

「肝臓内科レター第29号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

早々と今年も半分近くが過ぎ梅雨入りの季節になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、飯塚病院肝臓内科での、B型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療導入症例を集計・解析しましたので、学会発表に先駆けて報告させていただきます。

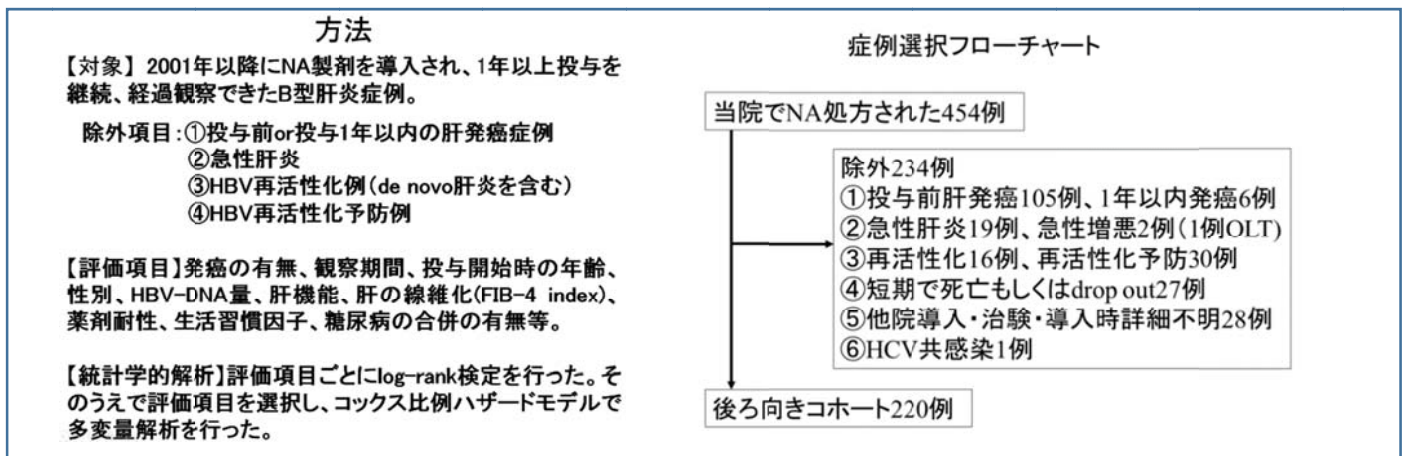
核酸アナログ投与下のB型肝炎の肝発癌リスク因子の解析 — はじめに

第25号で紹介した台湾のB型肝炎の疫学研究であるREVEAL-HBV study（研究を主導した陳建仁博士は2016年5月から台湾副総統に就任されています）において、B型肝炎ウイルスHBVの持続感染者における発癌のリスク因子としては、血中のウイルス量（HBV-DNA量）が最も重要である、ということが示されました。

2000年に核酸アナログが登場してHBV増殖を抑制することが可能となり、肝硬変への進展防止や発癌率を下げることも証明されました（NEJM351:1521-31:2004）。しかしながら、それでも発癌例があることは確かです。そこで、飯塚病院肝臓内科での核酸アナログ投与症例での肝発癌のリスク因子を解析することにしました。

核酸アナログ投与下のB型肝炎の肝発癌リスク因子の解析 — 方法

発癌リスクの解析には、母集団を前向きに追跡して因子（例えば性別など）ごとに、発癌率を比較してリスク因子かどうかを調べるコホート研究が必要です。核酸アナログ服用者では、服用を開始した時点から観察を始めたとみなして解析する「後ろ向きコホート研究」という手法がつかえます。そこで、下のような解析を試みることにしました。



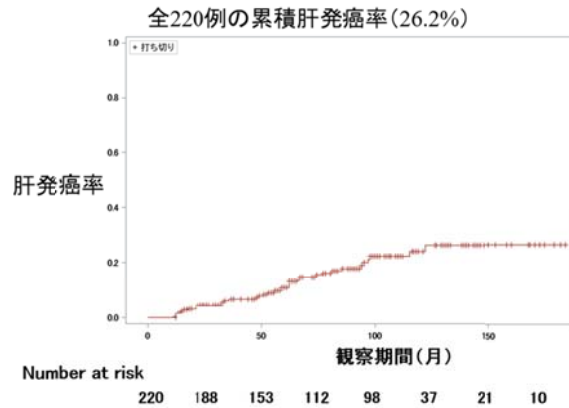
フローチャートに示す内容で対象にならない症例を除外して行くと、後ろ向きコホートに残ったのは220例でした（下表）。この中で35例に発癌が認められ、累積発癌率は26.2%でした（右下図）。これは私が予想していたよりもかなり高率でした。

なお、核酸アナログの種類の中に、前号で取り上げたアデフォビルが入っていないのは、ラミブジン不応となった症例にのみ使用されてきたので、アデフォビルが核酸アナログ導入時の薬剤として選択されることがなかったためです。

核酸アナログ製剤導入患者の背景 (N = 220)

性別 (男性/女性)	133/87
開始時年齢*	53.0 [44-60]
平均観察期間(年)*	7.0 [4.5-9.2]
核酸アナログ (ラミブジン/エンテカビル/テノフォビル)	78/139/3
HBe抗原(+/-)	75/112
T-bil (mg/dL)*	0.8 [0.6-1.2]
ALB (g/dL)*	4.0 [3.6-4.3]
AST (IU/L)*	49 [33-106]
ALT (IU/L)*	55 [35-133]
血小板数 (万/ μ l)*	16.9 [11.3-22.0]
FIB-4 index*	2.28 [1.23-4.24]
観察期間 (年)*	7.3 [2.8-8.8]
肝発癌	35

*中央値、四分位範囲で表記



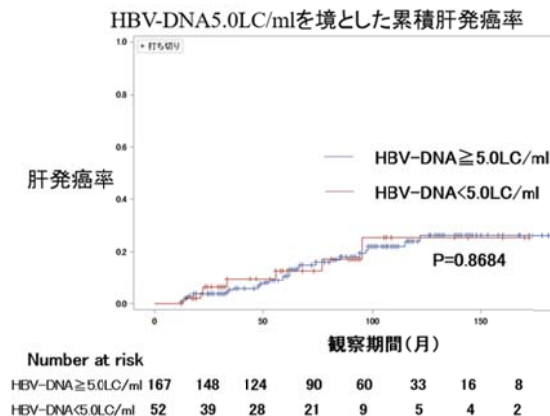
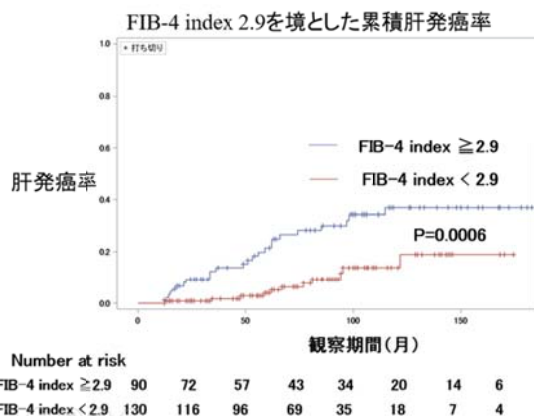
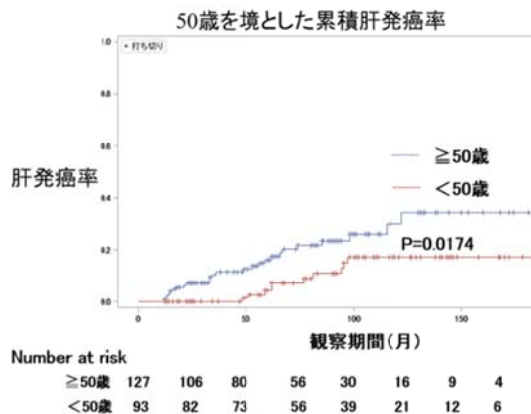
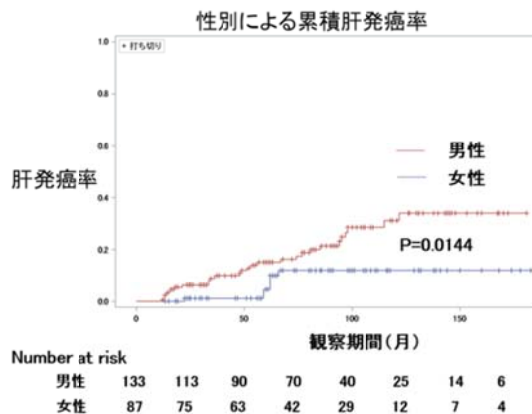
FIB-4 index

ここで、今回の臨床研究の評価項目の一つである「FIB-4index」について解説します。

肝臓の線維化の評価の基準は肝生検ですが、侵襲的検査ですから、非侵襲的な線維化評価が常に望まれてきました。以前に紹介した「フィブロスキャン」など、機械を用いた線維化の測定法もありますが、血液検査で線維化を評価することも試みられてきました。この中で、FIB-4 (Fibrosis-4) indexは、当初はHIV/HCV共感染の肝線維化の指標として提唱されました (Hepatology 43;1317-1325:2006)。年齢・AST・ALT・血小板数で計算でき、肝疾患の種類を問わず線維化と良好な相関を示すことが知られており、B型肝炎もその例外ではありません (Hepatology 61;292-302:2015)。計算式は「年齢 (歳) ×AST (IU/L) /血小板数 ($10^9/L$) × $\sqrt{ALT (IU/L)}$ 」です。何と言っても、後ろ向き研究時に、線維化のマーカーとして使用するにはもってこいのバイオマーカーなのです。

なお、この研究で採用したFIB-4 index >2.9という数値は、B型肝炎患者の線維化とFIB-4 indexについての157本の研究論文から抽出された20本のメタ解析 (Plos ONE 9:e105728) によって出された数値で、1.4~1.62が有意な肝線維化の目安で、2.9~3.2以上が肝硬変に相当するとされています。

核酸アナログ投与下のB型肝炎の肝発癌リスク因子の解析 — 結果



上の図のように、各評価項目ごとに Kaplan-Meier 曲線を描き、累積発癌率の差があるかどうかにつき log-rank 検定を行いました。全部を掲載するのは紛らわしいので、有意差があった、年齢、性別と FIB-4 index

発癌要因解析(コックス比例ハザードモデル)

評価項目	単変量解析 HR [95%CI]	P value	多変量解析 HR [95%CI]	P value
性別(男性)	2.69 [1.18-6.16]	0.019*	3.05 [1.32-7.09]	0.009*
年齢 > 50歳	2.38 [1.14-4.97]	0.021*	2.39 [1.10-5.22]	0.028*
Fib4 index > 2.9	3.27 [1.60-6.68]	0.001*	2.40 [1.1-5.22]	0.028*
HBe Ag +	0.86 [0.40-1.84]	0.696		
ラミブジン	1.80 [0.88-3.67]	0.105	1.36 [0.64-2.91]	0.424
HBV-DNA > 5.0	0.93 [0.41-2.14]	0.869		
薬剤耐性あり	1.08 [0.55-2.14]	0.820		
BMI > 25	0.55 [0.21-1.43]	0.223		
飲酒	0.93 [0.45-1.93]	0.853		
糖尿病	0.77 [0.47-2.76]	0.765		
IFN治療歴	0.49 [0.12-2.04]	0.326		

と、有意差がなかった HBV-DNA 量の 4 つを示しています。本来なら HBV-DNA 量が多いほど多く発癌するはずなのが、核酸アナログを服用することで、HBV-DNA 量による発癌率の差がなくなっていることがわかります。

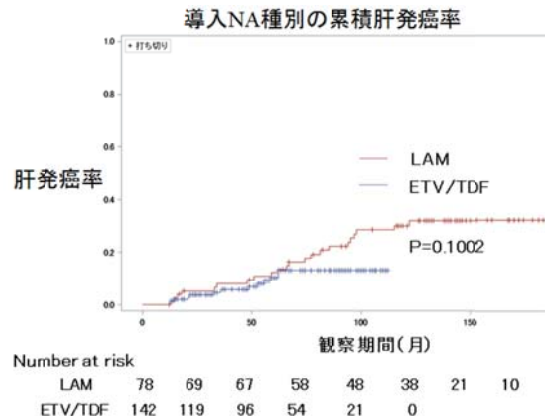
さらに、多変量解析(複数の因子を同時に解析して、どの因子がどの程度発症に関与しているかを明確にする方法)を行った結果でも同様に、性別(男性)、年齢 > 50歳、FIB-4 index > 2.9 の 3 つが核酸アナログ服用者の発癌の有意な因子として判定されました。

ラミブジン導入例とエンテカビル・テノフォビル導入例の比較

LAM導入例とETV/TDF導入例の比較

評価項目	LAM例 (N = 78)	ETV/TDF例 (N = 142)	P value
性別(男性/女性)	55/22	78/64	0.0304*
開始時年齢(平均±SD)	51.3±11.4	52.9±12.3	0.1375
平均観察期間(年)	8.92 [1.0-15.3]	4.92 [1.0-9.3]	<0.001*
HBV-DNA > 5.0 LC/ml	84.6%	71.8%	0.0458*
FIB-4 index*	3.29 [0.76-12.93]	2.10 [0.19-25.24]	<0.001*
FIB-4 index > 2.9	57.7%	31.7%	<0.001*
飲酒	37.7%	33.6%	0.6236
DM	14.1%	19.3%	0.3591
肝発癌	22例	13例	0.0004*

*中央値、四分位範囲で表記
肝発癌はロジスティック回帰分析



ちなみに発癌要因解析では、ラミブジンでの導入を検討項目に含めていました。ラミブジンは、最初に登場した核酸アナログ製剤であったため、その後に発売されたエンテカビルやテノフォビルと比べると導入された症例の背景が少し異なり、導入までに肝の線維化が進んで FIB-4 index が高くなっていた症例が多いのです。観察期間に差があることと、導入後 5年(60ヶ月) くらいまでの発癌率が変わらないため、log-rank 検定では有意差が出ないのですが、5年以降では累積発癌率の差は明らかで、発癌までの時間を考慮に入れないロジスティック解析を行うと有意差があります(左の表)。多変量解析では「FIB-4 index > 2.9」と重なる症例が多かったために有意な因子としては残らなかったと思われます。

核酸アナログ投与下の B 型肝炎の肝発癌リスク因子の解析 - 結論など

核酸アナログ製剤がなければ、あるいは効果がなければ、REVEAL-HBV study で示されたように、発癌のリスク因子としては HBV-DNA 量、HBe 抗原陽性、男性、年齢などが残るはずですが、今回の飯塚病院での核酸アナログ投与下の発癌例の解析からは、男性、50歳以上という条件以外では、FIB-4 index > 2.9 という、核酸アナログ投与開始時点までで肝線維化が進展していることが発癌のリスクになっていることがわかりました。

今回の検討は、2000年以後の核酸アナログ時代の初期の症例が含まれているため、長い目で見ると特殊な時期と言ってもよいかもしれません。現在は、B型肝炎診療ガイドラインがあるため、定期通院されている患者さんについては、これに従って診療していれば線維化の進展などないはずですが、時には見過ごされている患者さんがおられるかもしれません。幸い、FIB-4 index は年齢・AST・ALT・血小板数から算出できますし、インターネット上で「FIB-4 index」「計算」というキーワードで検索すると、数値を入力するだけで計算してくれるウェブサイトもあります。B型、C型肝炎に限らず、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)についても有用ですので、気になる患者さんがおられましたら調べて頂けたらと思います。

今回は B 型肝炎の再活性化について述べたいと思います。