

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：五十嵐 洋介

専攻分野：内科学（消化器・肝臓内科）

指導教授：伊東 文生

主論文の題目：HBs 抗原低値かつ HB コア関連抗原高値は B 型肝炎ウイルス関連肝細胞癌の高リスク因子である

共著者：渡邊 綱正、服部 伸洋、松本 伸行、奥瀬 千晃、得平 卓也、鈴木 達也、池田 裕喜、高橋 秀明、松永 光太郎、鈴木 通博、安田 宏、伊東 文生

緒言

血中 B 型肝炎ウイルス (HBV) DNA レベルは慢性 HBV 感染患者の管理に重要かつ独立した肝細胞癌 (HCC) の予測因子とされるが、核酸アナログ療法中は血中 HBV DNA 量が抑制されるため評価は限定的である。HB 表面抗原 (HBs 抗原) と HB コア関連抗原 (HBcr 抗原) は各々が肝細胞内の HBV 複製能力を反映した HCC のバイオマーカーであり、今回はそれら二つのマーカーの組み合わせと発癌リスクとの関係性に関して当施設の症例を用いて検討した。

方法・対象

2004 年から 2018 年まで聖マリアンナ医科大学病院消化器・肝臓内科

を受診した HBV 関連の肝疾患患者のなかで、血中 HBV マーカーとして、HBs 抗原、HBcr 抗原、HBe 抗原、HBe 抗体と HBV-DNA 量が評価可能であり、さらに調査期間内に少なくとも 1 回は画像診断の評価が行われている 444 人の患者を本研究の対象とした。2009 年以後に日常診療へ導入された HBcr 抗原の最も古い検査データと同時期に測定された HBs 抗原の値を用いて、HCC 治療歴ないし将来的な HCC 発症との関連性を明らかにするために縦断研究と横断研究の 2 つの検討を行った。まず初めに、Research 1 である横断研究では 444 例の全患者を対象とし、過去の治療歴ならびに現在治療中を含めた HCC 歴の有無によって 2 群に分けた。2009 年以後の最も古い HBcr 抗原測定時点で、治療既往ないし治療中の HCC 歴(+)群は 70 例であり、HCC を認めない HCC 歴(-)群は 374 例であった。HCC 歴の有無に対して、HBs 抗原と HBcr 抗原の関連性について検討した。次に、将来的な HCC 発症に関する HBs 抗原と HBcr 抗原の影響を検討するために、横断研究時点で HCC が存在しない 374 例を対象にコホート研究を行った(縦断研究; Research 2)。将来的な発癌への影響を明らかにするために、最も古い HBcr 抗原測定から少なくとも 6 ヶ月以上の観察期間を有した症例を対象とした。結果として、374 例の全症例が 6 ヶ月以上(最大 10 年間)の経過観察が行われており、本研究において横断研究における平均観察期間は 1,650 日(4.5 年)であった。その中で新規 HCC を 19 例で認め、残り 355 例は HCC を発症していなかった。統計学的解析については、連続変数は対応のない t 検定を用い、また、カテゴリー変数はフィッシャーの正確確率検定を用いて、核酸アナログ使用歴の有無、HBs 抗原/HBcr 抗原の高低、HCC 歴の有無などの 2 群間比較を行った。単変量解析はフィッシャーの正確確率検定を用いオッズ比と 95%信頼区間を算出し検討した。多変量解析にはロジスティック回帰分析と cox 比例ハザードを用いた。Kaplan-Meier 法を使い HCC 発症率を解析し、ログランク検定によって発症率の差を検討した。本研究のプロトコルは 2000 年のヘルシンキ宣言の倫理ガイドラインに基づき

聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会より「通常診療により得られた診療情報を用いる観察研究」として承認を受けた(承認番号第 4086 号)。

結果

横断研究では、HBe 抗原陰性患者における HBs 抗原と HBcr 抗原のカットオフをそれぞれ 3.5 Log IU/mL、4.9 Log U/mL としたとき、HCC 発病は HBs 抗原低値群 ($p = 0.017$) と HBcr 抗原高値群 ($p = 0.040$) が有意に高率であった。また、HBs 抗原と HBcr 抗原を組み合わせた後に比較検討を行うと、HBs 抗原低値及び HBcr 抗原高値群が最も HCC 歴が高く (odds ratio [OR], 5.40 ; $p < 0.001$)、核酸アナログ療法の関与は認めなかった (OR, 5.71; $p = 0.012$)。これは HBe 抗原陽性患者でも同様の結果であった。さらに 374 例の HCC 既往のない患者群に対して新規 HCC 発症に関する縦断研究を行ったところ、最も発癌率の高い群は HBs 抗原低値かつ HBcr 抗原高値の群であった (OR, 3.55; $p = 0.006$)。

考察

本邦のガイドラインによれば、HBV 関連肝発癌のリスク要因には以下のものが挙げられている。40 歳以上、男性、HBV-DNA 高値、飲酒者、HCC の家族歴、HCV・HDV・HIV 共感染、肝線維化進展例、肝線維化進展を反映する血小板数の低下例、ゲノタイプ C、コアプロモーター変異型など、患者の背景因子としては重要であるが、HBV 治療の主流である核酸アナログ投与における HCC リスク要因について明確な指標は存在しない。本研究では、肝内 HBV-cccDNA のサロゲートマーカーである血清 HBs 抗原と HBcr 抗原に着目し、既報を基に当施設の症例を用いて横断的研究によって HBs 抗原低値かつ HBcr 抗原高値の患者集団が HCC 歴と高い関係性を有することを示した。また縦断的研究により同患者集団が将来的に HCC 発症の危険性が高いことを示した。特に、核酸アナログ投与中であっても、これらリスク因子が重要であることを明らかとした。

