厚生労働科学研究費補助金　肝炎等克服緊急対策研究事業
「B型肝炎ジェノタイプA型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究」
平成22年度　分担研究報告書

B型肝炎ジェノタイプA型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究

研究分担者：八橋　　弘　国立病院機構長崎医療センター　臨床研究センター治療研究部長

研究要旨：長崎医療センターでの急性肝炎の発生状況を明らかにするとともに日赤献血システムのNAT検査でHBVDNA陽性を指摘され、肝炎発症前から臨床経過、各種ウイルスマーカーの動態を観察しえた1例を報告する。

長崎医療センターに、2005年1月から2010年12月までの6年の期間、急性肝炎として入院した患者数は42名で、そのうちA型肝炎6名（14.3%）、B型肝炎17名（40.4%）、C型肝炎2名（4.8%）、E型肝炎5名（11.9%）、非ABCE型肝炎12名（28.6%）であった。B型肝炎17名中HBV遺伝子型（HBV genotype：Gt）の頻度は、GtAは2名（11.8%）、GtBは2名（11.8%）、GtCは9名（76.4%）であった。

NAT検査でHBVDNA陽性を指摘された症例でのHBV関連マーカーの出現時期は、1）HBVDNA、2）HBs抗原とHBe抗原、3）HBc抗体、4）AST/ALTの異常、5）IgMHBc抗体、の順であった。

研究協力者
長岡　進矢　長崎医療ｾﾝﾀｰ　肝臓内科医師
裵　　成寛　長崎医療ｾﾝﾀｰ　肝臓内科医師
玉田　陽子　長崎医療ｾﾝﾀｰ　臨床研究ｾﾝﾀｰ
力富真惟子　長崎医療ｾﾝﾀｰ　肝臓内科医師
橋元　　悟　長崎医療ｾﾝﾀｰ　肝臓内科医師
本吉　康英　長崎医療ｾﾝﾀｰ　肝臓内科医師
小澤　栄介　長崎医療ｾﾝﾀｰ　肝臓内科医師
阿比留正剛　長崎医療ｾﾝﾀｰ　肝臓内科医長
小森　敦正　長崎医療ｾﾝﾀｰ　臨床研究ｾﾝﾀｰ
石橋　大海　長崎医療ｾﾝﾀｰ　センター長

A．研究目的

長崎医療センターにおけるB型急性肝炎の発生状況、特にHBV遺伝子型（HBV genotype：Gt）の頻度を明らかにするとともに、NAT検査でHBVDNA陽性を指摘された症例でのHBV関連マーカーの出現時期を検討した。

B．研究方法

2005年1月から2010年12月までの6年間に、長崎医療センターに急性肝炎として入院した患者について、原因ウイルスを明らかにするとともに、B型急性肝炎に関してはHBV遺伝子型まで明らかにした。

（倫理面への配慮）

入院時の血清の保存、研究面での各種ウイルスマーカーの測定は、説明の上、書面で同意を取得の上おこなった。

C．研究結果

2005年1月から2010年12月までの6年の期間、急性肝炎で長崎医療センターに入院した患

者数は42名で、そのうちA型肝炎6名（14.3%）、B型肝炎17名（40.4%）、C型肝炎2名（4.8%）、E型肝炎5名（11.9%）、非ABCE型肝炎12名（28.6%）であった。

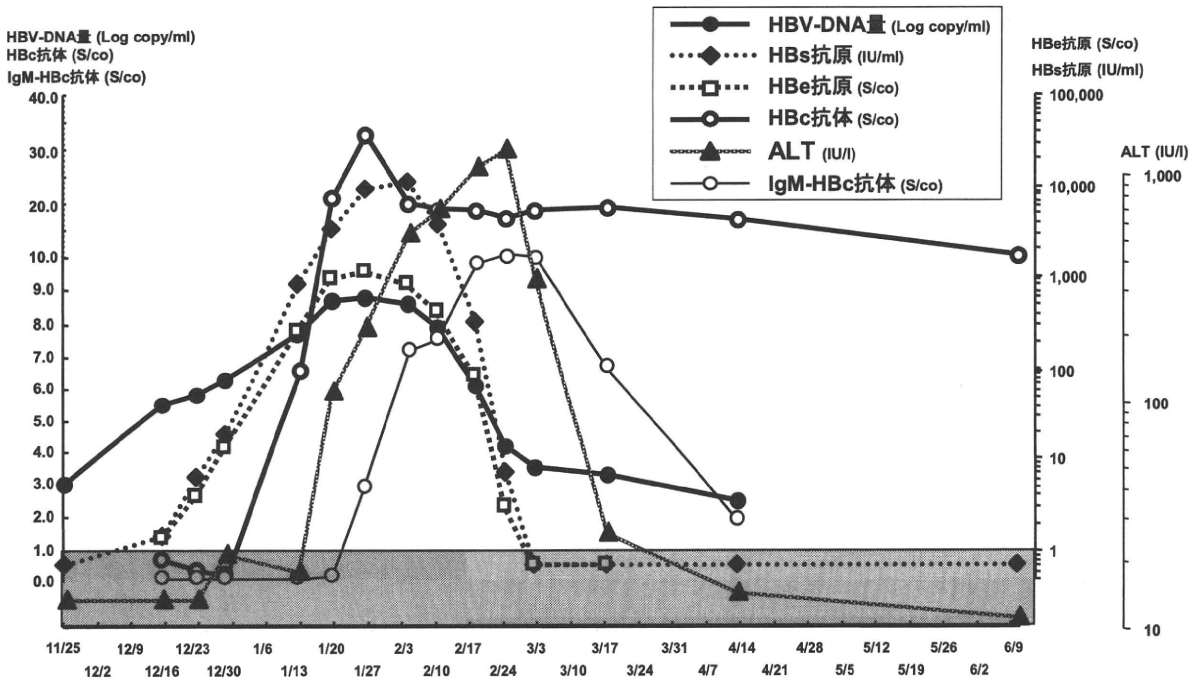
B型急性肝炎17名中HBV遺伝子型（HBV genotype：Gt）の頻度は、GtAは2名（11.8%）、GtBは2名（11.8%）、GtCは9名（76.4%）であった。

2010年1月から2010年12月までの最近1年間に限定すると、急性肝炎で長崎医療センターに入院した患者数は6名で、そのうちB型肝炎4名（66.7%）、C型肝炎1名（16.7%）、E型肝炎1名（16.7%）であった。B型肝炎4名のHBV遺伝子型（HBV genotype：Gt）は、すべてGtC（100%）であった。

日赤献血システムのNAT検査でHBVDNA陽性を指摘され、肝炎発症前から臨床経過、各種ウイルスマーカーの動態を観察しえた30歳代女性の1例を経験した。なおこの症例のHBV遺伝子型はGtCである。

HBV関連マーカーの出現時期は、1）HBVDNA、2）HBs抗原とHBe抗原、3）HBc抗体、4）AST/ALTの異常、5）IgMHBc抗体、の順であった。

図.NAT検査で診断されたB型急性肝炎症例の各種HBV関連マーカーの推移



D．考察

長崎医療センターに2005年1月から2010年12月までの6年の期間、急性肝炎として入院した患者数は42名で、そのうちA型肝炎6名（14.3%）、B型肝炎17名（40.4%）、C型肝炎2名（4.8%）、E型肝炎5名（11.9%）、非ABCE型肝炎12名（28.6%）であった。B型とE型と非ABCE型肝炎が合わせて約80%という頻度は、平成21年度に報告した国立病院機構全体の2000年以後の急性肝炎調査とほぼ同じ頻度であった。

一方、B型急性肝炎のHBV遺伝子型（HBV genotype：Gt）の頻度に関しては、国立病院機構の調査では、最近数年間はGtAは、50%前後の頻度で推移していたが、それに比較すると当院のGtAの頻度は低い頻度であった。国立病院機構の急性肝炎調査からは、GtAは、関東を中心とする都会においてまず感染が広がり、数

年遅れて地方にも広がっていると考えられている。長崎地域のGtAの頻度もこのことを反映していると考えられた。

B型急性肝炎症例での各種HBV関連マーカーの出現時期、シェーマに関しては、各種テキスト、著者ごとに異なり定まったものがない。これは通常、B型急性肝炎症例は、肝障害や自覚症状を出現して病院を受診することから、肝障害発症前の時期を観察する機会が少ないことが理由と考えられる。20年以上前の輸血後B型急性肝炎症例では肝障害出現前の前観察が可能な症例も存在したと思われるも、その当時の各種HBV関連マーカーは、今とは種類も少なく、また、検出感度も今とは100倍以上の隔たりが存在する。

今回、肝炎発症前から経過を終えた症例は、献血のNAT検査でHBs抗原陰性、HBVDNA陽性であることが本人に通知され、当院を受診した症例である。この症例は観察期間中に肝障害を呈するも、自覚症状なく不顕性で一過性に経過しHBs抗原の消失まで確認した例である。この症例での各種HBV関連マーカーの出現時期は、1) HBVDNA、2) HBs抗原とHBe抗原、3) HBc抗体、4) AST/ALTの異常、5) IgMHBc抗体、の順であった。

E．結論

肝炎発症前から臨床経過、各種ウイルスマーカーの動態を観察しえた症例での各種HBV関連マーカーの出現時期は、1) HBVDNA、2) HBs抗原とHBe抗原、3) HBc抗体、4) AST/ALTの異常、5) IgMHBc抗体、の順であった。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Ginya H, Asahina J, Nakao R, Tamada Y, Takahashi M, Yohda M, Yatsuhashi H. Semi-quantitative discrimination of HBV mutants using allele-specific oligonucleotide hybridization with Handy Bio-Strand. J Biosci Bioeng. 2010 Jan;109(1):94-100.
2. Yano K, Tamada Y, Yatsuhashi H, Komori A, Abiru S, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Ishibashi H; Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. Intervirology. 2010;53(1):70-5.

なし

2. 学会発表

力富真惟子、八橋弘、他：献血時のNAT検査でHBV-DNA陽性が判明し、発症前からの経過を追えたB型急性肝炎の一例。第95回日本消化器病学会九州支部例会。2010年6月18-19日。北九州市。

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。

厚生労働科学研究費補助金　肝炎等克服緊急対策研究事業
「B型肝炎ジェノタイプA型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究」
平成22年度　分担研究報告書

B型急性肝炎の現況；沖縄における発生状況

分担研究者：前城達次　琉球大学医学部附属病院第一内科
研究協力者：佐久川廣　ハートライフ病院消化器内科

研究要旨：HBV持続感染者においてgenotype Bが多い沖縄県のB型急性肝炎のgenotypeに関して観測した。限られた施設ではあるがB型急性肝炎は2004年頃までは減少傾向を示していたが2005年頃から増加傾向を示した。そのgenotypeは1990年代まではほとんどがgenotype B、Cによる急性肝炎であったが、2000年以降はgenotype Aによる急性肝炎が約70%と増加傾向を示していた。genotype Aの急性肝炎ではHBs抗原陰性化までに時間がかかる場合が多く、6ヶ月以上のHBs抗原陽性肝炎が11例中5例認められた。genotype AによるB型急性肝炎はその感染経路やウイルス排除にかかる時間など複数の要因から感染拡大が危惧される。

A. 研究目的

近年、日本の大都市を中心にgenotype AによるB型急性肝炎の増加が問題となっている。沖縄県は持続感染者におけるgenotypeが日本本土と異なりgenotype Bの占める割合が高い。これら持続感染者も次第に高齢化し、genotype BによるB型急性肝炎は減少することが予測される。このような日本本土と違う疫学的特徴を有する沖縄県において、日本の大都市と同様なgenotype Aによる急性肝炎が増加しているか検討した。

B. 研究方法

1985年から2010年までに当院及び関連病院にて診断されたB型急性肝炎症例47例を対象とした。日常診療の一環として同意をいただくか、血清が保管され、ウイルス学的検査に同意をいただいた症例でgenotypeを測定した。B型急性肝炎の診断は、IgM-HBc抗体高力価陽性のHBs抗原陽性急性肝炎とした。また最低6ヶ月以上経過を追えた症例でその後の経過を検討した。

C. 研究結果

① B型急性肝炎の発生数について。
今回の検討は沖縄県全体の状況ではなく、当院及び関連病院での検討しかできなかった。1985年から5年間隔での発生数に関しては8例,7例,5例,6例と減少傾向を示していたが2005年からの5年間では16例と増加傾向を示した。さらに2010年の1年間でも5例、2011年1月でも4例確認された。沖縄県全体でB型急性肝炎が増加しているか不明であるが、少なくとも当院及び関連病院では増加傾向にある。

② B型急性肝炎におけるHBV genotype。
genotypeを判定できたのが37例。男性30例、女性7例で年齢は14歳から55歳、平均32.3歳であった。測定されたgenotypeはA；22、B；12、C；5例。1990年代まではB型急性肝炎の多くがgenotype BとCによるものであったが2000年以降のB型急性肝炎ではgenotype Aによるものが70%と増加していた。

③ 感染経路に関して。

感染経路が明確に判明した例ではすべて性交渉によるものであり、針刺し事故や常習薬物による感染は認めなかった。その性交渉では男性同性間感染も増加傾向であり、10例では確認できたが他にも完全には否定できない症例もあった。詳細な問診が必要だがプライバシーの問題などもあり注意して行うべきである。

④ 急性肝炎後の経過。

HBs 抗原陰性化までの期間は genotype A で平均 8.87 ヶ月、genotype B, C で 2.75 ヶ月と genotype A において HBs 抗原陰性化まで時間を要していた。

D. 考察

B型急性肝炎の発生数は1985年から2004年までは減少傾向にあった。またこれらの感染源は元来沖縄に多かった genotype B や C であった。しかし2005年以降B型急性肝炎が増加していた。この傾向は当院及び関連病院での傾向であり沖縄県全体の傾向を示しているとは言えない。沖縄県全体でB型急性肝炎が増加しているかどうか、全国的にもユニバーサルワクチン接種に関連して検討されていることと併せて届け出伝染病としての周知徹底が必要になる。

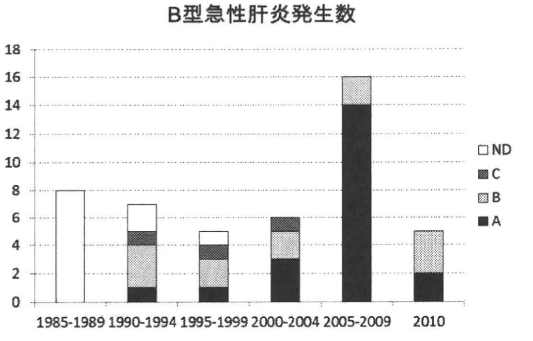
沖縄県の持続感染者においては genotype Bj が多くを占め、これらのキャリアは高齢化してきており、今後は肝がんとの関連が注目される。これら genotype Bj を持つキャリアでは年齢的に性的接触による感染拡大の危険性は相対的に低下してきていると推測され、逆に若年者では genotype A による急性肝炎がほとんどである。

genotype B, C だけでは急性肝炎が減少傾向にあったかもしれないが、近年の急性肝炎はほとんどが genotype A であり、その増加速度が genotype B, C の減少速度を上回れば急性肝炎自体も増加するであろう。さらに genotype A は持続感染状態に移行したり、genotype B, C に比べて HBV 排除に時間がかかるため、その期間にさらに感染を拡大させる危険性が高い。また現在までの症例では不特定のパートナーとの性交渉による感染が多く、この面からも感染拡大が危惧される。

今後は沖縄県全体での B 型急性肝炎発生数をできるだけ正確に把握するためのネットワーク作りや保健所への届け出を確実に行うよう啓蒙活動を行う必要があり、さらに genotype A による急性肝炎の病態を詳細に分析し、感染拡大防止につなげるようにする必要がある。

E. 結論

genotype B の持続感染者が多い沖縄県でも急性肝炎に関しては genotype A によるものが増加傾向にあった。今後はその感染経路を把握することが重要と考えられる。さらに慢性化率や、HBV 排除にかかる時間などを前向きに検討し実態を解明する必要がある。



F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

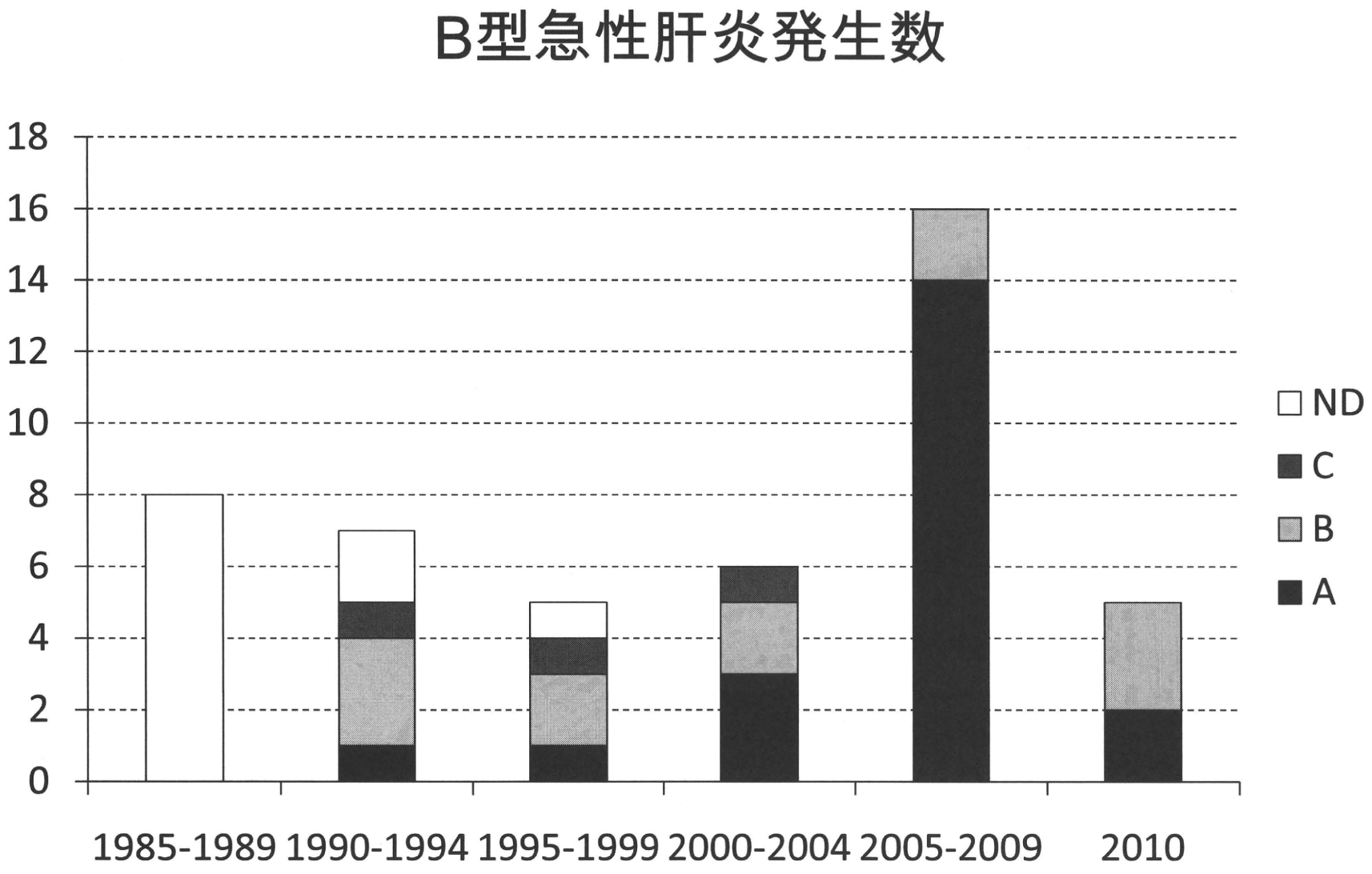
1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他：


B型急性肝炎発生数
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
1985-1989
1990-1994
1995-1999
2000-2004
2005-2009
2010
ND
C
B
A

厚生労働科学研究費補助金　肝炎等克服緊急対策研究事業
「B型肝炎ジェノタイプA型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究」
平成22年度　分担研究報告書

献血者におけるHBV 遺伝子型分布

分担研究者：内田茂治　日本赤十字社中央血液研究所　感染症解析部

研究要旨　輸血用血液に対する核酸増幅検査（NAT）およびHBs抗原検査で陽性となった検体の解析を行い、国内におけるB型肝炎ウイルス（HBV）の遺伝子型分布の調査を行った。NAT陽性となった1095検体では遺伝子型A：14.1%、B：18.0%、C：63.2%、その他で、HBVキャリアの報告例と比較すると遺伝子型Aの比率が著しく高かった。遺伝子型Aはほぼ全例が初感染の感染初期例で、感染初期例の19.5%を占めていた。HBs抗原陽性例では遺伝子型A：7.3%、B：28.5%、C：62.1%、その他で、2006年の調査より遺伝子型Aの割合が若干増加していた。遺伝子型Aは若年の男性で多く認められ、10歳代のHBs抗原陽性者ではその比率が2006年の調査より急増していた。

A．研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）は現在A～Hの8つの遺伝子型に分類されており、我が国のHBVキャリアは遺伝子型Cが84.7%を占め、次いで遺伝子型B 12.2%、遺伝子型A 1.7%、遺伝子型D 0.4%で、その他の遺伝子型は検出されなかったと報告されている。しかし、近年外国型HBVである遺伝子型Aによる急性B型肝炎が増加傾向にあり、新たな対策としてUniversal Vaccinationの必要性が議論されている。国内におけるHBV遺伝子型分布の現状を明らかにするために、献血者におけるHBV遺伝子型の調査を行った。

B．研究方法

輸血用血液のスクリーニング検査で、核酸増幅検査（NAT）およびHBs抗原検査で陽性となった検体を対象とした。NAT陽性は1999年7月から2010年12月までに検出された1095検体を、HBs抗原検査陽性は2010年4月から9月までに陽性となった887検体のうち、遺伝子型の測定が可能であった807検体を調査対象とした。NAT陽性はs領域のダイレクトシークエンス法により、HBs抗原検査陽性はゲノタイプEIAキットまたはs領域のダイレクトシークエンス法により遺伝子型を決定した。HBc抗体陰性およびIgM-HBc抗体陽性を感染初期例とし、HBc抗体陽性かつIgM-HBc抗体陰性を持続感染例とした。

C．研究結果

NAT陽性となった1095検体の遺伝子型は、A：154例（14.1%）、B：197例（18.0%）、C：692例（63.2%）、D：9例（0.8%）、E：3例（0.3%）、H：4例（0.4%）、解析不能：36例（3.3%）であった。HBVキャリアの報告例と比較すると、遺伝子型Aの比率が著しく高く、報告例では認められなかった遺伝子型EやHも検出されていた。NAT陽性例のうちHBc抗体陰性の778検体の遺

伝子型は、A：152 例（19.5%）、B：83 例（10.7%）、C：529 例（68.0%）、D：7 例（0.9%）、E：2 例（0.3%）、H：4 例（0.5%）、解析不能：1 例（0.1%）であった。遺伝子型 A はほぼ全例が初感染の感染初期例であり、この点ではキャリアの報告例と矛盾はしない。また、154 例中男性が 150 例を占めていて、女性はわずか 4 例のみであった。遺伝子型 A の献血者の年代は 20 歳代 49.0%、30 歳代 33.6%と 20・30 歳代で 82.6%を占めていた。一方、HBc 抗体陽性の 317 検体の遺伝子型は、A：2 例（0.6%）、B：114 例（36.0%）、C：163 例（51.4%）、D：2 例（0.6%）、E：1 例（0.3%）、解析不能：35 例（11.0%）であった。

HBs 抗原陽性で遺伝子型が解析できた 807 検体の遺伝子型は、A：59 例（7.3%）、B：230 例（28.5%）、C：501 例（62.1%）、D：16 例（2.0%）、E：1 例（0.1%）であった。2006 年 10 月から 1 年間同様の調査を行ったときの結果は、1887 検体中 A：106 例（5.6%）、B：581 例（30.8%）、C：1181 例（62.6%）、D：15 例（0.8%）、E：2 例（0.1%）、F：2 例（0.1%）であった。今回の調査では 2006 年の調査より遺伝子型 A の割合が若干増加していたが、他の遺伝子型ではほとんど変化がなかった。また、HBs 抗原陽性率は 10 歳代 0.013%（2006 年 0.019%）、20 歳代 0.023%（2006 年 0.032%）と低下傾向が認められたが、10 歳代陽性者では遺伝子型 A の占める比率が 2006 年の調査より急増していた。

D. 考察

急性 B 型肝炎症例はその実態が明らかではないが、1990 年代後半から増加傾向にあるとの意見が大半である。特に首都圏を中心とした大都市圏では、外国型 HBV である遺伝子型 A の感染が若年男性の間で急速に拡大しており、急性 B 型肝炎の 72%が遺伝子型 A であるとの報告もある。我々の結果からも HBs 抗原陽性者の 7.3%、NAT 陽性の感染初期例では 19.5%を遺伝子型 A が占めており、国内における外国型 HBV 感染の拡がりが危惧される。遺伝子型 A は成人してからの感染でも約 10%がキャリア化するといわれ、またキャリア化しなくても遷延期間が他の遺伝子型に比べ長いため、キャリア化あるいは遷延期間の人からの二次感染により感染が拡大していると考えられる。

HBs 抗原陽性率は 10 歳代 0.013%（2006 年 0.019%）、20 歳代 0.023%（2006 年 0.032%）と低下傾向が認められた。1986 年に導入された「B 型肝炎母子感染防止対策事業」以降の出生児が 20 歳代の半数を占めるようになったためと考えられる。しかし、10 歳代の HBs 抗原陽性者では、遺伝子型 A の占める比率が 2006 年の調査より急増しており、Universal Vaccination を含めた新たな対策の導入検討が必要であると考えられた。

E. 結論

日本人における HBV キャリアは減少傾向にあると考えられる。しかし、対照的に急性 B 型肝炎の発生は増加傾向にあるといわれ、特に外国型 HBV である遺伝子型 A 感染が若年男性を中心として、性感染症として急速に拡大している。Universal Vaccination を含めた新たな対策の導入検討が早急に必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表(本研究に関わるもの)

論文発表

1) 井上　淳、上野義之、福島耕治、近藤泰輝、嘉数英二、小原範之、木村　修、涌井祐太、下瀬川徹、内田茂治
輸血の6ヵ月後に発症したB型急性肝炎の1例.　日本内科学会雑誌　第99巻　第8号　1910－1912, 2010.

2) Bouike Y, Imoto S, Mabuchi O, Kokubunji A, Kai S, Okada M, Taniguchi R, Momose S, Uchida S, Nishio H. Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan. Transfusion Medicine, 21:107-115, 2011.

学会発表

1) 平　力造、大塚裕司、鈴木　光、百瀬俊也、内田茂治、日野　学. スクリーニングNATのプール数の縮小効果について. 第58回日本輸血細胞治療学会総会 (2010年5月名古屋)

2) 小川正則、伊藤　明、菅原嘉都恵、稲葉頌一、百瀬俊也、内田茂治、吉田和彦. HBV-DNA 陽性血液受血者の追跡. 第 58 回日本輸血細胞治療学会総会 (2010年5月名古屋)

3) 長谷川隆、山岸尚仁、古居保美、星　友二、鈴木　光、内田茂治、佐竹正博、田所憲治. HBV-NAT 陽性血液の解析における高感度検出法の導入. 第34回日本血液事業学会総会 (2010年9月　福岡)

厚生労働科学研究費補助金　肝炎等克服緊急対策研究事業
「B型肝炎ジェノタイプA型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究」
平成22年度　分担研究報告書

HIVとHBVの混合感染に関する研究

分担研究者：田沼順子　国立国際医療研究センター　エイズ治療・研究開発センター

研究要旨　HBV の遺伝子型（genotype）については、HIV 感染者においても慢性化しやすいA型、特に欧米由来のAe型が増加していることが明らかとなっている。しかし、本邦のHIV/HBVの混合感染者に関する情報は限られており、まだ検討の余地がある。そこで国立国際医療研究センターを受診したHIV/HBV混合感染者について、保存血清等を用いてHBVのgenotypeを後方視的に調査した。その結果、初診時HBs抗原陽性のHIV感染者におけるHBV genotypeは、A型が65.8%と最も多かった。しかし急性肝炎を発症したHIV感染者では、この2年間A型以外のHBV genotypeが増えており、様々なgenotypeのHBVがHIV/HBVのハイリスクグループに流行している可能性があることが示唆された。

A. 研究目的

HBV感染は最も頻度の高いHIV合併疾患のひとつである。HAART（抗レトロウイルス療法：highly active antiretroviral therapy : HAART）の登場により著しく予後が改善し、HIV感染者が日和見感染症で命を落とすことが少なくなった現在、合併するHBV感染の問題はより重要性を増している。

HBVの遺伝子型（genotype）については、近年慢性化しやすいA型、特に欧米由来のAe型が増加していることが明らかとなりつつあり、HIV感染者も例外ではない。しかし、HIV/HBVの混合感染者に関する情報はまだ限られており、感染対策を考える上でも調査検討の余地がある。

また、近年HIVおよびHBVの双方に効果を有する複数の核酸アナログ系逆転写酵素阻害剤が登場してきた。両ウィルスの薬剤耐性獲得のリスクや、HAART導入後や治療中断時の肝障害悪化のリスクなど、治療上特別な配慮を要する場面は多いにも関わらず、HIV/HBV混合感染に対する治療においては、未確立の部分が多い。

本研究は、本邦におけるHIV/HBV混合感染の現状を知り、治療効果や問題点とその対策を明らかにすることを目的としている。昨年度は、国立国際医療研究センターを受診したHIV感染者におけるHBV混合感染率と抗HBV作用のある核酸アナログを含むHAART実施時の抗HBV効果に関する後ろ向き調査を実施した。本年度は、同じく国立国際医療研究センターを受診したHIV/HBV混合感染者について、保存血清等を用いてHBVのgenotypeを調べたので報告する。

B. 研究方法

1996年より2010年までの14年間に、エイズ治療研究開発センターを受診したHIV感染者を対象に、診療録等を用いて後方視的に調査を行った。また、一部の症例においては、患者同意を得て保存血清を用いたHBV関連検査を実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（2008年ソウル改訂）の精神に従い、「臨床試験に関する倫理指針」（平成15年7月30日制定、平成16年12月28日全部改正、平成20年7月31日全部改正、厚生労働省）および「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日制定、平成19年8月16日全部改正、平成20年12月3日一部改正、文部科学省、

厚生労働省）に準拠して実施した。

C. 研究結果

1）HIV 感染者における HBV 混合感染率

1996 年より 2010 年までの 14 年間に、国立国際医療研究センターを受診した HIV 感染者 2993 名のうち、HBs 抗原のスクリーニング検査が行われた者は 2825 名で、そのうち 230 名が HBs 抗原陽性（陽性率 8.5%）であった。図 1 に、その年次推移を示す。

一方、HBs 抗体は 62.5%（1911 名）に実施され、陽性率は 58.3%であった。HBc 抗体は実施されていない例が多いが、HBs 抗原 HBs 抗体ともに陰性で、HBc 抗体のみが陽性の症例も少なからず存在する。総じて、およそ 70%近くの HIV 感染者が、初診時すでに HBV に暴露していることが分かる。

2）HIV/HBV 混合感染者における HBV genotype

図 2 に、初診時 HBs 抗原陽性の HIV 感染者における HBV genotype の年次推移を示した。予想通り A 型が最も多く平均 65.3%を占めていた。しかし、B、C、D、G、H 型、もしくは、それらの混合感染もみられた。混合型は、すべて G と A・B・H 型のいずれかの混合型であった。

急性肝炎を発症した HIV 感染者の HBV genotype については、図 3 に示した。全体として A 型が最も多いことが分かるが、2009-2010 年の傾向として、B・C・G 型が増えているのが分かる。

D. 考察

新たに診断された HIV 患者における初診時の HBs 抗原陽性率は 8.5%と高く、更に年間 1-2 例が、HIV 診断後に HBV に感染していることが分かった。HBV 感染の家族歴はほとんどの症例で確認できず、多くは成人になってから HIV と同じ経路（90%が男性性的接触）で感染したものと推測される。また、急性肝炎のエピソードを有さない者も多い。非常に多くの HIV 陽性者が、無症候のうちに国内で新たに HBV に感染していることが分かった。

初診時 HBs 抗原陽性者の HBV genotype は、A 型が 65.3%を占め、その割合は時代を通じて比較的一定であった。6 ヶ月間の HBs 抗原陽性という診断基準に沿って考えると、HIV 患者における慢性化率は約 70%と非常に高い。免疫不全による影響もあると考えられるが、HBV genotype A 型が多いことはその理由のひとつとして考えられる。

一方、急性肝炎においては 2009 年から 2010 年にかけて A 型以外のタイプも増えてきている。症例数が少なく、まだはっきりとした傾向は掴めないが、注目すべき結果である。様々な genotype の HBV が HIV/HBV のハイリスクグループに流行している可能性がある。つまり、Sexual activity の高い集団において、様々な genotype 流行し、それらの組み換え体が形成されやすい環境となっている可能性が示唆される。

E. 結論

HIV 感染者は、HBV のハイリスクグループであることが改めて確認された。HBV genotype は A 型が多く、慢性化する症例が多い理由のひとつと考えられる。

しかし急性肝炎においては、この 2 年間 A 型以外の HBV genotype が増えており、様々な genotype の HBV が HIV/HBV のハイリスクグループに流行している可能性があることが示唆された。

HBV 感染予防のため、ハイリスクグループに対しては、より積極的にワクチン接種を勧める必要があると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
   なし
2. 学会発表
   なし

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし

図 1 国立国際医療研究センター　HIV 陽性初診者における HBsAg/HB 抗体陽性率

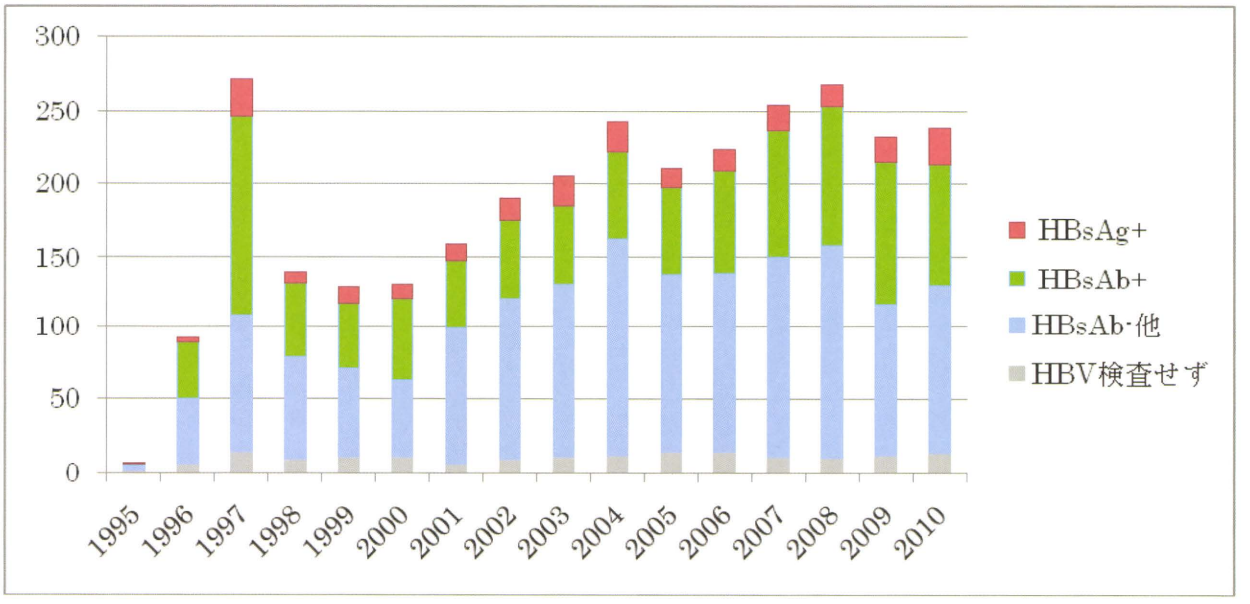


図 2　HIV 初診時 HBsAg 陽性者の HBV genotype

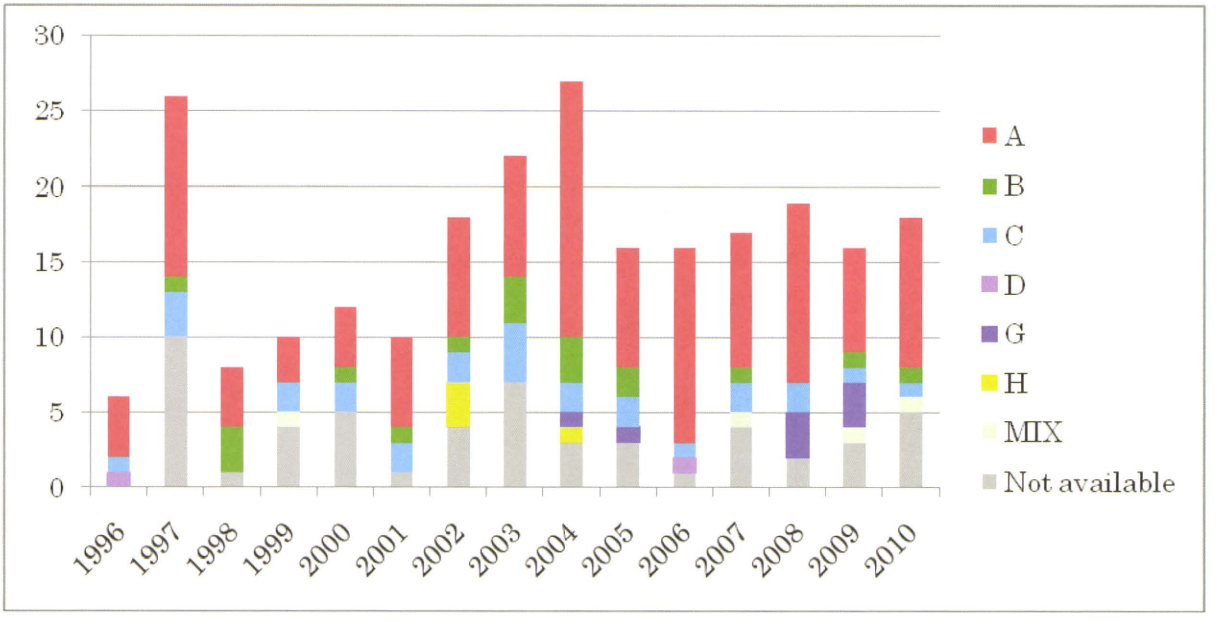
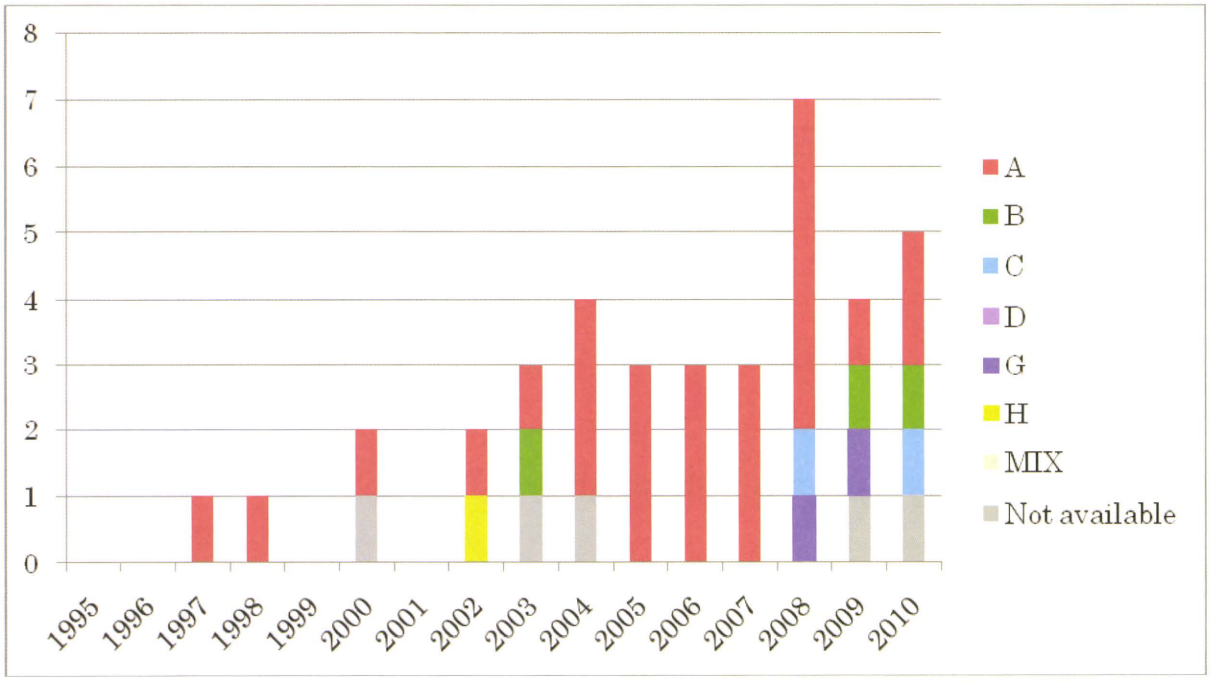


図 3　HIV 陽性急性 B 型肝炎における HBV genotype



厚生労働科学研究費補助金　肝炎等克服緊急対策研究事業
「B 型肝炎ジェノタイプ A 型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究」
平成 22 年度　分担研究報告書

感染症法に基づく B 型肝炎の発生状況・届出状況

研究分担者：多田有希　国立感染症研究所　感染症情報センター第 2 室室長

研究要旨：B型肝炎は、1999年4月に施行された感染症法の4類感染症の「急性ウイルス性肝炎」（A, B, C, D, E型, その他, 不明）として全把握疾患となり、2003年11月の感染症法の改正では5類感染症の「ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）」に分類され、全数把握サーベイランスが継続されている。B型肝炎と診断した医師には、7日以内の届出が義務付けられている。なお、B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪は、この中には含めないことになっている。本研究では、感染症法のもとで実施されている感染症発生動向調査によって得られるB型肝炎の発生状況、届出状況についてまとめた。

年間報告数は、1999年（4-12月）の511例から減少傾向にあり、2003-2006年は200-250例で推移していたが、2007 年以降は年間 200 例を下回っている。2005-2009 年の 5 年間報告数を都道府県別でみると、東京、大阪、兵庫、神奈川、広島などで多く、人口当たり報告数では岡山、宮崎、高知、広島、宮城などで多かった。一方、5 年間の合計報告数が、1 例（2 県）、2 例（2 県）、3 例（4 県）など報告数の少ない自治体があった。年齢および性差では、20 代、30 代を中心にして男性に多く、感染経路は性的接触の報告割合が増加している。性的接触では異性間性的接触が大半であった。届出時の報告として得られた範囲では、劇症肝炎の報告は年間 0-7 例、死亡は 0-4 例であった。2009-2010 年の 2 年間に届出を行った医療機関は、40 都道府県の 219 施設で、このうち 152 施設（69%）が 2 年間に 1 例の報告であった。

B型肝炎は血液由来感染症として重要であるが、従来の母児感染対策、医療行為による感染対策に加えて、性感染症としての観点からの対策が重要となってきている。また、キャリアから家族等への感染にも留意が必要である。

A．研究目的

B 型肝炎に関する母児感染対策が奏功し、乳幼児におけるキャリア化は著しく減少した。また輸血液に対する対策も進み、輸血による B 型肝炎ウイルス感染も減少した。これらに対する警戒、対応は引き続き緩めることなく行なって行くことが必要であるが、従来の母児感染対策、医療行為による感染対策に加えて、性感染症としての観点からの対策も重要となって来ている。性感染症としての対策は、成人に性的接触を介して初感染し約 10%が慢性化することが明らかになった genotype A の感染の危険性からも重要である。今後の B 型肝炎の感染予防対策を考えていく上では、その発生状況を的確に把握することが不可欠である。

B 型肝炎は、感染症法施行の 1999 年 4 月以降、4 類感染症の「急性ウイルス性肝炎」（A, B, C, D, E 型, その他, 不明）として全数把握疾患となり、また 2003 年 11 月の感染症法の改正では、4 類感染症が 4 類および 5 類感染症に分けられたことにより、5 類感染症の「ウイルス性肝炎（E 型肝炎及び A 型肝炎を除く）」に分類され、全数把握サーベイランスが継続されている。これらのデータを集計・分析することによって、わが国における B 型急性肝炎の発生状況、届出状況を検討し、今後の肝炎対策に資することを本研究の目的とする。

B．研究方法

1999 年以降は 4 類感染症の「急性ウイルス

性肝炎」(A,B,C,D,E型, その他,不明) として報告されたB型肝炎、2003年11月の改正以降では5類感染症である「ウイルス性肝炎 (E型肝炎及びA型肝炎を除く)」として、届けられたB型肝炎の届出内容の集計を行った。B型肝炎の発生状況については、これまでに、昨年度の本研究および平成19-21年度の「肝炎ウイルス感染制御を目指したワクチン接種の基盤構築 (研究代表者:水落利明)」において報告していることから、今回の本研究ではこれらの報告以降のデータを中心に集計した。なお、2006年 4 月に届出基準と届出票が改正されている (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01.html)。この際、同時に報告システムが新設され、症例に関する届出内容に加え、届出医療機関名や医師名もシステム上に登録されるようになったことから、昨年度の研究として 2007-2008 年の届出医療機関についての集計を行った。今年度は 2009-2010 年の届出医療機関について集計した。

なお、報告数や報告内容は、追加や修正の報告等により修正される場合があり、集計日により若干異なる。今回の研究では 2011 年 1 月 7 日現在のデータを扱う。

倫理面への配慮:本研究では、感染症に関する情報を取り扱うが、個人を特定できる情報の取り扱いはしない。万一個人的情報が本研究の中に含まれる場合があっても、それに関する機密保護に万全を期するものである。

C. 研究結果

B型肝炎の年間報告数は、1999年(4-12月)510例、2000年425例、2001年330例、2002年332例、2003年245例、2004年241例、2005年209例、2006年228例、2007年199例、2008年178例、2009年178例と減少傾向がみられ、2010年は173例であった(**図1**)。

2005-2009年の5年間に報告された992例の都道府県別の報告では、東京 (161例)、大阪 (98例)、兵庫 (83例)、神奈川 (64例)、広島 (55例) などの大都会に多く、岡山、福岡、愛知、宮城、京都などが続く。一方、5年間の合計報告数が、1例 (山形、鳥取)、2例 (福井、鹿児島)、3例 (山口、徳島、香川、佐賀) など報告数の非常に少ない県があった(**図2**)。

2009年に報告された178例は男性が139例、女性が39例 (男/女=3.6/1) であった。年齢群別に男女差をみると、10代前半以下及び70代以降は報告数も少なく男女差が示せないが、10代後半から60代ではいずれの年齢群においても男性の方が多かった。男女別に年齢分布をみると、男性は20代・30代をピークに、20代から50代前半まで両側に分布し、10代以下、50代後半以上では比較的少ない。20代が多く次いで30代であり、他の年齢は少ない(**図3**)。

感染経路では、男女ともに性的接触がもっとも多く、2009年の報告178例のうち、性的接触は111例 (62.4%) (男性64.0%、女性56.4%) であった(**図3**)。111例には、性的接触を含む複数の感染経路の報告2例 (男女各1例) を含んでいる。性的接触では男女共に異性間性的接触が大半を占めた〔69.4% (男性68.5%、女性72.7%)〕。性的接触を含む複数回答はいずれもカミソリであった。その他と報告されたものは17例あったが、内容として感染経路に記載のあったものは10例 (男性のみ) で、家族からの水平感染3例、カミソリ等 (理美容の職業を含む) 3例、針治療1例、医療行為1例、輸血・血液製剤1例、格闘時1例が報告された。不明が50例(男性36例、女性14例) あった。感染地域は、国内163例、国外11例、不明4例(**図4**)であった。国外感染の11例の報告のうち9例は異性間性的接触 (中国2例、ベトナム2例、タイ1例、台湾1例、中国/台湾1例、インドネシア1例、ブラジル1例) で、他の2例はカミソリ1例 (タイ)、不明1例 (シンガポール) であった。

性的接触感染報告例の占める割合は、1999年42.2%から漸増傾向がみられ2007年66.8%となった後、2008年66.3%、2009年62.4%に留まったが、2010年では69.9%と増加がみられている(**図5**)。

母子感染の報告は、1999年（4-12月）7例、2000年6例、2001年2例、2002年0例、2004年3例、2005年1例で、2006-2010年は0例となっている（他に異性間/母子感染の成人例が3例あった）。19例の年齢は、0歳3例、1歳1例、3歳1例、10-14歳1例、15-19歳1例、20代3例、30代4例、40代1例、50代1例、60代2例、70代1例であった。本来対象外のキャリア例が含まれており、今後、集計データの取り扱いには検討の必要がある。

劇症肝炎は1999（4月）-2005年までに年間0-2例の報告であったが、2006年、2007年はそれぞれ5例、2008年は7例、2009年は3例と多くなり、2010年も7例の報告がある。2006年4月に届出票が改正された際に症状の記載が自由記載から選択式になったが、劇症肝炎が選択項目の一つであることにより、報告されやすくなった可能性がある。しかしいずれにしても、報告後の発症については把握できていないと考えられる。1999（4月）-2010年の合計は35例であった。

報告時点での死亡の報告は、1999（4月）-2009年に18例（0-4例/年）で、2010年は2例報告されている。

2009-2010年の2年間の報告総数351例の届出を行った医療機関は40都道府県の219施設で、1医療機関当たりの報告数は1-10例であった（1例152施設、2例39施設、3例13施設、4例5施設、5例5施設、6例2施設、7例1施設、8例1施設、10例1施設）。岩手、福島、新潟、和歌山、鳥取、徳島、香川では報告がなかった（鳥取県は2006年以降報告数が0例）（**表2**）。また、本研究の14名の臨床班員の所属機関からの届出状況は、8施設から届出があり、1例2施設、2例6施設であった。19の研究協力機関では、5施設から届出があり、1例2施設、5例1施設、8例1施設であった。（関連病院などでの届出は考慮できていない）。

D．考察と結論

わが国におけるB型肝炎は、1999年（4-12月）の511例から減少傾向がみられ、2003-2006年は200-250例で推移した後、2007年以降は年間200例を下回る状況となっている。一方、近年の報告では、性的接触による青壮年代での感染が多くを占めるようになっており、これまでの母子肝炎対策、輸血液に対する対策、医療行為あるいは針刺し事項などへの対策に加えて、STI疾患の一つとして捉えた対策の必要性を考慮しなくてはならない。また、キャリアから家族等への水平感染予防対策も残されている課題である。

universal immunizationとしてのB型肝炎ワクチンの導入を含め、今後講ずべき予防対策を検討する上では、正確な発生状況の把握が不可欠である。2009-2010の2年間に報告のない県が7県、また2005-2009年の5年間の報告数の合計が3例以下の県が8県、2006年以降報告のない県が1県あることなどからも、B型肝炎が全ての医師に届出義務の課せられた全数把握疾患であることの周知徹底がなされていない可能性が懸念される。今後、各種関係学会、医師会、保健所や地方感染症情報センターなどの関係行政機関を通じ、B型肝炎を含むウイルス性肝炎が届出義務のある感染症であることの臨床医への周知を継続して行うことが必要である。その際には、法的義務がある点に留まらず、今後の対策推進のための基礎資料としての重要性を伝えていかなくてはならないと考える。本研究班での今後の研究として、臨床班員の諸先生等との協力により、届出の実態を把握するとともに、未届けの状況が確認されるようであれば、届出を阻害する要因の有無や必要な対応策を検討して、より正確なB型肝炎発生状況の把握を目指したい。

E．健康危険情報

なし

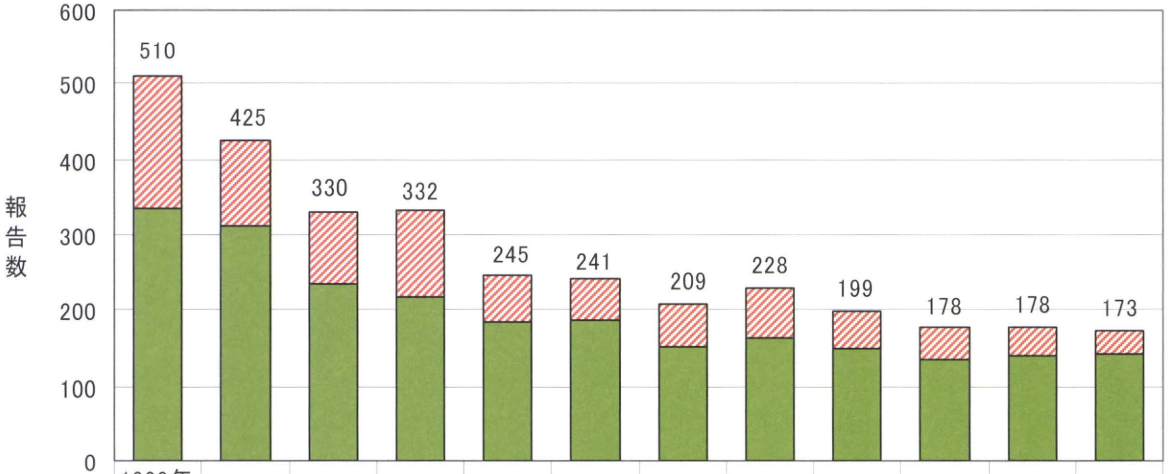
F．研究発表（本研究に関わるもの）

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

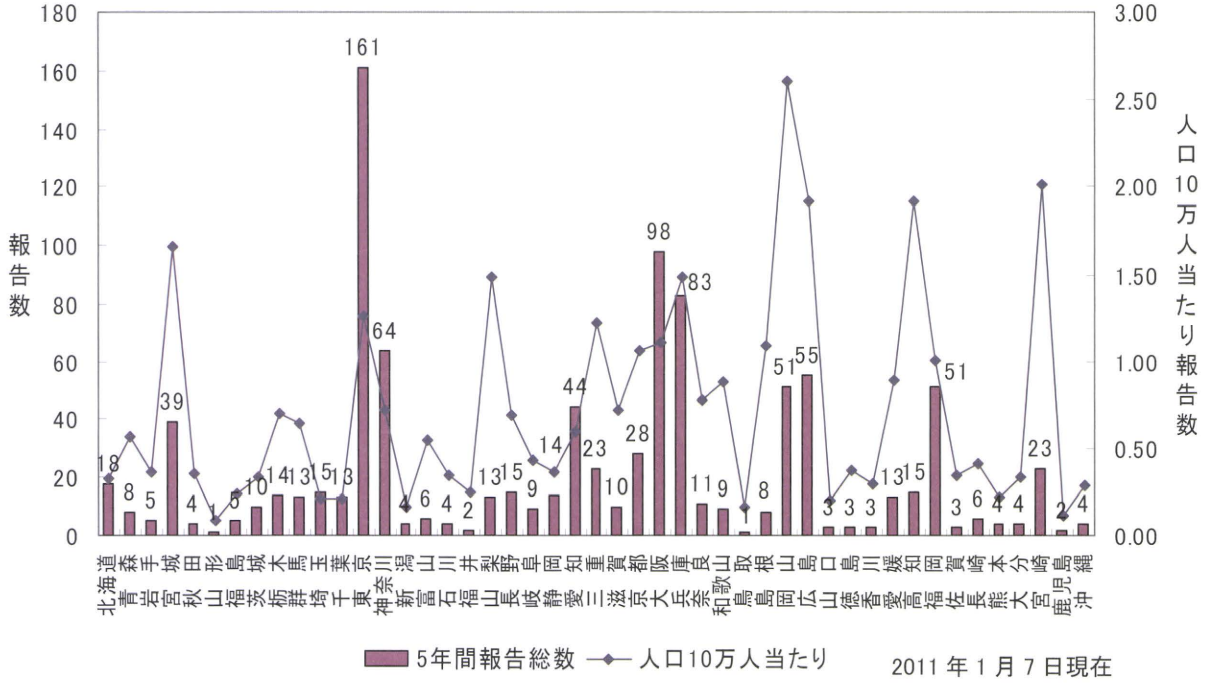
図1. B 型肝炎の年別・性別報告数



	1999年4月－	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
女性	175	114	95	114	60	55	57	65	50	44	39	32
男性	335	311	235	218	185	186	152	163	149	134	139	141

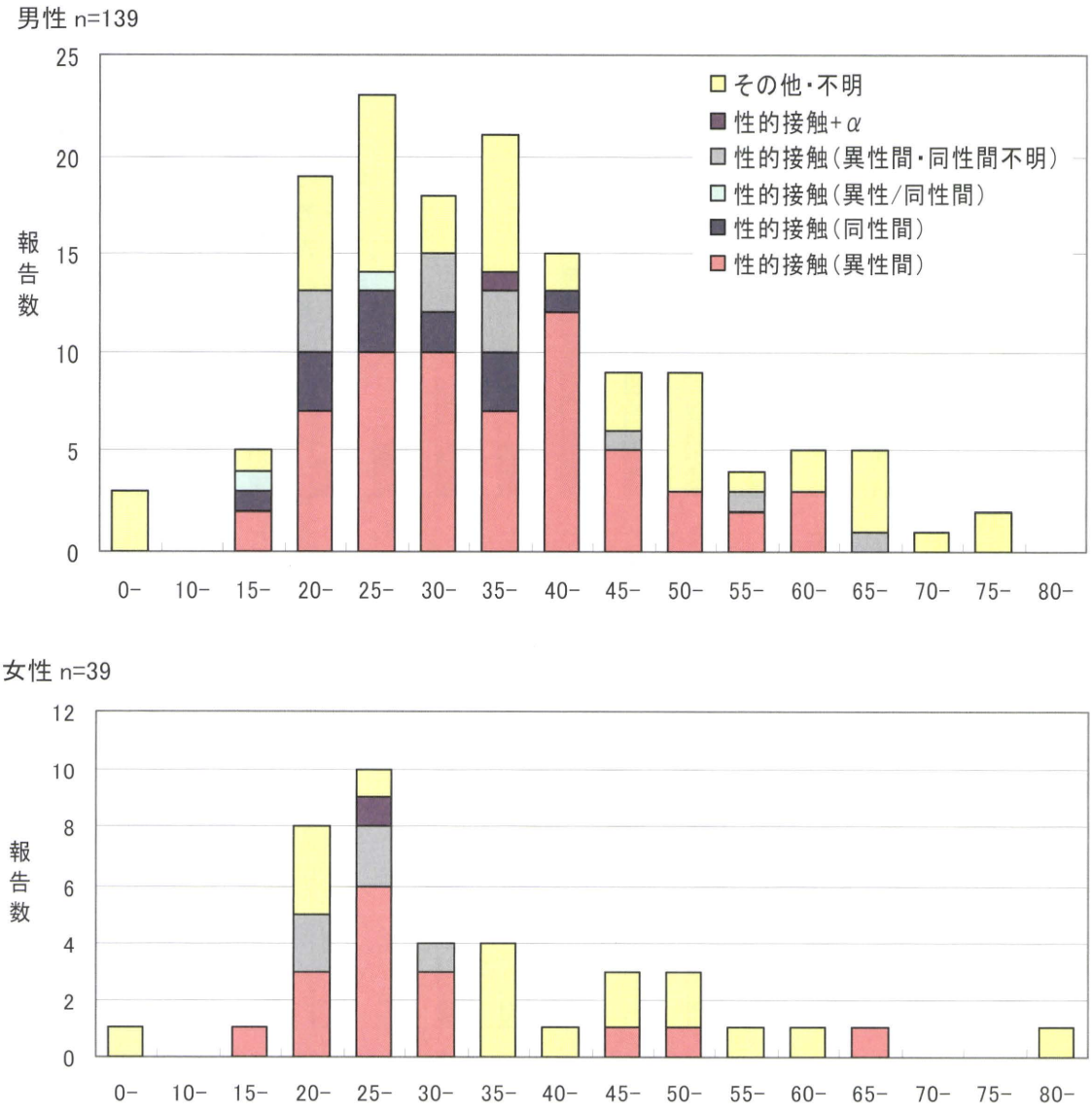
2011 年 1 月 7 日現在

図2. B 型肝炎の都道府県別 5 年間累積報告数と罹患率 2005-2009 年 n=992



人口は 2010 年国勢調査による

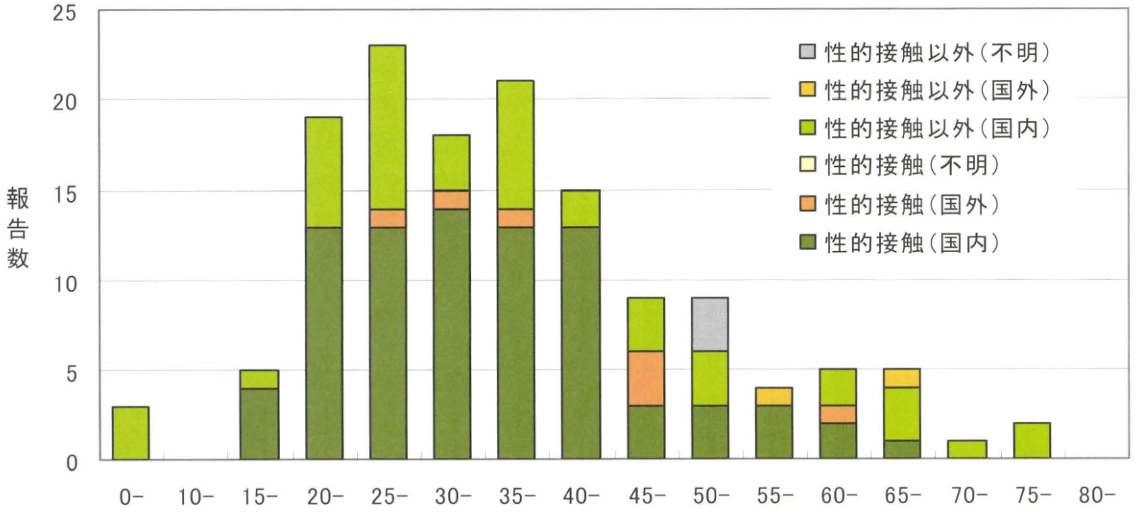
図3. B 型肝炎の性別・年齢群別・感染経路別報告数　2009 年（178 例）



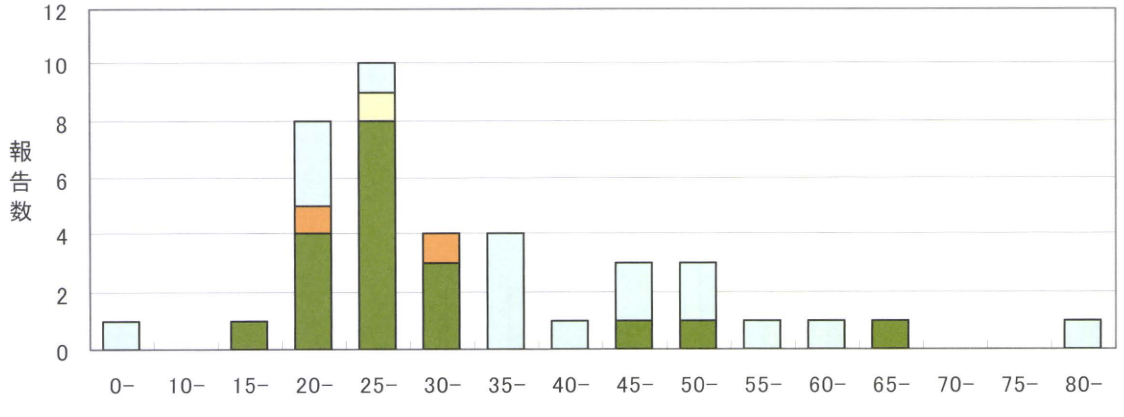
2011 年 1 月 7 日現在

図4. B 型肝炎の性別・年齢群別・感染経路（性的接触*の感染地域）別報告数　2009 年（178 例）

男性 n=139



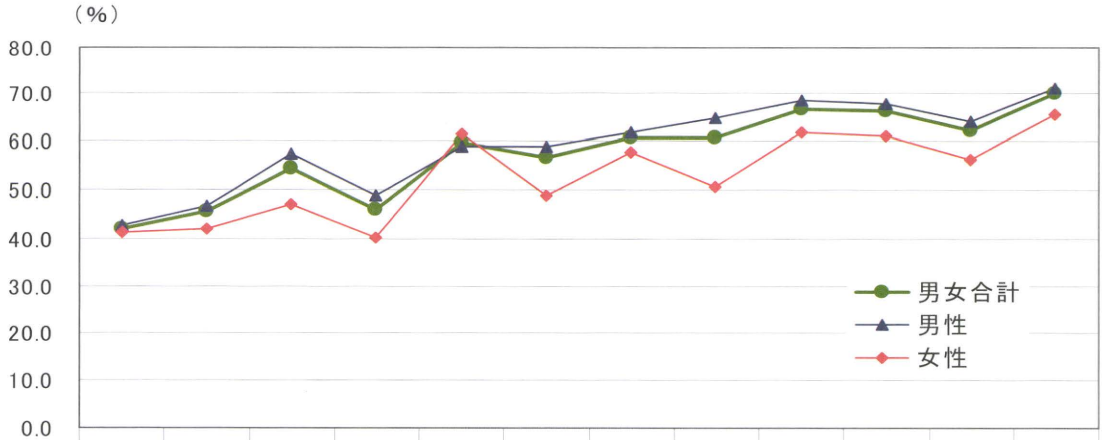
女性 n=39



2011 年 1 月 7 日現在

*：性的接触には性的接触+αのものを含む

図5. B 型肝炎の性別・年別・性的接触*を感染経路とするものの割合　1999(4 月)-2010 年



	1999年4月－	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年
男女合計	42.2	45.6	54.5	46.1	59.6	56.8	60.8	61.0	66.8	66.3	62.4	69.9
男性	42.7	46.9	57.4	49.1	58.9	59.1	61.8	65.0	68.5	67.9	64.0	71.0
女性	41.1	42.1	47.4	40.4	61.7	49.1	57.9	50.8	62.0	61.4	56.4	65.6

2011 年 1 月 7 日現在

*:性的接触には性的接触+αのものを含む

表1. B 型肝炎の 1 医療機関当たり届出数別にみた医療機関数　2009～2010 年　n=219

報告数	医療機関数
1例	152
2例	39
3例	13
4例	5
5例	5
6例	2
7例	1
8例	1
10例	1

2011 年 1 月 7 日現在