



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	本邦でのB型肝炎患者におけるD型肝炎ウイルス共感染頻度に関する後方視的検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐々木, 貴志
Description	配架番号 : 2900
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16408号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95400
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SASAKI_Takashi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 佐々木 貴志

学 位 論 文 題 名

本邦での B 型肝炎患者における D 型肝炎ウイルス共感染頻度に関する後方視的検討

(The Prevalence and Characteristics of Hepatitis Delta Virus Infection in Japanese Patients with HBV Infection)

【背景と目的】

B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV) 感染症は世界で約 2 億 5,400 万人が感染し、2022 年には 110 万人が HBV 関連疾患で死亡している等、世界的な健康問題と認識されている感染症である。D 型肝炎ウイルス (hepatitis D virus, HDV) はそのような世界的に流行している HBV と体液を介して共感染や重複感染を引き起こす。HDV の持続感染は HBV の単独感染よりも肝硬変や肝細胞癌のリスクが高いことが報告されている。今までは HDV に対する特異的な治療薬はなかったが、ごく最近になって、HDV 治療薬が開発されいくつかの国で使用可能となった。しかしながら、本邦では未承認である。治療薬の開発・承認をきっかけに、欧米を始め多くの国で HDV の有病率やその臨床的特徴の報告がされつつあるが、日本では 1989 年の全国調査以来、疫学データは不足している。本研究は、日本国内の HBV 患者における HDV 感染の最新の有病率とその特徴を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2006 年から 2022 年の間に北海道大学病院に通院歴のある HBV 患者 1264 名を対象とした。適切な臨床情報がある患者に対して保存血清を用いて、HDV 抗体を測定し、有病率や、陽性患者と陰性患者についての臨床的特徴についての解析を行った。また、HDV 抗体陽性者に対して HDV-RNA を測定した。その後、HDV 抗体陽性患者と陰性患者をプロペンシティスコアマッチング（肝線維化に関する項目を交絡因子として 1:3 で割り付けた）を行った後に、肝線維化の指標である FIB-4 index を用いて、その平均変化量を比較して、肝線維化の進展について解析を行った。

【結果】

本研究では、保存血清および適切な臨床情報が入手できなかった患者を除外し、最終的に 601 名の HBV 患者を対象とした。その結果、1.7% (10/601) の患者が抗 HDV 抗体陽性であり、抗 HDV 抗体陽性者のうち 4 名が HDV-RNA 陽性であった。また、抗 HDV 抗体陽性患者において、肝硬変の有病率が抗体陰性の患者に比べて有意に高く、これらの患者ではプロトンポンプ阻害剤の投与が延長しており、肝予備能が低下していた。また、HIV (human immunodeficiency virus) との共感染率も高いことが明らかになった。プロペンシティスコアマッチングを用いて抗 HDV 抗体陽性者と陰性者の背景因子を揃えた詳細な解析により肝線維化の指標である FIB-4 index の変化を検討したところ、抗 HDV 抗体陽性患者では FIB-4 index の平均変化量が 0.18/年であったのに対し、抗 HDV 抗体陰性患者では 0.03/年の上昇に留まった ($P = 0.01$) ことから、抗 HDV 抗体陽性患者では肝線維化がより急速に進行することが示され、HDV 感染が HBV 単独感染と比較して肝病態の進展を加速させることが明らかとなった。

【考察】

1989年に行われた日本全国における研究でのHDVの有病率0.6% (95%信頼区間0.3 - 1.2%)と本研究(2022年)での有病率1.7% (95%信頼区間0.8 - 3.0%)に関して、95%信頼区間を比較すると少なくとも有病率は低下傾向ではないと考えられた。HIV患者や透析患者はHDVのリスクファクターと報告されており、日本では患者数が増加していることから有病率に影響を与える一因と考えられる。特にHIVに関しては、本研究でもHDV陽性者にHIV患者が多い傾向にあり、以前の本邦からの報告では指摘されていなかったHIVとの関連性も今後検討が必要である。

本研究では、核酸アナログ (nucleic acid analog, NA) 治療によってHBV感染者の肝線維化が改善することが知られている中で、HDV感染がその影響にどのように関与するのかを検討した。特に、プロペンシテスコアマッチング後の40症例において、NA治療を行った患者を対象に、FIB-4 indexを用いて肝線維化進行速度を評価したところ、抗HDV抗体陽性患者では線維化が進展しやすい結果であったことから、HDV抗体陽性患者では、NA治療を受けているにもかかわらず、肝線維化の進行速度が有意に速いことが示された。HBV感染者に対するNA治療においても、HDVの併存が肝疾患の進行に影響を与えることが明らかになり、HBV感染者の治療方針を立てる際には、HDV感染の有無を考慮することが非常に重要であることが示唆された。特に、NA治療下でも肝線維化が進行しやすいHDV抗体陽性患者に対しては、より厳密なモニタリングや治療アプローチの強化が求められ、今後、HDVの早期診断と適切な介入が、HBV患者の長期的な予後改善に繋がる可能性を示した。

【結論】

本研究の意義として、HBV感染者の中に一定数のHDV感染者が含まれていることが示され、日本においてHDV感染が見逃されている可能性が明らかになった。これにより、HDV感染のスクリーニングの必要性が再確認された。また、日本国内ではHDVとHIVの関係に関する報告はこれまでなく、HBVとHIVの共感染者にHDVが合併している可能性が示されたことから、HIV患者におけるHDVの有病率や臨床的特徴の解明が、診断・治療方針の確立に重要であることが示された。本研究は単施設の後方視的研究であり、全国規模のデータとして一般化するには限界があるため、全国25施設による多施設共同研究を通じて、HBVおよびHIV感染者を対象とした広範な疫学調査を現在進行中である。さらに、多施設共同研究を通じて得られる知見は、感染症対策の基盤となるだけでなく、日本におけるHDVの診断方法や治療薬の導入へと発展する可能性が高いと考えられる。日本ではHDV感染症の認知度が低いものの、潜在的な感染者のスクリーニング体制の普及と治療ガイドラインの整備を進めることで、HDVによる肝疾患の進行を抑え、患者の予後を改善することが今後の課題となる。また、国際的なデータと比較することで、日本特有の流行状況やリスク因子を解明し、グローバルな感染症対策にも貢献できる可能性がある。