

2003/135

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3年目）

平成15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

平成16（2004）年 3月

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3年目）

平成15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

平成16（2004）年 3月

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
平成15年度 班構成

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

分担研究者

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

秋葉 隆 東京女子医科大学 血液浄化部門 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 講師

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 東京医科歯科大学大学院 健康情報分析学分野 教授

頼岡 徳在 広島大学大学院 分子内科学 助教授

小山 富子 岩手県予防医学協会 臨床検査課 課長

菅野 雅元 広島大学大学院 免疫学 教授

西口 修平 大阪市立大学大学院 肝胆膵病態内科 助教授

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

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清ヒアルロン酸測定の意義-	13
長尾 由実子	・ HCVキャリアの扁平苔癬の合併症 (H15年度)	22
	・ 医療従事者ならびに某歯学部学生における肝外病変の意識調査調査	25
	・ 某歯学部学生並びに付属歯科衛生士専門学校学生におけるHCVとその感染対策の認識	27
西口 修平	・ 大阪市におけるC型肝炎ウイルス対策	31
三浦 宜彦	・ 肝がん死亡の地理的分布	36
秋葉 隆	・ 慢性血液透析患者におけるE型肝炎ウイルス (HEV) 感染に関する研究	52
田中 純子	・ 血液透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染の実態	58
溝上 雅史	・ 各種急性肝炎発症例の年次別推移についての全国アンケート調査	68
吉澤 浩司	・ 霊長類 (チンパンジー) を用いた感染実験	71
菅野 雅元	・ 「HCV感染初期における免疫担当細胞活性化の特性 表面マーカーから見た解析」	78

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	83
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	91
-----------------------	----

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3年目にあたる平成15年度は、1 C型肝炎ウイルス（HCV）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HCV感染防止対策策定のための調査・研究、3 B型及び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項目を調査・研究の柱とした研究を展開した。

1 C型肝炎ウイルス（HCV）キャリア対策策定のための疫学的調査・研究

- 1) 無症候性キャリアと慢性肝疾患患者群における血清ALT値とヒアルロン酸値の意義を検討した。その結果、血清ALT値が高い例ほどヒアルロン酸値の異常高値を示す率が高いこと、一方、血清ALT値が正常域を示す例でも、その約半数ではヒアルロン酸値が高値を示すことが明らかとなった。
- 2) HCVキャリアの肝外病変の1つである口腔粘膜の扁平苔癬は受診者群が高齢である程発見率が増加することを明らかにした。
- 3) 「肝炎ウイルス検診」実施に先だって「HCV抗体」検査を実施した地域において、「HCV抗体」陽性者を対象として再検査を行ない、HCV抗体「高力価」群、「中力価」群、「低力価」群に分け、HCVキャリアを見出すための検査手順の妥当性を検証した。

2 透析医療施設におけるHCV感染防止対策策定のための調査・研究

- 1) 関東の複数の透析施設において、計300例の患者を対象として「HCV抗体」検査を行ない、透析歴が20年を越える集団では40%以上の高いHCV抗体陽性率を示すことを明らかにした。
- 2) 3年3ヶ月にわたって総計2,744人の透析患者を3ヶ月に1回の頻度で採血しつつ追跡した結果16人のHCVキャリアの新規発生（100人年あたり0.33、年率0.33%）を見出した。また、HCVキャリア率は、患者集団の年齢ではなく、透析導入後の期間によって規定されることが明らかとなった。

3 B型及びC型肝炎の分子ウイルス学的研究

急性肝炎例2,772例の解析を行なった。その結果、劇症化率はA型肝炎28%、B型肝炎11.9%であったのに対してC型肝炎はゼロであった。また、HCV感染の原因については、18.7%が針の誤刺、3.7

%が静注用薬剤の常用者、その他不明が69.1%であった。

4 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

- 1) 実験的に HCV を感染させたチンパンジーの末梢血中の HCV RNA の増加速度を実測に基づいて算出したところ、2 倍、および 10 倍に増えるために要する時間 (doubling time, log time) はそれぞれ 6.3 ~ 8.6 時間、および 13 日 ~ 18 日であることが明らかとなった。
- 2) ヒト型インターフェロン α (IFN α) による治療、IFN α とリバビリンの併用療法は、実験的に HCV を感染させたチンパンジーのキャリア化阻止のために有効であることが明らかとなった。
- 3) 実験的に HCV を感染させたチンパンジーの末梢血中の免疫細胞の動態を解析し、T 細胞や B 細胞の活性化に先立って早期に樹上細胞の活性化がみられたこと、および末梢血中の HCV RNA 量はこの時期に一致していったん減少に転じる事が初めて明らかとなった。

分担研究者

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
秋葉 隆	東京女子医科大学 血液浄化部門	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
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
小山 富子	岩手県予防医学協会 臨床検査課	課長
菅野 雅元	広島大学大学院 免疫学	教授
西口 修平	大阪市立大学大学院 肝胆膵病態内科	助教授

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(2002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基礎的データを得ることを目的とする。3年計画の3年目に当たる本年度(平成15年度)は、1) 検診により新たに発見されたHCVキャリアの肝病態の把握、2) HCVキャリアの肝外病変の1つである口腔粘膜の扁平苔癬発見のための検診の実施、3) 「HCV抗体」陽性の集団を対象とした「HCVキャリア」を見出すための検査手順の応用とその妥当性の検証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調査・研究

関東地方の透析患者集団の年齢別、透析歴別にみた「HCV抗体」陽性率を把握する。また、透析患者集団を前方視的に追跡し、HCV感染の実態、すなわち、性、年齢、透析歴別にみたHCVキャリア率、および透析患者集団におけるHCVキャリア率の経年的推移とその要因、HCVキャリアの新規発生率を調査、解析し、HCV感染防止対策の基礎となる成績を収集することを目的とする。

3 B型及びC型肝炎の分子ウイルス学的研究

3年計画の2年目に当たる平成14年度をもって非B～非C型(E型)肝炎の研究チームは、本研究班より分離、独立した。従って本年度は全国の41施設から寄せられた急性肝炎、計2,772例を対象として、原因ウイルス別の頻度、劇症化率等について解析することを目的とする。

4 霊長類(チンパンジー)を用いたHCVの感染実験

実験的にHCVを感染させたチンパンジーの感染初期における末梢血中のHCV RNA量を経日的に定量し、HCV RNA量が2倍に増えるために要する時間(doubling time)および10倍に増えるために要する時間(log time)を実測に基づいて算出する。また、経過中の末梢血中の免疫担当細胞の動態を解析する。HCVの感染が遷延し、キャリア化する恐れのあるチンパンジーに対しては、抗ウイルス療法を行ないヒトと同様の効果が得られるか否かを検証することを目的とする。

B 研究方法

3年計画の3年目に当たる本年度は、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) HCVキャリアの追跡調査

HCV感染の高度浸淫地区をモデル地区として選定し、肝炎ウイルス検診により新たに見出されたHCVキャリアのうち、2次医療機関を受診して診断が確定した80名を対象とした。対象例の血清ALT値とヒアルロン酸値とを測定し、肝病態と対比することによりHCVキャリアを追跡する上での両者の意義を検討した。

2) 複数の地域においてHCVキャリアの肝外病変の1つである口腔粘膜の扁平苔癬発見のための検診を行ない、その発見率と年齢との関係を検討した。

3) 「HCV抗体」陽性の集団のHCV抗体価を再測定してHCV抗体「高力価」群、「中力価」群、「低力価」群の3

群に分けて PCR による HCV RNA の検出を行ない、HCV キャリアを見出すための検査手順の妥当性を検証した。

2 透析医療施設における HCV 感染防止対策策定のための調査・研究

1) 関東地方の基幹病院透析室 2 施設、外来透析施設 3 施設の慢性血液透析患者 1,077 例の中から無作為に抽出した 300 例を対象として「HCV 抗体」を検査し、年齢、透析期間別にみた「HCV 抗体」陽性率を解析した。

2) 複数の透析施設における前方視的調査・研究

1999 年 11 月から 2003 年 2 月までの 3 年 3 ヶ月にわたって、途中参入、脱落例も含めた合計 2,744 例の透析患者を 3 ヶ月に 1 回の頻度で採血しつつ追跡、HCV キャリア率、HCV キャリア率の経年的推移、透析期間別にみたキャリア率とその要因、HCV キャリアの新規発生率等について解析した。

3 B 型及び C 型肝炎の分子ウイルス学的研究

全国の 41 施設から寄せられた急性肝炎、計 2,772 例を対象として、原因ウイルス別の頻度、劇症化率等について解析した。

4 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

1) 2 頭のチンパンジーに 10 感染価～最大限 100 感染価相当の HCV を接種して、末梢血中の HCV RNA 量の経時的変化を追跡し、接種後、核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test NAT）により初めて HCV RNA が検出されるまで

の日数、末梢血中で HCV RNA が 2 倍に増えるために要する時間（doubling time）および 10 倍に倍増するために要する時間（log time）を求めた。

2) HCV 感染の遷延例を対象とした抗ウイルス療法とその効果

HCV 感染実験終了後 HCV 感染が 20 週以上遷延した 2 頭のチンパンジーに、ヒト型インターフェロン α IFN α による治療、IFN α とリバビリンの併用療法を行ないキャリア化の阻止を試みた。

3) HCV 感染初期における樹状細胞の活性化

実験的に HCV を感染させたチンパンジーの末梢血中の免疫担当細胞の動態を追跡し、樹状細胞の活性化と末梢血中の HCV RNA 量の変動との関係を解析した。

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) 検診により新たに発見された HCV キャリアの肝病態の把握

岩手県下の HCV 感染の高度浸淫地区において、平成 14 年度および平成 15 年度の 2 年間に新たに見出された HCV キャリア 137 名のうち、2 次医療機関を受診して診断が確定した 80 名を対象として血清 ALT 値、血清ヒアルロン酸値を測定し、その意義を検討した。その結果、血清 ALT 値が高い例ほどヒアルロン酸値の異常高値を示す率が高いことが明らかとなった。しかし、血清 ALT 値が正常域を示す例でも、その約半数弱ではヒアルロン酸値の異常高値を示していた。

2) 口腔粘膜の扁平苔癬の発見率

HCV 感染の高度浸淫地区において、

56名のHCVキャリアを対象として、口腔粘膜の扁平苔癬の検診を行なった。

経年的にみると、扁平苔癬の発見率は2000年度の88%から2003年度の231%と増加しており、受診者の平均年齢の増加と共に、発見率も増加していた。

1994年度から2002年度にかけて同様の検診を行なった他の地区においても同様の傾向がみられた（1994年度6.6%、1999年度16.1%、2002年度23.8%）。

3) 「HCV抗体」陽性の集団を対象とした「HCVキャリア」を見出すための検査手順の応用とその妥当性の検証

大阪市において、平成11、12、13年度に受診し、「HCV抗体陽性」と判定された計1,003例の中から、同意が得られた計232例についてHCV抗体価を再測定して、「高力価」群、「中力価」群、「低力価」群の3群に分け、PCRによるHCV RNAを検出して対比した。その結果、「高力価」群、「中力価」群では、それぞれ95.2%、79.6%にHCV RNAが検出されたのに対して、「低力価」群では全例HCV RNAは検出されなかった。

なお、大阪市における平成11年度から平成14年度までの「HCV抗体」検査の受診者総数は30,748人、HCV抗体「高力価」陽性者は448人（1.46%）、「中力価」陽性者は525人（1.71%）、「低力価」陽性者は669人（2.18%）であった。

2 透析医療施設におけるHCV感染防止対策のための調査・研究

1) 複数の施設における「HCV抗体」

陽性率とその特徴

関東地方の基幹病院透析室2施設、外来透析施設3施設の慢性血液透析患者1,077例の中から無作為に抽出した300例を対象として「HCV抗体」を検出、解析した。

「HCV抗体」陽性率は、全体では13.3%であった。「HCV抗体」陽性率を年齢集団別に分けてみると、20歳以上40歳未満の群では13.3%（3/23）、40歳以上60歳未満の群では、12.1%（12/99）、60歳以上80歳未満の群では15.2%（14/92）、80歳以上の群では13.6%（9/66）と相互に大きな差はみられなかった。これに対して、透析歴別に分けてみると、10年未満の群では9.7%（13/34）、10年以上20年未満の群では11.3%（7/62）と両群間に大きな差はみられなかったのに対して、20年以上の群では42.9%（12/28）と際立って高い値を示すことが明らかとなった。

2) 複数の施設における前方視的調査・研究

1999年11月から2003年2月までの3年3ヶ月にわたって、途中参入、脱落例も含めた合計2,744例の透析患者を3ヶ月に1回の頻度で採血しつつ追跡した。その結果、調査期間内に16例のHCVの新規感染例が見出された。人年法により算出したHCVの新規感染率は、0.33/100人年であった。なお、調査対象集団における「HCVキャリア率」は調査開始時点の1999年11月には15.7%（262/1,664）であったのに対して、調査終了時点の2003年2月には12.9%（242/1,882）と低下していた。これは、調査期間内におけるHCVキャリアの新規発生率が比較的低率に止

まっていたこと、調査期間内に HCV キャリア率、15.3% (132/862) の集団が死亡、転院などの理由により途中脱落し、HCV キャリア率、10.3% (111/1,080) の集団が途中参入したことによる効果であることが明らかとなった。

また、透析期間が 20 年を超える集団では、40% を越える高い「HCV キャリア率」を示していた。これは、この集団が透析に参入したのは 1982 年以前であること、すなわち、当時はエリスロポイエチンの導入 (1990 年) 以前であり、貧血に対処するために頻回に輸血が行われていたこと、当時の輸血後肝炎発生率は 10~19% と高い値を示していたことと密接に関連していることが推測された。

なお、透析調査期間内に 3 例の再感染例 (HCV 抗体低力価陽性、HCV RNA 陰性例に HCV が再感染し、その後 HCV 抗体価は上昇してキャリア化した) が認められた。

3 B 型及び C 型肝炎の分子ウイルス学的研究

3 年計画の 2 年目にあたる平成 14 年をもって非 B~非 C 型 (E 型) 肝炎の研究チームは、本研究班より分離独立した。従って 3 年目にあたる平成 15 年度は全国 41 施設から寄せられた急性肝炎、計 2,772 例を対象として解析した。

原因ウイルス別にみると、A 型肝炎 973 例 (35.1%)、B 型肝炎 738 例 (26.7%)、C 型肝炎 246 例 (8.9%)、非 B~非 C 型急性肝炎 814 例 (29.4%) であった。なお、非 A~非 C 型急性肝炎については、明らかな薬剤性、アルコール性、自己免疫性の肝障害を除いたすべての急性肝炎症例をこの群に入れて集計したことにより、症例数が多くなってい

る。

劇症化率は、A 型肝炎 2.8%、B 型肝炎 11.9%、C 型肝炎ではゼロとなっていた。なお、C 型急性肝炎ウイルスの感染原因は、18.7% が針の誤刺、2.8% が輸血 (但し、輸血した血液による感染か否かの因果関係は立証されていない)、3.7% が静注用薬物常用者 (IVDU)、その他不明が 69.1% であった。

4 霊長類 (チンパンジー) を用いた感染実験

1) 末梢血中における HCV RNA の増加速度

2 頭のチンパンジーに 10 感染価~最大限 100 感染価相当の HCV を接種し、末梢血中の HCV RNA 量の推移を測定した。その結果、感染成立初期のチンパンジーの末梢血中の HCV RNA 量が 2 倍に増えるために要する時間、10 倍に増えるために要する時間 (doubling time、log time) は、それぞれ 6.3~8.6 時間、1.3 日~1.8 日であることが明らかとなった。

2) HCV 感染遷延例を対象とした抗ウイルス療法とその効果

実験的に HCV を感染させたチンパンジーのうち、HCV の感染が接種後 24 週目まで遷延した 1 例にヒト型インターフェロン (IFN α スミフェロン®) 600 万単位 \times 7 日間投与することによりキャリア化阻止に成功した。また、接種後 20 週目と 21 週目に上記治療を 2 回行なったにもかかわらず無効であった他の 1 例には、接種後 29 週目から改めてインターフェロンとリバビリンの併用による治療 (IFN α : 600 万単位 14 日間連日投与後、3 回/週 \times 14 週及び リバビリン 600 mg/日 \times 16 週連日投与) を行ない、著効を得た。

3) HCV 感染初期における樹状細胞の活性化

実験的に HCV を感染させたチンパンジーの末梢血中の免疫担当細胞の動態を解析し、従来の T 細胞の活性化や B 細胞の活性化による抗体産生よりも早く、HCV 接種後 9 日～10 日目に樹状細胞の活性化がみられることを初めて明らかにした。なお、末梢血中の HCV RNA 量はこの時期に一致していったん減少に転ずることが明らかとなった。

D 結論

- 1) HCV キャリアを対象として、血清 ALT 値、血清ヒアルロン酸値の測定を行ない、その意義を検討した。その結果、血清 ALT 値が高い例ほどヒアルロン酸値の異常高値を示す率が高いことが明らかとなった。しかし、血清 ALT 値が正常域を示す例でも、その約半数ではヒアルロン酸値の異常高値を示していた。
- 2) HCV キャリアの肝外病変の 1 つである口腔粘膜の扁平苔癬は受診者の年齢の増加と共に発症率も増加することが明らかとなった。
- 3) 透析期間が 20 年以上の患者集団では HCV キャリア率は 40% 以上の高い値を示すこと。この現象は、これらの集団が透析を開始した 1980 年代にはエリスロポイエチンが使用されておらず (1990 年から保険適用となった)、貧血に対処するために輸血が行われたこと、当時の輸血後肝炎の発生率は 10～19% に及んでいたことと関連していると考えられた。
- 4) 透析患者集団を前方視的に追跡した

結果、HCV キャリアの新規発生例 16 例を見出した。人年法により算出した HCV キャリアの新規発生率は 0.33/100 人年 (年率 0.33%) であった。

- 5) 透析患者集団を 3 年 3 ヶ月にわたって追跡したところ、HCV キャリア率は調査開始時の 15.7% から 12.9% へと徐々に低下した。これは、調査期間内に HCV キャリア率が 15.3% の集団 (132/862) が死亡、転院などの理由により脱落し、かわってキャリア率が 10.3% (111/1,080) の集団が途中参入したことによることが明らかとなった。
- 6) 透析患者集団を追跡し、明らかな HCV の再感染例 3 例を見出した。
- 7) 急性肝炎例 2,772 例を原因ウイルス別に分類したところ、A 型肝炎が 35.1%、B 型肝炎が 26.7%、C 型肝炎が 8.6% であった。なお、劇症化率は A 型肝炎が 2.8%、B 型肝炎が 11.9%、C 型肝炎はゼロであった。
- 8) チンパンジーを用いた HCV の感染実験を行ない、以下のことを明らかにした。
 - (1) HCV 接種後 5 日目に、チンパンジーの末梢血中の HCV RNA 量は NAT の検出限界である 10^2 コピー/ml に到達する。
 - (2) チンパンジーの末梢血中の HCV RNA が 2 倍に増えるために要する時間 (doubling time) および 10 倍に増えるために要する時間 (log time) は、それぞれ 6.3～8.6 時間、1.3～1.8 日である。
 - (3) ヒト型インターフェロン α (IFN

α) の投与、およびIFN αとリバビリンの併用療法は、チンパンジーを対象とした抗ウイルス療法としても有効である。

9) HCV 接種後 9 日～10 日目にチンパンジーの末梢血中の 1 回目の樹状細胞の活性化がみられた。なお、この時期に一致して、末梢血中の HCV RNA 量はいったん減少に転ず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

〈雑誌〉

(吉澤 浩司)

- 1) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H
Natural Histories of Hepatitis C virus Infection in Men and Women Simulated by the Markov Model *Journal of Medical Virology*, 70(3) 378-386, 2003
- 2) Hiraoka T, Katayama K, Tanaka J, Ohno N, Joko K, Komiya Y, Kumagai J, Mizui M, Hino K, Miyakawa Y, Yoshizawa H
Lack of epidemiological evidence for a role of resolved hepatitis B virus infection in hepatocarcinogenesis in patients infected with hepatitis C virus in Japan, *Intervirology*, 46(3) 171-176 2003
- 3) Noto H, Terao T, Ryou S, Hirose Y, Yoshida T, Ookubo H, Mito H, Yoshizawa H
Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1997, *Jornal of Gastroenterology and Hepatology*, 18 943-949, 2003
- 4) Koyama T, Matsuda I, Sato S, Yoshizawa H
Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy, *Hepatology Research*, 26 287-292, 2003
- 5) 田中純子, 吉澤浩司
肝炎ウイルスキャリアの動向, *臨床医*, 29(5) 560-565, 2003
- 6) 吉澤浩司, 田中純子
病因論に基づいた肝炎, 肝がん対策-肝炎ウイルス感染と肝がんの疫学的背景および対策の理念-, *医学と薬学*, 49 16-25, 2003
- 7) 吉澤浩司
C型肝炎ウイルス検診の現状と今後の対策, *新薬と治療*, 53(4) 5-9, 2003
- 8) 熊田博光, 吉澤浩司
200万人に広がるC型肝炎の危険性, *Newton*, 12 104-109, 2003
- 9) 熊谷純子, 田中純子, 吉澤浩司
肝炎・肝がん対策の実際 疫学的見地から, *生活教育*, 47(12) 41-50, 2003
- 10) 熊谷純子, 田中純子, 吉澤浩司
わが国における輸血後肝炎 -予防対策の歴史と現状および今後の課題-, *肝胆膵*, 47(5) 633-639, 2003
- 11) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H
Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000, *Intervirology*, 47(1) 32-40, 2004
- 12) Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Mizui M, Yugi H, Kishimoto S, Yamanaka R, Tamatsukuri S, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tanaka J,

Yoshizawa H

Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission, *Intervirology*, 47(1) 57-64, 2004

13) 吉澤浩司, 田所憲治

特集 わが国の輸血感染症の現状と対策 -NATによる阻止にも限界, 社会的認識の向上を, *Medical Tribune*, 115 49-52, 2004

(鈴木 一幸)

14) Sainokaki S, Abe K, Suzuki K, Ishikawa K

Pretreatment hepatitis C virus dynamics for predicting virological response to interferon- α 2b monotherapy in patients with chronic hepatitis C virus infection, *Hepatology Research*, 27 181-191, 2003

15) 鈴木一幸, 阿部弘一, 小山富子

C型肝炎検診をとりまく状況, *日本醫事新報*, 4144 1-6, 2003

16) 阿部弘一, 鈴木一幸, 葛西幸穂, 熊谷一郎, 岡野継彦, 宮坂昭生, 妻神重彦, 小山富子

HCVの住民検診とHCVキャリアの取り扱い, *Progress in Medicine*, 23 059-1064, 2003

17) 阿部弘一, 熊谷一郎, 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸

B型肝炎重症化例の治療, *内科*, 93 471-476, 2003

18) 鈴木一幸

B型肝炎をめぐる最新の話, *Liv*, 2 10, 2003

19) Sainokaki S, Abe K, Kumagai I, Miyasaka A, Endo R, Takikawa Y, Suzuki K, Mizuo H, Sugai Y, Akahane Y, Koizumi Y, Yajima Y, Okamoto H

Epidemiological and clinical study of sporadic acute hepatitis E caused by indigenous strains of hepatitis E virus in Japan compared with acute

hepatitis A, *Journal of Gastroenterology*, in press, 2004

(長尾 由実子)

20) Nagao Y, Hanada S, Shishido S, Ide T, Kumashiro R, Ueno T, Sata M
Incidence of Sjogren's syndrome in Japanese patients with hepatitis C virus infection, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 18 258-266, 2003

21) Nagao Y, Fukuizumi K, Kumashiro R, Tanaka K, Sata M

The prognosis for life in an HCV hyperendemic area, *Gastroenterology*, 125 628-629, 2003

22) 長尾由実子, 佐田通夫

慢性C型肝炎の肝外病変, *臨床医*, 29 616-617, 2003

23) 佐田通夫, 長尾由実子

C型肝炎 病診連携の現実, *日本醫事新報*, 4144 7-11, 2003

24) Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, Sata M

Analysis of approach to therapy for chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan, *Hepatology Research*, 28 30-35, 2004

25) Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R, Sata M

A cohort study of chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan a prospective analysis for 12 years, *International Journal of Molecular Medicine*, 13 257-265, 2004

26) Nagao Y, Sata M

Hepatitis C virus and lichen planus, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, in press, 2004

27) 長尾由実子, 佐田通夫

HCV感染に起因する肝外病変 その他の肝外病変, *日本臨床*, in press, 2004

(田中 純子)

- 28) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H
Natural Histories of Hepatitis C virus Infection in Men and Women Simulated by the Markov Model, *Journal of Medical Virology*, 70(3) 378-386, 2003
- 29) Hiraoka T, Katayama K, Tanaka J, Ohno N, Joko K, Komiya Y, Kumagai J, Mizui M, Hino K, Miyakawa Y, Yoshizawa H
Lack of epidemiological evidence for a role of resolved hepatitis B virus infection in hepatocarcinogenesis in patients infected with hepatitis C virus in Japan, *Intervirology*, 46(3) 171-176, 2003
- 30) 田中純子, 吉澤浩司
肝炎ウイルスキャリアの動向, *臨床医*, 29(5) 560-565, 2003
- 31) 吉澤浩司, 田中純子
病因論に基づいた肝炎, 肝がん対策 ー肝炎ウイルス感染と肝がんの疫学的背景および対策の理念ー, *医学と薬学*, 49 16-25, 2003
- 32) 熊谷純子, 田中純子, 吉澤浩司
肝炎・肝がん対策の実際 疫学的見地から, *生活教育*, 47(12) 41-50, 2003
- 33) 熊谷純子, 田中純子, 吉澤浩司
わが国における輸血後肝炎 ー予防対策の歴史と現状および今後の課題ー, *肝胆膵*, 47(5) 633-639, 2003
- 34) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H
Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000, *Intervirology*, 47(1) 32-40, 2004
- 35) Katayama K, Kumagai J, Komiya

Y, Mizui M, Yugi H, Kishimoto S, Yamanaka R, Tamatsukuri S, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tanaka J, Yoshizawa H

Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission, *Intervirology*, 47(1) 57-64, 2004

(溝上 雅史)

- 36) Sugauchi F, Orito E, Kato H, Suzuki S, Kawakita S, Sakamoto Y, Fukushima K, Akiba T, Yoshihara N, Ueda R, Mizokami M
Genotype, serotype, and phylogenetic characterization of the complete genome sequence of hepatitis B virus isolates from Malawian chronic carriers of the virus, *Journal of Medical Virology*, 69(1) 33-40, 2003
- 37) Kurbanov F, Tanaka Y, Sugauchi F, Kato H, Ruzibakiev R, Zalyalova M, Yunusova Z, Mizokami M
Hepatitis C virus molecular epidemiology in Uzbekistan, *Journal of Medical Virology*, 69(3) 367-375, 2003
- 38) Suzuki S, Sugauchi F, Orito E, Kato H, Usuda S, Siransy L, Arita I, Sakamoto Y, Yoshihara N, El-Gohary A, Ueda R, Mizokami M
Distribution of hepatitis B virus (HBV) genotypes among HBV carriers in the cote d'Ivoire Complete genome sequence and phylogenetic relatedness of HBV genotype E, *Journal of Medical Virology*, 69(4) 459-465, 2003
- 39) Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai C-L, Gish R G, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M
Epidemiological and virologic

- characteristics of hepatitis B virus genotype B having the Recombination with Genotype C, *Gastroenterology*, 124(4) 925-932, 2003
- 40) Sugauchi F, Ohno T, Orito E, Sakugawa H, Ichida T, Komatsu M, Kuramitsu T, Ueda R, Miyakawa M, Mizokami M
Influence of hepatitis B virus genotypes on the development of preS deletions and advanced liver diseases, *Journal of Medical Virology*, 70 537-544, 2003
- 41) Kurbanov F, Kondo M, Tanaka Y, Zalaljeva M, Giasova G, Shima T, Jounai N, Yuldasheva N, Ruzibakiev R, Mizokami M, Imai M
Human immunodeficiency virus in Uzbekistan Epidemiological and genetic analysis, *AIDS Research and Human Retroviruses*, 19(9) 731-738, 2003
- 42) Yuen M-F, Kato T, Mizokami M, Chan A O-O, Yuen J C-H, Yuan H-J, Wong D K-H, Sum S-M, Ng I O-L, Fan S-T, Lai C-L
Clinical outcome and virologic profiles of severe hepatitis B exacerbation due to YMDD mutations, *Journal of Hepatology*, 39(5) 850-855, 2003
- 43) Kato T, Date T, Miyamaoto M, Furusaka A, Tokushige K, Mizokami M, Wakita T
Efficient replication of the genotype 2a hepatitis C virus subgenomic replicon, *Gastroenterology*, 125(6) 1808-1817, 2003
- 44) Saady N, Sugauchi F, Tanaka Y, Suzuki S, Aal A A, Zaid M A, Agha S, Mizokami M
Genotypes and phylogenetic characterization of hepatitis B and delta viruses in Egypt, *Journal of Medical Virology*, 70 529-536, 2003
- 45) Kato H, Orito E, Sugauchi F, Ueda R, Koshizawa T, Yanaka S, Gish R G, Kurbanov F, Ruzibakiev R, Kramvis A, Kew M C, Ahmad N, Khan M, Usuda S, Miyakawa Y, Mizokami M
Frequent coinfection with hepatitis B virus strains of distinct genotypes detected by hybridization with type-specific probes immobilized on a solid-phase support, *Journal of Virological Methods*, 110 29-35, 2003
- 46) Ito K, Tanaka Y, Orito E, Hirashima N, Ida T, Hino T, Kumashiro R, Kato A, Nukaya H, Sakakibara K, Mukaide M, Ito H, Sata M, Ueda R, Mizokami M
Predicting relapse after cessation of Lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B virus infection, *Clinical Infectious Diseases*, 38(4) 490-495, 2004

〈書籍〉

(吉澤浩司)

- 1) 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 熊田博光編, 3-8, 別冊 医学のあゆみ ウイルス性肝炎の現状と展望, 医歯薬出版 株式会社, 東京, 2003
- 2) 田中純子, 吉澤浩司
わが国の HCV 感染の現状, 林 紀夫, 岡上 武, 熊田博光編, 24-29, C型慢性肝炎治療の新たなストラテジー -インターフェロン治療の今後-, 先端医学社, 東京, 2004

(長尾由実子)

- 3) 長尾由実子, 佐田通夫
A型肝炎, 石井裕正編, in press, 臨床消化器病学, 朝倉書店, 東京, 2004
- 4) 長尾由実子, 佐田通夫
肝炎ウイルスによる肝外病変, 石井裕正編, in press, 臨床消化器病学, 朝倉書店, 東京, 2004

(田中純子)

- 5) 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 熊田博光編, 3-8, 別冊 医学のあゆみ ウイルス性肝炎の現状と展望, 医歯薬出版 株式会社, 東京, 2003

- 6) 田中純子, 吉澤浩司

わが国の HCV 感染の現状, 林 紀夫, 岡上 武, 熊田博光編, 24-29, C型慢性肝炎治療の新たなストラテジー -インターフェロン治療の今後-, 先端医学社, 東京, 2004

II. 分担研究報告

厚生労働省 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
平成 15 年度分分担研究報告書

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清ヒアルロン酸測定の意義 -

分担研究者 鈴木一幸 岩手医科大学第一内科教授

研究要旨 検診で新たに発見された HCV キャリアの医療機関への受診率を向上させるための方策が求められている。その一つとして、医療機関への受診勧奨前に HCV キャリアの肝病態（とくに慢性肝疾患への進展の有無）についてより具体的に把握することが出来れば、患者自身の自覚や受診動機を高めることも可能と考えられる。そこで、検診時の血液生化学検査項目に血清ヒアルロン酸を追加して測定し、新たに発見された HCV キャリア例についてその意義を検討した。その結果、確定診断の得られた慢性肝炎や肝硬変例では検診時の血清ヒアルロン酸値が高値を示す傾向が明らかとなった。また、検診時における血清トランスアミナーゼ値と血清ヒアルロン酸値との関連より、血清トランスアミナーゼ値が高い例では血清ヒアルロン酸の異常を示す頻度が高いことも判明した。住民検診の検査項目に血清ヒアルロン酸の検査項目を取り入れることにより新たに発見された HCV キャリアの具体的な肝病態の把握が可能となり、検診後の事後指導や医療機関への受診勧奨のための資料になりうるものと期待される。

研究協力者
阿部弘一、熊谷一郎、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）

A. 研究目的

潜在する HCV キャリアを早期に発見して医療機関への受診を勧奨し、適切な経過観察または治療を継続することにより、最終的に肝癌の発生とそれによる死亡率を低下させるこ

とが期待されている。しかしながら、新たに発見された HCV キャリアの医療機関への受診率が未だ低いことが問題となっている。HCV キャリアの医療機関への受診率を向上させる一環として、受診勧奨の際に予め具体的に HCV キャリアの肝病態を予測することが出来れば、HCV キャリアが医療機関へ受診する動機付けや自覚を促すことが出来るものと思われる。そこで、検診時の検査項目に慢性肝疾患の病態や進展把握に有用と

されている血清ヒアルロン酸を追加して測定し、検診スクリーニングにおける意義を検討した。

B 研究方法

岩手県の HCV 高感染地域の一つである S 町において実施された平成 14 年度および 15 年度の 2 年間に新たに HCV キャリアと診断された者は合計 137 名であるが、このうち二次医療機関を受診して診断が確定した 80 名を対象とした。確定診断名毎の血清ヒアルロン酸値を比較検討し、血清トランスアミナーゼ(ALT)値との関連を検討した。血清ヒアルロン酸は中外製薬株式会社の測定キットにて測定した。

C. 研究成果

1 HCV キャリアの血清ヒアルロン酸値

新たに発見された HCV キャリアのうち、血清ヒアルロン酸測定が可能だった 127 名の血清ヒアルロン酸値をみると、9~3000ng/ml に分布し、異常値(>50ng/ml)を示したのは 62 例(48.8%)であった。

2 最終診断の得られた HCV キャリアの血清ヒアルロン酸値

図 1, 2 に 80 名の血清トランスアミナーゼ、ヒアルロン酸値の分布を示したが、血清ヒアルロン酸値(平均

値±標準偏差)は、無症候性キャリア(ASC)22 例では 94.0ng/ml(11~605 ng/ml)、慢性肝炎(CH)50 例では 107.4(13~603ng/ml)、肝硬変(LC)8 例では 610.3 ng /ml (27~3000 ng/ml)であり、とくに肝硬変と診断された例ではヒアルロン酸値が有意に高値を示した。

3 血清 ALT 値と血清ヒアルロン酸値との関連 (表 1)

血清 ALT 値を 40IU/l 以下、40~80IU/l、および 80IU/l 以上の 3 群に分けて血清ヒアルロン酸値 50ng/ml 以上を示す頻度を検討すると、血清 ALT 値が高い例ほど血清ヒアルロン酸値の異常率も高いことが明らかであった。しかし、血清 ALT 値が正常値域を示す例でも 47.8%に血清ヒアルロン酸値の異常を認めた。

D 考察

S 町の総人口は 34,443 人(平成 15 年 4 月 1 日現在)であり、以前からの我々の調査により HCV キャリア率が岩手県では最も高い地域であることが明らかになっている。また、肝癌死亡率(人口 10 万人対、平成 13 年度)も 56.9 と岩手県全体と 19.5 に比較して極めて高率である。そのため、平成 14 年度から新たに開始された HCV キャリア発見のための節目検診事業では、40 才以上の対象者の