

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
令和6年度 分担研究報告書
全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及びウイルス性肝炎 elimination に向けた
方策の確立に資する疫学研究

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

HB コア関連抗原 (HBcrAg) は肝内 cccDNA 量や転写活性を反映する血清マーカーであり高感度測定系 (iTACT-HBcrAg) が登場し、その臨床的有用性を解明する必要がある。また昨今 WHO のガイドラインが改訂され、抗ウイルス療法導入基準に APRI スコアが取り入れられ、その妥当性を検証する必要もある。一方 C 型慢性肝疾患 SVR 症例においては、肝線維化進行以外に代謝要因と肝発癌との関連が注目されており、昨今脂肪性肝疾患関連の肝癌発症例も増加してきている。本研究 1 において、APRI スコアと iTACT-HBcrAg を用いた簡便な新しいモニタリングアルゴリズムの作成し、肝癌高リスク症例と抗ウイルス療法の要求度が低い低リスク症例に層別化することが可能となった。本研究 2 において、HCV-SVR 後肝癌症例および非ウイルス性肝癌症例における外科切除後肝癌再発因子として高 BMI を同定することができた。

A. 研究目的

HB コア関連抗原 (HBcrAg) は肝内 cccDNA 量や転写活性を反映するユニークな血清マーカーであるが、その定量感度の低いことがこれまで問題であった。昨今この HBcrAg の高感度測定系 (iTACT-HBcrAg) が登場し、その臨床的有用性を解明する必要がある。また昨今 WHO のガイドラインが改訂され、抗ウイルス療法導入基準に AST-Platelet ratio index (APRI) スコアが取り入れられ、その妥当性を検証する必要もある。

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、肝線維化進行以外に代謝要因と肝発癌との関連が注目されており、昨今脂肪性肝疾患関連の肝癌発症例も増加してきている。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、SVR 達成例が多数受診する。また脂肪性肝疾患(SLD)の分類が再定義され、代謝要因やアルコール摂取量に基づき細分化されたが、肝発癌との関係は明らかでない。よって抗ウイルス療法無治療 HBeAg 陰性症例と、C 型慢性肝炎 SVR 達成後肝癌発症例の肝癌再発リスク要因の絞り込みというテーマを掲げ、以下の 2 つの研究を行った。

(研究 1) 当施設における抗ウイルス療法無治療 HBeAg 陰性症例における iTACT-HBcrAg および APRI スコアを用いた肝癌発症や HBsAg 予測を行い、この 2 つの指標を用いた新しいモニタリングアルゴリズムを構築することを目的とした。

(研究 2) 当施設における HCV-SVR 後および非ウイルス性 HCC 根治切除後症例における代謝因子と HCC 再発の関連性を検討した。

B. 研究方法

(研究 1) 当施設でフォローを開始した抗ウイルス療法無治療 HBeAg 陰性症例 1827 例を対象とした。これらの対象症例について、ベースラインの iTACT-HBcrAg 量と APRI スコアから層別化した肝発癌率と HBsAg 陰性化率の比較と、この 2 つの指標を用いた新しいモニタリングアルゴリズムの構築について Cox 比例ハザード回帰を用いて行った。また APRI スコアのカットオフは WHO ガイドライン提唱の 0.5 を用いた。

(研究 2) 当施設で HCV-SVR 後に HCC を発症し根治切除を行った 118 例と非ウイルス性 HCC に対して根治切除を行った 100 例の計 218 例を対象とした。HCC に対する外科切除時のデータから Cox 比例

ハザード回帰を用いてHCC再発に寄与するリスク因子を抽出した。またSLDの有無や分類については、最近報告された新分類を用いて解析を行った。

(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、1438-H/B、1530-H/B、2262-H/B）。

C. 研究結果

(研究 1) APRI 値別のベースラインの iTACT-HBcrAg 量（中央値）は APRI <0.5: 2.5、0.5-1.0: 3.0、>1.0: 4.0 と APRI 値の上昇と共に HBcrAg が高値になる傾向を示した($P\text{-trend} < 0.001$)（図 1）。iTACT-HBcrAg 量からみた肝癌罹患率は < 2.1 logU/mL 群 0.7、2.1-2.9 群 2.5、3.0-3.9 群 2.4、>=4.0 群 20.8 千人年であり、< 2.1 群の肝癌発症が極めて低率である一方で、>=4.0 群の肝癌発症が高率であった ($P<0.001$)。APRI 値、年齢、性別、HBVDNA 量で調整した多変量解析において、< 2.1 群と比較して iTACT-HBcrAg の上昇とともに肝癌リスクも上昇した。APRI スコア高値群（0.5 以上）において、< 2.1 群の肝癌発症が極めて低率である一方で、>=4.0 群の肝癌発症が高率であった ($P<0.001$)。一方で HBsAg 隆性化率は iTACT-HBcrAg <2.1 群で有意に高率であった($P<0.001$)。APRI スコア低値群（0.5 未満）では全体に APRI 高値群よりも肝癌発症率は低率であるものの、>=4.0 群で有意に肝癌発症が高率であった($P=0.014$)（図 2）。一方で HBsAg 隆性化率は同様に iTACT-HBcrAg <2.1 群で有意に高率であった。これらの結果をもとに、図 3 に示すように APRI スコアと iTACT-HBcrAg を用いた新しいモニタリングアルゴリズムの作成を行った。モニタリングアルゴリズム分類別での肝癌発症率は APRI>=0.5 かつ iTACT-HBcrAg>=2.1 群で最も高率であり、HBsAg 隆性化率は iTACT-HBcrAg<2.1 群で最も高率であった（図 4）。

これらの知見は、今後 B 型肝炎ガイドラインにおける、HBeAg 隆性症例におけるモニタリ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) 対象症例の SLD 新分類の内訳は MASLD 22.9%、MetALD/ALD 20.6%、Cryptogenic SLD 3.2% で、残りの 53.3% が SLD を認めなかった。これらの SLD の有無および新分類間での HCC 再発率には有意

な差を認めなかった。しかしながら BMI については、BMI 25 以上、BMI 23-25、BMI 23 未満の順に HCC 再発が高率であった ($P <0.001$)（図 5）。HCC 再発に寄与する要因を多変量解析で検討すると、BMI 23-25（ハザード比 2.48）、BMI 25 以上（ハザード比 3.40）、 γ GTP 高値（ハザード比 1.003）が HCC 再発に寄与する因子として抽出された（図 6）。高 BMI 症例（23 以上）では、SLD の有無や、肝硬変の有無にかかわらず、HCC 再発が有意に高率であった。

D. 考察

本研究の結果、HBeAg 隆性症例において、肝癌リスクと HBsAg 隆性化予測を、iTACT-HBcrAg と APRI スコアで簡便に行うことができ、肝癌高リスク症例に囲い込みと抗ウイルス療法要求度の低い低リスク症例に囲い込みが可能となると思われる。これらの知見は HBeAg 隆性症例におけるモニタリングにおいて有用なツールとなり得る。

HCV-SVR 後および非ウイルス性 HCC 根治切除後症例における HCC 再発関連する代謝要因としては SLD の有無ではなく高 BMI が抽出された。SLD の原因の代表例に高 BMI が広く知られているため、管内の脂肪蓄積の有無よりも、高 BMI の方が、肝発癌に影響を与えていることが示唆され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や SLD ガイドラインにおける、生活習慣改善の提言に必要な資料となり得ると思われる。

E. 結論

(研究 1) B 型肝炎ガイドラインにおける、HBe 抗原陰性例における抗ウイルス療法導入基準への新たな提言に必要な資料となり得る。

(研究 2) HCV-SVR 後肝癌症例および非ウイルス性肝癌症例の根治切除後の肝癌再発リスク因子として高 BMI を抽出することができ、C 型肝炎および SLD ガイドラインにおける、HCV-SVR 後肝癌症例および非ウイルス性肝癌外科切除後の生活習慣改善の必要性の提言に必要な資料となり得る。

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

Tai-Chung Tseng, Tetsuya Hosaka, Mei-Hun g Pan,
Chun-Jen Liu, Fumitaka Suzuki, Chien-Jen Chen,
Tung-Hung Su, Hiromitsu Kumada, Wan-Ting Yang,
Hung-Chih Yang, Chen-Hua Liu, Pei-Jer Chen,
Hwai-I Yang, Jia-Horng Kao.
Higher Level of Hepatitis B Surface Antigen
Associated with Delayed Development of
Hepatocellular Carcinoma in Immune-tolerant
Patients. Hepatology 2025 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高感度 HBcrAg の有用性. JDDW 2024 (IS-W1 : アジアにおけるウイルス肝炎治療戦略) (神戸) 2024.11.1
2. Tetsuya Hosaka, Mariko Kobayashi, Shunichiro Fujiyama, Yusuke Kawamura, Hitomi Sezaki, Norio Akuta, Yoshiyuki Suzuki, Satoshi Saitoh, Yasuji Arase, Hiromitsu Kumada. Highly-sensitive HBcrAg measurements can predict HCC risk and HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. AASLD The Liver Meeting 2024 (Oral) (San Diego, USA)
3. 内藤 宏、保坂 哲也、川村 祐介、瀬崎 ひとみ、芥田 憲夫、鈴木 義之、斎藤 聰、荒瀬 康司、池田 健次、鈴木 文孝、熊田 博光. 代謝関連脂肪性肝疾患の新分類から見た肝細胞癌根治術後の再発リスクの評価 第60回日本肝癌研究会

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：APRIスコアからみたiTACT-HBcrAg量の分布

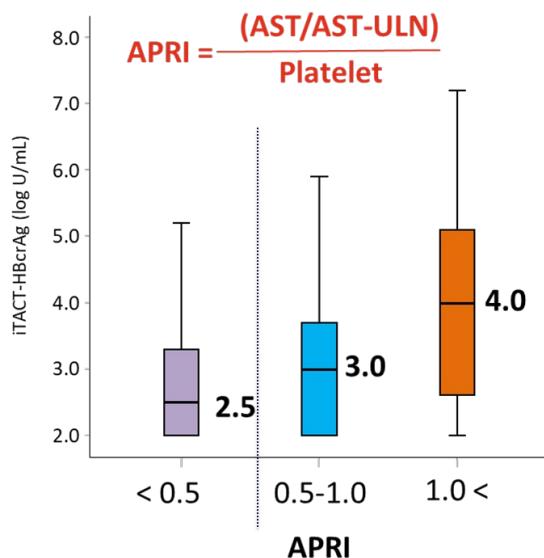


図2：iTACT-HBcrAg別で見た肝癌発症率とHBsAg陰性化率（APRIスコア別）

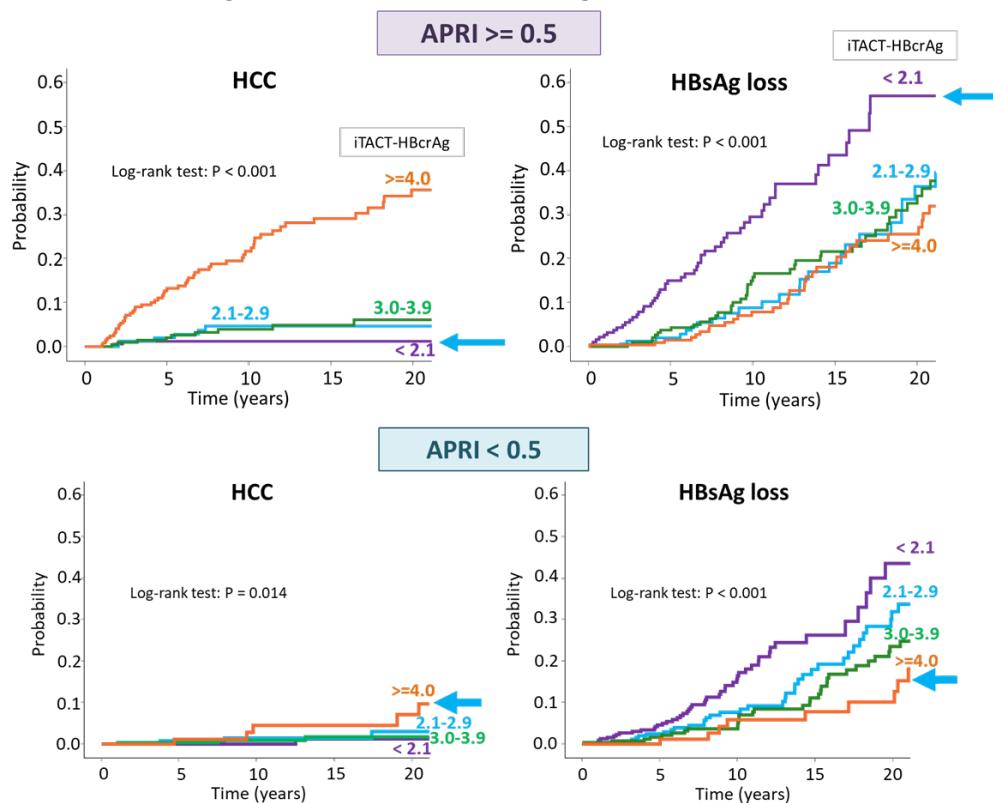


図3：iTACT-HBcrAgとAPRIスコア(WHOカットオフ)を用いたモニタリングアルゴリズム

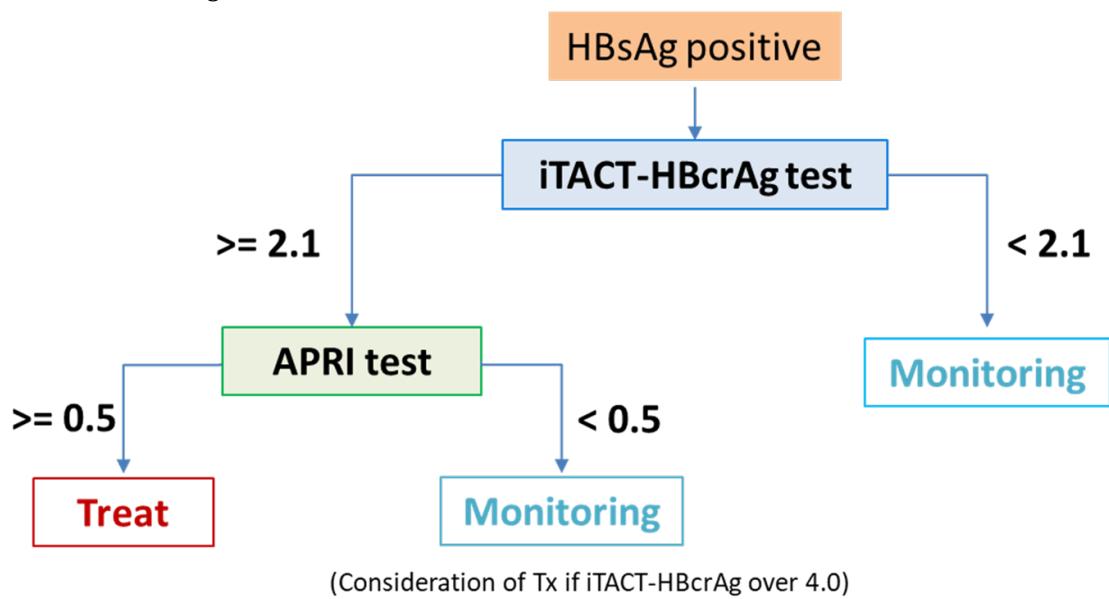


図4：モニタリングアルゴリズムから見た肝癌発症率とHBsAg陰性化率

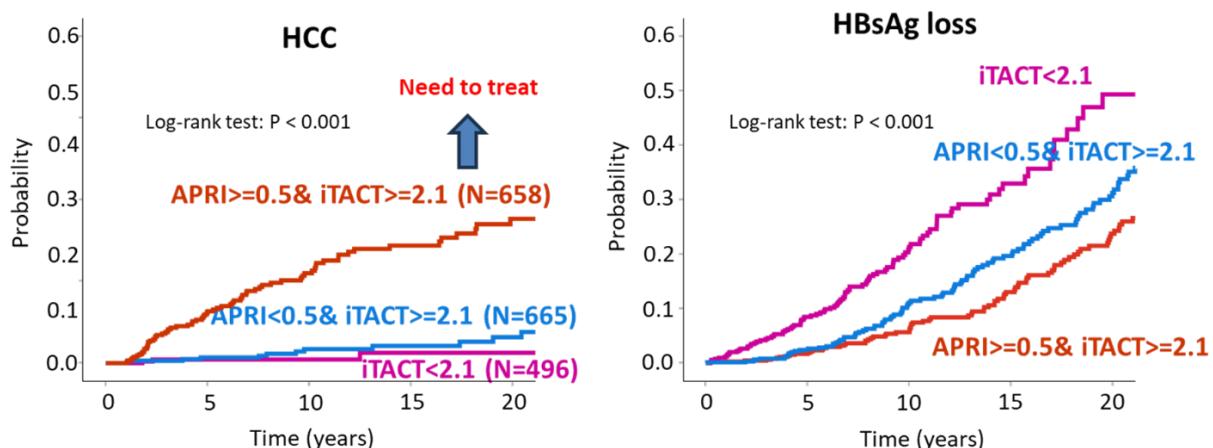


図 5 : BMI 別での根治切除後 HCC 再発率

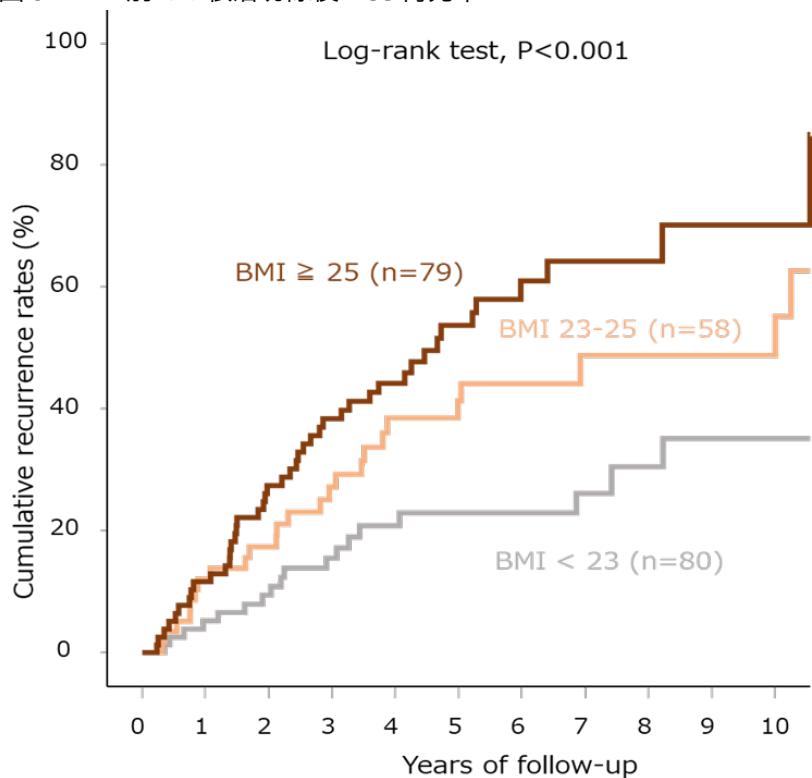


図 6 : HCC 再発に寄与する因子（多変量解析）

Multivariable Cox regression			
Variables	HR	95%C.I.	p value
Non-viral	1	Ref.	
HCV-SVR	0.310	0.489- 1.255	0.310
BMI < 23	1	Ref.	
BMI 23-25	2.480	1.310- 4.694	0.005
BMI ≥ 25	3.396	1.849- 6.238	<0.001
γGTP	1.003	1.001- 1.005	0.005
Fib-4 index	1.034	0.941- 1.137	0.485
Cirrhosis	1.550	0.972- 2.472	0.066
No SLD	1	Ref.	
MASLD	0.913	0.527- 1.583	0.746
MetALD / ALD	0.666	0.368- 1.206	0.180
Cryptogenic SLD	1.129	0.252- 5.060	0.874