

肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究
平成21年度 班構成

研究代表者

田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究分担者

小山 富子 岩手県予防医学協会 医療技術部 部長
 日野 啓輔 川崎医科大学 内科学（肝胆膵） 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 内科学講座消化器・肝臓分野 非常勤講師
 池田 健次 虎の門病院 消化器科 部長
 鳥村 拓司 久留米大学 医学部内科学 准教授
 相崎 英樹 国立感染症研究所 ウイルス第二部 主任研究員
 酒井 明人 金沢大学附属病院 光学医療診療部 准教授

研究協力者

松崎 靖司 東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科 教授
 熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 部長
 内田 茂治 日赤 中央血液研究所 核酸増幅検査部 部長
 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
 水井 正明 広島赤十字血液センター 部長
 田中 靖人 名古屋市立大学大学院 ウイルス学 教授
 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
 片山 恵子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 講師
 吉澤 浩司 広島大学 名誉教授

目 次

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】

以下、I. II. は、平成21年度 総括研究報告書・分担研究報告書【別冊】
に集録した。

I. 総括研究報告

II. 分担研究報告

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	秋葉隆、秋 澤忠男	透析療法ネクストVIII 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？	河田純男、 佐々木 裕	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

研究成果の刊行に関する一覧表

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
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	臨床透析	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	日本臨床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型肝炎の肝発痛を抑制しうるか？	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型肝炎疾患の補助療法-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,	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
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 chronic 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 with 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, Saitoh 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 I, 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 I, 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 I, 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	Hepato 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
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) 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
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知見-	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 sterol 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, Kiriya 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, Kiriya 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, 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 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
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, Kiriyaama 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, 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 patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values.	J Med Virol.	82	539-545	2010

IV. 研究成果の刊行物

【書 籍】

肝炎ウイルス感染発生時の 対処と再発防止策

広島大学大学院疫学・疾病制御学 教授

田中純子 *Junko Tanaka*

アルパーク健診クリニック 名誉院長

吉澤浩司 *Hiroshi Yoshizawa*

Key Words 透析医療、肝炎ウイルス感染

はじめに

今日のわが国では、一般に、C型肝炎ウイルス（以下HCVと略）の新たな感染は、ごくまれに起こるにすぎなくなっている^{1)~4)}。また、B型肝炎ウイルス（以下HBVと略）の感染については、性的交渉に伴う感染がわずかにみられるにすぎない状態となっている。

一方、観血的処置を繰り返して行う透析医療の現場では、肝炎ウイルスの感染、とりわけHCVの感染が依然として起こり続けており、問題となっている^{5) 6)}。

以上のことから、本稿では、肝炎ウイルス感染の血清疫学的背景と、これまでの肝炎ウイルス感染事故発生時の調査時の経験とをもとに、透析医療施設における肝炎ウイルス感染の実態と感染事故発生時の対応、および再発防止のあり方について述べてみたい。

I. 透析医療施設における肝炎ウイルス感染の実態

表1は、広島県内の9つの幹事透析医療施設

との協力の下に行った肝炎ウイルス感染の実態に関する調査成績の一部をまとめたものである^{6) 7)}。

HCVとHBVの感染曝露率、すなわちHCV抗体陽性率とHBc抗体陽性率は、それぞれ20.9%、21.1%と、ほぼ同じ値を示している。これに対して、HCVキャリア率は15.9%と、HBVキャリア率（2.6%）に比べて6倍以上の高い値を示している。

これは、HBVに感染した場合には、そのほとんどは一過性の感染で終わるのに対して、HCVに感染した場合には、その70%前後がキャリア化するという、HBVとHCVの感染様式の違いを反映した成績であると言える。この感染様式の違いが、HCVはHBVに比べて感染力が弱いにもかかわらず（単位血液量あたりのHBVの感染価は、HCVのその10⁴～10⁵倍に達する^{7) 8)}）、血液による汚染が起こりやすい（不特定、かつ複数の「感染経路」が比較的高い頻度で常時存在し得る）透析医療現場において、長い年月をかけて「感染源」としてのHCVキャリアの累積がおり、HCVの新たな感染の発生（HCV感染の悪い循環）

表1 透析施設における
肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア率と曝露率⁷⁾

調査対象数	HBs 抗原 陽性数 (%)	HBc 抗体 陽性数 (%)	HCV RNA 陽性数 (%)	HCV 抗体 陽性数 (%)
1,664	43 (2.6)	351 (21.1)	264 (15.9)	347 (20.9)

検査法：HBs 抗原：R-PHA 法、HBc 抗体：HI 法
HCV RNA：nested RT PCR 法、HCV 抗体：PHA 法

が絶えない遠因となっていると考えられる。実際、1990年代半ばから2000年代の初めにかけて報告された透析医療施設内における肝炎ウイルス感染の事故事例はHBVの3件に対してHCVは7件と、より多くを占めている⁵⁾。

一方、日本、アメリカ、イギリス、スペイン、フランス、イタリア、ドイツの7ヵ国が参加する血液透析と患者の予後との関係を明らかにする共同研究 (Dialysis Outcome and Practice Patterns Study : DOPPS) の成績をみると、透析患者集団における HCV 抗体陽性率 (HCV 感染の既往者と HCV キャリアとを併せた比率について) は、日本は 19.5%と、スペインの 22.1%、イタリアの 22.1%に次いで7ヵ国中の第3位に位置し、また1年間での HCV 抗体陽転化率 (患者 100 人あたりの陽転者数 / 年 ÷ HCV 感染の新規発生率 / 年) は、3.6%と、イタリアの 3.9%に次いで第2位の位置を占めるとされている⁵⁾。

なお、広島県内の9つの幹事透析医療施設における HCV 感染の新規発生率は、0.33% (0.33 / 人年) と低率に止まっていたことが明らかとなっている⁶⁾。

II. 感染事故発生時の対処

肝炎ウイルスの感染事故が発生した際には、速やかに感染事故調査委員会 (以下調査委員会と略

調査委員会の設置

肝炎ウイルス感染の調査

- ・透析患者、スタッフを対象としたウイルス、血清学的調査、解析
- ・肝炎ウイルスの遺伝子型、遺伝子の塩基配列の解析
- ・新規感染者と肝炎ウイルスキャリアとの時間的、空間的接触に重点をおいたカルテ調査

感染防止のための介入

- ・事故調査委員会による立ち入り調査と必要に応じた改善指導
- ・改善指導 (介入) 後の効果の検証
- ・事後指導による再発防止

調査の総括と報告書の作成

図1 肝炎ウイルス感染事故発生時の対処

を設置することが必要である (図1)。

調査委員会は、行政の担当者に加えて、ウイルス肝炎の臨床、肝炎ウイルス感染の血清疫学、分子ウイルス学、および透析医療分野からの専門家の参加を得て構成することが望ましい。また、当該透析医療機関の院内感染対策の責任者にも、オブザーバーとしての出席を求め、調査への協力を得ることが望ましいと言える。

調査委員会の任務は、①当該医療機関における肝炎ウイルス感染の実態把握、②感染防止のための改善指導 (介入)、③調査の総括と報告書作成、の3点に要約される。

1. 肝炎ウイルス感染の実態把握

- (1) 当該医療機関内の全ての透析患者、および医療スタッフの採血を行い、ウイルス・血清学的検査を行う。

なお、この検査の目的で採取した全ての血清検体 (ウイルスマーカー陽性、陰性の別なく) は、調査委員会がその任務を完遂するまでの間、凍結して保存することが必要

である。

- (2) 肝炎ウイルスが陽性であった全ての血清検体について、肝炎ウイルスの遺伝子型（ジェノタイプ）の決定、および必要に応じてウイルス遺伝子の塩基配列の決定を行う。
- (3) 上記の調査を通して見出した新規感染者と、その感染源となったウイルス感染者（肝炎ウイルスキャリア、2次、3次の感染が起こった場合には、その感染源となったと想定される新規感染者）との時間的、空間的接点を見いだすことを目的としたカルテ調査を行う。

2. 感染防止のための改善指導（介入）

- (1) 肝炎ウイルス感染の実態把握の項で述べた血清学的、分子ウイルス学的調査結果、および後述する透析室への立入調査結果をもとに、感染の終熄、再発防止を目的とした改善指導（介入）を行う。なお、改善指導の内容は、透析医療現場の日常業務にさしつかえが生じないよう、必要不可欠な事項に止め、過剰防衛に走らないように配慮した現実的なものとするのが大切であると言える。
- (2) 改善指導（介入）後の感染拡大防止効果を検証するために、改善指導を完了した時点を起点として6ヵ月目、12ヵ月目を目安に採血して検査を行い、最終的な確認を行う。

3. 調査報告書の作成

調査報告書には、①当該感染事故の概要、②感

染事故の発生から終熄に至るまでの調査、介入の概要、③感染源、感染経路に関する調査結果の概要、④調査委員会が行った改善指導の具体的な条項、⑤調査全般の総括と、再発防止のための提言、その他、を順を追って簡潔かつ具体的に記述し、以後、他の施設においても利用可能なものとして公開することを念頭に置いて作成することが望ましい。

4. その他、調査委員会が留意すべき事項など

調査を円滑にすすめるために、①報道関係者等からの取材に対しては、窓口を一本化し、調査の途中経過（進捗状況）を定期的に公表（公開）する機会を設けておくこと、②公表は、行政の責任者と調査委員会の委員長が担当して行うこと、③公表する内容は、調査委員会において確認され、合意されるに至った調査、解析結果に限定すること、④（記者会見等の場で）公表する際には、報道関係者のメ切時間等にも配慮し、できる限り具体的かついいねいに解説すること、⑤調査委員会の以後の予定、調査の見通し等については公表できることと、できないことを区別し、その理由も付して十分に説明すること、などに留意しておくことが肝要であると言える。

なお、患者個人、および当該医療機関のプライバシーの保護には、終始一貫して最大限の注意を払うべきであることは言うまでもないことである。

Ⅲ. 肝炎ウイルス感染の実態把握の実際

1. 実態把握を開始するための断面調査の実際

- (1) 当該透析医療機関内の全ての患者、医療ス

タッフの血液を採取し、肝炎ウイルス感染マーカーの検査を実施する。HBV 感染のマーカーとしては、HBs 抗原、HBs 抗体および HBc 抗体の検査を行う。また、HCV 感染のマーカーとしては、HCV 抗体と HCV コア抗原の検査を行い、必要に応じて HCV RNA 検査を追加して行う。

- (2) 得られた結果をもとに、調査の対象者を、(i) 肝炎ウイルスキャリア、(ii) 肝炎ウイルス感染既往、(iii) 急性感染(疑)、または新規感染(疑)(以下両者を併せて「感染(疑)」と略)、(iv) 未感染、の4群に大別する。

2. 感染拡大の有無を把握するための追跡調査の実際

上記の (iv) 未感染群については、3ヵ月に1回の頻度を目安に採血して検査を行いつつ、新たな感染発生の有無を追跡する。

上記の (iii) 感染(疑)群については、1週に1回の頻度を目安に採血して検査を行いつつ追跡し、確定診断を行う。

未感染群の追跡途上で、新たな感染の成立が疑われた症例(感染(疑)例)についても、同様に1週に1回の頻度を目安に採血して検査を行いつつ追跡し、確定診断を行う。

未感染群の追跡調査時には、HBV の感染事故の際には HBs 抗原検査を、また、HCV 感染事故の際には HCV コア抗原検査を行いつつ追跡する。

確定診断のための検査として、HBV の感染(疑)例の場合には、HBs 抗原の検査を、また、必要に応じて IgM HBc 抗体、HBV DNA の検査を追

加して行う。また、HCV 感染(疑)例の場合には、HCV コア抗原検査を、また、必要に応じて HCV RNA の検査、HCV 抗体価の測定を追加して行う。

以上の追跡、検査の過程を経て新規感染確定例および当該感染事故調査開始間近に感染した急性感染確定例(以下両者を併せて「感染確定例」と略)を抽出して以後の調査、解析に供する。

なお、本追跡調査時に採取した一連の血清についても、調査委員会がその目的を達成するまでの間、凍結して保存しておくことが必要である。

3. 感染の因果関係追求のための手順

- (1) 上記の調査で感染確定例とされた全ての症例、および前記 (i) の調査で肝炎ウイルスキャリア群に分類された全ての症例の血清中のウイルスの遺伝子型(ジェノタイプ)を決定する。

- (2) 感染確定例の全例、およびこのいずれかと同一のジェノタイプを示す全ての肝炎ウイルスキャリア例の血清を選び出してウイルス遺伝子の塩基配列を決定し、相同性が一致するペア、および相同性が高いペア(感染の因果関係が想定されるペア)を選び出す。

- (3) HBV 感染の因果関係を追求する際には、HBV DNA の X ~ Pre-C ~ C の領域の 612 塩基、および Pre-S2 ~ S 領域の 407 塩基を標的として塩基配列を決定し、対比する。

- (4) HCV 感染の因果関係調査時には、HCV RNA の E₁ 領域の 289 塩基、NS5B 領域の 453 塩基および NS5A 領域の 380 塩基の配

列を決定し、対比する。

- (5) ウイルス遺伝子の塩基配列を決定する際には、ダイレクトシーケンス法（標的とする遺伝子領域を核酸増幅法：PCRにより増幅し、増幅産物を対象として塩基配列を決定する方法）が一般に用いられている。しかし、この方法では、PCRにより増幅された（代表的な）遺伝子増幅産物の塩基配列が決定されるにすぎないことから、必要に応じて（特に感染源となったと想定される肝炎ウイルスキャリア側の検体については）、標的とする遺伝子領域のクローニングを行い、複数のクローンの塩基配列を決定して、感染確診例の塩基配列との同一性の有無を検証するという慎重さが必要である。

IV. カルテ調査の遡及期間と調査手順の実際、および留意点

- 1) 感染確診例ごとに、感染成立推定時期を起点として6ヵ月遡った時期までを目安として、この期間内における、①透析実施日時、②その都度使用したベッド、③その都度担当したスタッフ名、④採血、注射、手術等の処置、⑤院内の他科、他院の他科への受診歴、⑥その他、特記すべき事項、を時系列に従って記入した一覧表を作成する。
- 2) 感染の因果関係が想定される（感染源となった可能性のある肝炎ウイルスキャリア、または二次、三次の感染源となった可能性のある感染確診例）についても、1例ごとに同様の項目を記入した一覧表を作成

する。

- 3) 作成した一覧表をもとに、感染の因果関係が想定されるペアごとに、直接的、間接的な接触機会の有無を検証する。
- 4) 直接的、間接的接触の機会以外の事項についても時間的、空間的の同時性のある全ての事象を抽出して列記し、感染拡大の防止、再発防止のための改善指導（介入）実施時に活用する。

V. 立入調査の実際と要点

- 1) 立入調査は、これまでに述べてきた調査をもとに、周辺への血液、または体液による汚染拡大の可能性が否定できない諸項目に重点を置いて行う。
- 2) 調査は、設備、環境の整備状況、およびスタッフの各種操作、処置などの適切さの両面について、原則として複数回にわたってその都度別個の委員が行い、それぞれの調査結果を持ちより、必要に応じて再調査を行って、調査結果を集約し、改善指導（介入）に活用する。

VI. 改善指導（介入）の実際と留意点

図2、図3は、広島県内の9つの幹事透析施設との協力の下に行った肝炎ウイルス感染の実態に関する調査、介入を行った際に作成した改善策の骨子をまとめたものである。

- 1) 設備、環境の面では、透析室の区域化から消耗品のセット化に至る7つの項目について逐次確認し、不備が見出された点については改善した。

- 1) 透析室の区域化
- 2) 患者グループ毎の使用ベットの固定
- 3) ベット間隔の確保
- 4) 手洗い場の改善
 - ・手洗い場の増設
 - ・手動式カランから足踏み式、自動式カランへの変更
 - ・ペーパータオルの設置
- 5) 廃棄物置き場の改善
 - ・廃棄物運搬の動線距離の短縮
 - ・清潔域と不潔域の区分の徹底
- 6) 器具、機材の改善
 - ・透析回路をニードルレスタイプとする
 - ・鉗子（コッヘル）、駆血帯の適正配備
- 7) 消耗品のセット化
 - ・透析開始時、終了時の消耗品のセット化

図2 設備、環境などの見直しと改善

- 1) 清潔域、不潔域の区分の徹底
 - ・清潔物と不潔物との扱いの習得
 - ・清潔域、不潔域での各種操作手順の習得
- 2) 手洗いの意味とタイミングの習得
- 3) 手袋着脱の意味とタイミングの習得
- 4) 予防衣着脱の意味とタイミングの習得
- 5) 環境、機械、器具、用具を介した汚染拡大の防止法の習得
 - ・床、テーブル等の適宜清拭
 - ・透析終了後ごとのコンソールの清拭
 - ・記録用紙、ペン等を介した汚染拡大の防止
- 6) 写真集を用いた繰り返し講習の実施
 - ・無菌操作の実際を習得

図3 スタッフへの教育、訓練

2) スタッフへの教育、訓練の面では、清潔域、不潔域の区分の徹底から環境、機械、器具、用具等を介した汚染拡大の防止法の習得に至る5つの項目それぞれについて、透析室での操作、処置中の写真を付して配布し、問題点の周知徹底を図った⁷⁾。

VII. 改善指導（介入）実施後の効果評価

図4は、広島県内の9つの幹事透析医療機関において行ったHCV感染の実態把握、感染防止のための改善、およびその効果を検証するための追跡調査の結果をまとめたものである。

実際には、1999年の調査開始時点から、定期的に調査結果の解析、検討会を開き、その都度気づいた点について、それぞれの施設ごとに自主的に感染拡大の防止に努めてきたことから、すでに介入後の追跡調査を開始する以前に、統一的な改善指導（介入）の必要性そのものが消滅してしまっていた^{6) 7)}。

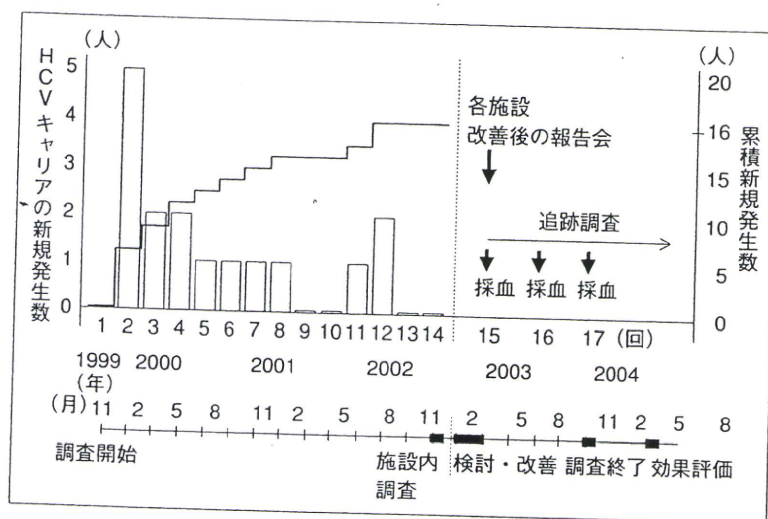


図4 HCVキャリアの新規発生数および感染防止のための改善とその効果評価

おわりに

上記の追跡調査終了後も、広島県内の9つの幹事透析医療施設では、患者の同意に基づき、従来通りのスケジュール（3ヵ月に1回を目安とする頻度）で、それぞれが自主的に継続して検査を行うこととした。その結果、同一の施設内において、調査終了後約1年目と1年半後に各1例、計2例の新たなHCV感染例が見出された。新たな感染が発生した段階でただちに調査を行った結果、その年度の途中で採用された看護師が図2に示した教育訓練を受けないままの状態です。透析現場の業務に加わっていたことが原因となっていた可能性を示す調査結果が得られた。このことは、透析医療の現場では、感染防止対策が軌道に乗った後にも、新たなスタッフを透析現場の業務に参加させる前には、必ず感染予防のための教育、訓練を施すこと、さらに、全ての医療スタッフに対しても、図3に掲げた項目を中心とした教育、訓練を定期的に繰り返して行うことが肝要であることを示している。

参考文献

- 1) Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, et al. : Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *Journal of Epidemiology* 6 : 198-203, 1996.
- 2) Nishioka K, Mishiro S, Yoshizawa H : Hepatitis C virus infection in the general population of Japan. *Viral hepatitis* 23 : 199-203, 1996.
- 3) Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, et al. : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years-from 1994 to 2004. *Intervirology* 51 : 31-41, 2008.
- 4) 田中純子, 片山恵子, 田淵文子, 他 : 献血者集団におけるHBV感染, HCV感染の新規発生率, 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「B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究」平成18年度 研究報告書. 13-18, 2007.
- 5) 秋葉 隆, 佐藤千史 : 透析医療におけるウイルス肝炎の現況, 治療, 予防, 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業「C型肝炎の自然経過及び介入による影響等の評価を含む研究」平成13年度 研究報告書. 72-79, 2002.
- 6) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, et al. : Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *Journal of Medical Virology* 76 : 498-502, 2005.
- 7) ウイルス肝炎研究財団編 : 透析施設における肝炎ウイルス感染防止のてびき. 東京, 文光堂, 2007.
- 8) 吉澤浩司, 飯野四郎 : ウイルス肝炎, 診断・予防・治療のてびき. 東京, 文光堂, 1993.
- 9) 東京都劇症肝炎調査班報告書. 1995.
- 10) 兵庫県B型肝炎院内感染調査報告書. 2000.
- 11) 広島県C型肝炎感染調査報告書. 2001.

山形大学教授 河田純男

熊本大学教授 佐々木 裕

現場の疑問に答える

肝臓病診療 Q&A

中外医学社

Question

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？

Key point

- ↔ 老人健康法に基づく肝炎ウイルス検診（節目検診，節目外検診）の受診率は平均 26 % であった。
- ↔ 肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診率は 80 % 前後であったが，その約半数はかかりつけ医へ受診していた。
- ↔ HCV キャリアに開始された治療のうちインターフェロン治療の割合は年々増加傾向であったが，5 年間の平均は 17 % であった。

わが国の肝炎ウイルス感染者の掘り起こしを目的として，2002 年度から 2006 年度までの間に老人健康法に基づく保健事業である肝炎ウイルス検診（節目検診，節目外検診）が施行された。この 5 年間に数多くの肝炎ウイルスキャリアが発見されたが，その後のフォローアップ体制など種々の問題点も浮き彫りとなった。2008 年度からは新たなシステムによる肝炎ウイルス検診が始まろうとしているが，より効果的な検診を行うためにもこれまでの肝炎ウイルス検診の実態ならびに問題点の把握が必要である。

① 検診受診率と発見された肝炎ウイルスキャリア

肝炎ウイルス検診事業の実施主体は市町村であり，原則として基本健康診査時にあわせて実施される。節目検診では 40 歳から 70 歳までの 5 歳刻み，すなわち 40・45・50・55・60・65・70 歳に該当する者を対象者とし，5 年間で 40 歳から 70 歳まですべての基本健康診査対象者を網羅する。一方，節目検診の対象とならない者のうち，過去に肝機能異常を指摘されたことのある者，広範な外科的処置を受けたことのある者または妊娠・分娩時に多量に出血したことのある者であって定期的に肝機能検査を受けていない者を対象とするのが節目外検診である。

肝炎ウイルス検診のなかで節目検診受診者の割合は 2002 年度の 30 % を最高に徐々に低下し，5 年間の平均では 26 % であり，合計 6,280,111 人が検診を受けた（図 1）。5 年間の肝炎ウイルス検診（節目検診，節目外検診）受診者のうち C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリアは 99,950 人，B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアは 100,983 人が新たに発見された。