

B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する研究

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

B 型肝炎治療の最終目標は HBs 抗原陰性化であるが、HBs 抗原陰性化後の肝癌サーベイランスについては不明な点が多い。また C 型慢性肝疾患は SVR 後長期経過しても肝発癌を認める症例があり、その特徴を明らかにすることが重要である。よっていずれの肝疾患における肝発癌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、HBs 抗原陰性化を達成した症例を対象に、HBs 抗原陰性化後の肝発癌因子の検証を行った。また PAGE-B リスクスコアは肝発癌リスクの層別化に有用であった。本研究 2 においては、C 型慢性肝炎 SVR 達成後長期経過例を対象に k-means を用いて、肝発癌リスククラスタリングを行ったところ、線維化進行群、代謝要因群、高 BMI 群の 3 つのリスククラスターが同定された。

A. 研究目的

B 型肝炎治療の最終目標は HBs 抗原陰性化であるが、HBs 抗原陰性化後の肝癌サーベイランスについては不明な点が多い。また C 型慢性肝疾患においては、SVR 後長期経過しても肝発癌を認める症例があり、その特徴を明らかにすることが重要である。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、SVR 達成例が多数受診する。よって B 型慢性肝炎 HBs 抗原陰性化後と、C 型慢性肝炎 SVR 達成例における肝発癌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）HBs 抗原陰性化を達成した症例を対象に、HBs 抗原陰性化後の肝発癌因子の検証と、年齢、性別、血小板数を用いた肝発癌リスクスコアである PAGE-B スコアを用いた肝発癌リスクの層別化とその有用性の検討を行った。

（研究 2）C 型慢性肝炎に対して IFN または経口抗ウイルス薬により SVR を達成し 5 年以上経過した症例のうち、SVR 達成 5 年以降に肝発癌を来した症例を対象とし、k-means 法を使用して肝発癌リスククラスターを同定することを目的とした。

B. 研究方法

（研究 1）当施設でフォローを開始した HBV 慢性感染例のうち、HBs 抗原陰性化（ < 0.05 IU/mL）を達成した 620 例を対象とした。これらの対象症例について、

HBs 抗原陰性化後の肝発癌因子の検証と、年齢、性別、血小板数を用いた PAGE-B スコアを用いた肝発癌リスクの層別化とその有用性の検討を、Cox 比例ハザード回帰を用いて行った。

（研究 2）当施設で C 型慢性肝炎に対して IFN および経口抗ウイルス薬（DAAs）治療を行った症例の内、治療前に肝癌の既往なく、5 年以上経過観察可能な SVR 症例 2728 例とした。開始時と治療終了後 5 年時点のデータから Cox 比例ハザード回帰を用いて 5 年以上経過後肝発癌に寄与するリスク因子を抽出した。さらに、治療終了後 5 年以上経過後発癌した 47 例を性別、飲酒歴、DM の有無、肝硬変の有無、開始時及び発癌時の年齢、BMI、肝胆道系酵素、アルブミン、血小板、FIB-4 を用いて k-means 法によりクラスタリングし、各クラスターの特徴を検討した。

（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 1530-H/B、2262-H/B）。

C. 研究結果

(研究 1) HBs 抗原陰性化後の肝発癌は 19 例 (3.8 千人年) で認め、累積肝発癌率は 5 年 2.9%、10 年 4.2%、15 年 5.1%、20 年 8.4%であった。HBs 抗原陰性化後から肝発癌までの最長期間は 19.5 年であった。肝発癌に関連する因子について多変量解析を行ったところ、HBs 抗原陰性化前肝硬変進行あり (ハザード比 8.34) のみが有意な独立因子として抽出された。HBs 抗原陰性時の因子のみで解析したところ、HBs 抗原陰性時高年齢 (ハザード比 1.05)、血小板低値 (ハザード比 0.89) の 2 因子が肝発癌に寄与する因子として抽出された。DM 合併やアルコール摂取は有意な因子として抽出されなかった。また HBs 抗原陰性化前の抗ウイルス療法の有無や種類も肝発癌とは関連しなかった。次に年齢、性別、血小板数のみを用いる PAGE-B スコア (図 1) を元に、低危険群 (6 点未満)、中危険群 (6-10 点)、高危険群 (11 点以上) の 3 群に対象を層別化したところ、低危険群に 26.3%、中危険群に 29.0%、高危険群に 44.7%が分類された。累積 10 年肝発癌率は低危険群 0%、中危険群 2.2%、高危険群 7.9%と高危険群で有意に肝発癌率が他の群と比べて高率であった ($P < 0.001$) (図 2)。PAGE-B 高危険群は多変量解析にて「HBs 抗原陰性化前肝硬変進行あり」で調整しても有意な肝発癌関連因子として抽出された (ハザード比 8.69)。以上の結果から HBs 抗原陰性症例のフォローアップにおいて、HBs 抗原陰性化時年齢や血小板数が重要であることが判明した。これらの知見は、今後 B 型肝炎ガイドラインにおける、HBs 抗原陰性化例におけるフォローアップ方法の提言に必要な資料となり得ると考える。

(研究 2) SVR5 年以降の肝癌発生を 47 例で認めた。肝発癌に寄与する要因を多変量解析で検討すると SVR5 年時点の年齢 60 歳以上、GGT24 IU/L 以上、血小板数 15 万/ μ L 未満が独立因子として抽出された。次に、教師なし学習の機械学習手法である k-means 法を用いて SVR5 年以降に発癌した 47 例を 3 つのクラスターに分類した。各クラスターにおける、検討因子の特徴量から代謝要因群 16 例(A 群)、高 BMI 群 18 例(B 群)、線維化進行群 13 例(C 群)と定めた。それぞれの群(A、B、C 群順)の発癌時の肝硬変症例の割合は 37.5%、33.3%、100%、DM 合併

は 56.3%、11.1%、0%、多飲酒歴は 62.5%、5.6%、0%であった。以上の結果を元に、非発癌例を含めた 2728 例を図 3 に示すようなリスククラスターを定義し、累積肝発癌率の比較を行った。図 4 に示すように、累積肝発癌率は線維化進行群>代謝要因群>高 BMI 群>リスク因子なし群の順に肝発癌率が高率であった ($P < 0.001$)。

D. 考察

本研究の結果、HBs 抗原陰性化前に高度線維化進行歴を有する症例は、HBs 抗原陰性化後も肝発癌リスクが残存すると考えられ、血小板低値はそれを反映するものと考えられる。PAGE-B スコアによる肝発癌リスクの層別化は、HBs 抗原陰性化後の肝癌サーベイランスにおいて有用なツールとなり得る。

C 型慢性肝炎 SVR 達成症例の肝発癌リスク因子としては、高年齢、肝線維化進行、Fib-4 高値等が報告されているが、代謝要因については不明な点が多く、リスク因子を複数有している症例の評価が難しかった。本研究で行ったクラスタリングで SVR 後発癌の要因として大きく、代謝要因、高 BMI、線維化進行の 3 群に分けられることが分かった。そしてこれらのリスク因子を有さない症例での肝発癌率が低率であることも分かった。これらの知見は C 型肝炎ガイドラインにおける、SVR 達成症例に対する経過観察方法の再構築に必要な資料となり得ると考える。

E. 結論

(研究 1) 今回の検討で HBs 抗原陰性化後の肝発癌因子の検証と肝発癌リスクの層別化することでき、HBsAg 陰性化後のフォローアップの新たなストラテジーを提言できるエビデンスを構築することができた。

(研究 2) C 型慢性肝炎 SVR 後長期経過後肝発癌率について k-means 法を用いてクラスタリングを行ったところ、線維化進行群、代謝要因群、高 BMI 群の 3 群のリスククラスターを同定した。このクラスタリングを用いて SVR 後肝発癌高リスク症例を簡便に囲い込むことが可能となった。

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

Norio Akuta, Hitomi Sezaki, Shunichiro Fujiyama, Yusuke Kawamura, Tetsuya Hosaka, Mariko Kobayashi, Satoshi Saitoh, Yasuji Arase, Kenji Ikeda, Yoshiyuki Suzuki, Fumitaka Suzuki, Hiromitsu Kumada. Simple Predictive Markers and Clinicopathological Features of Primary Liver Cancer following HCV Clearance with Direct-Acting Antivirals. *Oncology*, in press.

2. 学会発表

保坂哲也、鈴木文孝、熊田博光. HBs 抗原陰性化後の肝発癌関連因子と肝癌サーベイランス. 第 58 回日本肝癌研究会 (SY1: 新たな肝癌サーベイランスモデルの構築) (東京) 2022.5.12

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

PAGE-B score

Age (years)	Gender	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)
16-29: -4	Female: 0	≥ 20.0 : 0
30-39: -2	Male: 5	10.0-19.9: 6
40-49: 0		<10.0: 11
50-59: 2		
60-69: 4		
≥ 70 : 6		

Score range: -4 to 22

Risk assessment of HCC

Low: < 6pts

Intermediate: 6-10 pts

High: >10 pts

- Derived from Caucasian patients who were treated with ETV or TDF
- HBV markers not included
- Easy to calculate in your head

Papatheodoridis GV, et al. J Hepatol 2015

図 2

PAGE-B スコア別での肝発癌率の比較

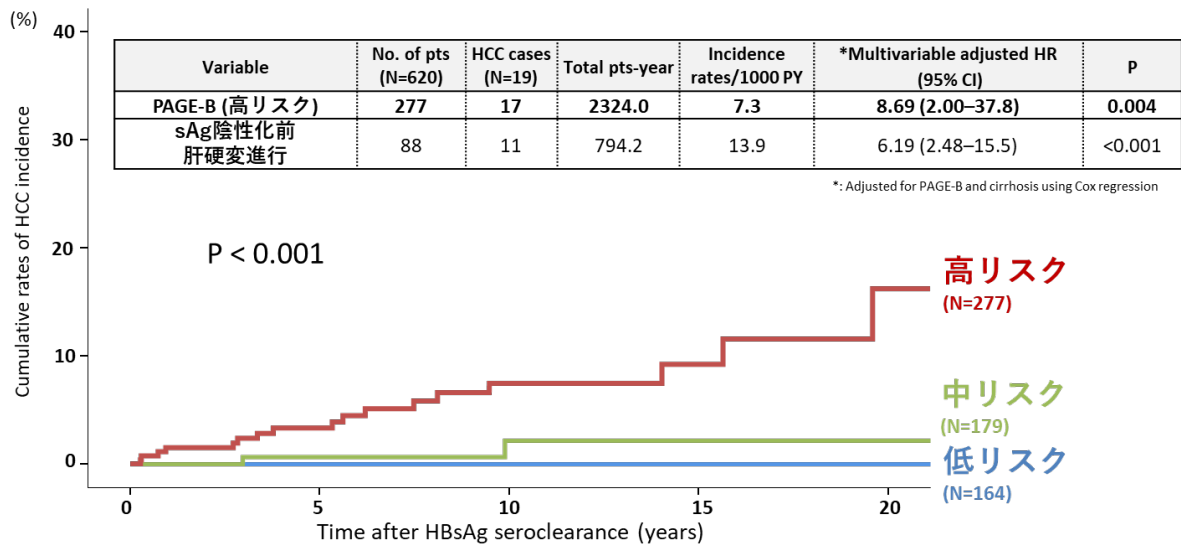


図 3

k-means法で分類された特徴量をもとに層別化したSVR5y以降の累積肝発癌率の検証

SVR5yまで肝発癌なく経過したSVR症例2728例で検討

Risk category	特徴	n
線維化進行	肝硬変	394
代謝要因	非肝硬変 + 飲酒あり or DMあり	594
高BMI	非肝硬変 + 飲酒なし + DMなし + BMI \geq 23	629
リスク要因なし	非肝硬変 + 飲酒なし + DMなし + BMI < 23	1111

図 4

Risk category別SVR5y以降の累積肝発癌率

