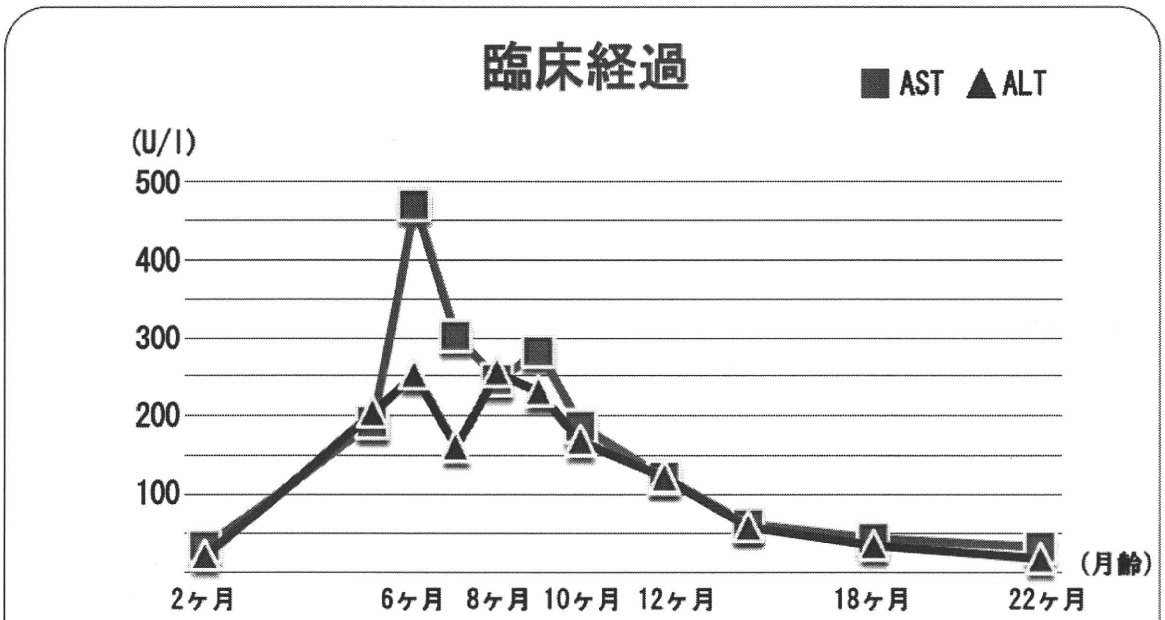
図　1



	2ヶ月	6ヶ月	8ヶ月	10ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	22ヶ月
HBs-Ag	11,520	153,800		19,857	726	242	247
HBs-Ab	<1			<1	<1	<1	<1
HBe-Ag	1,600	1,600		799	51.6	0.3	0.1
HBe-Ab	0.1	0.1		61.6	88.4	98.6	100.0
HBV DNA		9.1		9.1	7.9	5.5	3.0

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）
分担研究報告書

当院におけるB型急性肝炎の解析

分担研究者　茶山　一彰　広島大学大学院医歯薬学総合研究科　教授

研究要旨

B 型肝炎ウイルス（HBV）感染は、届出が徹底されていないことから、厚生労働省のデータベースからの感染実態の把握は困難である。昨年度の研究において、広島県内における過去 5 年間の急性肝炎発生状況に関するアンケート調査を実施した結果、30 例/年の B 型急性肝炎発症があり、厚生労働省データベースの約 3 倍であったことを報告した。しかしながら、前回のアンケート調査では、臨床的・ウイルス学的特徴など詳細についての検討は困難であった。そのため、本研究では、過去 10 年間（2000 年～2009 年）に当院にて経験したB型急性肝炎 34 例について臨床的･ウイルス学的特徴を検討した。その結果、広島県内でも HBV genotype A 感染に伴う B 型急性肝炎例が急速に増加しており、2004～2009 年には 50%を占めていた。また、genotype A 感染例では、約 40%で慢性化が認められ、HIV との重複感染例も認められた。近年、外来種と考えられる HBV genotype A 感染が増加し、高い頻度で慢性化していることから、HBV 暴露の可能性が低いと考えられる集団に対しても何らかの予防的措置が必要である可能性が示唆された。

A．研究目的

昨年行った広島県の総合病院における B 型急性肝炎に関するアンケート調査の結果、年間 20～30 例程度の B 型急性肝炎症例が広島県内で発症していることが示された。しかしながら、その特徴については明らかにできなかった。

一方、B 型肝炎ウイルス（HBV）感染では､HBV の genotype により病態が異なり、genotype A の成人初感染例では、慢性化する場合があることが知られるようになっている。実際に、本邦における B 型急性肝炎例をみると、1995 年以降、genotype A の割合が都市部を中心に増加しており、特に同性間性交渉による感染が多いことが報告されている。

本研究では、当院にて診断された B 型急性肝炎例について、レトロスペクティブに検討し､HBV genotype 別の発生頻度の変化や HIV 重複感染の状況を明らかにすることを目的とし、解析を行った。

B．研究方法

対象は、2000 年～2009 年までに、当院にて B 型急性肝炎と診断された 34 症例。平均年齢は 32 歳。男女比は、25：9。HBV genotype の決定には、診断時の凍結保存血清を用いて、EIA 法にて決定した。また、B 型肝炎に対する治療の際に、HIV 感染の有無により治療法の選択が異なることから、全例十分なインフォームドコンセントを行った後に、EIA 法にて HIV 抗体検査を行った。

（倫理面への配慮）

患者血清保存ならびに B 型肝炎ウイルス

の解析に際し、疫学研究に関する倫理指針に従った研究計画書を作成し、当大学での審査を受けている。また、B 型肝炎ウイルスの遺伝型検査は、十分なインフォームドコンセントの後に採取し、匿名化された状態の凍結保存血清を使用した。

C. 研究結果

B 型急性肝炎 34 症例における HBV genotype の分布は、Genotype A 7 例(20.6%)、B 1 例(2.9%)、C 15 例(44.1%)、D 1 例(2.9%)、undetectable 10 例だった。

また、HIV の重複感染を 7 例に認めた。一方、予後は、34 例中 2 例が死亡した。

昨年度行った広島県における過去 5 年間の B 型急性肝炎実態調査では、HBV genotype A が 38.3%を占め、genotype A 感染の増加が示唆されたことから、genotype の決定が可能であった 24 症例について、2000～2003 年、2004～2009 年の 2 群に分けて検討を行った。その結果、2000～2003 年には、12 例中 1 例（8.3%）であった genotype A 感染は、2004～2009 年には 12 例中 6 例（50%）と著明に増加していた。

次に、HBV genotype A 感染では、慢性化例が多く報告されてきていることから、genotype A 感染例 7 例における慢性化について検討した。その結果、7 例中 3 例に慢性化が認められ、うち 2 例は HIV 重複感染例だった。

HIV との重複感染例は、34 例中 7 例に認められ、そのうち 5 例（71.4%）は、MSM（men who have sex with men）によるものだった。

D. 考察

昨年度のアンケート調査の結果、広島県における HBV genotype A の感染は 38.3%であったが、本研究の結果、その割合は、2004～2009 年の間に拡大してきていることが示唆された。近年、大都市圏では B 型急性肝炎例の大部分が HBV genotype A 感染であることが報告されてきている。広島県でも、徐々に大都市圏に類似した傾向に向かっているものと考えられ、HBV genotype A 感染の拡大が懸念される。

また、HBV genotype A 感染例では、高頻度に慢性化すること、HIV との重複感染例があることが示唆された。HIV との重複感染の原因としては、MSM によるものが多く、HBV 暴露の可能性が低いと考えられる集団に対しても何らかの予防的措置が必要であると考えられた。

E. 結論

近年、外来種と考えられる HBV genotype A 感染は増加し、一定の確率で慢性化しているものと考えられる。また、HIV との重複感染例も少なくなく、核酸アナログ製剤の使用が躊躇されるような症例が増加してくるものと考えられる。このことからも、母子感染予防だけでなく、HBV 暴露の可能性が低いと考えられる集団に対する予防も含めた対策が必要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

（発表誌名巻号、頁、発行年等も記入）

[1] Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, et al. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. Hepatol Res 2011; 41: 1-21.

[2] Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, et al. Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. Hepatol Int 2010; 4: 594-600.

[3] Mitsui F, Tsuge M, Kimura T, Kitamura S,

Abe H, Saneto H, Chayama K, et al. Importance of serum concentration of adefovir for Lamivudine-adefovir combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3205-3211.

[4] Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2010; 52: 791-799.

[5] Huang YW, Chayama K, Tsuge M, Takahashi S, Hatakeyama T, Abe H, et al. Differential effects of interferon and lamivudine on serum HBV RNA inhibition in patients with chronic hepatitis B. Antivir Ther 2010; 15: 177-184.

[6] Tsuge M, Hiraga N, Akiyama R, Tanaka S, Matsushita M, Mitsui F, Chayama K, et al. HBx protein is indispensable for development of viraemia in human hepatocyte chimeric mice. J Gen Virol 2010; 91: 1854-1864.

[7] Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, et al. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. Hepatol Res 2010; 40: 1-7.

[8] Tsuge M, Noguchi C, Akiyama R, Matsushita M, Kunihiro K, Tanaka S, Chayama K, et al. G to A hypermutation of TT virus. Virus Res 2010; 149: 211-216.

２．学会発表

2. 学会発表

1) 茶山一彰, B 型慢性肝炎の治療, 第 96 回日本消化器病学会総会, 新潟, 2010

2) Chayama K, Personalized Medicine in Chronic Hepatitis B, TASL 2010 Single Topic Conference, 台北, 2010

3) 茶山一彰, B 型・C 型肝炎合併 CKD 患者におけるステロイド薬、免疫抑制薬使用に関する考え方, 第 40 回日本腎臓学会西部学術大会, 広島, 2010

4) 柘植雅貴,今村道雄, 茶山一彰, B 型慢性肝炎における核酸アナログ治療中止例の検討, 第 14 回日本肝臓学会大会 第 52 回日本消化器病学会, 横浜, 2010

5) 柘植雅貴, B 型肝炎治療における最新の話題, 第 52 回日本消化器病学会, 横浜, 2010

G．知的所有権の取得状況

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

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）
分担研究報告書

成人におけるゲノタイプAのB型肝炎の経年的推移と実態

研究分担者：泉　並木　武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨

当院におけるB型肝炎のゲノタイプについてそれぞれの病態別に経年的変化を解析した。B型肝炎全体で解析すると、ゲノタイプA,B,Cのそれぞれの例数は変わらなかったが、急性肝炎だけに限ると50%がゲノタイプAであった。経年的には2001年から2010年まで年間5～11例のゲノタイプAがみられ、HBs抗原陰性化が遅延していた。無症候性キャリアや慢性肝炎でゲノタイプAがみられていたが、肝硬変や肝癌例は少数でゲノタイプAの感染は20年以内に拡大したと考えられる。今後新規感染が拡大しないための対策が必要である。

A．研究目的

我が国ではゲノタイプAのB型肝炎感染の増加が指摘されている。しかし、ゲノタイプの測定が保険収載されていないこともあり、その実態は不明である。そこで2001年以降、当院で診断されたB型肝炎のゲノタイプの集計しその実態を把握し、さらに病態を解析することを目的とした。

B．研究方法

2001年から2010年の10年間に当院で診断されたB型肝炎1089例を集計し、診断や病態とゲノタイプの分布の経年的推移を解析した。とくにそれぞれの病態についてゲノタイプの分布を調べ、いつごろから感染が拡大したのかについて検討を行った。また、B型急性肝炎症例を集計し、ゲノタイプの分布を検討し、ゲノタイプAの症例では臨床経過の特徴について解析した。とくに、HBs抗原の消失時期とHBs抗体の出現時期がゲノタイプ別に異なるか否かについて解析した。また、ゲノタイプAのB型急性肝炎症例では核酸アナログ内服による治療効果についても検討した。

（倫理面への配慮）

個々の症例は集計前に匿名化して個人情報についての配慮を行った。ゲノタイプなどのウイルス学的詳細についての検査では、それぞれ患者の同意を得たのちに検査した。その他、倫理面で十分な配慮を行って集計や解析を試行した。

C．研究結果

(1)2001年から2010年まで、1089例のB型肝炎患者が当院を受診していた。これを3年毎に3期に分けてゲノタイプの分布に経

年的変化があるか否かを解析したところ、2003年までよりも、2004年以降でゲノタイプAの症例の割合が増加していた。

(2)それぞれのゲノタイプと最終診断の関連を解析した。ゲノタイプA35例中急性肝炎が29例で大多数を占め、無症候性キャリアが1例、慢性肝炎が5例であった。ゲノタイプBでは59例中9例が急性肝炎、9例が無症候性肝炎、34例が慢性肝炎、7例が肝癌であった。しかし、ゲノタイプCでは急性肝炎と無症候性キャリアの割合が少なく、慢性肝炎と肝硬変が164例で70%を占め、肝癌が41例であった。ゲノタイプDは2例でいずれも慢性肝炎であり、ゲノタイプFの1例は急性肝炎であった。

(3)それぞれの病態別のゲノタイプの分布を解析した。急性肝炎ではちょうど半数がゲノタイプAであり、ゲノタイプCが33%であった。無症候性キャリアではゲノタイプAが6%であり、慢性肝炎では2%と減少し、肝癌ではゲノタイプAの症例はみられなかった。したがって、ゲノタイプAでは感染の蔓延から20年は経ていないと考えられる。

(4)急性肝炎症例の経年的な推移とゲノタイプAの症例数の変化を解析した。B型急性肝炎は毎年5～11例で推移し特別な増加はみられなかった。また、ゲノタイプAの症例数においても10年間で毎年1例から6例で推移しており、大きな増減はみられなかった。しかし、2005年以降はHIVとの重複感染が4例みられており、注意を要すると考えられる。

(5)ゲノタイプ別の急性肝炎の臨床経過に差異があるか否かについて検討した。ゲノタイプAの急性肝炎ではゲノタイプB・Cの例よりもHBs抗原の血中からの消失が遅延していた。さらにHBs抗体の出現が遅い傾向がみられた。しかしながら、ゲノタイプAの症例で慢性化やキャリア化はみられなかった。

(6)ゲノタイプAの急性肝炎症例で、遷延化傾向や重症化が懸念される例では核酸アナログの投与が行われていた。核酸アナログ投与例と非投与例でHBs抗原の消失について調べたところ、両者に差がなく、HBs抗体の出現も両者に差がみられなかった。

D. 考察

(1)B型肝炎では、2001年の時点で東京ではすでに感染がみられており、この10年間で明らかな増減は認められなかった。ゲノタイプAの症例では急性肝炎が圧倒的に多く、キャリアや慢性肝炎例もみられたが、肝癌症例はなく感染が蔓延しはじめてから20年は経ていないと考えられた。

(2)経年的なB型急性肝炎の実態調査を行ったところ、この10年間で毎年ゲノタイプAの症例の発症がみられており、全体で半数がゲノタイプAであった。ゲノタイプAでは20歳代の若年者が多く、今後蔓延が増加する懸念があり注意を要する。B型急性肝炎ではHIVとの重複感染例がみられてきており、性風俗の乱れによって増加することが懸念される。

(3)ゲノタイプAの急性肝炎では、重症化する例や経過が遷延する例がみられ、他のゲノタイプと比較してHBs抗原の消失が遅延する傾向がみられた。また、HBs抗体の出現が遅延する傾向がみられ、慢性化やキャリア化する懸念がある。核酸アナログ内服によって、重症化や慢性化は防止できており、適切な時期を選択して核酸アナログを投与すべきと考えられる。また、核酸アナログ投与によってHBs抗原の消失やHBs抗体の出現は変化しなかったため、免疫反応の誘導は通常どおり生じると考えられる。

E. 結論

10年間のB型肝炎1089例を解析し、毎年

一定の頻度でゲノタイプ A の感染がみられていた。ゲノタイプ A では急性肝炎例が多く、肝癌はみられなかったため感染の蔓延から 20 年以内であると推定される。B 型肝炎感染で HIV との重複感染がみられるため注意を要する。ゲノタイプ A の急性肝炎では HBs 抗原の消失が遅延するため、適切な核酸アナログ治療を行い、遷延化や慢性化を防止することが必要である。ゲノタイプ A の B 型急性肝炎は若年者に多く、我が国での蔓延を防止する対策が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1)Kurosaki M, Izumi N et al. 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. Hepatol Res 2010;40:870-7.

(2) Yokosuka O, Kurosaki M, Izumi N, et al. Management of hepatitis B: consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. Hepatol Res 2010 in press.

(3) Karino Y, Izumi N, et al. Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Jananese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. Hepatol Int 2010;4:414-22.

(4) Kumada H, Izumi N, et al. The study group for the standardization of treatment of viral hepatitis including cirrhosis, ministry of health, labor and welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. Hepatol Res. 2010;40:1-7.

2. 学会発表

1. 土谷薫、泉並木他；慢性 B 型肝疾患合併肝癌に対する核酸アナログ投与の臨床的意義　第44回日本肝臓学会総会 2008年6月.

2. 黒崎雅之、泉並木他 長期予後改善を目標とした B 型慢性肝炎の治療：発癌リスク因子のデータマイニング解析および核酸アナログ治療効果の検討　第 44 回日本肝臓学会総会　2008 年 6 月

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

今回の研究においては、特記事項なし。

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）
分担研究報告書

B型・C型肝炎ウイルスの母子感染状況：先天性・周産期感染症の全国調査結果より

研究分担者　木村　宏　名古屋大学大学院医学系研究科　准教授

研究要旨

先天性感染・周産期感染症調査の一環として、全国の小児科標榜病施設および新生児専門施設の2624施設を対象に、B型肝炎・C型肝炎に対する母子感染の症例数調査を行った。2006年から2008年までの3年間で、B型肝炎母子感染は78例、C型肝炎母子感染は53例が報告された。アンケート回収率からの推計では、B型・C型肝炎ウイルスの母子感染はそれぞれ年63例、43例発症していると推定された。B型肝炎母子感染は西日本に多い傾向が見られた。C型肝炎母子感染については詳細な二次調査を実施中である

A．研究目的

先天性・周産期感染症はいわゆるTORCH症候群と称され、胎内感染や周産期の母子垂直・水平感染により、重篤な後遺症を残しうる疾患群である。TORCH症候群に含まれる疾患は、新興・再興感染症の勃発とともに変遷してきた。さらに母子をとりまく社会の変化、診断技術・治療の進歩と相まって、わが国におけるTORCH症候群の実態は大きく変貌しつつある。TORCH症候群に対する予防戦略を再構築し、標準的治療法の確立と普及を目指すためには、わが国における現在の実態を把握することが必要である。

そこで，日本小児感染症学会を母体として先天性トキソプラズマ症、先天性風疹症候群、先天性サイトメガロウイルス感染症、先天性梅毒、新生児ヘルペス、先天性パルボウイルスB19感染、B型肝炎ウイルス母子感染、C型肝炎ウイルス母子感染、HIV母子感染、HTLV1母子感染の10疾患について実態調査を行うことになった。これらの10疾患に対して一次調査を行い年間発生数を把握し、一部の疾患に対しては更に詳細な二次調査を行いその実態を解明することとした。B型肝炎は、本研究班により詳細な感染実態調査が予定されているため、二次調査の対象疾患からはずすこととした。C型肝炎ウイルスについては、これまで厚生労働省研究班などにより母子感染調査が断続的に行われているが、全国的な調査は久しく行われていないため、二次調査を行

うこととした。二次調査については現在解析中であり、本年度の研究報告書ではB型肝炎およびC型肝炎に対する一次調査結果のみを以下に表す。

B．研究方法

TORCH症候群調査の一環としてB型肝炎ウイルス母子感染、C型肝炎ウイルス母子感染の症例数を調査するために、全国の小児科標榜病施設および新生児専門施設の2624施設に、一次調査票を送付した。調査対象期間は2006年から2008年までの3年間で、2009年末に横断的に調査を行った。

患者選択基準は以下の通りとした。

1）患者選択基準

・2006年1月1日から2008年12月31日の3年間に出生した児。
・B型肝炎ウイルス母子感染、C型肝炎ウイルス母子感染に該当する症例。
・疑い例・無症候例も含む。確定診断されている必要はない。
・周産期以降に後方視的診断された症例も含むが、出生年度は2006-2008年とする。

2）除外基準

・胎内死亡例は除く。

なお本研究は日本小児感染症学会研究教育委員会を中心とした以下の研究組織で行った（50音順）。

伊藤嘉規 名古屋大学
小田　慈 岡山大学
金兼弘和 富山大学
木村　宏 名古屋大学（解析事務局）
坂田　宏 旭川厚生病院
田中敏博 水戸総合病院
多屋馨子 国立感染症研究所
堤　裕幸 札幌医科大学
成相昭吉 横浜南共済病院
早川昌弘 名古屋大学
森内浩幸 長崎大学（研究代表者）
横田俊平 横浜市立大学
田尻　仁 大阪府立急性期・総合医療センター
要藤裕孝 札幌医科大学

（倫理面への配慮）

本研究は、後ろ向き調査研究であり文部科学省、厚生労働省によって作成された「疫学研究の倫理指針」（平成14年6月17日作成、平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正,平成19年8月16日全部改正）に従って実施されるした。

本研究は解析施設である名古屋大学の倫理委員会にて平成21年6月１９日、実施承認を得た。また、本研究の研究計画書を日本小児感染症学会ホームページに公開した。

C．研究結果

全国の小児科標榜病施設および新生児専門施設2624施設に調査票を送付し、1183施設 から回答を得た（回答率45.1%）。新生児専門施設と大学附属病院からの回答率はそれぞれ77.2%、70.0%であった。

3年間でB型肝炎ウイルス母子感染は78例、C型肝炎ウイルス母子感染は53例の症例報告がなされた。アンケート回収率45.1%から、100%の回答があったと仮定した場合の推計では、B型・C型肝炎ウイルスの母子感染はそれぞれ年63例、43例発症していると推定された。

図1及び図2に、B型肝炎ウイルス母子感染・C型肝炎ウイルス母子感染それぞれについての、年時的変化および地理的分布を示す。2007年度は若干C型肝炎ウイルス母子感染報告数が少なかった。B型肝炎ウイルス母子感染は西日本に多い傾向が認められた。

図1　B型母子感染報告数及び分布

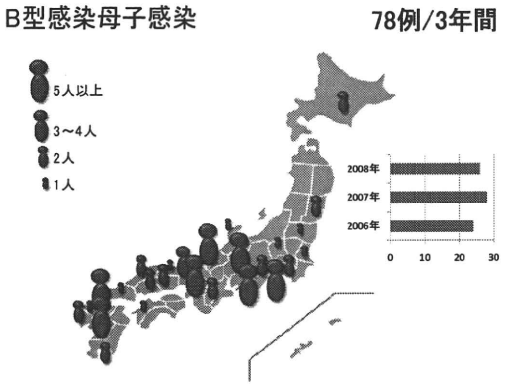
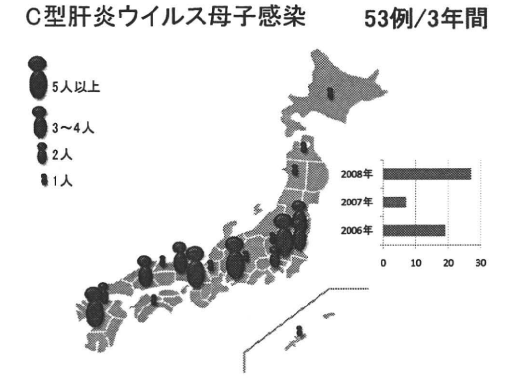


図2　C型母子感染報告数及び分布



D．考察

我が国の先天性・周産期感染症の実態は母子をとりまく社会の変化、予防・診断・治療技術の進歩、疾患に対する認知度の変化などに変遷しつつある。特にB型肝炎の母子感染は1985年のB型肝炎母子感染対策事業の開始以降、激減した。事業の開始された1985年度の母子感染によるキャリア率は0.26%であったが、1995年には1/10の0.024%まで減少したとされている。今回の調査より推定された年間B型肝炎母子感染数78例を、年間出生数で割り、キャリア率を概算すると0.0071%となり、1995年時の1/3以下まで減少したことになる。これは今回の調査が後ろ向きのアンケートート調査であったため、キャリア率は少なめに見積もられた可能性がある一方、既に母子感染事業開始後に生まれた母親が出産を迎えていることも更なる減少の要因かもしれない。

今回、B型肝炎母子感染が西日本に多い傾向が認められたことは、今後のB型肝炎母子感染予防を推進するに当たって重要な知見である。また今後B型肝炎・C型肝炎母子感染を含めたTORCH症候群の治療・予防指針を定めるためには、さらに詳細な疫学・臨床経過について調査・解析する必要がある。C型肝炎に加え、先天性トキソプラズマ症、先天性サイトメガロウイルス感染症、新生児ヘルペス、先天性パルボウイルスB19感染については、二次アンケート調査を完了し、現在解析中である。

E．結論

全国の小児科標榜病施設および新生児専門施設を対象に、B型肝炎・C型肝炎に対する母子感染の症例数調査を行った。2006年から2008年までの3年間で、B型肝炎母子感染は78例、C型肝炎母子感染は53例が報告され、アンケート回収率からの推計では、B型・C型肝炎ウイルスの母子感染はそれぞれ年63例、43例発症していると推定された。B型肝炎母子感染は西日本に多い傾向が見られた。

F．研究発表

1．論文発表

1) Funahashi Y, Iwata S, Ito Y, Kojima, Yoshikawa T, Hattor R, Gotoh M, Nishiyama Y, **Kimura H**. Multiplex Real-time PCR Assay for Quantifying BK Polyomavirus, JC Polyomavirus, and Adenovirus DNA Simultaneously. ***J Clin Microbiol*** 48: 825-30, 2010

2) Iwata S, Wada K, Tobita S, Gotoh K, Ito Y,

Demachi-Okamura A, Shimizu N, Nishiyama Y, **Kimura H**. Quantitative Analysis of Epstein-Barr Virus (EBV)-Related GeneExpression in Patients with Chronic Active EBV Infection. ***J Gen Virol*** 90: 42-50, 2010

3) Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S, Nishiyama Y, Nakamura T, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, **Kimura H**. Immunologic and Virologic Analyses in Pediatric Liver Transplant Recipients with Chronic High Epstein-Barr Viral Loads. ***J Infect Dis*** 202:461–469, 2010

4) Kawabe S, Ito Y, Ohta R, Sofue A, Gotoh K, Morishima T, **Kimura H**. Comparison of the cerebrospinal fluid levels and serum concentrations of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in children with HHV-6 encephalopathy. ***J Med Virol*** 82:1410-1415, 2010

5) Ushijima Y, Luo C, Kamakura M, Goshima F, Kimura H, Nishiyama Y. Herpes simplex virus UL56 interacts with and regulates the Nedd4-family ubiquitin ligase Itch. ***Virology J*** 7:179, 2010

6) Ito Y, Takakura S, Ichiyama S, Ueda M, Ando Y, Matsuda K, Hidaka E, Nakatani A, ishioka J, Nobori T, Sasaki M, **Kimura H**. Multicenter evaluation of prototype real-time PCR assays for Epstein-Barr virus and cytomegalovirus DNA in whole blood samples from transplant recipients. ***Microbiol Immunol*** 54:516-22, 2010

7) Calatini S, Sereti I, Scheinberg P, **Kimura H**, Childs R, Cohen JI. Detection of EBV genomes in plasmablasts/plasma cells and non-B cells in the blood of most patients with EBV lymphoproliferative disorders using Immuno-FISH. ***Blood*** 116:4546-59, 2010

8) Gotoh K, Ito Y, Suzuki E, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, **Kimura H**. Effectiveness and safety of inactivated influenza vaccination in pediatric liver transplant recipients over three influenza seasons. ***Pediatr Transplant*** 15: 112-116, 2011

9) Hayashi S, **Kimura H**, Oshiro M, Kato Y, Yasuda A, Suzuki C, Watanabe Y, Morishima T, Hayakawa M. Transmission of cytomegalovirus *via* breast milk in extremely premature infants. ***J Perinatol*** *in press*

10) Hoshino Y, Nishikawa K, Ito Y, Kuzushima K, **Kimura H**. Kinetics of Epstein–Barr Virus Load and Virus-Specific CD8+ T Cells in Acute Infectious Mononucleosis. ***J Clin Virol*** *in press*

11) Iwata S, Yano S, Ito Y, Ushijima Y, Gotoh K, Kawada J, Fujiwara S, Sugimoto K, Isobe Y, Nishiyama Y, **Kimura H**. Bortezomib Induces Apoptosis in T Lymphoma Cells and Natural Killer Lymphoma Cells Independent of Epstein-Barr Virus Infection. ***Int J Cancer*** *in press*

12) Esaki S, Goshima F, **Kimura H**, Ikeda S, Katsumi S, Kabaya K, Watanabe M, Hashiba M, Nishiyama Y, Murakami S. Auditory and Vestibular Defects Induced by Experimental Labyrinthitis Following Herpes Simplex Virus in Mice. ***Acta Oto-Laryngologica*** *in press*

13) Ohta R, Torii Y, Imai M, **Kimura H**, Okada N, Ito Y. Serum concentrations of complement anaphylatoxins and proinflammatory mediators in patients with 2009 H1N1 influenza. ***Microbiol Immunol*** *in press*

２．学会発表

1)木村　宏. 先天性・周産期感染症（TORCH）の実態に関する全国アンケート調査. 第42 回日本小児感染症学会総会. 仙台. 2010.11

2) 伊藤嘉規、鳥居ゆか、河邉慎司、河野好彦、木村　宏. B 型肝炎ウイルスキャリアとなった小児 19 例における感染要因の検討. 第 42 回日本小児感染症学会総会. 仙台. 2010.11

Ｇ．知的所有権の取得状況

１．特許取得

該当なし。

２．実用新案登録

該当なし。

３．その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

筑波大学関連産科施設のB型肝炎母子感染予防における外国人のインパクト

研究分担者　工藤　豊一郎　筑波大学人間総合科学研究科・講師

研究要旨

わが国のB型肝炎母子感染予防は一定の効果を挙げ、HBVキャリアの減少に貢献しているとされてきたが、その詳細は明らかでない。
筑波大学関連産科6施設で最近13年間のHBs抗原陽性分娩を調査したところ、HBs抗原陽性分娩の数は減少がみられず、その背景にHBs抗原陽性外国人の分娩の増加があることが判明した。
外国人のインパクトはこれまでほとんど指摘されていないが、今後のユニバーサル接種を含むB型肝炎対策の策定に重要な知見と思われた。

A．研究目的

わが国ではB型肝炎母子感染防止事業の開始以後、新たなB型肝炎キャリアの発生は減少したとされて来た。事実、献血におけるHBs抗原陽性キャリアはかつてと比べて減少し、若年齢ほどキャリアが少ないことが報告されている。

しかしイタリア・米国など先進国のB型肝炎の予防策としては、母子感染だけでなくあらゆる感染経路に対応できるユニバーサル接種が採用されている。すなわち、B型肝炎が社会に負荷を与える要因としてウイルス浸淫地域からの移民流入が挙げられ、母子感染予防だけでは新たな患者発生を妨げ得ないため、ユニバーサル接種によって社会の全員にB型肝炎に対する免疫を付与する方法がとられている。

わが国はアジアの一隅に位置し、アジアはB型肝炎の多い地域である。わが国に流入する外国人の多くはアジア諸国出身であるのでウイルスの流入も発生しているはずであるが、これまでにその頻度を調査した報告はほとんどない。

今回我々は、B型肝炎母子感染予防例の疫学調査を行った結果、直接調査することが困難なわが国への海外からのウイルス持ち込み関連する知見を得たので報告する。

B．研究方法

筑波大学関連の出産取り扱い6施設を対象に、総分娩数・外国人分娩数・HBs抗原陽性分娩数・HCV抗体陽性分娩数・それぞれに占める外国人分娩数を最大で過去13年まで溯って調査した。妊婦が外国人であるかどうかの判定は、（1）妊婦の氏名がカタカナ表記され姓以外の部分が日本語と思われない音韻の氏名であるもの、（2）漢字表記で中国または韓国名と容易に判断され

るもの、とした。

関連 6 施設はいずれも茨城県内にあり、その年間分娩数の合計は 1,079-2,216 例であった。茨城県内の過去 13 年間の年間出生数は 24,893-28,649 例であり、年間の県内出生数の約 6-8%を抜き出した調査と推定された。

（倫理面への配慮）

厚労省「疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年全部改正）」に則り各施設長の了解を得て連結不可能匿名化された集計表のみを研究分担者に提出し、これを用いて集計作業を行った。

C．研究結果

表 1 に 1998 年から 2010 年までの調査し得た筑波大学関連産科施設における肝炎ウイルス陽性分娩と外国人数を示す。

調査可能であった分娩 22,463 例のうち HBs 抗原陽性分娩は 125 例であった。このうち 20%の 25 例は外国人であった。

分娩総数に占める外国人分娩数は 3.0%であり、外国人妊婦における HBs 抗原陽性率は日本人妊婦よりも高いことが窺われた。

表 2 に 1998 年からの 3 年間と、2008 年からの 3 年間において HBs 抗原陽性分娩における外国人比率を比較した結果を示す。

HBs 抗原陽性分娩の数は 1998 年からの 3 年間と 2008 年からの 3 年間でそれぞれ 27 例（3 年間の分娩総数の 0.5%）、25 例（同 0.6%）であったが、そのうち外国人数は前者で 2 例（HBs 抗原陽性分娩の 7.4%）、後者で 9 例（同 37.5%）であった。

HBs 抗原陽性分娩の比率は変化がみられず、内訳では HBs 抗原陽性妊婦のうち外国人妊婦が増加している結果であった。

表 3 に最近 5 年間に出産した HBs 抗原陽性妊婦 25 例について、出生国などの内訳を示す。中国人が 10 例ともっとも多かった。

D．考察

献血ドナーのデータ等によれば、かつてはわが国の HBs 抗原陽性者数は人口の 1%前後であったが、衛生状態の改善や民間血液銀行の廃止、母子感染防止事業等の効果によって減少して来たとされてきた。

一方、厚労省等の資料によれば海外からの外国人の流入は増加傾向が持続している。これに伴う慢性感染症の流入はわが国ではあまり注目されていない問題だが、既に移民を許容して来た先進諸国では重要な問題として意識されて来ている。表 4 に各国の文献的な HBV キャリア率を示す。B 型肝炎はアジア等に多い感染症であり、1990 年頃にはアジアの多くの国で 10%前後の高いキャリア率が観察されていた。

近年一部ではこれまで移民流入を極力抑制して来た国策を転換することも検討されていると言う。こうした際には感染者の流入についても考察がされる必要があろう。

本調査は大学病院等、高次医療施設を中心としたため茨城県内の平均値よりも外国人等の分娩がより多い可能性はあるが、同じ拠点で同じ方法で 10 年間あまりの観察を行ったものであり、経時的変化には意味があると思われる。

国内の HBs 抗原陽性キャリアは、献血データ等によれば減少の一途にあるはずであるが、今回の調査では HBs 抗原陽性分娩数に減少傾向は観察されなかった。

このことは、日本人の HBs 抗原陽性分娩は減少しているものの、海外から流入した HBs 抗原陽性外国人の分娩が 7.4%から 37.5%と増加して減少分と相殺されたと思われる。

すなわち、これまでの B 型肝炎に対する予防の努力だけでは、日本社会において母子感染による HBV キャリア発生のリスクを

低減できなくなったと言える。

海外からの流入を考察する場合に、HBV感染における男女差は大きくないことから、感染女性と同程度の数の感染男性が流入していることも重要な問題である。

この場合に、感染男性の家庭内での父子感染が存在し、あるいは性行為を介した男女間の感染が存在するが、いずれの経路についてもユニバーサル接種を行っていないわが国はこれらに無防備な状態にある。すなわち男性感染者の流入によって母子感染以外の経路からの感染も発生するので、対策を考える必要が出て来る。

すなわち諸国でB型肝炎ワクチンのユニバーサル接種が行われ、世界的には新規のHBV感染者は減少しつつあり、社会の多数の構成員に免疫が付与されているが、わが国においてはユニバーサル接種による防護が得られていない。近年のゲノタイプAのB型急性肝炎の多発の背景には、こうした「無防備な国民」がB型肝炎ウイルスに晒されている実情があるものと思われる。

各国でB型肝炎ワクチンのユニバーサル接種が行われる背景と同じ構図がわが国にもあり、ユニバーサル接種を選択するかどうかの判断の一助になるものと思われた。

E. 結論

筑波大学関連産科施設のB型肝炎母子感染防止については、外国人の流入によって感染防止対象は減少していないことが示された。

おそらく日本国内全体で同様の傾向にあることと推察され、母子感染以外の経路を含めて社会に対する負荷を評価し、ユニバーサル接種を導入するべきかどうか検討する必要があると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

（発表誌名巻号、頁、発行年等も記入）

なし

2. 学会発表

第13回茨城小児感染症研究会(2010年11月15日) つくば国際会議場にて「筑波大学関連施設のB型肝炎ワクチンにまつわる疫学」和田 宏来、工藤 豊一郎、小畠 真奈、石踊 巧、長谷川 誠、藤木 豊、牧たか子、須磨崎 亮。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

該当なし

表1. 筑波大学関連産科施設における肝炎ウイルス陽性分娩と外国人数

	総分娩数	うち外国人数	HBs抗原陽性分娩数	うち外国人数	HCV抗体陽性分娩数	うち外国人数
1998	1,621	27	13	0	10	0
1999	1,632	43	5	1	8	0
2000	1,665	45	9	1	11	0
2001	1,783	47	12	3	8	0
2002	1,802	49	12	1	12	1
2003	1,863	40	11	1	9	1
2004	2,056	50	5	0	4	0
2005	2,034	59	10	4	10	0
2006	1,956	71	9	0	5	1
2007	2,216	81	14	5	9	0
2008	1,953	59	8	0	7	0
2009	1,079	66	11	6	8	1
2010	803	37	6	3	2	1
合計	22,463	674	125	25	103	5
		3.0%		20.0%		

表2. HBs抗原陽性分娩における外国人比率の上昇

	総分娩数	うち外国人数	HBs抗原陽性分娩数	うち外国人数	HCV抗体陽性分娩数	うち外国人数
1998	1,621	27	13	0	10	0
1999	1,632	43	5	1	8	0
2000	1,665	45	9	1	11	0
合計	4,918	115	27	2	29	0
			0.5%	7.4%		
2008	1,953	59	8	0	7	0
2009	1,079	66	11	6	8	1
2010	803	37	6	3	2	1
合計	3,835	162	25	9	17	2
			0.6%	37.5%		

表3. 筑波大学関連産科施設における HBs抗原陽性外国人の内訳

	総分娩数	うち外国人数	HBs抗原陽性分娩数	うち外国人数	HCV抗体陽性分娩数	うち外国人数
2006	1,956	71	9	0	5	1
2007	2,216	81	14	5	9	0
2008	1,953	59	8	0	7	0
2009	1,079	66	11	6	8	1
2010	803	37	6	3	2	1
合計	22,463	674	125	25	103	5

出産時平均年齢 31.4歳

HBe抗原陽性 6人

中国人 10人
モンゴル人、フィリピン人、インドネシア人 3人
韓国人、タイ人 2人

表4. 各民族のHBVキャリア率(1990)

中国人		
台湾	15	(%)
南部	12	
シンガポール	14	
香港	10	
アボリジニ(オーストラリア)	5-25	
地中海系(オーストラリア)	2-5	
マオリ族(ニュージーランド)	10-12	
韓国人	12	
ブルネイ人	8-10	
インドネシア人	5	
インド人	5-15	
日本人	1	
アングロサクソン		
オーストラリア人	0-1	
ニュージーランド	0-1	(Sung et al. 1990 Vaccine)

III　研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
今村道雄,茶山一彰	B型急性肝炎	幕内雅俊,菅野健太郎,工藤正俊	今日の消化器疾患治療指針第3版	医学書院	東京	2010	562-565
高橋祥一.茶山一彰	B型肝炎の治療方針のコンセンサス	内田章義	消化器内科	科学評論社	東京	2010	383-389
柘植雅貴.茶山一彰	B型慢性肝炎の治療方針とインターフェロン治療の実際		消化器の臨床	ｳﾞｧﾝﾒﾃﾞｨｶﾙ		2010	241-245
柘植雅貴.茶山一彰	B型肝炎経過中のHBs抗原自然消失例（治療後陰性かを含む）	工藤正俊.泉並木	症例から学ぶウィルス肝炎の治療戦略	診断と治療社	東京	2010	54-58
茶山一彰	B型肝炎ウィルス治療の最前線	菊澤俊晶	今日の移植	日本医学館	東京	2010	337-341
今村道雄.茶山一彰	B型肝炎ウィルス感染の病態と治療法の選択		治療学	ライフサイエンス	東京	2010	28-31
高橋祥一.茶山一彰	B型肝炎の薬物治療		綜合臨床	永井書店	大阪	2010	2315-2317
光井富貴子.茶山一彰	アデホビル（ヘプセラ）の抗ウィルス効果		肝胆膵	アークメディア	東京	2010	989-995
黒崎雅之、泉並木	B型肝炎に対する抗ウイルス治療	林紀夫、日比紀文、上日紀夫	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2011	137-145
田中智大、泉並木	肝臓癌	佐藤千史、井上智子	人体の構造と機能からみた病態生理	金原出版	東京	2010	93-100
工藤正俊、泉並木	序文	工藤正俊、泉並木	ウイルス肝炎の治療戦略	診断と治療社	東京	2010	vi-vii

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tsuge M, Yasui K, Ichiyawa T, Saito Y, Nagaoka Y, Yashiro M, Yamashita N, Morishima T.	Increase of tumor necrosis factor-alpha in the blood induces early activation of matrix metalloproteinase-9 in the brain.	Microbiol Immunol.	54(7)	417-424	2010
Kawabe S, Ito Y, Ohta R, Sofue A, Gotoh K, Morishima T, Kimura H.	Comparison of the levels of human herpesvirus 6 (HHV-6) DNA and cytokines in the cerebrospinal fluid and serum of children with HHV-6 encephalopathy.	J Med Virol	82(8)	1410-1415	2010
Yasui K, Yashiro M, Tsuge M, Manki A, Takemoto K, Yamamoto M, Morishima T.	Thalidomide dramatically improves the symptoms of early-onset sarcoidosis/Blau syndrome: its possible action and mechanism.	Arthritis Rheum	62(1)	250-257	2010
Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, et al.	Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009.	Hepatol Res	41	1-21	2011
Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, et al.	Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy.	Hepatol Int	4	594-600	2010
Mitsui F, Tsuge M, Kimura T, Kitamura S, Abe H, Saneto H, Chayama K, et al.	Importance of serum concentration of adefovir for Lamivudine-adefovir combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Antimicrob Agents Chemother	54	3205-3211	2010
Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al.	Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection.	J Hepatol	52	791-799	2010