

玉田 陽子 論文内容の要旨

主 論 文

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

本邦の B 型急性肝炎において、
同一の塩基配列を有する subgenotype A2 型 HBV 感染が
首都圏から日本中へ急速に拡大している

玉田陽子、八橋弘、正木尚彦、中牟田誠、三田英治、小松達司、渡部幸夫、室豊吉、
島田昌明、肘岡泰三、佐藤丈頭、真野浩、米田俊貴、高橋正彦、高野弘嗣、太田肇、
林茂樹、宮川侑三、阿比留正剛、石橋大海

GUT

Published Online First: 7 November 2011

doi:10.1136/gutjnl-2011-300832

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：八橋 弘 教授)

緒 言

B 型肝炎ウイルス (HBV) は、現在、A-J の 10 種の遺伝子型 (genotype) に分類される。Genotype の地理的分布には、偏りがある。2001 年に、本邦の B 型慢性肝炎患例における感染 HBV の genotype 頻度は、85% を genotype C が占め、次いで 12% を genotype B、1.7% を genotype A が占めることが報告されている。2002 年には、首都圏の B 型急性肝炎例においては、genotype A が多く認められたと報告されている。

本研究では、本邦における B 型急性肝炎の最近の発生動向を全国調査し、分子系統学的手法を用いて HBV genotype を解析する。

対象と方法

1991 年-2009 年に全国 28 の国立病院に入院した B 型急性肝炎 547 例を対象とし、プロスペクティブコホート研究をおこなった。1991 年-1996 年を第 I 期、1997 年-2002 年を第 II 期、2003 年-2008 年を第 III 期と分類した。患者血清より HBV DNA を抽出し、HBV genotype を決定した。Genotype A、genotype B の HBV 株は preS1/S2/S 遺伝子領域 (1.2kb) の塩基配列を決定し、分子系統樹 (N-J 法) を作成して subgenotype を決

定した。

結 果

547 例における HBV genotype の頻度は、A 137 例 (25%)、B 48 例 (9%)、C 359 例 (66%)、その他の genotype 3 例 (0.5%) であった。Genotype A には genotype G との混合感染例 1 例が含まれた。

発症から 6 ヶ月以上にわたる HBs 抗原持続陽性 (慢性化) 例は 5 例に認められた。この 5 例は全例 genotype A 感染例であり、うち 1 例は genotype G との混合感染例、また別の 1 例はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 1 型との共感染例であった。Genotype A 感染例における慢性化率は 4.1% で、genotype C 感染例 (0%) に比し有意に高率であった ($p < 0.05$)。

首都圏において、genotype A 感染例の頻度は、第 I 期では 4.8%、第 II 期では 29.3%、第 III 期では 50.0% であり、時代の経過と共に有意に増加した (第 I 期 vs 第 II 期, $p < 0.05$; 第 II 期 vs 第 III 期, $p < 0.05$)。首都圏以外の地域では、genotype A 感染例の頻度は同期間に各々 6.5%、8.5%、33.1% であり、第 III 期になり初めて前期間に比し有意に増加した (第 I 期 vs 第 III 期, $p < 0.0001$; 第 II 期 vs 第 III 期, $p < 0.0001$)。

Genotype A 感染 114 例の HBV subgenotype を解析した結果、13 例 (11.4%) の HBV 株は subgenotype A1、101 例 (88.6%) の HBV 株は subgenotype A2 に分類された。Genotype B 感染 43 例の subgenotype 解析では、10 例 (23.3%) の HBV 株が subgenotype B1、28 例 (65.1%) が subgenotype B2、2 例 (4.7%) が subgenotype B3、3 例 (7.0%) が subgenotype B4 に分類された。

HBV 遺伝子の塩基配列相同性についても検討をおこなった。同一塩基配列の HBV 株を、subgenotype A2 感染例のうち 65 例 (64%) に認め、一方 A1 感染例、B2 感染例ではそのうち各々 3 例 (23%)、5 例 (18%) に認め、B1 感染例、B3 感染例、B4 感染例では 1 例も認めなかった (各々 0%)。Subgenotype A2 感染例では他の subgenotype 感染例に比し、同一塩基配列の HBV に感染する頻度が高かった (A2 vs A1, $p < 0.001$; A2 vs B1, $p < 0.0001$; A2 vs B2, $p < 0.0001$)。

考 察

Genotype A 型 HBV 感染、特に subgenotype A2 型 HBV 感染による B 型急性肝炎では、本邦において首都圏から他の地域へと感染が拡大し、その主な感染経路は性交渉によるものである。Genotype A 感染例では、4% の頻度で慢性化し、また、同一の塩基配列をもつ subgenotype A2 感染が蔓延している。本邦の HBV 感染増加を防ぐために若い世代へのユニバーサルワクチネーションが必要と考える。