

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

C型肝炎の自然経過および 介入による影響等の評価を含む疫学的研究

（課題番号 H13-肝炎-2）
（3年計画の2年目）

平成14年度 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	武田 直和 三代 俊治 溝上 雅史 鈴木 一幸 秋葉 隆 田中 純子 三浦 宜彦 長尾 由実子
班長研究協力者	佐田 通夫 佐藤 千史 頼岡 徳在 高橋 和明 小山 富子

平成15（2003）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

吉澤 浩司	・ C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究	1
-------	-----------------------------------	---

II. 分担研究報告

田中 純子	・ わが国の健常者集団におけるHCVキャリア、HBVキャリアの推定数	11
三浦 宜彦	・ 肝がん死亡の地理的分布	24
田中 純子	・ 献血を契機に見出されたHCVキャリアの病態解明に関する追跡調査	31
鈴木 一幸	・ 新たに発見されたHCVキャリアの肝病態 ―検診スクリーニング時における血小板数と血清ヒアルロン酸測定の意義―	37
長尾 由実子	・ HCV高感染地区（福岡県）を対象とした肝臓病検診の予後追跡調査	44
	・ HCVキャリア住民（広島県）を対象とした肝外病変調査	48
	・ 扁平苔癬の視点からみたHCVの夫婦間感染	50
	・ シェーグレン症候群とHCV	51
秋葉 隆	・ 血液透析施設におけるHCV感染のサーベイランスに関する研究	53
田中 純子	・ 血液透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染に関する血清疫学的調査	59
	・ 血液透析患者集団におけるHCVキャリアおよび新規感染例のHCVコア原量の変動	64
溝上 雅史	・ 過去の日本住血吸虫蔓延地区におけるC型肝炎ウイルスの拡散時期の推定	70
	・ B型肝炎ウイルス（HBV）Pre-S deletionの臨床的意義	73
三代 俊治	・ 本邦に於けるE型肝炎の感染実態に関する研究	75
武田 直和	・ 食べるE型肝炎ウイルスワクチンの開発	76
吉澤 浩司	・ in-vitroで定量されるC型肝炎ウイルス量（HCV RNA量copy/ml）とチンパンジー感染価（CID/ml）との関係確定のための実験的研究	81

1. 総括研究報告

C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究

主任研究者 吉澤 浩司 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

3年計画の2年目にあたる平成14年度は、1. C型肝炎ウイルスキャリア対策策定のための疫学的調査、研究 2. 透析医療施設におけるC型肝炎ウイルス（HCV）感染防止対策策定のためのウイルス・血清疫学的調査、研究 3. B型、C型及び非B～非C型肝炎の分子ウイルス学的研究 4. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験の4つを柱とした研究を展開した。

1. C型肝炎ウイルスキャリア対策策定のための疫学的調査研究

1) 1995年から2000年までの6年間における総計348.6万人の初回献血者のデータをもとに、2000年時点の年齢に換算した16歳から69歳までの年齢層における性、年齢階級別にみたHBVキャリア、およびHCVキャリア数を、全国を8つの地域に分けて算出、提示し、わが国における肝炎ウイルスキャリアの実態を明らかにした。2) 1996年から2000年までの5年間における全国市町村別の男女別にみた肝がん標準化死亡比の分布図（SMRベイズ推定量分布地図）を作成した。3) 献血を契機に発見されたHCVキャリア集団を5年以上（平均8.2年）前方視的に追跡した結果をもとに、肝病態の推移を解析、提示し、HCVキャリアの自然史の一端を明らかにした。

2. 透析医療施設におけるC型肝炎ウイルス（HCV）感染防止対策策定のためのウイルス・血清学的調査、研究

2年半にわたる前方視的調査により、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（incidence rate）を明らかにした。また、本年度は、透析医療施設の実地調査を開始した。

3. B型、C型及び非B～非C型肝炎の分子ウイルス学的研究

1) HCVの塩基配列を用いて分子系統樹を作成し、わが国におけるHCV感染の拡散時期を推定した。2) HBVの遺伝子変異（pre-S deletion）と肝病態との関連について解析した。3) 輸入感染例ではないE型肝炎がわが国に存在することを明らかにした。4) 組換えバキュロウイルスが発現したHEVの中空粒子の経口投与を受けた個体（カニクイザル）はHEVに対する感染防御能を獲得していることを明らかにした。これは「食べるE型肝炎ウイルスワクチン」開発への可能性を示すものである。

4. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

本年度実施した実験により下記の成果を得た。

1) HCV感染既往者由来の新鮮凍結血漿（Fresh frozen plasma : FFP）をヒトと同一の条件で輸注しても感染はおこらないこと。2) HCV感染ウィンドウ期のFFPに、融解（37℃）～再凍結（-80℃）の操作を1回加えるだけで少なくとも 10^3 CID/ml以上のオーダーでHCVの感染価が減弱すること。3) 感染価の減弱を最小限に抑えたHCV感染ウィンドウ期の血清を接種材料とした場合、核酸増幅検査（NAT）によりin-vitroで定量値として示されるHCV RNAの絶対量として、10コピーオーダーのHCVを接種することにより感染は成立すること。4) ヒト型インターフェロンは、HCVに感染したチンパンジーのキャリア化防止のために有効である可能性が示されたこと。

分担研究者

武田直和	国立感染症研究所 ウイルス第二部	室長
三代俊治	東芝病院 臨床研究部	部長
溝上雅史	名古屋市立大学大学院 臨床分子情報医学分野	教授
鈴木一幸	岩手医科大学 第一内科	教授
長尾由実子	久留米大学 先端癌治療センター 肝がん部門	助手
秋葉隆	東京女子医科大学 血液浄化部門	教授
田中純子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	講師
三浦宜彦	埼玉県立大学 情報科学	教授

班長研究協力者

佐田通夫	久留米大学 第二内科	教授
佐藤千史	東京医科歯科大学 保健衛生学科	教授
頼岡徳在	広島大学大学院 分子内科学	助教授
高橋和明	東芝病院 臨床研究部	研究員
小山富子	岩手県予防医学協会 臨床検査課	課長

A. 研究目的

1. HCVキャリア対策策定のための疫学的調査、研究

平成14年度から、国の「C型肝炎等緊急対策」の一環として開始された「肝炎ウイルス検診」の実効をあげるために必要なHCV感染の疫学的背景を把握することを目的とする。具体的には、1) わが国の性、年齢、地域別にみたHBV、およびHCVキャリア数を推計すること、2) 全国の市町村別の男女別にみた肝がん標準化死亡比の分

布図（SMRベイズ推定量分布地図）を作成すること、3) HCVキャリアの自然史を解明すること、4) HCVキャリアの肝外病変について検討すること、5) HCVキャリアの健康管理体制の構築を試みることを目的とした研究を展開する。

2. 透析医療施設におけるHCV感染防止対策策定のためのウイルス・血清疫学的研究

透析患者集団を前方視的に追跡し、

HCV感染の実態（性、年齢別にみたHCV感染率：prevalenceとHCVキャリアの新規発生率：incidence rate）を把握し、HCV感染防止対策策定の基礎となる資料を収集、解析することを目的とする。

3. B型、C型及び非B～非C型肝炎の分子ウイルス学的研究

1) わが国におけるHCV感染の拡散時期を推定すること、2) HBVの遺伝子の変異と肝病態との関連を明らかにすること、3) わが国におけるE型肝炎の実態を明らかにすること、4) E型肝炎ウイルスワクチン開発のための基礎的資料を得ることを目的とする。

4. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

核酸増幅検査（NAT）によりin-vitroで定量値として示されるHCV RNA量（copy/ml）とチンパンジーを用いた感染実験により得られるHCV感染価（CID/ml）との関係を確立することを目的とする。

B. 研究方法

3年計画の2年目にあたる本年度は、下記の研究を実施した。

1. HCVキャリア対策策定のための疫学的調査、研究

- 1) 日本赤十字社との協力の下に、1995年から2000年までの6年間における初回献血者、合計348.6万人のデータと、当該年齢層の人口をもとに性、年齢、地域別に分けてわが国に潜在するHBVキャリア、HCVキャリア数を推計した。
- 2) 人口動態統計調査の原資料をもとに、1996年から2000年までの5年間における全国市町村別の男女別にみた肝がん標準化死亡比の分布図（SMRベイズ推定量分布地図）を作成した。
- 3) 5年以上（平均8.2年）にわたって前方

視的に追跡した献血を契機に発見されたHCVキャリアの肝病態の推移を解析、提示した。

- 4) 肝炎ウイルス検診により発見されたHCVキャリアの事後指導のあり方について検討を加えた。
- 5) HCV感染の高度浸淫地区において行なった検診結果をもとに、HCVキャリアの肝外病変について検討した。

2. 透析医療施設におけるHCV感染防止対策策定のためのウイルス・血清学的調査、研究

- 1) 透析患者集団を対象としたHCVキャリア発見のための検査手順を検証した。
- 2) 透析患者集団を2年半にわたって前方視的に追跡し、HCV感染率（prevalence）、およびHCV感染の新規発生率（incidence rate）を把握した。
- 3) HCVキャリアであった透析患者の血中のHCVコア蛋白量を測定し、その推移を性、年齢別に分けて解析した。

3. B型、C型及び非B～非C型肝炎の分子ウイルス学的研究

- 1) 過去、日本住血吸虫感染の高度浸淫地区であったことが知られている3地区を対象としてHCVの分子ウイルス学的調査を実施し、わが国におけるHCV感染の拡散開始時期を推定した。
- 2) Lamivudine耐性を獲得し、急性増悪するB型肝炎（Breakthrough hepatitis：BTH）例に持続感染するHBVの遺伝子変異の特性を解析した。
- 3) わが国におけるHEV感染のウイルス・血清学的調査を実施し、その特性を明らかにした。
- 4) 遺伝子組み換えバキュロウイルスが発現したHEVの中空粒子をカニクイザルに経口投与し、ワクチン効果を検証

した。

4. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

- 1) HCV感染既往（HCV抗体陽性、HCV RNA陰性）の献血者由来の新鮮凍結血漿（Fresh frozen plasma：FFP）をヒトと同一の条件で輸注し、HCV感染成立の有無を観察した。
- 2) HCV感染ウィンドウ期（HCV抗体陰性、HCV RNA陽性）の献血者由来のFFPを接種し、核酸増幅検査（NAT）により定量値として表示されるHCV RNA量（copy/ml）と感染価（CID/ml）との関係を確定するための実験を実施した。
- 3) 感染価の減弱を最小限に抑えたHCV感染ウィンドウ期の血清を接種材料として、感染成立に必要な最小ウイルス量（NATによりin-vitroで表示されるHCV RNAのコピー数）を確定するための実験を実施した。
- 4) 感染実験により、感染成立後、24週目に至ってもウイルス血症（HCVのviremia）が持続したチンパンジーにヒト型インターフェロンを投与し、キャリア化の阻止を試みた。

C. 結果と考察

1. HCVキャリア対策策定のための疫学的調査、研究

- 1) 自覚しないまま社会に潜在するHBV、HCVキャリア数の推計
日本赤十字社との協力の下に、1995年1月から2000年12月までの6年間の全献血者のデータから初回献血者、計3,485,648例のデータを抽出し、出生年をもとに2000年時点の年齢に換算した10歳きざみの年齢階級別にHCVキャリア率を算出した。この成績と、2000年国勢調査による当該年齢階級の人口

をもとにHCVキャリア数を推計した。その結果、15歳から69歳の人口約9,300万人の中に88.5万人（72.5～104.5万人：95%信頼区間）のHCVキャリアが潜在することが明らかとなった。なお、このうち、40歳から69歳の年齢人口に約5,100万人の中に潜在するHCVキャリア数は75.9万人と推計され、15歳から69歳までの年齢層におけるHCVキャリア全体の約86%を占めることが明らかとなった。同様に、15歳から69歳の年齢層に潜在するHBVキャリア数は96.8万人（80.7～112.9万人：95%信頼区間）であり、このうちの約76%、71.4万人が40歳から69歳の年齢層に潜在することが明らかとなった（田中班員）。この成績は2000年4月から5年計画で開始された「肝炎ウイルス検診」の受診率を上げることの重要性を示すものであると言える。なお、献血者集団の中には「輸血歴」のある人は含まれていないことから、上記の数値は実態よりも低く見積もられたものであることを付記しておく。

2) 市町村別にみた肝がんによる標準化死亡比

厚生労働省の人口動態統計資料をもとに、本年度は1996年から2000年までの5年間における全国市町村別の肝がん標準化死亡比の分布図（SMRベイズ推定量分布地図）を作成した。これを、既に報告した1971年から1995年までを5期間に分けて作成した分布図と比較した結果、この30年の間に、死亡率の急増とともに、駿河湾沿岸、大阪湾沿岸、中国地方の瀬戸内沿岸、九州北部に高死亡率市町村が集積し、西高東低の傾向が顕著になってきたという推移が2000年に至るまで継続していることが明らかとなった（三浦班員）。

3) 献血を契機に発見されたHCVキャリアの肝病態の推移

1991年から2001年までの間に、広島県赤十字血液センターにおいて献血を契機に発見され、県下の20の協力医療機関において初診時の病態が把握できた920例のうち、5年以上（平均8.2年）経過観察が可能であった362例の肝病態の推移を解析した。その結果、初診時に慢性肝炎と診断された214例の中から5例が肝がんへ、また11例が肝硬変へ進展していた。また、初診時、血液生化学的検査、画像診断等により、異常を認めずと診断されていた144例の中から2例が肝硬変へ進展し、52例が慢性肝炎と診断されていた。一方、48例がHCVキャリア状態から離脱していたが、このうちの47例はインターフェロン治療によるものであり、1例は自然経過での離脱例であることが明らかとなった。肝がんへ進展した5例中4例は男性、1例が女性であり、年齢は53歳から68歳であった。また、肝硬変へ進展した13例中6例は男性、7例は女性であり、13例中7例はインターフェロン治療が行われたものの無効（non-responder）であったことが明らかとなっている。

4) HCV感染の高度浸淫地区において検診により発見されたHCVキャリアの追跡

岩手県内のS地区における本年度の肝炎ウイルス検診受診者は、3,189例でありこのうち110例（3.45%）がHCVキャリアと判定された。この110例の医療機関受診率を追跡したところ、2002年10月末時点での受診率は33.6%に止まっていることが明らかとなった。当該地区では二次医療機関を設定し、血清AST、ALT、 γ -GTPなどの検査項目に、血小板数の測定、血清ヒアル

ロン酸濃度などの検査を追加し、受診率の向上を図ると共に肝病態の把握に努めている（鈴木班員）。

5) HCVキャリアの肝外病変

昨年度に引き続き、本年度も複数の地区においてHCVキャリアの肝外病変について検診を実施した。その結果、口腔に扁平苔癬を有する患者の約40%に性器扁平苔癬が認められた。また、HCVキャリアの約21%にシェーグレン症候群が認められた（長尾班員）。

2. 透析医療施設におけるHCV感染防止対策策定のためのウイルス・血清学的調査、研究

1) 透析患者を対象としたHCVキャリア発見のための検査手順

慢性血液透析患者811例を対象として定量域の広いHCV抗体測定系（CLIA法）、HCV抗原検出系、核酸増幅検査（NAT）の3者を組み合わせた検査手順により、HCVキャリアを見出すための検査を行い、その精度を検討した。その結果、最終的に811例中92例（11.3%）がHCV RNA陽性と判定され、その経緯を検証した結果、「肝炎ウイルス検診」の目的で組み立てられた検査手順が、透析患者を対象とした場合にも利用可能であることが立証された（秋葉班員）。

2) 透析患者を対象としたHCV感染のウイルス・血清疫学的調査、研究

1999年11月から2002年5月までの約2年半にわたって、透析患者総計2,524例を対象として3ヶ月に1回の頻度で採血を行いつつ前方視的に追跡した。調査開始時点（1999年5月）、2002年5月時点におけるHCVキャリア率は、それぞれ15.7%、13.4%であった。これは調

査期間中に転院、死亡などによりHCVキャリア率が高い集団（106/682：15.2%）が対象集団から脱落し、HCVキャリア率がやや低い集団（88/860：10.2%）が新たに対象集団に参入したことによるものである。なお、調査期間内におけるHCV感染の新規発生数は13例であり、いずれもキャリア化したことが確認された（HCVキャリアの新規発生率：100人年あたり0.372）。これらの13例は、いずれも経過中に一般のHCVキャリアと同様にHCV抗体価は上昇した。なお、HCV抗体価が低力価（2nd HCV PHA価以下）のまま推移したHCVキャリアの1例（非定型的HCVキャリア）と、感染既往例へのHCVの再感染が成立したと考えられる1例が見出された。また、この調査期間内に9ヶ月以上追跡が可能であったHCVキャリア283例の血中のHCVコア抗原量を測定したところ、血中のコア抗原量の変動は女性に比べて男性で、また40歳代以上の年齢層で目立つ傾向が認められた。なお、HCV抗体価が低力価のまま推移した「非定型的なHCVキャリア」の血中HCVコア抗原量は比較的高い値（1,000 fm/l前後）のまま推移していることが明らかとなった。

3. B型、C型及び非B～非C型肝炎の分子ウイルス学的研究

1) HCV感染の拡散時期の推定

1920年代に日本住血吸虫症が蔓延したとされる広島、久留米、山梨の限定された地区において、同症の感染既往を有する41例のHCVキャリアの血清を用いて、HCVのNS5B領域の塩基配列を用いて分子化学的に分子系統樹を作成し、これをもとにHCV感染の拡散時期を推定した。対照として、年齢、性をマッチングさせた他地域に居住する

41例のHCVキャリアの血清を用いた。その結果、日本住血吸虫症の感染既往者の多い広島、久留米の当該地区では、他の地域（名古屋、長野、東京）と比べると20年程度早い時期からHCV感染の拡散が始まっていることを示唆する成績が得られた（溝上班員）。

2) HBVの遺伝子の変異と肝病態との関連

Lamivudine投与中に耐性を獲得し、急性増悪するB型肝炎(Breakthrough hepatitis : BTH)例が問題となっている。そこでBTHをおこした18例とBTHをおこさなかった18例の2群を対象として、臨床的、ウイルス学的に比較検討を行なったところ、BTHをおこした群では、Lamivudine投与前のHBV DNA量が有意に高く、HBV遺伝子のPre-S部分の欠損（Pre-S deletion）を認める症例が有意に多いことが明らかとなった。この成績は、Pre-S deletionを認める症例が多いgenotype CのB型肝炎硬変例の治療に際しては注意が必要であることを示唆していると考えられた（溝上班員）。

3) HEV感染の血清疫学的調査、研究

日本各地から原因不明の急性、劇症肝炎例の血清を収集し、HEV RNAの検出を試みた。その結果、北海道における急性肝炎33例中13例（39%）にHEV RNAが検出された。同様に新潟、埼玉からの症例では、それぞれ21%、18%にHCV RNAが検出された。また北海道において見出された輸血後E型肝炎（疑）の症例について、ドナーとレシピエントの両者から検出されたHEVの塩基配列を2つの異なる領域で比較したところ、両者は完全に一致することが明らかとなった。これらの成

績から、わが国にも輸入感染例ではないE型肝炎が存在することが明らかとなった（三代班員）。

4) E型肝炎ウイルスワクチン開発のための基礎的研究

組み換えバキュロウイルスで発現したHEVの中空粒子をカニクイザルに経口投与して経過を観察し、血中に誘導されるIgM、IgG、IgA型HEV抗体を指標としてHEVをチャレンジしたところ、感染防御あるいは発症阻止の効果が認められた。この成績は「食べるワクチン」としての中空粒子の有用性を示すものであると考えられる（武田班員）。

4. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

本年度は、感染既往期（HCV抗体陽性、HCV RNA陰性）の献血者由来の新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma：FFP）とHCV感染のウインドウ期（HCV抗体陰性、HCV RNA陽性）の献血者由来のFFPを接種材料として、感染実験を行ない、次のことを明らかにした（吉澤）。

- 1) HCV感染既往者由来のFFPをヒトと同一の条件で輸注してもHCVの感染はおこらないこと、
- 2) HCV感染のウインドウ期のFFPに融解～再凍結の操作を各1回追加するだけで、感染価は少なくとも 10^2 CID/ml以上のオーダーで減弱すること、
- 3) HCV感染価の減弱を最小限に抑えたHCV感染のウインドウ期の血清を接種材料とした場合、NATにより定量値として示されるHCV RNAの絶対量として 10 コピーオーダーのHCVを接種することにより感染は成立すること、

4) ヒト型インターフェロンの投与はHCVに感染したチンパンジーのキャリア化阻止に有効である可能性があること。

D. 結 論

1. 初回献血者、約348.6万人分のデータをもとに、わが国の2000年時点における15歳から69歳の年齢層に潜在するHBVキャリア数、HCVキャリア数を算出した（HBVキャリア数：96.8万人、HCVキャリア数：88.5万人）。なお、HBVキャリアの約76.8%が、またHCVキャリアの約86%が40歳から69歳の年齢層に扁在することが明らかとなっている。
2. 1996年から2000年までの5年間ににおける全国市町村別の、男女別にみた肝がん標準化死亡比の分布図（SMRベイズ推定量分布図）を作成した。これと、既に報告した1971年から1995年までを5期に分けて作成した分布図を比較した結果、西高東低の傾向が顕著になりつつあることを明らかにした。
3. 献血を契機に発見されたHCVキャリア、計362例を5年以上（平均8.2年）前方視的に追跡し、肝病態の推移を解析した。その結果、初診時に慢性肝炎と診断された214例の中から5例が肝がんへ、また11例が肝硬変へ進展する一方、48例がインターフェロン治療等によりキャリア状態からの離脱が occurring ことが明らかとなった。
4. HCV感染の高度浸淫地区において、肝炎ウイルス検診により発見されたHCVキャリアの医療機関受診率を調査した結果、33.6%の低率に止まっており、今後の改善が必要であることが明らかとなった。
5. 複数の地区においてHCVキャリアの肝外病変把握のための検診を実施し、口腔に扁平苔癬を有する患者の約40%に性器扁平苔癬の合併がみられること、HCVキャリアの約21%にシェーグレン

症候群が認められることを明らかにした。

6. 透析患者、総計2,524例を約2年半にわたって前方視的に追跡した結果、HCVキャリアの新規発生例13例（100人年あたり0.372）を認めた。
7. 過去に日本住血吸虫症の蔓延した地区におけるHCV感染の拡散は、対照とした他の地区に比べて20年程度早い時期におこったことを示唆する成績を得た。
8. Lamivudine耐性を獲得し急性増悪するB型肝炎（Breakthrough hepatitis : BTH）例に持続感染するHBVでは、Pre-S部分の欠損（Pre-S deletion）を認める例が多いことが明らかとなった。
9. わが国にも輸入感染例ではないE型急性肝炎が存在することが明らかとなった。
10. 組み換えバキュロウイルスで発現したHEVの中空粒子の経口投与により、カニクイザルがHEVの感染防御能を獲得することを明らかにした。
11. HCVの感染既往者由来（HCV抗体陽性、HCV RNA陰性）の新鮮凍結血漿をヒトと同一の条件でチンパンジーに輸注してもHCVの感染は成立しないことが明らかとなった。
12. HCV感染のウインドウ期（HCV抗体陰性、HCV RNA陽性）の血清を接種材料とした場合、NATにより定量値として示されるHCV RNAの絶対量として10コピーオーダーのHCVを接種することにより感染は成立することが明らかとなった。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

（吉澤 浩司）

1) 吉澤浩司 :

C型肝炎の疫学-病因論に基づいた肝炎・肝がん対策, 神戸市医師 会報, 495:21-33, 2002.

- 2) Yoshizawa H, Trends of hepatitis virus carriers, *Hepatology Research*, 24, 28-39, 2002.

（武田 直和）

- 3) Utagawa ET, Nakazawa E, Matsuo K, Oishi I, Takeda N, Miyamura T :

Application of an automated specimen search system installed in a transmission electron microscope for the detection of caliciviruses in clinical specimens, *Journal of Virological Methods*, 100:49-56, 2002.

- 4) Someya Y, Takeda N, Miyamura T :

Identification of Active-Site Amino Acid Residues in the Chiba Virus 3C-Like Protease., *Journal of Virology* , 76: 5949-5958, 2002.

- 5) Sheikh A, Sugitani M, Kinukawa N, Moriyama M, Arakawa Y, Komiyama K, Li T-C, Takeda N, Ishaque S M., Hasan M, Suzuki K :

Hepatitis E virus infection in fulminant hepatitis patients and apparently healthy population in Bangladesh, *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 66(6):721-724, 2002.

- 6) Niikura M, Takamura S, Kim G, Kawai S, Saijo M, Morikawa S, Kurane I, Li T-C, Takeda N, Yasutomi Y :

Chimeric recombinant hepatitis E virus-like particles as an oral vaccine vehicle presenting foreign epitopes, *Virology*, 293:273-280, 2002.

- 7) Kojima S, Kageyama T, Fukushi S, Hoshino FB, Shinohara M, Uchida K, Natori K, Takeda N, Katayama K :

Genogroup-specific PCR primers for detection of Norwalk-like viruses, *Journal of Virological Methods*, 100:107-114, 2002.

- 8) Kitamoto N, Tanaka T, Natori K, Takeda N, Nakata S, Jiang X, Estes MK : Cross-reactivity among several recombinant calicivirus virus-like particles (VLPs) with monoclonal antibodies obtained from mice immunized orally with one type of VLP, *Journal of Clinical Microbiology*, 40:2459-2465, 2002.
- 9) Katayama K, Shirato H, Kojima S, Kageyama T, Oka T, Hoshino FB, Fukushi S, Shinohara M, Uchida K, Suzuki Y, Gojobori T, Takeda N : Phylogenetic Analysis of the Complete Genome of 18 Norwalk-like Viruses, *Virology*, 299:225-239, 2002.
- 10) Ishiko H, Shimada Y, Yonaha M, Hashimoto O, Hayashi A, Sakae K, Takeda N : Molecular diagnosis of human enteroviruses by phylogeny-based classification using the VP4 sequence, *The Journal of Infectious Diseases*, 185: 744- 754, 2002.
- 11) Ishiko H, Miura R, Shimada Y, Hayashi A, Nakajima H, Yamazaki S, Takeda N : Human rhinovirus 87 identified as human enterovirus 68 by VP4-based molecular diagnosis, *Intervirology*, 45:136-141, 2002.
- (三代 俊治)
- 12) Takahashi K, Kang J-H, Ohnishi S, Hino K, Mishiro S : Genetic heterogeneity of hepatitis E virus recovered from Japanese patients with acute sporadic hepatitis, *The Journal of Infectious Diseases*, 185:1342-1345, 2002.
- 13) Mishiro S, Takahashi K, Kang J-H, Ohnishi S, Hino K : Reply to Aikawa et al' s "Identification of indigenous hepatitis E virus from a Japanese patient who contracted sporadic acute hepatitis in 1982" , *The Journal of Infectious Diseases*, 186: 1536-1537, 2002.
- (溝上 雅史)
- 14) Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M, Yeo AET, Shih J.W-K, Gojobori T, Alter HJ. : A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the Unites States will increase over the next two decades, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(24):15584-15589, 2002.
- 15) Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai C-L, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M : Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus core gene, *Journal of Virology*, 76(12):5985-5992, 2002.
- 16) Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, Newsom M, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M : Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G, *Hepatology*, 35(4):922-929, 2002.
- (鈴木 一幸)
- 17) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y, Sugai Y, Tokita H, Akahane Y, Itoh K, Gotanda Y, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H : Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan, *Journal of Clinical Microbiology*, 40(9):3209-3218, 2002.
- 18) Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H : Fulminant hepatitis E in Japan, *The New England Journal of Medicine*, 347(18): 1456, 2002.
- 19) 石井元康, 佐藤俊一, 石川和克, 吉田俊巳, 吉田豊, 佐々木大輔, 須藤俊之, 正宗研, 小松眞史, 小野剛, 豊田隆謙, 三浦雅人, 高橋恒男, 新澤陽英, 斉藤貴史, 粕川禮司, 高木徹, 黒田聖仁, 鈴木一幸 : C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の肝細胞癌発生抑制効果, 新薬と臨床,

51(8):768-775, 2002.

- 20) 鈴木一幸, 阿部弘一, 熊谷一郎:
重症B型肝炎はラミブジンか?, 成人病と生活習慣病, 32(8):1009-1011, 2002.

(田中 純子)

- 21) 田中純子, 片山恵子, 熊谷純子, 小宮 裕, 吉澤浩司:
効果的なC型肝炎ウイルス感染者検診体制, 化学療法の領域, 18(6):19-29, 2002.
- 22) 田中純子, 吉澤浩司:
特集 慢性肝炎と肝癌 肝細胞癌の発生と分子制御 日本の肝癌発生の将来予測と予防戦略, Molecular Medicine, 39(8):888-894, 2002.

(三浦 宜彦)

- 23) 渡辺由美, 三浦宜彦, 藤田利治, 蓑輪眞澄:
肝がん死亡の地理的分布と年次推移, 厚生の指標, 49(6):1-7, 2002.

(長尾 由実子)

- 24) Nagao Y, Tanaka J, Nakanishi T, Moriya T, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Itoh Y, Myoken Y, Fujihara M, Sata M, Yoshizawa H:
High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area, Hepatology Research, 22:27-36, 2002.
- 25) Nagao Y, Tsubone K, Kimura R, Hanada S, Kumashiro R, Ueno T, Sata M:
High prevalence of anticardiolipin antibodies in patients with HCV-associated oral lichen planus International Journal of Molecular Medicine, 9:293-297, 2002.
- 26) Nagao Y, Tomonari R, Kage M, Komai K, Tsubone K, Kamura T, Sata M:
The possible intraspousal transmission of HCV in terms of lichen planus, International Journal of Molecular Medicines, 10:569-573, 2002.

- 27) 長尾由実子, 佐田通夫:
扁平苔癬とC型肝炎ウイルス, 歯界展望, 99(6):1367-1375, 2002.
- 28) 長尾由実子, 佐田通夫:
C型慢性肝炎のリバビリン療法の実際,

Medical Practice, 19(6):1019-1023, 2002.

- 29) 長尾由実子, 佐田通夫:
インターフェロンの臨床 インターフェロンの副作用 (小柴胡湯との併用を含む), 日本医師会雑誌, 128(7):1068-1069, 2002.
- 30) 長尾由実子, 佐田通夫:
C型肝炎; 肝外病変, 肝胆膵, 45(5): 831-837, 2002.
- 31) 橋本修, 緒方啓, 長尾由実子, 神代龍吉, 上野隆登, 佐田通夫:
HCV関連蛋白ペプチド-HLA複合体特異的T細胞レセプターの新しい解析法とその応用, Minophagen Medical Review, 47(4):191-195, 2002.

<書籍>

- 1) 吉澤浩司, 飯野四郎
第2版 医師, コメディカルスタッフ, 肝炎対策関係者のためのウイルス肝炎 診断/予防/治療 -ウイルス肝炎対策の指針-, 第2版 医師, コメディカルスタッフ, 肝炎対策関係者のためのウイルス肝炎 診断/予防/治療 -ウイルス肝炎対策の指針-. 文光堂, 東京, 2002. 115.
- 2) 鈴木一幸, 阿部弘一, 宮坂昭生, 岡野継彦, 熊谷一郎, 佐藤慎一郎, 遠藤龍人, 滝川康裕
B型慢性肝疾患の急性増悪による重症化例に対するラミブジンの効果. B型C型肝炎治療の新たな展開 第23回犬山シンポジウム. アークメディア, 東京, 2002. 65-70.
- 3) 長尾由実子, 佐田通夫
肝炎ウイルスによる肝外病変を見逃さないためのコツ. 肝疾患診療のコツと落とし穴. 中山書店, 東京, 2002. 44-45.
- 4) 長尾由実子, 佐田通夫
肝炎ウイルスによる肝外病変. 今日の消化器疾患治療指針第2版. 医学書院, 東京, 2002. 67-70.
- 5) 長尾由実子, 佐田通夫
A型急性肝炎. 今日の消化器疾患治療指針第2版. 医学書院, 東京, 2002. 619-622.

II. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野））
C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究
分担研究報告書

わが国の健常者集団における
HCVキャリア、HBVキャリアの推計数

分担研究者 田中 純子 広島大学医学部衛生学
研究協力者 山中 烈次²⁾、片山 恵子¹⁾、熊谷 純子¹⁾、
小宮 裕¹⁾、吉澤 浩司¹⁾、
1) 広島大学医学部衛生学
2) 日本赤十字社血液事業部

研究要旨

日本赤十字社との協力の下に、1995年1月から2000年12月までの6年間の全献血者のデータから、初回献血者3,485,648例のデータを抽出し、出生年別にHCV抗体陽性率およびHBs抗原陽性率を算出した。2000年時点の年齢に換算した16歳から69歳までの初回献血者におけるHCV抗体陽性率は、全体を平均すると0.5%であり、男女差はみられなかった。年齢階級別にみると、16～19歳の集団では0.1%、40～49歳の集団では1.3%、60～69歳の集団では3.4%と、高い年齢集団ではHCV抗体陽性率は高い値を示した。HBs抗原陽性率については、全体を平均すると0.6%であり、この値はHCV抗体陽性率よりも高い値を示していた。年齢階級別にみると、16～19歳の集団では0.2%、40～49歳の集団では1.2%、50～59歳の集団では1.5%と、50歳代の年齢層におけるHBs抗原陽性率が最も高い値を示した。全国を8地域に分類して、HCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率を年齢階級別に算出してみると、HCV抗体陽性率については、全体的にみて、近畿以西の西日本地域においてやや高い値を示すが、いずれの地域においても年齢の高い集団で高いHCV抗体陽性率を示す傾向が認められることが明らかとなった。一方、HBs抗原陽性率すなわちHBVキャリア率については、やはり近畿以西の地域で高い値を示す傾向が見られた。なお、北海道地域では、いずれの年齢層においても他の地域と比べ高いHBVキャリア率を示していることが特徴的であった。また、50～59歳の年齢集団におけるHBVキャリア率が他の年齢集団と比べ高い値を示すという特徴が、東北地域を除くすべての地域で認められることが明らかとなった。

以上の成績と、2000年国勢調査確定人口のうち15～69歳の年齢層の資料を用いて、HCVキャリア数およびHBVキャリア数の推計を試みた。用いた初回献血者の資料は全国を8地域に分類して集計した該当年齢人口の3.7%（2.8～4.8%）に当たる大規模な集団であることが明らかとなり、HCVキャリア数、HBVキャリア数を推計するために用いる算出根拠として有用であると考えられた。15歳～69歳の人口約9,300万人中、HCVキャリア数は、88.5万人（72.5～104.5万人）、

HBVキャリア数は96.8万人（80.7～112.9万人）と推計された。一方、40歳～69歳の人口約5,100万人中、HCVキャリア数は、75.9万人、HBVキャリア数は71.4万人と推計された。

HCVキャリア数、HBVキャリア数いずれについても、40歳～69歳の年齢層におけるキャリア数は今回推計した15～69歳の年齢集団全体の、それぞれ約86%、76%を占めていることが明らかとなった。2000年4月から住民検診受診者を対象として実施に移された肝炎・肝がん検診が、40歳以上の全国民を対象に確実に実施された場合には、わが国におけるHCVキャリアのほぼ8～9割は見出されることとなり、我が国の肝がん対策は効果を上げるものと期待される。

A. 研究目的

これまでの血清疫学的調査から、わが国では特別な場合を除いて、新たな感染によるHCVキャリアの発生はほぼ止まっていると言っても良い状態にあること、また、HCVキャリアの母親から出生した児への母子感染率は2.3%程度と低率に止まることが明らかとなっている。

また、HBV感染についてはHBV母子感染防止事業が1986年から全国規模で実施され成果を挙げていること、社会における衛生環境等は前述したようにC型肝炎ウイルスの水平感染が通常ではほとんど起こらない程度にまで向上していることから、HBVキャリアについても、新たな感染によるHBVキャリアの発生はほぼ止まっていると言っても良い。

一方、2000年4月から開始された肝炎ウイルス検診は、自覚しないまま社会に潜在するHCVキャリア、HBVキャリアを見出し、治療や健康管理を勧奨することによって、最終的には肝がんによる死亡の減少を図ろうとするものである。肝炎ウイルス検診の対象者は地域住民検診受診者および政府管掌健康保険のうち希望者で、40歳以上5歳刻みの年齢にあたる節目検診としていることから、このまま5年経過すると、40歳以上の住民検診受診者のうち潜在するHBVキャリア、HCVキャリアの大半を見出すことを目的としている。この肝炎ウイ

ルス検診により見出されるHCVキャリア、HBVキャリアの数がどの程度かを知ることには、医療機関の受け入れ体制の整備等を始めとする肝炎、肝がん対策にとって重要であると考えられる。

社会に自覚症状がないまま潜在するHCVキャリア数、HBVキャリア数を推計するには、まずわが国の健常者集団におけるHCV感染率、HBV感染率を知る必要がある。

わが国の健常者集団におけるHCV感染およびHBV感染の状況は、唯一、日本赤十字血液センターの献血者資料を元に、知ることができる。日赤血液センターでは、年間約600万本にのぼる献血血液の安全性を確保する目的で、同一の試薬を用い、統一された基準にしたがった測定が行われてきたからである。

今回、日本赤十字社との協力の下に、わが国における健常者集団の血清疫学調査成績すなわち、地域・性・年齢階級別にみたHCV抗体陽性率およびHBVキャリア率を知ることができた。この得られた成績と、地域・性・年齢階級別の国勢調査人口（2000年）とを元に、今回、わが国において自覚症状がないまま社会に潜在するHCVキャリア数、HBVキャリア数の推計を試みたので報告する。

B. 研究方法

(1) 対象

赤十字血液センターにおける1995年1月から2000年12月までの6年間の全献血者から、初回献血者3,485,648例のデータを抽出し、解析の対象とした。

(2) 方法

出生年を元に換算した2000年時点の年齢階級別、性別にみたHCV抗体陽性率およびHBs抗原陽性率を算出した。また、全国を8地域に分類し、地域ごとに年齢階級別、性別にHCV抗体陽性率およびHBs抗原陽性率を同様に算出した。

2000年国勢調査確定人口のうち15歳以上69歳の集団について、全国8地域ごとの年齢階級別・性別の人口を集計した。

上記、地域別・性別・年齢階級別のHCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率、人口を用いて、

HCVキャリア数は、

$$\sum_{\text{年齢階級}} \text{人口} \times \text{HCV抗体陽性率} \times 0.7^*$$

(※HCV抗体陽性者に占めるHCVキャリアの割合を一律70%と仮定)により算出した。

また、HBVキャリア数の算出は、

$$\sum_{\text{年齢階級}} \text{人口} \times \text{HBs抗原陽性率}$$

により算出した。

また、HCVキャリア数、HBVキャリア数の95%信頼区間も併せて推計した。

HCV抗体の測定は、HCV PHA法 (Dinabott社製 第二世代) または、HCV PA法 (フジレビオ社製) により測定し、 2^5 HCV PHA 価以上あるいは 2^4 HCV PA 価以上の値を示す場合をHCV抗体陽性と判定している (日赤のスクリーニングレベル)。HBs抗原の測定は、R-PHA法 (日赤社製) により測定している。

C. 結果と考察

(1) 8地域別にみた初回献血者数および人口に占める割合

初回献血者3,485,648例を全国6つの地域に分類し表-1に示す。関東地域は、961,732例と全体の28%を占め、次いで近畿が673,108例 (19%)、中部・東海地域が668,644例 (19%)であり、3地域合計で全体の7割近くを占めている。

2000年国勢調査による15歳以上69歳以下の確定人口に占める初回献血者の割合をみると、中国地域の2.8%から中部・東海地域の4.8%までばらつきが見られるが、全体では3.7%であり、今回の資料は該当年齢人口の約4%に当たる大規模な資料であることが明らかとなった。

(2) 年齢階級・性別にみたHCV抗体陽性率

出生年を元に換算した2000年時点の年齢階級別、性別にHCV抗体陽性率を図1に示す。

全体を平均すると、HCV抗体陽性率は0.5%であり、これを年齢階級別にみると、10~20歳代では0.2%以下の低い値を示すのに対して、50歳以上の集団では1.8%を超える値を示すことが明らかとなった。また、男女間で大きな相違は認められない。

HCV抗体陽性率を1歳刻みの年齢別に図-2に示す。1940年から1945年 (すなわち2000年時点の年齢で55歳から60歳) を境にそれ以前に出生した集団におけるHCV抗体陽性率は2%を超える高い値を示している。

表1 地域別の初回献血者数および、該当年齢人口に占める割合

日本赤十字血液センター
1995.1～2000.12月 3,485,648人

地 域	初回献血者数 (1995～2000年) (16～69歳)	国勢調査人口 (2000年) (15～69歳)	人口に占める 初回献血者の 割合(%)
北海道	163,003	4,172,190	(3.9)
東 北	294,369	8,699,070	(3.4)
関東・中央	961,732	30,847,095	(3.1)
中部・東海	668,644	13,926,448	(4.8)
近 畿	673,108	16,865,894	(4.0)
中 国	152,693	5,473,745	(2.8)
四 国	133,130	2,914,857	(4.6)
九 州	438,969	10,426,271	(4.2)
全 体	3,485,648	93,325,570	(3.7)

図1 初回献血者における出生年別にみたHCV抗体陽性率

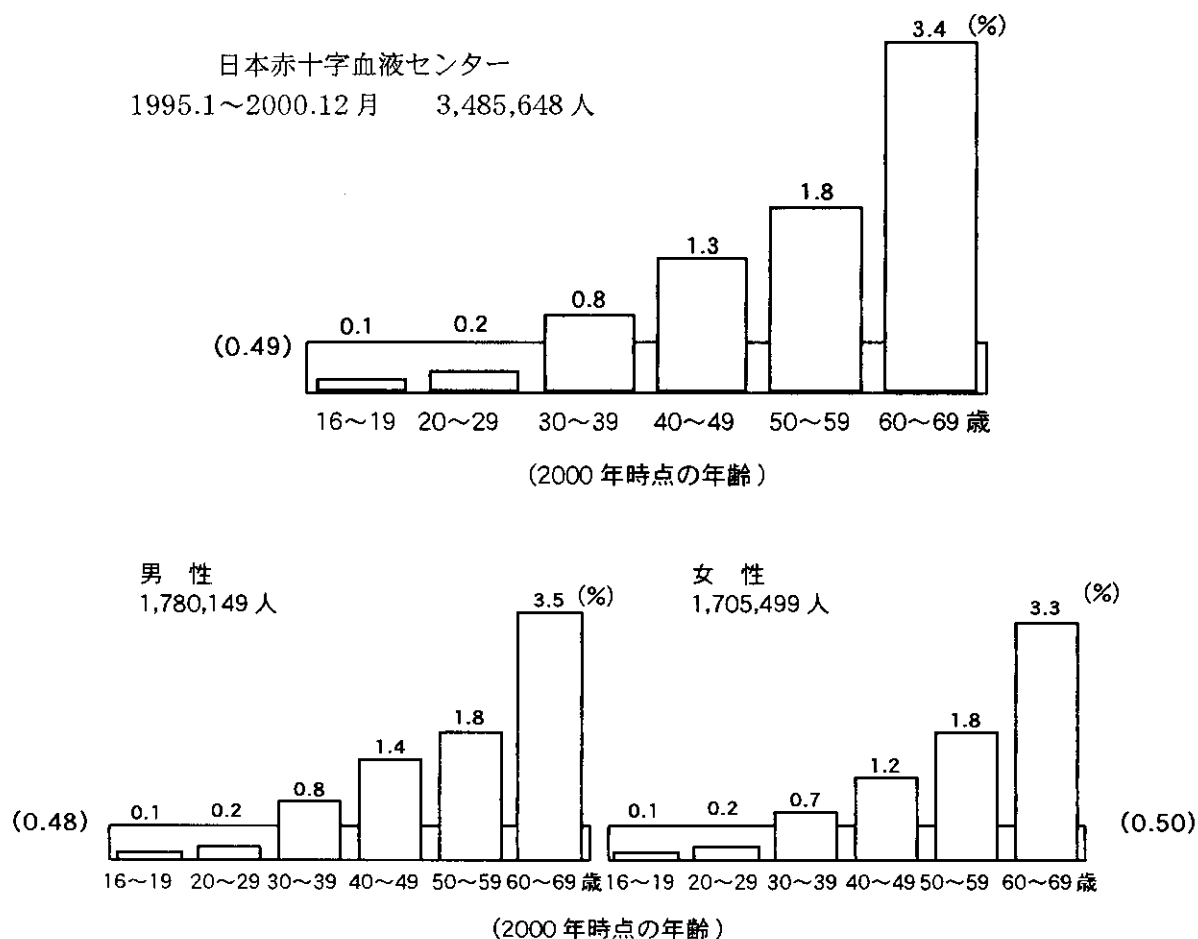
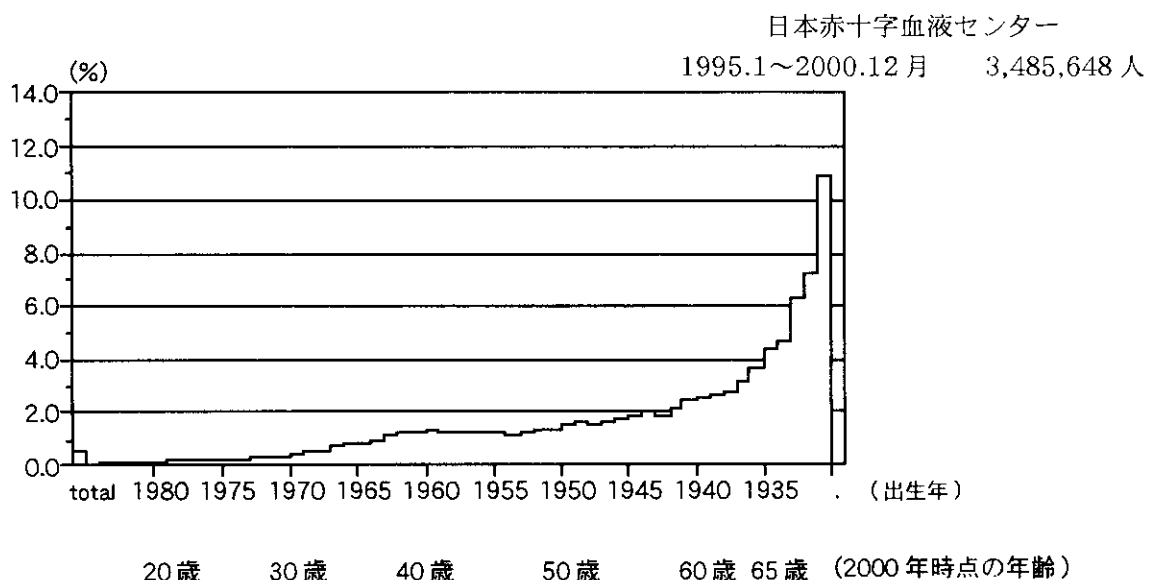


図2 初回献血者における出生年別にみたHCV抗体陽性率



(2) 地域別にみたHCV抗体陽性率

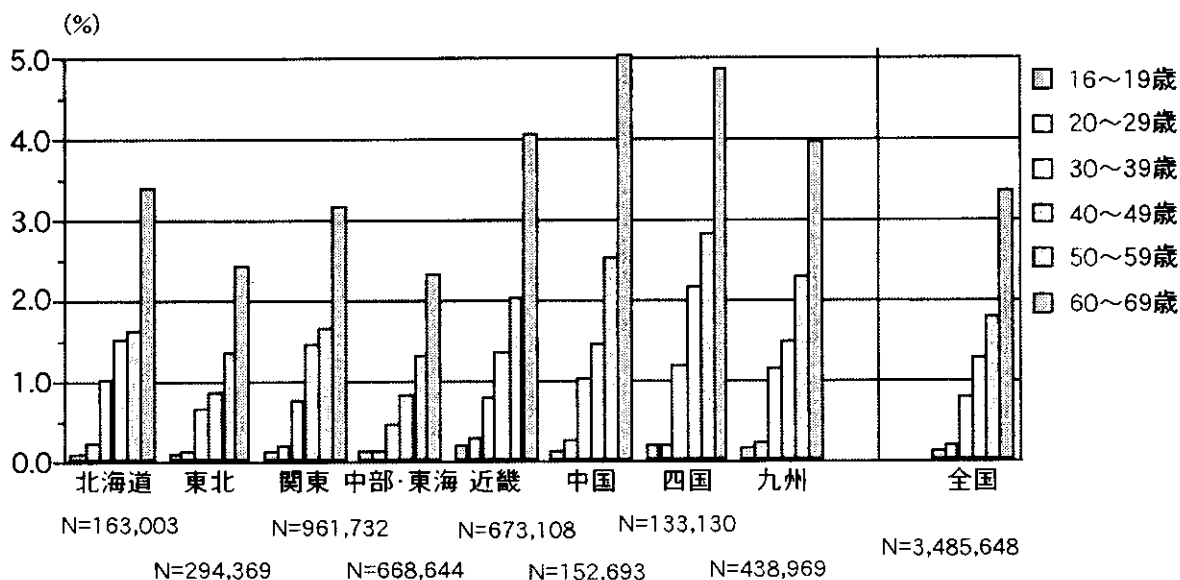
全国を8つの地域に分け、2000年時点の年齢に換算した年齢階級別HCV抗体陽性率を図3にまとめて示す。

全国いずれの地域も年齢階級の高い集団でHCV抗体陽性率が高い値を示す傾向が認められた。図には数値を示してはいたが、全体のHCV抗体陽性率は、東北、関東、中部・東海地域では0.3~0.4%を示

したのに対し、近畿以西の西日本地域および北海道地域においては0.6~0.7%とやや高い値を示すことが明らかとなった。

なお、いずれの年齢階級においても、PHA法またはPA法によりHCV抗体陽性と判定された集団の約70%がHCVキャリアであることが、これまでの検討により明らかになっている。

図3 初回献血者における全国地区別・2000年時点年齢換算の年齢階級別にみたHCV抗体陽性率



(3) 年齢階級・性別にみた HBV キャリア率

HBs 抗原陽性率についても同様に、出生年を元に換算した 2000 年時点の年齢に換算した年齢階級別、性別に分類し図 4 に示す。

全体を平均すると、HBV キャリア率は 0.6% であり、この値は先に示した同じ初回献血者集団における HCV 抗体陽性率よりも高い値を示している。また、女性 (0.5%) と比べ男性の HBV キャリア率が 0.7% と高い値を示していることが特徴的である。

年齢階級別にみると、10~20 歳代の集団では 0.5% 以下の値を示すが、30 歳、

40 歳とより高い HBV キャリア率を示し、50~59 歳の集団における HBV キャリアが 1.5% と、最も高い値を示す特徴を有していることが明らかとなった。なお、この傾向は、男女とも共通して認められ、年齢階級を問わず女性と比べ男性の HBV キャリア率は高い値を示した。

HBs 抗原陽性率を 1 歳刻みの年齢別に図 5 に示す。1940 年から 1955 年 (すなわち 2000 年時点の年齢で 45 歳から 60 歳) の期間に出生した集団では、HBs 抗原陽性率すなわち HBV キャリア率は 1.0~1.5% と高い値を示している。

図 4 初回献血者における出生年別にみた HBs 抗原陽性率

