

裴 成寛 論文内容の要旨

主 論 文

Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver

血中 HBe 抗原量と肝組織の実質炎からみた
早期 HBeAg セロコンバージョンの予測

裴成寛 八橋弘 橋元悟 本吉康英 小澤栄介 長岡進矢 阿比留正剛
小森敦正 右田清志 中村稔 伊東正博 宮川侑三 石橋大海

(Medical Science Monitor in press 2012)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：八橋 弘 教授)

緒 言

B 型肝炎ウイルス (以下 HBV) のキャリアーは世界に 3 億 5 千万人いるとされ、患者の 40% は肝硬変や肝臓癌に進展する特性を有する重大な感染症である。B 型慢性肝炎 (以下 CHB) において、HBe 抗原セロコンバージョン (以下 HBeAgSC) は、その後に HBVDNA 量低下・肝機能正常化・組織学的改善を伴う、臨床的寛解の重要な指標である。過去に HBeAgSC を予測する因子として、海外からは多くの報告がなされているが、病理学的因子まで含めた解析は少ない。今回我々は、HBeAg 陽性 CHB234 例において、生化学的・ウイルス学的因子に加え、病理学的因子も含めて、1 年以内 (早期) HBeAgSC の予測因子を検討した。

対象と方法

対象は 1991 年から 2005 年までの間、長崎医療センター肝臓内科で初回肝生検を行った HBeAg 陽性 CHB673 例のうち、1 年以上経過を観察し得た 234 例である。観察開始から 1 年以内に HBeAgSC した群としなかった群の 2 群に分け、年齢、性別、Alb 値、血小板値、ALT 値、AFP 値、IP-10 値、HBs 抗原 (以下 HBsAg) 量、HBe 抗原 (以下 HBeAg) 量、HBV DNA 量、HBV コア関連抗原 (以下 HBVcrAg) 量、プレコア/コアプロモーター変異、病理組織学的因子、1 年以内の核酸アナログ投与有与有無とその種類の関与を比較検討した。

統計解析に関しては、単変量解析は Mann-Whitney *U* test、 X^2 ・Fisher's exact tests、累積 HBeAgSC 率は Kaplan-Meier method、log-rank test を用いた。また多変量解析は Multiple logistic regression analysis を用いた。

結 果

対象 234 例の年齢中央値 37 歳、男性 161 例 (69%)、ALT 中央値 141 IU/L、Genotype は 231 例 (99%) が Genotype C であった。観察期間中央値は 86.5 カ月。観察開始から 1 年以内に 91 例 (39%) が抗ウイルス療法 (インターフェロン・核酸アナログ) を受けた。対象 234 中 58 例 (24.8%) で 1 年以内 HBeAgSC を認めた。

単変量解析にて、1 年以内 HBeAgSC に寄与する因子は、ALT ($p=0.002$)、IP-10 ($p=0.029$)、HBsAg 量 ($p=0.003$)、HBeAg 量 ($p<0.001$)、HBV DNA 量 ($p=0.001$)、HBVcrAg 量 ($p=0.001$)、コアプロモーター変異 ($p=0.040$)、肝線維化 ($p=0.033$)、実質炎 ($p=0.002$) であった。また 1 年以内 HBeAgSC に関して、ROC 曲線での HBeAg 量のカットオフ値は 100 Paul Ehrlich Institute units (PEIU)/ml であった。

多変量解析では、HBeAg 量 100 PEIU/ml 未満と実質炎 2 以上が、1 年以内 HBeAgSC の独立した因子であった (オッズ比 8.430 [95%信頼区間 4.173–17.032], $p<0.001$; 4.330 [2.009–9.331], $p<0.001$)。病理学的因子を除いた解析では、HBeAg 量 100 PEIU/ml 未満と ALT 200IU/L 以上が、独立した因子であった (オッズ比 7.327 [95%信頼区間 3.703–14.497], $p<0.001$; 3.093 [1.562–6.127], $p=0.001$)。

HBeAg 量 100 PEIU/ml 未満かつ実質炎 2 以上を満たした群では、66.0% (31/47) で 1 年以内 HBeAgSC を認め、いずれも満たさなかった群では 6.9% (4/58) であった。また同様に、HBeAg 量 100 PEIU/ml 未満かつ ALT 200IU/L 以上を満たした群では 60.0% (18/30) で 1 年以内 HBeAgSC を認め、いずれも満たさなかった群では 6.1% (6/99) であった。

考 察

HBeAg 陽性 CHB において、1 年以内 HBeAgSC の予測因子を検討した。その結果、観察開始時の HBeAg 量 100 PEIU/ml 未満と実質炎 2 以上が有用な因子であり、肝生検が出来ない場合、実質炎に代わり ALT 200IU/L 以上で代用可能であった。これらは今後の B 型慢性肝炎診療における臨床指標として、有用であると考えられる。