

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・慢性肝炎に於ける HBV genotype A 感染症例の頻度

分担研究者：豊田秀徳 大垣市民病院消化器内科
研究協力者：熊田 卓 大垣市民病院消化器内科

研究要旨：

わが国に於ける B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染に於いて近年問題となっている、免疫抑制剤や抗がん剤使用による HBV の再活性化にともなう de novo B 型肝炎の発生と、増加が指摘されている HBV genotype A の急性・慢性肝炎の感染状況につき、過去 5 年間の当施設に於ける状況を調査した。de novo B 型肝炎は 3 例発症しており、いずれも R-CHOP 施行後に発症した症例であった。3 例ともに肝不全となり、1 例は救命、2 例は死亡した。当施設に於ける HBsAg 陰性・HBsAb または HBcAb 陽性症例に於ける R-CHOP にともなう HBV DNA の陽性化は 10% (3/30 例) であった。一方、慢性 B 型肝炎症例に於ける HBV genotype A の頻度は 5.2% で 10 歳代～30 歳代の若年層に多かった。急性肝炎では HBV genotype A の頻度は 18.8% と慢性肝炎症例に比較して増加しており、成人に於ける新規の HBV genotype A 感染とその慢性化の可能性が示唆された。

A. 研究目的

わが国に於ける B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染に於いて近年問題となっている、免疫抑制剤や抗がん剤使用による HBV の再活性化にともなう de novo B 型肝炎の発生と、HBV genotype A の急性・慢性肝炎の感染状況につき、当施設に於ける状況を調査した。

B. 研究方法

2006 年～2010 年の 5 年間に於ける当施設の状況について調査した。HBV の再活性化については発生症例と臨床背景およびその予後を調査した。また HBV genotype A の感染状況については、同時期に於いて当院に通院中の B 型肝炎慢性肝炎および B 型肝炎急性肝炎症例について HBV genotype を測定し、HBV genotype A 症例の頻度を解析した。

C. 研究結果

de novo B 型肝炎は 3 例で、年齢は 65・69・75 歳、男性 2 例・女性 1 例であった。いずれも血液内科で R-CHOP を施行し、リツキシマブの投与を受けており、全例投与終了後 5

～7 ヶ月目に肝炎の発症を認めた。全例で肝炎発症時には HBsAg は陽性化していた。肝不全の治療をしつつ診断後ただちに 1 例は lamivudine の、2 例は entecavir の投与を開始したが、2 例は肝不全で死亡、1 例救命した。救命した 1 例は C 型肝炎を合併しており、当初 C 型肝炎の増悪が疑われていたが、精査により de novo B 型肝炎と判明した。

慢性肝炎は 878 例 (男性 491 例・女性 387 例、年齢 48.0±15.0 歳) であった。HBV genotype を測定できた 675 例の検討では、genotype A 5.2%・genotype B 8.1%・genotype C 77.0%・genotype D および F 0.4%・その他および未検出が 9.2% であった。男女間に於ける比較では HBV genotype の分布に有意差はみられなかった。一方、年齢別にみると、10 歳代・20 歳代・30 歳代に於いて HBV genotype A の頻度が 10% 以上であったのに対し、他の年代に於いては 3% 以下であり、若年層の B 型肝炎慢性肝炎症例に於いて HBV genotype A の頻度が高かった。しかしながら、HBV genotype A の感染が認められた 82 歳の女性例や、10 歳代ではあるものの 13 歳と 14 歳の姉妹での HBV genotype A 感染症例など、水平感染

が考えにくい症例も存在した。

急性肝炎症例は24例(男性491例・女性387例、年齢42.6±15.8歳)であった。HBV genotypeを測定できた16例の検討では、genotype A18.8%・genotype B6.3%・genotype C68.8%・その他および未検出が6.3%であり、慢性肝炎症例と比較してHBV genotype A感染症例の頻度が高かった。

D. 考察

de novo B型肝炎の特徴としては全例がリツキシマブであったこと、またいずれの症例においても治療終了後約半年の期間を経て発症していることがあげられた。de novo B型肝炎発症予防のための核酸アナログの内服については、抗がん剤・免疫抑制剤の投与終了後少なくとも12ヵ月間は投与を継続することが推奨されているが、今回の結果からもこれが妥当であることが示唆された。なお1例はC型慢性肝炎患者であった。このため当初はC型慢性肝炎の増悪と考えられ、幸い診断が遅れることはなかったものの注意を要する症例であった。C型慢性肝炎症例ではHBsAbやHBcAbの陽性率は高く、かかる症例に対しても常にde novo B型肝炎発症の可能性を念頭におく必要があると考えられた。

一方、当院におけるB型慢性肝炎症例のHBV genotype Aの感染頻度は5.2%であり、既に報告されている都市部での感染頻度と類似していた。また感染頻度は比較的若年層で高く、これらの症例においては成人における水平感染が慢性感染の原因だった可能性が考えられた。当院の位置する岐阜県西濃地域のような地方においてもgenotype A型HBVの成人での水平感染によると思われるB型慢性肝炎は広がってきている可能性が推察された。

またB型急性肝炎症例におけるHBV genotype Aの感染頻度は18.8%と慢性肝炎に比して増加しており、今後さらにHBV genotype Aの感染によるHBVの慢性感染症例がわが国において拡大する可能性も示唆された。

E. 結論

過去5年間で3例のde novo B型肝炎を経験した。いずれも治療終了後約半年の期間を経て発症しており、重症肝炎の経過を呈した。

一方、過去5年間におけるB型慢性症例において、岐阜県西濃地域におけるHBV genotype A症例の頻度は都市部と類似していた。また急性肝炎症例においてはその頻度は増加傾向にあった。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

1) Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of peginterferon-alfa 2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C. *Liver Int.* 30(4): 527-537, 2010.

2) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Yano M, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence and clinical characterization of patients with acute hepatitis B induced by lamivudine-resistant strains. *J Gastroenterol Hepatol.* 25(4): 745-749, 2010.

3) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Arakawa T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H. Association between HCV amino acid substitutions and outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy in HCV genotype 1b and high viral load. *J Gastroenterol Hepatol.* 25(6): 1072-1078, 2010.

4) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. Transient reappearance of serum

hepatitis C virus RNA observed by real-time PCR during antiviral therapy with peginterferon and ribavirin in patients with HCV genotype 1b. *J Clin Virol.* 47(3): 258-262, 2010.

5) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. An early viral response to standard interferon-alpha identifies resistance to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected by HCV genotype 1. *J Med Virol.* 82(9): 1537-1544, 2010.

6) Murakami Y, Tanaka M, Toyoda H, Hayashi K, Kuroda M, Tajima A, Shimotohno K. Hepatic microRNA expression is associated with the response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *BMC Med Genomics.* 3: 48, 2010.

7) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Arakawa T, Fujimori M. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. *J Med Virol.* 82(4): 539-545, 2010.

8) Yasuda E, Kumada T, Toyoda H, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Yoshimi N, Kozawa O. Evaluation for clinical utility of GPC3, measured by a commercially available ELISA kit with Glypican-3 (GPC3) antibody, as a serological and histological markers for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 40(5): 477-485, 2010.

9) Shigoka M, Tsuchida A, Matsudo T,

Nagakawa Y, Saito H, Suzuki Y, Aoki T, Murakami Y, Toyoda H, Kumada T, Bartenschlager R, Kato N, Ikeda M, Takashina T, Tanaka M, Suzuki R, Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M. Dereglulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development. *Pathol. Int* 60(5): 351-357, 2010.

10) Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T. Double-contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 106(2): 368-370, 2011.

11) Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Harada Y, Matsuda F, Tajima A, Kosaka N, Ochiya T, Shimotohno K. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of miR-199 and 200 families. *PLoS One.* 6(1): e16081, 2011.

12) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. Outcome in partial early virologic responders to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol.* 83(1): 101-107, 2011.

13) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Arakawa T, Fujimori M, Niinomi T, Ando N, Yasuda S, Sakai K, Kimura J. High ability to predict the treatment outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy based on the reduction in HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy and amino acid substitutions in hepatitis C virus in patients infected with HCV genotype 1b. *J*

Gastroenterol. 46(4): 501-509, 2011.

14) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. J Gastroenterol. 46(4): 536-544, 2011.

15) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy. J Viral Hepat. 18(4): 280-286, 2011.

16) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S. Clinical utility of highly sensitive lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein less than 20 ng/mL. Cancer Sci. 102(5): 1025-1031, 2011.

17) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are associated with post-operative recurrence and survival of patients with HCV genotype 1b-associated hepatocellular carcinoma. Ann Surg. 254(2): 326-332, 2011.

18) Kumada T, Toyoda H, Arakawa T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase using Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. Am J Roentgenol. 197(1): 58-63, 2011.

19) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Impact of genetic polymorphisms near the *IL28B* gene and amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region on interferon sensitivity/resistance in patients with chronic hepatitis C. J Med Virol. 83(7): 1203-1211, 2011.

20) Onomoto K, Morimoto S, Kawaguchi T, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Uno K, Kumada T, Matsuda F, Shimotohno K, Fujita T, Murakami Y. Dysregulation of FIN system can lead poor response to pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. PLoS One. 6(5): e19799, 2011.

21) Toyoda H, Kumada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin does not induce a therapeutically resistant mutation in the HCV core region regardless of genetic polymorphism near the *IL28B* gene. J Med Virol. 83(9): 1559-1564, 2011.

22) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Characteristics and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after the year 2000 in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 26(12): 1765-1771, 2011.

23) Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association between interleukin 28B and mutations in the core & NS5A region of hepatitis C virus with response to peg-interferon and ribavirin therapy. Liver Int. 31(9): 1359-1365, 2011.

- 24) Toyoda H, Kumada T. Favorable association between genetic polymorphisms near the *IL28B* gene and hepatic steatosis: direct or indirect? *J Hepatol.* 56(3): 738-739, 2012.
- 25) Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S, Yoshioka T, Yasuda E, Yamagishi Y, Matsuura J, Muko M, Iwamura R, Noda T, Toyoda H, Kaneoka Y, Okano Y, Kumada T, Kozawa O. Suppression by heat shock protein 20 of hepatocellular carcinoma cell proliferation via inhibition of the mitogen-activated protein kinases and AKT pathways. *J Cell Biochem.* 112(11): 3430-3439, 2011.
- 26) Toyoda H, Kumada T, Tada T. Highly sensitive *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein (hs-AFP-L3): a new tool for the management of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 81(Suppl 1): 61-65, 2011.
- 27) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T. Markedly lower follow-up rate after liver biopsy in patients with non-alcoholic fatty liver diseases than those with viral hepatitis in Japan. *BMC Res Notes.* 4: 341, 2011.
- 28) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Predictive value of early viral dynamics during peginterferon and ribavirin combination therapy based on genetic polymorphisms near *IL28B* gene in patients infected with HCV genotype 1b. *J Med Virol.* 84(1): 61-70, 2012.
- 29) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Fujimori M. Transarterial chemoembolization for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: improved survival following concomitant treatment with nucleoside analogues. *J Vasc Intervent Radiol.* 23(3): 317-322, 2012.
- 30) Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlations of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin 28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha2b and ribavirin. *J Med Virol.* 84(3): 438-444, 2012.
- 31) Toyoda H, Kumada T. Incidence of HCC and response to IFN therapy in HCV-infected patients: effect of factors associated with the therapeutic response and incidence of HCC. *Liver Int.* in press.
- 32) Kanke F, Kumada T, Toyoda H, Satomura S. Reference change values for *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med.* in press.
- 33) Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. A novel method to measure serum levels of Des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin: a preliminary report. *Cancer Sci.* in press.
- 34) 多田俊史、熊田 卓、桐山勢生、豊田秀徳
生存分析からみた進行肝細胞癌に対するソラ

- フェニブ投与例の検討 肝臓51(11): 684-685, 2010.
- 35) 小川定信、川地俊明、船坂佳正、石川照芳、熊田 卓、豊田秀徳、曾根康博 【肝臓のEOB・プリモビスト造影MRI 本検査を有効に活用するための理解すべき課題】 肝細胞癌 肝細胞造影相でhypointensityを呈する乏血性結節(非濃染結節)のリスクについて 日独医報55(2): 151-158, 2010.
- 36) 前田敦行、磯谷正敏、金岡祐次、高橋 祐、熊田 卓、豊田秀徳、内山 良 【肝癌治療とDPC】 診断群包括評価(DPC)時代の肝細胞癌肝切除 消化器内科51(3): 292-297, 2010.
- 37) 多田俊史、熊田 卓、豊田秀徳、桐山勢生、竹島賢治、小川定信、乙部克彦、中野雅行 肝細胞癌の診断におけるperfluorobutane造影超音波とGd-EOB-DTPA造影MRIの有用性に関する検討 肝臓51(3): 99-106, 2010.
- 38) 多田俊史、熊田 卓、豊田秀徳、桐山勢生、谷川 誠、久永康宏 【肝癌診療のアルゴリズム2010】 肝癌の診断 肝癌スクリーニングにおける腫瘍マーカー 臨床消化器内科25(4): 437-442, 2010.
- 39) 豊田秀徳、熊田 卓、多田俊史、桐山勢生、谷川 誠、久永康宏、金森 明、藤森将志 【早期肝細胞癌の診断ストラテジー】 AFP正常肝細胞癌症例における高感度AFPレクチン分画による早期肝細胞癌の診断と予後の分別 消化器内科51(5): 511-517, 2010
- 40) 豊田秀徳、熊田 卓 C型肝炎のすべて2012 HCVと発癌 HCV治療後発癌 肝胆膵63(6): 1009-1014, 2011.
- 41) 多田俊史、熊田 卓、豊田秀徳、竹島賢治、小川定信、高田 賢 All About Gd-EOB-DTPA MRI Gd-EOB-DTPA造影MRI・微小肝細胞癌の検出能について 臨床画像27(3): 310-317, 2011.
- 42) 多田俊史、熊田 卓、桐山勢生、谷川 誠、豊田秀徳、久永康宏、金森 明、曾根康博、小川定信 肝細胞癌の化学療法—分子標的治療の進歩と効果判定 肝細胞癌の化学療法の治療効果判定 Dynamic MRIによる治療効果判定 肝胆膵画像13(6): 619-626, 2011.
- 43) 坂井圭介、熊田 卓、豊田秀徳、桐山勢生、谷川 誠、久永康宏、金森 明、多田俊史、新家卓郎、安東直人、安田 諭、安藤祐資、山本健太、木村 純 B型肝炎に対する治療戦略 肝発癌を視野に入れたB型肝炎の治療戦略 消化器内科53(3): 326-330, 2011.
- 44) 竹島賢治、高橋健一、乙部克彦、加藤廣正、今吉由美、川島 望、坂野信也、熊田 卓、豊田秀徳、多田俊史、安東直人 肝疾患における最新の超音波診断 肝癌の精密診断—肉眼型・分化度・進展度診断 結節型肝細胞癌のBモード所見および造影超音波による染影パターンと肉眼所見との対比 Rad Fan9(6): 66-68, 2011.
- 45) 多田俊史、熊田 卓、桐山勢生、谷川 誠、久永康宏、豊田秀徳、金森 明 混合型肝癌および胆管形質を示す肝細胞癌:肝ステム細胞のインパクト 混合型肝癌の臨床・生化学的特徴 肝胆膵63(4): 573-582, 2011.
- 46) 乙部克彦、竹島賢治、今吉由美、高橋健一、丹羽文彦、坂野信也、奥村恭己、熊田 卓、豊田秀徳 脂肪肝の超音波所見のスコア化と肝生検組織像との比較 日本病院会雑誌58(2): 178-181, 2011.
- 47) 熊田 卓、豊田秀徳、多田俊史 早期肝細胞癌の治療の開始時期について 肝臓52(7):

441-448, 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

大阪地区での B 型肝炎疾患における genotype A の特徴

分担研究者：三田英治 大阪医療センター消化器科科長

研究要旨：当科の B 型肝炎疾患に対し、HBV genotype を測定し、genotype A の頻度、その特徴を検討した。HIV 非感染 B 型慢性肝疾患症例では genotype A の頻度は極めて稀で、大阪地区での広がりも軽微であった。しかし、HIV 感染合併 B 型慢性肝炎、HIV 感染および非感染 B 型急性肝炎では genotype A の頻度は増加しており、今後の問題点と考えられた。

A. 研究目的

近年、都市部を中心に B 型急性肝炎における genotype A の頻度が増加しつつある。しかし、日本での地域特性、また慢性肝疾患症例に対する広がりも明らかでない。

そこで、今回当科における各種 B 型肝炎疾患における HBV genotype を測定し、その中で genotype A の特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

大阪医療センターで経験した B 型慢性肝疾患症例、B 型急性肝炎症例に対し、HBV genotype を測定し、その背景因子を検討した。B 型急性肝炎は全例 HIV 感染の有無をチェックしている。

C. 研究結果

C-1. HIV 非感染 B 型慢性肝疾患における genotype A

HBV genotype が EIA 法で測定可能となり、当科でも順次外来患者を測定している。中間解析で、B 型慢性肝疾患 158 名の genotype を測定したところ、genotype A は 2 例 (1.3%) であった。1 例はヨーロッパで水平感染していると思われ、日本で水平感染したのはたった 1 例 (0.6%) で、大阪地区における B 型慢性肝疾患症例における genotype A の浸透は限られ

たものであった。

C-2. HIV 非感染 B 型急性肝炎における genotype A

最近 5 年間で HIV 非感染 B 型急性肝炎を 35 例経験した (表 1)。うち genotype A は 12 例 (34.3%) で、感染経路で MSM (men who have sex with men) の可能性を有するのが 11 例と大半を占めた。全例に核酸アナログによる介入を行っているが、すべて HBs 抗原の陰性化まで確認できている。当科初診時もしくは紹介時の HBV-DNA は genotype C に比べ高値で、総ビリルビン値も高い傾向にあった。

C-3. HIV 感染 B 型急性肝炎における genotype A

2005 年 5 月から 2011 年 10 月までに HIV キャリアの B 型急性肝炎を 29 例経験した。全例が男性で、感染経路はすべて MSM であった。genotype は A が 23 例 (79.3%)、A+C が 1 例、C が 2 例 (6.9%) と、8 割以上が genotype A であった。また年齢分布は、30 歳未満が 14 例 (48.3%)、30 歳代が 12 例 (41.4%)、40 歳以上が 3 例 (10.3%) と、若年に多い傾向を認めた。

慢性化に関しては、経過中に抗 HBV 剤を含む ART が開始された症例も多く、今後追跡調査が必要と思われた。

表. 当科で経験したHIV非感染B型肝炎35例の背景因子

年齢	性別	感染経路	genotype	HBe-Ag		HBV-DNA (log CP/ml)	T-Bil (mg/dL)		ALT (IU/L)		PT (%)	治療
				+/-	S/CO		入院時	最高値	入院時	最高値		
50歳代	M	MSM	A	+	140.5	6.4	13.4	22.2	1719	2049	82	LAM+IFN+SP
30歳代	M	bisexual	A	+	1451.2	>7.6	9.0	12.1	2938	3641	92	ETV
20歳代	M	MSM	A	+	1688.4	>8.8	2.1	12.6	1272	1366	90	ETV
20歳代	M	MSM	A	+	1056.4	>8.8	1.6	5.2	1536	3178	98	ETV
20歳代	M	bisexual	A	+	1443.3	>8.8	1.6	1.7	946	946	97	ETV
20歳代	M	MSM	A	+	1822.2	>7.6	1.2	6.8	1742	1911	93	ETV
20歳代	M	MSM	A	+	152.3	6.8	9.0	16.6	2310	2690	80	ETV
20歳代	M	MSM	A	+	1304.6	>7.6	0.6	2.0	405	3455	83	ETV
20歳代	M	MSM	A	+	1381.5	8.8	1.3	1.8	948	948	86	ETV
30歳代	M	異性間	A	+	1003.8	8.3	7.4	15.1	3250	4444	76	ETV+SNMC
30歳代	M	MSM	A	+	1292.3	>7.6	1.3	1.9	765	2513	84	ETV
20歳代	M	bisexual	A	+	754.8	>7.6	2.4	25.2	950	1292	77	ETV
50歳代	M	異性間	B	+	298.1	6.9	7.5	17.5	2245	2461	79	なし
40歳代	F	異性間	B	+	2.3	4.6	1.1	1.1	608	841	97	なし
30歳代	M	不明	B	+	1.1	4.2	11.3	11.3	1925	1925	90	なし
20歳代	M	異性間	B	+	2.7	4.4	4.6	4.6	1931	1931	100	なし
80歳代	M	不明	C	+	1136.4	6.5	1.2	1.2	580	969	93	ETV
50歳代	M	異性間	C	+	1.5	<2.6	12.8	14.1	2180	2180	50	なし
40歳代	F	異性間	C	-	0.5	5.7	9.4	10.4	5419	5419	35	ETV+SP
40歳代	M	不明	C	+	1.3	5.3	2.1	2.1	728	728	93	なし
30歳代	F	異性間	C	+	47.6	>7.6	2.3	4.4	6952	6952	37	ETV+IFN+SP
30歳代	M	異性間	C	+	206.8	3.4	1.6	1.6	679	1515	82	なし
20歳代	M	異性間	C	+	122.5	6.2	3.8	7.3	2277	3156	63	なし
20歳代	F	異性間	C	+	32.5	5.5	8.2	8.7	2916	2916	58	なし
10歳代	F	異性間	C	+	24.2	6.0	4.0	4.3	2450	2450	97	なし
30歳代	F	異性間	C	+	47.9	5.0	2.0	2.0	1177	1276	93	なし
40歳代	M	異性間	C	+	867.6	4.9	1.1	3.3	383	2795	95	なし
60歳代	M	不明	C	+	105.8	5.9	7.9	11.9	2706	2733	78	なし
40歳代	M	異性間	C	+	3.5	5.7	7.7	7.7	2000	2000	89	なし
80歳代	M	不明	C	+	740.1	7.6	3.1	4.3	779	779	63	ETV
50歳代	M	不明	C	+	463.8	6.9	2.7	2.7	1963	2077	81	なし
30歳代	M	異性間	C	+	303.0	5.8	13.1	27.2	2778	2778	92	BI 吸着
30歳代	M	異性間	C	+	3.8	5.6	12.5	13.9	1913	1948	81	なし
20歳代	M	異性間	C	+	24.4	5.4	0.9	1.2	1838	1994	74	なし
20歳代	M	不明	C	+	1.5	5.1	14.4	14.4	2502	2737	88	なし

※ LAM, lamivudine ; ETV, entecavir ; SP, ステロイドパルス治療 ; SNMC, 強力ネオミノファンガン®

C-4. HIV 感染 B 型慢性肝疾患における genotype A

2005 年 5 月から 2011 年 10 月まで HIV 感染診断時にすでに HBV の慢性感染を有していた HIV キャリア 55 例を経験した。

55 例の性別は男性 52 例、女性 3 例で、感染経路は MSM 48 例、異性間 5 例、不明 2 例であった。

genotype A は 25 例 (45.5%)、genotype C

は 15 例 (27.3%)、その他 B が 1 例と F が 1 例、未測定が 13 例であった。genotype が測定された症例の中で genotype A が占める比率は 25/42 (59.5%) であった。

年代別にみると、10 歳代+20 歳代 14 例中 genotype A は 9 例 (64.2%) で、測定された 10 例の中では 90% を占めた。30 歳代で genotype A は 9/20 (45.0%)、genotype が測定された中では 9/16 (56.3%) であった。40

歳代で genotype A は 5/13 (38.5%)、genotype が測定された中では 5/12 (41.7%) であった。50 歳以上の年齢層では、genotype A は 2/8 (25.0%)、genotype が測定された中では 2/4 (50.0%) であった。このように genotype A はこの集団でも若年層で頻度が高い傾向を認めた。

D. 考察

当科の検討では、genotype A の B 型急性肝炎は HIV 感染の有無にかかわらず、男性が圧倒的に多く、感染経路は MSM であった。しかし、HIV 非感染例では核酸アナログの介入によって、慢性化を阻止することが可能であった。ただ、個々の症例の当科への紹介時期がピークの前か後ろかで評価が分かれ、今後 多数例での検証が必要と考える。

一方、B 型慢性肝疾患における genotype A の頻度は大阪地区では極めて低値で、まだ浸透している状態ではなかった。しかし、ヒトの移動が絶え間ない現代社会において首都圏の傾向が大阪地区に波及するのは 5 年で十分とされ、今後厳密なモニタリングが必要と思われる。

E. 結論

大阪地区における HBV genotype A の浸透は慢性肝疾患では軽微で、主に MSM を介しての急性感染のみであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T.
Long-term effect of lamivudine

treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection.

J Gastroenterol. 2012 Jan 11. [Epub ahead of print]

- 2) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H.

Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B.

Gut. 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]

- 3) Kurashige N, Ohkawa K, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oze T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Fukuda K, Oshita M, Mita E, Fukui H, Nagase T, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N.

Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance.

J Gastroenterol. 2009;44(8):864-70.

- 4) Kurashige N, Hiramatsu N, Ohkawa K, Yakushijin T, Kiso S, Kanto T, Takehara T, Kasahara A, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Nagase T, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Kashihara T, Hayashi N.

Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant

chronic hepatitis B.

J Gastroenterol. 2009;44(6):601-7.

5) 三田英治.

C型肝炎 Hepatitis C among HIV
-infected patients.

HIV 感染症と AIDS の治療

2011;2:37-42.

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

中国地方の B 型急性肝炎、B 型慢性肝炎の状況について

分担研究者：山本和秀 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻
病態機構学講座 消化器・肝臓内科学分野
研究協力者：池田房雄 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 分子肝臓病学講座

研究要旨：

中国地方における B 型急性肝炎での Genotype A の蔓延状況の実態を明らかにすることを目的に、B 型急性肝炎の新規発生例、過去 5 年に発生した症例、B 型慢性肝炎症例を集計した。2006 年から 2010 年までの 5 年間に岡山大学病院を含めた本学関連病院を受診した B 型急性肝炎症例は 178 例。Genotype を検査した 114 例の中で Genotype A は 39 例(34.2%)だった。20 歳代男性、同性間性交渉、不特定性交渉による感染者が多かった。最近 5 年間で Genotype A の割合に増加傾向は認めなかった。当院での B 型肝炎ウイルス関連慢性肝疾患症例において、Genotype A は 1.6%で、成人後水平感染慢性化症例ばかりではないと推測される。

A. 研究目的

中国地方における B 型肝炎 Genotype A の蔓延状況の実態を明らかにする。

B. 研究方法

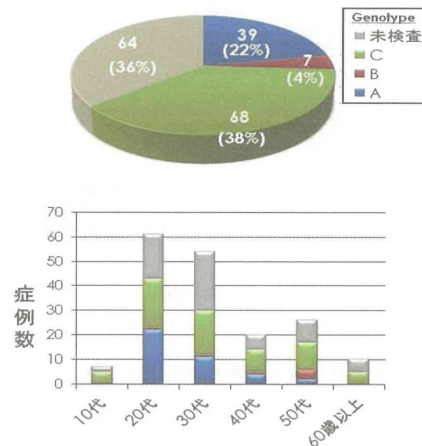
中国地方（岡山大学病院を含めた本学関連病院）における B 型急性肝炎の過去 5 年に発生した症例を集積した。また、岡山大学病院を含めた中国地方における B 型急性肝炎の新規発生例については、国立国際医療センター国府台病院肝炎・免疫研究センターに登録すると同時に血清を送付した。最近の慢性 B 型肝炎症例について Genotype A の分布状況も調査した。

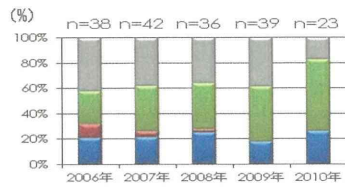
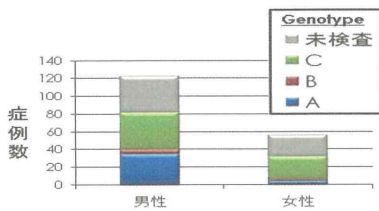
C. 研究結果

2006 年 1 月から 2010 年 12 月までの 5 年間に岡山大学病院を含めた本学関連病院を受診した急性 B 型肝炎症例は 178 例。最近 5 年間で大きな増減なく年間 20～40 症例が受診していた。男性が 2/3、20 歳代が最も多く年齢とともに減少傾向であった。感染経路が判明した症例のほとんどが性行為感染であった。HIV の検索は半数でのみ行われていたが、HIV 抗体陽性症例は 2 例だった。HCV 抗体は 98%で測定され 3 例が陽性だった。Genotype を検査した 114 症例のうち Genotype A は 39 例(34.2%)で、

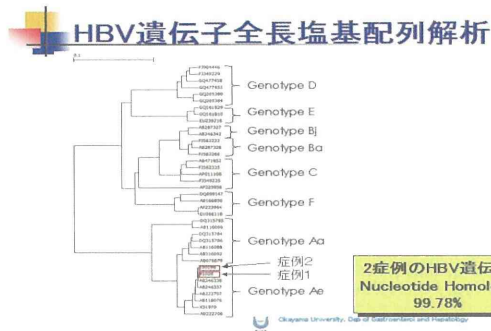
20 歳代男性、同性間性交渉、不特定性交渉による感染者が多かったが、異性間、特定のパートナーとの性交渉が感染機会と考えられる症例もあった。最近 5 年間で Genotype A の割合に増加傾向は認めなかった。

急性肝炎例での Genotype 分布





Genotype A 症例に関して、男性同性愛者 2 例に発生した Genotype Ae 急性 B 型肝炎の症例に注目した。HBsAg や HBVDNA が長期にわたって陽性を示し、大腸アメーバ症を合併するなど類似した臨床像を呈した。この 2 例は同一の男性同性愛者インターネット・コミュニティに属していた。2 例の HBV DNA 配列は 99.78% と高い相同性を示し、同一感染源からの感染と考えられたが、直接の面会歴はなく、発症時期は 2 年以上離れていた。



慢性 B 型肝炎患者の Genotype 分布に関する検討としては、2010 年 8 月から 2011 年 7 月までの 1 年間の岡山大学病院消化器内科の受診歴から B 型慢性肝炎、B 型肝炎硬変の病名登録（肝癌も含む）された B 型慢性肝炎症例をリストアップし、HBs 抗原陽性を当日または以前に確認した症例について 2011 年 8 月以降の再来時に HBV Genotyping を行った。症例は全部で 287 例。Genotype A が 4 例(1.6%)、B が 14 例(5.7%)、C が 228 例(92.3%)、D が 1 例(0.4%)、判定保留 20 例、測定未施行 20 例だった。Genotype A は Genotype B や C と比較して若年層に多く、全例 HBe 抗体陽性だった。症例 1

と 2 は初診時に肝機能異常を認めたが、いずれもインターフェロン療法後は正常を維持している。母子感染の可能性のある症例、家族に HBV 陽性者を持つ症例もあり、成人後水平感染慢性化症例ばかりではないと推測される。

HBV genotype A 4 症例

症例	性別/年齢	進行度	感染
1.	29歳男性	Ae、慢性肝炎後、e抗原陰性	homosexual、家族にHBV陽性者なし
2.	29歳男性	Ae、慢性肝炎後、e抗原陰性	母がHBV陽性
3.	37歳女性	Aa、ASC、e抗原陰性	感染原因不明、家族にHBV陽性者なし
4.	40歳女性	タイプ未、肝硬変、e抗原陰性	母、兄がHBV陽性

D. 考察

中国地方での急性 B 型肝炎症例は、最近 5 年間で大きな増減はなく、Genotype A と判明している症例の割合は約 2 割であった。すでに HBV Genotype A が中国地方にも蔓延していると思われたが、明らかな増加傾向は認めなかった。HIV の重感染の有無について診断時の検索が更に必要と思われた。インターネット・コミュニティに参加する男性同性愛者間に性交渉による genotype Ae HBV と赤痢アメーバ感染の同時感染が蔓延していると考えられた。この集団に岡山県だけで 200 人以上が所属し、他にも全国に同様の組織があると言われ、教育啓蒙が必要である。

E. 結論

中国地方の B 型急性肝炎においても HBV Genotype A を多く認めているが、最近の 5 年間に明らかな増加傾向は認められなかった。当院での B 型肝炎ウイルス関連慢性肝炎症例において、Genotype A は 1.6% で、成人後水平感染慢性化症例ばかりではないと推測される。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

- 論文発表なし
- 学会発表
 - 小橋春彦, 池田房雄, 山本和秀ほか 男性同性愛者のインターネット・コミュニティを介して Genotype Ae B 型肝炎と大腸アメーバ症を合併感染したと考えられる 2 症例 第 96 回日本消化器病学会総会
 - 安中哲也, 池田房雄, 山本和秀ほか 本学関

連病院における急性B型肝炎の実態調査 第15
回日本肝臓学会大会

3) 安中哲也, 池田房雄, 山本和秀 岡山県にお
ける急性B型肝炎の実態調査 第39回日本肝臓
学会西部会

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録なし

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

分担研究者：道堯浩二郎 愛媛県立中央病院 消化器病センター
 研究協力者：平岡淳 愛媛県立中央病院 消化器病センター
 二宮恵子 愛媛県立中央病院 検査部
 日浅陽一 愛媛大学 先端病態制御内科学

研究要旨：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ついて明らかにすることを目的として、愛媛県在住の持続感染例 663 例、初感染例 33 例の genotype を検討した。持続感染例における genotype の比率は、A 1.5%、B 5.1%、C 89.6%、D 6.8%であった。愛媛県を東予、中予、南予に分け、各地区の genotype の比率と人口、ならびに愛媛県における HBs 抗原陽性率(1.07%)を掛け合わせて合算した県下の各 genotype 推定感染者数は、それぞれ 232 人、981 人、13,718 人、773 人であった。初感染例における genotype 分布は A 15.1%、B 3.0%、C 72.7%、D 9.1%であった。HBs 抗原が 6 カ月以上陽性を慢性化と定義した場合の慢性化例は D の 1 例のみであった。一方、持続感染例のなかに、過去の HBs 抗原陰性が確認され、成人初感染のキャリア化を判明した genotype C 例が 1 例みられた。本例は急性肝炎の既往が明らかでなく、不顕性感染例では慢性化率が高い可能性が推察された。

A. 研究目的

愛媛県における B 型肝炎ウイルス genotype 分布と genotype 別の感染者数を明らかにすることを目的とした。また初感染例の genotype 分布と慢性化についても検討した。

B. 研究方法

当院ならびに関連の施設を受診した愛媛県在住の HBV 持続感染例 663 例、初感染例 33 例を対象とした。HBV genotype は EIA 法（イムニス(R)HBV ゲノタイプ EIA）または PCR-RFLP 法、PCR-invader 法）で測定した。愛媛県を東予、中予、南予に分け、各地区の genotype の比率と人口、ならびに愛媛県における肝炎ウイルス検診事業（2005-2009 年）で判明した HBs 抗原陽性率を掛け合わせて、3 地区の推定感染者数を算出し、それらを合算して県下の各 genotype 推定感染者数を求めた。

C. 研究結果

(1) 持続感染例における頻度と感染者数

HBV 持続感染例 663 例における genotype の

比率は、A 1.5%、B 5.1%、C 89.6%、D 6.8%であった。愛媛県を東予、中予、南予に分けて検討すると、各地区の genotype は図 1 に示す比率となった。愛媛県における肝炎ウイルス検診事業（2005-2009 年）で判明した HBs 抗原陽性率は 1.07%で、各地区の人口（東予 512,238 人、中 653,642 人、南予 301,915 人）、genotype 頻度、1.07%を掛け合わせて算定した感染者数を表 2 に示す。愛媛県全体では、A 232 人、B 981 人、C 13,718 人、D 773 人と推定され、外来性の Genotype である A と D を合わせると約 1000 人と算定された。

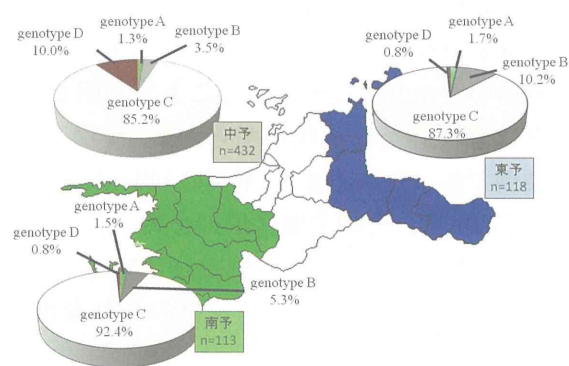


図1 愛媛県の持続感染例における genotype 分布

表1 愛媛県のゲノタイプ別推計キャリア数

	東予	中予	南予	計
人口	512,238	653,642	301,915	1,467,815
Genotype A	93	91	48	232
Genotype B	565	245	171	981
Genotype C	4774	5959	2985	13,718
Genotype D	48	699	26	773
キャリア数計	5481	6694	3230	15,705

(2) 初感染急性肝炎例における頻度

初感染例の genotype 分布は、AからDの順に 15.1%、3.0%、72.7%、9.1%であった。愛媛県におけるB型急性肝炎の総発症者数を知ることではできなかったため、ゲノタイプ別の初感染者数は算定不能であったが、genotype A の頻度は持続感染例より高かった。HBs 抗原が6カ月以上陽性を慢性化と定義した場合の慢性化例は genotype D の1例のみであった。

表2 急性肝炎におけるHBV genotype

A	B	C	D	計
5 (15.1%)	1 (3.0%)	24 (72.7%)	3 (9.1%)	33

(3) 成人初感染キャリア化例

持続感染と思われた例のうち、1例は、過去にHBs 抗原が陰性であることが判明し、成人初感染のキャリア化例であることが判明した。本例は急性肝炎の徴候が明らかでない不顕性感染例であった(図2)。本例のHBVは genotype Cであった。その全塩基配列を調べ、分子系統樹を作成したところ、本例のHBVは特殊な株であることを示唆する所見はみられなかった(図3)。

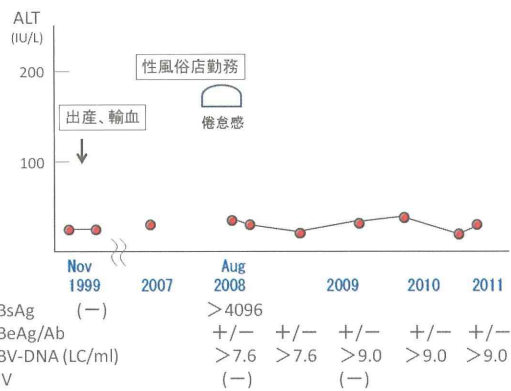


図2 HBV 成人初感染キャリア化例 (28歳、女、genotype C)

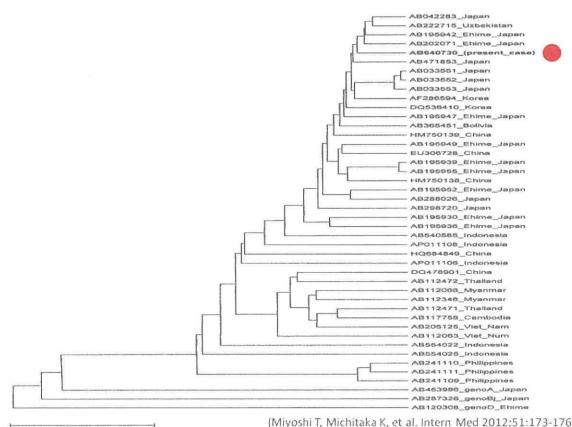


図3 HBV 分子系統樹 (UPGMA)

最下段の3株はそれぞれ genotype A, B, Dで、それ以外は genotype C、●は本例

D. 考察

愛媛県のHBV推定持続感染者数は15705人で、うちGenotype Aは232人、Dは773人であり、約1000名が外来性の genotype の持続感染者であると推定された。

成人初感染でキャリア化が判明した例のHBVは genotype Cであり、分子系統樹からは特殊な株ではなさそうであった。本例の臨床的特徴は、明瞭な急性肝炎の症候を欠いていることであり、Genotype Cであるにもかかわらずキャリア化した要因として、HBV排除機構が不十分な不顕性感染であったことが関与した可能性が示唆された。

E. 結論

愛媛県における持続感染例における genotype の比率は、A 1.5%、B 5.1%、C 89.6%、D 6.8%で推定感染者数は、それぞれ 232 人、981 人、13,718 人、773 人であった。初感染 33 例の genotype 分布は、15.1%、3.0%、72.7%、9.1%で、慢性化例は D の 1 例のみであったが、genotype C 例であるにもかかわらず成人初感染の不顕性感染例でキャリア化した例もみられた。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

論文発表

1) Miyoshi T, Hiraoka A, Hidaka S, Shimizu Y, Ninomiya K, Utsunomiya H, Tazuya N, Tanihira T, Hasebe A, Miyamoto Y, Ninomiya T, Abe M, Hiasa Y, Onji M, Michitaka K.

An Adult Patient with Acute Infection with Hepatitis B Virus Genotype C that Progressed to Chronic Infection.

Intern Med. 2012;51:173-6.

2) Akbar SM, Horiike N, Chen S, Michitaka K, Abe M, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M.

Mechanism of restoration of immune responses of patients with chronic hepatitis B during lamivudine therapy: increased antigen processing and presentation by dendritic cells.

J Viral Hepat. 2011;18:200-5.

3) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M; Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group.

Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey.

J Gastroenterol. 2010;45:86-94.

4) 道堯浩二郎、恩地森一

Gianotti 病、Gianotti 症候群

別冊日本臨床 肝・胆道系症候群 I 肝臓編 (上)、日本臨床社、大阪、2010、P16-18.

学会発表

1) The 8th JSH Single Topic Conference, The

Japan Society of Hepatology (2009. 11. 21-22, Tokyo)

Higher proportion of HBV genotype D / genotype C infected patients with acute HBV infection compared with that in chronic infection

Kojiro Michitaka, Atsushi Hiraoka, Takahide Uehara, Satoshi Hidaka, Yoshio Tokumoto, Ichiro Konishi, Masanori Abe, Yoichi Hiasa, Morikazu Onji

2) 第 103 回日本内科学会四国地方会 (2010. 11. 7、松山)

大都市圏の性風俗店で感染したと考えられるゲノタイプ A の B 型急性肝炎の 1 例

清水祐宏¹⁾、日高聡¹⁾、廣松崇史²⁾、平岡淳¹⁾、上原貴秀¹⁾、徳本良雄³⁾、小西一郎³⁾、日浅陽一³⁾、二宮朋之¹⁾、道堯浩二郎¹⁾

3) 第 47 回日本肝臓学会総会 (2011. 6. 2-3、東京)

四国西北地域における HBV ゲノタイプ A と D の推定感染者数

道堯浩二郎、平岡淳、上原貴秀、日高聡、清水祐宏、二宮恵子、廣岡加奈、徳本良雄、小西一郎、阿部雅則、日浅陽一、堀池典生、恩地森一
4) JDDW2011 (2011. 10. 20-23、福岡)

肝炎治療の現状と均てん化に関する問題点

道堯浩二郎、日浅陽一、上甲康二、堀池典生、岡田眞一、中西征司、灘野成人、中西公王、清家裕貴、恩地森一

5) 第 96 回日本消化器病学会 四国支部例会 (2011. 11. 26-27、松山)

ラミブジン・アデホビル耐性株による breakthrough 肝炎に対してアデホビル・エンテカビル併用療法で治療した一例

曾我江里、平岡淳、口羽正和、日高聡、清水祐宏、達川はるか、今井祐輔、宇都宮大貴、田鶴谷奈友、依光展和、山子泰加、谷平哲哉、長谷部昌、宮本安尚、二宮朋之、道堯浩二郎

6) 第 39 回日本肝臓学会西部会 (2011. 12. 9-10、岡山)

未婚または挙児希望を有する B 型慢性肝炎患

者における治療の現状

平岡淳、日高聡、清水祐宏、宇都宮大貴、長谷部昌、宮本安尚、二宮朋之、道堯浩二郎

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

長崎県におけるHBV genotype分布

研究分担者 : 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長

研究要旨：2001～2010年の間、当院に入院したB型急性肝炎症例および、2010年8月～2011年7月の間、当院外来通院中のB型慢性肝疾患症例のHBV genotypeを検討する。対象は1.当院に入院したB型急性肝炎30例、2.当院外来通院中のB型慢性肝疾患症例148例である。2001～2010年における当院のB型急性肝炎症例は30例であった。HBV genotypeの内訳はA：6例(20%)、B：3例(10%)、C：21例(70%)であった。genotype Aは全例男性で他の群に比較し有意に男性が多かった。遷延化例をA：1例、B：2例、C：3例認めたが、慢性化例は認めなかった。2010年8月～2011年7月に当院外来受診したB型慢性肝疾患患者148例におけるHBV genotypeの内訳は、C：145例(98%)、B：2例(1.4%)、A：1例(0.6%)であった。これまで当院でHBV genotypeを検討したB型慢性肝疾患692例においても、C：680例(98.3%)、B：11例(1.6%)、A：1例(0.1%)で同様の結果であった。長崎県におけるB型急性肝炎のHBV genotype分布はA：20%、B：10%、C：70%であり、B型慢性肝疾患におけるHBV genotypeは98%がCであった。

共同研究者

長岡 進矢 長崎医療センター臨床研究センター
玉田 陽子 長崎医療センター臨床研究センター
斐 成寛 長崎医療センター肝臓内科
阿比留正剛 長崎医療センター臨床研究センター

A. 研究目的

1. 当院に入院したB型急性肝炎症例のHBV genotypeを検討する。2. 当院外来通院中のB型慢性肝疾患症例のHBV genotypeを検討する。

B. 研究方法

対象：1. 2001～2010年の間、当院に入院したB型急性肝炎例30例。2. 2010年8月～2011年7月の間当院外来通院中のB型慢性肝疾患症例148例。方法：各症例のHBV genotypeを測定し、当院におけるHBV genotype分布を検討する。

(倫理面への配慮)

患者に対しては血液検体の保存、研究使用に関する説明をおこない、紙面にて同意を取得した。

C. 研究結果

1. 2001～2010年における当院のB型急性肝炎症例は30例であった。このうちHBV genotypeの内訳はA：6例(20%)、B：3例(10%)、C：21例(70%)であった。genotype Aは2004年に3例認めたが、その後増加は認めなかった(図1)。

Genotype Aは全例男性で他の群に比較し有意に男性に多かった($p < 0.05$)。肝炎発症後12週時点でHBs抗原陽性の症例がA：1例、B：2例、C：3例認めたが、慢性化は認めなかった(表1)。

2. これまで当院でHBV genotypeを確認したB型慢性肝疾患症例は692例である。このうちHBV genotypeの内訳はC：680例(98.3%)、B：11例(1.6%)、A：1例(0.1%)であった。

全体研究の対象である2010年8月から2011年7月に当院外来を受診し以後も通院中のB型慢性肝疾患症例148例におけるHBV genotypeの内訳は、C：145例(98%)、B：2例(1.4%)、A：1例(0.6%)であり、長崎県のHBVキャリアの大部分はgenotype Cであった(図2)。

Genotype Cが慢性肝疾患症例のほとんどを占めるため、群間の比較はできないが、HCC：9例は全例genotype Cであり、肝硬変症例もgenotype Cのみであった(表2)。

図1 当院におけるB型急性肝炎症例(2001～2010年)のHBV genotypeの検討(n=30)

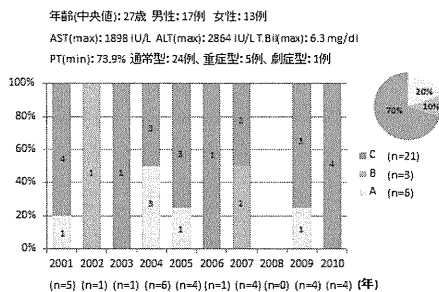


表1 当院におけるB型急性肝炎症例(2001～2010年)のまとめ(n=30)

	Genotype A (n=6)	Genotype B (n=3)	Genotype C (n=21)
男/女(男%)	6/0 (100)	2/1 (67)	9/12 (43)
通常型/重症型/劇症型	5/1/0	3/0/0	16/4/1
核酸アナログ投与	2	0	3
死亡例	0	0	1
遅延化/慢性化(%)	1/0 (17)	2/0 (67)	3/0 (14)
HIV合併	1	0	0

※ 遅延化: 12週時点でHBsAg陽性

図2 当院外来通院中のB型慢性肝疾患症例におけるHBV genotypeの検討(n=150)

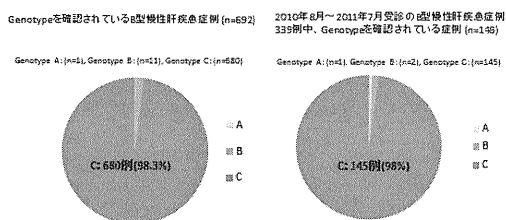


表2 当院外来通院中のB型慢性肝疾患症例のgenotype別のまとめ(n=150)

	Genotype A (n=1)	Genotype B (n=0)	Genotype C (n=149)
年齢(歳)	49	54.5	54.2
M/F	1/0	2/0	87/58
ASC/CH/LC/HCC	0/1/0/0	0/2/0/0	1/88/47/9
HBsAg(IU/ml)	131	1138	4228
HBeAg(+/-)	1/0	0/2	26/119
治療自然経過(※ NA)	0/1	1/1	56/89
HCC(+)	0	0	9
HBsAg消失	0	0	21

※ NA: 核酸アナログ

D. 考察

1990年代後半からB型急性肝炎におけるgenotype Aは増加し続け、最近、特に都市部のB型急性肝炎症例の半数以上をgenotype Aが占めるようになってきている。一方、長崎県においては、現在のところgenotype A型急性肝炎が散見されるも、明らかな増加は認めていない。HBVキャリアのgenotypeはCが大部分であった。しかし、都市部、沖縄を中心に急性肝炎、キャリアともにgenotype Aの割合は増加傾向であり、この傾向は今後地方都市へ波及する可能性があるため十分な注意が必要である。

E. 結論

長崎県におけるB型急性肝炎のHBV genotype分布はA: 20%、B: 10%、C: 70%であり、B型慢性肝疾患におけるHBV genotypeは98%がCであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Tamada Y, Yatsunashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut. 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(1) 玉田陽子、八橋 弘、長岡進矢、小森敦正、阿比留正剛、石橋大海. 本邦におけるA型肝炎、E型肝炎の発生動向 第47回日本肝臓学会総会(東京) WS9-1 肝臓52巻 suppl.(1) A108, 2011.