



Title	C型肝炎に対するDAA治療におけるB型肝炎再活性化の頻度と危険因子の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	川岸, 直樹
Description	配架番号 : 2450
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13436号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74244
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Naoki_Kawagishi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 川岸 直樹

学 位 論 文 題 名

C型肝炎に対するDAA治療におけるB型肝炎再活性化の頻度と危険因子の検討
(Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in interferon-free direct-acting antiviral therapies for hepatitis C)

【背景と目的】

C型肝炎ウイルス（HCV）及び、B型肝炎ウイルス（HBV）感染者は世界でそれぞれ、1億6000万人、2億4000万人以上いるとされる。両疾患とも15～30%の患者で肝硬変や肝不全、肝癌などの重篤な肝疾患に進行し、公衆衛生上極めて重要な感染症である。

HBVは肝細胞内で増殖する際に、2本鎖閉鎖環状（covalently closed circular : ccc）DNAを形成し、臨床的には治癒したB型肝炎既往感染例であっても、肝細胞内にはcccDNAが残存し、遺伝子レベルではHBs抗原陽性のキャリア例と差異はない。通常、B型肝炎既往感染者は免疫応答によってHBV増殖が制御されており、肝炎を発症しない。しかしながら、化学療法や免疫抑制薬、骨髄移植、肝臓移植などにより免疫応答バランスが崩れた場合、HBV再活性化が起こり、肝障害を引き起こす。またB型肝炎既往感染例からの再活性化に起因した肝炎（de novo肝炎）はHBVキャリア例からの再活性化と比べ、より重篤な肝障害を引き起こし、死亡率も高い。

近年、C型肝炎治療はHCVのウイルス蛋白を直接ターゲットとしたdirect acting antivirals（DAAs）製剤の出現により、高率に、迅速にウイルス排除が可能となった。HBV/HCV共感染例では、ウイルス間の干渉により、HCV感染にて誘導された内因性インターフェロン（IFN）やサイトカインがHBVの複製を抑制しており、治療によるHCVの排除が、HBV複製の抑止効果を低下させ、結果HBV再活性化を引き起こすと考えられているが明らかではない。

慢性C型肝炎に対する治療は最近まではIFNを中心とした治療であった。IFNは抗HBV活性を有していたが、HBV共感染例において、HCV排除に伴うHBV再活性化は少なからず認めていた。しかしながら、HBV再活性化に伴う肝炎は認めず、臨床問題にはならなかった。一方で、DAAs製剤はHCVの特定領域にのみ効果を発揮し、抗HBV作用は有していないため、HBV再活性化の増加が危惧されていた。近年、HBVキャリア合併例のDAAs治療に起因したHBV再活性化による重篤な肝障害や死亡例が報告され、臨床大きな問題となっている。

現在、HBV既往感染/HCV共感染症例における、DAAs治療中にde novo 再活性化が起こりえるかは明らかにされていない。更に、IFNと比較し、DAAs治療はHBV再活性化の頻度、リスクを高めるかについては明らかではない。

そこで、

- ① C型肝炎患者に対するDAAs療法におけるHBV既往感染からのDe novo 再活性化が起こりうるかどうか
- ② C型肝炎に対するIFN療法と比較してDAAs療法におけるHBV再活性化の頻度、重症度は上昇するかどうか、さらに再活性化の危険因子について検討した。

【対象と方法1】

2013年1月から2016年8月までに北海道大学病院にてDAAs製剤によりC型肝炎治療を受けた191例に対し、HBs抗原、HBV-DNA、HBs抗体、HBc抗体を用いてHCV治療前のHBV感染状況を

評価した。B型肝炎既往感染例を検討対象とし、HBV-DNAをC型肝炎治療後に測定し HBVのde novo再活性化の有無について検討した。

再活性化の定義は、HBV-DNAが検出感度以下から定性陽性となることとした。

【対象と方法2】

2004年1月から2016年8月までに、北海道大学病院にてIFN、DAAs製剤にてC型肝炎治療を受けた322例に対し、HBs抗原、HBV-DNA、HBs抗体、HBc抗体を用いてHCV治療前のHBV感染状況を評価した。B型肝炎持続感染および既往感染例を検討対象とし、HBV-DNAをC型肝炎治療後に測定した。また、HBs抗体陽性例では、治療前後のHBs抗体価の変化も評価し、IFNとDAAs治療におけるHBV再活性化の頻度、重症度さらにB型肝炎再活性化の危険因子を検討した。HBV再活性化の定義として

① HBV-DNAが検出感度以下から定性陽性となる。

② 治療前HBV-DNA陽性例では100倍以上HBV-DNAが増加することとした。

またHBV再活性化による肝炎に関しては、HBV-DNAの検出かつ、ALT値が正常の3倍以上の上昇と定義した。

【結果1】

DAAs製剤にて慢性C型肝炎治療が行われた191症例のうち、22例がB型肝炎ワクチンの接種歴などにより除外された。適格症例169例のうち、HBVの既往感染例の84例が検討対象となった。全例、治療開始時にはHBV-DNAは陰性であったが、5例が治療終了時にHBV-DNAを検出し、de novo再活性化が認められた。しかしながら、1例もHBV再活性化に伴う肝炎は認めなかった。

【結果2】

慢性C型肝炎治療が行われた322症例のうち、B型肝炎ワクチンの接種歴などにより35例が除外された。適格症例の287例のうち、157例がB型肝炎既往感染または持続感染症例であり、そのうちIFNを使用した（IFN治療群）72例、DAAsを使用した（DAAs治療群）85例が検討対象となった。DAAs治療において6例のHBV再活性化を認めたが肝炎の発症は認めなかった。IFN群ではHBV再活性化は認めなかった。HBV再活性化の危険因子は、抗ウイルス薬でDAAs治療が選択されている事、HBs抗体陽性例では、治療終了時のHBs抗体価陰性化もしくは、12mIU/mL未満に減少する事が挙げられた。DAAs治療群のみの検討では、治療前HBs抗体価が陰性または、30mIU/mL未満であることも危険因子として認められた。HBs抗体価の変動の検討では、IFN治療群と比較し、DAAs治療群では治療後のHBs抗体価が有意に低下した。HBV再活性化6例では肝炎は観察されなかったが、3例では、3か月以上に渡って、HBV-DNAが検出された。

【考察】

DAAs製剤によるHCV治療において、HBV既往感染からのDe novo再活性化は84例中5例（5.9%）に認められた。全例HCVの排除後にHBVの再活性化が起きており、その後HCVの再燃が起こった症例ではすみやかに、HBV-DNAが検出感度以下となった。HCVがHBVの再活性化に深く関与していることが示唆された。また、IFN治療と比較してDAAs治療はHBV再活性化のリスクを有意に高めた。HBV再活性化の危険因子の検討では、HBs抗体価が深く関与していた。IFN治療と比較しDAAs治療では有意に治療後のHBs抗体価が低下しており、DAAs治療が、HBV再活性化を引き起こしやすいことを支持する所見と考えられた。

DAAs治療は、高い安全性により高齢者や、透析やHIVなどの免疫不全因子をもつ症例にも多く使用される。本検討では重篤な肝障害は認めなかったが、B型肝炎再活性化に対する注意はより必要となると考えられた。

【結論】

B、C型肝炎共感染におけるC型肝炎の治療では、DAAs治療は、IFN治療と比して有意にHBV再活性化の危険度が高くなる。また、HBV既往感染者からの再活性化も認めるため、HBV既往感染例においてもDAAs治療の際は注意を要する。