

平成23年度都道府県肝疾患診療連携拠点病院 医師向け・臨床検査技師向け研修会

HBVゲノタイプA感染の臨床的意義

**国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター
伊藤 清顕**

**2012年1月20日(金)
国立国際医療研究センター病院**

- 1. HBVジェノタイプとは？（背景）**
- 2. B型急性肝炎の発生数は？（臨床研究）**
- 3. B型急性肝炎におけるジェノタイプAの感染状況（臨床研究）**
- 4. ジェノタイプAの慢性化機序（基礎研究）**
- 5. B型慢性肝炎におけるジェノタイプ分布の現状およびその特徴（臨床研究）**

HBVジェノタイプ検査保険適応

報道関係者各位
プレスリリース



2011年05月06日
株式会社特殊免疫研究所

B型肝炎ウイルスゲノタイプ判定キット「イムニス(R)HBVゲノタイプEIA」 保険適用のお知らせ

株式会社特殊免疫研究所(所在地：東京都文京区、代表取締役社長：伊藤 行夫)は、B型肝炎ウイルス(HBV)の遺伝子型(genotype)を判定する国内初の体外診断用医薬品「イムニス(R)HBVゲノタイプEIA」が、2011年5月1日から保険適用になりましたことをお知らせいたします。これにより、これまでは患者による全額自己負担となっていたHBVの遺伝子型の検査を、今後は原則として3割の患者負担で受けることが可能となります。(70歳以上、及び3歳未満の患者はそれぞれ1割、2割負担)

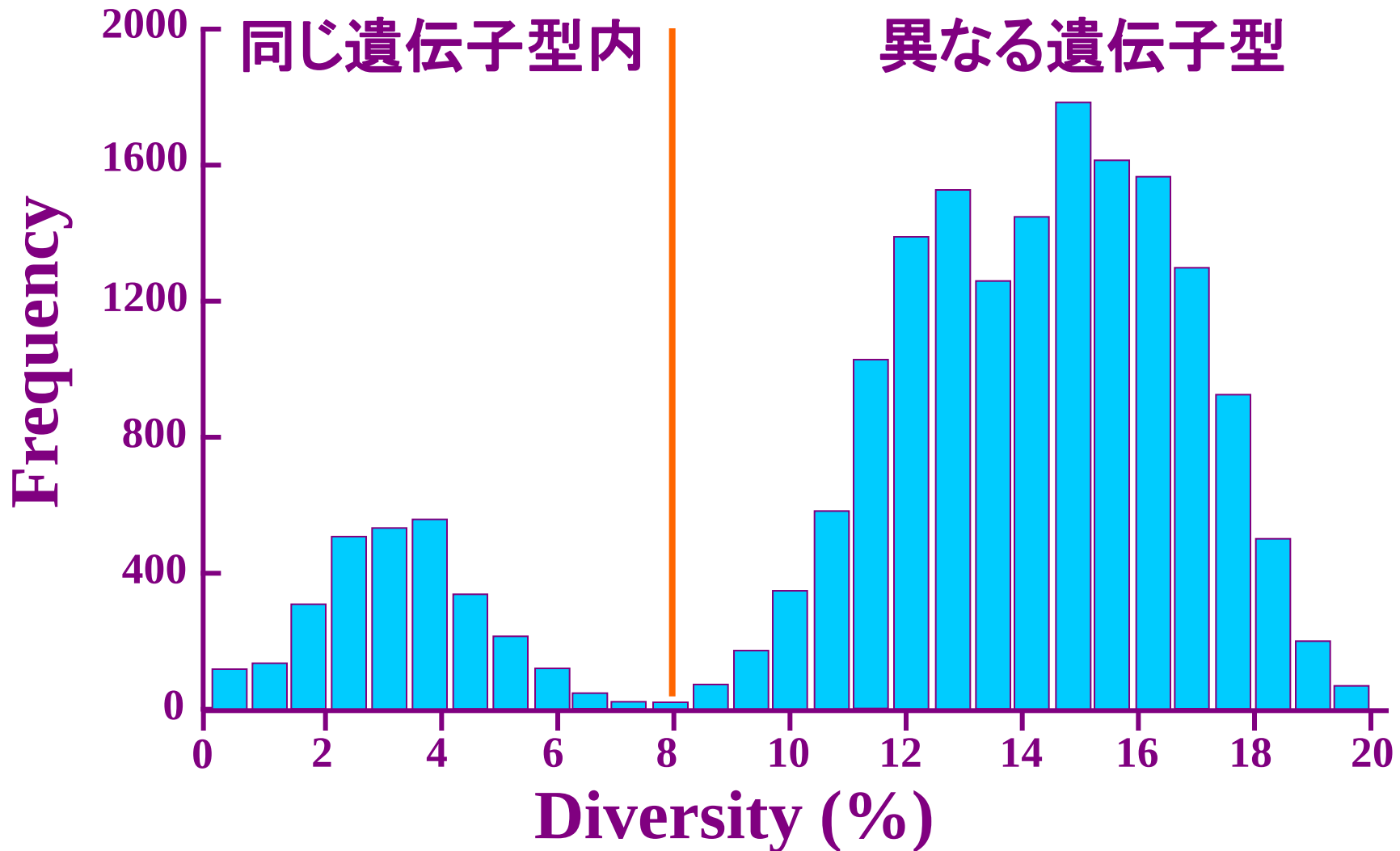
HBVジェノタイプ判定(EIA法)



PreS2 エピトープ				PreS2	HBV
m	k	s	u	セロタイプ	ゲノタイプ
-	-	+	+	su	A
+	-	-	-	m	B
-	+	+	-	ks	C
-	+	+	+	ksu	D

HBVジェノタイプとは？

HBV遺伝子型間は 8%も遺伝子配列が異なる



(Kato H, Mizokami M, et al, WJG 2005)

HBV 遺伝子型とその亜型とその臨床的意義

遺伝子型

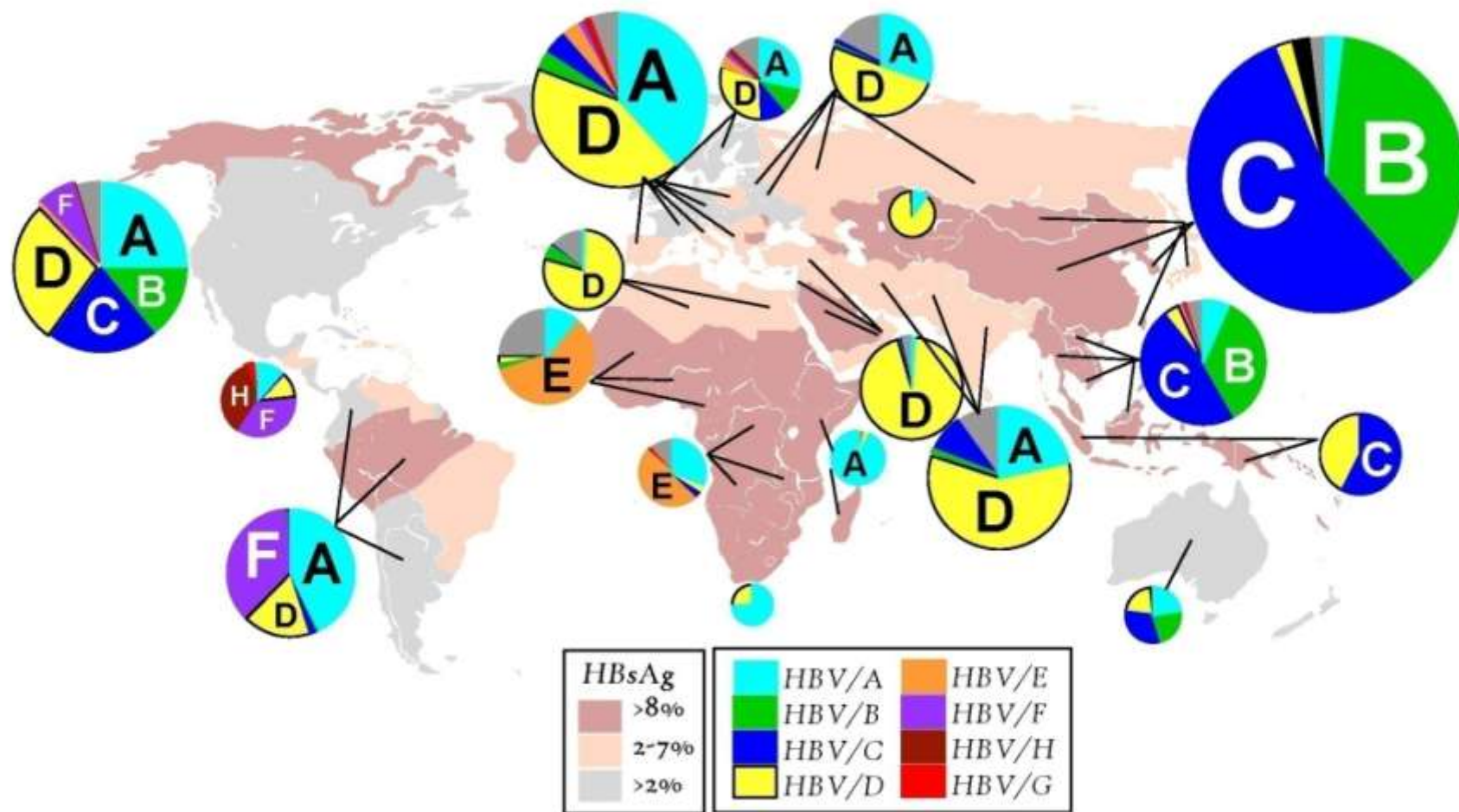
Subtype

臨床的、ウイルス学的特長





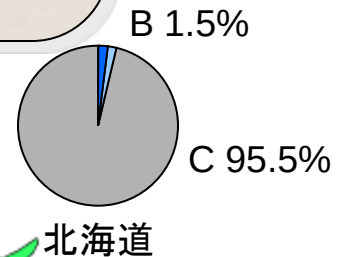
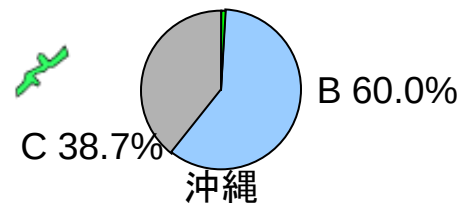
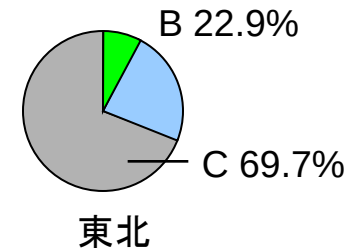
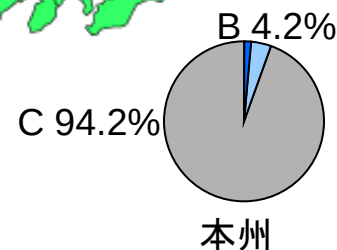
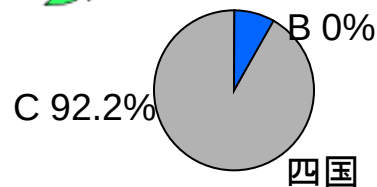
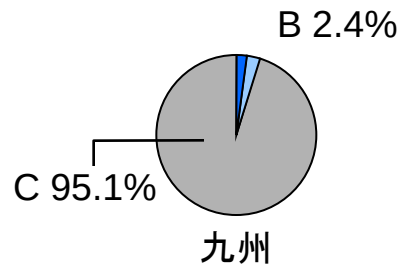
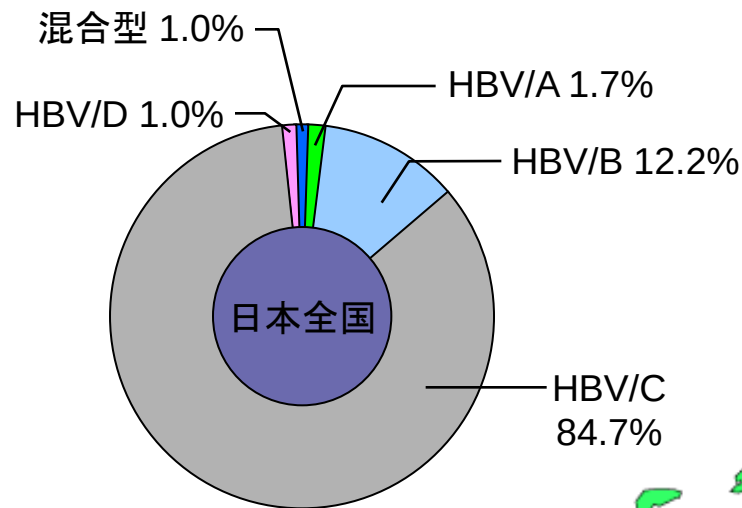
HBVジェノタイプの世界分布 (2008)



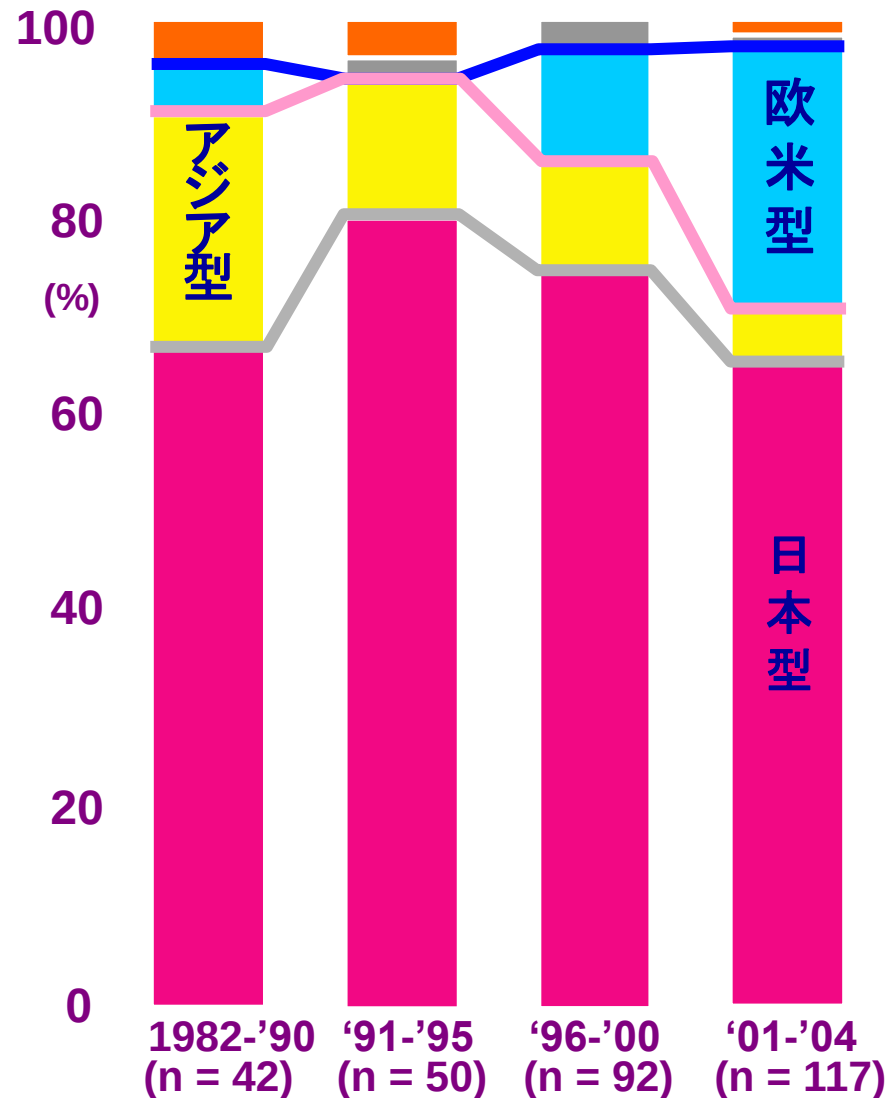
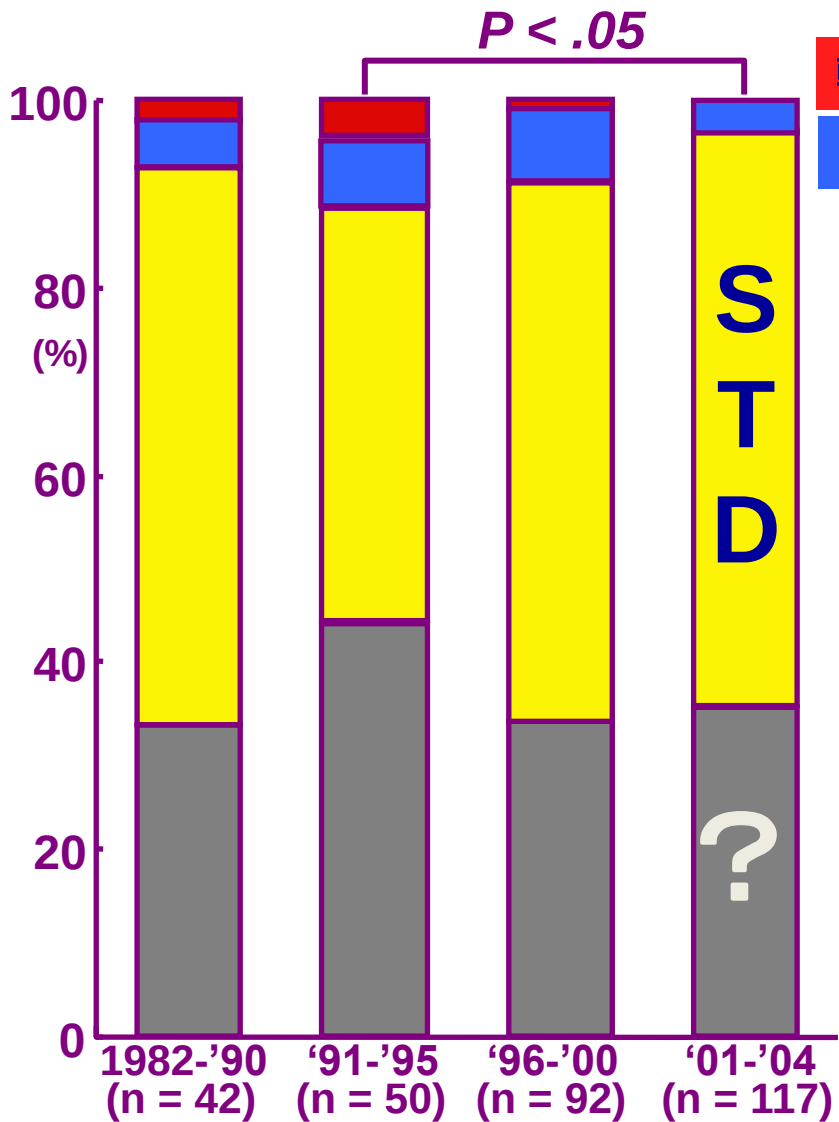
日本の慢性B型肝炎における ジェノタイプの分布

日本の慢性B型肝炎のHBVジェノイプのほとんどはB及びC型

B型慢性肝炎720例の結果
(13施設との共同研究)



本邦のB型急性肝炎はSTDで欧米型が急増中

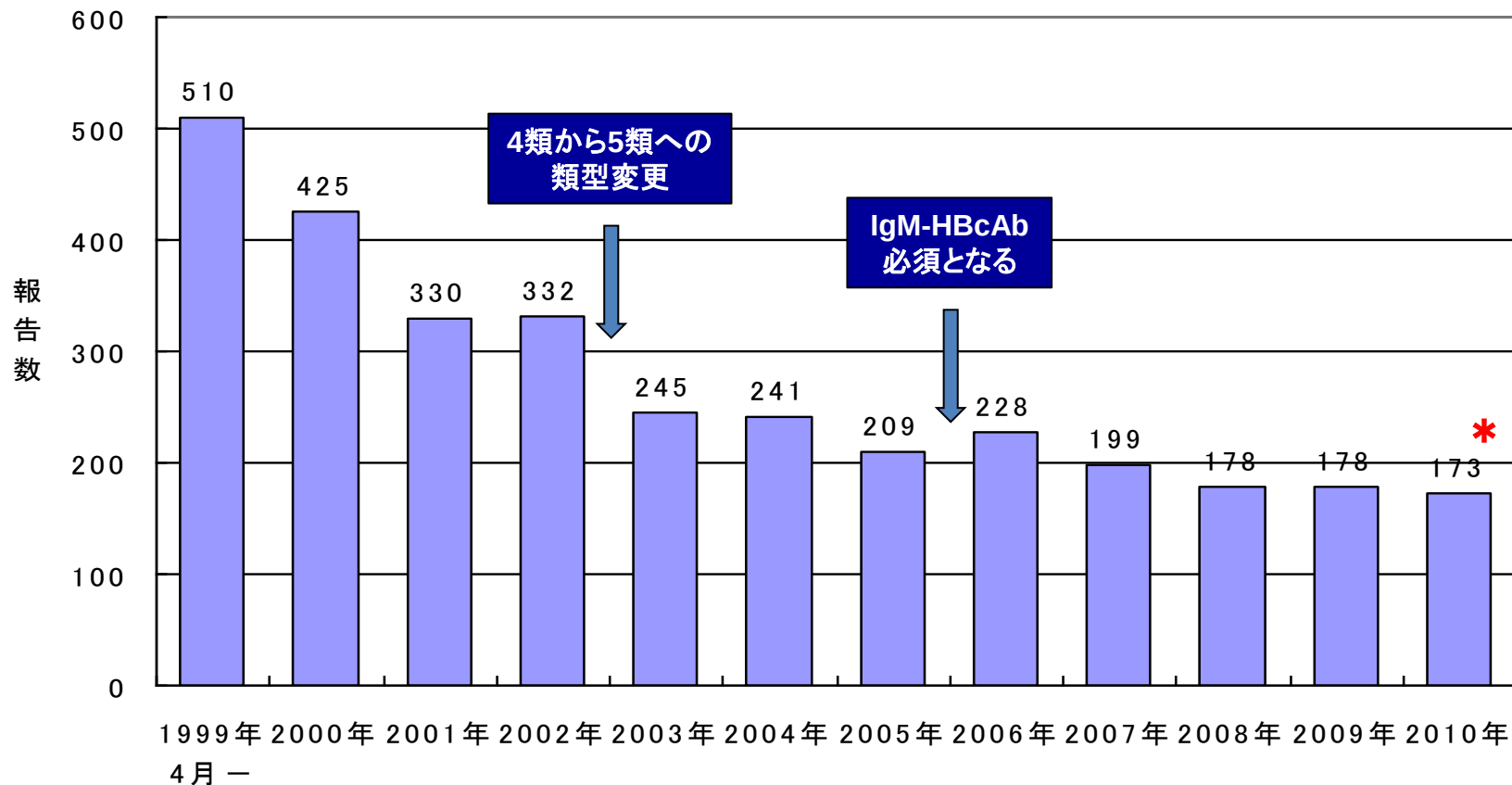


(Ozasa, Mizokami et al, Hepatology 2006)

B型肝炎のサーベイランス

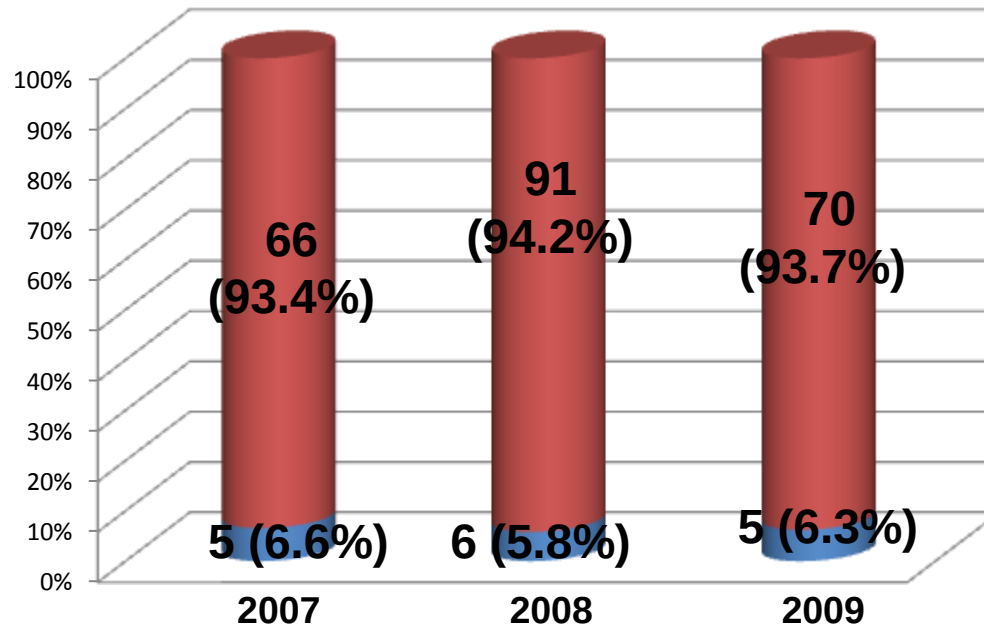
- 1987年1月～ ウイルス性肝炎(A型、B型、非A非B型)として**全国約500ヶ所の病院定点**から月毎に届出
※**キャリアの急性増悪を含む**
- 1999年4月～ 感染症法施行に伴い、4類感染症の急性ウイルス性肝炎(A型、B型、C型、D型、E型、その他、不明)として**全数把握に変更**。診断から7日以内に届出。
※**キャリアの急性増悪は含めない。**
- 2003年11月5日～ 感染症法改正により、5類感染症のウイルス性肝炎(B型、C型、D型、その他、不明)に類型変更。
- 2006年4月1日～ 届出基準・届出様式変更。
 - **届出基準:「IgM・HBc抗体の検出」**が必須の検査法として明示。
 - 届出様式:症状が、自由記載から主要症状は選択式に
感染地域が、国名までから都道府県や詳細地域までに

B型肝炎年別報告数 (感染症法に基づく感染症サーベイランスより) 1999年(4月)-2010年



感染症発生動向調査2011年1月7日現在
(* : 2010年12月分まで)

感染症法に基づく届出率 (全国31施設の後ろ向き調査より)



全国におけるB型急性肝炎の年間発生数(推定)

2007年: 194人(年間届出数) $\times$ 100/6.6(届出率) = 2,949人(推定)

2008年: 175人(年間届出数) $\times$ 100/5.8(届出率) = 3,004人(推定)

2009年(12月まで): 127人(年間届出数) $\times$ 100/6.3(届出率)
= 2032人(12月まで)(推定)

DPCを用いたB型急性肝炎発生数の推定

病院規模 (ベッド数)	病院数 (日本全国)	DPC登録 病院数		ベッド数 (日本全国) (Ni)	DPC登録病院に 於けるベッド数 (ni)		DPC登録病院に おけるB型急性肝炎 症例数(6-12月) (Xi)		日本全国における B型急性肝炎 推定発生数 (Yi)	
		2007	2008		2007	2008	2007	2008	2007	2008
≥900	64	36	36	55,286	38,420	38,420	57	71	164	204
800-899	31	14	14	23,709	11,825	11,825	16	10	64	40
700-799	53	27	26	31,760	20,125	19,403	28	35	88	115
600-699	108	53	47	57,110	34,226	30,337	39	39	130	147
500-599	170	93	87	74,701	50,682	47,258	70	63	206	199
400-499	296	108	97	101,014	47,368	42,369	60	69	256	329
300-399	589	186	158	143,045	62,319	53,116	94	70	432	377
200-299	803	180	159	114,526	43,659	38,495	52	58	273	345
≤199	5,609	256	220	309,087	33,001	28,242	30	29	562	635
Total	7,723	953	844	910,238	341,625	309,465	446	444	2,175	2,391

$$Y = \sum Y_i = \sum 2 * Ni / ni * Xi$$

(Sako A, Masaki N, et al, Hepatol Res. 2010)

大阪府の献血者コホートを用いた2005年の 推計HBV新規水平不顕性感染者数

年齢	2005年日本のまたは 日本人人口(人)	(1992-97年献血者、 大阪)におけるHBV新 規感染率 (10万人年あたり)	1990年代から2000年 代への「時代効果」係 数	2000年代の HBV推計 新規感染率 (10万人年あたり)	2005年の推計HBV 新規水平(不顕性)感 染者数
15-19歳	6,568,380	4.5575	0.53	2.4155	159人
20-24歳	7,350,598	21.3130	0.54	11.5090	846
25-29歳	8,280,049	25.5488	0.72	18.3952	1,523
30-34歳	9,754,857	19.2311	0.86	16.5388	1,613
35-39歳	8,735,781	14.2783	0.83	11.8510	1,035
40-44歳	8,080,596	10.3730	0.81	8.4021	679
45-49歳	7,725,861	10.7201	0.82	8.7905	679
50-54歳	8,796,499	7.2600	1.00	7.2600	639
55-59歳	10,255,164	7.0058	1.26	8.8273	905
60-64歳	8,544,629	2.8028	1.38	3.8678	330
計	84,092,414	-	-	-	8,409

感染率の地域的な違い(大阪と全国の違い)を補正

: ~~8,409~~ ➡ **5,970人**

年間のB型急性肝炎発生数予測 (入院患者＋不顕性感染)

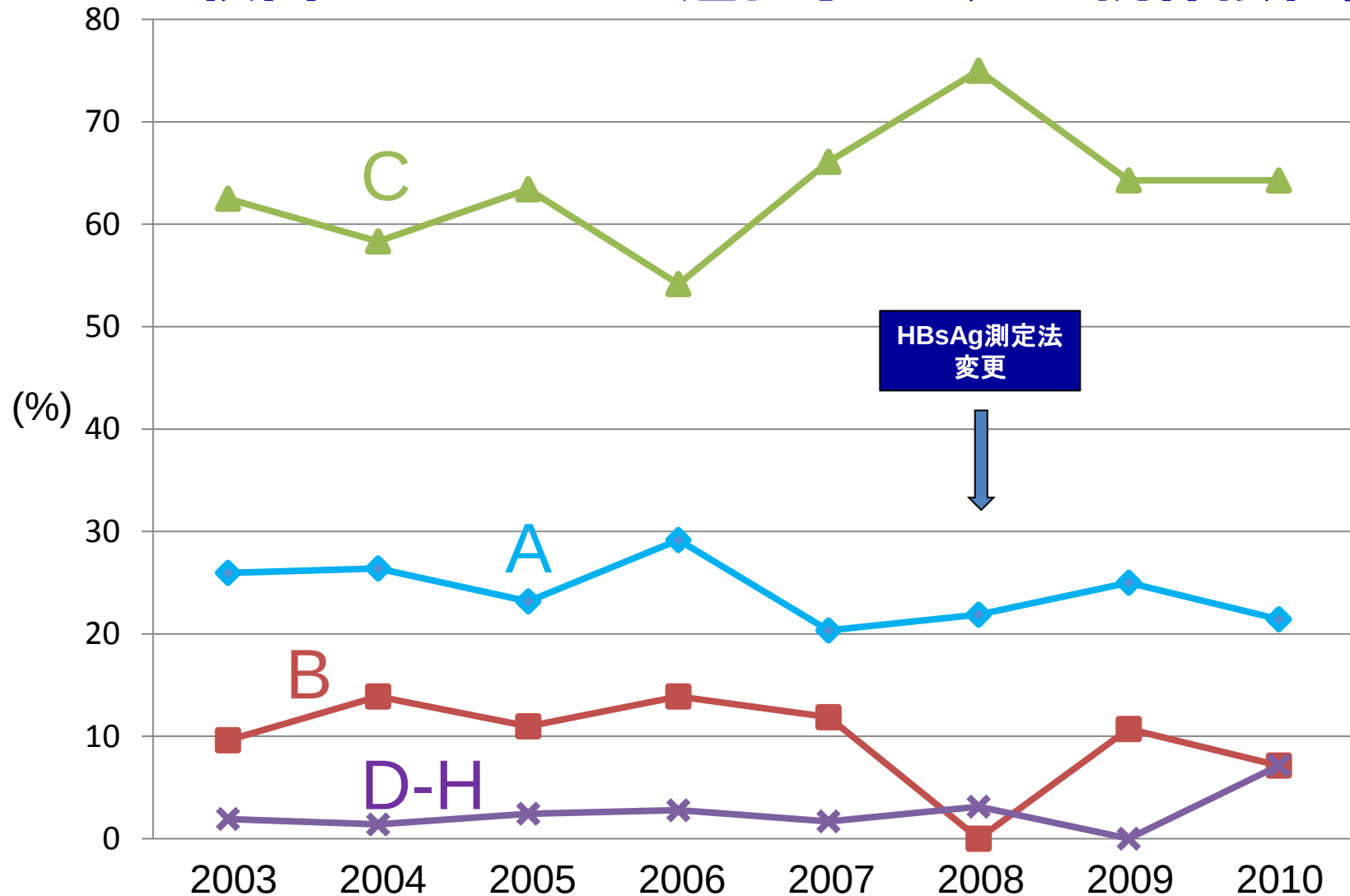
$$\frac{2,175 \sim 2,391}{\text{(入院患者)}} + \frac{5,970}{\text{(不顕性感染)}}$$

$$\approx 8,000 \sim 8,400 \text{(人)}$$

Genotype Aの感染状況は？

献血者におけるジェノタイプ分布

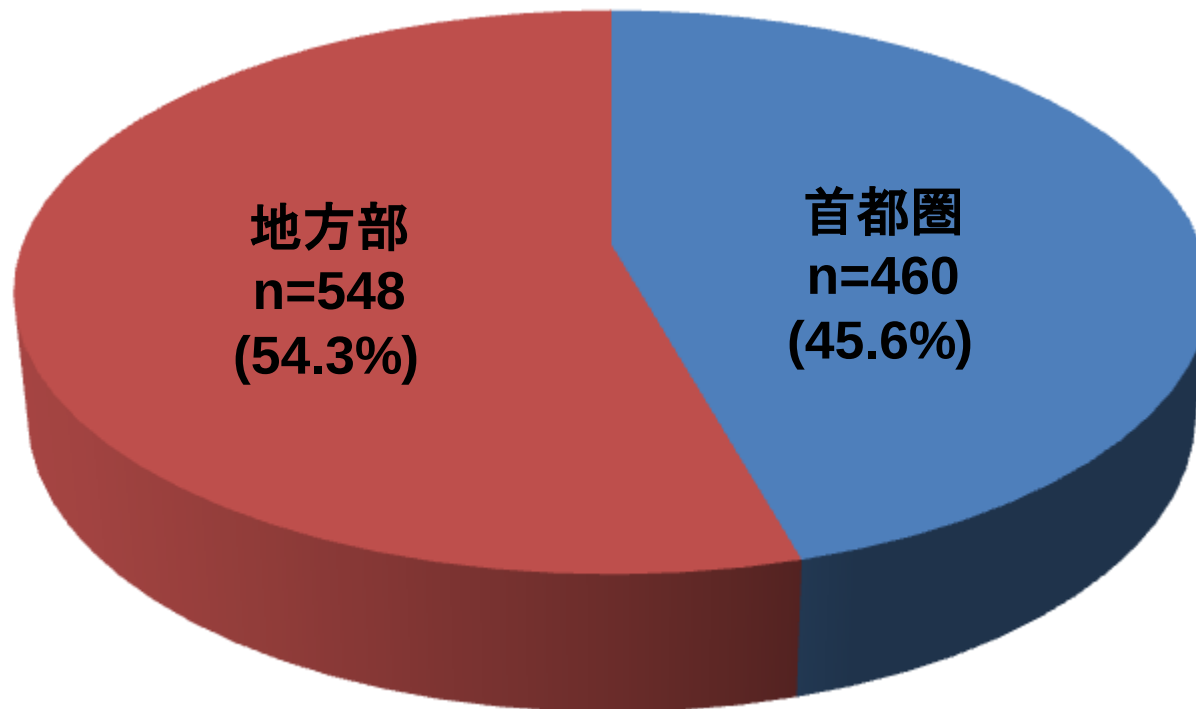
NATで検出されたHBVの遺伝子型（HBc抗体陰性例）



B型急性肝炎全国調査結果

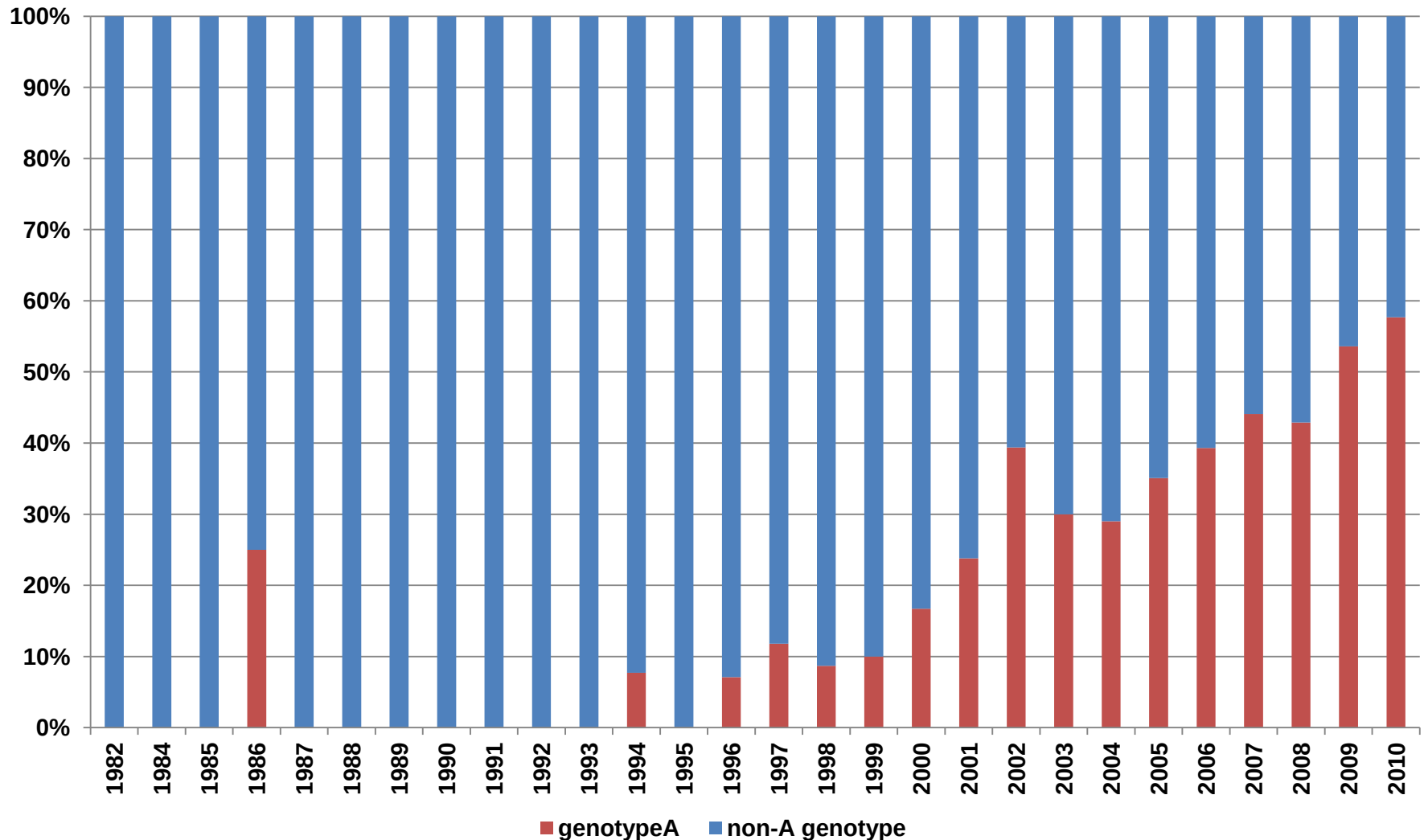
1982-2010年

(n=1088)

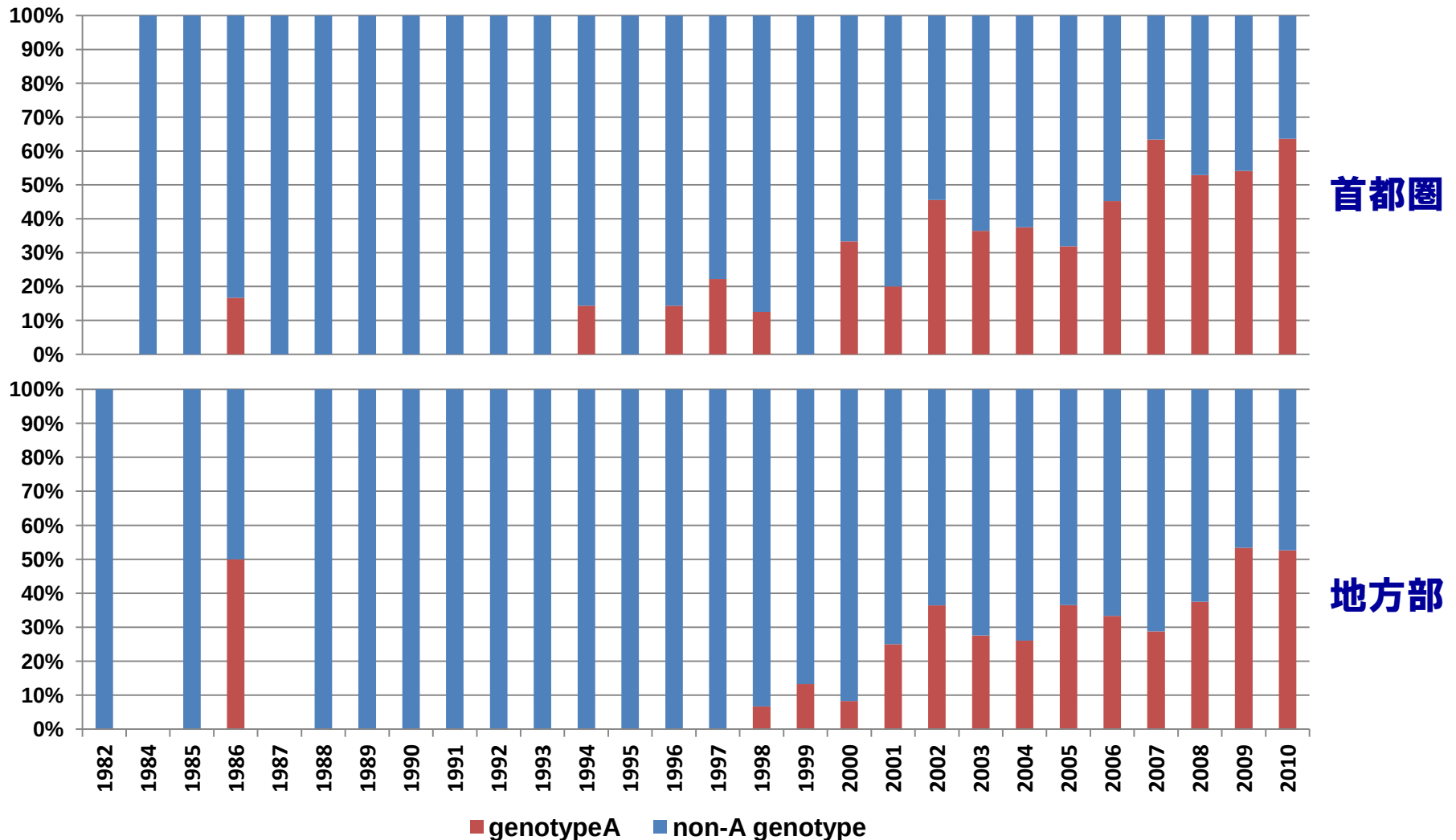


B型急性肝炎におけるジェノタイプAの割合(全国)

全国調査(1982-2010年)より (n=1088)

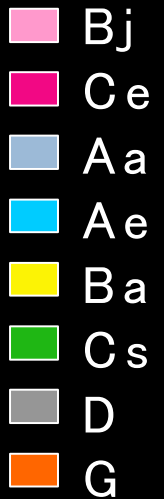


B型急性肝炎におけるジェノタイプAの割合 首都圏と地方部での比較

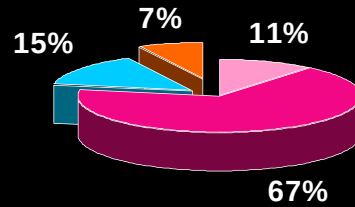


本邦におけるB型急性肝炎のHBV genotypeの分布 (1982-2004年)

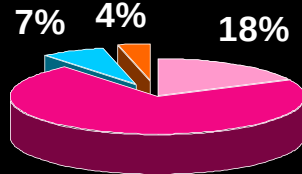
全国16施設共同研究
336例



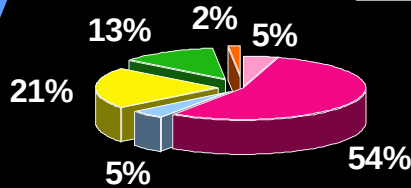
外国株
6-25%



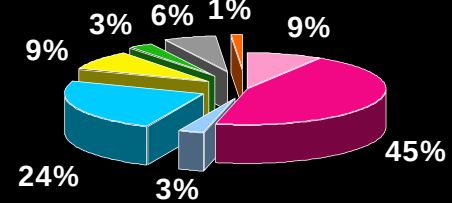
Hokkaido area



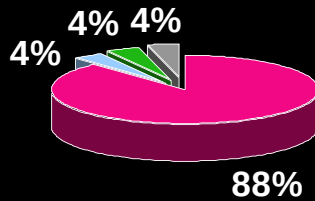
Tohoku area



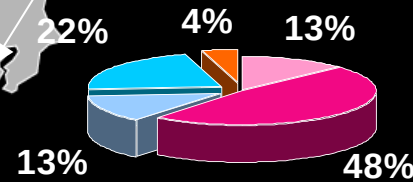
Koshin area



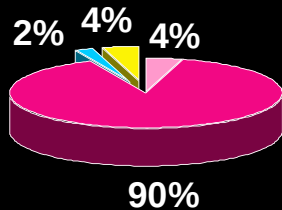
Kanto area



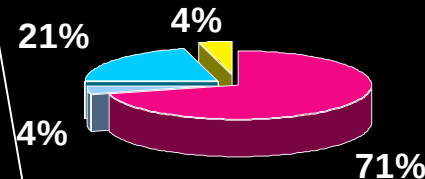
Chugoku/Shikoku area



Tokai area



Kyushu/Okinawa area



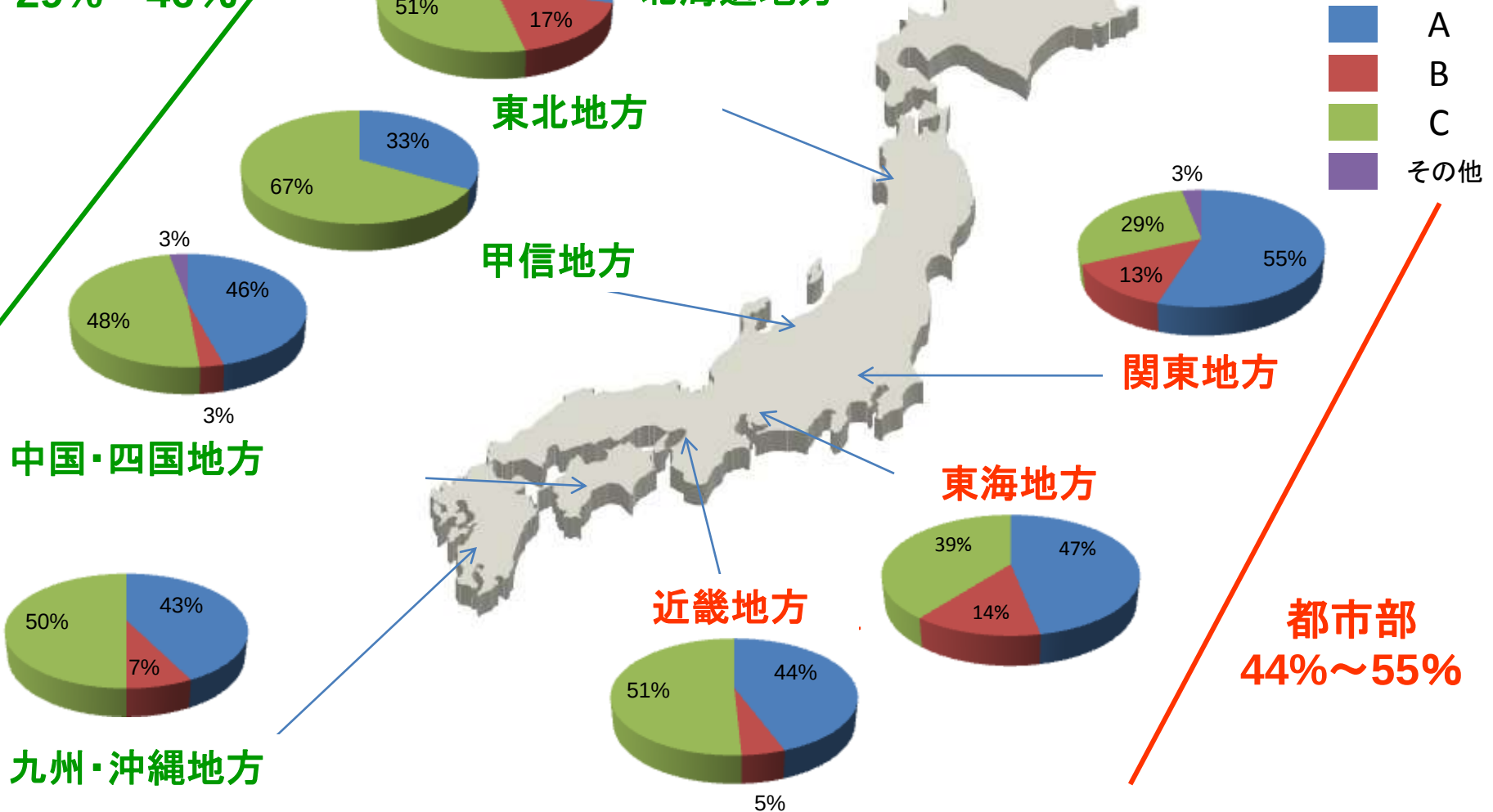
Kinki area

外国株
29-46%

本邦におけるB型急性肝炎のgenotypeの分布 (2005-2010年)

全国70施設共同研究
1088例

地方部
29%~46%



都市部
44%~55%

本邦のB型急性肝炎 genotype A症例は どのようにひろまったか？ (系統樹による解析結果)



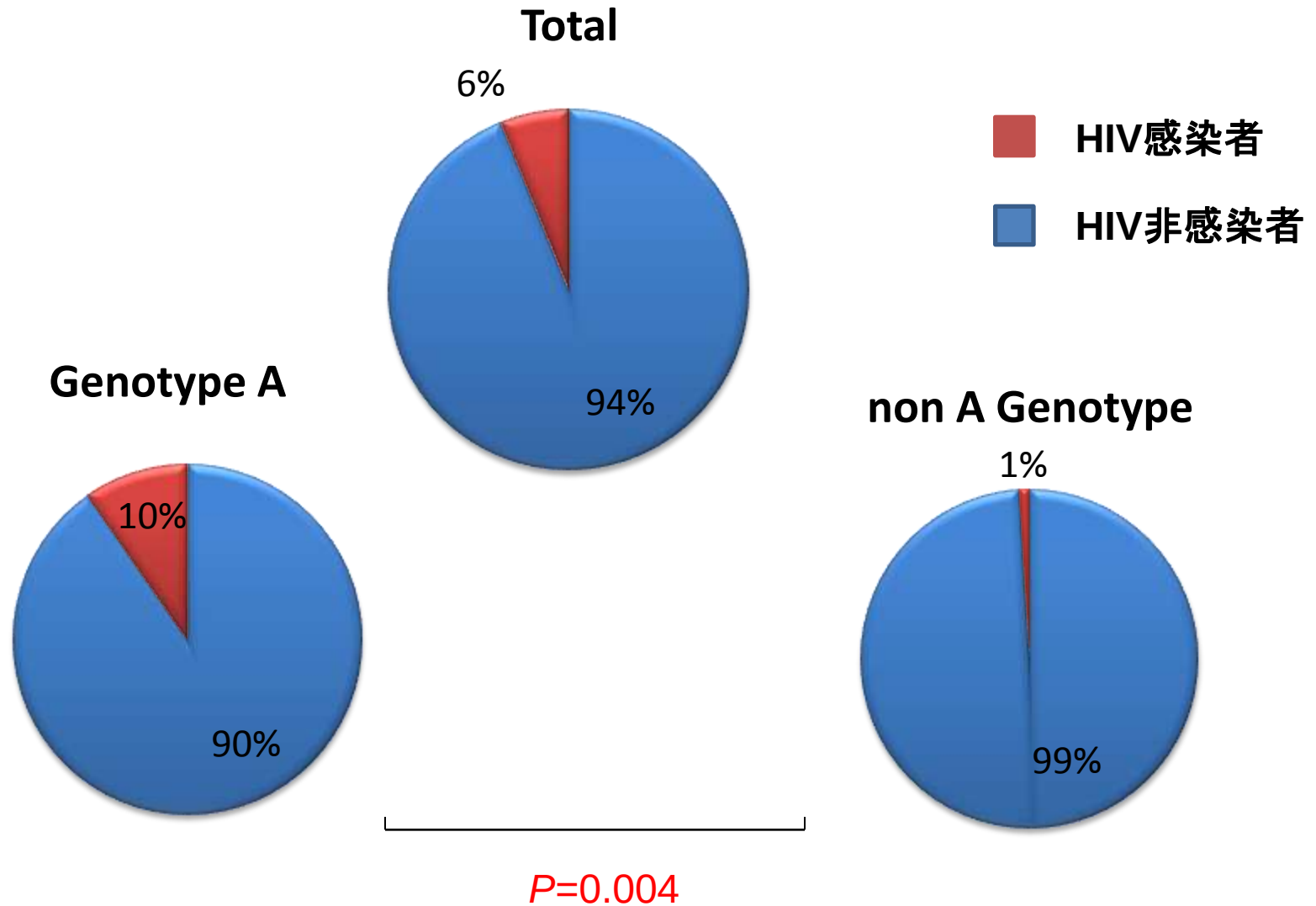
既に多くが国内感染である！



- **B型急性肝炎におけるgenotype Aの割合は都市部、地方部共に年々増加傾向にある。**
- **系統解析によると、すでにgenotype Aの大部分の症例が国内感染である。**

Genotype Aの特徴は？

B型急性肝炎症例におけるHIV共感染率



Genotype A に関する臨床的特徴

Features	Genotype A (n=107)	Non-A genotype (n=105)	P
Age (years)	36.3±12.0	40.7±14.3	0.020
Gender (male:%)	102 (95.3%)	75 (71.4%)	<0.001
HBeAg positivity (%) (診断時)	104 (97.2%)	79 (75.2%)	<0.001
ALT (peak)	1210±646	2225±2851	0.045
T-bil (peak)	9.9±9.4	7.5±6.7	0.575
HBV-DNA (peak)	7.0±1.5	5.8±1.5	<0.0001
HBsAg消失までの期間 (month)	6.7±8.5	3.4±6.5	<0.0001
慢性化率 (%)	8 (7.5%)	1 (0.9%)	0.018
感染原因(性行為感染)	81/84 (96.4%)	71/79 (89.9%)	0.095
核酸アナログ投与の有無	61 (57.0%)	42 (40.0%)	0.013

B型急性肝炎ジェノタイプAの慢性化率 (これまでの報告のdiscrepancy)

Journal of Medical Virology 76:33–39 (2005)

Persistence of Acute Infection With Hepatitis B Virus Genotype A and Treatment in Japan

Yoshiyuki Suzuki,^{1*} Mariko Kobayashi,² Kenji Ikeda,³ Fumitaka Suzuki,¹ Yasuji Arase,¹ Norio Akuta,¹ Tetsuya Hosaka,¹ Satoshi Saitoh,¹ Masahiro Kobayashi,¹ Takashi Someya,¹ Marie Matsuda,² Junko Sato,² Sachiyo Watabiki,² Yuzo Miyakawa,³ and Hiromitsu Kumada¹

¹Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

²Research Institute for Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

³Miyakawa Memorial Research Foundation, Tokyo, Japan

慢性化率23%

Among the 97 adult patients with acute hepatitis B who were admitted to Toranomon Hospital from 1997 to 2003, 31 (32%) were infected with hepatitis B virus (HBV) genotype A, nine (9%) with genotype B, 44 (45%) with genotype C, one (1%) each with genotypes E and F. HBV in the remaining 11 (11%) patients were untypeable. All the 31 patients with acute hepatitis B caused by HBV genotype A infection were male with a median age of 31 years.

INTRODUCTION

Approximately 350 million people are infected persistently with hepatitis B virus (HBV) throughout the world [Lee, 1997], and most reside in Asia and Africa. There are eight genotypes of HBV, defined by a sequence

Original Article

Intervirology

Intervirology 2010;53:70–75
DOI: 10.1159/000252788

Published online: January 5, 2010

Dynamic Epidemiology of Acute Viral Hepatitis in Japan

Koji Yano^{a,b} Yoko Tamada^b Hiroshi Yatsushashi^b Atsumasa Komori^b
Seigo Abiru^b Kiyooki Ito^a Naohiko Masaki^a Masashi Mizokami^a
Hiromi Ishibashi^b Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group

^aResearch Center for Hepatitis and Immunology, International Medical Center of Japan, Kohndai Hospital, Chiba, and ^bClinical Research Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

慢性化率3%

Key Words

Acute hepatitis · Epidemiology · Hepatitis B virus genotype A · Hepatitis E

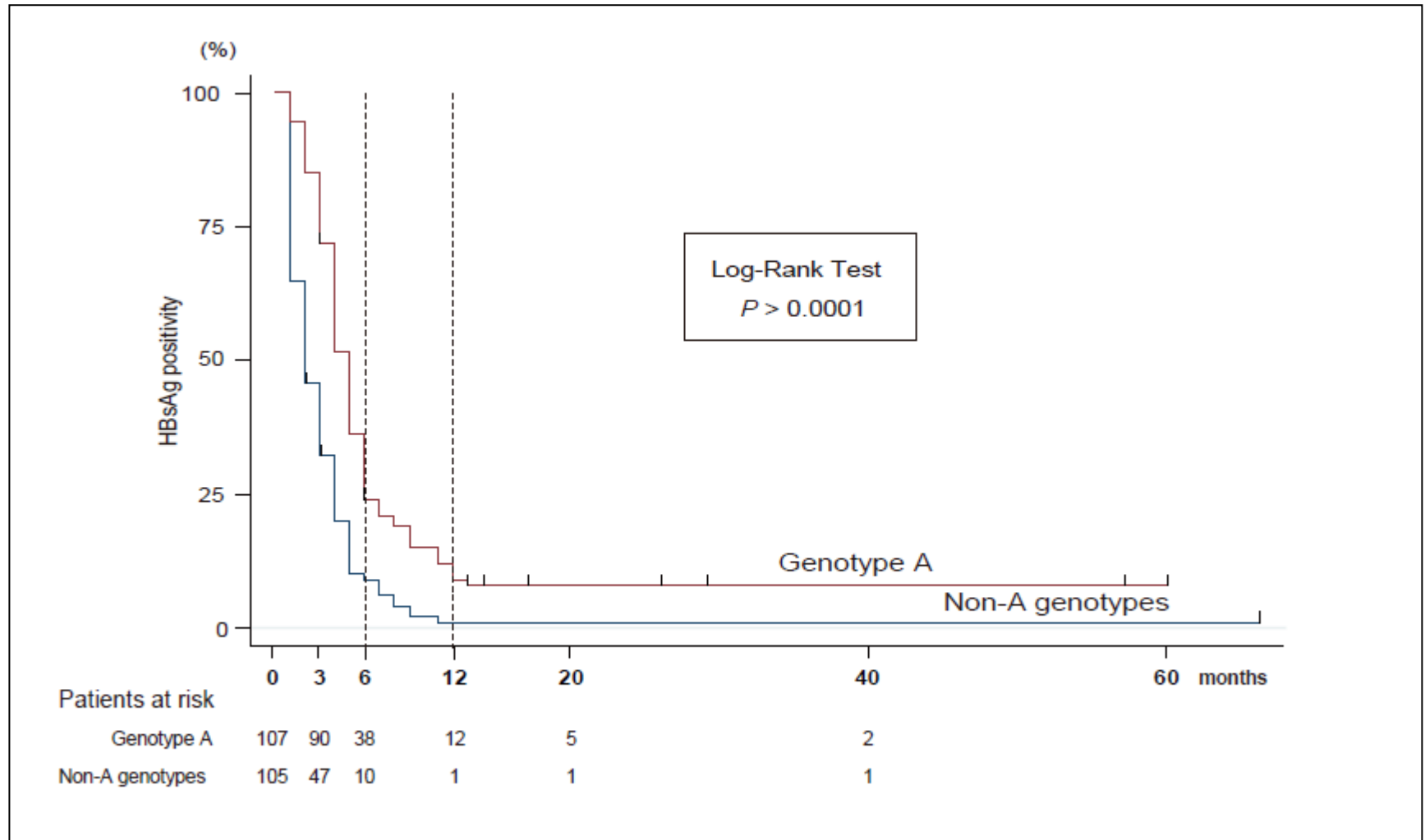
Abstract

The epidemiology of acute viral hepatitis (AVH) is dynamic and affected by many factors including hygiene, socioeconomic status and vaccination coverage. A total of 4,302 cases of AVH were sequentially enrolled in this nationwide study between 1980 and 2008. Of the cases of AVH, acute hepatitis

Acute viral hepatitis (AVH) is caused by infection with any hepatitis virus, of which the 3 most commonly identified in Japan are hepatitis A (HAV), hepatitis B (HBV), and hepatitis C (HCV). In addition, after excluding other known non-hepatitis viruses, such as Epstein-Barr virus, herpes simplex virus and other causes of acute hepatic injury including autoimmune hepatitis and alcoholic hepatitis, non-ABC acute hepatitis can be categorized. All of these unrelated viruses can produce an acute ill-

慢性化の定義: 肝炎が持続し、6カ月以上HBsAgが持続陽性

The cumulative rate of HBsAg disappearance rate by Kaplan-Meier method (n=212)



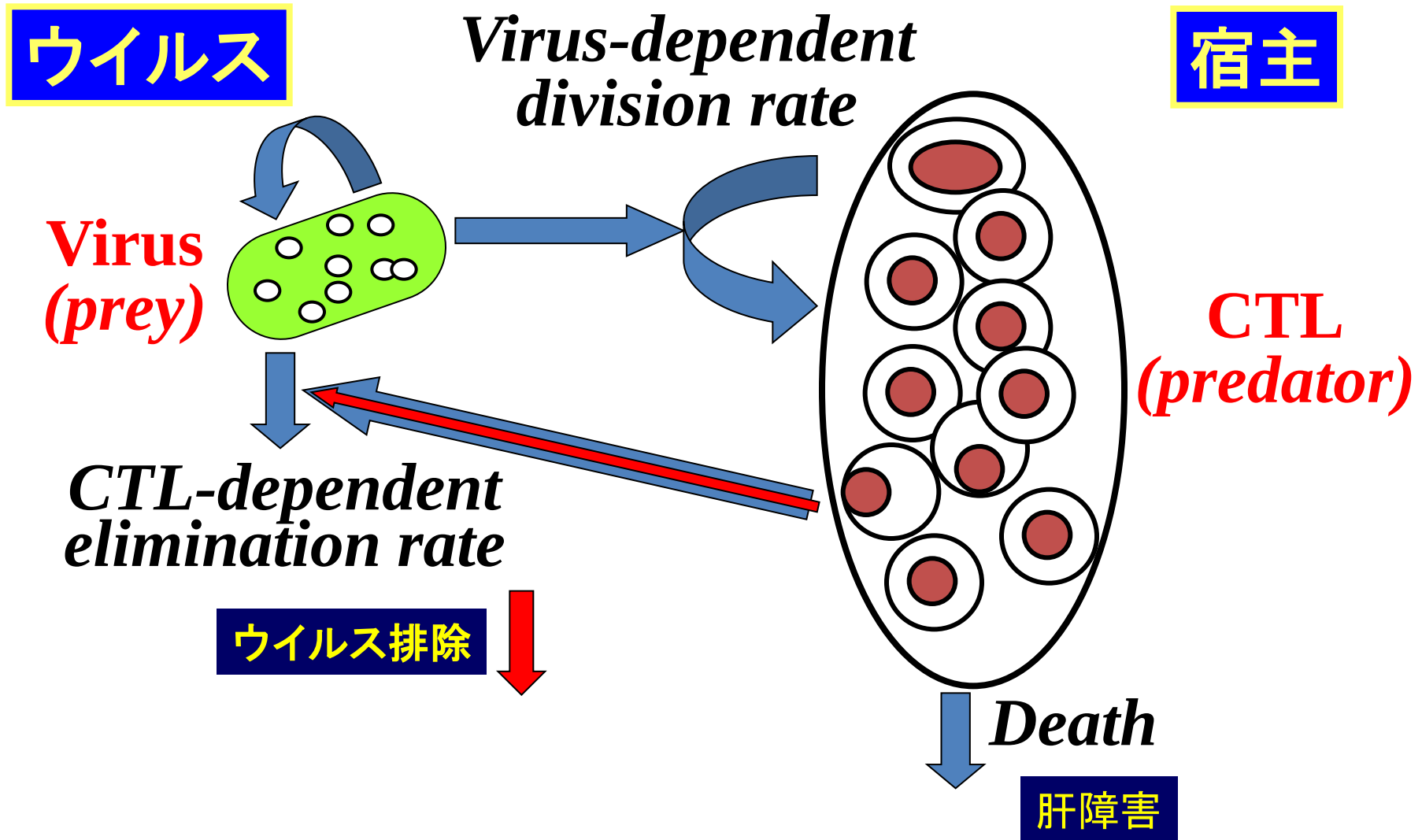
B型急性肝炎の慢性化に関する臨床的特徴

Features	Chronicity following AHB (n=9)	Self-limited AHB (n=203)	<i>P</i>
Age (years)	46.7±14.0	38.1±13.2	0.061
Gender (male:%)	8 (88.9%)	169 (83.3%)	0.677
HBeAg positivity (%) (診断時)	8 (88.9%)	175 (86.2%)	0.815
ALT (peak)	753±513	1787±2118	0.0089
T-bil (peak)	3.8±6.6	8.7±8.2	0.0039
HBV-DNA (peak)	7.9±1.4	6.4±1.6	0.0046
HBV genotype A (%)	8 (88.9%)	99 (48.8%)	0.018
性行為感染	6/6 (100%)	146/157 (93.0%)	0.356
核酸アナログ投与の有無	8 (88.9%)	98 (48.0%)	0.017

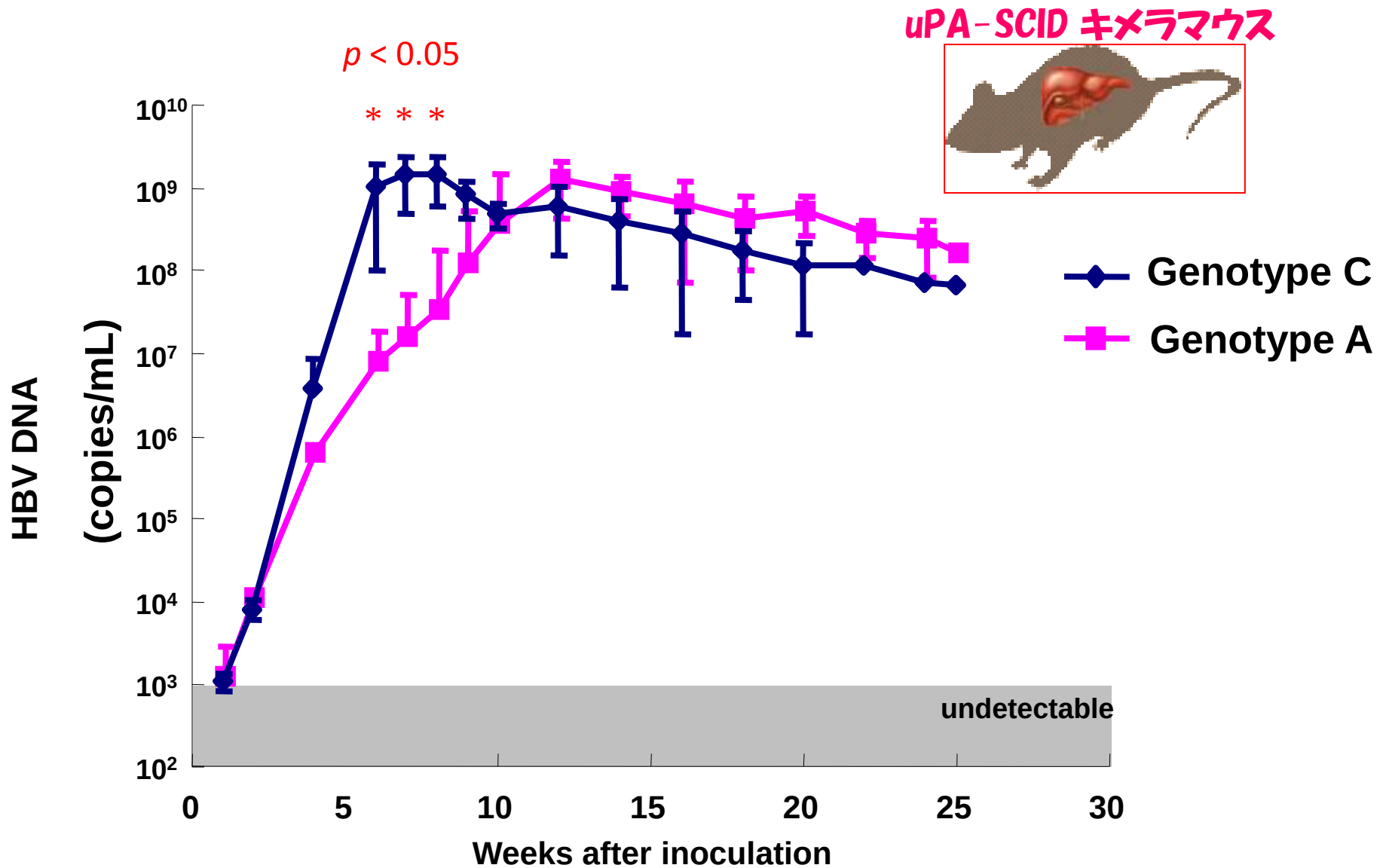
- **B型急性肝炎の慢性化は12カ月以上のHBsAg持続と定義すべきである。**
- **Genotype A症例のHBsAg持続期間は他のgenotypeより長いが上記の定義によると大部分が慢性化ではなく遷延化例である。**
- **Genotype AはB型急性肝炎の慢性化に対する独立した危険因子である。**
- **HBV DNA量高値、軽度の肝障害は慢性化症例の特徴である。**

Genotype Aによる慢性化機序は？

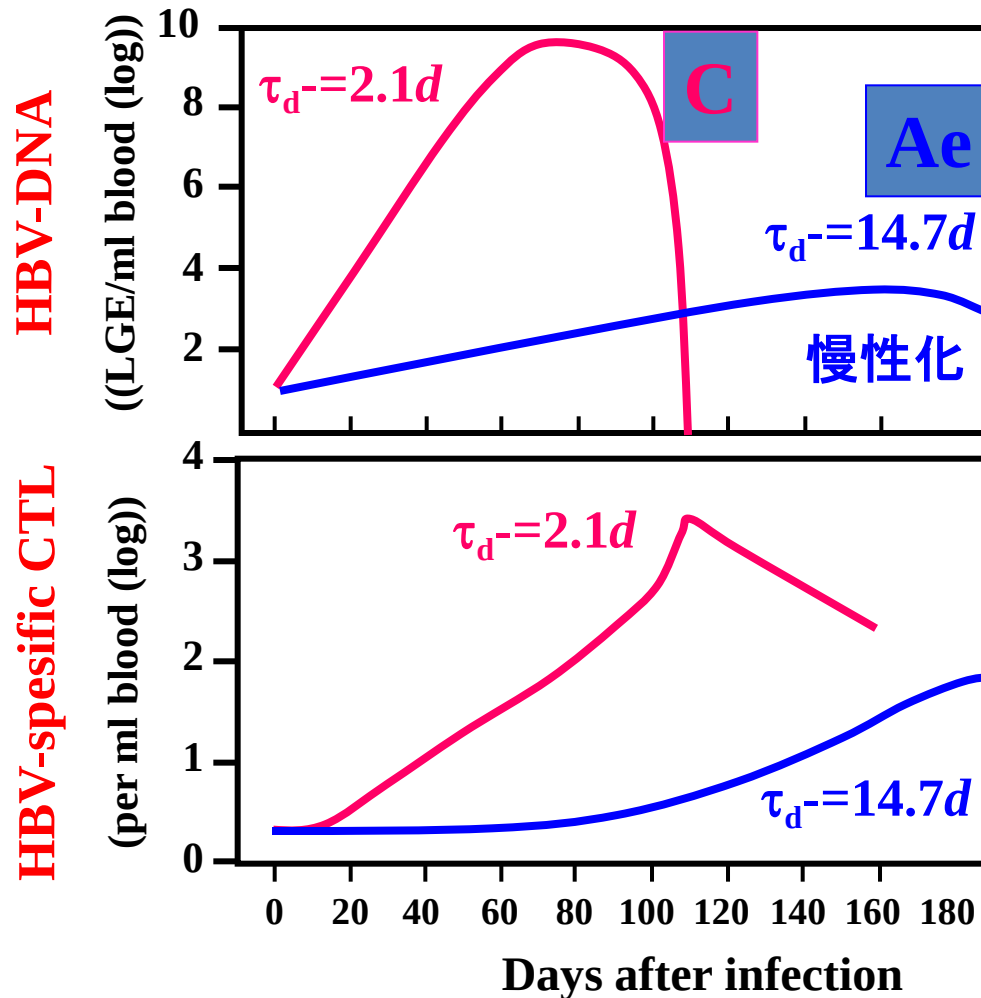
なぜ' Genotype A' はキャリア化しやすいのか？



ジェノタイプAはCより増殖速度が遅い

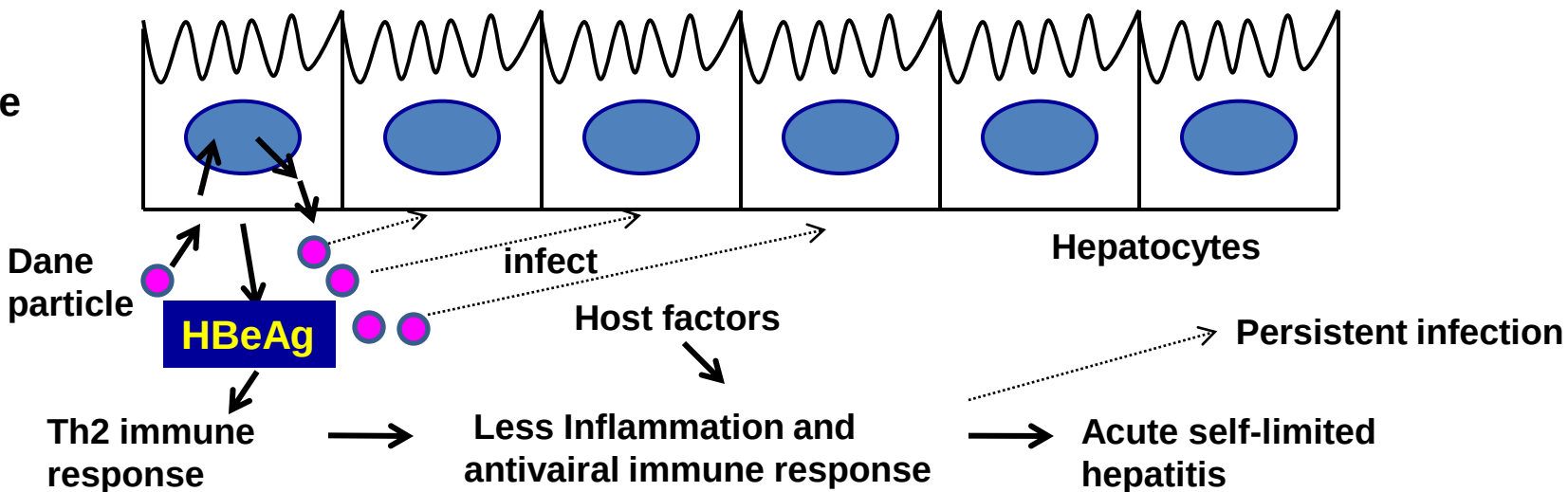


Model predictions of HBV-CTL dynamics for different virus population doubling times

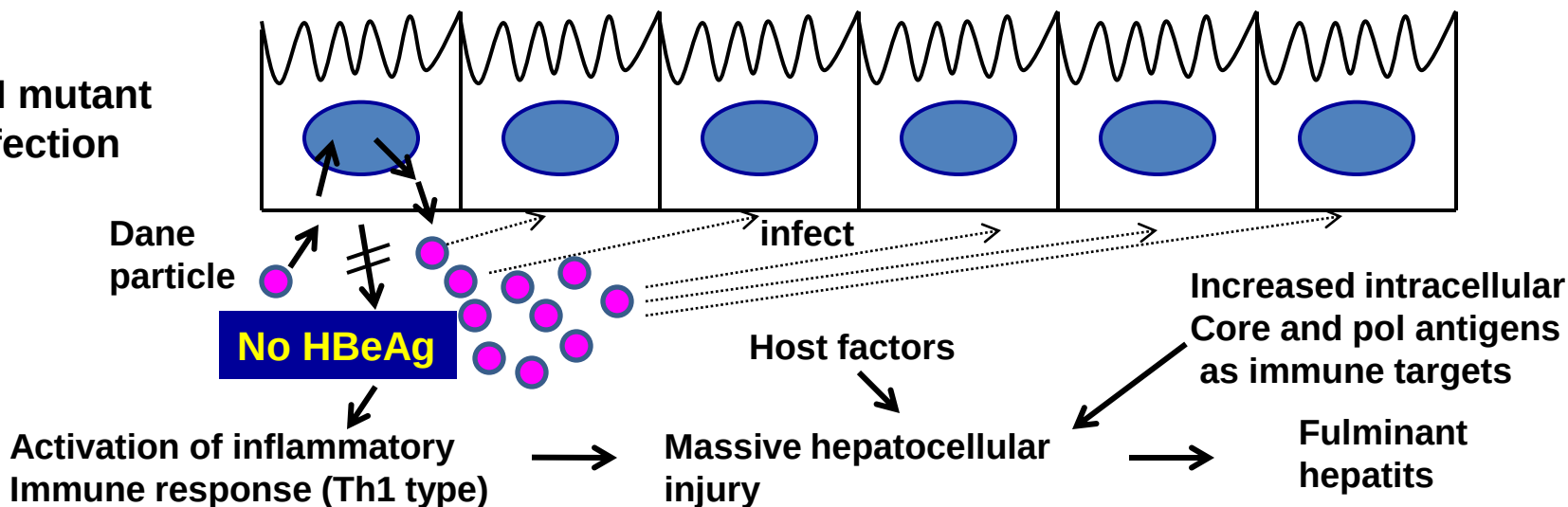


HBe抗原は免疫寛容、持続感染に関与する

Wild Type Infection



FH mutant Infection

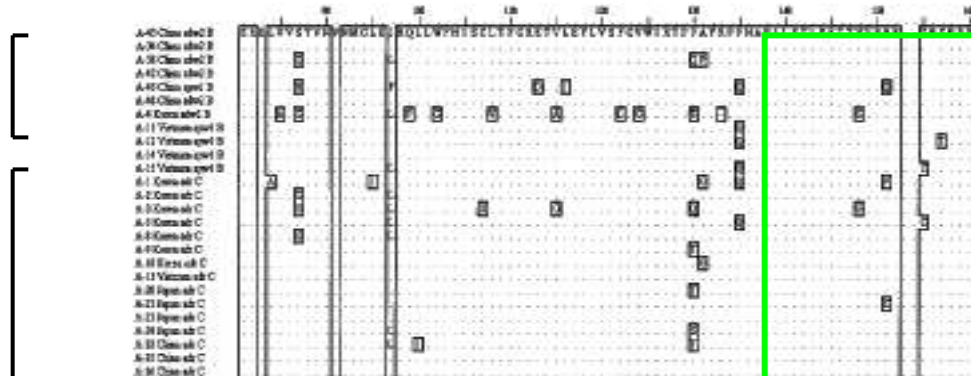


(Milich and Liang. Hepatology 2003)

プレコア、コア領域のアミノ酸配列

genotype B

genotype C

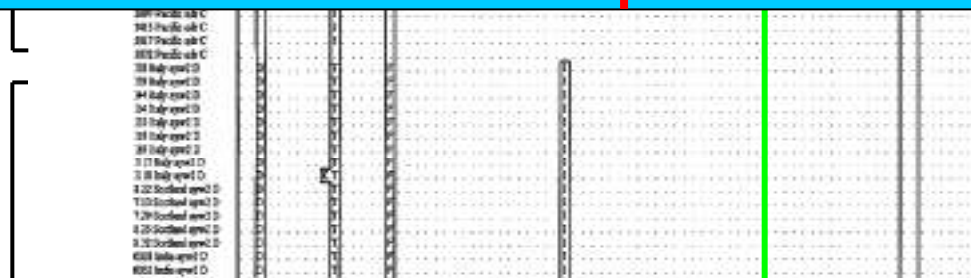


154a.a

Genotype B,C and D : ...TTVVRRR--GRSPRRRTSPRRRRRSQ...

(Messageot et al., J Biol Chem, 2003)

genotype D



156a.a

Genotype A : ...TTVVRRRDRGRSPRRRTSPRRRRRSQ...

↑
↑
?

genotype A

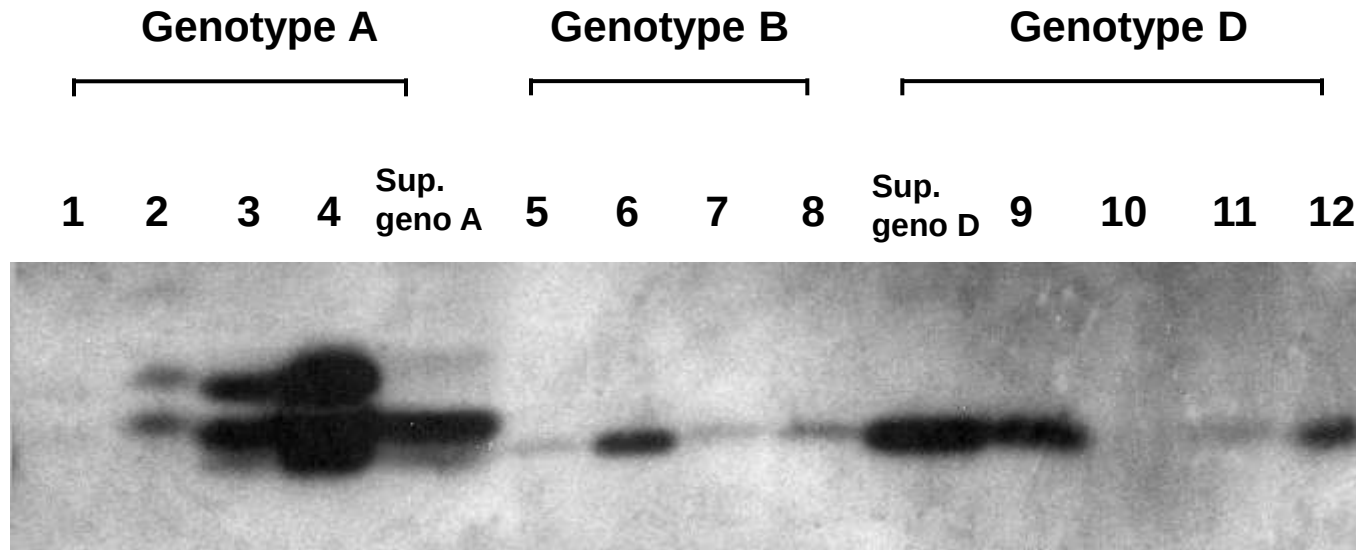


(Jazzayeri et al., J Viral Hepat, 2004)

Genotype Aのみ2アミノ酸(DR)の挿入を認める

Genotype (n)	Insertion of DR at 154 aa (%)
A (175)	171 (97.7%)
B (180)	0 (0%)
C (328)	0 (0%)
D (171)	0 (0%)
E (71)	0 (0%)
F (29)	0 (0%)
G (13)	0 (0%)
H (14)	0 (0%)

Infection with Genotype A but not genotype B or D produced multiple HBeAg species (from patient's sarum samples)

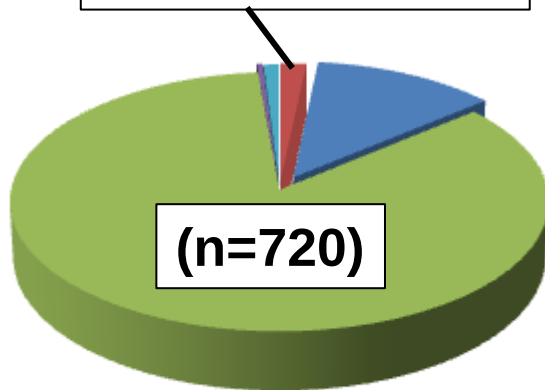


B型慢性肝炎におけるジェノタイプ分布の 現状およびその特徴

B型慢性肝炎最近5年每 Genotype分布

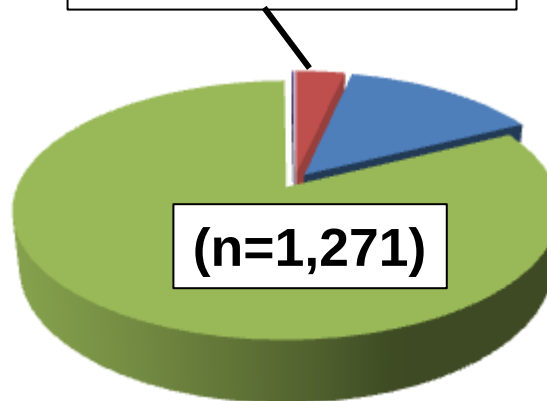
- Genotype A
- Genotype B
- Genotype C
- Genotype D
- Others

Genotype A: 1.7%



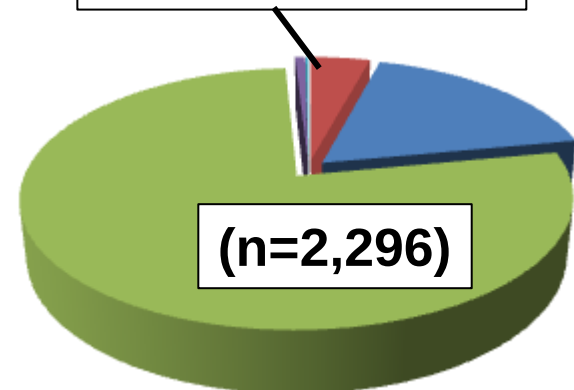
1999-2000

Genotype A: 3.5%



2005-2006

Genotype A: 4.2%



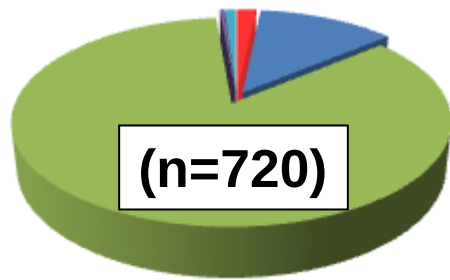
2010-2011

(n=720)

(n=1,271)

(n=2,296)

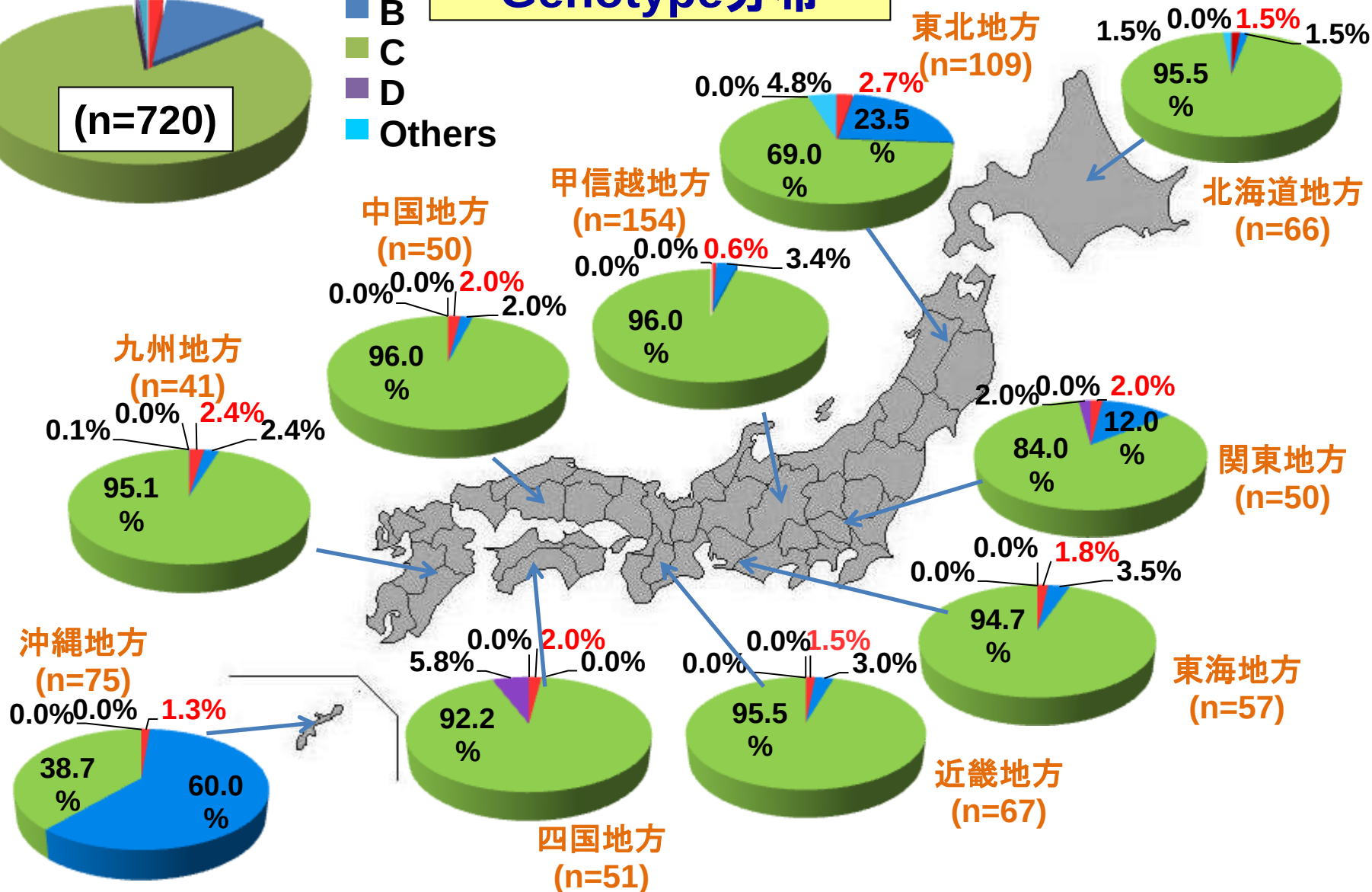
Genotype A: 1.7%



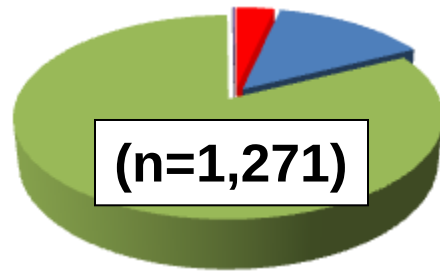
■ A
■ B
■ C
■ D
■ Others

B型慢性肝炎地域毎 Genotype分布

1999-2000年



Genotype A: 3.5%

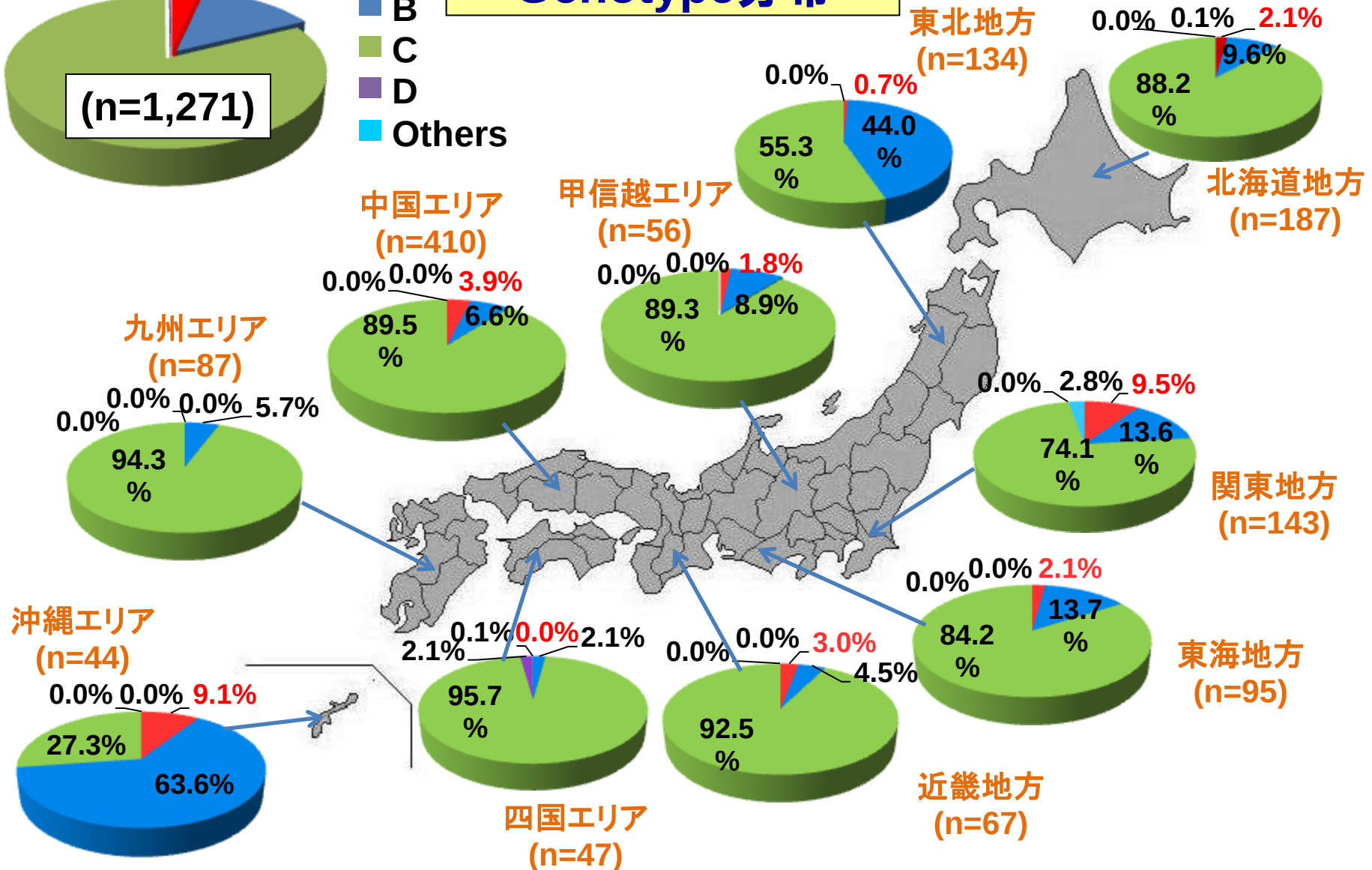


(n=1,271)

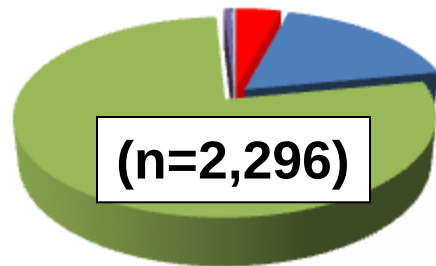
■ A
■ B
■ C
■ D
■ Others

B型慢性肝炎地域毎 Genotype分布

2005-2006年



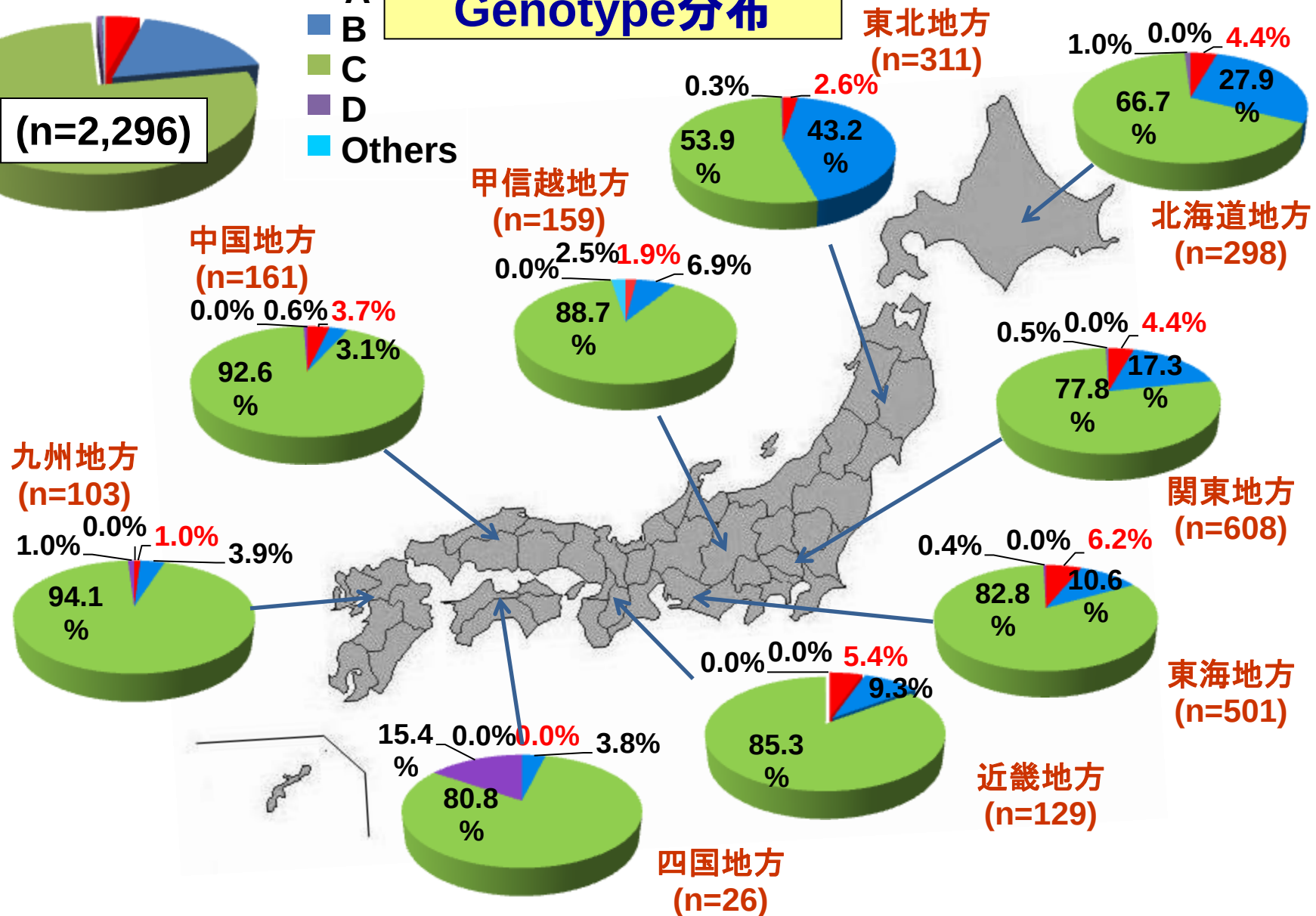
Genotype A: 4.2%



■ A
■ B
■ C
■ D
■ Others

B型慢性肝炎地域毎 Genotype分布

2010-2011年

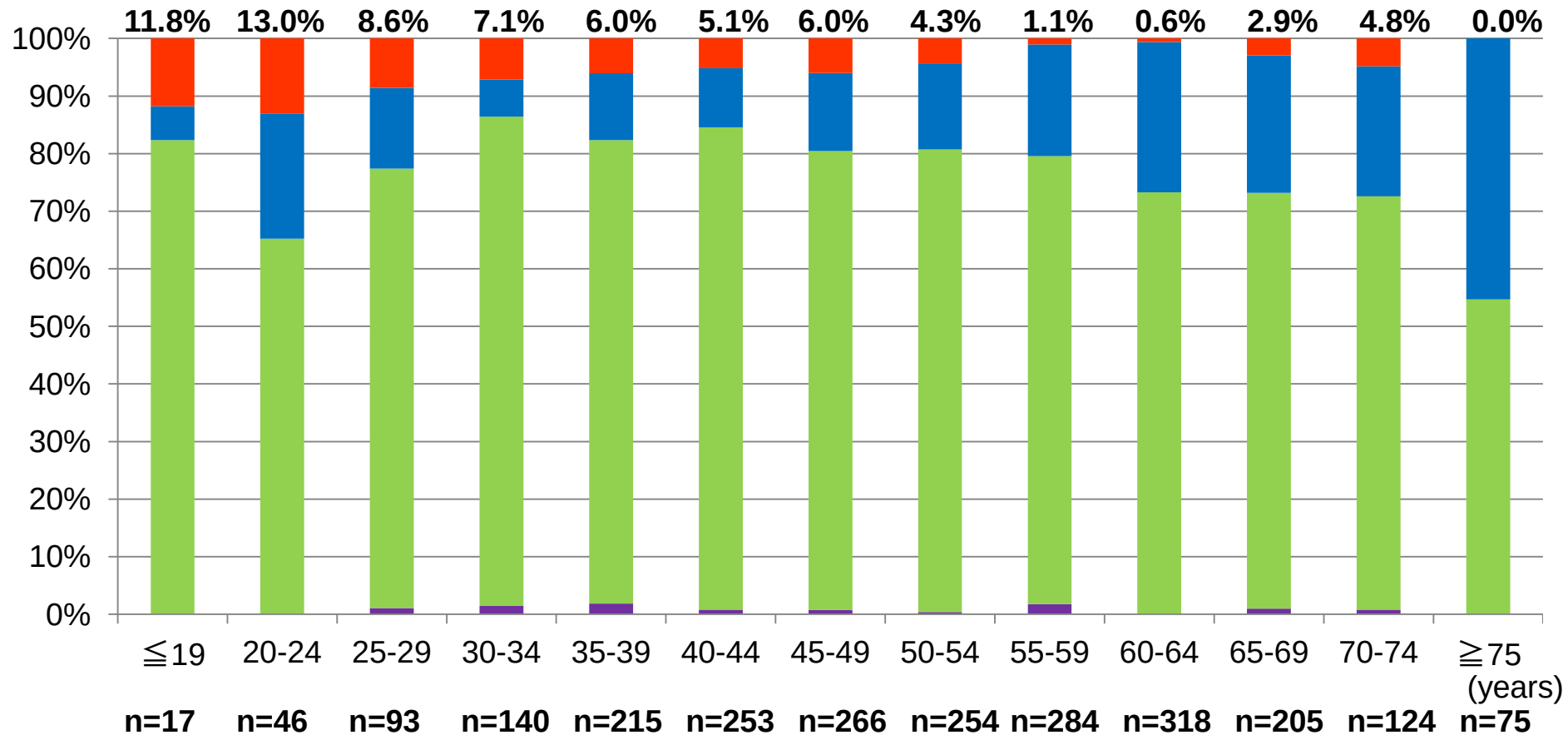


B型慢性肝炎における各genotypeの臨床的特徴

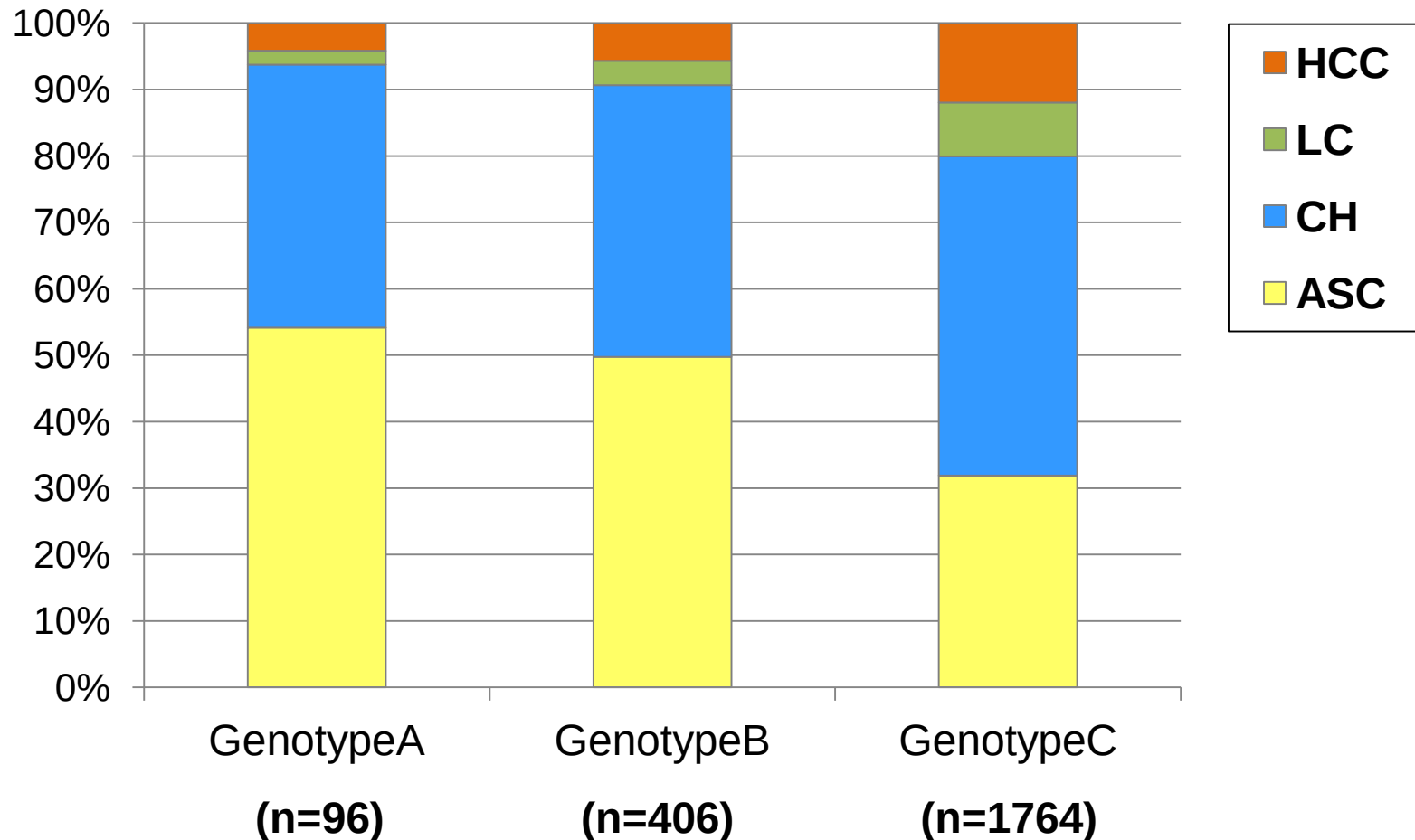
	HBV genotype				
Characteristics	A (n=96)	B (n=405)	C (n=1,769)	D (n=14)	P value
Age (years)	48.3 ± 13.3	55.7 ± 14.4	50.6 ± 13.7	43.1 ± 14.6	< 0.0001
Male gender	65 (67.7)	249 (61.5)	1,009 (57.0)	3(21.4)	0.002
Diagnosis					< 0.001
Inactive carrier state	49 (51.0)	206 (50.9)	573 (32.4)	10 (71.4)	
Chronic hepatitis	36 (37.5)	157 (38.8)	847 (47.9)	3 (21.4)	
Cirrhosis	4 (4.2)	15 (3.7)	144 (8.1)	1 (7.1)	
HCC	7 (7.3)	27 (6.7)	205 (11.6)	0 (0.0)	
Blood tests					
Platelet (10 ⁴ /mm ³)	19.0 ± 6.0	19.2 ± 6.4	18.5 ± 6.6	19.8 ± 4.8	0.179
ALT (IU/L)	28.3 ± 21.5	35.3 ± 64.7	33.0 ± 44.1	41.1 ± 75.9	0.528
AST (IU/L)	26.9 ± 13.6	34.1 ± 54.9	30.7 ± 33.6	33.4 ± 36.7	0.263
ALP (U/L)	247.8 ± 132.9	246.2 ± 97.7	250.1 ± 119.6	266.6 ± 94.3	0.886
GGT (U/L)	36.4 ± 54.7	39.7 ± 52.6	36.2 ± 51.9	19.1 ± 14.7	0.371
HBV markers					
HBeAg (positive rate)	12 (12.5)	32 (7.9)	413 (23.3)	1 (7.1)	< 0.001
HBV-DNA (log copies/ml)	3.8 ± 1.7	4.1 ± 1.7	4.1 ± 2.1	4.6 ± 2.1	0.512

B型慢性肝炎における 年齢別Genotype分布 (2010-2011年) n=2,290

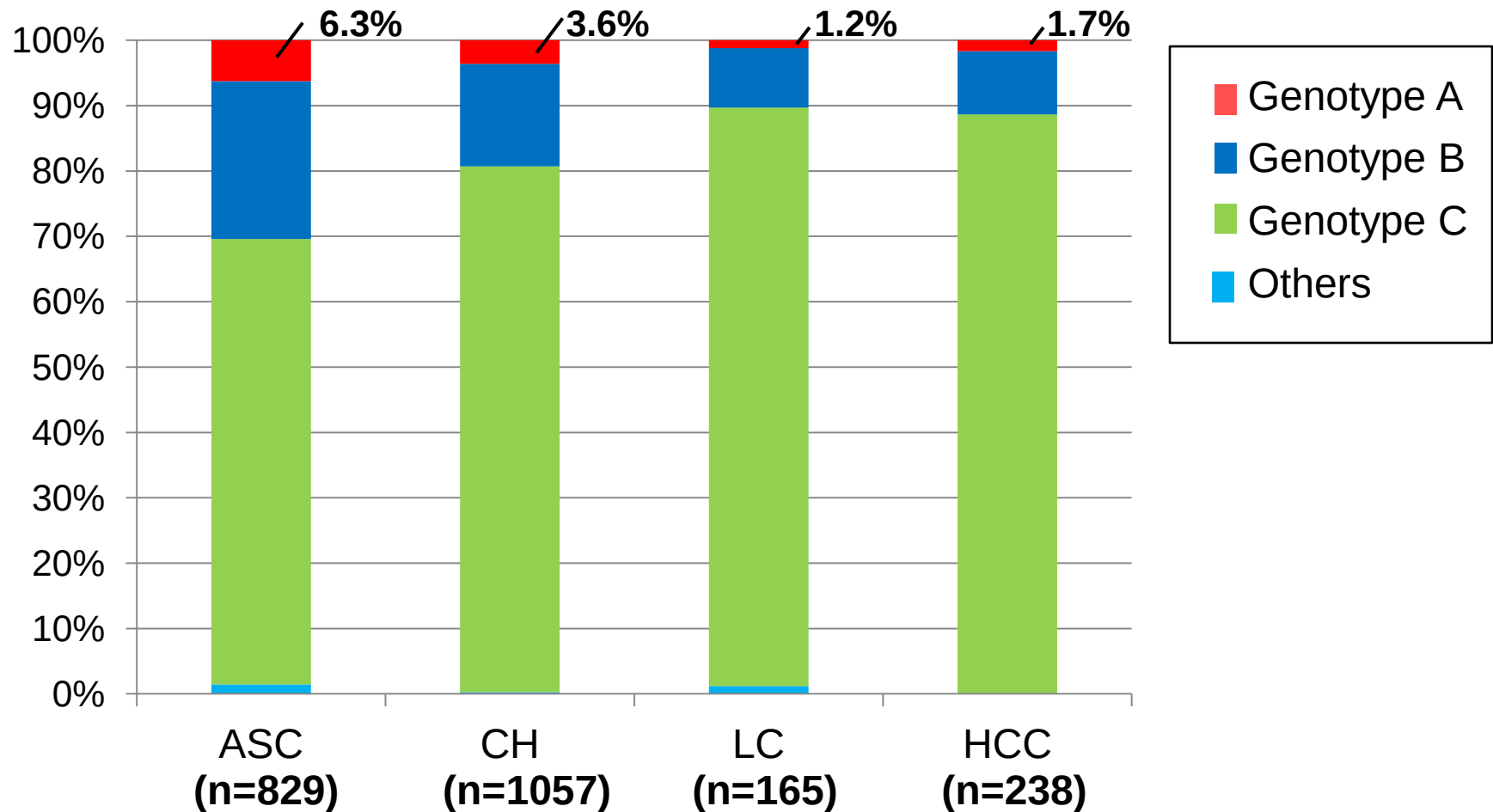
- Genotype A
- Genotype B
- Genotype C
- Genotype D
- Others



B型慢性肝炎におけるGenotype毎病態分布 (2010-2011年)



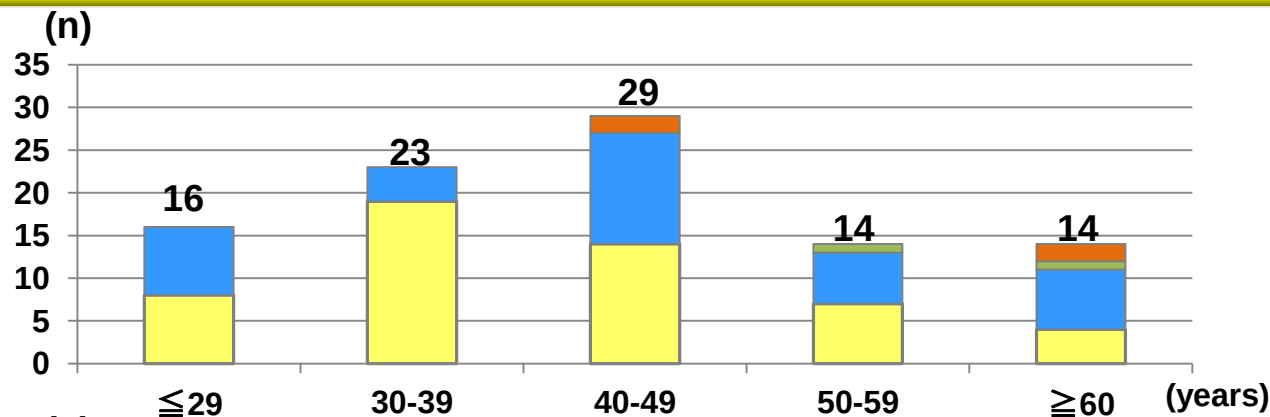
B型慢性肝炎における病態毎genotype分布 (2010-2011年)



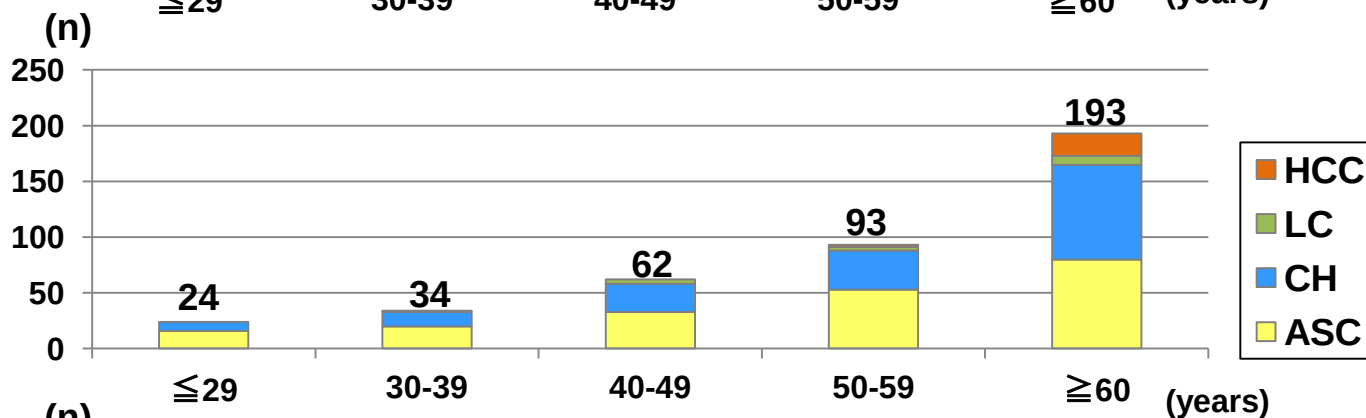
B型慢性肝炎の各Genotypeにおける年齢毎病態分布

2010-2011年

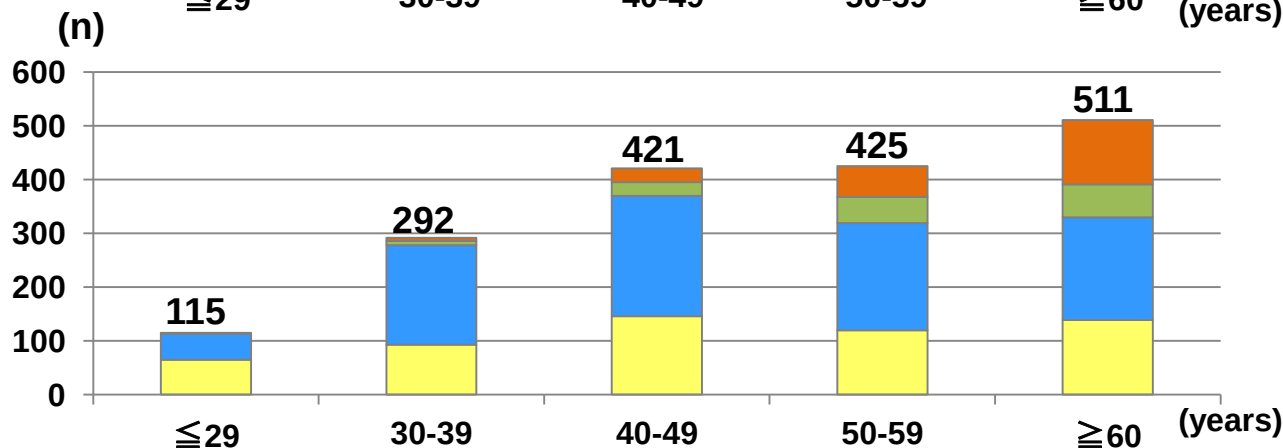
Genotype A
(n=96)



Genotype B
(n=406)



Genotype C
(n=1,764)



- **B型慢性肝炎においても、genotype Aは増加している。**
- **B型慢性肝炎において、genotype AおよびDは若年者に多数認めた。**
- **Genotype AやBと比較してgenotype Cにおいて進行した症例を多数認めた。**