

図1 我が国における肝がん*による死亡率および死亡実数の推移
 *肝および肝内胆管の悪性新生物(死因簡単分類：02106)
 人口動態統計より：2010.5

率)を比較すると、節目検診受診者集団においてやや高い値を示しているが、いずれも、団塊の世代と考えられる2005年時点の年齢換算で60歳前後の年齢層で緩やかな一峰性を示している。最も高い値は1.5%である一方、20歳以下の若い集団では0.1%以下の低いHBVキャリア率を示している。

初回供血者集団はその約84%が40歳以下に偏り、逆に節目検診受診者は40歳以上74歳ま

での集団であるため、その多寡により40歳以下の年齢層のHBVキャリア率としては初回供血者集団の、40歳以上については節目検診受診者の値を用いることとした。全国を8地域に分割して年齢とHBVキャリア率の関係についてみると(図3-b)、いずれの地域もいわゆる団塊の世代では高いHBVキャリア率を示し、特に北海道、九州、中国、東北地域が全国値と比較して高い傾向であることがわかる。

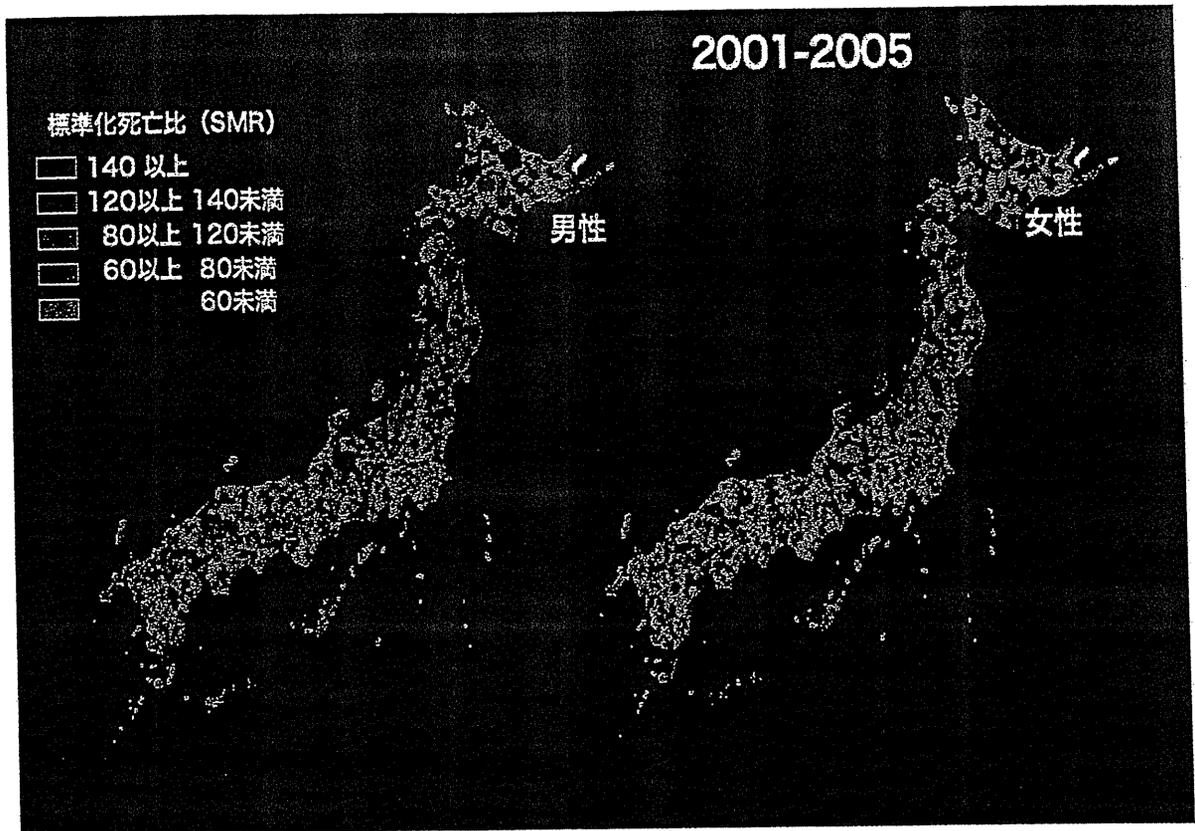


図2 市町村別にみた肝がん標準化死亡率(Bayesian method) (2001-2005)

3. 我が国におけるHBVキャリアの推計数

前述2つの大規模集団におけるHBs抗原陽性率を元に、国勢調査人口(2005年)を用いて8地域別にみたHBVキャリア数の推計を試みた⁵⁾。19歳以下については、岩手県における若年者集団の成績を用いている。2005年時点のHBVキャリアの推計数は、903,145人(95%信頼区間(CI): 83.7万-97.0万人)となった。この数値は、算出の対象となった初回供血者集団と検診受診者の特性を考えると、無症状のHBs抗原陽性のHBVキャリア数と考えられる。このうちの41%(約37万人)は、50-64歳の年齢集団であり、職域を含めた検査や健康管理体制の推進が望まれる。

4. HBV母子感染予防対策とその効果

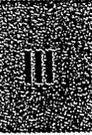
我が国のHBV感染の主な感染経路は母子感染であったが、出生時の感染によるキャリア化阻止を目的として、1986年からHBe抗原陽性

のHBVキャリアの母親から出生する児のみを対象として公費による母子感染予防対策事業が全国規模で実施された。

HBV母子感染予防開始前(1980年まで)、治験による予防開始から事業開始直前(1981-85年まで)、事業開始後(1986年以降)に出生した集団を3群に分けて、HBs抗原、HBs抗体陽性率の推移を示す(表1)。

事業実施前に出生した集団(1978-80年出生)ではHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は0.75%を示したが、1986年以後出生した集団では0.04%と激減している。一方、HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率を比較する⁶⁾と、実施前の集団では81.9%と高い数値を示したが、実施後では11.0%を示し、実施後の抗体獲得者の89%以上がワクチンによるものであることが明らかとなった。

なお、1995年4月1日からは、当初の事業の対象外とされていた児(HBe抗原陰性のHBVキャリアの母親から出生する児)であっても、HBVキャリアの母親から生まれるすべての児



B
型
肝
炎

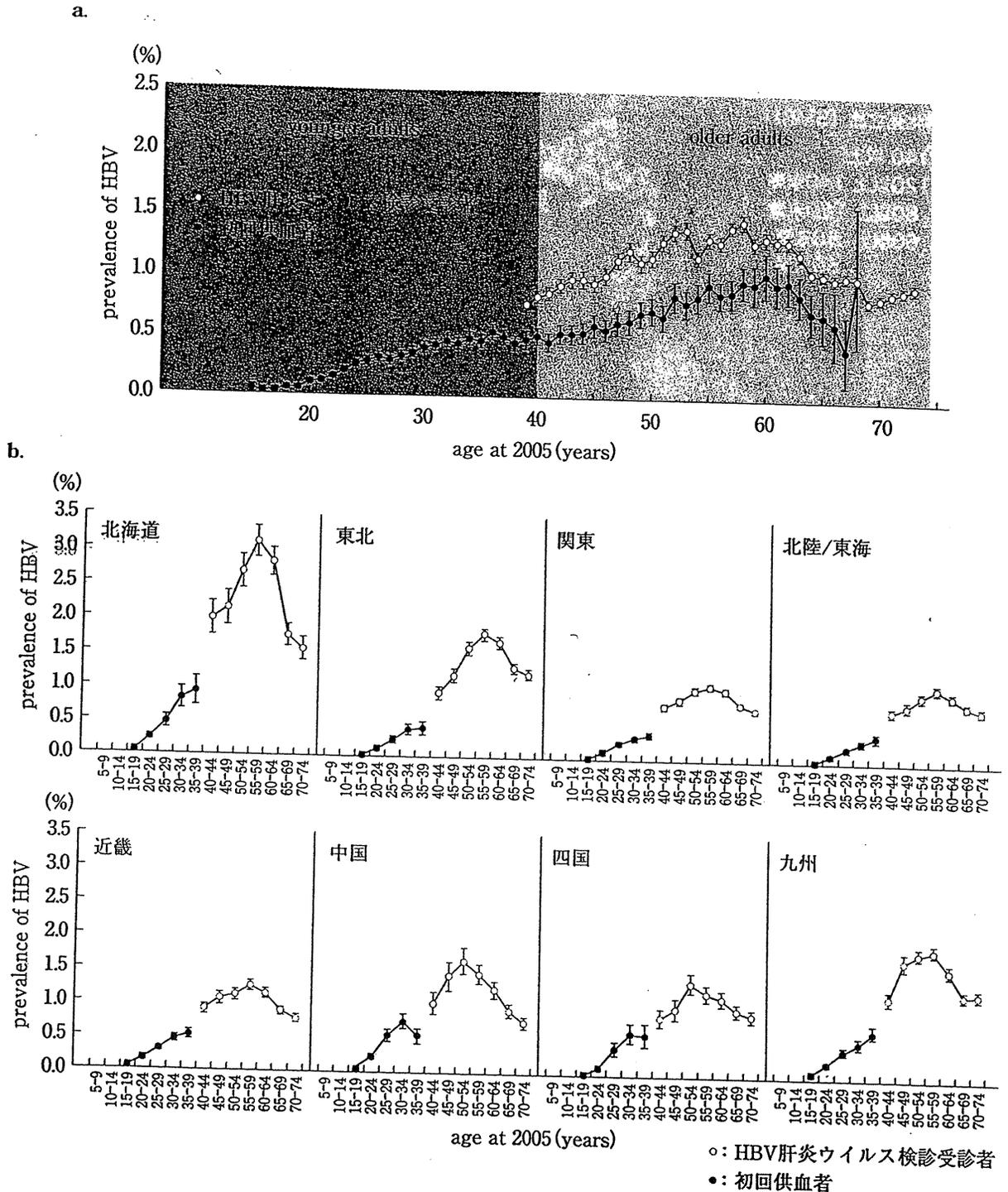


図3-a 初回供血者集団とHBV肝炎ウイルス検診(節目検診)受診者集団からみたHBVキャリア率
 -b 8地域別・5歳刻みの年齢階級別にみたHBVキャリア率

を対象とした、保険医療による予防に切り換えられている。

HBV母子感染予防対策実施プロトコルを遵守したHBV母子感染予防が90%以上のキャリア化阻止率で実施されることを仮定すれ

ば、1986年以後出生のコホート集団、すなわち2011年時点25歳以下のコホート集団におけるHBVの持続感染に起因する肝がんは将来激減することが期待される。

表1 HBV 母子感染予防実施前・後に出生した年齢集団(1978-94年度)におけるHBs抗原・抗体陽性率の推移(文献⁹⁾より改変)

	出生年	検査数	HBs抗原陽性(%)	HBs抗体陽性(%)
実施前	1978-80	10,437	78(0.75)	159(1.52)
治験期間	1981-85	20,812	46(0.22)	165(0.79)
全面实施	1986-90	32,049	12(0.04)	292(0.91)

*HBs抗体陽性者の中に占めるHBc抗体陽性者の頻度の推移

	出生年	検査数 (HBs抗体陽性)	HBc抗体陽性(%)
実施前	1978-80	155	127(81.9)
治験期間	1981-85	157	68(43.3)
全面实施	1986-94	536	59(11.0)

5. 献血を契機に見いだされたHBV DNA陽性, HBs抗原陽性者の特性

日本赤十字血液センターでは輸血用血液に対して、免疫血清学的スクリーニングでは完全には捕捉できないウィンドウ期に献血された血液を検出することを目的に、1999年から核酸増幅検査(nucleic acid amplification test: NAT)を導入した。7月から首都圏において試験的に導入後、10月には対象地域を全国に拡大して開始した。2000年2月には、それまでの500人分の血清をプールして検査する方式(500本pool NAT)から、50本pool NAT検査へ、2004年8月には更に20本pool NAT検査への切り換えが行われ、すべての輸血用血液製剤、血漿分画製剤の原料血漿に適用されることで我が国の輸血用血液製剤の安全性は更に高まっている。

NATにより捕捉されたHBV DNA陽性者は、HBV感染の初期ウィンドウ期あるいは感染晩期の一時点をとらえていると考えられている⁷⁾。

1999年7月から2007年12月の8年間にNATにより捕捉されたHBV DNA陽性献血者797例についての報告を紹介する⁸⁾。この797例についての年齢別HBV genotype別分布をみると(表2)、我が国で多いとされるgenotype Cは536例(67.3%)であるが、genotype Aは134例(16.8%)であり、20歳代を中心に30歳代、40

歳代の男性に見いだされるという特徴がみられている。特に、20-30歳代のHBV DNA陽性者522例では、HBV genotype Aは112例(21.5%)に検出され、そのうち97%(109例)が男性である点が注目される。また、HBV DNA陽性者のうち、HBc抗体陰性であった群におけるHBV genotypeの分布の経年変化をみるとHBV genotype Aの占める比率は、2000年には2.3%であったものが、2003年以降は20%超の比率を占めるようになってきている点が注目されている。

また、2006年10月から2007年9月の‘1年間の全献血者4,959,541人の内HBs抗原陽性献血者1,979例(HBV genotypeの検討が可能であったのは1,887例)を解析した結果⁹⁾を紹介すると、HBV genotype Cは62.6%、genotype Bは30.8%、genotype Aは5.6%であり、慢性B型肝炎例におけるgenotype Aの割合^{10,11)}とほぼ同等である。一方、1,887例のうちIgM HBc抗体陽性、すなわち感染早期と考えられる61例に占めるgenotype Aの割合は21.7%と高く、急性B型肝炎例に占める割合に関する報告¹¹⁾とほぼ同等であった。

我が国の慢性B型肝炎例ではHBV genotype CとBが大部分を占めているが、急性B型肝炎例では、欧米に多いとされるHBV genotype Aによる感染症例の割合が増え、これまでとは異なるルートによる感染が起こっていることが示唆されている。今後、感染予防対策を講じるかどうかについては、一般集団におけるHBV感染の広がりや速度とその大きさ(prevalence, incidence)、genotype別にみたHBVキャリアの自然病態に関する疫学調査が必要とされている。

6. 世界の地域におけるHBVキャリア率

WHO(World Health Organization, 2002年)が、一定の手順に従ってまとめた報告・推計^{12,13)}によると、20億人以上とも考えられる一過性感染を含むHBV感染者のうち3億5千万人は持続感染者であると推定されている。また世界人口の3/4は高度感染地域に居住し、1年間に60万-100万人がB型肝炎に起因する疾病

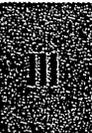
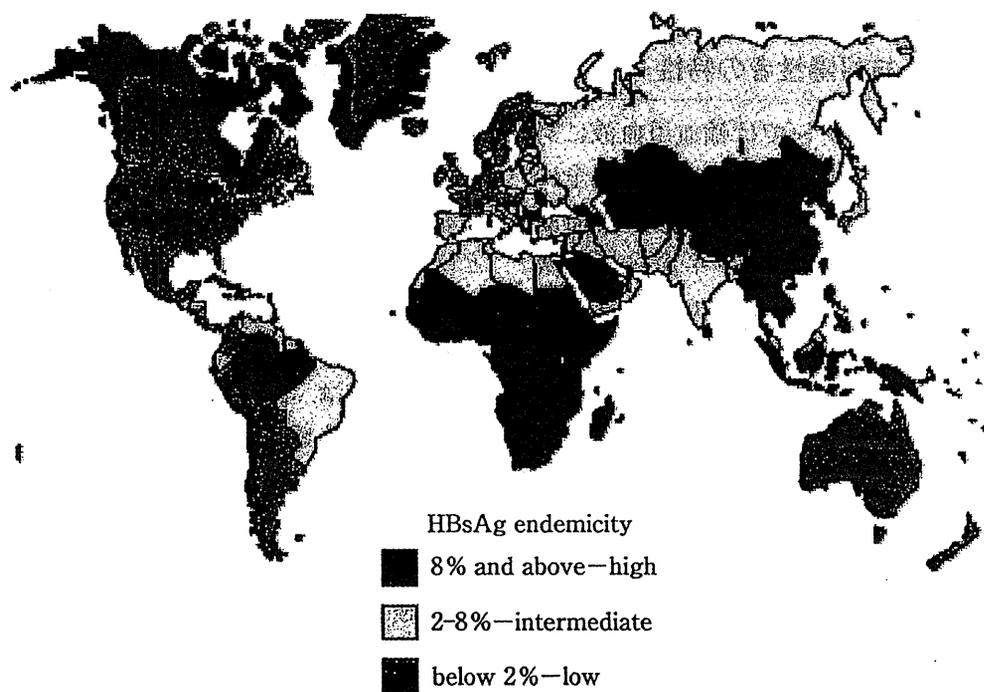


表2 HBV DNA陽性献血者797例における genotype 別にみた分布
(文献⁹⁾より引用)

年齢	genotype													
	A		B		C		D		E		H		計	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
10歳代	4		1	5	19	41	1						25	46
20歳代	68	1	19	18	121	105	1	3		1			209	128
30歳代	41	2	14	4	78	43	2				1		136	49
40歳代	13		15	3	35	12		1			1		64	16
50歳代	5		19	5	34	15	1				1		60	20
60歳代			8	3	28	5							36	8
計	131	3	76	38	315	221	5	4	0	1	3	0	530	267
	134		114		536		9		1		3		797	



From: World Health Organization. *Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services, 2001*, Geneva, WHO, WHO/V&B/01.31

Geographical distribution of chronic hepatitis B virus infection. (Note: The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.)

図4 World distribution map(文献¹²⁾より引用)

(慢性活動性肝炎, 肝硬変や肝がん)で死亡していると推定されている。

HBV キャリア率の高い地域は, 東南アジア, 日本・オーストラリア・ニュージーランドを除く環太平洋地域, サハラ砂漠以南のアフリカ諸国, アマゾン地域, 中東・中央アジア, 東ヨーロッパの一部の地域である(図4)。これらの地域では, 40歳になる前に人口の70-90%が感染し, HBV キャリア率は8-20%と推定されている。

我が国はHBV キャリア率が2-8%の中程度のゾーンに区分されたが, 前述のとおり, 我が国における疫学的成績からみると2%以下であることは明らかであり, 実際よりも高い値に区分されていると考えられる。次回の updated reportを待ちたい。

おわりに

我が国におけるB型肝炎ウイルス感染をHBs

抗原陽性率の地域別年齢別分布からとらえて述べた。

また, 目に見える形での効果にはまだ時間がかかると考えられるが, 実施から25年経過したHBV母子感染予防対策について紹介した。また, 欧米型のHBV感染症例の増加などについても紹介した。

近年, 話題になっているHBVユニバーサルワクチネーションについては, 多岐にわたる専門家による研究が行われ, 導入に対する議論がなされている。社会医学的, 疫学的観点からみると, 他国とは異なる年齢別HBV感染率やこれまで実施されてきた対策, また, 妊婦の受療行動や保険医療制度, 検査体制や日本人特有のワクチン施策への反応などを考慮し, 我が国特有のHBV感染予防としてのワクチン施策を考える時期に来ていると考えられる。



B
型
肝
炎

■ 文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部:平成20年人口動態統計, 上巻, 2008.
- 2) 三浦宣彦:肝がん死亡の地理的分布. 平成21年度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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 報告書, p 41-153, 2010.
- 3) 日本肝癌研究会:第5回-第18回全国原発性肝癌追跡調査報告, 日本肝癌研究会事務局, 1982-2009.
- 4) 田中純子ほか:初回供血者集団(1995-2000年献血群, 2001-2006年献血群)を対象とした解析. 肝炎ウイルス検診受診者(2002.4-2007.3受診群)を対象とした解析. 平成19年度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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 報告書, p 1-9, 2008.
- 5) Tanaka J, et al: 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*, 2011. (in press)
- 6) Koyama T, et al: Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. In: *Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn*, p 141-151, Elsevier Science, Oxford, 2007.
- 7) Murokawa H, et al: Epidemiology of blood donors in Japan, positive for hepatitis B virus and hepatitis C virus by nucleic acid amplification testing. *Vox Sang* 88(1): 10-16, 2005.
- 8) 柚木久雄:核酸増幅検査(NAT)により見出されたHBV DNA陽性献血者の特性—795例の献血者の血清を対象とした分子ウイルス学的解析—. 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19年度 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 分担研究報告書, p 59-62, 2008.
- 9) Yoshikawa A, et al: Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus(HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion* 49(7): 1314-1320, 2009.
- 10) Kobayashi M, et al: Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol* 37: 35-39, 2002.
- 11) Hayashi K, et al: Comparison of hepatitis B virus subgenotypes in patients with acute and chronic hepatitis B and absence of lamivudine-resistant strains in acute hepatitis B in Japan. *J Med Virol* 79: 366-373, 2007.
- 12) World Health Organization Department of Communicable Diseases Surveillance and Response:

Hepatitis B (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2: Hepatitis B). World Health Organization, Geneva, 2002. (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whodscsrlyo20022/en/index1.html>)

- 13) Media Centre: Hepatitis B (Fact sheet N° 204 Revised August 2008). World Health Organization, Geneva, 2008. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>)

3) NAT 検査法, 献血における検出状況

はじめに

輸血用血液が売血によりまかなわれていた1960年代半ばまでは、輸血を受けた患者の約半数が肝炎を発症していたと報告されている¹⁾。しかし、襲撃されたライシャワー駐日大使がその治療で用いられた輸血により肝炎を発症したことを契機に、売血による「黄色い血」が社会的問題となり、1964年の閣議で「自発献血による十分な血液の確保」がうたわれた。1969年には売血が廃止され、その後肝炎の発生は10数%まで減少した。1972年にはHBs抗原検査が開始され、1986年には200mL献血に加えて400mL献血やアフエレーシス献血が開始され、輸血患者あたりの供血者数が減少し、肝炎の発生は約7%にまで減少した。同年にはHIV-1抗体、HTLV-1抗体検査も開始されている。1989年にはHCV抗体(第一世代)とともにHBc抗体検査が開始された。その後の各種スクリーニング検査の改定や検査基準の改定、問診法の改善、過去の献血時検査履歴との照合等により、輸血後肝炎の発生は大幅に減少し、第二世代のHCV抗体検査が導入された1992年以降には輸血後肝炎発症率が0.48%にまで低下した。1999年7月にB型肝炎ウイルス(HBV)・C型肝炎ウイルス(HCV)・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)を対象とした核酸増幅検査 nucleic acid amplification testing (NAT) が導入され、通常の血清学検査では検出できない感染初期例の多くを輸血用血液から排除することが可能となった。NAT導入時は検体を500本プールして検査を行っていたが、翌年の2000年2月からは50本へとプールサイズを縮小し、2004年8月には20本とさらにプールサイズを縮小し現在に至っている。また、2008年には第二世代のNAT試薬・NAT機器へ変更となり、検査に使用する検体量が200 μ Lから850 μ Lへと4.25倍増量し検出感度の向上が図られた。また、第二世代の試薬ではHIV-1だけでなくHIV-2も捕捉が可能となり、輸血用血液の安全性が強化された。以下、この節ではNAT全般のシステムと献血者における検出状況について述べる。

1. NAT 検査法

1) NATの基本方針

日本赤十字社で行っている現行のNATは、①有効期間が採血後4日間の血小板製剤を含めて全ての輸血用血液に対してNATを行う、②HBV、HCVおよびHIV-1/2を対象としてNATを行う、③HBV(HBs抗原検査、HBc抗体検査：現在の基準では化学発光酵素免疫測定法でCOI 12.0以上

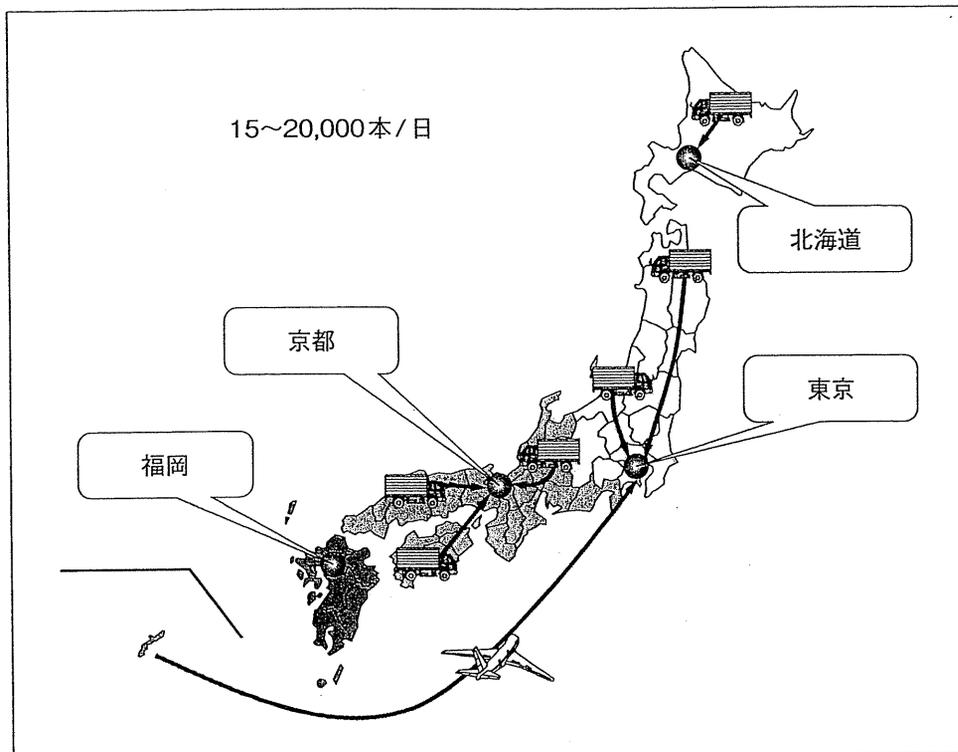


図1 NAT実施施設と検体の流れ

かつHBs抗体200mIU/L未満は不合格), HCVおよびHIV-1/2に関する血清学検査陰性およびアラニトランスアミナーゼ(ALT)61IU/L未満の検体20本をプールしてNATを行う, ④自動化された検査機器を使用してHBV, HCVおよびHIV-1/2を同時検出する試薬を用いてNATを行う, の4項目が基本的な方針である。

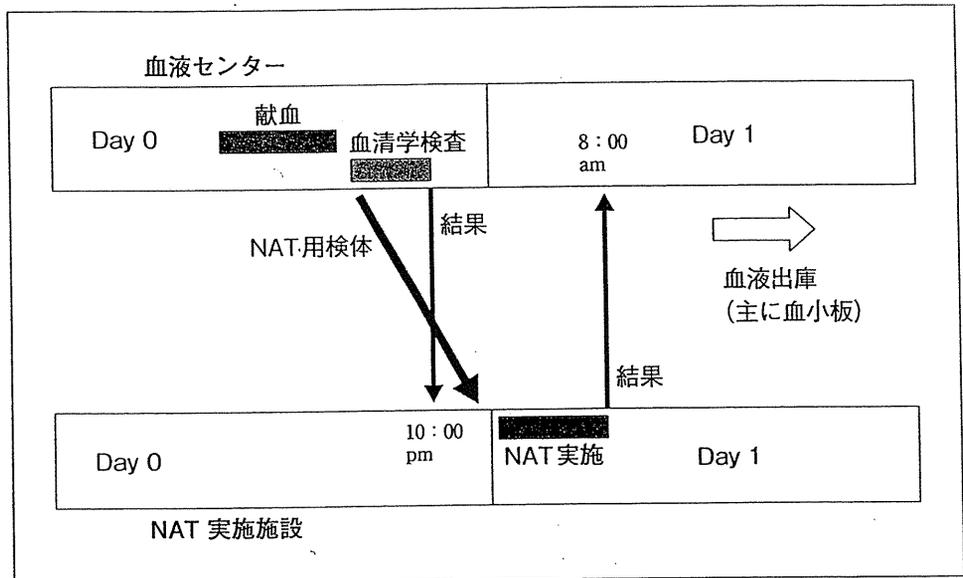
2) NAT実施施設

全国の赤十字血液センターで採血された血液を, 効率よくNATを行うために北海道千歳市, 東京都江東区, 京都府福知山市および福岡県久留米市の4カ所にNAT実施施設を配置し(図1), 地震などの災害, 台風や大雪などの気象条件や交通機関の障害に対応するNAT実施施設間のバックアップ体制を確立している。千歳市の施設では北海道内で採血された血液を, 江東区の施設では東北・関東甲信越・沖縄分を, 福知山市の施設では東海・北陸・近畿・中国・四国分を, 久留米市の施設では沖縄を除く九州分のNATを行っている。

3) NAT用検体

NATを行うための検体は他の検体とのクロスコンタミネーションを防止するため, 献血者からの採血時にNAT専用の試験管に採血させていただいている。NAT用検体はトラック便による陸送・鉄道便および航空便で搬送し(図1), 概ね採血当日の深夜までにNAT実施施設に到着するよう出発時刻の調整を行っている。したがって, NAT実施施設に近い採血地では当日採血分の全ての検体を送付することが可能であるが, 遠隔地では全ての検体を送付することができない。そのため遠隔地の血液センターでは, 出庫を急ぐ血液や使用期限の短い血液を午前中または午後の早い時間に採血するなどして, 当日中にNAT実施施設に検体が到着するよう工夫を行っている。

図2 血液センターとNAT実施施設の連携



4) NAT 用検体の選別

NATの基本方針の項で述べたように、NATプール作成前にHBV、HCVおよびHIV-1/2の血清学検査陽性検体、ならびにALT 61 IU/L以上の検体を一般検体から選別しておく必要がある。したがって、血液センターではNAT実施施設への検体搬送と並行して、翌朝までにNAT結果が必要な血液(出庫を急ぐ血液や使用期限の短い血液を中心として)の血清学検査を当日中に終え、その検査結果を通信回線によってNAT実施施設に送信しなければならない(図2)。NAT実施施設ではNAT依頼血液センターから送られてきた血清学検査結果に基づき、血清学検査陽性検体、ALT高値検体および血清学検査未実施検体を抜き取る。この抜き取り作業は選別機と呼ばれる自動化機器が、検体1本ごとに貼付されているバーコードを読み取りながら行い、抜き取られなかった検体がプーリング作業に送られる。

5) プーリング

NATプール作成には専用に設計・開発された完全自動化プール機を用いる。20本プールされた新たな試験管には自動的にバーコードが発券され、元検体20本の情報と関連づけられている。また、このプール機には陽性検体のコンタミネーション防止のため、①試験管のゴム栓をはずす前に軽遠心操作を行い、ゴム栓に付着している血漿を試験管内に落とす、②開栓時には遮蔽板が現れ、他の検体から隔離された状態でゴム栓がはずされる、③検体を吸引したチップが移動する場合は、チップの下にシャッターが現れて液垂れを防ぐ、④プールされた試験管ならびに元検体試験管は自動的に閉栓される、などの対策がとられている。また各種センサーの働きにより、元検体が一定量以上確実にプールされている過程がモニタリングされており、検査結果への信頼性が担保されている。このようにプール機は完全自動化されているため、作業員が開栓状態にある試験管に触れる必要が全くなく、人的過誤発生の可能性や作業員を介したコンタミネーションを極力排することが可能となっている。これらの対策により現在までに検体間のコンタミネーションは1例も発生していない。

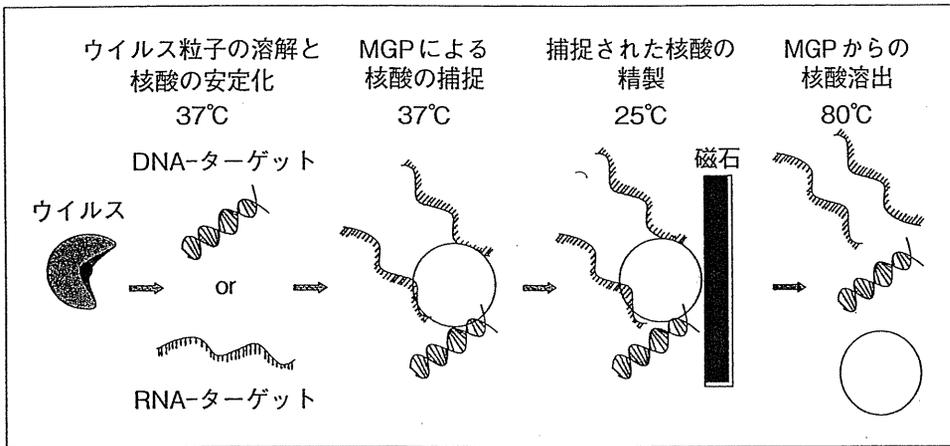


図3 抽出工程：ジェネリックキャプチャー法

表1 cobas TaqScreen MPX の実効検出感度 (LOD)

検体	単位	95% LOD 平均	検体	単位	95% LOD 平均
HBV	IU/mL	3.2	HIV-1 group M	IU/mL	41.8
HCV	IU/mL	12.4	HIV-1 group O	copies/mL	93.7
			HIV-2	copies/mL	2

表2 TaqScreen MPX 試薬で検出可能な遺伝子型, サブタイプ

HBV	HCV	HIV-1		HIV-2
		Group M	Group O	
A	1a, 1b	A	MVP5180-91	A
B	2, 2a, 2b	B	HIV-1 CA-9	B
C	2c, 2i	C	BCF06	
D	3a	D1, D2	BCF11	
E	4, 4a, 4d, 4e	E1, E2	I-2481*	
F	5a	F1		
G	6, 6e, 6h	G		
H		H		

* : 分離株 I-2481 はプライマー領域における配列変異のため 24 重測定のうち 1 のみが「Reactive」であった。

6) ウイルス核酸の捕捉・増幅・検出

ウイルス核酸の捕捉・増幅・検出はロシュ社の cobas s401 (機器)/TaqScreen MPX (試薬) システムにより行っている。TaqScreen MPX 試薬は HBV, HCV および HIV-1/2 の何れかが陽性であればシグナルを発する試薬である。ウイルス核酸の捕捉はシリカコートされたフェリ磁性粒子 MGP (magnetic glass particle) を用いたジェネリックキャプチャー法 (図3) により行い、逆転写後 Taq-Man PCR 法²⁾ により増幅・検出を行う。HBV, HCV および HIV-1/2 の検出感度を表1に示す。また、NAT 対象ウイルスには複数の遺伝子型やサブタイプが存在するが、TaqScreen MPX 試薬は現在知られているほとんど全ての遺伝子型、サブタイプに対応している (表2)。

7) 陽性検体の特定とウイルスの同定

20 プール検体が NAT 陽性となった場合は、そのプールを構成する 20 本の元検体を TaqScreen MPX 試薬で個別に NAT を行い陽性検体の特定を行う。陽性検体のウイルス同定には NAT 検体

表3 NATの実施状況

検体プールサイズ	検査対象数	NAT陽性数(頻度)		
		HBV	HCV	HIV
500(1999年7月~2000年1月)	2,140,207	19(約1/11万)	8(約1/27万)	0(—)
50(2000年2月~2004年7月)	24,702,784	474(約1/5万)	72(約1/34万)	8(約1/309万)
20(2004年8月~2010年7月)	29,584,222	543(約1/5万)	41(約1/70万)	13(約1/228万)
計	56,427,213	1,036(約1/5万)	121(約1/46万)	21(約1/268万)

のみでは量が不足するため、当該製剤の製造センターから血漿バッグを取り寄せ、HBV、HCVおよびHIV-1/2の同定試験を行う。同定試験にはcobas TaqScreen HBV、cobas TaqScreen HCVおよびcobas TaqScreen HIVのウイルスターゲット識別(VTR)試薬を用いてcobas s401にて試験を行う。ウイルス同定後に血液事業本部中央血液研究所で遺伝子型、サブタイプ、定量試験ならびにウイルスの変異等の解析を行って、当該血液センターに報告している。

8) 血液製剤出荷へのNAT結果の反映

「3) NAT用検体」で述べたように、血液センターでは概ね採血当日の深夜までにNAT実施施設にNAT用検体が到着するよう出発時刻の調整を行っている。したがって、その後のNAT検体の選別、プーリングならびにNATの実施は深夜から翌朝にかけて行われる(図2)。NATの結果は通信回線を通じてNAT依頼血液センターに配信され、血液センターではNAT結果を含めた全ての検査結果に合格した血液のみが出庫可能となり、医療機関への供給ができるようになる。

以上述べたように、「使用期限の短い血小板製剤も含めて全ての輸血用血液はNAT合格したもの」を医療機関に供給することができるようになったのは、NAT実施施設における体制整備(NAT依頼血液センターの状況により24時間365日稼働しなければならない)だけでなく、遅滞のない検体の搬送システムの構築、血清学検査実施のタイミングとその体制整備、血清学検査結果やNAT結果をやりとりするための通信回線の整備、NAT結果を含めた全ての検査結果に合格した血液のみが出庫可能と判定されるコンピュータシステムの整備、そしてプール機やNAT機器・試薬等の各メーカーの協力などがあって初めて実現したものである。

2. 献血における検出状況

1) NAT陽性例

1999年7月~2010年7月末までの約11年間に検査した56,427,213検体から、HBV-DNA 1,036例、HCV-RNA 121例、HIV-RNA 21例の計1,178例を検出した(表3)。NAT対象ウイルス関連の血清学検査および生化学検査(ALT)で合格となった検体のみがNATのプール対象となるため、NATを行っていないければこれらの血液のほとんどは医療機関に供給されていたはずである。NAT導入によりこれらウイルス陽性血を輸血用血液から排除することが可能となった。NATプールサイズの縮小によりHBVでは陽性頻度が約1/11万から約1/5万と高くなっているが、HCVでは逆に低くなっている。HBVはHCVやHIVに比べて感染後の増殖速度が遅いため、プールサイズ縮

表4 NATで検出されたHCVの献血者と遺伝子型

年代	遺伝子型								全体			献血者 構成比*
	1a		1b		2a		2b		男	女	計(%)	
	男	女	男	女	男	女	男	女				
10				2	5	3	2	1	7	6	13(10.7)	7.4
20			7	7	15	8	10	3	32	18	50(41.3)	23.6
30		1	3	4	10	5	8	1	21	11	32(26.4)	27.5
40			2	2	5	3	2		9	5	14(11.6)	21.2
50			3	1		1	2		5	2	7(5.8)	15.5
60					1		3	1	4	1	5(4.1)	4.9
計		1	15	16	36	20	27	6	78	43	121	
男性(%)	0		50.0		63.6		81.8**		64.5			64.5

*：平成18年度献血者年代別構成比。 **：P<0.05.

小によりウインドウ期の大幅な短縮が可能となるが、HCVはほとんど影響を受けない。陽性頻度の低下は献血前の問診の強化などによるドナー選択の成果と考えられる。

2) ヒト免疫不全ウイルス(HIV)

HIV-RNAは計21例が検出されたが、サブタイプは全例Bであった。採血地域は近畿9例、関東8例、東海2例、北陸、四国各1例であった。献血者の年代は10歳代2例、20歳代7例、30歳代9例、40歳代2例、60歳代1例と、献血者で認められるHIV抗体陽性者と同様に20歳代、30歳代に多く、性別は全員男性であった。

3) C型肝炎ウイルス(HCV)

HCV-RNAは計121例が検出されたが、遺伝子型別では1a：1例(0.8%)、1b：31例(25.6%)、2a：56例(46.3%)、2b：33例(27.3%)と2a型が半数近くを占め、1b型と2b型がほぼ同数を占めていた。HCVによる慢性肝疾患患者では1b型が約70%、2a型が約20%で2b型が約10%を占めると報告されており³⁾、NATで検出された遺伝子型割合とは大きく異なっている。慢性肝疾患患者では少なくとも10年以上前(使い捨て注射器が普及する以前と考えられている)の感染であり、NATで検出された121例は全てHCV抗体陰性の感染初期例で、当該献血の直前に感染したと考えられる。両者の遺伝子型割合の乖離は、感染時期の違いによるものと考えられ、感染時点でのHCVの流行を現していると思われる。HCV-RNA検出献血者の性別は男性78例(64.5%)、女性43例(35.5%)と男性のほうが多かったが、2006(平成18)年度の全献血者の男女比と一致しており、性別による差は認められなかった(表4)。年代別では10歳代13人(10.7%)、20歳代51人(42.1%)、30歳代31人(25.6%)、40歳代14人(11.6%)、50歳代7人(5.8%)、60歳代5人(4.1%)と、20歳代、30歳代で陽性者が多く認められた。しかし、これを2006年度の献血者年代別構成比と比較すると、10歳代、20歳代で陽性比率が構成比を上回っており、30歳代では構成比とほぼ一致した。40歳代、50歳代では逆に構成比を下回っており、10歳代、20歳代の若年齢層で新たなHCV感染が多く発生しているのではないかと考えられた。遺伝子型と年代の間には明確な傾向は認められなかったが、2bでは男性の比率が有意に高いことがわかった。また有意差はなかったが1bでは女性の比率が高い傾向が認められた。これらの例について採血地域別に遺伝子型を検体100万本

図4 NATで検出されたHCVの遺伝子型別地域分布(検体100万本あたりの陽性者数)

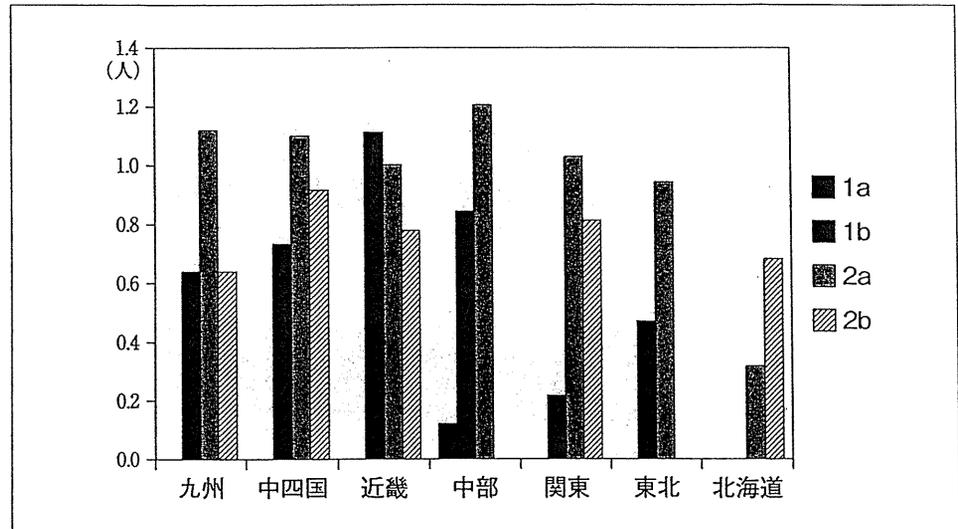


表5 HBV DNA 陽性献血者における年齢別 HBc 抗体陽性率

年齢	HBV DNA 陽性数	HBc 抗体陽性数 (%)	年齢	HBV DNA 陽性数	HBc 抗体陽性数 (%)
16~19	76	2 (2.6)	40~49	114	32 (28.1)
20~29	367	8 (2.2)	50~59	145	104 (71.7)
30~39	212	8 (3.8)	60~69	122	114 (93.4)
			計	1,036	268 (25.9)

あたりの陽性者数で比較すると, 1b は中部以西の西日本で多く認められ, 関東・東北ではやや低く北海道では検出されていない。2a は中部で一番高く北海道ではやや低かったが, その他の地域では差が認められなかった。逆に 2b は東北・中部で検出されておらず, 北海道・九州でやや低めであったが関東・近畿・中四国ではあまり差が認められなかった(図4)。

4) B型肝炎ウイルス(HBV)

NATで検出されたHBVの1,036例中768例(74.1%)はHBc抗体陰性の感染初期例であった。HBc抗体の陽性率を年齢別に集計すると(表5), 16~39歳までの若い世代では655例中18例(2.7%)のみが陽性であったが, 40歳代では114例中32例(28.1%), 50歳代では145例中104例(71.7%), 60歳代では122例中114例(93.4%)と年齢が高くなるにつれHBc抗体の陽性率も高くなっている。HBV-DNA陽性数はHBc抗体陽性率の低い20歳代, 30歳代で例数が多く(表5), HBV感染が若い世代を中心として性感染症として発生している現状を表していると考えられる。

また, HBc抗体陰性群のHBV遺伝子型は, C: 521例(67.8%), A: 150例(19.5%), B: 83例(10.8%), D: 7例(0.9%), H: 4例(0.5%), E: 2例(0.3%), 不明1(0.1%)であった(図5)。我が国のHBVキャリアでは遺伝子型Cが84.7%を占め, 次いでBが12.2%, Aが1.7%, Dが0.4%で, その他の遺伝子型は検出されなかったと報告されている⁴⁾。この報告例とNATで検出されたHBVの遺伝子型頻度を比較すると, HBc抗体陰性群では遺伝子型Aの検出頻度が著しく高くなっていた。さらには首都圏における2006~2008年のB型急性肝炎の73%は遺伝子型Aであったとの報告⁵⁾もあり, 本来我が国にはほとんど存在しなかった外国型HBVが蔓延している様子が窺える。遺伝子型Aをさらに詳しく解析すると, 主に北西ヨーロッパ, 北アメリカで多くみ

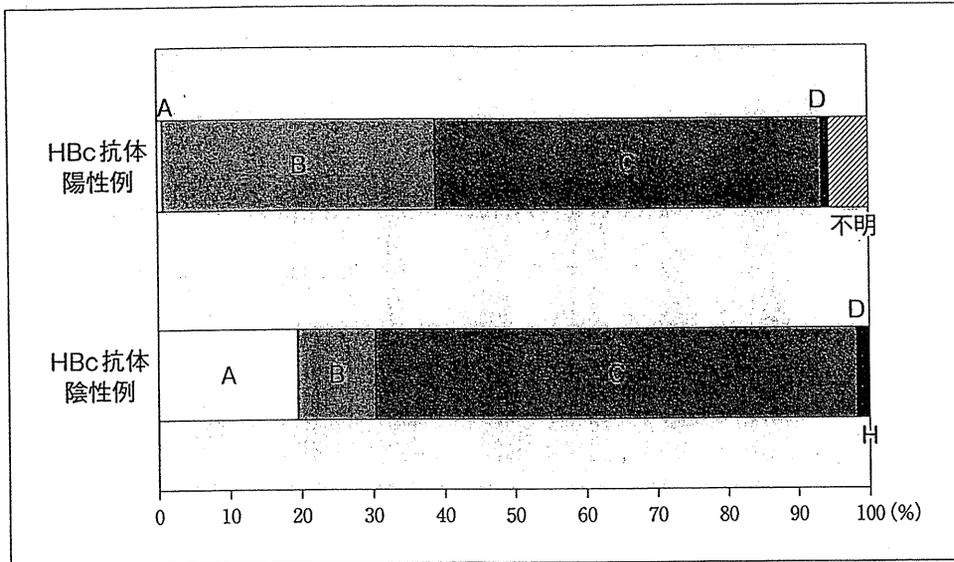


図5 NATで検出されたHBVの遺伝子型

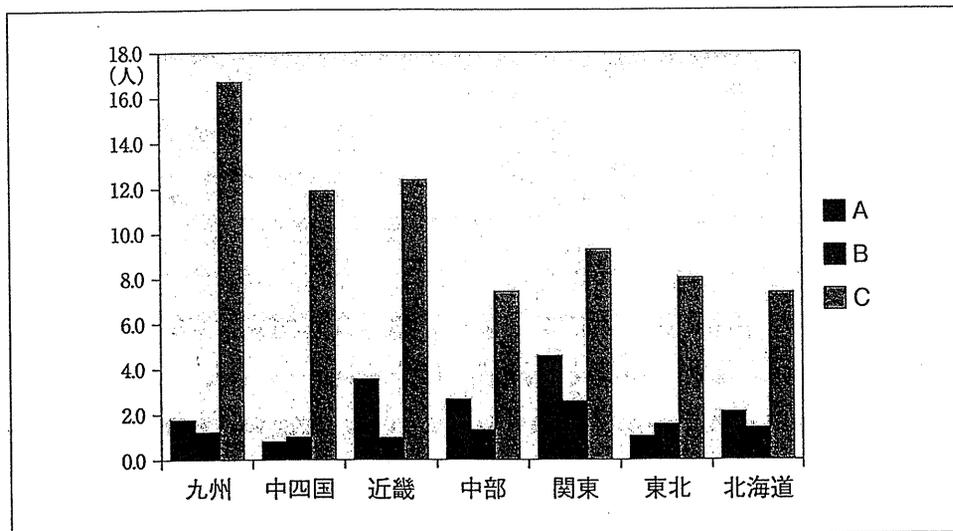
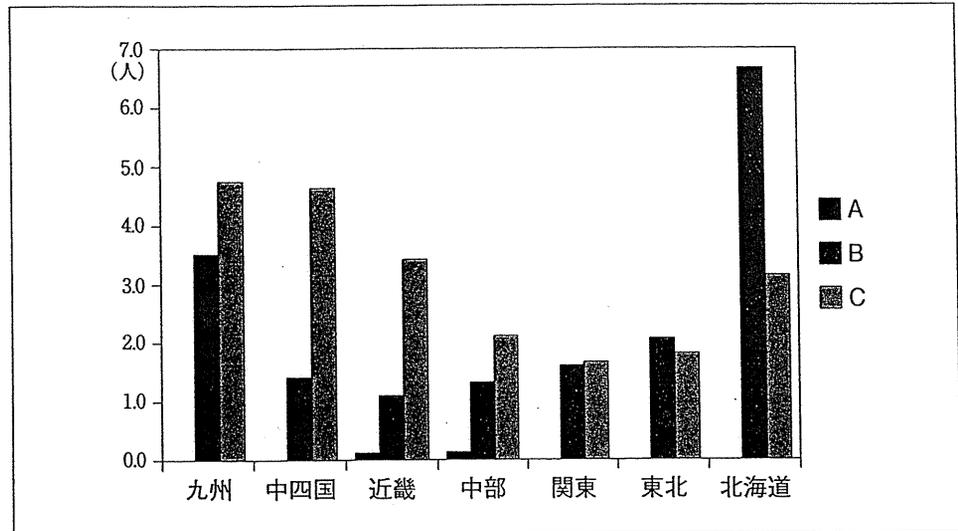


図6 NATで検出されたHBVの遺伝子型別地域分布 (HBe抗体陰性例, 検体10万本あたりの陽性者数)

られる欧米型の遺伝子型 Ae が大多数であった。遺伝子型 A はウイルスの増殖速度が他の遺伝子型と比較して有意に低いために、宿主の免疫排除機構が十分に機能せず、成人の感染でも約 10% がキャリア化するといわれ⁶⁾、キャリア化例あるいは遷延化時期例からの二次感染により感染が拡大していると考えられる。採血地域別に遺伝子型 A・B・C を検体 10 万本あたりの陽性者数で比較すると (図 6)、遺伝子型 A は全国のどの地域からも検出されており、関東、近畿、中部でやや高く、東北、中四国ではやや低かった。遺伝子型 B は関東でやや高く、他の地域では同程度に検出されていた。遺伝子型 C は北海道、中部でやや低めであったが、西日本で高い傾向が認められた。

一方、NAT で検出された HBV のうち酵素免疫測定法 enzyme immunoassay (EIA) レベルで HBe 抗体陽性の 268 例は、そのほとんどが HBV キャリアの感染末期 (いわゆるオカルト HBV 感染) と考えられる。これらのほとんどの例は献血者の年齢が 40 歳代以降で、その遺伝子型は C が 146 例 (54.5%)、B が 102 例 (38.1%)、A が 2 例 (0.7%)、D が 2 例 (0.7%)、E が 1 例 (0.4%)、不明または解析感度以下 15 例 (5.6%) であった (図 5)。この HBe 抗体陽性群の遺伝子型割合も前述のキャリア報告例の割合とは異なり、遺伝子型 B が 4 割近くを占めていた。日赤の HBV 遺伝子型

図7 NATで検出されたHBVの遺伝子型別地域分布(HBc抗体陽性例, 検体10万本あたりの陽性者数)



研究グループの調査でも、遺伝子型 B が HBs 抗原陽性者の約 3 割を占めていたと報告している⁷⁾。従来、遺伝子型 B は沖縄と東北の一部地域で認められ、他の地域では遺伝子型 C が大部分を占めるといわれてきた。しかしながら、我々のデータや HBV 遺伝子型研究グループの調査結果から、我が国の HBV キャリアの 30~40% は遺伝子型 B で、遺伝子型 C に比べ病原性が低いなどの理由により表面化しなかった可能性がある。採血地域別に遺伝子型 A・B・C を検体 10 万本あたりの陽性者数で比較すると(図 7)、遺伝子型 A は HBc 抗体陰性群と異なりほとんど検出されていない。遺伝子型 B は北海道で非常に高く、次いで九州、東北の順であった。東北、関東では遺伝子型 B と C がほぼ同程度検出されており、遺伝子型 C は HBc 抗体陰性群と同様に西日本で高い傾向が認められた。

(内田茂治, 田所憲治)

文 献

- 1) 片山 透: 輸血後感染症に関する研究. 厚生省血液研究事業, 平成 1~7 年度研究報告集
- 2) Holland PM, Abramson RD, Watson R et al.: Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'→3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. Proc Natl Acad Sci 88: 7276-7280, 1991
- 3) 厚生労働省ホームページ
- 4) Orito E, Ichida T, Sakugawa H et al.: Geographic distribution of hepatitis B virus genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology 34: 590-594, 2001
- 5) 山田典栄, 四柳 宏, 小板橋優 他: 首都圏における B 型急性肝炎の実態と変遷: Genotype A に焦点をあてて. 肝臓 49: 553-559, 2008
- 6) Sherlock SDJ: Virus hepatitis. in Sherlock SDJ (ed): "Disease of the Liver and Biliary System", 10th ed. Blackwell Scientific Publications, London, 1997, pp265-392
- 7) 田中昌子, 鈴木雅治, 吉川 昭 他: わが国の献血者における HBV genotype の都道府県別分布. 肝臓 50: 320-323, 2009

The Proceeding of The 28th Inuyama Symposium 2010

肝炎治療の 新しい診療と治療

大田シンポジウム記録刊行会 編

目次

【巻頭言】	3
【犬山シンポジウム代表世話人】大阪府済生会吹田病院 岡上 武	

Session 1 ● B型肝炎

【座長】長野赤十字病院 清澤 研道

基調講演	B型肝炎の新しい治療	13
	関西労災病院 林 紀夫	
演題1	HBs抗原量測定の臨床的意義	25
	信州大学医学部 内科学第二講座 田中 榮司	
演題2	HBe抗原陽性B型慢性肝炎の1年後のHBe抗原-抗体セロコンバージョンは HBe抗原量が規定する	33
	国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 八橋 弘	
演題3	HBe抗原蛋白による肝細胞サイトカイン産生への影響	41
	千葉大学大学院 医学研究院 腫瘍内科学 横須賀 收	

Session 2 ● C型肝炎 1

【座長】大阪府済生会吹田病院 岡上 武

基調講演	C型肝炎の新しい治療	51
	虎の門病院 肝臓センター 熊田 博光	
演題1	C型慢性肝炎の効果予測因子 - Genotype 2の治療効果の規定因子 -	65
	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 分子病態制御内科学 茶山 一彰	
演題2	血清IP-10値からみたPEG/RBV併用療法のウイルス効果	77
	札幌厚生病院 消化器科 豊田 成司	
演題3	難治性C型慢性肝炎におけるペグインターフェロン・リバビリン 併用療法における再燃関連因子	87
	武蔵野赤十字病院 消化器科 泉 並木	
演題4	C型肝炎に対するリバビリン併用インターフェロン療法 -AFPは発癌抑制のSurrogate Markerとなり得るか-	95
	大阪赤十字病院 消化器科 大崎 往夫	
演題5	Peg-IFN/RBV治療非著効例に対する再治療効果	107
	関西労災病院 林 紀夫	

Session 3 ● C型肝炎 2

【座長】 東京大学大学院 医学系研究科 消化器内科学 小池 和彦

- 演題1** C型慢性肝炎治療におけるIL28Bの有用性と今後の問題
—どのSNPsをどの測定法で測定すべきか— 117
国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 溝上 雅史
- 演題2** 高齢者C型肝炎ではALT低値、血小板高値でも発癌する 125
大垣市民病院 消化器科 熊田 卓
- 演題3** C型慢性肝炎患者に対するPeg-IFN- α /RBV併用療法における
抗IFN- α 中和抗体の臨床的意義 131
兵庫医科大学 内科学肝胆膵科 西口 修平
- 演題4** 糖尿病治療薬とHCV関連肝細胞癌 139
久留米大学医学部 内科学講座・消化器疾患情報講座 佐田 通夫
- 演題5** C型肝炎ウイルス感染がNK細胞機能に及ぼす影響 145
熊本大学大学院 生命科学研究部 消化器内科学 佐々木 裕

Session 4 ● 肝癌

【座長】 地方独立行政法人 山梨県立病院機構(中央病院) 小俣 政男

- 基調講演** 肝癌の新しい治療 157
社会保険下関厚生病院 沖田 極
- 演題1** EOB-MRIによる早期肝癌診断能の向上 167
岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科 山本 和秀
- 演題2** 肝細胞のAFP産生へのトランスフェリンレセプター 2 (TfR2) の関与 171
福岡大学医学部 消化器内科 向坂 彰太郎
- 演題3** C型進行肝細胞癌に対する
PEG-IFN α -2b/5-FU/リバビリン併用療法の評価 175
岩手医科大学 消化器・肝臓内科 鈴木 一幸
- 演題4** 進行肝細胞癌に対する5-FU動注/IFN治療効果予測因子としての
末梢血単核球 (PBMC) IFNreceptorの意義 —a pilot study— 185
川崎医科大学 肝胆膵内科学 日野 啓輔
- 演題5** 肝癌に対する新規抗癌剤ミリプラチン動注療法の治療効果 191
虎の門病院 肝臓センター 池田 健次
- 演題6** 進行肝細胞癌に対するsorafenibの使用実態と今後の課題
—Kanagawa Liver Study Group多施設共同研究— 197
横浜市立大学附属市民総合医療センター 消化器病センター 田中 克明
- 【閉会の挨拶】 207
【犬山シンポジウム世話人】 社会保険下関厚生病院 沖田 極

演題4

進行肝癌に対する5-FU動注/IFN治療効果予測因子としての末梢血単核球(PBMC) IFNreceptorの意義 —a pilot study—

日野 啓輔*・富山 恭行*・吉岡 奈穂子*

はじめに

日本肝臓学会のコンセンサスに基づくアルゴリズム2010によれば、門脈本幹あるいは一次分子に腫瘍塞栓を伴う進行肝細胞癌の治療は動注化学療法か分子標的薬であるソラフェニブが推奨されている。国内の多数例を解析した報告によれば、5-FU動注/IFN併用療法の奏効率(CRまたはPR)はおおよそ30-50%程度で奏効者の2年生存率は50-80%と良好である¹⁾⁴⁾。これまでのところ5-FU動注/IFN併用療法の治療効果予測因子としてはOtaらにより肝組織中のIFN receptor (IFNAR) の発現が報告されている²⁾。しかし、進行肝細胞癌患者に肝生検を行うことは困難な場合が多いので、末梢血単核球(PBMC)のIFNARを測定することで5-FU動注/IFN併用療法の治療効果予測が可能か否か、パイロット試験として少数例で検討したので報告する。

対象と方法

対象は門脈本幹あるいは一次分子に腫瘍塞栓を伴う肝細胞癌あるいは門脈腫瘍塞栓の程度にかかわらず3区域以上にわたって多発し、transarterial chemoembolization (TACE) などの既存の治療での効果が期待できない肝細胞癌で、TMN分類による腫瘍ステージはⅢまたはⅣ、肝外転移はなく背景肝の肝機能はChild-

Pugh AまたはBであり、performance statusは0または1、白血球数は2000/ μ L以上、血小板数は50,000/ μ L以上で、5-FU動注/IFN併用療法の同意を得られた30人である。治療プロトコールは4週間を1サイクルとして以下のように行った。天然型IFN α (オーアイエフ) 500万単位を週3回、4週間筋肉注射を行うと同時に、血流改変後の肝動脈内に留置したカテーテルを通して500mg/日の5-FUを最初の2週間はday1からday5まで5日間連続して動注し、その後の2週間は5-FUは休薬とした。適応基準を外れた場合、治療効果がprogressive disease (PD) と判定された場合、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) グレード3以上の副作用が認められた場合は治療中止とし、それ以外の場合は2から4週間の休薬期間において治療サイクルを繰り返した。PBMCは同意の得られた11名のヘパリン添加採血10mLより比重遠心法で分離し、RNA分離後既報⁵⁾に準じてIFNAR2発現量をreal time PCR法により定量化した。

結果

患者背景は表1に示す通りである。平均年齢は64.7 \pm 1.8歳で性差は男性24例、女性6例であり、HBs抗原陽性が8例、HCV抗体陽性が18例であった。肝機能はChild-Pugh Aが23例、Bが7例、

*川崎医科大学 肝胆膵内科学〔〒701-0192 岡山県倉敷市松島577〕