

厚生科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

非A非B型肝炎の予防、疫学に関する研究

(課題番号 H10-新興-11/10080801)

(3年計画の3年目)

平成12年度報告書 - 1

総括研究報告書

分担研究報告書

主任研究者	吉澤 浩司
分担研究者	佐藤 俊一
	岡本 宏明
	田中 英夫
	三浦 宣彦
	宮村 達男
	田中 純子
	山本 匡介

協力研究者	小西 奎子
	三代 俊治
	溝上 雅史
	佐田 通夫
	頼岡 徳在

平成13 (2001) 年 3月

目次

I. 総括研究報告

吉澤 浩司	非A非B型肝炎の予防・疫学に関する研究	1
-------	---------------------	---

II. 分担研究報告

佐藤 俊一	○地域住民を対象としたHCVキャリア対策の推進 -キャリアの追跡調査-	11
田中 純子	○広島市におけるC型肝炎ウイルス検査実施状況	21
山本 匡介	○佐賀県におけるC型肝炎対策について	26
田中 英夫	○職域におけるHCV抗体検査受診者の、受診条件に関する研究	30
	○職域で見出されたHCV抗体陽性者の追跡調査	35
三浦 宣彦	○肝がん死亡の地理的分布 -岩手県、大阪府、広島県および佐賀県の5年毎の年次推移-	38
田中 純子	○血液透析患者を対象としたHCV感染に関する前向き調査	61
岡本 宏明	○TTウイルスの分子ウイルス学的解析	65
三代 俊治	○HCV感染に於ける宿主因子に関する研究	74
小西 奎子	○輸血後肝炎の発生状況とTTVの関与について	76
佐藤 俊一	○地域住民におけるTTV肝炎の疫学的検討	79
溝上 雅史	○日本におけるB型肝炎ウイルスgenotypeの分布状況と その臨床的差違に関する研究	81
	○オーストラリア先住民族から分離されたB型肝炎ウイルスの 遺伝子型について	86
	○肝炎ウイルスgenotype Gの検出法の開発と本邦における 罹患率の検討	95
宮村 達男	○非A非B型肝炎の分子生物学的研究	101

1. 総括研究報告

総括研究報告書

非A非B型肝炎の予防、疫学に関する研究

主任研究者 吉澤 浩司 広島大学医学部衛生学 教授

研究要旨

3年計画の3年目にあたる平成12年度は、1.HCVキャリア対策、2.透析医療施設におけるHCV感染の実態把握、3.非B非C型肝炎候補ウイルスの分子ウイルス学的研究、4.非A～非C型肝炎ウイルスの分子ウイルス、血清疫学的研究、の4つを柱として研究を行った。

1.HCVキャリア対策

この目的のために、1) 地域住民を対象としたHCV検診の推進。2) 職域における検診（企業内検診）の実態調査、3) HCVキャリアを前向きに追跡することによる肝発がん例の把握に関する調査・研究を行った。

2.透析医療施設におけるHCV感染の実態調査

観察開始時にHCV抗体が陰性であることを確認した透析患者、計1,642例を1年間にわたって前向きに追跡し、9例（0.55%）のHCV新規感染例を見出した。

3.非B非C型肝炎候補ウイルス（TTVなど）の分子ウイルス学的研究

直径30～32nmの小型球形粒子（TTウイルス）を電子顕微鏡下に初めて捉えた。また、チンパンジーを用いた感染実験を行ない、TTV（1型）を含む患者血清、糞便浮遊液が共に感染源となることを立証した。

4.非A～非C型肝炎ウイルス（HEV）の分子ウイルス学的、血清疫学的研究

昆虫細胞を用いて発現させた感染性のないHEVの中空粒子を動物に経口投与し、血中のIgG抗HEV抗体とともに、糞便中にIgA抗HEV抗体が誘導されることを明らかにした。また、この中空粒子を抗原として用いたELISA法による抗HEV抗体測定系を確立し、非A～非C型急性肝炎242例を対象に抗体の検出を試み、IgM抗HEV抗体を4例（1.7%）に、また、IgG HEV抗体を45例（18.6%）に検出した。なお、IgM HEV抗体陽性者は40歳から50歳に、IgG HEV抗体は20歳から70歳まで広く分布し、海外渡航歴を持たない例が大半を占めることが明らかとなった。（臨床班との共同研究）

分担研究者

佐藤 俊一	岩手医科大学・ 第一内科	名誉教授 副学長
岡本 宏明	自治医科大学・ 予防生態学	助教授
田中 英夫	大阪府立成人病センター 調査部	課長補佐
三浦 宣彦	埼玉県立大学・ 情報科学	教授
宮村 達男	国立感染症研究所 ウイルスⅡ部	部長
田中 純子	広島大学・ 衛生学	講師
山本 匡介	佐賀医科大学・ 内科	助教授

班長研究協力者（班友）

三代 俊治	東芝病院・ 臨床研究部	部長
溝上 雅史	名古屋市立大学医学部・ 臨床検査医学	教授
佐田 通夫	久留米大学医学部・ 第二内科	教授
小西 奎子	国立金沢病院・ 臨床検査科	科長
頼岡 徳在	広島大学医学部・ 第二内科	助教授

A. 研究目的

1. HCVキャリア対策策定のための研究

HCVキャリア対策指針の構築、すなわち、自覚症状がないまま社会に潜在し続けているHCVキャリアの実態を把握し、その発見から健康管理、治療に至るまでの一連の対策指針を構築、提示すること。

2. 透析医療施設におけるHCV感染の実態調査

透析医療施設におけるHCV感染のウイルス・血清学的調査・研究を行ない、得られた成果をもとに当該施設における感染予防対策指針を作成すること。

3. 非B非C型肝炎候補ウイルス（TTVなど）の分子ウイルス学的研究

新たに発見されたTTウイルス（TTV）の分子ウイルス学的、臨床病理学的調査・研究を行ない、ウイルス学的性質、臨床的意義を明らかにすること。

4. 非A～非C型肝炎ウイルス（HEV）の分子ウイルス学的、血清疫学的研究

HEVのワクチン開発を目指した基礎的研究、血清学的調査を行ない、非A～非C型急性肝炎とHEV感染との関連を明らかにすること。

の4項目を柱とした調査研究を基礎医学、臨床医学、社会医学を担当する専門家の協力のもとに行ない、得られた成果を迅速に社会に還元し、わが国の保健・医療の向上に役立てることを目的とする。

B. 研究方法

3年計画の3年目にあたる本年度は、1年目、2年目に行った調査・研究を量的、質的に拡大して実施するとともに、不十分であった点を補充し、所期の目的達成を目指した。すなわち、本年度は、特に、1.HCVキャリア対策については、1) モデル地区として選定した岩手県、広島県、佐賀県において、HCV検診受診率の向上をめざすとともに、それぞれの地区の実情に合わせた発見後のHCVキャリアの健康管理体制のあり方を検討した。2) 職域検診（企業内検診）については、複数の企業を対象としたアンケート調査を行ない、現状の把握に努めると共に、S-ALT値の異常を示さないHCVキャリアの見逃し率について調査した。3) 献血を契機として発見されたHCVキャリア集団については、引き続き前向きに追跡し、肝発がん例を把握するとともに、そのリスク要因の解明を目指した。2.透析医療施設におけるHCV感染の実態把握については、調査開始時点から1年間にわたって、3ヶ月に1回の頻度で全対象例の採血を行ない、ウイルス、血清学的

解析を試みた。3.非B非C型肝炎候補ウイルス（TTVなど）の分子ウイルス学的研究については、ウイルス自体の性質の解明とともに、チンパンジーを用いた感染実験を行ない、ウイルス感染の自然経過の解明を試みた。4.非A～非C型肝炎ウイルス（HEV）の分子ウイルス学的、血清学的研究については、昆虫細胞を用いて発現させたHEV蛋白（中空粒子）を用いて、ワクチンへの応用を目指した基礎的実験を行ない、また、非A～非C型急性肝炎症例とHEV感染との関連を血清学的に調査、解析した（臨床班との共同研究）。

C. 結果と考察

1. HCVキャリア対策

-自覚症状がないまま社会に潜在し続けているHCVキャリアの発見から健康管理、治療に至るまでの一連の対策指針の構築-

1) 地域住民を対象としたHCV検診の推進

1年目に設けた2つのモデル地区（岩手県、広島県）に佐賀県を加えて、それぞれの地区の実情を考慮に入れたHCVキャリア対策の構築を試みた。

岩手県における地域住民検診受診者総数は、2000年12月までに73,256人に達した。これは岩手県における40歳以上の対象人口777,769人の9.4%に相当する。HCV検診は、県内の22市町村の地域住民検診として、また人間ドック、7団体の職域検診の中に取り入れられるに至っている。なお、検診により発見されたHCVキャリアの医療機関初診率は40.8%であり、継続通院率はこのうちの63%に止まっており、発見後の初診率の向上、受診後の継続通院率の向上が課題として残されていることが明らかとなった。このため、県内の受け入れ医療機関の担当者会議を定期的で開催して、HCVキャリアの健康管理、経過観察を継続するための統一指針を作成し、全県域を視野に入れたHCVキャリア対策システムを構築中である。

広島県では、特別政令市である広島市を除いた県域におけるHCV検診実施自治体は34市町村にまで拡大した。広島市においても、1998年度下半期より、基本健康審査受診者のうちの希望者を対象としたHCV検診が実施に移され、2000年3月末までに基本健康審査受診者54,689人中30,341人（55.5%）がHCV検診を受診し、計732人（2.4%）がHCVキャリアと判定された。このうちの449例（61.3%）について診断結果の集計を行ったところ、283例（63.0%）が慢性肝炎、17例（3.8%）が肝硬変、3例（0.7%）が肝がんと診断されていた。

一方、広島県内のHCV高度浸淫地区において、1999年度から開始した腹部超音波診断に加えて、2000年度からは口腔粘膜疾患の検診を追加して実施した。その結果、HCVキャリアの約10%に口腔粘膜病変（口腔扁平苔癬8.5%、口腔白板症1.7%）が見られ、HCVキャリアを追跡するにあたっては、口腔内病変についても注意を払う必要があることが明らかとなった。

佐賀県では、1997年までに161,307人が検診を受け、13,129人（8.1%）がHCV抗体陽性と判定されていた。同県では、これまで、HCV抗体陽性例を「要精密検査」とし、医療機関への受診（2次検診）を順次すすめる方式をとってきたが、本研究班への参加を契機に、これまでに判明しているHCV抗体陽性者のリストをもとに、HCV RNAの有無を判定する検査を追加導入し、HCVキャリアであることを確定した集団を対象とした組織的な健康管理体制の構築に着手した。

上記の3県域とも、対策指針策定の途上にあり、それぞれの地域の実情に即した形でHCVキャリアの医療機関への受診率、継続通院率（経過観察率）の向上、かかりつけ医と肝臓専門医との連携を向上させることを試行中である。

2) 職域における検診（企業内検診）の実態調査

大阪府下の大企業の健康管理センターにおけるHCV検診の実態を調査したところ、同センターではHCV検診の受診条件を、労働安全衛生規制に定める「肝機能検査上異常」が認められ、かつ、これまでにHCV抗体検査を受けたことがないこと、としていた。このため、上記条件を満たした受診者のHCV抗体陽性率は、男性では17.1%（578/3,378）、女性では13.4%（63/431）と高い値を示していた。また、HCV抗体陽性と判定された社員の精密検査（2次検診）受診率はほぼ100%にのぼっていた。一方、上記の条件で検診を実施した場合、「肝機能検査上異常」を示さないHCVキャリアの見逃し率は、男性で40.3%、女性では77.3%にのぼると推計された。また、大阪府下の企業内診療所および健康保健組合員の診療所を対象に行ったアンケート調査から、「肝機能異常」を呈することをHCV抗体検査の受診条件としている施設は、回答を寄せた95施設のうちの58%を占めることが明らかとなり、職域におけるHCV検診についてはHCVキャリアであることを確定する検査の導入も含めて、今後の改善が必要であることが明らかとなった。

3) 献血を契機に発見されたHCVキャリア

献血を契機に発見されたHCVキャリア2,035例を、大阪府のがん登録システムと対比しつつ、6.3年にわたって追跡し、その中から36例（男性30例、女性6例）の肝発がん例を見出した。登録時の平均年齢は59.3歳（47歳～70歳）、肝発がん率は年率0.28%であり、肝硬変合併率は80.6%（29/36）であった。また、広島県下で追跡中の920例のHCVキャリアからの肝発がんは6例に達した。

4) 全国市区町村別にみた肝がんの標準化死亡比の年次推移

1971年から1995年までの25年間の死亡票と1970年から1995年までの6年次の国税調査人口を資料として、1971年から5年毎に5つの期間に区分して、標準化死亡比（SMR）のBayes推定量を算出し、全国市区町村別地図を作成した。また、特に本研究班がモデル地区として選定している岩手県、大阪府、広島県、佐賀県に着目して、これらの府県とその周辺県のみ地域別地図を作成した。このことは、今後要請に応じて全国いずれの地区についても、同様の地区地図を作成し提供できる体制が整ったことを意味する。

2. 透析医療施設におけるHCV感染の実態把握

透析医療施設におけるHCV感染の実態把握を広島県下の9つの透析施設の協力の下に行った。その結果、透析患者におけるHCV抗体陽性率は、20.9%（347/1,664）にのぼることが明らかとなった。また、1999年11月から3ヶ月に1回の頻度で採血し、2000年11月まで追跡したところ、途中脱落例を除いた全対象者2,042例中、初回の検査時にHCV抗体が陰性であった1,642例の中から9例（0.55%）のHCV新規感染例を見出した。さらにこれらの9例は、経過観察中にHCV抗体価の上昇（ $2^9 \sim 2^{13}$ HCV PHA価）を認め、HCV RNAはその後も持続して検出された。また、初回検査時にHCV RNAが検出され、低力価のHCV抗体（ $2^1, 2^5, 2^{11}$ HCV PHA価）が検出された3例は、いずれも経過観察中にHCV抗体価の上昇（ 2^{13+} HCV PHA価）を認め、調査開始時点がHCV感染の初期に相当していたことが明らかになった。

この成績は、透析施設では依然としてHCVの新規感染が少なからずおこっていること、これまで、透析患者では「免疫能が低下している為、HCV抗体が陰性、あるいは低力価陽性を示すHCVキャリア状態が存在することがある」との解釈をくつがえし、これらは、「HCV感染のウィンドウ期、あるいは感染初期像の一断面を捉

えたものである」ことを初めて立証したものである。

なお、当該施設におけるHCVキャリア率（prevalence）およびHCVキャリアの新規発生率（Incidence）を把握する過程で、透析医療者との間でHCV感染問題の重要性についての認識を共有するに至った。このことから、透析医療現場の環境整備、透析関連の器具、機材の取り扱い法等についての実態調査を通じて、感染予防対策指針の充実を図るための調査・研究を進める基礎が出来上がったと考えている。

3. 非B非C型肝炎候補ウイルス（TTVなど）の分子ウイルス学的研究

TTウイルス（TTV）が外殻を持たない直径30～32nmの小型球型粒子であることを初めて電子顕微鏡下で捉えた。また、TTV（1型）を含む患者血清、糞便浮遊液をチンパンジーの静内に接種し、感染が成立することを実証した。さらに、TTVはDNA型ウイルスであるにもかかわらず、遺伝子の多様性が顕著であり、遺伝子型の違いによって臓器や組織親和性が異なり、棲み分けがあることからの今後に向けて、ある特定のウイルス型（genotype）と肝臓、あるいは他臓器の疾病との関連を追究する準備が整ったと言える。

4. 非A～非C型肝炎ウイルス（HEV）の分子ウイルス学的、血清疫学的研究

E型肝炎ウイルス（HEV）の遺伝子を昆虫細胞を用いて発現させて得た蛋白は中空粒子を形成し、感染性のある真のHEV粒子と区別できない免疫原性、抗原性を有していることを明らかにした。

この中空粒子を動物に経口投与し、血中のIgG抗HEV抗体と共に、糞便中にIgA抗HEV抗体が誘導されることを明らかにした。またELISA法による抗HEV抗体の測定法を確立し、非A～C型急性肝炎242例を対象に抗体の検出を試みたところ、IgM HEV抗体が4例（1.7%）に、また、IgG抗HEV抗体は45例（18.6%）に検出された。

IgM HEV抗体陽性者は40歳～50歳代に、IgG HEV抗体陽性者は20歳～70歳代に広く分布し、海外渡航歴を持たない例が大半を占めることが明らかとなった（臨床研究班との共同研究）。この成績は、清鮮食料品が地球規模で流通するようになった現在、わが国においてもHEV感染のウイルス・血清学的調査を行うことが必要となりつつあることを示唆するものであるといえる。

D. 結論

1. 様々な社会的背景の異なる3つのモデル地区（県域）において、HCV検診を推進し、問題点の所在を検討した。
2. 職域における検診（企業内検診）の実態調査を行ない、問題点を指摘した。
3. 献血を契機に発見されたHCVキャリアを前向きに追跡し、肝発がん率を把握し、肝発がんのリスク要因の解析を行った。
5. 全国市区町村別の肝がんの標準化死亡比（Bayes推定量による）を算出し、地図を作成した。このことにより、今後、要請により、全国いずれの地区についても県域およびその周辺を含めた地図を作成し、提供できる体制が整った。
6. 透析医療施設におけるHCVキャリア率（prevalence）およびHCVキャリアの新規発生率（tucidence）を明らかにした。
7. TTウイルス（TTV）が直径30～32nmの小型球形粒子であることを初めて電子顕微鏡下に捉えた。また、患者血清中のTTV、および糞便浮遊液中のTTVの両者が、感染性を有することを実証した。
8. 昆虫細胞を用いて発現したHEVの蛋白（中空粒子）がワクチンとして利用可能であるとの基礎的データを得た。
9. 非A～非C型急性肝炎患者血清中にIgM HEV抗体、IgG HEV抗体を検出した。なお、これらの例の大半は海外渡航歴がない点が注目された。
10. B型肝炎ウイルスのgenotypeと肝病態との関連に関する新発見も報告に加えた。

E. 研究発表

論文発表

書籍

- 1) 吉澤浩司. 肝癌検診 病因論に基づいた検診のあり方とHCV感染の疫学的背景. 肝臓病学の進歩26. 54-64, 2000.
- 2) 吉澤浩司. 日本の慢性肝炎の現状. 慢性肝炎診療のためのガイドライン. 4-5, 2000.
- 3) 田中英夫. 日本の肝がんの特徴-男女別にみた疫学的特徴-. 日本肝臓学会. 肝がん白書 平成11年度報告書. 10-17, 2000. 東京
- 4) 溝上雅史. HCVのタイプ分類と感染様式. C型肝炎ウイルス. 167-182, 2000. 東京
- 5) 溝上雅史. C型肝炎ウイルスの遺伝子変異パターンとその臨床応用. B型およびC型慢性肝炎治療の新しい展開. 中外医学社. 172-178, 2000. 東京
- 6) 中野達徳, 溝上雅史, 渡辺泰雄. 後天性免疫不全症候群. 臨床薬物治療学. 712-714, 2000.
- 7) 溝上雅史. HCVのタイプ分類と感染様式. C型肝炎ウイルス. 167-182, 2000. 東京
- 8) 溝上雅史, 中野達徳, 渡辺泰雄. C型肝炎ウイルスの遺伝子変異パターンとその臨床応用. B型およびC型慢性肝炎治療の新しい展開. 中外医学社. 172-178, 2000.

雑誌<()内は共著の班員>

- 1) Fujiwara S, (吉澤). Prevalence of Anti-hepatitis C Virus Antibody and Chronic Liver Disease among Atomic Bomb Survivors. RADIATION RESEARCH. 154, 12-19. 2000.
- 2) 吉澤浩司. ウイルス肝炎発生の動向調査. 日本公衆衛生雑誌. 47, 481-482. 2000.
- 3) Li F, Riddell, (宮村). Recombinant subunit ORF2.1 antigen induces antibody against immunodominant epitopes in the hepatitis E virus capsid protein. J. Med. Virol. 80, 379-386. 2000.
- 4) Tanaka Y, (宮村). Selective binding of HCV core protein to synthetic oligonucleotides corresponding to the 5'

untranslated region of the viral genome. Virology. 270, 229-236. 2000.

- 5) Satoh O, (宮村). Membrane structure of hepatitis B virus surface antigen particle. J. Biochem. 127, 543-550. 2000.
- 6) Kamei A, (宮村). Induction of hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocytes in mice by an intrahepatic inoculation with an expression plasmid. Virology. 273, 120-128. 2000.
- 7) Utama A, (宮村). Role of the DexH motif of the Japanese encephalitis virus and hepatitis C virus NS3 proteins in the ATPase and RNA helicase activities. Virology. 273, 316-324. 2000.
- 8) Li T. C, (宮村). Empty virus-like particle-based enzyme-linked immuno sorbent assay for antibodies to hepatitis E virus. J. Med. Virol. 82, 327-333. 2000.
- 9) Takigawa S, (宮村). Cell fusion activity of HCV envelope proteins. J. Virol. 74, 5066-5074. 2000.
- 10) Utama A, (宮村). Identification and characterization of the RNA helicase activity of Japanese encephalitis virus NS3 protein. FEBS Letters. 485, 74-78. 2000.
- 11) Aizaki H, (宮村). Suppression of interferon induced antiviral activity in cells expressing hepatitis C virus protein. J IFN Research. 20, 1111-1120. 2000.
- 12) Nishimura Y, (宮村). A single immunization with a plasmid encoding factor 1-alpha promoter elicits HCV-specific cytotoxic T-lymphocytes (CTL). Vaccine. 18, 675-680. 2000.
- 13) Tsuda F, (岡本). IgM-class antibodies to TT virus (TTV) in patients with acute TTV infection. Hepatol Res. 19, 1-11. 2001.
- 14) Tokita H, (岡本). Influence of TT virus on the clinical course of alcoholic liver disease. Hepatol Res. 19, 180-193. 2001.

- 15) Tarawa A, (岡本). Transmission of human TT virus of genotype 1a to chimpanzees with fecal supernatant or serum from patients with acute TTV infection. *Biochem Biophys Res Commun.* 278, 470-476. 2000.
- 16) Okamoto H. TT virus mRNAs detected in the bone marrow cells from an infected individual. *Biochem Biophys Res Commun.* 279, 700-707. 2000.
- 17) Itoh Y, (岡本). Visualization of TT virus particles recovered from the sera and feces of infected humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 279, 718-724. 2000.
- 18) Okamoto H. Species-specific TT viruses and cross-species infection in nonhuman primates. *J Virol.* 74, 1132-1139. 2000.
- 19) Okamoto H. Replicative forms of TT virus DNA in bone marrow cells. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 270, 657-662. 2000.
- 20) Okamoto H. Circular double-stranded forms of TT virus DNA in the liver. *J. Virol.* 74, 5161-5167. 2000.
- 21) Ukita M, (岡本). The entire nucleotide sequences of two distinct TT virus (TTV) isolates (TJN01 and TJN02) remotely related to the original TTV isolates. *Arch Virol.* 145, 1543-1559. 2000.
- 22) Okamoto H. Sequestration of TT virus of restricted genotypes in peripheral blood mononuclear cells. *J Virol.* 74, 10236-10239. 2000.
- 23) Okamoto H. Species-specific TT viruses humans and nonhuman primates and their phylogenetic relatedness. *Virology.* 277, 368-378. 2000.
- 24) Tokita H, (岡本). Influence of TT virus on the histopathological features of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* (in press). 2000.
- 25) 石川和克, (佐藤). C型慢性活動性肝炎のIFN治療における投与開始3日以内のHCV-RNAの消長と治療効果の関連. *医学と薬学.* 43, 761-765. 2000.
- 26) 石川和克, (佐藤). C型慢性活動性肝炎におけるNS5A領域の変異の有無によるrIFN- α 2b (イントロンA) の投与法別治療効果の検討. *新薬と臨床.* 49, 691-700. 2000.
- 27) 田中英夫. 日本の肝癌の特徴. *癌と化学療法.* 28, 151-154. 2001.
- 28) Tanaka H. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int. J. Cancer.* 87, 741-749. 2000.
- 29) 畝博, (田中). 在日韓国朝鮮人の肝がんの疫学. *厚生の指標.* 47, 27-30. 2000.
- 30) Mori M, (山本). Prospective Study of Hepatitis B and C Viral Infections, Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Other Factors Associated with Hepatocellular Carcinoma Risk in Japan. *A.J.Epidemiology.* 151, 131-139. 2000.
- 31) Orito E. (溝上). A case control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B virus of genotype B and C. *Hepatology.* 33, 218-223. 2001.
- 32) Rokuhara A. (溝上). De novo infection of hepatitis B virus in patients with orthotopic liver transplantation analysis by determining complete sequence of the genome. *J.Medical Virology.* 33, 218-223. 2001.
- 33) Sugauchi F, (溝上). A novel variant genotype C of hepatitis B virus indentified in isolates from Australian Aborigines: complete genome sequence and phylogenetic relatedness. *J.General Virol.* (in press). 2001.
- 34) Sugauchi F, (溝上). Liver transplantation-associated de novo Hepatitis B virus infection: application of molecular

- evolutionary analysis. *Digestive Disease and Science*. (in press). 2000.
- 35) 中野達徳, (溝上). 後天性免疫不全症候群. *臨床薬物治療学*. 712-714, 2000.
- 36) Kato T.(溝上). Development of a TT virus DNA quantification system for using real-time detection PCR. *J. Clinical Microbiology*. 38, 94-8. 2000.
- 37) Mizokami M. TT virus infection in patients with chronic hepatitis C virus infection effect of patients, prevalence and clinical significance. *J.Hepatology*. 32, 339-43. 2000.
- 38) Shin HR. (溝上). Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection among Koreans in rural area of Korea. *Hepatology Research*. 17, 185-196. 2000.
- 39) Tanaka Y.(溝上). Lack of integration of the TT virus (TTV) genomes into cellular DNA in infected human hematopoietic cells. *Leukemia and Lymphoma*. 38, 411 - 417. 2000.
- 40) Kato H. (溝上). Lack of association between TTV viral load and aminotransferase levels in patients with hepatitis C or non-B-C. *Scandinavian J. Infectious Diseases*. 32, 259-262. 2000.
- 41) Slimane SB. (溝上). Clinical, virological, and histological implications of GB virus C/hepatitis G virus infection in patients with chronic hepatitis C virus infection: a multicentre study based on 671 patients. *J.Viral Hepatitis*. 7, 51-5. 2000.
- 42) Tanaka Y.(溝上). Identification of 23kDa protein encoded by putative open reading frame 2 of TT virus (TTV) genotype 1 different from the other genotypes. *Archive of Virology*. 145, 1385-1398. 2000.
- 43) Hayashi K.(溝上). The usefulness of uracil loading test for detecting 5-fluorouracil metabolic enzyme deficiencies in man. *International J. of Clinical . Oncology*. 5, 171-173. 2000.
- 44) Koide T. (溝上). HBV/HCV infection, alcohol, tobacco and genetic polymorphisms for hepatocellular carcinoma in Nagoya, Japan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 1, 239-245. 2000.
- 45) Sugauchi F. (溝上). Molecular evolutionary analysis with complete nucleotide sequence of hepatitis B virus in a case of infection through a needlestick accident. *Clinical Infectious. Diseases* (in press). 2000.
- 46) Sugauchi F. (溝上). Hepatitis B virus infection among residents of a nursing home for the elderly : a seroepidemiological study and molecular evolutionary analysis. *J.Medical Virology*. (in press). 2000.
- 47) 楠本 茂(溝上). Nucleic acid amplification testにより発見された輸血後B型肝炎の1例. *日本輸血学会雑誌*. 46, 449-453. 2000.
- 48) Hijikata M, (三代). CYP2D6 polymorphism and the presence of anti-LKM-1 in patients with chronic hepatitis C. *BBRC*. 270, 922-926. 2000.
- 49) Hijikata M, (三代). Identification of a single unclotide polymorphism in the MxA gene promoter (G/T at nt-88) correlated with the response of hepatitis C patients to interferon. *Intervirology*. 43, 124-127. 2000.
- 50) Takahashi K, (三代). Full-genome sequence analyses of hepatitis B virus strains recovered from chimpanzees infected in the wild: implications for an origin of HBV. *Virology*. 267, 58-64. 2000.
- 51) Samokhvalov EI,(三代). Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis C virus variant (isolate name VAT96) representing a new subtype within the genotype 2 (arbitrarily 2k). *Virus Genes*. 20, 179-183. 2000.
- 52) Takahashi K, (三代). Identification of a

new human DNA virus (TTV-like mini virus:TLMV) intermediately related to TTvirus and chicken anemia virus. Arch Virol . (in press). Arch Virol . (in press). 2000.

F. 知的所有権の取得状況

なし

II. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

非 A 非 B 型肝炎の予防、疫学に関する研究班平成 12 年度分担研究報告書

I. 地域住民を対象とした HCV キャリア対策の推進—キャリアの追跡調査—

分担研究者 佐藤俊一 岩手医科大学副学長

研究要旨 1996 年 4 月から導入した住民検診における、新たな HCV キャリア検出法による HCV 検診、告知および医療機関紹介のシステムは順調に推移し、2000 年 12 月末までに岩手県における 40 歳以上の対象住民の 9.4%が受診した。HCV キャリア率は 1.1%、キャリアの GPT 異常率は 43.6%と高率であった。また昨年からの医療機関受診後のキャリアの動向のアンケート調査を開始したが、今年度の新規分では継続して管理されている者は昨年の 61%から 76%に増加した。これは紹介先医療機関担当医との連絡協議会を開催し HCV キャリアを継続して管理する体制の確立のための統一した指針を作成し、受診の継続を徹底させた効果が反映されたものと考えられた。しかし肝硬変への進展例が 14.3%、発がん例が 4.8%にみられ、今後も受診先の医療機関との密接な連携をもとに地域住民における HCV キャリア対策のさらなる推進を行うことが重要と考えられた。

研究協力者

石川和克 岩手県立大学看護学部
教授

阿部弘一 岩手医科大学第一内科
講師

小山富子 岩手県予防医学協会
臨床検査課長

介につとめてきた。また HCV キャリアの医療機関受診後の経過の把握のため、各医療機関に対して受診者についてのアンケート調査を行ったところ、平均約 2 年余の観察期間中継続受診者は 61%に止まっていた。また継続受診者の 31%が要加療の者で中には病態の進展をみた者も存在し、HCV キャリアの継続管理の重要性が再認識された。したがって今年度は、HCV スクリーニングの受診率の向上とともに HCV キャリアの医療機関の継続受診（管理）を推進することとする。

A. 研究目的

われわれは「肝がんに対してハイリスクにある 40 歳以上の HCV キャリアの効率的な良い拾い上げと病診連携のシステム」を構築し、昨年度までに継続して各自治体住民を対象にした検診および団体職員や事業所に従事する職員を対象にした人間ドック検診を行い、多くの無症状の HCV キャリアの発見と医療機関の紹

B. 研究方法

新たに構築した「HCV コア抗体（CP14）によるスクリーニング→HCV 抗体力価測定（PHA）→Amplificor 法に

よるウイルス血症の確認」の流れでの検診を行った(図1)、1996年4月～2000年12月の期間に岩手県予防医学協会で行った実施した検診を受けた岩手県内の自治体の住民、団体職員および人間ドック受診者のうち、40歳以上の者を対象とし。キャリアと診断された者には、岩手県予防医学協会、岩手県医師会、岩手医科大学第一内科の密接な連携の基に肝臓病の専門医がいる17の専門医療機関を指定医療機関とし通知システムにより紹介し、受診勧告を行った。受診した者については医療機関から受診した旨の返信をもらうこととした。またHCVキャリアの医療機関への継続受診を徹底させるため、各医療機関の担当医師との連携をさらに密にすることとした。

C. 研究結果

1) 年齢階級別、男女別にみたHCVキャリア率(表1)

2000年12月までの受診者数の合計は73,256人となりこれは岩手県の40歳以上の人口の9.4%にあたり順調に受診者数の増加がみられた。受診者の内訳は22市町村住民、人間ドック受診者および7

団体の職域検診受診者である。男女ともに特に50歳代前半の受診率が高く平均13%に達した。

2) 年齢階級別、男女別にみたHCVキャリア率(表2)

HCVキャリアは3,256人中805人、1.1%で加齢とともに高率となり、70歳以上では1.7%を示した。

3) HCVキャリアにおけるGPT異常率(表3)

40IU/L以上のGPT異常を示したHCVキャリアは総計43.6%で、男性が55.3%、女性が33.8%で男性に高率であった。また年齢層別にみると40～60歳代に比し70歳以上では低率であった。

4) 紹介先医療機関担当医との連絡協議会の開催

平成12年8月5日に17の紹介医療機関の担当医打ち合わせ会議を開催した。紹介受診者の継続受診の徹底をはかることと初診時の問診、説明および検査について統一した項目を定めた。また受診者の状況に応じ、3～6ヵ月ごとの定期的受診を指導し、年1回は超音波検査を行うこととした。

図1. HCVの検査方法

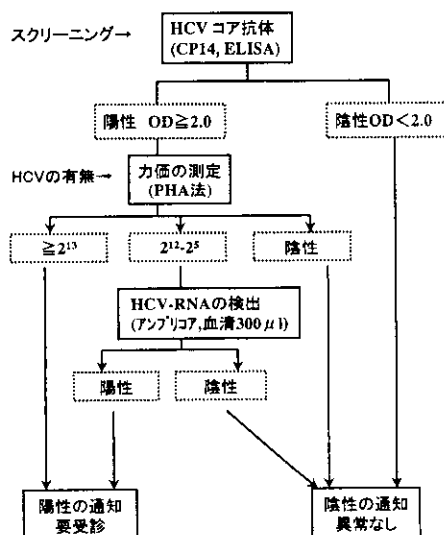


表1. 年齢階級別、男・女別にみたHCV検査受診率

(1996.1～2000.12)

年齢	合計		男性		女性	
	人口	検査数 (%)	人口	検査数 (%)	人口	検査数 (%)
40～44	95,575	8,118 (8.5)	48,718	4,443 (9.1)	47,397	3,675 (7.8)
45～49	114,817	9,647 (8.4)	57,870	5,310 (9.2)	56,947	4,337 (7.6)
50～54	93,525	12,156 (13.0)	46,153	6,439 (14.0)	47,372	5,717 (12.1)
55～59	91,656	9,221 (10.1)	42,628	4,293 (10.1)	49,028	4,928 (10.1)
60～64	97,238	11,073 (11.4)	44,294	4,966 (11.2)	52,944	6,107 (11.5)
65～69	94,592	10,836 (11.5)	43,075	4,966 (11.5)	51,517	5,870 (11.4)
70～	190,306	12,205 (6.4)	73,532	5,889 (8.0)	116,774	6,316 (5.4)
合計	777,769	73,256 (9.4)	355,790	36,306 (10.2)	421,979	36,950 (8.8)

(1998.10の人口による)

5) 医療機関受診者の追跡調査

a) 対象となった年代別 HCV 陽性者数 (表 4)

HCV コア抗体スクリーニング導入後の通知者のうち、今年新たに医療機関を受診した者、あるいは昨年以前のアンケートの依頼に今年初めて回答がえられたもの、計 73 名 (男 27 名、女 46 名) を対象とした。年代別では 60 歳代が 31 名と最も多く、以下 70 歳代、50 歳代の順であった。

b) 医療機関別回答数 (表 5)

全体として 73 名中 53 名、72.6% の回答率であった。内訳は指定医療機関が 53 名中 42 名、79.2%、指定医療機関以外が 53 名中 11 名、20.8% であった。

c) 回答を得られた年代別 HCV 陽性者数 (表 6)

回答を得られた 54 名の内訳は男 21 名、女 32 名で、各年代別にみると、55~100 に分布した。

d) 通院状況 (表 7)

詳細な回答があった 53 名についての通院状況は、全体として定期的通院が 40 名、75.50%、初診のみで以後来院せずが 8 名、15.1% であった。男女別にみても

ほぼ同率であった。

e) 初診時の診断名 (表 8)

回答を得られた 53 名の重複回答を許した初診時の診断名についてみると、慢性肝炎が 39 名 73.6% と最も多く、以下 HCV キャリア 11.3% の順であった。肝硬変、肝がんはなかった。

f) 診断名の経年変化の内訳 (表 9)

初診時と最終診察時の 2 つの時点についての記載があった 29 名について診断名の経年変化の内訳をみると、慢性肝炎が 21→20 名と減少し、肝硬変が 0→3 名、肝がんが 0→1 名と増加していた。

g) 診断名の変化 (表 10)

初診時と最終診察時の診断名の変化した例の個々の詳細をみると、慢性肝炎から肝硬変へ進展した例は 14.3%、発がんした例は 4.8% であった。

h) 病態が進展した例の背景 (表 11)

肝硬変への進展例は、平均経過観察期間が 95.6 ± 61.8 ヲ月、平均年齢は 72.3 ± 1.7 歳、平均 GPT 値は 55.0 ± 29.4 IU/l であった。発がん例は 1 例のみであったが、それぞれ 50 ヲ月、74 歳、 48.0 IU/l であった。

表 2. 年齢階級別、男・女別にみた HCV キャリア率

年齢	合計		男性		女性	
	検査数	HCV陽性(%)	検査数	HCV陽性(%)	検査数	HCV陽性(%)
40~49	17,765	113 (0.6)	9,753	76 (0.8)	8,012	37 (0.5)
50~59	21,377	182 (0.9)	10,732	92 (0.9)	10,645	90 (0.8)
60~69	21,909	303 (1.4)	9,932	109 (1.1)	11,977	194 (1.6)
70~	12,205	207 (1.7)	5,889	90 (1.5)	6,316	117 (1.9)
合計	73,256	805 (1.1)	36,306	367 (1.0)	36,950	438 (1.2)

(1996.1~2000.12)

表 3. HCV キャリアにおける GPT 異常率

年代	合計			男性			女性		
	HCV(+)	40IU/l \geq	%	HCV(+)	40IU/l \geq	%	HCV(+)	40IU/l \geq	%
40~49	113	53	46.9	76	43	56.6	37	10	27.0
50~59	182	82	45.1	92	51	55.4	90	31	34.4
60~69	303	135	44.6	109	68	62.4	194	67	34.5
70~	207	81	39.1	90	41	45.6	117	40	34.1
計	805	351	43.6	367	203	55.3	438	148	33.8

(1996.4~2000.12)

表4. 対象となった年代別HCV陽性者数

年代	～39	40-49	50-59	60-69	70-79	80～	計
男	3	1	2	12	8	1	27
女	1	3	8	19	14	1	46
計	4	4	10	31	22	2	73

表5. 医療機関別回答数

医療機関	受診者数	回答数	回答率 (%)
指定医療機関	44	42	(95.5)
指定医療機関外	29	11	(37.9)
計	73	53	(72.6)

表6. 回答を得られた年代別 HCV陽性者数

年代	～ 39	40-49	50-59	60-69	70-79	80～	計
男	2 (67)	1 (100)	2 (100)	9 (75)	6 (75)	1 (100)	21 (78)
女	1 (100)	3 (100)	5 (63)	16 (84)	6 (43)	1 (100)	32 (70)
計	3 (75)	4 (100)	7 (70)	25 (81)	12 (55)	2 (100)	54

(%)

表7. 通院状況

年代	-39	40-	50-	60-	70-	80-	計 (%)
男	2	1	2	9	6	1	21
定期的通院	1	0	2	7	6	0	16 (76.2)
来院せず	1	0	0	2	0	0	3 (14.3)
他院紹介(転居など)	0	1	0	0	0	1	1 (9.5)
女	1	3	5	16	7	0	32
定期的通院	1	3	4	11	5	0	24 (75.0)
来院せず	0	0	1	2	2	0	5 (15.6)
他院紹介(転居など)	0	0	0	3	0	0	3 (9.4)
計	3	4	7	25	13	1	53
定期的通院	2	3	6	18	11	0	40 (75.5)
来院せず	1	0	1	4	2	0	8 (15.1)
他院紹介(転居など)	0	1	0	3	0	1	5 (9.4)

表8. 初診時診断名 (重複回答有り)

年代	~39	40-	50-	60-	70-	80~	計 (%)
HCVキャリア	0	0	0	6	0	0	6 (11.3)
C型肝炎	0	0	0	0	1	0	1 (1.9)
慢性肝炎	2	3	6	16	11	1	39 (73.6)
肝硬変	0	0	0	0	0	0	0 (0)
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0 (0)
急性肝炎	1	0	0	0	0	0	1 (1.9)
その他	0	0	0	3	2	0	5 (9.4)
記載無し	0	0	1	0	0	0	1 (1.9)
計	3	3	7	25	14	1	53

表9. 診断名の経年変化の内訳

	初診時	最終診察時
HCVキャリア	4 →	3
慢性肝炎	21 →	20
肝硬変	0 →	3
肝癌	0 →	1
脂肪肝	0 →	1
その他	4 →	5
計	29	33 (重複4)

表10. 診断名の変化

初診時	最終診察時	例数 (%)
慢性肝炎 →	肝硬変	3/21 (14.3)
慢性肝炎 →	肝癌	1/21 (4.8)
慢性肝炎 →	多発性骨髄腫・慢性肝炎	1/21 (4.8)
慢性肝炎 →	糖尿病・慢性肝炎	1/21 (4.8)
HCVキャリア →	脂肪肝・HCVキャリア	1/4 (25.0)
HCVキャリア →	糖尿病	1/4 (25.0)
その他 →	糖尿病・慢性肝炎	1/4 (25.0)
その他 →	高血圧・慢性肝炎・慢性腎炎	1/4 (25.0)

表11. 診断名が変化した例の背景

最終観察時診断	例数	平均経過期間(月)	平均年齢	平均GPT(IU/L)
肝硬変	3	95.6±61.8	72.3± 1.7	55.0±29.4
肝 癌	1	50.0	74.0	48.0

D. 考察

HCV キャリア診断の新検出法導入後も順調に累計受診率が向上し、本年は県内の全対象者の 9.4%に達し、50 歳代前半では 13%に達し、順調に推移している。また HCV キャリア率は 1.1%でと今年の報告時と同率であった。HCV キャリアの 43.6%に GPT 異常を認め、これは健常者に比し明らかに高率で、それは特に 40～60 歳代で顕著であった。一昨年度超音波検査所見でも報告したごとく、脂肪肝など他の因子の存在も考えられ、GPT 異常の原因のすべてが HCV 感染が原因と断定することはできないと考えられるが、かかる点からも超音波検査を含めた専門医療機関での精査および管理の重要性が認識されるべきと考えられる。

一方医療機関受診者の追跡調査では、継続受診者は今年の 61%から 76%に増加し、紹介先担当医との連絡協議会を開催した効果があらわれたものと考えている。しかし未だ 4 分の 1 の者が初診時のみの受診で以後は来院していなかった。HCV キャリアの場合は定期的な受診管理がきわめて重要であり、この点をさらに周知徹底させるため肝臓教室の開催など住民に広く肝臓病の知識を普及させる機会をさらに増やすべきと考えられた。事実、昨年報告したごとく継続受診者の 31%は何らかの加療の対象となっており、さらに IFN 治療をうけた例も存在した。

また今年には経過観察中に肝硬変への進展例が 14.3%、発がん例が 4.8%にみられた。今後も受診先の医療機関との密接な連携をもとに地域住民における HCV キャリア対策のさらなる推進を行うこと

が重要と考えられた。

E. 結論

地域住民を対象とした HCV キャリア対策の推進のため 1996 年から導入した住民検診における、新 HCV キャリア検出法による HCV 検診およびその通知システムは順調に推移している。さらに今年度は医療機関受診後のキャリアの追跡調査を行った。

1) HCV の検診受診者は 40 歳以上の対象住民の 9.4%に達した。

2) 通知システムによる医療機関受診後の継続受診者は 76%で昨年に比し高率となった。

3) 今年は医療機関での経過観察中に肝硬変への進展例が 14.3%、発がん例が 4.8%にみられた。

4) 今後も受診先の医療機関との密接な連携をもとに地域住民における HCV キャリア対策のさらなる推進を行うことが重要と考えられた。

※研究発表

1. 論文発表

- 1) 石川和克、小山富子：無症候性 B 型肝炎ウイルスキャリア住民の長期観察－病態の推移の把握と地域保健における意義－。岩手県立大学看護学部紀要 2, 37-41, 2000
- 2) 石川和克、阿部弘一、松井勝範、佐藤俊一：C 型慢性活動性肝炎の IFN 治療における投与開始 3 日以内の HCV-RNA の消長と治療効果の関連。医学と薬学 43, 761-765, 2000
- 3) 石川和克、佐藤俊一、棟方昭博、正宗

- 研、豊田隆謙、高橋恒男、粕川禮司、須藤俊之、小松眞史、石井元康、新沢陽英、黒田聖人：C型肝炎慢性活動性肝炎におけるNS5A領域の変異の有無によるrIFN- α 2b（イントロンA）の投与方法別治療効果の検討。新薬と臨床 49, 691-700, 2000
- 4) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, Okanoue T, Yotsuyanagi H, and Iino S for the Japan HBV Genotype Research Group : A case control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotype B and C. *Hepatology* 33, 218-223, 2001
2. 学会発表
- 1) 慢性C型肝炎(CH-C)のIFN治療における精神神経機能への影響-コンピューターによる精神神経機能の解析。山田みちる、阿部弘一、市川智子、和田玲子、岡野継彦、渡辺雄輝、加藤章信、鈴木一幸、石川和克 第86回日本消化器病学会総会 日消誌 97 Suppl. A140, 2000
- 2) 日本におけるB型肝炎ウイルス genotype の分布状況とその臨床的意義について。折戸悦朗、溝上雅史、大野智義、加藤秀章、管内文中、髭修平、石川和克、渡辺久剛、田中英司、清沢研道、岡上武、日野啓輔、沖田極、堀池典夫、佐田通夫、佐久川廣、四柳宏、飯野四郎 第36回日本肝臓学会総会 肝臓 41 Suppl.(1) A146, 2000
- 3) 無症候性HBVキャリア住民の長期観察：ALT値、eAg・eAb系およびHBV-DNA量の推移の検討。岡野継彦、石川和克、熊谷一郎、宮坂昭生、佐藤慎一郎、稲葉宏次、阿部弘一、鈴木一幸 第36回日本肝臓学会総会 肝臓 41 Suppl.(1) A151, 2000
- 4) C型慢性肝炎のインターフェロン治療早期におけるTh1/Th2バランスと血清Interleukin-18(IL-18)の動態。宮坂昭生、阿部弘一、熊谷一郎、岡野継彦、小野寺誠、佐藤慎一郎、稲葉宏次、加藤章信、鈴木一幸、石川和克 第36回日本肝臓学会総会 肝臓 41 Suppl.(1) A186, 2000
- 5) 当科における1983年と1999年に多発した急性A型肝炎の臨床的比較検討。宮坂昭生、阿部弘一、熊谷一郎、佐藤彰宏、岡野継彦、稲葉宏次、佐藤慎一郎、遠藤龍人、加藤章信、鈴木一幸、石川和克 第167回日本消化器病学会東北支部例会 日本消化器病学会東北支部例会誌 2000年第2号, p41, 2000
- 6) 献血者におけるTTVの陽性率およびGenotypeの頻度と肝機能の関連。田口剛、春川啓文、中村秀一、中野宏、乳井和夫、山本貴美子、小原健良、松田勲、渡部佳子、石川和克 第24回血液事業学会総会 血液事業 23, 483, 2000
- 7) 慢性HBV感染におけるGenotypeと病態との関連-core promoter, pre core領域の変異の検討 阿部弘一、熊谷一郎、宮坂昭生、岡野継彦、山田みちる、小野寺誠、佐藤慎一郎、稲葉宏次、加藤章信、鈴木一幸、石川和克 第4回日本肝臓学会大会 2000.10.25-26神戸 肝