

7. Miyazaki T, Karube M, Matsuzaki Y, Ikegami T, Doy M, Tanaka N, Bouscarel B. Taurine inhibits oxidative damage and prevents fibrosis in carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis. *J Hepatol.* 2005; 43(1): 117-25.
  8. Niizawa G, Ikegami T, Matsuzaki Y, Saida Y, Tohno E, Kurosawa T, Saito Y, Chiba T, Kita Y, Tokuyue K, Akine Y, Tanaka N. Monitoring of hepatocellular carcinoma, following proton radiotherapy, with contrast-enhanced color Doppler ultrasonography. *J Gastroenterol.* 2005; 40(3): 283-90.
  9. Ikegami T, Matsuzaki Y, Fukushima S, Shoda J, Olivier JL, Bouscarel B, Tanaka N. Suppressive effect of ursodeoxycholic acid on type IIA phospholipase A2 expression in HepG2 cells. *Hepatology.* 2005; 41(4): 896-905.
  10. Matsuzaki Y. Alcohol abuse and occult HBV—a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Hepatology Res.* 2005; 32: 67-70.
  11. 松崎 靖司. 病診連携を目指したC型肝炎の診療～肝炎から肝臓までの早期発見・治療について～, 真壁郡市医師会報, 10, 122号, 5-6, 2005.
  12. 松崎 靖司, 千葉 俊也, 齋藤 吉史, 佐藤 巳喜夫, 西 雅昭. 慢性C型肝炎患者のフォローアップ戦略, 消化器の臨床, 第8巻, 2号, 209-217, 2005.
2. 学会発表
    1. Ikegami T, Zhang Y, Miyazaki T, Matsuzaki Y. Involvement of integrin-linked kinase in hepatic fibrosis. 3rd Pfizer International Science and Research Symposium: Hepatitis and Liver Fibrosis from Basic Research to the Clinic. Oct. 2005.
    2. Miyazaki T, Ikegami T, Zhang Y, Matsuzaki Y. The effect of taurine on hepatic fibrogenesis and damage in vivo and in vitro. 4th Pfizer International Science and Research Symposium: Hepatitis and Liver Fibrosis from Basic Research to the Clinic. Oct. 2005.
    3. Ikegami T, Zhang Y, Miyazaki T, Matsuzaki Y. Involvement of integrin-linked kinase in hepatic fibrosis. 2nd International Meeting on Epithelial-Mesenchymal Transition. Oct. 2005.
    4. Yoshida T, Matsuzaki Y, Honda A, Ikezawa K, Makino I, Tanaka N. Short period interferon beta induction therapy in the patient with interferon resistant chronic

- hepatitis C. Digestive Disease Week and the 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2005.
5. Miyazaki T, Matsuzaki Y, Ikegami T, Zhang Y, Honda A, Doy M, Bouscarel B. Digestive Disease Week and the 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2005.
  6. Zhang Y, Ikegami T, Matsuzaki Y, Miyazaki T, Honda A, Rojkind M, Bouscarel B. Up-regulation of integrin-linked kinase in hepatic fibrosis. Digestive Disease Week and the 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2005.
  7. Nagano Y, Matsui H, Muramatsu M, Shimokawa O, Kaneko T, Udo J, Abei M, Shibahara T, Yanaka A, Nkahara A, Matsuzaki Y. Indomethacin increases proton pump expression in parietal cells in vitro. Digestive Disease Week and the 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2005.
  8. Honda A, Hirayama T, Matsuzaki Y, Miyazaki T, Doy M, Xu G, Lea M. A, Salen G. Overexpression of sterol regulatory element binding protein 2(sreb2) causes loss of feedback inhibition of cholesterol biosynthesis in Mca-Rh7777 rat hepatoma. Digestive Disease Week and the 106th Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 2005.
  9. 篠原玉子, 忠願寺義通, 鈴木伸治, 佐崎なほ子, 井利雅信, 藤木和彦, 松崎靖司, 田中直見: C型慢性肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2a療法の血球減少に対する十全大補湯の効果, 第9回日本肝臓学会大会, 2005.
  10. 若山真理子, 安部井誠人, 川島玲, 瀬尾恵美子, 潘建治, 村田武英, 濱田洋文, 松崎靖司, 横山和尚: ファイバー修飾制限増殖型アデノウイルスの胆道癌に対する実験的有効性と安全性, 第64回日本癌学会総会, 2005.
  11. 吉田正, 松崎靖司, 本多彰, 池澤和人, 牧野維斗映, 設楽佐代子, 白石貴久, 田中直見: UDCA投与により組織学的にも改善を認めた生活習慣病非合併若年性NASHの一例, 第91回日本消化器病学会総会, 2005.
  12. 忠願寺義通, 坂本琢, 篠原玉子, 村山巖一, 鈴木伸治, 佐崎なほ子, 井利雅信, 藤木和彦, 松崎靖司, 田中直見: IFNb 1日2回法の点滴時間延長(3時間)により抗ウイルス効果増強が見られた難治性C型慢性肝炎の3例, 第91回日本消化器病学会総会, 2005.
  13. 張一寧, 池上正, 松崎靖司, 宮崎照雄, 本多彰, 田中直見: ラットHepatic Stellate Cellにおけ

- るIntegrin Linked Kinaseの発現, 第91回日本消化器病学会総会, 2005.
14. 宮崎照雄, 松崎靖司, 軽部真明, 池上 正, 本多 彰, 張 一寧, 田中直見: タウリン経口投与の抗酸化ストレス作用に関する検討: -四塩化炭素投与肝硬変モデルラットならびに運動負荷において-, 第91回日本消化器病学会総会, 2005.
  15. 本多 彰, 平山 剛, 宮崎照雄, 田中直見, 土井幹雄, 松崎靖司: ラット肝細胞癌(McA-RH7777)における増殖能維持のためのコレステロール供給メカニズムについて, 第41回日本肝癌研究会, 2005.
  16. 宮崎照雄, 姜 艶芳, 本多 彰, 土井幹雄, 松崎靖司: 培養癌細胞株増殖に対するDehydroepiandrosterone (DHEA)およびDHEA sulfateの抑制効果とメカニズムの検討, 第41回日本肝癌研究会, 2005.
  17. 平山 剛, 本多 彰, 宮崎照雄, 田中直見, 土井幹雄, 松崎靖司: ラット肝細胞癌(McA-RH7777)におけるコレステロール合成系フィードバック調節異常のメカニズムについて, 第41回日本肝臓学会総会, 2005.
  18. 宮崎照雄, 池上 正, 張 一寧, 軽部真明, 本多 彰, 土井幹雄, 松崎靖司: ラット肝星細胞の活性・増殖抑制およびシグナル伝達に対するタウリン投与効果, 第41回日本肝臓学会総会, 2005.
  19. 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, 松崎靖司, 田中直見: C型慢性肝炎のPEG-IFN単独療法におけるIFN $\beta$ 1日2回導入療法の意義, 第41回日本肝臓学会総会, 2005.
  20. 宮崎照雄, 本多 彰, 池上 正, 張 一寧, 松崎靖司: 抗酸化作用によるタウリンの肝障害・線維化抑制効果のメカニズム, 第13回肝病態生理研究会, 2005.
  21. 池上 正, 松崎靖司: UDCAは炎症性サイトカインにより誘導される分泌型ホスホリパーゼA2の発現を抑制する, 第13回肝病態生理研究会, 2005.
  22. 吉田 正, 設楽佐代子, 松崎靖司: 人間ドックの受診間隔から見た生活習慣病の改善率に関する検討, 第13回日本消化器関連学会週間, 2005.
  23. 池上 正, 張 一寧, 松崎靖司: EGFRシグナリングを介したUDCAによるSN-38の抗腫瘍作用の修飾, 第27回胆汁酸研究会, 2005
- G. 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

石川県におけるHBVおよびHCVキャリアの診療ネットワークの構築

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16年度までの検診で治療法・経過観察に医師によるばらつきが見出された。全県下医療機関に対するアンケート調査により、ウイルス性肝炎患者の診療実態が明らかとなった。把握された問題点を克服するために各地域ごとの医師会と共同で肝臓専門医を中心とした診療ネットワークを構築することとなった。

**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。石川県では肝炎検診協議会を通じ県下統一した精密検査方法を指定し、検診精度の向上を図ってきた。これまでの結果から精密検査後の問題点として、1) かかりつけ医によって診療が異なること、2) インターフェロン療法施行率が低いこと、3) 患者の経過観察が十分でないことが明らかとなった。本研究ではこうした問題点をふまえ、キャリア対策、肝がん死亡の減少対策をさらに有効に行なうために、県下における肝炎ウイルスキャリアに対する診療実態を把握し、さらに診療ネットワークの構築を目指す。

**B. 研究方法**

14年度から肝炎検診協議会を設立し、石川県における検診方法を継続検討している。協議会を通じ、石川県では精密検査担当医を指定しないものの、精密検査依頼書の県下統一、精密検査手引きの作成、全症例に対する事例検討会を行い、検診精度の向上に成果を上げた。

1) 肝炎検診協議会で検診で見出された症例に対する経過観察の仕方、治療法に関しての状況を検討する。2) 石川県の病院・診療所における肝炎ウイルスキャリアの実態を明らかにするために、内科を標榜するすべての施設にアンケートを行い、ウイルス性肝炎患者の診断・治療・経過観察方法などの状況を把握すると同時に、インターフェロン療法の施行率が低い理由を明らかにする。3) これを踏まえて、精密検査後の患者を診ている医師の経過観察方法、治療についても理解を深め徹底させるために、石川県医師会と共同し、保健所および医師会の地域毎に肝炎ウイルスキャリアの診療ネットワークを構築する。

**C. 研究結果**

1) 肝炎検診協議会

平成14～16年に引き続き平成17年度は1

度の協議会を開催した。平成14～16年度検診の問題点を明らかにし、17年度の検診の方針を定めた。問題点として治療法・経過観察の仕方があげられた。検診で見出された症例に対するインターフェロン療法の状況は14年度精検者128人中7人(5.5%)、15年度は192人中9人(4.7%)であった。また金沢市において15年度陽性が判明した症例に対しその後一年の間にインターフェロン療法が行われた症例は、年齢・ALT値をある程度満たしていても12.5%と、検診で見出された症例に対してインターフェロン療法の施行率が低いことが明らかになった。また行政による精検者の追跡調査で経過観察からの脱落がHBVで約20%、HCVで10%いることも明らかとなった。

2) 石川県のウイルス性肝炎の実態：県下医療機関に対するアンケート調査

石川県において内科を標榜する医療機関567施設に郵送による自記式アンケート調査を行った。279施設(回収率49.2%)より回答を得た。

返答を得た医師の専門を肝臓、消化器、それ以外とすると肝臓、消化器専門を標榜する医師で石川県のC型肝炎患者の約70%を診ていることが明らかになった。インターフェロン療法の状況について検討すると、まずこれらの患者にインターフェロン療法をおこなったことがない医師が肝臓・消化器専門以外では30%に及んだ。肝臓・消化器専門医の約80%がインターフェロン療法をどのような症例でも「一度は説明する」のに対し、専門以外の医師では50%にとどまった。インターフェロン療法を行わない理由としては専門を問わず、患者年齢、ALT正常例をあげたが、肝臓専門医は副作用を理由にあげる医師は少なかった。また上記にあげられた年齢、ALT値に関してはインターフェロン療法適応と考える年齢が肝臓・消化器専門医以外では低い傾向が、ALT値に関してはその正常値を高く考える傾向があった。また専門外の医師の約60%がB型肝炎患者に対して、特に治療を行わず経過観察している状況も明らかになった。

またB型肝炎、C型肝炎を問わず、肝がん早期

発見にかかせない画像診断についてはその施行頻度が肝臓専門医では高く、専門外では低く十分ではないことが明らかになった。

### 3) 診療ネットワーク

金沢市以外を保健所の管轄の区域に分け、各地域での医師会主導の事例検討会を行っていくことが決定された。各医師会では肝臓専門医を中心として検討会、講演会を行い肝炎ウイルスキャリアの経過観察の仕方、治療法をより浸透させていく予定である。

## 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。

精密検査担当医を特に指定していない石川県において、本年度は協議会を通じて検診精度は保たれているが、検診で見出された症例の経過観察の方法、治療法が医師によって異なることが明らかとなった。すなわち前年度までの改善で精密検査時診断の統一により、少なくとも医療機関で経過観察されていくことはある程度達成されたが、その方法に問題点があること浮き彫りとなった。

この問題点を克服するために、まず石川県における治療・経過観察の実態を明らかにする上で全県下を対象としたアンケートによる調査を行った。この調査でインターフェロン療法に対する意識が肝臓・消化器専門医師とそれ以外では差があること、また専門外医師は定期観察の方法も十分でないことが明らかとなった。精密検査担当医を特に指定していない石川県では、今後はインターフェロン療法を含めた治療法、および経過観察の仕方について事例検討会、講演会などを通じてさらに徹底を図る必要があると思われる。また同時に専門外医師からの治療導入、画像機器使用などの状況を改善する必要も明らかとなった。

治療法、経過観察の仕方を周知していくために肝炎協議会による事例検討会、講演会を行ってきた。上記のような状況を踏まえ、肝炎検診事例検討会などを肝臓専門医を中心とした各地区医師会と共同して行うことにより、各地域の肝臓専門医と診療所専門外医師の診療ネットワークを構築し、治療法・経過観察の仕方についても改善されることが期待される。

## E. 結論

肝炎ウイルス検診で見出された症例の治療法、経過観察の仕方ではばらつきがあることが把握された。また医療機関に対する全県下アンケートによりウイルス性肝炎患者の診療実態が明らかとなった。各地域ごとに診療ネットワークを構築することとなった。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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(8):1869-1876, 2006.
- 2) 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 Okanou, S Ito, and S Kaneko. Pretreatment prediction of interferon-alfa efficacy in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(12):1253-1259, 2005.
- 3) 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(5):1194-1204, 2005.
- 4) 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(2):133-140, 2005.

### 2. 学会発表

- 1) 酒井明人、金子周一 県下統一した肝炎検診システムが医療機関に与えた影響、第9回日本肝臓学会大会、肝臓 46 A326 2005
- 2) 酒井明人、高瀬修二郎、金子周一 石川県におけるウイルス性肝炎の診断・治療に係わる実態調査、第9回日本肝臓学会大会、肝臓 46 A394 2005

## H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
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  
班長研究協力報告書

HCV抗体スクリーニングがもたらすもの

班長研究協力者 山崎一美<sup>1)</sup>  
研究協力者 白濱 敏<sup>2)</sup>、辻研一郎<sup>2)</sup>  
1) 奈良尾病院 内科  
2) 上五島病院 内科

**研究要旨**

肝癌標準化死亡比高率地域における予後改善戦略としてわれわれは 1990 年から HCV スクリーニングを行った。2003 年までに 15,288 名がスクリーニングを受診（対象人口およそ 2.7 万人）、HCV 抗体陽性者は 1242 例（8.2%）。出生年別では 1920 年以前出生 12%、'20 年代 20%、'30 年代 18%、'40 年代 7%、'50 年代 3%、'60 年代 2%、'70 年代 0.6%、'80 年代以降 0.8%であった。二次検診受診者 910 例中 810 例が HCVRNA 陽性であった。このうち IFN 介入症例は 130 例（16%）。再投与を含め結局長期的にウイルス血症を改善しえた症例は 48 例、6%にとどまっている。

肝発癌後のスクリーニングによる予後修飾効果については発癌後 5 年まで最大 30%の生存率向上に寄与していた。しかし再発を高率に繰り返す C 型肝炎ゆえ 7 年以上の生存率改善にまでは及ばず、スクリーニングストラテジーには現時点では限界があった。

**A 研究目的**

われわれの診療地区である上五島地区の悪性新生物の部位別標準化死亡比は肝癌が最も高く、平成 10~14 年では男女でそれぞれ 215、149 であった。近年肝炎ウイルス検診が始まったが、われわれは早期から肝癌対策を最も重視し 1990 年から当院初診患者全例に対し肝炎ウイルススクリーニングを開始、1992 年からは職域検健診、地域

基本健診に介入しスクリーニングを拡大・展開してきた。スクリーニング後もフォローを継続してきた。10 年以上経過した現在、この HCV スクリーニングで得られた全 C 型肝炎像、インターフェロン介入の実態、肝発癌後の予後修飾効果について検討し、スクリーニングがもたらしたものを明らかにする。

## B. 研究方法

1990年4月から当院初診患者全例および1992年から事業所・地域検診受診者に対しHCV抗体を測定。2004年3月までに15,288名がスクリーニングを受診。ウイルス血症症例はその後も追跡調査をおこなった。なお診療地区対象人口は平成12年国勢調査によれば27,599人である。

## C. 研究結果

### 1. HCV抗体陽性率

全スクリーニング受診者においてHCV抗体陽性者は1242例(8.2%)であった。出生年別の陽性率は1920年以前出生者136/1159名(12%)、'20年代出生446/2266名(20%)、'30年代368/2078名(18%)、'40年代150/2207(7%)、'50年代85/2498名(3%)、'60年代43/2705名(2%)、'70年代11/1852(0.6%)、'80年代以降4/523(0.8%)であった(図1)。1920年台、30年台に最も高いピークがあり、その後漸減していた。

### 2. 全C型肝炎症例の実態

1242例の抗体陽性例中再診されHCVRNAの有無をチェックできたものは910例(73%)で332名は再診されなかった。二次検診受診者910例中810例がHCVRNA陽性であった。810例中同時にALTが測定された767例において基準値(44IU/ml未満)であったものは398例(52%)であった。いわゆる健康キャリアは全C型肝炎の中の半数であった。このALT正常の398例においては63例、16%に初診時およびその後肝癌を認めた、そしてこの63例中約38例(60%)は初診時からALT基準値以下の肝硬変であった。ALT

低値であってもそれだけで発癌リスクを低く評価することは危険ともいえる。

398例中年1回以上定期的にALTを測定できた237例において累積ALT flare-up率(end point: ALT>44IU/ml)を検討(図2)、5年49%、10年63%、15年73%であった。初診時ALT正常であってもその後異常変動をきたすものがある。初診時から6ヶ月のALTの推移で平均20IU/ml以下であれば有意にflare-up率が低かった(p<0.0001)。

### 3. インターフェロン介入の実態

HCVRNA陽性810例症例において観察期間中インターフェロン介入症例は130例(16%)であった。そして再投与を含め著効に至った症例は48例でウイルス血症を確認した全810例中6%にとどまった。インターフェロンが導入不可の理由はすでに高齢(70才以上198例(24%)、70才未満でALT基準値以下99例(12%)、進行した肝硬変62例(8%)すでに肝癌合併53例(7%)、他の合併症(糖尿病・脳血管障害など)51例(6%)などであった。

### 4. HCV抗体スクリーニングシステムが肝発癌後の予後におよぼす修飾効果

HCV抗体陽性確認後発癌したスクリーニング受診群、スクリーニング未受診のまま初診時肝癌を認めたスクリーニング未受診群とし、それぞれの背景と予後を比較検討した(表1)。この目的はスクリーニングシステムがおよぼす発癌後の予後修飾効果である。スクリーニング後、要精査群がすべて受診をされるわけではない。システムの評価が目的なのでこの脱落を盛り込んだ上で検討することが重要である。よってスクリーニング後発癌群の中には、スクリー

ニングを受けながらその後精査受診されな  
い症例のほか、外来通院をしばらくして、  
その後脱落し、再診されたときすでに発癌  
したものも合わせて23例、19%存在した。  
スクリーニング未受診群はスクリーニング  
を受けることなく初診時から肝癌を認めた  
症例である。診断契機は、進行癌で有症状  
のもの、無症状ながら血液検査で肝機能異  
常があり腹部エコー検査を受け肝癌を認め  
たもの、肝疾患とは関連ない理由からエコー  
・CTを受け偶然肝癌が発見されたものな  
どが含まれている。とにかくこの2群の違  
いは一度スクリーニングシステムをくぐっ  
たか否かの差である。年齢、性差、肝硬変  
合併率など宿主側因子に差異はなし。腫瘍  
因子に差異があり、スクリーニング後発癌  
群はサイズが小さく、単発であり、治療断  
念例が少なかった。2群の肝癌生存率を図  
3に示す。スクリーニング未受診者群の生  
存率に比しスクリーニング受診者の予後は  
良好であった。3年生存率はそれぞれ37%  
と65%であり、スクリーニングシステムに  
より肝発癌後の予後に30%のアドバンテ  
ージが発生した。このアドバンテージはそ  
の後5年まで維持されるが7年以降はほぼ  
同率となった。

#### D. 考察

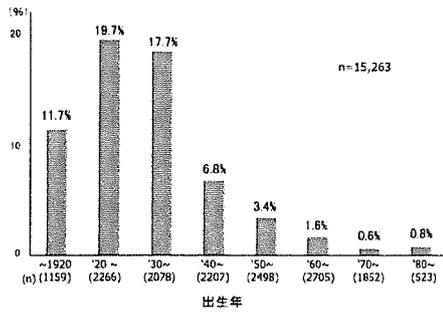
今回のHCVスクリーニングによって長  
崎県上五島地区のHCV抗体陽性率は高率  
であることがわかった。このことが肝癌の

高い標準化死亡比の原因のひとつと考えら  
れた。スクリーニングの究極の目的は肝癌  
死亡の抑止であるが、現時点で評価できる  
ことは、発癌後の生存率に優位性が確認さ  
れたことである。しかし多くの症例は肝硬  
変を有しているため、初期結節病変が奏功  
しても再発の問題が残されていることで7  
年生存率に差異が消失し、スクリーニング  
の有効性に限界もあった。ここは今後治療  
手法の進展に委ねるしかない。

またスクリーニングによりインターフェ  
ロン治療対象者が増え、ウイルス長期消失  
という劇的な中間アウトカムが発生し発癌  
抑止という点にまで及ぶ相乗的効果が期待  
されていたが、現時点では6%にとどまっ  
ていた。これは90年代までの比較的副作用  
の発現頻度が高かったインターフェロンが  
治療対象を制限したことが原因のひとつで  
あったかもしれない。今後新規インターフ  
ェロン・併用療法などにより治療対象者が  
拡大し、ウイルス血症治療効果がさらに期  
待されている。この点からも集団の予後を  
変えうる有効な手段としてスクリーニング  
システムはさらに評価されるだろう。

#### E. 結論

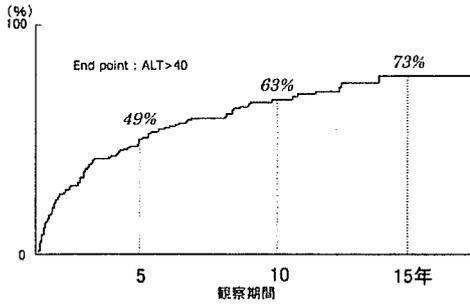
HCV抗体スクリーニングにより結局著効  
まで修飾できたのは全C型肝炎の6%にと  
どまった。しかし発癌後の修飾効果におい  
ては最大30%の生存率向上に寄与していた



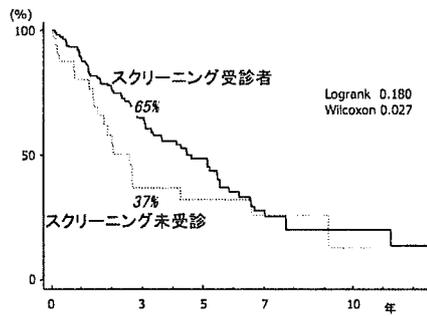
(図1) 出生年によるHCV抗体陽性率

(表1) 背景

	スクリーニング受診群 (n=121)	スクリーニング未受診群 (n=34)	difference
未受診・脱落	23例(19%)	-----	
年齢	68才(48~90)	69才(56~90)	ns
男女比	90:31	29:5	ns
肝硬変合併	92例(76%)	25例(74%)	ns
腫瘍径 3cm未満	79例(65%)	11例(32%)	0.0006
単発	77例(64%)	13例(38%)	0.0008
単発<math>A</math>3cm未満	58例(48%)	5例(15%)	0.0004
治療断念例	7例(6%)	7例(21%)	0.02



(図2) 初診時ALT正常キャリアの flare-up率



(図3) スクリーニングストラテジーが肝癌生存率におよぼす効果

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  
班長研究協力報告書

HCV キャリアへのインターフェロン療法に関する実態調査

班長研究協力者； 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 久留米大学医学部消化器疾患情報講座 助教授  
研究協力者； 鈴木史雄 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所 主任研究員  
研究協力者； 野林晴彦 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所 主任研究員  
研究協力者； 川上 裕 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所 主任研究員

**研究要旨：**平成14年度より肝炎ウイルスの節目・節目外検診が始まり、現在検診後の治療ネットワークの構築が進められている。平成15年度の全国調査において、検診後の二次精密検査後に、何らかの治療を受けた人は25%であり、そのうちインターフェロン（IFN）治療を受けた割合は13%であったと報告されており、IFN治療を実際に受けている患者や住民は少ないと考えられる。しかし、HCVキャリアに対するIFN療法の普及率が全国的になぜ低いのか、根拠のある大規模調査は行われていないのが現状である。私共は、HCVキャリアにおけるIFN療法の適用有無について患者と医師における認識を分析した。対象は、ある町に在住のHCVキャリアとして通院する患者108名とその患者を診察している医師108名である。患者と医師の各々に、HCVキャリアの属性、診断名、合併症、IFNが実施されていない理由等についてアンケート調査を行った。その結果、調査対象の年齢は60歳以上が約7割、診断名はC型慢性肝炎が約7割であった。多くの患者でIFN治療が実施されておらず、その半数以上でIFNが推奨されていなかった。推奨されていた場合でも、多くの患者が断っていた。なお、現在調査継続中にて、今後データ収集完了後、IFN治療が実施されていない理由を詳細に分析する予定である。さらに、その結果を調査協力者へフィードバックし、地域における効果的なIFN療法の普及と今後の地域医療政策の充実に向けた方策を探ることを実施したい。

A. 研究目的

平成14年度より「C型肝炎等緊急総合対策」の一環として、地域住民を対象とした「肝炎ウイルス検診」（HCV並びにHBV）が開始され、現在検診後の治療ネットワークの構築が進められている。しかし、平成15

年度のアンケート調査から得られた全国調査（節目検診・節目外検診）によると、HCV陽性で要精密検査者数20,364名のうち二次医療機関へ受診した者7,769名の中で、何らかの治療を受けた者の割合は24%であり、このうちIFN治療が行われた割合は13%であっ

たと報告されている。約半数は専門医への受診をしておらず、専門医への受診率向上が課題と考えられている（沖田極. 厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業肝炎分野 ウイルス検査要精検者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査）。

私共は、ある地域の HCV 感染患者と医師を対象に、IFN 療法が医療現場にどの程度普及しているのか、患者と医師との IFN 療法に対する認識はどの程度違いがあるのか、そしてあるべき治療と現実の間にギャップを生んでいる要因は何かを明らかにすることを目的としてアンケート調査を行った。本アンケート調査は現在実施中の段階にあるが、2006年1月6日までに回答の得られた患者および医師 108 例分のデータから、医療現場における IFN 療法の実状の一部を紹介する。

## B. 対象と研究方法

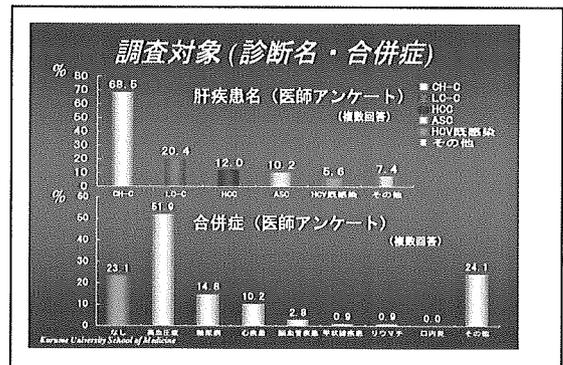
ある地域の医療機関 8 施設（診療所 7, 病院 1）において、通院患者の中で HCV 感染者とその患者を診療している医師に対してそれぞれアンケート調査を実施した。

調査項目としては、患者、医師それぞれに、

①患者背景、②IFN 療法について、③IFN 療法を行わなかった場合はその理由、などを尋ねている。

この度集計した段階では、対象患者 108 名における年代は、約 7 割が 60 歳以上であった。図 1 に示すように、診断名は C 型慢性肝炎が 7 割近くを占めていた。

図 1 対象患者の診断名

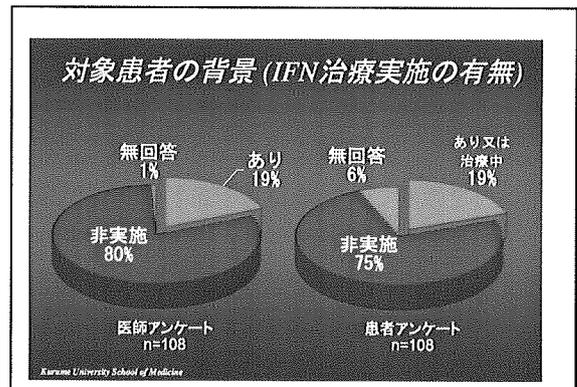


## C. 研究結果

### (1) IFN 療法の実施状況

IFN 療法については、図 2 に示されるように、多くの患者で実施されていなかった。

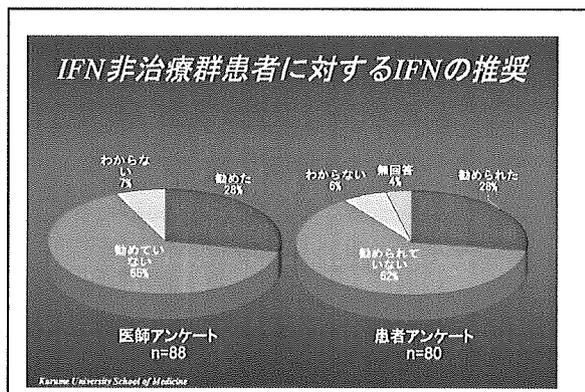
図 2 IFN 療法の実施状況



### (2) IFN 療法の推奨について

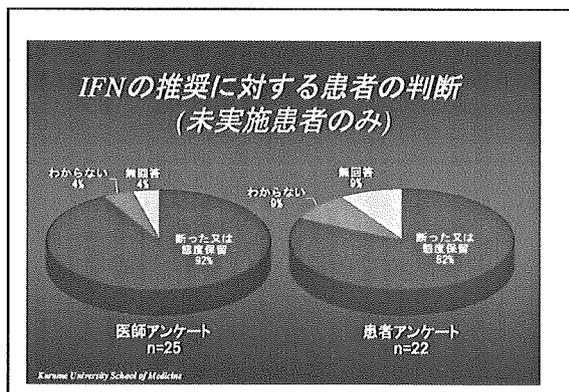
多くの患者に IFN 療法は実施されていなかったが、背景にどのような経緯があったのだろうか。図 3 は、IFN 非実施患者に対する、医師から患者への IFN 療法の推奨状況を示したものである。これによると、6 割以上の患者に対し、医師は IFN 療法を勧めていなかった。

図3 IFN療法非実施患者へのIFN推奨状況



また、図4には、IFN療法を受けていない患者が、IFN療法を推奨された際にどのような判断をしたかを示している。ここでは、IFN療法が勧められているにも拘らず、8割を超える患者が受療を断っていた。なお、IFN療法を受けた患者については医師からの推奨の有無を尋ねていないが、これらの患者は推奨を受けこの治療を受けるに至ったと考えられ、これを併せて集計すると、IFN療法を断った患者は、それを勧められた患者全体の4割強であった。

図4 IFN療法推奨に対する患者の判断 (IFN療法非実施患者のみ)



#### D. 考察並びに結論

以上はあくまで途中経過であり、今後回収が進む予定の病院（専門医）による回答があまり反映されていない。しかし、現時点まで得られたデータからもIFN療法を実施された患者は少ないこと、また多くの場合、医師からも勧められていないことが明らかになっている。今後さらに集計を進め、何故医師がIFN療法を勧めなかったのか、何故患者は勧められても断ったのか、IFN療法についての理解が医師と患者の双方において進んでいるのか、などについて、医師が専門医か一般医か、患者の診断名は何か、といった様々な属性別分析も加える事により、解析していく。新しい医薬品や薬物療法が普及しにくい原因を考察し、その対応策について何らかの示唆が得られるのではないかと考える。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Excavation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med* 15: 237-241, 2005.
- ② 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.
- ③ 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.
- ④ Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected people; A 12-year prospective study. *Int J Mol Med* in press
- ⑤ 長尾由実子, 佐田通夫. 臨床消化器病学 A型急性肝炎. 朝倉書店 東京 394-397, 2005.
- ⑥ 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 514-516, 2005.
- ⑦ 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 314-320, 2005.
- ⑧ 長尾由実子, 佐田通夫. 久留米大学公開講座 「感染症新時代 知る, 防ぐ, 治す」 C型肝炎はなぜ恐いのか 東京 in press
- ⑨ 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.
- ⑩ 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 関連肝癌の発症に関与する: HCV 高感染地区で得られた知見 アークメディア 犬山シンポジウム記録刊行会: 51-54, 2005.
- ⑪ 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.
- ⑫ 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-. 政策研ニユース No19: 21-23, 2006.

## 2. 学会発表

- ① 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. 第79回日本感染症学会 総会(名古屋)
- ② Kawaguchi T, Taniguchi E, Ide T, Nagao Y, Yanagimoto C, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Koga H, Kumashiro R, Sata M. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. 56<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (San Francisco, USA).

## D. 知的財産権の出願・登録状況

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班  
分担研究報告書

ウイルス肝炎啓発活動と患者会の取り組み

分担研究者 高島 譲二 (日本肝臓病患者団体協議会 事務局長)

研究要旨 (平成 17 年度) :

肝臓病患者会が自治体など関連機関と協力して行った啓発活動の実態と課題をまとめた。

分担研究者

高島 譲二

(日本肝臓病患者団体協議会  
事務局長)

西村 慎太郎 (同上 常任幹事)

I. 研究目的

国や自治体、関連学会が取り組んでいる肝炎対策や啓発事業について、肝臓病患者会の協力状況や肝炎患者の意識を調査し、肝炎対策に寄与する。

II. 研究方法

1) 調査協力患者会

日本肝臓病患者団体に加盟している 32 の肝臓病患者会。

2) 調査項目

- ①患者会が行った肝臓病講演会などのイベントへの関連機関の協力を受けた内容
- ②患者会が一般市民向けに行った啓発活動、および協力を受けた関連団体とその内容
- ③患者会の活動地域内での自治体・関連学会などが行った啓発イベントと患者会との連携の有無
- ④患者会が行う講演会・患者家族交流会・療養相談会への自治体、地域医師会等にお願

いしたい必要な支援の内容

- ⑤肝炎対策で国や関連学会などが取り組んでいただきたい内容

III. 研究結果

調査の結果、各地の患者会から寄せられた内容は以下の通りであった。

- ①患者会が行った肝臓病講演会などのイベントへの関連機関の協力は、
  - ・自治体広報紙、新聞などマスメディアへの掲載
  - ・自治体、難病団体、マスメディア企業、社会福祉協議会、医師会などの名義後援
  - ・保健所などが共同開催
  - ・視聴覚機材の提供とその操作 (企業)
- ②患者会が一般市民向けに行った啓発活動、および協力を受けた関連団体は、
  - ・ウイルス検診受診勧奨街頭宣伝行動 (自治体が後援、マスメディア掲載等)
  - ・同病者による電話相談 (事務所を設けて恒常的に実施：北海道、東京、大阪、肝臓週間に合わせて実施：京都、兵庫、広島、専門医の協力、自治体の委託事業)
  - ・患者会が発行する会報を保健所、医療機関患者情報室、図書館への提供
  - ・ホームページで専門医による医療講演会の講演録など治療・療養情報の提供 (ホームページの作成を企業が支援)

- ・難病関連財団法人と協力し、医療機関の人的支援を受けて「肝がん検診」の実施（自治体の協力も得ている）
  - ・会報（情報誌）の発行（専門医、企業、共同募金会の協力）
  - ・国会・自治体議会・自治体首長への請願、陳情行動（医療従事者等の協力）
- ③患者会の活動：地域内での自治体・関連学会などが行った啓発イベントと患者会との連携の有無については、
- ・地区（二次医療圏等）肝炎対策協議会主催フォーラムでのシンポジストの派遣、会員への周知
  - ・町肝炎対策協議会に患者会も参加
  - ・保健所・保健センターが行う肝炎・肝がん撲滅啓発講演会への協力
  - ・自治体が行う健康フェスティバルなどのイベントでウイルス検診受診勧奨チラシの配布、患者会コーナーの設置（同病者による相談コーナー等）
  - ・肝臓学会が行う公開講座の名義後援団体として参加（会員への周知）
  - ・医師会主催公開講座への協力（会員への周知）
  - ・大学研究者・医療従事者のグループで行われている「肝臓病教室」普及への協力（サイト：Melit）<sup>i</sup>
- ④患者会が行う講演会・患者家族交流会・療養相談会への自治体、地域医師会等をお願いしたい必要な支援の内容
- ・会場の無償提供
  - ・講師招聘費用の助成
  - ・自治体広報、マスメディアへの掲載
  - ・視聴覚機材とその操作要員の提供
  - ・セルフヘルプ、ピアカウンセラー従事者の養成制度の拡充
  - ・難病相談支援センターなど活動拠点（事務所、印刷施設、会議室等）の提供
- ・市町村保健センター・自治体病院等での定期的な肝臓病教室の開催
  - ・肝炎対策など啓発事業での患者会との連携強化
- ⑤肝炎対策で国や関連学会などが取り組んでいただきたい内容
- ・国に「肝炎対策室」を設置
  - ・結核・HIV対策と同規模以上の啓発活動の実施
  - ・肝炎治療費の患者負担の軽減
  - ・薬価の引き下げ
  - ・肝炎・肝がん治療薬、治療器具の早期認可（公的医療保険適用）
  - ・肝硬変、肝がん等へのインターフェロンの保険適用
  - ・肝炎（肝がん）検診システムの確立とウイルス検診の受診率の向上策
  - ・肝炎・肝がん患者への福祉施策の確率
  - ・インターフェロン治療中の患者への社会的支援（休業制度など）
  - ・国の肝炎・肝がん研究費の増額
  - ・肝炎・肝がん治療関連専門医の育成、増員
  - ・肝炎・肝硬変・肝がん治療ガイドラインの作成と普及
  - ・肝炎・肝がん治療水準の地域格差の解消
  - ・一般開業医の研修機会の確保
  - ・肝炎・肝がん治療のための病診連携の促進
  - ・「肝臓病教室」の制度化と「肝臓病療養指導士」（仮称）の設置
  - ・「肝臓週間」の徹底と活用・・・「週間」中に効果的なイベントの開催とマスメディアの活用
- #### IV. 考察
- 26団体が講演会や患者家族交流会など啓発活動に取り組んでいると回答があった。
- ウイルス性肝臓疾患は、長期慢性疾患と感染症という特徴を持ち、その療養期間は長期間を

必要とし、社会的偏見もなお存在する。

また、治療手段も年々改善され効果的な薬剤も登場してきているが、治療期間が長期化し、それに必要な治療費患者負担も高額になってきている。

また、インターフェロンの副作用も強く、その治療期間が長いために勤労者などへの社会的支援の必要性も指摘されている。

治療法の選択も患者ごとの検討も必要で、その専門性も求められている。そのために他の慢性疾患以上に病診連携による治療体制の構築が急務とされている。

潜在的な肝炎ウイルスキャリアも相当数存在するものと思われるために、自治体ごとの計画的なウイルス検査体制と発見されたキャリアの定期的な検診と要治療者の治療への導入などのフォロー体制づくりが急務とされている。

## V. 結論

肝炎ウイルス検診受診勧奨の徹底など、国と自治体によるウイルス肝炎対策の啓発活動を積極的に取り組むことが求められている。

肝炎患者の診療機関への受診促進などのために、全国的なウイルス肝炎対策を構築していくうえで、国の「全国肝炎診療協議会（仮称）」と都道府県での「ウイルス肝炎診療協議会（仮称）」に、患者会などが参加できるようにするなど、対策の当事者の意見が反映できるようにすることが重要である。

---

<sup>i</sup> Melit 患者のための医療情報リテラシー  
ホームページのサイト名  
url <http://www.melit.jp/>

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

チンパンジーを用いたHBV(ジェノタイプC)の感染実験  
— 感染成立に必要な最少ウイルス量の決定 —

分担研究者 吉澤 浩司<sup>1)</sup>、田中 純子<sup>1)</sup>、柚木 久雄<sup>2)</sup>  
研究協力者 片山 恵子<sup>1)</sup>、小宮 裕<sup>1)</sup>、  
水井 正明<sup>3)</sup>、友栗 徹士<sup>4)</sup>、早坂 郁夫<sup>4)</sup>

- 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**

チンパンジーを用いて、感染成立に必要な最少HBV量（ジェノタイプC）を決定することを目的とした感染実験を行なった。

感染実験には、HBV感染早期の血清（HBc抗体陰性、HBV DNA $3.0 \times 10^6$ コピー/ml）を用いた。これをあらかじめ採取して保存しておいた2頭の被接種チンパンジーの自己血清で希釈し、1コピー/ml相当、10コピー/ml相当の接種材料を調製した。

2頭のチンパンジーに、まず1コピー/ml相当の接種材料1.0ml（絶対量で1コピー相当）を正確に静脈内に接種し、16週間の経過観察終了後に10コピー/ml相当の接種材料1.0ml（絶対量で10コピー相当）を接種して経過を観察した。

その結果、1コピー相当を接種した場合には2頭とも感染が成立しなかったのに対して、10コピー相当を接種した場合には、接種後それぞれ5週、6.5週後の末梢血中に $10^2$ コピー/mlレベルのHBV DNAが検出され、2頭とも感染成立が確認された。

以上により、感染成立に必要なジェノタイプCの最少HBV量は、NATにより測定、提示されるHBV DNAの定量値に換算すると10コピー相当（絶対量）であることが明らかとなった。

なお、この結果は、昨年度報告したジェノタイプAのHBVを用いた感染実験の結果と同一である。

**A. 研究目的**

感染成立に必要な最少HBV量を確定しておくことは、感染論的視点からHBV感染予

防対策や血液製剤、血漿分画製剤の安全対策を見直し、再構築する上で必要なことであると考えられる。

本研究は、HBV 感染に感受性をもつチンパンジーを用いて感染成立に必要なジェノタイプCのHBV量を決定し、昨年度既に報告したジェノタイプAのHBVを用いた感染実験結果と対比することを目的として行なった。

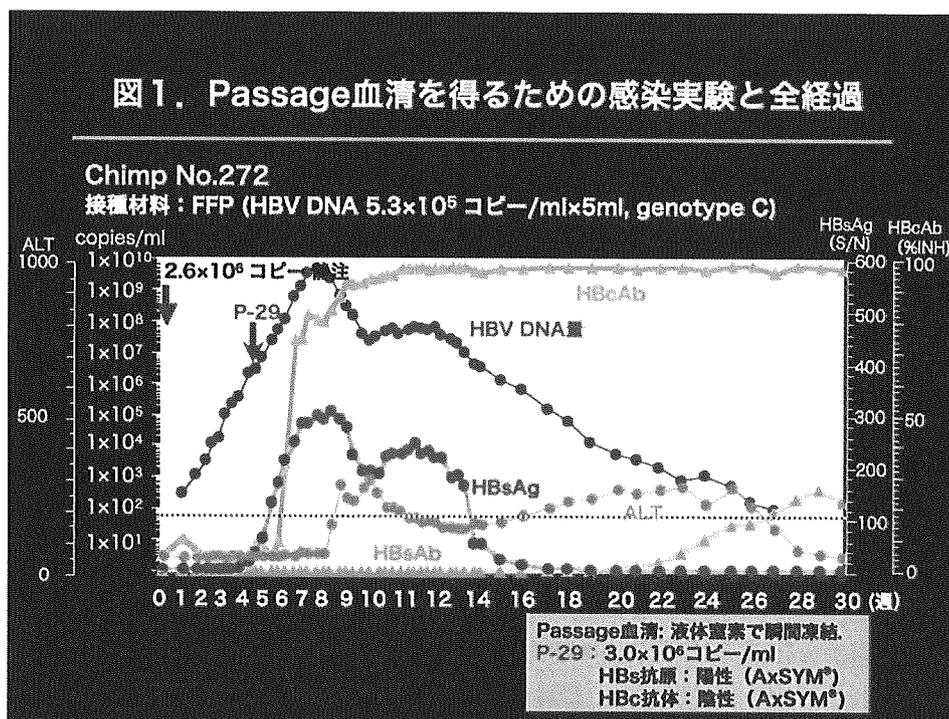
## B. 対象と方法

### (1) 感染材料

「HBV 感染早期」(HBc抗体陰性期)に献血されたヒト由来の新鮮凍結血漿(Fresh Frozen Plasma: FFP、HBVのジェノタイプC、HBV DNA量  $5.3 \times 10^5$  コピー/ml)を実験的に感染させた

チンパンジー(図-1)の接種後29日目の血清(HBV DNA量  $3.0 \times 10^6$  コピー/ml、HBc抗体陰性)を感染材料とした。血清は、感染性の減弱を最少限に抑えるため、採血後直ちに血清を分離し、各1.2mlに分注後液体窒素により瞬間凍結し、そのまま $-80^{\circ}\text{C}$ のディープフリーザー中に保存した。

融解の回数を最少限に止めるために、感染材料(原血清)の $37^{\circ}\text{C}$ の温浴による融解は1回限りとし、残余の血清は以後の感染実験には用いないこととした。



### (2) 実験に供したチンパンジー

C-269 (11Y、♂、63.3kg) と C-285 (7Y、♂、38.0kg) の2頭を用いた。

### (3) 接種材料の準備

あらかじめ採取、保存しておいたC-269、C-285の血清を用いて、感染材料を $10^N$ 倍に段階希釈、各希釈列を各3

本に分注後、液体窒素により瞬間凍結し、そのまま $-80^{\circ}\text{C}$ のディープフリーザー中に保存した。 $37^{\circ}\text{C}$ 温浴による各希釈列の融解も1回限りとし、1本は接種用、1本はHBV DNA定量用、残余の1本は予備として保存した。

**(4) 段階希釈サンプル中のHBV DNAの定量**

HBV DNAの定量はTaq Man PCR法に拠った。

各段階希釈サンプル中のHBV DNA量は表-1に示した通りであり、 $10^4$ 倍希釈

まで正しく希釈されていることをもとに、 $10^5$ 倍希釈サンプル、 $10^6$ 倍希釈サンプル中にはそれぞれ10コピー相当/ml、1コピー相当/mlのHBV DNAが存在するものとして感染実験を行なった。

**表1. 被接種チンパンジーの自己血清による段階希釈と、各サンプル中のHBV DNA量**

接種材料：P-29 (FFP接種後29日目のChimp No.272の血清)

稀釈倍率	P-29	$\times 10^1$ 倍	$\times 10^2$ 倍	$\times 10^3$ 倍	$\times 10^4$ 倍	$\times 10^5$ 倍	$\times 10^6$ 倍
	HBV DNA (実測値)					10コピー/ml 相当	1コピー/ml 相当
被接種 Chimp	コピー/ml	コピー/ml	コピー/ml	コピー/ml	コピー/ml	相当	相当
C-269	$3.0 \times 10^6$	$3.8 \times 10^5$	$3.9 \times 10^4$	$3.6 \times 10^3$	$4.6 \times 10^2$	<100	<100
C-285	$3.0 \times 10^6$	$3.5 \times 10^5$	$3.6 \times 10^4$	$4.6 \times 10^3$	$4.3 \times 10^2$	<100	<100

稀釈：それぞれのChimpの自己血清による。  
HBV DNAの定量：Taq Man PCRによる。

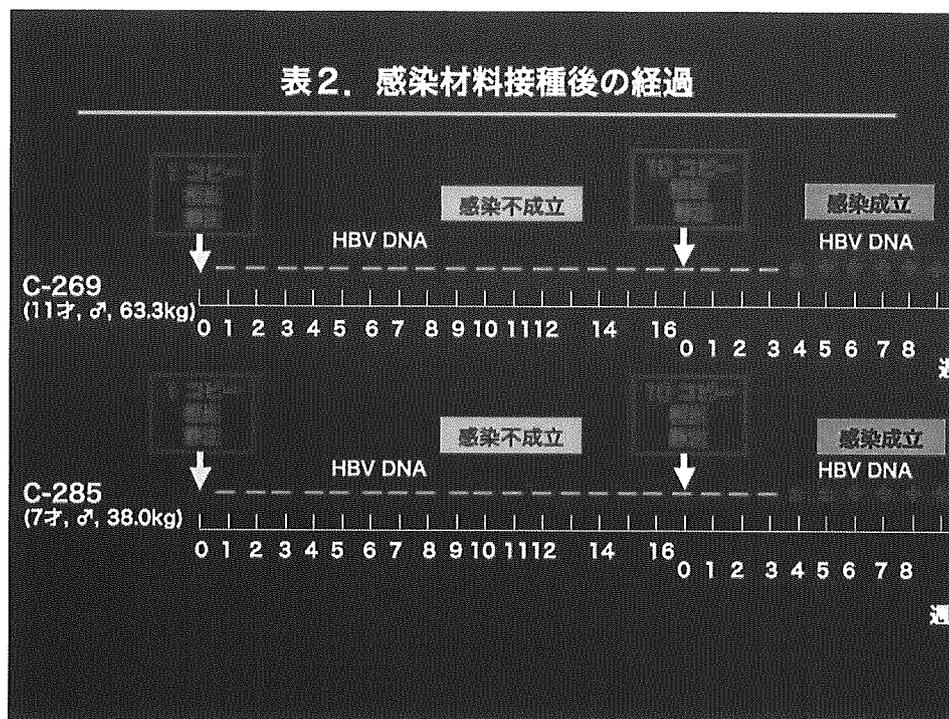
**(5) 感染成立に必要な最少HBV量を決定するための実験**

C-269、C-285に、それぞれ自己の血清で希釈、調製した1コピー相当/mlのサンプル各1mlを経静脈的に接種し、週1回の頻度で接種後16週目まで経過を観察した。接種後16週目までの経過観察を終了した後に、それぞれのチンパンジーに10コピー相当/mlのサンプル各1mlを経静脈的に再度接種し、初回の接種後と同様に経過を観察した。

**C. 結果**

2頭のチンパンジー (C-269、C-285) とも、1コピー相当 (絶対量) のサンプルを接種した後、16週目までの観察期間内にHBVの感染は認められなかった。しかし、10コピー相当 (絶対量) のサンプルを接種した後、C-269では、接種後5週目には末梢血中のHBV DNA量が $2.1 \times 10^2$ コピー/mlに達し、また、C-285では接種後6週目、7週目には、末梢血中のHBV DNAはそれぞれ $0.9 \times 10^2$ コピー/ml、 $1.0 \times 10^3$ コピー/mlにまで達したことにより、両者とも感染が成立したことを確認した (表-2)。

表2. 感染材料接種後の経過



#### D. 結論と考察

チンパンジーを用いたジェノタイプCのHBVを接種材料とした感染実験を行い、感染成立に必要な最少HBV量はNATにより測定、提示されるHBV DNA量に換算すると10コピー相当（絶対量）であることが明らかとなった。

なお、この結果は、昨年度報告したジェノタイプAのHBVを接種材料とした感染実験の結果と同一である。

#### 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

#### G. 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 : 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

3. 吉澤浩司 他,  
感染成立に必要な最少HBV量（コピー/ml）の決定,  
「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年度報告書, pp93-96.