

B型肝炎の合併疾患に関して

分担研究者：四柳 宏 東京大学大学院医学系研究科 生体防御感染症学 准教授
研究協力者：山田典栄 東京大学大学院医学系研究科 生体防御感染症学

研究要旨：B型肝炎に随伴する疾病に関して、HIV感染症、梅毒、サイトメガロウイルス感染症、EBウイルス感染症の4疾患を対象に調査を行った。HIV感染症は9.1%、梅毒は54例中2例で合併が認められ、いずれもGenotype Aの症例であった。サイトメガロウイルス感染症の合併は2例に認められ、うち1例では肝炎の重症化、遷延化が認められた。EBウイルス感染症の合併を3例に認めた。B型肝炎は他の性感染症やEBウイルス、サイトメガロウイルス感染症の合併を認め、病態が修飾されている可能性があり、注意が必要である。

A. 研究目的

B型肝炎のほとんどは性行為により感染するため、B型肝炎を診療する際には、他の性感染症に注意する必要がある。しかしながら実際の臨床の場では十分な注意が払われていない。今回、性感染症としてHIV感染症、梅毒、狭義の性感染症ではないが、濃厚接触によって感染するサイトメガロウイルス感染症、EBウイルス感染症を取り上げ、B型肝炎との合併の実態を調べることにした。

B. 研究方法

我々の施設及び関連施設で診療したB型肝炎の症例中、入院時及び入院中のスクリーニング検査で対象となる4疾患について調べた症例を後ろ向き解析した。サイトメガロウイルスのIgM抗体が陽性のものに関しては、リアルタイムPCR法にて血中CMV-DNAの測定を行った。

C. 研究結果

(1) HIV感染症の合併

Genotype Aの感染例44例を対象にHIV感染のスクリーニング検査を行っ

た。HIV抗体が陽性の場合、ウエスタンブロット及びHIV-RNAを測定し、確定診断とした。

44例中4例(9.1%)がHIV感染症を合併していた。症例はいずれも男性であり、3例は男性同性愛者、1例は不特定多数の異性と性交渉歴のある患者であった。CD4値は653から268までであり、エイズを発症している患者はいなかった。急性肝炎の経過を追跡した2例ではHBs抗原の消失が確認できたが、残り2例は通院しなくなったため、肝炎の転帰は不明である。なお、肝機能検査値や臨床経過はHIV感染合併例と非合併例との間に差異は認められなかった。

(2) 梅毒血清反応

梅毒血清反応は54例(Genotype A 42例、Genotype B 6例、Genotype C 6例)で調べられた。Genotype A 42例中7例(16.7%)でTPHAが陽性で、うち2例ではSTSも陽性であり、未治療の梅毒を合併していた。Genotype B、Genotype Cでは梅毒の合併は認めなかった。

(3) サイロメガロウイルス感染症の合併

急性肝炎64例のうち、サイトメガロウイルスIgG抗体陽性例は45例(70.3%)であった。このうちIgM抗体陽性例は4例でいずれもGenotype Aに感染した男性であった。うち2例は血中CMV-DNA陽性であった。陽性例の1例はビリルビンが40mg/dLまで上昇し、肝炎の治癒まで半年を要した。

(4) EBウイルス感染症の合併

急性肝炎64例のうち、VCA IgG抗体陽性例は63例(98.4%)であった。このうち60例はEBNA IgG抗体陽性であり、治癒後と考えられた。EBNA IgG抗体陰性例のうち1例がVCA IgM抗体陽性であり、B型肝炎ウイルスとの重感染であった。

D. 考察

今回の検討の結果、これら4種類の感染症に罹患している割合は合計20%近くになった。しかもその大部Genotype Aに感染分はしていた。Genotype Aに感染した症例は、男性同性愛者もしくは不特定多数の異性パートナーがいる者が大部分であり、他の性感染症をはじめ、様々な感染症にかかる危険性が高い。

Genotype Aの急性肝炎は遷延化することが知られているが、中には強い黄疸を呈する症例が含まれている。こうした症例は無論HBVに対する強い細胞傷害が起こっていると考えることができるが、他の感染症で肝臓に炎症が起きている可能性を考えることも大切である。こうした場合は肝炎が重症化する可能性もあり、核酸アナログの投与の適応となる可能性もある。

B型急性肝炎を見た場合には、本疾患が性感染症であることを念頭に置き、感染経路や他の感染症の合併に注意して診療にあたるべきで

ある。

E. 結論

B型急性肝炎、特にGenotype Aの症例は、他の感染症の合併に注意して診療にあたるべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 山田典栄, 四柳宏, 奥瀬千晃, 安田清美, 鈴木通博, 小池和彦. B型急性肝炎におけるHBs抗原陽性持続期間の検討. 肝臓 51 : 534-535, 2010.

2. 学会発表

1) 四柳宏, 菊池嘉, 塚田訓久, 高松純樹, 森屋恭爾, 小池和彦, 加藤道夫, 髭修平, 茶山一彰. 本邦におけるHIV感染症に合併したHBV感染の実態 全国調査の結果から. 第84回日本感染症学会. 京都市, 2010年.

2) 高橋秀明, 奥瀬千晃, 四柳宏. B型肝炎診療の現在・未来 B型急性肝炎におけるHBsAg定量の臨床的意義. 第38回日本肝臓学会東部会. 東京, 2010年.

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

3. その他:

なし

B型肝炎ジェノタイプの分布と変遷

分担研究者：黒崎雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科部長

研究要旨：武蔵野赤十字病院においてHBV ジェノタイプを測定した1089例を対象として、ジェノタイプの分布と病態との関連を検討した。全体ではジェノタイプAは11%、Bは18%、Cは70%であった。非活動性キャリアではジェノタイプBの頻度が高く(53%)、慢性肝炎ではジェノタイプCの頻度が高く(80%)、肝細胞癌では、さらにジェノタイプCの頻度が高かった(85%)。一方、急性肝炎ではGenotype Aの頻度が高く50%であった。2001年以降は、ジェノタイプAのB型急性肝炎はほぼ一定の比率(40-50%)で推移していた。核酸アナログを投与しなかったジェノタイプAではB、Cと比較しHBs抗原陰性化が遅れる傾向($p=0.07$)があったが、慢性化した症例はなかった。ジェノタイプAの急性肝炎に対して核酸アナログを投与した症例では、HBs抗原陰性化時期およびHBs抗体出現時期に有意差はなかった。

A. 研究目的

近年、B型肝炎ウイルスジェノタイプの分布に変化が見られ、ジェノタイプAによる急性肝炎の増加や、成人感染からの慢性化が報告されている。本研究では、当院におけるB型肝炎ウイルスジェノタイプの分布を検討し、B特に genotype A の型急性肝炎の臨床像を調査した。

B. 研究方法

2001年から2010年まで、当院でジェノタイプを測定したHBV感染者1089例について、ジェノタイプの分布を検討し、またジェノタイプeと臨床像との関連を検討した。B型急性肝炎のジェノタイプを測定し、臨床経過を検討した。

C. 研究結果

全体ではジェノタイプAは11%、Bは18%、Cは70%であった。非活動性キャリアではジェノタイプAは6%、Bは53%、Cは41%であり、ジェノタイプBの頻度が高かったのに対し、慢性肝炎ではジェノタイプAは2%、Bは17%、Cは80%とジェノタイプCの頻度が高かった。さ

らに肝細胞癌では、ジェノタイプAは0%、Bは15%、Cは85%であり、さらにジェノタイプCの頻度が高かった。一方、急性肝炎ではジェノタイプAは50%、Bは15%、Cは33%であり、ジェノタイプAの頻度が高かった。HBV ジェノタイプAの頻度は、1999年～2000年0%(0/9)、2001年～2004年43%(10/23)、2005年～2008年50%(12/24)であり、2001年以降にジェノタイプAのB型急性肝炎が増加し、以後ほぼ一定の比率(40-50%)で推移していた。

ジェノタイプAは非Aと比較し、1、2、3カ月時点でのHBs抗原陰性化率は、14% vs 33%、38% vs 72%、61% vs 100%であり、核酸アナログを投与しなかったジェノタイプAではB、Cと比較しHBs抗原陰性化が遅れる傾向($p=0.07$)があった。また、ジェノタイプAは非Aと比較し、6カ月時点でのHBs抗体出現率が25% vs 75%であり、HBs抗体出現時期も遅れる傾向があった($p=0.7$)。しかしながら、慢性化した症例はなく、最終的には全例HBs抗原は陰性化した。

経過が遷延化したジェノタイプAの急性肝炎に対して核酸アナログを投与したが、核酸アナログ投与例と非投与例で、HBs抗原陰性化時期

および HBs 抗体出現時期に有意差はなかった。

D. 考察

ジェノタイプにより臨床像の特徴があり、非活動性キャリアではジェノタイプ B の頻度が高く、慢性肝炎ではジェノタイプ C の頻度が高く、肝細胞癌では、さらにジェノタイプ C の頻度が高かった。一方、急性肝炎では Genotype A の頻度が高く 2001 年以降は、ジェノタイプ A の B 型急性肝炎はほぼ一定の比率 (40-50%) で推移していた。ジェノタイプ A の急性肝炎では経過が遷延する傾向があり、HBs 抗原の陰性化が遅れたが、最終的には全例で陰性化しており、慢性化症例はなかった。経過が遷延化する症例に対しては積極的に核酸アナログ治療を行い、結果として核酸アナログ投与例と非投与例で HBs 抗原陰性化時期および HBs 抗体出現時期に有意差はなかった。経過が遷延化するジェノタイプ A の B 型急性肝炎に対する核酸アナログの慢性化予防効果については、今回の検討からは結論が導き出せなかった。

E. 結論

ジェノタイプ A の急性肝炎は増加しており、経過が遷延化する症例が多いことから、成人感染で慢性化する HBV が増加する懸念がある。ジェノタイプ A の急性肝炎に対する核酸アナログ治療の有効性には明確なエビデンスはないが、少なくとも慢性化を念頭に置いた慎重な経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(本研究に関わるもの)

- (1) **Kurosaki M.**, Matsunaga K., Hirayama I., Tanaka T., Sato M., Yasui Y., et al. A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis. *Hepatology Res.* 2010; 40: 251-60.
- (2) **Kurosaki M.**, Hosokawa, T., Matsunaga, K., Hirayama, I., Tanaka, T., Sato, M., Yasui, Y., Tamaki, N., Ueda, K., Tsuchiya, K., Kuzuya,

T., Nakanishi, H., Itakura, J., Takahashi, Y., Asahina, Y., Enomoto, N., Izumi, N. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy *Hepatology Res.* 2010; 40: 870-7.

- (3) **Kurosaki M.**, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsushashi H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol* in press.
- (4) **Kurosaki M.**, Tanaka Y., Nishida N., Sakamoto N., Enomoto, N., Honda, M., Sugiyama M., Matsuura, K., Sugauchi, K., Asahina Y, Nakagawa, M., Watanabe, M., et al. Pretreatment Prediction of Response to Pegylated-Interferon Plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C using Genetic Polymorphism in *IL28B* and Viral Factors. *J Hepatology* in press.
- (5) **Kurosaki M.**, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N. Sequences in the Interferon Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis. *J Med Virol* 2011;83(3):445-52
- (6) Yokosuka O, **Kurosaki M.**, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M and Kudo M. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatology Res* 2011; 41(1): 1-21.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし

本邦におけるB型肝炎の現状

分担研究者：梅村武司 信州大学医学部消化器内科 講師

研究要旨：

近年、B型肝炎は、genotype Aの水平感染によるものが増加している。今回、平成12年から16年施行した全国調査のデータを基に、B型肝炎のウイルス学的背景、感染様式、予後との関連を検討した。1184例が登録され、234例においてgenotypeが測定されておりgenotype Aは25%であった。感染経路はほとんどが性行為による水平感染であった。Genotype Aの慢性化率は10%でありそれ以外のgenotypeの2%と比較して高率であった。調査から10年経過しておりgenotype Aの感染は増加しており予防策・治療介入について早急な検討が必要である。

研究協力者 信州大学 消化器内科 田中榮司

A. 研究目的

近年、B型肝炎は、genotype Aの水平感染によるものが増加している。今回、全国調査のデータを基に、B型肝炎のウイルス学的背景、感染様式、予後との関連を検討した。

B. 研究方法

平成19年に行ったde novo B型肝炎の全国調査の際に、コントロールとして平成12年から16年の5年間に発症したB型肝炎症例が登録された。第1次調査では1184例が登録され、最終的に臨床データが判明した554例(47%)を対象とした。登録されたデータを元に感染経路、HBV genotype、予後について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部倫理委員会で承認されており、倫理上の問題はない。

C. 研究結果

HBV genotypeは234例で測定されており、A/B/C/その他はそれぞれ59例(25%) / 27

例(12%) / 141例(60%) / 7例(3%)であった。genotype Aの分布は首都圏で44/107(41%)と地方15/127(12%)と比較して高頻度であった($P < 0.001$)。genotype Aとgenotype A以外で比較した場合、年齢、ピークT.Bil値に差を認めなかったが、男性の比率(85% vs. 70% $P = 0.024$)が高く、ピークALT値(1956 vs. 2600 IU/L; $P = 0.007$)が低い傾向にあった。感染経路は性行為によるものが全体の92%であり、genotype Aでは98%、それ以外では90%であった。劇症化はgenotype Aで2例(4%)、それ以外で14例(8%)みられた。genotype Aで肝移植を施行した症例はなかった。予後は、genotype Aでは治癒/慢性化/死亡が53(90%) / 6(10%) / 0であり、genotype A以外の166(95%) / 4(2%) / 5(3%)と比較して慢性化率が有意に高かった($P = 0.027$)。

D. 考察

平成12年から平成16年までに発症したB型肝炎例の感染経路は性交渉によるもの

がほとんどであり、genotype A 感染者が高率であった。さらに genotype A では10%と高率に慢性化がみられた。この調査から約10年経過しており現在では都市部に限らず地方都市においても genotype A の頻度が増えており当研究班で前向き調査、症例数の把握を行う事は重要である。

E. 結論

Genotype A の B 型急性肝炎は増加傾向にあり、成人の初感染でも慢性化率が高いことから、ユニバーサルワクチン導入を含めた予防策および慢性化防止を目標とした治療介入について早急な検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, Kamijo A, Joshita S, Komatsu M, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Association of serum cytokine levels with treatment response to pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients. J Infect Dis in press
- 2) Umemura T, Zen Y, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Another cause of autoimmune hepatitis. Hepatology 2010;52:389-390.
- 3) Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Nakamura M, Ishibashi H, Ota M, the Shinshu PBC Study Group. Association analysis of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms with primary biliary cirrhosis in Japanese patients. J Hepatol 2010;53:537-541.
- 4) Joshita S, Umemura T, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Tanaka E, Ota M, the Shinshu PBC Study Group. A2BP1 as a novel susceptible gene for primary biliary cirrhosis in Japanese patients. Hum Immunol 2010;71:520-524.

2. 学会発表

梅村武司、清澤研道、田中榮司 de novo B 型

肝炎における HBV 遺伝子型および遺伝子変異と予後との関連 第46回日本肝臓学会総会 2009年5月27日 山形

Umemura T, Kiyosawa K, Tanaka E, and the Japan de novo hepatitis group. Clinical and virological features of patients with fulminant hepatic failure due to hepatitis B virus reactivation from HBsAg-negative status. EASL 2010, Vienna, Austria, 2010. 4.

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

3. その他：なし

当施設における de novo B型肝炎の発生状況と予防対策の状況

分担研究者：豊田秀徳 大垣市民病院消化器科

研究要旨：

免疫抑制剤や抗がん剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化にともなう de novo B型肝炎の当施設における発生状況を調査した。2005年～2010年の5年間に同疾患は3例発症しいずれも肝不全となり、1例は救命、2例は死亡した。いずれもR-CHOP施行後に発症した症例であった。救命した1例はC型慢性肝炎を合併しており、当初C型肝炎の増悪を疑った。調べ得た限りでは、当施設におけるHBsAg陰性・HBsAbまたはHBcAb陽性症例におけるR-CHOPにともなうHBV DNAの陽性化は10% (3/30例であった)。血液内科・整形外科における免疫抑制剤・抗がん剤使用前のB型肝炎ウイルスの検査状況をみると、HBsAgはほぼ全例測定されていたのに対し、HBsAbやHBcAbの測定率は50%以下であり、今後他科に対するさらなる de novo B型肝炎の啓蒙が必要であると考えられた。

A. 研究目的

近年、HBs抗原陰性例のうち、HBc抗体、HBs抗体陽性のいわゆるB型肝炎ウイルス(HBV)既感染症例において、各種の免疫抑制剤のや抗がん剤投与にともないHBVの再活性化によって致死的な重症肝炎が発症することが報告されてきており、これは de novo B型肝炎とよばれている。本疾患は発症すると通常の肝炎に比べて劇症化しやすく、肝障害をきたしてから治療を開始しても死亡率が高いため、発症の危険性を早期に予測し予防的治療を行うことが重要とされている。今回の検討では当施設における de novo B型肝炎の発生状況と予後、および治療開始前のB型肝炎関連のウイルスの測定状況につき調査した。

B. 研究方法

2005年～2010年の5年間における当施設で経験した de novo B型肝炎につき検討した。また当施設の血液内科、整形外科における血液悪

性腫瘍に対する抗がん剤、リウマチに対する免疫抑制剤の使用前におけるHBV感染についての測定状況を調査した。

C. 研究結果

de novo B型肝炎は3例で、年齢は65・69・75歳、男性2例・女性1例であった。いずれも血液内科でR-CHOPを施行し、リツキシマブの投与を受けており、全例投与終了後5～7ヵ月目に肝炎の発症を認めた。全例で肝炎発症時にはHBsAgは陽性化していた。肝不全の治療をしつつ診断後ただちに1例はlamivudineの、2例はentecavirの投与を開始したが、2例は肝不全で死亡、1例救命した。救命した1例はC型慢性肝炎を合併しており、当初C型肝炎の増悪が疑われていたが、精査により de novo B型肝炎と判明した。

当施設の血液内科、整形外科における de novo B型肝炎の発症が報告されている薬剤であるリツキシマブ・メソトレキセート・エタネ

ルセプト・インフリキシマブの投与前の HBV 感染についての測定状況をみると、いずれの薬剤の投与前においても 95~100% で HBsAg は測定されていた。一方 HBsAb および HBcAb については測定施行率はリツキシマブで 54.8% (108/197)、メソトレキセートで 18.1% (43/237)、エタネルセプト 0% (0/4)、インフリキシマブ 53.0% (20/38) といずれにおいても測定率は低かった。HBsAb または HBcAb が陽性であったリツキシマブ投与例 30 例で HBV DNA が陽性化したのは上記の 3 例であり、陽性化率は 10% であった。

D. 考察

当施設においても、過去 5 年間で 3 例の de novo B 型肝炎を経験した。特徴としては全例がリツキシマブであったこと、またいずれの症例においても治療終了後約半年の期間を経て発症していることがあげられた。de novo B 型肝炎発症予防のための核酸アナログの内服については、抗がん剤・免疫抑制剤の投与終了後少なくとも 12 ヶ月間は投与を継続することが推奨されているが、今回の結果からもこれが妥当であることが示唆された。また今回の検討ではリウマチに対する薬剤においては de novo B 型肝炎の発症はみられず、投与を継続している場合の発症頻度は少ない可能性も考慮されたが、これについては今後の検討が必要であると思われる。また 1 例は C 型慢性肝炎患者であった。このため当初は C 型慢性肝炎の増悪と考えられ、幸い診断が遅れることはなかったものの注意を要する症例であった。C 型慢性肝炎症例では HBsAb や HBcAb の陽性率は高く、かかる症例に対しても常に de novo B 型肝炎発症の可能性を念頭におく必要があると考えられた。

一方、当施設の他科におけるリツキシマブ・メソトレキセート・エタネルセプト・インフリキシマブの投与前の HBV 感染についての測定状況をみると、HBsAg の測定率は高く、薬剤投与にともなう HBV 由来の肝障害に対する認識はあるものと考えられたが、de novo B 型肝炎

に対する認識は低いと思われ、引き続き他科に対するさらなる de novo B 型肝炎の啓蒙が必要であると考えられた。

E. 結論

過去 5 年間で 3 例の de novo B 型肝炎を経験した。いずれも治療終了後約半年の期間を経て発症していた。他科における de novo B 型肝炎に対する認識は依然高いとはいえ、今後も同疾患についての啓蒙が必要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of peginterferon-alfa 2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C. *Liver. Int.* 30(4): 527-537, 2010.

2) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Yano M, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence and clinical characterization of patients with acute hepatitis B induced by lamivudine-resistant strains. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 25(4): 745-749, 2010.

3) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Arakawa T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H. Association between HCV amino acid substitutions and outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy in HCV genotype 1b and high viral load. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 25(6): 1072-1078, 2010.

4) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori

M. Transient reappearance of serum

hepatitis C virus RNA observed by real-time PCR during antiviral therapy with peginterferon and ribavirin in patients with HCV genotype 1b. *J. Clin. Virol.* 47(3): 258-262, 2010.

5) Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. An early viral response to standard interferon-alpha identifies resistance to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected by HCV genotype 1. *J. Med. Virol.* 82(9): 1537-1544, 2010.

6) Murakami Y, Tanaka M, Toyoda H, Hayashi K, Kuroda M, Tajima A, Shimotohno K. Hepatic microRNA expression is associated with the response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *BMC. Med. Genomics.* 3: 48, 2010.

7) Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Arakawa T, Fujimori M. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. *J. Med. Virol.* 82(4): 539-545, 2010.

8) Yasuda E, Kumada T, Toyoda H, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Yoshimi N, Kozawa O. Evaluation for clinical utility of GPC3, measured by a commercially available ELISA kit with Glypican-3 (GPC3) antibody, as a serological and histological markers for hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Res.* 40(5): 477-485, 2010.

9) Shigoka M, Tsuchida A, Matsudo T, Nagakawa Y, Saito H, Suzuki Y, Aoki T, Murakami Y, Toyoda H, Kumada T, Bartenschlager R, Kato N, Ikeda M, Takashina T, Tanaka M, Suzuki R, Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M. Deregulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development. *Pathol. Int.* 60(5): 351-357, 2010.

10) Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T. Double-contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 106(2): 368-370, 2011.

11) Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, Shimotohno K. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of miR-199 and 200 families. *PLoS. ONE.* 6(1): e16081, 2011.

12) Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. Outcome in partial early virologic responders to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J. Med. Virol.* 83(1): 101-107, 2011.

13) Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Arakawa T, Fujimori M, Niinomi T, Ando N, Yasuda S, Sakai K, Kimura J. High ability to predict the treatment outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy based on the reduction in HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy and amino acid

substitutions in hepatitis C virus in patients infected with HCV genotype 1b. J. Gastroenterol. in press.

14) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. J. Gastroenterol. in press.

15) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy. J. Viral. Hepat. in press.

16) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein <20 ng/mL. Cancer. Sci. in press.

17) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are associated with post-operative recurrence and survival of patients with HCV genotype 1b-associated hepatocellular carcinoma. Ann. Surg. in press.

18) Kumada T, Toyoda H, Arakawa T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase using Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic

resonance imaging. Am. J. Roentgenol. In press.

19) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Impact of genetic polymorphisms near the *IL28B* gene and amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region on interferon sensitivity/resistance in patients with chronic hepatitis C. J. Med. Virol. in press.

20) 多田俊史、熊田 卓、桐山勢生、豊田秀徳 生存分析からみた進行肝細胞癌に対するソラフェニブ投与例の検討 肝臓51(11): 684-685, 2010.

21) 小川定信、川地俊明、船坂佳正、石川照芳、熊田 卓、豊田秀徳、曾根康博 【肝臓のEOB・プリモビスト造影 MRI 本検査を有効に活用するための理解すべき課題】 肝細胞癌 肝細胞造影相で hypointensity を呈する乏血性結節（非濃染結節）のリスクについて 日独医報 55(2): 151-158, 2010.

22) 前田敦行、磯谷正敏、金岡祐次、高橋 祐、熊田 卓、豊田秀徳、内山 良 【肝癌治療とDPC】 診断群包括評価（DPC）時代の肝細胞癌 肝切除 消化器内科51(3): 292-297, 2010.

23) 多田俊史、熊田 卓、豊田秀徳、桐山勢生、竹島賢治、小川定信、乙部克彦、中野雅行 肝細胞癌の診断における perfluorobutane 造影超音波とGd-EOB-DTPA造影MRIの有用性に関する検討 肝臓51(3): 99-106, 2010.

24) 多田俊史、熊田 卓、豊田秀徳、桐山勢生、谷川 誠、久永康宏 【肝癌診療のアルゴリズム2010】 肝癌の診断 肝癌スクリーニングにおける腫瘍マーカー 臨床消化器内科25(4): 437-442, 2010.

25) 豊田秀徳、熊田 卓、多田俊史、桐山勢生、
谷川 誠、久永康宏、金森 明、藤森将志【早
期肝細胞癌の診断ストラテジー】AFP 正常肝
細胞癌症例における高感度 AFP レクチン分画
による早期肝細胞癌の診断と予後の分別 消
化器内科51(5): 511-517, 2010

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

当院におけるB型急性肝炎の現況と治療介入（HIV感染者も含めて）

分担研究者：三田英治 国立病院機構大阪医療センター 消化器科
研究協力者：葛下典由 国立病院機構大阪医療センター 消化器科

研究要旨：本邦におけるB型慢性肝炎の感染経路は母子感染であり、genotype Cが大半を占める。一方、成人のB型急性肝炎の多くは、性感染STD（sexually transmitted disease）によるものであり、以前は本邦にはほとんど存在しなかった genotype Aの感染例が近年急増している。HIV感染のないB型急性肝炎に対して、核酸アナログ（ETVなど）を使用し、慢性化を予防できるという報告はある。しかし、HIV感染がある場合のB型急性肝炎の治療は、HIVに全く影響を与えない核酸アナログが存在しないため、治療の選択が困難である。HIV/HBV重複感染者に対して、原則的にはエンテカビルの使用は禁忌だが、重症肝炎症例には短期間にエンテカビルを使用することにより、肝障害を上手くコントロールできる可能性があることが示唆された。また、HIV感染者において、genotype Aの急性B型肝炎では、治療介入なしでは慢性化しやすいことも明らかとなった。

A. 研究目的

近年、欧米型 genotype AによるB型急性肝炎が増加し、慢性化することが問題となっている。当院におけるB型急性肝炎の現況を明らかにするとともに、HIV感染者も含め、核酸アナログ治療介入について検討した。

B. 研究方法

当院で2006年1月から2007年12月までの2年間にB型急性肝炎と診断された21例（A群）、2008年1月から2009年12月までにB型急性肝炎と診断された20例（B群）について患者背景因子、HBVゲノタイプ、核酸アナログ（エンテカビル：ETV）治療効果について検討した。

C. 研究結果

現況：A群でのB型急性肝炎患者数は21例であり、そのうち8例（38%）は、HIV感染者におけるB型急性肝炎であった。B群でのB型急性肝炎患者数は、20例であり、そのうち10例（50%）はHIV感染者におけるB型急性肝炎であり、HIV感染者のB型急性肝炎が増

加している傾向にあった。この4年間でHIV感染者におけるB型急性肝炎は18例あり、18例中14例（78%）がゲノタイプAであった。一方、HIV感染のないB型急性肝炎では、ゲノタイプAは23例中8例（35%）であった。いずれにせよ、B型急性肝炎におけるゲノタイプAの頻度は急増しており（全体で54%）、遷延化、慢性化による感染の拡大が危惧された。治療介入：HIV感染のないゲノタイプA患者8例と重症化が疑われたゲノタイプC患者4例にETVで治療介入したところ、全例、HBV-DNA、HBs抗原の陰性化を認めた。HIV感染者でB型急性肝炎を発症した18例については、抗HIV療法（以下HAART）導入予定の有無で分け、ETV導入の適応、治療の有効性について検討を行った。HAART導入予定の患者が10例、HAART導入予定のない患者が8例であった。HAART導入予定であれば原則、経過観察とし、HBV-DNAの減少、肝障害の沈静化が見られた時点でHAART導入する事とした。HAART導入予定であるが、肝炎の重症

化を認めた場合は、患者の同意を得た上で ETV を短期間使用し、肝障害が沈静化した時点で 3TC/FTC+TDF を含む HAART に切り替えた。HAART 導入予定 10 症例中、ETV 導入を行った症例は 4 例であり、ETV 導入後、全例に HBV-DNA 量の低下を認め肝炎が鎮静化し、HAART に切り替え後、全例で HBV-DNA の陰性化を認めた。ETV 導入から HAART 導入までの期間は平均 54.7±15.6 日と短期間で、ETV 非導入例 6 例では、HAART 導入前では HBV-DNA の低下は認めず、HAART 導入後に HBV-DNA の低下を認めた。HAART 導入予定のない 8 例中、ETV 導入例は 3 例であった。ETV 導入例では全例で HBV-DNA 量の低下を認め、1 例で ETV 中止後も HBV-DNA の陰性化を認めた。ETV 非導入 5 例中 2 例（ゲノタイプ A と C）で HBV-DNA の低下、陰性化を認めたが、3 例（すべてゲノタイプ A）は慢性化した。

D. 考察

近年の B 型急性肝炎の感染様式、感染ウイルスゲノタイプの変化から、慢性化による感染拡大が危惧された。

E. 結論

今後は、ワクチン接種などの対策も必要であると思われる。

F. 研究発表

・論文発表

- 1) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.

Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin.

J Med Virol. 2011;83:419-427.

- 2) Ikura Y, Mita E, Nakamori S.
Hepatocellular carcinomas can develop in simple fatty livers in the setting of

oxidative stress.

Pathology. 2011;43:167-168.

- 3) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, and Hayashi N.

Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.

J Hepatol. in press.

- 4) Hasegawa H, Fujitani K, Kurokawa Y, Hirao M, Nakazuru S, Mita E, Tsujinaka T.

Effect of S-1 adjuvant chemotherapy on survival following recurrence and efficacy of first-line treatment in recurrent gastric cancer.

Chemotherapy. 2010;56:436-443.

- 5) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Morimoto H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamuta M, Abiru S, Yano K, Komori A, Yatsunashi H, Nakamura M, Ishibashi H.

Evaluation of risk factors for development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study.

J Gastroenterol 2011;46 Suppl 1:56-62.

- 6) Tatsumi T, Takehara T, Miyagi T, Nakazuru S, Mita E, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N.

Hepatitis C virus-specific CD8⁺ T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon- α and

- ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection.
Hepatol Res. 2010;41:30-38.
- 7) Nakazuru S, Yoshio T, Suemura S, Itoh M, Araki M, Yoshioka C, Ohta M, Sueyoshi Y, Ohta T, Hasegawa H, Morita K, Toyama T, Kuzushita N, Kodama Y, Mano M, Mita E.
Poorly differentiated endocrine carcinoma of the pancreas responded to gemcitabine: Case report.
World J Gastroenterol. 2010;16:3853-3856.
- 8) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hohsui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.
J Viral Hepat. 2010;17:336-344.
- 9) 葛下典由, 上平朝子, 中水流正一, 外山 隆, 由雄敏之, 三田英治.
HIV 感染経過観察中, B 型急性肝炎を起こし慢性化した 1 例
臨牀消化器内科 2011;26:117-121.
- 10) 長谷川裕子, 葛下典由, 中水流正一, 伊藤麻里, 荒木 学, 吉岡千晶, 末村茂樹, 大田真紀代, 由雄敏之, 外山 隆, 伊倉義弘, 三田英治.
経皮的肝腫瘍生検にて診断された肝原発神経内分泌癌の 1 例
日消誌 2010;107:1956-1962.
- 11) 由雄敏之, 葛下典由, 小川吉彦, 笠井大介, 上平朝子, 三田英治.
後天性免疫不全症候群に関連した特発性食道潰瘍
臨牀消化器内科 2010;25:1409-1414.
- 12) 金子 晃, 久保光彦, 山田涼子, 谷村知紀, 山口大輔, 山本守敏, 巽 信之, 中間昭弘, 三田英治, 加藤道夫, 肱岡泰三, 尾下正秀, 伊藤敏文, 今中和穂, 片山和宏, 佐藤雅子, 吉原治正, 桐山和雄, 今井康陽, 柏原 赳, 福井弘幸, 鈴木都男, 三好志雄, 山田 晃, 薬師神崇行, 望月 圭, 平松直樹, 竹原徹郎, 林 紀夫.
自己免疫性肝炎の新しい国際診断基準の検証
日消誌 2010;107:732-742.
- 13) 富成伸次郎, 葛下典由, 坂東裕基, 外山 隆, 上平朝子, 三田英治.
肺炎球菌による脾摘後重症感染症 (OPSI) の 1 例
臨牀消化器内科 2010;25:617-622.
・学会発表
- 1) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus.
American Association for the Study of Liver Diseases, Annual Meeting, Boston, USA, 2010 年 11 月
- 2) Kuzushita N, Suemura S, Toyama T, Hasegawa H, Yuguchi K, Sakakibara Y, Yoshio T, Nakazuru S, Yuki N, Mita E.
Long-term efficacy of lamivudine/emtricitabine and tenofovir combination therapy on HBV/HIV co-infected Japanese patients.

American Association for the Study of
Liver Diseases, Annual Meeting,
Boston, USA, 2010年11月

- 3) Matsuura K, Tanaka Y, Nishida N,
Hige S, Asahina Y, Kurosaki M, Itoh Y,
Korenaga M, Hino K, Mita E, Tanaka E,
Mochida S, Oyama K, Honda M, Hiasa
Y, Sugauchi F, Tokunaga K, Mizokami
M.

A genome-wide association study
identifies genetic variants in the
HLA-DP locus associated with chronic
hepatitis B.

American Association for the Study of
Liver Diseases, Annual Meeting,
Boston, USA, 2009年11月

- 4) 葛下典由, 外山隆, 三田英治.
当院におけるB型急性肝炎の現況と治療介
入

第46回日本肝臓学会総会 平成22年6
月, 山形

- 5) 末村茂樹, 葛下典由, 伊藤麻里, 荒木学,
吉岡千晶, 大田真紀代, 末吉由佳, 長谷川
裕子, 森田香織, 太田高志, 由雄敏之, 中
水流正一, 外山隆, 結城暢一, 三田英治.

HBV/HIV 重複感染例におけるラミブジン,
テノホビル併用長期治療効果

第46回日本肝臓学会総会 平成22年6
月, 山形

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

B型肝炎急性肝炎の Genotype A の蔓延状況の実態と臨床像について

分担研究者：山本和秀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
病態制御科学専攻病態機構学講座 消化器・肝臓内科学分野

研究要旨：

中国地方におけるB型急性及び慢性肝炎のGenotype Aの蔓延状況の実態と臨床像を明らかにすることを目的に、B型急性肝炎の新規発生例、過去5年に発生した症例、B型慢性肝炎症例を集計しているところである。2006年から2010年までの5年間に岡山大学病院消化器肝臓内科で治療を受けたB型急性肝炎症例は14例。その中でGenotype Aは4例だった。

A. 研究目的

中国地方におけるB型急性肝炎のGenotype Aの蔓延状況の実態と臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

岡山大学病院を含めた中国地方におけるB型急性肝炎の新規発生例、過去5年に発生した症例、B型慢性肝炎症例を集積し、国立国際医療センター国府台病院肝炎・免疫研究センターに登録すると同時に血清を送付する。

C. 研究結果

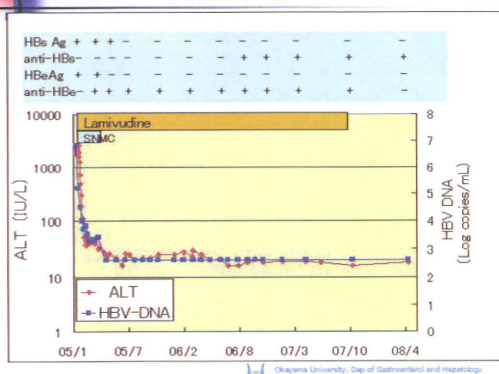
2006年1月から2010年12月までの5年間に岡山大学病院消化器肝臓内科へ入院し治療を受けた症例の中で、急性肝炎または急性肝障害と診断された症例が46例だった。症例の内訳はA型肝炎4例、B型肝炎14例、C型肝炎2例、E型肝炎2例、EBウイルス肝炎3例、自己免疫性肝炎など自己免疫性肝疾患の急性発症4例、薬剤性肝障害13例、アルコール性肝障害1例、原因不明3例だった。急性B型肝炎14例については、10-20代が4例、30-40代が6例、50-70代が3例とどの年代にも発生し、男女ほぼ半数ずつだった。感染機会とGenotypeについては、10-20代は異性ととの性交渉の可能性が高く、1例がGenotype Aだった。

30-40代では半数(3例)がGenotype Aだった。50-70代の3例はいずれも感染経路が不明であったが、Genotype Aは1例も含まれなかった。平成22年3月に岡山大学倫理委員会の承認を受け、研究を開始。12月までのB型急性肝炎Genotype A症例登録数は岡山大学病院で3例だった。Genotype A症例に関して、特に注目した2症例について今回報告する。その2症例は同一の男性同性愛者インターネット・コミュニティで同一感染源から異時的に感染し、急性B型肝炎を発症したと考えられる男性同性愛者2例である。この2症例のHBV遺伝子全長塩基配列を解析したところ、nucleotide homologyが99.78%と非常に高い相同性を示したことより同一感染源からの感染と考えられたが、直接の面会歴はなく、発症時期は2年以上離れていた。

症例1: 39歳 男 主訴: 黄疸 現病歴: 倦怠感と黄疸で来院。急性肝炎と診断し即日入院(2005年1月)。入院後経過: 入院時高度の肝機能異常と黄疸を認めた(TBil 10.74 mg/dL, AST 1507 IU/L, ALT 2404 IU/L)。ウイルスマーカーからgenotype A急性B型肝炎と診断した(HBsAg(+), HBeAg(+), I g M H B c抗体陽性, HBV DNA 6.8 Log copies/mL, HIV Ab(-), HBV genotype A)。肝生検組織で急性肝炎像を

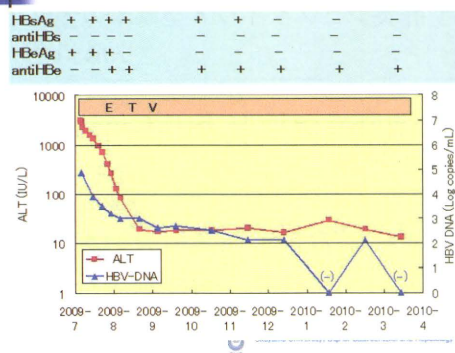
認めた。ラミブジン 100mg/日投与により肝機能は徐々に改善し 3 か月後に肝機能は正常化した。また下痢のため大腸内視鏡を実施したところ、多発性にびらんを認め、大腸粘膜内に赤痢アメーバを認めた。ラミブジン投与により血液肝機能は急速に改善し 3 ヶ月後に正常化した。大腸アメーバ症はメトロニダゾールにより治癒した。その後ラミブジンを継続し 1 年後にようやく HBs 抗原の陰性化と HBs 抗体の陽性化が得られた。

症例 1: 臨床経過

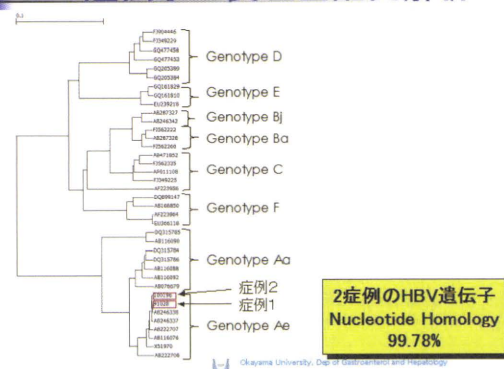


症例 2: 40 歳 主訴: 黄疸 現病歴: 白色便と食欲不振のため来院。黄疸と肝機能異常を認め、即日入院 (2009 年 7 月)。入院後経過: 入院時、肝機能異常と黄疸を認めた (T. Bil 9.32 mg/dL AST 2,167 IU/L, ALT 3,165 IU/L)。ウイルスマーカーから genotype A 急性 B 型肝炎と診断した (HBsAg(+), HBeAg(+), I g M H B c 抗体陽性、HBV DNA 4.9 Log copies/mL, HIV Ab(-), HBV genotype A)。バラクルード 0.5mg/日投与を開始。T. Bil が一時 21.4mg/dL まで上昇したがその後 Tbil, 肝酵素は改善し 3 ヶ月後に正常化した。下痢のため大腸内視鏡を実施したところ、多発性にびらんを認め、大腸粘膜内に赤痢アメーバを認めた。メトロニダゾール投与により治癒した。またクラミジアによる尿路感染症を合併しレボフロキサシン投与により治癒した。発症 2 ヶ月後に HBeAg が seroconversion し、発症 5 ヶ月後に HBsAg は陰性化した。9 ヶ月後現在、HBsAg(-)antiHBs(-)HBVDNA < 2.1+ ~ (-) (realtime PCR)となっている。

症例 2: 臨床経過



HBV 遺伝子全長塩基配列解析



D. 考察

男性同性愛者 2 例に発生した Genotype Ae 急性 B 型肝炎の症例を経験した。HBsAg や HBVDNA が長期にわたって陽性を示し、大腸アメーバ症を合併するなど類似した臨床像を呈した。この 2 例は同一の男性同性愛者インターネット・コミュニティに属していた。2 例の HBV DNA 配列は高い相同性を示していたが、直接の面会歴はなく、発症時期は 2 年以上離れていた。以上より、このインターネット・コミュニティに参加する男性同性愛者間に性交渉による genotype Ae HBV と赤痢アメーバ感染の同時感染が蔓延していると考えられた。この集団に岡山県だけで 200 人以上が所属し、他にも全国に同様の組織があると言われている。

E. 結論

Genotype A HBV をはじめとする性行為感染症の蔓延拡大を防止するためには、このようなインターネット・コミュニティの存在を認識し、教育・啓蒙を行うことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shoji B, Ikeda F, Fujioka S, Kobashi H, Yasunaka T, Miyake Y, Shiraha H, Takaki A, Nouse K, Iwasaki Y, Yamamoto K. Laparoscopic findings of reddish markings predict hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus-related liver disease. J Gastroenterol. 45(11):1172-82, 2010

Miyahara K, Miyake Y, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Iwasaki Y, Kobashi H, Kang JH, Takahashi K, Arai M, Yamamoto K. Acute hepatitis due to hepatitis E virus genotype 1 as an imported infectious disease in Japan. Intern Med. 49(23):2613-6, 2010

Kobashi H, Fujioka S, Kawaguchi M, Kumada H, Yokosuka O, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Sata M, Tsubouchi H, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Seriu T, Ishikawa H, Takaki A, Iwasaki Y, Osawa T, Takaki T, Sakaguchi K, Shiratori Y, Yamamoto K, Tenney DJ, Omata M. Two cases of development of entecavir resistance during entecavir treatment for nucleoside-naive chronic hepatitis B. Hepatol Int. 3(2):403-10, 2009

2. 学会発表

2010年4月消化器病学会総会

男性同性愛者のインターネット・コミュニティを介して Genotype Ae B型急性肝炎と大腸アメーバ症を合併感染したと考えられる2症例
小橋春彦 安中哲也 池田房雄 恩地正浩 三宅康広 白羽英則 高木章乃夫 岩崎良章 山本和秀

2010年4月消化器病学会総会

輸入感染症としてのE型急性肝炎 ネパール人留学生の1例 宮原孝治, 三宅康広, 安中哲也, 池田房雄, 高木章乃夫, 岩崎良章, 小橋春彦, 高橋和明, 姜貞憲, 山本和秀

2010年4月消化器病学会総会

B型肝炎治療の最新戦略 ラミブジン耐性B型

慢性肝炎症例、特にアデフォビル追加治療抵抗例の検討 池田房雄, 小橋春彦, 山本和秀

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

3. その他

なし

愛媛県における外来型HBVゲノタイプの推定感染者数の検討

分担研究者：道堯 浩二郎 愛媛県立中央病院消化器病センター
研究協力者：平岡 淳 愛媛県立中央病院消化器病センター
研究協力者：二宮 恵子 愛媛県立中央病院検査部
研究協力者：日浅 陽一 愛媛大学先端病態制御内科学

研究要旨：愛媛県における外来型HBVゲノタイプであるAとDの推定患者数を知ることを目的として、本県在住のHBV持続感染例508例と初感染急性肝炎例28例を対象としてHBVゲノタイプを測定し、ゲノタイプ別頻度と当地域の人口から感染者数を推定した。当地域(人口約147万人)を東部、中部、南部に分け、各地区のゲノタイプ頻度を検討し、その頻度と各地区の人口より各ゲノタイプ感染者数を推定して合算すると、愛媛県の推定キャリア数はゲノタイプA250人、B793人、C12,852人、D782人であった。ゲノタイプAの当地域への侵入時期は不明だが、仮に第二次大戦終戦時の1945年とすると、ゲノタイプA持続感染者は毎年平均3.8人の増加と計算された。

A. 研究目的

外来型のHBVゲノタイプの感染者数は地区による差が大きいため、全国での感染者数を知るには、各地区での感染者数を把握して合算することが必要である。愛媛県における外来型HBVゲノタイプであるAとDの推定患者数を知ることを目的とした。

B. 研究方法

当地域在住で1995年以降に受診したHBV持続感染例508例と初感染急性肝炎例28例を対象としてHBVゲノタイプを測定した。当地域(人口約147万人)を東部、中部、南部に分け、各地区のゲノタイプ頻度を検討し、その頻度と各地区の人口より各ゲノタイプ感染者数を推定して合算することで、愛媛県のゲノタイプ別感染者数を推定した。

C. 研究結果

持続感染例のHBVゲノタイプ別の頻度はA/B/C/Dの順に1.9%/4.5%/87.8%/5.9%であっ

た。当地域(人口約147万人)を東部(人口51万)、中部(人口65万)、南部(人口30万)に分け、各地区のゲノタイプ頻度を検討すると、東部1.7%/10.3%/87.1%/0.9%、中部1.8%/1.6%/85.7%/10.9%、南部1.5%/5.3%/92.4%/0.8%であった。HBVキャリア率を人口の1%と仮定し、上記の率と各地区の人口から各ゲノタイプの感染者数を計算して合算すると、当地域の推定キャリア数はゲノタイプA250人、B793人、C12,852人、D782人であった。初感染急性肝炎については、HBVゲノタイプ別の頻度はA21.4%/B3.6%/C71.4%/D10.7%であった。地域内の急性肝炎発生患者数の把握が困難なためゲノタイプ別の急性肝炎患者数の推定は困難であった。ゲノタイプD初感染者4名中3名は性感染で、その感染源は年齢より推察して1970~1980年台に幼少期に感染してキャリア化した例である可能性が示唆された。

D. 考察

ゲノタイプAが1945年以降に拡散したと仮定し、上述の推定キャリア数から計算すると当地域での

ゲノタイプAのキャリアの増加は年平均 3.8 名と算定された。同様の検討を全国各地で定期的に行うことにより日本全体での新規持続感染者数の概数把握が可能ではないかと推察された。

E. 結論

人口約 147 万人の当地区において、ゲノタイプ A と D の持続感染者数はそれぞれ 250 人、783 人と推定された。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

清水 祐宏, 日高 聡, 廣松 崇史, 平岡 淳, 上原 貴秀, 徳本 良雄, 小西 一郎, 日浅 陽一, 二宮 朋之, 道堯 浩二郎
大都市圏の性風俗店で感染したと考えられるゲノタイプ A の B 型急性肝炎の 1 例
第 103 回日本内科学会四国地方会 (2010.11.7)

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

3. その他：なし