

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

Transient elastographyを用いたB型慢性肝疾患患者における
エンテカビル治療後の肝発癌に関する研究

研究分担者 島田 昌明 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科医長

研究要旨 目的：今回、B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療例における肝発癌についてtransient elastographyを用いて後ろ向きに検討した。方法：2007年8月から2015年11月までにB型慢性肝疾患に対し、エンテカビル治療を100例に導入した。慢性肝炎89例、肝硬変11例で、HBe抗原陽性32例、HBV-DNAの中央値は3.0 log copies/mlで、平均観察期間は55.0±28.7ヶ月であった。エンテカビル治療導入1年後にALT値、HBV-DNA、AFP値を評価した。肝硬度はtransient elastographyを用いて測定した。結果：HBV-DNAは90%で検出感度以下となり、ALT値は86%で正常化した。AFP値は12.0±35.7から3.2±1.4 ng/mLへ有意に低下した（ $p<0.05$ ）。肝発癌は7例に認められた。1年後、3年後、5年後の肝発癌率は1%、4%、6%であった。ALT正常化やHBV-DNA陰性化は肝発癌に影響しなかった。肝発癌例は非発癌例と比べ肝硬変が高頻度であり、肝硬度が高値（ $\geq 6.8\text{kPa}$ ）であった（肝硬変：57.1% vs 7.5%、 $p<0.01$ ；肝硬度 $\geq 6.8\text{kPa}$ ：80% vs 22%、 $p<0.01$ ）。結論：肝硬度測定はエンテカビル治療を導入したB型慢性肝疾患患者における肝発癌を評価する上で有用と考えられた。

研究協力者

名古屋医療センター消化器科
岩瀬弘明、平嶋 昇、龍華庸光、浦田 登、
梅下 仁、宇仁田 慧、近藤 高、
田中大貴

A．研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）感染は肝硬変や肝細胞癌へ進展することが危惧される。エンテカビル治療導入によりHBVの増殖が抑制され、肝機能が改善する意義は大きいですが、肝発癌について十分に検討されていない。今回、B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療導入例における肝発癌についてtransient elastography（Fibro scan502）を用いて検討した。

B．研究方法

2007年8月から2015年11月までに当院でB型慢性肝疾患に対しエンテカビル治療が導入された患者を対象とした。エンテカビル治療導入1年後にalanine aminotransferase（ALT）値、HBV-DNA、alpha fetoprotein（AFP）値を評価した。肝硬度はtransient elastographyを用いて10回以上測定し、中央値を測定値として採用した。

統計解析として連続値は平均値±標準偏差（Mean±SD）で表記し、差の検定はpaired t test、Chi-square testにて行った。 $p<0.05$ をもって統計学的有意差ありと判定した。

本研究は当院臨床研究審査委員会の承認を得て後ろ向きに検討した。開示すべき利益相反状態はない。

C . 研究結果

男性64例、女性36例で平均年齢は54.8 ± 13.8歳であった。HBV genotypeは54例で測定され、genotype A 14.8%、B 5.5%、C 79.7%であった。ラミブジン 13例、ラミブジン/アデホビル 3例で前治療がおこなわれていた。慢性肝炎89例、肝硬変11例で、HBe抗原陽性32例、HBV-DNAの中央値は3.0 log copies/ml、平均観察期間は55.0 ± 28.7ヶ月であった。エンテカビル治療導入1年後にHBV-DNAは90%で検出感度以下となり、ALT値は109.2 ± 280.5から22.1 ± 14.8 IU/Lへ有意に低下し (p<0.05)、86%で正常化した。AFP値は12.0 ± 35.7から3.2 ± 1.4 ng/mLへ有意に低下した (p<0.05)。肝発癌は7例 (男性6例、女性1例、平均年齢58.0 ± 7.7歳) に認めた。肝発癌までの期間は36.3 ± 33.8ヶ月で、1年後、3年後、5年後の累積肝発癌率は1%、4%、6%であった。肝発癌例と非発癌例にALT正常化やHBV-DNA陰性化に有意差は認めなかった (ALT正常化: 71.4% vs 87%、p=0.249; HBV-DNA陰性化: 100% vs 89.2%、p=0.360)。肝発癌例は非発癌例と比べ肝硬変が高頻度であり、肝硬度が高値 (≥6.8kPa) であった (肝硬変: 57.1% vs 7.5%、p<0.01; 肝硬度≥6.8kPa: 80% vs 22%、p<0.01)。

D . 考察

日本肝臓学会“B型肝炎治療ガイドライン” (第二版) によるとHBV持続感染者に対する抗ウイルス療法の治療目標は「HBV感染者の生命予後およびQOLを改善すること」とされている。すなわちHBV-DNAの増殖を抑制することから肝炎を鎮静化し、肝硬変もしくは肝不全への進展の抑制および肝発癌を回避し、生命予後の延長やQOLを改善させることが治療目標である。また、核酸アナログ治療中の目標は、慢性肝炎・肝硬変にかかわらず、HBV-DNAの陰性化である。エンテカビルはHBV-DNA増殖抑制効果が高く、

短期間にHBV-DNA陰性化やALT正常化が90%程度に得られると報告されている。今回の検討でもエンテカビル治療導入1年後にHBV-DNA陰性化は90%、ALT値の正常化は86%であり、ほぼ同様な治療効果が得られた。しかしながらHBV-DNA陰性化、ALT正常化しても、現地点においてHBVの完全排除は困難である。エンテカビル治療により肝発癌が有意に抑制されることが報告されているが、依然として肝発癌例は存在し、その詳細は明らかとされていない。今回の経過観察中において肝発癌は7例に認め、累積肝発癌率は1年後、3年後、5年後でそれぞれ1%、4%、6%であり、ALT正常化やHBV-DNA陰性化は肝発癌に影響していなかった。

B型慢性肝疾患において、肝線維化の進行とともに肝発癌リスクは増加する。これまで肝線維化に伴う肝発癌リスクを評価する方法は肝生検によっておこなわれていたが侵襲的であり、非侵襲的な方法が望まれていた。近年、transient elastographyによる非侵襲的な肝線維化診断が注目されている。今回、エンテカビル治療導入後の肝硬度をtransient elastographyを用いて肝発癌例と非発癌例で測定し、肝発癌リスクの評価に有用かどうかを検討したところ、肝発癌例では肝硬度6.8kPa以上が80%と非発癌例の22%と比べ有意に高頻度であった。

今回の結果からエンテカビル治療中のALT正常化やHBV-DNA陰性化は肝発癌に影響しなかったが、肝硬度測定は肝発癌リスク予測に有用であり、エンテカビル治療後においても肝硬度が6.8kPa以上の高値持続例では肝発癌の発生について特に注意深く経過観察をおこなう必要があると考えられた。

E . 結論

Transient elastographyを用いた肝硬度測定はエンテカビル治療を導入したB型慢性肝疾患患者における肝発癌を評価する上で有用と考えられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Shimada M, Iwase H, Hirashima N, Ryuge N, Urata N. Nutritional status and long-term prognosis in patients with refractory hepatic ascites treated with tolvaptan. *Gastroenterol Hepatol Endosc* 2017; 2: 1-5
- 2) Iio E, Shimada N, Abe H, Atsukawa M, Yoshizawa K, Takaguchi K, Eguchi Y, Nomura H, Kuramitsu T, Kang JH, Matsui T, Hirashima N, Tsubota A, Kusakabe A, Hasegawa I, Miyaki T, Shinkai N, Fujiwara K, Nojiri S, Tanaka Y. Efficacy of daclatasvir/asunaprevir according to resistance-associated variants in chronic hepatitis C with genotype 1. *J Gastroenterol.* 2017; 52: 94-103.
- 3) Hirashima N, Iwase H, Shimada M, Ryuge N, Imamura J, Ikeda H, Tanaka Y, Matsumoto N, Okuse C, Itoh F, Yokomaku Y, Watanabe T. Successful treatment of three patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus genotype 1b co-infection by daclatasvir plus asunaprevir. *Clin J Gastroenterol.* 2016; 20. [Epub ahead of print]
- 4) 島田昌明, 岩瀬弘明, 平嶋 昇, 龍華庸光, 加藤文一郎, 浦田 登, 後藤百子, 宇仁田 慧, 近藤 高, 田中大貴. 肝性腹水に対するトルバプタン投与例におけるCONUT法を用いた栄養学的評価の検討. *日本病態栄養学会誌* 2016; 19: 405-411.
- 5) 島田昌明, 岩瀬弘明, 平嶋 昇, 龍華庸光. トルバプタン治療を導入した難治性腹水合併肝硬変症のCONUT法を用いた栄養学的評価と長期予後に関する検討. *日門亢会誌* 2016; 22: 221-225.

2 . 学会発表

- 1) B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療経過観察例におけるHBs抗原量と肝発癌についての検討. 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 久野剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登, 後藤百子, 水田りな子, 平嶋 昇. 第100回日本消化器病学会総会 2014.4.25. 東京国際フォーラム

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。