

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

Community based study による B 型持続性肝疾患患者のうち、HBeAg 陽性無症候性キャリア（免疫寛容期）と HBeAg 陰性無症候性キャリア（低増殖期）の病態における長期自然経過を明らかにする目的でマルコフモデルにより病態推移確率を算出し、男女別に 20 歳から 60 歳までの病態推移について検討した。

対象は、日本西端の長崎県離島住民（2014 年人口 2.1 万人）であり、この地域では 1978 年から HBs 抗原のスクリーニングを開始している。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住民である。2008 年までに 34,517 名が受診した。

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は 951 名であった。このうち観察開始後 3 ヶ月以内に肝発癌した 38 例、観察期間 1 年未満の 45 例、観察開始時 HBeAg が未測定 of 6 例を除いた 862 例を対象としたが、このうち HBeAg 陽性無症候性キャリア（ASC）73 例、HBeAg 陰性 ASC 522 例をそれぞれマルコフモデル解析の対象とした。本研究では、患者の個人情報はずべて秘匿された状態で扱った。

この研究は、広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った。（第 E 疫-1082 号）

その結果、以下のことが明らかとなった。

- 1) 20 歳・男を起点として、HBeAg 陽性および HBeAg 陰性無症候性キャリア（ASC）が、60 歳までに発癌する確率は 42.5% と 0.3% であった。HBs 抗原消失する確率は、0.9% と 44.4% であった。HBeAg の状態によりその後の予後は全く異なることがわかった。
- 2) 60 歳まで HBeAg 陽性 ASC 病態を 10.7% が維持した。これについては保存血清を用いてウイルス側の因子について検討する必要がある。
- 3) 20 歳・男・HBeAg 陰性 ASC は、50 歳までに 2.5% が reactivation した。これについても、今後ウイルス側の因子について検討する必要がある。

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

Community based study による B 型持続性肝疾患患者のうち、HBeAg 陽性無症候性キャリア（免疫寛容期）と HBeAg 陰性無症候性キャリア（低増殖期）の病態における長期自然経過について検討する。

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 名が受診した。

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は 951 名であった。このうち観察開始後 3 ヶ月以内に肝発癌した 38 例、観察期間 1

年未満の 45 例、観察開始時 HBeAg が未測定 の 6 例を除いた 862 例を対象とし、マルコフモデルで算出した。

このうち HBeAg 陽性無症候性キャリア (ASC) 73 例、HBeAg 陰性 ASC 522 例をそれぞれ対象とした。本研究では、患者の個人情報 はすべて秘匿された状態で扱った。

【倫理的配慮】

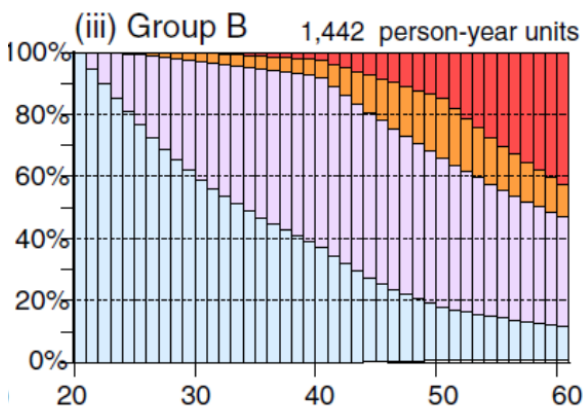
この研究は、広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った。(第 E 疫-1082 号)

C. 研究結果

1) 20 歳・HBeAg 陽性 ASC を起点として、自然経過における 60 歳までの病態移行確率を男女別にそれぞれ検討した。

(表 1) 20 歳 男・HBeAg 陽性 ASC の病態移行確率

男	20歳	30歳	40歳	50歳	60歳
HCC		0.0	2.6	14.8	42.5
LC		2.9	5.5	19.3	10.7
CH		38.3	54.8	48.1	35.3
ASC	100	58.8	37.2	17.0	10.7
HBsAg(-)		0.0	0.0	0.9	0.9

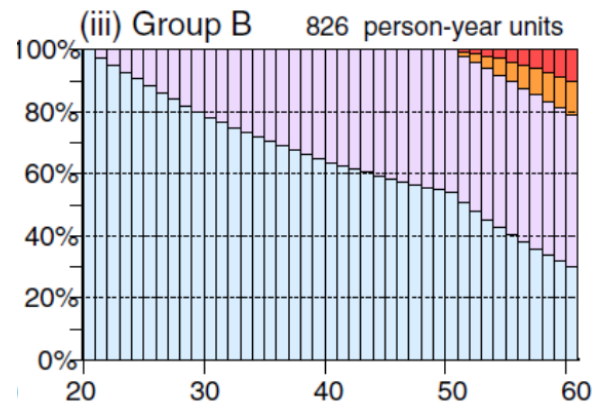


(図 1) 20 歳 男・HBeAg 陽性 ASC の病態移行確率

20 歳・男性において治療介入なく自然経過で 60 歳まで観察したシミュレーションの結果、肝癌は 42.5% と高率であった。また 60 歳まで ASC のまま病態推移が見られなかった症例は 10.7% 存在した (表 1, 図 1)。

(表 2) 20 歳 女・HBeAg 陽性 ASC の病態移行確率

女	20歳	30歳	40歳	50歳	60歳
HCC		0.0	0.0	0.0	10.2
LC		0.0	0.0	0.0	10.6
CH		21.9	36.4	46.1	49.2
ASC	100	78.1	63.6	53.9	30.1
HBsAg(-)		0.0	0.0	0.0	0.0



(図 2) 20 歳 女・HBeAg 陽性 ASC の病態移行確率

20 歳・女性において治療介入なく自然経過で 60 歳まで観察したシミュレーションの結果、肝癌は 10.2% と男性に比し低くかった。また 60 歳まで ASC のまま病態推移が見られなかった症例は 30.1% と男性より高率に存在した (表 2, 図 2)。

2) 20 歳・HBeAg 陰性 ASC を起点として、自然経過における 60 歳までの病態移行確率を男女別にそれぞれ検討した。

20 歳・男性を起点として治療介入なく自然経過で 60 歳まで観察したシミュレーションの結果、肝癌は 0.3% と高率であった。また 60 歳まで ASC のまま病態推移が見られなかった症例は 10.7% であった。また 60 歳までに HBsAg 消失にいたる症例は 44.4% と高率であった。また CH 再燃例が 50 歳で 2.5% 存在した (表 3, 図 3)。

20 歳・女性を起点として治療介入なく自然経過で 60 歳まで観察したシミュレーションの結果、肝癌は 0.1% であった。また 60 歳までに HBsAg 消失する症例は 31.6% と男性ほど高率ではなかった。また CH 再燃例が 50 歳で 3.6% 存在した (表 4, 図 4)。

表 3) 20 歳 男・HBeAg 陰性 ASC の病態移行確率

男	20歳	30歳	40歳	50歳	60歳
HCC		0.0	0.0	0.1	0.3
CH(再燃)		0.0	0.0	2.5	1.2
ASC	100	100.0	90.3	68.5	53.9
HBsAg(-)		0.0	9.7	28.9	44.4

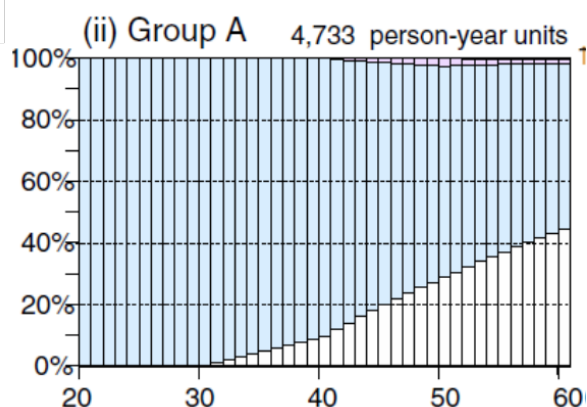


図 3) 20 歳 男・HBeAg 陰性 ASC の病態移行確率

表 4) 20 歳 女・HBeAg 陰性 ASC の病態移行確率

女	20歳	30歳	40歳	50歳	60歳
HCC		0.0	0.0	0.0	0.1
CH(再燃)		0.0	3.9	3.6	3.2
ASC	100	100.0	87.1	79.3	64.8
HBsAg(-)		0.0	9.0	17.0	31.6

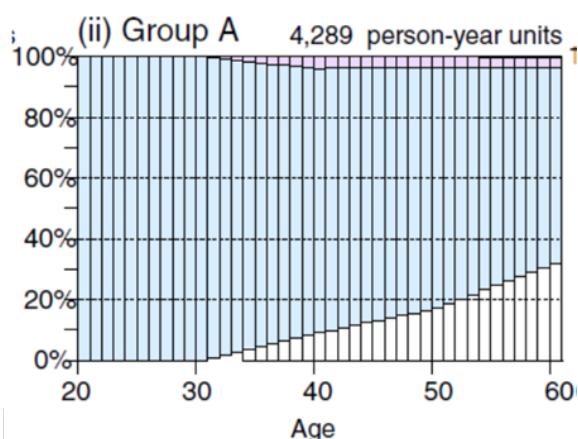


図 4) 20 歳 女・HBeAg 陰性 ASC の病態移行確率

D. 考察

本研究では、B 型持続性感染症において ASC の自然病態を検討した。マルコフモデルで病態推移確率を算出し、男女別に 20 歳から 60 歳までの病態推移について検討した。

20 歳・男において、HBeAg 陽性および HBeAg 陰性 ASC が、60 歳までに発癌する確率は、42.5%と 0.3 %であった。一方 HBs 抗原消失する確率は、0.9%と 44.4%であった。HBeAg の状態によりその後の予後は全く異なることがわかった。

また 60 歳までに HBe 抗原陽性 ASC の病態を 10.7%の症例が維持していた。これについては保存血清を用いてウイルス側の因子について検討する必要がある。

また、20 歳・男、HBeAg 陰性 ASC は、50 歳までに 2.5%が reactivation することがわかった。これについても、今後ウイルス側の因子について検討する必要がある。

E. 結論

HBeAg 陰性 ASC（低増殖期）の病態における長期自然経過で、慢性肝炎再燃例は男 2.5%、女 3.6%と少なからず存在する。

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

