

A. 研究目的

社会に存在している肝炎ウイルス持続感染者（HCVキャリア、HBVキャリア）の概数を知るには、大きく3つに分けてその概数を考える必要がある。すなわち、(1)「自覚症状がないまま社会に潜在しているキャリア」数、(2)「すでに患者として入院、または通院しているキャリア」数、(3)「感染を知ったが、受診をしないままにいるキャリア」数、である（図1）。

これまで、1990年代の大規模集団（供血者集団）の成績を元に(1)「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCVキャリア」数を報告してきた。すなわち、2000年時点の年齢換算、15歳から69歳の年齢層において、HCVキャリア数約88万人、HBVキャリア約97万人である。しかし、2000年代に入り、老人保健法や健康増進法による肝炎ウイルス検査が実施され、また各種医療機関、検診機関などにおける検査の機会が増加したことから、感染を知らないままにいるキャリアの推計概数は減少したとも考えられる（図2）。

そこで、今回、2000年以後に得られた大規模集団（供血者集団、老人保健法による肝炎ウイルス検査集団）の成績を元に、(3)「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCVキャリア」の推計を試みた。特に、全国を8地域に分類して算出した成績を報告する。

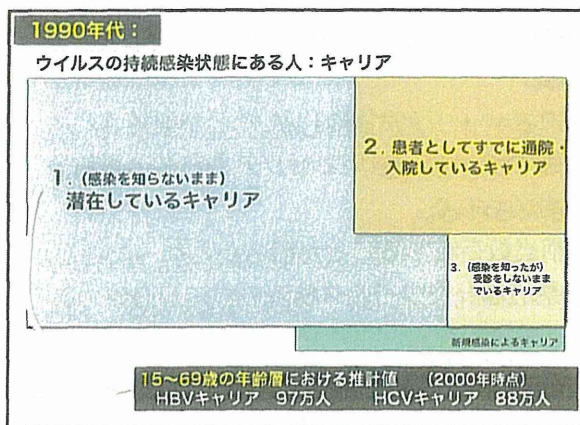


図1

B. 対象と方法

1) 【人口について】

全国を8地域に分割し、8地域別5歳刻みの年齢別人口（2005年国勢調査人口）を用いた。

2) 【5歳未満のHCVキャリア率およびHBVキャリア率、5歳から19歳のHCVキャリア率およびHBVキャリア率】：岩手県若年齢層大規模集団の資料

5歳から19歳のHCVキャリア率およびHBVキャリア率は、岩手県若年齢層における大規模集団の集計資料を元に、2005年時点の年齢に換算した5歳刻み（1985年以後出生）のHCVキャリア率およびHBs抗原陽性率を算出し、用いた。

5歳未満のHCVキャリア率およびHBVキャリア率は5-9歳の値と同じと見なした。

3) 【20歳から39歳のHCVキャリア率およびHBVキャリア率】：初回献血者集団の資料

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人の集計資料を元とした。

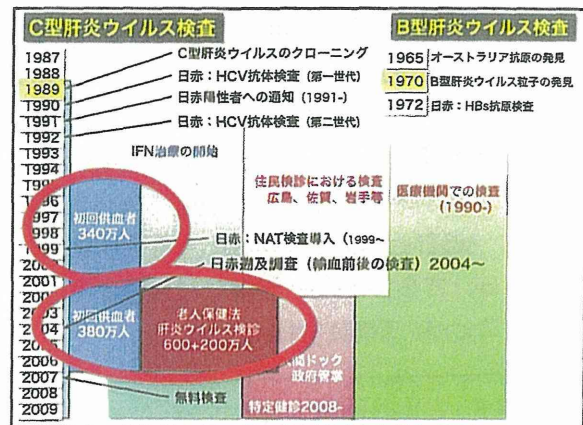


図2

全国を8地域（日赤血液センターの基幹センターを中心とした分類：前回の推計（2002年度報告）と同様）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抗体陽性率およびHBs抗原陽性率を算出し、用いた。

なお、HCV抗体陽性者の約70%にHCV RNAが検出されることが知られていることから、前回の推計（2002年度報告）方法と同様に、HCV抗体陽性率に0.7を乗じた値を初回献血者集団におけるHCVキャリア率とみなした。

4) 【40歳から74歳のHCVキャリア率およびHBVキャリア率】：節目検診受診者の資料

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。

5) 【75歳以上のHCVキャリア率およびHBVキャリア率】

8地域ごとの、50歳以上74歳以下の5歳刻みのHCVキャリア率（50-54、55-59、60-64、65-69、70-74：計5ポイント）を元に、指数関数モデルにより75-79、80-84、85歳以上の3つのHCVキャリア率を推計し、用いた。

2005年時点の70-74歳におけるHBs抗原陽性率を75歳以上の年齢層におけるHBs抗原陽性率と仮定して、8つの地域ごとに用いた。

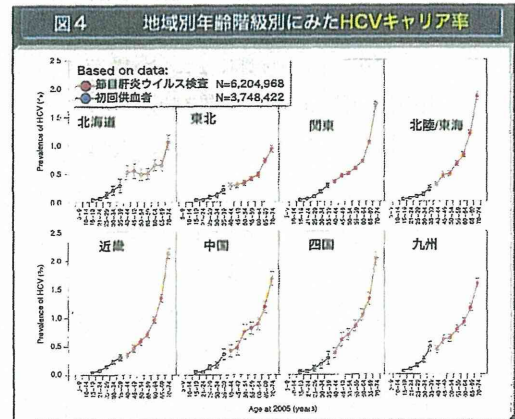
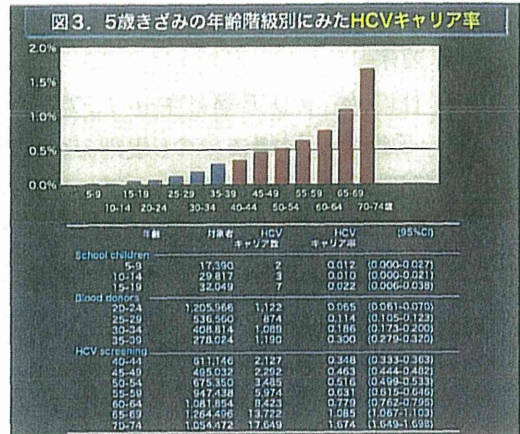
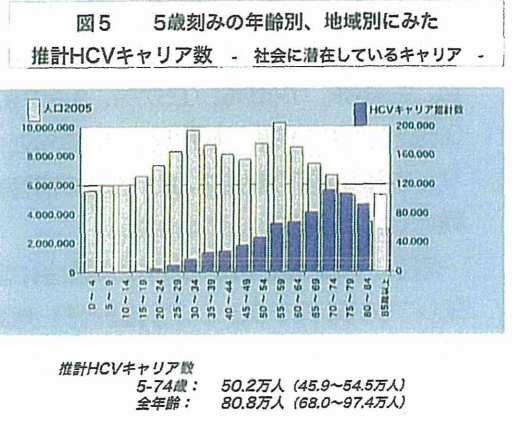


表1 地域別にみた推計HCVキャリア数 - 社会に潜在している無症慢性キャリア -

| 地域 | 人口 (2005年) | 推計HCVキャリア数 | (95%CI) | 人口比率 |
|-------|-------------|------------|-------------------|-------|
| 北海道 | 5,620,813 | 26,097 | (19,356- 34,413) | 0.46% |
| 東北 | 12,047,975 | 50,688 | (42,754- 59,953) | 0.40% |
| 関東 | 41,247,892 | 235,328 | (195,408-293,611) | 0.57% |
| 北陸/東海 | 19,294,443 | 132,434 | (114,216-154,446) | 0.69% |
| 近畿 | 22,657,542 | 173,808 | (147,548-207,173) | 0.52% |
| 中国 | 7,650,977 | 53,296 | (42,299- 67,698) | 0.70% |
| 四国 | 4,083,698 | 35,159 | (28,746- 43,004) | 0.86% |
| 九州 | 14,682,313 | 101,092 | (89,379-113,993) | 0.80% |
| 全国 | 127,285,653 | 807,903 | (679,886-974,292) | 0.63% |



C. 結果

1) 【HCVキャリア率とキャリア数】

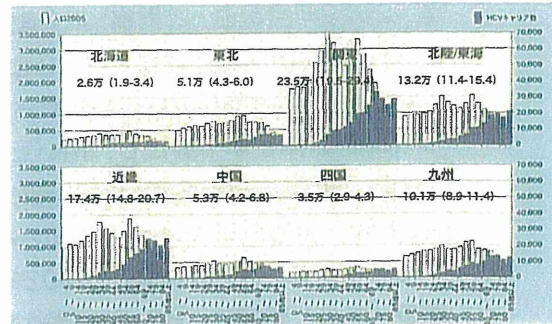
5歳から74歳までの5歳刻みの年齢階級別のHCVキャリア率を図3に示す。異なる集団から算出したHCVキャリア率を5歳刻みで示しているが、20歳前後、40歳前後のキャリア率が、ほぼ連続的につながっていることがわかる。

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。

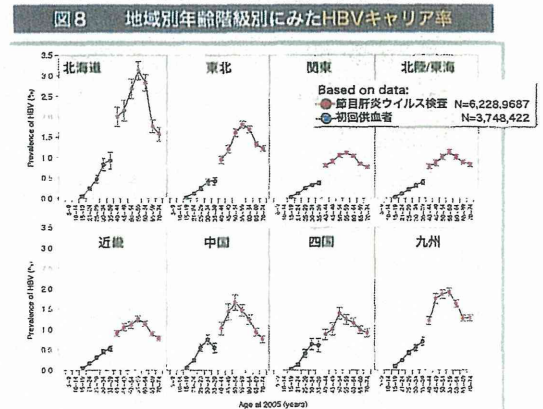
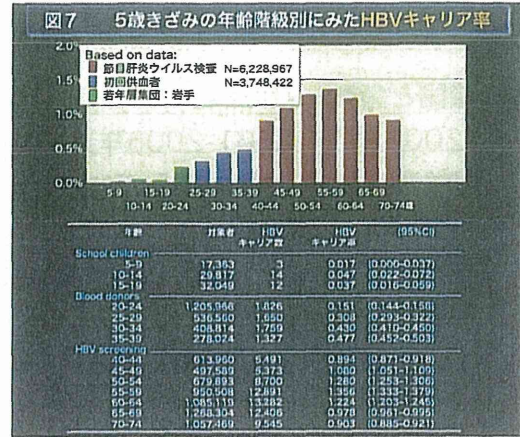
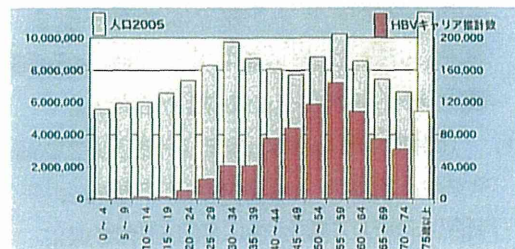


表2 地域別にみた推計HBVキャリア数 - 社会に潜在しているキャリア -

| 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 -



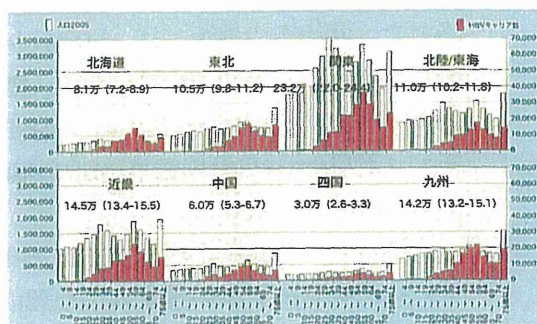
推計HBVキャリア数
5-74歳: 79.4万人 (73.5~85.3万人)
全年齢: 90.3万人 (83.7~97.0万人)

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

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。

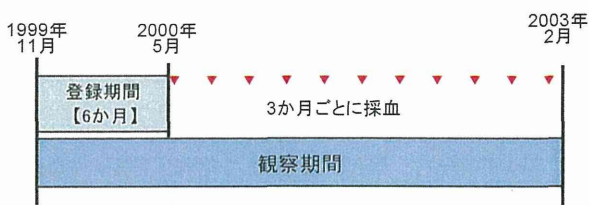


図1 登録期間及び観察期間

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ヵ月間であり、調査期間内に3ヵ月に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 | 全体陽性者数(%) | 男性対象者数 | 男性陽性者数(%) | 女性対象者数 | 女性陽性者数(%) |
|--------------|-------|------------|--------|------------|--------|-----------|
| 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

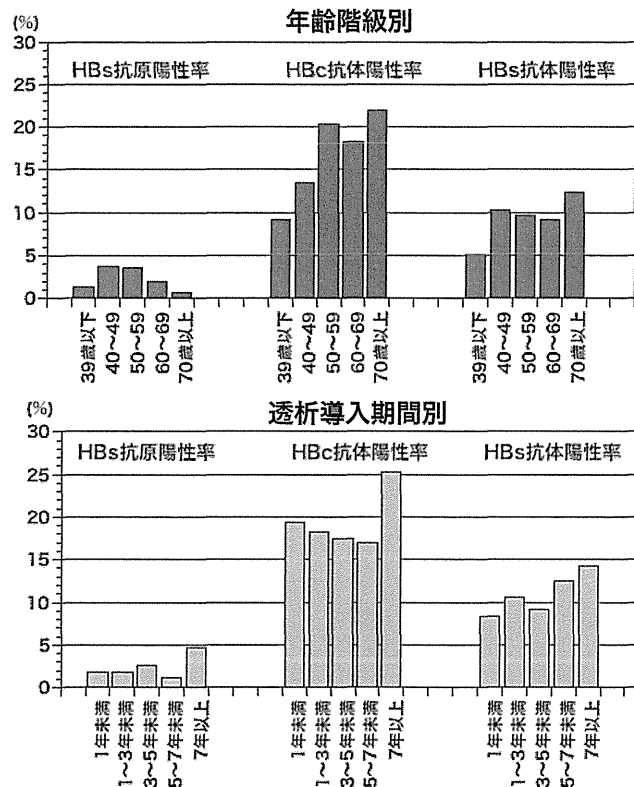


図2. 年齢別、透析導入期間別にみたHBV関連マーカー陽性率

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

| | | HBV関連マーカー陽性率 | | |
|------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | | HBs抗原 オッズ比 (95%CI) p value | HBe抗体 オッズ比 (95%CI) p value | HBs抗体 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 人年あたり 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 人年あたり 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)。

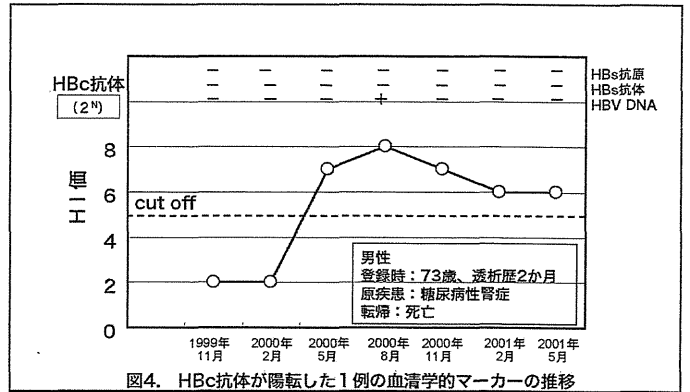


図4. HBc抗体が陽転した1例の血清学的マーカーの推移

(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。

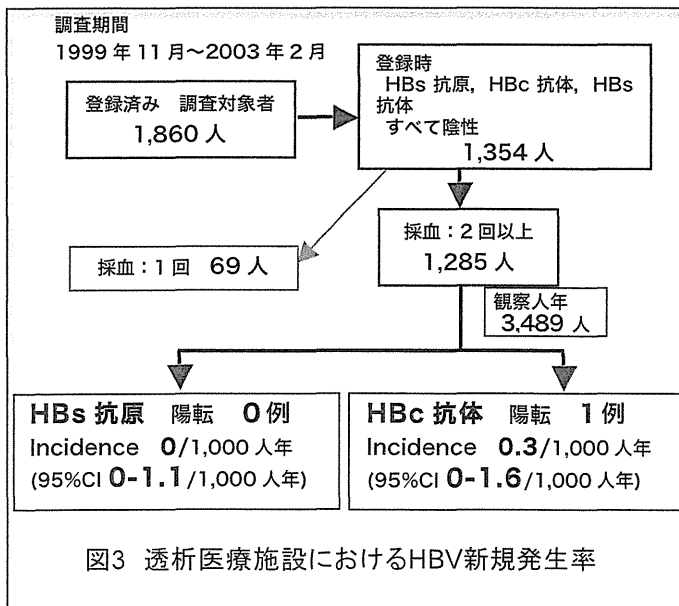


図3 透析医療施設におけるHBV新規発生率

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) 粟屋智一、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ピロットスタディ. DDW-Japan2010 第14回日本肝臓学会大会, 神奈川, 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.

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.

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

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-

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

研究要旨

本研究では、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り、HCV の不活化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、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た。また、*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。

今年度、HCIG 候補投与後に genotype 1b の接種材料を用いた感染実験を実施したところ、この HCIG 候補は、HCV genotype 2a に対するより genotype 1b に対する感染阻止能を有す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（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。その結果、HCV genotype 2a の接種材料に対する HCIG 候補の中和活性は必ずしも十分なものではなかった。一方、この HCIG 候補に

ついて *in vitro* での感染増殖阻止能についての検討を行ったところ、genotype 1b に対する感染阻止能を有する可能性が示唆されたことから、今年度はこの HCIG 候補の HCV genotype 1b に対する感染阻止能を確認するために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。

B. 対象と方法

1. 実験動物

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) を計 3 匹用いた (表 1)。

2. HCIG 候補:

HCV env 抗体高力価陽性者由来のプール血漿(HCV genotype 1b)のプール血漿を不活化処理 (SD 処理) 後、コーン冷エタノール分画法により作製した (タンパク質濃度 5.76%)。

3. HCIG 候補の投与:

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 (図 1)。

4. 接種材料は、フェニックスバイオ(株) 保有の接種材 (lot.080811); HCV RNA 10^7 copies/ml、genotype 1b を用いた。この接種材料は、 10^4 コピー相当をそれぞれキメラマウス 3 匹に接種した感染実験により、3 匹すべてに接種後 1 週目から末梢血中に HCV RNA が検出された。最大 10^6 コピー/ml から 10^9 コピー/ml を示し、HCV 感染が成立したことは確認されている (図 2)。

この接種材料を 10^2 倍希釈し、100ul を経尾静脈で接種した (10^4 コピー相当を接種)。

表1. ヒト肝細胞置換キメラマウスの内訳

| 個体番号 | 性別 | h-ab (mg/ml) | 置換率 (%) | 体重 (g) | HCV 接種時週齢 |
|------|----|--------------|---------|--------|-----------|
| 101 | ♀ | 9.7 | 80 | 17.9 | 11 |
| 102 | ♀ | 8.3 | 76 | 18.3 | 11 |
| 103 | ♂ | 11.9 | 86 | 17.1 | 10 |

受動免疫 + 投与終了2日目HCV (genotype 1b)接種 + 追加受動免疫

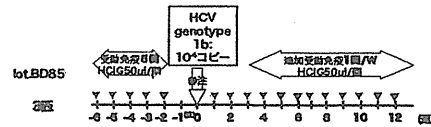


図1. プロトコール

接種材料: HCV RNA: 10^7 copies/ml, genotype 1b (lot.080811; フェニックスバイオ(株) 保有感染材料) 10^2 倍希釈し、100ul接種: 10^4 コピー相当接種

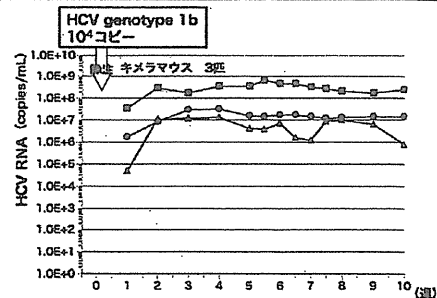


図2. HCV genotype 1b 10^4 コピーを接種した感染実験結果 (フェニックスバイオ(株)より提供)

5. 採血: 週 3 回採血を行い、接種後 12 週目まで経過を観察した。

6. 測定項目: HCV RNA の検出は 5'non-coding region を primer とする nested RT PCR により行い、HCV RNA 量の定量は Real time PCR (ABI One

Step®)により行った。HCV env 抗体価の測定は、EIA 法にて行った。

C. 結果

キメラマウス 3 匹中、No.101 は、12 週間の経過観察期間内に HCV RNA は検出されず、感染防御が成立した。キメラマウス No.102 は、HCV 接種後 6 週目までは HCV RNA は検出されなかったが 7 週目以降より HCV RNA が検出され感染成立を認め、残りの 1 匹 No.103 は、HCV 接種後早い時期から HCV RNA を検出し、3 匹中 2 匹に感染の成立を認めた (図 3)。

D. 結論と考察

これまで(前年度まで)に、HCIG 候補による受動免疫後に HCV genotype 2a : 10^4 コピー相当をキメラマウス 4 匹に接種した場合、6 週までの観察期間内に、1 匹は一過性感染、3 匹は 1 週目から HCV RNA が検出され感染が成立した (図 4)。HCIG 候補の HCV genotype 2a に対する感染阻止能は、感染を防御するほど十分なものでないことが確認されている。

今年度の検討 (genotype 1b : 10^4 コピー相当の接種実験) では、6 週までの観察期間内に、1 匹は感染したが、2 匹は感染が認められず、この HCIG 候補は、HCV genotype 2a に対するより genotype 1b に対する感染阻止能を有することが示唆された。12 週までを観察期間とした場合には、7 週目より HCV RNA が検出され最終的に 3 匹中 2 匹の感染が確認された。

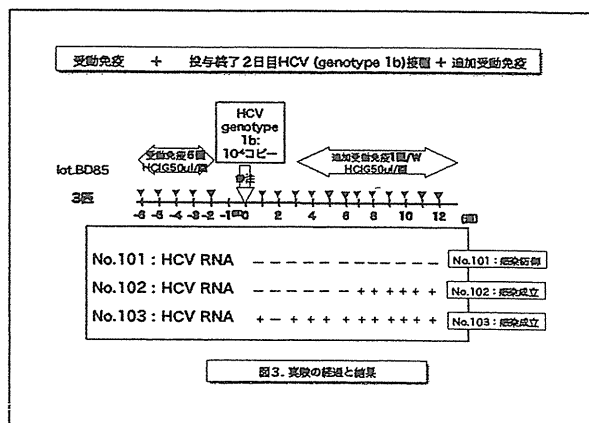


図3. 実験の経過と結果

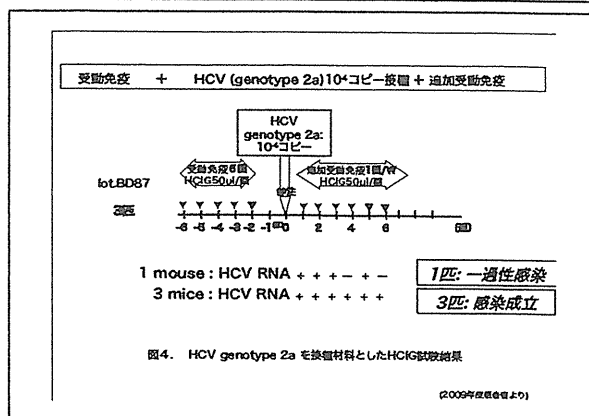


図4. HCV genotype 2a を接種材料としたHCIG試験結果

(2009年度報告より)

HCIG 候補作製時にプールされた血漿は genotype 1b であったことから、感染防能はプールされた血漿の genotype が影響を受けることも考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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

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-

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

研究要旨

本研究は、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て、ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いてHBIGによる受動免疫後にHBV genotype Aを接種する感染実験を行った。

これまでにHBIG 2.5IU/回3回連日投与及び1回投与の受動免疫を行った後、HBV genotype A 10^5 コピーを接種した感染実験では感染防御が成立した。末梢血中のHBs抗体価は約1000mIU/ml (HBV接種時)では感染が防御されることが明らかになっている。今年度はさらにHBs抗体価を減量調整し、接種ウイルス量とその感染を防御した抗体価の量的関連性を明らかにする。HBV genotype A 10^5 コピーの感染を防御する末梢血中のHBs抗体価の定量(最少)を試みた。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)の感染を防御する末梢血中のHBs抗体価を明らかにすることを目的として、HBV感染に感受性を有するヒト肝細胞置換キメラマウスに抗HBs免疫グロブリン(HBIG)による受動免疫を行った後に、HBVを接種し、HBV genotype A 10^5 コピーの感染防御できる末梢血中の最少HBs抗体価の定量を試みた。

B. 対象と方法

1. 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(実験-1)

1) 実験動物

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)を計6匹用いた(表1)。

2) 受動免疫に用いた HBIG

抗 HBs 人免疫グロブリン(HBIG:日赤製、Lot No.2B020) HBs 抗体価 200 IU/ml を用いた。

3) 接種材料 (HBV genotype A の接種材料 P-59)

ヒト (献血者) 由来の HBV 感染早期の新鮮凍結血漿(FFP)接種後 59 日目のチンパンジーの血清で、HBV の genotype A、HBV DNA 量 4.8×10^6 コピー/ml、HBc 抗体陰性である¹⁾。

4) HBIG 投与方法

HBIG200IU/m を生食にて 2 倍に希釈し、投与量 1 回 25ul (2.5IU) を 1 回筋注する 1 群と HBIG 200IU/m を生食にて 4 倍に希釈し、投与量の 1 回 25ul (1.25IU) を 1 回筋注する 2 群、各群 3 匹ずつ、HBIG を筋注した。

5) HBV 接種方法

各群の HBIG 筋注終了から 48 時間後に、genotype A の接種材料 100ul (10^5 コピー相当) を経尾静脈より接種した (図 1)。

6) 採血:

週 1 回採血し感染成立の有無を接種後 8 週目まで観察し、観察終了時に、末梢血中の HBs 抗体価を同時測定した。

7) 測定項目:

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。

また、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。

表 1. ヒト肝細胞腫瘍キメラマウスの内臓 (実験-1)

| 個体番号 | 性別 | h-alb (mg/ml) | 置換率 (%) | 体重 (g) | HBV 接種時週齢 |
|------|----|---------------|---------|--------|-----------|
| 1群: | | | | | |
| 101 | ♀ | 8.2 | 75 | 21.0 | 13 |
| 102 | ♂ | 10.1 | 81 | 20.9 | 13 |
| 103 | ♂ | 10.3 | 82 | 18.4 | 12 |
| 2群: | | | | | |
| 201 | ♂ | 8.9 | 78 | 20.1 | 13 |
| 202 | ♂ | 9.7 | 80 | 21.7 | 12 |
| 203 | ♂ | 11.5 | 85 | 18.6 | 11 |

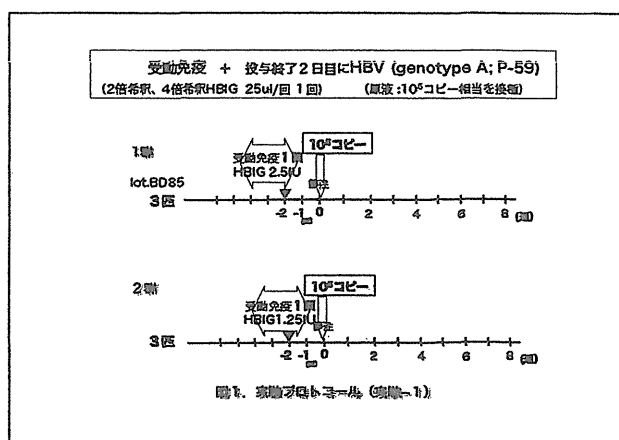


表 2. ヒト肝細胞腫瘍キメラマウスの内臓 (実験-2)

| 個体番号 | 性別 | h-alb (mg/ml) | 置換率 (%) | 体重 (g) | HBV 接種時週齢 |
|------|----|---------------|---------|--------|-----------|
| 1群: | | | | | |
| 301 | ♂ | 10.2 | 82 | 21.7 | 13 |
| 302 | ♂ | 9.2 | 79 | 19.4 | 13 |
| 303 | ♂ | 11.4 | 85 | 20.9 | 12 |
| 2群: | | | | | |
| 401 | ♂ | 9.6 | 80 | 20.1 | 13 |
| 402 | ♂ | 10.2 | 82 | 19.8 | 13 |
| 403 | ♀ | 9.8 | 80 | 18.5 | 13 |

2. 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 (実験-2)

同 6 匹を用いて (表 2)、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、10 日目に接種する 2 群) を行った (図 2)。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。

また、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)

動物実験に関しては、倫理審査を行い、実施している。また、マウスの採血はイソフルラン麻酔下で行っている。

C. 結果

1. 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 (実験-1)

HBIG2.5IU を 1 回投与した 1 群では、8 週目までの経過観察中に HBV DNA は 3 匹すべて検出されず、感染防御が成立した(図-3上段)。HBIG 投与 2 日目の HBV 接種時の末梢血中の HBs 抗体価は 800~900mIU/ml を示した。

HBIG1.25IU を 1 回投与した 2 群では、3 匹中 2 匹に感染が成立し (8 週目に HBV DNA が検出)、残りの 1 匹は、感染防御が成立した (8 週目まで HBV DNA は検出されず)。この 3 匹の HBV 接種時の末梢血中の HBs 抗体価は 380~420mIU/ml であった (図-3下段)。

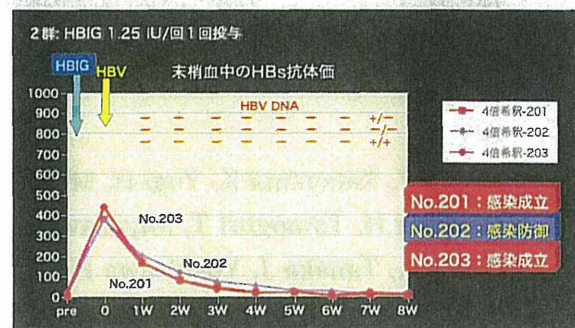
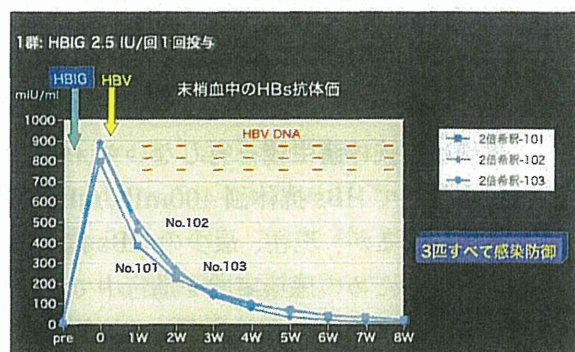
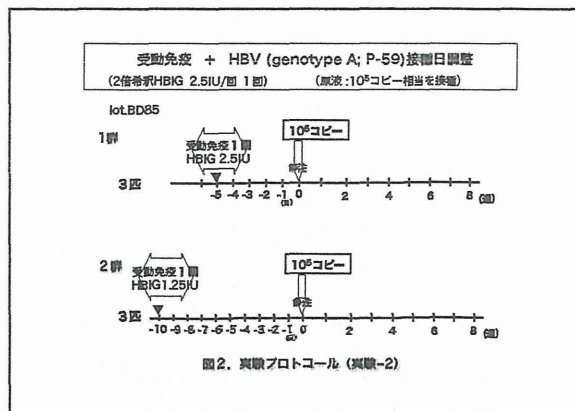


図3. 実験-1 結果

2. 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 (実験-2)

1) HBIG2.5IU を 1 回投与し、HBIG 投与 5 日目に HBV 接種を行った 1 群:

8 週目までの経過観察中に 3 匹すべて HBV DNA は検出されず、感染防御が成立した。この 3 匹の HBIG 投与後 1 日目の末梢血中の HBs 抗体価は、490、780、790 mIU/ml を示した (図 4)。

2) HBIG2.5IUを1回投与し、HBIG投与10日目にHBV接種を行った2群は、現在実験進行中である。

D. 考察

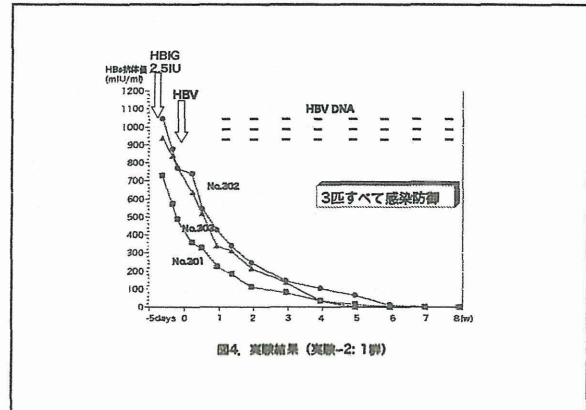
これまでに実施した感染実験結果を本に検討した結果、今年度は、HBIGの投与量を2.5IU/回の1回投与に減量し、かつ、HBV接種日を調整することで、感染防御しうる最少の末梢血中のHBs抗体価を決定することを試みた。

今年度の結果から、感染早期のHBV 10^5 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400mIU/ml前後と推定されるが、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。

E. 文献

- 1) Komiya Y, Katayama K, Yugi H, Mizui M, Matsukura H, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tabuchi A, Tanaka J, Yoshizawa H. Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion*, 2008; 48:286-294



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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 研究報告書

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 -

田中純子 松尾順子 片山恵子 田淵文子 秋田智之

広島大学大学院 疫学・疾病制御学

広島県肝炎調査研究会

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。専門医と、広島県赤十字血液センター、広島大学および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に 1991 年から調査を開始し 2003 年までの 1,019 例についての前向き調査結果をまとめた。さらに 2009 年度に調査を再開し、2009 年時点における肝病態の推移について報告した⁽¹⁻³⁾。

調査対象は、前回から 2 例増加し、また 1 例 HCV キャリアでないことが判明したため、1,020 例である。下記の結果が得られた。

- 1) 献血を契機に判明した無症候性 HCV キャリアのうち 54%では、初診時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 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た。
- 2) 調査開始より 18 年目(2009 年)の調査では、75%が受診継続をしていない。この中には治癒例が含まれているが、1 日のみの受診も含め 1 年未満で受診を中止したものは約 30%であった。今後の検討課題といえた。
- 3) IFN による抗ウイルス療法を施行しないまま、観察期間中に HCVRNA が消失した 3 例の IL 28B 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 であった。
- 4) 初診時「異常を認めず」のいわゆる無症候性キャリアからの 10 年累積慢性肝炎罹患率は 40 代で最も高く(67%)、他の年代では 40%程度であった。観察終了時の累積慢性肝炎罹患率は全体では 87.5%となった。
- 5) コックス比例ハザードモデルを用いて多変量解析をすると、肝発がんの独立したリスク要因としては、「初診時の年齢が高い」、「初診時に慢性肝炎と診断された」ものが挙げられた。観察期間中に、慢性肝炎と診断された 703 例を対象として検討した結果、「慢性肝炎診断時の年齢」が肝発がんの独立したリスク要因としてあげられた。