

肝臓内科レター

25

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2017年2月13日

Tel.0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <http://aih-net.com>

「肝臓内科レター第25号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

筑豊の冬は厳しいですが、あと1月もすれば春の陽気も感じられるかと思えます。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、ある優れた臨床研究を紹介し、B型肝炎についてのマネジメントの考え方について述べたいと思います。

HBV持続感染の予後規定因子 - HBV-DNA量の重要性

近年のB型肝炎の臨床研究で極めてインパクトが大きかったものに、1991, 92年から2004年まで台湾で行われたHBs抗原陽性者3653名(30~65歳)の平均観察期間11.4年の前向きコホート研究REVEAL-HBV studyがあります(JAMA 295:65-73:2006)。B型肝炎患者に広く核酸アナログ製剤が使用されている現在では、もはや行うことができない貴重な臨床研究です。

左の表は、この研究で調査された発癌危険因子の一覧です。年齢、飲酒、HBe抗原、ALT、肝硬変、HBV-DNA量など、予想される危険因子がどの程度の相対危険度なのかわかります。さらに、この論文の著者らは、年齢を除いた粗ハザード比4倍以上のHBe抗原陽性、ALT高値、肝硬変例の症例を除いた条件下で多変量解析を行うことで下表の結果を示しました。全症例からHBe抗原陽性者を除き、ALT高値例を除き、さらに肝硬変症例を除くと、HBV-DNA量が高値であることの相対危険度の高さがはっきりしてきます。この論文は、HBe抗原の陽性・陰性にかかわらずHBV-DNA量が多い(血中

項目	観察対象人数	肝発癌数	粗ハザード比(95%CI)	P値	
性別	女性	1393	29	1.0	
	男性	2260	135	3.0 (2.0-4.5)	<.001
年齢	30-39	1216	16	1.0	
	40-49	1014	47	3.6 (2.0-6.4)	<.001
	50-59	1058	67	5.1 (3.0-8.9)	<.001
	≥60	365	34	8.3 (4.6-15.0)	<.001
喫煙	なし	2416	90	1.0	
	あり	1234	71	1.7 (1.2-2.3)	<.001
飲酒	なし	3195	121	1.0	
	あり	451	42	2.6 (1.8-3.7)	<.001
HBe抗原	陰性	3088	94	1.0	
	陽性	565	70	4.3 (3.2-5.9)	<.001
ALT	<45	3435	133	1.0	
	≥45	218	31	4.1 (2.8-6.0)	<.001
肝硬変	なし	3584	131	1.0	
	あり	69	33	21.8 (14.9-32.0)	<.001
HBV-DNA量 (LC/mL)	<測定不能	873	11 (1.3%)	1.0	
	2.48-4.0	1161	15 (1.37%)	1.0 (0.5-2.2)	0.96
	4.0-5.0	643	22 (3.57%)	2.7 (1.3-5.6)	0.006
	5.0-6.0	349	37 (12.17%)	8.9 (4.6-17.5)	<.001
≥6.0	627	79 (14.89%)	10.7 (5.7-20.1)	<.001	

色分けは粗ハザード比 2倍以上5倍未満 5倍以上 JAMA295:65-73:2006より 一部改変

発癌危険因子の回帰分析 - HBV-DNA量の重要性

	全参加者 3653人		HBe抗原陰性のみ 3088人		HBe抗原陰性+ALT正常 2966人		HBe抗原陰性+ALT正常+肝硬変除く 2925人	
	多変量補正HR(95%CI)	P値	多変量補正HR(95%CI)	P値	多変量補正HR(95%CI)	P値	多変量補正HR(95%CI)	P値
男性	2.1 (1.3-3.3)	0.001	2.0 (1.1-3.6)	0.03	1.6 (0.8-2.9)	0.16	1.5 (0.8-2.9)	0.24
1歳加齢あたり	1.09 (1.07-1.11)	<.001	1.08 (1.06-1.11)	<.001	1.09 (1.06-1.12)	<.001	1.11 (1.07-1.14)	<.001
喫煙	1.0 (0.7-1.4)	0.84	0.9 (0.6-1.4)	0.69	1.1 (0.7-1.8)	0.76	1.3 (0.7-2.3)	0.35
飲酒	1.6 (1.1-2.4)	0.009	1.7 (1.0-2.8)	0.05	1.8 (1.1-3.1)	0.03	1.7 (0.9-3.1)	0.08
HBe抗原	2.6 (1.6-4.2)	<.001						
ALT ≥ 45	1.1 (0.7-1.7)	0.64	0.8 (0.4-1.7)	0.62				
肝硬変	9.1 (5.9-13.7)	<.001	7.9 (4.5-13.9)	<.001	11.7 (6.6-20.6)	<.001		
HBV-DNA量(LC/ml)								
<2.48	1.0		1.0		1.0		1.0	
2.48-4.0	1.1 (0.5-2.3)	0.86	1.0 (0.5-2.4)	0.94	1.3 (0.5-3.2)	0.55	1.4 (0.5-3.8)	0.56
4.0-5.0	2.3 (1.1-4.9)	0.02	2.6 (1.2-5.6)	0.01	2.7 (1.2-6.3)	0.02	4.5 (1.8-11.4)	0.01
5.0-6.0	6.6 (3.3-13.1)	<.001	6.1 (2.9-12.8)	<.001	7.2 (3.2-16.6)	<.001	11.3 (4.5-28.4)	<.001
≥6.0	6.1 (2.9-12.7)	<.001	10.6 (4.9-22.8)	<.001	14.3 (6.2-32.8)	<.001	17.7 (6.8-46.3)	<.001

JAMA295:65-73:2006より 一部改変

のウイルス量が多い) ことが発癌危険度が高い、ということを証明した研究なのです。ここでは発癌についてのみ示していますが、REVEAL-HBV study では肝硬変への伸展についても同様に検証され、やはりウイルス量 (HBV-DNA 量) が最も重要な危険因子であることが示されました (Gastroenterology 130;678-86:2006)。

日本肝臓学会の B 型肝炎診療ガイドライン

HBV持続感染者における治療対象

	ALT	HBV-DNA量
慢性肝炎	≥31U/L	≥4.0LC/ml
肝硬変	—	陽性

B型肝炎診療ガイドライン2.2版より

日本肝臓学会が提唱する B 型肝炎治療ガイドライン (ネット で全文閲覧できます) では B 型慢性肝炎の治療介入対象を HBe 抗原陽性・陰性に限らず ALT 31 U/L 以上かつ HBV-DNA 4 LC/ml 以上、と規定しており、治療対象とならない症例を、「ALT が正常であり組織学的な肝病変がないか、あるいは軽度である 2 つの病態、すなわち、免疫寛容期にある HBe 抗原陽性の無症候性キャリアと、HBe 抗原セロコンバージョン後の非活動性キャリア

には治療適応がない (原文のまま)」としています。これを読んで、REVEAL-HBV study では ALT 値が低めでも HBV-DNA 量が多いのは危険だったぞ、と気づいた方もおられると思います。

私自身は、HBe 抗原セロコンバージョン後の非活動性キャリアは治療適応外で当然ですが、例えば 35 歳前後以上の無症候性キャリア (HBV-DNA 量が非常に多い ALT 正常例) などは、REVEAL-HBV study の結果を見ると治療介入すべきと考えています。

なお、ALT ≥ 31 U/L という条件については、日本肝臓学会のガイドラインが引用している総説 (J Hepatol 57; 196-202:2012) は、ALT 正常例のコホート研究の論文を 6 つ集めて解析したもので、肝生検で線維化の進行について調べたものが多く、発癌率を調べたものは東京の虎の門病院の論文 (Am J Med 119;977-985:2006) のみです。これは ALT 正常例でも線維化進展例があり、HBV-DNA 量が多い (6.0 LC/ml 以上) と発癌率が高い、と述べており、ガイドラインでも線維化進展例は発癌リスクが高いので、疑われる症例には肝生検を行い治療適応を検討すべき、とされています。

HBe 抗原陰性非活動性キャリア

前述のガイドラインでは「HBe 抗原陰性の非活動性キャリアは、1 年以上の観察期間のうち 3 回以上の血液検査において、HBe 抗原陰性、ALT 値 30 U/L 以下、HBV DNA 4.0 LC/ml 未満、の 3 条件すべてを満たす症例と定義される」としています。これらの条件から外れると進行性の肝病変 (炎症と線維化) が生じている可能性があるということになります。そこで、私が担当している患者さんで、2015 年～2016 年に HBV-DNA が 4.0 LC/ml 前後、ALT 31 U/L 前後以下で推移していた患者さんがたに、この話をしてご理解いただいたうえで肝生検を施行して

ガイドラインの治療対象境界域の肝生検結果 2015-16 自験例

年齢	性別	HBV-DNA量(LC/ml)	ALT最高値	組織診断	治療介入
65	F	4.1	34	A0/F0	なし
55	F	4.1	24	A0/F0	なし
74	M	4.1	22	A0/F0-1	なし
43	F	4.5	33	A0/F0	なし
45	F	4.3	14	A0/F0	なし
63	F	5.8	30	A0/F0-1	核酸アナログ(NA)開始
48	M	4.2	22	A0/F0	なし
35	F	4.4	29	A1/F0-1	インターフェロン開始
68	M	3.8	23	A0/F0	他疾患ありNA開始
53	M	3.8	14	A0/F0	他疾患ありNA開始
60	M	4.5	21	A0-1/F0	本人希望でNA開始

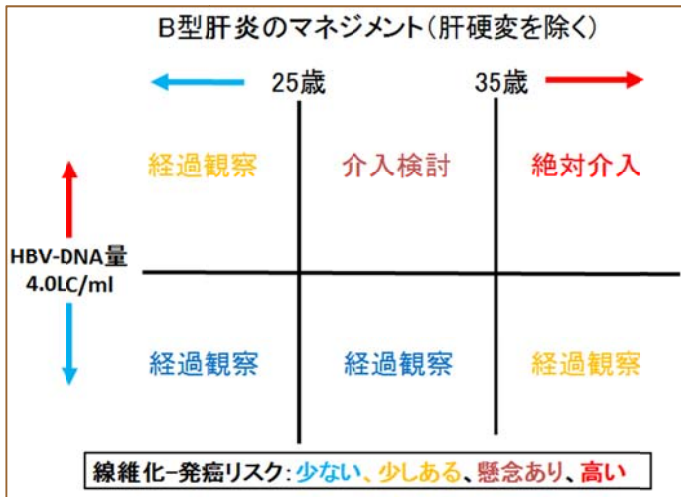
ました (左表)。なお、組織診断の見方について 1995 年にまとめられた、日本の新犬山分類の表を提示しておきます。いろいろな理由で治療介入に踏み切る症例もありましたが、一連の肝生検では F2 以上の線維化進行例は見られませんでした。発癌予防についてはわかりませんが、ガイドラインの治療適応は、HBe 抗原陰性の非活動性キャリアに関しては、少なくとも線維化の進展防止という面では、安全な基準と言って良いと思われま

肝組織の新犬山分類 (1995 第 19 回犬山シンポジウムより)

線維化の程度	壊死・炎症所見の程度
F0: 線維化なし	A0: 壊死・炎症所見なし
F1: 門脈域の線維性拡大	A1: 軽度の壊死・炎症所見
F2: 線維性架橋形成	A2: 中等度の壊死・炎症所見
F3: 小葉のひずみを伴う線維性架橋形成	A3: 高度の壊死・炎症所見
F4: 肝硬変	

B型慢性肝炎のマネジメント

今まで述べたように、REVEAL HBV studyによって、HBe 抗原・抗体セロコンバージョンや、プレコア変異・コアプロモーター変異などのややこしい部分を考えなくても、B 型肝炎の病態は基本的には HBV-DNA 量を見ればよいことが示されました。



日本のB型肝炎のガイドラインには、肝臓学会のものと厚生労働省研究班のものがあり、基本的な方針は同じですが、厚生労働省版では治療介入に関して35歳という年齢で治療内容がインターフェロン主体か核酸アナログ製剤主体かを分けて記載してあります。文章として書かれていませんが、大事なことは「肝硬変・肝癌になるリスクを下げるためには、遅くとも35歳以後はHBV-DNA量(ウイルス量)が4.0 LC/mlに落ち着いてい

るべき」ということだと考えて良いと思います。私なりに、これらを合わせて肝硬変に至っていないB型肝炎のマネジメントについて、単純化した図を作成してみました。REVEAL HBV studyの結果からALT値を外し、HBV-DNA量と年齢のみで対応を考える内容にしています。若年でHBe抗原陽性でウイルス量が多い無症候性キャリアの場合は、自然にセロコンバージョンする可能性があるため、すぐに治療介入しないほうが良いことからガイドラインでも経過観察を勧められています。このことから25~35歳を治療介入を検討(必要なら介入)する期間としています。25歳、35歳、HBV-DNA 4.0 LC/mlという線には幅が必要かもしれないのですが、考える基礎としては良いのではないかと考えています。

HBV-DNA 定量検査の単位の表記変更

今まで日本国内でのHBV-DNA量の単位はlog copies (LC) /mlと表記されていました。血液1mlあたりのウイルス量(HBV-DNAコピー数)であり、感覚的にもわかりやすいものでしたが、海外では従来からIU/mlが使用されており、治療介入の基準になる4.0 LC/mlは概ね2000 IU/mlになります。今年からはWHOの勧告もあり、日本でも国際基準にあわせて、HBV-DNA量の単位がlog IU/mlで記載されることになりました。LC/mlの数値から0.76を引いた数値がlog IU/mlになります。なので、今回せっかく4.0LC/mlという数値をお伝えしましたが、もうすぐ、「3.24log IU/ml以上が治療対象です」と書き換えなくてはいけなくなります。せめてlogを外したIU/mlの値を併記しませんか、と外注会社に話してみましたが、決まったことだと一蹴されました。残念なことですが、先生方には、HBV-DNA量の単位にはご注意をお願いしたいと思います。

次号からは、ようやくですが、B型肝炎の治療について述べていきたいと思っています。

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太		●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
千住 猛士	○/●	●			○/●
宮崎 将之	●		○/●		
田中 紘介			●	●	○
増本 陽秀	●				●