<Editorial>

わが国における B 型肝炎ウイルス遺伝子型の分布

四柳 宏^{1)*} 小池 和彦²⁾

はじめに

わが国における B 型肝炎ウイルス (HBV) 遺伝子型 (genotype) の分布に関してはこれまで主として急性肝炎、慢性肝炎患者を対象にした検討がなされてきた。その概略は本誌 49 巻 12 号に松浦らによってまとめられている。これらの成績は医療機関を訪れた患者という大きなバイアスが入っており、本邦における HBV genotype の実際の分布を反映しているかどうかは不明であった。また、地域における特徴に関しても十分にわかっていなかった。

本号に報告されている田中らの「わが国の献血者における HBV-genotype の都道府県別分布」は、本邦の献血者における HBV genotype をまとめたものである¹⁾。同じ著者らにより、わが国の献血者における HBV-genotype の分布を年齢、性別にまとめた論文も最近公表され²⁾、これら 2 本の論文により、本邦の HBV genotype の分布に関して興味深い事実が明らかにされた。本稿ではこれらの論文を中心に、わが国における HBV Genotype の疫学に関してまとめてみたい。

地域別に見た慢性肝疾患例及び献血者の

Genotype 分布に関して

本邦における慢性肝疾患例における HBV genotype の分布は 2001 年に Orito らにより最初に報告されているが³⁾、この報告では沖縄県と山形県で Genotype B の割合が多いとされている。その後秋田県でも genotype B の割合が多いことが判明した⁴⁾。今回の田中論文でもこの 3 県における Genotype B の割合は 70% 以上を占めている。田中論文は献血者が対象であり、IgM-HBc 抗体陽性例は少ないことから、慢性肝疾患患者に比較的近い genotype 分布が示されていると考えられる²⁾。

今回 Genotype B の割合が 50% を超えたのは前述の 3 県の他に埼玉県、新潟県が挙げられる。新潟県は Orito

らの調査時は Genotype B の慢性肝疾患に占める割合は 4.6% であり、その原因に関しては今後検討が必要と思われる。ただし、Genotype B の症例は Genotype C の症例に比べて早く HBe-seroconversion が起こるため、肝病変の進展速度が緩やかであり、医療機関を受診する機会が少ない可能性がある⁵⁾。この点も考慮する必要がある。

いずれにしても、Genotype B は山形、秋田の 2 県を中心とした東北地方と沖縄県に多く分布していること、逆に中国地方や九州地方では少ないことが確認されたと言えよう。

本邦の B 型肝炎患者における

HBV subgenotype 分布

HBV genotype には現在 A から H までの 8 つがあるが、Genotype A, B, C, D, F の 5 つはさらに細かな subgenotype に細分化できる。外来株である genotype A には A1/Aa (アジア・アフリカ型)、A2/Ae (欧米型) など 5 つの subgenotype が知られている。Genotype B には日本株である B1/Bj、中国株である B2/Ba をはじめ 7 つの subgenotype が知られている。Genotype C には南/東南アジア株である C1/Cs、本邦、韓国などの主な株である C2/Ce をはじめ 5 つの Subgenotype が知られている。Genotype D は 5 つの、Genotype F は 4 つの Subgenotype に細分化される⁶⁾。

これまでの本邦からの報告で Subgenotype まで取り扱ったものは少ない。Hayashi らは中京地方の急性肝炎の症例に関して Subgenotype まで含めた解析を行っている⁷⁾。A1/Aa の genotype A に占める割合は約 10%、B2/Ba の genotype B に占める割合は約 25%、C1/Cs の Genotype C に占める割合は約 5% と報告している。また、Kobayashi らは急性及び慢性肝疾患の Genotype 分布の変遷を報告しているが⁸⁾、A1/Aa の genotype A に占める割合は約 10%、B2/Ba の genotype B に占める割合は約 20%、C1/Cs の症例は存在しなかったとしている。今回の田中らの報告によれば献血者において A1/Aa の genotype A に占める割合は約 28%、B2/

1) 東京大学医学部生体防御感染症学

2) 東京大学医学部消化器内科学

*Corresponding author: hyotsu-ky@umin.ac.jp

Table 1

	著者	発表年	地域	人数	A	Genotype 及び subgenotype				その他及び 重複感染			
						A1/Aa	A2/Ae	B	BI/Bj	B2/Ba	C	CI/Cs	C2/Ce
献血者	HBs 抗原陽性者 (全例)	2009	全国 47 都道府県	1887	5.6	28.3	70.8	30.8	66.6	23.8	62.6	1	
	初回献血者			1349	5			31			62.3	1.7	
	反復献血者			538	6.9			30.3			62.3	0.5	
	IgM-HBc 抗体 陽性者			61	21.7			15			63.3	0	
	NAT 陽性			68	19.1			16.2			63.2	1.5	
患者	慢性肝疾患	2001	全国 12 都道府県	720	1.7			12.2			84.7	1.4	
		2002	東京, 神奈川県	1077	1.9			9.4			87.7	1	
		2006	愛知・岐阜	80	0			6.3			84.7	9	
		2007	愛知・岐阜	123	3.3			15.4			81.3	0	
		2008	東京, 神奈川県	4129	3	9.5**	76.6**	12.3	74.5**	19.6**	84.5	0**	
		2009	全国 14 都道府県	1271	3.5			14.1			82.2	0.2	
	急性肝炎	Matsuura et al.*11	2005	全国 9 都道府県	145	19			5			75	1
		Yotsuyanagi et al.*12	2005	全国 9 都道府県	97	32			9			45	14
		Suzuki et al.*13	2005	東京, 神奈川県	301	14.3			14.6			67.4	3.7
		Ozasa et al.*14	2006	全国 14 都道府県	485	19			12			46	23
		Sugauchi et al.*15	2006	全国 19 都道府県	98	18.4			4.1			74.5	3
		Takeda et al.*10	2006	愛知・岐阜	123	21.1			8.1			67.5	3.3
		Hayashi et al.*7	2007	愛知・岐阜	139	22.3	9.6	90.4	8.6	75	25	64.7	4.2
		Hayashi et al.*16	2008	愛知・岐阜	126	28.6	9.5**	76.6**	10.3	74.5**	19.6**	59.5	1.6
		Kobayashi et al.*8	2008	東京, 神奈川県	146	46.5			11			41.1	1.4
		Yamada et al.*17	2008	東京, 神奈川県									

**急性・慢性の合計

Ba の genotype B に占める割合は約 23% と算出され、Genotype A1/Aa の割合が献血者で高いことがわかる。

田中らの報告で割合の高い Genotype A1/Aa の分布は、関東、中京、関西地方の中核都市に加えて岡山/広島に限られており、Genotype A2/Ae が四国以外の全地域に広がってきているのとは対照的である。急性肝炎における Genotype A の症例の多くには不特定パートナーとの性交渉歴が認められることが既に指摘されているが、Genotype A1/Aa と A2/Ae の分布の違いが異なる原因については今後疫学調査を中心とした更なる検討が必要である。

田中らの報告では B2/Ba の症例の genotype B に占める割合は約 4 分の 1 であった。B2/Ba の症例の割合が高いのは A1/Aa 同様関東、中京、関西、そして九州の地方中核都市であった。B2/Ba は中国株であり、これらの都市に中国出身者が増加しつつある現状と関連があるものと推察される。同様の傾向は Kobayashi らによっても指摘されている。しかしながら、Kobayashi らは、B2/Ba の genotype B に占める割合は 1971 年から 1996 年までの間は変化がなかったとも報告しており、Subgenotype Ba も本邦にかなり古くから存在していたことが示唆される⁸⁾。

HBV genotype の分布に関して現在まで報告されている主な成績を Subgenotype まで含めて Table 1 にまとめた。

年齢による HBV genotype 分布の違い

慢性肝疾患の HBV genotype 分布を年齢別に解析するためには多くの症例が必要である。Matsuura らは全国 14 都道府県から 1271 例の慢性肝疾患 (genotype A 44 例, genotype B 179 例, genotype C 1046 例) における Genotype 分布を年齢別に解析している¹¹⁾。Genotype A の症例は 40 歳未満の症例, Genotype B の症例は 60 歳以上の症例, Genotype C の症例は 40 歳以上 60 歳未満の症例に多く認められる傾向があった。この傾向は献血者でも全く同様であった。また、Genotype A (Ae) に関しては感染例のほとんどは男性であり、不特定の同性、異性との性交渉が感染の原因であることと一致しているものと考えられた。

Matsuura らは病型分布も報告している。上述の通り Genotype C は Genotype C に比べて進展慢性肝疾患の合併率は低いものの、50 歳以上の症例を中心に肝硬変/肝細胞癌の症例が認められた。また、genotype A の症例でも 50 歳以上の症例に肝硬変/肝細胞癌の症例が認

められた。Genotype C 以外でも高齢になると進展慢性肝疾患の合併があることを忘れてはいけない。

おわりに

本邦における HBV 感染の疫学は、居住民族及び性風俗の多様化に伴い、急速に変化してきている。HBV genotype の測定により、今後多くの点が明らかにされていくものと期待される。

文 献

- 1) 田中昌子, 鈴木雅治, 吉川 昭, 他. わが国の献血者における HBV-genotype の都道府県別分布. 肝臓 2009 ; 50 : 320—323
- 2) Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, et al, and the Japanese Red Cross HBV Genotype Research Group. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. Transfusion 2009
- 3) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology 2001; 34: 590—594
- 4) 倉光智之, 小松眞史, 戸堀文雄. 本邦における HBV genotype の変遷とその臨床的意義 当地域における HBV 持続感染例の genotype の年代別の推移. 肝臓 2005 ; 46 (Suppl. 2) : A384
- 5) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. Hepatology 2001; 33: 218—223
- 6) Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. World J Gastroenterol 2007; 13: 14—21
- 7) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, et al. Association of hepatitis B virus subgenotypes and basal core promoter/precore region variants with the clinical features of patients with acute hepatitis. J Gastroenterol 2008; 43: 558—564
- 8) Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, et al. Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. J Med Virol 2008; 80: 1880—1884
- 9) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. J Gastroenterol 2002; 37

- (1): 35—39
- 10) Takeda Y, Katano Y, Hayashi K, et al. Difference of HBV genotype distribution between acute hepatitis and chronic hepatitis in Japan. *Infection* 2006; 34: 201—207
 - 11) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1476—1483
 - 12) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, et al; Japanese Acute Hepatitis B Group. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol* 2005; 77: 39—46
 - 13) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 33—39
 - 14) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326—334
 - 15) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, et al. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 2006; 36: 107—114
 - 16) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, et al. Association of hepatitis B virus subgenotypes and basal core promoter/precore region variants with the clinical features of patients with acute hepatitis. *J Gastroenterol* 2008; 43: 558—564
 - 17) 山田典栄, 四柳 宏, 小坂橋優, 他. 首都圏における B 型肝炎の実態と変遷—Genotype A に焦点をあてて—. *肝臓* 2008 ; 49 : 553—559

Distribution of hepatitis B viral genotypes in Japan

Hiroshi Yotsuyanagi¹⁾*, Kazuhiko Koike²⁾

Key words: acute hepatitis chronic hepatitis blood donor HBV genotype

Kanzo 2009; 50: 269—272

1) Department of Infectious Diseases, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, University of Tokyo

2) Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, University of Tokyo

*Corresponding author: hyotsu-ky@umin.ac.jp