HOKKAIDO UNIVERSITY

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［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	梅村, 真知子
Description	配架番号：2423
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13288号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71893
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Machiko_Umemura_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏 名　梅村　真知子

学 位 論 文 題 名

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）

【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-lambda3(IFN-λ3)が注目されている。しかし、IFN-λ3 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、本研究は、NAs 治療の種類による長期治療成績の違い、特に HBs 抗原減少量の違いを明らかにすること、また治療の種類による IFN-λ3 値の変化と、HBs 抗原減少効果の関連について検討することを目的とした。

【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-λ3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-λ3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-λ3が治療効果に及ぼす影響について検討を行なった。

【結果】ADV/TDF群は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、ETV群と有意差を認めなかったが、HBs抗原減少量については有意差をもって多く、特に治療7年目以降で差が出てくる可能性が示唆された。観察期間中、ETV群では3例2.5%に、ADV/TDF群では2例3.6％にHBs抗原消失を認めた。HBs抗原消失までの期間を試算すると、ADV/TDF群は約27年、ETV群は約87年で、約3.23倍短縮可能であった。血清IFN-λ3値の検討では、ADV/TDF群では、ETV群よりも、投与後1年目血清でIFN-λ3が有意に誘導されていた。血清IFN-λ3値とHBs抗原減少量の検討においてADV/TDF群では、遺伝子型C、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-λ3値とHBs抗原減少量が多い症例と関連しており、IFN-λ3がHBs抗原早期低下の指標となる可能性が示唆された。この相関は、ETV群では認められなかった。治療開始1年でHBs抗原が0.1 $\log_{10}$IU/mL低下に関連する因子として、多変量解析で年齢、ADV/TDF治療が抽出された。

【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-λ3 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。

【結論】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 抗原消失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。