



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1986号
学位記番号	第1397号
氏名	鈴木 孝典
授与年月日	令和5年9月25日
学位論文の題名	<p>Clinical usefulness of a novel high-sensitivity hepatitis B core-related antigen assay to determine the initiation of treatment for HBV reactivation</p> <p>(B型肝炎再活性化に対する治療導入を決定する新規高感度B型肝炎コア関連抗原測定法の臨床的有用性)</p> <p>Journal of Gastroenterology, 57(7): 486-494, 2022</p>
論文審査担当者	主査： 奥野 友介 副査： 瀧口 修司, 飯田 真介

論文内容の要旨

背景と目的

免疫抑制・化学療法下における B 型肝炎(HBV)再活性化のモニタリングには現在 HBV DNA 測定が用いられているが、高感度 HBs 抗原(HBsAg)測定系の有用性も報告され、実臨床において使用されている。現在、HBV 再活性化の際の治療介入は HBV DNA が定量域以上(1.3 logIU/ml)になった際に、ウイルスの複製を抑える核酸アナログ製剤(NA)を導入すること B 型肝炎ガイドラインに明記されている。最近、B 型肝炎の測定系として、HBV DNA 測定に比べ、完全自動化され、簡便に測定可能な高感度 B 型肝炎コア関連抗原測定法(iTACT-HBcrAg)が開発された。今回、HBV 再活性化のモニタリングにおける iTACT-HBcrAg の有用性を超高感度 HBs 抗原(iTACT-HBsAg)と比較検討した。

方法

免疫抑制・化学療法施行下に HBV 再活性化をきたした 44 例 (血液悪性腫瘍 30 例, 関節リウマチ 7 例, 自己免疫疾患 2 例, 固形癌 5 例)の経時的な連続保存血清を用いて iTACT-HBcrAg (cut-off 2.0 logIU/ml), iTACT-HBsAg (cut-off 0.0005 IU/ml) により測定し, HBV DNA の測定結果と比較した。今回の検討においては HBV DNA 定量域未満(<1.3 logIU/ml)のシグナル陽性を含めた HBV DNA の検出を HBV 再活性化と定義した。

結果

HBV 再活性化 44 例を HBV 再活性化後の HBV DNA の最大値によって HBV DNA $\geq 1.3 \log IU/ml$ の定量域以上の 27 例、HBV DNA が定量域未満(<1.3 logIU/ml)の 17 例に分類した。HBV DNA の最大値が定量域未満の 17 例において iTACT-HBcrAg、iTACT-HBsAg は共に 7 例 (41%) のみで検出された。一方 HBV DNA の最大値が定量域以上の 27 例において iTACT-HBcrAg、iTACT-HBsAg は 26 (96%)、24 (89%) 例において検出された。加えて HBV DNA が定量以上に検出された 27 例において HBV DNA 定量域以上に上昇する前に iTACT-HBcrAg、iTACT-HBsAg は 15 (58%)、12 (50%) 例で検出された。

結論

高感度 B 型肝炎コア関連抗原(iTACT-HBcrAg)は核酸アナログ治療を要する HBV 再活性化のモニタリングに有用である。

論文審査の結果の要旨

【背景】 免疫抑制・化学療法下における B 型肝炎 (HBV) 再活性化のモニタリングには現在 HBV DNA 測定が用いられているが、高感度 HBs 抗原 (HBsAg) 測定系の有用性も報告され、実臨床において使用されている。現在、HBV 再活性化の際の治療介入は HBV DNA が定量域以上 ($1.3 \log\text{IU}/\text{ml}$) になった際に、ウイルスの複製を抑える核酸アナログ製剤 (NA) を導入することが B 型肝炎ガイドラインに明記されている。最近、B 型肝炎の測定系として HBV DNA 測定に比べ、完全自動化され簡便に測定可能な高感度 B 型肝炎コア関連抗原測定法 (iTACT-HBcrAg) が開発され臨床現場での有用性が期待されている。

【目的】 HBV DNA の測定値に基づいた HBV 再活性化のモニタリングにおける iTACT-HBcrAg の有用性を超高感度 HBs 抗原 (iTACT-HBsAg) と比較検討することを目的とした。

【方法】 免疫抑制・化学療法施行下に HBV 再活性化をきたした 44 例 (血液悪性腫瘍 30 例, 関節リウマチ 7 例, 自己免疫疾患 2 例, 固形癌 5 例) の経時的な連続保存血清を用いて iTACT-HBcrAg (cut-off $2.0 \log\text{IU}/\text{ml}$), iTACT-HBsAg (cut-off $0.0005 \text{ IU}/\text{ml}$) により測定し、HBV DNA の測定結果と比較した。今回の検討においては HBV DNA 定量域未満 ($<1.3 \log\text{IU}/\text{ml}$) のシグナル陽性を含めた HBV DNA の検出を HBV 再活性化と定義した。

【結果】 HBV 再活性化 44 例を HBV 再活性化後の HBV DNA の最大値によって $\text{HBV DNA} \geq 1.3 \log\text{IU}/\text{ml}$ の定量域以上の 27 例、HBV DNA が定量域未満 ($<1.3 \log\text{IU}/\text{ml}$) の 17 例に分類した。HBV DNA の最大値が定量域未満の 17 例において iTACT-HBcrAg、iTACT-HBsAg は共に 7 例 (41%) でのみで検出された。一方 HBV DNA の最大値が定量域以上の 27 例において iTACT-HBcrAg、iTACT-HBsAg は 26 (96%)、24 (89%) 例において検出された。加えて HBV DNA が定量以上に検出された 27 例において HBV DNA 定量域以上に上昇する前に iTACT-HBcrAg、iTACT-HBsAg は 15 (58%)、12 (50%) 例で検出された。

【結語】 高感度 B 型肝炎コア関連抗原 (iTACT-HBcrAg) は核酸アナログ治療を要する HBV 再活性化のモニタリングに有用でことが示唆された。

【審査内容】 主査の奥野教授からは、①HBV genotype と HBV 再活性化の関連があるのか、②HBV 再活性化の定義とした HBV DNA の測定系に関して改良されたものはあるのか、③HBV DNA 定量未満までの HBV 再活性化症例において iTACT-HBcrAg と iTACT-HBsAg はどのように検出されたか、などにつき計 6 項目の質問があった。第一副査の瀧口教授からは、①iTACT-HBcrAg は HBV DNA より検出感度がよいのか、②iTACT-HBcrAg の臨床的な有用性はどのようなものか、など計 5 項目にわたり質問がなされた。第二副査の飯田教授からは、①iTACT-HBcrAg の測定原理はどのようなものか、②iTACT-HBcrAg と iTACT-HBsAg の片方のみ検出された症例はどのような理由が考えられるか、③HBV 再活性化予防のために核酸アナログが導入された症例で核酸アナログ製剤を中止できる症例はどのような症例か、さらに中止後の経過観察はどのような期間で行ったらよいか、など計 9 項目にわたり質問がなされた。これらの質問に対し、一部返答に窮することもあったが、おおむね適切な回答が得られ、学位論文の主旨を十分理解していると判断した。本研究は、高感度 B 型肝炎コア関連抗原 (iTACT-HBcrAg) が、核酸アナログ治療を要する HBV 再活性化のモニタリングに有用であることを示し、将来的に iTACT-HBcrAg が B 型肝炎診療において重要となっていく可能性がある結果を示した。よって、これらの新しい知見を報告している本論文の筆頭著者は博士 (医学) の学位を授与するに相応しいと判断した。

論文審査担当者 主査 奥野 友介 教授 副査 瀧口 修司 教授 飯田 真介 教授