



Title	B型慢性肝炎患者における核酸アナログ長期治療によるHBs抗原減少効果の検討 [全文の要約]
Author(s)	梅村, 真知子
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13288号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/71894">http://hdl.handle.net/2115/71894</a>
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。; 配架番号 : 2423
Note(URL)	<a href="https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/">https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/</a>
File Information	Machiko_Umemura_summary.pdf



[Instructions for use](#)

# 学位論文（要約）

B型慢性肝炎患者における核酸アナログ長期治療による

HBs 抗原減少効果の検討

(Long-term effects of nucleoside and nucleotide analogs  
on hepatitis B surface antigen reduction in chronic  
hepatitis B patients)

2018年9月

北海道大学

梅村 真知子



# 学位論文（要約）

B型慢性肝炎患者における核酸アナログ長期治療による

HBs 抗原減少効果の検討

(Long-term effects of nucleoside and nucleotide analogs  
on hepatitis B surface antigen reduction in chronic  
hepatitis B patients)

2018年9月

北海道大学

梅村 真知子

## 【背景と目的】

B型肝炎ウイルス(HBV)感染によって引き起こされるB型慢性肝炎は、肝障害の進行により肝硬変(Liver cirrhosis, LC)への進展、肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)の発生を来し、最終的に肝不全に至る予後不良の疾患である。日本肝臓学会によるB型肝炎治療ガイドライン(Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology, 2014)では、HBV持続感染者に対する抗ウイルス療法の短期治療目標として、alanine aminotransferase (ALT)持続正常化、Hepatitis B e (HBe)抗原陰性かつHBe抗体陽性状態を保つこと、HBV DNA増殖抑制の3項目が挙げられている。HBV持続感染者における最も有用なサロゲイトマーカーをHepatitis B surface (HBs)抗原とし、抗ウイルス治療の長期目標は“HBs抗原消失”に設定されている。これらの目標を達成するために、本邦では多くの患者さんが、核酸アナログ型逆転写酵素阻害薬(nucleoside and nucleotide analogs, NAs)の投与を受けている。NAsは、HBVの逆転写酵素阻害により直接的抗ウイルス作用としてウイルスの複製を抑制する。NAsは構造によってヌクレオシドに対するアナログと、ヌクレオチドに対するアナログに大別されるが、近年ヌクレオシドアナログとヌクレオチドアナログでHBs抗原減少効果に差があるという短期観察結果が報告されている。これらのHBs抗原低下に関与する因子として、IFN- $\lambda$ 3(IFN- $\lambda$ 3)が注目されている。しかし、IFN- $\lambda$ 3とHBs抗原減少効果について、直接相関関係を示した報告はない。

以上より、我々は長期間観察においてもヌクレオチドアナログ投与群の方がヌクレオシドアナログ投与群よりもHBs抗原減少効果に優れているという仮説をたてた。それを証明するため、本研究では実臨床におけるNAs長期間治療の効果を検討した。主要評価項目としてHBs抗原減少量、副次評価項目としてHBV DNA陰性化率、ALT正常化率、HBe抗原陽性症例におけるHBe抗原セロコンバージョン率、HBs抗原セロクリアランス率、HBs抗原セロコンバージョン率について、観察期間中1年毎に検討を行なった。また事後解析として、治療に伴う血清IFN- $\lambda$ 3値の変化に着目し、ヌクレオシドアナログ投与群とヌクレオチドアナログ投与群で治療開始前と治療開始1年後の保存血清を用いて比較検討を行い、IFN- $\lambda$ 3が治療効果に及ぼす影響について検討を行なった。

## 【対象と方法】

北海道大学病院において、2003年6月から2016年10月の間に1年間以上のentecavir hydrate (ETV), adefovir dipivoxir (ADV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

による治療を受けた患者176名を研究対象とした。また、これらの患者のうち、保存血清で測定可能であったETV治療群51名、ADV/TDF群43名の治療開始時および治療開始1年後の血清でIFN- $\lambda$ 3値を測定し、治療効果に及ぼす影響について解析を行なった。主要評価項目としてHBs抗原減少量、副次評価項目としてHBV DNA陰性化率、ALT正常化率、HBe抗原陽性症例におけるHBe抗原セロコンバージョン率、HBs抗原セロクリアランス率、HBs抗原セロコンバージョン率について、観察期間中1年毎に検討を行なった。また事後解析として、治療に伴う血清IFN- $\lambda$ 3値の変化に着目し、ETV群とADV/TDF群で治療開始前と治療開始1年後の保存血清を用いて比較検討を行い、IFN- $\lambda$ 3が治療効果に及ぼす影響について検討を行なった。

## 【結果】

### 1. 患者背景

ETV 群とした 121 例は ETV 単剤投与であった。ADV/TDF 群 55 例中、ADV 投与は LAM 投与後耐性ウイルス出現による肝炎再燃例32例およびETV投与後耐性ウイルス出現による肝炎再燃例 2 例、TDF 投与は LAM 投与後耐性ウイルス出現による肝炎再燃例 2 例および ETV 投与後耐性ウイルス出現による肝炎再燃例 8 例、TDF 単独投与 9 例、ETV 投与後 1 年以内の早期に嘔気等の臨床症状により薬剤変更した 2 例であった。ETV 群 (n=121)、ADV/TDF (n=55) 群の治療開始時年齢中央値はそれぞれ、57 歳と 51 歳であった。男女比はそれぞれ 63/58 例、41/14 例であった。肝細胞癌既往症例は ETV 群で 40 %、ADV/TDF 群で 20 %と ETV 群で多い傾向にあったが、有意差を認めなかった。肝硬変症例の割合は ETV 群で 31 %、ADV/TDF 群で 31 %であった。治療開始時の HBe 抗原陽性率はそれぞれ 34 例(28 %)、31 例(56 %)であった。HBV 遺伝子型の内訳は、ETV 群で遺伝子型 B/C/判定不明が 19/72/9(%)、ADV/TDF 群で 11/84/5(%)であった。

ETV 群では高齢、女性の割合、HBe 抗原陰性例が、ADV/TDF 群に比べ有意に高かった。治療開始時の血液検査所見では、ALT 値、HBV DNA 量、HBs 抗原量に両群間で偏りはなかった。治療期間中央値も ETV 群 4.8 年、ADV/TDF 群 6.1 年で偏りを認めなかった。

### 2. HBV DNA 陰性化率の検討

患者全体では、全経過を通じて ETV 群が ADV/TDF 群に比較して HBV DNA 陰性化率が高い傾向にあったが、統計学的に有意差を認めなかった。

HBe 抗原陽性症例では、全経過を通じて ETV 群が ADV/TDF 群に比較して HBV DNA 陰性化率が高い傾向にあったが、統計学的に有意差を認めなかった。

HBe 抗原陰性症例では、両群とも開始後 1 年目より高い HBV DNA 陰性化率を示し、統計学的に有意差を認めなかった。

### 3. ALT 正常化率の検討

ALT 正常化率の検討を Central laboratory criteria、AASLD criteria の2つの基準を用いて検討した。

患者全体の比較では、Central laboratory criteria による ETV 群での ALT 正常化率は全経過を通じて ETV 群が ADV/TDF 群に比較して ALT 正常化率が高い傾向にあったが、統計学的に有意差を認めなかった。AASLD criteria による ETV 群での ALT 正常化率は、開始後5年目以降は ETV 群の方が ADV/TDF 群に比較して ALT 正常化率が高い傾向にあったが、統計学的に有意差を認めなかった。

HBe 抗原陽性症例では、Central laboratory criteria による ETV 群での ALT 正常化率は全経過を通じて ETV 群が ADV/TDF 群に比較して ALT 正常化率が高い傾向にあったが、統計学的に有意差を認めなかった。AASLD criteria による ETV 群での ALT 正常化率は、開始後5年目以降は ETV 群の方が ADV/TDF 群に比較して ALT 正常化率が高い傾向にあったが、統計学的に有意差を認めなかった。

HBe 抗原陰性症例では、Central laboratory criteria による ETV 群での ALT 正常化率は、開始後3年目以降は ADV/TDF 群が ETV 群の方に比較して ALT 正常化率が高い傾向にあったが、統計学的に有意差を認めなかった。AASLD criteria による ETV 群での ALT 正常化率は全経過を通じて ADV/TDF 群が ETV 群に比較して ALT 正常化率が高い傾向にあったが、統計学的に有意差を認めなかった。

### 4. HBs 抗原減少量の検討

患者全体における HBs 抗原減少量の経時変化（平均値±標準偏差）は、ETV 群で1、3、5、7、9年目に $-0.139 \pm 0.391$ 、 $-0.318 \pm 0.548$ 、 $-0.433 \pm 0.524$ 、 $-0.515 \pm 0.697$ 、 $-0.470 \pm 0.599$   $\log_{10}$ IU/mL、ADV/TDF 群では $-0.375 \pm 0.617$ 、 $-0.487 \pm 0.598$ 、 $-0.703 \pm 0.766$ 、 $-0.927 \pm 0.869$ 、 $-1.572 \pm 1.171$   $\log_{10}$ IU/mL であり、1、2、7、8、9年目で有意差を認めた ( $P = 0.0028$ 、 $0.0090$ 、 $0.0453$ 、 $0.0097$ 、 $0.0064$ )。

ETV 治療群における HBs 抗原減少率の経時変化（平均値±標準偏差）は、HBe 抗原陽性例で1、3、5、8年目に $-0.247 \pm 0.488$ 、 $-0.412 \pm 0.600$ 、 $-0.412 \pm 0.415$ 、 $-0.678 \pm 0.679$   $\log_{10}$ IU/mL であり、HBe 抗原陰性例では $-0.098 \pm 0.342$ 、 $-0.286 \pm 0.530$ 、 $-0.442 \pm 0.568$ 、 $-0.386 \pm 0.607$   $\log_{10}$ IU/mL であった。

ADV/TDF 治療群における HBs 抗原減少率の経時変化（平均値±標準偏差）は、HBe 抗原陽性例で1、3、5、8年目に $-0.452 \pm 0.738$ 、 $-0.533 \pm 0.636$ 、 $-0.831 \pm 0.855$ 、 $-1.130 \pm 0.970$   $\log_{10}$ IU/mL であり、HBe 抗原陰性例では  $-0.283 \pm 0.427$ 、 $-0.415 \pm 0.549$ 、 $-0.522 \pm 0.606$ 、 $-1.039 \pm 0.754$   $\log_{10}$ IU/mL であった。

患者全体では、ETV 治療群に較べて ADV/TDF 群で HBs 抗原減少量が高い傾向にあり、

1、2、7、8、9年目で有意差を認めた。HBe 抗原陽性例、HBe 抗原陰性例における比較では、ETV 治療群、ADV/TDF 治療群いずれにおいても、HBs 抗原減少量に有意差を認めなかった。

## 5. HBe 抗原セロコンバージョン率の検討

治療開始時における HBe 抗原陽性症例数は ETV 治療群で 34 例、ADV/TDF 治療群で 31 例であった。累積 HBe 抗原セロコンバージョン率は、ETV 群において 1、3、5、8 年目で 18、25、69、100 %、ADV/TDF 群で 19、46、74、83 %であった。

HBe 抗原セロコンバージョン率は、ETV 群、ADV/TDF 群の間で明らかな有意差を認めなかった。

## 6. HBs 抗原セロクリアランスの検討

ETV 治療群、ADV/TDF 治療群における、治療開始後各年における HBs 抗原セロクリアランス (HBs 抗原消失) 率の検討では、ETV 群、ADV/TDF 群の間で明らかな有意差を認めなかった。

観察期間中 5 例で HBs 抗原のセロクリアランス (HBs 抗原消失) を達成した。ETV 群 3 例、ADV/TDF 群 2 例の 5 症例中、ADV 治療を受けていた 2 症例が HBs 抗原セロコンバージョン (HBs 抗原消失かつ HBs 抗体陽性) を達成した。治療開始時 HBs 抗原量が低い症例で、HBs 抗原セロクリアランスを達成していた。観察期間における各治療群の HBs 抗原セロクリアランスの割合は、ETV 群 121 例中 3 例で 2.5 %、ADV/TDF 群 54 例中 2 例で 3.6 %であった。本研究における、ヌクレオシドアナログ投与 (ETV 群) とヌクレオチドアナログ投与 (ADV/TDF 群) における HBs 抗原セロクリアランス (HBs 抗原消失) を達成するまでの期間を算出したところ、ETV 群で約 87 年間であったのに対し、ADV/TDF 群では約 27 年間であった。

## 7. 血清 IFN- $\lambda$ 3 測定可能であった症例の患者背景

治療開始時および開始 1 年後の血清 IFN- $\lambda$ 3 値測定可能であった症例は、ETV 群 51 例、ADV/TDF 群 43 例であった。ETV 群は全例単独投与、ADV/TDF 群中 ADV 投与は LAM 投与後耐性ウイルス出現による肝炎再燃例 25 例および ETV 投与後耐性ウイルス出現による肝炎再燃例 2 例、TDF 投与は LAM 投与後耐性ウイルス出現による肝炎再燃例 2 例および ETV 投与後耐性ウイルス出現による肝炎再燃例 7 例、TDF 単独投与 6 例、ETV 投与後 1 年以内の早期に嘔気等の臨床症状により薬剤変更した 1 例であった。患者背景では、年齢、性別、背景因子、ウイルス学的因子に両群間で偏りはなかった。

## 8. 治療前後の血清 IFN- $\lambda$ 3 値の推移

投与前血清 IFN- $\lambda$ 3 値は、ETV 群、ADV/TDF 群間で明らかな差を認めなかった。ADV/TDF 治療群では投与開始 1 年後の血清 IFN- $\lambda$ 3 中央値は 25.5 pg/mL (範囲: 1.9-117.2) であり、ETV 治療群の 1.3 pg/mL (範囲: 0.0-19.8) に比較して高値であり、統計学的有意差を認めた。

## 9. 血清 IFN- $\lambda$ 3 値と HBs 抗原減少量の検討

投与開始 1 年後の血清 IFN- $\lambda$ 3 値と HBs 抗原減少量の相関関係を解析した。ETV 群では、血清 IFN- $\lambda$ 3 値と HBs 抗原低下量の間、正の相関を示した。ADV/TDF 群では有意差は認めなかったが、ゆるやかな負の相関を認めた。

全症例より、HBV 遺伝子型 C、治療開始前 HBs 抗原量が比較的少なく ( $4.5 \log_{10}$  IU/mL 未満)、NAs 治療反応性が良い症例 (投与開始 1 年後の HBV DNA 量  $4.0 \log_{10}$  copies/mL 未満) を選別して解析してみると、ヌクレオチドアナログ投与群 (ADV/TDF 群、n=27) では、血清 IFN- $\lambda$ 3 値と HBs 抗原減少量が多い症例と有意差をもって相関していた。この相関は、ヌクレオシドアナログ投与群 (ETV 群、n=28) では認められなかった。

## 10. HBs 抗原早期減少に関与する因子の検討

ETV 群 121 例、ADV/TDF 群 55 例で、HBs 抗原量が治療開始 1 年で  $-0.1 \log_{10}$  IU/mL 低下に関与する因子を検討した。

単変量解析では投与開始時年齢 50 歳より上、核酸アナログが ADV/TDF 群であること、開始時 HBV DNA  $3.0 \log_{10}$  copies/mL 未満、HBe 抗原陰性例が抽出された。

多変量解析では、投与開始時年齢と核酸アナログが ADV/TDF 群が、HBs 抗原量早期低下に関与する因子として抽出された。

### 【考察】

ADV/TDF 治療群と ETV 治療群では、長期観察における HBV DNA 陰性化率、ALT 正常化率、HBe 抗原セロコンバージョン率等の治療成績については有意差を認めなかったが、HBs 抗原減少量については ADV/TDF 治療群が有意差をもって多く、特に治療 7 年目以降の長期投与で差が出てくる可能性が示唆された。症例を囲い込めば血清 IFN- $\lambda$ 3 値の上昇は、ADV/TDF 治療における早期 HBs 抗原減少量の予測マーカーとなる可能性が示された。

### 【総括および結論】

本研究では以下の知見が得られた。

・ヌクレオチドアナログ投与群 (ETV 群) とヌクレオシドアナログ投与群 (ADV/TDF 群) では、HBV DNA 陰性化率や ALT 正常化率、HBe 抗原セロコンバージョン率における

抗ウイルス効果は、有意差を認めなかった。

・ヌクレオチドアナログ投与群(ADV/TDF 群)は、ヌクレオシドアナログ投与群 (ETV 群) よりも HBs 抗原減少量が上回っていた。観察期間中ヌクレオシドアナログ投与群 (ETV 群) では3例2.5%に、ヌクレオチドアナログ投与群(ADV/TDF 群) では2例3.6%に HBs 抗原セロクリアランスを認めた。HBs 抗原セロクリアランスまでの期間を試算すると、ヌクレオチドアナログ投与群(ADV/TDF 群) は約27年、ヌクレオシドアナログ投与群 (ETV 群) は約87年で、約3.23倍短縮可能であった。

・ヌクレオチドアナログ投与群(ADV/TDF 群) では、ヌクレオシドアナログ投与群(ETV 群) よりも、投与後1年目血清で IFN- $\lambda$ 3 が有意に誘導されていた。ヌクレオチドアナログ投与群(ADV/TDF 群) では、HBV 遺伝子型Cにおいて、治療開始前 HBs 抗原量が比較的少なく、NAs 治療反応性が良い症例では、血清 IFN- $\lambda$ 3 値と HBs 抗原減少量が多い症例と関連していた。この相関は、ヌクレオシドアナログ投与群(ETV 群) では認められなかった。

・本研究より現時点において、60歳程度までのHBV陽性患者はヌクレオチドアナログ投与（今後はTDFより副作用を低減されているTAFの単独投与が中心となる）によりHBs抗原セロクリアランスを目標においた治療選択を、60歳より高齢でかつ腎障害等の併存疾患を有する症例は安全性に関して高いエビデンスが証明されているヌクレオシドアナログ投与(ETV 単独投与)により肝線維化進展抑制や肝細胞癌発生予防目標とした治療選択を行うべきと考えられた。

今後は、多施設共同研究によるヌクレオシドアナログ投与群(ETV 単独投与群)とヌクレオチドアナログ投与群(TAF 単独投与群)の前向き観察研究を長期間行うことが、本研究で明らかとなった事実のさらなる検証に必要と考えられた。

## 引用文献

Drafting Committee for Hepatitis Management Guidelines and the Japan Society of Hepatology. (2014). JSH Guidelines for the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Hepatol Res* 44 Suppl S1, 1-58.