

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05289

研究課題名(和文) アジア・アフリカの開発途上国におけるウイルス肝炎対策に関する実態調査

研究課題名(英文) Survey on the measures against viral hepatitis in developing countries of Asia and Africa

研究代表者

正木 尚彦 (MASAKI, NAHIKO)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・臨床検査室医長

研究者番号：40219316

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：アジア、アフリカの開発途上国5カ国を対象とし、B型、C型ウイルス肝炎患者に対する抗ウイルス療法の導入状況、保健衛生行政に関する実態調査を行った。B型に対する核酸アナログ製剤治療成績はベトナム、ネパールから、ペグインターフェロン治療成績はタイから報告されたが、HBsAg・HBcrAg定量や薬剤耐性変異の測定が現地では不可能であること、さらには薬剤アドヒアランスの確保が十分ではないなどの問題点が明らかになった。C型に対する経口剤治療については、ベトナム、エジプトから満足すべき著効率が報告されたが、ウイルス学的検査法の実施困難、治療の均てん化が程遠いなどの問題点が浮き彫りにされた。

研究成果の概要(英文)：Our research group conducted clinical and socioepidemiological survey of the anti-viral therapy for the patients with chronic hepatitis B and C in five developing countries in Asia and Africa. The outcome of the nucleos(t)ide analogs (NUCs) therapy for hepatitis B virus (HBV) infection were reported from Vietnam and Nepal, and that of pegylated interferon therapy was from Thailand, where several issues such as inability to measure NUCs-resistant HBV as well as serum HBsAg and HBcrAg concentrations, together with insufficient adherence to NUCs, were demonstrated in those countries. As for the interferon-free directly-acting antivirals for chronic hepatitis C, satisfactory sustained virologic response rates were confirmed in Vietnam and Egypt. However, we also found the facts that virologic monitoring systems were not always available in these countries and the patients were far from the standardized medical treatments.

研究分野：肝臓病学

キーワード：B型慢性肝炎 核酸アナログ製剤 薬剤耐性変異ウイルス C型慢性肝炎 DAAs

## 1. 研究開始当初の背景

WHO の推定によると、現在全世界には B 型肝炎ウイルスキャリアが 2.4 億人、C 型肝炎ウイルスキャリアが 1.5 億人、合わせて 3.9 億人ものキャリアが存在する。しかも、その大半が社会的・経済的課題を多く抱えたアジア・アフリカの開発途上国に集中しており、肝炎ウイルス感染に起因する肝硬変、肝細胞癌による死亡者数の増加に歯止めがかかっていない。これらの国の大半が社会情勢の不安定性、極度の生活貧困に喘いでおり、健康保険制度の不備も相俟って先進国ではすでに標準的となっている診断法・治療法の恩恵に浴していない現状がある。申請者らは平成 19 年～24 年度の 6 年間、アジア(ベトナム、タイ、ネパール、フィリピン、台湾、中国、パキスタン、ウズベキスタン、インドネシア、バングラデッシュ)、アフリカ(エジプト、ケニア)を対象として、B 型肝炎、C 型肝炎に関する疫学調査を実施した結果(国際医療研究開発費 19 公 4、22 指 9)、1) B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤の後発医薬品がインド等で生産され、比較的安価なコストで出回っていること、2) 一方、C 型肝炎に対する高価なインターフェロン製剤については、国策として治療を推進しているエジプト以外の開発途上国では富裕層のみに限定して使用されていること、3) 診断・治療に欠かせない遺伝子型、およびウイルス量の測定が自国内で不可能な国が存在し、ガイドラインに則った診療が行われていないこと、等が明らかとなった(「開発途上国における効率的なウイルス肝炎対策のあり方に関する研究(国際医療研究開発費 22 指 9)」平成 24 年度研究総括報告書)。さらに、4) これらの開発途上国では健康保険制度が確立しておらず、治療薬の入手に際して、初回のみは医師の処方箋が必要とされるが、それ以降は薬局で実費購入が可能であり、その結果として薬剤アドヒアランスが低下している可能性

が示唆された。

ところで、B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤にはラミブジン、アデホビル、エンテカビルに加えてテノホビルが本邦においても上市されたところであるが、テノホビルは欧米における長期の使用経験から 6 年間耐性ウイルス出現率がほぼ皆無であること、かつ、妊娠時の催奇形性が少なく、米国 FDA の基準でも他の 3 剤がグレード C であるのに対し、テノホビルはグレード B とより安全な位置づけであること、等からウイルス学的モニターが不完全な開発途上国においてはむしろ好ましい薬剤とも考えられる。研究代表者もネパールにおける疫学研究から、テノホビルがファーストライン薬剤として頻用されつつあること、アドヒアランスが劣ると推定される少数例を除いて、きわめて良好な抗ウイルス効果を上げていることをすでに確認している(論文投稿中)。さらに、C 型肝炎治療薬については、インターフェロン・フリーの治療法として C 型肝炎ウイルスを直接破壊する経口剤治療剤(direct acting anti-virals: DAAs)が臨床応用されつつある。歓迎すべきことに、欧米の製薬会社の中にはグローバル戦略の一環としてきわめて安価な後発医薬品の生産、開発途上国への提供を許容する動きも見られることから、今後、アジア・アフリカの開発途上国においても多くの B 型・C 型肝炎患者の治療が可能になると期待される。

## 2. 研究の目的

本研究ではすでに構築し得た研究ネットワークを活用し、特に、当該国における新規抗ウイルス療法の導入状況、保健衛生行政に関する実態の解明を目的とする。具体的にはアジア(ベトナム、タイ、ネパール)、アフリカ(エジプト、ケニア)の 5 カ国をカウンターパートし、B 型肝炎、C 型肝炎治療介入の最新の实態を調査するとともに、当該国に

おける肝炎対策担当の行政部署、関連する専門学会等への聞き取り調査やアンケート調査を実施する予定である。

### 3. 研究の方法

今回の海外調査では平成 19 年度～24 年度に実施した先行研究以降におけるウイルス肝炎治療介入の実態調査を主たる研究目的とし、以下の内容を適宜検討する。

- 1) B 型・C 型肝炎患者におけるウイルス学的特性：カウンターパート国の中には本邦では稀な遺伝子型がメジャーを占める地域が多く含まれる。例えば、B 型肝炎では遺伝子型 D、Aa(ネパール：正木、Hepatol Res 2015)、B4(ベトナム：市村、J Med Virol 2011)、C 型肝炎では遺伝子型 6a、1a(ベトナム：市村、J Med Virol 2010)、4(エジプト：田中、Liver International 2014)と異なっている。新規患者を追加し、その年次推移について検討する。
- 2) 抗ウイルス療法の導入状況と治療効果：ウイルス学的モニターシステムの充実度、使用薬剤の詳細・薬価、標準的治療における患者の平均負担額、後発医薬品の浸透度ならびに品質管理など。尚、RT-PCR 法の現地導入が将来的にも困難な場合には、ウイルス蛋白定量法、すなわち高感度 HBs 抗原定量法、HCV コア蛋白定量法などが代替手段となりうるか否かについても別途検討する。
- 3) 薬剤耐性ウイルスの出現状況：B 型では核酸アナログ製剤、C 型ではプロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬について、耐性ウイルスの出現状況を経時的に検討する。
- 4) B 型肝炎の再活性化の現状と対策に関する調査：血液がん患者を対象にオカルト HBV に関するウイルス学的検討を行う。
- 5) 非専門医を対象としたアンケート調査：肝炎ウイルスマーカーの測定状況、医療

連携の実態を明らかにする。

### 4. 研究成果

アジア(ベトナム、タイ、ネパール)、アフリカ(エジプト、ケニア)のカウンターパート5カ国毎に研究成果を記載する。尚、ベトナムとケニアは市村班員(金沢大学)、タイとエジプトは田中班員(名古屋市立大学)、ネパールは正木班員(国立国際医療研究センター)が担当した。

#### 1) カウンターパート国(ベトナム、タイ、ネパール)で入手可能な肝炎ウイルスマーカー検査、抗ウイルス薬剤：

**Availability of anti-HBV agents and HBV markers in developing countries**

| Agents     | Japan | Nepal | Vietnam (NHHD) | Vietnam (rural)* | Thailand    |
|------------|-------|-------|----------------|------------------|-------------|
| Lamivudine | ○     | ○     | Few            | X                | ○           |
| Adefovir   | ○     | ○     | Few            | X                | Own expense |
| Entecavir  | ○     | ○     | ○              | X                | Own expense |
| Tenofovir  | ○     | ○     | ○              | X                | ○           |
| TAF        | ○     | X     |                | X                | X           |
| Interferon | ○     | X     | rare           | X                | ○           |
| Peg-IFN    | ○     | ○     | rare           | X                | ○           |

\* Patients are sent to the central hospitas such as NHHD.

| HBV markers        | Japan | Nepal | Vietnam (NHHD) | Vietnam (rural)# | Thailand |
|--------------------|-------|-------|----------------|------------------|----------|
| HBV genotype       | ○     | X     | ○              | X                | ○        |
| HBV viral load     | ○     | X     | ○              | X                | ○        |
| NUCs-resistant HBV | ○     | X     | ○              | X                | X        |

#HBsAg, HBsAb only

Survey in May/2017

**Availability of anti-HCV agents and HCV markers in developing countries**

| Agents     | Japan   | Nepal            | Vietnam (NHHD)         | Vietnam (rural)* | Thailand            |
|------------|---|------------------|------------------------|------------------|---------------------|
| Interferon | ○   | X                | X                      | X                | ○                   |
| Peg-IFN    | ○   | ○                | ○                      | X                | ○                   |
| Ribavirin  | ○   | ○                | ○                      | X                | ○                   |
| DAA's      | DCV/ASV, SOF/NEB, SOF/LEV, OAS/PPPVA, EBO/SP, DCV/ASV/BCV | SOF/LDV, SOF/NEB | DCV, SOF, LDV, SOF/LDV | X                | DCV#, SOF#, SOF/LDV |

\*Patients are sent to the central hospitas such as NHHD. #Reimbursed

| HCV markers            | Japan | Nepal | Vietnam (NHHD)# | Vietnam (rural)* | Thailand |
|------------------------|-------|-------|-----------------|------------------|----------|
| HCV viral load         | ○     | X     | ○               | X                | ○        |
| HCV serogroup          | ○     | X     | ○               | X                | X        |
| HCV genotype           | ○     | X     | ○               | X                | ○        |
| Resistant test for HCV | ○     | X     | X               | X                |          |

\*FibroScan is available. #Anti-HCV Ab screening only.

Survey in May/2017

#### 2) ベトナム：

ハイフォン医科薬科大学病院で慢性 B 型肝炎(CHB)患者 170 名の追跡調査を行っている。CHB 患者の 97.7% は、抗ウイルス薬によく反応した。治療 12 ヶ月後、血漿 HBV DNA と HBe 抗原の陰転化率および ALT 正常化率は、

それぞれ 82.2%、31.4%および 74.7%であった。治療に失敗した2.3%のCHB患者では、薬剤耐性変異(Pol-RT 遺伝子の L80I、L180M、A181T/V、and/or M204I)を伴ったウイルスの出現がみられた。テノホビル/ラミブジンおよびテノホビル/エンテカビルが一番有効であった。

ハノイ国立熱帯病病院において 2016 年に慢性 C 型肝炎と診断された患者 544 名(男/女:407/137、中央年齢 44 歳、F4: 25.5%、HCV ウイルス量中央値  $1.6 \times 10^6$  IU/ml)の治療成績について遡及的に調査した。主な HCV 遺伝子型は、6 型(49.6%)、1a(19.3%)、1b(12.7%)であり、主な DAAs レジメは、レディパスビル/ソフォスビル/リバビリン(71.4%)、ソフォスビル/Peg-IFN+リバビリン(13%)、ダクラタスビル/ソフォスビル+リバビリン(12.4%)であった。DAAs レジメまたは HCV 遺伝子型にかかわらず、全体の SVR12 は 98.6%であり、肝線維化の有意な改善が観察された(FibroScan スコア中央値:治療前 8.7 kPa 治療終了後 12 週 6.6 kPa)。

### 3) タイ:

HBe 抗原陽性慢性肝炎に対する PEG-IFN 実施例のシリーズ検体を用いて、HB コア関連抗原(HBcrAg)及び HBs 抗原を測定した結果、HBcrAg は cccDNA とも関連し、かつ治療効果予測マーカーとして HBsAg 量と HBcrAg 量との組み合わせがきわめて有用であることを証明し、論文発表した(Clin Microbiol Infect 2018)。

HBV 関連マーカー(HBsAg, HBcrAg)や線維化マーカー(M2BPGi)、AFP などの測定により、B 型肝炎関連肝癌の早期診断には AFP よりも M2BPGi が有用であることを見出した。

### 4) ネパール:

慢性 B 型肝炎データベースは計 70 例(NUCs 投与例 50 例)になったが、実に半数の 36 例

が Lost-to-f/u、海外へ移住 5 例(日本、米国、UK)、CLD による死亡 5 例、経済的理由等で NUCs 自己中断例が 5 例などから、定期的な診療を受けている症例は 20 例弱で、B 型肝炎疾患診療の困難性が明らかになった。

ネパールの肝臓病・消化器病を専門としない医療者を対象としたアンケート調査票を作成し、カトマンズ周辺の 9 病院へ配布した。計 170 名における解析結果では、( ) 所属科:内科/外科/小児科/救急科/皮膚科/耳鼻科/眼科/放射線科/産婦人科/病理/消化器科/検査部/泌尿器科/リウマチ科/その他=78名(45.9%)/21名(12.4%)/12名(7.1%)/9名(5.3%)/8名(4.7%)/6名(3.5%)/4名/4名/3名/3名/3名/2名/2名/1名/14名( ) 年齢分布:20歳代/30歳代/40歳代/50歳代/60歳代/70歳代=37名(21.8%)/75名(44.1%)/35名(20.6%)/16名/3名/3名( ) 経験年数:9年以下88名(51.8%)/10~19年56名(32.9%)/20~29年16名(9.4%)/30~39年4名/40年以上3名( ) 1年以内に肝炎ウイルスマーカー測定経験あり125名(73.5%)( ) 陽性のみ説明49名(39.2%)/陽性+陰性両方を説明73名(58.4%)( ) 陽性なら専門医へ紹介する105名(84%:肝臓専門医3名、消化器専門医4名含む)( ) 将来の方針:陽性のみ説明43名/陽性+陰性両方説明79名。2013年にNH0肝疾患ネットワークで実施したわが国の同様の調査に比較して陽性、陰性結果の説明率は97.6%、58.4%と非常に高率であったが、これは比較的若年の医療者が多く最新の知識を有しているためと推定している。アンケート調査自体が好ましい行動変容をもたらした可能性がある。

**医療連携に関する医師向けアンケート調査**

The questionnaire survey for medical collaboration in management of the patients with viral hepatitis in hospital.

According to WHO estimate, there are globally 270 million and 100 million of hepatitis B and C virus (HCV) carriers, respectively. A large number of the carriers are in the high endemic areas, which are the countries of South Asia, the Pacific Islands and the Mediterranean basin. In these areas, there is a serious burden on public health. Meanwhile, the recent development of antiviral therapy has been dramatically accelerated. As for the HCV infection, one antiviral agent is now available, whereas one completely suppresses HCV viraemia and prevents hepatocarcinoma, and one for the HCV infection, we can now expect cure. One of the patients to eradicate HCV from the body, which is the one of the leading causes of liver cirrhosis, consequently, it is now very important to find out high HCV carriers in your vicinity and to start receiving these effective treatments, in order to decrease the prevalence of carriers in your clinic.

This questionnaire survey was designed to describe the present status of medical collaboration in management of the patients with viral hepatitis in hospital. The study was already approved by the Central Committee of Institute of Medicine, Teikyo University, Teikyo University in Kawasumi (Tokyo, Graduate School), and Institutional Review Board of Graduate School of Medicine, Teikyo University of Health Science (Miyagi). Please join the questionnaire survey in your case to improve the situation where your patients are now supposed to be placed.

Please indicate the best relation response in your case.

Q1. How do you work?  
 at hospital     at home     at office  
 at clinic     in hospital or store

Q2. How many years have you engaged in your work as a doctor?  
 less than 10 years     10 to 19 years     20 to 29 years  
 30 to 39 years     more than 40 years

Q3. What is your main specialty as a doctor? (choose only one answer)  
 Internal medicine     Surgery     Allergy  
 Therapeutics     Pediatrics     Dermatology

Q4. (If you checked "at hospital")  
 Hepatology     Gastroenterology  
 Infectious disease     Hepatobiliary & Gastroenterology  
 Internal medicine     Clinical pathology     Clinical laboratory  
 Hematology     Radiology

Q5. Are you engaged in your work as hepatologist?  
 Yes     No

Q6. How you engaged in your work as hepatologist?  
 Yes     No

Q7. Are you checked hepatitis markers (to confirm test: HCV antibody test, anti-HCV antibody, HCV RNA) in patients with viral hepatitis, autoimmune hepatitis such as primary biliary cirrhosis, and so on?  
 Yes     No

Q8. If you checked "No" in Q7, please indicate the reason.  
 I do not check it.     I do not have the test kit.     I do not have the test kit.     I do not have the test kit.     I do not have the test kit.

Q9. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q10. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q11. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q12. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q13. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q14. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q15. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q16. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q17. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q18. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q19. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q20. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q21. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q22. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q23. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q24. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q25. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q26. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q27. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q28. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q29. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q30. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q31. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q32. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q33. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q34. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q35. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q36. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q37. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q38. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q39. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q40. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q41. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q42. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q43. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q44. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q45. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q46. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q47. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q48. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q49. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q50. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q51. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q52. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q53. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q54. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q55. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q56. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q57. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q58. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q59. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q60. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q61. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q62. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q63. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q64. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q65. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q66. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q67. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q68. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q69. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q70. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q71. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q72. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q73. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q74. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q75. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q76. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q77. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q78. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q79. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q80. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q81. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q82. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q83. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q84. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q85. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q86. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q87. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q88. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q89. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q90. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q91. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q92. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q93. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q94. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q95. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q96. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q97. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q98. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q99. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Q100. When you checked anti-HCV antibody, how do you interpret the result?  
 Yes     No     Indeterminate

Your cooperation is greatly appreciated. Thank you for your cooperation.

抗 HCV 薬 (2018 年現在): Interferon Alfa 2a & 2b, Ribavirin, Sofosbuvir, Ledipasvir, Daclatasvir, Velpatasvir, Voxilaprevir が使用されているが、本研究ではその治療実態の詳細を検討できなかった。

**5) エジプト:**

2015 年 7 月 20 日から 1 週間、Suez Canal University の Prof. Mostafa Mohamed Ragheb Gadelmoula を名古屋市立大学へ招聘し、エジプトにおける HCV 感染の現状と抗 HCV 療法の最新情報を収集し検討を行い、以下の研究結果であった。

- ) HCV 陽性率は減少傾向(8.5%から 7.3%)。
- ) 90%以上が genotype 4 に感染。
- ) 2015 年 4 月から新規の抗 HCV 治療が開始された。PEG-IFN+RBV+SOF 12W for IFN-eligible patients ; SOF+SMV 12W for IFN-ineligible patients ; SOF+RBV 24W for organ transplant cases などが適応。対象: 18-70 歳、慢性肝炎 ~ 代償性肝硬変。除外基準: Child B & C, 血小板 5 万/μL 未満、腹水、肝臓、血清 Cr>2.5 mg/dL, 妊婦、コントロール不良の糖尿病(HbA1c>8)。

HBsAg 陰性 HBe 抗体陽性の血液がん患者 54 名を対象にウイルス学的特徴を検討した。23 名 (42.6%)で HBV-DNA を検出し、S 領域に特異的な変異(P120T, S143L)を同定した(World J Hepatol 2017)。

**6) ケニア:**

ナイロビの血液銀行との共同研究で、現地で HCV 抗体 (Murex anti-HCV version 4.0) 陽性者 100 名を PHA で再スクリーニングしたところ、16 名が陽性(残りは偽陽性)であった。PCR 法での検討で、うち 10 名(10%)のみウイルス血症を有することが判明した。ゲノタイプは 1a 10%、2b 90%で後者がメジャーであった (Arch Virol 2016)。

**5. 主な発表論文等**

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

1. Masaki N, Shrestha PK, Nishimura S, Ito K, Sugiyama M, Mizokami M. Use of nucleoside analogs in patients with chronic hepatitis B in Nepal: A prospective cohort study in a single hospital. Hepatol Res 2015; 45(12): 1163- 1169.
2. Kibaya RM, Lihana RW, Kiptoo M, Songok EM, Ng'ang'a Z, Osman S, Ishizaki A, Bi X, Okoth FA, Ichimura H and Lwembe RM. Characterization of HBV among HBV/HIV-1 co-infected injecting drug users from Mombasa, Kenya. Current HIV Res 2015; 13(4): 292-299.
3. Mwangi J, Nganga Z, Mpoke S, Lihana R, Kinyua J, Lagat N, Muriuki J, LLei R, Kageha S, Osman S, Ichimura H. Hepatitis C virus genotypes in Kenya. Arch Virol 2016; 16(1), 95-101.
4. Pham HV, Ishizaki A, Nguyen CH, Saina MC, Hoan HT, Tran VT, Bi X, PhamTV, and Ichimura H. Change in the prevalence of HIV-1 and the rate of transmitted drug-resistant HIV-1 in Haiphong, Northern Vietnam. AIDS Res Hum Retroviruses 2015; 31(7): 757-759.
5. Chuaypen N, Posuwan N, Payungporn S,

Tanaka Y, Shinkai N, Poovorawan Y, Tangkijvanich P.

Serum hepatitis B core-related antigen as a treatment predictor of pegylated interferon in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Liver International* 2016; 36(6): 827-836.

6. Elkady A, Iijima S, Aboufotuh S, Mostafa Ali E, Sayed D, Abdel-Aziz NM, Ali AM, Murakami S, Isogawa M, Tanaka Y.

Characteristics of escape mutations from occult hepatitis B virus infected patients with hematological malignancies in South Egypt. *World J Hepatol* 2017; 9(9): 477-486.

7. Chuaypen N, Posuwan N, Chittmittraprap S, Hirankarn N, Treeprasertsuk S, Tanaka Y, Shinkai N, Poovorawan Y, Tangkijvanich P.

Predictive role of serum HBsAg and HBcrAg kinetics in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B receiving pegylated interferon-based therapy. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(3): 306.e7-306.e13.

8. Ishizaki A, Tran VT, Nguyen CH, Tanimoto T, Hoang HTT, Pham HV, Phan CTT, Bi X, Pham TV, Ichimura H.

Discrepancies in prevalence trends for HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in Haiphong, Vietnam from 2007 to 2012. *PLoS One* 2017; 12(6): e0179616.

〔学会発表〕(計 5 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等：

金沢大学医薬保健研究域医学系ウイルス感染症制御学研究分野ホームページ  
<http://virus.w3.kanazawa-u.ac.jp>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者：正木尚彦

所属：国立国際医療研究センター

研究者番号：40219316

(2) 研究分担者：

・市村 宏

所属：金沢大学ウイルス感染症制御学

研究者番号：10264756

・田中 靖人

所属：名古屋市立大学病態医科学

研究者番号：90336694

(3) 連携研究者：

・杉山 真也

所属：国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター

研究者番号：20612427

(4) 研究協力者：

・村上 周子

所属：名古屋市立大学病態医科学

研究者番号：50454848

・Pradeep Shrestha

所属：Tribhuvan 大学 Teaching Hospital

・Yong Poovorawan

所属：Chulalongkorn University 大学

・Nawarat Posuwan

所属：Chulalongkorn University 大学

・Mostafa Mohamed Ragheb

所属：Suez Canal 大学

・Pham Van Thuc

所属：Haiphong 医科薬科大学

・Nguyen Hung Cuong

所属：Haiphong 医科薬科大学