

# 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）

## 分担研究報告書

### HBs 抗原低濃度ウイルスキャリアの実態

分担研究者 四柳 宏 東京大学医学部附属病院感染制御部特任講師

研究要旨：化学発光免疫測定法で HBs 抗原低力価陽性と判定される症例の臨床的・ウイルス学的特徴について調べた。持続感染と臨床的に診断された 78 例のうち 7% に肝硬変・肝細胞癌の合併が認められた。HBV キャリアの約 15% が低濃度ウイルスキャリアであり、これらの症例における進展慢性肝疾患の合併頻度は通常の HBV キャリアと同程度以上と考えられ、注意を要する。また HBV Genotype では type B の症例が多く認められた。

#### A. 研究目的

化学発光免疫測定法（CLIA 法）で明らかになった HBs 抗原低力価症例のうち、慢性感染例の実態を明らかにすることを目的に検討を行った。

#### B. 研究方法

2004 年 1 月から 2005 年 6 月の間に聖マリアンナ医科大学附属病院を受診し、CLIA 法で HBs 抗原陽性かつ力価が、Cut off Index で 30 未満の 116 例中、以前から HBs 抗原陽性が確認されている、または長期観察中に HBs 抗原の持続陽性が確認された 78 例を対象とした。

HBs 抗原は CLIA 法で測定した。HBV Genotype は、HBV ジェノタイプ判定キット（ゲノムサイエンス研究所）にて測定し、判定困難な症例は血清から HBV 遺伝子の preS1 領域（nt2902-3091）の PCR 産物の塩基配列を決定し判定した。

#### C. 研究結果

##### (1) HBs 抗原価の分布

2004 年 4 月から 2005 年 3 月の 1 年間の HBs 抗原陽性例すべてに関して、HBs 抗原価を調べた。全 493 サンプル中、CLIA 法で Cut off Index が 2000 以上のサンプルが 245 例（50%）を占めていた。一方 Cut off Index が 30 未満の症例は 108 例（22%）含まれていた。

##### (2) HBs 抗原低濃度キャリアの概略

78 例の HBs 抗原低濃度キャリア（男性 52 名、女性 26 名 平均年齢  $62.7 \pm 13.8$  歳）における HBs 抗原価は  $8.8 \pm 8.3$  (Cut off Index) であった。ALT 値は平均  $38.7 \pm 94.7$  (IU/L) であり、15 例（21%）で ALT は異常値を呈した。血小板値は  $21.6 \pm 7.3$  ( $\times 10^3 / \text{mm}^3$ ) であり、13 例（18%）で血小板値は  $15$  ( $\times 10^4 / \text{mm}^3$ ) ( $\times 10^4 / \text{mm}^3$ ) 未満、3 例（4%）では  $10$  ( $\times 10^4 / \text{mm}^3$ ) 未満であった。

##### (3) ウイルス学的解析

HBV DNA は 24 例において測定されており、うち 23 例では検出感度 ( $3.7 \text{LGE} / \text{mL}$ ) 未満であった。HBV Genotype は 23 例で決定可能であり、type A 1 例（4%）、type B 8 例（35%）、type C 14 例（61%）であった。

##### (4) 進展肝病変の合併

71 例中 3 例（4%）は肝細胞癌を合併していた。また、画像診断などで臨床的に肝硬変が疑われる症例が 2 例（3%）認められた。従って合計 7% の症例が進展慢性肝疾患の症例であった。臨床検査（ALT、血小板、HBs 抗原価、HBV DNA）からこれらの症例を鑑別することは困難であった。

#### D. 考察

B 型慢性肝疾患の経過中に HBs 抗原の産生量が低下してくる場合があることが以前から知られている。このような現象は、肝炎沈静化後に HBs 抗

原の産生量が減ってくることによる場合が多いと考えられるが、HBs 抗原の認識部位にアミノ酸変異が起こった場合もあるとされており、十分には解明されていない。また、肝炎沈静化が慢性肝疾患のどのステージで起こるかで、背景の肝病変は規定される。従って HBs 抗原低力価陽性の HBV キャリアの中には進展慢性肝疾患例が含まれるはずである。しかし、その頻度や臨床的特徴は十分明らかにされてはいない。

今回の検討から HBV キャリアの約 22% が HBs 抗原低力価の例であり、その 7 割が持続感染例であることが判明した。即ち HBs 抗原陽性例の 6 人に 1 人は低濃度 HBV キャリアであった。

さらに低濃度 HBV キャリアの 7% は進展慢性肝疾患を合併していた。従って B 型肝炎ウイルスキャリアの 1% 前後は進展肝疾患を有する低濃度 HBV キャリアであった。HBs 抗原が低力価の症例を見た場合にも、高力価陽性群と同様に肝病変進展例が含まれていることを十分考えられた。従って HBs 抗原が低力価の症例を見た場合、HBs 抗原高力価例同様、肝病変進展例が含まれていると考えなければいけない。

HBV Genotype の分布は通常慢性肝炎の分布と異なり、Genotype B が多く認められた。Genotype

B は Genotype C に比べて早期に HBe Seroconversion が起こり、肝炎の沈静化が起こりやすい。従って HBs 抗原力価も低下しやすいものと推察することが可能である。この点の検証には多数例での prospective study が今後必要である。

#### E. 結論

B 型肝炎ウイルスキャリアの 6 分の 1 は HBs 抗原低力価の症例であるが、進展慢性肝疾患の合併率は通常の HBV キャリアと同等あるいはそれ以上であり、慎重な評価・経過観察が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 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（肝炎分野）

## 総括研究報告書

### C型慢性肝炎に対する PEG-IFN $\alpha$ 2b/Ribavirin 併用療法時のビタミン E, C 及び エイコサペンタエン酸の貧血抑制効果についての検討

分担研究者 沖田 極 社会保険下関厚生病院 院長

研究要旨：C型慢性肝炎に対する PegIFN $\alpha$  2b/Ribavirin（ペグイントロン+レボトル）併用 48 週間投与が保険認可され、Genotype 1 かつ高ウイルス例に対しても 50% にウイルス排除が可能になったが、その最大の合併症である貧血のため、約 20% が中止に追い込まれている。減量を最小限にし、投与期間を維持できれば、更なる著効率の上昇が予測されるため、貧血予防は重要であると考えられる。

われわれは、併用療法時にビタミン C&E を投与したが、貧血を抑制するまでに到らなかった。一方で、赤血球膜形態維持に重要なエイコサペンタエン酸(EPA)の減少は抑制されていた。今回ビタミン C&E に EPA を併用し、貧血が抑制できるか否かを再検討することとした。投与例 (n=14) ,非投与例(n=16)において、貧血低下 ( $\Delta$ Hb) の平均値は、投与 12 週目にて有意に抑制した (2.5 vs 3.5 ;p<0.05)。また、投与前の酸化ストレスの指標として、尿中 8ohdg を測定したところ、その値が高い程、貧血が進行し易く、併用療法時の貧血が、酸化ストレスに深く関わっていることが予想された。現在進行中であるが、中止、減量例には有意差がなく、更なる追跡検討が必要である。

#### 共同研究者

是永匡紹 山口大学医学部消化器病態内科学  
坂井田功 山口大学医学部消化器病態内科学  
教授  
日野啓輔 山口大学医学部病態検査学 教授

#### A. 研究目的

C型慢性肝炎に対する IFN $\alpha$  2b/Ribavirin (IFN/R) 併用療法は、本邦においても 2002 年 12 月の保険適応以来 4 万人以上の患者に使用され、その有用性は高く評価されている。しかしその反面、貧血による副作用のため約 30~40% の患者で投与薬剤の減量、休薬さらには 10% が投与中止に至っており、この貧血に対する方策を講じることが、治療効果を高めるためにも重要な課題となっている。

McHUTCHISON らは C 型慢性肝炎患者 1,215 例における検討結果から、薬剤の減量を行っても投与期間を十分確保することにより高い SVR 率が得られることを明らかにし、本併用療法では如何に投与中止せずに治療を完遂することが重要である

かを示唆している。

一方 Ide らは、血液レオロジー改善作用、すなわち赤血球変形能の改善が Ribavirin 使用時の貧血抑制に有効ではないかとの考えから、エイコサペンタエン酸 (EPA) を併用投与した Pilot study の研究報告を行った。エイコサペンタエン酸は魚類等に多く含まれる  $\omega$ -3 系の炭素数 20、二重結合 5 の高度不飽和脂肪酸であり、高脂血症や動脈硬化症に広く用いられている。結果として、IFN/R 併用療法開始後、貧血の出現した患者に EPA を投与することにより、貧血の改善効果がもたらされる可能性が示唆されたとしている。

さらに我々は、IFN/R 併用療法時、VitaminE/C を併用投与した時の赤血球膜の脂肪酸変化に関する検討を行った。その結果、VitaminE/C 投与群では非投与群に比し、赤血球膜の EPA の低下が有意に抑制されていることを明らかにした(図 1)。貧血との相関関係は顕著ではなかったが、EPA の低下が貧血に何らかの影響を与える可能性を示唆している。

Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎患

者を対象に、PEG-IFN $\alpha$ 2b/Ribavirin (PEG/R) 48週投与群と IFN/R 48週投与群との有効性と安全性の比較検討が行われ、IFN/R 群に対する PEG/R 群の非劣性が検証された。しかしながら IFN/R 群、PEG/R 群とも投与中止率はそれぞれ約 20%であり、中止理由としてはヘモグロビン減少が最も多くなっている。

そこで今回、PEG-IFN $\alpha$ 2b/Ribavirin 併用療法開始当初から VitaminE/C ならびに EPA を投与し、Ribavirin によるヘモグロビン減少を抑制することにより、治療完遂症例を増やすことを目的として研究を行うこととする。

赤球膜 EPA 濃度[mol%]

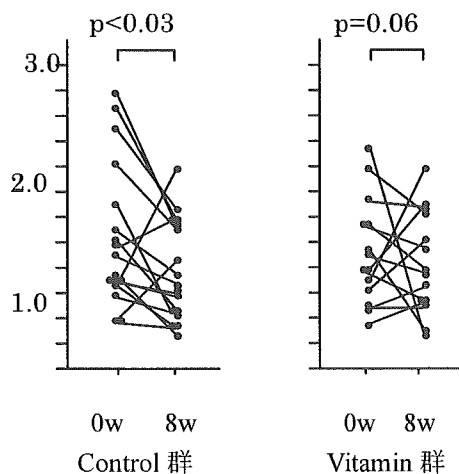


図1 ビタミン投与にて赤血膜の EPA 濃度の減少が抑制される。

## B 研究方法

1. PegIFN-Ribavirin 併用療法を希望される患者より同意を取得後、封筒法にて非投与群 (control 群)、投与群 (Vitamin+EPA 群) に無作為に割り付け、貧血の変化 ( $\Delta$ Hb) と投与完遂率を比較検討する。

2. 投与前後の酸化ストレスマーカー(尿中 8-OhdG) を測定し、貧血との相関、ウイルス排除との相関を検討する。

## C 研究結果

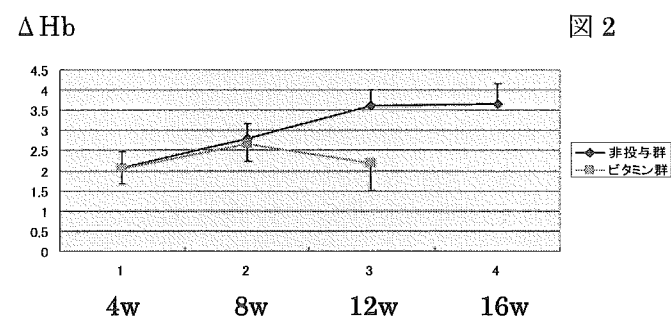
1) 登録症例は、60例。そのうち解析可能例は control 群 16例、Vitamin+EPA 群 14例で

あり、背景に有意な差を認めず、貧血の指標とされる全身クリアランス比にも違いを認めなかった(表1)。

表1

	Control 群	Vitamin+EPA 群	
Number	16	14	N.S.
Sex(M/F)	9/7	8/6	N.S.
Age	55.4 $\pm$ 3.3	57.2 $\pm$ 2.9	N.S.
Weight	61.3 $\pm$ 2.9	60.2 $\pm$ 2.5	N.S.
CL/F	12.1 $\pm$ 1.4	13.1 $\pm$ 1.4	N.S.
8ohdg	0.12 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.01	N.S.
Rib/weight 減量	11.8 3	11.6 3	N.S.

2) ビタミン+EPA 投与群では、投与12週目において、貧血の進行を抑制した(図2)。



3) 投与8週間後の貧血の進行は、投与前の尿中 8ohdg 値と正の相関があった(図3A)。ビタミン投与にて、その相関は、減少していた(図3B)。

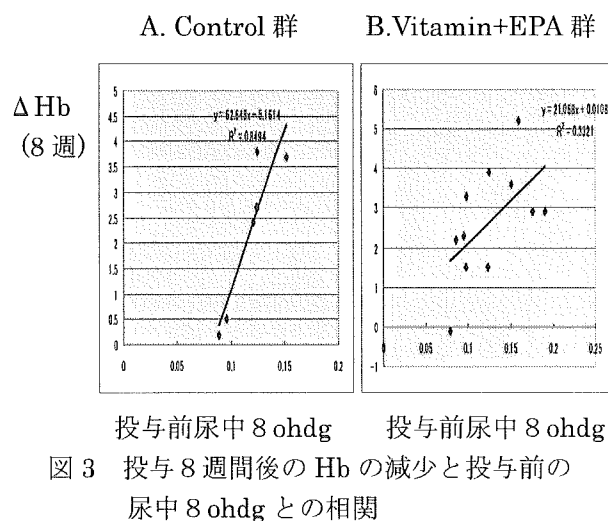


図3 投与8週間後の Hb の減少と投与前の尿中 8 ohdg との相関

#### D 考察

投与開始直後の貧血抑制効果は認めなかったが、投与後12週目より、徐々に抑制効果が見られようになった。EPAは、赤血球膜保護作用により貧血予防効果を示すと報告されるも、消化管で吸収する際にすぐに酸化され、その有効性に限界がある。

VitaminC&Eは、抗酸化剤として広く受け入れられ、EPAの酸化を緩和し、PegIFN-Ribavirin療

法時の貧血を抑制できたのではないかと考えている。実際、尿中8ohdg値は、貧血進行の予測因子となる可能性もあり、この現象が酸化ストレスに深く関与していると考えられる。今後、症例を増やし更なる追加検討を行う予定である。

#### E 健康危険情報

特記すべきことなし。

## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
熊田博光	ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）	日本医師会 感染症危機 管理対策室	感染症の診断・治療ガイドライン 2004	医学書院	東京	2005	186-189
芥田憲夫 熊田博光	ウイルス性肝炎の治療-B型・C型慢性肝炎の治療を中心に-	森脇久隆	肝疾患クリニカ スパス実例集	メデイカル レビュー社	東京	2005	45-53
芥田憲夫 熊田博光	B型慢性肝炎の抗ウイルス療法の実際について	高橋信一	消化器内科Q& A-研修医からの 質問319-	総合医学社	東京	2005	174-177
鈴木文孝 熊田博光	C型慢性肝炎治療のガイドライン	千葉 勉 井廻道夫	消化器疾患診療 実践ガイド	文光堂	東京	2005	848-849
池田健次 熊田博光	肝発癌予防	戸田剛太郎 税所宏光 寺野 彰 幕内雅敏	Annual Review 消化器2005	中外医学社	東京	2005	148-153
荒瀬康司 熊田博光	60歳以上のC型慢性肝炎に対するIFN療法での長期的治療効果	財団法人 日本消化器 病学会	消化器病学の進 歩2005-モノグラ フ-肝・胆・膵編	財団法人日本 消化器病学会	東京	2005	268-271
鈴木義之 鈴木文孝 熊田博光	新しい核酸アナログ治療による組織学的改善度と有効性の検討	財団法人 日本消化器 病学会	消化器病学の進 歩2005-モノグラ フ-肝・胆・膵編	財団法人日本 消化器病学会	東京	2005	68-70
芥田憲夫 鈴木文孝 熊田博光	C型慢性肝炎に対するInterferon/Ribavirin併用療法の有効性	財団法人 日本消化器 病学会	消化器病学の進 歩2005-モノグラ フ-肝・胆・膵編	財団法人日本 消化器病学会	東京	2005	37-39
小林正宏 池田健次 熊田博光	肝細胞癌治療における統合 Staging systemの有用性	財団法人 日本消化器 病学会	消化器病学の進 歩2005-モノグラ フ-肝・胆・膵編	財団法人日本 消化器病学会	東京	2005	205-207
鈴木義之 鈴木文孝 熊田博光	新しい核酸アナログ治療による組織学的改善度と有効性の検討	財団法人 日本消化器 病学会	消化器病学の進 歩2005-モノグラ フ-肝・胆・膵編	財団法人日本 消化器病学会	東京	2005	68-71

荒瀬康司 熊田博光	C型慢性肝炎に対する肝底護療法	消化器3	新しい診断と治療のABC ウイルス性肝炎	最新医学社	東京	2005	215-221
池田健次 熊田博光	B,C型肝炎の背景	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	15-22
鈴木一幸	HBV遺伝子型別にみた肝癌例の臨床像	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	45-49
佐田通夫	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	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	51-54
岡上 武	B型肝炎からの発癌機序	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	99-105
沖田 極	C型肝炎からの発癌機序	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	108-114
恩地森一	B型肝炎硬変におけるラミブジン療法の発癌および予後に及ぼす効果についての検討	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	124-127
清澤研道	B型慢性肝炎に対するラミブジン治療調査報告2005	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	159-164
林 紀夫	樹状細胞によるC型肝炎における肝発癌予防	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	166-171
山田剛太郎	C型慢性肝疾患における抗ウイルス療法と肝底護療法による肝発癌の予防	犬山シンポジウム記録 刊行会	ウイルス肝炎からの発癌とその予防	アークメディア	東京	2005	174-177



雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Akuta N 熊田博光	Influence of the Hepatitis B virus genotypes on the response to antiviral therapies.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	55	139-142	2005
Ikeda K 熊田博光	Significance of hepatitis B virus DNA clearance and early prediction of hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis undergoing interferon therapy: Long-term follow up of a pilot study.	Journal of Gastroenterology and Hepatology	20	95-102	2005
Hiraga N 熊田博光	Clinical and virological characteristics of untreated patients with chronic hepatitis C who develop serum alanine aminotransferase flare-up	Journal of Medical Virology	75	240-248	2005
Akuta N 熊田博光	Hepatocyte steatosis is an important predictor of response to IFN monotherapy in Japanese patients infected with HCV genotype 2a: virological features of IFN-resistant cases with hepatocyte steatosis	Journal of Medical Virology	75	550-558	2005
Akuta N 熊田博光	Virological and biochemical relapse after discontinuation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B in Japan	Intervirology	48	174-182	2005
Akuta N 熊田博光	Favorable efficacy of long-term lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B: An 8-year follow-up study.	Journal of Medical Virology	75	491-498	2005
Akuta N 熊田博光	Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naïve patients infected with hepatitis C virus: Multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival.	Scandinavian Journal Gastroenterology	40	688-696	2005
Suzuki Y 熊田博光	Persistence and treatment of acute infection with hepatitis B virus genotype A in Japan.	Journal of Medical Virology	76	33-39	2005
Kobayashi M 熊田博光	Virological differences between patients infected with subtypes Ba and Bj of hepatitis B virus genotype B	Journal of Gastroenterology and Hepatology	20	570-576	2005
Arase Y 熊田博光	Usefulness of the serum KL-6 assay in patients with hepatitis C virus.	Intervirology	48	400-404	2005
Ikeda K 熊田博光	Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinogenesis and its prevention.	Intervirology	48	29-38	2005
Akuta N 熊田博光	Association of amino acid substitution pattern in coreprotein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy.	Intervirology	48	372-380	2005
Iino S 熊田博光	The efficacy and safety of thymosin alpha-1 in Japanese patients with chronic hepatitis B; results from a randomized clinical trial.	Journal of Viral Hepatitis	12	300-306	2005
Kawamura Y 熊田博光	Determinants of serum ALT normalization after phlebotomy in patients with chronic hepatitis C infection.	Journal of Gastroenterology	40	901-906	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Orito E 熊田博光	Difference of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of Ba, Bj or C in Japan.	Intervirology	48	239-245	2005
Matsumoto A 熊田博光	Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients.	Hepatology Research	32	173-184	2005
Arase Y 熊田博光	Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B.	The American Journal of Medicine	119. 71	9-16	2006
Ikeda K 熊田博光	Anti-carcinogenic impact of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C	Intervirology (in print)	49	82-90	2006
Kobayashi M 熊田博光	Virological outcomes of patients chronically infected with hepatitis B virus genotype A in Japan.	Journal of Medical Virology	78	60-67	2006
Akuta N 熊田博光	Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load.	Journal of Medical Virology	78	83-90	2006
Suzuki F 熊田博光	Clinical and virological features of non-breakthrough and severe exacerbation due to lamivudine resistant mutant.	Journal of Medical Virology (in print)			2006
Ogata K 熊田博光	Timing of interferon therapy and sources in patients with acute hepatitis C.	Hepatology Research (in print)			2006
Yotsuyanagi H 沖田 極	Distinct geographic distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with acute hepatitis in Japan.	Journal of Medical Virology	77	39-46	2005
Yamasaki T 沖田 極	Cytochrome c is a possible new marker for fulminant hepatitis in humans.	Journal of Gastroenterology.	40	179-185	2005
Rokuhara A 清澤研道	Hepatitis B virus core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic genotype B and C hepatitis B virus infection.	Journal of Gastrology Hepatology	20	1726-1730	2005
Matsumoto A 清澤研道	Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients.	Hepatology Research	32	173-184	2005
Sun X 清澤研道	Nucleotide mutations associated with hepatitis B e antigen.	Journal of Medical Virology	76	170-175	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iino S 清澤研道	Impact of daily high-dose IFNalpha-2b plus ribavirin combination therapy on reduction of ALT levels in patients with chronic hepatitis C with genotype 1 and high HCV RNA levels.	Hepatology Research	31	88-94	2005
Tanaka E 清澤研道	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance.	Liver International	26	90-96	2006
Umemura T 清澤研道	Quantitative analysis of anti-hepatitis C virus antibody-secreting B cells in patients with chronic hepatitis C.	Hepatology	43	91-99	2006
Misawa N 清澤研道	Patients with and without loss of hepatitis B virus DNA after hepatitis B e antigen seroconversion have different virological characteristics.	Journal of Medical Virology	78	68-73	2006
Yagi S 清澤研道	Identification of novel HCV subgenome replicating persistently in chronic active hepatitis C patients.	Journal of Medical Virology	77	399-413	2005
Tanaka E 清澤研道	Age-specific antibody to hepatitis E virus has remained constant during the past 20 years in Japan.	Journal of Viral Hepatitis	12	439-442	2005
Iino S 清澤研道	The efficacy and safety of thymosin alpha-1 in Japanese patients with chronic hepatitis B; results from a randomized clinical trial.	Journal of Viral Hepatitis	12	300-306	2005
Higashi K 清澤研道	Characterization of hypervariable region in hepatitis C virus envelope protein during acute and chronic infection.	Archives of Virology	150	883-898	2005
Okanoue T 岡上 武	A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C Virus carriers with persistently normal serum aminotransferase.	Journal of Hepatology	43	599-605	2005
Hayashida K 岡上 武	Pretreatment prediction of interferon-alfa efficacy in chronic hepatitis C patients.	Clinical Gastroenterology and Hepatology	3	1253-1259	2005
Orito E 岡上 武	Difference of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of Ba, Bj or C in Japan.	Intervirology	48	239-245	2005
Tanaka E 岡上 武	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance.	Liver International	26	90-96	2006
Hiasa Y 恩地森一	Cell-based models of sustained, interferon-sensitive hepatitis C virus genotype 1 replication.	Journal of Clinical Virology	132	195-203	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Blackcard J 恩地森一	Detection of hepatitis C virus (HCV) in serum and peripheral-blood mononuclear cells from HCV-monoinfected and HIV-HCV-coinfected persons.	JID	192	258-265	2005
Michitaka K 恩地森一	Tracing the history of hepatitis B virus genotype D and other genotypes in Western Japan.	Journal of Medical Virology	78	44-52	2006
Kurosaki M 泉 並木	Optimal timing of interferon treatment for acute hepatitis C.	Hepatology Research	34	1-2	2006
Kurosaki M 泉 並木	Serum KL-6 as a novel tumor marker for hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infected patients.	Hepatology Research	33	250-257	2005
Hamano K 泉 並木	Mutations in the NS5B region of the hepatitis C virus genome correlate with clinical outcome of interferon-alpha plus ribavirin combination therapy.	Journal of Gastrology Hepatology	20	1404-1409	2005
Asahina Y 泉 並木	Mutagenic effects of ribavirin and response to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C.	Journal of Hepatology	43	623-629	2005
Nakanishi H 泉 並木	Polymerase domain B mutation is associated with hepatitis relapse during long-term lamivudine therapy for chronic hepatitis B.	Intervirology	48	381-388	2005
Izumi N 泉 並木	Development of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in chronic hepatitis C. Is it possible to reduce the incidence by ribavirin and IFN combination therapy?	Intervirology	48	59-63	2005
Noguchi C 茶山一彰	G to A hypermutation of hepatitis B virus.	Hepatology	41	626-633	2005
Imamura M 茶山一彰	Suppression of macrophage infiltration inhibits activation of hepatic stellate cells and liver fibrogenesis in rats.	Gastroenterology	128	138-146	2005
Takehara T 竹原徹郎	Anti-viral therapy for chronic hepatitis C: past, present, future.	Journal of Gastrology	41	17-27	2006
Kasai Y 鈴木一幸	Genotype of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan: Result from health-screening program.	Journal of Iwate medical Association	4	419-426	2005
Orito E 折戸悦郎	Difference of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of Ba, Bj or C in Japan.	Intervirology	48	239-245	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka Y 折戸悦郎	Two subtypes (subgenotypes) of hepatitis B VIRUS GENOTYPE c: A novel subtyping assay based on restriction fragment length polymorphism.	Hepatology Research	33	216-224	2005
Nishiguchi S 西口修平	Effect of long-term postoperative interferon therapy on intrahepatic recurrence and survival rate after resection of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma.	Intervirolology	48	71-75	2005
Enomoto M 西口修平	Chemiluminescence enzyme immunoassay for monitoring hepatitis C virus core protein during interferon-alpha2b, and ribavirin therapy in patients with genotype 1 and high viral loads.	Journal of Medical Virology	77	77-82	2005
Yotsuyanagi H 四柳 宏	Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan.	Journal of Medical Virology	77	39-46	2005

## V. 研究成果の刊行物・別刷

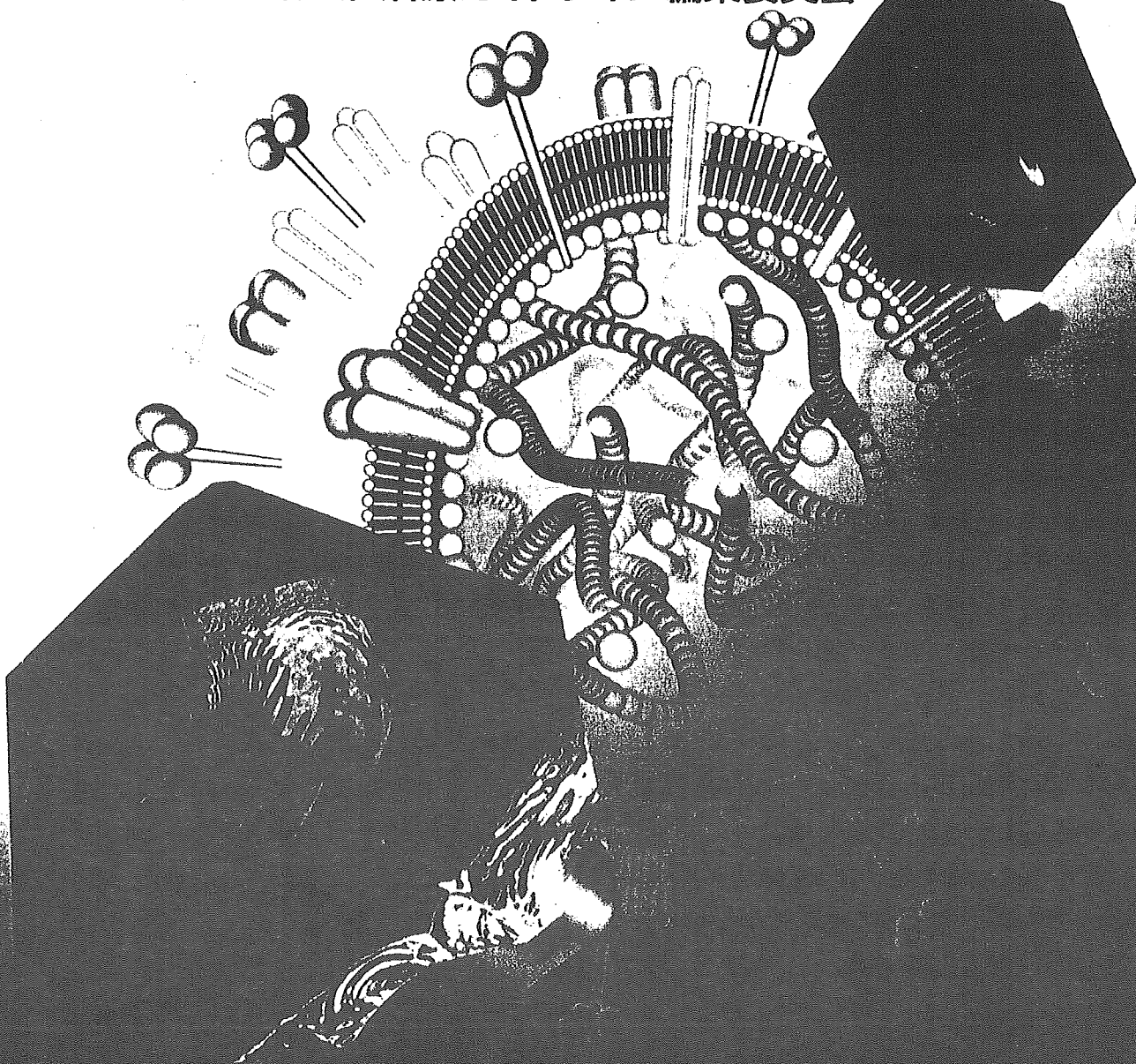
日本医師会生涯教育シリーズ

日本医師会 編

# 感染症の診断・治療 ガイドライン2004

監修 日本医師会感染症危機管理対策室  
厚生労働省健康局結核感染症課

編集 感染症の診断・治療ガイドライン編集委員会



# 感染症の診断・治療ガイドライン 2004

## 目次

序	植松治雄 日本医師会長	3
	田中慶司 厚生労働省健康局長	4
監修のことば	雪下國雄 日本医師会常任理事	5
	牛尾光宏 厚生労働省健康局結核感染症課長	6
編集のことば	倉田 毅 国立感染症研究所長	6
監修・編集・執筆者紹介		10

### 感染症の現状

世界の感染症の現状と WHO の感染症対策	谷口清州	14	感染症法に基づく感染症発生動向調査の概要	厚生労働省健康局結核感染症課	25
感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律概要	厚生労働省健康局結核感染症課	20			

### 感染症診断・治療ガイドライン

<b>診断・治療のポイント</b>		痘そう(天然痘)	岡部信彦	70	
疾患別 主な症状一覧		ペスト	渡邊治雄	74	
感染症の診断・治療ガイドライン編集委員会	44	マールブルグ病	森川 茂	78	
診断から入院までのフローチャート		ラッサ熱	佐多徹太郎	80	
厚生労働省健康局結核感染症課	48	<b>二類感染症</b>			
疾患群別 2次感染予防注意一覧		急性灰白髄炎(ポリオ)	宮村達男	82	
倉辻忠俊	50	コレラ	竹田美文	84	
<b>一類感染症</b>		細菌性赤痢	相楽裕子	88	
エボラ出血熱	佐多徹太郎	ジフテリア	加藤達夫	92	
60		腸チフス, パラチフス	相楽裕子	94	
クリミア・コンゴ出血熱	西條政幸	62	<b>三類感染症</b>		
重症急性呼吸器症候群(病原体が SARS コロナウイルスであるものに限る)	岡部信彦	64	腸管出血性大腸菌感染症	竹田美文	98



## 四類感染症

E型肝炎	三代俊治	102
ウエストナイル熱(ウエストナイル脳炎を含む)		
倉根一郎		104
A型肝炎	三代俊治	106
エキノコックス症	神谷正男	108
黄熱	倉根一郎	112
オウム病	岸本寿男	114
回帰熱	増田剛太	116
Q熱	小田 紘	118
狂犬病	高山直秀	120
高病原性鳥インフルエンザ	谷口清州	122
コクシジオイデス症	宮治 誠	126
サル痘	森川 茂	128
腎症候性出血熱	有川二郎	130
炭疽	牧野壮一	132
つつが虫病	橘 宣祥	136
デング熱	倉根一郎	140
ニバウイルス感染症	森川 茂	144
日本紅斑熱	馬原文彦	146
日本脳炎	森田公一	148
ハンタウイルス肺症候群	有川二郎	152
Bウイルス病	棚林 清	154
ブルセラ症	五味晴美	156
発しんチフス	古谷信彦	158
ボツリヌス症		
高橋元秀, 岩城正昭, 荒川宜親		160
マラリア	木村幹男	164
野兔病		
吉川泰弘, 本間守男, 藤田博己		170
ライム病	増澤俊幸	172
リッサウイルス感染症	井上 智	174
レジオネラ症	齋藤 厚	176
レプトスピラ症	小泉信夫・渡邊治雄	180

## 五類感染症

### ■全数把握

アメーバ赤痢	竹内 勤	182
ウイルス性肝炎(E型肝炎及びA型肝炎を除く)		
熊田博光		186
急性脳炎(ウエストナイル脳炎及び日本脳炎を除く)		
高崎智彦		190
クリプトスポリジウム症	井関基弘	192
クロイツフェルト・ヤコブ病	佐藤 猛	196
劇症型溶血性レンサ球菌感染症		
岩崎恵美子		202
後天性免疫不全症候群	岡 慎一	206
ジアルジア症	大西健児	210
髄膜炎菌性髄膜炎	永武 毅	212
梅毒	伊東文行	216
破傷風	遠藤重厚	220
バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症		
小澤良之, 荒川宜親		222
バンコマイシン耐性腸球菌感染症		
五味晴美		224
■定点把握		
RSウイルス感染症	堤 裕幸	226
咽頭結膜熱	谷口清州	228
A群溶血性レンサ球菌咽頭炎		
岩崎恵美子		230
感染性胃腸炎	相楽裕子	232
水痘	浅野喜造	236
手足口病	岡部信彦	240
伝染性紅斑	多屋馨子	244
突発性発しん	浅野喜造	246
百日咳	堺 春美	248
風しん, 先天性風しん症候群	植田浩司	252
ヘルパンギーナ	武内可尚	256
麻しん(成人麻しんを除く)	高山直秀	258
成人麻しん	多田有希	261

流行性耳下腺炎(ムンプス) 庵原俊昭 …… 262	淋菌感染症(女性) 松田静治 …… 286
インフルエンザ(高病原性鳥インフルエンザを 除く) 谷口清州 …… 266	クラミジア肺炎(オウム病を除く) 岸本寿男 …… 288
急性出血性結膜炎 藤野雄次郎 …… 270	細菌性髄膜炎 永武 毅 …… 290
流行性角結膜炎 藤野雄次郎 …… 272	ペニシリン耐性肺炎球菌感染症 山口恵三 …… 294
性器クラミジア感染症(男性) 小野寺昭一 …… 274	マイコプラズマ肺炎 山下亮子 …… 296
性器クラミジア感染症(女性) 野口昌良 …… 276	無菌性髄膜炎 谷口清州 …… 300
性器ヘルペスウイルス感染症(男性) 廣瀬崇興 …… 278	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症 渡辺 彰 …… 304
性器ヘルペスウイルス感染症(女性) 川名 尚 …… 280	薬剤耐性緑膿菌感染症 荒川宜親 …… 308
尖圭コンジローマ 新村真人 …… 282	
淋菌感染症(男性) 小島弘敬 …… 284	

### 結核

結核 森 亨 …… 312
---------------

## 付録

### ■ 検査法

抗原, 抗体法 稲田敏樹, 多屋馨子, 新井 智, 佐藤 弘, 荒木和子 …… 320
培養, 同定 稲田敏樹, 多屋馨子, 新井 智, 佐藤 弘, 荒木和子 …… 324
DNA 診断とその臨床応用 稲田敏樹, 多屋馨子, 新井 智, 佐藤 弘, 荒木和子 …… 327
検体の採取方法, 送付方法 稲田敏樹, 多屋馨子, 新井 智, 佐藤 弘, 荒木和子 …… 332

### ■ 消毒方法

一類, 二類, 三類微生物の消毒方法 小林寛伊 …… 335
-----------------------------------

■ 参考文献 …… 382
---------------

■ 索引 …… 391
-------------

消毒・滅菌の概要 大久保 憲 …… 337
消毒薬一覧 尾家重治 …… 340

### ■ 治療薬選択

抗菌薬の使い方 北原光夫 …… 346
各抗菌薬の概説 砂川慶介 …… 353

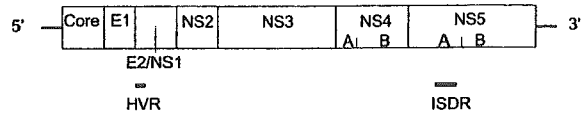
### ■ 資料

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に 関する法律 厚生労働省健康局結核感染症課 …… 360
感染症に関する連絡先一覧 厚生労働省健康局結核感染症課 …… 378

# ウイルス性肝炎

(E型肝炎及びA型肝炎を除く)  
Acute hepatitis(type B and C)

図1 C型肝炎ウイルスの遺伝子構造



病原体：hepatitis B Virus ; HBV  
hepatitis C Virus ; HCV

好発年齢：なし

性 差：なし

分 布：世界的に分布

### ● 感染経路

- 性交渉、刺青、薬物常用者による汚染した注射針
- 輸血や注射器、針、手術などの医療行為または医療事故

### ● 潜伏期間

- 急性B型肝炎：6カ月以内(1～3カ月のことが多い)
- 急性C型肝炎：1～2カ月(平均40日以内)

### ● 伝播可能期間

- 2～3カ月のことが多い

### ● 症状

- 黄疸、全身倦怠感、消化器症状、腹痛、筋肉痛、神経痛など

### ● オーダーする検査

- 肝機能検査 (AST, ALT, ビリルビン, プロトロンブリン時間等)
- HBs抗原, HBe抗原, HBe抗体, HBV DNA量, IgM型HBe抗体, HCV抗体, HCV RNA定性

### ● 確定診断のポイント

- 急性B型肝炎：HBs抗原陽性, HBV DNA陽性, IgM型HBe抗体高力価陽性
- 急性C型肝炎：HCV RNA陽性とHCV抗体の陽性化または抗体価の明らかな上昇

### ● 治療のポイント

- 原則的には安静
- 劇症化した場合は、劇症肝炎の治療
- C型肝炎で慢性化が疑われる場合はインターフェロン療法

## 感染症法

### ◎報告の基準

●診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって検査所見による診断がなされたもの

#### 1. B型肝炎

・血清抗体の検出：[例]患者血清中のIgM・HBc抗体が陽性のもの(キャリアの急性増悪例は含まない)

#### 2. C型肝炎

・抗原の検出：[例]HCV抗体陰性で、HCV-RNAまたはHCVコア抗原が陽性のもの

・血清抗体の検出：[例]患者ベア血清で、第2あるいは第3世代HCV抗体の明らかな抗体価上昇を認めるもの

#### 3. その他のウイルス性肝炎

HDV、HEVなど上記以外の肝炎ウイルスによる急性肝炎や、その他の非特異的ウイルスによる急性肝炎

●病原体検査や血清学的診断によって、ウイルス性肝炎と推定されるもの(この場合には、病原体の名称についても報告すること)

●上記ウイルス性肝炎の届出基準を満たすもので、かつ、劇症肝炎となったものについては、報告書の「症状」欄にその旨を記載する。劇症肝炎については、以下の基準を用いる。

・肝炎のうち症状発現後8週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すもの。発病後10日以内の脳症の出現は急性型、それ以降の発現は亜急性型とする。

ている。

●C型肝炎ウイルスは一本鎖RNAウイルスで、フラビウイルス科に属するものと考えられている。直径50~60nmの球状のウイルスでエンベロープとコアの二重構造をとっている。

### ■感染経路

●急性B型肝炎、急性C型肝炎：性交渉、刺青、薬物常用者による汚染した注射針、まれに輸血や注射器、針、手術などの医療行為または医療事故など。

●B型肝炎の場合は性交渉によるものが多い。特に最近ではGenotype Aによる感染が目立っている。

### ■潜伏期

●急性B型肝炎：6カ月以内(1~3カ月のことが多い)。潜伏期の長さは感染したウイルス量に逆相関する。

●急性C型肝炎：1~2カ月(平均約40日という報告もある)。

### ■臨床症状

●急性B型肝炎、急性C型肝炎ともに黄疸、全身倦怠感、消化器症状(悪心、嘔気、腹部膨満感など)、右季肋部の鈍痛、腹痛、筋肉痛、神経痛など。

●発熱が認められることは少ない。

### ■検査所見

●肝機能の異常(AST、ALT、ビリルビン等の上昇)がともに認められる。

●原則的に腹部CT検査や腹部超音波検査にて明らかな慢性肝疾患の所見を認めない。

### ■確定診断

#### ◎急性B型肝炎

●HBs抗原、HBe抗原、HBV DNA(TMA法、Amplacor法など)が検出される。ただ

## 急性B型肝炎、C型肝炎の背景

### ■疫学状況

●急性B型肝炎は年間10万人程度で、急性肝炎全体の1/3を占める。

●急性C型肝炎の年間発生数については年度による違いがあり、明らかでない。

### ■病原体・毒素

●B型肝炎ウイルスは不完全二本鎖DNAウイルスでヘパドナウイルス属に属する。直径42nmの球状粒子であり、Dane粒子とも呼ばれる。直径27nmのCore粒子と、これを被うエンベロープの二重構造となっ