

## 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

複雑な病態変遷を経る B 型持続性肝炎の長期予後について Markov モデルを用いて病態推移確率を算出して、将来予測のシミュレーションを行った。対象は地域コホートを対象にスクリーニングされた 862 例とした。そのうち初診時 HBeAg 陰性かつ HBV DNA<4.0log を group 1 (N=617)、HBeAg 陽性を group 2(N=245)とした。Group 1 の HBs 抗原消失への移行確率は、男と女でそれぞれ、40-49 歳 2.4 と 0.96、50-59 歳 2.52 と 2.00、60-69 歳 3.2 と 1.78 と、女性より男性が高率であった。Group 2 では、男性 30-39 歳 CH がその後 AC 病態に改善する移行確率は 2.85 に対して 40-49 歳 CH がその後 AC に至る病態改善移行確率は 2.07 と低下。一方それぞれが LC に病態進展する確率は 0.36 と 3.45 で上昇。そして HCC にまで進展する確率は、50-59 歳 2.62、60-69 歳 3.28 と他の年代より高率だった。一方女性は CH から AC に病態改善する移行確率は 30-39 歳 3.13、40-49 歳 4.35、50-59 歳 3.48 でいずれも男性より高い。また HCC に進展する確率は 30-39 歳 0.00、40-49 歳 0.00、50-59 歳 0.87、60-69 歳 2.99 といずれも男性より低い。病態進展および改善に性差が見られた。

### 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  
上五島病院附属有川医療センター 前田路子

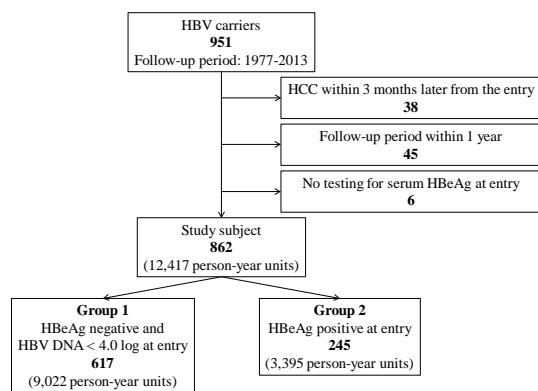
### A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス持続感染症例の病態進展様式は多様で複雑である。母児感染後に HBeAg 陽性キャリアとなって持続感染した後、肝炎期を経て肝硬変に進展することもあれば、線維化が進展することなく HBeAg セロコンバージョンして HBV DNA 量が低値となり非活動性キャリアに至ることもある。中には、HBsAg が血中から検出できなくなることもある。B 型持続性肝炎の病態の変遷は複雑である。薬物が介入すればさらに複雑となる。われわれは community based において自然経過で変遷する病態を Markov Model で検討した。

### 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、HCV 抗体陽性者を除いた持続感染例 951 名を対象とした。このうち、観察開始時から 3 ヶ月以内に肝癌が診断された 38 例、観察期間 1 年未満であった 45 例、初診時に HBeAg が未測定であった 6 例を除外した 862 例が解析対象とした。さらに初診時 HBeAg 陰性かつ HBV DNA<4.0log を group 1(N=617)、HBeAg 陽性を group 2(N=245)とした（図 1）



(図1) Study Subject

病態カテゴリーは、慢性肝炎 (CH)、肝硬変 (LC)、肝癌 (HCC)、非活動性キャリア (AC)、HBs 抗原消失の 5 つのカテゴリーに HBe 抗原の陽性・陰性を併記した。

対象例中 951 例中 254 例 (26.7%) は肝生検・腹腔鏡で診断した。上記以外の 608 例は、以下の①～③の基準で判断した。

- ①APRI $\geq$ 1.4、②FIB-4 $\geq$ 3.6、③食道胃静脈瘤合併。
- ・肝硬変 (LC)：①～③のいずれかを満たすもの。
- ・慢性肝炎 (CH)：上記①～③のいずれも満たさず、かつ HBV DNA $\geq$ 4.0logIU/mL。
- ・非活動性キャリア (AC)：①～③を満たさず、HBV DNA $<$ 4.0logIU/mL。

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はずべて秘匿された状態で扱った。

### C. 研究結果

#### 1) 病態移行確率

非活動性キャリア (Group 1) の病態移行確率を年齢と性で分けて算出し表 1 に示した。

非活動性キャリア (AC) 617 例の HBs 抗原消失への移行確率は、男と女でそれぞれ、40-49 歳 2.4 と 0.96、50-59 歳 2.52 と 2.00、60-69 歳 3.2 と 1.78 であり、HBsAg 消失は女性より男性が高率に発生していた。

(表1) HBVキャリアの病態推移確率 - 性差  
Group 1の観察開始時HBe抗原陰性群617例 9,022 unit

	男性					女性				
	HBs 抗原消失	AC	CH	LC	HCC	HBs 抗原消失	AC	CH	LC	HCC
20-29歳	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
AC	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
CH	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	5.26	94.74	0.00	0.00
LC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
30-39歳	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
AC	1.02	98.98	0.00	0.00	0.00	0.96	98.56	0.48	0.00	0.00
CH	0.00	2.92	96.35	0.73	0.00	0.00	3.17	96.83	0.00	0.00
LC	2.38	0.00	0.00	97.62	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
40-49歳	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
AC	2.40	97.23	0.38	0.00	0.00	0.96	99.04	0.00	0.00	0.00
CH	0.00	3.11	95.85	0.52	0.52	0.00	0.76	99.24	0.00	0.00
LC	0.00	0.00	0.00	97.75	2.25	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
50-59歳	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
AC	2.52	97.48	0.00	0.00	0.00	2.00	97.86	0.14	0.00	0.00
CH	0.00	5.33	92.67	0.67	1.33	0.00	3.07	95.71	1.23	0.00
LC	2.88	0.00	0.00	94.23	2.88	4.26	0.00	0.00	91.49	4.24
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
60-69歳	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
AC	3.21	96.02	0.51	0.00	0.26	1.78	97.95	0.27	0.00	0.00
CH	0.00	6.80	92.23	0.00	0.97	2.44	3.66	92.68	0.00	1.22
LC	5.80	0.00	0.00	89.86	4.35	6.45	0.00	0.00	90.32	3.23
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00

HBe 抗原陽性群 (Group 2) の病態移行確率を各年齢層と性で区分して表 2 に示した。

男性で 30-39 歳 CH がその後 AC 病態改善する移行確率は 2.85 に対して 40-49 歳 CH がその後 AC に至る病態改善移行確率は 2.07 と低下していた。一方、それぞれが LC に病態進展する確率は 0.36 と 3.45 で上昇していた。そして HCC にまで進展する確率は、50-59 歳で 2.62、60-69 歳で 3.28 と他の年代より高率であった。

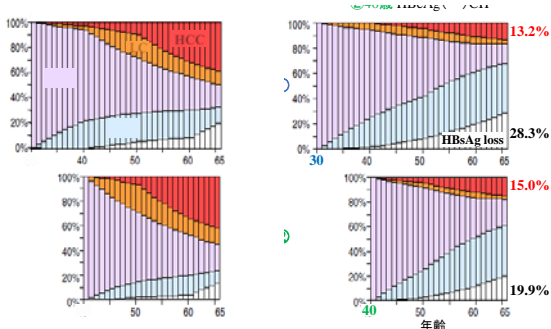
一方女性は、CH から AC に病態改善する移行確率は 30-39 歳 3.13、40-49 歳 4.35、50-59 歳 3.48 でいずれも男性より高い。また HCC に進展する確率は 30-39 歳 0.00、40-49 歳 0.00、50-59 歳 0.87、60-69 歳 2.99 といずれも男性より低い。病態進展および改善に性差が見られた。

#### 2) Markov model による B 型肝炎の病態移行シミュレーション

Markov model で算出された病態移行確率から、男性において、30 歳時点の診断から 65 歳に至るまでの病態進展確率をシミュレーションした (図 2)。

(表2) HBVキャリアの病態推移確率  
(B群)観察開始時HBe抗原陽性群:245例 3,395 unit

	男性					女性				
	HBs 抗原消失	AC	CH	LC	HCC	HBs 抗原消失	AC	CH	LC	HCC
20-29歳	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
AC	0.00	96.43	3.57	0.00	0.00	0.00	98.44	1.56	0.00	0.00
CH	0.00	0.84	97.48	1.68	0.00	0.00	4.60	95.40	0.00	0.00
LC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
30-39歳	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
AC	0.00	97.90	2.10	0.00	0.00	0.00	97.69	2.31	0.00	0.00
CH	0.00	2.85	96.44	0.36	0.36	0.00	3.13	96.88	0.00	0.00
LC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
40-49歳	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
AC	2.16	94.96	2.16	0.00	0.72	0.00	99.13	0.87	0.00	0.00
CH	0.00	2.07	94.14	3.45	0.34	0.00	4.35	94.78	0.87	0.00
LC	0.61	0.00	0.00	96.32	3.07	0.00	0.00	0.00	95.00	5.00
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
50-59歳	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
AC	1.39	97.22	1.39	0.00	0.00	0.00	3.37	93.26	3.37	0.00
CH	0.00	1.57	94.24	1.57	2.62	0.00	3.48	93.04	2.61	0.87
LC	0.00	0.00	0.00	91.10	8.90	0.00	0.00	0.00	93.75	6.25
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
60-69歳	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
AC	10.71	85.71	3.57	0.00	0.00	0.00	95.65	0.00	4.35	0.00
CH	0.00	3.28	90.16	3.28	3.28	0.00	0.00	95.52	1.49	2.99
LC	2.78	0.00	0.00	93.06	4.17	4.00	0.00	0.00	88.00	8.00
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00



おける65歳時の病態移行確率

30歳男性 HBeAg 陽性 CH は、65歳時 HCC38.4%、HBsAg19.8%であった。一方、40歳まで病態改善に至らず CH の状態にとどまると、65歳時、HCC41.8%に上昇し、HBsAg 消失 13.3%に低下していた（図2左）。

一方、30歳男性 HBeAg 陰性 CH は、65歳時 HCC13.3%、HBsAg28.3%であった（図2右上）。これは HBeAg 陽性の場合と比し、肝癌は低く HBs 抗原消失率は高かった。HBeAg が陰性であることは予後良好であることが確認された。

#### D. 考察

本研究では B 型持続性感染症において、HBeAg 陽性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝発癌、一方非活動性キャリア、HBsAg 消失までの病態移行の確率を算出し具体的な年齢における将来の病態移行シミュレーションをし検討した。

病態進展または改善は加齢と共に移行していくが、性差、HBeAg も影響していることを具体的に示すことができた。

#### E. 結論

HBV キャリア 862 人について、Markov モデルを用いて詳細な病態推移を検討した。病態が改善することなく CH のまま 40 歳台に至れば、その後肝癌進展のみならず HBsAg 消失に至る確率も低くなった。

肝癌のみならず HBsAg 消失の移行確率も、女性より男性が高かった。

#### 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

1. Yamasaki K, Tanaka J et al. Natural course of persistent hepatitis B virus infection in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative cohorts in Japan based on the Markov model. Journal of medical virology 90.12 (2018): 1800-1813.

##### 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

