

200620003A (1/2)

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**

(課題番号 H16 - 肝炎 - 一般 - 016)
(3年計画の3年目)

平成18年度 総括研究報告書
分担研究報告書

主任研究者 吉澤 浩司

平成19 (2007) 年 3月

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**

(課題番号 H16 - 肝炎 - 一般 - 016)
(3年計画の3年目)

平成18年度 総括研究報告書
分担研究報告書

主任研究者 吉澤 浩司

平成19 (2007) 年 3月

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18年度 班構成

主任研究者

吉澤 浩司 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

分担研究者

柚木 久雄 日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部 部長
阿部 弘一 岩手医科大学 第一内科 講師
池田 健次 虎の門病院 消化器科 部長
西口 修平 兵庫医科大学 消化器科 教授
金子 周一 金沢大学大学院 がん制御学 教授
茶山 一彰 広島大学大学院 分子病態制御内科学 教授
溝上 雅史 名古屋市立大学大学院 臨床分子情報医学 教授
秋葉 隆 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 教授
田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 助教授
三浦 宜彦 埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学 教授

班長研究協力者

友栗 徹士 (株)三和科学研究所熊本霊長類パーク実験研究部 研究員
菅野 雅元 広島大学大学院 免疫学 教授
佐田 通夫 久留米大学 第二内科 教授
佐藤 千史 東京医科歯科大学大学院 健康情報分析学 教授
小山 富子 岩手県予防医学協会 県南センター 次長
松崎 靖司 筑波大学医学部 消化器内科 助教授
頼岡 徳在 広島大学大学院 腎臓病制御学 教授
山崎 一美 奈良尾病院 院長
高橋 和明 東芝病院臨床研究部 研究員
大野 尚文 おおの消化器内科 院長
高畠 譲二 日本肝臓病患者団体協議会 事務局長
宮川 侑三 (財)宮川庚子記念研究財団 専務理事

目 次

I. 総括研究報告

- 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 1~20
吉澤 浩司
-

II. 分担研究報告

1. B型肝炎、C型肝炎ウイルス感染の疫学的研究

- 輸血に伴うウイルス（HBV、HCV、HIV）感染発生の実態調査
—モデル地区（岩手県、大阪市、松山市）を設定した受血者の全数調査— 1
西口 修平、
- 出生年別にみたわが国のHBV、HCVキャリア率 7
田中 純子
- 献血者集団におけるHBV感染、HCV感染の新規発生率 13
田中 純子
- 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
—717例のHBV DNA陽性の献血者血液を対象とした分子ウイルス学的解析— ... 19
柚木 久雄

2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の解明、及び

B型肝炎ウイルスの分子ウイルス学的特性に関する研究

- チンパンジーを用いたHCV感染初期における宿主免疫応答解析 23
菅野 雅元
- B型慢性肝炎に対する治療介入と長期予後に関する研究 31
池田 健次
- B型肝炎ウイルス遺伝子型C1/C2における
肝細胞癌に寄与する遺伝子変異パターン 35
溝上 雅史
- 極北先住民に発見された新しいHBV subgenotype Bの特徴 39
溝上 雅史

3. HBV、HCVキャリア対策 —健康管理、治療ネットワークの構築—

○肝がん死亡の地理的分布	45
三浦 宜彦	
○HCVキャリアを見出すための効率的な検査システムの検証と 岩手県における肝炎ウイルス検診の現状と今後の課題	55
小山 富子	
○検診で発見されたウイルス性肝炎の治療と予後の検討	65
阿部 弘一	
○大阪市の肝炎ウイルス検診：10年間の検診受診率の推定	75
西口 修平	
○茨城県のHCV高度浸淫地域における肝がん制圧事業 — 肝炎ウイルスキャリアのフォローアップ体制の確立 —	77
松崎 靖司	
○石川県肝炎検診システムの有効性の検討	83
金子 周一	
○HCV感染者へのインターフェロン療法に関する実態調査	87
佐田 通夫	

4. ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験

○キメラマウスを使用した肝炎ウイルス感染の研究	93
茶山 一彰	
○ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いたHBVの感染実験 — チンパンジーの代替感染実験系としての有用性と、 定量的感染実験系としての応用 —	97
吉澤 浩司	

以下、Ⅲ、Ⅳは、平成18年度研究成果【別冊】に集録した。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 【書籍】【雑誌】

Ⅳ. 研究成果の刊行物 【書籍】【雑誌】

1. 総括研究報告

平成18年度

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）
平成18年度 総括研究報告書

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

主任研究者 吉澤 浩司 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

1. B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）感染の疫学的研究、 2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の解明及びB型肝炎ウイルスの分子ウイルス学的特性に関する研究、 3. HBV、HCV キャリア対策－健康管理、治療ネットワーク構築－、 4. ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験－チンパンジーの代替実験系としての有用性の検証－、の4つの項目を柱とする調査・研究を実施し、以下の事項を明らかにした。

1. HBV、HCV感染の疫学的研究

- 1) 受血者、計1,755例を解析した結果、現行のわが国のスクリーニングシステムは輸血用血液の安全性確保のために有効に働いていることが明らかとなった。
- 2) 2002年4月から2006年3月までの4年分の肝炎ウイルス検診によって得られた成績をもとにして出生年別のHBVキャリア率、HCVキャリア率を算出した結果、HBVキャリア率は1945～1955年出生群（いわゆる団塊の世代）で高い値を示すこと、また、HCVキャリア率は関東以西の地区の高年齢層（50歳以上）の集団で高い値を示すという特徴があることが明らかとなった。
- 3) 献血者集団におけるHBV感染の新規発生率は10万人年あたり2.5人（95%CI:1.6～3.9人）、HCV感染の新規発生率は10万人年あたり1.6人（95%CI:0.9～2.7人）と極めて低率に止まっていることが明らかとなった。
- 4) 核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test : NAT）により見出されたHBV DNA陽性の献血者、計717例の特徴を解析した結果、
（1）HBV DNA陽性者は30歳以下の若い世代に偏って見出されること、
（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、
（3）30歳以下の若い世代を中心に、ジェノタイプAのHBV感染が広がりつつあること、
（4）ジェノタイプAのHBV感染は大都市部から地方

- に広がり始めていること、 (5) 40歳以上の世代では、いわゆる「HBV感染晩期群」が多くみられること、 が明らかとなった。
- 5) 小冊子「血液透析施設におけるC型肝炎感染防止のために」が完成した。

2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の解明及びB型肝炎ウイルスの分子ウイルス学的特性に関する研究

- 1) 実験的にHCVを感染させた2頭のチンパンジーの感染初期の樹状細胞(Dendritic Cell: DC)の動態を解析した結果、早い時期にplasmacytoid DCへのウイルスの取り込みと、活性化がみられた場合にはHCV感染の早期治癒がみられるのに対して、これがみられない場合にはHCV感染の遷延がみられることが明らかとなった。
- 2) ラミブジンの投与はB型慢性肝疾患患者の肝発がん率を抑制し、5年、10年生存率を向上させることを示す知見を得た。
- 3) HBVのジェノタイプを更に細分する亜型(subgenotype)にまで分けて肝がん例をretrospectiveに分析することにより、肝発がんに寄与する因子を見出すことができる可能性を示唆する知見が得られた。
- 4) 極北原住民から新たに見出されたHBVの亜型(subgenotype)、HBV B-6は臨床的にもウイルス学的にもHBV Bj (B-1と)類似したものであることが明らかとなった。

3. HBV、HCVキャリア対策－健康管理、治療ネットワークの構築－

- 1) 2000年から2004年までの全国市町村別にみた肝がん標準化死亡比(Bayes法)を地図上に表示した。
 - 2) HCVキャリアを見出すための検診手順の妥当性を岩手県における全ての検査受診者、計152,023人を対象として検証した。
 - 3) 岩手県における40歳～74歳の全てのHCV検査受診者を対象として調査した結果、40～50歳代の男性は受診機会を1日人間ドック職域検診に依存する率が高いことが明らかとなった。
 - 4) 岩手県、茨城県南部、石川県、大阪市、広島県、久留米地区、上五島地区等において、それぞれの地域の特性を生かした形で、HCVキャリアの健康指導、病・医院への受診促進、および治療体系の構築をすすめている。
- 3年間にわたる試行錯誤の結果、病・医院への受診率は向上しつつあり、また、抗ウイルス療法の受診率も徐々にではあるものの向上しつつある状況にまでこぎつけることができた。

4. ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験－チンパンジーの代替実験系としての有用性の検証－

- 1) ヒト細胞置換キメラマウスを用いて、HBV、HCVのリバーシジェネティクスの系を確立した。

この方法により種々の変異ウイルスに感染したマウスの作製が可能となり、生体内における肝炎ウイルスの分子生物学的な検討や薬物耐性の研究への応用が可能になると期待される。

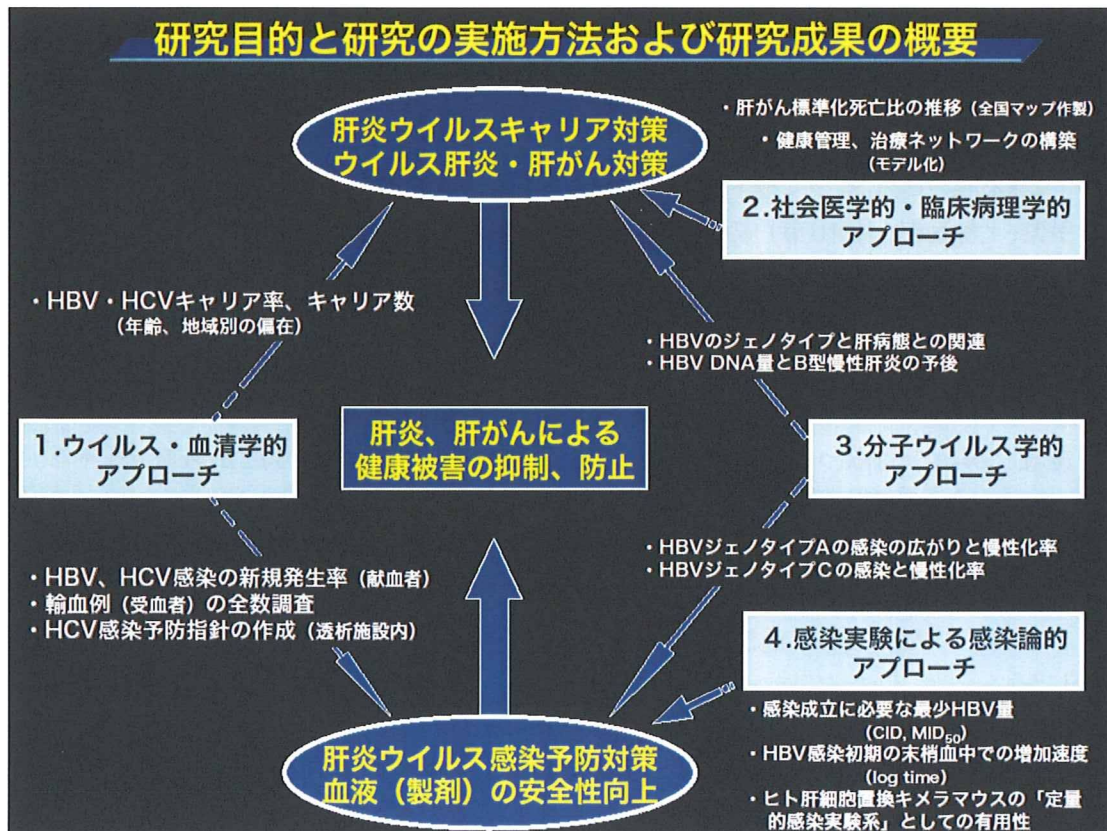
- 2) HBV の感染に対して、キメラマウスはチンパンジーと同等もしくはそれ以上の感受性を有することが明らかとなった。
- 3) HBV 感染中～後期 (HBc 抗体高力価陽性、免疫複合体形成期) の血清を接種した場合の 50% Mouse Infectious Dose : MID₅₀ は～10² (120～140) コピー、すなわち HBV の感染を成立させるためには、HBV 感染早期の血清を接種材料とした場合の約 100 倍のウイルス量が必要であることが明らかとなった。

A. 研究目的

1. B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の疫学的研究
2. B 型肝炎、C 型肝炎の病態、自然経過の解明及び B 型肝炎ウイルスの分子ウイルス学的特性に関する研究
3. HBV、HCV キャリア対策 – 健康管理、治療ネットワークの構築 –
4. ヒト肝細胞置換キメラマウスを用い

た感染実験 – チンパンジーの代替実験系としての有用性の検証 –

の 4 つの項目を柱とする調査・研究を実施し、HBV、HCV 感染の予防および HBV キャリア、HCV キャリア対策の構築に資する基礎的となるデータ収集、解析、提示を通じて、わが国の国民保健上重要、かつ緊急の課題である肝炎、肝がんによる健康被害の抑制、防止に貢献することを究極の目標とする (図)。



B. 研究方法

表に示した10名の分担研究者、および申請者が別途協力を依頼した8名の班

長研究協力者の協力の下に、3年計画の3年目にあたる調査・研究を研究目的に掲げたの研究課題に従って実施した。

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		
構成		
主任研究者		
吉澤 浩司	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	教授
分担研究者		
柚木 久雄	日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
阿部 弘一	岩手医科大学 第一内科	講師
池田 健次	虎の門病院 消化器科	部長
西口 修平	兵庫医科大学 消化器科	教授
金子 周一	金沢大学大学院 がん制御学	教授
茶山 一彰	広島大学大学院 分子病態制御内科学	教授
溝上 雅史	名古屋市立大学大学院 臨床分子情報医学	教授
秋葉 隆	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター	教授
田中 純子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	助教授
三浦 宜彦	埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学	教授
班長協力研究者		
友栗 徹士	(株)三和科学研究所熊本霊長類パーク実験研究部	研究員
菅野 雅元	広島大学大学院 免疫学	教授
佐田 通夫	久留米大学 第二内科	教授
佐藤 千史	東京医科歯科大学大学院 健康情報分析学	教授
小山 富子	岩手県予防医学協会 県南センター	次長
松崎 靖司	東京医科大学 霞ヶ浦病院 消化器内科	教授
頼岡 徳在	広島大学大学院 腎臓病制御学	教授
高島 譲二	日本肝臓病患者団体協議会	事務局長

1. HBV、HCV感染の疫学的研究

1) 輸血に伴うウイルス (HBV、HCV、HIV) 感染の実態調査

2006年10月までにモデル地区(岩手県、大阪市、松山市)の追跡協力病院において輸血を受けた全ての患者(受血者)、計1,755例の輸血後3カ月目の血清中のHBV DNA、HCV RNA、HIV RNAの検出を起点とした調査、解析を行なった。

輸血に伴う陽転が認められた場合は、該当する献血者の献血時の保管検体にまで遡って調査し、輸血血液が感染源となっていたか否かの因果関係を確定した。

一方、輸血に伴うHBV感染が完全に否定され、かつ輸血本数が20本以

下、単発輸血例であるという条件を満たす受血者165例に対応する献血者686例の献血時の保管検体、計686本を対象として全てのHBV関連マーカーの検出、測定を行ない、その特性を解析した。

2) HBVキャリア率、HCVキャリア率の実態調査

2002年4月から2006年3月までの4年間に全国47都道府県で実施した肝炎ウイルス検診の成績をもとに、出年齢別にみたHBVキャリア率、HCVキャリア率を算出し、別途、出生年別に再集計した「初回献血者3,485,648人分のデータ」(既報告分)と対比した。

3) HBV感染、HCV感染の新規発生率に関する実態調査

1994年6月から2000年4月までの間に広島県赤十字血液センターにおいて献血した計418,269人の中から初回献血時のHBV、HCVマーカーが全て陰性、この期間内に2回以上献血したという条件を満たす、計219,272人(HBVの調査対象)、及び218,953人(HCVの調査対象)を対象として、HBV、HCVの新規感染例を見出し、その発生率を人年法により算出した。

HBV、HCVの新規感染例はウイルスマーカーの検出状況からHBVまたはHCV感染の「確診」例と「疑診」例とに分けて検討した(詳細は報告書に記載)。

4) 核酸増幅検査により見出されたHBV DNA陽性献血者の特性

1999年7月から2006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の陽性の全ての献血者、計717例の血液を対象として分子ウイルス学的、及びウイルス血清学的手法により解析した。

5) 血液透析施設における肝炎ウイルス感染の実態把握とその総括

広島県内の9つの幹事透析施設におけるHCV感染のウイルス、血清疫学的調査と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、機材を介した汚染拡大防止)、およびその効果の検証を行なった。これら一連の調査、介入、効果評価の結果を総括し、小冊子「透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染防止のために」を作製した。

2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の解明及びB型肝炎ウイルスの分子ウイルス学的特性に関する研究

1) チンパンジーを用いたHCV感染初期における宿主免疫応答の解析

実験的にHCVを感染させた2頭チンパンジーの「感染初期」の末梢血中の樹状細胞T細胞、NK細胞、B細胞の動態(経過)をFlow Cytometryを用いて測定した。

2) B型慢性肝炎に対する治療介入と長期予後に関する研究

HBs抗原陽性、HCV抗体陰性の慢性B型肝炎患者、計3,674例を対象として、ラミブジン使用の有無別にみた5年、10年肝発がん率、および5年、10年生存率をretrospectiveに解析した。

3) HBVの分子・ウイルス学的研究

(1) HBVの遺伝子変異の肝発がんに及ぼす影響

最近分類可能となったB型肝炎ウイルス(HBV)の遺伝子型C1/C2のウイルス学的、臨床的特徴を調べるために年齢、性、HBe抗原陽性率、病期をマッチさせた遺伝子型C1 118例、C2 210例を対象としてCross-sectional studyを行なった。

(2) 極北原住民から見出された新しいHBV subgenotype B-6の臨床的、ウイルス学的特性を解析した。

3. HBV、HCVキャリア対策－健康管理、治療ネットワーク構築－

1) 肝がん死亡の地理的分布

2000年から2004年までの全国市町村別にみた肝がん標準化死亡比（SMR、Bayes法）を男、女別に算出し、地図上に表示する。

現在、2005年度分の基礎データの使用許可を申請中であり、許可がおり次第、改めて2001年から2005年までの期間のSMRを算出、表示し直す予定である。

2) HCVキャリアを見出すための効率的な検査システムの検証及び岩手県における肝炎ウイルス検診の現状と今後の課題

(1) HCVキャリアを見出すための検査システムの妥当性の検証

2002年4月から2006年12月までの基本健康診査、1日人間ドック、職域検診を受診した152,023人を対象としてHCVキャリアを見出すための検査システムの妥当性を検証した。

(2) 2002年4月から2006年12月までの間に、岩手県において基本健康診査、1日人間ドック、職域検診を受診した全ての受診者を対象として、性、年齢別にみた受診率、受診した検査の種別（基本健康診査、1日人間ドック、職域健診など）を調査した。

(3) 検診により見出された肝炎ウイルスキャリアの健康管理、治療ネットワークの構築

岩手県、茨城県南部、石川県、大阪市、広島県、久留米地区、上五島地区等において、それぞれの地域の特性を生かした形で、行政によるHCVキャリアの健康指導、病・医

院への受診促進、および医師会の協力によるかかりつけ医と専門医の機能分担による治療体系の構築をすすめた。

4. ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験－チンパンジーの代替実験系としての有用性の検証－

1) キメラマウスを使用した肝炎ウイルス感染の研究

ヒト細胞置換キメラマウスを用いた場合の生体内における肝炎ウイルスの分子生物学的研究への応用、および、薬物耐性の研究への応用の可能性について検討した。

2) チンパンジー代替感染実験系としての有用性の検証と、定量的感染実験系としての応用

(1) キメラマウスのHBVの感染に対する感受性を確定するために、チンパンジーに接種した場合の感染価（chimpanzee Infectious Dose : CID）が $\sim 10^1$ コピー（16～18）コピー（in-vitroで測定したHBV DNA量に換算して表示したHBV量、以下コピーとのみ表示）であることが確定しているHBV感染早期（HBc抗体陰性期）の血清をキメラマウスに接種し、感染成立に必要な最少HBV量を測定した。

(2) HBV感染中～後期（HBc抗体高力価陽性、免疫複合体形成期）の血清を接種した場合の MID_{50} を測定した。

C. 結果と考察

1. HBV、HCV 感染の疫学的研究

1) 輸血に伴うウイルス (HBV、HCV、HIV) 感染の実態調査

2006年10月までにモデル地区(岩手県、大阪市、松山市)の追跡協力病院において輸血を受けた全ての患者(受血者)、計1,755例の輸血後3カ月目の血清中のHBV DNA、HCV RNA、HIV RNAの検出を起点とした調査、解析を行ない、以下の結果を得た。

- (1) HBV DNAは1,755例中59例(3.4%)に検出された。このうち
 - (i) 1例(0.06%)は遡及調査により見出された、輸血した血液が感染源となったHBV感染例であった(届出済み)。
 - (ii) 47例(2.7%)は輸血前からHBV DNAが陽性であり、HBVキャリアであったことが明らかとなった。
 - (iii) 11例(0.6%)は輸血前からHBc抗体陽性であり、HBV感染晩期例からのHBV DNA再出現例であったと考えられた。
- (2) HCV RNAは1,755例中135例(7.7%)に検出された。この135例は全例が輸血前からHCV RNAが陽性であり、HCVキャリアであったことが明らかとなった。
- (3) HIV RNAは1,755例全例が陰性であった。
- (4) 輸血に伴うHBV感染がなかったことを確定した165例の受血者に対応する献血者、計686例の献血時の保管検体686本は全て20本 mini-pool NATによりHBV DNAが陰性であった。このうち、HBc抗体が陽性であった291本は個別のNATによってもHBV DNAが陰性であった。

以上の結果は、現行のスクリーニングシステムは輸血用血液の安全性確保のために有効に働いていることを示すものであると言える。

なお、今回の調査からも、HBV感染初期(NATのウインドウ期)に献血された血液を感染源とする受血者への感染が後を断たないことが明らかとなったことから、献血者側にはウイルス感染の検査を目的とする献血の危険性を繰り返して周知することが大切であると言える。また、輸血を受ける患者(受血者)では、一般の集団に比べてHBVキャリア率、HCVキャリア率が高いこと、またHBV DNAが出没するHBV感染晩期の受血者も存在することが明らかとなったことから、医療者側には「輸血前の血清(検体)の保存は必ず行なうこと、輸血後3カ月目を目安とする受血者の血液中のウイルス(HBV、HCV、HIV)の検査を行なうこと」が求められると言える。

安全、かつ安心な輸血医療を今後も維持するために、また万が一の感染に備えた救済制度の適切な活用の為には、これらのことを確実に実行する努力が必要であることが改めて明らかとなったと言える。

2) HBVキャリア率、HCVキャリア率の実態調査

2002年4月から2006年3月までの4年間に全国47都道府県で実施した肝炎ウイルス検診の成績をもとに、出生年齢別にみたHBVキャリア率、HCVキャリア率を算出し、別途、出生年別に再集計した「初回献血者3,485,648人分のデータ」(既報告分)と対比した。

その結果、HBVキャリア率はいずれの地域においても1945~1955年出

生群（いわゆる団塊の世代）で高い値を示すこと、またHCVキャリア率は、関東以西の地区の高年齢層（50歳代以上の集団）で高い値を示すという特徴があることが明らかとなった。なお、大都市部では対象人口が大きいため、潜在するキャリアの実数は多くなることから、特に力を入れて肝炎ウイルス検診をすすめる必要があることが改めて明らかとなった。

3) HBV感染、HCV感染の新規発生率に関する実態調査

1994年6月から2000年4月までの間に広島県赤十字血液センターにおいて献血した計418,269人の中から初回献血時のHBV、HCVマーカーが全て陰性、この期間内に2回以上献血したという条件を満たす、計219,272人（HBVの調査対象）、及び218,953人（HCVの調査対象）を対象として、HBV、HCVの新規感染例を見出し、その発生率を人年法により算出した。

その結果、HBV感染の新規発生率は10万人あたり2.5人（95% CI、1.6～3.9人/10万人年）、HCV感染の新規発生率は10万人年あたり1.6人（95% CI、0.9～2.7人/10万人年）と極めて低率に止まっていることが改めて明らかとなった。

4) 核酸増幅検査により見出されたHBV DNA陽性献血者の特性

1999年7月から2006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の陽性の全ての献血者、計717例の血液を対象として分子ウイルス学的、及びウイルス血清学

的手法により解析し、以下の結果を得た。

- (1) HBV DNA陽性者は30歳以下の若い世代に偏って見出されること（550/717：76.3%）。
- (2) 30歳以下の若い世代では、HBV DNAのみが検出される（HBc抗体が陰性の）「HBV感染早期群」が殆どを占めていること（543/550：98.7%）。
- (3) 30歳以下の若い世代を中心に、これまでわが国では殆ど見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20～30歳代では、481例中106例（22.0%）がジェノタイプAに感染していること。
- (4) ジェノタイプAのHBVの感染は大都市部から地方に広がりつつあること。
- (5) 40歳以上の世代では低力価のHBc抗体が共存する、いわゆる「HBV感染晚期群」が多くみられること（40歳代12/67：17.9%、50歳代35/64：54.7%、60歳代29/34：85.3%）。

以上の成績は、わが国におけるHBV感染の広がり方の特徴を知る上で、また、血液製剤の安全性を確保するための方策を立てる上で、貴重な手がかりを与えてくれるものであると考えられた。

5) 血液透析施設における肝炎ウイルス感染の実態把握とその総括

広島県内の9つの幹事透析施設におけるHCV感染のウイルス、血清疫学的調査と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、機材を介した汚染拡大防止)、およびその効果の検証を行なった。これら一連の調査、介入、効果評価の結果をもとに、小冊子「透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染防止のために」を作製した。この小冊子は透析施設における新人スタッフの研修用としての用途を主目的としていることから、図、表、写真を中心として編集し、音声による解説(DVD)を付した(小冊子を報告書に添付)。

2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の 説明及びB型肝炎ウイルスの分子ウイルス学的特性に関する研究

1) チンパンジーを用いたHCV感染初期における宿主免疫応答の解析

実験的にHCVを感染させた2頭チンパンジーの「感染初期」の末梢血中の樹状細胞T細胞、NK細胞、B細胞の動態(経過)をFlow Cytometryを用いて測定した。その結果、早い時期にplasmacytoid DCへのウイルスの取り込みと、活性化がみられた場合にはHCV感染の早期治癒がみられるのに対して、これがみられない場合にはHCV感染の遷延がみられること、またmyelocytoid DCの活性化はウイルスの取り込みとは別の機序によっておこっていることを示唆する結果が得られた。

2) B型肝炎に対する治療介入と長期予後に関する研究

HBs抗原陽性、HCV抗体陰性の慢性B型肝炎患者、計3,674例を対象として、ラミブジン使用の有無別にみた5年、10年肝発がん率、および5年、

10年生存率をretrospectiveに解析し、以下の結果を得た。

(1) 肝発がん率

ラミブジン使用群における5年、10年肝発がん率(粗発がん率)はそれぞれ3.1%、4.0%であったのに対して、非使用群ではそれぞれ4.4%、9.5%と、前者の方が低い傾向が見られた($P=0.14$)。

(2) 生存率

ラミブジン使用群における5年、10年生存率はそれぞれ98.5%、97.2%であったのに対して非使用群ではそれぞれ97.0%、91.1%と、前者の方が有意に生存率が高い値を示していた($p<0.0001$)。

抗ウイルス剤としてインターフェロンのみが使用可能であった時代からラミブジンを始めとする核酸アナログ製剤が使用できる時代となったことから、以上の成績によって示されたように、B型肝炎慢性肝疾患患者での肝発がん率の低下、生存率の上昇が期待できるようになったと言える。

3) HBVの分子・ウイルス学的研究

(1) HBVの遺伝子変異の肝発がんに及ぼす影響

最近分類可能となったB型肝炎ウイルス(HBV)の遺伝子型C1/C2のウイルス学的、臨床的特徴を調べるために年齢、性、HBe抗原陽性率、病期をマッチさせた遺伝子型C1 118例、C2 210例を対象としてCross-sectional studyを行ない以下の結果を得た。

(i) HBVの遺伝子型C1($n=52$)とC2($n=97$)の肝がん(HCC)例を比較すると、年齢、性、HBe抗原陽性率に有意差はみられない

ものの、タイプ特異的変異は認められた。

(ii) 症例全体でHCCに關与するものとしては、男性、50歳以上、HBe抗原陽性、subgenotype C2、T1653、V1753、T1762/A1764、A1896（逆相関）が關連因子として示され、さらにHBe Agの有無、subgenotype C1/C2によってHCCに寄与する因子が異なることが明らかとなった。

(2) 極北原住民から見出された新しいHBV subgenotype B

現在HBVはA～Hまでの8つのgenotypeに分類できることが知られている。最近では、同じgenotypeの中でもその亜型(subgenotype)の存在が明らかとなりgenotype BはB1～B5の亜型に分類されている。今回の調査で、アラスカ イヌイトから見出された新しいsubgenotype HBV/B-6は臨床的にもウイルス学的にもHBV/Bj (B-1) と類似したsubgenotypeであることが明らかとなった。

3. HBV、HCVキャリア対策－健康管理、治療ネットワーク構築－

1) 肝がん死亡の地理的分布

2000年から2004年までの全国市町村別にみた肝がん標準化死亡比(SMR、Bayes法)を男、女別に算出し、地図上に表示した。

現在、2005年度分の基礎データの使用許可を申請中であり、許可がおり次第、改めて2001年から2005年までの期間のSMRを算出、表示し直す予定である。

なお、この時点で既報告分、すなわち1971からのSMRを5年毎に整理して、当研究班からのデータ集として公表する予定である。(平成の市町村大合併以前のものは当時の市町村別と、大合併後の市町村別の2通りの表示とし、大合併後のデータは現在の市町村別の表示のみとする)。

2) HCVキャリアを見出すための効率的な検査システムの検証及び岩手県における肝炎ウイルス検診の現状と今後の課題

(1) HCVキャリアを見出すための検査システムの妥当性の検証

2002年4月から2006年12月までの基本健康診査、1日人間ドック、職域検診を受診した152,023人を対象として解析した。その結果、HCV抗体中力価と判定された357人中255人はHCVコア抗原検査によりHCVキャリアと判定されていた。なお、HCVコア抗原検査により陰性と判定された102人中1人のみが核酸増幅検査(NAT)によりHCVキャリアと判定されていた。なお、HCV抗体低力価と判定された1,239人はHCVコア抗原検査、NATの両者により全例「陰性」と判定されていた。このことから、この検査システムはHCVキャリアを効率よく、合理的に見出していることが明らかとなった。

(2) 岩手県では、肝炎ウイルス検診が開始された2002年4月から2006年12月までの間に、基本健康診査、1日人間ドック、職域検診を受診した受診者総数(40～74歳)は、県内の当該人口(対象人口)の30.1%にのぼることが明らかとなった。

しかし、性、年齢別に分けると、40～50歳代の受診率が低率であること、特に、この年代の男性は受診の機会を1日人間ドック、職域検診に依存する率が高いことが明らかになった。今後は、この集団に重点を置いた受診勧奨の広報と受診機会の拡大とが必要であると考えられる。

(3) 検診により見出された肝炎ウイルスキャリアの健康管理、治療ネットワークの構築

岩手県、茨城県南部、石川県、大阪市、広島県、久留米地区、上五島地区等において、それぞれの地域の特性を生かした形で、行政によるHCVキャリアの健康指導、病・医院への受診促進、および医師会の協力によるかかりつけ医と専門医の機能分担による治療体系の構築をすすめている。

3年間にわたる試行錯誤の結果、いずれの地区においても、病・医院への受診率は向上しつつあり、また、抗ウイルス療法の受診率も徐々にではあるものの向上しつつある状況にまでこぎつけることができた。

4. ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験—チンパンジーの代替実験系としての有用性の検証—

1) キメラマウスを使用した肝炎ウイルス感染の研究

ヒト細胞置換キメラマウスを用いてB型肝炎ウイルス (HBV) のリバーシジェネティクス、及びC型肝炎ウイルス (HCV) のリバーシジェネティクスの系を確立した。この方法により種々

の変異ウイルスに感染したマウスの作製が可能となり、生体内における肝炎ウイルスの分子生物学的な検討、および、薬物耐性の研究への応用が可能となるものと期待される。

2) チンパンジー代替感染実験系としての有用性の検証と、定量的感染実験系としての応用

(1) チンパンジーに接種した場合の感染価 (chimpanzee Infectious Dose: CID) が $\sim 10^1$ コピー (16～18) コピー (in-vitroで測定したHBV DNA量に換算して表示したHBV量、以下コピーとのみ表示) であることが確定しているHBV感染早期 (HBc抗体陰性期) の血清をキメラマウスに接種した場合の感染価 (50% Mouse Infectious Dose: MID₅₀) は $\sim 10^0$ コピー、すなわち1/10CID相当であることが明らかとなった。

(2) HBV感染中～後期 (HBc抗体高力価陽性、免疫複合体形成期) の血清を接種した場合のMID₅₀ は $\sim 10^2$ (120～140) コピー、すなわちHBVの感染を成立させるためには、HBV感染早期の血清を接種材料とした場合の約100倍のウイルス量が必要であることが明らかとなった。

以上の結果から、キメラマウスはHBVの感染に対してチンパンジーと同等、もしくはそれ以上の感受性を有しており、かつ定量的感染実験系として様々な研究分野への応用が可能であることが明らかとなった。

D 結論

3年計画の3年目にあたる調査・研究を申請時の研究課題に従って実施し、以下の結論を得た。

1. HBV、HCV感染の疫学的研究

- 1) 輸血を受けた患者（受血者）計1,755例を解析した結果、血清学的検査と核酸増幅検査（NAT）との組み合わせによる現行のわが国のスクリーニングシステムは輸血用血液の安全性確保のために有効に働いていることが明らかとなった。

なお、今後とも献血者側にはウイルス検査目的の献血は行わないこと、また医療者側には輸血前の血清保存など、輸血後3カ月目のHBV、HCV、HIV検査を励行することが求められ、これらのことが安全、かつ安心な輸血医療を維持するために、また万が一に備えた救済制度の適切な運用のために重要であることが改めて明らかとなった。

- 2) 2002年4月から2006年3月までの4年分の肝炎ウイルス検診によって得られた成績をもとにして出生年別のHBVキャリア率、HCVキャリア率を算出した。

その結果、HBVキャリア率はいずれの地区においても1945～1955年出生群（いわゆる団塊の世代）で高い値を示すこと、また、HCVキャリア率は関東以西の地区の高年齢層（50歳以上）の集団で高い値を示すという特徴があることが明らかとなった。

- 3) 1994年から2004年までの10年間にわたる調査の結果、献血者集団におけるHBV感染の新規発生率は10万人年あたり2.5人（95%CI:1.6～3.9人）、HCV感染の新規発生率は10万人年あ

たり1.6人（95%CI:0.9～2.7人）と極めて低率に止まっていることが明らかとなった。

- 4) 核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test：NAT）により見出されたHBV DNA陽性の献血者、計717例の特徴を解析した結果、

- (1) HBV DNA陽性者は30歳以下の若い世代に偏って見出されること（550/717：76.3%）。

- (2) 30歳以下の若い世代では、HBV DNAのみが検出される（HBc抗体が陰性の）「HBV感染早期群」がほとんどを占めていること（543/550：98.7%）。

- (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見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20～30歳代では481例中106例（22.0%）がジェノタイプAに感染していること。

- (4) ジェノタイプAのHBV感染は大都市部から地方に広がり始めていること。

- (5) 40歳以上の世代では低力価のHBc抗体が共存する、いわゆる「HBV感染晚期群」が多くみられること（40歳代12/67:17.9%、50歳代35/64：54.7%、60歳代29/34：85.3%）。

が明らかとなった。

- 5) 小冊子「血液透析施設におけるC型肝炎感染防止のために」が完成した。

2. B型肝炎、C型肝炎の病態、自然経過の 解明及びB型肝炎ウイルスの分子ウイルス 学的特性に関する研究

- 1) 実験的にHCVを感染させた2頭のチンパンジーの感染初期の樹状細胞(Dendritic Cell: DC)の動態を解析した結果、早い時期にplasmacytoid DCへのウイルスの取り込みと、活性化がみられた場合にはHCV感染の早期治癒がみられるのに対して、これが見られない場合にはHCV感染の遷延がみられること、またmyelocytoid DCの活性化はウイルスの取り込みとは別の機序によっておこっていることを示唆する結果が得られた。
- 2) B型慢性肝疾患患者をラミブジン投与群と非投与群とに分けてretrospectiveに解析した結果、ラミブジンの投与はB型慢性肝疾患患者の肝発がん率を抑制し、5年、10年生存率を向上させることを示す知見を得た。
- 3) HBVのジェノタイプを更に細分する亜型(subgenotype)にまで分けて肝がん例をretrospectiveに分析することにより、性、年齢、HBe抗原の有無からは分けることのできなかった肝発がんに寄与する因子を見出すことができる可能性を示唆する知見が得られた。
- 4) 極北原住民から新たに見出されたジェノタイプBのHBVの亜型(subgenotype)、HBV B-6は臨床的にもウイルス学的にもHBV Bj (B-1と)類似したものであることが明らかとなった。

3. HBV、HCVキャリア対策—健康管理、 治療ネットワークの構築—

- 1) 2000年から2004年までの全国市町村別にみた肝がん標準化死亡比(Bayes法)を地図上に表示した。申請中の2005年度分の基礎データの使用許可がおり次第、2001年から2005年の期間に修正した地図を完成し、1971年以降5年きざみの地図を完成して当研究班からのデータ集として公表する予定である。
- 2) HCVキャリアを見出すための検診手順を2002年4月から2006年までの岩手県における全ての検査受診者、計152,023人にあてはめて利用し、検証した結果、改めてその妥当性が確認された。
- 3) 岩手県における40歳～74歳の全てのHCV検査受診者を対象として調査した結果、男、女とも40～50歳代の受診率が低率であること、特にこの年代の男性は受診機会を1日人間ドック職域検診に依存する率が高いことが明らかとなった。
- 4) 岩手県、茨城県南部、石川県、大阪市、広島県、久留米地区、上五島地区等において、それぞれの地域の特性を生かした形で、行政によるHCVキャリアの健康指導、病・医院への受診促進、および医師会の協力によるかかりつけ医と専門医の機能分担による治療体系の構築をすすめている。

3年間にわたる試行錯誤の結果、いずれの地区においても、病・医院への受診率は向上しつつあり、また、抗ウイルス療法の受診率も徐々にではあるものの向上しつつある状況にまでこぎつけることができた。