

主論文の要旨

**Cumulative incidence and risk factors for the development  
of hepatocellular carcinoma in patients with chronic  
hepatitis B who achieved sustained disappearance of  
viremia by nucleos(t)ide analog treatment**

核酸アナログ治療によりウイルスが持続的に陰性化した  
慢性 B 型肝炎患者における肝細胞癌の累積発生率と  
発生リスク因子の検討

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：藤城 光弘 教授)

安藤 祐資

## 【緒言】

核酸アナログは、逆転写酵素に作用することで HBV DNA の複製を抑制し、慢性 B 型肝炎患者の肝細胞癌発生リスクを減少させることが報告されている。しかし実際には、核酸アナログにより血中の HBV DNA が持続陰性化した患者からも肝細胞癌は発生する。現在のところ、これらの症例における発癌のリスク因子はあまりよくわかっていない。そこで本研究では、核酸アナログ治療によりウイルスが持続的に陰性化した慢性 B 型肝炎患者における、肝細胞癌の累積発生率と発癌リスク因子の検討を行い、これらの患者群における効果的な肝細胞癌のサーベイランスの確立を目的とした。

## 【方法】

核酸アナログを内服して HBV DNA が陰性化した患者 179 例のうち、核酸アナログ内服開始前や HBV DNA が陰性化する前に肝細胞癌が発生した患者などを除く 133 人を後方視的に解析した。年齢中央値 51 歳、男性 79 人(59%)、肝硬変 28 人(21%)であった。(Table 1) HBV DNA 陰性化は、COBAS TaqMan HBV Test にて持続的に 2.1 log copies/mL 未満と定義した。HBV DNA 陰性化後の期間は、核酸アナログ投与後 HBV DNA が陰性化してから、あるいは Viral breakthrough をきたした症例の場合、核酸アナログを変更後 HBV DNA 陰性化を確認してから、最終フォローアップ日までとし、最終フォローアップ日は、発癌日、2015 年 12 月 31 日以前の最終受診日のいずれかとした。HBs 抗原・HBe 抗原はアーキテクト法で測定し、HB コア関連抗原(HBcrAg)は CLEIA 法で測定した。 Kaplan-Meier 法にて肝細胞癌の累積発生率を調べ、Cox 比例ハザードモデルを用いて HBV DNA が陰性化した時点での発癌リスク因子を評価した。

## 【結果】

核酸アナログ導入後、HBV DNA が陰性化するまでの期間は、発癌群で中央値 0.6 年、非発癌群で中央値 0.7 年であり、有意差はなかった。(P=0.940) HBV DNA 陰性化後のフォローアップ期間中(中央値 4.8 年)に 13 人に肝細胞癌が発生した。肝細胞癌の累積発生率は、1 年 0%、3 年 7.8%、5 年 11.1%であった。(Figure 1) 多変量解析において、HBV DNA 陰性化時点での高齢(HR 4.601、95%CI 1.220-17.351、P=0.024)、肝硬変(HR 5.563、95%CI 1.438-21.519、P=0.013)、血清 HBcrAg 高値(HR 13.532、95%CI 1.683-108.815、P=0.014)が、有意に発癌に関連する独立因子となった。(Table 2) 上記リスク因子のうち、HBcrAg の中央値によって層別化すると、HBcrAg < 3.4 log<sub>10</sub> U/mL の患者群の累積発生率は、1 年 0%、3 年 0%、5 年 2.4%であったのに対して、HBcrAg ≥ 3.4 log<sub>10</sub> U/mL の患者群の累積発癌率は、1 年 0%、3 年 13.6%、5 年 17.7%であった。(P=0.005) (Figure 2) なお HBV DNA 陰性化時点での血清 HBcrAg 中央値は、発癌群で 4.8 log<sub>10</sub> U/mL、非発癌群で 3.4 log<sub>10</sub> U/mL、最終フォローアップ時点では発癌群 4.5 log<sub>10</sub> U/mL、非発癌群 3.0 log<sub>10</sub> U/mL であり、ともに発癌群で

有意に高値であった。 $(P=0.009、P<0.001)$ しかしフォローアップ期間中の血清 HBcrAg 値の年平均減少率は、発癌群で中央値  $0.04 \log_{10} \text{U/mL/年}$ 、非発癌群で中央値  $0.00 \log_{10} \text{U/mL/年}$ であり、両群で有意差を認めなかった。 $(P=0.881)$ (Figure 3)

### 【考察】

本研究において、核酸アナログ内服によって HBV DNA の持続的な陰性化を達成した慢性 B 型肝炎患者の累積発癌率は、予想以上に高値であること(1年 0%、3年 7.8%、5年 11.1%)、HBV DNA 陰性化時点の高齢・肝硬変・HBcrAg 高値が、それぞれ独立した発癌のリスク因子であることが明らかとなった。これまでの研究によって、高齢・肝硬変は核酸アナログ内服中の発癌のリスク因子であることが示されている。我々の結果は、核酸アナログ内服により HBV DNA の持続的な陰性化を達成した患者においても、同様の結果が得られることを確認した。またこれまでに、治療前の HBcrAg 値が、発癌の独立因子であるという報告や、肝細胞癌診断時点の HBcrAg 値が、肝細胞癌手術後の再発を予測する因子であるという報告がされている。我々は、肝細胞癌診断時の HBcrAg が発癌群で有意に高値であることを示したが、フォローアップ期間中の HBcrAg 値の減少は、両群で有意差を認めなかった。そのため、発癌時点での HBcrAg 値だけではなく、HBV DNA 陰性化時点での HBcrAg 値が、核酸アナログ内服中の発癌を予測する有用なマーカーになりうると示された。HBcrAg は、HBc 抗原・HBe 抗原・p22cr 抗原の 3 種類の抗原構成蛋白の総称であり、血清 HBV DNA と同程度に cccDNA と良好な正の相関関係を示すことが報告されている。cccDNA は HBV RNA の転写鋳型となり、ウイルス由来の蛋白とゲノム複製のための鋳型を供給する。そのため cccDNA の測定が慢性 B 型肝炎の管理において重要といえる。しかし cccDNA の測定には肝生検が必要であり、繰り返して行うことができないため、cccDNA の代用マーカーを同定することが重要といえる。核酸アナログを内服している場合、逆転写酵素が阻害されることにより、血清 HBV DNA は急速に減少し、検出感度以下となることが多いのに対して、cccDNA は肝細胞の核内に残存する。そのため、cccDNA から転写・翻訳される HBcrAg は長期間維持され検出される。そして血清 HBV DNA が感度以下となった症例においても、HBcrAg は cccDNA と有意な正の相関関係を示すと報告されている。また HBcrAg の測定には肝生検を必要とせず、日常臨床で繰り返し測定することが容易であり、cccDNA の代用マーカーになりうると考えられる。今回の結果の妥当性を調査するためには、今後症例数を増やすとともに、これらの患者の更なるフォローアップを行う必要がある。

### 【結論】

HBV DNA が持続陰性化した患者からも、肝細胞癌は比較的高頻度で発生する。HBV DNA 陰性化時点での高齢、肝硬変、血清 HBcrAg 高値の患者では、HBV DNA 陰性化を達成しても、日常臨床において持続的な肝細胞癌のサーベイランスを行うことが重要であると考えられた。