

# 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（肝炎分野）

## 分担研究報告書

### HBe 抗体陽性非活動性キャリアおよび核酸アナログ投与例の HBV 関連マーカーとジェノタイプの関連

研究分担者 上野義之 山形大学医学部消化器内科 教授

研究要旨;ジェノタイプによる B 型肝炎の自然経過に及ぼす影響(ALT 値、HBV 関連マーカーなど)の一端を明らかにするために、平成 25 年度分担研究では、無治療の非活動性キャリア例(HBe 抗体陽性)を対象に、自然経過とジェノタイプとの関連を検討した。また NA 内服例についても、ウイルス抗原量からみた治療効果に及ぼすジェノタイプの関与についても比較検討した。HBe 抗体陽性非活動性キャリア例の自然経過では、HB コア関連抗原や HBV DNA 量は低い症例が多かったが、10 年間の累積 ALT 値異常化率はジェノタイプ間で差はなかった。HBs 抗原が陰性化した症例はジェノタイプ C 例に多く見られ、そのような症例では初診時すでに HB コア関連抗原量や HBV DNA が低い例が多かった。FIB-4 index はジェノタイプ B で上昇率が高い傾向であったが、年齢をマッチさせた更なる検討が必要と思われた。一方 NA 投与例では、ジェノタイプ B 例の治療反応性がジェノタイプ C 例に比し良好であり、NA 中止に伴う肝炎再燃リスクスコアの低下に寄与する因子としてジェノタイプは重要な因子であった。

#### A. 研究目的

平成 24 年度の分担研究では、B 型肝炎ジェノタイプ B 高浸淫地域である当院の B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ(NA)治療の現状を分析した。

しかし、ジェノタイプによる B 型肝炎の自然経過に及ぼす影響(ALT 値、HBV 関連マーカーなど)の違いが明らかでなかったことから、今年度は、無治療の非活動性キャリア例(HBe 抗体陽性)を対象に、自然経過とジェノタイプとの関連を検討した。また NA 内服例についても、ウイルス抗原量からみた治療効果に及ぼすジェノタイプの影響についても比較検討した。

#### B. 研究方法

**<検討1>** 当科外来で長期に経過観察し得た HBe 抗体陽性慢性肝疾患無治療例 111 例において、初診時からの (1) ALT、(2) ウイルスマーカー、(3) 線維化マーカー (FIB-4 index) の推移を調べた。また、(4) HBs 抗原陰性化例について、その背景因子を解析した。

**<検討2>** 当科で NA を 2 年以上長期投与した B 型慢性肝疾患例 57 例において、開始時、6 か月後、12 か月後、24 か月後および直近の HBV DNA 量、HBs 抗原

量、HB コア関連抗原量を測定し、治療反応性と NA 中止に伴うリスク回避のための指針に基づいたスコア化の検討を行った。さらに無治療例と NA 投与例における、長期のウイルス抗原量の変化についても比較した。

#### C. 研究結果

**<検討1>** 当科の 645 人の HBs 抗原陽性例のうち、全体の 65%が無治療であり、NA 投与例は 20%、IFN 投与例は 15%であった。長期に経過観察し得た HBe 抗体陽性慢性肝疾患患者は 111 例、そのうちジェノタイプが判明したのは 94 例であった(ジェノタイプ A:2 例、ジェノタイプ B:72 例、ジェノタイプ C:20 例)。初診時のデータでは、ジェノタイプ C はジェノタイプ B よりも若年であり(ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C;45.7 歳 vs. 55.3 歳、 $P < 0.01$ )、HBV DNA 3.7 未満の症例が多かった(ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C;49% vs. 75%、 $P < 0.05$ )。

##### **1. ALT の変化**

初診時の ALT 値異常例の割合は 32%で、ジェノタイプ B 24 例 (34%)、ジェノタイプ C 8 例 (40%) で差はなかった。初診時 ALT 値正常例の中で、経過中 ALT 値が持続正常だったのは、ジェノタイプ B 34/47 例、ジェノタ

イブ C 7/11 例であり、経過中に異常値を呈したものはジェノタイプ B 13/47 例、ジェノタイプ C 4/11 例であった。10 年間の累積 ALT 値異常化率はジェノタイプ B 28%、ジェノタイプ C 28%で差はなかった。

## 2. ウイルスマーカーの変化

HB コア関連抗原や HBV DNA 量は、ALT 値に関わらず低い症例が多かった。ジェノタイプ別のウイルス抗原量の推移については後述する。

## 3. 線維化マーカー (FIB-4 index) の推移

FIB-4 index は経過中に軽度上昇する例が多かった。FIB-4 index 3.25 以上到達率は、ジェノタイプ B で高い傾向があったが、有意差はみられなかった。FIB-4 index の年上昇度はジェノタイプ B がジェノタイプ C に比し高かった (ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C; 0.03/年 vs. 0.01/年)。

## 4. HBs 抗原陰性化例

経過中に HBs 抗原が陰性化した症例は、ジェノタイプ B (3/73 例) よりジェノタイプ C (7/20 例) に多かった ( $P < 0.01$ )。初診時から陰性化までの期間の中央値はジェノタイプ B が 397 か月、ジェノタイプ C が 309 か月であった。HBs 抗原が陰性化した症例は、2 例を除いて初診時すでに HB コア関連抗原量が 3 LogU/mL 未満、HBV DNA 量が 3.7 Log 未満の症例であった。

**< 検討 2 >** 当科の NA 投与例は Entecavir が 55%、Lamivudine 単独が 34%、Lamivudine と Adefovir 併用が 11% であったが、最近の導入例はほとんどが Entecavir であった。

解析対象 57 例の背景は、ジェノタイプ B が 27 例、ジェノタイプ C が 30 例であり、年齢はジェノタイプ B 例 56.3 歳に比べ、ジェノタイプ C の方が低い傾向があった (50.5 歳)。ジェノタイプ C 例では HBe 抗原陽性例が多く、HBV DNA、HB コア関連抗原量はジェノタイプ B より有意に多かった ( $P < 0.05$ )。

## 1. NA 長期投与の治療効果

HBV DNA はジェノタイプ B、C いずれの群でも、NA 投与開始 6 か月後にはそのほとんどが未検出となった。しかしながら、HBs 抗原量の低下はジェノタイプに関わらず緩徐であり、差は認めなかった。

一方、HB コア関連抗原量は、ジェノタイプ B 例ではジ

エノタイプ C 例に比べて早期より低下を認め、HB コア関連抗原 3.0 未満への到達頻度は、ジェノタイプ B で有意に高かった (ジェノタイプ B vs. ジェノタイプ C; 44% vs. 8%,  $P < 0.01$ )。

## 2. NA 長期投与例における投与中止可能例の検討

「NA 中止に伴うリスク回避のための指針 2012」に基づき、HBs 抗原量と HB コア関連抗原量をスコア化した。総スコアは、ジェノタイプ B 例がジェノタイプ C 例に比べて早期に低下を認め、総スコア 0 - 2 (中 ~ 低再燃リスク群) への累積到達率はジェノタイプ B で有意に高かった ( $P < 0.01$ , Log-rank test)。総スコア (0 - 2) への到達に関与する因子を解析したところ、単変量解析では高齢であることと、ジェノタイプ B が有意な因子であり、それらは多変量解析でも独立して寄与する因子であった ( $P < 0.05$ )。

## 3. 無治療例と NA 投与例のウイルスマーカーの推移

HBe 抗体陽性で無治療の非活動性キャリア例では、ジェノタイプに関わらず初診時の HB コア関連抗原量が 3.0 未満の例がほとんどであり、経過中にその頻度はさらに増えた。一方 NA 投与例では、治療導入前の HB コア関連抗原量が無治療例と比べて高い例が多く、治療に伴い次第に低下したが、特にジェノタイプ B 例で HB コア関連抗原量 3.0 未満となる例が増加した。

また非活動性キャリア例における HBs 抗原量の推移を検討すると、ジェノタイプ B 例では初診時より HBs 抗原量が 80 未満と少ない例が多いのに対して、ジェノタイプ C 例では自然経過中に 80 未満の低値となる例が次第に増加していた。

## D. 考察

ジェノタイプ B 高浸淫地域において、HBe 抗体陽性非活動性キャリア例における HBV 関連マーカーの自然経過とジェノタイプとの関連を検討した。また NA 内服例の治療効果に及ぼすジェノタイプの影響についても比較検討した。

非活動性キャリア例においては、ALT 値の変動、HBV DNA 量の経年的変化は、ジェノタイプ間で差が見られなかった。HBs 抗原陰性化はジェノタイプ C 例で多くみられ、FIB-4 index はジェノタイプ B で年上昇率が高い傾向であったが、両群間で初診時年齢に差があり、解

析にあたってのバイアスも影響していると考えられる。今後、年齢をマッチさせた多数例での検討とともに、自然経過に影響を及ぼす宿主の遺伝的背景も含めて解析する必要があると思われる。

一方NA投与例では、ジェノタイプB例の治療反応性がジェノタイプC例に比し良好であり、NA中止に伴う肝炎再燃リスクスコアの低下に寄与する因子としてジェノタイプは重要な因子であった。無治療の非活動性キャリア例とNA投与例のウイルスマーカーの推移を比較すると、初診時のウイルス抗原量に差があるため一概に言えないものの、自然経過においてもジェノタイプに関わらずHBコア関連抗原量の緩徐な低下を認めることが明らかとなり、NA投与例ではその低下はより大きかった。

## E. 結論

無治療のHBe抗体陽性非活動性キャリアにおける病態、とくにウイルスマーカーの推移(HBs抗原自然陰性化など)や肝線維化進展と、ジェノタイプとの関連が示唆された。またNA治療効果の予測にもジェノタイプは有用な因子であり、B型肝炎の病態にはジェノタイプが密接に関わっていることが示唆された。

## 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) 渡辺久剛、上野義之：B型肝炎の自然予後（無治療住民検診での長期予後）肝胆膵疾患；「予後」の変遷。肝胆膵 66(3)：399-407, 2013.

### 2. 学会発表

1) Watanabe H, Saito C, Mizuno K, Katsumi T, Tomita K, Okumoto K, Nishise Y, Saito T, and Ueno Y. Predictive Value of hepatitis B Virus Genotypes on the Responses to Long-term Nucleoside Analogue Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington DC, USA, November 2013.

2) 西瀬雄子、奥本和夫、富田恭子、勝見智大、佐藤智佳子、阿藤里佳、渡辺久剛、斎藤貴史、上野義之：ゲノタイプB高浸淫地区における免疫抑制・化学療法を受けたHBV既往感染者のHBV再活性化の検討。第17回日本肝臓学会大会、東京；2013年10月。

3) 渡辺久剛、佐藤智佳子、上野義之：ジェノタイプの感染実態の変遷とB型肝炎キャリアおよび急性肝炎例におけるジェノタイプの臨床的意義（シンポジウム4「B型肝炎 - 概念の変遷とその臨床的意義」）第49回日本肝臓学会総会、東京；2013年6月。

4) 佐藤智佳子、渡辺久剛、勝見智大、富田恭子、石井里佳、奥本和夫、西瀬雄子、斎藤貴史、上野義之：HBV遺伝子型からみたB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療反応性とウイルス抗原量スコア化による中止可能性の検討 第49回日本肝臓学会総会、東京；2013年6月。

5) 渡辺久剛、斎藤貴史、上野義之：HBVジェノタイプB型高浸淫地域における、ジェノタイプの感染実態の変遷および臨床経過との関連（ワークショップ2「HBVジェノタイプとB型肝炎の病態」）第99回日本消化器病学会総会、鹿児島；2013年3月。

## H. 知的所有権の出願・取得状況

特になし。