<速 報>

HBV 関連肝細胞癌サーベイランスにおける HB コア関連抗原の有用性

中西 満* 中馬 誠
中井 正人 莊 拓也髭 修平 小林 智絵
浅香 正博

緒言：HB コア関連抗原 (HBcrAg) は肝細胞内の cccDNA 量と相関することが知られ、核酸アナログ製剤 (NA) の中止基準設定等に有用である可能性が報告されている¹⁾²⁾。また近年、NA 内服時の肝細胞癌発癌あるいは再発予測における有用性も報告されている³⁾⁴⁾。今回、初回発癌予測因子としての HBcrAg の有用性を検討した。

対象と方法：当科に通院中の HBs 抗原陽性者のうち 3 年以上の経過観察後に発癌した症例を HCC 群 (HCC) (n=50, 平均観察期間 5.3 年) とし、3 年以上の経過観察を行い発癌しなかった症例のうち、年齢・性別を HCC 群にマッチさせて抽出した症例を非 HCC 群 (non-HCC) (n=100, 平均観察期間 7.7 年) とした。この 2 群を NA 内服、非内服例にわけて肝細胞癌初発に寄与する因子について単変量解析で $P<0.05$ であった項目に関してロジスティック回帰を用いた多変量解析で検討した。HBcrAg は NA 内服・非内服例ともに全体の中央値であった $3.8 \log U/ml$ (CLEIA 法)、HBV-DNA は両者全体の中央値近傍である $5 LC/ml$ (real-time PCR 法) をカットオフ値として検討した。

成績：NA 非内服例 (HCC : n=39, non-HCC : n=67) の検討では多変量解析で HBV-DNA $5 LC/ml$ 以上、HBcrAg 量 $3.8 \log U/ml$ 以上が発癌寄与因子として抽出された。NA 内服例 (HCC : n=11, non-HCC : n=33) の検討では多変量解析で HBcrAg 量 $3.8 \log U/ml$ 以上のみが発癌寄与因子として抽出された (Table)。また、NA 非内服例では HBV-DNA 量と HBcrAg 量は相関するが ($r=0.7169$, $P<0.01$)、HBV-DNA 低値例で乖離を認める症例も存在し、HBV-DNA 量 $5 LC/ml$ 未満の場合、NA 非内服例の HCC 群で HBcrAg 量 $4 \log U/ml$ 以上の症例が 66.7% (6/9 例) であるのに対し、非 HCC

群は 1.9% (1/54) であった ($P<0.01$)。

考察：HBcrAg 量の測定は既報の如く³⁾ NA 内服例の肝発癌予測に有用であり、さらに今回の検討から NA 非内服例における有用性も示唆された。特に HBV-DNA 量低値例における肝細胞癌のサーベイランスに補完的な役割が期待されるものと考えられた。

索引用語：HB コア関連抗原、肝細胞癌、
サーベイランス

文献：1) Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, et al. J Med Virol 2009; 81: 27—33 2) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. Hepatol res 2007; 37: 661—666 3) 辻 邦彦, 西森博幸, 松居剛史, 他. 肝臓 2009; 50: 166—167 4) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Liver Int 2010; 30: 1461—1470

Table Logistic regression analysis of significant predictive factors for incidence of HCC associate with HBV with or without nucleotide analogue administration from univariate and multivariate analysis

	HCC Median (range)	non-HCC Median (range)	Category	Univariate analysis <i>P</i>	
NA (−) n = 106	n = 39	n = 67			
Age (years)	56 (32-72)	55 (30-83)	≥55/55<	0.844	
Sex (M : F)	26 : 13	44 : 23	M/F	0.972	
ALT (IU/ml)	27 (13-79)	23 (8-75)	≥31/31<	0.914	
Serum bilirubin (mg/dl) *	1.1 (0.4-3.7)	0.8 (0.4-3.5)	≥1.5/1.5<	0.050	
Serum Albumin (g/dl) *	3.8 (2.4-5.2)	4.2 (2.9-5.1)	<3.5/≥3.5	0.042	
Prothrombin time (%) *	84 (57-119)	94 (75-120)	<80/≥80	0.018	
Platelet counts (×10 ⁴ /μl) *	10.6 (4.9-30.1)	18.6 (3.7-28.5)	<10 ⁵ /≥10 ⁵	0.001	
HBe antigen (+ : −)	12 : 27	2 : 65	+ / −	<0.0001	
HBs antigen (S/N) *	781 (4-3650)	219 (2-30281)	≥500/500<	0.012	
HBV-DNA (LC/ml)	6.1 (<2.1-8.2)	4.4 (<2.1-7.3)	≥4/<4	0.078	
			≥5/<5	<0.0001	
HBcrAg (log U/ml) *	5.9 (<3.0-6.8≥)	3.7 (<3.0-6.3)	≥3.8/3.8<	<0.0001	
Mutation of PC* (+ : −)	20 : 5	44 : 12	+ / −	0.884	
Mutation of BCP* (+ : −)	22 : 3	36 : 19	+ / −	0.049	
			Multivariate analysis		
			Odds ratio (95%CI)	<i>P</i>	
HBV-DNA (LC/ml)			≥5/<5	4.746 (1.089-10.038)	0.035
HBcrAg (log U/ml) *			≥3.8/3.8<	6.133 (2.171-17.330)	0.001
	HCC Median (range)	non-HCC Median (range)	Category	Univariate analysis <i>P</i>	
NA (+) n = 44	n = 11	n = 33			
Age	55 (41-71)	52 (31-79)	≥55/55<	0.301	
Sex (M : F)	8 : 3	22 : 11	M/F	0.709	
ALT (IU/ml)	27 (11-79)	27 (14-79)	≥31/31<	0.472	
Serum bilirubin (mg/dl)	1.0 (0.5-2.3)	0.9 (0.5-2.6)	≥1.5/1.5<	0.049	
Serum Albumin (g/dl)	4.0 (3.0-4.9)	4.2 (3.0-4.9)	<3.5/≥3.5	0.426	
Prothrombin time (%) *	84 (61-114)	96 (80-115)	<80/≥80	0.500	
Platelet counts (×10 ⁴ /μl)	9.8 (5.9-21.0)	16.5 (6.5-28.7)	<10 ⁵ /≥10 ⁵	<0.005	
HBe antigen (+ : −)	5 : 6	7 : 26	+ / −	0.127	
HBs antigen (S/N) *	655 (10-16500)	461 (3-34318)	≥500/500<	0.111	
HBV-DNA (LC/ml)	<2.1 (<2.1-8.7)	<2.1 (<2.1-8.8)	≥4/<4	0.616	
			≥5/<5	0.426	
HBcrAg (log U/ml) *	5.7 (<3.0- ≥6.8)	3.3 (<3.0- ≥6.8)	≥3.8/3.8<	<0.005	
Mutation of PC* (+ : −)	5 : 4	16 : 14		0.841	
Mutation of BCP* (+ : −)	5 : 1	23 : 5		0.976	
			Multivariate analysis		
			Odds ratio (95%CI)	<i>P</i>	
HBcrAg (log U/ml) *			≥3.8/3.8<	5.895 (1.013-34.299)	0.048

Abbreviation: NA, nucleotide analogue; ALT, alaine aminotransferase; PC, precore regions; BCP, basal core promoter; HBcrAg, hepatitis B virus core-related antigen

*Data not available for all cases

英文要旨

**The role of hepatitis B virus core-related antigen
for predicting the incidence of HCC**

Mitsuru Nakanishi*, Makoto Chuma, Shuhei Hige,
Tomoe Kobayashi, Masato Nakai,
Takuya Shou, Masahiro Asaka

The usefulness of HB core-related antigen (HBcrAg) for the surveillance of hepatocellular carcinoma (HCC) has not been fully elucidated. We analyzed factors associated with the occurrence of HCC. High HBcrAg level for patients with nucleotide analogue (NA) administration, and high HBV-DNA level and high HBcrAg level for those without NA were revealed to be the significant factors for HCC occurrence by multivariate analysis. These data suggested that HBcrAg is the predictive factor for HCC occurrence regardless of NA administration. In conclusion, HBcrAg is a useful marker for the HCC surveillance.

Key words: hepatitis B virus core-related antigen,
hepatocellular carcinoma, surveillance

_____ *Kanzo* 2011; 52: 387—389

Department of Gastroenterology and Hematology,
Hokkaido University Graduate School of Medicine

*Corresponding author: mnaka@med.hokudai.ac.jp