

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4-6年度 総合研究報告書  
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**

(課題1) HBs 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。この微量な HBV の残存を評価するマーカーとして HB コア関連抗原の高感度測定系 (iTACT-HBcrAg) の臨床的有用性を評価した。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。さらに、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。抗ウイルス療法無治療 HBeAg 陰性症例においては、肝癌リスクと HBsAg 陰性化予測を、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。

(課題2) 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。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。さらに既知の肝発癌リスク因子以外に  $\gamma$ GTP 高値が今回の検討で抽出された。特に、 $\gamma$ 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。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も高 BMI が抽出され、高 BMI は肝発癌および肝癌再発に影響を与えていていることが示唆された。

**A. 研究目的**

(課題1) 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。HBs 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。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。以上の課題を踏まえて以

下の研究を行った。

(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癌予測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) 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3) 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。

(課題 2) 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。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リスク因子の抽出というテーマを掲げ以下の研究を行った。

(研究 4) 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た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。

(研究 5) 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 γGTP 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。

(研究 6) 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

### (課題 1)

(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 例を対象に、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 3) 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。

### (課題 2)

(研究 4) 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。

(研究 5) 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 γGTP 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。

(研究 6) 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 SLD 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

### (課題 1)

(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つた。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つた。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) 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 ( $>= 2.8 \log U/mL$ ) (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 3)。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つた。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  $\gamma$ GTP 高値という代謝因子が抽出された。そこで図 4 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 5)。

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 3) 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 ( $P-trend < 0.001$ ) (図 6)。iTACT-HBcrAg 量からみた肝癌罹患率は  $< 2.1 \log U/mL$  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 陰性化率は 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 7)。一方で HBsAg 陰性化率は同様に 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 8 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 陰性化率は iTACT-HBcrAg  $< 2.1$  群で最も高率であった (図 9)。

これらの知見は、今後 B 型肝炎ガイドラインにおける、HBeAg 陰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。

#### (課題 2)

(研究 4) 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/ $\mu$ 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 10 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 11 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 ( $P<0.001$ )。

(研究 5) 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、 $\gamma$ 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 12)。

次に図 13 に示すように、 $\gamma$ 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、 $\gamma$ GTP 高値 + 代謝因子あり >  $\gamma$ GTP 高値 + 代謝因子なし =  $\gamma$ GTP 正常 + 代謝因子なし >  $\gamma$ 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 14)。

(研究 6) 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 15)。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)、 $\gamma$ 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 16)。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

(課題 1) 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。さらに、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と関連した。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。抗ウイルス療法無治療 HBeAg 陰性症例において、肝癌リスクと HBsAg 陰性化予測を、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 陰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。

(課題 2) 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。さらに既知の肝発癌リスク因子以外に  $\gamma$ GTP 高値が今回の検討で抽出された。特に、 $\gamma$ 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なる知見である。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。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 再発に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、肝内の脂肪蓄積の有無よりも、高 BMI の方が、肝発癌および肝癌再発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、肝癌診療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考える。

## E. 結論

### (課題 1)

(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) 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でき、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 3) 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。

### (課題 2)

(研究 4) 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。

(研究 5) C 型慢性肝炎 SVR 後長期経過後肝発癌率について γGTP 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。

(研究 6) 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

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;101:79-88.
2. Tai-Chung Tseng, Tetsuya Hosaka, Chun-Jen Liu, Fumitaka Suzuki, Chieh Chiang, Chun-Ming Hong, Hiromitsu Kumada, Wan-Ting Yang, Tung-Hung Su, Hung-Chih Yang, Chen-Hua Liu, Pei-Jer Chen, Jia-Horng Kao. HBcrAg-based risk score performs better than the HBV DNA-based scores for HCC prediction in grey zone patients who are HBeAg-negative. JHEP Rep 2023;6:100956.
3. Fumitaka Suzuki, Tetsuya Hosaka, Yoshiyuki Suzuki, Hitomi Sezaki, Norio Akuta, Shunichiro Fujiyama, Yusuke Kawamura, Satoshi Saitoh, Yasuji Arase, Mariko Kobayashi, Hiromitsu Kumada. Clinical outcome after cessation of nucleos(t)ide analog treatment in chronic hepatitis B patients who achieved HBsAg seroclearance. J Gastroenterol 2024;59:34-44.
4. Tai-Chung Tseng, Tetsuya Hosaka, Mei-Hung 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. 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
2. 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

3. 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 $\gamma$ GTPを用いたりスク層別化 JDDW2023 (SY1 : C型肝炎診療のNew normal)
4. 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
5. 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, CA, USA)
6. 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

**PAGE-B score**

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

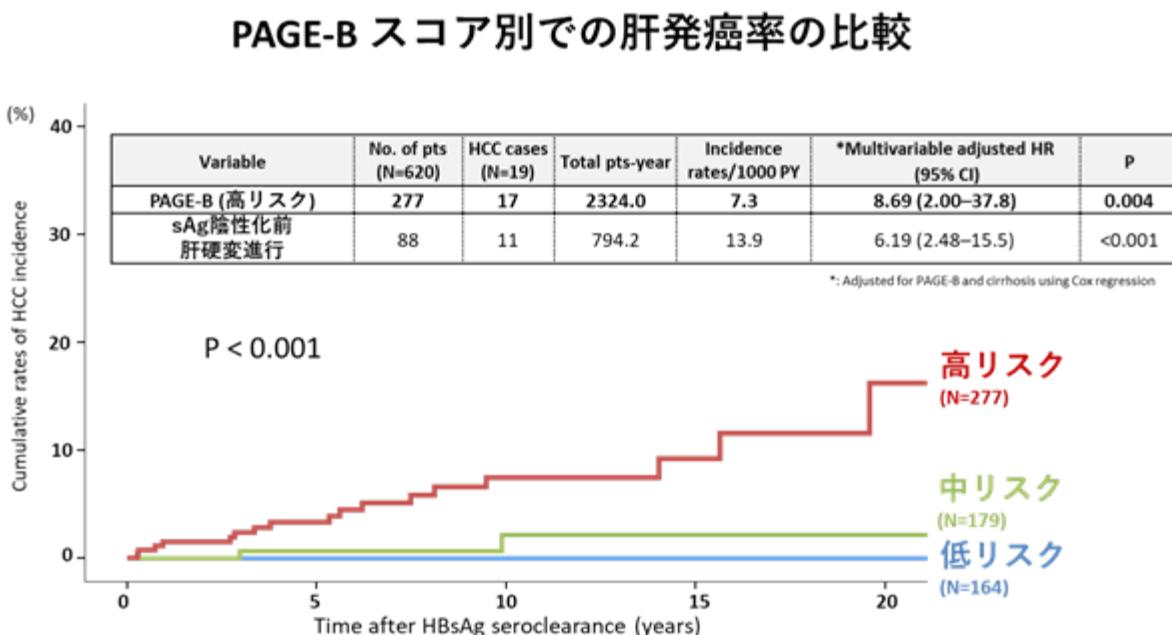


図3: HBs 抗原陰性化後肝発癌に関連する因子

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 ( $\geq 4 \mu\text{g}/\text{dL}$ )	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 ( $\geq 2.8 \log \text{U/mL}$ )	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4：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>

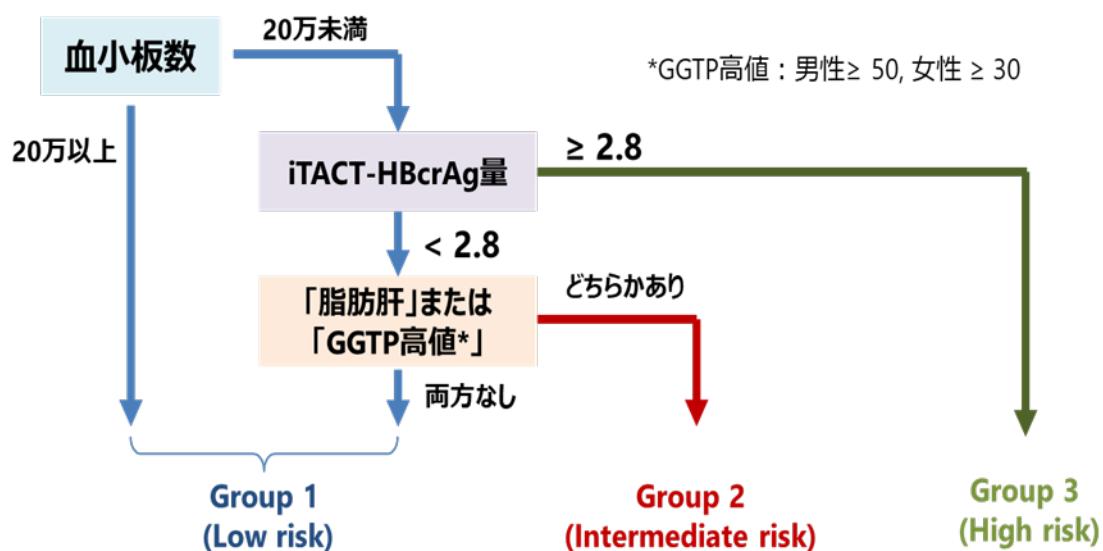


図 5：各群の HBs 抗原陰性化後累積肝発癌率の比較

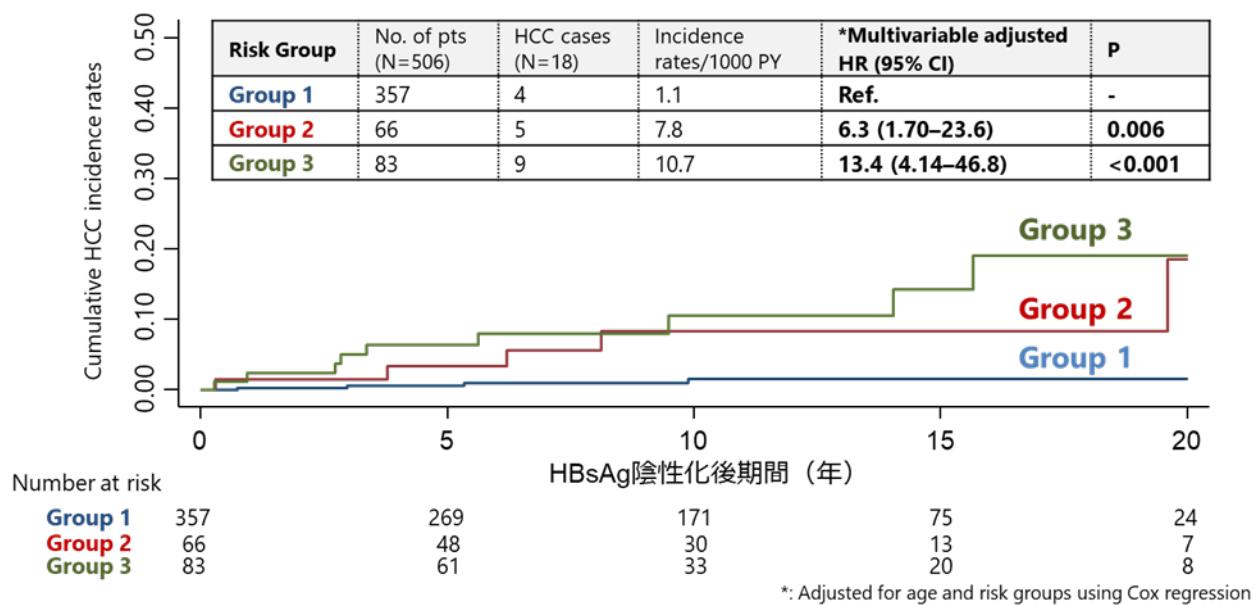


図 6: APRI スコアからみた iTACT-HBcrAg 量の分布

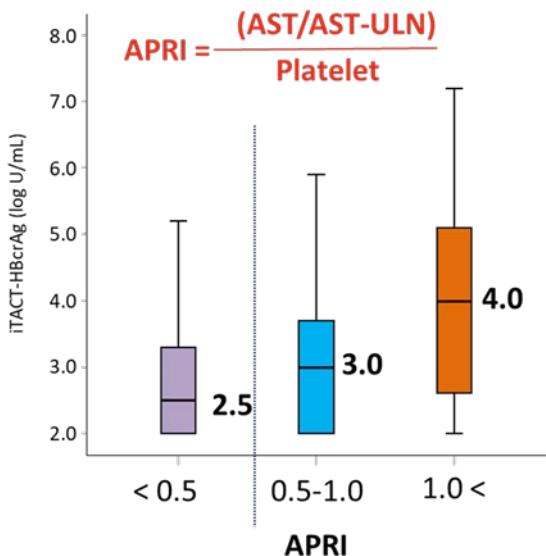


図 7: iTACT-HBcrAg 別で見た肝癌発症率と HBsAg 陰性化率 (APRI スコア別)

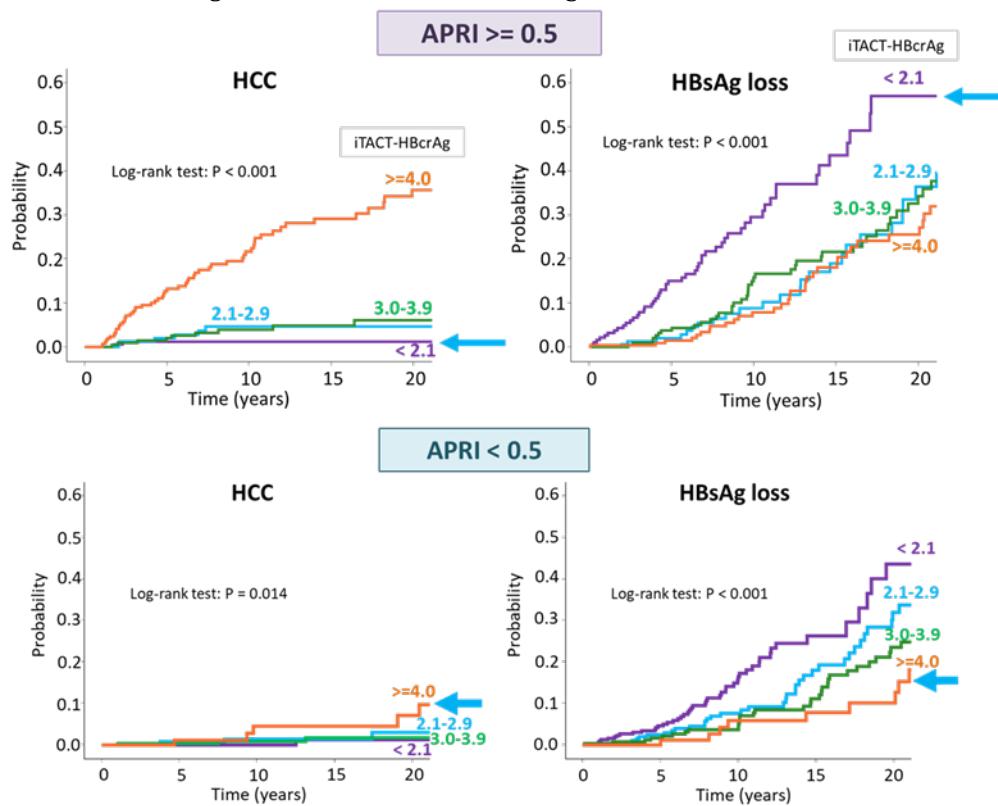


図 8: iTACT-HBcrAg と APRI スコア (WHO カットオフ) を用いたモニタリングアルゴリズム

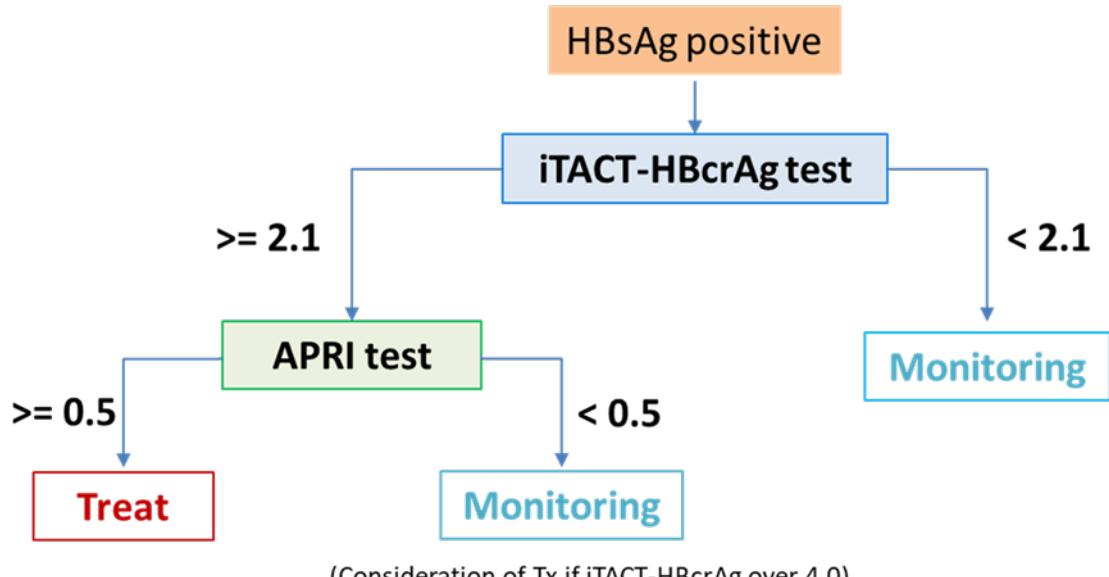


図9：モニタリングアルゴリズムから見た肝癌発症率とHBsAg陰性化率

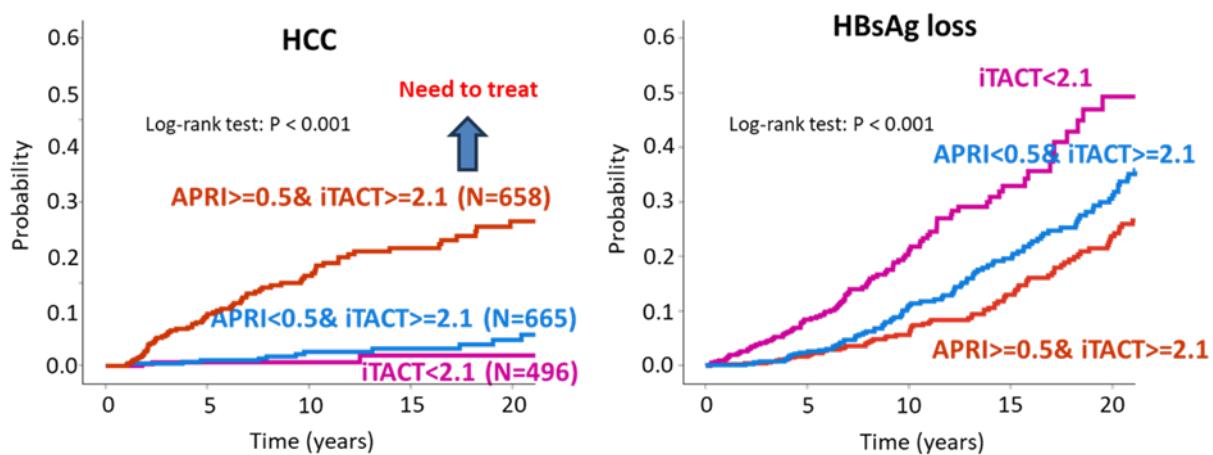


図 10

**k-means法で分類された特徴量とともに層別化した  
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 11

**Risk category別SVR5y以降の累積肝発癌率**

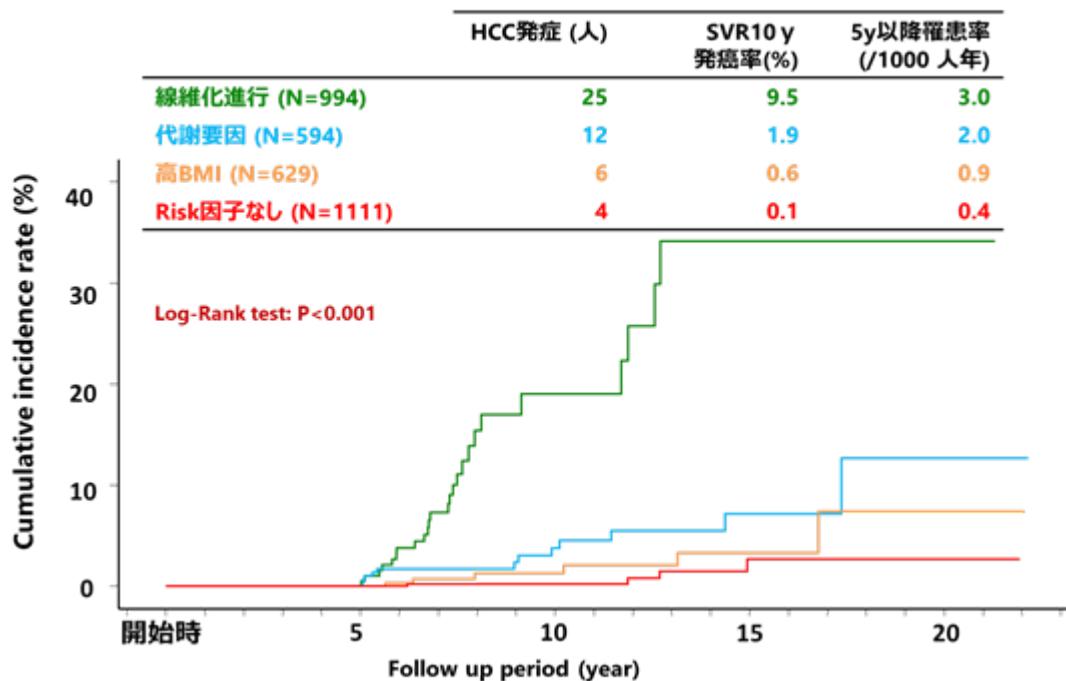


図 12 : SVR 後の肝発癌に寄与する因子

### Non-cirrhosis (n=4067)

Multivariable Cox regression			
Variables	HR	95% C.I.	p value
Male	1.84	1.07- 3.16	0.027
BMI $\geq$ 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
$\gamma$ GTP	1.01	1.00- 1.01	0.034

図 13 :  $\gamma$ 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	$\gamma$ GTP normal + (No-Alcohol & BMI < 23)	1891
Group B	$\gamma$ GTP normal + (Alcohol or BMI $\geq$ 23)	1788
Group C	$\gamma$ GTP high + (No-Alcohol & BMI < 23)	63
Group D	$\gamma$ GTP high + (Alcohol or BMI $\geq$ 23)	169

図 14：各群の SVR 後累積肝発癌率の比較

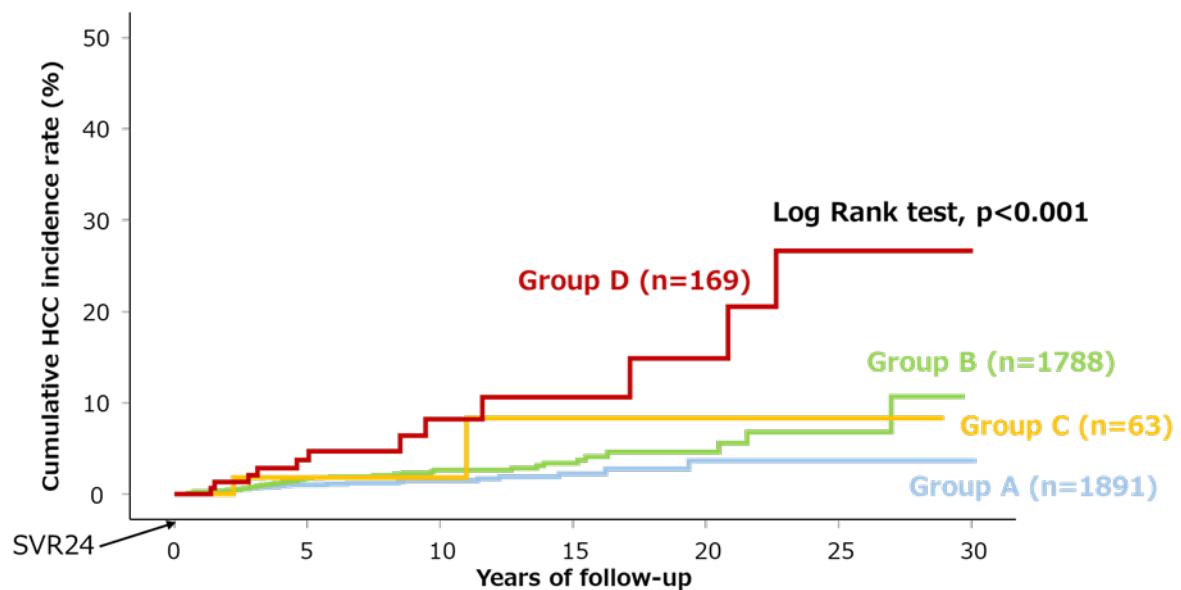


図 15：BMI 別での根治切除後 HCC 再発率

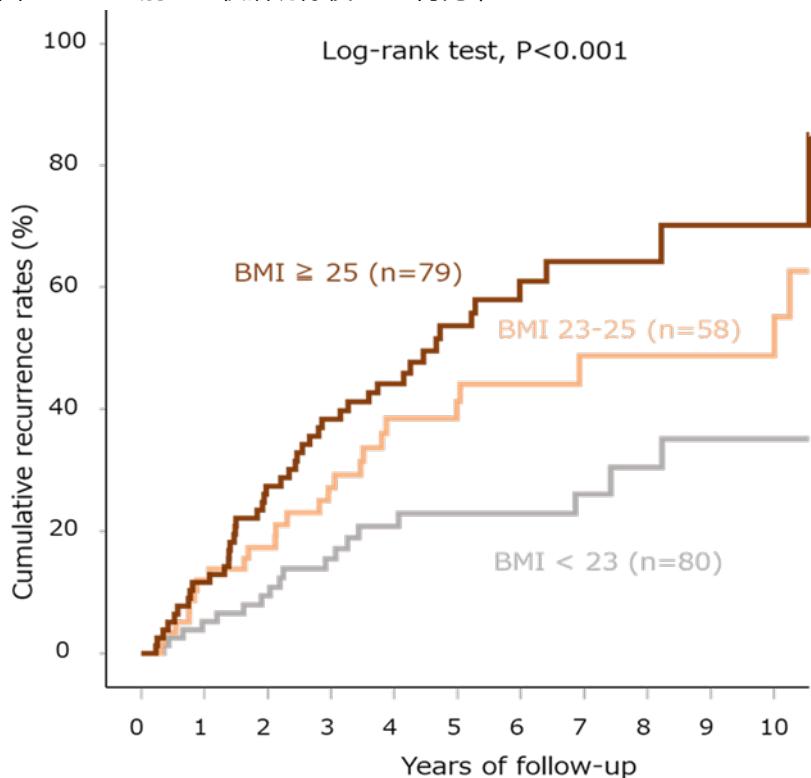


図 16 : HCC 再発に寄与する因子（多変量解析）

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.	
<b>BMI 23-25</b>	<b>2.480</b>	<b>1.310- 4.694</b>	<b>0.005</b>
<b>BMI ≥ 25</b>	<b>3.396</b>	<b>1.849- 6.238</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>γGTP</b>	<b>1.003</b>	<b>1.001- 1.005</b>	<b>0.005</b>
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

