

200400669A

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

**B型及びC型肝炎の疫学及び  
検診を含む肝炎対策に関する研究**

(課題番号 H16-肝炎-3)  
(3年計画の1年目)

平成16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17(2005)年 3月

B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究  
平成16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**

柚木 久雄 日赤中央血液センター 核酸増幅検査部 部長  
 阿部 弘一 岩手医科大学第一内科 講師  
 池田 健次 虎ノ門病院 消化器科 医長  
 西口 修平 大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科 助教授  
 金子 周一 金沢大学大学院医学系研究科 消化器内科 教授  
 茶山 一彰 広島大学大学院 分子病態制御内科学 教授  
 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  
 秋葉 隆 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 教授  
 田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 助教授  
 三浦 宜彦 埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学 教授

**班長研究協力者**

友栗 徹士 (株)三和科学研究所熊本霊長類パーク実験研究部 研究員  
 菅野 雅元 広島大学大学院 免疫学 教授  
 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  
 小山 富子 岩手県予防医学協会 県南センター 次長  
 松崎 靖司 筑波大学医学部内科 (消化器科) 助教授  
 山本 匡介 佐賀医科大学 内科 助教授  
 頼岡 徳在 広島大学大学院 分子内科学 助教授  
 宮川 侑三 (財)宮川庚子記念研究財団 専務理事  
 高畠 譲二 日本肝臓病患者団体協議会 事務局長

# 目 次

## I. 総括研究報告

吉澤 浩司 B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究 ---1

## II. 分担研究報告

田中 純子	・HBV、HCVキャリア数の年齢階級別、地域別分布 .....	19
柚木 久雄	・核酸増幅検査 (NAT) により見出されたHBV DNA陽性献血者の特性—523例の血清を対象とした分子・ウイルス学的解析—	27
溝上 雅史	・世界におけるHCV拡散時期と肝癌死亡率の関係 .....	31
田中 純子	・透析医療施設患者におけるHCV感染の血清疫学的調査 —介入によるHCV感染予防効果の検証— .....	35
西口 修平	・輸血感染症の実態調査 .....	43
柚木 久雄	・輸血後3ヶ月目の採血による受血者の全数調査 .....	47
池田 健次	・e抗原陰性ALT正常のB型慢性肝炎の予後に関する研究 .....	49
溝上 雅史	・HBV genotypeによるHBV増殖・HBe抗原制御機構の違い----	51
溝上 雅史	・HBV genotype E 慢性肝炎患者に認められた Core promoter replacement 変異とその臨床的意義 .....	55
小山 富子	・HCVキャリアを見出すための効率的な検査システムの検証と 岩手県におけるHCV検診の現状と今後の課題 .....	57
阿部 弘一	・検診で発見されたHCVキャリアのフォローアップ体制における 治療の現状 —岩手県での検診後の追跡調査による検討—.....	63
松崎 靖司	・茨城県におけるHCV高浸透地域における肝癌制圧モデル事業 —肝癌標準化死亡比高率地域における肝癌対策事業の試み—	73
金子 周一	・石川県における肝炎ウイルス検診の現況 .....	83
佐田 通夫	・慢性肝疾患におけるインスリン抵抗性の検討 .....	85
	・久留米医療圏の肝炎ウイルス検診の状況	
高畠 譲二	・相談活動から見えてきた肝炎対策 .....	91
吉澤 浩司	・感染成立に必要な最少HBV量(コピー/ml)の決定 .....	93
田中 純子	・感染成立初期のチンパンジーの末梢血中におけるHBV DNAの 増加速度 .....	97
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 .....	101
茶山 一彰	・キメラマウスを用いた肝炎ウイルス感染実験 .....	109

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

-----【書籍】

-----【雑誌】

IV. 研究成果の刊行物

-----【書籍】

-----【雑誌】

## **1. 総括研究報告**

## B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究

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

1. B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）感染の疫学的研究、2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の解明、3. HCVキャリア対策—健康管理、治療ネットワークの構築—、4. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験 の4つを柱とした調査・研究を展開した。

### 1. HBV、HCV 感染の疫学的研究

- 1) 肝炎ウイルス検診の今後の見通しを立てるために、全国を8つの地域に分けて、それぞれの地域ごとに10歳刻みの年齢階級ごとのHBVキャリア数、HCVキャリア数を算出した。その結果、九州（46%）、中国地区（49.7%）を除く全ての地区においてHBVキャリアの52%～57%が50歳～69歳の年齢層に、また、HCVキャリアの64%～74%が50歳～69歳の年齢層に偏在していることが明らかとなった。
- 2) 核酸増幅検査（Nucleic acid amplification test:NAT）により見出されたHBV DNA陽性の献血者523例の血清を対象として分子ウイルス学的、ウイルス血清学的手法により解析した。その結果、（1）HBV DNA陽性者数は30歳代以下の若い年齢層に偏っていること（2）この集団のほとんどはHBV DNAのみが検出される「HBV感染の早期群」であること、（3）この集団では、これまでわが国では稀とされてきたgenotypeAのHBV感染が見られること、（4）40歳以上の年齢層では、HBV DNAと共に（低力価の）HBc抗体が検出される「HBV感染の晩期群」がその大半を占めること、等の特徴が見られることが明らかとなった。
- 3) 世界各地から入手したHBVのgenotypeの解析に着手した。特に今年度は中央アジア地域における家族調査、HBVのgenotypeの解析から、異なるHBVのgenotype間においても、HBワクチン接種により得られる感染防御抗体は有効性を発揮することが立証された。
- 4) 世界各地におけるHCV感染の拡散時期とそれぞれの地区における肝がん死亡率との関係の解析に着手した。HCV感染の拡散時期は、古

い順からⅠ群（日本、特に日本住血吸虫侵淫地域）、Ⅱ群（日本、スペイン、エジプト）、Ⅲ群（米国、旧ソ連邦、南アフリカ、香港）に大別され、現時点におけるそれぞれの地域における肝がん死亡率の多寡と親密に関連していることが明らかとなりつつある。

- 5) わが国の透析医療現場における HCV 感染の実態を把握するために、日本透析医学会、日本透析医会の協力の下に 2003 年度の年齢、透析歴別にみた HCV 抗体陽性率、HCV 抗体陽転率に関する資料を収集、解析して、1999 年度に得られている成績と対比した。
- 6) モデル地区（広島県内の 9 つの幹事透析施設）を設けて過去 3 年余にわたるウイルス、血清学的調査成績をもとに HCV 感染予防のための措置（透析室の環境改善、器具・機材の取り扱い方の改善、スタッフへの教育訓練）を行った後、前向き調査（6 ヶ月目、12 ヶ月目の全数調査）を行い、その効果を検証した。
- 7) モデル地区（岩手県、大阪市、松山市）を設けて、輸血を受けた患者（受血者）の全数調査に着手した。これまでに計 689 例の受血者の検体が収集され、ウイルス・血清学的解析を進めている。

## 2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の解明

- 1) 観察開始時に、HBe 抗原陰性、ALT 正常値を示した B 型慢性肝炎患者 95 例を HBV DNA 低値群（ $10^4$  コピー/ml 未満、33 例）、中等度群（ $10^4 \sim 10^6$  コピー/ml、53 例）、高値群（ $10^6$  コピー/ml 以上、9 例）の 3 群に分けて 5 年以上にわたって経過を追跡した。その結果、HBV DNA 低値群では、他の 2 群に比して予後は良好である（肝炎活動化率、肝発がん率共に有意に低率である）ことが明らかとなった。
- 2) 世界の各地から収集した HBV を分子ウイルス学的手法により解析し、HBV の複製機構、HBe 抗原の産性能、感染者（患者）の予後（生涯肝発がん率）との関係に着目した調査、研究に着手した。その結果、HBV の genotype の違いにより予後に差が生じる可能性を示唆する成績が得られ始めている。

## 3. HBV、HCV キャリア対策—健康管理、治療ネットワークの構築—

- 1) 2003 年 4 月改訂の HCV キャリアを見出すための検査手順の妥当性の検証を行った。その結果、この検査手順は岩手県における 2003 年 4 月から 2004 年 12 月までの全受診者 50,348 人でみる限り、所期の目的通り合理的に機能していることが明らかとなった。
- 2) 医療環境などが異なる岩手県、茨城県南部、石川県、広島県、久留米地区などの各地域において、それぞれの地域の特性を生かした形での行政による HCV キャリアの健康指導、病院への受診促進およびかかりつけ医と専門医の機能分担による治療体系の構築が進行して

いる。また、患者の健康相談、メンタルヘルスケアなどには、日本肝臓病患者団体協議会の参画も得ている。

#### 4. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

- 1) 感染成立に必要な最少 HBV 量は、インピトロで表示される HBV DNA 量（絶対量）として、 $10^2$  コピーオーダーであることが明らかとなった。
- 2) 一般に、接種後の（HBV DNA が検出されるまでの）潜伏期は、接種したウイルス量に左右されるが、感染成立に必要な最少 HBV 量を接種したチンパンジーの末梢血中での HBV DNA 量が  $10^2$  コピー/ml（NAT の検出限界）に達するまでの期間は 11 週であることが明らかとなった。
- 3) 感染成立後のチンパンジーの末梢血中における HBV DNA の増加速度を測定し、2 倍に増えるために要する時間（doubling time）、10 倍に増えるために要する時間（log time）は、それぞれ 1.6 日～1.7 日、7.7 日～8.6 日であることを明らかにした。
- 4) HCV に初めて感染した個体では、T 細胞、B 細胞の活性化に先立って、接種後 8 日前後と 14 日前後の 2 回にわたって樹状細胞（Dendritic cell：DC）の活性化がおこる。今年度は前者は plasmacytoid DC の活性化、後者は myeloid DC の活性化によるものであり、前者には HCV の吸着がおこっているのに対して、後者では吸着はおこっていないことが初めて明らかとなった。
- 5) ヒト肝細胞を移植したキメラマウスにヒト HBV キャリア由来の血清を接種し、接種後 2～4 週目に HBV が増殖している（HBV の感染が成立している）ことを確認した。



## 分担研究者

柚木 久雄	日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
阿部 弘一	岩手医科大学第一内科	講師
池田 健次	虎ノ門病院 消化器科	医長
西口 修平	大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科	助教授
金子 周一	金沢大学大学院医学系研究科 消化器内科	教授
茶山 一彰	広島大学大学院 分子病態制御内科学	教授
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
秋葉 隆	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	教授
田中 純子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	助教授
三浦 宜彦	埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学	教授

## 班長研究協力者

友栗 徹士	(株)三和科学研究所熊本霊長類パーク実験研究部	研究員
菅野 雅元	広島大学大学院 免疫学	教授
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
小山 富子	岩手県予防医学協会 県南センター	次長
松崎 靖司	筑波大学医学部内科 (消化器科)	助教授
山本 匡介	佐賀医科大学 内科	助教授
頼岡 徳在	広島大学大学院 分子内科学	助教授
宮川 侑三	(財)宮川庚子記念研究財団	専務理事
高島 譲二	日本肝臓病患者団体協議会	事務局長

## A. 研究目的

1. HBV、HCV 感染の疫学的研究
2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の解明
3. HBV、HCV キャリア対策-健康管理、地域ネットワークの構築-
4. 霊長類を用いた感染実験—in-vitro で表示される肝炎ウイルス核酸量 (HBV DNA, コピー/ml) と感染価との関係の解明—

の4つを柱とした研究を展開し、わが国の国民保健上重要、かつ緊急の課題である肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝がん死亡の減少に貢献することを目的とする。

## B. 研究方法

標記 10 名の分担研究者、および申請者が別途申請した 9 名の研究協力者の協力の下に、3 年計画の 1 年目にあたる調査・研究を申請時の研究課題に従って実施した。

### 1. HBV、HCV 感染の疫学的研究

- 1) 肝炎ウイルス検診の今後の見通しを立てるために、1995 年 1 月から 2000 年 12 月までの 6 年間の日赤血液センターにおける初回献血者計 3,485,648 人分のデータをもとに、全国を 8 つの地域に分けて、10 歳刻みの年齢階級ごとの HBV キャリア数、HCV キャリア数を算出した。
- 2) 1997 年 7 月から 2004 年 12 月までの間に、日赤中央血液研究所核酸増幅検査部において合計 28,735,556 本の献血血液の中から見出された 523 人分の HBV DNA 陽性の血清を対象として分子ウイルス学的、ウイルス血清学的手法により陽性者の年齢、感染の時期 (phase)、感染している HBV の genotype 等の特性を解析し

た。

- 3) 今年度は中央アジア地域における家族調査と、これに伴って収集した血清検体中の HBV の genotype を解析した。また、genotype の異なる HB ワクチンを接種した場合の感染予防効果についての調査を行った。
- 4) 世界各地における HCV 感染の拡散時期を分子進化学的手法を用いて解析した。また、推定された HCV 感染の拡散時期の前後における各国の社会背景を検討し、感染拡散の主要因を推定すると共に、それぞれの地区における肝がん死亡率との関係の解析に着手した。
- 5) わが国の透析医療現場における HCV 感染の実態を把握するために、日本透析医学会、日本透析医会の協力の下に 2003 年度における年齢、透析歴別にみた HCV 抗体陽性率、HCV 抗体陽転率に関する資料を収集、解析した。
- 6) モデル地区 (広島県内の 9 つの幹事透析施設) における過去 3 年余にわたるウイルス、血清学的調査成績をもとに HCV 感染予防のための介入 (透析室の環境改善、器具・機材の取り扱い方の改善、スタッフへの教育訓練) を行い、前向き調査による介入効果 (感染予防効果) の検証を行った。
- 7) モデル地区 (岩手県、大阪市、松山市) を設けて、輸血を受けた患者 (受血者) の輸血前、後における HBV、HCV の感染と、その要因を知るための全数調査に着手した。

### 2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の解明

- 1) 観察開始時に、HBe 抗原陰性、ALT 値正常を示した B 型慢性肝炎患者 95

例を、血中 HBV DNA の値に従って、低値群 (10<sup>4</sup> コピー/ml 未満、33 例)、中等値群 (10<sup>4</sup>~10<sup>6</sup> コピー/ml、53 例)、高値群 (10<sup>6</sup> コピー/ml 以上、9 例) の 3 群に分けて、それぞれの群ごとに予後を調査、解析し、相互に対比した。

- 2) 世界の各地から収集した HBV を分子ウイルス学的手法により解析し、HBV の genotype と HBV の複製機構、HBe 抗原の産生能、感染者 (患者) の予後などとの関係を明らかにすることを目的とした調査、解析に着手した。

### 3. HBV、HCV キャリア対策

#### 一健康管理、治療ネットワークの構築一

- 1) 2003 年 4 月に改訂した「HCV キャリアを見出すための検査手順」を岩手県における 2003 年 4 月から 2004 年 12 月までの肝炎ウイルス検診受診者、計 50,348 人に応用した成績を解析し、その妥当性を検証した。
- 2) 医療環境などが異なる岩手県、茨城県南部、石川県、広島県、久留米地区などにおいて、肝炎ウイルス検診により見出された HBV、HCV キャリアの健康管理、治療ネットワークの構築を試みた。

### 4. 霊長類 (チンパンジー) を用いた感染実験

- 1) 下記の事項を明らかにすることを目的として、チンパンジーの感染実験を行なった。
  - (1) 感染成立に必要な最少 HBV 量、
  - (2) 接種した HBV 量と (末梢血中で HBV DNA が検出できるようになるまでの) 潜伏期間との関係、
  - (3) 末梢血中における HBV DNA

の増加速度 (2 倍に増えるために要する時間; doubling time、10 倍に増えるために要する時間; log time)。

- 2) HCV に初めて感染したチンパンジーの感染ごく初期における樹状細胞 (dendritic cell; DC) の活性化の時期とその意義について解析、検討した。
- 3) チンパンジー以外の小動物 (ヒト肝細胞を移植したキメラマウス) を用いた HBV 感染実験系確立の可能性を追求した。

## C. 結果と考察

### 1. HBV、HCV 感染の疫学的研究

- 1) HBV キャリアは人口の多い関東、および、人口が多く、キャリア率も高い近畿、九州の 3 つの地区に偏在していることが明らかとなった。また、九州 (46%)、中国地区 (49%) を除く他の 6 つの地区ではいずれも HBV キャリアの半数以上 (52~57%) は 50 歳から 69 歳以上の年齢層に偏在していることが明らかとなった。

HCV キャリアは関東、近畿、九州の 3 つの地区により強く偏在し、8 つの地域全てにおいてその 60% 以上 (64~74%) が 50 歳から 69 歳の年齢層に偏在していることが明らかとなった (田中班員)。

ここに示した成績と、これまでに得られている肝がんの特性に関する知見、すなわち、HBV の持続感染に起因する肝がん (B 型の肝がん) は 50 歳代の前半から、また、HCV の持続感染に起因する肝がん (C 型の肝がん) は 50 歳代の後半ないし 60 歳代の初めから発がん率が増加することと併せて考えると、「肝炎ウイルス検診」の受診率の向上を図り、HBV、

HCV キャリアの発見率（拾い上げ率）を早急に向上させる必要があると言える。また、これまで地域ごとのHBV、HCV キャリア率を中心に物を考える傾向があったが、関東、近畿、九州でキャリア数が多いことから、特にこれらの地区の都市労働者に重点を置いた検査受診のための啓発、組織的な健康管理、治療支援体制の整備を急ぐ必要があると言える。

2) 核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test：NAT）により見出されたHBV DNA 陽性の献血者523人分の血清を調査した結果、

(1) 523人中426人（81.5%）は30歳以下の年齢層に偏っていること。

(2) 30歳以下の集団では、4人（0.9%）を除いた全て（422人；99.1%）は、「HBVの感染早期群」によって占められていること。

(3) 30歳以下のHBV陽性者集団にのみ、これまでわが国では稀とされてきた genotype A のHBV感染が見られること。

(4) 40歳以上の年齢層では計96人中41人（42.7%）が、さらに、50歳代～60歳代の年齢層に限ると52人中33人（63.5%）がHBV DNAと共に（低力価の）HBc抗体が検出される「HBV感染の晩期群」によって占められている、

などの特徴が見られることが明らかとなった（柚木班員）。

これらの結果は、NATの導入は血液製剤の安全性の向上に大きく貢献したのみならず、わが国におけるHBV感染の広がり、HBVに急性感染した個体の自然経過を理解するためにも貢献できることを示している

と言える。

3) 中央アジア地域における家族調査、HBVの genotypeの解析から、HBワクチン接種により得られる感染防御抗体はHBVの genotypeが異なる場合でも、有効性を発揮することを示唆する成績が得られた。

また、HBVの genotypeにより、HBe抗原の産生やHBV複製の制御機構が異なること、これらは臨床像の違い（予後の違い）に反映されることを示唆する成績が得られつつある（溝上班員）。

4) 分子進化学的手法を用いて解析した結果、HCV感染の拡散時期は、古い順からI群（日本、特に日本住血吸虫侵淫地域）、II群（日本、スペイン、エジプト）、III群（米国、旧ソ連邦、南アフリカ、香港）に大別されることが明らかとなった。

推定されたHCVの拡散時期における各国の社会背景を検討してみると、日本では1920年代に始まる日本住血吸虫症に対する治療（静注）に始まり、第2次世界大戦後（特に1950年代から）の静注による覚醒剤の乱用、および1980年代までの輸血を含めた医療に伴う感染が順を追って段階的に関与しているものと考えられた。

また、スペインでは主として輸血、エジプトでは日本住血吸虫症の治療、米国（ベトナム戦争後）、旧ソ連邦（アフガン戦争後）では主に覚醒剤の乱用、南アフリカでは主に輸血、香港では主に覚醒剤の乱用がHCV感染拡散の主な要因になっていたと考えられた。

一方、HCV感染の拡散時期の違いは、それぞれの地域における現時点における肝がん死亡率の多寡と密接

に関連しており、特に疫学的データの少ない発展途上国において、この手法を応用することは、将来の肝がん死亡率を予測する上で有用であると考えられた（溝上班員）。

- 5) わが国の2003年度における透析患者集団のHCV抗体陽性率は全体を平均すると、12.1%にのぼることが明らかとなった。透析歴（透析導入後の期間）別にみると、腎性貧血に対処するための輸血が行われ、かつ輸血後C型肝炎（当時は非A非B型肝炎）が予防できなかった時期（1990年以前）に透析を開始した集団では高いHCV抗体陽性率を示すが、エリスロポイエチンの導入（1990年）により、輸血を受ける機会が激減し、かつ、第2世代のHCV抗体測定による輸血用血液のスクリーニングの導入（1992年2月）により輸血後C型肝炎それ自体の発生がほとんどみられなくなった時期（1992年）以降に透析を開始した集団においても、約10%のHCV抗体陽性率がみられるという問題点があることが明らかとなった。

また、HCV抗体陽転率（新たなHCV感染の発生率）は、全国を平均すると、依然として年率2.2%にもものぼっており、早急に対策を講じる必要があることが改めて示された（秋葉班員、佐藤研究協力者）。

- 6) 感染予防のための介入は、
- (1) 透析室の環境改善、
  - (2) 器具、機材の配置、取り扱い等の改善、
  - (3) スタッフに対する教育、訓練の実施、
- を主な柱とした。
- 主な項目を具体的に列挙すると、
- (1) 透析環境の改善に関連するもの

としては、透析室の区域化（使用する患者群ごとのベットの固定）、ベット間隔の確保、廃棄区域、廃棄物入れの改善、廃棄物入れまでの動線距離の短縮、各室ごとの手洗い場の設置と手洗い場の構造の改善、などを図った。

- (2) 器具、機材の配置、取り扱い等の改善に関連するものとしては、使い捨ての器具、機材のセット化、再利用器具の使用後の洗浄、滅菌、再配置までの手順の定型化、薬剤等の準備、使用、使用後の廃棄までの手順の定型化等による「汚染」（患者血液）のcarry overの遮断を図った。

- (3) スタッフの教育訓練に関連するものとしては、手洗い、手袋の着脱、穿刺、機械の操作等を行なう際の「汚染」（患者血液）のcarry overを遮断するための操作の手順とその意味の理解、

に重点を置いて実施した。

以上の「介入」を完了した時点から起点として6カ月後、12カ月後に全患者を対象としたウイルス血清学的調査を行ない、新たなHCV感染は起こっていないことを確認した（田中班員、頼岡研究協力者、吉澤）。

- 7) 岩手県、大阪市、松山市をカバーする各日赤血液センターとそれぞれの協力病院の参加の下に、計689例の受血者の輸血前、後（輸血後3カ月目）の血清を収集し、順次解析を開始している（阿部、西口、柚木各班員、吉澤）。

輸血後（3カ月目）の血清を対象としたHBV DNA、HCV RNA、HIV RNAの検査は、収集された689例のうち、それぞれ637例、627例、626

例について終了し、これまでに、HBV DNAは21例(3.3%)、HCV RNAは59例(9.4%)に見出され、HIV RNA陽性例はゼロとの結果が得られている。なお、輸血後(3カ月目)の血清中のHBV DNAが陽性であった21例中16例、HCV RNAが陽性であった59例中57例は輸血前の保存血清でもHBV DNA、HCV RNAが検出され、輸血を受ける前からキャリア状態であったことが確認された。

なお、輸血前、後の検査でHBV DNAが「陽転」したことが確認された5例中1例のみが輸血血液が感染源となっていたことが確定した(厚生労働省へは当該の血液センターを通じて届出済)が、他の4例のHBV DNA「陽転」例、2例のHCV RNA「陽転」例については、輸血血液が感染源となったとの証拠は得られてはいない。

## 2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の解明

- 1) 経過観察中、ALT値が(正常値の)2倍以上に上昇したものを「肝炎の活動化」と定義した場合、5年間の経過観察期間内における肝炎の活動化率は、観察開始時の血中HBV DNA低値群( $10^4$ コピー/ml未満、33例)では12.1%、中等値群( $10^4 \sim 10^6$ コピー/ml、53例)では43.4%、高値群( $10^6$ コピー/ml以上、9例)では66.7%であった。また、経過観察開始当初3年間の間、HBV DNA量が $10^6$ コピー/mlを超えたことがない群と $10^6$ コピー/mlを超えたことがある群とに分けて、比較したところ、5年間の肝発がん率は前者では0%、後者では6.9%、10年間の肝発がん率は前者では1.8%、後者では11.5%と、いずれも後者では高い値を示すことが明

らかとなった(池田班員)。

この結果は、B型慢性肝炎の経過を観察する場合、観察開始当初から経時的にHBV DNA量を測定しつつ追跡することが、予後を予測する上で有用であることを示していると言える。

- 2) HBVのgenotypeとHBVの複製機構、HBe抗原産生能、感染者(患者)の予後との関連については、その解析に着手したところであり(溝上班員)、2年目以降に所期の成果が得られることを期待している。

## 3. HBV、HCVキャリア対策

### 一健康管理、治療ネットワークの構築一

- 1) 2003年4月から2004年12月までの間に岩手県においてC型肝炎ウイルス検診を受診した50,348人の検査結果を解析した結果、HCV抗体「中力価」陽性、「低力価」陽性と判定されたそれぞれ146人、531人の計677人中111人(16.4%)がHCVコア抗原検査により「現在HCVに感染している」と判定された。一方、残りの566人については、追加して行なった核酸増幅検査(NAT)によっても「現在HCVに感染していない可能性が極めて高い」と判定され、2003年4月に改訂された「HCVキャリアを見出すための検査手順」は有効に機能していることが明らかとなった(小山研究協力者)。

なお、これまでに行なった基礎的検討によりHCVコア抗原検査で「陰性」と判定された群の中に、NATによりHCV RNAが検出される例がごく稀にはあるものの存在することが明らかになっていることから、2005年度以降もこの検査手順の改訂は行なわず、HCVの存在を診断する

ためにHCVコア抗原検査とNATによるHCV RNAの検査を併用することが妥当であると考えている。

- 2) 岩手県では、岩手県ウイルス肝炎対策専門委員会の下に、岩手医科大学第一内科、行政（岩手県）、岩手県予防医学協会が協力して、一次医療機関（かかりつけ医）、二次医療機関（県立病院）、三次医療機関（岩手医科大学第一内科）の3者の協力の下に事後の健康管理、治療の体制を整えている（阿部班員）。

石川県では、石川県C型肝炎協議会の下に、全県を対象とした精密検査の手引きを作成し、HCVキャリアを対象とした精密検査での画像検査の義務付け、全症例を対象とした事例検討会の実施、前年度陽性者を対象とした事後調査の実施、保健士などを対象とした研修会の実施などの活動を軌道に乗せている（金子班員）。

茨城県では、主として県南部のHCV感染の高度侵淫地域において、肝炎ウイルス検診受診状況の把握と、事後指導、C型慢性肝炎例の予後調査を行なっている（松崎研究協力者）。広島県では、県下の7つの医療圏ごとに肝炎治療ネットワークを構築し、事後指導の充実を図っている（茶山班員）。また、久留米地区では、肝炎ウイルス検診の事後指導の上の問題点についての解析がすすめられている（佐田研究協力者）。

一方、千葉、東京、京都、大阪、兵庫、広島の患者団体（肝臓友の会）の協力のもとに、各地で寄せられた相談内容を分析し、今後施策に生かすべき事項、推進すべき事項についての提言をいただいた（高畠研究協力者）。

#### 4. 霊長類（チンパンジー）を用いた感染実験

- 1) チンパンジーを用いた感染実験から、下記の事項が明らかとなった（柚木班員、田中班員、友栗研究協力者、吉澤）。

- (1) 感染性の減弱を最小限に抑えた感染初期のHBV陽性の血清を感染材料とした場合、感染成立に必要な最少HBV量は10コピーオーダー（絶対量）であることが明らかとなった。

- (2) 接種後末梢血中にHBV DNAが出現する（NATの検出限界である $10^2$ コピー/mlに達する）までの潜伏期間は、接種したHBV量に依存すること。感染成立に必要な最少HBV量を接種した場合の上記の潜伏期間は11週であること、が明らかとなった。

- (3) 感染成立後、末梢血中におけるHBV DNAの増加速度、すなわち2倍に増えるために要する時間：doubling time、10倍に増えるために要する時間：log timeはそれぞれ1.6日～1.7日、7.7日～8.6日であることが明らかとなった。

- 2) HCVに初めて感染したチンパンジーでは、Tリンパ球、Bリンパ球の活性化に先立って、接種後8日前後と14日前後の2回に分けて樹状細胞（Dendritic cell：DC）の活性化がおこること、前者は主としてplasmacytoid DCの活性化、後者は主としてmyeloid DCの活性化によるものであり、前者にはHCVの吸着が起きているのに対して、後者では吸着は起こっていないことが明らかとなった（菅野研究協力者）。

- 3) ヒト肝細胞を移植したキメラマウス

にHBVキャリア由来の血清を接種し、接種後2~4週目にHBVの感染が成立していることを確認した。この結果は、チンパンジー以外の小動物を用いた感染、増殖系として、このマウスが有用であることを示すものであると言える(茶山班員)。

## D. 結論

3年計画の1年目にあたる調査・研究を申請時の研究課題に従って実施し、以下の結論を得た。

### 1. HBV、HCV感染の疫学的研究

- 1) 全国を8つの地域に分けて、10歳きざみの年齢階級別のHBVキャリア数、HCVキャリア数を算出した。その結果、(1)九州(46%)、中国地区(49.7%)を除く全ての地区において、HBVキャリアの半数以上(52%~57%)が50歳~69歳の年齢層に偏在していること、(2)すべての地区において、HCVキャリアの半数以上(64%~70%)が50歳~69歳の年齢層に偏在していることが明らかとなった。
- 2) 核酸増幅検査(NAT)により見出されたHBV DNA陽性の523例の献血者血清を対象として解析した。その結果、(1)対象者の81.5%(426/523)は30歳以下の年齢であること、(2)この年齢集団では99.1%(422/426)は「HCV感染早期群」によって占められていること、(3)この集団にのみ、これまでわが国では稀とされてきたgenotype AのHBV感染がみられること、(4)これに対して50歳~60歳の年齢層に限ると、その63.5%(33/52)は「HBV感染の晩期群」によって占められること、が明らかとなった。

3) HBワクチン接種により獲得した抗体は、異なるHBV genotypeに対しても有効であることを示唆する成績を得た。

4) 世界各地におけるHCV感染の拡散時期は、古い順からI群(日本:日本住血吸虫侵淫地域)、II群(日本、スペイン、エジプト)、III群(米国、旧ソ連邦、南アフリカ、香港)に大別され、現時点における肝がん死亡率はI、II、III群の順で高い値を示すことが明らかとなった。

5) わが国の2003年度における透析患者集団のHCV抗体陽性率は、全国平均で12.1%にのぼること、また、HCV抗体陽転率は年率2.2%にのぼること、が明らかとなった。

6) モデル施設(広島県内の9つの幹事透析施設)において、HCV感染防止のための介入を行ない、その有効性を実証した。

7) モデル地区(岩手県、大阪市、松山市)を設けて、それぞれの地区をカバーする日赤血液センターと協力病院の参加の下に輸血を受けた患者(受血者)の全数調査を開始した。

### 2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の解明

観察開始時に、HBe抗原陰性、ALT正常値を示すB型慢性肝炎患者集団では、血中HBV DNA量の多寡によりその予後を予測することができる可能性があることが示された。

### 3. HBV、HCVキャリア対策

#### -健康管理、治療ネットワークの構築-

- 1) 2003年4月改訂の「HCVキャリアを見出すための検査手順」の有用性の検証を行った。その結果、この手順は所期の目的通り合理的に機能し



ていることが明らかとなった。

- 2) 医療環境などが異なる岩手県、茨城県南部、石川県、広島県、久留米地区において、それぞれの地域の特性を生かした形でのHBVキャリア、HCVキャリアの健康管理、治療ネットワークの構築を推進した。

#### 4. 霊長類 (チンパンジー) を用いた感染実験

- 1) 感染成立に必要な最少HBV量(絶対量)は10コピーオーダーであることが明らかとなった。
- 2) 感染成立に必要な最少HBV量の接種により感染が成立したチンパンジーの末梢血中のHBV DNAが出来るまでの期間(潜伏期)は11週であることが明らかとなった。
- 3) 感染成立初期の末梢血中におけるHBV DNAの増加速度は、2倍に増えるために要する時間: doubling timeが1.6~1.7日、10倍に増えるために要する時間: log timeは7.7~8.6日であることが明らかとなった。
- 4) HCV初感染したチンパンジーの末梢血中の樹状細胞(dendritic cell:DC)は、plasmacytoid DC、myeloid DCの順で活性化され、前者にはHCVの吸着が起こっているのに対して、後者では吸着が起こっていないことが明らかとなった。
- 5) ヒト肝細胞を移植したキメラマウスは、HBVの感染、増殖実験系として有用であることを示す結果が得られた。

#### E. 知的財産権の出願・登録

なし

#### F. 文献

##### 〈書籍〉

- 1) 田中純子、吉澤浩司.  
わが国のHCV感染の現状.  
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. 24-29
- 2) 小宮裕、田中純子、吉澤浩司.  
ウイルス肝炎の疫学.  
ウイルス性肝炎. 最新医学社. 東京. 2005. 16-21
- 3) 田中純子、吉澤浩司.  
現在の肝がん検診の問題点とこれからの検診計画.  
住民検診・職域検診・人間ドックのためのがん検診計画ハンドブック. 南江堂. 2004. 110-113
- 4) 池田健次.  
肝発癌予防.  
Annual Review 消化器 2005. 中外医学社. 東京. 2005. 148-153
- 5) Ikeda K., Kumada H.  
Snmc in the orevention of cirrhosis and hepatocellular carcinoma -Japanese experience.  
Prevention of progression in chronic liver disease. Kluwer Academic Publishers. Dordrecht. 2004. 98-101
- 6) Nishiguchi S, Habu D, Shiomi S. .  
Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid on albumin cincretraeion in the early stage of cirrhosis..  
NASH and Nutritional Therapy Frontiera in Hepatology. Springer-Verlag. Tokyo. 2005. 100-107
- 7) NishiguchiS, Habu D..  
Effect of oral supplementation with branched-chain amino acid granules in the early stage of cirrhosis. Hepatol. Res.. Elsevier Science. Tokyo. 2004. S36-S41
- 8) 西口修平.  
HCVキャリアの指導、管理および院内感染事故対策.  
今日の治療指針 2004-私はこう治療して

いる一. 医学書院. 東京. 2004. 408-409

9) 西口修平、久保正二.

インターフェロンによる肝細胞癌の再発予防.

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. 103-108

(雑誌)

1) 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.

Intervirolgy. 47 (1) . 32-40. 2004

2) 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

Intervirolgy. 47 (1) . 57-64. 2004

3) 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. 49-52. 2004

4) 田中純子、吉澤浩司

がん疫学の最新情報 肝炎・肝がん対策 癌と化学療法. 31(6). 864-870. 2004

5) 茶山一彰、吉澤浩司

慢性肝炎治療における病診連携-広島市の例を中心に-

治療. 86(9). 81-85. 2004

6) Yoshizawa.H, Tanaka. J

A national project for the management of viral hepatitis toward prevention of hepatocellular carcinoma in Japan

International Kilmer Conference Proceedings. 8. 247-264. 2004

7) 吉澤浩司

HBVキャリアの感染経路

日本医事新報. 4205. 119. 2004

8) 吉澤浩司

肝がん対策

Medico. 36(1). 15-18. 2004

9) 熊谷純子、小宮裕、片山恵子、田中純子、頼岡徳佐、吉澤浩司

血液透析施設におけるC型肝炎ウイルス(HCV)感染の実態-感染予防の基礎としてのウイルス、血清疫学的調査成績-

医工学治療. 16(2). 69-72. 2004

10) Agha. S, Tanaka. Y, Saudy. N, Kurbanov. F, Abo-Zeid. M, EL-Malky. M, Khalaf. M, Ohta. N, Yoshizawa.H, Mizokami. M

Reliability of Hepatitis C Virus Core Antigen Assay for Detection of Viremia in HCV Genotypes 1, 2, 3, and 4 Infected Blood Donors: A Collaborative Study Between Japan, Egypt, and Uzbekistan

Journal of Medical Virology. 73. 216-222. 2005

11) Tanaka. Y, Hanada. K, Orito. E, Akahane.Y, Chayama. K, Yoshizawa. H, Sata.M, Ohta. N, Miyakawa. Y, Gojobori. T, Mizokami. M

Molecular evolutionary analyses implicate injection treatment for schistosomiasis in the initial hepatitis C epidemics in Japan

Journal of Hepatology. 42. 47-53. 2005

12) Tanaka. J, Katayama. K, Kumagai. J, Komiya. Y, Yugi. H, Kishimoto. S, Mizui. M., Tomoguri. T, Miyakawa. Y, Yoshizawa. H

Early Dynamics of Hepatitis C Virus in the Circulation of Chimpanzees with Experimental Infection

Intervirolgy. 48. 120-123. 2005

13) 鈴木一幸、妻神重彦、遠藤龍人、阿部弘一、熊谷一郎、滝川康裕

わが国におけるE型肝炎の実態とその対策 Medical Science Review. 21. 50-53. 2004

14) 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. 2004
- 15) S Sainokami, Koichi Abe, I Kumagai, A Miyasaka, R Endo, Y Takikawa, K Suzuki, H Mizuo, Y Sugai, Y Akahane, Y Koizumi, Y Yajima, and H Okamoto  
Epidemiological and clinical study of sporadic acute hepatitis E caused by indigenous strains hepatitis E virus in Japan compared with acute hepatitis A  
Journal of Gastroenterology. 39. 640-648. 2004
- 16) 稲葉宏次、大内健、阿部弘一、滝川康裕、鈴木一幸  
発症時薬剤性肝障害との鑑別が困難であったC型急性肝炎の1例  
内科. 93. 993-996. 2004
- 17) 池田健次  
B型肝炎変症に対する治療法の最新動向  
日本臨床. 62(suppl 8). 358-362. 2004
- 18) 池田健次、小林正宏、熊田博光  
症例からみた治療法の選択一どの治療を選ぶか？  
消化器の臨床. 7 (4). 341-346. 2004
- 19) 池田健次  
B型肝炎の実態  
医学と薬学. 49(4). 531-536. 2004
- 20) 池田健次  
肝癌に対する局所治療一その長期予後と肝切除例との比較  
医学と薬学. 52 (5) . 771-776. 2004
- 22) Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al  
Significance of hepatitis B-virus DNA clearance and its early prediction in hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy-A long-term follow-up of a pilot study  
J Gastroenterol Hepatol. 20(1). 95-102. 2005
- 23) Narimatsu T, Tamori A, Koh N, Kubo S, Hirohashi K, Yan Y, Arakawa T, Otani S, Nishiguchi S  
P16 promoter hypermethylation in human hepatocellular carcinoma with or without hepatitis virus infection  
Intervirology. 47. 26-31. 2004
- 24) Watanabe A, Matsuzaki S, Moriwaki H, Suzuki K, and Nishiguchi S  
Problems in serum albumin measurement and clinical significance of albumin microheterogeneity in cirrhotics  
Nutrition. 20. 351-357. 2004
- 25) Kubo S, Tamori A, Tanaka H, Takemura S, Shuto T, Hirohashi K, Kinoshita H, and Nishiguchi S  
Polyamine metabolism and recurrence after resection for hepatocellular carcinoma  
Hepatogastroenterol. 51. 208-210. 2004
- 26) Yoshida H, Takeishi R, Arakawa Y, Sata M, Fujiyama S, Nishiguchi S, Ishibashi S, Yamada G, Yoshioka O, Shiratori Y, and Omata M  
Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C  
Gut. 53. 425-430. 2004
- 27) Habu D, Shiomi S, Tamori A, Takeda T, Tanaka T, Kubo S, and Nishiguchi S  
Role of Vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver  
JAMA. 292. 358-361. 2004
- 28) Enomoto M, Nishiguchi S, Kohmoto M, Tamori A, Habu D, Takeda T, Seki S, and Shiomi S  
Effects of ribavirin combined with interferon- $\alpha$  2b on viral kinetics during first 12 weeks of treatment in patients with hepatitis C virus genotype I and high baseline viral loads  
J. Viral Hepatitis. 11. 448-454. 2004
- 29) Nishikawa M, Nishiguchi S, Kioka K, Tamori A, and Inoue M  
Interferon reduces somatic mutation of mitochondrial DNA in liver tissues from chronic viral hepatitis patients  
J. Viral Hepatitis. 11. 1-5. 2004
- 30) Ohba K, Kubo S, Tamori A, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Nishiguchi S,

- Kinoshita h  
Previous or occult hepatitis B virus infection in hepatitis B surface antigen-negative and anti-hepatitis C negative patients with hepatocellular carcinoma  
Surgery Today. 34. 842-848. 2004
- 31) Chang B, Nishikawa M, Nishiguchi S, Inoue M  
L-carnitine inhibits hepatocarcinogenesis via protection of mitochondria  
Int. J. Cancer. 113. 719-729. 2005
- 32) Boxall S, Stanton T, Hirai K, Yasui T, Tahara H, Tamori A, Nishiguchi S, hiomi, Ishiko O, Inaba M, Nishizawa Y, Dawes R, Bodmer W, Beverley PC, and Tchilian EZ  
Disease associations and altered immune function in CD45 138G variant carriers  
Hum Mol Genet. 13. 2377-. 2384. 2004
- 33) Tamori A, Nishiguchi S, Nishikawa M, Kubo S, Koh N, Hirohashi K, Shiomi S, and Inoue M  
Correlation between clinical characteristics and mitochondrial D-loop DNA mutations in hepatocellular carcinoma  
J Gastroenterol. 39. 1063-1068. 2004
- 34) Torii K, Kawabe J, Hayashi T, Oe A, Kotani J, Kawamura E, Shiomi S, and Nishiguchi S  
Gastoric ulcer detected incidentally by Renal scintigraphy  
Indian J Gastroenterol. 23. 195-196. 2004
- 35) 田中隆、広田良夫、西口修平  
ウイルス性肝炎（上）—基礎・臨床研究の進歩—C型肝炎ウイルス（HCV）:C型肝炎細胞癌—我が国におけるC型肝炎ウイルスと肝細胞癌の疫学  
日本臨床. 62増7. 611-614 . 2004
- 36) 西口修平、久保正二、塩見進  
ウイルス性肝炎（上）—基礎・臨床研究の進歩—C型肝炎ウイルスに対するIFN療法の肝発癌抑制効果  
日本臨床. 62増7. 600-604. 2004
- 37) 田守昭博、西口修平  
ウイルス性肝炎（上）—基礎・臨床研究の進歩—HBV,HCV重複感染慢性肝疾患の疫学と臨床的特徴  
日本臨床. 62増7. 667-670. 2004
- 38) 西口修平、田守昭博、田中隆  
ウイルス性肝炎（下）—基礎・臨床研究の進歩—B型肝炎細胞癌の疫学—我が国と諸外国との比較  
日本臨床. 62増7. 377-380. 2004
- 39) K Kawaguchi , M Honda , T Yamashita , Y Shiota and S Kaneko.  
Differential gene alteration among hepatoma cell lines demonstrated by cDNA microarray-based comparative genomic hybridization.  
Biochem Biophys Res Commun. . 329(1). 370-380, . 2005
- 40) M Honda, T Shimazaki, and S Kaneko  
La protein is a potent regulator of replication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C through internal ribosomal entry site (IRES) directed translation  
Gastroenterology. 128(2). 449-462. 2005.
- 41) K Kaji, S Yoshida, N Nagata, T Yamashita, E Mizukoshi, M Honda, Y Kojima and S Kaneko  
An open-label study of administration of EH0202, a health-food additive, to patients with chronic hepatitis C  
J Gastroenterol . 39(9):. 873-878. 2004
- 42) T Yamashita, M Honda, H Takatori, R Nishino, N Hoshino, and S Kaneko.  
Genome-wide transcriptome mapping analysis identifies organ-specific gene expression patterns along human chromosomes  
Genomics. 84(5). 867-875, . 2004.
- 43) Y Nakamoto, T Suda, T Momoi and S Kaneko.  
Different procarcinogenic potentials of