

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 型慢性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 型慢性肝疾患の現状（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 HB s 抗原例の genotype 分布（荒瀬康司） 31

7. 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—
（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 HBV genotype の分布と B 型急性肝炎の発症（梅村武司） 43

11. 岐阜県西濃地域における HBV genotype の分布（豊田秀徳） 45

12. HIV キャリアにおける B 型急性肝炎（三田英治） 51

13. 中国地方の B 型急性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 HBV genotype 分布（八橋 弘） 61

16. 福岡県における HBV genotype 分布（古庄憲浩） 65

17. B 型急性肝炎の現況；沖縄における発生状況（前城達次） 69

18. 献血者における HBV genotype 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

V. 総合研究（総括研究）報告書

平成 21～23 年度 総括研究報告書

主任研究者：溝上雅史 国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター長

研究要旨：これまでの我々の多施設共同研究により、本邦の B 型急性肝炎患者において genotype A が近年急速に増加していることが判明した。そこで今回全国規模で genotype A の感染状況を調査し、現状の把握を試みた。現在 genotype の測定は保険適応でないため、各施設で匿名化後、単一施設で統一測定し、genotype A の急性肝炎における分布率を調査した。さらに慢性化率や慢性肝炎における genotype A の増加率とそれらの要因を明らかにし、それらの要因を指標とした慢性化阻止の可能性を検討した。一部の症例では遺伝子配列を決定し、分子進化学的解析で国内感染か国外感染かを明らかにした。さらに先の情報を献血者や HIV 感染者の genotype A の増加率や B 型急性肝炎の届け出数と比較することで予防対策や感染時の慢性化阻止指針や届け出状況改善への対策を行った。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス(HBV)感染症では、HBV の発見以来世界的に臨床像が異なることが知られていたが、その理由は長い間不明であった。例えば、アジアにおいては genotype B と C が主で、成人への水平感染では慢性化しないが、欧米の genotype A は成人への初感染でも約 10% が慢性化することである (Sherlock S and Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System 10th ed, Blackwell Sciences, London, 2002)。近年、分子進化学的解析で世界的に 10 の genotype に分類されること、また、それらの genotype は地理的分布が異なることから HBV の世界各地の臨床像の違いが genotype の違いで説明可能となった (Miyakawa Y & Mizokami M. Intervirology 2003)。

当研究班では以下の項目を明らかにした。

1. 本邦における B 型急性肝炎の実数把握
2. B 型急性肝炎の届出状況
3. HBV genotype A の増加率、地域差および感染ルート
4. HIV 感染者や献血者における genotype A の感染状況
5. Genotype A が本当に慢性化 (キャリア化) しやすいか
6. Genotype A の慢性化阻止法

7. B 型慢性肝炎でも genotype A が増加しているか。

また、平成 23 年度にはこれらの解析結果をもとに、情報提供、問題提起、また実際の対策も行った。

B. 研究方法

平成 21～23 年度には、B 型急性肝炎の全国調査を行った。全国の共同研究施設より報告された 1982 年から 2010 年に発生した B 型急性肝炎症例 1088 例の解析が可能であった。調査項目として、感染地域、感染源、抗ウイルス剤の投与の有無、慢性化、遷延化の有無、HBV genotype、各種血液データ等を含め、感染原因、慢性化率、遷延化率等を解析した。多施設共同研究で収集した症例と感染症法に基づく届出情報を比較し、届出率および届出率より推定した B 型急性肝炎の年間発生数を推定した。また、genotype が不明な症例に関しては血清を収集し、肝炎・免疫研究センターで genotyping を施行し、genotype A とそれ以外の genotype (non-A genotype) で臨床データの特徴を比較検討した。収集した血清中の HBV が PCR により増幅が可能であった症例に関しては、遺伝子配列を決定し系統樹を作成し、国内感染か国外感染かの感染経路の推定を行った。

さらに平成 23 年度には、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。全国より B 型慢性肝炎症例を 5,000 例以上収集可能であり、genotype の判明した 2,940 例の解析を行った。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

今回収集した B 型急性肝炎症例と 5 類感染症法による届出と比較すると、2007 年 6.6%、2008 年 5.8%、2009 年 6.3% と届出率が低率であることが判明した。届出数および届出率から逆算すると B 型急性肝炎の発生数は年間 3,000 例程度であると推定された。また、正木班員らにより、わが国の DPC データ調査研究班（厚生労働科学研究・伏見班）の協力のもとで 2007 年および 2008 年の 7 月 1 日から 12 月 31 日までの退院患者の DPC データから、B 型急性肝炎および B 型劇症肝炎のケースを抽出し検討を行った。DPC データベースはわが国の急性期入院の約 40% をカバーする大規模データベースである。DPC データで抽出された B 型急性肝炎の症例数を X、日本の一般病床の総数を N、DPC 参加病院の病床の総数を n とし、 $Y=2xXxN/n$ の式を病床規模別に適用することによって、本邦での推定発症数 Y を推計した。表 1 に集計結果を示す。

表 1. DPC を用いた B 型急性肝炎推定発生数

病院規模(ベッド数)	DPC 登録病院数		ベッド数(日本全国)(N)	DPC 登録病院に於けるベッド数 (n)		日本全国での B 型急性肝炎推定発生数 (Y)	
	2007	2008		2007	2008	2007	2008
≥900	36	36	55,286	38,420	38,420	164	204
800-899	14	14	23,709	11,825	11,825	64	40
700-799	27	26	31,760	20,125	19,403	88	115
600-699	53	47	57,110	34,226	30,337	130	147
500-599	93	87	74,701	50,682	47,258	206	199
400-499	108	97	101,014	47,368	42,369	256	329
300-399	186	158	143,045	62,319	53,116	432	377
200-299	180	159	114,526	43,659	38,495	273	345
≤199	256	220	309,087	33,001	28,242	562	635
Total	953	844	910,238	341,625	309,465	2,175	2,391

2007 年には 446 例、2008 年には 444 例の急性 B 型肝炎入院症例が抽出され、本邦での発症数の推計値および 95% 信頼区間は 2007 年が 2175(2026-2324)例、2008 年が 2391 (2227-2555) 例となった。これらの B 型急性肝炎による入院患者に加えて、大阪府の献血者コホートを用いた HBV 新規水平不顕性感染者数が年間 6,000 人程度であるという推計結果を合わせると国内では年間 8,000~8,400 人の B 型肝炎の成人水平感染者が存在すると考えられた。

また、日本赤十字社・中央血液研究所の内田班員による献血者の HBV の感染状況の調査では、2006 年の全国調査で献血者 4,959,541 人に対し 1,979 人(0.04%) が HBV 陽性であった。2010 年の調査では献血者 5,329,676 人に対し 1,656 人(0.03%) が陽性であり、陽性率では 0.01%、実人数では 323 人減少していた。HBV genotype の分布は 2006 年が A:5.5%、B:29.3%、C:59.6%、その他であったが、2010 年は A:6.7%、B:29.3%、C:60.1%、その他と、A が 1.2% 増加してただけで、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。

HIV 感染者における HBV 混合感染率 (H21-23 年度)

また、国立国際医療研究センター エイズ治療・研究開発センターの田沼班員による HIV 感染者における HBV の感染状況の調査によると、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 2,993 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。

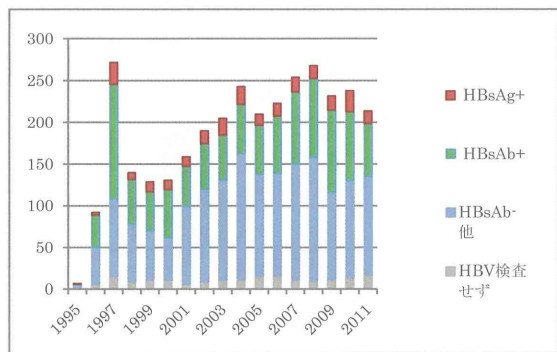


図 1 国立国際医療研究センター HIV 陽性初診者における HBsAg/ HB 抗体陽性率

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った。

全国での B 型急性肝炎における genotype の分布状況を解析すると、全国的には 1990 年代半ばより増加傾向にあり、2010 年には約 65%が genotype A であった。その中で首都圏においては genotype A は 1990 年代半ばより増加傾向にあり、2010 年には約 70%を占めていた。この傾向は地方部にも拡大しており、1990 年代後半から増加傾向にあり、2010 年には約 60%を占めていた (図 2)。

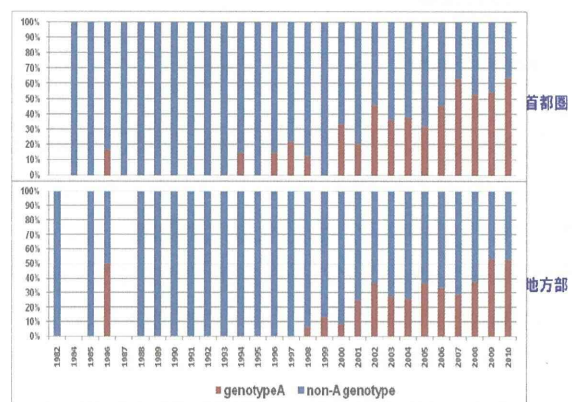


図 2. B 型急性肝炎における genotype A の割合 (首都圏と地方部での比較)

Genotype A と non-Genotype の臨床的な特徴を比較すると、genotype A においては年齢が若く (34.3 ± 12.2 歳 vs 38.4 ± 14.8 歳、 $P=0.0021$)、男性の症例を多く認めた (94.2% vs 64.6% 、 $P<0.0001$)。また、genotype A の症例では発症時の HBeAg の陽性率が高く (87.5% vs 77.1% 、 $P=0.041$)、peak の HBV-DNA が高値であり ($6.3 \pm 1.5 \log$ コピー/mL vs $5.6 \pm 1.4 \log$ コピー/mL、 $P=0.0002$)、ALT が低く (2132 ± 1020.2 IU/L vs 2573.7 ± 1715.3 IU/L、 $P=0.021$)、%PT は高い傾向であった ($74.6 \pm 22.6\%$ vs $66.9 \pm 32.1\%$ 、 $P=0.028$)。HBsAg の消失時期を比較すると genotype A では (6.2 ± 7.6 カ月 vs 3.2 ± 3.9 カ月、 $P<0.0001$) と non-A genotype と比較して有意に延長しており、6 カ月以上の HBsAg 持続陽性

を指標とした慢性化率でみると genotype A では 15.4%、non-A genotype では 3.0%と、genotype A において慢性化率が高いという結果であった (表 2)。

表 2. Genotype A に関連する臨床的特徴

	Genotype A (n=205)	Non-A genotype (n=438)	P
Age	34.3±12.2	38.4±14.8	0.0021
Gender (male:%)	194 (94.2)	283 (64.6)	<0.0001
HBsAg positivity (%) (診断時)	87.5	77.1	0.041
HBV-DNA (peak)	6.3±1.5	5.6±1.4	0.0002
ALT (peak)	2132.6±1020.2	2573.7±1715.3	0.021
T-bil (peak)	9.4±7.9	8.8±8.7	0.3
PT (%)	74.6±22.6	66.9±32.1	0.028
HBsAg消失までの期間 (month)	6.2±7.6	3.2±3.9	<0.0001
慢性化率 (%)	15.4%	3.0%	0.0015
感染原因 (性行為感染)	90.5%	82.8%	0.136

しかし、6 か月から 12 か月の間に HBsAg が陰性化する症例も多く、このような症例は慢性化というより遷延化と分類すべきであると考えられた。今回の解析では 12 か月以上 HBsAg が持続陽性であった症例に関しては、それ以降陰性化しておらず「12 か月以上 HBsAg が持続陽性」を慢性化の定義とすべきであると考えられた。この定義を用いて、HIV 陰性症例での慢性化率を算定した場合、genotype A では 7~8%で慢性化すると考えられた。

HIV との共感染率を比較すると genotype A では 10%で共感染しており、non-A genotype では 1%であった (図 3)。HIV 共感染例と非共感染例で HBsAg の消失時期を Kaplan-Meier 法で比較すると、HIV 共感染例の方が有意に HBsAg 消失時期が延長していた (P=0.0064)。

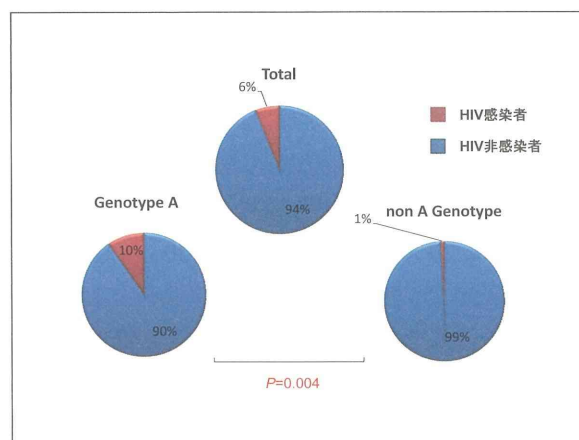


図 3. B 型急性肝炎例における HIV 共感染率

また、系統解析の結果、genotype A 症例は過去の国内の B 型急性肝炎症例や慢性肝炎症例とクラスターを形成しており、大部分の症例が国内感染であるということが判明した (図 4)。

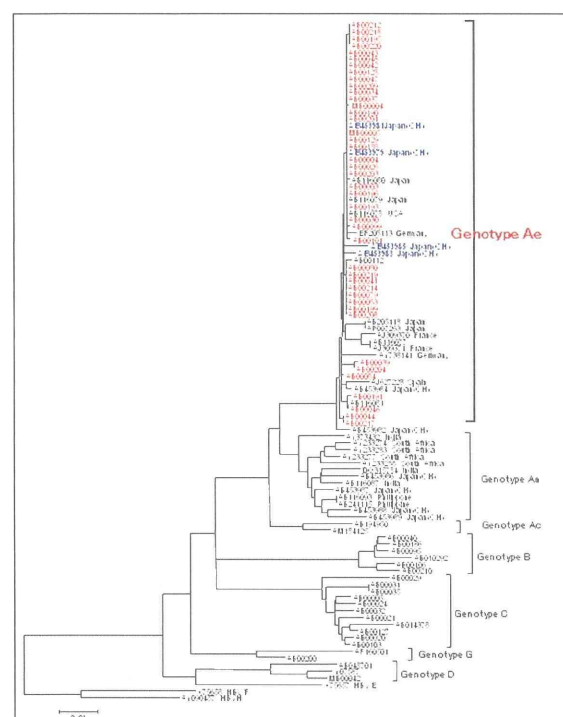


図 4. B 型急性肝炎症例の系統解析

B 型急性肝炎の慢性化阻止に関しては、核酸アナログはむしろ慢性化例に多数投与されていた。しかし、発症早期に投与が開始された症例に関しては慢性化していないという傾向を認めた。

次に、B型慢性肝炎の全国調査結果を報告する。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5)。

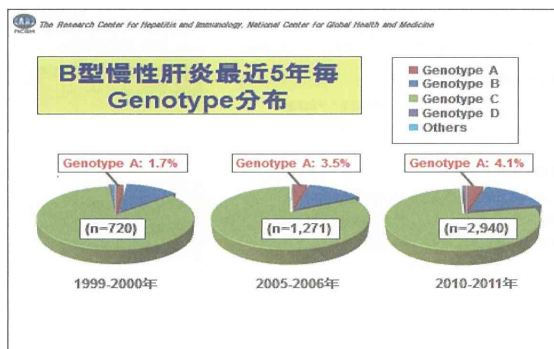


図5.最近5年ごとのB型慢性肝炎におけるgenotype分布

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6)。

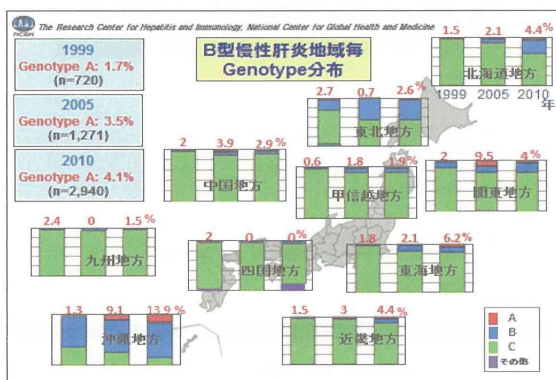


図6. B型慢性肝炎地域ごとのgenotype分布

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7)。

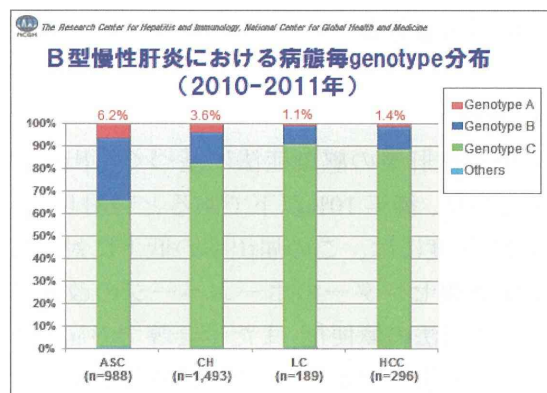


図7. B型慢性肝炎における病態ごとgenotype分布

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8)。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。HIV 検査は全体の 16.2%で施行されていたにすぎず、その中でも genotype A では HIV(+)を 27.6%に認め、他の genotype の 1%未満と比較して圧倒的多数に共感染を認めた。

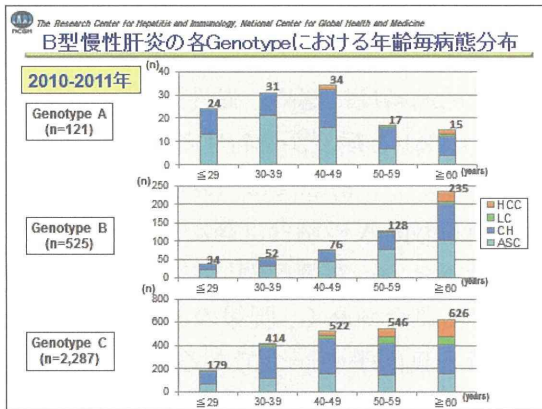


図 8. B 型慢性肝炎における各 genotype ごとの年齢別病態分布

D. 考察

B 型急性肝炎の感染症法に基づく届出率は低率であり、毎年 10%以下であると判明した。平成 23 年度には、この届出率の低下に対して感染症情報センターのホームページの改善等による届出法の簡便化、また学会等での届出の推奨等の対策を開始した。以下に感染症情報センターのホームページの改変に関して記述する。

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

感染症発生動向調査 ～届出について～

感染症発生動向調査は、「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（感染症法）に基づいて実施されている調査です。わが国における感染症の発生状況を継続して把握・分析し、その結果を国民や医療関係者へ提供することにより、感染症の予防およびまん延防止を図ることを目的に行われています。分析情報とともに、集計データの速報も行われています。

■対象疾患一覧 →

■届出をする医師の皆様へ

- 届出事務・届出票(厚生労働省)
- 届出票(全数把握疾患)記入時のお願い、注意点
- 届出先(保健所一覧)

■感染症発生動向調査 週報(DWR)→

- 感染症発生動向調査 報告数データ、速報データ、年別一覧表、年報)

■病原微生物検出情報(IASR)→

・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	0426(22)6141	0426(23)3987	
2 南多摩	206-0025	多摩市永山2-1-5	042(371)7681	042(37)6987	
3 多摩立川	190-0023	立川市柴崎町2-21-19	042(524)5171	042(52)47813	
4 多摩府中	183-0034	府中市美町2-51-1	042(362)2334	042(360)2144	
5 多摩小平	187-0002	小平市花小金井1-31-24	042(450)3111	042(45)3261	
6 鳳ふよ	163-8001	新宿区西新宿2-8-1	03(5320)4342	03(5388)1428	
7 町田市	194-0021	町田市中町2-13-3	042(722)0621	042(722)3249	政令市
8 八王子市	192-0083	八王子市旭町13-18	042(645)5111	042(644)9100	政令市
9 千代田	101-0054	千代田区神田錦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(3541)5930	03(354)9554	特別区
11 みぞと	108-0073	港区三田1-4-10	03(3455)4701	03(3798)4819	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(5903)1386	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	130-8940	墨田区香取橋1-23-20	03(5608)1111	03(5608)6404	特別区
16 江東区	135-0016	江東区東亀2-1-1	03(3647)5855	03(3615)1711	特別区
17 品川区	142-0063	品川区荏原2-9-6	03(3788)2000	03(3788)7600	特別区
18 目黒区	153-8573	目黒区上目黒2-10-15	03(5722)9501	03(5722)9508	特別区
19 大田区	144-8921	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)3202	特別区

B 型急性肝炎の全国調査の結果からは、Genotype A においては non-A genotype と比較して peak の ALT が低く、%PT が高値であることより、肝炎の程度が軽度な症例が多く、HBsAg 消失までの時期が長期にわたり慢性化に関与する可能性が示唆された。Genotype A は慢性化率が高いという結果であったが、発症後 6 か月から 12 か月の期間に HBsAg が消失する症例も多く、これらの症例をどのように定義するかを検討する必要があると考えられた。これまでの国内での genotype A の慢性化率に関する報告では、3%から 23%と施設により大きく異なり、これまでの「肝炎が持続し、HBsAg が 6 か月以上持続陽性」は genotype A が増加している現状、HBsAg 検出系の感度が格段に向上している現状に関しては、「HBsAg12 か月以上持続陽性」という定義で判定すべきと考え

られた。型急性肝炎の慢性化阻止に関しては、核酸アナログはむしろ慢性化例に多数投与されていた。しかし、発症早期に投与が開始された症例に関しては慢性化していないという傾向を認め、prospective study で確認すべきであると考えられた。

E. 結論

B 型急性肝炎の届出率は 10%以下と低率であった。Genotype A は首都圏だけでなく、地方部でも急速に増加していた。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。HIV の共感染は B 型急性肝炎の慢性化に関与すると考えられた。

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。

Genotype A による急性肝炎は peak の ALT が低く肝炎としては軽度であるが、HBV-DNA は高く不顕性感染により感染しやすいと考えられる。さらには、HBsAg が消失するまでの期間が長く、感染が拡大しやすいと考えられる。このような genotype A による感染では今回の

解析では、急性肝炎で入院したような症例では慢性化率は7-8%程度と考えられ、不顕性感染ではさらに高いと考えられる。今後は核酸アナログによる慢性化阻止の有効性に関する前向き研究も必要と考えられるが、抜本的な対策としては、ユニバーサルワクチネーションの導入が必要と考えられる。そのためには、今回のデータを有効に利用し、費用対効果の面からも検討が必要であると考えられる。

臨床症例の集計と解析

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：これまでの我々の多施設共同研究により、本邦の B 型急性肝炎患者において genotype A が近年急速に増加していることが判明した。そこで今回全国規模で genotype A の感染状況を調査し、現状の把握を試みた。現在 genotype の測定は保険適応でないため、各施設で匿名化後、単一施設で統一測定し、genotype A の急性肝炎における分布率を調査した。さらに慢性化率や慢性肝炎における genotype A の増加率とそれらの要因を明らかにし、それらの要因を指標とした慢性化阻止の可能性を検討した。一部の症例では遺伝子配列を決定し、分子進化学的解析で国内感染か国外感染かを明らかにした。さらに先の情報を献血者や HIV 感染者の genotype A の増加率や B 型急性肝炎の届け出数と比較することで予防対策や感染時の慢性化阻止指針や届け出状況改善への対策を行った。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス(HBV)感染症では、HBV の発見以来世界的に臨床像が異なることが知られていたが、その理由は長い間不明であった。例えば、アジアにおいては genotype B と C が主で、成人への水平感染では慢性化しないが、欧米の genotype A は成人への初感染でも約 10% が慢性化することである (Sherlock S and Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System 10th ed, Blackwell Sciences, London, 2002)。近年、分子進化学的解析で世界的に 10 の genotype に分類されること、また、それらの genotype は地理的分布が異なることから HBV の世界各地の臨床像の違いが genotype の違いで説明可能となった (Miyakawa Y & Mizokami M. Intervirology 2003)。

当研究班では以下の項目を明らかにした。

1. 本邦における B 型急性肝炎の実数把握
2. B 型急性肝炎の届出状況
3. HBV genotype A の増加率、地域差および感染ルート
4. HIV 感染者や献血者における genotype A の感染状況
5. Genotype A が本当に慢性化 (キャリア化) しやすいか
6. Genotype A の慢性化阻止法

7. B 型慢性肝炎でも genotype A が増加しているか。

B. 研究方法

平成 21～23 年度には、B 型急性肝炎の全国調査を行った。全国の共同研究施設より報告された 1982 年から 2010 年に発生した B 型急性肝炎症例 1088 例の解析が可能であった。調査項目として、感染地域、感染源、抗ウイルス剤の投与の有無、慢性化、遷延化の有無、HBV genotype、各種血液データ等を含め、感染原因、慢性化率、遷延化率等を解析した。多施設共同研究で収集した症例と感染症法に基づく届出情報を比較し、届出率および届出率より推定した B 型急性肝炎の年間発生数を推定した。また、genotype が不明な症例に関しては血清を収集し、肝炎・免疫研究センターで genotyping を施行し、genotype A とそれ以外の genotype (non-A genotype) で臨床データの特徴を比較検討した。収集した血清中の HBV が PCR により増幅が可能であった症例に関しては、遺伝子配列を決定し系統樹を作成し、国内感染か国外感染かの感染経路の推定を行った。

さらに平成 23 年度には、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。全国より B 型慢性肝炎症例を 5,000 例以上収集可能であり、genotype の判明した 2,940 例の解析を行った。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

今回収集した B 型急性肝炎症例と 5 類感染症法による届出と比較すると、2007 年 6.6%、2008 年 5.8%、2009 年 6.3% と届出率が低率であることが判明した。届出数および届出率から逆算すると B 型急性肝炎の発症数は年間 3,000 例程度であると推定された。

全国での B 型急性肝炎における genotype の分布状況を解析すると、全国的には 1990 年代半ばより増加傾向にあり、2010 年には約 65% が genotype A であった。その中で首都圏においては genotype A は 1990 年代半ばより増加傾向にあり、2010 年には約 70% を占めていた。この傾向は地方部にも拡大しており、1990 年代後半から増加傾向にあり、2010 年には約 60% を占めていた (図 1)。

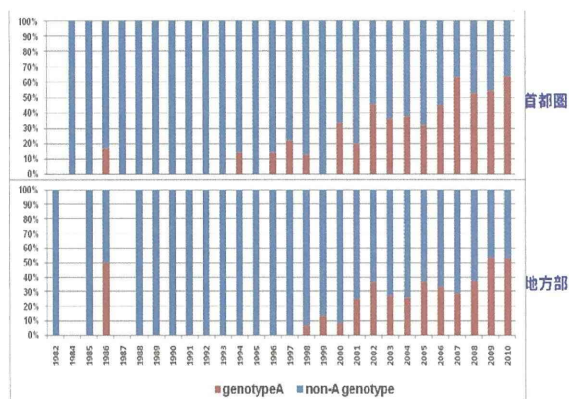


図 1. B 型急性肝炎における genotype A の割合 (首都圏と地方部での比較)

Genotype A と non-A genotype の臨床的な特徴を比較すると、genotype A においては年齢が若く (34.3±12.2 歳 vs 38.4±14.8 歳、P=0.0021)、男性の症例を多く認めた (94.2% vs 64.6%、

P<0.0001)。また、genotype A の症例では発症時の HBeAg の陽性率が高く (87.5% vs 77.1%、P=0.041)、peak の HBV-DNA が高値であり (6.3±1.5log コピー/mL vs 5.6±1.4log コピー/mL、P=0.0002)、ALT が低く (2132±1020.2IU/L vs 2573.7±1715.3IU/L、P=0.021)、%PT は高い傾向であった (74.6±22.6% vs 66.9±32.1%、P=0.028)。HBsAg の消失時期を比較すると genotype A では (6.2±7.6 カ月 vs 3.2±3.9 カ月、P<0.0001) と non-A genotype と比較して有意に延長しており、6 カ月以上の HBsAg 持続陽性を指標とした慢性化率でみると genotype A では 15.4%、non-A genotype では 3.0%と、genotype A において慢性化率が高いという結果であった (表 1)。

表 1. Genotype A に関連する臨床的特徴

	Genotype A (n=205)	Non-A genotype (n=438)	P
Age	34.3±12.2	38.4±14.8	0.0021
Gender (male:%)	194 (94.2)	283 (64.6)	<0.0001
HBeAg positivity (%) (診断時)	87.5	77.1	0.041
HBV-DNA (peak)	6.3±1.5	5.6±1.4	0.0002
ALT (peak)	2132.6±1020.2	2573.7±1715.3	0.021
T-bil (peak)	9.4±7.9	8.8±8.7	0.3
PT (%)	74.6±22.6	66.9±32.1	0.028
HBsAg消失までの期間 (month)	6.2±7.6	3.2±3.9	<0.0001
慢性化率 (%)	15.4%	3.0%	0.0015
感染原因 (性行為感染)	90.5%	82.8%	0.136

しかし、6 か月から 12 か月の間に HBsAg が陰性化する症例も多く、このような症例は慢性化というより遷延化と分類すべきであると考えられた。今回の解析では 12 か月以上 HBsAg が持続陽性であった症例に関しては、それ以降陰性化しておらず「12 か月以上 HBsAg が持続陽性」を慢性化の定義とすべきであると考えられた。この定義を用いて、HIV 陰性症例での慢性化率を算定した場合、genotype A では 7~8%で慢性化すると考えられた。

HIV との共感染率を比較すると genotype A では 10%で共感染しており、non-A genotype では 1%であった (図 2)。HIV 共感染例と非共感

染例で HBsAg の消失時期を Kaplan-Meier 法で比較すると、HIV 共感染例の方が有意に HBsAg 消失時期が延長していた (P=0.0064)。

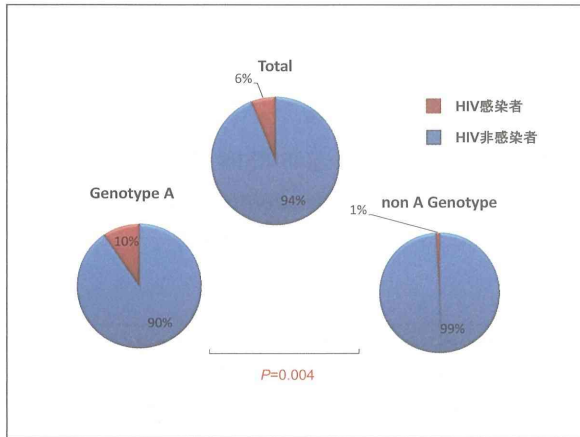


図 2. B 型急性肝炎例における HIV 共感染率

また、系統解析の結果、genotype A 症例は過去の国内の B 型急性肝炎症例や慢性肝炎症例とクラスターを形成しており、大部分の症例が国内感染であるということが判明した (図 3)。

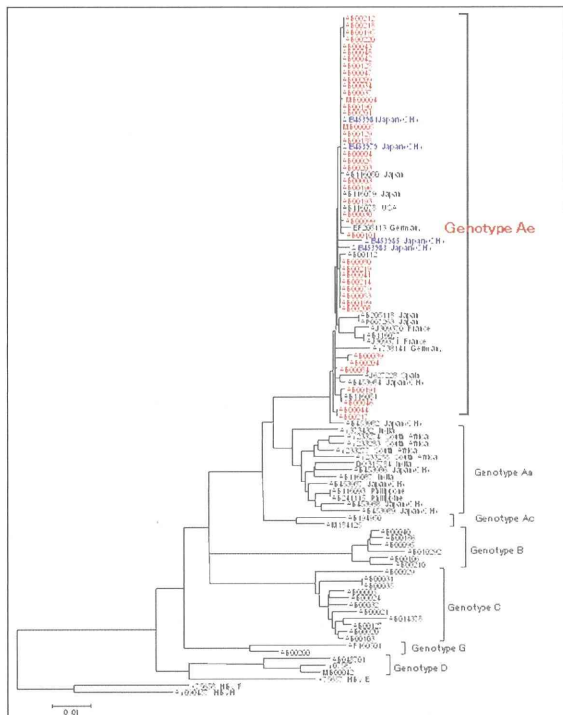


図 3. B 型急性肝炎症例の系統解析

B 型急性肝炎の慢性化阻止に関しては、核酸アナログはむしろ慢性化例に多数投与さ

れていた。しかし、発症早期に投与が開始された症例に関しては慢性化していないという傾向を認めた。

次に、B 型慢性肝炎の全国調査結果を報告する。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 4)。

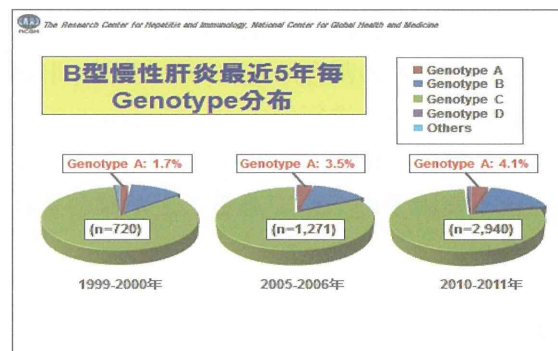


図 4.最近 5 年ごとの B 型慢性肝炎における genotype 分布

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 5)。

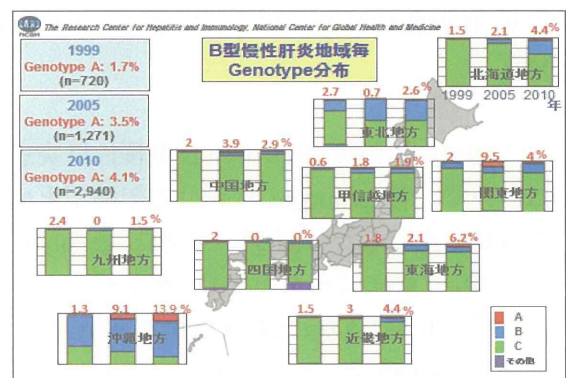


図 5. B 型慢性肝炎地域ごとの genotype 分布

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 6)。

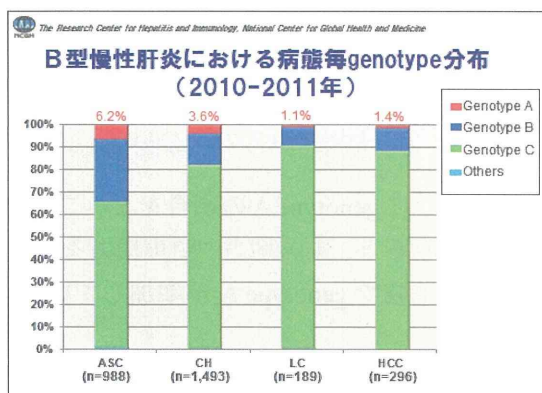


図 6. B 型慢性肝炎における病態ごと genotype 分布

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 7)。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、肝癌の症例も認められた。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。HIV 検査は全体の 16.2% で施行されていたにすぎず、その中でも genotype A では HIV(+) を 27.6% に認め、他の genotype の 1% 未満と比較して圧倒的多数に共感染を認めた。

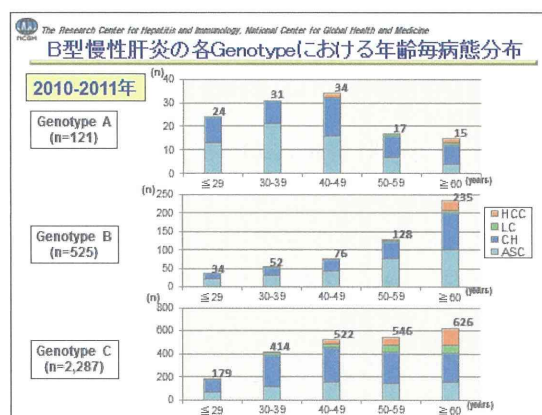


図 7. B 型慢性肝炎における各 genotype 別の年齢別病態分布

D. 考察

B 型急性肝炎の感染症法に基づく届出率は低率であり、毎年 10% 以下であると判明した。平成 23 年度には、この届出率の低下に対して感染症情報センターのホームページの改善等による届出法の簡便化、また学会等での届出の推奨等の対策を開始した。Genotype A においては non-A genotype と比較して peak の ALT が低く、%PT が高値であることより、肝炎の程度が軽度な症例が多く、HBsAg 消失までの期間が長期にわたり慢性化に關与する可能性が示唆された。Genotype A は慢性化率が高いという結果であったが、発症後 6 カ月から 12 カ月の期間に HBsAg が消失する症例も多く、これらの症例をどのように定義するかを検討する必要があると考えられた。これまでの国内での genotype A の慢性化率に関する報告では、3% から 23% と施設により大きく異なり、これまで

の「肝炎が持続し、HBsAg が 6 カ月以上持続陽性」は genotype A が増加している現状、HBsAg 検出系の感度が格段に向上している現状に関しては、「HBsAg12 か月以上持続陽性」という定義で判定すべきと考えられた。型急性肝炎の慢性化阻止に関しては、核酸アナログはむしろ慢性化例に多数投与されていた。しかし、発症早期に投与が開始された症例に関しては慢性化していないという傾向を認めた。今後は prospective study で確認すべきであると考えられた。

E. 結論

B 型急性肝炎の届出率は 10%以下と低率であった。Genotype A は首都圏だけでなく、地方部でも急速に増加していた。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。HIV の共感染は B 型急性肝炎の慢性化に関与すると考えられた。

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1). Kiyoaki Ito, Hiroshi Yotsuyanagi, Hiroshi Yatsunashi, 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.

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

Submitting

2). Qin Y, Zhang J, Garcia T, Ito K, Gutelius D, Li J, Wands J, Tong S.

An improved method for rapid and efficient determination of genome replication and protein expression of clinical hepatitis B virus isolates.

J Clin Microbiol. 2011 Feb 2.

3). Ito K, Qin Y, Guarneri M, Garcia T, Kwei K, Mizokami M, Zhang J, Li J, Wands J R, Tong S. Impairment of hepatitis B virus virion secretion by single-amino-acid substitutions in the small envelope protein and rescue by a novel glycosylation site.

J Virol. 84 (24):12850-12861, 2010.

4). 伊藤清顕、正木尚彦

B型肝炎ウイルス再活性化

臨床消化器内科 26 (3):369-373, 2011

5). 伊藤清顕、溝上雅史

HBV 遺伝子型と B 型急性肝炎

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 Yatsunashi, 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). Ito K, Mizokami M, Wands J, Garcia T, Qin Y, Guarnieri M, Kwei K, Zhang J, Li J, Tong S.

IMPAIRMENT OF HEPATITIS B VIRUS VIRION SECRETION BY SINGLE AMINO ACID SUBSTITUTIONS IN THE SMALL ENVELOPE PROTEIN AND RESCUE BY A NOVEL GLYCOSYLATION SITE.

2010 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses, Taiwan, 133, 2010.

3). 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

4). 伊藤清顕、溝上雅史, Suk-Fong Lok, Tong S.

B型肝炎ウイルス遺伝子変異の病態・治療に及ぼす影響 HBV遺伝子型間におけるHBeAg産生の違い,

第46回日本肝臓学会総会, 山形, 肝臓, 51,A100, 2010.

5). 伊藤清顕、溝上雅史, Jack R. Wands, Tong S.

B型肝炎ウイルス遺伝子変異の病態・治療に及ぼす影響 エンベロープ蛋白M133T変異による

新規糖鎖結合部位はescape mutantにより抑制されたHBV分泌を改善する,
第46回日本肝臓学会総会, 山形, 肝臓, 51,A100, 2010.

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

VI. 総合研究（分担研究）報告書