

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

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

研究代表者 田中純子<sup>1)</sup>

研究協力者 吉原正治<sup>2)</sup>、片山恵子<sup>1)</sup>、松尾順子<sup>1)</sup>、田淵文子<sup>1)</sup>

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

2) 広島大学保健管理センター

研究要旨

本研究では、青年層における HBs 抗原陽性率及び「HB ワクチン」接種後の HBs 抗体獲得率に関する検討を行うため、以下のパイロット調査を行った。

広島大学医学科生 299 人、同歯学科生 120 人計 419 人（2004 年度 2005 年度入学）を対象として、ワクチン接種前後における HBs 抗体陽性率および抗体獲得率をレトロスペクティブに検討した。

その結果、対象 419 人中 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 83.9% (intention to treat analysis: ITTA) であった。

今回のプロトコールでは HB ワクチン 2 回接種後に抗体を獲得した場合には、3 回目の接種はしない方式であった。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ことから、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 回の接種プロトコールへの変更を考慮する必要があると考えられた。

また、「HB ワクチン」製剤中の HBs 抗原力価について、混和程度別の検討を行った。すなわち、酵母由来組換え沈降 B 型肝炎ワクチン(Bimmugen®)同一ロットを、混和有無別（開封後そのままの状態、転倒混和 5 回、転倒混和 50 回）の HBs 抗原量を CLIA 法のアーキテクト HBsAg QT®により同時測定し比較した。その結果、混和せずに使用した場合、5 回以上混和した製剤に比べて、HBs 抗原量が低いことが明らかとなった。接種時には、十分な転倒混和の必要があることが定量的に明らかとなった。

## A. 研究目的

青年期でのHBワクチン接種を行う際、この集団におけるHBs抗体陽性率を把握すること、現行のワクチンによる接種後の抗体獲得率を把握することは、ユニバーサルワクチンの是非が論じられている現在、重要な基礎データとなる。

本研究は、青年期集団のHBs抗体陽性率および、現行のHBワクチン接種後の抗体獲得率を明らかにして、HBワクチン接種のプロトコルを検討する際の基礎資料を提示することを目的として、臨床実習前にHBワクチンを接種している広島大学の医歯学生を対象にワクチン接種前後の抗体陽性率および獲得率についてレトロスペクティブにパイロット調査を行った。

また、沈降ワクチンである「HBワクチン」製剤中のHBs抗原力価について、混和程度別の検討を行った。

## B. 対象と方法

### 1. HBs抗原陽性率及びHBs抗体陽性率

#### 1) 対象：

広島大学の2004年度及び2005年度入学の医学科生299人と同歯学部歯学科生120人計419人を対象とした。

このうち、HBs抗原検査及びHBs抗体検査を受診した402人を解析の対象とした。内訳は、男性260人、女性142人、平均年齢は、 $22.4 \pm 2.5$ 歳で、受診率は95.9%であった。

#### 2) 検査法：

HBs抗原測定は、CLIA法のアーキテクトオオサブ®を用いて行い、HBs抗体測定は、

同じくCLIA法のアーキテクトオオサブ®を用いて行った。

### 2. 「HBワクチン」接種後のHBs抗体獲得率

#### 1) 対象：

HBs抗原検査及びHBs抗体検査を受診した402人のうち、HBs抗原検査及びHBs抗体検査が両者とも「陰性」であった391人中、「HBワクチン」を接種した329人を解析の対象とした。内訳は、男性206人、女性123人、平均年齢は、 $23.7 \pm 2.0$ 歳であった。

#### 2) 方法：

接種ワクチンは、酵母由来組み替え沈降B型肝炎ワクチン（ビームゲン® 0.5ml/v）を用いた。

ワクチンの接種方法は、0ヵ月目、1ヵ月目の2回接種後、初回接種から2ヵ月目にHBs抗体検査を実施し、HBs抗体「陰性」及び「弱陽性」者に対して、HBワクチンの3回目の接種を勧奨した。つづいて初回接種から7ヵ月目にHBs抗体検査を実施し、HBs抗体「陰性」及び「弱陽性」者に対して、HBワクチンの追加接種（2回接種：初回接種から12ヵ月目と13ヵ月目）を勧奨した。2回の追加接種した後、1ヵ月後（初回接種から14ヵ月目）にHBs抗体検査を実施した（図-1）。

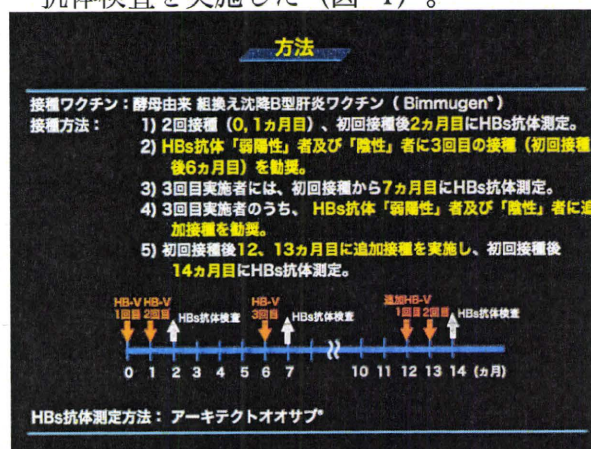


図-1：HBワクチン接種及び検査のプロトコール



### 3. 「HB ワクチン」製剤中のHBs抗原力価について

酵母由来組換え沈降B型肝炎ワクチン(Bimmugen®)同一ロットを対象とし、混和しない場合と十分混和した場合(開封後そのままの状態、転倒混和5回、転倒混和50回)のHBs抗原量をCLIA法のアーキテクトHBsAg QT®により同時測定し、比較した。

(倫理面への配慮)

調査実施に際しては、広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った。

### C. 結果

#### 1. HBs抗原陽性率及びHBs抗体陽性率

HBs抗原陽性者は402人中2人(2人とともに男性)で、HBs抗原陽性率は0.50%(95%CI: 0.0~1.19%)であった。

HBs抗原陽性者を2009年時点の年齢別に見ると、21~24歳(1988~1985年出生)では257人中1人(0.39%)、25~29歳(1984~1980年出生)では134人中1人(0.75%)であり、30歳以上(1979年以前出生)ではHBs抗原陽性者は認められなかった。

HBs抗体陽性者は、402人中9人(内訳: 男性5人、女性4人)であり、HBs抗体陽性率は2.24%(95%CI: 0.79~3.69%)であった。2009年時点の年齢別に見ると、HBs抗体陽性者は21~24歳(1988~1985年出生)では257人中3人(1.17%)、25~29歳(1984~1980年出生)では134人中4人(2.99%)、30歳以上(1979年以前出生)では11人中2人(18.18%)であった(図-2)。

表-1: 性別、年齢階級別に見たHBs抗原陽性率及びHBs抗体陽性率

2009年時点の 年齢階級 (出生年)	全 体		男 性		女 性	
	対象者数	HBs抗原陽性率 (%)	対象者数	HBs抗原陽性率 (%)	対象者数	HBs抗原陽性率 (%)
21~24歳 (1988-85年出生)	257	1 (0.39)	163	1 (0.61)	94	0 (0.00)
25~29歳 (1984-80年出生)	134	1 (0.75)	92	1 (1.09)	42	0 (0.00)
30歳以上 (1979年以前出生)	11	0 (0.00)	5	0 (0.00)	6	0 (0.00)
<b>全 体</b>	<b>402</b>	<b>2 (0.50)</b>	<b>260</b>	<b>2 (0.77)</b>	<b>142</b>	<b>0 (0.00)</b>
		95%CI: 0.0~1.19%		5 (1.92)		4 (2.82)
		0.79~3.69%				

HBs抗原陽性率: 0.50%  
HBs抗体陽性率: 2.24%  
HBs抗体価の内訳: 100~200mIU/mL: 3名、200mIU/mL以上: 3名

#### 2. 「HB ワクチン」接種後のHBs抗体獲得率

HBs抗原及びHBs抗体ともに陰性であった391人のうち、HBワクチン接種を受けた329人を解析の対象とした。

HBワクチン接種を受けた329人のうち、2回接種終了1ヵ月後に124人(37.7%)にHBs抗体の陽転を認めた。

HBs抗体弱陽性あるいは陰性であった205人を3回目(初回接種より6ヵ月目)の接種の対象者としたが、実際には167人が3回目の接種を受け、3回接種終了1ヵ月後の検査において149人にHBs抗体の陽転を認め、HBs抗体獲得率は89.2%(149/167)であった。さらに、初回接種より12ヵ月、13ヵ月目に2回の追加接種をHBs抗体の陽転が認められなかった18人中6人が受け、このうち3人にHBs抗体の陽転を認めた。

HBワクチンを接種した329人中、調査期間内のHBs抗体陽転者は276人であり、途中の接種脱落者を含めたHBs抗体獲得率は83.9%であった。

また、ワクチン接種対象者391人中HBワクチンの未接種者は62人(15.9%)であった。

HB ワクチン接種後の HBs 抗体価の分布をみると、3 回接種した群が高い HBs 抗体価を示した (図-2、図-3、図-4)。

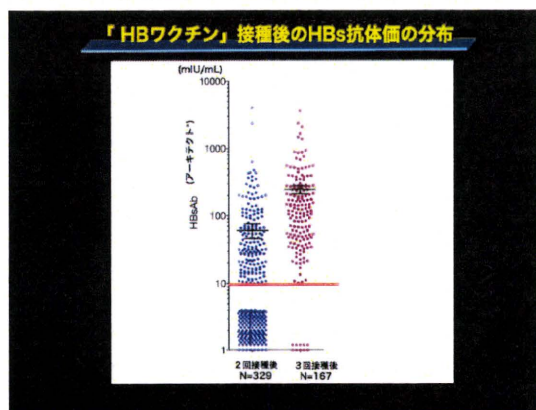


図-2：HB ワクチン接種後の HBs 抗体価の分布

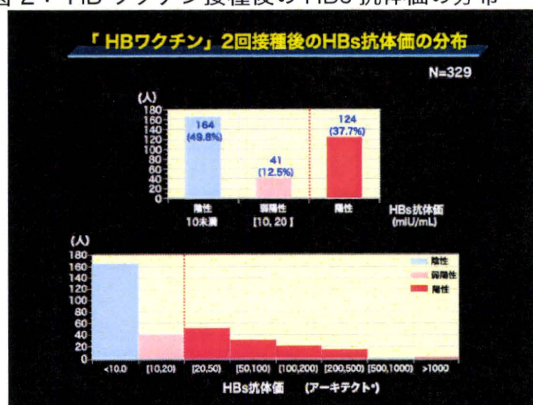


図-3：HB ワクチン 2 回接種後の HBs 抗体価の分布

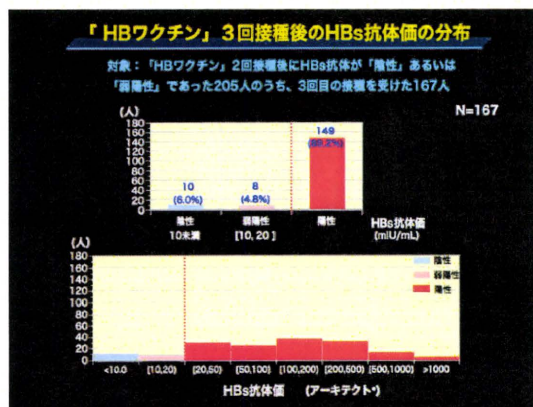


図-4：HB ワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価の分布

### 3. 「HB ワクチン」 製剤中の HBs 抗原力価について

HB ワクチンの混和程度別にみた HBs 抗原力価を 50 倍希釈、100 倍希釈、500 倍希釈して測定した結果、混和せずに測定した HB ワクチン製剤中の HBs 抗原は転倒混和

50 回実施後に測定した HB ワクチン製剤に比べて HBs 抗原力価が低かった (図-5)。

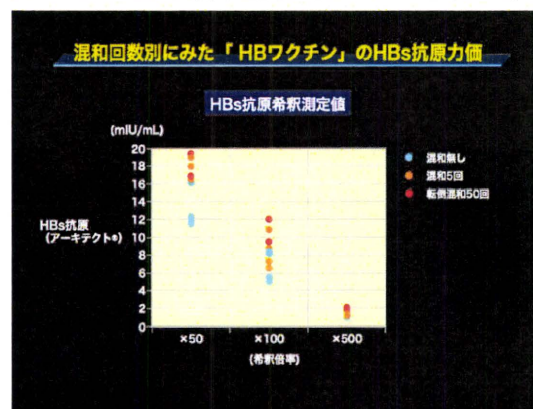


図-5: HB ワクチン製剤の混和回数別にみた HBs 抗原力価

### D. 考察

本大学での現行の HB ワクチン接種のプロトコールは、2 回接種後に HBs 抗体を獲得した場合には、3 回目を接種しない方式であるが、2 回接種後の HBs 抗体獲得率は 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。

このことから、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。さらに、HB ワクチン接種対象者 (HBs 抗原及び HBs 抗体が共に陰性) のうち、HB ワクチンを接種していない学生が約 16% 認められたことから、将来医療従事者となり、臨床実習を行う学生への HBV 感染の予防に対する意識を高める必要性が見出された。

また、HB ワクチン製剤の使用前の混和の程度で HBs 抗原力価の値が異なることから接種時には、十分転倒混和する必要があることが定量的に明らかとなった。



## E. 結果

対象とした青年層においてはHBs抗原陽性率は0.50% (95%CI: 0.0~1.19%)、HBs抗体陽性率は、2.24% (95%CI: 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。

また、HBワクチン接種時の混和程度別にHBs抗原量を測定した結果、混和せずに使用した場合、5回以上混和した製剤に比べて、HBs抗原量が低いことが明らかとなった。

## 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 (田中先生分を確認して入力)

- 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.

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

松尾順子<sup>1)</sup>、片山恵子<sup>1)</sup>、田淵文子<sup>1)</sup>、田中純子<sup>1)</sup>、広島県肝炎調査研究会

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

研究要旨

広島県赤十字血液センターでは、1991年8月から、献血時の検査に於いて見つかった HCV キャリアに対して通知を行い、以後の献血の辞退への協力をお願いと共に、県内の肝臓専門医への受診をすすめてきた。広島県赤十字血液センターおよび、広島県、広島大学からなる広島県肝炎調査研究会では、献血を契機に見出された HCV キャリアの病態や経年推移を明らかにすることを目的に調査を行い、1992年から2001年までの HCV キャリア 1019例についての調査結果をまとめ、その都度1994年から2007年にかけて報告してきた（報告書文献1-8）。

2009年度では、調査を再開し、2009年時点における肝病態の推移について、再度まとめたので中間報告をする。調査対象は、前回から2例増加し1,021例であった。また、初診時から5年以上の追跡が可能であったのは505例であった。

対象者1,021例については、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ていた。
- 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2003年以後、治療を再開したのは99例でそのうち43例がインターフェロン(IFN)新規または再投与を受けた。また2003年以後にIFN治療を新規に受けたのは92例、再投与を受けたのは57例であった。

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

- 1) IFN治療を受けたのは310例(平均観察期間13.8年)で130例(42%)はHCVRNAの消失を認め、30例は現在投与中、またIFN治療受けていないのは194例(同11.8年)であった。
- 2) 肝がんの進展は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。



2009年 広島県肝炎調査研究会

安佐市民病院	辻 恵二	広島鉄道病院	三重野 寛
県立安芸津病院	三浦 敏夫		山科 敬太郎
県立広島病院	北本 幹也	国立呉病院	高野 弘嗣
呉市医師会病院	片山 紀彦	国立大竹病院	津田 敏孝
呉共済病院	山口 修司	国立福山病院	坂田 達朗
広島大学附属病院	茶山 一彰		金吉 俊彦
広島記念病院	児玉 英章	三菱三原病院	寺面 和史
広島市民病院	荒木 康之	庄原赤十字病院	鎌田 耕治
	岡本 良一	中国労災病院	守屋 尚
広島赤十字・原爆病院	相光 汐美	中電病院	石原 浩人
広島総合病院	石田 邦夫	日本鋼管福山病院	吉田 智郎
広島赤十字血液センター		尾道総合病院	大林 諒人
広島大学大学院 疫学・疾病制御学			

表 1. 協力研究者

A. 研究目的

自覚症状がないまま、献血を契機に見出されたHCVキャリアの発見時の肝病態と、その後の経年的な経過を明らかにすることを目的として調査を行った。

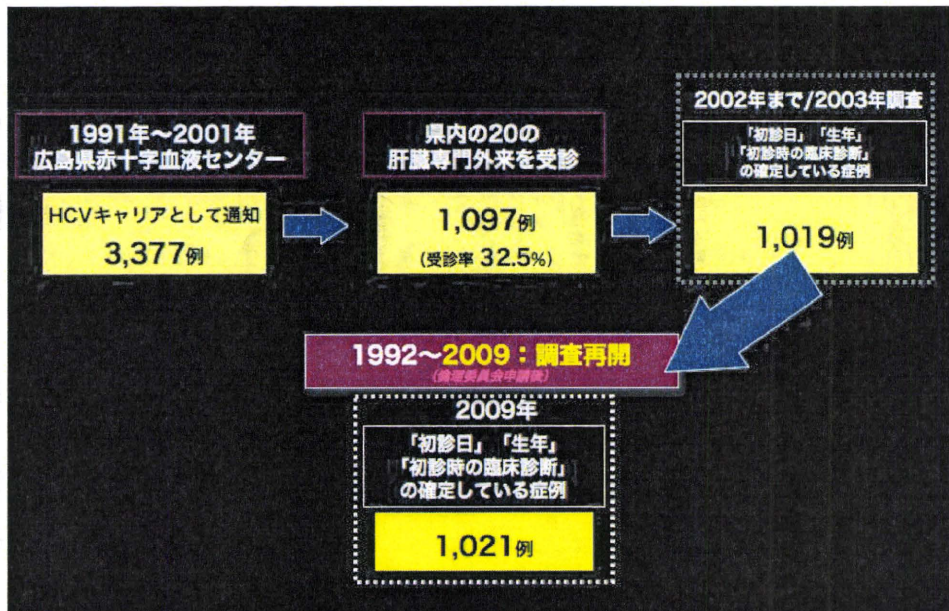
B. 対象と方法

広島県赤十字血液センターにおいて1992年から2001年までの間の献血時にHCV抗体陽性であり、広島県肝炎調査研究会に参画する県

内20の病院の肝臓専門医を受診した1,021例を対象とした(図1)。前回の報告では1992年から2003年までの経過であったが、今回はさらに2009年までの経過について調査を行った。

このうち初診時より5年以上経過観察可能であった505例について詳細に肝病態の推移を観察した。

図 1. 追跡の対象と方法



### C. 結果

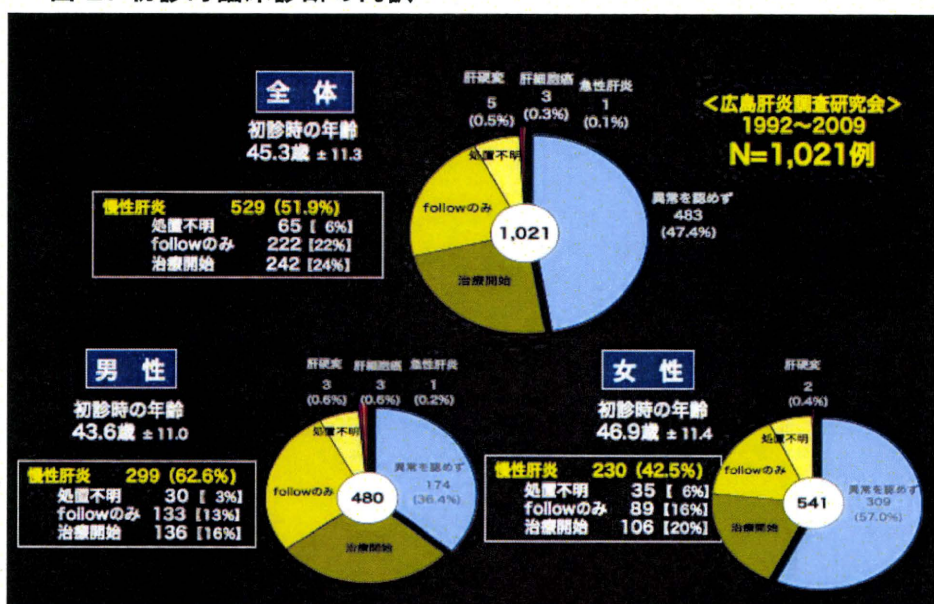
#### (1) 1,021 例の解析

1,021 例中 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。残りの 483 例は血液生化学検査、画像検査で異常を認めないと診断されていた(図 2)。慢性肝炎のうち治療開始と判断されたのは 242 例 (45.7%) 経過観察

と判断されたのは 222 例 (42.2%) であった。残り 65 例は診断時処置判断不明であった。前回の報告に比べ、初診時肝がんの 2 例が追加となった。

男女別にみると慢性肝炎と診断された男性は半数以上 62.2% (299/480)、女性では 42.6% (230/542) であった。肝がんと診断されたのは 3 例とも男性であった。

図 2. 初診時臨床診断の内訳



インターフェロン (IFN) 治療を行っていないのに HCVRNA の消失していた例が今回の調査で新たに 3 例あり、計 4 例となった(表 2)。

表 2. HCVRNA 消失例

対象数 N=1,021				
	性別	初診時の年齢	初診時臨床診断	最終診断
1	M	64 (1994)	異常を認めず	70 (2000) 異常を認めず
2	M	54 (1992)	CH	69 (2007) アルコール習慣有 LC/HCCと診断
3	F	51 (1992)	異常を認めず	60 (2001) 異常を認めず
4	F	43 (1993)	異常を認めず	58 (2008) 脂肪肝として観察中

表 3. 死亡例の内訳

死因	対象数 N=1,021		計
	2003年調査まで	2009年調査にて追加	
HCC	4	7	11
肝不全 (HCC死因を除く)	1	2 (HCC治療後)	3
他臓器がん	4	7 (1例:HCC治療後)	11
不整脈	1	0	1
くも膜下出血	1	0	1
敗血症	0	1 (HCC治療後)	1
計	10	17	27

また全死亡例 27 例中、肝がんの死因が 11 例 (40%) 他臓器がんの死因も同数であった(表 3)。2003 年以後治療を再開したのは 99 例のうち 43 例が IFN 治療(再投与



を含む)を受けた。また、2003年以降IFN治療を新規に受けたのは92例、再投与を受けたのは57例であった。

(2)5年以上の経過観察が可能であった505例の解析

初診時平均年齢は46.4歳(±10.7歳)で、また平均観察期間は13.0年(5~18.4年)となった。

① IFN治療を受けていない195例

(38%)での臨床診断の変化を見ると、平均観察期間11.8年の後には肝がんへ12例、肝硬変へ4例が進展した(図3)。IFN治療を行っていないのにHCVRNAの消失していた例が今回の調査で新たに3例あり、計4例となった(前述表2)。肝がんへ進展した12例では3例が慢性肝炎からの発癌であった(表4)。

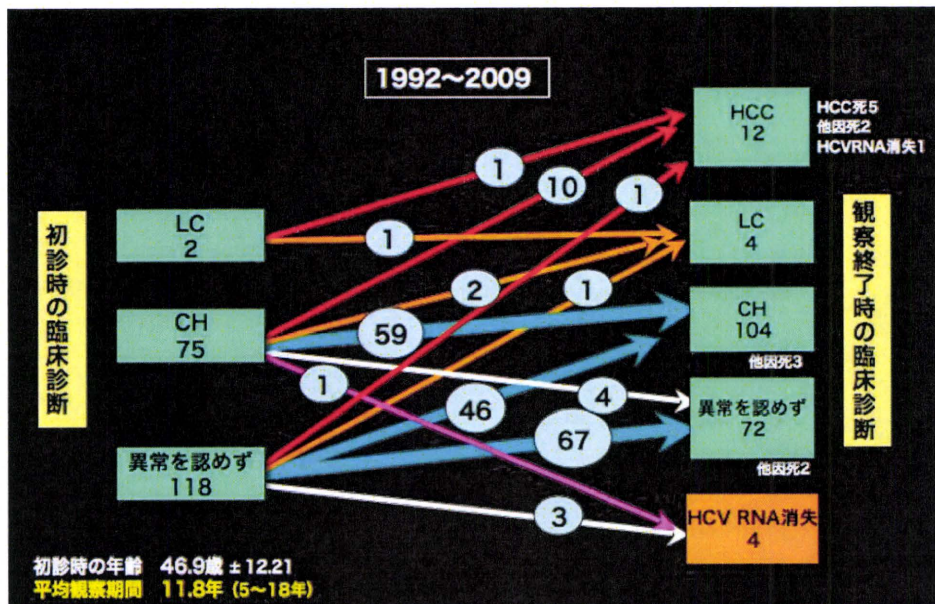
② IFN治療を受けた310例(62%)での臨床診断の変化は、平均観察期間13.8年の後に肝がんへ23例、肝硬変へ11例が進展

が消失した127例(HCC発症4例を除く)、また、HCVRNAは消失しないものの慢性肝炎から臨床的に異常を認めずと判断されるに至った5例を認めた。30例は調査の時点でIFN投与中であった。肝がんへ進展した23例のうち4例はIFN治療CR判定後の発症で、慢性肝炎からの発がんは6例認めた(表5)。

表4. IFN治療未施行で肝がんへ進展した12

	初診時 性	初診時 年齢	初診時 臨床診断	HCC 診断時年齢	肝硬変の有無など (診断時の年齢)	死亡時年齢
1.	M	40	CH	52	死亡(肝不全)	56
2.	M	41	CH	50	死亡(HCC)	54
3.	M	46	CH	53	腹水貯留再診LC(53歳) 生体肝移植	
4.	M	54	CH	69	HCVRNA陰性化69歳 アルコール習慣有	
5.	M	58	CH	62	LC(62歳) 死亡(HCC)	70
6.	M	60	CH	71	CHからの発がん	
7.	F	60	CH	67	CHからの発がん	
8.	M	65	LC	68	死亡(HCC)	70
9.	F	55	異常を認めず	68	CHからの発がん 死亡(肺がん)	69
10.	F	60	CH	70	LC(68歳)	
11.	F	63	CH	72	死亡(HCC)	73
12.	F	62	CH	67	死亡(HCC)	70

図3. IFN治療未施行195例の臨床診断の変化



した(図4)。一方、IFN治療によりHCVRNA



図 4. IFN 治療施行 310 例の臨床診断の変化

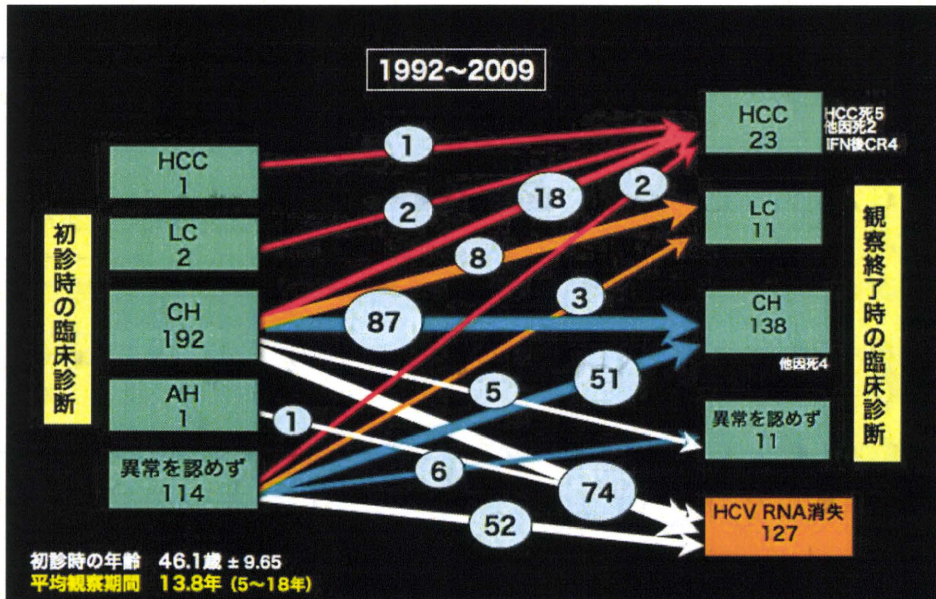


表 5. IFN 治療施行したが肝がんへ進展した 23 例

	初診時 性	初診時 年齢	初診時 臨床診断	HCC 診断時年齢	IFN治療 効果	肝硬変の有無など (診断時の年齢)	死亡時年齢等
1	M	45	CH	57	CR	CHからの発がん	HCV RNA 陰性化 54歳
2	M	40	CH	55	CR	CHからの発がん	HCV RNA 陰性化 54歳
3	F	54	CH	67	CR	LC(67歳)	HCV RNA 陰性化 68歳
4	M	63	CH	72	CR	CHからの発がん	HCV RNA 陰性化 64歳
5	M	40	CH	50	NR	LC(48歳)	死亡(HCC) 53
6	M	52	LC	61	NR	LC(52歳)	死亡(HCC) 64
7	M	53	CH	63	PR	LC(63歳) 肝部分切除(63歳)	
8	F	52	CH	62	NR	LC(56歳)	
9	M	59	CH	64	NR	CHからの発がん	死亡(HCC) 68
10	M	61	CH	68	中止	LC(66歳)	死亡(くも膜下) 68
11	F	65	CH	75	NR	LC(67歳)	死亡(HCC) 78
12	M	59	CH	76	PR	CHからの発がん	
13	M	55	CH	70	中止	LC(70歳)	死亡(HCC) 72
14	F	61	CH	76	NR	LC(69歳)	死亡(肝不全) 77
15	M	60	CH	71	NR	CHからの発がん LC(75歳)	
16	M	64	HCC	64	NR	初診時HCC	
17	F	62	LC	66	NR	LC(66歳)	
18	F	45	CH	60	NR	LC(59歳)	
19	F	51	CH	66	NR	LC(66歳)	
20	M	43	異常を認めず	57	投与中	LC(57歳)	
21	M	59	CH	71	投与中	LC(71歳)	
22	F	40	異常を認めず	53	投与中	LC(50歳)	
23	F	45	CH	58	投与中	LC(55歳)	

#### D. 結論と考察

献血を契機に見いだされた HCV キャリア 1,021 例を追跡した結果をまとめると、(1)初診時に男性は 63%が、女性は 43%が慢性肝炎と診断されていた。(2)初診時に肝がんと診断された 3 例は男性であった。(3) 2003 年以降途切れていた治療を再開したのは 99 例で、うち 43 例

は IFN 治療を受けた。何度か治療の脱落があっても、再度の受診を行う動機、理由については、今後自分が肝炎ウイルスキャリアと知りながら継続して医療機関で診療を受けていない「知りながら放置」している集団への対策の糸口を示すものとしてさらなる検討が必要と考えられた。(4)1,021 例中の全死亡数は 27 例で、HCC



死因が40%、他臓器がん死因などが60%であった。(5)5年以上の観察可能であった505例で310例(62%)がIFN治療を受けていた。4例はIFN治療歴なく、130例はIFN治療後にHCVRNAが消失した。IFN投与期間が長くなったためか30例はまだIFN投与中で効果判定ができなかった。(6)肝がんへ進展したのは35例、うち4例はIFN著効例で、肝硬変への進展を経ない慢性肝炎からの肝がんは9例であった。このような肝病態の進展パターンやスキップがあることを無視できない可能性がある」と推測された。

#### D. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

本年度は該当なし

##### 2. 学会発表

本年度は該当なし

#### F. 参考報告書文献

1. 吉澤浩司ら 献血を機会に見出されたHCVキャリアの病態 成5年度非A非B型肝炎研究班報告書 P97-99,1994
2. 吉澤浩司ら 献血を契機に見出されたC型肝炎ウイルスキャリアの臨床像 平成6年度非A非B型肝炎研究班報告書 P98-100,1995
3. 吉澤浩司ら 献血を契機に見出されたC型肝炎ウイルスキャリアの臨床像に関する研究 平成7年

度非A非B型肝炎研究班報告書 P50-52,1996

4. 吉澤浩司ら 献血を契機に見出されたHCVキャリアの自然史 平成9年度非A非B型肝炎研究班報告書 P31-34,1998
5. 吉澤浩司ら 献血を契機に見出されたHCVキャリアのgenotype別にみたウイルス量 平成10年度非A非B型肝炎の予防、疫学に関する研究班報告書 p9-10, 1999
6. 田中純子ら 献血を契機に見出されたHCVキャリアの病態解明に関する追跡調査 平成14年度C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究班報告書 P31-36,2003
7. 田中純子ら 献血を契機に見出されたHCVキャリアの肝病態とその経年的推移 平成17年度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班報告書 P39-43,2006
8. 田中純子ら 献血を契機に見出されたHCVキャリアの肝病態とその経年的推移 平成18年度肝炎ウイルス検診の現状把握と評価及び今後のあり方に関する研究班報告書 P85-90,2007

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、田淵文子

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。

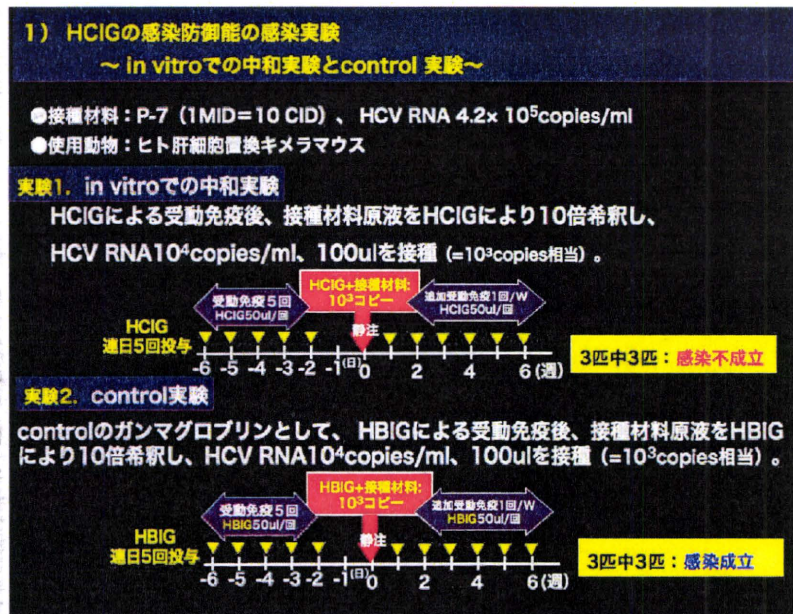


図-1：HCIG 候補の感染防御能についての感染実験  
 —in vitro での中和実験と control 実験—

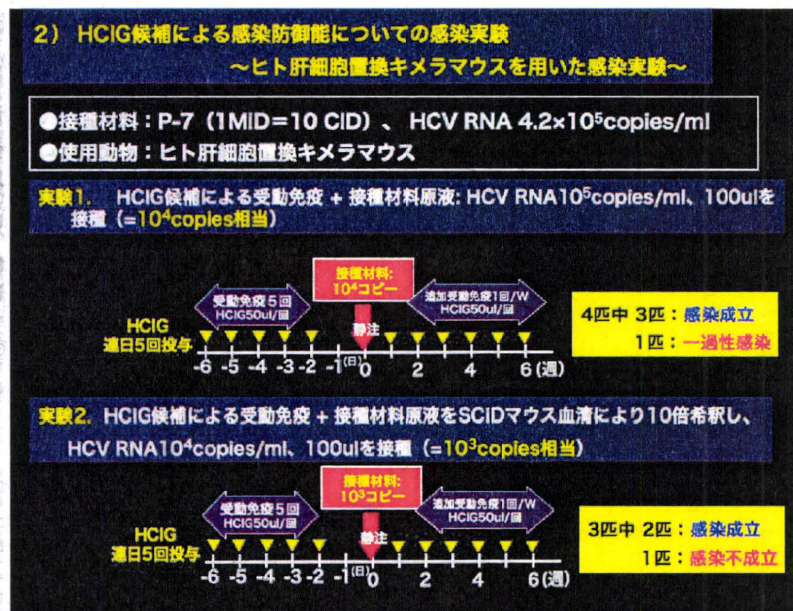


図-2：HCIG 候補の感染防御能についての感染実験  
 —ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験—

## 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 抗体を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 (TSU serum)、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)。

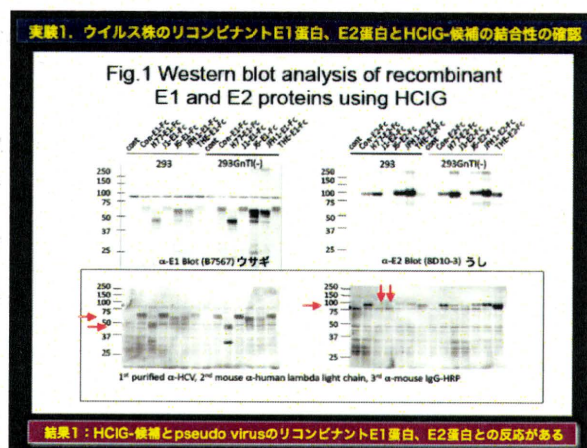


図-3: リコンビナント E1 蛋白及び E2 蛋白と HCIG 候補の抗 E1 抗体、抗 E2 抗体の結合性

## 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)。

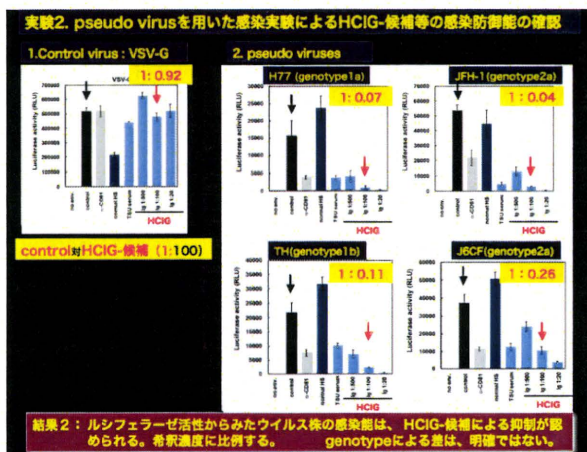


図-4: pseudo virus を用いた in vitro での HCIG 候補の感染防御能 - ルシフェラーゼ活性での比較 -

### 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)。

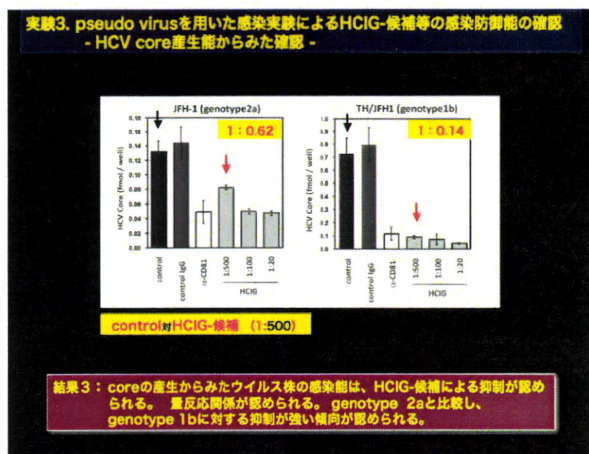


図-5: pseudo virus を用いた in vitro での HCIG 候補の感染防御能 - HCV core 抗原量での比較 -

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.

## 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」

#### 研究協力者研究報告書(平成 19～21 年度)

## 茨城県における C 型肝炎検診後のフォローアップと肝炎対策事業の現況

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

**研究要旨:** (1): 平成 14～19 年に住民基本健診にて HCV 検査を受診した 159,499 人(男性 55,200 人, 女性 104,299 人)中, 茨城県 HCV 陽性率は, 男性 1.41%, 女性 0.70%であった。(2):慢性 C 型肝炎・肝硬変・肝がん征圧モデル自治体における 5 年間(平成 14 年度～18 年度)の HCV 陽性者フォローアップの総括を行った。行政と医療機関との連携によるフォローアップ・ネットワーク体制を確立した結果, HCV 陽性者の高いフォローアップ率, 精密検査受診率, 精密検査後の継続受診率が達成された。(3): 茨城県における平成 17 年度の一般住民検診から得られた 16 検査項目(年齢, 身体, 血圧, 血液検査など)を用いて, HCV 陽性者の特性について統計解析した結果, 血清 AST 値, 次いで血清 ALT 値が HCV 陽性に最も高い関連因子であった。(4): HCV スクリーニングに最適な血清 AST と ALT 値のカットオフ値は, それぞれ男性で 28IU, 33IU, 女性で 26IU, 22IU であった。特に女性では血清 AST・ALT 値のカットオフ値を低く設定すべきとの結果であった。(5): (4)で得られた血清 AST・ALT 値の最適カットオフ値を平成 15～17 年度の一般住民健診での肝炎検診データ(85,013 人)にて有効性を確認した。その結果, 最適因子での最適条件を用いても, 男女とも HCV 陽性者の 1/4 もが偽陰性者と判断されることになり, 一般住民健診の段階で HCV 抗体検査が不可欠であることが再確認された。(6):平成 16～20 年に職域健診にて HCV 抗体検査を受診した 8,393 人(男性 4,661 人, 女性 3,732 人)は, (1)の住民健診抗体検査結果に比べ年齢差, 性差が少なかった。(7): 茨城県就労年齢層の HCV 陽性者数は, 約 1.57 万と推定され, その内, 抗ウイルス治療が必要な陽性者は 4 割の約 6.3 千人であると算出される。一方, 平成 20 年度の IFN 治療助成受給者数は, そのわずか 15%にとどまっていた。(8):県内自治体別 IFN 治療助成申請者数に格差が生じており, 自治体内肝臓専門医勤務数とは必ずしも一致しなかった。申請者数がなく肝臓専門医のいない自治体も多くあり, 非専門医による治療の重要性が示唆された。

### 共同研究者

宮崎 照雄

東京医科大学 地域医療振興学講座 助教

本多 彰

東京医科大学茨城医療センター 共同研究センター 准教授

池上 正

東京医科大学茨城医療センター 消化器内科 准教授

### A. 研究目的

茨城県には, 肝癌標準化死亡比(1996-2000)が全国標準に比べ有意に高い地域が, 県西, 県南地域を中心に数カ所存在する。平成 14～18 年度に老人保健事業に基づいて, 住民基本健診(一般住民健診)と併せて肝炎節目検診が行われた。検診データの解析から, 茨城県には HCV 陽性率が 3%を超える地域が数カ所存在するこ

とがわかり、その HCV 高度浸淫地域が、肝癌標準化死亡比の高い地域と一致することが明らかになっている。したがって、HCV 感染者の実態を正確に把握し、早期発見、早期治療を行うことが、肝癌による死亡率低下に結びつくと考えられる。また、一般住民健診に併せて行われた肝炎節目ならびに節目外検診から得られた HCV 陽性率は、受診年齢層が高齢者に多く偏りがみられる集団を対象にしたものであるのに対し、就労年齢層での実態は未だ不明である。そのため、茨城県には潜在的 C 型肝炎患者がさらに多く存在する可能性がある。そのため、職域健診まで拡大した HCV 感染の実態を早期に把握する必要がある。潜在的 C 型肝炎患者の掘り起こしの観点において、HCV に感染していても血清 ALT・AST 値が上昇しないキャリアが多く存在することが問題となっており、以前より健診においても肝炎検査の必要性が指摘されている。すなわち、これら肝機能値診断マーカーに変化がみられないキャリアを健診の段階で効率よく発掘し、治療へ結びつける必要がある。しかしながら、システム、技術、経済面などの諸事情により多くの自治体、多くの健診において肝炎検査が実施されていないのが実情である。

平成 20 年度より厚生労働省と都道府県により、B 型及び C 型肝炎のインターフェロン(IFN)治療に対する医療費助成が始まり、ウイルス感染者が治療をより受けやすい環境が整いつつある。しかし、県下の抗ウイルス治療が必要な感染者数などの程度、その感染者が IFN 治療助成制度をどの程度活用できているのか明らかでない。さらに、茨城県では、地理的因子も影響し、地域間による医療格差が生じており、抗ウイルス治療受診の妨げとなっている可能性がある。

また、肝炎治療受診の継続性が低いことも肝炎・肝癌による死亡率の増加につながっている。我々は HCV 高浸淫地区において、行政と連携し、「慢性 C 型肝炎・肝硬変・肝がん征圧モデル自治体」として肝がん征圧事業を行い、肝炎治療継続受診の向上を図った。

これらの茨城県における問題点を明確・

解消するために、平成 19～21 年度において、(1)HCV キャリアの実態把握、(2)モデル自治体におけるフォローアップの実施、(3)健診における HCV 陽性者の識別精度、(4)肝炎 IFN 治療助成申請・受給状況の調査と肝臓専門医在勤自治体との関係、(5)一般住民健診と職域健診における HCV 抗体検査の比較について検討した。

## B. 研究方法

### HCV キャリアの実態把握

平成 14～18 年度、4 月、5 月に老人保健法基本健康診査に併せて実施した肝炎節目検診、ならびに節目検診のもれ者、基本検診にて肝機能異常が明らかになった者、希望者を対象に 11 月に実施した肝炎節目外検診、さらに、平成 19 年度に茨城県衛生研究所において行った肝炎検査を今回の一般住民健診における HCV 陽性者実態把握に用いた。

### モデル自治体におけるフォローアップの実施

これまでの調査により茨城県では陽性率が 3%を超える HCV の高浸透地域の存在が明らかとなっている(猿島地区、稲敷地区)。その地域に含まれる 1 自治体(稲敷郡 A 村)の協力のもと、HCV 持続感染者の組織的な健康管理・治療体制を構築することを目的として、平成 14 年度より 5 年間にわたり慢性 C 型肝炎・肝硬変・肝癌制圧モデル自治体に設定し、茨城県衛生研究所による肝癌制圧事業を行った。事業内容として、(1)HCV 感染者の精密検査受診状況調査の実施、および(2)継続受診状況調査の実施を行った。精密検査受診状況の調査は、検診結果判明後、速やかに役場保健師が対象者を訪問し、結果の説明と共に精密検査受診関係書類一式(「担当の先生へのお願い」、肝炎ウイルス検診結果通知書、ウイルス性肝炎受診連絡票)を配布し、精密検査の受診を指導した。「ウイルス性肝炎受診連絡票」には、3 枚複写からなり、受診日、受診医療機関名、紹介先医療機関名などを記入する欄がある。感染者は受診時に担



当医に書類を提出し、担当医は診療後に「ウイルス性肝炎受診連絡票」を保健センターに送る。3枚の連絡表を感染者、医療機関、保健センターそれぞれで共有することで、受診状況の把握を行った。

精密検査結果の把握は、関係医療機関に対して各年度末に、受診者の病態別集計表の提出を依頼した。集計表には、診断結果とともに、HCVならびにHBVキャリアの病態が無症候性キャリア・慢性肝炎・肝硬変・肝がんのいずれに該当するかについて記載を依頼した。継続受診状況の調査は、保健師による訪問指導や電話により行った。さらに、節目検診事業終了後2年目に保健師による電話での聞き取りにより、継続的な把握を行った。

### **健診における HCV 陽性者の識別精度**

平成17年度に茨城県における住民基本健診と肝炎節目検診を受診した25,142人(男性8,876人、女性16,266人)内のHCV陽性者188人(男性100人、女性88人)のデータをもとに、HCV陽性に最も関連の高い検査項目について検討した。解析方法として、基本健診検査16項目(年齢、身体、体重、BMI、収縮期血圧、拡張期血圧、AST値、ALT値、 $\gamma$ -GPT値、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血糖値、赤血球数、中性脂肪値、総コレステロール値、HbA1c値)において、Logistic分析を行った。さらに、解析により得られた高関連因子(血清ALT・AST値)の有用性について、平成15～17年に肝炎検診を受診した85,013人(男性29,502人、女性55,511人)のデータ(陽性率0.93%[男性406人、女性381人])においてROC解析を行い、最適なカットオフ(C.O.)値を算出した。その最適C.O.値を用いて、HCV検査における真陽性率と偽陰性率を、現行の肝疾患診断のために用いられているC.O.値(血清ALT・AST値共に30IU)と比較した。

### **肝炎 IFN 治療助成申請・受給状況調査と肝臓専門医地域分布の関係**

平成20年度より開始されたB型及びC型肝炎のIFN治療に対する医療費助成制度への申請者数ならびに受給者数の把握を、1)所得額別・月別受給者数、2)治療助成申請書による交付審査件数、3)市町村別申請提出状況、4)肝臓専門医・非専門医受診者別審査結果について、茨城県調べをもとにまとめた。さらに、平成21年7月時点での茨城県内医療機関に勤務する肝臓専門医の医師数を自治体毎に調査し、県内IFN治療助成申請者数と肝臓専門医数の分布との関係を検討した。

### **一般住民健診と職域健診における HCV 抗体検査の比較**

平成14～19年度に茨城県における住民基本健診にて肝炎検診を受診した159,499人(男性55,200人、女性104,299人)と、平成16～20年度に霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにて健康診断に併せて肝炎検査を受診した8,393人(男性4,661人、女性3,732人)を対象に、HCV抗体検査受診率、HCV抗体陽性率(抗体価1以上を陽性)について、両健診間で比較した。

さらに、職域健診の結果から、「血清ALT値正常C型肝炎症例に対する抗ウイルス治療のガイドライン(監修 厚生労働省治療標準化研究班 熊田博光 班長)」に則り、血清ALT値(30IU以下もしくは31IU以上)と血清血小板値(15万/ $\mu$ L以上もしくは未満)を用いて、茨城県の就労年齢層(20～69歳)における抗ウイルス治療の必要者数を算出した。

HCV検査ならびにその他の検査は、一般基本健診は(財)茨城県総合健診協会にて、職域健診は霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにて行った。

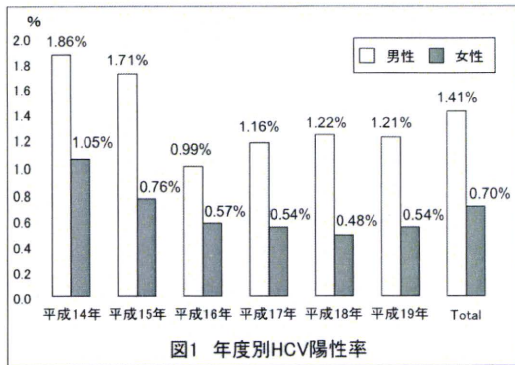
### **(倫理面への配慮)**

住民健診の肝炎ウイルス検査結果通知は、陰性者は通知のみ、陽性者は肝炎連絡票により本人のみへ通知した。匿名化による実態把握を自治体で行い、個人情報保護されるように配慮した。

## C. 研究結果

### HCV キャリアの実態の把握

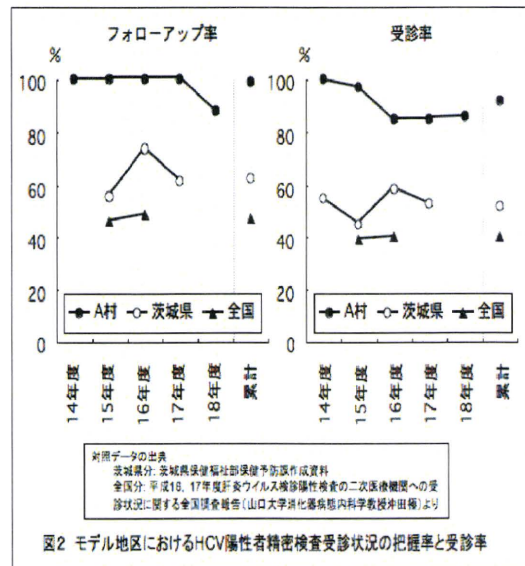
平成14～19年度までの茨城県における肝炎検診累積受診者数は、159,499人(男性55,200人、女性104,299人)であった(平成14年度36,141人、15年度32,020人、16年度27,013人、17年度25,875人、18年度28,197人、19年度10,253人)。各年度のHCV陽性率推移を図1に示した。HCV陽性率は、女性より男性において高率であり、6年間を通じた陽性率は、男性1.40%、女性0.70%であった。年度別では、節目検診の初年度にあたる平成14年度では男女とも高い陽性率であり、次年度より減少し、平成16～19年度では、男性1.1～1.2%、女性0.5～0.6%と陽性率は一定であった。



### モデル自治体におけるフォローアップの実施

モデル自治体(A村)における平成14～18年度のHCV感染者フォローアップ実施状況を図2に示した。HCV陽性者の5年間累計の精密検査受診状況の把握率(フォローアップ率)は、全国下(政令指定都市は除く)の47%(14,483/30,750例:平成17年度肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査報告[山口大学消化器内科病態内科学前教授沖田極]より)、茨城県全県下の63%(656/1,047例:茨城県保健福祉部予防課集計)に比較して、モデル自治体では99%(74/75例)と高い精度でフォローアップが

達成された。モデル自治体におけるこの高いフォローアップ率は、期間を通して維持されていた。同様に、HCV陽性者の精密検査受診率はモデル自治体において、5年間累計92%(68/74例)であり、茨城県52%(873/1,670例)、全国40%(12,150/30,750例)に比べて非常に高い受診率を維持できた。



モデル自治体における継続受診状況の調査結果を表1に示した。平成14～18年度累計受診率は、当該年度から6年後まで、それぞれ92%、87%、83%、88%、83%、96%、75%であった。さらに、肝炎節目検診終了2年後にあたる平成20年度は、それぞれの検診実施年度においても71～96%と高いフォローアップが継続できていた。各年度節目検診の終了2年目の全体の継続受診率は、84.6%(55/65)であった。

	14年度	15年度	16年度	17年度	18年度	累計
当該年度	100% (12/12)	97% (28/29)	85% (11/13)	85% (11/13)	86% (6/7)	92% (68/74)
1年後	92% (11/12)	92% (22/24)	77% (10/13)	82% (9/11)	—	87% (52/60)
2年後	83% (10/12)	92% (22/24)	67% (8/12)	—	71% (5/7)	82% (45/55)
3年後	83% (10/12)	91% (20/22)	—	80% (8/10)	—	86% (38/44)
4年後	83% (10/12)	—	80% (8/10)	—	—	82% (18/22)
5年後	—	96% (25/26)	—	—	—	96% (25/26)
6年後	75% (9/12)	—	—	—	—	75% (9/12)

受診しなくなった理由  
 自覚症状がない。  
 HCVキャリアが否定された。  
 問題なしと言われた。  
 次回受診の指示がなかった。  
 死亡、転出、治療終了、など