

表 2 HCV 感染と IgG 型 HEV 抗体陽性率

	HEV(+)	HEV(-)	計
HCV(+)	11	29	40
HCV(-)	46	214	260
計	57	243	300

P=0.14

表 3 輸血歴と IgG 型 HEV 抗体陽性率

	HEV(+)	HEV(-)	計
輸血(+)	11	67	78
輸血(-)	13	50	63
計	24	117	141

P=0.30

表 4 各透析施設の IgG 型 HEV 抗体陽性率

	東京 23 区透 析クリニック A	東京 23 区透 析クリニック B	東京 23 区透 析クリニック C	千葉県透析病 院 D	群馬県透析病 院 E
IgG 型 HEV 抗体陽性率 (%)	20.2	24.2	13.6	6.45	23.5
HCV 抗体陽 性率(%)	8.06	18.2	31.8	12.9	8.8

D 考察および引用文献

従来わが国の HEV 感染は輸入感染のみと考えられていたが、今回調査した血液透析患者の IgG 型 HEV 抗体陽性率は 19.0% と高率で、非海外渡航例が存在することから、輸入感染以外の他の感染経路があることが推定された。また東京都内の肝疾患患者、透析患者、医療従事者・健常者などを対象とした IgG 型 HEV 抗体陽性率 101/1033 (9.8%)、国内の健常な日本人の IgG 型 HEV 抗体陽性率 49/900 (5.4%) と比較し高率であった¹²⁾。

IgG 型 HEV 抗体の性差は男性 21.6%、女性 14.3% と男性に高率で、健腎者と同様の結果であった。臨床検査成績は、IgG 型 HEV 抗体陽性患者、陰性患者とも ALT

Plt Alb に有意差を認めず、IgG 型 HEV 抗体陽性患者の感染は既感染であり、肝障害への影響はないと考えられた。

各透析施設の IgG 型 HEV 抗体陽性率は東京 23 区透析クリニック A 20.2%、東京 23 区透析クリニック B 24.2%、東京 23 区透析クリニック C 13.6%、千葉県透析病院 6.45%、群馬県透析病院 23.5% と最高 24.2%、最低 6.45% と大きな施設間差を認めた。健腎者では南部日本より北部日本で IgG 型 HEV 抗体陽性率が高いことが明らかになっているが²⁾、関東地方内にも地域差が存在することが明らかとなった。しかし、その原因は不明であった。健腎者の IgG 型 HEV 抗体陽性率は 40 歳以上で高率で、年齢とともに高率となるが、

透析患者においても同様の傾向がみられた。HCV 抗体陽性患者での HEV 抗体陽性率は 27.8%と陰性患者の 17.8%より高率であったが $p=0.14$ と有意に達しなかった。輸血歴との関連も $p=0.30$ と有意には達しなかったが、健腎者より感染率は高率であり血液媒介感染が否定されたわけではない。先進国の HEV 感染の様式は、途上国の水系感染とは異なり、水系感染・食物を介した感染・血行性の感染・人畜共通感染など多様であることが報告されている³⁾。透析患者の感染様式も、健腎者の感染様式と同様に多様であると考えられた。今後、透析患者での高率な IgG 型 HEV 抗体陽性率の意義、すなわち感染経路、患者予後への影響、対策などを検討する必要がある。

引用・参考文献

- 1) Ding X, Li T-C, Hayashi S, et al Present state of hepatitis E virus epidemiology in Tokyo, Japan Hepatol Res 27 169-173, 2003
- 2) Li T-C, Zhang J, Shinzawa H, et al An empty virus-like particle based enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to hepatitis E virus J Med Virol 62 327-333, 2000
- 3) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings Lancet 362 371-373, 2003
- 4) Ayoola EA, Want MA, Gadour MO, et al Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients a case-control study in Saudi Arabia J Med Virol 66 329-334, 2002

E 研究発表

- 1) 秋葉隆, 山崎親雄, 秋澤忠男 他 血

液透析療法における院内感染防止対策の現況 日本透析医学会雑誌 33

(10) 1303-1312, 2000

- 2) 秋葉隆 透析と劇症肝炎 日本透析医学会雑誌 15(1) 20-26, 2000
- 3) 菊地勘, 秋葉隆 もっと知りたいC型肝炎 治療を困難にする他の要因も抱えたC型肝炎患者の治療のポイント 透析療法中のC型肝炎患者の治療 看護技術 47(8) 899-904, 2001
- 4) 2002年年12月5日 福岡県透析医学会 学術講演会 透析室の感染対策 秋葉隆
- 5) 秋葉隆ほか 透析室の肝炎対策(座談会) 腎臓22(suppl 1)s19-s34, 2000
- 6) 2001年5月27-29日 第44回日本腎臓学会学術総会 P-188 欧州 米国 日本の血液透析患者におけるC型肝炎ウイルス感染の現況と解析-DOPP研究より 秋葉隆, 丸茂文昭, 山崎親雄, 関野宏, 大平整爾, 岸本武利, 藤見惺, 大澤源吾, Held Philip 第44回日本腎臓学会学術総会プログラム 75頁, 2001
- 7) 菊地勘, 秋葉隆 透析患者におけるHCV感染 肝胆臓 43(5)747-753, 2001
- 8) 2002年10月30日-11月4日 The 35th Annual Meeting of American Society of Nephrology Iwata A, Tanaka Y, Otsubo Y, Saito M, Kikuchi K, Akiba T Intravenous iron supplement aggravate chronic viral hepatitis C in hemodialysis patients (SA-P0582) J Am Soc Nephrol 13 382A, 2002
- 9) 菊地勘, 秋葉隆 透析とウイルス肝炎 臨床透析 18(6) 7-13, 2002。

- 1 0) 2002年7月19-21日 第47回
日本透析医学会学術集会総会 O1349
HCV抗体陽性透析患者における鉄剤投
与の影響 岩田晶子、網代晶子、大坪
由里子、田中好子、秋葉隆、二瓶宏 日
本透析医学会雑誌 35 Suppl 859,
2002
- 1 1) 徳本直彦、田邊一成、秋葉隆、
東間紘 腎移植におけるウイルス性慢
性肝炎とそのマネジメント 臨床泌尿
器科 57(1) 7-17, 2003
- 1 2) 2003年5月22-34日
第46回 日本腎臓学会総会 一般口
演予定 血液透析施設におけるHC
V感染のサーベイランスに関する研究、
秋葉隆 他
- 1 3) 2003年6月20-22日 第48回
日本透析医学会学術集会 O395
HCV-RNA陽性透析患者に対する
IFN- α の治療成績について 徳本直彦、
田邊一成、木全直樹、石田英樹、戸田
房子、新村浩明、川嶋朗、合谷信行、
八木沢隆、秋葉隆、東間紘 日本透析
医学会雑誌36 Suppl 772, 2003
- 1 4) 2003年6月20-22日 第48回
日本透析医学会学術集会 O875 C型
肝炎合併透析患者における鉄剤投与と
そのHCV-RNA量 斎藤まどか、網
代晶子、岩田晶子、田中好子、秋葉隆、
二瓶宏 日本透析医学会雑誌
36 Suppl 852, 2003
- 1 5) 2003年6月20-22日 第48回
日本透析医学会学術集会 P 349 HCV
抗体陽性HCV-RNA陰性ドナーからの
腎移植の1例 松田香、徳本直彦、塩
見興、白川浩希、山本啓文、石田秀樹、
宮本直志、田邊一成、秋葉隆、東間紘
日本透析医学会雑誌36 Suppl 975,
2003

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

血液透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染の実態

分担研究者 田中 純子^{2) 3)} 広島大学大学院 疫学・疾病制御学
研究協力者 頼岡 徳在^{1) 3)}、熊谷 純子^{2) 3)}、小宮 裕^{2) 3)}、
片山 恵子^{2) 3)}、吉澤 浩司^{2) 3)}、辰川 自光³⁾、
梶川 憲治³⁾、川合 淳³⁾、大上 和行³⁾、
高杉 敬久³⁾、土谷 晋一郎³⁾、浜口 直樹³⁾、
原田 知³⁾、山下 達博³⁾

- 1) 広島大学大学院 分子内科学
- 2) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学
- 3) 広島透析患者肝炎 Study Group

研究要旨

血液透析患者集団における感染予防対策の指針を構築するための基礎データを得ることを目的として、1999年11月から2003年2月に至る3年3カ月間にわたって3カ月に1度の頻度で合計14回採血して、ウイルス・血清学的手法を用いて、前方視的に追跡した。

- 1 調査開始時（1999 11）における透析患者集団のHCVキャリア率は15.7%であった。
2. 調査終了時（2003 2）における透析患者集団のHCVキャリア率は12.9%と低下していた。これはHCVキャリア率15.2%の集団862例が途中脱落し、HCVキャリア率10.3%の集団1,080例が途中参入したことによる。
- 3 HCV感染の新規発生数は16例であり、新規発生率は0.33人/100人年と高率を示した（献血者集団における新規発生率は1.78～3.47人/10万人年）。
- 4 HCVの再感染例（HCV抗体低力価陽性、HCV RNA陰性例へのHCV感染）3例が認められた。
- 5 HCV抗体価が低力価（ $2^2 \sim 2^5$ PHA 価）のまま推移するHCVキャリアが1例認められたが、他のHCVキャリアでは、全例、HCV抗体価は高い値を示した。
- 6 HCV感染の発生した16例中2例では、HCV抗体価上昇の遅延が認められたか、他の14例では、通常通りのHCV抗体価の上昇が認められた。
- 7 調査を進めるにつれて、HCV感染の新規発生数は低下する傾向が認められた。

A 研究目的

血液透析患者集団における感染予防対策の指針を構築するための基礎資料とすることを目的に、血液透析患者集団におけるHCV感染の実態を前向きに調査した。

B 研究方法

(1) 対象

広島県下の協力の得られた9つの透析医療施設において血液透析を行っている全患者2,744例を対象とした。

調査期間は1999年11月から2003年

2月、3年3カ月であった。

(2) 測定方法および項目

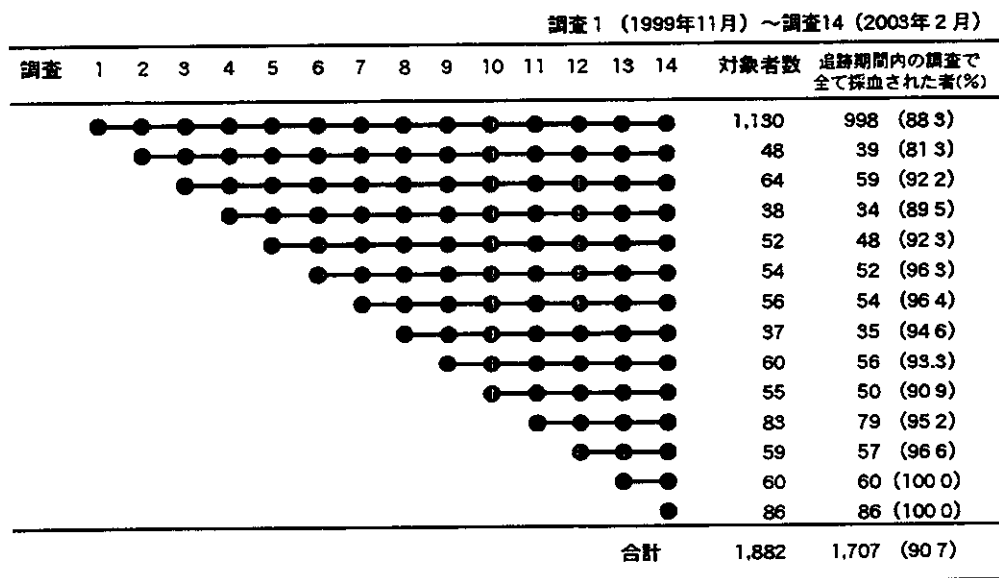
調査期間中、3カ月に1回の頻度で採血を行い、合計14回の調査を行った。

HCV抗体価の測定はHCV PHA法 (Abott Japan社製 第二世代) を用いた。抗体価の推移については症例ごとに同時assayを行った。また、HCV RNAの検出は5'-non coding regionをprimerとするnested RT-PCR法を用いた。

表-1 調査時期および対象者数 (男女別)

調査	調査時期	全体 対象者数	男性			女性		
			対象者数	年齢(歳)	透析歴(年)	対象者数	年齢(歳)	透析歴(年)
1	1999年11月	1,664	989	59.3±12.9	6.1±6.5	675	61.8±12.7	6.4±6.2
2	2000年2月	1,677	993	59.4±12.9	6.3±6.6	684	61.8±12.7	6.5±6.3
3	5月	1,712	1,019	59.5±13.0	6.3±6.5	693	61.9±12.8	6.6±6.4
4	8月	1,736	1,027	59.8±13.0	6.3±6.5	709	62.0±12.7	6.6±6.3
5	11月	1,775	1,044	60.0±13.0	6.3±6.5	731	62.3±12.7	6.5±6.4
6	2001年2月	1,808	1,071	60.4±13.0	6.3±6.5	737	62.6±12.7	6.6±6.4
7	5月	1,820	1,080	60.6±12.8	6.4±6.6	740	62.6±12.9	6.6±6.3
8	8月	1,758	1,046	60.5±12.7	6.6±6.6	712	62.7±12.8	6.8±6.4
9	11月	1,774	1,051	60.7±12.8	6.5±6.6	723	63.0±12.6	6.8±6.4
10	2002年2月	1,805	1,060	61.0±12.9	6.6±6.6	745	63.2±12.7	6.8±6.4
11	5月	1,842	1,082	61.2±12.8	6.6±6.7	760	63.3±12.8	6.8±6.4
12	8月	1,859	1,091	61.4±12.7	6.7±6.7	768	63.3±12.8	6.9±6.4
13	11月	1,870	1,094	61.7±12.7	6.7±6.7	776	63.4±12.9	6.8±6.5
14	2003年2月	1,882	1,103	61.7±12.7	6.8±6.8	779	63.6±13.0	6.9±6.6
全調査期間を通じた 対象者数		2,744	1,613	63.3±13.1	6.7±6.4	1,131	65.7±13.2	6.7±6.5

図-1 調査14まで追跡可能であった1,882例の追跡状況および追跡率



C 結果

(1) 調査期間内の血液透析患者の追跡状況
調査時期及び調査対象者を表-1に示す。

第1回調査から第14回調査まで対象者数は徐々に増加した。全調査期間を通じ個人の重複を除いた対象者2,744例中、男性1,613例の平均年齢は63.3±13.1歳、透析期間は6.7±6.4年、女性ではそれぞれ65.7±13.2歳、6.7±6.5年であった。

第14回目の調査対象者のそれまでの

追跡状況を図-1に示す。

調査対象者全体の91%に対し調査が可能であった。

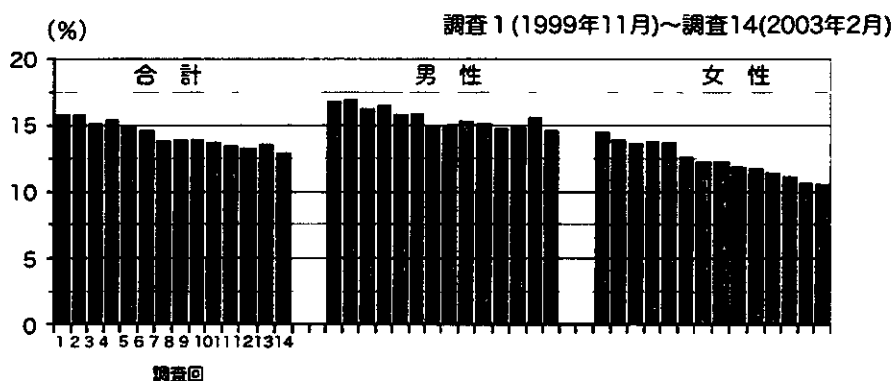
(2) 調査時期別にみたHCV抗体陽性率、およびHCVキャリア率 (prevalence rate)

調査時期別にみた血液透析患者集団のHCV RNA陽性率 (HCVキャリア率) を表-2、図-2に示す。

表-2 調査時期別にみたHCV RNA陽性率

調査回	全 体			男 性			女 性		
	対象者数	HCV RNA 陽性者数(%)		対象者数	HCV RNA 陽性者数(%)		対象者数	HCV RNA 陽性者数(%)	
1	1,664	262 (15.7)		989	165 (16.7)		675	97 (14.4)	
2	1,677	263 (15.7)		993	168 (16.9)		684	95 (13.9)	
3	1,712	259 (15.1)		1,019	165 (16.2)		693	94 (13.6)	
4	1,736	267 (15.4)		1,027	169 (16.5)		709	98 (13.8)	
5	1,775	264 (14.9)		1,044	164 (15.7)		731	100 (13.7)	
6	1,808	262 (14.5)		1,071	169 (15.8)		737	93 (12.6)	
7	1,820	251 (13.8)		1,080	161 (14.9)		740	90 (12.2)	
8	1,758	244 (13.9)		1,046	157 (15.0)		712	87 (12.2)	
9	1,774	246 (13.9)		1,051	161 (15.3)		723	85 (11.8)	
10	1,805	247 (13.7)		1,060	160 (15.1)		745	87 (11.7)	
11	1,842	246 (13.4)		1,082	159 (14.7)		760	87 (11.4)	
12	1,859	246 (13.2)		1,091	161 (14.8)		768	85 (11.1)	
13	1,870	252 (13.5)		1,094	170 (15.5)		776	82 (10.6)	
14	1,882	242 (12.9)		1,103	160 (14.5)		779	82 (10.5)	

図-2 調査時期別にみたHCV RNA陽性率



第1回調査は1,664例の集団であり、HCVキャリア率は15.7%を示したが、第14回調査は1,882例の集団であり、

HCVキャリア率は12.9%と、調査がすすむにつれキャリア率は低い値を示した。男女別に調査回ごとのHCVキャリア

ア率をみると、男性では第1回調査では16.7%、第14回調査では14.5%、女性ではそれぞれ14.4%、10.5%といずれも調査かすすむにつれ低い値を示す

傾向が認められた。

HCV キャリアの調査期間内における動態を図-3に示す。

図-3 HCV RNA陽性者数の動態

調査1 (1999年11月) ~調査14 (2003年2月)

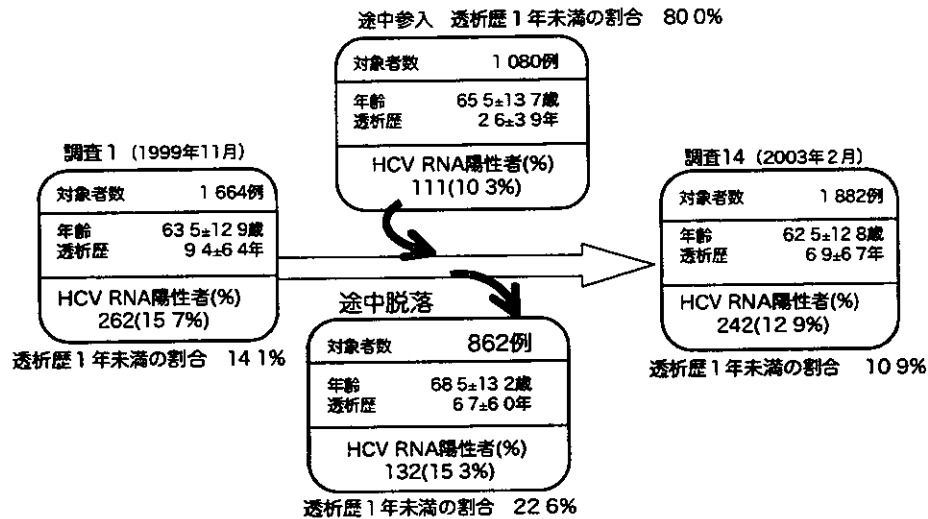
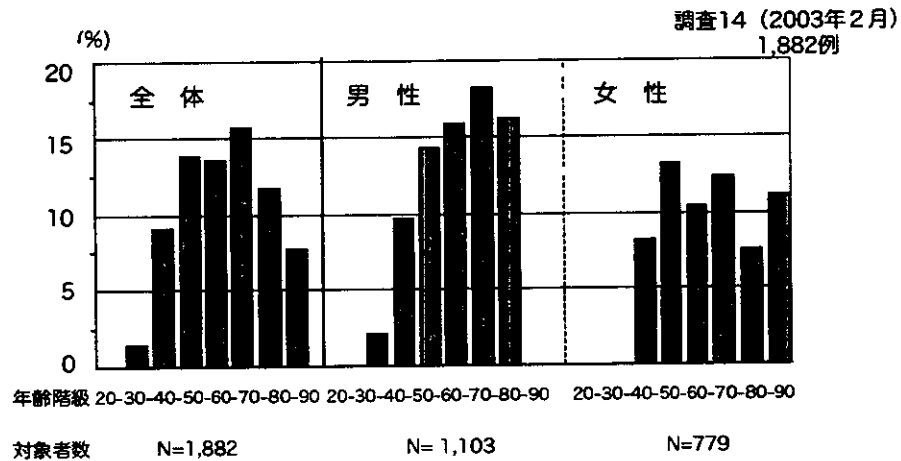


図-4 年齢階級別にみたHCV RNA陽性率



第1回調査と比し第14回調査のHCV キャリア率が低い値を示した理由については、途中参加1,080例の集団では、HCV キャリア率10.3%を示したのに対し、途中脱落862例の集団では、15.3%と高い値であったことによることが明らかとなった。なお、途中脱落の862例のうち死亡(425例)と転院(411例)を合わせると脱落例全体の97%を占めることを付記する。

(3) 年齢と透析導入後の期間と、HCV RNA陽性率との関係

第14回調査の集団1,882例を対象として、10歳刻みの年齢階級別HCV キャリア率を性別に図-4に示す。

全体および男女とも40歳を境に40歳以上の年齢集団でHCV キャリア率が15%を超える高い値を示す傾向が認められた。

次に、透析導入後の期間別にみたHCVキャリア率を図-5に示す。透析を開始してから20年以上経過した集団では40%以上の高い値をしており、20年未満の集団と比べ明らかに、HCVキャリア率が高い値を示していることが明らかとなった。

透析導入後の期間別にみたHCVキャリア率とその背景との関係について表-3にまとめて示す。

透析導入後15～19年経過した集団での透析導入時期はおよそ1983～1987年頃であり、これ以前の輸血後肝炎発生率は10～16%の値を示している。

図-5 透析導入後の期間別にみたHCV RNA陽性率

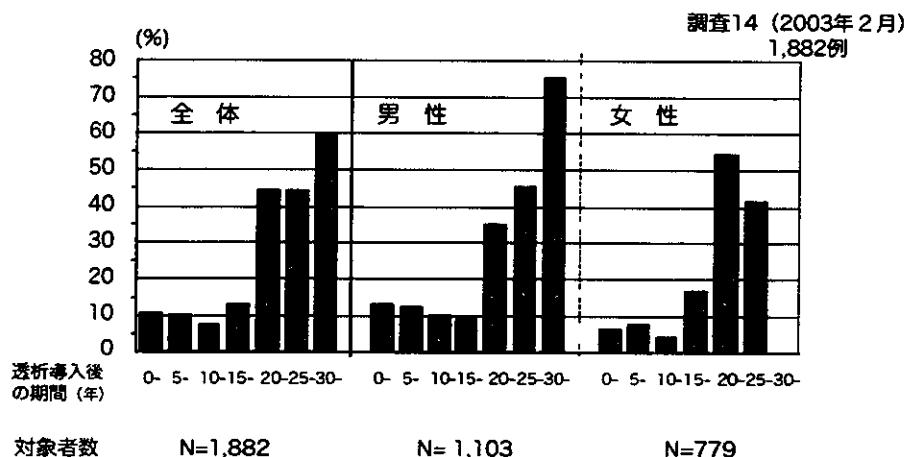


表-3 透析導入後の期間別にみたHCV RNA陽性率および背景

調査14 (2003年2月) 1,882例

透析導入後の期間 (年)	例数	HCV RNA 陽性者数 (%)	年齢	透析導入時期	輸血後肝炎発生率
30～	5	3 (60.0)	56.0 ± 6.4	1968～1972	16.2%
25～29	45	20 (44.4)	58.4 ± 6.9	1973～1977	9.6%
20～24	92	41 (44.6)	56.9 ± 9.3	1978～1982	19.3%
15～19	123	16 (13.0)	60.1 ± 10.9	1983～1987	12.3%
10～14	224	17 (7.6)	58.7 ± 11.1	1988～1992	3.1%
5～9	492	51 (10.4)	62.0 ± 13.3	1993～1997	およそ0%
0～4	901	94 (10.4)	64.8 ± 13.3	1998～2002	およそ0%

1989 輸血用血液のHCV c100-3 抗体スクリーニング導入
 1990 ヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 健康保険適応
 1992 輸血用血液のHCV 抗体検査 (第二世代) スクリーニング導入

輸血後肝炎の予防に関しては、1989年に輸血用血液に対し第一世代のスクリーニング (C100-3 抗体) が開始されたことにより、我が国の輸血後肝炎発生率は3.1%と画期的な低下が認められた。

さらに1992年には第二世代のスクリー

ニング (HCV PHA 法) が導入され、それ以後、我が国における輸血後肝炎発生率はほとんど見られなくなった。

一方、これに加えて1990年にはエリスロポエチン投与が保険の適応となったことで、透析患者1人に対する輸血本数が減少したことが全国的に認めら

れている。その結果、1988年以後に透析を導入した集団ではHCVキャリア率が7~10%と、それ以前に透析を開始した集団と比べて低い値を示している。

しかしながら、血液透析患者集団のHCVキャリア率は、一般の集団と比べると、依然として高い値を示しているといえる。

(3) 血液透析患者集団におけるHCVの新規発生率 (incidence rate)

本調査期間内のHCV感染の状況を詳細に観察すると、HCV感染の新規発生には表-4に示す3つのパターンがあることが明らかとなった。すなわち、1 通常の新規発生例。 2.再感染例。

3 調査開始時HCV感染の早期ウィンドウ期にあたった例。である。

この3パターンを新規発生例とみなし、本調査におけるHCVの新規発生状況を図-6に示す。

表-4 血液透析患者集団におけるHCV感染

1 新規感染例

HCV抗体 (-)	⇒	HCV抗体 (-) ~ (++)
HCV RNA (-)		HCV RNA (+)
2,222例		8例

2 再感染例

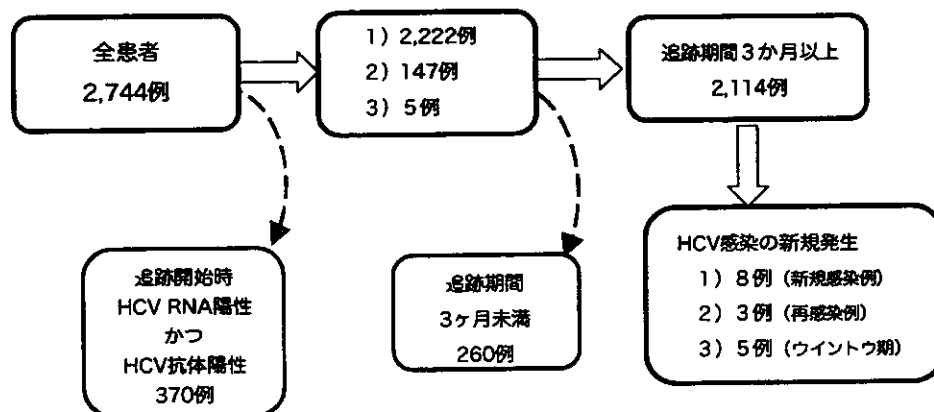
HCV抗体 (+)	⇒	HCV抗体 (+) ~ (++)
HCV RNA (-)		HCV RNA (+)
147例		3例

3 調査開始時、感染のウィンドウ期

HCV抗体 (-)	⇒	HCV抗体 (+) ~ (++)
HCV RNA (+)		HCV RNA (+)
5例		5例

図-6 HCV感染の新規発生率

調査1 (1999年11月) ~ 調査14 (2003年2月)



HCVキャリアの新規発生率 = 16人/58,720人月
= 0.33人/100人年

調査期間内の全患者2,744例のうち、HCVキャリアを除いた集団を39ヶ月間追跡した結果、最終的にHCV感染の新規発生数は、通常の新規感染が8例、再感染例が3例、調査開始時にウィンドウ期にあたった5例の、計16例であった。

HCVキャリアの新規発生率を算出すると100人年あたり0.33人となった(年率0.33%)。16例の詳細を新規発生3つのパターン別に表-5に示す。

まず新規感染の8例の経過では、経過途中で死亡した2例(No.4とNo.8の症例)を除き、一般の感染例と同様に、HCV抗体価の上昇が認められた。

再感染の3例の経過では、全例感染後にHCV RNAが出現し、HCV抗体価の上昇も認められた。

調査開始時点が丁度HCV感染初期にあたった5例の経過では、経過観察中にHCV抗体価の上昇が認められた。

表-5 HCV感染の新規発生例の経過

1) 新規感染例 8例

	年齢	性別	geno type	調査1 (1999.11)		調査2 (2000.2)		調査3 (2000.5)		調査4 (2000.8)		調査5 (2000.11)		調査6 (2001.2)		調査7 (2001.5)		調査8 (2001.8)		調査9 (2001.11)		調査10 (2002.2)		調査11 (2002.5)		調査12 (2002.8)		調査13 (2002.11)		調査14 (2003.2)		
				HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	
(1)	58	F	1b	-	-	5	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	
(2)	69	M	1b	-	-	-	-	-	+	11	+	11	+	11	+	11	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	
(3)	40	M	1b	-	-	-	-	-	-	+	11	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+
(4)	70	M	1b	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	2	+	3	+	6	+	9	+	9	+	9	+	9	+	死亡(不明)	
(5)	59	M	1b	-	-	-	-	-	-	-	9	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+
(6)	54	M	1b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	死亡(不明)		
(7)	48	M	1b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	+	11	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	
(8)	81	M	1b	追跡開始前																			-	-	-	+	-	+	-	+		

2) 再感染例 3例

	年齢	性別	geno type	調査1 (1999.11)		調査2 (2000.2)		調査3 (2000.5)		調査4 (2000.8)		調査5 (2000.11)		調査6 (2001.2)		調査7 (2001.5)		調査8 (2001.8)		調査9 (2001.11)		調査10 (2002.2)		調査11 (2002.5)		調査12 (2002.8)		調査13 (2002.11)		調査14 (2003.2)	
				HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA
(9)	71	M	2b	8	-	7	-	7	-	7	-	6	-	6	-	7	-	7	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+
(10)	88	F	2b	3	-	3	-	3	-	2	-	2	-	2	-	3	-	探血なし	+	2	-	2	-	4	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+
(11)	68	F	2a	5	-	6	-	4	-	3	-	3	-	3	-	3	-	3	-	2	-	3	-	3	-	13↑	+	13↑	+	13↑	+

3) 調査開始時、ウィンドウ期 5例

	年齢	性別	geno type	調査1 (1999.11)		調査2 (2000.2)		調査3 (2000.5)		調査4 (2000.8)		調査5 (2000.11)		調査6 (2001.2)		調査7 (2001.5)		調査8 (2001.8)		調査9 (2001.11)		調査10 (2002.2)		調査11 (2002.5)		調査12 (2002.8)		調査13 (2002.11)		調査14 (2003.2)		
				HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	HCV PHA (2n)	HCV RNA	
(12)	79	M	1b	7	+	10	+	13	+	13↑	+	探血なし	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	死亡(心不全)	
(13)	70	F	1b	-	+	10	+	11	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	12	+	転院														
(14)	63	M	1b	-	+	8	+	10	+	11	+	11	+	12	+	11	+	11	+	11	+	12	+	13	+	12	+	11	+	11	+	
(15)	92	F	1b	-	+	8	+	死亡(敗血症)																								
(16)	35	M	1b	-	+	探血なし	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+	13↑	+

HCV感染の新規発生の実数及び累積数を図-7に示す。調査の進展とともに新規発生数の減少が認められた。

つぎに今回の対象例中、HCV抗体が低力価のまま推移し、調査期間中、抗

体価の上昇が認められなかったHCVキャリアの特異な1例を表-6に示す。この1例を除くほとんどのHCVキャリア例では、一般のHCVキャリアと同様に抗体価は高い値を示した(図-8)。

図-7 HCV感染の新規発生数

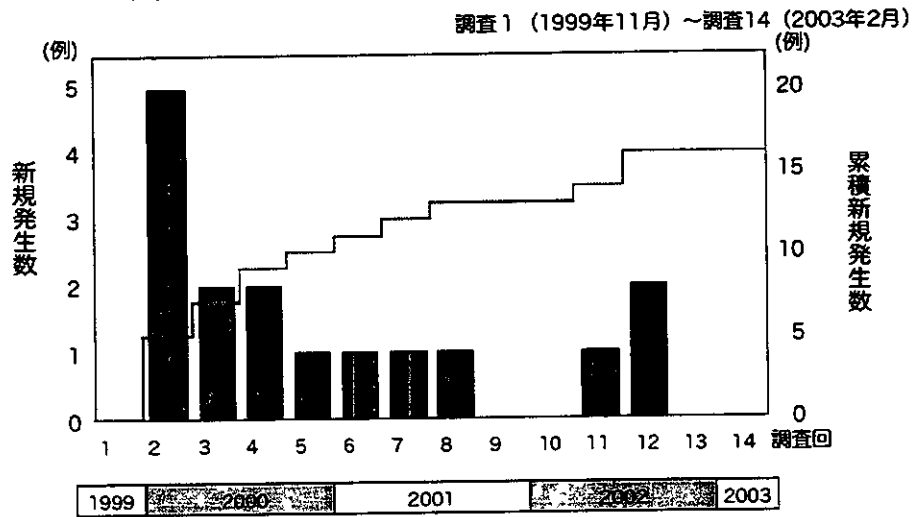
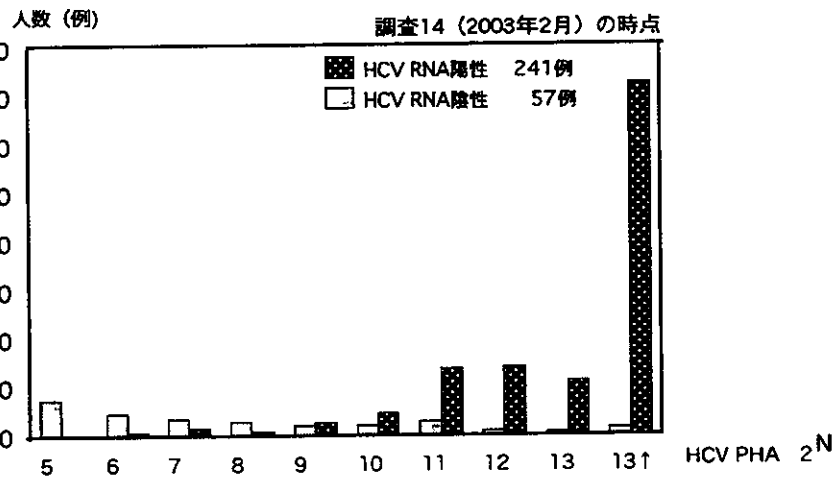


表-6 HCV抗体低力価を示したHCVキャリアの1例

調査1 (1999年11月) ~ 調査14 (2003年2月)

年齢	性別	B型肝炎	調査1 (1999.11)		調査2 (2000.2)		調査3 (2000.5)		調査4 (2000.8)		調査5 (2000.11)		調査6 (2001.2)		調査7 (2001.5)		調査8 (2001.8)		調査9 (2001.11)		調査10 (2002.2)		調査11 (2002.5)		調査12 (2002.8)		調査13 (2002.11)		調査14 (2003.2)	
			HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA	HCV PHA (2 ⁺)	HCV RNA
71	F	1b	5	+	5	+	5	+	4	+	4	+	4	+	3	+	3	+	2	+	3	+	2	+	死亡 (心不全)					

図-8 HCV抗体価別にみたHCV RNAの検出率
- HCV抗体陽性の透析患者298例を対象として -



血液透析患者集団における死亡率を図-9に示す。39ヶ月間の調査における死亡数は425例であり、死亡率は100人年あたり74人(年率7.4%)と算出された。この425例の死因の内訳を表-6に示す。「肝疾患」による死亡と記載のあったのは「肝がん」の8例、「肝不全」の7例、計15例であった。この

うち「肝細胞癌」と推定されたのは1例のみであった。

「肝疾患」による死亡15例のうちHCV RNA陽性例は6例、HBsAg陽性例は2例であり、HCV感染およびHBV感染が認められなかったのは7例であった(表-7)。

図-9 血液透析患者集団における死亡率

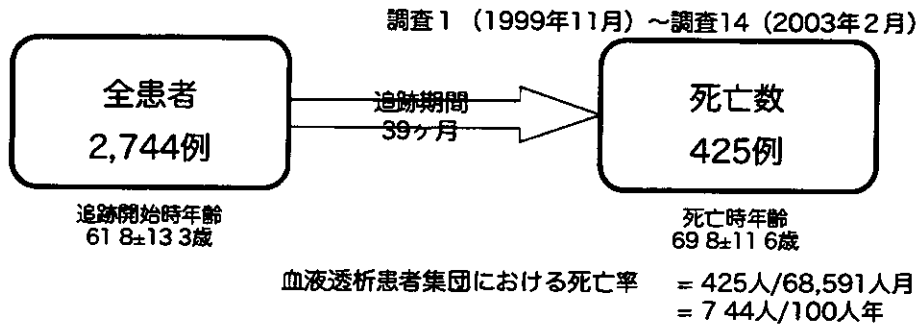


表-6 死亡した425例の死因の内訳

死因	全体 死亡数 (%)	HCV RNA陽性群 死亡数 (%)	HCV RNA陰性群 死亡数 (%)
心疾患	110 (25.9)	17 (23.6)	93 (23.6)
うっ血性心不全/肺水腫	80	9	71
心筋梗塞/心筋炎	25	7	18
その他の心不全	5	1	4
脳血管疾患	39 (9.2)	9 (12.6)	30 (8.5)
肺炎/肺化膿症	35 (8.2)	4 (5.6)	31 (8.8)
悪性腫瘍 (肝臓癌を除く)	28 (6.6)	4 (5.6)	24 (6.8)
敗血症/菌血症	19 (4.5)	5 (6.9)	14 (4.0)
透析質/尿毒症	11 (2.6)	2 (2.8)	9 (2.5)
突然死	11 (2.6)	1 (1.4)	10 (2.8)
肝臓癌	8 (1.9)	4 (5.6)	4 (1.1)
肝不全	7 (1.6)	2 (2.8)	5 (1.4)
災害死/事故死	5 (1.2)	1 (1.4)	4 (1.1)
自殺	4 (0.9)	1 (1.4)	3 (0.8)
腸閉塞/虚血性腸炎	4 (0.9)	0 (0.0)	4 (1.1)
高カリウム血症	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.6)
腹膜炎	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.6)
消化管出血	2 (0.5)	1 (1.4)	1 (0.3)
その他	96 (22.6)	19 (26.4)	77 (21.8)
不明	42 (9.9)	2 (2.8)	40 (11.3)
合計	425	72	353

P<0.05

表-7 肝疾患で死亡した15例

	No	死亡時年齢	性別	診断
HCV RNA陽性	1	72	M	肝細胞癌
	2	66	F	肝臓癌
	3	65	M	肝臓癌
	4	59	M	肝臓癌
	5	69	F	肝不全
	6	55	M	肝不全
HBs抗原陽性	1	52	M	肝不全
	2	52	M	肝不全
HCV RNA陰性 HBs抗原陰性	1	80	M	肝臓癌
	2	70	F	肝臓癌
	3	62	M	肝臓癌
	4	52	M	肝臓癌
	5	77	M	肝不全
	6	50	M	肝不全
	7	62	F	肝不全

D 結論

血液透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染の39ヶ月にわたる前向き調査から、HCV感染の新規発生が認められた。新規発生率を算出すると0.33人/100人年(年率0.33%)であり、これは一般献血者集団における新規発生率(1.78~3.47人/10万人年)と比し高い値を示した。しかし、調査期間中に調査回が進むにつれHCV感染の新規発生は認められなくなったことにより、血液透析医療施設における感染予防対策の指針を構築するための基礎資料を得ることができたと考えられる。

つぎに、透析導入からの期間別にHCVキャリア率を見ると透析期間が20年以上の集団では40%と特に高いHCVキャリア率を示すことが明らかとなった。この集団の透析導入時期を換算すると、1982年以前となるが、この時期の輸血後肝炎発生率は10~19%の値を示している。したがってこの集団は、ヒトエリスロポエチン健康保険適応、輸血用血液に対するスクリーニング導入が開始される1990年代以後、輸血後肝炎がほぼ消滅するまでのおよそ20年以上にわたり、感染の可能性にさらされ続けていたと考えられる。

血液透析患者集団を観察することにより、HCVの再感染例が3例が認められたこと、HCV抗体価が低力価($2^2 \sim 2^5$ PHA価)のまま推移するHCVキャリアが1例認められたが、他のHCVキャリアでは、全例、HCV抗体価は高い値を示したこと、HCV感染の新規発生16例中2例では、HCV抗体価上昇の遅延が認められたが、他の14例では、通常通りのHCV抗体価の上昇が認められた、等が明らかとなり、血液透析をしているHCVキャリアも通常のHCVキャリアと同様の感染病態を示すことが明

らかとなった。

E 研究発表、文献

F 知的財産権の出願・登録 なし

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

分担研究者 溝上雅史 名古屋市立大学 大学院臨床分子情報医学 教授

共同研究者 折戸悦朗 名古屋市立大学 大学院臨床分子内科 講師

研究要旨

最近 B 型急性肝炎の増加、および動物から感染する E 型急性肝炎などの新しい問題が起きており、全国的に急性肝炎の発生状況を詳しく検討する必要性が叫ばれ始めた。そこで今回全国アンケートを実施して、A 型、B 型、C 型、非 A 非 B 非 C 型の各急性肝炎の年次推移を解析した。その結果、A 型では発生数に変化はないが、依然として多くの症例が見られた。B 型では近年成人の性感染者の増加が有意に増加していた。C 型は針事故などが主体であった。非 A 非 B 非 C 型は増加傾向にあり劇症化も少なからず認められた。以上の結果から、今後の各種肝炎ウイルスによる急性肝炎の発生予防において、それぞれに対応した感染源の検索とその予防対策が重要であることが示された。

A. 研究目的

近年 B 型肝炎ウイルス感染においては、ワクチンによる母児感染の予防の導入によって、新生児の新たな感染者はほぼ消失したと言える状況になったが、しかし最近成人の B 型急性肝炎の報告例が増加しており、新たな社会問題となりつつある。さらに、ごく最近、豚、鹿、猪などの動物の生肉摂取から E 型急性肝炎の発症例が発見されるようになってきた。そこで、A 型、B 型、C 型および E 型を含めた非 A 非 B 非 C 型の急性肝炎の発症が近年増加傾向にあるかどうかを検討し、その感染ルートの変遷や、地域性、劇症化の頻度などを過去 10 年間の年次別に検討することを目的とした。

B 研究方法

各種急性肝炎の発症状況を調査するために、全国の肝臓学会評議員の諸先生方にアンケートを送付し、その回答をもとに解析した。アンケートの内容は、過去 10 年間での、A 型、B 型、C 型、非 A 非 B 非 C 型の各急性肝炎の発症数、感染源、年齢、性別、劇症化の有無について

調査した。特に非 A 非 B 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としたため多様な原因のものが含まれた。

C 研究結果

回答をいただいた全国 41 施設から、過去 10 年間に経験された症例が総計 2772 例あった。

(1) A 型急性肝炎

A 型急性肝炎症例は 973 例あった。男女比は 58%・42%で平均年齢は 39.8 歳である。発症例の年次推移を見ると、93 年、99 年、01 年にピークが見られた。全体的には年次とともに増加や減少は見られず、また発症症例数も他の急性肝炎と比較して多く見られた。発症時の年齢も特に西部と東部で差は見られず、また年次の推移による発症年齢の変化も見られなかった。また、報告例の 2.8% に劇症化が見られた。

(2) B 型急性肝炎

B 型急性肝炎例は、738 例見られた。男女比は 64%・36%で、平均

年齢は 36.2 歳であった。年次発生数は、少しずつではあるが、年々増加傾向がみられた。発症年齢は年次的に若干若年化の傾向が見られた。主な感染源は、性感染が 40.5%、誤針が 1.6%、輸血が 0.4%で、残りの 57.5%は原因不明であった。性感染については、93 年から 97 年までの前半に比べ、98 年から 02 年までの方が約 2 倍に増加しており、性感染の急増が示された。また 11.9%に劇症化が見られた。

(3) C型急性肝炎

C型急性肝炎例は、246 例見られ、男女比は 49% 51%で、平均年齢は 31.8 歳であった。年次推移は 94 年と 01 年にピークが見られたが、全体的には他の急性肝炎と比べ発症数はかなり少なかった。感染の原因は、18.7%が誤針で、輸血が 2.8%、I V D U が 3.7%、その他不明が 69.1%であった。今回の調査では C 型の劇症肝炎例の報告はなかった。

(4) 非 A 非 B 非 C 型急性肝炎

非 A 非 B 非 C 型急性肝炎例は、814 例見られ、男女比は 48% 52%で、平均年齢は 42.0 歳であった。年次発症数は特に大きな変化は見られなかった。また発症例の平均年齢の年次変化も見られなかった。また、全体の 13.8%に劇症化が見られた。さらに、発症した時期についても調査したが、季節との関係は見られなかった。都市部と地方部と比較したところ、地方部でやや発症例数が多い傾向が見られた。

D 考察

- (1) A 型急性肝炎については、すでにワクチンが開発されているが、一般には使用されておらず、過去から現在まで常にかんがりの頻度で発症しており現在も減少していない。食品の管理や手指の衛生管理の指導はこれ以上は改善しにくいと考えられる。わずか 2.8%ではあるが劇症化も見られるため、今後どのような対象者にワクチン接種を勧めていくのか検討すべきであると考えられた。
- (2) B 型急性肝炎においては、もっとも重要な問題は、成人の性感染の増加である。母児感染対策としてのワクチン事業はすでにほぼ完成の域に達しているが、成人に対しての水平

感染の予防対策については、現在わが国ではまったくなされていない。11.9%が劇症化し、しかも HBV genotype A 型のウイルスに水平感染した場合は、そのまま持続感染化の危険が高いことが示されているため、今後ユニバーサルワクチンの対応等を含めた今後の予防策を練る必要があると考えられる。

(3) C 型急性肝炎は、現在発症数こそ少ないが、現在の諸外国の事情を見ると、今後 I V D U などによる成人水平感染の急激な増加が起こりうる可能性を秘めている。今から HIV を含めて感染に対する啓蒙をさらに強化していく必要があると思われる。また、少数ではあるが、誤針による医療従事者の感染が常にみられており、誤針予防のための対応についての啓蒙も重要であると思われる。

(4) 非 A 非 B 非 C 型急性肝炎については、今回の調査ではまだ E 型肝炎ウイルス感染の証明が各施設で行うことができない状況での調査のため、原因が均一でなくその他のウイルス感染も含まれてしまうため、やや解析が不十分となった。しかし全体として 13.8%に劇症化が見られていることから、この原因が E 型なのかどうかについては詳細に検討する必要があると考えられた。今後は、これらの施設から保存血清が得られれば HEV 抗体や HEV RNA の検討をしていく予定である。

E 結論

今まで十分に認識されていなかった成人の水平感染による B 型急性肝炎や、新たに発見された E 型急性肝炎など、今今までは違った観点から急性肝炎について見直す必要があり、その新たな感染ルートの究明や今後の新しい感染予防対策の検討が重要であると考えられた。

F 健康危険情報

特記すべきことなし。

G 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugauchi F, Orto 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 J Med Virol 69 33-40, 2003
- 2) Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Gish RG, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M Epidemiological and virological characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C Gastroenterology 124 925-932, 2003
- 3) 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 J Med Virol 69 459-465, 2003
- 4) Sugauchi F, Ohno T, Orito E, Sakugawa H, Ichida T, Komatsu M, Kuramitsu T, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M Influence of hepatitis B virus genotypes on the development of preS deletions and advanced liver disease J Med Virol 70 537-544, 2003
- 5) Kato H, Orito E, Sugauchi F, Ueda R, Koshizaka T, Yanaka S, Gish RG, Kurbanov F, Ruzibakiev R, Kramvis A, Kew MC, 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 J Virol Methods 110 29-35, 2003
- 6) Nakayoshi T, Maeshiro T, Nakayoshi T, Nakasone H, Sakugawa H, Kinjo F, Orito E, Mizokami M Difference in prognosis between patients infected with hepatitis B virus with genotype B and those with genotype C in the Okinawa Islands A prospective study J Med Virol 70(3) 350-4, 2003
- H 知的財産権の出願・登録状況**
- 今回の研究内容については特になし。

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

霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

- 1) 感染初期の末梢血中における HCV RNA の増加速度
- 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

分担研究者	吉澤 浩司	広島大学大学院	疫学・疾病制御学
研究協力者	柚木 久雄	日赤中央血液センター	核酸増幅検査部
	岸本 眞哉	埼玉県赤十字血液センター	研究部
	水井 正明	広島県赤十字血液センター	技術部
	山中 烈次	日本赤十字社 血液事業部	
	玉造 滋	(株) ロジェ ダイアグノスティクス	PCR テクニカルセンター
	友栗 徹士	(株) 三和化学研究所	熊本霊長類パーク 実験研究部
	田上 哲也	(株) 三和化学研究所	熊本霊長類パーク 実験研究部
	早坂 郁夫	(株) 三和化学研究所	熊本霊長類パーク 所長
	田中 純子	広島大学大学院	疫学・疾病制御学
	片山 恵子	広島大学大学院	疫学・疾病制御学
	熊谷 純子	広島大学大学院	疫学・疾病制御学
	小宮 裕	広島大学大学院	疫学・疾病制御学

研究要旨

霊長類（チンパンジー）を用いた HCV の感染実験を行い、以下のことを明らかにした。

- 1) 感染初期のチンパンジーの抹消血中における HCV RNA の増加速度 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 63 時間～86 時間、および 13 日～1.8 日であること。
- 2) ヒト型インターフェロン (IFN α) 単独投与、または IFN α とリハビリンの併用療法は、HCV の感染が遷延し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

以上、1) の成績は、核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Test NAT) のウィンドウ期間をエビデンスに基づいて算出する基礎となるものであり、血液の更なる安全性向上を図る上で有用なデータとなる。また、2) の成績は、過去の HCV 感染実験により、キャリア化したまま経過しているチンパンジーを対象とした治療の可能性を示すものであり、又キャリア化したチンパンジーを用いた抗ウイルス療法の治験への道を開くものである。

A 研究目的

1 感染初期の末梢血中における HCV RNA の増加速度

モデル動物として、ヒト以外に唯一 HCV に対する感受性を有するチンパンジーに HCV を接種して、末梢血中の HCV RNA 量の経時的変化を追跡し、核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Test NAT) による検出可能な量に到達するまでに要する期間を確定する。

この実験研究を通じて、いわゆる NAT のウインドウ期間を確定し、輸血用血液の安全性の向上に寄与することを目的とする。

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 の感染実験が終了した後も HCV RNA が持続的に検出され、キャリア化の恐れのある個体を対象として抗ウイルス療法を行ない、キャリア化の阻止を図る。

この実験研究を通じて、ヒト型インターフェロン、ヒト型インターフェロンとリバビリンの併用療法の指針を作成し、感染実験終了後のチンパンジーの福利厚生に資することを目的とする。

B 研究方法

1 感染初期の末梢血中における HCV RNA の増加速度

1) チンパンジー

2頭のチンパンジー (C-224、15歳♂51.9 kg、および C267、9歳♀49.0 kg) を用いた。

2) 接種材料

C-224には献血者由来のウインドウ期の新鮮凍結血漿 (FFP、HCV

RNA 8.4×10^6 コピー/ml、ジェノタイプ 1b) 1 ml を、また C267 には実験的に HCV を感染させたチンパンジーの7週目の血清 (採取直後に液体窒素にて瞬間凍結した継代接種用血清、 4.2×10^5 コピー/ml、ジェノタイプ 1b) をあらかじめ採取、保存しておいた C-267 の自己血清により 10^3 倍に希釈したもの 1 ml を経静脈的に接種した。

なお、C-224に接種した FFP は、接種前に融解—再凍結—再融解の一連の操作を追加して加えたことによる感染性の減弱が起こっていること (平成 14 年度報告書 p81-89 から、接種材料の感染価は 10~最大限 100 感染価に相当すると想定される。なお、C-267に接種した血清の感染価は 10 感染価に相当することはあらかじめ確かめられている (Intervirol 47:57-64, 2004))。

3) 接種後の追跡方法

午前 9 時から 10 時の間に時間を決めて、ケタラル麻酔下で連日採血して追跡した。血清中の HCV RNA は nested RT-PCR 法により血清検体の限界希釈法により検出して追跡し、一連の実験終了後に Taq Man PCR により同時測定して定量し、経時的な HCV RNA 量の変動を求めた。

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

1) チンパンジー

2頭のチンパンジー (C-210、14歳♂62.8 kg、及び C-224、15歳♂59.1 kg) を用いた。

2) 抗ウイルス療法

C-210, 献血者由来のウイントウ期の新鮮凍結血漿 (FFP, HCV RNA 7.0×10^6 コピー/ ml 、ジェノタイプ 1b+2a) 1 ml を接種。HCV の感染が遷延した 29 週目を起点にヒト型インターフェロン α IFN- α (スミフェロン[®] 600 万単位) \times 7 日間連日投与し、55 週目 (投与終了後 25 週目) まで経過を追跡した。

C-224, 献血者由来のウイントウ期の新鮮凍結血漿 (FFP, HCV RNA 8.4×10^6 コピー/ ml 、ジェノタイプ 1b) 1 ml を接種。HCV の感染が遷延した 20 週目、21 週目を起点にヒト型インターフェロン α IFN- α (スミフェロン[®] 600 万単位) \times 14 日間連日投与し、経過を追跡した。IFN α 600 万単位 \times 14 日間連続投与するも HCV RNA が持続して検出されたことから、36 週目を起点として IFN α 300 万単位、3 回/週 \times 14 週の投与と、リバビリン 600 mg/日 (朝 200 mg、夕方 400 mg) \times 16 週連日投与による併用療法を行ない経過を追跡した。なお、本研究に用いた IFN

- α は (株) 住友製薬の好意により、ヒト治験用製剤の分与を受けたものである。

C 結果と考察

1 感染初期における HCV RNA の増加速度

C-224 と C-267 の経過を図-1、図-2 に示す。

末梢血中の HCV RNA は、両者共接種後 5 日間に検出可能な濃度 (10^2 コピー/ ml オーダー) に達し、8 日ないし 9 日目まで log スケールで直線的に増量し、その後変動した。

接種後、12 日目までの経過を拡大して図示すると、図-3、a、b のようになる。すなわち、8 日~9 日目までは log スケールで直線的に増加し、9 日~10 日目にいったん減少に転じる。(9 日~10 日目の HCV RNA の一過性の減少に一致して樹状細胞の活性化が起こることか初めて明らかとなった 研究協力者 菅野雅元 報告書)。

図 1 Chimpanzee No.224 の経過

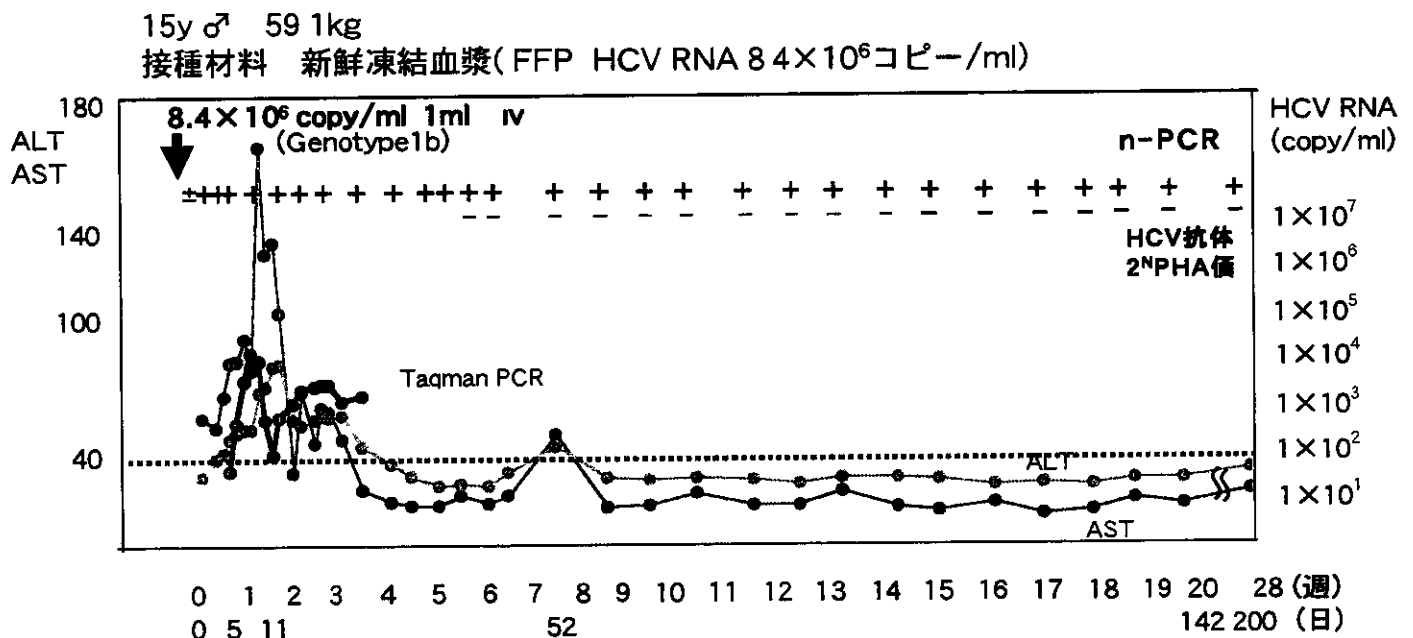


図2 Chimpanzee No.267 の経過

9y ♀ 49.0kg

接種材料 継代接種用血清(Passage7 HCV RNA 4.2×10^5 コピー/ml) $\times 10^3$ 倍希釈

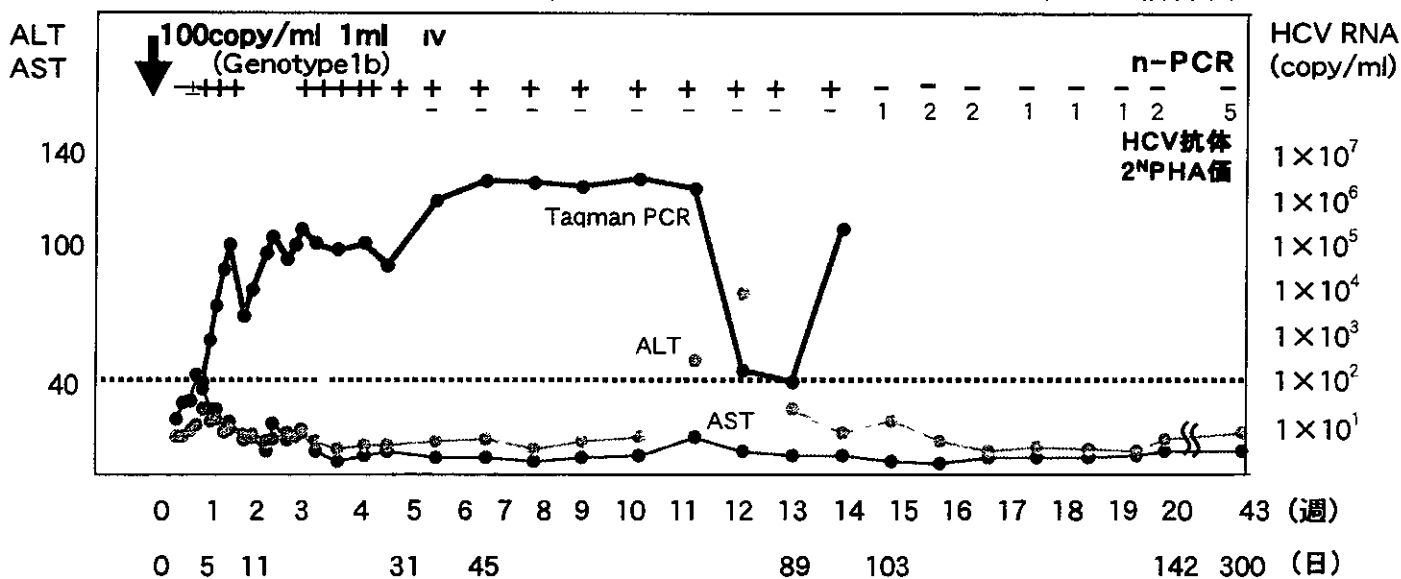


図-3. a, bの5日から8~9日までの、logスケールで直線的に増加するHCV RNAの定量結果から算出すると、末梢血中におけるHCV RNAの増加速度、2倍に増えるために要する時間

(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63時間~86時間、および13日~18日と算出された。

図3-a

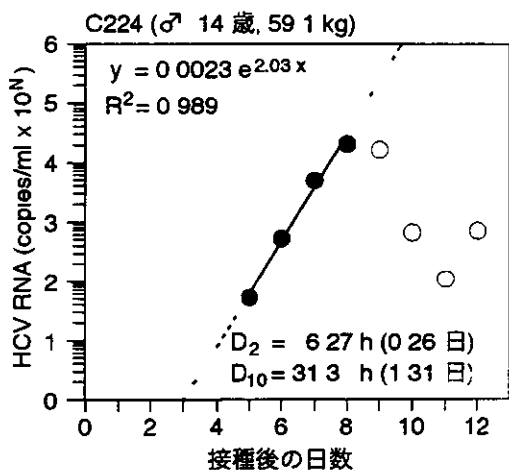


図3-b

