

**厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）**  
**分担研究報告書**

当院における急性B型肝炎の発生動向と転帰  
～ HIV非合併例とHIV合併例との差異について～

研究分担者 正木 尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター  
肝炎情報センター長  
研究協力者 野崎 雄一 国立国際医療研究センター病院 消化器内科医師  
菊地 嘉 国立国際医療研究センター エイズ治療研究開発センター  
臨床研究開発部長

**研究要旨** 2002年1月～2013年6月までに当院で診断された急性B型肝炎症例80例のうち、発症から6ヶ月以上の経過観察が可能であった69例（HIV非合併[non-HIV群]48例、HIV合併[HIV群]21例）を対象とし、慢性化に関する因子についての後方視的検討を行った。背景因子では、性別、年齢、HBV遺伝子型には両群間において有意差を認めなかったが、感染経路としてMSMはHIV群において有意に多く、HBVプレコア・コアプロモーター変異の頻度は、non-HIV群においてのみゲノタイプ（Gt）AよりGt non-Aで有意に多かった。検査値では、血清ALT最高値はnon-HIV群で有意に高かったが、総ビリルビン最高値、プロトロンビン時間最低値、初診時HBV DNA量には有意差はなかった。発症からHBs抗原消失までの日数を比較すると、HIV群が有意に長く（ $P = 0.017$ ）、12ヶ月目の慢性化率はnon-HIV群で4.3%（2/46）、HIV群で21.1%（4/19）であった（ $P = 0.036$ ）。Gt別の慢性化率（12ヶ月目）は、non-HIV群ではGt Aで4.2%（1/24）、Gt non-Aで4.5%（1/22）、HIV群ではGt Aで33.3%（3/9）、Gt non-Aで10.0%（1/10）であり、HIV群のGt Aにおいて最も高率であった。尚、発症後6～12ヶ月の間にHBs抗原の陰性化する症例が少なからず存在することから、慢性化判定の時期について再検討すべきと考えられた。

## A . 研究目的

急性B型肝炎の発生動向については、国立病院機構肝疾患ネットワークのこれまでの詳細な検討の結果、ウイルス性急性肝炎の成因として、B型肝炎ウイルス（HBV）感染が約40%以上を占めていること、特に、2000年以降において欧米型ゲノタイプ（Gt）Aの比率が急増し、年間発症例の40～50%を占めるまでに到っていることが判明している。さらに、厚生労働省研究班の多施設共同研究

により、Gt AによるB型肝炎の慢性化率が7～8%と高率であることが報告されていることから、わが国においても全出生児に対するユニバーサル・ワクチネーション、あるいは、青年期におけるセレクトティブ・ワクチネーションの必要性が論じられているところである。また、HBVと感染経路が共通するHIV感染の存在が、急性B型肝炎の病態に影響を与えることは周知の事実ではあるものの、単一施設における検討はいまだ少ない

のが現状である。今年度の分担研究では、当院における急性B型肝炎の発生動向と転帰（慢性化の有無）について、HIV感染の有無に注目して検討した。

## B . 研究方法

国立国際医療研究センター病院消化器内科、エイズ治療研究開発センターにおいて、2002年1月～2013年6月までに診断された急性B型肝炎症例80例（HIV非合併群[non-HIV群]59例、HIV合併群[HIV群]21例）のうち、発症後6ヶ月以上経過観察が可能であった69例（non-HIV群48例、HIV群21例）を対象とし、後方視的に検討を行った。

検討項目は、性別、年齢、感染経路、初診時HBV DNA量、HBV遺伝子型（ゲノタイプ（Gt））、プレコア・コアプロモーター変異、血清ALT最高値、総ビリルビン最高値、プロトロンビン時間最低値、HIV群については初診時CD4数、入院期間である。「慢性化」の定義は、「急性肝炎発症から6ヶ月目、12ヶ月目の時点」で、「HBs抗原（CLEIA法）陽性」、もしくは、「HBV DNA（TMA法、アンプリコア定量法、RT-PCR法のいずれか）検出感度以上」とした。

### （倫理面への配慮）

個人が特定されることのないよう、データを連結可能匿名化する。患者個人情報の保護には十分留意している。

## C . 研究結果

1) 2002年以降2013年までの12年間における急性B型肝炎年間症例数（括弧内はHIV合併例）は、順に9例（2例）、11例（4例）、10例（5例）、4例（0例）、7例（1例）、4例（2例）、7例（3例）、3例（0例）、2例（0例）、3例（1例）、4例（1例）、5例（2例）で、non-HIV群48例、HIV群21例であった。

2) non-HIV群とHIV群との比較：

性別、年齢に有意差なし。Gt Aの頻度は

non-HIV群で52.1%（25/48）、HIV群で47.6%（10/21）で有意差なし。感染経路として、[MSM/Heterosexual/その他]の頻度はnon-HIV群で14/21/13例、HIV群で17/3/1例でMSMは後者で有意に多かった（ $P=0.007$ ）。プレコア・コアプロモーター変異の頻度はnon-HIV群17.8%（8/44）、HIV群12.5%（1/8）で両群間に有意差はなかったが、さらにGtで層別化すると、non-HIV群ではGt AよりGt non-Aにおいて有意に多かった（0% vs 36%； $P=0.004$ ）。また、血清ALT最高値は、HIV群に比してnon-HIV群の方が有意に高かった（ $P=0.017$ ）。

3) 慢性化率の比較：

発症6ヶ月目については、血清ALT値異常率、HBs抗原陽性率、HBV DNA陽性率のいずれに関しても、non-HIV群とHIV群とで有意差はなかったが、発症12ヶ月目でみると、HBV DNA陽性率はHIV群で有意に高い傾向がみられた（22.2% vs 4.4%； $P=0.057$ ）。さらに、Gtで層別化すると、12ヶ月目における慢性化頻度は、non-HIV群：Gt A, 4.2%（1/24）；Gt non-A, 4.5%（1/22）に対し、HIV群：Gt A, 33.3%（3/9）；Gt non-A, 10.0%（1/10）であり、HIV群のGt Aにおいて最も高率であった。また、発症からHBs抗原消失までの日数を比較すると、HIV群の方が有意に長いことが判明した（ $P=0.017$ , Log-rank test）。発症12ヶ月目における慢性化に關与する因子を多変量解析で検討すると、血清ALT最高値（ $P=0.028$ ；O.R.=0.999；[0.997-1.000]）、HIV合併（ $P=0.068$ ；O.R.=0.183；[0.030-1.132]）が抽出された（[95%信頼区間]）。

## D . 考察

急性B型肝炎はHIV合併により、発症12ヶ月目で評価した慢性化率が有意に高くなり、HBs抗原消失までの日数も有意に延長した。特に、HIV合併のゲノタイプAの場合には慢

性化率が33.3%と最も高かったが、これは、宿主側要因(免疫応答低下)とウイルス側要因(ゲノタイプA)が複合的に作用したためと考えられた。尚、HIV合併の有無に関わらず、発症後6～12ヶ月の間にHBs抗原が陰性化する症例が少なからず存在することから、慢性化判定の時期については再検討すべきと考えられた。

## E . 結論

過去12年間における当院の急性B型肝炎の発生動向と転帰について、HIV合併の有無の観点から検討した。慢性化の定義を発症12ヶ月目とすると、慢性化に対するゲノタイプAの関与は、non-HIV群では必ずしも明らかではなく、HIV群においてのみ認められた。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014 Jan;59(1):89-97. doi: 10.1002/hep.26635. Epub 2013 Nov 20.
- 2) 正木尚彦 . ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など . 特集 ウイルス肝炎の新展開 . 診断と治療 101(9): 1375-1380, 2013.
- 3) 正木尚彦、斎藤英胤、朝比奈靖浩 . 鼎談 : ウイルス性肝炎はまだなくなる . 成人病と生活習慣病 43(11): 1287-1304, 2013.

## 2 . 学会発表

なし。

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。