

- lymphocyte subsets in a transgenic mouse model of chronic hepatitis B  
Cancer Res . 64(9). 3326-3333, . 2004
- 44) T Shimakami, M Hijikata, H Luo, Y Y Ma, S Kaneko, K Shimotohno, and S Murakami.  
Effect of interaction between hepatitis C virus NS5A and NS5B on hepatitis C virus RNA replication with the hepatitis C virus replicon  
J Virol . 78(6) . 2738-2748. 2004.
- 45) 石川県健康福祉部健康推進課。(金子周一)  
C型肝炎の精密検査を受けましょう。石川県肝炎対策検討会作成。事務局
- 46) 石川県健康福祉部健康推進課。(金子周一)  
B型肝炎の精密検査を受けましょう。石川県肝炎対策検討会作成。事務局
- 48) Ohishi W, Shirakawa H, Kawakami Y, Kimura S, Kamiyasu M, Tazuma S, Nakanishi T, Chayama K.  
Identification of rare polymerase variants of hepatitis B virus using a two-stage PCR with peptide nucleic acid clamping.  
J Med Virol. 72(4) . 558-565. 2004
- 49) Yasuhito Tanaka (M Mizokami)  
A Case-Control Study for Differences Among Hepatitis B Virus Infections of Genotypes A (Subtypes Aa and Ae) and D  
HEPATOLOGY. 40. 747-755 . 2004
- 50) Hasegawa I (M Mizokami).  
Novel hepatitis B virus genotype A subtyping assay that distinguishes subtypes Aa from Ae and its application in epidemiological studies  
Journal of Virology. 78. 7575-7581. 2004
- 51) Hideaki Kato (M Mizokami)  
Hepatitis B virus genotype G is an extremely rare genotype in Japan  
Hepatology Research. 30. 199-203. 2004
- 52) Yasuhito Tanaka (M Mizokami)  
Molecular evolutionary analyses implicate injection treatment for schistosomiasis in the initial hepatitis C epidemics in Japan  
Journal of Hepatology. 42. 47-53. 2005
- 53) 田中純子、熊谷純子、小宮裕、吉澤浩司  
ウイルス性肝炎(上)-基礎・臨床研究の進歩-我が国における地域別 HCV 罹患状況とその疫学的特徴  
日本臨牀・臨時増刊号 . 62suppl7. 253-257. 2004
- 54) 片山恵子、田中純子、熊谷純子、小宮裕、吉澤浩司  
ウイルス性肝炎(上)-基礎・臨床研究の進歩-老人保健法に基づく住民検診への HCV 検査導入の意義  
日本臨牀・臨時増刊号 . 62suppl7. 248-252. 2004
- 55) 熊谷純子、片山恵子、小宮裕、田中純子、柚木久雄、吉澤浩司  
輸血後肝炎の現況と対策  
臨床と研究. 81. 1147-1150. 2004
- 56) 田中純子、吉澤浩司  
本邦における地域別にみた肝炎ウイルス罹患状況と肝臓がん  
総合臨床. 54(3). 452-462. 2005
- 57) Nagao Y, Sata M  
Hepatitis C virus and lichen planus  
J Gastroenterol. Hepatol. 19. 1101-1113. 2004
- 58) 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  
Int J Mol Med. 13. 257-265. 2004
- 59) 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  
Hepatol Res. 28. 30-35. 2004
- 60) Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M

- Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrate 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3  
Am J Pathol. 165. 1499-1508. 2004
- 61) Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M  
Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C  
Int J Mol Med. 15. 237-241. 2005
- 62) 長尾由実子、佐田通夫  
ウイルス性肝炎（上）-基礎・臨床研究の進歩- 1 C型肝炎ウイルス（HCV）HCV感染に起因する肝外病変 肝外病変の主要病態とその対処法 その他の肝外病変  
日本臨床. 62. 561-568. 2004
- 63) 長尾由実子、千葉逸朗、佐田通夫  
歯学部並びに歯科衛生士学校の学生を対象に実施したB型及びC型肝炎に対する意識調査  
感染症学雑誌. 78. 554-565. 2004
- 64) Matsuzaki Y, Yoshida S, et al.  
Simultaneous determination of dehydroepiandrosterone and its 7-oxygenated metabolites in human serum by high-resolution gas chromatography-mass spectrometry.  
Steroids. 69. 817-824. 2004
- 65) Inoue Y, Homma M, Matsuzaki Y, et al.  
Liquid chromatography assay for routine monitoring of cellular ribavirin levels in blood.  
Antimicrob Agents Chemother. 48:10. 3813-3816. 2004
- 66) Miyazaki T, Matsuzaki Y, et al.  
The harmful effect of exercise on reducing taurine concentration in the tissues of rats treated with CCl<sub>4</sub> administration.  
J Gastroenterol. 39 (6). 557-562. 2004
- 67) Hakamada T, Funatsuki K, Morita H, Matsuzaki Y, et al.  
Identification of novel hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocyte epitopes by ELISpot assay using peptides with human leukocyte antigen-A\*2402-binding motifs.  
J Gen Virol. 85 (6). 1521-1531. 2004
- 68) Homma M, Matsuzaki Y, et al.  
Marked elevation of erythrocyte ribavirin levels in interferon and ribavirin-induced anemia.  
Clin Gastroenterol Hepatol. 73. 337-339. 2004

## **II. 分担研究報告**

厚生科学研究費補助金（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班  
分担研究報告書

HBV、HCVキャリア数の年齢階級別、地域別分布  
— 50歳以上の年齢層への偏在 —

分担研究者 田中純子<sup>1)</sup>  
研究協力者 片山恵子<sup>1)</sup>、熊谷純子<sup>1)</sup>、小宮裕<sup>1)</sup>、鈴木光<sup>2)</sup>、山中列次<sup>2)</sup>、  
吉澤浩司<sup>1)</sup>

- 1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学
- 2) 前 日本赤十字社 血液事業部

**研究要旨**

日本赤十字社との協力の下、1995年1月から2000年12月までの6年間の初回献血者3,485,648例の資料を用いて算出された地域別年齢階級別のHBs抗原、HCV抗体陽性率と、国勢調査人口（2000年）による地域別年齢階級別人口をもとに、15歳から69歳までのHBVキャリア数、HCVキャリア数を推計した。その結果、

- 1) わが国の15歳から69歳までの人口93,325,570人の中に、HBVキャリアは967,753人（95%信頼区間：806,760人～1,128,745人）が、また、HCVキャリアは884,954人（725,082人～1,044,826人）が潜在していると推計された。
- 2) 全国を8地域別にわけ、年齢階級別にHBVキャリア数、HCVキャリア数を算出すると、(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、(2)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、(3)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
- 3) 40歳以上の年齢を対象とした肝炎ウイルス検診は、受診率の向上を図ることにより、高年齢層に偏在するキャリアを効率的に捉えることが出来、わが国の肝がん対策に貢献できると考えられる。

**A. 研究目的**

2002年度より5年計画で肝炎ウイルス検診が開始された。この検診は、40歳以上5

歳刻みの年齢集団を対象としてHBs抗原検査およびHCV抗体・HCV RNA検査を行い、肝発がんのリスク集団であるHBVキャリア

およびHCVキャリアを効率的に見いだそうとするものである。

本調査、研究は、肝炎ウイルス検診を効率的に進めていく上での有用な基礎資料を得る目的で、わが国のHBVおよびHCV感染状況を明らかにし、潜在するHBVキャリア数HCVキャリア数を地域別・年齢階級別に把握することを目的とした。

## B. 研究方法

### (1) 対象

日本赤十字血液センターにおける1995年1月から2000年12月までの6年間の全献血者から、初回献血者3,485,648例のデータを抽出し、解析の対象とした。

### (2) 方法

出生年を元に換算した2000年時点の年齢階級別、性別にみたHBs抗原陽性率およびHCV抗体陽性率を算出した。また、全国を8地域に分類し、地域ごとに年齢階級別、性別にHBs抗原陽性率およびHCV抗体陽性率を同様に算出した。

2000年国勢調査確定人口のうち15歳以上69歳の集団について、全国8地域ごとの年齢階級別・性別の人口を集計した。

上記、地域別・性別・年齢階級別のHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率および人口を用いて算出した。(※なお、HCV抗体陽性者の70%をHCVキャリアとして換算している)

HBs抗原の測定は、R-PHA法(日赤社製)により測定している。HCV抗体の測定は、HCV PHA法(Dinabott社製 第二世代)または、HCV PA法(フジレピオ社製)により測定し、2<sup>+</sup>HCV PHA価以上あるいは2<sup>+</sup>HCV PA価以上の値を示す場合をHCV抗体陽性と判定している(日赤のスクリーニングレベル)。

## C. 結果

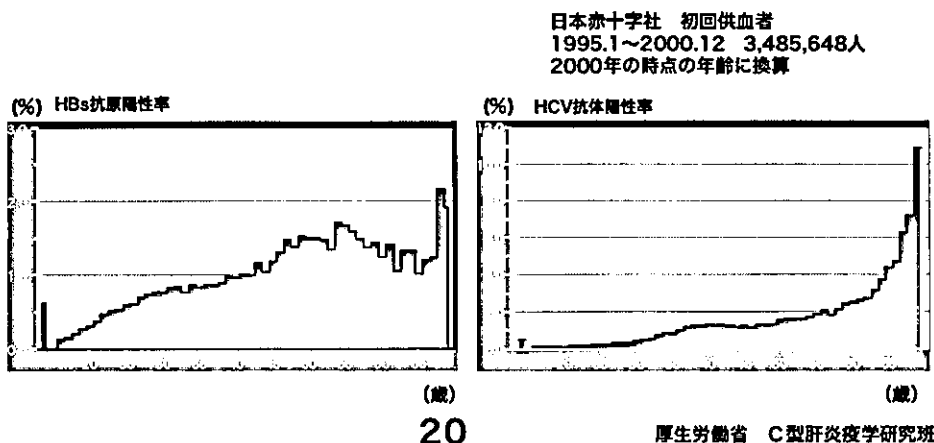
### (1) 年齢階級にみたHBVキャリア率、HCV抗体陽性率

出生年を元に換算した2000年時点の年齢に換算し、1歳刻みの年齢別にHBs抗原陽性率及びHCV抗体陽性率を図1に示す。

全体を平均すると、HBs抗原陽性率すなわちHBVキャリア率は0.6%であり、1940年から1955年(2000年時点の年齢で45歳から60歳)の期間に出生した集団でのHBVキャリア率は1.0~1.5%と高い値を示していた。

HCV抗体陽性率については、全体を平均すると0.5%であり、同集団におけるHBVキャリア率よりやや低い値を示していた。また、1940年から1945年(2000年時点の年齢で55歳から60歳)を境にそれ以前に出生した集団におけるHCV抗体陽性率は、2%を超える高い値を示していた。

図-1 1歳刻みの年齢階級別にみたHBs抗原陽性率・HCV抗体陽性率



(2) わが国における人口ピラミッドと  
HBVキャリア数、HCVキャリア数

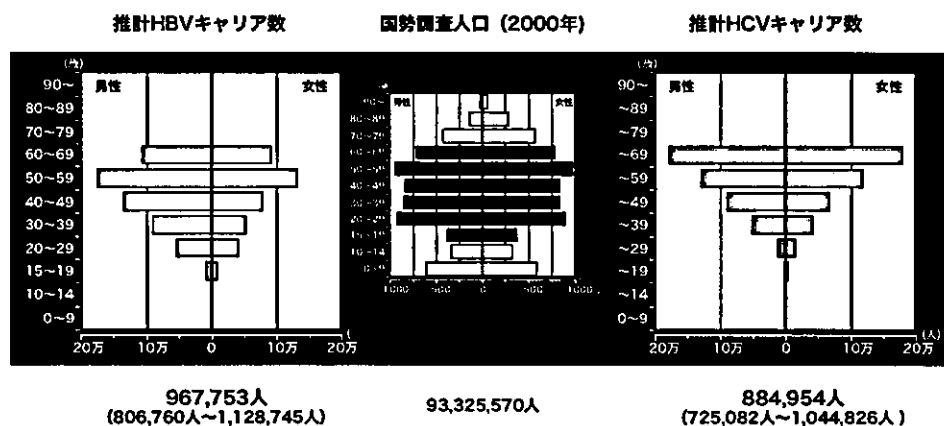
2000年の時点におけるわが国の人口ピラミッドと、年齢階級別にみたHBVキャリア数及びHCVキャリア数の推計値をまとめて図-2に示す。

わが国の15歳から69歳の人口約9,332万人の中に、本人が自覚しないままの状態では社会に潜在しているHBVキャリア数は96.8万人(80.7~112.9万人:95%信頼区間)、HCVキャリア数は88.5万人(72.5~104.5万人:95%信頼区間)と推計された。なお、この中には病・医院へ通院もしくは入院しているウイ

ルス肝炎の患者は含まれていない。又、調査対象が献血者であり、受診時の問診で、肝炎ウイルスに感染しているリスクのある人などはあらかじめ除外されていることから、ここに示したキャリア数は実態よりもやや低め(under estimated)となっている可能性がある。

また、40歳から69歳に限った人口約5,100万人の中に潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは71.4万人、HCVキャリアは75.9万人となり、キャリア全体のそれぞれ、約74%、約86%が、この年齢層に偏在していることが認められた。

図-2 わが国の人口ピラミッドと  
年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数  
- 15~69歳の年齢層における推計値 -



次に、8地域別に算出したHBVキャリア数、HCVキャリア数およびその95%信頼区間、該当人口を図-3(1)~図-3(8)に示す。

北海道地域では15歳から69歳の人口約417万人の中にHBVキャリア数は10.7万人(9.0~12.4万人)、HCVキャリア数は4.1万人(3.0~5.2万人)が潜在すると推計された。

このうち、40~69歳の人口に限った人口236万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは8.3万人、HCVキャリアは3.5万人となり、キャリア全体のそれぞれ77.7%、84.0%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

図-3(1) 北海道areaにおける人口ピラミッドと  
年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数  
- 15~69歳の年齢層における推計値 -

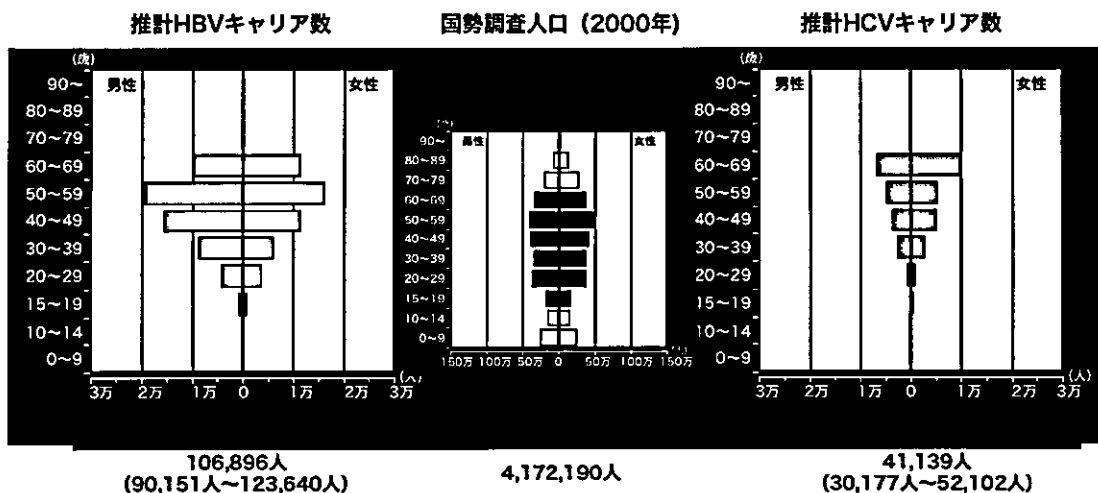


図-3(2) 東北areaにおける人口ピラミッドと  
年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数  
- 15~69歳の年齢層における推計値 -

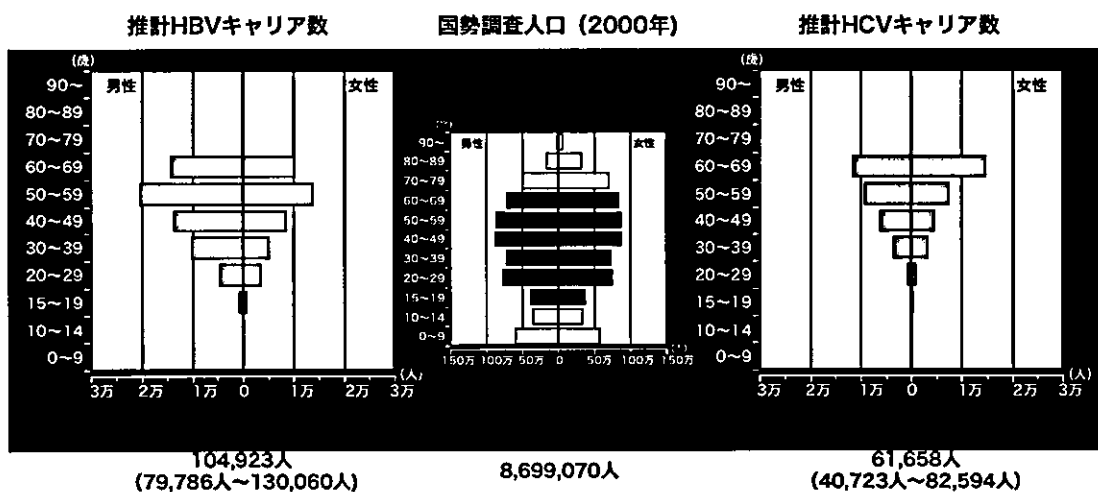


図-3(3) 関東areaにおける人口ピラミッドと  
年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数  
- 15~69歳の年齢層における推計値 -

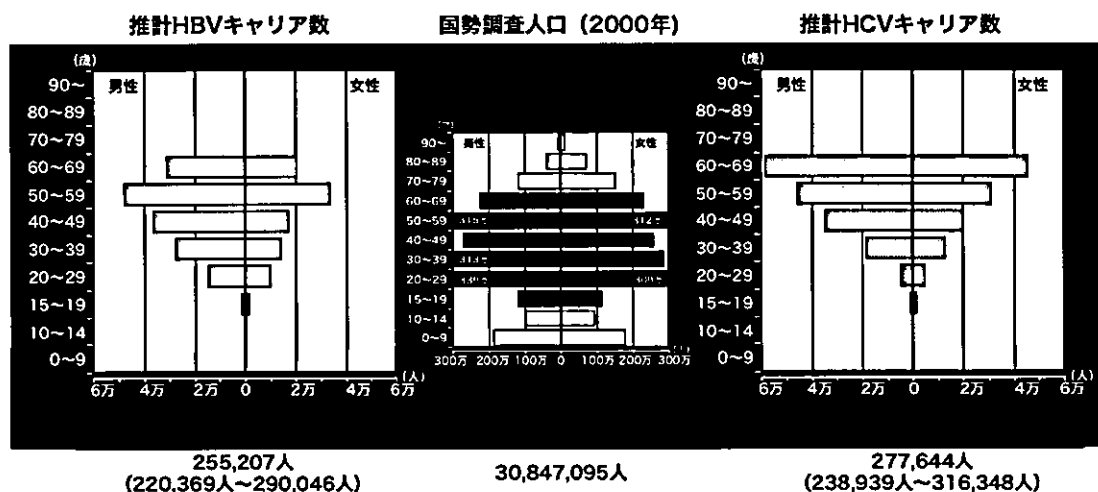


図-3(4) 中部・東海areaにおける人口ピラミッドと  
 年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数  
 - 15~69歳の年齢層における推計値 -

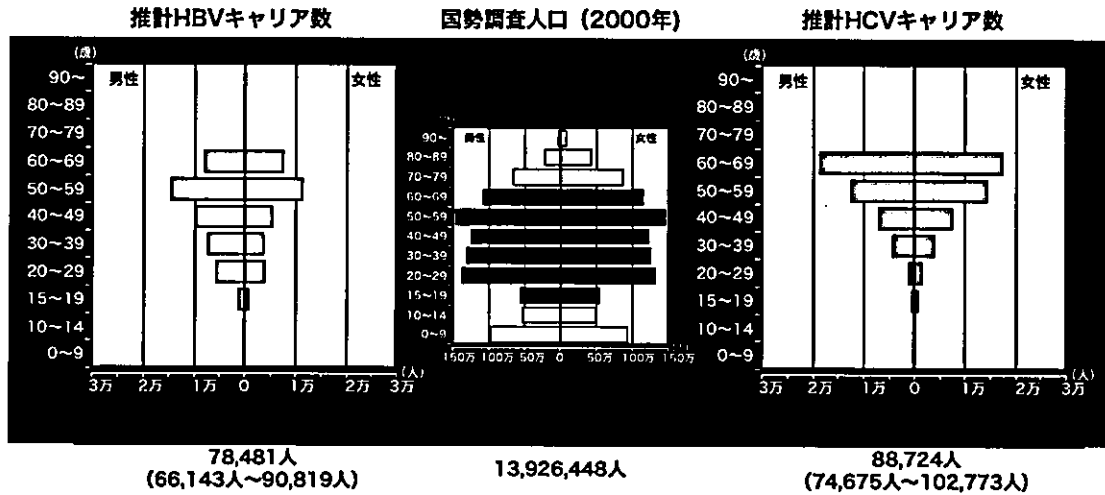


図-3(5) 近畿areaにおける人口ピラミッドと  
 年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数  
 - 15~69歳の年齢層における推計値 -

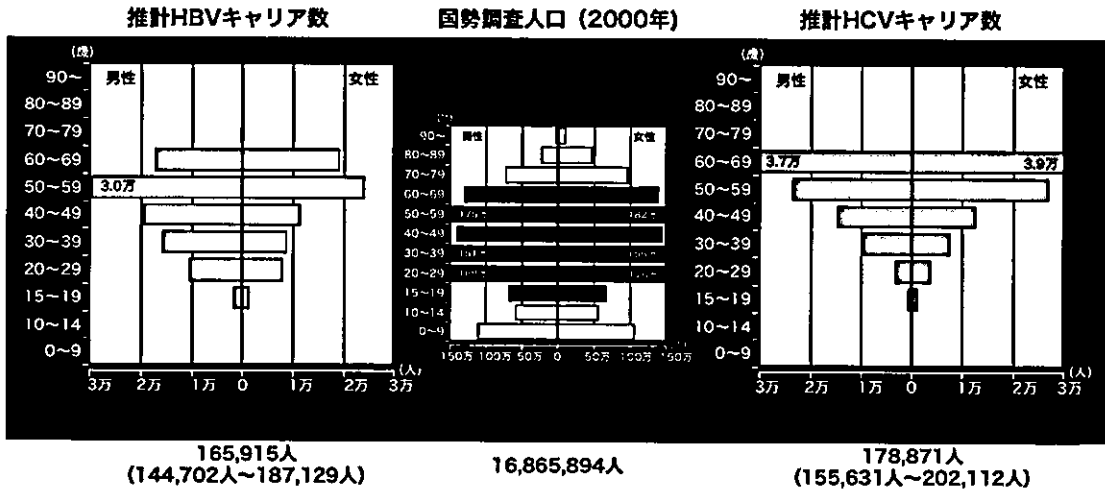


図-3(6) 中国areaにおける人口ピラミッドと  
 年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数  
 - 15~69歳の年齢層における推計値 -

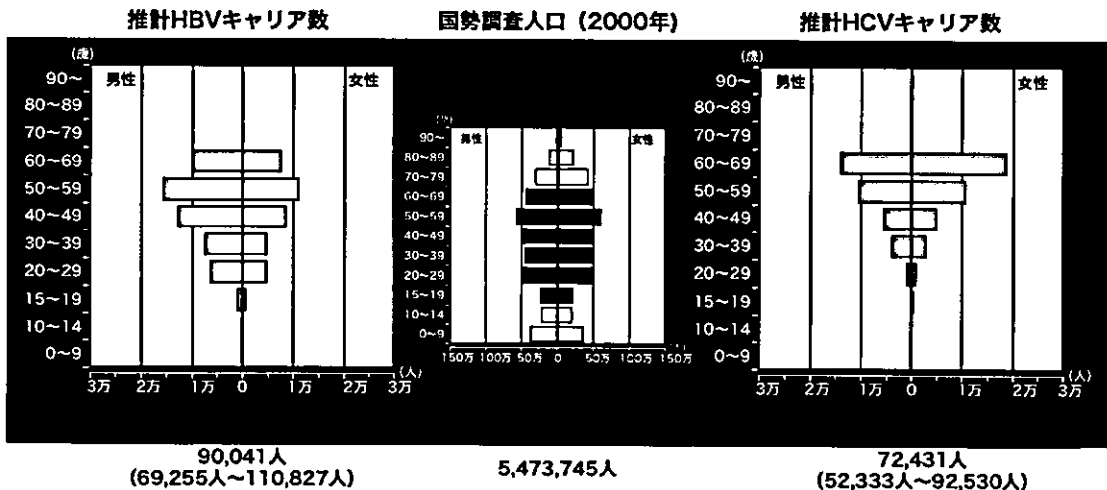




図-3(7) 四国areaにおける人口ピラミッドと  
 年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数  
 - 15~69歳の年齢層における推計値 -

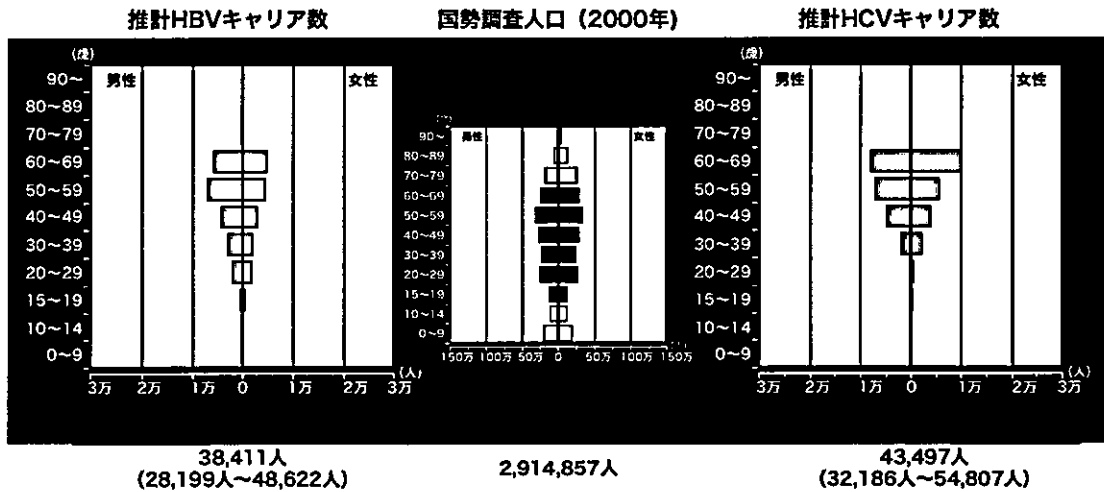
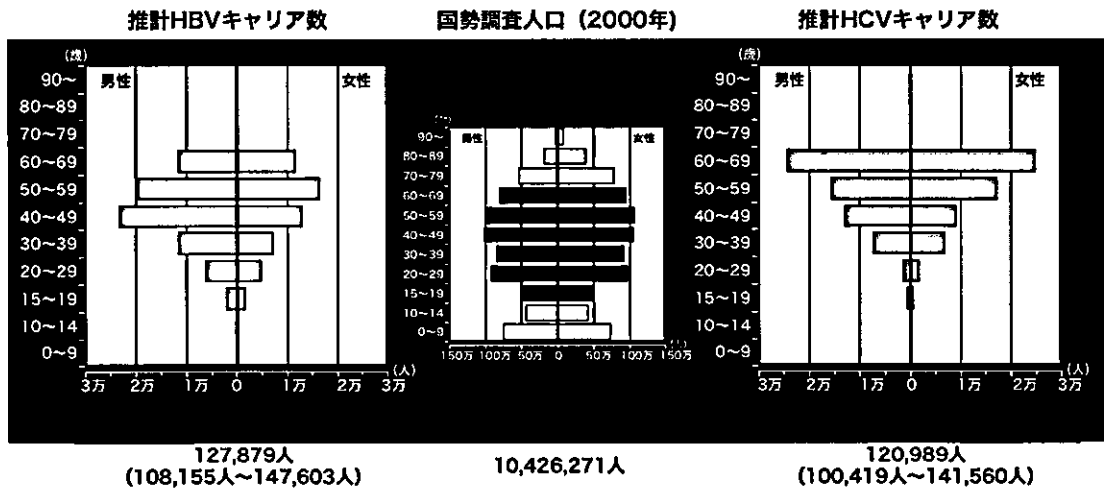


図-3(8) 九州areaにおける人口ピラミッドと  
 年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数  
 - 15~69歳の年齢層における推計値 -



東北地域（7県）では、15歳から69歳の人口約870万人の中にHBVキャリア数は10.5万人（8.0~13.0万人）、HCVキャリア数は6.2万人（4.1~8.3万人）が潜在すると推計された。このうち、40~69歳の人口に限った人口500万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、

HBVキャリアは8.0万人、HCVキャリアは5.3万人となり、キャリア全体のそれぞれ76.6%、86.1%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

関東地域（7都県）では、15歳から69歳の人口約3,085万人の中のHBVキャリア数は25.5万人（22.0

～29.0万人)、HCVキャリア数は27.8万人(23.9～31.6万人)が潜在すると推計された。このうち、40～69歳の人口に限った人口1,606万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは18.6万人、HCVキャリアは23.5万人となり、キャリア全体のそれぞれ72.9%、84.8%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

中部・東海地域(8県)では、15歳から69歳の人口約1,393万人の中のHBVキャリア数は7.8万人(6.6～9.1万人)、HCVキャリア数は8.9万人(7.5～10.3万人)が潜在すると推計された。このうち、40～69歳の人口に限った人口759万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは5.6万人、HCVキャリアは7.7万人となり、キャリア全体のそれぞれ71.4%、87.1%がこの年齢層に潜在しており、8地域中最も低い割合を示していることが明らかとなった。

近畿地域(7府県)では、15歳から69歳の人口約1,687万人の中のHBVキャリア数は16.6万人(14.5～18.7万人)、HCVキャリア数は17.9万人(15.6～20.2万人)が潜在すると推計された。このうち、40～69歳の人口に限った人口907万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは12.0万人、HCVキャリアは9.1万人となり、キャリア全体のそれぞれ72.4%、85.8%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

中国地域(5県)では、15歳から69歳の人口約547万人の中のHBVキャリア数は9.0万人(6.9～11.1万人)、HCVキャリア数は7.2万人(5.2～9.3万人)が潜在すると推計

された。このうち、40～69歳の人口に限った人口312万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは6.5万人、HCVキャリアは6.4万人となり、キャリア全体のそれぞれ72.0%、88.2%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

四国地域(4県)では、15歳から69歳の人口約291万人の中のHBVキャリア数は3.8万人(2.8～4.9万人)、HCVキャリア数は4.3万人(3.2～5.5万人)が潜在すると推計された。このうち、40～69歳の人口に限った人口170万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは2.9万人、HCVキャリアは3.9万人となり、キャリア全体のそれぞれ75.0%、88.8%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

九州地域(8県)では、15歳から69歳の人口約1,043万人の中のHBVキャリア数は12.8万人(10.8～14.8万人)、HCVキャリア数は12.1万人(10.0～14.2万人)が潜在すると推計された。このうち、40～69歳の人口に限った人口583万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは9.5万人、HCVキャリアは10.3万人となり、キャリア全体のそれぞれ74.2%、85.2%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

次に、地域別にみたHBV・HCVキャリア数を16～49歳、50～59歳、60～69歳の年齢層に分類し、それぞれ図-4、図-5に示す。

いずれの地域でも、HBVキャリアのうち50～59歳の年齢層が占める割合は約3割、60～69歳の年齢層

が占める割合は約2割であった。推計されたHBVキャリア数の多い関東・近畿地域では、50歳以上のHBVキャリアがそれぞれ13.3万人、9.1万人存在し、高年齢に偏在していることが明らかとなった。

HCVについては、キャリアのうち50～59歳の年齢層が占める割合約3割と、HBVとほぼ同じ割合であったが、60～69歳の年齢層が占める割合は約4割であり、HBVキャリアの場合と異なっていた。50歳以上のHCVキャリアは、関東では18.0万人、近畿では12.6万人存在し、高年齢に偏在していることが明らかとなった。

#### D. 結論

- 1) わが国のHBVキャリアの73.8%、HCVキャリアの85.8%は40歳以上の年齢層に偏在することが明らかとなった。
- 2) HBV・HCVキャリア数は、関東、近畿、九州地区の50歳以上の年齢層に偏在することが明らかとなった。

#### E. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図-4

#### 地域別・年齢階級別にみた推計HBVキャリア数

- HBVキャリア数は関東、近畿、九州地区の50歳以上の年齢層に偏在する -

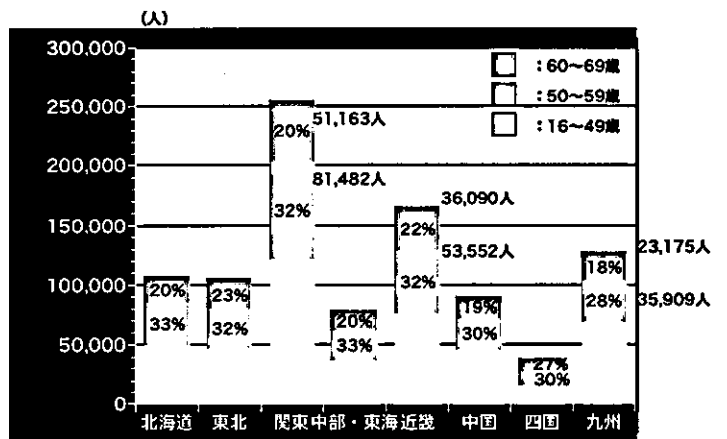
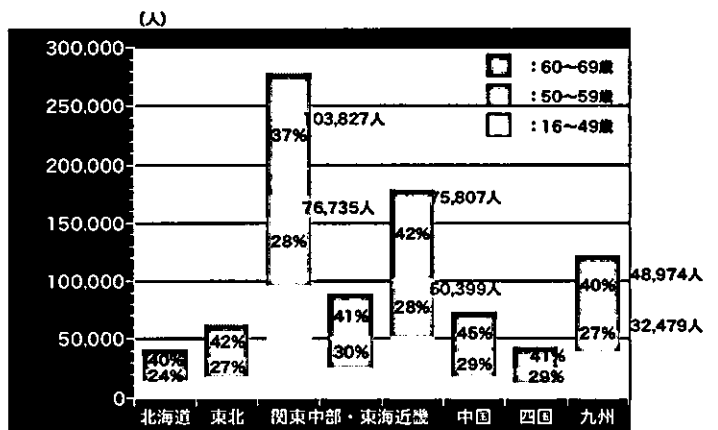


図-5

#### 地域別・年齢階級別にみた推計HCVキャリア数

- HCVキャリア数は関東、近畿、九州地区の50歳以上の年齢層に偏在する -



厚生科学研究費補助金（肝炎等緊急克服対策研究事業）  
 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  
 平成16年度分担研究報告書

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-

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
研究協力者	室川 宏之	日赤中央血液研究所	核酸増幅検査部	
	星 友二	日赤中央血液研究所	核酸増幅検査部	
	大戸 啓史	日赤中央血液研究所	核酸増幅検査部	
	長谷川 隆	日赤中央血液研究所	核酸増幅検査部	
	中平 誠司	日赤中央血液研究所	核酸増幅検査部	
	五十嵐 正志	日赤中央血液研究所	核酸増幅検査部	
	古居 保美	日赤中央血液研究所	核酸増幅検査部	
	村山 詠美	日赤中央血液研究所	核酸増幅検査部	
	蕎麦田 理英子	日赤中央血液研究所	核酸増幅検査部	

研究要旨

1997年7月から2004年12月までの間に、日本赤十字社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人のHBV DNA陽性献血者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、その特性を解析した。その結果、(1) 523人中426人(81.5%)は40歳未満の若い年齢層によって占められていること、(2) 40歳未満の年齢層では4人(0.9%)を除いた全て(422/426:99.1%)は、「HBV感染の早期群」によって占められていること、(3) これまで、わが国では稀とされてきたgenotype AのHBV感染は30歳以下の若い年齢層を中心に見られること、(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~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こと、(5) この場合、(2<sup>5</sup>HI価未満の範囲内における)HBc抗体の最終力価とHBV DNA量との間には相関はみられないこと、などの特徴がみられることが明らかとなった。

## A. 研究目的

献血時の核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Test : NAT) により HBV DNA 陽性と判定された献血者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、わが国における HBV 感染の特性解明の糸口を得ることを目的とする。

## B. 研究方法

1997年7月から2004年12月までの間に、日本赤十字社核酸増幅検査部において、合計28,735,556本のHBs抗原陰性(R-PHA法)、HBc抗体<sup>25</sup>HI価未満の条件を満たす(血清学的スクリーニング検査により合格とされた)献血血液の中から見出されたHBV DNA陽性の献血者523人分の血清を対象として、(1)対象者の年齢分布と特性、(2)HBVのgenotype、(3)(低力価の)HBc抗体価とHBV DNA量との関係などについて調査、解析した。

## C. 結果と考察

### 1) NATによる検査法の変遷とHBV DNA、HCV RNA、HIV RNA陽性本数との関係

1999年7月の試験的導入と同年10月からの全面展開以来、核酸増幅検査(NAT)に供する検体のプールサイズは、2000年1月までの500本(第I期)、2000年2月から2004年8月までの50本(第II期)、2004年8月以降の20本(第III期)と変遷してきた。I期、II期、III期における被検検体本数とHBV DNA、HCV RNA、HIV RNA陽性本数との関係は表1に示した通りである。

今年度は、1999年7月から2004年12月までの間に見出された523人分のHBV DNA陽性の血清を対象として調

査、解析した。

表-1 核酸増幅検査 (NAT) による HBV DNA、HCV RNA、HIV RNA検出数

— 日赤中央血液研究所 1999.7.1~2004.12.31 —

期間	検体の プールサイズ	検査数	陽性数		
			HBV DNA	HCV RNA	HIV RNA
1999.7~2000.1	500	2,140,207	19	8	0
2000.2~2004.8	50	24,702,784	473	72	8
2004.8~2004.12	20	1,892,565	31	2	2
合計		28,735,556	523	82	10

表-2 核酸増幅検査 (NAT) により HBV DNAが検出された献血者の年齢分布

— 日赤中央血液研究所 2004.12 —

年齢	男女計	男性	女性
10~19	63	19	44
20~29	243	141	102
30~39	120	94	26
40~49	45	32	13
50~59	34	26	8
60~69	18	15	3
合計	523	327	196

表-3 核酸増幅検査 (NAT) によりHBV DNAが検出された献血者522例の年齢別にみたHBc抗体陽性率

— 日赤中央血液研究所 2004.12 —

年齢	HBV DNA 陽性数	HBc抗体 陽性数 (%)
10代	63	2 (3.2)
20代	243	2 (0.8)
30代	120	0
40代	44	8 (18.2)
50代	34	18 (52.9)
60代	18	15 (83.3)
合計	522	45 (8.6)

・HBc抗体の測定：HI法 and/or AxSYM<sup>R</sup> による

## 2) 年齢階級別に見たHBV DNA陽性の献血者数

HBV DNA陽性の献血者は男女とも20歳～29歳の年齢層に多く、40歳未満群と40歳以上の群に分けると、523人中426人(81.5%)は40歳未満の年齢層によって占められるという特徴が認められた(表-2)。

## 3) 年齢階級別にみた(低力価の)HBc抗体陽性率とその特性

40歳代未満の集団では、4人(0.9%)を除いた全例(422/426:99.1%)がHBc抗体陰性、すなわち「HBV感染の早期群」によって占められていることが明らかとなった。これに対して、40歳以上の集団では、計96人中41人(42.7%)が、さらに50歳～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」によって占められることが明らかになった(表-3)。

なお(低力価の)HBc抗体陽性例のHBc抗体の最終力価(2<sup>N</sup>, HI価)を測定し、それぞれの検体のHBV DNAの測定(コピー/ml, Taq Man PCR法による)を行い、両者を対比したところ、相関は認められないことが明らかとなった(表-4)。

## 4) 年齢階級別にみたHBV genotypeの分布

HBV DNA陽性の523例のgenotypeの分布を表-5に示す。従来、日本にはごく稀にしかみられないとされてきたgenotype AのHBV感染が特に30歳代以下の若い年齢層を中心に広がりをみせている点が注目された。

上記の1)～3)の結果は、わが国の今後の血液の安全性の確保、向上を図

る上での重要な基礎的資料となると共に、わが国におけるHBV感染の新たな広がり、およびその特性を解明する上での貴重な手がかりを与えてくれるものであると言える。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## H. 知的財産権の出願・登録状況なし

表-4 NATによりHBV DNA陽性と判定された献血者血液中のHBc抗体測定値とHBV DNA量との関係  
— 日赤中央血液研究所 2005 —

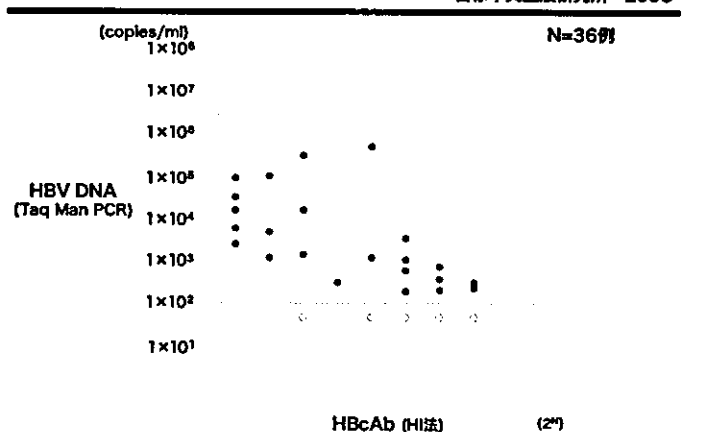


表-5 核酸増幅検査(NAT)によりHBV DNAが検出された献血者523例の年齢別にみたHBVジェノタイプの分布  
— 日赤中央血液研究所 2004.12 —

年齢	HBV DNA陽性数	HBV ジェノタイプ				
		A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	H (%)
10代	63	2 (3.2)	6 (9.5)	54(85.7)	1 (1.6)	0
20代	243	46(18.9)	23 (9.5)	171(70.4)	3 (1.2)	0
30代	120	28(23.3)	12(10.0)	78(65.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
40代	45	5(11.1)	11(24.4)	28(62.2)	1 (2.2)	0
50代	34	1	12(35.3)	20(58.7)	0	1 (2.9)
60代	18	0	5(27.8)	13(72.2)	0	0
合計	523	82(14.6)	69(13.2)	364(39.6)	6 (1.1)	2 (0.4)

HBVジェノタイプ：E、F、Gは、ゼロ。

厚生科学研究費補助金 肝炎当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  
分担研究報告書（平成16年度）

世界における HCV 拡散時期と肝癌死亡率の関係

分担研究者 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学 溝上雅史

研究要旨

我々は昨年までに、本邦では HCV は 1920 年代に感染拡大が始まったと推定し、その社会的要因として 1921 年から地域限定で開始された日本住血吸虫症(日住症)に対する駆虫剤の経静脈投与の可能性を報告し検討してきた。一方、世界において日本の HCV 関連肝細胞癌(HCC)の頻度は極端に高く、その原因の一つとして感染時期の違いを考え、米国(1a)、日本(1b)、スペイン(1b)、旧ソ連(3a)、エジプト(4a)、南アフリカ(5a)、香港(6a)における HCV population の推移を比較した。結果、大きく3つのグループに分かれ、グループ I (日本;1920 年より拡散)、グループ II (ヨーロッパ、エジプト;1940 年~)、グループ III (米国、旧ソ連、南アフリカ、香港;1960 年~) に分類された。この拡散時期の違いは、HCV 抗体陽性率と HCC 死亡率の相関パターンに関連しており、HCV 拡散時期を推定することで将来の HCC 死亡率の予測も可能と考えられる。

共同研究者氏名

田中靖人、Fuat Kurbanov  
名古屋市立大学大学院医学研究科  
臨床分子情報医学

各国共同研究者

Victor Vargas, Juan I. Esteban,  
Man-Fung Yuen, Ching-Lung Lai, Anna  
Kramvis, Michael C. Kew, Heidi E.  
Smuts, Sergey V. Netesov, Harvey J  
Alter

A. 研究目的

我々は昨年までに、本邦では HCV は 1920 年代に感染拡大が始まったと推定し、その社会的要因として 1921 年から開始された日本住血吸虫症(日住症)に対する駆虫剤の経静脈投与の可能性を報告し検討してきた。<sup>1)</sup> 一方、世界において日本の HCV 関連肝細胞癌(HCC)の頻度は極端に高く、その原因の一つとして感染時期の違いが考えられたため、米国(1a)、日本(1b)、スペイン(1b)、ロシア(3a)、エジプト(4a)、南アフリカ(5a)、香港(6a)における HCV population の推移を比較し

た。また、ヨーロッパにおいては、すでに HCV 抗体陽性率と HCC 死亡率との間に正の相関があることが報告されており、今回の解析に用いた諸国のデータを加えて追加検討を行った。

## B. 研究方法

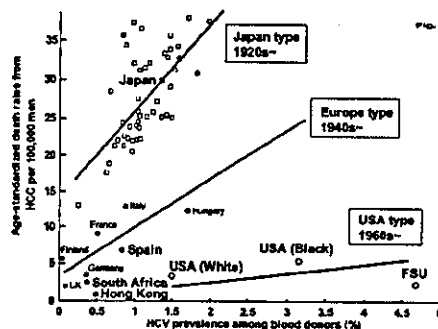
対象は、世界各国から集めた HCV-RNA 陽性検体 325 例で、米国 (1a)38 例、日本 (1b)131 例、スペイン (1b)33 例、旧ソ連 (3a)27 例、エジプト (4a)47 例、南アフリカ (5a)25 例、香港 (6a)24 例である。HCV 感染患者血清から HCV RNA を抽出し、HCV NS5B 領域の塩基配列を決定した。感染時期の推定は、HCV NS5B 領域の塩基配列を用いて分子進化学的に分子系統樹を作成し、これを基にして Effective population size 法で推定した。

## C. 研究結果

最初に分子系統樹を作成し、今回用いた各国の HCV 株がそれぞれ独自のクラスターを形成することを確認した。次に、Effective population size 法に基づいて各国の HCV 拡散時期の推移を比較した。結果、日本における HCV 拡散時期は従来の報告通り 1920 年代からはじまり、世界でも最も早期に HCV が蔓延した地域であることが示された。エジプト、スペインにおいては 1940 年代に拡散し、米国、旧ソ連、南アフリカ、香港では 1960 年以降に HCV の拡散が見られた。拡散時期の違いにより、グループ I (日本; 1920 年より拡散)、グループ II (ヨーロッパ、エ

ジプト; 1940 年~)、グループ III (米国、旧ソ連、南アフリカ、香港; 1960 年~) の大きく 3 つのグループに分類された。

ヨーロッパにおいては、すでに HCV 抗体陽性率と HCC 死亡率との間に正の相関があることが報告されており (ヨーロッパ型)、今回の解析に用いた諸国のデータを加えて追加検討を行った結果、日本における HCV 抗体陽性率は比較的低いながら、HCC 死亡率が極端に高く (日本型)、米国、旧ソ連は、逆に HCC 死亡率が極端に低いことが示された。図に示すように、3 つのパターンが存在し、その分布や傾きは HCV 拡散時期に依存しており、その拡散時期から将来の HCC 死亡率の予測が可能であった。



## D. 考察

従来の疫学データに基づくと、日本の HCV 関連 HCC の頻度は極端に高く、その原因の一つとして感染時期の違いが考えられる。分子進化学的手法を用いて解析した結果、拡散時期の違いから、大きく 3 つのグループに分類さ



れた。今回推定された HCV 拡散時期における各国の社会的背景を検討してみると、日本では日住症に対する治療 (PAT) に始まり、戦後の覚醒剤の濫用 (IDU) 及びその後の輸血 (BTF) を含めた医療行為、スペインでは主に BTF、エジプトでは PAT、米国では IDU、旧ソ連では IDU、南アフリカでは主に BTF、香港では IDU が HCV 拡散の主要な要因と考えられ、我々の解析結果は各国における社会的背景を支持するデータであった。

一方、この拡散時期の違いは、HCV 抗体陽性率と HCC 死亡率の相関パターンに関連しており、HCV 拡散時期を推定することで将来の HCC 死亡率の予測も可能と考えられる。特に、疫学的データの少ない発展途上国において、こうした手法を用いた検討は有用である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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. *J Hepatol*;42:47-53, 2005.

Tanaka Y, Kurbanov F, Vargas V, Esteban JI, Yuen MF, Lai CL, Kramvis A, Kew MC, Smuts HE, Netesov SV, Alter HJ, Mizokami M. Molecular Tracing of

the Global Hepatitis C Virus Epidemic Predicts Regional Patterns of Hepatocellular Carcinoma Mortality. (submitted for publication)

### 2. 学会発表

田中靖人、溝上雅史.

シンポジウム 7: C 型肝炎の自然経過と治療介入: Interferon・ribavirin 併用療法後の経過から見た評価

C 型肝炎ウイルスの自然経過における感染率及び肝癌死亡率の地域差: 分子進化学的手法を用いて

第8回日本肝臓学会大会、平成16年10月21, 22日、福岡

(肝臓 45 Supplement 2: A366, 2004)

### 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）  
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班  
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防止のための介入とその効果の検証

分担研究者 田中純子<sup>1,3)</sup>  
研究協力者 頼岡徳在<sup>2,3)</sup>、 小宮裕<sup>1,3)</sup>、 熊谷純子<sup>3)</sup>、  
片山恵子<sup>1,3)</sup>、 吉澤浩司<sup>1,3)</sup>、 辰川自光<sup>3)</sup>、  
梶川憲治<sup>3)</sup>、 川合淳<sup>3)</sup>、 大上和行<sup>3)</sup>、  
高杉敬久<sup>3)</sup>、 土谷晋一郎<sup>3)</sup>、 浜口直樹<sup>3)</sup>、  
原田知<sup>3)</sup>、 山下達博<sup>3)</sup>

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

研究要旨

広島県内の 9 つの幹事透析施設における過去 3 年余のウイルス・血清疫学的調査成績をもとに、「透析施設内における C 型肝炎ウイルス（HCV）感染防止のための指針」を作成した。この指針をもとに、各施設において 2003 年 4 月～7 月にかけて施設の改善、透析手順の見直し、スタッフの教育訓練などを行い、2003 年 8 月を起点に 6 カ月後、12 カ月後に当該 9 施設における全患者の採血を行い介入の効果を検証した。その結果、追跡対象者（2003 年 8 月の調査において HCV RNA 陰性の者）1,645 例のうち 6 カ月後まで追跡できた者は 1,526 例（うち全例が、この時点で HCV RNA 陰性）、さらに 12 カ月後まで追跡できたものは 1,412 例（うち全例が、この時点で HCV RNA 陰性）であり、HCV の新規感染例は 1 例も認められず、介入により、HCV 感染予防の効果があがっていることが立証された。

## A. 研究目的

透析施設における C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染防止を目的とした介入を行い、その効果を検証することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 対象施設と追跡対象者数

過去 3 年余にわたるウイルス・血清疫学的調査<sup>1)</sup>に参加した広島県内の 9 つの幹事透析病院。当該 9 施設における 2003 年 8 月における患者総数は 1,892 例。うち追跡対象者 (HCV RNA 陰性者) 数は 1,645 例 (男/女: 941/704 例、年齢:  $62.8 \pm 13.0$  歳、透析歴:  $6.5 \pm 6.1$  年) であった。

### 2) 介入法

(1)透析室環境の整備、(2)器具・機材、薬剤などの取り扱い法の改善、および(3)スタッフの操作上の訓練、の 3 つの側面からアプローチした。

#### (1)透析環境関連

①透析室の区域化、②患者用ベッド間隔の確保、③廃棄区域の改善、④手洗い場の改善等を行った (表 1-(1))。

#### (2)器具・機材、薬剤関連

①使い捨て器具・機材のセット化、使用から廃棄に至る手順の基

準化、

②再利用器具の使用—洗浄—滅菌—使用に至る手順の基準化、

③薬剤の使用から廃棄に至る手順の基準化、

を行った (表 1-(2))。

#### (3)スタッフの教育訓練

主として血液など「汚染」の carry over を止めるための操作上の訓練 (表 1-(3)) を行った。

上記について、写真集を作成、これをもとにそれぞれの施設において上記(1)–(3)を実施に移した。

### 3) 介入効果検証のための前向き調査 (採血のスケジュール)

9 つの施設において上記(1)–(3)の改善が完了したことを確認した 2003 年 8 月を起点として、全対象患者の採血を行い、以後 6 カ月、12 カ月目に同様に全対象患者の採血を行った。

### 4) ウイルス・血清学的検査

HCV 抗体は第 2 世代の血球凝集試薬 (HCV PHA 法: アボットジャパン) を用いて測定した。HCV RNA の検出は 5'-non coding region を primer とする nested PCR 法により行った。