

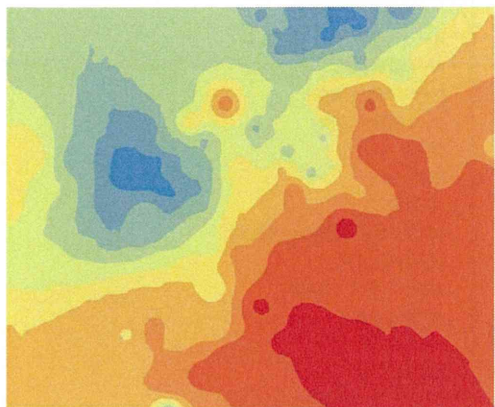


図 23 総農家数 [IDW による連続的分布表示]

表 1－1 社会経済的指標（1）

都道府県・市区町村別主要統計表（平成17年）	総人口・男女別人口・年齢（3区分）・世帯数	人口総数 平成12年組替人口 平成12年～17年の人口増減数 平成12年～17年の人口増減率 人口（男） 人口（女） 5歳未満人口 15～64歳人口 65歳以上人口 15歳未満人口割合（%） 15～64歳人口割合（%） 65歳以上人口割合（%） 一般世帯数 うち家族世帯 うち単独世帯 再掲）65歳以上の高齢単身者世帯 再掲）65歳以上の親族のいる世帯 高齢夫婦世帯（失65歳以上妻60歳以上の1組の一般世帯） 核家族世帯の割合（%） 単独世帯の割合（%） 再掲）65歳以上の高齢単身者世帯の割合（%） 再掲）65歳以上の親族のいる世帯の割合（%） 高齢夫婦世帯の割合（%）（失65歳以上妻60歳以上の1組の一般世帯）
	就業者数・産業・職業別就業者数・昼間人口・昼夜間人口比率	就業者数 第1次産業就業者数 第2次産業就業者数 第3次産業就業者数 第1次産業就業者の割合（%） 第2次産業就業者の割合（%） 第3次産業就業者の割合（%） 産業大分類別就業者 総数 A 農業 B 林業 C 漁業 D 鉱業 E 建設業 F 製造業 G 電気・ガス・熱供給・水道業 H 情報通信業 I 運輸業 J 卸売・小売業 K 金融・保険業 L 不動産業 M 飲食店・宿泊業 N 医療・福祉 O 教育・学習支援業 P 複合サービス業 Q サービス業（他に分類されないもの） R 公務（他に分類されないもの） S 分類不能の産業 職業大分類別就業者 総数 A 専門的・技術的職業従事者 B 管理的職業従事者 C 事務従事者 D 販売従事者 E サービス職業従事者 F 保安職業従事者 G 農林漁業作業者 H 運輸・通信従事者 I 生産工程・労務作業者 J 分類不能の職業 昼間人口 昼夜間人口比率

表 1－2 社会経済的指標（2）

平成13年事業所・企業統計調査（その1）	産業別（大分類）・従業者規模別全事業所数及び男女別従業者数	A～M全産業・事業所数 A～L全産業（M公務を除く） A～C農林漁業 D～M非農林漁業 D～L非農林漁業 D 鉱業 E 建設業 F 製造業 G 電気・ガス・熱供給・水道業 H 運輸・通信業 I 卸売・小売業・飲食業 J 金融・保険業 K 不動産業 L サービス業 M 公務（他に分類されないもの） 1～4人 5～9人 10～19人 20～29人 30人以上 派遣・下請従業者のみ A～M全産業・従業者数 男 女 A～L全産業（M公務を除く） 男 女 A～C農林漁業 D～M非農林漁業 D～L非農林漁業（M公務を除く） D 鉱業 E 建設業 F 製造業 G 電気・ガス・熱供給・水道業 H 運輸・通信業 I 卸売・小売業・飲食業 J 金融・保険業 K 不動産業 L サービス業 M 公務（他に分類されないもの） 1～4人 5～9人 10～19人 20～29人 30人以上
平成13年事業所・企業統計調査（その2）	経営組織別・事業所の形態別民営事業所数及び従業者数	経営組織別事業所数（民営事業所） うち個人 うち法人 うち会社 店舗・飲食店 事務所・営業所 工場・作業所・鉱業所 輸送センター・配送センター・これらの倉庫 自家用倉庫・自家用油槽所 外見上一般の住居と区別しにくい事業所 その他（学校・病院・寺社・旅館・浴場など） 経営組織別従業者数（民営事業所） うち個人 うち法人 うち会社 店舗・飲食店 事務所・営業所 工場・作業所・鉱業所 輸送センター・配送センター・これらの倉庫 自家用倉庫・自家用油槽所 外見上一般の住居と区別しにくい事業所 その他（学校・病院・寺社・旅館・浴場など）

表1－3 社会経済的指標（3）

農 林 業 セ ン サ ス 2 0 0 5	世 帯	総農家数
		販売農家数
		自給的農家
		農家世帯員数_総数
		農家世帯員数_男
		農家世帯員数_女

経営組織別事業所数 民営事業所）人口千対	.328	.274	-.014	-.178
うち個人	.341	.188	-.049	.088
うち法人	.229	.348	-.135	-.295
うち会社	.187	.378	-.113	-.266
店舗・飲食店	.256	.307	.035	-.076
経営組織別従業者数 民営事業所）人口千対	.207	.319	-.167	-.269
うち個人	.390	.238	-.005	-.043
うち法人	.144	.307	-.165	-.252
うち会社	.133	.321	-.197	-.242
店舗・飲食店	.137	.348	-.167	-.197
総農家数_人口千対	-.029	-.315	.004	.129
販売農家数	-.036	-.310	-.003	.079
自給的農家	-.021	-.319	-.082	.153
農家世帯員数_総数_人口千対	-.043	-.317	-.001	.090
農家世帯員数_男_人口千対	-.035	-.315	.020	.096
農家世帯員数_女_人口千対	-.054	-.321	.001	.091

表2 SMRと指標との相関分析結果

指標	肝がんSMRベイズ推定量			
	福岡県		岩手県	
	男	女	男	女
人口総数	.130	.435	-.190	-.216
人口密度	.118	.407	-.128	-.223
平成12年組替人口	.135	.437	-.185	-.224
平成12年～17年の人口増減数	-.309	-.018	.237	.108
平成12年～17年の人口増減率	-.161	.157	-.136	-.180
人口_男)	.124	.434	-.198	-.218
人口_女)	.134	.436	-.186	-.214
5歳未満人口	.125	.419	-.194	-.220
15～64歳人口	.116	.430	-.197	-.214
65歳以上人口	.169	.445	-.188	-.197
就業者数_人口千対	-.151	.038	-.071	-.063
J卸売・小売業	-.019	.339	-.134	-.202
K金融・保険業	-.051	.291	-.011	-.269
L不動産業	-.143	.225	-.028	-.315
M飲食店、宿泊業	-.139	.266	.137	-.140
N医療、福祉	.337	-.075	.111	-.119
O教育、学習支援業	-.193	.136	-.144	-.065
Qサービス業 他に分類されないもの)	-.159	.182	-.193	-.253
S分類不能の産業	-.044	.310	-.028	-.319
A専門的・技術的職業従事者	-.051	.166	-.085	-.171
C事務従事者	-.164	.200	-.086	-.235
D販売従事者	-.010	.352	-.127	-.198
Eサービス職業従事者	.029	.099	.067	-.151
J分類不能の職業	-.041	.315	-.088	-.345
A～M全産業・事業所数_人口千対	.313	.239	.019	-.077
A～L全産業 M公務を除く)	.326	.258	.014	-.094
D～M非農林漁業	.317	.242	.032	-.090
D～L非農林漁業	.328	.263	.016	-.101
卸売・小売業・飲食業	.273	.319	.047	-.146
J金融・保険業	.194	.329	-.038	-.305
K不動産業	.153	.437	-.226	-.084
Lサービス業	.322	.251	-.069	-.030
M公務 他に分類されないもの)	.002	-.312	.175	.116
1～4人	.301	.201	.029	.040
5～9人	.355	.281	-.061	-.241
A～M全産業・従業者数_人口千対	.195	.303	-.147	-.249
男	.195	.255	-.076	-.250
女	.176	.381	-.160	-.193
A～L全産業 M公務を除く)_人口千対	.208	.316	-.161	-.242
男	.220	.253	-.102	-.252
女	.181	.395	-.178	-.196
A～C農林漁業	.044	-.085	-.085	.104
D～M非農林漁業	.192	.306	-.130	-.216
D～L非農林漁業 M公務を除く)	.208	.316	-.153	-.229
卸売・小売業・飲食業	.135	.372	-.165	-.257
J金融・保険業	.205	.441	-.021	-.319
K不動産業	.110	.380	-.171	-.049
1～4人	.302	.210	.110	-.057
5～9人	.342	.269	-.053	-.234

註：緑は相関係数-0.300以下、赤は0.300以上のもの

表2 つづき

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）
平成 25 年度 分担研究報告書
急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

数理疫学モデルを用いた肝臓および肝硬変の死亡推移の要因分析

田中純子、秋田智之、大久真幸

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

研究要旨

これまで本研究では、年齢・時代・コホート（APC）モデルに基づき肝臓死亡推移の要因分析を行い、加齢とともに肝臓死亡リスクが上昇すること、男性の昭和 1 ケタ世代出生に肝臓死亡のリスクが高いこと、1990 年までの資料から推定した 2010 年度推定肝臓死亡者数と実患者数に違いがあり、特に男性では実患者数が推定患者数よりも低くなっていたことを報告してきた。今年度は死因を「肝臓＋肝硬変」とし、死亡に人口動態統計による性・年齢階級別にみた肝臓および肝硬変による死亡者数をもとに数理疫学的手法を用いて、肝臓＋肝硬変死亡の推移に関する解析を試みた。

解析対象は 1940～2010 年の肝臓＋肝硬変（肝および肝内胆管の悪性新生物、肝硬変）による性・年齢階級別死亡者数とした。解析には年齢・時代・コホート（APC）モデルによる解析を行った。

年齢・時代・コホート（APC）モデルを用いた解析により推定された肝臓＋肝硬変による死亡率と実死亡率は類似し、モデルの再現性は高い結果となった。それぞれの要因（factor）の効果（effect）を比較すると、男女とも加齢とともに死亡のリスクは上昇した。時代要因の時代毎のリスクは概ね大きな変化や傾向はみとめられなかったが、男性では 1980 年、女性では 1955 年を境に死亡リスクの減少傾向が認められた。出生コホート要因については、男性では 1931～35 年出生群は肝臓＋肝硬変死亡のリスクが大きく、以降ほぼ単調に減少していた。女性では 1935 年以前の出生群では肝臓＋肝硬変死亡のリスクが高い水準にあったが、以後の出生群ではほぼ単調に肝臓＋肝硬変死亡のリスクが減少した。

一方、1990 年までの肝臓＋肝硬変による死亡率のデータに基づき APC モデルにより推定した年齢・時代、出生コホート要因の各効果（effect）を用い、2010 年時点の推定肝臓＋肝硬変による死亡率を算出し、2010 年時点の実肝臓＋肝硬変死亡率を比較した結果、男女とも推定死亡率より下回り、特に男性ではその差が大きかった。この差分は、1989 年以後 HCV 関連抗体の開発などによる診断が進むと同時に 1990 年以後の IFN 治療等により、肝臓および肝硬変による死亡が抑制されたことを示唆していると考えられた。すなわち、1990 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臓＋肝硬変死亡が抑制されたことが示唆され、わが国における肝炎・肝臓治療や肝炎ウイルス検査等の医療・行政の効果と考えられた。

A. 研究目的

わが国の 10 万人当たりの肝臓死亡率は 1975 年以降急増したことが明らかとなっている。男性では 2000 年頃にピークを認め、その後若干の減少傾向が認められる。女性の肝臓死亡では 2010 年現在に至ってもまだ増加傾向にあり、男女合わせて約 3 万人が死亡している。一方、肝臓に肝疾患を加えた死因による死亡者数は男性で減少傾向がみられるが女性ではほぼ横ばいであり、男女合わせて約 5 万人が死亡している。

これまで本研究班では肝臓を死亡の要因とした解析を行い、年齢・時代・コホート (APC) モデルによる推定肝臓死亡率の再現性が高いこと、年齢、時代、コホートの 3 要因で肝臓死亡率がほぼ説明できること、男性の昭和 1 ケタ世代の肝臓死亡リスクが高いこと、男性においては 1990 年までの資料から推定した 2010 年の推定肝臓死亡者数が実死亡者数よりも低いことを示してきた。しかしながら、男女で肝病態の進展が異なっていること、特に女性において肝臓のみを死因とした解析では不十分であることから、肝硬変による死亡を合わせた解析も必要であると考えられた。本研究では死因を肝臓+肝硬変としたときの、APC モデルによる要因分析および、死亡者数の将来予測を試みた。

B. 研究方法

対象期間は 1940-2010 年の 5 年おき 15 時点、対象死因は表 1 に挙げた、各調査年における肝臓および肝硬変である。

表1. 対象死因

年	ICD	Code	肝臓	Code	肝硬変
			疾病名		疾病名
1940, 45	ICD4	46(二)	消化器及胆膵ノ癌、其ノ他ノ悪性腫瘍・肝臓及膽道	124	肝硬変
1950, 55	ICD6	155	肝臓及び肝臓の悪性新生物 (原発部位の場合)	581	肝硬変
		156	肝臓の悪性新生物 (転移性および詳細不明)		
1960, 65	ICD7	155	肝臓および胆嚢と記載された肝臓の悪性新生物	581	肝硬変
		156	肝臓の悪性新生物 (転移性および詳細不明)		
1970, 75	ICD8	155	原発と明示された肝臓および肝内胆管の悪性新生物	571	肝硬変
		197.8	肝臓の肝硬変および消化器の悪性新生物 肝 (原発、転移不明)		
1980, 85, 90	ICD9	155	肝及び肝内胆管の悪性新生物	571	慢性肝疾患及び肝硬変
1995-	ICD10	C22	肝及び肝内胆管の悪性新生物	K74	肝臓腫瘍及び肝硬変

1. 年齢・時代・コホート (APC) モデルによる肝臓+肝硬変による死亡率の要因分析

5 年刻み 15 時点 (1940, 1945, ..., 2010 年) における性・13 年齢階級 (20~24, 25~29, 30~34, ..., 80~84 歳) 別にみた肝臓+肝硬変による死亡者数を対象死因とした (人口動態統計)。

解析には以下の年齢・時代・コホート (Age-Period-Cohort; APC) モデルを用いて、死亡率に対する年齢要因 (加齢によるリスク)、時代要因 (その時代の構成員全員が受けたリスク)、出生コホート要因 (同一年に出生した集団全員が共通して受けたリスク) のそれぞれの効果を推定した：

log(Mortality_{ij})=μ+Age_i+Period_j+Cohort_k

(μ、Age_i、Period_j、Cohort_k、Mortality_{ij}：切片、第 i 年齢階級の年齢要因 (i=1,2,...,13)、第 j 時代階級の時代要因 (j=1,2,...,15)、第 k 出生年階級の出生コホート要因 (k=1,2,...,27)、第 i 年齢階級・第 j 時代階級における死亡率を表す)。

また、妥当性を検討するために、推定された各要因の効果を元に APC モデルに基づいて死亡率を再現し、実死亡率と比較した (決定係数 R²_{COR}; Cameron A.C. 1996)。

2. 年齢・時代・コホート (APC) モデルによる肝臓+肝硬変による死亡者数の将来推計 (20-84 歳)

解析対象を 5 年刻み 11 時点 (1940,

1945, ..., 1990 年) とした性・13 年年齢階級別肝癌+肝硬変死亡率を用いて、年齢・時代・出生コホート要因の効果を推定した。さらに、推定した 3 要因の効果から 2010 年における性・年齢階級別肝癌+肝硬変死亡率を算出し、実死亡率と比較を行った。

時代要因、コホート要因の効果が推定できない部分については直近の効果を用いた、すなわち 1990 年以降の時代効果は一定、1970 年出生以降の出生コホート効果は一定と仮定した。

C. 研究結果

1. 年齢・時代・コホート (APC) モデルによる要因分析

男女別にみた実死亡率および APC モデルにより再現した推定死亡率を図 1 に示す。

肝癌+肝硬変による実死亡者数と推定死亡者数は類似しており、推定肝癌死亡率の再現性は高く、決定係数 R^2_{COR} は男女とも 0.99 以上であった。

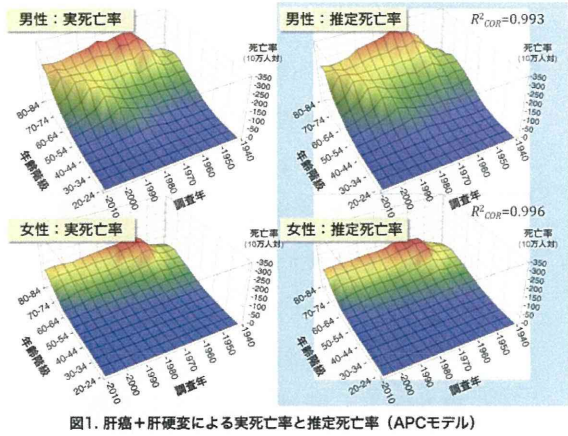


図1. 肝癌+肝硬変による実死亡率と推定死亡率 (APCモデル)

肝癌+肝硬変による死亡に関する年齢、時代、コホートの各要因の相対リスクについて図 2 に示した。年齢要因については加齢とともに肝癌+肝硬変による死亡リスクの上昇が見られた。時代要因については、男性では 1980 年、女性では 1955 年ころ

から死亡リスクが下がっていた。コホート要因については男性では 1930 年代出生集団、昭和 1 ケタ世代に死亡リスクが高く、近年に生まれた世代になるほど低くなっていた。女性でも 1930 年前半までに出生した集団では、死亡リスクが高かったが、近年に生まれた世代になるほど低くなっていた。

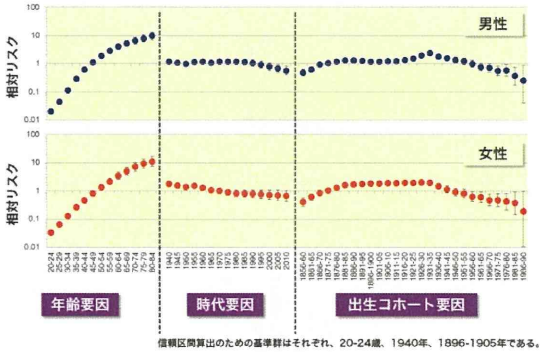


図2. APCモデルにより推定された肝癌+肝硬変死亡の年齢・時代・出生コホート効果

2. 年齢・時代・コホート (APC) モデルによる肝癌+肝硬変による死亡者数の将来推計 (20-84 歳)

1990 年までの資料から肝癌+肝硬変死亡に関する年齢、時代、コホートの 3 要因の効果を推定し、2010 年までの肝癌+肝硬変による死亡者数を推定した (図 3)。

男女とも推定値が実測値を上回り、男性の推定死亡者数は 44,582 人、実死亡者数は 24,027 人であった。女性の推定死亡者数は 13,378 人、実死亡者数は 11,228 人であった。

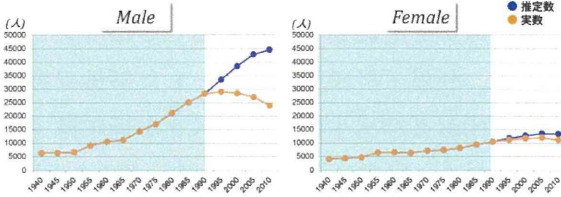


図3. 1940-90年の資料から予測した1995-2010年の肝癌+肝硬変死亡者数

2010 年における肝癌＋肝硬変死亡について、年齢階級別に 10 万人当たりの死亡率と死亡者数を検討した（図 4, 5）。ほぼすべての年齢階級において実死亡者数が推定死亡者数を上回り、特に男性の 75-79 歳では実死亡者数は推定死亡者数の 49.7% であった。

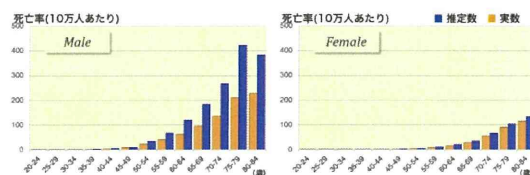


図4. 2010年における性・年齢階級別にみた10万人当たりの死亡率（推計値と実測値）

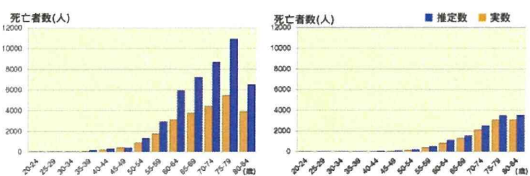


図5. 2010年における性・年齢階級別にみた死亡者数（推計値と実測値）

D. 考察

本研究では、1940~2010 年における人口動態統計の肝癌＋肝硬変による死亡率の資料を、APC モデルを用いて解析した。さらに、1990 年までの資料から、推定した年齢、時代、コホートの各要因の効果をj用いて 2010 年における死亡者数を推定した。

年齢・時代・コホートモデルによる推定死亡率と実死亡率との比較から、APC モデルの再現性は高く、年齢、時代、コホートの 3 要因で肝癌＋肝硬変による死亡がほぼ説明できると考えられた。

男女とも肝癌のみを死因とした解析よりも、肝癌＋肝硬変を死因とした解析の方が時代および出生によるリスクが近年減少しており、現実に対応した結果と考えられた。

1990 年までの肝癌＋肝硬変による死亡率

のデータに基づいた 2010 年時点の推定肝癌＋肝硬変による死亡率を、2010 年実肝癌＋肝硬変死亡率を比較した結果、男女とも推定死亡率より下回り、特に男性ではその差が大きかった。この差分は、1989 年以後 HCV 関連抗体の開発などによる診断が進むと同時に 1990 年以後の IFN 治療等により、肝癌および肝硬変による死亡が抑制されたことを示唆していると考えられた。すなわち、1990 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＋肝硬変死亡が抑制されたことを示し、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・行政効果を初めて明らかにした、と考えられる。

E. 結論

- 1) 「肝癌＋肝硬変」における加齢による死亡リスクは、男女とも、肝癌を死因とした解析と同様に、加齢とともに上昇した。
- 2) 時代による死亡リスクは、男性では 1980 年以降、女性では 1955 年以降単調に減少した。特に男性において、肝癌を死因とした解析よりも変動幅が大きく、時代と「肝癌および肝硬変」死亡との関連はより強いと考えられた。
- 3) 出生年によるリスクは男女とも 1935 年以降ほぼ単調に減少した。
- 4) 男女とも、肝癌を死因とした解析よりも、肝癌＋肝硬変による死亡を合わせた解析の方が、時代要因およびコホート要因によるリスクが、近代になるにつれて減少し、現実に応じた結果と考えられた。
- 5) 1990 年までの資料から予測した 2010 年における推定死亡者数は、男性 44,582 人（実死亡者数：24,027 人、実測数/推計

数：53.9%)、女性 13,378 人（同：11,228 人、83.9%）であり、男女とも推計値が実測値を上回った。1990 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＋肝硬変死亡が抑制されたことが示唆され、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・行政による効果と考えられた。

G.研究発表

1. 論文発表

総説

1. 田中純子、片山恵子, HCV 感染の疫学の変化, 肝胆膵, 2013;67(6):811-818.
2. 田中純子、片山恵子, B 型肝炎の疫学 - キャリア率, キャリア数について -, 最新医学, 2013;68(3):14-21.
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だのか - 肝癌抑制の実地診療のすすめかた -, Medical Practice, 2013;30(2):194-202.

原著

1. Akita T, Ohisa M, Kimura Y, Fujimoto M, Miyakawa Y, Tanaka J, Validation and limitation of age-period-cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan, Hepatology Research, 2013, in press.
2. Sato T, Do H S, Asao T, Akita T, Katayama K, Tatara K, Miyakawa Y, Tanaka J, Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in

the birth cohort during 1950–1985 in Japan., Hepatology Research, 2013, in press.

3. Chen D-S, Locarnini S, Wait S, Bae SH, Chen PJ, Fung JY, Kim HS, Lu SN, Sung J, Tanaka J, Wakita T, Ward J, Wallace J, Report from a Viral Hepatitis Policy Forum on implementing the WHO framework for global action on viral hepatitis in North Asia, Journal of Hepatology, 2013;59(5):1073-1080.
4. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S, High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma, Journal of Gastroenterology, 2013, in press.
5. Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama 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, 2013;28(2):357-364.
6. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyaama 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, 2013;58(3):427-433.
7. Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T,

Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanou T, Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver disease with or without type 2 diabetes mellitus, Journal of Gastroenterology, 2013;48(4):515-525.

8. 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, 2013;54(1):84-86.
9. 松尾順子、片山恵子、中島歩、頼岡徳在、田中純子、広島透析患者肝炎 Study Group, 血液透析患者における肝炎ウイルス感染率と生命予後, 日本透析医会雑誌, 2013;28(1):161-166.

2. 学会発表

1. 田中純子, 肝臓死亡率の予測に関する APC モデルを用いた解析の試み, 第 72 回日本癌学会学術総会(横浜), 2013.10.05.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

HIV 同性愛者における急性 C 型ウイルス性肝炎の集積

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：本邦では HIV 感染者は徐々に増加し約千人に達しているが、その約 2 割が HCV との重複感染と考えられている。最近の HIV に対する治療法の進歩に伴い、HIV/HCV 重複感染者の死因の約半数が非 AIDS 関連死であり、その多くを HCV のよる肝硬変が占めているとの報告があり、HIV 患者の HCV 感染については注意が必要である。最近、東京都新宿区の HIV 感染同性愛者にて、急性 C 型ウイルス性肝炎の発生を認めた。4 例中、3 例において、複数の遺伝子型の HCV に共感染しており、特に遺伝子型 2a の HCV に感染していた 2 人において、HCV は相同性が高く、共通した遺伝子欠損が見出されたことから、共通の HCV に感染している可能性が考えられた。以上の結果から、HIV 感染同性愛者間で、感染源を共有している可能性、および濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられた。本件は保健所、HIV 診療拠点病院を通して HIV 患者に注意喚起および予防のメッセージを呼びかけた。HIV 患者に関する日頃からの肝炎への注意喚起と観察、および発見時の素早い適切な対応の重要性が示された。

A. 研究目的

本邦では HIV 感染者は徐々に増加し約千人に達しているが、その約 2 割が HCV との重複感染と考えられている。最近の HIV に対する治療法の進歩に伴い、HIV/HCV 重複感染者の死因の約半数が非 AIDS 関連死であり、その多くを HCV のよる肝硬変が占めているとの報告があり、HIV 患者の HCV 感染については注意が必要である。

2012 年 9 月から 12 月にかけて、近医（診療所）に通院する HIV 陽性者において、5 人の急性 HCV 感染例が見出された。2001 年から 2009 年までの感染症法に基づく急性 C 型肝炎の全国での届出数は毎年約 50 人程度なので、特定の地域の診療所で見出された急性 HCV 感染例としては異常に多いものと考えられる。本研究ではそのような症例の臨床背景とウイルス学的特徴を明らかにすることを目的にする。さらに、このような急性肝炎の発生に対する行政の対応について提言を目指す。

B. 研究方法

2012 年 9 月から 12 月にかけて、近医（診療所）に通院する HIV 陽性者において、5 人の急性 HCV 感染例が見出された。それぞれの患者の臨床背景を解析すると共に、血清からウイルス遺伝子をクローニング、その配列を比較する。感染の拡大の阻止に向けて自治体に提言を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は感染研の倫理委員会の認可のもと行われている。検体及びその情報については全て診療所で匿名化し、研究班では個人情報保持しない。また、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

(1) 新宿区が発生届として受理したウイルス性肝炎の届出件数

新宿区が発生届として受理した急性ウイルス性肝炎の届出件数は 2008 年：9 名、2009 年：11 名、2010 年：17 名、2011 年：

10 名、2012 年：20 名であった。そのうち急性 C 型ウイルス肝炎の届出件数は 2011 年：1 名、2012 年：6 名で、2010 年以前の年の発生頻度は年 1～3 件くらいであった。したがって、2012 年の 6 件は異常に多いものと考えられた。

(2) HIV 同性愛者 5 例の HCV 感染リスク要因

急性 HCV 感染 5 症例の臨床背景について解析した。年代は、30 代 2 名、20, 40, 50 代各 1 名であった。1 症例は覚せい剤使用経験があるものの、静脈注射はしていないとのことであった。5 症例はいずれもコンドームなしのアナルセックスの経験があり、特に 1 名はグループセックスの経験があった。しかしながら、患者間での直接の接触は確認できなかった。

(3) ウイルス遺伝子の解析

急性 HCV 感染 5 症例の血清から HCVRNA をクローニングし、その遺伝子配列を比較した。4 例中 3 症例で遺伝子型 1b および 2a の HCV が共感染していた。患者 1, 2, 3 のそれぞれの血清から 10 クローンずつ HCV 遺伝子をクローニングし、そのエンベロープ領域のヌクレオチド配列を比較したところ、患者 1, 2, 3、それぞれで保存されていた。そこで、患者 1, 2, 3、それぞれの主要クローンの超可変領域のヌクレオチド配列を比較したところ、患者 1 と 2 は相同性が 97%と高値を示し、さらに E2 領域の 5 末端に共通の特徴的な 3 ヌクレオチドの欠損を見出した。

D. 考察

新宿区の HIV 感染同性愛者にて、急性 C 型ウイルス性肝炎の発生を認め、4 例中 3 症例で遺伝子型 1b および 2a の HCV が共感染おり、さらにそのうち 2 症例において、HCV は相同性が高く、共通した遺伝子欠損が見出されたことから、共通の HCV に感染している可能性が考えられた。以上の結果から、HIV 感染同性愛者間で、感染源を共有している可能性、および濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられ

た。本件は東京都の保健所、HIV 診療拠点医療機関を通して HIV 患者に注意喚起および予防のメッセージを呼びかけたところ、当該診療所では、2013 年になってからは新たな急性 C 型肝炎の発生は認められなくなった。HIV 患者に関する日頃からの肝炎への注意喚起と観察、および発見時の素早い適切な対応の重要性が示された。

E. 結論

新宿区の HIV 感染同性愛者にて、急性 C 型ウイルス性肝炎の発生を認めた。4 例中、3 例において、複数の遺伝子型の HCV に共感染していた。遺伝子型 2a の HCV に感染していた 2 人において、HCV は相同性が高く、共通した遺伝子欠損が見出されたことから、共通の HCV に感染している可能性が考えられた。以上の結果から、HIV 感染同性愛者間で、感染源を共有している可能性、および濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられた。急性肝炎サーベイランス事業の届け出情報の早急な開示と機動的な運用が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

HIV 患者における急性 C 型肝炎の集団発生の情報は東京都の保健所を通して HIV 患者に注意喚起および予防のメッセージを呼びかけた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Alyl HH, Fukasawa M, Suzuki R, Aizaki H, Ito T, Koiwai O, Kusuhara H, Wakita T, Evaluation and Identification of hepatitis B virus entry inhibitors using HepG2 cells overexpressing a membrane transporter NTCP, Biochem Biophys Res Commun. 2014;443:808-13.

2) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H,

Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S. HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- β type I receptor. *Sci Rep*. 2013;22:3243.
3) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Tsukuda S, Takemoto K, Matsuda M, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T. Specific inhibition of hepatitis C virus entry into host hepatocytes by fungi-derived sulochrin and its derivatives. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;440:515-20.

4) Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. *J Gen Virol*. 2014;95:60-65.

5) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- α Trigger Restriction of Hepatitis B Virus Infection via a Cytidine Deaminase Activation-induced Cytidine Deaminase (AID). *J Biol Chem*. 2013;288:31715-27.

6) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003589.

7) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. *PLoS One*. 2013;18;8(7):e68992.

8) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa H, Omi N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Mochizuki H, Nakamura N, Wakita T. Neutralizing antibodies

induced by cell culture-derived hepatitis C virus protect against infection in mice. *Gastroenterology*. 2013;145:447-55.

9) 相崎英樹, HCV 感染と代謝異常 (脂質・エネルギー)、医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社、東京、2013;245:666-667.

2. 学会発表

1) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly HH, Suzuki R, Aizaki H, Koiwai H, Kusuhara H, Wakita T : Mechanistic analysis on hepatitis B virus entry in an NTCP-overexpressing cell line. 2013 International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2013.10.20-23, Shanghai, China.

2) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Wakita T. A Retinoid Derivative Inhibits Hepatitis B Virus Entry Mediated by NTCP. International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. 2013.10.20-23. Shanghai, China.

3) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Kitamura K, Muramatsu M, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase AID. 2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses, 2013.10.20-23. Shanghai, China.

4) Fujimoto A, Aizaki H, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Dynamics of the cellular metabolome during hepatitis C virus infection: Regulation of the lipoprotein metabolisms by hepatic lipase, 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.

5) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S,

Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T, Identification of a natural product inhibiting the transcriptional activity of liver X receptor and reducing the production of infectious HCV, 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.

6) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T, Analysis of bioactivity of fungal-derived natural products based on a virus infection system, The 2nd International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity, Yokohama, 2013.10.28-29.

7) Suzuki R, Konishi E, Ishikawa T, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with a DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. Keystone Symposia, Positive Strand RNA Viruses, Boston, U.S.A. 2013.4.28-5.3

8) Aizaki H, Dynamic metabolomics change in HCV-infected cells, The 2013 Italy-Japan Liver Workshop "Hepatitis, Steatosis and Hepatocellular Carcinoma: molecular basis and clinical links", Italy 2013.10.20-21.

9) Aizaki H, Watanabe N, Aoyagi H, Hmwe SS, Watashi K, Suzuki R, Kojima S, Matsuura T, Wake K, Miyamura T, Suzuki T, Wakita T, Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules, International Symposium on Cells of the Hepatic Sinusoid, Osaka, 2013.9.23-25.

10) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Yaguchi S, Matsumoto M, Shirouzu M, Yokoyama S, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Kojima S' HCV NS3 protease

plus TNF- α promotes liver fibrosis via stimulating expression and activation of TGF- β type I receptor, 第20回肝細胞研究会, Osaka, 2013.9.26-27.

11) Aoyagi H, Aizaki H, Matsumoto Y, Matsuda M, Hmwe SS, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Miyamura T, Wakita T. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro, The 12th Awaji international forum on infection and immunity, 2013.9.10-13.

12) Aoyagi H, Aizaki H, Matsumoto Y, Matsuda M, Hmwe SS, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Matsuura T, Suzuki T, Wake K, Miyamura T, Wakita T. Regulation of Hepatitis C virus (HCV) release by phospholipase A2 and autophagy -Antiviral Activity of Glycyrrhizin against HCV, 日本分子生物学会第36回年会, 2013年12月3-6日, 神戸.

13) 鈴木亮介、石川知弘、小西英二、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字. プラスミドトランスフェクションによるトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス産生系の確立. 日本分子生物学会第36回年会, 2013年12月3-6日, 神戸.

14) 松田麻未、斎藤憲司、鈴木亮介、佐藤充、鐘ヶ江裕美、渡士幸一、相崎英樹、千葉丈、斎藤泉、脇田隆字、鈴木哲朗. 細胞内発現抗体（イントラボディ）によるC型肝炎ウイルスの増殖抑制. 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

15) 鈴木亮介、小西英二、石川知弘、嵯峨涼平、松田麻未、渡士幸一、相崎英樹、高崎智彦、脇田隆字. 日本脳炎ウイルスレプリコンを用いたトランスパッケージング型1回感染性フラビウイルス粒子産生系の開発. 日本ウイルス学会第61回学術集会, 2013年11月10-12日, 神戸.

16) 青柳東代, 相崎英樹, 藤本陽, 松本喜

弘、松田麻未、Su Su Hmwe、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、市野瀬志津子、松浦知和、鈴木哲朗、和氣健二郎、宮村達男、脇田隆字。Phospholipase A2 および Autophagy による C 型肝炎ウイルス (HCV) 分泌過程の制御 - グリチルリチンによる抗 HCV 作用 -、日本ウイルス学会第 61 回学術集会、2013 年 11 月 10-12 日、神戸。

17) 藤本陽、相崎英樹、松田麻未、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆字、C 型肝炎ウイルス感染による宿主細胞の脂質代謝変化と Hepatic Lipase 発現制御、日本ウイルス学会第 61 回学術集会、2013 年 11 月 10-12 日、神戸。

18) 内田奈々子、渡士幸一、中嶋 翔、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、千葉 丈、脇田隆字、C 型肝炎ウイルス分泌過程は phospholipase D が関わる膜輸送により制御される、日本ウイルス学会第 61 回学術集会、2013 年 11 月 10-12 日、神戸。

19) 九十田千子、渡士幸一、岩本将士、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、脇田隆字、B 型肝炎ウイルス侵入阻害剤の同定およびその NTCP を介した感染阻害機構の解明、日本ウイルス学会第 61 回学術集会、2013 年 11 月 10-12 日、神戸。

20) 岩本将士、渡士幸一、九十田千子、Hussein Hassan Aly、鈴木亮介、相崎英樹、小祝 修、楠原洋之、脇田隆字：ヒト NTCP 安定発現細胞株における B 型肝炎ウイルス侵入機構の解析。日本ウイルス学会第 61 回学術集会、2013 年 11 月 10-12 日、神戸。

21) 渡邊則幸、伊達朋子、相崎英樹、脇田隆字：エンベロープペプチドを用いた HCV 感染に重要なアミノ酸領域の探索、日本ウイルス学会第 61 回学術集会、2013 年 11 月 10-12 日、神戸。

22) 後藤耕司、相崎英樹、渡邊則幸、渡士幸一、鈴木亮介、山越智、四柳宏、森屋恭

爾、小池和彦、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆字、C 型肝炎ウイルス NS5A 結合タンパク質 ELAVL1 のウイルス複製・翻訳スイッチング機構の解析、日本ウイルス学会第 61 回学術集会、2013 年 11 月 10-12 日、神戸。

23) 渡士幸一、Guoxin Liang、岩本将士、丸澤宏之、喜多村晃一、村松正道、鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆字、IL-1/TNFα によるシチジンデアミナーゼ AID 誘導を介した B 型肝炎ウイルス感染排除機構、日本ウイルス学会第 61 回学術集会、2013 年 11 月 10-12 日、神戸。

24) 中嶋翔、渡士幸一、紙透伸治、竹本健二、鈴木亮介、相崎英樹、菅原二三男、脇田隆字、Liver X Receptor 転写活性および感染性 C 型肝炎ウイルス粒子産生を阻害する天然有機化合物の同定、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、2013 年 11 月 10-12 日、神戸。

25) 井戸田一朗、加藤康幸、青柳東代、相崎英樹、脇田隆字、当院で経験した、HIV 陽性者における急性 C 型肝炎の集団発生について、第 27 回日本エイズ学会、2013 年 11 月 20-22 日、熊本。

26) 相崎英樹、オートファジィにかかる治療戦略 2014、2013 年 2 月 15 日、東京。

G. 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）

平成 25 年度 分担研究報告書

急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

核酸増幅検査導入後の輸血後肝炎

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 輸血用血液製剤の安全性を確保するために、日本赤十字社では 1999 年 10 月からすべての輸血用血液製剤を対象として、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）およびヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）の核酸増幅検査（NAT）を導入した。NAT 導入後の輸血後肝炎発生状況を調査し、現行の輸血用血液のスクリーニング検査下での輸血後肝炎のリスクを算出した。

NAT 導入により輸血 HBV・HCV 感染は大幅に減少したと考えられる。現在の輸血 HBV 感染リスクは濃厚血小板製剤（PC）と新鮮凍結血漿（FFP）が約 40 万本に 1 本、赤血球製剤（RBC）は約 86 万本に 1 本であった。また輸血 HCV 感染リスクは PC では確認されず、RBC で約 890 万本に 1 本、FFP で約 834 万本に 1 本であった。

A. 研究目的

輸血用血液ならびに血漿分画製剤用原料血漿の安全性を確保するために、日本赤十字社は血清学的検査を始めとする種々の対策を講じてきた。しかしながら、ウイルス感染から血清学的検査で陽性となるまでの、ウィンドウ期の血液による輸血感染例が年間数十例確認されていた。これに対処するため、1999 年 10 月からすべての輸血用血液製剤を対象として、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）およびヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）の核酸増幅検査（NAT）を導入した。NAT 導入時は検体を 500 本プールして検査を行っていたが、翌年の 2000 年 2 月からは 50 本へとプールサイズを縮小し、2004 年 8 月には 20 本と更にプールサイズを縮小し現在に至っている。また、2008 年には第二世代の

NAT 試薬・NAT 機器へ変更となり、各ウイルスの検出感度の向上が図られた。このような状況下で、NAT 導入後の輸血後肝炎確定例の調査を行い、確定例数と血液製剤の供給本数から輸血用血液製剤の輸血感染リスクを算出した。

B. 研究方法

2005 年から 2013 年までの輸血用血液製剤の遡及調査ならびに医療機関からの感染症報告症例の解析を行い、陽転例については献血時の保管検体を用いて精査を行った。輸血 HBV 感染例は原因となった血液の性状解析を併せて行った。また感染原因となった血液の採血年と、各年の濃厚血小板製剤（PC）、赤血球製剤（RBC）および新鮮凍結血漿製剤（FFP）の医療機関への供給本数を調べ、各血液製剤による輸血感染リ

スクを算出した。

C. 研究結果

表 1 に 2005 年から 2013 年の輸血感染事例数を示す。2005 年の輸血 HBV 感染 11 例中 9 例は 2004 年採血の血液が原因となっており、2005 年、2006 年の輸血 HCV 感染各 1 例も 2004 年、2003 年採血の血液が原因となっていた。また 2013 年の輸血 HBV 感染 7 例中 2 例は 2013 年採血の血液が原

輸血 HBV 感染例の原因となった献血者の HBV 感染状況は、NAT 導入直後は感染初期のウィンドウ期が主であった。しかし 2008 年の第二世代 NAT 試薬・NAT 機器への変更後は、感染既往の Occult HBV carrier が半数以上を占めていた。

2005 年から 2012 年の 8 年間に採血された血液による輸血感染例は、HBV が 66 例（原因製剤は PC:15 例、RBC:31 例、FFP:20 例）で HCV が 4 例（原因製剤は PC:0 例、RBC:3 例、FFP:1 例）であった。この間に医療機関に供給された PC は 6,009,953 本で、RBC は 26,691,455 本、FFP は 8,337,754 本であった。これから各製剤の感染リスクを算出すると、HBV は PC で 400,644 に 1 本、RBC では 861,015 本に 1 本、FFP では 416,888 に 1 本で、全製剤では 621,805 本に 1 本であった。HCV は PC での感染は確認されず、RBC で 8,897,152 本に 1 本、FFP では 8,337,754 本に 1 本、全製剤では 10,259,791 本に 1 本であった。

D. 考察

輸血 HCV 感染例数は NAT 導入後に 1/10 以下に減少していた。それに対して輸血

因となっていた。

NAT 導入以前の 1990 年代後半には、毎年二十数例の輸血 HBV 感染と 5～7 例の輸血 HCV 感染が確認されていた。一方、2005 年以降の輸血 HBV 感染は年間 4～13 例（同一採血の赤血球製剤と新鮮凍結血漿製剤による複数感染例を含む）と、NAT 導入前の半数以下に減少しており、輸血 HCV 感染は 8 年間で 4 例と NAT 導入前の 1/10 以下に減少していた。

HBV 感染例数は NAT 導入後でも 1/2 から 1/6 にしか減少していなかった。これは 2004 年からの徹底した遡及調査の開始や、解析感度の向上によるものと考えられた。HBV 感染の解析ではウイルスの濃縮や献血者の呼び出しにより、それまでは確認できなかった例が解析可能となったためである。HCV 感染も遡及調査の徹底により確認例数は増加している（確認された輸血 HCV 感染例の半数は遡及調査によって判明）。したがって、NAT 導入の効果は実際の輸血感染例数減少以上にあると考えられた。

2008 年の第二世代 NAT 試薬・NAT 機器への変更後は、Occult HBV carrier からの感染例が目立つようになった。このため 2012 年 8 月 6 日採血以降の血液は HBc 抗体基準を厳格化し、Occult HBV carrier からの感染をなくすようにした。

各製剤による輸血 HBV 感染リスクは PC と FFP が約 40 万本に 1 本、RBC は約 86 万本に 1 本であった。PC と FFP 輸血は血漿が多量に輸注されるのに対し、400mL 由来 RBC には約 20mL の血漿が含まれているのみである。Occult HBV carrier の HBV はウィンドウ期の HBV に比べて感染性が低いと報告されており、輸注される血漿量

の差が感染リスクに反映していると考えられる。一方、輸血 HCV 感染のリスクは PC では確認されず、RBC で約 890 万本に 1 本、FFP で約 834 万本に 1 本であった。HCV はチンパンジーの感染実験でも約 10 個のウイルスで感染すると報告されており、RBC と FFP で感染リスクはほぼ同等と考えられた。

HBc 抗体基準の厳格化や個別 NAT の導入により、輸血感染はさらに減少すると考えられる。今後も感染リスクの動向に注目していきたい。

E. 結論

NAT 導入により輸血 HBV・HCV 感染は大幅に減少したと考えられる。現在の輸血 HBV 感染リスクは PC と FFP が約 40 万本に 1 本、RBC は約 86 万本に 1 本であった。また輸血 HCV 感染リスクは PC では確認されず、RBC で約 890 万本に 1 本、FFP で約 834 万本に 1 本であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*, 2013; 53: 1393-1404.
2. Uchida S, Tadokoro K, Takahashi M, Yahagi H, Satake M, Juji T. Analysis of 66 patients definitive

with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood. *Transfusion Medicine*, 2013; 23: 416-422.

3. Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki K, Tadokoro K. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors. *Transfusion*, 2013; 53: 2190-2197.
4. 本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱岡洋一、百瀬俊也、内田茂治: Occult HBV carrier からの輸血による急性 B 型肝炎が強く疑われた 1 例. *血液事業*, 36: 721-725, 2013.
5. Kimura Y, Gotoh A, Katagiri S, Hoshi Y, Uchida S, Yamasaki A, Takahashi Y, Fukutake K, Kiguchi T, Ohyashiki K. Transfusion-transmitted hepatitis E in a patient with myelodysplastic syndromes. *Blood Transfusion*, 2014; 12: 103-106.

2. 学会発表

1. 佐山勇輔、山岸尚仁、星友二、長谷川隆、若林菜穂子、五十嵐正志、松本千恵子、内田茂治、佐竹正博、田所憲治: HIV 抗体陽性献血者から確認された B 型、C 型肝炎ウイルスとの重複感染について. 第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2013 年 5 月 横浜)
2. 本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱岡洋一、百瀬俊也、内田茂治: Occult HBV carrier からの輸血による急性 B

型肝炎の1例. 第61回日本輸血・細胞
治療学会総会 (2013年5月 横浜)

3. 本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱
岡洋一、五十嵐滋、内田茂治: HBc 抗
体陽転化の遡及調査で、輸血から1年
10ヶ月後に判明したHBV感染の一例.
第37回日本血液事業学会総会 (2013
年10月 札幌)
4. 若林菜穂子、長谷川隆、山岸尚仁、星
友二、内田茂治、佐竹正博、田所憲治:
HBV-NAT 陽性血液の解析結果におけ
る HBc 抗体基準変更による変化. 第
37回日本血液事業学会総会 (2013年
10月 札幌)

HBV感染浸淫地域における ウイルス遺伝子学的解析から見た感染状況
＜4家系26名のfamily tree survey in VietNum＞

研究代表者 田中 純子¹⁾

研究協力者 松尾 順子¹⁾、Son Huy Do¹⁾、片山 恵子¹⁾、Nhon Van Nguyen²⁾

1)広島大学大学院 疫学・疾病制御学

2) Department of Health of Binh Thuan province

研究要旨

【背景】 東南アジアは肝炎ウイルスの蔓延地域であり、その一つであるベトナムで HBV と HCV の急性および持続感染状態を調査するために、2012 年よりベトナム社会主義共和国の保健省とビントン州保健局と共同で、成人住民を対象に肝炎調査を行っている。非都市部沿岸地方の成人全住民を対象とした無作為抽出調査（509 名）を行った結果、HBsAg 陽性率 15.3%と高値を示す集団である事が明らかとなった。HBV 感染の確認調査として基本調査対象者 170 名をあらためて対象とし、6 ヶ月後に再調査を行った。基本調査における HBsAg 陽性者は 1 例を除き HBsAg 持続陽性（HBV キャリア）であった。

【目的】 HBV 持続感染率が高い地域において家族調査を行い、HBV 感染様式を検討する。

【対象】 同地区の成人住民で、同意の得られた HBsAg 持続陽性者 4 名の 4 家系（26 名）

【方法】 HBV ウイルスマーカー検査および HBV の preS、S 領域の PCR にてダイレクトシーケンスを行った。個々の家族の感染状況、既往をみるとともに、系統樹による遺伝子解析を行った。

【結果】 HBsAg 陽性者は 12 名で陽性率は 46.2%であった。HBV DNA は HBsAg 陽性者 12 名と HBsAg 陰性者 1 名の計 13 名が陽性であった。シーケンスが行えたこの 13 人の株はクラスターを形成していた。

【結語】 系統樹からは 4 家族のうち母子垂直感染が示唆されたのは 1 家族のみであった。家族内での HBsAg 持続陽性者集積は感染源を異とする可能性が示唆され、高淫浸地域では垂直感染だけでなく高頻度に水平感染によるキャリア化が起こっているものと推測された。

A. 研究目的

東南アジアは肝炎ウイルスの蔓延地域で、中でもベトナムは肝炎ウイルスの高浸淫地域の一つである。当研究室では 2012 年よりベトナムにおける HBV と HCV の急性および持続感染状態を調査するためベトナム社会主義共和国の保健省とビントン州保健局と共同で、成人住民を対象に肝炎に関する血清疫学的調査を行っている（図 1）。



図 1. ベトナム ビントン州 L 町(赤丸)

日本での HBV 持続感染の原因は主に母子感染であり、水平感染についてはその伝播様式については余り明らかにされてこなかった。その頻度の解明も十分はできておらず、キャリア率の低くなった現在は都市部での genotype A による STD 感染後の HBV 持続感染が大きく取り上げられている。

ベトナムなどの HBV 高浸淫地域での HBV 持続感染が母子感染によるものか、水平感染によるものかを調査し、以前の日本のようにキャリア率が高い地域での感染様式について検討するため、ベトナムにて HBsAg 陽性者の家族調査を行った。

これまでの成果

【基本調査】

非都市部沿岸地方の L 町を中心とした 3 町から住民基本台帳に基づいて対象を 170 名ずつ無作為抽出した。同意が得られた計 509 名に、質問表による感染背景の調査と血液検査を行ったところ、HBsAg 陽性率が 15.3%と非常に高い事が明らかとなった。

【確認調査】

成人間での HBV 急性感染も疑われたため、第 1 回調査を行った 170 名を対象として、6 ヶ月後に確認調査とし再度採血などの調査を行った。HBsAg 陽性者 31 名のうち 6 ヶ月後も HBsAg 持続陽性であったのは 30 名であった。これらの HBc-IgM は陰性で、急性感染ではなく持続感染が多いことが確認された

今回の調査

【家族調査】

目的：HBV 持続感染率が高い地域 (HBsAg 陽性率 15%) では、家族を中心にどのような感染様式となっているのかを検討する

対象：地区の成人住民で、同意の得られた HBsAg 持続陽性者 4 人の 4 家系 (26 人)

方法：ウイルスマーカー検査および HBV の preS、S 領域の PCR にてダイレクトシーケンスを行った。個々の家族の感染状況、既往をみるとともに、系統樹による遺伝子解析を行った。

B. 対象と方法

1. 対象

第 1 回調査を行った地区の成人住民で、同意の得られた HBsAg 持続陽性者 4 人の 4 家系成人 26 人について、採血による検査を行った。