

札幌地区の HBV キャリア遺伝子型の臨床経過の検討

分担研究者：狩野吉康 札幌厚生病院 第三消化器科

研究要旨：当院で診断した B 型急性肝炎と HBV キャリアの遺伝子型と臨床経過を検討した。急性肝炎の遺伝子型は 5 年単位の検討では genotype A の割合が増加していた。HBV キャリア 1194 例の検討では、HBV genotype 別の分布は A：1.8%、B：20.9%、C：76.9%、その他：0.7%であった。Genotype 別の背景の検討では、genotype A では B、C に比較し若年で大部分が男性で、HBV 関連の家族歴が少ない傾向が認められた。HBV マーカーの検討では genotype B で HBe 抗原陽性例が少なく、HBV DNA 量は genotype C で有意に高値であった。Genotype と病型の検討では、genotype A で ASC の比率が高く、LC の比率が低かった。一方、genotype C では肝硬変の比率が高かった。肝発癌は慢性肝炎、肝硬変共に genotype C で genotype B に比較し高率であった。日常臨床で HBV genotype が測定可能になっており、今後は genotype 毎の臨床経過の違いを勘案して診療にあたるべきである。

A. 研究目的

当院通院中の HBV キャリアを対象に HBV genotype 別に臨床経過と肝病変の進展度を検討する。

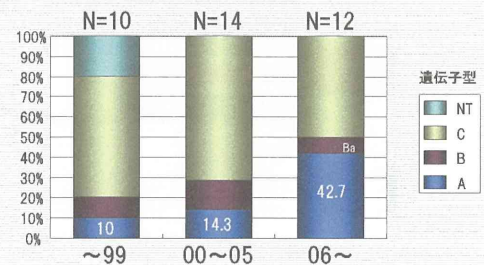
今回の対象で慢性化を確認出来た症例はなかった。

札幌圏の急性肝炎の HBV genotype 分布は徐々に首都圏に近づいている傾向が見られた。

B. 研究方法

当院通院中の HBV キャリア（急性肝炎例を含む）を対象に HBV genotype を初期の症例では PCR-invader 法にて、HBV ゲノタイプ測定が保険収載後は EIA 法にて測定した。HBV キャリアのステージ（病型）は血液生化学検査、画像診断により主治医が判定した。肝癌の診断は肝癌治療例のみを採用した。

年度別の B 型急性肝炎の遺伝子型



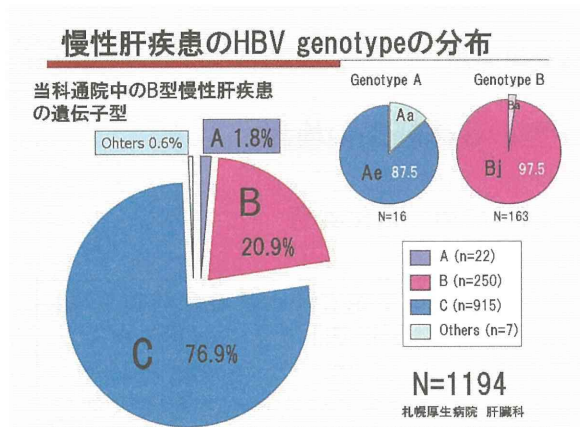
札幌厚生病院 肝臓科

C. 研究結果

1) HBV genotype の分布

急性肝炎では 1994 年から 1999 年までの 10 例中 A：1 例、B：1 例、C：6 例、未件：2 例、2000 年から 2005 年の 14 例中 A：2 例、B：2 例、C：10 例、2006 年以降では 12 例中 A：5 例、B：1 例、C：6 例であった。急性肝炎中遺伝子型 A が占める割合はそれぞれ 12.5%、14.3%、42.7% であり、2006 年以降は増加の傾向を示した。Subgenotype 検討出来た症例は少数であったが、遺伝子型 A (N=5) では Aa20%、Ae80%、遺伝子型 B (N=3) では Ba33%、Bj67%であった。

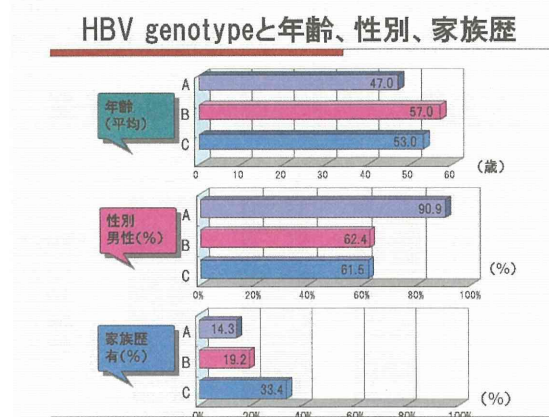
B 型慢性肝疾患 1194 例の遺伝子型の分布は A:22 例(1.8%)、B:250 例(20.9%)、C:915 例(76.9%)、D:6 例(0.5%)、E:1 例(0.08%)、H 型 1 例(0.08%) であった。Subgenotype が測定可能であった症例の検討では、遺伝子型 A (N=16) では Aa14 例(87.5%)、Ae2 例(12.5%)、遺伝子型 B (N=163) では Ba4 例(2.5%)、Bj159 例(97.5%) であった。少数例の解析ではあるが、急性肝炎と慢性肝疾患の遺伝子型 A の subgenotype の分布が異なっていた。



2) HBV genotype と年齢、性別、家族歴

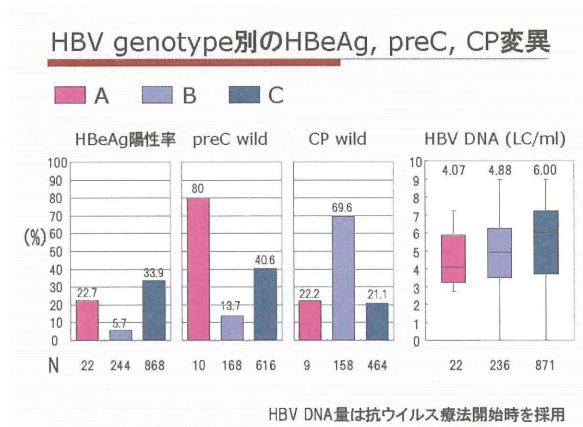
年齢は genotype A が若年で (A vs B: $P=0.0003$, A vs C: $P=0.0521$)、genotype B と C の比較では C が若年であった (B vs C: $P=0.0000$)。

性別では genotype A では 90.9% と大部分が男性であった。聞き取りによる有家族歴は genotype A で最も低率 (14.3%) であった。



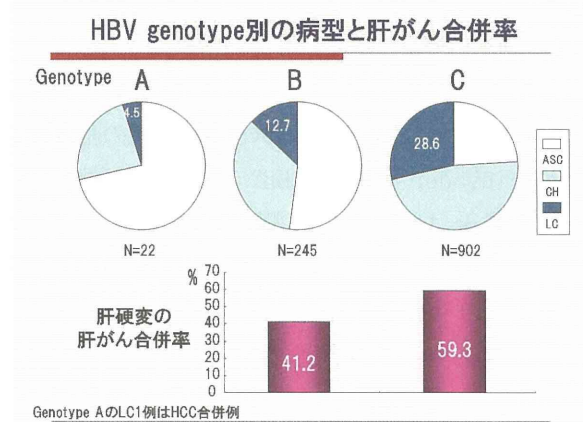
3) HBV genotype と HBe 抗原、preC、CP 変異、HBV DNA 量

Genotype A では 80% が preC Wild であり、一方 genotype B では preC Wild は 13.7% と低率であるが CP Wild は 69.6% と高率であった。また HBe 抗原陽性率は 5.7% と最も低率であった。HBV DNA 量は genotype C (6.00)、B (4.88)、A (4.07) (中央値) であり genotype C で A, B に比較し有意に高値であった ($P < 0.00001$)。



4) HBV genotype と病型、肝がん合併率

HBV genotype 別の無症候性キャリア (ASC)、肝硬変の割合は A (71.4%、4.8%)、B (50.8%、13.6%)、C (23.9%、28.2%) であり、Genotype C で最も ASC の割合が少なく、肝硬変の割合は高かった。慢性肝炎、肝硬変例の経過観察中の肝発癌率は genotype B (CH 4.6%、LC 41.2%)、genotype C (CH 18.6%、LC 59.3%) と genotype C で高率に発癌を認めた (各々 $P=0.0013$, $P=0.00447$)。



D. 考察

HBV キャリアの背景は genotype 毎に異なり、特に genotype A は男性に多く (90.9%)、年齢も他の genotype に比較し若年であることから、genotype A のキャリアの成立には成人感染後の慢性化例が関与している可能性が推察される。しかしながら subgenotype の検討では、急性肝炎例では Ae が 80% に対し、キャリアでは Aa が 87.5% と subgenotype の分布が乖離していた。今回は少数例の検討であったので、今後症

例を増やして乖離の有無についての検討が必要である。Genotype 別の臨床経過では、genotype C で ASC が少なく、肝硬変が多く、慢性肝炎、肝硬変からの肝発癌も genotype B に比較し高率であった。Genotype C では HBV DNA 量も有意に高値であり、HBV genotype によりウイルス動態、肝病態が異なっていた。

E. 結論

B 型急性肝炎の遺伝子型は、札幌地区においても A 型が増加傾向にある。Genotype A の急性肝炎の subgenotype の分布はキャリア例の分布と異なり、今後症例を増やして検討する必要がある。Genotype C はウイルス動態、肝病変の進展、肝発癌からも予後が不良である。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

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
なし

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

分担研究者：滝川康裕 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授
研究協力者：鈴木一幸 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授
研究協力者：宮坂昭生 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教
研究協力者：宮本康弘 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教
研究協力者：小野寺美緒 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 助教

研究要旨：岩手県におけるジェノタイプAのB型肝炎ウイルスの感染拡大を検討する目的で、慢性B型肝炎例のウイルスジェノタイプ分布を検討した。対象は、1999年より2011年まで岩手医大消化器・肝臓内科に通院加療したB型慢性肝炎患者236例である。このうちジェノタイプAは6例、ジェノタイプBは61例、ジェノタイプCは105例、PCR陰性または判定不能が64例であった。ジェノタイプA6例のうち、東南アジア在住者の1例を除く5例は岩手県在住者で、全例40歳代であった。1例が家族歴から母児感染と推定されたが、他の症例では家族歴は認めなかった。ジェノタイプB、Cの年齢分布が50-60歳代にピークを有することを考慮すると、成人感染の慢性化が推定された。急性感染の発生状況を見ると、2008年以降、約半数がジェノタイプAであり、しかも、2010年以降は岩手県内での性行為感染が推定されている。これらを考慮すると、岩手県内でも、成人の急性感染の慢性化によるジェノタイプA慢性感染が拡大しつつあると推定された。

A. 研究目的

近年、都市部のB型急性肝炎は欧米型のジェノタイプAが大半を占めると言われる。その感染経路は異性間あるいは男性同性間の性行為感染と考えられている。さらに、ジェノタイプAは成人感染でも慢性化率が高く、B型肝炎ウイルスの慢性感染率上昇の一因と考えられる。

昨年までの急性B型肝炎の感染状況調査において、岩手県でも約半数がジェノタイプAであることが判明し、性行為を通じて都市部からジェノタイプAのB型肝炎ウイルス感染が拡大していると推定されている。

そこで、慢性B型肝炎ウイルス感染者の間にもジェノタイプAの占める割合が拡大している可能性を検討した。

B. 研究方法

対象は1999年から2011年に岩手医大消化器・肝臓内科に通院・入院加療した慢性B型肝炎ウイルス感染者236名のジェノタイプを調査し、ジェノタイプ別の年齢分布を解析する

ことにより、岩手県へのジェノタイプAウイルスの感染拡大時期、急性肝炎からの慢性化による拡大の可能性を検討した。

C. 研究結果

全236例中、ジェノタイプAは6例、ジェノタイプBは61例、ジェノタイプCは105例、PCR陰性または判定不能が64例であった。

臨床病型では、ジェノタイプAは無症候性キャリアが3例、慢性肝炎が3例で肝硬変や肝細胞癌合併例、肝炎再燃例は認めなかった(図1)。これに対し、ジェノタイプB、Cでは、肝硬変および肝細胞癌合併が併せて20%以上に認められた。これを反映して、ジェノタイプAでは他のジェノタイプに比して、血小板が保たれ、肝酵素の上昇が軽度で、HBV DNA量が低いという特徴を示した(表1)。

2011年の時点での年齢の分布を見ると(図2)、ジェノタイプB、Cでは、50-60歳台にピークを持ち、各年代に広く分布したのに対し、ジェノタイプAでは6例中5例が40歳代であ

った。ジェノタイプAで唯一20歳代の一人が、東南アジア出身者であるため、岩手県内のジェノタイプAは全例40歳代であった。

ゲノタイプA6例の臨床的特徴を表2に示す。この中で、母がHBVキャリアで、母児感染が強く疑われるのは2例あり、1例は東南アジア出身者（母親は東南アジア在住）であった。

岩手県を中心とした北東北3県の急性肝炎診療ネットワークでの、B型急性肝炎の動向を見ると（図3）、ゲノタイプAは近年増加傾向にあり、そのほとんどで性行為感染が疑われている。しかし、2008年までのジェノタイプA急性肝炎例はいずれも関東地方での性行為による感染と推定されており、2010年以降の症例は、県内での性行為（男性同性愛者1例）による感染が推定されている。

D. 考察

岩手県では1980年代から、献血者あるいは無症候性キャリアの中にジェノタイプAのB型肝炎ウイルス慢性感染者が認められている。今回の検討症例でも、母児感染を疑わせる症例が認められたことより、岩手県には、土着のジェノタイプAが存在することが示唆された。一方、年齢分布が40歳代に限られている点は、他のゲノタイプと著しく異なっており、これらが成人感染の慢性化であることを伺わせた。

一方、急性肝炎でのジェノタイプAの発生状況を見ると、岩手県内での成人感染によると考えられるのは、2010年以降に初めて確認され、増加し始めており、成人感染後の慢性化による感染拡大が始まったのは、2010年以降と推定される。

今後は、慢性感染例のサブジェノタイプの解析により、土着ジェノタイプAと成人感染ジェノタイプAの由来を明らかにし、欧米型のジェノタイプAの感染拡大の把握が重要と考えられる。

E. 結論

岩手県では、母児感染によるジェノタイプA慢性B型肝炎感染に加え、成人感染慢性化による欧米型ジェノタイプAの感染拡大が起こりつつあると推定される。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

- 1) Kuroda, H., Y. Takikawa, et al. Serial changes of liver stiffness measured by acoustic radiation force impulse imaging in acute liver failure: a case report. J Clin Ultrasound 2012;40(2): 99-104.
- 2) 宮本康弘, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝炎劇症化予知と予防治療の可能性. 第97回日本消化器病学会総会 ワークショップ 8: 急性肝不全の治療戦略と移植医療, 2011年5月13日, 東京.

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

該当なし

3. 実用新案登録

該当なし

4. その他

図1. 慢性B型肝炎におけるゲノタイプと臨床病型

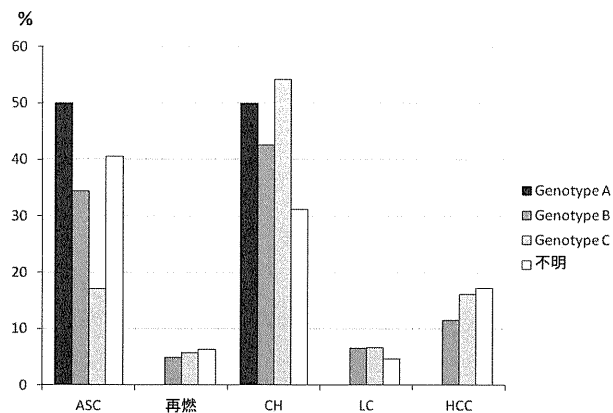


表1. 慢性B型肝炎におけるゲノタイプとHBVDNAおよび臨床検査値

	A (6)	B (19)	C (36)	不明 (34)
血小板 (10 ⁴ /μL)	28.4±11.7	17.9±7.7	18.0±6.3	18.6±9.4
AST (IU/L)	28±9	254±515	100±176	46±49
ALT (IU/L)	39±27	300±608	122±176	43±52
ALP (IU/L)	220±41	401±202	293±100	300±223
GGT (IU/L)	56±57	80.8±83	66.4±66.4	34±80
HBV DNA (log copy/mL)	3.7±1.0	4.9±1.7	6.0±2.3	2.3±0.6

図2. 慢性B型肝炎におけるゲノタイプ別2011年満年齢

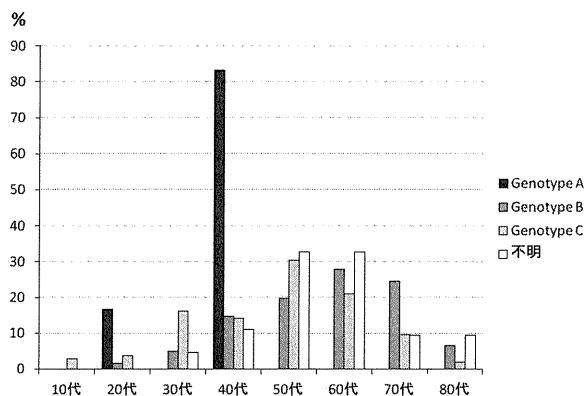
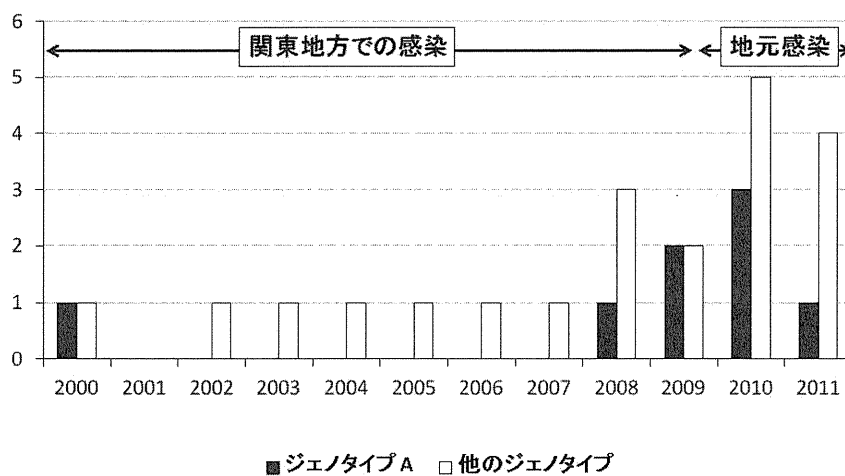


表2. 慢性B型肝炎におけるゲノタイプA症例

患者	採血年	2011年 満年齢	性	疾患	eAg/eAb	家族歴	備考
S. T.	2008	47	M	ASC	- / +	不明	
C. E.	2009	21	F	CH	+ / -	母	東南アジアから出稼ぎ中
E. A.	2010	43	F	ASC	- / +	不明	
H. M.	2010	41	F	CH	- / +	母	岩手県出身・在住
T. M.	2010	45	F	ASC	- / +	なし	
A. Y.	2010	40	M	CH	- / +	不明	

図3. 急性B型肝炎のゲノタイプ



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

分担研究者：斎藤貴史 山形大学医学部消化器内科学
研究協力者：渡辺久剛 山形大学医学部消化器内科学
研究協力者：上野義之 山形大学医学部消化器内科学

研究要旨

【目的】本研究の目的は、HBV ジェノタイプ B 高浸淫地域である山形県における急性 B 型肝炎の感染実態を明らかにすることである。

【方法】1990 年から 2010 年まで、当科で診療した急性 B 型肝炎 34 例を対象とした。これらの HBV ジェノタイプを測定し、2000 年を境に前後 10 年間の二群に分けて、急性 B 型肝炎症例における HBV ジェノタイプの感染実態の変遷を検討した。また、追加アッセイが可能であった 2000 年以降の B 型急性肝炎について、ジェノタイプ A 感染者および非 A 感染者について、HBs 抗原の陰性化に要する期間について比較検討した。

【成績】急性 B 型肝炎 34 例について、HBV ジェノタイプは、A 型 7 例 (20.6%)、B 型 11 例 (32.4%)、C 型 13 例 (38.2%)、不明 3 例 (8.8%)、であった。2000 年を境に前後 10 年間の二群に分け検討したが、1999 年以前の 17 例では、A 型 2 例 (11.8%)、B 型 10 例 (58.8%)、C 型 3 例 (17.6%)、不明 2 例 (11.8%) であったのに対し、2000 年以降の 17 例では、A 型 5 例 (29.4%)、B 型 1 例 (5.9%)、C 型 10 例 (58.8%)、不明 1 例 (5.9%) であった。1999 年以前の 10 年間に比較し 2000 年以降の 10 年間では、急性 B 型肝炎例におけるジェノタイプ B 感染の割合は有意に低下し ($P = 0.01$)、一方、ジェノタイプ A および C の感染割合は増加の傾向であった。HBs 抗原陰性化に要する期間は、ジェノタイプ A 感染の急性 B 型肝炎が増加した 2000 年から 2010 年までの期間の解析において、ジェノタイプ A 感染者では非 A 感染者に比し有意に延長が見られた (A 型 vs. 非 A 型: 54.7 ± 79.7 vs. 5.8 ± 5.9 wks; $p < 0.05$)。

【結論】HBV ジェノタイプ B 高浸淫地域である山形県において、急性 B 型肝炎症例では、ジェノタイプ B による感染が減少し、ジェノタイプ A および C による感染が増加している。HBs 抗原陰性化に要する期間は、ジェノタイプ A 感染者は非 A 感染者に比較して、有意に長くなることが示された。

A. 研究目的

わが国において、B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者の HBV ジェノタイプは、全体の 80%以上を占める C 型が major type であるが、その分布には地域特性が知られている。これまで我々は、当科で診療した HBs 抗原陽性者について、ジェノタイプ調査を retrospective に行った結果、山形県は HBV ジェノタイプ B 高浸淫地域であることが判明した。

HBV ジェノタイプ A 感染による B 型急性肝炎は、都市部においてその拡がり顕著であるが、地方においても増加傾向にあるものと推測され、今後の感染拡大が予想される。また肝炎の遷延化も指摘されており、ユニバーサルワクチン導入の是非を議論する上でも、その感染実態を把握すること

は重要である。本研究の目的は、HBV ジェノタイプ B 高浸淫地域としての特徴を有する山形県における、最近の HBV ジェノタイプ A 感染による B 型急性肝炎の実態については明らかにすることである。

B. 研究方法

1990 年から 2010 年まで、当科で血清学的に B 型急性肝炎と診断された症例は 34 例であった。B 型急性肝炎の診断は、①血清 HBs 抗原陽性かつ IgM-HBc 抗体陽性であること、②他の肝炎の原因が血清学的に否定されていること、③急性の肝機能障害を認め、過去に肝機能障害の既往がないこと、とした。HBV ジェノタイプの測定は当該期間

内に初回受診した際の凍結保存血清を用いて retrospective に解析した。これらの症例について、慢性化の有無、核酸アナログ製剤使用の有無、感染経路、ジェノタイプ A サブグループ分類、等を検討した。また、現在まで経過観察されている症例を含め、HBV ジェノタイプ A 感染による B 型急性肝炎の HBs 抗原陰性化時期について、HBV ジェノタイプ A 感染者とそれ以外のジェノタイプ感染者間の比較検討を行った。

C. 研究結果

1. 山形県における B 型急性肝炎のジェノタイプ分布

B 型急性肝炎 34 例における、ジェノタイプ別の HBV 感染者の割合は、A 型 7 例 (20.6%)、B 型 11 例 (32.4%)、C 型 13 例 (38.2%)、D 型および分類不能 3 例 (8.8%)、であった (図 1)。過去と最近の感染ジェノタイプの変遷を検討すると、ジェノタイプ別の HBV 感染者の割合は、1999 年以前 10 年間の群に比較し 2000 年以降 10 年間の群ではジェノタイプ B の割合が有意に低下し (10/17; 58.8% vs. 1/17; 5.9%; $p = 0.012$)、ジェノタイプ A の割合は増加傾向であった (2/17; 11.8% vs. 5/17; 29.4%) (図 2)。

2. 山形県における HBV ジェノタイプ A 感染 B 型急性肝炎の実態

当科で経過観察されている HBV ジェノタイプ A 感染による B 型急性肝炎症例 7 例を示す (表 1)。全症例の性差は男性 5 名、女性 2 名と男性に多く、平均年齢は 39.9 ± 14.7 歳、であった。ジェノタイプはすべて Ae であった。感染経路は、患者本人からの問診によれば全例が異性間性行為が疑われ、同性愛者はおらず、HIV 抗体は陰性であった。症例 6 と症例 7 は夫婦間感染と考えられた。推定される感染地域は、不明である症例 3、6 を除けば、いずれも山形県内であった。症例 1 は他の 6 例と異なり、自覚症状がなく、職場検診で初めて ALT 値の上昇と HBs 抗原陽性を指摘され、IgM-HBc 抗体陽性であったことから、B 型急性肝

炎と診断された。ラミブジンが投与されたが改善せず、その後ラミブジン耐性ウイルスが出現し、アデフォビル投与により ALT 値とウイルス量の低下を見た。肝機能異常を検診で初めて指摘されてから約 3 か月後のラミブジン投与前の肝生検では、既に慢性肝炎 (F1/A1) の組織像を呈していた。発病から 12 カ月以上にわたり、HBs 抗原の陰性化が見られなかったジェノタイプ A 感染による例を B 型急性肝炎の慢性化症例とすると、慢性化例は症例 1 の 1 例であり、慢性化率は 14.3%であった。他の 6 例は、来院時にいずれも急性肝炎に特徴的な症状と ALT 値の高値を伴い、その後 12 カ月以内に HBs 抗原の陰性化を確認している。

2. HBV ジェノタイプ A 感染 B 型急性肝炎の HBs 抗原陰性化時期の検討

HBs 抗原陰性化時期は、2000 年から 2010 年末までの解析により、ジェノタイプ A 感染者 ($n=5$) では、非 A 感染者 ($n=12$) に比し、有意に延長が見られた (ジェノタイプ A 型 vs. ジェノタイプ非 A 型: 54.4 ± 79.7 wks vs. 5.8 ± 5.9 wks; $p = 0.02$) (図 3)。

D. 考 察

HBV ジェノタイプ B 高浸淫地域である山形県において、HBs 抗原陽性例全体に占める HBV ジェノタイプを検討した結果、ジェノタイプ B 型および C 型の感染割合は、過去と現在において、ほとんど変化していないことが今までの研究で明らかとなっている。

また過去約 20 年における 34 例の B 型急性肝炎の HBV ジェノタイプの検討では、1999 年以前にはジェノタイプ B 感染者が 10/17 例と半数以上を占めていたが、最近 10 年間ではわずかに 1/17 例とほとんど見られなくなっていた。HBV ジェノタイプ B 感染者が多い当施設において、ジェノタイプ B 感染の B 型急性肝炎例の割合が 2000 年以降に急激に低下していることは興味深い。一方、急性肝炎に占めるジェノタイプ C 感染の割合はこの 10 年間で増加していたが、その理由としてジェノタ

タイプA感染の増加と相まって、本州における主なジェノタイプであるジェノタイプC感染も山形県へ広がってきているためと推測する。

本研究により、HBV キャリアにおけるジェノタイプB感染の頻度が高かった単一施設での観察では、B型急性肝炎症例では、ジェノタイプB感染が減少し、ジェノタイプA感染が確実に増加してきていることが明らかとなった。特に急性期に自覚症状を欠き検診などで偶然に見つかったり、夫婦間感染と思われる例にも遭遇することから、地方におけるジェノタイプA感染の拡大にも、今後は十分に留意する必要があるものと思われた。

E 結論

HBV ジェノタイプB感染の高浸淫地域において、この20年間で、HBs抗原陽性例全体に占めるジェノタイプB感染の比率に変化はないものの、B型急性肝炎のジェノタイプの感染割合は、ジェノタイプBが明らかに減少し、ジェノタイプAが増加していた。肝炎の遷延化の問題も含め、全国的な疫学調査に基づいたB型肝炎対策が急務である。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Soga T, Sugimoto M, Honma M, Mori M, Igarashi K, Kashikura K, Ikeda S, Hirayama A, Yamamoto T, Yoshida H, Otsuka M, Tsuji S, Yatomi Y, Sakuragawa T, Watanabe H, Nihei K, Saito T, Kawata S, Suzuki H, Tomita M, Suematsu M: Serum metabolomics reveals γ -glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 896-905
- 2) Saito T, Okumoto K, Haga H, Nishise Y, Ishii R, Sato C, Watanabe H, Okada A, Ikeda M, Togashi H, Ishikawa T, Terai S, Sakaida I, Kawata S: Potential therapeutic application of intravenous bone marrow

infusion in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 1503-1510

- 3) Ishii R, Togashi H, Iwaba A, Sato C, Haga H, Sanjo M, Okumoto K, Nishise Y, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Okada A, Takahashi K, Saito T, Kawata S: (99m)Tc-GSA SPECT analysis was clinically useful to evaluate the effect of interferon in a patient with interferon non-responsive chronic hepatitis C. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 520-523
- 4) Ito J, Saito T, Iwaba A, Suzuki Y, Sanjo M, Ishii R, Sato C, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Kawata S: A case of monocular blindness as the initial presentation of hepatocellular carcinoma with skull metastasis. *Clin J Gastroenterol* 2011; 4: 273-277
- 5) 渡辺久剛、齋藤貴史、富田恭子、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、河田純男： B型肝炎ウイルスジェノタイプB型感染高浸淫地区における感染実態の変遷. *肝臓* 2011; 52: 753-755

学会発表

- 1) 渡辺久剛、齋藤貴史、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、齋藤孝治、富樫 整、河田純男：急性B型肝炎におけるジェノタイプA型感染の実態と臨床経過 第47回日本肝臓学会総会、東京；2011年6月
- 2) 石井里佳、齋藤貴史、富田恭子、佐藤智佳子、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、渡辺久剛、富樫整、河田純男：当科における肝硬変の成因別実態：第15回日本肝臓学会大会、福岡；2011年10月

G. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。

表1 山形県におけるHBV ジェノタイプA感染によるB型急性肝炎症例

症例	AGE	SEX	初診時 ALT	HIV-Ab	HBsAg	慢性化	治療の有無	感染経路	遺伝子型
1	45	M	185	(-)	消失せず	あり	ラミブジン	性交、特定	Ae
2	22	M	1282	(-)	4か月	なし	エンテカビル	性交、特定	Ae
3	26	M	2008	(-)	9か月	なし	エンテカビル	性交、不特定	Ae
4	49	F	557	(-)	5か月	なし	なし	性交、不特定	Ae
5	26	M	3650	(-)	3か月	なし	なし	性交、不特定	Ae
6	56	M	2876	(-)	3か月	なし	なし	性交、不特定	Ae
7	55	F	1414	(-)	5か月	なし	なし	性交、特定	Ae

図1 山形県におけるB型急性肝炎のHBV ジェノタイプの分布

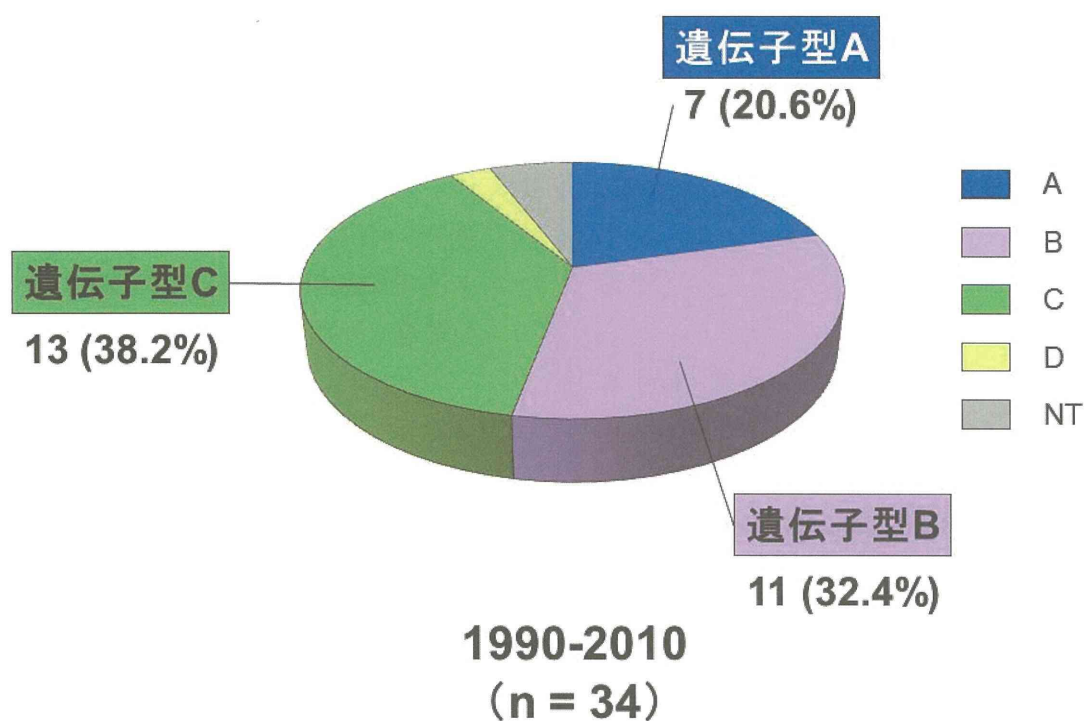


図2 山形県におけるB型急性肝炎の10年代別のHBVジェノタイプの分布比較

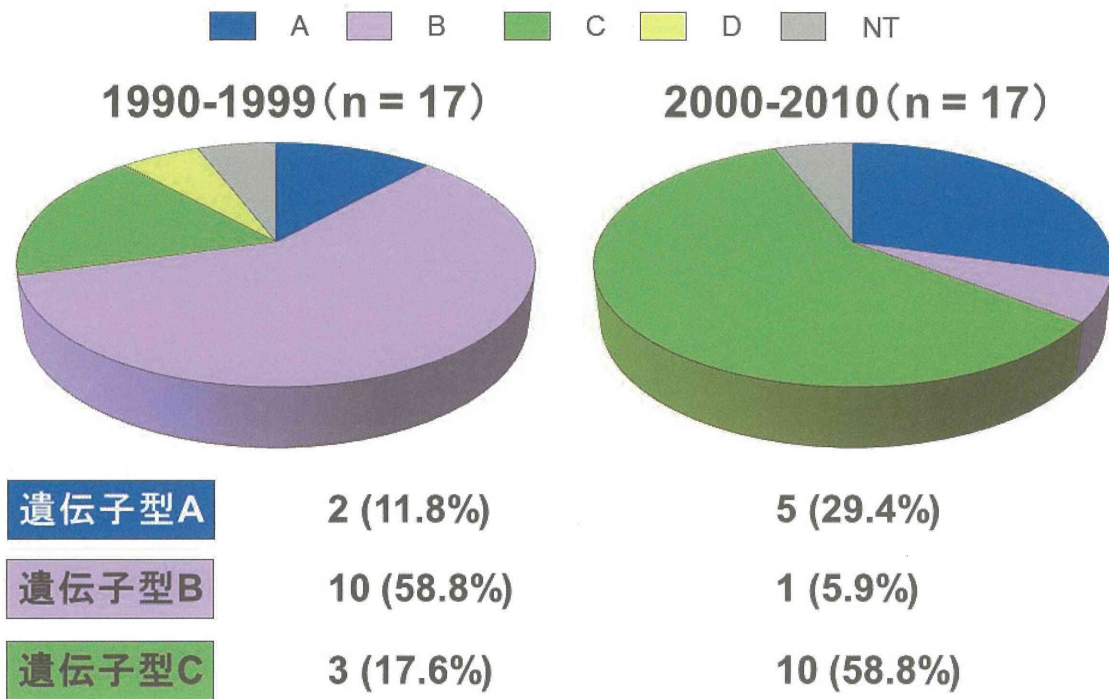
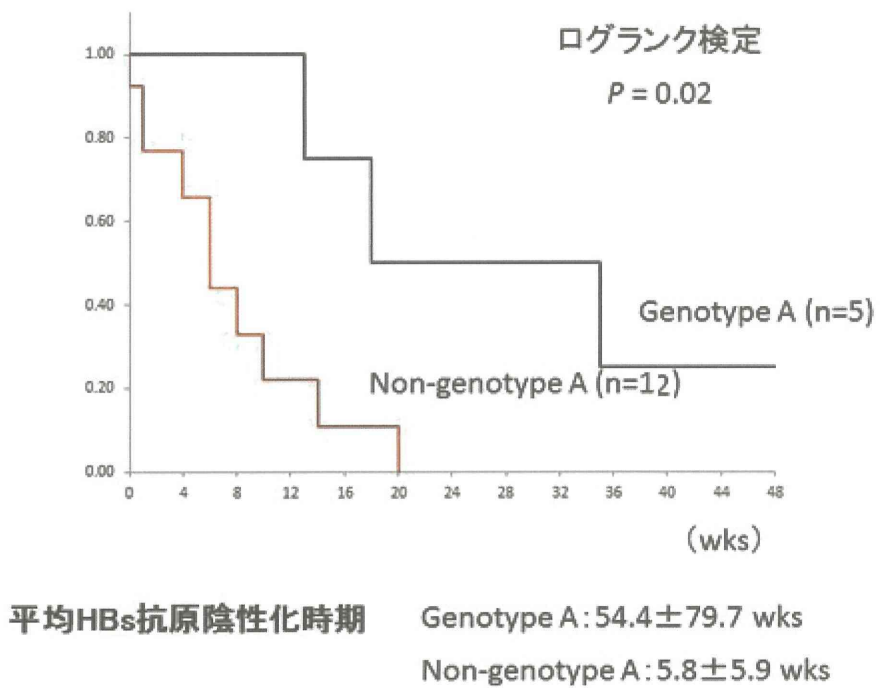


図3 最近10年間に於けるB型急性肝炎のHBs抗原陰性化に要する期間



首都圏におけるHBs抗原例のgenotype分布

研究分担者: 荒瀬康司 国家公務員共済組合連合会

虎の門病院健康管理センター・画像センター統括所長・肝臓科医長

研究要旨: 【緒言】Hepatitis B virus (HBV) genotype Aは、近年東京近郊都市部における急性肝炎として漸増しており、慢性化率が他のgenotypeに比して高い点が臨床的に問題となっている。そこで、今回、HBs抗原陽性例でのgenotype分布の推移につき検討した。【対象・方法】対象は1970年から2010年までに当院を受診したHBs抗原陽性例5314例とした。内訳は年齢41±13才、性は男性3669例、女性1645例であり、初診後の臨床診断は、急性性肝炎165例、無症候性キャリアあるいは慢性肝炎3947例、肝硬変570例、肝臓152例であった。これらの症例でのgenotypeを測定し、genotype分布の計時的変化につき5年毎にまとめて検討した。【結果】1) 全体でのgenotype分布の変化: 全HBs抗原陽性例では、genotypeAが208例、genotypeBが619例、genotypeCが3064例であった。genotypeAは1990年代より漸増し、現在8%近くまで増加してきている。2) 急性肝炎でのgenotype分布の変化: genotypeAが47例、genotypeBが19例、genotypeCが95例であった。genotypeAは1990年代から増加し、現在は約50%を占めている。3) genotypeAの初診時病態の推移: 急性肝炎が47例で、初診時既に慢性化状態であったあった症例が161例であった。この161例の慢性肝疾患例で急性肝障害の既往を有した症例は13例のみであった。【結語】Genotype AによるB型肝炎は急性肝炎に加え、慢性肝疾患でも増加がみられていた。

A. 研究目的

本邦におけるB型肝炎ウイルス (HBV) による急性肝炎および慢性肝疾患でのgenotypeの分布の過去40年間における変化につき検討した。

B. 研究方法

対象は1970年から2010年までに当院を受診したHBs抗原陽性例5314例とした。内訳は年齢41±13才、性は男性3669例、女性1645例であり、初診後の臨床診断は、急性性肝炎165例、無症候性キャリアあるいは慢性肝炎3947例、肝硬変570例、肝臓152例であった。これらの症例でのgenotypeを測定し、genotype分布の計時的変化につき5年毎にまとめて検討した。検討項目は、1. 全体でのgenotype分布の変化、2. 急性肝炎でのgenotype分布の変化、3. genotypeAの初診時病態の変化等とした。

(倫理面への配慮)

Retrospective な検討であるが、受診者には個人情報守秘義務、患者の権利保護、将来的な保存血清の使用等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得た。

C. 研究結果

1) 全HBs抗原陽性例でのHBVgenotypeの推移
全HBs抗原陽性例でのgenotype分布は、genotypeAが208例、genotypeBが619例、genotypeCが3064例であった。これらの症例での1970年から5年毎のHBVgenotypeの推移を図1に示した。genotypeAは1990年代より漸増し、現在8%近くまで増加してきている。

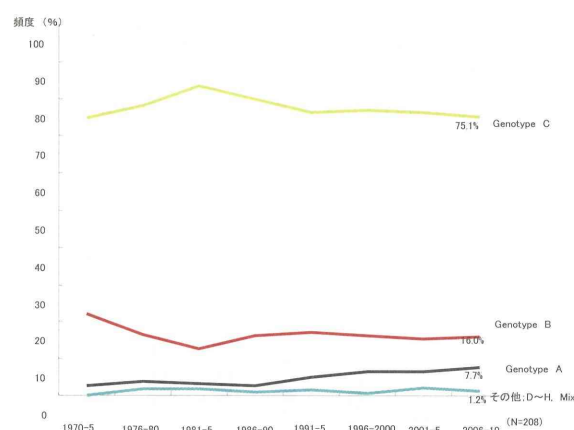


図1. 全HBs抗原陽性例でのHBV genotype分布の推移

2) B型急性肝炎でのHBV genotypeの推移

急性肝炎での genotype 分布は genotype A が 47 例、 genotype B が 19 例、 genotype C が 95 例であった。その推移を図 2 に示した。 genotype A は 1990 年代から増加し、現在は約 50% を占めている。

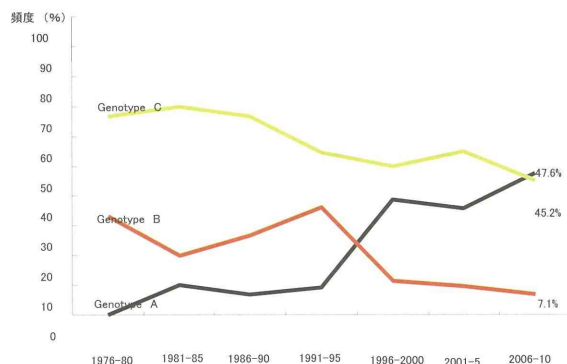


図2. HBs抗原陽性急性肝炎でのHBV genotype分布の推移

3) genotype A の初診時病態の変化

HBV genotype A の初診時臨床診断の推移につき図 3 に示した。 genotype A は急性肝炎の増加に加えて慢性肝疾患の状態を受診する場合も計時的に増加がみられている。

4) 初診時慢性肝疾患と診断された genotype A 症例での急性肝障害の既往の有無
初診時無症候性キャリアーを含む慢性肝疾患と診断された genotype A の 161 例でみると、急性肝障害の既往を有する例は 13 例であり、残りは急性肝障害の自覚がない症例であった (図 4)。

D. 考察

本研究で近年における首都圏での HBV genotype の分布の推移につき検討した。その結果次のようなことがいえるのではないかと考えられた。第一に HB s 抗原陽性例に占める genotype A の症例が 1990 年代より増加していることである。HB s 抗原陽性例で慢性肝疾患を含めた全体では genotype A の割合は最近約 8% 弱まで増加しているが、急性肝炎では約 50% を

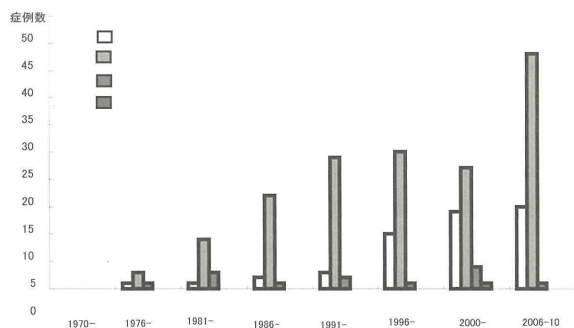


図3. genotype A の初診時臨床診断の推移

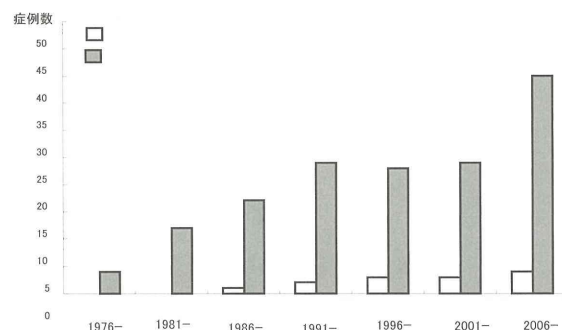


図4. genotype A で初診時慢性肝疾患と診断された症例での急性肝障害既往の有無

占める程度にまで増加してきている。第二 genotype A 症例で初診する際には、急性肝炎よりも慢性化した状態で受診することが多い点である。第三に慢性化した状態で受診した症例での過去の急性肝障害の有無についてみると、90% の症例は急性肝障害の既往を有さない症例であった。

genotype A による感染においては、急性肝炎で発症する場合よりも、潜在的に感染し慢性肝疾患状態で発見される症例が多いことが問題であると考えられた。

E. 結論

- 1) HB s 抗原陽性例全体で見ると genotype A は、1990 年代から増加してきている。
- 2) B 型急性肝炎でのみみると、 genotype A は現在約 50% を占めている。
- 3) genotype A は急性肝炎の増加と同時に慢性肝疾患での増加も目立ってきている。
- 4) genotype A で初診時慢性化状態であった症例の多くは急性肝障害の既往のはっきりしない症例であった。

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿予定
2. 学会発表

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

B型慢性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—

分担研究者：今関文夫 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学

研究要旨：

B型慢性肝炎におけるジェノタイプの経年的推移とジェノタイプ別の臨床背景を検討した。対象は、2010年8月～2011年7月に千葉大学医学部附属病院消化器内科を受診したB型肝炎キャリア478例と1985年～2007年に同科を受診したB型肝炎症例のうちジェノタイプが測定された294例である。2010年から2011年に受診した478例の検討では、ジェノタイプA 20例(4.2%)、B 77例(16.1%)、C 352例(73.6%)、D 1例(0.2%)、判定保留が27例(5.6%)であった。ジェノタイプAは年齢45.5±11.8歳で最も若く、HIV陽性率は3/10(30%)と最も高かった。ジェノタイプA、B、Cの割合は1985～1996年(110例)はA 1.8%、B 11.8%、C 86.4%、1997～2007年(184例)はA 2.2%、B 9.8%、C 88.0%、2010～2011年(449例)はA 4.5%、B 17.1%、C 78.4%であった。ジェノタイプAの頻度は1985から1996年は1.8%、1997から2007年は2.2%、2010から2011年は4.5%と増加傾向(p=0.06)が認められた。

A. 研究目的

近年、急性B型肝炎では慢性化率の高いジェノタイプAが高頻度で、慢性B型肝炎においてもその頻度が増加していると報告されている。そこで、B型慢性肝炎におけるジェノタイプの経年的推移とジェノタイプ別の臨床背景を当院に通院する症例で検討した。

B. 研究方法

対象は、2010年8月～2011年7月に千葉大学医学部附属病院消化器内科を受診したB型肝炎キャリア478例と1985年～2007年に同科を受診したB型肝炎症例のうちジェノタイプが測定された294例である。ジェノタイプはEIA法により決定した。

C. 研究結果

2010年から2011年に受診した478例(男233例、245例；平均年齢50.5±13.2歳、ASC 196例/CH 216例/LC 22例/HCC 43例)の検討では、ジェノタイプA 20例(4.2%)、B 77例(16.1%)、C 352例(73.6%)、D 1例(0.2%)、判定保留が

27例(5.6%)であった。ジェノタイプAは年齢45.5±11.8歳で最も若く、HIV陽性率はジェノタイプAが3/10(30%)でB 1/26(4%)、C 1/141(0.7%)と比べ最も高かった。ジェノタイプA、B、Cの割合は1985～1996年(110例)はA 1.8%、B 11.8%、C 86.4%、1997～2007年(184例)はA 2.2%、B 9.8%、C 88.0%、2010～2011年(449例)はA 4.5%、B 17.1%、C 78.4%であった。

D. 考察

当院に通院しているB型肝炎キャリアの中でジェノタイプAは増加傾向にあったが、急性肝炎から慢性化したと考えられる症例は認めなかった。ジェノタイプAはHIV重複感染例が最も多く性行為による水平感染の可能性が考えられた。

E. 結論

ジェノタイプAの頻度は1985から1996年は1.8%、1997から2007年は2.2%、2010から2011年は4.5%と増加傾向(p=0.06)が認められた。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

- 1) Kanda T, Shinozaki M, Kamezaki H, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Fujiwara K, Goto N, Imazeki F, Yokosuka O. Efficacy of lamivudine or entecavir on acute exacerbation of chronic hepatitis B. Int J Med Sci. 2012;9(1):27-32.
- 2) Togo S, Arai M, Tawada A, Chiba T, Kanda T, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Clinical importance of serum hepatitis B surface antigen levels in chronic hepatitis B. J Viral Hepat. 2011 Oct;18(10):e508-15.
- 3) Kamezaki H, Kanda T, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Maruyama H, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Emergence of entecavir-resistant mutations in nucleos(t)ide-naive Japanese patients infected with hepatitis B virus: virological breakthrough is also dependent on adherence to medication. Scand J Gastroenterol. 2011 Sep;46(9):1111-7.

2. 学会発表

- 1) 今関文夫、呉霜、神田達郎、田中靖人、横須賀収。HBe 抗原・抗体と B 型肝炎ウイルス遺伝子変異の検討。第 47 回日本肝臓学会総会 2011 年 52 巻 A91
- 2) 新井誠人、東郷聖子、太和田暁之、千葉哲博、神田達郎、藤原慶一、今関文夫、横須賀収。HBsAg 自然消失例の消失前後の経過とその予後の検討。第 47 回日本肝臓学会総会 2011 年 52 巻 A239
- 3) 亀崎秀宏、今関文夫、神田達郎、宮村達郎、呉霜、三方林太郎、太和田暁之、多田素久、

新井誠人、藤原慶一、横須賀収。B 型慢性肝炎における Sequential 療法の検討。第 47 回日本肝臓学会総会 2011 年 52 巻 A294

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

東京城西地区における B 型肝炎の実態

研究分担者： 四柳 宏 東京大学医学部大学院生体防御感染症学 准教授

研究要旨：1994年から2010年12月までに経験したB型急性肝炎例、1981年～2011年12月にB型慢性肝炎と診断された例についてそれぞれHBVジェノタイプを決定した。急性肝炎においては、既に1990年代半ばにジェノタイプAの割合が30%を超えており、これ以前にジェノタイプAによる急性肝炎が広がり始めたものと考えられた。ジェノタイプAの割合は徐々に増え、2007年から2010年の4年間では75.5%に至っている。また、慢性肝炎においては2002年以前の例でも4.6%がジェノタイプAの症例であり、城西地区においては早い時期からジェノタイプAのHBVキャリアが存在したことが明らかになった。感染経路として母子感染例もあったが、特定男性パートナーからの性交渉で感染した例が認められ、ジェノタイプAのHBVの感染者の範囲が拡大していることが考えられた。ジェノタイプAのHBVは急性肝炎からの慢性化率も高く、ワクチン接種を始めとした抜本的対策をとることが重要である。

A. 研究目的

ジェノタイプAのB型肝炎ウイルス（HBV）は首都圏を始めとして次第に地方に拡散し、大きな問題になってきている。中でも城西地区（新宿区、豊島区、文京区）はジェノタイプAの感染率が非常に高い地域である。この地域では1980年代からジェノタイプAの急性肝炎が観察されている。ジェノタイプAの急性肝炎はその約1割が慢性化するとされている。従って特に城西地区ではジェノタイプAのキャリアが増加している可能性がある。こうした点に関して検討を行った。

B. 研究方法

【急性肝炎】

1994年から2010年12月まで東京大学医学部附属病院、静山会清川病院、聖マリアンナ医科大学附属病院で経験した急性肝炎の症例のジェノタイプを決定し、臨床的特徴に関して考察した。

【慢性肝炎】

1981年～2011年12月にB型慢性肝炎と診断された症例に関してジェノタイプを決定した。我々の検討では急性肝炎の症例に占めるジェノタイプAの割合は2003年に

50%を超えている。この前後で慢性肝炎におけるジェノタイプ分布に変わりがないかを検討した。

C. 研究結果

【急性肝炎】

1994年から2010年12月までに経験したB型急性肝炎は177例であった。ジェノタイプの割合を4期（1994-1998、1999-2002、2003-2006、2007-2010）に分けて分布を見たものが（表1）である。

	GTA	GTB	GTC	Others
1994-1998	34.4	9.4	56.3	0.0
1999-2002	36.8	10.5	52.6	0.0
2003-2006	51.9	11.1	35.2	1.9
2007-2010	75.5	13.2	7.5	3.8

表1：B型急性肝炎のジェノタイプ分布（%）

ジェノタイプAの割合は徐々に増え、2007年から2010年の4年間では75.5%に至っている。

【慢性肝炎】

1981年～2011年12月にB型慢性肝炎と診断された症例は216例であった。216例中ジェノタイプAの症例は12例（5.5%）であった。2002年以前は87例中4例（4.6%）であり、2003年以降は129例中8例（6.2%）であった。他のジェノタイプも含めた割合を（表2）に示す。

	2002年以前	2003年以降	合計
GTA	4.6	6.2	5.6
GTB	13.8	14.0	13.9
GTC	80.5	78.3	79.2
GTD	1.1	1.6	1.4

表2：B型慢性肝炎のジェノタイプ分布（%）

2002年以前ではジェノタイプAの症例は全例40歳未満であったが、2003年以後は40歳以降の症例も見られるようになっている。

慢性肝炎216例のジェノタイプ別臨床背景を（表3）に示す。

	GTA n=12	GTB n=30	GTC n=171	GTD n=3
男性の割合（%）	58.3	63.3	64.9	100.0
平均年齢	35.0	41.8	38.2	36.0
感染経路（%）				
母子感染	8.3	23.3	44.4	66.7
その他家族	0.0	6.7	5.3	0.0
性交渉	16.7	3.3	0.0	0.0
輸血疑	0.0	6.7	0.6	0.0
不明	75.0	60.0	49.7	33.3

表3：B型慢性肝炎のジェノタイプ毎の特徴

ジェノタイプAの症例は母子感染が他のジェノタイプに比べて少なかった。感染経路不明例が多かったものの、性交渉による感染例が他のジェノタイプAに比べて多かった。性交渉による感染例はいずれも若年女性で特定の男性

パートナーからの感染例であった。両症例とも慢性化が明らかになってから1年以内に紹介されている。エンテカビルの処方が行われ、HBs抗原の低下も認められている。

D. 考察

本邦のB型慢性肝炎におけるHBVジェノタイプの分布は2001年に折戸らにより報告され、その時点ではジェノタイプAの割合は1.7%と報告されている。また、本邦のB型急性肝炎におけるHBVジェノタイプの分布を我々は2005年に報告したが、首都圏では30%、首都圏以外では8%で合計では20%がジェノタイプAの感染であることを報告している。

今回の調査では（表1）に示すように1994年から1998年の症例の34.4%、1999年から2002年の症例の36.8%がジェノタイプAの感染であった。即ち首都圏では1994年以前からジェノタイプAの急性肝炎が広がっていたことを示すものである。ジェノタイプAの感染が当初若年のMSM（Men Who have sex with men）に多かったこと、ジェノタイプAの慢性肝炎の症例における比率が低かったことを考えると、外国から持ち込まれたジェノタイプAが多くパートナーを持ち、性交渉の機会が多い若年男性から広がっていったものと思われる。

2003年以降はジェノタイプAの割合はさらに増えていった。また、これまで報告してきたように、感染者はMSM→風俗営業店で感染する男性→特定男性パートナーから感染する女性と次第に変化を見せている。即ちジェノタイプAに初感染後慢性化した人からの感染が広がっていることが考えられる。

今回の調査では1981年以降に慢性肝炎と診断された人のHBVジェノタイプを調べたが、2002年以前からジェノタイプAのHBVキャリアが存在することがわかった。また、母子感染例と思われる例もあることがわかった。しかし、その割合は2001年の全国調査よりやや高い程度である。このような症例の解析により、本邦にジェノタイプAのHBVがどのように入

り、広がったかがより正確に推定できるものと思われる。

ジェノタイプAのHBVによる急性肝炎は高ウイルス量の時期が長いこともあり、二次感染を引き起こす可能性が高い。B型急性肝炎がSTDという人間の本能に関連した病気であること、約1割が慢性化する疾病であること、終末像が肝硬変／肝細胞癌といった生命を奪う病気であることを考えると、ワクチンによる予防が最も望ましい対策である。

E. 結論

城西地区において、ジェノタイプAのHBVは1990年代以前から存在し、1990年代後半以降急速に感染の範囲が広がっている。ジェノタイプAのHBVは急性肝炎からの慢性化率も高く、ワクチン接種を始めとした抜本的対策をとることが重要である。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

- 1) 高橋秀明, 奥瀬千晃, 四柳宏, 山田典栄, 安田清美, 長瀬良彦, 鈴木通博, 小池和彦, 伊東文生 B型急性肝炎の経過予測におけるHBs抗原定量の有用性 肝臓 52;380-382:2011.
- 2) 奥瀬千晃, 四柳宏, 山田典栄, 安田清美, 原正壽, 松田隆秀, 青野淳子, 鈴木通博, 伊東文生, 小池和彦 当院および関連施設におけるB型肝炎ワクチン接種の有用性に関する検討 肝臓 52;87-93:2011.

2. 学会発表

- 1) 四柳宏, 小池和彦 欧米型HBVの感染は拡大している 第85回日本感染症学会総会 2011年4月 東京
- 2) 高橋秀明, 四柳宏ほか B型肝炎 universal vaccinationへ向けて genotype Aを中心としたB型肝炎の遷延化・慢性化の予測に関する検討 臨床像、ウイルスマーカーの推移から 第47回日本肝臓学会総会 2011年 東京
- 3) 奥瀬千晃, 四柳宏ほか B型肝炎 universal

vaccinationへ向けて 当院および関連施設におけるB型肝炎ワクチン接種の有用性に関する検討 第47回日本肝臓学会総会 2011年 東京

- 4) 山田典栄, 四柳宏ほか STDとしてのB型肝炎 他ウイルス合併感染の検討 第47回日本肝臓学会総会 2011年 東京
- 5) 山田典栄, 四柳宏ほか B型肝炎におけるHBs抗原持続期間とHBs抗体出現頻度 第15回日本肝臓学会大会 2011年 福岡
- 6) 四柳宏 STDとしてのウイルス肝炎 第24回日本性感染症学会総会 2011年 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- 該当するものなし

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

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 1208 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。全症例に占めるジェノタイプ A の比率は、2001-2003 年は 6%、2004-2006 年は 5%、2007-2009 年は 6%、2010 年以降は 3%であり、経年的な変化はなく、東京西多摩地区では 2001 年時点ですでにジェノタイプ A が一定の割合で存在していた。急性肝炎の 50%がジェノタイプ A に対し、非活動性キャリアの 53%がジェノタイプ B、慢性肝炎・肝硬変の 80%がジェノタイプ C で、肝細胞癌では、85%がジェノタイプ C、15%がジェノタイプ B であった。年齢のピークはジェノタイプ A では 20~30 歳、B では 60~70 歳、C では 40~50 歳であった。急性肝炎から慢性肝炎に移行した症例を 1 例経験したが、HIV 共感染例であった。持続感染例で抗ウイルス療法を施行されている頻度は、ジェノタイプ A では 23%、B では 12%、C では 36%であり、治療を要するジェノタイプ A 持続感染例も少なからず存在することが明らかとなった。

A. 研究目的

近年、B 型肝炎ウイルスジェノタイプの分布が変化し、欧米型のジェノタイプ A による急性肝炎の増加や、それに伴う成人感染からの慢性化が報告されている。しかし、持続感染者の中でジェノタイプ A が占める割合や、治療を要する病態の頻度は明らかではない。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 特にジェノタイプ A の持続感染例の臨床像を調査した。

B. 研究方法

2001 年から 2011 年まで、当院でジェノタイプを測定した HBV 感染者 12008 例を対象とした。経年的なジェノタイプの分布の変遷、病軽蔑の頻度、治療を要する症例の頻度ろジェノタイプとの関連を検討した。

C. 研究結果

全症例に占めるジェノタイプ A の比率は、2001-2003 年は 6%、2004-2006 年は 5%、2007-2009 年は 6%、2010 年以降は 3%であり、今回の調査機関の範囲内では、経年的な分布の変化はみられなかった。すなわち、東京西多摩

地区では 2001 年時点ですでにジェノタイプ A が一定の割合で存在していた。

病型別のジェノタイプの頻度には明らかな傾向が見られ、急性肝炎では 50%がジェノタイプ A と最も多く、ついでジェノタイプ C の 33%、ジェノタイプ B の 16%であった。これに対し、非活動性キャリアでは 53%がジェノタイプ B と最も多く、ついで 41%がジェノタイプ C で、ジェノタイプ A は 6%であった。さらに、慢性肝炎・肝硬変では 80%がジェノタイプ C で、ジェノタイプ A はわずか 2%であった。肝細胞癌では、85%がジェノタイプ C、15%がジェノタイプ B であり、ジェノタイプ A の発癌例はいなかった。

年齢のピークはジェノタイプ A では 20~30 歳と最も若年であり、B では 60~70 歳と最も高齢で、C では 40~50 歳であった。

急性肝炎から慢性肝炎に移行した症例を 1 例経験したが、他院から紹介された MSM の HIV 共感染例の 21 歳男性であった。感染経路はイギリス人男性と推定された。

持続感染例で抗ウイルス療法を施行されている頻度は、ジェノタイプ A では 23%、B では 12%、C では 36%であり、治療を要するジェノタイプ A 持続感染例も少なからず存在すること