

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	山崎 一美
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・②項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>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)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 茶山 一彰 印</p> <p>審査委員 教 授 吉永 信治</p> <p>審査委員 講 師 今村 道雄</p>			
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>【背景と目的】 B型肝炎の自然経過は, 出産時・乳児期の感染後, HBeAg 陽性・高 HBV DNA 量, ALT 基準値で推移し肝炎を認めない時期が存在する (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 陰性かつ HBeAb 陽性への変化 (Serocconversion:SC) 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。一般的に, 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症例が多いのが現状である。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。</p> <p>【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。</p> <p>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。</p> <p>CH : LC 以外で, HBV DNA>4.0log IU/mL であること。</p> <p>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。</p> <p>HCC : 米国肝臓学会の診断基準に従った。</p> <p>HBsAg 消失 : HBs 抗原検査 (CLIA 法) により陰性化すること。</p> <p>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</p>			

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・結論】 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 リスクを高めることによると考えられた。また、治療介入のタイミングを 40 歳以前とすることを推奨する根拠となり得ると考えられた。

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。

以上の結果から、本論文は、HBV 持続感染者の肝病態の自然経過について、全住民を対象とした大規模長期コホート集団の観察データを用いて、従来のカプランマイヤー法では予測できない長期予後をマルコフモデルにより明らかにした点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。