

- S, Hurt C, Yanaka A: Dietary amelioration of pylori infection: Design criteria for a clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 13: 1610-1616, 2004.
13. Inoue Y, Hommma M, Matsuzaki Y, Shibata M, Matsumura T, Ito T, Mitamura K, Tanaka N, Kohda Y: Liquid chromatography assay for routine monitoring of cellular ribavirin levels in blood. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 3813-3816; 2004.
 14. Miyazaki T, Matsuzaki Y, Ikegami T, Miyakawa S, Doy M, Tanaka N, Bouscarel B: The harmful effect of exercise on reducing taurine concentration in the tissues of rats treated with CCl₄ administration. *J. Gastroenterol.* 39: 557-562; 2004.
 15. Hakamada T, Funatsuki K, Morita H, Ugajin T, Nakamura I, Ishiko H, Matsuzaki Y, Tanaka N, Imawari M: 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: 1521-1531; 2004.
 16. Kato H, Tsuijii H, Miyamoto T, Mizoe J, Kamada T, Tsuji H, Yamada S, Kandatsu S, Yoshikaa K, Obata T, Ezaa H, Morita S, Tomizawa M, Morimoto N, Fujita J, Phto M, the liver cancer working group: Results of the first prospective study carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver chirroshis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59: 1468-1476; 2004.
 17. Homma M, Matsuzaki Y, Inoue Y, Shibata M, Mitamura K, Tanaka N, Kohda Y: Marked elevation of erythrocyte ribavirin levels in interferon and ribavirin-induced anemia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2: 337-339; 2004.
 18. Xu G, Pan LX, Li H, Shang Q, Honda A, Shefer S, Bollineni J, Matsuzaki Y, Tint GS, Salen G: Dietary cholesterol stimulates CYP7A1 in rats because farnesoid X receptor is not activated. *Am. J. Physiol.* 286: G730-G735; 2004.
 19. Honda A, Yoshida T, Xu G, Matsuzaki Y, Fukushima S, Tanaka N, Doy M, Shefer S, Salen G: Significance of plasma 7 -hydroxy-4-cholesten-3-one and 27-hydroxycholesterol concentrations as markers for hepatic bile acid synthesis in cholesterol-fed rabbits. *Metabolism.* 53:42-48; 2004.
2. 学会発表
1. Matsuzaki Y, Tokue K, Chiba T, Tanaka N, Akine Y, Osuga T: The long-term efficacy and safety of proton irradiation for hepatocellular carcinoma. -Clinical analysis of 162 patients in a late phase II study-. Workshop on Hepatocellular carcinoma: Screening, Diagnosis, and Management, 2004.
 2. Ikegami T, Matsuzaki Y, Fukushima S, Shoda J, Tanaka N, Bouscarel B: Suppressive effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on phospholopase A2 type IIA expression in patients with liver cirrhosis. *Digestive Disease*

- Week and the 105th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2004.
3. Yoshida T, Matsuzaki Y, Shidara S, Ikezawa K, Makino I, Shiraishi T, Koseki S, Tanaka N: Incidence and improvement factors of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese. Digestive Disease Week and the 105th annual meeting of the American Gastroenterological Association, 2004.
 4. Honda A, Salen G, Matsuzaki Y, Batta AK, Xu G, Honda M, Tint GS, Shefer S. Disrupted coordinate regulation of FXR target genes in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. The 18th International Bile Acid Meeting (Falk Symposium) 2004.
 5. 宮崎 照雄、姜 艶芳、松崎 靖司、本多 彰、平山 剛、田中 直見：Dehydroepiandrosterone (DHEA)および DHEA sulfate の培養癌細胞株増殖抑制メカニズムの検討：PI3K/Akt シグナル伝達に対する影響について、第 35 回日本肝臓学会東部会、2004
 6. 池上 正、松崎 靖司、正田 純一、田中 直見：Suppressive Effect of Ursodeoxycholic Acid on Type II A Phospholipase A2 in Patients with Liver Cirrhosis、第35回日本肝臓学会東部会、2004
 7. 正田 純一、稲田 洋一、辻 厚年、草間 寛、加納 雅仁、池上 正、松崎 靖司、田中 直見：ベザフィブラートの肝輸送蛋白ABCB4 (リン脂質トランスポーター) の発現および機能の賦活効果は核内受容体 PPAR α を介在する、第35回日本肝臓学会東部会、2004
 8. 加納 雅仁、正田 純一、松崎 靖司、田中 直見：インチンコウ湯 (TJ-135) の投与により自覚症状ならびに肝機能障害の改善を認めた原発性硬化性胆管炎の一症例、第35回日本肝臓学会東部会、2004
 9. 忠願寺 義通、篠原 玉子、坂本 琢、村山 巖一、鈴木 伸治、佐崎 なほ子、井利 雅信、藤木 和彦、篠塚 一摩、間 由紀、小倉 勉、千葉 正志、松崎 靖司、田中 直見：C型慢性肝炎患者に対する PEG-INF-a2a(40KD)投与における初期ウイルス動態の検討、第35回日本肝臓学会東部会、2004
 10. 池上 正、松崎 靖司、張 一寧、宮崎 照雄、田中 直見：UDCAによる大腸癌細胞アポトーシスの増強作用、第26回胆汁酸研究会、2004
 11. 本多 彰、宮崎 照雄、土井 幹雄、松崎 靖司、正田 純一、安部井 誠人、田中 直見、G. Salen：脳髄黄色腫症(CTX)における胆汁酸合成系 up-regulationのメカニズムについて、第26回胆汁酸研究会、2004
 12. 正田 純一、稲田 洋一、辻 厚年、草間 寛、加納 雅仁、池上 正、松崎 靖司、田中 直見：ベザフィブラートのヒト肝における胆管側膜輸送蛋白 (ABCB4, ABCB11, ABCC2)の発現レベルと細胞内局在の及ぼす効果について、第26回胆汁酸研究会、2004
 13. 正田 純一、三浦 哲男、宇都宮 洋才、小田 高司、加納 雅仁、山本 雅浩、鈴木 洋史、杉山 雄一、松崎 靖司、田中 直見：Genipin (インチンコウ湯生薬成分)はMrp2を標的に、その毛細胆管膜への小胞

- 輸送を促進し、胆汁酸非依存性利胆を誘発する、日本東洋医学会第61回関東甲信越支部学術集会、2004
14. 忠願寺 義通、坂本 琢、鈴木 伸治、松崎 靖司、田中 直見：C型慢性肝炎(初期不応例)に対するIFN- α 中間強化療法の有用性の無作為比較検討試験—有用性と血清IL-18の関係—、第8回日本肝臓学会大会、2004
 15. 長野 由美子、松井 裕史、村松睦、下川 治、金子 剛、宇土 潤平、柴原 健、谷中 昭典、松崎 靖司、中原 朗、田中 直見：NSAIDによって誘導されたAGS細胞におけるH⁺K⁺ATPaseの誘導、第46回日本消化器病学会大会、2004
 16. 池上 正、松崎 靖司、正田 純一、田中 直見：UDCAによる炎症性サイトカイン誘導性II AフォスホリパーゼA2発現の抑制、第40回日本胆道学会学術集会、2004
 17. 本多 彰、松崎 靖司、宮崎 照雄、正田 純一、安部井 誠人、土井 幹雄、田中 直見：核内胆汁酸受容体(FXR) 標的遺伝子の発現に対する胆汁アルコールの影響、第40回日本胆道学会学術集会、2004
 18. 伊藤 進一、齋藤 吉史、杉谷 武彦、松崎 靖司、田中 直見：当施設における、閉塞性黄疸に対しExpandable Metallic Stent (EMS)を挿入した手術不能肝外胆管癌・膵癌症例の検討、第40回日本胆道学会学術集会、2004
 19. 若山 真理子、安部井 誠人、瀬尾 恵美子、福田 邦明、松崎 靖司、田中 直見：胆嚢癌に対するRGDファイバー変異制限増殖型アデノウイルス(Ad)による抗腫瘍効果の改善、第40回日本胆道学会学術集会、2004
 20. 加納 雅仁、正田 純一、松崎 靖司、田中 直見：インチンコウ湯(TJ-135)の投与により自覚症状ならびに肝機能障害の改善を認めた原発性硬化性胆管炎の1症例、第40回日本胆道学会学術集会、2004
 21. 添田 敦子、安部井 誠人、柿木 信重、正田 純一、松崎 靖司、田中 直見：希な合流形態を呈した膵・胆管合流異常症の1例、第40回日本胆道学会学術集会、2004
 22. 池上 正、松崎 靖司、福島 清乃、正田 純一、田中 直見：UDCAによる肝硬変患者による血清中ホスホリパーゼA2発現抑制、第3回東日本胆汁酸研究会、2004
 23. 正田 純一、加納 雅仁、松崎 靖司、田中 直見、三浦 哲男、山本 雅浩、宇都宮 洋才、小田 高司、鈴木 洋史、杉山 雄一：Genipin (インチンコウ湯生薬成分)はMrp2を標的に、その毛細胆管への小胞輸送を促進し、胆汁酸非依存性利胆を誘発する、第3回東日本胆汁酸研究会、2004
 24. 本多 彰、土井 幹雄、松崎 靖司、正田 純一、安部井 誠人、田中 直見、G. Salen：脳髄黄色腫(CTX)における核内受容体FXR標的遺伝子の選択的発現調節、第3回東日本胆汁酸研究会、2004
 25. 千葉 俊也、松崎 靖司、徳植 公一、田中 直見、秋根 康之：肝癌における陽子線照射療法の長期成績と適応、第40回日本肝癌研究会、2004
 26. 徳植 公一、秋根 康之、井垣 浩、幡多 政治、影井 兼司、菅原 信二、大西 かよ子、大原 潔、松崎

- 靖司、田中 直見：新陽子線施設における肝細胞癌に対する陽子線治療初期報告、第40回日本肝癌研究会、2004
27. 池上 正、松崎 靖司、田中 直見：ウルソデオキシコール酸(UDCA)によるSN-38誘導性アポトーシスの増強作用、第90回日本消化器病学会総会、4月、2004
28. 宮崎 照雄、松崎 靖司、軽部 真明、忠願寺 義通、田中 直見：肝障害ラットにおけるタウリンの肝障害・線維化抑制効果、第90回日本消化器病学会総会、2004
29. 南木 融、大木 圭子、飯塚 儀明、澤畑 辰男、竹越 一博、磯部 和正、川上 康、松崎 靖司：LgH遺伝子CDR3領域の monoclonality 解析—慢性C型肝炎患者を対象として—、日本臨床検査自動化学学会、2004
30. 大木 圭子、南木 融、石島 道邦、及川 仁、飯塚 儀明、澤畑 辰男、松崎 靖司：免疫・血清B型肝炎ウイルスのPre-core領域の解析、第53回日本医学検査学会、2004
31. 吉田 正、松崎 靖司、池澤 和人、牧野 維斗映、設楽 佐代子、白石 貴久、田中 直見：UDCA投与が有効であった生活習慣病非合併若年性NASHの一例、第40回日本肝臓学会総会、2004
32. 宮崎 照雄、松崎 靖司、軽部 真明、忠願寺 義通、田中 直見：肝障害ラットの肝障害、線維化に対するタウリン投与効果と肝内タウリントランスポーター発現分布との関連、第40回日本肝臓学会総会、2004
33. 忠願寺 義通、坂本 琢、村山 巖一、伊藤 ゆみ、松田 貴子、鈴木 伸治、佐崎 なほ子、藤木 和彦、松崎 靖司、田中 直見：難治性C型慢性肝炎のIFNa+Ribavirin併用療法におけるIFNβ1日2回導入療法の意義randomized controlled trialによるHCV dynamicsと治療効果の検討、第40回日本肝臓学会総会、2004

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
分担研究報告書

石川県における肝炎ウイルス検診の現況

分担研究者 金子周一 金沢大学大学院医学系研究科消化器内科教授

研究要旨：石川県ではC型肝炎協議会をつくり、石川県下の市町村ではほぼ統一した形で肝炎ウイルス検診を実施してきた。平成15年度に改訂された診断、検診後の方針に従い、平成16年度の検診を実施した。市町村により受診率や検診受診率にばらつきがみられたものの、精密検査のやり方は統一され、各保健所で行われた事例検討会において精密検査受診者の全例の検討がなされた。市町村による事後指導が行なわれ、精密検査後の観察状況が示された。

A. 研究目的

平成14年よりC型肝炎ウイルスおよびB型肝炎ウイルスに対する肝炎ウイルス検診が老人保健法にもとづいて実施されている。この検診を効率良く実施する方法を検討するため、石川県の健康福祉部を中心とした検診体制を確立し、協議会を通じてその問題点、改善点を明らかにし、有効性を検証している。

B. 研究方法

14年度からC型肝炎協議会を設立し、石川県における検診方法を継続検討している。

検診の精度を上げること、および事後の経過観察が重要であるとの観点から、1)住民が検診をうける際に、行政が関与することの通知と同意をうる。2)精密検査依頼書を県下で統一して行う。3)住民、検診担当医、精密検査担当医にたいする手引きを作成する。4)精密検査の受診機関は指定しないものの、精密検査の方法を指定し精密検査の精度を高める。5)各保険所に分かれ、検診担当医・精密検査担当医に対して、全症例に対する事例検討会を行う。6)前年度の陽性者に対して、保健師による事後調査を行う。7)保健師、検査センター、事務官を対象に研修会を開き、肝炎ウイルス検診に対する理解を深めることとした。

C. 研究結果

1) C型肝炎協議会

平成14、15年に引き続き平成16年度は1度の協議会を開催した。平成14、15年度検診の問題点を明らかにし、16年度の検診の方針を定めた。問題点として14年度には診断項目に“異常なし”が、検査後の方針の項目に、“経過観察の必要なし”あったため、経過観察が必要な肝炎ウイルス陽性症例が定期観察からみれる恐れがあった。15年度の精密検査結果の項目から、“異常なし”を削除し、検査後の方針のところは、“追跡調査も治療も不要”と具体的に記載することとした結果15、16年度はほぼ全ての症例が検査後の方針が“追跡調査が必要”とされた。

また精密検査担当医にC型肝炎ウイルスおよびB型肝炎ウイルス感染者の診断の手引き・フローチャートを添付した結果、精密検査診断結果もほぼ妥当なものとなった。

さらに昨年度に引き続き精密検査担当医が事例検討会に出席するよう保健所からの連絡を徹底することが求められた。

また要精密検査対象者の精密検査受診率をあげるために、新たに保健士が使用する患者説明用パンフレットを作成し、受診奨励に活用する事となった。

2) 精密検査

平成15年度に引き続き平成16年度も精密検査の方法に必ず画像診断を加えることが徹底され、ほとんどの症例で超音波あるいはCTによる画像診断が行われていた。検査後の方針も、“経過観察の必要なし”として、検診のしっぱなしになる例がほとんどなかった。

3) 事例検討会

精密検査が行われた全例について、各保険所で事例検討会が行われた。検診担当医および精密検査担当医のうち、平成14、15年度にも平成16年度にも参加しない担当医がみられ、こうした医師の精密検査結果や事後の観察が不十分である可能性が指摘された。事例検討会では1例毎に症例の検討が行われ、各例の問題点や今後の方針が明らかとなった。特に全体として抗ウイルス療法であるインターフェロン療法が選択される率が少なく、今後の課題であった。

4) 前年度陽性者の事後調査

14年度に要精検となった症例に対して保健士による1年後の状況把握がなされた。14年度中に精密検査を受けなかったが、15年度になり精密検査を受診した群がいる一方、精密検査受診後、定期的に医療機関にかからずいる症例が約10%存在した。また金沢市医師会との共同研究では、精密検査をおこなった翌年の経過観察状況が検討され、肝画像定期観察の頻度、治療状況の問題点が指摘された。

5) 平成15年度の肝炎ウイルス検診の結果

平成16年度の結果は未だまとめられていない。

石川全県下における平成15年度節目検診の受診率は19,752名(40.1%)。要精検率は198名(1.0%)であった。このうち精密検査の受診率は、それぞれ59.1%であった。要指導者検診では、5,794名が受診し、要精検率が166名(2.9%)であった。

D. 考察

石川県では県健康福祉部、保健所、医師会、学術経験者が協議会を設立して、方針を決定している。この会において平成14年度の問題点として示された、精密検査の診断名、検査後の方針は平成15年度の検診では大きく改善され、平成16年度でも維持されていた。すなわち肝炎ウイルス陽性症例は“異常なし”という診断や“追跡調査の必要なし”という検診後方針がされることが無くなり、医療サイドによって、少なくとも経過観察されていくことが期待される。

一方、患者が医療機関を受診しなくなる、あるいは受診機関が適切な経過観察をしないなどの問題が残る。そこで平成15年度に平成14年度に陽性となった患者に対して、保健師が事後観察を行う取り組みを行ない、約10%の症例が精密検査後、医療機関を受診しなくなっていた。再度定期観察されていくために、各保険所の事後調査の取り組みが重要であると思われる。また経過観察されていても、その方法や治療に関しての問題点もこの事後調査より明らかになっており、医療機関側の実態もあらためて把握する必要があると思われる。

検診の受診率は4割程度と低いのが問題であり、特に市町村によるばらつきがみられ、この3年間を通じて変わっていない。精密検査の受診率もおおむね変わっておらず、要精検者の受診率向上のための方策が必要である。市町村によって、こうした受診率や精検受診率にばらつきがみられたものの、精密検査にいたる方法等に市町村に大きな違いは認められなかった。

E. 結論

石川県下の市町村でほぼ統一した形で肝炎ウイルス検診が実施された。当初の問題とであった診断や検診後の方針は、平成15年度にはほぼ統一され、平成16年度もその精度は維持された。また事後調査により精密検査後の観察状況が把握された。市町村により受診率や検診受診率にばらつきがみられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 印刷物

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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):867-75, 2004.
- 5) Y Nakamoto, T Suda, T Momoi and S Kaneko. Different procarcinogenic potentials of lymphocyte subsets in a transgenic mouse model of chronic hepatitis B. *Cancer Res* 64(9):3326-3333, 2004.
- 6) 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.
- 7) 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 石川県健康福祉部健康推進課。
- 8) 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 石川県健康福祉部健康推進課。

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）
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）

分担研究者； 佐田通夫 久留米大学医学部第2内科学講座 教授
研究協力者； 長尾由実子 久留米大学先端癌治療研究センター肝癌部門 講師
研究協力者； 川口 巧 久留米大学医学部第2内科学講座 助手

研究1；慢性肝疾患におけるインスリン抵抗性の検討

研究2；久留米医療圏の肝炎ウイルス検診の状況

研究要旨：**研究1**；C型肝炎ウイルス(HCV)は、肝疾患だけでなく肝疾患以外の重篤な疾患（肝外病変）の発症にも関与している。糖尿病もHCVの肝外合併症の一つとして指摘されてきたが、エビデンスには乏しかった。我々は、正常人および非硬変の慢性肝胆道系疾患患者を対象とし、インスリン抵抗性を評価した。その結果、C型慢性肝炎患者は、他の肝疾患患者に比べインスリン抵抗性が高かった。肝炎の程度とインスリン抵抗性との間に有意な差は認めなかった。また、genotypeとインスリン抵抗性の間にも関与はなかったが、HCVコア抗原高値の慢性肝炎患者の方が、コア抗原低値の患者よりも有意にインスリン抵抗性が高かった。つまり、HCVコアがインスリン抵抗性発現に関与することが示唆された。慢性肝障害や肝癌の発生予防だけにとどまらず肝外病変に関与する合併症の対策は、HCVキャリアである住民や患者にとってQOLの低下や医療費の負担軽減につながるものである。**研究2**；久留米医療圏においては、肝がん予防対策が行政上の重要課題であり、HCV検診の充実が求められる現状にある。平成14年度の肝炎ウイルス検診の精密検査実施における問題点として、①精密検査内容が不十分、②治療方針が不明確、③定期的な経過観察をしない、④精密検査結果の報告書を郵送しない、⑤患者への説明が不十分という点があげられた。平成15年度は、陽性者のうち継続的な経過観察や治療が必要とされた住民については、「経過観察者」「治療中の者」「治療中断者」に分類し、各々のフォロー方法を検討した。肝炎ウイルス検診は、平成17年、18年度の2年を残すのみであり、受診者の掘り起こしを図ることと、要精密者の精密医療機関未受診者をなくすこと、さらに持続感染者の医療機関からの脱落を防ぐことなど課題も多い。

研究1；慢性肝疾患におけるインスリン抵抗性の検討

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)は、肝疾患だけ

でなく肝疾患以外の重篤な疾患の発症にも関与している。糖尿病もHCVの肝外合併症の一つとして指摘されてきたが、エビデンスには乏しかった。現在までに糖尿病は肝細胞癌発生の危険因子であり、肝硬変の予後因子であること、またC型肝硬変患者には他の肝疾

患に比較し糖尿病の合併率が高いことがわかっている。我々は、正常人および非硬変の慢性肝胆道系疾患患者を対象とし、インスリン抵抗性を評価した。

B. 対象と研究方法

対象は、久留米大学第2内科受診患者のうち、C型慢性肝炎158名、B型慢性肝炎54名、自己免疫性肝炎36名、脂肪肝40名、原発性胆汁性肝硬変症49名、正常20名において、空腹時血糖値、空腹時インスリン値、HOMA-IR値を測定した。さらに、C型慢性肝炎患者については、肝炎の程度(A0, A1, A2, A3)とインスリン抵抗性との関連、HCV genotypeとインスリン抵抗性との関連、さらにHCVコア抗原量とインスリン抵抗性との関連を検討した。

C. 研究結果 (図1, 2)

C型慢性肝炎患者は、他の肝疾患患者に比べインスリン抵抗性が高かった。肝炎の程度とインスリン抵抗性との間に有意な差は認めなかった。また、genotypeとインスリン抵抗性の間にも関与はなかったが、HCVコア抗原高値の慢性肝炎患者の方が、コア抗原低値の患者よりも有意にインスリン抵抗性が高かった。つまり、HCVコア蛋白がインスリン抵抗性発現に関与することが示唆された。

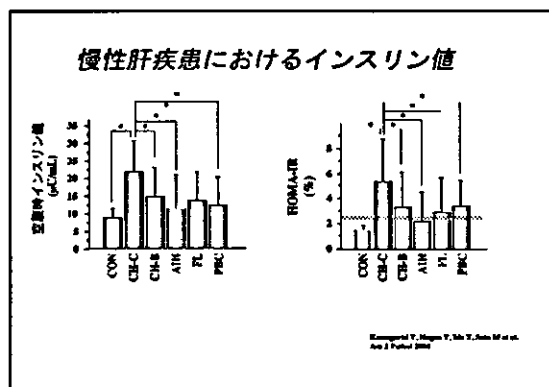
D. 考察並びに結論

HCVコア蛋白がインスリン抵抗性発現に関与することが示唆された。C型慢性肝炎では、他の肝疾患患者に比べてインスリン抵抗性が強く、その機序としてHCVコア蛋白によって誘導されたSOCS3が、insulin receptor substrate (IRS) のプロテアソームにおける分解を引き起こすといった肝細胞

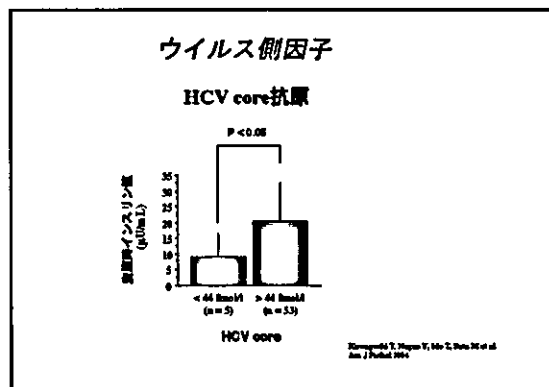
内での分子メカニズムを証明した(Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M et al, Am J Pathol 2004)。

慢性肝障害や肝癌の発生予防だけにとどまらず様々な肝外病変としての合併症対策は、HCVキャリアである住民や患者にとってQOLの維持や医療費の負担軽減につながるものである。

(図1)



(図2)



研究2: 久留米医療圏の肝炎ウイルス検診の状況

A. 目的と背景

(1) 久留米医療圏の肝がんの現状

平成10年～平成14年の5年間に久留米医療圏では、男性786名、女性312名が肝がん及び肝内胆管がん（以下肝がんと表記）で死亡

しており、年間200名以上の住民が死亡している状況である。

平成12年の肝がん年齢調整死亡率でみると、福岡県は男性人口10万対44.7で全国一位、女性は12.6で同三位である。久留米医療圏では、平成10年～平成14年を平均した肝がん年齢調整死亡率は、いずれも県を上回っている。つまり、久留米医療圏では、肝がん予防対策は行政上の重要課題であり、C型肝炎ウイルス検診の充実が求められる現状にある。

B. 結果

(1) 老人保健事業における肝炎ウイルス検診の状況

久留米医療圏におけるC型肝炎ウイルス検診の対象者数は、102,505名で平成15年度の受診者数は、7,273名である。このうち要精密者数は161名(2.2%)で、実際に医療機関を受診したことが確認された住民は108名である。108名のうち、要経過観察者は73名(感染既往1名、無症候性キャリア25名、慢性肝炎あるいは肝硬変47名)、要治療者は32名(全員が慢性肝炎あるいは肝硬変)、不明が3名であった。要治療者のうちインターフェロン療法の適応があると判断された者は5名であった。

(2) 久留米保健福祉環境事務所における肝がん予防対策事業の取り組み

久留米保健福祉環境事務所では、平成12年度に久留米大学医学部第2内科、久留米・小郡三井、大川三瀧・浮羽の各医師会と協力し、久留米地区保健医療圏における肝がん予防対策医療関係者連絡会議を設置した。平成13年度には、久留米保健福祉環境事務所における市町独自の肝炎ウイルス検診を実施し、平成14年度から老人保健法による肝炎ウイ

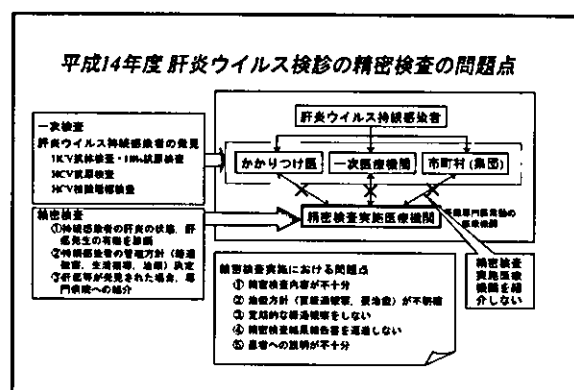
ルス検診へとつなげている。平成15年3月には、久留米大学第2内科の協力で、肝がん予防対策マニュアルを作成し、平成16年3月には、医療関係者連絡会議での検討のもと肝がん予防対策診療の手引きを作成し、久留米医療圏における肝がん予防対策を推進している。

(3) 平成14年度の肝炎ウイルス検診の精密検診の問題点(図3)

精密検査実施における問題点として、下記の点があげられていた。

- ① 精密検査内容が不十分
- ② 治療方針(要経過観察, 要治療)が不明確
- ③ 定期的な経過観察をしない
- ④ 精密検査結果報告書を返送しない
- ⑤ 患者への説明が不十分

(図3)



C. 考察

平成15年度の要精密検査受診者のフォロー体制として、下記に示す通りに実施した。

- ① 経過観察者：
 1. 精密検査受診後に電話でフォロー
 2. 住民健診時に状況把握
 3. 肝がん予防教室への案内と勧誘

4. 初回訪問後, 2年間は定期訪問・電話でフォローし, エコー検査を含めた受診勧奨を実施
- ② 治療中の者:
1. 医療機関からの連絡を受けて家庭訪問対応
 2. 住民健診時に状況把握
 3. 肝がん予防教室への案内と勧誘
 4. 初回訪問後, 2年間は定期訪問・電話でフォローし, エコー検査を含めた受診勧奨を実施
- ③ 治療中断者
1. 医療機関からの連絡を受けて家庭訪問対応
 2. 住民健診時に状況把握
 3. 肝がん予防教室への案内と勧誘
 4. 定期的に訪問・電話で受診勧奨. 受診に繋がらず, 主治医がある場合は現状報告と対応を依頼
- D. 研究発表
1. 論文発表
 - ① Nagao Y, Sata M. Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol* 19: 1101-1113, 2004.
 - ② 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.
 - ③ 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.
 - ④ 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.
 - ⑤ Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Excavation of oral erosive lichen planus by combination of interferon α -2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med* 15: 237-241, 2005.
 - ⑥ 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 - I. 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.
 - ⑦ 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.
 - ⑧ 長尾由実子, 佐田通夫. 臨床消化器

病学 A型肝炎. 朝倉書店 東京
in press

- ⑨ 長尾由実子, 佐田通夫. 臨床消化器
病学 肝炎ウイルスによる肝外病変
朝倉書店 東京 in press
- ⑩ 長尾由実子, 佐田通夫. 専門医のため
の消化器病学 A型肝炎 医学書
院 東京 in press

2. 学会発表

- ① 長尾由実子, 佐田通夫. 扁平苔癬と
インターフェロン治療—組織学的長期予後とリスク症例— 第83回日本
消化器病学会 九州支部例会 (久留米)
- ② 神代龍一, 井出達也, 田中一雄, 長尾
由実子, 佐田通夫. シンポジウム
HCV Hyperendemic area からみた
肝癌撲滅戦略 第63回日本癌学会
(福岡)
- ③ 安東栄治, 黒松亮子, 佐田通夫. 慢性
肝疾患患者に対する肝細胞癌のスク
リーニングにおける CT 及び
PIVKA-II の有用性 DDW-Japan
(第42回日本消化器集団検診学会
大会, 第8回日本肝臓学会大会, 第4
6回日本消化器病学会大会) (福岡)
- ④ 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 core down-regulates

insulin receptor substrate (IRS)1
and IRS2 through up-regulation of
suppressor of cytokine signaling 3
in HEPG2 cells. 55th Annual
Meeting of the American
Association for the Study of Liver
Diseases (Boston, USA).

- ⑤ Kawaguchi T, Nagao Y, Yoshida T,
Tanaka K, Ide T, Harada M,
Kumashiro R, Sata M. Causal
relationship between hepatitis C
virus infection and the
development of type 2 diabetes
mellitus in a hepatitis C virus
hyperendemic area. 55th Annual
Meeting of the American
Association for the Study of Liver
Diseases (Boston, USA).

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

相談活動から見てきた肝炎対策

高島 譲二（日本肝臓病患者団体協議会事務局長）

研究要旨

同病者による相談活動を行っている肝臓病患者会へのアンケート調査からまとめた。

分担研究協力者

西村慎太郎

（日本肝臓病患者団体協議会 常任幹事）

I. 協力いただいた患者会

医師を招いて療養相談会を行ったり、事務所を設けて同病者による相談活動を行っている患者会から下記の団体に協力を求めた。

千葉肝臓友の会
東京肝臓友の会
京都肝炎友の会
大阪肝臓友の会
肝炎友の会兵庫
広島肝炎友の会

2. 相談者から寄せられた相談では

- * ドクターハラスメント
- * 医療機関などでのキャリアへの対応で偏見差別
- * 十分な相談と治療法の選択への対応不足
- * 診療情報の提供と自己決定
- * 治療方針への疑問、不信
- * 複雑化する治療法・説明の難しさと理解許容限度
- * 不況による経済的困難

→ 「医療」からの脱落

- * 患者の高齢化と重症化

3. 相談活動から求められる対策

- ①ウイルス検査の場の十分な提供と費用の低

廉化

検査受付時期と検査実施箇所の拡充

- ②相談・カウンセリングの施設が必要
保健所、保健センターの活用と保健師などへの研修の強化
- ③専門医療機関のリスト化とかかりつけ医の連携（専門医の養成再配置と地域医師会への協力要請の徹底）
- ④慢性肝炎の時期を含めた発がん再発予防対策（発がん予防、再発予防薬の開発等）
- ⑤複雑化するB型肝炎治療 診断と治療法の選択（治療マニュアルの作成、患者向け解説書が必要）
- ⑥学会、医師会、行政、患者会の連携の強化
地域ごとの肝炎肝癌対策協議会の立ち上げなど
- ⑦「肝臓病教室」の制度化と大量開催
市町村保健センターを中心に肝臓専門医の協力を仰ぎながら、ウイルスキャリアとその家族を対象に行う

4. 患者会からの提案

①個人情報保護法の施行（4月）と診療情報の提供

厚労省の「診療情報の提供に関する指針 6 診療中の診療情報の提供」では、次のように記されている。

○ 医療従事者は、原則として、診療中の患者に対して、次に掲げる事項等について丁寧に説明しなければならない。

(1)現在の症状及び診断病名

(2)予後

(3)処置及び治療の方針

(4)処方する薬剤について、薬剤名、服用方法、
効能及び特に注意を要する副作用

(5)代替的治療法がある場合には、その内容及び利害得失（患者が負担すべき費用が大きく異なる場合には、それぞれの場合の費用を含む。）

(6)手術や侵襲的な検査を行う場合には、その概要（執刀者及び助手の氏名を含む。）、危険性、実施しない場合の危険性及び合併症の有無

(7)治療目的以外に、臨床試験や研究などの他の目的も有する場合には、その旨及び目的の内容

上記のことを診療の場で行うことは、「肝臓病教室」とあわせて、患者が積極的に治療にのぞむために重要なことである。

②「肝臓週間」の積極的な活用

毎年5月第4週に行われる「肝臓週間」（ウイルス肝炎研究財団主催）に下記事項を全国一斉の啓発活動に活用する。

1) ウイルス検査の受診勧奨

2) 要治療者と肝臓専門医の橋渡し

3) 肝がん撲滅のための適切な慢性肝炎治療法の啓発（数多くの肝臓病講演会を全国各地での開催）

以上を行政、学会、財団が協力して肝臓週間で行えるようにする。また、週間期日前からマ

スメディアも活用し、広く国民に周知する。

③「療養手帳」と災害対策

肝炎患者のための「療養手帳」を普及する。この手帳は、患者自身が病態の把握に役立つ内容とする。また、「手帳」には、大規模災害時に役立てるように、「必要不可欠な治療」の受療状況が記載できるようにする。

感染成立に必要な最少HBV量（コピー/ml）の決定

主任研究者 吉澤 浩司¹⁾

研究協力者 田中 純子¹⁾、片山 恵子¹⁾、熊谷 純子¹⁾、小宮 裕¹⁾、
柚木 久雄²⁾、水井 正明³⁾、友栗 徹士⁴⁾、早坂 郁夫⁴⁾、

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

2) 日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部

3) 広島県赤十字血液センター

4) (株)三和化学研究所 熊本霊長類パーク

研究要旨

HBV感染に感受性を持つ実験動物であるチンパンジーを用いて、核酸増幅検査(Nucleic acid Amplification Test : NAT)により、in-vitroで定量値として表示されるB型肝炎ウイルス量(HBV DNA量、copy/ml)と感染価の関係を明らかにすることを目的とした感染実験を行った。その結果、HBV感染に必要な最少HBV量はin-vitroで表示されるHBV DNA量に換算して、10コピーオーダーであることが明らかとなった。

A.研究目的

HBV感染に感受性を持つ実験動物であるチンパンジーを用いて、核酸増幅検査(Nucleic acid Amplification Test : NAT)により、in-vitroで定量値として表示されるB型肝炎ウイルス量(HBV DNA量、copy/ml)と感染価の関係を明らかにし、感染に必要な最少HBV量を決定する。

B.対象と方法

1) passage血清を得るための実験

チンパンジーNo.246(13歳、オス、体重60.7kg)に感染早期のヒト由来の新鮮凍結血漿(HBV DNA量： 6.9×10^4 copies/ml、HBsAg陽性、HBcAb陰性、HBsAb陰性、genotype A)を1ml接種した。接種後の経過は、図-1の通りである。

接種後8週目に採取した血清を“passage

血清：P-8”とした。

2) 感染価を決定するための実験

接種用の個体は、チンパンジーNo.272(9歳、オス、体重58.7kg)、チンパンジーNo.279(8歳、オス、体重51.4kg)、チンパンジーNo.280(8歳、オス、体重39.4kg)の3頭を用いた。

passage血清P-8を被接種チンパンジーの自己血清で 10^N 倍に段階稀釈し、Taq Man PCRによりHBV DNA量を同時測定した(表-1)。いずれの血清も 10^4 倍まで正しく稀釈されていることを確認し、 10^6 倍稀釈、 10^8 倍稀釈の血清にはそれぞれ10コピーオーダー、1コピーオーダーのウイルスを含むものとして、接種材料に用いた。

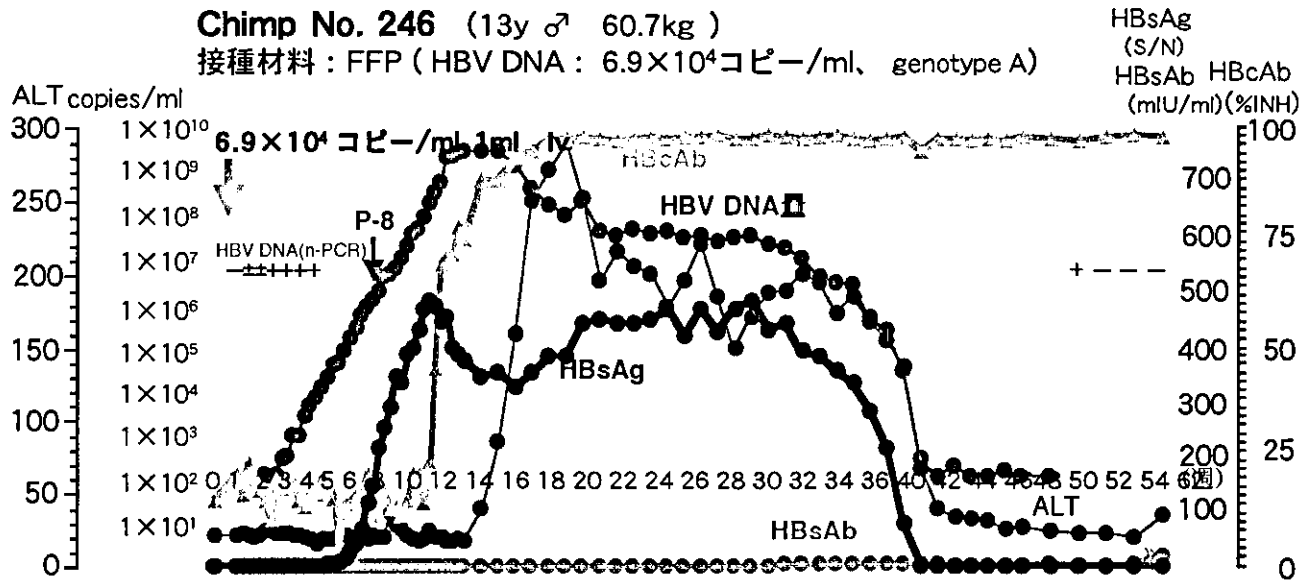


図-1： passage血清を得るための感染実験と全経過

表-1： 被接種チンパンジーの自己血清による
 段階希釈サンプル中のHBV DNA量

被接種 Chimp	稀釈倍率	P-8	$\times 10^1$ 倍	$\times 10^2$ 倍	$\times 10^3$ 倍	$\times 10^4$ 倍	$\times 10^5$ 倍	$\times 10^6$ 倍
		HBV DNA (Taq Man PCRによる実測値)						10コピー/ml
		コピー/ml	コピー/ml	コピー/ml	コピー/ml	コピー/ml	オーダー	オーダー
C-272		2.6×10^6	2.3×10^5	2.0×10^4	2.0×10^3	1.7×10^2	<100	<100
C-279		2.6×10^6	2.0×10^5	2.4×10^4	2.0×10^3	2.4×10^2	<100	<100
C-280		2.6×10^6	2.3×10^5	2.3×10^4	1.6×10^3	2.8×10^2	<100	ND

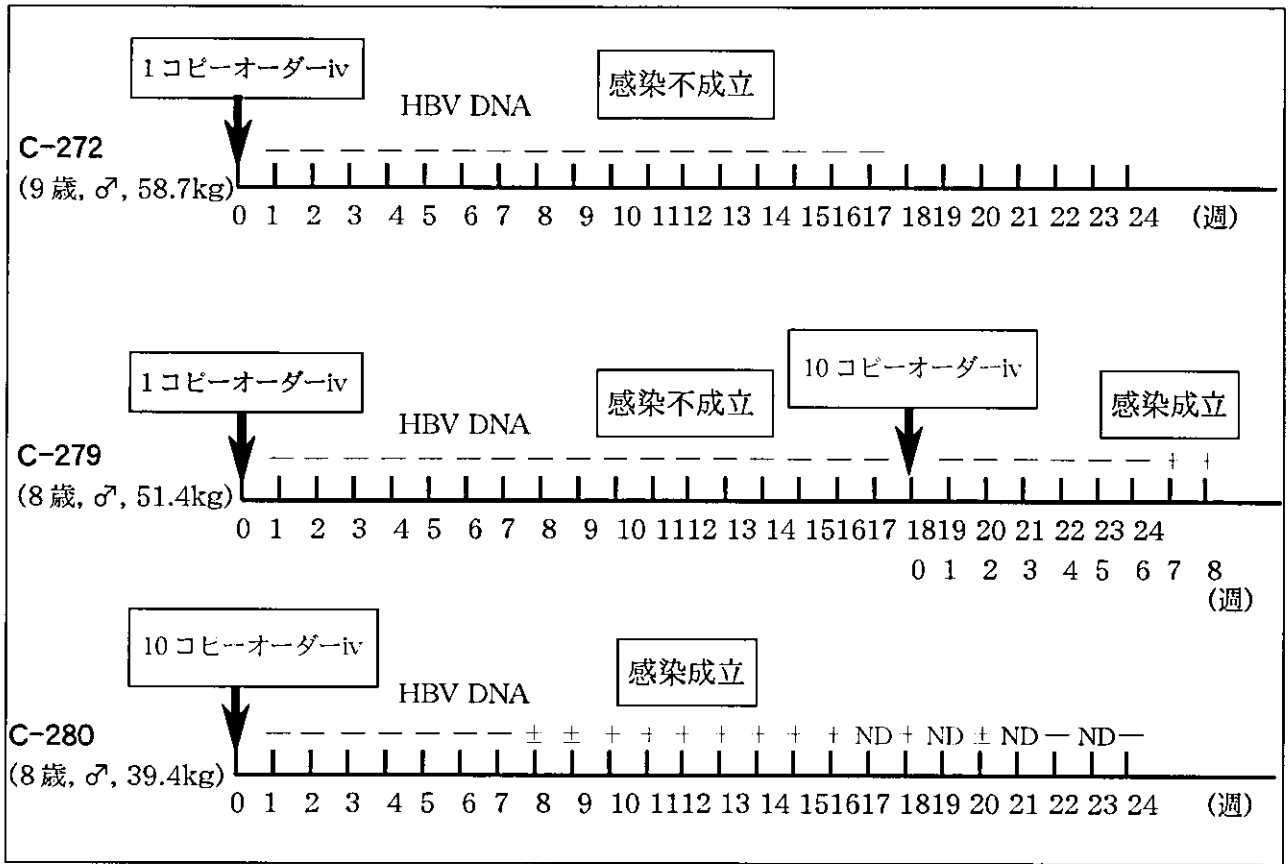


図-2: 感染価決定実験の接種経過と結果

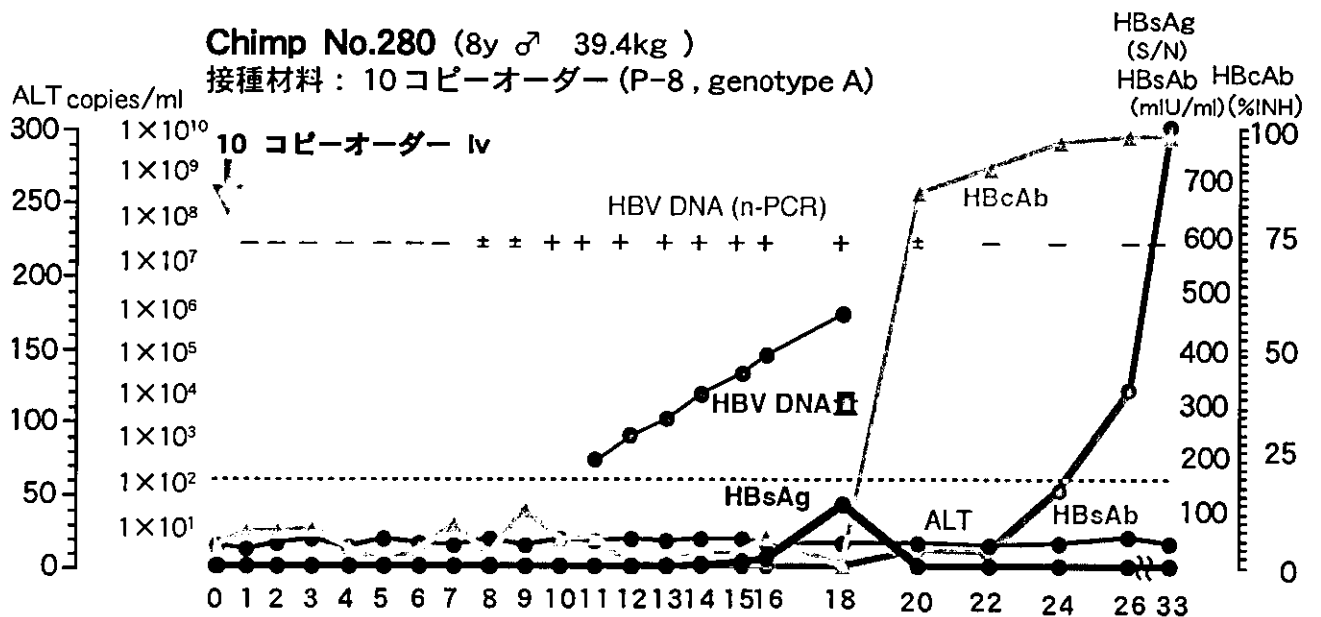


図-3: HBV(10コピーオーダー)を接種したチンパンジーの経過 -Chimp No.280-

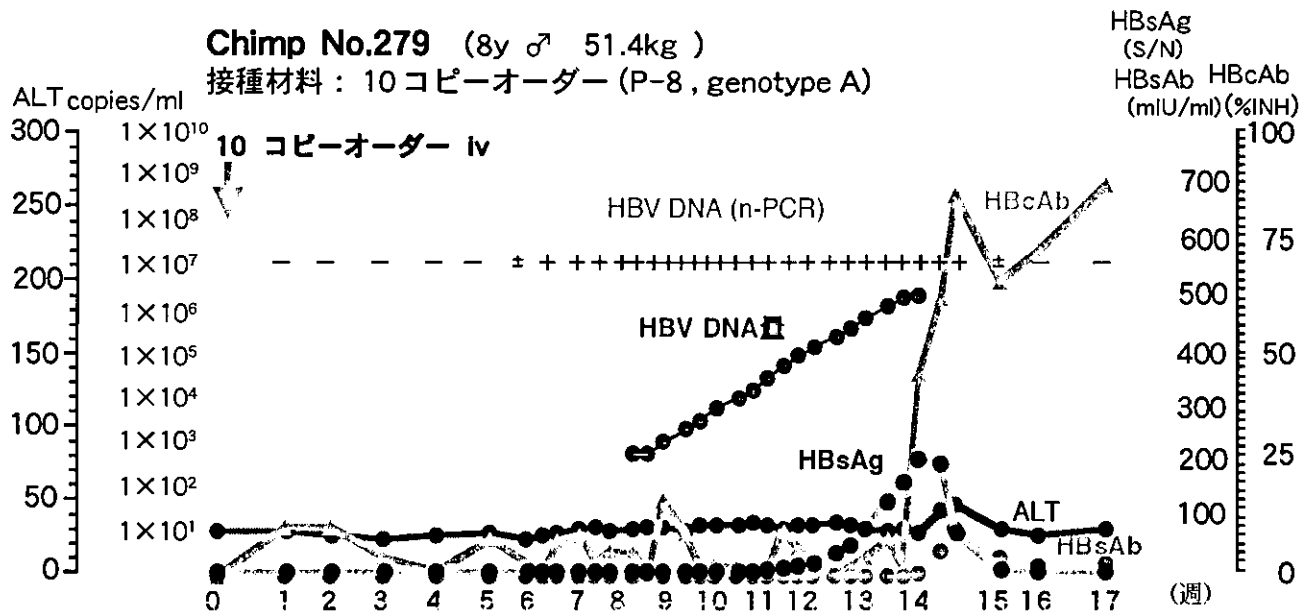


図-4：HBV(10コピーオーダー)を接種したチンパンジーの経過 -Chimp No.279-

C.結果

1) passage血清を得るための実験

passage血清とした血清P-8は、HBV DNA量： 2.6×10^6 copies/ml、HBsAg陽性、HBcAb陰性であった。

2) 感染価を決定するための実験

1コピーオーダーのウイルスを接種したチンパンジーNo.272及びNo.279では、接種後17週目までの経過観察期間内に、感染の成立は認めなかった(図-2)。

次に、17週目まで経過を観察し、感染が成立しなかったチンパンジーNo.279とチンパンジーNo.280に10コピーオーダーのウイルスを接種し、経過を観察した。その結果、チンパンジーNo.279は、接種後7週目に、また、チンパンジーNo.280は接種後8週目に、末梢血中にHBV DNAが出現し、感染の成立が確認された(図-2)。

10コピーオーダーのウイルスを接種し、感染が成立した2頭のチンパンジーの経過をみると、チンパンジーNo.280では、接種後8週目から末梢血中にHBV DNAが出現し、チンパンジーNo.279では、接種後7週目から、末梢血中にHBV DNAが出現した。

一方、HBs抗原は、チンパンジーNo.280では、接種後14週目から、チンパンジー

No.279は接種後10週目から検出されており、また、2頭ともALT値の変動は認められなかった(図-3、図-4)。

D.考察

感染ごく初期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、in-vitroで表示されるHBV DNA量に換算すると、10コピーオーダーであることが明らかとなった。

E.研究発表、文献

1. 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
2. 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

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

- 2倍に増えるために要する時間（doubling time）と
10倍に増えるために要する時間（log time）の測定、算出 -

分担研究者 田中 純子¹⁾
研究協力者 吉澤 浩司¹⁾、片山 恵子¹⁾、熊谷 純子¹⁾、小宮 裕¹⁾、
柚木 久雄²⁾、水井 正明³⁾、友栗 徹士⁴⁾、早坂 郁夫⁴⁾、
1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学
2) 日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部
3) 広島県赤十字血液センター
4) (株)三和化学研究所 熊本霊長類パーク

研究要旨

HBV感染初期のチンパンジーの末梢血中におけるHBV DNAの増加速度は、HBV DNA量が 10^2 コピー/mlを超えた段階では、接種したHBV量に関わらず、2倍に増えるために要する時間（doubling time）は1.6～1.7日であり、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。

A. 研究目的

HBV感染に感受性を持つ実験動物であるチンパンジーにHBVを接種して、末梢血中のHBV DNA量を経時的に追跡し、核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test：NAT）により、HBV DNAが検出されるまでの時間、およびHBV DNA量が定量可能となる 10^2 コピー/mlを超えた段階での末梢血中での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）を算出する。

B. 対象と方法

1) チンパンジー

チンパンジーNo.279（C-279：8歳、オス、体重51.4kg）、チンパンジーNo.280（C-280：8歳、オス、体重39.4kg）、およびチンパンジーNo.246（C-246：13歳、オス、体重60.7kg）の計3頭を用いた。

2) 接種材料

C-279、およびC-280には、HBV感染早期のヒト新鮮凍結血漿（genotype A）をチンパンジーに接種して得られたpassage血漿“P-8”10コピー相当のHBVを経静脈的に接種した。

また、C-246には、HBV感染早期の

ヒト新鮮凍結血漿 (genotype A) 6.9×10^4 コピーを経静脈的に接種した。

接種個体と接種材料は、表-1 に示す通りである。

3) 接種後の追跡方法

午前9時から10時の間の定刻に採血を行い、追跡した。

血清中のHBV DNAは、nested PCR法により検出を行い、経過を追跡し、実験終了後にTaq Man PCR法によりHBV DNA量を同時測定した。

C. 結果

感染が成立する最少HBV量(10コピー相当、genotype A)を接種したC-279、C-280の経過をそれぞれ図-1、図-2に示す。

2頭とも、末梢血中のHBV DNAは、接種後6週から8週目に、nested PCR法により検出可能な量に達し、さらに、C-279では接種後8週目、C-280は11週目に、HBV DNAが定量可能な量に達して、logスケールで直線的に増加した。

一方、多量のHBVを接種したC-246の経過を図-3に示す。

genotype Aの 6.9×10^4 コピーを接種したC-246では、末梢血中には接種後2週目からnested PCR法によりHBV DNAが検出され、3週目から定量可能な 10^2 コピー/mlに達し、logスケールで直線的に増加した。

これら3頭の感染初期の末梢血中におけるHBV DNAの動態を図-4に示す。logスケールで直線的に増加するHBV DNAの定量結果から、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)は、1.6から1.7日、10倍に増えるために要する時間(log time)は、7.7から8.6日と算出された(表-2)。

表-1 接種したHBV量とHBVのgenotype

チンパンジー	接種材料
Chimp No. 279 (8y ♂ 51.4kg)	P-8 : 10^1 コピー オーダー iv genotype A
Chimp No. 280 (8y ♂ 39.4kg)	P-8 : 10^1 コピー オーダー iv genotype A
Chimp No. 246 (13y ♂ 60.7kg)	FFP : 6.9×10^4 コピー iv genotype A

図-1 HBV (10コピーオーダー) を接種したチンパンジーの経過

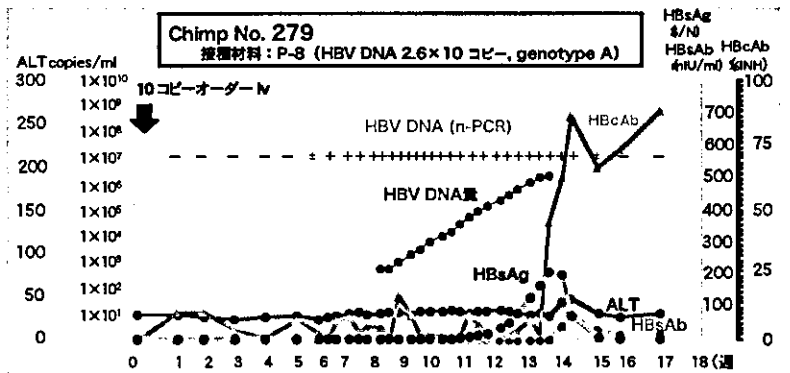


図-2 HBV (10コピーオーダー) を接種したチンパンジーの経過

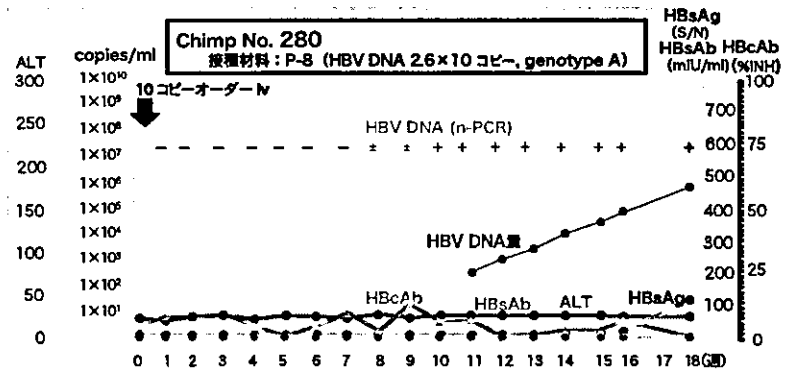
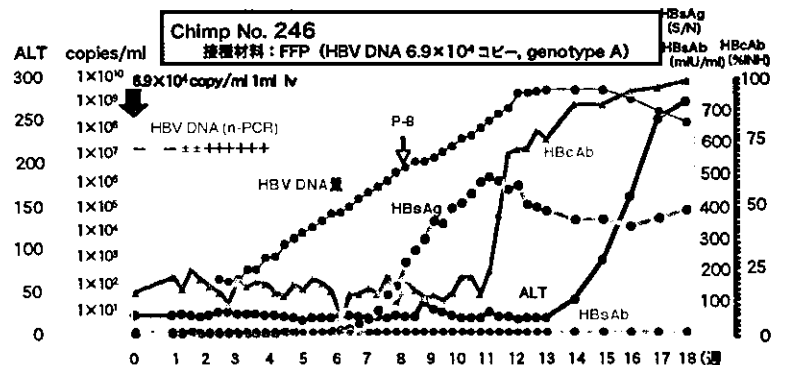


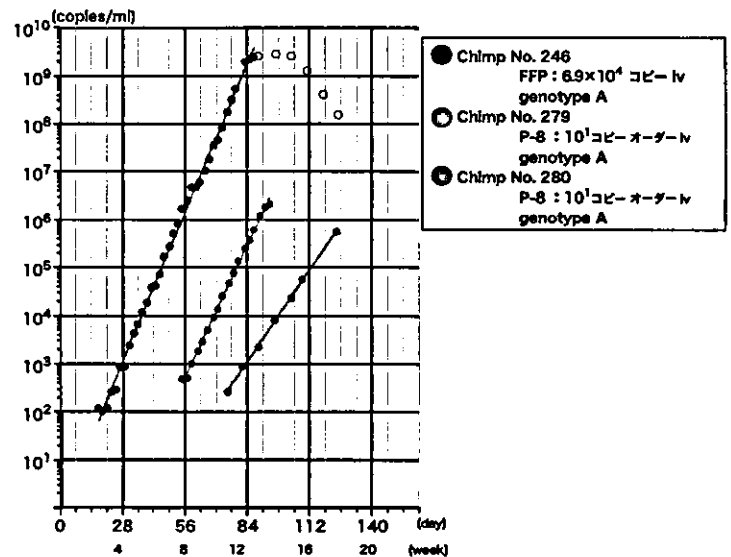
図-3 HBV (6.9×10^4 コピー) を接種したチンパンジーの経過



D. 考察

HBV 感染初期のチンパンジーの末梢血中において、HBV DNA が nested PCR 法で検出されるまでの期間は、接種した HBV 量に左右され、最長で 11 週であること、また、HBV DNA 量が 10^2 コピー/ml を超えた段階では、接種した HBV 量に関わらず、2 倍に増えるために要する時間 (doubling time) は、1.6~1.7 日であり、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。

図-4 HBV感染初期の末梢血中におけるHBV DNAの動態



E. 研究発表、文献

1. Katayama. K, Kumagai. J, Komiya. Y, Mizui. M, Yugi. H, Kishimoto. S, Yamanaka. R, Tamatsukuri. S, Tomoguri. T, Miyakawa. Y, Tanaka. J, Yoshizawa. H:

Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission.

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

2. 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 .

Intervirology.48, 120-123, 2005

表-2 HBV感染初期の末梢血中におけるHBV DNAの動態
— Doubling time と Log time —

	接種HBV DNA量	Doubling time		Log time	
		1.6 ~1.7 day	7.7 ~8.6 day		
Chimp No. 279 (8y ♂ 51.4kg)	10 コピー-オーダーiv. (genotype A)	41 h = 1.7day	205 h = 8.6 day		
Chimp No. 280 (8y ♂ 39.4kg)	10 コピー-オーダーiv. (genotype A)	38 h = 1.6day	191 h = 8.0 day		
Chimp No. 246 (13y ♂ 60.7kg)	6.9×10 ⁴ コピーiv. (genotype A)	37 h = 1.6day	186 h = 7.7 day		