

は 9 医療圏中 8 医療圏で HBs 抗原陽性率が低下し、低下に伴い地域差が縮小した。

3. 出生年 1921～1930 年群の HBV genotype は B が優位であったものが、出生年 1951～1960 年群では C が優位に逆転した。出生年 1961 年以降群において HBV genotype A が増加し、A : B : C が 4:2:4 となった。
4. 岩手中部医療圏の出生年 1961 年～1988 年の群において、HBV genotype A の水平感染が起きたことが影響しているものと考えられた。

較を行った。男性では、推定肝癌死亡率と比し、実肝癌死亡率は低い値を示した。

4. これは、90 年代以降の治療や検査の推進等を含む時代効果により肝癌死亡が抑制されたことを示すと考えられ、わが国における肝炎・肝癌治療や肝炎ウイルス検査等の医療・行政効果をはじめて数量的にあきらかにした。
5. 女性については、肝発がん年齢や肝発がん率など肝病態の進展が男性とは異なることから、肝硬変死亡を含んだ肝疾患関連死亡を対象とした解析が今後必要であると考えられた。

## (2) HBV・HCV 感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

### 1) 数理疫学モデルを用いた肝癌死亡推移の要因分析の試み

1. 本研究では疫学班で蓄積された出生年別 HBV, HCV キャリア率と肝癌死亡者数（人口動態統計）を用いて、肝癌死亡の要因解析の疫学数理モデル（APC モデルおよび年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデル：APCa モデル）を構築した。
2. APC モデルおよび年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデル（APCa モデル）により 1940-2010 年の肝癌死亡に関して年齢要因、時代要因、出生コホート要因の 3 要因による再現性は高く、男女とも決定係数  $R^2_{cor}$  は 0.99 以上であった。
3. 次に、APC モデルを用いて推定した年齢、時代、出生コホート効果(effect)を用いて 2010 年の肝癌死亡率を予測出し、実死亡率との比

### 2) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み

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 SMR ベイズ推定量のうち、2001-05 年の埼玉県市町村別 SMR と社会経済指標との関連、および全国都道府県別 SMR(1986-90 年 ~ 2001-05 年の 4 期間)と民力指標(1989-2005 年)などとの関連について GIS ソフトを用いて検討し、地域差のある疾患の要因分析に GIS が有効であることを示した。

### 3) 診療報酬記録からみた肝疾患関連患者数の推計の試み

1. 20 の健保組合における本人および家族を含む 60～79 万人の全診療報酬記録を元に、2008、2009、2010 年それぞれの年における 64 歳以下の肝疾患関連患者数の推計を行った。

2. レセプトデータを元に算出した推計値であるが、個人IDを用いて時系列に検討することにより、疑診例・重複症例・検査目的の診断名記載症例を可能な限り除去した。

3. 無症候性キャリアの診断名の患者受診者は、少ないことが明らかとなった。

4. 慢性肝炎は、99.7～111.8万、肝硬変は5.3～6.1万人、肝癌は3.8～5.2万人となり、肝疾患関連患者数全体では112.4～126.2万程度と算出された。また、A型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルスを除く急性肝炎は1万人前後と推計された。

5. また、B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルス由来に限定した、肝疾患関連患者数について推計を試みた結果、無症候性キャリアは2.8～3.2万人、慢性肝炎は47.6～52.0万、肝硬変は2.3～2.9万人、肝癌は2.9～3.7万人となり、肝疾患関連患者数全体では56.4～61.7万(45.0～73.1万人)と算出された。HBV, HCV由来の急性肝炎は0.2～0.4万人(0.0～1.6万人)と推計された。

6. 本検討では64歳以下に限っている。特に、肝硬変や肝臓癌の患者数は、65歳以上の年齢層で特に多いことを考慮に入れることが重要である。

4) HBV母子感染予防実施前・後に出生した年齢集団(1978-1990年度出生群)を対象とした解析

HBV母子感染予防実施前・後に出生した出生年1978年から1990年群について、学童期(6歳～10歳)から検診受診時(15歳～24歳)のHBs抗原陽性率の推移を見たところ、両群に差は認められず、岩手県全域でHBV母子感染予防が実施された1986年以降の出生群では、HBVキャリア率が低率を保っていた。

#### 5) 「HCVキャリアを見出すための検査手順」の検討【検査手順の妥当性と、検査手順の見直しに関わる検討】

1. 2013年4月1日から、健康増進事業による肝炎ウイルス検査(HCV)、特定感染症等検査事業による肝炎ウイルス検査(HCV)は、今回提示した「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」を用いて、検査が実施に移されている。
2. 今回提示した「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」(別途、記載)では、HCVキャリアを見出す検査の目的から、これまで通り、測定レンジが広くかつ高力価・中力価・低力価に適切に群別することができる『HCV抗体検査』を用いることを推奨した。
3. 一方『HCV抗体の検出』試薬の開発・改良が進み、感度及び特異度の高いものが広く普及している現状をふまえると、肝炎ウイルス検診事業をさらに普及させるためには、ARCHITECTおよび同等の高い精度を持つ『HCV抗体の検出』試薬を取り入れ、かつ、現行の検査手順と同等のスクリーニングレベルを維持できる新たな検査手順を提示する必要がある、という理由から、『HCV抗体の検

出』試薬を省略可能な選択肢として検査手順に加えた。

4. 今回の検査手順の変更に伴う妥当性について、引き続き検討を行う予定である。

## II. 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) C型慢性肝疾患における治療介入の時期と予後に及ぼす影響

1. C型肝炎の治療の究極の目的は肝癌発癌予防にあるといってもよい。この観点から、C型慢性肝疾患に対する治療介入の時期について治療効果と医療経済について検討した。
2. 患者の立場ではより早期の抗ウイルス療法により発癌リスクを強く低下させることが可能であるが、社会全体としての発癌リスクからみると、超高発癌群である肝硬変に対する発癌低減効果は低いものの、「一人の発癌を抑制する」ために必要な抗ウイルス薬の費用は2279万円であり、慢性肝炎での費用3008万円より効果対費用比が良好であった。
3. 個人の立場では慢性肝炎の早期の状態でのウイルス排除が最も大切であるが、社会の立場では、肝硬変になってしまっても発癌抑制の観点からは抗ウイルス療法を積極的に行っていくことが重要である。

#### 2) Community-based cohort からみたB型肝炎の長期予後の検討

B型肝炎の長期予後について一般住民群と対比しながら、明らかにすることを目的として検討した。

1. HBVキャリアは無症候性キャリアとなった状態においても肝疾患関連死亡に注意しながら診療管理を継続する必要がある。
2. B型肝炎は、HBs抗原が陽性であれば、無症候性キャリアに至っても予後は不良である。

#### 3) 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究

1. 治療介入のない、HCVキャリアの病態推移は、男性は女性よりも肝病態の進展が早く進行する。
2. 年齢により、肝病態の進展が異なり、高齢では進展率が高くなる。
3. 治療介入群では、累積肝発癌率が男女とも低く、最終的に約8割がCR（治癒）と推定された。
4. 治療介入のない、HBVキャリアの病態推移は、男性では肝癌への累積罹患率は女性より高く、また、女性では肝硬変への累積罹患率が男性と比べ高い。
5. GenotypeC症例のみ抽出し解析すると、40歳B型慢性肝炎からの累積肝発癌率は50歳男性4.4%、60歳男性20.6%と、HBV全体と比べやや高い値を示した。
6. 20歳無症候性キャリアからの60歳時点の病態は、男性では無症候性キャリアのままであるのは55.7%であり、累積肝発癌率3.9%、HBs

抗原消失率は 35.1%と推定された。同女性では、無症候性キャリア 68.9%、累積肝発癌率 1.4%、HBs 抗原消失率 23.4%と、男性と比べ低く推定された。また、HBs 抗原消失例は解析対象 938 人のうち 107 人 (11.4%) であった。

7. 住民検診群のうち、セロコンバージョンを起こした 741 人を対象とした解析により、20 歳無症候性キャリアからの病態推移は多岐にわたる様々であることが明らかとなった。
8. HBV 持続感染者の長期間にわたる病態推移の相違には、genotype などウイルス要因と同時に宿主側の遺伝子的相違に起因するとも推察され、今後の検討が必要である。
9. HBV および HCV 持続感染者共に、適切な時期に適切な治療介入の必要性が示唆された。

## (2) 肝がん早期発見のためのプロトコル

### 1) 患者予後を改善するための新しい Modality を用いた肝細胞癌の診断

1. 昨年まで報告したソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型の予測に元凶板治療法選択が、無再発生存期間の改善だけでなく累積生存期間の改善にも有用であることが明らかとなった。
2. 肝細胞癌ハイリスクグループに対するサーベイランスは、従来の腫瘍マーカーに高感度 AFP-L3 や NX-PVKA-R を加えることと、肝細胞癌と診断後にソナゾイド超音波検査により腫瘍肉眼型を推定し治療法を選択することが予後改善に有用と考えられた。

### 2) 肝炎ウイルスキャリアの囲い込みフォローアップが肝細胞癌発症後の予後に及ぼす影響についての検討

肝臓専門医による肝炎ウイルスキャリアのフォローアップは初発 HCC の予後を有意に改善することが明らかとなり、肝炎ウイルスキャリアの予後改善のためには肝臓専門医を含めた病診連携の重要性が確認された。

### 3) HCV キャリアにおける HCVRNA の変動—reference change value (RCV)による解析—

血中の HCVRNA の変動を RCV の手法を用いて検討し以下の結果を得た。

- ①抗ウイルス療法の介入のない HCV キャリアの HCVRNA の異常変動は 71 例 (21.1%)に認められた。
- ②異常変動は HCVRNA 低値例、遺伝子型 2 型、AST 高値例、ALT 高値例、血小板低値例で多く認められた。

以上から ALT 値等に比して血中の HCVRNA の変動幅は少なく、治療開始のタイミングを得るために、ウイルス量の減少を期待して経過観察するのは現実的でないと考えた。

## III. 治療導入対策に関する研究

### (1) 肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア対策と治療導入対策

- 1) 肝疾患診療ネットワーク構築後の HCV キャリアの受診行動の実態と今後の課題 (岩手県)

HCV キャリアの診断から医療機関に受診して IFN 治療に至るまでの受診行動の実態を検討した。

1. 診断されても肝疾患診療ネットワーク医療機関に受診しない肝炎ウイルスキャリアをなくすためには市町村の保健師や職域の検診担当者を中心とした肝炎コーディネーター養成が有効と考えられた。
2. HCV キャリアは専門性の高い同一の担当医に通院を継続する傾向があり、今後の診療体制の改善を検討する場合の一助となると考えられた。

## 2) ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査および肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査（岐阜県）

平成 20 年 4 月から開始となっているウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 24 年 11 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調査した。

さらに県健康福祉部保健医療課、県医師会、県肝炎対策協議会の協力を得ることができたため、各市町村に依頼して、肝炎ウイルス健診陽性者に対する追跡調査を施行した。

今後は追跡調査結果をもとに、県健康福祉部保健医療課、各市町村、医師会、保健所などと連携をとりながら、肝炎ウイルス検診陽性者の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めざしていく必要がある。

## 3) 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査

1. 肝炎ウイルス検査により見出された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診率、専門医受診率、IFN 治療実施率、診断等を把握し、効果的な治療導入を促す対策を構築するための基礎資料として、全都道府県を対象に肝炎ウイルス検査後の意識動向調査を行った。
2. 本報告では協力が得られた 1 都 8 県のうち、1 都 5 県対象者 3,494 人中、2013 年 3 月 1 日時点で 1 都 5 県分の有効回答数 1,241 人（有効回収率：35.5%）の中間報告をした。
2. 自治体が把握している肝炎ウイルス検査受検者が調査対象者にもかかわらず、1 都 5 県 1,241 人中「受検したことを認識していた」のは 84.9%であった。15.1%は、「受けていない」あるいは「わからない」「未記入」と回答し、受検したことを認識していなかった。
3. 肝炎ウイルス検査受検後の医療機関受診率は 79.2%であったが、受検非認識者を含む全体では「医療機関受診率」は、67.3%となった。
4. 医療機関の受診先は、かかりつけ医（非肝臓専門医）受診者は 38.9%、肝臓専門医療機関受診者は 36.8%、かかりつけ医（肝臓専門医）は 28.4%、その他は 5.6%あった（複数回答）。
5. 肝炎ウイルス検査受検後の受診及び受療の勧奨は、自治体と医療機関の肝臓専門医およびかかりつけ医の連携が必要であることが、中間報告の集計解析から示唆された。

## 4) 石川県肝炎診療連携の解析と今後の課題

1. 石川県では平成 22 年度より「石川県肝炎診療連携」を開始した。2 年間で県下肝炎ウイルス検診陽性者の 37%が同事業に参加した。初年度は同意した症例の多くが専門医受診を行い、93%で専門医受診時の調査票が回収されたが、翌年度は半年経過の時点で調査票回収は 55.4%であった。

2. このため未受診症例全員に郵送で再度の受診勧奨を行い、最終的に 65.2%で調査票が回収された。3 年目には定期受診勧奨用パンフレットを同時に送付し、年一回の専門医受診継続を勧めた。

3. 事業開始当初はもともと医療機関受診が定期的になされている症例が参加しており、医療機関への受診が不定期であるような症例の受診動機に繋がるような勧奨、受診された方が脱落しないようなこまめな勧奨が、さらに求められる。

### 3) 茨城県における肝炎検診後の診療体制の構築について

1. 自治体による 40 歳節目検診による肝炎検査は、節目外検診に比べ陽性率が低い。

2. 今後 40 歳を迎える世代には HCV 陽性者が少ないため、高年齢での肝炎節目検診を加える必要性があげられる。

3. 新規 HCV 治療者への IFN 治療助成受給の減少傾向には改善は見られなかった。

4. 県南医師会と協力し、肝臓専門医を中心に地域肝臓非専門とで small group を構成し、医療推進連携の強化を図り、肝炎患連携パス運用の活性化など一定の成果が得られてきている。今

後は、茨城県下に、この治療推進システムを広めていく予定である。

## E. 知的財産権の出願・登録

なし

## F. 文献

### <書籍>

- 1) 片山恵子、田中純子  
肝炎・肝癌の疫学  
Annual Review 消化器,東京,2013,88-93
- 2) 日野啓輔  
岡山県肝炎対策協議会の肝がん撲滅運動について  
-肝炎ウイルスキャリア対策の観点から-  
岡山県医師会,岡山,2012,1712-1714
- 3) 田中純子、小山富子、相崎英樹  
C 型肝炎ウイルス(HCV)による感染  
日本臨床ウイルス学会 日本臨床ウイルス学会
- 4) 相崎英樹  
HCV 感染と代謝異常 (脂質・エネルギー)  
医歯薬出版株式会社,東京,2012,in press
- 5) 相崎英樹  
HCV 粒子形成に關与する脂肪滴周辺蛋白の同定と機能解析  
株式会社メディカルトリビューン,東京 2012,30-33
- 6) 相崎英樹  
C 型肝炎ウイルスの生活環  
ニューサイエンス社,東京,2012,419-422

### <雑誌>

- 1) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J  
Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients  
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 28(2), 357-364, 2013
- 2) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Ando Y, Yamamoto K, Tanaka J  
Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis  
Journal of Hepatology, 58(3), 427-433, 2013
- 3) 田中純子  
C 型肝炎はどのように日本で蔓延し肝癌をもたらしたのか -肝癌抑制の実地診療のすすめかた-  
Medical Practice,30(2),194-202,2013
- 4) 仁科惣治、栗原淳子、則安俊昭、糸島達也、山本和秀、田中純子、日野啓輔  
岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関

- 受診等に関する追跡調査  
肝臓,54(1),84-86,2013
- 5) Murakami Y, Toyoda H, Tanahashi T, Tanaka J, Kumada T, Yoshioka Y, Kosaka N, Ochiya T, Taguchi Y-h  
Comprehensive miRNA expression analysis in peripheral blood can diagnose liver disease  
PLOS ONE,7(10),e48366,2012
- 8) Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J. (Hiroshima Hepatitis Study Group)  
Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-18 years.  
Hepatology Research,42(7),637-647,2012
- 9) 片山恵子、松尾順子、秋田智之、田淵文子、酒井明人、田中純子  
肝炎ウイルス検査の受診状況等に関する聞き取り調査報告  
肝臓,53(11),707-720,2012
- 10) 杉山裕美、小笹晃太郎、田中純子、梯正之、恒松美輪子、武田直也、有田健一、鎌田七男  
広島県の小児がん患者の居住地と診断・治療医療機関との関係、2004年～2008年  
広島医学,65(11),685-695,2012
- 11) 藤井紀子、原川貴之、秋田智之、田中純子  
リスクを有する「肥満ではないグループ」を保健指導の対象とする新階層化の試み  
日本予防医学会雑誌,7(3),119-123,2012
- 12) 田中純子  
B型肝炎に関する疫学調査の最新情報  
医学のあゆみ,242(5),373-380,2012
- 13) 田中純子  
わが国におけるC型肝炎の疫学  
臨牀消化器内科,27(11),1413-1422,2012
- 14) 田中純子、三浦直彦  
わが国における肝癌の疫学  
肝胆膵,65(6),985-992,2012
- 15) 田中純子  
わが国におけるB型肝炎・C型肝炎ウイルスキャリアの現状  
化学療法の領域,28(1),18-27,2012
- 16) 秋田智之、曾我部愛由子、池本珠莉、大竹ひかり、柴田真美、久保川佳子、榎響子、村上茂、田中純子  
30歳代における乳がん検診導入、及びその方法に関する医療経済的考察—増分費用効果・費用便益の観点から—  
日本予防医学会雑誌,7(1),31-37,2012
- 17) 田中純子、小山富子、相崎英樹  
C型肝炎ウイルス(HCV)による感染  
臨床とウイルス,40(1),28-35,2012
- 18) 田中純子  
肝癌の疫学と対策  
内科,109(3),386-392,2012
- 19) 日野郁生、高橋雅彦、高梨美乃子、内田茂治、中島一格  
HCV-RNAの検出からHCV抗体が検出されるまでに52週を要した1症例。  
日本血液事業学会誌,34: 595-598, 2012.
- 20) Matsumoto C, Igarashi M, Furuta RA, Uchida S, Satake M, Tadokoro K.  
Xenotropic murine leukemia virus-related virus proviral DNA detected in blood samples donated in Japan.  
Japanese Journal of Infective Diseases,65,334-336, 2012.
- 21) Taira R, Satake M, Momose S, Hino S, Suzuki Y, Murokawa H, Uchida S, Tadokoro K.  
Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan.  
Transfusion, in press.
- 22) 内田茂治  
輸血後感染症副作用およびその検査。  
検査と技術 40(9) : 818-821,2012.
- 23) 内田茂治  
献血者におけるHBV感染状況。  
医学のあゆみ 242(5) : 494-498, 2012.
- 24) 仁科惣治、日野啓輔  
肝発癌と鉄代謝異常  
日本消化器病学会雑誌,109(4),571-584,2012
- 25) Keisuke Hino  
No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations  
BMC Medical Genetics,13,2012
- 26) Keisuke Hino, Sohji Nishina, Yuichi Hara  
Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: insights from recent evidence  
Clin J Gastroenterol ,5(4),251-256,2012
- 27) 酒井明人  
石川県の肝癌撲滅戦略  
The GI Forefront,7 巻, 19-12,12012
- 28) 片山恵子、松尾順子、秋田智之、田淵文子、酒井明人、田中純子  
肝炎ウイルス検査の受診状況等に関する聞き取り調査報告  
肝臓,53, 707-720,2012
- 29) 池田健次  
HCV-RNA消失後(SVR後)の肝細胞癌の発生  
Liver Cancer,1,8(1), 9- 12,2012
- 30) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Chayama K, Nakamura Y, Kumada H.  
Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy  
Intervirology,55(3),231-241,2012
- 31) Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Hara T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.  
Complicated relationships of amino acid substitution in hepatitis C virus core region and IL28B genotype

- influencing hepatocarcinogenesis  
Hepatology,56,2134-2141,2012
- 32) Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayabashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.  
Long-term efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection in Japan  
J Gastroenterol,47,814-822,2012
- 33) Suzuki F, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Watahiki S, Miyakawa Y, Kumada H.  
Prevalence of hepatitis C virus variants resistant to NS3 protease inhibitors or the NS5A inhibitor (BMS-790052) in hepatitis patients with genotype 1b  
J Clin Virol,54,352-354,2012
- 34) Arase Y, Kawamura Y, Suzuki Y, Suzuki F, Akuta N, Matsumoto N, Seko Y, Sezaki H, Kobayashi M, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.  
Efficacy of reduction therapy of natural human  $\beta$ -interferon and ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C, genotype 1b and high viral load  
Hepatol Res,42,949-957,2012
- 35) Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.  
Association of IL28B genotype and viral response of hepatitis C virus genotype 2 to interferon plus ribavirin combination therapy  
J Med Virol,84,1593-1599,2012
- 36) Takeyasu M, Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.  
Long-term interferon monotherapy reduces the risk of HCV-associated hepatocellular carcinoma  
J Med Virol,84,1199-1207,2012
- 37) Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.  
Determinants of response to triple therapy of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in previous non-responders infected with HCV genotype 1  
J Med Virol,84,1097-1105,2012
- 38) Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, Imai N, Kobayashi M, Sezaki H, Matsumoto N, Saitoh S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Hsieh SD, Ogawa K, Tanabe M, Tsuji H, Kobayashi T.  
Difference in malignancies of chronic liver disease due to non-alcoholic fatty liver disease or hepatitis C in Japanese elderly patients  
Hepatol Res,42,264-272,2012
- 39) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Dennis Hernandez, Fei Yu, Fiona McPhee, Kumada H.  
Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir  
J Hepatol,2012.11.012, In press, 2012
- 40) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Wenhua Hu, Timothy Eley, Fiona McPhee, Eric Hughes, Kumada H.  
Dual Oral Therapy with Daclatasvir and Asunaprevir for Patients with HCV Genotype 1b Infection and Limited Treatment Options  
J Hepatol,2012.09.037, In press, 2012
- 41) Suzuki F, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Seko Y, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Watahiki S, Kobayashi M, Nakayasu Y, Tsuda H, Aoki K, Yamada I, Kumada H.  
Exploratory study on telaprevir given every 8 h at 500 mg or 750 mg with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in hepatitis C patients  
Hepatol Res, In press, 2012
- 42) Torimura T, Ueno T, Taniguchi E, Masuda H, Iwamoto H, Nakamura T, Inoue K, Hashimoto O, Abe M, Koga H, Barresi V, Nakashima E, Yano H, Sata M.  
Interaction of endothelial progenitor cells expressing cytosine deaminase in tumor tissues and 5-fluorocytosine administration suppresses growth of 5-fluorouracil-sensitive liver cancer in mice.  
Cancer Sci 2012; 103: 542-548.
- 43) Abe M, Koga H, Yoshida T, Masuda H, Iwamoto H, Sakata M, Hanada S, Nakamura T, Taniguchi E, Kawaguchi T, Yano H, Torimura T, Ueno T, Sata M.  
Hepatitis C virus core protein upregulates the expression of vascular endothelial growth factor via the nuclear factor- $\kappa$ B/hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  axis under hypoxic conditions.  
Hepatol Res,42,591-600, 2012
- 44) Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Hisamochi A, Torimura T, Sata M; Autoimmune Hepatitis Study Group.  
Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1.  
J Gastroenterol,47,569-576,2012
- 45) Niizeki T, Sumie S, Torimura T, Kurogi J, Kuromatsu R, Iwamoto H, Aino H, Nakano M, Kawaguchi A, Kakuma T, Sata M.  
Serum vascular endothelial growth factor as a predictor of response and survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing hepatic arterial infusion chemotherapy.  
J Gastroenterol; 47:686-695. 2012
- 46) Inoue K, Torimura T, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda H, Abe M, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H, Sata M.  
Vandetanib, an inhibitor of VEGF receptor-2 and EGF receptor, suppresses tumor development and improves prognosis of liver cancer in mice.  
Clin Cancer Res, 18,3924-3933. 2012
- 47) 佐田通夫 (司会)、波多野悦朗、金井文彦、鳥村拓司。  
進行肝細胞癌の治療 - 現状と今後の展望 -。  
The Liver Cancer Journal,4,171-182. 2012
- 48) 鳥村拓司。  
肝細胞癌に対する血管新生抑制療法の試み。  
久留米医学会雑誌,75,199-206. 2012
- 49) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, Kajiwarra M, Fukuizumi K, Tajiri N, Matsukuma N, Sakai T, Ono N, Yano Y, Koga H,



- Kurogi J, Takata A, Sumie S, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Aino H, Iwamoto H, Torimura T, Sata M. Efficacy, safety, and survival factors for Sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology*,84,108-114,2012
- 50) Liu HM, Aizaki H, Machida K, Ou JH, Lai MM. Hepatitis C virus translation preferentially depends on active RNA replication. *PLoS One.*,7,e43600,2012
- 51) Suzuki R, Saito K, Kato T, Shirakura M, Akazawa D, Ishii K, Aizaki H, Kanegae Y, Matsuura Y, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for study of virus assembly and infection. *Virology*,10,29-38. 2012
- 52) Murayama A, Sugiyama N, Watashi K, Masaki T, Suzuki R, Aizaki H, Mizuochi T, Wakita T, Kato T. Japanese reference panel of blood specimens for evaluation of hepatitis C virus RNA and core antigen quantitative assays. *J Clin Microbiol*, 50,1943-9. 2012
- 53) Ando T, Imamura H, Suzuki R, Aizaki H, Watanabe T, Wakita T, Suzuki T. Visualization and Measurement of ATP Levels in Living Cells Replicating Hepatitis C Virus Genome RNA. *PLoS Pathogen*,8,e1002561,2012
- 54) Ikegami T,Hyogo H,Honda A,Miyazaki T, Tokushige K, Hashimoto E,Inui K, Matsuzaki Y, Tazuma S Increased serum liver X receptor ligand oxysterols in patients with non-alcoholic fatty liver disease *Journal of Gastroenterology*, 47,1257-1266 2012
- 55) Ikegami T, Hyogo H, Honda A, Miyazaki T, Tokushige K, Hashimoto E, Inui K, Matsuzaki Y, Tazuma S Increased serum liver Xreceptor ligand oxysterols in patients with non-alcoholic fatty liver disease *Journal of Gastroenterology*,47,1257-1266, 2012
- 56) Honda A,Ikegami T, Nakamuta M,Miyazaki T, Iwamoto J,Hirayama T, Saito Y,Takikawa H, Imawari M, Matsuzaki Y Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary billiary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid *Hepatology*, (e-pub of ahead)
- 57) Miyazaki T,Matsuzaki Y Taurine and liver diseases: a focus on the heterogeneous protective properties of taurine *Amino Acids*, (e-pub of ahead)
- 58) Iwamoto J, Saito Y, Honda A,Miyazaki T, Ikegami T, Matsuzaki Y Bile acid malabsorption deactivates pregnane X receptor in patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*,(in press)
- 59) 松崎 靖司 【消化器疾患診療のすべて】 消化器疾患の診断と治療 肝 薬物性肝障害 *日本医師会雑誌*,141(S2),S264-S267,2012
- 60) 松崎 靖司 【いま、内科薬はこう使う】 消化器薬 グリチルリチン製剤 *medicina*,49(11),201-203,2012
- 61) 池上 正, 松崎 靖司 【C型肝炎のこれからの診かた】 肝炎 Q&A IFS 治療不応・高齢者C型慢性肝炎難治例の肝庇護療法 *日本医事新法*,4614,78-79,2012
- 62) 岩本 淳一, 齊藤 吉史, 村上 昌, 伊藤 真典, 門馬 匡邦, 小西 直樹, 屋良 昭一郎, 平山 剛, 本多 彰, 池上 正, 松崎 靖司 ph 依存性メサラジン放出調節剤の治療効果についての検討 *Progress in medicine*32,(7),1517-1519,2012
- 63) 野村 秀幸, 狩野 吉康, 芥田 憲夫, 松崎 靖司 C型慢性肝炎治療 3剤併用療法 *たんじゅうさん*,11 (1) ,3-14,2012
- 64) 岩本 淳一, 齊藤 吉史, 松崎 靖司 【(必携) 内視鏡リファレンスブック 2012】 胃・十二指腸 NSAIDs 関連上部消化管病変 *消化器内視鏡*,24(4),504-508,2012
- 65) 松崎 靖司 話題のくすり テラプレビル *日本病院薬剤師会雑誌*,48(5),653-657,2012
- 66) 松崎 靖司  $\gamma$ - GTP と LDH のみ高値の理由 *日本医事新報*,4595,54-55,2012
- 67) Murakami Y, Toyoda H, Tanahashi T, Tanaka J, Kumada T, Yoshioka Y, Kosaka N, Ochiya T, Taguchi YH Comprehensive miRNA expression analysis in peripheral bloodcan diagnose liver disease. *PLoS One*,7,2012
- 68) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Predictive value of early viral dynamics during peginterferon and ribavirin combination therapy based on genetic polymorphisms near the IL28B gene in patients infected with HCV genotype 1b. *J Med Virol*.84,(1),61-70,2012
- 69) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Fujimori M. Transarterial chemoembolization for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: improved survival after concomitant treatment with nucleoside analogues. *J Vasc Interv Radiol*,23(3),317-22,2012
- 70) Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the responseto combination herapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. *J Med Virol*,84(3),438-44,2012
- 71) Toyoda H, Kumada T. Favorable association between genetic polymorphisms near the IL28B gene and hepatic steatosis: direct or indirect? *J Hepatol*.56(3),738-9,2012
- 72) Kanke F, Kumada T, Toyoda H, Satomura S. Reference change values for lens culinaris

- agglutinin-reactive  $\alpha$ -fetoprotein and des- $\gamma$ -carboxy prothrombin in patients with chronic hepatitis C. Clin Chem Lab Med.50(5),957-60,2012
- 73) Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A.  
Novel method to measure serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin: a preliminary report.  
Cancer Sci.103(5), 921-5,2012
- 74) Toyoda H, Kumada T.  
Incidence of hepatocellular carcinoma and response to interferon therapy in HCV-infected patients: effect of factors associated with the therapeutic response and incidence of HCC.  
Liver Int.32(6),1029-31,2012
- 75) Arai T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa A, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K, Yasui K, Kumada T, Toyoda H, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Arii S, Nishio K, Kudo M.  
FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma.  
Hepatology.12-Aug,2012
- 76) Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H.  
Week 4 viral response to peginterferon and ribavirin: how should it be used in combination with a baseline predictive factor?  
J Hepatol. 57(4), 927-8, 2012
- 77) Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H.  
Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B.  
Hepatology.2012
- 78) Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N.  
Significance of a reduction in HCV RNA levels at 4 and 12 weeks in patients infected with HCV genotype 1b for the prediction of the outcome of combination therapy with peginterferon and ribavirin.  
BMC Infect Dis,12(1),2012
- 79) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A.  
Placement of a sodium hyaluronate solution onto the liver surface as a supportive procedure for radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas located on the liver surface: a preliminary report.  
J Vasc Interv Radiol,23(12),1639-1645,2012
- 80) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, Ito T, Kaneoka Y, Maeda A.  
Prognostic significance of a combination of pre- and post-treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with hepatectomy.  
J Hepatol.,57(6),1251-7,2012
- 81) Toyoda H, Kumada T, Tada T.  
Lower incidence of hepatocellular carcinoma in patients with transient virologic response to peginterferon and ribavirin combination therapy: Is it really the effect of the therapy?  
J Hepatol.2012
- 82) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Andou Y, Yamamoto K, Tanaka J.  
Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: A propensity score analysis.  
J Hepatol,58,427-433,2013
- 83) Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N.  
Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: a multicenter study.  
J Med Virol.85(1),65-70,2013
- 84) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A.  
Non-hypervascular Hypointense Nodules Detected by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is a Risk Factor for Recurrence of HCC after Hepatectomy.  
J Hepatol.2013
- 85) Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Toyoda H, Kumada T, Yamamoto K, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J, Goto H.  
Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders.  
J Med Virol.85(2),228-34,2012
- 86) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J.  
Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients.  
J Gastroenterol Hepatol.28(2),357-64,2012
- 87) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Murakami Y.  
Higher hepatic gene expression and serum levels of matrix metalloproteinase-2 are associated with steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver diseases.  
Biomarkers.18(1),Jun-78,2013
- 88) 多田 俊史, 熊田 卓, 桐山 勢生, 谷川 誠, 豊田 秀徳, 久永 康宏, 金森 明, 新家 卓郎, 安東 直人, 坂井 圭介, 安田 諭, 木村 純, 安藤 祐資, 山本 健太  
【B型肝炎の抗ウイルス療法の進歩と耐性】 B型肝炎に対する核酸アナログ投与例の長期予後  
消化器内科,54 巻 5 号,608-613,2012
- 89) 貴田岡 正史, 熊田 卓, 松田 康雄, 飯島 尋子, 小川 眞広, 工藤 信樹, 小原 和史, 紺野 啓, 高倉 玲奈, 西田 睦, 南 康範, 森 秀明, 山田 昌彦  
肝腫瘍の超音波診断基準  
超音波医学,39 巻 3 号,317-326,2012
- 90) 熊田 卓, 豊田 秀徳, 多田 俊史, 金森 明, 竹島 賢治, 乙部 克彦  
【肝癌の造影超音波検査】 造影超音波診断(症例編) 肝細胞癌以外の肝腫瘍典型例  
Medical Technology, 別冊超音波エキスパート 13,43-58,2012

- 91) 熊田 卓  
肝機能性画像の肝細胞癌診断における役割  
肝臓フォーラム記録集,2011 巻,205-217,2012
- 92) 熊田 卓  
肝細胞癌の診断、治療、予防の最前線 肝細胞癌発生の最近の動向  
肝臓フォーラム記録集,2011 巻,26-34,2012
- 93) 多田 俊史(大垣市民病院 消化器内科), 熊田卓, 桐山 勢生, 谷川 誠, 豊田 秀徳, 久永 康宏, 金森 明, 曾根 康博, 小川 定信  
【早期肝細胞癌の画像診断 update】 大垣市民病院におけるEOB-MRIの肝細胞相で検出される乏血性結節の自然経過  
肝胆膵画像,14 巻 4 号,345-350,2012
- 94) 多田 俊史, 熊田 卓, 豊田 秀徳  
【見逃してはいけない消化器疾患-消化器救急疾患・消化器癌を中心に-】 消化器癌の見逃しを防ぐ早期発見・適切な治療のための診断の実例 肝臓癌 消化器の臨床,15 巻 1 号,75-81,2012
- 95) 大島靖広, 馬淵正敏, 小原功輝, 岩砂淳平, 安藤暢洋, 岩田圭介, 芋瀬基明, 清水省吾, 安田一郎, 松橋延壽, 前田健一, 河合雅彦, 岩田仁, 國枝克行, 杉原潤一  
胆道出血を伴う胆嚢小細胞癌の 1 症例  
肝胆膵治療研究会誌 10 (1) ,67-72,2012
- 96) 安藤暢洋, 加藤潤一, 馬淵正敏, 小原功輝, 岩砂淳平, 大島康広, 岩田圭介, 芋瀬基明, 大西隆哉, 清水省吾, 杉原潤一, 岩田仁, 安田一郎, 森脇久隆  
膵漿液性嚢胞腺腫に膵腺扁平上皮癌を合併した 1 例  
日本消化器病学会雑誌,109,442-450,2012
- 97) 清水省吾, 杉原潤一, 岩砂淳平, 出田貴康, 馬淵正敏, 安藤暢洋, 大島康広, 芋瀬基明, 大西隆哉  
肝硬変患者における分岐鎖アミノ酸製剤の切り替えの有用性について  
消化器内科,52 (5) ,554-558,2011

## II. 分担研究報告

---

平成24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 24 年度 分担研究報告書

肝炎ウイルス感染、病態等を含む国内外の情報収集とデータベースの構築  
および情報の提供

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長

研究要旨：平成 24 年 1 月から「特定 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染者給付金等の支給に関する特別措置法」が施行され、集団予防接種にて感染した患者の救済の道が開かれた。また、HBV ワクチンに関して、多くの先進国ではすべての児にワクチンを接種するユニバーサルワクチネーションが導入されているものの、本邦では導入されていない。平成 24 年 5 月の厚生科学審議会において HBV ワクチンも広く接種を促進することが望ましいとされた。このような HBV の状況を理解するために必要な情報を一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに、それぞれにわかりやすく B 型肝炎についての情報の提供を行った。

#### A. 研究目的

平成 24 年 1 月 13 日から「特定 B 型肝炎ウイルス感染者給付金等の支給に関する特別措置法」が施行された。これは幼少期に受けた集団予防接種等の際に、注射器が連続されたことによって B 型肝炎ウイルス (HBV) に持続感染したとされる方々が国に対して損害賠償を求めた集団訴訟について、和解協議の末、合意に基づいて成立したものである。B 型肝炎の国内患者 150 万人のうち約 3 割、43 万人が対象になるという報告もあり、特定 B 型肝炎ウイルス感染者給付金の金額はその病態によって最大 3600 万円にもなり、国の医療経済上も大きな問題であるが、B 型肝炎という病気自体の理解は進んでいない。さらに、多くの先進国ではすべての児に HBV ワクチンを接種するユニバーサルワクチネーションが導入されているものの、本邦では導入されていない。B 型肝炎に関して、このような状況を理解するために必要な情報を一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに、それぞれにわかりやすく提供することを目指した。

#### B. 研究方法

B 型肝炎集団訴訟の正しい理解のためには、HBV 感染のメカニズム、HBV の臨床経過などの情報が不可欠である。また、B 型肝炎ウイルスのユニバーサルワクチネーションの必要性に関しては賛否大きな議論があるところであり、そのような状況を偏りのない視点で理解できる情報は重要である。これらの情報をインターネットを通じて報告する。

(倫理面への配慮)

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

#### C. 研究結果

感染研ウイルス第二部のホームページより、下記の項目について、図なども加えて分かりやすく情報を発信している。

一般向けは、

- (1) B 型肝炎ウイルスとは
- (2) 感染経路
- (3) 臨床経過
- (4) 急性 B 型肝炎
- (5) 慢性 B 型肝炎
- (6) HBV の遺伝子型分類

(7) 日本のB型肝炎対策

(8)参考文献

専門家向けには、

(1)はじめに

(2)臨床症状

(3)鑑別疾患

(4)検査法

(5)治療法

(6)予防法

(7)HBV 性質および病原性

(8)我が国の疫学状況

(9)諸外国に於ける疫学状況

(10)予防接種の目的と導入により期待される効果

(11)ワクチン製剤の現状と安全性

(12)参考文献

#### D. 考察

B型肝炎ウイルス感染者給付金制度は多大な負担を国民にお願いするものであり、B型肝炎について国民に十分な情報の提供と理解が必要であると考えられた。

平成24年5月の厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会において予防接種制度の見直しについて提言された。それによると、医学的観点から広く接種を促進することが望ましい対象疾患・ワクチンとして、子宮頸がん、ヒブ、小児用肺炎球菌、水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌とともにB型肝炎も含まれた。ホームページで発信しているHBVユニバーサルワクチンネーションの公共経済的な観点からの解析、製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール、キャッチアップの必要性など、これまでにない貴重な情報である。

#### E. 結論

インターネットを通じて、B型肝炎に関する情報を一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに提供した。これらの情報はB型肝炎集団訴訟、HBVユニバーサルワクチ

ンネーション等の理解に有用であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Liu HM, Aizaki H, Machida K, Ou JH, Lai MM. Hepatitis C virus translation preferentially depends on active RNA replication. PLoS One. 2012;7:e43600.

2) Suzuki R, Saito K, Kato T, Shirakura M, Akazawa D, Ishii K, Aizaki H, Kanegae Y, Matsuura Y, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Trans-complemented hepatitis C virus particles as a versatile tool for study of virus assembly and infection. Virology. 2012;10:29-38.

3) Murayama A, Sugiyama N, Watashi K, Masaki T, Suzuki R, Aizaki H, Mizuochi T, Wakita T, Kato T. Japanese reference panel of blood specimens for evaluation of hepatitis C virus RNA and core antigen quantitative assays. J Clin Microbiol. 2012;50:1943-9.

4) Ando T, Imamura H, Suzuki R, Aizaki H, Watanabe T, Wakita T, Suzuki T. Visualization and Measurement of ATP Levels in Living Cells Replicating Hepatitis C Virus Genome RNA. PLOS Pathogen 2012;8:e1002561.

5) 田中純子、小山富子、相崎英樹. C型肝炎ウイルス(HCV)による感染. 日本臨床ウイルス学会、臨床とウイルス、2012;40:28-35.

6) 相崎英樹、HCV感染と代謝異常(脂質・エネルギー)、医学の歩み、2012; in press.

7) 相崎英樹、HCV粒子形成に關与する脂肪滴周辺蛋白の同定と機能解析、Liver Forum in Kyoto 第14回学術集会記録集、メディカルトリビューン、2012;30-33.

8) 相崎英樹、C型肝炎ウイルスの生活環、細胞、ニューサイエンス社、東京、2012; in press.

##### 2. 学会発表

- 1) Ando T, Aizaki H, Sugiyama M, Mizokami M, Kuroda M, Wakita T. Independent evolution of multi-dominant viral genome species observed in a single HCV carrier. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 2) Watashi K, Uchida N, Saeed M, Suzuki R, Aizaki H, Wakita T. Characterization of anti-HCV release inhibitors targeting phospholipase D. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 3) Matsumoto Y, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Matsuura T, Suzuki T, Miyaura T, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against Hepatitis C virus in vitro. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 4) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Nakamura N, Wakita T. Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived Hepatitis C virus was effective both in vitro and in vivo. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 5) Kim S, Date T, Aizaki H, Watanabe H, Wakita T. NS3 protease derived from genotype 1b Con1 attenuates viral replication. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 6) Uchida N, Watashi K, Suzuki R, Aizaki H, Chiba J, Wakita T. Phospholipase D regulates membrane trafficking during Hepatitis C virus egress. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 7) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Suzuki T, Wakita T. An alternative endocytosis pathway for the productive entry of Hepatitis C virus. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 8) Watanabe N, Date T, Hussein Aly H, Aizaki H, Wakita T. Neutralization antibody induction by immunization with E2 proteins purified from different cells. 19<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Lido-Venice, Italy 2012.
- 9) Matsumoto Y, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Matsuura T, Suzuki T, Miyamura T, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. The 11<sup>th</sup> Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Japan. 2012.
- 10) Matsumoto Y, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against Hepatitis C virus in vitro. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 11) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Identification of a host factor that interacts with hepatitis virus NS2 protein and participates in the viral assembly. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 12) Matsuda M, Suzuki R, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. An alternative endocytosis pathway for the infectious entry of hepatitis C virus. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 13) Kim S, Date T, Aizaki H, Watanabe H, Wakita T. NS3 protease derived from genotype 1b Con1 attenuates viral replication. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 14) Watanabe N, Date T, Aizaki H, Wakita T. The role of envelope N-glycans in HCV lifecycle. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 15) Watashi K, Uchida N, Suzuki R, Aizaki H, Wakita T. Phospholipase D is a cellular regulator during hepatitis C virus egress and a possible target for antiviral strategy. The 10<sup>th</sup> JSH single topic conference, Tokyo 2012.
- 16) Aizaki H. Identification of lipid droplet-associated membrane proteins

that are involved in HCV productio、  
The 1<sup>st</sup> International Symposium on  
Latent TGF- $\beta$  Activation Reaction ·  
RIKEN Symposium、Hyogo、2012.

- 17) 相崎英樹、HCV感染に伴う宿主の代謝の  
変化-脂質代謝、エネルギー代謝を中心  
に-、The 11<sup>th</sup> Hepatitis Expert  
Meeting・学術講演会・教育講演、東京、  
2012.
- 18) 坂田幸大郎、原詳子、鈴木哲郎、相崎  
英樹、脇田隆字、小嶋聡一、C型肝炎ウ  
イルスNS3プロテアーゼによるTGF- $\beta$   
疑似活性の発現、第48回日本肝臓学会  
総会・シンポジウム、金沢、2012.
- 19) 相崎英樹、HCV粒子形成に關与する宿主  
因子の同定と解析、平成24年度遺伝子  
病制御研究所研究集会、感染・免疫・  
炎症・発癌、北海道、2012.
- 20) 松田麻未、鈴木亮介、渡士幸一、相崎  
英樹、松浦善治、鈴木哲朗、脇田隆字、  
C型肝炎ウイルスの一過性感染性粒子  
を用いた細胞内侵入機構の解析、第60  
回日本ウイルス学会学術集会、大阪、  
2012.
- 21) 渡士幸一、内田奈々子、大東卓史、清  
原知子、鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆  
字、IL-1およびTNF- $\alpha$ のB型肝炎ウ  
イルス感染阻害効果、第60回日本ウイ  
ルス学会学術集会、大阪、2012.
- 22) 安東友美、相崎英樹、杉山真也、溝上  
雅史、黒田誠、脇田隆字、C型肝炎ウイ  
ルスのquasispecies解析、第60回日本  
ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 23) 松本喜弘、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木  
亮介、松浦知和、鈴木哲朗、宮村達男、  
和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹、グ  
リチルリチンのC型肝炎ウイルスに対  
する抗ウイルス作用の解析、第60回日  
本ウイルス学会学術集会、大阪、2012.
- 24) 渡邊則幸、伊達朋子、Aly Hussein、相  
崎英樹、脇田隆字、異なる細胞を用い  
て作成したE2タンパク質の中和抗体誘  
導効果、第60回日本ウイルス学会学術  
集会、大阪、2012.
- 25) 相崎英樹、HCV粒子形成に關与する脂  
肪滴周辺蛋白の同定と機能解析、Liver  
Forum in Kyoto 第14回学術集会、京  
都、2012.

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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 24 年度 分担研究報告書

初回献血者における HBV 曝露率

研究分担者 内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部 部長

研究要旨 2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの全国の初回献血者 1,079,341 人の、出生年男女別 HBs 抗原陽性者数と HBc 抗体陽性者数の調査を行い、初回献血者における HBV 曝露率を算出した。HBs 抗原陽性率は 1946～1950 年出生の男性が 7,936 人中 70 人陽性（0.88%）と最も高く、より高齢の 1941～1945 年出生男女 238 人には HBs 抗原陽性者がいなかった。1951 年以降の出生者では出生年が新しくなるほど陽性率は減少し、最若年の 1996 年以降の出生男女 1,082 人には HBs 抗原陽性者は認められなかった。一方、HBc 抗体陽性率（HBs 抗原陰性）は最高齢となる 1941～1945 年出生者で最も高く（男性 23.21%、女性 17.46%）、それ以降出生年が新しくなるほど陽性率は減少し、最若年の 1996 年以降の出生者では HBs 抗原と同様に HBc 抗体陽性率はゼロであった。HBs 抗原陽性者数と HBc 抗体陽性者数を合算して HBV 曝露率を算出すると、1941～1945 年出生男性の 23.21%が最も高く、出生年が新しくなるほど曝露率は減少した。女性は男性に比しすべての出生年で曝露率は低かった。

#### A. 研究目的

日本における B 型肝炎ウイルス保有者（HBV キャリア）は、120～150 万人程度といわれ、HBV 浸透率は中等度といわれている。しかしながら、1985 年から開始した公費負担による母子感染防止対策事業の成果により、それ以降の出生者には HBV キャリアが激減したことが知られている。また、ディスポーザブル注射針・注射筒等の普及によりキャリアからの水平感染も大幅に減少したと考えられている。これらの事実から HBV キャリア率や HBV 曝露率の低下が想定されている。

日本人における HBV キャリア率と HBV

曝露率を調査する目的で、陽性通知による献血制限を受けることのない初回献血者を対象として出生年・男女別の献血者数、HBs 抗原陽性者数ならびに HBc 抗体陽性者数の調査を行った。

#### B. 研究方法

2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの全国の初回献血者 1,079,341 人を対象として、出生年・男女別の献血者数、輸血用血液のスクリーニング検査（CLEIA 法）で HBs 抗原陽性（吸収試験陽性）と判定された献血者数ならびに HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性者数の調査を行った。

## C. 研究結果

表1 出生年・男女別対象者数

出生年	男性	女性	計
1941～1945	112	126	238
1946～1950	7,936	8,038	15,974
1951～1955	12,136	13,001	25,137
1956～1960	17,433	19,170	36,603
1961～1965	26,624	23,464	50,088
1966～1970	39,005	29,412	68,417
1971～1975	55,468	36,250	91,718
1976～1980	56,802	33,050	89,852
1981～1985	77,206	46,275	123,481
1986～1990	136,902	96,410	233,312
1991～1995	189,475	153,964	343,439
1996～	483	599	1,082
計	619,582	459,759	1,079,341

表1に出生年・男女別の対象者数を示す。最高齢の1941～1945年出生者でも男女それぞれ100人以上が対象となっており、信頼性のあるデータが得られると考えられた。

出生年・男女別 HBs 抗原陽性率は1946～1950年出生の男性が最も高く、7,936人中陽性者は70人で陽性率は0.88%であった(図1)。より高齢の1941～1945年出生者では男女ともに HBs 抗原陽性者はゼロであった。女性では1951～1955年出生者の HBs 抗原陽性率が最も高く、より高齢の1946～1950年出生者より若干高めである。男女とも出生年が新しくなるにつれ HBs 抗原の陽性率は減少し、最若年の1996年以降の出生者では HBs 抗原陽性者は認められなかった(図1)。

一方、HBc 抗体陽性率 (HBs 抗原陰性) は最高齢となる1941～1945年出生者で最

も高く (男性23.21%、女性17.46%)、それ以降出生年が新しくなるほど陽性率は減少し、最若年の1996年以降の出生者では HBs 抗原と同様に HBc 抗体陽性率はゼロであった(図2)。HBs 抗原陽性者数と HBc 抗体陽性者数を合算して HBV 曝露率を算出すると、1941～1945年出生男性の23.21%が最も高く、出生年が新しくなるほど曝露率は減少した(図3)。女性は男性に比しすべての出生年で曝露率は低かった。

## D. 考察

HBs 抗原の陽性率は高齢者ほど高率であったが、最高齢の1941～1945年出生者では男女ともに HBs 抗原陽性者は認められなかった(図1)。これは自然経過により HBs 抗原が陰性化したためと推測された。また女性はすべての出生年で男性より陽性率が低く、一般的に女性のほうが男性よりも免疫力が強いといわれていることの反映と考えられた。1986年以降の出生者では陽性率が極めて低く、母子感染防止対策の結果と考えられる。

一方の HBc 抗体の陽性率も HBs 抗原同様に高齢者ほど高率で、女性のほうが陽性率も低かった。最高齢群の男性では陽性率は20%を超え、1956～1960年出生者でも男女ともに10%を超えていた。しかし、それ以降の出生者では急激に陽性率が減少しており、ディスポーザブル注射針・注射筒等の普及による水平感染防止対策の結果と考えられた。

日本における HBV 浸透率は中等度といわれているが、初回献血者全体の HBs 抗原陽性率は0.16% (男性0.19%、女性0.11%) であり、また今回の調査では男女ともに

1996年以降の出生者全員がHBs抗原陰性・HBc抗体陰性でHBVの曝露を受けていないと考えられた。さまざまな対策の効果により、日本も近い将来に低浸透国へと移行するものと考えられる。

## E. 結論

初回献血者を対象としたHBs抗原・HBc抗体陽性率の調査により、高齢者群でのHBV曝露率は高いものの、若年者での曝露率は低値であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 日野郁生、高橋雅彦、高梨美乃子、内田茂治、中島一格 HCV-RNA の検出からHCV抗体が検出されるまでに52週を要した1症例. 日本血液事業学会誌 34: 595-598, 2012.

2) Matsumoto C, Igarashi M, Furuta RA, Uchida S, Satake M, Tadokoro K. Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus Proviral DNA Not Detected in Blood Samples Donated in Japan. JJID 65: 334-336, 2012.

3) Taira R, Satake M, Momose S, Hino S, Suzuki Y, Murokawa H, Uchida S, Tadokoro K. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus

(HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan. Transfusion, in press.

4) 内田茂治 輸血後感染症副作用およびその検査. 検査と技術 40(9): 818-821, 2012.

5) 内田茂治 献血者におけるHBV感染状況. 医学のあゆみ 242(5): 494-498, 2012.

### 2. 学会発表

1) 長谷川隆、星友二、古居保美、山岸尚仁、鈴木光、内田茂治、佐竹正博、田所憲治. HBワクチン接種者におけるHBV感染. 第60回日本輸血・細胞治療学会総会(2012年5月 郡山)

2) 山岸尚仁、長谷川隆、星友二、古居保美、佐山勇輔、鈴木光、内田茂治、佐竹正博、田所憲治. NATスクリーニングで初めて検出されたHBV Genotype G/Aリコンビナント株の解析. 第60回日本輸血・細胞治療学会総会(2012年5月 郡山)

3) 佐山勇輔、松本千恵子、長谷川隆、山岸尚仁、星友二、内田茂治、佐竹正博、田所憲治. NATスクリーニング等で見つかったB型肝炎ウイルスの遺伝子型の多様性について. 第36回日本血液事業学会総会(2012年10月 仙台)

