

## 11. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

研究に用いられる情報に係る資料の保管、廃棄、管理は、研究代表者の八橋弘（国立病院機構長崎医療センター）がおこなう。

『肝疾患患者相談支援システム』に登録された情報は、国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター内の施設された研究室内で保存する。本研究等の実施に関わる文書や情報の保管期間は、研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。

保管期間終了後、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。その他媒体に関しては適切な方法で破棄する。

## 12. 研究機関の長への報告内容及び方法

(1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、当該事項及び対処方法を、文書により速やかに報告する。

(2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、当該事項及び対処方法を、文書により速やかに報告する。

(3) 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を、文書により少なくとも年 1 回報告する。

(4) 研究を終了（中止の場合を含む）した場合には、研究を終了（中止）した旨及び研究の結果概要を文書により研究終了後 3 カ月以内に報告する。

(5) 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、当該事項を文書により速やかに報告する。

(6) 試料・情報等の管理状況については定められた手順に従って適切に報告する。

## 13. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究に関する経費は、厚生労働科学研究費補助金で負担し実施する。研究対象者に対する謝金はなく、また経済的な新たな負担もない。また、本研究は特定の民間企業等への利益に資するものではなく、またこれらからの制限を受けて実施するものではない。

## 14. 研究に関する情報公開の方法

研究成果は、厚生労働科学研究費補助金による研究成果として研究報告会で発表をおこなうとともに報告書を作成する。

15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を公開文書に記載する。

相談窓口 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター肝臓内科 八橋 弘  
住所：長崎県大村市久原 2 丁目 1001-1、電話（代表）：0957-52-3121

16. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

解析の実務を委託した株式会社トータルナレッジとは、当該業務内容、情報保護方法及び委託先での監督方法を業務委託契約書および覚書に明記、確認した上でおこなう。

## 臨床研究へのご協力のお願い

「肝疾患患者からの相談内容に関する実態調査研究」

の臨床研究へのご協力のお願い

「肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築・運用・評価に関する研究」班（主任研究者 八橋弘）は、患者の悩みに寄り添った相談対応を実現する為に、悩みの軽減と患者の生活の質（QOL）の向上の一助となるように、『肝疾患患者相談支援システム』を構築しました。この相談支援システムは、下記の参加施設で運用を行います。各施設の医師、看護師、相談員、医療ソーシャルワーカー等（利用者）は、本相談支援システムを用いることで、多岐にわたる肝疾患患者さんの悩み・相談等に対して適切に対処できることを目指しています。

本研究では、平成 27 年 10 月 19 日から平成 29 年 2 月 28 日までの期間、下記の参加施設に寄せられた肝疾患の診療内容を含む医療相談内容について『肝疾患患者相談支援システム』に登録して解析集計をおこなう予定です。相談者の方々へは、相談対応者から『肝疾患患者相談支援システム』に登録することについて口頭で説明をおこない、同意が得られた方からの相談内容について登録して解析集計をおこないます。相談者が登録しない意向を示した場合でも、その後、相談者に不利益が被ることはなく通常通り相談に対応いたします。

本研究に参加することで相談者に新たな負担が生じることはないと考えています。また、『肝疾患患者相談支援システム』に登録した情報に関しては個人情報と切り離して個人が特定されない形で厳重に扱います。具体的な対応の仕方としては、氏名、年齢、電話番号などの連絡先は再度の相談をお受けする為にお尋ねしますが、これらの相談者検索情報をデータベースに登録する際には、第三者に認識されないように暗号化しています。また、その暗号化をおこなう方法は現時点では最も厳重な方法を採用しています。また、当研究班において研究報告および相談件数集計のために相談記録を利用する場合には、相談記録を検索するための検索情報や連絡先などの個人情報を除いたものを扱います。

皆さんの貴重な情報を使用させていただくことにご理解とご協力をお願いいたします。

本研究に関する研究計画書および研究の方法に関する資料を入手又は閲覧されたい場合は、下記の連絡先までご連絡ください。

連絡先：〒856-8562 長崎県大村市久原 2 丁目 1001-1  
国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター  
臨床研究センター長 八橋 弘  
☎ 0957-52-3121（代表）

### 参加施設

1. 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター
2. 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター
3. 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター
4. 独立行政法人国立病院機構東京病院
5. 独立行政法人国立病院機構横浜医療センター
6. 独立行政法人国立病院機構まつもと医療センター
7. 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター
8. 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
9. 独立行政法人国立病院機構呉医療センター

10. 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター
11. 独立行政法人国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター
12. 独立行政法人国立病院機構小倉医療センター
13. 独立行政法人国立病院機構九州医療センター
14. 独立行政法人国立病院機構大分医療センター
15. 独立行政法人国立病院機構災害医療センター
16. 独立行政法人国立病院機構西埼玉中央病院
17. 独立行政法人国立病院機構相模原病院
18. 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
19. 独立行政法人国立病院機構京都医療センター
20. 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター
21. 独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター
22. 独立行政法人国立病院機構東京医療センター
23. 独立行政法人国立病院機構米子医療センター
24. 独立行政法人国立病院機構熊本医療センター
25. 独立行政法人国立病院機構別府医療センター
26. 独立行政法人国立病院機構旭川医療センター
27. 独立行政法人国立病院機構南和歌山医療センター
28. 独立行政法人国立病院機構東広島医療センター
29. 独立行政法人国立病院機構西群馬病院
30. 独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター
31. 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院
32. 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター
33. 独立行政法人国立病院機構信州上田医療センター
34. 独立行政法人国立病院機構下志津病院
35. 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター
36. 独立行政法人国立病院機構愛媛医療センター
37. 国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院
38. 国立研究開発法人国立国際医療研究センター国府台病院

## Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究

研究代表者 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** 2015年1月から12月の急性肝炎登録症例は、62例（de novo B型肝炎2例は含まず）であった。輸血後肝炎の報告はなかった。散発性肝炎は62例で、A型8例（12.9%）、B型25例（40.3%）、C型4例（6.5%）、E型4例（6.5%）、非ABCE型21例（33.9%）であった。よって1980年から2015年までの過去36年間の国立病院機構肝疾患ネットワークの急性肝炎症例総登録数は輸血後肝炎294例、散発性急性肝炎4,957例となった。

散発性肝炎総登録症例4,957例の成因内訳はA型1,661例（33.5%）、B型1,461例（29.5%）、C型436例（8.8%）、非ABC型肝炎が1,399例（28.2%）であった。成因別頻度の経年的変遷は、1980-89年（n=1830）では、A型687例（37%）、B型529例（29%）、C型161例（9%）、非ABC型453例（25%）、1990-99年（n=1481）ではそれぞれ、718例（48%）、288例（20%）、110例（7%）、365例（25%）とA型は多かったが、2000-2009年（n=1107）ではそれぞれ186例（16%）、434例（38%）、105例（9%）、382例（37%）、2010-2015年（n=539）ではそれぞれ70例（13%）、210例（39%）、60例（11%）、199例（37%）となりA型の症例数と割合は減少し、相対的にB型と非ABC型の割合が増加していた。

A型肝炎は、1983年（162例）と1990年（187例）に2度全国的な流行を認めたが、それ以後は大きな流行もなく近年漸減傾向にある。2007年以降は毎年10例未満の報告数の中、2010年21例、2014年20例と小規模な流行的発生を認めた。

E型肝炎の頻度は、1980年から2010年の期間、非ABC型肝炎の5.7%（56例/983例）であったが、2011年、2012年、2013年、2014年、2015年ではそれぞれ11.5%（3例/26例）、11.1%（3例/27例）、20.6%（7例/34例）、21.8%（12例/55例）、16.0%（4例/25例）であった。

散発性B型急性肝炎のgenotypeについて保存血清を有する737例（1991～2015年）を検索した。genotype Aは220例（29.9%）であった。その発生頻度は2000年前後以後増加し、2007年以降は40～50%台で推移している。

分担研究者（H28年1月時点）

大原 行雄 北海道医療センター  
眞野 浩 仙台医療センター  
上司 裕史 東京病院

小松 達司 横浜医療センター  
古田 清 まつもと医療センター  
太田 肇 金沢医療センター  
三田 英治 大阪医療センター

高野 弘嗣	呉医療センター
山下 晴弘	岡山医療センター
林 亨	四国こどもとおとなの医療センター
佐藤 丈顕	小倉医療センター
中牟田 誠	九州医療センター
室 豊吉	大分医療センター
島田 祐輔	災害医療センター
二上 敏樹	西埼玉中央病院
中村 陽子	相模原病院
島田 昌明	名古屋医療センター
勝島 慎二	京都医療センター
肱岡 泰三	大阪南医療センター
有尾 啓介	嬉野医療センター
菊池 真大	東京医療センター
山本 哲夫	米子医療センター
杉 和洋	熊本医療センター
酒井 浩徳	別府医療センター
西村 英夫	旭川医療センター
正木 尚彦	国際医療研究センター 国府台病院
藪内以和夫	南和歌山医療センター
苗代 典昭	東広島医療センター
蒔田富士雄	西群馬病院
長沼 篤	高崎総合医療センター
高橋 宏尚	東名古屋病院
牧野 泰裕	岩国医療センター
吉澤 要	信州上田医療センター
杉本 理恵	九州がんセンター
富澤 稔	下志津病院
山内 一彦	愛媛医療センター
研究協力者	
山崎 一美	長崎医療センター

## A. 研究目的

1980年より開始された国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設による急性肝炎の発生状況、成因別検討、重症度、死亡の転帰などを検討した。

## B. 研究方法

1980年より全国3国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設を観測拠点として急性肝炎症例を登録した。2015年の観測施設は37施設である。各施設に急性肝炎として診断した症例の年齢、性、起因ウイルスの同定(A型、B型、C型、非ABC型肝炎)、重症度評価、転帰を登録した。また感染経路から、散発性と輸血後の2群に分類した。

E型肝炎はIgA-HEV抗体およびHEV-RNAの検出より行った。

HBV genotypeはPCR-rSSO法で行った。

本研究は「疫学研究のための倫理指針」および「個人情報保護法」を順守し、患者への研究協力の説明と同意は、書面にて遂行した。国立病院長崎医療センターの倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

### 散発性急性肝炎の頻度

1980年から2015年までの過去36年間に、本研究参加ネットワーク施設内で、散発性急性肝炎として登録された症例数は4,957例であった。成因別ではA型1,661例(33.5%)、B型1,461例(29.5%)、C型436例(8.8%)、非ABC型肝炎が1,399例(28.2%)であった(表1)。

### A型肝炎の頻度

1980-1989年(I期)、1990-1999年(II期)、2000-2009年(III期)の3期に区分して、A型肝炎の発生頻度をみるとI期では37.5%、II期では48.5%であったが、III期では16.8%と減少していた。A型肝炎は、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めたが、それ以後は減少傾向にある。2007年以降は毎年10例未満の報告数の中、2010年21例、2014年20例と小規模な流行的発生を認めた。2015年は8例で明らかな流行的発生ではなかった(図1)。

表1. 散発性急性肝炎の型別年次推移 (1980-2015年, 37施設)

年	A型	B型	C型	非ABC型	計	年	A型	B型	C型	非ABC型	計
80	44(30.6)	55(38.2)	16(11.1)	29(20.1)	144	00	15(17.7)	34(39.0)	8(9.2)	30(35.3)	87
81	50(33.4)	42(28.0)	17(11.3)	41(27.3)	150	01	39(30.0)	45(34.6)	17(13.1)	29(22.3)	130
82	37(28.2)	55(42.0)	13(9.9)	26(19.8)	131	02	45(38.5)	29(24.8)	8(6.8)	35(29.9)	117
83	162(57.7)	51(18.1)	16(5.7)	52(18.5)	281	03	23(22.5)	31(30.4)	12(11.8)	36(35.3)	102
84	57(32.8)	66(37.9)	9(5.2)	42(24.1)	174	04	14(11.0)	60(47.2)	11(8.7)	42(33.1)	127
85	33(20.9)	51(32.3)	18(11.4)	56(35.4)	158	05	12(9.8)	39(34.8)	8(7.1)	53(47.3)	112
86	65(33.5)	54(27.8)	21(10.8)	54(27.8)	194	06	19(17.8)	49(45.8)	11(10.3)	28(26.2)	107
87	31(17.9)	62(35.8)	18(10.4)	62(35.8)	173	07	6(5.9)	49(48.0)	7(6.9)	40(39.2)	102
88	86(45.3)	46(24.2)	17(8.9)	41(21.6)	190	08	5(4.6)	45(41.7)	6(5.6)	52(48.1)	108
89	122(51.9)	47(20.0)	16(6.8)	50(21.3)	235	09	8(7.0)	53(46.1)	17(14.8)	37(32.2)	115
90	187(65.8)	39(13.7)	14(4.9)	44(15.5)	284	10	21(19.6)	44(41.1)	11(10.3)	31(29.0)	107
91	115(55.8)	37(18.9)	15(7.3)	37(18.0)	204	11	6(8.6)	27(38.6)	11(15.7)	26(37.1)	70
92	77(54.6)	27(19.1)	9(6.4)	28(19.9)	141	12	6(7.4)	41(50.6)	11(9.9)	26(32.1)	84
93	84(52.8)	27(17.0)	16(10.1)	32(20.1)	159	13	9(10.3)	31(35.6)	11(12.6)	36(41.3)	87
94	64(49.6)	23(17.8)	13(10.1)	29(22.5)	129	14	20(15.5)	42(32.6)	12(9.3)	55(42.6)	129
95	40(33.6)	24(20.2)	17(14.3)	38(31.9)	119	15	8(12.9)	25(40.3)	4(6.5)	25(40.3)	62
96	20(26.7)	22(29.3)	3(4.0)	30(31.9)	75	計	1661	1461	436	1399	4957
97	49(43.4)	25(22.1)	9(8.0)	30(26.5)	113		(33.5)	(29.5)	(8.8)	(28.2)	(100.0)
98	30(21.9)	37(27.0)	7(5.1)	63(46.0)	137						
99	52(43.3)	27(22.5)	7(5.8)	34(28.3)	120						

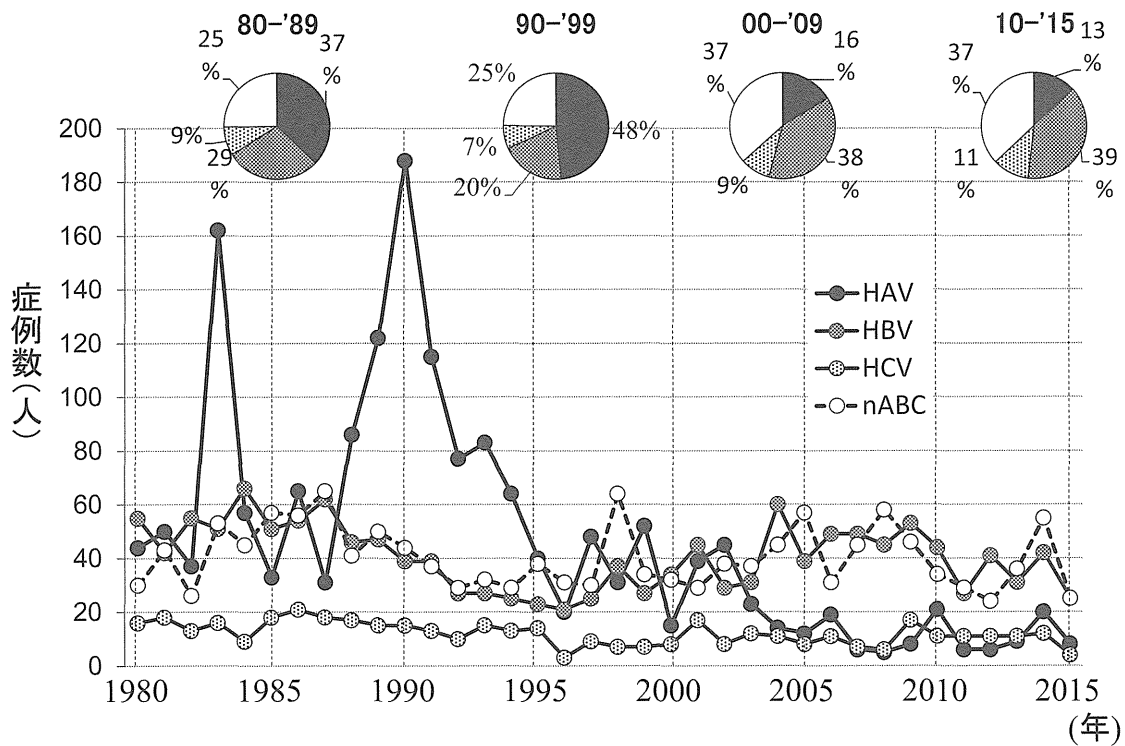


図1. 散発性急性肝炎の型別年次推移  
1980年-2015年 (N=4,946, 37施設)



## 2000年以後の成因別頻度

III期での起因ウイルス別の頻度は、A型16.3%、B型38.0%、C型9.2%、非ABC型36.6%であったが、2010-2015年（n=539）ではそれぞれ70例（13%）、210例（39%）、60例（11%）、199例（37%）であり、III期とほぼ同じ成因別頻度であった（図1）。

## 輸血後急性肝炎

1980年から2015年までの過去36年間に輸血後急性肝炎として登録された症例数は294例で、うちB型が24名（8.2%）、C型が208例（70.7%）、非A非B非C型が62例（21.1%）であった（表2、図2）。2011年は

1例、C型急性肝炎+de novo B型肝炎例+CMVなどの重複感染例が報告された。2012年はB型急性肝炎が報告された。この症例は血液疾患を基礎疾患として末梢血幹細胞移植後に輸血製剤を投与し、これにより感染したと報告された。2013年はC型急性肝炎が報告された。心臓弁膜症の手術を受けた際、輸血を受けたが、献血者15名を精査するもいずれもHCV-RNAは検出されなかった。またそのうちの6名は再献血でHCV陽転なしとの報告を受けている。2014年は、C型急性肝炎が報告されたが急性白血病の症例であった。2015年の登録例はいなかった。

表2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移（1980-2015年, 37施設）

年	B型	C型	非ABC型	計	年	B型	C型	非ABC型	計
80	0	14	6	20	00	1	1	1	3
81	3	19	3	25	01	0	0	0	0
82	4	13	3	20	02	0	1	0	1
83	2	15	10	27	03	0	1	0	1
84	2	19	4	25	04	0	0	0	0
85	0	15	8	23	05	0	0	0	0
86	2	20	7	29	06	0	0	0	0
87	1	17	2	20	07	0	0	0	0
88	3	28	3	34	08	0	0	0	0
89	1	22	4	27	09	0	1	0	1
90	2	8	2	12	10	0	0	0	0
91	0	7	1	8	11	0	1	0	1
92	0	1	5	6	12	1	0	0	1
93	0	1	1	2	13	0	1	0	1
94	0	0	0	0	14	0	1	0	1
95	1	1	0	2	15	0	0	0	0
96	0	0	0	0					
97	1	0	0	1					
98	0	1	2	3					
99	0	0	0	0					
					計	24	208	62	294
						(8.2)	(70.7)	(21.1)	(100.0)

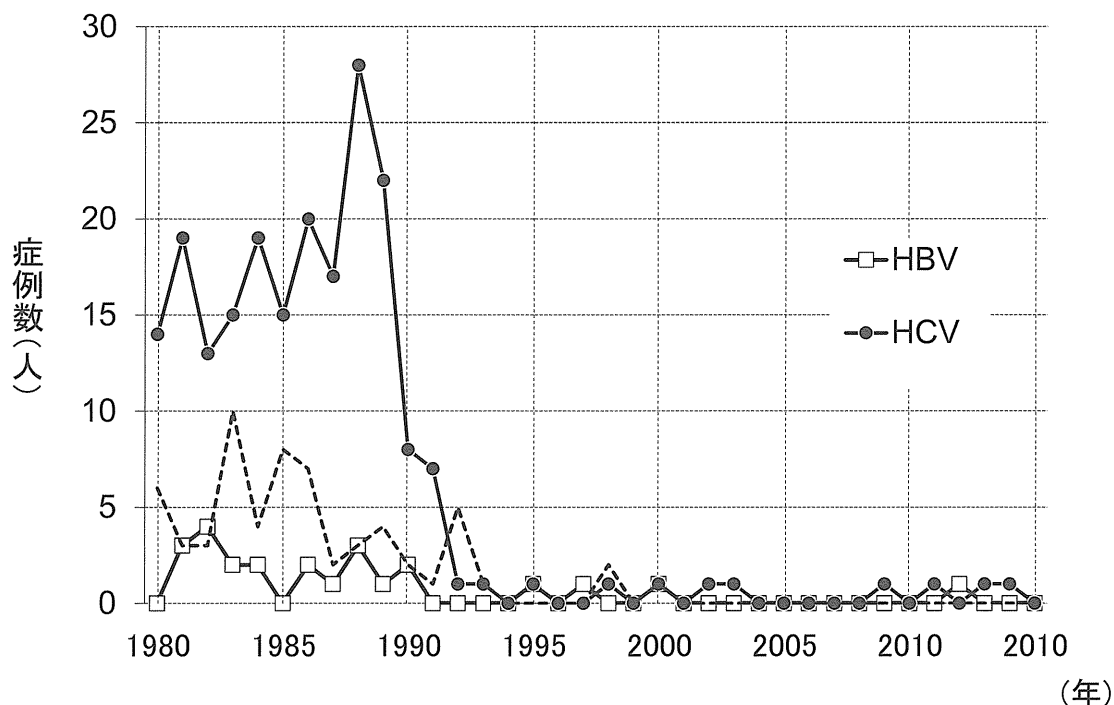


図2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移  
1980-2015年 (N=294, 37施設)

### E型肝炎

本研究参加ネットワーク施設内で2015年までに非ABC型急性肝炎と診断した1,399例中、1096例で初診時血清を用いてHEV抗体を測定した。その結果、84例(7.7%)がIgA-HEV抗体陽性を示しE型急性肝炎と診断した(表3)。84例の内訳は、男性74名(88.1%)、女性10名(11.9%)と男性に多く、平均年齢は53.4才であった。50才以上は53例(59.5%)であった。

E型肝炎の非ABC型における発生頻度の推移は、2011年11.5%(3/26)、2012年11.1%(3/27)、2013年20.6%(7/34)、2014年21.8%(12/55)と漸増傾向であったが、2015年16.0%(4例/25例)であった。2011年以降の発症者に明らかな国外感染例は認めず、全員国内感染例であった。

### HBV 遺伝子型

1991年から2015年までにB型急性肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある737例を対象としてHBV遺伝子型(Gt.)を検討した(表4、図3)。737例中、Gt.A 220例(30.0%)、Gt.B 63例(8.5%)、Gt.C 450例(61.1%)、Gt.D 2例(0.3%)、Gt.E 1例(0.1%)、Gt.G 1例(0.1%) (Gt.Aと共感染)、Gt.H 1例(0.1%)例であった。

急性B型肝炎においてGt.Aの占める割合の年次推移について検討した。1991-1999年期では197例中15例(7.6%\*)、2000-2009年期では351例中121例(34.5%\*†)、2010-2015年期では189例中84例(44.4%†)と観察年とともに有意に増加していた(\*†: p<0.05)。

表3. 1980年 - 2015年当研究班で集積されたE型肝炎84例の詳細(37施設)

No.	発症年	年齢	性別	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt	No.	発症年	年齢	性別	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt
1	1980	74	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	45	2009	72	男	埼玉	国内	イソシ編	通常型	3
2	1981	51	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	46	2009	77	男	埼玉	国内	不明	通常型	3
3	1981	38	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	47	2009	37	男	東京(自派)	不明	不明	通常型	1
4	1983	45	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	48	2009	48	男	東京(立川)	国内	生牡蠣?生牛肉?	通常型	3
5	1984	39	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	49	2009	42	男	東京(清瀬)	国内	なし	通常型	3
6	1984	35	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	50	2009	56	男	相模原	国内	シホイソシ	通常型	ND
7	1984	46	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	51	2009	53	男	長崎	国内	生牡蠣??	通常型	3
8	1985	73	男	習志野	不明	不明	通常型	ND	52	2009	44	男	長崎	国内	イソシ豚肉	通常型	3
9	1986	62	男	相模原	不明	不明	通常型	ND	53	2009	47	男	長崎	国内	豚肉??	通常型	3
10	1986	21	女	習志野	不明	不明	通常型	ND	54	2010	37	男	仙台	アメリカ?	なし	通常型	3
11	1987	53	男	相模原	不明	不明	通常型	ND	55	2010	68	男	金沢	国内	なし	通常型	3
12	1987	48	男	習志野	不明	不明	通常型	ND	56	2010	64	女	長崎	国内	なし	通常型	3
13	1987	52	男	金沢	不明	不明	通常型	ND	57	2011	61	男	札幌	国内	シカ肉	重症型	不明
14	1992	55	男	習志野	国内	不明	通常型	ND	58	2011	78	女	高崎	国内	なし	通常型	3
15	1996	45	女	横浜	国内	不明	通常型	3	59	2011	61	男	横浜	国内	なし	通常型	3
16	1996	56	男	長崎	中国	不明	通常型	4	60	2012	65	男	横浜	国内	なし	通常型	3
17	1998	45	男	横浜	タイ	不明	通常型	3	61	2012	73	男	旭川	国内	不明	創症型	4
18	2000	51	女	横浜	国内	不明	通常型	3	62	2012	30	女	国際医療	国内	なし	通常型	3
19	2000	78	女	大分	国内	横川蝦虫	通常型	3	63	2013	42	男	高崎	国内	なし	通常型	3ip
20	2002	26	男	東京	ハンガリー	不明	通常型	1	64	2013	38	男	高崎	国内	なし	通常型	3ip
21	2002	84	男	相模原	国内	不明	通常型	3	65	2013	77	男	東京病院	?	?	通常型	3us
22	2002	52	男	大分	国内(刺身)	不明	通常型	3	66	2013	59	女	名古屋	国内	生レバー	通常型	3
23	2003	22	男	東京	インド	不明	通常型	1	67	2013	88	男	長崎	国内	なし	通常型	4
24	2004	44	男	東京	中国	不明	通常型	4	68	2013	51	男	まつもと	国内	鹿肉	重症型	4
25	2004	34	男	埼玉	国内	生牡蠣	通常型	3	69	2014	58	男	仙台	国内	ブタ	通常型	3a
26	2004	55	男	長崎	中国	なし	通常型	4	70	2014	76	男	東京	国内	なし	通常型	3b
27	2005	52	男	長崎	国内	イソシ焼	通常型	3	71	2014	70	男	東京	国内	なし	通常型	3b
28	2005	69	男	長野	国内	刺身	通常型	3	72	2014	48	男	東京病院	国内	不明	通常型	3b
29	2005	55	男	大阪(南)	国内	不明	通常型	3	73	2014	71	男	横浜	国内	不明	通常型	3b
30	2005	54	男	東京	中国	不明	通常型	4	74	2014	60	男	京都	国内	なし	通常型	3e
31	2006	60	男	東京	国内	生豚肝	通常型	3	75	2014	57	女	九州	国内	ブタ	通常型	3b
32	2006	50	男	横浜	国内	なし	通常型	3	76	2014	70	男	熊本	国内	なし	通常型	nd
33	2006	77	男	米子	国内	なし	通常型	3	77	2014	58	男	長崎	国内	なし	通常型	3b
34	2007	30	男	仙台	国内	なし	通常型	3	78	2014	55	男	長崎	国内	イソシシ	通常型	3b
35	2007	56	男	東京	国内	なし	通常型	4	79	2014	54	男	長野	国内	不明	通常型	3b
36	2007	44	男	東京	国内	なし	通常型	3	80	2014	49	男	東京	国内	不明	通常型	3a
37	2007	21	男	別府	ハンガリー	なし	通常型	1	81	2015	61	男	信州上田	国内	なし	通常型	3
38	2007	46	男	長崎	国内	なし	通常型	3	82	2015	76	男	西群馬	国内	なし	通常型	3
39	2008	63	男	横浜	国内	なし	通常型	3	83	2015	64	男	高崎	国内	なし	通常型	3
40	2008	70	男	横浜	国内	なし	通常型	3	84	2015	64	男	岡山	国内	なし	通常型	3
41	2008	49	男	相模原	中国	なし	通常型	4									
42	2008	34	男	相模原	国内	なし	通常型	3									
43	2008	18	男	別府	ハンガリー	不明	重症型	1									
44	2008	18	男	別府	ハンガリー	不明	通常型	1									

表4. 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=734)

2016年2月5日時点

年	A	B	C	D	E	F	G	H	計(例)
1991	4	2	27	0	0	0	0	0	33
1992	0	1	25	0	0	0	0	0	26
1993	2	0	24	0	0	0	0	0	26
1994	1	1	22	0	0	0	0	1	25
1995	2	2	18	0	0	0	0	0	22
1996	0	3	15	0	0	0	0	0	18
1997	2	0	6	0	0	0	0	0	8
1998	1	2	21	0	0	0	0	0	24
1999	3	1	11	0	0	0	0	0	15
2000	3	0	18	1	0	0	0	0	22
2001	5	2	24	0	0	0	0	0	31
2002	5	3	14	0	1	0	0	0	23
2003	6	7	11	0	0	0	0	0	24
2004	14	4	25	0	0	0	0	0	43
2005	11	5	18	0	0	0	0	0	34
2006	11	3	25	0	0	0	0	0	39
2007	23	4	16	0	0	0	1	0	44
2008	23	3	16	0	0	0	0	0	42
2009	20	5	24	0	0	0	0	0	49
2010	14	1	27	0	0	0	0	0	42
2011	11	1	15	0	0	0	0	0	27
2012	13	5	22	0	0	0	0	0	40
2013	23	2	4	0	0	0	0	0	29
2014	14	3	13	1	0	0	0	0	31
2015	7	3	7	0	0	0	0	0	17
計	218	63	449	2	1	0	1	1	734
(%)	(29.7)	(8.6)	(61.2)	(0.3)	(0.1)	(0.0)	(0.1)	(0.1)	(100)

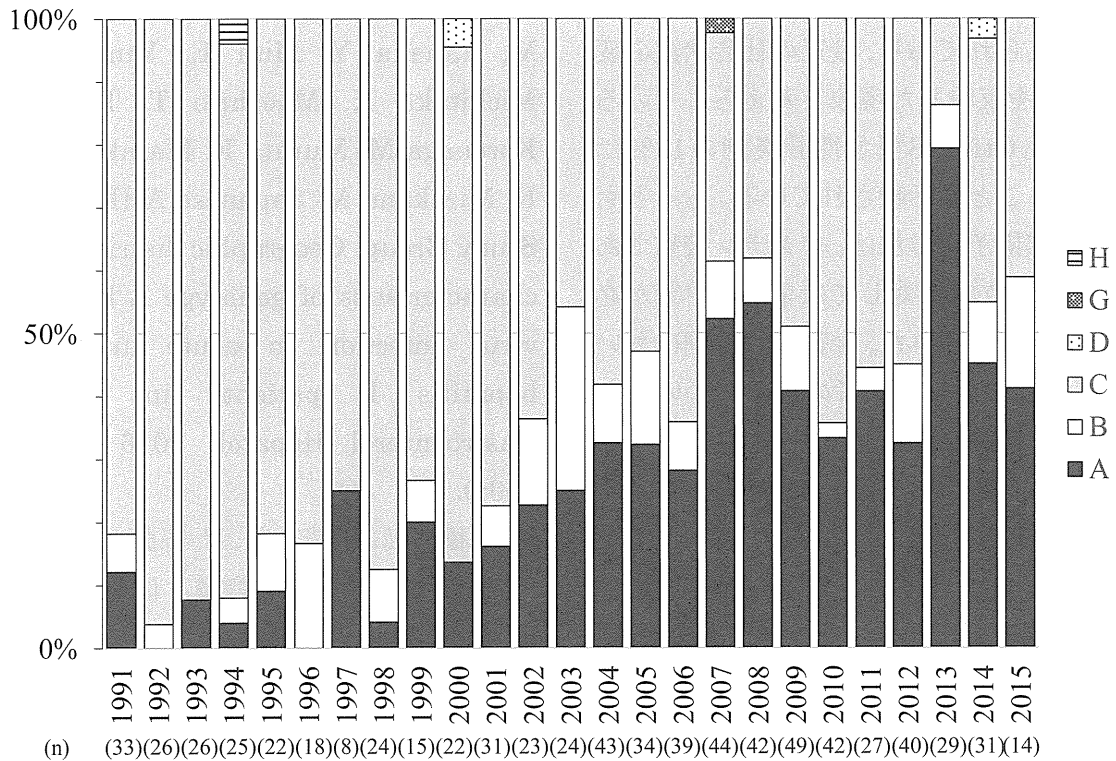


図3. 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=734)

#### D. 考察

過去36年間の本邦の散発性急性肝炎の発生状況は、A型肝炎の発生頻度を軸に、経年的に変化を示した。A型肝炎は、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めたが、それ以後は大流行は認めず近年減少傾向にある。2007年から2009年の3年間は毎年10例未満の発生数であったが、2010年は21例、2014年20例の発生を認め小規模ながら全国的流行を認めた。2010年、2014年のA型肝炎の小流行は、1999年からの感染症研究所への届出数による感染症発生動向調査の結果とほぼ同様である。A型肝炎の発生数は減少しているが、A型肝炎ウイルスの感染力は極めて強く、戦後生まれの日本人の多くが中和抗体であるHA抗体を保有していないことから、今後も衛生環境の変化、食物の流通状況の変化によっては、流行する可能性があり、その発生状況にこれからも注視す

る必要がある。

E型肝炎の発生頻度の推移に関しては、図3に示すように2004年以後、増加傾向にあり、特に2014年には最多の12例が登録された。北海道のE型肝炎の発生頻度に関して、1998年から2008年までの期間の札幌市内3施設での集計報告では2001年をピークに減少傾向にあることが報告されているが、国立病院機構での集計は、関東以西の地域を主体とする調査である。関東以西においては、最近においても散発的E型肝炎が発生し、E型肝炎が終息していないことを示していた。今後の発生動向に引き続き、注意する必要がある。

いわゆるHBV/GtAによるB型肝炎の発生数および割合は、2000年以後急速に増加していた。1991-1999年期7.6%、2000-2009年期34.5%、2010-2015年期44.4%と増加していた。HBV/GtAは、本来わが国には存在

しない外来の感染源、外国人との接触によるものと考えられており、最近の社会状況の変化、国際化を反映した現象と考えられている。成人例でもGtAのB型急性肝炎例の10%は慢性化することが示唆されている。もっとも効果的な感染予防方法は、ワクチン接種であり、ハイリスク者に対しては早急な対策が必要であると考えられた。今後もわが国においてHBV/GtAの新規感染者の動静についても、本研究班で観測を継続する。

## E. 結論

1980年から2015年までの過去36年間に、国立病院機構肝疾患ネットワーク参加37施設内で散発性急性肝炎として登録された症例数は4,957例となった。成因別ではA型1,661例(33.5%)、B型1,461例(29.5%)、C型436例(8.8%)、非ABC型1,399例(28.2%)であった。

2010-2015年期の5年間の登録例の成因は2000-2009年期とほぼ同様の割合であった。

A型肝炎は1983年(162例)と1990年(187例)に流行を認めるも、それ以後は減少傾向にあり、近年では年間10例未満の登録数である。

E型肝炎は、1980年から2010年の期間、非ABC型肝炎の5.7%から2014年21.8%まで漸増傾向であった。

散発性B型急性肝炎の中で、Gt. Aの発生頻度は、2000年前後以後増加し、2007年は52.3%、2008年54.8%、2013年は79.3%と50%超の観測年もあった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsunashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M,

Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan;31(1):180-9.

2) 八橋 弘, 山崎一美. V 各論 A型肝炎, A型急性肝炎の臨床的特徴. *日本臨牀* 73(増9):584-588, 2015.12.20.

3) 山崎一美, 八橋 弘. 特集/肝炎ウイルスA to E, 急性A型肝炎—最近の動向. *肝胆膵* 71(6)特大号:977-982, 2015.12.28.

### 2. 学会発表

1) 園田悠紀, 橋元 悟, 釘山有希, 戸次鎮宗, 内田信二郎, 佐伯 哲, 長岡進矢, 阿比留正剛, 山崎一美, 小森敦正, 伊東正博, 八橋 弘. B型急性肝炎とB型慢性肝炎急性増悪の鑑別に苦慮した一例. 第106回日本消化器病学会九州支部例会/第100回日本消化器内視鏡学会九州支部例会(福岡2015.12.4.)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

HBV再活性化による肝炎の予防をめざして

研究分担者 古田 清 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 統括診療部長

**研究要旨** 免疫抑制剤や分子標的治療薬の進歩により、多くの疾患で予後の改善などの恩恵が受けられるようになったが、一方で予想もしなかったB型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が起こることが明らかとなった。HBV既感染者ではHBs抗原陰性でも、治療中や治療後に（HBV）の再活性化が起こることがあり、肝炎が重症化・劇症化した場合の治療は極めて困難で救命率は低く<sup>1)</sup>問題となっている。当院でも再活性化による死亡例を経験し、HBVの再活性化のガイドライン<sup>2)</sup>に沿った予防対策が重要性と考えて対応を行ってきた。

2012年度の当院血液内科での入院治療例のHBVマーカーの検査実施率を調査報告し、その後に医師に対する啓発活動など積極的な介入を行った。その結果2014年には、血液内科の入院治療例のHBc抗体またはHBs抗体検査の実施率が92%まで向上し、2015年2月に報告した。

迅速性と利便性を考えて、HBs抗体に加え、HBc抗体の測定を、2014年7月より院内で開始、同時に、肝臓学会のHBV再活性化対策のガイドラインを病院全体に周知した。

今回、2014年7月以降に院内でHBc抗体の測定をおこなった638件について、依頼した診療科別の件数を検討したところ、血液内科、肝臓内科、糖尿病内科ばかりでなく、腎臓内科、耳鼻科、皮膚科よりの依頼が多くあったことが分かった。しかし、消化器悪性腫瘍の治療を中心的に行っている外科をはじめとする外科系の診療科からの依頼は極めて少数であり今後の取り組みが必要と考えられた。

HBV再活性化による肝炎を発症した一例を報告した。89歳の女性で、肺炎を繰り返し治療中に肝機能障害を認め、HBs抗原の陽転を認めた。詳細に検討を行ったが、HBV再活性化を来す明らかな要因を見出すことはできなかった。ガイドラインに沿ってリスクのあるグループすべての患者に、検査を実施しても、再活性化による肝炎を完全に予防する事は難しいと思われた。

当院では本年2月から電子カルテが導入され、建設中の新病棟の完成が2017年春に予定されている。ICTの活用により、電子カルテによる支援を得て、再活性化の可能性のある注射薬、内服薬の処方の際に、警告を出すことなどにより、ガイドラインに沿ったHBV再活性化の予防体制を構築することを目指して、今後も活動を進める予定である。

研究協力者

上條 敦 まつもと医療センター松本病院

## A. 研究目的

B型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が一般に認知され、その予防についてもガイドライン<sup>2)</sup>で示されるようになった。免疫抑制剤、分子標的治療薬の進歩により、高度な免疫抑制状態を作り出し、HBs抗原陰性でもHBVの既感染者ではHBVの再活性化を来し、肝炎が重症化・劇症化した場合の救命率は極めて低く<sup>1)</sup>、社会的にも問題となっている。HBVキャリアやHBV既感染者の免疫抑制・化学療法中のHBV再活性化への対応が、2009年「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(以下ガイドライン)として発表され、更にガイドラインの改定版<sup>2)</sup>が発表されている。当院では、HBV再活性化による劇症肝炎をきたし核酸アナログ製剤の投与でも救命できなかった症例を経験している。HBVマーカー検査実施率の向上のために、院内で啓発活動を行い、院内の組織的協力体制を進め、再活性化症例の多い血液内科疾患<sup>3,4)</sup>の入院患者におけるガイドライン遵守率を検討し報告した。その後も、医師へのデノボ肝炎症例の提示を通してHBV再活性化の啓発活動に努めた。当院では、2013年7月よりHBs抗原の院内測定が高感度のアボット社の測定法に移行。2014年7月よりHBs抗原、HBs抗体に加え、HBc抗体が院内測定可能となった事から、肝臓学会の「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)」と並べて医局に掲示を行った。その結果、後期2014年1月から12月までの当院血液内科に入院した血液疾患症例において、疾患別にHBVマーカーの検査実施率は、HBs抗原はほぼ100%で、悪性リンパ腫ではHBc抗体またはHBs抗体の検査実施率が92%となっていた。2012年度に比べ2014年は、HBc抗体またはHBs抗体の検査実施率が、どの疾患でも向上していることが示された。

今回、2014年7月より院内で測定可能となったHBc抗体の測定を行った症例を中心に検討を行った。

## B. 症例

1. 2014年7月より2015年12月までにHBc抗体の測定が施行された638件につき検討を行った。HBc抗体が測定された症例のうち、HBs抗体の測定は524例、HBs抗原の測定は482例であった。

2. HBV再活性化症例を経験し、明らかな再活性化の要因を見出せなかった高齢女性の1症例を報告する。

## 結果

1. HBc抗体の検査は、2014年7月から2015年12月までの間に1年6ヶ月の間に院内で638件に実施された。HBc抗体の検査を依頼した診療科の内訳は、血液内科392件、肝臓・糖尿病内科90件、耳鼻科53件、腎臓内科56件、皮膚科19件、外科2例であった(図1)。血液内科よりの依頼が多いのはリツキサンの治療など、HBV再活性化のリスクの高い疾患や治療を行っているため<sup>3,4)</sup>と考えた。肝臓内科、糖尿病内科でも、原因不明あるいはNASH疑いの肝機能異常者に測定されているものと考えた。耳鼻科では突発性難聴、顔面神経麻痺など、皮膚科では薬物性中毒疹などに、副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン)が使用されることから、依頼件数が多いものと考えた。測定された検体に占めるHBc抗体の陽性率は153/638(23.9%)であった。依頼した診療科ごとの陽性率は、血液内科86/392(21.9%)、肝臓糖尿病内科29/90(32.2%)、耳鼻科5/53(9.4%)、腎臓内科13/56(23.2%)、皮膚科6/19(31.6%)であった。陽性率は年齢による偏りがあり高齢者で陽性率が高いことが示されており、年齢ごとの陽性率の検討が必要である。HBc抗体陽性例の分布は、HBc抗体価の高低に係わらずほぼ均等に分布した(図2)。

今回、HBc抗体測定例のうち、HBs抗体と同時測定例は524件あり、97例が陽性であっ

た。HBs抗体陽性例では陰性例と比べて、HBc抗体陽性率が高かった。HBc抗体陽性例の中でHBs抗体陽性例と、HBs抗原陽性例を解析した(図3)。HBs抗体とHBs抗原の両者が同時に陽性となった例は今回の測定では認めなかった。HBs抗体が高値の例はHBc抗体がすべて11未満であったが、HBs抗体が弱陽性の例を含めるとHBc抗体が11以上でも存在した。HBs抗原陽性例は、カットオフの0.05に近い弱陽性例でも、1例を除き、HBc

抗体価が8.75以上であった。その1例は、HBc抗体0.1 (<1.0)、HBs抗原0.05 (<0.05)で、 $\kappa$ タイプのベンスジョーンズ型の多発性骨髄腫の症例であった。HBe抗原 (CLIA) S/CO<0.50 判定 イセイ、HBe抗体 (CLIA) Inhibition<35 判定 イセイ、HBV DNA定量リアルタイムPCR 検出せず、HBVゲノタイプは判定保留であった。偽陽性の可能性を考えた。

図1. HBc抗体測定を依頼した診療科  
638件(2014.7-2015.12)

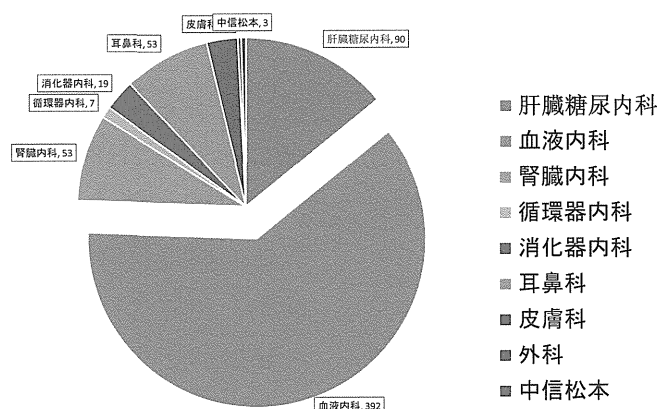


図2. 測定されたHBc抗体価の分布

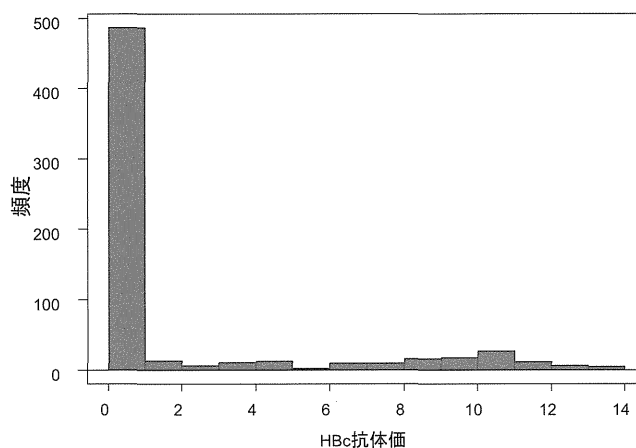
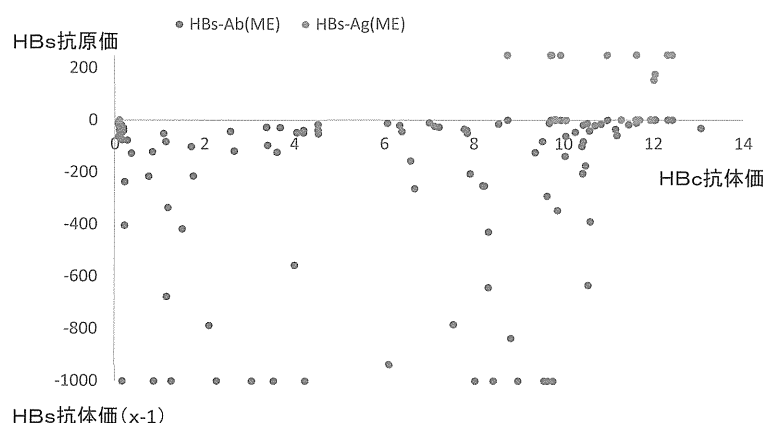




図3. HBc抗体価とHBs抗体/HBs抗原



2. 今回、HBV再活性化と考えられる高齢女性の1症例を経験したので報告する。

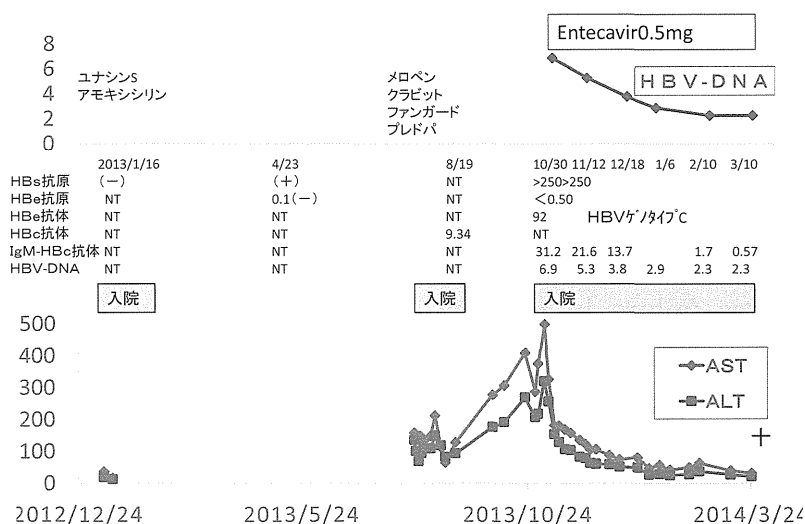
症例は89歳女性。近医からの紹介で肝機能障害の増悪で2013年10月末に入院となった。既往歴では、基底細胞癌にて当院皮膚科で2006年に手術。この時、HBs抗原陰性を確認している。急性肺炎で、2013年1月当院に入院。抗生剤の点滴で改善し、抗生剤を内服として退院。副腎皮質ホルモンなどの使用歴はない。入院時の測定でHBs抗原は陰性。2013年の7月から当院のHBs抗原の測定系が高感度になっている。気管支喘息、高血圧で、近医で加療中であったが、投薬内容をすべて確認したが、免疫抑制剤などは含まれていない。

2013年8月の始めより発熱、喘鳴を認め近医受診、胸部Xpで肺野に浸潤影を認め、当院紹介となり外来受診。重症肺炎として入院し抗生剤の点滴が行われた。呼吸不全に加え、血圧低下もありドパミンが使用された。治療により全身状態が改善した事から8月末に退院となった。入院経過中に肝機能障害の出現を認めたため、自己抗体を測定。抗核抗体陰

性、抗ミトコンドリア抗体陰性であった。2013年1月にHBs抗原が陰性であったことから、HBc抗体を測定し9.34と高値であった。肝機能検査値は持続高値であったが有意な変動を認めず、HBV再活性化を来たす薬物の使用がない事から、HBs抗原、HBV DNAは測定されずに退院となった。

退院後、再び紹介元の近医に通院となるが、肝機能障害の更なる増悪を認め、再度当院に紹介され2013年10月末に入院。紹介元の医院での検査では、2013年4月に施設入所のため実施したHBs抗原検査が陽性、HBe抗原は陰性であった。当院入院時の検査でHBs抗原陽性、HBe抗体陽性、HBV DNA陽性であったことから、HBV再活性化と診断し、エンテカビルの投与を開始した。その後、HBV DNAは徐々に低下し、トランスアミナーゼの改善を認めたが、約半年の経過で、肝の委縮、胸腹水を認め死亡された。できる限り治療歴の遡及調査を行ったが、免疫抑制剤、抗がん剤など明らかなHBV再活性化に関与する要因を見いだせなかった。

図4. 89歳女性 臨床経過



### C. 研究結果

過去においてHBV再活性化の予防をめざした当院での取り組みを過去に報告し、血液内科入院患者でのHBVマーカーの測定率は向上してきていることが確認された。今回は、2014年7月から院内で開始したHBc抗体測定の検査結果を、依頼した診療科と検査値の面から解析を行った。血液内科、肝臓、糖尿病内科以外に、腎臓内科、耳鼻科、皮膚科の医師よりの依頼が多く見られた。しかし、当院の外科系の診療科では消化器癌を中心に抗がん剤、分子標的製剤を使用している治療が多くなされているにもかかわらず、測定依頼件数が極めて少ないことが明らかとなった。固形癌では、血液疾患と比べてHBV再活性化の頻度が低いと考えられるが、直腸癌での症例報告<sup>9)</sup>があり、現時点ではHBVマーカーがいずれか1つでも陽性の場合、HBV DNAのモニタリングは必須の検査であることが提唱されている。当院における今後の課題と考えた。

今年2月の電子カルテ化の機会をとらえ、添付文書にも警告が記載されているHBV再活性化例の報告がある薬剤では、電子カルテ上で当該薬剤の処方時に、ポップアップメニ

ューでHBV関連マーカーの測定を促す警告が出るように準備している。データの二次利用のためのデータウェアハウス (DWH) の利用により、HBVマーカーの測定状況の把握、必要な患者におけるHBV DNA測定と検査値の一括管理を目指すことも今後の課題と考えられた。

また、肝機能障害を認め、HBs抗原が陽性のため紹介となった高齢女性で、過去に当院でHBs抗原が陰性であったことが判明した。臨床経過の中で、HBV再活性化につながる免疫抑制剤、抗がん剤などの使用による診療上のリスクが見いだせない症例であった(図4)。当院の過去のHBs抗原測定系の感度が低かったことも関与していると考えられたが、肝機能障害は経過途中から出現しており、明らかな再活性化の要因なく、HBs抗原が陽転化し、HBV DNAも高値となっていた。この症例を経験して、HBs抗原測定系の高感度化と、HBs抗原を事ある毎に測定することの重要性を認識した。過去のHBs抗原陰性データを信じて、以後のHBs抗原の測定が遅れ、症例の予後に影響を与えた可能性も否定できず、常にHBV感染に対するチェックを怠らない意識をもつ必要があると痛感した。ガイ

ドラインにあるHBV再活性化の高リスク症例ばかりでなく、低リスクを含むすべての対象患者にHBVマーカーを検索しても、HBV再活性化を完全に防ぐことは難しいと感じた。

(文献)

- 1) Umemura T et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. Clin Infect Dis 47:e52-56, 2008.
- 2) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン（第2.1版）2015年5月
- 3) Kusumoto S et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. Int J Hematol 90:13-23,2009
- 4) Kusumoto S et al. Reactivation of hepatitis B virus following ritukisimab-plus-steroid combination chemotherapy. J Gastroenterol. 46:9-16, 2011
- 5) 野口裕介, 他：Bevacizumab+FOLFIRI療法施行中に発症したHBV既往感染患者における再活性化の1例. Jpn J Cancer Chemother 40:1561-1563,2013

D. 研究発表

なし。

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

Daclatasvir + Asnarevir併用療法の治療時の肝機能・線維化マーカー・AFPの変化

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 消化器内科医長

**研究要旨** C型慢性肝炎に対するDCV+ASV併用療法は高い著効率が報告されているが、ウイルス排除後の発癌抑制効果については不明である。そこでDCV+ASV併用療法における肝機能・線維化マーカー・AFPの動きに着目した。

DCV+ASV併用療法中、早期より血清AlbやT-Cholなどの肝合成能の改善を認めた。線維化マーカーは治療前後でそれぞれ低下傾向を示し、AFPも同様の低下傾向を認めた。これらの結果よりDCV+ASV併用療法においてもウイルス排除によって発癌抑制効果が得られることが期待された。

A. 研究目的

HCV NS5A阻害剤である Daclatasvir (DCV) とNS3阻害剤である Asnarevir (ASV) は2014年7月に認可となり、現在C型慢性肝炎に対してDCV+ASV併用療法が行われている。先行する臨床試験では高い著効率が得られておりその有用性が期待されているが、IFNを使用しないためウイルス排除後の発癌抑制効果が得られるかは現時点では不明である。今回我々はDCV+ASV併用療法時の治療経過について他施設で前向きに検討を行い、DCV+ASV併用療法が肝線維化やAFP改善に寄与するかについて検討を行った。

B. 研究方法

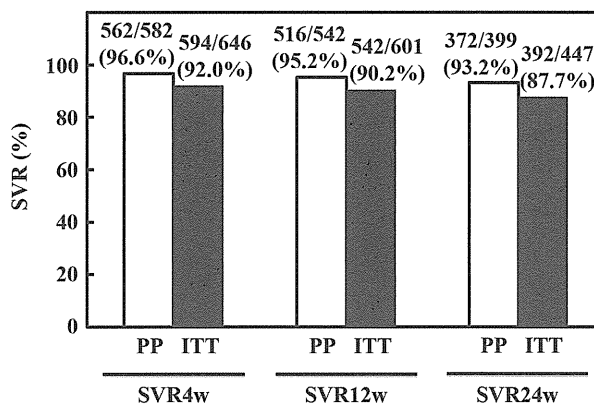
2014年9月から2015年8月までに共同研究施設において、HCV Genotype 1b 691例に対しDCV+ASV併用療法を導入した。治療前後の肝機能・線維化マーカー・AFPの変化について解析を行った。

(倫理面への配慮)

解析を行う患者には文書にて同意を得た。

個人情報処理するコンピュータについては、他の一切のコンピュータと切り離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

C. 研究結果



本研究におけるDCV+ASV併用療法のSVR12, SVR24達成率はITT解析でそれぞれ90.2%, 87.7%であった。治療開始後、HCV-RNA量やトランスアミナーゼは急速に低下し、全身倦怠感や食思不振等の自覚症状も顕著に改善した。