

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医 学)	氏名	占部 綾子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者 主 査 教 授 坂 口 剛 正 印 審査委員 教授 田 中 純 子 審査委員 講 師 越 智 秀 典			
〔論文審査の結果の要旨〕 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。著者は移植後、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ことを見出し、本検討を行った。 2001 年 3 月～2013 年 10 月に広島大学病院において、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 例を対象として検討を行った。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 が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。

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。

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明らかとなった。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明らかになった。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明らかになった。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。

以上の結果から、本論文は 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ることを明らかにした。また、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ることも示し、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することを示した。

本論文は肝移植後の HBV 再感染の実情とその対策を明らかにした点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。