

病院受診群を対象とした長期経過（Hospital based study）に基づく病態推移

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授
研究協力者 仁科惣治 川崎医科大学 肝胆膵内科学

研究要旨

【目的】現在の B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療対象は、日本肝臓学会の「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じて、HBe 抗原の有無にかかわらず、ALT 31 IU/L 以上かつ HBV-DNA 4 Log copy/mL 以上である。核酸アナログ製剤(NA)による B 型慢性肝疾患からの肝発癌予防効果も報告されているが、同剤投与後にも肝発癌を来す症例も存在する。また、NA 投与後の B 型慢性肝疾患の予後についても不明な点が多い。そこで、病院受診群において B 型慢性肝疾患に対してガイドラインに従った NA 投与後の肝発癌および長期予後について実態調査を行った。【方法】2006-2016 年の間に当院および福山市民病院を受診し、NA 投与後 1 年以上経過観察された B 型慢性肝炎および肝硬変患者 119 例に対して、初診時(NA 投与前)および NA 投与開始 1 年後の時点における患者背景因子、全経過期間中における肝細胞癌(HCC)発症の有無および予後等について検討した。【結果】追跡経過観察期間の平均値は 73.3 ヶ月であった。平均年齢 50.8 歳、男性 66 例(55%)であり、HBeAg(+)症例は 55 例(46%)、肝硬変症例(LC)は 29 例(24%)であった。累積 HCC 発生率は 5 年/10 年で 9.8%/22.4%であった。慢性肝炎(CH)群と比べ肝硬変(LC)群では累積 HCC 発生率が有意に増加していた。肝発癌関連因子として、「初診時のパラメータ」を用いた多変量解析において、LC(vs.CH)が肝発癌関連因子であった。また、「NA 投与 1 年後経過時のパラメータ」を用いた多変量解析において、FIB-4 \geq 2.5 の高値が肝発癌関連因子であった。また、累積生存率は 5 年/10 年で 98.2%/81.1%であった。CH 群と比べ LC 群では累積生存率が有意に低下していた。「初診時のパラメータ」を用いた多変量解析において、APRI 高値が予後予測因子であった。一方、NA 投与後に HCC を発症した 13 例のうち、経過中に死亡した 5 例は全例、手術拒否・高齢・肝機能不良・他の進行癌合併等により肝切除術等の局所療法ができなかった症例であった。これら以外の症例は、手術等の適切な局所療法により tumor free での生存が得られている。【結語】B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝疾患患者においては、「初診時 LC の患者において、NA 投与 1 年経過後も FIB-4 \geq 2.5 の線維化マーカー高値の症例は最も肝発癌リスクが高い」と考える。特に LC 症例や NA 投与後も線維化マーカー高値例では、たとえ HBV-DNA 陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像診断を行うことが重要である。NA 投与後に HCC が発症しても、肝切除術等による局所制御ができれば良好な予後が期待できる。

A. 研究目的

現在 B 型慢性肝炎の抗ウイルス治療対象は、日本肝臓学会の「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じて、HBe 抗原の有無にかかわらず、ALT 31 IU/L 以上かつ HBV-DNA 4 Log copies/ml 以上となっている。

核酸アナログ製剤(NA)による B 型慢性肝疾患か

らの肝発癌予防効果も報告されているが、同剤投与後にも肝発癌を来す症例も存在する。また、NA 投与後の B 型慢性肝疾患の予後についても不明な点が多い。

そこで、病院受診群において B 型慢性肝疾患に対してガイドラインに従った NA 投与後の肝発癌および長期予後について実態調査を行った。

B. 研究方法

近年、肝線維化評価における非侵襲的肝線維化マーカーである FIB-4 {年齢×AST(IU/L)/PLT(10⁹/L)×ALT(IU/L)^{0.5}}, APRI {(AST/AST 基準値上限)/血小板数 (10⁹/L)} ×100} の有用性が B 型慢性肝炎において報告されている。

2006-2016 年の間に当院および福山市民病院を受診し、NA 投与後 1 年以上経過観察された B 型慢性肝炎および肝硬変患者 119 例に対して、初診時(NA 投与前)および NA 投与開始 1 年後の時点における非侵襲的肝線維化マーカー(FIB-4, APRI)を含めた患者背景因子、全経過期間中における肝細胞癌(HCC)発症の有無および予後等について検討した。

C. 研究結果

追跡経過観察期間の平均値は 73.3 ヶ月であった。患者背景を図 1 に示す。平均年齢 50.8 歳、男性 66 例(55%)であり、HBeAg(+)症例は 55 例(46%)、肝硬変症例(LC)は 29 例(24%)であった。

【図 1】

	初診時 (NA投与前)	NA 投与 1 年後時点
年齢 (歳)	50.8 ± 12.1	-
性別 (男/女)	66/53	-
飲酒 (有/無)	14/105	-
背景肝 (LC/CH)	29/90	-
DM (+/-)	26/93	-
BMI (kg/m ²)	23.2 ± 3.7	-
AST (IU/dL/ mean ± SD)	102.3 ± 168.8	27.4 ± 12.5
ALT IU/dL/ mean ± SD)	141.8 ± 310.3	27.1 ± 18.9
γ-GTP (mg/dL/ mean ± SD)	79.7 ± 122.7	36.3 ± 36.0
T-Bil (mg/dL/ mean ± SD)	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.5
Alb (mg/dL/ mean ± SD)	4.1 ± 0.5	4.3 ± 0.4
PLT (× 10 ⁹ /μL/ mean ± SD)	17.1 ± 6.1	17.6 ± 6.4
FIB-4 (/ mean ± SD)	2.8 ± 2.2	2.0 ± 1.4
APRI (/ mean ± SD)	2.0 ± 3.2	0.5 ± 0.4
AFP (mg/dL/ mean ± SD)	17.5 ± 50.3	4.4 ± 2.9
HBV-DNA量 (4Log copy/mL以上/未満)	117/3	13/96

≪HBV-DNA 陰性化率(未検出 or <2.1+ LC/mL)≫

NA 開始 1 年後の HBV-DNA 陰性化率; 47.8 %

- ・ HBeAg(+)群のみでの陰性化率; 41.8%,
- ・ HBeAg(-)群のみでの陰性化率; 85.9%

NA 開始後～経過期間中の HBV-DNA 陰性化率; 90.8 %

≪HBeAg 陰性化率≫

NA 開始 1 年後の HBeAg 陰性化率; 18.2%

NA 開始後～経過期間中の HBeAg 陰性化率; 43.6%

≪HBsAg 陰性化率(<0.005 IU/mL)≫

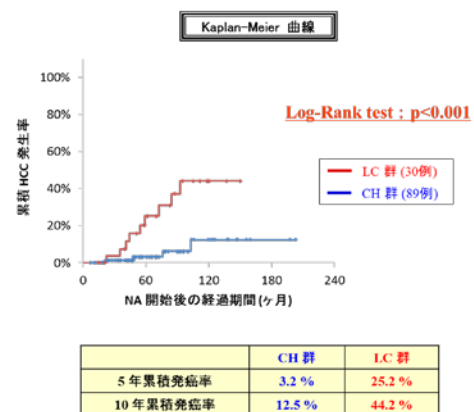
NA 開始後～経過期間中の HBsAg 陰性化率; 0%

≪NA 投与 1 年後以降の肝発癌に関する解析≫

5 年累積 HCC 発生率は 9.8%、10 年累積 HCC 発生率は 22.4%であった。慢性肝炎(CH)群と比べ肝硬変(LC)群では累積 HCC 発生率が有意に増加していた (p<0.001) (図 2)。NA 投与 1 年後以降の肝発癌関連因子として、「初診時のパラメータ」を用いた多変量解析において、LC(vs.CH)が肝発癌関連因子であった(図 3)。また、「NA 投与 1 年後経過時のパラメータ」を用いた多変量解析において、FIB-4≥2.5 の高値が肝発癌関連因子であった(図 4)。

【図 2】

NA 投与後の累積 HCC 発生率 (背景肝別比較)



【図 3】

NA 投与後 肝発癌関連因子の解析 (初診時)

二項ロジスティック解析	HCC(-) (n=106)	HCC(+) (n=13)	単変量解析 (Pvalue)	多変量解析		
				Hazard ratio	95% CI	P value
観察期間 (ヶ月, mean ± SD)	73.6 ± 43.5	111.8 ± 33.8	-			
年齢 (50歳以上/未満)	57/49	9/4	-			
性別 (男/女)	56/50	10/3	0.11			
飲酒 (有/無)	12/94	2/11	-			
背景肝 (LC/CH)	20/86	9/4	<0.001	6.28	1.62-24.38	0.008
DM (+/-)	21/85	5/8	0.13			
BMI (22以上/未満)	66/33	9/4	-			
HBeAg (+/-)	53/53	2/11	0.03	-	-	0.06
AST (25mg/dL以上/未満)	51/55	10/3	0.06			
ALT (25IU/mL以上/未満)	51/55	9/4	0.16			
γ-GTP (30mg/dL以上/未満)	40/66	7/6	-			
T-Bil (0.6mg/dL以上/未満)	56/50	8/5	-			
Alb (4.3mg/dL未満/以上)	35/71	6/7	-			
PLT (16 × 10 ⁹ /μL未満/以上)	50/56	9/4	0.14			
FIB-4 (2.5以上/未満)	42/64	11/2	0.01	-	-	-
APRI (0.5以上/未満)	53/53	11/2	0.01	-	-	0.10
AFP (5mg/dL以上/未満)	51/44	7/4	-			

【図 4】

NA 投与後 肝発癌関連因子の解析 (NA 投与開始 1 年後時点)

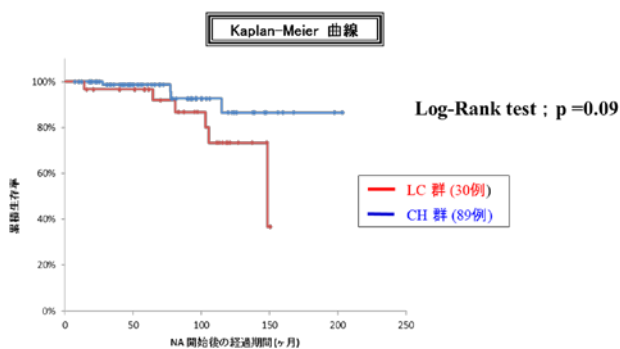
二項ロジスティック解析	HCC(-) (n = 106)	HCC(+) (n = 13)	単変量解析 (Pvalue)	多変量解析		
				Hazard ratio	95% CI	P value
観察期間(ヶ月, mean±SD)	73.6 ± 43.5	111.9 ± 33.8	-			
年齢(50歳以上/未満)	50/46	9/4	-			
性別(男/女)	56/50	10/3	0.11			
飲酒(有/無)	12/94	2/11	-			
背景肝(LC/CH)	20/86	9/4	<0.001	-	-	0.09
DM(+/-)	21/85	8/5	0.13			
BMI(22以上/未満)	66/33	9/4	-			
HBeAg(+/-)	43/63	2/11	0.10			
AST(25mg/dL以上/未満)	53/53	10/3	0.08			
ALT(25IU/mL以上/未満)	46/60	7/6	-			
γ-GTP(30mg/dL以上/未満)	41/65	8/4	0.07			
T-Bil(0.6mg/dL以上/未満)	64/42	11/1	0.05			
Alb(4.3mg/dL未満/以上)	44/62	4/8	-			
PLT(16×10 ⁹ /μL未満/以上)	41/65	11/2	0.006	-	-	-
FIB-4(2.5以上/未満)	22/84	11/2	<0.001	7.64	1.21-48.15	0.03
APRI(0.5以上/未満)	41/65	11/2	0.006	-	-	-
AFP(5mg/dL以上/未満)	13/45	6/5	0.04	-	-	-

≪NA 投与後の予後解析≫

5 年累積生存率は 98.2%、10 年累積生存率は 81.1% であった。CH 群と比べ LC 群では累積生存率の強い低下傾向を認めた(p=0.09) (図 5)。 CH 群と比べ LC 群では累積生存率が有意に低下していた(p<0.05) (図 6)。「初診時のパラメータ」を用いた多変量解析において、APRI 高値が予後予測因子であった {年齢(50 歳以上)も p=0.08 と強い傾向を示した} (図 7)。

【図 5】

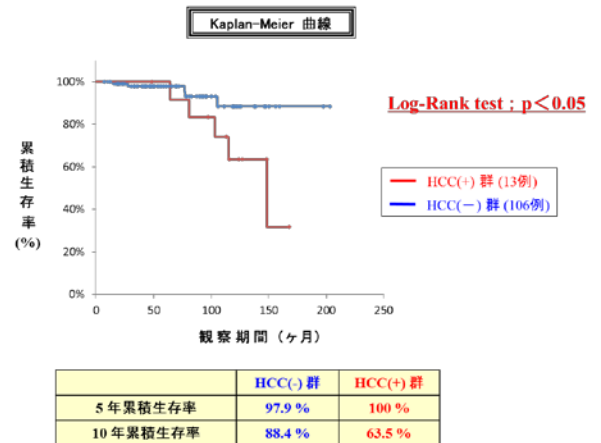
NA 投与後の累積生存率 (背景肝別比較)



	CH 群	LC 群
5 年累積生存率	98.7 %	96.7 %
10 年累積生存率	86.5 %	73.4 %

【図 6】

NA 投与後の累積生存率 (HCC の有無別比較)



【図 7】

NA 投与後の予後予測因子解析 (初診時)

Cox 比例ハザードモデル

Variables	Hazard ratio	95% CI	P value
年齢(50以上 v.s 未満)	-	-	0.08
NA 開始後の HCC(有 v.s 無)	-	-	0.14
APRI(1.0以上 v.s 未満)	7.64	1.21-48.15	0.02

一方、NA 投与後に HCC を発症した 13 例のうち、経過中に死亡した 5 例(うち HCC による癌死 3 例、肝疾患以外 2 例)に関しては全例、手術拒否・高齢・肝機能不良・他の進行癌合併等により肝切除術等の局所療法ができなかった症例であった。これら以外の症例は、外科的手術等の適切な局所療法により tumor free での生存が得られている。

D. 考察

本研究においては、「B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝疾患患者」であり、すなわち NA 投与開始前の HBV-DNA 量が比較的多い患者群であることから、経過観察期間内における HBsAg 陰性化例が認められなかったものと考ええる。HBV-DNA 陰性化もしくは HBeAg 陰性化率に関しては既報の如く費確定良好な成績が得られてい

る。

また、B型肝炎治療ガイドラインに従いNAが投与されたB型慢性肝炎患者においては、「初診時LCの患者において、NA投与1年経過後もFIB-4 \geq 2.5と線維化マーカー高値の症例は最も肝発癌リスクが高い」と考える。すなわち、特にLC症例やNA投与後も線維化マーカー高値例では、たとえHBV-DNA陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像検査にてHCCスクリーニングを厳重に行うことが重要であると言えよう。

一方、本検討において少数例ながらHCC発症例に対する解析を行った結果、NA投与後にHCCが発症しても肝切除術やラジオ波焼灼術(RFA)等による局所制御ができた症例であれば、良好な長期予後が期待できることが示された。

E. 結論

B型肝炎治療ガイドラインに従いNAが投与されたB型慢性肝炎患者においては、LC症例やNA投与後も線維化マーカー高値例では、たとえHBV-DNA陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像診断を行うことが重要である。肝線維化進展例は、B型慢性肝炎に対するNA投与後の死亡リスクであった。

また、NA投与後にHCCが発症しても、肝切除術等による局所制御ができれば良好な予後が期待できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Tamada T, Korenaga M, Yamamoto A, Higaki A, Kanki A, Nishina S, Hino K, Ito K. Assessment of clinical and magnetic resonance imaging features of de novo hypervascular hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Hepatol Res* 47: E152-160; 2017.
2. Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, Kang JH, Tanaka Y, Shinkai N, Kurosaki M, Enomoto M, Kanda T, Yokosuka O, Yatsunami H, Nagaoka S, Okuse C, Kagawa T, Mine T, Takaguchi K, Saito S, Hino K, Ikeda F, Sakisaka S, Morihara D, Miyase S,

Tsuge M, Chayama K, Hiramatsu N, Suzuki Y, Murata K, Tanaka E. Combinational use of hepatitis B viral antigens predicts responses to nucleos(t)ide analogue/peg-interferon sequential therapy. *J Gastroenterol* 2017 DOI 10.1007/s00535-017-1360-z.

3. Koyama N, Hata J, Sato T, Tomiyama Y, Hino K. Assessment of hepatic fibrosis with superb microvascular imaging in hepatitis C virus-associated chronic liver diseases. *Hepatol Res* 47: 593-597; 2017.
4. Masugi Y, Abe T, Tsujikawa H, Effendi K, Hashiguchi A, Abe M, Imai Y, Hino K, Hige S, Kawanaka M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Sakamoto M. Quantitative Assessment of Liver Fibrosis Reveals a Nonlinear Association With Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology Communications* 2017 (in press).
5. Kawanaka M, Tomiyama Y, Hyogo H, Koda M, Shima T, Tobita H, Hiramatsu A, Nishino K, Okamoto T, Sato S, Hara Y, Nishina S, Kawamoto H, Chayama K, Okanoue T, Hino K. Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts the development of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Res* 2017 (in press).
6. Ueno D, Nakashima H, Higashida M, Yoshida K, Hino K, Irei I, Moriya T, Matsumoto H, Hirai T, Nakamura M. Emergent laparoscopic cholecystectomy for acute acalculous cholecystitis revisited. *Surg Today* 46: 309-312; 2016.
7. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* 46: 951-963; 2016.
8. Nakamura M, Nakata K, Matsumoto H, Ohtsuka T, Yoshida K, Tokunaga S, Hino K. Acyl/free carnitine ratio is a risk factor for hepatic steatosis after pancreatoduodenectomy and total pancreatectomy. *Pancreatol* 17: 135-138; 2017.
9. Matsunami K, Nishida N, Kaneko N, Ikeo K, Toyooka L, Takeuchi H, Matsuura K, Tamori A, Nomura H, Yoshiji H, Imamura M, Masaki N, Hayakawa T, Ide T, Shimada N, Ikeda F, Hino K, Nishiguchi S, Okuse C, Nojiri S, Sawamoto K, Tokunaga K, Joh T, Tanaka Y. Genome-Wide Association Study Identifies ZNF354C Variants Associated with Depression from Interferon-Based Therapy for Chronic Hepatitis C. *PLoS One* 11: e0164418; 2016.

学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

