

B 型肝炎の自然経過および核酸アナログ治療例における線維化マーカーの変化

松本晶博 信州大学医学部附属病院・肝疾患診療相談センター・准教授

研究要旨：B 型慢性肝炎長期経過観察症例における、自然経過および核酸アナログ治療中の Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2 binding protein (WFA⁺-hM2BP) の変化について検討を行った。肝生検組織との比較では、肝線維化の stage と良好な相関を示した。自然経過例では緩徐な上昇を示した。肝発癌例では高値群において発癌例が多かったが、低値群からも発癌が見られた。核酸アナログ治療例では、治療開始と共に上昇が止まり、横這いまたは下降傾向となった。WFA⁺-hM2BP は B 型慢性肝炎における自然経過および治療経過において、肝線維化の経過観察に有用である可能性があらわれた。

A. 研究目的

35 歳以上の B 型慢性肝炎例において、現在核酸アナログ薬が治療の第一選択となっている。しかしながら、B 型肝炎は自然経過においても病態が落ち着くことがあり、どの時点で治療介入をすべきか難しい。10 年間の長期観察例において M2BP を測定し、ALT および HBV マーカーの経過と併せて解析した。また、B 型アナログ投与例においても肝細胞癌の発癌が見られる。各種核酸アナログ治療における治療中の肝線維化の進展を見ることが必要であるが、肝機能が安定しているため、肝生検を行うことが難しい。今回 WFA⁺-hM2BP を測定することにより、経過中の肝線維化の変化と病態が関連しているかどうか検討した。

B. 研究方法

対象は 5 年以上経過観察が可能であった B 型慢性肝炎患者 58 例（年齢中央値 50 歳、M:F=37:21）で、内訳は、自然経過観察例 34 例、NA 持続治療例 7 例、NA 耐性株出現例 7 例、NA 中止継続例 5 例、NA 中止後再燃例 5 例で

あった。各症例について 2 年ごとの保存血清を用いて WFA⁺-hM2BP を測定した。

C. 研究結果

肝生検を行った 26 例について WFA⁺-hM2BP 値と新犬山分類における線維化および活動性を比較したところ、線維化とは有意な正の相関 ($r=0.550$, $p=0.004$) が見られたが、活動性とは相関しなかった ($r=0.058$, $p=0.777$)。また、新犬山分類の線維化の因子と、WFA⁺-hM2BP の回帰式は $y=0.252x+0.243$ であり、他施設での C 型肝炎における線維化との関係に比べて -hM2BP の値が低値であった。

自然経過における WFA⁺-hM2BP の変化は、肝炎の無い場合は変化率中央値 0.03 C.O.I./年で横這いであった。肝炎のある症例では急速な上昇が見られたが、肝炎が終息すると低下した。この 2 群を合わせた平均 ALT の中央値は 28 IU/L (10~181 IU/L) であり、平均 ALT と WFA⁺-hM2BP の年変化量の間には優位な相関は認められなかった ($r=0.182$, $p=0.896$)。HCC 発症例 4 例における M2BP の変化は非発症例

に比べて上昇している例が多い傾向があった。10年後の WFA⁺-hM2BP の中央値は 0.6 C.O.I. (0.3 ~ 1.2 C.O.I.) vs 0.4 C.O.I. (0.2 ~ 1.5 C.O.I.) であったが、例数が少なく有意差は得られなかった。また、WFA⁺-hM2BP の値が低くても発癌する例が見られた。HBe 抗原のセロコンバージョン前後では肝障害に合わせて上下しているが、10年間の変化量の中央値は 0.05 C.O.I./年 (0.02 ~ 0.3 C.O.I./年) であった。

NA 治療群では NA 開始前には WFA⁺-hM2BP は上昇していたが、NA 持続治療群では肝炎の終息とともに WFA⁺-hM2BP の低下が見られた。一方、耐性株出現群では一過性の WFA⁺-hM2BP の上昇が見られた。NA 中止群中、中止継続可能群では自然経過群と同様に横這いであったが、再燃例では WFA⁺-hM2BP の急激な上昇 (0.7 C.O.I./年) がみられた。

D. 考察

自然経過における B 型慢性肝炎の組織学的な変化を見るには、これまで肝生検が必須であったが、ALT が正常化している例が多く、検査を行うことが難しかった。WFA⁺-hM2BP を測定することにより簡便に肝の線維化の程度の変化を知ることが可能になる可能性が示唆された。HCC の発症例では WFA⁺-hM2BP が高値の例が多かったが、低値の例でも発症例があることが解った。核酸アナログ治療例では治療の経過と WFA⁺-hM2BP の動きが連動しており、治療効果のモニタリングに有用である可能性がある。

E. 結論

新たな線維化マーカーである WFA⁺-hM2BP は B 型慢性肝炎における肝の線維化と有意な正の相関が見られ、肝線維化進行速度の観察に適していた。B 型慢性肝炎の病態は自然経過や治療で大きく変化するため WFA⁺-hM2BP の測定は臨床的に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2013 Aug; In press.
- 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.* 2013 Aug; In press.
- 3) Komatsu M, Tanaka N, Shibata SI, Kimura T, Ichikawa Y, Morita S, Joshita S, Nagaya T, Umemura T, Ichijo T, **Matsumoto A**, Yoshizawa K, Tanaka E. Laparoscopic findings of congenital hepatic fibrosis: A case report and review of the published work. *Hepatol Res.* 2013 Jul; In press.
- 4) **Matsumoto A**, Tanaka E, Morita S, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S. Changes in the serum level of hepatitis B virus (HBV) surface antigen over the natural course of HBV infection. *J Gastroenterol.* 2012 Sep; 47 (9):1006-1013.
- 5) Yoshizawa K, **Matsumoto A**, Ichijo T, Umemura T, Joshita S, Komatsu M, Tanaka N, Tanaka E, Ota M, Katsuyama

Y, Kiyosawa K, Abe M, Onji M.
Long-term outcome of Japanese patients
with type 1 autoimmune hepatitis.

Hepatology. 2012 Aug; 56 (2):668-676.

- 6) Joshita S, Umemura T, Katsuyama Y, Ichikawa Y, Kimura T, Morita S, Kamijo A, Komatsu M, Ichijo T, **Matsumoto A**, Yoshizawa K, Kamijo N, Ota M, Tanaka E. Association of IL28B gene polymorphism with development of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. Hum Immunol. 2012 Mar; 73 (3):298-300.
- 7) **Matsumoto A**, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos (t) ide analogs in patient with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2012 Feb; 42 (2):139-149.

2. 学会発表

- 1) **松本 晶博**. B 型慢性肝炎の自然史と治療における各種 HBV マーカーの変化. (臨床化学. 42 (Suppl 1). 269). 第 53 回日本臨床化学会, 2013.09.01. 徳島.
- 2) **松本 晶博**, 森田 進, 田中 榮司. B 型肝炎概念の変遷とその臨床的意義 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. 第 49 回日本肝臓学

会総会. (肝臓. 54 Suppl.1. 42)

2013.06.06-07.

- 3) 奥原 禎久, 梅村 武司, 城下 智, 柴田 壮一郎, 木村 岳史, 森田 進, 小松 通治, **松本 晶博**, 吉澤 要, 田中 榮司. Entecavir 治療中における B 型慢性肝炎患者の血清サイトカイン、ケモカインの検討 . 2013.06.06-07. 肝臓. 54 Suppl 1. 407.
- 4) **松本 晶博**, 吉澤 要, 田中 榮司. HBV ジェノタイプと B 型肝炎の病態 核酸アナログ中止後の肝炎再燃に対する HBV genotype の関与 . 2013.02.20. 日本消化器病学会雑誌. 110; 146.
- 5) 森田 進, **松本 晶博**, 上条 のぞみ, 市川 雪, 木村 岳史, 城下 智, 小松 通治, 梅村 武司, 吉澤 要, 田中 榮司. B 型肝炎 HBe 抗原が陰性である慢性 B 型肝炎の発症の因子についての検討. 2012.04.01. 肝臓. 53 (Suppl 1):325.
- 6) **松本 晶博**, 森田 進, 田中 榮司. B 型慢性肝炎の最新治療 B 型肝炎の自然経過例における HBsAg 消失予測と、この予測を用いた核酸アナログ治療例での評価. 2012.04.30. 肝臓. 53 (Suppl 1):11 (SY1-3).

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし