

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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 2016年1月から12月の急性肝炎登録症例は、64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64例で、A型4例（6.3%）、B型21例（32.8%）、C型1例（1.6%）、E型6例（9.4%）、非ABCDE型32例（50.0%）であった。よって1980年から2016年までの過去37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5,021例となった。

散発性肝炎総登録症例5,021例の成因内訳はA型1,665例（33.2%）、B型1,482例（29.5%）、C型437例（8.7%）、非ABC型肝炎が1,437例（28.6%）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%）、2010-2016年（n=603）ではそれぞれ74例（12%）、231例（39%）、61例（10%）、237例（39%）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が、2016年は4例で過去最も少なかった。

E型肝炎の頻度は、2013年8例、2014年12例、2015年8例そして2016年は6例で、2016年A型の観測数を初めて超えた。

散発性B型肝炎のgenotypeについて保存血清を有する755例（1991～2016年）を検索した。genotype Aは226例（29.9%）であった。その発生頻度は2000年ごろから増加し、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	四国子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
香田 正晴	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 センター病院
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	渋川医療センター
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。2016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の検出より診断した。

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

1．散発性急性肝炎の頻度

1980年から2016年までの過去37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5,021例であった。成因別ではA型1,665例(33.2%)、B型1,482例(29.5%)、C型437例(8.7%)、非ABC型肝炎が1,437例(28.6%)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例であった(図1)。

C型肝炎の頻度

2013年まで毎年10例以上の登録数であったが、2015年4例、2016年1例と減少傾向を認めた。

表1. 散発性急性肝炎の型別年次推移 (1980-2016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	16	4(6.3)	21(32.8)	1(1.6)	38(59.4)	64
97	49(43.4)	25(22.1)	9(8.0)	30(26.5)	113	計	1665	1482	437	1437	5021
98	30(21.9)	37(27.0)	7(5.1)	63(46.0)	137		(33.2)	(29.5)	(8.7)	(28.6)	(100.0)
99	52(43.3)	27(22.5)	7(5.8)	34(28.3)	120						

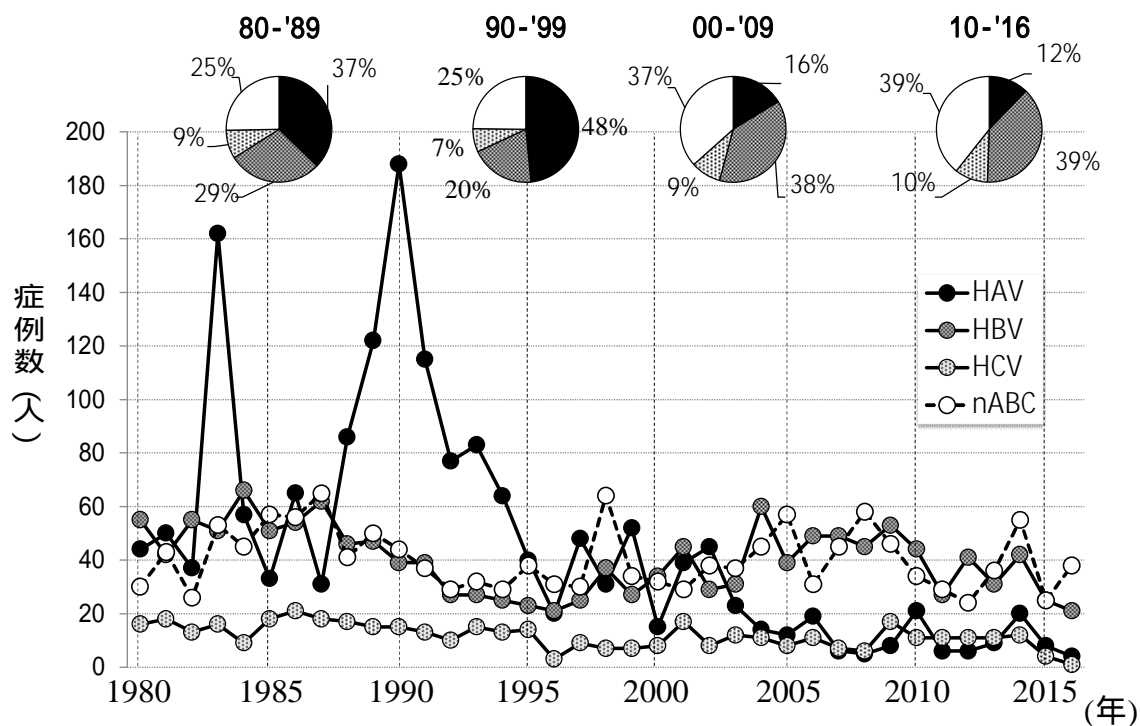


図1. 散発性急性肝炎の型別年次推移
1980年-2016年 (N=5,021, 37施設)

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、III期とほぼ同じ成因別頻度であった2010-2016年（n=603）ではそれぞれ74例（12%）、231例（39%）、61例（10%）、237例（39%）となり、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2016年までの過去37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ABC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、2016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（1980-2016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	16	0	0	0	0
97	1	0	0	1	計	24	208	62	294
98	0	1	2	3		(8.2)	(70.7)	(21.1)	(100.0)
99	0	0	0	0					

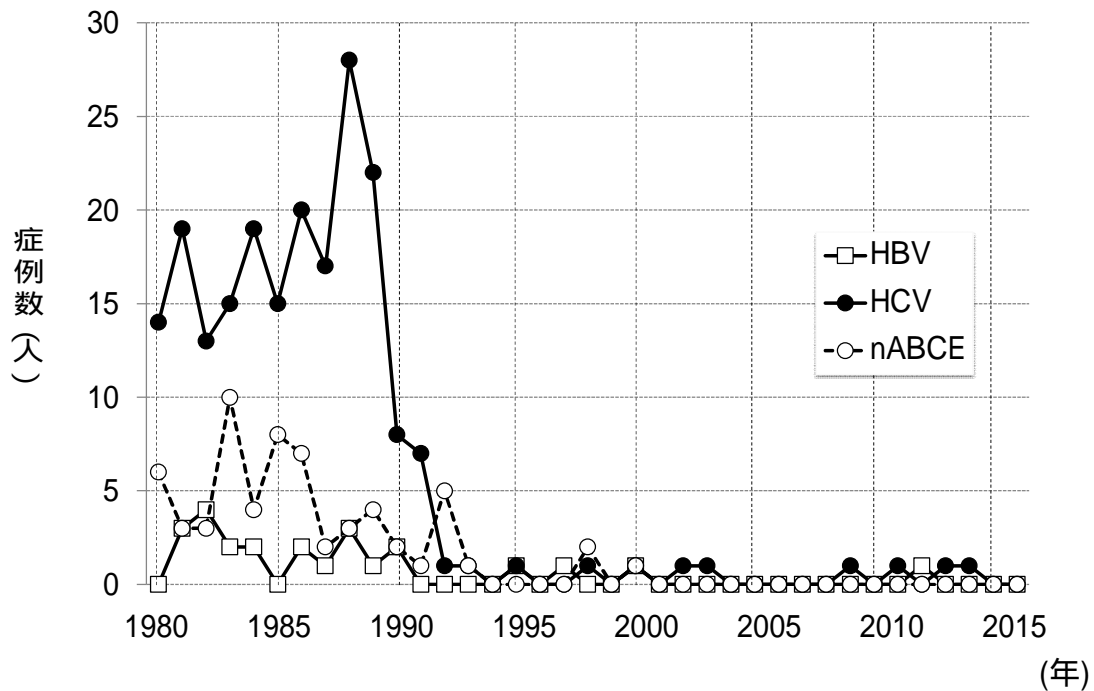


図2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移
1980-2016年 (N=294, 37施設)

E型肝炎

本研究参加ネットワーク施設内で2016年までにE型肝炎と診断した登録例は94例となった。2012年までは非ABC型として登録された症例のうち血清が保存された症例でHEV-RNAを測定し、62例が診断された。IgA-HEV抗体が保険収載され診断されるようになった2013年以降の年間登録数は、2013年8例、2014年12例、2015年8例そして2016年は6例であった(表3)。2016年、E型肝炎の登録数はA型の観測数を初めて超えた。また2016年は男女比が3:3と同数であった。2013年以降はいずれも国内発症例であった。

HBV 遺伝子型

1991年から2016年までにB型肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある755例を対象としてHBV遺伝子型(Gt.)を検討した(表4、図3)。755例中、Gt.A 226例(29.9%)、Gt.B 64例(8.5%)、Gt.C 461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年期中では197例中15例(7.6%*)、2000-2009年期中では351例中121例(34.5%*†)、2010-2016年期中では207例中90例(43.4%†)と観察年とともにGt.Aは有意に増加していた(*†: p<0.05)。

表3. 2013年 - 2016年当研究班で集積されたE型肝炎の詳細(37施設)

No.	発症年	年齢	性	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt
63	2013	42	男	高崎	国内	なし	通常型	3jp
64	2013	38	男	高崎	国内	なし	通常型	3jp
64	2013	53	女	東京病院	国内	イノシシ燻製	通常型	3jp
65	2013	77	男	東京病院	?	?	通常型	3us
66	2013	59	女	名古屋	国内	生レバー	通常型	
67	2013	88	男	長崎	国内	なし	通常型	
68	2013	51	男	まつもと	国内	鹿肉	重症型	4
69	2014	58	男	仙台	国内	ブタ	通常型	3a
70	2014	76	男	東京	国内	なし	通常型	3b
71	2014	70	男	東京	国内	なし	通常型	3b
72	2014	48	男	東京病院	国内	不明	通常型	3b
73	2014	71	男	横浜	国内	不明	通常型	3b
74	2014	60	男	京都	国内	なし	通常型	3e
75	2014	57	女	九州	国内	ブタ	通常型	3b
76	2014	70	男	熊本	国内	なし	通常型	nd
77	2014	58	男	長崎	国内	なし	通常型	3b
78	2014	55	男	長崎	国内	イノシシ	通常型	3b
79	2014	54	男	長野	国内	不明	通常型	3b
80	2014	49	男	東京	国内	不明	通常型	3a
81	2015	61	男	信州上田	国内	なし	通常型	3b
82	2015	76	男	西群馬	国内	なし	通常型	3a
83	2015	64	男	高崎	国内	なし	通常型	3b
84	2015	44	男	横浜	国内	なし	通常型	ND
85	2015	51	男	横浜	国内	なし	通常型	-
86	2015	64	男	岡山	国内	なし	通常型	3b
87	2015	70	男	愛媛	国内	なし	重症型	3a
88	2015	64	女	愛媛	国内	なし	通常型	3a
89	2016	65	女	旭川	国内	なし	通常型	
90	2016	56	男	仙台	国内	なし	通常型	
91	2016	74	男	西埼玉中 央	国内	有り	通常型	
92	2016	45	女	横浜	国内	有り	重症型	
93	2016	69	男	横浜	国内	なし	重症型	
94	2016	64	女	横浜	国内	なし	通常型	

表4. 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=755)

年	2017年3月31日時点								
	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
2016	8	1	12	0	0	0	0	0	21
計	226	64	461	2	1	0	1	1	755
(%)	(29.9)	(8.5)	(61.1)	(0.3)	(0.1)	(0.0)	(0.1)	(0.1)	(100)

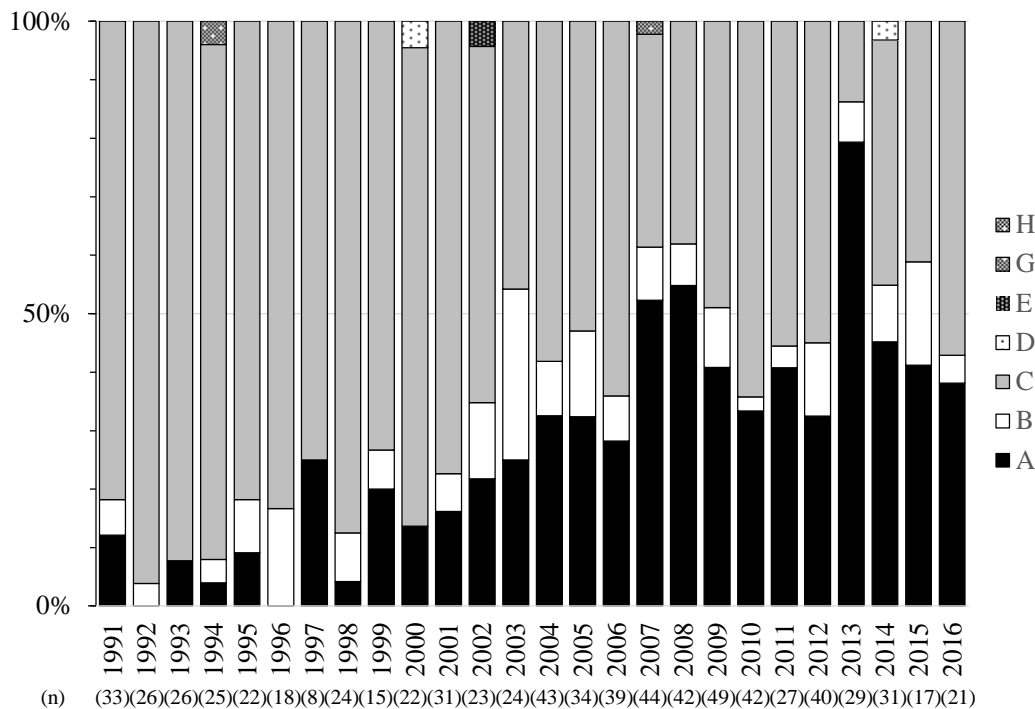


図3. 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=755)

2017年3月31日時点

D. 考察

過去37年間の本邦の散発性急性肝炎の発生状況を成因別に検討した。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型急性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。

C型肝炎の発生状況は、2015年、2016年と減少している。高い抗ウイルス効果を有す

るインターフェロンフリー治療が始まったことと関連するの否か、今後の動向が注目される。

E型肝炎の発生頻度はIgA-HEV抗体が保険収載され前向きに観測された2013年以降の推移では、2014年の12例が最多で毎年6例以上の報告がある。2016年はA型肝炎の登録数4例を初めて超えた。なお本研究における観測拠点病院は、関東以西の地域を主体とする調査であることは留意すべき点でもある。

HBV/Gt.AによるB型肝炎の発生数および割合は、2000年以後増加していた。1991-1999年期7.6%、2000-2009年期34.5%、2010-2015年期43.4%と増加した。HBV/Gt.A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Gt.AのB型肝炎例の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。また2016年10月から我が国でもユニバーサルワクチネーションが始まったことから、B型肝炎の水平感染の動向は将来的に注視されるものである。

E . 結論

1980年から2016年までの過去37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5,021例となった。A型1,665例(33.2%)、B型1,482例(29.5%)、C型437例(8.7%)、非ABC型肝炎が1,437例(28.6%)であった。

2010-2016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型肝炎は近年減少傾向で、E型肝炎の登録数をした回った。

散発性B型肝炎の中で、Gt. Aの発生頻度は、2000年前後以後増加している。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1) 八橋 弘 .【第6章 肝胆膵疾患の診療】急性肝炎(伝染性単核球症, サイトメガロウイルス感染症を含む). 消化器研修ノート改訂第2版, 診断と治療社, シリーズ総監修: 永井 良三 (監修), 中島 淳 (編集), 五十嵐 良典 (編集), 改訂第2版 A5判 並製 708頁, pp.428-432,2016.05.

2 . 学会発表

1) 山崎一美, 阿比留正剛, 八橋 弘 . <ワークショップ> 全国国立病院機構・定点観測による A 型および E 型急性肝炎の病態 . ワークショップ 9; ウイルス性肝炎の新時代に向けて ,第52回日本肝臓学会総会 .幕張, 2016.5.19-20.

2) 玉田陽子, 宮明寿光, 三馬 聡, 田浦直太, 佐藤丈顕, 阿比留正剛, 中尾一彦, 八橋 弘 . <ポスター> デルタ肝炎例における HBV , HDV genotype の分子疫学的解析 .ポスターセッション 27; 急性肝炎, 第52回日本肝臓学会総会 .幕張, 2016.5.19-20.

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。