

201030038A

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

肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び 治療導入対策に関する研究

(課題番号 H22 - 肝炎 - 一般 - 012)
(3年計画の1年目)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成23(2011)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

肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び 治療導入対策に関する研究

(課題番号 H22 - 肝炎 - 一般 - 012)
(3年計画の1年目)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成23 (2011) 年 3月

肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究

平成 22 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

内田 茂治	日赤 中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
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
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
山崎 一美	長崎県奈良尾病院	院長
水井 正明	広島赤十字血液センター	部長
杉原 潤一	茨城県総合医療センター消化器内科	部長
星野 博美	デルタクリニック	研究員
高橋 和明	東芝中央病院 研究部	主任研究員
吉原 正治	広島大学保健管理センター	教授
片山 恵子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	講師

目 次

I. 総括研究報告

肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究—— 1

田中 純子

II. 分担研究報告

1. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1). HBV、HCV 感染状況

- i. 肝がん死亡の経年的推移とその交絡因子に関する空間データ分析 GIS (Geographic Information System) の試み----- 1

三浦 宣彦

- ii. 大規模集団の成績からみた、地域別 HCV、HBV キャリア率と推計 HCV、HBV キャリア数----- 2

田中 純子

- iii. 茨城県の一地域における慢性 C 型肝炎の地域集積についての遺伝子学的検討—— 8

松崎 靖司

- iv. 広島県における 9 つの透析医療施設における HBV 感染について----- 14

田中 純子

- v. 高感度の HCV 抗原検出系の導入による「HCV キャリアを見出すための検査手順」簡便化の可能性についての検討----- 22

小山 富子

(2). HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

- i. 1999 年から 2009 年における日本の C 型急性肝炎の発生状況----- 28

相崎 英樹

- ii. 輸血用血液に対する核酸増幅検査で見出される HBV の性状 -検査法変更前後での比較- ----- 3 2
内田 茂治
- iii. C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染防御抗体に関する検討 -ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験- ----- 3 6
田中 純子
- iv. In-vivo におけるHBs 抗体の感染阻止能定量についての検討 -ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験- ----- 4 0
田中 純子

2. 感染後の長期経過と予後調査に関する研究

(1). B 型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

- i. 献血を契機に発見された HCV キャリアの追跡調査 -長期経過中の肝炎発症と HCV RNA 自然消失- ----- 4 4
田中 純子
- ii. B 型肝炎の自然経過（臨床的治癒への経過） ----- 5 2
山崎 一美

(2). 肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア対策と予後調査

- i. 広島県の肝炎対策について ----- 5 4
海嶋 照美
- ii. 岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査 ----- 5 8
日野 啓輔
- iii. 石川県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワーク（石川県肝炎診療連携）の構築 ----- 6 4
酒井 明人
- iv. 肝炎疾患診療ネットワーク構築後の HCV キャリアの実態 ----- 7 0
阿部 弘一

v. 茨城県における HCV キャリア対策の状況-----9 0
松崎 靖司

vi. 岐阜県における肝炎ウイルス検診実施状況調査および肝炎治療医療費助成制度の現
況に関する研究-----9 6
杉原 潤一

3. 治療導入対策に関する研究

i. わが国における肝癌診断の動向と肝癌の段階的進行過程-----1 0 2
池田 健次

(2). 肝がん早期発見のためのプロトコル

i. 高感度 AFP-L3 測定による肝細胞癌の発癌予測-----1 0 6
熊田 卓

ii. 造影超音波検査とプリモビスト MRI による肝細胞癌の検出率の検討-----1 1 0
鳥村 拓司

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

【雑誌】

IV. 研究成果の刊行物

【書籍】

【雑誌】

1. 総括研究報告

平成22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)
「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」
平成22年度 総括研究報告書

肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究

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

研究要旨

本研究班は、現在のわが国が置かれた状況に対処するために、

1) 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、 2) 感染後の長期経過と予後調査に関する研究、 3) 治療導入対策に関する研究 の3つの研究の柱を掲げ、基礎、臨床、社会医学の各分野から専門家の参加を得て、組織的に実施しようとするものである。今年度は、3年計画の一年目であり、以下の事項を明らかにした。

1. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV, HCV 感染状況について

1) 肝がん死亡の経年の推移とその交絡因子に関する空間データ分析 GIS (Geographic Information System) の試みを行うため、今年度は1971年から2005年を5年ごとに区分して求めた市町村別標準化死亡比 (SMR)、およびその地理的分布・経年推移に関連すると考えられる各種の要因データを収集した。

2) 大規模集団の成績からみた地域別 HCV、HBV キャリア率と推計 HCV、HBV キャリア数の検討では、2005年時点、自覚症状がないまま社会に潜在している無症候性 HCV キャリアの推計数は、807,903人 (95%CI: 68.0-97.4万人)、HBV キャリアの推計数は、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無症候性キャリア」推計数の割合は、HCV では0.63%、HBV では0.71%となった。

(感染を知らないまま) 潜在しているキャリア数は、HCV キャリア数および HBV キャリア数ともに2000年時点に算出された値と比較すると減少した。検診を含めた様々な場における検査が普及したことによると考えられる。

検査の普及とともに、患者として通院・入院するキャリアが増加したことが期待される一方、感染が判明しても、医療機関への受診に結びついていないキャリアの存在の規模や、その理由などについて検討する必要があると考えられる。また、検査未受診と考えられるキャリアが、未だ相当数存在することが明らかとなったことから、さらに地域・年齢などの特性に応じた効果的な肝炎ウイルス検査の推進が必要であることが示唆された。

3) 茨城県の一地域における慢性 C 型肝炎の地域集積についての遺伝子学的検討では、過去の凍結保存患者血清を用いて分子系統樹を作成し、患者背景と比較することにより、その地区や感染時期、感染原因となる背景因子により、異なる HCV クローンによって流行が繰り返されていたことが示された。分子系統樹を用いて個々の症例の背景因子と比較することは、地域性の流行性肝炎の病態を解析する上できわめて有用であった。

4) 透析医療施設における HBV 感染について、広島県における 9 つの透析医療施設における HBV 感染の新規発生についての疫学的調査から、HBs 抗原陽転の有無からみた新規発生率は 1,000 人年あたり 0/1,000 人年 (95%信頼区間: 0-1.1/1,000 人年) となった。また、HBc 抗体陽転の有無からみた新規発生率は 1,000 人年あたり 0.3/1,000 人年 (95%CI: 0-1.6/1,000 人年) となった。同集団を対象とした HCV 新規陽転率 (3.3/1,000 人年) と比較すると、HBV 新規発生率は低い値を示した。

透析患者集団をはじめとするハイリスク集団における新規 HBV 感染防止には、まず、その集団におけるキャリアの規模 (burden) を把握することが重要であると示唆された。

また、欧米のガイドライン (KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes) では、血液透析患者に対する HB ワクチン接種を義務付けている。わが国においても、ハイリスク集団に対するワクチン接種などの検討が必要と考えられた。

5) 高感度の HCV 抗原検出系の導入による「HCV キャリアを見出すための検査手順」簡便化の可能性についての検討では、C 型慢性肝炎による治療歴、インターフェロン治療歴などのない新規の HCV 検診受診者を対象としたスクリーニング検査に限定すれば、高感度の HCV 抗原検出系を導入することにより、「HCV キャリアを見出すための検査手順」から HCV-RNA 検査を除外しても、現行の検査精度を損なうことはないことを示していると言える。

「検査手順」から HCV-RNA 検査を除外することができれば、HCV 検診受診者の負担を軽減し、HCV 検診の普及、促進を図ることができると考えられた。

(2) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

1) 1999 年から 2009 年における日本の C 型急性肝炎の発生状況の検討から、最近数年間の C 型急性肝炎の報告数に減少傾向は見られなかった。また感染原因や経路の検討から、針等刺入の対策が重要と考えられた。

血液検査で肝機能異常が指摘されるまで診断が難しい症例が多く、感染原因・経路が不明な症例が過半数を占めていることから、自覚症状が無く感染に気がついていない症例が多い可能性が強く示唆された。

感染症法により届出が義務付けられているものの、必ずしも厳格に守られておらず、C 型急性肝炎症例の実数は届け数をかなり上回ると推察される。

急性肝炎の発生動向を全数把握できる制度は他国でも少なく、これらの情報は予防対策、啓発活動に大変有効であると考えられた。感染予防対策を構築する上でも、医療関係者に届出義務を周知する必要性が必要があるものと考えられた。

2) 輸血用血液に対する核酸増幅検査で見出される HBV の性状-検査法変更前後での比較-の検討では、スクリーニング検査法変更により NAT で検出される HBV-DNA は、変更前は初感染の感染初期例が主であったが、変更後は感染既往と考えられる例が主となっていた。また、検査法変更により、年 7.8 例と考えられていた輸血による HBV 感染が、年 4.7 例に減少すると推測された。

3) C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染防御抗体に関する検討-ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験-を行った結果、HICG 候補による受動免疫による感染防御能は、HCIG 候補作製時にプールされた血漿の genotype と感染材料の genotype の相違性が影響を与えることが示唆された。

4) In-vivo における HBs 抗体の感染阻止能定量についての検討-ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験-により、感染早期の HBV10⁵ コピーの感染を防御する末梢血中の HBs 抗体価は、抗体産生能を有しないキメラマウスにおいて HBs 抗体価は 400mIU/ml 前後と推定された。現在、最少の HBs 抗体価を決定するための感染実験

を進行中である。感染量とその感染を防御した抗体価の量的関連性をもとに、感染防御抗体能の解析を行う予定である。

2. 感染後の長期経過と予後調査に関する研究について

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

- 1) 献血を契機に発見された無症候性HCVキャリア集団1020例の前向き調査により、対象の54%では、初診時にすでに臨床的に慢性肝炎かそれ以上に肝疾患が進展していた。このことから、住民検診や職場での健康診断を契機に初めてHCVキャリアと判明した場合でも、同様の結果が得られるものと推測され、自覚症状がないキャリアを見いだすための肝炎ウイルス検査の推進が必要であることが明らかとなった。

IFNによる抗ウイルス療法を施行せず、観察期間中にHCVRNAが消失した3例のIL28B SNPs genotypeは、自然治癒と関連が指摘されているタイプのメジャーアレルであった。初診時「異常を認めず」と診断されたHCVキャリアからのHCVRNA自然消失率は、1万人年あたり13.2人であった。

医療機関受診期間が1年未満が30%を占めることから、継続的な受診対策が今後の検討課題であると示唆された。

- 2) B型肝炎の自然経過（臨床的治癒への経過）の検討では、自然経過でウイルス学的に臨床的治癒へ至る確率は年率3~4%であり、多くの症例は臨床的治癒に至る。しかしHBe抗原陽性のまま35歳を超えれば、臨床的治癒は年率1%まで低下することが明らかとなった。臨床的治癒に至ってもすでに肝硬変・肝癌に進展している例が少なくないことから、20才台のHBe抗原陽性キャリアは、35才までに100%の臨床的治癒をめざした積極的治療介入の検討が必要であることが示唆された。

(2) 肝炎ウイルス（HBV、HCV）キャリア対策と予後調査

- 1) 広島県の肝炎対策について、広島県では2010年に行ったパイロット調査の検討を行い、医療機関受診をさらに促進する仕組みが必要であること、医療費助成制度がIFN治療を促進しているが、さらに適切な情報提供が必要であることが、明らかとなった。H23年度からは、「肝炎ウイルスキャリア」分類別（①感染を知らないまま潜在しているキャリア、②患者としてすでに通院・入院しているキャリア、③感染を知ったが受診をしないままにいるキャリア）に応じた適切な対策を講じることが必要であり、未だ未受検者の多い職域集団へのアプローチや肝疾患コーディネーターの養成を視野に入れて行う予定である。

- 2) 岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査から、平成14年度から18年度に実施された肝炎ウイルス検診で見いだされた肝炎ウイルス陽性者は2,566人で、そのうち調査の対象となった陽性者は1,352人であった。1,352人を対象としたアンケートの回答率は53%で、アンケートに回答しなかった636人の肝炎ウイルス陽性者は、医療機関を受診しなかったと仮定すると、未だ医療機関を受診していない肝炎ウイルス陽性者は相当数にのぼると想定される。肝炎ウイルス検診陽性者に対する医療機関への受診啓発は今後も引き続き行っていくべき重要な課題と考えられた。

- 3) 石川県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワーク（石川県肝炎診療連携）の構築の検討では、今年度は、行政で把握されている肝炎ウイルス検診陽性者データを移管し、直接、専門医療機関受診をすすめる方法を肝炎協議会および市町村担当を集めた会議で討議し、拠点病院と専門医療機関で「肝炎診療連携協議会」を今年度立ち上げた。

平成22年7月から12月に、各市町より、平成14年から見いだされた肝炎ウイルス検診陽性者2,570人に同意書・調査票を送付した。平成23年1月18日現在で584人（22.7%）のうち、同意が494人、非同意が90人であった。今後も検討を

重ね、よりよい運営を行うとともに、データ解析を図る予定である。

- 4) 岩手県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワークの構築後のHBV、HCVキャリアの実態の検討では、HCVキャリアの受診が確認された医療機関263施設の1,537例についてのアンケートを送付して222施設(回答率84.4%)の1,363例(回答率88.7%)の回答を得た。このうちA群：肝疾患診療拠点病院1施設118例、B群：肝疾患専門医療機関15施設566例、C群：一般診療所157施設366例、D群：肝炎かかりつけ医49施設313例のうち、2年以上経過観察できたのはHCVキャリア898例であった。経年変化では、IFN著効例を認める一方で無症候性キャリア、慢性肝炎の割合が減少して肝硬変、肝細胞癌、死亡例の割合が増加した。
- 5) 茨城県におけるHCVキャリア対策の状況では、霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにおいて平成16～20年度に職域健診受診者7,742人(男性4,363人、女性3,379人)を対象に解析を行った結果、HCV抗体検査受診率は23.0%(男性21.7%、女性24.9%)、HCV抗体陽性率は1.97%(男性1.86%、女性2.21%)であった。業種別のHCV抗体検査受診率は、医療関係者(男性87%、女性57%)と公務員等(男性70%、女性46%)で比較的高かった。一般営利企業では、受診率は男女とも14%と低率であった。医療関係者の内訳では、大学病院関係者の受診率(男性94%、女性86%)が最も高かった。歯科関係者の女性の受診率の特に低かった(7%)。
- 6) 岐阜県における肝炎ウイルス検診実施状況調査および肝炎治療医療費助成制度の現況では、肝炎ウイルス検診受診者数は、B型肝炎検診195,414人(受診率36.9%)、C型肝炎検診195,632人(受診率36.9%)であり、HBVキャリア数(HBs抗原陽性者数)は1,854人(陽性率0.95%)、HCVキャリア数は2,790人(陽性率1.43%)であった。

岐阜県下42市町村に対して、平成14年から20年にかけての肝炎ウイルス検診実施状況について調査を施行した結果、岐阜県はこれまでに県民・市民公開講座、肝臓病個別相談会等をはじめ、新聞やラジオ報道などにて肝炎治療の必要性を啓蒙してきているが、さらに今後は肝炎ウイルス検診陽性であるが医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアの把握と受診・治療勧奨の体制確立が重要であることが明らかとなった。県健康福祉部保健医療課、県医師会、各市町村医師会や保健所などと連携が不可欠であると推察された。

3. 治療導入対策に関する研究について

- 1) わが国における肝癌進行の動向と肝癌の段階的進行の検討では、近年、肝癌初発年齢の高齢化・女性患者の比率の増加がみられており、発見される肝癌は、C型肝炎関連肝癌を主体に3cm以下の小型で発見される症例が多いことが明らかとなった。早期の小型で発見される肝癌は、反復して「根治的」な治療を繰り返して行いつつ病期が進行する状態が明らかとなった。この間に、自然経過もしくは治療介入による肝機能の悪化が緩徐にみられ、中期肝癌・晩期肝癌になり、生命予後を脅かす状態に進む。この治療経過で、肝細胞癌の治療を十分に行いながら、肝機能を悪化させないことが重要であることが示されたとともに、治療方法の選択・治療回数・治療時期などを考慮したうえで、医療経済・QOLなどを含めて、総合的な患者予後を考慮していくべき、肝細胞癌症例の最適な治療アルゴリズムを検討するデータが得られた。

(1) 肝がん早期発見のためのプロトコル

- 1) 高感度AFP-L3%による肝細胞癌の発癌予測の検討では、総AFP濃度の上昇を認めない症例においても、高感度AFP-L3分画の上昇が認められた場合は、HCCの合併が疑われるため、積極的なCT/MRIを含めた画像診断による検査が必要であると示唆

された。

- 2) 造影超音波検査とプリモビスト MRI による肝細胞癌の検出能の検討から、肝細胞癌患者の予後をより改善するためには、プリモビスト MRI で腫瘍結節を早期に発見するとともに、ソナゾイド造影腹部超音波検査により腫瘍肉眼型を予測したうえで、適切な治療法を選択することが重要であると考えられた。

研究組織

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（肝胆臓）	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/肝臓センター	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

内田 茂治	日赤 中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
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
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
山崎 一美	長崎県奈良尾病院	院長
水井 正明	広島県赤十字血液センター	部長
杉原 潤一	岐阜県総合医療センター消化器内科	部長
星野 博美	デルタクリニック	研究員
高橋 和明	東芝中央病院 研究部	主任研究員
吉原 正治	広島大学保健管理センター	教授
片山 恵子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	講師

肝炎等克服緊急対策研究事業
肝炎ウイルス感染後の長期経過・予後調査及び治療導入対策に関する研究 班

< 研究班の理念 >

時代に即応した

肝炎・肝がん対策推進のための
科学的根拠となるデータの収集・解析

多岐にわたる肝炎ウイルス関連事案に
対応可能な疫学的資料を提示

- ・ 分子ウイルス学的、感染論的根拠に基づいた感染予防対策
- ・ 疫学的、臨床病理学的根拠に基づいたウイルス肝炎、肝がん対策

肝炎、肝がんによる
健康被害の抑制、防止、体制整備

図.研究班の概要
2010年度

< 研究の柱 >

- ・ 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究
- ・ 感染後の長期経過と予後調査に関する研究
- ・ 治療導入対策に関する研究

< 研究の目的 >

肝炎ウイルスキャリア対策
ウイルス肝炎・肝がん対策

肝炎、肝がんによる
健康被害の抑制、防止、体制整備

- 医生態学的アプローチ
- ウイルス血清学的・免疫学的アプローチ
- 感染論的アプローチ
- 臨床病理学的アプローチ
- 分子ウイルス学的アプローチ
- 社会医学的アプローチ

A. 研究目的

我が国では2000年以後、肝炎ウイルス検診、献血、人間ドックや種々の医療機関受診時等における肝炎ウイルス検査等の機会が拡大している。しかし、これらを契機に感染が明らかになったキャリアの医療機関受診率は低く、医療機関未受診者および治療導入に至らないキャリアに対する対策が急がれる。と同時に、国民に対しても、近年の医療成績の向上や医療費助成制度などから考えると、肝発がん予防・重度肝障害予防のために、肝臓専門医による積極的かつ適切な治療を受けることが望ましく、検査受診後の治療までの円滑な体制整備が急務である。本研究班では3年間の研究期間内に、この緊急事案に関連し、かつ上記に掲げた3つの柱を中心とした調査および研究を行い、2010年代における我が国の肝炎状況に関する疫学的基盤成績、感染後の追跡調査を通じた長期経過と予後に関する疫学的成果を示すとともに、治療導入対策に関する具体策を提示することを目指す。これらは、肝炎・肝がん対策推進のための科学的根拠となるデータであり、時代に即応した種々の肝炎ウイルス関連事案の評価、再構築に対応可能な疫学的基礎資料となると考える。

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

そのために、下記の3つの柱を立てた。

1. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、
2. 感染後の長期経過と予後調査に関する研究、
3. 治療導入対策に関する研究

B. 研究方法

所期の目的を達成するために、研究の概要(図)に示した各方面からのアプローチを行った。すなわち、

研究班は研究代表者、研究分担者8名の計9名と、11名の研究協力者の参加により組織し、それぞれの分担に従って調査、研究を実施した。

以下より、A研究目的に示した3つの課題別の研究項目ごとに「研究方法」を記載する。

1. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV, HCV 感染状況

1) 肝がん死亡の経年的推移とその交絡因子に関する空間データ分析 GIS (Geographic Information System) の試み

肝がん死亡の経年的推移とその交絡因子に関する空間データ分析 GIS を行うことをめざして、肝がんの1971年から2005年を5年ごとに区分して求めた市町村別標準化死亡比(SMR)、および、その地理的分布・経年推移に関連すると考えられる各種の要因データを収集した。

2) 大規模集団の成績からみた地域別 HCV、HBV キャリア率と推計 HCV、HBV キャリア数

全国の血液センターにおける2001年1月から2006年12月までの献血者から抽出された初回献血者3,748,422人の集計資料および、2002年度から2006年度末までの5年間に全国47都道府県で実施した肝炎ウイルス検診受診者(C型肝炎ウイルス検査およびB型肝炎ウイルス検査)のうち、節目検診を受診した6,204,968人および6,228,967人の集計資料を元にした。

全国を8地域(北海道1道、東北7県、関東7都県、北陸東海8県、近畿7府県、中国5県、四国4県、九州8県)に分割し、2005年時点の年齢に換算した、8地域別5歳刻みの年齢別 HCV キャリア率および HBs 抗原陽性率を算出し、用いた。

人口については、2005年国勢調査人口を元に、全国を8地域5歳刻みの年齢別人口を用いた。

(倫理面への配慮) なお、本調査データは集計資料であるため個人情報データを含まない。

3) 茨城県の一地域における慢性 C 型肝炎の地域集積についての遺伝子学的検討

茨城県には40~50年前に肝炎が流行した

ことが判明している地域があり、また現在 HCV 陽性率が3%を超える HCV 高度浸淫地域が混在している。保存血清、すなわち、1991～1999年にB病院にて-80℃で凍結保存されていた肝炎患者・follow up 血清 10,187 検体のうち、保存状態が良く且つインターフェロン未施行症例 78 検体を用いて、HCV 遺伝子解析による分子系統樹を作成し、肝炎の流行と HCV 集団発生との関連性について検討を行った。

(倫理面への配慮) なお、本調査研究の実施については、自治体発行の広報誌にて、研究の趣旨、方法、問い合わせ先、個人情報保護について等を公示し、同意未取得の検体の学術的使用についてのコンセンサスを得ている。

4) 透析医療施設における HBV 感染

広島県における9つの透析医療施設における HBV 感染の新規発生についての疫学的調査

観血的な処理を日常的に受け、HBV 感染のリスクが高いと考えられる透析患者集団における HBV 感染の実態を把握することにより、感染予防対策を講じるための基礎的資料を提示する目的で、本調査を実施した。

広島県内の9つの透析医療施設において血液透析を受けている血液透析患者のうち、登録期間(1999年11月から2000年5月の6か月間)に登録した患者延べ1,860人(男性:1,108人、女性:752人、年齢:60.43±12.97歳(20～94歳)、1999年の時点の年齢)を対象とした。調査期間は、1999年11月から2003年2月とし、3か月に一度の頻度で採血を行った。HBVの血清学的マーカーを測定し、当該集団のHBVキャリア率及びHBV新規発生率を算出した。

(倫理面への配慮) なお、本調査は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

5) 高感度の HCV 抗原検出系の導入による「HCV キャリアを見出すための検査手順」簡便化の可能性についての検討

2002年度にC型肝炎ウイルス検診のために提示された「HCV キャリアを見出すための検査手順」は、2003年度から検査手順に「HCV 抗原検査」を追加変更し実施されて

いる。今回、「HCV 抗原検査」に代わり、高感度の HCV 抗原検出系を導入することにより、現行の検査精度を維持した状態で検査手順の簡便化を図ることが可能か否か、すなわち、「検査手順」から HCV-RNA 検査を除外することが可能であるかどうかを検討することを目的とした。

岩手県予防医学協会における、2003年4月から2010年3月までの間に住民健康診査、一日人間ドック、または職域検診において新規に HCV 検診を受診した245,338人を対象とし retrospective に解析した。

(倫理面への配慮) なお、集計に用いたデータは、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ている。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、倫理面の問題はない。

(2) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

1) 1999 年から 2009 年における日本の C 型急性肝炎の発生状況 - 感染症法による届出基準に基づいた解析 -

我が国の予防対策、啓発活動に大変有効であると考えられる、急性肝炎の発生動向の全数把握制度より補足される状況を明らかにすることを目的とした。

感染症法による届出基準に基づき提出された1999年4月から2009年12月までの間に届け出されたC型急性肝炎723症例について、解析を行い、本邦におけるC型急性肝炎の年別発生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染原因・経路等について示した。

(倫理面への配慮) 急性肝炎のデーター等、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。

2) 輸血用血液に対する核酸増幅検査で見出される HBV の性状 - 検査法変更前後での比較 -

2008年より、日本赤十字社は輸血用血液製剤の安全性をさらに確保するため、輸血用血液のスクリーニング検査法を変更した。す

わなち、血清学検査は従来の凝集法から化学発光免疫測定法（CLEIA 法）に、核酸増幅検査（NAT）は第二世代の機器・試薬へと更新された。これらの変更により、HBs 抗原検査は数百倍、HBV-DNA の検出感度も大幅に上昇したことがわかっている。そこで、検査法変更前後の比較を行い、輸血用血液製剤の安全性に関する効果の評価と、NAT で検出される HBV の性状の変化について提示することを目的とした。

1999 年 7 月から 2010 年 3 月までに、HBV-DNA が陽性となった 1,008 例を対象として、検査法変更前として 2008 年 8 月までの 828 例を、検査法変更後としては 2008 年 9 月以降の 180 例を解析した。HBV-DNA 陽性例は EIA 法により HBc 抗体を測定し、リアルタイム PCR 法によりウイルスのコピー数を定量した。陽性となった献血者の情報は血液事業統一システムを用いて入手した。

さらに、2000 年から 2009 年までに輸血後 HBV 感染が明らかとなった 84 例を解析し、検査法の変更が輸血用血液の安全性向上に、どのように寄与したかを検証した。

3) C 型肝炎ウイルス（HCV）の感染防御抗体に関する検討－ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験－

HCV env 抗体高力価陽性者（全例 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る HCV 不活化処理後に作製したガンマグロブリン分画（HCIG 候補）について、これまでに *in vitro* での感染阻止能について検討を行った結果、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を有する可能性が示唆されてきた。今年度は、genotype 1b の接種材料を用いたヒト肝細胞置換キメラマウス（以下キメラマウスと略記する；PXB マウス®フェニックスバイオ（株）；lot. BD85）を 3 匹用いた感染実験を実施した。

HCIG 候補 50ul/回（タンパク量 2.88mg/回）を 5 回連日投与後、2 日目に HCV を接種した。接種後、HCIG 候補（50ul/回）を週 1 回追加投与し続け 12 週目まで観察した。

（倫理面への配慮）なお、動物実験に関しては、フェニックスバイオ（株）に設置された倫理委員会で承認されている。また、マウ

スの採血はイソフルラン麻酔下で行っている。

4) *In-vivo* における HBs 抗体の感染阻止能定量についての検討－ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験－

B 型肝炎ウイルス（HBV）の感染を防御する末梢血中の HBs 抗体価とウイルス量との関係を明らかにすることを目的とした。

ヒト肝細胞置換キメラマウス（PXB マウス®フェニックスバイオ（株）；lot. BD85）を計 6 匹用いて、HBIG の投与量を減量調整した受動免疫実施後に、HBV genotype A を接種材料とした HBV の感染実験を行った。

つぎに、同 6 匹を用いて、HBIG 2.5IU/回を 1 回投与した受動免疫実施後に、HBV genotype A の接種日を調整した感染実験（HBIG 筋注終了後 5 日目に接種する 1 群と、HBIG 筋注終了後 10 日目に接種する 2 群）を行った。いずれも、感染材料接種後、週 1 回採血し感染成立の有無を HBV DNA の検出の有無により接種後 8 週目まで観察し、観察終了時には末梢血中の HBs 抗体価をすべての採血時の血清を同時測定した。

HBs 抗体価の測定は、Microparticle EIA 法（AxSYM®、アボットジャパン KK、東京）を用いて HBs 抗体価（mIU/ml）を測定した。

HBV DNA の検出は S-region を primer とする nested PCR により行い、HBV DNA 量の定量は Real time PCR（ABI One Step®）により行った。

（倫理面への配慮）なお、動物実験に関しては、フェニックスバイオ（株）に設置された倫理委員会で承認されている。また、マウスの採血はイソフルラン麻酔下で行っている。

2. 感染後の長期経過と予後調査に関する研究

（1）B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後

1) 献血を契機に発見された無症候性 HCV キャリア集団の前向き調査－長期経過中の肝炎発症と HCV RNA 自然消失－

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。それら専門医と広島県赤十字血液センターおよび広島県医師会、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無症候性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として検討を行っている。本年度は、2009年再調査により追加された1例を含む1,020例を対象として、長期経過中の肝炎発症とHCV RNA自然消失率を解析した。

(倫理面への配慮) なお、本調査は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

2) B型肝炎の自然経過(臨床的治療への経過)

離島住民(現在人口2.3万人)を対象とし1978年から、地域基本健診および職域健診受診時あるいは基幹医療機関である上五島病院初診時にHBs抗原のスクリーニングを開始している。費用は上五島病院が負担した。2008年までにのべ34,517名が受診した。HBs抗原陽性持続感染例は1,474例であり、陽性率は4.3%であった。このうち初診時HBe抗原陽性で複数回以上の血液検査が行えた258例(年齢中央値33才、0.6~82才、男女比6:4)を解析対象とした。

HBe抗原 seroconversionとHBV DNA量5 LGE未満を臨床的治療として評価した。IFNまたは核酸アナログ投与により上記条件を満たした場合は、治療導入時点を観察終了とした。観察期間中央値は6.3年(最大25年)であった。

(2) 肝炎ウイルス(HBV、HCV)キャリア対策と予後調査

1) 広島県の肝炎対策について

肝がんによる死亡率が高く常に全国でも上位にある広島県では、1992年度から県のパイロット事業としてC型肝炎ウイルス検査を地域住民を対象に行ってきた。また、検査・検診により見いだされたHCVキャリアの医療機関受診を進めるとともに、広島県、広島県医師会、広島大学の三者で組織する「地域保健対策協議会」では、診療連携ネットワークの整備・構築を行ってきた。2010年度にはさらにシステムの充実を図るため、福山市民病院を「肝疾患診療連携拠点病院」に加え、

肝疾患診療支援ネットワーク体制を再整備している。

2010年度には、医療機関受診率の把握や肝炎ウイルス検査の推進を目的として、2002年度から5カ年計画で実施された老人保健事業による「肝炎ウイルス検診」と「無料肝炎ウイルス検査」等により見いだされたキャリアを対象としたパイロット調査の検討を行い、これらの結果を踏まえて、さらに有効な肝炎肝がん対策を行っているところである。

2) 岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査

肝炎ウイルス検査結果通知後の検診陽性者の動向を把握するとともに、岡山県におけるウイルス肝炎行政・診療に役立てることを目的として、岡山県において平成14年度から18年度に実施された肝炎ウイルス検診(節目・節目外検診)で見出された陽性者について、その後の医療機関受診状況や受療状況を把握する目的で追跡調査を行った。肝炎ウイルス陽性者2,566人(B型974人、C型1,592人)のうち3市町を除く24市町の1,352人(52.7%)に調査表を送付し、716人(53.0%)より回答が得られた。

3) 石川県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワーク(石川県肝炎診療連携)の構築

石川県では平成20年には肝疾患診療連携拠点病院として金沢大学附属病院、肝炎の専門医療機関として5医療圏に計18医療機関を指定して県下肝疾患診療連携体制の整備を進めてきている。検診で培われた診療連携をさらに生かし、ガイドラインに基づき年1回の専門医療機関への受診を推奨する全県下の「肝炎ウイルスキャリア診療ネットワーク:石川県肝炎診療連携」を構築し、本年度より開始した。

本年度は、行政が把握する肝炎ウイルス検診陽性者を対象とした調査を本研究班で開始するための準備として、行政・各市町村担当を集め個人情報保護など解決すべき問題点を討議した。

肝炎診療連携からみる県下肝炎ウイルス検診陽性者の状況については、専門医が記載し

た調査票を集計解析した。

4) 岩手県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワークの構築後のHBV、HCVキャリアの実態

岩手県では、平成20年度からのHCVキャリアの肝炎ウイルス検診体制は、岩手県の市町村が岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法で検査を行い、結果を通知している。HCVキャリアと診断された検診者には、受診の勧奨を行い、同送しているはがき等書類を持参して医療機関を受診することになっている。なお、結果の返送には、個人情報の漏れがないように十分配慮した。

HCVキャリアが受診したことが確認できた医療機関に対して、平成8年4月から平成21年9月までアンケートによる追跡調査を年1回行った。対象は、2年以上経過観察できたHCVキャリア898例(男:女=359例:539例、平均年齢70.0歳)とした。

アンケート調査項目は最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、治療内容、インターフェロン治療について(インターフェロン未投与理由を含む)、血液検査値(HCV抗体、HCV-RNA量、HCVserogroup、AST、ALT、 γ -GTP、血小板、AFP、PIVKA II)、画像所見(US or CT or MRI)等であった。

5) 茨城県におけるHCVキャリア対策の状況

これまでの検討により茨城県では依然としてHCV陽性者の早期発見、早期治療の両面において、課題が残っている。本年度はこれらの課題解決のため、肝炎治療助成制度活用の現状と肝炎検診の実態について検討した。すなわち、茨城県に於ける平成22年度における住民基本健診にて40歳節目検診を受診した37,076人の受診率、陽性者数、陽性者数を明らかにした。また肝炎ウイルス治療費助成制度実施状況を示した。また、職域健診におけるHCV抗体検査の業種別受診状況を把握するために、霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにおいて平成16~20年度に職域健診(人間ドックを含む)を受診した33,680人(男性20,113人、女性13,567人)のうち、HCV抗体検査を受診した7,742人(男性4,363人、女性3,379人)を対象に解析を行った。

6) 岐阜県における肝炎ウイルス検診実施状況調査および肝炎治療医療費助成制度の現況と今後の課題

岐阜県における肝炎ウイルス検診の普及、健診後の肝炎ウイルス陽性対象者の追跡調査、専門医療機関への受診や、抗ウイルス治療を勧奨していく体制の確立を目的として、初年度である本年度はまず、平成14年から18年にかけて施行された住民健診(節目検診および節目外検診)、その後継続されている肝炎ウイルス検診について、岐阜県における検診結果と、各市町村における検診後の肝炎ウイルス陽性対象者に対する把握・追跡状況について調査した。

さらに平成20年4月から開始となっている肝炎治療医療費助成制度について、平成22年12月までの岐阜県におけるB型肝炎およびC型肝炎患者の利用状況(申請件数)の推移や患者の背景因子、治療内容などについて検討した。

3. 治療導入対策に関する研究

1) わが国における肝癌進行の動向と肝癌の段階的進行

最近のわが国では、肝癌初発年齢の高齢化・女性患者の比率の増加がみられており、発見される肝癌は、C型肝炎関連肝癌を主体に3cm以下の小型で発見される症例が多い。わが国では最も一般的な3cm以下かつ3個以内の早期の肝癌に対して、通常の医療介入を行い、どの程度の病期の段階的進行や治療経過をたどるのかをマルコフモデルにより検討した。対象は、1999年より2006年までの間に虎ノ門病院肝臓センター(消化器科)に入院し、小型の肝細胞癌症例と診断された3cm以下かつ3個以内の肝癌で、肝切除または根治的なラジオ波凝固療法が行うことができた374例とした。

(1) 肝がん早期発見のためのプロトコル

1) 高感度AFP-L3%による肝細胞癌の発癌予測

高感度AFP-L3分画の測定法が、肝細胞癌(HCC)の発癌予測に有用であるか否かについて検討することを目的に、大垣市民病院消

化器科で経過観察中に3cm、3個以下で発見されたHCCのうちHCC診断日、診断から1年前、2年前、3年前の保存血清が使用可能であった104例とコントロールの非発癌例として年齢、性、成因（B型肝炎もしくはC型肝炎）、Child-Pugh分類、血小板、alanine aminotransferase（ALT）をpropensity scoreでマッチさせた104例（最終観察日から1年前、2年前、3年前の保存血清有り）の計208例を対象として検討を行った。保存血清を用いて総AFP、高感度AFP-L3分画、DCPを測定した。

2) 造影超音波検査とプリモビストMRIによる 肝細胞癌の検出能の検討

肝細胞癌患者の予後改善には肝細胞癌の早期発見とともに腫瘍肉眼型をもとにした最適な治療法の選択が重要となる。今年度は、近年導入されたプリモビストMRIとソナゾイド造影腹部超音波検査が、肝細胞癌のきつかけ診断および治療法の選択に有用であったかを検証した。

リモビストMRIの検討では、2008年2月から2010年3月までにプリモビストMRIを施行後、狙撃針生検を行い診断が確定した233例、379結節のうち腫瘍径15mm以下でかつダイナミックCTも施行した130例、200結節を対象とした（男性88例、女性42例、HCV;115例、HBV;5例、HCV+HBV;2例、non B non C;8例）。

ソナゾイド造影腹部超音波検査の検討では、2007年10月から2009年2月までに久留米大学病院へ入院した腫瘍径30mm以下の肝細胞癌患者97例を対象とした。

C. 結果と考察

1. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV, HCV 感染状況

1) 肝がん死亡の経年的推移とその交絡因子に関する空間データ分析 GIS (Geographic Information System) の試み

今年度は、下記のデータを収集した。

- ・都市地域；H18；47 都道府県
- ・農業地域；H18；47 都道府県
- ・人口集中地区；S35～H17（10 年次分）；46～47 都道府県
- ・豪雪地帯；S38～H19（10 年次分）；24～44 都道府県
- ・過疎地域；S45～H19（9 年次分）；44 都道府県
- ・河川；H18～H21（各年次）；4～18 都道府県
- ・鉄道；H19～H22（各年次）；全国
- ・地価公示；H19～H22（各年次）；全国
- ・行政区域；T9～H21（17 年次分）；46～47 都道府県
- ・空港；H16～H19（2 年次分）；全国
- ・海岸線；H18；39 都道府県
- ・商業統計第 3 次メッシュ；S54～S60（3 年次分）；47 都道府県
- ・民力（1989-2010、朝日新聞社）
 - 1. 民力指数、民力水準
 - 2. 各種社会・経済・文化的データ

2) 大規模集団の成績からみた地域別 HCV、HBV キャリア率と推計 HCV、HBV キャリア数

1. 2005 年時点、自覚症状がないまま社会に潜在している無症候性 HCV キャリアの推計数は、807,903 人（95%CI：68.0-97.4 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無症候性 HCV キャリア」推計数の割合は、0.63%となった。
2. 無症候性 HCV キャリア数の人口比率では、四国、九州、中国地域が多いが、推計されたキャリア数では大都市部の関東、近畿、中部地域に多く、特に 70 歳以上に偏在していた。

3. 2005 年時点、自覚症状がないまま社会に潜在している無症候性 HBV キャリアの推計数は、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無症候性 HBV キャリア」推計数の割合は、0.71%となった。

4. 無症候性 HBV キャリア数の人口比率では、北海道、九州、東北地域が多いが、推計されたキャリア数では大都市部の関東、近畿、九州地域に多く、特に 45-69 歳の年代に多いことが推計された。

5. （感染を知らないまま）潜在しているキャリア数は、HCV キャリア数および HBV キャリア数ともに 2000 年時点に算出された値と比較すると減少した。検診を含めた様々な場における検査が普及したことによると考えられる。

6. 検査の普及とともに、患者として通院・入院するキャリアが増加したことが期待される。一方、感染が判明しても、医療機関への受診に結びついていないキャリアの存在の規模や、その理由などについて検討する必要があると考えられる。

7. 検査未受診と考えられるキャリアが、未だ相当数存在することが明らかとなったことから、さらに地域・年齢などの特性に応じた効果的な肝炎ウイルス検査の推進が必要であることが、示唆された。

3) 茨城県の一地域における慢性 C 型肝炎の地域集積についての遺伝子学的検討

1. A 地域の流行性肝炎は 1962 年から 1968 年にかけて 7 年間という長期にわたって流行したが、その理由は不明であった。凍結保存患者血清を用いて分子系統樹を作成し、患者背景と比較することにより、その地区や感染時期、感染原因となる背景因子により、異なる HCV クローンによって流行が繰り返されていたことが示された。
2. 分子系統樹を用いて個々の症例の背景因子と比較することは、地域性の流行性肝炎の病態を解析する上できわめて有用であった。

4) 透析医療施設における HBV 感染 広島県における 9 つの透析医療施設にお

るHBV感染の新規発生についての疫学的調査

1. 1991年(エリスロポイエチンの保険適応)以降に透析を開始した血液透析患者集団におけるHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は2.1%、HBc抗体陽性率は18.9%、HBs抗体陽性率は10.2%であった。HBc抗体陽性率は「70歳以上の年齢」で高く、HBs抗体陽性率は「透析導入後の期間」5年以上(5~8年)で高いことが明らかとなった($p<0.05$)。
2. 登録時にHBs抗原陰性であった1,812人について核酸増幅検査(NAT)を行い、HBV感染のwindow期あるいは感染晩期である症例の有無の確認を行ったところ、HBV DNA陽性1例が見いだされた。この症例は死亡による脱落例となり、経過の追跡はできなかった。
3. HBs抗原陽転の有無からみた新規陽転例は0例であり、新規発生率は1,000人年あたり0/1,000人年(95%信頼区間: 0-1.1/1,000人年)となった。また、HBc抗体陽転の有無からみた新規陽転例は1例であり、新規発生率は1,000人年あたり0.3/1,000人年(95%信頼区間: 0-1.6/1,000人年)となった。同集団を対象としたHCV新規陽転率(3.3/1,000人年)と比較すると、HBV新規発生率は低い値を示した。

その理由としては、観察開始時のHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)が2.1%と低率であったのに対し、同集団のHCVキャリア率は15.7%と高い値であることに起因すると考えられた。

4. 以上のことから、透析患者集団における新規HBV感染防止には、まず、その集団におけるキャリアの規模(burden)を把握することが重要であると示唆された。
5. また、KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) などによる欧米のガイドラインでは、血液透析患者に対するHBワクチン接種を義務付けている。本調査結果では、対象集団のHBVキャリア率が低いこともあり、HBV新規感染率は低率であったが、我が国においても、ハイリスク集団に対するワクチン接種などの検討が必要と考えられた。

5) 高感度のHCV抗原検出系の導入による「HCVキャリアを見出すための検査手順」

簡便化の可能性についての検討

1. 2003年4月から2010年3月までのHCV検診受診者245,338人を対象として、現行の検査手順による検査成績の集計、解析を行ったところ、HCV抗体中力価陽性、ELISA法によるHCV抗原陰性群の中から3例のHCV-RNA陽性者(判定理由③:「HCV抗原陰性、HCV-RNA陽性」)が見出された。
2. 3例の保存血清を用いて、高感度(いわゆる第3世代)のHCV抗原検出系による再検査を実施したところ、2例がHCV抗原陽性と判定された。
3. HCV抗原陰性と判定された1例は、HCV-RNAの定量値(TaqMan)は 6.63×10^1 IU/mlときわめて低値であり、さらに、治療内容は不明ではあるものの、検診受診時点の7年前より医療機関において慢性肝炎治療中であったこと、インターフェロン治療歴もあることが明らかとなった。
2. 以上の成績はC型慢性肝炎による治療歴、インターフェロン治療歴などのない新規のHCV検診受診者を対象としたスクリーニング検査に限定すれば、高感度のHCV抗原検出系を導入することにより、「HCVキャリアを見出すための検査手順」からHCV-RNA検査を除外しても、現行の検査精度を損なうことはないことを示していると言える。
3. 「検査手順」からHCV-RNA検査を除外することができれば、HCV検診受診者の負担を軽減し、HCV検診の普及、促進を図ることができると考えられた。

(2) HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析

1) 1999年から2009年における日本のC型急性肝炎の発生状況

1. C型急性肝炎患者の年別発生症例数は、1999年136症例から2001年65症例と減少傾向が認められたが、それ以降2009年まで年間約30-70症例でほぼ横ばいに転じ、最近数年間のC型急性肝炎の報告数に減少傾向は見られなかった。

年齢別の報告数は、30代前半及び50代後半の2つのピークが認められた。都道府県別のC型急性肝炎の人口100万人あたりの報告症例数は、宮崎県(23症例)、高知県(19症