

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）

分担研究報告書

B型慢性肝炎への Lamivudine 治療

研究協力者 岡上 武

京都府立医科大学大学院 医学研究科 消化器病態制御学 教授

研究要旨：lamivudine 耐性ウイルスをより早期に高感度に検出し、その出現機序、対策を検討するため、peptide nucleic acid を用いた PCR clamping と RFLP 法を組み合わせ、従来法より 1,000～10,000 倍高感度に検出できる方法を開発した。この方法を用いると lamivudine 耐性ウイルスは治療開始後 6 か月以内の早期や LAM 投与前より微量ながら存在することが判明した。しかし、こうした耐性ウイルスが必ずしもすぐに優勢に増殖するわけではなく、宿主免疫や別の領域のウイルス変異などの他の要因の関与を考慮する必要があると思われた。また、lamivudine 治療においてはこうした耐性ウイルスが早期より存在していることを考慮にいれ、耐性ウイルスの増殖を阻止できるような他の抗ウイルス剤の併用などの対策を検討していく必要がある。

共同研究者

南 祐仁

京都府立医科大学大学院 医学研究科
消化器病態制御学 助手

桐島寿彦

京都府立医科大学大学院 医学研究科
消化器病態制御学 研究生

森 康二郎

京都府立医科大学大学院 医学研究科
消化器病態制御学 研究生

により LAM 耐性ウイルスの新たな検出法を開発し、その感度を野生株および LAM 耐性ウイルスを組み込んだプラスミドを用いて in vitro で検証した。

(2) LAM 投与前の B 型慢性肝炎患者における耐性ウイルスの検出

上述の高感度な検出系を用いて、LAM 治療を受けていない 18 例の HBe 抗原陽性、18 例の HBe 抗体陽性の B 型慢性肝炎患者において LAM 耐性ウイルスの存在を検討した。

(3) LAM 投与後の B 型慢性肝炎患者における LAM 耐性ウイルスの早期検出

LAM 治療を受けた 37 例の慢性肝炎患者と 18 例の肝硬変患者において耐性ウイルスの出現の有無を経時的に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は京都府立医科大学臨床試験に関する倫理委員会の承認を得た上で施行し、lamivudine 治療は、有用性と副作用を十分に説明した上で行った。血液の採取は臨床治療に必要な採血と同時にを行い、この際、採取の目的と得られた結果の守秘と当人の権利保護に関して説明し、書面にて同意を得た上で施行した。

A. 研究目的

lamivudine (LAM)は抗ウイルス効果が強く、経口投与で副作用の少ない使用しやすい薬剤であるが、長期投与により耐性ウイルスの出現の見られること、投与中止により肝炎の再燃が見られることが問題となっている。われわれはこうした耐性ウイルスを早期に高感度に検出する方法を開発し、耐性ウイルス出現の機序の解明と効果的な治療法の開発に応用することを試みた。

B. 研究方法

(1) 高感度な LAM 耐性ウイルス検出系の開発

野生株に微量に混在する LAM 耐性ウイルスを増幅するために、peptide nucleic acid (PNA)を用いて合成したプライマーを用い PCR clamping を行った。これと制限酵素切断による RFLP 法を併用すること

C. 研究結果

(1) LAM 耐性ウイルスの高感度検出系

LAM 耐性ウイルスの検出感度は混在する変異

のない HBV 量により大きく影響される。高ウイルス量の患者群を想定し、野生株のプラスミドを 10 の 9 乗に対し、LAM 耐性ウイルスを組み込んだプラスミドを種々の割合で混合し検出を試みると、我々の PNA を用いた方法では 10 の 4 乗の耐性ウイルスが検出できた。従来の RFLP 法では、10 の 8 乗の耐性ウイルスが存在しないと検出不可能であった。同様にして、低ウイルス量の患者群を想定し、野生株のプラスミド 10 の 5 乗に対して、耐性ウイルスを混合して検出を試みると、PNA を用いると 10 の 1 乗のウイルスが検出可能であったが、RFLP 法では 10 の 4 乗の耐性ウイルスが存在しないと検出不可能であった。これらの結果から、PNA を用いた PCR clamping により従来の 1,000~10,000 倍の高感度で耐性ウイルスを検出できることが明らかになった。

(2) LAM 治療前における耐性ウイルス

我々の高感度な検出法を用いると HBe 抗原陰性者の 18 例中 4 例で LAM 未治療の時期より耐性ウイルスが検出された。一方、HBe 抗原陽性の 18 例からは検出されなかった。

(3) LAM 投与後の耐性ウイルス出現

LAM 投与を受けた慢性肝炎患者では、早い症例では投与後一か月目に耐性ウイルスが出現し、投与後一年の累積出現率は 52% であった。また、肝硬変例では 1 年での耐性ウイルスの累積出現率は 100% であった。しかし、これらの耐性ウイルスは持続性に出現するわけではなく、一旦出現した後、LAM 投与中でも消失する例もあり、また、1 年以内に breakthrough hepatitis を来たす症例はなかった。

D. 考察

我々の開発した高感度な検出方法は LAM 耐性ウイルスを従来法より早期に検出することが可能であり、これを用いると LAM 耐性ウイルスは治療開始後早期あるいは開始以前から存在していることが判明した。しかし、LAM 投与中に必ずしも耐性ウイルスが野生株に対して優勢に増殖するとは限らず、宿主免疫や LAM 耐性を得る領域以外のウイルス変

異など他の要因が breakthrough を規定する可能性が示唆された。

E. 結論

B 型慢性肝炎患者においては、臨床的には薬剤が有効な時期や治療開始前から LAM 耐性ウイルスが微量ながら存在しうることが判明した。LAM 治療においては、これらの存在を念頭におき、インターフェロンなどの作用機序の異なる治療や他の抗ウイルス剤を組み合わせたりして、耐性ウイルスの増殖を阻止したり遅延したりする必要があると思われる。

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) Murakami Y, Minami M, Daimon Y, Okanoue T. Hepatitis B virus DNA in liver, serum, and peripheral blood mononuclear cells after the clearance of serum hepatitis B virus surface antigen. *J Med Virol* 2004; 72: 203-214.
- 2) Okanoue T, Mori K, Kirishima T, Kunimoto K, Yasui K, Itoh Y, Minami M. Lamivudine therapy for Japanese patients with cirrhosis B. *Intervirology* 2003; 46: 394-399.
- 3) Yamaguchi K, Itoh K, Ohnishi N, Itoh Y, Baum C, Tsujii T, Nagao T, Higashitsuji H, Okanoue T, Fujita J. Engineered long terminal repeats of retroviral vectors enhance transgene expression in hepatocytes in vitro and in vivo. *Mol Ther* 2003; 8: 796-803.
- 4) Morita A, Itoh Y, Toyama T, Fujii H, Nishioji K, Kirishima T, Makiyama A, Yamauchi N, Okanoue T. Activated Kupffer cells play an important role in intra-hepatic Th1-associated necro-inflammation in Concanavalin A-induced hepatic injury in mice. *Hepatol Res* 2003; 27: 143-150.
- 5) Furutani M, Nakashima T, Sumida Y,

- Hirohama A, Yoh T, Kakisaka Y, Mitsuyoshi H, Senmaru H, Okanoue T. Insulin resistance/beta-cell function and serum ferritin level in non-diabetic patients with hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2003; 23: 294-299.
- 6) Okanoue T, Itoh Y. Indication of prolonged interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2003; 38: 204-205.
- 7) Okanoue T, Itoh Y. Hepatocellular carcinoma in sustained responders of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 121-123.
- 8) Moriguchi M, Nakajima T, Kimura H, Watanabe T, Takashima H, Mitsumoto Y, Katagishi T, Okanoue T, Kagawa K. The copper chelator trientine has an antiangiogenic effect against hepatocellular carcinoma, possibly through inhibition of interleukin-8 production. *Int J Cancer* 2002; 102: 445-452.
- 9) Yoh T, Nakashima T, Sumida Y, Kakisaka Y, Nakajima Y, Ishikawa H, Sakamoto Y, Okanoue T, Mitsuyoshi H. Effects of glycyrrhizin on glucocorticoid signaling pathway in hepatocytes. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1775-1781.
- 10) Kirishima T, Okanoue T, Daimon Y, Itoh Y, Nakamura H, Morita A, Toyama T, Minami M. Detection of YMDD mutant using a novel sensitive method in chronic liver disease type B patients before and during lamivudine treatment. *J Hepatol* 2002; 37: 259-265.
- 11) Okanoue T, Itoh Y, Kirishima T, Daimon Y, Toyama T, Morita A, Nakajima T, Minami M. Transient biochemical response in interferon therapy decreases the development of hepatocellular carcinoma for five years and improves the long-term survival of chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2002; 23: 62-77.
- 12) Ohnishi N, Itoh K, Itoh Y, Baum C, Higashitsuji H, Yamaguchi K, Tsuji T, Okanoue T, Fujita J. High expression of transgenes mediated by hybrid retroviral vectors in hepatocytes: comparison of promoters from murine retroviruses in vitro and in vivo. *Gene Ther* 2002; 9: 303-306.
- 13) Muramatsu A, Iwai M, Morikawa T, Tanaka S, Mori T, Harada Y, Okanoue T. Influence of transfection with connexin 26 gene on malignant potential of human hepatoma cells. *Carcinogenesis* 2002; 23: 351-358.
- 14) Nakajima T, Moriguchi M, Mitsumoto Y, Katagishi T, Kimura H, Shintani H, Deguchi T, Okanoue T, Kagawa K, Ashihara T. Simple tumor profile chart based on cell kinetic parameters and histologic grade is useful for estimating the natural growth rate of hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2002; 33: 92-99.
- 15) Itoh Y, Morita A, Nishioji K, Fujii H, Nakamura H, Kirishima T, Toyama T, Yamauchi N, Nagao Y, Narumi S, Okanoue T. Time course profile and cell-type-specific production of monokine induced by interferon-gamma in Concanavalin A-induced hepatic injury in mice: comparative study with interferon-inducible protein-10. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1344-1351.
- 16) Gozuacik D, Murakami Y, Saigo K, Chami M, Mugnier C, Lagorce D, Okanoue T, Urashima T, Brechot C, Paterlini-Brechot P. Identification of human cancer-related genes by naturally occurring hepatitis B virus DNA tagging. *Oncogene* 2001; 20: 6233-6240.
- 17) Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, Kakisaka Y, Nakajima Y, Ishikawa H, Mitsuyoshi H, Okanoue T, Nakamura H, Yodoi J. Serum thioredoxin elucidates the significance of

serum ferritin as a marker of oxidative stress in chronic liver diseases. *Liver* 2001; 21: 295-299.

18) Itoh Y, Morita A, Nishioji K, Narumi S, Toyama T, Daimon Y, Nakamura H, Kirishima T, Okanoue T. Clinical significance of elevated serum interferon-inducible protein-10 levels in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum transaminase levels. *J Viral Hepat* 2001; 8: 341-348.

2. 学会発表

1) Murakami Y, Saigo K, Minami M, Brechot C, Paterlini-Brechot P, Okanoue T. Analysis of the HBV DNA integration in HBV-related hepatocellular carcinoma. 54th Annual Meeting of the American Association for the Study of the Liver Diseases, Oct 27, 2003, (Boston, USA).

2) Okanoue T, Nakayama M, Daimon Y. Long-term follow-up study of asymptomatic HCV carriers. 24th Joint Meeting of the United States-Japan Hepatitis Panels, Jan 11-13, 2003 (Tokyo).

3) Makiyama A, Itoh Y, Kasahara A, Imai Y, Kawata S, Yoshioka K, Okita K, Kiyosawa K, Kakumu S, Hayashi N, Okanoue T. Characteristics of chronic hepatitis C patients developing hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon therapy. 53rd

Meeting of American Association for the Study of the Liver Disease, Nov 3, 2003, (Boston, USA).

4) Minami M, Kirishima T, Daimon Y, Mori Y, Itoh Y, Okanoue T. A novel sensitive method for the detection of lamivudine-resistant HBV mutants using peptide nucleic acids-mediated PCR clamping and restriction fragment length polymorphism. 52nd Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases, Nov. 10, 2001, (Dallas, USA).

5) 南 祐仁, 桐島寿彦, 岡上 武. B型慢性肝炎, 肝硬変の lamivudine 治療の適応と問題点—YMDD motif 変異ウイルスの高感度検出系を用いた検討. シンポジウム(1); B型慢性肝疾患治療の進歩. 第88回日本消化器病学会総会. 2002年4月25日; 旭川.

6) 岡上 武, 伊藤義人, 南 祐仁. C型慢性肝炎へのIFN治療では一過性有効例でも肝発癌抑制と生命予後の改善が得られる. パネルディスカッション; C型慢性肝炎治療の新たな展開: 生命予後改善. 第88回日本消化器病学会総会. 2002年4月26日; 旭川.

7) 南 祐仁, 村上善基, 岡上 武. Alu配列を用いたPCRによるHBV DNA組み込み解析の臨床的意義. シンポジウム“再び内視鏡下採取材料を用いた分子生物学的診断—肝”: 第61回日本消化器内視鏡学会総会. 2001年5月10日; 神戸.

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）

分担研究報告書

B型慢性肝炎への Lamivudine 治療

分担研究者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 副院長

研究要旨; B型肝炎症例234例に対するラミブジン長期投与(1年以上)の治療成績を検討した。ALT値の正常化率は1年目86%、2年目83%、HBV DNA(bDNA法)の陰性化率は1年目88%、2年目84%であった。Genotype別に検討すると genotype BでCよりも効果が高かった。一方ラミブジン耐性ウイルスの出現率は、1年目13%、2年目26%、3年目29%であった。多変量解析を施行すると(全234例)HBV DNA量が100 Meq/mL以上であることが耐性ウイルスの出現に寄与する要因であった。(p=0.0001)

共同研究者

鈴木義之	虎の門病院	消化器科	医員
鈴木文孝	虎の門病院	消化器科	医員

Kaplan-Meier法にて、Lamivudine耐性ウイルスの出現に関与する因子についてはCox proportional hazard modelにて解析した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、副作用、患者に関する個人情報、守秘義務、患者の権利保護等について説明し同意を口頭にて取得し研究を行った。

A. 研究目的

アジアにおける長期のLamivudine治療成績は台湾、香港、シンガポール、韓国等の成績が報告されているものの、本邦における成績はほとんど報告されていない。そこで今回当院におけるLamivudineの長期投与(1年以上)成績を検討した。

B. 研究方法

1995年9月から2001年7月までに当院にてLamivudine(100-300mg/日)治療を開始し1年以上の投与期間のある234例を対象とした。234例の臨床背景は年齢22-70歳(中央値44歳)、男性:女性=188:46、慢性肝炎203例、肝硬変31例、治療期間12-83ヶ月(中央値25ヶ月)、治療開始時ALT値16-2928 IU/L(中央値110)、HBV DNA量(bDNA法)<0.5-3800 Meq/mL(中央値16.5)、HBV genotype A/B/C/other=8/21/203/2、HBe抗原陽性:陰性=111:123であった。これらの症例でALT値の正常化率、HBV DNA(bDNA法)の陰性化率、HBe抗原の陰性化率、seroconversion率、Lamivudine耐性ウイルス(YMDD motif mutationを伴う変異ウイルス)の出現率について検討した。また、Lamivudine耐性ウイルスの累積出現率は

C. 研究結果

ALT値の正常化率は全症例で6ヶ月目88%、1年目86%、2年目83%であった。一方HBV DNAの陰性化率(bDNA法)は6ヶ月目93%、1年目88%、2年目84%であった。2年目の時点でALT値の正常化率、HBV DNAの陰性化率が低下する原因は耐性ウイルスの出現に伴うものであった。Genotype別に検討すると genotype BはCよりもALT値の正常化率、HBV DNAの陰性化率がいずれも高かった。(ALT値の正常化率; genotype B:C, 6ヶ月86%:89%、1年100%:86%、2年92%:82%、HBV DNAの陰性化率; 6ヶ月95%:94%、1年94%:88%、2年92%:85%)また開始時HBe抗原陰性症例では陽性症例よりもHBV DNAの陰性化率が高かった。(HBe抗原陰性:陽性; 1年94%:82%、2年92%:75%)

開始時HBe抗原陽性症例のHBe抗原陰性化率、seroconversion率はそれぞれ、6ヶ月目27%、18%、1年目42%、28%、2年目45%、25%であった。

ラミブジン耐性ウイルスは 234 例中 60 例(26%)に認められた。(図 1) 耐性ウイルスは genotype A が 2 例、B が 5 例、C が 52 例、D/E が 1 例であった。耐性ウイルスの出現率は投与の長期化と伴に増加し 1 年目 13%、2 年目 26%、3 年目 29%であった。多変量解析を施行すると(全 234 例) HBV DNA 量が 100 Meq/mL 以上であることが耐性ウイルスの出現に寄与する要因であった。(p=0.0001) また genotype C の 203 例で同様に検討すると HBV DNA 量(p=0.0062)以外に HBe 抗原陽性(p=0.0327)であることが耐性ウイルス出現に寄与する要因となった。

D. 考察

本邦におけるラミブジンの長期投与成績をアジア地域の成績と比較すると治療効果、耐性ウイルスの出現率伴に同等の成績であり大きな違いは認められなかった。さらに genotype と HBe 抗原の有無による治療成績についても検討した。Genotype B であることと、HBe 抗原陰性である症例はラミブジン治療の効果が高く、ラミブジン投与のよい適応であると考えられた。一方 HBe 抗原の seroconversion 率はアジアのデータでは 1 年目 22%、2 年目 29%、3 年目 40%と報告されている。2 年目までのデータは今回の報告とほぼ同等のデータであった。しかし本邦の B 型肝炎症例の多くは genotype C の患者であることから今回のデータは HBe 抗原陽性の genotype C の症例に対する成績と考えられる。本邦以外のアジアのデータは genotype を提示していないため厳密には比較は困難であるかもしれない。

ラミブジン耐性ウイルスの出現しやすい症例は、過去の報告では HBV DNA 量の多い症例、histologic activity index の高い症例、ラミブジン投与後 3-6 ヶ月後でも HBV DNA 量が 1000 copy/mL 以下に低下しない症例等の報告がなされている。今回の我々の多変量解析では HBV DNA 量が 100 Meq/mL(bDNA 法)の症例が耐性ウイルスの出現しやすい症例と判断された。また本邦で最も多い genotype C の症例のみで検討すると、HBV DNA 量以外に HBe 抗原陽性であることが耐性ウイルス

出現に寄与する要因であった。

E. 結論

本邦における B 型肝炎症例に対するラミブジンの治療成績を検討した。Genotype B および HBe 抗原陰性の症例で治療効果は高い。HBe 抗原の陰性化率、seroconversion 率に関しては、アジアのデータと同等の成績であった。耐性ウイルスの出現率に関しても過去のアジアのデータとほぼ同じデータであった。本邦における耐性ウイルスの出現しやすい症例は開始時 HBV DNA 量が多い症例であった。

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) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Satoh J, Takagi K, Kumada H. Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology* 2003; 46: 182-189.
- 2) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 2003; 38: 315-321.
- 3) Akuta N, Tsubota A, Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Long-term prognosis by lamivudine monotherapy for severe acute exacerbation in chronic hepatitis B infection: emergence of YMDD motif mutant and risk of breakthrough hepatitis-an open-cohort study. *J Hepatol* 2003; 38: 315-321.

2. 学会発表

- 1) 鈴木文孝。Lamivudine 治療（長期投与）パネルディスカッション 4、コンセンサスメーティング・治療 B 型肝炎、DDW-Japan 2003、第 7 回日本肝臓学会大会、平成 15 年 10 月 16 日、大阪。

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。

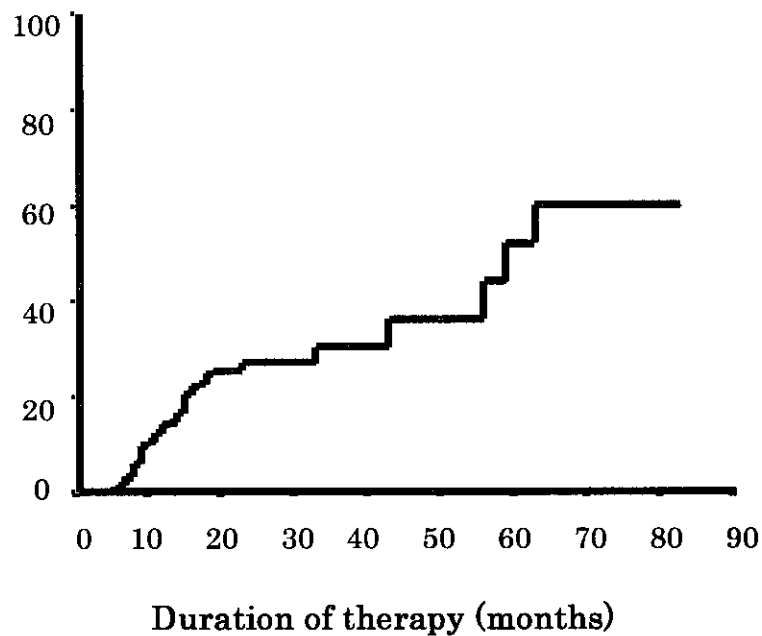


図 1. B 型肝炎症例に対するラミブジン投与における YMDD 変異ウイルスの出現率

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）

分担研究報告書

肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査

分担研究者 沖田 極 山口大学医学部消化器病態内科学 教授

研究要旨：平成14年度より各自治体においてC型肝炎等緊急総合対策の一環として、いわゆる節目検診と節目外検診（要指導者等検診）が行われている。本研究班では肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され、平成14年度は全国の市町村における検診の実施率、着手率について調査が行われた。そこで本年度は平成14年度の検診により「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者（要精検者）の二次医療機関受診率について全国調査を行った。全国47都道府県のうち山形、茨城、新潟、富山、千葉、埼玉、奈良、鳥取県を除く39都道府県より回答が得られた。各都道府県下において二次医療機関への受診状況が調査可能であった市町村の割合はおおむね全市町村数の80%を越えた。それらの結果によれば要精検者の二次医療機関受診率は0～50%、50～70%、70～80%、80%以上と都道府県により様々であったが、全国平均では65.4%であった。二次医療機関を受診した要精検者は全国で11,177人であったが、このうち1727人について治療内容を確認することができた。インターフェロン治療を受けた割合は13.8%であった。要精検者の二次医療機関への受診率は比較的高いものであったが、引き続き未受診者への受診勧告や肝臓専門医への受診など新たな課題が明らかとなった。

共同研究者

豊田成司	札幌厚生病院 副院長
鈴木一幸	岩手医科大学第一内科 教授
熊田博光	虎ノ門病院消化器科 部長
各務伸一	愛知医科大学第一内科 教授
林 紀夫	大阪大学大学院医学研究科 教授
恩地森一	愛媛大学第三内科 教授
坪内博仁	宮崎医科大学第二内科 教授
日野啓輔	山口大学医学部保健学科 助教授

A. 研究目的

平成14年度より各自治体においてC型肝炎等緊急総合対策の一環として、いわゆる節目検診と節目外検診（要指導者等検診）が行われている。本研究班では肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され、平成14年度は全国の市町村における検診の実施率、着手率について調査が行われた。そこで本年度は平成14年度の検診により「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者（要精検者）の二次医療機関受診率について全国調査を行った。

B. 研究方法

調査方法

全国の都道府県庁の担当部署（保健福祉部健康増進課等）へ以下の調査項目を含む調査票を送付し、各市町村への調査を依頼した。調査項目は①要精検者と判定された者の総数、②要精検者と判定された者のうち二次医療機関を受診した者の総数、③②の①に対する割合とし、①から③を調査必須項目とした。以下は可能な場合のみの調査項目として、④要精検者と判定され、かつ二次医療機関を受診したなかでC型慢性肝疾患に対する何らかの治療を受けた者の総数、⑤治療内容について依頼し、いずれも個人の同定ができない形で数値のみを県に報告するようお願いした。加えて検診によりHBs抗原陽性と判定された者の総数、このうち二次医療機関を受診した者の総数についても調査を依頼した。また、各都道府県において上記の調査が可能であった市町村数の割合についても調査を行った。

C. 研究結果

1) 調査のおこなわれた市町村

調査回答が得られたのは山形、茨城、新潟、

富山、千葉、埼玉、奈良、鳥取県を除く39都道府県であった。各都道府県において調査が可能であった市町村数の割合は34.9～100%までと幅広がったが平均91.3%であり、17都道府県は全市町村において回答を得ることができた。したがって全国3241市町村のうち今回の調査対象は2315+ α (71+ α %)の市町村(石川県、三重県の調査市町村数が不明であったため)であった。

2) 「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者(要精検者)の二次医療機関受診率

上記の調査可能であった市町村において要精検者数は24237人であった。このうち二次医療機関への受診の有無を確認しえた要精検者数は17090人(70.5%)であり、二次医療機関を受診した者の総数は11177人(65.4%)であった。

3) 二次医療機関での治療の内訳

二次医療機関を受診した要精検者11177人のうちC型慢性肝疾患に対する何らかの治療を受け、その治療内容について回答が得られたのが1727人(15.5%)であった。治療の内訳は経口薬投与が38.4%、強力ネオミノファーゲンC等のインターフェロン以外の注射薬による治療が15.6%、インターフェロン治療を受けたものが13.8%、その他の治療を受けたものが32.2%であった。

4) HBs抗原陽性者の二次医療機関受診率

上記の調査可能であった市町村において検診により確認されたHBs抗原陽性者は18885人であった。このうち二次医療機関への受診の有無を確認しえたHBs抗原陽性者数は13318人であり、二次医療機関を受診した者の総数は7045人(52.9%)であった。ただし、B型については肝炎ウイルス検診により判明した全国の総HBs抗原陽性者数が不明であったため、今回の調査対象が全HBs抗原陽性者数のどれくらいに相当するのかは不明であった。

D. 考察

厚生労働省の報告によれば、平成14年度の節目

検診において「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者は全都道府県で12860人、政令指定都市で13820人の計26680人である。同様に節目外検診ではそれぞれ14625人、150989人の計30614人が要精検者と判定されている。すなわち両検診により要精検者と判定された者の総数は57294人である。今回調査可能であった市町村の要精検者数のうち二次医療機関への受診の有無を確認しえた17090人は全要精検者数の29.8%(17090/57294)に相当する。したがって全要精検者数の約3割を調査対象とした結果、二次医療機関受診率が65.4%であったと解釈すべきである。調査対象の市町村数が全市町村の71+ α %であったにもかかわらず、要精検者数が24237人(42.3%)であったことは、調査対象の市町村の中に政令指定都市の含まれる割合が低かったと推察される。

調査の過程で二次医療機関への受診が必ずしも肝臓専門医への受診でないことも明らかになり、二次医療機関での治療内容についてもこうした背景を考慮して解釈すべきだと考えられた。

今回の調査により、肝炎ウイルス検診が国民の肝炎による健康障害を軽減、遅延させるために有効に機能するためには、二次医療機関未受診者への受診勧告や肝臓専門医への受診など新たな課題が明らかとなった。

E. 結論

肝炎ウイルス検診(節目検診、節目外検診)における要精検者全体の約3割を対象とした全国調査において二次医療機関への受診率は65.4%であった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

なし

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。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	ページ	出版年
熊田博光		熊田博光	まるごと一冊肝臓の本	日本プライニングセンター			2003
熊田博光	ウイルス性肝炎のインターフェロン	黒川清 松澤佑次	内科学 第二版 I	文光堂		972-974	2003
坪田昭人 (熊田博光)	C型肝炎のインターフェロン治療	戸田剛太郎 沖田極 松野正紀	肝・胆・膵疾患の最新医療	先端医療技術研究所		116-121	2003
荒瀬康司 (熊田博光)	慢性肝炎、肝硬変の治療；IFN療法	熊田博光	消化器病セミナー91	ヘルス出版		17-26	2003
荒瀬康司 (熊田博光)	インターフェロン療法最近の展開	戸田剛太郎 沖田極 田中直見	肝臓病 専門医にきく最新の臨床	中外医学社			2003
熊田博光	慢性肝炎	高久史麿 尾形悦郎 黒川清 矢崎義雄	新臨床内科学 コンパクト版 第3版	医学書院			2003
飯野四郎		飯野四郎	慢性肝炎の最新の治療	中外医学社			2003

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akuta N (熊田博光)	Association of Amino Acid Substitution Pattern in Nonstructural Protein 5A Hepatitis C Virus Genotype 2a Low Viral Load and Response to Interferon Monotherapy.	Journal of Medical Virology	69	376-383	2003
Tsubota A (熊田博光)	Pharmacokinetics of rivavirin in combined interferon-alpha 2b and rivavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection.	Br J Clin Pharmacol	55	360-367	2003
Akuta N (熊田博光)	Interferon-alpha for Reinfection with Hepatitis C Virus in Two Patients with Chronic Hepatitis C Who Had Responded to Previous Therapies.	Digestive Disease and Science	48	1654-1657	2003
Suzuki F (熊田博光)	HBe antigen loss during lamivudine therapy is not caused by mutation in precore and core promoter genes in patients with chronic hepatitis B.	Journal of Medical Virology	70	355-360	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki F (熊田博光)	Single nucleotide polymorphism of the MxA gene promoter influence the response to interferon monotherapy in patients with hepatitis C viral infection.	Journal Viral Hepatitis	11	1-6	2004
Arase Y (熊田博光)	Efficacy of prolonged interferon therapy for patients with chronic hepatitis C with HCV-genotype 1b and high virus load.	Journal of Gastroenterology	38	158-163	2003
Sezaki H (熊田博光)	Type C-chronic hepatitis patients who had autoimmue phenomenon and developed jaundice during interferon therapy.	Journal of Gastroenterology	38	493-500	2003
Arase Y (熊田博光)	Randomized trial of prolonged interferon retreatment for chronic hepatitis C patients.	Hepatology Research	25	364-370	2003
Arase Y (熊田博光)	Serum levels of ygloblin and total bilirubin influence the prevalence of multiple extrahepatic complication in patients with hepatitis C virus infection.	Hepatology Research	25	14-21	2003
Arase Y (熊田博光)	Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus.	Hepatology Research	27	89-94	2003
Akuta N (熊田博光)	Virological and biochemical relapse according to YMDD motief mutant type during long-term lamivudine monotherapy.	Journal of Medical Virology	71	504-510	2003
Suzuki Y (熊田博光)	Histological Improvements after a Three-Year Lamivudine Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B in Whom YMDD Mutants Did Not or Did Develop.	Intervirolgy	46	164-170	2003
Suzuki F (熊田博光)	Efficacy of Lamivudine Therapy and Factors Associated with Emergency of Resistance Chronic Hepatitis B Virus Infection in Japan.	Intervirolgy	46	182-189	2003
Kumada H	Continued lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B.	Intervirolgy	46	377-387	2003
Tsubota A (熊田博光)	Lamivudine therapy for spontaneously occurring severe acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection: A preliminary study.	American Journal of Gastroenterology	96	557-562	2003
Moriya K (飯野四郎)	Serum lipid profile of patients with genotype 1b hepatitis C viral infection in J apan.	Hepatology Research	25	371-376	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okuse C (飯野四郎)	Detection, using a novel method, of a high prevalence of cryoglobulinemia in persistent hepatitis C virus infection.	Hepatology Research	27	18-22	2003
Yoshizawa K (清澤研道)	Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease.	Tissue Antigens	61	159-165	2003
Hamada H (矢野右人)	Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan.	Journal of Hepatology	39	457-458	2003
Ren Fenyu (沖田極)	Hepatitis C virus infection upregulates expression of the type I interferon receptor in human peripheral blood mononuclear cells.	Hepatology Research	26	15-22	2003
Fujiwara D (沖田極)	Hepatic expression of type I interferon receptor for predicting response to interferon therapy in chronic hepatitis C patients: a comparison of immunohistochemical method vs. competitive polymerase chain reaction assay.	Hepatology Research	25	377-384	2003
Ide Tatsuya (佐田通夫)	A pilot study of eicosapentaenoic acid therapy for ribavirin-related anemia in patients with chronic hepatitis C.	International journal of molecular medicine	11	729-732	2003
Nakamoto Y (金子周一)	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	1-61	2003
Okanoue T	Lamivudine therapy for Japanese patients with cirrhosis B	Intervirology	46	394-399	2003
Watanabe H (泉並木)	Sequence elements correlating with circulating viral load in genotype 1b hepatitis C virus infection.	Virology	311	376-383	2003
Miyasaka Y (泉並木)	Hepatitis C virus nonstructural protein 5A inhibits tumor necrosis factor- α -mediated apoptosis in Huh7 cells.	Journal of infectious Disease	188	1537-1544	2003
Asahina Y (泉並木)	Interferon-simulated gene expression and hepatitis C viral dynamics during different interferon regimens.	Journal of hepatology	39	421-427	2003
Watanabe H (泉並木)	Amino acid substitutions in PKR-Eif2 phosphorylation homology domain (PePHD) of hepatitis C virus E2 protein in genotype 2a/2b and 1b in Japan and interferon efficacy	Hepatology Research	26	268-274	2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugauchi F (折戸悦郎)	Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C.	Gastroenterology	124	925-932	2003
Hattori Y (折戸悦郎)	Loss of hepatitis C virus RNA after parturition in female patients with chronic HCV infection.	Journal of Medical Virology	71	205-211	2003
Suzuki S (折戸悦郎)	Transforming growth factor-beta-1 genetic polymorphism in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	18	1139-1143	2003
Okamoto N (四柳宏)	Autoantibodies to CD69 in patients with chronic hepatitis type C: A candidate marker for predicting the response to interferon therapy.	Intervirology	46	56-65	2003

20031136

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。