

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	森田 進
論文審査担当者	主 査 宮川 眞一 副 査 竹下 敏一 ・ 本田 孝行
論文題目	「Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B」 (慢性 B 型肝炎患者の HBe 抗原のセロコンバージョン後の HBe 抗原陰性肝炎の特色と発症の予想)
	<p>【背景と目的】 B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリアの自然経過は、HBV の活動性とそれに対する宿主の免疫応答から、免疫寛容期、免疫排除期、免疫監視期に分類される。免疫寛容期は HBV の活動性は高いが肝炎はない。免疫排除期になると肝炎を発症し HBV の活動性は低下傾向となる。この過程で HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性へ SC (seroconversion) すると HBV の活動性が低下し肝炎が鎮静化する (免疫監視期)。しかし、一部の症例では SC しても HBV の活動性が低下しないか、一旦低下しても後に再活性化し肝炎が継続する。このような病態は HBe 抗原陰性慢性肝炎と呼ばれ、HBe 抗原陽性の慢性肝炎に比較し肝炎の活動性が高く、肝硬変への移行や肝発癌が多いことが報告されている。今回の研究では、HBe 抗原の SC 前後で長期経過観察可能であった B 型肝炎症例を対象に、HBe 抗原陰性慢性肝炎の臨床的特徴を検討した。</p> <p>【対象と方法】 HBe 抗原の SC 前 3 年から後 3 年以上経過観察可能であった B 型肝炎例 36 例を対象とした。SC 後の経過観察期間の中央値は 11.6 年 (範囲 : 3.2~26.0 年) であった。経過中、HBe 抗原・抗体、HBs 抗原量、HBcr 抗原量、HBV DNA 量、PC (pre-core) 変異、BCP (basal core promoter) 変異を経時的に測定した。SC 後の ALT 値の変動は積分 ALT 値にて評価し慢性肝炎の有無を判定した。</p> <p>【結果】 対象の 36 症例は SC 前には全例 ALT 高値であった。SC 前後に、1 年以上 ALT 正常化 (< 31 IU/L) した場合を肝炎鎮静化とし、最初の ALT 正常化を鎮静化時点とした。肝炎が沈静化しない症例(ALT ≥ 31 IU/L)を肝炎例とした。SC 後 2 年目までは肝炎鎮静化例が多く観察されたが、それ以降の鎮静化例は稀であった。そこで、SC 後(HBe 抗原陰性化後)2 年を過ぎても肝炎が鎮静化しなかった HBe 抗原陰性慢性肝炎例 (n=20) と SC 2 年以内に鎮静化した非肝炎例 (n=16) を比較検討した。両群間で年齢、性別に差はなかった。ALT 値は SC 以降、HBcr 抗原量は SC 後 1 年目以降に肝炎群で有意に高値であったが、HBV DNA 量、PC 変異率、BCP 変異率は両群間で差は見られなかった。多変量解析では、SC 後 2 年目の ALT 高値 (≥ 31 IU/L) のみが独立した HBe 抗原陰性慢性肝炎群の特徴因子であった (OR 42.0、95% CI : 4.3~405.4、P=0.001)。一方、SC 後 2 年目までに ALT 値が正常化した 19 例のうち 4 例 (21%) に ALT 再上昇が見られ、HBe 抗原陰性慢性肝炎と考えられた。両群で年齢、性別、HBs 抗原量に差はなかったが、SC 後 2 年目の HBV DNA 量、HBs 抗原量、HBcr 抗原量の比較では、HBV DNA 量 (7% vs. 60%、P=0.037) と HBcr 抗原量 (0% vs. 44%、P=0.033%) が高値の症例が肝炎群で有意に多かった。</p> <p>【結論】 HBe 抗原の SC に伴う肝炎の鎮静化は SC 後 2 年目までに起こり、この時点までに肝炎が鎮静化しない場合は HBe 抗原陰性慢性肝炎の可能性が高い。一方、SC 後 2 年以内に ALT 値が正常化しても HBcr 抗原量と HBV DNA 量が高い場合は、肝炎再燃 (HBeAg 陰性慢性肝炎) の可能性が高いことが示唆された。</p>