

Figure 3 Genotypes/subgenotypes (a) and mutations in core promoter, pre-core and core regions (b) between the 12 transient hepatitis B virus infection (FH-T) and the 12 acute self-limited hepatitis B (AHB) patients.

HBV infection (Table 2). In particular, G1896A mutation was the most important factor associated with the development of FHB. Host responses, represented by T.bil, contributed to the development of FHB as well.

As for HBV genotypes, B1/Bj alone was significantly more frequent in the FH-T patients in univariate analy-

sis. In the patients infected with B1/Bj, G1896A was more frequent in those with FH-T than AHB. In *in vitro* replication analysis, Ozasa *et al.*¹⁵ observed extremely high expressions of intra- and extracellular HBV DNA in culture transfected with an HBV clone of B1/Bj genotype having the G1896A mutation; a high replication would be induced by this pre-core mutation for the induction of FHB. Our clinical results stand in support of this *in vitro* analysis. Taken altogether, chances for developing severe acute or FH would be high in the patients with acute hepatitis who are infected with HBV/B1 having the pre-core mutation. By contrast, in patients infected with C2/Ce, G1896A or A1762T/G1764A, or both was much more frequent in the FH-T patients than AHB. Of note, the co-occurrence of G1896A and A1762T/G1764A mutations was invariably accompanied by either FHB or acute severe hepatitis B in this study. Hence, these pre-core and core-promoter mutations might have additive or synergetic effects for exacerbating hepatitis, when they emerge in the patients infected with C2/Ce. Such high-risk patients deserve special care and surveillance for signs and symptoms of fulminant or severe acute hepatitis B.

In the present study, serum levels of HBV DNA were significantly higher in the patients with FH-T than AHB. High serum levels of HBV DNA have been reported in patients with FHB;³⁹ they are followed by rapid decrease as the sequel of virus elimination operated by vigorous immune responses. Because of rapid and extensive elimination of HBV by the host immune system, HBV DNA in serum, in general, has decreased to low levels in patients with FHB at the presentation.⁴⁰ HBV DNA levels may be subject to the time that has elapsed from the onset of hepatitis to its measurement.³⁹ Also, serum levels of core protein (the product of the C gene) closely correlate with serum HBV DNA levels in patients with hepatitis B,²⁷ and they were compared between the FH-T patients and AHB. The core protein was determined by the newly developed CLEIA method; it is much easier and less expensive than the determination of HBV DNA. The level of core protein has turned out to be marginally higher in the FH-T patients than AHB (Table 1), and therefore might not contribute to an early diagnosis of FHB by transient infection.

Fulminant hepatitis B by AE of ASC is assumed as a different clinical condition from FHB by transient HBV infection. In this study, as there was no case-control study on virological factors associated with FHB for the patients with AE of ASC, we also attempted to identify virological factors associated with the development of FHB in the 12 FH-C and the 12 AE-C patients who were

matched for age as well as sex. Disappointingly, no differences of virological factors such as HBV genotypes and pre-core mutations, which were strongly associated with the development of FHB by transient infection, were found between the FH-C and AE-C patients (Fig. 3a,b). Furthermore, there were also no significant differences about HBeAg-positive rate and the levels of serum HBV DNA or core protein (Table 3), suggesting that several host factors may play a more important role in the development of FHB in ASC instead of virological factors. In this case-control study, however, there seems to be some problems: a small number of patients, different duration of HBV infection, different clinical stage (ASC or CHB) at the onset of AE, and HBV quasispecies complexity. Further investigations are needed to identify factors associated with FHB precipitating in asymptomatic HBV carriers.

In conclusion, virological factors associated with enhancement of viral replication seemed to be important for the development of FHB in the patients by transient HBV infection. But no virological factors were identified for differentiation of the FH-C patients from the AE-C patients. Hence, the pathogenic mechanism of FHB between transient HBV infection and AE of ASC would be different.

ACKNOWLEDGMENTS

WE WOULD LIKE to thank Dr S. Baba, Showa University Hospital, Dr Y. Koga, Kurume University School of Medicine and the other doctors for collecting serum samples in this study. We would also thank Dr N. Maki, Advanced Life Science Institute (Saitama, Japan) for measuring core protein in serum. This study was supported in part by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, and a Grant-in-Aid from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

REFERENCES

- 1 Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: 646–57.
- 2 Norder H, Hammas B, Lofdahl S, Courouce AM, Magnus LO. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Virol* 1992; 73 (Pt 5): 1201–8.
- 3 Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H *et al.* Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988; 69: 2575–83.
- 4 Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C *et al.* A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000; 81 (Pt 1): 67–74.
- 5 Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnus LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002; 83 (Pt 8): 2059–73.
- 6 Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003; 46: 329–38.
- 7 Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002; 35: 1274–6.
- 8 Tanaka Y, Hasegawa I, Kato T *et al.* A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *Hepatology* 2004; 40: 747–55.
- 9 Sugauchi F, Orito E, Ichida T *et al.* Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the pre-core region plus the core gene. *J Virol* 2002; 76: 5985–92.
- 10 Huy TT, Ushijima H, Quang VX *et al.* Genotype C of hepatitis B virus can be classified into at least two subgroups. *J Gen Virol* 2004; 85 (Pt 2): 283–92.
- 11 Tanaka Y, Orito E, Yuen MF *et al.* Two subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotype C: a novel subtyping assay based on restriction fragment length polymorphism. *Hepatol Res* 2005; 33: 216–24.
- 12 Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus—large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 1997; 175: 1285–93.
- 13 Sato S, Suzuki K, Akahane Y *et al.* Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 241–8.
- 14 Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1699–704.
- 15 Ozasa A, Tanaka Y, Orito E *et al.* Influence of genotypes and pre-core mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326–34.
- 16 Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1705–9.
- 17 Imamura T, Yokosuka O, Kurihara T *et al.* Distribution of hepatitis B viral genotypes and mutations in the core promoter and pre-core regions in acute forms of liver disease in patients from Chiba, Japan. *Gut* 2003; 52: 1630–7.
- 18 Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Nakayama N, Mochida S, Mizokami M. Influences on hepatitis B virus replication by a naturally occurring mutation in the core gene. *Virology* 2007; 365: 285–91.

- 19 Laskus T, Persing DH, Nowicki MJ, Mosley JW, Rakela J. Nucleotide sequence analysis of the pre-core region in patients with fulminant hepatitis B in the United States. *Gastroenterology* 1993; 105: 1173–8.
- 20 Liang TJ, Hasegawa K, Munoz SJ *et al.* Hepatitis B virus pre-core mutation and fulminant hepatitis in the United States. A polymerase chain reaction-based assay for the detection of specific mutation. *J Clin Invest* 1994; 93: 550–5.
- 21 Feray C, Gigou M, Samuel D, Bernuau J, Bismuth H, Brechot C. Low prevalence of pre-core mutations in hepatitis B virus DNA in fulminant hepatitis type B in France. *J Hepatol* 1993; 18: 119–22.
- 22 Karayiannis P, Alexopoulou A, Hadziyannis S *et al.* Fulminant hepatitis associated with hepatitis B virus e antigen-negative infection: importance of host factors. *Hepatology* 1995; 22: 1628–34.
- 23 Trey C, Lipworth L, Chalmers TC *et al.* Fulminant hepatic failure. Presumable contribution to halothane. *N Engl J Med* 1968; 279: 798–801.
- 24 Ng HJ, Lim LC. Fulminant hepatitis B virus reactivation with concomitant listeriosis after fludarabine and rituximab therapy: case report. *Ann Hematol* 2001; 80: 549–52.
- 25 Fujiwara K, Mochida S, Matsui A. [Prospective study for the efficiency of lamivudine for the patients with acute exacerbation of HBV carrier.] *Annual Report of Intractable Liver Disease Study Group of Japan, the Ministry of Health, Welfare and Labor* 2004. (In Japanese.)
- 26 Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y *et al.* Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 439–45.
- 27 Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A *et al.* New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1901–6.
- 28 Abe A, Inoue K, Tanaka T *et al.* Quantitation of hepatitis B virus genomic DNA by real-time detection PCR. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2899–903.
- 29 Sugauchi F, Mizokami M, Orito E *et al.* A novel variant genotype C of hepatitis B virus identified in isolates from Australian Aborigines: complete genome sequence and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2001; 82 (Pt 4): 883–92.
- 30 Shin IT, Tanaka Y, Tateno Y, Mizokami M. Development and public release of a comprehensive hepatitis virus database. *Hepatol Res* 2008; 38: 234–43.
- 31 Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29–60.
- 32 Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S *et al.* Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2 (8663): 588–91.
- 33 Buckwold VE, Xu Z, Chen M, Yen TS, Ou JH. Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on pre-core gene expression and viral replication. *J Virol* 1996; 70: 5845–51.
- 34 Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y *et al.* Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994; 68: 8102–10.
- 35 Lamberts C, Nassal M, Velhagen I, Zentgraf H, Schroder CH. Precore-mediated inhibition of hepatitis B virus progeny DNA synthesis. *J Virol* 1993; 67: 3756–62.
- 36 Chen MT, Billaud JN, Sallberg M *et al.* A function of the hepatitis B virus pre-core protein is to regulate the immune response to the core antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 14913–8.
- 37 Chen M, Sallberg M, Hughes J *et al.* Immune tolerance split between hepatitis B virus pre-core and core proteins. *J Virol* 2005; 79: 3016–27.
- 38 Bocharov G, Ludewig B, Bertoletti A *et al.* Underwhelming the immune response: effect of slow virus growth on CD8⁺-T-lymphocyte responses. *J Virol* 2004; 78: 2247–54.
- 39 Sainokami S, Abe K, Sato A *et al.* Initial load of hepatitis B virus (HBV), its changing profile, and pre-core/core promoter mutations correlate with the severity and outcome of acute HBV infection. *J Gastroenterol* 2007; 42: 241–9.
- 40 Tassopoulos NC, Papaevangelou GI, Roumeliotou-Karayannis A, Ticehurst JR, Feinstone SM, Purcell RH. Search for hepatitis B virus DNA in sera from patients with acute type B or non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol* 1986; 2: 410–8.

B 型急性肝炎ウイルスと遺伝子型

溝上雅史

B 型肝炎ウイルス (HBV) は現在でも世界に約 4.2 億人の HBV 持続感染者が存在し、公衆衛生上大きな問題である。近年 HBV の遺伝子型 (genotype) の存在が確認され、本邦における B 型急性肝炎の概念が変わったので紹介する。

われわれは 1988 年当時、塩基配列が判明していたすべての hepadnavirus の塩基配列を用いて塩基配列の違いを定量的に推定することが可能な分子進化学的な解析を行い、HBV の遺伝子変異速度が、ヒトのそれと比較すると約 1 万倍も速いことと、HBV は塩基配列に基づく分類 (遺伝子型; genotype) に分類できることを提唱した¹⁾。現在では A~H の 8 つの genotype の存在が世界中で確認されている²⁾。

われわれは世界中から約 3,000 検体を集め、HBV genotype の世界的分布を検討したところ、欧米は A と D、アジアは B と C、東アフリカは A と D、西アフリカは E、北アフリカは D、中南米は F と H というように、地域により genotype が異なっていることを明らかにした。これは約 500 万年前にヒトがチンパンジーと分岐後ホモサピエンスに進化し、約 20 万年かけて世界各地に拡散していく途中でおのおのの地域に HBV が適応した結果と思われる。その結果、現在おのおのの genotype 間の塩基配列の違いは 7.5% 以上になっている。これは、ヒト個人間

の違いが 0.3%、ヒトとチンパンジーの違いが 1.7% と比較すると大きい。

一方、同じ HBV 感染症であっても世界的に臨床像が違っていることは以前から認識されていた。たとえば、アジアでは HBV は母児感染で感染し慢性化し肝がんが多いのに対し、欧米では成人の性感染症として感染し約 10% の人が慢性化するが肝がんは少ない。一方、アフリカでは小児期の HBV 感染が主で、高率に慢性化し、さらに若年の肝がんが多い。これら臨床像の違いは、従来白人、黒人、黄色人種というように宿主の免疫能の違いで説明されていた。しかしながら、先に述べたようにおのおのの HBV genotype 間の塩基配列が 8% 以上も異なるとなると、genotype そのものが臨床像の違いを反映していると考えer ほうが理解しやすい。

一方、本邦においても国際化はとどまるところを知らず、年間約 2,000 万人も海外に出国し、約 700 万人も海外から来日する状態である。その結果、異なる genotype に感染し本来日本に存在しない genotype が流入していることが明らかになった³⁾。さらに約 10% といえども慢性化すれば、それらの人が核になり本来日本には存在しない genotype の HBV 感染を拡げることになる。事実、外国人女性から日本人男性に感染し、この日本人男性から日本人女性に感染させた症例も報告され、全国調査でも欧米型が増加していることが明らかにされた⁴⁾。これらの事実は現在、本邦の HBV 感染予防の主流である母児感染予防対策だけでは不十分で、新生児全員への HBV ワクチン投与も考慮する必要があることを示し、本邦でも HBV を STD として認識する必要があるし、中学生への HBV ワクチン投与も考慮する必要がある。

..... 文 献

- 1) Orito E, et al: *PNAS* 1989; 86: 7059-7062.
- 2) Miyakawa Y & Mizokami M: *Intervirology* 2003; 46: 329-338.
- 3) Sugauchi F, et al: *Hepatol Res* 2006; 36: 107-114.
- 4) Matsuura K, et al: *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1476-1483.

Hepatitis B Virus and Its Genotypes

Masashi Mizokami: Research Center for Hepatitis and Immunology, Kohnodai Hospital, International Medical Center of Japan/Affiliate Department of Hepatitis and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

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 センター長、名古屋市立大学連携大学院特任教授 (肝炎・免疫研究分野)

ウイルス性肝炎

Viral hepatitis

特集

伊藤 清顕*

ITO Kiyooki

溝上 雅史**

MIZOKAMI Masashi

感染症制御のための公衆衛生の役割

Key words ウイルス性肝炎 B型急性肝炎 genotype A
ユニバーサルワクチネーション B型肝炎再活性化

わが国のウイルス性肝炎の持続感染者は、B型肝炎(HBV)が110~140万人、C型肝炎(HCV)が200~240万人存在するといわれている。HBV、HCVともに血液を介して感染し、持続感染者においては慢性肝炎から肝硬変、肝臓へと進行する。現在ではHCVに関しては、主な感染経路である輸血および血液製剤に対するスクリーニング検査等が確立しており、新規感染はほぼ認められない。HBVに関しては、主なキャリア成立の原因である母子感染はほぼ制御されているものの、成人のB型肝炎における欧米型 genotype Aの増加、そして化学療法・免疫療法によるHBVの再活性化という新たな問題が浮上している。

B型およびC型肝炎の年次推移

わが国の肝臓による死亡者数は1970年代より急速な増加を認め、2002年によく頭打ちとなり、現在は減少傾向にある。そのなかでも肝臓の原因の75%を占めるHCVに対する感染対策、インターフェロン等による治療が奏功し、肝臓発生が制御されつつあると考えられる。しかし、肝臓の成因別年次推移をみると、HBVが原因の肝臓による死亡者数は、1970年代から現在に至るまでは増減がないまま人口10万人あたり3~4で推移している(図1)。

年齢毎のHBs抗原の陽性率をみると、若年者

においては著明に減少しているものの、中後年者においてはいまだ高い陽性率を示している(図2)。若年者におけるHBs抗原陽性率の減少は、1986年に開始された母子感染防止事業に基づく出生児に対するワクチンおよび免疫グロブリン投与により、新たなキャリア成立が防止できたことによる。現在では25歳以下の若年者において陽性率は0.017%と50歳代のおよそ100分の1程度まで減少している。ただし、40歳以上ではHBs抗原の陽性率は1%以上であり、後で述べるようにこれらの年齢層における他疾患に対する化学療法・免疫療法によるHBVの再活性化が問題となっている。また、HBs抗原が陰性であってもHBs抗体またはHBc抗体陽性者において、分子標的薬(とくに悪性リンパ腫に対するリツキシマブ)投与によるHBVの再活性化が新たな問題となっている。

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 *臨床研究推進室医長 **センター長

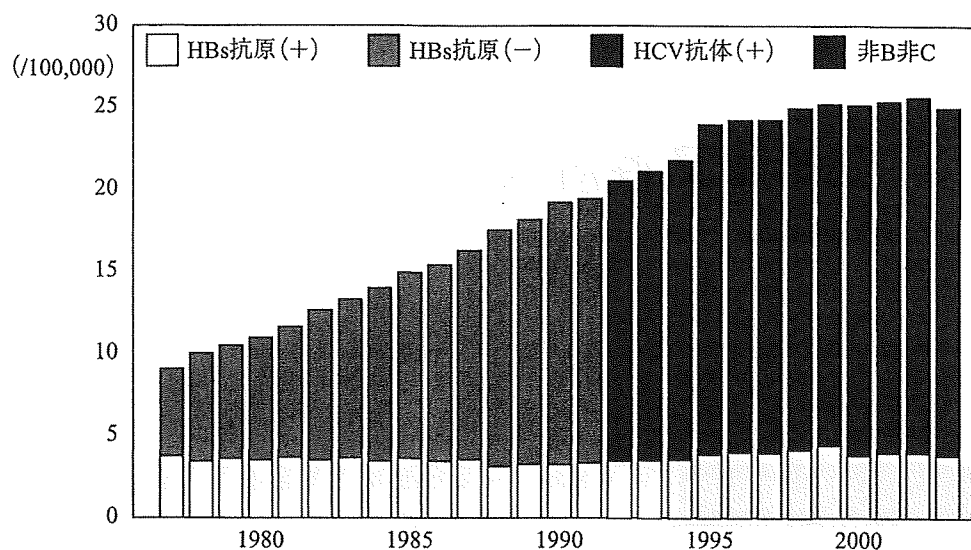


図1 成因別肝癌死亡年次推移(日本肝癌研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告)

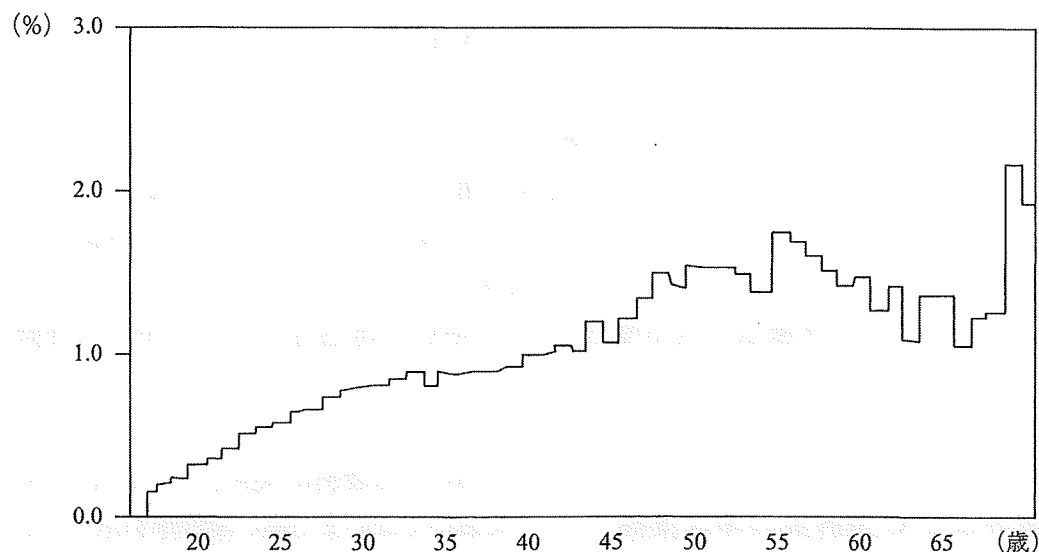


図2 一歳刻みの年齢別にみた HBs 抗原陽性率(C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究班)

B 型急性肝炎における genotype A の増加

HBV は近年世界的に10の genotype に分類され、各 genotype により、地理的分布が異なること、臨床像に違いがあるということが明らかにされた¹⁾。以前より本邦では急性、慢性B型肝炎ともに genotype B およびCが多数を占めていた²⁾。しかし近年、B型急性肝炎において欧米型である genotype A の占める割合が増加しており³⁾⁴⁾、とくに首都圏では70%以上が genotype A により占

められている(図3)。さらに、これまで成人の水平感染によるB型急性肝炎は一過性感染に終息し慢性化はないと考えられていたが、genotype A の急性感染では10%程度に慢性化が起り、持続感染者になる可能性が示唆されている⁴⁾⁵⁾。表1に示すとおり、われわれがこれまでに行った全国調査によると、2000～2001年において全国で genotype A の占める割合が1.7%であったのが、2005～2006年の期間に同様の調査を行ったところ genotype A の割合が3.5%と約2倍に増加していた。このことは、genotype A がすでにわが国において蔓延しているということを意味する。

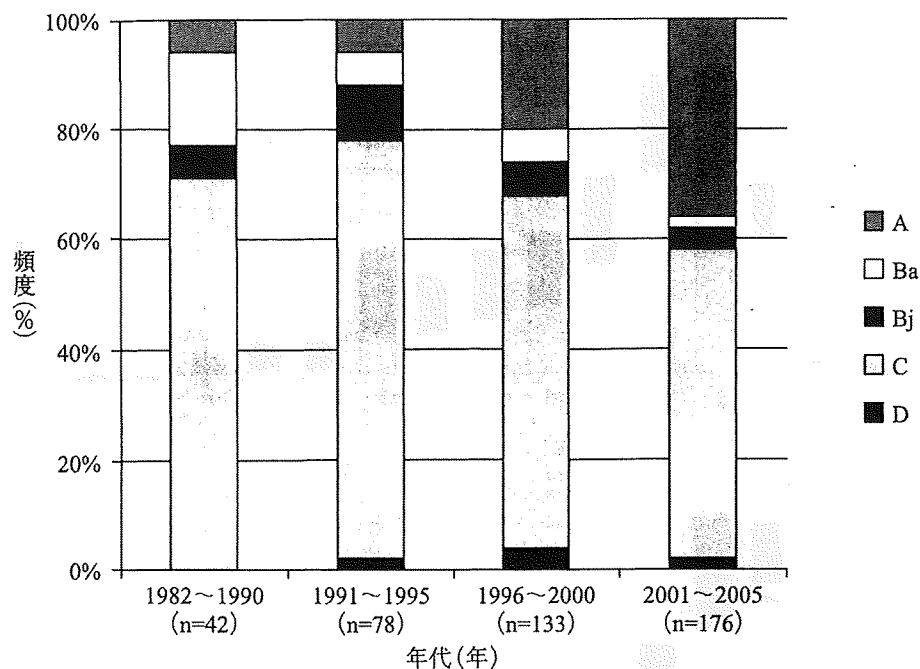


図3 B型急性肝炎におけるHBV genotypeの年代別推移
(Ozasa A, et al : Hepatology 2006, Sugauchi F, et al : Hepatol Res 2006)

表1 慢性B型肝炎における genotype の分布

Genotype	No. (%)	
	2005-2006 ¹⁰ (n=1,271)	2000-2001 ² (n=720)
A	44 (3.5)	12 (1.7)
B	179 (14.1)	88 (12.2)
C	1,046 (82.3)	610 (84.7)
D	2 (0.2)	3 (0.4)
Mixed	0 (0.0)	7 (1.0)

性行為感染としてのB型急性肝炎

B型肝炎は、感染症施行の1999年以降、4類感染症の急性ウイルス性肝炎(A, B, C, D, E型, その他)として全数把握疾患となっていた。2003年11月の感染症法の改正では、5類感染症である「ウイルス性肝炎(E型肝炎およびA型肝炎を除く)」に分類された。診断した医師は、7日以内の届出が義務付けられている。これらの届出に基づき、「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」研究班において報告されたB型急性肝炎の性別、感染経路別の年齢分布(図4)をみると、20代から30代の若年層にピークを認め、しかも大部分が国内での性的接触により感染していることがわかる。また、この集計によると

性的接触感染例の占める割合は、1999年43%から2007年67%へと徐々に増加が認められた。このように今や、B型肝炎は性行為感染症の一つといってもおかしくない状況である。

ユニバーサルワクチネーションの必要性

増加した genotype A による B 型急性肝炎をどのように防止すればよいのか、現在日本肝臓学会等で議論されている。一つの対策として、生まれてきた児全員にワクチンを投与するユニバーサルワクチネーションを導入するという方法がある。現在、全世界で約4億人がHBVに感染しており、約3,600万人が慢性B型肝炎を発症していると推定されている。そして、毎年約50~70万人が肝硬

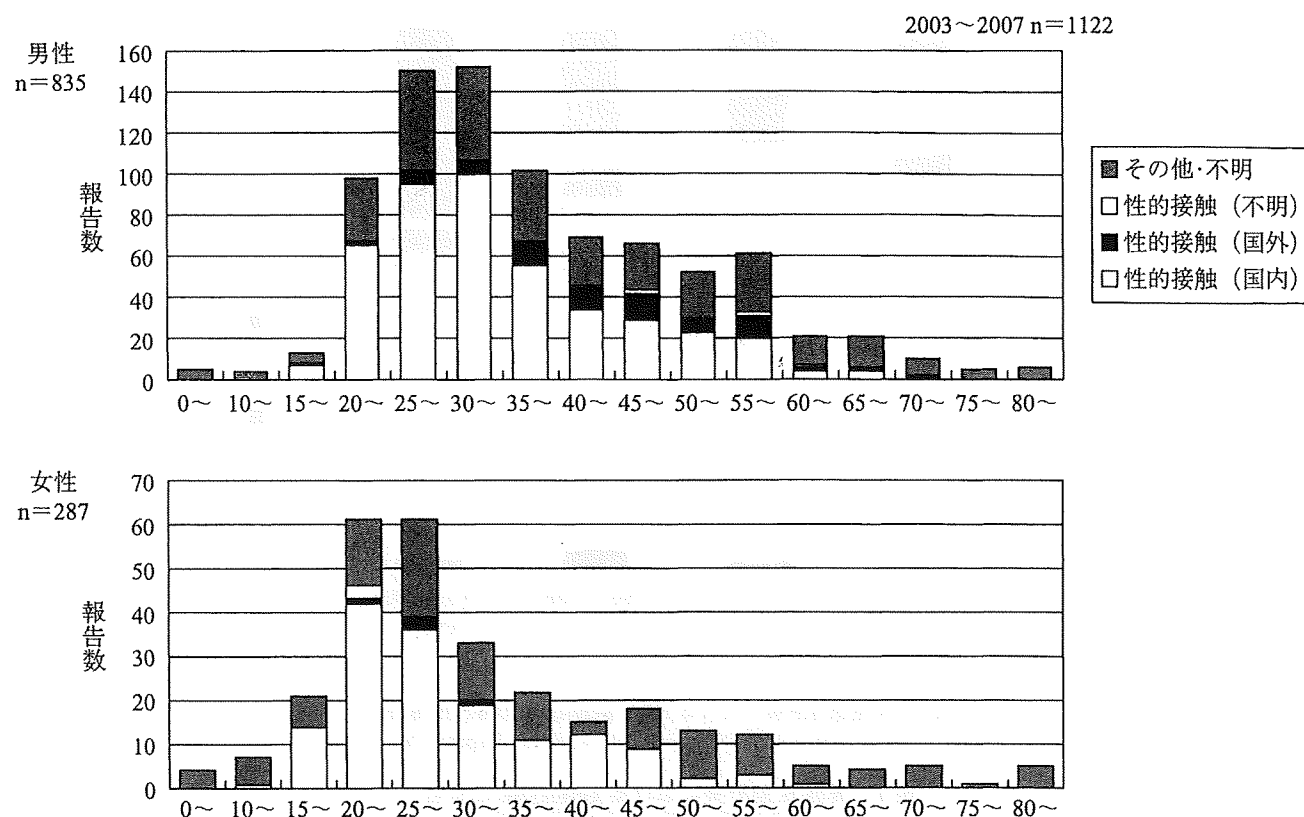


図4 性別・感染経路別(性的接触の感染地域別)年齢分布
(肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築研究班)

変や肝癌で死亡していると推定されている。このような事態を憂慮して、WHO はHBV キャリア率が8%以上の国では1995年までに、そしてすべての国で1997年までに、ユニバーサルワクチネーションを導入するよう強く推奨した。この結果、2007年には全世界でWHO加盟国の88%にあたる171カ国でユニバーサルワクチネーションが導入されている。

現在、日本においてはワクチン接種対象はHBs抗原陽性の母親から生まれた児のみである。先進国のなかでユニバーサルワクチネーションが導入されていないのは英国、北欧国、オランダ以外ではわが国のみである。日本のワクチン接種法は母子感染防止に対しては非常に有効であり、きめ細やかなすぐれた方法であり、実際に母子感染による新規感染は非常に減少している。ただし、オランダを例にとると自国民のHBV キャリア率が低くてもキャリア率の高い近隣国からの移民によるHBV感染拡大が危惧されるため、両親のい

ずれかが移民の場合には彼らの子供にHBワクチンを投与する施策が実施されている。

日本も最近では各国との交流が盛んであり、日本人自身が海外からHBVを国内に持ち込む機会が増加している。現在のようにグローバル化がすすんでいる背景や、genotype Aのような輸入株が増加している背景においては、わが国でもユニバーサルワクチネーションを導入することを真剣に議論すべきである。



B型肝炎再活性化の問題

これまでHBs抗原陰性でHBe抗体ないしHBs抗体陽性例はHBVの既往感染とされ、臨床的には治癒の状態と考えられてきた。しかし、このような既往感染例でも肝臓や末梢血単核球中には低レベルではあるがHBV-DNAの複製が長時間持続することが明らかになっている。最近、移植後やB細胞表面抗原CD20に対する抗体であるリツ

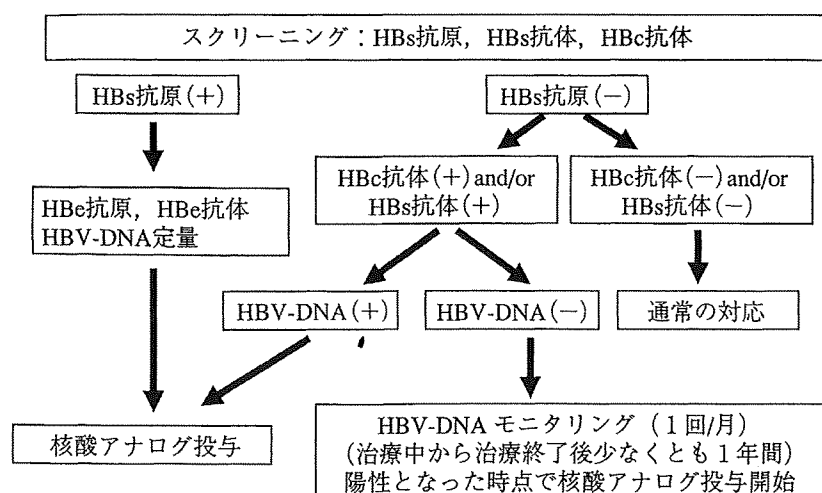


図5 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン
(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班)
(肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班)

キシマブなど強力な免疫抑制剤の使用により、このような既往感染例からもHBV再活性化により重症肝炎が発症することが報告されている。厚生労働省「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班の全国調査により、このような再活性化による肝炎は*de novo* B型肝炎と呼ばれ、通常のB型肝炎と比較し高率に劇症化し、死亡率も高いということが明らかになった。また、その他の分子標的治療薬である白血病治療薬のイマニチブ⁸⁾⁷⁾、慢性関節リウマチに対する抗TNF製剤のインフリキシマブ⁸⁾⁹⁾、エタネルセプトでも*de novo* B型肝炎の発症が報告されている。今後も、現在開発中の分子標的治療薬が臨床の場で続々と使用されることが予想されており、HBVの再活性化がさらに大きな問題となることが予測される。これらの*de novo* B型肝炎に対して、厚生労働省「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班と「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の両研究班が合同でワーキンググループを立ち上げ、ガイドライン(図5)を示した。

ガイドラインの内容としては、第一段階でHBV再活性化リスク群の拾い上げを目的にスクリーニング検査を行い、すべての症例においてHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体を測定する。HBs抗原

が陽性の場合にはさらにHBc抗原、HBc抗体、HBV-DNA定量検査を行う。HBs抗原陽性例では、無症候性キャリアだけではなく、慢性肝炎、肝硬変の症例が含まれる可能性があるため肝臓専門医にコンサルトする必要がある。HBs抗原が陰性でHBc抗体ないしHBs抗体が陽性、すなわち既往感染と判断される場合はさらにHBV-DNA定量検査を実施し、HBV-DNAが陽性の場合には核酸アナログの予防投与を行う。とくにリツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例は再活性化のリスクが高いため慎重な対応が必要である。

このようなガイドラインが示されているものの、既往感染例でのHBV再活性化率はまだ明らかではない。また、本邦におけるHBc抗体ないしHBs抗体陽性の既往感染の頻度が高率であることから、すべての症例に核酸アナログ製剤の予防投与を実施するのは医療経済的にも困難である。そこで厚生労働省「リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中のB型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する研究」班ではAST、ALTの上昇前にHBV-DNAが上昇することに着目し、高感度のリアルタイムPCR法を用いてモニタリングすることにより設定値以上となった症例のみ核酸アナログを投与するという方法で再活

性化が予防できるかを現在前向き研究により検討しているところである。



ま と め

以上、最近問題となっている HBV の急性肝炎

および再活性化に関するトピックスに関して解説した。これらの問題への対策として、本邦での実際の発生数、発生頻度等の疫学調査そしてユニバーサルワクチネーションの費用対効果等公衆衛生の果たす役割は重要であり、今後さらなる工夫と努力が必要である。

文 献

- 1) Miyakawa Y, Mizokami M : Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 46 : 329-338, 2003.
- 2) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34 : 590-594, 2001.
- 3) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, et al : Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 36 : 107-114, 2006.
- 4) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al : Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 44 : 326-334, 2006.
- 5) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al : Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 76 : 33-39, 2005.
- 6) Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, et al : Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment. *Leuk Lymphoma* 47 : 155-157, 2006.
- 7) Kang BW, Lee SJ, Moon JH, et al : Chronic myeloid leukemia patient manifesting fatal hepatitis B virus reactivation during treatment with imatinib rescued by liver transplantation : case report and literature review. *Int J Hematol*. 2009.
- 8) Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al : Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients : need for primary prophylaxis. *Gut* 53 : 1363-1365, 2004.
- 9) Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al : Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 62 : 686-687, 2003.
- 10) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, et al : Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 47 : 1476-1483, 2009.

Dynamic Epidemiology of Acute Viral Hepatitis in Japan

Koji Yano^{a,b} Yoko Tamada^b Hiroshi Yatsushashi^b Atsumasa Komori^b
Seigo Abiru^b Kiyooki Ito^a Naohiko Masaki^a Masashi Mizokami^a
Hiromi Ishibashi^b Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group

^aResearch Center for Hepatitis and Immunology, International Medical Center of Japan, Kohnodai Hospital, Chiba, and ^bClinical Research Center, NHO National Nagasaki Medical Center, Nagasaki, Japan

Key Words

Acute hepatitis · Epidemiology · Hepatitis B virus genotype A · Hepatitis E

Abstract

The epidemiology of acute viral hepatitis (AVH) is dynamic and affected by many factors including hygiene, socioeconomic status and vaccination coverage. A total of 4,302 cases of AVH were sequentially enrolled in this nationwide study between 1980 and 2008. Of the cases of AVH, acute hepatitis A (AHA) accounted for 1,583 (36.8%), acute hepatitis B (AHB) for 1,197 (27.8%), acute hepatitis C (AHC) for 359 (8.3%), and non-A, non-B and non-C (non-ABC) for 1,163 (27.0%). Between 1980 and 1995, the proportions of AHA, AHB, AHC and non-ABC were approximately 40, 25, 10 and 25%; between 1996 and 2003, they were approximately 30, 30, 10 and 30%, and this shifted to approximately 10, 40, 10 and 40% in the last 5 years. The number of AHB caused by genotype A, which is not indigenous to Japan, was 6.0% between 1991 and 1996 but has been markedly increasing since 2000, to reach 52% in 2008. Autochthonous acute hepatitis E (AHE) accounted for 10–15% of non-ABC hepatitis after 2002. The etiology of AVH in Japan has been drastically changing. A marked increase of AHB genotype A and constant occurrence of autochthonous AHE require attention, and necessary measures should be taken.

Introduction

Acute viral hepatitis (AVH) is caused by infection with any hepatitis virus, of which the 3 most commonly identified in Japan are hepatitis A (HAV), hepatitis B (HBV), and hepatitis C (HCV). In addition, after excluding other known non-hepatitis viruses, such as Epstein-Barr virus, herpes simplex virus and other causes of acute hepatic injury including autoimmune hepatitis and alcoholic hepatitis, non-ABC acute hepatitis can be categorized. All of these unrelated viruses can produce an acute illness characterized by nausea, malaise, abdominal pain and jaundice [1]. Epidemiology of acute hepatitis is dynamic and affected by many factors including hygiene, socioeconomic status, prevalence of other diseases such as HIV infection, and coverage of available vaccination [1, 2]. A longitudinal study of surveillance is usually difficult to conduct and rare. In this article, we show the results of our surveillance study which has been conducted for almost 3 decades.

Materials and Methods

A mini-sentinel surveillance involving 28 liver centers of national hospitals located nationwide and which cover almost the whole of Japan has been conducted since 1980. All cases of AVH which were admitted to one of our hospitals have been sequential-

Copyright © 2010 S. Karger AG, Basel

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2010 S. Karger AG, Basel
0300-5526/10/0531-0070\$26.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/int

Koji Yano, MD, PhD
Research Center for Hepatitis and Immunology
International Medical Center of Japan, Kohnodai Hospital
1-7-1 Kohnodai, Ichikawa, Chiba 272-0827 (Japan)
Tel. +81 473 723 501, Fax +81 473 754 766, E-Mail kyano-kkr@umin.ac.jp

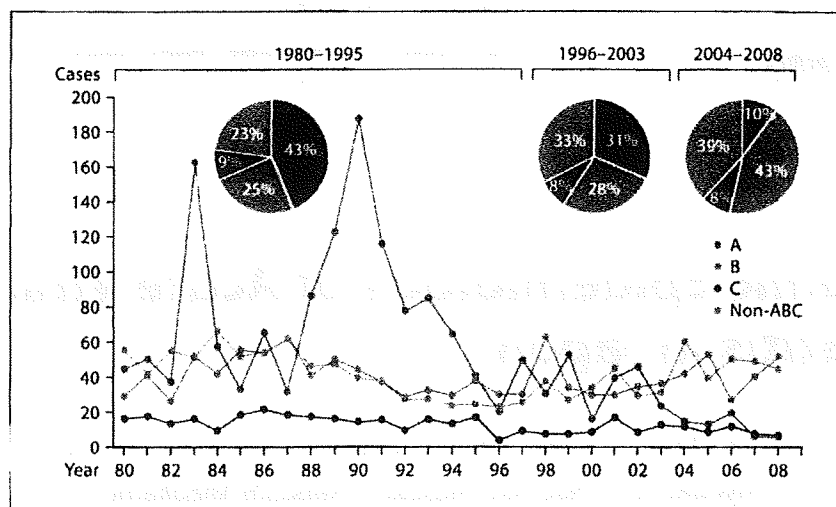


Fig. 1. Trends of AVH in Japan (1980–2008, $n = 4,302$).

ly enrolled to the study, and sera taken on admission were stored for further analysis. There were some, but only minor changes in the member hospitals due to personnel transfer and/or elimination and consolidation of hospitals during the observation period.

Clinical Case Definition

Acute hepatitis was defined as acute illness with (1) discrete onset of symptoms (e.g. nausea, anorexia, fever or malaise) and (2) jaundice or elevated serum aminotransferase and/or total bilirubin levels.

The laboratory criteria for confirming each type of AVH were as follows: (1) acute hepatitis A (AHA): positivity for immunoglobulin M (IgM) antibody to hepatitis A virus (anti-HAV); (2) acute hepatitis B (AHB): positivity for IgM antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc) or hepatitis B surface antigen (HBsAg); (3) acute hepatitis C (AHC): positivity for RT-PCR for HCV RNA, and either anti-HCV negativity at the onset of disease or significant increase of anti-HCV in the assay 2 weeks after onset.

Exclusion criteria were as follows: (1) involvement of non-hepatitis viruses, including Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, parvovirus and herpes virus; (2) involvement of other etiologies such as autoimmune hepatitis, drug-induced hepatitis, and (3) alcoholic liver diseases. After excluding such types of liver dysfunction, the 4th category of non-ABC hepatitis was made.

Data Collection

In this survey, patients' data and serum samples were collected on an annual basis and stored at the National Nagasaki Medical Center until they were used for analysis. After 2005, all patients' written informed consent for enrollment in this study was obtained.

RT-PCR and Sequencing

Samples that were serologically confirmed for AHB or acute hepatitis E (AHE) were further subjected to DNA or RNA testing by means of PCR and RT-PCR, respectively. Amplification and sequencing of appropriate regions were performed by the methods described elsewhere. Briefly, total RNA or DNA was extract-

ed from the patient's serum sample. Detection of hepatitis virus genome was performed by PCR with primers derived from well-conserved genomic areas. Sequences were compared with those from isolates from various origins. Phylogenetic trees were constructed by neighbor-joining method.

Results

Trends of AVH in Japan

A total of 4,302 cases are the subject of this study. In total, throughout the study period (1980–2008) AHA accounted for 1,583 cases (37%), AHB for 1,197 (28%), AHC for 359 (8%) and non-ABC hepatitis for 1,163 (27%). The period between 1980 and 1995 when AHA was apparently predominant among viral hepatitis can be called the AHA dominant phase. During the following 8 years (1996–2003), however, the proportions of AHA, AHB, AHC and non-ABC hepatitis changed to 31, 28, 8 and 33%, respectively. This phase is characterized by even distribution of AHA, AHB and non-ABC hepatitis. Furthermore, the proportions of AHA, AHB, AHC and non-ABC hepatitis in the last 5 years (2004–2008) were 10, 43, 8 and 39%, respectively. Apparently, these changes in trend of hepatitis were caused by a major decrease of AHA incidence (fig. 1).

Genotype Shifting of AHB

Genotype analyses for AHB cases were done on 498 samples (1991–2008). Figure 2a shows the proportions of genotypes. Respectively, genotypes A, B and C accounted for 23% (115), 8.6% (43) and 67.5% (336) of AHB during

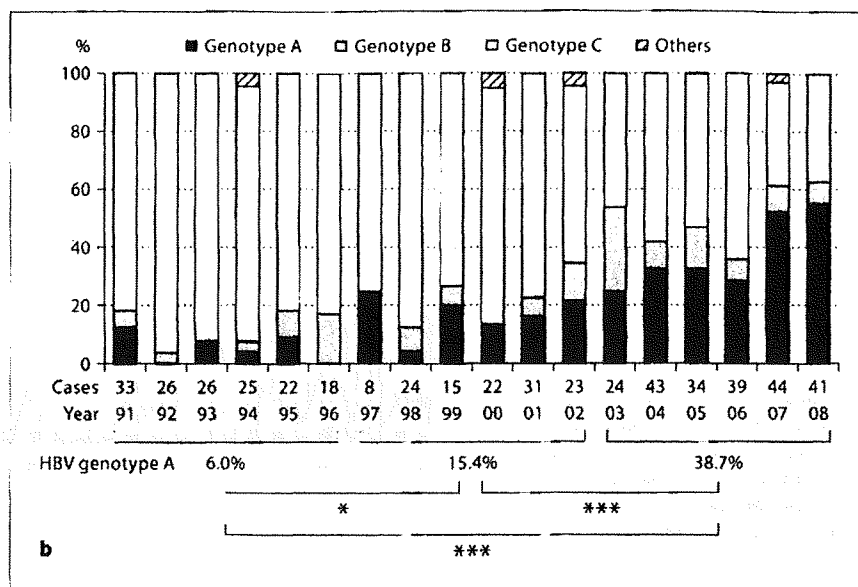
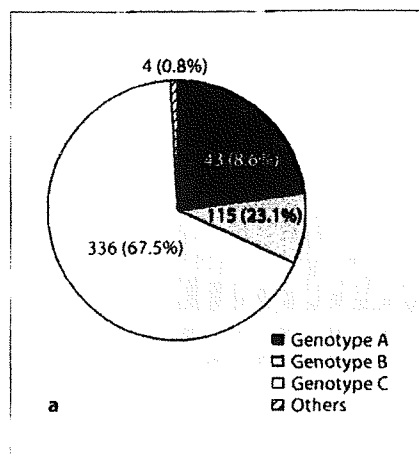


Fig. 2. a Genotype change in AVB (1991–2008, $n = 498$). **b** Trends of HBV genotypes (1991–2008). Note that HBV genotype A has increased in the course of the observation period. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$.

the period, whereas 1 case (0.2%) each of genotypes D, E, G (co-infection with genotype A) and H was found. The trend of genotypes of AHB is shown in figure 2b. HBV genotype A was confirmed in 9 of 150 cases (6.0%) in phase 1 (1991–1996), 19 of 123 (15.4%) in phase 2 (1997–2002) and 87 of 225 (38.7%) in phase 3 (2002–2008). An apparent increment of AHB by HBV genotype A proportion is observed ($p < 0.05$, 1st vs. 2nd phase; $p < 0.0001$, 1st vs. 3rd and 2nd vs. 3rd phases). In contrast, HBV genotype B was observed in 9 of 150 cases (6.0%) in phase 1, 9 of 123 (15.4%) in phase 2 and 26 of 225 (11.6%) in phase 3. There was no significant difference among the frequency of AHB by HBV genotype B in the 3 phases. Characteristics of AHB by HBV genotype A include male dominance (94.8% for genotype A, 76.7% for B and 56.0% for C; $p < 0.001$), higher total bilirubin (10.1 ± 7.9 mg/dl for genotype A, 8.1 ± 7.6 mg/dl for B and 6.9 ± 5.9 mg/dl for C; $p < 0.001$), lower frequency of severe cases (3.5% for A, 11.0% for B and 8.3% for C; $p < 0.05$), and higher rate of chronicity (3% for A and 0% for both B and C; $p < 0.05$).

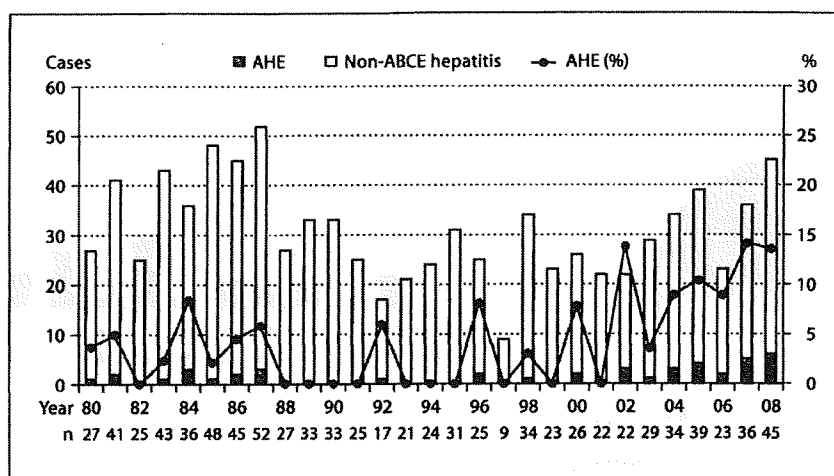
Domestic or Imported Hepatitis E in Japan

In the 1,163 cases of non-ABC hepatitis, 896 (77.0%) samples were available for anti-hepatitis E (HEV) analysis. Of the 896 cases, 8 were positive for anti-HEV IgM

alone, 78 were positive for anti-HEV IgG alone, and 44 cases tested positive for both anti-HEV IgM and IgG. Based upon studies on specificity tests (data not shown), the 44 cases (4.9%) which were positive for both anti-HEV IgM and IgG were given a final diagnosis of AHE. Among the 44 samples, RT-PCR for HEV was performed for 30 samples which all showed positive. Eleven cases had a history of international travel, whereas 20 did not. Travel history was not confirmed in the remaining 13 patients, who probably acquired HEV infection locally. Phylogenetic analysis revealed that all but 1 (genotype 4) domestic infections were caused by HEV genotype 3, whereas imported infections were caused by either genotype 1, 3 or 4.

Figure 3 shows the trend of non-ABC and hepatitis E that had been buried in non-ABC from 1980–2008 in this study. In Japan, which has been believed to be a non-endemic country for HEV, AHE occurred sporadically as early as the 1980s. Although the number of hepatitis E (1–6 cases per year) and the ratio to non-A, B, C and E hepatitis (0–14.5%) are not very high and insignificant, the occurrence of hepatitis E became constant after 2002. Hepatitis E constituted 11.0% (25/228) of non-ABC hepatitis after 2002. All patients with AHE recovered, and none of the cases showed prothrombin time less than 40%.

Fig. 3. Trends of non-ABC hepatitis (1980~2008, n = 895). Bars indicate numbers of non-ABC hepatitis in each year. Closed bars within, indicate absolute numbers of AHE, and the line plot indicates the ratio of AHE to non-ABC hepatitis.



Discussion

Despite being notifiable infectious diseases, very limited information has been available on the epidemiology of AVH in Japan. Under-reporting of cases has been linked to lack of awareness of the reporting system by medical practitioners and a rather complex process of notification. This study, which is a nationwide longitudinal survey carried out over a long period, provides reliable data on trends of AVH in Japan.

In this study, AHV is classified into 4 categories, namely, AHA, AHB, AHC and non-ABC hepatitis. Other etiologies of AVH, such as Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and herpes simplex virus-associated hepatitis, were excluded to focus on the epidemiology of 'hepatitis virus'. Accordingly, the category non-ABC hepatitis may consist of undiscovered or submerged types of hepatitis, such as AHE which had been paid little attention as a cause of domestic AVH in most industrialized countries, including Japan, until recently.

The overview of trends among all 4,302 cases in chronological fashion reveals that the cause of hepatitis in Japan has been drastically changed during the past 3 decades. This change is largely due to a major decrease of AHA, probably because of improvements in hygienic conditions in this country.

In connection with this decrease of AHA incidence, a marked decrease of anti-hepatitis A prevalence among the healthy population has been observed. More than 99% of individuals who were under 50 years old were sensitive to hepatitis A in 2006 (unpubl. observation). This may paradoxically rouse a debate over the need for vaccination in this low-endemic country. In fact, many out-

breaks have been observed in low-endemic countries [3, 4], which can be linked to imported foods.

There was a remarkable increase in AHB by HBV genotype A from the 1st phase (1991–1996) to the 2nd (1997–2002) and 3rd (2003–2008) phases. This observation is consistent with previous reports [5–11]. Like other investigators, we observed an increase of HBV genotype A which had not been indigenous to Japan, probably because of a marked increase of immigration from countries where HBV genotype A is common. Taking into consideration that all AHB by HBV genotype A patients reported in our study were Japanese and most of them had neither travel histories nor contact with foreign people, it seems to be natural to speculate that original transmission had happened from foreign individuals to Japanese, and secondary spread from Japanese to other native individuals were carried out.

Clinical characteristics of AHB by genotype A is of particular importance. Our data indicate a milder, but prolonged course of AHB genotype A compared to genotype B or genotype C. Although chronicity of HBV genotype A has been a matter of concern, the reported chronicity rate varies [5, 7, 8]. If HBV genotype A is prone to cause chronic infection in immunocompetent adults, the increase of such strains in acute hepatitis may change the picture of chronic infection in this country. Indeed, Matsuura et al. [12] reported that HBV genotype A in chronic hepatitis B between 2005 and 2006 was twice as frequent (3.5 vs. 1.7%; $p = 0.02$) as it was in their previous cohort between 2000 and 2001 [13]. A further study, especially a prospective one, is necessary to confirm the scenario.

HEV is a major cause of acute hepatitis in many developing countries where AHE is an important public health concern. However, cases of sporadic AHE in people with no history of recent travel have been reported in developed regions such as North America, Europe, Japan and Australia [14–21]. The reporting of such infections together with the availability of more comprehensive molecular and serological data has led to the re-evaluation of HEV epidemiology and to the acceptance that autochthonous AHE is a clinical problem in developed countries [14]. Information on AHE in the non-ABC hepatitis population in Japan is limited, although there are many reports of sporadic or epidemic occurrence of AHE [21–28]. The current study also showed the trend of AHE in Japan. AHE constituted 4.9% (44/896) of non-ABC hepatitis. Although the number of AHE cases (1–6 cases per year) and its ratio to non-ABC hepatitis (0–14.5%) are not very high and insignificant, the occurrence of AHE became constant after 2002. Surprisingly, AHE constituted as high as 11.0% (25/228) of non-ABC hepatitis after 2002. The clinical course was generally modest, and none of the patients showed a severe type of hepatitis, probably because most domestic cases were caused by HEV genotype 3 which has been implicated with milder clinical outcome compared with HEV genotype 4 [29–31]. This phenomenon may reflect the fact that our sentinels involve only a few institutes in Hokkaido where HEV genotype 4 is endemic. Nevertheless, the trend of AHE requires particular attention, because mode of transmission is still often unknown, even after taking very careful history of eating particular foods such as raw meat of deer, pigs and boars [29].

Acknowledgment

This study was partially supported by a grant-in-aid from the National Hospital Organization and from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

References

- 1 Daniels D, Grytdal S, Wasley A: Surveillance for acute viral hepatitis: United States, 2007. *MMWR Surveill Summ* 2009;58:1–27.
- 2 O'Connor JA: Acute and chronic viral hepatitis. *Adolesc Med* 2000;11:279–292.
- 3 Lee D, Cho YA, Park Y, Hwang JH, Kim JW, Kim NY, Lee DH, Lee W, Jeong SH: Hepatitis A in Korea: epidemiological shift and call for vaccine strategy. *Intervirology* 2008;51:70–74.
- 4 Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, Vaughan G, Weltman A, Nainan OV, Dato V, Xia G, Waller K, Aron J, Lee TM, Highbaugh-Battle A, Hembree C, Evenson S, Ruta MA, Williams IT, Fiore AE, Bell BP: An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med* 2005;353:890–897.
- 5 Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Watahiki S, Mineta R, Iwasaki S, Miyakawa Y, Kumada H: Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. *J Med Virol* 2008;80:1880–1884.

Disclosure Statement

All authors do not have conflicts of interest to declare.

Appendix

Participating hospitals and physicians in charge in the Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group: NHO Nishi Sapporo Hospital, Hokkaido: Yukio Ohara, MD; NHO Dohoku Hospital, Hokkaido: Hideo Nishimura, MD; NHO Sendai Medical Center, Miyagi: Yutaka Mano, MD; NHO Matsumoto Medical Center, Nagano: Masakazu Kobayashi, MD; NHO Nishisaitama-chuo Hospital, Saitama: Takeo Saoshiro, MD; Akira Saito, MD; NHO Tokyo Hospital, Tokyo: Michiyasu Yagura, MD; International Medical Center of Japan, Tokyo: Naohiko Masaki, MD; NHO Tokyo Medical Center, Tokyo: Masahiko Takahashi, MD; NHO Disaster Medical Center, Tokyo: Shigeki Hayashi, MD; NHO Yokohama Medical Center, Kanagawa: Tatsuji Komatsu, MD; NHO Sagami Hospital, Kanagawa: Yukio Watanabe, MD; Yoko Nakamura, MD; NHO Kanazawa Medical Center, Ishikawa: Hideo Morimoto, MD; Hajime Ohta, MD; NHO Nagoya Medical Center, Aichi: Masaaki Shimada, MD; NHO Kyoto Medical Center, Kyoto: Toshiki Komeda, MD; NHO Osaka-Minami Medical Center, Osaka: Taizo Hijioka, MD; NHO Osaka Medical Center, Osaka: Michio Kato, MD; Eiji Mita, MD; Noriyoshi Kuzushita, MD; NHO Yonago Medical Center, Tottori: Tetsuo Yamamoto, MD; NHO Okayama Medical Center, Okayama: Haruhiro Yamashita, MD; NHO Kure Medical Center, Hiroshima: Eiichi Takezaki, MD; Hiroshi Kohno, MD; Hirotaka Kono, MD; NHO Zentsuji Hospital, Kagawa: Shuji Oda, MD; Toru Hayashi, MD; NHO Kokura Medical Center, Fukuoka: Akihito Masumoto, MD; Takeaki Satoh, MD; NHO Kyusyu Medical Center, Fukuoka: Makoto Nakamura, MD; NHO Oita Medical Center, Oita: Toyokichi Muro, MD; Kouichi Honda, MD; NHO Beppu Medical Center, Oita: Hironori Sakai, MD; NHO Kumamoto Medical Center, Kumamoto: Kazuhiro Sugi, MD; NHO Ureshino Medical Center, Saga: Michiaki Koga, MD; NHO Nagasaki Medical Center, Nagasaki: Koji Yano, MD; Yoko Tamada, MSc.

- 6 Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Oza-
sa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Su-
zuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izu-
mi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi
H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishi-
guchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yat-
suhashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R,
Mizokami M: Spatial and chronological dif-
ferences in hepatitis B virus genotypes from
patients with acute hepatitis B in Japan. *Hep-
atol Res* 2006;36:107–114.
- 7 Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Orito E,
Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita E, Hino K,
Okita K, Murashima S, Sata M, Hoshino H,
Miyakawa Y, Iino S: Distinct geographic dis-
tributions of hepatitis B virus genotypes in
patients with acute infection in Japan. *J Med
Virol* 2005;77:39–46.
- 8 Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, Suzuki F,
Arase Y, Akuta N, Hosaka T, Saitoh S, Ko-
bayashi M, Someya T, Matsuda M, Sato J,
Watabiki S, Miyakawa Y, Kumada H: Persis-
tence of acute infection with hepatitis B virus
genotype A and treatment in Japan. *J Med
Virol* 2005;76:33–39.
- 9 Kobayashi M, Suzuki F, Arase Y, Akuta N,
Suzuki Y, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M,
Tsubota A, Someya T, Ikeda K, Matsuda M,
Sato J, Kumada H: Infection with hepatitis B
virus genotype A in Tokyo, Japan during
1976 through 2001. *J Gastroenterol* 2004;39:
844–850.
- 10 Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Aku-
ta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M,
Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M,
Sato J, Takagi K, Kumada H: Efficacy of la-
mivudine therapy and factors associated
with emergence of resistance in chronic hep-
atitis B virus infection in Japan. *Interviro-
logy* 2003;46:182–189.
- 11 Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A,
Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F,
Akuta N, Someya T, Matsuda M, Sato J, Ta-
kagi K, Miyakawa Y, Kumada H: Viral geno-
types and response to interferon in patients
with acute prolonged hepatitis B virus infec-
tion of adulthood in Japan. *J Med Virol* 2002;
68:522–528.
- 12 Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G,
Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T,
Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Ka-
kumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata
M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T,
Miyakawa Y, Mizokami M: Distribution of
hepatitis B virus genotypes among patients
with chronic infection in Japan shifting to-
ward an increase of genotype A. *J Clin Mi-
crobiol* 2009;47:1476–1483.
- 13 Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M,
Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino
S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S,
Mizokami M: Geographic distribution of
hepatitis B virus (HBV) genotype in patients
with chronic HBV infection in Japan. *Hepa-
tology* 2001;34:590–594.
- 14 Dalton HR, Stableforth W, Thuraiarah P,
Hazeldine S, Remnarace R, Usama W, Far-
rington L, Hamad N, Sieberhagen C, Ellis V,
Mitchell J, Hussaini SH, Banks M, Ijaz S,
Bendall RP: Autochthonous hepatitis E in
Southwest England: natural history, compli-
cations and seasonal variation, and hepatitis
E virus IgG seroprevalence in blood donors,
the elderly and patients with chronic liver
disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;
20:784–790.
- 15 Heath TC, Burrow JN, Currie BJ, Bowden FJ,
Fisher DA, Demediuk BH, Locarnini SA,
Anderson DA: Locally acquired hepatitis E
in the Northern Territory of Australia. *Med
J Aust* 1995;162:318–319.
- 16 Ijaz S, Arnold E, Banks M, Bendall RP,
Cramp ME, Cunningham R, Dalton HR,
Harrison TJ, Hill SF, Macfarlane L, Meigh
RE, Shafi S, Sheppard MJ, Smithson J, Wil-
son MP, Teo CG: Non-travel-associated hep-
atitis E in England and Wales: demographic,
clinical, and molecular epidemiological
characteristics. *J Infect Dis* 2005;192:1166–
1172.
- 17 Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, Poirson
H, Dubois M, Miedouge M, Vischi F, Alric L,
Vinel JP, Izopet J: Hepatitis E in the south
west of France in individuals who have never
visited an endemic area. *J Med Virol* 2004;74:
419–424.
- 18 Meng XJ, Dea S, Engle RE, Friendship R,
Lyoo YS, Sirinarumit T, Urairong K, Wang
D, Wong D, Yoo D, Zhang Y, Purcell RH,
Emerson SU: Prevalence of antibodies to the
hepatitis E virus in pigs from countries where
hepatitis E is common or is rare in the human
population. *J Med Virol* 1999;59:297–302.
- 19 Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T: Fea-
tures of hepatitis E virus infection in Japan.
Intern Med 2003;42:1065–1071.
- 20 Sainokami S, Abe K, Kumagai I, Miyasaka A,
Endo R, Takikawa Y, Suzuki K, Mizuo H,
Sugai Y, Akahane Y, Kiozumi Y, Yajima Y,
Okamoto H: Epidemiological and clinical
study of sporadic acute hepatitis E caused by
indigenous strains of hepatitis E virus in Ja-
pan compared with acute hepatitis A. *J Gas-
troenterol* 2004;39:640–648.
- 21 Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, Hataha-
ra T, Ohta Y, Baba K, Mishiho S: Full-genome
nucleotide sequence of a hepatitis E virus
strain that may be indigenous to Japan. *Vi-
rology* 2001;287:9–12.
- 22 Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiho
S: Severe hepatitis E virus infection after in-
gestion of uncooked liver from a wild boar. *J
Infect Dis* 2003;188:944.
- 23 Nagasaki F, Ueno Y, Mano Y, Igarashi T, Ya-
hagi K, Niitsuma H, Okamoto H, Shimosega-
wa T: A patient with clinical features of acute
hepatitis E viral infection and autoimmune
hepatitis. *Tohoku J Exp Med* 2005;206:173–
179.
- 24 Nakano Y, Yamauchi A, Yano T, Nakayama
O, Sakai H, Nagasaka Y, Itaba S, Tabata Y,
Sugiyama A: A diffuse outbreak of hepatitis
E in Mie Prefecture, 2005. *Jpn J Infect Dis*
2006;59:136–138.
- 25 Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, Takahashi
K, Mishiho S: A case report: two patients with
fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan.
Hepatol Res 2003;25:213–218.
- 26 Suzuki A, Kumashiro R, Shirachi M, Kuroki
M, Suzuki H, Tanikawa K, Sata M: Markedly
prolonged jaundice from simultaneous in-
fection with hepatitis E virus and leptospira.
Kurume Med J 2003;50:155–159.
- 27 Tamada Y, Yano K, Yatsuhashi H, Inoue O,
Mawatari F, Ishibashi H: Consumption of
wild boar linked to cases of hepatitis E. *J
Hepatol* 2004;40:869–870.
- 28 Tei S, Kitajima N, Ohara S, Inoue Y, Miki M,
Yamatani T, Yamabe H, Mishiho S, Kinoshi-
ta Y: Consumption of uncooked deer meat as
a risk factor for hepatitis E virus infection: an
age- and sex-matched case-control study. *J
Med Virol* 2004;74:67–70.
- 29 Abe T, Aikawa T, Akahane Y, Arai M, Asa-
hina Y, Atarashi Y, Chayama K, Harada H,
Hashimoto N, Hori A, Ichida T, Ikeda H,
Ishikawa A, Ito T, Kang JH, Karino Y, Kato
H, Kato M, Kawakami M, Kitajima N, Kita-
mura T, Masaki N, Matsubayashi K, Matsu-
da H, Matsui A, Mizuo H, Mochida S, Mori-
yama M, Shibata M, Suzuki K, Takahashi K,
Yamada G, Yamamoto K, Yamanaka T, Ya-
mato H, Yano K, Mishiho S: Demographic,
epidemiological, and virological character-
istics of hepatitis E virus infections in Japan
based on 254 human cases collected nation-
wide (article in Japanese, abstract in Eng-
lish). *Kanzo* 2006;2006:384–391.
- 30 Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K, Tsuda F,
Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H:
Possible risk factors for the transmission of
hepatitis E virus and for the severe form of
hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Ja-
pan. *J Med Virol* 2005;76:341–349.
- 31 Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, Arakawa
T, Karino Y, Toyota J, Takahashi K, Mishiho
S: Comparison of clinical features of acute
hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV)
genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatol
Res* 2006;36:301–307.

—症例報告—

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

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 ¹⁾				

要旨：症例は 45 歳、男性、同性愛者。主訴は褐色尿と全身倦怠感。黄疸、肝機能障害を認め、B 型急性肝炎および HIV 感染症と診断した。経過観察にて肝炎の重症化が危惧されたためエンテカビル(ETV)内服を開始した。B 型急性肝炎は鎮静化したが、HIV-RNA 量の低下を認め、ETV による抗 HIV 活性の存在が示唆された。

索引用語：エンテカビル、B 型肝炎、HIV

緒 言

厚生労働省の平成 19 年エイズ発生動向¹⁾によると、平成 19 (2007) 年 1 年間の HIV 感染者が 1082 件と初めて 1000 件を超えた。エイズ患者 418 件と合わせた新規発生件数は 1500 件で、前年より 142 件の増加となった。感染経路の 950 件(87.8%)は性的接触であり、同様の感染経路が主体である B 型急性肝炎の重複感染例が今後増加する可能性がある。近年、B 型急性肝炎は慢性肝炎に比べて都市部において外国株(特に HBV genotype A)の割合が増加傾向にあり²⁾³⁾、HBV/HIV 重複感染の男性同性愛者では HBV genotype A が 92% を占めるという報告もある⁴⁾。HBV genotype A 感染の約 0~23%^{5)~8)}に慢性化がみられることから、慢性化や重症化が予想される場合には積極的な治療介入を要すると考えられる。特に、HIV 感染合併 B 型急性肝炎は、HIV 感染非合併例に

比べて慢性化しやすいとの報告もある⁹⁾。

B 型急性肝炎が重症化あるいは慢性化することが予想される場合、ラミブジン(LMV)の投与が行われてきたが⁸⁾⁹⁾、LMV の長期投与は高率に耐性株出現をきたすため、今後は ETV 投与が行われていく¹⁰⁾¹¹⁾と想定される。元来 LMV は強い抗 HIV 作用を有し、HAART(Highly Active Anti Retroviral Therapy)療法の中心となる薬剤のひとつであるが、HBV/HIV 重複感染者に対して単独投与を行うと、HIV は容易に薬剤耐性を獲得することが知られている。さらに ETV 単独投与も LMV 耐性 HIV の出現を惹起することが 2007 年 2 月 McMahon ら¹²⁾¹³⁾により報告されている。

今回、われわれは B 型急性肝炎重症化に対する ETV 投与により HIV-RNA 量の低下を認めた 1 例を経験したので報告する。

1) 国立国際医療センター戸山病院消化器科

Corresponding author : 山田 晃弘 (akihiyamada-gi@umin.ac.jp)

Table 1. 入院時血液検査

Peripheral blood		Cre	0.7 mg/dl
WBC	6700 / μ l	血糖	96 mg/dl
RBC	536万 / μ l	CRP	0.21 mg/dl
Hb	16.2 g/dl	アンモニア	66 μ g/dl
Ht	46.9 %	Coagulation test	
MCV	87.5 fl	PT 活性	70 %
MCH	30.2 pg	INR	1.06
MCHC	34.5 g/dl	Serological test	
Plt	15.9万 / μ l	HBsAg	2000.0 C.O.I
CD4 陽性リンパ球数	584 / μ l	Anti-HBs	0.5 mIU/ml
Biochemistry		IgM anti-HBc	10.0 INDEX
Alb	3.8 g/dl	IgG anti-HBc	88.2 INH%
T.Bil	7.7 mg/dl	HBeAg	1399.6 S/CO
D-Bil	6.1 mg/dl	Anti-HBe	0.1 INH%
AST	1254 IU/l	HBV-DNA (TMA 法)	7.6 LGE/ml
ALT	2221 IU/l	Genotype	Ae
LDH	650 IU/l	Anti-HCV	(-)
ALP	728 IU/l	IgM anti-HAV	0.2 S/CO
γ -GTP	427 IU/l	RPR (+) 定量	128 倍
CK	48 IU/l	TPHA (+) 定量	10240 倍
AMY	59 IU/l	Anti-HIV	(+)
BUN	8.1 mg/dl	HIV-RNA	49000 copies/ml

I 症 例

症例：45 歳男性。同性愛者。

主訴：褐色尿，全身倦怠感。

既往症：27 歳時に十二指腸潰瘍に対し胃部分切除術。

輸血歴：なし。

嗜好歴：飲酒・喫煙なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2007 年 7 月下旬，带状疱疹で当院皮膚科を受診し，バラシクロビルを処方された。同 8 月上旬から褐色尿と全身倦怠感が出現し，3 日後に近医を受診した。黄疸，肝機能障害を認め急性肝炎を疑われ，翌日精査加療目的に当科に紹介入院となった。

入院時現症：身長 170cm，体重 51kg，体温 36.8℃，脈拍 74 回/分，血圧 120/86mmHg。意識清明。眼瞼結膜黄疸あり。心雑音なし。肺雑音なし。心窩部で肝を三横指触知。腹部に手術痕あり。脾・腎は触知せず。皮膚黄染あり。右背部に带状疱疹の痂皮化あり。神経学的所見に異常を

認めず。

入院時血液検査 (Table 1)：AST 1254IU/l，ALT 2221IU/l，T. Bil 7.7mg/dl，PT 70% と肝機能障害を認め，HBsAg 陽性，IgM anti-HBc 陽性，HBV-DNA 7.6LGE/ml (TMA 法) より B 型急性肝炎と診断した。なお，genotype は Ae であった。また HIV 抗体陽性，RPR・TPHA 強陽性より HIV 感染および梅毒と診断した。HIV-RNA 49000copies/ml，CD4 数 584/ μ l であった。

腹部超音波：肝腫大，脾腫，胆嚢の萎縮と壁の肥厚あり。

経過：安静にて経過観察したが，第 8 病日に AST 1986IU/l，ALT 2763IU/l，T. Bil 21.5mg/dl，PT 65% と肝機能の悪化を認めた。ETV 投与により薬剤耐性 HIV が出現する可能性についても十分説明した後，重症・劇症化を予防する目的で Entecavir (ETV) 0.5mg/日の内服および強力ネオミノファーゲン C (SNMC) 60ml/日静注を開始した。第 26 病日に AST 98IU/l，ALT 162IU/l，T. Bil 3.9mg/dl，PT 83.4% まで改善し退院となっ

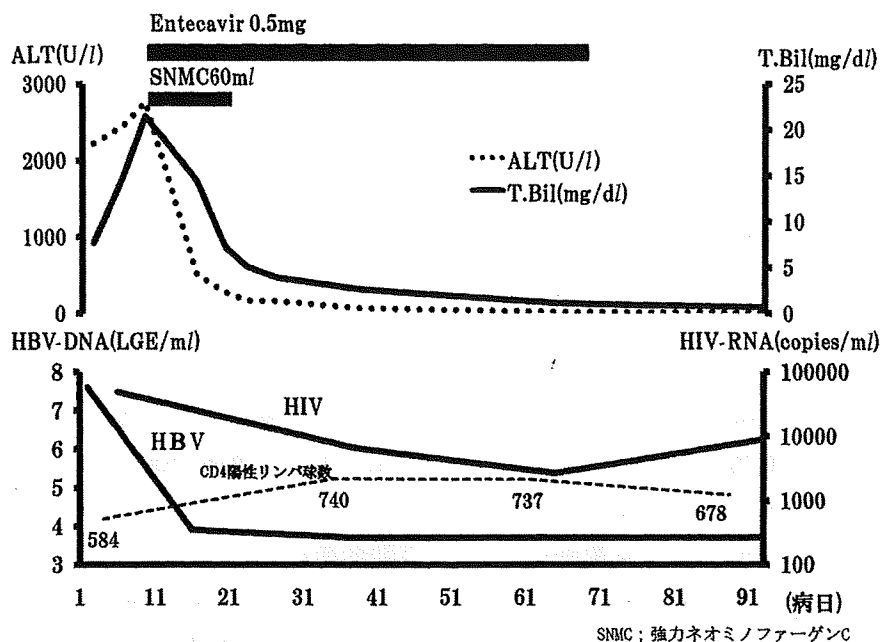


Figure 1. 入院後経過.

た。発症2カ月目にはAST 22IU/l, ALT 22IU/l, T.Bil 1.2mg/dl, HBe抗原陰性, HBe抗体陽性, HBs抗原陽性, HBV-DNA < 3.7LGE/mlとB型急性肝炎の鎮静化を確認した。しかし, HIV-RNA量が1.26log低下し, CD4数も737/μlと増加したことから, ETVによる抗HIV活性の存在が強く示唆された。ETV投与による薬剤耐性HIVの出現を懸念して投与70日目にETVを中止した。発症4カ月目にはHBs抗原陰性, HBs抗体陽性となった。以後, 発症1年後の現在に至るまでHBVの再燃を認めていない (Figure 1)。

II 考 察

HIV感染者のB型急性肝炎重症化に対して, ETVを短期間投与したところ, B型急性肝炎に関しては劇症化, 慢性化することなく良好な結果を得たが, HIV-RNA量が低下した症例を経験した。

DHHS (The U.S. Department of Health and Human Services)¹⁴⁾, BHIVA (The British HIV Association)¹⁵⁾, EACS (European AIDS Clinical Society)¹⁶⁾などの欧米の主要なHIV感染症ガイドラインや本邦のHIV感染症「治療の手引き」第10版¹⁷⁾, AASLD (American Association for the Study of Liver Disease)¹⁸⁾の2006年頃までのガイ

ドラインでは, 抗HIV治療が不要なHIV/HBV重複感染者に対する治療として, 抗HIV活性のないETVとPEG-IFNを推奨していた。しかし, 2007年2月にMcMahonら¹²⁾¹³⁾により, HIV/HBV重複感染例にETVを投与したところ3症例でHIV-RNAの減少を認め, そのうち1症例にLMV耐性のM184V変異をもつHIVが出現したことが報告された。この報告を受けて, 2007年3月にFDA (The US Food and Drug Administration)から, 重複感染者に対して抗HIV療法の併用なくETVを単剤投与することに関する警告が出された。また, Jainらの報告¹⁹⁾でもLMVを含むHAART療法の既往のない症例にETVを投与したところ, HIV-RNA量が減少しM184V変異が認められた。本邦においてもFukushimaらの報告²⁰⁾で, 重複感染者にETVを投与したところHIV-RNA量の減少が認められた。その後, これらのガイドラインの改訂がすすめられ, DHHSガイドラインでは, HBV/HIV重複感染者にHBVの治療を行う場合, HIV, HBV両者に活性を有する薬剤を複数含むHAART療法を行うことが推奨された¹⁴⁾。例としてテノフォビル (TDF) にエムトリシタピン (FTC) またはLMVの併用を勧めている。また, HIVの治療が不要な場合に

は PEG-IFN の投与が推奨されている。AASLD のガイドライン²¹⁾では、HAART 療法が不要な HBV/HIV 重複感染者に対しては、抗 HIV 活性のない PEG-IFN、アデホビル (ADV) を使用すべきであるとし、ETV の投与に関しては警告が出された。HIV 感染症「治療の手引き」の最新版である第 12 版¹⁷⁾では、HIV に対する治療の必要性にかかわらず TDF と FTC あるいは LMV の併用療法が推奨されている。

2008 年 12 月現在、本邦で抗 HBV 薬として使用されている核酸アナログ製剤は LMV、ADV、ETV の 3 剤である。このうち LMV は強い抗 HIV 作用を有し、HAART 療法の中心となる薬剤の 1 つである。抗 HIV 薬としては多剤併用薬のうちの 1 剤として 300mg/日で使用されるが、抗 HBV 薬としては 100mg/日で単独投与される。すなわち HBV/HIV 重複感染者に対して LMV の単独投与を行うと、HIV に対しては不十分な抗ウイルス作用しか持たないため、HIV は容易に薬剤耐性を獲得することになる。ADV は通常量では抗 HIV 作用はないとされるが、10 倍量では抗 HIV 作用を有するとされ²²⁾、ETV と同様に薬剤耐性 HIV を出現させるリスクがある。したがって、HIV/HBV 重複感染者に対する抗 HBV 薬の選択に関しては、今後新たな治療ガイドラインが策定されるべきであろう。

Sasadeusz らの報告²³⁾では、HIV/HBV 重複感染者に対する ETV 単剤投与により、LMV を含む HAART 療法の既往の有無にかかわらず、17 例中 13 例 (76%) において HIV-RNA 量の 0.5log 以上の低下を認め、17 例中 6 例 (35%) において HIV に LMV 耐性の M184V 変異が認められた。なお、M184V 変異が認められた症例では ETV 投与期間が 116~470 日と比較的長期に投与されていた。

本症例は LMV を含む HAART 療法の既往のない重複感染者で、ETV 単剤投与により HIV-RNA 量が 1.26log 低下したが、ETV 投与期間は 70 日間と Sasadeusz らの報告で M184V 変異が認められた群に比べて短かった。現在、ETV 投与から 1 年以上経過したが、M184V 変異は認め

られていない。ETV 投与による薬剤耐性 HIV 出現のリスクをふまえたうえで慎重な経過観察を行い、かつ、早めに ETV 投与を中止したことが功を奏したと考えられるが、全ウイルス中における耐性ウイルスの割合が少ない場合、薬剤耐性検査 (genotypic assay) で検出できない可能性があり、将来 LMV を含む抗 HIV 療法を行う際には治療効果の厳重なモニタリングが必要である。

HIV 感染症を合併していない B 型急性肝炎例で重症化や慢性化が予想される場合、現時点では核酸アナログ製剤が投与されているが、効果についてエビデンスはなく⁹⁾、その適応や開始時期、治療期間についてのコンセンサスは得られていない。また、HIV/HBV 重複感染者の治療ガイドラインは主に B 型慢性肝炎を対象としたものであり、B 型急性肝炎に対する最適な治療は明記されていない。高度の肝機能障害のある状態でガイドラインの推奨通り TDF と LMV (FTC) にさらにもう 1 剤を加えた抗 HIV 療法を開始した場合、抗 HIV 薬自体による肝機能障害や免疫再構築症候群による肝機能障害が生じる場合があり、その際には抗 HBV 薬を含め全薬剤の投与中止を余儀なくされる可能性がある。本症例では B 型急性肝炎の際にも比較的安全に使用することができ ETV を短期間投与し、B 型急性肝炎に関しては劇症化、慢性化することなく良好な結果を得ることができたが、肝炎の経過が不良で ETV 投与期間の長期化が予想される場合の最適な抗 HIV 療法併用開始時期についてはさらなる検討が必要である。

結 語

性行為感染症としての HIV 感染例における B 型肝炎罹患率は高く、経過中に急性肝炎を発症する症例もまれではない。一般内科医あるいは消化器内科医が、B 型急性肝炎あるいは B 型慢性肝炎に抗 HBV 核酸アナログ製剤を投与する場合には、HIV 重複感染の有無を必ず確認し、専門家と相談のうえ治療方針を決定すべきである。

謝辞：本論文作成にあたり御助言くださいましたエイズ治療・研究開発センター塚田訓久先生、菊池嘉先生、岡慎一先生に深謝申し上げます。