

いた。

#### D. 考 察

HBe 抗体陽性 B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリア 105 例について検討した。受診時、22.9%に既に肝細胞癌が合併しており、肝細胞癌非合併の HBe 抗体陽性キャリア 81 例においても数年の観察期間で 5% (4 例) に肝発癌がみられたことから、HBe 抗体陽性キャリアにおいても高率に肝発癌がみられることが明らかになった。血清 ALT 値 30 IU/L 未満の 50 例中 1 例に、また ALT 30 以上の 27 例中 3 例に肝発癌がみられたが有意差はなく、また血中 HBV DNA 量 4.0 LC/mL 以上と 4.0 LC/mL 未満でも肝発癌率に差はみられず、唯一、高齢者 (60 歳以上) で有意に肝発癌率が高かった。しかし、肝硬変および高 HBV DNA 量は肝発癌の高リスク因子であり、症例数を増やして再検討する必要がある。肝発癌までの期間は 5~18 月で全例生存しており、経過観察の重要性が考えられた。

#### E. 結 論

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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) Oketani M, Ido A, Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Mochida S, Ohnishi S, Tsubouchi H; Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepato Res.* 2013; 43: 97-105
- (2) Tsubouchi N, Uto H, Kumagai K, Sasaki F, Kanmura S, Numata M, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Hayashi K, Kusumoto K, Shimoda K, Stuver SO, Tsubouchi H. Impact of antibody to hepatitis B core antigen on the clinical course of hepatitis C virus carriers in a hyperendemic area in Japan: A community-based cohort study. *Hepato Res.* 2013; 43: 1130-1138.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

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：阿部雅則・愛媛大学大学院医学系研究科 消化器・内分泌・代謝内科学・  
准教授

分担研究課題：愛媛県における e 抗体陽性無症候性キャリアのゲノタイプとウイルスマーカーの検討

研究要旨：愛媛県における e 抗体陽性無症候性キャリアのゲノタイプ C とゲノタイプ D のウイルスマーカーの相違について解析した。1) エントリー時において、ゲノタイプ D ではゲノタイプ C に比べて HBV-DNA 量、HBsAg 量が少なかった。2) 経過観察中のウイルスマーカーの検討では、HBsAg 量の減少率はゲノタイプ D がゲノタイプ C より高かった。以上から、ゲノタイプ D とゲノタイプ C の virulence には差があることが示唆された。

共同研究者  
道堯浩二郎 愛媛県立中央病院消化器病セ  
ンター・センター長

検討症例では、核酸アナログ製剤やインターフェロンなどの抗ウイルス療法は行われていない。

A. 研究目的

愛媛県の HBV キャリアでは、日本の他の地域と同様にゲノタイプ C が最も多いが、ゲノタイプ D も存在している。ゲノタイプ D では無症候性キャリアの割合が多いことを報告してきたが、本邦におけるゲノタイプ D の HBV-DNA や HBsAg についての検討は行われていない。本研究では、HBe 抗体陽性無症候性キャリアにおけるゲノタイプ別のウイルスマーカーの相違を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2012 年に愛媛大学医学部附属病院外来に通院しており、HBe 抗体陽性かつ 2 年間連続して ALT 30 U/L 以下であった無症候性キャリアのうちゲノタイプが測定されていた 68 例を対象とし、ゲノタイプ別の HBV-DNA 量、HBsAg 量を解析した。また、プロスペクティブに 6 カ月毎に HBV-DNA 量、HBsAg 量の推移を解析した。なお、今回の

C. 研究結果

1) 当院の HBe 抗体陽性無症候性キャリアのゲノタイプは A: 1 例、B: 5 例、C: 51 例、D: 11 例であった。  
2) エントリー時の HBV-DNA 量はゲノタイプ D がゲノタイプ C より低かった。また、ゲノタイプ D では HBsAg 量が低く、HBsAg 1000 IU/ml 以上である症例の割合はゲノタイプ D がゲノタイプ C より有意に低かった。  
3) 前向き検討では、HBV-DNA 量の推移はゲノタイプ C とゲノタイプ D に差がなかった。一方、24 カ月後の HBsAg 量の減少率は、ゲノタイプ D がゲノタイプ C より有意に高かった。

D. 考察

これまでに我々の教室では、愛媛県の HBV キャリアのうちゲノタイプ D が 6-7%程度存在していることを報告してきた。欧米からの報告では、ゲノタイプ D の非活動性キャリアと活動性キャリアの鑑別に HBsAg

量が有用とされている (Brunetto MR, et al. Gastroenterology 2010; 139: 483-90.)。今後、長期間の観察により臨床像およびウイルス学的な解析を行っていく必要があると考えられた。

#### E. 結論

愛媛県のHBVキャリアにおいて、ゲノタイプDとゲノタイプCのvirulenceには差があることが示唆された。

#### F. 健康危険情報 とくになし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Shimizu Y, Hiraoka A, Yamago H, Shiraishi A, Imai Y, Tatsukawa H, Tanihira T, Miyata H, Ninomiya T, Tokumoto Y, Abe M, Hiasa Y, Michitaka K. Hypophosphatemia in patients with hepatitis B virus infection undergoing long-term adefovir dipivoxil therapy.

Hepatol Res. 2013 Aug 19. doi: 10.1111/hepr.12226. [Epub ahead of print]

2) 花山雅一、阿部雅則、小泉洋平、廣岡可奈、徳本良雄、廣岡昌史、越智裕紀、壺内栄治、熊木天児、池田宜央、松浦文三、恩地森一、日浅陽一. 悪性リンパ腫に対してRituximabを使用しHBV再増殖による重症肝炎を来した3例 — 免疫抑制・化学療法に伴うB型肝炎対策ガイドラインの検証 — 愛媛医学 32: 133-137, 2013.

##### 2. 学会発表 なし

#### 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：久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門 教授 佐田 通夫

分担研究課題：HBe 抗体陽性キャリアの HBs 抗原陰性化に関わるデータマイニング解析

研究要旨：B型肝炎ウイルス（HBV）キャリアにおいてHBs抗原量は肝発癌や生命予後に関わる最も有用な surrogate markerであり、“HBs 抗原の陰性化”は重要な治療目標である。本研究の目的は、HBe抗体陽性無症候性キャリアにおけるHBs抗原の自然陰性化率と自然陰性化に関与する因子を検討することである。2007年～2011年に当院を受診したHBVキャリアのうち、HBe抗体陽性かつ2年間以上ALT30 IU/mL以下で、核酸アナログ製剤の服薬歴がない138名を対象とし、後ろ向きにデータを収集した（観察期間中央値 11.7年）。観察期間中にHBs抗原の自然陰性化を認めた症例は13.8%（年率1.2%）であった。HBs抗原陰性化群と陽性群の比較検討において、HBs抗原陰性化群は、HBV DNA値が有意に低値であり（ $P<0.0001$ ）、観察期間が有意に長期であった（ $P=0.0016$ ）。また、HBs抗原陰性化群は、陽性群と比較して有意に高齢であり（ $P=0.0049$ ）、男性の割合が有意に高率であった（ $P=0.0102$ ）。データマイニング解析において、HBV DNA 2.1 log copy/mL未満、58歳以上、男性の3因子がHBs抗原の自然陰性化に関連するプロファイルであった。本研究におけるHBe抗体陽性無症候性キャリアにおけるHBs抗原の自然陰性化率は年率1.2%であった。また、HBs抗原陰性化にはHBV DNA量だけでなく、年齢や性別といった宿主因子が関与することが示唆された。

#### A. 研究目的

HBs 抗原は B 型肝炎ウイルス（HBV）の外殻を構成するタンパク質であり、血清 HBs 抗原は HBV 感染の指標として用いられている。さらに、近年、HBs 抗原量は肝発癌や生命予後に関わる最も有用な surrogate marker であることが明らかとなっている。このように、“HBs 抗原の陰性化”は HBV キャリアの重要な治療目標である。

核酸アナログ製剤やインターフェロン治療により、HBs 抗原の陰性化率は向上しているが、HBs 抗原は自然に陰性化する場合もある。これまでに、大規模疫学研究により HBV キャリアにおける HBs 抗原の自然陰性化率は年率約 0.7%と報告されている（肝臓 1987;28:279-282, Hepatology 2010;51:1531-7）。しかし、HBe 抗体陽性無症候性キャリアにおける HBs 抗原の自然陰

性化についての実態は不明である。

本研究の目的は、HBe 抗体陽性無症候性キャリアにおける HBs 抗原の自然陰性化率を検討するとともに、自然陰性化に関与する因子を明らかにすることである。

#### B. 研究方法

##### 研究デザイン

Retrospective study

##### 対象

2007 年 10 月～2011 年 12 月の期間に久留米大学病院 消化器病センターを受診した HBV キャリアのうち、HBe 抗体陽性かつ 2 年間以上 ALT30 IU/mL 以下で、核酸アナログ製剤の服薬歴がない 138 名を対象とした。

##### 方法

下記検討項目につき、登録時から1991年まで後ろ向きにデータを収集した（観察期間中央値 11.7年（2-21年））。

検討項目

- ① 年齢
- ② 性別
- ③ AST
- ④ ALT
- ⑤ AFP
- ⑥ Aspartate transaminase to platelets ratio index (APRI)
- ⑦ HBs 抗原
- ⑧ HBV DNA
- ⑨ 糖尿病の合併
- ⑩ 肝がんの合併

上記データより、HBs 抗原の自然陰性化率を算出した（図1）。また、HBs 抗原陰性化群（n=19）と陽性群（n=119）の2群に群分けし、両群間における背景因子を比較検討するとともに、HBs 抗原の自然陰性化に關与するプロファイル解析を行なった。

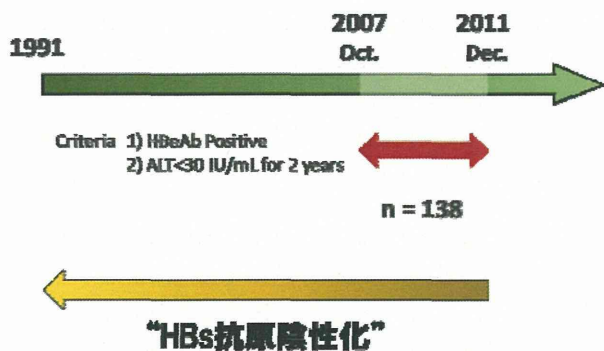


図1. 研究デザイン

統計

データは実数もしくは平均±SDにて記載した。2群間の比較はMann-Whitney's U testまたは、カイ二乗検定を用いて検定した。P値が0.05以下の場合を統計学的に有意と判断した。また、HBs 抗原陰性化に關与するプロファイルはデータマイニング（決定木解析）にて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の研究内容はヘルシンキ宣言に準じており、久留米大学倫理委員会にて承認を受けている。本研究は、日常診療の範囲内で得られた情報を集計調査するものであり、同意取得は行わない。また、通常の日常診療における医療従事者が行うべき守秘義務に加え、個人が識別できる情報（I.D., 氏名）は、暗号化し、プライバシーの保護に留意した。本研究により得られたデータは本試験の目的以外には利用していない。

### C. 研究結果

#### HBs抗原の自然陰性化率

本研究期間（観察期間中央値 11.7年）におけるHBs 抗原の自然陰性化率は13.8%（年率1.2%）であった。

#### HBs抗原陰性化群・陽性群の比較検討

HBs 抗原陰性化群は、陽性群と比較して血清HBV DNA値が有意に低値であり、観察期間が有意に長期であった（表1）。また、HBs 抗原陰性化群は、陽性群と比較して有意に年齢が高く、男性の割合が有意に高率であった（表1）。一方、HBs 抗原陰性化群と陽性群の間に血清ALT値、APRI値、血清AFP値、および肝発がん率に有意差は認めなかった。

表1. HBs 抗原陰性化群・陽性群の比較検討

	Negative Result of HBs Ag	Positive Result of HBs Ag	P
n	19	119	
HBV DNA (log copy/mL)	0.9 ± 1.5	3.1 ± 1.5	<0.0001
Obs. period (yr)	16.0 ± 6.0	11.8 ± 5.3	0.0016
Age (y.o.)	65.7 ± 11.0	54.8 ± 15.0	0.0049
Female/male (male%)	5/14 (73.7%)	69/50 (42.0%)	0.0102
ALT (U/L)	19.1 ± 7.1	18.7 ± 6.2	0.9088
APRI (U/L)	0.48 ± 0.27	0.39 ± 0.20	0.1580
AFP (ng/mL)	2.8 ± 1.4	2.7 ± 1.7	0.5996
肝発がん (Yes/No)	1/19	6/113	0.9675

#### HBs抗原の自然陰性化に關与するプロファイル解析

HBs 抗原の自然陰性化に最も關与する因子はHBV DNAであり、HBV DNAが2.1 log copy/mL未滿のキャリアでは44.8%にHBs 抗原の自然陰性化を認めた（図2）。

HBV DNA が 2.1 log copy/mL 未満のキャリアでは年齢が第二因子となり、58 歳以上の 61.9% に HBs 抗原陰性化を認めた (図 2)。

一方、HBV DNA が 2.1 log copy/mL 以上のキャリアでは性別が第二因子となり、男性の 9.3% に HBs 抗原の自然陰性化を認めた (図 2)。

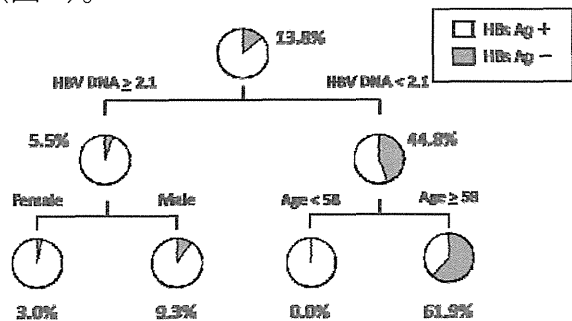


図 2. HBs 抗原の自然陰性化に関与する決定木解析

#### D. 考察

本研究における HBe 抗体陽性無症候性キャリアにおける HBs 抗原の自然陰性化率は年率約 1.2% であった。また、HBs 抗原の自然陰性化には HBV DNA 量だけでなく、年齢や性別が関与することが明らかとなった。

HBV キャリアにおける HBs 抗原の自然陰性化率は低率である。飯島らは 32177 名の健康診断データを解析し、HBs 抗原の自然陰性化率は年率 0.7% と報告している (肝臓 1987;28:279-282)。同様に、Simonetti J らもアラスカ先住民の HBV キャリア 1271 例を対象に前向きコホート研究を行い、HBs 抗原の自然陰性化率は年率 0.7% であると報告している (Hepatology 2010;51:1531-7)。本研究における HBs 抗原の自然陰性化率は年率 1.2% と既報よりも高率である。HBs 抗原の自然陰性化には様々な因子が関与するが、HBe 抗体陽性化もその一因子である。本研究では HBe 抗体陽性者を対象としていることから、既報と比較して HBs 抗原の自然陰性化率が高率である可能性がある。

本研究における HBs 抗原の自然陰性化には、HBV DNA 量だけでなく、宿主因子 (年齢・性別) が関与していた。これまでに、Kato らは 40 歳以上の HBV キャリアは 40 歳

未満の HBV キャリアに比較して HBs 抗原陰性化率が高率であることを報告しており (J Gastroenterol. 2000;35:201-5.)、本研究の結果は先行研究と類似の結果である。一方、Simonetti J らは、性別は HBs 抗原の自然陰性化に関与しないと報告している

(Hepatology 2010;51:1531-7)。本研究のデータマイニング解析では、HBV DNA が 2.1 log copy/mL 以上のキャリアにおいてのみ男性が有意な因子であった。このように、統計解析法が研究結果の差異に関与していると考えられる。すなわち、本研究により性差は HBV DNA 量が 2.1 log copy/mL 以上の場合においてのみ有意な因子となる可能性が示唆された。

近年、HLA class I、tumor necrosis factor- $\alpha$  プロモーター領域、や toll-like receptor 4 プロモーター領域近傍の遺伝子多型が HBs 抗原の自然陰性化に関与することが報告されている (Clin Dev Immunol. 2013;2013:145725., J Infect Dis. 2012;206:662-8., Liver Int. 2010;30:1448-53.)。今後、これらの遺伝情報を含めて解析することにより、HBs 抗原の自然陰性化に関わるプロファイルがさらに解明されると考えられる。

#### E. 結論

本研究における HBe 抗体陽性無症候性キャリアにおける HBs 抗原の自然陰性化率は年率 1.2% であった。HBs 抗原陰性化には HBV DNA 量だけでなく、年齢や性別が関与する可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tanaka M, Ando E, Simose S, Hori M, Kuraoka K, Ohno M, Yutani S, Harada K, Sata M. Radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization for intermediate

- hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2014 in press.
- 2) Yamada S, Kawaguchi A, Kawaguchi T, Fukushima N, Kuromatsu R, Sumie S, Takata A, Nakano M, Satani M, Tonan T, Fujimoto K, Shima H, Kakuma T, Torimura T, Charlton MR, Sata M. Serum albumin level is a notable profiling factor for non-B, non-C hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma: A data-mining analysis. *Hepatol Res.* 2014 in press.
  - 3) Hashimoto O, Nakamura A, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda H, Inoue K, Torimura T, Ueno T, Sata M. Methylated-(3'')-epigallocatechin gallate analog suppresses tumor growth in Huh7 hepatoma cells via inhibition of angiogenesis. *Nutr Cancer.* 2014 in press.
  - 4) Kondo R, Nakashima O, Sata M, Imazeki F, Yokosuka O, Tanikawa K, Kage M, Yano H; Liver Cancer Study Group of Kyushu. Pathological characteristics of patients who develop hepatocellular carcinoma with negative results of both serous hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody. *Hepatol Res.* 2014 in press.
  - 5) Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, Iwasa M, Tokumoto Y, Endo R, Kawamura NH, Shiraki M, Habu D, Tsuruta S, Miwa Y, Kawaguchi A, Kakuma T, Sakai H, Kawada N, Hanai T, Takahashi SI, Kato A, Onji M, Takei Y, Kohgo Y, Seki T, Tamano M, Katayama K, Mine T, Sata M, Moriwaki H, Suzuki K. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 in press.
  - 6) Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Hori M, Kakuma T, Torimura T, Sata M. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014 in press.
  - 7) Hori M, Tanaka M, Ando E, Sakata M, Simose S, Ohno M, Yutani S, Kuraoka K, Kuromatsu R, Sumie S, Sata M. Long-term outcome of elderly patients (75 years or older) with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2014 in press.
  - 8) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, Kajiwara M, Fukuizumi K, Tajiri N, Matsukuma N, Sakai T, Ono N, Yano Y, Koga H, Kurogi J, Takata A, Sumie S, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Aino H, Iwamoto H, Torimura T, Sata M. Efficacy, safety, and survival factors for Sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2013;84:108-114.
  - 9) Tamura Y, Suda T, Arii S, Sata M, Moriyasu F, Imamura H, Kawasaki S, Izumi N, Takayama T, Kokudo N, Yamamoto M, Iijima H, Aoyagi Y. Value of highly sensitive fucosylated fraction of alpha-fetoprotein for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment. *Dig Dis Sci.* 2013;58:2406-2412.
  - 10) Matsueda S, Komatsu N, Kusumoto K, Koga S, Yamada A, Kuromatsu R, Yamada S, Seki R, Yutani S, Shichijo S, Mine T, Fukuda T, Okamura T, Okuda S, Sata M, Honda J, Kaji M,

- Itoh K, Sasada T. Humoral immune responses to CTL epitope peptides from tumor-associated antigens are widely detectable in humans: A new biomarker for overall survival of patients with malignant diseases. *Dev Comp Immunol*. 2013;41:68-76.
- 11) Takenaka M, Akiba J, Kawaguchi T, Niizeki T, Arinaga-Hino T, Sata M, Nakashima O, Yano H, Kage M. Intrahepatic cholangiocarcinoma with sarcomatous change producing granulocyte-colony stimulating factor. *Pathol Int*. 2014;63:233-235.
- 12) Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, Koga H, Ueno T, Kerbel RS, Sata M. Metronomic chemotherapy: possible clinical application in advanced hepatocellular carcinoma. *Transl Oncol*. 2013;6:511-519.
- 13) Nakano M, Kawaguchi T, Nakamoto S, Kawaguchi A, Kanda T, Imazeki F, Kuromatsu R, Sumie S, Satani M, Yamada S, Torimura T, Kakuma T, Yokosuka O, Sata M. Effect of occult hepatitis B virus infection on the early-onset of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. *Oncol Rep*. 2013;3:2049-2055.
- Conference (ILCA 2013). Washington D.C., USA. 2013年9月
- 2) Tsutsui R, Nagamatsu H, Shirono T, Deguchi A, Hiraki M, Torimura T, Sata M. Outcomes of neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy for resectable hepatocellular carcinoma. International Liver Cancer Association, 7th Annual Conference (ILCA 2013). Washington D.C., USA. 2013年9月
- 3) Deguchi A, Nagamatsu H, Tsutsui R, Shirono T, Mizukami N, Torimura T, Sata M. Simultaneous combined therapy of sorafenib and radiation of the hepatocellular carcinoma with extra hepatic metastasis. International Liver Cancer Association, 7th Annual Conference (ILCA 2013). Washington D.C., USA. 2013年9月
- 4) 森田恭代、井出達也、永田 務、下津浦康隆、増田淳也、安倍満彦、古波倉允、桑原礼一郎、長田英輔、佐田通夫. Sequential療法によってHBs抗体を獲得したB型慢性肝炎の1例. 第102回日本消化器病学会九州支部例会 2013年11月 宮崎.

## 2. 学会発表

- 1) Nagamatsu H, Torimura T, Deguchi A, Tsutsui R, Sata M. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with highly vascular invasion. International Liver Cancer Association, 7th Annual

## H. 知的所得権の出願・登録状況

なし

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



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： 中本 安成 福井大学医学部内科学(2)領域 教授

分担研究課題： B 型肝炎の再活性化と免疫病態に関する臨床的研究

研究要旨：当院における各種の免疫抑制・化学療法に伴う HBV 再活性化の状況を検討した。R-CHOP 療法、CHOP 療法、ステロイドパルス療法が開始された症例について、27 項目のサイトカイン・ケモカインを経時的に測定し、上記の免疫抑制療法に伴う一般的なサイトカインプロファイルを検討した。その結果、これらの治療法では Th1・Th2 免疫反応の中で特定のサイトカイン（PDGF-BB、IL-2、IL-4）が低下することが分かった。また、HBV 再活性化との関連においても、これらのサイトカインの関与が示された。B 型肝炎再活性化の病態解明には、免疫抑制・化学療法におけるサイトカインプロファイル解析に加えて、さらなる宿主因子の検討も必要であると考えられた。

#### A. 研究目的

平成 24 年度の実験研究として、当院における各種の免疫抑制・化学療法に伴う HBV 再活性化の状況を検討した。その結果、R-CHOP 療法、CHOP 療法、ステロイドパルス療法では HBV 再活性化のリスクが高いことが示唆された。今回、上記の免疫抑制療法に伴う一般的なサイトカインプロファイルを解析し、また HBV 再活性化のタイミングと免疫抑制療法に伴うサイトカイン動態の関連も検討した。

#### B. 研究方法

当院で R-CHOP 療法、CHOP 療法、ステロイドパルス療法が開始された症例について、Bio-Plex™ Suspension Array System [Bio-Rad 社] を使用し、細胞性免疫・液性免疫・自然免疫の指標となる 27 項目のサイトカイン・ケモカインを経時的に測定し、上記の免疫抑制療法に伴う一般的なサイトカインプロファイルを検討した。また、HBV 再活性化のタイミングと、免疫抑制療法に伴うサイトカイン動態の関連も検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、倫理性・安全性の確保に十分注意した。そのため、世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び各法令に従った。また、個人情報保護の観点からすべてのサンプル及び結果は番号化した。

#### C. 研究結果

1) R-CHOP が施行された悪性リンパ腫の症例において、寛解時（治療開始 29 週間後）に PDGF-BB、IL-1 β、IL-2、IL-4 の低下が認められた。

2) CHOP が施行された、HBV 感染既往のある悪性リンパ腫の症例において、寛解時（治療開始 18 週間後）に PDGF-BB、IL-1 β、IL-2、IL-4、IL-13 の低下が認められた。経過中、HBV 再活性化は認められなかった。

3) ステロイドパルス療法と免疫グロブリン投与が施行された、HBV 感染既往のある特発性血小板減少性紫斑病の症例では、HBV 再活性化が確認された治療開始 32 週間後の時点で、PDGF-BB、IL-1 β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-8 の低下が認められた。

4) R-CHOP 療法、CHOP 療法、ステロイドパルス療法において、PDGF-BB、IL-2、IL-4 が共通して低下していることが確認された。

#### D. 考察

今回、平成 24 年度の分担研究で HBV 再活性化のリスクが高いと考えられた R-CHOP 療法、CHOP 療法、ステロイドパルス療法におけるサイトカインプロファイルを検討した。その結果、PDGF-BB、IL-2、IL-4 が共通して低下していたことから、これらの治療では Th1・Th2 免疫反応が部分的に抑制されている可能性が示唆された。また、HBV 再活性化が認められた時点においても PDGF-BB、IL-2、IL-4 の抑制が認められたことから、これらのサイトカインが HBV 再活性化に関与している可能性も示唆された。HBV 再活性化の機序や、治療法により再活性化リスクが異なる要因を解明していくには、免疫抑制・化学療法におけるサイトカインプロファイル解析に加えて、今後は宿主因子の検討も必要であると考えられる。

#### E. 結論

HBV 再活性化リスクが高いと思われる、R-CHOP 療法、CHOP 療法、ステロイドパルス療法における一般的なサイトカインプロファイルと、HBV 再活性化時のサイトカイン動態を検討した。その結果、PDGF-BB、IL-2、IL-4 の抑制が認められ、これらのサイトカインが HBV 再活性化に関与している可能性も示唆された。B 型肝炎再活性化の病態解明には、さらなる解析が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamashita T, Honda M, Nakamoto Y, Baba M, Nio K, Hara Y, Zeng SS, Hayashi T, Kondo M, Takatori H, Yamashita T, Mizukoshi E, Ikeda H, Zen Y, Takamura H, Wang XW, Kaneko S: Discrete nature of EpCAM+ and CD90+ cancer stem cells in human hepatocellular carcinoma. **Hepatology** 2013; 57: 1484-1497.
- 2) Arihara F, Mizukoshi E, Kitahara M, Takata Y, Arai K, Yamashita T, Nakamoto Y, Kaneko S: Increase in CD14+HLA-DR<sup>-</sup>/low myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients and its impact on prognosis. **Cancer Immunol. Immunother.** 2013; 62: 1421-1430.
- 3) Nakagawa H, Mizukoshi E, Iida N, Terashima T, Kitahara M, Marukawa Y, Kitamura K, Nakamoto Y, Hiroishi K, Imawari M, Kaneko S: In vivo immunological antitumoreffect of OK-432-stimulated dendritic cell transfer after radiofrequency ablation. **Cancer Immunol Immunother.** 2014 (in press).

##### 2. 学会発表

- 1) Ohtani M, Suto H, Nakamoto Y: Clinical evaluation of patency capsule system in high risk patients for video capsule endoscopy. **Japan Digestive Disease Week 2013 (Tokyo)**; 一般; oral: Oct. 12, 2013.

#### 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：西口修平 兵庫医科大学内科学 肝胆膵科 教授

分担研究課題：非活動性キャリアと肝機能異常症例についての比較

**研究要旨：** HB e 抗体陽性患者かつ HBV-DNA が低値の場合には、本来無症候性キャリアとして経過するはずであるが、時に ALT 値の異常を示す症例が見受けられる。このような症例では HBV 感染以外の要素による肝障害の可能性が考えられる。今回は HBe 抗体陽性かつ HBV-DNA 低値例を対象に ALT 上昇例と正常例とで肝組織所見および各種臨床データの比較を行った。ALT 上昇例には、組織学的に肝組織の脂肪化とそれに関連する検査値（BMI・HOMA-R・フェリチン）の異常が認められた。HBV 感染者における肝脂肪化やそれに付随した代謝異常の検討や報告は少ないため、今後は臨床的な意義付けを行っていきたい。

共同研究者

榎本平之 兵庫医科大学 肝胆膵科 講師

### A. 研究目的

B型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの予後は一般に良好と考えられてきたが、近年では HBV-DNA の上昇と肝機能障害を生じ、肝の線維化が進行してゆく症例があることが判明している。一方で e 抗体陽性患者かつ HBV-DNA が低値の場合には、本来無症候性キャリアとして経過するはずであるが、時に ALT 値の異常を示す症例が見受けられる。このような症例では HBV 感染以外の原因によって ALT の異常がもたらされていると考えられ、HB e 抗体陽性無症候性キャリアの自然経過に影響を与えている可能性がある。

今回 HBV-DNA 低値の e 抗体陽性患者のうちで、ALT 値が正常値（30 以下）の症例と異常値（31 以上）の症例に関し、肝組織像や HBV マーカーを含めて比較を行った。

### B. 研究方法

兵庫医科大学で 2007 年以降に肝生検を施行した B 型慢性肝炎患者 197 例のうち、核酸アナログ製剤による治療歴のない HBe 抗体陽性の 72 例をまず選定した。そのうち HBV-DNA が低値の症例（5 Log copies/mL 以下）について、ALT 値が正常値（30 以下）の群と異常値（31 以上）の群とに分類し、その背景因子を検討した。なお肝生検時に測定されていない項目に関しては、保存血液を用いて測定しているが、本研究は倫理委員会の審査・承認を受けた研究の一環として行われており、全症例から血液および組織の検体の研究利用への同意を得ている。

### C. 研究結果

肝生検を行った B 型慢性肝炎患者 197 例のうち、核酸アナログ製剤の治療歴のない HBe 抗体陽性

者 72 例であったが、そのうち HBV-DNA が低値の症例は (5 Log copies/mL 以下) 44 例であった。そのうち ALT 値が正常値 (30 以下) の例は 28 例、異常値 (31 以上) の例は 14 例であった (図 1)。

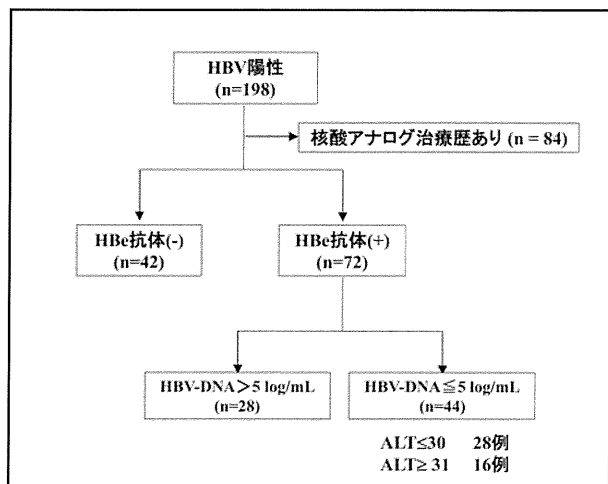


図 1 : 肝生検施行 B 型慢性肝炎例

られなかった。

HBV 関連マーカーについては HBV-DNA 量以外に HBs 抗原量や HBcr 抗原量にも差がなく、ALT 値の差異に関する原因として HBV 自体の関与は低いと考えられた (表 1、図 2・3)。

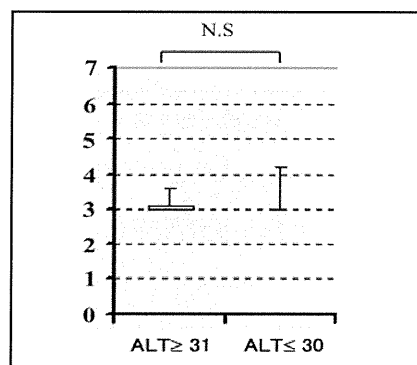


図 2 : HBe 抗体陽性症例における HBcr 抗原値

これら 2 群についての比較を示す (表 1)。

	ALT 31以上 (n=16)	ALT 31未満 (n=28)	P-value
年齢	48.4 ± 10.6	50.3 ± 11.2	NS
性別(Male/Female)	11/5	14/14	NS
HBV-DNA(Log/mL)	3.18 ± 1.11	3.06 ± 0.91	NS
飲酒歴(なし/機会/常習)	7/6/3	13/5/10	NS
HBs抗原量 (IU/mL)	1267 (183-14200)	2991 (6.4-36575)	NS
HBcr抗原量 (3.0未満/3.0-4.0/4.0以上)	11/3/1	21/4/3	NS
AST (IU/L)	36.5 (22-157)	22.5 (15-37)	< 0.01
ALT (IU/L)	41.5 (31-251)	21 (8-30)	< 0.01
γ-GTP (IU/L)	36 (12-159)	21 (7-73)	< 0.05
ALP (IU/L)	178.5 (106-377)	192.5 (71-282)	NS
総ビリルビン (mg/dL)	0.8 (0.2-2.1)	0.75 (0.4-2.2)	NS
アルブミン (g/dL)	4.13 ± 0.45	4.01 ± 0.33	NS
血小板(x10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	17.3 ± 3.8	19.7 ± 4.0	NS
Prothrombin time (%)	87.4 ± 10.1	92.1 ± 11.8	NS
F0-I/F2/F3/F4	13/1/1/1	17/9/2/0	NS
A0-I/A2/A3	11/5/0	27/1/0	< 0.05
脂肪化(なし/軽中/高)	12/3/1	26/1/1	0.09
BMI	24.8 ± 5.3	22.5 ± 3.2	< 0.05
HOMA-R	1.75 (0.63-8.78)	1.15 (0.45-2.74)	< 0.05
フェリチン	159 (7.3-685.0)	75.4 (2.5-231.0)	< 0.01

図 2 : HBe 抗体陽性かつ HBV-DNA 低値症例における臨床背景の比較

ALT 値の相違を反映して、AST・ALT・γ-GTP は、ALT 異常値群が有意に高値であった。一方で年齢や性別には 2 群間で有意な差はなく、また肝予備能を反映する総ビリルビン・アルブミン・プロトロンビン時間・血小板数にも有意な差は認め

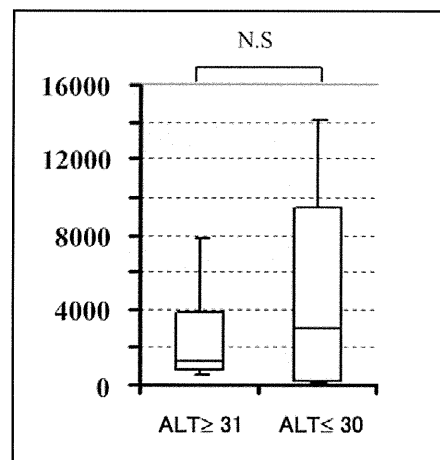


図 3 : HBe 抗体陽性症例における HBs 抗原値

組織学的検討では ALT 値の相違を反映して ALT 異常値群で有意に A 因子が高値であったが、それに加えて脂肪化の程度が ALT 異常値群で強い傾向が認められたため (表 1)、代謝関連因子についても比較を行った。その結果 BMI、HOMA-R に有意な差を認め、また血清フェリチン値にも有意な差が認められた (表 1・図 4-6)。

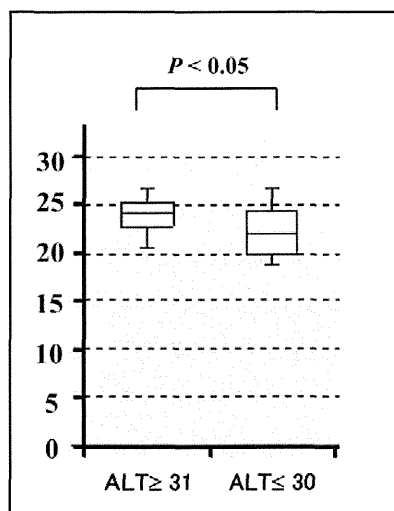


図4：HBe抗体陽性症例におけるBMI値

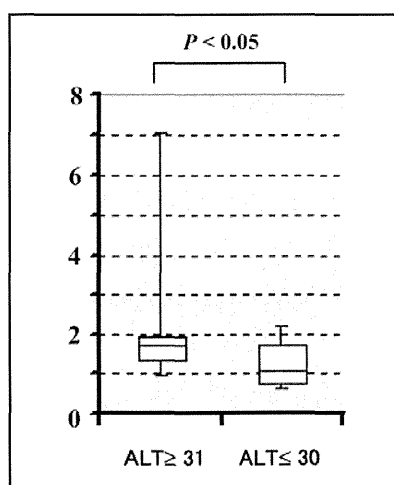


図5：HBe抗体陽性症例におけるHOMA-R値

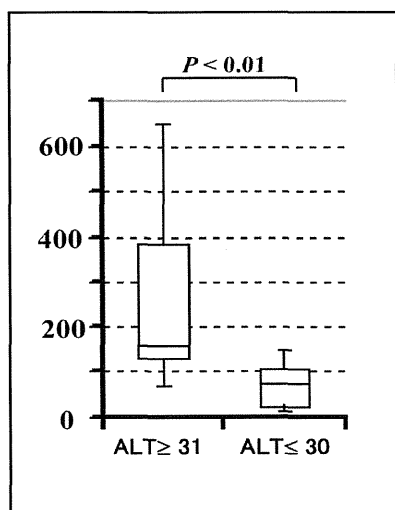


図6：HBe抗体陽性症例におけるフェリチン値

これらの結果からHBe抗体陽性症例のうち、血中HBV-DNA量が5 Log copies/mL以下にもかかわらずALT異常を来している症例では、肝の脂肪化とそれに関連した代謝異常が影響している可能性が考えられた。

#### D. 考察

HBV-DNA量が低値のHBe抗体陽性者では通常はALT値が低値(30以下)を示して、HBe抗体陽性キャリアとなる。しかしながら実際にはHBV-DNAが低値でありながらALT値が異常値(31以上)を示す例がしばしば見受けられる。このような症例では、HBV感染以外の要素に起因する肝障害により、HBe抗体陽性無症候性キャリアの自然経過が影響を受ける可能性があると思われる。そこで今回HBV-DNA低値のHBe抗体陽性患者のうち、ALT値が正常値(30以下)の症例と異常値(31以上)の症例に関し、肝組織像やHBVマーカーを含めて比較を行った。

HBV関連マーカーについてはHBV-DNA量以外にHBs抗原量やHBcr抗原量にも差がなく、ALT値の差異に関する原因としてHBV自体の直接的関与は低いと考えられた(表1、図2-3)。

一方今回の肝組織検体を用いた検討では、対象症例数は十分ではないがALT異常例で脂肪化の程度が強い傾向が認められた(表1:P=0.09)。そこで肝組織の脂肪化との関連が報告されているような代謝関連因子についても比較したところBMI、HOMA-Rに有意な差を認め、また血清フェリチン値にも有意な差が認められた(表1・図4-6)。これらの結果から、HBe抗体陽性症例のうち、HBV-DNA低値にもかかわらずALT異常を来している症例では、肝の脂肪化とそれに伴うインスリン抵抗性や鉄の蓄積といった

代謝異常が影響している可能性が考えられた。

肝組織の脂肪化と代謝異常については、これまでも非アルコール性脂肪性肝炎や HCV 感染者で良く知られている。しかしながら HBV 感染者においては肝組織の脂肪化についての検討は多くなく、今後はその臨床経過への影響などについて検討を加えてゆきたいと考えている。

## E. 結論

HBe 抗体陽性かつ HBV-DNA 低値例を対象に ALT 上昇例と正常例とで肝組織所見および検査値の比較を行った。ALT 上昇例には、肝組織の脂肪化とそれに関連する検査値 (BMI・HOMA-R・フェリチン) の異常が認められた。HBV 感染者における肝脂肪化やそれに付随した代謝異常の検討や報告は少ないため、今後さらに臨床的な意義付けを行っていきたい。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Nishiguchi S, Enomoto H, Aizawa N, Nishikawa H, Osaki Y, Tsuda Y, Higuchi K, Okazaki K, Seki T, Kim SR, Hongo Y, Jyomura H, Nishida N, Kudo M. Relevance of the Core 70 and IL-28B polymorphism and response-guided therapy of peginterferon alfa-2a ± ribavirin for chronic hepatitis C of Genotype 1b: a multicenter randomized trial, ReGIT-J study. *J Gastroenterol.* 48: 397-404, 2013.
2. Iwata Y, Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Tanaka H, Ikeda N, Takashima T, Ishii A, Hasegawa K, Yuri Y, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Elevation of the AST to ALT ratio in association with the severity of esophageal varices in patients with HCV-related compensated liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 60:149-52, 2013.
3. Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Hasegawa K, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Association of amino acid imbalance with the severity of liver fibrosis and esophageal varices. *Ann Hepatol.* 12: 471-478, 2013.
4. Takashima T, Enomoto H, Ninomiya T, Kim SR, Okushin H, Sugano M, Imoto S, Yano Y, Ooka T, Seo Y, Kasugai H, Muramatsu A, Jomura H, Shimomura S, Shindo M, Nakamura H, Aizawa N, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Hepatitis C virus relapse was suppressed by long-term self-injection of low-dose interferon in patients with chronic hepatitis C after pegylated interferon plus ribavirin treatment. *Hepatol Res. in press.*
5. Tanaka H, Iijima H, Higashiura A, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. New malignant grading system for hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for ultrasonography. *J Gastroenterol. in press.*
6. Ikeda N, Imanishi H, Aizawa N, Tanaka H,

Iwata Y, Enomoto H., Saito M, Iijima H, Iimuro Y, Fujimoto J, Yamamoto S, Hirota S, Kudo M, Arie S, Nishiguchi S. A nationwide survey in Japan regarding splenectomy/partial splenic embolization for interferon treatment targeting hepatitis C virus-related chronic liver disease in patients with low platelet count. *Hepatol Res. in press.*

7. Aizawa N, Enomoto H, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol. in press.*
8. Enomoto H, Aizawa N, Nakamura H, Sakai Y, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Aoki T, Yuri Y, Yoh K, Hashimoto K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. An increased ratio of glycated albumin to HbA1c is associated with the degree of liver fibrosis in hepatitis B virus-positive patients. *Gastroenterology Research and Practice. in press.*

#### 学会発表

1. Aizawa N, Enomoto Hi, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Iijima H, Iimuro Y, Fujimoto J, Nishiguchi S. The mitochondrial gene abnormalities and sustained pathological alterations in the liver after hepatitis C virus eradication. The 64th Annual Meeting of the American

Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2013) 2013. 11 Washington

2. Tanaka H, Iijima H, Yoshida M, Nakano C, Hashimoto K, Ishii N, Aoki T, Yuri Y, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Nishiguchi S, Nakano M. Usefulness and challenges associated with the spleen stiffness via Virtual Touch Quantification for the prediction of liver fibrosis. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2013) 2013. 11 Washington
3. Tanaka H, Iijima H, Nishimura J, Nakano C, Hashimoto K, Ishii N, Yuri Y, Aoki T, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Nishiguchi S. Spleen stiffness accurately predicts esophageal varices in patients with chronic liver disease regardless of the presence of portosystemic collaterals. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2013) 2013. 11 Washington.
4. 會澤信弘, 榎本平之, 西口修平. 血小板低値・C型慢性肝疾患のIFN療法における脾摘・PSEの適応. 第99回日本消化器病学会総会 2013. 3. 鹿児島
5. 田守昭博, 河田則文, 西口修平. 全数調査から見た輸血後B型肝炎ウイルス陽転例の解析-HBV再活性化の可能性-. 第49回日本肝臓学会総会 2013. 6. 東京
6. 榎本平之, 坂井良行, 西口修平. PEG-IFN-

$\alpha$ ・リバビリン・テラプレビル の 3 剤併用療法における抗インターフェロン抗体測定の意味。第 49 回日本肝臓学会総会 2013.6 東京

7. 齋藤正紀, 榎本平之, 西口修平. Drug free を目指した核酸アナログ製剤中止後の PEG-IFN  $\alpha$  2a 療法の検討. 第 17 回日本肝臓学会大会. (JDDW2013)2013.10 東京
  
8. 岸野恭平, 高嶋智之, 石井紀子, 中野智景, 由利幸久, 青木智子, 楊和典, 石井昭生, 橋本健二, 坂井良行, 會澤信弘, 岩田一也, 池田直人, 田中弘教, 岩田恵典, 榎本平之, 齋藤正紀, 飯島尋子, 西口修平. 短期間のステロイド投与により HBV 再活性化をきたした一例. 第 40 回日本肝臓学会西部会. 2013.12 岐阜

#### 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 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：泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

分担研究課題：初診時 ALT 正常 HBe 抗原陰性例の予後

研究要旨：HBe抗原陰性者からしばしばHBウイルスの再活性化が生じ、慢性肝炎が持続して肝硬変や肝臓に至る症例があり、経過観察してよい例と治療すべき症例を肝生検を行わずに判別することが重要である。そこで、一般検査によって非活動性キャリアと判断できる判別方法を検討した。対象は2008年4月から2013年9月までに当院を受診したHBe抗原陰性、かつ初回ALT 30 IU/Lの131例を対象とし、1年以上の経過観察で3回以上ALTが持続して30 IU/L以下、あるいは肝生検でF0-1の症例の割合を検討した。肝生検を施行した48例では、F2～F4が18例でF0,F1は30例であり、inactive carrierと考えられる例が86.3%であった。F2～F4とF0,F1の症例を比較するとAST, ALT以外に血小板数とαフェトプロテイン値に有意差がみられ、したがってFIB-4 indexやAPRIスコアに差がみられた。Inactive carrierを判別するのにROC解析で最も有用であったのは、AFP値でカットオフ値は4.0ng/mlであり次いで血小板数でカットオフ値は16.5万/μlであった。これらを組み合わせるとAFP 4.0ng/ml未満で血小板数16.5万/μl以上の64例(55%)が全例inactive carrierであった。一方両者を満たさないと67%がF2以上の慢性肝炎であった。したがって、AFP値と血小板数を組み合わせると、長期予後が良好な非活動性キャリアと、肝生検が必要であったり治療をすべき慢性肝炎の症例を判別できると考えられた。

A. 研究目的

HBe 抗原陰性の B 型肝炎キャリアのうち経過観察してもよい症例と HBVDNA が増加して治療しないと肝硬変や肝臓に進行する症例がある。肝生検を行わないでこれを判別できることが重要である。初診時に ALT が正常である症例について、肝生検を行わずに経過観察してもよい症例の特徴を判別するために、何が有用であるのかについて、われわれの施設で肝生検を施行したり、経過観察によって非活動性キャリア (inactive carrier) と判定した症例の特徴を解析した。

B. 研究方法

対象は 2008 年 4 月から 2013 年 9 月までに当院を受診した HBe 抗原陰性、かつ初回 ALT 30 IU/L の 131 例で、1 年以上の経過観察で 3 回以上 ALT が持続して 30 IU/L 以下、あるいは肝生検で F0-1 の症例の割合を非活動性キャリアと判定し、一般的な臨床検査の特徴を検討した。肝生検は 48 例で施行さ

れた。Inactive carrier または肝生検で F0,F1 と判定された症例と、肝生検で F2～F4 と診断された 18 例を単変量で比較検討した。さらに、それぞれの臨床検査値と ALT と血小板数で算出される FIB-4 index や APRI スコアを用いて ROC 解析を行い、inactive carrier の特徴を解析した。また、慢性肝炎と判定されるリスク因子について、決定木解析を行い、一般検査によって非活動性キャリアと判別できる因子を検討した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報への守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した (新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて

書面の同意書を得ている。

### C. 研究結果

肝生検を施行した 48 例では、F2~F4 が 18 例で F0,F1 は 30 例であった(図 1 左)。これに、1 年以上経過観察して 3 回以上 ALT 値が持続して 30 IU/L 以下の症例を inactive carrier とすると、86.3% になった。(図 1 右)。

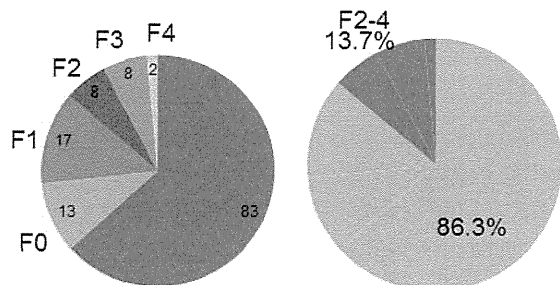


図 1. HBe 抗原陰性例で初診時 ALT が 30 IU/L 以下の症例で肝生検を施行した症例の分布 (左) と F2~F4 以外の症例の比率 (右)

そこで F2~F4 の 18 例と、F0,F1 および ALT 持続正常の inactive carrier 113 例の臨床背景を比較した。有意差がみられたのは AST, ALT 値と血小板数、FIB-4 index、APRI スコア、 $\alpha$ フェトプロテイン(AFP)値であった(表 1)。

表 1. Inactive carrier と肝生検で F0-2 の症例と F2~F4 の症例の臨床背景の比較

variables	IC & F0-1	F2-4	p value
年齢	52±13	50±10	0.53
男性(%)	36%	56%	0.09
AST	22±4	25±7	0.01
ALT	18±5	21±6	0.04
GGT	23±16	37±37	0.62
Albumin	4.3±0.4	4.4±0.4	0.74
Platelet	19.9±4.7	15.7±4.1	0.0001
FIB-4	1.52±0.76	2.03±1.22	0.018
APRI	0.32±0.11	0.47±0.24	0.0001
AFP	3.3±3.1	8.4±11.0	0.0001

それぞれの臨床検査値について、inactive carrier を判別するのに有用なも

のについて ROC 解析を行った。Inactive carrier を判別するのに ROC 解析で最も有用であったのは、AFP 値でカットオフ値は 4.0ng/ml であり次いで血小板数でカットオフ値は 16.5 万/ $\mu$ l であった(図 2)。

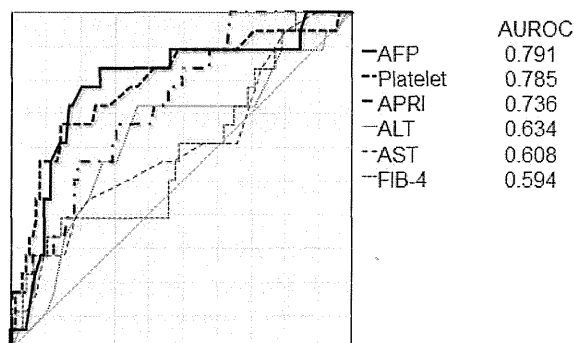


図 2. 臨床検査値について、inactive carrier の判別に有用なマーカーの ROC 解析

そこで、これらを組み合わせて inactive carrier として経過観察できる症例について決定木解析を行った。カットオフ値は ROC 解析で得られた AFP 4.0ng/ml と血小板数 16.5 万/ $\mu$ l とした。AFP 4.0ng/ml 未満かつ血小板数 16.5 万/ $\mu$ l 以上の両者を満たした例は 64 例で、全例 inactive carrier と判別できた(図 3)。

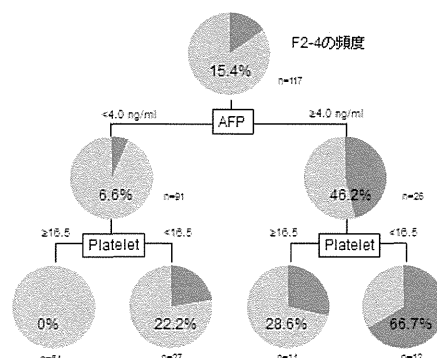


図 3. Inactive carrier と判別できる決定木 AFP 値 4.0ng/ml で血小板数 16.5 万/ $\mu$ l 以上の 64 例は全例 inactive carrier であった。

### D. 考察

HBe 抗原陰性で初診時に血清 ALT が 31 ng/ml の症例では、経過中に HBV の増殖が おこり肝炎が再燃して慢性肝炎が進行し、

肝硬変や肝癌を発症する症例がある。そのため、適応がある場合には肝生検を行って肝癌への進行を防止するための治療が必要になる症例がある。したがって、初診時ALT値が正常であった場合に、予後を予測し肝生検が必要な症例を見極めることが必要である。一方、進行するリスクが少ない症例では、肝生検を行わずに経過観察をしていく例もある。そこで、積極的介入が必要ではない症例を、一般検査で判別できる方法について解析した。

初診時 HBe 抗原陰性で、ALT 値が正常の例では AFP 値が 4.0ng/ml 未満、かつ血小板数 16.5 万/ $\mu$ l 以上の場合には慢性肝炎である率が極めて低く、経過観察してもよいと考えられる。しかし、どちらか1つを満たさない場合には肝生検を行うか、慎重な経過観察が必要であると考えられる。

#### E. 結論

初診時 ALT 31 IU/L 未満の HBe 抗原陰性の HBV キャリアでは、血清 AFP 4.0 ng/L 未満かつ血小板数 16.5 万/ $\mu$ l 以上の場合には、肝生検を行わずに経過観察して可と考えられる。AFP 値と血小板数が判別に有用である。

#### 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) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2013;43:596-604.

(2) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugouchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N.

Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012;56:602-8.

(3) Kurosaki M, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Izumi N. Serum HBV RNA as a possible marker of HBV replication in the liver during nucleot(s)ide analogue therapy. *J Gastroenterol* 2013;48:777-8.

(4) 泉並木. ウイルス性肝炎の治療の進歩 日本内科学会雑誌 2012;101:2681-2689.

(5) 泉並木 新しいB型肝炎の治療 NHKテレビテキスト きょうの健康 2013.9 P34~38 NHK出版 2013/8/21

##### 2. 学会発表

1) 泉並木: 未治療および前治療無効のC型慢性肝炎患者における Daclatasvir と Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin または Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin との併用 第 48 回日本肝臓学会総会 シンポジウム 2 金沢 2012.6

2) 泉並木: 肝細胞癌に対する内科的局所治療の進歩 第 48 回日本肝臓学会総会シンポジウム 3 金沢 2012.

3) 黒崎雅之、泉並木 臨床背景の評価に基づくC型肝炎の治療選択 第 48 回日本肝臓学会総会ワークショップ 7. C型肝炎治療の新たな展開 S10-9 東京 2011.

#### H. 知的所得権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

特記すべきことなし。

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：（今関文夫・千葉大学総合安全衛生管理機構・教授）

分担研究課題：HBe 抗原陰性非活動性キャリアの長期経過

研究要旨：日本肝臓学会のガイドラインに従い、HBe 抗原陰性非活動性キャリア（IC）と診断された症例の長期経過を検討した。HBe 抗体陽性キャリア 171 例のうち観察開始 1 年間の経過から IC と診断された 70 例（A 群、年齢中央値 45 歳（5～76）、男/女=30/40、観察期間中央値 8.0 年（1.3～9.1））と最初の 1 年間の HBV DNA $\geq$ 4.0 log copies/ml に変動した 101 例（B 群、年齢中央値 47 歳（15～86）、男/女=52/49、観察期間中央値 6.8 年（1.3～9.1））の 1 年以後の HBV DNA 量の推移を検討した。A 群のうち 1 年以後も持続的に HBV DNA $<$ 4.0 log copies/ml、ALT $\leq$ 30IU/L を示した IC-1 群は 37 例（52.9%）、HBV DNA $<$ 4.0 log copies/ml だが ALT $>$ 30IU/L に変動した IC-2 群は 17 例（24.3%）、HBV DNA $\geq$ 4.0 log copies/ml に変動した RC 群は 16 例（22.9%）で、A 群に肝発癌例、抗ウイルス剤投与例は認めなかった。IC-1 群と RC 群の登録時の背景因子の比較では、HBV DNA 量（log copies/ml）（中央値 2.7（ $<$ 2.6～3.9） vs 3.1（2.7～3.9）、 $p=0.0022$ ）、HBsAg 量（IU/ml）（中央値 1034（0.06～35799） vs 4609（112～23847）、 $p=0.0211$ ）が有意であった。肝発癌は 9 例で B 群のうち 1 年以後も持続的に HBV DNA $\geq$ 4.0 log copies/ml を変動する 93 例のみから認められた。1 年間の経過から IC と診断された症例の長期予後は良好であり、真の IC 症例の鑑別には HBV DNA 量と HBsAg 量が有用であった。

A. 研究目的

HBe 抗原陰性非活動性キャリア（IC）は、1 年以上の観察期間のうち 3 回以上の血液検査において、HBe 抗原陰性、ALT $\leq$ 30 U/l、HBV DNA $<$ 4 log copies/ml の 3 条件すべてを満たす症例と日本肝臓学会のガイドラインで定められている。今回、IC と診断された症例の長期経過を検討した。

B. 研究方法

2002 年から 2005 年に当院消化器内科を受診した HBe 抗体陽性キャリアのうち 1 年以上経過観察可能であった 171 例を対象とした。観察開始 1 年間の経過から IC と診断された 70 例（A 群、年齢中央値 45 歳（5～76）、男/女=30/40、観察期間中央値 8.0 年（1.3～9.1））と最初の 1 年間の HBV DNA  $\geq$ 4.0 に変動した 101 例（B 群、年齢中央値

47 歳（15～86）、男/女=52/49、観察期間中央値 6.8 年（1.3～9.1））の 1 年以後の HBV DNA 量の推移を検討した。HBV DNA 定量はアンプリコア法（log copies/ml）、HBsAg 定量は CLIA 法（IU/ml；Sysmex 社）、HBcrAg は CLEIA 法（LogU/ml；富士レビオ社）にて行った。本研究は後ろ向き研究で対象患者に不利益、危険性はなく、千葉大学医学部倫理委員会の承認も得ており、倫理的に問題はない。

C. 研究結果

A 群のうち 1 年以後も持続的に HBV DNA $<$ 4.0 log copies/ml、ALT $\leq$ 30 IU/L を示した IC-1 群は 37 例（52.9%）、HBV DNA $<$ 4.0 log copies/ml だが ALT $>$ 30IU/L に変動した IC-2 群は 17 例（24.3%）、HBV DNA $\geq$ 4.0 log copies/ml に変動した RC 群は 16 例