

機関番号：12061

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590762

研究課題名（和文）非B非C肝癌におけるHBV-DNA組込みの影響に関する研究

研究課題名（英文）A study on the effects of HBV-DNA integration on non-B non-C hepatocellular carcinoma

研究代表者

吉田 晴彦 (YOSHIDA HARUHIKO)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60240305

研究成果の概要（和文）：本研究では(1)非B非C肝細胞癌治療後再発におけるHBc抗体陽性の影響、(2)非B非C肝細胞癌発生に関する危険因子、(3)HCV関連肝細胞癌発生に関するHBc抗体の影響を調べたが、いずれもHBc抗体陽性は有意な危険因子とならず、HBV既感染は大きな影響を与えていないと考えられた。また、HBV関連肝細胞癌の再発に関して、初発癌と同様にHBV-DNA量が関与することが示された。

研究成果の概要（英文）：We evaluated the influence of HBc antibody seropositivity in (1) the recurrence of non-B non-C hepatocellular carcinoma (HCC) after curative treatment, (2) in the development of HCC among patients with non-B non-C chronic liver disease, and (3) in the development of HCV-related HCC. HBc antibody positivity was found to be a significant risk factor in none. Serum HBV load was associated with the risk of recurrence of HBV-related HCC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：肝臓病学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：肝細胞癌、非B非C肝癌、HBV-DNA

## 1. 研究開始当初の背景

B型肝炎ウイルス(HBV)感染の経過において、血中HBs抗原が陰性化した時点で一般には臨床的治癒と考えられている。しかしながら、この段階でHBVが完全に排除されたわけではないことは、HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性の症例において、リツキシマブなどを用いた化学療法中にHBVの再活性化が生じ、時に重

症肝炎を発症することからも明らかである。また、HBVの増幅過程でHBV-DNAの一部が宿主ゲノムに組込まれるが、その様式によってはHBV関連肝細胞癌の発癌機序に関与していると考えられている。したがって、HBV感染の既往が非B型肝炎肝細胞癌の発生に関与している可能性が考えられる。本研究ではHBs抗原陰性の肝細胞癌、特に非B非C型肝炎肝細胞癌と

C型肝炎ウイルス(HCV)関連肝細胞癌において、HBc抗体陽性によって示されるHBV感染既往がど発癌にかかわっているかを検討した。

## 2. 研究の目的

(1)非B非C肝細胞癌の治療後再発に関するHBc抗体陽性の意義

わが国の肝細胞癌ではHCV関連が最も多く(70%~80%)、HBV関連(10%~20%)がこれに次ぐが、近年これらの肝炎ウイルスが陰性の非B非C型肝細胞癌が増加しつつある。根治的なラジオ波焼灼療法後の非B非C型肝細胞癌再発について、HBc抗体を含めて危険因子の検討を行った。

(2)非B非C肝細胞癌発生の危険因子

つづいて、肝細胞癌未発癌の非B非C型肝炎患者コホートにおいて、経時的に肝細胞癌発生を調べ、糖尿病の有無、脂肪肝の有無などを含めて肝発癌危険因子としての意義を解析した。

(3)HBV関連肝細胞癌の治療後再発に関する危険因子

根治的ラジオ波焼灼療法を施行したHBs抗原陽性の肝細胞癌患者について、肝細胞癌再発に関する危険因子を解析した。

(4)C型慢性肝炎・肝硬変からの肝細胞癌発生に関するHBc抗体陽性の意義

わが国のHCV感染者においてはHBc抗体陽性率が高いことが知られているが、これが肝細胞癌発生の危険因子であるかどうかについては議論が分かれている。外来で経過観察された1262名のHCV-RNA陽性患者コホートについて肝細胞癌発生を調べ、HBc抗体の影響を解析した。

## 3. 研究の方法

(1)非B非C肝細胞癌の治療後再発に関するHBc抗体陽性の意義

HCV抗体陰性かつHBs抗原陰性で、アルコール多飲歴のない初発非B非C肝細胞癌患者62名に対して、ラジオ波焼灼療法を行った。造影CTにより全ての肝細胞癌病変が壊死したことを確認し、不十分な場合は追加焼灼を行った。その後4カ月間隔で造影CTを施行し、動脈相で周囲肝実質よりも濃染し、後期相で周囲よりも薄く抜ける結節が出現した場合に肝細胞癌再発と診断した。Coxの比例ハザードモデルに基づいて肝細胞癌再発に関する危険因子を解析し、HBc抗体陽性の影響についても検討した。

(2)非B非C肝細胞癌発生の危険因子

HCV抗体陰性、HBs抗原陰性でありALTが持続的に高値であった163名の非B非C肝障

害患者について、6カ月に1回の腹部超音波検査を行い、肝細胞癌の発生を調べた。超音波検査にて肝細胞癌発生が疑われた場合には造影CTにより確定診断を行った。Coxの比例ハザードモデルに基づいて肝細胞癌発生の危険因子を解析した。超音波検査上の脂肪肝所見を時間依存性共変量として扱う解析も行い、脂肪肝所見の経時的变化と肝細胞癌発癌との関連も調べた。

(3)HBV関連肝細胞癌の治療後再発に関する危険因子

ラジオ波焼灼療法により初発肝細胞癌病変が根治した、HBs抗原陽性の肝細胞癌患者69名について、治療後4カ月おきに造影CT検査を行い、肝細胞癌の再発を定期的に調べた。動脈相で周囲肝実質よりも濃染し、後期相で周囲よりも薄く抜ける結節が出現した場合に肝細胞癌再発と診断した。Coxの比例ハザードモデルを用いて、HBV-DNA量を含めて肝細胞癌再発の危険因子を解析した。

(4)C型慢性肝炎・肝硬変からの肝細胞癌発生に関するHBc抗体陽性の意義

HBs抗原陰性かつHCV-RNA陽性のC型慢性肝炎ないし肝硬変の患者1262名について4~6カ月に1回の腹部超音波検査を行い、肝細胞癌発生の有無を調べた。肝細胞癌が疑われた場合は造影CTを施行し、動脈相で周囲肝実質よりも濃染し、後期相で周囲よりも薄く抜けた場合に肝細胞癌と診断した。肝細胞癌発生に関する危険因子について、Coxの比例ハザードモデルを用いて解析し、特にHBc抗体陽性が発癌リスクに関連しているかどうかについて検討した。

## 4. 研究成果

(1)

患者の肝細胞癌初回治療時の平均年齢は68.7歳で、男性が62名中40名(65%)を占めた。HBc抗体は18名(29%)で陽性であった。観察期間中に26名に肝癌再発を認めた。Cox比例ハザードモデルを用いて解析すると、年齢(1歳につきハザード比1.07、95%信頼区間1.03-1.13)と臍の高さのCT画像上で計測された内臓脂肪面積(10cm<sup>2</sup>につきハザード比1.08、95%信頼区間1.01-1.17)が統計学的に有意な肝細胞癌再発の危険因子となった。HBc抗体陽性(vs.陰性、単変量解析でハザード比1.68、95%信頼区間0.67-4.18)は有意ではなかった。本研究の対象となった肝細胞癌患者は非B非Cかつアルコール非多飲であり、NASH(非アルコール性脂肪肝炎)が発癌の原因として疑われる集団であった。また、今回の解析で判明した危険因子からみて、再発肝細胞癌は主として異時性多中心性発癌であると考えられる。したがって、新規の非

B非C肝細胞癌の発癌リスクも同様の傾向にあると考えられる。症例数が小さいため、今回有意とならなかった因子が再発に関与していないとはいきれないが、HBc 抗体陽性によって示されるHBV感染の既往は非B非C肝細胞癌の発生ないし再発に大きくは寄与していないことが示唆された。一方、内臓脂肪が有意な危険因子であることが示され、非B非C肝細胞癌においては内臓脂肪に関連するアディポサイトカインやインスリン抵抗性などのメタボリックな要素が発癌に関与している可能性が示唆された。

## (2)

上記(1)の結果により示唆された、メタボリックな要素の非B非C肝細胞癌発生に対する関与をさらに調べるために、未発癌非B非C肝障害患者コホートにおける肝細胞癌発生について調査した。ただし、先に肝細胞癌再発の危険因子として示された内臓脂肪面積については多くの患者で観察開始時のデータがないため検討できなかった。平均6年の観察期間中に対象患者163名中17名に肝細胞癌が発生した。多変量解析では高齢、糖尿病の併存、および超音波検査上の脂肪肝所見の欠如が発癌に関する有意な危険因子であった。時間依存性共変量を用いた解析では、脂肪肝所見の消失により肝細胞癌発生のハザード比が9.6と上昇することが示された。脂肪肝所見の消失は血小板数の減少など肝障害の進行を示唆する変化を伴っていた。これはNA SHの進行に伴い、肝臓内の脂肪はむしろ減少し、その時点から肝細胞癌発生リスクが高まることが示唆された。

## (3)

わが国におけるHCV-RNA陽性、HBs抗原陰性のHCV関連肝細胞癌症例においてはHBc抗体陽性率が高く、HBV感染既往ないしHBVのoccult infectionがHCV関連肝細胞癌発癌の危険因子である可能性が議論されてきた。今回、1262名のHBs抗原陰性C型慢性肝炎患者を追跡観察したところ、1994年からの10年間で339名に肝細胞癌が発生していた。HBc抗体は522名(41.4%)で陽性であった。3、5、10年累積発癌率はHBc抗体陽性者で12.7%、24.5%、41.9%、HBc抗体陰性者で10.6%、17.7%、33.4%であり、たしかに発癌率は前者で有意に高かった(P=0.005)。しかしながら、HBc抗体陽性率は男性および高齢者で高く、これらは肝発癌発生危険因子であることが知られている。多変量解析を行いこれらの因子について調整するとHBc抗体陽性(vs.陰性)の肝細胞癌に関するハザード比は1.06(95%信頼区間0.85-1.31)であり、独立した危険因子として有意ではなかった。なお、HBV-DNAはいずれの患者血清からも検

出されなかった(リアルタイムPCR法)。サブグループ解析を行うと、60歳以下の男性に限ってHBc抗体陽性者に多変量解析でも肝発癌が多い傾向がみられた(P=0.092)。今回の検討において、慢性HCV感染者の通常経過におけるHBV既感染に由来する肝細胞癌発癌リスクは、たとえあったとしても、C型慢性肝炎患者が元々有する肝細胞癌発癌リスクを有意に左右するほどの大きさではないことが確認された。

## (4)

初発のHBV関連肝細胞癌についてはHBV-DNA量が有意に関連することが知られているが、HBV関連肝細胞癌の治療後の再発と血中HBV-DNA量との関係については明らかでなかった。ラジオ波焼灼療法により初発病変が根治された69名について、4か月ごとの造影CT検査を行い、肝細胞癌再発について調べた。累積肝細胞癌再発率は1、3、5年でそれぞれ26.5%、57.8%、74.3%と高頻度であった。多変量解析では初発肝癌の病変数>3(リスク比4.63、95%信頼区間1.50-14.25)、トロンビン時間<70%(リスク比3.39、95%信頼区間1.52-5.78)とならんでHBV-DNA量>4.0Log(リスク比2.67、95%信頼区間1.16-6.14)が再発の有意な危険因子であることが示され、初発肝癌と同様に再発肝癌についてもHBVのウイルス量がリスクを反映することが示された。

これらの検討により、非B非C肝細胞癌およびHCV関連肝細胞癌の発生ないし再発において、HBVの既感染を示すHBc抗体陽性は大きな影響を与えていないこと、HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性の場合にHBV-DNA陽性のいわゆるoccult infectionはまれであること、およびHBV関連肝細胞癌の再発ハザードに関しては、初発癌と同様にHBV-DNA量が関与することが示された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

①Arano T, Nakagawa H, Tateishi R, Ikeda H, Uchino K, Enooku K, Goto E, Masuzaki R, Asaoka Y, Kondo Y, Goto T, Shiina S, Omata M, Yoshida H, Koike K. Serum level of adiponectin and the risk of liver cancer development. Int J Cancer Epub (査読有) ahead of print

②Goto T, Yoshida H, Tateishi R, Enooku K, Goto E, Sato T, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Shiina S, Koike K, Omata M. Influence

of serum HBV DNA load on recurrence of hepatocellular carcinoma after treatment with percutaneous radiofrequency ablation. Hepatol Int (査読有) Epub ahead of print

③ Ohki T, Tateishi R, Goto E, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Kanai F, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Influence of HBcAb seropositivity on the risk of hepatocellular carcinoma in HCV infected patients. J Viral Hepatitis. (査読有) 2010; 17: 91-7

④ Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Nakagawa H, Masuzaki R, Goto T, Hamamura K, Kanai F, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. Gut (査読有) 2009; 58: 839-44

[学会発表] (計4件)

①榎奥健一郎、建石良介、新野徹、内野康志、後藤絵里子、中川隼人、増崎亮太、近藤祐嗣、五藤忠、椎名秀一郎、吉田晴彦、小池和彦。脂肪肝の消失は発癌のリスクファクターである。JDDW2010 2010年10月13日 横浜

②大木隆正、建石良介、後藤絵里子、佐藤隆久、増崎亮太、五藤忠、浜村啓介、吉田英雄、金井文彦、椎名秀一郎、吉田晴彦、川辺隆夫、小俣政男。NASHと肝細胞癌 非B非C肝癌の特徴と予後。第44回日本肝癌研究会 2008年5月22日 大阪

③大木隆正、建石良介、後藤絵里子、佐藤隆久、増崎亮太、五藤忠、浜村啓介、吉田英雄、金井文彦、加藤直也、椎名秀一郎、吉田晴彦、川辺隆夫、小俣政男。HBc抗体陽性はC型慢性肝炎患者の肝発癌に影響を与えない。第44回日本肝臓学会総会 2008年6月5日 松山

④ Ohki T, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Masuzaki R, Goto T, Hamamura K, Kanai F, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Visceral fat accumulation is an independent risk factor of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in NASH suspected patients. 59th AASLD Annual Meeting 2008年10月31日 San Francisco, USA

[図書] (計0件)

なし

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 晴彦 (YOSHIDA HARUHIKO)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 60240305

(2) 研究分担者

五藤 忠 (GOTO TADASHI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 40444088

(3) 連携研究者

なし