

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、すなわちHBV感染早期の血清（chimpanzee Infectious Dose : CID= $\sim 10^1$ コピーであることが明らかとなっている血清）を接種材料とした場合の50% Mouse Infectious Dose : MID₅₀は $\sim 10^0$ コピー、すなわち1/10CIDとな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 $\sim 10^2$ (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。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

〈書籍〉

- 1) Koyama T, Mito H, Takahashi K, Tanaka J, Isa K, Mushahwar, Yoshizawa H:
Perinatal Hepatitis B Virus Infection in Japan.
Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn,
Elsevier B. V., 2007,141-151
- 2) 田中純子:
我が国における肝硬変の疫学,
最新医学別冊 新しい診断と治療の
ABC44 消化器6 肝硬変,
最新医学社,東京, 2007,14-20
- 3) 吉澤浩司:
輸血後B型肝炎は何故未だに起こるのか,
平成17年度肝炎等克服緊急対策研究推進
事業公開報告会シンポジウムの記録,
ウイルス肝炎研究財団,東京, 2006,1-32

〈雑誌〉

- 1) Yoshizawa H, Tanaka J, Miyakawa Y.
National prevention of hepatocellular carcinoma in Japan based on epidemiology of hepatitis C virus infection in the general population.
Intervirology. 49(1-2). 7-17, 2006.
- 2) Yugi H, Mizui M, Tanaka J, Yoshizawa H.
Hepatitis B virus (HBV) screening strategy to ensure the safety of blood for transfusion through a combination of immunological testing and nucleic acid amplification testing Japanese experience.
Journal of Clinical Virology. 36(1). S56-S64, 2006.
- 3) Miyakawa Y, Yoshizawa H.
Immunoprophylaxis of perinatal infection with hepatitis B virus on the national scale (Editorial).
Hepatology Research. 36(1). 255-258, 2006.
- 4) 田中純子, 吉澤浩司.

肝炎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.

- 5) 吉澤浩司.
わが国における肝炎ウイルス感染の実態と
肝炎, 肝がん対策.
日本臨床内科医学会誌. 21(1). 12-18, 2006.
- 6) 阿部弘一, 鈴木一幸.
C型肝炎の最近の感染経路の動向.
肝臓. 47(2). 48-54, 2006.
- 7) 阿部弘一, 鈴木一幸.
まず、肝炎から肝がんへの進行を抑止する
ために.
臨床腫瘍プラクティス. 2(4). 336 -340,
2006.
- 8) 池田健次.
高齢のC型肝炎に対する治療戦略.
MEDICAL DIGEST. 55(4). 25-33, 2006.
- 9) 池田健次.
肝癌発生のハイリスク患者の設定とフォロー
アップ法.
臨床消化器内科. 21(7). 107-113, 2006.
- 10) 池田健次, 熊田博光.
慢性肝疾患 (B型・C型) の高齢化の病態と
対策.
肝胆膵. 53(1). 101-106, 2006.
- 11) 池田健次.
60歳以上の高齢者C型肝炎の実態と治療.
消化器科. 42(5). 478-483, 2006.
- 12) 池田健次.
各臓器における新たな薬物-肝疾患.
臨床透析. 22(6). 41-50, 2006.
- 13) 池田健次.
肝細胞癌の治療評価.
肝胆膵. 53(5). 653-660, 2006.
- 14) 池田健次.
肝硬変に対する抗ウイルス療法.
薬局. 57(12). 111-115, 2006.
- 15) 池田健次.
抗ウイルス薬によるB型肝炎からの肝癌の
発癌抑制と再発予防.
Hepatoday. 13. 8-9, 2006.
- 16) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al.
Anticarcinogenic impact of interferon on
patients with chronic hepatitis C : A
large-scale long-term study in a single
center.

- Intervirology. 49. 82-90, 2006.
- 17) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al.
A long term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C : A cohort study of 1249 patients.
Dig Dis Sci. 51. 603-609, 2006.
 - 18) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al.
Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts.
J Hepatol. 44. 1089-1097, 2006.
 - 19) Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al.
Origin of neovascular structure in an early stage of hepatocellular carcinoma: Study of alpha-smooth muscle actin immunohistochemistry in serial thin sections of surgically resected cancer.
J Gastroenterol Hepatol. 21. 183-190, 2006.
 - 20) Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S.
Hepatitis B Virus Genotypes and Response to Antiviral Therapy.
Clin. Lab. 52. 43-47, 2006.
 - 21) Liu W, Nakamura H, Tsujimura T, Cheng J, Yamamoto T, Iwamoto Y, Imanishi H, Shimomura S, Yamamoto T, Hirasawa T, Inagaki S, Nishiguchi S, Hada T.
Chemoprevention of spontaneous development of hepatocellular carcinomas in fatty liver Shionogi mice by a cyclooxygenase-2 inhibitor.
Cancer Sci. 97(8). 768-773, 2006.
 - 22) Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Jomura H, Nishiguchi S, Saibara T, Onishi S, Mochida S, Fujikawa K.
Interferon- β plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1 : a randomised pilot trial. (letter).
Gut. 55(1). 139-140, 2006.
 - 23) Fukushima W, Tanaka T, Ohfuji S, Habu D, Tamaori A, Kawada N, Sakaguchi H, Takeda T, Nishiguchi S, Seki S, Shiomi S, Hirota Y.
Does alcohol increase the risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C virus infection?.
Hepatology Res. 34. 141-149, 2006.
 - 24) Nakamoto Y, Mizukoshi E, Tsuji H, Sakai Y, Kitahara M, Arai K, Yamashita T, Yokoyama K, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S.
Combined therapy of transcatheter hepatic arterial embolization with intratumoral dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma: clinical safety.
Clin Exp Immunol. 147(2). 296-305, 2007.
 - 25) Tsuchiyama T, Nakamoto Y, Sakai Y, Marukawa Y, Kitahara M, Mukaida N, Kaneko S.
Prolonged, NK cell-mediated antitumor effects of suicide gene therapy combined with monocyte chemoattractant protein-1 against hepatocellular carcinoma. .
J Immunol. 178(1). 574-583, 2007.
 - 26) Honda M, Yamashita T, Ueda T, Takatori H, Nishino R, Kaneko S.
Different signaling pathways in the livers of patients with chronic hepatitis B or chronic hepatitis C.
Hepatology. 44(5). 1122-1138, 2006.
 - 27) Yamashita T, Arai K, Sakai A, Mizukoshi E, Sakai Y, Kagaya T, Nakamoto Y, Honda M, Wada T, Yokoyama H, Kaneko S.
Virological effects and safety of combined double filtration plasmapheresis (DFPP) and interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: A preliminary study.
Hepatol Res. 36(3). 167-175, 2006.
 - 28) Nakamoto Y, Kaneko S.
Analysis of intrahepatic lymphocyte subsets in a transgenic mouse model of immune-mediated hepatocarcinogenesis.
J Exp Clin Cancer Res. 25(1). 55-57, 2006.
 - 29) Mizukoshi E, Nakamoto Y, Marukawa Y, Arai K, Yamashita T, Tsuji H, Kuzushima K, Takiguchi M, Kaneko S.
Cytotoxic T cell responses to human telomerase reverse transcriptase in patients

- with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 43(6). 1284-1294, 2006.
- 30) Shimakami T, Honda M, Kusakawa T, Murata T, Shimotohno K, Kaneko S, Murakami S. Effect of hepatitis C virus (HCV) NS5B - nucleolin interaction on HCV replication with HCV subgenomic replicon. *J Virol*. 80(7). 3332-3340, 2006.
- 31) Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Yatsuji H, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Chayama K. Dual effect of APOBEC3G on Hepatitis B virus. *J Gen Virol*. 88. 432-440, 2007.
- 32) Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong SC, Yamashina K, Hiramatsu A, Kodama H, Takahashi S, Chayama K. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 13(3). 414-420, 2007.
- 33) Ohishi W, Fujiwara S, Suzuki G, Kishi T, Sora M, Matsuura S, Hakoda M, Tatsukawa Y, Yamada M, Chayama K. Feasibility of freeze-dried sera for serological and molecular biological detection of hepatitis B and C viruses. *J Clin Microbiol*. 44(12). 4593-4595, 2006.
- 34) Yatsuji H, Noguchi C, Hiraga N, Mori N, Tsuge M, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Tateno C, Yoshizato K, Suzuki F, Kumada H, Chayama K. Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif. *Antimicrob Agents Chemother*. 50(11). 3867-3874, 2006.
- 35) Kohno H, Aimitsu S, Kitamoto M, Aisaka Y, Kawakami H, Chayama K. Prolonged negative HCV-RNA status led to a good outcome in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and super-high viral load. *Intervirology*. 49(6). 362-369, 2006.
- 36) Arataki K, Kumada H, Toyota K, Ohishi W, Takahashi S, Tazuma S, Chayama K. Evolution of hepatitis C virus quasispecies during ribavirin and interferon-alpha-2b combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy. *Intervirology*. 49(6). 352-361, 2006.
- 37) Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue T, Minami M, Chayama K, Imamura M, Yatsushashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K; HBV Core-Related Antigen Study Group. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int*. 26(1). 90-96, 2006.
- 38) Sugihara K, Orito E, Tanaka Y, Kato T, Lau JY, Ohno T, Hayashi K, Ogino M, Hirashima N, Sakakibara K, Mizuno Y, Kato H, Suzuki S, Ueda R, Mizokami M. Variations in 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*. 49(6). 319-326, 2006.
- 39) Ito K, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Fujiwara K, Sugauchi F, Kato T, Tokita H, Izumi N, Kato M, Yuen MF, Lai CL, Gish R, Ueda R, Mizokami M. T1653 Mutation in the Box α Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Genotype C Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 42(1). 1-7, 2006.
- 40) Oyunsuren T, Kurbanov F, Tanaka Y, Elkady A, Sanduijav R, Khajidsuren O, Dagvadorj B, Mizokami M.

- High frequency of hepatocellular carcinoma in Mongolia; association with mono-, or co-infection with hepatitis C, B, and delta viruses.
Journal of Medical Virology. 78(12). 1688-1695, 2006.
- 41) Tanaka Y, Mukaide M, Orito E, Yuen MF, Ito K, Kurbanov F, Sugauchi F, Asahina Y, Izumi N, Kato M, Lai CL, Ueda R, Mizokami M.
Specific mutations in enhancer II/core promoter of hepatitis B virus subgenotypes C1/C2 increase the risk of hepatocellular carcinoma.
Journal of Hepatology. 45(5). 646-653, 2006.
- 42) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M.
Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan.
Hepatology Research. 36(2). 107-114, 2006.
- 43) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M.
Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection.
Hepatology. 44(2). 326-334, 2006.
- 44) Sakamoto T, Tanaka Y, Orito E, Co J, Clavio J, Sugauchi F, Ito K, Ozasa A, Quino A, Ueda R, Sollano J, Mizokami M.
Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines.
Journal of General Virology. 87(Pt 7). 1873-1882, 2006.
- 45) Orito E, Fujiwara K, Tanaka Y, Yuen MF, Lai CL, Kato T, Sugauchi F, Kusakabe A, Sata M, Okanoue T, Niitsuma H, Sakugawa H, Hasegawa I, Mizokami M.
A case-control study of response to lamivudine therapy for 2 years in Japanese and Chinese patients chronically infected with hepatitis B virus of genotypes Bj, Ba and C.
Hepatology Research. 35(2). 127-134, 2006.
- 46) Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas 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. 130(3). 703-714, 2006.
- 47) Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, Ito K, Ohno T, Hirashima N, Hasegawa I, Sugauchi F, Ueda R, Mizokami M.
Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection.
Hepatology Research. 36(4). 272-276, 2006.
- 48) 田中純子.
わが国の HCV 感染の疫学.
肝胆膵. 52(1). 7-13, 2006.
- 49) 田中純子.
肝癌の制圧を目指した肝炎ウイルス検診の現状と残された問題点.
Clinical Practice. 25(4). 274-277, 2006.
- 50) 田中純子、片山恵子.
肝炎ウイルス検診 (肝炎・肝癌検診) .
EBM ジャーナル. 8(2). 74-81, 2007.
- 51) 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 persons: a 12-year

- prospective study.
Int J Mol Med. 17. 827-832, 2006.
- 52) Ohtsubo K, Oku E, Imamura R, Seki R, Hashiguchi M, Osaki K, Yakushiji K, Yoshimoto K, Ogata H, Nagamatsu H, Ando E, Shimamatsu K, Okamura T, Sata M.
Simultaneous hepatic relapse of non-Hodgkin's lymphoma and hepatocellular carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related cirrhosis.
Acta Haematol. 116. 266-271, 2006.
- 53) Wang Y, Takao Y, Harada M, Yutani S, Ide T, Sata M, Itoh K, Yamada A.
New epitope peptides derived from hepatitis C virus (HCV) 2a which have the capacity to induce cytotoxic T lymphocytes in HLA-A2+ HCV-infected patients.
Microbiol Immunol. 50(11). 857-865, 2006.
- 54) Murashima S, Tanaka M, Haramaki M, Yutani S, Nakashima Y, Harada K, Ide T, Kumashiro R, Sata M.
A decrease in AFP level related to administration of interferon in patients with chronic hepatitis C and a high level of AFP.
Dig Dis Sci. 51(4). 808-812, 2006.
- 55) 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. 30(3). 41-45, 2006.
- 56) 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.
- 57) 長尾由実子, 佐田通夫, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上 裕. .
優れた薬物療法のさらなる普及をめざして
—C型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法の受療の現状と考察—. .
リサーチペーパーシリーズ. 32. 1-81, 2006.
- 58) 池上正, 松崎靖司.
基礎知識 薬剤師から専門家への質問 病
期の進展度と肝炎の活動度は何が違います?
また、どの検査データからわかるのでしょうか?。
薬局. 57(12). 14-18, 2006.
- 59) 松崎靖司 他.
非切除治療の適応と、その進め方 放射線治療(陽子線治療)をどう行うか 現況と展望。
臨床腫瘍ブレイクス. 2(4). 391-397, 2006.
- 60) 松崎靖司、徳植公一。
肝細胞癌に対する陽子線、炭素線照射療法—重荷電粒子線療法の現状と適応—。
肝胆膵. 53(5). 895-901, 2006.
- 61) Inoue Y, Homma M, Matsuzaki Y, et al.
Erythrocyte ribavirin concentration for assessing hemoglobin reduction in interferon and ribavirin combination therapy.
Hepatol. Res. 34(1). 23-27, 2006.

II. 分担研究報告

平成18年度

**輸血に伴うウイルス（HBV、HCV、HIV）感染発生の実態調査
ーモデル地区（岩手県、大阪市、松山市）を設定した受血者の全数調査ー**

分担研究者 西口修平^{1) 2)}、阿部弘一^{1) 2)}、柚木久雄^{1) 2) 3)}、田中純子^{1) 7)}、
吉澤浩司^{1) 2) 7)}
研究協力者 柴田弘俊^{2) 4)}、谷 慶彦⁴⁾、松倉晴道⁴⁾、谷口 繁^{2) 5)}、
松阪俊光^{2) 6)}、大野尚文^{1) 2)}、金光公浩^{1) 2)}、片山恵子^{1) 7)}
研究協力機関 中央血液研究所
血漿分画センター
血液管理センター

- 1) 厚生労働省「ウイルス肝炎の疫学研究班」受血者全数調査グループ
- 2) (旧)日赤血液事業部 受血者全数調査プロジェクト
- 3) 日赤 NAT 研究グループ
- 4) 大阪府赤十字血液センター
- 5) (前)岩手県赤十字血液センター
- 6) 愛媛県赤十字血液センター
- 7) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

研究要旨

モデル地区を設定して、一定期間内に当該地区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）を追跡する調査を行なった。

2006年10月までに追跡した受血者は計1755例であり、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1755例中59例（3.4%）に検出された。このうち
 - 1) 1例（0.06%）は遡及調査により見出された輸血に伴うHBV感染例であった（届出済み）。
 - 2) 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。
 - 3) 11例（0.6%）は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1755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1755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が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。

A. 研究目的

モデル地区を設定して、一定期間内に当該地区の追跡協力医療機関において輸血を受けた全ての患者（受血者）を対象とした調査を行ない、輸血に伴うウイルス（HBV、HCV、HIV）感染の実態を把握し、現行の輸血用血液のスクリーニングシステムの妥当性と今後に残された課題を検証することを目的とする。

B. 研究方法

輸血後3ヶ月目の受血者の血清中のHBV DNA、HCV RNA、HIV RNAを核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test：NAT）により検出する。

いずれかが陽性と判定された場合には、輸血前に採取、保存した血清に遡ってNAT

による当該ウイルス核酸の検出を行ない、輸血後の「陽転」例と、輸血前から既にウイルスに感染していた例、すなわち「キャリア」であった例とを鑑別する（図-1）。

輸血に伴うHBV、HCV、HIVいずれかの「陽転」が確認された場合には、対応する全ての献血者の献血時の保管検体に遡って精査し、輸血用血液が感染源であったか否かを確定する。

更に、外科系の患者で輸血に伴うHBV感染が完全に否定され、輸血本数が20本以下、単発輸血という条件を満たす受血者を厳選し、当該受血者に対応する全ての献血者の献血時の保管検体を対象とした各種HBVマーカーの検出測定を行ない、受血者に対して感染源とはならなかったことが確認された献血者血液の特性を解析する。

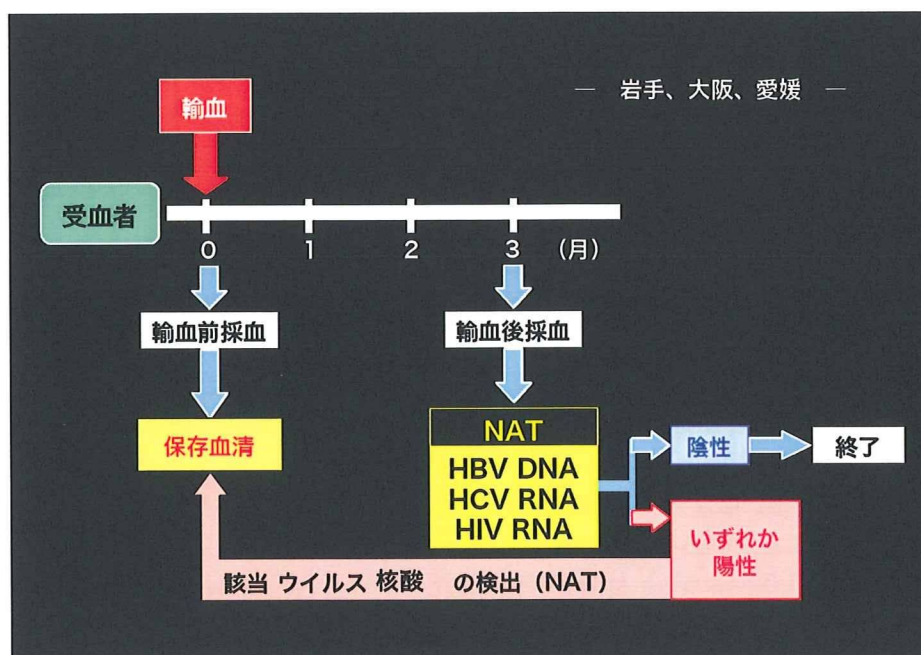


図1. 全数調査時の検査手順

C. 結果

1. 受血者の追跡調査

輸血後3カ月目の血清を対象として検査を行なった結果、2006年10月末までの追跡例、計1755例中59例（3.4％）にHBV DNAが、また、135例（7.7％）に

HCV RNAが検出された。HIV RNAは全例が陰性であった。

HBV DNAが見出された59例とHCV RNAが見出された135例の受血者の輸血前の保存血清を対象として、それぞれのウイルス核酸の検出を行なった結果、HBV DNA

は59例中47例に、またHCV RNA135例全例に検出され、これらの受血者は元来

HBV又はHCVキャリアであったことが明らかとなった(表-1)。

表1. 受血者の全数調査成績

— 2003.11~2006.10 —
岩手、大阪、愛媛

検査項目 (NAT)	輸血後 3ヶ月目の 検査数	陽性数 (%)	うち、 キャリア (%) (輸血前検査で陽性数)	うち、 陽転数 (%) (輸血前検査で陰性数)
HBV DNA	1,755	59 (3.4)	47 (2.7)	12 (0.7)
HCV RNA	1,755	135 (7.7)	135 (7.7)	0
HIV RNA	1,755	0	0	0

1例：61♂ 輸血後B型肝炎（輸血用血液からの感染）
 献血者血清中のHBV DNA
 受血者血清中のHBV DNA } **塩基配列一致**
【届出済】

11例：HBV感染晚期からのHBV DNA再出現？
 受血者（輸血前血清）… HBc抗体 陽性
 献血者血清（保管検体）… 全例 HBV DNA 陰性

図2. 輸血後にHBV DNAが出現した12例の解析結果

輸血後、新たにHBV DNAが出現した「陽転」例12例を対象として精査をすすめた結果、12例中の1例は、献血者と受血者の血清中のHBV DNAの塩基系列が一致したことから、輸血した血液が感染源となったHBV感染例であったことが明らかとなった。なお、この症例はNATによりHBV DNAが検出された献血者を起点とする遡及調査を契機として見出されたHBV陽転例であり、感染の因果関係が明らかになった時点で関係当局への届出は済ませている。

他の11例の受血者は、輸血を受ける前からHBc抗体が陽性であったこと、対応する全ての献血者の献血時の保管検体中の

HBV DNAが個別のNATによっても陰性であったことから、ごく微量のHBVが出没するHBV感染の晩期（臨床的には一過性感染の経過後またはHBVキャリア状態から離脱後）の症例であったと考えられた(図-2)

2. 献血時の保管検体を対象とした調査

外科系の患者で、輸血前、後の検査により輸血に伴うHBV感染が完全に否定され、輸血本数が20本以下、単発輸血例という条件を満たす受血者165例に対応する全ての献血者、計686人の献血時の保管検体686本を対象として、各種のHBVマーカーの検出、測定を行なった。

その結果、686本中395本は全てのマーカーが陰性、291本はHBc抗体が陽性（HBc抗体価 2^5 HI価未満の低力価陽性、または200mIU/ml以上のHBs抗体が共存す

るHBc抗体陽性例）であった。

HBc抗体が陽性であった291本は個別のNATによっても全例がHBV DNAは陰性（検出感度未満）であった（図-3）。

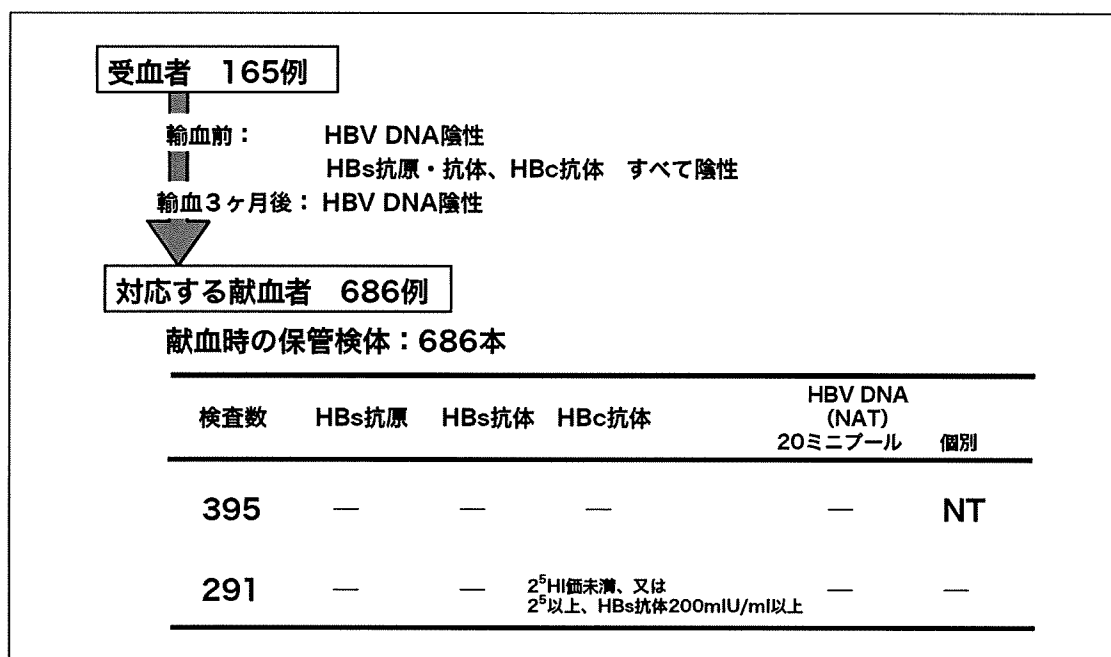


図3. 輸血に伴うHBV感染が認められなかった受血者に対応する献血者の献血時保管検体の解析結果

D. 結論と考察

2006年10月末日までに、モデル地区の協力医療機関において輸血を受けた全ての患者（受血者）計1755例を対象として、輸血後3ヶ月目の血清中のHBV DNA、HCV RNA、HIV RNAの検出を起点とする輸血に伴うウイルス感染の実態調査を行なった。その結果、以下のことが明らかになった。

- 1) 輸血を受けた患者（受血者）集団におけるHBVキャリア率、HCVキャリア率はそれぞれ3.4%、7.7%と、一般集団に比べて高い値を示すこと。
- 2) 「輸血に伴うHBV DNA陽転例」の中には、ごく微量のHBV DNAが出没する「HBV感染晚期」の受血者が多数混在すること。
- 3) 献血者を起点とする遡及調査を契機とし

て、HBV感染早期（NATのウインドウ期）の献血血液が感染源となったHBV感染例1例が見出された。

- 4) 現行のHBc抗体価の測定と、NATによるHBV DNAの検出との組み合わせによるスクリーニングシステムは輸血に伴うHBV感染予防のために有効に機能していること。
- 5) 少なくとも、今回調査に参加した協力医療機関においては、HBV、HCV、HIVの院内感染は1例も起こっていなかったこと。

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

しかし、NATのウインドウ期に献血され

た血液はスクリーニング検査によって捉えることは不可能であり、このような血液を感染源とする輸血に伴うHBV感染は今後も起こる可能性が残されていることから、献血者側には「ウイルス感染の検査を目的とする献血は行わないこと」が強く求められる。また、輸血を受ける患者（受血者）集団では、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が検出されるHBV感染晩期の症例も稀ならず存在することから、医療者側には、「輸血前の血清（検体）の保存を必ず行なうこと、また輸血後3カ月を目安とする受血者の血液中のウイルスの検査を行なうこと」が強く求められる。

安全、かつ安心な輸血医療を維持するために、また、万が一の感染に備えた救済制度の適切な活用のために、これらのことを確実に実行することが、必要であると言える。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業
B型および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 分担研究報告

出生年別にみた
わが国のHCV、HBVキャリア率

- 分担研究者 田中 純子¹⁾
研究協力者 厚生労働省 老人保健課、片山 恵子¹⁾、田淵 文子¹⁾、
水井 正明²⁾、山中 烈次³⁾、吉澤 浩司¹⁾
- 1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学
 - 2) 広島県赤十字血液センター
 - 3) 日本赤十字社 血液事業部 (当時)

研究要旨

2002年度から2005年度までの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、出生年別にみたHCVキャリア率、HBVキャリア率を、出生年別に算出した。

節目検診受診者におけるHCV・HBVキャリア率は、別途出生年別に再集計した初回献血者集団におけるHCV・HBVキャリア率とほぼ同様の分布、および値を示すことが明らかとなった。

全国を8つの地域に分けてキャリア率を算出した結果、HCVキャリア率は、関東以西の地域では全体では約1%と、東北・北海道地域に比べてやや高い値を示し、また、関東以西の地域では特に年齢が高い集団にで高い値を示すという傾向が顕著であった。

HBVキャリア率は、北海道地域で2%を超える高い値を示していた。また1945年～1955年生まれの集団（いわゆる団塊の世代）におけるHBVキャリア率がいずれの地域においても高い値を示すという特徴が見られた。

A. 研究目的

わが国の一般健常者集団におけるHCV感染・HBV感染の状況を明らかにするために、2002年4月から開始された肝炎ウイルス検診の節目、節目外検診受診者における出生年別にみたHCV・HBVキャリア率を算出し、すでに報告した初回献血者における出生年別にみたHCV・HBVキャリア率（再集計した成績）と対比した。

B. 対象と方法

2002年度から2005年度までの4年間に全国47都道府県で実施した肝炎ウイルス検診における節目検診受診者、HCV：5,067,031人、HBV：5,083,743人を対象として、HCVキャリア率、HBVキャリア率を算出した。

同様に、節目外検診受診者、HCV：1,716,995人、HBV：1,754,792人を対象として、出生年別（5年毎）のHCVキャリア率、HBVキャリア率を算出した。

また、全国の血液センターにおける1995年1月から2000年12月までの6年間の初回献血者3,485,648人分のHCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率（既に報告済み）を出生年別に再集計し、肝炎ウイルス検診に伴って得られた成績と対比した。

C. 結果

1. 出生年別にみたHCVキャリア率およびHCV抗体陽性率

節目検診受診者におけるHCVキャリア率は、年齢が高い集団（特に、1945年以前に出生した集団）で高い値を示しているが、この特性は献血者集団におけるHCV抗体陽性率と同様であった（図1）。一般に、HCV抗体陽性者の約70%にHCV RNAが検出されることが知られている。従って、献血者集団の出生年別にみたHCV抗体陽性率にそれぞれ0.7を乗じることにより、HCVキャリア率の近似値を得ることができる。このことをもとに考えると、出生年別にみた節目検診受診者のHCVキャリア率は初回献血者の値とほぼ同じ値を示していると見て良いことがわかる。

一方、節目外検診受診者は、5歳刻みの受診年齢の区間の4歳分であるため、得られた成績を4年間の幅で示している。節目

外検診受診者におけるHCVキャリア率は、いずれの出生年においても、節目検診受診者の値より高いHCVキャリア率を示している。これは節目外検診はHCV感染のリスクが高いと考えられる集団（過去に肝機能異常を指摘されたことのある者。外科的処置を受けたことのある者又は妊娠・分娩時に多量に出血したことのある者であって定期的に肝機能検査を受けていない者。基本健康診査においてALT（GPT）値により要指導とされた者）が適切に選別されていること、およびこの集団の中の一部に既に通院中のC型肝炎患者が紛れ込んできている可能性があるために起こった現象であると考えられる。

2. 出生年別にみたHBVキャリア率

節目検診受診者におけるHBVキャリア率は、1945～1955年出生の集団において高い値を示し、献血者集団と同じ傾向を示していることがわかる（図2）。

節目外検診受診者における出生年別にみたHBVキャリア率は、初回献血者集団、節目検診受診者のそれに比べて高い値を示している。これは特に節目外検診受診者の中一部に既にすでに通院中のB型肝炎患者が紛れ込んできているために起こった現象であると考えられた。

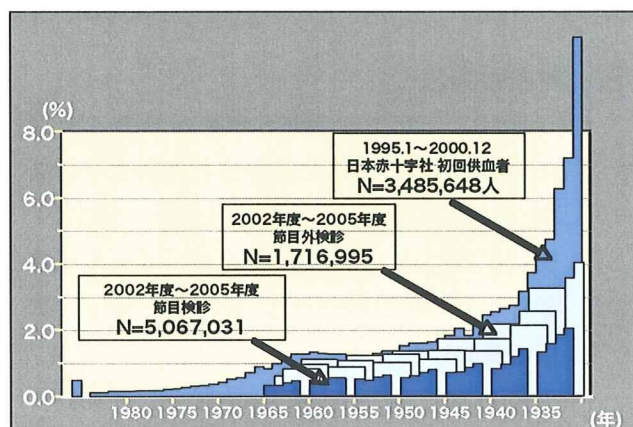


図1. 出生年別にみたHCVキャリア率およびHCV抗体陽性率

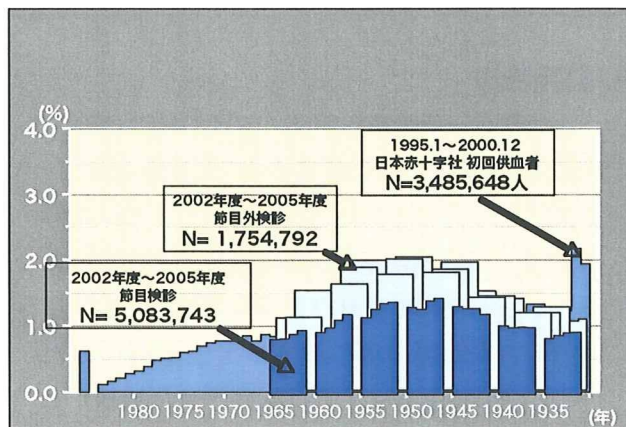


図2. 出生年別にみたHBVキャリア率およびHBs抗原陽性率

3. 地域別出生年別にみたHCV・HBVキャリア率

全国を8つの地域に分けて節目検診受診者における出生年別にみたHCVキャリア率、HBVキャリア率を算出し、提示した(図3)。

HCVキャリア率は、関東以西の地域では全体では約1%と、東北・北海道地域に比べやや高い値を示し、また、関東以西の地域では特に年齢が高い集団で高い値を示すという傾向が顕著であった。

HBVキャリア率は、北海道地域で2%を超える高い値を示していた。またいずれの地域においても1945年～1955年生まれの集団(いわゆる団塊の世代)におけるHBVキャリア率が高い値を示すという特徴が見られた。

HCV・HBVキャリア率の95%信頼区間から判断すると、北海道、中国、四国地域における解析対象者数が他の地域と比較してやや少ないことがわかる。



図3. 地域別・出生年別にみたHCV・HBVキャリア率

4. 肝炎ウイルス検診により見出されたHCV・HBVキャリア数

節目検診・節目外検診により見出されたHCVキャリア数、HBVキャリア数を、8つの地域別に集計し、提示した(図4、図5)。

2002年度から4年の間に節目検診において見出されたHCVキャリア数は、46,411人(0.9%：受診者数5,067,031人)、節目外検診では、37,437人(2.2%：受診者数1,716,995人)、合計83,848人であった。

地域別にみると、大都市が集中している関東地域で見出されたHCVキャリア数が多く(合計29,807人、節目17,318人、節目外12,489人)、次いで東海地域(合計13,914人、節目8,271人、節目外5,643人)、近畿地域(合計13,024人、節目7,097人、節目外5,927人)であった。

北海道地域は、HCVキャリア率が低いこともあり、節目検診では875人、節目外検診では629人、合計1,504人が見出されたにすぎないことが明らかとなった。

図4. 肝炎ウイルス検診により見出されたHCVキャリア-2002.4~2006.3-

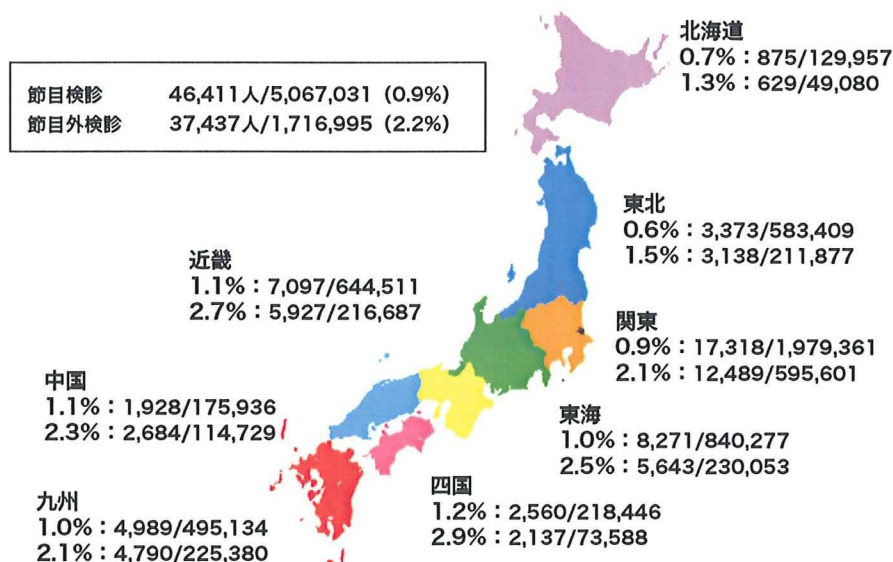
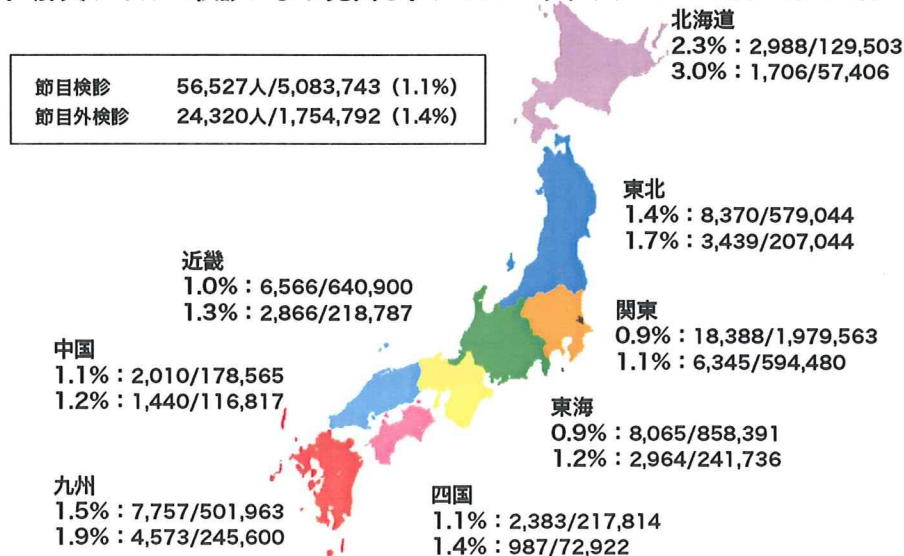


図5. 肝炎ウイルス検診により見出されたHBVキャリア-2002.4~2006.3-



HBVキャリアについては、節目検診では56,527人（1.1%：受診者数5,083,743人）、節目外検診では、24,320人（1.4%：受診者数1,754,792人）、合計80,847人が見出されている。

地域別にみると、見出されたHBVキャリア数は、やはり大都市が集中している関東地域が多く（合計24,733人、節目18,388人、節目外6,345人）、次いで九州地域（合計12,330人、節目7,757人、節目外4,573人）、東北地域（合計11,809人、節目8,370人、節目外3,439人）、東海地域（合計11,029人、節目8,065人、節目外2,964人）であった。

中国地域は、節目、節目外検診を併せてもHBVキャリアは3,450人が見出されたにすぎないことが明らかとなった。

D. 結論と考察

2002年度から2005年度までの4年間に全国の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、出生年別にみたHCVキャリア率、HBVキャリア率を集計した。

節目検診受診者におけるHCV・HBVキャリア率は、既に報告した、献血者集団におけるHCV・HBVキャリア率の年齢別分布とほぼ同じ分布、および値を示すことが明らかとなった。

全国を8つの地域に分けてキャリア率を算出した結果、HCVキャリア率は、関東以西の地域では全体では約1%と、東北・北海道地域に比べてやや高い値を示し、また、関東以西の地域では、特に年齢が高い集団で高い値を示す傾向が顕著であった。

HBVキャリア率は、北海道地域で2%を超える高い値を示していた。またいずれの地域においても（いわゆる団塊の世代）1945年～1955年生まれの集団におけるHBVキャリア率が高い値を示すという特徴が見られた。

また、大都市では対象人口が大きいことから、キャリア率は低い値であっても見出されるHCV・HBVキャリア数の実数は多いことから、この地域での検診を効果的にすすめる必要があることが明らかとなった。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 知的財産の出願・登録状況

なし

献血者集団におけるHBV感染・HCV感染の新規発生率

分担研究者 田中 純子¹⁾

研究協力者 片山 恵子¹⁾、田淵 文子¹⁾、水井 正明²⁾、長神 英聖²⁾
吉澤 浩司¹⁾

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

2) 広島県赤十字血液センター

研究要旨

1994年6月から2004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418,269人(総献血血液本数1,409,465本)を対象として調査を行った結果、HBV感染の新規発生率は、最大限に見積もっても10万人年あたり、2.5人(95%CI, 1.6人~3.9人/10万人年)、HCV感染の新規発生率は、最大限に見積もっても10万人年あたり、1.6人(95%CI, 0.9人~2.7人/10万人年)となり、この数値に2000年2月から開始された核酸増幅検査(NAT)により見いだされたHBV、HCVの新規感染例それぞれ2例づつを加えても、一般健常者集団でのHBV感染・HCV感染の新規発生はごく稀にしか起こっていないことが明らかとなった。

A. 研究目的

わが国の一般健常者集団におけるHBV感染・HCV感染の新規発生率を明らかにすることを目的とする。

B. 対象と方法

1. 対象

1994年6月から2004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418,269人(総献血血液本数1,409,465本)のうち、初回献血時のHBs抗原が陰性であり、かつ、調査期間内に2回以上献血した219,272人を対象としてHBV感染の新規発生率に関する調査を行なった。

また、初回献血時のHCV抗体が陰性であり、かつ、調査期間内に2回以上献血した218,953人を対象としてHCV感染に関する同様の調査を行なった。

2. 新規感染「確診」例と「疑診」例の定

義

(1) HBV感染の「確診」「疑診」

調査期間内に明らかにHBs抗原が陽転し、かつ、HBVマーカー(HBc抗体、HBs抗体、HBe抗原、HBe抗体)の推移およびHBs抗原陽転前後のALT値の変動などから総合的に「新規感染」と判定する事が可能であった例をHBV感染の「確診」例と定義した。また、献血時のスクリーニング検査により、HBs抗原が「陽性」と判定されたものの、「陽転」時のHBs抗原価が不明、かつ、その後のHBc抗体が陽転する時期までの追跡がない例をHBV感染の「疑診」例と定義した。

(2) HCV感染の「確診」「疑診」

調査期間内に明らかにHCV抗体が陽転し、かつ、その時点でのHCV RNAの検出およびHCV抗体陽転前後のALT値の変動などから総合的に「新規感染」と判定する事が可能であった例をHCV感染の「確診」例と

定義した。献血時のスクリーニング検査により、HCV抗体が「陽性」と判定され、かつその時点におけるHCV抗体価の上昇も確認されているものの、血清検体が確保できなかったためにHCV RNAの有無を確定し得なかった例をHCV感染の「疑診」例と定義した。

C. 結果

1. HBV感染

1) HBV感染の「確診」「疑診」および「HBV感染晩期のHBs抗原出沒」例

調査期間内にHBV感染の「確診」と判定した例は11例、「疑診」例と判定した例は11例見いだされた。

「確診」と判定した11例の中から

典型例2例を選び出して図1に示した。これらの例ではHBs抗原の陽転が確認されると同時にHBc抗体が検出され、ALT値の上昇も認められている。

「疑診」と判定した11例の中から2例を選び出して図2に示した。HBs抗原の陽転は認められたものの、他のHBVマーカー（HBc抗体）の陽転は認められず、かつALT値の上昇も認められないことから確定診断には至っていない。

図3に「新規感染ではない」と考えられた例を示す。HBs抗原陽転以前からHBc抗体等HBV関連マーカーが検出されており、HBV感染晩期に低力価のHBs抗原が出沒している一断面をとらえたものと考えられる。

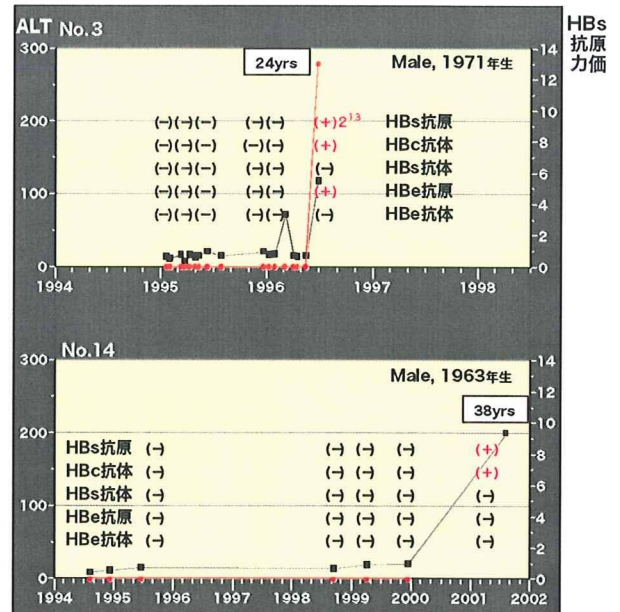


図1. HBV感染の「確診」例

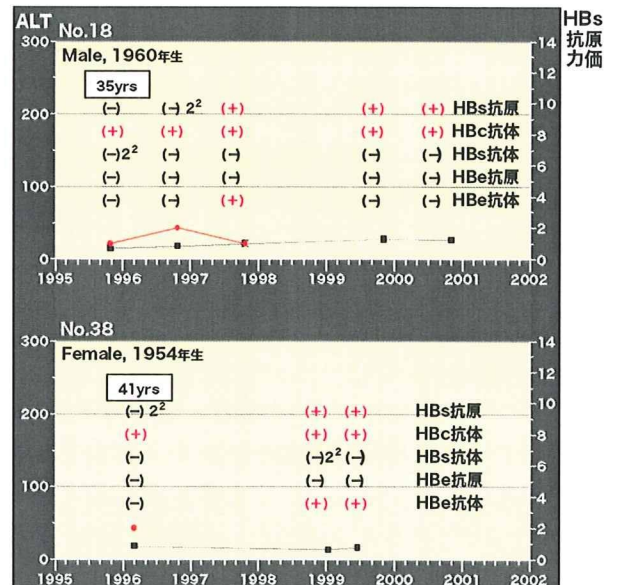


図3. HBVの「新規感染ではない」と判定した例

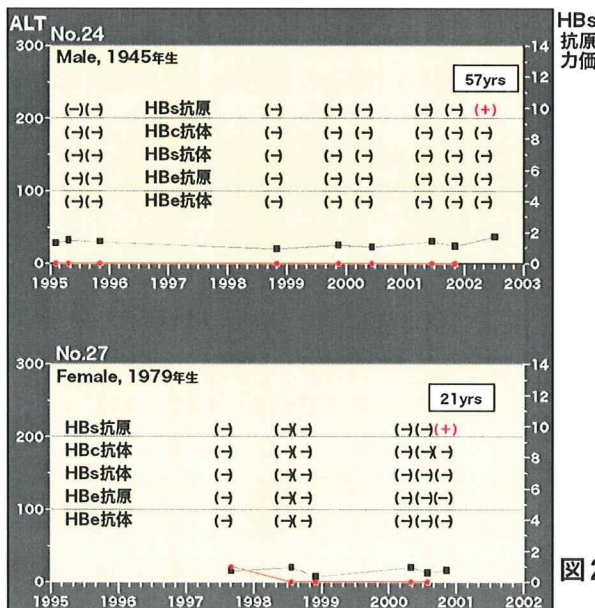


図2. HBV感染の「疑診」例

2) HBV 感染の新規発生率

HBV 感染の「確診」11 例のみを新規感染例とみなした場合、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 1.3 人 (95%CI: 0.6~2.3 人/10 万人年)、「疑診」11 例も含めた計 22 例を新規感染例とみなした場合でも 10 万人年あたり 2.5 人 (95%CI: 1.6~3.9 人/10 万人年) と極めて低率に止まっている事が明らかとなった (図 4)。

上記の計 22 例を出生年別に並べてみると、1965 年出生以降の若い年齢層 (2006 年時点の年齢に換算して 40 歳以下) に多く認められている (表 1)。

また、性別、および新規感染と判定された時点の年齢別に並べてみると、まず性別では 22 例中、男性は 15 例、女性は 7 例であり、両者とも 20 歳代での感染例が多いことが明らかとなった (表 2)。

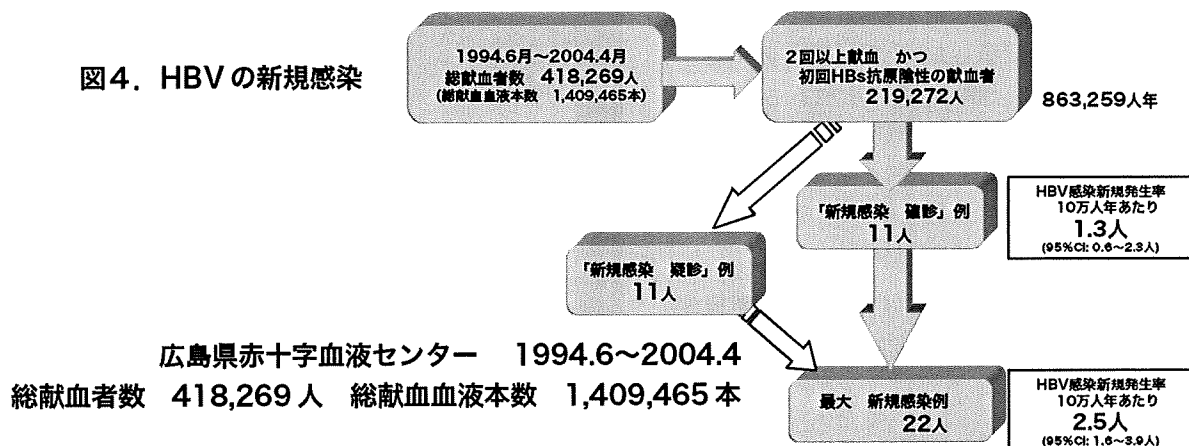


表 1. 出生年別にみた HBV 感染の新規発生率

出生年	対象数	対象年	新規感染 確診例 (対10万人年)	疑診例 (対10万人年)	新規感染例 (max) (対10万人年)(95%CI)
1976以後 生まれ	42,587	104,401	1(1.0)	3(2.9)	4(3.8) (1.0~9.8)
'66-'75 生まれ	63,315	245,151	5(2.0)	5(2.0)	10(4.1) (2.0~7.5)
'56-'65 生まれ	45,394	207,293	3(1.5)	2(1.0)	5(2.4) (0.8~5.6)
'46-'55 生まれ	41,660	194,520	2(1.0)	0(0.0)	2(1.0) (0.1~3.7)
'36-'45 生まれ	22,514	98,124	0(0.0)	1(1.0)	1(1.0) (0.0~5.7)
1935以前 生まれ	3,802	13,770	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)(0.0~26.8)
全 体	219,272	863,259	11(1.3)	11(1.3)	22(2.5) (1.6~3.9)

表 2. HBV 感染時の年齢

出生年	対象数	新規感染例 (max) (対10万人年)(95%CI)	HBV 新規感染 確認時 年齢
1976以後 生まれ	42,587	4 (3.8) (1.0~9.8)	21,21,21,22
'66-'75 生まれ	63,315	10 (4.1) (2.0~7.5)	22,23,24,24,27,27,28,29,32,36
'56-'65 生まれ	45,394	5 (2.4) (0.8~5.6)	37,38,38,41,44
'46-'55 生まれ	41,660	2 (1.0) (0.1~3.7)	44,52
'36-'45 生まれ	22,514	1 (1.0) (0.0~5.7)	57
1935以前 生まれ	3,802	0 (0.0) (0.0~26.8)	
全 体	219,272	22 (2.5) (1.6~3.9)	

下線：女性