

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）

**肝がんの発生予防に資する
C型肝炎検診の効率的な実施に関する研究**

（課題番号 H13-肝炎-4）
（3年計画の2年目）

平成14年度 **総括・分担研究報告書**

主任研究者	鈴木 一幸
分担研究者	吉澤 浩司
	田中 英夫
	山本 匡介
	田中 純子
	吉田 智郎
	田丸 隆二
	阿部 弘一
	茶山 一彰
班長研究協力者	崎山 八郎
	松崎 靖司
	金子 周一
	佐田 通夫
	中川 昭生
	新田 康郎
	高畠 讓二
	小山 富子
	宮川 侑三

平成15（2003）年 3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究・・・1
鈴木一幸

II. 分担研究報告書

1. HCV検診スクリーニング方法の検証・・・11
阿部弘一
2. HCVキャリアを見出すための効率的な検診システム・・・15
阿部弘一
3. 広島県全域をカバーする肝炎治療ネットワークの構築・・・20
茶山一彰、吉田智郎、田丸隆二、田中純子、吉澤浩司
(資料1) C型肝炎ウイルスキャリア診療の手引きー一次医療機関用ー
パンフレット
(資料2) C型肝炎ウイルスキャリア診療の手引きー二次医療機関用ー
パンフレット
(資料3) 「肝炎治療ネットワーク」作業部会議事録
(資料4) 健康管理手帳
(資料5) 健康管理手帳の使い方
4. 岩手県のHCV検診における診療体制とHCVキャリアの追跡調査について・・・23
阿部弘一
(資料1) C型肝炎ウイルスキャリア診療の手引きー岩手県ーパンフレット
(資料2) HCVキャリアの追跡調査票
5. 研究1：都市部のHCVキャリアのフォロー体制の整備（大阪）・・・29
研究2：職域におけるHCV検診と問題点の解明
田中英夫
6. 佐賀県肝検診事業におけるHCV抗体検査済みの住民を対象としたHCVキャリア
対策の再構築、県域、医療圏を超えた地域単位での病診連携構築の研究・・・39
山本匡介
7. 茨城県における肝炎検診状況と肝炎ウイルスキャリアのフォローアップシステム
構築について・・・41
松崎靖司
8. 石川県における肝炎ウイルス検診の検討・・・44
金子周一
9. 肝臓病検診の効果を高めるための工夫ー保健師・研修会の開催ー・・・47
佐田通夫
10. HCV検診の実施主体への調査と患者団体による患者支援ネットワークの構築・・・52
高島譲司

III. 海外からの肝がん対策の基礎となる関連論文リスト

1. 総括報告書

肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効果的な実施に関する研究

主任研究者 鈴木 一幸 岩手医科大学第一内科 教授

研究要旨

3年計画の2年目にあたる平成14年度は、全国各都道府県および各市町村において老人保健法に基づく基本健康診査等における肝炎ウイルス検査が開始されたことを受けて、1. 本研究班が提示したC型肝炎等検診を現場に応用、実施した成績をもとにその妥当性を検証し、検査手順の見直しの必要性を検討する。2. 検診などにより発見される肝炎ウイルスキャリアに対して検診受診率および継続受診率の向上を含めた健康管理システムを構築、提示する。3. ウイルス肝炎検診の推進を計るための、普及、啓発の方法について検討する。4. 職域におけるウイルス肝炎対策の現状を把握し、今後のあり方について検討する。5. 肝臓病疾患協議会との連携の5つを柱とした調査・研究を展開した。

1. 本研究班が提示した検査手順を実施してその妥当性を検証し、得られた成績をもとに検査手順を一部改正して提示した。
2. C型肝炎に関する正しい知識の普及・啓発による「HCV検診」の受診率の向上のため、住民向けの各種パンフレットを作成し、配付した。また、都道府県あるいは地域単位での一般住民を対象とした市民公開講座、各自治体の行政担当者および保健婦などへの講習会を実施した。
3. モデル県である岩手県、広島県のみならず石川県、茨城県などいくつかの県単位で、発見されたHCVキャリアの医療機関への初診率、継続受診率の向上を計るための健康管理システムを構築し提示した。また、岩手県、広島県においてはHCVキャリアの追跡調査を行い、その結果より、事後の健康管理の重要性などについての普及、啓発活動、標準的治療法の普及および勧告の必要性を提示した。
4. 職域における肝炎検診の実態調査を行い、HCVキャリアに対する適切な治療の普及、啓発の必要性を指摘した。
5. 肝臓病疾患協議会の本研究班への参加を要請し、協議会の活動状況と患者団体の立場からみた都道府県における「患者支援、療養相談の全国ネットワーク」構築の進捗状況の実態調査を依頼した。

分担研究者

吉澤浩司（広島大学大学院医歯薬総合
研究科疫学疾病制御学）

田中純子（広島大学大学院医歯薬総合

研究科疫学疾病制御学）

田中英夫（大阪府成人病センター調査
部）

山本匡介（佐賀医科大学内科）

吉田智郎（日本鋼管福山病院）
田丸隆二（NTT西日本中国健康管理センター、第一消化器科）
阿部弘一（岩手医科大学第一内科）
茶山一彰（広島大学大学院医歯薬総合研究科分子病態制御内科学）

班長研究協力者

金子周一（金沢大学大学院医学系研究科消化器内科）
中川昭生（鳥根県福祉保健部健康増進課）
崎山八郎（沖縄県福祉保健部健康増進課）
新田康郎（広島県医師会地域保健対策協議会）
松崎靖司（筑波大学臨床医学系消化器内科）
佐田通夫（久留米大学医学部第二内科）
小山富子（岩手県予防医学協会検査課）
宮川侑三（財団法人宮川庚子記念研究財団）
高島譲二（肝臓病疾患団体協議会代表）

A. 研究目的

3年計画の2年目にあたる平成14年度は、全国各都道府県および各市町村において老人保健法に基づく基本健康診査等における肝炎ウイルス検査が開始された。この実施にあたっては、本研究班で提示した「簡便、安価かつ高い精度でHCVキャリアを見い出す検査手順」が大きな役割を果たしたものと考えている。本検診は5歳間隔の「節目検診」を主体としているが、今後5年間をかけて順次実施される予定であるので、引き続き以下の項目の目的を掲げて研究を行うこととした。

(1) 本研究班が提示したC型肝炎等検診の検査手順により、実施した成績をもとにその妥当性を検証し、必要に応じて検査手順の一部見直しを行う。

- (2) 検診などにより発見される肝炎ウイルスキャリアの健康管理システムを構築、提示する。
- (3) ウイルス肝炎検診の推進を計るための、普及、啓発を行い、またその方法について検討する。
- (4) 職域におけるウイルス肝炎対策の現状を把握し、今後のあり方について検討する。
- (5) 肝臓病疾患協議会との連携を強化する。

B. 研究方法

Aに掲げた研究目的の達成のため下記の調査・研究を開始した。

1. 効果的なC型肝炎等検診実施のための検査手順の検証

本研究班が作成し、提示した検査手順を検診の現場に応用し、得られた成績をもとにその妥当性を検証し、検査手順の一部見直しを行ない、新たな検査手順を作成、提示する。

2. 検診などにより発見される肝炎ウイルスキャリアの健康管理システムの構築

モデル地区における検診実施状況、および検診により発見されたHCVキャリアの初診率および継続受診率の向上、かかりつけ医と肝臓専門医との連携強化のためのシステムを構築する。

3. ウイルス肝炎検診の推進を計るための、普及、啓発

「HCV検診」の受診率の向上のため、受診者のみならず、各自治体の担当者、医療関係者を対象としたC型肝炎に関する正しい知識の普及、啓発を図る。

4. 職域におけるウイルス肝炎対策

モデルとして選定した職域におけるウイルス肝炎対策の現状を把握し、今後のあり方について検討を加える。

5. 肝臓病疾患協議会との連携

肝臓病疾患協議会に本研究班への参加を要請し、患者団体としての現況の報告と、「患者支援、療養相談の全国ネット

ワーク」構築の進捗状況の実態調査を依頼する。

C. 結果と考案

1. 効果的なC型肝炎等検診実施のための検査手順の妥当性の検証

(1) 本研究班が提示した簡便、安価かつ高い精度でHCVキャリアを見出すための検査手順を実施に移し、得られたデータを基にその妥当性を検証し、一部修正を加えた。

さらに、HCV抗体測定による第一次のスクリーニング検査により、HCV抗体「中力価」「低力価」陽性と判定された群を対象に新たにHCVコア抗原の検査を追加すること、この方向によりHCVコア抗原陰性と判定された群についてはHCV抗体「低力価」陽性群も含めてNATによるHCV RNA検査を実施すること、の2点について、平成15年度から改正することを提案した。

このことによって最終的なHCVキャリアの見逃しがさらに減少することが期待できる（吉澤浩司班員、小山富子研究協力者）。

2. 検診などにより発見される肝炎ウイルスキャリアの健康管理システムの構築

(1) 当初からモデル地区である岩手県（鈴木一幸班長、阿部弘一班員）、広島県（吉澤浩司班員、茶山一彰班員、田中純子班員、吉田智郎班員、田丸隆二班員、新田康郎研究協力者）は、県域全体をカバーする医療機関の強力体制の構築に着手した。

岩手県では二次医療機関を担当する病院を整備、公表し、同一の基準でHCVキャリアの診療、経過観察等を行う体制整備のためのパンフレット、小冊子類を作成、配付した。

広島県では県医師会、行政の担当者の協力を得て、肝臓専門医から成る二次医療機関、および診療を担当する専

門医の氏名を公表した。また、一次医療機関（かかりつけ医）と二次医療機関との役割分担を明示したパンフレットを作成、配布すると共に各医療圏ごとにこのシステムを周知するための講習会を開催した。

この他、石川県（金子周一研究協力者）、茨城県（松崎靖司研究協力者）、島根県（中川昭生研究協力者）および沖縄県（崎山八郎研究協力者）より、それぞれの県の実情にもとづいたHCVキャリアの健康管理、治療体制を構築する試みが実施に移されつつある。

佐賀県（山本匡介班員）では「佐賀県肝疾患対策委員会」を中心に、これまでもHCVキャリアおよびHBVキャリアのフォローアップ体制の整備に取り組んできているが、今後全県域を網羅する形で肝炎ウイルスキャリアの健康管理体制の強化を図ることが提示された。

大阪府（田中英夫班員）では、市町村保健センター、保健所、各医療機関ならびに肝炎肝がん対策検討委員会とも緊密な連携のもと大阪府におけるHCVキャリアのフォロー事業をスタートさせている。

(2) 発見されたHCVキャリアの医療機関への受診率（40～60%）は未だ満足すべきものではないことが阿部弘一班員、山本匡介班員、松崎靖司研究協力者などから報告された。また、モデル地区である岩手県および広島県においてHCVキャリアの肝臓病の推移に関する調査が行われ、慢性肝炎から肝硬変あるいは肝がんへの進展例が報告された。なおこれらの例はIFNが無効であった例や適切な治療を受けていない例が多いことが指摘された。さらに、佐田通夫研究協力者もHCVキャリア率の高い地域での追跡調査を行い、IFNなどの積極的な肝炎治療を行っている医療機関は肝臓専門医の所属する

機関に限られる現状にあることを報告した。

3. ウイルス肝炎検診の推進を計るための、普及、啓発

「HCV検診」の受診率を向上させるためには、受診者のみならず、各自治体の担当者、医療関係者に対するC型肝炎に関する正しい知識の普及、啓発を図ることが必要である。このため本年度は特に各班員の所属する地域において一般住民を対象とした市民公開講座、HCVキャリアを対象とした医療相談、各自治体の担当者、医療関係者を対象とした講習会などが開催された。佐田通夫研究協力者は肝臓病検診の効果を高めるための工夫の一つとして、各自治体の担当者や医療関係者、とくに保健師などに対して、肝炎および肝癌の治療を実際に行っている医療現場の見学と講習を兼ねた研修会を開催した。検診受診者と最も接する機会が多い各自治体の担当者や保健師に肝炎や肝癌に関する正しい知識を習得してもらうこのような形の研修会は有効な手段の一つと考えられる。

4. 職域におけるウイルス肝炎対策

田中英夫班員はモデルとして選定した職域におけるウイルス肝炎対策の現状を検討した。HCV抗体陽性者を平均78.5ヶ月観察したところ、肝炎未治療例からの肝癌罹患率が高いことを報告し、フォロー体制に改善の余地があること、適切な治療が行われる必要があることを指摘した。

5. 肝臓病疾患協議会との連携

高島譲二研究協力者は、協議会の活動状況と患者団体の立場からみた都道府県における「患者支援、療養相談の全国ネットワーク」構築の進捗状況の実態調査を報告し、本研究班との緊密な連携のもとにHCVキャリア対策を進めるとした。

D. 結論

1. C型肝炎に関する正しい知識の普及・

啓発による「HCV検診」の受診率の向上のため、住民向けの各種パンフレットを作成し、配付した。また、都道府県あるいは地域単位での一般住民を対象とした市民公開講座、各自治体の行政担当者および保健婦などへの講習会を実施した。

2. 本研究班が提示した検査手順を実施してその妥当性を検証し、得られた成績をもとに検査手順を一部改正して提示した。

3. モデル県である岩手県、広島県のみならず石川県、茨城県、大阪府などでの都道府県において、発見されたHCVキャリアの医療機関への初診率、継続受診率の向上を計るための健康管理システムを構築し提示した。また、岩手県、広島県においてはHCVキャリアの追跡調査を行い、その結果より、事後の健康管理の重要性などについての普及、啓発活動、標準的治療法の普及および勧告の必要性を提示した。

4. 職域における肝炎検診の実態調査を行い、HCVキャリアに対する適切な治療が行われる必要があることを指摘した。

5. 肝臓病疾患協議会の本研究班への参加を要請し、協議会の活動状況と患者団体の立場からみた都道府県における「患者支援、療養相談の全国ネットワーク」構築の進捗状況の実態調査を依頼した。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Hitoshi Mizuno, Kazuyuki Suzuki, Yasuhiro Takikawa, Yoshiki Sugai, Hajime Tokita, Yoshihiro Akahane, Keiichi Itoh, Yuhko Gotanda, Masaharu Takahashi, Tsutomu Nishizawa, and Hiroaki Okamoto: Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. J of Clinical Microbiology, 2002, 40:3209-3218.

- 2) Kazuyuki Suzuki, Tatsuya Aikawa, and Hiroaki Okamoto: Fulminant hepatitis E in Japan. *New Engl J Med*, 2002, 347:1456.
- 3) 石井元康、佐藤俊一、石川和克、吉田俊己、吉田 豊、佐々木大輔、須藤俊之、正宗 研、小松真史、小野 剛、豊田隆謙、三浦雅人、高橋恒男、新澤陽英、齊藤貴史、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*51:768-775, 2002.
- 4) 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* 32:1009-1011, 2002.
- 5) 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記録刊行会編集、アークメディア、東京、2002年、p65-70.*
- 6) Imai Y, Tanaka H, Ohsawa M. Higher frequency of HCV in patients with Non-Hodgkin lymphoma: Is it enough to suggest an association with B-Cell NHL? (Reply) *Hepatology*. 37. 481-482, 2003.
- 7) 田中英夫。C型肝炎の疫学。 *Medical Technology*. 31. 132-137, 2003.
- 8) Tanaka H, Tsukuma H. Characteristics of Japanese patients with liver cancer - epidemiological study based on a comparison between male and female patients. *Hepatology Research*. 24. S11-20, 2002.
- 9) 今井康陽, 大澤政彦, 田中英夫, 他。非ホジキンリンパ腫発症におけるC型肝炎ウイルスの関与。 *消化器科*. 34. 364-370, 2002.
- 10) 田中英夫, 津熊秀明。集検的C型肝炎ウイルス検査の意義と問題点。 *総合臨床*. 51. 1940-1945, 2002.
- 11) Imai Y, Ohsawa M, Tanaka H, et al. High prevalence of HCV infection in patients with B-cell non-Hodgkinslymphoma: Comparison with birth cohort- and sex-matched blood donors in a Japanese population. *Hepatology*. 35. 974-976, 2002.
- 12) 田中英夫。HCV新規感染者-推定感染率と原因。 *臨床医*. 28. 15-18, 2002.
- 13) Yano Y, Yamashita F, Sumie S, Ando E, Fukumori K, Kiyama M, Oyama T, Kuroki S, Kato O, Yamamoto H, Tanaka M, Sata M. Clinical features of hepatocellular carcinoma seronegative for both HBsAg and anti-HCV antibody but positive for anti-HBc antibody in Japan. *Am J Gastroenterol* 2002;97:156-161.
- 14) Kuromatsu R, Tanaka M, Ando E, Harada R, Kumashiro R, Sata M. Long-term results after PEIT for HCV-related small HCC and its prognostic factors. *Asian Pacific Association for the Study of the Liver Meeting 2002* 2002;149-151.
- 15) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, Kuromatsu R, Yutani S, Fukumori K, Sumie S, Yano Y, Okuda K, Sata M. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Analysis of 48 cases. *Cancer* 2002;95:588-595.
- 16) Ando E, Oriishi T, Toyonaga A, Tobaru T, Tanaka M, Shimamura R, Terai Y, Nakajima Y, Sata M. Alpha-fetoprotein- and des-gamma-carboxy prothrombin-producing advanced gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:687-

- 691.
- 17) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, Yamada G, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002;123:483-491.
 - 18) Koga H, Sata M. Involvement of p21^{WAF1/Cip1} and p27^{Kip1} in troglitazone-induced cell cycle arrest in human hepatome cell lines. *Growth, Proliferation, and Apoptosis in Hepatocytes* Springer-Verlag. Okita K, ed. 東京. 2002;61-72.
 - 19) Kumashiro R, Ide T, Sasaki M, Murashima S, Suzuki H, Hino T, Morita Y, Miyajima I, Ogata K, Tanaka E, Yoshida H, Tanikawa K, Sata M. Interferon- γ brings additive anti-viral environment when combined with interferon- α in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2002;22:20-26.
 - 20) Ide T, Kumashiro R, Hino T, Murashima S, Ogata K, Koga Y, Sata M. Short term and two-step interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low HCV RNA levels. *Hepatol Res* 2002;22:145-151.
 - 21) Kakumu S, Matsushima T, Sato S, Kobayashi K, Kiyosawa K, Hayashi N, Tsuji T, Sata M, Origasa H, Iino S, RAM Study Group. Serum HCV RNA levels during early phase of recombinant interferon alfa-2a (Roferon A) therapy for chronic hepatitis C and efficacy of short-term therapy with earlier loss of viremia. *Hepatol Res* 2002;22:152-160.
 - 22) 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. *Hepatol Res* 2002;22:27-36.
 - 23) 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. *Int J Mol Med* 2002;9:293-297.
 - 24) Nagao Y, Tomonari R, Kage M, Komai K, Tsubone K, Kamura T and Sata M. The possible intraspousal transmission of HCV in terms of lichen planus. *Int J Mol Med* 2002;10: 569-573.
 - 25) Nagao Y, Fukuizumi K, Kumashiro R, Tanaka K, Sata M. Prognosis for life in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 2003 in press
 - 26) Hanada S, Kumashiro R, Kaji R, Harada M and Sata M. Additional benefit of lamivudine treatment as a preventive therapy for hepatic encephalopathy in patients with decompensated liver cirrhosis associated with hepatitis B. *Int J Mol Med* 2002;10:647-648.
 - 27) Yoshida T, Hanada T, Tokuhisa T, Kosai K, Sata M, Kohara M, and Yoshimura A. Activation of STAT3 by the hepatitis C virus core protein leads to cellular transformation. *J Exp Med* 2002;196:641-653.
 - 28) Sakai K, Iwao T, Oho K, Toyonaga A, Sata M. Propranolol ameliorates thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol* 2002;37: 112-118.
 - 29) Tsuda H, Sata M, Ijuin H, Kumabe T, Uchida M, Ogou Y, Akagi Y, Shirouzu K, Hara H, Nakashima Y. A novel strategy for remission

- induction and maintenance in cancer therapy. *Oncol Rep* 2002;9:65-68.
- 30) 井出達也, 神代龍吉, 矢野右人, 古賀満明, 石橋大海, 林田一洋, 加藤有史, 中尾一彦, 山本匡介, 水田敏彦, 坪内博仁, 林 克裕, 古川哲也, 藤山重俊, 近沢秀人, 佐田通夫. 九州ラミブジン研究会. Lamivudine が投与された B 型慢性肝炎の長期臨床経過. *肝臓* 2002;43:137-143.
- 31) 佐田通夫, 神代龍吉. B 型肝炎ーラミブジンの適応と治療成績. *肝臓* 2002;43:426-431.
- 32) 長尾由実子, 佐田通夫. 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* 2002;128:1068-1069.
- 33) 上野隆登, 佐田通夫. 肝腺維化治療の最前線. *日本消化器病学会雑誌* 2002;99:365-378.
- 34) 権藤和久, 神代龍吉, 江森啓悟, 松山幸弘, 古賀研志, 今村賢一郎, 佐田通夫. 若年者に発生した覚醒剤乱用が原因と考えられる C 型肝炎. *日本消化器病学会雑誌* 2002;99:1240-1242.
- 35) 水田由紀子, 伊集院裕康, 小野尚文, 宮本安尚, 於保和彦, 神代龍吉, 豊永純, 佐田通夫, 中島 収, 長田英輔. 側副血行路閉塞術後に大脳基底核 MRI 高信号が改善した肝性脳症の 1 例. *日本消化器病学会雑誌* 2002;99:1487-1492.
- 36) Matsuzaki Y, Miyazaki T, et al. Degeneration of skeletal muscle fibers in the rat administrated carbon tetrachloride: similar histological findings of the muscle in a 64-year-old patient of LC with muscle cramp. *Hepatol Res.* 2002 Dec;24(4):368-378.
- 37) Yoshida S, Honda A, Matsuzaki Y, et al. Anti-proliferative action of endogenous dehydroepiandrosterone metabolites on human cancer cell lines. *Steroids.* 2003 Jan;68(1):73-83.
- 38) Matsuzaki Y. Colestimide: The efficacy of a novel anion-exchange resin in cholestatic disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Nov;17(11):1133-5.
- 39) Matsuzaki Y, Bouscarel B, et al. Selective inhibition of CYP27A1 and of chenodeoxycholic acid synthesis in cholestatic hamster liver. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Nov 20;1588(2):139-48.
- 40) Matsuzaki Y, Yoshida T, Takikawa H et al. Does ursodeoxycholic acid cause lichenoid eruption? *Gastroenterology* 2002 May;122(5):1547;
- 41) Matsuzaki Y, Miyazaki T, et al. Decreased taurine concentration in skeletal muscles after exercise for various durations. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 May;34(5):793-7.
- 42) 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* 32:1009-1011, 2002.
- 43) 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記録刊行会編集、アークメディア、東京、2002 年、p65-70.
- 44) Kamada K, MKitamoto M, Aikata H, Kawakami Y, Kono H, Imamura M, Nakanishi T, Chayama K.: Combination of transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin-lipiodol suspension and percutaneous ethanol injection for treatment of advanced small hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 184;3:284,2002.

- 45) Sakomoto M, Tazuma S, Chayama K :Less hydrophobic phosphatidylcholine species simplify biliary vesicle morphology, but induce bile metastability with a broad spectrum of crystal forms Biochem J 362; Pt1:105-112, 2002
- 46) Tazuma S, Nishioka T, Ochi H, Hyogo H, Sunami Y, Nakai K, Tsuboi K, Asamoto Y, Sakomoto M, Numata Y, Kanno K, Yamaguchi A, Kobuke T, Komichi D, Nonaka Y, Chayama K.:Impaired gallbladder mucosal function in aged gallstone patients suppresses gallstone recurrence after successful extracorporeal shockwave lithotripsy. J Gastroenterol Hepatol. 18(2) :157-161,2003.
- 47) Yoshizawa H: Trends of hepatitis virus carriers.Hepatology Reseach, 24, 2002, 28-39.
- 48) Yoshizawa H: Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan:projection into other countries in foreseeable future. Oncology, 2002,62(1),8-17.
- 49) 田中純子, 水井正明, 小山富子: 日本の H C V キャリア数の推定 自覚症状がないまま潜在するHCVキャリア数.臨床医, 2002,28:2-6.
- 50) 片山恵子, 田中純子, 水井正明, 吉澤浩司:わが国における肝炎ウイルスキャリアの動向. 医学のあゆみ, 2002, (1),3-8.
- 51) Nakamoto Y, Kaneko S, Takizawa H, Kikumoto Y, Takano M, Himeda Y, and Kobayashi K.:Analysis of the CD8-positive T cell response in Japanese patients with chronic hepatitis C using HLA-A*2402 peptide tetramers. Journal of Medical Virology 70(1) : 51-61, 2003.
- 52) Hirano M,KanekoS,Yamashita T, Hong Lou, Weiping Qin, Shirota Y, Nomura T, Kobayashi K, and Murakami S. :Direct interaction between nucleolin and hepatitis C virus NS5B. The Journal of Biological Chemistry 278(7) : 5109-5115, 2003.
- 53) Tsuchiyama T, Terasaki S, Kaneko S, Kaji K, Kobayashi K, and Matsui O. :Tiny staining spots liver cirrhosis associated with HCV infection observed by computed tomographic hepatic arteriography: follow-up study. Journal of Gastroenterology 37(10) : 807-814, 2002.
- 54) Nakamoto Y, Kaneko S, Hong Fan, Momoi T, Tsutsui H, Nakanichi K, Kobayashi K, and T Suda T. : Prevention of hepatocellular carcinoma development associated with chronic hepatitis by anti-fas ligand antibody therapy. Journal of Experimental Medicine 196(8) : 1105-1111, 2002.
- 55) Shirota Y, Hong Luo, Weiping Qin, Kaneko S, YamashitaT, Kobayashi K, and MurakamiS. :Hepatitis C virus (HCV) NS5A binds RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) NS5B and modulates RNA-dependent RNA polymerase activity. Journal of Biology Chemistry 277(13) : 11149-11155, 2002.
- 56) Minouchi K, Kaneko S, and Kobayashi K. :Mutation of p53 gene in regenerative nodules in cirrhotic liver. Journal of Hepatology 37(2) : 231-239, 2002.
- 57) Nakamoto Y, Kaneko S, and Kobayashi K. :Increased susceptibility to apoptosis and attenuated Bcl-2 expression in T lymphocytes and monocytes from patients with advanced chronic hepatitis C. Journal

of Leukocyte Biology 72(1): 49-55,
2002.

- 58) Shimazaki T, Honda M, Kaneko S,
and Kobayashi K.: Inhibition of inter-
nal ribosomal entry site-directed
translation of HCV by recombinant
IFN- α correlates with a reduced la
protein. Hepatology 35(1): 199-208,
2002.

F. 知的所有権の取得状況

なし

II. 分担研究報告書

HCV検診スクリーニング方法の検証

分担研究者	阿部 弘一	岩手医科大学第一内科
研究協力者	鈴木 一幸	岩手医科大学第一内科
	宮坂 昭生	岩手医科大学第一内科
	石川 和克	岩手県立看護学部
	小山 富子	岩手県予防医学協会臨床検査課
	佐々木純子	岩手県予防医学協会臨床検査課

研究要旨

肝炎検診のスクリーニング方法として推奨されている定量域の広いAXSYM HCVダイナパック（ダイナボット株式会社）とルミパルスオーソHCV（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社）の2法の検証を行った。対象者は40歳以上の健診受診者10,831人（男5,263人、女5,568人）。AXSYM HCV抗体陽性検体を高力価・中力価・低力価に群別して検討すると、HCV RNAは高力価群は1検体を除きすべて陽性、低力価群は全例陰性、中力価群は陽性と陰性が混在していた。従って、中力価群にのみNATを実施する検査方法が有用である。AXSYM HCV抗体陽性検体についてルミパルスによるHCV抗体測定を行ったところ、HCV RNA陽性にもかかわらずHCV抗体低力価であるために、「現在C型肝炎ウイルスに感染していない可能性が極めて高い」と判定された検体が1例存在した。

A. 研究目的

平成14年度から開始する老健法基本健康診査に導入される肝炎検診について、スクリーニング方法として推奨されている定量域の広いHCV抗体測定系2法の検証を行う。

方法：HCV抗体スクリーニングはAXSYM HCVダイナパック[®]Ⅱ（ダイナボット株式会社）により測定し、測定値1.0 S/CO以上を陽性とした。またAXSYM[®]測定値100 S/CO以上を「高力価

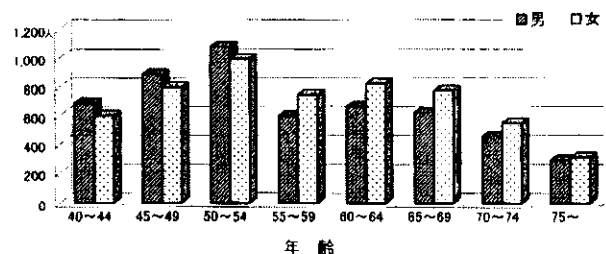
B. 研究方法

期 間：平成13年10月1日～平成14年2月6日

対象者：40歳以上の健診受診者10,831人（男5,263人、女5,568人）性・年代別受診者数を図1に示した。

団体数：36団体（職域健診を含む）

図1 性・年代別受診者数



群」、15～100未満S/COを「中力価群」、1～15未満S/COを「低力価群」とし3群に群別した。

さらにAXSYM[®]によるHCV抗体陽性検体について以下の検査を実施した。

- HCV抗体価（最終力価）の測定 PHA法（ダイナボット株式会社製）
- HCV抗体価（最終力価）の測定 PA法（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製）
- HCV抗体 ルミパルス[®]Ⅱ オースHCV（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製）による測定
- 核酸増幅検査（NAT）によるHCV RNA定性検査 コバスアンプリコア[®]HCVv2.0（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製）による測定
- HCV RNA定性検査 コバスアンプリコア[®]HCVv2.0（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）による測定

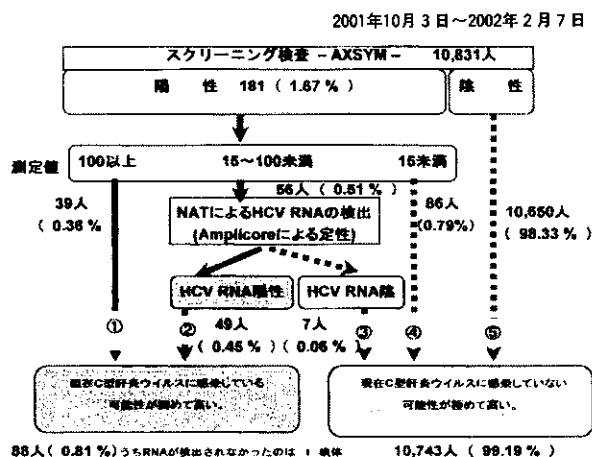
C. 研究結果

1. AXSYM[®]を用いたHCV抗体検査

AXSYM[®]を第1次スクリーニング検査としたHCV検査の流れを図2に示した。

10,831人のHCV抗体を測定したところ、181人（1.67%）が陽性であった。HCV抗体陽性者を群別したところ、

図2 C型肝炎ウイルス-40歳以上-
測定レジンの長い測定系-



AXSYM[®]による測定値100 S/CO以上を示した「高力価群」は39人（0.36%）、15～100未満S/COを示した「中力価群」は56人（0.51%）、1～15未満S/COを示した「低力価群」は86人（0.79%）であった。

「中力価群」にNATを実施したところ、HCV RNA陽性であった者が49人（0.45%）、陰性であった者が7人（0.06%）であった。

HCV抗体「高力価群」（判定理由①）の39人と「中力価群」でHCV RNAが検出された（判定理由②）49人の合計88人が「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定され、HCVキャリア率は0.81%であった。

HCV抗体「中力価群」でHCV RNAが陰性であった（判定理由③）7人とHCV抗体低力価群（判定理由④）であった86人の計94人（0.85%）はHCV感染既往抗体と判断した。

2. AXSYM[®]によるHCV抗体陽性検体中のHCV RNAの検査

AXSYM[®]による測定値1.0 S/CO以上を示した181件中176件について、HCV RNA検査を実施した。HCV抗体「高力価群」39件中38件はHCV RNAが検出されたが、1件は検出されなかった。HCV抗体「中力価群」は56件中49件（87.5%）がHCV RNA陽性であり、残る7件（12.5%）がHCV RNA陰性であった。

HCV抗体「低力価群」であった86件中血清不足の5件を除く81件についてHCV RNAの検査を実施し、全例陰性であることを確認した。

3. Lumipulse[®]を用いたHCV抗体検査

AXSYM[®]測定値1.0 S/CO以上を示した181件中血清不足の9検体を除く172件について Lumipulse[®]を用いてHCV抗体を測定した。172件の内訳は、AXSYMによるHCV抗体「高力価群」37件、HCV抗体「中力価群」54件、HCV抗体「低力価群」81件である。

Lumipulse[®]によるHCV抗体測定値50 COI以上を示した「高力価群」は76件、10~50 COI未満を示した「中力価群」は18件、1~10 COI未満を示した「低力価群」62件、1 COI未満を示し陰性と判定された検体が16件であった。

AXSYM[®]を用いて得た測定値による判定理由の群別とLumipulse[®]を用いて得た測定値による判定理由の群別の比較を図2に示した。AXSYMによる測定値22.7 S/CO (中力価群)で、HCV RNA陽性であったことから判定理由②と判定されたものが、Lumipulse[®]による測定値が9 COI (低力価群)であったことから判定理由④と判定される検体が1検体認められるという乖離が生じた。(図3 図4→)

図2 AXSYMとLumipulse判定理由の比較

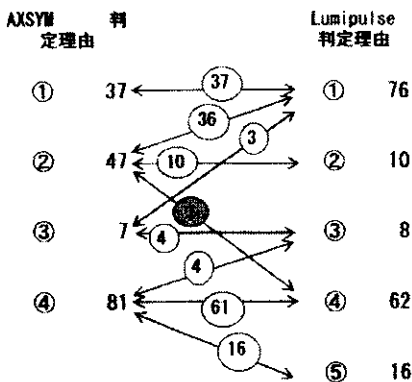


図3 AXSYMとLumipulse測定値の比較

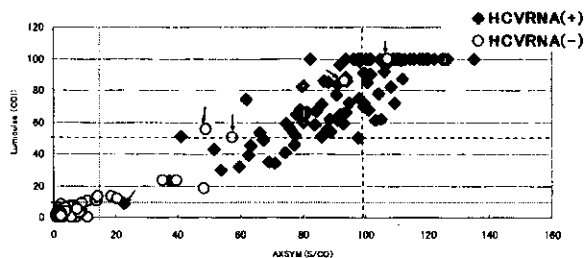
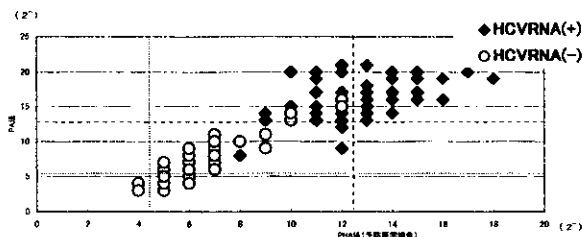


図4 PHA法とPA法の比較



一方のAXSYM[®]を用いた測定によりHCV抗体「高力価群」陽性と群別された中に1検体、Lumipulse[®]を用いた測定によりHCV抗体「高力価群」陽性と群別された中に計4検体HCV RNA陰性例が見出された(図4)

D. 結論

1. AXSYM[®]を用いて測定したHCV抗体陽性の検体をその測定値(S/CO)からHCV抗体「高力価群」・「中力価群」・「低力価群」に群別したところ、「高力価群」では1検体を除きすべてHCV RNAが陽性であった。一方の「低力価群」では全例HCV RNAは陰性であり、「中力価群」の中ではHCV RNA陽性と陰性が混在していた。

これにより、HCV抗体測定値により群別し「中力価群」に対しNATを実施するという本研究班が推奨した方法がHCVキャリア発見手順として妥当であることを確認した。

2. AXSYM[®]を1次スクリーニング検査法として用い、HCV抗体陽性と判定された検体についてLumipulse[®]によるHCV抗体測定を行ったところ、HCV RNAが陽性であるにもかかわらずHCV抗体「低力価群」と判定された検体が1例存在した。この結果は直ちにLumipulse[®]を第1次のスクリーニングとして用いる場合の検査手順の改正に生かされた。すなわち、当初「低力価群」と「中力価群」の群別を行う測定値の境界をCOI 10としていたものを5とすることとする改正を行う一方、該当する検査済みの検体については、改めてNATによるHCV RNAの検出を実施するよう各市町村に依頼した。(2002年9月6日付 老老発0906001号「肝炎ウイルス検診の精度改善及びこれに伴う再検査について」)

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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記録刊行会編集、アークメディア、東京、2002年、p65-70.
- 2) 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 32:1009-1011, 2002.

2. 学会発表

- 1) 岡野継彦、石川和克、熊谷一郎、宮坂昭生、小野寺 誠、佐藤慎一郎、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸：自然経過でHBsAgの消失をみた無症候性キャリア住民における感染HBVのgenotype別 S, core promoter, pre core 領域の検討：持続陽性例との比較。第88回日本消化器病学会総会、2002.
- 2) 岡野継彦、石川和克、熊谷一郎、宮坂昭生、佐藤慎一郎、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸：genotypeCの無症候性HBVキャリア住民におけるe抗原のseroconversionとcore promoter, pre core 領域の核酸およびアミノ酸の推移との関連。第38回日本肝臓学会総会、2002.
- 3) 熊谷一郎、阿部弘一、岡野継彦、宮坂昭生、佐藤慎一郎、遠藤龍人、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸、石川和克：当科におけるB型慢性肝疾患に対してのラミブジン（ゼフィックス）投与例の検討－治療適応のについて－。第38回日本肝臓学会総会、2002.
- 4) 宮坂昭生、熊谷一郎、岡野継彦、佐藤慎一郎、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸、石川和克：C型慢性肝炎におけるIFN- β 投与早期のウィルス量の動態－高感度HCVコア抗原定量法（CLEIA法）に

よる検討－。第38回日本肝臓学会総会、2002.

- 5) 熊谷一郎、宮坂昭生、佐藤慎一郎、岩井正勝、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸：B型慢性肝炎急性増悪重症化例に対するラミブジン治療の検討。第6回日本肝臓学会大会、2002.
- 6) 岡野継彦、石川和克、熊谷一郎、宮坂昭生、佐藤慎一郎、阿部弘一、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸：genotype別にみた無症候性HBVキャリア住民の自然経過におけるe抗原のseroconversionに関する検討。第6回日本肝臓学会大会、2002.
- 7) 及川寛太、遠藤龍人、熊谷一郎、佐藤慎一郎、宮坂昭生、岩井正勝、阿部弘一、滝川康裕、鈴木一幸、岡本宏明、真弓 忠：非A非B非C型急性肝炎におけるE型肝炎の実態。第6回日本肝臓学会大会、2002.
- 8) 熊谷一郎、阿部弘一、宮坂昭生、岡野継彦、川上 格、佐藤慎一郎、遠藤龍人、岩井正勝、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸、石川和克：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。第6回日本肝臓学会大会東部会、2002.
- 9) 宮坂昭生、阿部弘一、熊谷一郎、岡野継彦、宮坂昭生、佐藤慎一郎、遠藤龍人、岩井正勝、滝川康裕、加藤章信、鈴木一幸、石川和克：当科におけるB型肝硬変に対するラミブジン治療の現況とその効果。第6回日本肝臓学会大会東部会、2002

F. 知的所有権の取得状況

なし

HCVキャリアを見出すための効率的な検診システム

分担研究者	阿部 弘一	岩手医科大学第一内科
研究協力者	鈴木 一幸	岩手医科大学第一内科
	宮坂 昭生	岩手医科大学第一内科
	石川 和克	岩手県立看護学部
	小山 富子	岩手県予防医学協会臨床検査課
	佐々木純子	岩手県予防医学協会臨床検査課

研究要旨

平成14年度の岩手県における肝炎ウイルス検診は、全市町村（58市町村）で実施された。平成14年以前から既に肝炎ウイルス検診を実施していた19市町村は検診未受診者への検診を行い、その他の39市町村の検診実施率は節目年齢対象者100%、ハイリスク者82.1%、基本健康診査のALT要指導者へは20.5%であった。肝炎ウイルス検診受診者は41,997人で、HCVキャリア率は1.12%（469人）であり、ハイリスク者の1.57%が節目年齢対象者の0.66%に比べ有意に高率であった（ $p<0.0001$ ）。HCVキャリアを見出すための検査手順の一部を変更し、HCV抗体「中力価群」・「低力価群」にHCVコア抗原検査を導入することは有用であると考えられ、HCVコア抗原陰性者に対しNATによるHCV RNAの検出を行うと、中力価群を対象に実施した平成14年度に比べ、NAT実施率が1.6倍になることが明らかになった。

A. 研究目的

平成14年度から開始された肝炎ウイルス検診の岩手県に於ける実施状況の把握をし、C型肝炎ウイルス検診のスクリーニング方法の検証を行う。

B. 研究方法

期 間：平成14年4月から12月

対象者：C型肝炎ウイルス検診を受診した

40歳以上の岩手県住民4,1997人

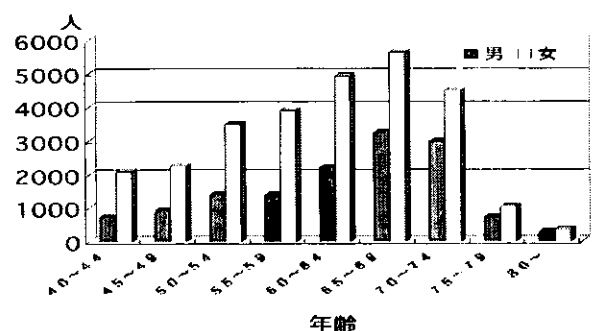
（男性13,848人・女性28,149人）。

性・年代別受診者数を図1に示した。

市町村数：58市町村

検査方法

図1 肝炎ウイルス検診受診者性・年代構成



HCV抗体の測定 AXSYM HCV・ダイナパック[®]Ⅱ（ダイナボット株式会社製）
 核酸増幅検査（NAT）によるHCV RNA
 定性検査 コバスアンプリコア[®]
 HCVv.2.0（ロシュ・ダイアグノスティック

クス株式会社製)

HCVコア蛋白の測定ルミパルス オ
ソHCV抗原 (化学発光法) (オソ・ク
リニカル・ダイアグノスティックス株式
会社製)

C. 研究成果

1. 肝炎ウイルス検診実施状況

平成14年度の岩手県における肝炎ウ
イルス検診は、全市町村 (58市町村) で実
施された。58市町村中19市町村は、平成
14年以前から既に肝炎ウイルス検診を実
施していたことから、今年度は肝炎ウイ
ルス検診未受診者への検診をおこなった。

今年度肝炎ウイルス検診に新たに取り
組んだ39市町村の実施状況を見ると、節
目年齢対象者への検診実施率は100%で
あった。問診により抽出するハイリスク
者への検診は、32市町村 (82.1%) で実
施された。基本健康診査のALT要指導
者への2次検査として実施する肝炎ウイ
ルス検診の実施は、8市町村 (20.5%)
にとどまった。

2. HCVキャリア率

AXSYM[®]を第1次のHCV抗体スクリ
ーニング検査として用いたHCV検査の
流れを図2に示した。肝炎ウイルス検診
受診者41,997人のHCV抗体を測定したと
ころ、測定値1.0S/CO以上で陽性であっ

た者は1,051人 (2.5%) であった。HCV
抗体陽性者を群別したところ、AXSYM[®]
による測定値100S/CO以上を示した
「高力価群」は276人 (0.66%)、AXSYM[®]
による測定値15~100S/CO未満を示し
た「中力価群」は233人 (0.56%)、
AXSYM[®]による測定値1~15S/CO未満
を示した「低力価群」は542人 (1.29%)
であった。

「中力価群」にNATを実施したとこ
ろ、HCV RNA陽性であった者が193人
(0.46%)、陰性であった者が40人
(0.10%)であった。

HCV抗体「高力価群」(判定理由①)
の276人と「中力価群」でHCV RNAが
検出された (判定理由②) 193人の合計
469人が「現在C型肝炎ウイルスに感染
している可能性が極めて高い」と判定さ
れ、その率は1.12%であった。

HCV抗体「中力価群」かつHCV RNA
陰性であった (判定理由③) 40人と
HCV抗体「低力価群」(判定理由④) で
あった542人の計582人 (1.39%) はHCV
感染既往抗体と判断した。

3. 節目年齢対象者と問診による抽出され たハイリスク者のHCVキャリア率

40歳から70歳までの5歳毎の節目年齢
受診者は、20,789人 (男性6,583人、女性
14,206人) であった。節目年齢において
見いだされたHCVキャリアは137人、
HCVキャリア率0.66% (95%信頼区間
0.54%~0.77%) であった (判定理由①
0.36%、判定理由②0.30%)。男女別に
HCVキャリア率をみると、男性0.76%
(95%信頼区間0.55~0.97%) 女性0.61%
(95%信頼区間0.48~0.74%) と男女間に
差は認められなかった。また40歳の
HCVキャリア率は0.37%と低率で、加齢
によるキャリア率の上昇は認められるも
の70歳においても0.93%にとどまった。
(図3)

一方、問診により抽出されたハイリス
ク者は、21,209人 (男性7,266人 女性

図2 C型肝炎ウイルス検査法-AXSYM[®]-

