

B 型持続性肝炎の長期予後についての研究

研究分担者 山崎一美 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・臨床疫学研究室長

研究要旨

B 型慢性肝疾患患者における、HBeAg セロコンバージョン後の病態進展様式と basic core promotor (BCP) の変異の有無について検討した。Community based study でスクリーニングした B 型肝炎ウイルス持続感染 944 例のうち初診時 HBeAg 陽性でセロコンバージョンまで定期的に経過を追えた 57 例を対象とした。HBeAg セロコンバージョン直後 BCP wild(n=7) は、20 年まで発癌例はなく、HBsAg は 28.6% 消失し、BCP mutant 症例より予後だった。

研究協力者

長崎県上五島病院 院長 八坂貴宏
長崎県上五島病院名誉院長 白濱敏
上五島病院 検査室技師長 平瀬和廣
上五島病院付属有川医療センター 前田路子

57 例を対象とした。

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

1) 対象の背景

対象例 57 例の背景を表 1 に示す。

(表1) 背景

variables	全体 (N=57)	BCP		P
		Mutant (n=50)	Wild (n=7)	
男	41 (64.1%)	30 (60%)	20 (40%)	ns
HBeAg SC時年齢	42.9 (38.1-46.7)	43.3 (38.8-47.9)	35.6 (23.4-47.8)	ns
Genotype C	54 (94.7%)	50 (100%)	4 (57.1%)	<0.001
既往肝癌	7 (12.8%)	7 (12.3%)	0 (0.0%)	ns
Pre Core: mutant	45 (78.9%)	39 (78.0%)	6 (85.3%)	ns

A. 研究目的

Community based study による B 型慢性肝疾患患者における、HBeAg セロコンバージョン後の病態進展様式について検討した。またその際に basic core promotor (BCP) の変異が病態進展様式、特に肝発癌の進展にいかに関与するか検討した。

B. 研究方法

日本西端の長崎県離島住民(2014 年人口 2.1 万人)を対象とし、1978 年から HBs 抗原のスクリーニングを開始した。スクリーニングの対象者は、地域基本健診および職域健診受診時、また地域の基幹医療機関初診時に行った。2008 年までに 34,517 名が受診し、受診者数が現在の人口 2 万人を超えている。

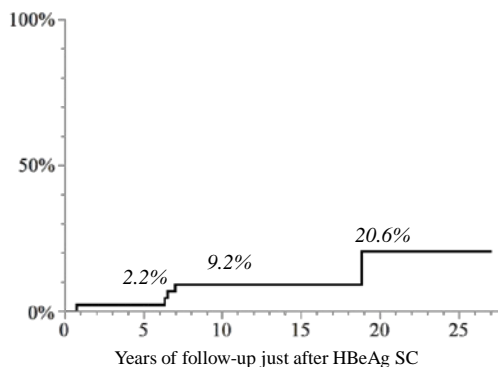
受診者のうち HBs 抗原陽性例は 1,474 例 (4.3%) であった。このうち受診 1 回のみまたは記録不詳者を除いた持続感染例 944 名であった。さらに定期的に血液検査管理を行った 210 例のうち HBeAg のセロコンバージョンの経過を定期的に観察し得た 64 例で、そのうち 6 ヶ月以内に発癌した 7 例を除外した

HBeAg セロコンバージョンしたときの年齢は 43 才 (最小 8 歳、最大 77 才) であった (図 1)。HBe セロコンバージョン後の観察期間中央値は 12 年、最大 27 年である。

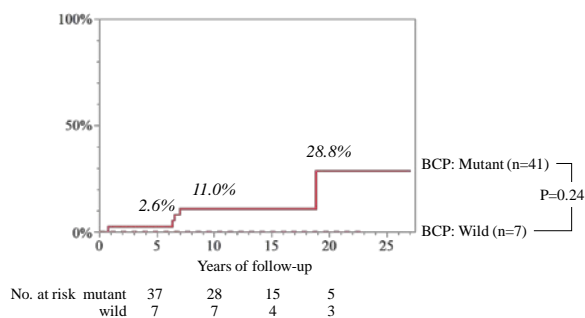
2-1) HBeAg セロコンバージョン後の肝発癌
観察期間中の発癌例は 5 例。累積発癌率を図 2 にしめす。5 年 2.2%、10 年 9.2%、15 年 9.2%、20 年目で 20.6% であった。

2-2) HBeAg セロコンバージョン直後の BCP 領域の変異とその後の肝発癌

発癌症例は全例、HBeAg セロコンバージョン直後の BCP が mutant であった。累積発癌率は、BCP: mutant (n=41) で 5 年 2.6%、10 年 11.0%、15 年 11.0%、20 年 28.8% であった。BCP:wild (n=7) は 20 年まで 0% であったが、両群間に統計学的差異は認めなかった (図 2)。



(図1) HBeAg SC後の発癌率



(図2) HBeAg SC後の発癌率

3-1) HBeAg セロコンバージョン後の HBsAg 消失率
観察期間中の HBsAg 消失例は、9 例であった。累積消失率を図 4 に示す。5 年 3.6%、10 年 12.0%、15 年 20.4% であった。

3-2) HBeAg セロコンバージョン直後の BCP 領域の変異とその後の HBsAg 消失率

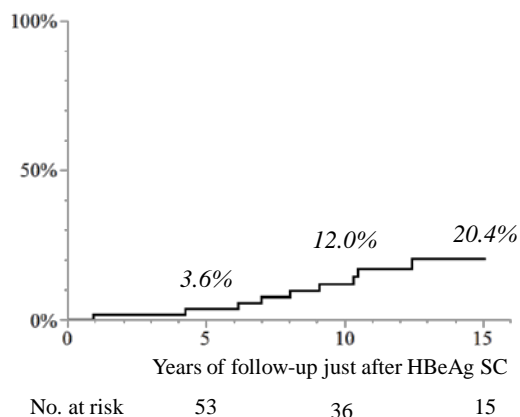
BCP wild であった 7 例の HBs 抗原累積消失率は、5 年 14.3%、10 年 28.6%、15 年 28.6% であった。BCP mutant であった 50 例の HBs 抗原累積消失率は、5 年 2.3%、10 年 10.5%、15 年 18.5% であった。有意差は認めないが、BCP wild の HBsAg 消失率は高かった。

D. 考察

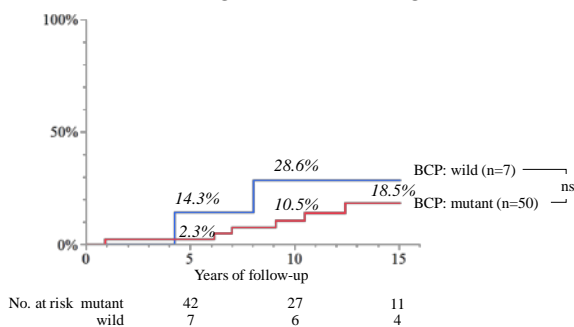
本研究では、B 型持続性感染症において HBeAg セロコンバージョンからの自然病態を検討した。肝発癌と HBs 抗原消失という両極端の転帰に至った症例を比較することで検討した。

HBeAg セロコンバージョン直後も BCP wild のままでいる症例は、発癌率は低く HBsAg 消失しやすく、BCP mutant であった症例は、発癌しやすく HBsAg は消失しにくい傾向がうかがえた。

HBeAg セロコンバージョン後の BCP の変異の有無でその後の肝病態の進展様式が異なる可能性がある。



(図3) HBeAg SC後のHBsAg消失率



(図4) HBeAg SC後のHBsAg消失率

E. 結論

HBeAg セロコンバージョン直後の BCP 変異の有無によりその後の病態進展様式が異なる可能性が示唆された。

F. 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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容について特になし

