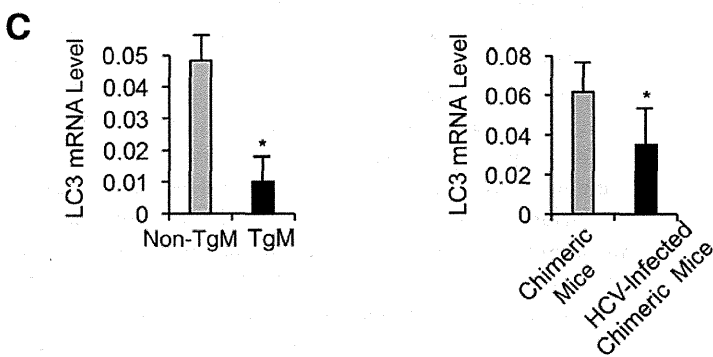


Figure 7 Effect of HCV infection on LC3-II expression and colocalization of Parkin with LC3 after carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone (CCCP) treatment. **A:** Immunoblots for LC3-I and LC3-II using whole cell lysates of Huh7 and JFH1-Huh7 cells before and after CCCP treatment ($n = 5$). **B:** Immunofluorescence staining for Parkin (green) and LC3 (red) in Huh7 and JFH1-Huh7 cells before and after a 1-hour CCCP treatment. **Boxed areas** are enlarged below. Endogenous Parkin that colocalizes with LC3 (yellow spots). Line scans indicate the colocalization of Parkin with LC3 and correlate to the white lines in the images. **C:** The expression of LC3 mRNA in the liver of non-transgenic (non-TgM) and TgM mice ($n = 5$) and from chimeric mice without or with HCV infection ($n = 5$). The expression level of LC3 mRNA was normalized to GAPDH. * $P < 0.05$.



mitochondria, was significantly reduced in JFH1-Huh7 cells compared with Huh7 cells (Figure 6F). Therefore, HCV infection clearly suppressed mitophagosome formation.

In agreement with suppressed mitophagosome formation, the LC3-II/I ratio was significantly lower after CCCP treatment in JFH1-Huh7 cells compared with Huh7 cells (Figure 7A), although the LC3-II/I ratio itself increased after CCCP treatment regardless of HCV infection. LC3 has been shown to be present in both complete autophagosomes and elongating isolation membranes that contain mitochondria ubiquitinated by Parkin. The present results indicate that Parkin colocalized with LC3 after CCCP treatment in Huh7 cells, whereas colocalization of Parkin and LC3 was significantly reduced in JFH1-Huh7 cells (Figure 7B). *In vivo*, FL-N/35-transgenic mice and HCV-infected chimeric mice also showed significantly reduced expression levels of LC3 mRNA in the liver compared with the control mice (Figure 7C), in agreement with reduced expression of Parkin in the mitochondrial fraction. These results may seem to be inconsistent with increased protein level of LC3-II after CCCP treatment *in vitro*. However, the lower LC3-II/I ratio after CCCP treatment in HCV-infected cells than in noninfected cells may reflect reduced expression levels of LC3 mRNA in FL-N/35-transgenic mice and HCV-infected chimeric mice. Further studies are required to clarify the mechanisms.

Several previous studies have proposed that autophagosome accumulation is enhanced on HCV infection and in HCV replicon cell lines.^{34–38} Our findings of a decreased LC3-II/I ratio in JFH1-Huh7 cells, FL-N/35-transgenic mice, and HCV-infected chimeric mice seemingly contradict these previous reports. To clarify whether the decrease in LC3-II/I ratio observed in the present study indicated that macroautophagy (generally referred to as autophagy) or mitophagy was inhibited, we investigated LC3-II/I ratio in JFH1-Huh7 and Huh7 cells using Earle's balanced salt solution (EBSS) as a macroautophagy inducer (via amino acid starvation).³⁹ Interestingly, JFH1-Huh7 cells showed significantly increased LC3-II/I ratio compared with Huh7 cells after incubation with EBSS for 1 hour (Figure 8A), suggesting that HCV infection promoted autophagy under macroautophagy-inducible conditions. In agreement with increased LC3-II/I ratio, electron microscopy revealed that the number of autophagosomes was significantly greater after EBSS treatment in JFH1-Huh7 cells than in Huh7 cells (Figure 8B). Taken together with these results, the decrease in LC3-II/I ratio observed after CCCP treatment in JFH1-Huh7 cells likely represents a consequence of mitophagy inhibition, but not autophagy inhibition by HCV infection.

Suppression of Autophagic Degradation

The autophagic adaptor p62 can both aggregate ubiquitinated proteins by polymerizing with other p62 molecules and recruit ubiquitinated cargo into mitophagosomes by

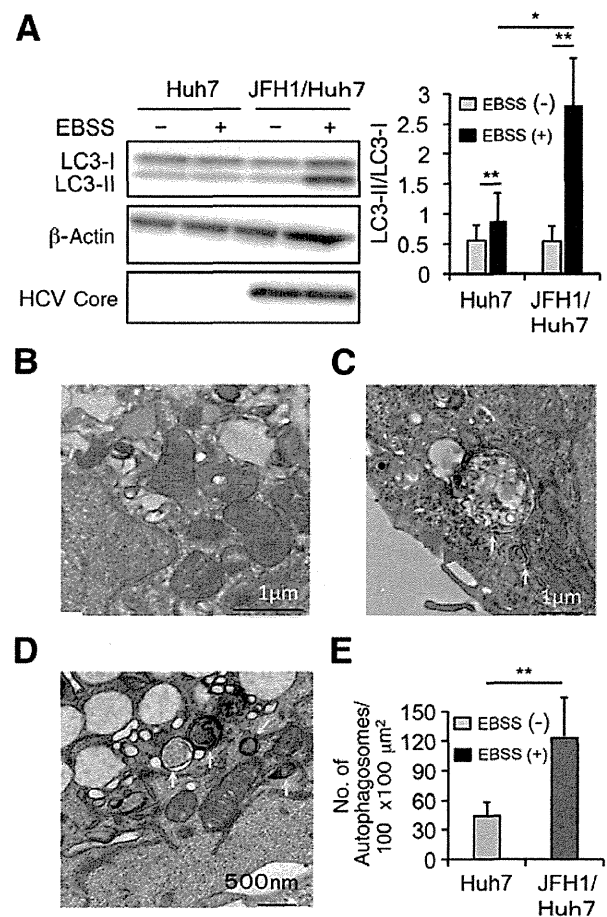


Figure 8 Effect of HCV infection on LC3-II expression and autophagosome formation after culture with Earle's balanced salt solution (EBSS). **A:** Immunoblots for LC3-II using Huh7 and JFH1-Huh7 cells before (–) and after (+) culture with EBSS ($n = 6$). The LC3-II and LC3-I expression level was normalized to β -actin. Electron microscopy of Huh7 (**B**) and JFH1-Huh7 (**C** and **D**) cells after EBSS treatment. The **arrows** indicate autophagosomes; **arrowheads**, HCV core protein. **E:** The number of autophagosomes per $100 \times 100 \mu\text{m}^2$ was calculated for five randomly selected views. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

binding to LC3-II.¹³ Therefore, p62 accumulation can be attributed to a deficit in autophagic degradation activity. After a 1- or 2-hour CCCP treatment, there was a smaller decrease in p62 in JFH1-Huh7 cells compared with Huh7 cells (Figure 9A). *In vivo*, FL-N/35-transgenic mice and HCV-infected chimeric mice also showed p62 accumulation in the liver compared with the control mice (Figure 9B). These results suggest that the degradation of damaged mitochondria was suppressed in the presence of HCV infection.

Finally, we assessed the change in VDAC1 content after CCCP treatment to obtain additional evidence as to whether mitophagy itself was suppressed by HCV infection. After a 2-hour CCCP treatment, a decrease in cellular content of VDAC1 was significantly smaller in JFH1-Huh7 cells than in Huh7 cells (Figure 9C). We also found that CCCP-induced increase in ROS production was greater in

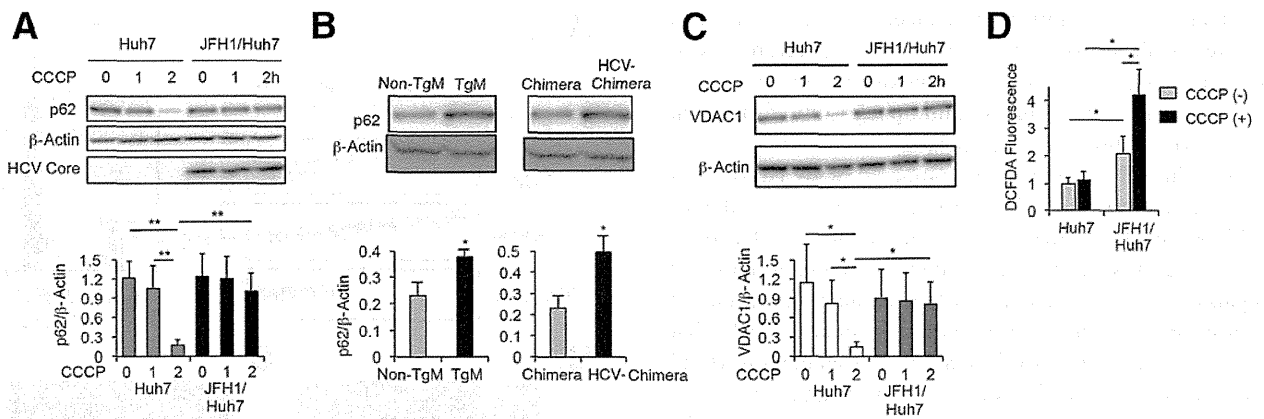


Figure 9 Effect of HCV infection on cellular p62 and VDAC1 expression after carbonyl cyanide *m*-chlorophenylhydrazone (CCCP) treatment and reactive oxygen species (ROS) production. **A:** Immunoblots for p62 using whole cell lysates of Huh7 and JFH1-Huh7 cells before and after a 1- and a 2-hour CCCP treatment ($n = 5$). **B:** Immunoblots for p62 using the liver from non-transgenic (non-TgM) and TgM ($n = 5$) mice and from chimeric mice without or with HCV infection ($n = 5$). The p62 expression level was normalized to β -actin. **C:** Immunoblots for VDAC1 using whole cell lysates of Huh7 and JFH1-Huh7 cells before and after a 1- and a 2-hour CCCP treatment ($n = 5$). The VDAC1 expression level was normalized to β -actin. **D:** Changes in cellular ROS production after a 1-hour CCCP treatment in Huh7 and JFH1-Huh7 cells ($n = 5$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

JFH1-Huh7 cells than in Huh7 cells (Figure 8D). These results were consistent with a previous study that showed an essential role of mitophagy in reducing mitochondrial ROS production⁴⁰ and, therefore, may reflect the suppressed mitophagy in the presence of HCV infection.

Discussion

Mitophagy may likely be induced in HCV-JFH1–infected cells in the context of mitochondrial depolarization, and in transgenic mice expressing the HCV polyprotein or in HCV-infected chimeric mice, both of which showed the decreased mitochondrial GSH content. Our results suggest that the HCV core protein inhibits mitophagy during HCV infection and that the molecular mechanisms by which this suppression occurs include the interaction of the HCV core protein with Parkin and the inhibition of Parkin translocation to the mitochondria. This inhibition leads to the failure of mitochondrial ubiquitination, mitophagosome formation, and autophagic degradation (Figure 10). Because

Parkin 1 to 215 contains one of the critical amino acids required for mitochondrial localization, the specific interaction of Parkin 1 to 215 with the HCV core protein strongly suggests that the core protein represses mitophagy by inhibiting Parkin translocation to the mitochondria. We know that PINK1 accumulates in the mitochondria and phosphorylates Parkin after CCCP treatment and that the suppression of the mitochondrial Parkin signal occurs by blocking PINK1 via siRNA. Therefore, we could exclude the possibility that PINK1 plays a role in suppressing the recruitment of Parkin to the mitochondria. To our knowledge, this is the first report to demonstrate a suppressive effect of a viral protein on mitophagy via an interaction with Parkin. Interestingly, silencing Parkin via siRNA inhibited HCV core expression, which was consistent with the results of a recent study.²⁸ These results suggest that HCV potentially uses Parkin for its replication through the interaction between the HCV core protein and Parkin. Parkin may be post-transcriptionally involved in HCV replication, because Parkin silencing did not affect HCV core mRNA levels.

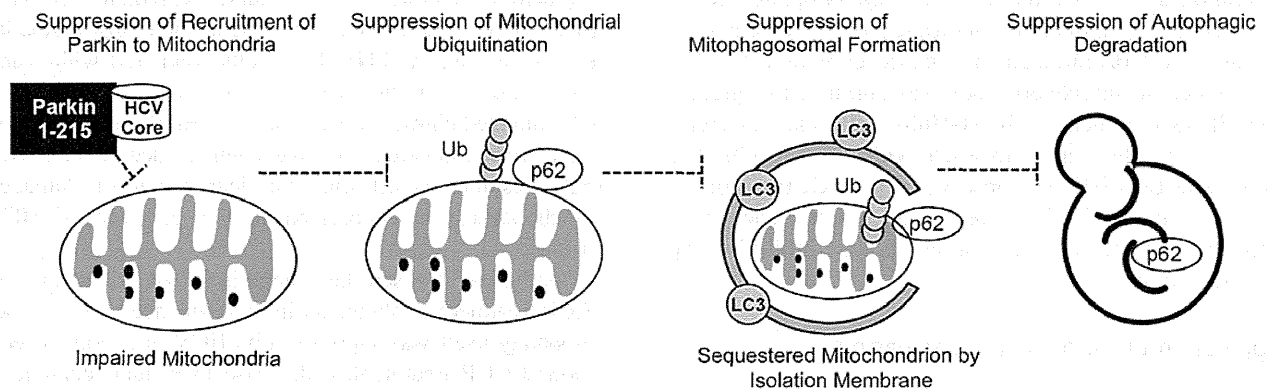


Figure 10 A schematic diagram depicting the mechanisms underlying mitophagy suppression by the HCV core protein. The HCV core protein interacts with the Parkin N-terminal fragment containing the RINGO domain (designated Parkin 1 to 215) and inhibits Parkin translocation to the mitochondria, which leads to the failure of mitochondrial ubiquitination, autophagosome formation, and autophagic degradation. Ub, ubiquitin.

Further studies are required to clarify the mechanisms underlying this speculation.

Two types of autophagy have been identified: nonselective and selective. For nonselective autophagy related to HCV infection, previous studies have reported the enhanced accumulation of autophagosomes without any effect on autophagic protein degradation,³³ the requirement of LC3 for efficient HCV replication,³⁴ and the occurrence of HCV RNA replication on autophagosomal membranes.³⁶ Mitophagy is selective and is induced by mitochondrial membrane depolarization, followed by Parkin recruitment to the mitochondria.^{9–15} Herein, mitophagosome accumulation was suppressed because of mitophagy inhibition, whereas HCV infection enhanced the expression of LC3-II and autophagosome accumulation under nonselective autophagy-inducible conditions. Therefore, the present results are consistent with the previously characterized HCV-induced nonselective autophagic response.^{34,35,38} However, a recent report has shown that HCV induces the mitochondrial translocation of Parkin and subsequent mitophagy,²⁸ which contrasts with the present results, except for the inhibitory effect of Parkin silencing on HCV replication. One of the significant differences in the method between the two studies was the presence or absence of CCCP treatment. Whether HCV-induced mitophagy was preceded by mitochondrial depolarization was unknown because $\Delta\Psi$ was not measured in the previous report of HCV-induced mitophagy.²⁸ However, we need to be careful that the mitochondrial depolarization by CCCP treatment is not a pathophysiological condition observed in HCV infection and that CCCP causes the depolarization of the entire mitochondrial network.⁴¹ It is currently unknown whether CCCP treatment caused paradoxical results on mitophagy in HCV-infected cells between our study and a previous one.²⁸ Although suppressed mitophagy was also found in FL-N/35-transgenic mice and HCV-infected chimeric mice without any treatment, these mice may not be simply compared with HCV-JFH1-infected cells in terms of extremely low levels of viral proteins in FL-N/35-transgenic mice or spontaneous oxidized mitochondrial glutathione in both mice. Another difference between two studies was postinfection time from infection to assessment of mitophagy in HCV-JFH1-infected cells (21 versus 3 days). However, further studies are required to clarify whether postinfection time of HCV-JFH1-infected cells affects the interaction of HCV with Parkin. Oxidative stress and/or hepatocellular mitochondrial alterations are present in chronic hepatitis C to a greater degree than in other inflammatory liver diseases,^{1,6} and mitophagy is important for maintaining mitochondrial quality by eliminating damaged mitochondria. Therefore, our results that the HCV core protein suppresses mitophagy appear reasonable in the context of what is known about the pathophysiological characteristics of chronic hepatitis C.

HCV-induced mitochondrial injury, ROS production, and subsequent oxidative stress contribute to HCC development

in FL-N/35-transgenic mice that receive modest iron supplementation.⁸ The relatively long period (12 months) required for HCC development suggests that mitochondrial injury, as a source of oxidative stress, must continue for a prolonged period. Mitochondrial DNA mutations are also relevant to HCC development in patients with chronic HCV infections.⁴² Indeed, mitophagy plays an essential role in reducing mitochondrial ROS production and mitochondrial DNA mutations in yeast⁴⁰ and eliminating oxidative damaged mitochondria.⁴³ In addition to the directly induced generation of ROS by HCV proteins, the suppression of mitophagy by the HCV core protein has the potential to generate an additional long-lasting ROS burden and may offset or overwhelm the physiological antioxidative activity in mitochondria. Therefore, the suppressive effect of the HCV core protein on mitophagy may be an important mechanism of HCV-induced hepatocarcinogenesis.

In conclusion, results indicate that HCV core protein suppresses mitophagy by inhibiting Parkin translocation to the mitochondria via a direct interaction with Parkin in the context of mitochondrial depolarization. These findings have implications for the amplification and sustainability of mitochondria-induced oxidative stress observed in patients with HCV-related chronic liver disease and an increased risk of hepatocarcinogenesis.

Acknowledgments

We thank Dr. Stanley M. Lemon for the transgenic mice, Dr. Takaji Wakita for the JFH1 clone, and Hikari Hara for technical assistance.

References

1. Farinati F, Cardin R, De Maria N, Della Libera G, Marafin C, Lecis E, Burra P, Floreani A, Cecchetto A, Naccarato R: Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995, 22:449–456
2. Valgimigli M, Valgimigli L, Trere D, Gaiani S, Pedulli GF, Gramantieri L, Bolondi L: Oxidative stress EPR measurement in human liver by radical-probe technique: correlation with etiology, histology and cell proliferation. *Free Radic Res* 2002, 36:939–948
3. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, Weinman SA: Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002, 122:366–375
4. Moriya K, Nakagawa K, Santa T, Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Miyazawa T, Ishibashi K, Horie T, Imai K, Todoroki T, Kimura S, Koike K: Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2001, 61:4365–4370
5. Korenaga M, Wang T, Li Y, Showalter LA, Chan T, Sun J, Weinman SA: Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. *J Biol Chem* 2005, 280:37481–37488
6. Barbaro G, Di Lorenzo G, Asti A, Ribersani M, Belloni G, Grisorio B, Filice G, Barbarini G: Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C: ultrastructural and biochemical findings. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:2198–2205

7. Nishina S, Hino K, Korenaga M, Vecchi C, Pietrangelo A, Mizukami Y, Furutani T, Sakai A, Okuda M, Hidaka I, Okita K, Sakaida I: Hepatitis C virus-induced reactive oxygen species raise hepatic iron level in mice by reducing hepcidin transcription. *Gastroenterology* 2008, 134:226–238
8. Furutani T, Hino K, Okuda M, Gondo T, Nishina S, Kitase A, Korenaga M, Xiao SY, Weinman SA, Lemon SM, Sakaida I, Okita K: Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Gastroenterology* 2006, 130:2087–2098
9. Kim I, Rodriguez-Enriquez S, Lemasters JJ: Selective degradation of mitochondria by mitophagy. *Arch Biochem Biophys* 2007, 462:245–253
10. Elmore SP, Qian T, Grissom S, Lemasters JJ: The mitochondrial permeability transition initiates autophagy in rat hepatocytes. *FASEB J* 2001, 15:2286–2287
11. Matsuda N, Sato S, Shiba K, Okatsu K, Saisho K, Gautier CA, Sou YS, Saiki S, Kawajiri S, Sato F, Kimura M, Komatsu M, Hattori N, Tanaka K: PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol* 2010, 189:211–221
12. Narendra DP, Jin SM, Tanaka A, Suen DF, Gautier CA, Shen J, Cookson MR, Youle RJ: PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol* 2010, 8:e1000298
13. Geisler S, Holmström KM, Skujat D, Fiesel FC, Rothfuss OC, Kahle PJ, Springer W: PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol* 2010, 12:119–131
14. Vives-Bauza C, Zhou C, Huang Y, Cui M, de Vries RL, Kim J, May J, Tocilescu MA, Liu W, Ko HS, Magrane J, Moore DJ, Dawson VL, Grailhe R, Dawson TM, Li C, Tieu K, Przedborski S: PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107:378–383
15. Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ: Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol* 2008, 183:795–803
16. Chan NC, Salazar AM, Pham AH, Sweredoski MJ, Kolawa NJ, Graham RL, Hess S, Chan DC: Broad activation of the ubiquitin-proteasome system by Parkin is critical for mitophagy. *Hum Mol Genet* 2011, 20:1726–1737
17. Gegg ME, Cooper JM, Chau KY, Rojo M, Schapira AH, Taanman JW: Mitofusin 1 and mitofusin 2 are ubiquitinated in a PINK1/parkin-dependent manner upon induction of mitophagy. *Hum Mol Genet* 2010, 19:4861–4870
18. Chen D, Gao F, Li B, Wang H, Xu Y, Zhu C, Wang G: Parkin mono-ubiquitinates Bcl-2 and regulates autophagy. *J Biol Chem* 2010, 285:38214–38223
19. Narendra D, Kane LA, Hauser DN, Fearnley IM, Youle RJ: p62/SQSTM1 is required for Parkin-induced mitochondrial clustering but not mitophagy: VDAC1 is dispensable for both. *Autophagy* 2010, 6:1090–1106
20. Itakura E, Kishi-Itakura C, Koyama-Honda I, Mizushima N: Structures containing Atg9A and the ULK1 complex independently target depolarized mitochondria at initial stages of Parkin-mediated mitophagy. *J Cell Sci* 2012, 125:1488–1499
21. Okatsu K, Saisho K, Shimanuki M, Nakada K, Shitara H, Sou YS, Kimura M, Sato S, Hattori N, Komatsu M, Tanaka K, Matsuda N: p62/SQSTM1 cooperates with Parkin for perinuclear clustering of depolarized mitochondria. *Genes Cells* 2010, 15:887–900
22. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, Date T, Miyamoto M, Zhao Z, Murthy K, Habermann A, Kräusslich HG, Mizokami M, Bartenschlager R, Liang TJ: Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005, 11:791–796
23. Li K, Prow T, Lemon SM, Beard MR: Cellular response to conditional expression of hepatitis C virus core protein in Huh7 cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 2002, 35:1237–1246
24. Lerat H, Honda M, Beard MR, Loesch K, Sun J, Yang Y, Okuda M, Gosert R, Xiao SY, Weinman SA, Lemon SM: Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2002, 122:352–365
25. Tateno C, Yoshizane Y, Saito N, Kataoka M, Utoh R, Yamasaki C, Tachibana A, Soeno Y, Asahina K, Hino H, Asahara T, Yokoi T, Furukawa T, Yoshizato K: Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am J Pathol* 2004, 165:901–912
26. Kimura T, Imamura M, Hiraga N, Hatakeyama T, Miki D, Noguchi C, Mori N, Tsuge M, Takahashi S, Fujimoto Y, Iwao E, Ochi H, Abe H, Maekawa T, Arataki K, Tateno C, Yoshizato K, Wakita T, Okamoto T, Matsuura Y, Chayama K: Establishment of an infectious genotype 1b hepatitis C virus clone in human hepatocyte chimeric mice. *J Gen Virol* 2008, 89:2108–2113
27. Ando M, Korenaga M, Hino K, Ikeda M, Kato N, Nishina S, Hidaka I, Sakaida I: Mitochondrial electron transport inhibition in full genomic hepatitis C replicon cells is restored by reducing viral replication. *Liver Int* 2008, 28:1158–1166
28. Kim SJ, Syed GH, Siddiqui A: Hepatitis C virus induces the mitochondrial translocation of Parkin and subsequent mitophagy. *PLoS Pathog* 2013, 9:e1003285
29. Toida K, Kosaka K, Aika Y, Kosaka T: Chemically defined neuron groups and their subpopulations in the glomerular layer of the rat main olfactory bulb, IV: intraglomerular synapses of tyrosine hydroxylase-immunoreactive neurons. *Neuroscience* 2000, 101:11–17
30. Ikeda M, Sugiyama K, Mizutani T, Tanaka T, Tanaka K, Sekihara H, Shimotohno K, Kato N: Human hepatocyte clonal cell lines that support persistent replication of hepatitis C virus. *Virus Res* 1998, 56:157–167
31. Zhang GJ, Liu HW, Yang L, Zhong YG, Zheng YZ: Influence of membrane physical state on the lysosomal proton permeability. *J Membr Biol* 2000, 175:53–62
32. Sharpe MA, Wrigglesworth JM, Loewen J, Nicholls P: Small pH gradients inhibit cytochrome c oxidase: implications for H⁺ entry to the binuclear center. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 216:931–938
33. Hristova VA, Beasley SA, Rylett RJ, Shaw GS: Identification of a novel Zn²⁺-binding domain in the autosomal recessive juvenile Parkinson-related E3 ligase parkin. *J Biol Chem* 2009, 284:14978–14986
34. Sir D, Chen WL, Choi J, Wakita T, Yen TS, Ou JH: Induction of incomplete autophagic response by hepatitis C virus via the unfolded protein response. *Hepatology* 2008, 48:1054–1061
35. Dreux M, Gastaminza P, Wieland SF, Chisari FV: The autophagy machinery is required to initiate hepatitis C virus replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009, 106:14046–14051
36. Ke PY, Chen SS: Activation of the unfolded protein response and autophagy after hepatitis C virus infection suppresses innate antiviral immunity in vitro. *J Clin Invest* 2011, 121:37–56
37. Sir D, Kuo CF, Tian Y, Liu HM, Huang EJ, Jung JU, Machida K, Ou JH: Replication of hepatitis C virus RNA on autophagosomal membranes. *J Biol Chem* 2012, 287:18036–18043
38. Shrivastava S, Bhanja Chowdhury J, Steele R, Ray R, Ray RB: Hepatitis C virus upregulates Beclin1 for induction of autophagy and activates mTOR signaling. *J Virol* 2012, 86:8705–8712
39. Munafò DB, Colombo MI: A novel assay to study autophagy: regulation of autophagosome vacuole size by amino acid deprivation. *J Cell Sci* 2001, 114:3619–3629
40. Kurihara Y, Kanki T, Aoki Y, Hirota Y, Saigusa T, Uchiyama T, Kang D: Mitophagy plays an essential role in reducing mitochondrial production of reactive oxygen species and mutation of mitochondrial DNA by maintaining mitochondrial quantity and quality in yeast. *J Biol Chem* 2012, 287:3265–3272
41. Wang Y, Nartiss Y, Steipe B, McQibban GA, Kim PK: ROS-induced mitochondrial depolarization initiates PARK2/PARKIN-dependent mitochondrial degradation by autophagy. *Autophagy* 2012, 8:1462–1476
42. Nishikawa M, Nishiguchi S, Shiomi S, Tamori A, Koh N, Takeda T, Kubo S, Hirohashi K, Kinoshita H, Sato E, Inoue M: Somatic mutation of mitochondrial DNA in cancerous and noncancerous liver tissue in individuals with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2001, 61:1843–1845
43. Venditti P, Di Stefano L, Di Meo S: Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Mitochondrion* 2013, 13:71–82

肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか

司会 正木 尚彦 (国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター肝炎情報センター)

坂口 孝作 (福山市民病院内科)

海嶋 照美 (広島県健康福祉局薬務課)

荒尾 元博 (荒尾内科・耳鼻咽喉科 (愛知県稲沢市))

須田 烈史 (富山県立中央病院消化器科)

島上 哲朗 (金沢大学附属病院消化器内科)

(発言順)

平成 25 年 7 月 4 日 (木) 収録

わが国におけるウイルス肝炎の疫学

正木 本日の座談会の司会を務めさせていただきます。国立国際医療研究センターの正木と申します。本日のテーマは、『肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか』という非常に政策医療的かつ重要な内容となります。まずはこのテーマの背景になる歴史的なことを私が最初にお話しさせていただき、皆さんのご紹介もその中でさせていただき、本題に入りたいと思います。

先生方もよくご存知のように、日本の肝炎対策というのは国主導で様々な取り組みが以前から行われてきましたが、私がいつも画期的だと思うのは、やはり 2002 年から 5 年間にわたって行われた、節目検診、節目外検診という住民に

対する肝炎検診です。900 万人近くの多くの方が受検されて、B型、C型ともに約 1% 強、約 10 万人ずつのキャリアが見つかったということです(厚生労働省：平成 18 年度肝炎ウイルス検診等の実績について、<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1003-1.html>)。ただ、その方々が本当に二次医療機関を受診したかという点、そういうわけではなく、どこの自治体も 3、4 割だったということです。どうして検診後の受診率が思ったほど伸びなかったかという解析が当時行われました。これは啓発活動にも関わりますが、やはり病気に対する患者さんの認識が不十分であるという問題、あるいはどこに行けば肝炎について診てもらえるのかという診療アクセスの問題、これらのインフォメーションが当時、非常に乏しかったのではないかという議論がなされたと聞いています。

Discussion Meeting on the Subjects on "How to construct consultation systems for the patients with viral hepatitis".

Naohiko Masaki: Hepatitis Information Center, The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Japan.

Kohsaku Sakaguchi: Department of Internal Medicine, Fukuyama City Hospital, Japan.

Terumi Kaishima: Hiroshima Prefectural Government, Health and Welfare Affairs Bureau, Pharmaceutical Division, Japan.

Motohiro Arai: Arai Internal Medicine and Otolaryngology Clinic, Japan.

Tsuyoshi Suda: Department of Gastroenterology, Toyama Prefectural Central Hospital, Japan.

Tetsuro Shimakami: Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital, Japan.

座談会



正木尚彦氏

このような状況を改善するために各自治体における肝疾患診療ネットワークを構築しようという内容が、2007年1月に厚生労働省から「都道府県における検診後肝疾患診療体制に関するガイドライン」として出されました。かいつまんで言いますと、拠点病院を各都道府県の中で基本的に1つずつ選定し、それよりも細かい二次医療圏ごとに専門医療機関を置くという内容です。最小のユニットは、かかりつけ医と患者さんになるわけですが、そこに行政も介入してネットワークをつくり、皆で面倒を見ようという構想が打ち出されて、かれこれ6年経っているわけです。この拠点病院が各都道府県に全部出揃ったのが2年前の2011年4月であり、ようやく47自治体に70病院が決まり、現在はそこから2年経っています。本日の座談会のテーマは、もうすでに6年間、国主導で行われてきた構想が実際にどれくらいのアウトカムを出しているか、問題点は何かということをはっきりとしたいということで組まれたものだと、私は認識しています。

本日お集まりいただいた先生方の中では、拠点病院の事業に携わっていらっしゃる先生方が島上先生、須田先生、坂口先生の3名というこ

とですね。かかりつけ医と申し上げると語弊があるかもしれませんが、荒尾先生はどちらかといえば専門医療機関の立場でお仕事をされており、愛知県で開業医をされながら、こういう肝疾患の診療にも携わっていらっしゃるそうですね。そして、このネットワーク構想では非常に先駆的な働きをされています、広島県の行政の方から海嶋先生がお見えになっているということで、いろんな立場からこのネットワーク構想をご覧になって、問題点などを出していただき、ディスカッションできればと考えています。我々は普段、消化器肝臓専門の方々と相手に話をすることが多いですが、内科学会ということで、幅広い分野の診療を経験される実地医家の先生方を念頭に置いてお話しできればと思っていますので、どうぞよろしくお願いいたします。

早速ですが、検診や診療ネットワークなどの構想がどうして必要だったかという背景として、現在把握されている我が国のウイルス肝炎の疫学について、坂口先生にお話しただけだと思います。

坂口 肝炎ウイルスの疫学の調査というのは、実施された年代、対象、あるいはその地域によってかなり数値が異なってきます。2000年以降の大きな調査としては、日本赤十字血液センターの初回供血者の分析、それから老人保健法に基づく節目検診、節目外検診による肝炎ウイルス検査、この2つがあります。日本赤十字血液センターの初回供血者は、2001年から2006年の6年間で約370万人、節目・節目外検診の受検者は、先ほど正木先生がおっしゃったように、2002年からの5年間で約900万人の方が対象になっています。

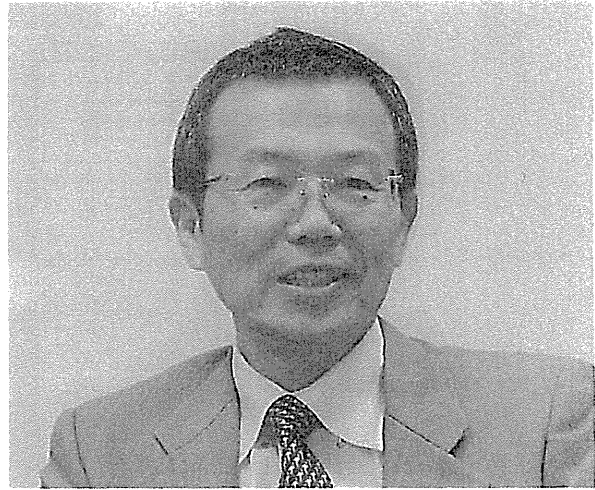
まず、B型肝炎についてです。初回供血者集団では84%が40歳以下の方です。この集団ですと、HBs抗原陽性率は、1961年から1965年に生まれた人で0.5%、1946年から1950年に生まれた人で0.91%です。一方、節目・節目外検診受

診者は40歳から74歳までの集団です。節目・節目外検診では全体で約870万人がHBs抗原検査を受けられ、約10万人、1.2%の方がHBs抗原陽性者でした。現在、我が国には約110万人から140万人のB型肝炎ウイルスキャリアがいると推定されています。また、初回供血者、あるいは節目・節目外検診受診者は、自分がB型肝炎ウイルスキャリアであるということを認識していない場合が多いという集団の特性を考えると、自分の感染を知らずに社会に潜在するHBVキャリアの数は、約90万人と推定されます。この潜在するHBVキャリアを今後いかに掘り起こすかということがひとつの問題となります。

C型肝炎に関しては、節目・節目外検診ですと、1.1%の方がHCV抗体陽性という結果になっています。ただ、節目・節目外検診は年度によってバラツキがあり、検診の始まった2002年のHCV抗体陽性率は1.6%と高く、3万1,000人の方がHCV抗体陽性として認識されました。ところが、2007年の検診では、陽性者が0.8%となっています。2002年から2007年までを押し並べてHCV抗体陽性率は1.1%です。現在、我が国には、約190万人から230万人のHCVキャリアがいると推定されています。

190万人から230万人のうち、自分自身の感染を知らずに社会生活を送っておられる方が、最新の厚生労働科学研究では、約80万人いるという結果が出ています。こういう自分自身がまだHCVキャリアであることを知らない人にいかに認識していただくか、そして、いかにして治療を受けていただくかということがひとつの問題になってくると思います。

今統計をいろいろと挙げてみましたが、地域の実態に即した統計がまだないのです。西日本と東日本では肝炎の実態は異なります。さらに小さい範囲でも、B型肝炎が多い、C型肝炎が多いといった地域差があります。そういう地域に即したデータがまだ十分に整っていないの



坂口孝作氏

です。

現在、C型肝炎であれば、新しい治療法によりウイルス除去率は80%から90%になっています。こういう状況では、個々の患者さんを掘り起こして、積極的に治療していく必要があると思います。そのためには、もう少し地域に即した、細かい情報が必要ではないかと思っています。

正木 非常に重要な問題をご指摘いただきました。B型とC型を合わせると300万から350万人いるというお話がありましたが、そのうち、B型では90万人、C型では80万人、足すと170万人という数、つまり半分近くの人が自分の感染に気づいていないということになるわけですね。B型とC型の治療は最近非常に専門化してきて、治療がかなり難しいという印象を持っています。たっしゃる一般医家の先生方は多いと思います。たとえば今日本肝臓学会の肝臓専門医が約5,000人おられますけれども、単純に計算しても、1人あたり約700人を診ないと追いつきません。半分しか診断がついていないとすれば350人ということになるわけですが、非常に膨大な数であり、そういうところをカバーする意味でも、診療ネットワークというのは重要だということが皆様に

座談会



海嶋照美氏

おわかりいただけるかと思います。

患者と医療者との情報共有のあり方

正木 坂口先生がおっしゃるように、個別の地域の統計がないというのは、日本の特性ですね。日本では病気について登録制はありません。海外で疫学に関するスタディーが多く出てくるのは、疫学におけるフォローアップ体制が整っていることが関係しており、いろいろな病気に関する情報が登録されて、その人の治療介入のデータが論文としてどんどん発信されます。その点において日本は非常に遅れていると感じます。個人情報保護を楯にして、なかなか克服できないところがありますけれども、海嶋先生、そのあたりについて行政の立場でいかがでしょうか。

海嶋 今年度から広島県では、広島県肝疾患患者フォローアップシステム事業を開始しました。これは、陽性者の方をシステムに登録して適正な医療に結びつけようというものです。年に1回登録者に通知し受診状況などを確認し、受診していない方については、市町の保健師が受診勧奨をし、医療機関には患者情報をフィー

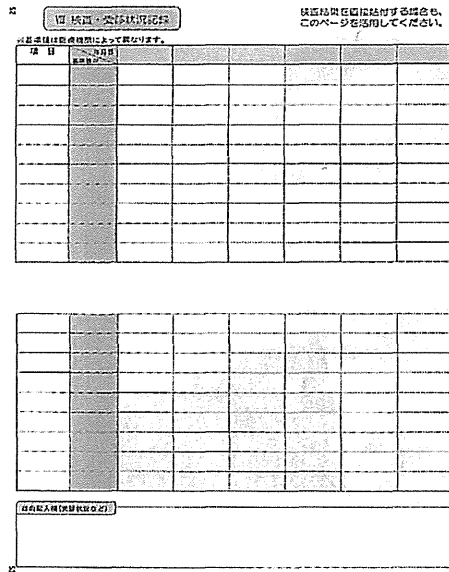
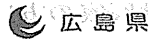
ドバックするというシステムをつくったのですが、やはり個人情報保護の問題もあり患者さんの同意というのがネックの1つとなっています。フォローアップ体制の構築は重要で、これらの情報の解析結果は国の施策にも反映されるものですが、患者さんとしてはやはり抵抗もあるようでなかなか難しい状況ですが、今一生懸命取り組んでいるところです。

正木 地域によって感じ方の違いはあると思うのですが、よく例に出るのが佐賀県ですね。非常に肝がん死亡率が高いので、県をあげて取り組み、住民のコンセンサスも得て、データを電子化して登録をするというシステムを、佐賀大学が中心になって作り上げました。これは、やはり住民が肝がんで死ぬということの恐ろしさを十分理解し、協力しようという雰囲気がつくりあげられたのだらうと思います。

海嶋 そうですね。患者さんに、いかに利点をわかっていただけるかということは大切だと思います。治療費助成に來られた方に説明するなどして取り組んでいるところです。システムの立ち上げ時はなかなか難しいとは思いますが、1, 2年で軌道に乗っていけばと思います。住民の皆さんのコンセンサスが得られるように地道に努力していきたいと思いますが、何かいいお知恵があれば、ぜひよろしくお願いします。

荒尾 患者さんが自身の健康に対する意識を高める方向に持っていく必要があります。私が尊敬するある開業医の先生は、診療データを全部ファイルにして患者さんに渡しています。検査結果をファイルにすることで、自分のデータをきちんと把握して保管していくことができます。その意識こそが大事だと思うのです。私は、個人情報云々ではなくて、患者自身が自分の健康記録をファイルできるように指導するべきだと思っています。そうすれば、個人情報保護の観点からも問題ないわけで、そのファイルを持参すれば「この検査はすでにやっているから、

健康管理手帳



図

当院ではこの検査を省こう、「前の病院でCTを撮ったのなら、CD-Rに記録してもらえば、ここでのエコー検査が減りますよ」といったような確認やアドバイスも可能になります。患者さんの多くは複数の科を受診しますから、整形外科、脳神経外科など他科で採血をされたりたくさん薬を処方されたりしています。患者さん本人は内容を十分に理解されていないために、他科の薬や検査が重複していることも多いです。ですから、私は患者さん側の意識も高めていかないと、いくら行政や病院から指導しても限界があると思います。

正木 とても重要なポイントだと思います。特にご高齢の患者さんは、「この医者には全部任しているから大丈夫だ」といった感じでいらっしゃる方も多いですね。

荒尾 血液検査や画像検査をしたことが記憶に残っていない方がよく見受けられます。患者さんにデータで渡してファイルをつくる方がいいのではと思います。

正木 急に具合が悪くなって別の病院に運び込まれたようなときでも、それを見せればより迅速で確実な治療にもつながります。

荒尾 何の薬を飲んで、何の検査をしているという意識を持って毎回、病院へ行くことが大切ですね。薬剤ノートは一部ありますけれども、お薬手帳ですら、利用者は患者の半分もいないかといったところですよ。私は、健康手帳、ファイルのようなものを国が国民全員に配布するぐらい意識を上げていく必要があると思います。

坂口 個人の診療記録ということではありますと、肝炎手帳がありますね。

海嶋 はい、広島県では昨年健康管理手帳を作成しました（図）。

荒尾 これは、小さくて貼れないし、ファイルがないため資料や結果を入れられないです。

海嶋 検査や受診状況、画像診断の記録欄は後ろのページにあります。記録するところは少ないですか。

荒尾 そう思います。A4で出力した結果をファイルに入れて受診すれば、医師はそれを見ながら患者さんに指導できます。

坂口 患者会と話し合って、大きいサイズだと、患者さんが病院に来るときに持ち運びにくい、女性はバッグに入れられるけれども男性は



荒尾元博氏

そんなバッグを持ち歩かないといった理由から、小さいタイプにしたのです。

正木 どこでもこれぐらいのサイズの肝炎手帳ですよ。それは、ドクターが書き込むんですか。

海嶋 患者さんが自分で書かれてもいいのですが、検査結果を患者さんが貼れるようにもしているんです。

正木 ですが、A4でバツと渡されても、どれを貼ればいいのかかわからないですよ。

荒尾 貼る場所も悩みますよね。私は、この部分は過去の肝炎ウイルスを含めた採血結果、この部分は処方された薬といったように分類しながらファイルすれば有効で、特に合併症が多く複数の科を受診されている方ほど価値が高いものになると思います。

正木 個人情報云々というよりも、自分のために使ってほしいですね。

荒尾 そのとおりですね。自分の健康意識を高める意味でも、どのような検査を受けて、どのような治療を受け、何の薬を処方されているのかということについて、病院、診療所で記録をもらうというのは、ひとつのアイデアだと思います。

海嶋 ありがとうございます。そういう面から患者さん側にアプローチを図っていかないといいけませんね。

荒尾 患者さんの肝臓だけを診るのではなく患者さん全体を、他の科の先生とチームになって診るといった姿勢が大切だと思います。

正木 おっしゃるとおりですね。話が尽きませんが、実地医家の方にこういう肝炎ウイルス陽性という意味合いを、どのへんまで知っておいていただきたいかという問題もあります。現在の検診というのはHBs抗原とHCV抗体をピックアップしているわけですが、そのあたりを須田先生、ご説明いただけますか。

肝炎検診はどのように行われているか

須田 まず、HBs抗原とは何かということからです。B型肝炎ウイルスはDNA型ウイルスであり、ウイルスは、中のコア粒子と外の外郭の二重構造をとります。HBs抗原とは、その外郭のことを示しています。つまり、HBs抗原陽性ということは、ウイルスが体内にいて感染している状態、いわゆるキャリアであるということの意味します。そのキャリアの中には、症状がない無症候性キャリアの方と、B型慢性肝炎とって持続的な炎症が肝内で起きている方、この2つのパターンが存在します。

次にB型肝炎ウイルスキャリアの患者さんを診療するに当たって、注意しなければならないB型肝炎ウイルス再活性化についても少し話したいと思います。日本人の死因の第1位が悪性新生物である現在、がんの進行の状態によっては、化学療法による治療が必要となる患者さんが多数いらっしゃるのが現状です。その際に気を付けなければならないのは、B型肝炎ウイルス再活性化です。血液の悪性疾患の治療の際に、リツキサン併用の化学療法を施行して、劇症肝炎を発症して死亡した症例も過去には報告されてい

ます。また悪性腫瘍に対する化学療法以外にも、関節リウマチなどの膠原病に対しての免疫抑制剤の使用においても、再活性化への注意が必要となってきます。

免疫抑制剤や化学療法に関してのB型肝炎ウイルス再活性化に関しては、劇症化のリスクが高く、適切な対応が必要であるため、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告、2009年初版、2011年第2版)が出されています。これがB型肝炎における化学療法、免疫抑制療法を行う際の一般臨床におけるひとつの指標となっています。HBs抗原が陽性の患者さんはもちろんですが、HBs抗原陰性でHBc抗体陽性、HBs抗体陽性という既感染の患者さんの一部にも肝炎を発症する、いわゆる「de novo肝炎」というものもあります。このガイドラインの中には、「HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトする。」という文言が入っており、やはりキャリアの患者さんに関しては、消化器内科、特に肝臓専門の視点からの診療が非常に重要になってくるのではないかと思います。

正木 きっと荒尾先生や坂口先生、我々の年代が大学で教わったことと、今のB型の常識というのは変わっており、測定方法が非常に急速に進歩し、ものすごく微量なレベルまで測れるようになってきたということですね。それと、その頃はDNAが測れなかった時代かもしれませんが、それも可能になって、いろいろ常識が変わってきましたよ。HBs抗原キャリアをピックアップするのが検診の目的ですけれども、日本人では、既感染、つまりHBc抗体やHBs抗体の陽性者は、2、3割ぐらいいるのではないかとされています。

坂口 私たちの地域ではB型肝炎が多く、年齢にもよりますがHBc抗体陽性は3割から4割ぐら



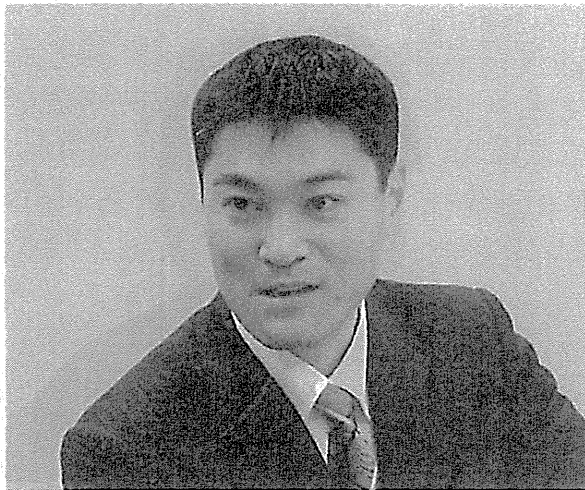
須田烈史氏

いです。

正木 昔は、そういう方々を返していたのですが、最近は化学療法などをきっかけに再活性化する症例があり、肝臓の奥底にはウイルスがいるということがわかってきたということで、先ほどのガイドラインがつくられたのですね。開業の先生にそこまでを求めるのはなかなか難しいかもしれませんが、HBs抗原陽性の持つ意味というのは、須田先生が今おっしゃったようなことをご理解いただけるかと思っています。HCV抗体についても、簡単にご説明いただけますか。

須田 HCV抗体はC型肝炎ウイルスに感染することにより体内で作られる抗体であり、HBs抗体とは異なり、HCV抗体自体には中和抗体としての作用がないというのがひとつの特徴です。

このHCV抗体陽性の意義は、まずひとつが今現在、C型肝炎ウイルスに持続的に感染をしている人、すなわちキャリア、もうひとつは過去にHCVに感染して治癒した人、すなわち既往感染者、この2つが挙げられます。その鑑別に関しては、HCV抗体の力価がひとつの指標になっています。一般的には、低力価、中力価、高力価の3つに分類されており、高力価の方は今現在、C型肝炎ウイルスに感染しているという判断



島上哲朗氏

がつきます。低力価と中力価の方に関しては、さらに次の検査で実際にウイルスがいるかというのを調べることになります。HCVコア抗原検査や核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test：NAT）などを行い、ウイルスの存在を確認することが必要です。

正木 検診の内容や考え方が2013年の4月から一部変わりました。HCV抗体陽性のときに、HCVコアタンパクを検出するHCVコア抗原検査というのがワンステップ入っていたんですが、今はそれを省略して、中力価、低力価については、HCV-RNA（Hepatitis C Virus-RNA）という検査を行うようにという指導に変わったとのこと。もちろん、高力価も測ると、その場合はほとんどウイルスを持っていると思われませんが、低力価というのは、中には過去に感染した場合、もしくは治った後、徐々に抗体が下がっていく途中を見ている場合もあるし、一番顕著なのは、インターフェロン著効になった後、抗体がそんなにすぐには下がらない中で検診などを受けて、C型肝炎に感染していると言われてしまうという例です。これもおそらく時間が経てば力価は下がるので、ウイルスがないことが確認されている患者さんには、そのことを検診

時には医師に言うように指導しています。

今のところ、HBs抗原の測定方法というのは、これまた多種多様で、厚労省の出している「特定感染症検査等事業実施要綱」では、まだ「凝集法等」と記載されているように、少し感度の悪い方法も含まれています。サンドイッチ抗体を用いたケミルミネッセンス法などの非常に感度のいい方法は、検診で使っても患者負担はないんですね。

海嶋 特定感染症検査等事業で実施された検査は無料です。

正木 医療診療報酬点数表を見てみると、一番安いのは29点ですが、88点の「HBs抗原・HBs抗体」の検査というのもありますね。

海嶋 要領には、検査方法についての規定があるのですが、診療点数についての記載がないのでわからないのですが。

正木 最初のスクリーニングですから、そこで感度の悪い方法で測って「陰性だ。あなたは大丈夫」と言っていたが、もっと感度のいい方法で測ると本当は陽性だったということもあり得るので、検診ではなるべく感度のいい方法で測ってほしいと思っています。今、保健所とかがどういう採用をされているかというのは、ちょっと私はよく知らないのですが、いかがでしょうか。

海嶋 要領には「HBs抗原検査は凝集法等による定性的な判断のできる検査方法」と規定されていますから、各保健所は要領に沿った方法で実施しています。検査機関に検査を委託しますので、検査機関には「要領に沿った方法で実施してください。」という指導をしていますが、「より感度の高いものでないといけない」というような強い指導は難しいと思います。

正木 感度の悪い検査方法ですり抜ける可能性もあるのかなとは少し思いますね。

島上 広島大学の田中先生の「疫学的視点からみたウイルス肝炎の現状」という研究で、検

査手順について検討されていますよね。

海嶋 はい、新たにC型肝炎ウイルスの検査手順について検討されました。

正木 測定方法についての検討は今回、十分にはあまりなされていなかったと聞いています。だから、HBs抗原の検査方法については、いまだに凝集法が使われているようです。荒尾先生のところではどれを採用されていますか。

荒尾 当院は、全国規模の検査会社に委託しています。そこでは凝集法でされており、結果については他の検査結果と総合的に判断しないと危険です。

正木 少し心配になってきたところはありますよ。

海嶋 国の要領では検査方法は「凝集法等」になっています。

正木 そこは予算の絡むところなので、あまりここで、ああしろこうしろとは言えませんが、そのあたりも含めてウイルス肝炎検診の現状ですね。先ほど2002年から行われている節目検診のお話をしましたが、最近を受検率などいかがでしょうか。

海嶋 肝炎ウイルス検査には、皆さんご存知のように、行政が特定感染症検査等事業として行っている無料肝炎ウイルス検査、それと健康増進法による肝炎ウイルス検査があります。あとは、人間ドックや医療保険者の実施する検査などがあって、実際に肝炎ウイルス検査の受検率は詳しくわかっていないというのが現状です。では一体どれだけ日本国民が受けているのかということで、国が「平成23年度肝炎検査受検状況実態把握事業」(厚生労働省：平成23年度肝炎検査受検状況実態把握事業事業成果報告書等について、<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002gd4j.html>)を行い、それによって、ある程度日本国民の受検率が明らかになっています。

この中で、肝炎ウイルス検査を受けたことが

あるかどうかという質問に対し、26%が受検したことがあると答えています。受検したことがあるのが、男性では21%と、女性の31%よりも低いのは、おそらく、女性には妊婦健診などがあるからだと考えられます。

もうひとつ、調査結果の中で一番印象に残ったのが、外科手術や献血、妊婦検診などを通して、自分では認識していないけれども受検したと推測される方を、今回、非認識受検者として調査したところ、だいたいB型で40%、C型で30%の方が非認識受検者であったという点です。受検を自覚されている方と合わせると、だいたいB型で57%、C型で48%というように、日本人の約半数が肝炎ウイルス検査を受けているという統計データが出ています。

これとは別に、昨年度、広島大学の田中純子教授が健康増進事業などで行われている住民検診で、肝炎ウイルス検査を受けた方に対してアンケート調査をされました。その結果、検査を受けているにも関わらず、15%の方から「肝炎ウイルス検査を受けていない・わからない」という回答が返ってきたとのこと。受検しているにも関わらず、受検を認識していない人がたくさんいるということです。このような方々にどのように対応していくかというのが、これからのひとつのポイントだろうと行政側では考えています。

それと、やはり肝炎ウイルス検査を受けていない方がまだ半数おられるということで、このような方々をどのようにして掘り起こしていくかというのも重要な課題です。なぜ受けていないのかという理由を聞くと、「機会がない」とか「知らなかった」、「意義がわからない」と答える方がたくさんおられるので、そのあたりもこれから対策を考えていかなければいけないポイントだと思っています。

さらにもうひとつ、B型肝炎、C型肝炎について知っているかということについて調査が行わ

座談会

れました。その結果、「具体的な症状や治療方法について知っている」と答えた方では、だいたい7割の方が肝炎ウイルス検査を受けているのに対し、「名前は聞いたことがある」という程度の方なら2割、「肝炎について全然知らない」という方ではだいたい1割弱ぐらいしか肝炎ウイルス検査を受けていないということが判明しました。肝炎について具体的にどんな病気なのか詳しく知った方の多くは、肝炎ウイルス検査を受けておられるということなので、肝炎について「こんな病気なのですよ。誰でもかかる可能性があるのですよ」ということを皆さんに正しく知ってもらうことが、肝炎ウイルス検査を多くの方に受けていただくひとつの方法だということをおこの結果から強く感じました。

正木 そうですね。7月28日の日本肝炎デーに向けて、自治体、拠点病院あるいは国をあげて啓発活動を全国的に展開していきます。その中で、マスコミを通じた広報も今年は積極的に行うと聞いているので、肝炎に関する知識、検査の情報などのインフォメーションが国民に周知されるべきだと思います。

さて、国が行った前述の受検状況調査（平成23年度肝炎検査受検状況実態把握事業）は非常に重要な内容を多く含んでいます。中でも強調しておきたいのは、保健所で受検している人は少ないということです。衝撃的ですが、保健所で受検した人は5~6%しかいないのです。受検したきっかけというのが、例えば内視鏡や手術などの診療前検査だというケースが多いのです。なかなか保健所に行けないという事情もあるかもしれませんが、保健所には無料で受検できるという利点があるわりに利用者が少なく、病院で検査の1つとして受けた、あるいは自分から病院に行って受検したという状況が多く、が少し問題かなと思いました。

また、検査結果が出た後の医師側の対応についてですが、医師側がもう来る必要はないと言っ

てしまっているケースが、B型の場合ではC型の場合よりかなり多いという結果が出ています。先ほどB型肝炎の常識は変わってきたというお話をしましたが、1年に1回、あるいは半年に1回といったように、定期的に診ないといけない患者さんがかなりいらっしゃるということを、やはり医師側へも啓発し、認識を改めていかないといけないというのが、この調査からもおわかりいただけると思います。今皆がC型肝炎に関する情報をかなり持っていらっしゃるのです、ずっと受診を続けているということも多いということがこの調査で明らかになっています。この受検調査で、B型肝炎についての今後の課題が明らかになったと思っています。

肝疾患診療ネットワークの現状と課題

正木 海嶋先生からウイルス検診の現状についてお話しいただきました。これから本日のメインテーマになりますが、陽性者の方をどう診療するかという点、最初にお話しした肝疾患診療ネットワークがこの6年間を経て、本当にちゃんと機能しているのかという点について、拠点病院の立場、あるいは専門医療機関の立場での印象をお聞きしたいのですが、島上先生、石川県はいかがでしょうか。

島上 石川県の肝疾患診療ネットワークの担当をされていた先生が退職されたため、私は約半年前からこの仕事を担当させていただいています。この半年間、石川県はもちろん全国の肝炎診療連携ネットワークの現状に関してかなり勉強しましたが、石川県はこの分野ではかなり進んだ取り組みを行っていることがわかりました。

石川県の現在までの取り組みを説明させていただきます。まず2002年度、旧老人保健法の肝炎ウイルス検診開始に先立って、石川県肝炎対策協議会を立ち上げました。メンバーとして、

表. 肝炎検診 石川県の取り組み

1. 精密検査の全県での統一
2. 精密検査での画像検査の義務付け
3. 全症例を対象とした事例検討会
4. 住民、担当医用の診断手引きの作成
5. 保健師などを対象とした研修会の開催
6. 検診への行政関与に関する通知と同意
7. 前年度陽性者に対する事後調査

専門医療機関や大学病院の医師を中心とした学識経験者、医師会の肝炎ウイルス検診担当の先生方、県や市町、保健所などの行政の方々にも入っていただいて、1年に最低1回は集まって、石川県の肝炎対策の改善を図ってきました。

石川県の特徴的な取り組みは大きく7つあります(表)。初年度の肝炎ウイルス検診陽性者に対する精密検査の問題点として、HCV抗体陽性で肝機能異常を認めない方に対して、画像検査が施行されていないという事例や、HBs抗原陽性で肝機能異常を認めない方に対して異常なし、今後の通院の必要なし、とされた事例など、不適切な指示がなされた事例が散見されました。これらの問題点を解決し、県内における肝炎ウイルス検診陽性者に対する精密検査内容の統一を行うため、地区毎に精密検査を担当された先生方全員に出席していただいて、全症例に対する事例検討会を行い、金沢大学附属病院の肝臓専門医が、不適切な指示に対して直接指導を行いました。さらに精密検査時にCT、エコー、MRIなどの画像検査を行うことも義務付けました。また、患者さん用、医師用に肝炎に関するパンフレットを作成したり、肝臓専門でない先生方に診断の手引きを作成したり、保健師などを対象とした講習会を開催したりして、肝炎に関する情報の発信を積極的に行いました。そして、これが石川県の最も特徴的な点だと思いますが、2002年度から行っていることですが、検診受診時に肝炎ウイルス検診陽性者にはのちのち行政の担当者から、電話あるいは個別訪問等

により直接連絡がされうることにに関して同意をいただいています。そしてこの同意に基づいてウイルス陽性者に対して、毎年行政の担当者(各市町の保健師など)が電話あるいは個別訪問を行い、医療機関を受診したかどうかを確認し、受診していない場合には受診勧奨を行うようにしました。この取り組みは2002年度から2009年度まで行われてきましたが、いくつかの問題点が出てきました。1つ目は、毎年行政によるフォローアップが行政担当者の負担になってきたこと、2つ目は、肝臓専門以外のかかりつけ医の先生を受診された際に、専門医療機関を紹介されないため、インターフェロン療法などの専門的な治療まで結びつかない事例が存在したことが挙げられます。そこでこれらを改善するために2010年度に立ち上げられたのが「石川県肝炎診療連携」という新しい診療ネットワークシステムです。

石川県肝炎診療連携の概要ですが、今まで行政が個人に対して行っていたフォローアップを、肝疾患診療連携拠点病院(石川県の場合、金沢大学附属病院)が中心となって行い、肝炎ウイルス検診陽性者に対して直接、受診勧奨を行うこととしました。その際、個人情報保護のため市町の有する氏名、住所などの個人情報を拠点病院に移管できないことが問題となりました。そこで、市町を介して、この連携に参加し個人情報を拠点病院に移管することに関する同意書を全ての肝炎ウイルス検診陽性者の方に発送しました。その結果、同意をいただいた方に関しては、拠点病院も個人情報を有するため拠点病院が直接肝炎ウイルス検診陽性者にアクセスすることが可能となりました。

さらに連携参加同意者には、年1回石川県が選定した専門医療機関の受診をお勧めするパンフレットと、専門医療機関での診察内容を記載する調査票を送付しています。もし専門医療機関以外のかかりつけ医を受診された場合は、調

座談会

査票を紹介状の代わりとして、専門医療機関を受診していただくこととしました。専門医療機関における診察結果は、複写式の調査票に記載していただき、かかりつけ医と拠点病院に送られます。かかりつけ医の先生方には専門医療機関での診察結果が調査票を介してフィードバックされますし、拠点病院では調査票を用いて受診状況や治療内容などをデータベース化しています。また同意を得られなかった方や意思表示のない方に関しては、今までどおり行政側でフォローアップを続けています。2,900名の肝炎ウイルス検診陽性者のうち、現在、同意された方は1,085名(37%)です。残りの1,815名のうち、同意しない意思表示をされた方が328名(11%)、意思表示のない方が1,487名(51%)です。この意思表示のない1,487名に対しては、連携に入っただけでなく同意書を送付し続けています。肝炎ウイルス検査陽性にも関わらず自己判断で通院を中止された方が、この連携に入ったことでかかりつけ医を介して専門医療機関を受診され、肝臓がんを発見できた事例や、この連携に入ったことで専門医療機関を受診され、インターフェロン治療まで結びついた事例もあります。それらはこの連携に入ることの大きなメリットであり、この仕組みは非常に上手く働いていると思います。

正木 石川県は非常に先駆的な試みを以前からやっていたらっしゃって、本当に尊敬しています。金沢大学は能登半島の端まで出かけて行って事例検討を1例ずつ行い、金子周一教授（金沢大学附属病院肝臓センター長）は全ての患者さんのデータを知っていたと言われるくらい、肝炎患者に貢献してようやくできあがった連携です。行政も毎年葉書を送って、回収するという形で貢献されていると思います。非常にご苦労もあるかと思いますが、行政と拠点病院が一体化して肝炎に対して取り組んだ成功例だと思います。

あと、坂口先生、広島県も先駆的な取り組みを行っていますね。

坂口 広島県については、私が説明するよりも海嶋さんが説明したほうがいいかもしれませんが、広島県でも陽性者をいかに治療に結びつけるかということが問題になっています。以前にも肝炎患者手帳を使って、かかりつけ医から専門医療機関に紹介できるようなシステムがあったのですが、それが十分に働いていないということでもう一度見直し、新たに広島県肝疾患患者フォローアップシステムをつくりました。

このシステムでは、肝炎ウイルス検査申込時に登録同意をいただき、もし肝炎ウイルス陽性であれば県から肝炎ウイルス陽性者に検査結果と一緒に、登録同意書、4枚複写の受診調査票を送付し、かかりつけ医、専門医療機関への受診を勧めています。4枚複写の受診調査票によってかかりつけ医、専門医療機関への受診を確認しています。現時点では、残念ながら登録者はまだそれほど多くはない状況です。行政側でもいろいろな医療圏で説明会をしていく予定ですが、かかりつけ医や専門医療機関の医師にこのシステムが十分に周知されていないこと、理解されていないことがその大きな原因だと思います。

正木 医師会などの会合のようなところへ出向いていき、顔を合わせて説明されているのですか。

海嶋 はい、そうです。

坂口 私たちの医療圏でも研修会を年に1、2回やっていますが、そういうところで県の職員の方にも来ていただいて説明はするのですが、なかなか理解していただけないところがあります。

海嶋 理解が十分でないというご意見をいただきましたので、今年度、研修会を再度やって、どういうシステムなのかということについて周知を図っていこうと思っています。あと、今は、行政で実施する検査でわかった新たな陽性者を

主に対象にしておりますが、新規陽性者はそんなに多くないので、登録者も少ないという課題もあります。行政以外の人間ドックなど検診機関で陽性になった方も含めていくなど検討し、今年度の終わり頃から登録者を増やしていければと考えています。

坂口 広島県では専門医療機関での治療結果をほとんど報告しており、インターフェロンの治療結果も報告率が50%以上と、おそらく日本で一番高いのではないかと思います。他のシステムは上手く機能しているのですが、肝炎ウイルス陽性者を登録するにはもう少し時間がかかりそうです。

正木 どのようにすればかかりつけ医の先生方がシステムに上手く入ってこられるかという問題がかなり指摘されているようです。荒尾先生はどちらかといえば専門医療機関の立場だと思いますけれども、たとえば近隣の先生方の状況なども踏まえて、そのあたりはいかがでしょうか。

荒尾 石川県の取り組みが素晴らしいと思い、愛知県も採用を検討しましたが、人口の規模が大きすぎて膨大な事務作業が発生することと、肝臓専門医が少ないため、難しいということになりました。それではHBs抗原陽性、HCV抗体陽性者を一般開業医がどのように診ればいいのかということについて一言述べます。腹部超音波検査をされている開業医が診るべきだと私は考えています。腹部超音波検査で肝臓内の腫瘤性病変の有無、肝左葉の腫大、右葉の委縮、肝表面の凹凸不整、肝内エコーパターンの不均一、辺縁鈍化など検出できれば、消化器専門医や肝臓専門医でなくても慢性肝炎は診られると思います。

最近では職場検診において貧血検査はされていますが血小板数の記載がみられないことがよく見受けられます。そのため血液検査、ウイルス検査を併用し、血小板数が15万個/ μ l以下、AST、

ALTが30以上、HB、HCVウイルス陽性者、腹部超音波検査で先ほど述べた異常所見を認める方、肥満、腹部手術既往などで腹部超音波所見が十分に描出できない方は専門医療機関に紹介した方がいいと思います。

正木 非常に適切なご指導だと思います。専門医療機関では、陽性者に対して、血小板数を測定したり超音波検査をしたりして、患者さんがどのステージにいるのかという評価を次に行います。それを開業医の先生のところでやるべきなのかどうかについては、エコーなどをお持ちでちゃんと診断できるのであれば、行っても問題ないと思います。もしそのような設備がないようであれば、専門医療機関に送っていただきたいです。あと、ウイルスマーカーは決してHBs抗原、HCV抗体だけではなく、ウイルス量や血清型・遺伝子型なども含めて検討することを現在のガイドラインは求めています。そういう確立された基準に当てはめていかないと患者さんの治療に結びつかないわけですし、専門医療機関と開業医が連携をとっていかなければいけないと思います。

荒尾 現在会社勤めの方が名古屋市内の病院から、紹介され、当院で金曜日の夜や土曜日にインターフェロン注射をしています。このように病診連携を通じて、地域の開業医がインターフェロン注射で協力することは大事なのですが、その場合には、インターフェロンの副作用の知識や病診連携パスが必要です。連携パスに基づいてインターフェロンの副作用や副反応などを十分に熟知してから行うべきです。逆に、そういった勉強をされている方であれば、一般内科医であっても注射できると思います。愛知県の場合は、年3回肝炎診療協議会が開催され、勉強していくことができます。

特に、消化器専門医は肝臓専門医の何倍もいますので、その先生方にも協力していただくことが大切だと思っています。愛知県では肝疾患

座談会

診療ネットワークが構築され、消化器専門医で肝炎の講習会に参加している医師は公的医療費助成申請ができます。

正木 本日は治療についてあまり触れる時間がないですけれども、B型肝炎も経口剤でかなりコントロールできるようになっていますし、新たな薬剤の承認が間近に迫っています。C型肝炎については、インターフェロンフリーの時代が近づいているので、年齢制限なく飲み薬として服用し、治せる時代も近いうちに来るのではないのでしょうか。週3回もインターフェロン治療をしなければならなかった時代の患者さんには、インターフェロン治療が嫌だと言って拒否する患者さんも多いです。トラウマを持っている先生方もおり、なかなかペグインターフェロンを勧めていただけなかったということもありましたが、今後、経口剤になれば、C型肝炎は80歳でも治せるという時代が来るかもしれません。現在、拠点病院や行政が医療従事者向けの研修会を行っているので、そういう機会を利用して、医師会の先生方とも情報を共有していければと思います。

肝炎検診受診率の向上を目指して

正木 肝炎検診がどうして徹底されないのかについてですが、先ほど海嶋先生からご説明いただいた厚労省の受検者アンケートの調査結果でも、「職域検診に入っていれば受けた」という前向きなコメントも結構出ているようですね。ただ、肝炎というのは差別や偏見という問題も実は関わっており、特に職域となると、なかなか佐賀県のように上手く対象者の同意を得られない可能性もありますが、海嶋先生、いかがでしょうか。

海嶋 職域での検診の受診率は非常に低いです。広島県内で2008年に約5,000人を対象にアンケートをとったところ、一般住民の方が4,800

人中だいたい27%受けているのに対し、母数が少し少ないですけれども、職域では170人のうち7%ぐらいしか受けていないという結果が出ました。やはり職域検診はあまり実施されていないようです。ですが、先ほど正木先生がおっしゃったように、職場の検診に肝炎ウイルス検査が入っていれば受けるという方が結構いらっしゃるようなので、どうにか取り組んでいかないといけないと考えています。

今年度、広島県では、産業医の先生に肝炎のことを理解していただいて、産業医の立場から経営者、営業者の方に働きかけていただければと考えています。そのためにも、肝臓が専門でない方が多い産業医の先生を対象として研修を行い、肝炎の実態やウイルス検査の実施状況を知っていただくための取り組みをやっていこうと考えています。

あと、肝炎ウイルス検査を受けたことを知らない方が多いという実態もあったので、広島県地域保健対策協議会*と、広島大学肝炎肝臓対策プロジェクト研究センターが連携し、検査に来た方にカードを配る取り組みを今年度から実施しようと思っています。これを手帳の間にでも入れて持っていることで、自分が受けたということ認識でき、検査結果を自分でカードに書き込むことで、自分の検査結果や病態を把握できるというのが狙いです。

正木 献血のカードのようなものですね。

坂口 この間もそれについて話し合ったのですが、内科の肝臓専門医だけで記入式のカード導入を進めようとしても、なかなか進まないのです。たとえば、整形外科や眼科や耳鼻科でB型肝炎の検査をしたなら、内科以外でもそのカードを配って、患者さんに書いてもらわないと進

*広島県地域保健対策協議会：県内における医療、福祉の向上や情報提供の整備など県民の健康保持、増進に寄与することを目的に、保健・医療・福祉に関する事項を総合的に調査、協議する場として、広島大学、広島県医師会、広島県、広島市により設立された団体。

まないとと思うのです。だから、いろんな診療科の先生方、かかりつけ医の先生方にも広めていくことが大切です。

正木 手術は肝炎ウイルス検査のきっかけになることが多いので、正確な情報伝達のためにも、外科系の先生方も巻き込んでいくことで、より有用性が高まると思います。

坂口 それと、先ほど海嶋先生がおっしゃったように、B型肝炎、C型肝炎という病気をご存知の方ほど、ウイルス検査を受検しています。我々も、少しでも多くの方々に肝炎について知ってもらうために、年に1回は必ず市民公開講座を開いていて、一般市民の方に説明するのですが、その市民講座に来られる方はもうすでに自分が肝疾患を患っておられる人、肝炎ウイルスに感染していると認識している方ばかりなのです。それでは肝炎に関係のない人にアピールする機会がないので、肝炎の病気とは関係ないイベントでも肝炎、肝炎ウイルスについて話せば、もう少し周知できるのではないかなと思うのです。

海嶋 今年の3月にテレビで肝炎の特集を組んでいただいたのです。そうしたら、3月の肝炎ウイルス検査の受検者数が前年の3月の1.5倍に増えたんですよ。4月のデータを確認しないとはいけません。テレビなどのメディアの力はすごいと思いました。あのよう特集を組んでいただければ、効果も大きいのではないかと思います。

正木 今年の7月には行われると聞いているのですが、厚労省が日本肝炎デーに合わせて、ACジャパンのCMで宣伝をするということを考えているようです。

荒尾 啓発活動ももちろん重要なのですが、肝炎検査について医師の意識が低くなってきていると感じます。以前の勤務先の病院勤務医と肝炎検査についてお話をしたところ、オペ室を使う大きな手術のときには肝炎検査しますが、大腸ポリープ切除、抜歯や小切開を含めた簡単

な手術のときには肝炎検査をしないそうです。なぜしないかという点、結局、血液、分泌物、体液は感染物だと考え、院内感染対策として標準的予防策(スタンダード・プレコーション)が徹底されており、肝炎検査をする必要がないという考えに結びついているのです。つまり、院内感染対策として、医師も看護師もすぐに手袋、マスク、ガウンを身につけるので、感染症があるかどうかを注意していないということです。佐賀大学医学部附属病院の入院時検査の調査が報告され(古川(江口)尚子, 他: 大学病院の非肝臓内科におけるHBs抗原およびHCV抗体陽性者に対する肝疾患診療の実態, 日本肝臓学会機関誌「肝臓」54: 307-316, 2013), 整形外科、眼科などの入院患者ではHBs抗原、HCV抗体が陽性でも肝臓専門医に紹介されていない方が多いそうです。

正木 手術などがきっかけで受検されている人も多いですね。

荒尾 動機づけとして、やはり小手術のときにも行うことが必要ではないかと思います。私は、過去にウイルス検査を受けていない方には、上部消化管内視鏡検査を施行する場合でも術前検査として行っています。それなのに、今は大腸ポリープ切除時にも、肝機能と末梢血の検査は行いますが、肝炎ウイルス検査はされていないことが多いです。だからこそ、小手術、上部・下部内視鏡検査など、やはり術前検査を多くすることで患者さんを早めに発見できると思います。また、最近話題になっている風疹についてですが、結婚されている男性が予防接種を受けに来ます。このとき思うのが、なぜ母子手帳にはその夫のHBs抗原とHCV抗体について書いていないのかということです。性行為で夫から妻に感染し、さらに垂直感染が起こり、結果的に生まれてくる子供に感染することもありうるわけですので、母子手帳に夫の感染症の記録する欄もあるといいと思うのです。