


(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Difference in Prognosis Between Patients Infected With Hepatitis B Virus With Genotype B
and Those With Genotype C in the Okinawa Islands: A Prospective Study

(沖縄におけるB型肝炎ウイルスのゲノタイプBおよびCの予後の相違:前向き検討)

氏 名 仲吉朝邦 

比較検討を行った。

【対象と方法】

臨床的および病理組織学的に慢性肝炎と診断され、ゲノタイプを測定し、1年以上経過観察した72例（男性60例、女性12例）を対象とした。ゲノタイプB（以下、B群）とゲノタイプC（以下、C群）について、HBe抗原消失率と肝硬変進展率を検討した。また、多変量解析を行いHBe抗原消失と肝硬変進展に影響を与える因子について検討を行った。

【結果】




対象72例の年齢は13 - 73才（平均 35.1 ± 13.1 才）、観察期間は12 - 179ヶ月（76.6 ± 40.7 ヶ月）、ゲノタイプの内訳は、B群35例、C群37例であった。観察開始時HBe抗原陽性症例におけるHBe抗原消失は、B群では16例中13例（81.3 %）、年率12.5 %に、C群では27例中14例（51.9 %）、年率7.8 %にみられ、B群ではC群に対し有意に早期かつ高率にHBe抗原の消失がみられた（ $p < 0.05$ ）。

また、観察開始から2年以内に HBe 抗原消失がみられたのは、B 群では 13 例中 8 例 (61.5 %)、C 群では 14 例中 1 例 (7.1 %) であった ($p < 0.05$)。肝硬変への進展は、B 群では 35 例中 4 例 (11.4 %)、年率 1.8 % に、C 群では 37 例中 12 例 (32.4 %)、年率 4.5 % にみられ、B 群では C 群に対し有意に低率であった ($p < 0.05$)。多変量解析では、HBe 抗原消失および肝硬変進展に影響を与える因子として、それぞれゲノタイプのみが有意であった。

【 考 察 】

ゲノタイプ B では、高率に HBe 抗原が消失すること、そのほとんどが観察開始から2年以内、30才以前にみられること、また、肝硬変への進展が低率であることから、沖縄県においてゲノタイプ B の占める割合が高いことが B 型慢性肝疾患の予後を良好とし、HBV 関連肝癌の死亡率を低くしている可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

報告番号	*論文博第 号	氏 名	仲 吉 朝 邦
論文審査委員	平成 16 年 3 月 8 日		
	主査教授	西 卷 正	
	副査教授	田 中 勇 悦	
	副査教授	森 直 樹	
<p>(論 文 題 目)</p> <p>Difference in Prognosis Between Patients Infected With Hepatitis B Virus With Genotype B and Those With Genotype C in the Okinawa Islands: A Prospective Study</p> <p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような心理結果を得た。</p> <p style="text-align: center;">審理</p> <p>1. 研究の背景と目的</p> <p>沖縄県はB型肝炎ウイルス(HBV)の高浸地域であり、HBs 抗原陽性率は全国平均の約2倍であるが、沖縄県の30歳以上のHBVキャリアのHBe 抗原陽性率は本邦他地域や台湾と比較して低率である。また、沖縄県の肝硬変および原発性肝癌死亡率は全国平均の約1/2で、全国で最も低率である。以上より、沖縄県のHBVキャリアの多くは若年でHBe 抗原が消失することにより肝炎が沈静化し、その予後が良好になると推定される。</p> <p>HBV genotype はAからGの7型に分類され、わが国では genotype BとCが大半(90%以上)を占めている。沖縄県においては genotype Bが6割以上を占めるが、本邦他地域では genotype Cが約9割を占めている。また、genotype Cでは genotype Bに比べ、HBe 抗原陽性率が高く、肝硬変や肝細胞癌へ高率に進行することが報告されており、genotype は肝疾患の進行と予後に関与していることが推察される。しかし、genotype による予後の違いをprospectiveに検討した報告はみられず、本研究ではB型慢性肝炎におけるHBe 抗原消失とその予後に対する genotype の影響を明らかにするために prospective studyを行った。</p>			

- 備考 1. 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書きとすること。
2. *印は記入しないこと。

2. 研究内容

1年以上経過観察したB型慢性肝炎症例のうち、HBV genotypeを測定した72例(男性60例、女性12例)を対象とした。年齢は13-73才(35.1 ± 13.1 才)、観察期間は12-179ヶ月(76.6 ± 40.7 ヶ月)であった。経過観察中、1-3ヶ月毎に一般肝機能検査を行い、HBV markersとしてHBe抗原、HBe抗体、HBV-DNAまたはDNA polymeraseを測定し、腹部超音波、CT検査による画像検査を適時行った。HBV genotypingはrestriction fragment length polymorphism (RFLP)法を用い、病理組織学的分類はDesmet分類を用いた。多変量解析は、Cox's proportional hazard modelを用いた。

対象とした72例のgenotypeはB:35例、C:37例で、他のgenotypeはみられなかったため、genotype BとCの両群間でHBe抗原消失率、肝硬変進展率を比較検討した。両群間で年齢、男女比、ALT値、血小板数、HBe抗原陽性率、病理組織学的所見、治療歴および観察期間に差は見られなかった。

HBe抗原消失は、genotype Bで16例中13例(81.3%、年率12.5%)、genotype Cでは27例中14例(51.9%、年率7.8%)にみられた。また、観察開始時より2年以内にgenotype Bでは13例中8例(61.5%)、genotype Cでは14例中1例(7.1%)にHBe抗原の消失がみられ、genotype Bではgenotype Cより有意に早期かつ高率にHBe抗原の消失を認めた。

最終観察時診断の比較では、genotype Cでは37例中12例(32.4%、年率4.5%)が肝硬変へ進展し、うち2例に発癌がみられた。genotype Bでは肝硬変進展は35例中4例(11.4%、年率1.8%)にみられたが発癌例はなかった。genotype Bではgenotype C対し肝硬変への進展は有意に低率であった。

単変量および多変量解析では、HBe抗原消失および肝硬変進展へ影響を与える因子はgenotypeのみであった。

HBVキャリア中のgenotypeの分布は、沖縄県では本邦他地域と比べ明らかにgenotype Bの占める割合が高く、そのために沖縄県のB型慢性肝炎の予後が良好になっているということが本研究によって強く示唆された。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究では、genotype別にHBe抗原消失とB型慢性肝炎の予後を前向きに検討し、genotypeがHBe抗原消失および肝硬変進展へ影響を与えることを示した初めての論文と思われる。B型慢性肝疾患の予後を規定する因子を明らかにすることは臨床上極めて有意義であり、その研究成果は国際的に認められる高水準にあるものと判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。