

B型及びC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の 標準化に関する臨床的研究

名 簿

班 臨床班分担研究者	熊田博光	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	副院長	
	沖田 極	山口大学医学部消化器病態内科学	教授	
	清澤研道	信州大学医学部第2内科	教授	
	恩地森一	愛媛大学医学部第3内科	教授	
	山田剛太郎	川崎医科大学附属川崎病院肝臓・消化器病センター内科	副院長	
	岡上 武	京都府立医科大学第3内科	教授	
	泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科	部長	
	茶山一彰	広島大学大学院分子病態制御内科学	教授	
	竹原徹郎	大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学	助教授	
	熊田 卓	大垣市民病院消化器科	部長	
全国ブロック班研究者	沖田 極	山口大学医学部消化器病態内科学	教授	
	豊田成司	札幌厚生病院消化器科	副院長	
	鈴木一幸	岩手医科大学第一内科	教授	
	熊田博光	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	副院長	
	各務伸一	愛知医科大学消化器科内科	教授	
	林 紀夫	大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学	教授	
	恩地森一	愛媛大学医学部第3内科	教授	
	坪内博仁	宮崎大学第二内科	教授	
	研究協力者	西口修平	大阪市立大学肝胆膵病態内科学	助教授
		四柳 宏	聖マリアンナ医科大学消化肝臓内科(現東大感染制御学)	講師
折戸悦郎		名古屋市立大学大学院臨床分子内科	講師	
佐田通夫		久留米大学医学部第二内科	教授	
清家正隆		大分大学医学部第一内科	講師	

〔事務局〕

虎の門病院 消化器科

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

TEL : 044-877-5111

FAX : 044-860-1623

目 次

I. 分担研究報告

1. 愛媛県における B 型肝炎ウイルスゲノタイプ D の感染状況…………… 27
恩地 森一
2. 東京西部地域におけるゲノタイプ A の B 型肝炎の実態調査…………… 29
泉 並木
3. B 型肝炎への Lamivudine,interferon sequential therapy …………… 31
岡上 武
4. B 型肝炎に対する Lamivudine 治療中に出現した耐性ウイルスの動態…………… 35
熊田 博光
5. B 型肝炎の抗ウイルス療法と長期予後 …………… 38
山田剛太郎
6. B 型肝炎のラミブジン治療と肝発癌抑制 …………… 40
清澤 研道
7. 肝炎ウイルス検診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…………… 42
沖田 極
8. 経過観察開始時に ALT 値が基準値内の HCV キャリアの経過…………… 44
熊田 卓
9. 無症候性 HCV キャリアの病態と経過からみた抗ウイルス療法の適応…………… 47
岡上 武
10. IFN 治療の効果に及ぼす肥満の影響 …………… 51
鈴木 一幸
11. 酸化ストレスに対するグリチルリチンおよび強力ネオミノファーゲン C の抑制効果…………… 55
沖田 極
12. 血漿アミノ酸分析を応用した肝線維化ステージ診断および IFN 治療効果の評価について…………… 57
各務 伸一
13. C 型肝炎に対する Interferon・Ribavirin 併用療法時のウイルス学的不対応例
の検討 —HCV core 領域のアミノ酸配列の検討—…………… 59
熊田 博光
14. C 型肝炎の IFN・リバビリン併用療法時の貧血に対するエイコサペンタエ
ン酸の検討—多施設共同研究—…………… 61
佐田 通夫
15. インターフェロンとリバビリンによる PKR, IL-8 を介した HCV 発現阻害…………… 63
恩地 森一

16. PEG-IFN/Ribavirin 併用治療における樹状細胞機能についての研究	65
	竹原 徹郎
17. C型慢性肝炎に対するインターフェロン+リバビリン療法	69
	茶山 一彰
18. Genotype 1b 型かつ高HCV RNA量のC型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2b・ Ribavirin 併用療法による薬物動態と治療効果予測	71
	泉 並木
19. C型慢性肝炎のIFN治療におけるRibavirin濃度と治療効果	73
	清澤 研道
20. Genotype 2のC型慢性肝炎に対するInterferon・Ribavirin併用療法の効果規定 因子	75
	四柳 宏
21. C型慢性肝炎に対するIFNIFN α -2b+Ribavirin併用療法とNS5B領域の変 異との関係についての検討	77
	折戸 悦郎
22. 高齢者C型慢性肝炎の抗ウイルス療法	79
	山田剛太郎
23. 「IFN著効例からの肝発癌に関する検討」	81
	西口 修平
24. A型肝炎ウイルスの臨床的及び分子遺伝学的検討	84
	四柳 宏
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	87

I. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

愛媛県における B 型肝炎ウイルスゲノタイプ D の感染状況

分担研究者 恩地森一 愛媛大学医学部第三内科 教授

研究要旨：愛媛県における B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ D の感染状況を明らかにする目的で、B 型肝炎例及び HBV キャリアの年代別 HBV ゲノタイプ分布を検討した。対象-1 は HBV キャリア 234 例(ゲノタイプ C184 例、D50 例)である。対象-2 は 1980 年以降発生した HBV 初感染の B 型肝炎 39 例である。HBV ゲノタイプは EIA 法、PCR-RFLP 法で決定した。対象-1 において、ゲノタイプ C は各出生年ほぼ均一な分布を示した。一方、ゲノタイプ D は出生 1952 年から 1986 年に分布していたが、1973-75 年に 33 例(全体の 66%)と集中がみられた。対象-2 の HBV ゲノタイプ A、B、C、D 分布は各 4、3、24、8 例(21%)であり、ゲノタイプ D 例は 1980 年より現在までみられた。以上より、愛媛県において HBV ゲノタイプ D は 1970 年代に拡散し、現在も感染が持続している。

共同研究者

堀池典生：愛媛大学医学部第三内科助教授
道堯浩二郎：愛媛大学医学部光学医療診療部
助教授
松浦可奈：愛媛大学医学部第三内科大学院
生

A. 研究目的

愛媛県における B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ D の感染状況を明らかにする目的で、B 型肝炎例及び HBV キャリアの年代別 HBV ゲノタイプ分布を検討した。

B. 研究方法

対象-1 は HBV キャリア 234 例(ゲノタイプ C184 例、D50 例)である。出生年は 1941 年より 1986 年である。対象-2 は 1980 年以降発生した HBV 初感染の B 型肝炎 39 例である。HBV ゲノタイプは EIA 法、PCR-RFLP 法で決定した。

C. 研究結果

対象-1 において、ゲノタイプ C は各出生年 1-12 人、平均 4.2 人でほぼ均一な分布を示した。一方、ゲノタイプ D は 1952 年から 1986 年に分布していたが、1973-75 年に 33 例(全体の 66%)と集中がみられた。

対象-2 の HBV ゲノタイプ A、B、C、D 分布は各 4、3、24(61%)、8 例(21%)であった。ゲノタイプ D 例は 1980 年より現在までみられた。ゲノタイプ D と C 間で、年齢、性比、最大 GPT 値、最低 Prothrombin 値に差はなかった。ゲノタイプ D と C の各 1 例で HBs 抗原の慢性化例をみた。劇症例をゲノタイプ D と C で各 1、3 例でみた。

D. 考察

愛媛県における HBV キャリアにおいては本邦には稀な HBV ゲノタイプ D が 9%存在すること及び 1970 年代に流行した Gianotti 病が HBV ゲノタイプ D であることを報告してきた 1)2)。しかし、その感染拡散状況については不明である。今回の検討で 1970 年代に拡散した HBV ゲノタイプ D 感染がその後も終息せず

感染が持続していることが明らかになった。今後、その感染予防対策が必要である。

HBV ゲノタイプ D による急性肝炎の予後は慢性化及び劇症化に乏しく比較的良好と思われたが、今後多数例での解析が必要である。

文献

- 1) T Duong, N Horiike, K Michitaka, et al: Comparison of genotype C and D hepatitis B virus in Japan: a clinical and molecular biological study. J Med Virol 72:551-557,2004
- 2) K Michitaka, N Horiike, Y Chen, et al: Gianotti-Crosti syndrome caused by acute hepatitis B virus genotype D infection: case report. Int Med 43:696-699,2004

E. 結論

愛媛県における B 型肝炎ウイルス(HBV)ゲノタイプ D の感染状況を明らかにする目的で、急性肝炎例及び HBV キャリアの年代別 HBV ゲノタイプ分布を検討し、以下の成績を得た。

1. HBV ゲノタイプ D 例は、B 型肝炎の 21%にみられた。
2. HBV ゲノタイプ D による B 型肝炎は 1980 年より現在まで発生している。

以上より、愛媛県において HBV ゲノタイプ D は 1970 年代に拡散し、現在も感染が持続している。

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) T Duong, N Horiike, K Michitaka, et al: Comparison of genotype C and D hepatitis B virus in Japan: a clinical and molecular biological study. J Med Virol 72:551-557,2004
2) K Michitaka, N Horiike, Y Chen, et al: Gianotti-Crosti syndrome caused by acute hepatitis B virus genotype D infection: case report. Int Med 43:696-699,2004
2. 学会発表
第 82 回日本消化器病学会四国支部例会

HBV genotype D による Gianotti 病の一例
愛媛大学第三内科 松浦可奈、恩地森一、他

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（肝炎分野）

分担研究報告書

東京西部地域におけるゲノタイプ A の B 型急性肝炎の実態調査

分担研究者 泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科 部長

研究要旨：東京西部地域における genotype A の B 型急性肝炎の実態と病態に関する研究を行った。500 床以上の東京都下基幹病院の消化器内科に入院した急性肝炎の症例数と B 型肝炎の閉める割合をアンケート調査した。急性肝炎の症例数および B 型急性肝炎例数は若干の増加がみられた。当科に入院した B 型急性肝炎例の genotype を調べたところ、ここ 2～3 で急激に増加し、半数以上を占めていた。sub-genotype を検査しえた例は全例 genotype Ae 型であった。23 歳の女性が交際中の日本人から感染した例の遺伝子配列を解析すると 99.9%の核酸配列が一致し、同一感染源と判定された。感染源男性も日本人からの感染であった。Genotype A は HBs 抗原陽性期間が長く、今後国内で日本人とおして感染する例の増加が危惧され、若年者に対するワクチン接種など感染防止対策が必要と考えられる。

共同研究者

朝比奈靖浩 武蔵野赤十字病院 消化器科副部長
土谷 薫 武蔵野赤十字病院 消化器科 医員

A. 研究目的

近年、東京を中心として海外由来の genotype A の B 型急性肝炎が増加していることが指摘されている。東京都下での実態調査を行い、genotype A の感染経路や病態の特徴を把握することを目的とした。さらに、sub-genotype の検索や、感染源とおもわれる症例について、遺伝子配列を解析し、感染様式についての検討を行った。

B. 研究方法

(1) 東京都下における基幹病院のアンケート調査

東京都下の 500 床以上の 4 つの基幹病院の消化器内科にアンケートを依頼し、急性肝炎の成因別実態調査を行った。

(2) 当院で加療した急性 B 型肝炎症例について、genotype の測定を行い、年次推移を検討した。また、genotype A の症例では感染経路や予後・治療法について詳細に検討した。また、genotype A では慢性化してキャリアになる例があると指摘されていることから、臨床経過について詳細に調べた。

(3) 日本人の間で性行為によって感染したと思われる症例について、B 型肝炎ウイルスのプレ S、S 領域の遺伝子配列を解析し、同一感染源からのものか否かを解析した。また、それぞれの genotype A の症例についてアジア・アメリカ(Aa)型かヨーロッパ(Ae)型かの検討を行った。

(4) 急性肝炎患者からの二次感染が発生するとすれば、ウイルスが血中に残存する期間が長いと考えられる。HBs 抗原の持続期間や HBs 抗体出現までの期間に genotype による差がみられるか否かについて、Kaplan-Meier 法で検討した。

(倫理面への配慮)

患者様の臨床経過や検査成績は個人が特定できないように、プライバシーの確保を十分配慮した。また、血液中のウイルスについての詳細な解析を行うにあたって、本人の同意を文書にて得た。

C. 研究結果

(1) 東京都下基幹病院のアンケート調査

東京都下の 500 床以上の 4 つの機関病院に対して、過去 5 年間の急性肝炎の症例数と、その成因についてアンケート調査を行った。その結果、急性肝炎の症例数は 5 年間で有意の増減はみられなかったが、B 型肝炎ウイルスの症例はここ 2 年間でわずかに増加していた。B 型肝炎ウイルスの genotype については測定できなかった。

(2) 当院の過去 6 年間の B 型急性肝炎の症例数と genotype の分布

1999 年から 2004 年までの過去 6 年間では、当院での B 型肝炎症例はわずかに増加していた。もっとも顕著であったのは、その中で genotype A の症例が閉める頻度が上昇しており、ここ 2 年間は半数以上が genotype A であった。一部 HBs 抗原陽性が 6 ヶ月以上持続した症例がみられたが、最終的に全例 HBs 抗原が陰性となり、慢性化やキャリア化した症例はなかった。

(3) 日本人どうしの性行為感染による B 型肝炎症例を経験した。同一感染源によるものか否かを検索するため、B 型肝炎ウイルスの preS、S 領域遺伝子配列を解析した。その結果、両者は 99.9%の相同性がみられ、性行為によって感染したものと考えられた。感染源となった患者は、不特定多数の異性との性交渉を職業とする日本人女性からの感染と考えられた。当院で 19 例の genotype A の B 型肝炎を経験している。検索しえた範囲内では全例 subgenotype Ae 型であった。7 例で重症化や遷延化のためラミブジンが投与され、全例キャリア化や慢性化はみられなかった。

(4) 血中 HBs 抗原の陰性化時期について genotype A と genotype B あるいは C の差を Kaplan-Meier 法で検討した。Genotype A の方が HBs 抗原陽性期間がやや長い傾向がみられたが、統計学的に有意差はなかった。また、HBs 抗体出現時期の比較を行ったが、genotype 間に差は認められなかった。

D. 考察

(1) アンケート調査の結果では、B 型肝炎が東京都下でやや増加傾向がみられた。今後の注意深い観察が必要である。

(2) 当院の B 型急性肝炎症例は、ここ 2 年間の間に genotype A が半数以上を占めるにいたっていた。従来、わが国の B 型肝炎ウイルスは大部分が genotype B と C が占めていたが、近年海外から genotype A がはいつてきて、わが国で感染がひろがっている可能性が考えられる。Genotype A の B 型肝炎では経過が遅延したり、重症となったりする例があるが、ラミブジン内服によって臨床的に改善することが示された。今後、genotype A の B 型肝炎と診断された場合には、時を失せずラミブジンの投与を行うべきであろう。

(3) B 型肝炎ウイルス遺伝子解析から、日本人どうしの性行為によって genotype A の B 型肝炎ウイルスが感染していることが証明された。従来、genotype A は外国人との性交渉によって感染すると考えられていたが、わが国に輸入された genotype A の B 型肝炎ウイルスは、日本人の間で性交渉によって感染が拡大する懸念がある。今後、若年者を中心にワクチン接種など、感染蔓延に対する対策を講じる必要があると考えられる。

(4) Kaplan-Meier 法による解析では genotype A の B 型肝炎では、他の genotype に比較して HBs 抗原の消失は有意ではないものの、遅れる傾向が認められた。したがって、ウイルス血症が長引くため、性交渉による二次感染が拡大する可能性がある。今回の検討で、若年者を中心に日本人どうしによる性交渉で genotype A の B 型肝炎ウイルスが拡散していく可能

性が考えられたため、若年者に対してワクチン接種など感染拡大を防止するための対策が必要と考えられる。

E. 結論

Genotype A の急性 B 型肝炎が日本人どうしの性交渉によって感染していることが示された。Genotype A はウイルス血症が長引く傾向がみられたため、若者の中で感染が拡散していく可能性が懸念される。ワクチン接種など、感染拡大を防止する対策が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

若年者を中心に従来わが国ではみられなかった genotype A の B 型肝炎が、日本人どうしの性交渉で感染することが示された。若年者への感染が拡大するのを防止する対策を講じる必要があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 土谷薫、泉並木他；B 型肝炎経過中の異性パートナーから水平感染した若年者 genotype Ae の 1 例. 肝臓 投稿中

2)

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。

厚生労働科学研究費補助金 (B型およびC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究)

分担研究報告書

B型慢性肝炎への lamivudine, interferon sequential therapy

分担研究者 岡上 武 京都府立医科大学消化器病態制御学 教授

研究要旨： 33例のB型慢性肝炎患者に対し、ラミブジン20週投与後、天然型インターフェロン α とラミブジンを4週併用、その後天然型インターフェロン α 単独で20週投与する、ラミブジン・インターフェロン併用療法を行い治療効果を検討した。治療終了後6か月での血清ALT値の正常化が57%、血中HBV DNAの陰性化 (10^5 log コピー/ml未満) が45%、HBe抗原のセロコンバージョンが20%に見られた。併用による重篤な合併症はなくラミブジン耐性ウイルスの出現も認めなかった。今回のラミブジン・インターフェロン併用投与療法は、ラミブジン投与期間を短期に限定しつつ、ラミブジン単独、インターフェロン単独治療と同等以上の治療成績が期待でき、若年者などインターフェロンの適応のある症例では考慮に入れるべき治療法である。

共同研究者

森 康二郎、安居幸一郎、南 祐仁
京都府立医科大学消化器病態制御学

A. 研究目的

ラミブジンは強力なウイルス増殖抑制作用を有するが長期投与により耐性ウイルスを生じるという欠点がある。また、投与中止後の効果の持続性はインターフェロン治療より劣るという指摘もある。そこでB型慢性肝炎患者の治療成績向上とラミブジン耐性ウイルス出現防止を目的としてラミブジン短期投与後インターフェロンを併用する治療を多施設共同

で行いその治療効果について検討した。

B. 研究方法

HBV DNA陽性で、肝生検もしくは臨床的に慢性肝炎と診断された患者を対象にし、ラミブジン 100mg/日 20週間投与後、天然型インターフェロン α (nIFN) 600万単位週3回とラミブジン 100mg/日併用投与を4週間行い、その後nIFN 600万単位週3回を20週投与する方法を施行した。参加16施設から登録のあった42例のうち副作用による中断2例、転居・経済的理由による脱落3例、プロトコール逸脱4例を除く33例を解

析対象とし、治療終了 (nIFN 投与終了) 後 24 週までの血清 ALT 値, HBV DNA 量, HBeAg/eAb のセロコンバージョン率を検討した。

C. 研究結果

33 名の内訳は男性 23 名、女性 10 名、平均年齢 44 歳、HBeAg 陽性 22 名であった。ウイルスジェノタイプは B が 1 例、C が 21 例、不明 11 例であった。血清 ALT 値 40 IU/ml 以下を biochemical response (BR), 血中 HBV DNA 10^5 log コピー/ml 未満を virological response (VR), セロコンバージョン (SC) は HBeAg の陰性化と HBeAb の陽性かつ BR かつ VR 例とした。

治療終了 24 週後の BR 例は 57%, VR 例は 45%, SC 例は 20%であった。ラミブジン投与中の breakthrough 例はなかった。治療開始時の年齢、性別、ALT 値、HBV DNA 量、肝組織所見と治療効果との関係を見ると、BR 例では女性が有意な因子となったが、VR, SC 例では有意な因子はなかった。

D. 考察

Serfaty らが 2001 年にフランスにおいて同様の sequential therapy を 14 例に実施し、24 週後の BR が 57%, VR 57%, SC 45%と優れた成績を報告している。

我々の成績はこの報告よりもやや劣るが、本邦では、抗ウイルス治療に反応しにくいとされる HBV

genotype C が多く、インターフェロン単独やラミブジン単独治療の有効性が欧米のものに比べると全体に低いことを考えると有望な投与方法といえる。

今回のラミブジン・インターフェロン併用投与法は、ラミブジン投与を 24 週と短期に限定できるので、耐性ウイルスの発生が予防でき、抗ウイルス剤の長期使用を避けられるという利点がある。

E. 結論

ラミブジン・インターフェロン併用による重篤な副作用はなく、ラミブジン単独、インターフェロン単独治療と比べ同等以上の治療成績が期待できる。ラミブジン投与を短期にすることにより耐性ウイルスの出現頻度を少なくしながら 44 週におよぶ長期に抗ウイルス治療を行うことができるので、生殖系への影響が無視できない核酸アナログの長期使用を避けたい若年者などに適した投与方法と考える。

(参加施設: 山形大学医学部消化器病態制御内科学, 山形県立日本海病院消化器科, 虎の門病院消化器科, 武蔵野赤十字病院消化器科, 信州大学医学部第二内科, 愛知医科大学消化器内科, 名古屋大学第三内科, 京都府立医科大学大学院消化器病態制御学, 大阪大学大学院分子制御治療学, 広島大学大学院分子病態制御内科学, 宮崎大学医学部第二内科, 医療法人同心会古賀総合病院内科, 済生会日向病院消化器科,

日南中部病院内科，延岡医師会病院
肝臓科，ひろの内科クリニック)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 発表論文

- 1) Murakami Y, Minami M, Daimon Y, Okanoue T. Hepatitis B virus DNA in liver, serum and peripheral blood mononuclear cells after the clearance of serum hepatitis B virus surface antigen. *J Med Virol* 72:203-214, 2004
- 2) Nakajima T, Moriguchi M, Mitsumoto Y, Sekoguchi S, Nishikawa T, Takashima H, Watanabe T, Katagishi T, Kimura H, Okanoue T, Kagawa K. Centrosome aberration accompanied with p53 mutation can induce genetic instability in hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 17:722-727, 2004
- 3) Mitsumoto Y, Nakajima T, Marutani M, Kashiwazaki H, Moriguchi M, Kimura H, Okanoue T, Kagawa K, Tada M. Loss of p53 transcriptional activity in hepatocellular carcinoma evaluated by yeast-based functional assay comparison with p53 immunohistochemistry. *Hum*

Pathol 35:350-356, 2004

- 4) Shimizu D, Nomura K, Matsumoto Y, Ueda K, Yamauchi K, Minami M, Itoh Y, Horiike S, Morita M, Taniwaki M, Okanoue T. Hepatitis B virus reactivation in patient undergoing steroid-free chemotherapy. *World J Gastroenterol* 10:2301-2301, 2004

2. 学会発表

- 1) Minami M, Mori K, Takashima H, Fujii K, Nakajima T, Itoh Y, Okanoue T. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis in patients with chronic hepatitis B as an early drastic genetic change leading to hepatocarcinogenesis. 55th Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases. Nov 1, 2004, Boston, USA
- 2) Mori K, Minami M, Kirishima T, Kunimoto K, Yasui K, Itoh Y, Okanoue T. Prediction of breakthrough hepatitis due to lamivudine-resistant hepatitis B virus by a sensitive semi-quantitative assay for the mutant virus. 55th Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases. Nov 2, 2004,

Boston, USA

H. 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（肝炎分野）

分担研究報告書

B型肝炎に対する Lamivudine 治療中に出現した耐性ウイルスの動態
—Adefovir dipivoxil, Interferon 投与例と Lamivudine 中止例での検討—

分担研究者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 副院長

研究要旨; B型肝炎に対する Lamivudine[LMV]治療中に出現した耐性ウイルスの動態を抗ウイルス剤(Adefovir dipivoxil[ADV], Interferon[IFN])使用時と、LMV 中止例で検討した。35例の耐性ウイルス出現症例に対して ADV を使用した。(内4例では ADV と IFN の併用投与)また9例では IFN 単独投与した。ADV 単独投与群では YIDD, YVDD, rt180M の減少量はほぼ同等であった。ADV と IFN を併用した症例では ADV 単独投与群よりも YIDD, YVDD, rt180M の減少量は大きかった。IFN 単独群では YIDD の減少量が YVDD よりも少ない傾向であった。また LMV 中止例では長期にわたって耐性ウイルスが検出されたが、HBe 抗原の陰性化を認めた症例では、耐性ウイルス量は急速に低下していた。

共同研究者

鈴木義之 虎の門病院 消化器科 医員
鈴木文孝 虎の門病院 消化器科 医員

A. 研究目的

B型肝炎に対する Lamivudine(LMV)治療中に出現する耐性ウイルス(YIDD および YVDD mutants)の動態についての検討はほとんどなされていない。今回耐性ウイルスが出現した症例においてインターフェロン(IFN)および Adefovir dipivoxil(ADV)を投与した症例、LMV 中止例での耐性ウイルスの動態について検討した。

B. 研究方法

LMV 耐性ウイルスが出現した症例で ADV を投与した35例(この内4例は開始時早期に IFN を併用)、IFN 単独療法を施行した9例、さらに耐性ウイルス出現後 LMV を中止し無治療で経過観察中の2例を対象とした。測定症例は ADV 投与群で YIDD(rt204I)単独14例、YVDD(rt204V)単独1例、YIDD+YVDD mix type20 例であった。(rt ;polymerase reverse transcriptase)また rt180M は30例で検出され

た。IFN 単独投与群では YIDD 単独3例、YIDD+YVDD mix type 6例、rt180M は8例であった。測定時期は ADV または IFN 開始4週前、開始時、2週後、4週後、8週後、12週後とした。測定方法は Punia P *et al.*が報告した real-time ARMS(amplification refractory mutation system) - PCR 法を用いて測定した。(J Hepatol, 2004;40:986-992)一方 LMV 中止症例2例では、中止後経時的に測定した。(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、副作用、患者に関する個人情報・守秘義務、患者の権利保護等について説明し同意を口頭にて取得し研究を行った。

C. 研究結果

Real-time ARMS-PCR 法の測定感度を検討した。YIDD, YVDD, rt180M および total HBV 量の測定限界は 10^3 copy であった。また Wild type (YMDD)のウイルスが 10^9 copy 存在下において YIDD または YVDD ウイルスは 10^9 - 10^4 copy まで測定可能であった。YIDD および YVDD の関係も同様であった。

ADV 単独群での YIDD, YVDD および

rt180M のウイルス量の推移は中央値でそれぞれADV 投与開始4週前が6.46, 6.07, 6.03 (いずれも Log copy、以下同様の記載)、開始時 6.51, 5.70, 5.54、2週目 4.80, 4.46, 3.98、4週目 3.93, 3.74, 3.42、8週目 3.73, 3.13, 3.17、12週目 3.65, 3.19, 3.07であった。(図1)それぞれのウイルス量の減少率には差を認めなかった。しかしADV +IFN 群ではADV 単独群よりも減少率が良好であった。(図2)また IFN 単独投与群では YIDD の減少量が YVDD よりも少ない傾向であった。(図3)一方 LMV を中止した症例(23歳男性、HBeAg 陽性、LMV 投与中に YMDD mutant 出現したため LMV を1年投与し中止、その後抗ウイルス剤使用せず8年経過)では、LMV 中止時 YIDD 6.92、YVDD 4.42、rt180M 4.64 から中止後8年目では YIDD 5.95、YVDD 3.70、rt180M 3.38 であった。もう1例(47歳男性、HBeAg 陽性、LMV 投与中に YMDD mutant 出現したため LMV 1年3ヶ月投与し中止、中止後 HBeAg の陰性化を認めた)は LMV 中止時 YIDD 7.68、YVDD 3.85、rt180M 6.17 から中止後2.5年目(HBe 抗原陰性化後2年)では YIDD、YVDD、rt180M いずれも測定感度以下であった。

D. 考察

今回我々は ADV および IFN 療法施行例での LMV 耐性ウイルスの動態を検討した。LMV 耐性ウイルスに対しての ADV の単独投与では YIDD、YVDD 両ウイルスに対してほぼ同等の効果を示した。一方 IFN 単独投与では YIDD の減少量が低い傾向にあった。一方 ADV と IFN の併用を行った症例では ADV または IFN 単独投与群に比して耐性ウイルスの減少量は大きくウイルスに対する効果が強い

ことが示された。また LMV を中止し抗ウイルス剤を使用していない症例では、HBe 抗原が持続的に陽性の症例では徐々に耐性ウイルス量は減少するものの、その後長期間にわたって耐性ウイルスが検出されていた。一方 LMV 中止後に HBe 抗原が陰性化した症例では、耐性ウイルスは急速に減少し、YMDD motif の変異を認めない wild type のウイルスが主体となっていた。このことから HBe 抗原の陰性化は LMV 耐性ウイルスの増殖に影響を及ぼすものと考えられた。

E. 結論

B 型肝炎に対する LMV 治療中に出現する耐性ウイルスの動態について検討した。ADV は YIDD、YVDD、rt180M のそれぞれの耐性ウイルスに対して同等の効果を示した。また ADV と IFN の併用療法は抗ウイルス効果がより高かった。さらに LMV 中止後の LMV 耐性ウイルスの推移をみると耐性ウイルスは緩やかな速度で低下していた。しかし経過中に HBe 抗原の陰性化を認めた場合耐性ウイルス量は急速に低下していた。

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
なし

2. 学会発表
なし

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。

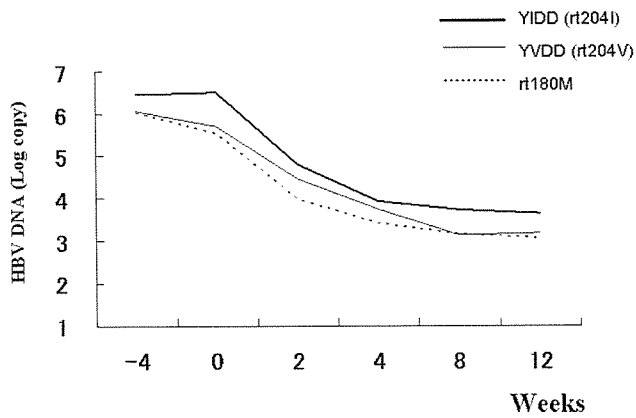


図1. ラミブジン投与中に出現した耐性ウイルスに対する Adefovir dipivoxil の効果

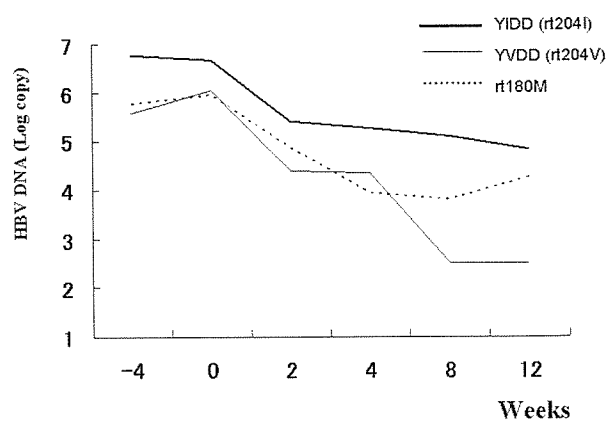


図3. ラミブジン投与中に出現した耐性ウイルスに対する Interferon の効果

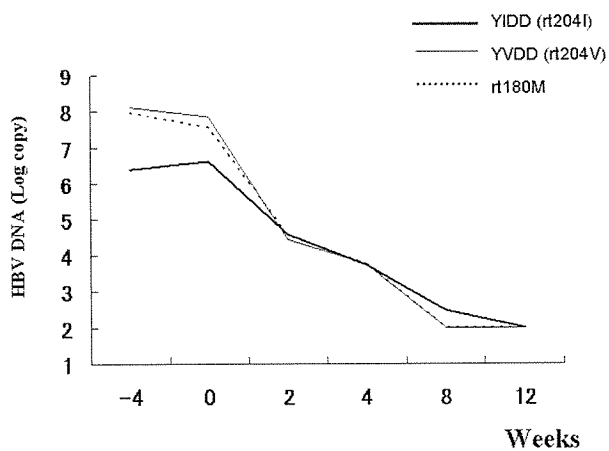


図2. ラミブジン投与中に出現した耐性ウイルスに対する Adefovir dipivoxil と Interferon 併用療法の効果

厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

B型慢性肝炎の抗ウイルス療法と長期予後

分担研究者 山田剛太郎 川崎医科大学附属川崎病院 肝臓・消化器病センター長

研究要旨：B型慢性肝疾患を対象としたIFNの長期投与例とラミブジン(LAM)投与例をもとに抗ウイルス療法の長期予後を検討した。B型慢性肝炎におけるIFNの長期投与では短期投与に比して、特に35歳未満の症例でHBe抗原のSC率が高く、さらに一部の症例ではHBs抗原の消失もみられた。B型慢性肝炎に対するLAM投与では、多くの症例はHBV-DNA量の低下がみられるが、投与の長期化とともに変異ウイルスの出現率が増加する。肝硬変に対する治療は、変異ウイルスが出現した際の再燃が特に問題となるため、投与は慎重でなければならないが、非代償性でも多くの症例で予備能の改善が得られた。また発癌に対しても抗ウイルス療法による抑制が期待される。

共同研究者

新山豪一 川崎医科大学附属川崎病院 肝臓・消化器病センター内科副部長
戸川三省 川崎医科大学附属川崎病院 肝臓・消化器病センター内科副部長

A. 研究目的

B型慢性肝疾患を対象としたIFNの長期投与例とラミブジン(LAM)投与例をもとに抗ウイルス療法の長期予後を検討した。

B. 研究方法

IFN長期投与は57例に行い、投与終了後12ヶ月以上経過したHBe抗原陽性慢性肝炎(CH)27例(36.0±10.5歳)、HBe抗体陽性CH9例(36.6±12.1歳)、代償性肝硬変(LC)10例(HBe抗原陽性6例、HBe抗体陽性4例)(48.3±9.5歳)を対象とした。IFN投与方法は、CHに対してはIFN α 2a 477~702MU(16~48週投与)を主体とした長期投与を行った。LCに対しては発癌予防目的にIFN α 2a 3-9Mを週2回間歇で6~24ヶ月間投与した。

一方LAM投与は63例(CH40例、LC23例)に行い、投与開始後12ヶ月以上経過したCH15例(HBe抗原陽性11例、HBe抗体陽性4例)(45.2±15.8歳)、LC17例(強い再燃を伴う代償性ChildAに開始した9例、非代償性ChildB、Cに開始した8例)(全体50.4±11.7歳、代償性平均44歳、非代償性平均56歳)を対象とした。

C. 研究結果

1. IFN長期投与

CH(B)のIFN投与開始からの平均観察期間は3.2±1.3年である。HBe抗原陽性CH27例では、投与終了12ヶ月目に7例でHBe抗原のセロコンバージョン(SC)とALTの正常化とHBV-DNAがAmplicore monitor法で5log copy以下がみられ著効は25.9%であった。さらに2例ではHBs抗原も消失した。1例16ヶ月後再燃がありLAMを開始した。無効は20例で経過観察6例、IFN再投与1例、LAM投与10例、治験(Entecavir)2例、HCC発生1例である。また経過観察の6例からその後3例にSCが起こった(28歳：27M後、21歳：33M後、64歳：43M後)。HBe抗体陽性CH9例では投与終了12ヶ月目に3例がALTの正常化とHBV-DNAが5log copy以下がみられ著効は33.3%であった。

無効は6例で、その後経過観察が4例、LAM投与が2例である。HBe抗原陽性CHのCR7例、NR20例を対象としIFNの治療効果を予測する因子として年齢(35歳未満vs35歳以上)、性別、総IFN量、肝組織のStagingとActivity、ALT、血小板、HBV-DNA量、HBV CP/PC変異についてロジステック回帰解析を用いて検討したところ、年齢35歳未満のみが有意な予測因子であり、実際CR7例中6例が35歳未満であった。

LCでは6例で(HBe抗原陽性2例、HBe抗体4例)投与終了後6ヶ月以上HBV-DNAの減少とALTの正常化が持続し、HBe抗原陽性の2例中1例がSCし、1例はHBe抗原が陰性化した。その後再燃した3例にLAM投与を開始した。無効であった4例中1例にHCCが発生した。2例にLAMを開始した。

2. LAM投与

CHは投与期間の平均は24ヶ月であり、ほとんどの症例はHBV-DNA量が低下している。HBe抗原陽性CHでは3例でSCがみられた。変異ウイルスは9例に出現し、4例でADF投与を行った。HBe抗体陽性CHは変異ウイルスが2例に出現し、1例でIFN、ADF投与を行った。変異ウイルス出現までの期間は平均13.8ヶ月であった。

LCは投与期間は平均34ヶ月で最長61ヶ月である。ほとんどの症例はHBV-DNA量が低下し、Child B、Cの症例は肝予備能の回復がみられている。12例に変異ウイルスが出現した。Child Aでは6例中2例にADFを投与したが、残る4例は嚴重に経過観察を行っている。Child B、C症例は6例中5例で、IFN、ADFの投与を行った。死亡例はChild Bの1例でADF導入以前に、強いbreakthroughがあり、IFN投与を行ったが死亡した。発癌に注目すると非代償性LCの4例に発癌を認めた。しかし、いずれも開始から10ヶ月未満の発生で、HBV-DNAを長期に抑制した症例からの発癌は現在のところない。

D. 考察

B型慢性肝炎におけるIFNの長期投与では短期投与に比してHBe抗原のSC率が高く、さらに一部の症例ではHBs抗原の消失も期待される。HBV-DNA量の減少した肝硬変ではIFN少量長期投与で、投与中、投与終了後しばらくの間HBV-DNA量の減少がみられた。B型慢性肝炎に対するLAM投与では、多くの症例はHBV-DNA量の低下がみられるが、投与の長期化とともに変異ウイルスの出現率が増加した。肝硬変に対する治療は、変異ウイルスが出現した際の再燃が特に問題となるため投与は慎重でなければならないが、非代償性でも多くの症例で予備能の改善が得られた。また発癌に対しても抗ウイルス療法による抑制が期待される。

E. 結論

B型慢性肝疾患における抗ウイルス療法は35歳以下はIFNの長期投与をまず考え、35歳以上の症例に

は、肝硬変への進展抑制また肝癌発生防止を念頭においたラミブジンの投与を考慮すべきと考えられた。

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) Sabina Mahmood: Influence of viral load and genotype in the progression of Hepatitis B associated liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Liver International 25(2): 2005. impress

2) 川中美和、山田剛太郎: B型肝炎・肝硬変. 臨牀と研究 81(8): 37-41, 2004

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（肝炎分野）

分担研究報告書

B 型慢性肝炎のラミブジン治療と肝発癌抑制

分担研究者 清澤 研道 信州大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：B 型肝炎の治療薬であるラミブジンの肝癌抑制効果を検討するため、犬山シンポジウム参加 30 施設との共同研究を行なった。1980 年以降に肝生検をし、経過観察し得た B 型慢性肝炎、肝硬変を対象とラミブジン治療の有無、肝発癌の有無など 40 項目のアンケート調査を行なった。収集された 3022 名のうち 2822 名につき解析を行なった。ラミブジン治療者は 657 名、非治療者は 2138 名であった。肝発癌は前者で 31 名（4.7%）、後者で 239 名（11.2%）で年率疎死亡率は各々 1.0%/patient/year と 1.8%/patient/year であった。ラミブジン治療例から肝生検施行 2 年以内に治療が開始された 377 例を抽出し、これらと年齢、性、家族歴、線維化 stage、アルブミン、血小板をマッチさせた非ラミブジン治療者 377 名を対照として肝発癌を比較した。肝発癌は前者で 4 例（1.1%、0.4/patient/year）、後者で 50（13.3%、2.5/patient/year）であった。Kaplan-Meier method では $P < 0.001$ の有意差があった。以上より B 型肝炎においてラミブジン治療は肝発癌を抑制している可能性が示された。

共同研究者

田中榮司 信州大学医学部消化器科 助教授
松本晶博 信州大学医学部消化器科 助手
犬山シンポジウム参加施設

A. 研究目的

B 型肝炎の治療薬であるラミブジンについては肝発癌を促進している疑いがあるのではないかという意見がある。しかし検討症例数がすくないためこの疑義を解消するため犬山シンポジウム参加 30 施設との多施設共同研究を行なった。

B. 研究方法

1980 年以降に肝生検をし、経過観察し得た B 型慢性肝炎、肝硬変を対象とラミブジン治療の有無、肝発癌の有無、年齢、性、HBV マーカー、主たる肝機能検査など 40 項目のアンケート調査を行なった。収集された 3022 名のうち 227 名についてはラミブジン治療歴、年齢など不明であったため解析から除外した。最終的に検討できたのは 2795 名でこのうちラミブジン治療者は 657 名、非治療者は 2138 名であった。ラミブジン治療は 100mg/day をほぼ毎日服し、平均期間は 18.9 月であった。

ラミブジン治療例から肝生検施行 2 年以内に治療が開始された 377 例を抽出し、これらと年齢、性、家族歴、線維化 stage、アルブミン、血小板をマッチさせた非ラミブジン治療者 377 名を対照として肝発癌を比較した（matched case-control study）。

（倫理面への配慮）

各施設の倫理委員会で検討され承認を得ている。

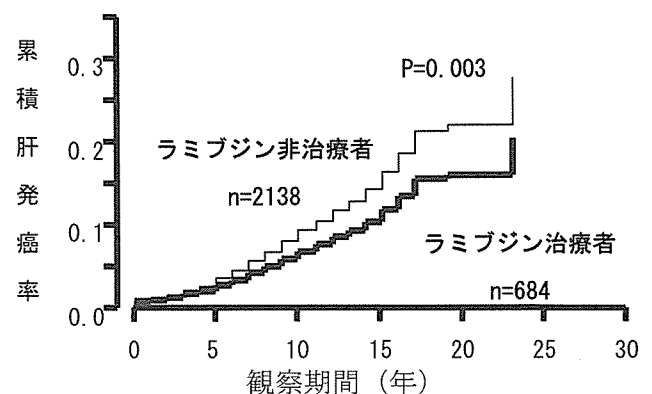
C. 研究結果

1) ラミブジン治療群と非治療群における肝発癌率の比較

ラミブジン治療群と非治療群の背景を比較すると、前者で年齢が高い、観察期間が短い、アルブミンが低い、血小板数が少ない、HBe 抗原陽性率が高い、肝組織の activity (>A2) が高い、といういくつかの相違があった。

ラミブジン治療群 684 名、平均観察期間 4.9 ± 4.5 年での肝発癌は 31 名（4.7%）、一方非治療群 2138 名、平均観察期間 6.2 ± 5.6 年では 239 名（11.2%）であった。年率疎死亡率は 1.0%/patient/year と 1.8%/patient/year であった。Cox 比例ハザードモデルで累積肝発癌率を比較すると $P = 0.003$ でラミブジン治療群は有意に低かった。

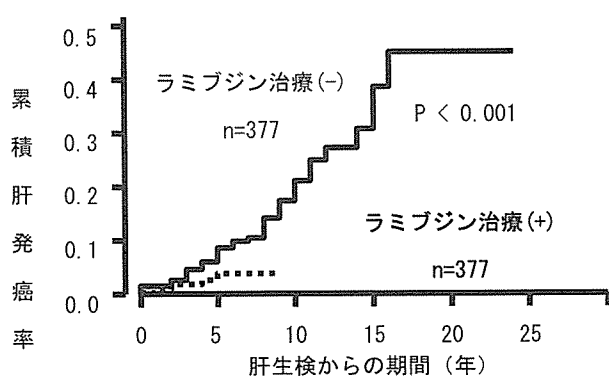
図1. ラミブジン治療と肝累積発癌率(Cox比例ハザードモデル)



2) matched case-control study

上記したようにラミブジン治療群と非治療群では背景に顕著な相違があることから matched case-control study を行なった。ラミブジン治療例から肝生検施行後 2 年以内に治療が開始された 377 例を抽出し、これら症例と年齢、性、B 型肝炎家族歴、線維化 stage、アルブミン、血小板をマッチさせた非ラミブジン治療者 377 名を対照として肝発癌を比較した。肝発癌は前者で 4 例 (1.1%, 0.4/patient/year)、後者で 50 例 (13.3%, 2.5/patient/year) であった。Kaplan-Meier method では $P < 0.001$ の有意差があった。

図 2 . ラミブジン治療と累積肝発癌率 (Kaplan-Meier) Matched case control study



D. 考察

B 型肝炎に対するラミブジン治療が肝発癌を抑制しているか否かは議論のあるところである。肝発癌だけに絞った検討を単一施設だけで検討することは症例数が少ないこと、また観察期間が短いことから普遍性に欠ける。ラミブジン治療が肝発癌を抑制しているかを症例数を増して検討することは意義がある。今回、犬山シンポジウム参加 30 施設の協力を得て多施設共同研究を行い総計 3022 名の多数症例が収集された。このうち最終的にラミブジン治療者 684 名、非治療者 2138 名が解析可能であった。

ラミブジン治療群 684 名での肝発癌は 31 名 (4.7%)、非治療群 2138 名で 239 名 (11.2%) であった。年率死亡率は各々 1.0%/patient/year と 1.8%/patient/year であった。Cox 比例ハザードモデルで累積肝発癌率を比較すると $P=0.003$ でラミブジン治療群は有意に低かった。しかし、ラミブジン治療群と非治療群の背景を比較すると、前者で年齢が高く、観察期間が短く、アルブミンが低値で、血小板数が少なく、HBe 抗原陽性率が高く、肝組織の activity (>A2) が高いといういくつかの相違があり、大きなバイアスがあることからより緻密な検討が要求された。そこで、ラミブジン治療例から肝生検施行 2 年以内に治療が開始された 377 例を抽出し、これらと年齢、性、家族歴、線維化 stage、ア

ルブミン、血小板をマッチさせた非ラミブジン治療者 377 名を抽出し対照として比較した。肝発癌は前者で 4 例 (1.1%, 0.4/patient/year)、後者で 50 (13.3%, 2.5/patient/year) で明らかな有意差があった。

台湾の Liaw らの B 型肝炎硬変を対象とした多施設無作為二重盲検試験では、明らかに肝不全の進行や肝細胞癌の発生を抑制していることを報告している。今回の結果と併せて考えると肝発癌を有意に抑制していることは間違いないようである。しかし、今回の検討では、治療期間が一定でなく 3 ヶ月以下の短期のものも含まれ、まだまだ短いこと、また最近注目されている HBV 遺伝子型との関係も不明である。今後調査期間を延長しウイルス学的な面からの解析も必要である。

E. 結論

B 型肝炎においてラミブジン治療は肝発癌を抑制している可能性が示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

松本晶博、田中榮司、清澤研道： B 型肝炎の lamivudine 治療における肝発癌抑制効果の検討。第 40 回日本肝臓学会総会、浦安、2004 年 6 月。

2. 論文発表

松本晶博、田中榮司、清澤研道。ラミブジン治療は肝発癌過程を修飾するか。臨牀消化器内科 2004；19：1507-1512。

Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A, Tanaka E. Hepato-cellular carcinoma : recent trends in Japan. Gastroenterology 2004;127:S17-S26.

2) Matsumoto A, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, Hayashi N, Okanoue T, Iino S, Tanikawa K, and the Inuyama Hepatitis Study Group. Hepatology Res (in press)

3) Rokuhara A, Sun X, Tanaka E, Kimura T, Matsumoto A, Yao D, Yin L, Wang N, Maki N, Kiyosawa K. HBV core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with chronic hepatitis B genotype B and C virus infection. J Gastroenterol Hepatol (in press)

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（肝炎分野）

分担研究報告書

肝炎ウイルス検診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

分担研究者 沖田 極 山口大学医学部消化器病態内科学 教授

研究要旨：平成14年度より各自治体において肝炎等緊急総合対策の一環として、いわゆる節目検診と節目外検診（要指導者等検診）が行われている。本研究班では肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され、全国の市町村における「肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者（要精検者）の二次医療機関受診率について調査を行っている。そこで本年度は平成15年度の検診の要精検者の二次医療機関受診率、受診後何らかの治療を受けた者の割合、治療内容について全国調査を行った。都道府県からの回答率は91%（43県）と良好であったが、政令市からの回答率が31%（4市）で低かった。調査結果（C型、B型の順）は以下の通りであった。要精検者数：20,364人、18,833人、二次医療機関への受診の有無が調査可能であった者の数：9,081（45%）、81,08（43%）、二次医療機関への受診者数：7,769（86%）、6,247（77%）、二次医療機関としていわゆる「かかりつけ医」を受診した者：3,491（45%）、2,989（48%）。また、C型の二次医療機関受診者のうち何らかの治療を受けた者は1,841人（24%）であった。治療内容の内訳は内服薬785（43%）、インターフェロン（IFN）以外の注射薬258（14%）、IFN244（13%）、その他609（33%）であった。要精検者の二次医療機関受診率は高かったが、約半数は専門医への受診しておらず、専門医への受診率向上が課題と考えられた。

共同研究者

豊田成司	札幌厚生病院 副院長
鈴木一幸	岩手医科大学第一内科 教授
熊田博光	虎ノ門病院消化器科 部長
各務伸一	愛知医科大学第一内科 教授
林 紀夫	大阪大学大学院医学研究科 教授
恩地森一	愛媛大学第三内科 教授
坪内博仁	宮崎医科大学第二内科 教授
日野啓輔	山口大学医学部保健学科 助教授

④ ③の②に対する割合、⑤検診での要精検者数、⑥要精検者のうち二次医療機関への受診の有無が把握できた者の総数、⑦二次医療機関受診者数、⑧ ⑦の⑥に対する割合（二次医療機関受診率）、⑨ ⑦のうち二次医療機関が専門医でなくかかりつけ医であった数、⑩二次医療機関受診者のうち何らかの治療を受けた者の総数、⑪治療が開始された場合、1.経口薬、2.インターフェロン(IFN)以外の注射薬、3. IFN、4. その他とし、①から⑨を調査必須項目とした。

A. 研究目的

平成14年度より各自治体において肝炎等緊急総合対策の一環として、いわゆる節目検診と節目外検診（要指導者等検診）が行われている。本研究班では肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され、全国の市町村における「肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者（要精検者）の二次医療機関受診率について調査を行っている。そこで本年度は平成15年度の要精検者の二次医療機関受診率、受診後何らかの治療を受けた者の割合、およびその治療内容についての調査を行った。

B. 研究方法

調査方法

全国の都道府県および政令市の担当部署へ以下の調査項目を含む調査票を送付し、各市町村への調査を依頼した。調査項目は①都道府県又は政令市名、②都道府県下市町村数、③調査が可能であった市町村数、

C. 研究結果

1) 回答率

調査回答が得られたのは大阪府、埼玉県、三重県、広島県を除く43都道府県および大阪市、神戸市、北九州市、福岡市の4政令市であった。各都道府県において調査が可能であった市町村数の割合は6県を除いて80～100%と高かった。

2) 要精検者の二次医療機関受診率（図1）

C型肝炎ウイルス

アンケート調査から得られた節目検診、節目外検診を併せた要精検者数は20,364人であり厚生労働省の発表による要精検者数23,491人の87%を占め比較的広範囲にわたる調査であったと考えられる。二次医療機関受診の有無が調査可能であった数は9,081人（45%）であった。このうち二次医療機関受診者数は7,769人（86%）で高い受診率と考えられた。しかし、二次医