

の症例, 315例を解析対象とした。

315例中, うちe抗原陽性例は180例(57%), e抗原陰性例135例(43%)であった。患者の背景因子に関しては315例中220例(70%)が男性, 95例(30%)が女性であった。平均年齢に関しては48.7歳であった(表10)。

臨床診断に関しては慢性肝炎が224例(71%), 肝硬変が77例(24%), 肝癌合併例が

10例, 無症候性キャリアが2例, 不明が2例であった(表11)。

治療歴の有無に関しては315例中117例(37%)に治療歴がみられた。ラミブジン投与前のALT値に関しては, 正常値範囲以内が37例(12%), 正常値の2倍以内が56例(18%), 正常値の2倍から5倍以内が90例(29%), 正常値の5倍以上が132例(42%)であった(表12)。

表10. Lamivudine 治療導入症例(施設別) 2000年1月～2002年12月導入症例

	症例数	男/女	eAg(+)	eAg(-)
仙台医療	7	3/4	3	4
金沢医療	20	10/10	15	5
中信松本	49	38/11	21	28
東京	18	11/7	9	9
国際医療	16	15/1	10	6
相模原	9	6/3	7	2
西埼玉中央	9	5/4	4	5
横浜医療	12	7/5	4	8
横浜東	2	2/0	2	0
名古屋医療	2	2/0	1	1
大阪医療	10	8/2	7	3
大阪南医療	17	14/3	10	7
岡山医療	3	2/1	0	3
呉医療	31	17/14	9	23
普通寺	9	4/5	8	1
小倉	14	12/2	10	4
九州医療	8	6/2	3	5
大分医療	10	8/2	6	4
長崎医療	68	50/18	51	17
京都医療	1	0/1	0	1
合計	315	220/95	180	135

登録総数 315症例

平均年齢 48.7歳

男女比 2.32:1

HBeAg (+) 57%

HBeAg (-) 43%

表11. Lamivudine治療症例の患者背景因子 (1)

(2000年1月～2002年12月導入症例: n=315)

	HBeAg(+) (n=180)	HBeAg(-) (n=135)	計 (n=315)
性差			
男性	119 (66%)	101 (75%)	220 (70%)
女性	61 (34%)	34 (25%)	95 (30%)
平均年齢 (平均±SD)	46.9±13.1	51.1±11.3	48.7±12.5
臨床診断			
CH	132	92	224 (71%)
LC	41	36	77 (24%)
CH+HCC	0	1	1 (0.3%)
LC+HCC	6	3	9 (2.9%)
ASC	0	2	2 (0.6%)
不明	1	1	2 (0.6%)

肝生検の有無に関しては315例中207例(66%)に肝生検が施行された(表13).

HBV genotype分布に関する解析では、測定可能であった282例中、genotype Cは267例(94.7%)、genotype Bは12例(4.3%)、genotype Aは2例(0.7%)、genotype Fは1例(0.4%)であった。

C-9. B型慢性肝炎に対するラミブジン治療効果判定とYMDD変異出現の有無

ラミブジン治療例の経過観察状況に関しては、全登録症例315例中48週間以上経過し、かつ効果判定が可能であった症例は261例である(図15).

表12. Lamivudine治療症例の患者背景因子 (2)

- 前治療の有無及びLamivudine投与前ALT値 -
(2000年1月～2002年12月導入症例：n=315)

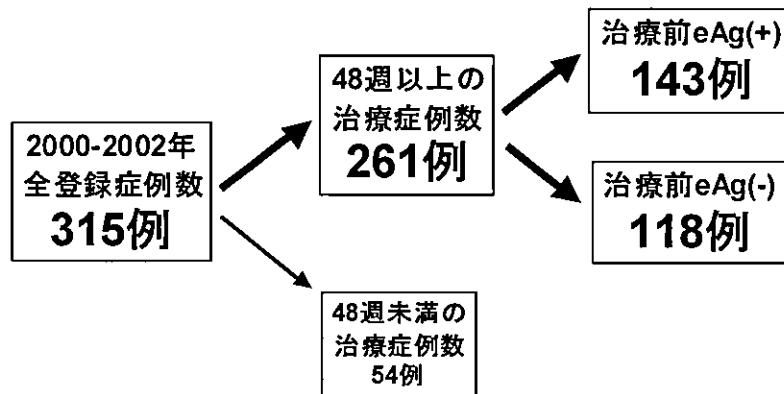
	HBeAg(+) (n=180)	HBeAg(-) (n=135)	計 (n=315)
治療歴の有無			
あり	67 (37%)	50 (37%)	117 (37%)
IFN	49	41	90
Lamivudine	4	1	5
その他	18	6	24
なし	110 (61%)	77 (57%)	187 (59%)
不明	3 (2%)	8 (6%)	11 (3%)
Lamivudine投与前ALT値 (IU/L)			
≤1x ULN	10 (6%)	27 (21%)	37 (12%)
1-2x ULN	32 (18%)	24 (18%)	56 (18%)
2-5x ULN	48 (27%)	42 (31%)	90 (29%)
>5x ULN	90 (50%)	42 (31%)	132 (42%)

表13. Lamivudine治療症例の患者背景因子 (3)

- 肝生検組織所見 -
(2000年1月～2002年12月導入症例：n=315)

	HBeAg(+) (n=180)	HBeAg(-) (n=135)	計 (n=315)
肝生検の有無			
あり	114 (63%)	93 (69%)	207 (66%)
なし	66 (37%)	42 (31%)	108 (34%)
肝生検所見 (n=207)			
F0	7	4	11 (5%)
F1	27	23	50 (24%)
F2	32	22	54 (26%)
F3	26	24	50 (24%)
F4	16	11	27 (13%)
不明	6	9	15 (7%)

図15. ラミブジン治療登録症例の効果判定(48週)
(2005年1月)



この261例を対象にラミブジン投与48週目の治療成績を解析した。治療前HBe抗原陽性例143例の検討では、ALTの正常化は107例(75%)に見られた。HBe抗原の陰性化は45例(31%)、HBe抗原の持続陽性は84例(59%)、(±)は4例(3%)、判定不能が10例(7%)であった。アンプリコア法でHBV-DNAの陰性化(400copies/ml)は62例(43%)、陽性例は70例(49%)、判定不能が11例(8%)であった。治療前HBe抗原陰性例118例の検討では、ALTの

正常化は95例(81%)に見られた。HBV-DNAの陰性化(400copies/ml)は87例(74%)、陽性例は24例(20%)、判定不能が7例(6%)であった(表14)。

治療前HBe抗原陽性例143例中、治療48週目の時点で、HBe抗原とHBV-DNAともに測定可能であった121例の検討ではHBe抗原が陰性化し、なおかつHBV-DNAも陰性化した例は33例(27%)であった(図16)。

表14. 48週目時点での効果判定

治療前eAg(+) 143例		治療前eAg(-) 118例	
1.ALT正常化		1.ALT正常化	
あり	107(75%)	あり	95(81%)
なし	35(25%)	なし	23(20%)
2.eAgの陰性化		2.HBV-DNA陰性化 <small>(≥ 6 Log copies/ml未満)</small>	
あり	45(31%)	あり	87(74%)
なし	84(59%)	なし	24(20%)
±	4(3%)	判定不能	7(6%)
判定不能	10(7%)		
3.HBV-DNA陰性化 <small>(≥ 6 Log copies/ml未満)</small>			
あり	62(43%)		
なし	70(49%)		
判定不能	11(8%)		

治療前ALT値別に治療効果を検討した(表15)。まず治療前HBe抗原陽性例143例を検討した。治療開始前ALT値が正常値であった8例の検討では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例はなく、HBV-DNAの陰性化は1例(14%)、YMDD変異出現は6例中2例(33%)であった。治療開始前ALT値が正常値から2倍範囲内の症例の27例では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例は5例(21%)、HBV-DNAの陰性化は7例(28%)、YMDD変異出現は17例中7例(41%)であった。治療開始前ALT値が正常値から2倍から5倍の範囲

内の症例の45例では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例は13例(30%)、HBV-DNAの陰性化は17例(39%)、YMDD変異出現は37例中12例(32%)であった。治療開始前ALT値が5倍以上の症例63例では、48週目の時点でのHBe抗原陰性化例は27例(47%)、HBV-DNAの陰性化は37例(66%)、YMDD変異出現は48例中7例(15%)であった。治療開始前ALT値が5倍以上の症例では、治療開始前ALT値が正常値の症例に比較して、有意にHBe抗原陰性化、HBV-DNA陰性化が高値であった(P=0.0356, P=0.0130)。

図16. 48週目時点でeAg及びHBV-DNAともに効果判定可能であった121例での解析(治療前eAg陽性例)

		eAg陰性化		
		あり	なし	
HBV-DNA 陰性化	あり	33(27%)	21(17%)	54(45%)
	なし	7(6%)	60(50%)	67(55%)
		40(33%)	81(67%)	121(100%)

表15. Lamivudine 48週投与後の効果判定
- 投与前ALT値別 -

治療前HBeAg(+)-症例 (n=143)				
治療開始前ALT値(IU/L)	症例数	HBeAg陰性化	HBV DNA陰性化	YMDD mutant
≤1x ULN	8	0/7(0%)	1/7(14%)	2/6(33%)
1-2x ULN	27	5/24(21%)	7/25(28%)	7/17(41%)
2-5x ULN	45	13/44(30%)	17/44(39%)	12/37(32%)
>5x ULN	63	27/58(47%)	37/56(66%)	7/48(15%)
Total	143	45/133(34%)	62/132(47%)	28/108(26%)

P=0.0356 (HBeAg陰性化), P=0.0130 (HBV DNA陰性化), P=0.0298 (HBeAg陰性化), P=0.0015 (HBV DNA陰性化), P=0.0063 (HBV DNA陰性化), P=0.0370 (YMDD mutant)

治療前HBeAg(-)-症例 (n=118)			
治療開始前ALT値(IU/L)	症例数	HBV DNA陰性化	YMDD mutant
≤1x ULN	26	22/26(85%)	1/22(5%)
1-2x ULN	19	15/19(79%)	1/16(6%)
2-5x ULN	39	26/35(74%)	7/28(25%)
>5x ULN	34	24/31(77%)	2/28(7%)
Total	118	87/111(78%)	11/94(12%)

治療前HBe抗原陰性例118例を検討した。治療開始前ALT値が正常値の26例の検討では、48週目の時点でのHBV-DNAの陰性化は22例(85%)、YMDD変異出現は22例中1例(5%)であった。治療開始前ALT値が正常値から2倍範囲内の症例19例では、48週目の時点でのHBV-DNAの陰性化は15例(79%)、YMDD変異出現は16例中1例(6%)であった。治療開始前ALT値が正常値から2倍から5倍の範囲内の症例39例では、48週目の時点でのHBV-DNAの陰性化は26例(74%)、YMDD変異出現は28例中7例(25%)であった。治療開始前ALT値が5倍以上の症例34例では、48週目の時点でのHBV-DNAの陰性化は24例(77%)、YMDD変異出現は28例中2例(7%)であった。治療前HBe抗原陰性では、陽性例とは異なり、治療開始前ALT値の治療効果との関連は明確ではなかった。

治療前HBV-DNA量と48週目のHBV-DNAの陰性化の頻度について検討した(表16)。治療前HBV-DNA量8.0以上の対象では40%の陰性化率、7.0~7.9では58%、6.0~6.9では63%、5.0~5.9では75%、4.9以下では86%の陰性化率であり、それぞれ有意差が

認められ、治療前HBV-DNA量が低いほど48週目のHBV-DNA陰性化率が高い。YMDD変異出現率は、HBV-DNA量5.9以下の対象群では10%未満で、HBV-DNA量8.0以上の対象での33%に比較して有意に低い出現率であった。

治療前HBV-DNA PreCore領域の変異に関して、変異型と野生型の比率を算出し、48週目のHBV-DNAの陰性化の頻度とYMDD変異出現頻度を検討した(表17)。PreCore領域野生型0%の対象者とそれ以外の対象群の間には、HBV-DNAの陰性化の頻度に関して、有意な差(P=0.0002, P<0.001, P=0.0344)が見られたが、YMDD変異出現の頻度に関しては各群間での差は見られなかった。

治療前HBV-DNA Core Promoter領域の変異の出現パターンと48週目のHBV-DNAの陰性化の頻度とYMDD変異出現頻度を検討した(表18)。対象症例中、Core Promoter野生型は24例(11%)、変異型は161例(74%)、混合型は20例(9%)で多くの症例は変異パターンを有し、野生型は少数であった。治療効果との関連では、変異パターンとHBV-DNAの陰性化の頻度とYMDD変異出現頻度に関

表 16. Lamivudine 投与48週目の効果判定
- 投与前HBV-DNA量別 -

治療前 HBV-DNA 量測定症例 (n=260)			
治療開始前 HBV-DNA量 (Log copies/ml)	症例数	HBV-DNA 陰性化	YMDD mutant
8.0~	56	20/50 (40%)	13/40 (33%)
7.0~7.9	71	38/66 (58%)	11/56 (20%)
6.0~6.9	63	37/59 (63%)	11/50 (22%)
5.0~5.9	34	24/32 (75%)	2/24 (8%)
~4.9	36	30/35 (86%)	2/32 (6%)
Total	260	149/242 (62%)	39/202 (19%)

して一定の傾向は見られなかった。

観察期間内のYMDD変異出現頻度の状況を、治療前のHBeAgの有無、48週目のSCの状態、48週目のHBV-DNAの陰性化の有無との関連で検討した(図17)。YMDD変異出現頻度は、48週目HBV-DNA陽性例では60%以上(64~100%)の出現頻度であるのに対し、48週目HBV-DNA陰性例では、40%以下(17~

40%)であり、48週目HBV-DNA量、陰性化がその後のYMDD変異出現に密接に関連することが示唆された。

C-10. データマイニングによるB型慢性肝炎ラミブジン治療YMDD変異出現予測モデルの構築

2000年1月1日から2004年12月31日まで

表17. Lamivudine 48週投与後の効果判定
- 投与前HBV-DNA Pre-core領域の遺伝子変異別 -

治療前 HBV-DNA Pre-core変異検出症例 (n=220)			
治療開始前 Pre-core領域 野生型の比率	症例数	HBV DNA 陰性化	YMDD mutant
100 (%)	82	43/80 (54%)	14/67 (21%)
50~95 (%)	45	20/44 (45%)	11/39 (28%)
5~40 (%)	28	18/28 (64%)	4/26 (15%)
0 (%)	62	49/58 (85%)	7/51 (14%)
陰性	3	0/3 (0%)	1/3 (33%)
Total	220	130/213 (61%)	37/186 (20%)

統計的有意性: P=0.0002 (100% vs 50~95%), P<0.0001 (50~95% vs 5~40%), P=0.0344 (5~40% vs 0%)

表18. Lamivudine 48週投与後の効果判定
- 投与前HBV-DNA core promoter領域の遺伝子変異別 -

治療前 HBV-DNA core promoter変異検出症例 (n=217)			
治療開始前 core promoter領域	症例数	HBV DNA 陰性化	YMDD mutant
野生型	24	12/23 (52%)	4/19 (21%)
変異型	161	97/156 (62%)	30/140 (21%)
混合型	20	13/20 (65%)	1/15 (7%)
その他の変異 (nt1762,1764以外)	4	2/4 (50%)	1/3 (33%)
判定保留	4	2/3 (67%)	0/3 (0%)
陰性	4	1/4 (25%)	1/4 (0%)
Total	217	127/210 (60%)	37/184 (20%)

の5年間の期間、27施設においてB型慢性肝炎に対してラミブジン治療が導入された症例は617例であった。うち、2000年1月1日から2002年12月31日までの3年間の期間の導入症例 315例を解析対象として、治療前の因子を、Dmを用いて解析をおこない、治療開始48週目の時点でのYMDD変異出現、治

療開始96週目の時点でのYMDD変異出現のアルゴリズムの作成をおこなった。

315例の詳細は、男性220例(70%)、女性95例(30%)。治療前HBeAg陽性は180例(57%)と陰性例135例(43%)である。平均年齢は48.7歳で50歳代が102例(32%)と最も多い。HBV genotype分布は、267例(94.7%)

図17. ラミブジン投与48週時点での治療効果判定

48週効果判定対象: 261症例(男性175例、女性86例)

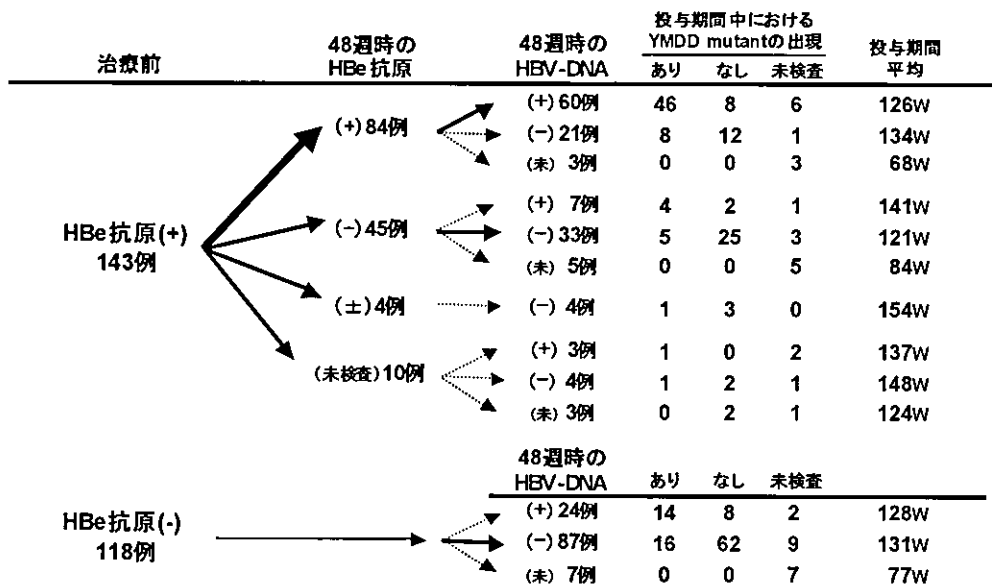


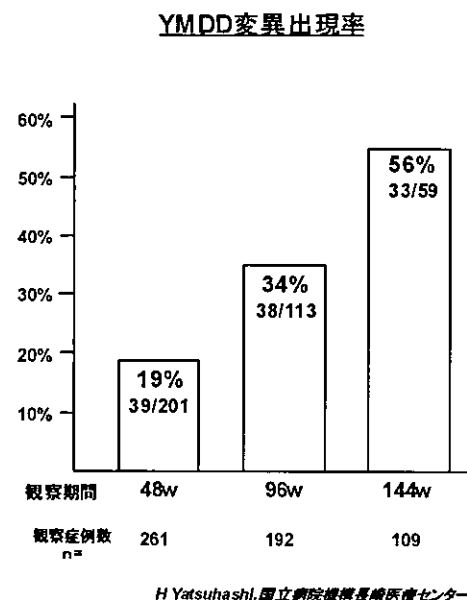
図18. データマイニング(Dm)によるB型慢性肝炎ラミブジン治療例の解析

解析対象
1999年5月から2002年12月までの期間、
国立病院機構肝疾患専門21医療施設において
ラミブジン治療を開始したB型慢性肝炎 **315例**

男性 220例 (70%) HBe Ag(+) 180例 (57%)
女性 95例 (30%) (-) 135例 (43%)

平均年齢 48.7 歳 HBV genotypeの分布 (n=282)

年齢分布	A : 2 (0.7%)
20歳代 21例 (7%)	B : 12 (4.3%)
30歳代 56例 (18%)	C : 267 (94.7%)
40歳代 73例 (23%)	D : 0
50歳代 102例 (32%)	E : 0
60歳代 51例 (16%)	F : 1 (0.4%)
70歳代 12例 (4%)	



がgenotype Cであった。YMDD変異出現率は、48週目の時点で201例中39例(19%)、96週目の時点で113例中38例(34%)、144週目の時点で59例中33例(56%)であった(図18)。

治療開始48週目の時点でのYMDD変異出現のアルゴリズムをDmで作成したものが図19である。説明変数としては、1. 治療開始時年齢、2. 性別、3. 肝硬変の有無、4. IFN治療の有無、5. PreC変異、野生株の%、6. CP変異の有無、7. 治療前HBV-DNA量、8. 治療前3ヶ月間のALT最高値、9. 治療前HBeAg陽性の有無、10. 治療開始時体重、を用いて、目的変数として治療48週目の時点でYMDD変異ありの例となしの例の2群に区分して決定木法でYMDD変異出現率を算出した。それによると治療前HBV-DNA量6.3logcopies/ml以上か以下であるかが最も重要で、それ以下のHBV-DNA量では4%、それ以上では27%のYMDD変異出現率に区分された。さらにHBV-DNA量6.3logcopies/ml以上の場合には治療前ALT値が208IU/Lであるか否かが重要で、それ以上の高い値だと12%、低い値であった場合には38%の変

異出現率であった。さらに、治療前ALT値が208IU/L以上の場合には、再度治療前HBV-DNA量が因子として抽出され9.0logcopies/ml以上だと67%、それ以下だと8%の変異出現率であった。

同様に、治療開始96週目の時点でのYMDD変異出現のアルゴリズムをDmで作成したものが図20である。最も重要な因子は48週目の時点と同様に治療前HBV-DNA量で、それよりも低ウイルスの症例では、治療開始時点の体重が、一方、高ウイルス症例では、PC変異株の比率が因子として抽出された。

症例数がC型肝炎の場合と比較して少ないことから、YMDD変異出現率の正確な算出、再現性という点では本解析結果には問題があるものの、この2つのアルゴリズムの流れからは、治療前HBV-DNA量が高い症例でのラミブジンでは、ALT値が高い時点で治療を開始することがYMDD変異株の回避につながるということが十分に考えられる。従来、YMDD変異株出現のリスクの高い例は治療前HBV-DNA量が高い例である、という見解

図19. データマイニングによるB型慢性肝炎ラミブジン治療YMDD変異出現予測モデルの作成:治療開始48週目の時点でのYMDD変異出現のアルゴリズム (N=185)

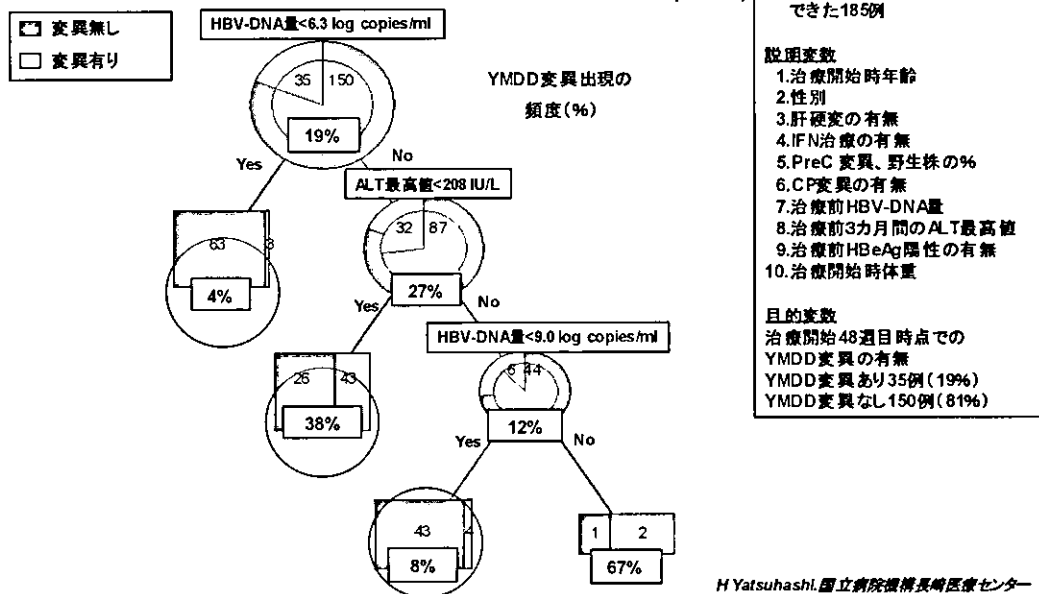
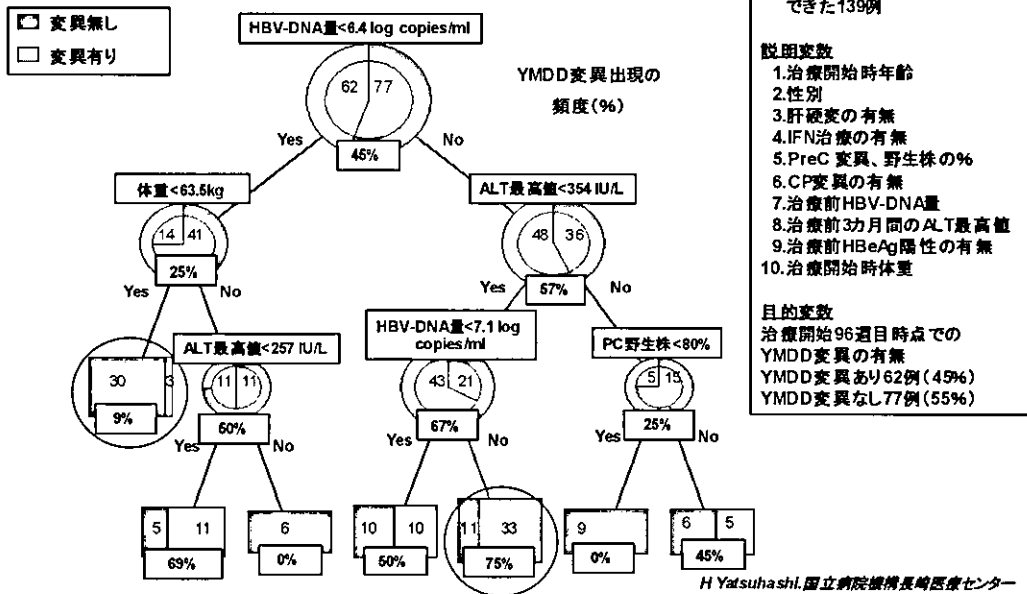


図20.データマイニングによるB型慢性肝炎ラミブジン治療YMDD変異出現予測モデルの作成:治療開始96週目の時点でのYMDD変異出現のアルゴリズム (N=139)



はコンセンサスが得られているも、治療前ALT値に関しては、ALT値が高い症例で変異出現率が高いという報告と、その逆の報告が混在して一定の評価が得られていない。Dmを用いて解析することによって、特に、治療前HBV-DNA量と治療前ALT値とYMDD変異株出現の3因子の状況が、明瞭になったと考えられる。

E. 結論

C型慢性肝炎に対するIFN治療では、1) HCV genotype 1b高ウイルス群の対象者は、IFN単独治療で治療困難な難治例である。2) 本対象群に対するIFNとリバビリン併用療法(6ヶ月の投与期間)では22%の著効率を示し、IFN単独治療法(9%)よりも有意に高い治療効果(P<0.001)を示すも、全体の治療効果としては不十分である。3) HCV Core抗原量の測定は、従来のHCV-RNA量測定と同様に治療効果予測に有用である。4) 高齢者でのリバビリン併用療法では、貧血などの副作用の出現の頻度が高く治療中止例が少ない。5) リバビリン血中濃度は治療効果と関係

しない。6) リバビリン減量群と初期量維持群とでは治療効果に差がない。7) Peg-IFN α 2a単独投与では、血球減少を理由として投与量を減量する例が半数近くを占める。8) データマイニング解析を用いたC型慢性肝炎に対するIFN治療効果予測モデルの作成では、治療前ウイルス量とHCV genotype以外に、年齢、治療法の種類などが治療効果に及ぼす因子として抽出され、具体的なウイルス駆除率を示すカテゴリー化、アルゴリズムの作成が可能で、新たにリバビリン総投与量が治療効果に関係することが示唆された。

B型慢性肝炎に対してラミブジン治療では、1) 1年以上投与した症例の治療成績は、HBe抗原陽性の対象例ではHBe抗原の陰性化34%、HBV-DNAの陰性化(400copies/ml以下) 47%、YMDD変異出現率26%である。2) HBe抗原陰性の対象例では、HBV-DNAの陰性化(400copies/ml以下) 78%、YMDD変異出現率12%である。3) 治療効果予測因子としては、HBe抗原陽性では治療前ALT値が有用な因子で、他に、治療前HBV-DNA量、HBV-DNA PreCore領域の変異率が治療効

果に関係する。4) YMDD変異出現率に関しては、治療開始48週目のHBV-DNA量が有用である。5)データマイニング解析を用いたYMDD変異出現予測モデルからは、治療前HBV-DNA量、治療前ALT値の他に、体重、PC変異株の比率等がYMDD変異株出現に関与することが新たに明らかとなり、治療前HBV-DNA量が高い症例でのラミブジン治療では、ALT値が高い時点で治療を開始することがYMDD変異株の回避につながる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yatsushashi H, Yano M. Genetic Diversity and Pathophysiology of Hepatitis B Virus. *Molecular Biology and Immunology in Hepatology* pp33-40, Elsevier Science, 2002.
- 2) Hamada H, Yatsushashi H, Yano K, Daikoku M, Arisawa K, Inoue O, Koga M, Nakata K, Eguchi K, Yano M. Impact of Aging on the Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Posttransfusion Chronic Hepatitis C. *Cancer* 95:331-339, 2002.
- 3) Miyazoe S, Hamasaki K, Nakata K, Kajiya Y, Kitajima K, Nakao K, Daikoku M, Yatsushashi H, Koga M, Yano M, Eguchi K. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol.* 97:2086-92, 2002
- 4) 井出達也, 神代龍吉, 矢野右人, 古賀満明, 石橋大海, 他, 九州ラミブジン研究会: Lamivudineが投与されたB型慢性肝炎の長期臨床経過. *肝臓* 43:137-143, 2002
- 5) 福田実可, 八橋 弘, 玉田陽子, 中尾瑠美子, 浜田るみこ, 長岡進矢, 田浦直太, 古澤千枝, 矢野公士, 植木俊仁, 松本武浩, 大黒 学, 古賀満明, 石橋大海, 矢野右人. 高感度HCV-Core蛋白定量キットの基礎的検討と臨床的有用性. *国立病院長崎医療センター医学雑誌* 6:9-12, 2003
- 6) 浜田るみこ, 大黒 学, 八橋 弘, 玉田陽子, 中尾瑠美子, 福田実可, 長岡進矢, 田浦直太, 古澤千枝, 矢野公士, 植木俊仁, 松本武浩, 古賀満明, 石橋大海, 矢野右人. B型慢性肝炎ラミブジン治療中のYMDD motif変異ウイルス出現状況に関する検討. *国立病院長崎医療センター医学雑誌* 6:5-8, 2003
- 7) Hang Qin, Koji Yano, Hiroshi Yatsushashi, Mika Fukuda, Rumiko Hamada, Rumiko Nakao, Yoko Tamada, Hiromi Ishibashi, Michitami Yano. Relationship between HCV genotypes, subtypes, and the response to IFN Treatment. *国立病院長崎医療センター医学雑誌* 6:1-4, 2003.
- 8) 八橋 弘. B型肝炎 自然経過と感染予防. *コンセンサス肝疾患2002 診断・治療と病態* pp63-70, 日本メディカルセンター, 2002.
- 9) 八橋 弘, 矢野右人. インターフェロンによるB型肝炎の治療, 感染症の宿主防御機構 -理論と実際- pp216-224, 医薬ジャーナル社, 2002.
- 10) 矢野公士, 八橋 弘, 矢野右人. グローバル時代の感染症学, ウイルス感染症 ウイルス性肝炎, C型肝炎, *日本臨牀* 61 (増刊号2): 241-244, 2003.
- 11) 八橋 弘. HBVキャリアの指導, 管理および院内感染事故対策. *今日の治療指針2003年版(Vol.45)*, pp393-394, 医学書院, 2003.
- 12) 八橋 弘. B型慢性肝炎の病態について. *Pharma Medica* 20:196-198, 2002.
- 13) 八橋 弘, 勝目朝夫, 小原道法, 矢野右人. 肝細胞IFNシグナル関連mRNA発現レベルとC型慢性肝炎IFN治療効果, *消化器科* 34:328-333, 2002.

- 14) 矢野公士, 矢野右人. ウイルス性肝炎. Circles for the future of quality care 4 (3) : 16-20, 2002.
- 15) 矢野公士, 八橋 弘, 矢野右人. IFNの実際と有効性. Medical Practice 19 (6) : 1007-1011, 2002.
- 16) 八橋 弘. 肝炎ウイルス感染率とキャリア人口. 総合臨牀 51 (6) : 1899-1903, 2002.
- 17) 八橋 弘. コンセンサスインターフェロン. 医薬ジャーナル 38 (8) : 71-77, 2002.
- 18) 古賀満明. コンセンサスインターフェロンの使用経験. Progress in Medicine 22 (8) : 1947-1951, 2002.
- 19) 矢野公士, 八橋 弘, 矢野右人. C型肝炎. 総合臨牀 51 (10) : 2781-2784, 2002.
- 20) 矢野右人. B型肝炎 治療法の選択と一般医の役割, 治療目標の設定と導入-専門医と一般医の役割. Medicina 39 (10) : 1702-1703, 2002.
- 21) 中尾瑠美子, 大黒 学, 八橋 弘. "AMPLICOR® HBV Monitor test"(Monitor法)によるHBV-DNA定量法の基礎的・臨床的検討. 医学と薬学 48 (6) : 985-991, 2002.
- 22) 八橋 弘. FNレセプター. 肝胆膵 45 (6) : 981-987, 2002.
- 23) 八橋 弘. HBV:核酸定量 総合臨牀 52 (1) : 77-81, 2003.
- 24) 八橋 弘. C型慢性肝炎IFN単独治療およびRibavirin 併用療法の治療成績. アークメディア, 犬山シンポジウム記録刊行会編, B型・C型肝炎の病態と治療 pp160-166, 2003
- 25) H.Yatsushashi. IFN Receptor and IFN Signals Springer-Verlag Tokyo. 176-185, 2004
- 26) H. Hamada, H. Yatsushashi, K. Yano, K. Arisawa, K. Nakao, M. Yano. Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan. Journal of Hepatology 39(3): 457-458, 2003
- 27) S.Nagaoka, H.Yatsushashi, H.Hamada, K.Yano, T.Matsumoto, M.Daikoku, K.Arisawa, H.Ishibashi, M.Koga, M.Sata, M.Yano. The Des-γ-Carboxy prothrombin Index Is a New Prognostic Indicator for Hepatocellular Carcinoma. Cancer 98(12): 2671-2677, 2003.12.15
- 28) H.Watanabe, K.Nagayama, N. Enomoto, R.Chinzei, T.Yamashiro, N.Izumi, H.Yatsushashi, T.Nakano, BH.Robertson, H.Nakasone, H. Sakugawa, M.Watanabe. Chronic hepatitis delta virus infection with genotype IIb variant is correlated with progressive liver disease. J Gen Virol 84:3275-3289, 2003
- 29) K.Miyake, T.Tango, Y.Ota, K. Mitamura, M.Yoshihara, M.Kako, S. Hayashi, Y.Ikeda, N.Hayashida, S. Iwabuchi, Y.Sato, T.Tomi, N.Funaki, N. Hashimoto, T.Umeda, J.Miyazaki, K.Tanaka, Y.Endo, H.Suzuki. Efficacy of Stronger Neo-Minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 17:1198-1204, 2002
- 30) P Jutavijittum, Y jiviriyawat, W jiviriyawat, A Yousukh, S Hayashi, K Toriyama. Present Epidemiological Pattern of Antibody to Hepatitis A Virus Among Chiang Mai Children, Northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 33(2):268-271, 2002.6
- 31) P Jutavijittum, Y jiviriyawat, A Yousukh, W Kunachiwa, S Hayashi, K Toriyama. Short Communication Seroprevalence of hepatitis D virus infection among HBsAg carriers in northern Thailand. Jpn. J. Trop. Med. Hyg 30(3):319-320, 2002
- 32) Y.Iwaki, N.Aiba, HTT Tran, X Ding, S.Hayashi, Y.Arakawa, T.Sata, K.Abe.

- Simian TT virus (s-TTV) infection in patients with liver disease. *Hepatology Research* 25(2):135-142, 2003
- 33) HTT Tran, H.Ushijima, TT Ngoc, LD Ha, S.Hayashi, T.Sata, K.Abe. Recombination of Genotypes B and C in Hepatitis B Virus Isolated from a Vietnamese Patient with Fulminant Hepatiits. *JPn.J.Infect. Dis* 56:35-37, 2003
- 34) N.Yuki, T.Nagaoka, M.Yamashiro, K.Mochizuki, A.Kaneko, K.Yamamoto, M.Omura, K.Hikiji, M.Kato. Long-Term Histologic and Virologic Outcomes of Acute Self-Limited Hepatitis B. *Hepatology* 37(5):1172-1179, 2003
- 35) Y.Sugiyasu, N.Yuki, T.Nagaoka, M.Yamashiro, K.Kawahara, K.Iyoda, Y.Kakiuchi, Kaneko, K.Yamamoto, K.Hikiji, M.Kato. Histological Improvement of Chronic Liver Disease After Spontaneous Serum Hepatitis C Virus Clearance. *Journal of Medical Virology* 69:41-49, 2003
- 36) 竹崎英一, 村上信三, 津田敏孝, 水野重樹, 山口敏紀, 小林賢惣, 福原達磨. 慢性C型肝炎ウイルス感染患者に対するインターフェロン治療の血清KL-6値に及ぼす影響. *広島医学* 56 (2) : 129-133, 2003.2
- 37) H.Tokita, H.Fukui, A.Tanaka, H.Kamitsukasa, M.Yagura, H.Harada, A.Hebisawa, A.Kurashima, H.Okamoto. Circulating KL-6 level at baseline is a predictive indicator for the occurrence of interstitial pneumonia during interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology Research* 26:91-97, 2003
- 38) K.Tokushige, N.Tsuchiya, K.Hasegawa, E.Hashimoto, K.Yamauchi, T.Komatsu, N.Hayashi. Influence of TNF Gene Polymorphism and HLA-DRB1 Haplotype in Japanese Patients With Chronic Liver Disease Caused by HCV. *Am J of Gastroenterology* 98(1): 160-166, 2003
- 39) T.Kato, M.Miyamoto, A.Furusaka, T.Date, K.Yasui, J.Kato, S.Matsushima, T. Komatsu, T.Wakita. Processing of Hepatitis C Virus Core Protein Is Regulated by Its C-Terminal Sequence. *Journal of Medical Virology* 69:357-366, 2003
- 40) 足立浩司, 代田博幸, 柿木嘉平太, 稲垣豊, 森本日出雄, 小西奎子. ラミブジン短期投与中止後の急性憎悪に対してIFN・ラミブジン併用療法が奏功したB型慢性肝炎の1例. *肝臓* 43(7) : 322-326, 2002
- 41) K.Ohata, T.Ichikawa, K.Nakao, M.Shigeno, D.Nishimura, H.Ishikawa, K.Hamasaki, K.Eguchi. Interferon alpha inhibits the nuclear factor kappa B activation triggered by X gene product of hepatitis B virus in human hepatoma cells. *FEBS Letters* 553(3): 304-308, 2003.10.23
- 42) M.Shigeno, K.Nakao, T.Ichikawa, K.Suzuki, A.Kawakami, S.Abiru, S.Miyazoe, Y.Nakagawa, H.Ishikawa, K.Hamasaki, K.Nakata, N.Ishii, K.Eguchi. Interferon- α sensitizes human hepatoma cells to TRAIL- induced apoptosis through DR5 upregulation and NF-kappa B inactivation. *Oncogene* 22(11):1653-1662, 2003.3.20
- 43) Y.Nagayama, K.Nakao, H.Mizuguchi H, T.Hayakawa, M.Niwa. Enhanced antitumor effect of combined replicative adenovirus and nonreplicative adenovirus expressing interleukin-12 in an immunocompetent mouse model. *Gene Therapy* 10(16):1400-1403, 2003.8
- 44) K.Hamasaki, K.Nakao, K.Matsumoto, T.Ichikawa, H.Ishikawa, K.Eguchi. Short interfering RNA-directed inhibition of hepatitis B virus replication. *FEBS Letters* 543(1-3):51-54, 2003.5.22

- 45) Y.Tamada, K.Nakao, Y.Nagayama, K.Nakata, T.Ichikawa, Y.Kawamata, H.Ishikawa, K.Hamasaki, K.Eguchi, N.Ishii. p48 Overexpression enhances interferon-mediated expression and activity of double-stranded RNA-dependent protein kinase in human hepatoma cells. *Journal of Hepatology* 37(4):493-499, 2002.10
- 46) K.Ohkubo, Y.Kato, T.Ichikawa, Y. Kajiya, Y.Takeda, S.Higashi, K. Hamasaki, K.Nakao, K.Nakata, K. Eguchi. Viral Load Is a Significant Prognostic Factor for Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 94(10):2663-2668, 2002. 5.15
- 47) T.Ichikawa, K.Nakao, K.Nakata, M. Yamashita, K.Hamasaki, M.Shigeno, S.Abiru, H.Ishikawa, N.Ishii, K. Eguchi. Involvement of IL-1 β and IL-10 in IFN- α -mediated antiviral gene induction in human hepatoma cells. *Biochemical Biophysical Research Communications* 294(2):414-422, 2002.6.7
- 48) H.Ishikawa, K.Nakao, K.Matsumoto, T.Ichikawa, H.Ishikawa, K.Nakata, K.Eguchi. Antiangiogenic Gene Therapy for Hepatocellular Carcinoma Using Angiostatin Gene. *Hepatology* 37(3):696-704, 2003.3
- 49) K.Ohata, K.Hamasaki, K.Toriyama, K. Matsumoto, A.Saeki, K.Yanagi, S. Abiru, Y.Nakagawa, M.Shigeno, S. Miyazoe, T.Ichikawa, H.Ishikawa, K. Nakao, K.Eguchi. Hepatic Steatosis Is a Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Cancer* 97(12):3036-3043, 2003.6.15
- 50) K.Nakao, K.Hamasaki, N.Wakihama, M.Maeda, N.Ohtsubo, TomikoSagiike, T.Ichikawa, T.Ichikawa, K.Eguchi, N.Ishii. Analysis of anti-HBs levels in healthcare workers over 10 years following booster vaccination for hepatitis B virus. *Vaccine* 21:3789-3794, 2003
- 51) Daiba A, Inaba N, Ando S, Kajiyama N, Yatsushashi H, Terasaki H, Ito A, Ogasawara M, Abe A, Yoshioka J, Hayashida K, Kaneko S, Kohara M, Ito S. A low-density cDNA microarray with a unique reference RNA: pattern recognition analysis for IFN efficacy prediction to HCV as a model. *Biochem Biophys Res Commun.* 315 (4):1088-1096, 2004
- 52) Ohata K, Yano K, Yatsushashi H, Daikoku M, Koga M, Eguchi K, Yano M. Natural interferon α treatment and interferon α receptor 2 levels in acute hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 49 (2):289-294, 2004
- 53) 八橋 弘. わが国のC型肝炎の現状, 日本の肝臓は, なぜ多いのか. *日本消化器病学会雑誌.* 101 (6) : 578-584, 2004
- 54) 八橋 弘. B型肝炎ウイルス(HBV), B型肝炎ウイルスのゲノム疫学. *ウイルス性肝炎(下) -基礎・臨床研究の進歩- 日本臨牀* 62 (8) : 186-189, 2004.8.28
- 55) 八橋 弘. 特集/B型肝炎診療の進歩, IFN治療の適応と問題点. *肝胆膵.* 49 (4) : 471-477, 2004
- 56) 六波羅明紀, 松本晶博, 武藤英知, 沖山洋, 田中直樹, 丸山敦史, 山浦高裕, 折井幸司, 一條哲也, 吉澤 要, 小林正和, 袖山 健, 田中榮司, 清澤研道. B型慢性肝炎に対するラミブジン治療のウイルス学的効果予測式の作成. *肝臓.* 44 (4) : 182-183, 2003
- 57) Hayashi S. Practice of interferon therapy -Chronic hepatitis C (Therapy with consensus interferon)-. *Jap Med Assoc J.* 47(2):69-72, 2004
- 58) Huy TTT, Ushijima H, Quang VX, Ngoc TT, Hayashi S, Sata T, Abe K. Characteristics of core promoter and precore stop codon mutants of hepatitis B virus in Vietnam. *J Med Virol.* 74:228-236, 2004

- 59) 橋本直明, 桜林 真, 平野正憲, 滝川 一, 佐藤芳之, 池田有成, 正木尚彦, 林 茂樹. C型慢性肝炎における遺伝子発現—cDNAマイクロアレイを用いて—. 肝臓. 45(2) : 129, 2004
- 60) Kato M, Yuki N, Kaneko A, Yamamoto K, Masuzawa M, Hayashi N. Changes in virus loads and precore mutations in chronic hepatitis B patients treated with 4 weeks of daily interferon alfa-2a therapy. *Hepatol Res.* 28:73-78, 2004
- 61) Hiramatsu N, Kasahara A, Nakanishi F, Toyama T, Tsujii M, Tsuji S, Kanto T, Takehara T, Kato M, Yoshihara H, Naito M, Katayama K, Hijioka T, Hagiwara H, Kubota S, Oshita M, Meren H, Masuzawa M, Hruna Y, Mita E, Suzuki K, Hayashi N. The significance of interferon and ribavirin combination therapy followed by interferon monotherapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res.* 29:142-147, 2004
- 62) 加藤道夫, 伊与田賢也, 結城暢一, 山本佳司, 分島一, 里見絵理子, 道田知樹, 林紀夫. HBVマーカーと発癌リスクよりみたHBVキャリアのステージ分類 —適切な抗ウイルス治療の選択に向けて—. 肝臓. 45(11) : 581-588, 2004
- 63) 西田真佐夫, 島田志美, 斎藤 誠, 加藤道夫, 長谷川健次. C型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとリバビリン併用療法におけるヘモグロビン減少に関する検討. *医療薬学.* 30(1) : 53-58, 2004
- 64) 加藤道夫. くり返しTwo-step Interferon Rebound Therapyが奏功した難治性C型慢性肝炎の1例. *治療学.* 38(9) : 73-75, 2004
- 65) 加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, 山本佳司, 林 紀夫. C型肝炎ウイルス(HCV), C型慢性肝炎の治療, Two-step interferon rebound therapyとその適応. 日本臨床. ウイルス性肝炎(上) —基礎・臨床研究の進歩—. 62(増7) : 497-501, 2004
- 66) 伊与田賢也, 加藤道夫. C型肝炎ウイルス(HCV), C型慢性肝炎の治療, C型慢性肝炎に対するIFN再治療の成績とその適応. 日本臨床. ウイルス性肝炎(上) —基礎・臨床研究の進歩—. 62(増7) : 502-505, 2004
- 67) 結城暢一, 加藤道夫. HBV replicationのマーカーとしてのウイルス関連蛋, HBV-related proteins as a marker of viral replication. 日本臨床. ウイルス性肝炎(下) —基礎・臨床研究の進歩— : 33-35, 2004
- 68) Kakiuchi Y, Yuki N, Iyoda K, Sugiyasu Y, Kaneko A, Kato M. Circulating soluble Fas levels in patients with hepatitis C virus infection and interferon therapy. *J Gastroenterol.* 39:1189-1195, 2004
- 69) 原田英治, 矢倉道泰, 上司裕史, 時田 元, 田中晃久, 福井秀雄, 多賀谷健, 亀井宏治. B型肝炎ウイルスマーカーの意味とその選択法, これを用いた臨床診断. 診断と治療. 92(10) : 1849-1856, 2004
- 70) 矢倉道泰, 福井秀雄, 時田 元, 上司裕史, 原田英治. C型肝炎に対するIFN治療後10年経過観察例についての検討. 肝臓. 45(4) : 192-201, 2004
- 71) 竹崎英一, 津田敏孝, 水野重樹, 三好栄司, 福原達磨, 横山聡恵, 岡本泰治. 慢性HBV感染患者のHBVプレコア/コアプロモーター変異の検討. *広島医学.* 57(5) : 461-464, 2004
- 72) Matsumoto K, Ishikawa H, Nishimura D, Hamasaki K, Nakao K, Eguchi K. Antiangiogenic property of pigment epithelium-derived factor in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 40(1) : 252-259, 2004
- 73) Fujikawa K, Ohata K, Honda T, Miyazoe S, Ichikawa T, Ishikawa H, Hamasaki K, Nakao K, Toriyama K, Eguchi K. Nonalcoholic steatohepatitis with improved hepatic fibrosis after weight reduction. *Intern Med.* 43(4) : 289-294, 2004

- 74) Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. High viral load is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 19 (6):670-675, 2004
- 75) Ishikawa H, Nakao K, Matsumoto K, Nishimura D, Ichikawa T, Hamasaki K, Eguchi K. Bone marrow engraftment in a rodent model of chemical carcinogenesis but no role in the histogenesis of hepatocellular carcinoma. *Gut.* 53 (6):884-889, 2004
- 76) Saeki A, Nakao K, Nagayama Y, Yanagi K, Matsumoto K, Hayashi T, Ishikawa H, Hamasaki K, Ishii N, Eguchi K. Diverse efficacy of vaccination therapy using the α -fetoprotein gene against mouse hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Med.* 13 (1):111-116, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野））
総合研究報告書

肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究

本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型B型(genotypeA)肝炎と
E型肝炎の発生状況に関する研究

主任研究者 八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長

研究要旨 本邦の散発性急性肝炎の発生状況は、1995年以後は多少の変動があるものの、A型約30%、B型約30%、C型約10%、nonABC型約30%の割合で推移し、最近10年間では発生頻度に関しては大きな変化を認めていない。ただし、2004年の特徴としてはB型急性肝炎の発生数がやや増加していた。欧米型B型(genotypeA)肝炎の発生頻度は2000年前後以後、確実に増加しており、B型急性肝炎の今後の動向には注目すべきである。また、genotypeC：B型急性肝炎症例では、重症例においてPreCore Core Promoter遺伝子変異が高率に認められた。E型肝炎の発生頻度はnonABC型急性肝炎の3.5%と低い頻度であった。従来、E型肝炎はわが国には存在しない輸入感染症として認知されていたが、1980年以後の発生状況を検討すると1980年頃から低頻度ながら持続的に発生していることが明らかとなった。

分担研究者

石橋 大海 長崎医療センター
古賀 満明 嬉野医療センター
袖山 健 中信松本病院
林 茂樹 災害医療センター
酒井 浩徳 九州医療センター
加藤 道夫 大阪医療センター
原田 英治 東京病院
竹崎 英一 呉医療センター
肱岡 泰三 大阪南医療センター
室 豊吉 大分医療センター
渡部 幸夫 相模原病院
小松 達司 横浜医療センター
正木 尚彦 国立国際医療センター
足立 浩司 金沢医療センター
増本 陽秀 小倉病院
中尾 一彦 長崎大学

研究協力者

大原 行雄 西札幌病院
千田 信之 仙台医療センター

小林 正和 中信松本病院
森本日出雄 金沢医療センター
結城 暢一 大阪医療センター
山下 晴弘 岡山医療センター
小田 修治 善通寺病院
島田 昌明 名古屋医療センター
山東 剛裕 京都医療センター
中村 陽子 相模原病院
竿代 丈夫 西埼玉中央病院
瀬嵐 康之 西埼玉中央病院
田中 伸 東京医療センター
山本 哲夫 米子医療センター
杉 和洋 熊本医療センター
弘中 孝治 関門医療センター
大黒 学 長崎医療センター
松本 武浩 長崎医療センター
矢野 公士 長崎医療センター
福田 実可 長崎医療センター
中尾瑠美子 長崎医療センター
玉田 陽子 長崎医療センター
浜田るみこ 長崎医療センター

A. 研究目的

国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして急性肝炎の疫学、発生状況を調査する。また、いわゆる原因不明とされるnonABC型急性肝炎におけるE型肝炎感染の頻度を明らかにするとともに、最近、関東地域での発生増加が懸念される欧米型B型肝炎(genotypeA)の発生状況、頻度を明らかにする目的で検討をおこなう。

B. 研究方法

全国26施設からなる国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして多施設共同研究をおこなう。各施設に急性肝炎として入院した患者の症例登録をおこない、各起因ウイルス別に発生頻度を調査する。急性肝炎の分類としては、感染経路から、散発性と輸血後に2群に分類し、また起因ウイルス分類としては、A型、B型、C型、nonABC型の4群に分類する。また、E型肝炎の発生状況を明らかにするために、原因不明とされるnonABC型急性肝炎の患者血清からHEV抗体測定、HEV-RNAの検出、遺伝子解析をおこなう。B型肝炎genotypeの解析は、HBV-DNA PreS1-S領域で設定したHBV

genotype specific primerを用いてPCR法による増幅でgenotypeの決定をおこない、一部の検体では塩基配列まで決定し分子系統樹解析をおこなう。さらにゲノムサイエンス社製のキットを用いてPreCore Core Promoter遺伝子変異と肝炎の重症度との関連について検討をおこなった。

C. 研究結果

1980年から2004年までの過去25年間に、本研究参加ネットワーク施設内で、散発性急性肝炎として登録された症例数は3873例で、うちA型が1541例(39.8%)、B型が1016名(26.2%)、C型が327例(8.4%)、nonABC型が989例(25.5%)であった。2004年の発生頻度に関しては、126例中60例(47%)と過半数に近い症例がB型であった(表1)。

1980年から2004年までの過去25年間に輸血後急性肝炎として登録された症例数は289例で、うちB型が23名(8.0%)、C型が204例(70.6%)、nonBC型が62例(21.5%)であった(表2)。

1980年から2004年の過去25年間、本研究参加ネットワーク施設内でnonABC型急性肝炎と診断した症例の中からランダムに

表1. 散発性急性肝炎の型別年次推移 1980-2004

年	A型	B型	C型	非ABC型	計
80	44(30.6)	55(38.2)	16(11.1)	29(20.1)	144
81	50(33.4)	42(28.0)	17(11.3)	41(27.3)	150
82	37(28.2)	55(42.0)	13(9.9)	26(19.8)	131
83	162(57.7)	51(18.1)	16(5.7)	52(18.5)	281
84	57(32.8)	66(37.9)	9(5.2)	42(24.1)	174
85	33(20.9)	51(32.3)	18(11.4)	56(35.4)	158
86	65(33.5)	54(27.8)	21(10.8)	54(27.8)	194
87	31(17.9)	62(35.8)	18(10.4)	62(35.8)	173
88	86(45.3)	46(24.2)	17(8.9)	41(21.6)	190
89	122(51.9)	47(20.0)	16(6.8)	50(21.3)	235
90	137(65.8)	39(13.7)	14(4.9)	44(15.5)	284
91	115(55.8)	37(18.9)	15(7.3)	37(18.0)	204
92	77(54.6)	27(19.1)	9(6.4)	28(19.9)	141
93	84(52.8)	27(17.0)	16(10.1)	32(20.1)	159
94	64(49.6)	23(17.8)	13(10.1)	29(22.5)	129
95	40(33.6)	24(20.2)	17(14.3)	38(31.9)	119
96	20(26.7)	22(29.3)	3(4.0)	30(40.0)	75
97	49(43.4)	25(22.1)	9(8.0)	30(26.5)	113
98	30(21.9)	37(27.0)	7(5.1)	63(46.0)	137
99	52(43.3)	27(22.5)	7(5.8)	34(28.3)	120
00	15(17.7)	34(39.0)	8(9.2)	30(35.3)	87
01	39(30.0)	45(34.6)	17(13.1)	29(22.3)	130
02	45(38.5)	29(24.8)	8(6.8)	35(29.9)	117
03	23(22.5)	31(30.4)	12(11.8)	36(35.3)	102
04	14(11.1)	60(47.6)	11(8.7)	41(32.5)	126
計	1541(39.8)	1016(26.2)	327(8.4)	989(25.5)	3873

表2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移 1980-2004

年	B型	C型	非ABC型	計
80	0	14	6	20
81	3	19	3	25
82	4	13	3	20
83	2	15	10	27
84	2	19	4	25
85	0	15	8	23
86	2	20	7	29
87	1	17	2	20
88	3	28	3	34
89	1	22	4	27
90	2	8	2	12
91	0	7	1	8
92	0	1	5	6
93	0	1	1	2
94	0	0	0	0
95	1	1	0	2
96	0	0	0	0
97	1	0	0	1
98	0	1	2	3
99	0	0	0	0
00	1	1	1	3
01	0	0	0	0
02	0	1	0	1
03	0	1	0	1
04	0	0	0	0
計	23(8.0)	204(70.6)	62(21.5)	289

表3. E型急性肝炎症例 1980-2004年

No.	発症年	年齢(歳)	性	居住地域	海外渡航歴	HEV Genotype
1	1980	74	男	長崎	不明	-
2	1981	51	男	横浜	不明	-
3	1981	38	男	長崎	不明	-
4	1983	48	男	横浜	不明	-
5	1984	39	男	横浜	不明	-
6	1984	35	男	横浜	不明	-
7	1984	46	男	長崎	不明	-
8	1985	73	男	習志野	不明	-
9	1986	62	男	相模原	不明	-
10	1986	21	女	習志野	不明	-
11	1987	53	男	相模原	不明	-
12	1987	48	男	習志野	不明	-
13	1987	52	男	金沢	不明	-
14	1992	55	男	習志野	なし	-
15	1996	45	女	横浜	なし	III
16	1996	58	男	長崎	中国	IV
17	1998	45	男	横浜	タイ	III
18	2000	51	女	横浜	なし	III
19	2000	79	女	大分	なし	II
20	2002	26	男	新宿	バングラデシュ	I
21	2002	54	男	相模原	なし	III
22	2002	52	男	大分	なし	II
23	2003	22	男	新宿	インド	I
24	2004	44	男	札幌	中国	IV
25	2004	34	男	埼玉	なし	III
26	2004	55	男	長崎	中国	IV

751例を選択し、初診時の血清中のHEV抗体を測定した。その結果、751例中IgM-HEV抗体陽性は34例(4.5%)、IgG-HEV抗体陽性は93例(12.4%)であった。IgM-HEV抗体陽性の34例中26例(3.5%)はIgG-HEV抗体も陽性であったことから、この26例をE型急性肝炎例と診断した(表3)。この26例の内訳は、男性22名、女性4名で年齢は20代3名、30代4名、40代6名、50代9名、60代1名、70代3名

であった。26例の中には劇症化例や死亡した例はなく全員一過性感染で回復した。分子系統樹解析をおこなうと、明らかな渡航歴のあった2例はgenotypeI型、その他の例では、genotypeIII型とIV型に分布した(図1)。1980年以後のnonABC型急性肝炎におけるE型肝炎例の発生数と発生頻度を調べたところ、1980年代にも5%前後の頻度で散発的に発生していた(表4)。

図1. HEV-RNA分子系統樹 (ORF1 region 317nt)

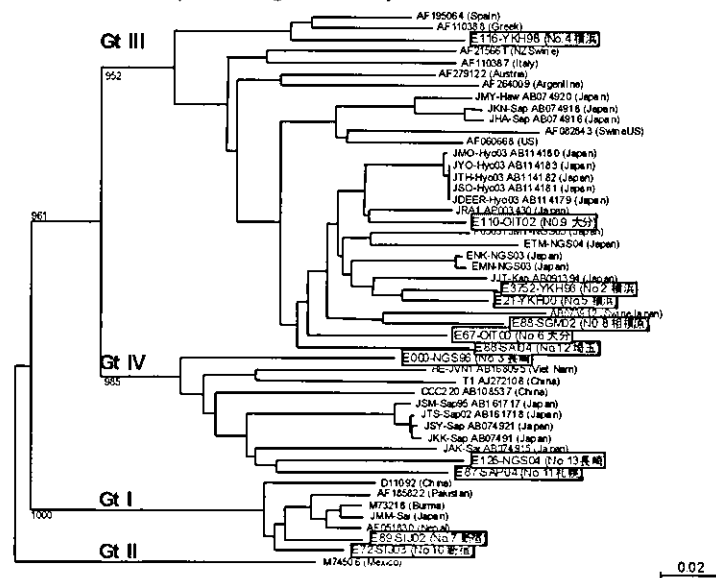


表4. 非ABC型急性肝炎に占めるE型急性肝炎発生頻度年次推移
1980年～2004年

年	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
AH-nonABC	27	41	25	43	36	48	45	52	27	33
AH-E	1	2	0	1	3	1	2	3	0	0
(%)	(3.7)	(4.9)	(0)	(2.3)	(8.3)	(2.1)	(4.4)	(5.8)	(0)	(0)
年	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
AH-nonABC	33	25	17	21	24	31	25	9	34	23
AH-E	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0
(%)	(0)	(0)	(5.9)	(0)	(0)	(0)	(8)	(0)	(2.9)	(0)
年	2000	2001	2002	2003	2004	計				
AH-nonABC	26	22	22	29	33	751				
AH-E	2	0	3	1	3	26				
(%)	(7.7)	(0)	(13.6)	(3.4)	(9.1)	(3.5)				

1991年から2004年までの期間、B型急性肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある340例を対象としておこなった。340例中、genotypeA 48例(14.1%)、genotypeB 28例(8.2%)、genotypeC 261例(76.8%)、genotypeD 1例(0.3%)、genotypeE 1例(0.3%)、genotypeF 1例(0.3%)、genotypeG 0例であった(表5)。2004年に関しては、B型急性肝炎症例41例中13例(31%)がgenotypeAであった。さらにgenotypeAと判

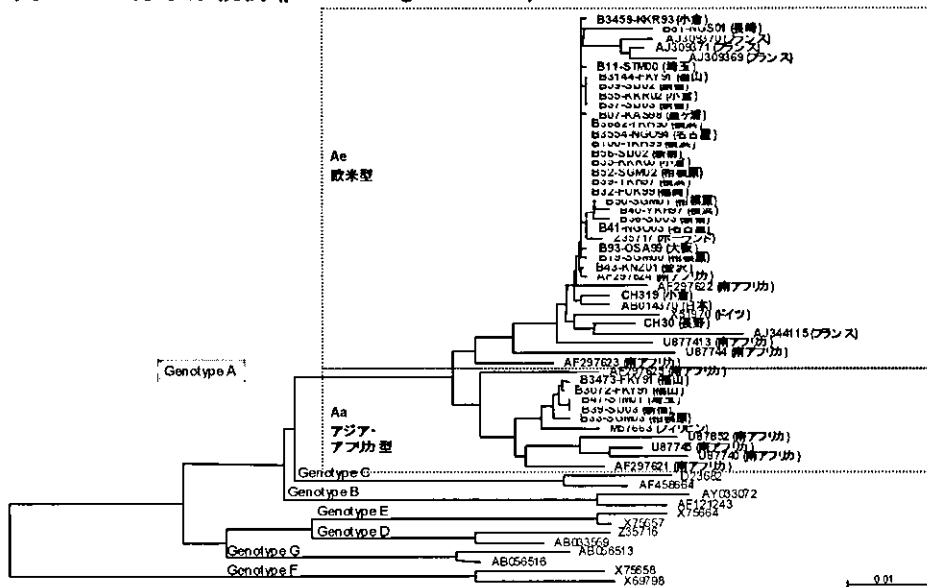
定した検体を分子系統樹解析までおこなったところ、30例中25例(83%)はAe(欧米型)、5例(17%)はAa型(アジア、アフリカ型)に分類された(図2)。

2000年から2004年までの期間、B型急性肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある139例を対象としてPreCore Core Promoter遺伝子変異と肝炎の重症度との関連について検討した。脳症II度とPT値(40%以下)の状態、劇症型、重症型、通常型の3

表5. B型急性肝炎HBV genotype年次別頻度

年	A	B	C	D	E	F	G	計
1991	4	2	27	0	0	0	0	33
1992	1	1	24	0	0	0	0	26
1993	2	0	24	0	0	0	0	26
1994	1	1	21	0	0	1	0	24
1995	2	2	20	0	0	0	0	24
1996	0	3	15	0	0	0	0	18
1997	2	0	6	0	0	0	0	8
1998	1	2	21	0	0	0	0	24
1999	3	1	11	0	0	0	0	15
2000	3	0	19	1	0	0	0	23
2001	5	2	24	0	0	0	0	31
2002	5	3	14	0	1	0	0	23
2003	6	7	11	0	0	0	0	24
2004	13	4	24	0	0	0	0	41
計	48	28	261	1	1	1	0	340
(%)	(14.1)	(8.2)	(76.8)	(0.3)	(0.3)	(0.3)	(0.0)	

図2. HBV分子系統樹 (preS1-S region 1203nt)



群に区分して、PreCore Core Promoter遺伝子のいずれかの遺伝子変異があるかないかの2グループに区分して、その頻度を求めたところ、劇症型3例中3例(100%)、重症型14例中8例(57%)、通常型122例中18例(15%)に遺伝子変異が見られた。genotype AではPreCore Core Promoter遺伝子変異は1例も見られなかった(図3)。

D. 考察

本邦の散発性急性肝炎の発生状況は、

1995年以後は多少の変動があるものの、A型約30%、B型約30%、C型約10%、nonABC型約30%の割合で推移し、最近10年間では発生頻度に関しては大きな変化を認めていない。ただし、2004年に関しては、急性肝炎症例126例のうち60例(47%)がB型で、2000年以後、B型急性肝炎症例は増加している傾向がみられる。B型急性肝炎の発生数に関しては、来年以降の動向に注意を払うべきである。