

F. 健康危険情報  
特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka E, Matsumoto A: Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 44: 1-8, 2014
- 2) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E: Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2014 (in press)

2. 学会発表

- 1) 松本晶博、森田進、田中榮司。高感度HBV RNA定量系によるB型慢性肝炎核酸アナログ治療例の病態解析 (シンポジウム4)。第49回日本肝臓学会総会 (東京都)、2013

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特記すべきことなし。
2. 実用新案登録  
特記すべきことなし。
3. その他  
特記すべきことなし。

表1 対象とした3群の背景因子の比較

背景因子	HBe抗原 / HBe抗体 の変化			P
	HBe抗原持続陽性 (n = 18)	SC (n = 25)	HBe抗体持続陽性 (n = 43)	
年齢 (年)	44 (24 - 63)	37 (18 - 53)	51 (25 - 77)	< 0.001
性別 (男 : 女)	11 : 7	14 : 11	24 : 19	> 0.2
観察期間 (年)	6.3 (2.1 - 14.6)	10.8 (2.0 - 23.7)	8.5 (2.2 - 16.6)	0.006
遺伝子型 C	18 (100%)	25 (100%)	48 (100%)	1

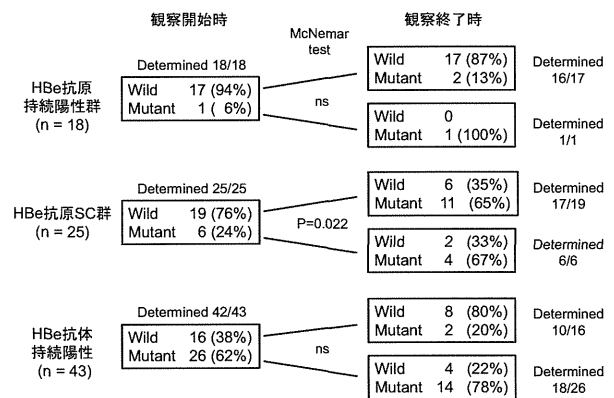


図1 対象とした3群におけるPre-C変異の推移

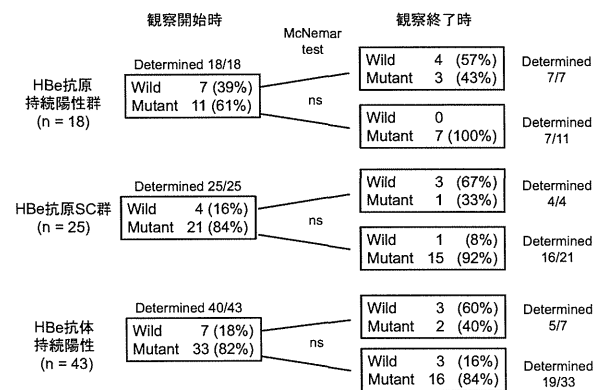


図2 対象とした3群におけるBCP変異の推移

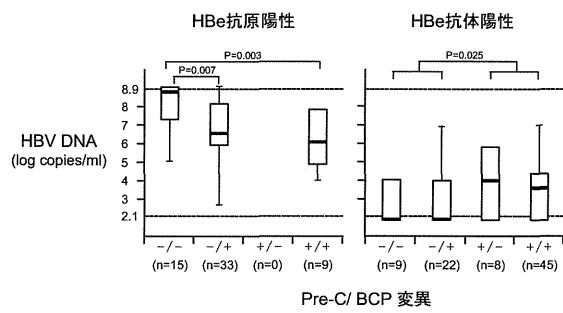


図3 HBe抗原、抗体別にみたPre-C/BCP変異とHBV DNA量との関連

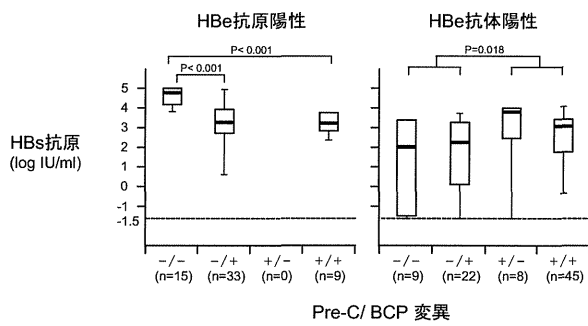


図4 HBe抗原、抗体別にみたPre-C/BCP変異とHBs抗原量との関連

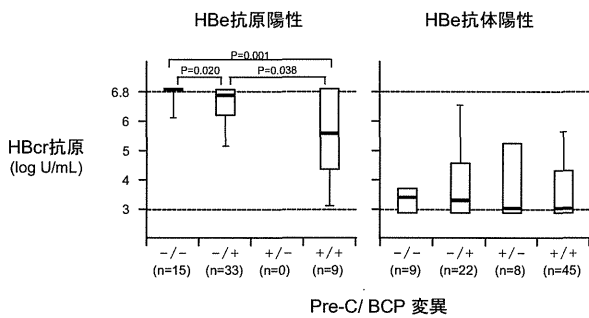


図5 HBe抗原、抗体別にみたPre-C/BCP変異とHBcr抗原量との関連

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書（平成 25 年度）

B型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：名古屋市立大学大学院 医学研究科 新海 登  
研究協力者：名古屋市立大学大学院 医学研究科 田中靖人

分担研究課題：当院における HBe 抗体陽性無症候性キャリアにおける HBcrAg と肝炎、HBs 抗原消失の関係

研究要旨：

研究班に登録した、当院における HBe 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後について HBV DNA と HB コア関連抗原、HBs 抗原を測定して検討した。登録した 46 例のうち 2 例に観察期間中に一過性の肝炎を観察した。2 例は観察開始時に HB コア関連抗原が 3 log U/ml 以上であった症例であった。観察開始時に HB コア関連抗原が 3 log U/ml 未満の症例からは肝炎は観察されなかった。HB コア関連抗原を測定することで、HBe 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後を予測できる可能性が有る。

A. 研究目的

当院における HBe 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後について HB コア関連抗原と HBV DNA 測定し、肝炎との関連を予測が可能か調べた。また、経過中の HBs 抗原を観察した。

B. 研究方法

本研究に登録した HBe 抗体陽性無症候性キャリアは 46 人であった。46 例中 32 例が女性であった(図 1)

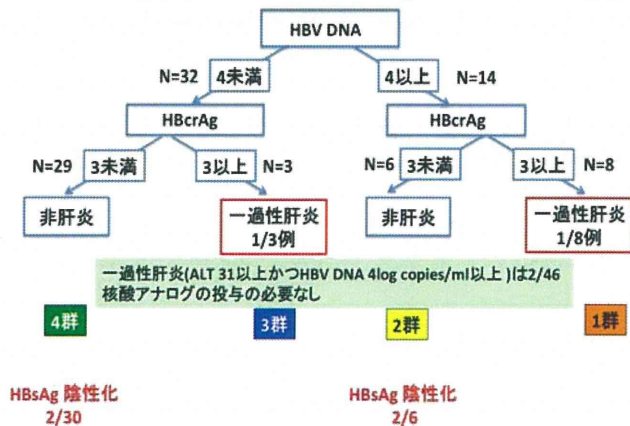
図1. 登録した当院のHBe抗体陽性無症候性キャリア

	N=46
年齢	50.9±13.8
性別 (M/F)	14/32
Genotype (A/B/C/Undetermined)	4/7/29/6
AST (U/L)	20.5±4.9
ALT (U/L)	19.0±8.1
LDH (U/L)	187±41
ALP (U/L)	196±68
γ-GTP (U/L)	18±8
WBC (/μL)	5270±1716
Hb (g/dL)	13.6±1.3
Plt (× 10 <sup>4</sup> /μL)	25±36
HBVDNA (log copies/ml)	3.4 (not detected~6)
HBcrAg (Log U/mL)	<3 (<3~5.4)
HBsAg (IU/ml)	936 (0.14~33446)
AFP (ng/ml)	3.6±3.8
観察期間(月)(肝炎が起きたら終了)	52 (7~221)

観察開始時の HBVDNA と HB コア関連抗原を測定し、それぞれの値から 4 群(1 群: HBV DNA 4 log copies/ml 以上かつ HBcrAg 3 log U/ml 以上, 2 群: HBV DNA 4 log copies/ml 以上かつ HBcrAg 3 log U/ml 未満, 3 群: HBV DNA 4 log copies /ml 未満かつ HBcrAg 3 log U/ml 以上, 4 群: HBV DNA 4 log copies/ml 未満かつ HBcrAg

3 log U/ml 未満)に分け、その後の肝炎の有無を観察した。(図2)

図2. 観察開始時のHBV, HBcrAgで4群に分けて検討



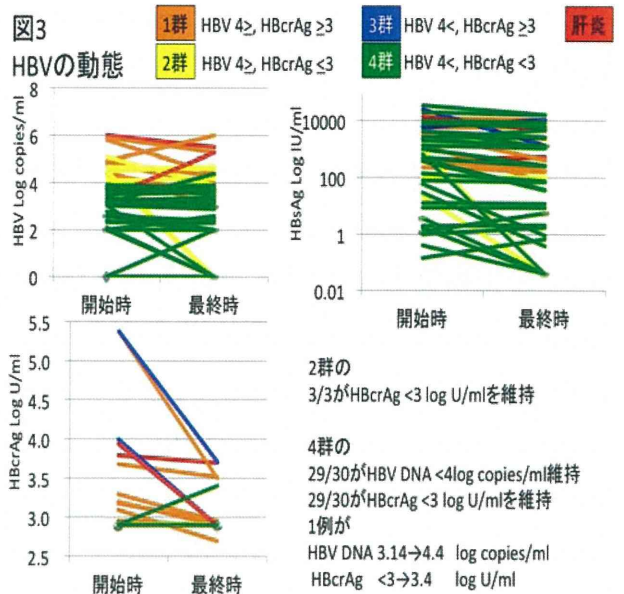
(倫理面への配慮)

患者からは書面上で同意書を取得している

### C. 研究結果

46例の経過観察期間は中間値52ヶ月(7~221ヶ月)であった。肝炎(ALT 31IU/L以上かつHBV DNA 4 log copies/ml以上)は2例に観察された。核酸アナログやインターフェロン治療は必要なく、一過性であった。

観察開始時にHBコア関連抗原が3 log U/ml以上であった1群と3群に関してはそれぞれ1/8、1/3例で一過性の肝炎を観察した。観察開始時にHBコア関連抗原が3 log U/ml未満であった2群と4群に関しては肝炎を観察しなかった。またそれぞれ2/6、2/30例でHBs抗原がアーキテクトHBsAg・QTにて検出感度未満になり、極めて良好な経過を示した(図2)。また、4群の観察開始時と観察最終時のHBV DNA、HBコア関連抗原、HBs抗原を観察したところ、観察時HBコア関連抗原が3 log U/ml未満の症例35例中1例を除いて観察時HBコア関連抗原が3 log U/ml未満のままであった。この例外の1例は4群でHBV DNAも4 log copies/ml以上に上昇していた。(図3)。



### D. 考察

HBV DNAは経過中に大きく変動するが、肝内のcccDNAと相関しているHBコア関連抗原(HBcrAg)に関してはその変動はHBV DNAほど大きくない。たとえHBV DNA 4 log copies/ml以上の症例であってもHBコア関連抗原が低いものは肝炎を起こす可能性は低いと思われるが、多数例において再検討を要する。

### E. 結論

HBコア関連抗原を測定することで、HBe抗体陽性無症候性キャリアの長期予後を予測できる可能性が有る。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F, Watanabe T, Murakami S, Iio E, Ogawa S, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. Application of a newly developed high-sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay for hepatitis B patients with HBsAg

seroclearance. J Clin Microbiol. 2013;51(11):3484-91.

## 2. 学会発表

Shinkai N, Iio E, Watanabe T, Matsuura K, Endo M, Fujiwara K, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. Application of a newly-developed high sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay “Lumipulse HBsAg-HQ” for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver

Diseases. Nov. 1-5, 2013. Washington, DC.

新海登, 松浦健太郎, 田中靖人. 当院におけるB型肝炎ウイルス感染患者のHBVジェノタイプと病態について. 第99回日本消化器病学会総会. 平成25年3月21日~23日. 鹿児島.

## H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：氏名 柘植雅貴 所属 広島大学自然科学研究支援開発センター・助教

分担研究課題：当院における HBs 抗原消失例の検討

研究要旨：HBV 無症候性キャリアの中には、自然経過もしくは治療中に HBs 抗原が消失する症例が散見されるものの、その臨床的な特徴については明らかとなっていない。本研究では、当院通院中の HBV キャリア 1,746 例を対象に、HBs 抗原の累積消失率を検討するとともに、HBs 抗原消失に寄与する因子について検討した。HBV キャリア 1,746 例中 32 例において、HBs 抗原消失を認め、累積陰性化率は 5 年 2.2%、10 年 6.2%、15 年 9.6%、20 年 22.7%であった。HBs 抗原消失に寄与する因子を検討したところ、観察開始時 HBe 抗原陰性例、HBV genotype A 感染例で有意に消失率が高く、特に HBV genotype A 感染は多変量解析においても有意な因子として抽出された（ $P=0.001$ 、HR 3.731 (1.655 - 8.405)）。近年、HBV genotype A 感染例は増加傾向にあるが、依然として国内における HBV キャリアの大部分は HBV genotype C 感染であり、今後は、HBV genotype C を中心に HBs 抗原消失に寄与する因子を評価し、治療介入の必要性や予後改善に応用していくことが重要と考えられた。

A. 研究目的

HBV 無症候性キャリアの中には、経過中に肝炎を発症し、治療介入が必要となる症例も散見される。しかしながら、治療介入が必要となる症例を早期に見出すための指標は確立されておらず、B 型慢性肝疾患診療における課題の一つである。また、このような無症候性キャリアの中には、長期的な経過観察中もしくは治療中に HBs 抗原が自然消失する症例も散見される。

本研究では、当院通院中の HBV キャリアのうち、経過中に HBs 抗原が自然消失した症例を解析し、無症候性キャリアの中から、将来的に、治療介入の必要性が低く、発癌や肝炎発症の可能性が低い患者群を抽出可能か否かについて検討した。

B. 研究方法

対象は、当院に通院中の HBV キャリア 1,746 例。経過中に HBs 抗原の消失が認められたのは 32 例。そのうち、HBs 抗原の変化が解析可能であった 25 症例について、臨

床背景および特徴を解析した。

（倫理面への配慮）

患者血清保存ならびに B 型肝炎ウイルス関連マーカーの測定に際し、疫学研究に関する倫理指針に従った研究計画書を作成し、当大学での審査を受けている。また、十分なインフォームドコンセントの後に患者血清を採取し、匿名化された状態で凍結保存している。

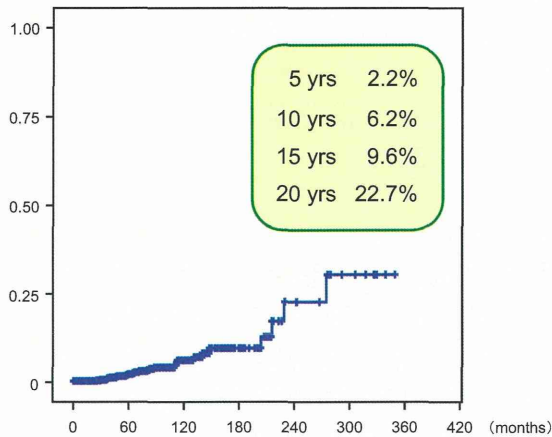
C. 研究結果

解析対象となった HBs 抗原消失 25 例の臨床背景は、年齢の中央値が 43 歳（24—68 歳）で、男女比が 18 : 7。25 例中自然経過において HBs 抗原の消失が認められたのは、7 例だった。25 例中 4 例（16%）に発癌を認めた。

HBs 抗原の累積消失率を検討した結果、5 年 2.2%、10 年 6.2%、15 年 9.6%、20 年 22.7%であり（図 1）、観察期間が 15 年目以降に HBs 抗原消失例は増加した。次に、HBs 抗原消失に関与する因子について検討を行

った結果、HBe 抗原陰性例、HBV genotype A 感染例において、累積陰性化率は有意に高かった。

図1. HBsAgの累積陰性化率 (N=1,742)



また、HBs 抗原消失に関与する因子について多変量解析を行った結果、HBV genotype が有意な独立因子として抽出され、初診時の HBV DNA 量、年齢、肝硬変の有無、核酸アナログ治療歴には明らかな相関は認められなかった。(表 1)。

表1. HBsAg消失に関与する因子の検討

Factors	単変量		多変量
	P value	P value	HR (95% CI)
年齢 (50歳未満 vs 50歳以上)	0.925		
HCC (無 vs 有)	0.112		
HBV DNA (5.0 Log未満 vs 5.0 Log以上)	0.349		
HBeAg (無 vs 有)	0.040		
HBV genotype (A vs non-A)	0.009	0.001	3.731 (1.655 - 8.405)
LC (無 vs 有)	0.951		
核酸アナログ治療歴 (無 vs 有)	0.542		
NAs治療歴 (無 vs 有)	0.276		

#### D. 考察

近年、核酸アナログやインターフェロンなどの抗ウイルス薬の進歩に伴い、B 型慢性肝炎のコントロールは改善している。また、インターフェロン治療による HBs 抗原の低下・陰性化の報告も散見されていることから、治療介入による HBs 抗原消失率は向上しているものと考えられた。しかしながら、本研究結果から考えると、HBs 抗原の累積消失率に関して、核酸アナログやインターフェロン治療の有無による HBs 抗原

の累積陰性化率には、有意な差が認められなかった ( $P=0.133$ ,  $P=0.394$ )。このことは、これらの治療が、強力な抗ウイルス効果を示す一方で、主にウイルスの増殖抑制に作用するものであり、感染肝細胞内の cccDNA 等への影響は不十分であることを示唆していると考えられる。つまり、現在の B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法では、根治的な作用は期待し難く、今後は、肝細胞内に存在する cccDNA の減少をターゲットとした治療法の開発が必要と考えられた。

HBV genotype 別に HBs 抗原の陰性化率を検討した場合、最も感染者の多い HBV genotype C 感染例において HBs 抗原消失率は最も低い結果となった ( $P=0.0000028$ )。これまで、HBV genotype C 感染例は、genotype A や B 感染例に比べ、発癌が多いことやインターフェロンに対する反応性が低いこと等が報告されていることから、今後は、HBV genotype C における特徴を明らかにすることで、より臨床的に有用な HBs 抗原消失に関与する因子の抽出が期待できる。

#### E. 結論

当院通院中の HBV キャリア 1,746 例における HBs 抗原の累積陰性化率を検討した。HBs 抗原は、観察開始時の HBe 抗原が陰性であった症例や HBV genotype A 感染例において、累積消失率が高いことが示された。HBV genotype 間での HBs 抗原消失率に有意な違いが認められたことから、日本において感染者の多い HBV genotype C における HBs 抗原消失率や治療介入の影響についても検討することが必要である。

#### F. 健康危険情報

本研究は、保存血清およびマウス、培養細胞株を用いた検討であり、患者に健康被害を与える可能性はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Masaki K., Takaki S., Hyogo H., Kobayashi

- T., Fukuhara T., Naeshiro N., Honda Y., Nakahara T., Ohno A., Miyaki D., Murakami E., Nagaoki Y., Kawaoka T., Tsuge M., Hiraga N., Hiramatsu A., Imamura M., Kawakami Y., Aikata H., Ochi H., Takahashi S., Arihiro K. and Chayama K., Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases. *Hepatol Res*, 2013.
2. Tsuge M., Murakami E., Imamura M., Abe H., Miki D., Hiraga N., Takahashi S., Ochi H., Nelson Hayes C., Ginba H., Matsuyama K., Kawakami H. and Chayama K., Serum HBV RNA and HBeAg are useful markers for the safe discontinuation of nucleotide analogue treatments in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol*, 2013. 48(10): p. 1188-204.
3. Tsuge M. and Chayama K., Availability of monitoring serum HBV DNA plus RNA during nucleot(s)ide analogue therapy. *J Gastroenterol*, 2013. 48(6): p. 779-80.
4. Naeshiro N., Kakizawa H., Aikata H., Kan H., Fujino H., Fukuhara T., Kobayashi T., Honda Y., Miyaki D., Kawaoka T., Tsuge M., Hiramatsu A., Imamura M., Kawakami Y., Hyogo H., Ishikawa M., Awai K. and Chayama K., Percutaneous transvenous embolization for portosystemic shunts associated with encephalopathy: Long-term outcomes in 14 patients. *Hepatol Res*, 2013.
5. Ohishi W., Cologne J.B., Fujiwara S., Suzuki G., Hayashi T., Niwa Y., Akahoshi M., Ueda K., Tsuge M. and Chayama K., Serum interleukin-6 associated with hepatocellular carcinoma risk: A nested case-control study. *Int J Cancer*, 2013.
6. Arataki K., Hayes C.N., Akamatsu S., Akiyama R., Abe H., Tsuge M., Miki D., Ochi H., Hiraga N., Imamura M., Takahashi S., Aikata H., Kawaoka T., Kawakami H., Ohishi W. and Chayama K., Circulating microRNA-22 correlates with microRNA-122 and represents viral replication and liver injury in patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol*, 2013. 85(5): p. 789-98.
7. Kosaka K., Hiraga N., Imamura M., Yoshimi S., Murakami E., Nakahara T., Honda Y., Ono A., Kawaoka T., Tsuge M., Abe H., Hayes C.N., Miki D., Aikata H., Ochi H., Ishida Y., Tateno C., Yoshizato K., Sasaki T. and Chayama K., A novel TK-NOG based humanized mouse model for the study of HBV and HCV infections. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013.
8. 柘植雅貴、茶山一彰「HBVの感染実験系」*Hepatology Practice* 第1巻 B型肝炎の診療を極める、文光堂、185-192、2013
9. 柘植雅貴、茶山一彰「B型肝炎、D型肝炎」カラー版 消化器病学、西村書店、1150-1155、2013
2. 学会発表
1. 村上英介、柘植雅貴、大野敦司、本田洋士、河岡友和、三木大樹、平賀伸彦、今村道雄、相方 浩、高橋祥一、越智秀典、茶山一彰「薬剤耐性B型肝炎ウイルスに対するテノホビルの抗ウイルス効果とGenotypeによる相違の検討」第99回日本消化器病学会総会、一般演題
2. 柘植雅貴、森 奈美、村上英介、相坂康之、吉良臣介、河岡友和、高木慎太郎、平松 憲、今村道雄、兵庫秀幸、川上由育、相方 浩、高橋祥一、茶山一彰「悪性腫瘍に対する化学療法施行によりHBV再活性化を来した33症例の検討」第99回日本消化器病学会総会、一般演題
3. 柘植雅貴、高橋祥一、茶山一彰「HBV感染に伴うヒト肝細胞内免疫応答の変化」第49回日本肝臓学会総会 シンポジウム
4. 村上英介、柘植雅貴、平賀伸彦、阿部弘美、大野敦司、本田洋士、河岡友和、三木大樹、今村道雄、相方 浩、高橋祥一、越智秀典、茶山一彰「薬剤耐性B型肝炎ウイルスに対するテノホビルの抗ウイルス効果の検討」第49回日本肝臓学会総会 一般演題
5. 柘植 雅貴、村上英介、平賀 伸彦、阿部弘美、今村 道雄、茶山 一彰「薬剤耐性HBVに対する核酸アナログ製剤の抗ウイルス効果の検討とgenotypeによる相違」第9回広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム
6. 柘植雅貴、平賀伸彦、今村道雄、越智秀典、高橋祥一、茶山一彰「ヒト肝細胞キメラマウスを用いたHBV・HCV感染に伴うヒ



ト肝細胞内遺伝子発現変化の解析」第 50 回日本臨床分子医学会 ポスター

7. 柘植 雅貴、村上英介、茶山一彰「薬剤耐性HBVに対するテノホビルの抗ウイルス効果と genotype による相違」第 17 回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション

8. 村上英介、柘植雅貴、菅 宏美、藤野初江、小林知樹、福原崇之、柗木慶一、大野敦司、苗代典昭、中原隆志、本田洋士、宮木大輔、占部綾子、横山聡栄、河岡友和、三木大樹、平賀伸彦、平松 憲、今村道雄、兵庫秀幸、川上由育、相方 浩、高橋祥一、茶山一彰「当院における核酸アナログ製剤の治療効果の解析」第 17 回日本肝臓学会大会 ポスター

9. 占部綾子、柘植雅貴、茶山一彰「当院におけるB型急性肝炎の解析」第 40 回日本肝臓学会西部会 ワークショップ

10. Masataka Tsuge, Eisuke Murakami, Michio Imamura, Hiromi Abe, Daiki Miki, Nobuhiko Hiraga, Hidenori Ochi, C. Nelson Hayes, Hiroyuki Ginba, Kazuhiro Matsuyama, Hiroiku Kawakami, Kazuaki Chayama. Monitoring serum HBV RNA is useful for predicting rebound of hepatitis after the discontinuation of nucleotide analogue therapy in chronic hepatitis B patients. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013) ポスター

11. Eisuke Murakami, Masataka Tsuge, Nobuhiko Hiraga, Tomokazu Kawaoka, Atsushi Ohno, Takashi Nakahara, Daiki Miki, Hiromi Abe, Michio Imamura, Hiroshi Aikata, Hidenori Ochi, C Nelson Hayes, Chise Tateno, Katsutoshi Yoshizato, Kazuaki Chayama.

Antiviral effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones and different susceptibility between HBV genotype A and C. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013) ポスター

12. Nami Mori, Masataka Tsuge, Yoshiiku Kawakami, Hiroiku Kawakami, Kazuaki Chayama. Th1/2 ratio was associated with anti-viral effects of sequential therapy with lamivudine and interferon- $\alpha$  in HBe antigen-positive chronic hepatitis B patients. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013) ポスター

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究分担者：吉岡健太郎・藤田保健衛生大学 肝胆膵内科・教授

分担研究課題：e 抗体陽性無症候性キャリアの s 抗原陰性化と肝発癌に関する因子の検討

研究要旨：HBe 抗体陽性の無症候性 B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアの大部分は治療を受けず、経過観察もされず放置されているが、少数ながらも発癌する症例がある。HBe 抗体陽性無症候性キャリアからの肝発癌リスク因子を検討した報告はない。本研究では HBe 抗体陽性の無症候性キャリア 66 例について、HBs 抗原陰性化と肝発癌に関する因子を肝硬度を含めて検討した。HBs 抗原陰性化には、ヒアルロン酸が高いことが関与しており、肝発癌には血小板数が低いことが関与していることが明らかとなった。ヒアルロン酸も血小板数も肝線維化と関係している因子であるが、同じく肝線維化と関係している肝硬度は肝発癌とのみ関係していた。HBe 抗体陽性無症候性キャリアでは、ヒアルロン酸が高いほど HBs 抗原陰性化が期待できるが、血小板数が少ないほど肝発癌のリスクが高いため注意深い経過観察が必要である。症例数が少ないので、今後症例を増やして検討する必要がある。

#### A. 研究目的

HBe 抗体陽性の無症候性 B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアの大部分は治療を受けず、経過観察もされず放置されている。

しかし Liaw らは、HBV キャリアからの肝癌の発症の 64%が HBe 抗体陽性患者から起こることを報告している（Liaw YF, et.al. J Med Virol 1984;13:385）。また HBe 抗体陽性の無症候性キャリアからも少数ではあるが肝癌を発症する。

HBV キャリアからの肝発癌の予測因子として、Lee らは年齢、性別、genotype、HBe 抗原の状態、ALT 値、HBs 抗原量、HBVDNA 量が重要であることを報告している（Lee MH, et al. Hepatology 2013;58:546）。HBe 抗体陽性無症候性キャリアからの肝発癌のリスク因子を検討した報告はない。

ARFI(Acoustic Radiation Force Impulse)を用いた肝硬度測定は、超音波により直接肝臓の硬さを評価する技術であり、肝線維化 stage の評価に有用な方法として確立されつつある。HBe 抗体陽性の無症候性キャリアにおいて、侵襲的な肝生検により肝線維化 stage 評価を行うことは困難であるが、ARFI を用いて肝硬度を測定することにより、非侵襲的に肝線維化 stage 評価を行うことは可能である。

本研究では HBe 抗体陽性の無症候性キャリアの HBs 抗原陰性化と肝発癌に関する因子を肝硬度を含めて検討した。

#### B. 研究方法

##### (1) 対象及び方法

藤田保健衛生大学病院肝胆膵内科に 2008 年 1 月から 2012 年 12 月までに通院している HBe 抗体陽性無症候性キャリア

66 例を対象とした。HBs 抗原陰性化、肝発癌に肝硬度を含めた各種検査成績が関連するかどうかを検討した。

ARFI の測定は、シーメンス・ジャパン株式会社製超音波診断装置 ACUSON S2000 を用いて行った。右肋間走査にて計 10 回行い、中央値を測定値 (Vs ; m/sec) として用いた。

(倫理面への配慮)

本研究では医療保険の適応が認められている範囲で治療が行われた。ARFI は非侵襲的に肝硬度を測定でき、患者に苦痛や健康被害をきたすものではない。また患者の個人情報 の 守 秘 につ い て は 十 分 な 注 意 を 払 っ た。

### C. 研究結果

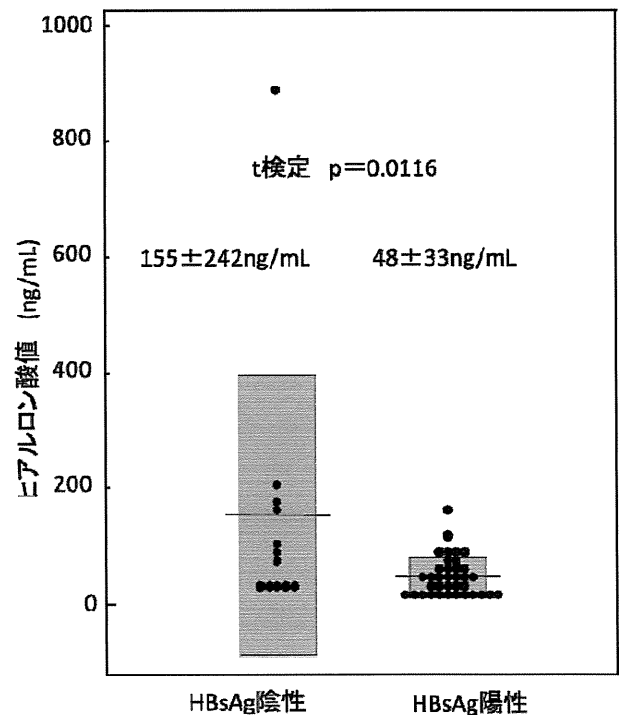
#### (1) HBs 抗原陰性化に関する因子

HBs 抗原陰性化した 14 例は、陰性化していない 51 例に比較して、有意に年齢が高く (p=0.0499)、HBVDNA 量が少なく (p<0.0001)、HBe 抗原量が 多く (p=0.0310)、ヒアルロン酸値が高かった (p=0.0116) (表 1、図 1)。また ALP 値 (p=0.0565)、 $\gamma$  GTP 値 (p=0.0833) が 高 く、血 小 板 数 が 少 ない 傾 向 が あ っ た (p=0.0775)。多変量解析をするとヒアルロン酸値のみが選択された (p=0.0256)。

表 1. HBs 抗原陰性化に関する因子

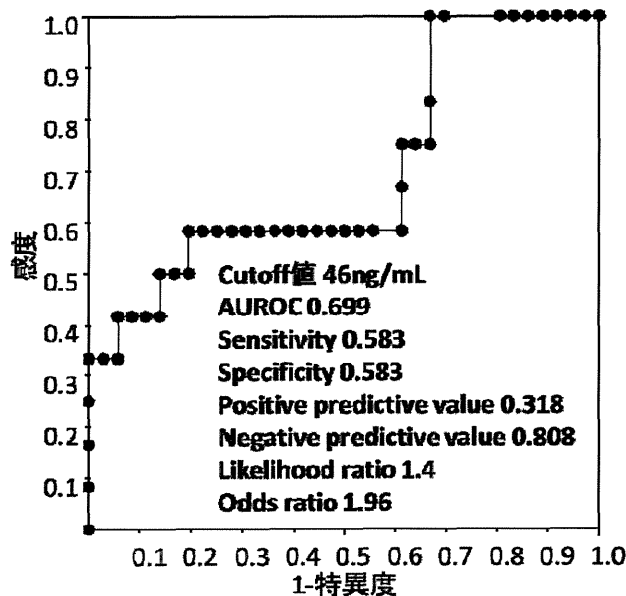
	All	HBsAg (+)	HBsAg (-)	p	Multivariate analysis
Number	66	51	14		
Gender (F/M)	34/32	28/5	23/9		
Age (year)	58±16	57±13	64±9	p=0.0499	
Height (cm)	161±9	161±9	162±6		
Body weight (kg)	61±13	61±14	59±10		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23±4	23±5	23±3		
AST (IU/L)	24±9	23±8	25±14		
ALT (IU/L)	22±13	22±13	22±16		
ALP (IU/L)	229±79	217±73	263±92	p=0.0565	
$\gamma$ GTP (IU/L)	45±103	33±44	88±207	p=0.0833	
Platelet (x10 <sup>4</sup> / $\mu$ L)	17±6	18±5	15±7	p=0.0775	
Genotype (A/B/C)	1/1/22	1/1/21	0/0/0		
HBsAg (IU/L)	1443±2804	1839±3053	0.0±0.0	p=0.0286	
HBVDNA (logcopies/ $\mu$ L)	2.6±1.8	3.3±1.4	0.2±0.7	p<0.0001	
HBeAg	0.3±0.4	0.3±0.1	0.5±0.7	p=0.0310	
HBeAb (%)	95±9	95±10	95±4		
HBcrAg (logU/mL)	2.6±0.5	3.3±0.6	3.1±0.2		
AFP (ng/mL)	3.3±1.8	3.4±1.7	3.0±2.1		
Hyaluronic acid (ng/mL)	75±129	48±33	155±242	p=0.0116	p=0.0256
Vs (m/s)	1.23±0.35	1.23±0.38	1.25±0.22		

図 1. HBs 抗原陰性化例と陽性例のヒアルロン酸値の比較



HBs 抗原陰性化に関するヒアルロン酸のカットオフ値は 46ng/mL で あ っ た (図 2)。

図 2. HBs 抗原陰性化に関するヒアルロン酸のカットオフ値を求める ROC 解析



(2) 肝発癌に関与する因子

肝発癌した症例は 4 例しかなかった。肝発癌例 4 例は、肝発癌していない 62 例と比較して、有意に年齢が高く ( $p=0.0298$ )、ALP 値が高く ( $p=0.0043$ )、血小板数が少なく ( $p=0.0457$ )、Vs 値が高かった ( $p=0.0381$ )。また  $\gamma$  GTP 値 ( $p=0.0626$ ) が高く、HBs 抗原量が少ない傾向があった ( $p=0.0310$ ) (表 2、図 3、図 4)。多変量解析をすると血小板数のみが選択された ( $p=0.0082$ )。

表 2. 肝発癌に関与する因子

	HCC (-)	HCC (+)	p	Multivariate analysis
Number	62	4		
Gender (F/M)	32/30	2/2		
Age (year)	58±13	66±5	$p=0.0298$	
Height (cm)	162±9	159±8		
Body weight (kg)	61±14	59±9		
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23±4	23±3		
AST (IU/L)	24±10	25±10		
ALT (IU/L)	22±14	19±9		
ALP (IU/L)	224±79	305±29	$p=0.0043$	
$\gamma$ GTP (IU/L)	47±106	20±6	$p=0.0626$	
Platelet ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	18±5	8±6	$p=0.0457$	$p=0.0082$
Genotype (A/B/C)	1/1/21	0/0/1		
HBsAg (IU/L)	1501±2882	555±645	$p=0.0809$	
HBVDNA (logcopies/ $\mu\text{L}$ )	2.6±1.8	2.8±2.7		
HBeAg	0.3±0.4	0.3±0.3		
HBeAb (%)	96±8	88±16		
HBcrAg (logU/mL)	3.2±0.4	4.3±1.8		
AFP (ng/mL)	3.3±1.7	4.1±3.7		
Hyaluronic acid (ng/mL)	73±131	103±105		
Vs (m/s)	1.21±0.32	1.64±0.65	$p=0.0381$	

図 3. 肝発癌例と非発癌例の血小板数の比較

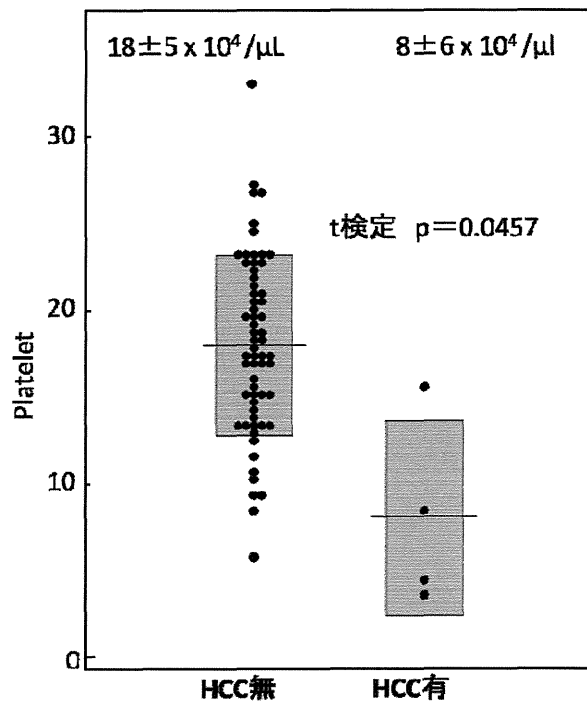
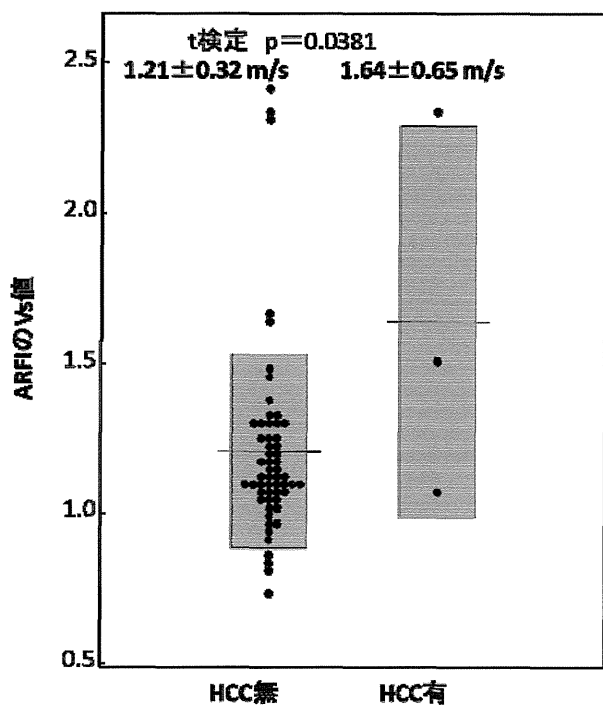
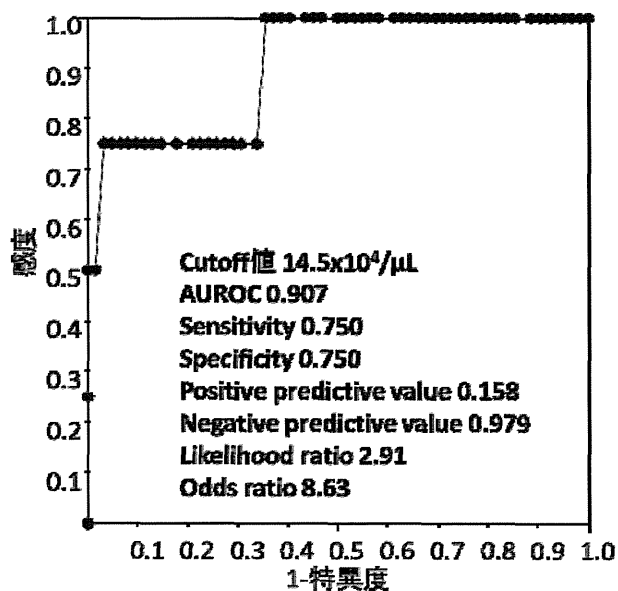


図 4. 肝発癌例と非発癌例の ARFI の Vs 値の比較



肝発癌に関する血小板数のカットオフ値は  $14.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$  であった。

図 5. 肝発癌に関する血小板数のカットオフ値を求める ROC 解析



#### D. 考察

HBs 抗原の陰性化には、年齢が高いこと、

HBVDNA 量が少ないこと、HBe 抗原量が多いこと、ヒアルロン酸値が高いことが関与しており、ALP 値が高いこと、 $\gamma$ GTP 値が高いこと、血小板数が低いことが関与している傾向がみられた。多変量解析ではヒアルロン酸値のみが選択され、線維化が進行した症例において HBs 抗原が陰性化する可能性を示唆していた。

肝発癌した症例は4例しかなかったので、十分な解析は困難であった。しかしその中での検討では肝発癌には、年齢が高いこと、ALP 値が高いこと、血小板数が少ないこと、Vs 値が高いことが関与しており、 $\gamma$ GTP 値が高いこと、HBs 抗原量が少ないことが関与している傾向があった。多変量解析をすると血小板数が少ないことのみが選択され、線維化が進行した症例において肝発癌が起こる可能性を示唆していた。

ヒアルロン酸も血小板数とともに肝線維化と関係している因子であるが、肝線維化と関係していると考えられる肝硬度は肝発癌とのみ関係していた。

HBe 抗体陽性の無症候性キャリアでは、ヒアルロン酸が高いほど HBs 抗原陰性化が期待できるが、血小板数が少ないほど肝発癌のリスクが高いので注意深い経過観察が必要である。

#### E. 結論

HBe 抗体陽性無症候性キャリアにおいて HBs 抗原陰性化には、年齢、HBVDNA 量、HBe 抗原、ヒアルロン酸が関連しており、多変量解析ではヒアルロン酸のみが選択された。

肝発癌には年齢、ALP 値、血小板数、ARFI

が関連していたが、多変量解析では血小板数のみが選択された。

HBe 抗体陽性の無症候性キャリアでは、ヒアルロン酸が高いほど HBs 抗原陰性化が期待できるが、血小板数が少ないほど肝発癌のリスクが高いので注意深い経過観察が必要である。

発癌症例が少ないので、今後症例を増やして検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) T. Nishikawa, S. Hashimoto, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Mizuno, H. Shimazaki, T. Kan, K. Nakaoka, Y. Takagawa, M. Ohki, N. Ichino, K. Osakabe, K. Yoshioka. Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(5): 1289-1297.

2) Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? *J Gastroenterol* 2013; 48(8): 996-997

3) Yoshioka K. How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography? *Hepatol Res* 2013; 43(2): 182-184

4) Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatol Res* 2013;43(6):580-8.

##### 2. 学会発表

1) 兒玉俊彦・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：BおよびC型肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査.第 40 回日本肝臓学会西部会一般演題 岐阜 2013.12.6

2) 嶋崎宏明・川部直人・吉岡健太郎：NAFLDにおけるPNPLA3 のSNPとARFIによるVs値との関係. 第 40 回日本肝臓学会西部会ワークショップ 岐阜 2013.12.6

3) K. Yoshioka, H. Shimazaki, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Arima, T. Kan, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, S. Hashimoto. Genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with acoustic radiation force impulse imaging in patients with NAFLD. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.2.

4) N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, H. Shimazaki, Y. Arima, T. Kan, N. Kazunori, M. Ohki, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, K. Yoshioka. Impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) polymorphism on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.4.

5) T. Kan, K. Osakabe, N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Arima, H. Shimazaki, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, N. Ichino, K. Yoshioka,

Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.5.

6) 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3剤併用療法の使用経験. 第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

7) 嶋崎宏明・川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・青山和佳奈・西川徹・吉岡健太郎：NASH診断における肝硬度測定の有効性—ARFIによる検討. 第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

8) 川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・西川徹・刑部恵介・市野直浩・吉岡健太郎：C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療による肝硬度の変化—ARFIによる検討— 第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

9) 村尾道人・川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田佳史・中野卓二・嶋崎宏明・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・吉岡健太郎：C型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法後の発癌についての検討. 第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10

10) 川部直人・橋本千樹・市野直浩・刑部恵介・西川徹・大城昌史・菅敏樹・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・吉岡健太郎：肝脂肪化とPNPLA3 遺伝子多型の関係—C型慢性肝炎における検討. 第49回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7

11) 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対する3剤併用療法の使用経験. 第49回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7

12) 菅敏樹・大城昌史・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・村尾道人・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3剤併用療法の使用経験. 第99回日本消化器病学会総会 ポスターセッション 鹿児島 2013.3.21-23

13) 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C型肝炎治療困難例に対する瀉血、IFN-β療法、脾摘/PSE後のPEG-IFN療法の検討. 第99回日本消化器病学会総会 ワークショップ 鹿児島 2013.3.21-23

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特になし

B型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

研究分担者：八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

分担研究課題：HBe 抗体陽性キャリアと HBs 抗原消失後の予後の検討

研究要旨：HBs 抗原量を規定する因子について、cross-sectional study にて検討した。対象は、2012 年 4 月から 2013 年 7 月の期間、国立病院機構長崎医療センター・肝臓内科の受診患者のうち、HBV 持続感染例において肝細胞癌の既往がなく、抗ウイルス剤の投与中の症例を除外した 312 例を対象とした。年齢中央値 54.7 才（15～87 才）、男性 151 例（48.4%）、HBs 抗原量中央値 1019.9U/mL（～938.24U/mL）、HBVDNA 量 3.0 logcopy/mL（～9.4）、HBe 抗原陽性 39 例（12.5%）、FIB-4 index 中央値 1.4(0.3～17.6)。HBs 抗原量に寄与する因子について重回帰分析・stepwise selection 法で検討した。抽出された因子は、HBVDNA 量、FIB-4 index、年齢、性、HBe 抗原であった。HBs 抗原量が低い症例は、HBVDNA 量が低く、FIB-4 index が高く、年齢が高く、男性、HBe 抗原陽性であった。HBs 抗原量は、HBVDNA 量を最も反映しているが、年齢、肝線維化、性、HBe 抗原にも影響を受けている。

共同研究者

山崎 一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・肝臓内科  
宮副 由梨 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・肝臓内科

A. 研究目的

近年 B 型持続感染症例において、HBs 抗原量が肝がん発症のリスクマーカーとして有用性について注目されている。われわれは HBs 抗原量を規定する因子について、cross-sectional study にて検討した。

B. 研究方法

2012年4月から2013年7月の期間、国立病院機構長崎医療センター・肝臓内科の受診患者のうち、HBV持続感染例において肝細胞癌の既往がなく、抗ウイルス療法を投与中の症例を除外した312例を対象とした。HBs抗原量はCLIA法にて測定した。

312例の患者背景を以下に示す。年齢中央値 54.7 才（15～87 才）、男性 151 例

（48.4%）、HBs抗原量中央値1019.9U/mL（～938.24U/mL）、HBVDNA量3.0 logcopy/mL（～9.4）、HBe抗原陽性39例（12.5%）、AST中央値22IU/mL（11～546IU/mL）、ALT中央値20IU/mL（2～533IU/mL）、血小板中央値18.9万（3.1万～62万）、FIB-4 index 中央値 1.4(0.3～17.6)。他の肝疾患の合併11例（3.5%）。

C. 研究結果

1) HBVDNA 量との相関

HBs 抗原と HBVDNA 量には正の相関を認めた ( $r=0.664$ ,  $p<0.001$ )。

2) FIB-4 index との相関

FIB-4 index と HBs 抗原量には負の相関関係を認めた ( $r=0.304$ ,  $p<0.001$ )。



### 3) 年齢との相関

年齢と HBs 抗原には負の相関関係を認めた ( $r=0.424$ ,  $p<0.001$ )。

### 4) 性との関係

女性の $\text{Log}_{10}$ (HBs抗原量)は女性 2.77、男性 2.35 で女性が有意に高値であった ( $p=0.034$ )。

### 5) HBs 抗原量に寄与する因子

HBs 抗原量に寄与する因子について重回帰分析・stepwise selection 法で検討した (表 1)。HBs 抗原量が低い症例は、HBVDNA 量が低く、FIB-4 index が高く、年齢が高く、男性、HBe 抗原陽性であった。なかでも HBVDNA 量をもっとも影響する因子であった。

Final fitted model	Adjusted R <sup>2</sup>	Standardized coefficient $\beta$	P value
HBVDNA titer		0.858	< 0.001
FIB-4 index		-0.158	< 0.001
age	0.550	-0.126	0.006
HBeAg (negative: 1, positive: 2)		-0.353	< 0.001
sex (female: 1, male: 2)		-0.078	0.044
IFN, transaminase, other liver diseases			ns

(表 1) HBs 抗原量の独立寄与因子

### D. 考察

HBs 抗原量は、B 型肝炎症例を見るとき重要なマーカーとなっている。血中 HBs 抗原量は HBV の増殖状態を反映しやすく、発癌リスクマーカーとなる可能性が示唆されている。一方では、cross sectional study の手法において、HBs 抗原量の規定因子を検討した解析はあまり認められない。本研究では、核酸アナログを導入していない症例を対象とすることで、自然経過での HBs 抗原量を明らかにすることを目的とした。

HBs 抗原量にもっとも寄与する因子は HBVDNA 量であった。血中の HBs 抗原量は HBV の増殖状態を反映していると考えら

れる。しかし、FIB-4 が増加、つまり肝線維化が進展すると、HBs 抗原量は低い値を示す。また男性であることと年齢の上昇に伴い HBs 抗原量は低い値を示した。

核酸アナログ導入後、HBVDNA 量が検出感度以下になった際、HBV の増殖状態を判断する際 HBs 抗原量の有用性が指摘されているが、表 1 に示した因子を留意して評価することが重要と考えられる。

### E. 結論

HBs 抗原量は、HBVDNA 量に最も反映しているが、年齢、肝線維化、性、HBe 抗原にも影響を受けている。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Bae SK, Yatsuhashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatology Res.* 2013 Sep 6.

2) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2013 Jul 29.

3) 長岡進矢, 八橋 弘. インターフェロン治療, -III. 治療編, 2. 抗ウイルス薬による治療-. *HEPATOLOGY PRACTICE 1 B*

型肝炎の診療を極める -基本から最前線まで. 田中榮司他, 文光堂, 東京, pp. 97-103, 2013. 10. 11, 216 頁

4) 八橋 弘. I. HBVとその感染症の基礎, 4. HBV感染の診断法. de novo B型肝炎 -HBV再活性化予防のための基礎知識-, 持田智編集, 医薬ジャーナル社, 大阪, pp. 55-67, 2013. 9. 20, 175 頁

5) 八橋 弘. PegIFNとHBs抗原量. 別冊・医学のあゆみ B型肝炎 -最新治療コンセンサス, 溝上雅史編集, 医歯薬出版株式会社, 東京, pp. 63-68, 2013. 7. 15, 133 頁

6) 八橋 弘. VI 肝疾患 急性肝炎(B型). 治療過程で一目でわかる 消化器薬物療法 STEP 1・2・3. 一瀬雅夫, 岡 政志, 持田 智編集, メジカルビュー社, 東京,

pp. 154-158, 2013. 4. 1, 303 頁

7) 八橋 弘. ウイルス肝炎と肝癌の撲滅を目指した実地診療のすすめかた, B型肝炎の自然経過と治療の進歩 -実地医家はどのように対処すればよいのか-. Medical Practice 30(2) : 186-193, 2013. 2. 1.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容について特にありません。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書（平成 25 年度）

B型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

鹿児島大学病院における HBe 抗体陽性キャリアの肝発癌

分担研究者 井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座  
座 消化器疾患・生活習慣病学 教授

**研究要旨:** HBe 抗体陽性 HBV キャリアの長期予後を明らかにするために、当院における HBe 抗体陽性 B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアの実態とその発癌率、また発癌例の特徴について解析した。2001 年 4 月から 2010 年 3 月までに当科を受診した HBe 抗体陽性 HBV キャリア 105 例の年齢は中央値 (最小～最大) 60 歳 (12～85) で、男性 61 例 (58.1%)、肝細胞癌合併 24 例 (22.9%) であった。また、観察期間 (中央値) 41.3 ヶ月 (0～192.5) で、9 例 (8.6%) が死亡し、うち 5 例 (4.8%) が肝疾患関連死であった。肝細胞癌非合併の HBV キャリア 81 例のうち観察期間 45.0 ヶ月 (0～192.8) で肝細胞癌が 4 例 (4.9%) に発生した。非発癌例 77 例と発癌例 4 例の背景 (年齢、性別、転帰、血清 ALT 値、血小板数) に差を認めなかったが、年齢 60 歳以上で有意に発癌率が高かった ( $p=0.016$ )。血清 ALT (IU/mL) 30 以上と 30 未満の発癌率を検討したところ、血清 ALT 30 以上では血小板が有意に減少していた ( $p=0.023$ )。ALT 30 未満の 50 例中 1 例 (1.9%) に、また ALT 30 以上の 27 例中 3 例 (11.1%) に肝発癌がみられたが、発癌率には有意差を認めなかった ( $p=0.913$ )。また、血中 HBV DNA 量 で肝発癌率に差はみられなかった ( $p=0.236$ )。受診時、HBe 抗体陽性キャリアの 23% に肝細胞癌の合併がみられ、肝細胞癌合併のみられなかった症例においても数年の観察期間で 5% に肝発癌が認められたことから、HBe 抗体陽性 HBV キャリアに対しても肝炎の再燃および肝発癌に留意して、経過観察する必要があると考えられた。

共同研究者

森内昭博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
HGF 組織修復再生医療学 特任講師  
宇都浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 講師  
桶谷 真 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 講師  
玉井 努 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 特任助教  
今中 大 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) 持続感染者 (キャリア) では、HBe 抗原陽性の無症候性キャリア (免疫寛容期) から、ある時期に一過性の肝炎を発症し、その後、速やかに非活動性キャリア (HBe 抗体陽性の無症候性キャリア) に移行する症例が 85～90% と多数を占め、このような症例の予後は良好とされている。一方、HBe 抗原が抗体にセロコンバージョンしても

血中 HBV DNA 量が十分低下せず慢性肝炎が持続する場合や、いったん非活動性キャリアとなった後に肝炎の再活性化が起こる場合がある。このような場合には HBV DNA 量が中等度の範囲で変動し、間欠的に肝炎を起こす傾向があり、一方、このような肝炎は HBe 抗原非産生 HBV 変異株によって惹起され、肝硬変や肝癌に進行しやすいことが報告されている。このように、総じて予後が良いと考えられていた HBe 抗体陽性の HBV キャリアの一部の症例では逆に予後不良の病態を呈することがあるが、これまで HBe 抗原/抗体系のセロコンバージョンは一つの治療目標とされ、その後経過観察されない症例も多く見受けられるため、HBe 抗体陽性 HBV キャリアの長期予後についてその詳細は明らかにされていない。そこで本研究では当院における HBe 抗体陽性 HBV キャリアの実態とその発癌率、また発癌例の特徴について解析した。

## B. 研究方法

2001年4月から2010年3月までに当科を受診した HBe 抗体陽性 B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリア 105 例について、下記の解析を行った。

### 1. 肝細胞癌合併および非合併例の検討

肝細胞癌合併および非合併の HBe 抗体陽性 HBV キャリア例において、患者背景、血液生化学検査成績について検討した。

### 2. 肝細胞癌非合併例における肝発癌

HBe 抗体陽性 HBV キャリア 81 例について、患者背景および血液生化学検査成績と肝発癌との関連性について検討した。

### 3. HBe 抗体陽性キャリアの肝発癌例の検討

経過観察中に肝細胞癌を発生した 4 例について検討した。

## C. 研究結果

### 1. 肝細胞癌合併および非合併例の検討

(1) 患者背景: 年齢は中央値 (最大~最小) 60 歳 (12~85)、男性 61 例 (58.1%)、肝細胞癌合併 24 例 (22.9%) であった。また、観察期間 (中央値)

41.3 ヶ月 (0~192.5) で、9 例 (8.6%) が死亡し、うち 5 例 (4.8%) が肝疾患関連死であった。

(2) 肝細胞癌合併および非合併例の背景を比較すると、肝細胞癌合併例で有意に年齢が高かった [合併 65 歳 (45~81) vs 非合併 58 歳 (12~85),  $p=0.020$ ]。また、肝細胞癌合併例では血清 ALT 値 (IU/L) が有意に高く [合併 52.5 (11~212) vs 非合併 41.5 (10~419),  $p=0.010$ ]、血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) が有意に減少していた [合併 14.5 (3.4~33.4) vs 非合併 20.5 (4.5~42.6),  $p=0.002$ ]。しかし、血中 HBV DNA は両者間で差はみられなかった ( $p=0.049$ )。

### 2. 肝細胞癌非合併例における肝発癌

(1) 肝細胞癌非合併の HBV キャリア 81 例のうち観察期間 45.0 ヶ月 (0~192.8) で肝細胞癌が 4 例 (4.9%) に発生した。

(2) 非発癌例 77 例と発癌例 4 例の背景 (年齢、性別、転帰、血清 ALT 値、血小板数) に差を認めなかった。

(3) 年齢 60 歳以上で有意に発癌率が高かったが ( $p=0.016$ )、血中 HBV DNA 量 4.0 LC/mL 以上と 4.0 LC/mL 未満では肝発癌率に差はみられなかった ( $p=0.236$ )。

(4) 血清 ALT (IU/mL) 30 以上と 30 未満の発癌率を検討した。血清 ALT 30 以上では血小板が有意に減少 ( $p=0.023$ ) しており、ALT 30 未満の 50 例中 1 例 (1.9%) に、また ALT 30 以上の 27 例中 3 例 (11.1%) に肝発癌がみられたが、発癌率には有意差を認めなかった ( $p=0.913$ )。

### 3. HBe 抗体陽性キャリアの肝発癌例の検討

(1) 肝発癌のみられた HBe 抗体陽性キャリア 4 例は全例男性で、年齢 65 歳 (58~75) であった。

(2) 基礎疾患はネフローゼ症候群 1 例、食道癌と悪性リンパ腫の合併 1 例、狭心症 1 例であった。

(3) 血清 ALT 値 30 IU/mL 超は 2 例で、血小板 15 万/mm<sup>3</sup> 未満が 1 例であった。血中 HBV DNA 3.0 LC/mL 超は 3 例で、1 例が 2.6 LC/mL 未満陽性であった。

(4) 肝発癌までの期間は 5~18 月で、全例生存して