

C. 結果

1) 【HCVキャリア率とキャリア数】

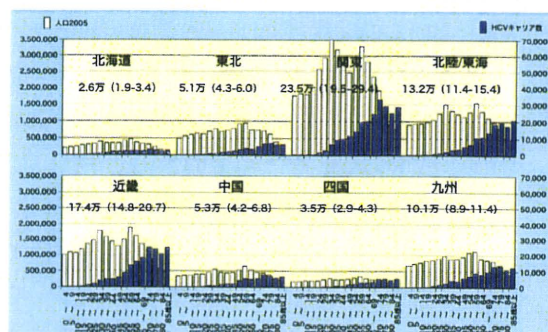
5歳から74歳までの5歳刻みの年齢階級別のHCVキャリア率を図3に示す。異なる集団から算出したHCVキャリア率を5歳刻みで示しているが、20歳前後、40歳前後のキャリア率が、ほぼ連続的につながっていることがわかる。

図4に、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、同様に2005年次点の年齢換算の5歳刻み年齢階級別のHCVキャリア率を示す。いずれの地域も若年齢層ではHCVキャリア率は低い値を、高年齢層では高い値を示しているが、その値の多寡は地域により異なっている。

上記示した、5歳きざみ、地域別のHCVキャリア率および国勢調査人口を元に、推計HCVキャリア数と背景人口を図5に、8地域別に算出した推計HCVキャリア数とキャリアの人口比率を表1に示す。全年齢層における推計HCVキャリア数の合計は、807,903人（95%CI：68.0-97.4万人）となった。2005年時点の国勢調査人口は、1億2728.6万人であることから、全人口に占める「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCVキャリア」推計数の割合は、全体を平均すると、0.63%となった。人口比率を地域別に算出すると、北海道、東北、関東、北陸東海、近畿、中国、四国、九州の順に、0.46%、0.40%、0.57%、0.69%、0.52%、0.70%、0.86%、0.80%となり、中国以西の地域においてその割合が高いことが明らかとなった。

次に、「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCVキャリア」推計値を地域別にみると（図6）、人口規模の大きい、

図6 5歳刻みの年齢別、地域別にみた
推計HCVキャリア数 -社会に潜在している無症候性キャリア-



関東、近畿、北陸東海地域において、その数自体は多いことがわかる。

2) 【HBVキャリア率とキャリア数】

5歳から74歳までの5歳刻みの年齢階級別のHBVキャリア率（HBs抗原陽性率：全国）を、図7に示す。HBVキャリア率は19歳以下の集団では、0.05%以下と極めて低率を示す一方、HBV母子感染対策事業が開始された1986年の直前に出生した集団では0.151%である。55-59歳の年齢集団のHBVキャリア率（HBs抗原陽性率）1.4%をピークとした山なりのキャリア率を示している。異なる集団から算出したHBVキャリア率（HBs抗原陽性率）を5歳刻みで示したが、35-39歳の値と比べ、40-44歳では高い値を示し40歳前後のキャリア率はやや断続的である。20歳前後のキャリア率は、連続的と考えられた。

図8に、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、同様に2005年次点の年齢換算の5歳刻み年齢階級別のHBVキャリア率を示す。いずれの地域においても、50歳代から60歳代の前半の年齢集団、

いわゆる団塊の世代ではHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)が高い傾向が認められた。北海道の地域では、対象数が他の地域と比較してやや少ないため、変動幅が大きいが、40-50歳代におけるHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)が他の地域と比べ特に高い値を示していた。

上記示した、5歳きざみ、地域別のHBVキャリア率および国勢調査人口を元に、推計HBVキャリア数と背景人口を図9に、8地域別に算出した推計HBVキャリア数とキャリアの人口比率を表2に示す。全年齢層における推計HBVキャリア数の合計は、903,145人(95%CI: 83.7-97.0万人)となった。また、年齢別にみると、肝がん好発年齢である50～59歳の年齢層にキャリア数が多く偏っていた。また、75歳以上の年齢層にもキャリア数が多いとの結果となったが、推計の段階で、75歳以上のキャリア率を70-74歳における値と同等と仮定したためであり、キャリア数を多く見積もっている可能性がある。

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HBVキャリア」推計数の割合は、全体を平均すると、0.71%となった。人口比率を地域別に算出すると、北海道、東北、関東、北陸/東海、近畿、中国、四国、九州の順に、1.43%、0.87%、0.56%、0.56%、0.64%、0.78%、0.73%、0.96%となり、北海道地域および西日本地域においてその割合が高いことが明らかとなった。

一方、「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCVキャリア」推計値を地域別にみると(図10)、人口規模の大きい関東、近畿、九州地域では、その数自体は多いことが示された。

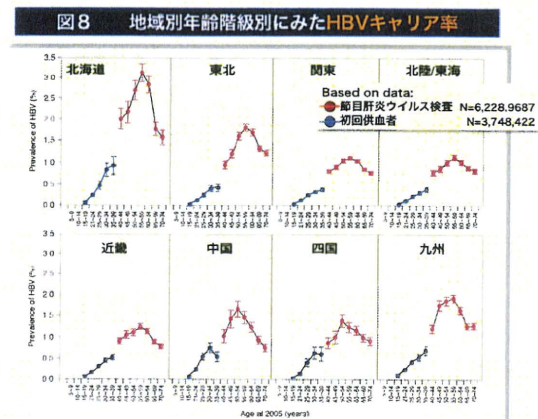
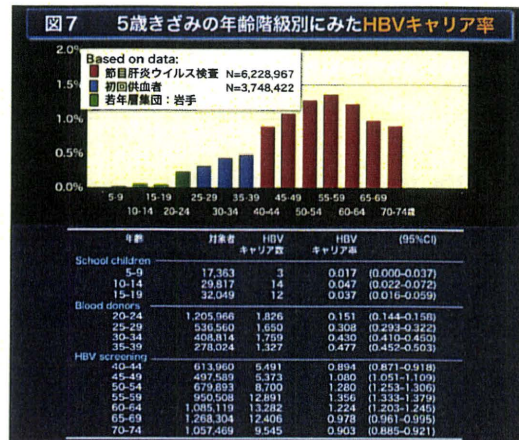
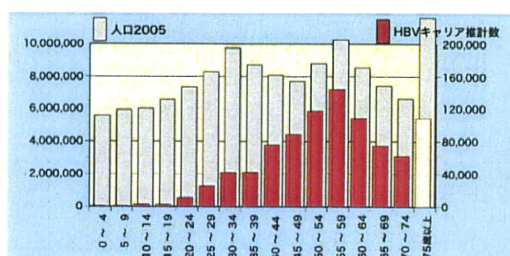


表2 地域別にみた推計HBVキャリア数
- 社会に潜在しているキャリア -

地域	人口 (2005年)	推計HBV (95%CI) キャリア数	人口比率
北海道	5,620,813	80,573 (72,314- 88,765)	1.43%
東北	12,047,975	104,736 (97,742-111,816)	0.87%
関東	41,247,892	231,799 (220,129-244,105)	0.56%
北陸/東海	19,294,443	109,709 (101,722-117,581)	0.56%
近畿	22,657,542	144,965 (134,387-155,464)	0.64%
中国	7,650,977	59,948 (52,705- 67,121)	0.78%
四国	4,083,698	29,776 (26,080- 33,437)	0.73%
九州	14,682,313	141,639 (132,111-151,282)	0.96%
全国	127,285,653	903,145 (837,189-969,572)	0.71%

図9 5歳刻みの年齢別、地域別にみた推計HBVキャリア数 -社会に潜在しているキャリア-



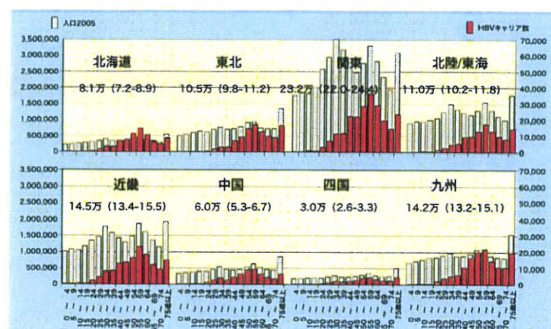
推計HBVキャリア数
5-74歳: 79.4万人 (73.5~85.3万人)
全年齢: 90.3万人 (83.7~97.0万人)

D. 結論と考察

2000年代（2001-2006年）の初回供血者資料と節目検診受診者の資料を基に、全年齢における（社会に潜在している）キャリア数を地区別に推計した。

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。

図10 5歳刻みの年齢別、地域別にみた推計HBVキャリア数 -社会に潜在しているキャリア-



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。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. Intervirology, 2011; (DOI:10.1159/000324525).

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

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 分担研究報告書

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

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) 1960年代に流行性肝炎が蔓延した茨城県内一地域の C 型肝炎患者の凍結保存血清42サンプルを用いて、遺伝子配列の違いを表す分子系統樹を作成した。2) 系統樹により9つのグループに分類し、地域・背景因子について検討した結果、グループ毎に流行した地区、時期、感染症状、背景因子に差を認めた。3) この地域の流行性肝炎では、いくつかのクローンの波状感染が繰り返された可能性が示唆された。4) 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。

共同研究者

西 雅明

筑波学園病院 消化器内科 科長

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

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

宮崎 照雄

東京医科大学地域医療振興学講座 助教

A. 研究目的

茨城県には HCV 陽性率 3%を超える HCV 高度浸淫地域が数カ所存在する。これらの地域には、40～50 年前に肝炎が流行したエピソードを持つ地域が存在する。そのうちの一つである A 地域では 1990 年代の住民検診にて、HCV 抗体陽性率が 20.6%に達していることが明らかとなっている。

また近年、coalescent theory により、分子系統樹を作成し、各ウイルス株の遺伝学的多様性から HCV の伝染形式の再構

成が可能となっている。

これに基づき、A 地域の中核病院である B 病院に保存されていた C 型肝炎患者の凍結保存血清を用いて、分子系統樹を作成し、この地域の HCV の集団発生との関連性について検討を行なった。

B. 研究方法

【対象】

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の 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た。

【分子系統樹の作成】

検体血清から HCV-RNA を抽出し、NS-5B 領域の RT-PCR を施行した。Sequencer での DNA 配列読み取り後、Hepatitis Virus Database Server 内の塩基配列と比較し、分子系統樹を作成した。

【倫理面への配慮】

血清は 10～15 年前に B 病院に通院していた患者の検査検体である。検体採取時、ウイルスの遺伝情報の解析、また、その解析情報の学術誌などへの発表について、患者の文書同意を取得していない。検体採取からの時間経過、患者への確認方法の困難さから、今回の検討では代替法として、患者の住居があった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た。

C. 研究結果

患者背景因子

分子系統樹作成に使用できた血清は、1992～1996 年に採取されたもので、男性 48 例(平均年齢 57.9 歳)、女性 30 例(61.5 歳)であった。各背景因子は、表 1 の通りであった。流行性肝炎既往の無い 45 例において、肝炎指摘のきっかけは、住民検診 40 例、倦怠感・黄疸などの自覚症状出現による受診 2 例、輸血後肝炎の発症 3 例であった。

表 1 患者の背景因子			
	男性	女性	
性別	48例	30例	
平均年齢	57.9歳	61.5歳	
	有	無	不明
手術歴	17例	41例	20例
輸血歴	15例	58例	5例
針治療歴	13例	46例	19例
刺青	2例	69例	7例
自己注射歴	3例	66例	9例
肝炎家族歴	17例	26例	35例
流行性肝炎既往歴	33例	45例	0例
	Type 1	Type 2	不明
Serotype	46例	16例	16例
	陽性	陰性	不明
HBsAg	0例	55例	23例
HBcAb	8例	8例	62例

作成した分子系統樹

遺伝子解析を検討した 78 検体のうち、42 検体が分子系統樹の作成が可能であった。Hepatitis Virus Database 登録情報と比較し作成した系統樹から、A から I までの 9 つの群に分けることが出来た。A 群から G 群までは HCV genotype 1b, H 群は genotype 2a, I 群は genotype 2b であった(図 1)。この分類において、患者の居住地域や背景因子との関連性について検討した。

A 群の特徴

この群に属するのは 2 例であった。いずれも 32～33 年前に流行性肝炎へ罹患した既往を持っていた。

B 群の特徴

この群に属するのは 2 例であった。いずれも 35～36 年前に流行性肝炎へ罹患した既往を持っていた。A 群と B 群の居住地域は非常に近かった。病歴からの罹病期間は B 群の方が長い傾向を認めたが、系統樹でも同様の傾向を認めた。

C 群の特徴

3 例が属していた。居住地域は、A 群と B 群を囲むように、やや広い地域に分散しており、いずれも 8～14 年前に検診で感染が見つかった。系統樹上も、罹病期間が A 群、B 群より短い可能性が示唆された。

D 群の特徴

1 例が属していた。居住地域は A 群と重なり、22 年前に検診で肝障害を指摘されていた。しかし、刺青と自己注射歴があり、A 群とは系統樹上もクローンが孤立しており、感染時期、感染ルートともに独立した群に属する可能性が示唆された。

E 群の特徴

上方に位置する3例はいずれも流行性肝炎として発症しており、居住地はA群B群に近かった。その下部の4例は、2例が検診で指摘、1例は倦怠感で発症するものの、居住地が流行性肝炎地域とやや離れていた。E群の最下部の離れた1例は16年前に輸血後肝炎として発症しており、系統樹上も異なったクローンからの感染が表されている。したがって、E群は3つの subgroup に分かれる可能性が示唆される。

F 群の特徴

12例すべてが地域的にも、系統樹的にもクラスターを形成しており、流行性肝炎として短期間での広がりが見られた。12例中2例は、感染が検診で指摘されての受診のため、不顕性感染が疑われた。しかし、系統樹上は流行性肝炎感染群と同一のクローンと考えられることから、この地域での流行性肝炎には、当時指摘されなかった不顕性感染患者が潜在的に存在していることが考えられた。

G 群の特徴

この3例は、系統樹上はF群に隣接しているが、感染地域がF群と異なり、検診で見つかった不顕性感染疑いの症例が2例を占め、感染症状も異なっていた。

H 群の特徴

この6例は、いずれも genotype 2a の群であった。この群の一番下の1例は、同じH群の他例と離れているため、輸血後肝炎での発症と居住地域も離れていることを考慮すると、別なクローンからの感染と考えられた。残りの5例中4例に鍼治療歴があり、流行性肝炎の発症地域より居住地が南寄りという特徴があった。

I 群の特徴

この群は genotype 2a で、5例が属していた。5例中2例に鍼治療歴があり、H群より南西寄り地域に症例が多かった。

病歴から得られた平均罹病期間は32.4年で、H群の29.2年より長い傾向があり、系統樹上も同様のことが示唆された。

D. 考察

本邦では古くから肝炎の地域特異的集団発生があったが、これらの多くは広く知られる機会が少なく、その原因や規模など謎に包まれていた。しかし、1990年代に、A型・B型に続いてC型肝炎の発見と検査方法開発を機会に、これらの流行性肝炎の再調査が可能となった。大規模な流行性肝炎として、静岡県清水市の約140名、佐賀県基山町の約470名などの散发性肝炎が報告されている。茨城県においても1962年から1968年にかけて散发性非A非B型肝炎が大規模に流行した。

本研究で調査したA地域の流行性肝炎は、患者数678名と当時の住民人口の7.8%を占める大規模であることに加え、致命率が9.7% (66名 / 678名) にも達した。その特徴として、いったん回復したように見えても半数近くが再燃し、その後劇症化し、数日で昏睡から死に至る患者が少なくなかったと言われている。若山らによると、当時の流行性肝炎追跡患者192名の後年採血凍結保存血清でのHCV抗体 (1st generation Ortho HCV Antibody ELISA kit) の陽性率は48.4%であったため、A地域の流行性肝炎も日本全国の他地域で多く見られた流行性肝炎と同様に、C型肝炎の関与が考えられた (表2)。

しかし、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理由は不明であった。

今回我々は、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、この地域のHCVの集団発生との関連性について検討した。その結果、A地域の中でも、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。

表2 Anti-HCV antibody in High Endemic Areas of Japan

Area	n	Anti-HCV 2nd (%)
Iwate	310	50.9
Yamagata	2,382	22.2
Ibaraki	1,805	20.4
CHiba	1,637	18
Nagano	435	32
Mie S-area	444	15.5
I-area	467	37.7
Osaka	424	36.3
Kurume	857	26.3
S-town	131	38.3

新沢ら, 1994年, 清澤ら, 1995年より改変

また、流行性肝炎の既往がない症例にも、流行性肝炎罹患症例と類似したクローンが散見された。流行当時は不顕性感染の有無は不明であったが、実際は不顕性感染も相当数存在した可能性が示唆された。

流行性肝炎と異なるクローンは、様々な要因が感染源となっている可能性が示唆された。感染症状については、ウイルスと宿主の免疫応答の差から、黄疸などの肝炎症状出現する症例や、不顕性感染となる症例が規定されると考えられるが、今回の結果からは、ウイルスのクローンや感染経路などによっても規定される可能性が示唆された。

E. 結論

遺伝子配列の違いを表す分子系統樹を用いることは、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。また、症例の背景因子、居住地域、分子系統樹を比較検討することにより、クローンによる感染症状の差や感染経路を推定できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 謝辞

本研究に用いた血清はB病院に保存さ

れていた患者血清を使用したものであり、当時の病院長 高橋正彦氏には、多大な協力を頂いたことを深謝する。

H. 研究発表 論文発表

1. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 伊藤真典, 齋藤吉史, 松崎靖司. 肝炎検診の今後のあり方-茨城県 C 型肝炎検査の住民基本健診と職域健診の比較より-. 肝臓. 51(9): 528-530, 2010
2. Akira Honda, Teruo Miyazaki, Tadashi Ikegami, Junichi Iwamoto, Kouwa Yamashita, Mitsuteru Numazawa, Yasushi Matsuzaki. Highly sensitive and specific analysis of sterol profiles in biological samples by HPLC-ESI-MS/MS. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 121 (3-5): 556-564, 2010
3. 池上正, 伊藤真典, 松崎靖司. 肝細胞癌治療と医療連携パス. 肝胆膵. 61(5): 873-845, 2010
4. Teruo Miyazaki, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Yoshifumi Saitoh, Takeshi Hirayama, Yasushi Matsuzaki. Abnormality of serum lipids in the HCV carriers in epidemiological survey of Japanese large cohort. Hepatology Research (in press).

2. 学会発表等

1. Teruo Miyazaki, Erika Saitoh, Yoshiaki Nagai, Tadashi Ikegami, Yasushi Matsuzaki, Kunihiro Kobayashi, Bernard Bouscarel. Bicarbonate attenuates Irinotecan-induced cytotoxicity by

- altering intracellular *pH* in HT29 cells. 101th Annual meeting of American Association for Cancer Research, April 17-21, 2010; Washington, DC, USA.
2. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. 培養細胞脂肪肝モデルにおける CDCA の脂肪酸合成抑制効果. 第 46 回日本肝臓学会総会(山形市). 5 月 27-28 日, 2010 年
 3. 本多彰, 池上正, 中牟田誠, 宮崎照雄, 齋藤吉史, 平山剛, 松崎靖司. 原発性胆汁性肝硬変に対する UDCA およびベザフィブラートによる治療効果発現メカニズムの比較. 第 46 回日本肝臓学会総会(山形市). 5 月 27-28 日, 2010 年
 4. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 齋藤吉史, 平山剛, 松崎靖司. HCV キャリアにおける血清脂質異常-茨城県肝炎検診による大規模コホート調査より-. 第 165 回東京医科大学医学学会総会(新宿区), 6 月 5 日, 2010 年
 5. 宮崎照雄, 池上正, 本多彰, 松崎靖司. 細胞内 *pH* に作用する重炭酸塩の塩酸イリノテカン誘発大腸細胞障害緩和作用. 第 165 回東京医科大学医学学会総会(新宿区), 6 月 5 日, 2010 年
 6. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. 肝細胞脂肪蓄積に対する FXR リガンドの抑制効果. 第 6 回東日本胆汁酸研究会(千代田区). 7 月 31 日, 2010 年
 7. Teruo Miyazaki, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Yasushi Matsuzaki. Inhibitive effect of bile acid on LXR ligand-induced triglyceride accumulation in cultured liver cell. XXI International Bile Acid Meeting, Bile Acid as Metabolic Integrators and Therapeutics (Falk Symposium 175), Oct 7-8, 2010; Freiburg, Germany.
 8. Akira Honda, Tadashi Ikegami, Teruo Miyazaki, Makoto Nakamuta, Hajime Takikawa, Yasushi Matsuzaki. Ursodeoxycholic acid and fibrate make an excellent combination for the treatment of cholestasis in patients with primary biliary cirrhosis. XXI International Bile Acid Meeting, Bile Acid as Metabolic Integrators and Therapeutics (Falk Symposium 175), Oct 7-8, 2010; Freiburg, Germany.
 9. 松崎靖司, 宮崎照雄, 土井幹雄. これからの肝臓病理:機能と形態を踏まえた次世代へのパラダイム. 第 14 回日本肝臓学会大会(横浜市). 10 月 13 日, 2010 年
 10. 宮崎照雄, 本多彰, 松崎靖司. LXR 合成リガンドによる培養細胞内中性脂肪蓄積に対する胆汁酸の効果. 第 14 回日本肝臓学会大会(横浜市). 10 月 13 日, 2010 年
 11. 西雅明, 池上正, 松崎靖司. 茨城県の一地域における慢性 C 型肝炎の集積についての遺伝子学的検討. 第 14 回日本肝臓学会大会(横浜市). 10 月 13 日, 2010 年
 12. 池上正, 本多彰, 宮崎照雄, 谷田部智子, 中牟田誠, 松崎靖司. 血清バイオマーカーからみた慢性 C 型肝炎患者のコレステロール・胆汁酸代謝. 第 32 回胆汁酸研究会(仙台市). 11 月 6 日, 2010 年
- I. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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 分担研究報告書

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

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学
田中純子、田淵文子、片山恵子、松尾順子、中島歩、秋田智之
広島透析患者感染 Study Group

研究要旨

観血的な処置を日常的に受け、HBV 感染のリスクが高いと考えられる透析患者集団の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、この集団の HBV 感染の実態調査を実施した。

広島県内の 9 つの透析施設において血液透析患者 1,860 人を対象とし、1999 年 11 月から 2003 年 2 月まで、3 か月に一度の頻度で採血を行い、HBV の血清学的マーカーを測定し、血液透析患者集団の HBV キャリア率及び HBV 新規発生率を算出した。

輸血による感染リスクの影響を考慮し透析導入時期が 1991 年（エリスロポイエチンの保険適応）以降の血液透析患者を対象とした 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」で有意に高く、HBs 抗体陽性率は「透析導入後の期間」5 年以上（5～8 年）で有意に高いことが示された（ $P<0.033$ ）。

また、登録時に HBs 抗原陰性であった対象者 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。

登録時に HBs 抗原陰性であった対象者 1,812 人について行った NAT により 1 例の HBV DNA 陽性者が見いだされたが、この症例は、登録時のみ 1 回の採血であり、死亡による脱落例であった。

HBs 抗原の陽転からみた新規発生例は 0 例、新規発生率は 0 (0-1.1) /1,000 人年となった。HBc 抗体の陽転からみた新規発生例は 1 例であり、調査期間内に HBc 抗体がピークを示した調査時 1 回のみ HBV DNA が検出された。新規発生率は 0.3 (0-1.6) /1,000 人年となった。

同集団を対象とした HCV 新規発生率は、3.3 (1.9-5.3) /1,000 人年であり、HBV の新規発生率は低い値を示した。この集団における観察開始時の HBV キャリア率 2.1%に対し、この集団の HCV キャリア率が 15.7%と高い値であることに起因すると考えられた。

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。

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ことから、これらのハイリスク集団に対する防御の検討が必要と考えられた。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ことから、これらのハイリスク集団に対する防御の検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

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いて、HBV キャリア率と新規感染率を明らかにして 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。

B. 対象と方法

1. 対象

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、1999 年 11 月から 2000 年 5 月の 6 か月間に調査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）；調査開始時 1999 年の時点の年齢）を対象とした。

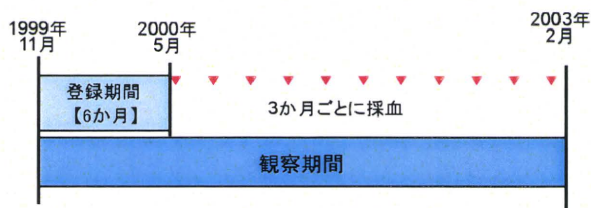


図1 登録期間及び観察期間

2. 方法

- 1) 調査期間は、1999 年 11 月から 2003 年 2 月までの 3 年 3 ヶ月間であり、調査期間内に 3 ヶ月に 1 回の頻度で採血を行った。
- 2) 測定項目は、HBs 抗原（R-PHA 法）、HBs 抗体（PHA 法）、HBc 抗体（HI 法）であり、試薬はいずれも日本赤十字社製を用いた。HBV DNA の検出は S region を primer とする nested PCR 法と Real time PCR 法（ABI One step®）で行った。
- 3) 算出方法
 - (1) HBV キャリア率、HBc 抗体陽性率、

HBs 抗体陽性率

調査登録時において HBs 抗原が陽性の症例を HBV キャリアとした。輸血による影響を排除するため、対象者 1,860 人のうち、エリスロポイエチンが保険適用となった 1991 年以降に透析を開始した患者 1,372 人を解析対象として HBs 抗原陽性率（キャリア率）、HBs 抗体陽性率、HBc 抗体陽性率を年齢階級別、性別、透析導入期間別に求めた。それぞれの HBV マーカーの陽性率に関連する独立要因についてロジスティック回帰分析を行なった。

(2) HBV 新規発生率

登録時に HBs 抗原、HBc 抗体及び HBs 抗体がいずれも陰性と判定された 1,354 人のうち、調査期間中に 2 回以上採血が可能であった 1,285 人を対象とし、調査期間内に HBs 抗原の判定が陽転、又は HBc 抗体測定値が 2 管以上上昇し陽転した場合を「HBV 新規発生例」と、新規発生率は人年法により算出した。

なお、HBc 抗体が陽転した症例については、観察期間内のすべての血清について、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体及び HBV DNA について同時測定を行い検討した。

(3) HBs 抗原陰性の中に占める HBV DNA 陽性率

登録時に HBs 抗原が「陰性」と判定された 1,812 人のうち、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のすべて「陰性」であった 1,354 人、HBs 抗原及び HBc 抗体が「陰性」かつ HBs 抗体「陽性」の 121 人、HBs 抗原及び HBs 抗体が「陰性」かつ HBc 抗体「陽性」の 240 人、HBs 抗原「陰性」かつ HBs 抗体及び HBc 抗体「陽性」の

97 人の 4 群に分けて各 20 本ずつに血清をプールし、Real time PCR で HBV DNA の検出を行った。HBV DNA が検出されたプール血清については個別に Real time PCR を行って HBV DNA 陽性の検体を決定した。

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。

C. 結果

(1) HBV キャリア率、HBc 抗体陽性率、

HBs 抗体陽性率

輸血による影響を排除するため、エリスロポイエチンが保険適用となった対象者 1,860 人のうち、1991 年以降に血液透析を開始した患者 1,372 人（男性：829 人、女性：543 人、年齢：61.89±13.38 歳（20～94 歳）；調査開始時 1999 年の時点の年齢）を対象者とした。HBs 抗原陽性率（キャリア率）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（表 1）。年齢階級別、透析導入後の期間別の各 HBV マーカーの陽性率をみると（図 2）、HBs 抗原陽性率は、年齢階級別で 40 歳代から 50 歳代にピークが認められた。HBc 抗体陽性率は、年齢階級別にみると年齢が高くなるに従い高くなる傾向が認められた。また、透析導入後の期間別でみると、HBc 抗体陽性率が透析導入後 7 年以降に高くなる傾向が認められた。

それぞれの HBV マーカーの陽性率に関連するロジスティック回帰分析による独立要因についてみると（表 2）、HBs 抗原陽性率については、「70 歳以上の年齢」で有意に他の年齢層より低い値を認めた。

HBc 抗体陽性率については、「70 歳以上の年齢」で、HBs 抗体陽性率は、「透析導入後の期間が 5 年以上」で有意に高い値を認めた。

表 1. 年齢階級別・性別にみた HBV キャリア率、HBc 抗体、HBs 抗体陽性率

登録日における 年齢*	全 対象者数	体 陽性者数 (%)	男 性 対象者数	性 陽性者数 (%)	女 性 対象者数	性 陽性者数 (%)
HBs 抗原						
≤39	77	1 (1.3)	55	1 (1.8)	22	0 (0.0)
40～49	156	6 (3.8)	99	5 (5.1)	57	1 (1.8)
50～59	340	12 (3.5)	213	8 (3.8)	127	4 (3.1)
60～69	371	7 (1.9)	214	4 (1.9)	157	3 (1.9)
≥70	428	3 (0.7)	248	1 (0.4)	180	2 (1.1)
計	1,372	29 (2.1)	829	19 (2.3)	543	10 (1.8)
HBc 抗体						
≤39	77	7 (9.1)	55	6 (10.9)	22	1 (4.5)
40～49	156	21 (13.5)	99	13 (13.1)	57	8 (14.0)
50～59	340	69 (20.3)	213	49 (23.0)	127	20 (15.7)
60～69	371	68 (18.3)	214	40 (18.7)	157	28 (17.8)
≥70	428	94 (22.0)	248	52 (21.0)	180	42 (23.3)
計	1,372	259 (18.9)	829	160 (19.3)	543	99 (18.2)
HBs 抗体						
≤39	77	4 (5.2)	55	1 (1.8)	22	3 (13.6)
40～49	156	16 (10.3)	99	11 (11.1)	57	5 (8.8)
50～59	340	33 (9.7)	213	15 (7.0)	127	18 (14.2)
60～69	371	34 (9.2)	214	21 (9.8)	157	13 (8.3)
≥70	428	53 (12.4)	248	33 (13.3)	180	20 (11.1)
計	1,372	140 (10.2)	829	81 (9.8)	543	59 (10.9)

*登録日における年齢

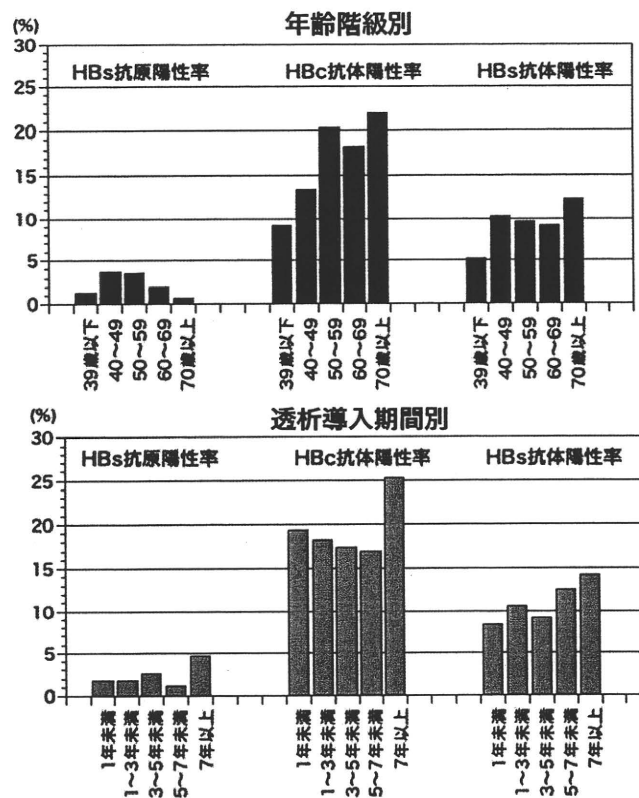


図2. 年齢別、透析導入期間別にみたHBV関連マーカー陽性率

表2. 血液透析患者におけるHBV関連マーカー陽性に関連する独立要因

		HBs抗原	HBc抗体	HBs抗体
		オッズ比 (95%CI) p value	オッズ比 (95%CI) p value	オッズ比 (95%CI) p value
性別				
女性 (ref.)	543	1.0	1.0	1.0
男性	829	1.23 (0.57-2.78) p=0.609	1.11 (0.84-1.47) p= 0.474	0.92 (0.64-1.31) p= 0.631
年齢 (歳)				
≤49 (ref.)	233	1.0	1.0	1.0
50～69	711	0.89 (0.38-2.30) p= 0.789	1.74 (1.14-2.74) p= 0.013	1.08 (0.65-1.88) p= 0.762
≥70	428	0.23 (0.05-0.85) p= 0.037	2.07 (1.33-3.33) p= 0.001	1.53 (0.90-2.68) p= 0.127
透析導入期間 (年)				
< 1 (ref.)	383	1.0	1.0	1.0
1～4	684	1.06 (0.44-2.84) p= 0.895	0.94 (0.68-1.30) p= 0.707	1.24 (0.80-1.94) p= 0.345
5～8	305	1.34 (0.47-3.88) p= 0.578	1.09 (0.74-1.60) p= 0.646	1.71 (1.04-2.82) p= 0.033

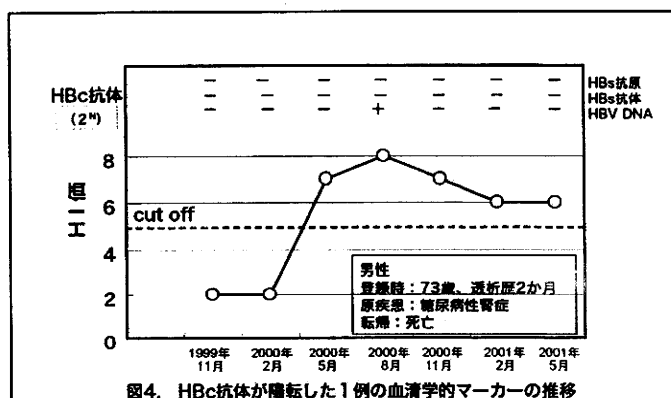
ロジスティック回帰分析

(2) HBV 新規発生率

登録時に HBs 抗原、HBc 抗体及び HBs 抗体のいずれも陰性であった患者 1,354 人のうち、2 回以上採血が可能であった患者 1,285 人の HBs 抗原陽転例は 0 例であり、HBs 抗原陽転からみた HBV 感染の新規発生率は、1,000 人年当たり 0 (95%CI: 0~1.1/1,000 人年) であった。

HBc 抗体陽転例は 1 例であり、HBc 抗体陽転からみた HBV 感染の新規発生率は、1,000 人年当たり 0.3 (95%CI: 0~1.6/1,000 人年) であった (図 3)。

HBc 抗体が陽転した 1 例は 3 回目の調査時に HBc 抗体が 2² から 2⁷ に陽転しその後 4 回目調査時に 2⁸ とピークを示し、このピークを示した調査時に HBV DNA が検出され、それ以降は HBV DNA は検出されなかった (図 4)。



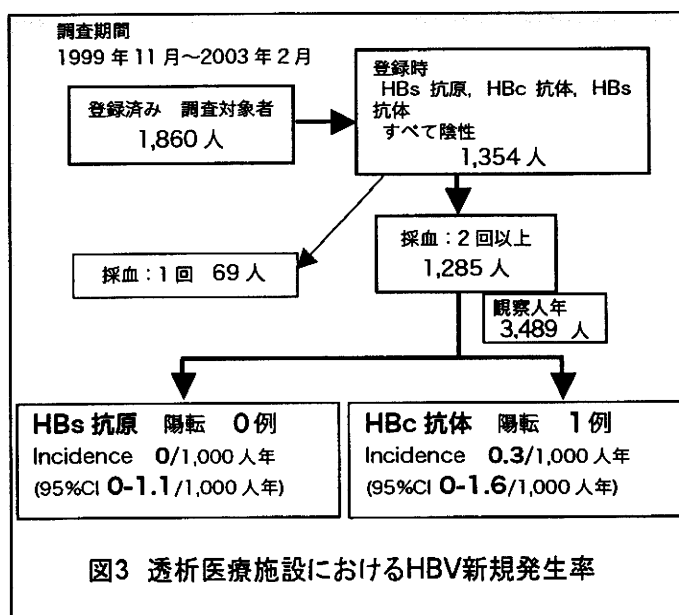
(3) HBs 抗原陰性の中に占める HBV DNA 陽性率

登録時に HBs 抗原が「陰性」と判定された 1,812 人のうち、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のすべて「陰性」の 1,354 人の群の中から HBV DNA 陽性症例を 1 例のみ認めた。この症例は、調査登録時のみ 1 回の採血であり、その後死亡されており、HBV マーカーの推移について経過が不明である。登録時の HBV DNA 量は 9.87×10^4 copies/ml であった。

D. 結論及び考察

輸血による感染のリスクの影響を考慮し 1991 年以降に透析を開始した 1,372 例について検討を行ったところ、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。ロジスティック回帰分析により HBc 抗体陽性率は「70 歳以上の年齢」、HBs 抗体陽性率は「透析導入後の期間 5 年以上 (5~8 年)」で優位に高い値を示すことが明らかとなった ($P < 0.033$)。

対象集団における HBs 抗原陽転例は 0 例であり、HBs 抗原陽転からみた HBV 感



染の新規発生率は0 (0~1.1) /1,000 人年であった。一方、HBc 抗体陽転からみたHBV 感染の新規発生例は1 例であり、HBV 感染の新規発生率は0.3 (0~1.6) /1,000 人年であった。HBc 抗体陽転例はHBc 抗体価²とピークを示した調査時に1 度だけHBV DNA が検出された。同一の血液透析患者集団を対象としたHCV 新規発生についての調査¹⁾ではHCV 感染の新規発生率は、3.3 (1.9~5.3) /1,000 人年であり、HBV の新規発生率はHCV 新規発生率に比べて低い値を示した。これは、この対象集団における観察開始時のHBV キャリア率が2.1%であるのに対し、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。

以上のことから、血液透析患者集団における新規HBV 感染の防止には、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考えられた。

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ことから、これらのハイリスク集団に対する防御の検討が必要と考えられた。

E. 文献

- 1) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, Katayama K, Tatsukawa Y, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H. 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, 2005; 76; 498-502.

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) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. Intervirology, 2011; (DOI:10.1159/000324525).
- 2) Tomoguri T, Katayama K, Tanaka J, Yugi H, Mizui M, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Interferon alone or combined with ribavirin for acute prolonged infection with hepatitis C virus in chimpanzees. Intervirology, 2011; (DOI: 10.1159/000321453)
- 3) 田中純子. 肝炎ウイルスの感染予防について. 泉 並木. ガイドライン/ガイダンス慢性肝炎. 日本医事新報社. 東京. 2011.
- 4) Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kamada K, Kitamoto M, Nakanishi T, Ishikawa M, Hieda M, Kakizawa H, Tanaka J, Chayama K. Transcatheter chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma and comparison of five staging systems. Hepatology Research, 2010; 40: 1082-1091.
- 5) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamoti A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. J Gastroenterol, 2010; in press.
- 6) 田中純子. 医学研究のデザイン. 予防医学指導士テキスト. 2010, 157-159.

- 7) 田中純子. スクリーニングの理論. 予防医学指導士テキスト. 2010, 145-150.
- 8) 栗屋智一、川上由育、亀田美保、沈永新、金光昭子、吉次美 幸、梶原繁信、池田博明、田中純子、木平健治、茶山一彰. 「臨床研究に関する倫理指針」改正への対応. 広島医学, 2010; 63(11): 727-732.
- 9) 田中純子、松尾順子. ウイルス肝炎の疫学, 最新医学, 2010; 65: 13-20.
- 10) 田中純子、片山恵子. B型およびC型肝炎ウイルス感染, 治療学, 2010; 44: 14-17.
- 7) 松尾順子、水井正明、片山恵子、沖田肇、田中純子. 献血を契機に見いだされたHCVキャリアの後方視的の追跡調査: 17年間の臨床診断に基づく成績より. 第46回日本肝臓学会総会, 山形, 2010.
- 8) 田中純子. 肝炎に関する最新の疫学. 第1回都道府県肝疾患診療連携拠点病院間連絡協議会および平成22年度第1回研修会(医師向け), 東京, 2010.
- 9) 松尾順子、藤本真弓、山口拓洋、田淵文子、中島歩、片山恵子、田中純子. カンボジア王国における肝炎ウイルス感染状況のパイロットスタディ. DDW-Japan2010 第14回日本肝臓学会大会, 神奈川, 2010.

2. 学会発表

- 1) Matsuo J, Okita H, Mizui M, Katayama K, Tabuchi A, Akita T, Nakashima A, Tanaka J, Hiroshima Hepatitis Study Group. Progress of liver disease in hepatitis C virus carriers found at the blood donation and its outcomes : 18-year cohort study on 1021 carriers. 46th Annual Meeting of the European association for the study of the Liver. ドイツ, 2011.
- 2) Fujimoto M, Matsuo J, Tabuchi A, Katayama K, Nakashima A, Akita T, Do H S, Tanaka J. Study on hepatitis viral infection among general population in Cambodia. Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2011. タイ, 2011.
- 3) 佐藤友紀、秋田智之、田中純子. 甲奴町におけるpdmH1N1インフルエンザ流行動態に関する数理モデルを用いた検討. 第21回日本疫学会学術総会, 北海道, 2011.
- 4) 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). Japan, 2010.
- 5) 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), Japan, 2010.
- 6) 田中純子. 患者個人情報の取扱いに関する諸問題. インターフェロン研究事業事例検討会, 東京, 2010.
- 10) 大竹ひかり、柴田真美、曾我部愛由子、池本珠莉、久保川佳子、榎響子、村上茂、田中純子. 30代女性に対する乳癌検診は有効か-有効性、感度、費用対効果での検証-. 第20回日本乳癌検診学会総会, 福岡, 2010.
- 11) 藤本真弓、松尾順子、田淵文子、片山恵子、中島歩、秋田智之、DO HUY SON、SVAY SOMANA、田中純子. カンボジア王国における肝炎ウイルス感染状況把握のための血清疫学調査研-パイロット調査結果-. 第8回日本予防医学会学術総会, 石川, 2010.

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 分担研究報告書

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

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

研究要旨

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

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、こ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）が見出された。

この 3 例について、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。なお、HCV 抗原が検出されなかった残りの 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、医療機関において慢性肝炎治療中であつたことが明らかとなった。

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無い新規の 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、現行の検査精度を損なうことなく、検査手順の簡便化を図ることが可能であることを示していると考えられた。

A. 研究目的

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「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、検査手順の簡便化を図ることが可能か否かを検討した。

B. 研究方法

対象と方法：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 人を対象として retrospective に解析した。

検査方法：HCV 抗体の測定は AXSYM

HCV・ダイナパックーⅡ（アボット株式会社製）により、HCV抗原の測定はオーソHCV抗原ELISAテスト（オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製）によった。高感度HCV抗原の測定はARCHITECT・HCV Ag（アボット株式会社製）により測定した。

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

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

C. 研究結果

1. 検査成績の集計、解析結果

対象とした245,338人の解析結果を図1に示した。測定値が1.0 S/CO以上を示しHCV抗体が陽性と判定された者は3,690例（1.50%）であった。HCV抗体陽性者を群別したところ、測定値100 S/CO以上を示した「高力価群」は973例（0.40%）、測定値15～100 S/CO未満を示した「中力価群」は568例（0.23%）、測定値1～15 S/CO未満を示した「低力価群」は2,149例（0.88%）であった。

「中力価群」及び「低力価群」計2,717例についてELISA法によるHCV抗原検査を実施したところ、44.4 fmol/l以上の値を示し、HCV抗原が陽性と判定された者は394例（0.16%）、陰性と判定された者は

2,323例（0.95%）であった。

HCV抗原が陽性と判定された394例は全例が核酸増幅検査によりHCV-RNAが陽性であった。一方、HCV抗原が陰性であった2,323例中「中力価群」の中の3例にHCV-RNAが検出され、残りの2,320例はHCV-RNAが陰性であった。

これによりHCV抗体「高力価群」（判定理由①）の973例と「中・低力価群」の中でHCV抗原が陽性であった（判定理由②）394例、および、「中・低力価群」の中でHCV抗原陰性、HCV-RNA陽性（判定理由③）3例の計1,282例が「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定され、その率は受診者全体の0.56%であった。

2. HCV抗原陰性・HCV-RNA陽性であった3例の背景調査結果

【症例1】は41歳女性。2005年11月25日に一日人間ドックを受診し、初めてHCVキャリアであることが判明した。ELISA法によるHCV抗原は陰性であったが、高感度のHCV抗原検出系ではHCV抗原は陽性であった。なお、この時点においてHCV-RNA量の測定は行われていない。この症例は、その後医療機関を受診し、インターフェロン治療によりHCV-RNAが陰性化し、キャリア状態から離脱したことが確認された。（図2）

【症例2】は47歳女性。2008年5月19日に職域検診を受診しHCVキャリアと判定された。ELISA法によるHCV抗原は陰性であったが、高感度のHCV抗原検出系ではHCV抗原は陽性であった。この時のHCV-RNAの定量値（TaqMan）は 2.62×10^2 IU/mlであった。この症例は、1998年にす

で医療機関においてC型慢性肝炎と診断されていた。健診受診5ヵ月後の追跡調査時にはインターフェロン治療中で、HCV-RNA (TaqMan) はすでに陰性化しており、その後の追跡調査により、キャリア状態からの離脱が確認された。(図3)

【症例3】は45歳男性。2008年7月3日に一日人間ドックを受診しHCVキャリアと判定された。ELISA法によるHCV抗原は陰性であり、高感度のHCV抗原検出系でもHCV抗原は陰性であった。この時点でのHCV-RNA定量値(TaqMan)は 6.63×10^1 IU/mlと低値であった。追跡調査の結果、この症例は治療内容は不明であるが、38歳の時点から医療機関において、慢性肝炎の治療を受けており、インターフェロン治療歴もあることが明らかとなった。(図4)

D. 考察

「C型肝炎ウイルスキャリアを見出すための検査手順」に従って検査を行うにあたっては、免疫血清学的検査(HCV抗体、HCV抗原検査)のための採血の他に、HCV-RNA検査(核酸増幅検査:NAT)のための特別に密閉した採血管による採血と保存が必要とされている。

2002年のHCV検診開始以来、HCV-RNA検査試薬として、コバスアンプリコアが用いられてきた。しかし、2010年4月からは、当該検査試薬の製造販売が中止され、より検出感度が高く、定量性にも優れたリアルタイムPCR法に切り替えられたが、これに伴い、検査のために、より多量の血清検体が必要とされることとなった。具体的には、HCV-RNA検査の目的のために必要とされる(全血での)採血量は、

3.0mlから7.0~8.0mlに増量することが求められるようになった。

一方、2006年12月から2007年2月までのHCV検査受診者5,027例を対象として行ったパイロットスタディから、HCV-RNA検査が必要な受診者(HCV抗体中~低力価陽性、HCV抗原陰性の受診者)数は48例(0.95%)にすぎず、その他の4,955例(98.57%)の血液は検査に供されないまま廃棄されていること、さらには、HCV-RNA検査の対象となった48例は全例HCV-RNA陰性であったことが明らかとなっている。¹⁾

以上の背景に加えて、近年HCV抗原検出系(いわゆる第3世代のHCV抗原検出系)の感度、精度が向上していることから、この検出系を導入した場合の効果の検証、すなわち、スクリーニング検査の精度を減ずることなく、「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、受診者の負担軽減を図ることが可能か否かの検討を行った。

その結果、解析の対象とした2003年4月から2010年3月までの6年間の受診者、計245,338例中3例が現行のELISA法により、HCV抗原検査が陰性、核酸増幅検査によりHCV-RNAが陽性と判定された。

この3例の保存血清を用いて、高感度HCV抗原検出系(いわゆる第3世代のHCV抗原検出系)によりHCV抗原の再検出を試みたところ、3例中2例は、陽性と判定された。なお、HCV抗原陰性と判定された1例のHCV-RNAの定量値は、 6.63×10^1 IU/mlときわめて低値であり、また治療の内容は明らかではないものの、健診受診時点の7年前より医療機関において慢性肝炎

の治療を受けており、インターフェロン治療歴もあることが明らかとなった。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受診者が初めて検査を受ける場合に限定し、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可能性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、核酸増幅検査用の採血が不要となり、受診者のみならず、検査を行う現場における負担を軽減することができ、HCV 検診の更なる普及、促進を図ることが可能になると考えられる。

E. 結論

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、「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、検査手順の簡便化を図ることが可能か否かを検討し、以下の結果を得た。

1. 解析の対象とした HCV 検診受診者、計 245,338 例中 3 例が現行の ELISA 法により「HCV 抗原陰性、HCV-RNA 陽性」と判定された。
2. この 3 例の保存血清を用いて、高感度の HCV 抗原検出系により HCV 抗原の再検出を試みたところ、3 例中 2 例は陽性と判定された。
3. 高感度の HCV 抗原検出系により、HCV 抗原陰性と判定された 1 例の血清中の HCV-RNA 量は 6.63×10^1 IU/ml と低値であり、かつ、この症例は検診受診時

点の 7 年前より医療機関において、慢性肝炎の治療を受けており、インターフェロン治療歴もあることが明らかとなった。

4. 以上の成績は C 型慢性肝炎による治療歴、インターフェロンによる治療歴などがない検診受診者が初めて HCV 検査を受ける場合に限定すれば、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。

5. 「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。

文献

- 1) 小山富子、佐々木純子：「HCV キャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証と今後の展開について、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 19～21 年度研究報告書. 5・16