北海道大学病院
HOKKAIDO UNIVERSITY HOSPITAL
国立研究開発法人
国立国際医療研究センター
NCGM National Center for Global Health and Medicine

PRESS RELEASE 2024/10/01

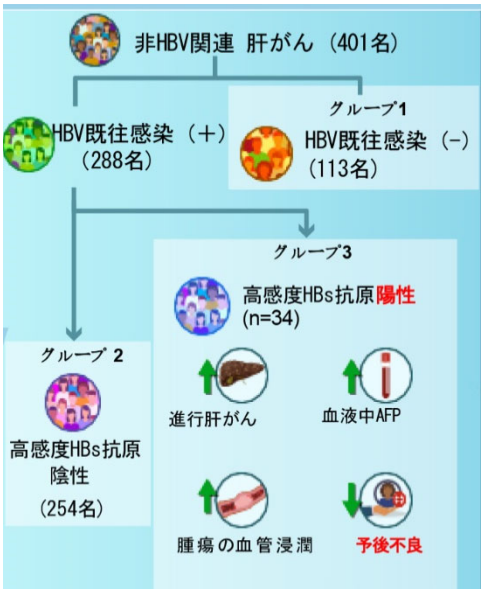
B 型肝炎ウイルス既往感染肝がん患者の予後予測に新たな一手
～高感度 HBs 抗原測定が示す新たな予後指標の可能性～

【研究成果のポイント】

・Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）既往感染が肝がんの経過や病態に与える影響は明らかでなかった。
・ＨＢＶ既往感染は肝がん患者さんの予後に有意な影響を与えなかった一方で、ＨＢＶ既往感染患者さんの一部(11.8%)では高感度ＨＢｓ抗原が陽性となり、その患者さんの予後が不良となった。
・高感度ＨＢｓ抗原が陽性の肝がんは、より進行した肝がんで、腫瘍の血管浸潤があり、血液中の腫瘍マーカーＡＦＰが高い悪性度の高いと思われる肝がんである割合が高かった。
・ＨＢＶ既往感染の肝がん患者さんで高感度ＨＢｓ抗原を測定することにより患者さんの予後予測や病態把握につながることに期待。

【概要】

北海道大学大学院医学研究院消化器内科学教室の保浦直弘医員、須田剛生講師、大原正嗣特任助教、坂本直哉教授、同院消化器外科学教室Ⅰ武冨紹信教授、国立研究開発法人国立国際医療研究センター、ＪＣＨＯ北海道病院らの研究グループは、Ｂ型肝炎ウイルス（ＨＢＶ）既往感染を有する肝がん患者において、高感度ＨＢｓ抗原陽性が患者の予後不良と関連する事を発見しました。近年測定可能となった高感度ＨＢｓ抗原は従来のＨＢｓ抗原測定で陰性の場合であっても陽性となる症例を囲い込むことができ、将来的に肝がんの予後予測や病態把握に役立つことが期待されます。



【研究の背景】

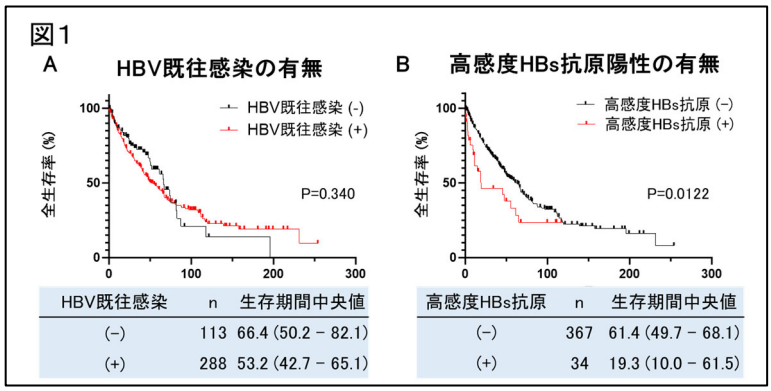
肝がんは世界で罹患者数、死亡者数の多い癌の１つであり、Ｂ型肝炎を含む様々な慢性の肝疾患患者において好発する事が知られています。また、肝がんは肝疾患の原因により癌細胞の性質や薬物療法の有効性が異なる可能性が最近報告されています。

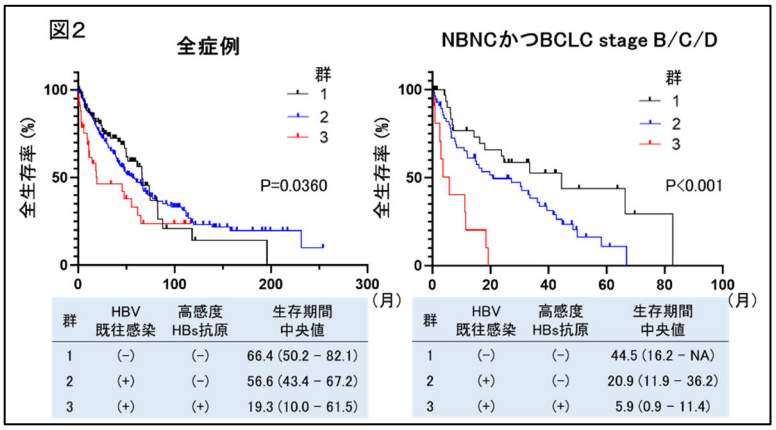
HBV 感染者数は世界で約２．５億人おり、既往感染者数はその数倍いると推定されています。最近の肝がんの分子および免疫状態に基づく分類ではＢ型肝炎ウイルス感染による肝がんは、悪性度が高く、血管浸潤の割合が高く、肝がんに対する腫瘍マーカーであるＡＦＰの値が高くなる事が報告されていました（Nat Rev Dis Primers 2021)。しかしながらＨＢＶ既往感染が肝がんの経過や病態に与える影響は十分にわかっていませんでした。また、最近になって従来のＢ型肝炎ウイルスの蛋白であるＨＢｓ抗原

の測定法に対して、既存の方法では測定が困難な低濃度のＨＢｓ抗原を測定可能な高感度ＨＢｓ抗原が登場しました。従来の診断方法で診断されたＨＢＶ既往感染の肝がん患者さんにおいて、この高感度のＨＢｓ抗原測定法を用いて測定した際に、どの位の割合で陽性となる肝患者さんがいるか、予後を含めた病態へ影響するかはわかっていませんでした。

【研究の内容】

今回北海道大学病院消化器内科などからなる研究グループは非Ｂ型肝炎肝がん患者さん 401 名（ＨＢＶ既往感染患者 288 名、非ＨＢＶ既往感染患者 113 名）の血液検体を用いて高感度ＨＢｓ抗原を測定し生存解析をしました。ＨＢＶ既往感染患者と非ＨＢＶ既往感染患者の比較では、予後を含めて大きな差異は認めませんでした（図１Ａ）。一方で、ＨＢＶ既往感染の内 11.8%で高感度ＨＢｓ抗原が陽性で、陽性例ではその予後が悪化していることが判明しました。（図１Ｂ）この結果は、根治的肝がんの治療が困難なステージでより顕著でした（図２）。高感度ＨＢｓ抗原が陽性の肝がんは、そうでない肝がんと比較して、より進行した肝がんで多く、腫瘍の血管浸潤の割合が高く、血液中の AFP が高値である悪性度の高いと思われる肝がんである割合が高く、Ｂ型肝炎由来肝がんと類似のがんの特徴を有していました。さらに肝がんのステージや肝の予備能、ＡＦＰ値、血管浸潤の有無と独立して肝がんの予後に影響する因子として高感度ＨＢｓ抗原が同定されました。





【本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）】

今回の検討結果より従来のＨＢｓ抗原測定で既往感染と診断されている肝がん患者さんの中に、高感度ＨＢｓ抗原陽性例が存在し予後が不良となる可能性がある事を念頭に診療する必要があります。さらに、近年肝がんに対して使用される免疫チェックポイント阻害剤が nonBnonC 肝がんに対して治療効果が低下する可能性が報告されていますが、高感度ＨＢｓ抗原陽性例がＢ型肝炎由来の肝がんの性質を有している可能性から、今後治療効果予測に使用できる可能性も期待されます。

【特記事項】

本研究成果は、米国科学誌「Alimentary Pharmacology & Therapeutics」（オンライン）に、9 月 4 日に公開されました。

【題　名】Positivity of high-sensitivity HBsAg test, not previous HBV infection, indicates poor prognosis in patients with non-HBV-related HCC

【著者名】Naohiro Yasuura [1], Goki Suda[1], Masatsugu Ohara[1], Akimitsu Meno[1], Takuya Sho[1], Risako Kohya[1], Takashi Sasaki[1], Tomoka Yoda[1], Sonoe Yoshida[1], Qingjie Fu[1], Zijian Yang[1], Shunichi Hosoda[1], Osamu Maehara[2], Shunsuke Ohnishi[2], Tomoya Saitou[3], Masaya Sugiyama[4], Takasuke Fukuhara[5], Masaru Baba[6], Takashi Kitagataya[1], Naoki Kawagishi[1], Masato Nakai[1], Mitsuteru Natsuizaka[1], Koji Ogawa[1], Akinobu Taketomi[3] and Naoya Sakamoto[1]

[1] Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan

[2] Laboratory of Molecular and Cellular Medicine, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Sapporo, Japan

[3] Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan.table

[4] Department of Viral Pathogenesis and Controls, National Center for Global Health Medicine, Tokyo, Japan

[5] Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido, Japan.

[6] Center for Gastroenterology and Hepatology, Japan Community Healthcare Organization Hokkaido Hospital, Sapporo, Japan.

【DOI】10.1111/apt.18229

【URL】https://doi.org/10.1111/apt.18229

【（必要な場合）用語の説明】

※１　Ｂ型肝炎ウイルス（HBV）：急性または慢性の肝炎を引き起こすウイルス。肝炎が持続すると肝硬変、肝がんへと進展する恐れがある。

※２ HBV 既往感染：過去に HBV に感染し、現在はウイルスが体内で活動していない状態で臨床的治癒の状態。通常のＨＢｓ抗原・HBV DNA は陰性かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性となる。一方で、多くの場合肝内に cccDNA として HBV ウイルスゲノムが肝細胞の中に終生残存し、また患者さんの肝細胞の DNA に HBV ウイルスゲノムの一部が組み込まれている症例も確認されている。

※３ 高感度ＨＢｓ抗原測定：通常のＨＢｓ抗原が陽性の場合 HBV が持続的に感染していることを示す。2014 年に通常の検査より検出感度が 10 倍の高感度ＨＢｓ抗原が測定できるようになった。

試薬：ルミパルスプレスト HBsAg-HQ　測定：SRL セントラルラボラトリー

※４ 血管浸潤：がん細胞が血管に侵入し血管内にひろがること。

※５ 腫瘍マーカー：がんの種類によって特徴的に作られる物質のこと。がんの診断の補助や、診断後の経過や治療の効果をみるために検査する。

※６ nonBnonC：HBV や HCV（C 型肝炎ウイルス）が関与しない肝疾患のこと。脂肪性肝疾患などが含まれる。

＊本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)肝炎等克服実用化研究事業（JP24fk0310524h）の一環として行われました。

研究に関するお問い合わせ先
北海道大学病院消化器内科　講師　須田　剛生（すだ　ごうき）
ＴＥＬ　011-716-1161　　ＦＡＸ　011-706-7867

独立行政法人地域医療機能推進機構北海道病院消化器内科　馬場　英
ＴＥＬ　011-831-5151

報道に関するお問い合わせ先
北海道大学病院総務課総務係
ＴＥＬ　011-706-7631　　ＦＡＸ　011-706-7627　　メール　pr_office@huhp.hokudai.ac.jp

独立行政法人地域医療機能推進機構北海道病院　総務企画課
ＴＥＬ　011-831-5151　　ＦＡＸ　011-821-3851　　メール　soumu@hokkaido.jcho.go.jp

国立国際医療研究センター 企画戦略局 広報企画室
ＴＥＬ　03-3202-7181　　メール　press@hosp.ncgm.go.jp

配信元
北海道大学病院総務課総務係（〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目）
ＴＥＬ　011-706-7631　　ＦＡＸ　011-706-7627　　メール　pr_office@huhp.hokudai.ac.jp