



脂肪性肝疾患における肝がんリスクは

「既往 HBV 感染」と「飲酒関与」で異なる可能性

～アルコール関与の有無で、過去の B 型肝炎ウイルス感染と肝細胞がん発生との
関連に差～

HBs 抗原陰性であっても、脂肪性肝疾患では既往 HBV 感染を病型別に評価する重要性を報告

脂肪性肝疾患患者さんでは、過去の B 型肝炎ウイルス感染が与える肝細胞がんリスクとの関連が、飲酒関与の有無によって異なる可能性があります。本研究は、既往 HBV 感染を一律のリスク因子としてではなく、脂肪性肝疾患の病型や飲酒背景と組み合わせて評価する重要性を示しました。

【研究成果のポイント】

- 北海道大学病院で管理された脂肪性肝疾患患者 623 例を対象に、過去の B 型肝炎ウイルス感染（既往 HBV 感染）と 5 年以内の肝細胞がん発生率との関連を検討しました。
- 623 例中 152 例（24.4%）に既往 HBV 感染を示す血液マーカーが認められました。
- 全体集団では、既往 HBV 感染の有無と 5 年肝細胞がん発生率との間に有意な関連は認められませんでした。
- 一方で、飲酒関与のある ALD/MetALD では既往 HBV 感染陽性例で肝細胞がん発生率が高い方向の傾向を示し、飲酒関与のない MASLD/原因不明 SLD では低い発生率が観察されました。
- 相互作用解析（Fig. 3）でも、病型によって既往 HBV 感染の臨床的な意味合いが異なる可能性、すなわち、アルコール飲酒が既往 HBV 感染と肝細胞がん発生リスクとの関連を強める可能性が支持されました。

【概要】

北海道大学大学院医学研究院消化器内科学教室の須田剛生講師、保浦直弘大学院生、大原正嗣助教、

坂本直哉教授、同医学研究院消化器外科学教室 I、武富紹信教授、柿坂達彦講師らの研究グループは、脂肪性肝疾患患者における既往 HBV 感染と肝細胞がん発生リスクとの関連が、アルコール関与の程度によって異なるかを検討しました。

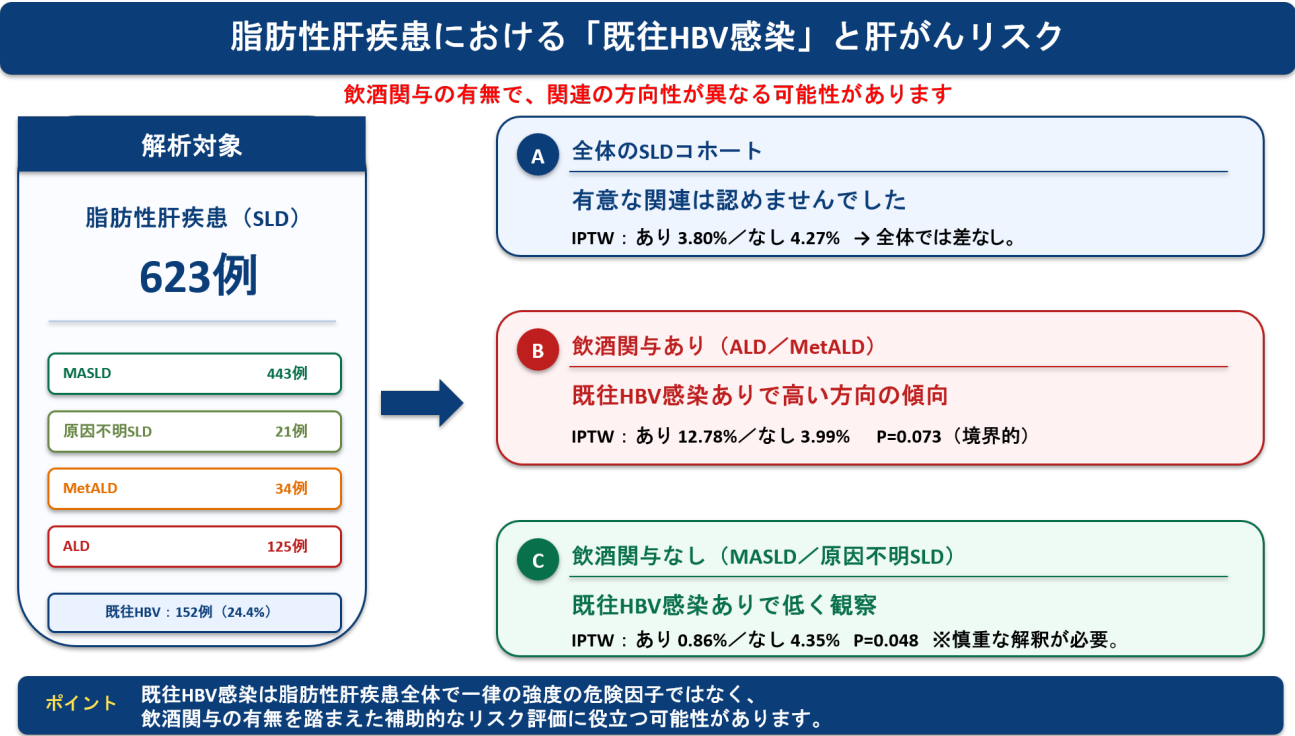
近年、脂肪性肝疾患は肝細胞がんの重要な背景疾患として注目されています。脂肪性肝疾患には、代謝異常が主体の MASLD、代謝異常に中等量の飲酒が加わる MetALD、飲酒が主因となる ALD など、複数の病型が含ま

まれます。一方、B型肝炎ウイルスは、現在の感染を示す HBs 抗原が陰性となった後でも、過去の感染を示す抗体マーカーが残ることがあります。

本研究では、2009 年から 2024 年までに北海道大学病院で管理された肝脂肪化患者 1,116 例のうち、解析条件を満たした脂肪性肝疾患患者 623 例を対象に後ろ向き解析を行いました。その結果、全体では既往 HBV 感染と 5 年肝細胞がん発生率に明確な関連は認められませんでした。病型別には飲酒関与の有無で異なる方向性が示されました。

本研究成果は、国際学術誌「Journal of Gastroenterology」に 2026 年 6 月 26 日アクセプトされました。

図 1 研究の概要



【研究の背景】

脂肪性肝疾患 (SLD) は、肝臓に脂肪が蓄積する病態の総称であり、肝硬変や肝細胞がんの重要な背景疾患として世界的に注目されています。近年は、代謝異常を背景とする MASLD、代謝異常と飲酒が重なる MetALD、飲酒が主因となる ALD など、病態に応じた新しい分類が用いられるようになっていきます。

一方、B型肝炎ウイルス感染は肝細胞がんの重要な危険因子です。現在の感染を示す HBs 抗原が陰性で、血中の HBV DNA が検出されない場合でも、過去の感染を示す HBc 抗体や HBs 抗体が陽性となることがあります。

しかし、脂肪性肝疾患では、代謝異常、肝脂肪化、肝線維化、飲酒など複数の因子が複雑に関与します。特に、飲酒は肝障害や発がんリスクを高めるだけでなく、HBV 関連の影響を修飾する可能性があります。そのため、脂肪性肝疾患患者において既往 HBV 感染の意味合いが飲酒関与の有無で変わるのかは、重要な臨床課題でした。

【研究の内容】

本研究では、北海道大学病院で 2009 年から 2024 年までに管理された肝脂肪化患者 1,116 例のうち、必要な臨床情報、飲酒歴、HBV 関連マーカー、肝細胞がん発生の評価が可能であった 623 例を解析対象としました。対象患者は、2023 年の脂肪性肝疾患の新しい分類に基づき、MASLD、MetALD、ALD、原因不明の脂肪性肝疾患に分類しました。

既往 HBV 感染は、HBs 抗原陰性かつ HBV DNA 陰性で、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性である状態として定義しました。主要評価項目は 5 年以内の肝細胞がん発生率とし、Kaplan-Meier 解析、傾向スコアマッチング、逆確率重み付け法（IPTW）、Cox 相互作用モデルを用いて解析しました。

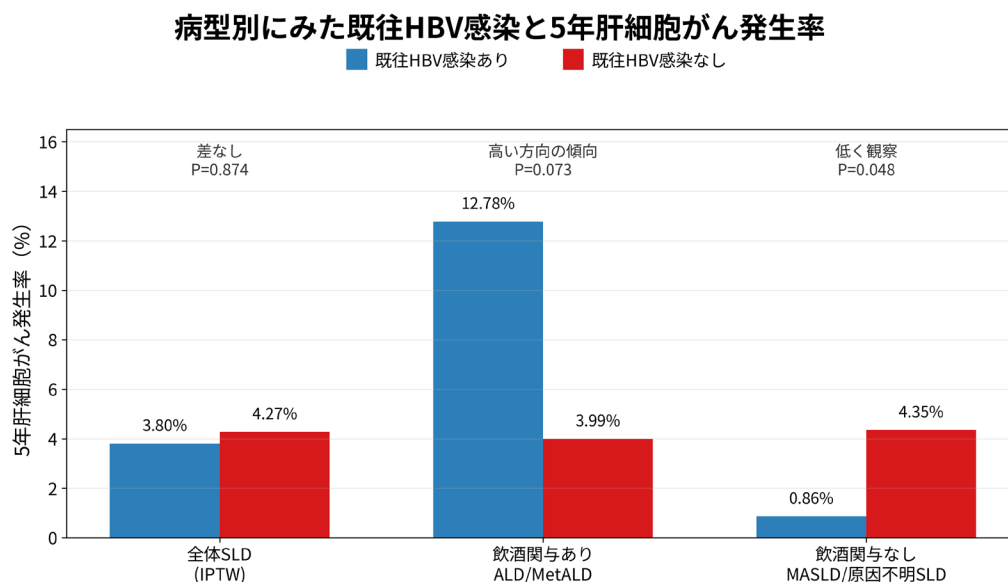
全体集団では、既往 HBV 感染陽性例と陰性例の間で、調整後の 5 年肝細胞がん発生率に有意な差は認められませんでした。IPTW 解析では、既往 HBV 感染陽性例で 3.80%、陰性例で 4.27%でした。

一方、病型別に解析すると、ALD/MetALD では既往 HBV 感染陽性例で 5 年肝細胞がん発生率が高い方向の傾向がみられました（IPTW 解析：12.78%対 3.99%）。これに対して、MASLD/原因不明 SLD では既往 HBV 感染陽性例の 5 年肝細胞がん発生率は低く観察されました（IPTW 解析：0.86%対 4.35%）。

さらに、病型と既往 HBV 感染の相互作用を検討した Fig 3 では、IPTW 解析で HR 12.96（95%信頼区間 1.40–119.61, $P=0.024$ ）、PSM 解析で HR 25.87（1.28–523.21, $P=0.034$ ）と、病型によって既往 HBV 感染の臨床的意味が異なる可能性が支持されました。

図 2 病型別にみた既往 HBV 感染と 5 年肝細胞がん発生率

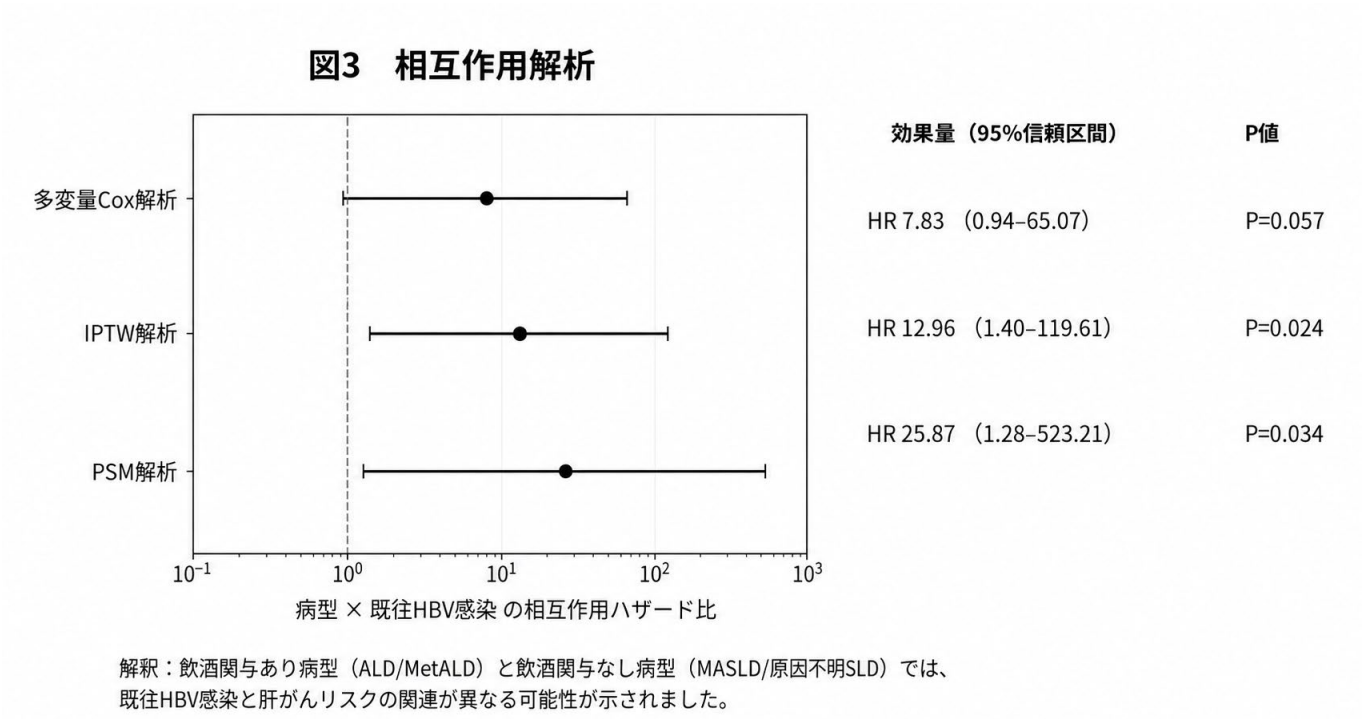
数値は IPTW 解析に基づく 5 年累積発生率です。飲酒関与のある病型とない病型で、関連の方向性が異なることが示されました。



注：数値はIPTW解析。MASLD/原因不明SLDでの低い発生率は保護効果とは解釈せず、慎重な解釈が必要です。

図 3 相互作用解析（病型 × 既往 HBV 感染）

相互作用解析は、「どの病型でも同じ関係か」を検討する解析です。病型によって、既往 HBV 感染と肝がんリスクの関連が異なる可能性が示されました。



【本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）】

本研究は、脂肪性肝疾患における肝がんリスクを考える際に、単一の危険因子だけを見るのではなく、代謝異常、飲酒、既往 HBV 感染といった複数の要素の組み合わせを評価する重要性を示しました。特に、飲酒関与を伴う脂肪性肝疾患では、既往 HBV 感染を示す血液マーカーが、肝細胞がんリスク評価の補助的な指標となる可能性があります。

一方で、本研究は単施設の後向き観察研究であり、肝細胞がん発生数も限られています。また、MASLD/原因不明 SLD で観察された低い肝がん発生率は、既往 HBV 感染が保護的であることを意味するものではありません。今回の結果だけで肝がんサーベイランスを強めたり弱めたりすることはできず、今後の検証が必要です。

今後は、より大規模な前向き研究により、脂肪性肝疾患における既往 HBV 感染、飲酒、代謝異常、肝線維化を組み合わせた精密な肝がんリスク層別化法の確立が期待されます。

【論文情報】

雑誌名	Journal of Gastroenterology
題名	Alcohol involvement may modify the association between previous hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma risk in steatotic liver disease
著者名	Naohiro Yasuura, Goki Suda, Masatsugu Ohara, Daisuke Yokoyama, Takatsugu Tanaka, Akimitsu Meno, Takuya Sho, Risako Kohya, Ruixin Deng, Qingjie Fu, Zijian Yang, Osamu Maehara, Shunsuke Ohnishi, Takashi Kitagataya, Naoki Kawagishi, Masato Nakai, Tatsuhiko Kakisaka, Akinobu Taketomi, Naoya Sakamoto
所属	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
DOI	未定（オンライン掲載後に追記）
備考	Naohiro Yasuura、Goki Suda、Masatsugu Ohara は本研究に同等に貢献しました。

【用語の説明】

- **脂肪性肝疾患（SLD）**：肝臓に脂肪が蓄積する病態の総称です。代謝異常を背景とする MASLD、代謝異常と飲酒が重なる MetALD、飲酒が主因となる ALD などが含まれます。
- **MASLD**：代謝異常を背景とする脂肪性肝疾患です。従来の非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）に近い概念です。
- **MetALD**：代謝異常を伴い、かつ中等量の飲酒が関与する脂肪性肝疾患です。
- **ALD**：飲酒が主な原因となるアルコール関連肝疾患です。
- **既往 HBV 感染**：現在は HBs 抗原陰性、HBV DNA 陰性であっても、HBc 抗体や HBs 抗体などの血液マーカーから、過去に B 型肝炎ウイルスに感染していたことが示唆される状態です。
- **肝細胞がん（HCC）**：肝臓の細胞から発生する代表的な肝がんです。慢性肝疾患や肝硬変を背景に発生することがあります。
- **IPTW**：患者背景の偏りを統計学的に補正するため、各患者に重みを付けて比較する解析方法です。

【研究助成】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）B型肝炎創薬実用化等研究事業「B型肝炎関連疾患のゲノム解析による多様性解明と個別化医療の実現を目指した研究」（課題番号：26fk0310535h0002、研究代表者：須田剛生）および「肝発癌におけるHBV既感染の臨床的意義と新規治療法開発を目指した発癌分子機構の解明」（課題番号：26fk0310551h0002、研究代表者：武富紹信）の支援を受けて実施されました。

お問い合わせ先

研究に関すること	北海道大学病院 消化器内科 須田 剛生（すだ ごうき） TEL：011-716-1161 FAX：011-706-7867 E-mail：gsudgast@pop.med.hokudai.ac.jp
取材に関すること	北海道大学病院 経営企画課広報戦略係 TEL：011-706-7631 FAX：011-706-7611 E-mail：pr_office@huhp.hokudai.ac.jp
配信元	北海道大学病院 経営企画課広報戦略係 〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目 TEL：011-706-7631 FAX：011-706-7611 E-mail：pr_office@huhp.hokudai.ac.jp