

Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2011. Denver, Colorado, USA

29) H. Komatsu, A. Inui, T. Sogo, T. Fujisawa.

Experimental transmission of hepatitis B virus by tears using mice with chimeric human livers. 29th Annual Meeting of the

EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES. 2011 Hague, Netherlands

G. 知的所有権の取得状況

・該当なし

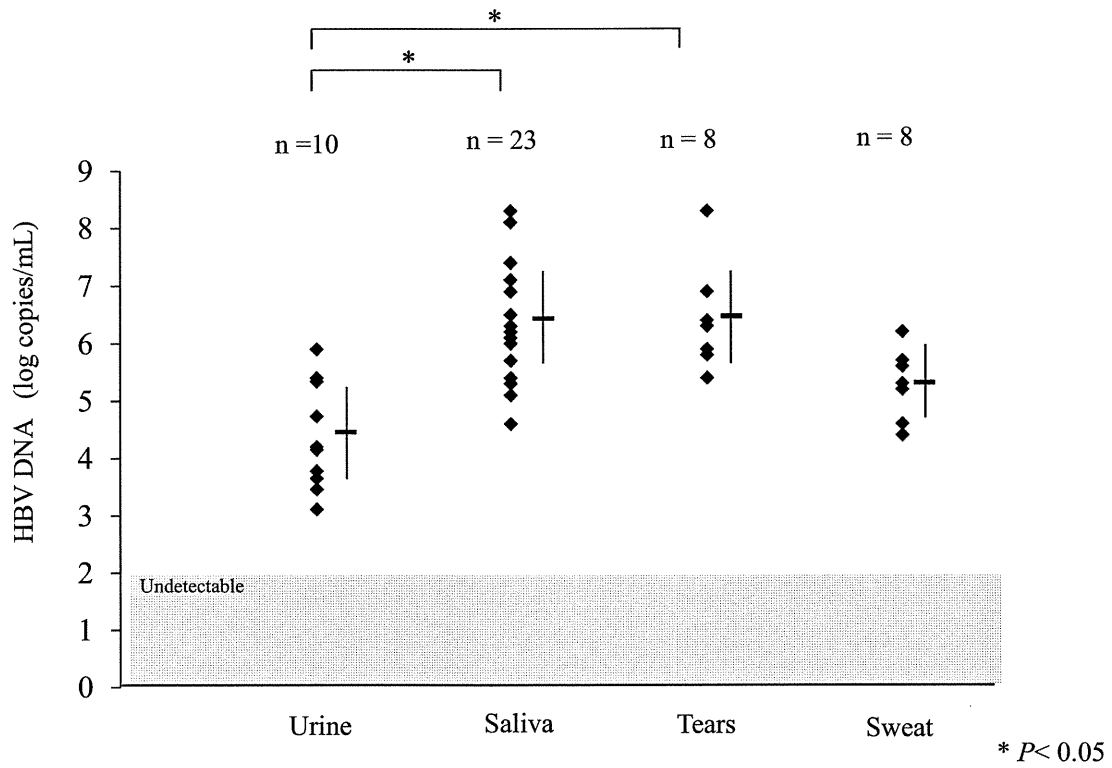


図1 血中HBV DNA量6 log copies/mL以上の患者の各体液のHBV DNA量

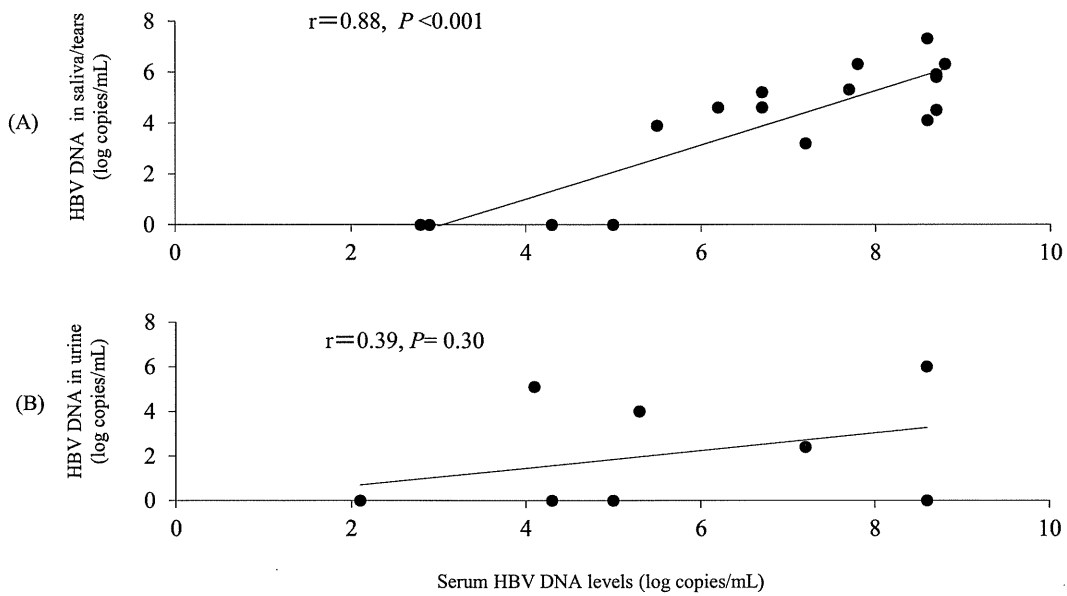


図2 血中HBV DNA量と体液HBV DNA量の関係

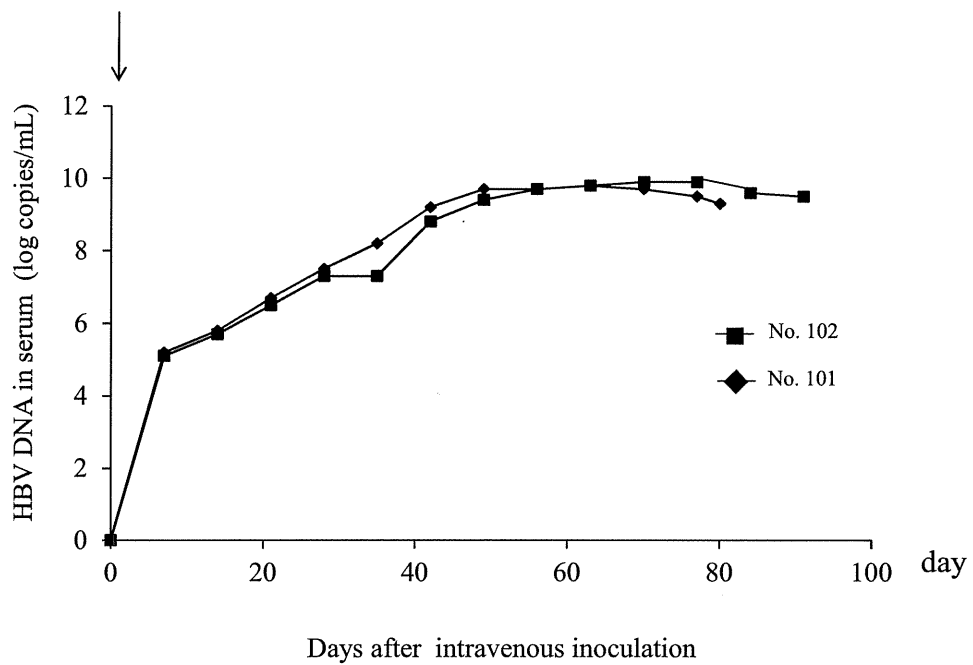
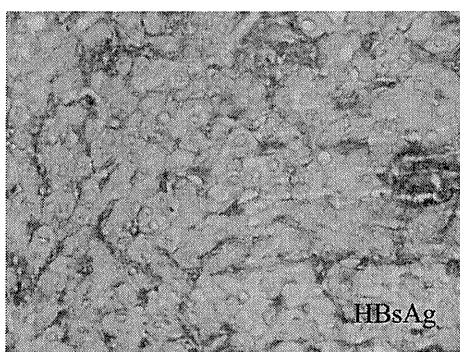
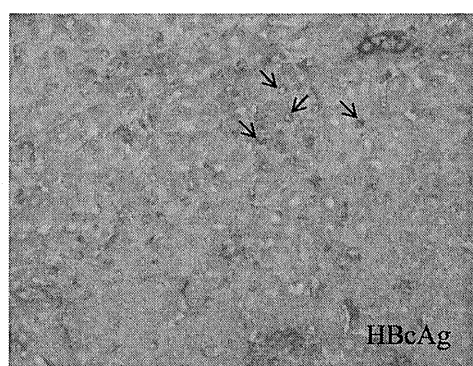


図3 涙静脈内投与後のキメラマウス血中HBV DNA量



(A)



(B)

図4キメラマウス肝組織の免疫染色

厚生科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業) 分担研究報告書

研究テーマ名 広島県における B 型急性肝炎の実態調査

分担研究者 茶山 一彰 所属 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨:

HBV 感染は、感染症法の第 5 類感染症に分類されているにもかかわらず、届出が徹底されていないのが現状である。初年度に行った広島県内の肝疾患治療の拠点となる 38 施設に対するアンケート調査では、B 型急性肝炎は 30 例/年発症しており、その届け出率は約 20%程度と、厚生労働省のデータベースにみられる急性肝炎発生状況とは大きく異なっていた。そこで、2 年、3 年目の研究では、2001 年～2010 年に広島大学病院にて B 型急性肝炎と診断された 41 症例について、患者背景やウイルス学的因子を含めて詳細に検討した。B 型急性肝炎 41 例における HBV genotype の分布は、genotype A が 26.8%、genotype C が 61.0%だった。しかし、2006 年以降を見ると、genotype A が増加傾向にあった。Genotype A 感染例の特徴として、経過中の ALT 値は比較的 low、HBV DNA 量が高値だった。ALT 正常化や HBs 抗原の陰性化までの期間は遷延する傾向にあった。B 型急性肝炎からの慢性化例は 4 例で、全例 HIV 重複感染例だった。以上の結果から、近年、大都市圏では HBV genotype A 感染に伴う B 型急性肝炎例が増加傾向にあることが報告されているが、広島県でも、徐々に大都市圏に類似した傾向となっている。HBV genotype A 感染例では、他の genotype 感染よりも高頻度に慢性化し、HIV との重複感染例も多いことが示唆され、感染拡大予防及び慢性化予防に向けた対策ならびに治療法の確立が急務と考えられた。また、B 型急性肝炎の実態把握のため、届出の徹底も今後の課題と考えられた。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染は、感染症第 5 類に指定され、届出の必要な感染症であるが、その届出は徹底されておらず、厚生労働省のデータベースからの感染実態の把握は困難である。一方、近年、HIV と HBV の重複感染例や HBV genotype A 慢性化例が問題となっており、B 型急性肝炎の実態を把握し、いかに感染拡大を予防するかが重要と言える。本研究では、広島県内における B 型急性肝炎の発生状況を把握するとともに、HB ワクチンの有効性や B 型急性肝炎例の臨床背景などを明らかにすることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

＜研究 1：広島県における B 型急性肝炎の発生状況の調査＞

広島県内の肝臓専門医が在籍する総合病院、地域拠点病院、開業医計 38 施設を対象に、2004 年～2008 年に各施設で経験した B 型急性肝炎に関するアンケート調査を実施。

＜研究 2：HBs 抗体に対する escape mutant の出現とその解析＞

2001 年～2008 年に、当院にて HBV 関連肝疾患に対する生体肝移植を行った 33 例について、HB ワクチンの有効性と HBs 抗体に対する escape mutant の出現について検討。

＜研究 3：当院における B 型急性肝炎の解析＞

2001 年～2010 年に、当院にて B 型急性肝炎

と診断された 41 症例について、HBV genotype A 症例を中心に検討。

C. 研究結果

＜研究 1＞広島県内における過去 5 年間の急性肝炎の発生状況は、236 例/年 (215～257 例) で、B 型急性肝炎はその 12.2%を占めており、年間 28.8 例発生しているものと考えられた。B 型急性肝炎の発症年齢は、男性では 40 歳以上、女性では 30 歳以下が多く、男女間で発症年齢に差が認められた。感染経路としては、性交渉による感染が多く、特に男性では、同性間性交渉による感染が 7.5%に認められた。HBV の genotype は、A 38.3%、B 6.4%、C 53.2%、D 2.1%だった。B 型急性肝炎例の 96.3%は軽快したもの、0.9% (1/108 例) は慢性化し、2.7% (3/108 例) は死亡した。

＜研究 2＞2001 年～2008 年に、当院にて HBV 関連肝疾患に対する生体肝移植を行った 33 例の患者背景は、男性 26 例、女性 7 例で、平均年齢 51 歳 (20～67)。移植原因は、急性肝不全 3 例、慢性肝炎急性増悪 2 例、肝硬変または慢性肝不全 7 例、肝癌合併 21 例。これらの症例のうち、移植後 1 年以上の経過観察が可能であった 27 症例を本検討の対象とした。ワクチン接種を行った 14 症例のうち、12 例は HBIG 離脱が可能であり、HBV の再感染は認められなかった。一方、HBIG または HB ワクチン投与により、HBs 抗体価が 100mIU/ml 以上と高力価で維持されていたにもかかわらず、HBs 抗原および HBV DNA の陽性化を伴い、HBV の再感染が確認された症例が 2 例

(7.4%)存在した。これらの2症例についてHBV遺伝子の解析を行ったところ、S遺伝子のアミノ酸変異に伴う escape mutant の増殖が確認された。〈研究3〉解析対象は、当院にてB型急性肝炎と診断された41例。男女比は28:13で、男性に多く(68.3%)、発症年齢の中央値は34歳(18-63歳)で、男女間で有意な差は認められなかった。genotype A感染例は26.8%とgenotype C(61.0%)について多く、特に2006年以降、genotype A感染例が増加傾向にあった。Genotype Aの感染経路は91%が性交渉によるものであり、その約半数が同性間性交渉によるものだった。臨床的特徴としては、ALT最大値はgenotype Aで有意に低値であり(P=0.025)、HBV DNA量は有意に高値だった(P=0.023)。また、発症からALT正常化やHBs抗原の陰性化までの期間がその他のgenotypeに比べ、有意に長かった(P=0.045、P=0.039)。慢性化例は4例で確認され、全例がHIV感染を重複していた。

劇症化は9例で認め、いずれも劇症化までの期間は10日以内と、急性型発症だった。9例中、3例が死亡し、4例は生体肝移植を施行した。移植なしで2例軽快したが、これらの症例では入院時のHBV-DNAは低い傾向にあった。

D. 考察

厚生労働省のデータベースによると、2006年、2007年の広島県でのB型急性肝炎の登録は、それぞれ9例、11例であり、年率10例程度であった。しかしながら、今回のアンケート調査の結果、広島県内の肝疾患診療拠点となる病院のみに限った調査において年間30例程度は発症しているものと推測され、厚生労働省のデータベースをはるかに上回る症例が存在することが明らかとなった。総合病院では、劇症化や重症化が懸念されるような症例を中心に診療している可能性が高く、不顕性感染や軽度の肝障害にとどまる症例は含めると、B型急性肝炎の発生は、厚生労働省のデータベースの数倍生じていると推測された。一方、広島県および広島大学病院でのB型急性肝炎症例の臨床的背景についての検討では、都心部での結果と同様にHBV genotype Aの感染が拡大してきていることが予測された。HBV genotype A感染では、経過中のALT値が比較的低値である一方で(P=0.025)、血中のHBV DNA量は比較的高値となっている(P=0.023)。また、発症からALT正常化やHBs抗原の陰性化までの期間が長いという結果となった。これは、genotype A感染では、生体内の免疫応答が弱く、比較的軽度な肝障害が持続するために、HBVの排除が十分に達成されず、感染の遷延や慢性化が生じているものと推察された。ただし、HBV genotype A感染例では、高頻度にHIVの重複感染を伴っていることから、HIV感染に伴う免疫応答の障害も遷延や慢性化に影響を及ぼしている可能性も示唆された。

感染経路の多くは性交渉であることは、ユニバーサルワクチンの導入の是非を考える上で、大きな要素と考えられるが、B型急性肝炎のグローバ

ルな実態調査は十分とは言えず、また各 genotype におけるワクチンの有効性やワクチンの有効期間などのユニバーサルワクチンに向けた課題は多いと考える。

E. 結論

HBV genotype A感染例は、大都市圏だけでなく、地方においても増加傾向にある。HIVとの重複感染や慢性化が他のgenotypeに比べ高率であったことから、感染拡大予防及び慢性化予防に向けた対策が急務であると考えられた。また、B型急性肝炎の実態把握のため、届出の徹底も今後の課題と考えられた。

F. 健康危険情報

本研究は、保存血清を用いた検討であり、患者に健康被害を与える可能性はない。

G. 研究発表

1. 学会発表

2. 論文発表

1. 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* 2012;42:139-149.
2. Ohishi W, Chayama K. Treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatology* 2011. in press.
3. Ohishi W, Chayama K. Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:634-640.
4. Mbarek H, Ochi H, Urabe Y, Kumar V, Kubo M, Hosono N, Takahashi A, Kamatani Y, Miki D, Abe H, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20:3884-3892.
5. Tsuge M, Takahashi S, Hiraga N, Fujimoto Y, Zhang Y, Mitsui F, Abe H, Kawaoka T, Imamura M, Ochi H, Hayes CN, Chayama K. Effects of hepatitis B virus infection on the interferon response in immunodeficient human hepatocyte chimeric mice. *J Infect Dis* 2011;204:224-228.
6. 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. *Hepatol Res* 2011;41:1-21.
7. Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsushashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatol Int* 2010;4:594-600.
 8. Mitsui F, Tsuge M, Kimura T, Kitamura S, Abe H, Saneto H, Kawaoka T, Miki D, Hatakeyama T, Hiraga N, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Takahashi S, Hayes CN, Igarashi H, Morimoto K, Shimizu M, Chayama K. Importance of serum concentration of adefovir for Lamivudine-adeфовir combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3205-3211.
 9. Tsuge M, Hiraga N, Akiyama R, Tanaka S, Matsushita M, Mitsui F, Abe H, Kitamura S, Hatakeyama T, Kimura T, Miki D, Mori N, Imamura M, Takahashi S, Hayes CN, Chayama K. HBx protein is indispensable for development of viraemia in human hepatocyte chimeric mice. *J Gen Virol* 2010;91:1854-1864.
 10. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, Hayashi N, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010;52:791-799.
 11. Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:1-7.
 12. Hiraga N, Imamura M, Hatakeyama T, Kitamura S, Mitsui F, Tanaka S, Tsuge M, Takahashi S, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Chayama K. Absence of viral interference and different susceptibility to interferon between hepatitis B virus and hepatitis C virus in human hepatocyte chimeric mice. *J Hepatol* 2009;51:1046-1054.
 13. Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hatakeyama T, Tsuge M, Kitamura S, Kimura T, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Fujimoto Y, Takahashi S, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K. Effects of structural variations of APOBEC3A and APOBEC3B genes in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2009;39:1159-1168.
 14. Tahara H, Tanaka Y, Ishiyama K, Ide K, Shishida M, Irei T, Ushitora Y, Ohira M, Banshodani M, Tashiro H, Itamoto T, Asahara T, Imamura M, Takahashi S, Chayama K, Ohdan H. Successful hepatitis B vaccination in liver transplant recipients with donor-specific hyporesponsiveness. *Transpl Int* 2009;22:805-813.
 15. Noguchi C, Imamura M, Tsuge M, Hiraga N, Mori N, Miki D, Kimura T, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Chayama K. G-to-A hypermutation in hepatitis B virus (HBV) and clinical course of patients with chronic HBV infection. *J Infect Dis* 2009;199:1599-1607.
 16. Shindo M, Chayama K, Mochida S, Toyota J, Tomita E, Kumada H, Yokosuka O, Sata M, Hayashi N, Suzuki K, Okanoue T, Tsubouchi H, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Antiviral activity, dose-response relationship, and safety of entecavir following 24-week oral dosing in nucleoside-naive Japanese adult patients with chronic hepatitis B: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Hepatol Int* 2009.
 17. Kamatani Y, Wattanapokayakit S, Ochi H, Kawaguchi T, Takahashi A, Hosono N, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Kumada H, Puseenam A, Sura T, Daigo Y, Chayama K, Chantratita W, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet* 2009;41:591-595.
- H. 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

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)

平成 21～23 年度 分担研究報告書

成人におけるゲノタイプ A の B 型肝炎の実態と肝発癌防止

研究分担者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨;B 型肝炎では長期感染によって非代償性肝硬変や肝癌の発症が大きな問題である。肝発癌リスク因子について、網羅的に解析しデータマイニング分析を行い、個々の症例での発癌リスクを検討した。また、当院における B 型肝炎のゲノタイプについてそれぞれの病態別に経年的変化を解析した。当院で経験した genotype A の B 型急性肝炎 19 症例の実態を調査した。19 例の年齢は 21 歳から 74 歳であるが、2 例を除き 40 歳以下の若年者であり、感染経路としては同性愛以外に異性間の性交渉による感染と考えられる症例が 7 例みられた。B 型肝炎全体で解析すると、ゲノタイプ A, B, C のそれぞれの例数は変わらなかったが、急性肝炎だけに限ると 50%がゲノタイプ A であった。経年的には 2001 年から 2010 年まで年間 5～11 例のゲノタイプ A がみられ、HBs 抗原陰性化が遅延していた。無症候性キャリアや慢性肝炎でゲノタイプ A がみられていたが、肝硬変や肝癌例は少数でゲノタイプ A の感染は 20 年以内に拡大したと考えられる。今後新規感染が拡大しないための対策が必要である。肝発癌の解析では、年齢が 40 歳以上か未満かが最も肝発癌リスクの判別に有用であった。40 歳未満の若年者では、HBVDNA が 6.1 log copies/ml 以下の低ウイルス量例からの肝発癌はみられなかったが、6.1 log copies/ml 以上の高 HBVDNA 量例では 5 年間に 7%の肝発癌がみられた。40 歳以上では、核酸アナログ内服治療をうけていたか否かが重要であり、治療をうけていた場合には、5 年間の肝発癌率は 5%であったが、治療をうけていないと、5 年間に 17%の率で肝癌の発症がみられていた。さらに、核酸アナログ内服で治療を受けた症例では、全期間を通じて HBVDNA が 3.5 log copies/ml 未満に抑えられていた場合に、肝発癌はみられなかったが、3.5 log copies/ml 以上であった場合には、5 年間で 7%の率で肝発癌がみられていた。したがって、適応症例を適切に選択して、肝癌にならないように核酸アナログ治療に結びつける対策が重要である。また、核酸アナログ内服を開始しても HBVDNA が十分低下していない場合には、耐性ウイルスの出現に十分注意し、HBVDNA を低下させるための薬剤の選択が重要である。

研究協力者

武蔵野赤十字病院消化器科

朝比奈靖浩部長、黒崎雅之部長

A. 研究目的

B 型慢性肝炎や肝硬変では肝硬変や肝癌を発症し、生命予後に重要な因子となる。B 型肝炎患者のうち肝癌になりやすいリスク因子を解析し、適切に対処法をたてて、肝癌による死亡者数を減少させる対策が重要な課題となっている。さらに、B 型急性肝炎では、genotype A の頻度が高くなっていることが指摘されている。感染経路を明らかにするとともに、臨床的特徴を把握して対策を講じる必要がある。わが国の genotype A の急性 B 型肝炎は、慢性化しやすいことが指摘されているため、適切な治療を行なうことが必要である。そこで 2001 年以降、当院で診断された

B 型肝炎のゲノタイプの集計しその実態を把握し、さらに病態を解析した。

B 型肝炎においては、肝発癌を防止するため核酸アナログ内服によって HBVDNA 量を低下させ、肝炎の沈静化を図ることが可能になったが、どのような症例に治療を行うのかについての一定の基準がない。

そこで、B 型肝炎に感染している場合に効果的な肝癌の予防策をたてるために、網羅的解析から個々の症例での肝発癌リスクを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 2000年から2009年までに当科で経験した genotype A の急性 B 型肝炎症例を集計し、感染経路や su b-genotype を含めた臨床的特徴を解析した。

(2) 急性 B 型肝炎症例の経過を観察し、genotype B や C の通常型の急性 B 型肝炎とウイルス排除率が異なるか否かを検討した。経時的に HBs 抗原消失率や HBs 抗体出現率を比較検討した。

(3) 2001 年から 2010 年の 10 年間に当院で診断された

B型肝炎 1089 例を集計し、診断や病態とゲノタイプの分布の経年的推移を解析した。とくにそれぞれの病態についてゲノタイプの分布を調べ、いつごろから感染が拡大したのかについて検討を行った。

(4) 2000 年より当科で通院した B 型肝炎 549 例を対象にした。この症例のうち、核酸アナログ内服で治療をうけていたのが 168 例、治療なしで経過観察したのが 381 例である。両群の背景を比較したところ、治療をうけていた例では、開始前の HBVDNA 量が高く、血小板数が $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 低かったが、それ以外の性、年齢、アルブミン値、AST、ALT、総ビリルビン値、プロトロンビン時間や HBe 抗原陽性の頻度には差がみられなかった。5 年以上経過観察し、肝発癌率を検討し肝発癌に関与する因子について多変量解析を行った。

(5) 個々の症例での肝発癌リスクを解析するため、網羅的にすべての臨床データをデータマイニング解析を行い、肝発癌に関与する決定木を作成した。

(6) 各発癌関連因子を有する例について、核酸アナログ内服を行うことによって肝発癌率が低下したか否かを解析した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護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うえで臨床試験を遂行した(新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

ゲノタイプ A の特徴

(1) 急性 B 型肝炎で入院した 19 例の臨床的特長を解析した。1 例をのぞいて 18 例が男性で、20 歳代が 12 例、30 歳代が 5 例であり、40 歳代 1 例、70 歳代 1 例で若年者が多かった。感染経路については、6 例が男性同性愛と考えられたが、異性間の性交渉による感染が疑われた例が 7 例であった。14 例について、sub-genotype の解析を行なったが、全例 genotype Ae 型であった。HBVDNA 量は、 5 log IU/ml 以上の症例が 10 例であり、急性肝炎を発症しているにもかかわらずウイルス量が多い例が多数であった。ALT の最高値は 16 例が $1,000 \text{ IU/L}$ 以上であったが、3 例は ALT が $100 \sim 600 \text{ IU/L}$ であった。HIV との混合感染例は 1 例のみであった。

(2) 発症後の臨床経過を観察した。全例経過中に HBs

抗原が消失し、一過性感染例と考えられた。キャリア化した症例はなかった。HBs 抗原の消失は、1 ヶ月で 14%、2 ヶ月で 38%、3 ヶ月で 61% であり、genotype B 型や C 型では 1 ヶ月で 33%、2 ヶ月で 72%、3 ヶ月で 100% であり、有意ではないものの HBs 抗原の消失が遅延する傾向であった。2001 年から 2010 年まで、1089 例の B 型肝炎患者が当院を受診していた。これを 3 年毎に 3 期に分けてゲノタイプの分布に経年的変化があるか否かを解析したところ、2003 年までよりも、2004 年以降でゲノタイプ A の症例の割合が増加していた。

(3) それぞれのゲノタイプと最終診断の関連を解析した。ゲノタイプ A 35 例中急性肝炎が 29 例で大多数を占め、無症候性キャリアが 1 例、慢性肝炎が 5 例であった。ゲノタイプ B では 59 例中 9 例が急性肝炎、9 例が無症候性肝炎、34 例が慢性肝炎、7 例が肝癌であった。しかし、ゲノタイプ C では急性肝炎と無症候性キャリアの割合が少なく、慢性肝炎と肝硬変が 164 例で 70% を占め、肝癌が 41 例であった。ゲノタイプ D は 2 例でいずれも慢性肝炎であり、ゲノタイプ F の 1 例は急性肝炎であった。

(4) それぞれの病態別のゲノタイプの分布を解析した。急性肝炎ではちょうど半数がゲノタイプ A であり、ゲノタイプ C が 33% であった。無症候性キャリアではゲノタイプ A が 6% であり、慢性肝炎では 2% と減少し、肝癌ではゲノタイプ A の症例はみられなかった。したがって、ゲノタイプ A では感染の蔓延から 20 年は経ていないと考えられる。

(5) ゲノタイプ別の急性肝炎の臨床経過に差異があるか否かについて検討した。ゲノタイプ A の急性肝炎ではゲノタイプ B・C の例よりも HBs 抗原の血中からの消失が遅延していた。さらに HBs 抗体の出現が遅い傾向がみられた。しかしながら、ゲノタイプ A の症例で慢性化やキャリア化はみられなかった。

(6) ゲノタイプ A の急性肝炎症例で、遷延化傾向や重症化が懸念される例では核酸アナログの投与が行われていた。核酸アナログ投与例と非投与例で HBs 抗原の消失について調べたところ、両者に差がなく、HBs 抗体の出現も両者に差がみられなかった。

B 型慢性肝炎の肝発癌リスク因子 (多変量解析)

多変量解析では、年齢が 40 歳以上であることが、Odds 比 5.87 で有意であり、HBVDNA 量が 5.0 log copies/ml 以上であることが、Odds 比 2.05、血小板数が 17 万/ μ l 以下であることが Odds 比 2.98 で有意であった。さらに核酸アナログ内服治療をうけていない場合に、Odds 比 3.43 と有意な肝発癌関連因子であった。

B 型肝炎例で肝発癌のデータマイニング解析

この症例を網羅的に臨床データを解析し、データマイニング解析を行い、5 年以内の肝発癌リスクについて決定木を作成した。それによると、5 年以内に発癌するか否かで最も重要であったのは年齢が 40 歳以上の肝発癌率が高いことであった。40 歳未満の若年者では、HBVDNA 量が 6.1 log copies/ml 以上の場合には、5 年間で 3% に発癌がみられたのに対し、6.1 log copies /ml 未満の HBVDNA 量であった例では発癌はみられなかった。40 歳以上で最も有意であったのは、HBVDNA 量であり、HBVDNA が 4.8 log copies/ml 以上の例では 5 年間の発癌率は 12.5% であったのに対して、4.8 log copies/ml 未満の場合には、1.4% に肝発癌がみられていた。HBVDNA 高値例で肝発癌がみられたのは、血小板数が 15 万/ μ l 未満の例で、5 年間に 28.1% の発癌率であったのに対し、血小板数が 15 万 /ml 以上であった場合には、肝発癌 9.1% であった。HBVDNA 量が 4.8 log copies/ml 以下の場合には、血小板数が 15 万/ μ l 未満の場合に 5 年間に 5.0% に発癌がみられるが、15 万/ μ l 以上の場合には 1.1% の率であった(図 1)。

各リスク因子ごとに核酸アナログによる肝発癌率比較

そこで各リスク因子別に、核酸アナログ内服による肝発癌の低下がみられたか否かについて解析した。年齢が 40 歳未満では、核酸アナログ内服例と非内服例の間に発癌率の有意な差はみられなかったが、40 歳以上では、核酸アナログ内服群で、非内服例に比較して有意に肝発癌率の低下がみられた(Kaplan-Meier 法、 $p=0.013$)。また、治療前の HBVDNA 量が、5.0 log copies/ml 未満であった例では、核酸アナログ内服か非内服かによる有意な差はみられなかったが、HBVDNA が 5.0 log copies / ml 以上の場合には、核酸アナログ非内服群の肝発癌が、内服群に比較して有意に高かった($p=0.002$)。血小

板数が 15 万/ μ l 以上の例では、核酸アナログ内服例非内服例の間に肝発癌率の有意な差がみられなかったが、血小板数が 15 万/ μ l 未満の例では、核酸アナログ内服群で有意に肝発癌率が低かった($p=0.011$)。

D. 考察

(1) 従来わが国では B 型急性肝炎症例はキャリアからの発症を除けば、一部劇症肝炎になる以外には、一過性で慢性化したりキャリア化する症例はなかった。しかし、最近わが国では genotype A の B 型肝炎ウイルス感染が増加し、蔓延が懸念されている。そこで、genotype A の B 型急性肝炎症例の臨床像や感染経路を把握し、感染防止対策をたてることが重要な課題となっている。

われわれの施設で 19 例の genotype A の B 型急性肝炎を経験したので、その特徴を解析した。若年者が圧倒的に多く、大多数が男性であった。感染経路が推定できる症例の半数が、男性同性愛による感染と考えられたが、異性間性交渉による感染が推定される症例が 7 例みられた。

異性間の性交渉で感染したと考えられる症例についてパートナーが急性 B 型肝炎に罹患していたため、両者の HBVDNA の sequence を比較した。核酸の相違が 1 箇所のみであり、99.9% の配列が一致しており、両者が同一感染源と思われた。男性がまず感染し、ウイルス血症が持続している間に次の感染が生じたものと思われる。これは genotype A ではウイルス血症の持続期間が長いことが一因と考えられる。

(2) B 型肝炎では、2001 年の時点で東京ではすでに感染がみられており、この 10 年間で明らかな増減は認められなかった。ゲノタイプ A の症例では急性肝炎が圧倒的に多く、キャリアや慢性肝炎例もみられたが、肝癌症例はなく感染が蔓延しはじめてから 20 年は経ていないと考えられた。

(3) ゲノタイプ A の急性肝炎では、重症化する例や経過が遷延する例がみられ、他のゲノタイプと比較して HBs 抗原の消失が遅延する傾向がみられた。また、HBs 抗体の出現が遅延する傾向がみられ、慢性化やキャリア化する懸念がある。核酸アナログ内服によって、重症化や慢性化は防止できており、適切な時期を選択して核酸アナログを投与すべきと考えられる。また、核酸アナログ投与によって HBs 抗原の消失や HBs 抗体の出現は変化しなかったため、免疫反応の誘導は通常どおり生じると考えられる。

(4) B 型肝炎では、どの症例に対して核酸アナログ内服によって治療を行っていくかについて、明確な基準がない。また、核酸アナログ内服によって、肝発癌率が低下するか否かについての十分な成績が示されていない。

そこで、当科に通院中の長期観察例について、肝発癌リスクをデータマイニング解析を行い個々の症例での肝発癌リスクを解析する決定木を作成した。年齢、HBVDNA量と核酸アナログ内服をうけたか否かによって肝発癌リスクが異なっていた。これをもとに、適応のある例では核酸アナログ治療を行うべきであると考えられた。

(5)それぞれのリスクを有するか否かについて核酸アナログ内服によって肝発癌率が低下したか否かを解析したところ、年齢、HBVDNA量、血小板数それぞれリスクが高い群で核酸アナログ治療による肝発癌の低下が認められた。したがって、適切な治療選択を行い、核酸アナログ治療を行うことによって肝発癌リスクを低下させられると考えられた。

E. 結論

10年間のB型肝炎1089例を解析し、毎年一定の頻度でゲノタイプAの感染がみられていた。ゲノタイプAでは急性肝炎例が多く、肝癌はみられなかったため感染の蔓延から20年以内であると推定される。ゲノタイプAの急性肝炎ではHBs抗原の消失が遅延するため、適切な核酸アナログ治療を行い、遷延化や慢性化を防止することが必要である。ゲノタイプAのB型急性肝炎は若年者に多く、我が国での蔓延を防止する対策が必要である。

B型肝炎例で経過中に肝発癌するリスク因子を解析すると、年齢が40歳以上とHBVDNA量がリスク因子であり、データマイニング解析で個々の症例での肝発癌リスクが求められた。各リスクが高い例で、核酸アナログによる肝発癌低下効果が顕著であった。適切に症例を選択して、核酸アナログ内服につなげることが、B型肝炎由来の肝癌を減少させることに重要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表

1) 中西裕之、泉並木他：肝硬変も含めたC型肝炎の包括的ガイドラインの有用性の検討 第96回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション 6 新潟 2010.4

2) 黒崎雅之、泉並木他：Core promoter 遺伝子変異を用いた発癌リスク予測モデルの構築と海外コホートによる外部検証 第47回日本肝臓学会総会ワークショップ 6. 東京 2011.6.

2. 論文発表

(1) Yokosuka O, Izumi N et al. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. Hepatol Res 2011;41:1-21

(2) Kurosaki M, Izumi N, et al. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphate gene and anemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. Antivir Ther 2011;16:685-94.

(3) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M. Predictors of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors. Hepat Res Treat 2010;2010:703602.

(4) Karino Y, Izumi N et al. Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. Hepatol Int 2010;4:414-22.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

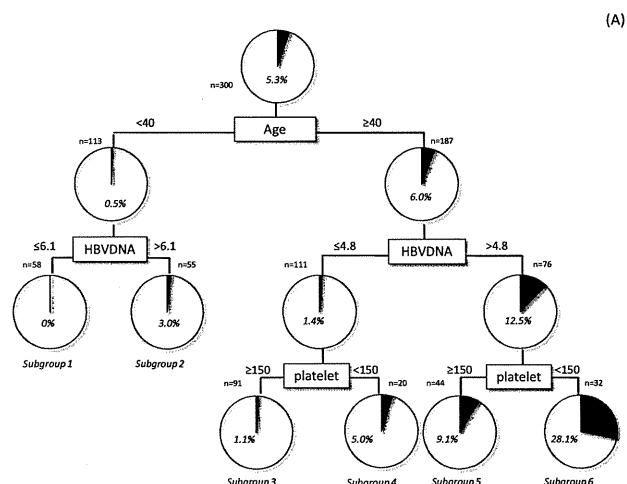


図 1. B型肝炎からの肝発癌のデータマイニング解析による決定木

HB ワクチン接種者における HBV 感染と HBs 抗原陽性献血者の

動向調査

研究分担者 内田茂治

研究協力者 五反田裕子、宮川恵子

日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部

研究要旨

1999年に導入された輸血用血液に対する核酸増幅検査（NAT）で、HBV-DNAが検出された例の中に HB ワクチン接種者と考えられる例が含まれていた。HB ワクチン接種者が HBV に感染した場合、2~3 週間の低レベルウイルス血症（ $10^2\sim 10^3$ コピー/ml）の後に血中 HBV-DNA は陰性化し、同時期に HBc 抗体が検出された。経過観察中に ALT の上昇は認められなかった。検出された HBc 抗体は短期間で力価の低下が認められ、HBV-DNA 検出から 1 年 3 ヶ月後の献血例では完全に陰性化していた（COI: 0.1）。また、このような感染者血液での輸血感染例が確認された。

2010 年 4 月から 2011 年 3 月までの全国の献血者 5,329,676 の内、1,656 検体が HBs 抗原陽性、HBV-DNA 陽性と判定された。同様の調査を行った 2006 年の結果と比較すると、献血者数は約 40 万人増加したが HBs 抗原陽性者数は約 17%減少していた。HBs 抗原陽性者数の減少は 10 歳代、20 歳代で顕著で、いずれも 40%以上の減少が認められ、1985 年から実施された公費負担による「B 型肝炎の母子感染防止対策事業」の効果と考えられた。

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 型急性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 型急性肝炎が性感染症として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きている。

輸血用血液に対するスクリーニング NAT で検出された HBV-DNA 陽性例から、HB ワクチン接種者と思われる HBs 抗体保有者における HBV 感染が認められた。これらの例の追跡調査から HB ワクチンの肝炎発症予防効果や外国型 HBV に対する効果を検証する。

また、2010 年 4 月から 2011 年 3 月までの全国の献血者の HBs 抗原陽性者の解析を行い、同様の調査を行った 2006 年の結果

と比較して感染動向の調査を行った。

B. 研究方法

1999年7月から2010年12月までに輸血用血液のスクリーニング NAT で検出された HBV-DNA 陽性例 1,095 例のうち、HBc 抗体陰性で HBs 抗体陽性の 17 例を対象とした。HBs 抗原検査、HBc 抗体検査、HBs 抗体検査は EIA 法により行った。HBs 抗体陽性・HBc 陰性例を HB ワクチン接種例と考え、経過中に HBc 抗体が陽転した例は、凝集法 (HI) により抗体価を測定した。また HB ワクチン接種の確認を行うため、追跡時の対応記録の調査も併せて行った。

2010年4月から2011年3月までの全国の献血者 5,329,676 の内、輸血用血液のスクリーニング検査 (CLEIA 法) で HBs 抗原陽性と判定されたものは 3,690 検体 (0.07%) であった。これらの検体の HBV-DNA を測定したところ 1,656 検体 (44.9%) が陽性となり、HBV-DNA が陰性となった検体のほとんどは吸収試験陰性、HBc 抗体陰性であるため、CLEIA 法の擬陽性と考えられた。

HBV 遺伝子型は PCR direct sequence 法により塩基配列を決定し、分子系統樹解析により判定した。ウイルス濃度は TaqMan PCR 法で測定した。

C. 研究結果

HBs 抗体保有 HBV 感染者 17 例を見出した (表 1)。17 例すべて HBs 抗原陰性、HBc 抗体陰性、HBV-DNA 陽性で初感染と考えられた。検出された HBV の遺伝子型は C:9 例、A:6 例、Ba:2 例で半数近くは外国株で

あった。追跡調査は No.1、2、4、5、7 および 10 で可能であった。No.1 は 33 日後に HBs 抗原が陽転化しており HBV-DNA 量も著しく増加していて、一般的な HBV 急性感染の経過をたどるものと考えられた。しかし HBs 抗体価はほとんど変動しておらず、HBs 抗体検査の非特異陽性あるいはエスケープ変異株の感染が考えられた。No.2 は 9 日後も HBV-DNA 陽性であったが、41 日後には DNA が陰性化し、HBs 抗体価の上昇と HBc 抗体の陽転化 (32 倍) が認められた。145 日後には HBs 抗体価はほぼ 0 日のレベルまで戻り、HBc 抗体価も陽転時の 4 分の 1 に低下していた。この例では献血時の申込書に「予防のために HB ワクチン接種」の記載があった。No.4 はアジア型の遺伝子型 Ba の感染であった。16 日後には DNA が陰性化しており、HBs 抗体価の上昇と HBc 抗体の陽転化 (128 倍) が認められた。71 日後には HBs 抗体価はほぼ 0 日のレベルまで戻り、HBc 抗体価も陽転時の 8 分の 1 に低下していた。経過中に ALT の上昇は認められなかった。この例ではフォロー中の面談時に「20 年前に HB ワクチンを接種した」との記録があった。No.5 は欧米型の遺伝子型 A の感染であり、22 日後の 1 回のみフォローであったが、DNA 量の上昇がみられず HBs 抗体価もわずかに上昇していた。No.7 は 17 日まで DNA 陽性であったが、66 日後には DNA が陰性化し HBc 抗体の陽転化 (64 倍) が認められた。この例でも面談時に「4~5 年前に HB ワクチン接種」の記録があった。No.10 も遺伝子型 A の感染である。12 日後まで DNA 陽性であったが、HBs 抗体は既に上昇していた。48 日後に DNA は陰性化し HBc 抗体

が陽転化（32倍）した。この例は母子感染防止対策による抗体獲得例であった。追跡調査ではないが、No.9は444日後に再び献血された例である。遺伝子型Aの感染であり、444日後はDNA陰性、HBc抗体陰性でHBs抗体価が著しく上昇していた。

一方、HBs抗原陽性献血者の全国調査では、HBV-DNA陽性となった献血者の8割以上は初回献血者であった。2006年に行った調査でも同様の結果であった。2006年の全国調査では16歳から29歳の若年献血者約1,485,000人の内、HBs抗原陽性と判定され、かつHBV-DNA陽性となった検体数は448（0.03%）であった。2010年の調査では若年献血者1,376,589人の内、262人（0.02%）がHBV-DNA陽性となった。4年間で陽性率は0.01%、実人数では186人（41.5%）減少していた。1985年から母子感染防止対策事業が開始されたとすると、2006年では21歳、2010年では25歳以下の献血者がそれ以降の出生となる。2006年と2010年の16~19歳、20歳代の各年齢のHBs抗原陽性者数を比較すると図1のような結果となった。2010年の陽性者数は2006年と比べて、22歳から25歳までが大きく減少しており、防止対策事業の成果と考えられた。

D. 考察

HBs抗体保有者におけるHBV初感染例17例を検出した。追跡調査が可能であった例から、HBs抗体保有者はHBV-DNA検出日以降10~20日程度の低濃度ウイルス血症が認められたが、HBc抗体の出現とともにHBV-DNAは陰性化した。また、出現するHBc抗体も短時間で力価の低下が認め

られた。HBs抗体はHBVの感染そのものをブロックできるのか、あるいは肝への感染はブロックできないが、肝炎の発症を抑えることはできるのか。追跡調査のデータから肝炎の発症を抑えることは確かであると考えられる。また、No.6やNo.15のように300~400mIUくらいのHBs抗体では、肝への感染をブロックすることはできないと思える。HBs抗体保有者が感染した場合、肝炎の発症もなくHBc抗体も比較的短期間に陰性化するため、肝への感染の有無を鑑別するのは難しいのではないだろうか。肝への感染は防げないのであれば、将来的にHBV再活性化のリスクを有することになる。悪性リンパ腫に対するリツキシマブ＋ステロイド併用化学療法でのHBV再活性化に関する臨床研究でも、HBc抗体陰性・HBs抗体陽性患者からの再活性化が確認されている。

B型肝炎はかつて日本の国民病といわれていたが、公費負担による「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キャリアが激減した。今回のデータからも対策事業の効果が窺える。20歳代は性的活性が最も活発であるため、HBs抗原陽性者中にも新規感染が含まれると考えられる。献血者検体は1ポイントの検体しか得られないことが多く、持続感染であるのか新規の感染であるのかの分類が困難である。そこで今回は、①HBc抗体陰性例、②IgM-HBc抗体陽性例、③前回献血時の検査結果がHBs抗原陰性、および④ALT150IU/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。この分類による新規感染例は全体の約10%と考えられ、影響は小

さいと思われた。

E. 結論

HBc 抗体陰性の HBV 初感染と考えられる献血者中に 17 例の低力価 HBs 抗体保有者が確認された。少なくとも 300~400mIU くらいの HBs 抗体価では、肝への HBV 感染をブロックすることはできないと考えられた。しかし数十 mIU の HBs 抗体を保有していれば、HBV が感染しても肝炎の発症は抑えられることが確認できた。

若年献血者の検討から、①B 型肝炎母子感染防止対策事業の成果が再確認された、②対策事業実施後の出生者にも HBV キャリアが少なからず存在する。出生前感染が半数以上を占めると思われるが、乳幼児期の水平感染予防も重要と考えられる。

F. 研究発表

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, 543-546, 2009.
- 3) 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. ユニバーサル HB ワクチネ

ーション 是か非か?. *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*, 99, 1910-1912, 2010.

5) 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.

6) Furui S, Hoshi Y, Murata K, Ito K, Suzuki K, Uchida S, Satake M, Mizokami M, Tadokoro K. Prevalence of amino acid mutation in hepatitis C virus core region among Japanese volunteer blood donors. *Journal of Medical Virology*; 83: 1924-1929, 2011.

2. 学会発表

- 1) 日高孝夫、平力造、百瀬俊也、内田茂治 献血者が献血後に肝炎を発症したとの医療機関からの情報に基づき献血血液及び受血者への対応を行った事例について 第 47 回日本肝臓学会総会 (2011 年 6 月 東京)
- 2) 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)
- 3) 日野郁夫、星友二、高橋雅彦、高橋好春、鈴木光、高梨美乃子、内田茂治、中島一格

従来法の NAT では輸血との因果関係を確定できなかった HBV 感染症の 1 症例 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 (11 月 台北)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

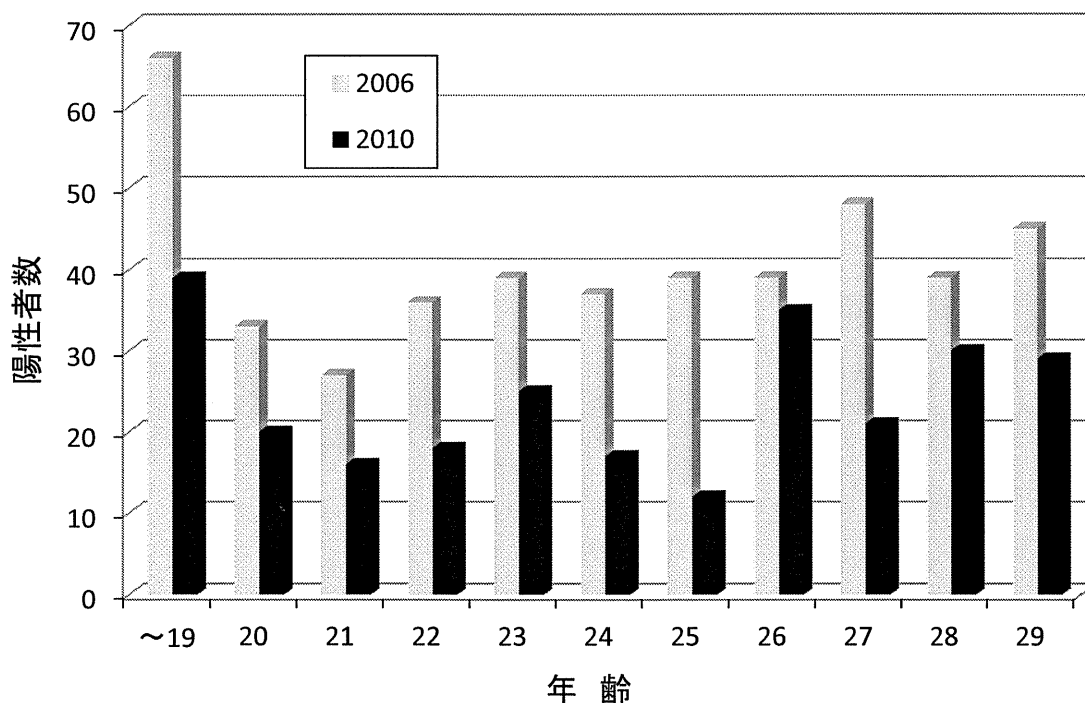
なし

3. その他

なし

図1

若年献血者におけるHBs抗原陽性者数



HBs抗体保有者におけるHBV感染例

No.	Sex	Age	genotype	subtype	day	HBs抗原	HBs抗体	HBc抗体	抗体価	HBV-DNA	DNA量	ALT
1	F	23	C	adr	0	-	27.4	-	-	+	1.7×10 ³	14
					33	+	35.1	-	+	3.9×10 ⁷	22	
2	F	22	C	adr	0	-	30.1	-	-	+	3.9×10 ³	8
					9	-	85.5	-	+	9.6×10 ²	n.t	
					41	-	222.3	+	×32	-	n.t	
					71	-	89.5	+	×16	-	n.t	
145	-	52.3	+	×8	-	n.t						
3	F	25	C	adr,adw	0	-	11.6	-	-	+	4.0×10 ²	24
					adw	0	-	34.9	-	+	6.3×10 ³	12
4	M	43	Ba	adw	16	-	574.6	+	×128	-	20	
					30	-	381.5	+	×64	-	9	
					71	-	38.7	+	×16	-	8	
					71	-	38.7	+	×16	-	8	
5	M	21	A	adw	0	-	5.8	-	-	+	4.3×10 ³	10
					22	-	38.0	-	-	+	1.9×10 ³	13
6	M	29	A	adw	0	-	427.3	-	-	+	<100	13
7	M	48	C	adr	0	-	127.2	-	-	+	1.4×10 ²	31
					11	-	135.3	-	-	+	<100	32
					17	-	114.3	-	+	1.5×10 ²	28	
					66	-	108.0	+	×64	-	32	
8	M	26	A	adw	0	-	15	-	-	+	1.0×10 ²	10
9	M	20	A	adw	0	-	30.5	-	-	+	3.6×10 ²	14
					444	-	34850*	-	-	-	13	
10	M	20	A	adw	0	-	78.6	-	-	+	<100	16
					12	-	>1000	-	-	+	<100	16
					48	-	>1000	+	×32	-	19	
					111	-	>1000	+	×8	-	16	
11	M	45	C	adr	0	-	12.4	-	-	+	3.8×10 ³	59
12	M	69	C	adr	0	-	19.9	-	-	+	<100	24
13	M	58	C	adr	0	-	19.6	-	-	+	<100	16
14	M	46	Ba	adw	0	-	58.8	-	-	+	<100	46
15	M	36	A	adw	0	-	348.7	-	-	+	8.8×10 ²	25
16	M	47	C	adr	0	-	82.2	-	-	+	<100	13
17	M	27	C	adr	0	-	50.1	-	-	+	8.4×10 ²	25

*CLEIA法による測定

研究 1 日本国内の HBV 不顕性感染者数の推計
研究 2 ユニヴァーサルワクチンを導入した場合の B 型慢性肝疾患予防効果推定モデルの開発

研究分担者 田中英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長

研究要旨

研究 1 : 現行の B 型肝炎母子感染予防事業においては、ワクチン接種対象外の子が成人期に達した時に起こす水平感染率は予防できない。そのインパクトを推定するため、以下の方法で国内の不顕性の HBV 水平感染者数を推計した。①1992 年～93 年の大阪府での複数回献血者における HBs 抗原および HCV 抗体陽転事例を含むコホート集団 185,554 人の集計結果、②1992 年～97 年の大阪府での複数回献血者 448,020 人における HCV 新規感染率を推計したコホートの集計結果、③2003 年～07 年の急性 B 型肝炎の年齢別報告数、から 1990 年代の 5 歳年齢階級別 HBV 水平感染率を推計した。次に、日本の一般健常者集団における HBV 保有率は年々減少していることから、1990 年代と 2000 年代の HBV 保有率の差を考慮した出生年代効果を想定した。また、大阪府での新規感染率を全国値に外挿するため、急性 B 型肝炎の大阪府と全国の発生率の比を求めて補正した。これらの方法により、2005 年の 16 歳から 64 歳における HBV の水平（不顕性）感染者数を、5,970 人と推計した。また、出生年代効果の強弱等の仮定を変えることで感度分析を行ったところ、この推計人数幅は 4,541 人から 11,042 人の間となった。

研究 2 : B 型肝炎ウイルス（HBV）の universal vaccination を日本に導入することで、現行の B 型肝炎母子保健予防事業に比べて、将来どれだけの B 型慢性肝炎・肝硬変および肝細胞癌の発生（死亡）を多く抑えられるかを推定するためのマルコフモデルの開発を目的とした。日本人の出生から死亡までのプロセスを、HBV 感染の自然史の観点から、①起点として HBs 抗原陽性の妊婦から生まれるか否かの 2 階層、②終点として劇症肝炎で死亡、慢性肝疾患（肝細胞癌を含む）で死亡、その他の原因で死亡の 3 階層、③その間の過程として、母子感染による HBV キャリア、未感染状態、既感染（HBs 抗体獲得）状態、水平感染後 1 年間、水平感染による HBV キャリア、慢性肝炎・肝硬変、肝細胞癌、の 7 つを設定した。また、各群間の推移確率についての考え方を整理した。

研究協力者

橋本修二：藤田保健衛生大学医学部
衛生学・教授

細野覚代：愛知県がんセンター研究所
疫学・予防部 主任研究員

研究1 日本国内のHBV不顕性感染者数の推計

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）ワクチンの universal vaccination を日本で導入することで、将来どれだけのHBVの水平感染が予防できるか、また、どれだけのB型慢性肝疾患の発生を抑えられるかを推定するためには、重要なパラメーターの1つとして、日本の一般人口におけるHBVの水平感染率を推計する必要がある。

HBVの水平感染率を推計する際に問題となる事柄として、この感染の多くは不顕性感染を起こすので、感染事実をもれなく把握するためには、HBVの未感染者である対象者に対して、定期的に（もしくは不定期であっても最低2ポイント以上）ウイルスマーカーを測定し、陽転事例の把握に努める必要がある。

この場合、感染率の低さから考えて、対象者数は十分大きなサイズが必要である。また、推計結果を日本全国にあてはめて考えようとする場合、対象者は、一般健常者集団に近い属性を有していることが望ましい。このような条件を考えると、HBVに未感染の状態である献血者集団は、この対象者として適当と思われる。そこで、初年度に我々は、大阪府の献血者における1990年代のB型肝炎ウイルスの（HBV）水平感染率を、既存資料を使って推計した。この推計値を元に2000年以後の一般健常者集団に

おけるHBVの水平感染（不顕性）率を推計した。研究の3年目には、この値を全国値の推計に外挿するため、大阪府の推計率を、大阪府と全国の急性B型肝炎発生率の比を使って補正して用い、日本全体の年間HBV水平感染者数の推計値を得た。

B. 研究方法

1) ある献血者集団におけるHBV水平感染率の年齢階級別推計方法の概略

1992年2月～93年12月に大阪府赤十字血液センターで複数回献血をした献血者のうち、初回献血時のウイルスマーカーがHBs抗原陰性かつHbc抗体陰性かつHCV抗体(2nd PHA法)陰性かつ観察期間（初回献血から最終回献血までの間隔）が60日以上の方は、185,554人（596,318件、1人平均3.21回献血）であった（データセットA）。この対象者をスクリーニングデータ上で追跡したところ、2回目以後の献血でHBs抗原が陽性に転じていた者は57人いた（表1）。

このデータセットは研究の終了とともに個人情報保護の観点から処分されており、再計算によりHBs抗原陽転率（HBVの水平感染率）を直接計算できない。

一方、上記期間を含む1992年2月～97年7月に同じく大阪府赤十字血液センターで複数回献血をした献血者で、上記と同じ条件を満たした者448,020人を観察し（合計1,095,668人年）、HCV抗体陽転者（59人把握）から同集団の新規感染率を10万人年

表1. HBs抗原陽転者 57人

パターン	HBs抗原が陽転していた時のスクリーニングデータ					人数
	HBs抗原	Hbe抗原	ALT上昇	Hbc抗体	Hbe抗体	
1	+	-	-	-	-	21人
2	+	+	-	-	-	2人
3	+	+or-	+	-	-	2人
4	+	+or-	+or-	+	-	15人
5	+	+or-	+or-	+or-	+	18人

注)1992年2月～93年12月に大阪府赤十字血液センターで複数回献血をした献血者185,554人の中で、HBs抗原が陽転した人のスクリーニングデータ

あたり 5.38 と推計し、報告した (Tanaka H et al. J. Epidemiol. 1998.) (データセット B)。

この 2 つのデータセットから、次のような仮定を置いて、HBV の不顕性水平感染率を年齢階級別に推計する。

① HBV に感染しやすい献血者と、HCV に感染しやすい献血者とで、献血行動 (献血の回数、間隔) に違いがないと仮定すると、データセット A の対象者における HBs 陽転者数と HCV 抗体陽転者数 (抗体価が 2^{11} 以上になるか、陽転時に ALT が正常上限を越えて上昇する場合) との比は、この対象者における HBV と HCV の水平感染率の比に等しい。(なお、データセット A において、HCV 抗体陽転者は HBs 抗原陽転者と同時期に同定され、21 人いたことがわかっている。)

② データセット B の対象者はデータセット A の対象者を含んでいること、また、同じ大阪府の複数回献血者であることから、データセット A とデータセット B の HBV 新規感染率は等しく、また、データセット A とデータセット B の HCV 新規感染率も等しいとする。

③ 現在日本でおきている HBV の水平感染

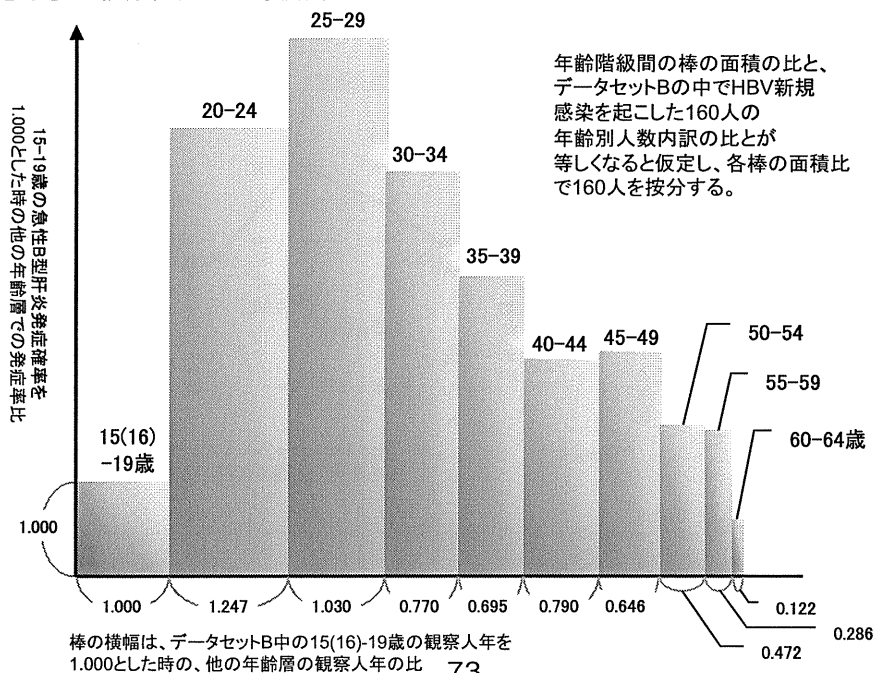
の主な感染ルートは性的行為であり、その水平感染率は年齢によって大きく異なると予想される。そこで、年齢間の水平感染率の違いを次のような仮定を置いて求める。

- i) 不顕性の HBV 水平感染確率の年齢間の違い (比) は、顕性 (急性) HBV 水平感染率の年齢間の違い (比) と等しい。
- ii) 2000 年代の顕性 (急性) HBV 水平感染確率の年齢間の違い (比) は、1990 年代のそれと等しい。

2) 15 歳～19 歳の B 型急性肝炎発症確率を 1.0 とした時の、20 歳～64 歳 (5 歳年齢階級別) の発症確率比の推定

1) の③により、2003～07 年の 5 年間の急性 B 型肝炎の年齢別報告数 (「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築研究班報告書」より抜粋) と、2005 年の年齢階級別日本人人口から、年齢階級別急性 B 型肝炎発症率を求め、年齢間で比を求めた (図 1 の縦軸)。この場合、急性 B 型肝炎の報告もれを起す確率が、発症年齢によって異ならなければ、報告もれがあること自体は、年齢間の比に影響を与えない。

図1. (本文中)データセットBの中の推計HBV新規感染者総数を、年齢別の感染率の違いを考慮して按分するための予測図



3) データセット B における、年齢階級別 HBV 新規感染率の推計

データセット B における推定 HBV 新規感染者総数は、1) の①および②の仮定に基づき、160 人と推定された。

次に、データセット B における年齢階級別観察人年の比を、観察開始時対象者の年齢が 16 歳～19 歳を 1.0 として求めた (図 1 の横軸)。

その値に上記 2) で求めた年齢階級別の急性 B 型肝炎発症確率比を乗じて得た図 1

3) で行った推計の観察期間は 1990 年代である。日本人は、戦中から終戦直後生まれの世代に HBV 保有率の山があり、その後生まれた者ほど HBV 保有率が低い傾向がある。とりわけ B 型肝炎母子感染予防事業が開始された昭和 61 年より後に生まれた世代は、HBs 抗原陽性割合は極めて低い。

水平感染によって HBV がキャリア化することは稀であること、キャリア化した場合 HBs 抗原の自然陰転化は稀であることから、HBs 抗原陽性割合は、日本では出生年代によってほぼ一定であると考えられる。この出生年代効果を元にした、2007～09 年の初回献血者の年齢階級別 HBs 抗原陽性割合の間の比は、160 人の (推定) HBV 新規感染者の年齢階級別人数内訳の比と等しくなるはずである。そこで、各棒の面積比で 160 人

の年齢階級毎の棒グラフの面積の年齢階級を按分し、この 160 人の年齢階級別 HBV 新規感染者数を求める。

こうして得られたデータセット B における年齢階級別 HBV 新規感染者数を、対応する年齢階級の観察人年で除すると、データセット B における年齢階級別 HBV 新規感染率値が得られる。

4) 「出生年代効果」を調整

推定値を、データセット A の HBs 抗原陽性割合の実測値および Yoshikawa ら (Transfusion Med 2009) が全国の初回献血者データから計算した 16 歳～29 歳の HBs 抗原陽性割合により図 2 に示す。

HBV の水平感染率は、その集団内における HBV 感染のリスク行動の強さ (行動の頻度と 1 回の激しさ) が一定であると仮定すると、その集団における HBV 保有率に比例する (未感染者が 1 回あたりのリスク行動によって感染する確率は、上記仮定の上では、その時に接触した相手が HBV キャリアである確率に比例するから)。従って、2000 年以後の日本国内の HBV 水平感染率は、1990 年代のそれに比べて (図 2 に示すように、日本人の HBV 保有率が低下しているため) 下がっていると予想される。この「出

図2. 初回献血者における年齢階級別HBs抗原陽性割合

