

に強い相関がみられ、この点では HBV DNA 量や HBs 抗原量に比較して優れたマーカーであった。

HBcr 抗原が 3.7 log U/ml 以上の HBeAb 陽性患者では、HBe 抗原が SC しても肝炎は終息しておらず HBe 抗原陰性慢性肝炎の可能性を考慮すべきである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsumoto A, Tanaka E, Morita S, Yoshizawa K, Umemura T, Joshita S: Changes in the serum level of hepatitis B virus (HBV) surface antigen over the natural course of HBV infection. J Gastroenterol 2012; 47: 1006-1013

2) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi 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. Hepatol Res 2012; 42: 139-149

2. 学会発表

1) 森田進、他：HBe 抗原が陰性である慢性 B 型肝炎の発症の因子についての検討。

第 48 回日本肝臓学会総会 オープンワークショップ 36 金沢市 2012.6

2) 梅村武司、他：B 型慢性肝炎患者における血中サイトカインの網羅的検討。第 16 回日本肝臓学会大会 神戸市 2012.10

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

2. 実用新案登録

今回の研究内容については特になし。

表1 対象としたHBe抗体陽性HBVキャリア21例の背景

年齢中央値(範囲)	67歳(44-78歳)
男性:女性	8: 13例
経過観察期間中央値(範囲)	22年(15-23年)
経過中のイベント	
核酸アナログ薬投与症例	LMV: 6例、LMV+ADV: 1例
ALT >30 IU/Lとなった症例数(%)	14例(67%)
HBV DNA >4.0 log C/mlとなった症例数(%)	6例(29%)
HBcr抗原 >4.0 log U/mlとなった症例数(%)	3例(15%)
HBs抗原 >2.9 log IU/mlとなった症例数(%)	9例(43%)
肝細胞癌発症例	1例

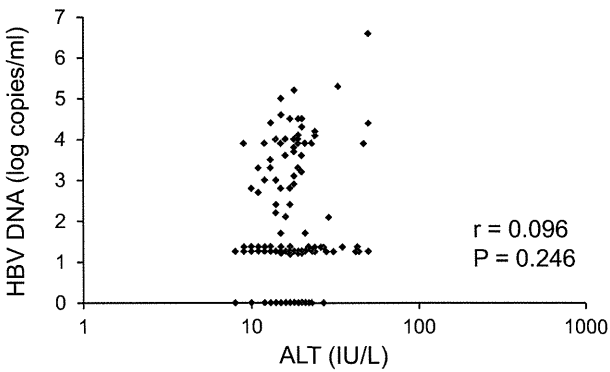


図1: HBeAb陽性時のALT値とHBV DNA量との相関

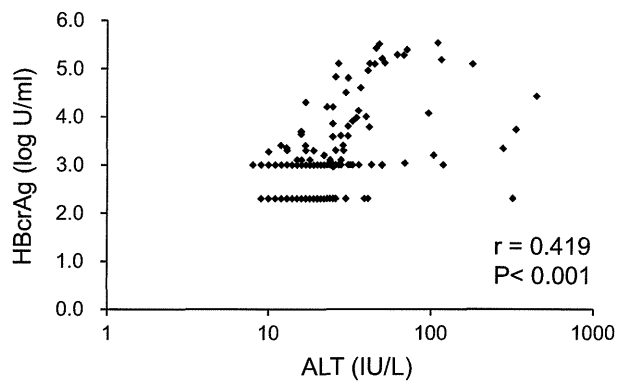


図2: HBeAb陽性時のALT値とHBcrAg量との相関

表2 ALT値が31 IU/L以上となることと関連する因子

因子	AUC	P
HBV DNA量	0.638	0.641
HBcrAg量	0.841	< 0.001
HBsAg量	0.578	0.155

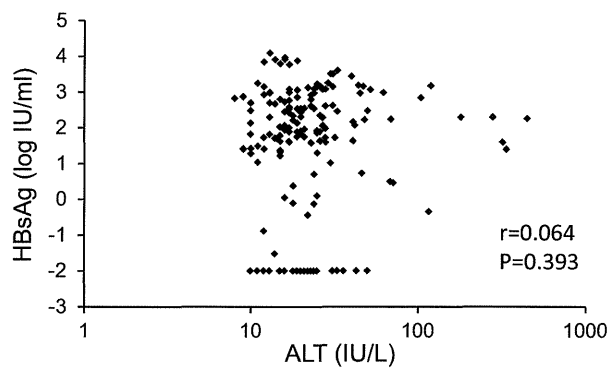


図3: HBeAb陽性時のALT値とHBcrAg量との相関

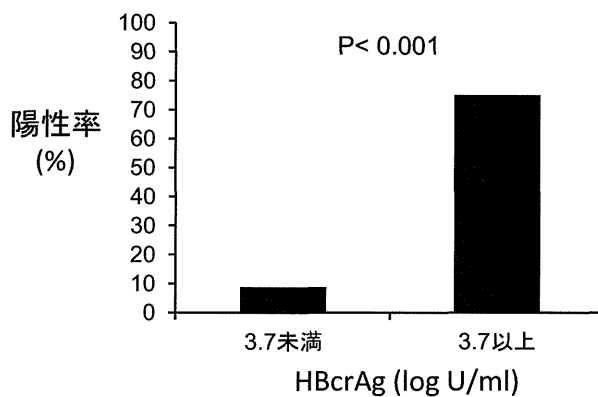


図4: ALT値が31 IU/L以上となる率の比較

B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：田中靖人・名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学（ウイルス学）
肝疾患センター・教授

新海登・名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学・臨床研究医

分担研究課題：HBV 自然経過における超高感度 HBs 抗原の推移

研究要旨：松原らにより HBV-DNA 定量に匹敵する感度を有する新しい高感度 HBs 抗原定量が報告された (Transfusion. 2009)。最近、松原の測定法を自動化した検査系 (prototype) が開発され、その基礎的検討を行った(臨床病理 2010)。今回我々は、アーキテクト HBsAg-QT にて HBs 抗原が自然経過にて陰性化した症例に対して prototype で測定したところ、アーキテクト HBsAg-QT にて検出感度以下となった症例でも長期にわたり prototype にて HBs 抗原を検出可能であった。

A. 研究目的

最近、新しい超高感度 HB 抗原定量系が開発され、今回臨床検体を検討する機会を得た。これは従来の測定系とよく相関し、その感度はアーキテクト HBsAg-QT(アーキテクト)の 10 倍の 5 mIU/ml まで測定できる。今回我々は、HBs 抗原の自然消失した HBV キャリアにおいて、この新規 HBs 抗原定量系 (prototype) の臨床的意義を検討した。

B. 研究方法

1. 対象：B 型慢性肝炎でアーキテクトにて HBs 抗原が経過観察中に自然陰性化した症例 10 例。うち 4 例は初診時に既に HBs-QT が測定感度未満になっていた。

2. 方法：アーキテクトと prototype にて経時的に測定し、両者を比較した。

Prototype の測定方法は変性剤を主成分と

する検体処理液で検体を前処理することで、検体中の HBV エンベロープを破壊し、HBs 抗体が存在する場合には HBs 抗原/HBs 抗体複合体を乖離させることにより HBs 抗原を遊離させる。遊離した HBs 抗原の立体構造は変性によりリニアエピトープ化され、これらを特異的に捕捉するモノクローナル抗体を用いて高感度に定量する 2 ステップサンドイッチ法を原理としている。

（倫理面への配慮）

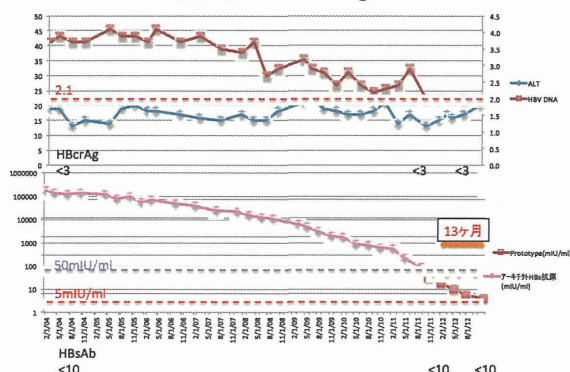
なお、検体は名古屋市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た上で患者の同意のもと採取した。

C. 研究結果

一例を示す。2004 年 2 月より経過観察し、2011 年 9 月に HBV DNA が測定感度未満に、2011 年 12 月にアーキテクトにて HBs 抗原

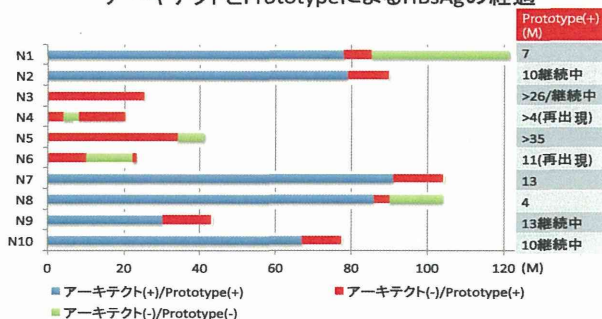
が検出感度未満になった症例であるが、prototype ではアーキテクト検出感度未満になってからも13ヶ月にわたってHBs抗原を測定することができた。

症例提示 N7 HBeAg陰性



次に10例のアーキテクトとPrototypeのHBs抗原の経過を示す。

アーキテクトとPrototypeによるHBsAgの経過



アーキテクトとprototypeで陽性の状態からprototypeのみ検出可能になり、最終的には両者とも検出感度未満となった。アーキテクト陰性かつprototype検出可能な期間を表に示した。最低4ヶ月以上、最長で35ヶ月以上であった(中間値10ヶ月)。症例N4とN6はPrototype陰性後に再出現を確認した。

Prototype最終陽性時データ(青)、Prototype陰性後(橙)

患者No.	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10
陽性持続期間(月)	85	90	>25	>4	>34	>10	103	90	43	77
HBV DNA	ゲンシュ ツセス	ゲンシュ ツセス	<2.1	<2.1	2.9	<2.1	<2.1	ゲンシュ ツセス	2.7	ゲンシュ ツセス
HBcrAg	<3	3	<3	<3	3.2	<3	<3	<3	<3	<3
アーキテクトHBsAg (IU/ml)	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Prototype (mIU/ml)	8.0	51.0	12.0	6.6	10.4	8.2	5.8	20.4	11.7	30.3
HBsAb(mIU/ml)	<10	236.2	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
アーキテクトと prototype 陽性の差(月)	7	10	>2.6	>4	>34	>10	13	4	13	10
Prototype 再出現				(+)		(+)				
Prototype 陰性観察期間	36				7			14		
HBsAb(mIU/ml)	<10				<10			<10		

Prototype 最終陽性時のデータを示す。HBV DNA 検出感度未満、HBcrAg 3未満 HBs抗原 <0.05 未満だが、prototype で測定できたものが3/10でみとめられた。1例でHBs抗体陽性でかつアーキテクト陽性であった症例はSaa131Pの変異を認めた。Prototype陰性後を観察し得たのは3例で7~36ヶ月(中間値14ヶ月)観察し得た。HBs抗体を認めなかった。

D. 考察

prototypeにてアーキテクトよりも長くHBs抗原の陽性期間の観察が可能で、HBs抗原の再出現も観察できた。これは現在、社会問題となっているHBVの再活性化を観察する上で有用である可能性が示唆された。

E. 結論

prototypeにてアーキテクトよりも長期間HBs抗原の陽性期間の観察が可能であった。HBV DNA 検出感度未満、HBcrAg <3、アーキテクト陰性のポイントでもprototypeでHBs抗原を測定し得た

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Zhou B, Wang Z, Yang J, Sun J, Li H, Tanaka Y, Mizokami M, Hou J. Novel evidence of HBV recombination in family cluster infections in western China. PLoS One. 7(6):e38241, 2012.

2) Kondo Y, Ueno Y, Ninomiya M, Tamai K, Tanaka Y, Inoue J, Kakazu E, Kobayashi K, Kimura O, Miura M, Yamamoto T, Kobayashi T, Igarashi T, Shimosegawa T. Sequential immunological analysis of HBV/HCV co-infected patients during Peg-IFN/RBV therapy. J Gastroenterol. 47(12):1323-35, 2012.

3) Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Yamaji T, Takachi R, Tanaka

Y, Mizokami M, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 142(7):1468-75, 2012.

4) Ragheb M, Elkady A, Tanaka Y, Murakami S, Attia FM, Hassan AA, Hassan MF, Shedid MM, Abdel Reheem HB, Khan A, Mizokami M. Multiple intra-familial transmission patterns of hepatitis B virus genotype D in north-eastern Egypt. *J Med Virol*. 84(4):587-95, 2012.

5) Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, Hige S, Sakamoto M, Kage M, Mizokami M, Narimatsu H. A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep*. 3:1065, 2013.

Rawal RK, Singh US, Chavre SN, Wang J,

6) Sugiyama M, Hung W, Govindarajan R, Korba B, Tanaka Y, Chu CK.

2'-Fluoro-6'-methylene-carbocyclic adenosine phosphoramidate (FMCAP) prodrug: In vitro anti-HBV activity against the lamivudine-entecavir resistant triple mutant and its mechanism of action. *Bioorg Med Chem Lett*. 23(2):503-6, 2013.

7) 渡邊綱正, 菅内文中, 楠本茂, 新海登, 飯尾悦子, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 宮木知克, 野尻俊輔, 田中靖人. 多剤耐性変異を認めた悪性リンパ腫合併 B 型慢性肝炎に対しテノフォビルが著効した一例. *肝臓*. 2012; 53(1): 35-41.

2. 学会発表

1) Sugiyama M, Tanaka Y, Nakanishi M,

Mizokami M. The influence of specific mutations observed in core promoter region of HBV genotype D1 on viral replication. 2012 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Sept.22-25,2012. Oxford.

2) Iio E, Watanabe T, Tanaka Y, Matsuura K, Shinkai N, Nojiri S, Joh T.

Characteristics of anti-HBs titers by gender and age in HBV-resolved patients. The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov.9-13,2012. Boston.

3) 新海登, 田中靖人, 松浦健太郎, 溝上雅史. B 型慢性肝炎患者における核酸アナログ中止症例の検討～中止後長期観察例、ブレコア/コアプロモーター変異をふまえて～. 第 48 回日本肝臓学会総会. 平成 24 年 6 月 7 日～8 日. 石川.

4) 飯尾悦子, 渡邊綱正, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 新海登, 藤原圭, 宮木知克, 野尻俊輔, 城卓志, 田中靖人. B 型肝炎既往感染患者における HBs 抗体価の性差. 第 16 回日本肝臓学会大会. 平成 24 年 10 月 10 日～11 日. 神戸.

5) 杉山真也, 田中靖人, 中西真, 溝上雅史. HBV 遺伝子型 D1 型に特異的なコアプロモーター変異 (G1757A/G1764T/C1766G) の機能解析. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 平成 24 年 11 月 13 日～15 日. 大阪.

H. 知的所得権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

B型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：高橋祥一・広島大学病院消化器・代謝内科・講師

分担研究課題：広島大学における ALT 正常無症候性キャリアの現況

研究要旨：広島大学における ALT 正常無症候性キャリアの現況について検討した。広島大学病院に 1990 年以降に受診した HBs 抗原陽性患者 1467 例中（急性肝炎 47 例，無症候性キャリア（ASC）221 例，慢性肝炎（CH）594 例，肝硬変（LC）309 例，詳細不明 296 例），無治療 ALT 正常 HBe 抗体陽性患者は ASC119 人，CH29 人，LC 8 人であった。肝炎発症症例は ASC で 1 例，CH で 6 例，LC で 6 例認めた。肝がんの発症は ASC はなし，CH で 3 例，LC で 2 例認めた。経過観察中に HBs 抗原が消失した症例は ASC14 人，CH1 人であった，HBs 抗原非消失例に比して，年齢が高い傾向にあったこと以外（消失例平均 60 才，非消失例平均 53 才），他には肝予備能を含めとくに特徴的所見を認めなかった。ASC で HBs 抗原が消失する症例の特徴について今後検討していきたい。

A. 研究目的

B 型肝炎・B 型肝硬変患者の予後は，2000 年以降のラミブジンに始まる核酸アナログ製剤の上市以降大きな改善が見られ，それ以前は 30 才代，40 才代で，非代償性肝硬変から肝不全に至る症例，40 才代，50 才代で肝細胞癌を発症し死に至る症例が多く見られていたが，核酸アナログ製剤の使用により多数の患者が肝不全や非代償性肝硬変まで病変が進行することが無くなり，また核酸アナログ製剤を長期服用することにより，肝予備能が改善することもわかってきた。

ラミブジンの発売当初は，長期内服による耐性株の出現が大きな問題であったが，その後のラミブジン耐性株に対するアデホビルの add on や初回治療例に対するエンテカビルの導入により，耐性株出現率も明らかに低下している。さらには今後テノホビルの B 型肝炎に対する上市も予定され，またペグインターフェロン製剤による HBs 抗原消失までの治療も期待されており，この 10 数年の間に B 型肝炎，肝硬変に対する治療は大きく様変わりしてきている。

しかしその一方で，通常の検診では拾い上げることのできない HBe 抗体陽性無症候性キャリアからの慢性肝炎や肝がんの発症は問題であり，特に肝がんの発症は，自分が健康であると思っている HBe 抗体陽性無症候性キャリアやその家族の人生を大きく変えてしまう。しかしながらこれまで HBe 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後については明らかではない。

今回このテーマにおける分担研究として，広島大学における ALT 正常無症候性キャリアの現況について検討した。

B. 研究方法

広島大学病院に 1990 年以降に受診した HBs 抗原陽性症例 1467 例のうち，当院初診時無治療 HBeAb 陽性 かつその後 2 年間以上無治療で ALT が正常値である症例を，データの検索が可能な 2000 年以降に受診歴がある症例の中から抽出してレトロスペクティブに検討した。

C. 研究結果

1) 対象症例

広島大学病院に1990年以降に受診したHBs抗原陽性患者1467例中、急性肝炎47例、無症候性キャリア(ASC)221例、慢性肝炎(CH)594例、肝硬変(LC)309例、詳細不明296例であった。このうち2000年以降のデータがあり、当院初診時無治療でHBeAb陽性かつその後2年間以上無治療でALTが正常値の期間が存在する症例は、ASC119例、CH29例、LC8例の計156例であった。平均観察期間はASCで 5.8 ± 4.0 年、CHで 7.5 ± 3.5 年、LCで 12 ± 1.4 年であった。

2) ALT正常HBe抗体陽性患者の背景肝疾患別の比較

年齢は中央値でASC56才、CH49才、LC61才とCHで若い傾向を認めた。男女比はASC63:56、CH11:18、LC5:3と一定の傾向を認めなかった。HBVDNA量はASCで2.9、CHで5.7、LCで4.2 logcopy/mlとASCで明らかに低値であった。肝予備能ではASC、CH、LCの順に、T.Bil 0.7、0.9、1.1 mg/dl、ALB 4.4、4.1 3.5 g/dl、血小板数21.4万、18.0万、10.9万/ μ lであり。特にALB値と血小板数で肝線維化の進行に伴う数値の増悪が認められた。

3) 肝炎、肝がんの発症

肝炎発症症例はASCで1例、CHで6例、LCで6例認めた。肝がんの発症はASCはなし、CHで3例、LCで2例認めた。

4) HBs抗原の陰性化

ASCで14例(平均観察期間 10 ± 2.0 年)、CHで1例(観察期間8年)認めた。LCでは陰性化症例を認めなかった。ASCでHBs抗原陰性化した14例は、平均年齢60才、男女比9:4、genotype C 4例、不明10例、HBVDNA量平均4.06 logcopy/mlであった。HBs抗原非消失例に比して、年齢が高い傾向にあったが(非消失例の平均53才)、他には肝予備能を含めとくに特徴的所見を認めなかった。

D. 考察

今回の検討対象である初診時無治療HBeAb陽性かつその後2年間以上無治療でALTが正常値である症例であるが、ASCが多いのは当然であるが、意外にLC症例が

少なかった。これはおそらく昨今の核酸アナログ治療の進歩、あるいは公費助成による患者負担の軽減から、多くのLC症例で仮にALTが40 IU/L以下の正常症例であっても、特にALT30-40 IU/Lの症例に対しては積極的に核酸アナログ製剤が使用されているためと思われた。また医療機関受診者がベースとなっているため、無治療でALTが正常であるCH、LC患者は少なく、バイアルがかかった結果であることは否めない。

肝炎発症症例、肝がん発症症例はASCでは保とんと認められなかった。実際にはもともとASCで肝炎、肝がん発症後に紹介受診になる症例は多数あるが、当院でフォロー中のASCで発症する症例は限られていると思われる。これらについてはprospectiveな症例を集積して、再度検討したい。

HBs抗原陰性化症例は、ASCで14例と比較的多く認めた。今回HBs抗原陰性化症例と非陰性化症例の間に明らかな違いを認めることはできなかったが、今後HBVのgenome DNA配列の詳細な検討や、宿主側のSNPなどのDNA情報を検討することができれば、新たな知見が得られるかもしれない。

E. 結論

- ・無治療ALT正常HBe抗体陽性患者はASC119人、CH29人、LC8人であった。
- ・経過観察中にHBs抗原が消失した症例はASC14人、CH1人であった。
- ・ASCでHBs抗原が消失する症例の特徴について今後検討していきたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1, Okazaki A, Hiraga N, Imamura M, Hayes CN, Tsuge M, Takahashi S, Aikata H, Abe H, Miki D, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Ohdan H, Chayama K. Severe necroinflammatory reaction caused by natural killer cell-mediated Fas/Fas ligand interaction and dendritic cells in human hepatocyte

chimeric mouse. *Hepatology*. 2012 Aug;56(2):555-66.

2. Hayes CN, Akamatsu S, Tsuge M, Miki D, Akiyama R, Abe H, Ochi H, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Aikata H, Kawaoka T, Kawakami Y, Ohishi W, Chayama K. Hepatitis B virus-specific miRNAs and Argonaute2 play a role in the viral life cycle. *PLoS One*. 2012;7(10):e47490.

3. Tsuge M, Murakami E, Imamura M, Abe H, Miki D, Hiraga N, Takahashi S, Ochi H, Nelson Hayes C, Ginba H, Matsuyama K, Kawakami H, Chayama K. Serum HBV RNA

and HBeAg are useful markers for the safe discontinuation of nucleotide analogue treatments in chronic hepatitis B patients. *J Gastroenterol*. 2013 Feb 9. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

なし

H. 知的所得権の出願・登録状況

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）
分担研究報告書（平成 24 年度）
B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

研究分担者：吉岡健太郎・藤田保健衛生大学 肝胆膵内科・教授

分担研究課題：人間ドックを受診した HBV キャリアのジェノタイプ、遺伝子変異、ウイルス量の検討

研究要旨：B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアからの肝臓の発症の 64%は HBe 抗体陽性患者から起こり、HBV キャリアからの肝臓発症の予測因子として HBs 抗原量と HBVDNA 量が共に重要であることが示されている。e 抗体陽性の HBV キャリアの発症リスクを評価するため、人間ドックを受診した e 抗体陽性の HBV キャリア 57 例の HBs 抗原量、HBVDNA 量を測定し、肝臓発症のリスクの高い患者の頻度を推定した。HBVDNA 量が 4log コピー/ml 以上の症例は 18 例 32%、HBs 抗原量 1000IU/ml 以上の症例は 30 例 53%であった。コア関連抗原は 6 例 11%でのみ検出された。Chen らの REVEAL study の結果を参考にすると HBVDNA 量と HBs 抗原量からみた肝臓発症ハザード比(HBVDNA 量 4 log コピー/ml 未満で HBs 抗原量 100IU/ml 未満の症例を 1 とする) が 5 以上と推定される症例は 32 例(56%)であった。今後 HBe 抗体陽性例のうち HBVDNA 量や HBs 抗原量の多い症例の予後を検討していく必要があると思われる。

A. 研究目的

Chen らは REVEAL study において B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアからの肝臓発症の予測因子として HBs 抗原量と HBVDNA 量が共に重要であることを示した(Chen C et al, AASLD 2011)。また Liaw らにより HBV キャリアからの肝臓の発症の 64%が HBe 抗体陽性患者から起こることがすでに報告されている(Liaw YF, et.al. J Med Virol 1984;13:385)。

HBe 抗体陽性の HBV キャリアのうち病院を受診している患者は少なく、大部分は放置されている可能性がある。そこで本研究では e 抗体陽性の HBV キャリアの病態を精査するために、人間ドックを受診した e 抗体陽性の HBV キャリアの genotype、HBs 抗原量、HBVDNA 量、コア関連抗原を測定し、肝臓発症のリスクの高い患者の頻

B. 研究方法

(1) 対象及び方法

2009 年度に人間ドックを受診した HBe 抗体陽性の HBV キャリアのうち同意が得られた 57 名について、genotype、HBs 抗原量、HBVDNA 量、コア関連抗原量を測定した。

(倫理面への配慮)

藤田保健衛生大学の倫理審査委員会の承認を得て、患者からは文書による同意を得たうえで行った。

C. 研究結果

ジェノタイプは A1 例、B10 例、C45 例であった。ALT31IU/l 以上の症例は 8 例 14%であった。HBVDNA 量が 4log コピー/ml 以上の症例は 18 例 32%であり、そのうち 5log コピー/ml 以上の症例は 5 例 9%

であった。HBs 抗原量 1000IU/ml 以上の症例は 30 例 53%であり、そのうち 10000IU/ml 以上の症例は 7 例 12%であった。コア関連抗原は 6 例 11%でのみ検出された。

REVEAL study の結果を参考にと HBVDNA 量と HBs 抗原量からみた肝発癌ハザード比肝発癌ハザード比 (HBVDNA 量 4 log コピー/ml 未満で HBs 抗原量 100IU/ml 未満の症例を 1 とする) が 5 以上と推定される症例は 32 例(56%)であった。

D. 考察

ALT31IU/l 以上の症例は 14%、コア関連抗原が検出された症例は 11%と少なかった。しかし HBVDNA 量が 4log コピー/ml 以上の症例は 32%、HBs 抗原量 1000IU/ml 以上の症例は 53%と多かった。

この結果から REVEAL study を参考にと HBVDNA 量と HBs 抗原量からみた肝発癌ハザード比 (HBVDNA 量 4 log コピー/ml 未満で HBs 抗原量 100IU/ml 未満の症例を 1 とする) が 5 以上と推定される症例は 56%と半数以上を占めていた。

REVEAL study の結果が我が国でも当てはまるかどうか、検討する必要がある。特に ALT 値正常例やコア関連抗原陽性例が少ないことが、肝発癌リスクに影響するかどうか明らかにしていく必要があると思われる。

E. 結論

HBe 抗体陽性の HBV キャリアは放置されていることが多いが、HBs 抗原量と HBVDNA 量から肝発癌ハザード比が 5 以

上を推定される患者が 56%と高頻度に存在している可能性があり、今後これらの患者の予後を詳細に検討し、定期的な肝臓スクリーニングの必要性を明らかにしていく必要があると思われる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? J Gastroenterol 2012 Dec 15.
2. 中野若香菜, 池夏希, 石渡朝子, 伊藤広子, 菱田麻由佳, 伊藤志歩, 花下順子, 池田綾子, 原田雅生, 川部直人, 橋本千樹, 吉岡健太郎. C 型肝硬変患者に対する分岐鎖アミノ酸製剤による late evening snack を含む栄養管理の長期効果. 栄養評価と治療 2012;29(4):357-363.
3. Yoshioka K., Hashimoto S. Can non-invasive assessment of liver fibrosis replace liver biopsy? Hepatol Res 2012;42(3):233-40.
4. Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami Nakano M, Urano F, Yoshioka K. Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. J Med Virol 2012;84(3):438-44.

2. 学会発表

1. Harata M, Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Ohki M. Liver stiffness increases with age and correlates with development of hepatocellular carcinoma in HCV infected patients. The 10th JSH Single Topic Conference “Hepatitis C: Best Practice Based on Science” Tokyo 2012.11.21-22.

2. 原田雅生・川部直人・吉岡健太郎：HCV 感染者における ARFI による肝硬度測定の有用性の検討 第 16 回日本肝臓学会大会 (JDDW2012) ワークショップ 神戸 2012.10.10~13

3. 川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・嶋崎宏明・有馬裕子・吉岡健太郎：進行肝細胞癌に対するシスプラチン動注を併用した TACE の有効性と安全性の検討 第 16 回日本肝臓学会大会(JDDW2012) 神戸 2012.10.10~13

4. 土居崎正雄・片野義明・本田隆・林和彦・石上雅敏・石川哲也・中野功・浦野文博・吉岡健太郎・豊田秀徳・熊田卓・山口丈夫・春田純一・後藤秀実：late responder に対するペグインターフェロン $\alpha 2b$ ・リバビリン 72 週投与の治療効果と core と ISDR 変異. IL28B 一塩基多型の関連についての検討 第 48 回日本肝臓学会総会 オープンワークショップ 金沢 2012.6.7-8

5. 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C 型肝硬変に対するインターフェロン治療の工夫. 第 48 回日本肝臓学会総会 ワークショップ 金沢 2012.6.7-8

6. 有馬裕子・橋本千樹・吉岡健太郎・川部直人・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・嶋崎宏明・市野直浩・刑部恵介・西川徹：肝硬度による C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN・RBV 併用療法の治療効果予測. 第 48 回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 金沢 2012.6.7-8

7. 西川徹・吉岡健太郎・橋本千樹・川部直人・原田雅生・市野直浩・刑部恵介・加藤美穂・杉山博子・青山和佳奈：HCV 感染症における VTTQ による肝線維化評価 JSUM2012 日本超音波医学会第 85 回学術集会 一般口演東京 2012.5.25~27

8. 嶋崎宏明・有馬裕子・中野卓二・村尾道人・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎・刑部恵介・市野直浩・西川徹：C 型慢性肝炎における ARFI による肝線維化評価 第 98 回日本消化器病学会総会 一般演題東京 2012.4.19-21

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

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）
分担研究報告書（平成 24 年報告）

HBe 抗体陽性キャリアと HBs 抗原消失後の予後の検討

分担研究者：八橋 弘・国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

研究要旨：HBe 抗体陽性無症候性キャリアと HBs 抗原自然消失後の長期予後を、一般住民と対比し検討した。長崎県上五島で 1978 年から HBsAg スクリーニングを開始した。2008 年までに 34,517 名が受診。HBsAg 陽性 1,474 例（4.3%）のうち急性肝炎、HCV 抗体陽性、記録不詳を除いた 1045 例を対象とした。男 588 例（56.3%）、年齢中央値 44 歳（0.6-95 歳）。初診時診断、HBeAg 陽性無症候性キャリア（ASC）109 例、HBeAg 陽性慢性肝炎 135 例、HBeAg 陰性慢性肝炎 72 例、HBeAg 陽性肝硬変 67 例、HBeAg 陰性肝硬変 61 例、HBeAg 陰性 ASC 601 例。またスクリーニング受診者のうち HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性で B 型肝炎群各々の性と生年月日が近似するものから順に 2 例抽出し、観察開始時の年齢を一致させた 2,090 例を一般住民群とした。B 型肝炎群の観察期間中央値 18 年（最大 33 年）。endpoint を総死亡として Cox 比例ハザードモデルで算出した。HBe 抗体陽性 ASC の対一般住民群のハザード比は 0.827（95%CI 0.669-1.021）であった。HBe 抗体陽性 ASC は観察期間中 137 例（22.8%）に HBsAg の自然消失例を認めたので、HBs 抗原消失例 137 例を除いた HBe 抗体陽性 ASC の対一般住民群ハザード比は 0.732（95%CI 0.582-0.922）となり一般住民群より生存率は有意に不良となった。また全対象者 1045 例のうち HBs 抗原自然消失した全 176 例における生命予後を一般住民群と対比したが、ハザード比 0.953（0.582-1.562）となり差異は全くなかった。B 型肝炎は、HBs 抗原が陽性であれば、無症候性キャリアに至っても予後は不良であるが、HBs 抗原が消失すればそれからの生命予後は一般住民と同等となる。

共同研究者

山崎 一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・臨床疫学研究室長

A. 研究目的

HBs 抗体陽性無症候性キャリア（ASC）と HBs 抗原消失後の長期生命予後について一般住民と対比して検討する。

B. 研究方法

長崎県・五島列島の北部の離島住民を対象とし、HBs 抗原のスクリーニングを開始した。現人口 24,000 人であるが 1978 年から 2008 年までに 34,517 名が受診した。

受診者のうち HBs 抗原陽性例は 1,474 例で

あり、陽性率は 4.3% と高率であった。このうち急性肝炎 24 人、HCV 抗体陽性 35 人、受診 1 回のみまたは記録不詳 343 人を除いた持続感染例は 1,045 名であった。1,045 例の背景を表 1 に示す。観察期間の中央値は 18.5 年（最大 33.8 年）。

一方、スクリーニング受診者において HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性を確認した 15,534 名のうち、B 型肝炎群各々の性と生年月日が近似するものから順に 2 例抽出し、観察開始時の年齢を一致させた 2,090 例を一般

住民群とした。

2011年8月31日を最終観察日とした。

	HBV持続感染群 (n=1045)	一般住民群 (n=2090)	difference
男	588 (56.3%)	1178 (56.3%)	matched
初診時年齢(中央値)	44.2 (0.6 - 95)	44.2 (0.6 - 95)	matched
ASC(HBeAb陽性/陰性)	711 (601 / 109)	—	
慢性肝炎(HBeAb陽性/陰性)	206 (72 / 135)	—	
肝硬変(HBeAb陽性 / 陰性)	128 (61 / 67)	—	
初診時肝臓	37 (3.5%)	1 (0.05%)	
IFN / 核酸アナログ	50 (4.8%) / 42 (4.0%)		
HBs抗原消失	176 (16.8%)		
最終転帰:			
生存	655 (62.7%)	1418 (67.8%)	
死亡	281 (26.9%)	356 (17.0%)	
肝臓関連死 / 他病死 / 不明	95 / 186 / 0	4 / 351 / 1	
転帰不明	109 (10.4%)	316 (15.1%)	
観察期間中央値	18.5 (- 33.8)	20.6 (- 33.8)	

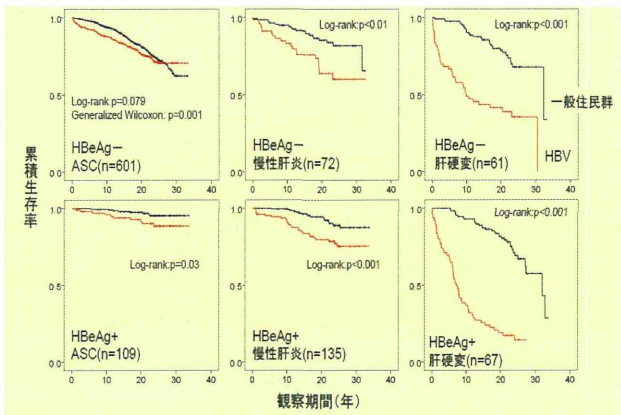
(表 1) 対象の背景

C. 研究結果

1) 生存率

エンドポイントを総死亡としてKaplan-Meier 法にて得られた各病態別の生存率曲線を図 1 に示す。Cox 比例ハザードモデルで対一般住民群ハザード比は不良順に、HBeAg 陽性肝硬変：0.138 (95%CI 0.089-0.215)、HBeAg 陰性肝硬変：0.249 (95%CI 0.152-0.408)、HBeAg 陽性慢性肝炎：0.378 (95%CI 0.214-0.668)、HBeAg 陽性 ASC：0.372 (95%CI 0.147-0.943)、HBe 抗体陽性慢性肝炎：0.393 (95%CI 0.213-0.726)、HBe 抗体陽性 ASC：0.827 (95%CI 0.669-1.021)であった。HBe 抗体陽性 ASC のみ有意差が得られなかった。

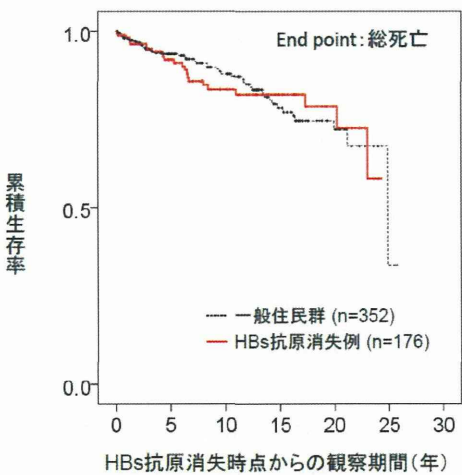
しかし HBe 抗体陽性 ASC は観察期間中 137 例 (22.8%) に HBsAg の自然消失例を認めたので、HBs 抗原消失例 137 例を除いた HBe 抗体陽性 ASC464 例において改めて対一般住民群のハザード比を算出、結果は 0.732 (95%CI 0.582-0.922)となり一般住民群より生存率は有意に不良となった。



(図 1) 病態別生存率の比較

2) HBs 抗原消失後の長期予後

またスクリーニングで得られた B 型肝炎全 1,045 例のうち観察期間中 HBs 抗原が自然消失した全 176 例において、総死亡を end point においた生命予後を一般住民群と対比した。Kaplan-Meier 法で両群に差異はなく曲線はほぼ重なる経過となった (図 2)。またハザード比は 0.953 (0.582-1.562)となり差異は全くなかった (図 3)。



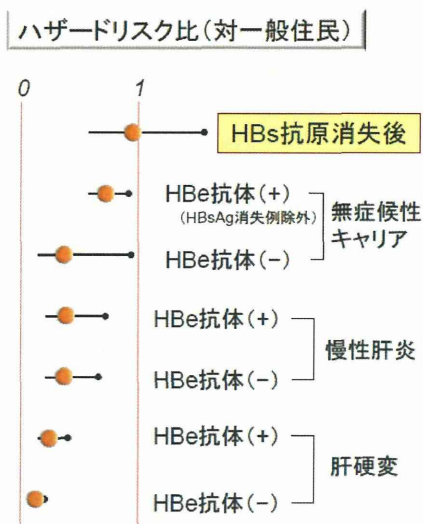
(図2) HBs抗原消失後の生命予後

D. 考察

本研究では HBe 抗体陽性 ASC と HBs 抗原自然消失例の長期予後について一般住民群と対比しながら、明らかにすることを目的として検討した。

比較的脱落例が少ない、しかも 10 年以上

の長期観察が果たせた良質のコホート集団となった。これは離島という比較的異動が少ない地域集団である特性が影響したと考えられる。



(図3) B型肝炎の病態別生命予後

また対比する一般住民群の抽出法は、B型肝炎症例のそれぞれの生年月日が同一から順に近似する一般住民を抽出する規則に設定した。このことは無作為抽出の特性を失することなく、ほぼ同じ医療資源環境、社会環境、流行性疾患などの暴露がほぼ同等となり、HBVの持続感染か否かの差異のみとなる。つまり同級生においてHBV持続感染かそうでないかの違いによる生存率比較である。

HBe抗体陽性無症候性キャリアの予後について検討したが、今回の研究により一般住民群と比しやや不良であり、ハザード比の95%CIの上限は1.021と有意な差異がなかった。一方でHBe抗体陽性例は長期間観察を行うと、HBs抗原自然消失例を認めることがある。HBe抗体陽性無症候性キャリア601例中、経過観察期間中に137例のHBs抗原消失例を認めた。この137例を除外して改めてハザード比を算出すると、ハザード比は0.732 (95%CI 0.582-0.922)となり一般住民群より生存率は有意に不良となった。HBs抗原が持続陽性である間は、一般住民と比し生命予後は不良であった。HBVキャ

リアは無症候性キャリアとなった状態においても肝疾患関連死亡に注意しながら診療管理を継続する必要がある。

そして、HBs抗原が消失したのちの生命予後は一般住民と差異がまったくなかった。これは初めての知見であり、HBs抗原消失の臨床的意義を明らかにした。HBs抗原が消失するとその後の余命は、非B非Cの一般住民と変わらない。

E. 結論

B型肝炎は、HBs抗原が陽性であれば、無症候性キャリアに至っても予後は不良である。しかしHBs抗原が消失すると一般住民の生命予後と変わらない。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Bae SK, Yatsushashi H, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Nakamura M, Ito M, Miyakawa Y, Ishibashi H. Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver. Med Sci Monit. 2012 Dec 1;18(12):CR698-705.

2) Migita K, Abiru S, Ohtani M, Jiuchi Y, Maeda Y, Bae SK, Bekki S, Hashimoto S, Yesmembetov K, Nagaoka S, Nakamura M, Komori A, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Yasunami M. HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population. Transl Res. 2012 Dec;160(6):443-4.

3) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsushashi H, Nakamuta M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioka T, Takano H, Komeda T, Yagura M, Mano H,

Watanabe Y, Kobayashi M, Mita E. Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Dec;42(12):1168-1174.

4) 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.* 2012 May;61(5):765-73.

5) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi 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. *Hepatol Res.* 2012 Feb;42(2):139-149.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容について特になし。

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）
分担研究報告書

肝炎助成申請からみた B 型慢性肝疾患の現状

分担研究者 坪内博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨: 南九州における B 型肝炎ウイルス（HBV）感染者において HBe 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後を検討するために、鹿児島県の B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療助成申請における B 型慢性肝炎 140 例（平均年齢 57.5 歳、男性 60.7%）について検討した。新規申請時は HBe 抗原陽性 42%、HBe 抗体 52%、血中 HBV-DNA 量 6.1 ± 2.1 LC/mL で、70% にエンテカビル、20% にラミブジン＋アデフォビルが投与され、更新時には 95% の症例で HBV-DNA 量が減少し、約 70% で HBV-DNA 2.1 未満となっていた。また更新時には ALT に加えて血清 AFP も低下し、肝炎が鎮静化されていることが推測された。一方、HBe 抗原/抗体系については更新時に約 40% が不明（未測定）であった。そこで、申請時と更新時に HBe 抗原/抗体系が測定された 39 例を検討したところ 20% で HBe 抗原が陰性化し、15% で HBe 抗体が陽性化していた。今回の検討では、核酸アナログが投与された B 型慢性肝炎において血中 HBV-DNA が減少し、肝炎が鎮静化されていることが推測された。一方、血清 HBV マーカー未測定例も多く、HBe 抗体あるいは HBs 抗体を定期的に測定し、今後核酸アナログの中止あるいは臨床的治癒（HBs 抗体陽性化）をしっかりと判断する必要性が考えられた。

共同研究者

井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患生活習慣病学

熊谷公太郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学

玉井 努 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学 特任助教

森内昭博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学 助教

宇都浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学 講師

桶谷 真 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学 講師

A. 研究目的

南九州における B 型肝炎ウイルス（HBV）感染者において HBe 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後を検討するために、鹿児

島県の B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療助成申請における B 型慢性肝炎の現状について調査した。

B. 研究方法

2010 年 5 月から 2012 年 4 月までに B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療助成申請を行った 1140 例のうち新規および更新申請時の HBV-DNA 量が確認できた初回治療例 140 例を対象として、下記の項目について検討した。

- ①年齢、性別
- ②血液・生化学検査成績の推移
- ③血清 HBV マーカーの推移
- ④血中 HBV-DNA 量の推移
- ⑤治療（核酸アナログ製剤）
- ⑥HBe 抗原陽性者の経過

C. 研究結果

- ①申請時の臨床背景は、平均年齢 57.5 歳、男性 85 例（60.7%）であった。
- ②申請時の AST 112 IU/L (range 10-2129)、ALT 143 IU/L (8-3526)、血小板 $16.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ (4.3-39.8)、AFP 25.3 ng/mL (1.1-385.2) で、更新時は AST 29 IU/L (range 15-75)、ALT 27 IU/L (10-86)、血小板 $16.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ (3.2-51.0)、AFP 11.5 ng/mL (0.6-273.7) で、AST、ALT のみならず血清 AFP も低下していた。一方、血小板数には変化はみられなかった。
- ③申請時の HBe 抗原陽性/陰性/不明 (%) は 42/49/9 で、更新時は 23/37/40 であった。一方、HBe 抗体陽性/陰性/不明 (%) は申請時 52/37/11 で、更新時は 37/24/39 で、HBe 抗原陽性者が減少し、HBe 抗体陽性者が増加していることが推測されたが、不明例（未測定者）も多かった。
- ④血中 HBV-DNA 量 (LC/mL) は申請時 6.1 ± 2.1 LC/mL で更新時には 1.8 ± 1.4 LC/mL に減少し、血中 HBV-DNA 量 4.0 以上/2.0~4.0/2.1 未満 (%) は申請時 85/9/6、更新時 5/36/69 であった。
- ⑤核酸アナログ製剤は、70%の症例でエン

テカビルが投与されており、約 20%の症例ではラミブジン+アデフォビル併用投与が実施されていた。

- ⑥HBe 抗原陽性例 58 例のうち、申請時と更新時に HBe 抗原/抗体が測定された 39 例の検討では、更新時に 8 例（20.5%）が HBe 抗原陰性で、うち 6 例（15.4%）で HBe 抗体が陽性化していた。

D. 考 察

鹿児島県の B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療助成申請における B 型慢性肝炎 140 例について調査、検討した。新規申請時は HBe 抗原陽性 42%、HBe 抗体 52%、血中 HBV-DNA 量 6.1 ± 2.1 LC/mL で、70%にエンテカビル、20%にラミブジン+アデフォビルが投与され、更新時には 95%の症例で HBV-DNA 量が減少し、約 70%で HBV-DNA 2.1 未満となっていた。また更新時には AST、ALT のみならず血清 AFP も低下し、肝炎が鎮静化されていることが推測された。一方、HBe 抗原/抗体については更新時に約 40%が不明（未測定）例であり、その評価が困難であったが、申請時と更新時に HBe 抗原/抗体が測定された 39 例の検討では、20%の症例で HBe 抗原が陰性化し、15%で HBe 抗体が陽性化していた。

E. 結 論

核酸アナログが投与された B 型慢性肝炎において血中 HBV-DNA が減少し、肝炎が鎮静化されていることが推測された。一方、血清 HBV マーカー未測定例も多く、HBe 抗体あるいは HBs 抗体を定期的に測定し、今後核酸アナログの中止あるいは臨床的治癒（HBs 抗体陽性化）をしっかりと判断する必要性が考えられた。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1.論文発表

(1) Oketani M, Ido A, Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Mochida S, Ohnishi S, Tsubouchi H; Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. Hepatol Res. 2013; 43: 97-105

(2) Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation

in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. Hepatol Res 2012; 42: 627-636.

2.学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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）
分担研究報告書（平成 24 年度）

B 型肝炎ウイルス e 抗体陽性無症候性キャリアの長期予後に関する検討

分担研究者：恩地森一・愛媛大学大学院医学系研究科先端病態制御内科学・教授

分担研究課題：愛媛県における HBV キャリア妊婦の HBV genotype と臨床像

研究要旨：愛媛県における B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリア妊婦の HBV genotype と genotype 別の臨床像、感染経路を明らかにすることを目的として検討を行った。1) HBV genotype は genotype C が 70%、D が 30%を占めていた。2)感染経路判明例のうち水平感染は genotype C の 40%、D の 100%を占めていた。3)genotype C と D の間では年齢に差がないにも関わらず臨床像に違いがみられ、genotype D は全例が inactive carrier state であった。

共同研究者

阿部雅則 愛媛大学大学院医学系研究科
地域医療学・准教授
道堯浩二郎 愛媛県立中央病院消化器病セ
ンター・センター長

A. 研究目的

愛媛県における B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリア妊婦の HBV genotype と genotype 別の臨床像、感染経路を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2010 年に愛媛県立中央病院を受診した妊婦 1489 例の HBs 抗原を測定し、詳細なデータを得られた症例を対象とした。HBV genotype、臨床像、感染経路を検討した。感染経路は、問診で妊婦の母親に B 型肝炎の既往歴のない症例を水平感染とした。

C. 研究結果

妊婦 1489 例中 HBs 抗原陽性は 26 例(1.7%)で、詳細なデータの得られた 21 例を対象に解析した

1) HBV genotype は C 14 例、D 6 例、不明 1 例であった。

2) 感染経路は母子感染 6 例、水平感染 9 例、不明 6 例であった。感染経路判明例のうち水平感染は genotype C の 40%、D の 100%を占めていた。

3) genotype C と D では、年齢に差はなかった。genotype C では 4 例(29%)、D では 6 例(100%)が inactive carrier state (ICS: HBe 抗体陽性無症候性キャリア)であった。

D. 考察

これまでに我々の教室では、愛媛県の HBV キャリアのうち HBV genotype D が 6-7%程度存在していることを報告してきた。今回の検討で、2011 年においても愛媛県には HBV genotype D のキャリアが存在していることを明らかにした。genotype C と D の間では年齢に差がないにも関わらず臨床像に違いがみられ、両者の virulence に差があることが示唆された。また、genotype C の 40%、D の全例が水平感染であり、水平感染対策の必要性が考えられた。

E. 結論

愛媛県の HBV キャリア妊婦は genotype C が 70%、D が 30%を占めていた。genotype D では全例が ICS であった。

F. 健康危険情報
とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Michitaka K, Hiraoka A, Imai Y, et al.
Clinical features and hepatitis B virus (HBV)
genotypes in pregnant women chronically
infected with HBV. Intern Med. 51:3317-3322,
2012.

2) Onji H, Koizumi Y, Hanayama M, et al. A
case of de novo hepatitis B complicated due to
lack of comprehensive interventional approach.

Euroasian J Hepato-Gastroenterol. 2: 122-125,
2012.

2. 学会発表
なし

H. 知的所得権の出願・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