

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

## B 型急性肝炎の現況；沖縄における発生状況 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

分担研究者：前城達次 琉球大学医学部附属病院第一内科  
研究協力者：佐久川廣 ハートライフ病院消化器内科

研究要旨：HBV 持続感染者において genotype B が多い沖縄県の B 型急性肝炎の genotype に関して観測した。限られた施設ではあるが B 型急性肝炎は 2004 年頃までは減少傾向を示していたが 2005 年頃から増加傾向を示した。その genotype は 1990 年代まではほとんどが genotype B、C による急性肝炎であったが、2000 年以降は genotype A による急性肝炎が約 70% と増加傾向を示していた。genotype A の急性肝炎では HBs 抗原陰性化までに時間がかかる場合が多く、平均 6.1 ヶ月を要した。また HBV 持続感染者における genotype 分布でも genotype A の占める割合が増加傾向を示しており、さらに女性の持続感染者も認めた。今後は genotype A の急性肝炎・持続感染者の拡大が危惧される。また HIV 感染者における HBs 抗原陽性率も高率で genotype A、G など外国由来が多数を占めていた。HBV 治療には HIV と同じ核酸アナログなどを使用することもあり、HBV 診療には HIV も念頭に診療する必要がある。

### A. 研究目的

近年、日本の大都市を中心に genotype A による B 型急性肝炎の増加が問題となっている。沖縄県は持続感染者における genotype が日本本土と異なり genotype B の占める割合が高い。これら持続感染者も次第に高齢化し、genotype B による B 型急性肝炎は減少することが予測される。このような日本本土と違う疫学的特徴を有する沖縄県において、genotype A による急性肝炎が増加しているか検討した。さらに genotype A による急性肝炎の一部では慢性化することが明らかになっているが、沖縄県における持続感染者の genotype 分布も併せて検討した。また沖縄県は人口あたりの HIV 感染者が比較的多い地域であり、同じ外国由来で性感染症としての HBV との重複感染者に関して検討した。

### B. 研究方法

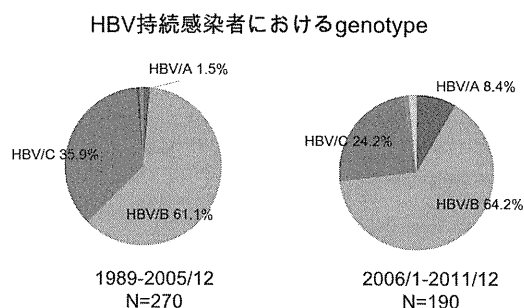
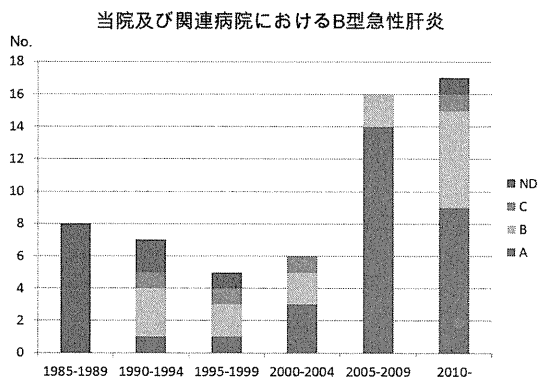
1985 年から 2011 年までに当院及び関連病院にて診断された B 型急性肝炎症例 47 例及び持続感染者 460 名を対象とした。日常診療

の一環として同意をいただくか、血清が保管され、ウイルス学的検査に同意をいただいた症例で genotype を測定した。B 型急性肝炎の診断は、IgM-HBc 抗体高力価陽性の HBs 抗原陽性急性肝炎とした。また最低 6 ヶ月以上経過を追えた症例でその後の経過を検討した。HIV 感染者は 2011 年 11 月までの当院受診者 162 名から HBV 関連マーカーなどを測定できた 122 名で検討した。

### C. 研究結果

#### <B 型急性肝炎の発生数>

1985 年から 5 年間隔での発生数に関しては減少傾向を示していたが 2005 年から増加傾向を示した。さらに 2010 年、2011 年の 2 年間で 17 例と急増していた。沖縄県全体で B 型急性肝炎が増加しているか不明であるが、少なくとも当院及び関連病院では増加傾向にある。



### <B型急性肝炎における HBV genotype>

genotype を判定できたのが 48 例。男性 39 例、女性 9 例で年齢は 14 歳から 64 歳、平均 31.2 歳であった。測定された genotype は A ; 27、B ; 15、C ; 6 例。1990 年代までは B 型急性肝炎の多くが genotype B と C によるものであったが 2000 年以降の B 型急性肝炎では genotype A によるものが 68.4% と増加していた。genotype A の症例はすべて同性間感染を含む男性で女性の症例は認めなかった。

### <急性肝炎後の経過>

HBs 抗原陰性化までの期間は genotype A で平均 6.1 ヶ月、genotype B, C で 2.1 ヶ月と genotype A において HBs 抗原陰性化まで時間を要していた。急性肝炎発症後 12 ヶ月以上の持続感染を確認できたのは 1 例で、核酸アナログの投与が行われるも現在も HBs 抗原陽性の状態であった。

### <持続感染者における genotype 分布>

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

持続感染者で genotype A 症例は 16 例認められたが、そのうち 9 例で HIV との重複感染。残りの 5 例でも男性同性間感染が否定できない症例も多かった。女性は 2 例認められ、1 例は針刺し事故での感染であったが、1 例は性的接触による感染が否定できなかった。従ってさらに感染が拡大する危険性が否定できないと思われる。

### HBV持続感染者における Genotype A 症例

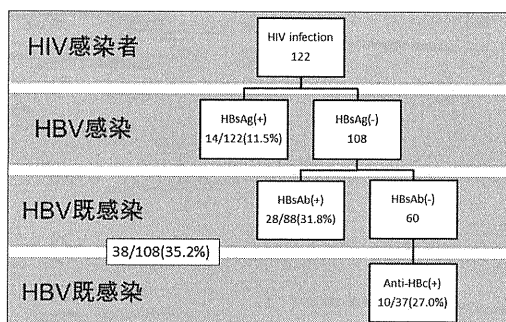
Age	Gender	HIV	Gt	stage	HBsAg
51	M		A	CH	-
70	M		Aa	ASC	-
58	M		Aa	ASC	-
41	M		Ae	ASC	-
24	F		Ae	ASC	-
29	M	HIV	Ae	ASC	-
31	M	HIV	Ae	ASC	+
25	M	HIV	Ae	CH	+
49	M	HIV	Ae	CH	-
28	M	HIV	Ae	CH	-
34	M	HIV	Ae	CH	+
28	M	HIV	Ae	CH	-
37	F		Ae	CH	+
33	M	HIV	Ae	CH	+
23	M	HIV	Ae	CH	-
45	M		Ae	CH	+

### <HIV 感染者における HBV>

2011 年 12 月までの HIV 感染者のうち HBV 関連マーカーが測定された 122 名であった。そのうち HBs 抗原陽性者が 14 例で 11.5% を占めていた。HBs 抗原陰性でも HBs 抗体陽性もしくは HBc 抗体陽性者の割合は合わせて 35.2% であり、HBs 抗原陽性の持続感染者と併せて約半数近くが HBV に暴露されていることとなる。これは HBV、HIV 両者ともに元々外国由来のウイルスであり、感染原因も性的接触と同一であることから同時もしくは一方が持続感染している上

に重複感染したと考えられる。抗ウイルス療法として両ウイルスともに核酸アナログを必要するため、耐性変異の出現には十分に注意する必要がある。

HIV感染者におけるHBV感染



#### D. 考察

B型急性肝炎の発生数は1985年から2004年までは減少傾向にあったが近年は増加傾向であった。これは当院及び関連病院での検討であるため、沖縄県全体の動向を確認する必要があるが、その減少傾向であったHBVは元来多く分布していた genotype B や C であった。しかし近年の急性肝炎の原因ウイルスとしては genotype A が大多数を占めている。

この genotype A HBV は一部が慢性化したり、 genotype B や C と比較し排除されるまでに時間がかかり、その間に感染拡大の危険性を伴う。そこで当院及び関連病院における持続感染者の genotype を検討すると genotype A の割合が増加していた。特に持続感染者で genotype A 感染者の中には女性も2例含まれていた。当初、 genotype A 急性肝炎例はすべて男性で、男性同性間感染や HIV 感染者がほとんどであったが、持続感染者においては一般女性患者も存在していた。また genotype A による急性肝炎は genotype B や C に比べて不顕性で推移することも多いと推測されるため、本研究で把握できた症例以上に感染が広がっている可能性もある。

不顕性で経過することが多く、女性にも拡がりをはじめれば、さらなる感染拡大すること

が危惧される。従ってできるだけ正確に沖縄県全体での HBV 感染の動向を把握し、治療介入及び感染予防活動を行うことが重要となる。

#### E. 結論

genotype B の持続感染者が多い沖縄県でも急性肝炎に関しては genotype A によるものが増加傾向であり、さらに持続感染者の中でも genotype A の占める割合が増加傾向であった。今後はさらなる感染拡大を予防するために治療介入・感染予防に関する啓蒙活動が重要である。

#### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表
2. 学会発表

第39回 日本肝臓学会西部会  
「急性肝炎の実態」

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## HBV 陽性献血者の遺伝子型

分担研究者：内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所  
研究協力者：五反田裕子 日本赤十字社中央血液研究所  
研究協力者：宮川恵子 日本赤十字社中央血液研究所

研究要旨：HBs 抗原陽性献血者の全国調査ならびに輸血用血液のスクリーニング NAT 結果から、献血者の HBV 感染状況とその HBV 遺伝子型の調査を行った。献血者全体の HBV 遺伝子型には大きな変動がみられなかったが、genotype A は確実に増加傾向にあった。HBs 抗原陽性者では全体の 6.7%を A が占めていたが、感染初期例では 20.2%を占めており、特に若年男性で急増していた。持続感染例でも 5.2%を占めていた。

NAT で HBV-DNA が検出された例で HBc 抗体陰性例では A が 2003 年以降 20~30%を占め、1999 年から 2011 年まででも全体の 19.5%を占めていた。採血地は全国の 30 都道府県にわたり全国的な拡がりが確認された。東京都、大阪府、愛知県といった大都市と沖縄県で多く検出され、隣接する静岡県、神奈川県、千葉県、兵庫県でも多く検出されたが、その他の道府県では明確な特徴を見いだせなかった。

### A. 研究目的

1985 年から全国の医療機関で開始された公費負担による「B 型肝炎母子感染防止対策事業」の成果により、それ以降の出生児には HBV キャリアが激減している。また、成人における B 型肝炎は一過性の感染で治癒すると考えられてきたため、HBV による慢性肝疾患患者は将来極めてまれになると考えられてきた。しかしながら、近年欧米型の B 型肝炎が性感染症として若年者を中心に国内で急速に拡大し、しかも感染者の約 10%が慢性化するといわれているため、Universal Vaccination などの新たな対策の必要性が議論されている。

欧米型 HBV 感染の拡がりとは本邦における蔓延地域を特定するため、HBV 陽性献血者の解析を行った。

### B. 研究方法

献血者における HBs 抗原陽性率および genotype 分布の動向を調査するため、2006 年ならびに 2010 年に全国の HBs 抗原陽性献血者の解析を行った。genotype の決定はゲノタイプ EIA キットまたは s 領域のダイレクトシーケンス法により行った。陽性者が持続感染

であるのか新規の感染であるのかを区別するため、①HBc 抗体陰性例、②IgM-HBc 抗体陰性例、③前回献血時の検査結果が HBs 抗原陰性、および ALT150 IU/L 以上の検体を新規感染例とし、HBc 抗体陽性かつ IgM-HBc 抗体陰性例を持続感染例とした。

1999 年 7 月から 2011 年 12 月までに輸血用血液のスクリーニング核酸増幅検査 (NAT) で HBV-DNA が検出された 1,251 例を対象として、HBc 抗体の有無、genotype、採血地等の調査を行った。また、genotype A の各都道府県別の陽性頻度指数を算出するために、2006 年の都道府県別の採血本数の調査を行い、採血本数 10 万本あたりの陽性数を陽性頻度指数とした。

### C. 研究結果

2006 年の全国調査では献血者 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%増加していただけで、他の genotype の比率には変化がなかった。陽性者の年代・性別を分けて調べると genotype A は 10 歳代の男性献血者で 2006 年 4.5%、2010 年 19.2%と急増しており、20 歳代の男性でも 2006 年 8.4%、2010 年 13.7%と増加していた。また、40 歳代～60 歳代でも微増していた。一方、女性では 30 歳代 2006 年 2.8%、2010 年 8.6%、40 歳代 2006 年 3.3%、2010 年 5.7%と 30 歳代、40 歳代で増加がみられた。

HBV 陽性献血者を持続感染と新規の感染とに区分けして 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。

NAT で HBV-DNA が検出された 1,251 例のうち、HBc 抗体陰性の感染初期例は 807 例 (64.5%)であった。感染初期例の genotype 分布は、A : 157 例 (19.5%)、B : 88 例 (10.9%)、C : 547 例 (67.8%)、D : 7 例 (0.9%)、E : 2 例 (0.2%)、G : 1 例 (0.1%)、H : 4 例 (0.5%)、不明 : 1 例 (0.1%) と genotype A が 20%近くを占め、E、G、H などの外国株も検出された (表 1)。一方、HBc 抗体陽性例 444 例 (35.5%) の genotype 分布は、A : 3 例 (0.7%)、B : 148 例 (33.3%)、C : 235 例 (52.9%)、D : 3 例 (0.7%)、E : 1 例 (0.2%)、不明 : 54 例 (12.2%) と感染初期例と比較すると、A の割合が大きく減少しており B は大きく増加していた。

NAT で検出された genotype A はほとんどが感染初期例であるため、その流行地域を採血

都道府県から推測した (表 2)。47 都道府県のうち genotype A が検出されているのは 30 都道府県で、陽性頻度指数は東京都が 9.0 で一番高かった。以下、沖縄県、大阪府、愛知県、静岡県、神奈川県、千葉県、兵庫県の順であった。

#### D. 考察

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

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

HBV 陽性献血者を持続感染と新規の感染とに区分けすると、新規感染者は兩年とも全体の約 10%を占めていた。2010 年の新規感染例では genotype A が 20%を超えており、持続感染例でも 5%が genotype A の感染であった。新規感染例ではその 90%近くが欧米型の Ae であり、持続感染例でも 64.6%～72.7%を占めていた。欧米型の Ae は 1980 年代後半から 1990 年代前半に日本に入り込んだといわれているが、現在では A の持続感染例の半数以上を占めており、その感染拡大がいかに急速であったのかが窺われる。

NAT で検出された HBV の genotype 分布は

HBc 抗体の有無で大きく異なっていた。HBc 抗体陰性例では genotype A が 20% 近くを占めていたのに対し、HBc 抗体陽性例ではわずか 0.7% であった。NAT の対象となる検体は CLEIA 法での HBs 抗原陰性であるため、HBV 感染の初期または晩期である。また HBc 抗体高力価陽性も NAT の対象からは外れる。したがって HBc 抗体陽性で genotype A の 3 例は、一過性感染後かなりの時間経過した例と考えられ、本邦への流入時期を考慮すると例数が少ない理由が理解できる。一方、genotype B は HBc 抗体陽性例では 33.3% を占めていたが、HBc 抗体陰性例では 10.9% を占めているだけであった。母子感染などで過去には広く感染していたが、HBc 抗体へのセロコンが早いなどの理由から現在の新規感染は少なくなっているためと考えられた。

HBV genotype A 感染は首都圏および近畿圏などの大都市で多いといわれているが、その実態を明らかにするため、採血都道府県別の調査を行った。genotype A は 30 都道府県で検出されており、ほぼ全国的に広がっていた。従来からいわれているように東京都、大阪府、愛知県などの大都市で頻度が高く、沖縄県も高かった。また静岡県、神奈川県、千葉県、兵庫県といった大都市に隣接する県でも頻度は高かった。しかしそれ以外の地域では明確な特徴は認められず、札幌を有する北海道、東北地方最大の都市である仙台を有する宮城県、東京都の北に位置する埼玉県、大阪府に隣接する京都府、九州最大の福岡県などの頻度はそれほど高くなかった。

#### E. 結論

献血者全体の HBV 遺伝子型には大きな変動がみられなかったが、genotype A は確実に増加傾向にあった。感染初期例では HBs 抗原陽性者、NAT 陽性者とも約 20% を A が占めており、遷延化からの更なる感染拡大が危惧される。また、大都市圏を中心とした感染状況であったが、30 都道府県で検出されており、ほぼ全国

的に広がっていると考えられた。

#### F. 研究発表（本研究に関わるもの）

##### 1. 論文発表

- 1) Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, Tanaka T, Yamaguchi K, Tanaka T, Ishikawa Y, Minegishi K, Gotanda Y, Yugi H, Uchida S, Satake M, Mizoguchi H, Tadokoro K. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. *Transfusion Medicine*; 19:172-179, 2009.
- 2) 内田茂治 献血者における B 型肝炎ウイルスと輸血後肝炎 感染防御, 5(6), 543-546, 2009.
- 3) ユニバーサル HB ワクチネーション 是か非か? (解説) 田中靖人, 四柳宏, 矢野公士, 酒匂赤人, 三田英治, 松浦健太郎, 林和彦, 柘植雅貴, 田尻和人, 吉岡奈穂子, 藤澤知雄, 内田茂治, 小池和彦. *肝臓* 50: 598-604, 2009.
- 4) 井上 淳, 上野義之, 福島耕治, 近藤泰輝, 嘉数英二, 小原範之, 木村 修, 涌井祐太, 下瀬川徹, 内田茂治. 輸血の 6 ヶ月後に発症した B 型急性肝炎の 1 例. *日本内科学会雑誌* 第 99 卷, 1910-1912, 2010.
- 5) Bouike Y, Imoto S, Mabuchi O, Kokubunji A, Kai S, Okada M, Taniguchi R, Momose S, Uchida S, Nishio H. Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan. *Transfusion Medicine*; 21:107-115, 2011.
- 6) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national

scale. Intervirology; 54:185-195, 2011.

## 2. 学会発表

- 1) 平力造、大塚裕司、鈴木光、百瀬俊也、内田茂治、日野学. スクリーニング NAT のプール数の縮小効果について. 第 58 回日本輸血細胞治療学会総会 (2010 年 5 月 名古屋)
- 2) 小川正則、伊藤明、菅原嘉都恵、稲葉頌一、百瀬俊也、内田茂治、吉田和彦. HBV-DNA 陽性血液受血者の追跡. 第 58 回日本輸血細胞治療学会総会 (2010 年 5 月 名古屋)
- 3) 宮川恵子、五反田裕子、内田茂治、佐竹正博、田所憲治、阿部生馬. HBs 抗原陽性献血者における全国感染動向の定期的調査. 第 35 回日本血液事業学会総会 (2011 年 10 月 浦和)
- 4) Momose S, Taira R, Goi K, Goto N, Uchida S, Hino S, Satake M, Tadokoro K. Transfusion transmitted infections for the past two years (2009-2010) in Japan. 第 22 回国際輸血学会アジア部会 (2011 年 11 月 台北)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他



## HIV と HBV の混合感染に関する研究

分担研究者：田沼順子 国立国際医療センター戸山病院 エイズ治療・研究開発センター

研究要旨： HIV 感染者における HBV 混合感染の現状を把握し、治療効果や問題点を明らかにすることを目的に、①HIV 感染者における HBV 感染率、②HAART 実施時の抗 HBV 効果に関する後ろ向き調査 (H21-23 年度)、③国立国際医療研究センターを受診した HIV/HBV 混合感染者の HBV genotype 調査 (H22-23 年度) を実施した。

その結果、①HIV 患者の初診時における HBs 抗原陽性率は 7.5% と高率で、年間 1-2 例が、HIV 診断後に HBV に感染していたことが分かった。慢性化率は高かった (約 70%)。②HAART の抗 HBV 効果に関する検討では、TDF/FTC または 3TC を含む HAART 実施例においてのみ、持続的な HBV-DNA 抑制効果が認められた。③初診時 HBs 抗原陽性の HIV 感染者における HBV genotype は、A 型が 61% と最も多かったが、急性肝炎を発症した HIV 感染者では、A 型以外の HBV genotype も散見され、様々な genotype の HBV が HIV/HBV のハイリスクグループに流行している可能性があることが示唆された。

### A. 研究目的

HBV 感染は最も頻度の高い HIV 合併疾患のひとつである。HAART (抗レトロウイルス療法: highly active antiretroviral therapy: HAART) の登場により著しく予後が改善し、HIV 感染者が日和見感染症で命を落とすことが少なくなった現在、合併する HBV 感染の問題はより重要性を増している。

HBV の遺伝子型 (genotype) については、近年慢性化しやすい A 型、特に欧米由来の Ae 型が増加していることが明らかとなりつつあり、HIV 感染者も例外ではない。しかし、HIV/HBV の混合感染者に関する情報はまだ限られており、感染対策を考える上でも調査検討の余地がある。

また、近年 HIV および HBV の双方に効果を有する複数の核酸アナログ系逆転写酵素阻害剤が登場してきた。両ウイルスの薬剤耐性獲得のリスクや、HAART 導入後や治療中断時の肝障害悪化のリスクなど、治療上特別な配慮を要する場面は多いにも関わらず、HIV/HBV 混合感染に対する治療においては、未確立の部分が多い。

本研究は、本邦における HIV/HBV 混合感染の現状を知り、治療効果や問題点とその対策を明らかにすることを目的としている。

### B. 研究方法

1996 年より 2011 年までの 15 年間に、エイズ治療研究開発センターを受診した HIV 感染者を対象に、診療録等を用いて後方視的に調査を行った。また、一部の症例においては、患者同意を得て保存血清を用いた HBV 関連検査を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (2008 年ソウル改訂) の精神に従い、「臨床試験に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省) および「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年 6 月 17 日制定、平成 19 年 8 月 16 日全部改正、平成 20 年 12 月 3 日一部改正、文部科学省、厚生労働省) に準拠して実施した。

### C. 研究結果

1) HIV 感染者における HBV 混合感染率 (H21-23 年度)

1996 年より 2011 年までの 15 年間に、国立国際医療研究センターを受診した HIV 感染者 2993 名のうち、HBs 抗原のスクリーニング検査

が行われた者は3,034名で、そのうち245名がHBs抗原陽性（陽性率8.1%）であった。図1に、その年次推移を示す。

一方、HBs抗体は2,295名に実施され、陽性率は48.9%（1123名）であった。HBc抗体は実施されていない例が多いが、HBs抗原HBs抗体ともに陰性で、HBc抗体のみが陽性の症例も少なからず（把握しているだけで167名）存在する。総じて、およそ70%近くのHIV感染者が、初診時すでにHBVに暴露していることが分かる。

## 2) HAART実施時の抗HBV効果（H21年度）

HAARTが実施されたHBe抗原陽性95例について、抗HBV効果を調べた。

平均年齢は33.9歳（±8.29, SD）、男女比は92:3と圧倒的に男性が多く、感染経路も男性同性間感染91.6%、異性間感染5.1%と、血友病2.1%であった。HCV抗体陽性率は5.2%であった。

抗HBV作用のある薬剤の有無と種類により、①テノフォビル（tenofovir：TDF）とエムトリシタビン（emtricitabine：FTC）またはTDFとラミブジン（lamibuvine：3TC）の2剤を含むHAARTを実施した群、②3TCのみを含むHAARTを実施した群、③抗HBV作用のない薬剤のみのHAARTを実施した群、について、比較検討を行った。いずれの群も、治療前のALT、HBV-DNA、CD4数に有意差は認められなかった。ただし、2005年にTDFが本邦で使用可能になるまでは、②3TCのみを含むHAARTまたは③抗HBV作用のない薬剤のみのHAARTが一般的であったことから、観察期間は、①TDFとFTCまたはTDFと3TCの2剤を含むHAARTが有意に長かった。

HAART導入後のHBV-DNA量（治療後2年間）については、TDF/FTCor3TC群では、持続的なHBV-DNA抑制が得られているのに対し、3TCのみでは、HBV-DNA抑制効果は一時的であった。更に、抗HBV薬を全く含まない群では、全くHBV-DNA抑制効果がみられず、免疫能の回復だけでは、HBV感染を抑止する効果は期待できな

いものと考えられた。

HAART導入2年と4年後のHBe抗原の消失、HBe抗体の出現、HBs抗原の消失、HBs抗体の出現、いずれもTDF/FTCor3TC群で最も高率にみられたが、他の治療群と有意差がみられたのはHBe抗体の陽性化で、2年目で約58%、4年目約67%にみられた。HBs抗体の出現は、TDF/FTCまたは3TC群の4年目においても、約17%にとどまった。

## 3) HIV/HBV混合感染者におけるHBV genotype（H21-23年度）

図2に、初診時HBs抗原陽性のHIV感染者におけるHBV genotypeの年次推移を示す。予想通りA型が最も多く平均61%を占めていた。しかし、B、C、D、G、H型、もしくは、それらの混合感染もみられた。混合型は、すべてGとA・B・H型のいずれかの混合型であった。

急性肝炎を発症したHIV感染者のHBV genotypeについては、図3に示した。全体としてA型が最も多いことが分かるが、2009-2010年の傾向として、B・C・G型も存在しているのが分かる。

## D. 考察

新たに診断されたHIV患者における初診時のHBs抗原陽性率は8.1%と高く、更に年間1-2例が、HIV診断後にHBVに感染していることが分かった。HBV感染の家族歴はほとんどの症例で確認できず、多くは成人になってからHIVと同じ経路（90%が男性性的接触）で感染したものと推測される。また、急性肝炎のエピソードを有さない者も多い。非常に多くのHIV陽性者が、無症候のうちに国内で新たにHBVに感染していることが分かった。

初診時HBs抗原陽性者のHBV genotypeは、A型が61%を占め、その割合は時代を通じて比較的一定であった。6ヶ月間のHBs抗原陽性という診断基準に沿って考えると、HIV患者における慢性化率は約70%と非常に高い。免疫不全による影響もあると考えられるが、HBV

genotype A 型が多いことはその理由のひとつとして考えられる。

一方、急性肝炎においては 2009 年から 2010 年にかけて A 型以外のタイプも散見された。症例数が少なく、まだはっきりとした傾向は掴めないが、注目すべき結果である。様々な genotype の HBV が HIV/HBV のハイリスクグループに流行している可能性がある。つまり、Sexual activity の高い集団において、様々な genotype 流行し、それらの組み換え体が形成されやすい環境となっている可能性が示唆される。

## E. 結論

HIV 感染者は、HBV のハイリスクグループであることが改めて確認された。HBV genotype は A 型が多く、慢性化する症例が多い理由のひとつと考えられる。

急性肝炎においては様々な genotype の HBV が HIV/HBV のハイリスクグループに流行している可能性が示唆され、より積極的なハイリスクグループに対するワクチン接種と、その効果の検証が必要と考えられる。

## F. 研究発表(本研究に関わるもの)

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

(国内学会)

1) 田沼順子、水島大輔、中村春香、青木孝弘、柳沢邦雄、渡辺恒二、渡邊珠代、本田元人、矢崎博久、塚田訓久、本田美和子、瀧永博之、照屋勝治、菊池嘉、岡慎一、正木尚彦. HBe 抗原陽性 HIV 感染者に対する HAART の抗 HBV 効果について. 第 23 回日本エイズ学会学術集会、2009 年 11 月 26-28 日、名古屋

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

## G. 知的財産権の出願・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

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

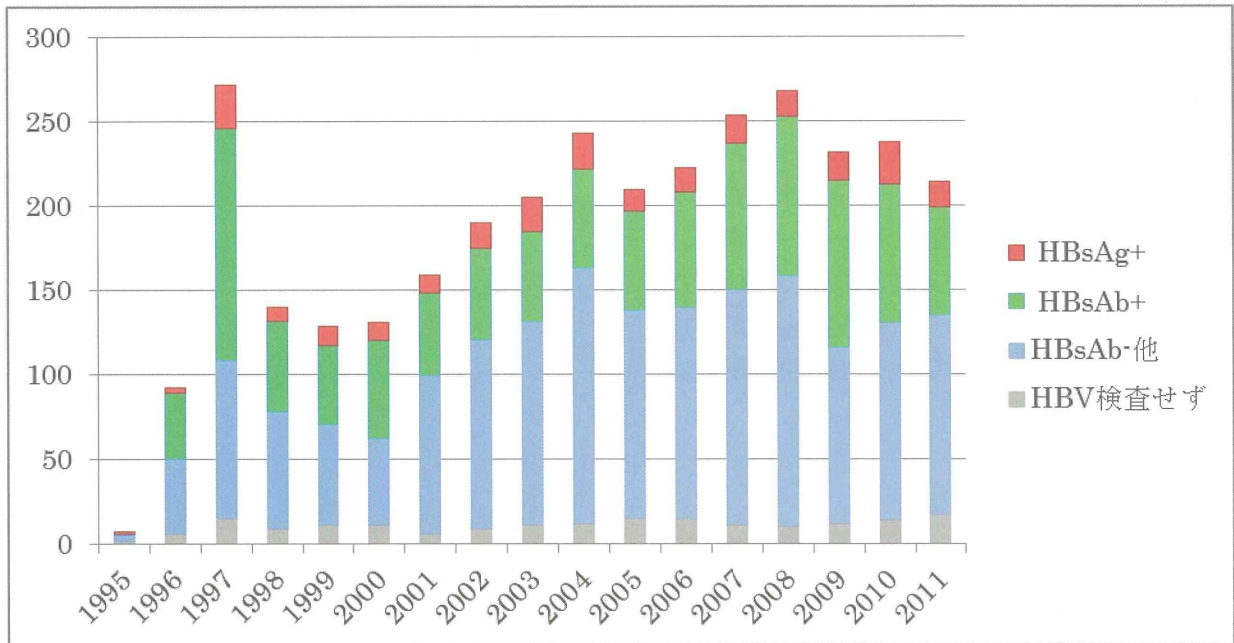
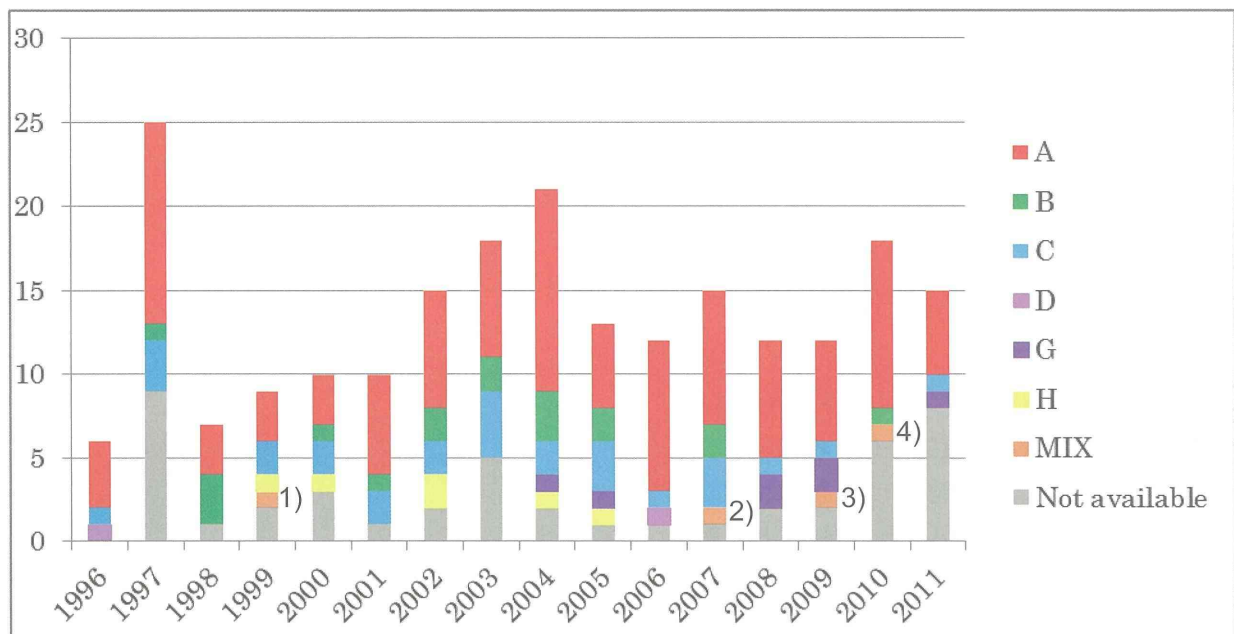
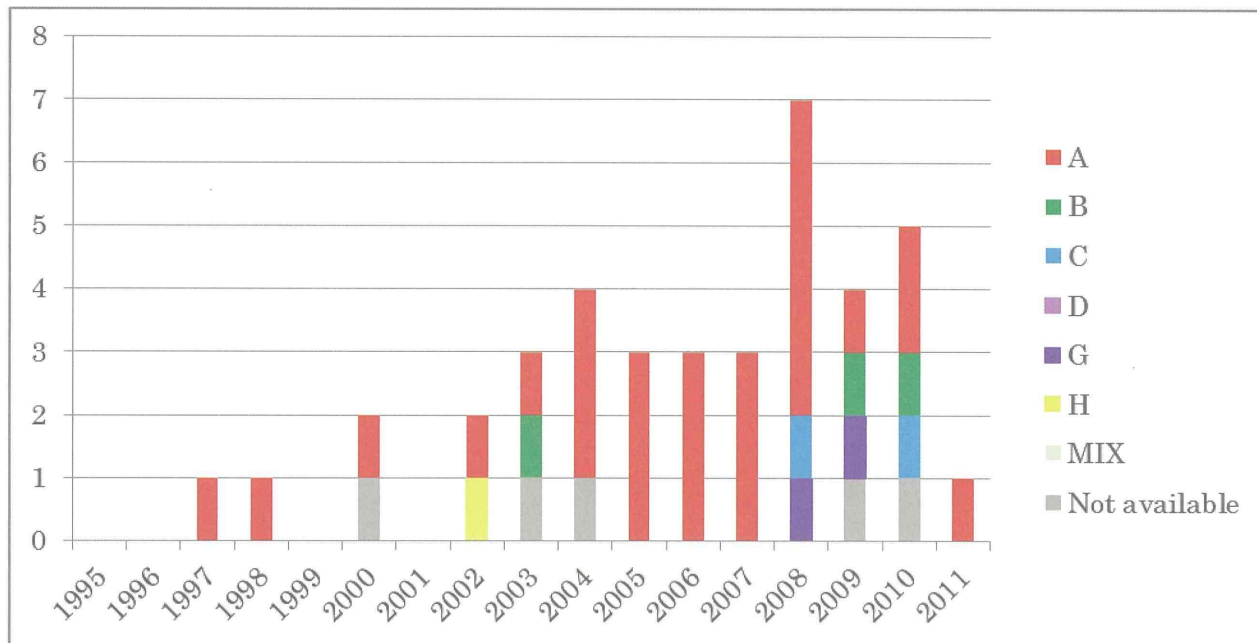


図2 HIV 初診時 HBsAg 陽性者の HBV genotype



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

図3 HIV 陽性急性 B 型肝炎における HBV genotype



## 感染症法に基づく B 型肝炎の発生状況・届出状況

研究分担者：多田有希 国立感染症研究所 感染症情報センター 室長

研究要旨：B型肝炎は、1999年4月に施行された感染症法の4類感染症の「急性ウイルス性肝炎」（A, B, C, D, E型, その他, 不明）として全把握疾患となり、2003年11月の感染症法の改正では5類感染症の「ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）」に分類され、全数把握サーベイランスが継続されている。B型肝炎と診断した医師には、7日以内の届出が義務付けられている。なお、慢性肝炎、無症候性キャリアおよびこれらの急性増悪例は届出の対象外となっている。本研究では、感染症法のもとで実施されている感染症発生動向調査によって得られるB型肝炎の発生状況、届出状況についてまとめた。

年間報告数は、1999年（4-12月）の510例から減少傾向にあり、2003-2006年は200-250例で推移していたが、2007年以降は年間200例を下回っている。2006-2010年の5年間の報告数を都道府県別でみると、東京、大阪、兵庫、神奈川、愛知の順に多かった。また罹患率では、宮崎、岡山、高知、広島、高知、兵庫の順に高かった。年齢および性差では、20代、30代を中心にして男性に多く、感染経路は性的接触の報告割合の増加が続いている。劇症肝炎の報告は、届出時の報告として得られた範囲では、2006年以降年間3-7例であった。

2007-2011年に届出を行った全国の医療機関数は、各年126-143施設であり、1施設が1年間に届け出た症例数は1-8例であり、約8割の施設が年間に1例の届出であった。

B型肝炎は血液由来感染症として重要であるが、従来の母児感染対策、医療行為による感染対策に加えて、性感染症としての観点からの対策が重要となってきている。また、キャリアから家族等への水平感染にも留意が必要である。対策立案のためには、正確な発生状況の把握が不可欠であり、届出の遵守が必要である。

### A. 研究目的

B型肝炎に関する母児感染対策が奏功し、乳幼児におけるキャリア化は著しく減少した。また輸血液に対する対策も進み、輸血によるB型肝炎ウイルス感染も減少した。これらに対する警戒、対応は引き続き緩めることなく行なっていくことが必要であるが、従来の母児感染対策、医療行為による感染対策に加えて、性感染症としての観点からの対策も重要となって来ている。性感染症としての対策は、成人に性的接触を介して初感染し約10%が慢性化することが明らかになった genotype A の感染の危険性からも重要である。今後のB型肝炎の感染予防対策を考えていく上では、その発生状況を的確に把握することが不可欠である。

B型肝炎は、感染症法施行の1999年4月以

降、4類感染症の「急性ウイルス性肝炎」

（A, B, C, D, E型, その他, 不明）として全数把握疾患となり、また2003年11月の感染症法の改正では、4類感染症が4類及び5類感染症に分けられたことにより、5類感染症の「ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）」に分類され、全数把握サーベイランスが継続されている。これらのデータを集計・分析することによって、わが国におけるB型急性肝炎の発生状況、届出状況を検討し、今後の肝炎対策に資することを本研究の目的とする。

### B. 研究方法

1999年4月以降は感染症法の4類感染症の「急性ウイルス性肝炎」（A, B, C, D, E型, その他, 不明）として報告されたB型肝炎、2003年

11月の法改正以降では5類感染症である「ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）」として報告されたB型肝炎（慢性肝炎、無症候性キャリア及びこれらの急性増悪例は対象外）の報告内容を集計し、その発生状況・届出状況を見た。

発生状況については、これまでに、平成19-21年度の「肝炎ウイルス感染制御を目指したワクチン接種の基盤構築（研究代表者：水落利明）」において報告したことから、22年度からの本研究において実施し、その報告以降のデータを中心に集計した。

届出状況については、2006年4月に、届出基準と届出票の改正と共に、届出医療機関名や医師名もシステム上に登録されるようになったことから、21年度に2007-2008年、22年度に2009-2010年、23年度に2011年について、届出医療機関数等を集計した。

今回の研究では2012年1月20日現在までのデータを用いた。なお、報告数や報告内容は、追加や修正の報告等により修正される場合があり、集計日により異なることがあるため、特に発生状況については、主に2010年までの報告を対象とした。

倫理面への配慮：本研究では、感染症に関する情報を取り扱うが、個人を特定できる情報の取り扱いはしない。万一個人的情報が本研究の中に含まれる場合があっても、それに関する機密保護に万全を期するものである。

### C. 研究結果

B型肝炎の年間報告数は、1999年(4-12月)510例、2000年425例、2001年330例、2002年332例、2003年245例、2004年241例、2005年209例、2006年228例、2007年199例、2008年178例、2009年178例、2010年は174例と減少傾向がみられ、2007年以降は200例を下回っている（2011年は196例で、前年にくらべやや増加した）（図1）。

2006-2010年(5年間)に報告された957例は、都道府県別では、東京(163例)、大阪(95例)、

兵庫(77例)、神奈川(56例)、愛知(55例)、福岡(49例)、広島(46例)の順で大都会に多い。罹患率(5年間総数の人口10万対)では、宮崎(2.3)、岡山(2.2)、高知(1.7)、広島(1.6)、兵庫(1.4)の順に高かった。一方、鳥取は5年間に1例も報告がなかった(図2)。

2009年(178例)及び2010年(174例)の報告について、性別をみると、いずれの年も男性が多く[2009年：男性139例、女性39例、2010年：男性140例、女性が34例]、約80%を占めた。年齢群別(0-9歳、10-79歳は5歳毎、80歳以上)にみても、2009年は10代前半及び80歳以上、2010年は10代前半及び75代後半を除き、ほとんどの年齢群で男性が女性より多い。男女別に年齢群分布をみると、男性は、2009年は20代後半をピークに、2010年は30代前半をピークに、ともに20代・30代が多かった。年齢中央値は2009年では35歳(1-76歳)、2010年では33.5歳(17-86歳)であった。女性は、ともに20代後半がピークで、2009年は20代が多く、2010年は20代後半・30代前半が多かった。年齢中央値は2009年では29歳(2-83歳)、2010年では33歳(14-75歳)であった(図3)。

2009年(178例)及び2010年(174例)の報告における感染経路では、男女ともに性的接触が多かった[2009年：62.4%(男性64.0%、女性56.4%)、2010年：71.3%(男性71.4%、女性70.6%)](図3)。なお、性的接触を含む複数回答の報告を、2009年に2例(男女各1例)、2010年に1例(女性)含んでいる。性的接触の内訳は、男女ともに異性間が大半を占めた[2009年：69.4%(男性68.5%、女性72.7%)、2010年：74.2%(男性71.0%、女性87.5%)]。性的接触以外では、家族等のキャリアからの水平感染、輸血・血液製剤、針治療、歯科治療、カミソリなどが報告された。不明の報告が2009年に50例(28.1%)、2010年は37例(21.3%)あった。

性的接触感染報告例の占める割合は、1999年42.2%から漸増傾向がみられ2007年66.8%となった後、2008年66.3%、2009年62.4%に留まったが、2010年は71.3%と増加した(2011

年は67.3%に微減している) (図5)。

母子感染の報告は、1999年(4-12月)7例、2000年6例、2001年2例、2002年0例、2004年3例、2005年1例で、2006-2010年は0例となっている(他に異性間/母子感染の成人例が3例あった)(2011年も0例)。19例の年齢は、0歳3例、1歳1例、3歳1例、10-14歳1例、15-19歳1例、20代3例、30代4例、40代1例、50代1例、60代2例、70代1例であった。本来対象外のキャリア例が一部含まれていると考えられる。

感染地域は、2009年、2010年ともに国内が多かった(2009年:国内163例、国外11例、不明4例、2010年:国内160例、国外14例)(図4)。国外の感染国は(2年間合計)、中国8例(感染経路は、異性間性的接触6例、同性間性的接触1例、異性間性的接触/歯科治療1例)、タイ5例(異性間性的接触4例、カミソリ1例)、フィリピン2例(異性間性的接触2例)、ベトナム2例(異性間性的接触2例)、台湾1例(異性間性的接触)、インドネシア1例(異性間性的接触)、ブラジル1例(異性間性的接触)、サイパン1例(異性間性的接触)、シンガポール1例(不明)、北朝鮮1例(不明)、中国/台湾1例(異性間性的接触)、国不明1例(不明)であった。

劇症肝炎は1999(4月)-2005年までに年間0-2例の報告であったが、2006年5例、2007年5例、2008年7例、2009年3例、2010年7例で、1999(4月)-2010年の合計は35例であった(2011年は4例)。2006年4月に届出票が改正された際に症状の記載が自由記載から選択式になり、劇症肝炎が選択項目の一つであることにより、報告されやすくなった可能性がある。しかしいずれにしても、報告後の発症については把握できていないと考えられる。

報告時点での死亡の報告は、1999(4月)-2010年に21例(0-4例/年)であった(2011年は1例)。

2007-2011年に届出を行った医療機関数は、年間に126-143施設であり、1医療機関当たりの報告数は年間に1-8例であり、大半の施設が1例の報告であった(表1)。都道府県別の届出医療機関数は2007-2008年及び2009-2010年の各2

年間毎の集計では、2007-2008年は東京(33)、大阪(29)、兵庫(29)、福岡(17)神奈川(14)、愛知(14)、2009-2010年は東京(29)、大阪(24)、兵庫(17)、愛知(16)、神奈川(14)の順に多かった(表2)。

#### D. 考察と結論

わが国において、感染症法に基づき全数届出されているB型肝炎の報告数は、1999年(4-12月)の510例から減少傾向がみられ、2003-2006年は200-250例で推移した後、2007年以降は年間200例を下回る状況である。一方、近年の報告では、性的接触による青壮年代での感染が多くを占めるようになっており、これまでの母子肝炎対策、輸血液に対する対策、医療行為あるいは針刺し事項などへの対策に加えて、STI疾患の一つとして捉えた対策の必要性を考慮しなくてはならない。また、キャリアから家族等への水平感染予防対策も残されている課題である。B型肝炎が性的接触により感染する疾患であることの予防啓発とともに、universal immunizationとしてのB型肝炎ワクチンの導入の検討が求められる。

今後講ずべき予防対策を検討する上では、正確な発生状況の把握が不可欠である。しかし、報告のない自治体の存在や、実際にはB型急性肝炎推定患者数は報告数の約10倍の2000人と推定されていることなどから、B型肝炎が全ての医師に届出義務の課せられた全数把握疾患であることの周知徹底がなされていないことが明らかといえる。各種関係学会、医師会、保健所や地方感染症情報センターなどの関係行政機関を通じ、B型肝炎を含むウイルス性肝炎が届出義務のある感染症であることの臨床医への周知を継続して行うことが必要である。その際には、法的義務がある点に留まらず、今後の対策推進のための基礎資料としての重要性を伝えていかなくてはならないと考える。本研究班での今後の研究として、臨床班員の諸先生等との協力により、届出の実態を把握するとともに、未届けの状況が確認されるようであれば、



届出を阻害する要因の有無や必要な対応策を検討して、より正確なB型肝炎発生状況の把握を目指したい。

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

E. 健康危険情報

なし

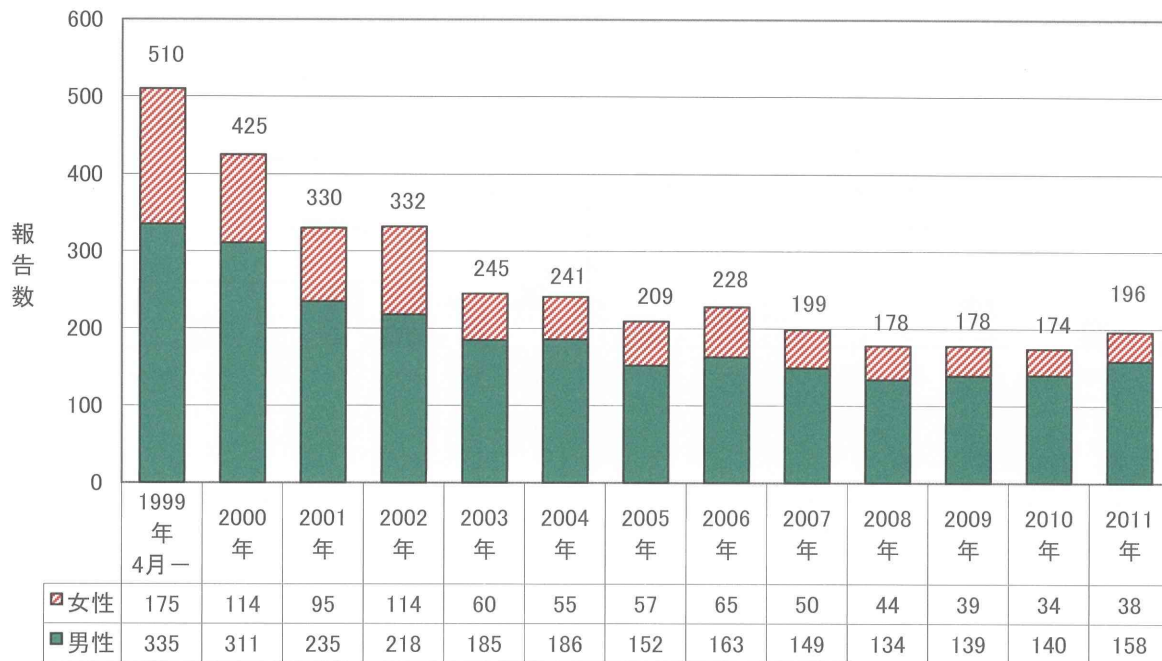
F. 研究発表(本研究に関わるもの)

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

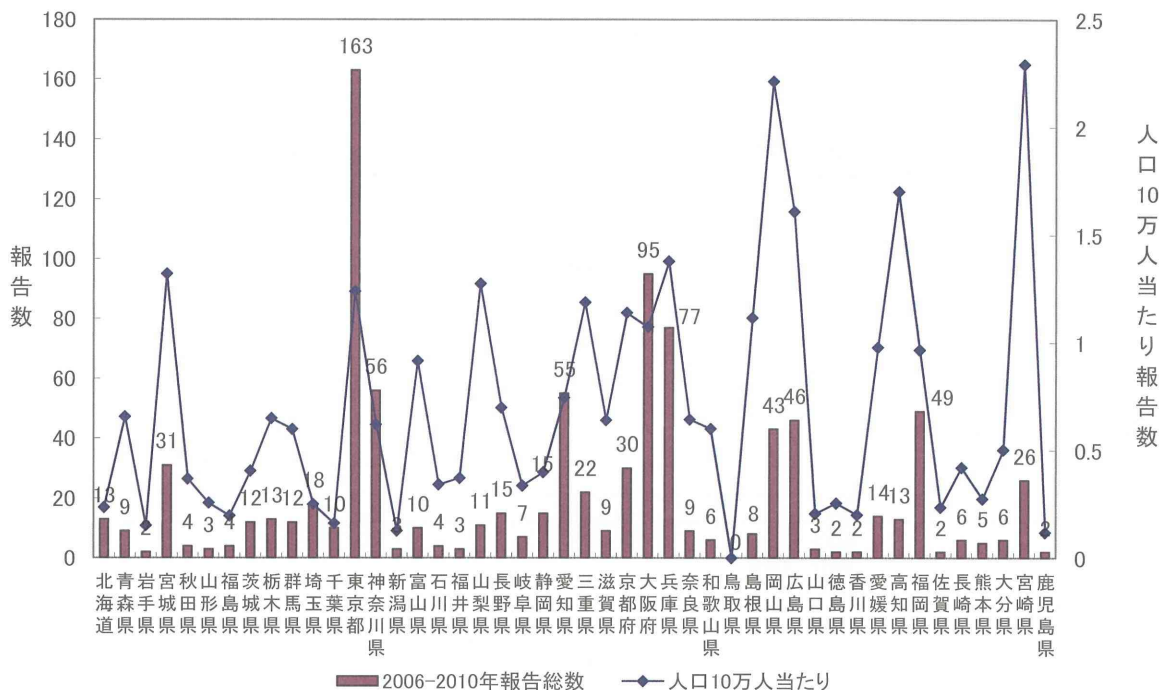
なし

図1. B型肝炎の年別・性別報告数 1999(4月)-2011年



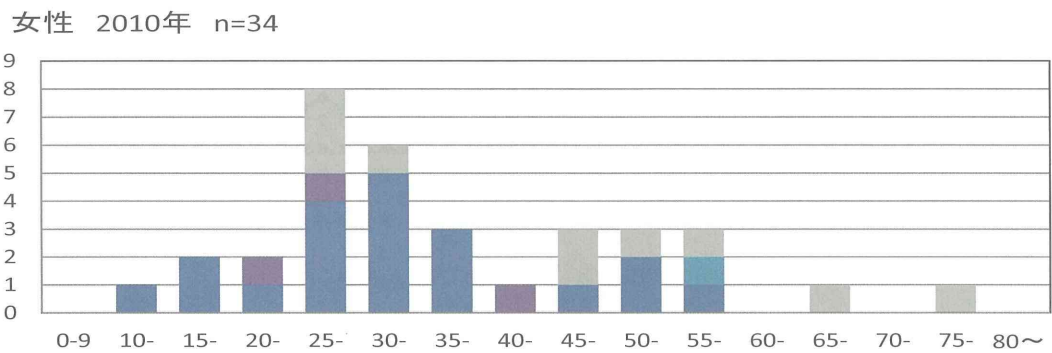
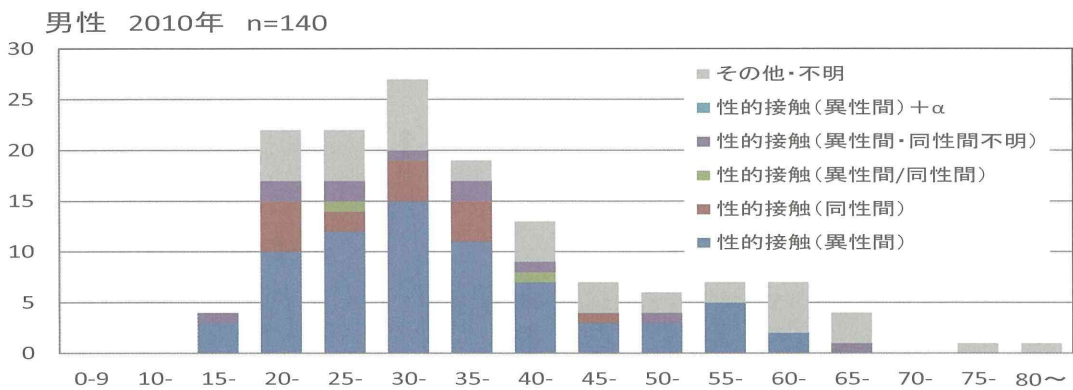
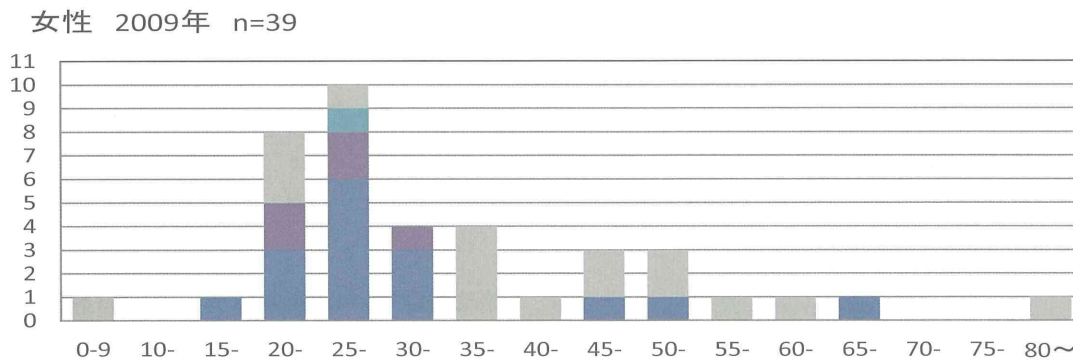
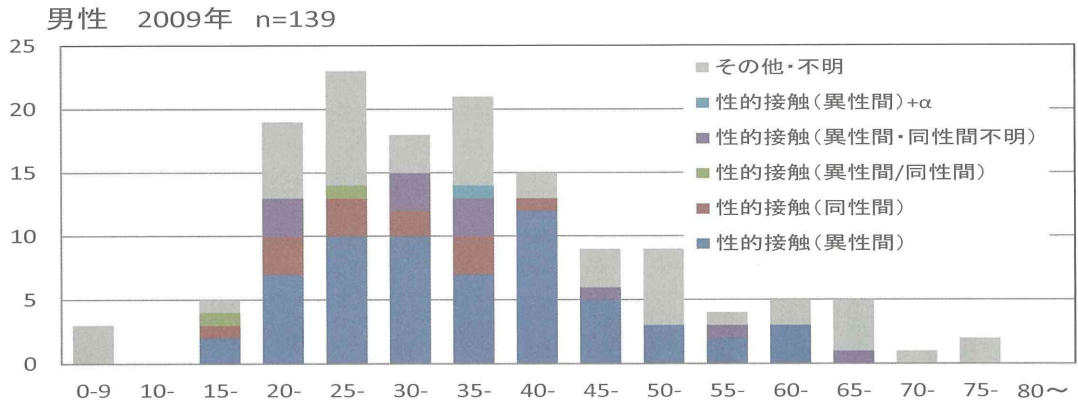
感染症発生動向調査 2012年1月20日現在

図2. B型肝炎の都道府県別報告数と罹患率 2006-2010年(957例)



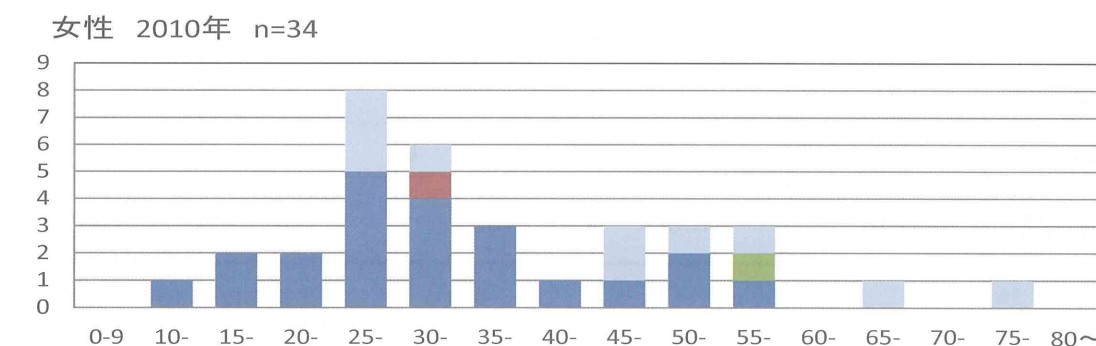
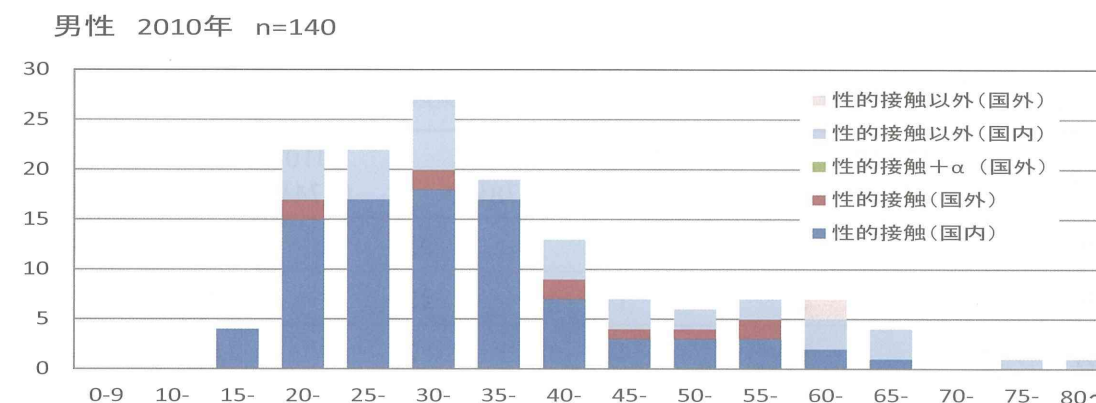
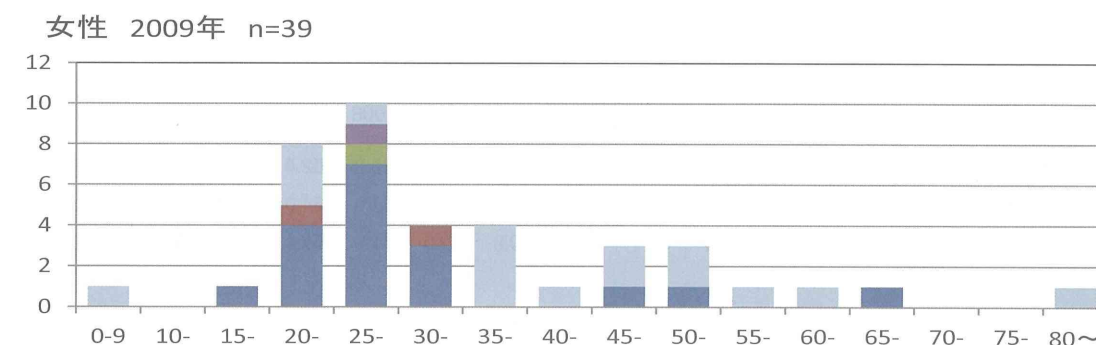
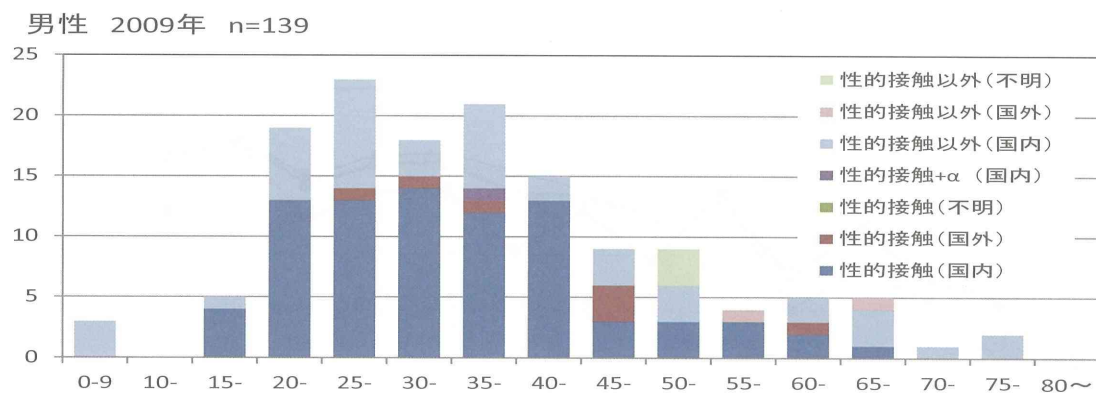
感染症発生動向調査 2012年1月20日現在  
人口は2010年国勢調査による

図3. B型肝炎の性別・年齢群別・感染経路別報告数 2009年(178例)・2010年(174例)



感染症発生動向調査 2012年1月20日現在

図4. B型肝炎の性別・年齢群別・感染経路(感染地域)別報告数 2009年(178例)・2010年(174例)



感染症発生動向調査 2012年1月20日現在