

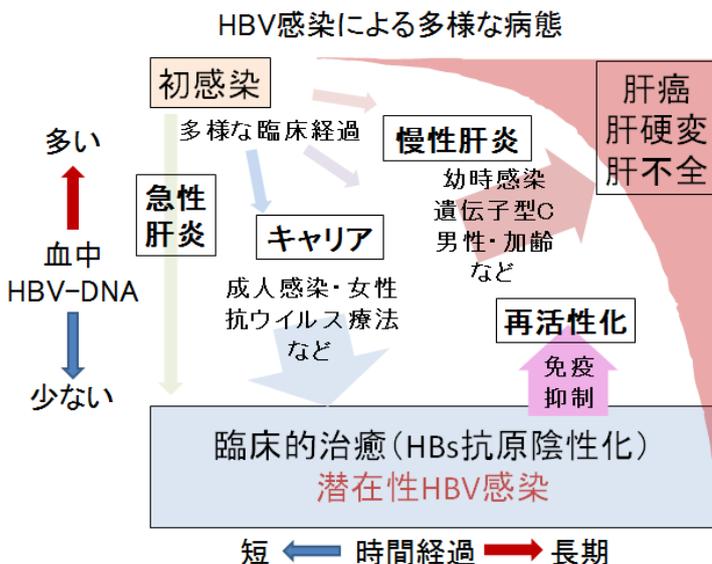
「肝臓内科レター第43号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

先生方にはいつも大変お世話になっております。先月号には間に合いませんでしたので、改めまして西日本豪雨災害被災者の方々にお悔やみとお見舞いを申しあげます。今回は、非B非C肝癌症例とB型肝炎ウイルスHBVとの関連について述べたいと思います。

<潜在性HBV感染に伴う臨床的な問題>

潜伏性HBV感染(Occult HBV Infection: OBI)とはHBs抗原が陰性であっても肝臓にHBV-DNAが存在している状態のことを言います。稀ですが、一定の割合で問題になるものとしては、ウイルス感染してから検出できるようになるまでのウィンドウ期や、HBs抗原を構成するアミノ酸が変異して検査キットの抗体で検出できない「偽の潜伏感染(false OBI)」が挙げられます(J Hepatol 49;652-657:2008)。検査キットで検出できない、ということは想定外の種類のHBs抗原ということでもあり、ワクチンでカバーできない「エスケープミュータント」の存在も報告されています(ウイルス第62巻;67-78:2012)。



B型肝炎ウイルスHBVの感染は多様な病態を形成します(左図)。幼少期を過ぎて感染して急性肝炎を生じると、ゲノタイプAの一部を除いて、自然経過で肝障害は正常化しHBs抗原が消失して臨床的治癒の状態になります。

慢性肝炎などの持続感染でも、時間経過とともに免疫がHBV増殖を抑えこむとやはり同様の状態になります。慢性肝炎からのHBs抗原消失率は年率約1%と言われています(日本肝臓学会編 B型肝炎診療ガイドライン)。

臨床的治癒はHBVが完全に排除されたわけではなく、宿主の免疫応答によってHBVの複製が抑え込ま

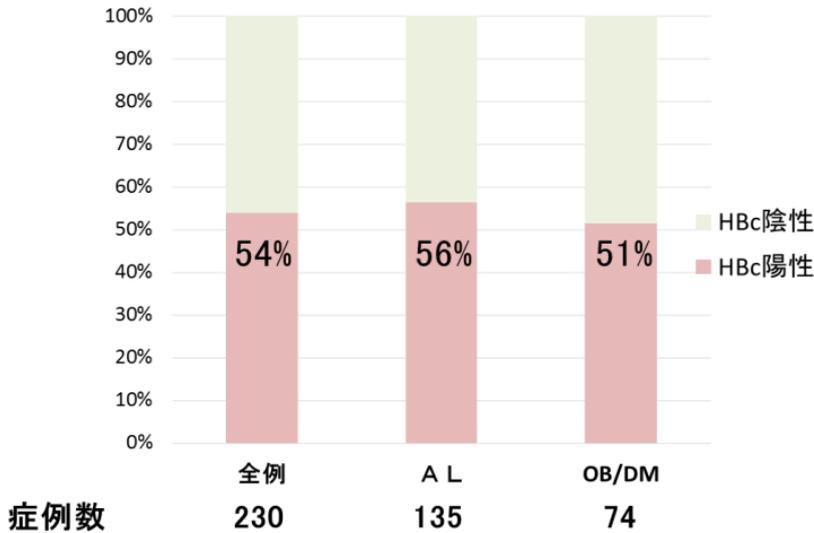
れた状態です。第30号でも述べましたが、悪性リンパ腫に対するリツキシマブ投与や臓器移植などで免疫が強く抑制されると、de novo B型肝炎のような危険なHBV再活性化を生じます(WJG 20;5951-5961:2014)。

再活性化ほど知られていませんが、潜在性HBV感染に伴う臨床的なリスクとしては、肝発癌への関与もあると言われています。今回はこの点について調べてみました。

<非B非C肝癌の原因についての議論の変遷:潜在性HBV感染?NAFLD/NASH?>

前号(42号)まで述べてきた2008~2017年に飯塚病院の自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎を除いた非B非C肝癌348例のうち、HBc抗体陽性例、つまり過去にHBVに暴露されたことがある人(潜在性HBV感染者)の割合は54%(124/230例)でした(次頁図)。さらに、もともとHBs抗原陽性で経過観察中に陰性化した後に発癌したのが1例、以前にB型肝炎を指摘されたことがあるという症例が3例ありました。このように、非B非C肝癌の中に潜在性HBV感染を持つ症例は一定の割合で存在しています。一般に病院に通院している人でのHBc抗体

非B非C肝癌症例におけるHBc抗体陽性例比率 飯塚病院症例(2008-2017)



ところがその後、時代の流れで NAFLD/NASH が肝疾患として認識され、肝癌の原因となることが明らかになってくると、徐々に HBV の関与が主という意見は小さくなりました。

<HBs 抗原消失後の発癌についてのコホート研究>

国内のコホート研究としては、HBV 持続感染者 5,055 例の平均観察期間 4 年 (0.5~30 年) の経過観察において、231 例 (男 186 女 45 例) で HBs 抗原が消失し、これらの症例 (HBs 消失時平均年齢 52 歳) の観察期間 (中央値) 6.5 年で、肝硬変を有する 67 例のうち 2 例が肝細胞癌を発症したが、基本的には HBs 抗原消失後の予後は極めて良好と言える、という虎の門病院からの報告があります (Am J Med 119;71.e9-16:2006)。

海外では、アラスカで 1,271 人の B 型肝炎患者を追跡し、この中で HBs 抗原消失後の 158 人を観察して平均観察期間 9.1 年で 6 人が発癌しており、HBs 抗原持続陽性例が 196/10 万人/年の発癌率に対して HBs 抗原陰性化例では 37/10 万人/年に低下していたという報告があります (Hepatology 51;1531-7:2010)。比較のための参考として、国立がん研究センターの発表では 2013 年の肝臓がんの罹患率は男性 44.2/10 万人/年、女性 20.8/10 万人/年で、これらは B・C 型肝炎なども含む全ての人口あたりの推計値です。ちなみに胃癌は男性/女性 146.7/62.8 (/10 万人/年)、膵癌は男性/女性 29.8/25.0 (/10 万人/年) でした。

ただ、これらのコホート研究を見ても、いわゆる「コアポジ (HBc 抗体陽性例)」がどのくらい危険なのか、については今ひとつイメージし難いように感じられるかと思います。

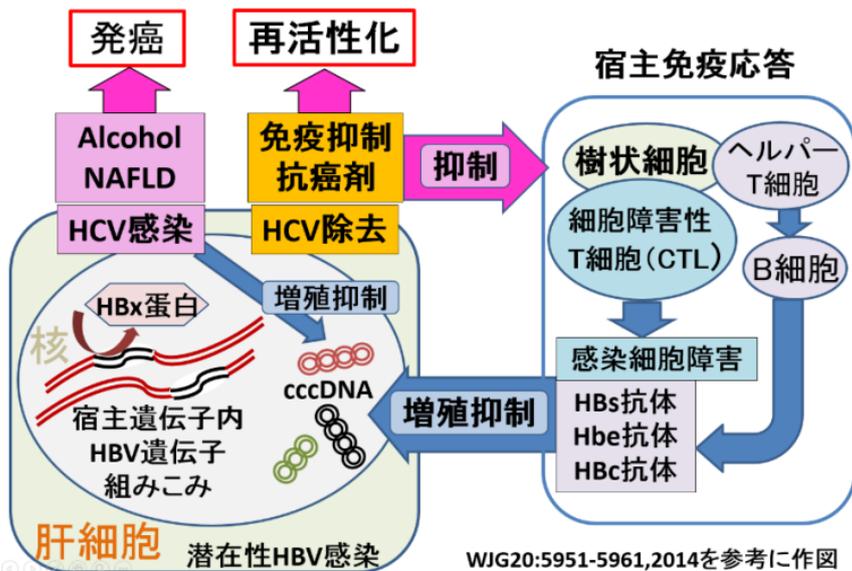
<潜在性 HBV 感染の発癌リスクに関するメタ解析>

このようなことに関しては、多数の論文を集計・解析する「メタ解析 meta-analysis」が力を発揮します。慢性肝疾患を有する HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性例が陰性例に比べて肝癌を発症するリスクが高いかどうかを調べた論文がありました (Medicine (Baltimore) 95:e4311: 2016)。この研究は、HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性例の肝発癌に焦点をあてた症例対照研究もしくはコホート研究の論文を 26 本抽出して集計・解析したものです。結論は、HBc 抗体陽性 9,986 例 (発癌 1,418 例) の肝発癌は、陰性 34,567 例 (発癌 1,103 例) に比べリスク比 (相対危険度) 1.67 倍 (95%CI=1.44-1.95)、つまり発癌確率が 67%高い、というものでした。この中には C 型肝炎例の比較が多く入っており、C 型肝炎例 (HBc 抗体陽性/陰性 3,292/3,807 例) ではリスク比 1.67 倍 (95%CI=1.29-1.86)、非 C 型肝炎例 (HBc 抗体陽性/陰性 860/1,240 例) ではリスク比が 2.19 倍 (95%CI=1.56-3.06) でした。HBc 抗体陽性であることの陰性に比べての相対危険度は、第 37 号でお伝えした糖尿病や肥満とほぼ同様です。そして、この結果は、非 B 非 C 肝癌患者の HBc 抗体陽性率が高いことに合致する結果のように思われます。

陽性率は 2 割程度とされていますから、比率としては明らかに高いわけです。

この現象は従来から気づかれており、非 B 非 C 肝癌の研究においては NAFLD/NASH が話題になる以前は、非 B 非 C 肝癌は HBs 抗原消失後の症例を見ていたのではないかと、という意見が優勢でした。2000 年には東京大学から、非 B 非 C 肝癌 42 症例中 20 例の血清、および手術例 12 例のうち 8 例の肝癌および非癌部組織から HBV-DNA が検出され、非 B 非 C 肝癌と HBV の関連が示唆されると報告されています (J Infect Dis 181;1920-28:2000)。

免疫応答によるHBV増殖抑制・潜在性HBV感染に伴うリスク



潜在性 HBV 感染と肝臓について書かれた総説 (WJG 20;5951-5961:2014) によると、潜在性 HBV 感染は、他の肝疾患 (C 型肝炎、アルコールなど) があると肝線維化の速度が早くなり発癌確率を上げるということです。発癌の機序としては、感染から HBs 抗原が陰性化するまでの肝のダメージも重要ですが、HBs 抗原が陰性化後、免疫で強力に抑制されていてもわずかな HBV 増殖は起きており、このためにごく軽い壊死炎症反応は起きており、また宿主の遺伝子への HBV-DNA の組み込みや、発癌を促進するように働く HBV-DNA 由来の HBx 蛋白などの転写因子が肝細胞内で作られることなどが考えられています。

<HBs 抗原消失後の取り扱いについての現時点でのコンセンサス>

現在の日本の B 型肝炎の診療ガイドラインには HBs 抗原陰性化が B 型肝炎診療の目標とされていますが、HBs 抗原消失後の取り扱いについては記載がありません。

国内の報告を集計した新日鐵八幡記念病院からの症例報告では、HBV 持続感染後の HBs 抗原消失例についても生涯の経過観察が必要であると述べられています (肝臓 52:176-183:2011)。埼玉医大の持田智教授は、「一過性感染による既往感染例は、基本的に肝臓のスクリーニング検査は行いません。ただし、重症肝炎が治癒した場合には、壊死後性肝硬変になっている症例もあり、その際は 6 ヶ月おきに AFP と PIVKA-II を測定、6~12 ヶ月ごとに腹部超音波検査を実施します。一方、寛解期のキャリアの場合には、HBe 抗体陽性の非活動性キャリアと同様の管理が必要になります。6 ヶ月ごとに腫瘍マーカーを測定し、1 年に 1 回は腹部超音波検査を実施することが推奨されます。」と述べられており (Web 医事新報 No. 4815 P. 57)、このあたりが日本での現時点でのコンセンサスと言えらると思います。

次号からは肝硬変の合併症と治療について述べていきたいと思ひます。

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●