

- integration in liver tissue on hepatocellular carcinoma development in serologically HBV-negative chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2008; 48: 43-50.
- 9) Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, Toyoda H, Nakano I, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Goto H. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 1929-35.
- 10) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A. Simultaneous multicentric occurrence of early hepatocellular carcinoma in a patient with persistent alpha-fetoprotein elevation. *Hepatol Res.* 2007; 37: 988-9.
- 11) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res.* 2008; 38: 27-36.
- 12) Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Yasuda E, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kumada T, Kozawa O. Protein kinase C delta regulates the phosphorylation of heat shock protein 27 in human hepatocellular carcinoma. *Life Sci.* 2007 26; 81: 585-91.
- 12) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 中野聡 【PIVKA-IIの新しい展開】 PIVKA-IIの臨床 PIVKA-IIと治療 内科系 肝・胆・膵 54巻 : 511-518、2007.
- 13) 葛谷貞二, 片野義明, 熊田卓, 豊田秀徳, 土居崎正雄, 岩田浩史, 後藤新太郎, 舘佳彦, 竹田泰史, 西野正路, 森井正哉, 本多隆, 林和彦, 石上雅敏, 中野功, 後藤秀実 【肝細胞癌根治後の再発予防】 初発 B 型肝炎細胞癌治療後のラミブジン投与の有用性 消化器科 44巻 : 500-505、2007.
- 14) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏 【消化器の炎症からの腫瘍】 肝臓 インターフェロンによる C 型肝炎ウイルス感染排除後の発癌 臨床消化器内科 22巻 : 932-938、2007.
- 15) 熊田卓, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 豊田秀徳, 金森明, 渥美裕之, 中野聡, 荒川恭宏, 高橋健一, 竹島賢治, 乙部克彦, 小川定信, 安田鋭介 【新しい超音波造影剤が与えるインパクト】 転移性肝癌に対する Sonazoid の有用性 SPIO-MRI との比較 消化器画 9巻 : 449-455、2007.
- 16) 豊田秀徳, 熊田卓 ウイルス肝炎 実地診療 A to Z】 その他ウイルス肝炎診療において知っておくべきこと A 型肝炎について知っておくべきこと *Medicina* 44巻 : 920-922、2007.
- 17) 竹島賢治, 熊田卓 US Imaging Today 2007 超音波医学最前線 新世代超音波造影剤ソナゾイドは画像診断をどう変えるか】 ソナゾイドによる造影超音波診断 肝腫瘍の診断 肝腫瘍診断におけるレボピストとソナゾイドの異同 *INNERVISION* 22: 20-24、2007.
- 18) 竹島賢治, 乙部克彦, 高橋健一, 高木明美, 日比敏男, 丹羽文彦, 小川定信, 川地俊明, 熊田卓, 豊田秀徳 診断と治療支援<診断> 肝腫瘍性病変の質的診断におけるソナゾイドの有用性 *Rad Fan* 5巻 : 74-78、2007.
- 19) Toyoda H, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, Mishiro S, Takamatsu J. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. *Intervirology.* 2008; 51(1): 21-5. Epub 2008 Feb 29.
- 20) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of hepatitis B virus subgenotypes and basal core promoter/precore region variants with the clinical features of patients with acute hepatitis. *J Gastroenterol.* 2008; 43(7): 558-64. Epub 2008 Jul 23
- 21) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J. Characteristics and prognosis of patients in Japan with viral marker-negative hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Mar; 23(3): 459-66. Epub 2007 Sep 14
- 22) Matsushima-Nishiwaki R, Takai S, Adachi S, Minamitani C, Yasuda E, Noda T, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kumada T, Kozawa O. Phosphorylated heat shock protein 27 represses growth of hepatocellular carcinoma via inhibition of extracellular signal-regulated kinase. *J Biol Chem.* 2008 Jul 4; 283(27): 18852-60. Epub 2008 May 13
- 23) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Osaki Y, Kimura T, Arimoto A, Oka H, Yamazaki O, Manabe T, Urano F, Chung H, Kudo M, Matsunaga T. Prognostic value of pretreatment levels of tumor markers for hepatocellular carcinoma on survival after curative treatment of patients with HCC. *J Hepatol.* 2008 Aug; 49(2): 223-32. Epub 2008 May 23.
- 24) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H. Correlation of serum ribavirin concentration with pretreatment renal function estimates in patients with chronic hepatitis C receiving combination antiviral therapy with peginterferon and ribavirin. *J Viral Hepat.* 2008 Sep; 15(9): 651-8. Epub 2008 Jul 10.
- 25) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T. Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and

- ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response. *Liver Int.* 2009 Jan;29(1):120-5. Epub 2008 Apr 1.
- 26) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M. Long-term followup in hepatitis C patients with an initially normal alanine aminotransferase. *J Med Virol.* 2009 Mar;81(3):446-51.
- 27) Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the interferon sensitivity-determining region of hepatitis C virus genotype 2a correlate with response to pegylated-interferon-alpha 2a monotherapy. *J Med Virol.* 2009 Mar;81(3):459-66.
- 28) Toyada H, Kumada T, Sone Y. Impact of a Unified CT Angiography System on Outcome of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Mar;192(3):766-74.
- 29) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M. Incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C carriers with normal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol.* 2009 Apr;50(4):729-35.
- 30) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 渥美裕之, 中野聡, 荒川恭宏. Peginterferon alpha-2b+ribavirin 併用療法の効果判定における COBAS AmpliPre/COBAS TaqMan HCV test の有用性. *肝臓* (0451-4203)49 巻 4 号 Page171-173 (2008.04).
- 31) 乙部克彦, 熊田卓. RFA:経皮的ラジオ波焼灼治療】超音波造影剤ソナゾイドにおける RFA の治療効果判定の有用性. *映像情報 Medical* (1346-1354)40 巻 8 号 Page704-708 (2008.07)
- 32) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明. 【肝臓と臨床検査】画像検査 超音波検査. *Medical Technology* (0389-1887)36 巻 10 号 Page1020-1027 (2008.10).
- 33) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 渥美裕之, 高木万紀子, 中野聡, 荒川恭宏, 藤森将志. 【B型・C型ウイルス肝炎 対肝炎ウイルス総合戦略に基づいた日常診療の実際】 B型・C型ウイルス肝炎・セミナー/実地医家に必要な検査の知識と実際 ウイルス肝炎からの発癌の早期発見 発癌の危険信号は 発癌リスクの臨床検査的評価法. *Medical Practice* (0910-1551)25 巻 10 号 Page1803-1808 (2008.10).
- 34) 渥美裕之, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 高木万起子, 中野聡, 荒川恭宏, 藤保将志. 【B型慢性肝炎治療の新展開】 B型肝炎ウイルスキャリアにおける肝発癌と治療法. *消化器科* (0289-8756)47 巻 4 号 Page454-460 (2008.10).
- 35) Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of peginterferon-alpha-2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2009 Jun 12.
- 36) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M. Differences in viral kinetics between genotypes 1 and 2 of hepatitis C virus after single administration of standard interferon-alpha. *J Med Virol.* 2009 Aug;81(8):1354-62.
- 37) Katano Y, Kumada T, Nakano I, Toyoda H, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Goto H. Comparison of biochemical safety between PEG-IFN alpha-2a and PEG-IFN alpha-2b. *Hepatogastroenterology.* 2009 Mar-Apr;56(90):485-91.
- 38) Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, Shiraki K, Takase K, Yamaguchi T, Hachiya H. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Oct;193(4):1037-43.
- 39) Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, Osaki Y, Sata M, Fujiyama S, Kumada T, Sato K, Yamamoto S, Hinotsu S, Sato T. Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol.* 2009 Dec;51(6):1030-1036.
- 40) Toyoda H, Kumada T. Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection - the IDEAL trial: '2b or not 2b (= 2a), that is the question?' *Expert Opin Pharmacother.* Dec;10(17):2845-57.
- 42) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. Transient reappearance of serum hepatitis C virus RNA observed by real-time PCR during antiviral therapy with peginterferon and ribavirin in patients with HCV genotype 1b. *J Clin Virol.* 2010 Jan 27. [Epub ahead of print]
- 43) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. *Med Virol.* 2009 in press.
- 44) 高木万起子, 熊田卓, 竹島賢治, 乙部克彦, 高橋健一ソナゾイドによるルーチン造影超音波検査 肝腫瘍診断におけるソナゾイド造影超音波検査の

症例ケーススタディ INNERVISION(0913-8919)24  
巻2号 Page68-70(2009.01)

- 45) 渥美裕之, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 高木万起子, 中野聡, 荒川恭宏, 藤森将志【肝細胞癌治療後の抗ウイルス療法は予後を改善するか】 B型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌の治療後の核酸アナログ投与 消化器科(0289-8756)48巻3号  
Page321-326(2009.03)
- 46) 熊田卓, 豊田秀徳【ウイルス性肝炎 最新治療コンセンサス】 C型肝炎 ALT正常HCVキャリアの治療適応を考える 医学のあゆみ(0039-2359)229巻1号 Page65-70(2009.04)
- 47) 小川定信, 川地敏明, 船坂佳正, 石川照芳, 熊田卓【RFAと造影エコー】 Radiofrequency ablation(RFA)効果判定における Gd-EOB-DTPA-MRI(EOB-MRI)の有用性 造影エコーと比較して 映像情報 Medical(1346-1354)41巻8号 Page746-750(2009.07)
- 48) 豊田秀徳, 熊田卓, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 多田俊史【C型慢性肝炎のペグインターフェロンとリバビリン療法の治療成績と投与の工夫】 HCV genotype 1B・高ウイルス量症例におけるHCV Core・E1・NS5A領域の変異とインターフェロン/ペグインターフェロン+リバビリンの反応性 消化器科(0289-8756)49巻1号  
Page69-78(2009.07)

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）

「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」

研究協力者研究報告書（平成 20～21 年度）

肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究

内田茂治 日赤中央血液研究所

研究要旨 輸血用血液の安全性を高めるために導入された核酸増幅スクリーニング検査（NAT）で検出された HCV-RNA 陽性検体の解析を行った。2008 年末までに検出された HCV-RNA 陽性数は 113 例で、その遺伝子型は 1a : 1 例、1b : 30 例、2a : 53 例、2b : 29 例と、日本人の慢性肝疾患患者で報告されている割合とは大きく異なっていた。陽性献血者の男女比は全献血者の男女比とほぼ一致し、性別による差は認められなかった。陽性者の年代別割合を献血者の年代別構成比と比較すると、10 歳代、20 歳代の若年者で陽性者の割合が高く 40 歳代、50 歳代では低かった。献血地域別に遺伝子型を比較すると、1b は関東以北に比べ中部以西の西日本で多く認められた。2a は北海道でやや低かったがその他の地域ではあまり差は無く、2b は東北・中部では検出されなかった。

また、HBc 抗体陰性・HBV-DNA 陽性や HCV 抗体陰性・HCV-RNA 陽性などの感染初期例が国内のどの地域で多く検出されるのかを調べるために、NAT で検出された HBV、HCV の検出頻度を各都道府県毎の採血本数から計算し、国内のどの地域で新たな感染が多く発生しているかの検討を行った。HBV は東京都を中心とした首都圏、大阪府を中心とした近畿圏のほか、中四国の一部を含む九州地区で頻度が高かった。HCV は栃木県が最も頻度が高かったが、次いで愛知県、滋賀県、広島県、福岡県、大分県と明確な地域性が認められなかった。

**A. 研究目的**

わが国における C 型肝炎ウイルス（HCV）感染者はおよそ 200 万人以上と推定されている。また、HCV は持続感染をきたし、慢性肝炎、肝硬変を経て高率に肝がんを引き起こすことが知られている。わが国における慢性肝疾患患者の HCV 遺伝子型割合は、1b : 2a : 2b が 7 : 2 : 1 といわれている。しかし、これらの患者の多くは 20～40 年以前に HCV に感染して持続感染者となったと考えられ、現在発生している

新たな感染を現しているとはいえない。そこで輸血用血液の安全性を高めるために導入された核酸増幅スクリーニング検査（NAT）で検出された HCV-RNA 陽性検体の解析を行った。

一方、B 型、C 型の急性肝炎はその実数把握がなされておらず、感染防止の観点からもその実態を調査する必要がある。HBc 抗体陰性・HBV-DNA 陽性や HCV 抗体陰性・HCV-RNA 陽性などの感染初期例が国内のどの地域で多く検出されるのかを調べ

るために、NATで検出されたHBV、HCVの検出頻度を各都道府県毎の採血本数から計算し、国内のどの地域で新たな感染が多く発生しているかの検討を行った。

## B. 研究方法

HCV-RNA陽性検体の解析は、1999年7月から2008年12月までにNATで検出されたHCV-RNA陽性検体113検体を対象とした。遺伝子型の決定はcore領域のダイレクトシーケンス法により行った。献血者の性別、年齢、献血を行った都道府県等の調査を行った。

また、NATで陽性となった検体は1999年7月から2009年12月までの総検査本数53,413,321中、HBV-DNA陽性は982、HCV-RNA陽性は119であった。HBVやHCVの新たな感染多発地域を推定するために、HBV-DNA陽性のうちHBc抗体がEIA法で陰性の751を対象として、各都道府県の採血本数（平成18年）10万本あたりの陽性件数を計算した。

## C. 研究結果

NATにより検出されたHCV-RNA 113検体はすべてHCV抗体陰性でかつAlanine amino transferase (ALT)も61 IU/L未満であるため、HCVの感染極初期の検体と考えられた。113検体の遺伝子型は1a:1例、1b:30例、2a:53例、2b:29例と2aが一番多く、日本人の慢性肝疾患患者で報告されている1b:2a:2bが7:2:1とは大きく異なっていた（表1）。当該献血者の性別は男性71人（62.8%）、女性42人（37.2%）と男性の方が多かったが、この割合は平成18年度の全献血者の男女

比（男性3,188,660人 63.9%、女性1,799,197人 36.1%）とほぼ一致しており、性別による差は認められなかった。また、年代別では10歳代13人（11.5%）、20歳代48人（42.5%）、30歳代29人（25.7%）、40歳代13人（11.5%）、50歳代5人（4.4%）、60歳代5人（4.4%）と、20歳代、30歳代で陽性者が多く認められた。しかし、これを平成18年度の献血者年代別構成比と比較すると、10歳代、20歳代で陽性比率が構成比を上回っており、30歳代では構成比とほぼ一致した。40歳代、50歳代では逆に構成比を下回っており、10歳代、20歳代の若年齢層で新たなHCV感染が多く発生しているのではないかと考えられた（表2）。遺伝子型と年代の間には明確な傾向は認められなかったが、遺伝子型2bの比率が男性で有意に高かった。

これらの検体を献血地域別に遺伝子型を比較すると（図3）、遺伝子型1bは中部以西の西日本で多く認められ、関東・東北ではやや低く北海道では検出されていない。2aは中部で一番高く北海道ではやや低かったが、その他の地域では差が認められなかった。逆に2bは東北・中部で検出されておらず、九州でやや低めであったがその他の地域ではあまり差が認められなかった。

次にHBVやHCVの新たな感染が国内のどの地域で発生しているのかを検討するため、各都道府県の採血本数（平成18年）10万本あたりの感染初期例発生件数を計算した。HBVの新規感染頻度を算出すると、採血本数10万本あたり20~24の都道府県は東京都、愛媛県、大分県、熊本県、鹿児島県であった。以下、採血本数10万本あたり15~19の都道府県は神奈川県、大阪府、兵

庫県、鳥取県、山口県、福岡県、佐賀県、宮崎県であった。東京都、神奈川県、大阪府、兵庫県、福岡県といった大都市と中国、四国、九州の一部で頻度が高く、特に九州では長崎県、沖縄県以外はすべての県で高い傾向にあった。また、現在 HBV 感染で問題となっている欧米型の遺伝子型 A の新規初期頻度を同様に算出すると、東京都が採血本数 10 万本あたり 5 以上で一番高かった。次いで採血本数 10 万本あたり 4~5 の大阪府・沖縄県・静岡県が続き、同じく 3~4 の神奈川県・愛知県・千葉県で頻度が高かった。HBV と同様に HCV の新規感染頻度を算出すると栃木県が採血本数 10 万本あたり 5 以上で一番高く、次いで採血本数 10 万本あたり 4~5 の愛知県、滋賀県、広島県、福岡県、大分県、採血本数 10 万本あたり 3~4 の青森県、神奈川県、石川県、大阪府、岡山県であった。

#### D. 考察

NAT で検出された HCV 遺伝子型は 2a が半数近くを占め、残りの半数を 1b と 2b が分け合う結果となった。これは日本人の慢性肝疾患患者で報告されている割合とは大きく異なっており、慢性肝疾患患者は 20~40 年以前の HCV の流行を現し、今回の NAT での結果はわが国の現在の流行を現しているものと考えられた。

他の HCV 感染に関する報告と同様に、我々の結果からも男女の性別による差は認められなかった。また陽性献血者割合を献血者年代別構成比と比較すると、10 歳代、20 歳代で構成比を上回っており、10 歳代、20 歳代の若年齢層で新たな HCV 感染が多いと考えられた。HCV 感染の原因は不法薬

物の静脈内摂取が主流と考えられており、昨今の大麻報道でも問題となっている若年者の不法薬物使用に対する対策が必要と思われた。

核酸増幅スクリーニング検査で検出された HBV、HCV の都道府県毎の検出頻度を算出した。HBV の新規感染頻度は東京都を中心とした首都圏、大阪府を中心とした関西圏、中四国の一部を含めた九州圏で高かった。急性 B 型肝炎は 1990 年代半ばまでは減少傾向にあったが、90 年代後半から増加傾向に転じたといわれている。また、HBV 感染は現在性感染症と捉えられている。特に近年我が国で問題となっている欧米型の遺伝子型 A の感染経路は、同性間性交渉から異性間性交渉へと拡大しており、ユニバーサル HB ワクチンの導入も検討されている。この遺伝子型 A は東京都を中心とした首都圏、愛知・静岡の中京圏、大阪府、沖縄県で頻度が高く、慢性化の問題もあり早急な対応が必要と考えられる。

一方、HCV の感染経路の主なものは静脈内薬物使用と考えられ、検出頻度の高い地域と違法薬物使用との関連が危惧される。これらの結果が今後の感染予防対策の一助となれば幸いである。

#### E. 結論

NAT で検出された HCV-RNA は、日本人の慢性肝疾患患者で報告されている遺伝子型の割合とは大きく異なり、若年層を中心に新たな HCV 感染が発生していると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Patterns in the prevalence of hepatitis C virus infection at the start of hemodialysis in Japan.

Yuko Iwasa, Shigeru Otsubo, Oriie Sugi, Keitaro Sato, Yukari Asamiya, Aya Eguchi, Tomihito Iwasaki, Nami Matsuda, Kan Kikuchi, Norisato Ikebe, Naoko Miwa, Naoki Kimata, Keiko Uchida, Shigeharu Uchida, Kosaku Nitta and Takashi Akiba. *Clin Exp Nephrol*, 2008, 12, 53-57.

2) Positivity rate of hepatitis B surface antigen in 16-year-old first-time blood donors: effectiveness of immunoprophylaxis with hepatitis B vaccine and immunoglobulin in newborn infants with mothers positive for hepatitis B e antigen.

Shigeharu Uchida and Kenji Tadokoro. *Jpn J Infect Dis*, 2008, 61, 94.

3) Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors.

A Yoshikawa, K Suzuki, A Abe, T Tanaka, K Yamaguchi, T Tanaka, Y Ishikawa, K Minegishi, Y Gotanda, H Yugi, S Uchida,

M Satake, K Tadokoro. *Transfusion Medicine*, 2009, 19, 172-179.

2. 学会発表

1) 内田茂治: NAT 検査と今後の検査. 第 15 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム (2008 年 10 月 大阪)

2) 古居保美、五十嵐正志、蕎麦田理英子、猪俣尋史、星友二、福田俊洋、松本千恵子、鈴木光、柚木久雄、内田茂治、三根英子、田所憲治: NAT スクリーニング検査で検出された HCV-RNA 陽性検体の解析. 第 32 回日本血液事業学会総会 (2008 年 10 月 大阪)

3) Miyakawa K, Gotanda Y, Takakura A, Satoh K, Uchida S, Satake M, Tadokoro K, Tanaka M, Suzuki Y, Yoshikawa A. : Epidemiological study of hepatitis B virus genotype A in Japanese blood donors. 20<sup>th</sup> Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion, Asia (2008 年 11 月 名古屋)

4) 古居保美、五十嵐正志、蕎麦田理英子、猪俣尋史、星友二、松本千恵子、鈴木光、内田茂治、佐竹正博、田所憲治: NAT で検出された HBc 抗体陽性の HBV-genotype の分布. 第 33 回日本血液事業学会総会 (2009 年 11 月 名古屋)

表 1 NAT で検出された HCV-RNA 検体の遺伝子型

遺伝子型	検出数	(%)
1a	1	0.9
1b	30	26.5
2a	53	46.9
2b	29	25.7

1999年7月～2008年12月末まで

表 2 HCV-RNA 陽性献血者の解析

年代	1a		1b		2a		2b		合計(%)		献血者構成比(%)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F		
10	0	0	0	2	5	3	2	1	7	6	13(11.5)	7.4
20	0	0	8	7	14	8	8	3	30	18	48(42.5)	23.6
30	0	1	2	4	8	5	8	1	18	11	29(25.7)	27.3
40	0	0	2	2	5	3	1	0	8	5	13(11.5)	21.2
50	0	0	3	0	0	1	1	0	4	1	5(4.4)	15.5
60	0	0	0	0	1	0	3	1	4	1	5(4.4)	4.9
計	0	1	15	15	33	20	23	6	71	42	113	

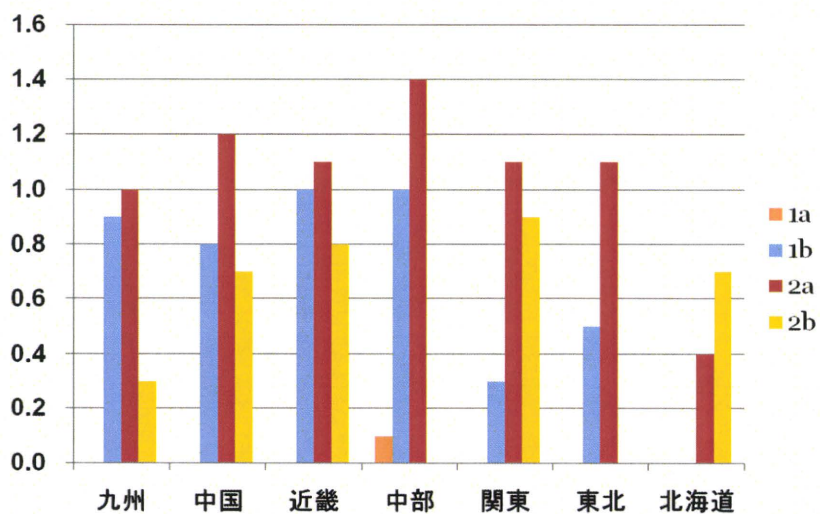


図 1 地域別検体 100 万本あたりの陽性者数



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)

「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」

平成19年度 班長研究協力者 研究報告書

わが国の慢性B型肝炎患者におけるHBV genotype分布の変遷

— 全国16施設共同研究 —

班長研究協力者 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学 溝上雅史

研究要旨

HBV genotypeは地域特異性や特異的遺伝子変異が存在しており、その臨床像の違いに影響を及ぼしていると考えられている。われわれは、わが国の慢性B型肝炎患者におけるHBV genotypeの分布について報告しており(Orito et al, Hepatology 2001), genotype B(HBV/B), C(HBV/C)が大部分を占め、genotype A(HBV/A)は1.7%と少数であった。近年、わが国において急性B型肝炎は増加しており、HBV/Aの頻度が高いことが報告されている。急性HBV/Aは他のgenotypeに比べ成人感染でも慢性化しやすいことが報告されており、わが国においてHBV/Aの慢性B型肝炎患者が蔓延することが危惧されている。今回、日本の慢性B型肝炎のHBV genotypeを再調査し、2001年と比較した。2005年7月頃から2006年10月に、全国16施設へ通院中であった慢性B型肝炎の患者1370例 について、EIA法でgenotype の分類が可能であった1272例の分布、genotype間での臨床像の違いについて検討した。さらに、HBV/Aについては、Pre-S2からS領域、可能なものについては、全塩基配列をdirect sequence法により決定し、遺伝子系統解析を行った。Genotypeの分布はそれぞれA: 44例(3.5%)、B: 179例(14.1%)、C: 1046例(82.2%)、D: 2例(0.2%)、H: 1例(0.1%)であり、2001年の報告と比べ有意にHBV/Aの割合が増えていた(P<0.05)。関東、沖縄でHBV/Aの割合が高かった。HBV/AとB、C間で臨床像を検討すると、年齢についてはHBV/Aは、B、Cに比べ若く、Cに比べASCの割合が高く、高ウイルス療法例が少なかった。HBV/AのHBe抗原陽性率はBより高い傾向であった。HBV/Aの遺伝子系統解析ではHBV/Aeは欧米株と混在し、一部、日本株のクラスターを形成し、HBV/Aaはフィリピン・インド株とクラスターを形成していた。

遺伝子系統解析より、海外からHBV/Aが流入し、わが国ですでに複数の株が蔓延していることが示唆され、疫学的にもHBV/Aの割合が増加している結果であり、今後、わが国においてさらに、HBV/Aの慢性B型肝炎患者が蔓延することが危惧される。

共同研究者氏名

松浦健太郎, 田中靖人, 宮川侑三

各施設共同研究者

髭修平, 小松真史, 倉光智之, 河田純男, 斉藤貴史, 田中栄司, 松本晶博, 泉並木, 朝比奈靖浩, 奥瀬千晃, 各務伸一, 岡上武, 伊藤義人, 山田剛太郎, 村脇義和, 法正恵子, 日野啓輔, 恩地森一, 日浅陽一, 佐田通夫, 井出達也, 佐久川廣, 前城達次

#### A. 研究目的

HBV genotypeは地域特異性や特異的遺伝子変異が存在しており, その臨床像の違いに影響を及ぼしていると考えられている。われわれは, わが国の慢性B型肝炎患者におけるHBV genotypeの分布について報告しており(折戸ら, *Hepatology* 2001), genotypeB(HBV/B), C(HBV/C), がそれぞれ12.2%, 84.7%と大部分を占め, genotype A(HBV/A)は1.7%と少数であった。近年, わが国において急性B型肝炎は性行為感染症として増加しており, genotypeの分布に関しては, 慢性肝炎患者とは異なり, HBV/Aの頻度が高いことが報告されており, とりわけ大都市でこの傾向が顕著にみられている。わが国では従来, 急性B型肝炎は一過性の感染で慢性肝炎に移行する可能性は1%程度とされているが, 欧米では10%程度慢性化するとされており, genotypeの分布の違いが影響していると考えられている。急性HBV/Aは他のgenotypeに比べ慢性化しやすいことが報告されており, わが国においてHBV/Aの慢性B型肝炎患者が蔓延することが危惧されている。今回, 日本の慢性B型肝炎のHBV genotypeを再調査し, 2001年と比較した。

#### B. 研究方法

2005年7月頃から2006年10月に, 全国16施設へ通院中であった慢性B型肝炎の患者1370例について, EIA法でgenotypeの分類が可能であった1272例の分布, genotype間での臨床像の違い(検討項目;年齢, 性別, 臨床診断, 抗ウイルス療法の有無, 血小板, ALT, ALP,  $\gamma$ GTP, HBV-DNA, HBe抗原陽性率)について検討した。さらに, HBV/Aについては, Pre-S2からS領域, 可能なものについては, 全塩基配列をdirect sequence法により決定し, 遺伝子系統解析を行った。また, 最近の日本における急性B型肝炎患者から得られたHBV/Aの株を系統解析に加え, HBV/Aによる慢性肝炎と急性肝炎の関連について検討した。

#### C. 研究結果

Genotypeの分布はそれぞれA:44例(3.5%), B:179例(14.1%), C:1046例(82.2%), D:2例(0.2%), H:1例(0.1%)であり, 2001年の報告と比べ有意にHBV/Aの割合が増えていた( $P<0.05$ )。地域別の分布をみると, 東北, 沖縄以外の地域では, HBV/Cが大部分を占め, 沖縄, 東北ではHBV/Bの割合が高かった。関東, 沖縄でHBV/Aの割合が高くそれぞれ, 9.5%, 9.1%であった。HBV/AとB, C間で臨床像を検討すると, 年齢についてはHBV/Aは, B, Cに比べ若く, Cに比べASCの割合が高く, 高ウイルス療法例が少なかった。HBV/AのHBe抗原陽性率はBより高い傾向であった。HBV/BとCの比較は, 既報のとおりでCのほうが, LC, HCCの割合が高く, ALT, HBeAgの陽性率が高かった。HBV/Aの遺伝子系統解析ではHBV/Aeは欧米株と混在し, 一部, 日本株のクラスターを形成し, 急性肝炎患者のHBV/Aとも高い相同性をみとめた。HBV/Aaはフィリピ

ン・インド株とクラスターを形成していた。

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

#### D. 考察

本研究の結果、わが国の慢性肝炎患者における HBV/A 割合は 2001 年の報告と比べ有意に HBV/A の割合が増えていた。近年、わが国の急性 B 型肝炎は性感感染症として増えており、外来株である HBV/A の頻度が高いことが報告され、さらに HBV/A は他の genotype に比べ慢性化しやすいとされている。本研究の結果、疫学的に HBV/A の割合は増加し、また、系統解析より、HBV/A は欧米、アジア諸国から流入し、すでに日本の中で蔓延し、日本のクラスターを形成していると推測された。genotype 間の臨床像の違いについては、既報どおり HBV/C は B より HBeA 率が高く、病態の進行した症例の割合が高く、予後不良と考えられた。一方、HBV/A は、HBV/C より IC の割合が高く、予後良好であると考えられた。しかし、HBeAg 率が HBV/B よりも高く HBV/B より予後不良である可能性も考えられたが、症例数が少なく、HBV/A の慢性肝炎患者の臨床像については今後も検討を要する。

#### E. 結論

遺伝子系統解析より、海外から HBV/A が流入し、わが国ですでに複数の株が蔓延していることが示唆され、疫学的にも HBV/A の割合が増加している結果であり、今後、わが国においてさらに、HBV/A の慢性 B 型肝炎患者が蔓延することが危惧される。

#### G. 研究発表

2008 JDDW で発表予定。

### 高感度 HBs 抗原の臨床的意義

研究協力者： 田中 靖人

名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学分野 准教授

研究要旨：平成20年度においては、高感度HBs抗原測定の臨床的有用性を見出すために、1) HBV再活性化例、2) HBs抗原消失例、3) Occult HBV症例において、高感度HBs抗原及びHBV-DNAを測定した。結果：HBV-DNA測定とともに、高感度HBs抗原を測定することにより早期にHBV再活性化の予知が可能となった。HBs抗原消失例、あるいはOccult HBV症例(HBV-DNA検出)において高感度HBs抗原測定法で陽性となる症例が存在する。この中には感染性のDane粒子を微量ではあるが血清中に放出している症例が存在する可能性があり、今後感染実験を行う。また、昨年より検討されてきた急性B型肝炎の初期動態を正確に把握できることより、今後NATスクリーニングにも応用されていく可能性が示唆された。

共同研究者氏名

管内文中、楠本茂、溝上雅史、姜貞憲、  
日野邦彦、吉澤浩司

2) HBs 抗原消失例、3) Occult HBV 症例において、HBs 抗原及び HBV-DNA を測定し、その臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

名古屋市立大学大学院医学研究科  
国立国際医療センター国府台病院肝  
炎・免疫研究センター

#### B. 研究方法

#### A. 研究背景・目的

昨年度、吉澤先生よりチンパンジーを用いた B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染実験において、高感度 HBs 抗原測定の有用性が報告された。従来の HBs 抗原は HBV-DNA の立ち上がりに比べて、数週間遅れて検出されていたが、新たに開発された高感度 HBs 抗原測定法を用いると HBV-DNA とほぼ同時期から HBs 抗原が検出可能となった。

本年度は、こうした HBV 感染初期の動態以外に高感度 HBs 抗原測定の有用性を見出すために、1) HBV 再活性化例、

1) 測定原理：リニア認識と構造認識の両方の抗体を使用。ELISA では固相に3種類（外側構造1種類、外側リニア1種類、内側リニア1種類）と標識に3種類（外側構造2種類、内側リニア1種類）を使用することにより、変性状態の違いがあっても検出できるように工夫されている。\*内側リニア：aa20-80 番目保存性の高い領域  
2) 特異性試験で擬陽性が疑われる検体は、使用抗体を用いた吸収試験を行う。吸収がかかる場合には、抗体に対する反応が陽性であると判断できる。  
3) HBV genotype の反応性：A-D では特に問題なく測定可能であった。

#### 4) 対象

a) HBV 再活性化例：血液疾患 2 例（多発性骨髄腫、悪性リンパ腫）で化学療法後に HBV 再活性化を認めた症例。

b) HBs 抗原消失した（アーキテクト HBs 抗原定量 $<0.05$  IU/mL）8 例で、4 例は自然経過例、残りの 4 例は治療介入例である。

c) Occult HBV 症例：アーキテクト HBs 抗原定量 $<0.05$  IU/mL, HBV-DNA 陽性の 30 症例を対象とした。

（倫理面への配慮）

患者血清については書面上で同意書を取得している。

#### C. 研究結果

a) HBV 再活性化例：血液疾患 2 例（多発性骨髄腫、悪性リンパ腫）で化学療法後に HBV 再活性化を認めた。

① 60 歳女性、多発性骨髄腫。入院時 HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性、HBc 抗体陰性(35.0%)で、末梢血幹細胞移植を施行された。その後、化学療法 (MCP 療法) 施行され、7 か月目に肝障害を認めたため、HBs 抗原を測定したところ陽転化、HBV-DNA  $6.2 \log\text{copies/mL}$  であったため B 型肝炎と診断し、エンテカビル投与を開始した。入院時の保存検体を用いて、高感度 HBs 抗原を測定したところ、 $0.41 \text{ mIU/mL}$  と陽性であった。リアルタイム PCR も 2.2 と陽性であり、Occult HBV からの再活性化と診断された。② 76 歳女性、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)。入院時 HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性

であり、2007 年 1 月 6 日より化学療法 (THP-COP, Rituximab) 開始、6 クール終了後に HBs 抗原陽転化、HBV-DNA  $6.9 \log\text{copies/mL}$  となったため、エンテカビル投与を開始した。この症例も入院時の保存検体を用いて、高感度 HBs 抗原を測定したところ、 $0.69 \text{ mIU/mL}$  と陽性であった。リアルタイム PCR も  $<1.8$  シグナル陽性であり、Occult HBV からの再活性化と診断された。

b) HBs 抗原消失例（アーキテクト HBs 抗原定量 $<0.05$  IU/mL）。自然経過 4 例中 2 例で HBs 抗原陽性であった ( $0.85, 9.71 \text{ mIU/mL}$ )。治療介入例ではエンテカビル投与 1 例でのみ検出された ( $13.69 \text{ mIU/mL}$ )。

c) Occult HBV 症例：アーキテクト HBs 抗原定量 $<0.05$  IU/mL, HBV-DNA 陽性の 30 例中 7 例 (23.3%) で高感度測定法により HBs 抗原が検出された ( $0.23\text{--}54.92 \text{ mIU/mL}$ )。しかも 2 検体は比較的高値であった (HBsAg/HBV-DNA= $21.69/1.7 \log \text{ copie}$ ,  $54.92/1.6 \log$ )。

#### D. 考察

高感度 HBs 抗原測定の臨床的有用性として、いくつか挙げられる。1) 急性 B 型肝炎の初期動態を正確に把握できることより、今後 NAT スクリーニングにも応用されていく可能性が示唆された。2) HBV 再活性化例の早期予測が可能である。すなわち、HBV-DNA 測定とともに、高感度 HBs 抗原を測定することにより早期に再活性化の予知が可能となる。リアルタイム PCR 法に比

べ、簡便でコスト面でも非常に有用性が高い。早期に抗ウイルス療法の開始により、予後の改善にも繋がる。

3) HBs 抗原消失例、あるいは Occult HBV 症例 (HBV-DNA 検出) において高感度 HBs 抗原測定法で陽性となる症例が存在する。この中には感染性の Dane 粒子を微量ではあるが血清中に放出している症例が存在する可能性がある。今後、HBs 抗原が比較的高値であった 2 検体 (HBsAg/HBV-DNA=21.69/1.7 log copie, 54.92/1.6 log) の感染性を確認するために、キメラマウスを用いた感染実験を行う予定である。

今回の測定法の欠点としては、慢性 B 型肝炎患者の血清中には DNA を含まない small S や cr22 などが Dane 粒子以上に存在するため、必ずしも血清中 HBV-DNA や最近開発された HB コア関連抗原 (HBcrAg) とは相関しないことが想定される。HBV キャリア例での測定に際しては、注意を要する。

## E. 結論

高感度 HBs 抗原測定 of 臨床的有用性が明らかとなった。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Togashi H, Hashimoto C, Yokozawa J, Suzuki A, Sugahara K, Saito T, Yamaguchi I, Badawi H, Kainuma N, Aoyama M, Ohya H, Akatsuka T, Tanaka Y, Mizokami M, Kawata S. What can

be revealed by extending the sensitivity of HBsAg detection to below the present limit? J Hepatol. 49(1):17-24. 2008.

Kajiwara E, Tanaka Y, Oohashi T, Uchimura K, Sadoshima S, Kinjo M, Mizokami M. A case of the hepatitis B caused by a hepatitis B surface escape mutant. J Gastroenterol. 43:243-247. 2008.

Ikegami T, Matsuki Y, Tanaka Y, Mizokami M, Honda A, Hirayama T, Saito Y, Matsuzaki Y. Impact of determination of hepatitis B virus subgenotype and pre-core/core-promoter mutation for the prediction of acute exacerbation of asymptomatic carriers. Hepatol Res. 2008, in press.

## 2. その他の発表

Sugauchi F, Tanaka Y, Sakamoto T, Kusakabe A, Matsuura K, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Influences of hepatitis B virus genotype and precore mutations on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 31 - November 4, 2008. San Francisco.

姜貞憲, 矢根 圭, 松居剛志, 田中靖人, 溝上雅史. ワークショップ 2: B 型肝炎ウイルスの治療. HBV 再活性化症例における血中 HBV marker の経時的検討. 第 44 回日本肝臓学会総会. 平成 20 年 6 月 5-6 日. 愛媛. A41

H. 知的財産権の出願・登録状況  
今回の研究内容については特になし。





200933009B (2/3)

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

## 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究

平成19年度～21年度 研究成果－1

---

研究代表者 吉澤 浩司 田中 純子

平成22 (2010) 年 3月

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

## 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究

平成19年度～21年度 研究成果

研究代表者 吉澤 浩司 田中 純子

平成22(2010)年 3月

肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究  
班構成

研究代表者

吉澤 浩司	(広島大学大学院 疫学・疾病制御学 広島大学)	教授) 名誉教授
田中 純子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	教授

研究分担者

柚木 久雄	日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
小山 富子	岩手県予防医学協会 医療技術部	部長
日野 啓輔	川崎医科大学 内科学(肝胆膵)	教授
三浦 宜彦	埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学	教授
阿部 弘一	岩手医科大学 内科学講座消化器・肝臓分野	非常勤講師
池田 健次	虎の門病院 消化器科	部長
鳥村 拓司	久留米大学 医学部内科学	准教授
相崎 英樹	国立感染症研究所 ウイルス第二部	主任研究員
酒井 明人	金沢大学附属病院 光学医療診療部	准教授

研究協力者

菅野 雅元	広島大学大学院 免疫学	教授
丸山 功	フェニックスバイオ研究部	研究員
佐田 通夫	久留米大学 第二内科	教授
宮川 侑三	(財)宮川庚子記念研究財団	専務理事
松崎 靖司	東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科	教授
熊田 卓	大垣市民病院 消化器内科	部長
内田 茂治	日赤 中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
松倉 晴道	大阪府立赤十字血液センター 試薬製造部	副部長
水井 正明	広島赤十字血液センター	部長
田中 靖人	名古屋市立大学大学院 ウイルス学	教授
星野 博美	デルタクリニック	研究員
高橋 和明	東芝中央病院 研究部	主任研究員
片山 恵子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	講師

# 目 次

---

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

-----【書籍】

-----【雑誌】

## III. 研究成果の刊行物

-----【書籍】

-----【雑誌】

以下、I. 総括研究報告は、平成19～21年度総合研究報告書【別冊】  
に集録した。