



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第2010号
学位記番号	第1415号
氏名	萩原 真也
授与年月日	令和6年3月22日
学位論文の題名	<p>Management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with resolved HBV infection based on a highly sensitive HB core-related antigen assay (高感度 HB コア関連抗原アッセイに基づく、HBV 既往感染患者における B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化の管理)</p> <p>Hepatol Res. 2022;52(9):745-753</p>
論文審査担当者	<p>主査： 片岡 洋望 副査： 奥野 友介, 林 香月</p>

論文内容の要旨

.....

背景：B型肝炎ウイルス(HBV)既往感染、つまり hepatitis B surface antigen (HBsAg)陰性、HBc抗体(anti-HBc)陽性もしくは HBs抗体(anti-HBs)陽性の患者が、主に抗 CD20 抗体治療や造血幹細胞移植後に HBV 再活性化を起こし、致死的な肝炎となる。そこで、これらの免疫抑制状態の患者に対する HBV DNA の定期的なモニタリングによる予防的核酸アナログ(nucleos(t)ide analogs; NA)投与が HBV 再活性化関連肝炎を防ぐことができる(Preemptive therapy)。しかし、NA 投与後、特に NA 中止に関するエビデンスは乏しい。慢性 B型肝炎における NA 中止のマーカーとして HBsAg と HB コア関連抗原(HBcrAg)の有用性が示されているが、これを HBV 既往感染患者へ適応するには感度の問題もあり限界がある。最近新規開発された高感度 HBcrAg (iTACT-HBcrAg)が HBV 既往感染患者の早期発見に有用であることが示された。今回我々は、HBV 再活性化患者に対する NA 治療開始後の iTACT-HBcrAg に関して調べることで臨床的な有用性を見出せないかと考えた。

方法：2008 年から 2020 年の間に血液悪性腫瘍に対して全身化学療法を受けた HBV 既往感染患者のうち、HBV 再活性化 (HBV DNA レベルが 1.3 log IU/ml 以上と定義)した 27 人の患者を後方視的に分析した。HBV 再活性化後に保存されたサンプルを使用して、iTACT-HBcrAg、HBsAg-HQ および anti-HBs を測定した。iTACT-HBcrAg の定量下限は 2.0 log U/ml とした。

結果：HBV 再活性化診断時の HBV DNA の中央値は 1.8 log IU/ml で、その後全患者が NA 治療を受けた。最大 HBV DNA 値の中央値が 2.0 log IU/ml で、HBV 関連肝炎を発症した患者はいなかった。HBV 再活性化後の iTACT-HBcrAg と HBsAg-HQ の陽性率はそれぞれ 96%と 52%だった。NA 治療開始時に検出可能な iTACT-HBcrAg を有していた 25 人の患者のうち、17 人 (68%) が iTACT-HBcrAg の消失を達成した。NA 治療から HBV DNA 消失および iTACT-HBcrAg 消失または最後の追跡調査までの期間中央値は、それぞれ 35 日および 175 日であった。NA 中止後の HBV 再活性化の再発は、NA 中止した 8 人のうち、同種移植後に anti-HBs 陰性であった 1 人のみ認められた。NA 中止後の HBV 再活性化の再発を認めなかった 7 人は、追跡調査中に iTACT-HBcrAg 消失または anti-HBs 血清陽性を達成していた。

結論：iTACT-HBcrAg は、HBV 再活性化の早期発見だけでなく、HBV 既往感染患者における HBV 再活性化後の NA 治療の安全な中止基準となりうる。今後さらなる実臨床における研究が必要である。

.....

論文審査の結果の要旨

【背景】 B型肝炎ウイルス (HBV) 既往感染、つまり hepatitis B surface antigen (HBsAg) 陰性、HBc 抗体 (anti-HBc) 陽性もしくは HBs 抗体 (anti-HBs) 陽性の患者が、抗 CD20 抗体治療や造血幹細胞移植後に HBV 再活性化を起し致死的な肝炎となることがある。これらの免疫抑制状態の患者において、HBV DNA の定期的なモニタリングによる予防的核酸アナログ (nucleos(t)ide analogs; NA) 投与が HBV 再活性化関連肝炎を防ぐことができる (Preemptive therapy)。しかし、NA 投与期間、特に NA 中止時期に関するエビデンスは乏しい。慢性 B 型肝炎における NA 中止のマーカーとして HBsAg と HB コア関連抗原 (HBcrAg) の有用性が示されているが、これを HBV 既往感染患者へ適応するには感度の問題もあり限界がある。最近、新規開発された高感度 HBcrAg (iTACT-HBcrAg) が HBV 既往感染患者の早期診断に有用であることが示された。今回我々は、HBV 再活性化患者に対する NA 治療開始後の iTACT-HBcrAg に関して調べることで臨床的な有用性を見出せないかと考えた。

【方法】 2008 年から 2020 年の間に造血器悪性腫瘍に対して全身化学療法を受けた HBV 既往感染患者のうち、HBV 再活性化 (HBV DNA レベルが $1.3 \log \text{ IU/ml}$ 以上と定義) した 27 人の患者検体を後方視的に分析した。HBV 再活性化後に保存されたサンプルを使用して、iTACT-HBcrAg、HBsAg-HQ および anti-HBs を測定した。iTACT-HBcrAg の定量下限は $2.0 \log \text{ U/ml}$ とした。

【結果】 HBV 再活性化診断時の HBV DNA の中央値は $1.8 \log \text{ IU/ml}$ で、その後全患者が NA 治療を受けた。最大 HBV DNA 値の中央値が $2.0 \log \text{ IU/ml}$ で、HBV 関連肝炎を発症した患者はいなかった。HBV 再活性化後の iTACT-HBcrAg と HBsAg-HQ の陽性率はそれぞれ 96% と 52% だった。NA 治療開始時に検出可能な iTACT-HBcrAg を有していた 25 人の患者のうち、17 人 (68%) が iTACT-HBcrAg の消失を達成した。NA 治療から HBV DNA 消失および iTACT-HBcrAg 消失または最後の追跡調査までの期間中央値は、それぞれ 35 日および 175 日であった。NA 中止後の HBV 再活性化の再発は、NA 中止した 8 人のうち、同種移植後に anti-HBs 陰性であった 1 人のみ認められた。NA 中止後に HBV 再活性化の再発を認めなかった 7 人は、追跡調査中に iTACT-HBcrAg 消失または anti-HBs 血清陽性を達成していた。中止基準の提案：以上の結果を踏まえ、以下の通りに中止基準を提案する。①全身化学療法完遂後に、病態 (腫瘍) の安定が得られている状態、②NA 中止時に iTACT-HBcrAg loss が達成されている、もしくはベースラインで iTACT-HBcrAg を認めない、③HBs 抗体が 10 mIU/mL 以上。

【結論】 iTACT-HBcrAg は、HBV 再活性化の早期発見だけでなく、HBV 既往感染患者における HBV 再活性化後の NA 治療中止基準の指標となりうる。今後実臨床において、さらなる研究が必要である。

【審査内容】 主査の片岡から、①HBsAg よりも iTACT-HBcrAg の方が高感度に検出されるのは感度の問題なのか抗原量の問題なのか、②rituximab は何故 HBV 再活性化を誘発するのか、③造血幹細胞移植や化学療法の際に再活性化が問題視されるウイルスは HBV 以外に何があるのか、など計 7 項目質問した。第二副査の林教授からは、①iTACT-HBcrAg 検査は既に普及しているのか、②HBcrAg の発癌に関する知見は、③NA 中止基準には、HBcrAg の消失に加えて HBsAb 10 mIU/mL 以上も必要なのか、など計 5 項目の質問がなされた。第一副査の奥野教授からは、①化学療法中の HBV 再活性化に関する課題は何か、②HBV-DNA の測定原理は、③iTACT-HBcrAg の特異性に関する検討結果はあるのか、など計 7 項目の質問がなされた。これらの質問に対して、一部の質問に対して返答に窮する場面も認められたが、概ね適切な回答が得られた。本研究は、造血器腫瘍治療中の患者における HBV 再活性化や再活性化後の核酸アナログによる治療中止の指標として iTACT-HBcrAg 検査が有用である事を示した初めての報告である。よって、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。