

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

## 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究

(課題番号 H19 - 肝炎 - 一般 - 009)  
(3年計画の1年目)

平成19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20 (2008) 年 3月

肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究  
平成19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

田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 准教授  
 小山 富子 岩手県予防医学協会 県南センター 所長  
 日野 啓輔 山口大学大学院 基礎検査学 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  
 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 肝臓科 部長  
 鳥村 拓司 久留米大学医学部 消化器内科 准教授  
 柚木 久雄 日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部 部長  
 相崎 英樹 国立感染症研究所 ウイルス第二部 主任研究官

班長研究協力者

丸山 功 (株)フェニックスバイオ 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 消化器内科 教授  
 松崎 靖司 東京医科大学 霞ヶ浦病院 消化器内科 教授  
 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科 部長  
 星野 博美 デルタクリニック 研究員  
 高橋 和明 東芝病院 研究部 研究員  
 松倉 晴道 大阪府赤十字血液センター 副部長  
 溝上 雅史 名古屋市立大学大学院 臨床分子情報医学分野 教授  
 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

- 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 ..... 1～16  
吉澤 浩司
- 

## II. 分担研究報告

### 1. 肝炎ウイルス（HBV、HCV）感染の疫学的研究

- 肝炎ウイルス検診受診者（2002.4-2007.3受診群）を対象とした解析 ..... 1  
田中 純子
- 初回供血者集団（1995～2000年献血群、2001～2006年献血群）  
を対象とした解析 ..... 7  
田中 純子

### 2. 肝炎ウイルス（HBV、HCV）キャリア対策

- 検診等により見出されたHBV、HCVキャリアの医療機関  
受診状況に関する全国調査 ..... 11  
日野 啓輔
- 茨城県におけるC型肝炎検診後のフォローアップ ..... 15  
松崎 靖司
- 検診等により見出されたHBV、HCVキャリアの合目的治療受療状況の検討 ..... 21  
阿部 弘一
- 「HCVキャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証と岩手県における  
肝炎ウイルス検診の受診状況について
- HBV母子感染予防実施前・後に出生した児童、生徒（1978-1997出生群）  
を対象とした解析 ..... 31  
小山 富子
- 肝炎診療をめぐる国内、海外の情報収集とデータベースの構築、及び  
インターネット等による情報の提供 ..... 45  
相崎 英樹

### 3. B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

- わが国のB型慢性肝炎の自然経過に関する研究 ..... 49  
池田 健次
- 肝細胞癌診断のためのサーベイランスの進歩および有用性 ..... 53  
鳥村 拓司
- リードタイムバイアスからみた肝細胞癌検診のあり方に関する研究 ..... 55  
熊田 卓

### 4. HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析

- 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  
～795例の献血者の血清を対象とした分子ウイルス学的解析～ ..... 59  
柚木 久雄
- わが国の慢性B型肝炎患者におけるHBV genotype分布の変遷  
～全国16施設共同研究～ ..... 63  
溝上 雅史
- HBV感染の経過に伴うHBV DNA、HBs抗原の消長とその特性  
～新しく開発されたHBs抗原検出系のHBV感染の特性解明への応用の可能性について～ ..... 67  
吉澤 浩司
- 抗HCVヒト免疫グロブリン(HCIG)開発を旨とした基礎的研究  
～感受性動物小動物 (ヒト肝細胞置換キメラマウス) を用いた感染実験による中和活性の検証～ ..... 73  
吉澤 浩司

以下、Ⅲ. Ⅳ. は、平成19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19年度

## 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究

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. HBV、HCV感染の疫学的研究、 2. HBV、HCVキャリア対策の現状把握、 3. B型、C型肝炎の自然経過、長期予後の解析、 4. HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析、 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) 初回献血者集団(2001年1月～2006年12月分、計3,748,422人)と、肝炎ウイルス検診受診者(2002年4月～2007年3月まで、HBV検査受診者8,704,587人、HCV検査受診者8,634,509人)を対象として解析した結果、HBVキャリア率はいわゆる団塊の世代を中心とする50歳～60歳で、またHCVキャリア率は高年齢層で高い値を示すことが改めて明らかとなった。
- 2) 若い年齢層(1986年～1997年に出生した71,934人)についてみると、HBs抗原、HBs抗体陽性率は、それぞれ0.04%、0.97%となっており、とりわけ、HBs抗体陽性の集団内でのHBc抗体陽性率は9.6%と、HBVの自然感染(水平感染)も激減していることが明らかとなった。なお、この集団におけるHCVキャリア率はわずか0.01%(10/71,629)に止まっていることも明らかとなった。

#### 2. HBV、HCVキャリア対策の現状把握

- 1) 「肝炎ウイルス検診」により見出されたHBV、HCVキャリアの医療機関受診状況等について全国調査を行った結果、(1)医療機関への受診率、とりわけ肝臓専門医への受診率がきわめて不十分であること、(2)抗ウイルス療法受療率が低率に止まること、が明らかとなった。
- 2) モデル地区(茨城県南部、岩手県)においても、医療機関受診率は向上したが、肝臓専門医への受診率、及び抗ウイルス療法の受療率は低率に止まるという問題点が残されていることが明らかとなった。
- 3) モデル地区(岩手県)において、180,520人の受診者を対象として

「HCVキャリアを見出すための検査手順」の再検証を行った結果、この検査手順は適切に機能していることが立証された。

- 4) モデル地区（岩手県）において、287,026人の肝炎ウイルス健診受診者を対象として男女別、健診種類別に分けて解析した結果、特に40～50歳代の働き盛りの男性集団（1947～1966年出生群）では健診受診率自体が低いこと、また、健診を受けた人の中でも職域健診や1日人間ドックへの依存度が高いことが明らかとなった。
- 5) ウイルス肝炎関連の情報収集とデータベースの構築に着手した。

### 3. B型、C型肝炎の自然経過、長期予後の解析

- 1) 腹腔鏡肝生検にて確定診断したB型慢性肝炎例を対象として解析した結果、特に50歳以上の男性では慢性肝炎から肝硬変、肝がんへの移行確率（年率）がそれぞれ2.28%、3.53%、肝硬変から肝がん、死亡への移行確率（年率）がそれぞれ6.57%、2.86%と高い値を示すことから重点的に抗ウイルス療法を行い、病期の進展抑制、肝発がん抑制に努める必要があることが改めて明らかとなった。
- 2) 肝がん早期発見の長期予後に及ぼす影響
  - (1) 対象集団を肝発がんリスクに応じて、肝硬変（B型、C型）を超高危険度群とし、3カ月毎の超音波画像診断と腫瘍マーカーの測定、及び6カ月毎のCT、MRIによる追跡。慢性肝炎（B型、C型）、及びHBV/HCV陰性の肝硬変を高危険度群とし、6カ月毎の超音波画像診断と腫瘍マーカーの測定による追跡を大学病院において組織的に行うことにより、偶発的、あるいは他院にて経過観察中に発見される肝がん比べて長期予後が良好であることが明らかとなった。
  - (2) 一方、肝がんの早期発見、早期治療の有用性を立証するためには、生存期間の延長が見かけ上のものか、実際に延長しているのかを客観的に評価するために、背景肝病変の進展度、残存肝予備能、腫瘍細胞の分化度（悪性度、腫瘍サイズの増大速度）など、他の臓器のがんには認められない特徴を考慮して慎重に解析をすすめる必要があることが明らかとなった。

### 4. HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析

- 1) 核酸増幅検査（NAT）により見出された計795例の献血者の血清を対象として解析した結果、
  - (1) HBVジェノタイプA陽性例は、全HBV DNA陽性例の20%強を占めていること。
  - (2) HBVジェノタイプAは20～30歳代の男性を中心に見出されること。
  - (3) 地理的には、東京、大阪、神奈川を中心に、北海道から九州にま



で拡散し始めていること。  
が明らかとなった。

- 2) 全国の 10 施設の協力の下に、HBV 感染例の中に占める HBV のジェノタイプ A の占める比率の推移を調査した結果、
  - (1) 2001 年には 1.7% (10/598) であったものが、2006 年には 3.6% (26/714) に増加していること。
  - (2) 増加率が最も高い地域は、関東では (2.0% から 9.5%) と、沖縄 (1.3% から 9.1%) であること。
  - (3) すでに複数の株 (HBV ジェノタイプ Ae、Aa) が蔓延し始めていること、  
が明らかとなった。
- 3) 宿主が産生する HBs 抗体の影響を受けずに HBs 抗原を検出することができる高感度の検出系 (ALSI-HBsAg) を用いて、HBV 感染の経過を追った一連の血清を再測定した結果、この検出系は、特に HBc 抗体のみが検出される症例の解析、強力な免疫抑制を伴う治療を実施している症例の HBV 感染の reactivation のモニタリングに活用可能となること、が明らかとなった。
- 4) HCV のエンベロープに対する抗体 (HCVenv 抗体) 高力価の血漿プールを原料として調製したガンマグロブリン分画 (HCIG 候補) には、HCV の感染を防御する中和抗体活性があることをヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験により立証した。

## A. 研究目的

肝炎、肝がんによる健康被害の抑制、防止を最終的な目標とした肝炎ウイルスキャリア対策、ウイルス肝炎・肝がん対策、及び肝炎ウイルス感染予防対策を策定するための基礎的資料を収集、提示することを目的とする。

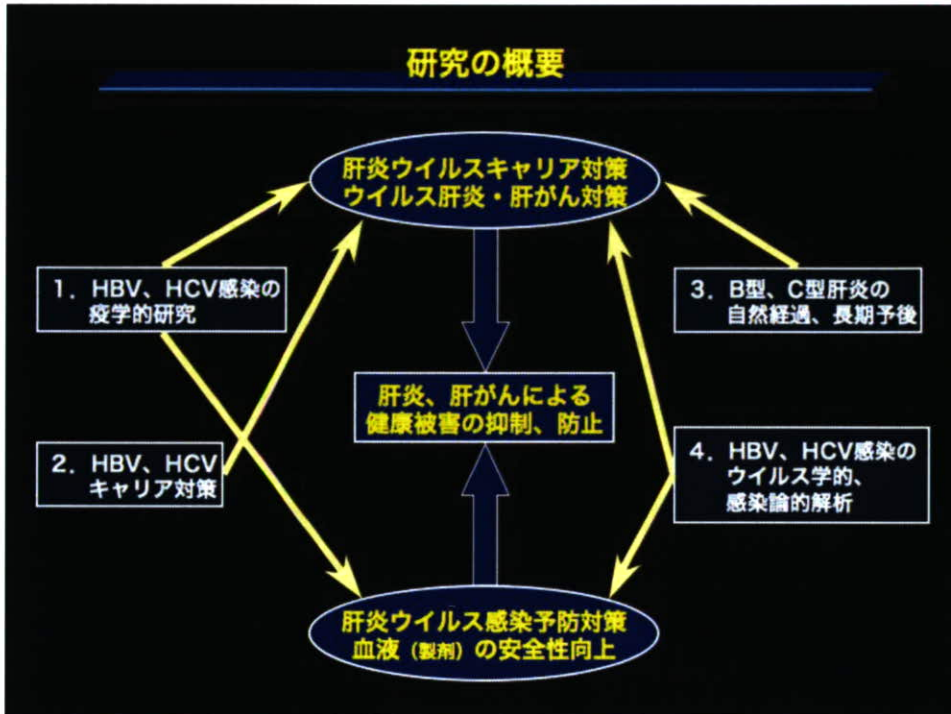
## B. 研究方法

所期の目的を達成するために、研究の概要 (図) に示した通り、

1. HBV、HCV 感染の疫学的研究
2. HBV、HCV キャリア対策の現状把握
3. B型、C型肝炎の自然経過、長期予後の解析
4. HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

の 4 方向からの調査、研究を同時進行で実施した。

研究班は表に示した 10 名の主任、及び分担研究者と、10 名の班長協力研究者の参加の下に組織し、それぞれの分担に従って調査、研究を実施した。



肝炎等克服緊急対策研究事業

**肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 班の構成**

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		
田中 純子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	准教授
小山 富子	岩手県予防医学協会 県南センター	所長
日野 啓輔	山口大学大学院医学系研究科	教授
三浦 宣彦	埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学	教授
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
鳥村 拓司	久留米大学医学部消化器内科	准教授
柚木 久雄	日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
相崎 英樹	国立感染症研究所 ウイルス第二部	主任研究員
班長協力研究者		
丸山 功	フェニックスバイオ 研究部	研究員
菅野 雅元	広島大学大学院 免疫学	教授
佐田 邁夫	久留米大学 第二内科	教授
松崎 靖司	東京医科大学 豊ヶ浦病院 消化器内科	教授
熊田 卓	大垣市民病院 消化器内科	部長
星野 博美	デルタクリニック	研究員
高橋 和明	東芝中央病院 研究部	主任研究員
松倉 晴道	大阪府立赤十字血液センター 試薬製造部	副部長
田中 靖人	名古屋市立大学大学院 臨床分子情報医学	准教授
宮川 侑三	宮川庚子記念研究財団	理事

## 1. HBV、HCV感染の疫学的研究

3年計画の1年目にあたる本年度は、わが国における肝炎ウイルスキャリアの実態把握の一環として、下記の項目について調査、解析を行った。すなわち、

- 1) 献血者集団におけるHBV、HCV感染率  
全国の日赤血液センターにおける初回

献血者集団（2001年1月～2006年12月分、計3,748,422人）を対象として、出生年別（2005年時点における年齢別）にみたHCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率を算出し、前回の調査結果（1995年1月～2000年12月に献血した初回献血者、計3,485,648人分の解析結果）と対比し

た。

## 2) 肝炎ウイルス検診受診者集団におけるHBV、HCV感染率

肝炎ウイルス検診受診者（2002年4月から2007年3月までの間のHBs抗原検査受診者、計8,704,587人、HCV検査受診者、計8,634,509人）を対象として、出生年別にみたHBVキャリア率、HCVキャリア率を算出し、初回献血者を対象として解析した結果と対比した。

## 3) 若年者集団におけるHBV、HCV感染率

全国規模でのHBV母子感染防止事業実施前、後に出生した児童、生徒（1978年～1997年出生群、計102,883人）を対象としてHBs抗原陽性率、HBs抗体陽性率の推移と、HBs抗体陽性群の中に占めるHBc抗体陽性率の推移を検証した。

また、上記の集団のうち、十分量の血清が保存されていた計98,616人を対象としてHCV感染率の推移を検証した。

## 2. 肝炎ウイルス（HBV、HCV）キャリア対策の現状把握

本年度は下記の4項目について調査、解析を行った。すなわち、

### 1) 検診等により見出されたHBV、HCVキャリアの医療機関受診状況に関する全国調査

全国の都道府県、ならびに政令市を対象として、肝炎ウイルス検診により見出されたHBV、HCVキャリアの医療機関受診率、肝臓専門医受診率、HCVキャリアが受けた治療のうち、インターフェロン治療が占める率の推移（過去5年分）を解析した。

### 2) モデル地区として、茨城県、岩手県において同様の調査、解析を実施した。

### 3) 「HCVキャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証

2003年4月～2007年3月までに岩手県において基本健康診査、1日人間ドック、職域検診受診時にHCV検査を受けた、

計180,520人を対象として、HCV抗体中～低力価群におけるHCVコア抗原、HCV RNAの検出によるHCVキャリアの発見率について検証した。

### 4) 性、年齢別にみたHCV検査受診者数の分布とその特性

岩手県において1996年4月～2007年3月までの11年間にHCV検査を受けた計、287,026人の性、年齢別にみた「検査受診」の機会を解析した。

### 5) 肝炎診療をめぐる国内、海外の情報収集とデータベースの構築、及びインターネット等による情報の提供

1年目は、肝炎診療に関する、主として国内の情報収集、情報提供システムの構築を開始した。

## 3. B型、C型肝炎の自然経過、長期予後の解析

### 1) B型慢性肝炎の自然経過

腹腔鏡肝生検にて確定診断したB型慢性肝炎、肝硬変例のうち、1年以上（平均7.6年）経過観察できた465例を対象として自然経過、特に慢性肝炎から肝硬変、肝がんへの移行率について解析し、今後の治療のあり方について考察を加えた。

### 2) 肝がん早期発見の長期予後に及ぼす影響

肝がんのリスク集団を対象とした各種腫瘍マーカーの測定と画像診断の組み合わせによる肝がん早期発見のためのプロトコルを構築し、その有用性を検証した。

また、検診による肝がんの早期発見が患者の長期予後に及ぼす影響について検証した。

## 4. HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析

### 1) 献血者集団におけるHBV感染の特性 核酸増幅検査（NAT）により見出された計795例の献血者の血清を対象と

して、年齢別にみたHBV DNA陽性数、年齢、地域別にみたHBV ジェノタイプAの分布状況を調査した。

## 2) わが国におけるジェノタイプAのHBV感染拡散の推移

わが国におけるジェノタイプAのHBVの拡散状況を追跡するために、2005年から2006年にかけて全国から収集したHBV感染例を対象としてHBVのジェノタイプを分析し、2001年の時点における調査結果（既報告分）と対比した。

## 3) HBV感染の経過に伴うHBV DNA、HBs抗原の消長とその特性

宿主が産生するHBs抗体の存在下（免疫複合体が形成された状態下）においても影響を受けることなくHBs抗原を検出できる、新しく開発された高感度の検出系を用い、HBV感染の経過を追った一連の血清を対象としてHBs抗原の再測定を行い、既存のデータとの対比からHBV感染の経過に伴うHBV DNA、HBs抗原の消長とその特性を再検証した。

## 4) 抗HCVヒト免疫グロブリン(HCIG)開発を旨とした基礎的検討

ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験を行い、HCVのエンベロープに対する抗体(HCEnv抗体)高力価陽性のプール血漿を原料として調製したガンマグロブリン分画のHCV感染阻止能(中和活性)の有無を検証した。

# C. 結果と考察

## 1. HBV、HCV感染の疫学的研究

### 1) 献血者集団におけるHBV、HCV感染率

日本赤十字社血液事業本部の全面的な協力を得て、2001年1月から2006年12月までの6年間に全国の日赤血液センターにおいて初めて献血した人(初回献血者)、総計3,748,422人の初回献血時のデータの提供を受け、出生年別にみたHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を算出した。

また、この成績と1995年1月から2000年12月までの6年間の初回献血者、計3,485,648人を対象として行った調査結果(既報告分)と対比、検討した。

その結果、

- (1) HBs抗原、HCV抗体陽性率は全体を単純平均すると、それぞれ0.31%、0.26%と、前回調査時に得られた0.63%、0.49%に比べて両者とも半減していることが明らかとなった。
- (2) 前回調査時に比べて献血者集団の年齢が5歳若返っていることから、出生年別にみたHBs抗原、HCV抗体陽性率を対比したところ、両者とも、いずれの出生年群においても陽性率は低下していることが明らかとなった。
- (3) 2002年4月から開始した「肝炎ウイルス検診」による影響を考慮して、今回の調査結果から、2001年1月から2001年12月までの1年分と2005年1月から2006年12月までの2年分をそれぞれ抽出して出生年別のHBs抗原、HCV抗体陽性率を対比したところ、調査年が新しくなる(2006年に近づく)に従って、各出生年群とも、陽性率は低下していることが明らかとなった。
- (4) 調査年が新しくなるに従ったHBs抗原、HCV抗体陽性率の低下は「肝炎ウイルス検診」によるHBV、HCVキャリアの拾い上げとは関連せず、現時点ではその原因は不明である。

### 2) 肝炎ウイルス検診者集団におけるHBV、HCV感染率

「肝炎ウイルス検診」受診者(2002年4月から2007年3月までの間のHBs抗原

検査受診者、計8,704,587人、HCV 検診受診者、計8,634,509人)を対象として解析した。

その結果、

- (1) 節目、節目外検診、HBV、HCV 検査受診者数共に、2002年度の開始時点から2005年度まで漸減傾向にあったものが、5年計画の5年目にあたる2006年度には、いずれの受診率も向上していたことが明らかとなった。
- (2) 5年間におけるHBV検査の総受診者数は8,704,587人、検診により見出されたHBVキャリアは106,983人(1.2%)であり、検診によるHBVキャリアの発見率は節目、節目外検診で大きな差は認められなかった。
- (3) 同様にHCV検査の総受診者数は8,634,509人、検診により見出されたHCVキャリアは99,950人(1.2%)であったが、検診によるHCVキャリアの発見率は、いずれの実施年、受診者のいずれの年齢群においても節目検診受診者群に比べて、節目外検診受診者群では2倍強の発見率となっていた。
- (4) 年齢別に分けてみると、HBVキャリア率は、いわゆる団塊の世代を中心に50歳から60歳で高く、HCVキャリア率は高年齢層に高い値を示し、年齢が若年化するに従って連続的に低下していることが明らかとなった。
- (5) 年齢別にみたHBVキャリア率、HCVキャリア率は、初回献血者のデータをもとに得られていたこれまでのデータと合致していた。

### 3) 若年者集団におけるHBV、HCV感染率

全国規模でのHBV母子感染防止事業実施前、後に出生した世代(実施前:1978~1980年度出生群10,437人、治験期間内:1981~1985年度出生群20,812人、及び全面実施後:1986~1997年出生群71,934人)を対象としてHBV、HCVの感染率を調査した。

その結果、

- (1) HBs抗原陽性率(HBVキャリア率)は順に0.75%、0.22%、0.04%と激減していたのに対して、HBs抗体陽性率は

1.52%、0.79%、0.97%と、わずかに減少した程度に止まっていた。一方、HBs抗体陽性の集団内でのHBc抗体陽性率をみると、81.9%、43.3%、9.6%と急激に減少しており、HBV母子感染防止事業が軌道に乗るに従って、それ以降に出生した年齢集団ではHBVの自然感染(水平感染)によるHBs抗体獲得例が激減していたことが明らかとなった。

- (2) HCV抗体陽性率は、順に0.14%、0.06%、0.04%と自然減の状態となっており、HCV RNAの検出測定が可能であった1986~1997年度出生群、71,629例についてみると、わずかに10例(0.01%)がHCVキャリアであるにすぎなかった。

以上の結果は、現在の安定した社会、経済状態が維持されれば、わが国では次の世代からHBV、HCVキャリアは消滅することを示していると言える。

## 2. 肝炎ウイルス(HBV、HCV)キャリア対策の現状把握

1) 検診等により見出されたHBV、HCVキャリアの医療機関受診状況に関する全国調査  
5年間の「肝炎ウイルス検診」により見出された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診状況について調査を行い、平成14年度から17年度までの受診状況と比較検討した結果、以下のことが明らかとなった。

- (1) 平成14年度から18年度までの都道府県からの回答率は83~94%と高かったのに対して、政令市からの回答率は13%(4市)と低率であった。
- (2) 医療機関受診の有無が明らかになったキャリアはHBV、HCVともに平成14年度が最も高く、全キャリアの71%であったが、以後は40~50%程度に止まっていた。
- (3) このうち、実際に医療機関を受診した割合は平成14年度を除けば、概ね80%強であったが、このうちの約半数はいわゆる“かかりつけ医”への受診で

あった。

- (4) 医療機関を受診した HCV キャリアのうち、38%が何らかの治療を受けていたが、このうちインターフェロン治療の占める割合は5年間を平均すると17%であった。しかし、経年的な変化をみると、最も低率であった平成15年度の13%からは徐々に増加し、平成18年度には25%にまで達していた。

以上の結果は、医療機関受診率の向上、とりわけ肝臓専門医への受診指導とインターフェロン治療受診率の向上が今後の課題であることを示していると言える。

## 2) モデル地区（茨城県、岩手県）における HBV、HCV キャリアのフォローアップ体制の構築

- (1) 人口2万人弱のモデル自治体（茨城県内のA村）における HCV 感染者の医療機関受診率は、平成14年度から18年度分までを平均すると99%に及ぶことが明らかとなった。また、継続受診率をみると、平成14年度から18年度までの累計で、当該年度受診率は92%、1年後受診率は87%、2年後受診率は83%、3年後受診率は88%、4年後受診率は83%となっていた。なお、継続して受診しなくなった理由については、転出、治療終了、自覚症状がない、などの他に、HCV キャリアであることが否定された、医師に問題がないと言われた、次回受診の指示がなかったなど、医療側に問題があると考えられるケースがみられる点が注目された。

- (2) 初診時と最終受診時の診断が明らかで、観察期間が24ヶ月を超える（平均観察期間  $84.5 \pm 53.8$  ヶ月、24~439 ヶ月）計747例（男性307例、女性440例）の HCV キャリアの肝病態の推移を解析した結果、改善例は78例（10.4%）であったのに対して、進行例は142例（19.0%）と進行例がより多く認められることが明らかとなった。

HCV キャリアを10歳きざみの年代別に分けて、経過観察群、肝庇護剤投与群、SMNC投与群、IFN治療群の占める割合をみると、若い年代で、ALT

値が高い値を示す群ほどインターフェロン治療を受けている比率が高いことが明らかとなった。一方、悪化例は60歳代の肝庇護剤投与群、SMNC投与群に多いことが明らかとなった。

HCV 検診は40歳以上を対象として実施されてきたが、この年代の受診率を向上させて、積極的治療を受けさせることが重要であることが改めて明らかとなったといえる。

## 3) 「HCV キャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証

2003年4月から2007年3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、職域健診を受けた受診者、計180,520人を対象として「HCV キャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証を行ったところ、HCV 抗体中〜低力価群、計1,959人の中から299人（0.17%）の HCV コア抗原陽性者が、また HCV コア抗原が陰性であった1,660人の中から1人の HCV RNA 陽性者が見出された。なお HCV RNA 検査により見出された1例は42歳女性、HCV RNA 21KIU/ml、ジェノタイプ2aであり、2006年12月に行ったインターフェロン治療により、著効を得ていることが明らかとなった。

なお、この1例の血清について、新しく開発された HCV コア抗原検出系（ARCHITECT）により再測定したところ、4 fmol/l（陽性：基準値を3 fmol/l）と、ごく微量の HCV コア抗原が検出された。

## 4) 性、年齢別にみた HCV 検査受診者数の分布とその特性

岩手県において1996年4月から2007年3月までに HCV 検査を受けた人は287,026人であり、これは2007年12月現在の同県における40~74歳人口の35.7%にあたる。これを性、年齢別に分けてみると、女性の受診率（39.1%）が男性の受診率（32.0%）を上回っており、特に男性の40~54歳の集団では21.6~27.4%と低率である点が注目された。

一方、男女別、健診種類別に分けて受診者数をみると、男性では基本健康診査

63,110人(50.1%)、1日人間ドック36,109人(28.7%)、職域健診26,697人(21.2%)であったのに対して、女性では基本健康診査118,073人(73.3%)、1日人間ドック25,335人(15.7%)、職域健診17,702人(11.0%)となっており、男性は女性に比べて職域健診や1日人間ドックでの受診割合が高く、特に40~50歳代の働き盛りの集団(1947~1966年出生群)でその傾向が強いことが明らかとなった。

この結果は、今後職域健診や1日人間ドックでの肝炎ウイルス検診の普及、啓発が必要であることを示していると考えられた。

#### 5) ウイルス肝炎関連の情報収集とデータベースの構築

3年計画の1年目にあたる今年度は、(1)マスコミ、一般の人向けの情報提供、(2)海外の雑誌へのHCVについての基礎的な情報提供、(3)インターネットへの掲載を目的としたホームページの作製等に着手した。

なお、ホームページの内容は、本研究班の研究成果の要約、C型肝炎の最近の動向、ウイルス肝炎A、B、C、Eの解説等から成り、一般人向けと、医療関係者、実地医家向け用に編集している。

### 3. B型、C型肝炎の自然経過、長期予後の解析

#### 1) B型慢性肝炎の長期予後

虎の門病院において腹腔鏡肝生検にて確定診断したB型慢性肝炎のうち、1年以上(平均7.6年)経過観察できた465例(平均年齢39.2歳)を対象として解析し、以下の結果を得た。

- (1) 対象とした全症例での慢性肝炎から肝硬変、肝がん、死亡、への移行確率(年率)はそれぞれ1.26%、0.65%、0.13%であった。
- (2) 肝硬変から肝がん、死亡、への移行確率(年率)はそれぞれ4.69%、1.58%であった。

- (3) 50歳以上の男性(728人年)に限ってみると、慢性肝炎から肝硬変、肝がん、死亡、への移行確率(年率)はそれぞれ2.28%、3.53%、0%、また、肝硬変から肝がん、死亡、へのそれはそれぞれ6.57%、2.86%であった。

以上の結果は、特に50歳以上の男性では慢性肝炎から肝硬変、肝がんへの移行確率が高いことから重点的に抗ウイルス療法を行い、病期の進展抑制、阻止に努める必要があることを示しているものと考えられた。

#### 2) 肝がん早期発見の長期予後に及ぼす影響

##### (1) 久留米大学病院における1,074例の肝がん症例を

A群：同病院での定期的経過観察中に診断された211例、

B群：他病院での定期的経過観察中に診断された544例、

C群：偶発的に発見された319例

の3群に分けて比較検討し、以下の結果を得た。すなわち、

(i) 診断時の最大腫瘍径はA群、B群、C群の順にそれぞれ $20.6 \pm 10.9\text{mm}$ 、 $29.9 \pm 21.2\text{mm}$ 、 $59.8 \pm 37.6\text{mm}$ であった。

(ii) 同様にミラノ基準内(ミラノ基準内：3cm 3個以下、もしくは5cm以下単発で脈管内浸潤のないもの)症例の割合は、順に91%、69%、27%であった。

(iii) 初回治療法として、肝切除術、局所療法の適用となる症例の割合は、順に82%、61%、28%であった。

(iv) 5年生存率は順に58%、43%、23%であった。

以上の結果は、対象集団の肝発がんのリスクに応じたモニタリングを行うことが必要であることを示すものであると言える。

なお、同病院における「肝細胞がんサーベイランスアルゴリズム」は、以下の通りである。すなわち、

a) 肝硬変(B型、C型)を超高危険度群とし、3カ月毎の超音波画像診断と腫瘍マーカー(PIVKA-II、

AFP-L3)の測定による追跡。これに加えて6カ月毎のCT、MRIによる追跡を行う。

- b) 慢性肝炎 (B型、C型)、及びHBV/HCV陰性の肝硬変を高危険度群とし、6カ月毎の超音波画像診断と腫瘍マーカー (PIVKA-II、AFP-L3)の測定による追跡を行う。

- (2) 肝がんの早期発見、早期治療の有用性を立証するためには、リードタイムバイアスを考慮に入れる、すなわち、がんを早期に発見して早期に治療することによる生存期間の延長が見かけ上のものか、実際に延長しているのかを客観的に評価することの重要性を提案した。しかし、リードタイムバイアスを適正に評価するためには、背景肝病変の進展度、残存肝予備能、腫瘍細胞の分化度 (悪性度、腫瘍サイズの増大速度: doubling time) など他の臓器のがんには認められない肝がんの特徴を十分に考慮して慎重に解析をすすめる必要があることが明らかとなった。

#### 4. HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析

##### 1) 献血者集団におけるHBV感染の特性

核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Test: NAT)により見出された計795例の献血者の血清を対象として解析し、以下の結果を得た。すなわち、

- (1) 50~59歳、60~69歳の集団ではそれぞれ59.5% (47/79)、86.4% (38/44)がHBc抗体陽性であった。
- (2) これに対して、10~19歳、20~29歳、30~39歳、40~49歳の集団におけるHBc抗体共存率はそれぞれ2.8% (2/71)、0.9% (3/337)、1.0% (2/186)、15.4% (12/78)と、HBV感染早期の例がほとんどを占めるという特徴が認められた。
- (3) HBVジェノタイプA陽性例は、2001年から検出され始め、2003年以降は全HBV DNA陽性例の20%強の頻度を保つ

ていた。

- (4) HBVジェノタイプAは20~30歳代の男性を中心として見出されるという特徴が認められた。

- (5) 地理的には、東京、大阪、神奈川を中心に、北海道、九州にまで拡散し始めていることが明らかとなった。

2007年度には宮城、鹿児島において第1例目が見出されるに至っている。

##### 2) わが国におけるジェノタイプAのHBV感染拡散状況

2005年から2006年にかけて全国の10施設の協力の下に収集したHBV感染例を対象としてHBVのジェノタイプを分析して2001年の時点での調査結果 (既報告分)と対比し、以下の結果を得た。すなわち、

- (1) HBVジェノタイプAの占める比率は2001年には1.7% (10/598)であったものが、2006年には3.6% (26/714)に増加していた。
- (2) 地理的には関東では2.0% (1/50)から9.5% (14/143)へ、沖縄では1.3% (1/75)から9.1% (4/44)へ増加している点が注目された。
- (3) わが国ではすでに複数の株 (HBVジェノタイプAe、Aa)が蔓延し始めていることが明らかとなった。

##### 3) HBV感染の経過に伴うHBV DNA、HBs抗原の消長とその特性

宿主が産生するHBs抗体存在下 (免疫複合体が形成された状態下)においても影響を受けることなくHBs抗原を検出することができる高感度のHBs抗原検出系 (ALSI-HBsAg)を用い、HBV感染の経過を追った一連の血清を対象としてHBs抗原の再測定を行い、既存のデータとの対比から以下の結果を得た。すなわち、

- (1) HBV感染早期 (HBc抗体出現以前)の検体を対象とした場合、この測定系はHBV DNA量が103コピー/mlに達した検体については例外なく捕捉することができ、102コピー/mlに達している検体についてもその大半を捕捉することが可能であること。
- (2) 特に、HBc抗体が出現した後の、HBV



感染の中～後期の検体を対象とした場合には、nested PCRによるHBV DNAの検出とほぼ同等か、時にはそれ以上の感度で（HBV DNA量が102コピー/ml未満にまで低下している検体についてまで）捕捉可能であること。

以上の結果は、この検出系を広く応用することにより、HBV感染の特性をこれまで以上に詳細に知る手がかりを得ることが可能となること、特に従来 of 測定法ではHBs抗原、HBV DNAが検出されず、HBc抗体のみが検出される症例の解析、強力な免疫抑制を伴う治療を実施している症例等の経時的変化のモニタリングに応用可能となること、が考えられた。

#### 4) 抗HCVヒト免疫グロブリン(HCIG)開発を 目指した基礎的検討

抗HCVヒト免疫グロブリン(HCIG)の開発を旨とした基礎的研究の第一歩として、(1)感染価が明らかとなっているHCV感染材料、(2)HCVのエンベロープに対する抗体(HCVenv抗体)高力価陽性のヒトプール血漿を原料として調製したガンマグロブリン(HCIG候補)、(3)ヒト肝細胞置換キメラマウスの3者を用いた感染実験を行い、以下の結果を得た。すなわち、

- (1) HCV（ジェノタイプ1a）の遺伝子（E1+E2+P7領域）由来の計624aaから成るペプチドを抗原として用いた測定系により検出される抗体(HCVenv抗体)は、HCVキャリアの血清中に比較的高い頻度で見出された。
- (2) HCVenv抗体高力価陽性者由来のプール血漿を界面活性剤と還元剤による処理(SD処理)をした後に作製したガンマグロブリン分画ではHCVの感染力は失われていることが明らかとなった。
- (3) HCVenv抗体高力価を示す複数のHCVキャリアのプール血漿を原料として調製したHCIG候補には、HCVの感染を阻止する中和活性があること、が明らかとなった。

以上、本研究により得られた成果は、  
抗HCVヒト免疫グロブリン(HCIG)開発

の可能性にむけた第一歩であり、今後はより強い中和活性を有する原料血漿の選別法(HCVenv抗体測定系の改良)、感染防御の対象となるべき(それぞれの患者血中の)HCVとHCIG候補のLotごとにみた中和能とのマッチングの検討などが必要になると考えられた。

## D 結論

3年計画の1年目にあたる調査・研究を行い、以下の結論を得た。

### 1. HBV、HCV感染の疫学的研究

- 1) 全国の日赤血液センターにおける初回献血者集団と、肝炎ウイルス検診受診者を対象として解析した結果、HBVキャリア率はいわゆる団塊の世代を中心とする50歳～60歳で、またHCVキャリア率は高年齢層で高い値を示すことが改めて明らかとなった。
- 2) 若い年齢層、特に、1986年～1997年に出生した集団についてみると、HBs抗原、HBs抗体陽性率は、それぞれ0.04%、0.97%となっており、とりわけ、HBs抗体陽性の集団内でのHBc抗体陽性率は9.6%と、HBVの自然感染（水平感染）も激減していることが明らかとなった。なお、この集団におけるHCVキャリア率はわずか0.01%（10/71,629）に止まっていることも明らかとなった。

### 2. 肝炎ウイルス（HBV、HCV）キャリア対策の現状把握

- 1) 「肝炎ウイルス検診」により見出されたHBV、HCVキャリアの医療機関受診状況等について全国調査を行った結果、(1)医療機関への受診率、とりわけ肝臓専門医への受診率がきわめて不十分であること、(2)抗ウイルス療法受療率が低率に止まること、が明らかとなった。
- 2) モデル地区（茨城県南部、岩手県）においても、医療機関受診率は向上したが、肝臓専門医への受診率、及び抗ウイルス療法の受療率は低率に止まるという問題点が残されていることが明らかとなった。
- 3) モデル地区（岩手県）において、「HCVキャリアを見出すための検査手順」の再検証を行った結果、この検査手順は適切に機能していることが立証された。
- 4) モデル地区（岩手県）において、肝炎ウイルス検査受診者を対象として男女別、健診種別に分けて解析した結果、特に40～50歳代の働き盛りの男性集団では健診

受診率自体が低いこと、また、健診を受けた人の中でも職域健診や1日人間ドックへの依存度が高いことが明らかとなった。

- 5) ウイルス肝炎関連の情報収集とデータベースの構築に着手した。

### 3. B型、C型肝炎の自然経過、長期予後の解析

- 1) 腹腔鏡肝生検にて確定診断したB型慢性肝炎例を対象として解析した結果、特に50歳以上の男性では慢性肝炎から肝硬変、肝がんへの移行確率（年率）がそれぞれ2.28%、3.53%、肝硬変から肝がん、死亡への移行確率（年率）がそれぞれ6.57%、2.86%と高い値を示すことから重点的に抗ウイルス療法を行い、病期の進展抑制、肝発がん抑制に努める必要があることが改めて明らかとなった。
- 2) 肝がん早期発見の長期予後に及ぼす影響
  - (1) 対象集団を肝発がんリスクに応じて、肝硬変（B型、C型）を超高危険度群とし、3カ月毎の超音波画像診断と腫瘍マーカーの測定、及び6カ月毎のCT、MRIによる追跡。慢性肝炎（B型、C型）、及びHBV/HCV陰性の肝硬変を高危険度群とし、6カ月毎の超音波画像診断と腫瘍マーカーの測定による追跡を大学病院において組織的に行うことにより、偶発的、あるいは他院にて経過観察中に発見される肝がんに対して長期予後が良好であることが明らかとなった。
  - (2) 一方、肝がんの早期発見、早期治療の有用性を立証するためには、生存期間の延長が見かけ上のものか、実際に延長しているのかを客観的に評価するために、背景肝病変の進展度、残存肝予備能、腫瘍細胞の分化度（悪性度、腫瘍サイズの増大速度）など、他の臓器のがんには認められない特徴を考慮して慎重に解析をすすめる必要があることが明らかとなった。

#### 4. HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析

- 1) 核酸増幅検査 (NAT) により見出された献血者の血清を対象として解析した結果、
  - (1) HBV ジェノタイプ A 陽性例は、全 HBV DNA 陽性例の 20% 強を占めていること。
  - (2) HBV ジェノタイプ A は 20~30 歳代の男性を中心に見出されること。
  - (3) 地理的には、東京、大阪、神奈川を中心に、北海道から九州にまで拡散し始めていること。  
が明らかとなった。
- 2) 全国の 10 施設の協力の下に、HBV 感染例の中に占める HBV のジェノタイプ A の占める比率の推移を調査した結果、
  - (1) 2001 年には 1.7%(10/598)であったものが、2006 年には 3.6%(26/714)に増加していること。
  - (2) 増加率が最も高い地域は、関東 (2.0% から 9.5%) と、沖縄 (1.3% から 9.1%) であること。
  - (3) すでに複数の株 (HBV ジェノタイプ Ae、Aa) が蔓延し始めていること、が明らかとなった。
- 3) 宿主が産生する HBs 抗体の影響を受けずに HBs 抗原を検出することができる高感度の検出系 (ALSI-HBsAg) を用いて、HBV 感染の経過を追った一連の血清を再測定した結果、この検出系は、特に HBc 抗体のみが検出される症例の解析、強力な免疫抑制を伴う治療を実施している症例の HBV 感染の reactivation のモニタリングに活用可能となることが明らかとなった。
- 4) HCV のエンベロープに対する抗体 (HCVenv 抗体) 高力価の血漿プールを原料として調製したガンマグロブリン分画 (HCIG 候補) には、HCV の感染を防御する中和抗体活性があることをヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験により立証した。

#### 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. Netherlands, 2007, 41-151
- 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) 池田健次、熊田博光:  
肝発癌予防 Annual Review 消化器,  
中外医学社, 東京, 2007, 123-128
- 4) 池田健次:  
抗ウイルス薬による再発予防 新しい診断と治療の ABC/肝癌  
最新医学社, 東京, 2007, 192-200
- 5) 池田健次:  
肝細胞癌 消化器疾患最新の治療 2007-2008  
南江堂, 東京, 2007, 340-344
- 6) 池田健次:  
肝癌の疫学とハイリスク患者の設定 社団法人日本肝臓学会肝癌診療マニュアル  
医学書院, 東京, 2007, 11-13
- 7) 池田健次:  
RFA 後の治療効果判定 社団法人日本肝臓学会肝癌診療マニュアル  
医学書院, 東京, 2007, 103-105
- 8) 池田健次:  
再発癌に対する治療法の選択 社団法人日本肝臓学会肝癌診療マニュアル  
医学書院, 東京, 2007, 118-120
- 9) 池田健次:  
B型肝炎ウイルス 透析患者の検査値の読み方  
日本メディカルセンター, 東京, 2007, 310-311
- 10) 熊田 卓:  
第 5 章 肝癌の診断 A 腫瘍マーカー 社団法人日本肝臓学会肝癌診療マニュアル  
医学書院, 東京, 2007, 31-34

- 11) 熊田 卓:  
第7章肝癌の治療効果判定の仕方D腫瘍マーカーによる効果判定  
社団法人日本肝臓学会肝臓診療マニュアル  
医学書院,東京,2007,111-112

〈雑誌〉

- 1) Mizui M, Tanaka J, Katayama K, Nakanishi T, Obayashi M, Aimitsu S, Yoshida T, Inoue J, Yokoyama T, Tsuji K, Arataki K, Yamaguchi S, Miura T, Kitamoto M, Takezaki E, Orimen S, Sakata T, Kamada K, Maruhashi A, Tamura T, Nakamura T, Ishida K, Teramen K, Miyakawa Y, Yoshizawa H.  
Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5–10 years.  
Hepatology Research, 37, 994-1001, 2007.
- 2) Nagao Y, Myoken Y, Katayama K, Tanaka J, Yoshizawa H, Sata M.  
Epidemiological survey of oral lichen planus among HCV-infected inhabitants in a town in Hiroshima Prefecture in Japan from 2000 to 2003.  
Oncology Reports, 18, 1177-1181, 2007.
- 3) Komiya Y, Katayama K, Yugi H, Mizui M, Matsukura H, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tabuchi A, Tanaka J, Yoshizawa H.  
Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C.  
Transfusion, 48, 286-294, 2008.
- 4) Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, Katayama K, Tabuchi A, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H.  
Incidence Rates of Hepatitis B and C Virus Infections among Blood Donors in Hiroshima, Japan during Ten Years from 1994 to 2004.  
Intervirology, 51,3 3-41, 2008.
- 5) 吉澤浩司.  
肝炎ウイルス (HBV と HCV) の母子感染と対策  
肝胆膵, 55, 237-244, 2007.
- 6) 日野啓輔、沖田 極.  
ウイルス肝炎の臨床 肝炎ウイルス検診陽性者

- が来院したらどうする?  
Medical Practice, 24, 625-630, 2007.
- 7) 日野啓輔、仁科惣治.  
C型肝炎と鉄代謝  
日本臨床内科医会誌, 22, 347, 2008.
- 8) Hidaka I, Hino K, Korenaga M, Gondo T, Nishina S, Ando M, Okuda M, Sakaida I.  
Stronger Neo-Minophagen C, a glycyrrhizin-containing preparation, protects liver against carbon tetrachloride-induced oxidative stress in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein.  
Liver Int. 27(6), 845-853, 2007.
- 9) Nishina S, Hino K, Korenaga M, Vecchi C, Pietrangelo A, Mizukami Y, Furutani T, Sakai A, Okuda M, Hidaka I, Okita K, Sakaida I.  
Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription.  
Gastroenterology, 134(1), 226-238, 2008.
- 10) Ando M, Hino K, Korenaga M, et al.  
Mitochondrial electron transport inhibition in full genomic hepatitis C virus replicon cells is restored by reducing viral replication.  
Liver Int, in press.
- 11) 田中純子、片山恵子.  
特集 検診-エビデンスと論争点  
肝炎ウイルス検診 (肝炎・肝癌検診) EBM ジャーナル, 8, 74-81, 2007.
- 12) 田中純子.  
B型肝炎ウイルス (HBV) 感染の疫学 一年齢別、地域別にみた HBV キャリアの分布—  
Expert Opinion on Hepatitis, 4, 6-9, 2007
- 13) Kumagai I, Abe K, Oikawa T, Sato A, Sato S, Endo R, Takikawa Y, Suzuki K, Masuda T, Sainokami S, Endo K, Takahashi M, Okamoto H.  
A male patient with severe acute hepatitis who was domestically infected with a genotype H hepatitis B virus in Iwate, Japan.  
J Gastroenterol. 42(2), 168-175, 2007.
- 14) Sainokami S, Abe K, Sato A, Endo R, Takikawa Y, Suzuki K, Okamoto H.  
Initial load of hepatitis B virus (HBV), its changing profile, and precore/core promoter mutations correlate with the severity and outcome of acute HBV infection.  
J Gastroenterol. 42(3), 241-249, 2007
- 15) 阿部弘一、須藤俊之、棟方昭博、渡辺純夫、後