

- hepatocellular carcinoma in mice. Takuji Torimura, Michio sata, et al. International Liver Cancer Association, Thirs Annual Conference, Milan.
5. Mechanisms of antitumor effect of VEGF Trap for hepatocellular carcinoma in mice. Takuji Torimura, Michio sata, et al. 第 68 回日本癌学会学術総会 横浜
 6. 切除不能 Stage IV-A 肝細胞癌に対するリザーバー動注療法の有用性及び後因子。新関敬、鳥村拓司、佐田通夫、ほか。第 24 回筑後 DDF、久留米。
 7. 切除不能脈管浸潤陽性肝細胞癌に対するリザーバー動注化学療法の予後因子。新関敬、鳥村拓司、佐田通夫、ほか。JDDW(第 13 回日本肝臓大会) 京都
 8. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞造影相を中心とした肝細胞癌診断の分化度別検討。高田晃男、鳥村拓司、佐田通夫ほか。第 45 回日本肝癌研究会、福岡
 9. Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の肝細胞造影相における肝細胞癌の検討;Dynamic study における血流診断との比較。高田晃男、鳥村拓司、佐田通夫ほか。JDDW, 京都
 10. 肝細胞癌における腫瘍肉眼型野治療前予測の重要性。住江修治、鳥村拓司、佐田通夫ほか。JDDW, 京都

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

1) 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

高感度 AFP-L3 測定による肝がん早期発見のためのプロトコルの構築とその有用性の検証-特に AFP 低値例（20ng/mL未満）を対象として

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科部長

研究要旨：最近開発された高感度AFP-L3分画の測定法を用いて、診断では2000年1月から2004年12月までの5年間に経験したHCV抗体陽性の肝細胞癌（HCC）393例とコントロールとして同期間に経験し、無作為に抽出されたHCV抗体陽性慢性肝炎（CH）88例、肝硬変非発癌例（LC非発癌）246例、肝硬変発癌例（LC発癌）81例、計334例を対象として検討した。一方、予後を見るために1995年1月から2007年の期間に肝切除、局所療法もしくは肝動脈化学塞栓療法（TACE）が施行され局所がコントロールされたと判断した270例を対象として検討した。AFP-L3分画カットオフ値を7%として診断率を検討すると感度、特異度、PPV（positive predictive value）、NPV（negative predictive value）はそれぞれ39.6%、85.6%、70.7%、60.1%であり、AFP低値例（20ng/mL未満）での測定も可能となった。一方、同様にカットオフ値を7%として予後を検討すると、陰性例と陽性例の5年生存率はそれぞれ67.7%と39.6%で陽性例において予後が不良であった。AFP-L3分画はHCCの悪性度をみるマーカーとして有効と考えられ、AFP低値例でも7%以上の症例の治療選択には十分注意を要すると考えられた。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器科 医長
多田俊史 大垣市民病院消化器科 医長
杉原潤一 岐阜県総合医療センター消化器科 部長

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）には α -fetoprotein（AFP）、lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein（AFP-L3%）および DCP（des-gamma-carboxy prothrombin あるいは protein induced vitamin K absence-II：PIVKA II）の3種類の腫瘍マーカーがあり、日常臨床においては適宜組み合わせで測定されている。2009年4月からはAFPとDCPの2つの腫瘍マーカーの同時測定が保険診療上認められた。また、肝癌診療ガイドライン（2009年版）では、対象者を高危険群（B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変）と超高危険群（B型肝硬変、C型肝硬変）に分け、前者では6ヶ月に一度の超音波検査と腫瘍マーカー（AFPとAFP-L3%とDCP）の測定を、後者では3-4ヶ月毎の超音波検査と腫瘍マーカーの測定に加え6-12ヶ月毎のCT/MRI検査（Option）が推奨されている。

AFP-L3%はAFPの特異性を向上させることを目的としてAFPの複合型糖鎖の癌性変化の一つをとらえたものである。従来の測定法では、測定限界が高く、AFP低値例でのAFP-L3%の検討は困難であった。今回われわれは高感度化された全自動蛍光免疫測定装置（ μ TAS Wako i30）を用いて肝細胞癌と慢性肝疾患においてAFP-L3%を測定したので、その臨床的意義について述べる。

B. 研究方法

対象1（診断検討）：2000年1月から2004年12月までの5年間に経験したHCV抗体陽性のHCC393例である（対照群の設定のため今回はHCV陽性例に限り検討した）。対照（非HCC）は、同期間に経験し、無作為に抽出さ

れたHCV抗体陽性慢性肝炎（CH）88例、肝硬変非発癌例（LC非発癌）246例（3年以上経過観察し発癌していない症例）、肝硬変発癌例（LC発癌）81例（経過観察開始後1年後以上に発癌症例）の計334例である。

対象2（予後検討）：1995年1月から2007年までに大垣市民病院で診断したHCC1004例中、血清が保存され、診断時のAFPが20ng/mL未満、Child-Pugh分類AもしくはB、初回治療として肝切除、局所療法（経皮的エタノール注入療法〔PEIT〕、ラジオ波焼灼療法〔RFA〕など）もしくは肝動脈化学塞栓療法（TACE）が施行された270例である。肝切除は122例に、RFAは75例に、PEITは20例に、TACEは53例に行われ初回治療で病変がコントロールされたと判断された症例を対象とした。

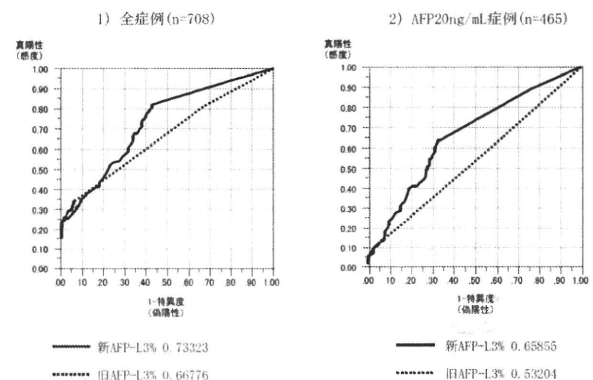
高感度法ではAFP濃度2ng/mL（L1およびL3が0.3ng/mL以上）までAFP-L3%の測定が可能となり、AFPの検出限界は0.3ng/mLとなった。

C. 研究結果

1) 旧測定法と新測定法の比較

全症例708例での背景因子を作成したROC（receiver operating characteristic）カーブを図1に示す。旧測定法のAUROC（The area under ROC curve）は0.66773、新測定法のAUROCは0.73323であり明らかに改善して

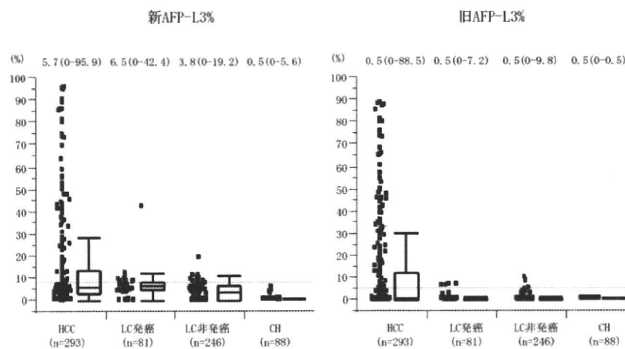
図1. 新AFP-L3と旧AFP-L3の比較（ROC曲線から）



いる。また、AFP20ng/mL未満の465例に限ると旧測定法のAUROCは0.53204で正確に測定できていないと考えられる。新測定法ではAUROCは0.65855となり低値例でも診断的価値が認められる。

一方、旧測定法と新測定法で、HCC、LC非発癌、LC発癌、CHの4群でAFP-L3%を比較したものが図2である。中央値（レンジ）で表現してある。旧測定法の中央値はすべて0.5%となっているが、新測定法ではHCC、LC発癌、LC非発癌での中央値が測定可能となっている。このように新測定法はAFP低値例での診断的価値が高いことがわかる。

図2、HCV陽性慢性肝疾患における新AFP-L3%と旧AFP-L3% (n=708)



2) 高感度AFP-L3%によるHCCの診断

表1はHCC293例と非HCC334例（CH88例、肝硬変LC非発癌246例）でカットオフ値を変えて感度と特異度を検討したものである。AFP-L3%のカットオフ値を5%、7%、10%に設定すると感度と特異度はそれぞれ54.3%と70.7%、39.6%と85.6%、30.4%と97.6%であった。カットオフ値を7%ではPPV (positive predictive value) は70.7%、NPV (negative predictive value) は61.8%であった。

表1、各種腫瘍マーカーのカットオフ値と感度・陽性率 (HCC群[n=293] vs 非HCC群[n=334、LC非発癌+慢性肝炎])

腫瘍マーカー	カットオフ値	HCC 感度	非HCC 特異度
AFP (ng/mL)	>20	57.7%	86.2%
	>200	24.6%	99.4%
AFP-L3% (%)	>5%	54.3%	70.7%
	>7%	39.6%	85.6%
	>10%	30.4%	97.6%
DCP (mAU/mL)	>40	58.0%	92.1%

表2、腫瘍マーカーの組み合わせによる感度・特異度 (カットオフ値 AFP: 20 ng/mL)、AFP-L3%: 7%、DCP: 40mAU/mL)

腫瘍マーカー	HCC 感度	非HCC 特異度
AFP+AFP-L3%	65.5%	75.4%
AFP+DCP	77.1%	80.9%
AFP-L3%+DCP	66.2%	80.9%
AFP+AFP-L3%+DCP	80.2%	72.0%

表2にAFP-L3%のカットオフ値を7%とした場合の腫瘍マーカーの組み合わせによる感度と特異度を示す。AFP+AFP-L3%、AFP+DCP、AFP-L3%+DCP、AFP+AFP-L3%+DCPの感度と特異度はそれぞれ65.5%と75.4%、77.1%と80.4%、66.2%と80.9%、80.2%と72.0%であり併用の効果を認める。

一方、HCCのステージ別にAFP-L3%の陽性率をみると（表3）、カットオフ値を7%とするとstage1、stage2、stage3、stage4でそれぞれ21.3%、32.7%、54.9%、71.4%であった。進行するにつれて陽性率は増加した。

表3、HCCのステージと腫瘍マーカーの陽性率

腫瘍マーカー	Cutoff	Stage 1 (n=80) 感度	Stage 2 (n=107) 感度	Stage 3 (n=71) 感度	Stage 4a+4b (n=34) 感度
AFP	>20ng/mL	7.5%	44.9%	71.8%	85.7%
	>200ng/mL	0.0%	20.6%	26.8%	62.9%
AFP-L3%	>5%	37.5%	47.7%	67.6%	85.7%
	>7%	21.3%	32.7%	54.9%	71.4%
	>10%	15.0%	23.4%	38.0%	71.4%
DCP	>40mAU/mL	28.8%	57.0%	74.6%	94.3%

4、AFP20ng/mL未満症例での高感度AFP-L3%によるHCCの診断

表4にAFP20ng/mL未満症例での腫瘍マーカーの感度・特異度を示す。AFP-L3%のカットオフ値を5%、7%、10%に設定すると感度と特異度はそれぞれ34.7%と74.7%、18.5%と87.5%、7.3%と98.3%であった。DCP (カットオフ値40 mAU/mL) との組み合わせではAFP-L3%のカットオフ値を7%、10%に設定すると感度と特異度はそれぞれ48.4%と83.7%、47.6%と92.9%であった。

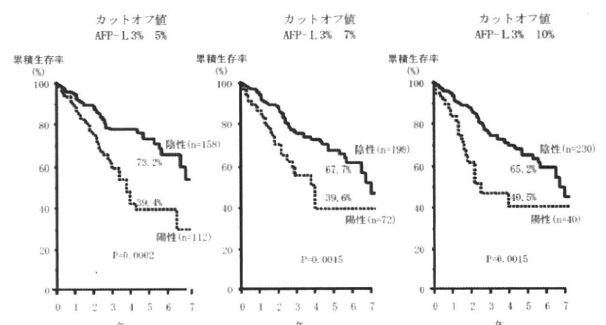
表4、AFP20ng/mL未満症例での腫瘍マーカーの感度・特異度

腫瘍マーカー	HCC (n=124) 感度	非HCC (n=288) 特異度
AFP-L3% (5%)	34.7%	74.7%
(7%)	18.5%	87.5%
(10%)	7.3%	98.3%
DCP (40mAU/mL)	46.0%	94.0%
AFP-L3% (7%)+DCP (40 mAU/mL)	48.4%	83.7%
AFP-L3% (10%)+DCP (40 mAU/mL)	47.6%	92.9%

5、AFP20ng/mL未満症例での高感度AFP-L3%と予後

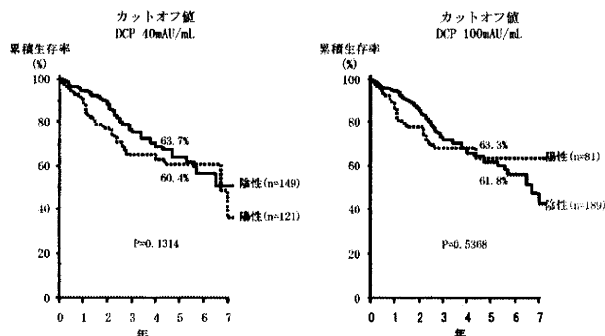
AFP-L3%のカットオフ値を5%、7%、10%として予後をみると、陰性例と陽性例の5年生存率はそれぞれ73.2%と39.4%、67.7%と39.6%、65.2%と40.5%でありいずれの群でも有意の差を認めた（図3）。

図3、AFP低値例（20ng/mL未満）例でのAFP-L3%と予後(n=270)



一方、DCPのカットオフ値を40mAU/mL、100mAU/mLとして予後をみると、陰性例と陽性例の5年生存率はそれぞれ63.7%と60.4%、61.8%と63.3%でありいずれの群でも差を認めなかった(図4)。

図4、AFP低値例(20ng/mL未満)例でのDCPと予後



予後に関与する因子として年齢、性、HBV、HCV、Child分類、血小板、ALT、AST、AFP-L3%、DCP、stage、肝切除、RFA、PEIT、TACEの15因子を投入してCox比例ハザードモデル(変数増加法)で検討すると、AFP-L3%が7%以上であること、stageIVであること、肝切除が行われないこと、RFAが行われないことの4因子が予後を悪化させる因子として選択された(表5)。

表5、AFP20ng/mL未満例での予後に関与する因子(Cox比例ハザードモデル、変数増加法、n=270)

項目	ハザード比(95%CI)	P	
AFP-L3%	7%未満	1	
	7%以上	1.677 (1.025-2.743)	0.039
Stage	I	1	
	II	1.149 (0.656-2.014)	0.627
	III	1.037 (0.523-2.058)	0.916
	IV	7.075 (2.180-22.926)	0.001
肝切除	有り	1	
	無し	10.805 (5.579-20.923)	<0.001
RFA	有り	1	
	無し	3.891 (2.153-7.032)	<0.001

投入因子:年齢、性、HBV、HCV、Child分類、血小板、ALT、AST、AFP-L3%、DCP、stage、肝切除、RFA、PEIT、TACEの15因子

E. 結論

高感度AFP-L3分画の測定法が開発され、従来測定信頼性が低かったAFP低濃度域(AFP20ng/mL未満)でのAFP-L3%の測定が可能となった。AFP高濃度域でのAFP-L3%の解釈は従来と変わらないが、今回測定が可能となった低濃度域での検討が必要となった。

AFP-L3%のカットオフ値は高感度化に伴い15%、10%と変化してきた。今回、さらに高感度化され、AFP低濃度域でのAFP-L3%の有用性を生かすためにわれわれはカットオフ値を7%とすることを提案する。カットオフ値が7%の場合、全症例での感度は36.9%、特異度は85.6%となり、従来のAFP-L3%の特性である特異度が犠牲となる。しかし、高危険群からの拾い上げの観点からは7%が妥当と考えている。一方、HCC患者の予後のマーカーとしてのAFP-L3%の価値は高く、AFP低値例でも7%をカットオフ値とすると陽性例では有意に予後が悪化していた。これに対してDCPでは予後に差を認めなかった。

高感度AFP-L3%の測定は開始されたばかりである。

今回単一施設でのデータを示した。最終的に適切なカットオフ値を設定するためには今後、多施設での多数例による検討が必要と考えている。

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) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A. Prevalence of low-level hepatitis B viremia in patients with HBV surface antigen-negative hepatocellular carcinoma with and without hepatitis C virus infection in Japan: analysis by COBAS TaqMan real-time PCR. *Intervirol.* 2007; 50:241-4.
- 2) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yano M, Goto H, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T. Comparison of hepatitis B virus subgenotypes in patients with acute and chronic hepatitis B and absence of lamivudine-resistant strains in acute hepatitis B in Japan. *J Med Virol.* 2007; 79: 366-73.
- 3) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kondo J, Yamauchi T, Nakano S. Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut.* 2007; 56: 738-9.
- 4) Noda T, Kumada T, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Yoshimi N, Yasuda E, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kozawa O. Expression levels of heat shock protein 20 decrease in parallel with tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* 2007; 17: 1309-14.
- 5) Honda T, Katano Y, Urano F, Murayama M, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged >or=60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 989-95.
- 6) Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Kudo M. Role of tumor markers in assessment of tumor progression and prediction of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2007; 37 Suppl 2: S166-71.
- 7) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J. Characteristics and prognosis of patients in Japan with viral marker-negative hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 14; [Epub ahead of print].
- 8) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Murakami Y. Impact of hepatitis B virus (HBV) X gene

- integration in liver tissue on hepatocellular carcinoma development in serologically HBV-negative chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* 2008; 48: 43-50.
- 9) Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, Toyoda H, Nakano I, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Goto H. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 1929-35.
- 10) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A. Simultaneous multicentric occurrence of early hepatocellular carcinoma in a patient with persistent alpha-fetoprotein elevation. *Hepatol Res.* 2007; 37: 988-9.
- 11) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res.* 2008; 38 : 27-36.
- 12) Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Yasuda E, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kumada T, Kozawa O. Protein kinase C delta regulates the phosphorylation of heat shock protein 27 in human hepatocellular carcinoma. *Life Sci.* 2007; 26; 81: 585-91.
- 12) 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, 中野聡 【PIVKA-IIの新しい展開】 PIVKA-IIの臨床 PIVKA-IIと治療 内科系 肝・胆・膵54巻 : 511-518, 2007.
- 13) 葛谷貞二, 片野義明, 熊田卓, 豊田秀徳, 土居崎正雄, 岩田浩史, 後藤新太郎, 舘佳彦, 竹田泰史, 西野正路, 森井正哉, 本多隆, 林和彦, 石上雅敏, 中野功, 後藤秀実 【肝細胞癌根治後の再発予防】 初発 B 型肝細胞癌治療後のラミブジン投与の有用性 消化器科 44巻 : 500-505, 2007.
- 14) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏 【消化器の炎症からの腫瘍】 肝臓 インターフェロンによる C 型肝炎ウイルス感染排除後の発癌 臨床消化器内科 22巻 : 932-938, 2007.
- 15) 熊田卓, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 豊田秀徳, 金森明, 渥美裕之, 中野聡, 荒川恭宏, 高橋健一, 竹島賢治, 乙部克彦, 小川定信, 安田鋭介 【新しい超音波造影剤が与えるインパクト】 転移性肝癌に対する Sonazoid の有用性 SPI0-MRI との比較 消化器画 9巻 : 449-455, 2007.
- 16) 豊田秀徳, 熊田卓 ウイルス肝炎 実地診療 A to Z】 その他ウイルス肝炎診療において知っておくべきこと A 型肝炎について知っておくべきこと *Medicina*44巻 : 920-922, 2007.
- 17) 竹島賢治, 熊田卓 *US Imaging Today* 2007 超音波医学最前線 新世代超音波造影剤ソナゾイドは画像診断をどう変えるか】 ソナゾイドによる造影超音波診断 肝腫瘍の診断 肝腫瘍診断におけるレボピストとソナゾイドの異同 *INNERVISION*22 : 20-24, 2007.
- 18) 竹島賢治, 乙部克彦, 高橋健一, 高木明美, 日比敏男, 丹羽文彦, 小川定信, 川地俊明, 熊田卓, 豊田秀徳 診断と治療支援<診断> 肝腫瘍性病変の質的診断におけるソナゾイドの有用性 *Rad Fan*5巻 : 74-78, 2007.
- 19) Toyoda H, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, Mishiro S, Takamatsu J. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. *Intervirology.* 2008;51(1):21-5. Epub 2008 Feb 29.
- 20) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of hepatitis B virus subgenotypes and basal core promoter/precore region variants with the clinical features of patients with acute hepatitis. *J Gastroenterol.* 2008;43(7):558-64. Epub 2008 Jul 23
- 21) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J. Characteristics and prognosis of patients in Japan with viral marker-negative hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Mar;23(3):459-66. Epub 2007 Sep 14
- 22) Matsushima-Nishiwaki R, Takai S, Adachi S, Minamitani C, Yasuda E, Noda T, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kumada T, Kozawa O. Phosphorylated heat shock protein 27 represses growth of hepatocellular carcinoma via inhibition of extracellular signal-regulated kinase. *J Biol Chem.* 2008 Jul 4;283(27):18852-60. Epub 2008 May 13
- 23) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Osaki Y, Kimura T, Arimoto A, Oka H, Yamazaki O, Manabe T, Urano F, Chung H, Kudo M, Matsunaga T. Prognostic value of pretreatment levels of tumor markers for hepatocellular carcinoma on survival after curative treatment of patients with HCC. *J Hepatol.* 2008 Aug;49(2):223-32. Epub 2008 May 23.
- 24) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H. Correlation of serum ribavirin concentration with pretreatment renal function estimates in patients with chronic hepatitis C receiving combination antiviral therapy with peginterferon and ribavirin. *J Viral Hepat.* 2008 Sep;15(9):651-8. Epub 2008 Jul 10.
- 25) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama 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.* 2009 Jan;29(1):120-5. Epub 2008 Apr 1.
- 26) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M. Long-term followup in hepatitis C patients with an initially normal alanine aminotransferase. *J Med Virol.* 2009 Mar;81(3):446-51.
- 27) Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the interferon sensitivity-determining region of hepatitis C virus genotype 2a correlate with response to pegylated-interferon-alpha 2a monotherapy. *J Med Virol.* 2009 Mar;81(3):459-66.
- 28) Toyoda H, Kumada T, Sone Y. Impact of a Unified CT Angiography System on Outcome of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Mar;192(3):766-74.
- 29) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama 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.* 2009 Apr;50(4):729-35.
- 30) 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, 渥美裕之, 中野聡, 荒川恭宏. Peginterferon alpha-2b+ribavirin 併用療法の効果判定における COBAS AmpliPre/COBAS TaqMan HCV test の有用性. *肝臓* (0451-4203)49 巻 4 号 Page171-173 (2008.04).
- 31) 乙部克彦, 熊田卓. RFA:経皮的ラジオ波焼灼治療】超音波造影剤ソナゾイドにおける RFA の治療効果判定の有用性. *映像情報 Medical* (1346-1354)40 巻 8 号 Page704-708 (2008.07)
- 32) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明. 【肝癌と臨床検査】画像検査 超音波検査. *Medical Technology* (0389-1887)36 巻 10 号 Page1020-1027(2008.10).
- 33) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 渥美裕之, 高木万紀子, 中野聡, 荒川恭宏, 藤森将志. 【B型・C型ウイルス肝炎 対肝炎ウイルス総合戦略に基づいた日常診療の実際】 B型・C型ウイルス肝炎・セミナー/実地医家に必要な検査の知識と実際 ウイルス肝炎からの発癌の早期発見 発癌の危険信号は 発癌リスクの臨床検査の評価法. *Medical Practice* (0910-1551)25 巻 10 号 Page1803-1808(2008.10).
- 34) 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, 藤保将志. 【B型慢性肝炎治療の新展開】 B型肝炎ウイルスキャリアにおける肝発癌と治療法. *消化器科* (0289-8756)47 巻 4 号 Page454-460 (2008.10).
- 35) 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.* 2009 Jun 12.
- 36) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama 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.* 2009 Aug;81(8):1354-62.
- 37) 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.* 2009 Mar-Apr;56(90):485-91.
- 38) 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.* 2009 Oct;193(4):1037-43.
- 39) 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.* 2009 Dec;51(6):1030-1036.
- 40) 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.* Dec;10(17):2845-57.
- 42) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama 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.* 2010 Jan 27. [Epub ahead of print]
- 43) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama 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. *Med Virol.* 2009 in press.
- 44) 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(0913-8919)24
巻2号 Page68-70(2009.01)

- 45) 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(0289-8756)48巻3号
Page321-326(2009.03)
- 46) 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(0039-2359)229巻1号 Page65-70(2009.04)
- 47) 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(1346-1354)41巻8号 Page746-750(2009.07)
- 48) 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(0289-8756)49巻1号
Page69-78(2009.07)

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

研究協力者 内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所

研究要旨 日本赤十字社では輸血用血液のスクリーニング検査に、HBV、HCV、HIV-1を対象とした核酸増幅検査（NAT）を1999年に導入し、輸血用血液の安全性は飛躍的に高まった。NATで検出された検体の精査により、流行しているウイルスの遺伝子型や献血者の年齢・性別などの情報から、感染リスクの推定が可能となっている。今年度はHBc抗体陰性・HBV-DNA陽性やHCV抗体陰性・HCV-RNA陽性などの感染初期例が国内のどの地域で多く検出されるのかを調べるために、NATで検出されたHBV、HCVの検出頻度を各都道府県毎の採血本数から計算し、国内のどの地域で新たな感染が多く発生しているかの検討を行った。HBVは東京都を中心とした首都圏、大阪府を中心とした近畿圏のほか、中四国の一部を含む九州地区で頻度が高かった。HCVは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。

A. 研究目的

我が国におけるB型肝炎ウイルスキャリアーは、1986年から開始された母子感染防止対策事業の効果などにより減少し、近年の献血者のHBs抗原陽性率は約0.04%にまで低下している。しかしながら急性B型肝炎の発生は1990年代半ばまでは減少傾向にあったが、90年代後半から増加傾向に転じたといわれており、急性C型肝炎の発生に関するデータはなく、感染の実態を把握する必要がある。

今年度はHBc抗体陰性・HBV-DNA陽性やHCV抗体陰性・HCV-RNA陽性などの感染初期例が国内のどの地域で多く検出されるのかを調べるために、NATで検出されたHBV、HCVの検出頻度を各都道府県毎の採血本数から計算し、国内のどの地域で新たな感染が多く発生しているかの検討

を行った。

B. 研究方法

1999年7月から2009年12月までの総検査本数53,413,321中、HBV-DNA陽性は982、HCV-RNA陽性は119であった。HBV-DNA陽性のうちHBc抗体がEIA法で陰性の751を対象として、各都道府県の採血本数（平成18年）10万本あたりの陽性件数を計算した。

C. 研究結果

HBVやHCVの新たな感染が国内のどの地域で発生しているのかを検討するため、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。HBVの新規感染頻度を算出すると、採血本数10万本あたり20～24の都道府県は東

京都、愛媛県、大分県、熊本県、鹿児島県であった。以下、採血本数 10 万本あたり 15~19 の都道府県は神奈川県、大阪府、兵庫県、鳥取県、山口県、福岡県、佐賀県、宮崎県であった。東京都、神奈川県、大阪府、兵庫県、福岡県といった大都市と中国、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。また、現在 HBV 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。次いで採血本数 10 万本あたり 4~5 の大阪府・沖縄県・静岡県が続き、同じく 3~4 の神奈川県・愛知県・千葉県で頻度が高かった。HBV と同様に HCV の新規感染頻度を算出すると栃木県が採血本数 10 万本あたり 5 以上で一番高く、次いで採血本数 10 万本あたり 4~5 の愛知県、滋賀県、広島県、福岡県、大分県、採血本数 10 万本あたり 3~4 の青森県、神奈川県、石川県、大阪府、岡山県であった。

D. 考察

核酸増幅スクリーニング検査で検出された HBV、HCV の都道府県毎の検出頻度を算出した。HBV の新規感染頻度は東京都を中心とした首都圏、大阪府を中心とした関西圏、中四国の一部を含めた九州圏で高かった。急性 B 型肝炎は 1990 年代半ばまでは減少傾向にあったが、90 年代後半から増加傾向に転じたといわれている。また、HBV 感染は現在性感染症と捉えられている。特に近年我が国で問題となっている欧米型の遺伝子型 A の感染経路は、同性間性交渉から異性間性交渉へと拡大しており、ユニバーサル HB ワクチンの導入も検討さ

れている。この遺伝子型 A は東京都を中心とした首都圏、愛知・静岡の中京圏、大阪府、沖縄県で頻度が高く、慢性化の問題もあり早急な対応が必要と考えられる。

一方、HCV の感染経路の主なものは静脈内薬物使用と考えられ、検出頻度の高い地域と違法薬物使用との関連が危惧される。今年度の調査結果が今後の感染予防対策の一助となれば幸いである。

E. 研究発表

1. 論文発表

Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors.

A Yoshikawa, K Suzuki, A Abe, T Tanaka, K Yamaguchi, T Tanaka, Y Ishikawa, K Minegishi, Y Gotanda, H Yugi, S Uchida, M Satake, K Tadokoro. *Transfusion Medicine*, 2009, 19, 172-179.

2. 学会発表

1) Miyakawa K, Gotanda Y, Takakura A, Satoh K, Uchida S, Satake M, Tadokoro K, Tanaka M, Suzuki Y, Yoshikawa A. : Epidemiological study of hepatitis B virus genotype A in Japanese blood donors. 20th Regional Congress of the International Society of Blood

Transfusion, Asia (2008年11月 名古屋)

2) 古居保美、五十嵐正志、蕎麦田理英子、猪俣尋史、星友二、松本千恵子、鈴木光、内田茂治、佐竹正博、田所憲治 : NAT で検出された HBc 抗体陽性の HBV genotype の分布. 第 33 回日本血液事業学会総会 (2009年11月 名古屋)

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 研究報告書

C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染防御抗体に関する検討

広島大学大学院 疫学・疾病制御学

田中純子、片山恵子、松尾順子、田淵文字

国立感染症研究所 ウイルス第二部

脇田隆字、赤澤大輔、渡邊則幸

研究要旨

本研究では、HCV env 抗体高力価陽性者（その全例が HCV キャリア）由来のプール血漿を界面活性剤と還元剤により、HCV の不活化処理（SD 処理）を行った後に作製したガンマグロブリン分画（HCIG 候補）について、in vitro での感染阻止能について検討を行った。

In vivo において、HCV genotype 2a の接種材料に対する中和活性は必ずしも十分なものではなかったが（平成 19 年度報告書）、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。

A. 研究目的

これまでに、抗 HCV ヒト免疫グロブリンの開発を目指して、HCV env 抗体高力価陽性者（その全例が HCV キャリア）由来のプール血漿を界面活性剤と還元剤により、HCV の不活化処理（SD 処理）を行った後にガンマグロブリン分画（HCIG 候補）を作製し、この HCIG 候補の in vivo

での感染力及び感染阻止能について検討を行った。

HCIG 候補では、HCV の感染力は失われていることがヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験により明らかとなったが、HCV genotype 2a の接種材料に対する中和活性は必ずしも十分なものではなかった（図-1, 2）。

そこで、この HCIG 候補について *in vitro* での感染増殖の阻止能についての検討を行

い、抗 HCV ヒト免疫グロブリンとしての可能性の検討を試みた。



図-1：HCIG 候補の感染防御能についての感染実験
—*in vitro* での中和実験と control 実験—

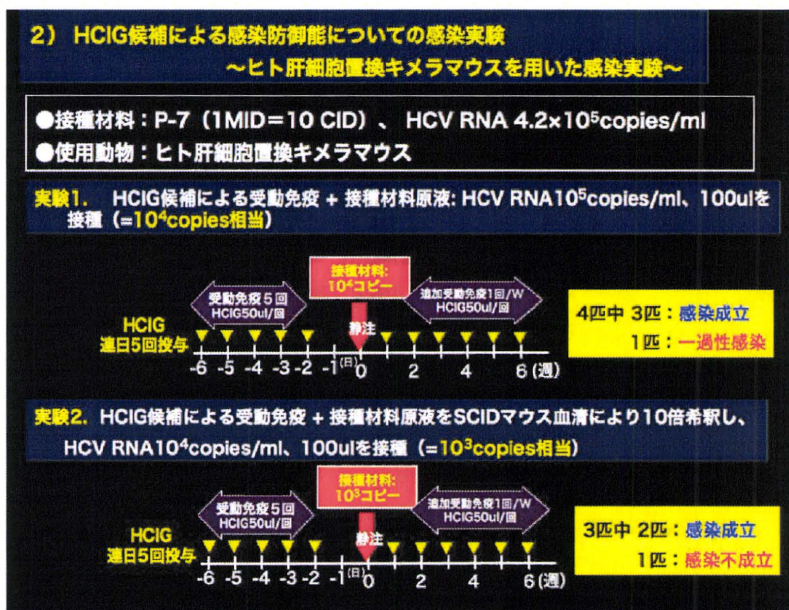


図-2：HCIG 候補の感染防御能についての感染実験
—ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験—

B. 対象と方法

1. ウイルス株のリコンビナント E1 蛋白及び E2 蛋白と HCIG 候補の結合性

1) 対象

H77、JFH-1、TH、J6CF、J1、TH/JFH-1 の 6 種類の pseudo virus 及び、コントロ

ールとして vesicular stomatitis virus (VSV-G)を用いた。

2) 方法

コントロールのウイルスと 6 種類の pseudo virus における E1 蛋白及び E2 蛋白の発現をそれぞれ抗 E1 抗体と抗 E2 抗体によりウェスタンブロット法を用いて解析した。

つづいて、コントロールのウイルスと6種類の pseudo virus の E1 蛋白及び E2 蛋白の発現を HCIG 候補と反応させて、HCIG 候補の抗 E1 抗体及び抗 E2 抗体との反応をウェスタンブロット法を用いて解析した。

2. pseudo virus を用いた HCIG 候補の感染阻止能

1) 対象

H77、JFH-1、TH、J6CF の4種類の pseudo virus 及び、コントロールとして vesicular stomatitis virus (VSV-G)を用いた。

反応に用いる抗体として、CD81、100人の正常人のプール血清である normal HS、HIV と HCV の重感染患者血 (TSUserum)、及び HCIG 候補を用いた。

HCIG 候補は、20倍、100倍、500倍に希釈したものをを用いた。

2) 方法

各 pseudo virus をそれぞれの抗体と室温で30分間インキュベートした後、Huh7細胞に感染させ、3日後にルシフェラーゼ活性(RLU)を測定した。

3. pseudo virus を用いた HCIG 候補の感染阻止能 —HCV core 抗原量での比較—

1) 対象

JFH-1、及び TH/ JFH-1 株の2種類の pseudo virus を用いた。

反応に用いる抗体として、control IgG、CD81、及び20倍、100倍、500倍に希釈した HCIG 候補を用いた。

2) 方法

pseudo virus をそれぞれの抗体と室温で30分間インキュベートした後、Huh7

細胞に感染させ、HCV Core 抗原量を測定した。

C. 結果

1. ウイルス株のリコンビナント E1 蛋白及び E2 蛋白と HCIG 候補の結合性

各 pseudo virus のリコンビナント E1 蛋白、E2 蛋白に対して、抗 E1 抗体及び抗 E2 抗体に反応が認められた (図-3 上段)。

また、HCIG 候補の抗 E1 抗体及び抗 E2 抗体との反応については、各 pseudo virus のリコンビナント E1 蛋白には反応が認められたが、E2 蛋白についてみると、H77 と J1 に反応が弱かった (図-3 下段)。

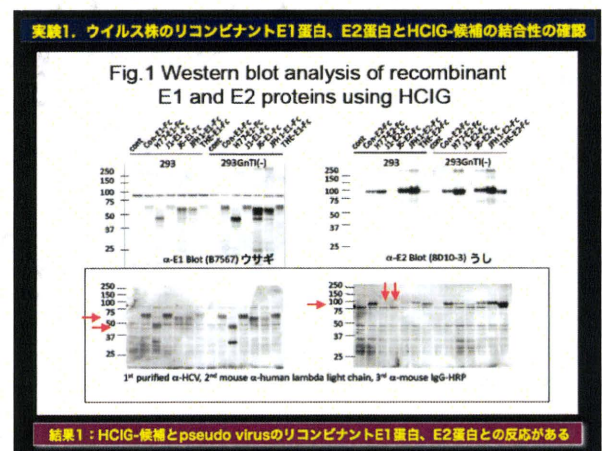


図-3: リコンビナント E1 蛋白及び E2 蛋白と HCIG 候補の抗 E1 抗体、抗 E2 抗体の結合性

2. pseudo virus を用いた HCIG 候補の感染阻止能 —ルシフェラーゼ活性での比較—

各ウイルスに対する抗体別のルシフェラーゼ活性をみると、control virus では、control 抗体と同様に CD81 も TSU serum、HCIG 候補も高い活性を示し、ウイルスの増殖を認めた (図-4 左)。

一方、Pseudo virus におけるルシフェラーゼ活性をみると、HCIG 候補は、CD81 や TSU serum と同様に control 抗体に比して低いウイルス増殖活性を示した。Control 抗体

のルシフェラーゼ活性を1とした HCIG 候補 100 倍希釈のルシフェラーゼ活性の割合をみると、genotype 1a の H77 は 0.07、genotype 1b の TH は 0.11、genotype 2a の JFH-1 は 0.04、genotype 2a の J6CF は 0.26 を示し、HCIG 候補の希釈濃度に比例した増殖抑制が認められた (図-4 右)。

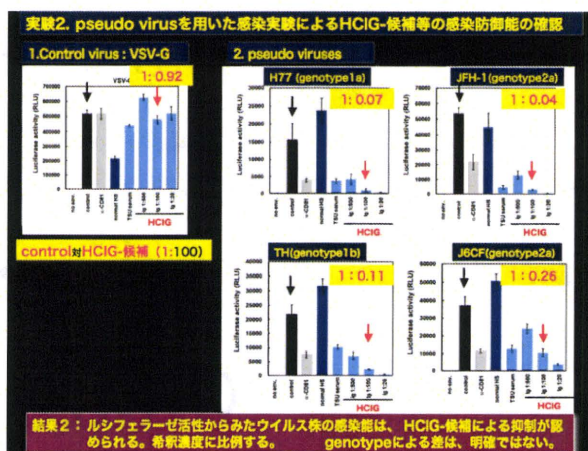


図-4 : pseudo virus を用いた in vitro での HCIG 候補の感染防御能 - ルシフェラーゼ活性での比較 -

3. pseudo virus を用いた HCIG 候補の感染阻止能 -HCV core 抗原量での比較-

各ウイルスに対する抗体別の HCV core 抗原量をみると、いずれのウイルス株においても CD81 と HCIG 候補では control 及び control IgG に比して低い HCV core 抗原量を示した (図-5)。

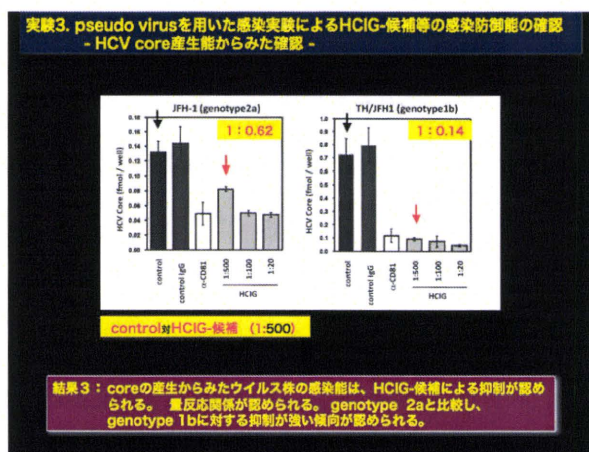


図-5 : pseudo virus を用いた in vitro での HCIG 候補の感染防御能 - HCV core 抗原量での比較 -

Control 抗体の HCV core 抗原量を1とした HCIG 候補 100 倍希釈の HCV core 抗原量の割合をみると、genotype 2a の JFH-1 は 0.62、genotype 1b の TH/JFH-1 は 0.14 を示した。

D. 考察

pseudo virus のリコンビナント E1 蛋白、E2 蛋白に対して、HCIG 候補の抗 E1 抗体及び抗 E2 抗体の反応が認められ、HCIG 候補の HCV に対する抗ヒト免疫グロブリンとしての可能性を確認できた。

さらに各ウイルスに対する抗体別のルシフェラーゼ活性をみると HCIG 候補は、CD81 や TSU serum と同様に control 抗体に比して低いウイルス増殖活性を示し、HCIG 候補の希釈濃度に比例した増殖抑制が認められた。

HCV core 産生能についても、CD81 と同様に HCIG 候補には、量反応関係のある産生能の抑制が認められ、特に genotype 1b に対する抑制能が強い傾向が認められた。

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。

E. 結果

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) 抑制能が認められた。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。

F. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

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, 2009, 45; 105-112

2. 学会発表

- 1) Tabuchi A, Matsuo J, Katayama K, Tanaka J. Serological epidemiological study about hepatitis B virus infection at nine hemodialysis hospitals in Hiroshima.

国際疫学会西太平洋地域学術会議 (The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association)、埼玉、2010.1.9.

- 2) Bayasgalan G, Akita T, Tabuchi A, Matsuo J, Mizui M, Katayama K, Tanaka J.

Comparative global sero-epidemiological study between the birth-cohort prevalence rate of hepatitis C virus and the mortality caused by hepatocellular carcinoma..

国際疫学会西太平洋地域学術会議 (The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific

Region and Japan Epidemiological Association)、埼玉、2010.1.9.

- 3) 田淵文子、松尾順子、片山恵子、田中純子. 広島県透析患者肝炎 study group.

広島県内 9 透析医療施設における血液透析患者の HBV 感染に関する血清学的疫学調査. 第 7 回日本予防医学会学術総会、千葉、2009.12.13.

- 4) 片山恵子、松尾順子、田淵文子、田中純子.

B 型肝炎ウイルス感染防御能としての HBs 抗体価の定量・ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験-. 第 39 回日本肝臓学会西部会、鳥取、2009.12.13.

- 5) 田中純子.

我が国の B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の疫学. DDW-Japan2009 第 13 回 日本肝臓学会大会 基調講演、京都、2009.10.16.

- 6) 高橋祥一、田中純子、茶山一彰.

広島県における肝疾患診療連携拠点病院の役割と病診連携.

DDW-Japan2009 第 13 回 日本肝臓学会大会 基調講演、京都、2009.10.14.

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

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部・主任研究者

研究要旨：肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝癌死亡の減少に貢献することを目的として、肝炎診療に関する情報収集、および情報提供システムの構築を行い、情報の発信を目指している。国は新しい「肝炎対策基本法案」において、地域に関わらない予防策の推進、適切な医療が受けられるように目指している。そのためには、これらをすばやく正確に伝え、その理解に必要なC型肝炎という病気についての情報をわかりやすく発信する重要性が更に高まってきている。我々は急性肝炎、慢性肝炎、基礎研究の情報を中心に、一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに、それぞれに必要な情報をわかりやすく、インターネット、雑誌等を使って情報を発信している。

A. 研究目的

現在、我が国にはC型肝炎ウイルス(HCV)の感染者が200万人以上存在すると考えられている。感染後は慢性肝炎、肝硬変を経て高率に肝細胞癌を合併することが知られており、公衆衛生上きわめて重要な病原ウイルスである。

国は新しい「肝炎対策基本法案」において、B型、C型肝炎ウイルス感染について国の責任を明確にするとともに、肝炎患者の経済的負担の軽減措置や肝炎予防策の推進、治療レベルを全国で均一にする対策を講じることを定めている。そのためには、インターネット等の媒体を通じて、一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに、それぞれに必要な情報をわかりやすく、情報を発信することは非常に有効と考えられる。

ウイルス性肝炎に関するホームページは、既に、肝炎財団、厚生省、日本消化器病学会、日本肝臓学会、製薬会社、病院、患者団体、個人など多く存在しているものの、ほとんどは臨床的な内容であり、最近の疫学や基礎研究の情報発信はほとんどない。

このような全国規模の肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝癌死亡の

減少に貢献することを目的として、当研究班で得られた疫学情報等を含めて、肝炎診療に関する情報収集、および情報提供を目指す。また、臨床の情報は多数存在するものの、基礎的な研究の情報は少なく、まとまったものはほとんどない。そこで学会や論文等で報告された最新の研究情報を収集、整理する。それら得られた情報を一般のヒト・患者向け、医療関係者向け、専門家向けに、それぞれに必要な情報をわかりやすく提供することを目的とする。

B. 研究方法

我々は、効率的な情報発信を目指し、平成20年12月肝炎診療の均てん化、医療水準の向上を全国的に推進するために、設置された国立国際医療センターに肝炎情報センターと連携を取り合い、我々のホームページでは疫学と基礎的な研究に関する情報を中心に取り扱うことにした。

1. 情報の収集

(1) 急性肝炎に関する情報

感染症法により、A型、E型、およびその他の急性ウイルス肝炎の情報はすべての医師に

届出が義務付けられている。これらの情報は主治医から各県の保健所を通して感染研に集まってきている。

(2) 慢性肝炎に関する情報

疫学研究、キャリア対策など当研究班で得られた情報・成果を中心に報告したいと考えている。その他、インターネット、雑誌、テレビ、新聞などで発信される最新のウイルス肝炎に関する社会情勢等の情報も収集する。

(3) 基礎研究に関する情報

学会、論文等で最新の情報を収集する。

2. 情報の解析と発信

(1) 急性肝炎に関する情報

国内で発生した急性ウイルス性肝炎症例の情報は全て収集されており、これらを項目別にまとめて、感染研情報センターとともに解析を試みた。

(2) 慢性肝炎に関する情報

研究班で得られた情報のうち、肝炎ウイルス検査の現状、キャリア対策、病診連携、長期予後などについてホームページで引用して行きたい。そして、主に一般のヒトや患者向けにわかりやすく解説したものをホームページ上で発表を目指す。

(3) 基礎的な研究に関する情報

1989年にHCVゲノムの一部が発見されて以来、これまで多くの基礎研究に関する論文が発表されてきた。膨大な数の論文のうち、主要なものをテーマ別に分類してまとめ、ホームページにて主に専門家向けに発表する。

(倫理面への配慮)

急性肝炎のデータ等、本研究において得られた情報は全て匿名化し、集計解析している。情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

C. 研究結果と考察

1. 急性肝炎に関する情報

1999年4月から2002年5月までの急性肝炎症例の情報はまとめられて、感染研発行の感染症発生動向調査週報において発表されている。

今回は2002年5月以降、現在に至る情報をまとめているところである。

2. 慢性肝炎に関する情報

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を示して訴えた。

(2) 検診で陽性になっても治療を受けない者が多いことからIFN治療費助成などの情報を伝え、治療の重要性を訴えている。

(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。

3. 基礎研究に関する情報

C型肝炎ウイルスについての基礎研究の情報について、これまで報告されてき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。

D. 結論

肝炎対策基本法が成立し、国は新しい「肝炎対策基本法案」において、B型、C型肝炎ウイルス感染について国の責任を明確にするとともに、肝炎患者の経済的負担の軽減措置や肝炎予防策の推進、治療レベルを全国で均一にする対策を講じることを定めている。そのためには、インターネット等の媒体を通じて、一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに、それぞれに必要な情報をわかりやすく、情報を発信することは非常に重要と考えられる。インターネットの一般的な検索エンジンであるGoogle, Infoseek, Yahooにおいて「肝炎ウイルス」で検索すると、本ホームページがいずれも先頭ページに表示されることから、本ホームページは非常に効果的な情報発信ツールになっていることがわかる。

E. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

(1) Saeed M, Suzuki R, Kondo M, Aizaki H, Kato T, Mizuoichi T, Wakita T, Watanabe H, Suzuki T. Evaluation of hepatitis C virus core antigen assays in detecting recombinant viral antigens of various genotypes. *J Clin Microbiol.* 2009;47:4141-3.

(2) 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* 2009;50:378-86.

(3) 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.* 2009;83:5137-47.

(4) 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* 2009;386:249-56.

(5) 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.

総説

(1) 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、*日本膜学会誌*、膜34: 259-265, 2009.



200922009A (2/2)

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業

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3年目)

平成21年度 研究成果

研究代表者 田中 純子

平成22 (2010) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業

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3年目)

平成21年度 研究成果

研究代表者 田中 純子

平成22(2010)年 3月