

# 楠本浩一郎 論文内容の要旨

主 論 文

Detection of HBV core promoter and precore mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B

B 型急性肝炎症例と B 型慢性肝炎急性増悪症例の鑑別における  
Precore 領域及び Core promoter 領域の遺伝子変異の意義

楠本浩一郎、八橋弘、中尾瑠美子、浜田るみこ、福田実可、玉田陽子、田浦直太、  
小森敦正、大黒学、濱崎圭輔、中尾一彦、石橋大海、  
宮川侑三、江口勝美

Journal of Gastroenterology and Hepatology **23** (2008) 790–793

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：江口勝美教授)

緒 言

現在、B 型急性肝炎と B 型慢性肝炎の急性増悪を鑑別するために、IgM-HBc 抗体の抗体価が用いられているが、診断に苦慮する例も少なくない。今回我々は、B 型肝炎ウイルスの Precore 領域及び Core promoter 領域の遺伝子変異の有無が、B 型急性肝炎と B 型慢性肝炎急性増悪の鑑別に有用か否かを明らかにすることを目的として、研究を計画した。

対象と方法

2000 年から 2004 年までの期間、独立行政法人機構国立長崎医療センターに入院した B 型急性肝炎は 36 例であった。その内訳は、急性肝炎の診断は HBs 抗原が 6 ヶ月以内に消失し、組織学的に慢性肝炎の所見がないものとした。男性は 21 例、女性は 15 例、平均年齢 38 才、TB 5.6(mg/dl)、ALT 1792(IU/l)、PT 77(%)、IgM-HBc 抗体の陽性率は 97%であった。ジェノタイプは C 型が 89%であった。急性肝炎の重症度に関しては、PT 40%以下、脳症 2 度以上を示した例を劇症肝炎、PT 40%以下で脳症 1 度までの例を重症型肝炎、それ以外の例を通常型肝炎と定義した。一方、2000 年から 2004 年までの期間に当院に入院し、HBs 抗原が 1 年以上陽性で経過中 ALT 値が 500(IU/l)以上を示した B 型慢性肝炎 36 例を B 型慢性肝炎急性増悪例と定義して検討した。その内訳は、男性は 31 例、女性は 5 例、平均年齢 36 才、TB 4.0(mg/dl)、ALT 1499(IU/l)、PT 71(%)、IgM-HBc 抗体の陽性率は 58%であった。ジェノタイプは C 型が 92%であった。

**Precore 変異と Core promoter 変異の検出**

HBV DNA の抽出は、血清 50 $\mu$ l より、SMITEST EX-R&D 抽出キットを用いておこなった。Precore の変異は、ELMA 法 (enzyme linked mini-sequence assay) による Precore

変異判定キットを用いて対象者の入院時血清を測定した。Core promoter の変異は、ELSPA 法 (enzyme linked specific probe assay) による Core promoter 変異判定キットを用いて対象者の入院時血清を用いて測定した。測定結果の統計計算には統計計算ソフト SAS を使用し  $P < 0.05$  を有意とした。

## 結 果

### **Precore / Core promoter 領域の HBV 遺伝子変異**

B 型急性肝炎例での Precore 変異株の検出率は 2/36 (6%) であったのに対して、B 型慢性肝炎急性増悪例での検出率は 21/36 (58%) であった ( $P < 0.0001$ )。Core promoter 変異株の検出率は、B 型急性肝炎例で 7/36 (19%)、B 型慢性肝炎急性増悪例で 29/36 (81%) であった ( $P < 0.0001$ )。

Precore 領域及び Core promoter 領域ともに野生型を呈した 32 例中 29 例 (91%) が B 型急性肝炎例であったのに対して、Precore 領域及び Core promoter 領域ともに変異型の症例では、19 例中 17 例 (89%) が B 型慢性肝炎急性増悪例であった。B 型急性肝炎の重症型または劇症型の 5 症例中 4 例は、precure または Core-promoter 変異株が検出された。

### **Logistic 回帰分析**

B 型急性肝炎と B 型慢性肝炎急性増悪との鑑別に有用な因子を明らかにするために、単変量解析、多変量解析を行った。単変量解析で有意差を認めた因子は、性別、血小板、Precore 変異、Core promoter 変異、IgM-HBc 抗体であった。さらに、多変量解析を行ったところ、性別、IgM-HBc 抗体、Core promoter 変異が有意に寄与する因子であった。中でも、Core promoter のオッズ比が 26.37 と最も重要な因子であった。

## 考 察

B 型慢性肝炎では、Precore 変異株や Core promoter 変異株が高率に出現することが知られているが、我々の検討でも、B 型慢性肝炎急性増悪例での Precore 領域と Core promoter 領域の変異株は、B 型急性肝炎に比較して高頻度に検出された。Precore 領域及び Core promoter 領域の変異パターンから考察すると、ともに変異型を示した 19 例中 17 例 (89%) が B 型慢性肝炎急性増悪例であった。一方、Precore 領域及び Core promoter 領域がともに野生型を示した 32 例中 29 例 (91%) が B 型急性肝炎例であった。また、多変量解析においても、Core promoter 領域の変異は、B 型急性肝炎と B 型慢性肝炎急性増悪の鑑別に有意な因子であった。これらの結果から、HBs 抗原陽性で ALT 値 500(IU/l)以上の肝機能障害例において Pre core 領域及び Core promoter 領域の遺伝子変異を検索することは、HBV の初感染か持続感染の急性増悪かの鑑別に有用である可能性が強く示唆された。また、重症型、劇症型の B 型急性肝炎では高頻度に Precore、Core promoter 変異株が検出されることが知られている。この点を踏まえた上でも Precore 領域及び Core promoter 領域の遺伝子変異を B 型急性肝炎と B 型慢性肝炎急性増悪との鑑別に用いる必要があると考える。今後、その有用性に関して、さらなる検討が必要であると思われた。

(備考) ※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。