

B 型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げに関する研究

研究分担者 保坂哲也 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 肝臓内科 医長

研究要旨

核酸アナログ製剤の長期投与により B 型肝炎の発症は抑制傾向となっているが一定数の肝発症症例は存在している。よって B 型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げが重要となってくる。本研究 1 において、HBeAg 陰性非肝硬変症例を対象に、B 型肝炎ガイドラインを基に HBVDNA 量、ALT 値のどちらか一方のみ治療対象域に到達している症例をグレーゾーン（GZ）症例とし、GZ 症例については HB コア関連抗原（HBcrAg）量にて肝発症リスクの層別化を行ったところ良好な層別化が得られ、肝発症リスクの評価法の再構築が可能であった。本研究 2 においては、抗ウイルス療法無治療で肝生検を行った HBeAg 陽性例を対象に線維化進行予測モデルを構築した。年齢、血小板数、 γ -GTP、AFP、HBs 抗原量の 5 因子を用いたモデルを作成し、線維化ステージ F3 以上の予測能は良好であった。

A. 研究目的

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療が登場し約 20 年が経過した。核酸アナログ製剤の長期投与により B 型肝炎の発症は抑制傾向となっているが一定数の肝発症症例は存在している。また分担者の所属施設は東京都の肝炎拠点病院かつ肝疾患専門医療機関であるため、肝炎スクリーニング等で拾い上げた症例が多数受診する。よって B 型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げというテーマを掲げ、以下の 2 つの研究を行った。

（研究 1）抗ウイルス療法無治療症例における肝発症リスクの評価法を確立し、治療介入やフォローアップ基準を明確にし、肝発症リスクを軽減する仕組みを構築することを目的とし、HBeAg 陰性抗ウイルス療法無治療非肝硬変症例を用いて新たな肝発症リスクの層別化を行った。

（研究 2）B 型肝炎無症候性キャリアを含めた HBeAg 陽性例は若年例も多く、肝生検の実施や抗ウイルス療法導入のタイミングに苦慮する場面もしばしば遭遇するため、血液検査や HBV マーカーを用いて簡便に線維化推定を行えるモデルの構築を HBeAg 陽性抗ウイルス療法無治療症例において行った。

B. 研究方法

（研究 1）当施設において HBe 抗原陰性無治療かつ非肝硬変症例 1689 例を対象に、まず HBVDNA 量と ALT 値から現在の肝臓学会 B 型肝炎ガイドラインを基に治療対象例の層別化を行い、更に HBVDNA 量または ALT 値のどちらか一方のみ治療対象域に到達している症例をグレーゾーン（GZ）症例とし、GZ 症例については HBcrAg（HB コア関連抗原）量による層別化を行い、肝発症率の比較とリスク評価を行った。

（研究 2）当施設にて抗ウイルス療法無治療で肝生検を行った HBeAg 陽性例 888 例を対象とし、肝線維化ステージ F3 以上の予測モデルを作成した。モデル作成に使用した指標は、一般的な血液生化学検査および HBV マーカーである。対象症例をランダムに 6 分割し、5 つのデータセットを Derivation set（738 例）、残り 150 例を Validation set とした。5 分割した Derivation set は K-fold cross-validation（K=5）でモデル作成と交差検証を行った。作成したモデルについて Validation set にて予測精度を検証した。モデル作成のアルゴリズムには Lasso（Least absolute shrinkage and selection operator）推定 Logistic 回帰を使用した。

(倫理面の配慮)

本研究は虎の門病院研究倫理審査委員会で承認された臨床研究である(承認番号 1850-H/B、2223-H/B)。

C. 研究結果

(研究 1) 図 1 に示すように、B 型肝炎ガイドラインの抗ウイルス療法導入基準を元に、HBV DNA 量と ALT 値を用いて層別化の再構築を行った。グループ 1-4 をグレーゾーンとした。対象症例を図 1 の基準で層別化し、グループ別の肝発癌率を比較したところ、抗ウイルス療法適応となるグループ 5 の発癌率が最も高率であり、治療適応とならない(所謂非活動性キャリアに相当する)グループ 0 の肝発癌率は低率であった。グレーゾーンであるグループ 1,4,3 の肝発癌率はグループ 0 と 5 の中間であった(図 2)。次にグレーゾーンに該当する症例について、HBcrAg 量で層別化した。カットオフを 4.0 logU/mL と設定し、肝発癌率を比較すると、図 3 に示すように、グレーゾーンかつ HBcrAg 量 4.0 logU/mL 以上の群では肝発癌率がグループ 5 とほぼ同率であり、またグレーゾーンかつ HBcrAg 量 4.0 logU/mL 未満の群ではグループ 0 に近い肝発癌率であった。以上の結果から図 4 に示すように、HBe 抗原陰性症例における新たなフォローアップのストラテジーを構築することができた。本邦のガイドラインだけでなく、米国や欧州などのガイドラインを用いて同様の解析を行っても結果は同様の結果が得られた。また、external validation として国立台湾大学の症例で同様の解析を行っても図 3 の結果とほぼ同様な結果が得られた。

(研究 2) Lasso 推定 Logistic 回帰により肝線維化 F3 以上予測モデル作成で抽出された因子は年齢、血小板数、 γ GTP、AFP、HBs 抗原(HBsAg)量の 5 因子であった。この 5 因子を用いて回帰係数を基に、図 5 に F3 以上の線維化予測のスコアリングを作成した。各項目を足し算して 0-14 点のスコアレンジの予測モデルが作成できた。予測能について評価したところ、F3 以上予測の AUROC は Derivation set で 0.833 (95%信頼区間: 0.804-0.863、以下同様)、Validation set で 0.853 (0.791-0.915)と、モデル作成に使用していない Validation set においても F3 以上の予測能は良好であった(図 6)。ま

た同一モデルを使用して F2 以上の予測についても検討したが、F3 以上予測の場合より AUROC は低値であったが、Validation set においても予測能が低下することはなかった(図 6)。図 7 に示すように各スコア毎の実際の肝生検の線維化ステージの分布を検討したところ、スコア 6 点で約半数以上が F2 以上の線維化を有することが分かった。

D. 考察

現在の B 型肝炎ガイドラインの抗ウイルス療法導入基準を参照する際に、HBV DNA 量と ALT 値のどちらか一方のみが、基準を越えている所謂グレーゾーンの場合、フォローアップ方法に苦慮する場面がある。グレーゾーンの症例について本研究の HBcrAg 量を用いた基準で層別化を行うことで、より厳密な肝発癌リスク評価を行うことができた。本研究で作成したフォローアップのストラテジーは HBV DNA 量と ALT 値に加え、HBcrAg 量のみを加えたものであり、実臨床でも簡便にリスク評価できると期待される。

HBeAg 陽性症例は HBeAg 陰性例と比べると若年齢が多く、HBV DNA 量が非常に高値であっても ALT 値が正常を維持する無症候性キャリア(所謂免疫寛容期)の呼ばれる症例の線維化進行の評価に苦慮する場面に遭遇する。肝生検は線維化評価を正確に行うことができるが、その侵襲性と入院が原則の検査であることから、施行が難しい場面も多い。今回作成した線維化進行評価モデルは、実臨床で測定している一般血液検査項目や HBV マーカーを使用したものであるため、非侵襲的にかつ簡便に線維化評価ができ、適切な抗ウイルス療法導入の判断基準になるものと期待される。

E. 結論

(研究 1) 本研究では、HBVDNA 量、ALT 値、HBcrAg 量を用いて、抗ウイルス療法無治療症例における肝発癌リスクの評価法の再構築が可能であった。今後は治療介入による、肝発癌リスクを軽減効果を検討する必要がある。

(研究 2) 本研究で作成したモデルは肝生検などの肝線維化評価を実施する一つの判断材料となり得る。適切な肝線維化評価を行うことが肝癌高リスク症例の囲い込みにつながると期待される。

F. 健康危険情報

今回の研究内容については特になし。

G. 研究発表

1.論文発表

1. Tseng TC, Hosaka T, Liu CJ, Suzuki F, Hong CM, Kumada H, Yang YT, Hsu CY, Su TH, Yang HC, Liu CH, Chen PJ, Chen HH, Kao JH. Hepatitis B core-related antigen stratifies the risk of liver cancer in HBeAg-negative patients with indeterminate phase. American Journal of Gastroenterology, In revision, 2022, in press.

2.学会発表

1. 保坂哲也、鈴木文孝、熊田博光. B型慢性肝疾患における機械学習を用いた肝線維化予測. 第107回日本消化器病学会総会（WS16：肝癌のハイリスク患者 地域、職域、院内での拾い上げ）（東京）2021.4.16
2. 山重大樹、保坂哲也、鈴木文孝. HBe抗原陰性B型慢性肝疾患無治療例における病態予測因子の検討. 第44回日本肝臓学会西部会（SY3：HBs抗原消失、肝発がん抑制を目指したB型肝炎治療の現状と展開）（岡山）2021.12.9

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし

図 1

HBVDNA量とALT値による層別化を再構築

	ALT <31 IU/L	ALT ≥31 IU/L
HBV DNA < 3.3 log IU/ml	0	1
HBV DNA 3.3-4.2 log IU/ml	2	3
HBV DNA ≥ 4.3 log IU/ml	4	5

グループ1-4をグレーゾーンとする

図 2

HBVDNA量とALT値によるグルーピングから見た 累積肝発癌率

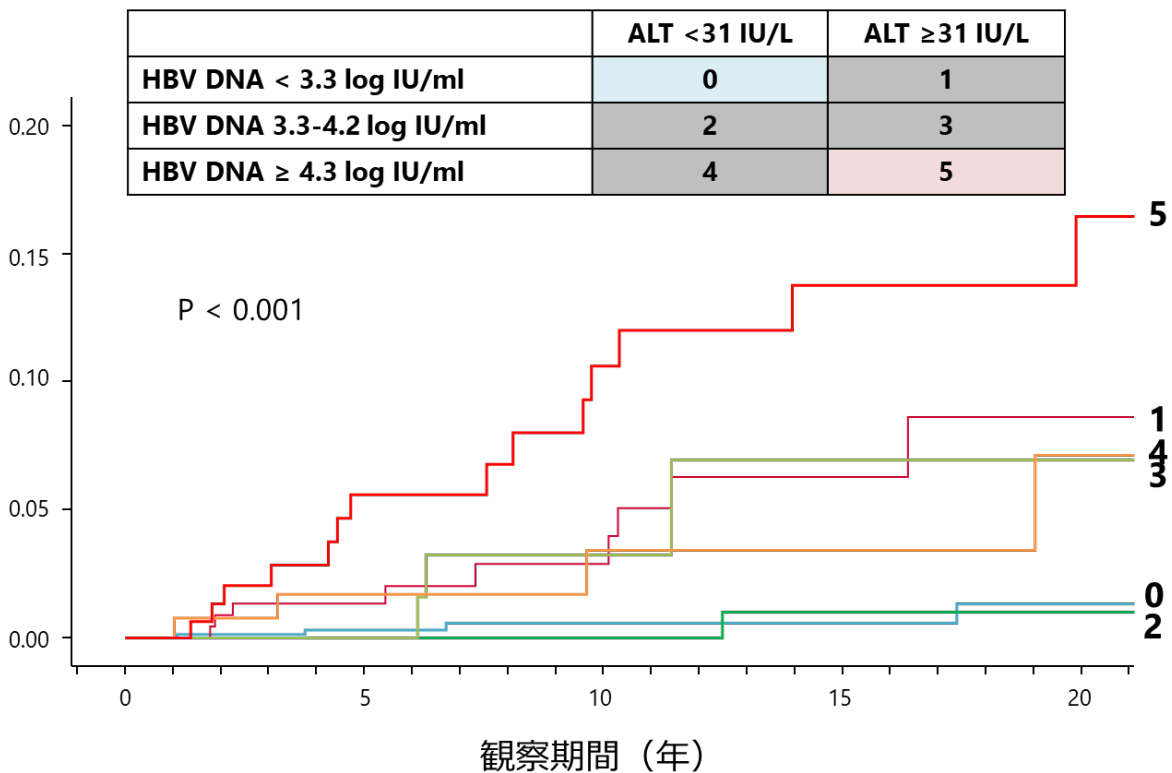


図 3

グレーゾーン症例をHBcrAg量で層別化した 累積肝発癌率

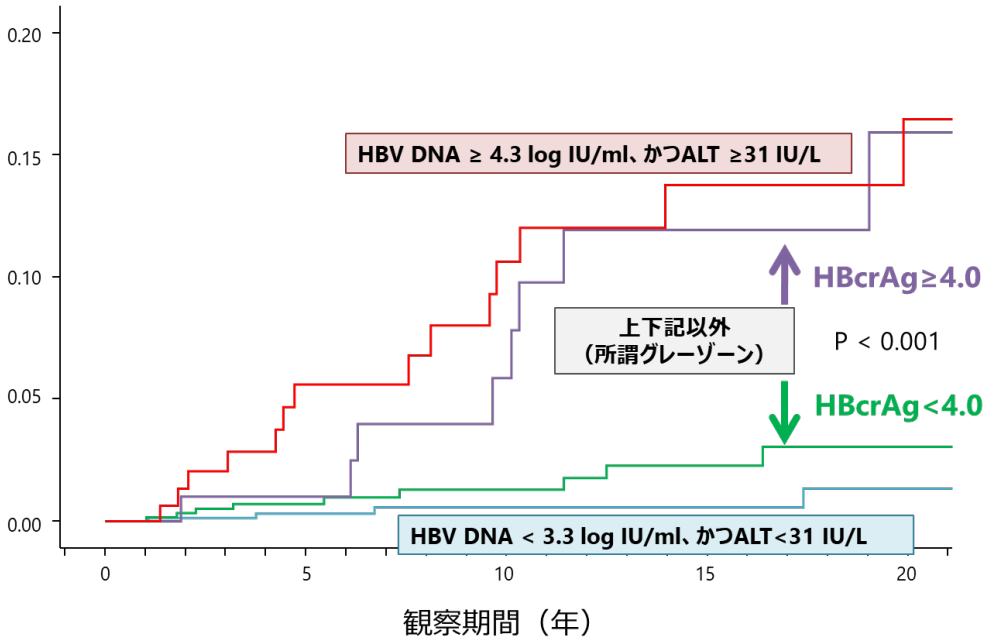


図 4

HBeAg陰性非肝硬変症例におけるフォローアップの 新たなストラテジー

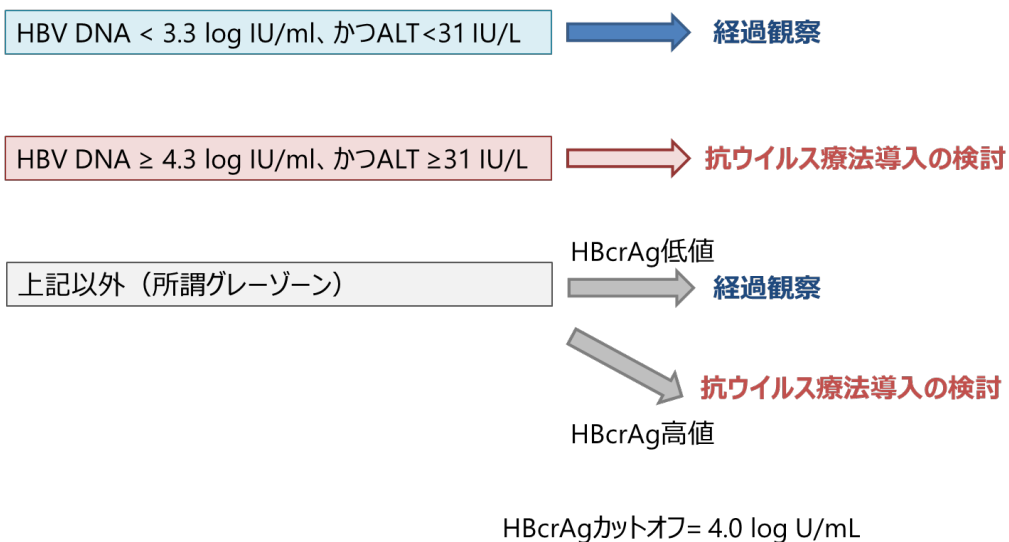


図 5

線維化予測スコアの作成

パラメータ	点数
HBsAg $\geq 50,000$ IU/mL	0
HBsAg 10,000-49,999	2
HBsAg 5,000-9,999	3
HBsAg $< 5,000$	4
血小板数 > 20.0 万	0
血小板数 15.0-19.9	1
血小板数 10.0-14.9	2
血小板数 < 10.0	4
AFP 5 ng/mL以上	2
GGTP 50 IU/L 以上	1
年齢 < 30 歳	0
年齢 30-44歳	2
年齢 ≥ 45 歳	3

Score range: 0-14点

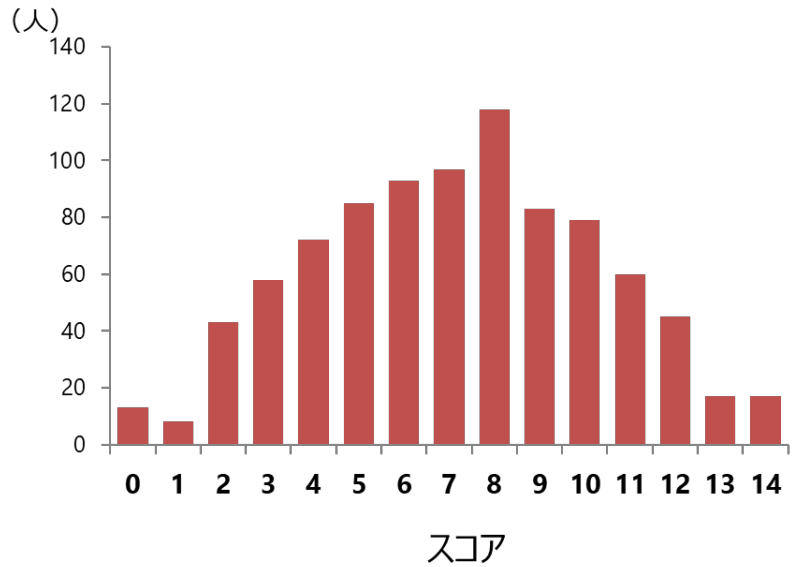


図 6

ROC曲線の比較

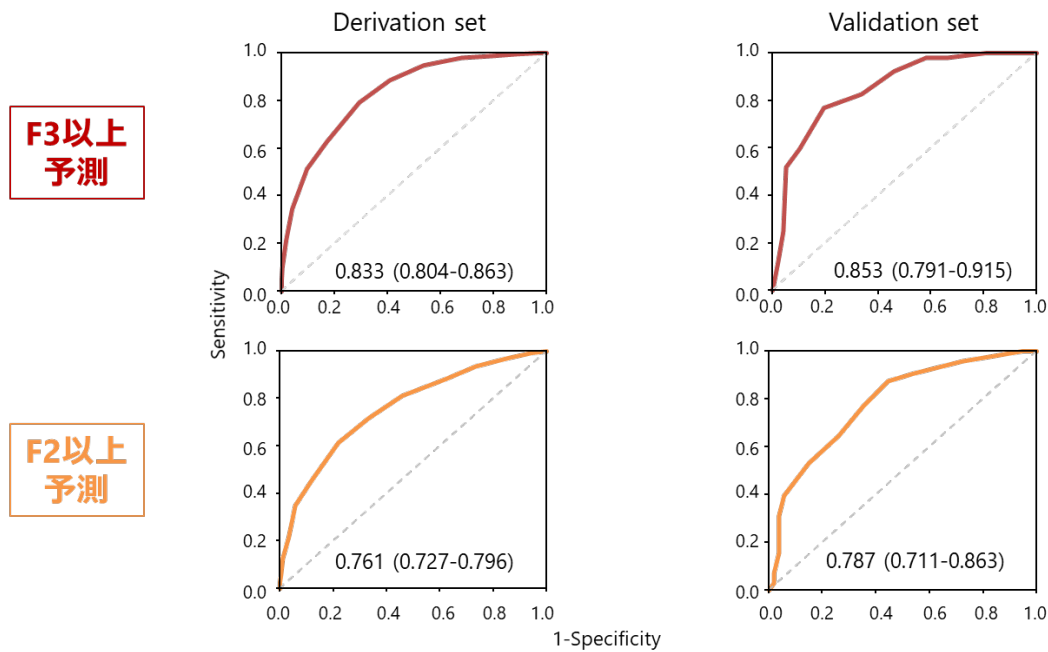


図 7

各スコア毎の線維化ステージの分布

