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）
平成 24～26 年度総合研究報告書

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

研究代表者：横須賀　收　千葉大学

研究要旨： 約１００万人のＨＢＶキャリアが本邦には存在すると考えられているが、その多くはHBeAb陽性の肝機能正常例であると考えられる。これらの症例の予後の検討はこれまで十分なされていない。本研究では、全国のHBVキャリア診療のHigh Volume Centerから臨床データを集積し、Retrospective（836症例）および Prospective(880 例）に検討を行い、長期的な予後の評価を行った。肝臓学会が提唱したHBe抗原陰性非活動性キャリアは、予後は概ね良好であることが明らかになった。しかし、基準逸脱例も少なからず認め、実用性の観点からは問題が残る。また、ALT値正常例には、肝線維化が進行した例が一定の割合で含まれ、その中から発がん例も認めており、肝線維化は、予後の推定には重要な因子といえる。肝機能、HBVマーカーのみならず、肝線維化も評価に加えた、新しい診療アルゴリズムの作成が必要であろう。

A.　研究目的

約１００万人のＨＢＶキャリアが本邦には存在すると考えられているが、その多くは HBeAb 陽性の肝機能正常例であると考えられる。以前には HBeAg 陽性慢性肝炎患者から HBeAb 陽性慢性肝炎に移行し、さらに無症候性キャリアになると考えられていた。しかし、近年、落ち着いた HBeAb 陽性無症候性キャリアの状態から再度活動性を有する HBeAb 慢性肝炎に再燃する症例があることが欧米では報告されているが、本邦における実態は明らかでなく、またこれらキャリアの多くが医療機関に通院していないと考えられ、実態の把握が困難なものとなっている。2013 年に日本肝臓学会は、HBeAg 陰性の非活動キャリア（ＩＣ）の定義を新たに提唱した。本研究では、（１）本邦における HBe 抗体陽性無症候性キャリア（ＡＳＣ）の実態の把握、（２）肝臓学会ガイドラインのＩＣの基準に合致するＨＢＶキャリアの予後、（３）肝疾患拠点病院と市中病院でのＨＢＶキャリア診療の差異、（４）基礎研究では、安定したと考えられる非活動性キャリアからの肝炎の再燃のメカニズムの解明を目的とした。

B.　研究方法

本研究の目的達成のために、臨床研究と基礎研究を行う。臨床研究は、HBeAb 陽性の HBV キャリアの詳細な検討を行うために、（A）後向き検討と（B）前向き検討を行った。臨床研究のエントリーについては、代表者および分担研究者の施設より、無症候性キャリアの症例のエントリーを依頼し、前向き、後向き研究対象を合わせて、臨床経過情報を得て解析した。基礎研究を担当する分担研究者には、無症候性キャリアの成立と予後に関する研究を依頼した。

(1) 1991 年から 2011 年までに通院歴があり、期間中のいずれかにおいて、HBeAb 陽性かつ 2 年間連続して ALT ≤ 30 IU/L であった症例を後向き研究として全国 14 施設から 836 症例のエントリーを行った。無症候性キャリアの特徴、患者背景、Genotype の影響、また連続的に測定したＡＬＴ値、HBV-DNA 量、HBsAg 量の推移に基づく無症候性キャリアの長期予後予測を検討した。

(2) 全国 14 施設および千葉大学関連施設に現在通院中の HBeAb 陽性ＨＢＶキャリアのうち、2011 年の時点で 2 年連続してＡＬ

Ｔ30 IU/L 以下の症例は 880 例登録されている。このうち、日本肝臓学会ガイドラインのＩＣの診断基準（HBe 抗原陰性の非活動キャリアは、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 値 30 IU/l 以下、HBV DNA 4 log copies/ml 未満の 3 条件すべてを満たす症例）を満たした 358 例を前向き研究の対象とした。主解析項目は、ＡＬＴ、ＨＢＶＤＮＡ値の基準逸脱とした。副評価項目を、死亡、発癌、核酸アナログ（NA）の使用の有無とした。

(3)肝疾患診療連携拠点病院が指定され、肝疾患の診療レベルの向上を図り、患者側にも大きなメリットが得られる制度の策定がなされている。本研究班に参加している施設のほとんどはこの肝疾患診療連携拠点病院（以下、拠点病院）である。一方で、これら拠点病院にて診療を受けるＨＢＶキャリアは、特殊な病態を呈しているために拠点病院に通院している可能性がある。そこで、千葉大学関連施設である地域医療の基幹病院と拠点病院におけるＨＢＶキャリアに差異があるかについて比較検討した。

(4)HBeAb 陽性かつ肝機能正常例では、一般的にはその予後は良好とされている。一方で、肝細胞癌がみられた症例では、その背景肝機能は様々である。2000-2014 年にかけて千葉大学附属病院で初めて治療を受け、かつ発癌時に核酸アナログ使用例を除いたＨＢＶ関連発癌症例７８例の背景肝機能とその特徴について明らかにした。

（倫理面への配慮）

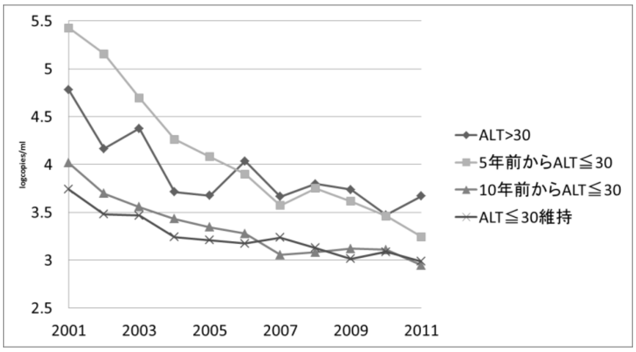
本研究は、千葉大学大学院医学研究院生命倫理委員会で研究内容の審査を受け、研究の施行について、承認を受けている。臨床研究の登録番号は、UMIN000009185 である。

C.　研究結果

(1)Retrospective Analysis

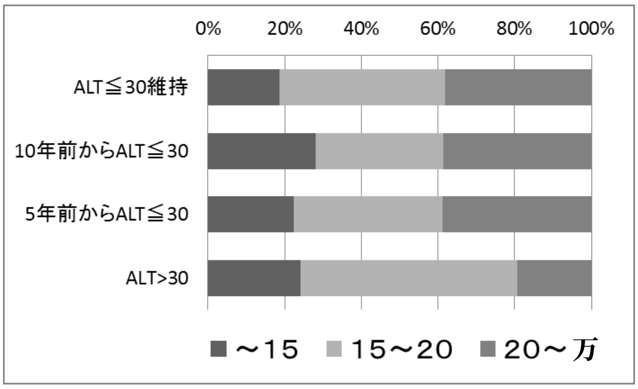
2011 年の時点で通院中で、10 年以上の経過観察が可能であり、かつ発癌例を除いた 327 例を対象とし、ＡＬＴの推移別に分類し、その傾向を検討した。観察期間中ＡＬＴが正常値を維持した群と、最近 10 年間、5 年間はＡＬＴ正常値が維持できている群、さらにＡＬＴが正常化が維持できない 4 群に分類した。ＡＬＴが長期にわたり正常化を維持できた群では、維持できなかった群と比較して、有意に Genotype B が多くみられた（40% vs 27%）。また、HBVDNA 量の経過を検討したところ、すべての群でＨＢＶＤＮＡ量は徐々に低下する傾向を認めた。ＡＬＴ維持群では、異常群と比べて有意にＨＢＶＤＮＡ量は低値で推移した（図 1）。

図１



また、肝線維化のマーカーの一つである血小板値は、15 万以下を示す例が、いずれの群においても２０％前後を占めていた（図 2)。

図２



肝臓学会の提唱した IC の基準を満たし、かつ１年以上の経過観察がなされた HBe 抗体陽性非活動性キャリアを対象とした。非活動性キャリアと判断される前に発癌の既往がある例（２７例）は除いて、対象症例数　333 例。平均観察期間 4.48±2.42 (1-11)年、平均年齢 54.4±13.8 年 （2011

年の時点)。ALT、HBVDNA の推移を図 3a,3b にそれぞれ示す。

図 3a ALT の推移（IU/L）

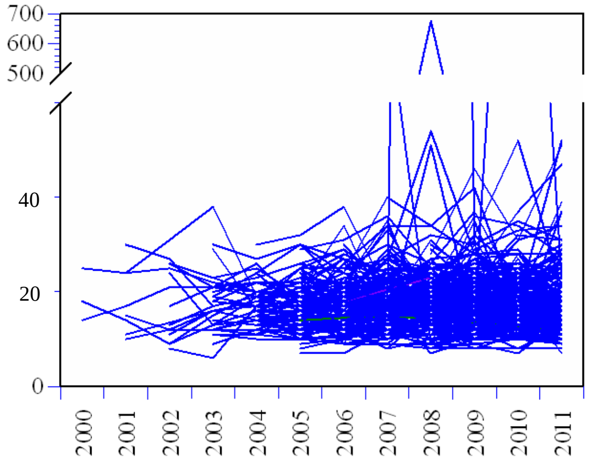
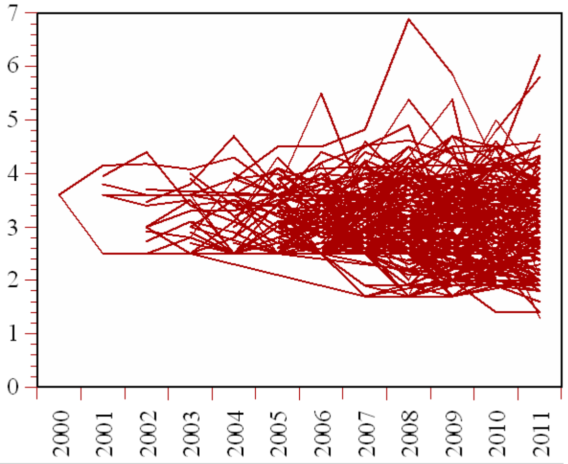
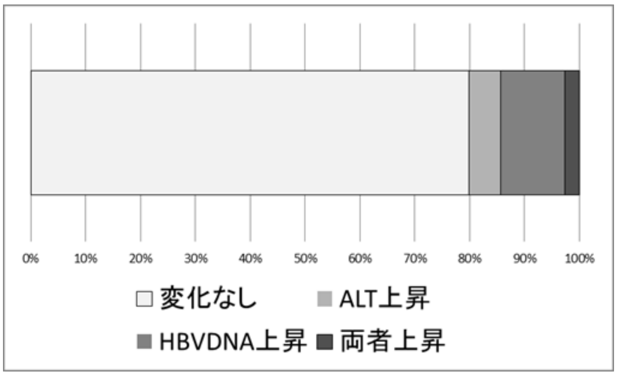


図 3b HBVDNA 量の推移(LC/ml)



経過観察中に、基準逸脱を認めた例は、ALT 31 IU/L 以上⇒28 人（8.4%）、ALT 41 IU/L 以上⇒13 人（3.9%）、また HBV DNA 量 4.0 LC/ml 以上⇒48 人（14.4%）HBV DNA 量 5.0 LC/ml 以上⇒６人（1.8%）であった。しかしながら、ALT と DNA がともに基準逸脱を示した例は、９例(3.0%)のみであった（図 4)。

図４　IC 基準逸脱例

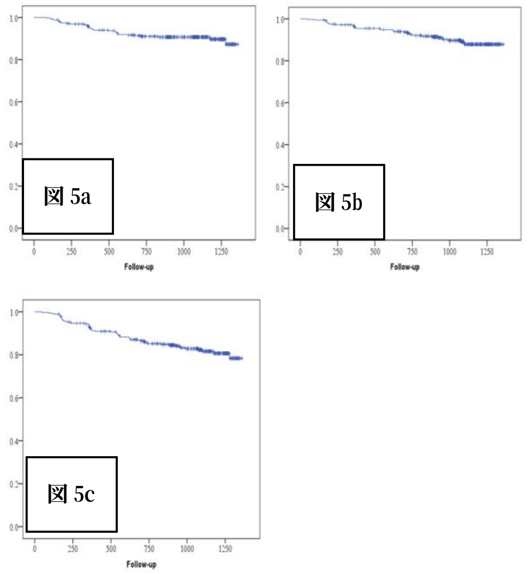


一方、死亡例は 0 例、発癌は０例、NA 使用開始例は８例（2.4%）であった。しかし、うち 6 例は過去に使用歴があり、ＮＡ中止後に非活動性キャリアの基準をみたしたが再開となった例であり、全くの新規の開始は２例に限られていた。

(2) Prospective Analysis

日本肝臓学会ガイドラインのＩＣの診断基準を満たした３５８例を前向き研究の対象とした。主解析項目は、ＡＬＴ、ＨＢＶＤＮＡ値の基準逸脱とした。副評価項目を、死亡、発癌、核酸アナログの使用の有無とした。平均観察期間　1,025±235 日、平均年齢　57.1±13.3 歳。死亡、発癌、核酸アナログの使用はいずれも０例（０%）であった。ALT 基準逸脱 35 例（9.8%）、HBV DNA 基準逸脱 34 例（9.5%）、両方の基準を逸脱する例は１例（0.3%）のみであった。ALT 基準逸脱、HBV DNA 基準逸脱、いずれかの基準逸脱の累積を示す(図 5a 5b 5c)。

図５(a) ALT30IU/L 以下(b) HBV DNA 4LC/ml 未満(c) ALT30IU/L 以下かつ HBV DNA 4LC/ml 未満



平均観察期間 1000 日間で、約 20%の症例で基準逸脱がみられた。ＡＬＴ、ＨＢＶＤＮＡ値の推移を図 6a 6b に示す。ＡＬＴ値の基準逸脱例は多くみられるが、その変動は限定的である。いずれかの基準逸脱が起こる予測因子について、ＣＯＸの比例ハザ

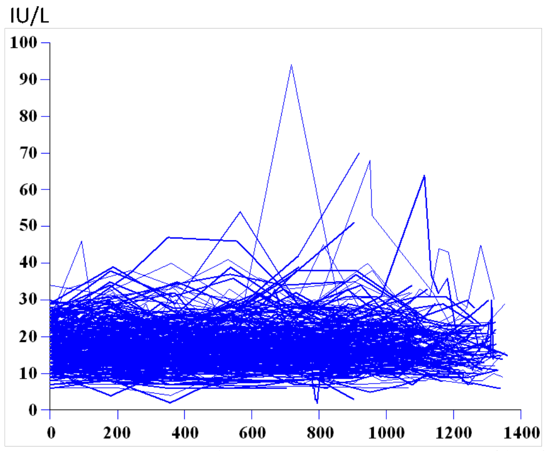


図２(a) ＩＣ症例における ALT の推移

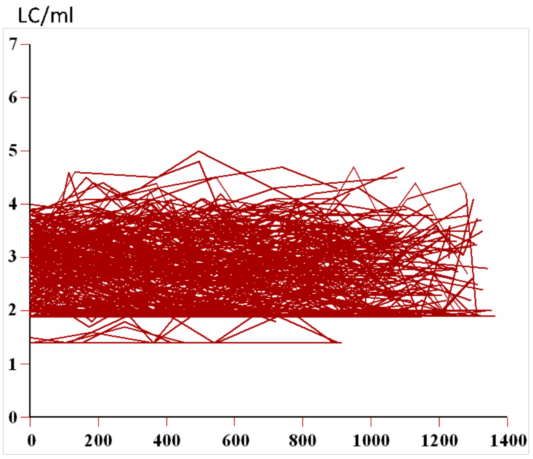


図２(b) ＩＣ症例における HBVDNA の推移

ードモデルによる解析を行った（表１）。多変量解析では、ALT 値、HBV DNA 値、γ-GTP 値がその予測因子として挙げられた。

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	Hazard Ratio (95%CI)	p	Hazard Ratio (95%CI)	p
Age	0.98 (0.96-0.99)	0.008	0.98 (0.95-1.00)	0.088
Sex Female	0.89 (0.53-1.48)	n.s.		
BMI	1.05 (0.98-1.12)	n.s.		
HBV-DNA	1.61(1.21-2.14)	0.001	1.90 (1.18-3.07)	0.009
AST	1.00 (0.95-1.05)	n.s.		
ALT	1.10 (1.06-1.15)	<0.001	1.11 (1.05-1.18)	<0.001
ALP	1.00 (1.00-1.00)	n.s.		
G-GTP	1.01 (1.00-1.02)	0.015	1.01 (1.00-1.02)	0.019
PLT	0.99 (0.94-1.03)	n.s.		
Genotype C	1.30 (0.69-2.45)	n.s.		
AFP	0.96 (0.84-1.10)	n.s.		
HBsAg (log)	1.34 (1.12-1.60)	0.001	1.22 (0.92-1.62)	0.171

単変量解析で因子としてあがった、HBsAg 量は Log rank 検定で有意差を示した。

(3)施設間における差異

HBeAb 陽性肝機能正常例を対象とし、本研究班に参加した分担研究者のなかで関東、東海地区の４施設に通院中の症例と、同じく関東、東海地区の地域基幹病院に通院中の症例について、その背景について比較検討した。肝疾患診療拠点連携病院症例 314 例（４施設、平均年齢 54.6 歳）、基幹病院症例 165 症例（８施設、59.7 歳）。結果として、基幹病院の症例は、Genotype C が少なく、また HBsAg 量が少なかった（図 7a、7b）。

図 7a

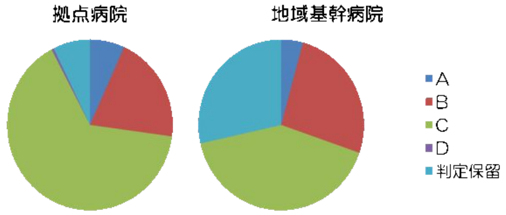
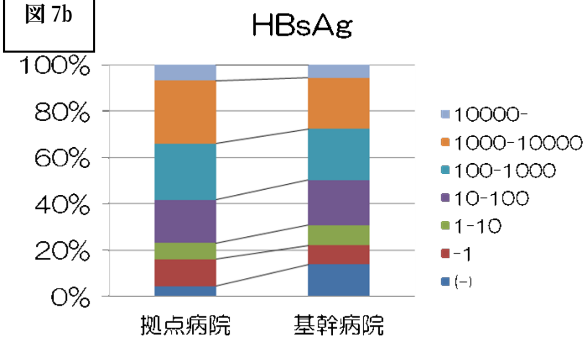


図 7b



(4)発がん例の検討

2000-2014 年　千葉大学附属病院で初めて治療を受け、かつ発癌時に核酸アナログ使用していた例を除いた発癌症例７８例のうち、２０例（25.6%）は、ALT, HBVDNA 正常であった。この 20 例の半数以上は、血小板数が 15 万/μL 以下であることから、その多くは、肝線維化進行例と考えられた。であった。また、ＨＢＶキャリアとしてフォローされていない症例が 37%にみられた。

分担研究者（髭　修平）

肝炎再燃や肝発癌のリスク要因につき検討した。HBV DNA 再上昇は，HBs 抗原や HB コア関連抗原の高値例に多い傾向を認め、安定度予測時にこれらの血清 HBV マーカーの同時評価は有用である。また、肝発癌においては肝線維化進展例に高率であり、血

液生化学検査、画像検査などにより線維化の評価を定期的に実施することが重要であると考えられた。

分担研究者（上野義之）

HBV キャリア全体におけるジェノタイプの感染割合は過去と現在で大きな変化は見られなかった。ジェノタイプ B 例がジェノタイプ C 例に比べ無症候性キャリアの頻度が有意に高かったが、進行した肝病変はジェノタイプ C 例において多くみられた。肝線維化進展、HBs 抗原自然陰性化などの肝病態とジェノタイプとの関連が示唆された。ジェノタイプ B でも高齢者の場合発癌例を認める例が増加することより、年齢などを考慮した発癌リスクの検討が必要と考えられた。

分担研究者（田中榮司）

HBeAb 陽性患者の ALT 値と HBcrAg 量との間に強い相関がみられ、HBV DNA 量や HBs 抗原量に比較して予後予測に優れたマーカーである。Per-C 変異が mutant となる SC はウイルスの活動性が十分低下しない傾向にあり、HBe 抗原陰性慢性肝炎を発症する危険性があることが予測された。M2BPGi 値は B 型肝炎の線維化マーカーとして有用であるが、男性での値は 1.8 倍する補正が必要である。

分担研究者（新海　登）

データベースを作成し、HBV 配列の総エントリー数は 28,303 で、現在全長配列が 3,846 本登録されている。超高感度 HBs 抗原定量系(ルミパルス HBsAg-HQ)を臨床応用した。HBe 抗体陽性無症候性キャリアを長期に観察し、観察開始時の HB コア関連抗原値 3log U/ml 未満が観察中の肝炎の予測に有用であった。HBe 抗体陽性無症候性キャリアでの発癌率(1/198 0.5%)は HBe 抗体陽性慢性肝炎 (7/123 5.7%) 、HBe 抗体陽性肝硬変(19/42 45%)にくらべて、低率であった。

分担研究者（柘植 雅貴）

HBV キャリア 1,746 例を対象に、HBs 抗原消失例の臨床的特徴について検討した。HBs 抗原累積陰性化率は 5 年 2.2%、10 年 6.2%、15 年 9.6%だった。HBs 抗原消失に寄与する因子を多変量解析にて検討したところ、HBV genotype A 感染が有意な因子として抽出された(P=0.001、HR 3.731(1.655 - 8.405))。HBV genotype C 持続感染 667 例においては、HBeAg 陰性、HCC 非合併が有意な因子として抽出された（P=0.005、P=0.018）。さらに、治療介入例のみで解析したところ、インターフェロン単独療法例において HBsAg 累積陰性化率が高い傾向を認めた。

分担研究者（吉岡健太郎）

HBe 抗体陽性の無症候性キャリア 108 例について、HBs 抗原陰性化と肝発癌に関与する因子を肝硬度を含めて検討した。HBs 抗原陰性化には、ヒアルロン酸高値、男性、γ-GTP 高値が関与しており、肝発癌には白血球数低値が関与していることが明らかとなった。肝線維化の非侵襲的評価法である肝硬度測定法である Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI)は単変量解析では、肝発癌との関係が示されたが、多変量解析では選択されなかった。

分担研究者（八橋　弘）

HBV 持続感染症例における HBs 抗原量と肝病態について検討した。肝癌合併と既往がなく、抗ウイルス療法中の症例を除外した 312 例を対象とした。血中 HBsAg 量に寄与する有意因子として、血中 HBVDNA 量（β=0.852, p<0.001）、HBeAg (negative=0, positive=1)（β=-0.357、p<0.001)、年齢（β=-0.164、p<0.001)、血小板数(/103)（β=0.104、p<0.001）がみられた（調整済 R2＝0.53）。HBsAg / HBVDNA 比を用いて HBeAg(+)期と HBeAg(-)期を比較したところ、HBeAg(+)期は 0.55±0.08(SD)であり、年齢、血小板数、HBeAg 値に影響されず、ほぼ一定の値を維持した。HBeAg(-)期になると 0.89 ± 0.53(SD) に有意に上昇

（p<0.01）した。HBeAg(-)期の HBs 抗原量は、加齢とともに減少するが、血小板値が低値である症例ほどより低値であった。

分担研究者（井戸章雄）
肝細胞癌の既往歴のない、B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性キャリア症例 290 例で、観察期間の中央値は 71.6 ヶ月(12.8～311.0)。経過観察期間中に 7 例（2.4%）が死亡し、うち 4 例(1.4%)が肝疾患関連死であった。13 例（4.2%）に肝細胞癌が発生し、発癌に関わる因子について多変量解析を施行し、年齢 55 歳以上（p=0.018、HR 7.818、95%CI 1.426-42.876）、AFP 5.0 ng/mL 以上（p=0.044、HR 20.564、95%CI 1.081-391.286）が、発癌に関連する有意な因子であった。ALT<30 IU/L かつ HBV-DNA 4.0 LC/mL からの発癌例はなかった。また、23 例（8.3%）において、経過中に HBsAg 陰転化を認めた。

分担研究者（阿部雅則）
愛媛県における HBV genotype D 感染者の現状について検討を行った。１）HBV キャリア妊婦では genotype D が 30%を占めており、全員が HBe 抗体陽性非活動性キャリアであった。２）現在通院中の HBV genotype D 感染者では HBe 抗体陽性非活動性キャリアが約 70%を占めていた。３）HBe 抗体陽性無症候性キャリアにおける HBsAg 量の推移は genotype D と genotype C では異なっていた。

分担研究者（佐田通夫）
目的は、近年の HBV 関連肝がんの臨床的特徴を明らかにすることである。1991 年 1 月～2012 年 7 月の期間に当院に入院した HBV 関連肝がん患者を対象とした。肝がんの診断時期により、①前期：1991 年 1 月～1997 年 2 月（n = 83)、②後期：2003 年 8 月～2012 年 7 月（n = 102）の 2 群に群分けし、女性（14.5% vs. 28.4%, P = 0.02)、Child-Pugh grade A（60.2% vs. 75.2%, P = 0.0280)、根治的治療（38.5% vs. 72.8%, P < 0.0001）が有意差を認めた。

分担研究者（中本安成）
各種の免疫抑制療法に伴う HBV 再活性化リスクを臨床的に評価し、個々の治療法における免疫抑制状態をサイトカインプロファイルの解析により免疫学的に検討した。また､HLA class Ⅱ領域の遺伝子多型と HBV 再活性化との関連を検討した。HBV 再活性化は R-CHOP・CHOP 療法、高容量ステロイド投与療法でリスクが高く、CD4+T 細胞機能が低下した。また、HLA class Ⅱ遺伝子領域の SNP である rs9277535 が HBV 再活性化の宿主因子として係わる可能性が示唆された。

分担研究者（西口修平）
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。脂肪肝での線維化進展予測の診断スコアである NAFIC score が高値を示す症例が高率であった。したがって HBV-DNA 低値の HBe 抗体陽性者で ALT 上昇を来している例では、線維化を生じる脂肪性肝炎を合併して自然経過に影響する可能性があると考えられた。

分担研究者（泉　並木）
HBe 抗原陰性慢性肝炎症例からの肝発癌を後ろ向きに解析した。全体では 5 年 6.2%、10 年 12.6%の肝発癌がみられた。ALT で層別解析をすると 40 IU/L 以上の場合に有意に発癌率が高かった。ALT 31 IU/L 未満で、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。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。当科を初診した ALT 31IU/L 未満例の自然経過での ALT 上昇と HBs 抗原陰性化を検討した。経過中の ALT 上昇は 26 例、

HBs 抗原陰性化は 14 例(9%)にみられた。ALT 上昇しないことに関与する因子は ALT 30IU/L 以下と HBs 抗原量が 100 IU/ml 以上が有意であった。HBs 抗原陰性化は 5 年 5.1%、10 年 18.7%にみられた。HBs 抗原陰性化は、HBe 抗原陰性例では 50 歳以上、HBs 抗原 100 IU/mL 未満、非活動性キャリアで高率に達成されていた。

分担研究者（今関文夫）

1 年以上経過観察可能であった HBe 抗体陽性キャリア 198 例を観察開始 1 年間の HBV DNA 量、ALT 値により A 群（N=68）：HBV DNA<4 log copies (LC)/ml、ALT≤30 IU/l、B 群(N=31)：HBV DNA<4 LC/ml、ALT>30 IU/l、C 群(N=35)：HBV DNA≥4 LC/ml、ALT≤30 IU/l 、D 群（N=64）：HBV DNA≥4 LC/ml、ALT>30 IU/l の 4 群に分け、中央値 7.6 年（1.2～9.1 年）後向きに調査した。肝発癌は A 群から 1 例、C 群から 2 例、D 群から 6 例で、C 群と D 群の各 1 例を除いてすべて肝硬変であった。死亡例は B 群 1 例（肝硬変症例）、D 群 1 例（肝癌症例）で、死因は各々消化管出血と癌死であった。B 群は A 群と比べ観察開始時の BMI が有意に高値であり、肥満に関連した脂肪肝の関与が推察された。非活動性キャリアと考えられた A 群症例の予後は良好であるが、肝硬変症例を確実に鑑別する必要がある。

分担研究者（白澤　浩）

肝炎ウイルス増殖機構を解析するための in vitro 実験系を構築した。エピジェネティック標的薬剤のスクリーニングにより HBV 産生に対する影響を解析し、候補薬剤を得て、HBV 増殖がエピジェネティックな制御を受けていることを支持する結果を得た。肝炎ウイルスにおける塩基多様性について Ultra Deep Sequence(UDS)を用いた塩基配列解析法を構築し、Sanger 法で検出困難な Minor 変異を定量的に確認できた。また塩基多様性について詳細な検討が可能であった。UDS 法により核酸アナログ製剤使用の HBV 慢性持続感染者において通常の耐性変異の他にも、これまでに耐性との関連が明らかにされていない Minor 変異が存在することを確認した。

分担研究者（岡本宏明）

症例毎に 10 個ずつの全長 HBV ゲノムクローンの塩基配列を決定し、それらの in vitro での増殖能を劇症肝炎症例由来のものと比較することによって解析した。HBV ゲノムのほぼ全長を効率よく増幅し、クローン化して塩基配列を決定する系と Primers 領域を補完する系と合わせて完全長の HBV ゲノムの塩基配列を決定できる系を確立した。e 抗体陽性無症候性キャリア症例を用いた解析結果では、P 遺伝子や preS1/preS2/S 遺伝子領域を中心に各種点変異や挿入・欠失変異が多数検出され、劇症肝炎症例由来の HBV に比べ多様性に富んでいることを確認した。無症候性キャリア由来の HBV 株の in vitro での増殖能は、予測通り、劇症肝炎由来の株より低いことを明らかにすることができた。

D. 考察

日本肝臓学会は、ＨＢＶ診療ガイドラインにおいて、HBeAb 陽性で肝機能が正常の症例を、“非活動性キャリア”とし、その診断基準を提唱した。これは、ALT 値と HBV DNA 量を複数回測定し、一定の基準を満たすものとされている。ALT 値は、これまでの慢性肝炎の基準に基づき、30IU/L 以下となった。一方、HBVDNA 量については、これまで定まったものはない。また、検査の回数とその間隔については、明確にされておらず、HBVDNA 量とともに今後の検討課題である。本研究では、この診断基準に基づいて定義された IC 例の実際の経過を検討することにより、その定義の有用性を検討することを課題の一つとした。後ろ向き研究、前向き研究いずれも、IC 症例は、死亡、発がん例は認めず、核酸アナログ製剤を要する肝炎の増悪は限定的であった。一方で、ALT、HBVDNA 量の基準逸脱例は多く、平均観察期間 1,000 日の前向き研究でも、約 20%が基

準逸脱を認めた。これは今回の基準が厳格な基準であるためと考えられるが、3 年弱で 2 割の症例が、IC ではないと判断されることは、実用性という観点からは問題があるかもしれない。一方で、ＡＬＴの経過の差に関わらず、血小板数が低値である症例が一定の割合で認められたことは、非活動性キャリアの定義に、肝線維化も評価項目として検討すべきであると考えられる。

肝疾患診療連携拠点病院が全国に整備され、国内のＨＢＶ研究報告は、これら拠点病院からの報告が多い。一方、これら拠点病院は、過去に重篤な肝炎を起こした既往がある症例や家族内に肝細胞癌が多くみられる症例など、特殊なＨＢＶキャリアが集積されている可能性があった。千葉大学の関連施設である地域基幹病院に通院中の肝機能正常のＨＢＶキャリアと、本研究班で登録された症例を比較すると、有意に HBsAg 量が低く、Genotype も大きく異なっていた。High Volume Center である拠点病院に通院中のＨＢＶキャリアは、他の一般病院と比べて、治療抵抗性といわれる Genotype C が多く、最終的な治療目標である HBsAg の消失はまだまだ望めない症例が多数を占めるのが現状といえる。わが国のＨＢＶキャリアに対する施策は、これら High Volume Center からの研究報告を基に策定されてきており、今後、これら病院間の差を認識した上で、ＨＢＶキャリアの臨床経過についての理解を進めなければならない。

一方、発がんについては、ＡＬＴ値、ＨＢＶＤＮＡ量上は正常と考えられるキャリアからも発がんがみられた。しかし、その多くは肝線維化が進行した例であり、肝線維化の評価もＨＢＶキャリアの予後の判断には重要と考えられた。

E. 結論

HBe 抗体陽性無症候性キャリアは、概ね予後良好な患者群といえる。特に、肝臓学会が策定したガイドラインの定義に基づいた HBe 抗原陰性非活動性キャリア（IC）の予後は良好であった。しかし、経過観察中に IC の基準を逸脱する例が少なからず認めること、肝線維化の評価がなされていないことなどの問題点もみられ、本当に予後が良好な患者群の絞り込みについては、さらなる検討が必要である。また、いわゆる High Volume Center での診療に基づく臨床研究は、一般病院での実態とは大きく異なる可能性も示唆され、HBV キャリアに対する国の施策の決定には、さらに広範囲にかつ長い期間、HBV キャリアを把握した研究によるデータも基にしてなされるべきである。肝機能、HBV マーカーのみならず、肝線維化も評価に加えた、新しい診療アルゴリズムの作成が必要であろう。

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. Arai M, Togo S, Kanda T, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Quantification of hepatitis B surface antigen can help predict spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24(4):414-8
2. Kanda T, Shinozaki M, Kamezaki H, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Fujiwara K, Goto N, Imazeki F, Yokosuka O. Efficacy of lamivudine or entecavir on acute exacerbation of chronic hepatitis B. Int J Med Sci. 2012;9(1):27-32.
3. Seimiya M, Ohno S, Yamamoto H, Fujiwara K, Yoshida T, Sawabe Y, Sogawa K, Matsushita K, Yokosuka O, Nomura F. Child-pugh score is altered by the albumin measurement method. Hepatology. 2013 May;57(5):2093-4.
4. Wu S, Kanda T, Imazeki F, Nakamoto S, Tanaka T, Arai M, Roger T, Shirasawa H, Nomura F, Yokosuka O. Hepatitis B

virus e antigen physically associates with receptor - interacting serine / threonine protein kinase 2 and regulates IL-6 gene expression. J Infect Dis. 2012 Aug 1;206(3):415-20.
5. Suzuki E, Chiba T, Zen Y, Miyagi S, Tada M, Kanai F, Imazeki F, Miyazaki M, Iwama A, Yokosuka O. Aldehyde dehydrogenase 1 is associated with recurrence-free survival but not stem cell - like properties in hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2012 Nov;42(11):1100-11
6. Yan J, Kanda T, Wu S, Imazeki F, Yokosuka O. Hepatitis A, B, C and E virus markers in Chinese residing in Tokyo, Japan. Hepatol Res. 2012 Oct;42(10):974-81.
7. 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 30(5):2049-55.
8. Miyauchi T, Kanda T, Shinozaki M, Kamezaki H, Wu S, Nakamoto S, Kato K, Arai M, Mikami S, Sugiura N, Kimura M, Goto N, Imazeki F, Yokosuka O. Efficacy of lamivudine or entecavir against virological rebound after achieving HBV DNA negativity in chronic hepatitis B patients. Int J Med Sci. 2013;10(6):647-52.
9. Kamezaki H, Kanda T, Arai M, Wu S, Nakamoto S, Chiba T, Maruyama H, Fujiwara K, Kanai F, Imazeki F, Nomura F, Yokosuka O. Adherence to medication is a more important contributor to viral breakthrough in chronic hepatitis B patients treated with entecavir than in those with Lamivudine. Int J Med Sci. 2013;10(5):567-74.
10. Ooka Y, Kanai F, Okabe S, Ueda T, Shimofusa R, Ogasawara S, Chiba T, Sato Y, Yoshikawa M, Yokosuka O. Gadoxetic acid-enhanced MRI compared with CT during angiography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Magn Reson Imaging. 2013 31(5):748-54.
11. Saito T, Chiba T, Yuki K, Zen Y, Oshima M, Koide S, Motoyama T, Ogasawara S, Suzuki E, Ooka Y, Tawada A, Tada M, Kanai F, Takiguchi Y, Iwama A, Yokosuka O. Metformin, a diabetes drug, eliminates tumor-initiating hepatocellular carcinoma cells. PLoS One. 2013 29;8(7):e70010.
12. Chiba T, Suzuki E, Yuki K, Zen Y, Oshima M, Miyagi S, Saraya A, Koide S, Motoyama T, Ogasawara S, Ooka Y, Tawada A, Nakatsura T, Hayashi T, Yamashita T, Kaneko S, Miyazaki M, Iwama A, Yokosuka O. Disulfiram Eradicates Tumor-Initiating Hepatocellular Carcinoma Cells in ROS-p38 MAPK Pathway-Dependent and -Independent Manners. PLoS One. 2014 13;9(1):e84807.
13. Nakamoto S, Kanda T, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Takeda Y, Mimura N, Iseki T, Wu S, Arai M, Imazeki F, Saito K, Shirasawa H, Yokosuka O. Reactivation of Hepatitis B Virus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in Japan: Efficacy of Nucleos(t)ide Analogues for Prevention and Treatment. Int J Mol Sci 15: 21455-21467, 2014.
14. Jiang X, Kanda T, Wu S, Nakamura M, Miyamura T, Nakamoto S, Banerjee A, Yokosuka O. Regulation of microRNA by hepatitis B virus infection and their possible association with control of

innate immunity. World J Gastroenterol 20(23):7197-7206, 2014.

15. Nakamura M, Kanda T, Nakamoto S, Haga Y, Sasaki R, Jiang X, Yasui S, Arai M, Yokosuka O. Reappearance of serum HBV DNA in patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. Hepatology 2015 (in press).
16. 新井誠人、神田達郎、今関文夫、横須賀收(2014) 本邦における HBe 抗体陽性無症候性キャリアの実態　消化器内科 58(2):207-212.
17. 新井誠人、横須賀收（2015)【B型肝炎】核酸アナログ製剤の効果と実際　消化器の臨床 18(1):33-37.

2. 学会発表

1. 新井誠人、今関文夫、横須賀收．ＨＢｓＡｇ，ＨＢＶｃｒＡｇ量の推移からみた核酸アナログ中止推奨基準の意義．第48 回日本肝臓学会総会ワークショップ
2. 小笠原定久，金井文彦，横須賀收．進行肝細胞癌治療における分子標的薬治療の位置づけと問題点．第 98 回日本消化器病学会総会シンポジウム
3. 神田達郎、呉　霜、横須賀收．肝癌、膵癌におけるアンドロジェンレセプターシグナリングの解析.第 16 回日本肝臓学会大会ワークショップ
4. 新井誠人、今関文夫、横須賀收(2013) HBe 抗体陽性無症候性キャリアにおける HBV ジェノタイプの影響　第 99 回日本消化器病学会総会　ワークショップ
5. 新井誠人、今関文夫、横須賀收(2013) 本邦における HBe 抗体陽性無症候性キャリアの実態　第 49 回日本肝臓学会総会シンポジウム
6. Kamezaki H, Kanda T, Arai M, Wu S, Nakamoto S, Chiba T, Maruyama H, Fujiwara K, Kanai F, Imazeki F, Nomura F, Yokosuka O. Improvement of adherence to ETV has a better influence on cumulative viral breakthrough rates than that to LAM. APASL 2013
7. Miyauchi T, Kanda T, Kamezaki H, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Imazeki F, Yokosuka O. Prevalence of viral breakthrough after HBV DNA negativity was achieved by nucleos(t)ide analogues. APASL 2013
8. Wu S, Kanda T, Miyamura T, Jiang X, Nakamoto S, Imazeki F, Yokosuka O. Cooperative effects of Hepatitis B virus and TNF might play important roles in hepatocarcinogenesis through activation of NF-κB, metabolic and ER stress signaling. The 64th Annual Meeting of The American Association for the Study of Liver Diseases 2013
9. Nakamoto S, Kanda T, Wu S, Jiang X, Miyamura T, Imazeki F, Shirasawa H, Nakaseko C, Yokosuka O. Reactivation of hepatitis B after hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancy. The 64th Annual Meeting of The American Association for the Study of Liver Diseases 2013
10. 新井誠人、神田達郎、横須賀收(2014) HBe 抗原陰性非活動性キャリアにおける、HBs 抗原消失を目指した治療適応　第 50 回日本肝臓学会総会　シンポジウム　肝臓 55 巻 Suppl.(1) A42
11. 神田達郎、島田紀朋、厚川正則、篠崎正美、三上繁、中本晋吾、新井誠人、今関文夫、坪田昭人、横須賀收(2014) B型慢性肝炎に対するペグインターフェロン療法―開始直前 HBe 抗原からみた治療効果の検討―　第 50 回日本肝臓学会総会 肝臓 55 巻 Suppl.(1) A247
12. 新井誠人、千葉哲博、横須賀收(2014) HBV 関連発癌の現状と効率的な発癌サーベイランスの検討　第 18 回日本肝臓学会大会　シンポジウム　肝臓 55 巻 Suppl.(2) A509
13. 太和田暁之、千葉哲博、横須賀收

(2014)核酸アナログ製剤投与中の慢性Ｂ型肝疾患症例における発癌予測スコアリングシステムの有用性の検証　第 40 回日本肝臓学学会東部会　パネルディスカッション　肝臓 55 巻 Suppl.(3) A726

14. 新井誠人、神田達郎、横須賀收(2014) 当院における多剤耐性ＨＢＶキャリアの検討　パネルディスカッション　肝臓 55 巻 Suppl.(2) A730
15. Haga Y, Kanda T, Sasaki R, Nakamura M, Jiang X, Wu S, Nakamoto S, Yokosuka O. mRNAs expression profiles of MAPKs and their related genes in human hepatoma cell lines with integrated HBV DNA fragments. The 11th JSH Single Topic Conference Hepatitis B 2014 P-13
16. Nakamura M, Kanda T, Haga Y, Sasaki R, Jiang X, Wu S, Nakamoto S, Yokosuka O. MicroRNA-122 negatively regulates the production of inflammatory cytokines and chemokines in human hepatic stellate cells. The 11th JSH Single Topic Conference Hepatitis B 2014 P-16
17. Sasaki R, Nakamoto S, Kanda T, Haga Y, Jiang X, Nakamura M, Yokosuka O. Analysis of epigenetic control of HBV replication by epigenetics compound library. The 11th JSH Single Topic Conference Hepatitis B 2014 P-18
18. Kanda T, Wu S, Nakamoto S, Haga Y, Sasaki R, Jiang X, Nakamura M, Yokosuka O. HBV up-regulates IGFBP1 and MCA expressions in hepatocytes from humanized SCID Alb-uPA mouse model. The 11th JSH Single Topic Conference Hepatitis B 2014 P-19
19. Arai M, Kanda T, Imazeki F, Yokosuka O. Different Dynamics of HBV Related Antigen during Entecavir Treatment. APASL 2015

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明の名称：肝がん肝細胞阻害剤
出　願　日：平成２４年１０月１０日
出願番号　：特願 2012-224722