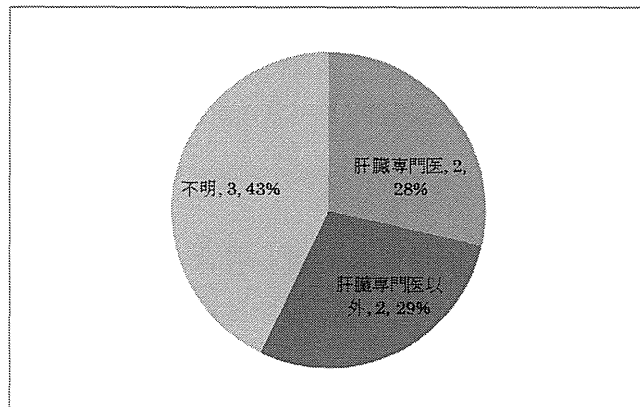


担当医師は2人（28％）が肝臓専門医であった（図④-3）。

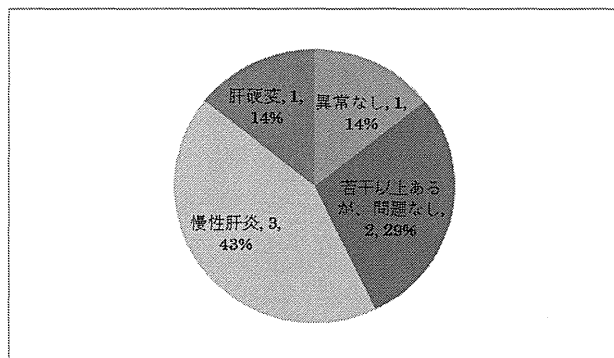
図④-3. 受診先の担当医が肝臓専門医かどうか



診断

診断は慢性肝炎3人（43％）、肝硬変1人（14％）であった（図④-4）。

図④-4. 診断

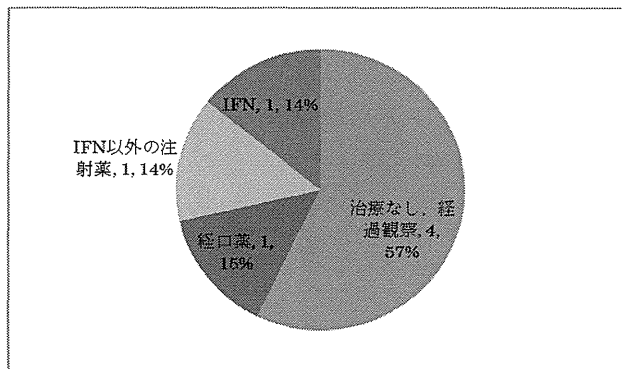


慢性肝炎と肝硬変の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した2人では1人（50％）、肝疾患専門医療機関以外を受診した1人では1人（100％）であった。

治療

治療はIFN1人（14％）であった（図④-5）。

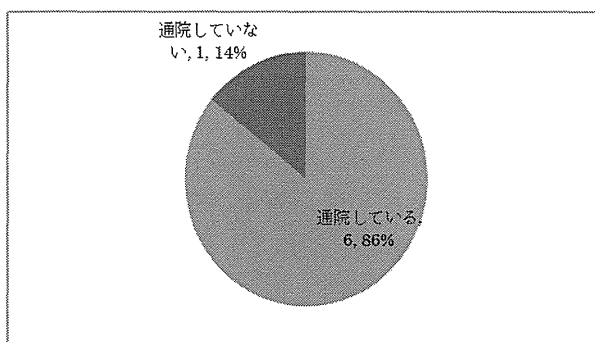
図④-5. 治療内容



IFN治療の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した2人（0人0％）と肝疾患専門医療機関以外を受診した1人（0人0％）で差がなかった。

7人のうち6人（86％）が現在も通院していた（図④-6）。

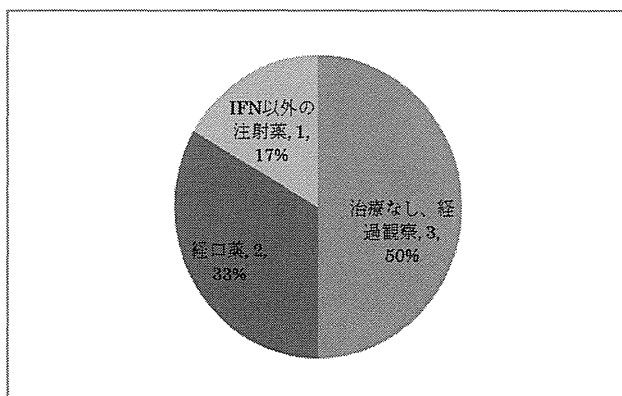
図④-6. 通院状況



現在通院していない1人の理由は、「必要ないと言われた」であった。

現在通院している6人のうちインターフェロン治療をしている人はいなかった（図④-7）。

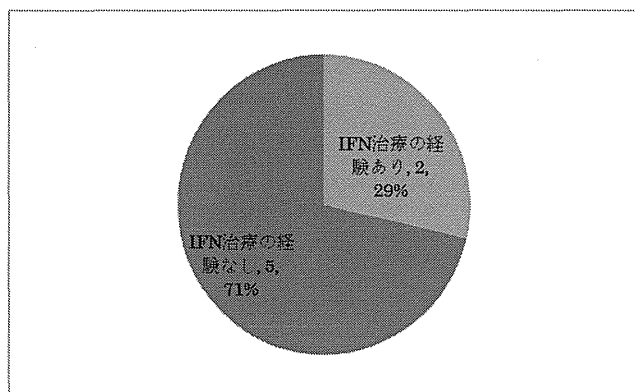
図④-7. 現在通院している6人の治療（複数回答可）



## IFN治療経験

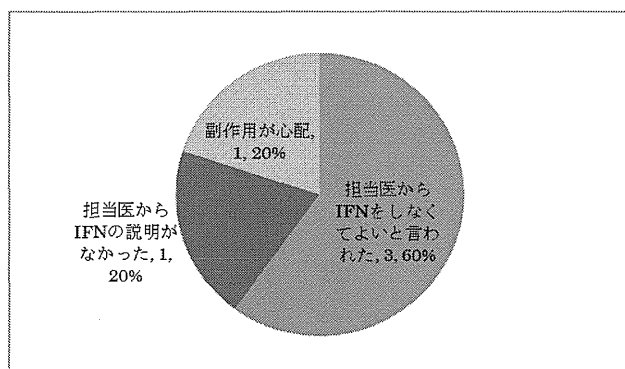
7人のうち2人(29%)にIFN治療経験があった(図④-8)。IFN治療経験のある人の頻度は、肝疾患専門医療機関を受診した2人(0人0%)と肝疾患専門医療機関以外を受診した1人(0人0%)であった。

図④-8. IFN治療経験



IFN治療経験のない5人のIFN治療をしてない理由は「担当医からIFNをしなくてよいと言われた」3人(60%)が多かった(図④-9)。IFNをしなくてよい理由は高齢2人(67%)、肝機能正常が1人(33%)であった。

図④-9. IFN治療経験のない16人のIFN治療をしてない理由



## まとめ

平成24年度の肝炎ウイルス検診でHCVが陽性であった7人にアンケートを送付し、7人全員から回答を得た。

診断は慢性肝炎3人(43%)、肝硬変1人(14%)で肝癌はでいなかった。

7人のうち2人(29%)にIFN治療経験があった。IFN治療経験のない5人のIFN治療をしてない理由は「担当医からIFNをしなくてよいと言われた」3人(60%)が多く、IFNをしなくてよい理由は高齢2人(67%)、肝機能正常が1人(33%)であった

## D. 考察

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルスが陽性であった人の2回目のアンケート調査では、1回目の調査時点ですでに病院・医院を受診していた人はHBV62%、HCV71%であり、多くの検診陽性者が病院・医院を受診していたことが分かった。しかしHBV陽性者では昨年回答した人に比べて昨年回答しなかったか回答したかどうかわからない人は病院・医院を受診していた人の割合が有意に低かった(82%対45%、 $p=0.0008$ )。このことからアンケートに回答していない人では受診率が低い可能性があるかと危惧される。

1回目の調査時点で病院・医院を受診していなかった人のうち、その後受診した人はHBV14%、HCV17%であった。まだ受診していない人で今後受診すると答えた人はHBV71%、HCV33%であった。これよりアンケート調査自体が、受診勧奨の役目を果たす可能性が示唆される。

平成20年度から23年度の肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルスが陽性であった人の2回目のアンケート調査では慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の頻度はHBV21%、HCV31%であった。平成24年の検診陽性者の調査では慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の頻度はHBV18%、HCV57%であった。この結果は検診で発見される肝炎ウイルス陽性者の中に、治療を必要としている人が多く含まれていることを示しており、検診陽性者に受診勧奨することの重要性を示している。

HCV 陽性者のうち IFN 治療経験のある人の割合は、肝疾患専門医療機関を受診した人（61%）がそれ以外の医療機関を受診した人（16%）に比べて有意に高かった（ $p = 0.0414$ ）。このことは肝炎ウイルス陽性者の受診勧奨の際には、肝疾患専門医療機関を勧めるべきであることを示している。

今回の調査では調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所では個人識別ができるようにした。この方法により保健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことが可能になった。

個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることはできないように工夫した。個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることはできないように工夫し、個人情報を保護しつつ情報収集することができた。

## E. 結論

平成 20 年度から 23 年度の肝炎ウイルス検診で肝炎ウイルスが陽性であった人の 2 回目のアンケート調査の結果からアンケート調査自体が、受診勧奨の役目を果たす可能性が示された。

慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の頻度は HBV18-21%、HCV31-57%であり、検診で発見される肝炎ウイルス陽性者の中に、治療を必要としている人が多く含まれていることを示しており、検診陽性者に受診勧奨することの重要性を示している。

HCV 陽性者のうち IFN 治療経験のある人の割合は、肝疾患専門医療機関を受診した人がそれ以外の医療機関を受診した人に比べて有意に高く、肝炎ウイルス陽性者の受診勧奨の際には、肝疾患専門医療機関を勧めるべきであることを示している。

調査票に通し番号を振り、岡崎市保健所で

は個人識別ができるようにした。この方法により保健所ではアンケート調査の結果によって、直接個人に受診勧奨を行うことが可能になった。

個人情報および通し番号と個人の連結表は岡崎市保健所が管理し、当研究班の班員は、個人情報をみることはできないように工夫し、個人情報を保護しつつ情報収集することができた。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1 Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? *Journal of gastroenterology* 2013; 48(8): 996-997

2 Yoshioka K. How to adjust the inflammation-induced overestimation of liver fibrosis using transient elastography? *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2013; 43(2): 182-184

3 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 research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2013; 43(6): 580-588

## 2. 学会発表

1. K. Yoshioka, H. Shimazaki, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Arima, T. Kan, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, S. Hashimoto. Genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with acoustic radiation force impulse imaging in patients with NAFLD. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.2.
2. N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, H. Shimazaki, Y. Arima, T. Kan, N. Kazunori, M. Ohki, T. Yuka, T. Nishikawa, K. Osakabe, N. Ichino, K. Yoshioka. Impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) polymorphism on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.4.
3. T. Kan, K. Osakabe, N. Kawabe, S. Hashimoto, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T. Nakano, Y. Arima, H. Shimazaki, M. Ohki, K. Nakaoka, T. Yuka, T. Nishikawa, N. Ichino, K. Yoshioka, Acoustic radiation force impulse imaging for evaluation of antiviral treatment response in chronic hepatitis C. The 64<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washinton 2013.11.5.
4. 川部直人・橋本千樹・市野直浩・刑部恵介・西川徹・大城昌史・菅敏樹・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・吉岡健太郎：肝脂肪化とPNPLA3遺伝子多型の関係—C型慢性肝炎における検討。第49回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7
5. 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対する3剤併用療法の使用経験。第49回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 東京 2013.6.7
6. 菅敏樹・高川友花・大城昌史・中岡和徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3剤併用療法の使用経験。第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10
7. 嶋崎宏明・川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・青山和佳奈・西川徹・吉岡健太郎：NASH診断における肝硬度測定の有用性—ARFIによる検討。第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10
8. 川部直人・橋本千樹・原田雅生・村尾道人・新田佳史・中野卓二・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・西川徹・刑部恵介・市野直浩・吉岡健太郎：C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療による肝硬度の変化—ARFIによる検討— 第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10
9. 村尾道人・川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田佳史・中野卓二・嶋崎宏明・水野裕子・菅敏樹・中岡和徳・大城昌史・高川友花・吉岡健太郎：C型肝炎に対するペグインターフェロン+リバビリン併用療法後の発癌についての検討。第17回日本肝臓学会大会 ポスターセッション 東京 2013.10.9-10
10. 兒玉俊彦・高川友花・大城昌史・中岡和

徳・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・村尾道人・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：BおよびC型肝炎ウイルス検診陽性者に対するアンケート調査.第40回日本肝臓学会西部会一般演題 岐阜2013.12.6

11. 嶋崎宏明・川部直人・吉岡健太郎：NAFLDにおけるPNPLA3のSNPとARFIによるVs値との関係.第40回日本肝臓学会西部会ワークショップ 岐阜2013.12.6

12. 菅敏樹・大城昌史・水野裕子・嶋崎宏明・中野卓二・村尾道人・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：当院におけるC型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3剤併用療法の使用経験. 第99回日本消化器病学会総会 ポスターセッション 鹿児島  
2013.3.21-23

13. 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎：C型肝炎治療困難例に対する瀉血、IFN -  $\beta$ 療法、脾摘/PSE後のPEG-IFN療法の検討. 第99回日本消化器病学会総会 ワークショップ 鹿児島  
2013.3.21-23

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

## 豊橋市保健所における肝炎ウイルス健診の現状報告

～昨年度新たに発見された陽性者の受診行動と昨年度アンケートの受診勧奨への効果～

研究分担者 石上 雅敏 名古屋大学医学部消化器内科 講師

**研究要旨：**本年度は主に前年度豊橋市保健所の協力にて行った肝炎ウイルス健診陽性者に対するアンケート調査がその後の陽性者の受診勧奨となったかを主眼に再度アンケート調査を行い、検討を行った。昨年度アンケート調査を行った陽性者53名中今年度アンケートの回収率は41.5%、新規陽性者における回収率は25%、特に男性、および50歳未満の女性の回収率が25%程度と低率であった。回答された方の多く(72.7%)が昨年度アンケート回答時にはすでに病院受診していた、と回答しており、特に昨年度もアンケートに答えた、とされた陽性者にその傾向は顕著であった(88.9%)。「未受診」と答えた7名中4名は「今後も受診の予定なし」という回答をしていた。肝臓専門医を受診したケースでは44.4%が治療につなげられたのに対し、非専門医では2例とも治療導入されていなかった。中に1例、昨年度のアンケートをきっかけに病院受診、肝硬変と診断され適切な医療に結び付けることができたケースも見られた。

今回の検討ではアンケート調査による一定の効果は認められたものの限定的であり、(1)特に若年層、および男性に対する肝炎ウイルス陽性という事実の重要性に対する意識向上、(2)特に若年層に対する職域、地域保健師等との連携による個別指導、(3)肝臓専門医に「一度は受診」の意識付け、等に対する方策が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

慢性ウイルス性肝炎においては最近の治療の急速な進歩により多くの患者が良好なコントロールが得られるようになった一方で、B型、C型肝炎ともに我が国で推定されているウイルス陽性者に 比して実際に治療を受けている患者が少なく、今後の肝炎対策推進において大きな問題と考えられる。

現在国の施策として、健康増進事業による節目健診と、特定感染症事業による保健所等における高リスク行動群に対する肝炎ウイルス検査が行われている。

昨年度我々はこれらの健診陽性者に対するアンケートによる追跡調査を行ったが、今回、これらのアンケートが陽性者の受診勧奨に寄与したかを明らかにするため、豊橋市保健所の 協力のもと、昨年度アンケート送付者に対する再調査と、昨年度新たに発見された

陽性者の健診後の受診行動につき検討を行った。

### B. 研究方法

①昨年度アンケートを送付した平成19-23年度肝炎ウイルス検査陽性者59名のうち、死亡3名、他市町村への転出3名を除いた53名に対し、アンケート受領後の受診行動についての意識調査を行った。

②平成24年度に新たに肝炎ウイルス検査陽性と判明した8名に対し昨年度と同様のアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

送付する陽性者の個人情報については豊橋市保健所により厳重に管理されている。アンケートについては無記名とし、解析に用いるデータとして個人名が特定できないよう配慮した。アンケートの返送をもって本研究

への同意とみなした。

### C. 研究結果

新規症例では2/8(25%)の回収率、再調査症例では22/53(41.5%)の回収率であった。回収率が低率であった原因として性差を検討すると男性で7/25(28%)、女性で17/36(47.2%)であったが、女性をさらに年齢別に分けると50歳未満では3/12(25.0%)、50歳以上では13/19(68.4%)の回収率であった。

新規症例はともに40代、男性、女性1名ずつ、女性例では「受診するよう勧められなかったので受診の予定なし」という回答であった。

再調査例においては、前回アンケート受領時にすでに病院受診していた方が16/22(72.7%)、特に前回アンケートに対し回答された方にすでに病院受診されていた方が多かった(8/9:88.9%)。反面まだ未受診の症例が5/22(22.7%)あり、うち3例は「受診の予定なし」という返答であった。受診例16例の受診医療機関については肝臓専門医が9/16(56.3%)、非専門医が2/16(12.5%)、不明が5/16(31.3%)であったが、IFNを含めた治療導入は肝臓専門医で4/9(44.4%)だったのに対し、非専門医では2例とも導入されていないかった。

1例「アンケート受領後病院受診」と答えた70代女性はその後肝硬変と診断され経過観察することとなり、医療機関への適切な受診につながることができた。

### D. 考察

今年度は特に昨年度のアンケート調査そのものが健診陽性者の受診のきっかけ、すなわち受診勧奨につながったかを主眼にアンケート調査を行った。今回は回収率が低調であり、特に男性、および50歳未満の女性での回収率の低率が顕著であった。いわゆる「働き盛り」の世代であり、なかなかアンケートに答える、あるいは病院受診する時間的余裕も少ないこ

とが推測される。これらの世代に対しては職域での健診、および経過観察のシステム作りが重要なのであろうと考えられた。

また今回回答を得ることのできた陽性者の特徴としては「昨年度アンケートを受け取った時点ですでに病院受診していた」すなわち、アンケートに回答された、肝炎ウイルス陽性という事実の重要性への意識の高い方と、回答が得られていない、意識の低い方にはっきり分かれることが推察され、本アンケート調査における限界が感じられた。ただ反面、昨年度のアンケートをきっかけに受診した1例が肝硬変と診断され適切な医療を受けることになったことから、限定的ではあるが受診勧奨の効果は見られると考えられた。

また、これだけ肝炎ウイルスに対する啓蒙活動が推進されているにも関わらずかなり多くの陽性者が「病院受診の必要を感じない」と答えているのは特筆すべき点であると考えられる。市民公開講座や、ポスター等による「受身」の啓蒙活動だけではなく、地域、職域保健師等とも連携しながらの「能動的な」陽性者に対する啓蒙も必要と考えられた。

また受診機関が肝臓専門医か否かで治療の導入率に差があり、やはり陽性者においては肝臓専門医の受診を促す方策が必要と考えた。

### E. 結論

昨年度施行した肝炎ウイルス健診陽性者に対するアンケートの受診勧奨効果については豊橋市においては残念ながら限定的であった。

今後の方策としては特に若年者、男性に対する地域、職域保健師との連携による能動的な啓蒙活動の策定、また肝臓専門医へ「一回は受診」を促す活動が必要であることが浮き彫りにされた。

### F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 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. *Hepatol Res* 2013; 43: 580-8

### 2. 学会発表

- 1) 石上 雅敏, 片野 義明, 後藤 秀実. 慢性B型肝炎ウイルス (HBV) キャリアにおける血清HBVマーカーの意義 第49回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013
- 2) 石上 雅敏, 片野 義明, 後藤 秀実. 慢性B型肝炎各病期における臨床パラメーターの特徴 第49回日本肝臓学会総会、ポスター、東京、2013
- 3) Hayashi K, Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Goto H. Real-Time Tissue Elastography for the Assessment of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C and Correlation With Response to Pegylated-Interferon-Alpha 2B and Ribavirin Combination Therapy. *Digestive Disease Week 2013, Orlando, USA, 2013*
- 4) Honda T, Katano Y, Nakano S, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H. Effect of Combination Therapy Peginterferon Alfa-2B and Ribavirin on Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis C and Normal Aminotransferase Levels *Digestive Disease Week 2013, Orlando, USA, 2013*

5) 片野 義明、石上 雅敏、後藤 秀実.

PEGIFN $\alpha$ /Ribavirin/Telaprevir3剤併用療法の治療効果 第17回肝臓学会大会、シンポジウム、東京、2013

6) 林 和彦、片野 義明、後藤 秀実、今井 則博、阿知波 宏一、荒川 恭宏、山田 恵一、中野 聡、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、石上 雅敏.

ペグインターフェロン $\alpha$ 2b+リバビリン±テラプレビル療法とC型慢性肝炎のNS3領域変異についての検討 第49回日本肝臓学会総会、ワークショップ、東京、2013

7) 林 和彦、片野 義明、今井 則博、阿知波 宏一、荒川 恭宏、山田 恵一、中野 聡、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、石上 雅敏、

石川 哲也、中野 功、後藤 秀実. ベトナムのB型急性肝炎とB型慢性肝炎におけるHBV subgenotypeについての検討 第17回日本肝臓学会大会、ポスター、東京、2013

8) 荒川 恭宏、今井 則博、阿知波 宏一、山田 恵一、中野 聡、増田 寛子、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、林 和彦、石上 雅敏、片野 義明、後藤 秀実. B型肝炎に対するエンテカビル治療と肝発癌効果の検討 第49回日本肝臓学会総会、東京、2013

9) 山田 恵一、今井 則博、阿知波 宏一、荒川 恭宏、中野 聡、石津 洋二、葛谷 貞二、本多 隆、林 和彦、石上 雅敏、片野 義明、後藤 秀実. HCV genotype 3aにおけるcore、ISDR変異、IL28BとIFN治療効果についての検討 第49回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013

10) 片野 義明、石上 雅敏、後藤 秀実.

PEGIFN $\alpha$ /Ribavirin/Telaprevir3剤併用療法の治療効果の検討 第49回日本肝臓学会総会、一般口演、東京、2013

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし



## 愛知県地方自治体との連携から見た肝炎ウイルス検診システムの 必要性に関する研究

研究分担者 渡邊綱正 公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科 講師

**研究要旨** 愛知県全域にわたる肝炎ウイルス検査陽性者の追跡システムはいまだ実現しておらず、肝炎ウイルス陽性者の情報は各自治体が管理している。したがってモデル地区を設定し、肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入状況を明らかとする後ろ向き調査を行った結果、①肝臓専門機関の紹介②肝臓専門医の介入③未受診者の拾い上げ、等が追跡システム構築に欠かすことができないと考えられた。また、検診情報を管理する自治体側からも専門的な医療相談が可能な窓口となり得るシステム構築の要望があった。一方、これまでの住民を対象とする検診のみではなく就労者が受ける職場健診の状況把握も重要で、そのために周辺開業医（2名）と産業医（1名）が介する検討会を企画した。その会で職場健診を受け持つ産業医からいくつか重要な意見が提案され、今後は検診センターにおける勧奨も重要であることが示唆された。

### A. 研究目的

肝炎ウイルス検査陽性者の追跡システムはいまだ実現していない。愛知県全域にわたる肝炎ウイルス陽性者の情報は各自治体が独立に管理しているため、昨年度までにモデル地区を設定し、肝炎ウイルス検査陽性者の医療導入状況を明らかとする後ろ向き調査を行った。その結果、①肝臓専門機関の紹介②肝臓専門医の介入③未受診者の拾い上げ、等が追跡システム構築に欠かすことができないと考えられた。肝炎総合対策を今後より発展させるため、検診陽性者追跡システム体制構築の必要性ならびに発展性を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

検診者に対する後ろ向きアンケート調査に協力を得た自治体担当者と、肝炎ウイルス検査陽性者の追跡システムの必要性について協議をおこなった。また、周辺開業医（2名）と産業医（1名）が介する検討会を企画し、

職場健診の状況把握に努めた。

（倫理面の配慮）

本研究で行ったアンケート調査によって得られた情報は全て匿名化し、集計解析のみ行った。情報公開の際も個人を識別できる情報は排除した。

### C. 研究結果

平成20年から23年度までの検診結果を用いて、肝炎ウイルス（B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス）陽性者の後ろ向きアンケート調査に協力していただいた自治体（人口11万都市）担当者から意見を聴取した。「平成24年度からC型肝炎ウイルス検査手順が変更され、具体的にはHCVコア抗原測定が省略されたが、その意義が理解できず対応に苦慮している。現場としては、数多く存在する医療機関との調整に苦慮する場合に相談できる窓口が欲しい」との意見がでた。肝疾患診療専門医らが参画する追跡システムは、肝炎ウイル

ス検査陽性者を追跡するのみでなく、検診情報を管理している自治体現場の相談窓口としての機能を担い、検診現場から医療機関への情報伝達促進に一役担うことが期待される。一方、開業医師と産業医師から職場健診の現状について情報を収集した。職場検診の結果は個人情報であり、産業医としてはアプローチしにくく、対応は職場である会社に一任している場合があることが明らかとなった。会社と検診機関の連携を強化し、さらに職場健診以外の無料検診も検診機関などで行えると利便的である、などの意見が提案された。

#### D. 考察

肝炎総合対策による検診陽性者を高効率に医療へ結び付けることにより、対象患者の予後改善や早期治療介入による医療費の軽減が予測される。しかしながら、愛知県では検診情報の共有化ができておらず各自治体が管理している。そのため、モデル自治体を選定し、肝炎ウイルス陽性者への後ろ向きアンケート調査の窓口とした。今回の調査遂行を通じて、医学の進歩にともなう情報の更新などが把握できず周囲の医療機関との調整に苦慮するなど、現場の担当者からも専門的な医療相談が可能な窓口となり得るシステム構築の要望があった。一方、自治体が主である住民健診のみでなく、会社が斡旋する職場健診の状況把握も急務である。したがって、まずは開業医と産業医から現状の問題点を調査し、改善のための方向性を検討した。今後は、職場健診における状況把握を行い、住民健診と合わせた情報の活用体制を模索し、スムーズな肝臓専門医への診療導入ができる追跡システムを構築する必要があると考える。

#### E. 結論

愛知県では、肝炎ウイルス検査陽性者の情報は各自治体に一任されているが有効利用されていない。情報の共有化のためには追跡シ

ステム構築が重要で、現場の要望に応えるためにも早急な対応が必要であるといえる。また、職場健診も念頭にシステム構築を検討することも必要であろう。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Posuwan N, Payungporn S, Tangkijvanich P, Ogawa S, Murakami S, Iijima S, Matsuura K, Shinkai N, Watanabe T, Poovorawan Y, Tanaka Y. Genetic association of human leukocyte antigens with chronicity or resolution of hepatitis B infection in thai population. PLoS One. 2014; 9(1):e86007.
- 2) Matsuura K, Watanabe T, and Tanaka Y. Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(2):241-9.
- 3) Ragheb MM, Nemr NA, Kishk RM, Mandour MF, Abdou MM, Matsuura K, Watanabe T, Tanaka Y. Strong prediction of virological response to combination therapy by IL28B gene variants rs12979860 and rs8099917 in chronic hepatitis C genotype 4. Liver Int. 2013 in press.
- 4) Watanabe T, Inoue T, Tanoue Y, Maekawa H, Hamada-Tsutsumi S, Yoshiba S, Tanaka Y. Hepatitis C Virus Genotype 2 May Not Be Detected by the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV Test, Version 1.0. J Clin Microbiol. 2013; 51(12): 4275-6.
- 5) Shinkai N, Matsuura K, Sugauchi F, Watanabe T, Murakami S, Iio E, Ogawa S,

Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. Application of a Newly Developed High-Sensitivity HBsAg Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Hepatitis B Patients with HBsAg Seroclearance. J Clin Microbiol. 2013; 51(11): 3484-91.

- 6) Wong DK, Watanabe T, Tanaka Y, Seto WK, Lee CK, Fung J, Lin CK, Huang FY, Lai CL, Yuen MF. Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in Southern Chinese. PLoS One. 2013; 8(6): e66920.
- 7) Arata S, Nozaki A, Takizawa K, Kondo M, Morimoto M, Numata K, Hayashi S, Watanabe T, Tanaka Y, Tanaka K. Hepatic failure in pregnancy successfully treated by online hemodiafiltration: Chronic hepatitis B virus infection without viral genome mutation. Hepatol Res, 2013; 43(12): 1356-60.

## 2. 学会発表

- 1) 平嶋昇, 渡邊綱正, 岩瀬弘明. 当院における急性 B 型肝炎の臨床経過. 第40回日本肝臓学会西部会. 平成25年12月6日～7日. 岐阜.
- 2) 松波加代子, 渡邊綱正, 飯尾悦子, 遠藤美生, 新海登, 藤原圭, 野尻俊輔, 城卓志, 田中靖人. 香港のオカルト B 型肝炎患者における高感度 HBsAg, HBcrAg 測定の有用性. 第40回日本肝臓学会西部会. 平成25年12月6日～7日. 岐阜.
- 3) 飯尾悦子, 松居剛志, 狩野吉康, 村上周子, 新海登, 渡邊綱正, 城卓志, 田中靖人. 次世代シーケンサーを用いた B 型肝炎ウイルス Entecavir 耐性変異パターン of 的検討. 第40回日本肝臓学会西部会. 平成25年12月6日～7日. 岐阜.

- 4) 田上靖, 前川久登, 井上貴子, 渡邊綱正, 下田浩輝, 黒田高明, 中野利香, 笹平直樹, 田中靖人, 与芝真彰. コバス TaqMan HCV 定量法偽陰性を示した Genotype2C 型肝炎2症例の経験. 第40回日本肝臓学会西部会. 平成25年12月6日～7日. 岐阜.
- 5) 戸塚雄一郎, 野崎昭人, 荒田慎寿, 羽尾義輝, 道端信貴, 石井寛裕, 近藤正晃, 福田浩之, 沼田和司, 田中克明, 渡邊綱正, 田中靖人, 前田慎. 妊娠を契機に重症化し, on-line hemodiafiltration により救命し得た B 型肝炎の1例. 第40回日本肝臓学会西部会. 平成25年12月6日～7日. 岐阜.
- 6) 林佐奈衣, 村上周子, 飯島沙幸, 渡邊綱正, 田中靖人. HBV Genotype F における肝細胞癌特異的ウイルス変異の同定. 第61回日本ウイルス学会学術集会. 平成25年11月10日～12日. 神戸.
- 7) 井上貴子, 渡邊綱正, 都築祐二, 新海登, 可児里美, 脇本幸夫, 田中靖人. コバス TaqMan HCV 定量法で偽陰性を呈した C 型肝炎 (genotype2) の2症例. 第60回日本臨床検査医学会学術集会. 平成25年10月31日～11月3日. 神戸.
- 8) 新海登, 飯尾悦子, 遠藤美生, 藤原圭, 松浦健太郎, 野尻俊輔, 渡邊綱正, 城卓志, 田中靖人. 新規超高感度 HBs 抗原定量系の臨床的意義～アーキテクト HBsAg-QT 陰性例への応用～. 第17回日本肝臓学会大会. 平成25年10月9日～10日. 東京.
- 9) 飯尾悦子, 渡邊綱正, 遠藤美生, 松浦健太郎, 新海登, 藤原圭, 野尻俊輔, 田中靖人. パキスタン受刑者における C 型肝炎ウイルスの分子疫学的研究. 第49回日本肝臓学会総会. 平成25年6月6日～7日. 東京.
- 10) 田中靖人, 新海登, 渡邊綱正. 免疫複合体転移-化学発光酵素免疫測定法 (ICT-CLEIA 法) による超高感度 HBs 抗原測定試薬の基礎的・臨床的性能評価. 第49回日本肝臓学会総会. 平成25年6月6～7日. 東京.

- 11) Watanabe T, Inoue T, Tanoue Y, Maekawa H, Iio E, Matsunami K, Shinkai N, Yoshida M, Tanaka Y. Hepatitis C Virus Genotype 2 may not be detected by the Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan HCV Test, version 1.0. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 1-5, 2013. Washington, DC.
- 12) Shinkai N, Iio E, Watanabe T, Matsuura K, Endo M, Fujiwara K, Nojiri S, Joh T, Tanaka Y. Application of a newly-developed high sensitivity HBsAg chemiluminescent enzyme immunoassay “Lumipulse HBsAg-HQ “ for hepatitis B patients with HBsAg seroclearance. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Nov. 1-5, 2013. Washington, DC.
- 13) Wong D, Watanabe T, Tanaka Y, Seto WK, Lee CK, Fung J, Lin CK, Huang FY, Lai CL, Yuen MF . Role of HLA-DP polymorphisms on chronicity and disease activity of hepatitis B infection in the Chinese. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver. June 6-10, 2013. Singapore.

#### H. 知的所有権の出願・取得状況

##### 1. 特許取得

該当事項なし

##### 2. 実用新案登録

該当事項なし

##### 3. その他

該当事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
慢性ウイルス性肝疾患患者の情報収集の在り方等に関する研究  
平成25年度 研究分担報告書

## 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査に関する研究

### 「職域検診における肝炎ウイルス陽性者の受診行動の追跡調査」

研究分担者：米田 政志 愛知医科大学 消化器内科  
研究協力者：伊藤 清顕 愛知医科大学 消化器内科  
研究協力者：中尾 春壽 愛知医科大学 消化器内科

**研究要旨** 平成24年度の研究で愛知県豊田市の住民検診における肝炎ウイルス検診後のアンケートによる追跡調査で肝炎ウイルス陽性者の現状を検証したが、平成25年度は、同じ豊田市に所在するS社工業名古屋工場の協力を得て職域検診における肝炎ウイルス検診後のアンケートによる追跡調査で陽性者の現状を検証した。平成15年から24年度のS社名古屋工場における肝炎ウイルス検診受診者1,620名のうちHBs抗原陽性者(B型)26名(1.60%)、HCV抗体陽性者(C型)10名(0.62%)の計36名を対象に社内郵便を利用してアンケートを送付し回答を回収した。肝炎ウイルス陽性者はC型において高齢であり、B型では10代、20代にも感染者が存在したが、C型は全員40代以上であった。回答回収率は36%であったが、36名のうち16名(B型、C型ともに8名)が既に定年等で退職しており、ウイルス陽性者の手元に送付できたのは20名(B型18名、C型2名)で、実質の回収率は65%であった。検診後に医療機関受診をした者はB型72.7%、C型100%であった。未受診理由は機会がないが67%、他疾患で通院しているが主治医から何も言われないが67%、必要ないと思ったが33%であった。受診医療機関は会社の診療所が60%、かかりつけ医が20%で併せて80%に達した。さらに肝臓専門医の診察を受けているものが80%に及んだ。現在も定期的に医療機関に通院している者は60%であり、残りの通院を中断してしまった者は40%で、その全員の5名が仕事の時間等で都合がつかず自己中断したと答えている。

#### A. 研究目的

我々は平成24年度に豊田市の協力の下に、自治体による保健所および委託医療機関における肝炎ウイルス検診は、B型・C型肝炎ウイルス感染患者の受診勧奨後の受診状況、治療

内容をアンケートによる追跡調査により肝炎ウイルス検診陽性者の現状を検証した。平成25年度は同じ豊田市内にある企業の職域検診における肝炎ウイルス検診後のアンケートによる追跡調査で肝炎ウイルス陽性者の現状

を検証した。

(倫理面の配慮)

本研究は、愛知県豊田市に所在する S 社名古屋工場の協力のもと、会社の事務部にアンケートの配布および回収を全て委託し、分担研究者を含めた他者には個人情報を確認できないようにした。また、学会発表時には S 社の希望により会社名は匿名化する。

## B. 研究方法

S 社名古屋工場において平成 15 年から 24 年度の肝炎ウイルス検診受診者 1,620 名のうち HBs 抗原陽性者 (B 型) 26 名 (1.60%), HCV 抗体陽性者 (C 型) 10 名 (0.62%) の計 36 名を対象とした。対象者にアンケートを送付し回答を回収した。しかし、36 名のうち 16 名 (B 型、C 型ともに 8 名) が既に定年等で退職しており、ウイルス陽性者の手元に送付できたのは 20 名 (B 型 18 名、C 型 2 名) であった。

## C. 研究結果

回答を回収できたのは 13 名 (65.0%) であり B 型 61.1%, C 型 100% であった。検診後に医療機関受診をした者は B 型 72.7%, C 型 100% であった。検診後に受診しなかった者は全て B 型であったが、その理由は機会がないが 67%、他疾患で通院しているが主治医から何も言われぬが 67%、必要ないと思ったが 33% であった。受診医療機関は会社の診療所が 60%、かかりつけ医が 20% で併せて 80% に達した。さらに肝臓専門医の診察を受けているものが 80% に及んだ。受診後診断は、異常なしが 60%、慢性肝炎が 40% であり、そのうち C 型は 2 名とも慢性肝炎であった。治療では未治療が 60%、抗ウイルス薬は 20%、経口薬が 10% であり、そのうち C 型肝炎 2 名は治療なしと経口薬が 1 名ずつだった。現在も定期的に医療機関に通院している者は 60% であり、残りの通院を中断してしまった者は 40% で、その全員の 5 名が仕事の時間等で都合がつかず自己中断したと答えている。IFN 治療歴は 20% であったが、IFN 未治療理由は医師に不要と言われたが 62.5% と最多であり、医師からの説明がなかった、副作用が心配だった、

時間がなかったが各々 12.5% であった。

## D. D. 考察

本研究における S 社名古屋工場の現役職員の回答回収率は 65% であり、昨年度に行った豊田市の住民検診を対象としたアンケート調査の回収率である 50% を大きく上回るものであった。これは会社組織という閉鎖的な社会で社員のアンケートに対する義務意識が高いことに起因するものと考えられる。しかしながら、逆に会社組織という特異的な集団であったために定年退職等で既に会社に在籍しておらず、アンケート調査を行うことができなかった肝炎ウイルス陽性者が、16 名もいたことは注目すべき事実であると考えられる。全国的に C 型肝炎感染者が高齢化していることの反映であると思われるが、C 型陽性者 10 名のうち 8 名が既に定年等で退職してしまっており、追跡調査を行うことができなかった。

検診後に医療機関を受診した者が B 型 72.7%, C 型 100% とかなり高率であった。これは S 社名古屋工場に職員用の診療所が併設されており、一般地域住民に比べて検診後の受診行動を起こしやすい条件を備えているためと考えられる。実際に検診後の受診医療機関として 60% の者が会社の診療所を受診したと答えている。受診しなかった者の理由としては、機会がなかったとするものが 67% で必要ないと思ったという者が 33% であった。これは、昨年度に同自治体住民を対象としたアンケート調査の結果と反対の結果であり、働き盛りの年齢層を対象とした職域検診は労働者であり、一般住民に比べて医療機関を受診する時間がないことが推測される。また受診しなかったその他の理由として、他疾患で通院していると答えた者が 2 名いた。2 名とも会社の診療所に通院している患者であったが、ウイルス性肝炎陽性者のデータは個人情報保護の観点から会社の診療所では確認することができず、何らかの改善策を講じる必要があると思われる。また医療機関を受診した者のうち受診先の医師が肝臓専門医であったものが 80% と一般住民検診でのデータに比べて高率であり、これは会社の診療所に週 1 回のパ

ートで肝臓専門医が勤務していることが反映されたものと考えられる。

IFN 治療歴に関しては全体の 20%しか IFN 治療を受けていないという結果であった。これは有効回答者のほとんどが B 型であるためと考えられる。現に、今回のアンケートのうち C 型の者 2 人のうち 1 人は IFN 治療を受けている。

今回の検討では、現在も定期的に通院している者が 60%おり、一般住民と比べて高率であったが、通院を中止した者の理由として全員が、時間がないことをあげており職場で通院を継続させやすい環境を作る重要性を感じさせる。

さらに S 社では雇用形態によって肝炎ウイルスの検査頻度に違いがある。非正規社員は半年おきに契約更新のために肝炎ウイルス検査も半年おきという高頻度で行われているが、正社員は 35 歳時、45 歳時、55 歳時のみの検査であり、検査頻度に関しても再考する必要があると思われた。

#### E. 結論

職域検診における肝炎ウイルス陽性者は、C 型患者の高齢化にしたがって定年退職等で追跡できないという問題点が明らかになった。また個人情報保護の観点から会社の診療所が検診での肝炎ウイルス陽性者を知ることができず、会社診療所に通院中であるにもかかわらず肝炎ウイルス陽性者としての診療を受けられずにいた。

#### F. 健康危険情報

本研究において、健康危険情報は特にない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 中尾春壽、山本高也、金森寛幸、大橋知彦、中出幸臣、佐藤 颯、伊藤清颯、米田政志：肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査 現状と課題. 第 49 回日本肝臓学会総会

#### 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

## 潜在性肝炎の解析に関する研究

研究分担者 飯島 尋子（兵庫医科大学 内科肝胆膵科 教授・超音波センター センター長）

### 研究要旨

血中ウイルス陰性の慢性肝障害患者の組織について解析を行った。血中 HBV-DNA 陰性症例において、4 例中 1 例で肝組織中に HBV-DNA を検出した。血中 HCV-RNA 陰性症例において、4 例中 1 例で肝組織中に HCV-RNA を検出した。肝組織中に残存する HCV-RNA は炎症や発癌に関与しているかを明らかにする必要がある。

### A. 研究目的

血中ウイルス陰性の慢性肝障害患者の組織について解析を行った。

問題が残る。血中 HCV-RNA 陰性症例において、4 例中 1 例で肝組織中に HCV-RNA を検出した。

### B. 研究方法

HBV 潜在性肝炎患者の肝組織からの  
HBV-DNA 検出  
HCV 潜在性肝炎患者の肝組織からの  
HCV-RNA 検出

### D. 考察

肝組織中に残存する HCV-RNA は炎症や発癌に関与しているかを明らかにする必要がある。HBV-DNA の測定感度についても検討の余地がある。

（倫理面への配慮）

本研究はいずれも非侵襲的な検討であり、実際の臨床に沿って行われるものであるが、倫理面については当院の倫理委員会（倫ヒ第 92 号）においても了承済みである。

### E. 結論

血中 HBV 陰性で HBV 潜在性肝炎患者の肝組織内に HBVDNA が検出される。血中 HCV 陰性症例でどの程度発癌に関与するかを今後検討する必要がある。

### C. 研究結果

血中 HBV-DNA 陰性症例において、4 例中 1 例で肝組織中に HBV-DNA を検出した。HBsAg escape mutant と考えられる 1 例で、肝組織中 HBV-DNA は陰性で測定感度にも

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, Ban D, Irie T, Noguchi N, Kudo A,



- Iijima H, Aarii S. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: high sensitivity of diagnosis and therapeutic impact. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 ; 20 : 234-42
2. Bota S, Sporea I, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, Saito H, Ebinuma H, Lupsor M, Badea R, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, Friedrich-Rust M, Sarrazin C, Takahashi H, Ono N, Piscaglia F, Marinelli S, D'Onofrio M, Gallotti A, Salzl P, Popescu A, Danila M. The influence of aminotransferase levels on liver stiffness assessed by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography: A retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2013 : S1590-8658(13)00061-3. [Epub ahead of print]
  3. Tamura Y, Suda T, Aarii S, Sata M, Moriyasu F, Imamura H, Kawasaki S, Izumi N, Takayama T, Kokudo N, Yamamoto M, Iijima H, Aoyagi Y. Value of Highly Sensitive Fucosylated Fraction of Alpha-Fetoprotein for Prediction of Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Curative Treatment. *Dig Dis Sci.* 2013 ; 58 : 2406-12
  4. Enomoto H, Sakai Y, Aizawa N, Iwata Y, Tanaka H, Ikeda N, Kunihiro H, You K, Ishii A, Takashima T, Iwata K, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Association of amino acid imbalance with the severity of liver fibrosis and esophageal varices. *Ann Hepatol.* 2013 ; 12 : 471-8
  5. Tanaka H, Iijima H, Higashiura A, Yoh K, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Iwata K, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Saito M, Imanishi H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. New malignant grading system for hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for ultrasonography. *J Gastroenterol.* 2013 ; [Epub ahead of print]
  6. 飯島尋子, 井倉技, 中山晴夫, 小林正宏, 熊田博光, 井廻道夫. 血清アルブミン濃度が軽度～中等度に低下した肝硬変患者のQOLに及ぼすリーバクト〇R 配合顆粒の影響. *Medicine and Drug Journal.* 2013 ; 49 : 127-39
  7. Singh S, Eaton JE, Murad MH, Tanaka H, Iijima H, Talwalkar JA. Accuracy of Spleen Stiffness Measurement in Detection of Esophageal Varices in Patients With Chronic Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Sep 18. pii: S1542-3565. [Epub ahead of print]
  8. Aizawa N, Enomoto H, Takashima T, Sakai Y, Iwata K, Ikeda N, Tanaka H, Iwata Y, Saito M, Imanishi H, Iijima H, Nishiguchi S. Thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin

combination therapy for chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2013 Sep 25. [Epub ahead of print]

9. Inoue T, Hyodo T, Murakami T, Takayama Y, Nishie A, Higaki A, Korenaga K, Sakamoto A, Osaki Y, Aikata H, Chayama K, Suda T, Takano T, Miyoshi K, Koda M, Numata K, Tanaka H, Iijima H, Ochi H, Hirooka M, Imai Y, Kudo M. Hypovascular Hepatic Nodules Showing Hypointense on the Hepatobiliary-Phase Image of Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI to Develop a Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Retrospective Study on Their Natural Course and Risk Factors. Dig Dis. 2013 ; 31 : 472-9

## 2.学会発表

1. Aoki T, Iijima H, Yoshida M, Takashima T, Aizawa N, Yoh K, Hashimoto K, Nakano C, Ikeda N, Tanaka H, Saito M, Enomoto H, Nishiguchi S. Analysis of risk factors for aiming at early detection of hepatocellular carcinoma. The 64rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases ( AASLD2012 ) 2013.11 Washington
2. 青木智子, 飯島尋子, 西口修平. アルコールが肝発癌に与える影響. 第99回日本消化器病学会総会 2013.3 鹿児島

3. 青木智子, 西口修平, 飯島尋子. Shear wave による肝線維化診断と発癌予測. (シンポジウム) 日本超音波医学会第86回学術集会(JSUM2012) 2013.5 大阪

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
- 3.その他

## 潜在的肝炎ウイルス感染の解析

国立感染症研究所・ウイルス第二部 室長 相崎 英樹

**研究要旨** 自然治癒例やIFN著効例でもHCV残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、このような症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが効率的にHCV RNAが検出されたことから「潜在的HCV感染」という新しい概念が提唱された。「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」について電顕観察したところ、HCV感染培養細胞内で観察されたオルガネラ変化が見出された。

研究協力者：市野瀬志津子（東京医科歯科大・機器分析センター）

### A. 研究目的

治療著効例や自然治癒例でも肝炎ウイルスゲノム残存やウイルス血症の再燃はないのか以前より議論があり、このような症例の肝臓組織や末梢血単核球から微量であるが高率にウイルスが検出されたことから「潜在的肝炎ウイルス感染」という新しい概念が提唱された。本研究で行われる検査陽性者の追跡において見出されたHCV自然治癒例、IFN著効例、occult HBV肝炎患者等についてウイルス学的に解析し、適切な追跡方法を決定したい。「潜在的肝炎ウイルス感染」といっても多様な病態が考えられるので、「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」に注目し、その組織内のウイルスの存在様式、電子顕微鏡での組織観察を行った。

### B. 研究方法

(1) 「血中ウイルス遺伝子陰性・肝障害持続例」の血中と組織内のウイルス量の比較

C型肝炎、B型肝炎から治癒し、血中HBV DNA、HCV RNA陰性後、肝機能異常が継続している症例について、肝生検を行う。肝生検サンプルは電子顕微鏡観察用サンプルはその場で処理後研究協力者の医科歯科大学へ輸送する。

(2) 電子顕微鏡での組織観察

感染性クロールン HCV JFH1 を感染させた Huh7 細胞をポジコンとし、更に血中 HCV RNA 量が多い患者の生検サンプルもポジコンとした。ネガコンとして、Huh7 細胞および完全な正常肝組織の取得は難しいので、NASH 等の患者の生検サンプルを用いた。

(倫理面の配慮)

各種研究材料の取り扱い及び組換えDNA実験

は国立感染症研究所内のバイオリスク管理委員会、組換えDNA実験委員会等の承認を受けて行った。本調査についての倫理的側面は各大学医学部倫理審査委員会にて審査承認を得ることになっている。

### C. 研究結果

(1) HCV JFH1 株感染 Huh7 細胞の観察

HCV JFH1 株感染 Huh7 細胞について、電顕観察を行った。HCV 感染に伴う細胞内オルガネラ変化として、細胞質の空胞化、核膜の不整・核膜孔の増加、脂肪滴の数の増加・脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、グリコーゲン顆粒の増加、膜小胞の集積像・増加、星細胞の脂肪滴増加、等の所見が認められた。

(2) HCV RNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察

上記の HCV 感染肝細胞で見られた所見に注目し、HCV RNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察を行った。細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴の数の増加・脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加、星細胞の脂肪滴増加等の所見が観察され、これらの所見は NASH 患者ではあまり見られなかった。これらの所見のうち、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像は NASH に比べて著明に増加していた。HCV RNA 陽性肝炎患者では脂肪滴の増加も観察されたが、これは NASH 患者でも同様の所見が見られた。

(3) HCV RNA 陰性肝障害患者の肝組織の電顕観察

上記の HCV RNA 陽性肝炎患者の肝組織の電顕観察で見られた所見に注目して、HCV RNA 陰性肝障害患者の肝組織の電顕観察を行った。細胞

質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加が認められた。

#### D. 考察

「血中HCV遺伝子陰性・肝障害持続例」について、肝臓組織の電顕観察では、細胞質の空胞化、核膜の不整、脂肪滴周囲に強いシグナル、ミトコンドリアのクリステ構造の破壊、膜小胞の集積像・増加の所見が見られた。「脂肪滴周囲に強いシグナル」はウイルス粒子産生の場合と考えられており、「ミトコンドリアのクリステ構造の破壊」は、HCVによるミトコンドリア障害を示しているものと考えられた。「膜小胞の集積像」ではPV, SARS CoV, MHV, EAVでも複製の場合とされているdouble membrane vesicles (DMVs)と思われた。

#### E. 結論

自然治癒例やIFN著効例で、血中HCV遺伝子が陰性の症例でも、肝臓組織内にウイルスが潜在し、ウイルス特有のオルガネラ変化を来している可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### 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, Kusuvara 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- $\beta$  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- $\alpha$  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, Alyl HH, Suzuki R, Aizaki H, Koiwai H, Kusuvara H, Wakita T : Mechanistic analysis on hepatitis B virus entry in an NTCP-