

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、HB 抗原陰性化を達成しても肝内の cccDNA は残存しているといわれており、HBs 抗原陰性化後も微量なウイルス血症を認める症例も存在する。またこの微量な HBV の残存と HBs 抗原陰性化後肝発癌との関連性についてはまだ不明な点が多い。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、特に肝線維化進行以外の特徴を明らかにすることが重要である。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い、高感度 HB コア関連抗原量が肝発癌の予測に有用であった。本研究 2 においては、C 型慢性肝炎 SVR 達成非肝硬変症例を対象に、 γ GTP 値と代謝因子を用いた肝発癌リスク層別化の有用性を示すことができた。

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、HB 抗原陰性化を達成しても肝内の cccDNA は残存しているといわれており、HBs 抗原陰性化後も微量なウイルス血症を認める症例も存在する。またこの微量な HBV の残存と HBs 抗原陰性化後肝発癌との関連性についてはまだ不明な点が多い。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、特に肝線維化進行以外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）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、HBs 抗原陰性化時の高感度 HB コア関連抗原（iTACT-HBcrAg）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 を達成した非肝硬変症例を対象とし、SVR 達成時の γ GTP を用いた SVR 後肝発癌

のリスク層別化を行うことを目的とした。

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 506 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、HB コア関連抗原の高感度測定系である iTACT-HBcrAg を HBsAg 陰性化時の保存血清を用いて測定し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、非肝硬変 SVR 症例 4067 例とした。SVR 達成時のデータから Cox 比例ハザード回帰を用いて肝発癌に寄与するリスク因子を抽出した。さらに、SVR 達成時の γ GTP を用いて、代謝因子と組み合わせた SVR 後肝発癌のリスク層別化を行うことを目的とした。

（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 1392-H/B、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 18 例 (3.5 千人年) で認め、累積肝発癌率は 5 年 2.0%、10 年 4.2%、15 年 5.2%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 抗原陰性時高年齢 (ハザード比 1.07)、血小板低値 (ハザード比 0.89)、HBsAg 陰性化前肝硬変進行 (ハザード比 4.67) の 3 因子のほかに、iTACT-HBcrAg 高値 ($\geq 2.8 \log U/mL$) (ハザード比 2.96) が肝発癌に寄与する因子として抽出された (図 1)。また HBs 抗原陰性化前の抗ウイルス療法の有無や種類は肝発癌とは関連しなかった。次に HBsAg 陰性化前肝硬変進行の有無別に肝発癌に寄与する因子を検討したところ、肝硬変症例においては血小板数低値と iTACT-HBcrAg 高値が肝発癌に関連する因子として抽出されたが、非肝硬変症例においては脂肪肝と γ GTP 高値という代謝因子が抽出された。そこで図 2 に示すように血小板数と HBs 抗原陰性化時の iTACT-HBcrAg 量と代謝因子を用いて 3 群に層別したところ、肝発癌率は Group3 > Group2 > Group1 の順に有意に高率であった (図 3)。

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肝癌スクリーニング方法の提言に必要な資料となり得ると考える。

(研究 2) 非肝硬変 SVR 症例のうち肝癌発生を 82 例で認めた (3.5 千人年)。肝発癌に寄与する要因を多変量解析で検討すると、男性 (ハザード比 1.84)、アルコール摂取 (ハザード比 1.66)、糖尿病 (ハザード比 1.74)、AFP 高値 (ハザード比 1.06)、Fib4 高値 (ハザード比 1.21) の 5 因子のほかに、 γ GTP 高値 (ハザード比 1.01) が肝発癌に寄与する因子として抽出された (図 4)。

次に図 5 に示すように、 γ GTP 値と代謝因子 (飲酒歴または BMI 高値 (≥ 23)) の有無から 4 群に分類しリスクの層別化を行ったところ、 γ GTP 高値 + 代謝因子あり > γ GTP 高値 + 代謝因子なし = γ GTP 正常 + 代謝因子なし > γ GTP 正常 + 代謝因子なしの順に肝発癌率が高率であった ($P < 0.001$) (図 6)。

D. 考察

本研究の結果、HBs 抗原陰性化時の iTACT-HBcrAg 高値症例は、HBs 抗原陰性化後も肝発癌リスクが残存すると考えられ、特に肝硬変進行例でその寄与が大きかった。一方で非肝硬変症例では代謝因子が肝発癌に関連した。これらの知見は 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、肝線維化進行などの既知の因子以外に γ GTP 高値等が今回の検討で抽出された。特に、 γ GTP 高値に加え、飲酒や高 BMI などの他の代謝因子を有した場合の肝発癌率が高率であることを同定できたことが今回の検討での一つの大きな知見である。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や生活習慣改善の提言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癌リスクの層別化することで、HBsAg 陰性化後の肝癌スクリーニング方法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 γ GTP 値と代謝因子を組み合わせたリスクの層別化を行うことができた。

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

1. 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*, 2023;101(2):79-88.

2.学会発表

1. 保坂哲也、鈴木文孝、熊田博光. 高感度 HB コア関連抗原測定から見た HBs 抗原陰性化後の臨床経過と肝癌発症. 第 59 回日本肝臓学会総会 (SY3 : B 型肝炎診療の未来予想図) (奈良) 2023.6.18
2. 内藤宏、瀬崎ひとみ、熊田博光. C 型慢性肝疾患の SVR 後肝癌発症における γ GTP を用いたリスク層別化 JDDW2023 (SY1 : C 型肝炎診療の New normal)

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: HBs 抗原陰性化後肝発癌に関連する因子

Variables at HBsAg seroclearance	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Crude HR (95% CI)	P	*Adjusted HR (95%CI)	P
年齢 (1 year increase)	1.05 (1.01–1.10)	0.023	1.07 (1.02–1.13)	0.008
性別 (男性)	1.84 (0.53–6.37)	0.334		
Type 2 DM	0.92 (0.21–4.01)	0.908		
Alcohol intake (>20 g/day)	1.40 (0.54–3.61)	0.491		
常習喫煙	0.35 (0.10–1.22)	0.099		
脂肪肝	2.39 (0.93–6.18)	0.072		
HBsAg陰性化前肝硬変進行	7.74 (3.00–20.0)	<0.001	4.67 (1.75–12.4)	0.002
ALT (abnormal)	2.02 (0.72–5.62)	0.188		
GGTP (abnormal)	3.30 (1.28–8.53)	0.014		
アルブミン (1.0 g/dL increase)	1.09 (0.35–3.44)	0.879		
血小板数 (10 ⁴ increase)	0.85 (0.77–0.94)	0.001	0.89 (0.81–0.99)	0.035
AFP (≥4 µg/dL)	1.94 (0.75–5.03)	0.173		
抗ウイルス療法あり	2.29 (0.81–6.41)	0.117		
iTACT-HBcrAg (≥2.8 log U/mL)	2.81 (1.17–7.09)	0.028	2.96 (1.11–7.96)	0.030

*: Adjusted for age, cirrhosis, platelets and HBcrAg using Cox regression

図 2: 血小板数、iTACT-HBcrAg、代謝因子による肝癌リスク群の層別化 (HBsAg 陰性化例)

<HBsAg陰性化時>

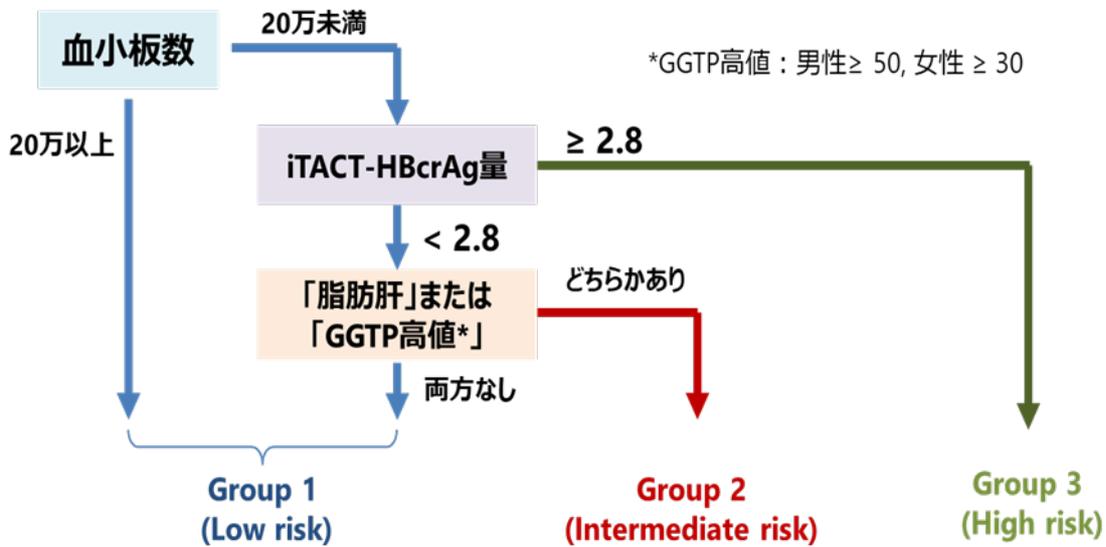


図3：各群のHBs抗原陰性化後累積肝発癌率の比較

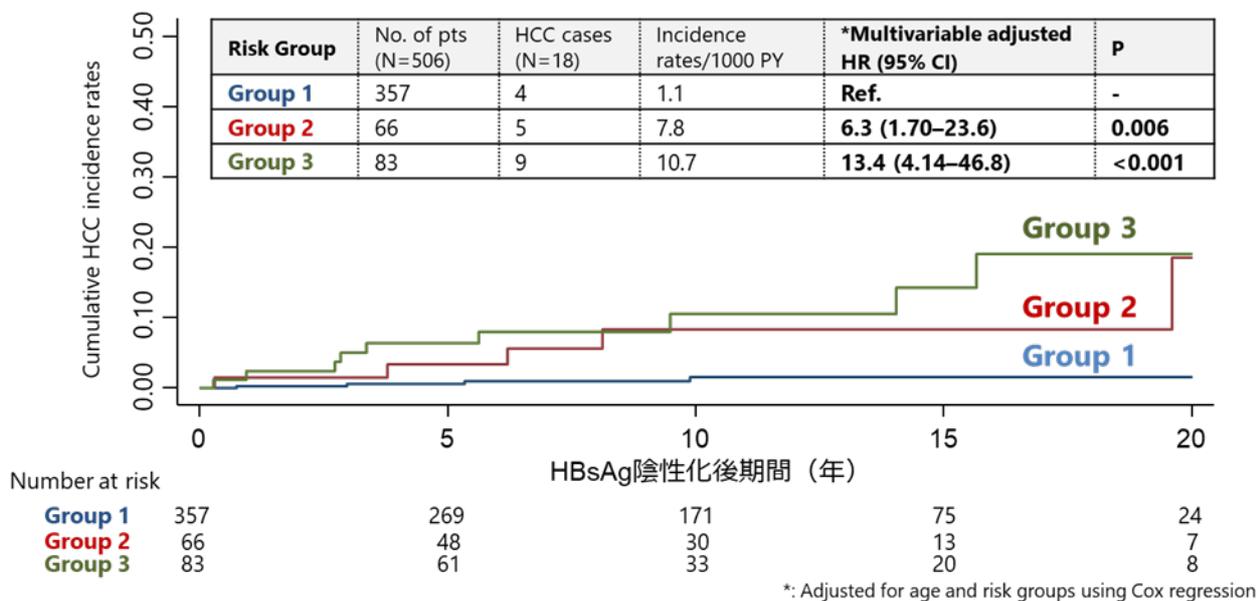


図4：SVR後の肝発癌に寄与する因子

Non-cirrhosis (n=4067)

Variables	Multivariable Cox regression		
	HR	95%C.I.	p value
Male	1.84	1.07- 3.16	0.027
BMI≥23	1.14	0.72- 1.80	0.589
Alcohol	1.66	1.01- 2.73	0.045
Hypertension	1.35	0.85- 2.14	0.202
Diabetes	1.74	1.02- 2.97	0.041
Alb	1.12	0.84- 1.49	0.437
Fib4 index	1.21	1.10- 1.33	<0.001
AFP	1.06	1.02- 1.09	0.001
γGTP	1.01	1.00- 1.01	0.034

図 5 : γ GTP と代謝因子を用いた肝癌リスクの層別化

Subject: Non-cirrhosis (n=3911)

	Characteristics	n
Group A	γ GTP normal + (No-Alcohol & BMI < 23)	1891
Group B	γ GTP normal + (Alcohol or BMI \geq 23)	1788
Group C	γ GTP high + (No-Alcohol & BMI < 23)	63
Group D	γ GTP high + (Alcohol or BMI \geq 23)	169

図 6 : 各群の SVR 後累積肝発癌率の比較

