<速 報>

核酸アナログ療法中の B 型関連肝癌に対する肝癌再発予測マーカーとしての
HB コア関連抗原の有用性

保坂 哲也^{1)*} 鈴木 文孝¹⁾ 小林 正宏¹⁾ 平川 美晴¹⁾ 川村 祐介¹⁾
八辻 寛美¹⁾ 瀬崎ひとみ¹⁾ 芥田 憲夫¹⁾ 鈴木 義之¹⁾ 斎藤 聡¹⁾
荒瀬 康司¹⁾ 池田 健次¹⁾ 小林万利子²⁾ 熊田 博光¹⁾

緒言：B 型肝炎患に対する核酸アナログ療法の有効性は広く知られており，ラミブジンにおいては投与により発癌率を抑制することが既に報告されている¹⁾²⁾。しかしながら経過観察期間が長くなるにつれ肝発癌例も増加しつつある。また血中 HBV-DNA 量が抑制されているにもかかわらず，肝癌根治後の再発例も散見される。そこで今回我々は核酸アナログ投与中の肝癌について，肝癌根治療法後の再発予測マーカーとしての HB コア関連抗原 (HBcrAg) の有用性を検討した。

対象と方法：2001 年～2008 年までに当院で初発の肝細胞癌と診断された B 型肝炎症例で核酸アナログ投与中に肝発癌した 54 例を対象とした。肝癌発症時の核酸アナログ投与内容の内訳はラミブジン 29 例，ラミブジン+阿德フォビル併用 17 例，エンテカビル 8 例であった。肝癌治療法の内訳は外科切除 36 例，経皮的局所治療 18 例であった。HBcrAg 測定は既報のごとく CLEIA 法を³⁾，HBV-DNA 量はアンプリコ法を用いた。肝癌根治後の再発に寄与する因子について Cox 比例ハザードモデルを用いて，単変量及び多変量解析を行い検討した。

結果：発癌時の AST/ALT 値は 31/29 IU/l (中央値)，genotype C が 92.6% (50/54) で，HBe 抗原陽性例は 42.6% (23/54)，血清 HBV-DNA 量は $<2.6 \log \text{copies/ml}$ (中央値) であった。血清 HBcrAg 量は $5.0 \log \text{U/ml}$ (中央値) であった。血清 HBV-DNA 量 $<2.6 \log \text{copies/ml}$ であった症例 35 例中，HBcrAg 量 $\geq 3.0 \log \text{U/ml}$

であった症例が 29 例 (82.9%)， $\geq 4.8 \log \text{U/ml}$ であった症例は 13 例 (37.1%) であった。核酸アナログ投与開始から発癌までの投与期間は 2.2 年 (中央値) であった。

肝癌再発は 38.9% (21/54) で認め，根治後から再発までの期間は 14 カ月 (中央値) であった。再発に寄与する因子について単変量解析を行ったところ，HBV-DNA 量 $\geq 3.0 \log \text{copies/ml}$ ，HBcrAg $\geq 4.8 \log \text{U/ml}$ ，腫瘍数多発，門脈浸潤ありの 4 因子が抽出され，さらに多変量解析を行ったところ，独立因子として HBcrAg $\geq 4.8 \log \text{U/ml}$ ，門脈浸潤の 2 因子が抽出された (Table)。

考察：今回の検討では核酸アナログ投与中の発癌例は血清 HBV-DNA 量が低値に抑制されているにもかかわらず，HBcrAg 量は十分抑制されていない例が認められた⁴⁾。核酸アナログが投与されていない B 型肝炎において，血清 HBV-DNA 量が肝癌再発に関係するという報告はされている⁵⁾。しかしながら今回の対象症例のように核酸アナログ投与中の場合は HBV-DNA 量より HBcrAg 量の方が肝癌根治後の再発予測マーカーとして有用であると考えられる。

索引用語：HB コア関連抗原，肝癌再発予測，核酸アナログ

文献：1) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. N Engl J Med 2004; 351: 1521—1531 2) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Hepatol Res 2005; 32: 173—184 3) Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, et al. J Clin Microbiol 2002; 40: 439—445 4) 辻 邦彦, 西森博幸, 松居剛志, 他. 肝臓 2009; 50: 166—167 5) Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Cancer 2000; 88: 1016—1024

1) 虎の門病院肝臓センター

2) 肝臓研究室

*Corresponding author: hosa-p@toranomon.gr.jp

<受付日2009年8月11日><採択日2009年9月1日>

Table Factors associated with recurrence of HCC by univariate and multivariate analysis.

factors	Univariate		Multivariate	
	Hazard Ratio (95%CI)	P	Hazard Ratio (95%CI)	P
HBeAg (Positive)	1.53 (0.63-3.70)	0.343		
HBV DNA (≥ 3.0 logcopies/mL)	2.49 (1.03-6.00)	0.042		
HBcrAg (≥ 4.8 logU/mL)	10.4 (2.39-45.0)	0.002	8.50 (1.95-37.1)	0.004
AST (≥ 50 IU/L)	2.47 (0.98-6.20)	0.055		
ALT (≥ 40 IU/L)	2.37 (0.99-5.71)	0.054		
Platelets count (< 10 ⁵ /mm ³)	2.20 (0.81-6.02)	0.123		
Serum Albumin (< 3.5 g/dl)	1.39 (0.53-3.63)	0.505		
Serum bilirubin (≥ 1.5 mg/dl)	1.11 (0.62-2.00)	0.713		
Prothorombin time (< 80%)	2.23 (0.51-9.82)	0.286		
ICG-R 15 (≥ 30%)	0.54 (0.16-1.87)	0.332		
AFP levels (≥ 100 ng/mL)	1.81 (0.74-4.44)	0.194		
DCP levels (≥ 100 mAU/mL)	2.09 (0.81-5.39)	0.129		
Tumor size (≥ 21 mm)	2.02 (0.81-5.07)	0.133		
Tumor number (multiple)	4.03 (1.31-12.4)	0.015		
Presence of portal vein invasion	5.39 (1.69-17.2)	0.004	3.63 (1.15-11.5)	0.028

Abbreviation: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alaine aminotransferase; ICG-R15: indocyanine green retention test at 15 min; AFP, alpha-fetoprotein; DCP, des-γ-carboxylprothorombin.

英文要旨

Low hepatitis B virus core-related antigen is a predictor of absence in post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy

Tetsuya Hosaka^{1)*}, Fumitaka Suzuki¹⁾,
Masahiro Kobayashi¹⁾, Miharuru Hirakawa¹⁾,
Yusuke Kawamura¹⁾, Hiromi Yatsuji¹⁾,
Hitomi Sezaki¹⁾, Norio Akuta¹⁾,
Yoshiyuki Suzuki¹⁾, Satoshi Saitoh¹⁾,
Yasuji Arase¹⁾, Kenji Ikeda¹⁾,
Mariko Kobayashi²⁾, Hiromitsu Kumada¹⁾

The tumor recurrence rate of hepatocellular carcinoma (HCC) is still high even in patients who receive a curative therapy. We analyzed predictive value of HBV-related viral markers, including HBcrAg, HBV DNA, and HBeAg, for HCC recurrence in the patients who developed HCC during antiviral nucleot(s)ide analogues therapy. By univariate analysis, HBV DNA,

HBcrAg, tumor number and presence of portal vein invasion were significant predictive factors. By multivariate analysis, HBcrAg and presence of portal vein invasion were independent and significant predictive factors of recurrence after curative therapy for HCC. We conclude that HBcrAg is useful as a predictor of post-treatment recurrence of HCC after curative therapy in patients who received antiviral therapy.

Key words: HB core-related antigen, prediction of recurrence of HCC, nucleot(s)ide analogues

Kanzo 2009; 50: 588—589

- 1) Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo
- 2) Department of Research Institute for Hepatology, Toranomon Branch Hospital, Kawasaki

*Corresponding author: hosa-p@toranomon.gr.jp