

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態と
その長期経過に関する検討

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授
研究協力者 仁科惣治 川崎医科大学 肝胆膵内科学

研究要旨

【目的】HBV 関連肝発癌は線維化進展例に多くみられる。非活動性 HBV キャリアに対する自然経過観察による肝線維化進展の有無についての報告は少ない。そこで、当院において自然経過観察中の B 型肝炎患者の長期経過について、肝線維化進展などの関連から比較検討した。【方法】2006-2016 年の間に当院を受診し、抗ウイルス療法なく 1 年以上経過観察をし得た非活動性 HBV キャリア 99 例に対して初診時と最終受診日の間の非侵襲的肝線維化マーカー（FIB-4, APRI）の変動等について検討した。【結果】追跡経過観察期間の中央値は 5.1 年（1-11.6 年）であった。全症例中 95 例（96%）は、日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」の抗ウイルス治療適応外であった。全症例において、初診時に対する最終受診日の FIB-4, APRI の変化量はそれぞれ平均値で 0.18 ± 0.5 , 0.00 ± 0.1 であり、肝線維化マーカーは全経過中著変を認めなかった。最終受診時の HBV-DNA < 2.1 Log copies/mL の 12 例（41%）が FIB-4 2 と高値であった。これらの症例はほとんど HBsAg も低値であったが、高齢者が多かった。

また、最終受診日の HBsAg 高値（2000IU/mL 以上）/低値（2000IU/mL 未満）の 2 群で比較したところ、HBsAg 低値群では最終受診時高齢、AST 高値、FIB-4 高値の症例が有意に多かった。

【結語】日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、肝線維化の進行はほとんど認められない。ただし、例えば自然経過中に HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、FIB-4 高値からみた線維化進展リスク群も存在しており、それらの症例に対して肝発癌リスクを念頭に、厳重な画像 follow を受けるよう指導すべきと考える。

A．研究目的

現在 B 型肝炎の抗ウイルス治療対象は、日本肝臓学会の「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じて、HBe 抗原の有無にかかわらず、ALT 31 IU/L 以上かつ HBV-DNA 4 Log copies/ml 以上となっている。

一方、HBe 抗原陽性無症候性キャリア、および HBe 抗原陰性非活動性キャリアには治療適応がない。

医療機関においては基本的にはガイドラインに準じた治療が行われているが、無症候性キャリアや非活動性キャリアに加えて種々の要因により抗ウイルス剤による治療は行わず経過観察されている症例も存在する。しかし、自然経過観察となっている上記患者の長期経過が抗ウイルス剤受療群と差がないの可否については不明の点も多い。

そこで、医療機関において自然経過観察となっている B 型肝炎患者の長期経過について、非侵襲

的肝線維化マーカーを用いて肝線維化進行の観点から検討した。

B．研究方法

近年、肝線維化評価における非侵襲的肝線維化マーカーである FIB-4 {年齢 × AST (IU/L) / PLT (10^9 /L) × ALT (IU/L)^{0.5}}、APRI { (AST/AST 基準値上限) / 血小板数 (10^9 /L) } × 100 } の有用性が B 型肝炎において報告されている。

2006-2016 年の間に当院を受診し、抗ウイルス療法なく 1 年以上経過観察をし得た非活動性 HBV キャリア 99 例に対して初診時と最終受診日の間の非侵襲的肝線維化マーカー（FIB-4, APRI）の変動等について検討した。

C．研究結果

追跡経過観察期間の中央値は5.1年(1-11.6年)であった。年齢中央値55歳(18-81歳)男性45例(45%)であり、HBeAg(-)は96例(97%)であった。全症例中、FIB-4、APRIはそれぞれ平均値で1.44±0.7、0.34±0.2であった。

全症例中95例(96%)は、「ALT 31 IU/L以上かつHBV-DNA 4 Log copies/mL以上」という日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」の抗ウイルス治療適応外であった。

全症例において、初診時に対する最終受診日のFIB-4、APRIの変化量はそれぞれ平均値で0.18±0.5、0.00±0.1であり、肝線維化マーカーは全経過中著変を認めなかった(表1)。

(表1)

Factors	初診時	最終受診時	P-value
AST (IU/L)	23.3 ± 9.2	23.6 ± 7.5	0.57
ALT (IU/L)	20.8 ± 8.8	19.4 ± 8.5	0.19
γ-GTP (IU/L)	26.8 ± 26.7	23.3 ± 19.0	0.43
T-Bil (mg/dL)	0.84 ± 1.5	0.72 ± 0.3	0.83
Alb (g/dL)	4.32 ± 0.3	4.30 ± 0.3	0.80
PLT (×10 ⁴ /μL)	20.9 ± 5.1	21.6 ± 5.4	0.39
AFP (mg/dL)	3.25 ± 2.2	3.17 ± 1.7	0.90
PIVKA II (mAU/dL)	20.6 ± 6.4	18.6 ± 5.3	0.08
FIB-4	1.44 ± 0.7	1.62 ± 0.8	0.09
APRI	0.34 ± 0.16	0.34 ± 0.15	0.95

次に、初診時から最終受診時にかけての変化量として、FIB-4増加群(0.10以上)/FIB-4非増加群(0.10未満)の2群に分けて患者背景因子を比較した。FIB-4増加群では平均観察期間が高い傾向にあり、ASTが有意に高く、PLTが有意に低く、APRIが有意に高かった(表2)。

さらに、初診時年齢60歳以上の群におけるFIB-4、APRIは1.99±0.6、0.38±0.1であり、60歳未満群の1.11±0.6、0.33±0.2と比べそれぞれ有意に高値を示したが、これらの2群間ではFIB-4、

APRIの変化量に有意差は認められなかった(表3)。

(表2)

Factors	△FIB-4 増加群(0.10以上)	△FIB-4 非増加群(0.10未満)	P-value
症例数(n)	54	45	-
性別(男/女)	33/21	24/21	0.44
平均観察期間(M)	68.7 ± 31.6	57.2 ± 27.1	0.07
初診時BMI (kg/m ²)	22.2 ± 3.3	23.1 ± 3.2	0.20
△AST (IU/L)	3.19 ± 5.2	-3.16 ± 7.9	<0.001
△ALT (IU/L)	-0.83 ± 7.0	-1.98 ± 10.1	0.58
△γ-GTP (IU/L)	-1.61 ± 15.3	-5.69 ± 16.8	0.29
△T-Bil (mg/dL)	0.04 ± 0.3	-0.32 ± 2.2	0.20
△Alb (g/dL)	0.04 ± 0.7	0.20 ± 0.9	0.20
△PLT (×10 ⁴ /μL)	-1.15 ± 3.1	2.78 ± 3.1	<0.001
△APRI	0.06 ± 0.1	-0.08 ± 0.1	<0.001

(表3)

Factors	60歳以上	60歳未満	P-value
初診時FIB-4	1.99 ± 0.6	1.11 ± 0.6	<0.01
初診時APRI	0.38 ± 0.1	0.33 ± 0.2	<0.01
初診時PLT	19.5 ± 5.3	21.8 ± 4.8	<0.01
最終受診時FIB-4	2.15 ± 0.7	1.29 ± 0.61	<0.001
最終受診時APRI	0.37 ± 0.1	0.32 ± 0.2	<0.01
最終受診時PLT	20.5 ± 4.9	22.1 ± 5.6	0.19
△FIB-4	0.16 ± 0.4	0.18 ± 0.5	0.85
△APRI	-0.004 ± 0.2	-0.010 ± 0.2	0.97
△PLT	1.00 ± 2.6	0.26 ± 4.3	0.22

最終受診時のHBV-DNA <2.1 Log copies/mL(測定感度以下含む)の27例中12例(41%)においてFIB-4 2と高値であった。これら12例のうち、HBsAg未測定の4例を除いた8例全例においてHBsAg <2000 IU/mLも低値+初診時よりHBV-DNA低下していたが、年齢中央値69歳(56-86歳)と高齢者が多かった。

また、最終受診日のHBsAg高値(2000 IU/mL以上)/低値(2000 IU/mL未満)の2群で比較したところ、HBsAg低値群では最終受診時高齢、AST高値、FIB-4高値の症例が有意に多かった(表4)。

(表4)

Factors	HBsAg 高値群(2000IU/mL以上)	HBsAg 低値群(2000IU/mL未満)	P-value
症例数(n)	25	29	-
最終時年齢(歳)	49.3 ± 14.9	55.8 ± 13.2	<0.01
性別(男/女)	8/17	15/14	0.14
初診時BMI (kg/m ²)	21.6 ± 2.8	22.7 ± 3.0	0.20
最終時AST (IU/L)	20.0 ± 4.9	24.2 ± 8.5	0.04
最終時ALT (IU/L)	16.4 ± 6.5	20.6 ± 9.3	0.12
最終時γ-GTP (IU/L)	20.5 ± 20.5	25.5 ± 23.1	0.06
最終時T-Bil (mg/dL)	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.09
最終時Alb (g/dL)	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.3	0.95
最終時PLT (×10 ⁴ /μL)	22.5 ± 5.5	21.4 ± 5.2	0.58
最終時AFP (mg/dL)	3.1 ± 1.3	3.4 ± 2.4	0.66
最終時FIB-4	1.2 ± 0.7	1.7 ± 0.7	<0.01
FIB-4 ≥2/<2	2/23	9/20	0.04
最終時APRI	0.27 ± 0.1	0.34 ± 0.1	0.05

D . 考察

日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性HBVキャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、FIB-4 やAPRI からみた肝線維化の進行は認められないことが分かった。

ただし、高齢者もしくは、自然経過中に HBV-DNA 測定感度以下もしくは HBsAg 低値となった症例において、FIB-4 高値の症例がしばしば存在していることも明らかとなった。そのため、これらの症例に対しては、たとえ HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、線維化進展リスク、ひいては肝発癌リスクを念頭に、厳重な画像 follow を受けるよう指導する必要であろうと考える。

E . 結論

日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性HBVキャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、肝線維化の進行はほとんど認められない。

ただし、高齢者、もしくは例え自然経過中に HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、FIB-4 高値からみた線維化進展リスク群も存在しており、それらの症例に対して肝発癌リスクを念頭に、厳重な画像 follow を受けるよう指導すべきと考える。

F . 健康危険情報 特になし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Okamoto K, Koda M, Okamoto T, Onoyama T, Miyoshi K, Kishina M, Kato J, Tokunaga S, Sugihara TA, Hara Y, Hino K, Murawaki Y. A series of microRNA in the chromosome 14q32.2 maternally imprinted region related to progression of non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model. *PLoS One* 11:e0154676;2016.
2. Tamada T, Korenaga M, Yamamoto A, Higaki A, Kanki A, Nishina S, Hino K, Ito K. Assessment of clinical and MRI features of de novo hypervascular HCC using gadoxetic acid enhanced MRI. *HepatoI Res* 2016. [Epub ahead of print]
3. Koyama N, Hata J, Sato T, Tomiyama Y, Hino K. Assessment of hepatic fibrosis with superb microvascular imaging in hepatitis C virus-associated chronic liver diseases.

- HepatoI Res* 2016. [Epub ahead of print]
4. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. JSH guidelines for sarcopenia in liver disease (first edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria in the JSH. *HepatoI Res* 46:951-63;2016.
 5. Nakamura M, Matsumoto H, Nakashima H, Ando Y, Hirai T, Yoshida K, Hino K. L-carnitine supplementation improved hepatic steatosis after pancreatectomy. *Pancreas* 45:e7-9;2016.
 6. Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanak E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunag K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep* 6:24767;2016. doi: 10.1007/s00595-015-1173-8
 7. Hino K, Harada M. Metal metabolism and liver. In: Ohira H, ed. *The liver in systemic diseases*. Tokyo: Springer, 2016:123-46.

2 . 学会発表

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 特になし

最終受診時の HBV-DNA <2.1 Log copies/mL の 12 例 (41%) が FIB-4 2 と高値であった。これらの症例はほとんど HBsAg も低値であったが、高齢者が多かった。

また、最終受診日のHBsAg高値(2000IU/mL以上) / 低値(2000IU/mL未満)の2群で比較したところ、HBsAg低値群では最終受診時高齡、AST高値、FIB-4高値の症例が有意に多かった。