

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

福岡県における HBV genotype 状況

分担研究者：古庄憲浩 九州大学大学院 感染環境医学
研究協力者：林 純 九州大学大学院 感染環境医学
研究協力者：村田昌之 九州大学病院 総合診療科
研究協力者：貝沼茂三郎 九州大学大学院 感染環境医学
研究協力者：小川栄一 九州大学病院 総合診療科
研究協力者：豊田一弘 九州大学病院 総合診療科
研究協力者：居原 毅 九州大学大学院 感染環境医学
研究協力者：林 武生 九州大学大学院 感染環境医学
研究協力者：池崎裕昭 九州大学大学院 感染環境医学
研究協力者：平峯 智 九州大学大学院 感染環境医学

研究要旨：福岡県における B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の HBV genotype 分布を調査した。一般住民 4089 例中 HBs 抗原陽性率は 16 例、0.4% で、16 例の HBV genotype は、C 型 8 例、B 型 1 例、判定不能 7 例であった。病院受診している B 型慢性肝炎 328 例中の genotype A 型 2.7%、B 型 9.1%、C 型 84.6%、D 型 1.2%、判定不能例 2.4% であった。ヒト後天性免疫不全ウイルス (HIV) および HBV 重複感染 30 例中、genotype A 型 70%、B 型 6.7%、C 型 23.3% で、A 型が主流であった。急性肝炎 9 例のすべてが genotype A (Ae) 型で、慢性肝炎の 57% が A 型であった。以上より、HBV genotype 分布は HIV と非 HIV 間に比較で、HBV の感染経路により大きく genotype が異なることが明らかである。

A. 研究目的

1999 年当科では住民検診において、HBV genotype 分布を調査し、B 型慢性肝炎例で genotype C が 95.4%、genotype B が 4.6% という分布であった (Furusyo N, et al. Am J Trop Med Hyg 2004)。今回、福岡県における、一般住民、病院受診者の B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の HBV genotype 分布を調査した。

B. 研究方法

研究 1. 2009 年福岡県 H 村、2010 年福岡県 K 町の住民検診受診者の合計 4089 例 (年齢 20-92 歳、平均 63.2 歳) において、HBs 抗原、HCV 抗体を検査し、HBs 抗原陽性例に対して HBV genotype (EIA 法、特殊免疫研究所) を同定した。

研究 2. 2000 年-2010 年九州大学病院総合診療科受診の HBs 抗原陽性 (非 HIV 感染) の合計 328 例 (年齢 18-82 歳、平均 56.7 歳) において

HBV genotype (EIA 法、特殊免疫研究所) を同定した。

研究 3. 1998 年-2010 年九州大学病院総合診療科受診のヒト後天性免疫不全ウイルス (HIV) および HBV 重複感染の合計 30 例 (年齢 22-67 歳、平均 28.4 歳) において HBV genotype (TaqMan 法) (Malmsötrm S, et al. J Clin Microbiol 2010) を同定した。

C. 研究結果

研究 1. 一般住民における HBV 持続感染と HBV genotype:

4089 例中 HBs 抗原陽性率は 16 例、0.4% で、16 例の HBV genotype は、C 型 8 例、B 型 1 例、判定不能 7 例であった。判定不能例は HBs 抗原量が低値であった (表 1)。

表1. 福岡県一般住民4089例における HBs抗原およびHCV抗体の年齢別陽性率とHBV genotype

年齢(才)	例数	HBs抗原陽性例数 (%)	HCV抗体陽性例数 (%)
20-29	26	0	0
30-39	172	1	6 (3.5)
40-49	342	1 (0.2)	13 (3.8)
50-59	593	4 (0.6)	49 (8.2)
60-69	1321	8 (0.6)	93 (7.0)
70-	1635	3 (0.2)	168 (10.3)
合計	4089	16 (0.4)	309 (7.6)

HBs抗原陽性 16例中、HBV genotype C 8例、genotype B 1例、判定不能 7例

研究 2. 九州大学病院総合診療科受診している B 型慢性肝炎 328 例における HBV genotype 分布：

328 例中の genotype A 型 9 例、2.7%、B 型 30 例、9.1%、C 型 277 例、84.6%、D 型 4 例、1.2% で、判定不能例は 8 例、2.4%であった。HBV genotype 別(A 型、B 型、C 型、D 型)の HBe 抗原陽性率は各々、33.3%、13.3%、39.5%、0%であった。同様に型別の HBV DNA 量は各々、2.8 log c/mL、3.9 log c/mL、5.7 log c/mL、3.8 log c/mL で、C 型の HBV 量が最も高値であった。また、型別の血清 ALT 値>40 IU/L 率は各々、66.7%、23.3%、79.8%、75.0%で、C 型が最も異常率が高率であった(表 2)。

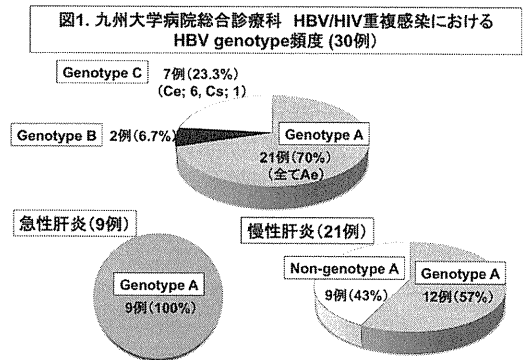
表2. 九州大学病院総合診療科 非HIV感染HBV感染328例における HBV genotype分布とHBe抗原、HBV量、ALT異常

Genotype	例数 (%)	HBe抗原陽性 (%)	HBV DNA量 log c/mL 平均 (range)	ALT>40 IU/L 例数 (%)
A	9 (2.7)	3 (33.3)	2.8 (1.5-9.5)	6 (66.7)
B	30 (9.1)	4 (13.3)	3.9 (1.5-9.1)	3 (23.3)
C	277 (84.6)	109 (39.5)	5.7 (1.5-9.5)	221 (79.8)
D	4 (1.2)	0	3.8 (2.6-4.2)	3 (75.0)
判定不能	8 (2.4)	0	<1.5	0
合計	328 (100)	116 (35.4)	4.9 (1.5-9.5)	233 (71.0)

研究 3. HIV および HBV 重複感染における HBV genotype 分布：

30 例中、genotype A 型 21 例、70%、B 型 2 例、6.7%、C 型 7 例、23.3%で、A 型が主流であった。A 型 21 例のサブタイプはすべて Ae 型のヨーロッパ型であった。同 30 例は、急性肝炎 9 例、慢性肝炎 21 例であった。急性肝炎の

すべてが genotype A (Ae)型で、慢性肝炎の 57% が A 型であった (図 1)。



D. 考察

福岡県を含めた九州は HBV 感染の高浸淫地区であり、肝癌の発症も高率である。今回の一般住民調査での HBV 持続感染率が 0.4%と低率であるのは、当科が長年行っている肝臓検診によりウイルス性肝炎患者に対して、個人指導を行い地域医療機関に紹介しているためである。それでも、HBV genotype C が主流であり、これは過去の私どもの報告と一致する。Genotype 判定不良例を多く認められた理由は、検診受診の HBV 感染例が、HBs 抗原量低値で、すでに HBV 増殖はほとんどない肝炎活動性のない B 型慢性肝炎例と思われる。

病院受診の非 HIV 例における HBV genotype 分布は、予想されたように、C 型が主流で、その HBV 量は高値で肝炎活動性例を多く認めた。

HIV 感染例では、非感染例と対照的に、genotype A 型が主流で、特に急性肝炎例ではすべてが A 型という、いびつな分布になっており、HIV 患者での HBV 感染は明らかに性感染症による genotype B の広がりが原因と推測される。

E. 結論

HBV genotype 分布は HIV と非 HIV 間に比較で、HBV の感染経路により大きく genotype が異なることが明らかである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Maeda S, Sawayama Y, Furusyo N, Shigematsu M, Hayashi J. The association between fatal vascular events and risk factors for carotid atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis: Plaque number of dialytic atherosclerosis study. *Atherosclerosis* 2009; 204: 549-555.
2. Sawayama Y, Kikuchi K, Tatsukawa M, Hayashi S, Taira Y, Furusyo N, Hayashi J. Association of chlamydomphila pneumoniae DNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells and IgA Antibody with Atherosclerotic Diseases. *Fukuoka Acta Med* 2009; 100: 305-312.
3. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, Hayashi J. The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antiviral Research* 2009; 83: 127-134.
4. Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J. Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C, *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16: 4400-4409.
5. Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Taniai H, Otaguro S, Kainuma M, Murata M, Sawayama Y, Hayashi J. Excellent superiority and specificity of COBAS TaqMan HCV assay in an early viral kinetic change during pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin treatment, *BMC Gastroenterology* 2010; 10: 38.
6. Furusyo N, Murata M, Ogawa E, Toyoda K, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Koga T, Kainuma M, Hayashi J. Ribavirin concentration in the later stages of 48-week pegylated interferon-alfa 2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C is useful for predicting virological response. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1127-1139.
7. Furusyo N, Ihara T, Hayashi T, Ogawa E, Toyoda K, Taniai H, Kainuma M, Murata M, Hayashi J. Abbott RealTime PCR Assay is useful for evaluating virological response to antiviral treatment for Chronic Hepatitis C. Ikezaki H, *J Infect Chemother* 2011; 17: 737-743.
8. Furusyo N, Walaa AH, Eiraku K, Toyoda K, Ogawa E, Ikezaki H, Ihara T, Hayashi T, Kainuma M, Murata M, Hayashi J. Eradication treatment of Helicobacter pylori infection for chronic hepatitis C patients. *Gut and Liver* 2011; 5: 447-453.
9. Ogawa E, Furusyo N, Murata M, Ohnishi H, Kazuhiro T, Tania H, Ihara T, Ikezaki H, Hayashi T, Kainuma M, Hayashi J. Longitudinal assessment of liver stiffness by transient elastography for chronic hepatitis B patients treated with nucleoside analog. *Hepatol Res* 2011; 41: 1178-1188.
10. Ogawa E, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Dohmen K, Shimoda S, Hayashi J. The Kyushu University Liver Disease Study Group. An evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* (in press)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

B 型急性肝炎の現況；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、平均 6.1 ヶ月を要した。また HBV 持続感染者における genotype 分布でも genotype A の占める割合が増加傾向を示しており、さらに女性の持続感染者も認めた。今後はさらなる拡大も危惧される。

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。加えて genotype A による急性肝炎の一部では慢性化することが明らかになっているが、持続感染者における genotype の分布に変化があるか検討した。

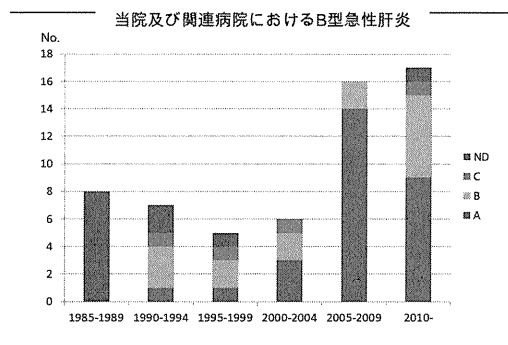
B. 研究方法

1985 年から 2011 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 例及び持続感染者 460 名を対象とした。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 ヶ月以上経過を迫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、2011 年の 2 年間で 17 例と増加傾向を示している。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 48 例。男性 39 例、女性 9 例で年齢は 14 歳から 64 歳、平均 31.2 歳であった。測定された genotype は A ; 27、B ; 15、C ; 6 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 68.4% と増加していた。

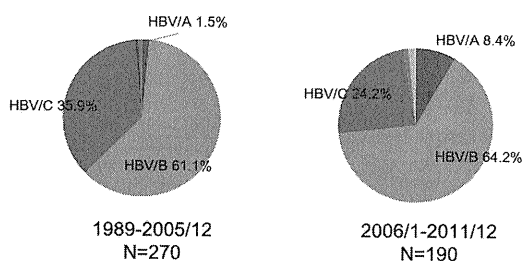
③ 急性肝炎後の経過。

HBs 抗原陰性化までの期間は genotype A で平均 6.1 ヶ月、genotype B, C で 2.1 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。

④ 持続感染者における genotype 分布

460 名の患者を診断時期別に 2005 年 12 月までの 270 名とそれ以降の 190 名に分けて比較検討した。前半では genotype B が 61.1%、C が 35.9%、A が 1.9% であった。後半で B が 64.2%、C が 24.2%、A が 8.4% と genotype A の割合が増加していた。

HBV 持続感染者における genotype



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が近年は増加傾向であった。これは当院及び関連病院での検討であるため、沖縄県全体の動向を確認する必要があるが、その減少傾向であった HBV は元来多く分布していた genotype B や C であったが、近年増加している急性肝炎の原因ウイルスとしては genotype A と判断してよいと思われる。この genotype A HBV は一部が慢性化したり、genotype B や C と比較し排除されるまでに時間がかかり、その間に感染拡大の危険性を伴う。そこで当院及び関連病院における持続感染者の genotype を検討す

ると genotype A の割合が増加していた。特に持続感染者で genotype A 感染者の中には女性も 2 例含まれていた。当初、genotype A 急性肝炎例はすべて男性で、男性同性間感染や HIV 感染者がほとんどであったが、一般女性患者も存在していた。また genotype A による急性肝炎は肝炎の程度としては比較的弱いため不顕性で推移することも多いと推測されるため、本研究で把握できた症例以上に感染が広がっている可能性もある。女性に拡大し、不顕性感染であるため、さらに感染拡大することが危惧される。従ってできるだけ正確に沖縄県全体での HBV 感染の動向を把握し、治療介入及び感染予防活動を行うことが重要となってくると思われる。

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であった。さらに持続感染者の中でも genotype A の占める割合が増加傾向であった。今後はさらなる感染拡大を予防するために治療介入・感染予防に関する啓蒙活動が重要である。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第 39 回 日本肝臓学会西部会
「急性肝炎の実態」

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

献血者における HBV genotype の最近の傾向

分担研究者：内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所 部長

研究要旨：平成 22 年度に HBs 抗原陽性献血者の全国調査を行い、同様の調査を行った平成 18 年の調査結果との比較を行い、献血者における HBV genotype の最近の傾向を調査した。genotype 分布は A が 5.5%から 6.7%へと若干増加していたが、他の genotype はほとんど変化がなかった。性別・年代別では 10 歳代、20 歳代の若年男性で genotype A の割合が増加していたが、女性では 30 歳代、40 歳代での増加が認められた。HBs 抗原陽性献血者を持続感染例と新規感染例とに分けて解析すると、持続感染例では平成 18 年と比べて genotype A が微増しているだけで変化はなかった。一方、新規感染例では genotype A が 14.9%から 20.2%へと増加しており、平成 18 年には認められなかった女性の感染例も認められた。

輸血用血液のスクリーニング核酸増幅検査 (NAT) で検出された HBV のうち、HBc 抗体陰性の感染初期例では genotype A が平成 15 年以降全体の 20~30%を占めてきた。しかしながら、平成 23 年は 17.2%と減少がみられた。他の genotype では B: 17.2%、C: 62.1%、その他: 3.4%であった。他方、HBc 抗体陽性の感染既往例では、A: 0.8%、B: 26.8%、C: 56.7%、D: 0.8%、解析不能例: 15.0%と感染初期例と比較すると A の割合が極端に減少していた。

A. 研究目的

1985 年から全国の医療機関で開始された公費負担による「B 型肝炎母子感染防止対策事業」の成果により、それ以降の出生児には HBV キャリアが激減している。また、成人における B 型肝炎は一過性の感染で治癒すると考えられてきたため、HBV による慢性肝疾患患者は将来極めてまれになると考えられてきた。しかしながら、近年欧米型の B 型肝炎が性感染症として国内で急速に拡大し、しかも感染者の約 10%が慢性化するといわれているため、Universal Vaccination などの新たな対策の必要性が議論されてきている。国内における HBV 感染の実態を調査する目的で、HBs 抗原陽性献血者の全国調査を行い、同様の調査を行った平成 18 年の調査結果との比較を行った。

B. 研究方法

2010 年 4 月から 2011 年 3 月までの全国の献血者 5,329,676 の内、輸血用血液のスクリーニング検査 (CLEIA 法) で HBs 抗原陽性と判定された 3,690 検体 (0.07%) を対象とした。

これらの検体の HBV-DNA を測定し、同一献血者検体を除く 1,656 検体 (44.9%) が陽性となった。HBV-DNA が陰性となった検体のほとんどは吸収試験陰性で HBc 抗体も陰性であるため、CLEIA 法の擬陽性と考えられた。HBV-DNA が陽性となった検体の HBV genotype は、PCR direct sequence 法により塩基配列から決定した。献血者検体は 1 ポイントの検体しか得られないことが多く、持続感染であるのか新規の感染であるのかの区別が困難である。そこで今回は、①HBc 抗体陰性例、②IgM-HBc 抗体陽性例、③前回献血時の検査結果が HBs 抗原陰性、および④ALT 150IU/L 以上の検体を新規感染例とし、HBc 抗体陽性かつ IgM-HBc 抗体陰性例を持続感染例とした。

C. 研究結果

2010 年 4 月から 2011 年 3 月までの全国の献血者 5,329,676 人のうち、1,656 人 (0.03%) が HBs 抗原陽性、HBV-DNA 陽性となった。平成 18 年の調査では献血者 4,959,541 人に

し 1,979 人 (0.04%) が陽性であった。2010 年は陽性率で 0.01%、実人数では 323 人減少していた。HBV genotype の分布は 2006 年が C : 59.6%、B : 29.3%、A : 5.5%、その他であったが、2010 年は C : 60.1%、B : 29.3%、A : 6.7%、その他と、A が 1.2%増加していただけで、他の genotype の比率には変化がなかった。陽性者の年代・性別を分けて調べると genotype A は 10 歳代の男性献血者で 2006 年 4.5%、2010 年 19.2%と急増しており、20 歳代の男性でも 2006 年 8.4%、2010 年 13.7%と増加していた。また、40 歳代~60 歳代でも微増していた。一方、女性では 30 歳代 2006 年 2.8%、2010 年 8.6%、40 歳代 2006 年 3.3%、2010 年 5.7%と 30 歳代、40 歳代で増加がみられた。

HBV 陽性献血者を持続感染と新規の感染とに区別して genotype の分布をみると、新規感染例では A が 2006 年 14.9%、2010 年 20.2%と 5.3%増加していた。B は 2006 年 20.6%、2010 年 16.7%、C は 2006 年 57.7%、2010 年 60.7%であった。持続感染例では A が 2006 年 4.5%、2010 年 5.2%、B は 2006 年 30.2%、2010 年 30.7%、C は 2006 年 59.8%、2010 年 60.0%と A が微増しただけであった。また、新規感染例で 2006 年には認められなかった A の女性感染が複数例認められた。A の subgenotyping を行うと新規感染例では Ae が 2006 年 93.1%、2010 年 88.2%、持続感染例では Ae が 2006 年 64.6%、2010 年 72.7%であった。

輸血用血液のスクリーニング NAT で検出された HBV のうち、HBc 抗体陰性の感染初期例では genotype A が平成 15 年以降全体の 20~30%を占めてきた。しかしながら、平成 23 年は 17.2%と減少がみられた (すべて Ae)。他の genotype では B : 17.2%、C : 62.1%、その他 : 3.4%であった。他方、HBc 抗体陽性の感染既往例では、A (Aa) : 0.8%、B : 26.8%、C : 56.7%、D : 0.8%、解析不能例 : 15.0%と感染初期例と比較すると A の割合が極端に減少していた。

D. 考察

献血者における HBV 感染者は年々減少している。1985 年から全国の医療機関で開始された公費負担による「B 型肝炎母子感染防止対策事業」の成果により、それ以降の出生児には HBV キャリアが激減している。2010 年の調査時では 25 歳以下の若年献血者は防止対策開始以降の出生で、HBV キャリア率は特に低くなっている。

HBV 陽性者全体での genotype の分布は、2006 年と 2010 年で A が僅かに増加していただけで大きな変化は認められなかった。しかし、年代・性別を分けて調べると、男性では 10 歳代・20 歳代の若年者で genotype A が増加しており、女性では 30 歳代、40 歳代で増加がみられ、性別によって A の増加する年代が異なっていた。現在 HBV は性感染症と考えられており、パートナーの年代が異なるためと考えられるが、その詳細は不明である。

HBV 陽性献血者を持続感染と新規の感染とに区別すると、新規感染者は両年とも全体の約 10%を占めていた。2010 年の新規感染例では genotype A が 20%を超えており、持続感染例でも 5%が genotype A の感染であった。新規感染例ではその 90%近くが欧米型の Ae であり、持続感染例でも 64.6%~72.7%を占めていた。欧米型の Ae は 1980 年代後半から 1990 年代前半に日本に入り込んだといわれているが、現在では A の持続感染例の半数以上を占めており、その感染拡大がいかに急速であったのかが窺われる。

輸血用血液のスクリーニング NAT は HBs 抗原陰性、HBc 抗体陰性または低力価陽性検体が対象となるため、NAT で陽性となる例は HBs 抗原が陽転する前の感染初期例、または HBs 抗原が消失して HBc 抗体が低力価陽性の感染晩期 (感染既往) 例である。感染初期例では genotype A が平成 15 年以降全体の 20~30%を占めてきたが、HBV 陽性献血者の新規感染例と同様に国内における新たな HBV 感染の実態を現していると考えられる。前述のように

NAT の感染初期例では平成 15 年以降陽性全体の 20~30%を genotype A が占め、そのほとんどは Ae であった。NAT では 2000 年以降 160 例の genotype A を検出しているが、157 例は感染初期例として検出しており、感染既往例での検出は僅か 3 例のみであった。

今後も NAT での検出例を注視しながら、HBs 抗原陽性者の全国調査を定期的に行い、本邦における HBV の感染動向を調査する必要がある。また、genotype C の subgenotyping を行い外国型 HBV の国内伝播の状況把握に努めたい。

E. 結論

HBs 抗原陽性、HBV-DNA 陽性者の全国調査ならびに NAT 陽性例の解析を行い、献血者の HBV genotype の最近の傾向を調べた。全体としては genotype A の割合が微増しているだけで、他の genotype には変化がなかった。しかしながら、感染初期例では genotype A の割合が着実に増加しており、今後も注視していく必要がある。

F. 研究発表（本研究に関わるもの）

1. 論文発表

1) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. Intervirology. 2011; 54: 185-195.

2. 学会発表

1) 宮川恵子、五反田裕子、内田茂治、佐竹正博、田所憲治、阿部生馬。HBs 抗原陽性献血者における全国感染動向の定期的調査。第 35 回日本血液事業学会総会(2011 年 10 月 浦和)

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

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いる。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、HBV genotype を調べた。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 61% と最も多かったが、急性肝炎を発症した HIV 感染者では、A 型以外の HBV genotype も散見され、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。両ウイ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。今年度は、昨年度に引き続き、国立国際医療研究センターを受診した HIV/HBV 混合感染者における

HBV genotype の調査を継続し、また、テノフォビル (以下 TDF) を含む HAART の抗 HBV 効果に関する後ろ向き調査を実施した。

B. 研究方法

1996 年より 2011 年までの 15 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 2011 年までの 15 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3,034名で、そのうち245名がHBs抗原陽性（陽性率8.1%）であった。図1に、その年次推移を示す。

一方、HBs抗体は2,295名に実施され、陽性率は48.9%（1123名）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（把握しているだけで167名）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61%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型も存在しているのが分かる。

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8.1%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61%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型以外のタイプも散見された。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。

急性肝炎においては様々な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示唆され、より積極的なハイリスクグループに対するワクチン接種と、その効果の検証が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

（国内学会）

1) 田沼順子、正木尚彦. HBe抗原陽性HIV感染者に対するHAARTの抗HBV効果について. 第15回日本肝臓病学会大会、2011年10月20-23日、福岡

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

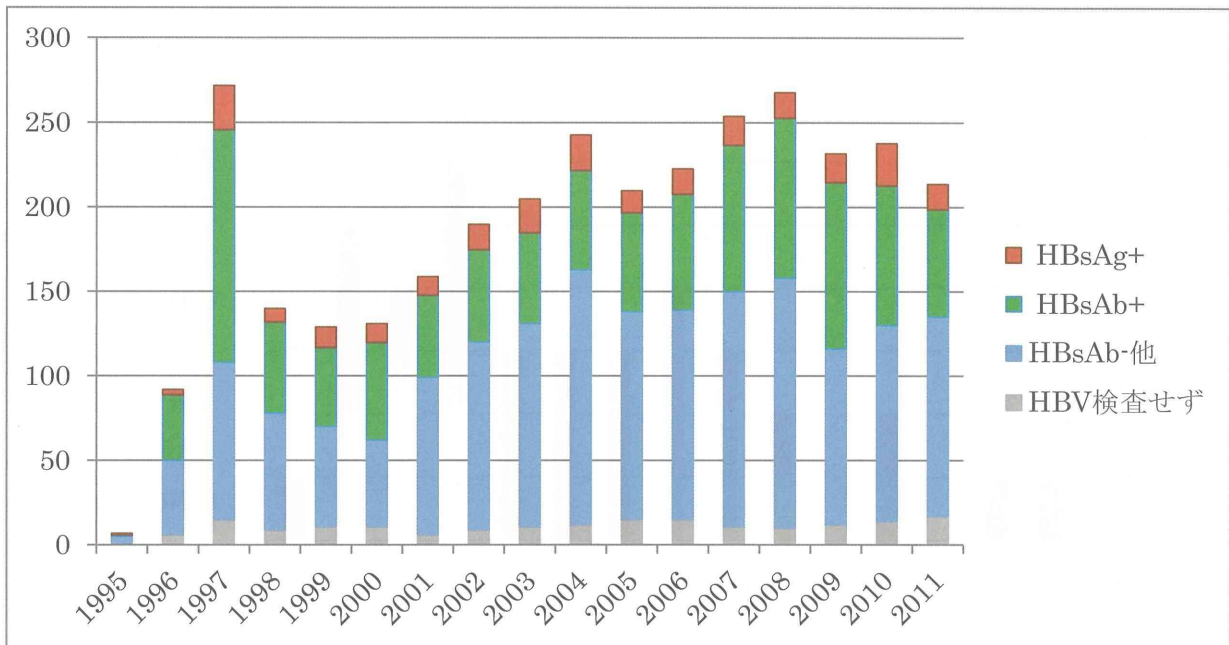
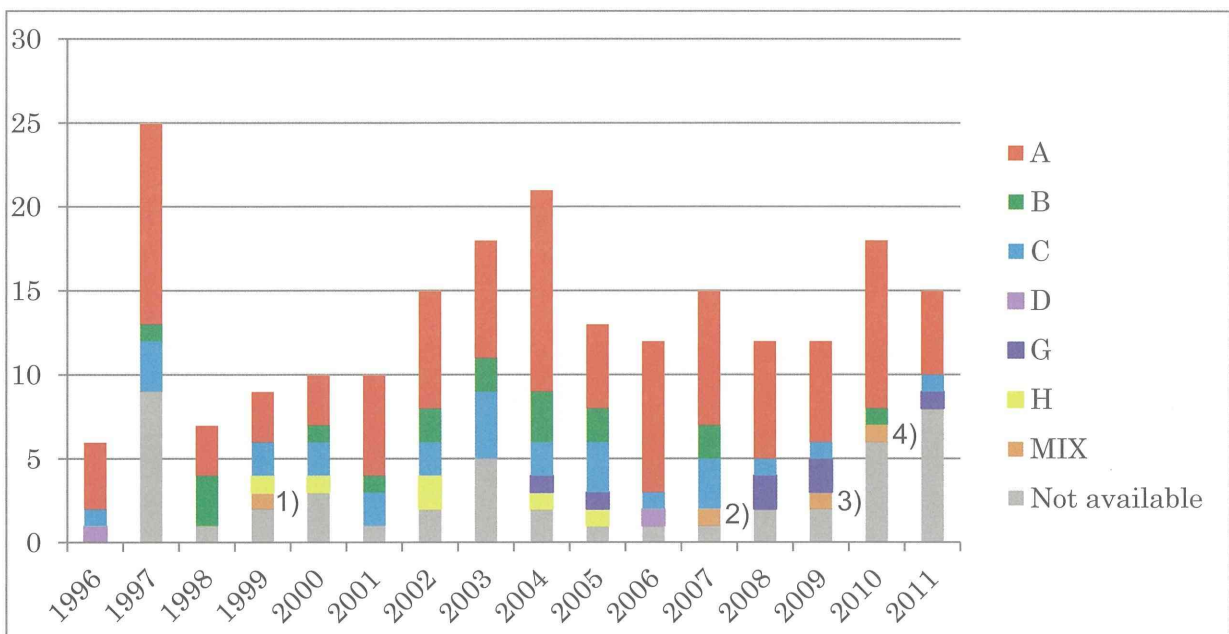
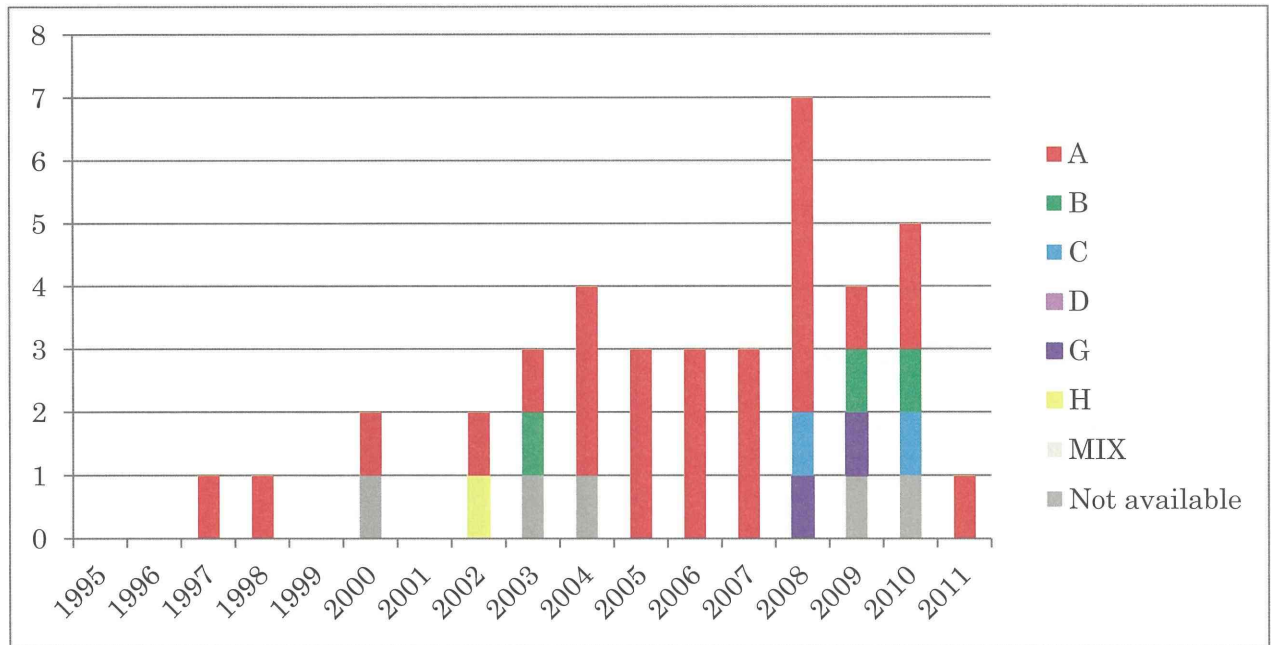


図2 HIV 初診時 HBsAg 陽性者の HBV genotype



MIX 内訳 1) Bj/G, 2) Ae/G, 3) G/H, 4) Ae/G

図3 HIV 陽性急性 B 型肝炎における HBV genotype



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 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、慢性肝炎、無症候性キャリアおよびこれらの急性増悪例は届出の対象外となっている。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510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。2010年の報告数を都道府県別で見ると、東京、大阪、愛知、兵庫、神奈川などで多かった。また、報告のない自治体が11道県あった。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の増加が続いている。劇症肝炎の報告は、届出時の報告として得られた範囲では、2006年以降年間3-7例であった。2011年に届出を行った医療機関は、36都府県の143施設であり、このうち109施設（76%）は各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水平感染にも留意が必要である。対策立案のためには、正確な発生状況の把握が不可欠であり、届出の遵守が必要である。

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い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類及び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型肝炎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4月以降は感染症法の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)として報告されたB型肝炎、2003年11月の法改正以降では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)」として報告されたB型肝炎(慢性肝炎、無症候性キャリアおよびこれらの急性増悪例は対象外)の報告内容を集計し、その発生状況・届出状況を見た。

発生状況については、これまでに、昨年度まで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)」において報告したことから、本研究ではその報告以降のデータを中心に集計した。

届出状況については、2006年4月に、届出基準と届出票の改正と共に、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、一昨年度に2007-2008年、昨年度に2009-2010年の届出医療機関数等について集計した。今年度は2011年について行った。

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、集計日により異なることがある(特に2011年のデータは今後変わる可能性がある)。今回の研究では2012年1月20日現在のデータを用いた。

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、2010年は174例と減少傾向がみられ、2011年は196例で、前年にくらべやや増加したが、2007年以降は一貫して200例を下回っている(図1)。

2010年に報告された174例は、都道府県別では、東京(33例)、大阪(17例)、愛知(16例)、兵庫(15例)、神奈川(10例)、福岡県(9例)、広島(6例)、宮崎(6例)の順で大都会に多い。北海道、岩手、秋田、福島、新潟、山梨、和歌山、鳥取、山口、徳島、香川は報告がなかった(図2)。

174例の性別は男性が140例、女性が34例(男/女=4.1/1)で、男性が80.5%を占めた。年齢群別(0-9歳、10-79歳は5歳毎、80歳以上)にみても10代前半、75代後半を除くほとんどの年齢群で男性が女性より多い。

男女別に年齢群分布をみると、男性は10代後半から80歳以上まで報告があり、30代前半をピークに、20代・30代が多い。年齢中央値は33.5歳(17-86歳)であった。女性は10代前半から70代後半まで報告があり、20代後半をピークに、20代後半・30代前半が多い。年齢中央値は33歳(14-75歳)であった(図3)。

感染経路では、男女ともに性的接触がもっとも多く、2010年の報告174例のうち、性的接触は124例[71.3%(男性71.4%、女性70.6%)]であった(図3)。124例には性的接触及び歯科治療の報告1例(女性)を含んでいる。性的接触の内訳は、男女合計では異性間が74.2%であり、男性のみでは異性間71.0%、同性間16.0%、いずれか不明13%、女性のみでは異性間87.5%、いずれか不明が12.5%であった。性的接触以外では、キャリアの家族からの水平感染、輸血・血液製剤、歯科治療、カミソリなどが報告された。不明の報告が37例あった。

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年は71.3%と増加した。2011年は微減して67.3%であった(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、2006-2011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例報告された)。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一部含まれていると考えられる。

2010年の報告174例の感染地域は、国内160例、国外14例であった(図4)。国外感染の14例の報告のうち10例は異性間性的接触(中国4例、タイ3例、フィリピン2例、サイパン1例)、1例は同性間性的接触(中国)、1例は異性間性的接触+歯科治療(中国)、2例は不明(北朝鮮1例、国不明1例)であった。

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5例、2007年5例、2008年7例、2009年3例、2010年7例で、2011年は4例の報告があった。1999(4月)-2011年の合計は39例であった。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り、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。

報告時点での死亡の報告は、1999(4月)-2010年に21例(0-4例/年)あり、2011年は1例報告されている。

2011年の報告総数196例の届出を行った医療機関は36都府県の143施設で、1医療機関当たりの報告数は1-7例であった(1例109施設、2例24施設、3例6施設、4例1施設、5例0施設、6例1施設、7例1施設)(表1)。前述のように北海道、岩手、秋田、福島、新潟、山梨、和歌山、鳥取、山口、徳島、香川は報告がなく、特に鳥取は2006年以降報告がない。

D. 考察と結論

わが国におけるB型肝炎は、1999年(4-12月)の510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例を下回る状況である。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。B型肝炎が性的接触により感染する疾患であることの予防啓発とともに、universal immunizationとしてのB型肝炎ワクチンの導入の検討が求められる。

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。しかし、報告のない自治体の存在や、実際にはB型急性肝炎推定患者数は報告数の約10倍の2000人と推定されていることなどから、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ことが明らかといえる。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。

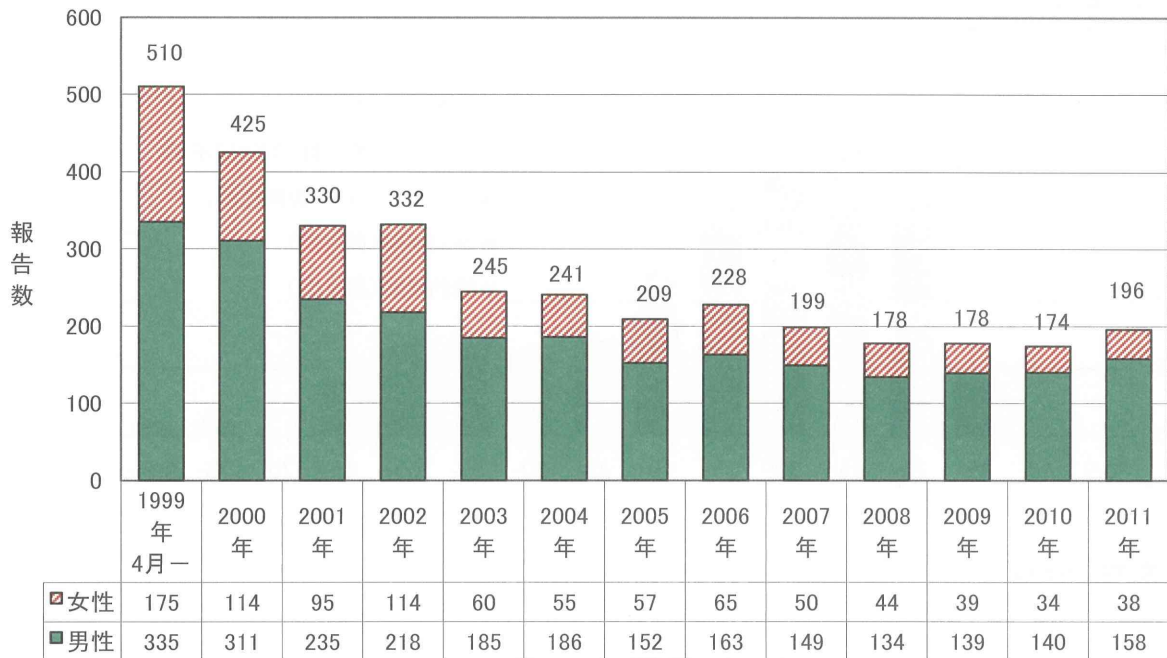
[なお、本研究班の研究代表者である溝上先生、研究分担者である伊藤先生との意見交換をもとに、国立感染症研究所感染症情報センターのホームページを改変した(参考図)。届出が促進されるよう願っている。]

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

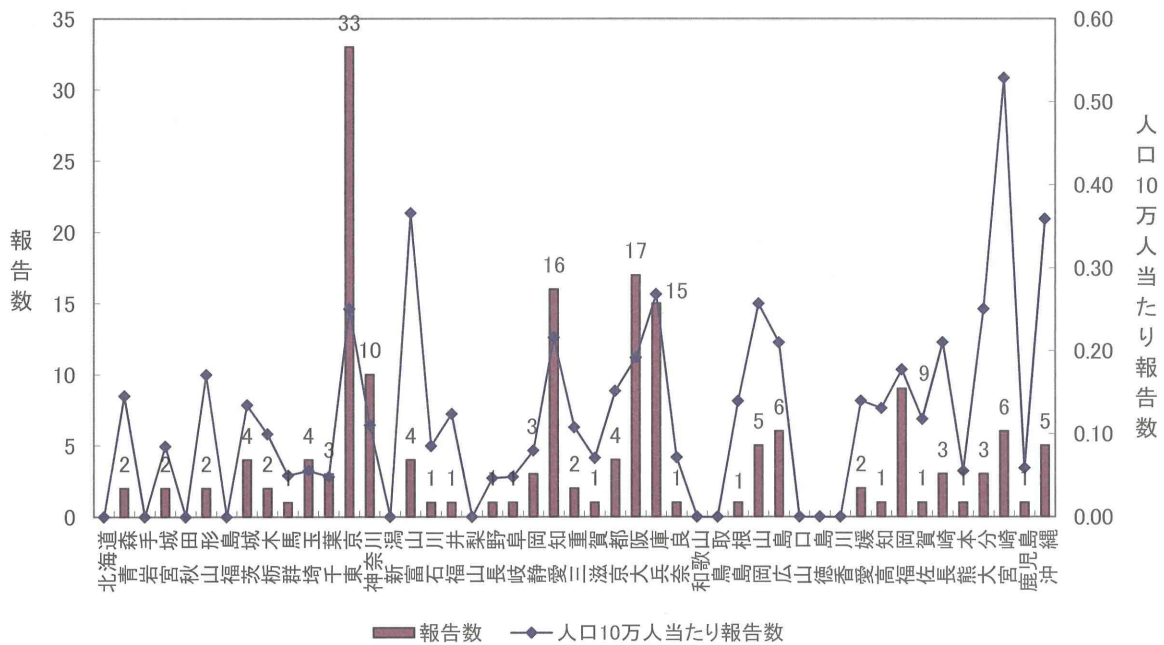
G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1. B型肝炎の年別・性別報告数 1999(4月)-2011年



感染症発生動向調査 2012年1月20日現在

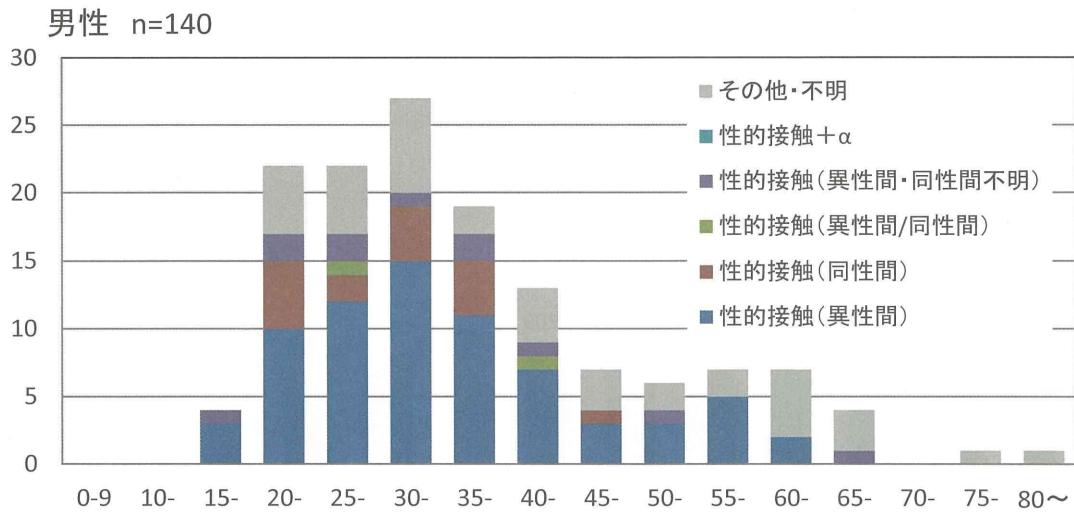
図2. B型肝炎の都道府県別報告数と罹患率 2010年(174例)



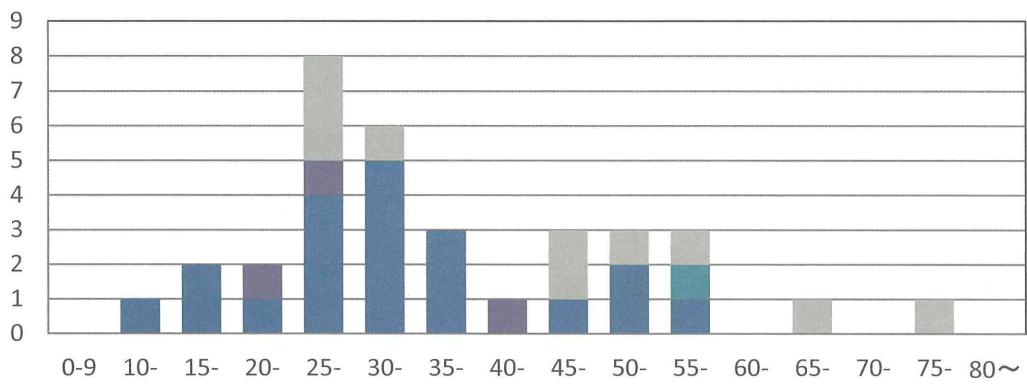
感染症発生動向調査 2012年1月20日現在

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 2010年(174例)



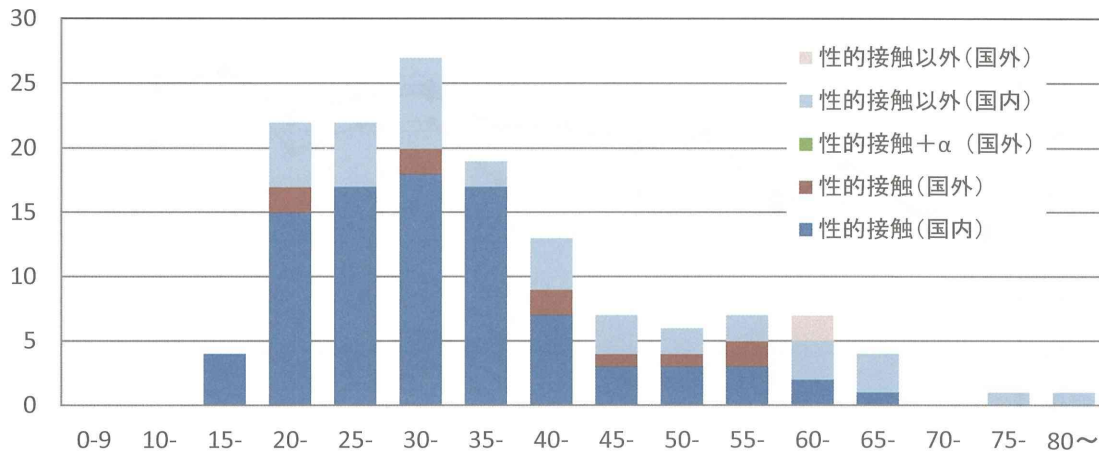
女性 n=34



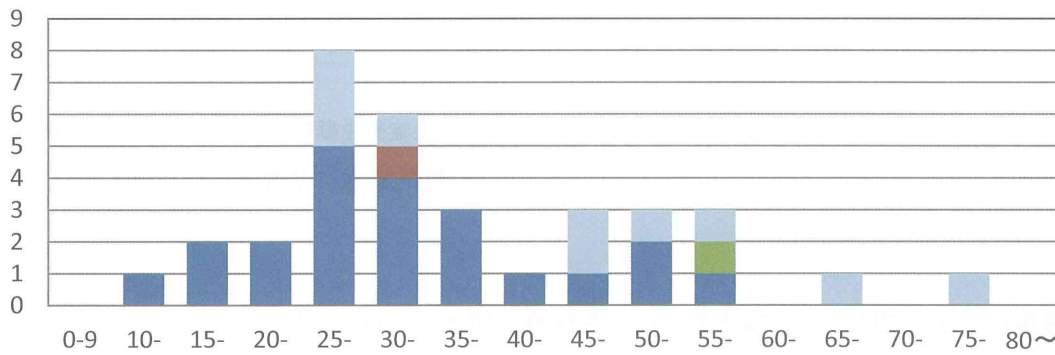
感染症発生動向調査 2012年1月20日現在

図4. B型肝炎の性別・年齢群別・感染経路(感染地域)別報告数 2010年(174例)

男性 n=140



女性 n=34



感染症発生動向調査 2012年1月20日現在