

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

住民検診によるT地区におけるHBs抗原消失についての検討

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授

研究要旨 【目的】T地区における住民検診により知り得たHBs抗原陽性例におけるHBs抗原陰性化率を検討した。【対象・方法】1972年から2004年の32年間、T地区の住民検診の際にRPHA法にてHBs抗原、HBs抗体の測定が可能であった4,482例を対象とした。【結果】性別は男性1,863例（42%）、女性2,619例（58%）、年齢の中央値は52歳（3-96）であった。HBs抗原陽性例は227例（5%）、HBs抗体陽性例は1,322例（30%）であった。HBs抗原陽性227例のうち、2年以上HBs抗原陽性を確認できた170例を対象とし、2年連続HBs抗原陰性を確認できた症例を陰性例と定義しHBs抗原陰性化率について検討を行ったところHBs抗原の累積陰性化率は10年で18%、20年で43%であった。また、HBs抗原陽性症例のうち、HBs抗原陽性が持続した症例を持続陽性群、HBs抗原が陰性化した症例を陰性化群に分け累積生存率を検討したところ、持続陽性群の20年累積生存率が65%に対し陰性化群では85%と有意に陰性化群の予後が良好であった。【結語】HBs抗原は、年率1.8-2.0%の頻度で陰性化していた。HBs抗原が陰性化した症例は、陰性化しなかった症例に比べ予後が良好であり、自然経過においてB型慢性肝疾患のHBs抗原陰性化は予後を予測する因子の1つである可能性が示唆された。

共同研究者

田浦 直太 長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

HBs抗原は、B型肝炎ウイルス（HBV）に感染を示すもっとも有用な指標である。さらに、HBs抗原は、血中HBVの存在を示すだけでなく、肝細胞内のcccDNA量を反映していると考えられている。

エンテカビルなどの核酸アナログ製剤の登場により、耐性ウイルスの問題が残るものの、血中のHBV DNA量のコントロールが核酸アナログ製剤登場以前と比べると容易となった。しかし、核酸アナログ製剤の中止は、HBVの再燃を誘発するため原則継続的に内

服する必要がある。そのため、厚生労働省の研究班では、HBs抗原量とHBcrAgを指標とし、核酸アナログ製剤の中止基準を定めることが検討されるも、核酸アナログ製剤では、HBs抗原量の低下は緩やかである。また、HBs抗原量は、ペグインターフェロン治療における治療効果予測因子として有用であると報告されている。また、B型慢性肝疾患における肝発癌についてHBV DNA量とともにHBs抗原量が発癌予測因子として報告されている。このように、HBs抗原は、HBV感染を示す指標だけでなく、HBVに対する治療、肝発癌の予測因子として広く使われている。

近年、HBV genotype Aに伴う急性肝炎、それに伴う慢性化が問題となっている。その

ため、ユニバーサルワクチンによるB型急性肝炎対策が、日本において導入が検討されているが、一般人口におけるHBs抗体陽性率についての報告は少ない。

本研究では、T地区における住民検診により知り得たHBs抗原及びHBs抗体陽性率、自然経過におけるHBs抗原の陰性化率、陰性化がもたらす影響について検討した結果を述べる。

B．研究方法

対象は、1972年から2004年の32年間、T地区の住民検診の際にRPHA法にてHBs抗原、HBs抗体の測定が可能であった4,482例を対象とした。対象者の性別は、男性1,863例（42%）、女性2,619例（58%）、年齢の中央値は52歳（3-96）、HBs抗原陽性例は227例（5%）、HBs抗体陽性例は1,322例（30%）であった。これらの症例をHBs抗原陽性症例はHBs抗原群、HBs抗体陽性症例はHBs抗体群、両者陰性症例は陰性群と3群に分け検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（1964年、以降1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーウエスト、2000年エジンバラ各世界医師会総会にて修正、2008年ソウル）の精神に基づいて実施する。

C．研究結果

年代別HBs抗原、HBs抗体陽性率

生年別に、HBs抗原及びHBs抗体の陽性率を検討したところ、1892～1961年生まれは、HBs抗原陽性率が5-6%であったのに対し、1962年以降、抗原陽性率は低下し、1982年以降は、0%であった。また、HBs抗体陽性率は、1982～1901年生まれの陽性率が51%をピークに、その後徐々に低下し、1962～1971年は13%、1972～1981年では5%、1982年以降は0%であった。

HBs抗原、HBs抗体陽性率における死因の検討

HBs抗原群、HBs抗体群、陰性群における死因について検討を行った。HBs抗原群、HBs抗体群、陰性群において死亡が確認できた症例は、各々57例、408例、620例であった。これらの症例で死因が明らかだったのは、HBs抗原群31例、HBs抗体群234例、陰性群316例であり各群半数以上で死因が特定可能であった。HBs抗原群では、肝疾患による死亡が32%を占めたのに対し、HBs抗体群では5%、陰性群では4%と有意にHBs抗原において肝疾患による死亡率が高く、HBs抗原群と陰性群に差異は、みられなかった。

HBs抗原陰性化率と陰性症例における予後の検討

HBs抗原群227例のうち、2年以上HBs抗原陽性を確認できた170例を対象とし、2年連続HBs抗原陰性を確認できた症例を陰性例と定義し、HBs抗原陰性化率について検討した。HBs抗原の累積陰性化率は10年で18%、20年で43%であった。

また、HBs抗原陽性症例のうち、HBs抗原陽性が持続した症例を持続陽性群、HBs抗原が陰性化した症例を陰性化群に分け累積生存率を検討したところ、持続陽性群の20年累積生存率が65%であったのに対し陰性化群では85%と有意に陰性化群の予後が良好であった。

更に、持続陽性群と陰性化群の死因について検討したところ、持続陽性群における肝疾患による死亡率が35%（肝癌22%、肝不全13%）であったのに対し陰性化群では、17%と陰性化群において肝疾患の死亡率が低かった。

D．考察

1, T地区におけるHBsAg陽性率は、5%、HBs Ab陽性率は、30%であった。

2, 1922-1931年の生誕者におけるHBsAg

陽性率が5%、HBsAb陽性率が33%であったのに対し、1972年以降の生誕者では、各々2%以下、5%以下とHBsAg及びHBsAb陽性者が減少していた。

3, HBsAgにおける肝疾患での死亡例が32%であったのに対し、HBsAbが5%、negativeで4%と有意にHBsAgで肝疾患による死亡症例が多かった。

4, HBs抗原陽性症例において38%の症例で抗原の陰性化がみられた。

5, HBs抗原累積陰性化率は、10年が18%、20年が43%であった。

6, HBs抗原陰性化例の5年、10年累積生存率が各々、91%、85%であったのに対し、HBs抗原非陰性化例では、86%、65%と有意にHBs抗原陰性化例の累積生存率が高かった。

E . 結論

HBs抗原は、年率1.8-2.0%の頻度で陰性化していた。さらに、HBs抗原が陰性化した症例は、陰性化しなかった症例に比べ予後が良好であり、自然経過においてB型慢性肝疾患のHBs抗原陰性化は予後を予測する因子の一つである可能性が示唆された。

F . 研究発表

なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。