

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業） 分担研究報告書

研究テーマ名：核酸アナログ投与例の HBcrAg および HBsAg の長期経過

研究分担者：松本晶博・信州大学医学部肝疾患診療相談センター・准教授

研究協力者：田中榮司・信州大学医学部内科学第二教室・教授

研究要旨：B 型慢性肝炎の病態は経過中ダイナミックに変化するため、HBV 抗原量の変化が自然経過によるものか、治療による変化かを判定することは極めて難しい。今回我々は長期自然経過観察例 141 例と核酸アナログ治療例 246 例について、HBs 抗原量と HB コア関連抗原量の長期経過における実年齢における変化を比較検討した。HBs 抗原量は 35 歳以前では高値を示していたが、それ以降は年率 0.06 log IU/ml で低下する緩徐低下期と 3 log IU/ml で低下する急速低下期が観察された。低下速度は、実年齢とその時の抗原量に規定されていた。核酸アナログ治療例ではいずれの薬剤でも低下率は自然経過群と変わりなかった。自然経過における HB コア関連抗原量は HBe 抗原のセロコンバージョンと共に急速に低下し、その後は一定の速度で緩徐に低下した。低下速度は実年齢とその時点の抗原量に規定されていた。核酸アナログ治療例では、HB コア関連抗原の動きは自然経過例と変わりなかった。核酸アナログ治療では、HBs 抗原量および HB コア関連抗原量に与える影響は限定的である事が示唆された。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎は経過中、HBe 抗原のセロコンバージョン時に肝障害を発症したり、無症候性キャリアーの時期があるなど様々な病態を取る。また、各種抗原量も年齢や病態に合わせてダイナミックに変化することが知られている。そのため、ウイルス肝炎の治療の際に、病態が落ち着くのが自然経過なのか、治療による効果なのかを正確に把握することが極めて難しい。この事は、現在 HBV の自然経過を適切に予測する方法が無いために生じている。今回我々は、B 型肝炎例の HBs 抗原および HB コア関連抗原の長期経過を多数例で解析することにより、自然経過を予測することにより、抗ウイルス剤の治療効果を判定する方法を検討した。

B. 研究方法

対象は、1999 年から 2012 年までに受診した B 型慢性肝炎例 387 例（男性：女性 235：152 例、年齢中央値 46 歳、9 - 85 歳）で経過観察期間の中央値は 3.2 年（1- 22 年）である。内訳は、自然経過例 141 例、治療例 246 例（LAM 91 例、LAM+ADV 40 例、ETV 115 例）である。各症例について 2 点以上の HBs 抗原および HB コア関連抗原の実年齢における経過を、各症例ごとにプロットし、その傾向について解析した。

（倫理面への配慮）

各患者について書面による検体提供の同意を得た。

C. 研究結果

a. HBs 抗原量

HBs 抗原量の自然経過については 35 歳以下では高値を示し、その後徐々に低下し、50 歳を過

ぎるとある時点から急速に低下し、消失する例があることが分かった。緩徐低下の速度は 0.06 log IU/ml/year であり、急速低下の速度は 3 log IU/ml/year であった。核酸アナログ治療例の HBs 抗原量の変化は自然経過と一致しており、治療開始後急速に低下する例でも、自然経過と変わりなかった。これは投与する核酸アナログの種類に影響されなかった。

b. HB コア関連抗原量

HBcrAg 量の変化を見ると、HBe 抗原のセロコンバージョンに一致して低下していた。この変化は、年齢を問わずに起こっていた。HBe 抗原消失後は、年齢と共に低下していた。低下の速度は、年齢とその時点の HB コアかんれんこうげん量に依存していた。核酸アナログ症例における HB コア関連抗原量の変化を見ると、セロコンバージョン後の変化は自然経過での変化と一致していた。HB コア関連抗原についても核酸アナログの種類による違いは見られなかった。

D. 考察

自然経過での HBs 抗原量と HB コア関連抗原量は実年齢に合わせて低下していた。その傾向は実年齢とその時点の抗原量に依存して、一定の傾向を示していた。核酸アナログ投与例では、自然経過例の抗原量の変化と遅延は見られなかった。このことは、核酸アナログ治療で見られる抗原量の変化は、自然経過での変化であって、治療による自然経過への修飾は少ないことが示唆された。

E. 結論

HBs 抗原量と HB コア関連抗原量の変化は自然経過で、一定の傾向を示した。核酸アナログ治療でのこれら抗原量の変化に与える影響は、限

定的であると思われる。

F. 健康危険情報
特記事項なし。

G. 研究発表

1. 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 nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2015 (impress)
- 2) Kamijo N, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Komatsu M, Tanaka E. Mutations of pre-core and basal core promoter before and after hepatitis B e antigen seroconversion. *World J Gastroenterol*. 2015,21:541-548.
- 3) Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Hum Immunol*. 2014; 75: 822-826.

2. 学会発表

- 1) 松本 晶博, 梅村 武司, 田中 榮司 B 型肝炎抗ウイルス療法の進歩と課題 B 型肝炎慢性肝炎核酸アナログ治療例におけるシーケンシャル療法の効果判定方法と予測因子の検討. 第 100 回日本消化器病学会総会
- 2) 梅村 武司, 森田 進, 柴田 壮一郎, 市川 雪, 木村 岳史, 小松 通治, 松本 晶博, 田中 榮司. C 型肝炎における肝線維化進展をどう評価し治療するか C 型肝炎における非侵襲的肝線維化マーカーと複数回肝生検による肝線維化進行度の評価. 第 50 回肝臓病学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特記事項なし。

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。