

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
村居晴洋	主査 教授 花房 俊昭 副査 教授 勝 健一 副査 教授 佐野 浩一 副査 教授 芝山 雄老 副査 教授 谷川 允彦
主論文題名 Implication of Hepatitis B Virus genotypes in A Long-Term Clinical Outcome of Patients with Hepatitis B Virus-related Chronic Liver Disease (B型慢性肝疾患患者における Genotype 別にみた長期臨床像について)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》 B型慢性肝疾患患者は、急性肝炎から劇症肝炎、無症候性キャリアーから慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌と様々な臨床像を呈する。B型慢性肝炎ウイルス(HBV) DNAは Genotype の違いによりAからGの6つに分類される。本邦のB型慢性肝疾患患者では、Genotype B及びGenotype Cが大半を占めるとされている。そこで、B型慢性肝疾患患者の長期臨床像に関してGenotype BとCについて比較検討した。</p> <p>《対象と方法》 1986年から2001年までに国立療養所東京病院に来院したB型慢性肝疾患患者187名を対象とした。HBV DNAのGenotype分類はMizokamiらが報告したrestriction fragment length polymorphism(RFLP)法を用いた。統計学的解析はt検定、U検定、ANOVA、Scheff's post hoc検定を適宜用い、$p<0.05$を有意とした。</p> <p>《結果》 対象患者187名のHBV DNAの内訳は、Genotype B群37名、Genotype C群152名であった。両群間で初診時の性別、年齢、血清ALT値、血清アルブミン値、末梢血血小板数に有意差は認めなかった。初診時のHBe抗原陽性率は、Genotype C群がGenotype B群に比べ有意に高かった(15/35 42.9% vs 108/152 71.1%)。HBV DNA量、慢性肝炎/肝硬変比率、平均観察期間は、両群間に有意差を認めなかった。観察終了時の血清ALT値、血清アルブミン値、末梢血血小板数に関しても、両群間で有意差を認めなかった。観察期間中に見られたHBe抗原からHBe抗体へのseroconversion率は、Genotype B群がGenotype C群と比較して有意に高かった(13/15 86.7% vs 62/108 57.4%)。一方、観察期間中に肝硬変へ移行した例は、Genotype C群がGenotype B群より有意に高かった(1/22 4.5% vs 26/112 23.2%)。観察期間中のインターフェロン(IFN)治療率およびIFN投与量は、両群間で有意差を認めなかった。観察期間中に肝細胞癌を発症した患者は32名で、内訳はGenotype B群7名、Genotype C群25名であった。肝細胞癌の発症率は両群間で有意差を認めないものの、発症年齢はGenotype B群がGenotype C群より有意に高かった(68.7歳 vs 60.2</p>	

歳)。肝細胞癌発症時の血清 ALT 値、血清アルブミン値は両群間で有意差を認めなかったが、末梢血小板数は Genotype C 群が B 群と比較して有意に高かった($6.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ vs $11.3 \times 10^4/\text{mm}^3$)。Genotype B 群では 7 名すべてが肝硬変を経て肝細胞癌を発症しているのに対し、Genotype C 群では 10 名(40%)が慢性肝炎から肝細胞癌を発症(早期肝細胞癌進展例)し、15 名(60%)が肝硬変を経て肝細胞癌を発症(晩期肝細胞癌進展例)した。肝細胞癌の発症年齢は、Genotype B 群 68.7 歳、Genotype C 群早期肝細胞癌進展例 56.4 歳、Genotype C 群晩期肝細胞癌進展例 63.8 歳であり、Genotype C 群早期肝細胞癌進展例が他の 2 群と比較して有意に低かった。

《 考案および結論 》

B 型慢性肝疾患患者では、Genotype B 群と比較して Genotype C 群は肝障害が重篤化する例が多かった。肝細胞癌の発症率は両群間で統計学的に有意差はないものの、Genotype C 群では肝硬変を経ずに慢性肝炎から肝細胞癌の発症する例が見られ、これらの例の発症年齢は、肝硬変を経て発症する例と比較して若かった。B 型慢性肝疾患患者において、Genotype C 症例では臨床経過のより注意深い観察が必要と考えられた。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙第号	氏名	村居晴洋
論文審査担当者		主査 教授 花房 俊昭	
		副査 教授 勝 健一	
		副査 教授 佐野 浩一	
		副査 教授 芝山 雄老	
		副査 教授 谷川 允彦	
主論文題名			
Implication of Hepatitis B Virus genotypes in A Long-Term Clinical Outcome of Patients with Hepatitis B Virus-related Chronic Liver Disease (B型慢性肝疾患患者における Genotype 別にみた長期臨床像について)			
論文審査結果の要旨			
<p>B 型慢性肝疾患患者は、無症候性キャリアーから慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌と様々な臨床像を呈する。申請者は、B 型慢性肝炎ウイルス(HBV) DNA の Genotype により病像が異なるのではないかと考え、日本人で大半を占める Genotype B と Genotype C に着目して患者の長期臨床像を検討している。</p> <p>その結果、Genotype C の患者は Genotype B の患者と比較して、seroconversion 率が有意に低く、肝硬変への移行率が有意に高いこと、また、肝細胞癌の発症率は同等であるものの有意に若年で肝細胞癌を発症していること、さらには、慢性肝炎から肝硬変を経ずに肝細胞癌を発症する例が少なくないことを明らかにしている。すなわち、Genotype C の患者は Genotype B の患者より肝障害が重篤化しやすく、より注意深い観察が必要であることを示している。</p> <p>HBV は発見されて以来 30 年以上経過するが、B 型慢性肝疾患患者は多彩な臨床経過を示し、個々の患者における臨床経過の差異が何に起因するかについては、未だ十分には解明されていない。B 型慢性肝疾患で臨床上特に問題となるのは、肝細胞癌の発症である。今回、申請者が HBV Genotype C 患者の肝細胞癌発症が慢性肝炎からも見られ、しかも若年でもみられることを明らかにした本研究は、肝細胞癌の早期発見、早期治療につながるものであり、臨床的意義が大きいと考える。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) Bulletin of the Osaka Medical College 51(2): 42-49, 2005</p>			