

論 文 内 容 要 旨

The relationship between HBcrAg and HBV reinfection in HBV related post-liver transplantation patients

(B型肝炎ウイルス (HBV) 関連肝移植症例における HBcr 抗原と HBV 再感染の関連について)

Journal of Gastroenterology, in press.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田妻 進 教授

(病院 総合診療医学)

副指導教員：C Nelson Hayes 准教授

(応用生命科学部門 消化器・代謝内科学)

占部 綾子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

〔論文審査の要旨〕

【背景】B型肝炎ウイルス（HBV）関連肝疾患に対する肝移植では、移植後のHBV再感染が高率に生じる。HBV再感染は移植後の生命予後を低下させるため、その予防が重要である。現在、HBV関連肝疾患に対する肝移植後にはHBV再感染予防のため、HB免疫グロブリン、HBワクチン、核酸アナログを投与し、再感染率は約10%である。HB免疫グロブリンは高価であり、長期投与は医療経済を圧迫するが明確な中止基準は確立されていない。血中HBs抗原またはHBV DNA再陽性化が移植後再感染の指標とされているが、核酸アナログ投与下では血中HBV DNAは感度以下となるため、肝内HBV活動性の把握は困難である。一方、HBcr抗原は核酸アナログの影響を受けにくく、核酸アナログ投与中でも肝内HBV cccDNAやHBV活動性の指標となる。移植後、血中HBV DNAが陰性となり従来では再感染が予防されていると判断されていた症例で、血清HBcr抗原が陽性、すなわち実際には再感染があると考えられる症例があるため、本検討を行った。

【目的】HBV関連肝移植症例でHBs抗原、HBV DNA、HBcr抗原を測定し、HBV再感染との関連とHB免疫グロブリン長期投与の結果を検討する。

【対象と方法】対象は2001年3月から2013年10月までに広島大学病院にてHBV関連肝疾患で肝移植を行った53例のうち、HBcr抗原を5回以上測定できた32例とした。移植時に肝細胞癌（HCC）を認めた症例は21例、C型肝炎ウイルス（HCV）との重複感染が認められた症例は1例であった。全例、肝移植前より核酸アナログ投与が行われており、肝移植時にHBV DNA陽性であった症例は12例であった。肝移植後は全例に再感染予防の治療（核酸アナログの継続、HB免疫グロブリン、HBワクチン）を行った。HB免疫グロブリンは周術期の無肝期に大量投与を行い、その後継続して投与を行った。HB免疫グロブリン投与下でHBs抗体が感染予防レベルである100 mIU/mLに安定してきた時点よりHBワクチンを併用し、抗体価が安定し、再感染が予防されていると判断された症例ではHB免疫グロブリン投与を終了した。肝移植後のHCC再発、HBs抗原またはHBV DNA再陽性化、HBcr抗原陽性例と陰性例でのHB免疫グロブリン終了率を検討した。また、移植後HBV DNAが再陽性化し、HCC再発が認められなかった症例ではHBV S遺伝子変異の解析を行った。

【結果】肝移植後、血中HBV DNAの再陽性化は6例（18.8%）に認められたが、HBcr抗原は16例（50%）で陽性であった。HBcr抗原陽性症例とHBcr抗原陰性症例では、肝移植時の患者背景に有意差は認められなかった。肝移植時にHCCを認めた21症例中、5例で移植後HCC再発が見られ、うち3例でHBV DNA再陽性化が認められた。一方HCC再発のない16例では移植後HBV DNA再陽性化は2例であり、累積HBV DNA再陽性化率はHCC再発症例で有意に高率であった。（ $p<0.001$ ）。肝移植時にHCV重複感染を認めた症例では、肝移植後にHCVに対してpegIFN+ribavirin療法を72週行い、SVRが得られており、HCC再発は認めなかった。肝移植時にHCCを認めなかった11例中3例でHBV DNA再陽性化を認めたが、うち2例にHBV S遺伝子変異（G145R、G145A）が検出され

た。HB 免疫グロブリンを終了できた症例は、HBcr 抗原陽性症例 16 例中 8 例、HBcr 抗原陰性症例 16 例中 7 例であり、累積 HB 免疫グロブリン終了率に有意差は見られなかった。 $(p=0.325)$ 。HBcr 抗原持続陽性で、HB 免疫グロブリン、HB ワクチン、核酸アナログを終了し、その後も HBs 抗体価を維持し HBV DNA 再陽性化を認めない症例が存在した。

【考察】本検討において、HBV DNA の再陽性は 32 例中 6 例に認められたが、HBcr 抗原は 50%で陽性であり、肝移植後の HBV 再感染は従来考えられていたよりも高率であることが分かった。核酸アナログは逆転写酵素を阻害することで抗ウイルス作用を示すが、肝細胞内の HBV cccDNA 量には直接影響を与えないため、核酸アナログ投与中の HBV 活動性を正確に把握するために HBcr 抗原検査は有用と考えられる。これまでの報告で、肝移植後の HCC 再発と HBV 再感染には関連があるとされてきたが、本検討でも有意な関連が認められた。また、HCC 再発を認めず、HBV DNA が再陽性化した症例の一部には、HBV S 遺伝子変異が関連している可能性が示された。累積 HB 免疫グロブリン終了率は HBcr 抗原陽性、HBcr 抗原陰性で有意差は見られず、両者で同等に HB 免疫グロブリンを終了できる症例があることが分かった。一方で HB 免疫グロブリン終了後、HBcr 抗原陽性では 8 例中 3 例で HCC 再発や HBV S 遺伝子変異による HBV DNA の再陽性化が認められたが、HBcr 抗原陰性では HB 免疫グロブリン終了後の HBV DNA 再陽性化は 1 例も認められなかった。HBcr 抗原陽性でも、HCC 再発や HBV S 遺伝子変異のない症例を慎重に検討することで HB 免疫グロブリン終了は可能であることが分かった。核酸アナログの長期的な服用には、服薬コンプライアンスや耐性ウイルス出現などの問題点がある。本検討において HBcr 抗原陽性でも HB 免疫グロブリン、HB ワクチン、核酸アナログを終了し HBV DNA 再陽性化を認めない症例があることが分かり、核酸アナログに関しても慎重に終了症例を検討することが可能であることが示された。

【結論】HBV 関連肝疾患に対する肝移植後の HBV 再感染は従来の HBs 抗原/HBV DNA 陽性化で考えられていたよりも高率であった。肝移植後の HBV DNA 再陽性化には HCC 再発と HBV S 遺伝子変異が関連していた。また HBcr 抗原陽性でも HB 免疫グロブリンの終了が可能な症例が存在した。