

札幌地区の急性・慢性B型肝炎患者の遺伝子型分布の検討

分担研究者：狩野吉康

札幌厚生病院第三消化器科

研究要旨：

1999年まで、2000年から2005年まで、2006年以降の3期に分けB型急性肝炎の遺伝子型を検討すると、遺伝子型Aの増加傾向があり、2006年以降では遺伝子型BaとAのいわゆる外来型が50%をしめた。B型慢性肝疾患に占める遺伝子型A症例の割合も増加傾向にあり、B型急性肝炎に占める遺伝子型Aの増加がB型慢性肝炎の遺伝子型にも影響している可能性が示唆された。

A. 研究目的

北海道の人口集中地域である札幌地域における急性および慢性B型肝炎の遺伝子型の分布および遺伝子型別の病態を検討する

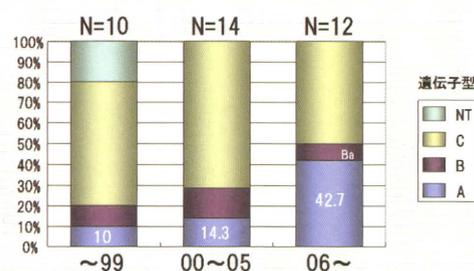
B. 研究方法

1994年から当院で診断したB型急性肝炎36例と、当科通院中のB型慢性肝疾患671例を対象として年代別のHBV遺伝子型の分布を検討した。慢性肝疾患ではHBV遺伝子型別の病態の検討も行った。

C. 研究結果

急性肝炎では1994年から1999年までの10例中A:1例、B:1例、C:6例、未件:2例、2000年から2005年の14例中A:2例、B:2例、C:10例、2006年以降では12例中A:5例、B:1例、C:6例であった。急性肝炎中遺伝子型Aが占める割合はそれぞれ12.5%、14.3%、42.7%であり、2006年以降は増加の傾向を示した。

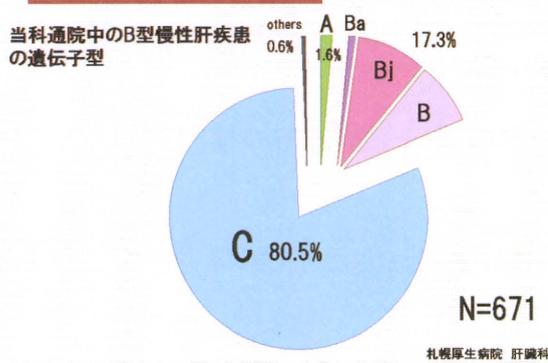
年度別のB型急性肝炎の遺伝子型



札幌厚生病院 肝臓科

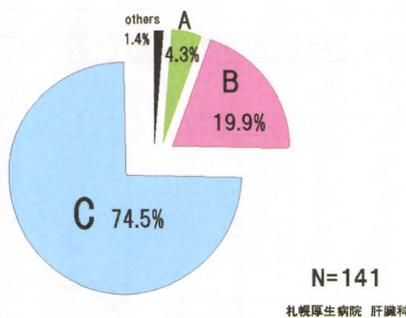
現在当科通院中でHBV遺伝子型が測定可能であったB型慢性肝疾患671例の遺伝子型の分布はA:11例(1.6%)、B:116例(17.3%)、C:540例(80.5%)、D:3例(0.45%)、E:1例(0.15%)であり、BまたはC型が97.8%を占めた。

慢性肝疾患のHBV genotypeの分布



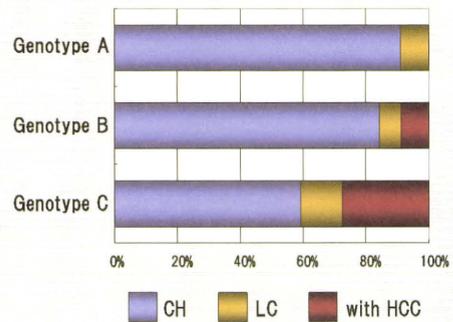
2006年6月から2007年6月までの一年間に当科を初診したB慢性肝疾患141例のHBV遺伝子型はA:4.3%、B:19.9%、C:74.5%、その他:1.4%であり、A型の頻度が増加していた。

2006年6月から2007年6月までに当科を初診したB型肝炎症例141例のHBV genotype



671例の遺伝子型別の性分布（男性の割合）はA:100%、B:72.4%、C:82.5%であり、A、C型はB型と比較し男性の割合が高かった（各々 $P=0.044$ 、 $P=0.013$ ）。HBV遺伝子型別の臨床病期（慢性肝炎/肝硬変/肝癌）はA(10/1/0)、B(96/8/10)、C(71/148/3)であり、遺伝子型Cで有意にA、Bに比較し肝硬変/肝癌の比率が高かった（各々 $P=0.0338$ 、 $P=0.0000$ ）。

HBV genotype別の病期分布



D. 考察

当院の在る札幌地区は北海道の人口の約3分の1が集まっており、首都圏と人の行き来も盛んである。また近年外国人の流入も増加している。このような背景からB型肝炎に関しても首都圏と同様にB、C以外の外来型の遺伝子型症例が増えていることが想定される。B型急性肝炎例の検討では2006年以降に急激に遺伝子型Aの増加を認め、遺伝子型Baの一例を加えると50%が外来型の遺伝子型であった。B型慢性肝疾患においても2006年から2007年に新たに受診した141例では遺伝子型Aは4.3%と当科の全症例671例中の1.6%に比較し高率であった。遺伝子型Aの急性肝炎例の慢性化が、B型慢性肝疾患での遺伝子型Aの増加の一因となっている可能と考えられた。B型慢性肝疾患の遺伝子型別の性分布の検討では、Aでは全例が男性であり不特定多数との性交渉が感染の契機となっている可能性が高いものと思われた。遺伝子型別の臨床病期の検討では遺伝子型Cで肝硬変/肝癌の進行例が有意に多く、一方遺伝子型Aでは肝硬変が9%で、肝癌例は認め無かった。遺伝子型Aの感染では肝炎がゆっくり進展する可能性、あるいは遺伝子型A症例では感染からの期間が短く、肝炎の期間も短いため進展例が少ない可能性が考えられた。今後さらに遺伝子型A症例の経過を観察していく必要がある。

E. 結論

札幌地区のB型急性肝炎の遺伝子型は、2006年以降では遺伝子型Aが42.7%、Baが7.3%とAのいわゆる外来型が50%を占め、特に遺伝子型A症例の増加が顕著であった。B型慢性肝疾患に占める遺伝子型A症例の割合も増加傾向にあり、B型急性肝炎に占める遺伝子型Aの増加がB型慢性肝炎の遺伝子型にも影響している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表：無し
2. 学会発表：無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：無し
2. 実用新案登録：無し
3. その他：無し

急性肝障害調査・研究に関する北東北地域ネットワークにおける 急性B型肝炎の発生状況

分担研究者：滝川康裕 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授

研究要旨：岩手医大消化器・肝臓内科では、「難治性の肝胆道疾患調査研究」班で作成した劇症化予知式に基づいて、近隣40施設と共同で急性肝障害患者の登録、搬送システムを構築し、劇症化予知・予防に関するプロスペクティブスタディーを行っている。このシステムを利用して、2009年8月から重症度にかかわらず急性肝障害の全症例の登録を開始した。2010年11月までの16ヶ月間に111例が登録され、B型急性肝炎(AH-B)は7例(うち1例はde novo HBV肝炎)、HBV carrierの再燃(HBV-reac)は9例が登録された。AH-Bのうちgenotype Aが4例57%を占め、感染経路は2例が関東地方での不特定の性行為感染疑い、1例が岩手県内での男性同性愛者間感染疑い、1例は不明であった。HIVとの重複感染は認めなかった。Genotype Aでは他に比べて、年齢が若い、白血球数が低い、 γ GTPが高いなどの傾向を認めたが有意ではなかった。4例中2例に核酸アナログ製剤を使用した。慢性化した症例はなかった。岩手県でもgenotype Aの感染が拡大していると考えられた。

研究協力者：鈴木一幸 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授
宮坂昭生 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教
熊谷一郎 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教

A. 研究目的

急性肝炎の成因は近年大きく変化し、HAVの減少、HEVの認識、HBV genotype分布の変化、de novo HBVの増加・重症化などが指摘されている。特に都市部を中心としたHBV genotype Aの急速な広がり、成人感染の慢性化の懸念など大きな問題となっている。

都市部から比較的隔たっている北東北におけるB型急性肝炎の発生状況とgenotype Aの占める割合、臨床的特徴などについて検討を行った。

B. 研究方法

岩手医大消化器・肝臓内科(岩手医大)では、「難治性の肝胆道疾患調査研究」班で作成した劇症化予知式に基づいて、北東北4県の40施設と共同で、急性肝障害患者の登録、搬送システムを構築し、劇症化予知・予防に関するプロ

スペクティブスタディーを行っている。このシステムでは、各協力施設において、Prothrombin time (PT) 80%以下を確認した時点の急性肝障害患者の臨床データを、所定のFAX用紙を用いて岩手医大に登録し、逐次重症度および搬送基準(予測劇症化確率20%以上)、特殊治療開始基準(予測劇症化確率50%以上)の可否を判定し、搬送および治療法のアドバイスをを行う。また、非搬送例に関しては、後日、転帰調査用紙を用いて転帰調査を行う。

このシステムを利用して2009年8月からは、PTの値にかかわらず、全急性肝障害の登録および血清保存を進め、成因ウイルスの検索を進めている。本研究では、このシステムの調査結果を基にして行った。

対象は、2009年8月から2010年11月までの間に、本システムに登録された急性肝障害111例である。このうち急性B型肝炎と診断された7例についてgenotypeを測定し、年齢、

臨床検査値，臨床経過を比較検討した。

本研究は岩手医科大学倫理委員会の研究承認を受け，また，患者情報の送付に関しては各施設で患者の承諾を得たうえで行った。

C. 研究結果

1. HBV 肝炎の頻度

肝炎以外の急性肝障害（中毒性，アルコール性，代謝性）も含む全急性肝障害 111 例中 HBV 肝炎は 16 例（14.5%）で，うち急性感染が 7 例（6.3%），キャリア再燃が 9 例（8.1%）であった（表 1）。A 型が 1.8%と少なく，代わって E 型が 5.4%を占めた。HBV 急性感染 7 例中 1 例は悪性リンパ腫に対するリツキサンを用いた化学療法後の症例で，HBs 抗原陰性を確認（HBc 抗体不明）1 年後に，急性 B 型肝炎を発症したもので，いわゆる de novo B 型肝炎と考えられた。この例とは別に 1 例が劇症化して死亡したが，他は de novo B 型肝炎を含めて回復した。Genotype は急性感染 7 例中 4 例（57%）が genotype A であった。他の 3 例は，de novo B 型肝炎を含めて全て genotype C であった。

2. genotype A の臨床的特徴

genotype A の臨床的特徴を表 2, 3, 4 に示す。genotype A では C に比べ，年齢が低い傾向を示した。

感染経路では，遺伝子型に関わりなく性行為感染と考えられる症例が大半を占めたが，genotype A で岩手県内で感染したと思われる例も認められた。

臨床検査値では，genotype A で白血球数が低く，PT は保たれる傾向を示した。症状，検査異常の継続期間などに差は見られなかった。

治療法においても，genotype で差はみられなかった。

D. 考察

2004 年から 2009 年までは本システムで確認された急性 B 型肝炎の中に genotype A は認められなかったが，全症例を対象とすることによ

り，すでに半数以上を genotype A が占めることが判明した。若年者が多い傾向を示し，感染経路は大半が性行為感染で，半数が関東地方での感染が推定された。以上より，都会での genotype A の蔓延が，若年者の性行為を介して東北地方にも拡大している可能性が示唆された。さらに，男性同性愛者で岩手県内で感染したと考えられる症例をみたことから，すでに不顕性感染あるいは genotype A の HBV キャリアが相当数存在すると推定された。

E. 結論

1. 北東北地域における急性肝障害登録システムに 16 ヶ月間に登録された 111 例中，B 型急性肝炎は 7 例であった。
2. B 型急性肝炎 7 例中，4 例（57%）を genotype A が占めた。
3. 感染経路は性行為感染と推定される症例が大半で，岩手県内での感染が推定される例も認められた。
4. Genotype A は若年で，黄疸が遷延する傾向を示したが，慢性化例はなかった。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表（本研究に関わるもの）

1. 論文発表

- 1) Onodera M, Takikawa Y, Kakisaka K, Wang T, Horiuchi S. Differential evaluation of hepatocyte apoptosis and necrosis in acute liver injury. *Hepatol Res* 2010;40:605-612.
- 2) 佐原圭，滝川康裕，鈴木一幸．猪瀬型肝性脳症 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No13 肝・胆道系症候群第 2 版 I 肝臓編(上) 2010; p326-329.
- 3) 滝川康裕，鈴木一幸．急性肝不全 内科 2010;105:976-979.
- 4) 滝川康裕，鈴木一幸．急性肝障害 治療増刊号 2010;92:920-924.
- 5) 滝川康裕，鈴木一幸，持田 智．プロトロンビン時間による肝障害の評価．日本臨床検査自働化学会誌 2010;35:192-196.

2. 学会発表

- 1) Takikawa Y, Wang T, Suzuki K. The plasma of acute liver failure patients promotes the proliferation of mouse liver stem/progenitor cells through ATP receptor-induced JNK activation. AASLD, Nov 2, 2010, Boston, USA.
- 2) Wang T, Takikawa Y, Satoh T, Kosaka K, Yoshioka Y, Tatemichi Y, Suzuki K. Carnosic acid protects against hepatic steatosis both *in vivo* and *in vitro*. 9th Japanese Society of Hepatology Single Topic Conference, Nov. 18, 2010, Tokyo.
- 3) Ting Wang, Yasuhiro Takikawa, Takumi Satoh, Yoshichika Yoshioka, Kunio Kosaka, Yoshinori Tatemichi, Kazuyuki Suzuki. Carnosic acid protects against obesity associated with liver steatosis in *ob/ob* mice. APASL Beijing, China, March 25-27, 2010.
- 4) Ichiro Kumagai, Kojiro Kataoka, Yukiho Kasai, Akio Miyasaka, Ryujin Endo, Yasuhiro Takikawa, Kazuyuki Suzuki, and Shide Lin. Differences among genotype, subgenotype, and mutation of precore and corepromoter regions of hepatitis B virus in patients with self-limiting acute hepatitis both in Japan and China
- 5) 滝川康裕, 王 挺、柿坂啓介、小野寺美緒、鈴木一幸. 肝幹/前駆細胞の増殖とシグナル伝達に対する劇症肝炎血漿の影響に関する検討. 第 17 回肝細胞研究会 シンポジウム「肝幹細胞と肝再生」 2010 年 6 月 19 日, 秋田市.
- 6) 片岡晃二郎、熊谷一郎、吉田雄一、小野寺美緒、柿坂啓介、葛西幸穂、宮本康弘、宮坂昭生、滝川康裕、鈴木一幸. 急性肝障害における HBV 肝炎の実態. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形, 2010 年 5 月 26 日.
- 7) 熊谷一郎、葛西幸穂、宮坂昭生、遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸. B 型急性肝炎・重症肝炎の治療に核酸アナログは必要か? : 遺伝子型および遺伝子変異の有無との検討を含めて第 46 回日本肝臓学会総会 山形, 2010 年 5 月 28 日.
- 8) 小野寺誠, 菊池哲, 藤野靖久, 井上義博, 遠藤重厚, 滝川康裕、鈴木一幸. 肝炎以外の急性肝不全の実態と予後 (中毒). 第 36 回日本急性肝不全研究会 ワークショップ 1 「肝炎以外の急性肝不全」山形, 2010 年 5 月 26 日.
- 9) 滝川康裕、鈴木一幸, 持田 智、中山伸朗, 桶谷 真. 肝炎以外の急性肝不全に関する全国集計. 第 36 回日本急性肝不全研究会 ワークショップ 1 「肝炎以外の急性肝不全」山形, 2010 年 5 月 26 日.
- 10) 柿坂啓介, 滝川康裕, 吉田雄一, 鈴木一幸. 生体肝移植ドナー肝切除後の血液検査による肝機能の経時的検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形, 2010 年 5 月 27 日.
- 11) 熊谷一郎、葛西幸穂、宮坂昭生、遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸. 初感染 B 型急性肝炎に対する核酸アナログの使用適応についての検討. 第 14 回日本肝臓学会大会, 横浜, 2010 年 10 月 14 日.
- 12) 吉田雄一, 及川寛太, 滝川康裕, 鈴木一幸, 他. 4 年後に非代償性肝硬変となり生体部分肝移植を施行した急性肝炎重症型の 1 例. 日本肝臓学会東部会, 東京, 2010 年 12 月 2 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得：該当なし

実用新案登録：該当なし

その他：該当なし

表1 成因調査

成因	例数	%
HAV	2	1.8
Acute HBV	7	6.3
HBV reactivation	9	8.1
HEV	6	5.4
EBV	1	0.9
HSV	2	1.8
自己免疫性(含疑診)	5	4.5
薬物性	16	14.4
中毒性*	1	0.9
アルコール性	5	4.5
代謝性	2	1.8
成因不明	46	41.4
計	111	100

* 中毒性:有機溶媒による

2009年8月～2010年11月

表2 急性B型肝炎症例の背景

レコード#	患者名	性	年齢	基礎疾患 (感染経路)	転帰	genotype
236	SK	男	36	不明	回復	C
238	ST	男	44	不明	回復	A
248	KY	男	23	不特定性行為 (関東地方)	回復	A
258	CR	男	30	不特定性行為 (関東地方)	回復	A
294	044-6473-7	男	69	悪性リンパ腫 R-CHOP後 (de novo HBV)	回復	C
352	OC	女	40	パートナー HBV carrier	劇症肝炎 死亡	C
355	IY	男	27	MSM (岩手県内)	回復	A

表3 急性B型肝炎genotype A とその他の比較

	genotype		p
	A	他 (C)	
年齢(歳)	31	48	n.s.
WBC (/uL)	6060	11740	<0.05
Platelet (x10 ⁴ /uL)	21.6	19.1	n.s.
T.Bil (mg/dL)	10.3	7.3	n.s.
AST (IU/L)	1491	1173	n.s.
ALT (IU/L)	2213	2522	n.s.
LDH (IU/L)	554	829	n.s.
γGTP (IU/L)	317	169	n.s.
ALP (IU/L)	598	707	n.s.
PT (%)	72	50	<0.05

表4 急性B型肝炎genotype A とその他の経過の比較

	genotype		p
	A	他 (C)	
初診時HBV DNA (logcopy/ml)	5.6 ± 1.3	6.4 ± 0.3	n.s.
HBs抗原消失までの期間(週)	10.7 ± 8.0	19 (n=1)	n.s.
HBs抗体出現までの期間(週)	18, 0 (n=2)	19 (n=1)	n.s.
HBV DNA消失までの期間 (週)	8.0 ± 4.3	18, 4 (n=2)	n.s.
TB正常化までの期間 (週)	9.0 ± 5.3	7, 8 (n=2)	n.s.
肝酵素正常化までの期間(週)	10.0 ± 2.8	19, 6 (n=2)	n.s.
経過中T.Bil最高値(mg/dL)	13.1 ± 10.2	12.9 ± 0.82	n.s.
経過中PT最低値(%)	51.0 ± 27.9	46.5 ± 32.2	n.s.
入院期間(週)	4.8 ± 2.4	4.3 ± 3.5	n.s.

ジェノタイプB型高浸淫地域における急性B型肝炎の感染実態に関する臨床研究 (第2報)

—HBs抗原陰性化およびHBV DNA陰性化に要する期間の検討を含めて—

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 型高浸淫地域で発生した急性 B 型肝炎の感染実態を明らかにし、ジェノタイプ A 型と非 A 型感染のウイルス学的特徴を明らかにすることである。

【方法】1990 年から 2009 年まで、当科で診療した急性 B 型肝炎 34 例を対象とした。これらの HBV ジェノタイプを測定し、1990 年から 1999 年の期間、2000 年から 2009 年の期間の二群に分けて、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。また、追加アッセイが可能であった 21 例について、ジェノタイプ A 型および非 A 型に分けて、ウイルスマーカー (HBs 抗原、HBV DNA) の陰性化に要する期間について比較検討した。

【成績】急性 B 型肝炎 34 例について、HBV ジェノタイプは、A 型 7 例 (20.6%)、B 型 11 例 (32.4%)、C 型 13 例 (38.2%)、不明 3 例 (8.8%)、であった。1990 年から 1999 年の期間と 2000 年から 2009 年の期間の二群に分けて検討したが、1999 年以前の 17 例では、A 型 2 例 (11.8%)、B 型 10 例 (58.8%)、C 型 3 例 (17.6%)、不明 2 例 (11.8%) であったのに対し、2000 年以降の 17 例では、A 型 5 例 (29.4%)、B 型 1 例 (5.9%)、C 型 10 例 (58.8%)、不明 1 例 (5.9%) であった。1999 年以前と比較し 2000 年以降では、急性 B 型肝炎症例におけるジェノタイプ B 型の割合は有意に低下し ($P = 0.01$)、一方、ジェノタイプ A 型および C 型の割合は増加の傾向であった。HBs 抗原陰性化に要する期間は、ジェノタイプ A 型感染者 ($n=7$) では非 A 型感染者 ($n=14$) に比し有意に延長が見られた (A 型 vs. 非 A 型: 43.4 ± 67.8 vs. 5.7 ± 5.7 wks; $p < 0.05$)。また、HBV DNA 陰性化に要する期間は、A 型感染者 ($n=6$) では非 A 型感染者 ($n=12$) に比し有意に延長が見られた (A 型 vs. 非 A 型: 37.2 ± 28.8 vs. 7.1 ± 9.3 wks; $p < 0.05$)。

【結論】HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域における、急性 B 型肝炎症例の HBV ジェノタイプの感染割合は B 型が有意に減少し、A 型と C 型が増加している。HBs 抗原および血清 HBV DNA 陰性化に要する期間は、ジェノタイプ A 型感染は非 A 型感染者に比較して、有意に長くなることが示唆された。

共同研究者：渡辺久剛 山形大学医学部消化器内科学 講師

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。

昨年度の本研究において、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した。

今年度の目的は、HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域における、急性 B 型肝炎の感染実態をより詳細に検討し、さらにジェノタイプ A 型と非 A 型感染の感染時におけるウイルスマーカーの変動の特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

1990 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急性 B 型肝炎 34 例を対象とした。これらの HBV ジェノタイプを測定し、急性 B 型肝炎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、1990 年から 1999 年 (17 例)、2000 年から 2009 年 (17 例) の二群に分けて、急性 B 型肝炎における各ジェノタイプ別感染頻度の変遷を検討した。さらに、ジェノタイプ A 型感染と非 A 型感染におけるウイルス学的動態の差異を検討する目的で、血清が保存され追加アッセイが可能であった急性 B 型肝炎症例について、HBs 抗原および血清 HBV DNA の診断時から消失時までの期間を指標として、二群間で比較検討した。

C. 研究結果

1. HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域における急性 B 型肝炎患者の HBV ジェノタイプ感染動向

B 型急性肝炎 34 例について、HBV ジェノタイプの感染頻度は、A 型 7 例 (20.6%)、B 型 11 例 (32.4%)、C 型 13 例 (38.2%)、不明 3 例 (8.8%)、であった (図 1)。1990 年から 1999 年の期間と 2000 年から 2009 年の期間の二群に分けて検討した。1999 年以前の 17 例では、A 型 2 例 (11.8%)、B 型 10 例 (58.8%)、C 型 3 例 (17.6%)、不明 2

例 (11.8%) であったのに対し、2000 年以降の 17 例では、A 型 5 例 (29.4%)、B 型 1 例 (5.9%)、C 型 10 例 (58.8%)、不明 1 例 (5.9%) であった (図 2)。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 型の割合は有意に低下し ($P = 0.01$)、一方、ジェノタイプ A 型および C 型の割合は増加の傾向であった (図 3)。

2. HBV ジェノタイプ A 型と非 A 型におけるウイルスマーカーの変動の相違について

① HBs 抗原陰性化に要する期間に関する検討

HBs 抗原陰性化に要する期間は、ジェノタイプ A 型感染者 ($n=7$) では、非 A 型感染者 ($n=14$) に比し、有意に延長が見られた (ジェノタイプ A 型 vs. ジェノタイプ非 A 型: 43.4 ± 67.8 wks vs. 5.7 ± 5.7 wks; $p = 0.02$)。 (図 4)

② HBV DNA 陰性化に要する期間に関する検討

HBV DNA 陰性化に要する期間は、ジェノタイプ A 型感染者 ($n=6$) では、非 A 型感染者 ($n=12$) に比し、有意に延長が見られた (A 型 vs. 非 A 型: 37.2 wks ± 28.8 wks vs. 7.1 wks ± 9.3 wks; $p = 0.03$)。 (図 5)

D. 考 察

HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域における B 型急性肝炎症例において、1990 年から 2009 年まで、当科で測定が可能であった 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、1999 年以前には 58.8% を占めていたが、2000 年以降の最近 10 年間ではわずかに 5.9% と激減していた。一方で、ジェノタイプ A 型感染者は、1999 年以前では 11.8% であったが、2000 年以降は 29.4% 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。今後は、地方におけるジェノタイプ A 型感染の拡大にも、十分に留意する必要があるものと思われた。

HBV ジェノタイプ A 型と非 A 型におけるウイルスマーカーの変動の相違について検討した結果、ジェノタイプ A 型感染では、HBs 抗原陰性化ならびに HBV DNA 陰性化に要する期間が、非 A 型感染に比較し、有意に延長することが確認された。ジェノタイプ A 型感染者の B 型急性肝炎の自然史を理解する上で、留意すべき点と思われた。

E. 結 論

HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域における、B 型急性肝炎症例において、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) Hattori E, Shu HJ, Saito T, Okumoto K, Haga H, Yokozawa J, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Kawata S: Expression of the RNA-binding protein Musashi1 in adult liver stem-like cells. *Hepatol Res* 2010; 40: 432-437

- 2) Sanjo M, Saito T, Ishii R, Nishise Y, Haga H, Okumoto K, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Fukuda K, Imai Y, El-Shamy A, Deng L, Shoji I, Hotta H, Kawata S: Secondary structure of the amino-terminal region of HCV NS3 and virological response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2010; 82: 1364-1370
- 3) Nishise Y, Saito T, Makino N, Okumoto K, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Ikeda C, Kubota I, Daimon M, Kato T, Fukao A, Kawata S: Relationship between alcohol consumption and serum adiponectin levels: The Takahata Study - A cross-sectional study of a healthy Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3828-3835
- 4) 齋藤貴史、奥本和夫、齋藤孝治、河田純男：肝平滑筋腫。肝・胆道系症候群Ⅱ（第2版）肝臓編（下）別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2010; No. 14: 328-329
- 5) 石井里佳、渡辺久剛、齋藤貴史、河田純男：肝静脈閉塞症，肝静脈血栓症。肝・胆道系症候群Ⅱ（第2版）肝臓編（下）別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2010; No. 14: 87-90

学会発表

- 1) 渡辺久剛、齋藤貴史、西瀬雄子、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、三條麻衣、奥本和夫、伊藤純一、齋藤孝治、富樫 整、新澤陽英、河田純男：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 第 14 回日本肝臓学会大会、横浜；2010 年 10 月

2) 奥本和夫、齋藤貴史、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、三條麻衣、西瀬雄子、伊藤純一、渡辺久剛、齋藤孝治、富樫整、河田純男：B型急性肝炎（ゲノタイプA）に対する核酸アナログ投与の検討. 第96回日本消化器病学会総会，新潟；2010年4月

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし。

図1 当科におけるB型急性肝炎症例のHBVジェノタイプ

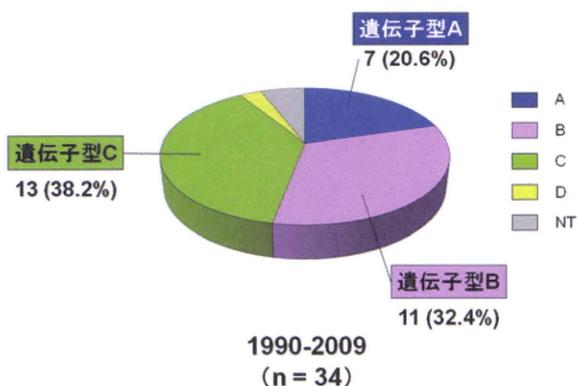


図4 HBs抗原陰性化に要する期間

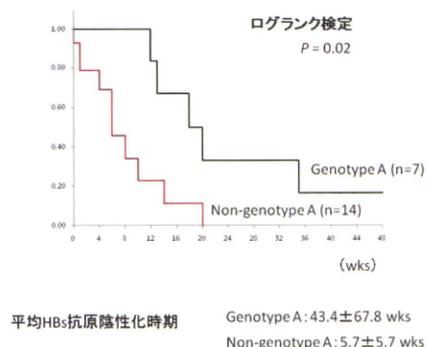


図2 当科におけるB型急性肝炎のHBVジェノタイプの時代変遷 (1)

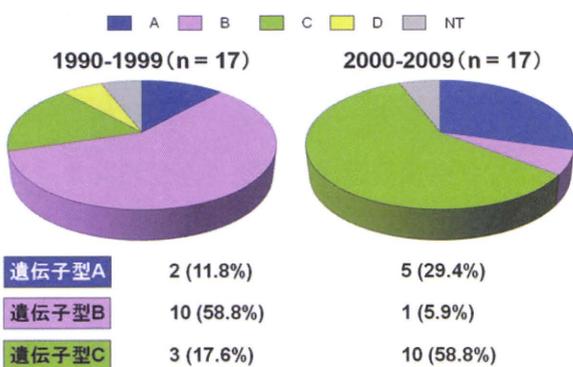


図5 HBV DNA陰性化に要する期間

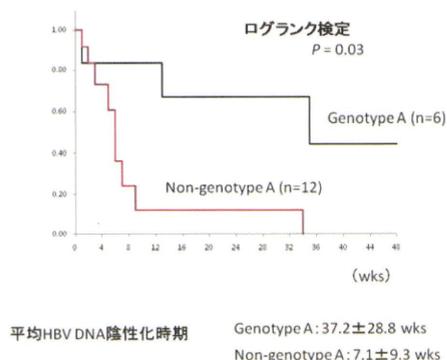
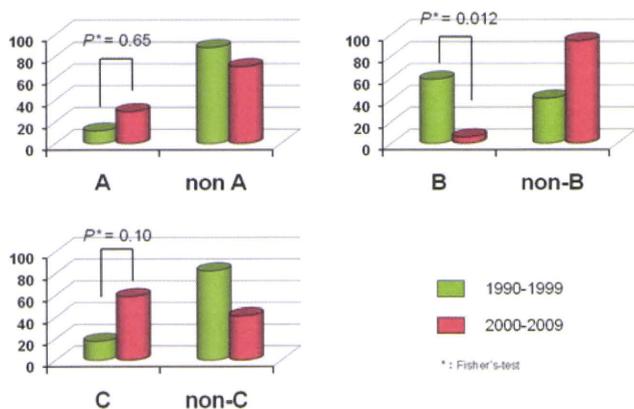


図3 当科におけるB型急性肝炎のHBVジェノタイプの時代変遷 (2)



急性B型肝炎の発症状況に関する統計

分担研究者：正木尚彦 国立国際医療研究センター消化器科
研究協力者：康永秀生 東京大学大学院医学研究科医療経営政策学講座
酒匂赤人 国立国際医療研究センター消化器科

研究要旨：急性B型肝炎の正確な発生状況はこれまで不明であった。本研究では、急性B型肝炎の疫学に関するこれまでの発表や報告例をレビューし、同疾患の罹患率に関するデータの信頼性について考察し、さらに今後の同疾患に関する調査のあり方についても言及する。NESIDの集計によれば、急性B型肝炎の届出数は2007年が199例、2008年が178例となっている。一方、Sakoらによる研究結果では、年間の推計発症数が2007年は2175例、2008年は2391例とされた。両者の数値には10倍以上の乖離が認められた。急性B型肝炎は5類感染症として届出が義務付けられているにもかかわらず、過少報告である可能性が示唆された。今後、急性B型肝炎の発症状況を正確に把握するためのシステムや体制の整備が重要と考えられる。

A. 研究目的

B型急性肝炎では、HBVに感染してから1-6ヶ月の潜伏期間を経て、全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、褐色尿、黄疸などが出現する。一般に数週間で肝炎は極期を過ぎ、回復過程に入るが、一部は致死的な劇症化をきたして肝移植などの集中治療を要し、また一部はHBVの持続感染による慢性肝炎・肝硬変・肝癌に至ることが知られている。

急性B型肝炎の正確な発生状況はこれまで必ずしも十分に把握されていない。今後、HBVユニバーサル・ワクチネーションによる感染予防対策の在り方を検討するうえで、急性B型肝炎のより正確な発症数の把握が求められる。

本研究では、急性B型肝炎の疫学に関するこれまでの発表や報告例をレビューし、同疾患の罹患率に関するデータの妥当性や信頼性について考察し、さらに今後の同疾患に関する調査のあり方についても言及する。

B. 研究方法

(1) 既存の公的機関による発表資料のレビュー、および(2) 学術論文検索による報告例の

レビューを行った。(1)は国立感染症研究所感染症情報センター(Infectious Disease Surveillance Center)による感染症発生動向調査(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases, NESID)の公開資料を検索し、急性B型肝炎の発生数の年次推移を調べた。(2)ではSako A et al.によるわが国のDPC(Diagnosis Procedure Combination)データベースを用いた急性B型肝炎の発症数推計のデータを参照した。さらにこれら既存データの相互比較を行った。

C. 研究結果

(1) NESIDによる集計報告

急性B型肝炎は5類感染症として届け出が義務付けられている。感染症法に基づく急性B型肝炎の届出件数の年次推計について、NESIDによる集計報告から引用しまとめた結果が図1である。

急性B型肝炎の届出件数は、2007年に199例、2008年に178例となっていた。

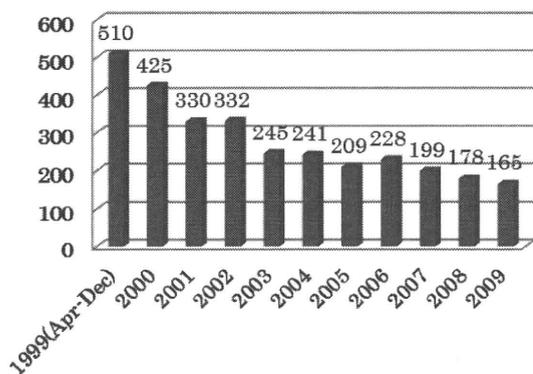


図1 急性B型肝炎の届出件数の年次推移

(2) Sako et al.による研究

Sakoらは、わが国のDPCデータ調査研究班（厚生労働科学研究・伏見班）の協力により、2007年および2008年の7月1日から12月31日までの退院患者のDPCデータから、急性B型肝炎およびB型劇症肝炎のケースを抽出し検討を行った。DPCデータベースはわが国の急性期入院の約40%をカバーする大規模データベースである。DPCデータで抽出された急性B型肝炎の例数をX、日本の一般病床の総数をN、DPC参加病院の病床の総数をnとし、下記の式を病床規模別に適用することによって、本邦での推定発症数Yを推計した。

$$Y=2xXn/N$$

表1に集計結果を示す。

2007年には446例、2008年には444例の急性B型肝炎入院症例が抽出され、本邦での発症数の推計値および95%信頼区間は2007年が2175(2026-2324)例、2008年が2391(2227-2555)例となった。

また発症時の平均年齢は40.0±15.0歳であり、男性が76.2%であった。平均入院期間は20.9±12.5日間、院内死亡率は4.0%、平均入院医療費は757,100円であった。

D. 考察

NESIDの集計によれば、急性B型肝炎の届出数は2007年が199例、2008年が178例となっている。一方、Sakoらによる研究結果では、

年間の推計発症数が2007年は2175例、2008年は2391例とされた。両者の数値には10倍以上の乖離がある。Sakoらの研究は、実際に急性B型肝炎を発症し入院した患者のデータに基づく推計であり、信頼性は高いと考えられる。NESIDの集計結果は医師の届出に基づくものであり、法的に義務づけられた届出にもかかわらず、十分に履行されていない可能性が強く示唆される。

急性B型肝炎の予防に当たっては、まずその疫学的データの収集とその正確性の担保が重要である。Sakoらの研究は、これまでのNESIDの集計データが実際の発症状況を過小評価していることを示唆するものである。

現在、わが国で行われているHBVに対する感染予防は、HBV持続感染している母親からの母児感染予防対策のためのHBV免疫グロブリン、ワクチン接種と、医療従事者など希望者に対するワクチン接種に限られる。しかし世界的には、HBV感染を防ぐために小児全員にHBワクチンを投与している国が多く見られる。もともとHBVの陽性者率が高いアジア・アフリカ諸国や慢性化しやすいジェノタイプA型の多いヨーロッパ・アメリカの多くの国では全員にHBワクチンを投与している。一方わが国では、従来からの母児感染予防事業により、ほぼ新規のHBV母児感染を防げるようになり、HBV陽性の母親からの母児感染は激減している。しかしながら、主に性行為感染であるHBVの水平感染については、その予防対策は事実上手つかずである。慢性化をきたしやすいとされているジェノタイプA型の急増も考慮すると、仮にHBV水平感染が今後増加する場合、諸外国のように全員に対するHBワクチン接種が必要になるかもしれない。そうした医療政策の計画・実行のためには、急性B型肝炎の発症状況を正確に把握する体制の整備が不可欠である。

E. 結論

NESIDの集計データはSakoらによる研究結果と乖離しており、医師による届出義務が十分に履行されていないことが示唆された。今後、

急性 B 型肝炎の発症状況を正確に把握するためのシステムや体制の整備が重要と考えられる。

なし
2. 学会発表
なし

【文献】

Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. Hepatol Res 2011; 41: 39-45

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

F. 研究発表

1. 論文発表

表 1 急性 B 型肝炎の推定発症数

病床規模	日本の一般病院数	DPC 参加病院数		日本の一般病床数 (A)	DPC 参加病院の病床数 (n)		7月～12月の DPC 病院の急性 B 型肝炎患者数 (I)		日本の急性 B 型肝炎推定発症数 [95%信頼区間] (J)	
		2007	2008		2007	2008	2007	2008	2007	2008
≥900	64	36	36	55,286	38,420	38,420	57	71	164 [134-194]	204 [171-238]
800 899	- 31	14	14	23,709	11,825	11,825	16	10	64 [42-86]	40 [23-58]
700 799	- 53	27	26	31,760	20,125	19,403	28	35	88 [65-111]	115 [88-141]
600 699	- 108	53	47	57,110	34,226	30,337	39	39	130 [101-159]	147 [114-179]
500 599	- 170	93	87	74,701	50,682	47,258	70	63	206 [172-240]	199 [164-234]
400 499	- 296	108	97	101,014	47,368	42,369	60	69	256 [210-302]	329 [274-384]
300 399	- 589	186	158	143,045	62,319	53,116	94	70	432 [370-493]	377 [315-439]
200 299	- 803	180	159	114,526	43,659	38,495	52	58	273 [220-325]	345 [282-408]
≤199	5,609	256	220	309,087	33,001	28,242	30	29	562 [420-704]	635 [472-798]
計	7,723	953	844	910,238	341,625	309,465	446	444	2,175 [2,026-2,324]	2,391 [2,227-2,555]

出典 Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. Hepatol Res 2011; 41: 39-44.

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・画像センター統括所長・肝臓科医長

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、慢性化防止のために使用される核酸アナログの有用性につき検討した。【対象・方法】対象はgenotype Aの急性肝炎と診断され、発症2週後の保存血清でHBV DNA (Taqman PCR法) が7以上を示した症例のうち核酸アナログを使用されなかった11例(核酸アナログ未使用群)と発症4週以内に核酸アナログを使用した14例(核酸アナログ使用群)とした。これら両群間でのその後のHBs抗原陰性化までの期間をretrospectiveに検討した。観察開始は核酸アナログ使用群では核酸アナログ投与開始時点とし、核酸アナログ未使用群では発症4週の時点とした。統計学的にはKaplan-Meier法にて検討し、 $P < 0.05$ で有意差ありとした。【結果】1) 核酸アナログ未使用12例中3例は、7月の時点で2例、8月の時点で1例インターフェロンを開始したため、インターフェロン開始時点で打ち切りとした。2) HBs抗原の累積消失率は、核酸アナログ未使用群では3か月0%、6か月25%、9か月34%、12か月60%であり、一方核酸アナログ使用群では3か月21%、6か月78%、9か月100%であった。核酸アナログ使用群でHBs抗原の累積消失率は良好であった($P=0.0002$)。【結語】Genotype AによるB型肝炎では、初診より2週の時点でのHBV DNA量が引き続き7 log copy/ml以上の症例では核酸アナログ投与がHBs抗原の消失には有用と考えられた。

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、慢性化防止のために使用される核酸アナログの有用性につき検討した。

B. 研究方法

対象はgenotype Aの急性肝炎と診断され、発症2週後の保存血清でHBV DNA (Taqman PCR法) が7 log copy/ml以上を示した症例のうち核酸アナログを使用されなかった11例(核酸アナログ未使用群)と発症4週以内に核酸アナログを使用した14例(核酸アナログ使用群)とした。これら両群間でのその後のHBs抗原陰性化までの期間をretrospectiveに検討した。観察開始は核酸アナログ使用群では核酸アナログ投与開始時点とし、核酸アナログ未使用群では発

症後4週の時点とした。統計学的にはKaplan-Meier法にて検討し、 $P < 0.05$ で有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

Retrospectiveな検討であるが、急性肝炎にて治療中、病状・治療法と同時に患者に関する個人情報(守秘義務、患者の権利保護、将来的な保存血清の使用等)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。

C. 研究結果

1) 患者背景

核酸アナログ使用群および非使用群の臨床背景を表1に示した。

表1. genotype AによるB型急性肝炎での核酸アナログ使用群と未使用群との臨床背景

	核酸アナログ使用群 (14例)	核酸アナログ未使用例 (12例)
年齢*	37±9	38±11
性 (M/F)	13/1	12/0
HBe抗原例*	14例	12例
HBV DNA (log copy/ml) *	7.9±0.9	7.6±0.8
ALT(IU/L) *	1858±847	1554±889
総ビリルビン(mg/L) *	6.1±4.5	5.8±4.2

*発症2週後の値

2) 核酸アナログ未使用12例中3例は、7月の時点で2例、8月の時点で1例インターフェロンを開始したため、インターフェロン開始時点で打ち切りとした。

3) HBs抗原の累積消失率を図1に示した。HBs抗原累積消失率は、核酸アナログ未使用群では3か月0%、6か月25%、9か月34%、12か月60%であり、一方核酸アナログ使用群では3か月21%、6か月78%、9か月100%であった。核酸アナログ使用群でHBs抗原の累積消失率は良好であった($P=0.0002$)。

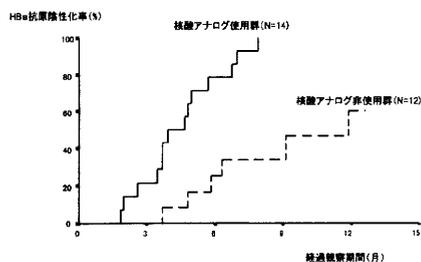


図1. 核酸アナログ使用の有無によるHBs抗原の累積陰性化率

D. 考察

本研究では genotype A による B 型急性肝炎で

発症2週後も HBV DNA が高値であった症例に対する核酸アナログ使用の効果につき検討した。

Retrospective な検討であること、症例数が少ないこと等に難点もあるが、次のようなことがいえるのではないかと考えられた。第一に発症2週後も HBV DNA が高値な症例においては、核酸アナログ使用例の方が未使用例に比し HBs抗原消失率が良好であった点である。第二に核酸アナログ使用例においても20%強の症例においては HBs抗原が陽性であり、核酸アナログを使用しても劇的に HBs抗原が消えにくい症例も存在した。第三に核酸アナログ未使用例では、HBs抗原消失がきわめて不良であった。

現在、genotype A による B 型急性肝炎に対して核酸アナログが有用との症例報告は多く発表されているが、原著論文としての報告はきわめて少ない。今回の検討では、発症後 HBV DNA が2週間で低下に転じないような症例においては核酸アナログ投与が有用ではないかと考えられた。

E. 結論

Genotype A による B 型急性肝炎では、初診より2週の時点での HBV DNA 量が引き続き 7 log copy/ml 以上の症例では核酸アナログ投与が HBs抗原の消失には有用と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿予定

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

千葉県における平成22年の急性B型肝炎症例の検討

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。2005年～2009年の5年間における千葉県内6施設の急性B型肝炎症例は39例であった。2010年から前向きに発生状況を調査したところ同一施設における急性B型肝炎症例は9例であった。平均年齢 51.2 ± 9.1 歳（中央値54歳、35～62歳）、男/女＝6/3、ジェノタイプは5例中B1例、C4例。HIV感染は検査した7例はすべて陰性であった。劇症肝炎は1例、重症肝炎3例で、劇症肝炎例はジェノタイプBの感染であった。生存した8例中に慢性化症例はなかった。劇症化予防のため3例に核酸アナログ製剤が投与された。予後は劇症肝炎の1例が死亡、それ以外はすべて生存していた。平成23年の発生数は過去5年とほぼ同じであったが、年齢層が高く、ゲノタイプAは確認されず、慢性化を示す症例はなかった。引き続き調査を継続する予定である。

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。千葉県内の6施設における2010年の急性B型肝炎症例を検討した。

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）における2010年の急性B型肝炎患者を前向きに検討した。患者はすべて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型肝炎は9例、平均年齢 51.2 ± 9.1 歳（中央値54歳、35～62歳）、男/女＝6/3、ジェノタイプは検討できた5例中1例がジェノタイプB、Cが4例であった。HIV感染は検査した7例はすべて陰性であった。

劇症肝炎は1例、重症肝炎3例で、劇症肝炎例はジェノタイプBの感染であった。生存した8例中に慢性化は認められなかった。劇症化予防のため3例に核酸アナログ製剤が投与された。予後は劇症肝炎の1例が死亡、それ以外はすべて生存していた。感染経路に関しては性行為が確認されたのは1例のみで、劇症化死亡例であった。

D. 考察

2010年の発生数は過去5年とほぼ同じであったが、年齢層が高く、ゲノタイプAは見られず、慢性化を示す症例はなかった。

E. 結論

千葉県内の基幹病院6施設における2010年の急性B型肝炎発生数は過去5年間と比べほぼ同数であったが、慢性化を示す症例はなかった。さらに感染原因を含め調査を継続する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Bekku D, Arai M, Imazeki F, Yonemitsu Y, Kanda T, Fujiwara K, Fukai K, Sato K, Itoga S, Nomura F, Yokosuka O. Long-term follow-up of patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;26(1):122-8.
- 2) Wu S, Imazeki F, Kurbanov F, Fukai K, Arai M, Kanda T, Yonemitsu Y, Tanaka Y, Mizokami M, Yokosuka O. Evolution of hepatitis B genotype C viral quasi-species during hepatitis B e antigen seroconversion. *J Hepatol.* 2011 Jan;54(1):19-25.
- 3) Wu S, Fukai K, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Yonemitsu Y, Yokosuka O. Initial Virological Response and Viral Mutation with Adefovir Dipivoxil Added to Ongoing Lamivudine Therapy in Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2010 Oct 7. [Epub ahead of print]
- 4) Wu S, Kanda T, Imazeki F, Arai M, Yonemitsu Y, Nakamoto S, Fujiwara K, Fukai K, Nomura F, Yokosuka O. Hepatitis B virus e antigen downregulates cytokine production in human hepatoma cell lines. *Viral Immunol.* 2010 Oct;23(5):467-76.
- 5) Ito K, Arai M, Imazeki F, Yonemitsu Y, Bekku D, Kanda T, Fujiwara K, Fukai K, Sato K, Itoga S, Nomura F, Yokosuka O. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(2):243-9.
2. 学会発表
- (ア) 神田達郎、呉霜、今関文夫。B型肝炎ウイルスHBe抗原は肝細胞からのサイトカイン産生を抑制する。第38回日本肝臓学会東部会、東京、2010年。
- (イ) 亀崎秀宏、神田達郎、今関文夫。B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の選択-耐性ウイルスの検討から- 第38回日本肝臓学会東部会、東京、2010年。
- (ウ) 新井誠人、今関文夫、横須賀收。HBe抗体陽性HBVキャリアにおける発癌スクリーニング。第14回日本肝臓学会大会 横浜、2010年。
- (エ) 新井誠人、今関文夫、横須賀收。高精度HBs抗原定量検査は、B型肝炎ウイルスキャリアの治療戦略を変えるか。第14回日本肝臓学会大会 横浜、2010年。
- (オ) 亀崎秀宏、神田達郎、東郷聖子、呉霜、田村玲、沖津恒一郎、米満裕、新井誠人、藤原慶一、深井健一、今関文夫、横須賀收。エンテカビル耐性ウイルスの解析から見たB型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の選択。第14回日本肝臓学会大会 横浜、2010年。
- (カ) 呉霜、神田達郎、今関文夫、新井誠人、米満裕、中本晋吾、藤原慶一、深井健一、野村文夫、横須賀收。B型肝炎ウイルスプレコア変異はインターフェロン、サイトカイン産生を増強する。第46回日本肝臓学会総会 山形、2010年。
- (キ) 東郷聖子、新井誠人、沖津恒一郎、米満裕、千葉哲博、神田達郎、藤原

慶一、金井文彦、深井健一、今関文夫、横須賀收。高感度HBs抗原定量と臨床的背景および発癌との関連の検討。第46回日本肝臓学会総会山形、2010年。

(ク) 東郷聖子、新井誠人、沖津恒一郎、米満裕、千葉哲博、神田達郎、藤原慶一、金井文彦、深井健一、今関文夫、横須賀收。HBs抗原量に着目したHBe抗原陽性慢性HBVキャリアの長期フォローアップ検討。第46回日本肝臓学会総会 山形、2010年。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他：

特になし