

B型肝炎ウイルスキャリアの死因に関する検討

分担協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 副院長

研究要旨：対象は1994年から2014年の20年間に大垣市民病院を受診したHBs抗原陽性のB型肝炎ウイルス（HBV）キャリア3047例中当院で死亡が確認された403例である。死因を肝疾患関連死（肝細胞癌・肝不全）と肝疾患非関連死（他臓器癌・多臓器疾患）に分けて検討し、初診時の簡易的線維化マーカーであるFIB-4 index（AST×年齢/[血小板×ALT]）、HBVDNA量、HBs抗原量と死因・死亡年齢についても検討した。肝細胞癌による死亡が157例38.9%、肝不全による死亡が34例8.4%、他臓器癌による死亡が105例26.0%、他臓器疾患による死亡が108例26.7%で肝疾患関連死は191例47.3%であった。他臓器癌では血液癌（悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など）が、他臓器疾患では外傷の占める割合が増加していた。20年間を1995年～1999年、2000年～2004年、2005年～2009年、2010年～2014年の4群に分けて検討すると死亡年齢は最近になるにつれて高齢となっていた（ $p=0.0022$ ）。FIB-4 indexと死因を見ると線維化が高度になるにつれて明らかに肝疾患関連死亡が高くなっていった（ $p<0.0001$ ）。HBVDNA量と死因の間には関係は認められなかった。HBs抗原量についても高値例で肝疾患関連死亡が高くなっていった（ $p=0.0023$ ）。一方死亡年齢を見るとHBs抗原量が高値の例で明らかに死亡年齢が低くなっていった（ $p<0.0001$ ）。以上から、HBVDNA量を低下させるよりもHBs抗原量を低下させる方がHBVキャリアの生命予後に対するインパクトは強いと推定された。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器内科 部長
多田俊史 大垣市民病院消化器内科 医長

157例38.9%、肝不全による死亡が34例8.4%、その他の癌による死亡が105例26.0%、その他疾患による死亡が108例26.7%であった。肝疾患関連死は191例47.3%であった。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）キャリアは、自然経過では高率に肝硬変、肝細胞癌に進展し、肝疾患に関する有害事象が生命予後を決定すると考えられてきた。近年、核酸アナログ（NA）製剤の出現でHBVキャリアの予後は著明に改善した。NA投与によっても一定の割合で肝細胞癌の発生を認めるが、いわゆる非代償性肝硬変（黄疸、腹水、肝性脳症等）による死亡はほぼ防げるようになってきた。われわれは以前よりNA投与が、肝細胞癌の発生率を明らかに抑制するとともに、生命予後も改善することを示してきた。

今回われわれは、当院にてHBVキャリアと診断された（HBs抗原陽性例）、経過観察された症例の全死亡原因について検討し、死因とHBVマーカーとの関係についても検討した。

B. 研究方法

対象は1995年から2014年の20年間に大垣市民病院を受診しHBs抗原が陽性でHBVキャリアと診断された3047例中、当院で死亡を確認された403例である。

これらの死因を、肝疾患関連死亡（肝細胞癌もしくは肝不全）と肝疾患非関連死亡（多臓器疾患もしくは他臓器癌）に分けて検討した。なお、肝不全の中には肝疾患に関連した消化管出血も含めた。

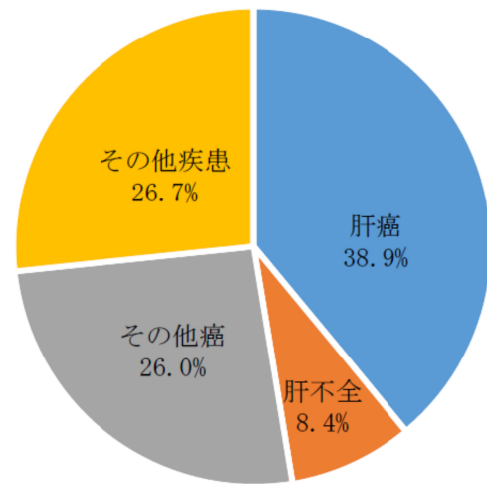
また測定が可能であった症例で初診時の線維化の程度、ウイルス量、HBs抗原量と死因・死亡年齢の関係についても検討した。肝線維化のマーカーは簡易的線維化マーカーであるFIB-4 index（AST×年齢/[血小板×ALT]）を用い、2以下、2～4、4超の3群に分けて検討した。

C. 結果

1) 全体の死因（図1）

HBVキャリア3047例中当院で403例が死亡した。403例の死因を検討すると、肝細胞癌による死亡が

図1、HBVキャリアの死因（n=403）



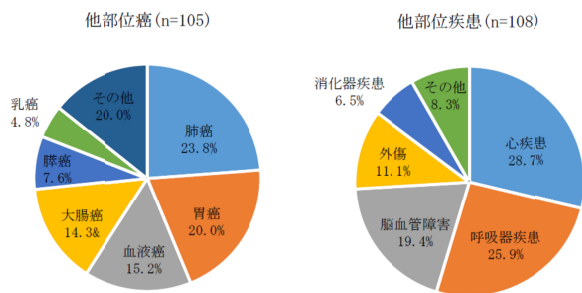
2) 肝疾患非関連死の死因（図2）

経過観察中他部位癌で105例が死亡した。その部位は肺癌が23.6%、胃癌が20.0%、血液癌が15.2%、大腸がんが14.3%、膵癌が7.6%、乳癌が4.8%であった。血液癌の（悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など）の増加が特徴であった。

経過観察中他部位の疾患で108例が死亡した。その部位としては心疾患が28.7%、呼吸器疾患が25.9%、脳血管障害が19.4%、外傷が11.1%、消化器疾患が6.5%であった。死因として外傷の占める割合が高かった。

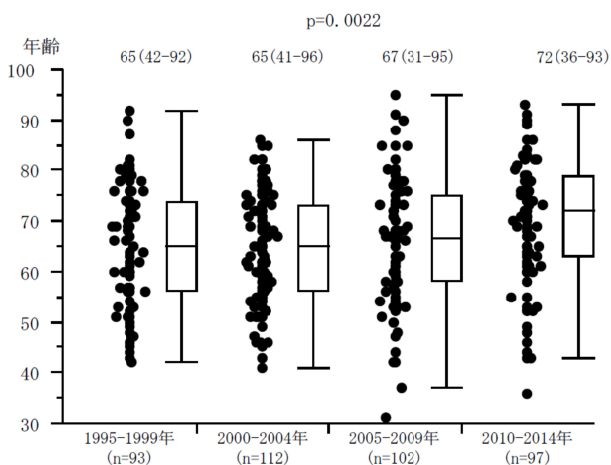
3) 年代別の死亡年齢（図3）

図2、肝以外の死因



20年間を1995年～1999年、2000年～2004年、2005年～2009年、2010年～2014年の4群に分けて検討すると死亡時の年齢の中央値はそれぞれ65歳、65歳、67歳、72歳と最近になるに従い有意に高齢となつて

図3、年代別の死亡時年齢 (n=404)

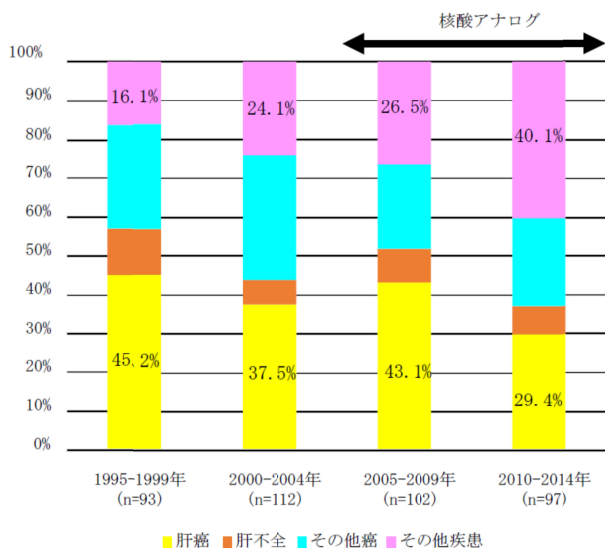


いた (p=0.0022)。

4) 年代別の死因 (図4)

同様に20年間を1995年～1999年、2000年～2004年、2005年～2009年、2010年～2014年の4群に分けて検討すると、今回の検討では有意差を認めなかったが、最近となるに従い、肝細胞癌による死亡は減少し

図4、年代別の死因

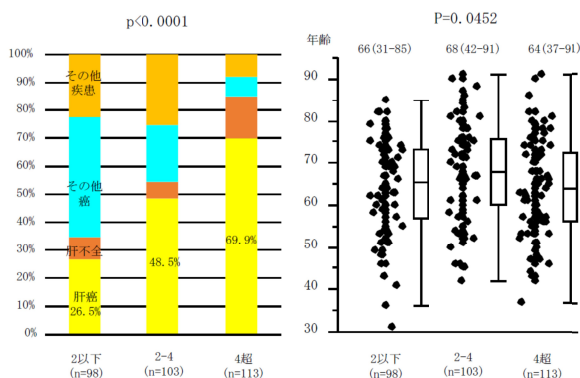


その他の疾患による死亡が増加してきていた。

5) FIB-4 index と死因・死亡年齢

FIB-4 index を2以下、2～4、4超の3群に分けて検討すると、肝疾患関連死はそれぞれ35.7%、54.4%、85.0となり線維化が進むにつれて明らかに肝疾患関連死が増加していた (p<0.0001)。また死亡年齢も線維化高度群で低くなる傾向があった (p=0.0452)。

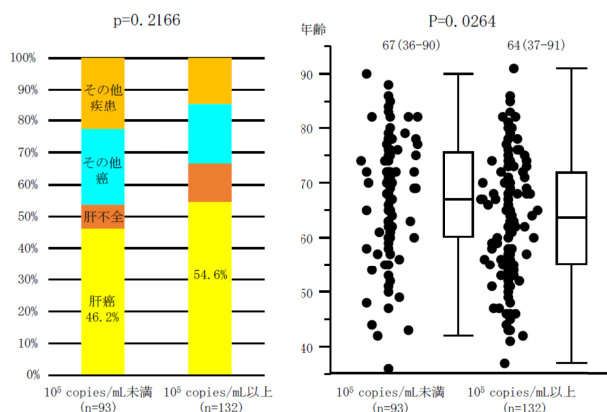
図5、FIB-4 index と死因・死亡年齢



6) HBVDNA 量と死因・死亡年齢

死因をウイルス量が 10^5 copies/mL 未満と 10^5 copies/mL 以上に分けて検討すると両群間による死因の差は認めなかった。死亡年齢はウイルス量が 10^5 copies/mL 以上の群で低くなる傾向を認めた (p=0.0264)。

図6、HBVDNA量と死因・死亡年齢



7) HBs 抗原量と死因・死亡年齢 (図7)

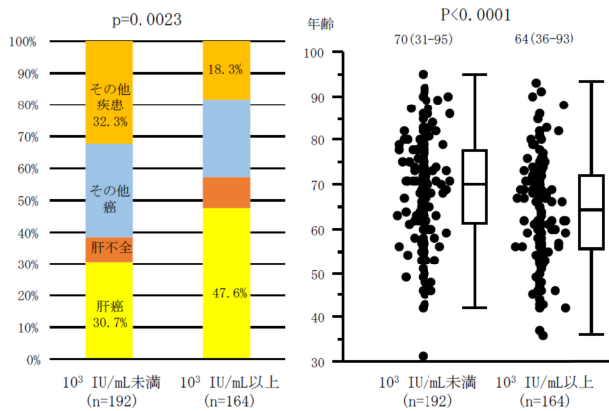
死因を HBs 抗原量が 10^3 IU/mL 未満と 10^3 IU/mL 以上の2群に分けて検討すると、 10^3 IU/mL 以上の群で有意に肝疾患関連死が増加していた (p=0.0023)。また死亡年齢に関しても 10^3 IU/mL 以上の群で明らかに年齢が低かった (p<0.0001)。

D、結論

1995年から2014年の20年間にHBVキャリアの死因について検討した。

肝疾患関連死は約半数であった。他臓器癌では血液癌が多臓器疾患では解消の占める割合が増加していた。死亡年齢は近年になるにつれて高齢となっていた。

図7、HBs抗原量と死因・死亡年齢



線維化の高度の例、HBs抗原量の多い症例で明らかに肝疾患連死が増加しており、死亡年齢もHBs抗原量の多い症例で明らかに低かった。

以上から、HBVDNA量を低下させるよりもHBs抗原量を低下させる方がHBVキャリアの生命予後に対するインパクトは強いと推定された。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. A laboratory marker, FIB-4 index, as a predictor for long-term outcomes of hepatocellular carcinoma patients after curative hepatic resection. *Surgery*. 2015 Apr; 157(4):699-707
- Takada K, Toyoda H, Tada T, Ito T, Hasegawa R, Gotoh T, Ichikawa H, Sone Y, Kumada T. Accurate and rapid identification of feeding arteries with multidetector-row angiography-assisted computed tomography for transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2015 Mar 21.
- Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T. Impact of the BTR and BCAA granule therapy in patients with HCC: a propensity score analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar 19.
- Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20; 33(6):550-8.
- Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Ito T. Risk Factors of HCC Development in Non-cirrhotic Patients with Sustained Virologic Response for Chronic HCV Infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb 13.
- Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T. FIB-4 index for assessing the prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class A liver function. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Feb 4.
- Nagasawa T, Matsushima-Nishiwaki R, Yasuda E, Matsuura J, Toyoda H, Kaneoka Y, Kumada T, Kozawa O. Heat shock protein 20 (HSPB6) regulates TNF- α -induced intracellular signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells. *Arch Biochem Biophys*. 2015 Jan 1; 565:1-8.
- Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y. Non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a predictor of outcomes for early-stage HCC. *Hepatol Int*. 2015 Jan; 9(1):84-92.
- Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Okuda S, Ogawa S, Igura T, Imai Y. Diagnostic accuracy for macroscopic

- classification of nodular hepatocellular carcinoma: comparison of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and angiography-assisted computed tomography. *J Gastroenterol*. 2015 Jan; 50(1): 85-94.
10. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabtake S, Ito T. Long-term prognosis of patients with hepatitis B infection: causes of death and utility of nucleos(t)ide analogue therapy. *J Gastroenterol*. 2014 Nov 7.
 11. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Takahashi K. Utility of contrast-enhanced ultrasound with perflubutane for diagnosing the macroscopic type of small nodular hepatocellular carcinomas. *Eur Radiol*. 2014 Sep; 24(9):2157-66.
 12. Toyoda H, Kumada T, Tada T. Postinterferon α -fetoprotein elevation and risk of hepatocellular carcinoma development after sustained virological response: cause or results? *Hepatology*. 2014 Aug; 60(2):762-3.
 13. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Ito T, Maeda A, Kaneoka Y, Kagebayashi C, Satomura S. Changes in highly sensitive alpha-fetoprotein for the prediction of the outcome in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer Med*. 2014 Jun; 3 (3):643-51.
 14. Fox R, Berhane S, Teng M, Cox T, Tada T, Toyoda H, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Johnson PJ. Biomarker-based prognosis in hepatocellular carcinoma: validation and extension of the BALAD model. *Br J Cancer*. 2014 Apr 15; 110(8):2090-8.
 15. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S. High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2014 Mar; 49(3):555-63.
 16. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Murakami Y. Impact of hepatitis B virus integration into liver tissue on the efficacy of peginterferon and ribavirin therapy in hepatitis B virus-negative chronic hepatitis C patients. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Jan; 48(1):73-9.