

受診をしていないキャリア」が存在する。

「(B).」については「患者調査」による推計値から推測できる。しかし、肝疾患患者数の実態と乖離している可能性が指摘されており、今後検討が必要である。

また、1990年代後半からさまざまな肝炎ウイルス検査〔医療機関での検査、住民検診など、血液センター NAT (Nucleic acid Amplification Test: 核酸増幅検査) の導入〕の機会が増えたことにより「(A).」のキャリア数が減少する一方、事後の医療機関受診率、未受診者の追跡や治療導入の有無などの把握が十分行われていないことから、「(C).」については今後増加する可能性もある。実態把握と要因分析を行い、治療導入への対策が急がれている。

● おわりに

1986年から実施された HBV 母子感染防止対策事業により対象となった集団が今年で年長 24 歳を迎え、実施前の集団と比べ HBV キャリア率は低く、次世代に HBV 母子感染防止対策が同様に講じられた場合、わが国の HBV 母子感染による HBV キャリアはごくわずかになると推察される。また、HCV 感染の新規発生については、2000 年までの血清疫学的調査より、特別な場合を除き水平感染および母子感染の頻度はほとんど認められない状態^{8~10)}である。しかし、NAT により見いだされた HBV 陽性献血者の特性解析¹¹⁾より、HBV genotype A による水平感染例が確認されていることから、近年のグローバル化や医療行動、受療行動の変化などを視野に入れ、2010 年代における一般集団およびハイリスク集団を中心とした HBV および HCV の感染動向疫学調査を新たに行い、感染予防対策を引き続き十分に行っていく必要があるといえる。

肝炎ウイルス感染を疫学的視点からとらえ肝炎ウイルスキャリア対策を考えた場合、「肝炎ウイルスの新規感染の動向調査・従来の感染防止対策」を推進および継続しつつ、「感染を知らな

いまま潜在しているキャリア」への対策、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」への対策、「受診しないままでいるキャリア」への対策を、それぞれの課題を掲げて具体的に推進することが重要であるといえる。

文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 20 年人口動態統計. 上巻. 東京. 財団法人厚生統計協会; 2008.
- 2) 日本肝癌研究会. 第 5 回~第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会事務局.
- 3) Koike K, Moriya K. Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH. *J Gastroenterol* 2005; 40: 329-36.
- 4) 田中純子ほか. 初回供血者集団 (1995~2000 年献血群, 2001~2006 年献血群) を対象とした解析. 平成 19 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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究報告書. 2008. p.7-9.
- 5) 田中純子ほか. 肝炎ウイルス検診受診者 (2002.4-2007.3 受診群) を対象とした解析. 平成 19 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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究報告書. 2008. p.1-6.
- 6) 小山富子, 佐々木純子, 高橋和明, 岩手県予防医学協会ウイルス肝炎対策専門医委員会. 出生年別にみた児童における HBV キャリア率及び HBV 自然感染の年次推移. 平成 17 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 B 型及び C 型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究報告書. 2006. p.17-21.
- 7) 田中純子ほか. 大規模集団における出生年別のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み. 平成 21 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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究報告書. 2010. p.155-77.
- 8) Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, et al. Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *J Epidemiology* 1996; 6: 198-203.
- 9) Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, et al. Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 2008; 51: 33-41.
- 10) Moriya T, Sasaki F, Mizui M, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed & Pharmacother* 1995; 49: 59-64.
- 11) Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, et al. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion* 2009; 49: 1314-20.

「臨床研究に関する倫理指針」改正への対応

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 博昭・田中 純子
木平 健治・茶山 一彰

— 綜 説 —

「臨床研究に関する倫理指針」改正への対応

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 博昭・田中 純子
 木平 健治・茶山 一彰

はじめに

「臨床研究に関する倫理指針¹⁾」(以下、臨床研究指針と略す)は2008年7月31日に改正が告示され、2009年4月1日から適用された。この改正で臨床研究を実施する施設には、研究者や研究責任者、臨床研究機関の長、倫理審査委員会にあらたな責務が課され、十分な体制整備が必須となった。しかし、臨床研究指針には「基本的な原則」の記載があるだけで実務段階での具体的な指示はない。そのため、各研究施設は手探りの状態で臨床研究指針に対応し、問題が生じるたびに解決策を模索してきたのが実情である。

広島大学病院臨床研究部は、治験や先進医療、自主臨床研究を推進することで、先端医療をより早く提供し、健康福祉と医学の発展に貢献することを理念として病院長の下に構成されている。その臨床研究部が中心となって、広島大学病院で実施される自主臨床研究の適切な実施のために、臨床研究指針の情報を収集し試行錯誤してきた。臨床研究指針の改正から1年半しか経過していないが、倫理指針の研究者に関わる要点と広島大学病院での対応を概説する。括弧【】内には臨床研究指針の該当箇所を示した。

I. 臨床研究に関する倫理指針の適用範囲【第1 2】

日本における医学研究の倫理規範は、医薬品開発のための臨床試験(以下、治験と略す)の「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令²⁾」(以下、GCPと略す)として法制化されているものや厚生労働省から提示されている指針(表1)がある。それぞれの指針で求められる内容が異なるため、研究者

表1 医学研究に関する指針など

臨床研究に関する倫理指針
疫学研究に関する倫理指針
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
遺伝子治療臨床研究に関する指針
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針
ヒトES細胞の樹立および分配に関する指針
ヒトES細胞の使用に関する指針

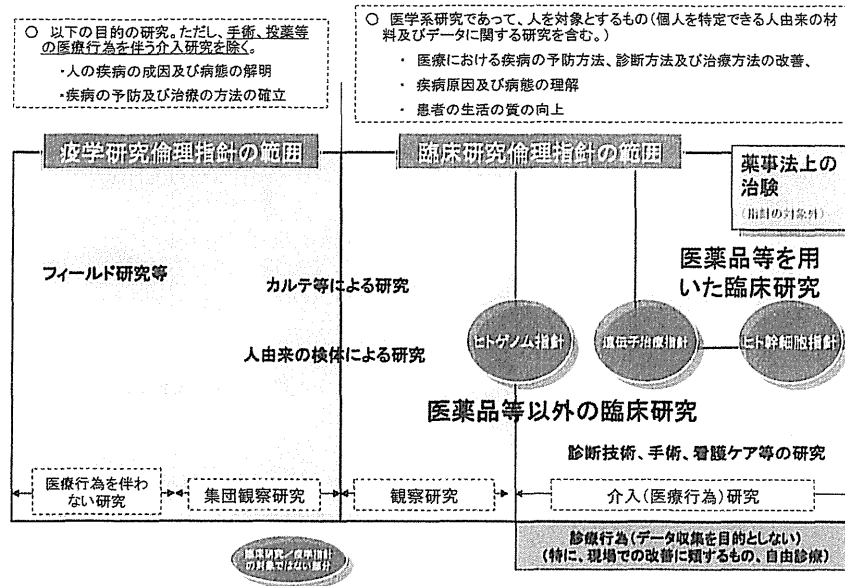
参照：厚生労働研究に関する指針

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>

は個々の研究がどの指針に該当するか判断し実施する。しかし、臨床研究指針および「疫学研究に関する倫理指針³⁾」(以下、疫学研究指針と略す)は重複している範囲もあり、どちらの指針に該当するか判断に迷う場合がある。今回の倫理指針改正では、その適用範囲がある程度明確化された(図1)。要点は、①臨床研究指針は疫学研究指針対象の臨床研究は適応にならないことが原則である、②観察研究には、疫学研究指針だけでなく臨床研究指針に該当する研究もある。ただし、観察研究では両指針の規定はほぼ同じ内容であり研究者の責務も実質同様である。

その他、倫理審査委員会に付議を必要としない臨床研究(表2)【第2 3(4)】や迅速審査が可能な臨床研究(表3)【第3 (9)】も明記された。具体的には、付議を必要としない臨床研究は、多くのアン

Tomokazu Awaya, Yoshiiku Kawakami, Miho Kameda, Yongxin Shen, Akiko Kanemitsu, Miyuki Kichiji, Shigenobu Kajihara, Hiroaki Ikeda, Junko Tanaka, Kenji Kihira, Kazuaki Chayama: Management of the revised ethical guideline for a clinical study. Hiroshima University Hospital Clinical Research Center.
 広島大学病院臨床研究部



厚生労働省資料www.mhlw.go.jp/shingi/2008/04/dl/s0423-10g.pdf

図 1 臨床研究からみた各指針の範囲のイメージ

表 2 倫理委員会に付議不要の研究

<p>・あらかじめ指名する者が倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した研究</p> <p>① ア～エ全ての要件を満たす研究</p> <p>ア 他の機関で連結可能匿名化された情報の収集、無記名調査、個人情報を取り扱わないもの</p> <p>イ 人体から採取された試料などを用いないもの</p> <p>ウ 観察研究であって、人体への負担を伴わないもの</p> <p>エ 被験者の意思に回答が委ねられている調査で、質問内容により被験者の心理的苦痛をもたらすことが想定されないもの</p> <p>② 所属する機関内の診療情報を用いて、専ら集計、単純な統計処理などを行う研究</p> <p>・次に項の規定を含む契約に基づき、データの集計または統計処理のみを受託する場合</p> <p>ア データの安全管理, イ 守秘義務</p>
--

表 3 迅速審査が可能な研究

<p>研究計画の軽微な変更</p> <p>共同研究で既に主たる研究機関で倫理審査委員会の承認を受けた臨床研究</p> <p>被験者に対して最小限の危険を超える危険を含まない臨床研究計画</p>
--

ケート調査や単施設のカルテ調査が該当する。迅速審査可能な臨床研究はほかの施設で承認済みの多施設共同研究が該当する。

広島大学病院では、研究者は簡便化したフローチャート(図2)を参照にどの倫理指針に該当するか判断し、迷う場合は臨床研究部へ相談する。判断

疫学研究を除くことから始めましょう

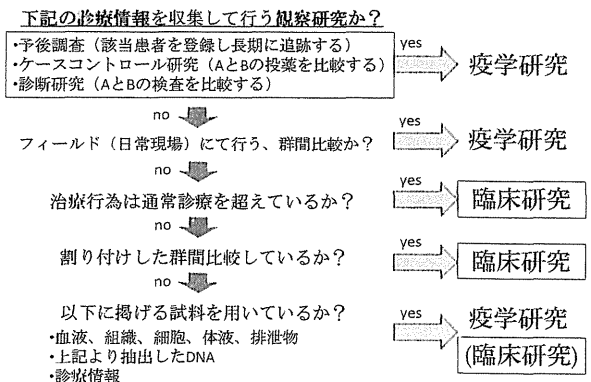


図 2 対応指針へのフローチャート (広島大学病院版)

の相違がないように、最終的には該当する倫理指針を臨床研究部で判別している。

倫理指針によって求められる内容は異なるため、該当する倫理指針を判断することは重要である。すべての臨床研究を臨床研究指針に適用してはいけない。例えば疫学研究指針に該当する研究であれば、臨床研究補償保険や研究計画の事前公開は義務ではない。不要な責務を研究者に押しつけ研究の妨げとなれば本末転倒である。

II. 「臨床研究に関する倫理指針」の改正の要点

あらたに課された責務の中で、研究者に大きく関わる改正点を記載した。その詳細やほかの改正点に

については局長通知⁴⁾ や新旧対照表⁵⁾ を参照いただきたい。

1) 教育受講義務【第 2 1(6)】、【第 2 3(12)】

研究者は臨床研究に関する倫理やその他必要な知識について教育を受け、臨床研究機関の長はその教育機会を確保する必要がある。講習内容については、局長通知⁴⁾ にインターネットを利用した e-learning のサイトが参考として記載されている。その一つ厚生労働省研究班の臨床研究教育サイト Introduction to Clinical Research web⁶⁾ (以下 ICRweb と略す) は倫理以外にも臨床研究を実施する際に必要な最低限の知識を得ることを目的としたサイトである。このサイトでは登録すればいつでもインターネット上のテキストを利用して無料で学習できる。初級編の受講後に、インターネット上の総合テストで 80% 以上正解すると、研究代表者の名前で修了証が発行される。

広島大学病院臨床研究部では、①臨床研究セミナー受講 (研究者全員)、② e-learning: ICRweb⁶⁾ 初級編の修了証提出 (研究者 1 名以上) を義務づけた。①臨床研究セミナーは、昨年 4 月、5 月に複数回実施し約 1,000 人が受講した。本年度も継続的に開催している。このセミナーを受講していないと、広島大学病院では臨床研究には原則参加できない。一方、② e-learning を受講することで臨床研究の知識を得た研究者を 1 名以上加えて臨床研究を遂行することができる。

2) 健康被害に対する補償【第 2 2(1)】、【第 3 2(1)】

研究者にとって負担の大きい改正点である。健康被害の補償のために医薬品・医療機器を評価する介入研究は「保険その他必要な措置」を講じることが臨床研究指針に明記された。そのため大手保険会社数社が「補償金」を担保する臨床研究補償保険を取り扱い始めた。補償措置については各保険会社で判断し発動する。なお、この項で説明する補償は賠償とは異なり、日本医師会などの医師賠償責任保険では賄えないことには注意いただきたい。

具体的には図 3 にまとめた。まず、医薬品・医療機器を評価する介入研究では、各保険会社に臨床研究補償保険の見積を原則依頼し加入する。しかし、補償保険を設定できない場合は、次善策として「医療費」(治療にかかった費用のうち、被験者が支払った自己負担分)あるいは「医療手当」(医療費以外の

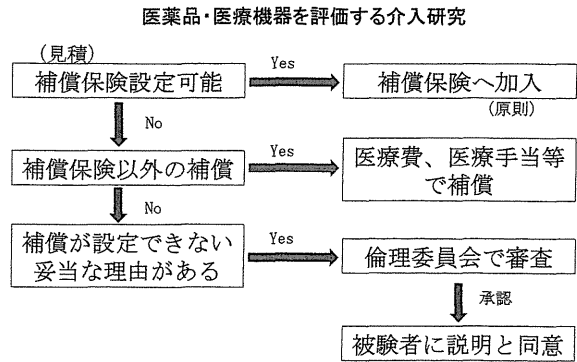


図 3 臨床研究における補償の方策

負担に対して支払う定額の補償)を支給する補償措置を講じる。それらも不可能な場合は、補償が困難である理由を付して倫理審査委員会で審査を受け、被験者に補償がない旨を説明し同意を得ることとなる。例えば、補償保険対象外である抗癌剤や血液製剤などは保険の設定ができない。その際は「医療費」や「医療手当」を準備することを考慮するが、健康被害の発生が多いため経済的側面から研究実施の支障となり、補償の設定が困難である。

広島大学病院では、抗癌剤や免疫抑制剤のような医薬品副作用被害救済制度⁷⁾の対象除外医薬品⁸⁾に該当する場合は、補償保険の見積を依頼していない。それ以外の医薬品、医療機器を評価するすべての介入研究では 4 社の損保会社へ見積を依頼する。保険設定されれば各研究責任者が保険会社を選択し保険金を支払い加入する。上記の手続きは臨床研究部で支援している。

倫理指針改正後、補償保険見積の件数も蓄積されてきた。広島大学病院での経験では、1 研究あたり約 3 万円～260 万円、1 症例あたり約 900 円～10 万円と研究内容、保険会社によって大きく異なる。各保険会社でばらつきはあるが、保険適応内の内服薬の臨床研究であれば 1 症例あたり 1,000 円前後に落ち着きつつある。

その他、臨床研究補償保険に関して、研究者に留意していただきたい点を以下に記す。

- ・指針上「保険その他必要な措置」を要するのは、医薬品、医療機器を評価する介入研究であり、医療技術 (手術など) は義務ではない。
- ・医薬品医療機器総合機構の副作用被害救済制度⁷⁾で補償される医薬品であっても、介入研究であれば臨床研究補償保険などの補償措置を講ずる。
- ・多施設共同臨床研究では、すべての研究施設が原

則同じ補償内容となる (研究責任施設で共同研究施設の保険もまとめて加入することが可能)。

3) 研究計画の事前公開【第 2 2 (5)】、【第 2 3 (13)】

医学研究の倫理的原則であるヘルシンキ宣言⁹⁾で「すべての臨床試験は、最初の被験者を募集する前に、一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない」と事前公開を求めている。また、JAMA、The Lancet や New England Journal of Medicine など主要医学雑誌が加盟する医学雑誌編集者国際委員会が、臨床研究の実施と報告の透明性を高めるため、2004 年に臨床試験計画を公的なウェブサイトに登録し公開することを提唱した。ほかの医学雑誌もこの声明を支持し、試験開始前に公開していないと論文を受理しない雑誌が増えている。

このような経緯を経て今回の改正で、侵襲性を有する介入試験は臨床研究開始前に、国立大学附属病院院長会議 (UMIN)、日本医薬情報センター (JAPIC) または日本医師会 (JMACCT) が設置したデータベースのいずれかに登録し公開することを課せられた。英語および日本語の記載が必要である臨床研究計画の登録は繁雑であるが、倫理委員会承認後から臨床研究開始前の短い期間に公開する必要がある。

広島大学病院では、研究者は倫理委員会申請前に臨床研究計画を UMIN 臨床試験登録¹⁰⁾ (UMIN-CTR) へ仮登録を行う。仮登録とは、臨床研究計画を登録できるが非公開であり、内容の変更が可能な状態である。仮登録することで倫理委員会承認後すぐに公開することができる。臨床研究部では登録方法が示されているウェブサイト^{11), 12)} を提示し、仮登録の支援や確認をしている。

4) 重篤な有害事象・不具合の報告

有害事象の定義を表 4 に示した。重篤な有害事象などの報告については、以前の倫理指針でも規定されていたがさらに厳密になった。図 4 へ対応をまとめた。重篤な有害事象や不具合を知った場合には臨床研究機関の長に直ちに通知し【第 2 2 (8)】、臨床研究機関の長は速やかに対応する【第 2 3 (8)】。また、侵襲性のある介入で予期しない重篤な有害事象や不具合は厚生労働大臣に報告する【第 2 3 (9)】。多施設共同研究では共同研究施設にも周知する【第 2 2 (10)】【第 2 3 (8)】。以上の対応を、研究者や研究施設が把握し対応する必要がある。

広島大学病院では、重篤な有害事象の報告書を作

表 4 有害事象の定義

有害事象	被験者に生じたあらゆる好ましくない診療上のできごと 医薬品との因果関係の有無は問わない
重篤な有害事象 (直ちに報告)	有害事象のうち下記に該当するもの ・ 死にいたるもの ・ 生命を脅かすもの ・ 治療のため入院または入院期間の延長が必要なもの ・ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの ・ 先天異常を来すもの
予期しない重篤な有害事象 (厚生労働大臣に報告)	重篤な有害事象のうち、添付文書などを参考に判断

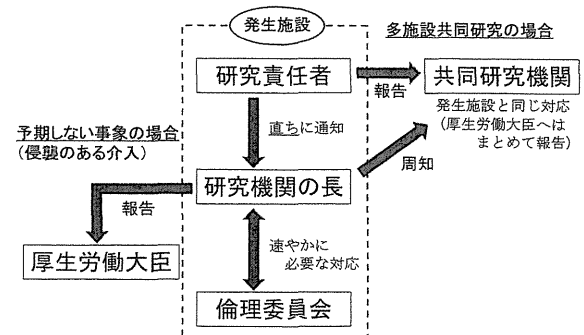


図 4 重篤な有害事象・不具合の発生状況

成し、研究者に直ちに報告するよう臨床研究セミナーで啓発した。有害事象の発生を把握できるのは研究者しかいないため、有害事象報告は自主性に任せることとなるが、臨床研究部で年に 1 回いくつかの臨床研究を点検し調査する予定である。なお、実施中の臨床研究がこの指針に適合しているか点検、評価することも臨床研究機関の長の責務として新たに記載されている【第 2 3 (10)】。

5) 臨床研究の進捗状況・終了の報告【第 2 2 (9)】

臨床研究の進捗状況や有害事象の発生状況などを年に 1 回臨床研究機関の長に報告することが規定された。

広島大学病院では、終了した臨床研究は研究結果の概要とともに報告される。また、臨床研究部では実施中の臨床研究を年度末に調査している。

6) 利益相反の管理

利益相反は、数年前に抗インフルエンザ薬の国の副作用調査で、調査委員が関係する企業から寄附金

を受けていたことで、マスコミに取り上げられ注目された。臨床研究はしばしば企業や財団からの寄附金などで実施される。医学研究の発展には企業との連携が必要で、国もその産学連携を推奨している。一方で、産学連携を進めた場合、患者利益のために実施されるはずの臨床研究が、企業の利益優先のために公正に行われない可能性がある。このように患者と企業や研究者との間に利害の衝突がある状態を「利益相反」という。透明性、信頼性の高い臨床研究のためには、利益相反を適切に管理する必要がある。

臨床研究指針では、利害の衝突について被験者に説明することが求められ【第 4 1 (1)】、「細則」にはガイドラインおよび指針に留意することが記載されている。例えば「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン¹³⁾」では、利益相反に関する文書化された「利益相反ポリシー」を策定し管理体制の構築を求めている。

広島大学病院では上記のガイドラインに則り、「広島大学臨床研究に係る利益相反管理に関する規則」および「広島大学における臨床研究に係る利益相反ポリシー」を策定した。また、弁護士、公認会計士の外部有識者も含めた臨床研究利益相反委員会を立ち上げた。臨床研究実施者は、臨床研究計画ごとに株式や受託研究、寄附金などの状況を記載した自己申告書をその委員会に提出し審査および助言を受ける。利益相反委員会はその結果を当該倫理委員会に報告する。以上の手続きを経て適正に管理するよう努めている。

Ⅲ. 広島大学病院での臨床研究指針への対応

臨床研究指針のさまざまな責務を遵守するために、臨床研究部では図 5 の流れに従い支援している。広

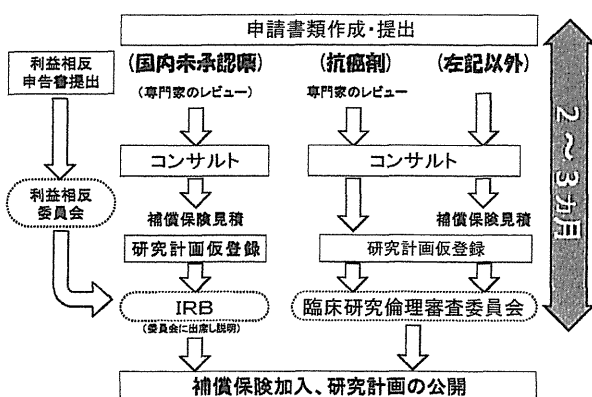


図 5 広島大学病院での臨床研究申請後の流れ

島大学病院が研究代表施設で臨床研究を実施する場合は、臨床研究部 HP¹⁴⁾ 上に掲載している見本を参照に実施計画書、同意文書などの申請書類が作成される。申請書類提出後は臨床研究部で内容を精査し、臨床研究の代表者と30分～1時間程度の対面助言を「コンサルト」と称して行っている。コンサルトは、臨床研究部で医師、CRC (Clinical Research Coordinator)、データマネージャー、統計担当者のチームを組んで、臨床研究の代表者に対面で協議している。主な内容は、実施計画書の改善や臨床研究倫理指針遵守の助言であり、研究の支援が目的である。コンサルトの後には実施計画書を確定し臨床研究補償保険の見積を依頼する。このような手続きのため書類提出から倫理委員会まで2～3カ月要することが多いが、倫理委員会では円滑に審査される。

コンサルトでしばしば問題となるのが多施設共同研究である。その問題点をいくつか記す。

- ・すべての施設で同一の臨床研究を行うはずであるが、施設によって実施計画書の内容が異なっている。
- ・看護ケアや栄養指導、理学療法の臨床研究では臨床研究指針に則っていない。
- ・倫理委員会に付議を要しないようなアンケート調査にもさまざまな責務を課す施設がある。
- ・疫学研究指針に該当する観察研究にも補償保険などの不要な責務を課す施設がある。
- ・臨床研究補償保険が必要であるのに研究代表施設で加入していない。

このような場合、臨床研究部ではその施設へ研究者を通じて問い合わせている。多施設共同研究に参加する施設や研究者は倫理指針の内容を十分把握しないと混乱を招くこととなる。

最 後 に

今回の臨床研究指針の改正で、研究者や医療施設の負担が増大したことから、臨床研究の萎縮につながるという意見がある。一方で、欧米では既に自主臨床試験も治験と同様に、臨床研究指針よりも厳格なGCP基準で施行されていることから、今回の改正は海外の基準に近づいただけという意見もある。今後、臨床研究は多国間で実施されることが多くなるため、近い将来に海外と同様なGCP基準となる可能性も否定できない。臨床研究指針の見直しは5年ごとであるが、倫理の遵守は被験者の保護だけでなく

研究者の立場を守ることにともなるため、まずはこの臨床研究指針への対応が望まれる。

文 献

- 1) 厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>
- 2) 厚生労働省：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
http://www.pmda.go.jp/ich/e/e6_97_3_27.htm
- 3) 厚生労働省：疫学研究に関する倫理指針
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>
- 4) 臨床研究に関する倫理指針等について（局長通知）
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shikou.pdf>
- 5) 臨床研究に関する倫理指針（新旧対照表）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0723-5f.pdf>
- 6) 国立がんセンター：ICRweb
<http://www.icrweb.jp/icr/>
- 7) 医薬品医療機器総合機構：医薬品副作用被害救済制度
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help.html>
- 8) 医薬品医療機器総合機構：医薬品副作用被害救済制度の対象除外医薬品
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai/help/taisyou.html>
- 9) 日本医師会：ヘルシンキ宣言
http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
- 10) 大学病院医療情報ネットワーク UMIN-CTR
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
- 11) UMIN-CTR への登録手順の概略
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/dl/s0522-3f.pdf>
- 12) UMIN 臨床試験登録（例）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/dl/s0522-3g.pdf>
- 13) 臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/dl/s0628-16h.pdf>
- 14) 広島大学病院：臨床研究部 HP
http://home.hiroshima-u.ac.jp/hugcp/doctor/clinical_manual_new.html

(受付 2010-8-30)

[座談会] ウイルス肝炎

肝炎ウイルス感染の現状と新しい治療法

肝炎ウイルス感染の現状／肝炎治療の現状／肝炎の新しい治療法

■出席者■ (発言順)

(司会) 井廻道夫 いまわり みちお：昭和大学医学部内科学講座 消化器内科学部門
 田中純子 たなか じゅんこ：広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学
 熊田博光 くまだ ひろみつ：虎の門病院 肝臓内科
 小池和彦 こいけ かずひこ：東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学



左から 小池和彦・井廻道夫・熊田博光・田中純子の各氏

2010年5月31日(月)・東京

肝炎ウイルス感染の現状

■疫学調査から

井廻 日常診療におけるウイルス肝炎の主な治療対象は、B型およびC型の慢性ウイルス肝炎ですので、本日はそれらを中心にお話をうかがいます。

田中純子先生、肝炎ウイルス感染の現状と今後の予想について、お願いしたいと思います。

田中 現状については、感染率や感染者数の話になると思います。もし仮に、日本人約1億2千万人を採血して調べることができれば、感染率や地域差は明らかになります。しかし、現実的には、ある集団における感染率などの値から日本全体の値を推測することになります。

現在、把握可能な感染率としては2つあります。1つは、輸血用血液の安全性確保のために行われている日本赤十字社のスクリーニング検査により得られた資料です。もう1つは、老人保健法により住民健診受診者を対象に2002年から行われた肝炎ウイルス検査の成績です。

前者の資料、すなわち、1995～2000年の初回供血者約380万人の資料から明らかになったことは、C型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性率は、年齢が若い集団では低く、年齢が高い集団では高い値を示すということです。地域別にみると、HCV抗体陽性率が高いのは西日本を中心とした地域ですが、いずれの地域でも年齢が高くなるに従い高いHCV抗体陽性率を示すという傾向が認められています。一方、後者、住民健診による約800万人の成績を解析すると、年



井廻道夫 氏

年齢にみた HCV キャリア率については供血者集団と同様の傾向が認められます。

B 型肝炎ウイルス (HBV) についても同様に、初回供血者集団の年齢と地域別 HBV キャリア率、HBs 抗原陽性率をみると、1945 年生まれ、2005 年時点で 60 歳あたりをピークとし、その前後でやや低く、年齢が低くなるとより低い値を示しました。いずれの地域にも同様の傾向がみられています。ただ、B 型のキャリア率には地域差があって、北海道地域と九州地域でやや高い値を示します。

初回供血者集団と肝炎ウイルス検診受診者集団の、2 つの大規模集団から年齢と地域別の感染率について、同傾向の結果が得られましたので、日本全体集団においてもほぼ同様であることが推測されます。

井廻 B 型は 120 万～150 万人、C 型が 150 万～200 万人と言われていて、かなり幅が広いのですが、患者さんを含めるといかがでしょうか。

田中 キャリア数の推計値に患者さんの数を含めることはなかなか困難です。通常、献血をする人は、自覚症状がなく、自分は健康と思っている場合が多いと思います。その人たちが、「あなたは肝炎ウイルスに感染していました」と通知を受けるわけですから、献血者集団における

感染率は、自覚症状がないまま社会に潜在している率と考えられます。1995～2000 年の初回供血者のデータをもとに推計した場合、自覚症状がないまま社会に潜在しているキャリアと思われる数は、15～64 歳の年齢層では、B 型で約 97 万人、C 型で約 88 万人となりました。井廻先生がおっしゃった数字は、15～64 歳の年齢層の、上下の年齢層のキャリア数と患者数を含めたものと思います。

患者数を含めるとなると、医療機関での外来受診者、入院患者などを加える必要があります。

患者数を知るには患者調査を利用する方法があります。患者調査は、無作為抽出された病院、一般診療所などにおいて、1 年の決められた数日のうち 1 日を選び、入院と外来の患者数を調査するものです。この日に得られた入院と外来患者数と、疾患ごとに計算した平均診療間隔と、決められた数値 (調整係数) をもとに総患者数が算出されます。たとえば、慢性肝炎では平均診療間隔が何日、肺癌では何日というようにして、総患者数を推計します。実態とどの程度合致しているかについての厳密な信頼性の評価は行われていません。

井廻 たしかに全例の登録ではありませんね。そこを勘案して、さまざまな人がいろいろと推計していますが、明らかなのは年齢別のキャリア率だけということですね。

田中 2000～2005 年の初回供血者の資料を用いて再推計したところ、特に、C 型のキャリア率は低下しています。1995 年以降、手術時など検査の機会が増加したり、住民健診が実施されたりしたことで、感染していることがわかり、その人たちは献血には行かないと考えられます。患者さん以外の、自覚症状がないまま社会に潜在しているキャリアは以前の推計値より少なくなってきたと思います。

井廻 今後の予想は、いかがでしょうか。

田中 今後のキャリア数の予想は、新規感染率

(新規発生率)をみないとわかりません。現在、わかっているのは、一般集団と考えられる献血者集団の新規感染率と、ハイリスク集団のひとつとされる透析医療施設での新規感染率です。2つの集団での HCV の新規感染率は、 10^2 倍違います。ハイリスク集団と比べ、一般、供血者集団の新規感染率は C 型も B 型も低い値です。
井廻 将来的には減っていくだろうと、予想できますか。

田中 一般集団では、減少しそうです。ですが、ハイリスク集団では引き続き感染予防対策は必要ですし、欧米型タイプ genotype A の B 型肝炎ウイルスでは、感染後の慢性化率が高いと言われていることから、新規感染動向の疫学的観察や把握は今後も継続していく必要があると思っています。

■一基幹病院から

井廻 B 型の新規患者は、熊田博光先生、虎の門病院は多いですね。

熊田 当院で新規患者が多かった最大の理由は、家族採血を徹底的に行ったからです。B 型患者の平均では、家族を調べると 1.8 倍の人がキャリアであることがわかりました。ただ、あくまでも推定ですが、虎の門病院は約 5500 人で、全国の約 0.5%とされています。単純に 200 倍すると、患者とキャリアを合わせて約 110 万人という計算になります。

井廻 C 型では、どうなりますか。

熊田 C 型肝炎の患者さんはかなり散在しています。虎の門病院は全国の約 0.3%と推定すると、7000 人の 300 倍、約 210 万人となります。

井廻 新規の患者さんはどうですか。

熊田 B 型について注目すべきは、新規の genotype A の急性肝炎が急増しました。その話が伝わったせいか、このところ genotype A の急性肝炎が少し減っている印象があります。それ以外の B 型の genotype は、これまでの家系で



田中純子 氏

フォローしていた人の知り合いや親戚などで増加しているだけで、それほど増えているとは思えません。

井廻 C 型は、血液製剤の検査により急減しました。残りのリスクは、針など、使い捨てすべき器具を不正再利用することなどですね。

熊田 C 型で多いのは慢性腎炎の系統が多く、散発的に現れるのが何かの医療行為を受けた可能性のある人です。エビデンスはありませんが、HCV 抗体がマイナスで何もなかった人が、不衛生な手術などから感染することが次に多くなってくると思います。

田中 男女別に新規感染率をみると、有意差はありませんが、C 型については、50 代、60 代の女性にやや高い傾向がありました。どういうルートで新規感染するのかということには、疑問をもちました。

井廻 広い意味での医療行為を受けた、ということでしょうか。以前、眉の刺青から感染した女性を経験しました。



小池和彦 氏

肝炎治療の現状

■セロコンバージョンへの配慮

井廻 B型肝炎の場合、大多数はセロコンバージョンして慢性肝炎、肝硬変という道をたどりません。それでも10~15%は慢性化してしまうことがあります。そういう人たちに対する治療の現状を、小池和彦先生のほうからご説明いただけますか。

小池 B型の慢性感染を念頭に置き、その治療についてお話しします。B型肝炎ウイルスがC型肝炎ウイルスと決定的に異なるのは、一度感染すると排除できないことです。

また、治療では、セロコンバージョン、つまり自然にウイルスが減り、安定化して無症候性キャリアとなる人が多いことに留意する必要があります。この率は80~90%とされています。言い換えれば、約15%の人は慢性肝炎が持続しますが、残りの人は、抗ウイルス薬などを使用しなくても自然に落ち着くわけです。ですから、治療が不要な人には治療をしないということが前提になります。

薬物治療において、今まではインターフェロン(IFN)という非特異的な抗ウイルス薬しか使用できませんでしたが、この数年間で特異的

な抗ウイルス薬が使えるようになりました。最近、C型も含めてDAA(directly acting antivirals)とよばれるようになりましたが、日本ではB型肝炎に対して3種類の逆転写酵素阻害薬が使用できます。ラミブジンが最初で、次にアデホビル、それからエンテカビルが出ました。ラミブジンは、劇症肝炎や肝硬変で今まで救えなかった患者を救えるようになり、非常に意義がある薬剤でしたが、耐性をつくりやすいという難点があります。エンテカビルが、この3薬のなかでは抗ウイルス効果が高く、かつ耐性が比較的できにくいという理由から、現状では第一選択薬と考えられています。

ただ、長期使用は、今のところせいぜい5年までです。10年、20年と使った場合にどうなるか。耐性が徐々に出てくるとは思いますが、未知の領域であると言えます。

井廻 ラミブジンは核酸アナログのL体なので、ヒトが利用できないため、催奇形性はないとされています。アデホビルもエンテカビルも、同様に考えてよろしいでしょうか。

小池 催奇形性は、エンテカビルではまだ不明です。動物実験では大丈夫だとされましたが、ラミブジンほどには歴史がありません。

■有効性の個人差

井廻 薬剤の有効性には個人差がありますが、そのあたりをご説明いただけますか。

熊田 ひと昔前までは、e抗原が消えてe抗体にセロコンバージョンして、かつALT正常が持続すれば、治療目標を達成できたとされていました。日本には、かつては2タイプ、今ではgenotypeのBが2種類ありますが、Bのタイプは自然にe抗原が消えやすく、全体の2割を占めています。一方、genotype Cは、Bと比較してセロコンバージョンしにくいです。海外種であるgenotype Aもセロコンバージョン率が低いとされています。

ところが、肝臓癌をみると、約7割はe抗原陰性で、e抗原陽性の肝臓癌は3割に過ぎません。そうすると、e抗原が消えただけでは不十分だということになり、マーカーとしてDNAポリメラーゼが登場してきました。現在、感度の良いものがHBV DNAで、Real Time PCR法です。最近では3つの要素、e抗原が陰性化すること、AST、ALTが正常化すること、HBV DNAが低値で5 log以下であることが達成できれば、進行が止まると考えられています。その状態が治療目標となっています。

井廻 e抗原と、HBV DNA値は必ずしも並行しないということですか。

熊田 ええ、必ずしも並行しません。たしかに、e抗原陽性のほうがHBV DNAは多いし、e抗原陰性のほうがHBV DNAは少ないのですが、なかにはe抗原陰性でもHBV DNAが高い人がいて、予後が非常に悪いことが知られています。

男女別でみると、genotype Bは女性のほうが明らかに多いです。性差の大きな原因のひとつは出産です。出産後、e抗原からe抗体にセロコンバージョンする例が多数みられること、月経の状況によってホルモンバランスの崩れが起こる人がセロコンバージョンしやすいことが、以前から言われています。さらに、栄養状態が良い人ほどセロコンバージョンしやすいことがわかっています。e抗原からe抗体に変わる年齢は、先進国ほど早いことが知られています。

井廻 B型肝炎ウイルスが自然に減少しない人については、エンテカビルの使用で、ほとんどコントロールできるのでしょうか。

熊田 現時点のわが国のデータで明らかになっているのは3年目までで、耐性株が出る頻度は1~2%、3%以下です。その頻度はラミブジンもアデホビルも3年目以降に増加しますから、3剤のなかではエンテカビルが最も低いという理由から第一選択薬になっています。今後、4



熊田博光 氏

年目、5年目、さらに10年といったデータをきちんと観察しなければいけません。

井廻 エンテカビルにも耐性が出てきた場合を想定して、新しい治療戦略を用意しておかなければいけませんね。

熊田 いま世界で使われ日本で使用されていないのはテノホビルなので、新しい治療戦略となる可能性があります。ただ、日本ではすでにHIVの治療薬になっています。少数例の多剤耐性、つまりラミブジン、アデホビル、エンテカビルの耐性株が出た人にテノホビルを使うと、現状では非常に有効です。交叉耐性で説明すると、その3剤すべてに変異が起きても、テノホビルは変異の場所が異なっています。今のところ、テノホビルが有効なことは、少数例ですが、報告されています。

井廻 テノホビルを、日本で使われているということですか。

熊田 当院では、核酸アナログが1500例程度に使われていますが、その3剤でどうにもならないというのはたった2例でした。この2例がテノホビルの使用で治まっていますから、そう多くはありません。

井廻 HIVのようにカクテル、初めから多剤併用を行う必要はないのでしょうか。

小池 B型肝炎ウイルスは非常にシンプルなウ

イルスで、ターゲットになるところは逆転写酵素くらいしかありません。そのため、カクテルで、プロテアーゼ阻害薬などの機序の違うものを組み合わせることができないのです。

井廻 そうですか。ポリメラーゼ阻害薬しかないのですね。あとは免疫療法ですか。

小池 ペグ IFN が使えるようになると、どういう位置付けになりますか。

熊田 現在、ペグ IFN α -2a の治験が行われていて、その結果をみると、従来の IFN と治療効果にそれほど差がありませんでした。ただ、期間が1年になると、治療効果は従来の6か月よりもはるかに良いことがはっきりしてきます。将来的には、使い勝手の良いペグ IFN を1年間使うことが、IFN 療法のメインになるだろうと思います。

井廻 今後は若年者、そして e 抗原陽性例、e 抗体陽性例の両方にペグ IFN が使えるようになると、そのメリットは大きいですね。

■個人差の評価

井廻 C 型肝炎のほうはいかがでしょうか。

熊田 IFN は 1992 年 2 月に保険適応になり、C 型肝炎と思われる人はほとんど治癒が可能だとされましたが、その時点で治癒は 30% 程度で、残りの 70% が治りませんでした。

治りやすいかどうかは、日本ではグループ 1 型が治りにくく、2 型が治りやすいことがわかっています。さらにウイルス量が多い人は治りにくく、少ない人は治りやすいことが判明しました。その結果、治りにくい人はグループ 1 のウイルス量が多い人で、それ以外の患者が IFN 単独で治療が行われたという実態があります。

2004 年にリバビリン併用療法と、ペグ IFN とリバビリンの併用療法が使用できるようになりました。そこで難治性の 1 型高ウイルス量に対して、ペグ IFN とリバビリンの 48 週間投与

が、日本のスタンダード、そして世界のスタンダードになりました。2009 年ころから 72 週行くと、さらに有効なことが明らかになっています。医療費助成も含めて、日本では高ウイルス量にはペグ IFN とリバビリンの併用、低ウイルス量には IFN 単独というのが、現状の治療法だと思います。

小池 最近のゲノムワイド関連解析によりある遺伝子が見つかり、話がかなり変わりました。歴史的には、ウイルスの遺伝子型 1 と 2 で大きく違ってきます。日本の場合、1 が 7 割、2 が 3 割です。2 型のほうは、現状の治療法で 9 割近い人のウイルスの排除ができます。1 型の場合、低ウイルス量までいくと、100k です。

熊田 100k、5 log 以下ですね。

小池 5 log 以下ですと、やはり同様の 9 割近い排除率がありますが、問題は残った 1 型の高ウイルス量の人たちをどう治療するか、どういう人たちが効きやすいか。それらが、いまの解析の焦点になっています。

宿主側因子としては年齢、性別、つまり若い人ほど効きやすく、男性のほうが効きやすいことがわかっています。そして、肝組織の線維化の進んでいる人には効きにくく、軽い人には効きやすいことが明らかになっています。

ウイルス側の因子としては、山梨大学の榎本信幸先生が発見された IFN 感受性遺伝子 (HCV RNA 1b NS5A ISDR) と、熊田先生の HCV コア遺伝子変異 (コドン 70 および 91 番変異) などが知られていて、それぞれ特徴があります。NS5A ISDR は治療が有効な人を、コア遺伝子変異 70 は治療が無効な人を選び出せるという利点があります。

最近では、インターロイキン (IL)-28B という IFN λ の近傍遺伝子の遺伝子多型 (SNPs) によって、効きにくきを選別できます。SNPs でメジャーなタイプとマイナーなタイプとを分けると、メジャーなタイプはかなり有効だけれども、

マイナーなタイプは治療抵抗性です。

幸い日本の場合には、IL-28B について、だいたい 8 割がメジャーなタイプのほうで、効きやすいタイプのほうが多いのです。

また、IL-28B によりマイナーなタイプで効きにくいと判定された人のなかで、さらにコア遺伝子 70 番変異により効きやすいタイプかどうかをみると、両方とも効きにくいタイプとされた人では治療効果がきわめて低いことが、明らかになりつつあります。

肝炎の新しい治療法

井廻 問題は、種々の因子がわかってくると、それを乗り越え治療成績を上げる方法を考えださなければならないということです。次の治療法として、どういうものがあるのでしょうか。

熊田 それは、ペグ IFN とリバビリンの併用療法を超えるにはどうしたらよいかということになり、最も早く登場すると思われるのがプロテアーゼ阻害薬系で、数種類あります。なかでもテラプレビルが、世界では 2010 年 4 月に、日本では 9 月に治験が終わります。初使用の人では 75% の人が治り、ペグ IFN とリバビリンで再燃した人では 90% が治癒します。まったくウイルス反応がなかった人でも、30~35% の人が 24 週、これまでの 1 年~1 年半ではなくて、半年の治療期間で治癒が見込めるとのことです。

そのほかに海外では、NS5A 阻害薬、ポリメラーゼ阻害薬などが治験を終了あるいは治験中です。今後、これらが次々と世に出てくると考えられます。

井廻 その場合、効果の個人差はどうなるのでしょうか。

熊田 ペグ IFN とリバビリン、ポリメラーゼ阻害薬の 3 剤併用療法でみてみると、IL-28 のメ

ジャーアレル、つまり、治りやすいほうの人は約 9 割が治ります。一方、治りにくい人でも、30~40% が治ってきます。ただ、治りにくいマイナーアレルのほうで、なおかつコア 70 番に変異があり治りにくいタイプの 2 つが集まると、きわめて悪く、10% しか治りません。

治療がどんどん進歩していくに従って、治りやすい人はより治りやすくなります。治りにくい 1 群だけが残り、今度はそれに対してどうするかという議論になります。今の IFN α 、IFN β では、IL-28 のマイナーアレルのところはある程度限界があるのではないかと、そうすると IFN 入という、新しいところをターゲットにした IFN が必要になってくるのではないかと思います。

井廻 ペグ IFN・リバビリンなしの、それこそ先ほどの DAA だけの治療法の可能性というのはどうでしょうか。

熊田 可能性は残されていると思います。実際に、NS3 阻害薬と NS5A の阻害薬の治験が、海外、日本で開始されています。

ただ海外は、残念ながら 2 つの会社が開始しましたが、これら 2 剤だけでは 3~4 割ではないかと予測され、特にマイナーアレルのほうが多い場所では 2 剤だけでは十分な治療効果が得られないだろうという中間報告が出されたため、海外は内服薬どうしの治験を中止して、3 剤、4 剤という方向に流れています。日本はマイナーアレルが少ないので、2 剤の治験が続行されています。

井廻 日本では、マイナーアレルが少ないから、2 剤でいける可能性はありますね。

熊田 海外と日本では、将来、治療法が異なる可能性があります。

田中 また、日本の場合、高齢者のキャリア数が多いため、問題になりますね。

熊田 日本は、特に高齢者をどう治療するかということが課題になっています。なんとか内服

でいければという期待があります。まだパイロット試験の段階なのでわかりませんが、パイロットを20例やっているのは、ペグIFN・リバビリン無効例と、ペグIFN・リバビリンが対象にならない人、つまり高齢者なのです。そういう人たちへの治験を実施していますが、結果はまだ予想できません。

井廻 本日は、B型肝炎とC型肝炎のウイルス感染の現状をお話いただきました。今後、患者数は少なくなると思われそうですが、治療しなければいけない患者さんは依然として多数残っているという状況です。

B型肝炎に関しては、治療しなくてはならない人には抗ウイルス薬の使用が必要となりま

す。ただし、長期に使用しなければなりませんので、今後出てくるIFNとの組み合わせにより、治療を途中でやめても、完全な駆除はできないまでも、ウイルス量が増えないような状況にもっていけるかどうかは課題となります。

C型肝炎に関しては、一部どうしても治療抵抗性の人が残ってしまいます。今後さらに抗ウイルス薬が出てきて、効きやすいタイプの人ほとんど100%治療できるかもしれませんが、残りの人たちをどう治療していくかというのは今後の課題ではないかと思います。有効な薬剤が開発されることを期待したいと思います。本日はありがとうございました。

平成22年9月

生物学に関する

試 験 研 究 論 叢

(第二十五集)

財団法人 両備^{てい えん}櫻園記念財団

肝発癌における鉄代謝異常と脂質代謝異常のクロストーク

平成20年度両備禮園記念財団
研究助成金による研究報告

川崎医科大学内科学(肝胆膵)

日 野 啓 輔

肝発癌における鉄代謝異常と脂質代謝異常のクロストーク

川崎医科大学内科学(肝胆脾) 日野 啓 輔

はじめに

C型慢性肝炎の病理学的特徴として肝内鉄過剰や肝細胞の脂肪化が挙げられるが、これらは肝病変進展因子あるいは肝発癌危険因子としても認識されておりC型肝炎の予後を規定する重要な病態である。鉄代謝障害についてはC型慢性肝炎患者において鉄代謝ホルモンであるヘプシジンの産生障害が報告されており¹⁾、C型肝炎ウイルス(HCV)トランスジェニックマウスやレプリコン細胞においてHCVタンパクによる活性酸素がC/EBP homology protein(CHOP)の発現亢進²⁾やhistone deacetylaseの活性亢進³⁾を介してヘプシジンの転写を抑制することが明らかにされている。一方、肝細胞の脂肪化についてはHCVコアタンパクがmicrosomal triglyceride transfer protein(MPT)活性を抑制し肝からのVLDLの分泌を抑制し⁴⁾あるいは種々の脂質合成関連分子の転写因子であるsterol regulatory element binding protein(SREBP)1cの転写を亢進して肝細胞内の中性脂肪が蓄積する⁵⁾ことが報告されている。このようにHCVによる鉄代謝異常、脂質代謝異常の分子機構が徐々に明らかにされつつあるが、生体内ではこれらの代謝異常が独立して発現しているとは考えがたく両者の病態がどのようにかかわり合っているかを明らかにすることが重要である。われわれは鉄負荷を行ったHCVトランスジェニックマウスの肝発癌過程において著明な肝細胞の脂肪蓄積を認めた⁶⁾ことから、鉄代謝異常がどのように肝脂肪化を引き起こすかについて検討した。

材 料 と 方 法

HCV全遺伝子が挿入された8週齢の雄性トランスジェニックマウス(HCV TgM)と同系、同齢、同性のC57BL/6マウス(コントロール)に通常餌(carbonyl iron 45 mg/kg餌)あるいは鉄過剰餌(carbonyl iron 225 mg/kg餌)を与える4群を設定し(I群:コントロール+通常餌, II群:HCV TgM+通常餌, III群:コントロール+鉄過剰餌, IV群:HCV TgM+鉄過剰餌)、12か月後に肝組織像, 電子顕微鏡像, 肝内の鉄濃度, 中性脂肪濃度, 各種脂質代謝関連分子の発現について検討した。肝内鉄濃度は原子吸光度により測定した。また、一部のHCV TgMは通常餌で6か月飼育後さらに6か月間鉄過剰餌とともにN-acetyl cystein(NAC)を同時投与する群としない群を

設定し、12か月後に同様の検討を行った。

結 果

1. 肝内鉄濃度と中性脂肪濃度との相関

IV群の肝内鉄濃度は $267 \pm 94 \mu\text{mg/g}$ 肝重量でI、II群に比べて有意に高値であり、多数例のC型慢性肝炎患者の肝内鉄濃度⁷⁾に匹敵した。肝内鉄濃度は4群すべてのマウスについて検討してみると肝内中性脂肪濃度と有意な正の相関を示した($r=0.63$, $P=0.002$) (図1)。

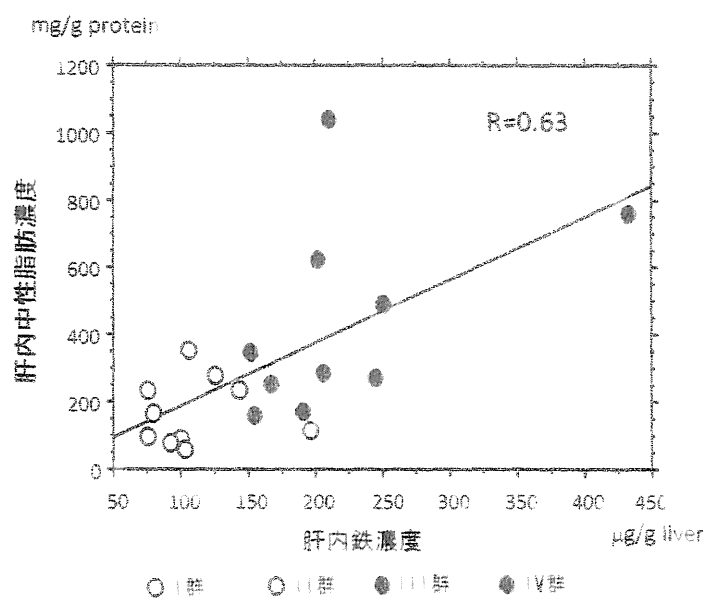


図1 肝内鉄濃度と中性脂肪濃度との相関

2. carnitine palmitoyl transferase 1 (CPT1) と sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP1) の発現

CPTはミトコンドリアにおける長鎖脂肪酸の酸化の律速酵素であり、ミトコンドリア外膜のCPT1とミトコンドリア内膜のCPT2が存在する。IV群の肝内CPT1発現量はI群のそれに比べて有意に低下していたが、CPT2発現量は差を認めなかった(図2)。われわれは以前鉄負荷HCV TgMでは *in vivo* での脂肪酸分解能が低下していることを報告しているが⁶⁾ CPT1の発現低下はこの成績と一致するものであった。一方、脂質合成に必要な種々の分子の転写を促進する転写因子であるSREBP1の発現量はIV群がI群に比べて有意に高かった。SREBP1の標的遺伝子であるfatty acid synthetase (FAS)の発現もIV群がI群に比べて有意に高かった(図2)。適当な拮