

- 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.
- 34) 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.
- 35) 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
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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- $\alpha$  promotes liver fibrosis via stimulating expression and activation of TGF- $\beta$  type I receptor, 第 20 回肝細胞研究会, Osaka, 2013.9.26-27.
- 39) 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.
- 40) Nagamori S, Aizaki H, Matsumoto Y, Isozumi N, Wiriyasermkul P, Matsuura T, Kanai Y, Comprehensive and comparative proteomics reveals alterations of metabolomics between monolayer and three-dimensional cell cultures. 12th Human Proteome Organization World Congress 2013. 9.14-18. Yokohama.
- 41) 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.
- 42) 相崎英樹、脇田隆字. HCV 複製複合体を含む膜小胞の形成メカニズムの解析. 第 51 回日本肝臓学会総会、熊本、2015 年 5 月 21-22 日.
- 43) 渡士幸一、九十田千子、金子学、松永大輝、紙透伸治、齊藤安貴子、鈴木亮介、相崎英樹、杉山真也、溝上雅史、菅原二三男、田中靖人、脇田隆字. B 型肝炎ウイルスに対する直接標的薬 proanthocyanidin および宿主標的薬 vanitacin の感染阻害効果および作用機序の解析. 第 25 回抗ウイルス療法学会総会、東京、2015 年 5 月 22-24 日.
- 44) 渡士幸一、中嶋翔、紙透伸治、Jesus Izaguirre-Carbonell、Andrew Tae-Jun Kwon、鈴木治和、九十田千子、岡田麻衣子、鈴木亮介、相崎英樹、菅原二三男、脇田隆字. Neoechinulin B の liver X receptor 転写阻害効果の同定およびそれによる C 型肝炎ウイルス複製制御機構の解析. 第 25 回抗ウイルス療法学会総会、東京、2015 年 5 月 22-24 日.
- 45) 金子学、渡士幸一、紙透伸治、岩本将士、河合文啓、鈴木亮介、相崎英樹、朴三用、菅原二三男、脇田隆字. 新規真菌二次代謝産物 SF177 の B 型肝炎ウイルス感染阻害活性および NTCP トランスポーター阻害活性の同定. 第 25 回抗ウイルス療法学会総会、東京、2015 年 5 月 22-24 日.
- 46) 中野卓二、橋本千樹、川部直人、村尾道人、嶋崎宏明、菅敏樹、中岡和徳、高川友花、大城昌史、高村知希、野村小百合、吉岡健太郎、中田佳穂里、青山政美、片岡博喜、相崎英樹、是永匡紹. 肝炎ウイルス検査陽性者アンケート調査の受診勧奨効果. 第 41 回日本肝臓学会西部会、名古屋、2015 年 12 月 3-4 日.
- 47) 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、市野瀨志津子、松浦知和、鈴木哲朗、和氣健二郎、脇田隆字。グリチルリチンによる抗 HCV 作用 - phospholipase A2 および Autophagy による C 型肝炎ウイルス(HCV)分泌過程に与える影響 -。第 24 回抗ウイルス療法研究会総会、富士急、2014 年 5 月
- 48) 渡士幸一、Ann Sluder、松永智子、梁明秀、森下了、岩本将士、九十田千子、鈴木亮介、相崎英樹、Katyna Borroto-Esoda、田中靖人、楠原洋之、杉山真也、溝上雅史、脇田隆字。B 型肝炎ウイルス(HBV)L タンパク質と NTCP の相互作用阻害による抗 HBV 戦略。第 24 回抗ウイルス療法研究会総会、富士急、2014 年 5 月
- 49) 大橋啓史、渡士幸一、中嶋翔、金ソレイ、鈴木亮介、相崎英樹、紙透伸治、菅原二三男、脇田隆字。C 型肝炎ウイルス粒子の構築を阻害する flutamide の作用機序の解析。第 24 回抗ウイルス療法研究会総会、富士急、2014 年 5 月
- 50) 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。HBV 感染受容体 NTCP の発現調節機構の解析およびこれを阻害する低分子化合物の抗 HBV 効果。第 24 回抗ウイルス療法研究会総会、富士急、2014 年 5 月
- 51) 渡士幸一、相崎英樹、脇田隆字。培養系を用いた抗 B 型肝炎ウイルス化合物の同定と作用機序解析。第 50 回日本肝臓学会総会、東京、2014 年 5 月
- 52) 青柳東代、相崎英樹、松本喜弘、鈴木亮介、渡士幸一、市野瀨志津子、松浦知和、鈴木哲朗、和氣健二郎、脇田隆字。グリチルリチンによる抗 C 型肝炎ウイルス作用 - phospholipase A2 および Autophagy による HCV 分泌過程の制御 -。第 50 回日本肝臓学会総会、東京、2014 年 5 月
- 53) 脇田隆字、相崎英樹、渡士幸一。C 型肝炎ウイルス生活環全体を標的とした新規作用を有する抗ウイルス剤の探索。第 50 回日本肝臓学会総会、東京、2014 年 5 月
- 54) 岩本将士、渡士幸一、九十田千子、Hussein Aly、藤本陽、鈴木亮介、相崎英樹、脇田隆字、深澤征義、小祝修、楠原洋之。ヒト NTCP 安定発現による B 型肝炎ウイルス(HBV)感染許容性の獲得とそれを用いた HBV 侵入機構の解析。第 22 回肝病態生理研究会、東京、2014 年 5 月
- 55) 渡邊則幸、伊達朋子、河野環、溝上雅史、相崎英樹、脇田隆字。E1 ペプチドによる HCV 感染阻害機構の解析。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 56) 大橋啓史、渡士幸一、中嶋翔、金ソレイ、鈴木亮介、相崎英樹、紙透伸治、菅原二三男、脇田隆字。Aryl hydrocarbon receptor による脂肪滴形成及び C 型肝炎ウイルス粒子構築の制御。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 57) Lingbao Kong、青柳春代、松田麻未、藤本陽、渡士幸一、鈴木亮介、山越智、堂前直、鈴木健裕、鈴木哲朗、脇田隆字、相崎英樹。Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication by interacting with NS4B. 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 58) 中嶋翔、渡士幸一、紙透伸治、竹本健二、Jesus Izaguirre-Carbonell、鈴木亮介、相崎英樹、菅原二三男、脇田隆字。天然有機化合物 Neoechinulin B を利用した liver X receptor による C 型肝炎ウイルス産生制御機構の解析。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 59) 岩本将士、渡士幸一、杉山真也、鈴木亮介、相崎英樹、田中靖人、溝上雅史、大谷直子、小祝修、脇田隆字。効率的な B 型肝炎ウイルス (HBV) 複製評価系を用いた微小管依存的な HBV 複製機構の解析。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 60) 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、杉山真也、田中靖人、溝上雅史、脇田隆字。レチノイド阻害剤は NTCP 発現修飾を介して宿主細胞の B 型肝炎ウイルス感染感受性を消失させる。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 61) 松田麻未、鈴木亮介、嵯峨涼平、藤本陽、渡士幸一、相崎英樹、森石恆司、岡本徹、松浦善治、黒田俊一、脇田隆字。遺伝子組換え酵母由来 B 型肝炎ウイルス様粒子の細胞表面への結合に關与する宿主因子の解析。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 62) 渡士幸一、Sluder Ann、松永智子、梁明秀、森下了、岩本将士、九十田千子、鈴木亮介、相崎英樹、Borroto-Esoda Katyna、田中靖人、楠原洋之、杉山真也、溝上雅史、脇田隆字。B 型肝炎ウイルス (HBV) large S タンパク質と NTCP の相互作用阻害による抗 HBV 戦略。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 63) 嵯峨涼平、藤本陽、渡邊則幸、松田麻未、長谷川慎、渡士幸一、相崎英樹、中村紀子、小西英二、加藤孝宣、田島茂、高崎智彦、竹山春

- 子、脇田隆字、鈴木亮介。日本脳炎ウイルスおよび C 型肝炎ウイルス 2 価ワクチン抗原の発現と中和抗体の誘導。第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月
- 64) 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。
- 65) 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。
- 66) 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。
- 67) 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。
- 68) 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。
- 69) 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。
- 70) 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。
- 71) 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。
- 72) 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。
- 73) 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。
- 74) 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。
- 75) 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。
- 76) 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。
- 77) 相崎英樹、オートファジイにかかる治療戦略 2014、2013 年 2 月 15 日、東京。

## 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

### 核酸増幅検査導入後の輸血後肝炎リスクと 第 3 回 HBV 全国調査結果

研究分担者 内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所 副所長  
研究協力者 宮川恵子 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部 主査  
研究協力者 五反田裕子 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部 課長

#### 研究要旨

輸血用血液の核酸増幅検査（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。2013 年時点での輸血 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。

2014 年 8 月からは検体 1 本毎を NAT するシステムに切り替え、HBV、HCV に対する安全性は格段に向上すると考えられている。過去の輸血感染例の解析結果から個別 NAT 導入後の輸血後肝炎発生予測を行ったところ、輸血 HBV 感染は 0.7～1.0 件/年、輸血 HCV 感染は極めて稀との結果となった。2016 年 1 月末までで個別 NAT 導入後 1 年 6 カ月が経過したが、導入後に採血された血液による HBV、HCV 感染は 1 例も確認されていない。

全国の献血者における HBs 抗原陽性率は 2006 年：0.063%、2010 年：0.051%、2014 年：0.030%と減少しており、特に 40 歳代以降での減少が顕著であった。これにより、年代別の陽性率には差が無くなってきている。都道府県別では 2006 年調査で最も陽性率の高かった佐賀県が、2010 年、2014 年と陽性率を大きく下げた一方で、沖縄県では減少傾向が見られず、中四国、九州地方で依然として陽性率の高い県が散見された。また、もともと陽性率がそれほど高くなかった東北地方では、減少傾向が小さかった。外国株である遺伝子型 A は全体では微増であったが、新規感染例では 4 分の 1 以上を占めていた。逆に新規感染例で遺伝子型 B は減少傾向にあった。

#### 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。NAT の導入や、NAT プールサイズの縮小により肝炎ウイルスの検出感度は向上してきている。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、2013 年時点での輸血用血液製剤の輸血感染リスクを算出した。さらに 2014 年 8 月から検体 1 本毎を NAT するシステムに切り替え、HBV、HCV に対する安全性は格段に向上すると考えられている。過去の輸血感染例の解析結果から個別 NAT 導入後の輸血後肝炎発生予測を行った。

われわれは、2006 年、2010 年と 4 年毎に HBV の全国調査を行っており、今回の 2014 年は個別の NAT 導入後の調査である。本邦における HBV キャリア率や新規感染の実態

を把握することは、今後の感染予防対策、血液の安全性確保対策に役立つ。本研究では HBV 陽性献血者の解析を定期的に行うことによって感染動向を把握し、輸血用血液の安全向上を図ることを目的とする。また、HBV 感染の状況に地域差が存在するのかどうかを併せて検討する。

#### 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。

2004年8月から2008年7月までの4年間（旧20p-NAT）の輸血HBV感染例、NAT検査システムを更新した2008年8月から2012年8月までの4年1ヶ月間（新20p-NAT）の輸血HBV感染例、ならびにHBc抗体検査基準を厳格化した2012年9月から2014年7月までの1年11ヶ月間の輸血HBV感染例を解析した。医療機関からの感染症報告症例ならびに輸血用血液製剤の遡及調査の解析は献血時の保管検体や次回献血検体を用い、原因となった血液の性状解析を併せて行った。

2014年8月から2015年7月までの1年間の、全国の総献血者4,953,084人（実人数：2,986,175人）の内、CLEIA法でHBs抗原陽性・個別NAT（HBV-DNA）陽性と判定された904例を対象として、都道府県別・年代別・男女別のHBs抗原陽性率、HBV遺伝子型の解析、ならびに新規感染か否かの調査を行った。陽性率は陽性者の実人数と、献血者の実人数から算出した。また、同様の調査を行った2006年、2010年の調査結果との比較を行った。

HBV-DNA検出時にtotal-HBc抗体陰性、またはIgM-HBc抗体陽性検体を新規感染検体とした。また前回献血時のHBVマーカー検査結果が陰性であったものも、あわせて新規感染検体とした。

### C. 研究結果

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。

2004年8月から2008年7月までの4年間（旧20p-NAT）では、年間8.0件の輸血HBV感染例が確認された。原因となった血液の性状内訳は、ウィンドウ期個別NAT陽性血3.2件、ウィンドウ期個別NAT陰性血1.5件、感

染既往個別NAT陽性血3.0件、感染既往個別NAT陰性血0.3件であった。2008年8月から2012年8月までの4年1ヶ月間（新20p-NAT）では年間8.6件の輸血HBV感染例が確認された。原因となった血液の性状内訳は、ウィンドウ期個別NAT陽性血2.7件、ウィンドウ期個別NAT陰性血0.7件、感染既往個別NAT陽性血4.7件、感染既往個別NAT陰性血0.5件であった。2012年9月から2014年7月までの1年11ヶ月間（HBc抗体検査基準厳格化後）では年2.6件の輸血HBV感染例が確認され、原因血液の性状はすべてウィンドウ期個別NAT陽性血であった。

これらの解析結果から、HBc抗体検査基準厳格化後の個別NAT実施血液による輸血HBV感染は、年間0.7から1.0件と予測された。

また輸血HCV感染に関しては、スクリーニング使用試薬の95%検出感度が3.0IU/mLであるため、極めて稀となると予測された。

献血者全体のHBs抗原陽性率は2006年：0.063%、2010年：0.051%、2014年：0.030%で、2014年は2006年から半減していた。10歳代から60歳代までの各年代のHBs抗原陽性率は、2006年：0.024%、0.051%、0.058%、0.072%、0.096%、0.084%、2010年：0.017%、0.032%、0.047%、0.055%、0.082%、0.070%、2014年：0.015%、0.022%、0.031%、0.032%、0.041%、0.035%であった。2014年は40歳代以降の陽性率が顕著に減少しており、年代別の陽性率の差が無くなってきていた。

都道府県別では2006年調査で最も陽性率の高かった佐賀県が、2010年、2014年と陽性率を大きく下げた一方で、沖縄県では減少傾向が見られず、中四国、九州地方で依然として陽性率の高い県が散見された。また、もともと陽性率がそれほど高くなかった東北地方では、減少傾向が小さかった。

遺伝子型分布をA:B:Cの順でみると、2006年5.5%：29.3%：59.6%、2010年6.7%：29.3%：60.1%、2014年8.6%：29.2%：59.2%と外国株である遺伝子型Aが微増していた。遺伝子型分布を新規感染例だけでみると、2006年16.7%：20.5%：54.5%、2010年26.9%：14.3%：56.3%、2014年26.0%：9.1%：63.6%と遺伝子型Aが2010年から4分の1以上を占めていた。遺伝子型Cの分布も増加傾向にある一方、遺伝子型Bは減少傾向にあった。2014年は遺伝子型Cのsubgenotyping

も行ったが、南アジア型の Cs は全体で 1.1%、新規感染例で 2.6%のみであった。

#### 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 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。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。

旧 20p-NAT から新 20p-NAT への更新により、HBV-DNA の検出感度は 4 倍程度向上したと考えられている。しかしながら、年間あたりの輸血 HBV 感染発生件数は、旧 20p-NAT で 8.0 件に対し新 20p-NAT では 8.6 件と改善が認められなかった。これは機器・試薬の更新にともない解析時の検出感度も向上したためと考えられる。原因血液の性状内訳は、旧 20p-NAT ではウインドウ期血液が半数以上 (4.7/8.0 : 58.8%) を占めるのに対し、新 20p-NAT ではウインドウ期血液の占める割合が減少している (3.4/8.6 : 39.5%)。検出感度の向上により、ウインドウ期の血液はスクリーニング時に旧 20p-NAT より多く排除されるようになったと考えられる。一方、新旧どちらの 20p-NAT でも検出が困難な HBV-DNA 低濃度の感染既往血液は、解析時の検出感度が向上したことにより、新 20p-NAT での性状内訳が増加していた (5.2/8.6 : 60.5%)。

このため 2012 年 8 月 6 日採血以降の血液は HBc 抗体検査基準を厳格化し、Occult HBV carrier 血を輸血用血液から排除した。これにより、2012 年 9 月から 2014 年 7 月までの 1 年 11 ヶ月間の、年間あたりの輸血 HBV 感染発生件数は 2.6 件となった。この数値は新 20p-NAT のウインドウ期個別 NAT 陽性血の 2.7 件とほぼ同数であった。

その後に個別 NAT を導入しているため、ウインドウ期個別 NAT 陽性血はほぼ排除され、輸血 HBV 感染の原因となる血液はウインドウ期個別 NAT 陰性血のみとなる。このことから個別 NAT 導入後の年間あたりの輸血 HBV 感染は 0.7 から 1.0 件と予測された。また、

輸血 HCV 感染は極めて稀となると予測されている。2016 年 1 月末までで個別 NAT 導入後 1 年 6 カ月が経過したが、導入後に採血された血液による HBV、HCV 感染は 1 例も確認されていない。

献血者における HBs 抗原陽性率は 2006 年 : 0.063%、2010 年 : 0.051%、2014 年 : 0.030%と大きく減少していた。1986 年から開始された「B 型肝炎母子感染防止対策」の効果により、それ以降の出生者で HBs 抗原陽性率が激減していることや、HBV 陽性者への「陽性通知」の効果によると考えられる。また、年代別の実献血者数は 10 歳代~30 歳代までが減少傾向にあるのに対し、40 歳代以降は増加傾向にある。HBV 陰性の中高齢者の増加により、40 歳代以降の HBs 抗原陽性率は顕著に減少し、年代別の陽性率の差が無くなってきている。

都道府県別では 2006 年調査で最も陽性率の高かった佐賀県が、2010 年、2014 年と陽性率を大きく下げた一方で、沖縄県では減少傾向が見られず、その他の地域でも依然として陽性率の高い県が散見された。佐賀県や広島県では県民への肝炎検査を推進しており、各自治体の取り組みが差となって表れていると推測された。

全体の HBV 遺伝子型の分布では、外国株の遺伝子型 A が微増していたが、遺伝子型 B や C の割合は 3 回の調査ほぼ一定である。一方、新規感染例でみると、遺伝子型 A は 2010 年から 4 分の 1 以上を占めており、一過性感染からの慢性化が懸念される。遺伝子型 C の分布も増加傾向にあったが、遺伝子型 B は減少傾向にあった。遺伝子型 B は一般的に HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョンが、他の遺伝子型より低年齢で起こる傾向にあることなどから、性的接触などでの水平感染が減少しているためと考えられた。2014 年は遺伝子型 C の subgenotyping も行ったが、南アジア型の Cs は全体で 1.1%、新規感染例で 2.6%のみで、現在のところ本邦への入り込みは少ないと考えられた。

#### 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。2013 年時点での輸血 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。

2012 年 8 月に HBc 抗体検査基準の厳格化、2014 年 8 月の個別 NAT 導入により、輸血 HBV・HCV 感染は大幅に減少すると予測された。年間あたりの輸血 HBV 感染は 0.7 から 1.0 件と予測され、輸血 HCV 感染は極めて稀となると予測された。

献血者における HBs 抗原陽性率は 2006 年：0.063%、2010 年：0.051%、2014 年：0.030%と減少しており、特に 40 歳代以降での減少が顕著であった。

都道府県別では陽性率を大きく下げた県がある一方で、依然として陽性率の高い県が散見された。各自治体の肝炎検査への取り組みが差となって表れていると推測された。

全体の HBV 遺伝子型の分布では、外国株の遺伝子型 A は微増であったが、新規感染例でみると、2010 年から 4 分の 1 以上を占めており、慢性化が懸念される。

## 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) Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated gr 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) 田中英夫、伊藤秀美、内田茂治、石川喜樹 日本国内の B 型および C 型肝炎ウイルス感染者数は？ - 献血者スクリーニングデータを補正して - *Japanese Association of Cancer Registeies No.20* 29-38, 2014.
- 4) 内田茂治. 輸血用血液の肝炎対策 - 血液スクリーニングの現況 - *日本臨牀 新ウイルス性肝炎学 - 最新の基礎・臨床研究情報 -* 73 増刊号 9: 699-704, 2015.

### 2. 学会発表

- 1) 星 友二、山岸尚仁、長谷川 隆、安藤菜穂子、遠田静穂、五反田裕子、内田茂治、永井 正、

佐竹正博：輸血用血液のスクリーニングにおける HBs 抗体基準 200mIU/mL についての検証. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2015 年 5 月 東京)

- 2) 長谷川 隆、安藤菜穂子 相馬静穂、山岸尚仁、星 友二、五反田裕子、内田茂治、永井 正、佐竹正博、田所憲治：個別 NAT 導入後に検出された HBV-NAT 陽性 (HBsAg・HBcAb 陰性) 血液の解析. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2015 年 5 月 東京)
- 3) 星 友二、長谷川 隆、相馬静穂、安藤菜穂子、山岸尚仁、五反田裕子、永井 正、内田茂治、佐竹正博、田所憲治：NAT スクリーニングで検出された HBV エスケープ変異株の頻度. 第 39 回日本血液事業学会総会 (2015 年 10 月 大阪)

(1) 耐糖能異常からみた C 型慢性肝炎の肝線維化進展予測

(2) 糖尿病非合併ウイルス性肝炎におけるインスリン抵抗性についての検討

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

研究協力者 仁科惣治 川崎医科大学 肝胆膵内科学

**研究要旨**

C 型慢性肝炎における肝発癌危険因子として肝線維化ならびにインスリン抵抗性・糖尿病がある。しかし肝発癌抑制のためにはどのような糖代謝マーカーを指標に、どの時期から治療介入すべきか全く不明である。そこで早期に肝線維化進展を予測しうる糖代謝マーカーを同定する目的で、C 型慢性肝炎患者を対象に 75g 経口糖負荷試験(OGTT)を行い、種々の糖代謝マーカーと肝線維化進展との関係を検討した。その結果、C 型慢性肝炎症例、では空腹時血糖や HbA1c 測定で糖尿病と診断されない症例にも高率に耐糖能異常を合併していることが明らかとなった。また、75gOGTT におけるインスリン負荷 120 分値の上昇は肝線維化進展の危険因子であることが明らかとなった。さらに、空腹時血糖や HbA1c 測定だけでは糖尿病と診断できないウイルス性肝炎において HCV 感染はインスリン抵抗性に寄与する独立因子であることが明らかとなった。

以上より、C 型慢性肝炎では空腹時血糖や HbA1c で糖尿病と診断できなくてもインスリン抵抗性の評価を積極的に行うべきと考えられ、糖負荷試験を行うことにより空腹時血糖や HbA1c では見出せない耐糖能異常をより早期から是正することが可能になり、C 型慢性肝炎の進展抑止にも役立つのではないかと思われる。

**A. 研究目的**

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩により今後は高齢者の SVR 症例が増加すると予想される。一方で SVR 症例からの肝発癌例も散見されるが、その危険因子として肝線維化ならびにインスリン抵抗性・糖尿病がある。しかし、肝発癌抑制のためにはどのような糖代謝マーカーを指標に、どの時期から治療介入すべきか全く不明である。そこで肝線維化進展を予測しうる糖代謝マーカーを同定する目的で、C 型慢性肝炎患者を対象に 75g 経口糖負荷試験(OGTT)を行い、種々の糖代謝マーカーと肝線維化進展との関係を検討した。

また、C 型肝炎症例におけるインスリン抵抗性の頻度は B 型肝炎症例でも同様の頻度であるか否かを検討するため、次に空腹時血糖および HbA1c のみでは糖尿病と診断し得ない B 型肝炎患者を抽出して、C 型肝炎症例とインスリン抵抗性や各種線維化マーカーの比較検討を行うこととした。

**B. 研究方法**

(1) 耐糖能異常からみた C 型慢性肝炎の肝線維化進展予測

糖尿病と診断されていない C 型慢性肝炎患者 139 例に対して 75g OGTT と肝生検を行い、非線維化進展群(F 1-2) 99 例と線維化進展群(F 3-4) 40 例の血液生化学所見、肝線維化マーカー、種々の糖代謝マーカーを比較検討し、肝線維化の有無ならびに耐糖能との関係について検討した。

(2) B 型肝炎患者および C 型肝炎患者における耐糖能異常の比較

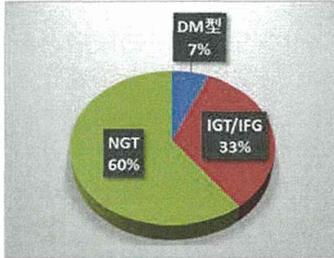
空腹時血糖および HbA1c では糖尿病と診断し得ない B 型肝炎患者 51 例および C 型肝炎患者 139 例の血液生化学所見、糖代謝マーカーについて、インスリン抵抗性関連因子(HOMA-IR)の有無にて比較検討し、Etiology (HBV v.s. HCV) およびインスリン抵抗性との関連性について比較検討した。

### C. 研究結果

#### (1) 耐糖能異常からみたC型慢性肝炎の肝線維化進展予測

75gOGTT 結果から、33% (46 例) が耐糖能異常 (IGT/IFG)、7% (9 例) が糖尿病型 (DM 型) と診断され、4 割に糖代謝異常 (IGT/IFG+DM 型) を合併していた (図 1)。

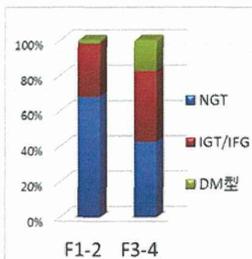
図 1; 75gOGTT 以外で DM と診断されなかった C 型慢性肝炎患者 40 例の 75gOGTT パターンの内訳



また、非線維化進展群 (F1-2)

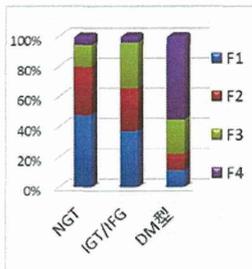
と比べ線維化進展群 (F3-4) には糖代謝異常 (IGT/IFG、DM 型) の合併が多かった (図 2)。

図 2; 非線維化進展群 (F1-2) と線維化進展群 (F3-4) に分類した 75gOGTT パターンの内訳



正常型 (NGT) → 耐糖能異常 (IGT/IFG) → DM 型になるにつれて、線維化進展例が増加していることが明らかとなった (図 3)。

図 3; 75gOGTT による耐糖能パターン分類別の線維化 stage の内訳



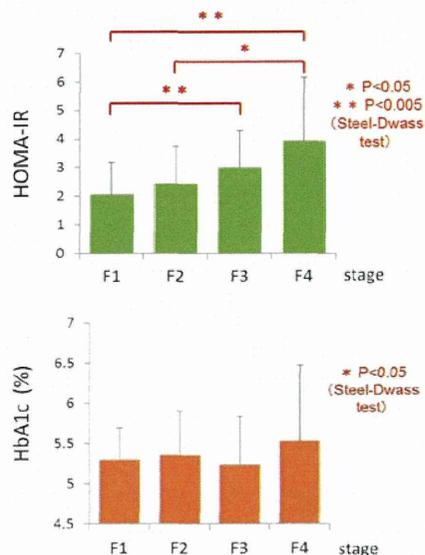
本検討における全症例患者背景は表 1 に示す通りで、F1; 58 例、F2; 41 例、F3; 28 例、F4; 12 例であった。

表 1; 全症例の患者背景

Factors	
症例数 (n)	139
平均年齢 (歳)	56.2 ± 10.8
性別 (男/女)	64/75
体重 (kg)	60.7 ± 11.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 ± 3.2
肝生検 Fibrosis (F1/F2/F3/F4)	58/41/28/12
肝生検 Activity (A1/A2/A3)	67/66/6
AST (IU/L)	61.4 ± 44.4
ALT (IU/L)	87.5 ± 84.4
ALP (IU/L)	243 ± 98.9
γ-GTP (IU/L)	60.9 ± 62.5
LDH (IU/L)	195 ± 41.8
T-Bil (mg/dL)	0.85 ± 0.94
PLT (× 10 <sup>4</sup> /μl)	17.1 ± 6.0
Alb (g/dL)	4.15 ± 0.41
TG (mg/dL)	103 ± 43.4
LDL-C (mg/dL)	100.0 ± 28.8
HDL-C (mg/dL)	53.0 ± 13.1
Che (mg/dL)	210.3 ± 89.7
FFA (mEq/L)	0.52 ± 0.20
UA (mg/dL)	5.57 ± 1.34
BUN (mg/dL)	13.9 ± 3.4
Cre (mg/dL)	0.68 ± 0.15
血清鉄 (mg/dL)	146 ± 60.1
フェリチン (ng/mL)	214 ± 288
HbA1c (%)	5.32 ± 0.55
HOMA-IR	2.51 ± 1.43
FBS (mg/dL)	91.4 ± 10.5
IRI (μU/mL)	11.0 ± 5.8
肝症薬 (なし/ SNMC/ UDCA/ SNMC+UDCA)	80/4/45/10
HCV genotype (1型/2型/1+2型/3型/不明)	88/40/2/1/8
【75g OGTT データ】	
Glucose-負荷30分値 (mg/dL)	166 ± 30.2
Glucose-負荷60分値 (mg/dL)	176 ± 48.7
Glucose-負荷120分値 (mg/dL)	136 ± 42.4
Insulin-負荷30分値 (μU/mL)	93.0 ± 55.2
Insulin-負荷60分値 (μU/mL)	121 ± 78.4
Insulin-負荷120分値 (μU/mL)	113 ± 81.5

インスリン抵抗性を示す HOMA-IR は、線維化 stage 進展に伴い上昇していた。しかし HbA1c については、肝線維化 stage 間で有意な差を認められなかった (図 4)。

図 4; 線維化 stage 分類別の耐糖能マーカー (HOMA-IR, HbA1c) の比較



線維化 stage 別での 75g OGTT データでの比較を行った。血糖値・インスリン値ともに、線維化 stage 進展例では高値を示した。

また、線維化進展群(F3-4) と非線維化進展群(F0-2) の 2 群比較では、年齢、AST、ALT、ALP、PLT、ChE、BUN、フェリチン、IRI、血糖負荷 30, 60, 120 分値、インスリン負荷 60, 120 分値、0-2 時間の血糖曲線下面積(AUC Glucose 0-2h)、0-2 時間のインスリン曲線下面積(AUC Insulin 0-2h)で有意差を認めた(p<0.05)。

さらに上記の 2 群比較で有意差を認めた項目について二項ロジスティック解析を行ったところ、多変量解析にて C 型慢性肝炎における肝線維化に寄与する独立因子は、PLT < 17×10<sup>4</sup>/μL (OR: 4.56 95%CI : 1.84-11.31, p=0.001)、インスリン負荷 120 分値≥90μU/mL (OR: 3.50, 95%CI : 1.40-8.73, p=0.007)、HOMA-IR≥2.0 (OR: 3.09, 95%CI : 1.26-7.57, p=0.013) であった(表 2)。

表 2 ; 肝線維化進展に寄与する独立因子の検討 (二項ロジスティック解析)

Variables	Odds ratio	95% CI	P value
PLT < 17×10 <sup>4</sup> /μl	4.56	1.84 - 11.31	0.001
Insulin-負荷120分値 ≥ 90 μU/mL	3.50	1.40 - 8.73	0.007
HOMA-IR ≥ 2.0	3.09	1.26 - 7.57	0.013

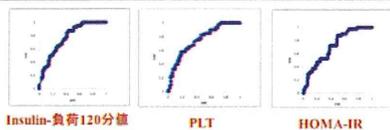
今回用いた全パラメータのうち、ROC 曲線分析における肝線維化予測因子の的中率 (AUC) は、インスリン負荷 120 分値 0.770 (カットオフ値 [CI] 85.3 μU/mL)が最も感度が高く、さらに PLT 0.749 (CI 14.9×10<sup>4</sup>/μL)、AUC Glucose 0-120 min 0.721 (CI 312.8 mg/dL・h) が続いた(図 5)。

図 5 ; 肝線維化検出に対する各因子の ROC 曲線下面積 (AUROC)

	PLT	HOMA-IR
AUC	0.749	0.717
Cut-off	14.9 (×10 <sup>4</sup> /μL)	2.23 (IU/L)

【OGTTデータ】

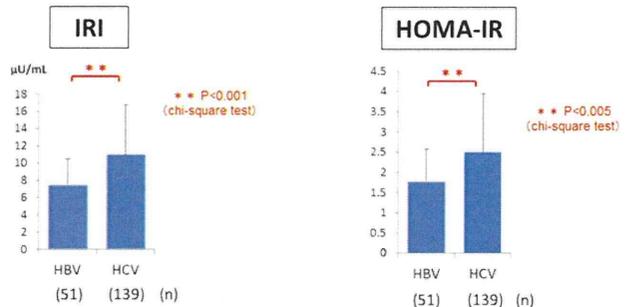
	Glucose負荷 120分値	Insulin負荷 120分値	AUC Glucose 0-120min	AUC Insulin 0-120min
AUC	0.711	0.770	0.721	0.684
Cut-off	153.0 (mg/dL)	85.3 (μU/ml)	312.8 (mg/dL・h)	196.1 (μU/ml・h)



(2) B 型肝炎患者および C 型肝炎患者における耐糖能異常の比較

B 型 および C 型慢性肝炎患者における、インスリン抵抗性指標 (IRI、HOMA-IR)について 2 群比較を行った。その結果、C 型肝炎患者においては B 型肝炎患者と比較して、有意にインスリン抵抗性 (IRI、HOMA-IR)が高かった (図 6)。

図 6 ; B 型 および C 型慢性肝炎患者における、インスリン抵抗性指標 (IRI、HOMA-IR) の比較



しかし、HBV と HCV の 2 群間では、年齢・性別・体重・肝機能等の背景因子に偏りが生じている可能性が高い。そこで、HBV および HCV を合わせた全症例をインスリン抵抗性 (HOMA-IR) の有無で 2 群に分けて、年齢・性別等の他の背景因子で調整した上で、「Etiology (HBV v.s. HCV)」が「インスリン抵抗性関連因子」であるかどうかを検索した。

HOMA-IR の高値群は体重、BMI、AST、ALT、γGTP、Alb、FBS が高く、HCV 感染が多かった

表 3 ; 背景因子 {インスリン抵抗性 (HOMA-IR≥2 v.s.<2) にて 2 群比較}

因子	HOMA-IR≥2	HOMA-IR<2	P value
症例数	92	97	
年齢	56.4 ± 11.6	54.2 ± 12.9	0.151
性別 (男/女)	52/40	43/54	0.094
体重 (kg)	64.5 ± 11.9	57.4 ± 10.1	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.6 ± 3.2	22.1 ± 2.8	<0.001
AST (IU/L)	63.8 ± 43.9	47.2 ± 34.1	0.002
ALT (IU/L)	93.7 ± 95.2	58.1 ± 53.1	<0.001
γ-GTP (IU/L)	70.5 ± 67.9	37.4 ± 38.3	<0.001
PLT (×10 <sup>4</sup> /μL)	17.5 ± 5.2	18.6 ± 6.5	0.448
Alb (g/gL)	4.25 ± 0.42	4.12 ± 0.37	0.036
ChE (mg/dL)	229.5 ± 106.0	255.6 ± 100.1	0.048
Cre (mg/gL)	0.70 ± 0.16	0.68 ± 0.16	0.275
HbA1c (%)	5.40 ± 0.58	5.39 ± 0.48	0.554
FBS (mg/dL)	95.2 ± 11.3	90.0 ± 10.0	0.003
HCV/HBV	77/15	62/35	0.002

さらにこれらの背景因子について二項ロジスティック解析を行ったところ、多変量解析にて HOMA-IR の高値 ( $\geq 2$ ) に寄与する独立因子は、BMI (OR 3.70, 95%CI 1.85-7.4,  $P < 0.001$ )、FBS (OR 2.79, 95%CI 1.32-5.53,  $P = 0.007$ )、 $\gamma$ -GTP (OR 2.66, 95%CI 1.30-5.42,  $P = 0.007$ )、HCV 感染 (OR 2.69, 95%CI 1.18-6.14,  $P = 0.019$ )であった (表 4)。

表 4; 高インスリン抵抗性 (HOMA-IR  $\geq 2$ ) に寄与する独立因子の検討 (二項ロジスティック解析)

Variable	Odds ratio	95% CI	P value
BMI $\geq 22$ kg/m <sup>2</sup>	3.70	1.85-7.41	<0.001
FBS $\geq 95$ mg/dL	2.70	1.32-5.53	0.007
$\gamma$ -GTP $\geq 50$ IU/L	2.66	1.30-5.42	0.007
HCV vs. HBV	2.69	1.18-6.14	0.019

#### D. 考察

研究 (1) の結果において、図 1、図 2 のように空腹時血糖や HbA1c 測定だけでは糖尿病と診断できない C 型慢性肝炎症例においては、特に線維化進展例で糖代謝異常の合併が高率であることから、空腹時血糖や HbA1c 測定だけでなく積極的な経口糖負荷試験の介入をすべきである。また、糖尿病と診断されていない C 型慢性肝炎患者においても 75gOGTT におけるインスリン負荷 120 分値の上昇や AUC Glucose 0-120 min の上昇は、空腹時血糖や HbA1c 等の他の糖代謝マーカーや既存の線維化関連因子である PLT とともに肝線維化進展の危険因子であることが明らかとなった。さらに、インスリン負荷 120 分値は、HOMA-IR を含めた他の糖代謝マーカーや PLT と比べても線維化検出感度が高いことが分かった。したがって、75gOGTT による C 型慢性肝炎の耐糖能異常は、肝線維化進展抑制を目的とした早期治療介入の指標になりうるのではないかと考えられた。

また、研究(2)の結果において、空腹時血糖や HbA1c 測定だけでは糖尿病と診断できない C 型肝炎症例においては B 型肝炎症例と比べ、インスリン抵抗性の合併が高率であることが分かった。また、B 型肝炎と比べ C 型肝炎は高インスリン抵抗性に寄与する独立因子であることが分かった。

本研究結果から、空腹時血糖や HbA1c 測定だけでなく積極的なインスリン抵抗性の評価をすべきである。また、C 型慢性肝炎患者にお

けるインスリン抵抗性 (HOMA-IR、IRI) の上昇は、肝線維化もしくは肝発癌との関連性も指摘されていることから、肝線維化もしくは肝発癌進展抑制を目的とした早期治療介入の指標になりうるのではないかと考えられた。

#### E. 結論

C型慢性肝炎では糖負荷試験を行うことにより、空腹時血糖や HbA1c では見出せない耐糖能異常を高率に検出でき、なかでもインスリン負荷120分値は 肝線維化進展の予測因子であった。

したがって、より早期から耐糖能異常を是正することが可能になり、C型慢性肝炎の進展抑止にも役立つのではないかと考えられた。また、空腹時血糖やHbA1cでは糖尿病と診断し得ない症例において、B型肝炎と比べC型肝炎は高インスリン抵抗性に寄与する独立因子であることが分かった。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

論文発表

1. Korenaga M, Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, Hino K. Branched-chain amino acids reduce hepatic iron accumulation and oxidative stress in hepatitis C virus polyprotein-expressing mice. *Liver Int* 35:1303-14;2015
2. Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Narimatsu H. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 50:776-84;2015
3. Kawase T, Yasui Y, Nishina S, Hara Y, Yanatori I, Tomiyama Y, Nakashima Y, Yoshida K, Kishi F, Nakamura M, Hino K. Fibroblast activation protein-alpha-expressing fibroblasts promote the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Gastroenterol* 15:109;2015
4. Iio E, Matsuura K, Nishida N, Hino K, Tanaka Y, et al. Genome-wide association study identifies

- a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet* 134:279-89;2015.
5. Nishida N, Ohnishi J, Sugiyama M, [Hino K](#), Mizokami M, et al. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens* 86:406-12;2015
  6. Ueno D, Nakashima H, Higashida M, Yoshida K, [Hino K](#), Irei I, Moriya T, Matsumoto H, Hirai T, Nakamura M. Emergent laparoscopic cholecystectomy for acute acalculous cholecystitis revisited. *Surg Today* 2015 doi:10.1007/s00595-015-1173-8
  7. Wada N, Yasunaka T, Ikeda F, Nishina S, Korenaga M, [Hino K](#), Fujioka S, Osawa T, Itoshima T, Kawanaka M, Yamada G, Kariyama K, Takayama H, Kubota J, Morimoto Y, Mizushima T, Yamashita H, Tanioka H, Negoro Y, Toshimori J, Kobashi H, Hirano A, Itano Y, Takaki A, Yamamoto K. Prevalence and outcomes of acute hepatitis B in Okayama, Japan, 2006-2010. *Acta Med Okayama* 68:243-7;2014.
  8. Tomiyama Y, Nishina S, Hara Y, kawase T, [Hino K](#). Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein is augmented through suppression of adenosine monophosphate-activated protein kinase/proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 alpha signaling. *Hepatology* 44:E229-239; 2014.
  9. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, [Hino K](#), Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsunami H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial *J Viral Hepat* 21:762-8;2014
  10. Hino K, Hara Y, Nishina S. Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C. *Hepatology* 44:123-132;2014.
  11. Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanak Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, [Hino K](#), Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLoS One* 9:e86449; 2014
  12. Nakamura M, Nakashima H, Abe T, Ensako T, Yoshida K, [Hino K](#). Gemcitabine-based Adjuvant Chemotherapy for Patients with Advanced Gallbladder Cancer. *34 34: 3125-9*; 2014
  13. Hara Y, Yanatori I, Ikeda M, Kiyokage E, Nishina S, Tomiyama Y, Toida K, Kishi, F, Kato N, Imamura M, Chayama K, [Hino K](#). Hepatitis C Virus Core Protein Suppresses Mitophagy by Interacting with Parkin in the Context of Mitochondrial Depolarization. *Am J Pathol* 184:3026-39;2014
  14. Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, Sasaki K, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, [Hino K](#). Risk factors for survival and the development of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 52: 1553-9;2013
  15. Nakamura M, Nakashima H, Tsutsumi K, Matsumoto H, Muta Y, Ueno D, Yoshida K, Hino K, Urakami A, Tanaka M. First jejunal vein oriented mesenteric excision for pancreatoduodenectomy *J Gastroenterol* 48: 989-95;2013
  16. Korenaga K, Korenaga M, Tearmoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K, Nakashima Y, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Moriya T, [Hino K](#). Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 43:1284-94;2013
  17. Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, Suehiro M, Goto D, Trata N, Oka T, Kawamoto H, Nakamura H, Yodoi J, [Hino K](#), Yamada G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamins E and C: a pilot study. *Hepatology* 5:11-6;2013.
  18. Hino K, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: Mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatology* 28 Suppl 4:93-8;2013

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）  
特になし

## 検診で発見された C 型肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診と治療導入の検討

研究分担者	宮坂昭生	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
研究協力者	滝川康裕	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	阿部弘一	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	吉田雄一	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	小山富子	岩手県予防医学協会医療技術部
	佐々木純子	岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課

### 研究要旨

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) に対する治療は近年、飛躍的な進歩を遂げており、HCV キャリアの 80~90% が治癒可能となったが、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や通院中断の HCV キャリアの対策が必要となる。2013 年から 2015 年までの 3 年間に検診により感染が判明した HCV キャリアの検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い、以下の結果を得た。1) 医療機関を受診したときの平均年齢は  $65.4 \pm 10.4$  歳と高齢であり、30 歳代から 50 歳代の医療機関受診率が悪かった。2) 医療機関を受診した患者の約 40% が通院を中断していた。3) HCV キャリアの受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。4) 集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。5) 2014 年 9 月から経口のみで直接作用型抗ウイルス療法 (DAAs 治療) が使用可能となったことより、2015 年の保健師によるアンケート調査では 66.2% が IFN もしくは DAAs 治療を受けていた。6) 個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。7) 抗ウイルス療法実施率向上のため、患者側、医療機関側ともに最新の C 型肝炎治療に関する知識啓発が必要と考えられた。今後、医療機関受診が確認されていない HCV キャリアに対する調査方法や受診を促す方法を検討するとともに HCV キャリアの病態および予後の検討も必要である。

### A. 研究目的

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) に対する治療は近年、飛躍的な進歩を遂げており、HCV の遺伝子型にかかわらず 80~90% が治癒可能となった。岩手県の市町村で肝炎ウイルス検診が始まった 1996 年と比較すると、検診で発見した HCV キャリアのほとんどに肝炎の沈静化治療あるいは抗ウイルス療法を提供できるようになっている。一方、肝炎ウイルス検診施行により、無症状の HCV キャリアを発見するという目的は達成されつつあるが、発見された HCV キャリアの医療機関受診率は低く、治療に結びついていない例が多く認められる。また、医療機関を受診しても、通院中断などのため有効な治療を受けない HCV キャリアや通院を継続していても抗ウイルス療法を受けていない HCV キャリアも存在することが今までの報告書で明らかになっている。

そこで 2013 年から 2015 年までの 3 年間に

検診により感染が判明した HCV キャリアの検診後の医療機関受診状況、治療現場の現状把握と治療の推進および治療状況の検討を行い、その成果を確認すると同時に今後の課題について検討した。

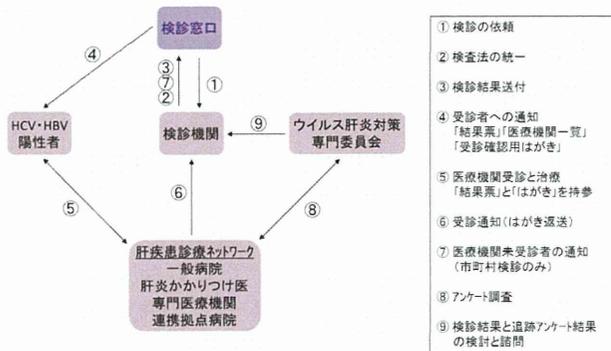
### B. 研究方法

岩手県においては 1996 年から HCV キャリアの検診と医療機関受診確認、その後の病態、治療内容についてのアンケート調査を行う肝炎ウイルス検診体制を構築している (図 1)。その体制とは市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予防医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV キャリアを診断 (岩手県予防医学協会実施) し、検査結果を受診者に通知する。その際に HCV キャリアと診断された検診者には、①医療機関への受診の勧奨のはがき、②肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の紹介書、③「HCV

とC型肝炎の知識」(財団法人ウイルス肝炎研究財団編)、④医療機関受診時の返信用はがき、の郵送を行う。通知を受けたHCVキャリアはこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診するようになっている。

医療機関を受診した際には医療機関受診時の返信用はがきを医療機関から郵送していただき、医療機関受診を確認する。なお、返信用はがきに受診者名を記載しないなど個人情報の漏れないように十分配慮してある。

図1. ウイルス肝炎に対する検診・治療体制



また、年度末には医療機関受診が確認できないHCVキャリアについては市町村に対して医療機関未受診者のリストを送付して市町村からの受診確認や受診勧奨を行っている。

このような肝炎ウイルス検診体制下においてHCVキャリアが受診したことが確認できた医療機関に対してアンケートによる追跡調査を行っている。アンケートの内容は最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、受診の状態(定期受診、不定期受診、受診せず等)、治療内容、インターフェロン(以下IFN)治療の有無、直接作用型抗ウイルス薬(以下DAAs)治療の有無(抗ウイルス薬未投与理由を含む)、血液検査値、画像所見等の項目である。これらの内容によるアンケートは2001年4月から2015年3月まで年1回行い、医療機関受診状況の推移と通院・治療状況の検討を行った。

また、現在、肝炎ウイルス検診の受検機会は人間ドック、職域検診と健康増進法に基づく市町村検診があり、市町村検診はさらに集団検診と個別検診に分けられ、岩手県では30市町村が集団検診を、2市1村が個別検診を行っている。そして、人間ドックでは文書、職場検診では文書と一部保健師、市町村検診のうち集団検診では保健師、個別検診では医師による医療機関への受診勧奨を行っている(図2)。今回、受検機会別HCV陽性者数と医療機関受診率を検

討するとともに、岩手県で集団検診を行い、その後保健師が直接面談を行い医療機関受診状況の確認が可能なS町および個別検診を行い、その後について直接一次検査施行医療機関に受診状況の問い合わせの可能なM市について医療機関受診状況、通院・治療状況について検討を行った。なお、S町では80歳未満のHCVキャリアの個別面談を3-4年毎に行っており、その際に医療機関受診状況、治療状況についてもアンケート調査を行っているのでその結果についても検討した。

図2. 肝炎ウイルス検診から医療機関受診まで



### C. 研究結果

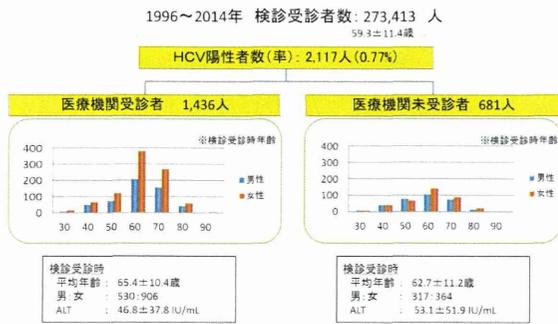
#### (1) 医療機関受診状況(図3)

1996年度から2014年度の市町村が実施したHCV検診を受診した273,413人のうちHCVキャリアと診断された2,117人(HCV陽性率0.77%、男:女=847人:1,270人)を対象とした。

肝炎検診で診断されたHCVキャリアの医療機関受診確認は、医療機関受診時の返信用はがきの受診により行っている。さらに、年度末にこの返信用はがきが確認されていない医療機関受診未確認者リストを各市町村に送付し、これを基に各市町村保健師が聞き取り調査をすることにより確認している。医療機関受診が確認されたのは1,436人で、医療機関受診率は67.8%であった。医療機関未受診者は681人、未受診率は32.2%であった。

医療機関受診者と医療機関未受診者との平均年齢は各々65.4±10.4歳、62.7±11.2歳で男女比は各々530:906、317:364であった。30歳代から50歳代で未受診率が高かった。肝炎検診受診時のALT値のmean±SDは各々46.8±37.8:53.1±51.9U/Lであった。

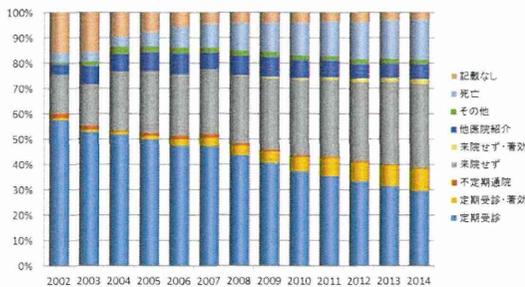
図3. 1996年～2014年度 市町村検診



(2) 医療機関受診状況の推移 (図4)

2002年度から2014年度までのHCVキャリアの医療機関受診状況の経年的推移は定期的受診の割合が2012年40.7%、2013年39.6%、2014年38.2%と減少傾向にあり、来院しなくなる割合が年々増加し、2012年32.7%、2013年34.2%、2014年35.1%が来院しなくなっていた。この内、IFN治療により著効となり来院しなくなったのは2012年1.4%、2013年1.5%、2014年1.9%であった。

図4. 医療機関受診状況の推移



(3) 通院・治療状況についての検討 (医療機関へのアンケートによる追跡調査) (図5、図6)

医療機関受診が確認された2,055人に追跡調査の目的でアンケート調査をおこなって(391施設の医療機関に送付)1,572例のアンケートの回答が得られた(回収率76.5%)。アンケートによる平均観察期間は7.4年±6.3年であった。IFN・DAAs治療を受けたのは403人(25.6%)、医療機関継続受診しているもIFN・DAAs未治療は284人(18.1%)、通院中断等により、追跡不能となり医療機関を受診しなくなったのは613人(39.0%)であった。医療機関を受診しなくなったHCVキャリアの医療機関最終受診時の年齢は男性では50～54歳と70～74歳の二峰性に、女性では65～69歳にピークがみられた。

図5. 通院・治療状況の検討

【目的】現在の検診で見えられたHCVキャリアの通院・治療状況を肝炎診療ネットワーク医療機関へのアンケート調査を中心に検討  
【調査対象者】2,055人(アンケート医療機関数:391施設) (2,055人/3,214人)  
【調査人数】1,572人 (回収率76.5%)

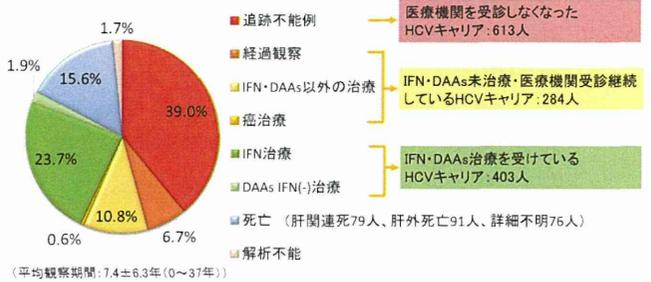
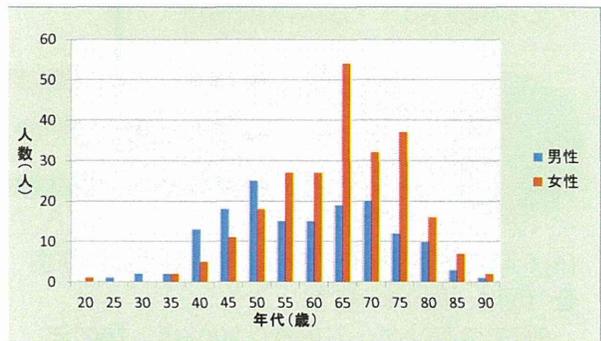


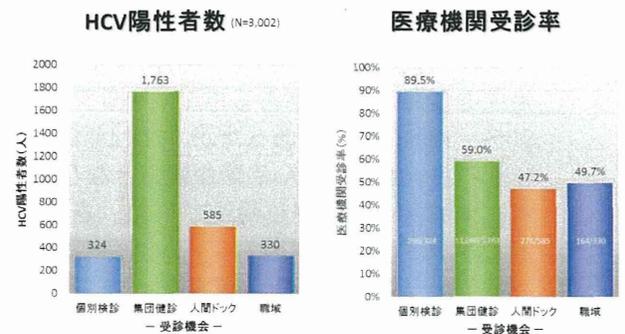
図6. 医療機関最終受診時の年齢



(4) 受検機会別 HCV 陽性者数と医療機関受診率 (図7)

HCV 陽性者数は人間ドック 585 人、職域検診 330 人、集団検診 1,763 人、個別検診 324 人であった。これらの HCV キャリアの受検機会別の医療機関受診率は人間ドック 47.2%、職域検診 49.7%、集団検診 59.0%、個別検診 89.5%と個別検診、集団検診、職域検診人間ドックの順で医療機関受診率が高かった。

図7. 受診機会別HCV陽性者数と医療機関受診率

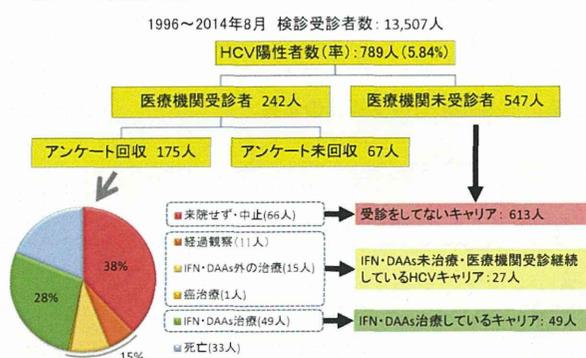


(5) S 町の医療機関受診、治療状況 (図8)

集団検診を行っている岩手県S町の1996年度から2014年度までの肝炎ウイルス検診受診

者数は 13,507 人で HCV 陽性者数は 789 人、HCV 陽性率は 5.84%であった。医療機関受診者は 242 人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、175 例の回答を得た（回収率 72.3%）。その結果、IFN・DAAs を受けたのは 49 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAAs 未治療は 27 人、医療機関を受診しなくなったのは 66 人であった。検診後に医療機関未受診者が 547 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 613 人であった。

図8. S町集団検診



(6) S町における HCV キャリアに対する訪問調査 (図9、図10、表1)

S町でのアンケート調査は2003年、2007年、2011年、2014年に80歳未満のHCVキャリアに対して行われ、2003年401名、2007年382名、2011年318名、2014年171名が回答している。IFN治療により2003年0%、2007年3.9%、2011年14.8%、2014年21.7%のHCV排除を認めた。IFN治療を受けているHCVキャリアは2003年1.0%、2007年2.1%、2011年1.6%、2014年2.9%、IFN未治療・医療機関継続受診しているHCVキャリアは2003年75.5%、2007年82.7%、2011年71.4%、2014年79.9%であったが、未受診および通院中断しているHCVキャリアは2003年23.5%、2007年10.8%、2011年12.2%、2014年17.2%であった。

また、2007年、2011年、2014年までにIFN治療を受けたことがあるHCVキャリアは各々20%、32%、41%であったが、2014年9月よりIFNフリー治療のDAAs治療が適応となり、2014年は9%がDAAs治療を受けていた。さらに、2015年10月～12月にかけて、DAAs治療についてのリーフレットを配布するとともに90歳未満のHCVキャリア354名を対象にアンケート調査を行い、187例の回答（回収率52.8%）を得、66.2%がIFN・DAAs治療を受けていた。

S町では保健師による医療機関受診確認も行っており、そのなかで、未受診の理由として、

「自覚症状がないから」、「必要性を感じない、必要であると思わなかった」、通院中断の理由として「自覚症状がないから」、「医師から異常がないといわれた」といった理由が主であった。DAAs治療となった2015年も未受診や通院中断の主な理由はかわらなかった。

図9. S町におけるHCVキャリアに対するアンケート調査



図10. S町におけるHCV陽性者に対するアンケート調査

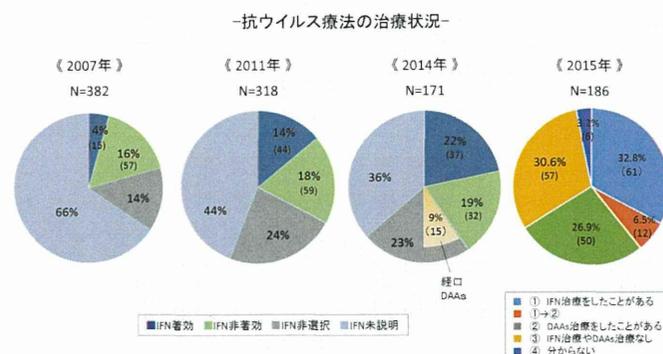


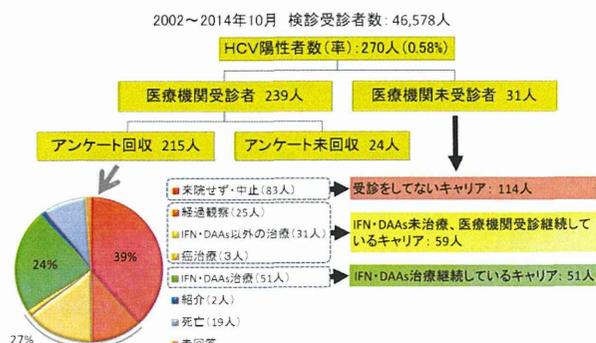
表1. S町におけるHCV陽性者に対するアンケート調査

理由	通院中断の理由			
	2003年 (N=44)	2007年 (N=16)	2014年 (N=15)	2015年 (N=9)
自覚症状がないから(体調がいいから)	17	6	6	3
医師から異常がないといわれた	22	9	4	4
経済的に大変	0	0	1	1
仕事で都合がつかない	4	2	0	0
常勤常設の専門医がない	1	0	0	0
受診しなければならないと思いつながらズルズルと...	0	1	0	0
転居や主治医の閉業により、病院を決めかねている	0	1	0	0
知人から注射は効かないと言われ治療をやめた	0	1	0	0
検査の結果が異常と出るのが怖い	0	1	0	0
必要性を感じない	0	1	0	1
その他	6	0	4	0
未記入	0	1	0	0
理由	未受診の理由			
	2003年 (N=50)	2007年 (N=17)	2014年 (N=8)	2015年 (N=6)
自覚症状がないから(体調がいいから)	24	3	7	6
必要性を感じない、必要であると思わなかった	12	1	3	0
経済的に大変	0	0	0	0
仕事で都合がつかない	2	0	0	1
家族に知られたくないから	0	1	0	0
その他	7	0	1	0
未記入	3	13	0	0

(7) M市の医療機関受診、治療状況 (図11)  
個別検診を行っている岩手県 M市の2002年度から2014年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は46,578人でHCV陽性者数は270人、HCV陽性率は0.58%であった。医療機関受診

者は 239 人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、215 例の回答を得ている（回収率 90.0%）。その結果、IFN・DAA 治療を受けたのは 51 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAA 未治療は 59 人、医療機関を受診しなくなったのは 83 人であった。検診後に医療機関未受診者が 31 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 114 人であった。

図 11. M市個別検診



#### D. 考察

HCV キャリアの追跡調査により、肝炎ウイルス検診で HCV キャリアと診断されても約 30%は医療機関を受診せず、受診した約 40%も受診を中断してしまっている。原因治療となる IFN 治療している HCV キャリアの方が明らかに病態の改善を得ることができ、発癌率も下がることが多くの報告で明らかであるが、IFN 治療は医療機関受診者の約 10%で、さらに HCV が排除できるのはその 50%未満である。また、肝炎ウイルス検診で発見された HCV キャリアが医療機関を受診時の平均年齢は  $65.4 \pm 10.4$  歳と高齢であり年齢分布も 60 歳代に次いで 70 歳代が多い。さらに、IFN 治療のよい適応になる 30 歳代から 50 歳代の医療機関受診率が悪いといった結果であった。従って、IFN 治療対象となる HCV キャリアは限られていた。

2014 年 9 月より IFN を用いない経口薬のみの抗ウイルス療法、DAA 治療が遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変で高齢者を含めた IFN 治療不適格例、IFN 治療不耐例、IFN 治療で効果が不十分であった例に、2015 年 3 月よりすべての遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対して使用可能となった。また、2015 年 5 月から遺伝子型 2 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変のすべてに対して 12 週間の DAA 治療が上市された。そして、2015 年 9 月より遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変のすべてに対して 12 週間の治療も可能と

なった。経口の DAA 治療により、IFN 未治療の理由として上位に挙げられていた高齢、合併症等で今まで IFN 治療ができなかった HCV キャリアも治療が可能となり、70 歳代から 80 歳代も十分抗ウイルス療法の治療対象となり得、DAA 治療による抗ウイルス療法を受ける HCV キャリアが明らかに増えていることが、2015 年の S 町のアンケート調査でも示されていた。このことから、今後、HCV キャリアの病態は大きく改善すると考えられる。また、副作用の面や医療機関への通院回数の減少が期待されるため労働の中心となる 30 歳代から 50 歳代でも治療可能である。IFN・DAA 未治療で通院を継続している HCV キャリアやこれからの肝炎ウイルス検診で発見される HCV キャリアのほとんどが原因療法の対象者となると考えられる。

一方、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や受診中断の HCV キャリアの対策が必要となるが、医療機関未受診者や受診中断例の追跡調査は難しい。県内で HCV キャリア率の最も高い S 町では保健師による医療機関受診確認が高率に実行されており、80 歳未満の HCV キャリアは 3～4 年に一回保健師による個別面談によるアンケート調査を実施している。HCV キャリア側からの視点での問題点の検討が可能である S 町の調査による医療機関未受診の理由、通院中断の理由から住民の HCV に対する知識不足が大きな要因であると同時に医療関係者の質の向上も必要と考えられた。

また、県内で最も人口が多く検診受診者数も多い M 市では医療機関における個別検診を実施しており、肝炎ウイルス検診受診者が一度は医療機関を受診して結果の説明を受けている。そのため、医療機関へのアンケート調査により受診状況の把握ができるとともに、医師からの視点での問題点の検討が可能である。

今後もこれらの地域でさらに詳しく検討を行い、肝炎ウイルス検診で発見された HCV キャリアの多くが適切な治療を受けられるような対策を検討するとともに病態および予後についても検討をくわえてゆきたい。

#### E. 結論

2013 年から 2015 年までの 3 年間に検診により感染が判明した HCV キャリアの検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い以下の結果を得た。

- 1) 検診後に医療機関を受診した方の平均年齢は検診時に 65.4±10.4 歳と高齢であり、30 歳代から 50 歳代の医療機関受診率が悪かった。
- 2) 医療機関を受診した患者の約 40%が通院を中断していた。
- 3) HCV キャリアの受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。
- 4) 集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。
- 5) 2014 年 9 月から経口のみ DAA 治療が使用可能となったより、2015 年の保健師によるアンケート調査では 66.2%が IFN もしくは DAA 治療を受けていた。
- 6) 個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。
- 7) 抗ウイルス療法実施率向上のため、患者側、医療機関側ともに最新の C 型肝炎治療に関する知識啓発が必要と考えられた。

今後、医療機関受診が確認されていない HCV キャリアに対する調査方法や受診を促す方法を検討するとともに HCV キャリアの病態および予後の検討も必要であると考えられた。

## F.健康危険情報

特記事項なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 滝川康裕、宮坂昭生、片岡晃二郎、佐々木純子、岩手県における肝炎対策取り組みの現状、肝臓クリニックアップデート、1 (2):245-250,2015
- (2) 宮坂昭生、吉田雄一、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、鈴木一幸、Genotype 2 型低ウイルス量 C 型肝炎に対する interferon-β 短期治療、岩手医学雑誌.67(5):233-240,2015

### 2. 学会発表

- (1) 吉田雄一、宮坂昭生、佐原圭、及川寛太、葛西和博、遠藤龍人、滝川康裕 C 型肝炎患者インターフェロン SVR 例の肝線維化指標の推移についての検討、第 100 回日本消化器病学会総会(東京)、2014 年 4 月。
- (2) 宮坂昭生、吉田雄一、滝川康裕、村上晶彦、近藤公亮、加藤章信、八角有紀、渡辺太亮、米山和夫、藤島祐耕、Genotype1 型 C 型肝炎に

対する Telaprevir を用いた 3 剤併用療法の治療効果—多施設共同研究、第 50 回日本肝臓学会総会(東京)2014 年 5 月。

- (3) 片岡晃二郎、滝川康裕、水谷久太、遠藤啓、小野寺美緒、柿坂啓介、宮坂昭生、葛西和博、遠藤龍人、北東北における急性肝障害症例の成因分類と劇症化(昏睡発現)・予後、第 50 回日本肝臓学会総会(東京)2014 年 5 月。
- (4) 吉田雄一、宮坂昭生、滝川康裕、C 型肝炎患者に対する Pegylated interferon / Ribavirin/ Protease inhibitor 3 剤併用療法の Rapid virologic response に関する背景因子の検討、40 回日本肝臓学会東部会(東京)、2014 年 11 月。
- (5) 吉田雄一、宮坂昭生、渡辺大亮、星野孝男、小野寺美緒、牛尾晶、熊谷一郎、近藤公亮、三浦達也、滝川康裕、C 型肝炎に対する Pegylated interferon/Ribavirin/Protease inhibitor3 剤併用療法の臨床的有用性に関する検討、第 101 回日本消化器病学会総会(仙台)、2015 年 4 月。
- (6) 宮坂昭生、吉田雄一、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、当県の肝炎医療費助成制度の現状と課題、第 51 回日本肝臓学会総会(熊本)2015 年 5 月。
- (7) 片岡晃二郎、遠藤啓、小野寺美緒、柿坂啓介、宮本康弘、宮坂昭生、遠藤龍人、滝川康裕、北東北における成因不明の急性肝障害症例の治療と予後、第 19 回日本肝臓学会大会(東京)2015 年 10 月。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得  
特記事項なし。
- 2.実用新案登録  
特記事項なし。
- 3.その他  
特記事項なし。

## 石川県における肝炎ウイルス検査拡充と肝炎診療連携の改善に関する取り組み

島上哲朗 金沢大学附属病院消化器内科 助教

### 研究要旨

石川県では、平成14年度から保健師などの行政の担当者が、肝炎ウイルス検診陽性者の受診状況調査、受診勧奨などのフォローアップを行ってきた。平成22年度からは行政の把握する肝炎ウイルス検診陽性者の情報を肝疾患診療連携拠点病院に移管し、年一回の肝疾患専門医療機関への受診勧奨を疾患診療連携拠点病院が行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。本研究では石川県肝炎診療連携現況の解析と連携の問題点の改善を図った。リーフレットの作成、医師会への働きかけを通じて、平成24年度末の同意率38.9%、参加者1120名であったが、平成26年度末には41.5%、1220名にまで増加した。また連携参加者の年一回の専門医療機関受診率は、平成22年度90.0%、平成23年度62.9%、平成24年度60.4%、平成25年度53.0%と低下傾向であったが、平成26年度は64.1%にまで改善した。また平成25年度から保健所・提携医療機関での無料肝炎ウイルス検査の拡充を行ってきた。その結果検査件数は、平成22年度1509件、平成23年度1658件、平成24年度1262件、平成25年度1158件から平成26年度1966件にまで増加した。さらに平成25年度から無料肝炎ウイルス検査陽性者に対しても石川県肝炎診療連携への取り込みを図った。平成26年度末までに対象者113名中30名が本連携に参加同意した。また妊婦検診において行われている肝炎ウイルス検査の現況も調査した。その結果、石川県では年間約9000人が検査を受診し、HBs抗原陽性率は約0.25%、HCV抗体陽性率は約0.17%であった。これらの妊婦検診での肝炎ウイルス陽性者に対する受診勧奨や受診状況調査は行われていなかった。来年度以降も石川県肝炎診療連携の改善、無料肝炎ウイルス検査の拡充、陽性者の石川県肝炎診療連携への取り込みを図っていく。また妊婦検診で指摘された肝炎ウイルス陽性者の受診勧奨や受診状況調査を図っていく。

### A. 研究目的

平成19年に発表された厚生労働省「都道府県における肝炎検査後肝疾患診療連携体制に関するガイドライン」および平成22年施行の肝炎対策基本法では、地方自治体、医師を中心とした医療関係者は、各地域・医療圏の実情に合わせて肝炎診療体制の整備を協力して進めるよう提唱されている。特に少なくとも1年に1回は専門医療機関を受診し、病態および治療方針を確認することの重要性も述べられている。

石川県では、これらの法律、ガイドラインに先んじて、平成14年から県・市町などの行政担当者、医師会担当者、専門医などから構成される石川県肝炎対策協議会で検討の上、保健師を中心とする行政の担当者が、肝炎ウイルス検診陽性者の状況（医療機関受診状況、治療内容）を毎年フォローアップする事業を行ってきた。また肝炎医療補助制度が平成20年より開始されることにあわせ、肝疾患診療連携拠点病院お

よび各医療圏での肝疾患専門医療機関を選定してきた。さらに平成22年からは行政の把握する肝炎ウイルス検診陽性者の情報を肝疾患診療連携拠点病院（金沢大学附属病院）に移管し、同時に年一回の肝疾患専門医療機関への受診勧奨を行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。本研究では、石川県肝炎診療連携の現況を把握し、その問題点・改善点を明らかにした。

また石川県における40歳の節目住民検診における肝炎ウイルス検査受診率は例年約10%と極めて低率であった。そのため平成25年度より提携医療機関・保健所で行っている無料肝炎ウイルス検査拡充の取り組みを行った。同時に平成25年度より無料肝炎ウイルス検査陽性者に対しても、住民検診陽性者と同様に、石川県肝炎診療連携への取り込みを開始した。今回無料肝炎ウイルス検査の実施状況、無料肝炎ウイルス検査陽性者の石川県肝炎診療連携取り込み状況に対しても明らかにした。さらに