論文審査の要旨

報告番号	総研第 243 号		学位申請者	坪内　直子
審査委員	主査	橋口　照人	学位	博士（医学）
	副査	堀内　正久	副査	西　順一郎
	副査	上野　真一	副査	郡山　千早

Impact of antibody to hepatitis B core antigen on the clinical course of hepatitis C virus carriers in a hyperendemic area in Japan: a community-based cohort study
（HBc 抗体陽性が、C 型肝炎ウイルス高感染地区における HCV 感染者の長期予後に及ぼす影響：日本における地域住民対象のコホート研究）

B 型肝炎ウイルス（HBV）表面（HBs）抗原陰性で HBV コア（HBc）抗体陽性は、HBV 潜伏感染者であると考えられる。HBV 潜伏感染は、C 型肝炎ウイルス（HCV）感染者の肝発癌などに影響する可能性が報告されているが、未だ一定の見解は得られていない。そこで、学位申請者らは、HCV 高感染地区住民を対象とした約 10 年間のコホート研究で、HCV 感染者の肝発癌に加え、肝疾患関連死、肝線維化の進展も含めた臨床経過に、HBV 潜伏感染が及ぼす影響について検討した。対象は HCV 抗体陽性率の高い宮崎県 C 町において、HCV 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性の 400 例である。

その結果、本研究で以下の知見が明らかとなった。

1) HCV 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性者 400 例のうち、HBc 抗体陽性率は、HCV キャリアで 53.6%、HCV 既感染者では 52.6%であった。HCV キャリアでは、HBc 抗体陽性群は陰性群に比べて高齢であったが、その他の背景因子には差がなかった。

2) 肝細胞癌（HCC）を発症した人数は、HCV キャリアでは 263 人中、HBc 抗体陽性において 22 人、HBc 抗体陰性において 13 人であった。多変量解析すると、年齢 65 歳以上、ALT 値 31（IU/L）以上が HCC 発症に関連する独立した危険因子であったが、HBc 抗体の有無は HCC 発症に関連しなかった。

3) 肝疾患（肝癌、肝不全および食道静脈瘤破裂）に関連した死亡者数は、HCV キャリアにおいて、HBc 抗体陽性群は 17 人、HBc 抗体陰性群 16 人で、Log-rank 検定では、両群間の累積生存率に差はなかった。多変量解析では、年齢 65 歳以上、ALT 値 31（IU/L）以上が肝疾患関連死の独立した危険因子であったが、HBc 抗体陽性の有無は危険因子ではなかった。

4) 2001 年と 2004 年の血清アルブミン（Alb）値と、肝線維化の指標である血小板数、ヒアルロン酸、Ⅳ型コラーゲン 7S を、HBc 抗体陽性群と陰性群間で比較すると、いずれの年も 2 群間で有意差はなかった。

5) Alb 値、血小板数は、HBc 抗体陽性群、陰性群ともに 2001 年と 2004 年で変化を認めなかった。一方、2004 年のヒアルロン酸とⅣ型コラーゲン 7S は、2001 年に比べて HBc 抗体陽性群、陰性群ともに有意に上昇したが、その上昇には HBc 抗体陽性の有無は影響しなかった。

6) 2004 年に 144 人の HCV キャリアを対象に FibroScan を用いて肝線維化を評価した結果、測定値は、HBc 抗体陽性群では 8.48（KPa）、HBc 抗体陰性群では 8.51 で、両群間に差はなかった。

約 10 年間のコホート研究で、HCV 高感染地区の HCV キャリアにおいて、HCV キャリアの長期予後、すなわち HCC 発症、肝線維化進行および肝疾患関連死に HBc 抗体陽性の有無は影響しないことを示した。本研究は、HCV キャリア全体の臨床経過に HBV 潜伏感染が影響しない可能性をコホート研究で明らかにした点で極めて貴重な報告である。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。