

# (藤本真澄) 論文内容の要旨

## 主 論 文

The Significance of Enzyme Immunoassay for the Assessment of Hepatitis B Virus Core-Related Antigen following Liver Transplantation

(B型肝炎関連生体肝移植 recipient における HBV core-related Antigen (HBcrAg) の意義)

藤本真澄、市川辰樹、中尾一彦、宮明寿光、柴田英貴、江口 晋、  
高槻光寿、長岡進矢、八橋 弘、兼松隆之、江口勝美

(Internal Medicine • 48 卷 18 号 1577—1583 2009 年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学 専攻  
(主任指導教員：江口勝美教授)

## 緒 言

HBV 罹患 recipient に対しては、移植前からの lamivudine (LAM) 等核酸アナログによる抗ウイルス療法により HBVDNA を減少させることと、術直後からの抗 HBs 人免疫グロブリン製剤 (HBIG) 投与により HBs 抗体 (HBsAb) を高値に維持することで、術後 HBV 再感染を予防するのが標準であるが、これらの治療により従来のウイルスマーカー測定では移植後における肝細胞内 HBV 増殖能が評価できなかった。

近年、HBV の virion 関連蛋白である HBV core-related antigen (HBcrAg) が新規ウイルス増殖マーカーとなる可能性が示唆されている。そこで、HBV 関連生体肝移植 recipient における移植前後の HBcrAg の意義を検討した。

## 対象と方法

2001 年から 2006 年の間に当院で HBV 関連肝疾患により生体肝移植を受けた 12 例を対象とした。

患者背景は男性 8 人女性 4 人、平均年齢 52.0 歳。肝硬変 (LC) 10 例、劇症肝炎 (FH) 2 例。術前の血清 HBcrAg 陽性 11 人、HBVDNA 陰性 6 人。全例移植前から平均 7.81 ヶ月間 (0.1-22 ヶ月) LAM を内服し、adefovir (ADV) 併用群が 4 例あった。全症例 protocol に従って術直後から HBIG 投与が行われ、ステロイド及び免疫抑制剤投与が行われた。

①術前②移植術後 1-3 ヶ月の早期③ステロイド中止後安定期の 3 点の保存血清で

HBcrAg (CREIA 法 3.0-8.0(logU/ml))を測定し、免疫抑制や抗ウイルス療法、肝機能等臨床データ、HBVDNA 定量(PCR 法 2.6-7.6(logcopy/ml))、各種 HBV 関連マーカーを比較し、HBcrAg の意義を検討した。

## 結 果

全症例で HBsAg (CREIA 法 cut off index 1.0)、HBVDNA は術後測定感度以下となり HBIG を充分量投与していたが術後早期に 5 例、安定期に 6 例が HBcrAg 陽性であった。全症例術前より術後早期の HBcrAg は低下した(術前  $5.25 \pm 2.445$ 、術後  $3.05 \pm 1.026$ )。ステロイド投与中の術後早期にも HBcrAg は術前より低下していた。FH 症例は術後早期に全例 HBVDNA と HBcrAg は陰性化し、再増加しなかった。

更に LC 群 10 例を LAM 単独使用群 6 例(L 群)と ADV 併用群 4 例(A 群)として検討した。A 群(術前 5.78、術後 3.58、安定期 3.45)は L 群(術前 4.47、術後 2.92、安定期 5.14)と比べて HBcrAg は術前後には高値を呈したが、術後安定期に低値となった。この 2 群間に肝機能との相関はなかった。全症例に対して毎年定期的に肝生検による組織学的評価を行っているが、慢性肝炎の発症を示唆する所見はない。

## 考 察

HBV 感染予防を行われた肝移植患者において、HBcrAg は測定可能だった。移植後 HBcrAg は減少するが、術後の再感染予防対策施行下でも HBcrAg の増幅が確認された。その増幅はステロイド投与や肝機能との関連はないが、長期予後との関連は今後の検討が必要である。

HBcrAg は LAM 6 ヶ月投与時の LAM 耐性株発現や、LAM 内服中止後の再燃を予測するマーカーになるとの報告がある。LAM は HBVRNA が HBVDNA に転写されるのを阻害するが、ウイルスの複製は阻害できない。LAM を投与しても、肝細胞内に cccDNA から pregenome RNA の転写が存在する限り HBV の増幅がおこる。HBcrAg は肝細胞内の cccDNA の存在と相関するとされている。

肝移植患者では再感染予防により HBsAg、HBVDNA を測定できないが、HBcrAg 測定はマーカーになりうる。最近報告された肝細胞内 cccDNA、血清 HBVRNA、血清 HBsAg 定量測定と同様に、HBcrAg 測定は HBV の増殖マーカーとして有効である。肝移植患者は LAM 耐性群も野生型の HBV 患者と同様の経過をとると報告されており、LAM 耐性群の移植患者にも LAM と ADV の併用が有効とされている。しかし、我々の検討では安定期にも ADV 群の方が LAM 群より HBcrAg が低値であり今後の検討を要する。

移植直後に HBcrAg がどこで産生されるのかは判明していない。HBV 関連肝移植では肝外において産生され、抗ウイルス療法を免れた HBV が移植肝に再感染すると考えられている。PBMC 内に少量 cccDNA が検出されたとの報告があり、移植肝細胞での HBcrAg の産生については今後評価が必要である。

HBcrAg は cccDNA を反映すると言われており、HBcrAg 陽性例では移植後も再感染予防を継続する必要がある。