



Hepatitis B virus-positive blood donors in the early stages of Hepatitis B virus infection : Significance of nucleic acid amplification testing

山下, 万利子

(Degree)

博士 (保健学)

(Date of Degree)

2008-03-25

(Date of Publication)

2009-04-10

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4232

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004232>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	山下 万利子
博士の専攻分野の名称	博士（保健学）
学 位 記 番 号	博い第 55 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 20 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Hepatitis B virus-positive blood donors in the early stages of Hepatitis B virus infection :
Significance of nucleic acid amplification testing（B型肝炎ウイルスに感染した献血者の感染初期に
おける核酸増幅検査の重要性）

審 査 委 員

主 査	教 授	西山 馨
	教 授	松村 末夫
	教 授	伊藤 光宏

論文内容の要旨

Hepatitis B virus-positive blood donors in the early stages of hepatitis B virus infection: Significance of nucleic acid amplification testing

(B型肝炎ウイルスに感染した献血者の感染初期における核酸増幅検査の重要性)

神戸大学大学院医学系研究科保健学専攻博士課程後期課程
(指導教員: 西山 馨 教授)、
氏 名: 山下 万利子

<背景>

全国血液センターにおいて輸血後感染症防止のため、1999年からすべての献血血液についてB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)の核酸増幅検査(NAT)を開始した。従来の血清学的検査では陰性の献血者の中に稀にNATで陽性が確認された。著者らは、NATでHBV DNAが陽性になった献血者について、HBVの感染の初期から回復期までを追跡調査ができた。その結果、いままでほとんど報告のないHBVの感染時からHBV DNAがピークに達するまでの日数、及びプレコア領域に変異があり、肝炎を発症しなかった症例について報告する。

<材料と方法>

1999年から2007年までに兵庫県赤十字血液センターで献血し、血清学的検査が陰性の献血者1,387,094人を対象とした。そのうち核酸増幅検査でHBV DNAが陽性になった献血者については、ウイルスの血清学的な分類、遺伝子学的な分類、プレコア領域の変異を確認した。

さらに、同意の得られた献血者については、同意後から回復期までを2週間おきに、当センターの臨床医と共同で、ALT値、HBVのコピー数、HBVの血清学的検査をフォローアップした。これらの症例のALTのピーク値によって3群に分類し、ウイルスが10コピー増殖する日数から、HBVの感染時からHBV DNAがピークに達するま

での日数を算出した。また、劇症化が認められている塩基配列について遺伝子検索とヌクレオチド配列を検討した。

<結果と討論>

- ① 血清学的検査陰性の献血者1,387,094人中30人にHBV DNAが検出された。30人中25人がGenotype Cで、3人がGenotype A、2人がGenotype Bであった。2005年から北欧、北米に多いGenotype Aが確認され始めた。同じ傾向は、全国的にも確認され、東京地区でもGenotype Aに感染した急性肝炎症例が報告されている。
- ② フォローアップできた21例のうちALTのピーク値が、1000 IU/以上をしめした症例(I群)は9例で、軽度上昇した症例(II群)は9例であった。また、ALTが上昇せず肝炎を発症しなかったIII群の症例数は3例であった。HBVが10倍増殖する日数は、I群で平均12.2日、II群で平均12.8日、III群では38.5日~74日であった。これらの結果から、HBVの感染以後、HBVのピークとなる推定期間は、I群、II群が77.3日、74.9日で、III群のプレコア領域のMutant型では、154日・296日であった。すなわち、HBVの感染時とHBVのピーク時の推定期間、感染時期、感染経路が明確になることから医療機関への紹介等が迅速にでき、これらのことは重要である。
- ③ 肝炎を発症したI、II群の遺伝子型は、すべてwild型であった。しかし、肝炎を発症しなかったIII群は、mutant型が2例でwild型とmutant型の混在したmix型が1例であった。mutant型の2例は、プレコア領域のコドン28がトリプトファン(TGG)からストップコドン(TAG)に変異していた。以前の報告では、このように変異したHBVに感染すると大多数が劇症化する報告であった。しかし、最近の報告では、劇症肝炎はプレコア領域の他の部分にも変異を認める報告がある。これらの報告と比較すると、III群の2症例は、T1753A/C、T1754C/G、A1762T and G1764Aに変異を認めなかったことからこれらの部位が肝炎の発症の有無に関わっていると推測された。このことは、献血者の経過観察する上で非常に重要である。

<結語>

今回、HBVに感染した非常に早い時期からHBV DNAがピークに達するまでの期間を算出することができた。また、mutant型のHBVに感染し、肝炎を発症しなかった症例から肝炎の発症の有無に関わっている部位を推測できたことは、今後の献血者の健康管理上のフォローアップに大いに役立つと思われる。

(別紙1)

論文審査の結果の要旨

氏 名	山 下 万 利 子		
論 文 題 目	Hepatitis B virus-positive blood donors in the early stages of Hepatitis B virus infection : Significance of nucleic acid amplification testing (B型肝炎ウイルスに感染した献血者の感染初期におけ る核酸増幅検査の重要性)		
審 査 委 員	区 分	職 名	氏 名
	主 査	教 授	西 山 馨
	副 査	教 授	松 村 末 夫
	副 査	教 授	伊 藤 光 宏
	副 査		印
要 旨			
本研究は、兵庫県血液センターで'99～'07年初頭まで収集された献血検体1,387,094名分について従来の肝炎マーカーが陰性の検体から核酸増幅操作を加えたN A Tスクリーングで肝炎ウイルス (H B V) 陽性検体を30 検体得たことに始まった。該当者へのリコールとその承諾をもとに21名へのフォローアップ解析を行った論文である。 肝炎ウイルス感染のごく初期の解析が行えたことが本論文の特長である。ウイルスの感染、増殖、沈静の各相が明らかになった。ウイルスコピー数の当初数と増加傾向で3群に分けられたが、肝炎を発症する群 (I、II群) とほとんど肝障害が認められない群 (III群) に分け、それらの特徴を調べた。実際、III群の3例ではコピー数はわずかに増加するにとどまり、肝炎マーカーのALT 値もほとんど増加しなかった。これらの3例の塩基配列の結果が第二の特長と言える。ウイルスのプレコアタンパク質のトリプトファンコードがG→AのSNP によって終止コードに変異していた。この変異は以前、劇症肝炎を誘発する例として報告された。しかし今回の例では不顕性感染にとどまった。残念ながら、何故、相反する症状を示すかは明らかにできなかったが、解明の突破口になる結果である。 以上の知見、ならびに副査の2名の教授による審査結果を総合的に判断し、本研究は肝炎ウイルスの増殖、発症、沈静化の経過と肝炎の発症機序を解き明かす研究であり、重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。 よって、学位申請者の山下万利子は、博士 (保健学) の学位を得る資格があると認める。 なお主論文は以下に掲載。 M. Yamashita, H. Mito, S. Imoto, K. Nishiyama. Hepatitis B virus-positive blood donors in the early stages of Hepatitis B virus infection: Significance of nucleic acid amplification testing. Bulletin of Health Sciences Kobe, vol.23, 2007			