

図3 山形県におけるB型急性肝炎のHBV ジェノタイプの分布

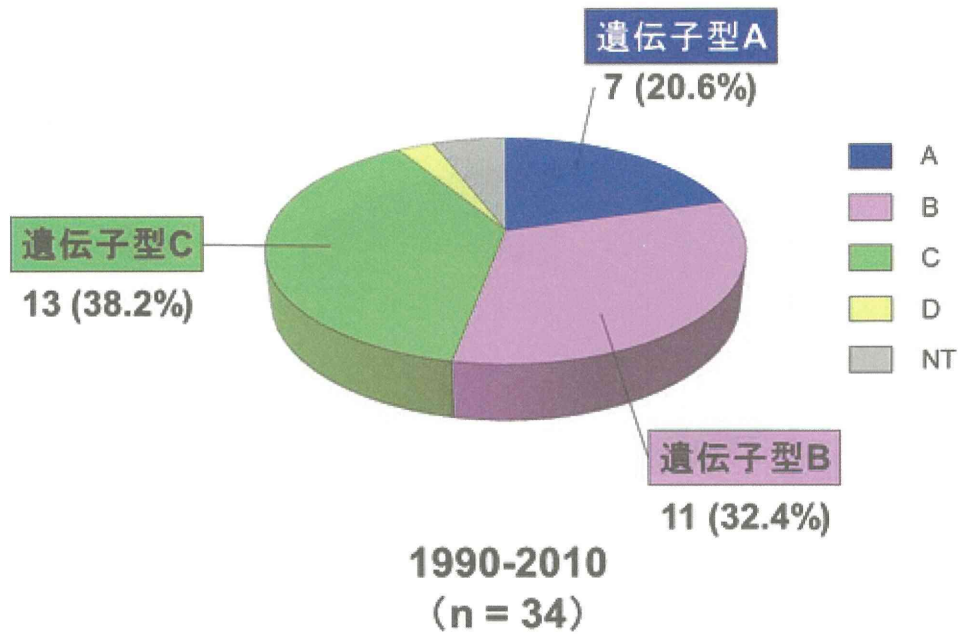


図4 山形県におけるB型急性肝炎の10年代別のHBV ジェノタイプの分布比較

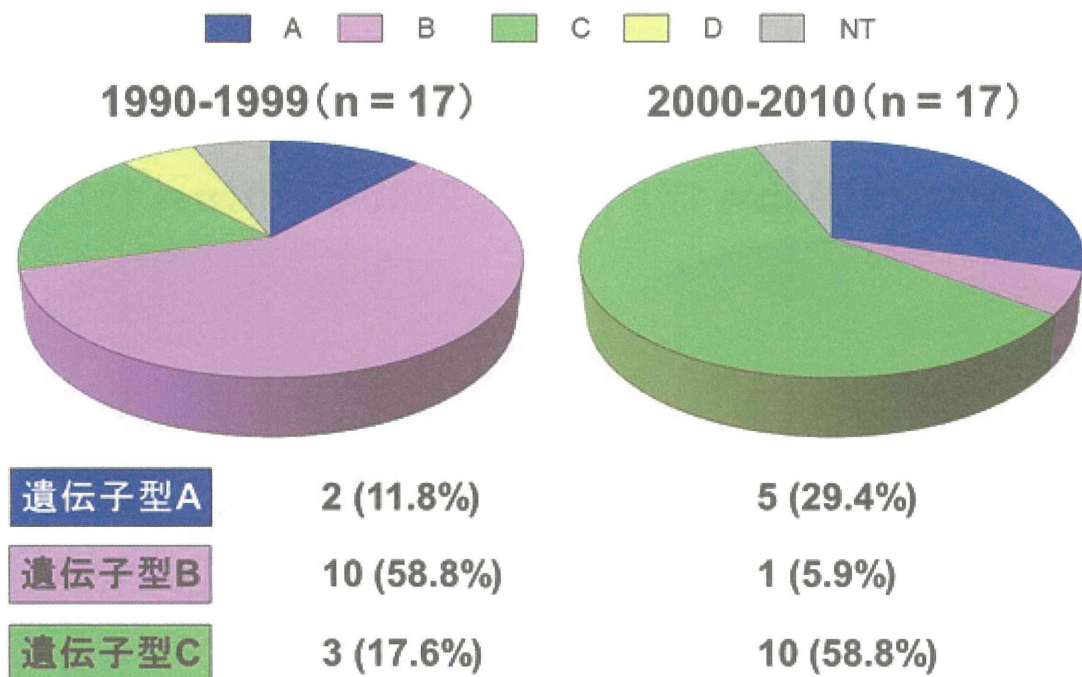
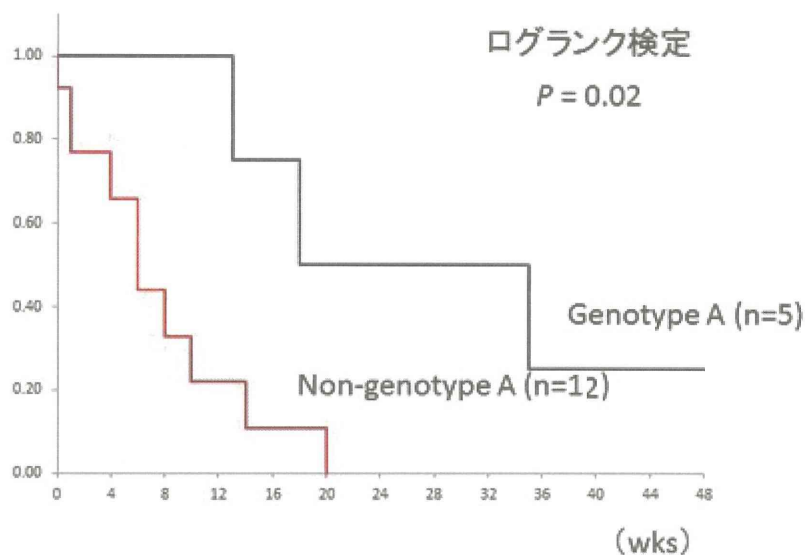


図5 最近10年間におけるB型急性肝炎のHBs抗原陰性化に要する期間



平均HBs抗原陰性化時期    Genotype A: 54.4±79.7 wks  
                                          Non-genotype A: 5.8±5.9 wks

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

## 首都圏におけるHBV genotype Aの変遷

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である。また、慢性肝疾患に移行した後医療機関を受診している症例も増してきている。そこで、HBV genotype A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 $41 \pm 13$ 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、肝臓癌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。genotypeAの47例中、慢性化例は11例(23.4%)であった。3) genotypeAの初診時病態：急性肝炎が47例であった以外に、初診時既に慢性化状態であった症例が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】首都圏では近年Genotype AによるB型肝炎は急性肝炎に加え、慢性肝疾患でもgenotypeAの症例の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 $41 \pm 13$ 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、肝臓癌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。genotypeAの185例においてsubgroupを分析したところ、Aa(アジア・アフリカ型)が18例(10%)、Ae(ヨーロッパ型)が144例(78%)、typing不能22例(12%)であった。

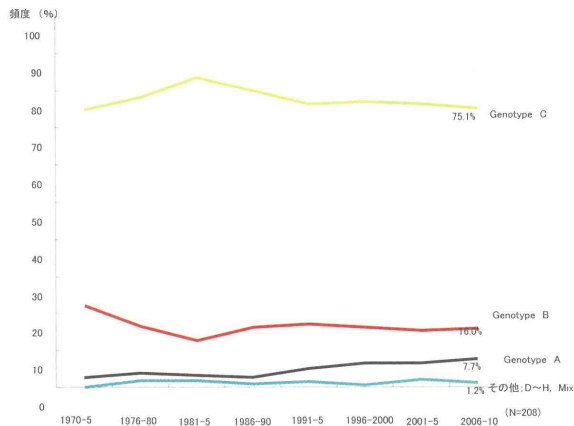


図1. 全HBs抗原陽性例でのHBV genotype分布の推移

### 2) B型急性肝炎でのHBV genotypeの推移

急性肝炎でのgenotype分布はgenotypeAが47例、genotypeBが19例、genotypeCが95例であった。その推移を図2に示した。genotypeAは1990年代から増加し、現在は約50%を占めている。genotypeAの症例では発症より2-4週後もHBs抗原陽性例は11例(23.4%)であった。

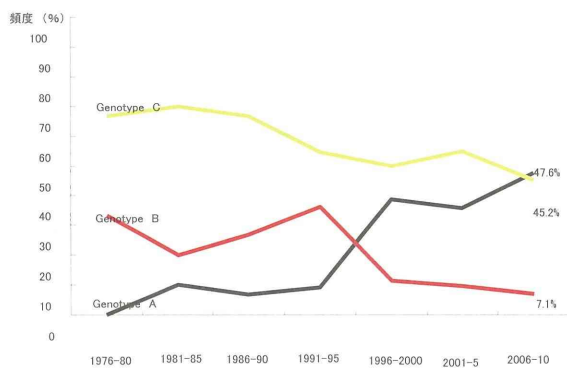


図2. HBs抗原陽性急性肝炎でのHBV genotype分布の推移

### 3) genotypeAの初診時病態の変化

HBV genotypeAの初診時臨床診断の推移につき図3に示した。genotypeA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た。

4) 初診時慢性肝疾患と診断されたgenotypeA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を含む慢性肝疾患と診断されたgenotypeA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

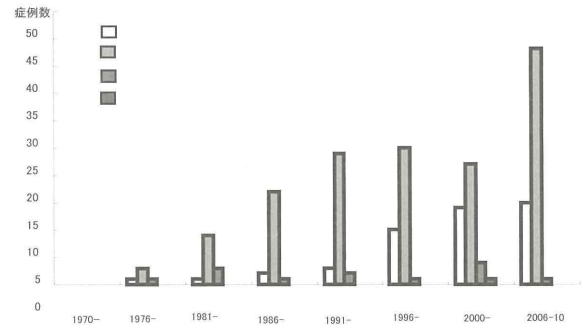


図3. genotypeAの初診時臨床診断の推移

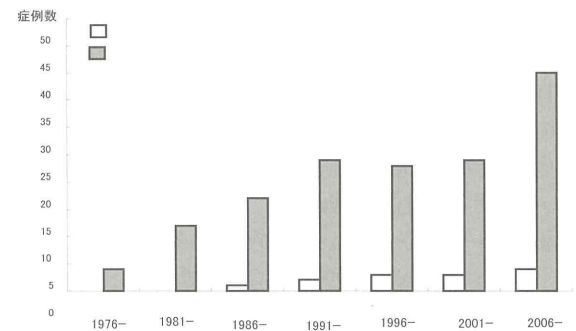


図4. genotypeAで初診時慢性肝疾患と診断された症例での急性肝障害既往の有無

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HBs抗原陽性例に占めるgenotypeAの症例が1990年代より増加していることである。HBs抗原陽性例で慢性肝疾患を含めた全体ではgenotypeA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%を占める程度にまで増加してきている。第二 genotypeA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) HBs抗原陽性例全体で見ると genotypeA は、1990年代から増加してきている。
- 2) B型急性肝炎でのみと、genotypeAは現在約50%を占めている。

3) genotypeA 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) genotypeA 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. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

投稿予定

#### H. 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

## 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

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：

近年、本邦において欧米型の B 型肝炎ウイルス感染による急性 B 型肝炎の増加が報告されている。そこで、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の分布を検討した。対象は、2010 年～2011 年の千葉県内 6 施設における急性 B 型肝炎症例および 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。急性 B 型肝炎症例は 15 例で、平均年齢 48.2 歳（中央値 50 歳、26～62 歳）、男/女=11/4、ジェノタイプは A 3 例、B 2 例、C 5 例、保留 2 例。HIV 抗体はすべて陰性であった。劇症肝炎は 3 例で全例死亡、生存した 12 例中に慢性化症例はなかった。2010 年から 2011 年に当科を受診した B 型肝炎キャリア 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。2010 年～2011 年のジェノタイプ A の頻度は急性 B 型肝炎では 25%、慢性 B 型肝炎は 4.5%で、慢性肝炎では経年的な増加傾向が認められた。

### 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、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の分布を検討した。

### B. 研究方法

千葉県内の 6 施設（千葉大学医学部附属病院消化器内科、国立病院機構千葉医療センター、君津中央病院、千葉県済生会習志野病院、船橋市立医療センター、キッコーマン総合病院）における 2010 年～2011 年の急性 B 型肝炎患者を前向きに検討した。

また、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 例を対象にジェノタイプの分布を検討した。ジェノタイプは EIA 法により決定した。

患者はすべて匿名化して検討するもので倫理的に問題はないと考える。

### C. 研究結果

千葉県内の 6 施設において 2010 年～2011 年に IgMHBc 抗体陽性で診断された急性 B 型肝炎は 15 例、平均年齢 48.2 歳（中央値 50 歳、26～62 歳）、男/女=11/4、ジェノタイプは測定できた 12 例中 A 3 例（25%）、B 2 例（17%）、C 5 例（42%）、保留 2 例（17%）であった。HIV 感染は検査した 12 例はすべて陰性であった。劇症肝炎は 3 例、重症肝炎 3 例で、劇症肝炎例は全例死亡した。生存した 12 例中に慢性化は認められなかった。

一方、2010 年から 2011 年に千葉大学医

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(男233例、女245例;平均年齢50.5±13.2歳、無症候性キャリア196例/慢性肝炎216例/肝硬変22例/肝細胞癌43例)の検討では、ジェノタイプA20例(4.2%)、B77例(16.1%)、C352例(73.6%)、D1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B1/26(4%)、C1/141(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A1.8%、B11.8%、C86.4%、1997~2007年(184例)はA2.2%、B9.8%、C88.0%、2010~2011年(449例)はA4.5%、B17.1%、C78.4%であった。

#### D. 考察

千葉県内の基幹病院6施設における2010年~2011年の急性B型肝炎発症数は15例(7.5例/年)で、2005年~2009年の39例(7.8例/年)とほぼ同数であった。ジェノタイプAの頻度は25%で、慢性化を示す症例はなかった。

当院におけるB型肝炎キャリアのジェノタイプA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。

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

2010年~2011年のジェノタイプAの頻度は急性B型肝炎では25%、慢性B型肝炎は4.5%で、慢性肝炎では経年的に増加傾向が認められた。

#### 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: 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; 18: e508-515.
- 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; 46: 1111-1117.
- 4) Bekku D, Arai M, Imazeki F, Yonemitsu Y, Kanda T, Fujiwara K, Fukai K, Sato K, Itoga S, Nomura F, Yokosuka O. Long-term follow-up of patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 122-128.
- 5) Wu S, Imazeki F, Kurbanov F, Fukai K, Arai M, Kanda T, Yonemitsu Y, Tanaka Y, Mizokami M, Yokosuka O. Evolution of hepatitis B genotype C viral quasi-species during hepatitis B e antigen seroconversion. *J Hepatol.* 2011; 54: 19-25.
- 6) Wu S, Fukai K, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Yonemitsu Y, Yokosuka O. Initial

Virological Response and Viral Mutation with Adefovir Dipivoxil Added to Ongoing Lamivudine Therapy in Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 1207-1214.

- 7) Wu S, Kanda T, Imazeki F, Arai M, Yonemitsu Y, Nakamoto S, Fujiwara K, Fukai K, Nomura F, Yokosuka O. Hepatitis B virus e antigen downregulates cytokine production in human hepatoma cell lines. *Viral Immunol.* 2010; 23: 467-476.
- 8) Ito K, Arai M, Imazeki F, Yonemitsu Y, Bekku D, Kanda T, Fujiwara K, Fukai K, Sato K, Itoga S, Nomura F, Yokosuka O. Risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45: 243-9.

## 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 A29
- 4) 神田達郎、呉霜、今関文夫。B 型肝炎ウイルス HBe 抗原は肝細胞からのサイトカイ

ン産生を抑制する。第 38 回日本肝臓学会東部会、東京、2010 年

- 5) 亀崎秀宏、神田達郎、今関文夫。B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の選択-耐性ウイルスの検討から- 第 38 回日本肝臓学会東部会、東京、2010 年
- 6) 新井誠人、今関文夫、横須賀収。HBe 抗体陽性 HBV キャリアにおける発癌スクリーニング。第 14 回日本肝臓学会大会 横浜、2010 年
- 7) 新井誠人、今関文夫、横須賀収。高精度 HBs 抗原定量検査は、B 型肝炎ウイルスキャリアの治療戦略を変えるか。第 14 回日本肝臓学会大会 横浜、2010 年
- 8) 亀崎秀宏、神田達郎、東郷聖子、呉霜、田村玲、沖津恒一郎、米満裕、新井誠人、藤原慶一、深井健一、今関文夫、横須賀収。エンテカビル耐性ウイルスの解析から見た B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の選択。第 14 回日本肝臓学会大会 横浜、2010 年
- 9) 呉霜、神田達郎、今関文夫、新井誠人、米満裕、中本晋吾、藤原慶一、深井健一、野村文夫、横須賀収。B 型肝炎ウイルスプレコア変異はインターフェロン、サイトカイン産生を増強する。第 46 回日本肝臓学会総会 山形、2010 年
- 10) 東郷聖子、新井誠人、沖津恒一郎、米満裕、千葉哲博、神田達郎、藤原慶一、金井文彦、深井健一、今関文夫、横須賀収。高感度 HBs 抗原定量と臨床的背景および発癌との関連の検討。第 46 回日本肝臓学会総会 山形、2010 年
- 11) 東郷聖子、新井誠人、沖津恒一郎、米満裕、



千葉哲博、神田達郎、藤原慶一、金井文彦、  
深井健一、今関文夫、横須賀收。HBs 抗原  
量に着目したHBe 抗原陽性慢性HBV キャリ  
アの長期フォローアップ検討。第 46 回日  
本肝臓学会総会 山形、2010 年

- 12) 新井誠人、今関文夫、別宮壇、米満裕、神  
田達郎、藤原慶一、深井健一、横須賀收。  
当院における HBV genotype A による急性  
感染例の検討。第 37 回日本肝臓学会東部  
会 2008 年 49 卷 A747

#### 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

分担研究者：四柳 宏 東京大学医学部大学院生体防御感染症学 准教授

研究協力者：山田典栄 東京大学大学院医学系研究科 生体防御感染症学

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 genotype、感染経路、臨床経過等について検討した。genotype AのB型急性肝炎の症例の臨床像に関しては、(1)同性間性交渉だけではなく、異性間性交渉による感染例が増加してきている。(2)HBV量が多く、HBs抗原陰性化に要する時間が長い。約3分の1の症例では発症3ヶ月後でもHBs抗原が陽性である。(3)ALTのピーク値、ビリルビンのピーク値は低く、肝細胞障害は軽度である、という特徴が判明した。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臨床像も含めて検討を行った。

### 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。

感染経路を調べたところ、感染経路の判明した120例中117例(97.5%)は性交渉が感染の原因と考えられた。Genotype A(60例)に関しては性交渉による感染例55例中、同性間性交渉によるものが22例(40%)、異性間性交渉によるものが33例(60%)であった。また、Genotype C(41例)に関しては性交渉による感染例39例中、同性間性交渉によるものが5例(13%)、異性間性交渉によるものが34例(87%)であった。

Genotype AのB型肝炎の症例は発症時のウイルス量が多く、肝炎のピークが遅れるためにウイルス排除が遅れると考えられている。

来院時のHBV DNAをGenotype間で比較したところ、type A 6.1 log copy/mL、type B 5.2 log copy/mL、type C 5.0 log copy/mLで、type Aは他のGenotypeに比べて来院時のHBV DNA量が多かった。また、HBs抗原の消失までに要する期間(中央値)はtype A 3.9ヶ月、type B 1.0ヶ月、type C 1.8ヶ月であった。

Genotype Aによる急性肝炎67例中、最終転帰を確認できたのは39例であった。これら39例の中にはHBs抗原が発症3ヶ月時点で陽性であった13例、6ヶ月時点で陽性であった3例が含まれている。この3例を含め、39例はすべて最終観察時点ではHBs

抗原は陰性化していた。

ALT(ピーク値)の平均はtype A 1967 IU/L、type B 2661 IU/L、type C 2738 IU/Lであり、type Aはtype B、type Cに比べて有意に値が低かった。また、ビリルビン(ピーク値)の平均は、type A 7.1 mg/dL、type B 5.2 mg/dL、type C 10.0 mg/dLであり、type Cはtype A、type Bに比べて有意に値が高かった。

#### 【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く。

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	GTB	GTC	GTD
	n=12	n=30	n=171	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

B型急性肝炎のGenotype間での臨床像の違いはこれまでも我々を含め、様々なグループで検討されてきた。

ALTやビリルビンのピーク値に関してはGenotype Aにも重症例があるとする報告、Genotype B特にBjで重症肝炎が多いという報告もある。肝炎の重症度は感染したウイルス量、ウイルスの増殖力、ウイルスに対する免疫応答の強さなど様々な因子によって左右される。ウイルス因子に関してはGenotype だけではなく、従来から言われているウイルス遺伝子変異も考慮に入れなければならない。

一方、Genotype Aの症例は発症時のHBV DNAが高く、ウイルス排除に時間を要する症例が多いという特徴はどの報告でも共通している。これはGenotype Aのウイルス増殖速度が遅く、強い免疫応答が起き、

急性肝炎を発症した後にもウイルス増殖が持続しているためだと思われる。

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、性交渉の機会の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) 四柳宏, 山田典栄, 奥瀬千晃, 安田清美, 小池和彦. B型肝炎の病態解明最前線 HBV 遺伝子型と急性肝炎. 臨床消化器内科 2009;24: 661-665
- 2) 山田典栄, 四柳宏, 奥瀬千晃, 安田清美, 鈴木通博, 小池和彦. B型急性肝炎におけるHBs抗原陽性持続期間の検討. 肝臓 51 : 534-535, 2010.
- 3) 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.
- 4) 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) 山田典栄, 四柳宏, 小池和彦. 本邦におけるHBワクチン戦略はいかにあるべきか? アジア諸国との比較 B型急性肝炎の現状からみたユニバーサルHBワクチンの必要性の検討. 第10回日本肝臓学会大会 京都

2009年

- 2) 四柳宏, 菊池嘉, 塚田訓久, 高松純樹, 森屋恭爾, 小池和彦, 加藤道夫, 髭修平, 茶山一彰. 本邦におけるHIV感染症に合併したHBV感染の実態 全国調査の結果から. 第84回日本感染症学会. 京都市, 2010年.
- 3) 高橋秀明, 奥瀬千晃, 四柳宏. B型肝炎診療の現在・未来 B型急性肝炎におけるHBsAg定量の臨床的意義. 第38回日本肝臓学会東部会. 東京, 2010年.
- 4) 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
- 5) 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型急性肝炎の遷延化・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
- 6) 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
- 7) 山田典栄, 四柳宏ほか. STDとしてのB型急性肝炎. 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
- 8) 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
- 9) 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 型肝炎ジェノタイプ分布状況

分担研究者：黒崎雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科部

研究要旨：近年ジェノタイプ A の HBV に感染することにより成人感染からの慢性化が懸念されている。また B 型急性肝炎の主たる感染経路は性交渉であるため、性交渉関連感染症（STD）として HIV との共感染例も報告されているため、B 型急性肝炎の動向を調査し、また HIV 合併症例の経過についても検討した。2001 年以降にジェノタイプ A の B 型急性肝炎が増加し、以後ほぼ一定の比率（40-50%）で推移した。ジェノタイプ A では HBs 抗原陰性化および HBs 抗体出現時期が遅れる傾向であったが、慢性化はなかった。ジェノタイプ A の急性肝炎に対して核酸アナログを投与した症例では、HBs 抗原陰性化時期および HBs 抗体出現時期に有意差はなかった。また、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 Genotype A の HBV に感染することにより成人感染からの慢性化が懸念されている。また B 型急性肝炎の主たる感染経路は性交渉であるため、性交渉関連感染症（STD）として HIV との共感染例も報告されている。本研究では、当院における B 型急性肝炎症例、特に genotype A の HBV 感染の動向を調査し、また HIV 合併症例の経過についても検討することを目的とした。また、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も調査し臨床像を検討した。

### B. 研究方法

1999 年から 2008 年まで、当院で B 型急性肝炎と診断した 57 例について、genotype を測定し、臨床経過を検討した。また HIV 共感染を認めた 4 例について、臨床経過を

検討した。また、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とジェノタイプとの関連を検討した。

### C. 研究結果

急性肝炎における HBV Genotype A の頻度は、1999 年-2000 年は 0%(0/9)、2001 年-2004 年 43%(10/23)、2005 年—2008 年 50%(12/24) であり、2001 年以降に Genotype A の B 型急性肝炎が増加し、以後ほぼ一定の比率（40-50%）で推移した。Genotype A と Genotype B,C の臨床経過を比較したところ、HB s 抗原の陰性化率を検討した結果、1, 2, 3 カ月時点での HB s 抗原陰性化率は、genotype B,C では 33%, 72%, 100% であったのに対し、

genotypeA では14%、38%、61%とHBs抗原陰性化が遅れる傾向にあった ( $p=0.06$ )。しかしながら、最終的には8カ月時点で全例においてHBs抗原は陰性化した。HBs抗体出現率についても同様に検討したところ、3、6、9カ月時点でのHBs抗体陽性率は、genotypeB,Cでは32%、75%、75%であったのに対し、genotypeAでは33%、25%、76%でありHBs抗体出現時期も遅れる傾向があった ( $p=0.7$ )。慢性化した症例はなかった。HBVとHIVの共感染例を4例認め、うち2例がMSMでジェノタイプAであった。

持続感染者を対象とした検討では、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ず、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。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。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。核酸アナログ治療でHBs抗原の減少が得られる頻度を調査したところ、HBs抗原100未満への低下の頻度が、ジェノタイプCでは14%に対し、ジェノタイプAおよびBでは40%と高率であった。

#### D. 考察

B型急性肝炎の約半数がGenotype Aである。Genotype Aでは、経過が遷延する傾向を認めたが、慢性化した症例はなかった。B型急性肝炎は性交渉感染症と認識されているため、一般病院あるいは診療所においてもHIV検査を施行される可能性が高いと考えるが、慢性肝炎ではHIV感染をスクリーニングすることなく、外来で核酸アナログ治療を開始してしまう可能性がある。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おり、急性肝炎の原因となるのみならず、持続感染から慢性肝炎に進展する症例も見られた。実際、持続感染例のうち約1/4は治療を要する状態であった。HIV共感染が存在する場合には、核酸アナログ1剤の投与では薬剤耐性HIVを誘導するため禁忌であり、慢性肝炎の治療導入に際しても、HIVをルーチンで検査するよう啓発活動を行うことが必要である。

ジェノタイプAに対する核酸アナログ治療効果は、ジェノタイプCと比較し良好であり、現時点で発癌例は見られなかったが、今後長期観察により、一定の頻度でジェノタイプAによる肝線維化進行例、肝細胞癌症例が発生すると危惧される。

#### E. 結論

Genotype Aの増加により、成人感染で慢性化するHBVが増加する懸念がある。B型肝炎に対して核酸アナログ治療を検討する際には、HIV共感染について、急性肝炎のみならず慢性肝炎の診療においても十分に考慮する必要がある。専門医のみならず、一般臨床医も広く認識する必要がある。啓発活動が重要である。

ジェノタイプAの持続感染例はすでに稀ではないため、新規感染を阻止するための啓発活動、高リスク症例へのワクチン接種、あるいはユニバーサルワクチネーション

について検討するとともに、潜在的感染者の拾い上げと、治療介入が必要と考える。

## F. 研究発表(本研究に関わるもの)

### 1. 論文発表

- (1) **Kurosaki M.**, Matsunaga K., Hirayama I., Tanaka T., Sato M., Yasui Y., et al. A Predictive Model of Response to Peginterferon Ribavirin in Chronic Hepatitis C using Classification and Regression Tree Analysis. *Hepatol Res.* 2010; 40: 251-60.
- (2) **Kurosaki M.**, Hosokawa, T., Matsunaga, K., Hirayama, I., Tanaka, T., Sato, M., Yasui, Y., Tamaki, N., Ueda, K., Tsuchiya, K., Kuzuya, T., Nakanishi, H., Itakura, J., Takahashi, Y., Asahina, Y., Enomoto, N., Izumi, N. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy *Hepatol Res.* 2010; 40: 870-7.
- (3) **Kurosaki M.**, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsunami H, Izumi N. Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis. *J Gastroenterol* 2011; 46:401-409.
- (4) **Kurosaki M.**, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N & Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2011; 54:439-448.
- (5) **Kurosaki M.**, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N. Sequences in the Interferon Sensitivity Determining Region and Core Region of Hepatitis C Virus Impact Pretreatment Prediction of Response to Peg-interferon Plus Ribavirin: Data Mining Analysis. *J Med Virol* 2011;83(3):445-52.
- (6) Yokosuka O, **Kurosaki M.**, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M and Kudo M. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res* 2011; 41(1): 1-21.
- (7) **Kurosaki M.**, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M & Izumi N. Relationship between polymorphisms of the ITPA gene and anemia or outcome after treatment with pegylated-interferon and ribavirin. *Antiviral Therapy* 2011; 16(5): 685-694 .
- (8) Hiramatsu N, **Kurosaki M.** (equal contribution), Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Sugauchi F, Tamori A, Kakinuma S, Matsuura K and Izumi N. Pretreatment Prediction of Anemia Progression by Pegylated interferon Alpha-2b Plus Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C Infection: Decision-Tree Analysis. *J Gastroenterol* 2011; 46:1111-1119.
- (9) **Kurosaki M.**, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N,



Nakagawa M, Yatsunami H & Izumi N. Age and total ribavirin dose is an independent predictor of relapse among early virological responders to peg-interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antiviral Therapy* 2011 in press.

- (10) **Kurosaki M** and Izumi N. Decision model incorporating IL28B genotype and ISDR could identify patients with high probability of SVR among patients who failed to achieve RVR. *J Hepatol* 2011 in press
- (11) Tanaka Y, **Kurosaki M**, (equal contribution), Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsunami H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDR1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet* 2011; 20(17): 3507-3516.
- (12) **Kurosaki M**, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011 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

## 長野県における B 型急性肝炎の発症例と HBV genotype の分布

分担研究者:梅村武司 信州大学医学部消化器内科

研究協力者:田中榮司 信州大学医学部内科学

### 研究要旨:

近年、B 型急性肝炎は、genotype A の水平感染によるものが増加している。Genotype A は近年海外から入り込んだ株で、本邦で一般的な genotype B や C と比較して肝炎が遷延化し、慢性化しやすい傾向にある。本研究班では長野県において平成 18 年度から発生した B 型急性肝炎患者と HBV キャリア患者を対象に HBV genotype の調査を施行した。7 年間に 11 例の B 型急性肝炎の発症を認め、genotype A は 3 例 (27%) を占めていた。慢性化例は認めていない。HBV キャリア患者で genotype A の占める割合は過去 10 年で 1.1% (1/88)～1.9% (3/159) と著変なかった。長野県内で感染したと考えられる genotype A の B 型急性肝炎を 2 例経験しており、今後長野県でも genotype A が増加する可能性がある。このため、感染予防および慢性化防止を目標とした治療介入についての早急な検討が必要である。

### A. 研究目的

近年、B 型急性肝炎は、genotype A の水平感染によるものが増加している。本邦に多く存在する他の genotype B、C と比較して遷延化、慢性化しやすい傾向にあると考えられている。本研究班では長野県における B 型急性肝炎の発生状況とその genotype について調査した。さらに、平成 22～23 年の HBV キャリア患者の genotype 分布を検討し、平成 12～13 年、平成 17～18 年に検討した結果と比較検討を行った。

### B. 研究方法

1) 平成 18～23 年に信州大学医学部附属病院と関連病院において加療を受けた B 型急性肝炎患者について性別、年齢、感染経路、genotype、予後について検討を行った。2) 平成 22～23 年に信州大学医学部附属病院を受診した HBV キャリア患者 159 例について HBV genotype を測定し、性別、年齢、HBeAg、病態との関連で検討を行った。さらに、平成 12～13

年、平成 17～18 年に測定した HBV キャリア患者の genotype との比較検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部倫理委員会で承認されており、倫理上の問題はない。

### C. 研究結果

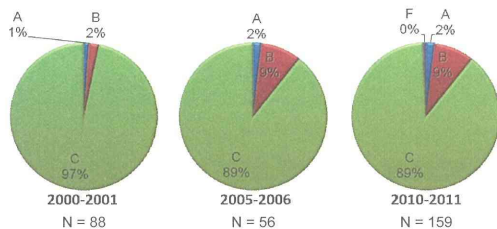
#### 1) B 型急性肝炎の発生状況

平成 18 年～23 年には計 11 例の B 型急性肝炎の発生を認めた。特に 23 年には 5 例の発生を認めた。平成 23 年発症の 5 例は平均年齢 55 歳で男性が 3 例、全例長野県で感染し、感染経路は異性との性交渉が考えられた。Genotype は 2 例が A、3 例が C であった。Genotype A の 2 例は発症から 1 ヶ月しか経過しておらず慢性化の評価はできないが核酸アナログの内服をせず、トランスアミナーゼは順調に低下し、HBs 抗原も低下してきている。genotype C の 3 例のうち、2 例は慢性化なく経過しているが、1 例は劇症肝炎を発症した。高齢であり、移植の適応がなかったため内科的加療を施行したが死亡した。

## 2) HBV キャリアの genotype 分布

平成 22～23 年の HBV キャリア 159 例の HBV genotype はそれぞれ A/B/C/F:3 例(1.9%) /14 例(8.8%) /141 例(88.7%) /1 例(0.6%)であった。平成 12～13 年は 88 例、平成 17～8 年は 56 例で genotype が測定済みであり、比率は A/B/C それぞれ 1 例(1.1%) /2 例(2.2%) /85 例(96.6%)、1 例(1.8%) /5 例(8.9%) /50 例(89.3%)であった。(図)長野県では依然として genotype C が約 9 割占めており、genotype A の割合は過去 10 年間では 1.1～1.9%と大きな変化は認めていない。Genotype A の 3 例は全例男性で平均年齢 62 歳、HBeAg は全例陰性、2 例は慢性肝炎、1 例は肝硬変であった。

長野県の HBV キャリアにおける  
HBV genotype の比率



## D. 考察

長野県における HBV キャリアの genotype A の比率については過去 10 年間で 1.1%から 1.9%と著変なかった。これは平成 18 年～22 年に発生している 6 例の B 型急性肝炎のうち genotype A の占める割合は 1 例(17%)であり、都市部と比較して低い。このため、HBV キャリア患者における genotype A の占める割合も低いと考えられる。ただし、平成 23 年度は長野県内で感染したと考えられる genotype A の症例を例年より多い 2 例認めたので、今後長野県でも genotype A の HBV 感染が増加する可能性が示唆された。

## E. 結論

長野県の HBV キャリアに占める genotype A の割合は過去 10 年で 1.1%～1.9%と著変はなかった。しかし、長野県内で感染したと考えられる genotype A の B 型急性肝炎を、平成 23 年は例年より多い 2 例経験しており、今後長野県でも genotype A が増加する可能性がある。このため、今後、HBV 感染予防および慢性化防止を目標とした治療介入についての早急な検討が必要である。

## A. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Tanaka E, Kiyosawa K. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *Journal of Gastroenterology* 2009; suppl 19:102-107.

2) 坪内博仁、熊田博光、清澤研道、持田智、坂井田功、田中榮司、市田隆文、溝上雅史、鈴木一幸、與芝眞彰、森脇久隆、日比紀文、林紀夫、國土典宏、藤澤知雄、石橋大海、菅原寧彦、八橋弘、井戸章雄、滝川康裕、井上和明、桶谷真、宇都浩文、中山伸朗、内木隆文、多田慎一郎、木曾真一、矢野公士、遠藤龍人、田中靖人、梅村武司、熊谷公太郎 免疫抑制・科学療法により発症する B 型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道型疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告— *肝臓* 50 38-42 2009

3) 四柳宏、田中靖人、斉藤昭彦、梅村武司、伊藤清顕、柘植雅貴、高橋祥一、中西裕之、吉田加奈子、瀬古口悟、高橋秀明、林和彦、田尻仁、小松陽樹、菅内文中、田尻和人、上田佳秀、奥瀬千晃、八橋弘、溝上雅史 B 型肝炎 universal vaccination へ向けて *肝臓* 印刷中

### 2. 学会発表

1) 梅村武司、田中榮司、清澤研道、熊田博光。ワークショップ 8: 免疫抑制・化学療法中に発生する de novo B 型肝炎の検討～劇症肝炎

症例の特徴について～. 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月4-5日 神戸

2) 田中榮司、松本晶博、梅村武司. コンセンサスミーティング 1: B型肝炎の発症機序と病態 第45回日本肝臓学会総会 2009年6月4-5日 神戸

3) 梅村武司、清澤研道、田中榮司. シンポジウム 3:免疫抑制・化学療法中に発生する de novo B型肝炎の検討. 第13回日本肝臓学会大会 2009年10月14-16日 京都

4) 梅村武司、清澤研道、田中榮司 de novo B型肝炎における HBV 遺伝子型および遺伝子変異と予後との関連 第46回日本肝臓学会総会 2009年5月27日 山形

5) Umemura T, Kiyosawa K, Tanaka E, and the Japan de novo hepatitis group. Clinical and virological features of patients with fulminant hepatic failure due to hepatitis B virus reactivation from HBsAg-negative status. EASL 2010, Vienna, Austria, 2010.4.

6) 梅村武司、清澤研道、田中榮司 本邦における B 型急性肝炎の現状 第47回日本肝臓学会総会 2011年6月 東京

7) Umemura T, Kiyosawa K, Tanaka E, and the Japan de novo hepatitis group. Clinical and virological factors of patients with fulminant hepatic failure due to hepatitis B virus reactivation from HBsAg-negative status. AASLD 2011, San Francisco, USA, 2011.11.

#### 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