

C. 結果と考察

1. 「肝炎ウイルス 検査」の現状把握（「肝炎ウイルス検査」「肝炎診療ネットワーク」の現状把握と問題点の提示）

1) 「HCVキャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証と今後の展開について

2007年4月から2009年3月までのHCV検診受診者46,889人について、従来の検査手順に従って妥当性の検証を行ったところ、HCV抗体中・低力価陽性・HCV抗原陰性群においてHCV抗体中力価群からHCV-RNA陽性（判定理由③）が1人見出された。

この判定理由③によりHCVキャリアと判定された1人は、高感度（いわゆる第3世代）のHCV抗原検査では陽性と判定されたことから、高感度のHCV抗原検査を用いた場合、HCV-RNA検査を待たずに現行検査手順と同等の検査精度を維持できる可能性が高いと思われる。

2) 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査（岩手県、石川県、岡山県）

肝炎ウイルス検診陽性者のその後の追跡調査を行った。現時点で回答が得られたのは、HBVキャリア337人（男122・女215：平均年齢64.3歳）、HCVキャリア478人（男139・女336：平均年齢68.5歳）であった。

医療機関への受診率はB型が90.5%、C型が92.5%でともに高く、肝臓専門医への受診率もB型58.7%、C型76.2%と良好であった。医療機関での診断名はB型では「異常なし」あるいは「若干異常あり」程度が80.6%を占めたのに対し、C型では「慢性肝炎」、「肝硬変」、「肝細胞癌」が58.1%を占め、明らかに進展した肝疾患の占める割合が高かった。現在も通院を継続している割合はB型62.3%、C型80%であった。通院中止の理由としては、担当医から「通院しなくてよいと言われた」という理由がB型70.4%、C型58.4%であり、今後の課題のひとつと考えられた。

治療内容についてはB型では核酸アナログやインターフェロン（IFN）による抗ウイルス治療はそれぞれ10%、3.2%であった。

C型ではIFN治療が34.3%に施行されていたが、その一方で「一度もIFNを受けたことのない理由」として「副作用」（23.1%）に次いで「担当医からIFN不要と言われた」22.2%、「IFNの説明がなかった」19.8%であった。

肝臓専門医受診率や抗ウイルス施行率は節目検診・節目外検診時の調査に比べて上昇していると推察されるが、疾患の病態の差はあるもののB型はC型に比べてフォローが不十分な傾向があった。また、未だに5人に1人はIFNの説明がなされていない現状が明らかとなり、医療従事者の意識の向上が望まれた。

3) 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査（広島県）

12市町が把握できたHBVキャリア709人のうち回答があったのは440人（把握数の62.1%）、HCVキャリア630人のうち439人（把握数の69.7%）であった。

検診後の医療機関への受診状況について、HBVキャリアでは、「現在受診中」が62%、「以前受診し、現在受診していない」が15%、「医療機関を受診していない」が23%だった。HCVキャリアでは、「現在受診中」が80%、「以前受診し、現在受診していない」が13%で、「医療機関を受診していない」は7%にすぎなかった。

一度は受診したことがあるC型陽性者のうち、「IFN治療あり」は101人（25%）、「IFN治療なし」は233人（57%）であった。IFN治療の有無にかかわらず83%が現在も医療機関を受診中であったが、専門医療機関を受診している割合は、「IFN治療あり」では86%に対し、「IFN治療なし」では34%であった。「IFN治療なし」の理由は、「他の治療をしている」31%、「経過観察中」22%、「異常がない/不要と言われた」19%と、全体の約7割が、本人の意思だけでなく、病態や患者背景に基づいた医師の判断や説明が影響していると推定された。

4) 茨城県における肝炎対策事業の現況-職域健診と住民基本健診の比較と肝炎治療対策事業から-

平成14～19年度の6年間の茨城県における住民基本健診（節目検診）159,707人の検

査データでは、受診者の多くが高齢者であったという背景があり、高年齢域でのHCVウイルス陽性率が高値であった。

一般住民健診におけるHCV抗体検査結果と職域健診を受診した約8千人の検査結果を比較した結果、一般住民健診では男性で且つ高齢層のHCV抗体陽性者が多かった。一方、職域健診就労年齢層では年齢による明らかな差は認められず、ほぼ均等にHCV抗体陽性者が存在していることが明らかとなった。特に、職域健診においては、抗体陽性率の性差は少なく、労働年齢層においては、女性でもHCVに感染している割合が高い可能性が示唆された。

茨城県における今後の課題として、1) 一般住民基本健診に加え、職域健診における肝炎検査実施の向上、2) 就労年齢層のHCV陽性者に対する肝炎治療の充実化と啓蒙、3) 県内の非専門医の間のIFN治療の充実化をはかり、地域格差を軽減する、が挙げられた。

5) 石川県における肝炎ウイルスキャリアの現状解析と診療ネットワーク構築

平成14～18年度の5年間の肝炎ウイルス検診にて見出された症例のデータベースをもとに、年一回保健師が状況を確認しているフォロー事業において、継続して医療機関で経過観察されているのはC型肝炎では平成14～18年度検診受診症例では53.2%～63.2%であった。

一方、各市町ごとで医療機関を受診した症例はB型肝炎ウイルス陽性者で49～100%、C型肝炎ウイルス陽性者で80～100%と高い割合であった。

肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査には12市町が協力し、計1,910名中780名(B型42.1%、C型53.3%、回答率40.8%)から郵送により回答が得られた。

検診後通知を受けたが医療機関を受診していないのは67名(8.7%)であった。現在通院をやめている症例はB型35%、C型17%存在しており、その理由として「通院しなくてもよいといわれた」が6割以上であり、今後の検討課題としてあげられた。

一方、治療状況については、インターフェ

ロン施行率はC型肝炎全体では36%、またIFN療法の年齢上限と考えられる75歳以下では44%で行われていた。IFN療法を受けなかった理由としては(複数回答可)、「副作用が心配」と「しなくてよい」が多く、またIFN療法導入の説明がなかった症例も多数回答があり今後の検討課題としてあげられた。

地域別にIFN治療費補助制度認定数をみると、能登北部6.3%、能登中部15.6%、金沢市49.5%、石川中央12.2%、南加賀16.2%であり、ほぼ各地域の石川県人口比と一致していた。一方、検診症例の各市町ごとのインターフェロン施行状況をみると低い市町が見受けられた。

6) 岩手県における肝炎検診と肝疾患診療ネットワークの現状と今後の課題

医療機関受診率はHBVキャリアにおいては82.4%であり、検診で見えられたほとんどのHBVキャリアは医療機関を受診していた。

HCVキャリアの医療機関受診率は検診前(節目検診実施前：H14年以前)の52.3%に比べて検診前半(H14-15)は平均67.6%、検診後半(H16-18)は69.4%と上昇した。HBVキャリアの医療機関受診率に比べてHCVキャリアの同率は低い徐々に向上した。

肝炎ウイルス検診により初めてHCVキャリアと診断された割合は全検診期間では全医療機関では52.5%(一次医療機関：45.8%、二次・三次医療機関:59.8%)を示した。HBV、HCVキャリアと診断された割合は全体を通じて二次・三次医療機関において高く、一次医療機関(かかりつけ医)では低い傾向であった。

次に医療機関初診時と最終受診時の診断の推移について検討した。

HBVキャリアでは、初診時と最終受診時の回答が明確で観察期間が1年以上であった173例について診断の推移を検討した(平均観察期間は3年5ヶ月)。慢性肝炎から無症候性キャリアへの移行例が6例、無症候性キャリアから慢性肝炎が8例認められたが、ほとんど病態の変動は認められなかった。

HCVキャリアでは、同様に766例(男性：女性=311例：455例)について診断名の推移を検討を行い(平均観察期間6年1ヶ月)、

改善例（IFN 著効例）が計 32 例（無症候性キャリアから 2 例、慢性肝炎から 30 例）認められ、慢性肝炎から無症候性キャリアへの移行例が 25 例認められた。肝硬変からの改善例は認められなかった。

HCV キャリアでは、改善例より明らかに進行例が多く認められた（150 例、19.6%）。内訳は無症候性キャリアから慢性肝炎 66 例、無症候性キャリアから肝硬変 4 例、慢性肝炎から慢性肝炎＋肝細胞癌 2 例、慢性肝炎から肝硬変 45 例、慢性肝炎から肝細胞癌 20 例、肝硬変から肝細胞癌 12 例、慢性肝炎＋肝細胞癌から肝細胞癌（＋肝硬変）が 1 例であった。

2. 肝炎ウイルス キャリアの実態把握

1) 肝がん死亡の地理的分布

1971 年から 2005 年の 35 年間に 5 年毎に 7 つの期間に区分し、全国の性別・年齢階級別死亡率の地理分布を全国地図（市町村別）および都道府県地図（市町村別）で示した。

この 35 年間に、死亡率の増加とともに、駿河湾沿岸、大阪湾沿岸、中国地方の瀬戸内沿岸、北九州に高死亡率市町村が集積し、肝がん死亡率の西高東低傾向が顕著になった。

また、肝がん死亡の経年推移を 7 期間別、都道府県別にみると、地域ごとの特性が認められた。

2) 初回献血者集団および節目検診受診者集団における出生年別キャリア率をもとに推計した HCV、HBV キャリア数

大規模集団の特性を用いた地域別年齢階級別 HCV、HBV キャリア率

初回献血者集団の年齢分布をみると、40 歳以下の年齢層は全体の 83.5% を占めた。一方、節目検診の対象者（40 歳以上 74 歳）の年齢分布に偏りはみとめられない。

20 歳～39 歳の年齢集団については、初回献血者集団から得られた HCV、HBV キャリア率、40 歳～74 歳の年齢集団については、節目検診受診者における HCV、HBV キャリア率を用いて、我が国における該当出生年齢における「自覚症状がないまま社会に潜在している HCV、HBV キャリア」率と考えた。

5 歳以上 20 歳未満の年齢集団における HCV、HBV キャリア率については、岩手県若年者集団の調査成績を用いた。

これらの異なる集団から算出したキャリア率を 5 歳刻みで示したが、20 歳前後、40 歳前後の HCV、HBV キャリア率が、ほぼ連続的につながっている。

全国 8 地域別、5 歳刻みの年齢階級別にみると、いずれの地域においても、年齢階級が高い集団では HCV キャリア率が高い傾向があるが、東北と北海道の地域では、高年齢層における HCV キャリア率が他の地域と比べ低い値を示していることがわかる。

HBV キャリア率については、いずれの地域においても、50-60 歳代前半の年齢集団では高い傾向が認められた。北海道の地域では、40-50 歳代における HBV キャリア率が他の地域と比べ特に高い値を示した。

3 つの異なる集団から算出したキャリア率を示したが、35-39 歳の HBV キャリア率と比べ、40-44 歳では高い値を示し 40 歳前後のキャリア率がやや断続的であった。20 歳前後の HBV キャリア率は、連続的であると考えられる。

推計 HCV、HBV キャリア数

全年齢層における推計 HCV キャリア数の合計は、807,903 人（95%CI：68.0-97.4 万人）となった。全年齢層における推計 HBV キャリア数の合計は、903,145 人（95%CI：83.7-97.0 万人）となった。2005 年時点の国勢調査人口は、1 億 2728.6 万人であることから、全人口に占める「自覚症状がないまま社会に潜在している HCV キャリア」推計数の割合は、0.69%、同様に全人口に占める HBV キャリア数は 0.70% となった。

また、人口規模の大きい、関東、近畿、北陸東海地域において、HCV キャリア数は多く推計された。また年齢別では、肝がん好発年齢である 50 歳以上の高い年齢層に偏っていることが明らかとなった。

HBV キャリア数では、同様に人口規模の大きい地区および九州地域に多いと示され、また 50～59 歳の年齢層に偏っていた。

3) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について—出生年コホート別にみた解析—

各種健診で、HBs 抗原検査を受診した、447,587 人の受診者のうち、10,019 人 (2.24%) が HBs 抗原陽性であった。

男性の HBs 抗原陽性率は 2.66% (5,246 / 197,330)、女性の HBs 抗原陽性率は 1.91% (4,773 / 250,257) と、男性の方が高率であった。(p<0.0001)

1915~1920 年出生群 (3.86%) と 1941~1950 年出生群 (2.66%) にピークが認められた。ほぼすべての出生年で男性の陽性率が女性の陽性率に比べ高率であった。

1986 年 4 月から 2009 年 3 月までの間に、各種健診で HBs 抗体検査を受診した、219,665 人 (出生年 1911 年~1989 年) の HBs 抗体陽性率は、25.63 % であった。HBs 抗体陽性率は、出生年 1940 年までの群では、30%以上の高い値を示していた。しかし、1941 年以降の出生群では HBs 抗体陽性率は 30%を切り、以後明らかな減少を示していた。

HBV 母子感染予防が全面実施に移された 1986 年以降に出生した集団における HBV キャリア率は 0.04%と極めて低率であることがわかった。また、感染源としての HBV キャリアの減少に伴い、自然感染により獲得した HBs 抗体陽性率も低下し、その頻度は HBV 母子感染予防事業開始後の 14 年間、一貫して減少し続けていることも明らかになった。

4) 青年層における HBs 抗体陽性率及び「HB ワクチン」接種後の HBs 抗体獲得率に関するパイロット調査

対象とした医歯学生 419 人において HBs 抗原陽性率は 0.50% (95%CI: 0.0~1.19%)、HBs 抗体陽性率は、2.24% (同: 0.79~3.69%) であった。HB ワクチン接種後の HBs 抗体獲得率は接種脱落者を含めると 83.9%であった。

本大学では HB ワクチン 2 回接種により抗体を獲得した場合には、3 回目のワクチンを接種しないプロトコールである。しかし、2 回接種後の HBs 抗体獲得率をみると 37.7%と低く、また、3 回接種後の HBs 抗体価は、明らかに高い値を示した。今後、HB ワクチン接種後の経時的な HBs 抗体価の推移を観察し、3 回接種を 1 クールとするプロトコールへの変更も考慮する必要があると考えられ

た。

3. ウイルス肝炎の長期予後の解明

1) 献血を契機に見出された HCV キャリアの長期予後、病態解明に関する追跡調査

調査対象者 1,021 例の解析により、下記の結果が得られた。

- 1) 病院初診の段階で 529 例 (51.9%) が慢性肝炎、5 例 (0.5%) が肝硬変、3 例が肝がん、1 例が急性肝炎と診断された。
- 2) 初診の段階で慢性肝炎と診断された 529 例のうち診断時点において、直ちに治療を開始すべきであると判断されたのは 242 例 (46%) であった。
- 3) 死亡例は 27 例で死因が HCC だったのは 11 例 (40%)、他臓器がんなどの他因死 16 例 (60%) であった。
- 4) IFN 投与を受けずに HCVRNA の陰性化が認められたのが 4 例あった。
- 5) 前回調査時 (2003 年) に治療や経過観察を継続できず診療より脱落していた 692 例中、治療を再開したのは 99 例でそのうち 43 例が IFN 治療を新規導入/再投与をしたことが明らかとなった。

また、初診時から 5 年以上経過観察可能であった 505 例について、下記の結果が得られた。

- 6) IFN 治療を受けたのは 310 例 (平均観察期間 13.8 年) であり、うち 130 例 (42%) は HCVRNA の消失を認め、30 例は現在投与中である。IFN 治療を受けていないのは 194 例 (同 11.8 年) であった。
- 7) 肝がんへの進展は IFN 治療を受けていない 194 例中 12 例 (6.2%)、受けた 310 例では 23 例 (7.4%) で認められた。また、慢性肝炎からの肝発がん 9 例、IFN 治療著効例からの肝発がん 4 例も認めた。

2) 高齢者 C 型肝炎の進行・発癌に関する解析と治療介入の効果

IFN 無治療 1463 症例の男女比は 660:803 と女性が多く、年齢の中央値は 65 歳 (60~88 歳) であった。IFN 無治療 1463 例について、累積発癌率は 5 年 13.1%、10 年 29.9%、15 年 45.5%、20 年 55.1% であった。また生存率では、5 年 92.9%、10 年 76.6%、15 年

54.3%、20年37.2%であった。血小板数を高値群(15万/mm³以上)・中間値群(10万以上15万/mm³未満)・低値群(10万/mm³未満)の3群に分けて検討すると、5年発癌率はそれぞれ5.1%、14.2%、32.1%、10年発癌率は14.0%、34.2%、63.4%であった(P<0.0001)。同様に各群の5年生存率は97.9%、95.9%、86.8%、10年生存率は90.7%、78.6%、52.5%であった(P<0.0001)。

C型肝炎ウイルス陽性の高齢者で、生存に寄与する独立要因を求めると、血小板数(P<0.001)、男性(P<0.001)、高齢(P<0.001)が挙げられた。

高齢C型肝炎患者のうち、血小板数は生存期間と有意な相関を示し、低値・中間値群では医療介入による予後改善が望まれた。

3) 肝硬変症および早期肝細胞がん治療の進歩に伴う、幹細胞癌早期発見のための新しいmodality導入の検討

サーベイランスによる肝細胞癌早期発見の有用性の検討を肝細胞癌の患者1,074名を対象とした結果、HCCの特徴については、Group A(大学病院にて定期的なサーベイランス)ではGroup B(他病院にて定期的なサーベイランス)、Group C(有症状による病院受診)に比べて最大腫瘍径は小さく腫瘍個数はすくなかった。また、Group BではGroup Cに比べ最大腫瘍径は小さく腫瘍個数はすくなかった。

ミラノ基準と治療については、HCC患者1,074例のうち650例[Group A; 192名、Group B; 374名(69%)、Group C; 84名(28%)]でミラノ基準を満たしていた。Group別の比較ではGroup AがGroup B、Cに比べ、Group BはGroup Cに比べ有意に高頻度にミラノ基準を満たしていた。

5年生存率については、Group Aは58%、Group Bでは43%、Group Cでは23%であった。Group AではGroup B、Cに比べて優位に生存期間が延長していた。

画像診断の進歩が早期肝細胞癌の発見向上につながるかを検討するために、症例を1995年-2000年(前半)までと2001年-2006年(後半)に分けて比較したところ、サーベイランスを行ったGroup A、Group Bでの最大腫瘍径、腫瘍個数、遠隔転移、脈

管浸潤の頻度、ミラノ基準を満たす頻度に時期別の相違はなかった。しかし、根治的治療を受けられた頻度は後半のほうが高く、治療予知のある状態で発見されていることが示唆された。しかし、サーベイランスが行われていないGroup Cでは時期別に差は見られなかった。

2006年までに用いられていた画像診断装置に比較し、外来でも簡単に行うことができるプリモビストMRIやソナゾイド腹部超音波検査の導入は、より早期の肝細胞癌結節の検出に有用な役割を果たすことが示唆された。

4) ウイルス肝炎の腫瘍マーカーの変動から見た肝細胞癌発生の予知(B型とC型の比較)

発癌に関与する因子を多変量解析(変数増加法)で検討すると、B型慢性肝疾患では血小板、 γ GTP、HBVDNA量、AFP、核酸アナログの使用の有無が選択された。一方、C型慢性肝疾患では、性、血小板、 γ GTP、CHE、AFP、インターフェロン治療の有無とその効果が選択された。B型およびC型慢性肝疾患ともに多変量解析からAFPを除くとALT値が選択された。以上、血液生化学値および腫瘍マーカー値の経時的な測定結果から、発癌を抑制するにはAFPを10ng/mL以下に保つことがより重要と考えられた。特にC型慢性肝疾患ではたとえALTが低値であってもAFP10ng/mLを超える場合にはAFPを低値に保つ積極的な治療が必要と考えられた

4. 肝炎ウイルス感染の分子・ウイルス学的、感染論的研究

1) NATにより補足されたHBVDNA陽性およびHCVRNA陽性検体数から推定した都道府県別のHBV、HCV感染のリスクについて

各都道府県の採血本数(平成18年)10万本あたりの感染初期例発生件数を計算したところ、HBVについては、採血本数10万本あたり20~24の東京都をはじめ、神奈川県、大阪府、兵庫県、福岡県といった都市部と中国、四国、九州の一部で頻度が高く、特に

九州では長崎県、沖縄県以外はすべての県で高い傾向にあった。

HCVについては、採血本数10万本あたり5以上で栃木県が最も頻度が高かったが、次いで愛知県、滋賀県、広島県、福岡県、大分県と明確な地域性が認められなかった。

また、現在HBVの感染で問題となっている欧米型の遺伝子型Aの新規初期頻度を同様に算出すると、東京都が採血本数10万本あたり5以上で一番高かった。次いで10万本あたり4~5の大阪府・沖縄県・静岡県が続き、同3~4の神奈川県・愛知県・千葉県で頻度が高かった。

C型肝炎ウイルスについての基礎研究に関する情報では、報告された論文を項目に分けてホームページ上で解説した。今後、新たに発表される論文、学会等で報告される内容も順次加えていく予定である。

2) HCIG 候補の有用性の検討

pseudo viruses を用いた in vitro での感染実験により、この HCIG 候補には、感染増殖/virus 活性の抑制能が認められ、特に genotype 1b に対する感染阻止能がある可能性が示唆された。今後、genotype 1b の接種材料を用いた実験により、感染阻止能の確認が期待できることが示唆された。

5. 肝炎診療に関する情報収集・提供システムの構築

1) 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、およびインターネット等による情報の提供

急性肝炎に関する情報では、1999年4月から2002年5月までの急性肝炎症例の情報をまとめ、感染研発行の感染症発生動向調査週報において発表した。現在2002年5月以降の情報をまとめているところである。

慢性肝炎に関する情報では、ホームページを通じて以下の内容を発表している。

- (1) 検診等による C 型肝炎検査の重要性を研究班の data を示した。
- (2) 検診で陽性と判定されても IFN 治療を受けないケースが多いことから IFN 治療費助成などの情報を掲載している。
- (3) 健診と治療の病院間連携の問題については、この問題に対する研究班の試みを紹介し、診療ネットワークの構築と積極的な運用が地域の患者の予後に与える重要性を伝えている。

D. 結論

1. 「肝炎ウイルス 検査」の現状把握（「肝炎ウイルス検査」「肝炎診療ネットワーク」の現状把握と問題点の提示）

1) 「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うため、2007年4月から2009年3月までのHCV 検診受診者46,889人を対象に検討を行ったところ、高感度のHCV 抗原検査を用いた場合、HCV-RNA 検査を待たずに現行検査手順と同等の検査精度を維持できる可能性が高いと考えられた。

2) 肝炎ウイルス 検診陽性者の追跡調査（岩手県、石川県、岡山県）を行った結果、医療機関への受診率はB型陽性者・C型陽性者ともに、91～93%と高く、肝臓専門医への受診率も59～76%と良好であった。現在、通院継続している割合はB型陽性者・C型陽性者62～80%であった。通院中止の理由としては、担当医から「通院しなくてよいと言われた」が多く59～70%を占め今後の課題のひとつと考えられた。

また、C型陽性者のIFN 治療施行率は34.3%であったが、「一度もIFNを受けたことのない理由」として「副作用」が心配であるほかに「担当医からIFN 不要と言われた」「IFNの説明がなかった」等があげられ、未だに5人に1人はIFNの説明がなされていない現状が明らかとなり、医療従事者の意識の向上が望まれた。疾患の病態の差はあるもののB型陽性者はC型陽性者に比べてフォローが不十分な傾向があった。

3) 肝炎ウイルス 検診陽性者の追跡調査（広島県）を行った結果、検診後の医療機関への受診状況（少なくとも1度）は、B型陽性者では78%、C型陽性者では93%と高い受診率を示した。医療機関を受診したC型陽性者のうち、IFN 治療を受けた・受けているのは25%であり、その86%が専門医療機関での受診であった。IFN 治療をしていない理由としては、約7割が、本人の意思だけでなく、病態や患者背景に基づいた医師の判断や説明が影響していると推定された。

4) 茨城県における肝炎対策事業の現況について、職域健診と住民基本健診の比較を行った結果、一般住民基本健診に加え、職域健診における肝炎検査実施の向上や県内の非専門医の間のIFN 治療の充実化をはかり、地域格差を軽減することが重要であることが挙げられた。

5) 石川県における肝炎ウイルスキャリアの現状解析と診療ネットワーク構築については、平成14～18年度の肝炎ウイルス 検診にて見出された症例のデータベースをもとにしたフォロー事業としての調査から、継続して医療機関で経過観察されているのはC型では53.2%～63.2%であった。

少なくとも1度は医療機関を受診した症例は、B型陽性者で49～100%、C型陽性者で80～100%と高値であった。肝炎ウイルス 検診陽性者の追跡調査から「現在通院をやめている」のはB型陽性者35%、C型陽性者17%あり、理由として「通院しなくてもよいと言われた」が6割以上と多く、今後の検討課題と考えられた。

一方、IFN 施行率はC型陽性者全体では36%であり、IFN 治療を受けなかった理由は、「副作用が心配」「しなくてよい」「IFN 療法導入の説明がなかった」の回答が多く、今後の検討課題と考えられた。

6) 岩手県における肝炎 検診と肝疾患診療ネットワークの現状について、当県で検診で発見されたHBV、HCV キャリアの実態を検討するために年1回行っている医療機関へのアンケートによる追跡調査結果から、検診で発見されたほとんどのHBV キャリアは医療機関を受診していた。HBV キャリアの医療機関受診率に比べてHCV キャリアの同率は低いが徐々に向上したことが明らかとなった。

肝炎ウイルス 検診により初めてHCV キャリアと診断された割合は見つかったキャリアの半数であった。

HBV キャリアでは、病態の変動はほとんど認められなかったが、HCV キャリアでは、改善例より進行例が明らかに多く認められた。

ていることが明らかになった。

2. 肝炎ウイルス キャリアの実態把握

1) わが国における肝がん死亡の地理的分布の検討では、この35年間に、死亡率の増加とともに、駿河湾沿岸、大阪湾沿岸、中国地方の瀬戸内沿岸、北九州に高死亡率市町村が集積し、肝がん死亡率の西高東低傾向が顕著になった。肝がん死亡の経年推移を7期間別、都道府県別にみると、地域ごとの特性が認められた。

地域ごとの肝がん死亡の推移を疫学的基礎資料とした、地域ごとの肝炎肝がん対策が必要であることが明らかとなった。

2) 初回献血者集団および節目検診受診者集団における出生年別キャリア率をもとに推計したHCV、HBVキャリア数（患者として通院入院しているキャリアを除く）の検討では、全年齢層における推計HCVキャリア数の合計は807,903人（95%CI:68.0-97.4万人）、同推計HBVキャリア数の合計は、903,145人（95%CI:83.7-97.0万人）となった。国勢調査人口（2005年時点）は、1億2728.6万人であることから、全人口に占める「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCVキャリア」推計数の占有割合は、0.69%、同「HBVキャリア」推計数の占有割合は0.70%となった。

3) 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について、出生年別にみた解析を行った結果、岩手県予防医学協会の各種健診受診者のHBs抗原陽性率は2.24%と低い値であった。出生年別にHBs抗原陽性率をみると、1915～1920年出生群（3.86%）と1941～1950年出生群（2.66%）にピークが認められた。

同各種健診でのHBs抗体陽性率は、全体で25.6%であった。出生年1940年までの群では30%以上の高い値を示したが、1941年以降の出生群では30%を下回り、以後減少を示した。

HBV母子感染予防が全面実施に移された1986年以降に出生した集団におけるHBVキャリア率とHBs抗体陽性率の検討から、HBV母子感染予防事業が効果的に運用され

4) 青年層におけるHBs抗体陽性率及び「HBワクチン」接種後のHBs抗体獲得率に関する検討を行った結果、対象419人中HBs抗原陽性率、HBs抗体陽性率いずれも極めて低い値であった。HBワクチン接種後の抗体獲得率は83.9%（ITT）であった。

今後、HBワクチン接種後の経時的なHBs抗体価の推移を観察し、全3回の接種プロトコルをさらに推奨する必要があると考えられた。

また「HBワクチン」製剤の接種時には、十分な転倒混和が必要であることが定量的に明らかとなった。

3. ウイルス肝炎の長期予後の解明

1) 献血を契機に見出されたHCVキャリアの長期予後および病態解明に関する検討では、初診時の臨床診断では、529例（51.9%）が慢性肝炎、5例（0.5%）が肝硬変、3例が肝がん、1例が急性肝炎と診断された。また、初診時の臨床診断により慢性肝炎と診断された529例のうち、直ちに治療を開始する必要があると判断されたのは242例（46%）であった。

IFN投与を受けずにHCV RNAの陰性化が認められたのは4例であった。

前回調査時（2003年）に治療や経過観察を継続できず診療より脱落していた692例中、治療を再開したのは99例、そのうち43例がIFN治療を新規導入/再投与をしたことが明らかとなった。

2) 高齢者C型肝炎の進行・発癌に関する解析と治療介入の効果についての検討を行った結果、C型肝炎ウイルス陽性の高齢者で、生存に寄与する独立要因を求めると、血小板数、男性、高齢が挙げられた（いずれも $P<0.001$ ）。

高齢C型肝炎患者のうち、血小板数は生存期間と有意な相関を示し、低値・中間値群では医療介入による予後改善が望まれた。

3) 肝硬変症および早期肝細胞がん治療の進歩に伴う、幹細胞癌早期発見のための新しいmodality導入の検討を行った結果、サーベイ

ランスによる肝細胞癌早期発見の有用性の検討では、Group A（大学病院にて定期的なサーベイランス）では Group B（他病院にて定期的なサーベイランス）、Group C（有症状による病院受診）に比べて最大腫瘍径は小さく腫瘍個数は少なく、5年生存率も有意に延長した。

画像診断の進歩により近年のサーベイランスでは根治的治療を受けることができる治療予知のある状態で発見されていることが示唆された。

2006年までに用いられていた画像診断装置に比較し、プリモビストMRIやソナゾイド腹部超音波検査の導入は、外来でも簡単に行うことができることから、より早期の肝細胞癌結節の検出に有用な役割を果たすことが示唆された。

4) ウイルス肝炎の腫瘍マーカーの変動から見た肝細胞癌発生の予知（B型とC型の比較）について検討を行った結果、血液生化学値および腫瘍マーカー値の経時的な測定結果から、発癌を抑制するにはAFPを10ng/mL以下に保つことがより重要と考えられた。特にC型慢性肝疾患ではたとえALTが低値であってもAFP10ng/mLを超える場合にはAFPを低値に保つ積極的な治療が必要と考えられた

4. 肝炎ウイルス 感染の分子・ウイルス学的、感染論的研究

1) NATにより補足されたHBVDNA陽性およびHCVRNA陽性検体数から推定した都道府県別のHBV、HCV感染のリスクについて検討した結果、HBVについては、東京都、神奈川県、大阪府、兵庫県、福岡県といった都市部と中国、四国、九州の一部で頻度が高く、特に九州地域では長崎県、沖縄県以外の県で高い傾向にあった。また、HCVについては、栃木県が最も頻度が高かったが、明確な地域性が認められなかった。

また、現在HBVの感染で問題となっている欧米型の遺伝子型Aの新規初期頻度を同様に算出すると、東京都が一番高く、大阪府・沖縄県・静岡県が続ぎ、神奈川県・愛知県・千葉県で頻度が高くなっていることが明らかとなった。

2) HCIG候補の有用性の検討をin vitroで行った結果、今後、genotype 1bの接種材料を用いた検討を行うことにより、感染阻止能の確認が期待できることが示唆された。

5. 肝炎診療に関する情報収集・提供システムの構築

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、およびインターネット等による情報の提供では、国立感染症研究所のホームページ内に準備したサイトで、届け出のあった急性肝炎症例のデータベース情報、疫学と肝炎の基礎研究に関する情報を中心に内容を更新中である。なお、2008年12月に設置された国立国際医療センター肝炎情報センターと連携を取り合い整備している。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

〈書籍〉

- 1) 田中純子、吉澤浩司
肝炎ウイルス感染発生時の対処と再発防止策
透析療法ネクスト 感染症対策
医学図書出版株式会社、東京、2009、92-98
- 2) 日野啓輔、沖田 極
肝炎検診によるウイルス肝炎の実態はどうなっているのか？
現場の疑問に答える肝臓病診療のQ & A
中外医学社、東京、2009、2-4

〈雑誌〉

- 1) Noda I, Kitamoto M, Nakahara H, Hayashi R, Okimoto, T Monzen Y, Yamada H, Imagawa M, Hiraga N, Tanaka J, Chayama K
Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus
Journal of Gastroenterology, 45(1), 105-112, 2009
- 2) 片山恵子、田中純子
透析患者のウイルス肝炎の起源 院内感染とその予

- 防策
臨牀透析, 25(9), 51-58, 2009
- 3) 田中純子、片山恵子
肝癌発生の疫学
内科, 104(4), 614-620, 2009
- 4) 田中純子
肝がん予防策としてのウイルス性肝炎対策の効果
公衆衛生, 73(12), 894-899, 2009
- 5) Matsubara N, Kusano O, Sugamata Y, Itoh T, Mizui M, Tanaka J, Yoshizawa H
A novel hepatitis B virus surface antigen immunoassay as sensitive as hepatitis B virus nucleic acid testing in detecting early infection
Transfusion, 49, 585-595, 2009
- 6) 日野啓輔、仁科惣治、古谷隆和、是永匡紹
慢性肝障害における鉄代謝異常
血液フロンティア, 19(2), 65-73, 2009
- 7) 日野啓輔、石田 博、井上裕二、沖田 極
肝癌治療と医療経済学
日本臨牀 67 肝癌, 増刊号 3, 644-647, 2009
- 8) 吉岡奈穂子、日野啓輔
酸化ストレスの抑制はC型肝炎の肝発癌を抑制しうるか?
医学のあゆみ, 229(1), 83 - 88, 2009
- 9) 富山恭行、日高勲、日野啓輔
慢性C型肝炎の補助療法-グリチルリチン製剤等-
医学と薬学, 62(3), 396-403, 2009
- 10) 日野啓輔
酸化ストレスからみたC型肝炎の病態
Frontiers in Gastroenterology, 14(3), 11 - 22, 2009
- 11) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanoue T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M.
Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A.
J Clin Microbiol, 47, 1476-1483, 2009
- 12) Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Hino K, Skaiada I, Mizokami M
Direct cytopathic effects of particular hepatitis B virus genotypes in severe combined immunodeficiency transgenic with urokinase-type plasminogen activator mouse with human hepatocytes.
Gastroenterology, 136, 652-662, 2009
- 13) Tanaka, Y, Nishida, N, Sugiyama, M, Kurosaki, M, Matsuura, K, Sakamoto N, Nakagawa, M, Korenaga, M, Hino K, Hige, S, Ito, Y, Mita, E, Tanaka, E, Mochida, S, Murawaki, Y, Honda, M, Sakai, A, Hiasa, Y, Nishiguchi, S, Koike, A, Sakaida, I, Imamura, M, Ito, K, Yano, K, Masaki, N, Sugauchi, F, Izumi, N, Tokunaga, K, Mizokami, M.
Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.
Nat Genet, 41, 1105-1109, 2009
- 14) 西口修平、泉 並木、日野啓輔、鈴木文孝、熊田博光、伊藤義人、朝比奈靖浩、田守昭博、平松直樹、林 紀夫、工藤正俊
日本肝臓学会コンセンサス神戸 2000 : C型肝炎の診断と治療
肝臓, 50, 665 - 677, 2009
- 15) Nishina S, Korenaga M, Hidaka I, Shinozaki A, Sakai A, Gondo T, Tabuchi M, Kishi F, Hino K.
Hepatitis C virus protein and iron overload induce hepatic steatosis through the unfolded protein response in mice.
Liver Int, in press
- 16) Ohsawa M, Kato K, Itai K, Tanno K, Fujishima Y, Konda R, Okayama A, Abe K, Suzuki K, Nakamura M, Onoda T, Kawamura K, Sakata K, Akiba T, Fujioka T.
Standardized Prevalence Ratios for Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Adult Japanese Hemodialysis Patients
Journal of Epidemiology, 20(1), 30-39, 2010
- 17) Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.
Combination Therapy of Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Patients with Genotype 1b and Low-virus Load.
Internal Medicine, 48, 253-258, 2009
- 18) Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.
Significance and necessities of interferon therapy in elderly patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease.
American Journal of Medicine, 2009, 22, 479-486, 2009
- 19) Ikeda K, Kobayashi M, Someya T, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y,

- Kumada H.
Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis: a cohort study.
Journal Viral Hepatitis, 16, 437-443, 2009
- 20) Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, Kawamura Y, Saneto H, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H.
Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long term interferon in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis and thrombocytopenia.
Hepatology Research, 39, 439-447, 2009
- 21) Ikeda K, Arase Y, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.
Necessities of interferon therapy in elderly patients chronic hepatitis C.
The American Journal of Medicine , 122, 479-486, 2009
- 22) Arase Y, Suzuki F, Sezaki H, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Yatsuji H, Hirakawa M, Kobayashi M, Saitou S, Ikeda K, Kumada H.
The efficacy of interferon- β monotherapy for elderly patients with type C hepatitis of genotype 2.
Internal Medicine, in press
- 23) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Watahiki S, Iwasaki S, Kumada H.
Development of hepatocellular carcinoma in elderly patients with chronic hepatitis C with or without elevated aspartate and alanine aminotransferase levels.
Scand J Gastroenterol, in press
- 24) Torimura T, Nakamura T, Sivakumar R, Nakayama H, Otabe S, Yuan X, Yamada K, Hashimoto O, Inoue K, Koga H, Sata M
Epigallocatechin-3-gallate improves nonalcoholic steatohepatitis model mice expressing nuclear sterol regulatory element binding protein-1c in adipose tissue
Int J Mol Med , 24, 17-22 , 2009
- 25) Nagamatsu H, Hiraki M, Mizukami N, Yoshida H, Sumie S, Torimura T, Sata M
Phase II study of combination therapy of cisplatin Suspension in Lipiodol and 5-fluorouracil infusion for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis AP&T , in press
- 26) Nakano M, Ando E, Ryoko K, Torimura T, Sumie S, Takata A, Fukushima N, Kurogi J, Niizeki T, Iwamoto H, Tanaka M, Sata M
Recent progress in the management of hepatocellular carcinoma detected during a surveillance program in Japan
Hepatol Res , in press
- 27) 相崎英樹
生体膜脂質のC型肝炎ウイルス生活環における役割
膜, 34(5), 259-265, 2009
- 28) Liu HM, Aizaki H, Choi KS, Machida K, Ou JJ, Lai MM, SYNCRIP (synaptotagmin-binding, cytoplasmic RNA-interacting protein) is a host factor involved in hepatitis C virus RNA replication.
Virology , 386, 249-256, 2009
- 29) Hara H, Aizaki H, Matsuda M, Shinkai-Ouchi F, Inoue Y, Murakami K, Shoji I, Kawakami H, Matsuura Y, Lai MM, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T.
Involvement of creatine kinase B in hepatitis C virus genome replication through interaction with the viral NS4A protein.
J Virol. , 83, 5137-5147, 2009
- 30) Tsutsumi T, Matsuda M, Aizaki H, Moriya K, Miyoshi H, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Miyamura T, Suzuki T, Koike K.
Proteomics analysis of mitochondrial proteins reveals overexpression of a mitochondrial protein chaperone, prohibitin, in cells expressing hepatitis C virus core protein.
Hepatology, 50, 378-386, 2009
- 31) Mohsan S, Suzuki R, Kondo M, Aizaki H, Kato T, Mizuochi T, Wakita T, Watanabe H, Suzuki T
Evaluation of Hepatitis C Virus Core Antigen Assays in Detecting the Recombinant Viral Antigens of Various Genotypes.
J Clin Microbiol., 47, 4141-4143, 2009
- 32) Hmwe SS, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T
Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin.
Antiviral Res. , in press
- 33) 酒井明人、金子周一
特集 HCV検査と治療の最前線 HCVの最新療法 —DFPP療法を中心に—

- 医学と薬学, 62, 404-409, 2009
- 34) 酒井明人, 金子周一
特集 肝癌撲滅最前線 石川県の肝癌撲滅戦略 –
モデルケースとして
内科, 104(4), 661-665, 2009
- 35) 酒井明人, 金子周一
C型肝炎治療と遺伝子情報
治療学, 43(3), 295-298, 2009
- 36) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nature Genetics*, 41, 1105-1109, 2009
- 37) Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, Tanaka T, Yamaguchi K, Tanaka T, Ishikawa Y, Minegishi K, Gotanda Y, Yugi H, Uchida S, Satake M, Mizoguchi H, Tadokoro K. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors *Transfusion Medicine*, 19, 172-179, 2009
- 38) 内田茂治
献血者におけるB型肝炎ウイルスと輸血後肝炎感染制御, 5(6), 543-546, 2009
- 39) Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Hara T, Saitoh Y, Hirayama T, Doy M, Matsuzaki Y. The associated markers and their limitations for the primary screening of HCV carriers in public health examination. *Hepatol. Res*, 39(7), 664-674, 2009
- 40) 松崎靖司
肝疾患栄養管理におけるNSTのあり方
日本消化器病学会雑誌, 106(5), 639-645, 2009
- 41) 松崎靖司, 奥村敏之, 菅原信二, 徳植公一
肝癌に対する陽子線照射療法の現状
肝胆膵, 59(5), 881-818, 2009
- 42) 松崎靖司, 奥村敏之, 徳植公一
肝がん: 3) 放射線療法の位置づけ
腫瘍内科, 4(4), 313-320, 2009
- 43) Hirayama T, Mizokami Y, Honda A, Homma Y, Ikegami T, Saito Y, Miyazaki T, Matsuzaki Y. Serum concentration of 27-hydroxycholesterol predicts the effects of high-cholesterol diet on plasma LDL cholesterol level. *Hepatol Res.*, 39, 149-156, 2009
- 44) Honda A, Yamashita K, Hara T, Ikegami T, Miyazaki T, Shirai M, Guorong Xu, Numazawa M, Matsuzaki Y. Highly sensitive quantification of key regulatory oxysterols in biological samples by LC-ESI-MS/MS. *J. Lipid Res.*, 50, 350-357, 2009
- 45) Ikegami T, Matsuki Y, Tanaka Y, Mizokami M, Honda A, Hirayama T, Saito Y, Matsuzaki Y. Impact of determination of hepatitis B virus subgenotype and pre-core/core-promoter mutation for the prediction of acute exacerbation of asymptomatic carriers. *Hepatol Res.*, 39(4), 341-345, 2009
- 46) Miyazaki T, Doy M, Unno R, Honda A, Ikegami T, Itoh S, Bernard Bouscarel, Matsuzaki Y. Regulatory T cells and liver pathology in a murine graft versus host response model. *Hepatol Res.*, 39(6), 585-94, 2009
- 47) Miyazaki T, Bernard Bouscarel, Ikegami T, Honda A, Matsuzaki Y. The preventive effect of taurine against hepatic damage in a model of liver disease and hepatic stellate cells. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 643, 293-303, 2009
- 48) 宮崎照雄, 土井幹雄, 伊藤進一, 本多彰, 池上正, 松崎靖司
自己免疫性肝疾患類似GVHRマウスモデルの肝病変に対する制御性T細胞の関与
Minophagen Medical Review, 54(2), 70-72, 2009
- 49) Honda A, Yamashita K, Ikegami T, Hara T, Miyazaki T, Hirayama T, Numazawa M, Matsuzaki Y. Highly-sensitive quantification of serum malonate, a possible marker for de novo lipogenesis, by LC-ESI-MS/MS. *J Lipid Res.*, 50, 2124-2130, 2009
- 50) 池上正, 松崎靖司
肝細胞癌の腫瘍マーカー
診断と治療, 97(9), 1971-1974, 2009
- 51) 松崎靖司
C型肝炎と肝癌-肝炎から肝癌まで: とくに慢性C型肝炎治療の最近の見聞
理大科学フォーラム, 12, 14-19, 2009
- 52) 松崎靖司, 池上正, 斎藤吉史, 本多彰
C型肝炎の日常診療: インターフェロン治療が行えない場合の対応
Medicina, 47(3), 446-450, 2010
- 53) 池上正, 松崎靖司

- IFN 無効例に対する治療-線維化伸展の抑制・発癌の抑制をめざして-
 Medical Practice, 27(1), 147-151, 2010
- 54) Honda A, Miyazaki T, Ikegami T, Iwamoto J, Yamashita K, Numazawa M, Matsuzaki Y.
 Highly sensitive and specific analysis of steroid profiles in biological samples by HPLC-ESI-MS/MS.
 The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, in press
- 55) Katano Y, Kumada T, Nakano I, Toyoda H, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Goto H.
 Comparison of biochemical safety between PEG-IFN alpha-2a and PEG-IFN alpha-2b.
 Hepatogastroenterology, 56(90), 485-491, 2009
- 56) Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, Shiraki K, Takase K, Yamaguchi T, Hachiya H.
 B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C.
 AJR Am J Roentgenol., 193(4), 1037-1043, 2009
- 57) 豊田秀徳, 熊田卓, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 多田俊史
 【C型慢性肝炎のペグインターフェロンとリバビリン療法の治療成績と投与の工夫】 HCV genotype 1B・高ウイルス量症例における HCV Core・E1・NS5A 領域の変異とインターフェロン/ペグインターフェロン+リバビリンの反応性
 消化器科, 49(1), 69-78, 2009
- 58) Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T.
 Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response.
 Liver Int., 29, 120-125, 2009
- 59) Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M.
 Long-term followup in of patients with hepatitis C with a normal alanine aminotransferase.
 J Med Virol., 81, 446-451, 2009
- 60) Toyoda H, Kumada T, Sone Y.
 Impact of a Unified CT Angiography System on Outcome of Patients with Hepatocellular Carcinoma.
 AJR Am J Roentgenol., 192, 766-774, 2009
- 61) Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M.
 Incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C carriers with normal alanine aminotransferase levels.
 J Hepatol., 50, 729-735, 2009
- 62) Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H.
 Efficacy of peginterferon-alpha-2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C.
 Liver Int., 12, "Epub ahead of print", 2009
- 63) Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M.
 Differences in viral kinetics between genotypes 1 and 2 of hepatitis C virus after single administration of standard interferon-alpha.
 J Med Virol., 81, 1354-1362, 2009
- 64) Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, Osaki Y, Sata M, Fujiyama S, Kumada T, Sato K, Yamamoto S, Hinotsu S, Sato T.
 Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial.
 J Hepatol., 51, 1030-1036, 2009
- 65) Toyoda H, Kumada T.
 Pharmacotherapy of chronic hepatitis C virus infection - the IDEAL trial: '2b or not 2b (= 2a), that is the question?'
 Expert Opin Pharmacother., 10, 2845-2857, 2009
- 66) 高木万起子, 熊田卓, 竹島賢治, 乙部克彦, 高橋健一
 ソナゾイドによるルーチン造影超音波検査 肝腫瘍診断におけるソナゾイド造影超音波検査の症例ケーススタディ
 INNERVISION, 24, 68-70, 2009
- 67) 渥美裕之, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 高木万起子, 中野聡, 荒川恭宏, 藤森将志
 【肝細胞癌治療後の抗ウイルス療法は予後を改善するか】 B型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌の治療後の核酸アナログ投与
 消化器科, 48, 321-326, 2009
- 68) 熊田卓, 豊田秀徳
 【ウイルス性肝炎 最新治療コンセンサス】 C型肝

炎 ALT正常HCVキャリアの治療適応を考える
医学のあゆみ, 229, 65-70, 2009

- 69) 小川定信, 川地敏明, 船坂佳正, 石川照芳, 熊田卓
【RFAと造影エコー】 Radiofrequency ablation
(RFA) 効果判定における Gd-EOB-DTPA-MRI
(EOB-MRI) の有用性 造影エコーと比較して
映像情報 Medical, 41, 746-750, 2009
- 70) 高木万起子, 熊田卓, 竹島賢治, 乙部克彦, 高橋健一
ソナゾイドによるルーチン造影超音波検査
肝腫瘍診断におけるソナゾイド造影超音波検査の症
例ケーススタディ
INNERVISION, 24(2), 68-70, 2009
- 71) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A,
Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Yano M,
Toyoda H, Kumada T, Goto H.
Prevalence and clinical characterization of
patients with acute hepatitis B induced by
lamivudine-resistant strains.
J Gastroenterol Hepatol., [Epub ahead of print],
2010
- 72) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M,
Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M,
Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori
M.
Transient reappearance of serum hepatitis C
virus RNA observed by real-time PCR during
antiviral therapy with peginterferon and
ribavirin in patients with HCV genotype 1b.
J Clin Virol., [Epub ahead of print], 2010
- 73) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Sone Y,
Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi
H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M.
Incidence of hepatocellular carcinoma in
patients with chronic hepatitis B virus infection
who have normal alanine aminotransferase
values.
J Med Virol. , 82, 539-545, 2010

II. 分担研究報告

平成21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）

「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」

平成21年度 分担研究報告書

「HCV キャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証と今後の展開について

研究分担者 小山 富子 財団法人岩手県予防医学協会医療技術部長

研究協力者 佐々木純子 財団法人岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課長
岩手県予防医学協会ウイルス肝炎対策専門委員会

研究要旨

C型肝炎ウイルス検診のために、2002年度に設定された「HCV キャリアを見出すための検査手順」は、2003年度から一部変更され、「HCV 抗原検査」が追加して導入された。

この検査手順の妥当性の検証を、2007年4月から2009年3月までのHCV検診受診者46,889人を対象として行ったところ、HCV抗体中・低力価陽性、HCV抗原陰性群において、HCV抗体中力価群の中からHCV-RNA陽性（判定理由③）が1人見出された。この判定理由③によりHCVキャリアと判定された1人は、高感度（いわゆる第3世代）のHCV抗原検出系では陽性と判定されたことから、高感度のHCV抗原検出系を用いた場合、HCV-RNA検査の結果を待たずに現行の検査手順と同等のスクリーニングレベルを維持できる可能性が高いと思われた。

また、従来のHCV-RNA検出系からリアルタイムPCRへの切り換えに伴う検体（血清）必要量の増加に対処するために、血清検体を2倍希釈してリアルタイムPCRにより検出、測定したところ、現行のコバスアンプリコア法に劣らない検出感度（スクリーニングレベル）を維持できることが確認された。

以上の成績は、「HCV キャリアを見出すための検査手順」の簡便化、見直しを行なう準備状態が整いつつあることを示すものであると言える。

A. 研究目的

2003年4月から検査手順が一部変更されたC型肝炎ウイルス検診のスクリーニング検査法の妥当性について検証を行う。

HCV検診のスクリーニング検査法について、その妥当性の検討のためすでにHCV検診受診者180,520人（2003年4月～2007年3月）の検査データを検証し報告した。

今回はその後実施した、HCV検診受診者46,889人（2007年4月～2009年3月）の検査データを検証したので報告する。

また、核酸増幅検査（NAT）は、従来のコバスアンプリコア HCVv.2.0（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製）が測定試薬販売中止になった。2010年4月から、リアルタイムPCR法への切り替えに伴い、検体必要量が血清量として3.5ml（採血量7

～8ml) 必要となった。受診者の負担軽減を目的に、血清検体 2 倍希釈によるリアルタイム PCR 法を検討したので報告する。

B. 研究方法

期間：2007 年 4 月から 2009 年 3 月

対象：住民健康診査または 1 日人間ドックまたは職域検診において HCV 検診を受診した 46,889 人について、検査手順の妥当性を検証した。

検査方法：HCV 抗体の測定は AXSYM HCV・ダイナパックーII (アボット株式会社製) により、HCV 抗原の測定はオーソ HCV 抗原 ELISA テスト (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製) によった。

核酸増幅検査 (NAT) による HCV-RNA 定性検査は、コバスアンプリコア HCVv.2.0 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製) によった。

HCV-RNA の検討方法：HCV-RNA 最低検出感度である 15 IU/ml 付近に調整した検体を a.タックマン 2 倍希釈法、b.タックマン 10 倍希釈法、c.コバスアンプリコア法で各 20 回測定した。同様に陰性検体についても、a.b.c 3 法で各 20 回測定した。

倫理面への配慮：集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題は無いと判断した。

C. 研究結果

1. 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

AXSYM を第 1 次の HCV 抗体スクリーニ

ング検査として用いた HCV 検査の流れを図 1 に示した。

2007 年 4 月から 2009 年 3 月までに住民の健康診査・1 日人間ドック・職域検診において HCV 検診を受診した 46,889 人の HCV 抗体を測定したところ、測定値 1.0S/CO 以上で陽性であった者は 707 人 (1.51%) であった。HCV 抗体陽性者を群別したところ、AXSYM による測定値 100 S/CO 以上を示した「高力価群」は 169 人 (0.36%)、AXSYM による測定値 15～100 S/CO 未満を示した「中力価群」は 99 人 (0.21%)、AXSYM による測定値 1～15 S/CO 未満を示した「低力価群」は 439 人 (0.94%) であった。

「中力価群」及び「低力価群」計 538 人について HCV 抗原検査を実施したところ、44.4 fmol/l 以上を示し HCV 抗原が陽性と判定された者は 60 人 (0.13%)、陰性と判定された者は 478 人 (1.02%) であった。

HCV 抗原が陽性となった 60 人は全例 HCV-RNA が陽性であった。HCV 抗原が陰性であった 478 人中「中力価群」の中の 1 人が HCV-RNA 陽性であった。残る 477 人は HCV-RNA 陰性であった。

これにより HCV 抗体「高力価群」(判定理由①) の 169 人と「中・低力価群」で HCV 抗原陽性であった (判定理由②) 60 人、「中・低力価群」で HCV 抗原陰性、HCV-RNA 陽性 (判定理由③) 1 人の合計 230 人が「現在 C 型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、その率は 0.49% であった。

HCV 肝炎ウイルス検診を受診した 46,889 人中、判定理由③ (HCV 抗原陰性・HCV-RNA 陽性) により HCV キャリアと

判定された者は1人であった。この受診者背景は以下の通りであった。

【 受診者背景 】

- ・ 47歳女性
- ・ 2008年5月19日に職域検診を受診しHCVキャリアであることが明らかになった。
- ・ HCV抗体：65.7 S/CO、(中力価陽性)
- ・ HCV抗原 (ELISA)：21 fmol/l (陰性；基準値 44.4 fmol/l)、
- ・ 高感度 HCV 抗原 (ARCHITECT) 6.86fmol/l (陽性：基準値 3fmol/l)
- ・ AST：28 U/l
- ・ ALT：30 U/l
- ・ 精検医療機関からの回答：1998年8月17日に、既にHCV-RNA陽性であった。2008年インターフェロン治療を開始した。
2008年10月31日HCV-RNA検出せず。
2009年9月7日インターフェロン治療著効の判定。

2. リアルタイムPCRへの切り換えに伴う検体(血清)必要量の増加への対処

HCV-RNA最低検出感度である15 IU/ml付近に調整した検体を a.タックマン2倍希釈法、b.タックマン10倍希釈法、c.コバスアンプリコア法で各20回測定し、そのデータを表1に示した。同様に陰性検体についても、a、b、c 3法で各20回測定しそのデータを表2に示した。

HCV-RNA最低検出感度である15 IU/ml付近に調整した検体の検出率は、a.タックマン2倍希釈法が100%、b.タックマン10倍希釈法が35%、c.コバスアンプリコア法が90%であった。

同様に測定した陰性検体は、3法で各20回の測定を実施し、全て陰性であった。

D. 考察

1. 2003年4月からHCVの検査手順が一部変更され、HCV抗体「中・低力価群」にHCV抗原検査を実施し、陰性であった場合NATによるHCV-RNAを実施している。2007年4月から2009年3月までの2年間の新規受診者46,889人についても、現行検査手順によりHCVキャリアを、合理的に検出していることが確認された。

また、検証した46,889人中、判定理由③(HCV抗原陰性・HCV-RNA陽性)によりHCVキャリアと判定された者は1人であった。この1例の背景を見ると、検診受診時、インターフェロン治療中であった可能性が否定できず、現在再調査中である。

また、この1例は、高感度(いわゆる第3世代)によるHCV抗原検出系では陽性であったことから、高感度のHCV抗原検出系を用いた場合、NATによるHCV-RNA検査の結果を待たずにHCVキャリアの判定をしても、現行の検査手順と同等のスクリーニングレベルを維持できる可能性が高いと思われた。

また、NATによるHCV-RNA検査の従来法の試薬販売中止により、リアルタイムPCR法への変更が必要になった。

これにより、PCR用の採血量が従来3mlであったものが、7~8ml必要になり受診者の負担が増加することが明らかとなった。

今回、リアルタイムPCR法を実施するにあたり、血清検体を2倍希釈して測定する方法を検討したところ、現行のコバスアンプリコア法に劣らないデータが得られることが確認された。

E. 結論

1. 2003年度に変更されたHCVキャリアを見出すための検査手順について、2007年4月～2009年3月の新規受診者について検証したところ、合理的にHCVキャリアを検出していることが確認できた。

2. HCV抗原検査に高感度のHCV抗原検出系を用いた場合、NATによるHCV-RNA検査の結果を待たずにHCVキャリアの判定をしても、現行検査手順によるスクリーニングレベルを維持できる可能性が高いと思われた。

3. NATによるHCV-RNA検査、リアルタイムPCR法において、血清検体を2倍希釈して測定する方法を検討したところ、現行のコバスアンプリコア法に劣らないスクリーニングレベルを維持できることが確認された。

これにより、現行の採血量が維持できることから、この方法は受診者負担の軽減の観点から、有効であると思われた。

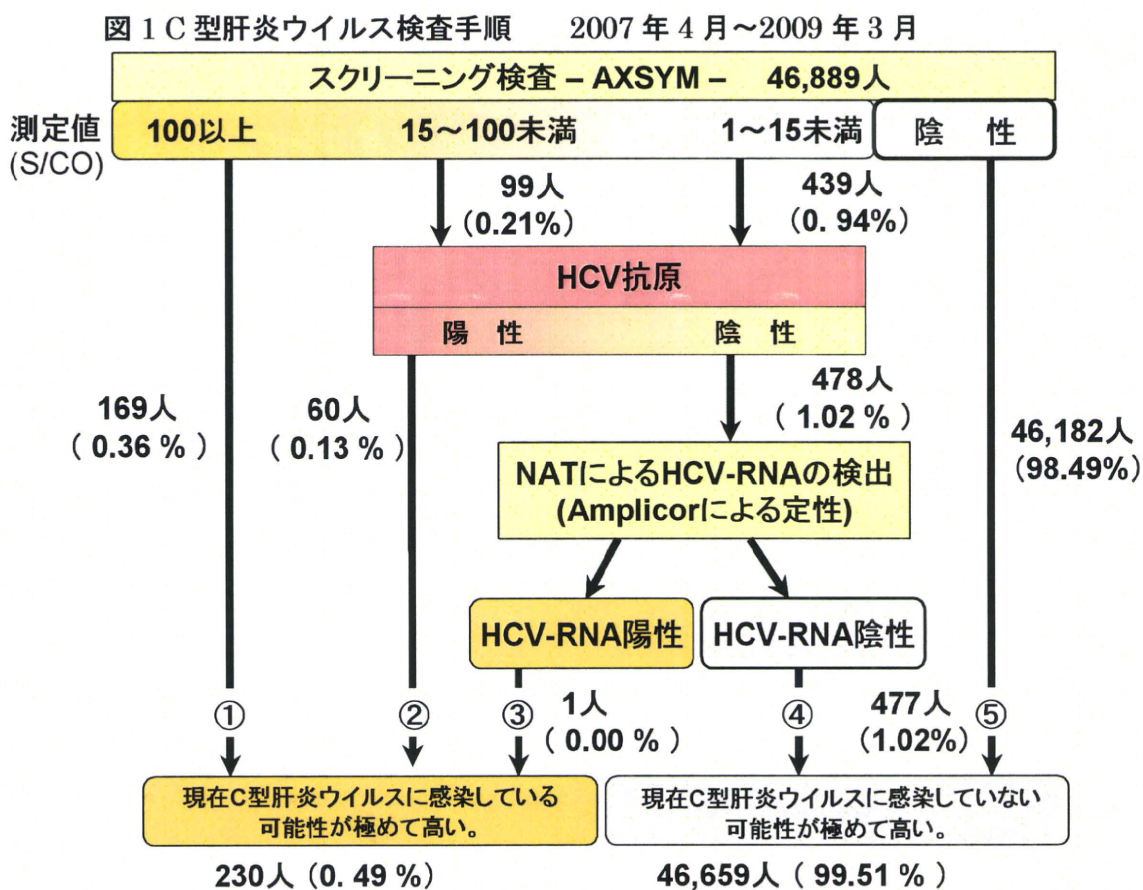


表1 陽性検体を感度付近に調整し各々20回測定した結果

	タックマン2倍希釈法	タックマン10倍希釈法	コバスアンプリコア
1	17 IU/ml	<15 IU/ml	(+) 1.733
2	<15 IU/ml	<15 IU/ml	(+) 2.001
3	<15 IU/ml	<15 IU/ml	(+) 1.629
4	<15 IU/ml	<15 IU/ml	(+) 1.696
5	<15 IU/ml	<15 IU/ml	(+) 2.437
6	<15 IU/ml	<15 IU/ml	(+) 2.791
7	<15 IU/ml	<15 IU/ml	(+) 2.773
8	<15 IU/ml	Neg	(+) 2.284
9	<15 IU/ml	Neg	(+) 1.099
10	<15 IU/ml	Neg	(+) 2.085
11	<15 IU/ml	Neg	(+) 2.290
12	<15 IU/ml	Neg	(+) 2.661
13	<15 IU/ml	Neg	(+) 1.170
14	<15 IU/ml	Neg	(+) 2.852
15	<15 IU/ml	Neg	(+) 2.597
16	<15 IU/ml	Neg	(+) 3.308
17	<15 IU/ml	Neg	(+) 1.442
18	<15 IU/ml	Neg	(+) 2.445
19	<15 IU/ml	Neg	Gray 0.924
20	<15 IU/ml	Neg	Gray 0.536
陽性率	100%	35%	90%

タックマン法 「<15 IU/ml」は、測定下限未満であるが、「HCV-RNA検出」を意味する。