

沖縄県における B 型肝炎ウイルス感染と慢性肝疾患との関連

琉球大学医学部第 1 内科（現、琉球大学医学部附属病院輸血部）

佐 久 川 廣

（平成 3 年 7 月 8 日受付）

（平成 3 年 8 月 9 日受理）

Key words: hepatitis B e antigen, hepatocellular carcinoma,
hepatitis B virus

要 旨

沖縄県の献血者における HBs 抗原陽性率は 3.5% で、全国平均（1.5%）の 2 倍以上を示し、全国一高い。一方、肝硬変、肝癌の死亡率は全国平均の約半分で、全国で最も低い。

今回著者は沖縄県の HBV 感染と慢性肝疾患との関連におけるこの疫学的特異性を解明するために疫学調査を含めた臨床的検討を行った。

まず、血清疫学的調査から次のような成績が得られた。1) 沖縄県の肝硬変、肝細胞癌患者における HBs 抗原の陽性率はそれぞれ 15.2%、24.4% で、全国平均の陽性率（肝硬変：23.4%、肝細胞癌：31.4%）より低い。2) 無症候性キャリアにおける年齢別の HBe 抗原陽性率は 20 歳以下の年齢で 50% で、年齢と共にその陽性率は低下し、20 代で 15.7% で、30 歳以上では 2～3% あるいはそれ以下の陽性率を示した。また、肝外来を受診した無症候性キャリアの内、6.3% が慢性肝炎、1 例（0.2%）が肝硬変であった。

一方、HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎 24 例の検討では、2 年間の観察期間中に 56.3% の症例に HBe 抗原の自然消失を認め、これらの症例の年間の消失率は 25.6% であった。

このように、沖縄県の HBs 抗原キャリアにおいて、若い時期にあるいは慢性肝炎の初期の段階で HBe 抗原を陰性化させていることがその予後に良好な結果をもたらし、B 型慢性肝疾患の有病率を低下させていると推定された。

はじめに

B 型肝炎ウイルス（HBV）は輸血後肝炎の原因解明の研究の中で、その病因ウイルスとして発見されたが、その後、慢性肝疾患との関連が明らかとなり、特に肝細胞癌の原因ウイルスとして注目されるようになった。

HBV の浸淫地区の分布と肝癌多発地区の分布は地理的、疫学的によく一致し、そのことが HBV と肝細胞癌との関連についてのその後の研究の発端となったことはよく知られている¹⁾。この数年、臨床的あるいは動物実験さらには分子生物学的研究など、多方面からの研究が展開され、HBV と肝細胞癌の関連に関してはもはや疑う余地もないほ

ど多くのデータが集積された²⁾。

沖縄県の献血者における HBs 抗原陽性率は 3.5% で、全国平均（1.5%）の 2 倍以上を示し、全国一高いことが知られている（日本赤十字血液センターの 1983 年度の資料）。一方、肝硬変、肝癌の死亡率は全国平均の約半分で、全国で最も低い（厚生省大臣官房統計情報部，“昭和 58 年人口動態統計編下巻”）。

このように沖縄県は、HBs 抗原陽性率が高いが、肝硬変、肝細胞癌などの慢性肝疾患の死亡率が低い。すなわち、HBV の保育率と肝細胞癌の死亡率は地理的あるいは疫学的に密接な関連を有するというこれまでの調査結果と相反する現象がみられている。

今回著者は沖縄県における HBV 感染と肝硬

別刷請求先：（〒903-01）沖縄県西原町字上原 207

琉球大学医学部第 1 内科 佐久川 廣

変、肝細胞癌との関連におけるこの疫学的特異性の原因を解明するために疫学調査を含めた臨床的検討を行ったので報告する。

対象と方法

I. 対象

1. 肝硬変、肝癌症例

沖縄県内の15の、公立病院とそれに準ずる医療施設を有する私的病院を対象に慢性肝疾患（肝硬変及び原発性肝癌）の成因に関する調査表を配布し、そのうち9施設より解答が得られた（回収率：60%）。

366例の肝硬変患者の成因に関する成績が集積され、これらの患者の中で、特殊型肝硬変症例25例を除いた341例を研究対象とした。一方、原発性肝癌に関しては113例が集積され、その中から肝内胆管癌症例を除いた85例の肝細胞癌について検討した。また、肝細胞癌患者の59例は肝硬変を伴っており、それぞれの疾患群の中で重複して解析した。

2. 検診受診 HBs 抗原陽性者

1983年より1990年までの期間中に住民検診、人間ドック、献血等で HBs 抗原陽性を指摘された無症候性の HBs 抗原陽性者829人を対象とした。

829人中男性は563名、女性は266名で、年齢は2歳から83歳まで分布し、平均年齢は 41.7 ± 11.1 歳であった。

829名中431名が精査のために我々の施設の肝臓外来を受診した。そこで問診、肝機能検査、肝炎ウイルスマーカー、さらに腹部超音波検査等が施行され、それらの結果を総合して臨床診断が下された。慢性肝炎、肝硬変が疑われる症例はさらに肝生検や肝癌のハイリスクグループとしての経過観察を行った。

3. HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎

1986年より1990年まで当科を受診した HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例の中で、12か月以上経過観察できた24例を対象とした。

24例中、男性は18例、女性は6例で、年齢は6歳から33歳まで分布し、平均年齢は 22.5 ± 6.7 歳であった。これらの症例の中に6歳と13歳の2例の小児が含まれていたが、他はいずれも17歳以上で

Table 1 Patients with HBe antigen positive chronic type B hepatitis

No. cases	24
M/F	18/6
Age (Mean±SD)	6-33 (22.5±6.7)
Follow-up period (Mean±SD)	12-78 (27.3±18.8)
Histology	
CAH	12
CPH	9
NSRH	1
NT	2

CAH=Chronic aggressive hepatitis

CPH=Chronic persistent hepatitis

NSRH=Non-specific reactive hepatitis

NT=Not performed

あった。

これらの症例はすべて1から3か月間隔で（症例によってはそれ以上の頻度で）肝機能検査および HBe 抗原・抗体の検査を施行された。また、いずれの症例も抗ウイルス療法を受けていなかった。

24例中、22例に肝生検が施行され、ヨーロッパ分類によって組織学的に分類した（Table 1）。

II. 方法

1. 肝炎ウイルスマーカーの測定

HBs 抗原の測定は主に reverse passive hemoagglutination (RPHA) 法にて行い、一部の症例に対しては radioimmunoassay (RIA) 法、あるいは enzyme immunoassay (EIA) 法を用いた。また、HBe 抗原、HBe 抗体の測定はいずれも RIA 法あるいは EIA 法にて行った。

2. 肝機能検査

検診受診 HBs 抗原陽性者に対して、GOT, GPT, γ -GTP, アルカリフォスファターゼ (ALP), ZTT, 血清総ビリルビン (T. Bil), 総蛋白, アルブミンの測定を行った。また、HBe 抗原陽性慢性肝炎の follow-up のための検査として GOT, GPT, γ -GTP, ZTT を必須とし、必要に応じて T. Bil, ALP, 総胆汁酸, コリンエステラーゼ等の検査も加えた。

3. 超音波検査

超音波検査には主にアロカ SSD-270の機械を

使用した。また、超音波による慢性肝疾患の診断は肝表面ならびに辺縁の性状、実質像、脾腫、側副血行路等の所見を参考にした。

4. 統計的处理

年齢別、疾患別の陽性率の比較は χ^2 検定を用いた。また、HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例における HBe 抗原の消失率は生命表を用いて算出した。

結 果

1. 肝硬変、肝癌の成因と肝炎ウイルスマーカーの陽性率

341例の通常型肝硬変症例341例中、男性は228例、女性113例で、男女比は2:1であった。また、年齢は25歳から90歳まで分布し、平均年齢は56.8±12.8歳であった。

341例中328例について HBs 抗原が測定され、そのうち50例 (15.2%) が HBs 抗原陽性であった。

また、飲酒歴と輸血歴はそれぞれ51.8%, 6.9%に認められた (Table 2)。

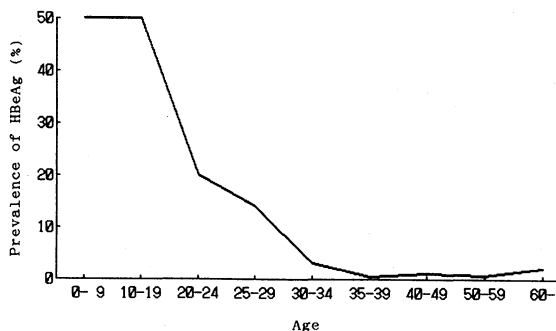
原発性肝癌症例の中で、胆管細胞癌を除く85例の肝細胞癌症例について同様の検討を行った。85例中、男性は66例、女性19例で、男女比は3.5:1であった。また、年齢は24~87歳まで分布し、平均年齢は60.8±12.9歳であった。

85例中、82例について HBs 抗原が測定され、20例 (24.4%) が HBs 抗原陽性であった。また、飲酒歴と輸血歴はそれぞれ43.4%, 5.2%に認められた (Table 2)。

2. 検診受診 HBs 抗原陽性者 (無症候性キャリア) における肝疾患の頻度

検診、献血等で HBs 抗原陽性を指摘された829

Fig. 1 Prevalence of HBe antigen by age among asymptomatic HBs antigen carriers



例全例に HBe 抗原・抗体の検査を施行し、このうち HBe 抗原陽性者は29名 (3.5%) HBe 抗体陽性者は90.6%であった。

年齢別の HBe 抗原陽性率は、20歳未満の年齢層ではその50%が HBe 抗原陽性であり、年齢が高くなるに従い逆にその陽性率は低下し、20代で10~20%, 30歳以上では2~3%あるいはそれ以下の陽性率を示した (Fig. 1)。一方、HBe 抗体の陽性率は年齢とともに上昇し、30歳以上ではどの年齢層でも90%以上の陽性率を示した。

肝臓外来を受診した431名の臨床診断と HBe 抗原・抗体、肝機能検査結果を Table 3 に示す。表中の肝機能異常は GOT, GPT 何れかの異常を示す症例の頻度を表している。

431例中、27例 (6.3%) が慢性肝炎と診断され、肝硬変と診断された症例は1例 (0.2%) のみであった。慢性肝炎27例中5例 (18.5%) が HBe 抗原陽性であり、また、ほとんどの症例がトランスアミナーゼの異常を示した。これら27例中の8例が組織学的に検討され、2例が軽度の活動性慢性肝炎 (CAH2A) で、残りの6例はいずれも慢性持続性肝炎 (CPH) であった。

3. B 型慢性肝炎における HBe 抗原の自然消失率

24例の HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例の中で、経過観察中の最初の2年間で、13例に HBe 抗原の消失を認め、さらにその13例中の9例にその後 HBe 抗体の出現を認めた。また、2年間の HBe 抗原の累積消失率は56.3%であった。その

Table 2 Etiologic factors in patients with chronic liver disease (liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma) in Okinawa

	LC (n=341)	HCC (n=85)
HBs antigen (+)	50/328(15.2%)	20/82(24.4%)
Alcohol intake*	169/326(51.8%)	33/76(43.4%)
Blood transfusion	20/290(6.9%)	4/77(5.2%)

LC=liver cirrhosis, HCC=hepatocellular carcinoma

*80 ml ethanol/day for more than 5 years

Table 3 Clinical diagnosis, HBe antigen, anti-HBe and liver function tests result in HBs antigen positive health examinees

Clinical diagnosis	No. cases	HBeAg/anti-HBe			Liver function	
		+/-	-/-	-/+	normal ^a	abnormal ^b
Chronic hepatitis	27(6.3)	5(18.5)	3	19(70.4)	3(11.1)	24(88.9)
Fatty liver	21(4.9)	0	1	20(95.2)	7(33.3)	14(66.7)
Acute hepatitis	1(0.2)	1	0	0	0	1
Liver cirrhosis	1(0.2)	0	0	1	0	1
Healthy carrier	381(88.4)	5(1.3)	18	358(94.0)	375(98.4)	6(1.6)
Total	431(100)	11(2.6)	22	398(92.3)	385(89.3)	46(10.7)

() indicates%

^aCases with normal values of GOT and GPT

^bCases with high values of either GOT or GPT

Fig. 2 Cumulative clearance rate of HBe antigen in HBe antigen positive chronic type B hepatitis



後、残りの11例中、4例が3年以上経過観察されそのうち1例にHBe抗原が消失し、さらに抗体の獲得を認めた。これら24例の年間のHBe抗原消失率は平均25.6%であった (Fig. 2)。

HBe抗原が消失した14例中12例に、GPTの正常化を認めたが、HBe抗原が持続して陽性であった10例は1例を除いてGPT高値が持続した。

考 案

1. HBs抗原陽性慢性肝疾患 (肝硬変・肝癌) の有病率

世界的にHBV保有率の高い地域と肝癌多発地区は地理的によく一致する。すなわち、HBV感染の高浸淫地区である東南アジアや中国、南アフリカ等の国々は肝癌の死亡率もまた高い¹⁾。これらの地域に共通していることは肝癌症例の大部分がHBs抗原陽性ということである³⁾⁴⁾。

日本は肝癌死亡率が比較的に高いことが知られ

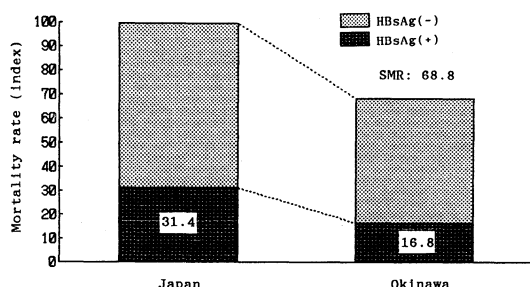
ているが、その原因として非A非B型肝炎ウイルスが最も多く、肝癌症例のHBs抗原陽性率はせいぜい30%程である⁵⁾。このように肝癌症例のHBs抗原陽性率が低いところでは、その地域内でのHBV保有率と肝癌死亡率が関連しないことは十分考えられることである。すなわち、HBs抗原陽性肝癌の死亡率が高くて、非A非B型肝炎ウイルスが原因となる肝癌の死亡率が低ければ、全体として肝癌の死亡率は低くなる。したがって、HBV保有率と肝癌死亡率との関連を検討する場合、肝細胞癌症例におけるHBs抗原陽性率も併せて検討する必要がある。

沖縄県の慢性肝疾患症例に占めるHBs抗原陽性者の割合は、肝硬変症例：15.2%、肝細胞癌症例：24.4%であり、全国平均よりむしろ低い値を示した。

このように、沖縄県では、肝硬変、肝癌のいずれにおいてもHBs抗原陽性率が低く、さらに両疾患の死亡率も低いことより、HBs抗原陽性の肝硬変、肝癌の死亡率は全国平均より低いものと推定される。

致死率が高い疾患の場合、その死亡率と有病率は正比例するが、肝硬変、肝癌についてもそれがあてはまる。つまり、これらの疾患においては死亡率を有病率に置き換えて検討することが可能である。例えば、全国平均の男性の肝癌の有病率を100とすると、その中のHBs抗原陽性肝硬変の有病率は31.4という指数で表される (全国調査で集計された肝細胞癌症例の31.4%がHBs抗原陽

Fig. 3 Mortality rate of HBs antigen positive hepatocellular carcinoma (comparison between Okinawa prefecture and the average for the whole of Japan)



性⁵⁾。一方、沖縄県の場合、肝癌の標準化死亡比が68.8で⁶⁾、肝細胞癌症例中の HBs 抗原陽性率が24.4%であることより、HBs 抗原陽性の肝細胞癌の有病率を同様に指数で表すと16.8となる。つまり、HBs 抗原陽性肝細胞癌の有病率は全国平均の約半分ということになる。同様に、HBs 抗原陽性肝硬変症例において、その有病率を指数で求めると、全国平均が23.4で、沖縄県が11.4ということになる (Fig. 3)。

沖縄県の HBV 保有率は全国平均の約2倍であり、その一方で HBs 抗原陽性肝硬変、肝癌の有病率は約半分であることより、HBs 抗原陽性者から肝硬変、肝細胞癌に進展する危険率は全国平均の約1/4と推定される。

2. HBs 抗原キャリアの予後と HBe 抗原・抗体
無症候性 HBV キャリアにおける年齢別の HBe 抗原陽性率は20代で15.7%、30歳以上でわずか2~3%であり、日本国内の他の地域の報告や台湾からの報告と比較して明らかに HBe 抗原陽性率が低かった。例えば、飯野の報告によると、同様に無症候性キャリアの群で、20代で25~30%の HBe 抗原陽性率を示し、30代；14.6%、40代；9.5%となっている⁷⁾。さらに、Liaw らの台湾の無症候性キャリアにおける成績では20代；56.6%、30代；25.9、40代10.5%で、30歳以上でもまだかなり HBe 抗原陽性者が存在する⁸⁾。

一般に HBs 抗原キャリアの年齢別の HBe 抗原陽性率は欧米と比較してアジア地区では高くなっており⁹⁾、今回の成績は欧米における調査成

績に類似していた。

HBe 抗原・抗体系の重要な臨床的意義として、その肝炎の活動性との関係があげられる。つまり、HBe 抗原が持続的に陽性であれば肝障害が進行しやすい。一方、HBe 抗原の陰性化、あるいは HBe 抗体の獲得により肝炎の活動性は鎮静化され、肝障害の進行も停止するとされている¹⁰⁾。したがって、若い時期に HBe 抗原が陰性化すれば、たとえ HBs 抗原キャリアであっても健康人としての生活を送ることが可能で、事実、大部分のキャリアが無症候性のまま終始する¹¹⁾。

また、肝硬変、肝癌の約99%は30歳以上の年齢で発症しており¹²⁾、沖縄県のように30歳以下ではほとんどの HBs 抗原キャリアが HBe 抗原の陰性化を示し、それにもなって肝炎も鎮静化すれば、その後肝硬変、肝癌進行することは稀と思われる。つまり、HBs 抗原陽性者の cross sectional study から HBs 抗原陽性の肝硬変、肝癌の有病率が低いことは容易に想像できる。

HBe 抗原から抗体への seroconversion はキャリアの予後に良好な結果をもたらすが、一方で、HBs 抗原陽性の肝硬変、肝細胞癌患者の多くが HBe 抗体陽性である⁸⁾。したがって、無症候性キャリア→慢性肝炎→肝硬変→肝細胞癌という疾患の進行過程の中で、どの時期に seroconversion するかということが重要になってくる。

慢性肝炎の進行度を決定する因子として肝細胞壊死の強さと肝炎の持続時間がある。特に、肝炎の持続時間は慢性肝炎の場合、その予後に大きな影響を与える。

今回検討した24例の HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎患者の中で、その約60%が2年以内に HBe 抗原が消失し、年平均の HBe 抗原消失率は25.6%であった。また HBe 抗原消失例のほとんどに肝炎の鎮静化を認めた。

HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎における HBe 抗原の自然消失率に関しては多くの報告がある。一般に欧米のキャリアにおいては消失率が高く、日本を含めアジア地区では低い。

例えば、Hoofnagle らは、米国人の HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例について検討し、HBe 抗原

の自然消失率は年平均25.4%であったと報告している¹³⁾。一方、台湾では、Liew らが17.0%と報告し¹⁴⁾、また、香港では Lok らによって13.4%と報告されている¹⁵⁾。さらに日本でも、多くの施設が7.3~11.9%という HBe 抗原の自然消失率の成績を報告している¹⁶⁾。

沖縄県の HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例における HBe 抗原の自然消失率の成績は同じアジアの他の地域と比較してあきらかに高率であり、これらの地域におけるインターフェロン療法の成績と比較してもむしろ高い消失率を示している¹⁷⁾。

3. HBV 持続感染と肝癌との関連

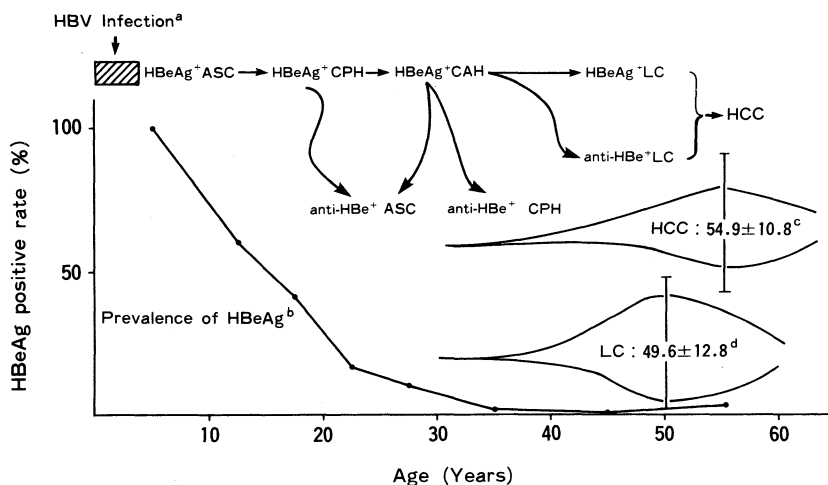
HBV 感染と肝癌の関連については多くの調査報告より明らかであるが、感染そのものが直接癌化に結びつくわけではない。例えば、HBs 抗体陽性者は過去の一過性感染者がほとんどであるが、それらの人達に肝癌が発症する危険度は HBV に暴露されていない集団のそれと差がない¹⁸⁾。つまり、専ら肝癌との関連が取り沙汰されるのは HBs 抗原陽性の集団すなわち HBV キャリアである。

また、肝細胞癌はその約80%の症例に肝硬変を伴っており、肝癌の発症までには HBV 持続感染とそれに伴う慢性の肝細胞壊死という過程が必要である。

日本を含めてアジアの国々の多くのキャリアは母児間感染や幼少児期の水平感染によって成立したキャリアである。キャリアの初期すなわち、幼小児期のキャリアの多くが HBe 抗原陽性で、肝障害を有しない症例が多い。その後、10代の後半より20代にかけて肝炎を起こし、ある者は HBe 抗原が陰性化し、さらに肝炎も鎮静化し、HBe 抗体陽性の無症候性 HBs 抗原キャリアになる。一方、残りの10%（この数字は地域によって差があるが）は HBe 抗原が持続し、肝炎も遷延化して、肝硬変、肝細胞癌へと進展していく¹¹⁾。

沖縄県の HBV キャリアの予後が他の地域のキャリアと比較して良好な理由として2つ考えられる。1つは、キャリアの自然史の中で、HBe 抗原の消失が若い時期に高率に起こっていること。次に、慢性肝炎症例において、肝炎の持続時間の

Fig. 4 Clinical outcome of HBs antigen carriers in Okinawa prefecture
a: The great majority of HBs antigen (HBsAg) carriers in Okinawa have acquired their hepatitis B virus (HBV) infection perinatally or during post-natal-period. b: Prevalence of HBe antigen by age among asymptomatic HBsAg carriers in Okinawa. In the great majority of HBsAg carriers, HBe antigen had disappeared before the time when a HBsAg carrier became 30 years of age. c, d: The mean ages developing to liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC) in Japan are 49.6 ± 12.8 and 54.9 ± 10.8 years old, respectively, with 99% of both LC and HCC being more than 30 years of age. (by Matsushita, H.¹²⁾)



比較的短い時期 HBe 抗原の陰性化が認められるという事である。すなわち、Fig. 4 に示すように沖縄県の多くのキャリアが10代の後半から20代にかけて HBe 抗原を消失させ、一般に肝硬変へと進展するとされる40代よりさらに若い30代で肝炎を鎮静化させている。また、B 型慢性肝炎症例でもその組織学的進行度が軽度の時期 (CPH, CAH2A) に HBe 抗原が消失しており、HBV キャリアから肝硬変、肝細胞癌へと進展する頻度は低いと推定される。

このように、若い時期にあるいは肝障害が軽い時期に seroconversion すればそのキャリアの予後は良好であると言える。アジア地区において HBs 抗原陽性肝細胞癌の死亡率が高いのはもちろんその地域の HBV 保有率が高いことが一番の原因であろうが、それとともに HBV キャリアあるいは慢性肝炎症例における HBe 抗原消失率が低いことも重大な原因の一つであろうと思われる。

HBV キャリアの予後は個人差はもちろんのこと、地域差や人種差があり、その差は自然経過の中での、HBe 抗原の消失あるいは抗体の獲得における差といえることができる。このウイルスの増殖の停止を意味する HBe 抗原の消失には個体の免疫能、栄養状態、あるいはウイルスのサブタイプなどがなんらかの影響を与えていると言われるが¹⁹⁾²⁰⁾、それだけでは地域間あるいは人種間の差を説明することは出来ない。今後、それらの原因の解明が B 型慢性肝炎の治療になんらかの好結果をもたらすことを期待する。

謝辞 稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました斎藤 厚教授に深謝します。また、数々の助言を頂きました小張一峰名誉教授に感謝の意を表します。さらに、試薬の供給や疫学調査について助言を頂いた自治医科大学の真弓 忠教授、津田文男氏ならびに Au グループの皆様にも深謝します。

また、以下に本研究に御指導、御協力頂いた方々の名前と所属を列挙して、感謝の言葉に代えさせていただきます。

金城福則助教授、第一内科消化器グループ (琉球大学医学部第一内科)、嘉手納啓三 (沖縄メディカル病院)、親川富憲、宮城 護 (宜野湾記念病院)、池宮城喜春、新垣善輝 (沖縄県予防医学協会)、石原昌清、玉城政弘、親泊康朝 (中

頭病院)、慶田喜秀 (沖縄県立中部病院)、佐久本健、島袋隆志、宮平守博、大湾朝二 (那覇市立病院)、仲宗根和則 (琉生病院)、金城武俊 (沖縄県立名護病院)、真喜志金造、潮平英敏 (国療沖縄病院)、城間盛光 (沖縄県立南部病院)、大城一郎 (沖縄赤十字病院)、高江州均、恩河尚清、新里 弘 (沖縄県立宮古病院)

尚、本研究の一部は厚生省肝炎連絡協議会 B 型肝炎研究班の研究費ならびに肝炎財団の研究助成金によって行われた。

文 献

- 1) Szmunes, W.: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: Evidence for a causal association. *Progr. Med. Virol.*, 24: 50—59, 1978.
- 2) Popper, H., Shafritz, D.A. & Hoofnagle, J.H.: Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 7: 764—772, 1987.
- 3) Sung, J.L.: Hepatitis B virus infection and its sequelae in Taiwan. *Proc. Natl. Sci. Council. B R.O.C.*, 5(4): 385—399, 1981.
- 4) Prince, A.M., Szmunes, W., Michon, J., Demaille, J., Diebolt, G., Linhard, J., Quenum, C. & Sankale, M.: A case/control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal. *Int. J. Cancer*, 16: 376—383, 1975.
- 5) The Liver Cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan, six report. *Cancer*, 60: 1400—1411, 1987.
- 6) 本成 充, 福村圭介, 桑江なおみ: 沖縄県におけるがん死亡に関する統計的解析一昭和48—59年一, 沖縄県公害衛生研究所報, 20: 23—38, 1987.
- 7) 飯野四郎: キャリア対策: 1つの試み, 厚生省肝炎連絡協議会, 昭和57年度研究報告, p. 72—76, 1982.
- 8) Liaw, Y.F., Chu, C.M., Lin, D.Y., Sheen, I.S., Yang, C.Y. & Huang, M.J.: Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: A comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J. Med. Virol.*, 13: 385—391, 1984.
- 9) Szmunes, W., Neurath, A.R., Stevens, C., Strick, N. & Harley, E.J.: Prevalence of hepatitis B e antigen and its antibody in various HBsAg carrier population. *Am. J. Epidemiol.*, 113: 113—121, 1981.
- 10) Hoofnagle, J.H., Shafritz, D.A. & Popper, H.: Chronic type B hepatitis and the healthy hepatitis B surface antigen carrier state. *Hepatology*, 7: 758—763, 1987.
- 11) 鈴木 宏: 慢性ウイルス肝炎—治療方針一, 肝・

- 胆・脾, 9: 901—906, 1984.
- 12) 松下 寛: 疫学研究班総括報告. 厚生省肝炎連絡協議会, 昭和56年度研究報告.
 - 13) Hoofnagle, J.H., Dusheiko, G.M., Seeff, L.B., Jones, E.A., Waggoner, J.G. & Bales, Z.B.: Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 94: 744—748, 1981.
 - 14) Liew, Y.F., Chu, C.M. & Su, I.J.: Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*, 34: 216—219, 1983.
 - 15) Lok, A.S.F., Lai, C.L. & Wu, P.C.: Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*, 92: 1839—1843, 1987.
 - 16) 瀧野辰郎, 古田精市: HBe 抗原の自然経過. 犬山シンポジウム記録刊行会編, B型肝炎のトピック—自然経過, HBV-DNA, 治療, p. 2—46, 中外医学社, 東京, 1983.
 - 17) 奥野忠雄, 中島年和, 安部芳道, 武田 誠, 岡上武, 瀧野辰郎, 山田 明, 今西二郎: B 型慢性肝炎に対するインターフェロン単独療法後の長期経過観察例の検討. *肝臓*, 27: 1376—1383, 1986.
 - 18) Sakuma, K., Saito, N., Kasai, M., Jitsukawa, H., Yoshino, I., Yamaguchi, M., Nobutomo, K., Mayumi, M., Tsuda, H. & Okuda, K.: Relative risk of death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: A prospective study. *Hepatology*, 8: 1642—1646, 1988.
 - 19) 西岡久壽彌: 栄養と生体防衛. 輸液・栄養ジャーナル, 2: 229—234, 1980.
 - 20) 熊田博光, 池田健次, 荒瀬康司: Subtype 別にみた e 抗原陽性肝炎の e 抗原陰性化率の検討. *肝臓*, 28: 1271, 1987.

Correlation between Hepatitis B Virus Infection and Chronic Liver Disease in Okinawa

Hiroshi SAKUGAWA

First Department of Internal Medicine, University Hospital, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

In Okinawa prefecture, prevalence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among blood donors is 3.5% and is twice as high as the average for the whole of Japan (1.5%), and is the highest in Japan ($p < 0.005$). In contrast, mortality rates of both liver cirrhosis (LC) and primary liver cancer (PLC) in Okinawa are the lowest in Japan. Many epidemiological studies have shown that the positive rate of HBsAg correlates with mortality rate of PLC. To elucidate the cause of this epidemiological discrepancy, cross-sectional seroepidemiological studies and a prospective clinical study were conducted.

In the cross-sectional studies, the following results were obtained;

(1) Positive rate of HBsAg among patients with LC in Okinawa was 15.2% and lower than the average for the whole of Japan (23.4%). A similar comparison among patients with hepatocellular carcinoma showed 24.4% in Okinawa Vs. 31.4% in the whole of Japan. (2) The age-specific hepatitis B e antigen positive rate among 829 HBsAg positive health examinees tend to decrease with increase in age; 50% in <20 years old age group, 15.7% in third decade and 2—3% or less in 30 or more age group. Of the 829, 431 HBsAg positive subjects were referred our liver out-patient clinic. Then, of the 431, 27 (6.3%) were diagnosed or suspected as having chronic hepatitis and one (0.2%) was diagnosed as having cirrhosis. Of the 431, 381 (88.4%) were diagnosed as healthy HBsAg carrier, the great majority (94.0%) of whom had positive reaction of anti-HBe antibody and normal values of both GOT and GPT.

On the other hand, the prospective clinical study showed that; Among 24 initially HBeAg positive patients with chronic type B hepatitis, all of whom were followed-up for more than 12 months, 14 cleared HBeAg and subsequently 10 of the 14 acquired anti-HBe antibody. The cumulative clearance rate of HBeAg within the first two years was 56.3% and the annual clearance rate of HBeAg was 25.6%.

The tendency of early disappearance of HBeAg among HBsAg carriers during their life time or the course of chronic hepatitis might lead to the low death rate of hepatocellular carcinoma, particular that of HCC associated with hepatitis B virus infection in Okinawa.