

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
分担研究報告書

当院におけるB型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療経過観察例の  
HBs抗原量と肝発癌についての検討

研究分担者 島田 昌明 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科医長

**研究要旨** B型慢性肝疾患に対するエンテカビル（ETV）治療例のHBs抗原量と肝発癌について検討した。治療前のALT値は $121.5 \pm 159.1$  IU/Lであり、治療後に83.3%（25/30）がALT < 30 IU/Lとなった。HBV-DNA量は6ヶ月以内に73.3%、最終観察時に96.7%が検出感度以下となった。治療開始後にHBeAgセロコンバージョンを2例（20.0%）に認めた。HBsAg < 80 IU/mLは2例に認め、内1例は陰性化した。これらの症例は治療開始時のHBsAg量が少なかった。治療後にHBcrAg量 < 2.9 logU/mLの症例はHBeAg陰性率が高く、HBsAg < 80 IU/mLとなる症例を認めた。AFP値は治療後、有意に低下した（治療前： $16.7 \pm 40.5$  ng/mL、最終観察時： $3.1 \pm 2.0$  ng/mL）。1例に肝発癌を認めた（治療開始22ヶ月後）。発癌例ではETV治療後にHBV-DNA量は検出感度以下となっていたが、HBsAg量の減少は認めなかった。ETVは高率にALT正常化やHBV-DNA陰性化が期待でき、AFP値も低下させる有効な治療であった。一方、HBsAg陰性化は極めて低率で、HBsAg量が減少しない症例から肝発癌を認めた。今後はHBsAg陰性化を目指した治療法の工夫が必要と考えられた。

研究協力者

名古屋医療センター消化器科

岩瀬弘明，都築智之，桶屋将之，龍華庸光，  
喜田裕一，久野剛史，田中優作，江崎正哉，  
加藤文一朗，浦田 登，後藤百子，水田りな  
子，平嶋 昇

いる30例を対象とした。ALT値、HBV-DNA量（real time PCR法）、HBsAg量（CLIA法）、HBcrAg量、AFP値、肝発癌などについて検討した。

### C . 研究結果

患者背景は男性20例、女性11例で治療開始時の平均年齢は $51.9 \pm 10.3$ 歳、平均観察期間は $46.4 \pm 11.5$ ヶ月であった。治療はETVで投与開始25例、ラミブジンからETVへ切り替え5例であった。治療前にHBeAg陽性は10例（33.3%）に認めた。

ALT値は治療前： $121.5 \pm 159.1$  IU/Lであったが、治療後： $20.6 \pm 13.3$  IU/Lと有意に低下し（ $p < 0.01$ ）83.3%（25/30）がALT <

### A . 研究目的

当院においてB型慢性肝疾患に対するエンテカビル（ETV）治療がおこなわれた症例でHBsAg量と肝発癌について検討した。

### B . 研究方法

当院でB型慢性肝疾患に対し1年以上ETV治療がおこなわれ、HBsAg量が測定されて

30 IU/Lと正常化した。HBV-DNA量は6ヶ月以内に73.3%、24ヶ月観察時に96.7%が検出感度以下となった。HBeAg陰性例は陽性例と比べ早期に検出感度以下となった。治療経過中2例(20.0%)にHBeAgセロコンバージョン(SC)を認めた。SCを認めた症例ではHBsAg量が少ない傾向であった。ETV単独治療25例のなかで、2例(8.0%)がHBsAg < 80 IU/mLとなり、内1例(4.0%)は陰性化した。これらの症例の治療開始時検査所見ではHBsAg 80の症例と比べ、ALT値が低値(74.0 ± 70.7 vs 147.1 ± 173.3 IU/L)で、HBsAg量が少ない(1176.2 ± 1648.7 vs 8576.1 ± 14673.0 IU/mL)傾向であった。治療後にHBcrAg量 < 2.9 logU/mLである症例はHBeAg陰性率が100%(10/10)と高く、HBsAg < 80 IU/mLとなる症例も認めたが、HBcrAg量 4.0 logU/mLの症例ではHBeAg陰性率は16.7%(1/6)と低く、HBsAg < 80 IU/mLとなる症例は認めなかった。AFP値は治療前:16.7 ± 40.5 ng/mL、治療後:3.1 ± 2.0 ng/mLと治療により有意に低下した(p < 0.01)。

肝発癌を認めた1例を提示する。症例は60歳、女性でHBeAg陰性、ゲノタイプCであった。ETV治療開始後、HBV-DNA量(治療前:6.1 log copies/mL、治療後:< 2.1 log copies/mL)は著明に減少したが、HBsAg量(治療前:691 IU/mL、治療後:815 IU/mL)は減少しなかった。AFP値は4 ng/mLと正常値であったが、治療開始22ヶ月後に肝S5に14x12mm大の肝細胞癌(HCC)を認めた。肝前垂区域切除術が施行された。病理組織学的所見はHepatocellular carcinoma, tumor size 1.5 cm in largest diameter, St, im(-), eg(+), fc(-), fc-inf(-), sf(-), s0, n0, vp0, vv0, va0, b0, sm(-), lc(A1F2), pT1N0M0 Stage Iで治癒的切除であった。術後22ヶ月経過しているが、HCCの再発は認めていない。

## D. 考察

B型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法短期目標は、ALT持続正常化、HBeAg陰性かつHBeAb陽性、HBV-DNA増殖抑制であり、長期目標はHBsAg消失である。これまでHBV-DNA量が高値の症例は肝発癌のリスクに関与すると報告されてきたが、最近ではHBV-DNA量が低値であってもHBsAg量が高値の症例からも肝発癌が認められており、HBsAg量が肝発癌のリスク因子として注目されている。

今回の検討からETV治療はALT正常化やHBV-DNA増殖抑制、AFP値低下については極めて有効な治療と考えられたが、一方でSC率が低率でHBsAg消失も1例のみであったことは問題点であった。治療経過中にHBcrAg量が検出感度以下となる症例ではHBeAg陰性率が高く、HBsAgが低値となる症例もみられたが、HBcrAg量が高値ではHBeAg陰性率は低率で、HBsAg量が低値となる症例はみられなかった。このことから、HBcrAg量の測定は検出感度以下でHBeAgやHBsAgの陰性化もしくはHBcrAg量高値では陰性化できないことを予測するのに有意義であると考えられた。

今回、肝発癌を認めた症例はゲノタイプC、HBeAg陰性でETV治療によりHBV-DNA量は検出感度以下となっていたが、残念ながらHBsAg量の低下は認めなかった。このことからHBsAg量を定期的に測定し、低下を認めない症例には肝発癌抑制に向けてのHBsAg陰性化を考慮した治療法を検討する必要があると考えられた。

## E. 結論

ETVは高率にALT正常化やHBV-DNA陰性化が期待でき、AFP値も低下させる有効な治療であった。一方、HBsAg陰性化は極めて低率で、HBsAg量が減少しない症例から肝発癌を認めた。今後はHBsAg陰性化を目指した治療法の工夫が必要と考えられた。

## **F . 研究発表**

### **1 . 論文発表**

1) 平嶋 昇, 小林慶子, 高橋宏尚, 喜田裕一, 久野剛史, 横井美咲, 齋藤雅之, 龍華庸光, 都築智之, 島田昌明, 岩瀬弘明. 原因不明のHBV再活性化を疑う高齢2症例 医療67;70-78:2013.

### **2 . 学会発表**

1) 病理組織学的に評価した当院における非アルコール性非B非C型肝炎細胞癌の検討 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 桶屋将之, 龍華庸光, 横井美咲, 喜田裕一, 久野剛史, 田中優作, 平嶋 昇. 第110回日本内科学会講演会 2013.4.13. 東京国際フォーラム

2) 当院におけるB型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療長期経過例についての検討 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 久野剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一朗, 浦田 登, 平嶋 昇. 第17回日本肝臓学会大会 2013.10.11. グランドプリンスホテル新高輪

## **G . 知的財産権の出願・登録状況**

なし。