<短 報>

HBe 抗原陰性 B 型慢性活動性肝炎に対する Sequential 療法の有用性
—HBs 抗原陰性化への検討—森 奈美¹⁾ 柘植 雅貴²⁾ 川上 由育^{2)*} 茶山 一彰²⁾ 川上 広育³⁾

はじめに：B 型慢性肝炎における抗ウイルス療法の治療目標は、従来肝炎の沈静化を示す HBe 抗原の消失と HBV-DNA および ALT の低下であった。最近 HBs 抗原の高感度定量が可能となったことから、治療の最終達成目標として HBs 抗原の陰性化を指標とした治療法についての検討がなされている¹⁾。

今回、我々は HBe 抗原陰性 B 型慢性活動性肝炎を対象とした、ラミブジン (LAM) インターフェロン (従来型 α IFN) による Sequential 療法における HBs 抗原陰性化について検討したので報告する。

対象と方法：2001 年 12 月より 2003 年 11 月までに川上消化器内科クリニックにおいて LAM+従来型 α IFN による Sequential 療法を施行した HBe 抗原陰性 B 型慢性活動性肝炎患者 14 例を対象とした。対象患者の内訳は、男性 9 例/女性 5 例、平均年齢 45.5 ± 10.7 (31-66) 歳、全例 Genotype C、ALT 172 (48-324) IU/l、HBs 抗原 (CLIA 法) 1984 (469-6700) IU/ml、HBV-DNA 量 (TMA 法) 6.9 ± 1.1 (5.2-8.7) LEG/ml、pre-core (wild/mixed/mutant) 2/5/7、Basal core promotor (wild/mixed/mutant) 2/0/12、肝線維化 (F1/2-3/4) 4/8/2、IFN 治療歴 (あり/なし) 10/4、平均観察期間は 5.35 ± 3.4 (1.5-10) 年であった。

Sequential 療法は Serfaty ら²⁾ に準じ実施した。すなわち LAM (100 mg、連日) 20 週投与後、4 週 α IFN (スミフェロン 600 万単位、週 3 回) を併用した後 LAM を中止し、 α IFN を 20-32 週単独投与した。

効果判定は、LAM 投与終了時、 α IFN 投与終了時、 α IFN 投与終了後 6 カ月目および 2 年後に行った。ALT 正常化 (40 IU/l 未満) かつ HBV-DNA 陰性化 (3.7 LEG/

ml 未満、TMA 法) を著効としそれ以外を非著効と定義した。

成績：LAM 投与終了時、 α IFN 投与終了時、 α IFN 投与終了後 6 カ月目、2 年後における ALT 正常化率は 92.9%、78.6%、42.6%、50%、HBV-DNA 陰性化率は 92.9%、50%、21.4%、28.6% であった。著効率は 92.9%、42.9%、21.4%、28.6% であり HBs 抗原陰性化率は 0%、0%、7.1%、14.3% であった。

α IFN 投与終了後 6 カ月での著効と非著効における開始時背景因子の検討では性別、年齢、HBV-DNA 量、pre-core、肝線維化、IFN 治療歴については 2 群間に有意な差を認めなかった。2 群間で有意差を認めたのは ALT ($P < 0.05$)、HBs 抗原 ($P < 0.05$)、Basal core promotor ($P < 0.05$)、Sequential 療法までの観察期間 ($P < 0.01$) で著効は非著効に比べ ALT および HBs 抗原が低値で Basal core promotor の mutant が少なく観察期間の長い症例であった (Table)。治療反応においては HBV-DNA は著効と非著効ともに同程度の低下であったが、HBs 抗原量は著効が α IFN 投与前値よりも 1/5 以下に低下したのに対し非著効では低下を認めなかった (Fig.)。

考察：LAM/IFN Sequential 療法は LAM の先行投与により HBV-DNA の増殖を抑制した後、ウイルス抑制効果に加えて免疫増強効果をもつ IFN との組み合わせにより HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎において HBe 抗原陰性化 (seroconversion) による肝炎鎮静化を期待された治療法である。しかし HBe 抗原陰性化後も HBV-DNA が増殖し活動性を示す症例が認められる。HBe 抗原陰性例は陽性例に比べ HBs 抗原量は低値な傾向があり、核酸アナログ投与により HBV-DNA の低下を図った後 IFN を投与すると免疫増強効果により感染肝細胞が排除され、HBs 抗原の減少ひいては陰性化が期待できる。

今回我々は、HBe 抗原陰性 B 型慢性活動性肝炎を対象として LAM/IFN Sequential 療法を施行し HBs 抗原の陰性化を目的とした治療を行った。14 例に対し治療

1) 広島赤十字・原爆病院肝臓センター

2) 広島大学病院消化器・代謝内科

3) 川上消化器内科クリニック

*Corresponding author: kamy4419@hiroshima-u.ac.jp

<受付日2013年5月21日><採択日2013年8月24日>

Table Baseline characteristics of patients between Sustained responder group and Non responder group post treatment after 6 months

Characteristics (n = 14)		Complete responder (n = 4)		Non responder (n = 10)		P value
		mean $\pm$ SD (range)	number of patients	mean $\pm$ SD (range)	number of patients	
Age	(Years)	53.3 $\pm$ 12.4 (39-66)		41.4 $\pm$ 8.5 (31-62)		0.1341
Sex	(M/F)		2/2		7/3	0.5804
ALT	(IU/L)	*79.5 (48-131)		*232.5 (86-324)		#0.0196
HBsAg (CLIA)	(IU/mL)	*1211 (469-2083)		*2092 (675-6700)		#0.0376
HBV-DNA (TMA)	(LEG/mL)	7.0 $\pm$ 1.4 (5.8-8.7)		6.9 $\pm$ 1.0 (5.2-8.6)		0.9429
Pre-core	(wild/mixed/mutant)		1/2/1		1/3/6	0.4795
Basal core promoter	(wild/mixed/mutant)		2/0/2		0/0/10	#0.0157
Genotype	(B/C)		0/4		0/10	1.0000
Stage of fibrosis	(F1/F2-3/F4)		0/3/1		4/5/1	0.3069
Previous IFN therapy	(+/-)		0/4		9/1	1.0000
Follow up period	(Years)	8.8 $\pm$ 1.5 (7.0-10.0)		4.0 $\pm$ 2.9 (1.5-10.0)		#0.0032

CHB: chronic hepatitis B, ALT: Alanine aminotransferase, HBsAg: Hepatitis B s antigen, HBV: Hepatitis B virus, IFN: Interferon

*median

#Variable that achieved statistic significance ($P < 0.05$) on Fisher's exact test or Wilcoxon rank sum test **Fig.** HBsAg and HBV DNA levels at the start of Lamivudine and IFN-α, and the end of IFN-α and post treatment (6M)

を行い2例(14.3%)HBs抗原陰性化が得られた。この2例はいずれも投与終了後6カ月で著効が得られた症例である。今回の検討では投与終了後6カ月で著効が得られるのは、治療開始時のALTおよびHBs抗原が低値でBasal core promotorのmutantが少なく観察期間の長い症例であり、さらに治療によりHBs抗原量が良

好に低下した症例であった。

HBs抗原陰性化の予測にはHBs抗原量をモニタリングすることが有用であり³⁾、この予測は治療開始時の抗原量からは困難であるが、IFN投与中の推移や投与終了後のHBs抗原量から投与中止後の数年後における陰性化の予測は可能であると報告されている⁴⁾。我々の検

討では HBs 抗原陰性化は投与終了後 6 カ月で著効が得られた症例である。HBs 抗原のモニタリングに加え著効が期待できる症例 (治療開始時の ALT および HBs 抗原が低値で Basal core promotor の mutant が少ない症例) に治療対象を絞り込むことにより LAM/IFN Sequential 療法による HBs 抗原陰性化率が高まると考える。

今後は pegIFN α 2a が従来型の α IFN に比べ臨床効果が優れていることから pegIFN α 2a を使用した Sequential 療法により HBs 抗原陰性、いわゆる “drug free” の症例が得られることが期待できる。

索引用語 : HBe 抗原陰性, Sequential 療法,
HBs 抗原消失

文献 : 1) European Association For The Study Of The Liver. J Hepatol 2012; 57: 167—185
2) Serfaty L, Thabut D, Zoulim F, et al. Hepatology 2001; 34: 573—577 3) Liaw YF. Hepatology 2011; 53: 2121—2129 4) Lampertico P, Viganò M, Colombo M. Liver Int 2011; 31 (Suppl 1): 90—94

本論文内容に関連する著者の利益相反 : なし

英文要旨

The efficacy of sequential treatment with lamivudine and alpha-interferon in anti-HBe-negative chronic hepatitis B patients —Examination of HBsAg seroclearance—

Nami Mori¹⁾, Masaki Tsuge²⁾, Yoshiiku Kawakami^{2)*},
Kazuaki Chayama²⁾, Hiroiku Kawakami³⁾

Fourteen patients with anti-HBe-negative chronic hepatitis B were treated with sequential treatment with lamivudine and alpha-interferon.

Complete response (CR) was defined as normalization of ALT (<40 IU/l) and eradication of HBV-DNA (<3.7 LEG/ml, TMA method). Non responder (NR) was defined as anything other than CR. HBsAg clearance after 6 months and 2 years at the end of sequential treatment was achieved in 2 of 4 CR. They showed an on-treatment HBsAg decline $\geq 50\%$ at the end of sequential treatment.

Key words: anti-HBe-negative, sequential treatment, HBsAg seroclearance

Kanzo 2013; 54: 720—722

1) Department of Gastroenterology, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic Bomb Survivors Hospital

2) Department of Gastroenterology and Metabolism, Hiroshima University Hospital

3) Kawakami Gastroenterology Clinic, Hiroshima

*Corresponding author: kamy4419@hiroshima-u.ac.jp