

# 論 文 内 容 要 旨

The association between serum cytokine and chemokine levels and antiviral response by entecavir treatment in chronic hepatitis B patients

(B型慢性肝炎患者における、血清サイトカイン・ケモカイン濃度とエンテカビルによる抗ウイルス効果に関する検討)

Antiviral Therapy, 2018, in press.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(医歯薬保健学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授

(広島大学病院 内視鏡医学)

副指導教員：伊藤 公訓 准教授

(医歯薬保健学研究科 消化器・代謝内科学)

栗原 美緒

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

背景および目的：B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療は、B型肝炎ウイルス（HBV）の増殖を強力に抑制することで肝炎を鎮静化し、さらに長期的な治療により肝線維化の改善、肝発癌抑制効果が期待できる治療法である。エンテカビル（ETV）は、強力なウイルス増殖抑制作用に加え、長期投与に伴う副作用発現頻度や薬剤耐性ウイルス出現頻度が低いことが知られており、第一選択の一つとして位置付けられている。一方で、ETV治療に伴い、肝炎鎮静化や発癌抑制が生じるメカニズムに関しては、未だ不明な点が多く、治療中の肝組織内では炎症性サイトカイン産生が変化していることが推察されるものの、治療効果とサイトカイン産生との関連性については明らかにされていない。そこで、本研究では、ETV治療に伴う血清サイトカイン濃度の変化に着目し、本学倫理委員会にて承認を得たのち、B型慢性肝疾患患者の保存血清を用いて、血清サイトカイン濃度を測定し、治療に伴う血清サイトカイン濃度の変化とETVの抗ウイルス効果との関連性について検討した（承認番号：E50-1）。

方法：対象は、当院にてB型慢性肝疾患に対しETV治療を開始し、1年以上の経過観察が可能であった症例のうち、ETV治療開始前のHBV DNA量が4.5 Log copies/ml以上かつ、保存血清によるETV治療開始前、治療開始12週、24週、48週、直近のサイトカイン濃度測定が可能であった78例。年齢は、中央値53歳。男女比は61：17で、HBeAg陽性例が39例含まれた。血清サイトカインは、ミリポア社 MILLIPLEX® map Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel を用いて測定した。

結果：ETV治療に伴い、いくつかのサイトカインにおいて緩やかな低下が認められ、特に、IP-10、MIP-1β、TNFαにおいて治療前と比して有意な低下を認めた（ $P<0.001$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.001$ ）。そこで、治療開始6か月以内のHBV DNA陰性化が認められた37例と認められなかった41例を比較し、HBV DNA陰性化に寄与する因子を解析した。単変量解析では、性別、治療開始時のHBV DNA値、HBe抗原の有無、HBs抗原値、AST値、Alb値、IP-10値（0週、12週）、MCP1値（12週）、MDC値（12週）がP値0.1未満の項目として抽出

され、これらを多変量解析に導入して検討を行ったところ、治療開始時の HBs 抗原値、治療 12 週目の IP-10 値が、独立因子として抽出された (P=0.0002; OR=0.020 [0.002-0.156]、P=0.003; OR=0.042 [0.005-0.336])。HBs 抗原値、治療 12 週目の IP-10 値をもとに、対象 78 例を 4 群に分け比較したところ、HBs 抗原・IP-10 がいずれも低値の群で、HBV DNA 累積陰性化率が有意に高値であった。治療中の HBs 抗原低下に関しても、HBs 抗原が 1 年以内に 0.5 Log IU/ml 以上低下した 12 例と低下を認めなかった 66 例を比較したところ、多変量解析にて、治療開始時の TNF $\alpha$  値、ALT 値が独立因子として抽出された (P=0.009; OR=18.460 [2.044-166.709]、P=0.022; OR=7.709 [1.341-44.327])。

結論： B 型慢性肝疾患症例では、ETV 治療により炎症や肝線維化に関与するサイトカインの経時的な変化を認め、治療前・治療中のサイトカイン濃度と ETV 治療による抗ウイルス効果 (HBV DNA 陰性化、HBs 抗原低下) には有意な相関を認めた。核酸アナログ治療では、HBV 増殖抑制に伴い、炎症性サイトカイン産生が低下することで、肝炎鎮静化が誘導される可能性が示唆された。