

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服実用化研究事業 （肝炎等克服緊急対策研究事業））

総合研究報告書

B型肝炎の核酸アナログ薬治療における drug free を目指した インターフェロン治療の有用性に関する研究（H24-肝炎-一般-003）

研究代表者 田中榮司 信州大学医学部内科学第二 教授

研究要旨：我々はこれまで核酸アナログ（NUC）を単純に中止することのリスクを検討してきたが、単純中止が可能な症例の比率は低く、効率的な中止には積極的な治療介入が必要と考えられた。本研究班では、NUC中止に際し IFN または Peg-IFN をシークエンシャルに併用することの有用性およびその効果予測因子を後向きおよび前向きに検討することを目的とする。

NUC/IFN シークエンシャル治療の後向き研究では、NUC 終了時に通常型 IFN を 4 週間併用し、さらに 20 週間 IFN 単独で投与した。効果判定は IFN 投与終了後 24 ヶ月の時点で行い、HBV DNA $<4.0 \log \text{copies/ml}$ 、ALT $<30 \text{ IU/L}$ 、HBeAg 陰性 3 条件を満たすものを著効とした。対象とした 50 例の背景では、年齢の中央値は 35 歳と比較的若く、男性が 3/4 を占めた。NUC の投与期間中央値は 6 ヶ月と比較的短く、IFN へ切替時の NUC は LVD が 80% を占めた。著効と関連する因子の多変量解析では、IFN 開始時の HBs 抗原量 $<3.0 \log \text{ IU/ml}$ (OR = 17.7, P = 0.002) と HBcr 抗原量 $<4.5 \log \text{ U/ml}$ (OR = 15.0, P = 0.003) の二つが有意の因子として抽出された。IFN 投与終了後の経過観察期間において、ALT と HBV DNA の最高値が 24 ヶ月著効と有意に関連していた。すなわち、ALT 値は 128 IU/l 以上となることが非著効を予測する有意な因子 (AUC = 0.839, P < 0.001) であり、HBV DNA 量は 4.5 log copies/ml 以上になることが非著効を予測する有意な因子 (AUC = 0.868, P < 0.001) であった。ALT 値が 128 IU/l 以上になった時点を再燃とすると、IFN 終了後 6 ヶ月までは再燃が高頻度であり、その後は比較的低頻度となった。以上のことから、NUC/IFN シークエンシャル治療において、IFN へ切替時の HBs 抗原量と HBcr 抗原量はシークエンシャル治療の導入を判断する指標になる可能性が示唆された。また、同治療の効果判定は、治療終了後の少なくとも 6 ヶ月以降に行うべきである。

NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療の前向き研究のプロトコールは大きく A 群と B 群に分かれ、A 群では NUC 中止直後に Peg-IFN を投与し、B 群では中止後肝炎が再燃した時点で Peg-IFN の投与 (B-1) か NUC 薬の再投与 (B-2) を行う。全例 Peg-IFN 2a を使用し、基本的に 180 μg /日で 48 週間投与とした。登録期間内に合計 146 例が登録され、A 群が 104 例、B 群が 42 例であった。2014 年度は、10 月の時点で Peg-IFN の 48 週投与が終了した A 群の 83 例を対象に、NUC から Peg-IFN 投与へ切り替えた後、Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量の低下速度に関連する因子を検討した。対象とした 83 例の背景因子では、年齢中央値は 44 歳と後向き研究に比較して 9 歳高齢であるが、性別は同様に男性が多かった。NUC 投与期間の中央値は 5.6 年と長く、使用 NUC も LVD 単独は少なく、LVD+ADV、ETV 単独、ETV+ADV が主であった。Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量の推移は、切替時の HBs 抗原量が 3.6 log IU/ml 以上の症例では経過中ほとんど変化しなかったのに対し、3.6 log IU/ml 未満の症例では比較的急速に低下する症例が少なからずみられた。HBs 抗原量が Peg-IFN 投与終了時に 2.0 log IU/ml になる低下速度を ROC 解析した結果より、HBs 抗原量が年間 0.56 log IU/ml 以上低下する症例を急速低下例と定義した。この急速低下例の予測因子の多変量解析では、Peg-IFN へ切替時の Factor X 量 $\geq 15.0 \text{ pg/ml}$ (OR = 8.6, P = 0.005) と HBs 抗原量 $<3.0 \log \text{ IU/ml}$ (OR = 6.4, P = 0.006) が有意の因子として算出された。Peg-IFN へ切替時の HBs 抗原量が高値例 ($\geq 3.6 \log \text{ IU/ml}$) では、Factor X の低値例、高値例とも急速低下例はなかったのに対し、HBs 抗原の非高値例 ($<3.6 \log \text{ IU/ml}$) では、Factor X の高値例 (57%、8/14) で低値例 (18%、7/40) に比較して有意 (P = 0.012) に HBs 抗原急速低下例が多い傾向がみられた。Peg-IFN へ切替時の Factor X 量の分布をみると、Cut-off 値として用いた 15.0 pg/ml を境に 2 峰性の分布を示した。また、使用する核酸アナログの種類により Factor X 量が明らかに異なっていた。以上のことより、NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療において、Peg-IFN へ切替時の HBs 抗原量低値と Factor X 量高値が Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量急速低下を予測する有意の因子であり、HBs 抗原消失を目指す治療の指標となる可能性が示唆された。Peg-IFN の安全性評価では、副作用による中止が解析可能であった 100 例中 7 例にみられた。副作用の内容はこれまでの報告と明らかな差はなかった。

Peg-IFN 単独治療例の後向き・前向き研究はシークエンシャル治療の前向き研究と平行して進行中であり、これまで 51 例が登録された。この結果は、主に前向き RESET 研究を解析する際のコントロールとして使用する。

本研究班の 3 年間の研究期間は 2015 年 3 月で終了するが、2016 年にはシークエンシャル治療前向き研究の最終治療効果を判定しこれをまとめる。後向き研究や Peg-IFN 単独治療例の結果を合わせ、NUC 治療中止における IFN・Peg-IFN 治療の有用性を提言し、drug free 症例を増やすことを目標とする。

《研究分担者》

田中 靖人
名古屋市立大学大学院医学系研究科 教授
新海 登
名古屋市立大学病院 臨床研究医
平松 直樹
大阪大学大学院医学系研究科 講師
鈴木 義之
虎の門病院肝臓センター 医長
八橋 弘
長崎医療センター臨床研究センター センター長
西口 修平
兵庫医科大学 教授
柘植 雅貴
広島大学自然科学研究支援開発センター 助教
神田 達郎
千葉大学大学院医学研究院 講師
姜 貞憲
手稲溪仁会病院消化器病センター 主任医長
黒崎 雅之
武蔵野赤十字病院 部長
向坂 彰太郎
福岡大学医学部 教授
峯 徹哉
東海大学医学部 教授

《研究協力者》

松本 晶博
信州大学医学部附属病院 准教授
奥瀬 千晃
聖マリアンナ医科大学 病院教授
榎本 大
大阪市立大学大学院医学研究科 准教授
津田 泰宏
大阪医科大学 講師
山本 和秀
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
日野 啓輔
川崎医科大学 教授
上野 義之
山形大学医学部 教授
斉藤 聡
横浜市立大学附属病院 准教授
宮瀬 志保
くまもと森都総合病院 医長
佐々木 裕
熊本大学大学院 教授
榎本 信幸
山梨大学医学部 教授
高口 浩一
香川県立中央病院 診療科長

A. 研究目的

核酸アナログ(NUC)は抗ウイルス効果に優れ、B 型慢性肝炎の治療に広く用いられているが、B 型肝炎ウイルス(HBV)を完全に駆除することはできない。このため、同薬を安易に中止すると肝炎が再燃することが問題として残されている。一方、インターフェロン(IFN)治療では drug free となることが期待されるが、著効例が少ないことが問題である。我々はこれまで NUC を単純に中止することのリスクを検討してきたが、単純中止できる症例の比率は低く、効率的な中止には積極的な治療介入が必要と考えられた。本研究班では NUC の中止に際し IFN または Peg-IFN をシーケンシャルに併用することの有効性、およびその効果予測因子を後向きおよび前向きに検討することを目的とする。3 年間の研究で、後向き研究は成績をまとめ論文として公表した。前向き研究は、Peg-IFN 投与終了時点までのデータで中間解析を行った。最終効果判定には後 1 年を要するが、中間解析で HBs 抗原量低下と関連する新規因子を明らかにすることができた。

B. 研究方法

1) NUC/IFN シーケンシャル治療の後向き研究

シーケンシャル治療の後向き研究では、NUC 終了時に通常型 IFN を 4 週間併用し、さらに 20 週間 IFN 単独で投与した(図 1)。効果判定は IFN 投与終了後 24 ヶ月の時点で行い、図 1 に示す 3 条件を満たすものを著効例とした。また、効果判定までに NUC の再投与を必要とした症例は非著効とした。

2) NUC/Peg-IFN シーケンシャル治療の前向き研究

シーケンシャル治療の前向き研究(RESET 研究)では、プロトコールを 2012 年 1 月 10 日

に UMIN 登録し、2012 年 2 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日まで症例登録を行った (図 2)。プロトコール (図 3) は大きく A 群と B 群に分かれ、A 群では NUC 中止直後に Peg-IFN を投与し、B 群では中止後肝炎が再燃した時点で Peg-IFN の投与 (B-1) か NUC 薬の再投与 (B-2) を行う。全例 Peg-IFN 2a を使用し、基本的に 180 μ g/日 で 48 週間投与とした。登録期間内に合計 146 例が登録され、A 群が 104 例、B 群が 42 例であった。2014 年度は、10 月の時点で Peg-IFN の 48 週投与が終了した A 群の 83 例を対象に、特に HBs 抗原量の推移に注目して中間解析を行った。

3) Peg-IFN 単独治療例の研究

Peg-IFN 単独治療例の後ろ向き + 前向き研究については 51 例の登録症例が得られた。NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療の前向き研究と平行して治療と経過観察を進め、前向き研究のコントロールとする。

(倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部倫理委員会および当該施設の倫理委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

1) NUC/IFN シークエンシャル治療の後向き研究

対象とした 50 例の背景を表 1 に示した。年齢の中央値は 35 歳と比較的若く、男性が 3/4 を占めた。NUC の投与期間中央値は 6 ヶ月と比較的短く、切替時の NUC は LVD が 80%を占めた。

24 ヶ月著効例と非著効例の背景因子を表 2 に比較した。NUC 投与期間は著効例で長い傾向がみられた。IFN 投与終了後の観察期間が非著効例で短いのは、NUC が再投与された時点で観察を打ち切ったためである。24 ヶ月効果判定前の NUC 再投与は、非著効例で約半数にみられた。

24 ヶ月効果判定後の NUC 再投与は、著効例で 1 例のみであり極めて低率であった。ALT 値および HBV マーカーの比較では (表 3) HBe 抗原は NUC 開始時、IFN 開始時、IFN 終了時とも著効例で有意に陽性率が低かった。HBV DNA 量は IFN 終了時のみが有意であり、HBs 抗原量と HBcr 抗原量は IFN 開始時と終了時に有意の差がみられた。多変量解析 (表 4) では IFN 開始時 HBs 抗原量 $<3.0 \log \text{ IU/ml}$ (OR = 17.7, P = 0.002) と IFN 開始時 HBcr 抗原量 $<4.5 \log \text{ U/ml}$ (OR = 15.0, P = 0.003) の二つが有意の因子として抽出された。IFN 開始時の HBs 抗原量と HBcr 抗原量が両者とも基準値以上の 23 例では著効となる症例はなかったが、どちらか一方が基準値以下となる 27 例では 18 例 (67%) が著効であった。また、両者とも基準値以下の症例は、今回は含まれていなかった。

IFN 投与終了後の経過観察期間中において、ALT と HBV DNA の最高値が 24 ヶ月著効と有意に関連していた (図 4)。すなわち、ALT 値は 128 IU/l 以上となることが非著効を予測する有意な因子 (AUC = 0.839, P < 0.001) であり、HBV DNA 量は 4.5 $\log \text{ copies/ml}$ 以上になることが非著効を予測する有意な因子 (AUC = 0.868, P < 0.001) であった。図 5 は ALT 値が 128 IU/l 以上になった時点を再燃と判定した場合の非再燃率の推移を示したものである。IFN 終了後 6 ヶ月までは再燃が高頻度で有り、その後は比較的 low 頻度となった。

2) NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療の前向き研究

RESET 前向き研究の中間解析では、NUC から Peg-IFN 投与へ切り替えた後、Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量の低下速度に関連する因子を検討した。対象とした 83 例の背景因子を表 5 に示した。年齢中央値は 44 歳と後向き研究に比較して 9 歳高齢であるが、性別は同様に男性が多い。NUC

投与期間の中央値は5.6年と長く、使用 NUC も LVD 単独は少なく、LVD+ADV、ETV 単独、ETV+ADV が主であった。

Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量の推移を NUC から Peg-IFN へ切替時の HBs 抗原量別にみると(図 6)、切替時の HBs 抗原量が 3.6 log IU/ml 以上の症例では経過中ほとんど変化しなかったのに対し、3.6 log IU/ml 未満の症例では比較的急速に低下する症例が少なからずみられた。HBs 抗原量が Peg-IFN 投与終了時に 2.0 log IU/ml になる低下速度を ROC 解析した結果より、HBs 抗原量が年間 0.56 log IU/ml 以上低下する症例を急速低下例と定義した。この急速低下例の予測因子の多変量解析では、Peg-IFN へ切替時の Factor X 量 ≥ 15.0 pg/ml (OR = 8.6、P = 0.005) と HBs 抗原量 < 3.0 log IU/ml (OR = 6.4、P = 0.006) が有意の因子として算出された(表 6)。Peg-IFN へ切替時の HBs 抗原量が高値例 (≥ 3.6 log IU/ml) では、Factor X の低値例、高値例とも急速低下例はなかったのに対し、HBs 抗原の非高値例 (< 3.6 log IU/ml) では、Factor X の高値例 (57%、8/14) で低値例 (18%、7/40) に比較して有意 (P = 0.012) に HBs 抗原急速低下例が多い傾向がみられた(図 7)。Peg-IFN へ切替時の Factor X 量の分布を図 8 に示した。Cut-off 値として用いた 15.0 pg/ml を境に 2 峰性の分布を示した。また、使用する核酸アナログの種類により Factor X 量が明らかに異なっていた。

Peg-IFN の安全性評価では、副作用による中止が解析可能であった 100 例中 7 例にみられた(表 7)。副作用の内容はこれまでの報告と明らかかな差はなかった(表 8)。Peg-IFN の減量は好中球減症と血小板減少によるものであった。

3) Peg-IFN 単独治療例の研究

Peg-IFN 単独治療例の共同研究については田中靖人班員(名古屋市立大学)がこれをまとめ

るので、結果はその報告書を参照。

D. 考察

NUC 治療の単純中止においては、HBe 抗原陰性かつ血中 HBV DNA が陰性であることが必要条件で、さらに HBs 抗原量と HBcr 抗原量が低値であると中止後の再燃が少ないことが知られている。今回、NUC/IFN シークエンシャル治療の後向き検討でも同様の成績であり、効果予測に HBs 抗原量と HBcr 抗原量の測定が有用であることが明らかになった。両抗原量とも基準値以下の症例はなかったが、少なくとも一方が基準値以下の症例では 67% が著効となっており、IFN をシークエンシャルに併用することの有用性が示唆された。今後、IFN または Peg-IFN 併用の効果は前向き試験でさらに確認する必要があるが、今回の後向き検討の結果は一つの指標になると考えられた。

NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療の前向き RESET 研究は、治療終了後 48 週の結果が出るまで後 1 年を要するため、今回は A 群の症例を対象に、HBs 抗原の動きに注目して中間解析を行った。この結果、Peg-IFN 投与中の HBs 抗原量急速低下例を予測する因子として Peg-IFN へ切替時の HBs 抗原量と Factor X 量が重要であることが明らかになった。HBs 抗原量はこれが高値のうちは低下しにくく、今回の検討では 3.6 log IU/ml 以上の症例に急速低下例はなかった。Factor X は既知のサイトカインの一種であるが、現在、特許申請中のためこの様に呼称している。微量に存在する物質であり、CLEIA 法で測定し単位は pg/ml で表示する。大変興味ある点は、投与する NUC の種類により反応性が異なることであり、この理由については今後の重要な検討課題である。結果によっては、シークエンシャル治療を行う前に NUC の種類を考慮することも考慮する必要が生ずる。いずれにしろ、今後、B 型肝炎のシークエンシャル治療を考える上で

Factor X は重要な指標になる可能性があり、今後の研究の進展が期待される。

NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療において、中等症以上の副作用の出現は 10%程度で、全てこれまで報告されたものであることから、安全性に大きな問題は無いと考えられた。

Peg-IFN単独治療例の後ろ向き・前向き研究はシークエンシャル治療の前向き研究と平行して進行中であり、この結果は、主に前向きRESET研究を解析する際のコントロールとして使用する予定である。

本研究班の3年間の研究期間は2015年3月で終了するが、2016年にはシークエンシャル治療前向き研究の最終治療効果を判定しこれをまとめる。後向き研究やPeg-IFN単独治療例の結果を合わせ、NUC治療中止におけるIFN・Peg-IFN治療の有用性を提言し、drug free とすることができる患者数をできるだけ増やすことを目標とする。

E. 結論

1. NUC/IFN シークエンシャル治療において、IFNへ切替時のHBs抗原量とHBcr抗原量が著効を予測する有意の因子であり、両抗原量はシークエンシャル治療の導入を判断する根拠になる可能性が示唆された。
2. NUC/IFN シークエンシャル治療において、治療終了後の少なくとも6ヶ月以降に効果判定を行う必要がある。
3. NUC/Peg-IFN シークエンシャル治療において、Peg-IFNへ切替時のHBs抗原量低値とFactor X量高値がPeg-IFN投与中のHBs抗原量急速低下を予測する有意の因子であり、HBs抗原消失を目指す治療の指標となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 松本晶博、西口修平、田中榮司：B型慢性肝炎の核酸アナログ/Peg-IFN シークエンシャル治療における短期効果の検討(シンポジウム1)。第18回日本肝臓学会大会、神戸市、2014
- 2) 松本晶博、梅村武司、田中榮司：B型慢性肝炎の核酸アナログ中止におけるPeg-IFNシークエンシャル投与の安全性と効果(シンポジウム2)。第50回日本肝臓学会総会、東京、2014
- 3) 松本晶博、吉澤要、田中榮司：核酸アナログ中止後の肝炎再燃に対するHBV genotypeの関与(ワークショップ2)。第99回日本消化器病学会総会、鹿児島、2013
- 4) 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、2013
- 5) 松本晶博、吉澤要、田中榮司：B型慢性肝炎の核酸アナログ治療中止におけるシークエンシャル療法の評価(パネルディスカッション2)。第17回日本肝臓学会大会、東京、2013
- 6) 松本晶博、森田進、田中榮司：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(シンポジウム1)。第48回日本肝臓学会総会(金沢市)、2012。
- 7) 田中榮司：核酸アナログ薬の継続と終了(ワークショップ22 基調講演)。第48回日本肝臓学会総会(金沢市)、2012。
- 8) 松本晶博、吉澤要、田中榮司：B型慢性肝炎に対する核酸アナログ薬中止をめざしたシークエンシャル療法の検討(ワークショップ22)。第48回日本肝臓学会総会(金沢市)、2012。

2. 論文発表

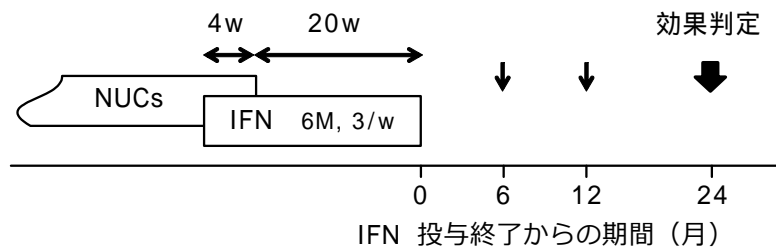
- 1) Matsumoto A, Yatsunami H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E: Factors associated with the effect of interferon-sequential therapy in order to discontinue nucleos(t)ide analogue treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* (in press)
- 2) Kamijo N, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Komatsu M, Tanaka E: Mutations of Pre-core and BCP Before and After HBeAg Seroconversion. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 541-548.
- 3) Tanaka E, Matsumoto A: Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2014; 44: 1-8.
- 4) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M: New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLoS One* 2014; 9: e86449.
- 5) Okuhara S, Umemura T, Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E: Serum levels of interleukin-22 and hepatitis B core-related antigen are associated with treatment response to entecavir therapy in chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2014; 44: E172-180.
- 6) 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; 44: E45-53, 2014
- 7) 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.
- 8) 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; 47: 1006- 1013.
- 9) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsunami 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 patients with

chronic hepatitis B. Hepatol Res 2012; 42: 139-149.

- 10) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-Wide Association Study Confirming Association of HLA-DP with Protection against Chronic Hepatitis B and Viral Clearance in Japanese and Korean. PLoS One 2012; 7: e39175.

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究班からの出願・登録はない。



著効例の定義

1. HBV DNA < 4.0 log copies/ml
2. ALT < 30 IU/L
3. HBeAg 陰性

図1 研究のデザイン (後向き研究)

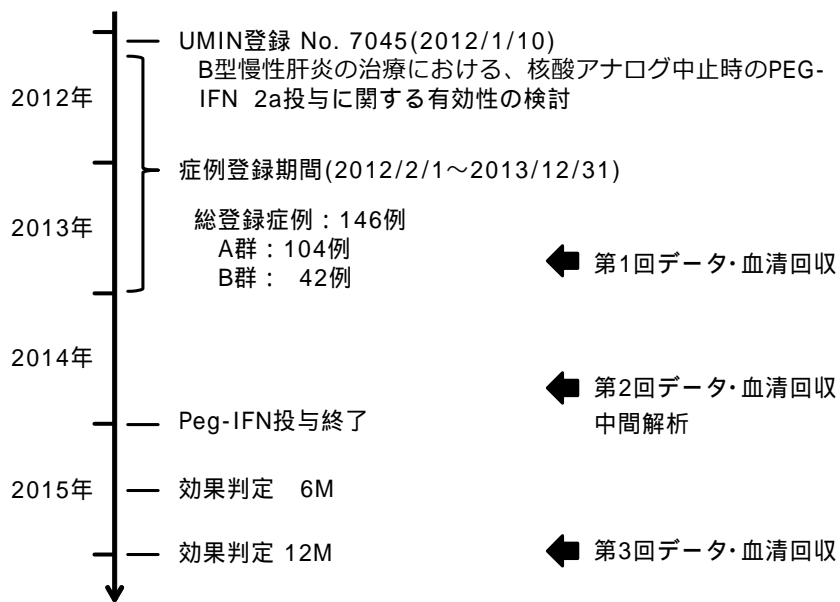


図2 進捗状況 (RESET前向き研究)

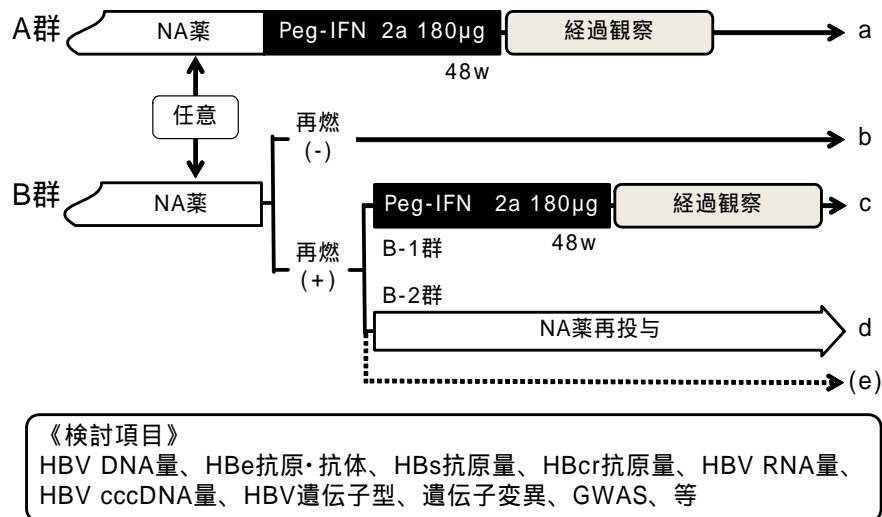


図3 研究デザイン (RESET前向き研究)

表1 対象の背景 (後向き研究)

背景因子	値
総数	50
NUC開始時年齢 (年) *	34 (21 - 57)
NUC終了時年齢 (年) *	35 (22 - 62)
性別 (男 : 女)	38 : 12
Genotype (B : C : UD)	3 : 36 : 11
開始時NUC (LVD : ETV)	43 : 7
終了時NUC (LVD : ETV : LAM+ADV : ETV+ADV)	40 : 8 : 1 : 1
NUC投与期間 (月) *	6 (4 - 121)
NUC開始時のHBe抗原陽性率 **	70% (35/50)
NUC終了時のHBe抗原陽性率 **	42% (21/50)
IFN投与終了後の観察期間 (月) *	28 (2 - 102)
NUC再投与症例 **	50% (25/50)
HCC合併症例 **	0% (0/50)

* 中央値 (範囲) ** 陽性率 (陽性数 / 総数)

表2 単変量解析による著効例と非著効例の背景因子の比較（後向き研究）

背景因子	24ヶ月著効 (n = 18)	24ヶ月非著効 (n = 32)	P
NUC投与開始年齢 (年) *	36 (21 - 56)	34 (21 - 57)	0.486
性別 (男 : 女)	15 : 3	23 : 9	0.497
Genotype (B : C : UD)	1 : 16 : 1	2 : 20 : 10	0.101
開始時NUC (LVD : ETV)	16 : 2	27 : 5	1.000
終了時NUC (LVD : ETV : LAM+ADV : ETV+ADV)	16 : 2 : 0 : 0	24 : 6 : 1 : 1	0.610
NUC投与期間 (月) *	51 (5 - 121)	5 (4 - 72)	0.001
IFN投与終了後の観察期間 (月) *	30 (23 - 102)	22 (2 - 81)	0.014
NUC再投与・24ヶ月効果判定前 **	0% (0/18)	53% (17/32)	< 0.001
NUC再投与・24ヶ月効果判定後 **	6% (1/18)	47% (7/15)	0.012

* 中央値 (範囲) ** 陽性率 (陽性数 / 総数)

表3 単変量解析による著効例と非著効例のALT値とHBVマーカーの比較（後向き研究）

ALT値/HBVマーカー	24ヶ月著効 (n = 18)	24ヶ月非著効 (n = 32)	P
NUC開始時			
ALT (IU/L) *	242 (32 - 2274)	281 (22 - 1044)	0.872
HBeAg **	44% (8/18)	84% (27/32)	0.008
HBV DNA (log copies/ml) *	8.0 (<2.1 - >9.0)	7.8 (<2.1 - >9.0)	0.866
HBsAg (log IU/ml) *	3.5 (1.8 - 4.9)	3.5 (2.5 - 4.4)	1.000
HBcrAg (log U/ml) *	>6.8 (3.7 - >6.8)	>6.8 (<3.0 - >6.8)	0.121
IFN開始時			
ALT (IU/L) *	29 (12 - 103)	29 (12 - 111)	0.779
HBeAg **	11% (2/18)	59% (19/32)	0.001
HBV DNA (log copies/ml) *	<2.1 (neg. - 3.9)	<2.1 (neg. - 4.8)	0.142
HBsAg (log IU/ml) *	2.9 (1.5 - 4.1)	3.7 (2.5 - 4.3)	0.028
HBcrAg (log U/ml) *	3.6 (<3.0 - 5.9)	5.6 (<3.0 - >6.8)	0.002
IFN終了時			
ALT (IU/L) *	25 (10 - 48)	28 (12 - 134)	0.384
HBeAg **	6% (1/18)	59% (19/32)	<0.001
HBV DNA (log copies/ml) *	<2.1 (neg. - 4.1)	4.6 (<2.1 - >9.0)	<0.001
HBsAg (log IU/ml) *	2.8 (1.9 - 4.0)	3.6 (2.6 - 4.7)	0.007
HBcrAg (log U/ml) *	3.4 (<3.0 - 5.5)	5.5 (<3.0 - >6.8)	0.017

* 中央値 (範囲) ** 陽性率 (陽性数 / 総数)

表4 多変量解析による24ヶ月非著効と関連する因子（後向き研究）

関連因子	OR	95%CI	P
IFN開始時HBsAg ≥ 3.0 log IU/ml	17.7	2.9 - 108.2	0.002
IFN開始時HBcrAg ≥ 4.5 log U/ml	15.0	2.5 - 88.6	0.003

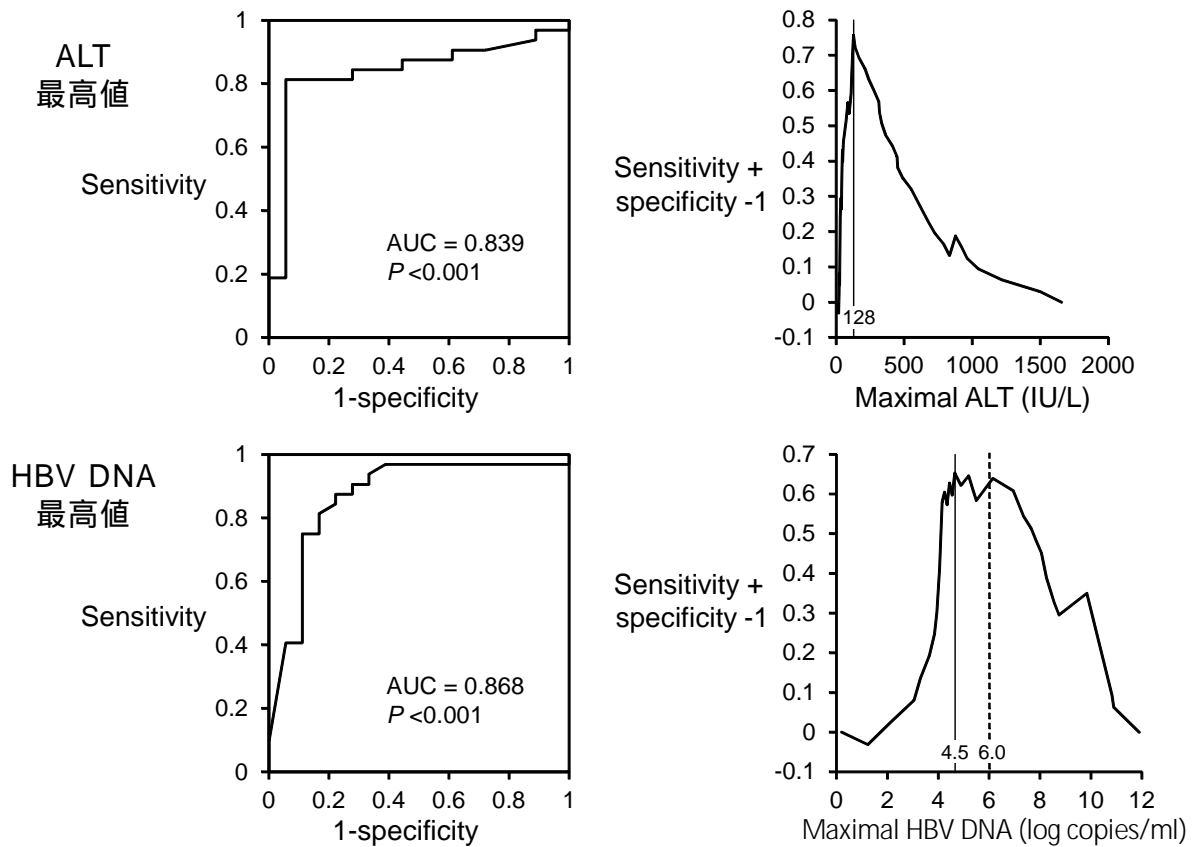


図4 IFN投与終了後の経過観察期間における、ALTおよびHBV DNAの最高値による治療効果予測（後向き研究）

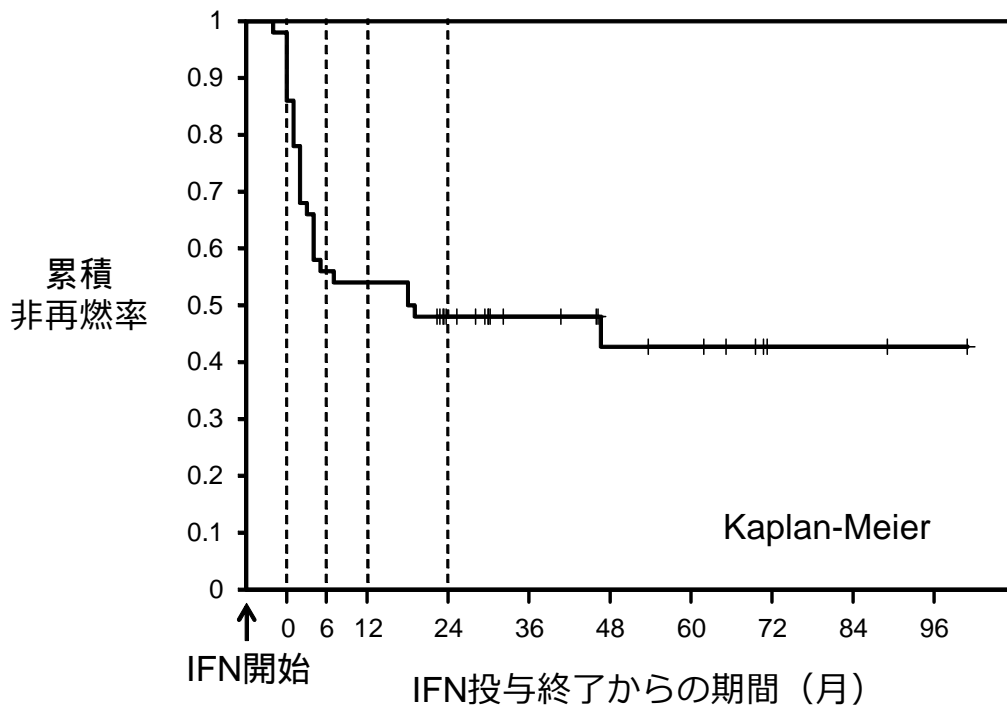


図5 IFN投与終了後の経過観察期間中において、ALT値 ≥ 128 IU/lを再燃と定義した場合の非再燃率の推移（後向き研究）

表5 対象の背景（RESET前向き研究）

対象	83
年齢（歳）*	44 (27 - 87)
性別（男：女）	54 : 29
遺伝子型（A : B : C : 他 : UD）	5 : 3 : 68 : 3 : 4
NUC投与期間（年）*	5.6 (1.6 - 114)
最終投与NUC（LVD : LVD+ADV : ETV : ETV+ADV）	1 : 20 : 52 : 10
Peg-IFN開始時のHBVマーカー	
HBeAg陽性	28 (34%)
HBV DNA量 (log copies/ml) *	<2.1 (neg. - 5.7)
HBsAg量 (log IU/ml) *	3.3 (-1.3 - 4.4)
HBcrAg量 (log U/ml) *	4.2 (<3.0 - >6.8)

* 中央値（範囲）

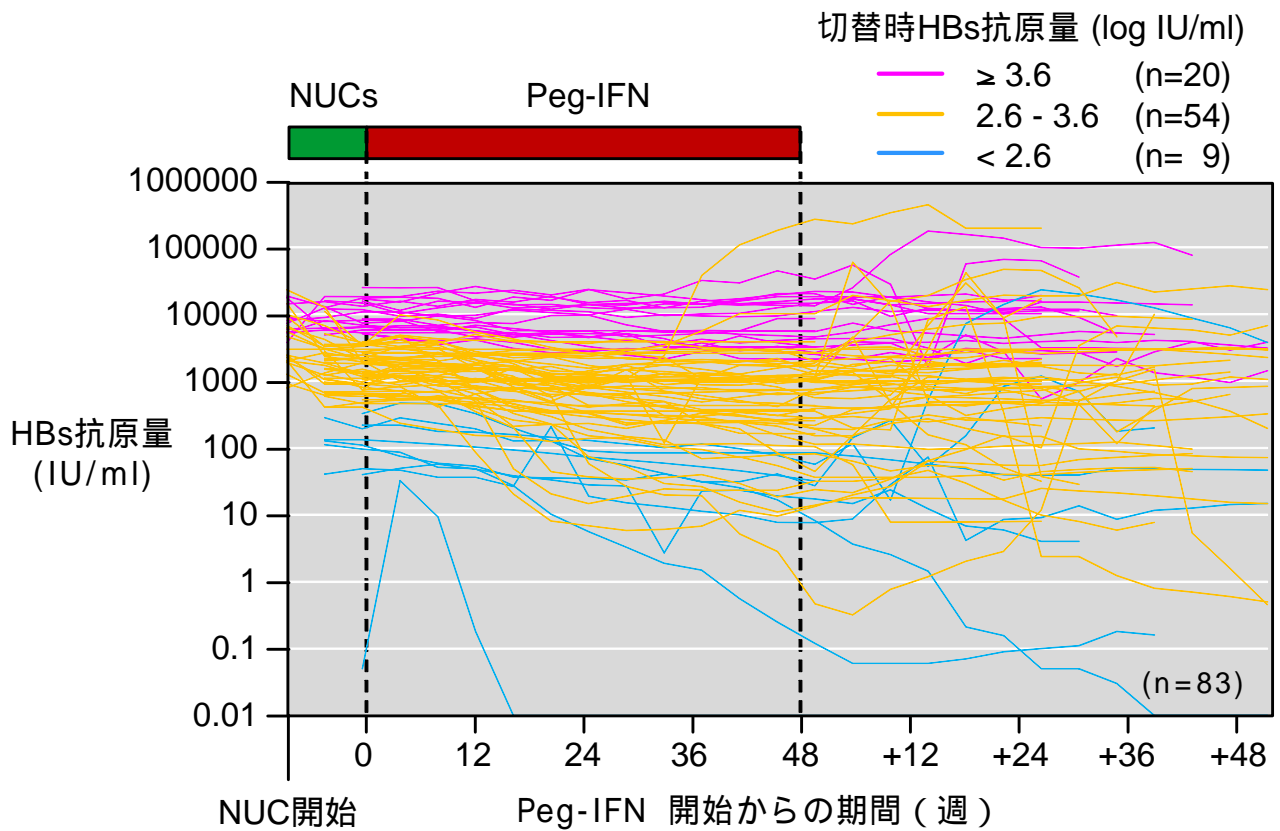


図6 NUC/Peg-IFN切替時のHBs抗原量別にみたHBs抗原量の推移 (RESET前向き研究)

表6 HBs抗原量急速低下症例を予測する因子の多変量解析 (RESET前向き研究)

関連因子	OR	95%CI	P
Peg-IFN開始時Factor X \geq 15.0 pg/ml	8.6	1.9 - 38.6	0.005
Peg-IFN開始時HBsAg $<$ 3.0 log IU/ml	6.4	1.7 - 23.8	0.006

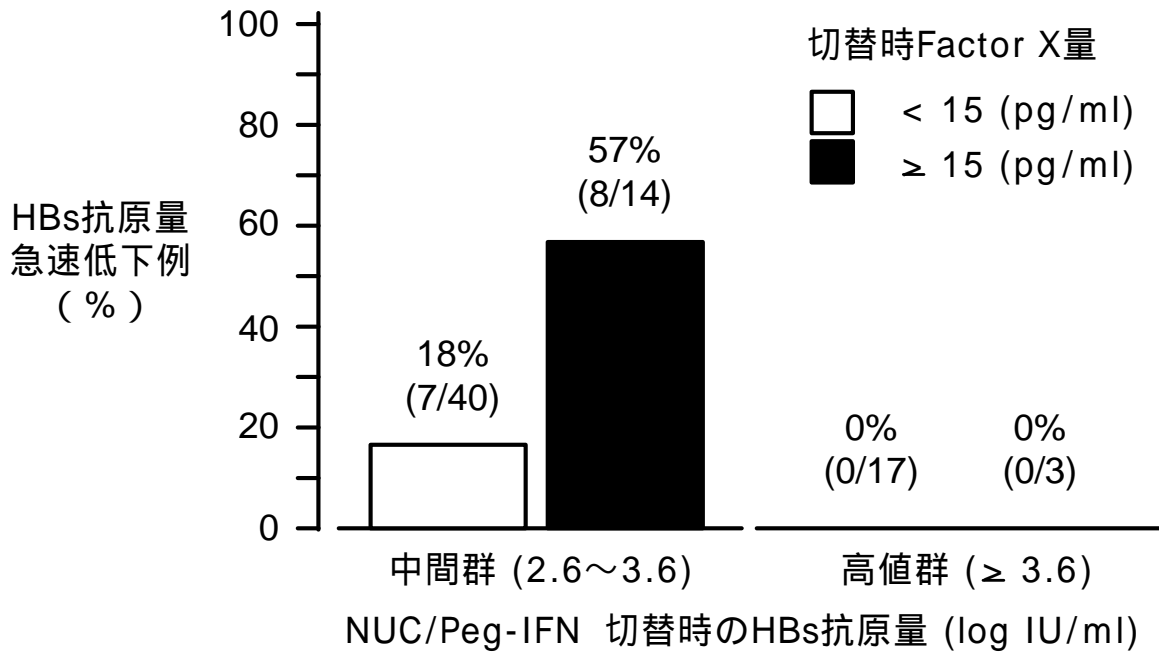


図7 NUC/Peg-IFN切替時のHBs抗原・Factor X量からみたHBs抗原量急速低下例の頻度（急速低下例： HBs抗原 > 0.56 log IU/ml/年）

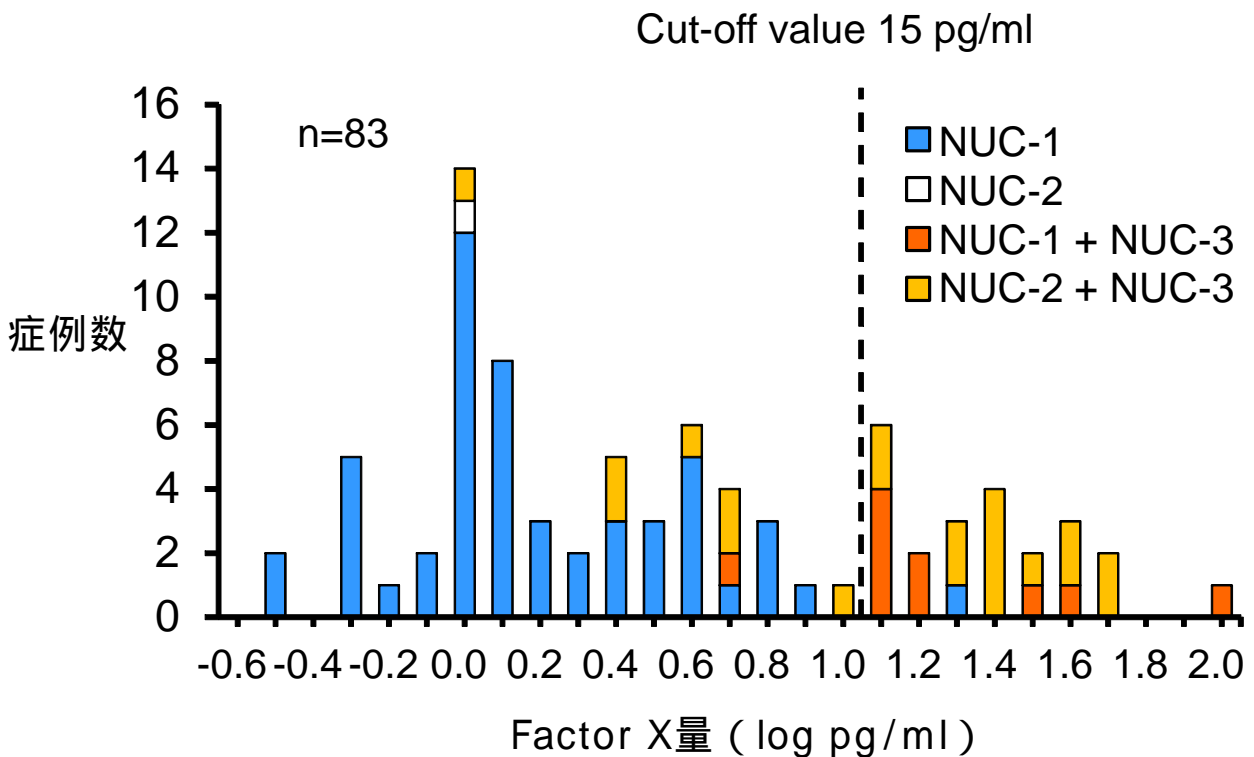


図8 NUC/Peg-IFN 切替時のFactor X量の分布

表7 Peg-IFNの副作用による中止・減量
とNUC再投与

総解析例	100例
Peg-IFN中止	7例
Peg-IFN減量	11例
好中球減少	(7例)
血小板減少	(4例)
NUC再投与	
Peg-IFN投与中	1例
Peg-IFN投与終了後	19例

表8 副作用による中止例

副作用	年齢	性別	Peg-IFN中止時期	転帰
抑うつ状態	43	男	4w	回復
眼底出血	64	男	12w	眼底所見軽快
眼底出血	87	女	41w	眼底所見軽快
てんかん発作	63	男	15w	発作消失
間質性肺炎	57	女	20w	PSL治療で軽快
右脳出血	53	男	30w	右上肢不全麻痺
橋本病	30	女	41w	精査中