

表 1 劇症化予知式

$$\lambda = \text{logit } (p) = -1.156 + 1.388 \times \text{年齢} + 0.692 \times \ln(1+\text{T.Bil. (mg/dl)}) \\ -0.065 \times \text{PT (\%)} + 0.868 \times \text{成 因}$$

$$\text{予測劇症化確率 } (p) = 1 / (1 + e^{-\lambda})$$

年齢: 0: 50 歳以下、1: 51 歳以上

成 因: 0: HAV, HCV, HEV, acute HBV, 他のウイルス, 薬物性
1: HBV carrier, 成 因不明 (AIH 含む)

表 2 HBV genotype と肝炎重症度との関連

		予後			計
		非重症化	重症化	昏睡発現	
HBV genotype	B	3	1 (25)	0	4
	C	12	2 (13.3)	1 (6.7)	15
	H	0	1 (100)	0	1
計		15	4	1	20

例数 (%)

表 3 劇症化予知式による HBV 肝炎の劇症化予知効率

		予後			計
		非重症化	重症化	昏睡発現	
予測劇症化確率	< 20 %	27	3	0	30
	20 - 50 %	3	3	0	6
	> 50%	0	0	3	3
計		30	6	3	39

表 4 B 型急性肝炎搬送例における昏睡発現予測因子

検査項目	昏睡発現		p
	非発現	発現	
アシアロシンチ LHL15	0.82±0.06	0.67±0.01	0.016
直接/間接ビリルビン比	0.720±0.063	0.707±0.023	n. s.
アンチトロンビン III (%)	39.3±9.8	22.0±2.0	0.033
D-ダイマー (μg/mL)	2.08±1.23	1.85±0.07	n. s.
アルブミン (g/dL)	3.1±0.2	3.0±0.6	n. s.
アンモニア (μg/dL)	47.0±10.4	107.3±12.5	0.000
肝細胞増殖因子 (ng/mL)	0.84±0.40	2.21±0.41	0.004
HDL-コレステロール (mg/dL)	15.0±4.5	16.3±9.2	n. s.

B型肝炎ジェノタイプB型高浸淫地域における急性B型肝炎の実態
に関する臨床研究

分担研究者：斎藤貴史 山形大学医学部消化器内科学 准教授

研究要旨

【目的】本研究の目的は、HBV ジェノタイプB型高浸淫地域における、最近のHBVキャリアにおけるHBV ジェノタイプの感染実態を明らかにし、本地域で発生した急性B型肝炎のHBV ジェノタイプの感染実態を明らかにすることである。

【方法】1985年から2009年まで、当科で診療したHBs抗原陽性のHBVキャリア468例、急性B型肝炎37例を対象とした。これらのHBV ジェノタイプを測定し、1985年から1999年、2000年から2009年の二群に分けて、HBVキャリアおよび急性B型肝炎症例におけるHBV ジェノタイプの感染実態を検討した。

【成績】HBs抗原陽性のHBVキャリア468例について、HBV ジェノタイプは、A型13例(2.8%)、B型222例(47.4%)、C型162例(34.6%)、D型4例(0.8%)、不明67例(14.3%)であった。1999年以前と2000年以降の二群に分け検討したが、いずれの年代においても、B型が約50%、C型が約35%であり、HBVキャリア全体におけるHBV ジェノタイプの感染実態に変化はなかった。急性B型肝炎37例について、HBV ジェノタイプは、A型6例(1.6%)、B型13例(35.1%)、C型14例(37.6%)、D型1例(0.3%)、不明3例(10.8%)であった。1999年以前の24例では、A型2例(8.3%)、B型12例(50.0%)、C型7例(29.1%)、D型1例(4.2%)、不明2例(8.3%)であったのに対し、2000年以降の13例では、A型4例(30.7%)、B型1例(7.7%)、C型7例(53.8%)、不明1例(7.7%)であった。1999年以前に比較し2000年以降では、急性B型肝炎例におけるジェノタイプB型の割合は非B型のそれに比し有意に低下し($P<0.01$)、一方、ジェノタイプA型の割合は非A型のそれに比し増加の傾向であった($P=0.08$)。

【結論】HBV ジェノタイプB型高浸淫地域における、HBVキャリア全体におけるHBV ジェノタイプの感染割合は過去と現在において大きな変化は見られない。本地域においても、ジェノタイプA型感染による急性B型肝炎の増加が確認された。

共同研究者：

渡辺久剛 山形大学医学部消化器内科学 講師
石井里佳 山形大学医学部消化器内科学 助教

A.研究目的

わが国において、B型肝炎ウイルス(HBV)感染者のHBV ジェノタイプは、全体の80%以上を占めるC型がmajor typeであるが、その分布には地域特性が見られることが知られており、北海道、九州、四国、西日本などではC型が90%以上と圧倒的に多く見られるのに対し、沖縄や東北地方の山形、岩手ではB型が多いことが知られている。我々が、以前に行った山形大学医学部附属病院に

通院するHBVキャリアのジェノタイプ調査では、ジェノタイプB型が過半数を占めることが判明している。HBV ジェノタイプB型高浸淫地域において、最近の急性B型肝炎のHBV ジェノタイプ別感染動向は明らかではない。HBV ジェノタイプA型感染による急性B型肝炎は、都市部においてその拡がりが顕著であるが、地方においても増加傾向にあるものと推測され、今後の感染拡大が予想される。

本研究の目的は、1990 年から 2009 年までに当科を受診あるいは紹介された HBV キャリアについて、HBV ジェノタイプの追加調査により HBV ジェノタイプの年代間比較を行い、HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域における、最近の HBV キャリアにおける HBV ジェノタイプの感染動向を明らかにするとともに、本地域で発生した急性 B 型肝炎の HBV ジェノタイプの感染実態を明らかにすることである。

B. 研究方法

1985 年から 2009 年まで、山形大学医学部附属病院を受診し、血清が保存され、ウイルス学的研究の同意の得られた HB s 抗原陽性の HBV キャリア 468 例を対象とした。これらの HBV ジェノタイプを測定し HBV キャリアにおける各ジェノタイプ頻度を明らかにした。また、HBV 核酸アナログ製剤が保険適応となった 2000 年を境に、1985 年から 1999 年（365 例）、2000 年から 2009 年（103 例）の二群に分けて、HBV キャリアにおける各ジェノタイプ別感染頻度の変遷を検討した。また急性 B 型肝炎と診断された 37 例について、同様の検討を行った。さらに、2000 年以降に当科で診断され、長期間にわたり臨床経過が観察されているジェノタイプ Ae 型の急性 B 型肝炎症例の臨床的特徴について検討した。

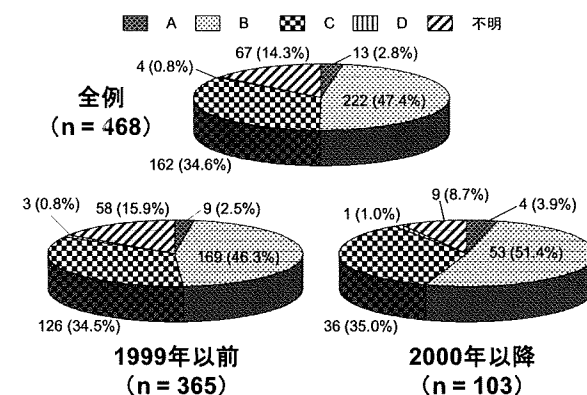
C. 研究結果

1. HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域における HBV キャリアの HBV ジェノタイプ感染動向

HB s 抗原陽性の HBV キャリア 468 例について、HBV ジェノタイプの感染頻度は、A 型 13 例（2.8%）、B 型 222 例（47.4%）、C 型 162 例（34.6%）、D 型 4 例（0.8%）、分類あるいは検出不能による不明 67 例（14.3%）、であった。1999 年以前と 2000 年以降に分けて検討した。1999 年以前（365 例）では、A 型 9 例（2.5%）、B 型 169 例（46.3%）、C 型 126 例（34.5%）、2000 年以降（103 例）では、A 型 4 例（3.9%）、B 型 53 例（51.4%）、C 型 36

例（35.0%）、であった。いずれの年代においても、B 型が約 50%、C 型が約 35%、であり、HBV キャリア全体における HBV ジェノタイプの感染実態には変化は見られなかった（図 1）。

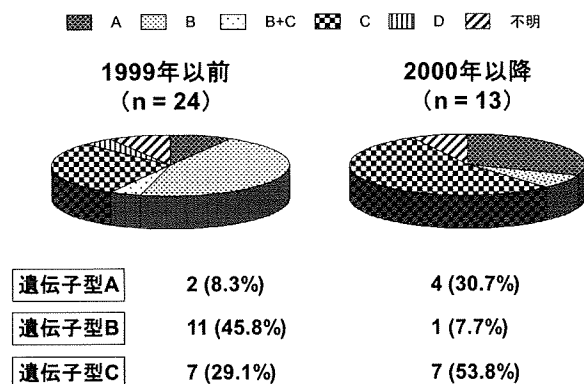
図1 HBVジェノタイプB高浸淫地域におけるHBVジェノタイプの年代別感染動向



2. HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域における急性 B 型肝炎例の HBV ジェノタイプ感染実態

当科で経験した急性 B 型肝炎 37 例について、HBV ジェノタイプの感染頻度は、A 型 6 例（1.6%）、B 型 13 例（35.1%、C 型重複感染 1 例を含む）、C 型 14 例（37.6%）、D 型 1 例（0.3%）、分類あるいは検出不能による不明 3 例（10.8%）、であった。HBV ジェノタイプの感染頻度は、1985 年から 1999 年までの過去 15 年間における 24 例では、A 型 2 例（8.3%）、B 型 12 例（50.0%）、C 型 7 例（29.1%）、D 型 1 例（4.2%）不明 2 例（8.3%）であったのに対し、2000 年以降の最近 10 年間における 13 例では、A 型 4 例（30.7%）、B 型 1 例（7.7%）、C 型 7 例（53.8%）、不明 1 例（7.7%）であった（図 2）。したがって、1999 年以前と比較し 2000 年以降では、急性 B 型肝炎例におけるジェノタイプ B 型の割合は非 B 型のそれに比し有意に低下し（ $P < 0.01$ 、 χ^2 検定）、一方、ジェノタイプ A 型の割合は非 A 型のそれに比し増加の傾向であった（ $P = 0.08$ 、 χ^2 検定）。

図2 HBVジェノタイプB高浸淫地域における急性B型肝炎例のHBVジェノタイプ感染実態



3. HBV ジェノタイプ Ae 型・急性 B 型肝炎症例の臨床経過

当科で経過観察されている HBV ジェノタイプ A 型・急性 B 型肝炎 4 例の臨床経過を表 1 に示す。問診により感染経路はいずれも異性間性行為が疑われ、HBV ジェノタイプは Ae 型であった。症例 1 は、他の 3 例と異なり、自覚症状がなく、職場検診で初めて ALT 値の上昇と HB s 抗原陽性が指摘され、血清学的に急性 B 型肝炎と診断された。本症例では、ALT 値の変動と HBV-DNA の高値持続が続き、ラミブジンが投与されたが改善せず、その後ラミブジン耐性ウイルスが出現し、アデフォビルの投与により ALT 値とウイルス量の低下を見た。肝機能異常を検診で初めて指摘されてから約 3 か月後のラミブジン投与前の肝生検では、既に慢性肝炎 (F1/A1) の組織像を呈していた。他の 3 例は、来院時にいずれも急性肝炎に特徴的な症状と ALT 値の高値を伴い、HB s 抗原の陰性化を確認している。

表1 Genotype Ae型による急性B型肝炎の4例

症例	年齢	性	自覚症状	初診時 ALT	HBV-DNA	HIV-Ab	HBsAg 消失 (時期)	慢性肝炎	核酸アナログ 有無
1	45	M	(-)	185	>7.7 (TMA)	(-)	(-)	(+)	lamivudine
2	22	M	(+)	1282	>7.7 (PCR)	(-)	(+) 4か月	(-)	entecavir
3	28	M	(+)	2008	6 (PCR)	(-)	(+) 9か月	(-)	entecavir
4	49	F	(+)	557	3.9 (PCR)	(-)	(+) 5か月	(-)	(-)

D. 考 察

HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域において、1985 年から 2009 年まで、当科で測定が可能であった

HBV キャリアの HBV ジェノタイプを検討した結果、ジェノタイプ B 型感染者が約 50% を占め、一方でジェノタイプ C 型感染者は約 35% 程度に過ぎず、1999 年以前の過去 15 年間と 2000 年以降の最近 10 年間を比較しても、ジェノタイプ B 型および C 型の HBV キャリア全体に占める感染割合はほとんど変化していないことが明らかとなった。また本地域で経験した 37 例の急性 B 型肝炎の HBV ジェノタイプの検討では、ジェノタイプ B 型感染者が、1999 年以前には HBV キャリア同様に 12/24 例 (50%) と半数を占めていたが、2000 年以降の最近 10 年間ではわずかに 1/13 例 (8%) とほとんど見られなくなっていた。一方で、ジェノタイプ A 型感染者は、1999 年以前ではわずかに 2 (夫婦) /24 例 (8%) であったが、2000 年以降は 4/13 例 (31%) と確実に増加している。HBV ジェノタイプ B 型感染者が圧倒的に多い本地域において、当科における急性 B 型肝炎のジェノタイプ B 型感染者の割合が、1999 年以前と比較し、2000 年以降に急激に低下していることは興味深い。しかし、真に HBV ジェノタイプ B 型感染による急性 B 型肝炎症例が全体に減少しているのか、という点に関しては、症例数全体の実数把握が正確に行われていない過去においては、解釈には慎重を要するものと思われる。近年、劇症肝炎症例数は減少傾向にあり、HBV 核酸アナログ製剤の保険適用の認可年にあたる 2000 年を境に以降、ジェノタイプ B 型感染による急性 B 型肝炎の重症化あるいは劇症化例が減少し、特定機能病院へ紹介されるケースが減少している可能性も否定はできない。一方で、急性 B 型肝炎に占める HBV ジェノタイプ A 型の割合は、ジェノタイプ B 型の多い本地域においても、確実に浸淫してきているものと思われる。特に急性期に自覚症状を欠き検診などで偶然に見つかる例にも遭遇することから、地方におけるジェノタイプ A 型感染の拡大にも、今後は十分に留意する必要があるものと思われた。

E. 結 論

HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域における、HBV キャリア全体における HBV ジェノタイプの感染割合は、過去と現在において大きな変化は見られない。本地域においても、ジェノタイプ A 型感染による急性 B 型肝炎の増加が確認された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Saito T, Nishise Y, Makino N, Haga H, Ishii R, Okumoto K, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Takeda H, Togashi H, Kubota I, Daimon M, Kato T, Kawata S: Impact of metabolic syndrome on elevated serum alanine aminotransferase levels in the Japanese population. *Metabolism* 2009; 58: 1067-1075
- 2) 柄沢 哲、富樫 整、田嶋克史、鈴木明彦、小野寺 滋、芳賀弘明、石井里佳、三沢慶子、三條麻衣、奥本和夫、西瀬雄子、伊藤純一、菅原一彦、斎藤孝治、斎藤貴史、河田純男：インターフェロン療法が著効した特発性血小板減少性紫斑病を合併した C 型肝炎の 1 例。日本消化器病学会雑誌 2009; 106: 405-410
- 3) 佐藤智佳子、三沢慶子、斎藤貴史、河田純男：胃癌術後に発症した非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の一例。治療学 2009; 43: 1137-1140
- 4) 斎藤貴史、西瀬雄子、石井里佳、渡辺久剛、鈴木克典、河田純男：HCV NS3 蛋白質多型性

と C 型肝炎の予後・治療効果予測。日本消化器病学会雑誌 2009; 106: 502-507

- 5) 斎藤貴史、河田純男：糖尿病（耐糖能異常）と肝疾患のクロストーク。糖代謝異常と肝発癌—臨床の立場から。医学のあゆみ 2009; 229: 1141-1145
- 6) 渡辺久剛、斎藤貴史、河田純男：HCV キャリアからの HCV RNA 自然消失はあるのか？河田純男、佐々木裕 編、肝臓病診療：こんなときどうする Q&A、東京：中外医学社、2009; 47-51
- 7) 斎藤貴史、西瀬雄子、河田純男：わが国で、ALT 値の異常を有する成人の割合はどの程度か？河田純男、佐々木裕 編、肝臓病診療：こんなときどうする Q&A、東京：中外医学社、2009; 52-54
- 8) 斎藤貴史、渡辺久剛、河田純男：PegIFN+リバビリン療法の治療効果はウイルス学的にどこまで予測できるか？河田純男、佐々木裕 編、肝臓病診療：こんなときどうする Q&A、東京：中外医学社、2009; 364-367

学会発表

石井里佳、渡辺久剛、斎藤貴史、河田純男、他：B 型肝炎（genotype A）に対する核酸アナログ投与の検討。第 186 回日本消化器病学会東北支部例会（仙台）。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。

「ユニバーサルHBワクチネーションは必要か？

～当院における急性B型肝炎の現状からの考察～

分担研究者：正木 尚彦 国立国際医療センター戸山病院消化器内科

研究要旨：ユニバーサル HB ワクチネーションがわが国に導入されるべきか否かについて考察するために、当院における急性B型肝炎の実態調査を後方視的に行なった。2002年以降の7年間における急性B型肝炎56例（男性51例、女性5例；年齢中央値32歳）を対象とした。STI（Sexually Transmitted Infection）の合併を梅毒TPHA 27%（14/52）、HIV 28%（15/54）に認めた。尚、追跡し得たHIV非感染者39例中3例（8%）がその後HIV感染を発症していた。推定感染経路の84%は性交渉で、その50%強は男性同性間であった。Genotypeを検査し得た50例では、A/B/C/E/G/H＝26例/8例/12例/1例/1例/2例でGenotype Aが52%を占め、特に同性間性交渉では85%ときわめて高率であった。劇症化例は非HIV感染者の1例のみで、また、追跡し得た49例中3例（6%）が慢性化した。HIV感染の有無やGenotypeによる有意差を認めなかった。慢性化した3例のGenotypeはすべて非従来型（A、G、H各1例）であった。Genotype Aは従来型（B+C）に比べて、男性に多く、入院時HBeAg高値であり、さらに、総ビリルビン値高値で入院期間長期化の傾向を認めた。

以上の結果から、他のSTIを有する患者、MSM、Commercial Sex Worker等に対してはHBワクチネーションが勧奨されるべきであろう。大部分の急性B型肝炎が自然治癒することを考慮すれば、わが国に急増しつつあるGenotype Aの病態特殊性をより明らかにするとともに、発症数の全数把握または信頼できる推定値が最低限必要かつ最重要なデータであり、ユニバーサルHBワクチネーション導入の大前提となる。

共同研究者

東京大学医学系研究科公共健康医学専攻

酒匂 赤人

国立国際医療センターエイズ治療・研究開

発センター

田沼順子、湯永博之、

菊池 嘉、岡 慎一

A. 研究の背景と目的

最近の急性B型肝炎は従来わが国では稀とされていたGenotype Aによるものが増えており、感染経路における年代の変遷が指摘されている。ところで、海外では多くの国でユニバーサルHBワクチネーションが行われているが、わが国ではHBVキャリアの母親の子供・パートナーや医療職など、HBワクチネーションの対象者はきわめて限

定されている。また、ワクチンによる予防には費用、手間、副作用などを伴うため、導入の是非を判断するためには、少なくとも急性B型肝炎の発生数とその重要な転帰である慢性化率と重症・劇症化率を明らかにすることが大前提であると考えられる。さらに、小児を対象としたユニバーサルHBワクチネーションが導入されたとしても、急性B型肝炎の好発年齢層がカバーされるまでの数十年間は、感染予防のためには異なるアプローチの併用も必要である。

本研究の目的は、急性B型肝炎において、患者背景、感染経路、Genotype、STI（Sexually Transmitted Infection）の合併について調査し、必要な予防策を検討すること、および、急性B型肝炎の臨床経過・慢性化を含めた転帰を調査し、Genotype別、HIV感染の有無による相違点を明ら

かにすることである。

B. 研究方法

＜対象＞2002年1月から2008年11月までに国立国際医療センター戸山病院（東京都新宿区）消化器内科および同エイズ治療・研究開発センターを受診し、急性B型肝炎と診断された患者56例。

＜調査方法＞後方視的にカルテ調査を行い、患者背景、感染経路、Genotype、梅毒、HIV、C型肝炎の合併、臨床検査値、臨床経過などについて検討した。

＜統計＞数値の要約は、中央値（25%値、75%値）または、中央値（最小値－最大値）で表した。2群間の比較においては、カテゴリー変数には χ^2 検定またはFisher's exact test、連続変数にはMann-Whitney *U* 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 研究結果

1) 患者背景とSTIの合併：男性が圧倒的に多く、年齢の中央値は32歳であった。STIについては、梅毒TPHA陽性者が27%、HIV重複感染者が15例（28%）で、先行するHIV感染者が12例、HIV同時感染者が3例であった。HAART内服を5例に認め、うち2例では抗HBV活性のあるHAARTが施行されていた。尚、急性B型肝炎発症後にHIV感染を合併した患者が8%（3/39）存在した。HCV抗体陽性率は5%（3/56）であったが、すべてHCV RNAは陰性であった（表1）。

2) 推定される感染経路とGenotype：感染経路の84%は性交渉で、その50%強は男性同性間であった。急性B型肝炎全体の52%はGenotype A感染によるもので、特に同性間性交渉の85%を占めていた（表2）。

3) 臨床経過のまとめ（表3、4）：肝機能検査値、ウイルス学的検査値などを表3、4に示す。劇症化例は1例（2%）のみであった。プレコア変異、コアプロモーター変異をともに4例（8%）に認めた。急性B型肝炎の重症化、遷延化に対する核酸アナログ製剤の新規投与が11例（20%；

ラミブジン8例、エンテカビル3例）に行なわれており、投与日数の中央値は93日（3カ月間）あった。1年後においてもHBs抗体を獲得できない患者が、フォローし得た41例中9例（22%）存在した。また、フォローし得た49例中3例（6%）が慢性化した。

さらに、HIV感染の有無で上記の各種指標に差があるかを検討したが、HIV感染者（15例）と非HIV感染者（41例）とで、年齢、性別、Genotype、ALT最高値、T.Bil最高値、入院期間、核酸アナログの新規投与率に有意差を認めなかった。但し、入院時HBeAg値（S/CO）は前者で315.3（18.6、336.0）、後者で21.2（1.8、222.5）で $p=0.05$ とmarginalながら前者において高値であった。尚、劇症化率、慢性化率は前者0%、14%（2/14）、後者2%（1/41）、3%（1/35）で、統計学的には有意差を認めなかった。

4) Genotypeによる病態の比較：従来型のGenotype B+Cと欧米型のGenotype Aで急性B型肝炎の病態に差があるかを検討したところ（表5）、Genotype Aでは男性が多く（ $p=0.01$ ）、入院時HBeAg高値（ $p=0.04$ ）であった。Genotype Aの方がT.Bil最高値が高く、入院期間が長くなる傾向はあったが、劇症化率、慢性化率を含めてその他の病態には明らかな有意差を認めなかった。

5) 慢性化例に関する検討（表6）：

今回の検討では3例が慢性化していたが、全例が男性で、うち2例は先行するHIV感染を有していた。GenotypeはA、G、H各1例で、従来型の慢性化例はなかった。

D. 考察

当院の急性B型肝炎患者においては、本来少数者であるMSMが占める割合がかなり高いが、これは当院の立地条件に加え、急性B型肝炎患者にはSTI・MSMが多いことを念頭において、詳細な病歴聴取を行っていることによると考えられる。今回の検討でも明らかなように、急性B型肝炎の多くはSTIであり、他のSTIをさまざまな時期に合併することも多い。従って、急性B型肝炎をSTIと

位置づけた上で、以下のような High Risk Strategy に基づく予防を行う必要があると考えている。

①急性 B 型肝炎患者に対する HIV を含めた STI の検索と患者教育

②他診療科における STI 患者への HB ワクチンの推奨と患者教育

③MSM コミュニティーや Commercial Sex Worker への、現在行われている STI・HIV 予防活動と連動した HB ワクチン推奨

さて、わが国へユニバーサル HB ワクチネーションを導入するか否かについての我々の見解を纏めたい。

・Genotype A では総ビリルビン値のピークが高く、入院期間が長い傾向を認めたが、慢性化率が高いことを強く支持するような

結果は得られなかった。

・アメリカでは急性 B 型肝炎の 1 年間の発症数が約 51,000 人という推定があるのに対し、日本の感染症発生動向調査では、5 類感染症として全例届出が規定されているにもかかわらず、年間 2～300 例程度の報告のみであり、多くの急性 B 型肝炎は自然治癒することを考慮すれば、(予算を計上する) 国・自治体、(子供の) 親、(ワクチンを実施する) 小児科医などのステークホルダーに対してユニバーサル HB ワクチネーションの必要性を主張することは現時点では困難である。

・発症数の全数把握または信頼できる推定値が最低限必要かつ最重要なデータであり、そのうえで Genotype の分布、慢性化率、重症・劇症化率、ワクチンの有効性、費用等のデータを集積し、ユニバーサル HB ワクチネーションの是非を判断する必要がある。

E. 結論

急性 B 型肝炎は特に若年男性、特に MSM に多く、STI のリスクが高いことを念頭に置き、治療・予防にあたるべきである。ユニバーサル HB ワクチネーションの導入の是非を検討するためには、発症数の把握が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 田沼順子、正木尚彦、HIV 感染症と B 型肝炎、感染制御 JICP 5(2):159-162, 2009.

2) 山田晃弘、酒匂赤人、西村 崇、中島 亮、尾上淑子、藤谷啓一、津田尚法、朝山直樹、矢田智之、白井聖一、赤澤直樹、櫻井俊之、矢郷祐三、永田尚義、大嶋隆夫、横井千寿、笹島圭太、小早川雅男、秋山純一、今村雅俊、柳瀬幹雄、上村直実、正木尚彦、HIV 感染者の B 型急性肝炎重症化に対するエンテカビル投与により HIV-RNA 量の著明な低下を認めた 1 例、日本消化器病学会雑誌 106(12):1758-1763, 2009.

2. 学会発表

1) 酒匂赤人、正木尚彦、津田尚法、朝山直樹、尾上淑子、中島 亮、西村 崇、藤谷啓一、矢田智之、山田晃弘、白井聖一、赤澤直樹、櫻井俊之、矢郷祐三、永田尚義、大嶋隆夫、横井千寿、笹島圭太、小早川雅男、秋山純一、柳瀬幹雄、今村雅俊、正田良介、上村直実、田沼順子、潟永博之、菊池 嘉、岡 慎一、ユニバーサル HB ワクチンは必要か？—当院における急性 B 型肝炎の現状からの考察、第 45 回日本肝臓学会総会 ワークショップ 5 ユニバーサル HB ワクチン:是か非か?、神戸、2009 年 6 月。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 患者背景とSTIの合併

性別	男性51例 女性5例
年齢	32歳 (20-64歳)
HBVの明らかな家族歴	1例 (妻がHBVキャリア)
梅毒RPR陽性/検査実施	4/53 (8%)
梅毒TPHA陽性/検査実施	14/52 (27%)
HCV抗体陽性/検査実施	3/56 (5%) (HCV RNAは陰性)
HIV感染合併/検査実施	15/54 (28%)
以前からHIV診断	12
同時にHIV診断	3
CD4陽性細胞数 (/ μ l)	316 (180-631)
HIV-RNA (copies/ml)	2.2×10^4 ($<50 - 8.1 \times 10^5$)
HAART内服	5
うち抗HBV活性のあるHAART	2
後にHIV感染と診断/HIV非感染	3/39 (8%)

HAART : Highly Active Anti-Retroviral Therapy

表2. 推定される感染経路とGenotype

Genotype	同性	異性	両性	その他・不明	合計
A	17	6	1	2	26
B	1	5	0	2	8
C	1	8	0	3	12
E	0	0	0	1	1
G	0	0	0	1	1
H	1	1	0	0	2
未検査	4	1	1	0	6
合計	24	21	2	9	56

表3. 臨床経過のまとめ(1)

max ALT (U/L)	2210 (1498 , 2875)
max total bilirubin (mg/dl)	6.3 (2.3 , 10.7)
minimum PT活性 (%)	68.7 (63.3 , 78.0)
minimum PT活性 < 60%(人)	11 (20.0%)
劇症化 (人)	1 (2%)
入院時HBVDNA-TMA (LGE/ml) (25例)	7.4 (4.9 , 8.2)
入院時HBVDNA-アンプリコア (log copies/ml) (31例)	6.2 (4.3 , 7.1)
入院時HBeAg (S/CO)	51.4 (2.3 , 291.8)
入院時HBc-IgM (INDEX)	3.5 (3.0 , 7.3)

表4. 臨床経過のまとめ(2)

プレコア変異(人) / 検査した人数	4 / 49 (8%)
コアプロモーター変異(人) / 検査した人数	4 / 48 (8%)
入院日数(日)	22.0 (12.0 , 30.0)
核酸アナログの新規投与(人)	11 (20%) ・entecavir 3 ・lamivudine 8
新規核酸アナログの投与日数中央値(日)	93 (11 - 270)
慢性化(人) / フォローできた症例	3 / 49 (6%)
観察期間中央値(日)	365 (197 , 1407)
1年後もHBsAbを獲得できなかった例(人) / フォローできた症例	9 / 41 (22%)

表5. Genotype AとB+Cの比較

	A (26)	B+C (20)	p-value
年齢(才)	31 (27 , 41)	32 (29 , 52)	0.39
性別(男/女)	26/0	15/5	0.01
HIV陽性(人)	7 (27%)	2 (10%)	0.26
max ALT (U/L)	2183 (1705 , 2852)	2524 (1578 , 3004)	0.56
max total bilirubin (mg/dl)	7.3 (2.8 , 14.2)	5.9 (2.2 , 8.6)	0.10
入院時HBeAg (S/CO)	147.6 (6.9 , 332.3)	5.9 (1.4 , 140.7)	0.04
入院期間 (日)	26 (13 , 33)	18 (13 , 25)	0.11
核酸アナログの新規投与(人)	5 (19%)	5 (25%)	0.73
劇症化(人)	0	0	
慢性化 / フォローできた症例	1 / 23 (4%)	0 / 16	1.0

表6. 慢性化した3例

年齢	性別	感染 経路	Geno type	HIV	Max ALT	Max T-Bil	核酸アナログ の投与
33	M	MSM	H	+	1472	2.2	以前より3TCを含む HAART継続
29	M	MSM	A	+	948	2.3	3TCを含むHAARTを 以前行っていた
26	M	IDU?	G	-	1205	4.5	なし

MSM : Men who have Sex with Men
IDU : Injection Drug User

東京近郊におけるHBV Genotype Aによる急性肝炎の臨床学的・ウイルス学的特徴

研究分担者：荒瀬康司 国家公務員共済組合連合会

虎の門病院健康管理センター・肝臓科 統括部長・医長

研究要旨：【緒言】Hepatitis B virus (HBV) genotype Aは、近年東京近郊都市部における急性肝炎として漸増しており、慢性化率が10-20%と他のgenotypeに比して高い点が臨床的に問題となる。そこで、今回、慢性化するGenotype Aの臨床学的な背景を明らかにし、慢性化防止のために核酸アナログを使用すべき対象を絞り込むことを目的とした。【対象・方法】1) 対象はgenotype Aの急性肝炎と診断され、発症後6か月間は核酸アナログを使用しなかった30例（全例男性）とした。これら30例においてどのような臨床背景が慢性化予測に良いのかにつき検討した。2) 慢性化しやすい対象（初診より2週後のHBV DNAが8 LEG/ml以上）において核酸アナログを使用した例と使用しなかった例をretrospectiveに調査し、核酸アナログの慢性化阻止効果につき検討した。なお慢性化とは初診より6月後の時点でHBs抗原陽性・HBe抗原陽性例を慢性化例とした。慢性化例と非慢性化例の比較はMann-Whitney-U試験、Fisher exacts testにて行い、慢性化に寄与する要因についてはLogistic modelを用い多変量解析を行った。 $P<0.05$ を統計学的有意差ありとして判定した。【結果】1) 慢性化は30例中7例（23%）であった。慢性化例では、初診時のHBV DNA高値、AST低値、ALT低値、総ビリルビン低値がみられ、さらに2週後のHBV DNAが引き続き高値であった。2週経過後のHBV DNAが8 LEG/ml以上例では、8 LEG/ml未満の例に比し、以上相でない例に比し、Odds比で27.5（95% confidence interval = 2.0-378.8、 $P=0.013$ ）倍慢性化しやすいと計算された。2) Lamivudine非投与群10例での慢性化は6例（60%）にみられた。一方、Lamivudine非投与群6例では慢性化はみられなかった。これは統計学的に有意差を示した（ $P=0.034$; Fisher's exact probability test）。【結語】Genotype Aによる急性肝炎では、初診より2週の時点でのHBV DNA量が引き続き8 LEG/ml以上であった場合には慢性化率が高く、このような症例では核酸アナログを速やかに使用し、慢性化を抑制することが肝要と考えられた。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス (HBV) による急性肝炎では近年 genotype Aが都市部を中心に漸増してきており、ときに慢性化がみられている。今回、慢性化する genotype Aの臨床学的な背景を明らかにし、慢性化防止のために核酸アナログを使用すべき対象を絞り込むことを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

（検討1）genotype Aの急性肝炎症例での慢性化例の検討：

対象はgenotype Aの急性肝炎と診断され、発症後6か月間は核酸アナログを使用しなかった30例（全例男性）とした。慢性化とは発症6月後の時点でHBs抗原陽性・HBe抗原陽性例をとし

た。慢性化に寄与する要因としては、年齢、初診時のトランスアミナーゼ、総ビリルビン、HBV DNA量、さらには2週後のHBV DNA量を検討した。

（検討2）genotype Aの急性肝炎に対する核酸アナログの効果

初診より2週後のHBV DNAが8 LEG/ml以上での症例で核酸アナログ（Lamivudine）を1月以内に使用した6例（Lamivudine投与群）と核酸アナログを使用しなかったかあるいは6か月以降に使用した10例（Lamivudine非投与群）での6か月後の慢性化につき検討した（retrospective cohort study）。Lamivudine投与群ではLamivudineは1日1回100mgを連日で投与した。

（統計学的手法）慢性化例と非慢性化例の比較

はMann-Whitney—U試験、Fisher exact' s testにておこなった。慢性化に寄与する要因についてはLogistic modelを用い多変量解析を行った。P<0. 05を統計学的有意差ありとして判定した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報、守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した（新 GCP に遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

(検討1) genotype Aの症例での慢性化例の検討

慢性化は30例中7例（23％）であった。慢性化例では、初診時のHBV DNA高値、AST低値、ALT低値、総ビリルビン低値がみられ、さらに2週後のHBV DNAが引き続き高値であった(表1)。表1. genotype AによるB型急性肝炎での慢性化例と非慢性化例との比較初診時の値

	慢性化非移行23例	慢性化移行7例	P
年齢*	33±8	34±9	0. 945
HBe抗原例*	22例	7例	1. 000
HBV DNA	6. 0	≥ 8. 7	0. 004
初診時 (LEG/ml)	(3. 7- ≥ 8. 7)	(7. 2-≥ 8. 7)	
HBV DNA	4. 1 (< 3. 7-≥ 8. 7)	≥ 8. 7 (7. 0-≥ 8. 7)	<0. 001
2週後 (LEG/ml)			
AST (IU/L) *	868±643	353±325	0. 011
ALT (IU/L) *	1719±1023	655±562	0. 005
総ビリルビン (mg/L) *	11. 8±5. 3	3. 1±3. 3	0. 038

*初診時の値

次に、単変量解析では慢性化に寄与する初診時のHBV DNA、AST・ALT、総ビリルビン値、さらには2週経過後のHBV DNAの5因子につき多変量的に検討すると、2週経過後のHBV DNAが統計学的に最も有意であった。すなわち、2週経過後のHBV DNAが8 LEG/ml以上例では、8 LEG/ml未満の例に比し、Odds比で27. 5倍（95％ confidential infidence = 2. 0-378. 8、P=0. 013）慢性化しやすいと計算された。

(検討2) genotype Aの急性肝炎に対する核酸ア

ナログの効果：

2週経過後のHBV DNAが8 LEG/ml以上の例において、Lamivudine非投与群10例での慢性化は6例（60％）にみられた。一方、Lamivudine投与群6例では慢性化はみられなかった。これは統計学的に有意差を示した（P=0. 034；Fisher's exact probability test）。

D. 考察

近年、本邦でも genotype AによるB型急性肝炎が首都圏等を中心に増加している。Genotype Aによる急性肝炎は genotype BあるいはCに比して慢性化しやすいことが問題であり、免疫抑制状態のない成人が罹患しても10～20％の頻度で慢性化が起これらうとの報告が多い。従って、genotype Aによる急性肝炎で慢性化をきたし易い症例を絞り込むマーカーとして、日常診療上どのような検査マーカーがよいのかについて明らかにすることは喫緊の要務である。今回の検討では、初診より2週後でもHBV DNAが8 LEG/ml以上と高値を示している例は慢性化しやすいと考えられた。

さらに初診より2週経過後のHBV DNA量が依然として高く8LEG/ml以上の症例において、核酸アナログを初診より1か月以内に使用した場合には慢性化が抑制しうると考えられた。以上をまとめると、genotypeAによる急性肝炎の場合には、初診時より2週の時点でのHBV DNA量が8 LEG/ml以上であった場合には、慢性化率が高いため核酸アナログを速やかに使用し、慢性化を抑止することが肝要と考えられた。

E. 結論

Genotype Aによる急性肝炎では、初診より2週の時点でのHBV DNA量が引き続き8LEG/ml以上であった場合には、慢性化率が高い為、核酸アナログを速やかに使用し、慢性化を抑制することが肝要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Matsuda M, Watahiki S, Sato J, Kumada H. Virological outcomes of patients infected chronically with hepatitis B virus genotype A in comparison with genotype B and C. J Med Virol 2006; 78: 60-67.

2) Suzuki Y, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Kobayashi M, Saitoh

S, Arase Y, Ikeda K, Matsuda M, Watahiki S, Sato J, Kumada H. Persistant of acute interferon with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. J Med Virol 2005; 76: 33-39.

2. 学会発表

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

「千葉県における急性 B 型肝炎症例の臨床背景の検討」

分担研究者：今関 文夫 千葉大学大学院腫瘍内科学 准教授

研究要旨：近年、本邦において欧米型の B 型肝炎ウイルス感染による急性 B 型肝炎の増加が報告されている。そこで、千葉県内の 6 施設における過去 5 年間の急性 B 型肝炎症例の臨床的特徴を検討した。急性 B 型肝炎 39 例、平均年齢 39.1 ± 12.9 歳（中央値 36 歳、16～62 歳）、男/女=28/11、ジェノタイプは 12 例中 A 8 例、B 1 例、C 3 例。HIV 感染は 31 例中 2 例陽性（HAART 治療なし）であった。T-Bil 12.2 ± 10.9 mg/dl、ALT 3564 ± 3071 IU/l、PT 値 $67 \pm 26\%$ 、劇症肝炎は 4 例にみられた。HBs 抗原陰性までの期間は 3.2 ± 2.3 ヶ月で、経過を観察できた 36 例中、遷延化（6 か月以上 HBs 抗原陽性）は 6 例（17%）にみられたが、慢性化は 1 例もなかった。14 例に核酸アナログ製剤が投与されていた。感染源は 18 例が性行為で最も多かった。予後は劇症肝炎の 4 例中 2 例が死亡、転院により不明の 1 例以外はすべて生存していた。ジェノタイプ A の 8 例中 3 例と B の 1 例は遷延例であり、C の 3 例に遷延化は見られなかった。HIV 陽性の 2 例中 1 例はジェノタイプ A であった。急性 B 型肝炎は性行為感染症であり、ジェノタイプ A の頻度が高い可能性がある。慢性肝炎移行例は認められなかったが、遷延化例は 17% に認められ、ジェノタイプ A に多くみられた。今後は前向きに調査し実態を把握する必要がある。

A. 研究目的

近年、本邦において欧米型の B 型肝炎ウイルス感染による急性 B 型肝炎の増加が報告されている。そこで、千葉県内の 6 施設における過去 5 年間の急性 B 型肝炎症例の臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

千葉県内の 6 施設（千葉大学医学部附属病院消化器内科、国立病院機構千葉医療センター、君津中央病院、千葉県済生会習志野病院、船橋市立医療センター、キッコーマン総合病院）に 2005 年から 2009 年の 5 年間に受診加療した急性 B 型肝炎患者を対象に後ろ向きに臨床背景・検査データを調査、解析・検討した。一般臨床検査データを後ろ向きに、かつ匿名化して検討するもので倫理的に問題はないと考える。

C. 研究結果

IgMHBc 抗体陽性で診断された急性 B 型肝炎 39 例、平均年齢 39.1 ± 12.9 歳（中央値 36 歳、16～62 歳）、男/女=28/11、ジェノタイプは検討できた 12 例のうち 8 例が A（67%）、1 例が B（8%）、3 例が C（24%）であった。

HIV 感染は検査した 31 例中 2 例が陽性で、2 例とも HAART 治療は受けていなかった。2005 年から 2009 年の年別の発生は各々 7 例、6 例、10 例、9 例、7 例で年による大きな偏りはなかった。

ピークの T-Bil 値は 12.2 ± 10.9 mg/dl（1.4～42.5、中央値 7.5）、ピークの ALT 値 3564 ± 3071 IU/l（491～16200、中央値 2606）、最も低い PT 値は $67 \pm 26\%$ （0～99%、中央値 69.1%）、劇症肝炎は 4 例であった。感染源は針刺し 1 例、外傷 1 例以外は 18 例が性行為によるもの

で、不明を除くと殆どが性行為によるものであった。海外渡航に伴う感染が考えられたのは5例のみであった。

HBs 抗原陰性までの期間は 3.2 ± 2.3 カ月 (0.5~8 カ月、中央値 3 カ月) で、経過を検討できた 36 例中遷延化 (6 か月以上 HBs 抗原陽性) は 6 例 (17%) にみられたが、慢性肝炎への移行は 1 例も認められなかった。ジェノタイプ A の 8 例中 3 例と B の 1 例では遷延化みられたが、C の 3 例は遷延しなかった。HIV 陽性の 1 例はジェノタイプ A、もう 1 例は未検であった。核酸アナログ製剤は 14 例 (ラミブジン 7 例、エンテカビル 7 例) に投与されおり、劇症肝炎の 4 例、遷延化 6 例のうちの 3 例と非遷延化 26 例中 7 例であった。予後は劇症肝炎で死亡した 2 例、転院により不明の 1 例以外はすべて治癒していた。

D. 考察

急性 B 型肝炎の発生状況は年度による大きな偏りなく、原因は特定できたもののほとんどが性行為によるものであった。ジェノタイプが調べられていた 12 例では、ジェノタイプ A の割合が 8 例 (67%) と高く、そのうち 3 例 (38%) に遷延化がみられたが、慢性肝炎に移行した症例はいなかった。核酸アナログ製剤は 14 例 (36%) に投与されており、劇症肝炎と遷延化例に多く投与されていた。

E. 結論

急性 B 型肝炎は性行為感染症であり、ジェノタイプ A の頻度が高い可能性がある。慢性肝炎移行例は認められなかったが、遷延化例は 17% に認められ、ジェノタイプ A に多くみられた。今後は前向きに調査し実態を把握する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (本研究に関わるもの)

論文発表

特になし

学会発表

新井誠人、今関文夫、別宮壇、米満裕、
神田達郎、藤原慶一、深井健一、横須賀
収. 当院における HBV genotype A による
急性感染例の検討. 第 37 回日本肝臓
学会東部会 2008 年 49 巻 A747

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

特になし

実用新案登録

特になし

その他

特になし

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
「B 型肝炎ジェノタイプ A 型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究」
平成 21 年度 分担研究報告書

「首都圏におけるジェノタイプ A 型感染の現状」

分担研究者：四柳 宏 東京大学大学院生体防御感染症学 准教授

研究要旨：

B 型肝炎 158 例（うち genotype A 67 例）に対し genotype、感染経路、臨床経過等について検討した。genotype A の症例は次第に増加しており、2006-2009 年の 4 年間は急性肝炎の 70%以上を占めていた。また、genotype A の症例の臨床像に関しては、（１）同性間性交渉だけではなく、異性間性交渉による感染例が増加してきている。（２）HBV 量が多く、HBs 抗原陰性化に要する時間が長い。約 3 分の 1 の症例では発症 3 ヶ月後でも HBs 抗原が陽性である。（３）ALT のピーク値、ビリルビンのピーク値は低く、肝細胞障害は軽度である、という特徴が判明した。今後臨床像をさらに検討した上で Genotype A B 型肝炎に対するマネージメントの指針を構築する必要がある。

A. 研究目的

本邦における B 型肝炎（AH-B）は若年者を中心とした性行為感染症として増加傾向にある。

近年の AH-B は genotype A（GTA）が多くを占める。GTA は慢性化する可能性が高いことが報告されているが、実際の経過は十分に検討されていない。

ユニバーサル HB ワクチン（UV）導入を検討するにあたり、GTA による AH-B の経過を把握することが必要と考えられ調査を行った。

B. 研究方法

1994 年 1 月から 2009 年 5 月までに首都圏 3 施設において診療した B 型肝炎 158 例に対し genotype、感染経路、臨床経過等について検討した。

genotype A 67 例に関してその臨床経過を調査した。

全症例の平均年齢は 31 歳、83%が男性であった。

C. 研究結果

Genotype の分布を 4 年毎に 4 期（第一期

1994-1997 年、第二期 1998-2001 年 第三期 2002-2005 年 第四期 2006-2009 年）に分けて検討した。

Genotype A の占める割合は第一期 31.8%、第二期 35.3%、第三期 41.5%、第四期 71.4%で次第に増加しており、特に第四期では高率であった。

感染経路を調べたところ、感染経路の判明した 120 例中 117 例（97.5%）は性交渉が感染の原因と考えられた。Genotype A（60 例）に関しては性交渉による感染例 55 例中、同性間性交渉によるものが 22 例（40%）、異性間性交渉によるものが 33 例（60%）であった。また、Genotype C（41 例）に関しては性交渉による感染例 39 例中、同性間性交渉によるものが 5 例（13%）、異性間性交渉によるものが 34 例（87%）であった。

Genotype A の B 型肝炎の症例は発症時のウイルス量が多く、肝炎のピークが遅れるためにウイルス排除が遅れると考えられている。

来院時の HBV DNA を Genotype 間で比較したところ、type A 6.1 logcopy/mL, type B 5.2 logcopy/mL type C 5.0 logcopy/mL で、type A

は他の Genotype に比べて来院時の HBV DNA 量が多かった。また、HBs 抗原の消失までに要する期間 (中央値) は type A 3.9 ヶ月、type B 1.0 ヶ月、type C 1.8 ヶ月であった。

Genotype A による急性肝炎 67 例中、最終転帰を確認できたのは 39 例であった。これら 39 例の中には HBs 抗原が発症 3 ヶ月時点で陽性であった 13 例、6 ヶ月時点で陽性であった 3 例が含まれている。この 3 例を含め、39 例はすべて最終観察時点では HBs 抗原は陰性化していた。

ALT (ピーク値) の平均は type A 1967 IU/L、type B 2661 IU/L、type C 2738 IU/L であり、type A は type B、type C に比べて有意に値が低かった。また、ビリルビン (ピーク値) の平均は、type A 7.1 mg/dL、type B 5.2 mg/dL、type C 10.0 mg/dL であり、type C は type A、type B に比べて有意に値が高かった。

D. 考察

B 型急性肝炎の Genotype 間での臨床像の違いはこれまでも我々を含め、様々なグループで検討されてきた。

ALT やビリルビンのピーク値に関しては Genotype A にも重症例があるとする報告、Genotype B 特に Bj で重症肝炎が多いという報告もある。肝炎の重症度は感染したウイルス量、ウイルスの増殖力、ウイルスに対する免疫応答の強さなど様々な因子によって左右される。ウイルス因子に関しては Genotype だけではなく、従来から言われているウイルス遺伝子変異も考慮に入れなければいけない。

一方、Genotype A の症例は発症時の HBV DNA が高く、ウイルス排除に時間を要する症例が多いという特徴はどの報告でも共通している。これは Genotype A のウイルス増殖速度が遅く、強い免疫応答が起き、急性肝炎を発症した後にもウイルス増殖が持続しているためだと思われる。

今回の検討は少数例であるが、39 例中 13 例 (33%) で HBV DNA が発症 3 ヶ月時点で陽性で

あった。さらに 3 例で HBV が発症 6 ヶ月後の時点で陽性であった。これら 3 例は慢性肝炎の規準を満たすが、最終的にはウイルスが排除されている。Genotype A の急性肝炎ではウイルス排除が遅れる症例が多いことは事実であり、核酸アナログなどの抗ウイルス薬による治療ガイドラインを今後構築していく必要がある。

E. 結論

Genotype A の急性肝炎では

(1) 同性間性交渉だけではなく、異性間性交渉による感染例が増加してきている。

(2) HBV 量が多く、HBs 抗原陰性化に要する時間が長い。約 3 分の 1 の症例では発症 3 ヶ月後も HBs 抗原が陽性である。

(3) ALT のピーク値、ビリルビンのピーク値は低く、肝細胞障害は軽度である、という特徴が判明した。今後臨床像をさらに検討した上で Genotype A B 型急性肝炎に対するマネジメントの指針を構築する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 (本研究に関わるもの)

論文発表

1 四柳宏, 山田典栄, 奥瀬千晃, 安田清美, 小池和彦. B 型肝炎の病態解明最前線 HBV 遺伝子型と急性肝炎. 臨床消化器内科 2009;24: 661-665

学会発表

1 山田典栄, 四柳宏, 小池和彦. 本邦における HB ワクチン戦略はいかにあるべきか? アジア諸国との比較 B 型急性肝炎の現状からみたユニバーサル HB ワクチンの必要性の検討. 第 10 回日本肝臓学会大会 京都 2009 年

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得: なし

実用新案登録: なし

その他: なし

「B 型肝炎急性肝炎の実態」

分担研究者：黒崎雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科副部長

研究要旨：近年 GenotypeA の HBV に感染することにより成人感染からの慢性化が懸念されている。また B 型肝炎急性肝炎の主たる感染経路は性交渉であるため、性交渉関連感染症（STD）として HIV との共感染例も報告されている。本研究では、当院における B 型肝炎急性肝炎の動向を調査し、また HIV 合併症例の経過についても検討した。2001 年以降に GenotypeA の B 型肝炎急性肝炎が増加し、以後ほぼ一定の比率（40-50%）で推移した。GenotypeA では HBs 抗原陰性化および HBs 抗体出現時期が遅れる傾向であったが、慢性化はなかった。B 型肝炎急性肝炎で HIV 陽性の症例を 1 例認めたが自然治癒した。慢性肝炎に HIV 共感染した 3 例を経験した。慢性肝炎では HIV 感染をスクリーニングすることなく、外来で核酸アナログ治療を開始してしまう可能性があるが、核酸アナログ 1 剤の投与では薬剤耐性 HIV を誘導するため HIV 共感染例では禁忌である。慢性肝炎の治療導入に際しても、HIV をルーチンで検査するよう啓発活動を行うことが必要である。

A. 研究目的

近年 GenotypeA の HBV に感染することにより成人感染からの慢性化が懸念されている。また B 型肝炎急性肝炎の主たる感染経路は性交渉であるため、性交渉関連感染症（STD）として HIV との共感染例も報告されている。本研究では、当院における B 型肝炎急性肝炎症例、特に genotypeA の HBV 感染の動向を調査し、また HIV 合併症例の経過についても検討することを目的とした。

B. 研究方法

1999 年から 2008 年まで、当院で B 型肝炎急性肝炎と診断した 57 例について、genotype を測定し、臨床経過を検討した。また HIV 共感染を認めた 4 例について、臨床経過を検討した。（倫理面への配慮）

ヒトの遺伝子（DNA）に係わる実験・解析は行わない。臨床データのデータベース構築においては、氏名、年齢など個人情報を連結可能匿名化する。

C. 研究結果

HBV Genotype A の頻度：1999 年-2000 年は 0%(0/9)、2001 年-2004 年 43%(10/23)、2005 年—2008 年 50%(12/24)であり、2001 年以降に GenotypeA の B 型肝炎急性肝炎が増加し、以後ほぼ一定の比率（40-50%）で推移した。

GenotypeA と GenotypeB,C の臨床経過の比較：HBs 抗原の陰性化率を検討した結果、1, 2, 3 カ月時点での HBs 抗原陰性化率は、genotypeB,C では 33%,72%,100%であったのに対し、genotypeA では 14%、38%、61%と HBs 抗原陰性化が遅れる傾向にあった（ $p=0.06$ ）。しかしながら、最終的には 8 カ月時点で全例において HBs 抗原は陰性化した。HBs 抗体出現率についても同様に検討したところ、3, 6, 9 カ月時点での HBs 抗体陽性率は、genotypeB,C では 32%,75%,75%であったのに対し、genotypeA では 33%、25%、76%であり HBs 抗体出現時期も遅れる傾向があった（ $p=0.7$ ）。慢性化した症例はなかった。

HBV と HIV の共感染例：共感染例を 4 例認