

201125003A・B

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

(H21-肝炎-一般-003)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

平成 21～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 溝上 雅史

平成 24(2012)年 3 月

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

(H21-肝炎-一般-003)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

平成 21～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 溝上 雅史

平成 24(2012)年 3 月

***** 目 次 *****

I. 総括研究報告書

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（溝上雅史）	1
---	---

II. 分担研究報告書

1. B型肝炎におけるジェノタイプ分布とその特徴（伊藤清顕）	9
2. 当院および関連病院におけるB型肝炎患者の現状（田中靖人）	13
3. 札幌地区のHBVキャリア遺伝子型の臨床経過の検討（狩野吉康）	17
4. 岩手県における慢性B型肝炎のジェノタイプ分布に関する検討（滝川康裕）	21
5. 山形県におけるHBVジェノタイプA感染による急性B型肝炎の実態（斎藤貴史）	25
6. 首都圏におけるHBs抗原例のgenotype分布（荒瀬康司）	31
7. B型肝炎における最近のジェノタイプ分布—千葉県における分布状況— （今関文夫）	33
8. 東京城西地区におけるB型肝炎の実態（四柳 宏）	35
9. 関東地方（武蔵野赤十字病院）におけるB型肝炎genotype分布状況（黒崎雅之）	39
10. 長野県におけるHBVgenotypeの分布とB型肝炎の発症（梅村武司）	43
11. 岐阜県西濃地域におけるHBVgenotypeの分布（豊田秀徳）	45
12. HIVキャリアにおけるB型肝炎（三田英治）	51
13. 中国地方のB型肝炎の状況について（山本和秀）	55
14. 愛媛県におけるB型肝炎ウイルスgenotype分布と初感染例の慢性化に関する検討 （通堯浩二郎）	57
15. 長崎県におけるHBVgenotype分布（八橋 弘）	61
16. 福岡県におけるHBVgenotype分布（古庄憲浩）	65
17. B型肝炎の現況；沖縄における発生状況（前城達次）	69
18. 献血者におけるHBVgenotypeの最近の傾向（内田茂治）	71
19. HIVとHBVの混合感染に関する研究（田沼順子）	75
20. 感染症法に基づくB型肝炎の発生状況・届出状況（多田有希）	79
21. HBV関連体外診断用医薬品の性能比較調査（水落利明）	89

III. 研究成果の刊行一覧	95
----------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	101
-----------------	-----

V. 総合研究（総括研究）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（溝上雅史）	291
---	-----

VI. 総合研究（分担研究）報告書

1. 臨床症例の集計と解析（伊藤清顕）	299
2. 名古屋地区におけるB型慢性肝疾患における現状（田中靖人）	305
3. 札幌地区の遺伝子型AのB型急性肝炎およびB型慢性肝疾患の臨床経過の検討（狩野吉康）	309
4. 岩手県における慢性B型肝炎のジェノタイプ分布に関する検討（滝川康裕）	311
5. 山形県におけるHBVジェノタイプの分布（斎藤貴史）	319
6. 首都圏におけるHBV genotype Aの変遷（荒瀬康司）	329
7. 千葉県における急性および慢性B型肝炎のジェノタイプ分布（今関文夫）	333
8. 東京城西地区におけるB型肝炎の実態（四柳 宏）	337
9. 関東地方（武蔵野赤十字病院）におけるB型肝炎ジェノタイプ分布状況（黒崎雅之）	341
10. 長野県におけるB型急性肝炎の発症例とHBV genotypeの分布（梅村武司）	345
11. 過去5年間に於ける当施設でのde Novo肝炎の発生状況と急性・慢性肝炎におけるHBV genotypeA感染症例の頻度（豊田秀徳）	349
12. 大阪地区でのB型急性肝疾患におけるgenotype Aの特徴（三田英治）	357
13. 中国地方のB型急性肝炎、B型慢性肝炎の状況について（山本和秀）	361
14. 愛媛県におけるB型肝炎ウイルス genotype 分布と初感染例の慢性化に関する検討（通堯浩二郎）	365
15. 長崎県におけるHBV genotype 分布（八橋 弘）	369
16. B型急性肝炎の現況；沖縄における発生状況 急性肝炎及び持続感染者の動向及びHIVとの重複に関して（前城達次）	373
17. HBV陽性献血者の遺伝子型（内田茂治）	377
18. HIVとHBVの混合感染に関する研究（田沼順子）	381
19. 感染症法に基づくB型肝炎の発生状況・届出状況（多田有希）	387
20. HBV関連体外診断用医薬品の性能比較調査（水落利明）	399

I. 総括研究報告書

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者：溝上雅史 国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター センター長

研究要旨：HBV は近年世界的に 10 の genotype に分類され、各 genotype により地理的分布が異なること、臨床像に違いがあるということが明らかにされた。以前より本邦では B 型急性、慢性肝炎ともに genotype B および C が多数を占めていた。しかし近年、B 型急性肝炎において欧米型である genotype A の占める割合が増加しているということが報告された。また、これまで成人の水平感染による B 型急性肝炎は一過性感染に終息し慢性化はないと考えられていたが、genotype A の急性感染では約 10%程度に慢性化が起こると報告されている。本研究班においては、実際の慢性化率を把握するため、全国の研究協力者と共同で最近の B 型急性肝炎の発生状況と genotype の分布、慢性化、遷延化の比率を調査した。国立感染症研究所のデータと比較すると、感染症法に基づき届出がされた症例は 10%以下と低率であった。本年度は届出率の改善に向けて、ホームページの改善等のいくつかの取り組みを行った。届出率と届出数および DPC データベースや献血者のデータより算定すると、B 型急性肝炎の年間発生数は不顕性感染も含めて、年間 8,000～8,400 人であると推定された。1982 年から 2010 年に発生した B 型急性肝炎症例 1088 例の全国調査の結果、Genotype A は首都圏だけでなく、地方部でも急速に増加しており、系統解析によるとすでに genotype A の大部分の症例が国内感染であった。B 型急性肝炎の慢性化症例では genotype A の割合が有意に高く、肝炎の程度が比較的軽い症例が多かった。本年度は、実際に B 型慢性肝炎症例でも genotype A 症例の割合が増加しているかどうかに関して、全国調査を行った。

研究分担者

伊藤 清顕 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科
狩野 吉康 北海道厚生連札幌厚生病院 第三消化器科
滝川 康裕 岩手医科大学 消化器・肝臓内科
斎藤 貴史 山形大学医学部 消化器内科学
荒瀬 康司 虎の門病院健康管理センター・画像センター
今関 文夫 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学
四柳 宏 東京大学医学部大学院生体防御感染症学
黒崎 雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科
梅村 武司 信州大学医学部 消化器内科
豊田 秀徳 大垣市民病院消化器科
三田 英治 国立病院機構大阪医療センター消化器科
山本 和秀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
道堯浩二郎 愛媛県立中央病院 消化器病センター

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
古庄 憲浩	九州大学大学院 感染環境医学
前城 達次	琉球大学医学部附属病院 第一内科
内田 茂治	日本赤十字社 中央血液研究所
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
多田 有希	国立感染症研究所 感染症情報センター
水落 利明	国立感染症研究所 血液・安全性研究部

研究協力者

正木 尚彦	国立国際医療センター国府台病院 肝炎情報センター
今井 康晴	市立池田市立病院
石井 耕司	東邦大学 消化器内科
野村 秀幸	新小倉病院
井出 博生	東京大学医学部附属病院
西田 次郎	東京歯科大学市川総合病院 消化器内科
三上 繁	キッコーマン総合病院
北村 庸雄	順天堂大学医学部附属浦安病院
坪田 昭人	東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター
島田 紀朋	新松戸中央病院
石川 哲也	名古屋共立病院
上野 義之	東北大学医学部附属病院
折戸 悦朗	名古屋第二赤十字病院
鈴木 通博	川崎市立多摩病院
高木 均	群馬大学医学部
富田 栄一	岐阜市民病院
水田 敏彦	佐賀大学医学部
峰 徹哉	東海大学医学部内科学系
姜 貞憲	手稲溪仁会病院 消化器病センター

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス (HBV) 感染は本邦では母児感染対策が奏功した結果 22 歳以下の感染率は 0.02%にまで低下し、本邦の HBV 感染は過去の疾患になったと考えられてきた。しかし近年、HBV は世界的に 10 の genotype に分類可能となり、その結果世界各地の HBV 臨床像の違いが HBV の genotype の違いで説明可能となった。その結果、欧米に多い genotype A は主に性行為感染症 (STD) として成人に初感染し、約 10% が慢性化することが明らかになった。一方、最近の経済を中心とする globalization の結果、日本人も国内外で STD としてこの genotype A に感染する機会が多くなった。

以上の背景により開始された本研究班において、2009 年から全国の分担研究者、研究協力者との多施設共同研究により多数の B 型急性肝炎症例を収集し (1080 例)、データを解析することにより、これまでに以下の項目を明らかにした。(1) B 型急性肝炎の感染症法に基づく届出率。(2) Genotype A の首都圏および地方部における急速な増加。(3) Genotype A およびそれ以外の genotype (non-A genotype) による B 型急性肝炎の慢性化率。(4) 慢性化要因と考えられるいくつかの要因 (HBV-DNA 高値、ALT peak 値低値、genotype A)。このようにこれまで明らかとなった点をふまえ、本年度重点的に取り組んだ課題としては、

- 1) 感染症法に基づく B 型急性肝炎の届出率低下に対して、改善に向けた取り組みを行った。
- 2) 感染ルートを明らかにすることで B 型急性肝炎、特に genotype A の発生に対する有効な対策を検討した。
- 3) HBV genotype A における慢性化率に関して、今回の解析と既報の discrepancy の原因を明らかにした。

- 4) 慢性化阻止のために有効な方法につき検討した。核酸アナログ製剤による慢性化阻止の有効性を検討した。
- 5) Genotype A においては、他の genotype と比較して高率 (7~8%) に慢性化することが判明したため、実際に B 型慢性肝炎で genotype A が増加しているか全国調査を施行した。

B. 研究方法

1) 感染症法に基づく B 型急性肝炎の届出率の改善のため、国立感染症研究所、多田班員と届出率改善に向けた取り組みを行った。

2) 感染ルートを明らかにすることで B 型急性肝炎、特に genotype A の発生に対する有効な対策を検討した。: 全国より収集した B 型急性肝炎症例の血清より HBV-DNA を増幅し、遺伝子配列を決定した。それらの配列を日本人の B 型慢性肝炎の genotype A 症例や、データベース上の欧米より登録された genotype A 症例と分子系統解析を行うことにより感染経路を明らかにした。

3) HBV genotype A における慢性化率に関して、今回の解析の結果と既報の discrepancy の原因を明らかにした。

: 本研究班で収集した B 型急性肝炎症例において、HBsAg の消失時期を継時的に Kaplan-Meier 法で解析した。過去の文献で報告された genotype A の慢性化率と今回の調査による慢性化率を比較検討した。

4) 慢性化阻止のために有効な方法につき検討した。核酸アナログ製剤による慢性化阻止の有効性を検討した。: 全国より収集した B 型急性肝炎症例において、核酸アナログ投与例と非投与例を比較して、核酸アナログ製剤の慢性化阻

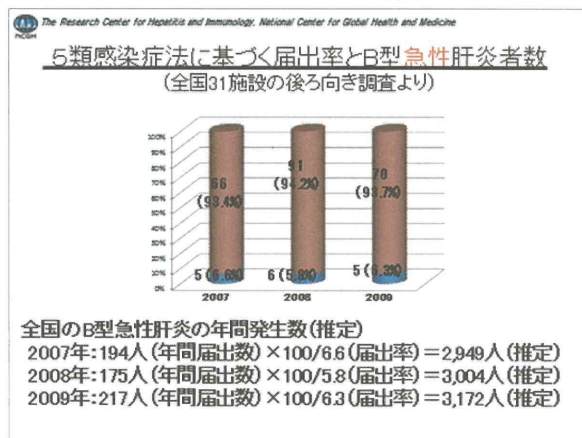
止の有効性に関して検討を行った(後ろ向き研究)。

5) B型慢性肝炎症例の全国調査：2010年から2011年に全国の研究協力施設を受診したB型慢性肝炎症例を収集し、genotype分布、genotypeごとの臨床的な特徴につき調査を行った。

C. 研究結果

1) 感染症法に基づく届出調査(伊藤班員、多田班員):B型肝炎の年間報告数は、2007年194例、2008年175例、2009年217例と最近は横ばいであったが、全国31施設の後ろ向き調査の結果、届出率は5~6%台と低率であった(図1)。

図1. B型急性肝炎の届出数および届出率



届出率が低率であった原因としては、B型急性肝炎がすべ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ことが原因のひとつと考えられた。今後は、各種学会、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とおしてB型肝炎を含む急性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と考えられた。また、届出が簡便に行えるよう国立感染症情報センターのホームページを以下のように改善した。

1. 感染症情報センタートップページに『感染症発生動向調査～届出について～』のアイコンを新設



2. 『感染症発生動向調査～届出について～』のページ



・届出先(保健所一覧) 都道府県を選択する



保健所の住所、FAX 番号等

名称	〒	所在地	電話	Fax	区分
1 西多摩	198-0042	青梅市東青梅5-19-6	0428(22)6141	0428(23)3987	
2 南多摩	206-0025	多摩市永山2-1-5	042(371)7661	042(375)9897	
3 多摩立川	190-0023	立川市柴崎町2-21-19	042(524)5171	042(524)7813	
4 多摩府中	183-0034	府中市美好町2-51-1	042(362)3334	042(360)2144	
5 多摩小平	187-0002	小平市花小金井1-31-24	042(450)3111	042(450)3261	
6 葛生	163-8001	新宿区西新宿2-9-1	03(5320)4342	03(5388)1428	
7 町田市	194-0021	町田市中町2-13-3	042(722)3621	042(722)3249	政令市
8 八王子市	192-0083	八王子市丸根13-18	042(645)5111	042(644)6100	政令市
9 千代田	101-0054	千代田区神田錦町3-10	03(3291)3641	03(3291)3650	特別区
10 中央区	104-0044	中央区明石町12-1	03(2641)5930	03(3546)9554	特別区
11 みなと	108-0073	港区三田1-4-10	03(3455)4701	03(3789)4619	特別区
12 新宿区	160-8484	新宿区歌舞伎町1-4-1	03(5273)3024	03(5273)3930	特別区
13 文京	112-8555	文京区春日1-16-21	03(3812)7111	03(5800)1396	特別区
14 台東	110-0015	台東区東上野4-22-8	03(3847)9401	03(3841)4325	特別区
15 墨田区	130-8640	墨田区吾妻橋1-23-20	03(5608)1111	03(5608)6404	特別区
16 江東区	135-0016	江東区東豊2-1-1	03(3647)5855	03(3615)7171	特別区
17 品川区	142-0063	品川区在野2-9-6	03(3789)2000	03(3789)7900	特別区
18 目黒区	153-8573	目黒区上目黒2-19-15	03(5722)9501	03(5722)9508	特別区
19 大田区	144-8621	大田区蒲田5-13-14	03(5744)2662	03(5744)1523	特別区
20 世田谷	154-8504	世田谷区世田谷4-22-35	03(5432)1111	03(5432)3022	特別区

2) 感染ルートを明らかにすることでB型急性肝炎、特に genotype A の発生に対する有効な対策を検討した。(伊藤班員)

図 2. B 型急性肝炎症例の感染ルート (分子系統解析による検討)

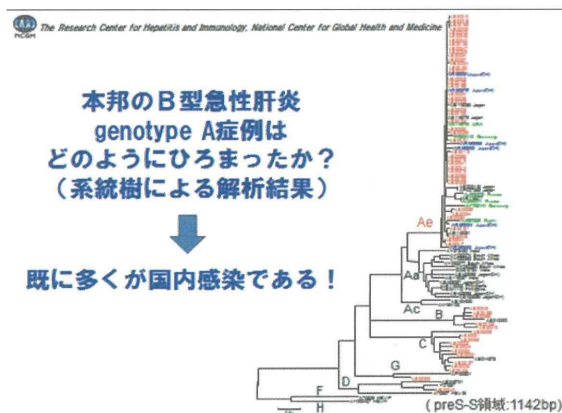


図 2 に示すとおり、分子系統解析の結果、緑色の文字で示す欧米株と比較して、青色の文字で示す日本人の B 型慢性肝炎 genotype A 症例の HBV 遺伝子配列の方が、赤色の文字で示す日本人の B 型急性肝炎の遺伝子配列の方が近く、既に多くの症例が国内感染であることが明らかとなった。これまでの調査結果からも、若年者の性行為による感染が多く、その対策が必要と考えられた。

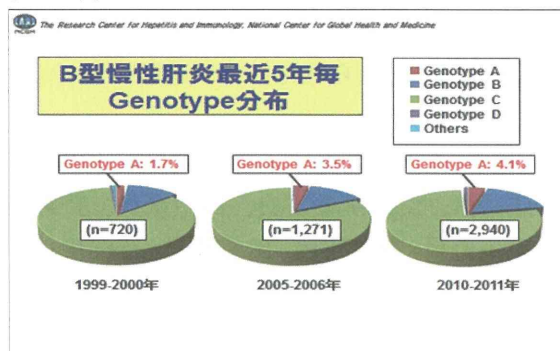
3) 今回の解析の結果と既報の HBV genotype A における慢性化率との discrepancy の原因を明らかにした (伊藤班員)：これまでの国内の genotype A による B 型急性肝炎の慢性化率は、虎の門病院からの報告では 23%とされており、一方で長崎医療センターからの報告では 3%と discrepancy を認めていた。我々の収集した症例において、HBsAg の消失時期を Kaplan-Meier 法で継続的に観察すると、genotype A の方が有意に HBsAg が消失するまでの期間が長かった。しかし、6 か月では HBsAg が消失していても、12 か月までに消失する症例も多く存在し、これらの症例は慢性化というより遷延化と定義すべきと考えられた。このことより、これまでの B 型急性肝炎の慢性化の定義である「6 か月以上肝炎が持続し、HBsAg が持続陽性」に関しては、定義自体を見直すべきと考えられた。我々の検討において、12 か月以上 HBsAg が持続陽性の症例では、その後も HBsAg が消失しておらず、「12 か月以上 HBsAg の持続陽性」を慢性化の定義とするべきであると考えられた。このことは、genotype A においては、HBsAg が消失するまでの期間が長いというだけではなく、HBsAg 検出系の感度自体が上昇していることが原因と考えられた。

4) 核酸アナログ製剤による慢性化阻止の有効性を検討した。(伊藤班員、田中班員、狩野班員、滝川班員、豊田班員、田沼班員、斎藤班員、荒瀬班員、今関班員、四柳班員、黒崎班員、三田班員、梅村班員、道堯班員、山本班員、八橋

班員、前城班員) : B 型急性肝炎症例において、核酸アナログ投与例と非投与例で慢性化率を比較すると、核酸アナログ投与例の方が慢性化例が多い傾向であった。しかし、急性肝炎発症から核酸アナログ投与開始までの期間をみると、慢性化例では投与開始までの期間が長く、HBsAg が長期間消失しなかったために発症から遅れて核酸アナログが投与された例が多いということが明らかとなった。今後は、早期に核酸アナログが投与されれば慢性化を阻止できるかどうかを、prospective randomized controlled study で検証すべきであると考えられた。

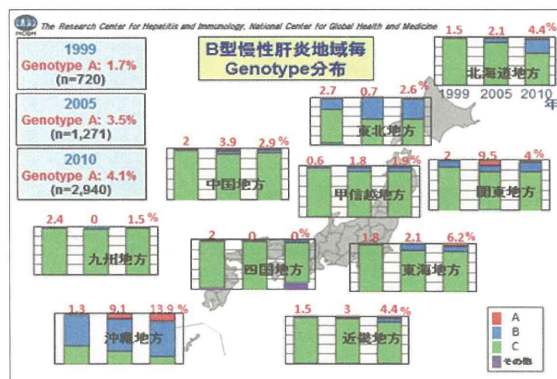
Genotype A においては、他の genotype と比較して高率 (7~8%) に慢性化することが判明したため、実際に B 型慢性肝炎で genotype A が増加しているかを調査した。(伊藤班員、田中班員、狩野班員、滝川班員、豊田班員、田沼班員、斎藤班員、荒瀬班員、今関班員、四柳班員、黒崎班員、三田班員、梅村班員、道堯班員、山本班員、八橋班員、前城班員) : 2010 年の 8 月から 2011 年 7 月の 1 年間に全国の共同研究施設を受診した 2,940 例の臨床情報の収集が可能であった。genotype 解析の結果、genotype A が 121 例 (4.1%)、B が 528 例 (18.0%)、C が 2,291 例 (77.9%) という結果であった。Genotype A に関しては、2000 年が 1.7%、2005 年が 3.5%、今回が 4.1% と 5 年ごとにその割合が増加していた (図 1)。

図 1. 最近 5 年ごとの B 型慢性肝炎における genotype 分布



地域ごとに genotype A の割合を 5 年ごとの比較でみてみると、中国地方、関東地方を除くほとんどの地域で genotype A が増加していた (図 2)。

図 2. B 型慢性肝炎地域ごとの genotype 分布



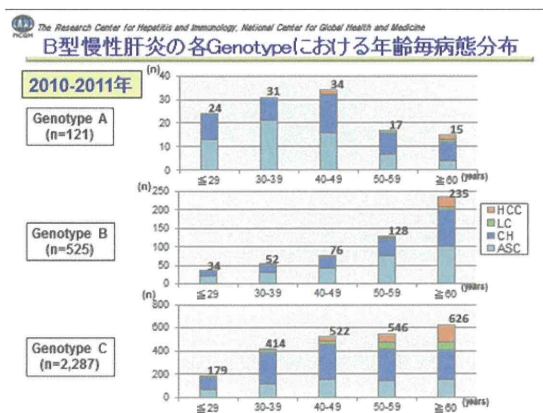
また、B 型慢性肝炎における年齢ごとの genotype 分布では、若年者で genotype A の割合が高いことが明らかとなった。また、genotype ごとに病態を比較すると、genotype A や B では無症候性キャリアや慢性肝炎といった比較的軽度の病態の症例が多く、genotype C で肝硬変や肝癌といった病変の進行した症例を多数認めた。しかし、genotype A であっても、少数ながら肝硬変や肝癌といった進行した症例も認めた。

次に、病態ごとに genotype の分布をみると無症候性キャリアでは genotype A が 6.2% と比較的高頻度に認め、慢性肝炎 (3.6%)、肝硬変 (1.1%) と病変が進行するほど割合が減少した。しかし、肝癌では 1.4% と肝硬変と比較して genotype A の割合は高かった。また、肝硬変や肝癌といった進行例において genotype C の占める割合が高く、既報のとおり genotype C は予後不良因子の一つであることが確認された。

次に、2010 年から 2011 年の B 型慢性肝炎患者において、各 genotype における年齢ごとの病態分布を比較した (図 4)。すると、genotype A では 40-49 歳にピークがあり、無症候性キャ

リアや慢性肝炎といった非進行例を多数認めた。しかし、40-49歳と比較的若い年齢層でも肝癌症例を認めた。Genotype B に関しては年齢が高い層、特に60歳以上に症例が集積していた。Genotype B では、全体にあまり進行していない症例が多かったが、60歳以上では肝硬変、肝癌の症例も認めた。Genotype C では他の genotype と比較して進行例が多く、比較的若年の40~49歳の年齢層でも肝硬変、肝癌の症例を高頻度に認めた。

図4. B型慢性肝炎における各 genotype ごとの年齢別病態分布



E. 結論

本年度は、これまでに行った調査の結果から明らかとなった5類感染症に基づく届出率の低下に対して、感染症情報センターおよび肝炎情報センターのホームページの改善、学会等での届出の周知等の届出率改善に向けた取り組みを行った。

これまでの国内より報告された genotype A による B 型急性肝炎の慢性化率の discrepancy に関しては、慢性化の定義自体を見直す必要があると考えられた。我々の提唱する定義で判定すると、HIV 非合併例での genotype A による B 型急性肝炎の慢性化率は 7-8%であった。実際の B 型慢性肝炎での genotype A の増加率をみると、急激ではないにしろ着実にその割合が増加していることが明らかとなった。明らかな急性肝炎の症状を認めた症例の慢性化率が

7-8%であったということ、B 型急性肝炎における男性の割合が 95%程度であるのと比較して、慢性肝炎では 70%程度であること、慢性肝炎の genotype A 症例では明らかな急性肝炎症状を認めた症例がほとんどなかったことから総合的に考えると、無症候性感染で特に女性でキャリア化をきたしている可能性が考えられた。

今後は、費用対効果を含めた解析により、ユニバーサルワクチネーションの導入を検討するべきと考えられた。

F. 研究発表

1. 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* 54(1):19-25, 2011.
2. Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res* 41(1):1-21, 2011.
3. Gulube Z, Chirara M, Kew M, Tanaka Y, Mizokami M, Kramvis A. Molecular characterization of hepatitis B virus isolates from Zimbabwean blood donors. *J Med Virol* 83(2):235-244, 2011.
4. Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol* 83(3):412-418, 2011.
5. Yuen MF, Ka-Ho Wong D, Lee CK, Tanaka Y, Allain JP, Fung J, Leung J, Lin CK, Sugiyama M, Sugauchi F, Mizokami M, Lai CL. Transmissibility of Hepatitis B Virus (HBV) Infection through Blood Transfusion from Blood Donors with Occult HBV Infection. *Clin Infect Dis* 52(5):624-632, 2011.
6. Tatematsu K, Tanaka Y, Sugiyama M, Sudoh

M, Mizokami M. Host sphingolipid biosynthesis is a promising therapeutic target for the inhibition of hepatitis B virus replication. *J Med Virol* 83(4):587-593, 2011.

7. Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res* 41(6):505-511, 2011.

8. Sa-Nguanmoo P, Tanaka Y, Ratanakorn P, Sugiyama M, Murakami S, Payungporn S, Sommanustweechai A, Mizokami M, Poovorawan Y. Cross-species transmission of gibbon and orangutan hepatitis B virus to uPA/SCID mice with human hepatocytes. *Virus Res* 158(1-2):209-215, 2011.

9. Sugiyama M, Inui A, Shin IT, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M. Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 41(10):936-945, 2011.

10. Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol* 46(1):9-16, 2011.

11. Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Clinical significance of hepatitis B virus (HBV)-DNA monitoring to detect HBV reactivation after systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 29(4):e100; author reply e101, 2011.

B 型慢性肝炎におけるジェノタイプ分布とその特徴

分担研究者：伊藤清顕 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

研究要旨：HBV は近年世界的に 10 の genotype に分類され、各 genotype により地理的分布が異なること、臨床像に違いがあるということが明らかにされた。以前より本邦では B 型急性、慢性肝炎ともに genotype B および C が多数を占めていた。しかし近年、B 型急性肝炎において欧米型である genotype A の占める割合が増加しており、特に首都圏では 60%以上が genotype A により占められていると報告されている。また、これまで成人の水平感染による B 型急性肝炎は一過性感染に終息し慢性化はないと考えられていたが、genotype A の急性感染では約 10%程度に慢性化が起こると報告されている。本邦における各 genotype の慢性化率に関しては、報告により様々であり明らかではない。このため、実際の慢性化率を把握するため、全国の研究協力者との他施設共同研究により最近の B 型急性肝炎の発生状況と genotype の分布、慢性化、遷延化の比率を調査した。また B 型慢性肝炎における genotype の分布を調査することにより、実際に genotype A が慢性化する傾向にあるかどうかを解析した。

A. 研究目的

これまでの当研究班における B 型急性肝炎の全国調査により、1982 年から 2010 年に発生した B 型急性肝炎症例 1088 例を収集した。その結果、B 型急性肝炎における genotype A の占める割合が年々増加しており、首都圏では 60%以上、地方部でも 50%以上が genotype A であるということが判明した。また、B 型急性肝炎において genotype A 以外ではほとんど慢性化しないのと比較して、genotype A では 7-8%程度が慢性化することが明らかとなった。このことより、B 型慢性肝炎においても genotype A の占める割合が増加していることが予測され、B 型慢性肝炎を収集し genotype A の分布やそれぞれの genotype の臨床的な特徴につき調査を行った。

B. 研究方法

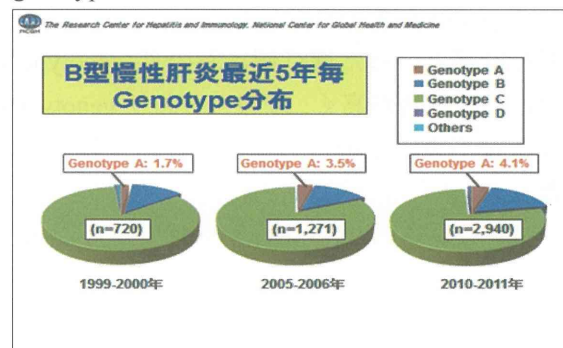
全国の研究協力施設より、2010 年 8 月から 2011 年 7 月までの 1 年間に各施設を受診した B 型慢性肝炎（無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌）症例を収集し、解析を行った。我々は、2000 年と 2005 年に同様の全国調査を行っており、今回の調査結果と過去に行った全国調

査の結果とを比較した。

C. 研究結果

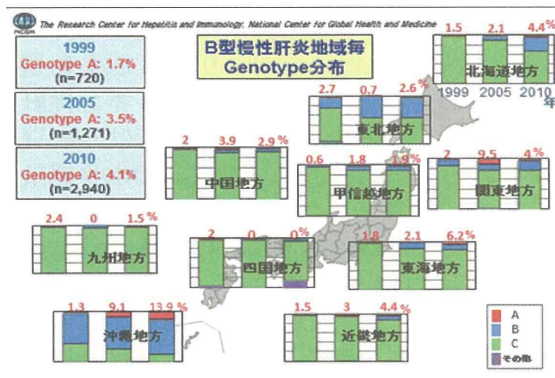
2010 年の 8 月から 2011 年 7 月の 1 年間に全国の共同研究施設を受診した 2,940 例の臨床情報の収集が可能であった。genotype 解析の結果、genotype A が 121 例 (4.1%)、B が 528 例 (18.0%)、C が 2,291 例 (77.9%) という結果であった。Genotype A に関しては、2000 年が 1.7%、2005 年が 3.5%、今回が 4.1%と 5 年ごとにその割合が増加していることが明らかとなった (図 1)。

図 1.最近 5 年ごとの B 型慢性肝炎における genotype 分布



地域ごとに genotype A の割合を5年ごとの比較でみると、中国地方、関東地方を除くほとんどの地域で genotype A が増加していた(図2)。

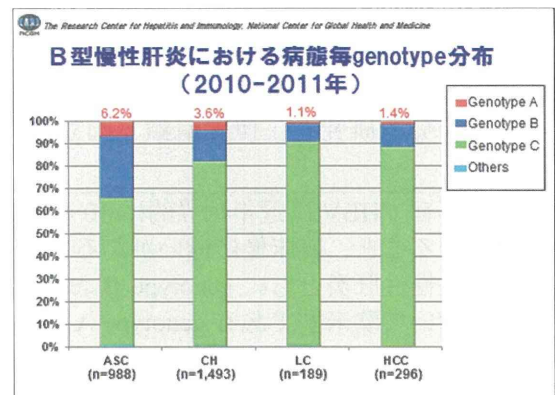
図 2.B 型慢性肝炎地域ごとの genotype 分布



また、B 型慢性肝炎における年齢ごとの genotype 分布をみると、若年者で genotype A の割合が高いことが明らかとなった。また、genotype ごとに病態を比較すると genotype A や B では無症候性キャリアや慢性肝炎といった比較的病態の軽度の症例が多く、genotype C で肝硬変や肝癌といった病変の進行した症例を多数認めた。しかし、genotype A であっても、少数ながら肝硬変や肝癌といった進行した症例も認めた。

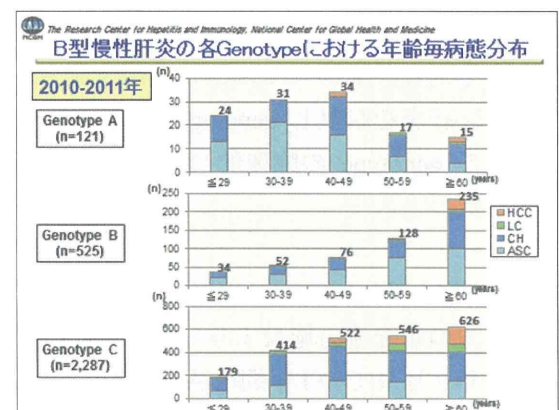
次に、病態ごとに genotype の分布をみると無症候性キャリアでは genotype A が 6.2% と比較的高頻度に認め、慢性肝炎 (3.6%)、肝硬変 (1.1%) と病変が進行するほど割合が減少した。しかし、肝癌では 1.4% と肝硬変と比較して genotype A の割合は高かった。また、肝硬変や肝癌といった進行例において genotype C の占める割合が高く、既報のとおり genotype C は予後不良因子の一つであることが確認された。

図 3.B 型慢性肝炎における病態ごと genotype 分布



次に、2010 年から 2011 年の B 型慢性肝炎患者において、各 genotype における年齢ごとの病態分布を比較した(図4)。すると genotype A では 40-49 歳にピークがあり、無症候性キャリアや慢性肝炎といった非進行例を多数認めた。しかし、40-49 歳と比較的若い年齢層でも肝癌症例を認めた。Genotype B に関しては年齢が高い層、特に 60 歳以上に症例が集積していた。全体にあまり進行していない症例が多かったが、60 歳以上では肝硬変、肝癌の症例も認めた。Genotype C では他の genotype と比較して進行例が多く、比較的若年の 40~49 歳の年齢層でも肝硬変、肝癌の症例を高頻度に認めた。

図 4. B 型慢性肝炎における各 genotype 別の年齢別病態分布



D. 結論

B 型慢性肝炎においても、急性肝炎と同様に genotype A の占める割合は増加していた。ただ

し、その増加率は急性肝炎ほど急速な増加ではなかった。地域別にみると、関東地方を除く全国のほとんどの地域で genotype A の増加傾向を認めた。関東地方のみ減少傾向を認めた理由としては、2005 年の調査の際に関東地方の都市部の病院に調査が集積してしまったことが原因と考えられた。今回の調査では、関東地方において、これまでと比較してより多数の施設から症例を収集したため、genotype A の割合が分散したと考えられた。B 型慢性肝炎における genotype A の特徴としては、若年者の男性に多く、あまり病態の進行していない症例が多かった。ただし、性別に関しては B 型急性肝炎の genotype A 症例では男性が 90%以上と圧倒的に多数を占めていたのに対して、慢性肝炎では約 70%程度であり、女性の方が無症状にキャリア化している可能性が示唆された。

E. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

1) Risk Factors for Long-Term Persistence of Serum Hepatitis B Surface Antigen Following Acute Hepatitis B Virus Infection in Japan.

Kiyoaki Ito, Hiroshi Yotsuyanagi, Hiroshi Yatsushashi, Yoshiyasu Karino, Hiroyasu Takigawa, Takashi Saito, Yasuji Arase, Fumio Imazeki, Masayuki Kurosaki, Takeji Umemura, Takafumi Ichida, Hidenori Toyoda, Eiji Mita, Kazuhide Yamamoto, Kojiro Michitaka, Tatsuji Maeshiro, Junko Tanuma, Yasuhito Tanaka, Masaya Sugiyama, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Masashi Mizokami, and the Japanese AHB Study Group.

Submitting

2) HBV キャリア遺伝子型と B 型急性肝炎

伊藤清顕、溝上雅史 科学療法の領域

Vol. 28, 2012

2. 学会発表

1). Risk Factors for Long-Term Persistence of Serum Hepatitis B Surface Antigen Following Acute Hepatitis B Virus Infection in Japan.

Kiyoaki Ito, Hiroshi Yotsuyanagi, Hiroshi Yatsushashi, Yoshiyasu Karino, Hiroyasu Takigawa,

Takashi Saito, Yasuji Arase, Fumio Imazeki, Masayuki Kurosaki, Takeji Umemura, Takafumi Ichida, Hidenori Toyoda, Eiji Mita, Kazuhide Yamamoto, Kojiro Michitaka, Tatsuji Maeshiro, Junko Tanuma, Yasuhito Tanaka, Masaya Sugiyama, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Masashi Mizokami, and the Japanese AHB Study Group.

APASL meeting, Taipei, Taiwan, 2012

2). B 型急性肝炎ジェノタイプ A に関する全国調査 (中間集計)

伊藤清顕、正木尚彦、溝上雅史

第 47 回日本肝臓学会総会、ワークショップ、2011 年 6 月

F. 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

II. 分担研究報告書

当院および関連病院における B 型慢性肝疾患の現状

分担研究者：田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学
研究協力者：渡邊 綱正 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学
研究協力者：松浦健太郎 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科
研究協力者：飯尾 悦子 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科

研究要旨：近年、B 型急性肝炎において、genotype A (HBV/A) が増加傾向であり、慢性化率が高いことから、大きな問題になっている。本研究班では、当院と関連病院における B 型慢性肝疾患の現状について検討し、HBV/A の遷延化症例についても検討した。年齢別には 50 歳未満に HBV/A が増加しており、急性肝炎からの遷延化症例を認めたが、一方で女性は IC/CH で発見される傾向にあった。今後増加が予想される HBV/A に対する対策が重要な課題と思われる。

A. 研究目的

近年、B 型急性肝炎において、genotype A が 50%を占め、特に首都圏では 70%に至るとの報告もある。B 型慢性肝炎における genotype A の割合も増加傾向であり (Matsuura et al, *J Clinical Microbiology*, 2009)、今回当院と関連病院における B 型慢性肝疾患の現状について検討した。

B. 研究方法

2010 年 4 月～2011 年 11 月まで、名古屋市立大学病院 (名市大) と社会保険中京病院 (中京病院) を受診した B 型慢性肝疾患患者 327 例について、EIA 法または RFLP 法にて HBV genotype を測定し、Genotype 分布、臨床的特徴について検討した。

(倫理面への配慮)

血清の保存、研究面での各種ウイルスマーカーの測定は、患者に説明し書面上で同意書を取得した上で行った。

C. 研究結果

327 名の内訳は名市大 284 名、中京病院 43 名であった。

HBV/A は全体の 12 名 (5.1%) であり 2006 年の東海地区での 2.1%に比べ増加傾向であった。また年齢中央値は HBV/A で 39.0 ±10.5 歳、HBV/B 57.7 ±13.3 歳、HBV/C 49.1 ±14.2 歳であり、HBV/A は HBV/B、HBV/C に比べ有意に若年であった。3 群間で肝機能やウイルス量に差はなく、核酸アナログ (NA) 使用率も差を認めなかった。また、HBe 抗原陽性率は有意に HBV/C で高かった。

名市大のみでは男性が 11 名/13 名 (84.6%) と男性が有意に多いが、4 名中 3 名が女性である中京病院を加えると男女比に有意差を認めなかった。

年齢別の Genotype 分布では、HBV/A が 50 歳以上で 1%であるのに対し、50 歳未満の若年で 9.1%と増加していた。HBV/A は、50 歳未満の群において、名市大のみでは 8%であるが、中京病院 4 例全員が 30 代のため、合わせると 9.1%になった。各 Genotype における年齢別病態では中京病院の HBV/A 症例が 4 例とも 30 代であり、HBV/A で 50 歳未満が症例だけに比べてより顕著であった。

HBV/A における臨床的特徴を検討すると、中京病院の症例 4 例はすべて IC/CH で発見されていた。

AH の遷延化症例 5 例の NA 開始前と、IC/CH 症例 12 例 (IC5 例と CH3 例) を比較すると、年齢に有意差は無く、AST、ALT、HBV-DNA 量は AH から遷延化 (慢性化) した症例が有意に高値であった。

AH の遷延化症例で NA を使用した 5 例を検討すると、NA の開始時期は急性肝炎後最短で 1 週間から最長で 13 ヶ月後であった。HBs 抗原の陰性化時期は急性肝炎後 6 ヶ月から最長で 35 ヶ月であった。一例は現在も HBs 抗原が陰性化していないが、低下傾向である。5 例中 4 例で ETV が中止可能であった。AH 発症後 1 週で NA 開始した症例は重症化が危惧されたため開始した。

D. 考察

B 型慢性肝疾患においても B 型急性肝炎同様 HBV/A の割合が増加している。これは若年男性の性行為による急性発症からのキャリア例の増加に起因している可能性が高い。一方で女性の HBV/A も増加しており、今回女性の HBV/A は 5 例全例が IC/CH であり、女性の場合は急性発症で発見されるのではなく、IC/CH で発見される傾向にあった。

E. 結論

HBV/A の B 型慢性肝疾患患者は現時点では IC/CH が多いが、今後進行した病態が出現する可能性があり、今後増加が予測される HBV/A 感染に対する対策は重要な課題である。

F. 研究発表 (本研究に関わるもの)

1. 論文発表

1. Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsunashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral

antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012;42(2):139-149.

2. Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res.* 2011;41(6):505-511.
3. Sa-Nguanmoo P, Tanaka Y, Ratanakorn P, Sugiyama M, Murakami S, Payungporn S, Sommanustweechai A, Mizokami M, Poovorawan Y. Cross-species transmission of gibbon and orangutan hepatitis B virus to uPA/SCID mice with human hepatocytes. *Virus Res.* 2011;158(1-2):209-15.

2. 学会発表

1. Progress in technology for diagnosis and treatment monitoring. Tanaka Y. The 17th Annual Meeting of the Korean Association for the Study of the Liver. Changing Concepts of Chronic Hepatitis B. June 9-11, 2011. Seoul, Korea.
2. CROSS-GENOTYPE PROTECTION OF HBV AND A ROLE OF HBS ANTIGEN MUTATION IN IMMUNITY ESCAPE IN VITRO AND IN VIVO MODEL USING UPA/SCID MICE WITH HUMAN HEPATOCYTES. Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Watanabe T, Tajiri K, Kishi H, Masashi M. THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. NOV 4-8, 2011. San Francisco.

3. HOST SPHINGOLIPID BIOSYNTHESIS AS A THERAPEUTIC TARGET FOR HEPATITIS B VIRUS REPLICATION. Sugiyama M, TanakaY, Nakanishi M, Sudoh M, Mizokami M. THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. NOV 4-8, 2011. San Francisco.
4. 「イムニス HBV ゲノタイプ EIA」の臨床性能. 木村達治、小林万利子、田中靖人、溝上雅史、熊田博光. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 年 6 月 2 日～3 日. 東京.
5. HBe 抗原・抗体と B 型肝炎ウイルス遺伝子変異の検討. 今関文夫、呉 霜、神田達郎、田中靖人、横須賀收. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 年 6 月 2 日～3 日. 東京.

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