

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Proposed model for the prediction of intrahepatic covalently closed circular DNA level in patients with chronic hepatitis B

(B型慢性肝疾患における肝内 cccDNA 量予測式についての検討)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

器官・代謝制御系

肝胆膵内科学 (指導教授 西口修平 )

氏 名 長谷川 国大

【目的】 B 型慢性肝炎 (CHB) において、肝内 cccDNA 量は、抗ウイルス療法の治療効果や発がんリスクの重要な予測因子である。cccDNA 量は、血中 HB コア関連抗原 (HBcrAg) 量および HBs 抗原 (HBsAg) 量と相関すると言われているが、治療により修飾され、HBsAg 陰性例でも cccDNA が検出される症例も存在するなど、両者の乖離が見られる。さらに、cccDNA 量を測定するためには、肝生検や外科的切除によって得られた組織学的試料が必要であり、患者への侵襲を伴う。このため、肝内 cccDNA 量の予測式を確立することは臨床的に重要である。今回我々は、各種 B 型肝炎ウイルス (HBV) マーカーを含めた血液生化学的所見を用いた cccDNA 量の予測式を確立した。

【方法】 2008 年 10 月から 2016 年 4 月までに、肝生検および外科的切除にて cccDNA 用に同意を得た上で検体を採取した 126 例 (年齢：54 歳 (26-76 歳)、男/女：80/48) を対象とした。核酸アナログ製剤ナイーブ症例 57 例 (T cohort) において cccDNA 量と相関する因子を分析し、予測式を構築した。その後、核酸アナログ投与症例 69 例 (V cohort)、を用いて予測式の再現性を評価し、更に幾つかのサブグループにおいて有用性を評価した。

【結果】 T cohort において、cccDNA 量と相関を示したものは、HBeAg 量・HBcrAg 量・ $\text{Log}_{10}(\text{HBsAg 量})$  および空腹時血糖 (FBS) であった。統計学的解析により、cccDNA 量  $= 3.1686 - (0.0148 \times \text{FBS}) + (0.1982 \times \text{HBcrAg}) + (0.0008168 \times \text{HBeAg}) + (0.1761 \times \log_{10}(\text{HBsAg}))$  という式を構築し「FBS-cres score」と命名した。FBS-cres score は、T cohort において、cccDNA 量と強い相関を認めた ( $p < 0.0001$ ,  $r = 0.81$ )。本 score を V cohort において検証したところ、予測式と cccDNA 量との間に、強い相関を示した ( $p < 0.0001$ ,  $r = 0.51$ )。また、肝細胞がんの有無別に分けて予測式と cccDNA 量の相関性の検討を行ったところ、非肝発癌症例 75 例においては  $r = 0.72$  ( $p < 0.0001$ )、肝発癌症例 51 例においても  $r = 0.64$  ( $p < 0.0001$ ) であり、ともに強い相関を示した。さらに、Fib-4 index の中央値 1.653 を用いて高低 2 群に分け同様の検討を行ったところ、FIB4 低値群では  $r = 0.71$  ( $p < 0.0001$ )、高値群では  $r = 0.61$  ( $p < 0.0001$ ) であり、ともに強い相関を示した。以上のことから、治療の方法や、肝発癌の有無、線維化の程度に関わらず FBS-cres score は肝内 cccDNA 量を予測することが可能であった。

【結論】 今回作成した予測式は、CHB における肝内 cccDNA 量を治療法や病態に関わらず、血液検査所見により正確に予測しうる指標であると考えられた。