

- 広島県地域保健対策協議会調査研究報告書
(平成16年度慢性肝疾患専門委員会) .
219-221. 2005
- 10) 田中純子、吉澤浩司
肝疾患治療における病診連携のありかた
-HCVをモデルとして-
Medical Practice. 23(1). 103-112.
2006
- 11) 田中純子
わが国のHCV感染の疫学
肝胆膵. 52(1). 7-13. 2006
- 12) Y. Kasai, K. Suzuki, K. Abe, T. Koyama, H. Okamoto.
Genotypes of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan: Results from health-screening program. J Iwate Med Assoc. 57. 419-426. 2005
- 13) 宮坂昭生、熊谷一郎、阿部弘一、他
B型非代償性肝硬変に対するラミブジンの治療効果と限界
消化器科. 4. 358-363. 2005
- 14) 鈴木一幸、阿部弘一、葛西幸穂、黒田英克、葛西和博、三浦義明、小山富子.
HBV遺伝子型別にみた肝癌症例の臨床像、第25回犬山シンポジウム ウイルス肝炎から発癌とその予防
アークメディア. 45-48. 2005
- 15) Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al
Cost-effectiveness of radiofrequency ablation and surgical therapy for small hepatocellular carcinoma of 3cm or less in diameter
Hepatol Res. 33. 241-249. 2005
- 16) Ikeda K, et al.
Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention
Intervirology . 48. 29-38. 2005
- 17) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al.
Anti-carcinogenic impact of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C --- An evidence of a decrease in carcinogenesis rate in a society
Intervirology . 49. 82-90. 2005
- 18) Ikeda K, Kumada H
Locoregional therapy for hepatocellular carcinoma
Tropical J Gastroenterol . 26. 37357. 2005
- 19) 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
- 20) Tamori A, Nishiguchi S, Shiomi S, Hayashi T, Kobayashi S, Habu D, Takeda T, Seki S, Hirohashi K, Tanaka H, and Kubo S
Hepatitis B Virus DNA Integration in Hepatocellular Carcinoma After Interferon-Induced Disappearance of Hepatitis C Virus.
Am. J. Gastroenterol. 100. 1748-1753. 2005
- 21) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Orito E, Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita E, Hino K, Okita K, Murashima S, Sata M, Hoshin H, Miyakawa Y, Iino S, and for the Japanese Acute Hepatitis B Group
Distinct Geographic Distributions of Hepatitis B Virus Genotypes in Patients With Acute Infection in Japan.
J. Med. Virol.. 77. 39-47. 2005
- 22) Orito E, Sugauchi F, Tanaka Y, Ichida T, Sata M, Tanaka E, Okanoue T, Sakugawa H, Watanabe H, Miyakawa H, Nishiguchi S, Kumada H, Ueda R, Mizokami M
Differences of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of Ba, Bj or C in Japan.
Intervirology. 8(4). 239-245. 2005
- 23) Takeda T, Tatsumi N, Nakayama Y, Yasuda T, Nishiguchi S, Seki S
Mode of HCV infection examined by polymorphism of hypervariable region-1 in cases of acute hepatitis C after accidental exposure to blood-borne pathogens.

- J.Med.Virol.. 75(1). 35-41. 2005
- 24)X Yang, P Lu, C Fujii,Y Nakamoto, JL Gao, S Kaneko, PM Murphy, and N Mukaida.
Essential contribution of a chemokine, CCL3, and its receptor, CCR1, to hepatocellular carcinoma progression
Int J Cancer. 118. 1869-1876. 2006
- 25)K Hayashida, A Daiba, A Sakai, T Tanaka, K Kaji, N Inaba, S Ando, N Kajiyama, H Terasaki, A Abe, M Ogasawara, M Kohara, M Harada, T Okanoue, S Ito, and S Kaneko.
Pretreatment prediction of interferon - alfa efficacy in chronic hepatitis C patients
Clin Gastroenterol Hepatol. 3. 1253-1259. 2005
- 26)E Mizukoshi, Y Nakamoto, H Tsuji, T Yamashita, and S Kaneko
Identification of alpha- fetoprotein-derived peptides recognized by cytotoxic T lymphocytes in HLA-A24+ patients with hepatocellular carcinoma
Int J Cancer. 118. 1194-1204. 2005
- 27)M Honda, H Kawai, Y Shiota, T Yamashita, T Takamura, and S Kaneko
cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation
J Autoimmun. 25. 133-140. 2005
- 28)Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue T, Minami M, Chayama K, et al.
Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance
Liver International. Feb;26(1). 31563. 2006
- 29)Tsuge M, Hiraga N, Takaishi H, Noguchi C, Oga H, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, Chayama K, Tateno C, Yoshizato K.
Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus.
Hepatology. Nov;42(5). 1046-54. 2005
- 30)Takahashi S,MChayama K.
Integration of hepatitis B virus DNA and hepatocellular carcinoma.
J Gastroenterol Hepatol.. Aug;20(8). 1141-2. 2005
- 31)Yamaguchi A, Tazuma S, Nishioka T, Ohishi W, Hyogo H, Nomura S, Chayama K.
Hepatitis C virus core protein modulates fatty acid metabolism and thereby causes lipid accumulation in the liver.
Digestive Diseases and Sciences. Juiy;50(7). 1361-71. 2005
- 32)Noguchi C, Ishino H, Tsuge M, Fujimoto Y, Imamura M, Takahashi S, Chayama K.
G to A hypermutation of hepatitis B virus.
Hepatology. ;41(3). 626-633. 2005
- 33)Imamura M, Ogawa T, Sasaguri Y, Chayama K, Ueno H.
Suppression of macrophage infiltration inhibits activation of hepatic stellate cells and liver fibrogenesis in rats.
Gastroentorology. Jan;128(1). 138-146. 2005
- 34)Kanno K, Tazuma S, Nishioka T, Hyogo H, Chayama K.
Angiotensin II participates in hepatic inflammation and fibrosis through MCP-1 expression.
Digestive Diseases and Sciences. May;50(5). 942-8. 2005
- 35)Ito K, Tanaka Y, Ozasa A, Sugiyama M, Ozasa A, Fujiwara K, Sugauchi F, Kato T, Yuen MF, Lai CL, Gish R, Orito E, Ueda R, Mizokami M
T1653 Mutation in the Box Alpha Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Genotype C
Infection

- iClin Infect Dis.. 42(1). 1-7. 2006
- 36)Kurbanov F. Tanaka Y. Fujiwara K. Sugauchi F. Mbanya D. Zekeng L. Ndembi N. Ngansop C. Kaptue L. Miura T. Ido E. Hayami M. Ichimura H. Mizokami M
A New Subtype Ac of hepatitis B virus and Recombination between genotypes A and E in Cameroon.
J Gen Virol.. 86(Pt 7). 2047-2056. 2005
- 37)Fujiwara K. Tanaka Y. Paulon E. Orito E. Sugiyama M. Ito K. Ueda R. Mizokami M. Naoumov NV.
Novel type of hepatitis B virus mutation - "replacement mutation" involving hepatocyte nuclear factor 1 binding site tandem repeat in chronic hepatitis B genotype E.
J Virol. . 79(22). 14404-14410. 2005
- 38)Tanaka Y. Orito E. Yuen MF. Mukaide M. Sugauchi F. Ito K. Ozasa A. Sakamoto T. Kurbanov F. Lai CL. Mizokami M.
Two Subtypes (Subgenotypes) of Hepatitis B Virus Genotype C: A Novel Subtyping Assay Based on Restriction Fragment Length Polymorphism.
Hepato Res. . 33(3). 216-224. 2005
- 39)Sugihara K. Orito E. Tanaka Y. Kato T. Mizokami M.
Variations of the Viral NS5B Region in Japanese Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection: No specific amino acid substitution was identified as determinants to treatment response to Interferon/Ribavirin Combination Therapy.
Intervirology 2005. 2005
- 40)Tanaka Y. Kurbanov F. Mano S. Orito E. Varga 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
Gastroenterology. 2005
- 41)Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M.
Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.
Int J Mol Med . 15. 237-241. 2005
- 42)Kawaguchi T, Nagao Y, Tanaka K, Ide T, Harada M, Kumashiro R, Sata M.
Causal relationship between hepatitis C virus core and the development of type 2 diabetes mellitus in a hepatitis C virus hyperendemic area: a pilot study.
Int J Mol Med . 16. 109-114. 2005
- 43)Nagao Y, Kawaguchi T, Tanaka K, Kumashiro R, Sata M.
Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area.
Int J Mol Med . 16. 291-296. 2005
- 44)長尾由実子, 佐田通夫.
HCVの肝外病変.
医学のあゆみ. 215. 212-213. 2005
- 45)佐田通夫, 長尾由実子, 田中一雄.
ウイルス肝炎からの発癌とその予防 HBc抗体は, HCV関連肝癌の発症に關与する : HCV高感染地区で得られた知見
犬山シンポジウム記録. 51-57. 2005
- 46)長尾由実子, 佐田通夫.
肝癌の発症予防—その対策と治療—.
筑紫医師会報. 41-45. 2006
- 47)長尾由実子, 佐田通夫, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上 裕.
C型肝炎ウイルス持続感染者に対する薬物療法-インターフェロン療法の普及とその現状-.
政策研ニュース. 19. 21-23. 2006
- 48)松崎靖司, 千葉俊也, 他
慢性C型肝炎患者のフォローアップ戦略
消化器の臨床. 8(2). 209-217. 2005
- 49)Inoue Y, Hommma M, Matsuzaki Y, et al.
Erythrocyte ribavirin concentration for assessing hemoglobin reduction in interferon and ribavirin combination therapy.
Hepato Res.. 1.416666667. 23-27.

2005

- 50) Ikegami T, Matsuzaki Y, et al.
Enhancement of DNA topoisomerase I inhibitor-induced apoptosis by ursodeoxycholic acid.
Mol Cancer Ther.. 5(1). 68-79. 2005
- 51) Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, et al.
Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients
Clin Cancer Res. 15; (10). 3799-3805.
2005
- 52) Inamura K, Matsuzaki Y, et al.
Rapid inhibition of MAPK signaling and anti-proliferation effect via JAK/STAT signaling by interferon-alpha in hepatocellular carcinoma cell lines.
Biochim Biophys Acta. 1745(3):. 401-410. 2005

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

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
- 625 例の HBV DNA 陽性の献血者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¹⁾
研究協力者 室川宏之¹⁾、星友二¹⁾、大戸哲史¹⁾、長谷川隆¹⁾、中平誠司¹⁾、
五十嵐正志¹⁾、古居保美¹⁾、村山詠美¹⁾、蕎麦田理英子¹⁾
1) 日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部

研究要旨

1999年7月から2005年12月までの間に、核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test：NAT）により見出されたHBV DNA陽性の全ての献血者、計625例の血清を対象として、分子ウイルス学的、および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歳以下の若い世代に偏っていること（490/625：78.4%）。2) 30歳以下の若い世代では、HBV DNAのみが検出される「HBV感染早期群」がほとんどを占めていること（485/490：99.0%）。3) 30歳以下の若い世代を中心に、これまでわが国ではほとんどみられないとされてきたジェノタイプAのHBV感染が広がりつつあり、特に20歳～39歳のHBV DNA陽性の献血者423例についてみると、このうちの87例（20.6%）がジェノタイプAのHBVに感染していること。4) 一方、40歳以上の世代では、HBV DNAと共に（低力価の）HBc抗体も同時に献出される、いわゆる「HBV感染晚期群」が多くみられること（40歳代11/60：18.3%、50歳代26/50：52.0%、60歳以上22/25：88.0%）。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陽性と判定された全ての献血者の血液を対象として、分子ウイルス学的、およびウイルス血清学的手法により解析し、近年のわが国におけるHBV感染の特性を解明する糸口を得ることを目的とした。

B. 研究方法

1999年7月から2005年12月までの間に、NATにより見出されたHBV DNA陽性の全ての献血者、計625例の血清を対象として、
(1) HBV DNA陽性者の性、年齢分布、
(2) HBVのジェノタイプ、(3) HBc抗体の共存率を調査した。

C. 結果と考察

(1) NATによるHBV DNA、HCV RNA、HIV RNA 検出数の推移

NATに供する検体のプールサイズは、1999年7月から2000年1月までの500本ミニプール期(第I期)、2000年2月から2004年7月までの50本ミニプール期(第II期)、2004年8月から現在に至る20本ミニプール期(第III期)と変遷してきた。

各期ごとのHBV DNA、HCV RNA、HIV RNA陽性血液の発見数は表-1に示した通りである。

本調査研究では、このうちHBV DNA

陽性と判定された、全ての献血者625例の血清を対象として解析を試みた。

(2) 年齢、性別にみたHBV DNA陽性献血者の分布

HBV DNA陽性の献血者数は30歳以下の若い世代に偏っており、この世代におけるHBV DNA陽性の献血者は全体の78.4%(490/625)を占めている点が目された。なお、性別に分けてみると、10代では女性の方が多く、20代以上の全ての年代では男性の方が多いという特徴がみられた(表-2)。

**表1. NATで検出された
HBV DNA, HCV RNA, HIV RNA陽性数**

— 1999.7.1~2005.12.31 —

期間	プール サイズ	検体数	陽性数		
			HBV DNA	HCV RNA	HIV RNA
1999.7~2000.1	500	2,140,207	19	8	0
			1/113000	1/268000	
2000.2~2004.7	50	24,702,784	473	72	8
			1/52000	1/343000	1/3088000
2004.8~2005.12	20	6,994,084	133	13	4
			1/53000	1/538000	1/1749000
計		33,735,075	625	93	12

表2. 性別・年齢別 HBV DNA 陽性数

- 1999.7~2005.12 -

年齢	HBV DNA 陽性数	HBV DNA陽性数	
		Male	Female
10~19	67	22	45
20~29	285	173	112
30~39	138	105	33
40~49	60	45	15
50~59	50	39	11
60~69	25	20	5
計	625	404	221

(3) 年齢別にみた「HBV 感染早期群」と「HBV 感染晩期群」の占める比率

HBVDNAが検出された625例中、検査が可能であった624例について解析したところ、30歳以下の若い世代ではHBV DNAが検出された490例中485例(99.0%)がHBV DNAのみが検出される(HBc抗体が共存しない)「HBV感

染早期群」であった。これに対して、40歳以上の世代では、40～49歳で18.6%(11/59)、50～59歳で52.0%(26/50)、60歳以上では88.0%(22/25)と、(2⁺HI価未満の)低力価のHBc抗体が共存するいわゆる「HBV 感染晩期群」が占めている点が注目された(表-3)。

表3. HBV DNA陽性献血者624例における年齢別HBc抗体陽性率

- JRC 2005.12 -

年齢	HBV DNA 陽性数	HBc抗体 陽性(%)*
10～19	67	2 (3.0)
20～29	285	3 (1.1)
30～39	138	0
40～49	59	11 (18.6)
50～59	50	26 (52.0)
60～69	25	22 (88.0)
計	624	64 (10.3)

* HBc抗体陽性 : by AxSYM

(4) 年齢別、地域別にみたHBV ジェノタイプAの分布

主として、30歳以下の若い世代を中心に、これまでわが国ではほとんどみられないとされてきたジェノタイプAのHBV感染が広がりつつある点が注目された。特に、20歳～30歳のHBV DNA陽性者、423例を抽出してみると、このうちの87例(20.6%)がジェノタイプAのHBVに感染していた。一方、50歳以上の世代では、わが国に広く分布しているとされてきたジェノタイプC、ジェノタイプBがほとんどを占めていること

が明らかとなった(表-4)。

なお、ジェノタイプAのHBV感染者の地域分布をみると、東京、大阪、神奈川県、静岡、愛知、千葉など大都市およびその近隣の地域を中心に広がりがみられる一方、福島、茨城、石川、兵庫、香川、福岡などの地方でも今年度新たに見出され、徐々に地方都市にも広がりがみられる点が注目された。

また、分子ウイルス学的解析が可能であった91例についてみると、このうちの76例が欧米型、15例がアジア・アフリカ型であることが明らかとなった。

表4. 年齢別にみたHBV genotypesの分布

年齢	HBV DNA 陽性数	HBV genotype				
		A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	H (%)
10～19	67	3 (4.5)	6 (9.0)	57 (85.1)	1 (1.5)	0
20～29	285	57 (20.0)	28 (9.8)	196 (68.8)	4 (1.4)	0
30～39	138	30 (21.7)	14 (10.1)	91 (65.9)	2 (1.4)	1 (0.7)
40～49	60	8 (13.3)	14 (23.3)	37 (61.7)	1 (1.7)	0
50～59	50	3 (6.0)	15 (30.0)	31 (62.0)	0	1 (2.0)
60～69	25	0	6 (24.0)	19 (76.0)	0	0
Total	625	101 (16.2)	83 (13.3)	431 (69.0)	8 (1.3)	2 (0.3)

HBV genotype E,F,G were not found

D. 結論と考察

NATにより見出されたHBV DNA陽性の全ての献血者を対象として、その特性を調査した。その結果、若い世代では「HBV感染早期群」がほとんど占めるのに対して、中高年世代では、「HBV感染晚期群」が多くを占めること、若い世代を中心にこれまでわが国ではほとんどみられないとされてきたジェノタイプAのHBV感染が広がりつつあることが明らかとなった。これらの結果は、わが国の血液製剤等の安全性の確保、安全性の向上を図る上での重要な基礎的資料となるのみならず、今後のわが国におけるHBV感染の新たな広がりとその特性を解明するための貴重な手がかりを与えてくれるものであると考えられる。

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

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

慢性血液透析中のC型慢性肝炎患者に対する
ペグインターフェロン- α -2a製剤の有効性および投与方法に関する研究

分担研究者 秋葉 隆 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 血液浄化療法科
研究協力者 菊地 勤 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター 血液浄化療法科

研究要旨 わが国の慢性透析患者は年々増加しており、2003年末で237,710人である。この透析患者のHCV新規感染率は2.2%、HCV抗体陽性率は12.1%と高率であるが、無治療で経過していることが多い。原因として、唯一の根治療法であるインターフェロン(IFN)の投与方法が、血液透析患者では確立していないことが挙げられる。ペグインターフェロン- α -2a(PEG-IFN)は、国内の健常成人で従来のIFN製剤より、有効率が高いことが報告されているが、透析患者に対する投与の報告はない。本研究では、PEG-IFNの血中濃度測定し、透析患者での薬物動態を明らかにするとともに、血液透析患者でのPEG-IFNの有効率を明らかにする。さらにcDNAマイクロアレイで投与前に有効性の予想が可能かを検討する。対象は東京女子医科大学病院腎臓病総合医療センター透析室で、3ヶ月以上血液透析を施行している条件を満たすC型慢性肝炎の患者。Genotype 1bの患者およびGenotype 2aまたは2bの高ウイルス量患者から研究参加の同意を得、現在治療中である。結果は単回投与および反復投与時時の血清中PEG-IFN濃度推移は、血液透析患者の90 μ g皮下投与が健康成人に180 μ gを皮下投与した際と同等の薬物動態であった。PEG-IFN 45 μ g皮下投与では十分な血清中濃度は得られなかった。また、投与終了症例は少ないが、血液透析患者のPEG-IFNの有効性は高率であった。今後更に症例数を増やし、透析患者での有効率や効果予測について報告する。

A. 研究目的

わが国の慢性透析患者は年々増加しており、2003年末で237,710人である。この透析患者のHCV抗体陽転化率は100人・年あたり2.2人で、HCV抗体陽性率は12.1%と高率であるが、無治療で経過していることが多い。原因として、唯一の根治療法であるIFNの投与方法が、血液透析患者では確立していないことが

挙げられる。IFN治療により血液透析患者はHCV-RNAの陰性化、肝硬変・肝癌への進展抑制、予後の改善が期待できる。透析施設では有病率の低下、新規感染率の減少が期待できる。

PEG-IFNは、国内の健常成人で従来のIFN製剤より、有効率が高いことが報告されているが、透析患者に対する投与の報告はない。

本研究では、PEG-IFN の血中濃度を毎透析時 8 週間、その後月初めの透析時に血中濃度を投与終了 6 ヶ月まで測定し、透析患者での薬物動態を明らかにする。48 週間の投与終了 6 ヶ月後に効果判定を行い、すでに報告されている国内健常成人との有効率の比較を行う。投与前と投与終了 6 ヶ月後の血清を cDNA マイクロアレイで評価し、著効群と無効群を比較し、投与前に有効性の予想が可能かを検討する。

B. 研究方法

1. 対象

東京女子医科大学病院腎臓病総合医療センター透析室で、3ヶ月以上血液透析を施行している以下を満たす C 型慢性肝炎の患者。①白血球数 3,000/mm³ 以上、ヘモグロビン 10g/dL 以上、血小板数 100,000/mm³ 以上 ②肝生検の有無は問わない③年齢は 18 歳以上、65 歳未満。除外基準は以下の患者。①自己免疫性肝炎、アルコール性肝障害など他の慢性肝疾患、②肝硬変及び肝不全、③甲状腺機能異常、④小柴胡湯を内服中。

ただし、腎臓移植の希望がある患者は血小板数 100,000/mm³ 未満の場合も対象に加えた。

2. サンプルング

対照を満足する HCV 抗体陽性患者 32 人に HCV-RNA 定性検査を施行し、HCV-RNA 定性で陽性の患者 26 人を抽出。抽出患者に HCV-RNA の定量と Genotype 検査を施行し、Genotype 1b の患者から低ウイルス量群 (100KIU/ml 未満)、高ウイルス量群 (100KIU/ml 以上) 各群 5 人に研究参加の同意を得る。Genotype 2a または 2b の患者で、高ウイルス量群から 5 人に研究参加の同意を

得る。

3. 研究デザインおよび介入と解析

対象群のない前向きな介入研究、観察期間中の脱落群は除外し、治療終了後 6 ヶ月で有効率を検討。治療は週はじめの透析終了時に PEG-IFN 90 μg を週に 1 回皮下注射し 48 週間継続する。アウトカムは PEG-IFN 投与終了後 24 週での HCV-RNA 定性の陰性化とし、解析は以下の項目について行う。①薬物動態②観察期間中の脱落群は除外し、治療終了後 6 ヶ月で有効率③cDNA マイクロアレイ。

4. 検査(表 1)

① 血液検査

生化学: 試験開始時、以降、毎月第 1・3 週の週はじめ透析開始時

総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP、CK、クレアチニン、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、トリグリセライド、HDL コレステロール、血糖、Na、K、Cl、Ca、P、CRP

血算: 試験開始時から 4 週間は透析毎、以降、週はじめ透析開始時

白血球数(白血球分画含む)、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

その他: 試験開始時、以降、毎月第 1 週の週はじめ透析開始時

凝固系 (PT、HPT)

試験開始前

自己免疫関連検査 (ANA、IgG、IgA、IgM)

甲状腺機能検査 (TSH、FT3、FT4)

Genotype、HCV-RNA 定量

② 画像検査他

試験開始時より毎月第 1 週の週はじめ透

析終了時:心電図、胸部レントゲン

試験開始前:腹部超音波、腹部造影CT、
眼底検査

- ③ 血清中 IFN 濃度、血清中 2',5'-AS 活性
投与前から投与後 8 週間、毎血液透析
前に血清中ペグインターフェロン- α -2a
および血清中 2',5'-AS 活性を測定
 - ④ cDNA マイクロアレイ
試験開始時および終了時に施行
5. 中止基準
- ① 投与 12 週でウイルス量の減少が認めら
れない場合は投与を中止
 - ② 好中球数 1000/mm³ 未満、血小板数
70,000/mm³ 未満、ヘモグロビン 8.5g/dL
未満の場合は 45 μ g に減量
 - ③ 好中球数 750/mm³ 未満、血小板数
50,000/mm³ 未満、ヘモグロビン 8.0g/dL
未満の場合は中止
 - ④ 間質性肺炎
 - ⑤ うつ病、自殺企図
 - ⑥ 肝炎の増悪、肝機能障害
ALT が開始時の 5 倍以上に上昇
総ビリルビン値が 2.0mg/dl 以上
 - ⑦ 自己免疫現象の発現
SLE、関節リウマチ、溶血性貧血などの
出現
 - ⑧ 狭心症・心筋梗塞
 - ⑨ 脳出血・脳梗塞
 - ⑩ 甲状腺機能異常
 - ⑪ 網膜症

6. 倫理的配慮

本研究に先立ち、試験実施計画書および
患者への説明文書・同意文書などに関する倫
理面・安全面に対する評価は、東京女子医科
大学倫理委員会で実施された。患者の同意
は試験担当医師が、試験登録前に患者本人

に以下の内容を十分に説明し、患者が内容を
理解したことを確認の上、本研究への参加に
ついて文書による同意を患者本人より得た。

- ① 試験の目的と方法
- ② 試験への参加予定期間
- ③ 予想される臨床上的利益および危険性
- ④ 試験への参加は自由意志によるもので
あり、随時拒否または撤回できること、ま
た、そのことにより不利な扱いを受けたり
しないこと
- ⑤ 試験結果が公表される場合であっても、
患者の秘密は保全されること

C. 研究結果

本研究は継続中で、血清中 PEG-IFN 濃度
は投与開始 3 週までの結果であり、患者につ
いては 48 週の投与が終了した患者のみを示
す。症例 1 および 2 の患者は、投与前の血小
板数が 100,000/mm³ 以下であったため
PEG-IFN 45 μ g から投与を開始した。

1. 単回投与時の血清中 PEG-IFN 濃度推移 (図 1)

血液透析患者 2 名に PEG-IFN 45 μ g を 2
名に 90 μ g を単回投与した。90 μ g 投与の 1
名が検査を終了し他の 3 名は検査中であるが、
血清 PEG-IFN 濃度はいずれの投与群も投与
後 96 時間で最高値に達した。その後、緩やか
な一相性の消失を示した。

2. 反復投与時の血清中 PEG-IFN 濃度推移 (図 2)

血液透析患者 2 名に PEG-IFN 45 μ g を 1
名に 90 μ g を反復投与した。いずれの患者も
投与開始 3 週以降の血清中濃度は検査中であ
る。いずれの投与群も最小血清中濃度は週
ごとに緩やかな上昇を認めた。

3. 各症例の経過

症例1は Genotype 1b の高ウイルス量患者で、投与6週にHCV-RNAは陰性化した。投与開始20週にHCV-RNA 定性で陽転、定量で5 KIU/ml 未満となり、PEG-IFN 90 μ g に増量した。増量後も副作用なく経過し、増量後4週でHCV-RNAは陰性化、投与48週まで陰性で経過している。

症例2は Genotype 2a の高ウイルス量患者で、投与開始20週にHCV-RNAは陰性化し、投与48週まで陰性で経過している。経過中、特に副作用は認めなかった。

症例3は Genotype 1b の高ウイルス量患者で、PEG-IFN 90 μ g の投与を開始した。開始後2週は発熱・関節痛を認めたが、その後副作用なく経過した。投与開始20週にHCV-RNAは陰性化し、投与48週まで陰性で経過している。

症例4は Genotype 1b の高ウイルス量患者で、PEG-IFN 90 μ g の投与を開始した。投与1週で倦怠感と消化器症状が強く出現したためPEG-IFNの投与を中止した。

D. 考察

PEG-IFN 90 μ g を単回投与時の血清中濃度推は、健康成人に180 μ g 投与した際のC_{max} 10.7 \pm 4.27、t_{max} 70.9 \pm 36.6と同程度であり、消失速度は軽度遅延を認めた。PEG-IFN 45 μ g では十分な血清中濃度は得られなかった。

PEG-IFN 90 μ g を反復投与時の血清中PEG-IFN 濃度推移は、PEG-IFN が定常状態に達すると報告されている4~8週以前の結果であるが、単回投与時と同様に健康成人に180 μ g 投与した際と同程度の薬物動態であった。また、PEG-IFN 45 μ g では十分な血清中濃度は得られなかった。

4例中3例が48週の投与継続が可能であり、継続可能であった3例は48週終了時のHCV-RNAは陰性であった。症例数は少ないが、継続可能であった全症例で48週終了時のHCV-RNA 陰性化を認めた。全症例が高ウイルスであったことを考えると、極めて高い有効率だと考えられた。今後、24週後のHCV-RNA 定性で有効性の評価を行う。また、症例数を増やし有効性の検討を継続していく。

E. 結論

健康成人にPEG-IFN 180 μ g を皮下投与した際と同等の血中濃度を得られる血液透析患者のPEG-IFN 投与量は90 μ g 皮下投与と考えられた。今後、症例を積み重ね透析患者での有効率や効果予測について報告する。

F. 研究発表

1. 論文発表

菊地 勤, 秋葉 隆: 院内感染発生時の対応と防止策. 透析療法と合併症対策ハンドブック, 第一版, 秋澤忠男, 96-107, 先端医学者, 東京, 2005.

菊地 勤, 秋葉 隆: C型肝炎-透析患者での増加. 総合臨床 54:471-479, 2005.

菊地 勤, 秋葉 隆: 基本的感染防止対策. 感染症予防・治療マニュアル, 第一版, 秋葉 隆, 28-32, 日本メディカルセンター, 東京, 2005.

秋葉 隆, 菊地 勤: 透析患者におけるウイルス性肝炎対策. Clinical Engineering 16: 1224-1230, 2005.

菊地 勤, 秋葉 隆, 新田孝作: 慢性血液透析患者におけるC型肝炎ウイルス感染のサーベイランス. 東京女子医科大学雑誌, 76:32-37, 2006.

Kan Kikuchi, Takashi Akiba et al : Prevalence of Hepatitis E Virus Infection in Regular Hemodialysis Patients. Therapeutic Apheresis and Dialysis 10 : 193-197, 2006.

2. 学会発表

菊地 勤, 秋葉 隆 血液透析患者の C 型慢性肝炎に対する Peginterferon Alfa-2a 治療の有効性 第 48 回日本腎臓学会学術総会

2005 横浜

菊地 勤, 秋葉 隆 透析医療における医療過誤(院内感染を含む)とその防止 ウイルス肝炎感染対策 第 50 回日本透析医学会学術集会・総会 2005 横浜

菊地 勤 透析施設でのウイルス肝炎感染対策 神奈川県臨床工学技師会学術集会 2005 横浜

表 1 検査計画

	前	直前	投与期間(週)										経過観察(週)				
			1	2	4	8	12	24	32	40	44	48	4	8	12	24	
背景調査	○																
血液学的検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○			○
血液生化学的検査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○			○
genotype	○																
HCV-RNA 定量	○	○															
HCV-RNA 定性	○	(○)	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
特殊検査*1		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)	○	(○)
画像検査		○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	(○)	○		(○)
薬物動態*2			8 週まで毎週														
PEG-IFN 濃度測定			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

*1 cDNA マイクロアレイ:試験開始時および投与終了時

*2 1,2 週は週 3 回、3,4 週までは週 2 回、その後 8 週までは週 1 回

表 2 PEG-IFN 投与量と患者背景

症例	投与量	性別	年齢	透析歴	Genotype	ウイルス量
1	45 μ g/週	男	34	25	1b	410
2	45 μ g/週	男	61	1	2a	820
3	90 μ g/週	男	43	8	1b	860
4	90 μ g/週	女	60	26	1b	220

表 3 PEG-IFN 投与前の検査結果

症例	WBC μ L	Hb g/dL	Plt 104/ μ L	TP g/dL	T-Bil mg/dL	ALT U/L	BUN mg/dL	Cr mg/dL	CRP mg/dL
1	6280	11.9	8.3	7.4	0.3	47	105	14	0.08
2	4520	11.2	9.9	7.5	0.4	42	75.7	8.7	0.04
3	4890	10.8	12	6.5	0.3	12	82	13.4	0.05
4	8580	9.2	30.9	6.4	0.1	10	53.4	8.3	0.06

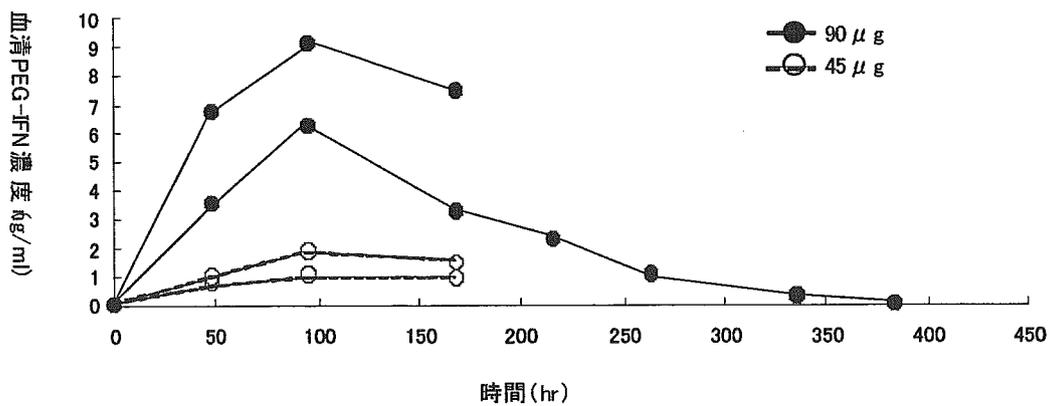


図1 単回投与時の血清中PEG-IFN濃度推移

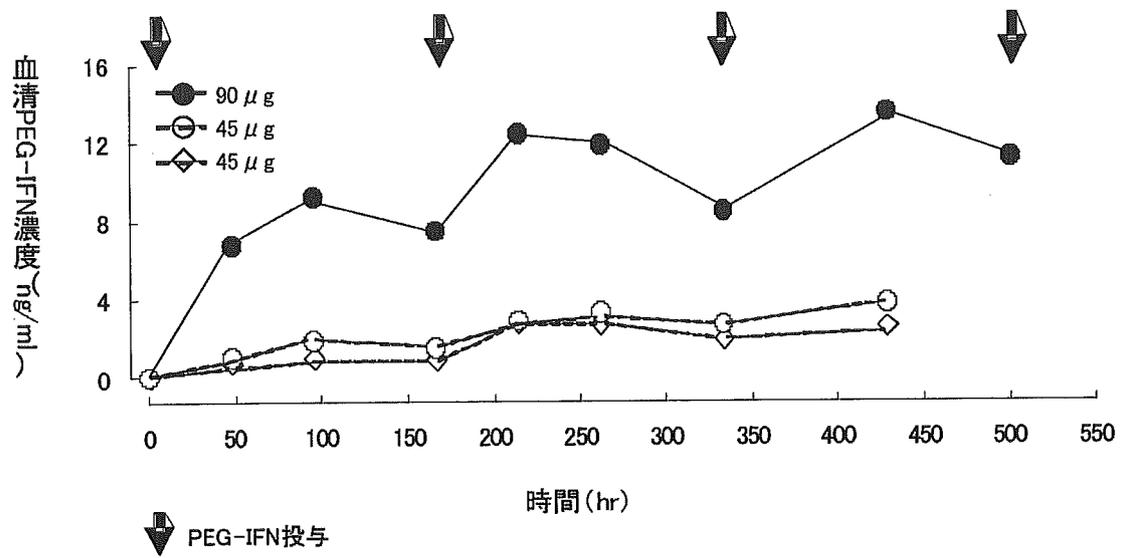


図2 反復投与時の血清中PEG-IFN濃度推移

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

透析医療施設におけるHBV、HCV感染の血清疫学的調査

分担研究者 田中 純子^{1) 3)}、吉澤 浩司^{1) 3)}
研究協力者 頼岡 徳在^{2) 3)}、辰川 自光³⁾、
梶川 憲一³⁾、奥新 小百合³⁾、川井 淳³⁾、
大上 和行³⁾、高杉 敬久³⁾、浜口 直樹³⁾、
原田 知³⁾、重本 憲一郎³⁾、碓井 公治³⁾、有田 美智子³⁾、
土谷 晋一郎³⁾、小宮 裕¹⁾、片山 恵子¹⁾、

- 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) 広島県透析患者肝炎 study group

研究要旨

広島県内の9つの幹事透析医療施設においてHBVとHCV感染の実態把握と感染予防のための介入による効果を検証することを目的とした血清疫学的調査、研究を実施した。

その結果、1) 2003年7月に行なったHCV感染防止のための介入（透析室の環境改善、スタッフへの教育訓練による器具、機材などを介した汚染拡大の防止等の改善）後、1年間はHCVの新たな感染は発生しなかったこと。2) しかし、介入後1年余を経た後に、同一施設内において相次いで計2例のHCV感染事例の発生を経験し、スタッフへの教育訓練のあり方等について未だ解決すべき問題点が残されていること。3) 透析患者集団におけるHBs抗原陽性率は2.5～2.6%、HBs抗体陽性率者11.9～13.7%、HBc抗体陽性率は18.8～21.1%であること。4) しかし、調査期間内における明らかなHBVの新規感染の発生は起こっていないこと。が明らかとなった。

A. 研究目的

透析医療施設におけるHBV、HCV感染の実態を把握することにより、施設内にお

ける肝炎ウイルス感染予防対策策定に資する基礎的資料を提示することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 本調査、研究への参加施設と対象患者数

1999年11月以来継続して調査に自主的に参加している広島県内の9つの幹事透析医療施設。調査期間内に採血、検査を受けた延べ2,774人の患者を対象とした。

(2) 調査の方法

調査開始以来、2003年7月の介入までは、3か月に1回の頻度で全例の採血を行ない追跡した。介入後は6か月目、12か月目に採血、追跡し、介入によるHCV感染防止の効果を検証した。介入後12か月目の調査、すなわち2004年8月の採血をもって統一的な追跡調査を終了し、この後は各施設における個別の追跡調査体制に切り換えた。

なお、HCV感染予防のための介入の詳細、および介入後の追跡方法等については平成16年度報告書に記載したり。

(3) HBV感染の実態調査

HBV感染については、上記の追跡調査を実施する過程で収集、保存した血清のうち、1999年11月採血分1,644検体、

2000年2月採血分1,677検体、2000年5月採血分1,712検体の計5,033検体を対象としてHBV関連の血清学的マーカーを測定し、陽性率 (prevalence) と共に新規発生率 (incidence) を求めた。

(4) ウイルス、血清学的検査

HCV関連マーカーのうち、HCV抗体はHCV PHA法により、HCV RNAは5'-non coding regionをprimerとするnested RT PCR法により検出した。

HBV関連マーカーのうち、HBs抗原はR-PHA法、HBs抗体はPHA法、HBc抗体はHI法およびEIA法 (AxSYM®) により測定した。

C. 結果

(1) 介入前、後におけるHCV感染の新規発生数 (介入による効果評価)

調査開始から2003年2月の調査 (介入前の最終調査) までの3年3か月間におけるHCV感染の新規発生数は、4,893人年当り16人 (0.33/100人年) であったのに対して、2003年7月の介入から2004年8月までの1年間におけるHCV感染の新規発生はゼロと順調に推移した (図-1、図-2)。

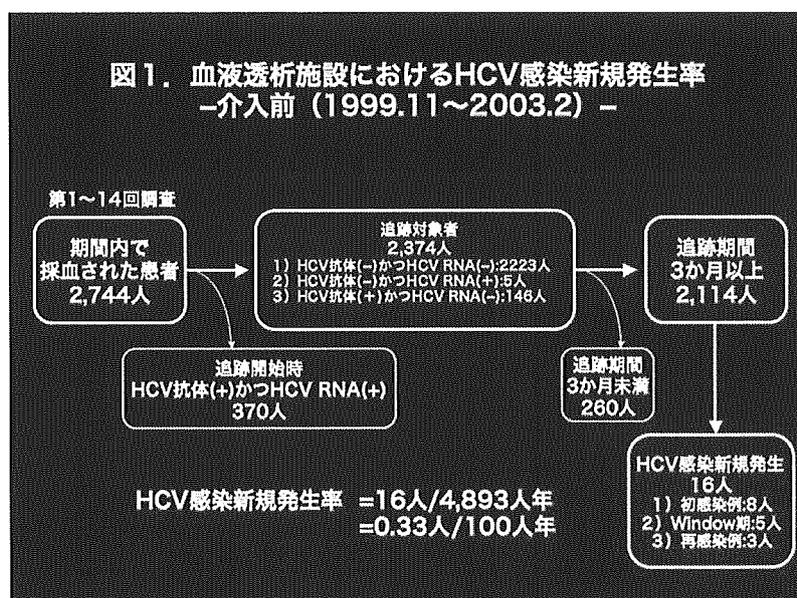
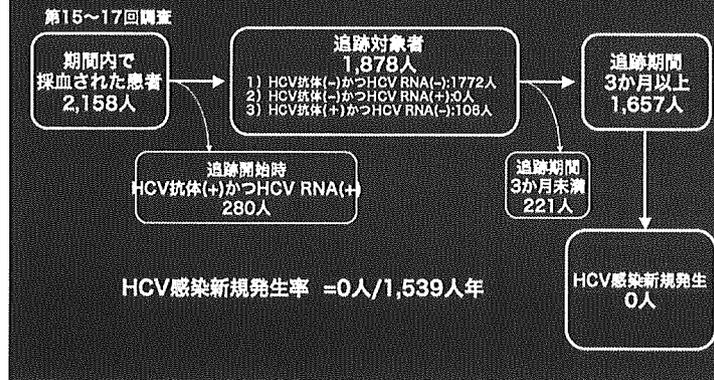


図2. 血液透析施設におけるHCV新規感染発生率
-介入後 (2003.8~2004.8) -



(2) 介入による効果評価終了後に、新規に発生したHCV 感染例

2004年8月の調査をもって、統一的な追跡調査を終了し、その後は各施設における個別の追跡調査体制に切り換えたものの、本調査、研究に参画した9つの全ての幹事透析医療施設では、自主的に従前通りのスケジュールで継続して検査を行っていた。その結果、同一施設内において、2005年3月と2005年10月に各1例の新たなHCV感染事例が見出された。新たな感染の発生が確認された段階で、直ちに調査、検証を行なった結果、年度途中で採用された看護師が前述の教育訓練を受けないまま透析現場の作業に加わっていたことが原因となっていた可能性が考えられる調査結果が得られた。

(3) HBV 感染に関する実態調査

1999年11月、2000年2月および2000年5月の3回分の採血、保存検体におけるHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の検出結果をまとめて表-1に示した。

HBs抗原陽性率は2.5~2.6%、HBs抗体陽性率は11.3~13.7%、HBc抗体陽性率は18.8~21.1%であった。

なお、調査対象者(患者)の転入、転出に伴い、各調査時点ごとの調査対象者数、従ってHBVの各マーカーの陽性率に多少の差がみられる。

また、調査期間内における明らかなHBVの新規感染の発生は認められなかった。

表1. 血液透析施設におけるHBV関連マーカーの陽性率

調査項目	1 (1999.11)	2 (2000.2)	3 (2000.5)
HBs抗原 (RPHA)	43/1,664 (2.6%)	42/1,677 (2.5%)	44/1,712 (2.6%)
抗HBc抗体 (HI)	351/1,664 (21.1%)	350/1,677 (20.9%)	322/1,712 (18.8%)
抗HBs抗体 (PHA)	198/1,664 (11.9%)	190/1,677 (11.3%)	234/1,712 (13.7%)

D. 結論と考察

- 1) HCV 感染予防のための「介入」を行ない、12ヶ月後に行った予防効果を確認するための調査を終了した後に、同一施設内において計2例の新たなHCV感染事例の発生をみた。調査の結果、年度途中における新たなスタッフの透析現場への参入に先立って、その都度、「介入」時に行なったと同様の教育、訓練を実施することが必要であることが明らかとなった。
- 2) 透析患者集団におけるHBs抗原陽性率は2.5～2.6%、HBs抗体陽性率は11.9～13.7%、HBc抗体陽性率は18.8～21.1%であった。しかし、調査期間内におけるHBVの新規感染の発生は認められなかった。

これは、HCVとの感染源のサイズ（感染源としての肝炎ウイルスキャリアの数）の差に起因するものであると考えられた。

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