

論文内容要旨

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

(B 型持続性肝炎患者の HBe 抗原陽性および HBe 抗原陰性例におけ
る自然経過：マルコフモデルによる検討)

Journal of Medical Virology, 90, 12): 1800-1813, 2018.

主指導教員： 田中 純子 教授

(医系科学研究科 疫学・疾病制御学)

山崎 一美

【背景】 B型肝炎の自然経過は、出産時・乳児期の母子間感染後、HBeAg陽性・高HBV DNA量、ALT基準値で推移し肝炎を認めない（HBeAg陽性・無症候性キャリア：AC）が、その後HBVへの免疫応答が賦活化し肝炎（CH）となる。その後、HBeAg陰転かつHBeAb陽転（Serocconversion:SC）への変化に伴いHBV DNA増殖が抑制され、肝炎は鎮静化し非活動性キャリア（HBeAg陰性・AC）となる。またHBsAgが消失し臨床的寛解に至る例もある一方でSCが起こらず肝硬変（LC）、肝癌（HCC）に進展する例も認められる。一方、CH、LC、HCC症例は医療機関に受診するがAC例やHBsAg消失例は受診をしなくなるのが現状である。

本研究では、住民検診で見いだしたB型肝炎ウイルス持続感染者を長期観察し抗ウイルス治療介入のない肝病態の自然推移を明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】 人口2.4万人のA地域では1977年より健診または医療機関初診時にB型肝炎ウイルス検査を全住民に開始した。2008年までに延べ34,136名が受診し、951名がHBsAg陽性であった。そのうち急性肝炎、HCV共感染、肝癌合併、観察期間1年未満など除外した862例（12,417人年 unit）を対象とした。肝病態の診断は、肝生検および腹腔鏡によるものが254例、他の症例は以下の基準で定義した。

LC：①APRI 1.4以上かつAST<80U/L、②FIB-4>3.6、③食道胃静脈瘤 のいずれかを認める。

CH：LC以外で、HBV DNA>4.0log IU/mLであること。

AC：LC以外で、HBeAg陽性かつAST・ALT基準値、またはHBV DNA<4.0log IU/mLであること。

HCC：米国肝臓学会の診断基準に従った。

HBsAg消失：HBs抗原検査（CLIA法）により陰性化すること。

AC、CH、LC、HCC、HBsAg消失の5病態の1年病態推移確率を算出し、有限時間マルコフモデルにより、性と年齢階級を調整して累積肝病態罹患率を算出した。観察開始時のHBeAgが陰性群（Gr.1、n=617）と陽性群（Gr.2、n=245）に分け肝病態の推移を検討した。なお、HCC、HBsAg消失、核酸アナログ導入を観察終了と定義した。

【結果】 対象862例の平均年齢は45.3歳、男性は495人（57.4%）であった。観察期間は15.5±8.8年（最長34.8年）であった。観察開始時の肝病態AC、CH、LCは、男性ではそれぞれ288例（58%）、135例（27%）、72例（15%）、女性では259例（71%）、85例（22%）、23例（6%）であった。

Gr.1の男性では、30歳CHを起点肝病態とすると、65歳時累積病態推移確率はAC、HBsAg消失、HCCの順にそれぞれ39.94%、28.32%、13.20%であった。一方Gr.2では、

65歳時 AC (12.81%)、HBsAg 消失率 (19.77%) は低く、肝発癌率 (38.45%) が高く、Gr.2 の予後は不良であった。Gr.1 の男性では、40歳 CH を起点肝病態とすると、同 41.02%、19.86%、15.04%となり、65歳時累積肝発癌率は上昇し、累積 HBsAg 消失率は低下した。

Gr.1 では、30歳 CH を起点肝病態とすると、65歳時累積肝発癌率 (男性 13.20%、女性 4.08%) および累積 HBsAg 消失率 (同 : 28.32%、21.15%) は、男性が高率であり、Gr.2 の同様の解析でもともに男性が高率であった (同累積肝発癌率 (男性 38.45%、女性 18.20%)、累積 HBsAg 消失率 (同 : 19.77%、16.17%))。

【考察・結語】 本研究では、特定地域集団における B 型肝炎の HCC または HBsAg 消失までに至る抗ウイルス治療介入のない長期自然経過をマルコフモデルで示し、HBeAg 陽性 CH は HBeAg 陰性例と比し肝癌リスクが高く、HBsAg 消失率が低いことを理論疫学的に明らかにした。また HBeAg 陽性状態が 40歳まで持続した CH は 30歳と比較して予後は不良であることを示唆した。一方、40歳 CH が起点肝病態の集団は 30歳 CH 起点と比し、男女・HBe 抗原陽性陰性群に依らず累積肝発癌リスクが上昇し、累積 HBsAg 消失率は低下した。この結果は宿主の免疫反応が強いとウイルス複製を抑制するが、炎症が長期化すると肝線維化が進行し HCC リスクを高めると考えられた。また、治療介入のタイミングが 40歳以前に行うことを推奨する根拠として有用であると考えられた。

以上により、年齢、性、肝病態を調整した B 型肝炎の自然経過では、HBe 抗原陰性集団と比べ、HBeAg 陽性集団の肝病態推移は累積肝発癌率が高く HBsAg 消失率は低いことが示された。