

名古屋地区における B 型慢性肝疾患における現状

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：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
 研究協力者：大野智義 社会保険中京病院 消化器科
 研究協力者：長谷川泉 社会保険中京病院 消化器科

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検討した。さらに HBV 持続感染に寄与するウイルス因子及び宿主因子を検討する。

A. 研究目的

近年、B 型急性肝炎において、HBV/A が 50% を占め、特に首都圏では 70% に至るとの報告もある。慢性化率が高いことから B 型慢性肝炎における HBV/A の割合も増加傾向であり、今回の研究班では、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。さらに臨床研究及びヒトゲノム倫理委員会の承認も得ている。

C. 研究結果

B 型慢性肝疾患患者 327 名の内訳は名市大 284 名、中京病院 43 名、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。HBe 抗原陽性率は有意に HBV/C で高かった。（図 1）

HBV/A, B, Cにおける臨床的特徴				
	HBV/A n=17 (5.1%)	HBV/B n=34 (10.4%)	HBV/C n=272 (83.1%)	HBV/D+E n=4 (1.2%)
Male gender	12 (70.6%)	24 (70.6%)	151 (55.5%)	1 (25.0%)
Age (mean ± SD)	39.0 ± 10.5*	57.7 ± 13.3†	49.1 ± 14.2	51.3 ± 10.2
Diagnosis				
Inactive carrier state	8 (47.0%)‡	6 (17.6%)	50 (21.7%)	2 (50.0%)
Chronic hepatitis	9 (52.9%)	26 (76.5%)	175 (64.3%)	2 (50.0%)
Cirrhosis	0 (0.0%) §	1 (2.9%)†	15 (5.5%)	0 (0.0%)
Hepatocellular carcinoma	0 (0.0%) §	1 (2.9%)†	23 (8.5%)	0 (0.0%)
Anti viral treatment	7 (41.2%)	14 (41.1%)	142 (52.9%)	1 (25.0%)
Blood tests				
AST (IU/L)	31.0 ± 83.8	26.2 ± 80.2	33.8 ± 169.3	29.3 ± 10.3
ALT (IU/L)	29.6 ± 83.8	43.9 ± 85.3	41.3 ± 63.8	40.0 ± 16.4
γ-GTP (IU/L)	36.0 ± 34.6	35.2 ± 25.0	32.0 ± 33.3	23.0 ± 14.0
Platelet (× 10 ³ /mm ³)	19.8 ± 21.9	18.2 ± 6.4	18.2 ± 29.5	16.3 ± 4.4
HBV markers				
HBeAg (positive rate: %)	23 (17.6%) §	2 (5.9%)†	92 (33.8%)	2 (50.0%)
HBVDNA (log copies/mL)	4.5 (<2.6→7.6)	4.6 (<2.6→7.6)	4.8 (<2.6→7.6)	5.8 (<2.6→7.6)

*P < 0.05, A vs B or C. †P < 0.05, B vs C. ‡P < 0.05, A vs C. § P < 0.05, A vs C

図 1 各 Genotype における臨床的特徴

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 歳未満の症例だけに比べてより顕著であった。(図 2、図 3)

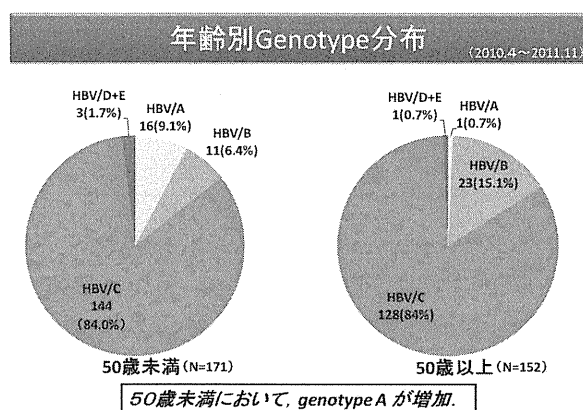


図 2 年齢別 Genotype 分布

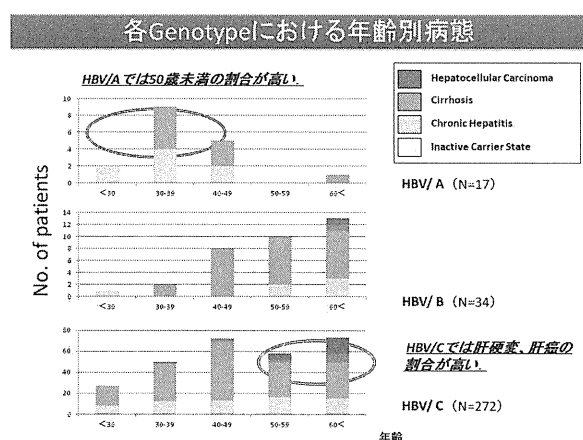


図 3 各 Genotype における年齢別病態

HBV/A において、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 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、女性の HBV/A は今回 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た症例はなく、すでにキャリア化/慢性化した状態で発見される傾向にあった。

近年、ゲノムワイド関連解析が多方面で検討されているが、HBV 持続感染に HLA-DP 領域の SNPs が関連していることが報告されている。今後、急性肝炎後の慢性化機序に關与するウイルス側及び宿主因子を同定するために、B 型急性肝炎発症後の遷延化・慢性化例に關して、HLA-DP 領域の SNPs の關与及び HBV 遺伝子変異の検討を試みる予定である。さらに重症化に關連している HBV genotype やプレコア・コアプロモーター領域の塩基配列を決定し、臨床的意義を検討する。

HBV 持続感染に寄与するウイルス因子及び宿主因子を同定することにより、ハイリスク群を囲い込むことができる。ユニバーサルワクチンの導入が施行されていないわが国では、今後増加が予測される HBV/A 感染による B 型急性肝炎のキャリア化に対する対策は重要な課題である。

E. 結論

HBV 持続感染に寄与するウイルス因子及び宿主因子を同定することにより、ハイリスク群を囲い込むことができる。今後増加が予測される HBV/A 感染による B 型急性肝炎のキャリア化に対する対策は重要な課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Matsuura K, **Tanaka Y**, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T,

- Miyakawa Y, Mizokami M. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol.* 2009;47(5):1476-1483.
2. Kusakabe A, **Tanaka Y**, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsuhashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Eiji Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. A Case-Control Study for the Identification of Virological Factors associated with Fulminant Hepatitis B. *Hepatology Res.* 2009; 39(7):648-656.
 3. Yoshida T, Kusumoto S, Inagaki A, Mori F, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Iida S, Sugauchi F, **Tanaka Y**, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma: two case reports. *Int J Hematol.* 2010 ;91:844-849.
 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.* 2011 ;83:412-418
 5. 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. *Hepatology Res.* 2011; 41:1-21.
 6. 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 Hepatology Res.* 2011;54:19-25.
 7. Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, **Tanaka Y**, Shinkai N, Hige S, Yatsuhashi 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. *Hepatology Res.* 2012;42(2):139-149.
 8. 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. *Hepatology Res.* 2011;41(6):505-511.
 9. 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):209-215.
2. 学会発表
 1. Shinkai N, **Tanaka Y**, Matsuura K, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Evaluation and application of a novel high-sensitivity chemiluminescent enzyme immunoassay for Chronic hepatitis B patients with HBsAg seroconversion. 61st American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), Oct 29-Nov 2, 2010. Boston MA.
 2. Sugauchi F, **Tanaka Y**, Tajiri K; Kishi H, Matsuura K, Sugiyama M, Joh T, Mizokami M. In vivo model using uPA/SCID mice with human hepatocytes to study cross-genotype protection of HBV and a role of HBs antigen mutation in immunity escape. 61st American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), Oct 29-Nov 2, 2010. Boston MA.

3. 菅内文中, 田中靖人, 田尻和人、岸 裕幸、山内 学、城 卓志、溝上雅史. ヒト肝細胞キメラマウスにおける B 型肝炎ウイルス感染防御の試み. 第 46 回日本肝臓学会総会 2010 年 5 月 26-27 日 山形
 4. Tanaka Y. Progress in technology for diagnosis and treatment monitoring. 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.
 5. Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Watanabe T, Tajiri K, Kishi H, Masashi M. 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. THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. NOV 4-8, 2011. San Francisco.
 6. Sugiyama M, Tanaka Y, Nakanishi M, Sudoh M, Mizokami M. HOST SPHINGOLIPID BIOSYNTHESIS AS A THERAPEUTIC TARGET FOR HEPATITIS B VIRUS REPLICATION. THE 62ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. NOV 4-8, 2011. San Francisco.
 7. 木村達治、小林万利子、田中靖人、溝上雅史、熊田博光. 「イムニス HBV ゲノタイプ EIA」の臨床性能. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 年 6 月 2 日～3 日. 東京.
 8. 今関文夫、呉 霜、神田達郎、田中靖人、横須賀收. 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 6 月 2 日～3 日. 東京.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
今回の研究内容については特になし.

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

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：1994 年から当院で診断した B 型急性肝炎 36 例と、当科通院中の B 型慢性肝疾患 1194 例を対象として年代別の HBV 遺伝子型の分布を検討した。急性肝炎では 2000 年移行では遺伝子型 A の増加が顕著であった。キャリア症例では遺伝子型 A は若年で肝病型の進行していない例が多く、成人感染後のキャリア化例が多いと推察されたが、遺伝子型 A の subgenotype の解析では急性肝炎とキャリア例で乖離を認め、今後の更に症例を追加して検討する必要がある。

A. 研究目的

当院の在る札幌地区は北海道の全人口の約 3 分の 1 が集中しており、首都圏との人の行き来も盛んである。また外国人の流入も増加している。このような背景から B 型肝炎に関しても首都圏と同様に遺伝子型 A 症例が増えていることが想定される。遺伝子型 A の B 型急性肝炎と B 型慢性肝疾患の臨床経過を検討した。

B. 研究方法

1994 年から当院で診断した B 型急性肝炎 36 例と、当科通院中の B 型慢性肝疾患 1194 例を対象として年代別の HBV 遺伝子型の分布を検討した。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。

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%と Ae が多数を占めた。今回の対象とした B 型急性肝炎例では遺伝子型 A を含めて慢性化を確認出来た症例は無かったが、HB s 抗原陰性化までの経過を追跡出来ない症例も多かった。

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遺伝子型 A (N=16) では Aa14 例 (87.5%)、Ae2 例 (12.5%) と Aa が多数を占め、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) 慢性肝疾患の HBV genotype 別の年齢分布

遺伝子型別の年齢中央値 (HBV 遺伝子型測定時) は、遺伝子型 A 46.5 歳、B 57.0 歳、C 53.0 歳と genotype A で有意に若年であった (A vs B: $P=0.0003$ 、A vs C: $P=0.0521$)。また症例の年齢のばらつき (標準偏差) も遺伝子型 A 8.341 歳、遺伝子型 B 11.852 歳、遺伝子型 C 12.627 歳と遺伝子型 A で少なかった。

3) 慢性肝疾患の HBV genotype 別の病型

HBV genotype 別の無症候性キャリア (ASC)、肝硬変の割合は遺伝子型 A (72.8%、4.8%)、B (51.2%、13.7%)、C (24.2%、28.6%) であり、遺伝子型 A で最も ASC の割合が高く、肝硬変の割合は低かった。

D. 考察

HBV キャリアの背景は遺伝子型毎に異なり、遺伝子型 A は男性に多く (90.9%)、年齢も他の遺伝子型に比較し若年であり遺伝子型 A 他の遺伝子型に比較して、感染からの期間期間が短いと思われる。以上より遺伝子型 A のキャリア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% と多数を占めたのに対し、キャリアでは Aa が 87.5% と多数を占め 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 別の病型では、genotype A では肝硬変の比率が低く、感染からの期間が短い可能性が考えられる。

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。遺伝子型 A のキャリア例は成人感染からのキャリア化が多いと推察されるが、遺伝子型 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。

F. 研究発表 (本研究に関わるもの)

1. 論文発表 無し
2. 学会発表 無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他

岩手県における 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 genotype A の B 型肝炎ウイルスの感染拡大を検討する目的で、急性および慢性 B 型肝炎例のウイルスゲノタイプ分布を検討した。急性感染の対象は、2009 年 8 月から 2012 年 2 月に北東北肝炎診療ネットワークに登録された急性肝障害 189 例のうち、B 型急性肝炎 30 例（再活性化を含む）。慢性感染の対象は 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。急性肝炎 30 例のうち genotype を測定したのは 19 例で、このうち genotype A は 6 例（急性感染の 50%）であった。20-30 歳台に多く、多くで性行為感染が推定された。感染源は 2009 年までは関東地方、2010 年以降は北東北が主体であった。慢性感染では、genotype A は 6 例（2.5%）、genotype B は 61 例、genotype C は 105 例、PCR 陰性または判定不能が 64 例であった。東南アジア出身者 1 人を除く 5 人が岩手県在住で、全例 40 歳台と他の genotype より若年だった。母児感染を推定されるのは 1 人のみであった。B 型肝炎ウイルス急性・慢性感染の genotype 分布から、北東北における genotype A の感染拡大がみられ、原因として成人感染慢性化の可能性が推定された。

A. 研究目的

急性肝炎の成因は近年大きく変化し、HAV の減少、HEV の認識、HBV genotype 分布の変化、de novo HBV の増加・重症化などが指摘されている。特に都市部を中心とした HBV genotype A の急速な広がり、成人感染の慢性化の懸念など大きな問題となっている。

都市部から比較的隔たっている北東北における B 型急性肝炎の発生状況と genotype A の占める割合、臨床的特徴などについて検討を行った。さらに、慢性肝炎における genotype A の検出状況などから、成人感染からの慢性化の可能性を検討した。

B. 研究方法

岩手医大消化器・肝臓内科（岩手医大）では、「難治性の肝胆道疾患調査研究」班で作成した劇症化予知式に基づいて、北東北 4 県の 40 施設と共同で、急性肝障害患者の登録、搬送システムを構築し、劇症化予知・予防に関する

プロスペクティブスタディーを行っている。このシステムでは、各協力施設において、Prothrombin time (PT) 80%以下を確認した時点の急性肝障害患者の臨床データを、所定の FAX 用紙を用いて岩手医大に登録し、逐次重症度および搬送基準（予測劇症化確率 20%以上）、特殊治療開始基準（予測劇症化確率 50%以上）の可否を判定し、搬送および治療法のアドバイスを行う。また、非搬送例に関しては、後日、転帰調査用紙を用いて転帰調査を行う。

このシステムを利用して 2009 年 8 月からは、PT の値にかかわらず、全急性肝障害の登録および血清保存を進め、成因ウイルスの検索を進めている。本研究では、このシステムの調査結果を基にして行った。

対象は、2009 年 8 月から 2012 年 1 月までの間に、本システムに登録された急性肝障害 189 例である。このうち急性 B 型肝炎 14 例、HBV carrier の再燃 16 例のうち 19 例について genotype を測定し、年齢、臨床検査値、臨床経過を比較検討した。

さらに、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。

本研究は岩手医科大学倫理委員会の研究承認を受け、また、患者情報の送付に関しては各施設で患者の承諾を得たうえで行った。

C. 研究結果

北東北肝炎ネットワークにおける登録症例を表 1 に示す。B 型肝炎は肝炎例の 19%、肝障害全体の 16% を占め、依然として主要な成因であった。

Genotype を測定した B 型急性肝炎（再燃を含む）症例を表 2,3 に示す。Genotype A が 6 例（全体の 32%、急性感染の 50%）を占め、その大半が性行為感染であった。当科で確認した genotype A の感染源の変遷を見ると（図 1）2009 年までは関東地方での性行為による感染であったが、2010 年以降は、東北地方での感染が推定される例が多くを占めている。

一方、慢性肝炎 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。

慢性肝炎のジェノタイプ 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 4）。

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。

ジェノタイプ A 6 例の臨床的特徴を表 5 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。

D. 考察

北東北肝炎診療ネットワークは、2004 年から 2009 年までは PT80% 以下の症例を対象としていたため、急性 B 型肝炎の中に genotype A は認められなかった。2009 年 8 月以降、PT 非低下例まで含めた全症例を対象とすることにより、すでに急性感染の半数を genotype A が占めることが判明した。genotype A 急性肝炎では若年者が多い傾向を示し、感染経路は大半が性行為感染と推定された。推定される感染地域も関東地方から北東北地方への移行が伺われた。慢性感染の genotype A が他の genotype に比し若年で、家族歴を有する例も少ないことを考慮すると、成人感染からの慢性化による genotype A の感染拡大が、すでに北東北に拡大しつつあることが推定された。

E. 結論

北東北急性肝炎ネットワーク登録症例および、岩手医大における B 型慢性肝炎の genotype 解析から、北東北においても成人感染の慢性化による genotype A の感染が拡大している可能性が示唆された。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

- 1) Takikawa Y, Endo R, Suzuki K, Tsubouchi H. Early prediction of short-term development of hepatic encephalopathy in patients with acute liver disease unrelated to paracetamol. A prospective study in Japan. *J Hepatol* 2009;51:1021-1029.
- 2) Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsunashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M, Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res* 2009;39:648-656.
- 3) Kakisaka K, Takikawa Y, Onodera M, Wang T. The influence of plasma of acute liver failure

- patients on survival of a mouse stem/progenitor cell line. J Iwate Med Assoc 2009;61:259-269.
- 4) Onodera M, Takikawa Y, Kakisaka K, Wang T, Horiuchi S. Differential evaluation of hepatocyte apoptosis and necrosis in acute liver injury. Hepatol Res 2010;40:605-612.
 - 5) Kuroda, H., Takikawa, Y, 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.
 - 6) 滝川康裕, 鈴木一幸, 持田 智. プロトンポンピング時間による肝障害の評価. 日本臨床検査自働化学会誌 2010;35:192-196.
 - 7) 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝炎劇症化の予知は可能か. 肝胆膵 2009;59:459-467.;
 - 8) 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝炎の劇症化予知と患者搬送システムに関する多施設共同研究. 日本腹部救急医学会誌 2009;29:591-596.
 - 9) 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝不全 内科 2010;105:976-979.
 - 10) 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝障害 治療増刊号 2010;92:920-924.
 - 11) 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
- 1) Kakisaka K, Takikawa Y, Onodera M, Wang T, Suzuki K. The plasma of acute liver failure patients promotes the survival of mouse liver stem/progenitor cells through JNK activation. AASLD Boston, USA, Nov 2-5, 2009.
 - 2) Takikawa Y, Wang T, Suzuki K. The plasma of acute liver failure patients promotes the proliferation of mouse liver stem/progenitor cells through ATP receptor-induced JNK activation. AASLD, Nov 2, 2010, Boston, USA.
 - 3) Ichiro Kumagai, Kojiro Kataoka, Yukiho Kasai, Akio Miyasaka, Ryujin Endo, Yasuhiro Takikawa, Kazuyuki Suzuki, and Shide Lin. Differences among genotype, subgenotype, and mutation of precore and corepromoter regions of hepatitis B virus in patients with self-limiting acute hepatitis both in Japan and China.
 - 4) 滝川康裕, 渡辺雄輝, 鈴木一幸. 肝炎劇症化予知式を基にした急性障害管理ガイドラインの試み. 第45回総会: ワークショップ「劇症肝炎: 診療ガイドラインの作成の現状と問題点」 2009年6月5日, 神戸.
 - 5) 片岡晃二郎, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 熊谷一郎, 渡辺雄輝, 宮坂昭生, 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝炎登録システムからみた劇症肝炎診断名の意義. 第106回日本内科学会講演会, 東京, 4月10日, 2009.
 - 6) 小野寺美緒, 滝川康裕, 柿坂啓介, 八角有紀, 渡辺雄輝, 遠藤龍人, 鈴木一幸. 急性肝障害例の成因別による肝細胞死機構 (アポトーシス, ネクローシス) の血清指標の差異. 第45回日本肝臓総会, 神戸.
 - 7) 滝川康裕, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 宮本康弘, 遠藤龍人, 鈴木一幸. 急性肝炎劇症化の予知と予防治療の可能性. 第35回急性肝不全研究会シンポジウム1「肝炎劇症化と再生不全: 阻止は可能か?」神戸, 6月3日, 2009.
 - 8) 宮本康弘, 滝川康裕, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 鈴木一幸. 劇症肝炎に対する肝移植判定基準の評価と適応判定時期の検討. 第35回急性肝不全研究会シンポジウム2「急性肝不全治療の標準化: いつ移植を考えるか?」神戸, 6月3日, 2009.
 - 9) 滝川康裕, 王 挺, 柿坂啓介, 小野寺美緒, 鈴木一幸. 肝幹/前駆細胞の増殖とシグナル伝達に対する劇症肝炎血漿の影響に関する

検討. 第 17 回肝細胞研究会 シンポジウム
「肝幹細胞と肝再生」 2010 年 6 月 19 日,
秋田市.

- 10) 片岡晃二郎、熊谷一郎、吉田雄一、小野寺美緒、柿坂啓介、葛西幸穂、宮本康弘、宮坂昭生、滝川康裕、鈴木一幸. 急性肝障害における HBV 肝炎の実態. . 第 46 回日本肝臓学会総会 山形, 2010 年 5 月 26 日.
- 11) 熊谷一郎、葛西幸穂、宮坂昭生、遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸. B 型急性肝炎・重症肝炎の治療に核酸アナログは必要か? : 遺伝子型および遺伝子変異の有無との検討を含めて第 46 回日本肝臓学会総会 山形, 2010 年 5 月 28 日.
- 12) 小野寺誠、菊池哲、藤野靖久、井上義博、遠藤重厚、滝川康裕、鈴木一幸. 肝炎以外の急性肝不全の実態と予後 (中毒). 第 36 回日本急性肝不全研究会 ワークショップ 1 「肝炎以外の急性肝不全」山形, 2010 年 5 月 26 日.
- 13) 滝川康裕、鈴木一幸、持田 智、中山伸朗、桶谷 真. 肝炎以外の急性肝不全に関する全国集計. 第 36 回日本急性肝不全研究会 ワークショップ 1 「肝炎以外の急性肝不全」山形, 2010 年 5 月 26 日.
- 14) 熊谷一郎、葛西幸穂、宮坂昭生、遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸. 初感染 B 型急性肝炎に対する核酸アナログの使用適応についての検討. 第 14 回日本肝臓学会大会, 横浜, 2010 年 10 月 14 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

表1. 北東北肝炎ネットワークにおける急性肝障害登録例(2009年8月-2012年2月)

成因	例数	%	肝炎の%
HAV	4	2.1	2.5
Acute HBV	14	7.4	8.8
HBV reactivation	16	8.5	10.1
HEV	10	5.3	6.3
EBV/HSV/CMV	8/2/2	4.2/1.1/1.1	5.1/1.3/1.3
その他のウイルス	1	0.5	0.6
自己免疫性(含寛診)	11	5.8	7.0
薬物性	22	11.6	13.9
成因不明(含む非A非B)	68	36.0	43.0
(肝炎計)	(158)		(100)
中毒性*	1	0.5	
アルコール性	15	7.9	
循環障害	11	5.8	
代謝性	3	1.6	
アミロイドーシス	1	0.5	
計	189	100	

* 中毒性:有機溶媒による

表2. 急性B型肝炎の臨床的特徴とジェノタイプ1

レコード#	患者名	性	年齢	基礎疾患 (感染経路)	転帰	genotype
236	S K	男	36	不明	回復	C
238	S T	男	44	不明	回復	A
248	K Y	男	23	不特定性行為 (関東地方)	回復	A
258	C R	男	30	不特定性行為 (関東地方)	回復	A
294	044-6473-7	男	69	悪性リンパ腫 R-CHOP後 (de novo HBV)	回復	C
352	O C	女	40	パートナー HBV carrier	劇症肝炎 死亡	C
355	I Y	男	27	MSM: 男性同性愛 (岩手県内)	回復	A
360	009-5932-4	男	28	不特定性行為 (関東地方)	回復	A
365	E F	男	68	悪性リンパ腫 R-CHOP後 (de novo HBV)	劇症肝炎 死亡	判定不能

表3. 急性B型肝炎の臨床的特徴とジェノタイプ2

レコード#	患者名	性	年齢	基礎疾患 (感染経路)	転帰	genotype
370	T K	女	22	不明	回復	C
372	H S	女	64	乳癌 化学療法後	劇症肝炎 死亡	B
397	R S	女	49	パートナー HBV carrier	劇症肝炎 回復	B
409	K C	女	38	不明	回復	B
415	R F	男	72	じん麻疹 ステロイド後 (de novo HBV)	回復	C
420	T H	男	63	悪性リンパ腫 R-CHOP後 (de novo HBV)	回復	B
423	K F	男	44	HBV carrier	劇症肝炎 回復	判定不能
443	H T	女	62	不明	回復	判定不能
449	M K	男	37	不特定性行為 (関東地方)	入院中	A
450	Y Y	男	30	HBV carrier	入院中	C

図1. 急性B型肝炎の登録状況の変遷

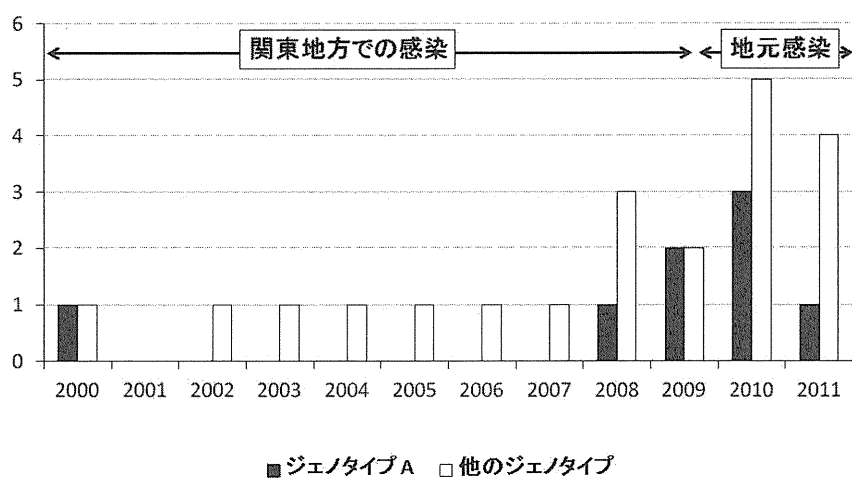


表4. 慢性B型肝炎ウイルス感染症のゲノタイプ別臨床検査成績

	A (6)	B (19)	C (36)	不明 (34)
血小板 ($10^4/\mu\text{L}$)	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

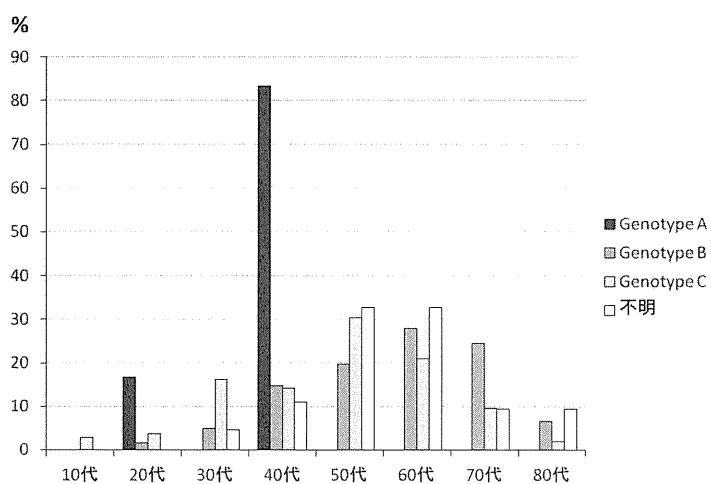


表 5. B型慢性肝炎ジェノタイプ A の臨床的特徴

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	

山形県における HBV ジェノタイプの分布

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 高浸淫地域とされる山形県において、最近の HBV キャリアにおける HBV ジェノタイプの感染実態を明らかにし、本地域で発生した急性 B 型肝炎の感染実態を解析し、ジェノタイプ A 型と非 A 型感染の特徴を明らかにすることである。

【方法】1990 年から 2010 年まで当科で診療を行い血清学的に HBV ジェノタイプングが可能であった HBs 抗原陽性の HBV キャリア 359 例、ならびに当科で経験した急性 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、1990 年から 1999 年、2000 年から 2010 年の 10 年代別の二群に分けて、HBV キャリアおよび急性 B 型肝炎症例における HBV ジェノタイプの感染実態を検討した。また、当県におけるジェノタイプ A 感染による急性 B 型肝炎の臨床的特徴をまとめ、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】HBs 抗原陽性の HBV キャリア 359 例について、HBV ジェノタイプは、A 型 11 例 (3.1%)、B 型 194 例 (54.0%)、C 型 150 例 (41.8%)、D 型 4 例 (1.1%)、であった。1999 年以前と 2000 年以降の二群に分け検討したが、いずれの年代においても、B 型が約 50%、C 型が約 40%であり、HBV キャリア全体における HBV ジェノタイプの感染実態の変遷に変化はなかった。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 高浸淫地域における、HBV キャリア全体における HBV ジェノタイプの感染割合は過去と現在において大きな変化は見られない。しかし、急性 B 型肝炎症例の HBV ジェノタイプの感染割合について、B 型が有意に減少し、A 型と C 型が増加している。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唆された。

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見られることが知られており、北海道、九州、四国、西日本などでは C 型が 90%以上と圧倒的に多く見られるのに対し、沖縄や東北地方の山形、岩手では B 型が多いことが知られている。我々が、以前に行った山形大学医学部附属病院に

通院する HBV キャリアのジェノタイプ調査では、ジェノタイプ B 型が過半数を占めることが判明している。HBV ジェノタイプ B 型高浸淫地域において、最近の急性 B 型肝炎の HBV ジェノタイプ別感染動向は明らかではない。HBV ジェノタイプ A 型感染による急性 B 型肝炎は、都市部においてその拡がりが見られるが、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。

本研究の目的は、1990年から2010年までに当科を受診あるいは紹介されたHBVキャリアについて、HBVジェノタイプの追加調査によりHBVジェノタイプB型高浸淫地域とされる本県における、最近のHBVキャリアにおけるHBVジェノタイプの感染動向を明らかにするとともに、本地域で発生した急性B型肝炎のHBVジェノタイプの感染実態を明らかにすることである。また、本県における急性B型肝炎の臨床経過を詳細に検討し、ジェノタイプA型と非A型感染の感染時におけるウイルスマーカーの変動の特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

1. HBVキャリアにおけるHBVジェノタイプの検討

1990年から2010年まで、山形大学医学部附属病院を受診し、血清が保存され、ウイルス学的研究の同意の得られたHBs抗原陽性のHBVキャリアのうち、ジェノタイプングが可能であった359例を対象とした。これらのHBVジェノタイプを測定しHBVキャリアにおける各ジェノタイプ頻度を明らかにした。また、HBV核酸アナログ製剤が保険適応となった2000年を境に、1990年から1999年(237例)、2000年から2010年(122例)の二群に分けて、HBVキャリアにおける各ジェノタイプ別感染頻度の変遷を検討した。

2. 山形県における急性B型肝炎の検討

1990年から2010年まで、当科で血清学的にB型肝炎と診断された症例は34例であった。B型肝炎の診断は、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HBVキャリアのHBVジェノタイプ感染動向

HBs抗原陽性のHBVキャリア359例について、HBVジェノタイプの感染頻度は、A型11例(3.1%)、B型194例(54.0%)、C型150例(41.8%)、D型4例(1.1%)、であった(図1)。1999年以前と2000年以降に分けて検討した。1999年以前(237例)では、A型6例(2.5%)、B型128例(54.0%)、C型100例(42.2%)、D型3例(1.3%)、2000年以降(122例)では、A型5例(4.1%)、B型66例(54.1%)、C型50例(41.0%)、D型1例(0.8%)、であった。いずれの年代においても、B型が約50%、C型が約40%であり、HBVキャリア全体におけるHBVジェノタイプの感染実態には変化は見られなかった(図2)。

2. 山形県におけるB型肝炎のジェノタイプ分布と臨床的特徴

B型肝炎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3)。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4)。

3. 山形県におけるHBVジェノタイプA感染B型肝炎の実態

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。HBs抗原陰性化時期は、2000年以降に解析可能であった17例で検討すると、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5)。

D. 考察

HBV ジェノタイプ B 高浸淫地域とされる本県において、1990年から2010年まで、測定が可能であったHBVキャリアのHBV ジェノタイプを検討した結果、ジェノタイプB型感染者が約50%を占め、一方でジェノタイプC型感染者は約40%程度に過ぎず、1999年以前の過去10年間と2000年以降の最近10年間を比較しても、ジェノタイプB型お

よびC型のHBVキャリア全体に占める感染割合はほとんど変化していないことが明らかとなった。

一方、過去約20年間における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 高浸淫地域における、HBVキャリア全体におけるHBV ジェノタイプの感染割合は過去と現在において大きな変化は見られない。しかし、急性B型肝炎症例については、ジェノタイプA感染による急性B型肝炎の増加が確認された。そして、ジェノタイプA感染者は非A感染者に比較して、HBs抗原陰性化に要する期間が有意に長くなることが確認された。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Saito T, Nishise Y, Makino N, Haga H, Ishii

- R, Okumoto K, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Takeda H, Togashi H, Kubota I, Daimon M, Kato T, Kawata S: Impact of metabolic syndrome on elevated serum alanine aminotransferase levels in the Japanese population. *Metabolism* 2009; 58: 1067-1075
- 2) Hattori E, Shu HJ, Saito T, Okumoto K, Haga H, Yokozawa J, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Kawata S: Expression of the RNA-binding protein Musashi1 in adult liver stem-like cells. *Hepatol Res* 2010; 40: 432-437
- 3) Sanjo M, Saito T, Ishii R, Nishise Y, Haga H, Okumoto K, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Fukuda K, Imai Y, El-Shamy A, Deng L, Shoji I, Hotta H, Kawata S: Secondary structure of the amino-terminal region of HCV NS3 and virological response to pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2010; 82: 1364-1370
- 4) Nishise Y, Saito T, Makino N, Okumoto K, Ito J, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Ikeda C, Kubota I, Daimon M, Kato T, Fukao A, Kawata S: Relationship between alcohol consumption and serum adiponectin levels: The Takahata Study - A cross-sectional study of a healthy Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 3828-3835
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 柄沢 哲、富樫 整、田嶋克史、鈴木明彦、小野寺 滋、芳賀弘明、石井里佳、三沢慶子、三條麻衣、奥本和夫、西瀬雄子、伊藤純一、

- 菅原一彦、斉藤孝治、齋藤貴史、河田純男：
インターフェロン療法が著効した特発性血小板減少性紫斑病を合併したC型肝炎の1例。
日本消化器病学会雑誌 2009；106：405-410
- 10) 佐藤智佳子、三沢慶子、齋藤貴史、河田純男：
胃癌術後に発症した非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の一例。治療学 2009；43：
1137-1140
- 11) 齋藤貴史、西瀬雄子、石井里佳、渡辺久剛、
鈴木克典、河田純男：HCV NS3 蛋白質多型性とC型慢性肝炎の予後・治療効果予測。日本
消化器病学会雑誌 2009；106：502-507
- 12) 齋藤貴史、河田純男：糖尿病（耐糖能異常）
と肝疾患のクロストーク。糖代謝異常と肝発
癌—臨床の立場から。医学のあゆみ 2009；
229：1141-1145
- 13) 渡辺久剛、齋藤貴史、河田純男： HCV キャ
リアからの HCV RNA 自然消失はあるのか？
河田純男、佐々木裕 編、肝臓病診療：こん
なときどうする Q&A、東京：中外医学社、2009；
47-51
- 14) 齋藤貴史、西瀬雄子、河田純男： わが国で、
ALT 値の異常を有する成人の割合はどの程度
か？ 河田純男、佐々木裕 編、肝臓病診
療：こんなときどうする Q&A、東京：中外医
学社、2009；52-54
- 15) 齋藤貴史、渡辺久剛、河田純男： PegIFN+リバ
ビリン療法の治療効果はウイルス学的にどこま
で予測できるか？ 河田純男、佐々木裕 編、
肝臓病診療：こんなときどうする Q&A、東京：中外
医学社、2009；364-367
- 16) 齋藤貴史、奥本和夫、斉藤孝治、河田純男：
肝平滑筋腫。肝・胆道系症候群Ⅱ（第2版）
肝臓編（下） 別冊日本臨床 新領域別症候
群シリーズ 2010；No.14：328-329
- 17) 石井里佳、渡辺久剛、齋藤貴史、河田純男：
肝静脈閉塞症、肝静脈血栓症。肝・胆道系症
候群Ⅱ（第2版） 肝臓編（下） 別冊日本
臨床 新領域別症候群シリーズ 2010；
No.14：87-90
- 18) 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) 石井里佳、渡辺久剛、齋藤貴史、河田純男、
他：B型急性肝炎（genotype A）に対する核
酸アナログ投与の検討。第186回日本消化器
病学会東北支部例会 仙台；2009年2月
- 2) 渡辺久剛、齋藤貴史、西瀬雄子、佐藤智佳子、
石井里佳、芳賀弘明、三條麻衣、奥本和夫、
伊藤純一、斉藤孝治、富樫 整、新澤陽英、
河田純男：B型肝炎ジェノタイプB型高浸淫
地域における急性B型肝炎の実態 第14回
日本肝臓学会大会、横浜；2010年10月
- 3) 奥本和夫、齋藤貴史、佐藤智佳子、石井里佳、
芳賀弘明、三條麻衣、西瀬雄子、伊藤純一、
渡辺久剛、齋藤孝治、富樫整、河田純男：B
型急性肝炎（ゲノタイプA）に対する核酸ア
ナログ投与の検討。第96回日本消化器病学
会総会、新潟；2010年4月
- 4) 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、斉藤孝治、
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
- 5) 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。

図1 山形県におけるHBVキャリアのHBVジェノタイプの分布

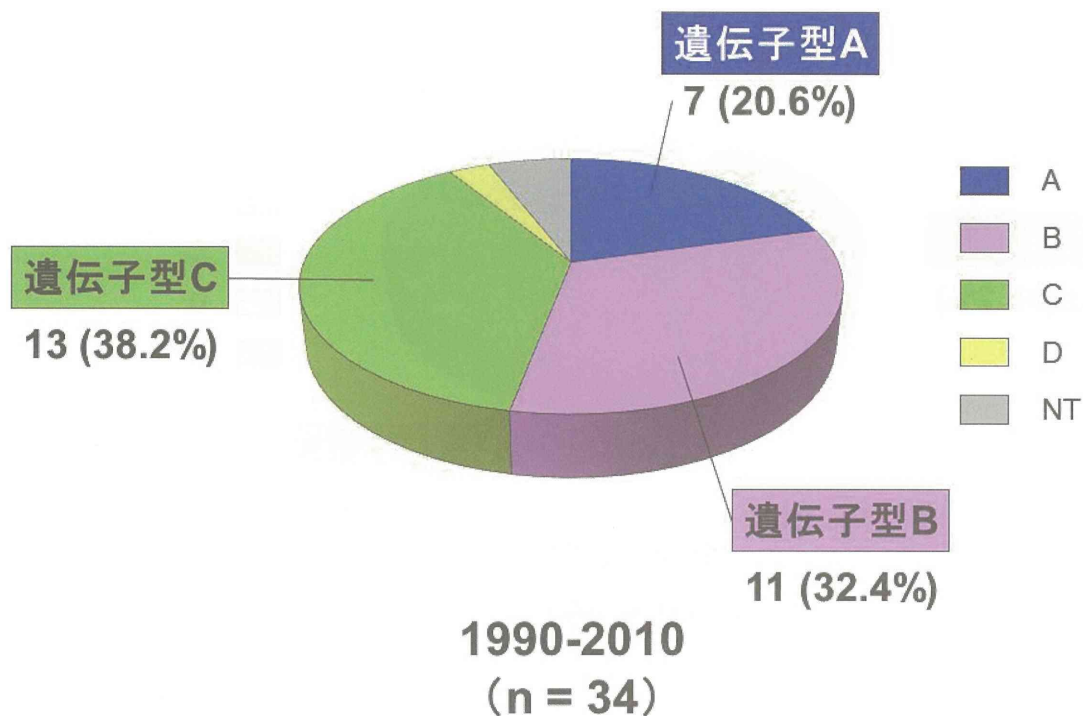


図2 山形県におけるHBVキャリアの10年代別のHBVジェノタイプの分布比較

