

2) HBs 抗原検査成績

1996年4月から2007年3月までに、岩手県において基本健康診査肝炎ウイルス検査をはじめ各種健診でHBs 抗原検査を受診した受診者総数は255,347人で、4,122人(1.61%)のHBs 抗原陽性者を発見した。男性受診者総数は111,932人で、HBs 抗原

陽性者2,178人(1.95%)、女性初回受診者総数は143,415人で、HBs 抗原陽性者1,944人(1.36%)であった。男性のHBs 抗原陽性率が女性に比べ高率であった。(p<0.0001) 性・年代別陽性率を表9・図5に示した。

表9 HBs 抗原陽性率 —性・年代(出生年)別—

年代	出生年	男女計			男			女		
		検査数	HBs抗原陽性	%	検査数	HBs抗原陽性	%	検査数	HBs抗原陽性	%
~24	1982~	1,544	5	0.32%	538	2	0.37%	1,006	3	0.30%
25~29	1977~1981	3,052	14	0.46%	1,351	9	0.67%	1,701	5	0.29%
30~34	1972~1976	5,093	49	0.96%	2,552	33	1.29%	2,541	16	0.63%
35~39	1967~1971	7,262	103	1.42%	4,142	68	1.64%	3,120	35	1.12%
40~44	1962~1966	16,516	269	1.63%	7,266	149	2.05%	9,250	120	1.30%
45~49	1957~1961	23,082	380	1.65%	10,394	202	1.94%	12,688	178	1.40%
50~54	1952~1956	27,050	525	1.94%	12,554	304	2.42%	14,496	221	1.52%
55~59	1947~1951	35,512	801	2.26%	15,396	398	2.59%	20,116	403	2.00%
60~64	1942~1946	31,806	637	2.00%	13,195	351	2.66%	18,611	286	1.54%
65~69	1937~1941	37,060	530	1.43%	15,222	258	1.69%	21,838	272	1.25%
70~74	1932~1936	38,841	460	1.18%	16,279	218	1.34%	22,562	242	1.07%
75~79	1927~1931	18,956	210	1.11%	8,422	103	1.22%	10,534	107	1.02%
80~	~1926	9,573	139	1.45%	4,621	83	1.80%	4,952	56	1.13%
計	計	255,347	4,122	1.61%	111,932	2,178	1.95%	143,415	1,944	1.36%

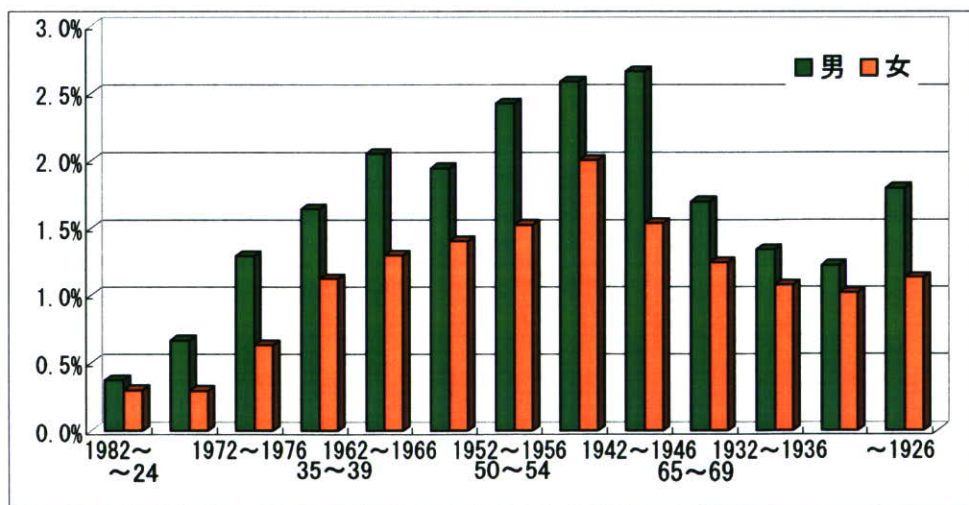


図5 HBs 抗原陽性率 —性・年代(出生年)別—

HBs 抗原陽性率は男性が 1942～1946 年
生まれ (60～64 歳) に、女性は 1947～1951
年生まれ (55～59 歳) にピークが認められ
た。その HBs 抗原陽性率は男性は 351 人
/13,195 人 (2.66%)、女性は 403 人/20,116
人 (2.00%) であった。

1932 年～1962 年生まれ (40 歳～74 歳)
の HBs 抗原陽性率は 1.44% (1,722 人
/119,561 人) であった。岩手県の 1932 年
～1962 年生まれ (40 歳～74 歳) の HBs
抗原陽性者数は 11,471 人 (男性 6,590 人、

女性 4,881 人) 存在すると推計された。

⑥若年者の HBV 感染率

出生年度 1978 年～1997 年の HBV 感染
率を「HBV 母子感染防止実施前」である出
生年度 1978 年～1980 年と、HBV 母子感染
防止を部分実施した出生年度 1981 年～
1985 年の「治験期間」と、「HBV 母子感染
防止事業全面実施後」である出生年度 1986
年～1997 年の 3 群に分け HBs 抗原・抗体
陽性率を示した (表 10)。

表 10 HBV 母子感染防止事業実施前・後に出生した児童における
HBs 抗原・抗体陽性率の推移

母子感染 防止事業	出生年度	検査数	HBs 抗原		HBs 抗体	
			陽性	%	陽性	%
実施前	1978～1980	10,437	78	0.75%	159	1.52%
治験期間	1981～1985	20,812	46	0.22%	165	0.79%
全面実施	1986～1997	71,934	27	0.04%	696	0.97%

「HBV 母子感染防止実施前」の HBs 抗
原陽性率は 0.75% (78 / 10,437)、「治験期
間」は 0.22% (46 / 20,812)、「全面実施後」
は 0.04% (27 / 71,634) であった。

HBs 抗体陽性率は、「実施前」1.52%、「治
験期間」0.79%、「全面実施後」0.97%であ

った。

HBs 抗体陽性者中の HBc 抗体陽性率を
見ると、「実施前」81.9%、「治験期間」43.3%、
「全面実施後」9.6%と自然感染による抗体
陽性者が減少していることがわかった。(表
11)

表 11 HBV 母子感染防止事業実施前・後に出生した児童のうち、
HBs 抗体陽性者の中に占める HBc 抗体陽性者の頻度の推移

母子感染 防止事業	出生年度	検査数 (HBs 抗体陽性)	HBc 抗体	
			陽性	%
実施前	1978～1980	155	127	81.9%
治験期間	1981～1985	157	68	43.3%
全面実施	1986～1997	695	67	9.6%

D. 考察

1. 2003年4月から検査手順が一部変更された HCV 検診のスクリーニング検査法について、その妥当性の検討のため HCV 検診受診者 180,520 人の検査データを検証した。HCV 抗原陽性であった 299 人は全例 HCV-RNA が陽性であったことから、HCV 抗体「中・低力価群」に HCV 抗原を実施し、陰性であった場合 HCV-RNA を実施する現行検査手順は HCV キャリアを合理的に検出していることが確認された。

また、検証した 180,520 人中、判定理由③（HCV 抗原陰性・HCV-RNA 陽性）は 1 人で、出現頻度は極めてまれなものと考えられた。この 1 例が、ARCHITECT による HCV 抗原測定では陽性であったこと、また図 2 に示した 5,027 人が現行の検査手順と同様に ARCHITECT による HCV 抗原検査により HCV キャリアが確実に検出されていたことから、スクリーニング検査に高感度の HCV 抗原検査を用いた場合、現行検査手順による検査精度を維持できる可能性が高いと思われた。

2. 岩手県の 1996 年～2006 年の当協会各種健診（基本健康診査・職域健診・1 日人間ドック等）の HCV 検診初回受診者総数は、287,026 人であった。40～74 歳における HCV 検診受診率は、岩手県の人口の 35.7% で女性の受診率が（39.1%）男性（32.0%）に比べ高率であった。男女ともにキャリア対策の要となる 40 歳～54 歳の受診率が低率で特に男性の 40 歳～54 歳は 21.6%～27.4% と低率であった。

この年代層の HCV 検診受診の機会は、職域健診や 1 日人間ドックによる受診の割合が高かったことから、今後職域健診や人間

ドックへの肝炎ウイルス検診の積極的な導入が望まれた。

3. 1996 年 4 月から 2007 年 3 月までに、HCV 検査を受診した初回受診者総数は 287,026 人で、2,284 人（0.80%）の HCV キャリアを発見した。40～74 歳（出生年；1966 年～1932 年）の HCV キャリア率は 0.71% で、34 歳以下（出生年；1976 年～）の年齢層におけるキャリア率は 0.04% と低率であった。

また、出生年度 1986 年度～1997 年度の若年層では HCV キャリア率は更に低下し、0.014% と極めて低率であったことから、今後成人の HCV キャリア率は年々減少して行くものと推測された。

4. 基本健康診査肝炎ウイルス検診で行われた問診項目のうち、感染機会のリスク要因である「広範な外科的処置」と「妊娠・分娩時の多量出血」を見ると、発見された HCV キャリアのうち、これら 2 項目のリスク要因が明らかであった者は約半数であった。特に、40 歳代 50 歳代においては、HCV キャリアの 7 割はリスク要因不明の群から発見されていたことから、今後も HCV 検診はリスク要因にこだわることなく、全国民に広く受診機会を提供することが重要であると思われた。

5. 1996 年 4 月から 2007 年 3 月までに、各種健診で HBs 抗原検査を受診した受診者総数は 255,347 人で、4,122 人（1.61%）の HBs 抗原陽性者を見つけた。男性の HBs 抗原陽性率は 1.95%、女性は 1.36% と、男性の HBs 抗原陽性率が女性に比べ高率であった。

HBs 抗原陽性率のピークは男性が 1942～1946 年生まれ（60～64 歳）、女性は 1947

～1951年生まれ(55～59歳)に認められ、男性のHBs抗原陽性率は2.66%、女性は2.00%であった。

若年層のHBs抗原陽性率は出生年度1978年～1980年0.75%、1981年～1985年0.22%、1986年～1997年0.04%と、HBV母子感染防止事業全面実施後である1986年～1997年の群は極めて低率であった。またHBs抗原陽性率の低下に伴い水平感染も減少し自然感染により獲得したHBs抗体陽性率も低下していることがわかった。

E. 結論

1. 2003年度に変更されたHCVキャリアを見出すための検査手順を検証したところ、合理的にHCVキャリアを検出していることが確認できた。

2. スクリーニング検査に高感度のHCV抗原検査を用いた場合、現行検査手順による検査精度が維持できる可能性が高いと思われた。

3. 岩手県の40～74歳におけるHCV検診受診率は、岩手県の人口の35.7%であった。男女ともにキャリア対策の要となる40歳～54歳の受診率が低率であった。

4. 40歳～54歳の年代層のHCV検診受診率を伸ばすために、職域健診や人間ドックへの肝炎ウイルス検診の積極的な導入が望まれた。

5. 40～74歳(出生年;1966年～1932年)のHCVキャリア率は0.71%で、34歳以下(出生年;1976年～)の年齢層におけるキャリア率は0.04%と低率であった。

また、出生年度1986年度～1997年度のHCVキャリア率は更に低下し、0.014%と極めて低率であった。

6. 40歳代50歳代においては、HCVキャリアの7割は「広範な外科的処置」または「妊娠・分娩時の多量出血」のリスク要因不明の群から発見されていた

7. HBs抗原陽性率のピークは男性が1942～1946年生まれ(60～64歳)、女性は1947～1951年生まれ(55～59歳)に認められ、男性は2.66%、女性は2.00%であった。

8. HBV母子感染防止事業全面実施後である1986年～1997年の群はHBs抗原陽性率0.04%と極めて低率であった。またHBs抗原陽性率の低下に伴い水平感染も減少し自然感染により獲得したHBs抗体陽性率も低下していた。

肝炎診療をめぐる国内、海外の情報収集とデータベースの構築、
及びインターネット等による情報の提供

分担研究者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部・主任研究者

研究要旨 我が国の国民保健上、重要かつ緊急の課題である肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝癌死亡の減少に貢献することを目的として、当研究班で得られた成果を含めて、肝炎診療に関する情報収集、および情報提供システムの構築を行い、情報を発信する。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)の感染者は現在我が国に150万人以上と推定される。感染後は持続感染により肝炎が慢性化し、肝硬変を経て高率に肝細胞癌を合併することが知られており、公衆衛生上きわめて重要な病原ウイルスである。

このような肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝癌死亡の減少に貢献することを目的として、当研究班で得られた成果を含めて、肝炎診療に関する情報収集、および情報提供システムの構築を目指す。

ウイルス性肝炎に関するホームページは、既に、肝炎財団、厚労省、日本消化器病学会、日本肝臓学会、製薬会社、病院、市民団体、個人など多く存在しているものの、その多くは一般的な病気の説明等が述べられている(図1)



図1. 既存のホームページ 肝臓学会 消化器病学会 厚労省 肝炎財団

そこで、我々は単に病気の説明だけでなく、集められた情報をもとに、肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝癌死亡の減少に有効な方策を発信して行きたい。そして、得られた情報を一般の方向け、家庭医向け、専門家向けに、それぞれに必要な情報をわかりやすく提供したい。

B. 研究方法

a. 情報の収集

肝炎ウイルスに関する情報は疫学、治療まで多くの種類の情報が複数の機関から報告されているが、本研究で特筆すべきは「急性ウイルス性肝炎」に関する情報である。1999年4月からの感染症法、及び2003年11月同法改正により感染症発生動向調査における全数把握の対象となっており、国内で発生する「急性ウイルス性肝炎」の全症例が感染研に集まってきている(図2)。

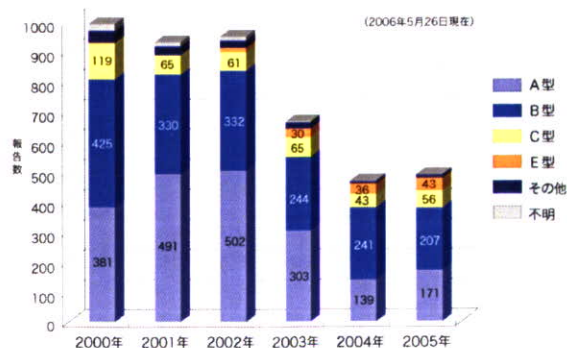


図2. 急性ウイルス性肝炎の発生状況

また、研究班の報告を参考に肝炎ウイルスキャリア、慢性肝炎患者の疫学、自然経過、長期予後などの情報をまとめる。その他、インターネット、雑誌、テレビ、新聞などで発信される最新のウイルス肝炎に関する社会情勢等の情報も収集する。

b. 情報の解析と発信

急性ウイルス性肝炎に関する情報の収集・解析は感染研情報センターを中心に行っている。また、初回献血者、肝炎ウイルス検診受診者、児童生徒を対象とした疫学などの慢性肝炎に関する情報は研究班の班員が解析している。更に、検診等で発見された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診状況、自然経過、長期予後、などの情報も研究班の班員が解析している。これらの最新の肝炎状況・長期予後に関する研究についてもホームページで引用して行きたい。

また、いくら良いホームページができてアクセスしにくいと役に立たない。我々は感染研、情報センター、厚労省のネットワーク（図3）の中に新ホームページを組み込むことで、一般のヒトがアクセスし易い情報システムにする。

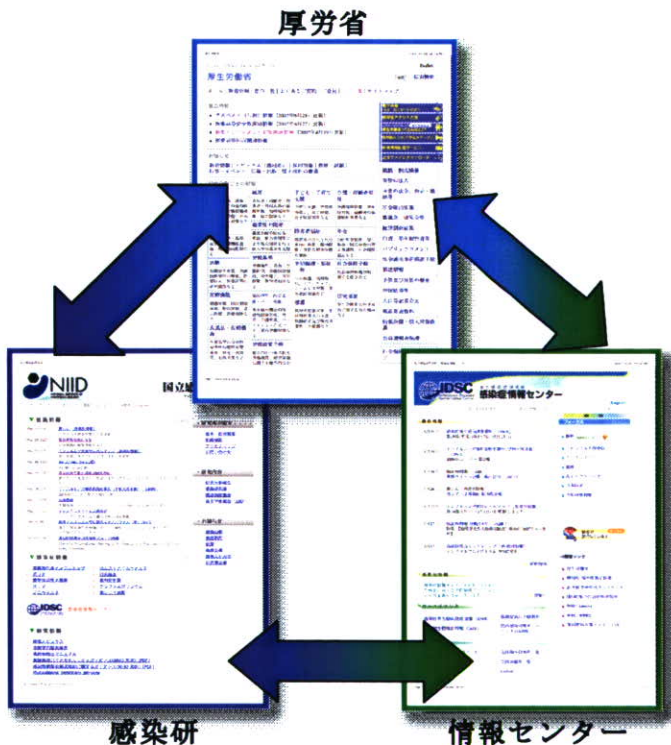


図3. ホームページのリンク関係

厚労省、感染研、情報センターは互いに複数のポイントでリンクしており、感染研内に、新しいホームページを作ることでアクセスしやすくする。

(倫理面への配慮)

急性肝炎のデータ等、本研究において得られた情報は全て匿名化し、集団として集計解析している。情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

C. 研究結果と考察

a. 情報誌による情報発信

2007年後半から、血液製剤によるC型肝炎問題が連日ニュースで大きく取り上げられている。薬害C型肝炎訴訟は、HCVに汚染された血液製剤フィブリノーゲンを止血剤として投与されたことで、HCVに感染したとして患者171人が国と製薬会社を相手取って総額100億円を超える損害賠償を求めた訴訟であり、2002年10月に東京・大阪から始まり、全国の5カ所の集団訴訟に広がった。こうした状況下で大阪高裁が患者と国・製薬会社の双方に和解を勧告したことから、与野党がそれぞれウイルス性肝炎治療の患者支援策を打ち出し、一気に長年の懸案の解決が進んだものである。このようなニュースを理解するためには、C型肝炎という病気の感染経路、比較的病気が進行するまで症状が出にくいなどという特徴を知る必要がある。

そこで、マスコミ、医療関係者等に配布される情報誌（結核予防会機関誌「複十字」）にて、以下の内容を一般のヒトにもわかり易いように解説した。

- (1) 最近、C型肝炎問題がどうして大きなニュースとなっているかを解説した。
- (2) 感染経路、比較的病気が進行するまで症状が出にくいなどというC型肝炎という病気の特徴について、一般のヒトにわかり易いように解説した
- (3) 検診等によるC型肝炎検査の重要性を訴えた。
- (4) 病気についての正しい知識を普及させることで、感染者に対する偏見・差別を防ぐことを目的にした。

b. 海外の雑誌に英語で情報発信

C型肝炎ウイルスについての基礎的な情報を J Gastroenterol, Adv Drug Deliv Rev. という雑誌で解説した。

c. ホームページの作製

ホームページの内容は以下のようになっている。現在、一般のヒトの興味を引くようにイラスト等を入れるデザイン作業に行っており、今年度中にインターネット上に載せる予定である。

目次

1. はじめに
2. トピックス ; 研究班の研究成果等
3. 最新の動向
 - C型肝炎他
4. 一般の方向け
 - 1) ウイルス性肝炎とは
 - 2) 急性肝炎
 - 3) 慢性肝炎
 - 4) 肝硬変
 - 5) 肝癌
5. 医療関係者向け ; 実地医療
 - 1) 肝炎の種類
 - 2) A型肝炎
 - 3) B型肝炎
 - 4) C型肝炎
 - 5) E型肝炎
6. 専門家向け

「トピックス」の項目では研究班の研究成果をもとに、国のC型肝炎対策について以下の2項目に分けて解説している。

(1) 現行のスクリーニングシステム実施下では、輸血その他の血液製剤による新たなC型肝炎の発生は限りなくゼロに近づいている。実際、HCVによる新たな急性肝炎の発症は2001年以降年間40-70人程度と大変少なく抑えられている。以上から、国のC型肝炎対策の基本は、多くの国民に対してC型肝炎ウイルス検査を行い、早期に感染の有無を確認し、感染者に対して適切な治療を行うことと考えられている。そこで、2002年に発

足したC型肝炎等緊急総合対策では、保健所、老人保健、政府管掌健康保険等による肝炎ウイルス検査を導入し、ハイリスクグループを重点対象としつつ、一定年齢以上の全ての国民を対象にC型肝炎検査を行う体制が構築された。

(2) しかし、健診の受診率がそれほど高くなり、さらに、その検診で要精密となった者のうち実際に二次医療機関を受診したのは8割程度、さらに、二次医療機関でも専門の医療機関を受診された方はその約半分という状況で、健診と治療連携における課題がある。つまり、治療法は進歩しているが、実際には適切な治療法が選択されない場合や中断してしまうという問題点がある。そこで、国は二次医療圏に1カ所程度の専門医療機関、都道府県に1カ所の肝疾患診療連携拠点病院というものを置き、かかりつけ医と専門医療機関の連携を進め、治療水準の均てん化を計りつつ、高度専門的集学的な治療を適応できる医療機関の確保を目指している。

「最新の動向」ではニュース等で話題となっている「薬害C型肝炎」を中心にそれぞれのウイルスの最近の問題点について解説している。

「一般の方向け」の項目では、既に感染研ホームページに掲載されている医療関係者向けの記事(図4)をわかり易く改変して載せる。



図4. 肝炎ウイルスの記事

最後の「専門家向け」の項目では、最新の治療プロトコール、研究内容等の情報やそれが記載されているホームページのアドレスを掲載する予定である。

D. 結論

この1年、C型肝炎については社会的に大きな動きがあった。これらをすばやく正確に伝え、その理解に必要なC型肝炎という病気についての情報をわかり易く発信する重要性が更に高まってきている。我々はインターネットや雑誌等を使い情報を発信し、肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝癌死亡の減少に貢献することを目指す。

E. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

1. Inoue Y, Murakami K, Hmwe SS, Aizaki H, Suzuki T. Transcriptomic comparison of human hepatoma Huh-7 cell clones with different hepatitis C virus replication efficiencies. *Jpn J Infect Dis.* 2007, 60:173-8.
2. Murakami K, Inoue Y, Hmwe SS, Omata K, Hongo T, Ishii K, Yoshizaki S, Aizaki H, Matsuura T, Shoji I, Miyamura T, Suzuki T. Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system. *J Virol Methods.* in press.

総説

1. Suzuki T, Ishii K, Aizaki H, Wakita T. Hepatitis C viral life cycle. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007 59:1200-12.
2. Suzuki T, Aizaki H, Murakami K, Shoji I, Wakita T. Molecular biology of hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2007 42:411-23.

3. 相崎英樹、鈴木哲朗、多田有希、岡部信彦、脇田隆宇、C型肝炎に関する最近の情報、結核予防会機関誌「複十字」319:21-3、2008.

2. 学会発表

1. Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Kenichi Morikawa, Hiromichi Hara, Hideki Tani, Kentaro Hanada, Yoshiharu Matsuura, Michael M.C. Lai, Tatsuo Miyamura, Takaji Wakita, Tetsuro Suzuki. Critical roles of virion-associated cholesterol and sphingolipids in the viral infectivity. 13th International symposium on hepatitis C virus and related viruses. 2007年9月.
2. Hideki Aizaki, Masayoshi Fukasawa, Kenichi Morikawa, Hiromichi Hara, Hideki Tani, Kentaro Hanada, Yoshiharu Matsuura, Michael M.C. Lai, Tatsuo Miyamura, Takaji Wakita, Tetsuro Suzuki. The cholesterol and sphingolipids of hepatitis C virus particles play critical roles in the viral infectivity. The 58th annual meeting of the American association for the study of liver disease. 2007年11月.
3. 相崎英樹、原弘道、森川賢一、宮村達男、脇田隆宇、鈴木哲朗、脂質のC型肝炎ウイルス感染、粒子形成における役割、第43回日本肝臓学会総会、2007年5月.
4. 相崎英樹、原弘道、森川賢一、井上寧、谷英樹、松浦善治、斎藤恭子、深澤征義、花田賢太郎、マイケル・ライ、宮村達男、脇田隆宇、鈴木哲朗、C型肝炎ウイルス脂質成分の感染における役割、第55回日本ウイルス学会学術集会、2007年10月.

F. 知的所有権の出願・登録状況

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし

わが国のB型慢性肝炎の自然経過に関する研究

分担研究者 池田健次、熊田博光 虎の門病院肝臓センター

研究要旨：

B型慢性肝炎患者の自然経過を離散時間・有限マルコフモデルで解析した。11年間に腹腔鏡肝生検で確定診断したB型慢性肝炎・肝硬変638連続症例のうち、1年以上経過観察できた465例について平均7.6年の観察を行い、3282人年のデータを分析した。男女比は350:115、平均年齢は39.2歳で、インターフェロン・核酸アナログなどの治療介入があれば観察打ち切りとした。マルコフ過程は、慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌・死亡の4つのコンパートメントからなり、死亡を再帰的吸収壁とした。全症例での慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への1年状態移行確率はそれぞれ1.26%、0.65%、0.13%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への1年状態移行確率は、4.69%、1.58%であった。これを男性・女性別にみると、いずれの状態移行率も全て男性が高率で、進行性であった。50歳以上の男性（728人・年データ）についてみると、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への1年状態移行確率はそれぞれ2.28%、3.53%、0%、また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への1年状態移行確率は、6.57%、2.86%であった。核酸アナログが簡便に使用可能となり、このような病変進行の高危険群を認識して、優先的な治療対象と捕らえることが必要と考えられた。

A. 研究目的

B型慢性肝炎は、インターフェロンに加えて核酸アナログ製剤の登場により、活動性肝炎・肝硬変進行例でも外来通院により治療が可能になり、より簡便な治療法としてホームドクターでも治療される時代となりつつある。本研究は、エンテカビルをはじめとする種々の抗ウイルス治療の必要性や最適な治療対象、また優先的に治療すべき対象などを検索する目的で、腹腔鏡肝生検で確定診断したB型慢性肝炎・肝硬変の長期の自然経過を検討した。

B. 研究方法

対象は1990年より2000年までの間に当院肝臓センター（消化器科）に入院し、B型慢性肝炎・肝硬変の連続症例636例

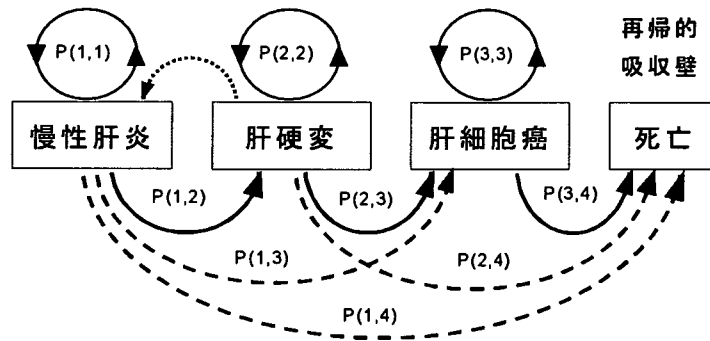
のうち、自然経過を1年以上観察した465例とした。慢性肝炎の診断はすべて腹腔鏡肝生検にて確定診断したが、一部の肝硬変では腹水・食道静脈瘤・腹部超音波検査＋血液検査所見により臨床的に診断した症例が含まれている。

全例HBs抗原陽性・HCV抗体陰性で、年齢は39.1±12.3歳、男女比350;115、HBVサブタイプはA型6例、B型53例、C型347例、その他（他の型・重複・測定不能など）62例であった。肝の線維化程度はF1が273例、F2～3が99例、F4（一部臨床診断含む）が93例で、その後の治療介入がない例が293例、ある例が172例であった。全体症例の観察期間は7.6±4.8年（1.0～17.9年）であった。

解析は離散時間・有限マルコフ過程に

図1 離散時間の有限マルコフ過程

確率過程の「次の状態」 X_{n+1} がどうなるかが、「現在の状態」 X_n のみに依存して確率的に決まり、「過去の履歴」 X_0, X_1, \dots, X_{n-1} には無関係



よって行った。慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌・死亡の4つのコンパートメントとし、死亡を再帰的吸収壁とした。B型慢性肝疾患の自然経過を検討する目的であるため、治療介入があった時点で観察打ち切りとし、465例を平均7.6年観察し、合計3282人年のデータにつき検討した。

C. 研究結果

(1)全体症例での1年・状態移行確率：全データ(N=3282)について、離散時間有限マルコフモデルで、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ1.26%、0.65%、0.13%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ4.69%、1.58%で、死亡へのイベント実数11例中2例は胆管細胞癌による死亡であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は14.43%であった。

(2)年齢別にみた1年・状態移行確率：初期状態での平均年齢が39.1歳で平均観察期間が7.6年あったことより、症例を40歳未満・40歳台・50歳以上の3群に分け、1年状態移行確率を求めた。

40歳未満の群(N=1336)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ0.79%、0%、0%といずれも低かった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ2.83%、0%であった。肝細胞癌から

死亡への移行確率は0%（データ数6）であった。

40歳台（40～49歳）の群(N=830)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ1.71%、0.34%、0%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ4.36%、1.27%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は9.62%であった。

50歳以上の群(N=1116)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ1.73%、2.19%、0.15%で、肝硬変移行率は来れ以下の年齢群と同様であったが、肝細胞癌発癌率は著明に高くなった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ4.95%、1.82%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は52.67%で、これより若年の群より著明に不良であった。

(3)男女別にみた1年・状態移行確率：

男性(N=2407)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ1.53%、0.96%、0%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ6.46%、1.90%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は13.56%であった。

一方女性(N=875)について慢性肝炎か

表1 無治療B型肝炎の1年・状態移行確率

離散時間・有限マルコフモデル 全データ N=3282

	慢性肝炎	肝硬変	肝細胞癌	死亡
慢性肝炎	97.96	1.26	0.65	0.13
肝硬変	0	93.73	4.69	1.58★
肝細胞癌	0	0	85.57	14.43
死亡	0	0	0	100

★ 胆管細胞癌 2例を含む

ら肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ0.56%、0%、0%で、肝硬変進行率は男性の約3分の1であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ1.67%、0.57%で、いずれも男性の約3分の1であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は27.27%（データ数11）であった。

(4) 50歳以上男性の1年・状態移行確率：

高齢・男性の病変進行率が高いと考えられたため、50歳以上男性（N=728）についてマルコフ解析を行った。慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ2.28%、3.53%、0%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ6.57%、2.86%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は13.56%であった。病変進行高危険群であることが確認されたが、特に慢性肝炎から肝細胞癌発癌率、肝硬変から肝細胞癌発癌率が高いことが明らかとなった。

D. 考察

抗ウイルス剤としてインターフェロンしか使用できなかった時代から、核酸アナログ製剤が使用可能な時代となり、B型肝炎感染の疫学的調査・把握に関して、さまざまな変化が見られるようになった。

強い抗ウイルス作用のもと、トランスアミナーゼの低下・肝病変の進行防止が

可能となるとともに、副作用の少ない内服製剤であるため、外来診療で投薬が可能となった。このことは、入院加療患者の減少、腹腔鏡肝生検により組織学的確定診断の行われる症例の減少をもたらし、「入院加療費の減少」に至ると考えられる。一方、通院医療費に関しては、インターフェロン治療の減少を伴ってはいるが、核酸アナログ製剤は長期に及ぶため、最終的には社会全体で一定の増加に至ると考えられる。

このように肝生検で確実な肝病変把握がされる頻度が急速に減少し、また軽い病変で簡単に治療介入ができるようになった現在、真に病変進行率の高い群や治療の必要な群を把握するのはますます困難となっている。すなわち、現在は「B型慢性肝炎の自然経過を評価する」ことのできる最後のチャンスともいえる時代であり、とくに治療の必要性を評価するための手段として、マルコフモデルを使用した解析を行った。

慢性肝炎からの肝硬変進行率・肝細胞癌発癌率などは当院で発表したコホート研究に準ずる数値となったが、この検討により、(1)慢性肝炎からの直接の発癌リスク、(2)実際に何歳で発癌リスクが上がってくるのかなど、臨床的に必要な具体的資料が得られた。肝硬変進行率・肝細胞癌発癌率は、高齢者ほど、また男性ほ

ど進行性が高いことが確認されたが、この組み合わせである 50 歳以上男性といった集団での臨床的問題が最も大きいことも浮き彫りにされた。これらの症例は「働き盛り」でありながら肝硬変進行率、肝癌発癌率が高く、とりわけ慢性肝炎から肝細胞癌へ直接進行する危険が高いことも示唆された。

今後は HBVDNA の臨床経過に伴い肝病変が改善する症例、発癌の危険がなくなっていく病態などについて更なる検討を行うことも必要と考えられた。

E. 結論

50 歳以上男性では、肝硬変進行率・肝癌発癌率が極めて高率であり、最も優先的に抗ウイルス治療を行う必要性が認められた。核酸アナログ製剤が使用可能と

なり、B 型慢性肝疾患患者での発癌率の低下・生存率上昇が期待される時代であるが、医学的な治療必要性・社会的な医療コストを含めて、いまだ疫学的検討を進めていく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報 特になし

G. 論文発表

1. 論文発表

投稿予定 (Journal of Hepatology)

2. 学会発表

第 59 回アメリカ肝臓学会 (AASLD)

2008 年 10～11 月 (San Francisco)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」
平成19年度 分担研究報告

肝細胞癌診断のためのサーベイランスの進歩および有用性

（分担）研究者 鳥村拓司

研究要旨

肝細胞癌診断のためのサーベイランスの進歩および有用性について検討した。その結果、近年のサーベイランス群でも肝細胞癌の早期発見の観点からは進歩は見られなかったが、診断時肝予備能が良好な症例が多く根治術が行われる頻度が増していた。よって、肝癌根治治療可能な患者をより多く発見するため、肝臓病専門機関でのサーベイランスはより重要になったと考えられる。

A. 研究目的

肝細胞癌は毎年3,200人以上が死亡する悪性腫瘍である。しかし、その殆どがB型、C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患を背景とし発生してくることが明らかとなっており、肝細胞癌ハイリスクグループを設定することはその他の悪性腫瘍に比べて比較的容易である。今回は、肝細胞癌ハイリスクグループに対しどのように経過観察すれば最も効果的に肝細胞癌を早期発見できるかを検討したい。

B. 研究方法

1995-2007年に肝細胞癌と診断された1074例をA群：久留米大学病院で定期的に経過観察中に診断された211例、B群：他院で定期的に経過観察中に診断された544例、C群：偶発的に発見された319例にわけ、各々1995-2001年、2001-2007年の診断例で比較した。
（倫理面への配慮）

この研究は後ろ向き研究のため、患者の同意は得ることができなかったが研究を通して患者の個人的データは流出しないよう極力配慮した。

C. 研究成果

各群ともに2001年以降肝細胞癌が有意に早期に発見される傾向はなかった。サーベイランス群(A+B群)では2001年以降根治的治療が可能な時期に発見される頻度が有意に増加した。一方、非サーベイランス群ではこのような傾向はなかった。

D. 考察

近年、サーベイランス群でも肝細胞癌の早期発見の観点からは進歩は見られなかったが、サーベイランス群では肝癌診断時、肝予備能が良好な症例が多く根治術が行われる頻度が増した。これらは、肝臓専門機関での肝硬変症に対する肝庇護療法や栄養療法の進歩

および肝癌根治術の進歩によると思われる。

E. 結論

肝臓病専門機関でのサーベイランスは肝癌根治治療の観点からより重要になったと考えられる。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙参照

2. 学会発表

1. Determination of response to hepatic arterial infusion chemotherapy in 160 patients with advanced HCC. M Tanaka, E Ando, M Sata, et al. 17th APASL, Kyoto Japan. (Hepatol Int. 1(1):64, 2007.)
2. Comparison of prognosis of HCC classified by tumor stage between primary and recurrent tumors. R Kuromatsu, E Ando, M Sata, et al. 17th APASL, Kyoto Japan. (Hepatol Int. 1(1):184, 2007.)
3. 肝癌治療のアルゴリズムによる推奨治療と実際の治療選択の相違 黒松亮子 ほか。第43回日本肝臓学会総会、東京。(肝臓、48(suppl1)A19, 2007.)
4. 肝臓病専門施設における肝細胞癌サーベイランスの有用性：長期予後の観点より 安東栄治 ほか。JDDW, 神戸。(日本消化器病学会雑誌 104 (Supple.) A341, 2007)
5. 初発肝癌と再発肝癌の再発、予後の比較と治療法選択 黒松亮子 ほか。JDDW, 神戸。(日本消化器病学会雑誌 104 (Supple. 2) A338, 2007)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

リードタイムバイアスからみた肝細胞癌検診のあり方に関する研究

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科部長

研究要旨：肝細胞癌の早期発見・早期治療の有用性を証明するために、doubling time (DT) の測定が可能であった症例 109 例でリードタイムを減算した補正生存期間を算出し、それぞれ腫瘍径が 2cm (109 例)、3cm (83 例)、4cm (76 例)、5cm (70 例) で治療を開始した症例をコントロールとして比較検討した。2cm と 3cm で治療を開始した場合は補正生存期間との間に差は認めなかったが、4cm と 5cm で開始した場合、生存期間は補正生存期間と比べ有意に短かった (4cm は $p=0.0068$ 、5cm は $p=0.0005$)。一方、リードタイム期間中に死亡した症例は、肝機能不良例 (Child-Pugh B もしくは C) かつ治療として肝動脈化学塞栓術を施行した症例に多く認められた。以上から、検診における肝細胞癌の発見の目標は 3cm 以下とすべきであり、また治療に関しては基礎の肝機能を十分に考慮に入れて選択すべきと考えられた。

共同研究者
豊田秀徳 大垣市民病院 消化器科 医長
竹島賢治 大垣市民病院医療技術部診療検査科形態診断室
乙部克彦 大垣市民病院医療技術部診療検査科形態診断室

間に大垣市民病院消化器科を受診し、肝細胞癌と診断された 1596 例中、①3cm 未満で発見され単発である、②HCC と診断した 3 ヶ月以上前に超音波検査が行われ、その時の画像で結節が描出されており DT の算出が可能である、③初回治療として肝切除、局所治療 (PT、経皮的エタノール注入療法 [PEIT]、経皮的マイクロ波凝固療法 [PMCT]、経皮的ラジオ波焼灼療法 [RFA]) もしくは肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が行われているの 3 条件を満たす 109 例である。これらの結節のうち 2cm 未満で発見された結節は 88 例であった。コントロールとして同時期に肝切除、PT もしくは TACE で治療が開始され、結節数が 3 個以下の 2cm 治療開始例 (1.9~2.1cm、109 例)、3cm 治療開始例 (2.8~3.2cm、83 例)、4cm 治療開始例 (3.7~4.3cm、76 例)、5cm 治療開始例 (4.5~5.5cm、70 例) を用いて検討した。背景因子を表 1 に示す。

A. 研究目的

肝細胞癌 (HCC) は本邦における癌の死亡原因の上位を占め、その早期発見および早期治療は良好な治療成績を得るために必要とされてきた。そして近年の超音波診断装置をはじめとする画像診断機器の進歩と肝硬変を中心とする慢性肝疾患をフォローアップ体制の確立により小さな時期での HCC の発見はそれほど困難ではなくなってきた。

しかし早期発見・早期治療がそのまま HCC の長期予後の改善に結びつくかを証明した研究は認められない。最近では前立腺癌において、早期に発見して根治的前立腺切除を行うことが必ずしも予後の延長や QOL の改善には結びつかないと発表され、その結果については議論の余地がある。

HCC は慢性肝疾患を基礎として発生し、超音波検査が発見のきっかけになることが多い。超音波検査で結節が発見されても小さな時期は特徴的な所見に乏しく HCC と診断することが困難で、経過観察中に特徴的な所見が現れたり、サイズアップすることで HCC と診断されることも稀ではない。そのような症例は腫瘍の発育速度 (doubling time [DT]) を測定することが可能である。今回われわれはこの様な症例の過去の超音波画像を検討することで DT を算出し、その腫瘍がある一定の大きさになって治療した場合の補正生存期間を算出し、同じ大きさの腫瘍で治療を開始した症例と生存期間を比較することで、HCC の早期発見・早期治療の有効性の検証を試みた。

B. 研究方法

対象は 1989 年 1 月から 2007 年 12 月までの 19 年

表1. 患者背景

	DT測定群 (n=109)	2cm群 (n=108)	3cm群 (n=83)	4cm群 (n=76)	5cm群 (n=70)
年齢 (歳)	67(43-84)	67(40-84)	68(38-85)	67(38-85)	69(23-82)
性 (男/女)	70/38	68/41	60/23	61/15*	60/10*
原因 (B/B+C/C/NEBC)	12/0/91/8	14/4/82/8	8/1/66/8	6/0/60/8	8/3/47/12
Child分類(A/B/C)	68/28/11	75/28/5	58/20/1	55/20/1	48/18/5
個数 (1/2/3)	108/0/0	65/33/11	51/20/12	48/17/13	37/23/10
治療 (肝切除/PT*/TACE)	28/68/22	37/45/27	30/22/12*	48/31/13*	33/6/22*

*: $p < 0.01$, **: 局所治療 (PEIT, PMCT, RFA)

なおコントロール例に 3 個までの多発例を含めた。これは、同時期に経験した HCC のうち腫瘍数の算出が可能であった 1578 例で、2cm 以下の症例では単発例の占める割合が 64.5%であったのに対し 4cm、5cm の症例では 1~3 個以下の症例の占める割合が 62.8%、65.6%と等しかったために、2cm 以下の症例を治療しないで経過観察した場合にこの割合で多発例を生じると仮定したためである。

DTの算出は、Schwartzら(Cancer 1961; 14: 1272-1294)の式に従い、 $DT=t \times \log_2(\log V_1 - \log V_0)$ で求めた。ここで、 t は測定間隔、 V_0 は最初の腫瘍の体積で $4/3\pi$ (最初の直径/2)³、 V_1 は増大時の腫瘍の体積で $4/3\pi$ (増大時の直径/2)³である。次にA cmで発見された腫瘍がB cmになるまでに要した時間 T_b は、 $T_b=DT[\log_4 4/3\pi(B/2)^3 - \log_4 4/3\pi(A/2)^3]/\log 2$ で求めた。さらにA cmで発見された腫瘍がB cmになってから治療した場合に生存したと考えられる補正生存期間は、実際の生存期間から T_b を減算して求めた。

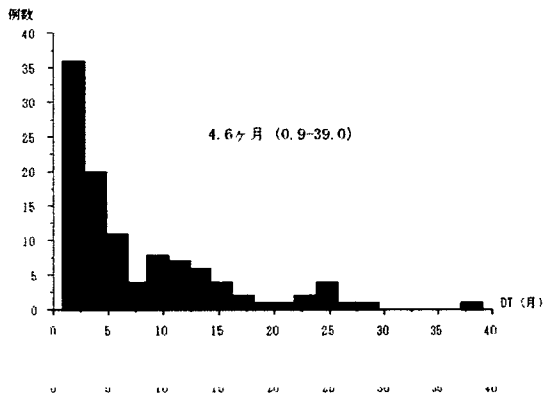
なお、この研究は、レトロスペクティブ・コホート研究の形式であり倫理的な問題点は含んではいない。

C. 研究結果

1) DTの分布

109例で求めたDTの分布を図1に示す。中央値は4.6ヶ月で0.9~39.0ヶ月の範囲であった。

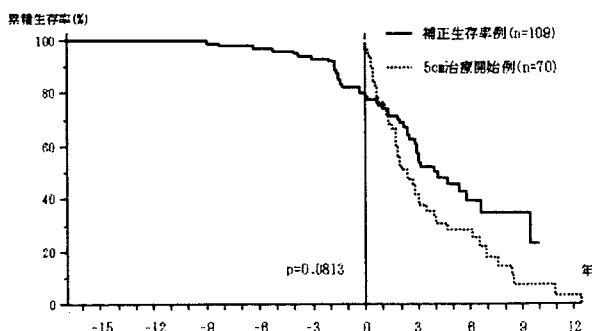
図1. DTの分布(n=109)



2) 補正生存率例と2cm、3cm、4cm、5cm治療開始例の生存期間の比較

各サイズ別の治療開始例の生存期間と補正生存率例を比較した。2cm、3cm、4cm、5cm治療開始例と補正生存率例との間に有意差は認めなかった。しかし、これは図2(5cm治療開始例)に示すように、補正生存率例でリードタイム期間中に死亡する症例が認められたためである。最初は補正生存率例の生存率が低いですが途中で逆転し、5cm治療開始例が低くなり、有意ではないが補正生存率例が長期に生存する傾向を認めた(p=0.0813)。

図2. 早期治療例の生存期間を補正した生存率の比較(5cm)



この理由を明らかにするためにリードタイム中に死亡した症例の臨床的特徴を長期間生存例と比較検討した。補正生存率例で5cmに至る前に死亡した症例は打ち切り例を除いて16例あった。これを、補正生存率例で3年以上長期生存した37例と比較した。リードタイム期間中の死亡例は肝機能不良例(Child-Pugh BとCに早期死亡例が多い、p=0.0427)とTACE併用例(p=0.0079)で多くみられた。

表2. リードタイム時死亡例の検討(5cm)

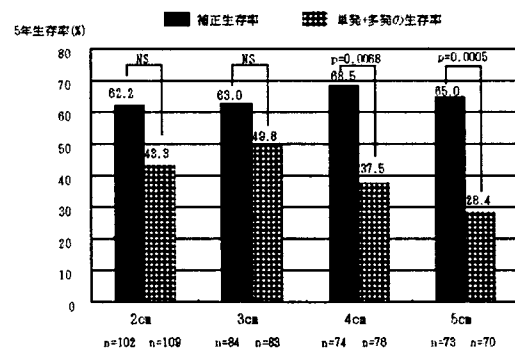
	死亡例(n=16)	長期生存例(n=37)	p値
年齢	67(54-81)	66(48-80)	ns
性別(男/女)	10/6	23/14	ns
成因(B/B+C/C/NBNC)	2/0/13/1	3/0/34/0	ns
Child-Pugh(A/B+C)	8/8	29/8	0.0427
治療(肝切除/PTA/TACE)	2/5/9	16/15/6	0.0079

*: 補正で3年以上生存. **: 局所治療

3) 補正生存率例からリードタイム期間中の死亡例を除いた症例と2cm、3cm、4cm、5cm治療開始例との生存期間の比較

リードタイム期間中の死亡例を除いて検討した。図3に示すように2cm、3cmの治療開始例では補正生存率例と差を認めなかったが、4cm、5cm治療開始例と補正生存率例の比較では有意に補正生存率例が長期間生存していた(4cm治療開始例[p=0.0068]、5cm治療開始例[p=0.0005])。

図3. 各治療時期における5年生存率



D. 考察

リードタイムバイアスに関する論文は数多く認められる。本来、癌の早期発見・早期治療が生存期間延長に結びつかならば、疾患の発生率が増加しても死亡率は減少するはずである。しかし本邦においてはHCCの死亡例は漸増し、最近の数年間では35,000前後であり減少する傾向はない。多くの施設において肝硬変を中心とした慢性肝疾患を定期的にフォローアップする体制が確立され、小さな時期に発見し、早期

治療がなされるようになってきたにもかかわらず、死亡例が減少しない理由は何であろうか？ リードタイムバイアス、すなわち癌を早期に発見して早期に治療しても結局死亡時期は同じで、見かけ上、早期発見により生存期間が延長しているようにみえるだけなのであるか？ これらを明らかとするために、DTの測定が可能であった症例をある大きさと治療開始した場合の補正生存期間を算出し、実際に同じ大きさと治療を開始した症例と比較検討した。

リードタイム期間中に死亡した症例を検討すると、3cm 治療開始例までは早期治療の有効性は証明できなかったが、4cm 治療開始例からは補正生存率例が有意に長期間生存するという結果が得られた。従って、肝細胞癌発見の目標は今回の結果からは 3cm 以下に設定するのが妥当と考えた。一方、リードタイム期間中に死亡してしまう症例の存在も明かとなった。これらの症例には Child-Pugh 分類で B もしくは C に属する肝機能不良例が多く、また、TAE を併用して行っている症例が多かった。HCC は元々基礎に慢性肝疾患、特に肝硬変を併発していることが多く、癌の治療により肝機能の悪化がさらに進む可能性は無視できない。また一方では、予後を決定する結節が初回に治療した結節ではなく、後に出現してきた悪性度の高い結節であることも稀ではない。これらの他の癌には認められない HCC の特徴を十分に考慮して、慎重に治療を開始する姿勢が重要と考えられる。

今回の検討でも多くの限界がある。①経過観察例であり length bias、悪性度の低い症例が DT 測定群に多く含まれている可能性があること、②測定間隔を 3 ヶ月とした場合、測定上の 1mm の誤差で 2 倍弱もの DT の違いが生じること、③疾患の都合上、第二次発癌を多く認めるが、今回の検討では第一次発癌のみが対象とした検討であること、④治療を重ねることによる肝機能の経時的な悪化が考慮されていないことなどである。しかし、高危険群が設定され、癌の発見に特化したフォローアップ体制が確立されている疾患は HCC に限られている。また、治療介入する症例で DT の測定が可能であるのは HCC しかなく、他の疾患ではこの様な解析は困難である。今後多施設も含め症例を集積することで、交絡因子などが補正されると期待される。

E. 結論

DT の測定が可能であった HCC109 症例で早期発見・早期治療が生存期間延長に寄与しているかどうかを、リードタイムバイアスの面から検討し、次の結果を得た。

- 1) 治療開始時の腫瘍径は 3cm を超えると補正生存率症例より生存期間が低下するため、肝細胞癌発見の目標とするサイズは 3cm 以下に設定すべきと考えられた。
- 2) 肝機能不良例ではリードタイム期間中で死亡する症例が認められ、早期に治療を開始するに当たっては肝機能を十分に考慮する必要性が再認識された。また、治療法としては TACE を併用した症例に多く認められ、早い時期での TACE の施行は慎重にすべきと考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A. Prevalence of low-level hepatitis B viremia in patients with HBV surface antigen-negative hepatocellular carcinoma with and without hepatitis C virus infection in Japan: analysis by COBAS TaqMan real-time PCR. *Intervirology*. 2007; 50:241-4.
- 2) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yano M, Goto H, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T. Comparison of hepatitis B virus subgenotypes in patients with acute and chronic hepatitis B and absence of lamivudine-resistant strains in acute hepatitis B in Japan. *J Med Virol*. 2007; 79: 366-73.
- 3) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kondo J, Yamauchi T, Nakano S. Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2007; 56: 738-9.
- 4) Noda T, Kumada T, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Yoshimi N, Yasuda E, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kozawa O. Expression levels of heat shock protein 20 decrease in parallel with tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 2007; 17: 1309-14.
- 5) Honda T, Katano Y, Urano F, Murayama M, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged ≥ 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 989-95.
- 6) Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Kudo M. Role of tumor markers in assessment of tumor progression and prediction of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2007; 37 Suppl 2: S166-71.
- 7) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J. Characteristics and prognosis of patients in Japan with viral marker-negative hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 14; [Epub ahead of print].
- 8) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Murakami Y. Impact of hepatitis B virus (HBV) X gene integration in liver tissue on hepatocellular carcinoma development in serologically HBV-negative chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2008; 48: 43-50.

9) Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, Toyoda H, Nakano I, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Goto H. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 1929-35.

10) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A. Simultaneous multicentric occurrence of early hepatocellular carcinoma in a patient with persistent alpha-fetoprotein elevation. *Hepatol Res.* 2007; 37: 988-9.

11) Okanou T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res.* 2008; 38 : 27-36.

12) Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Yasuda E, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kumada T, Kozawa O. Protein kinase C delta regulates the phosphorylation of heat shock protein 27 in human hepatocellular carcinoma. *Life Sci.* 2007 26; 81: 585-91.

12) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 中野聡 【PIVKA-II の新しい展開】 PIVKA-II の臨床 PIVKA-II と治療 内科系肝・胆・膵54巻 : 511-518、2007.

13) 葛谷貞二, 片野義明, 熊田卓, 豊田秀徳, 土居崎正雄, 岩田浩史, 後藤新太郎, 館佳彦, 竹田泰史, 西野正路, 森井正哉, 本多隆, 林和彦, 石上雅敏, 中野功, 後藤秀実 【肝細胞癌根治後の再発予防】 初発B型肝細胞癌治療後のラミブジン投与の有用性 消化器科44巻 : 500-505、2007.

14) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏 【消化器の炎症からの腫瘍】 肝臓 インターフェロンによるC型肝炎ウイルス感染排除後の発癌 臨床消化器内科22巻 : 932-938、2007.

15) 熊田卓, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 豊田秀徳, 金森明, 渥美裕之, 中野聡, 荒川恭宏, 高橋健一, 竹島賢治, 乙部克彦, 小川定信, 安田鋭介 【新しい超音波造影剤が与えるインパクト】 転移性肝臓に対するSonazoidの有用性 SPI0-MRI との比較 消化器画9巻 : 449-455、2007.

16) 豊田秀徳, 熊田卓 ウイルス肝炎 実地診療A to Z】 その他ウイルス肝炎診療において知っておくべきこと A型肝炎について知っておくべきこと *Medicina44* 巻 : 920-922、2007.

17) 竹島賢治, 熊田卓 *US Imaging Today 2007* 超音波医学最前線 新世代超音波造影剤ソナゾイドは画像診断をどう変えるか】 ソナゾイドによる造影超音波診断 肝腫瘍の診断 肝腫瘍診断におけるレボピストとソナゾイドの異同 *INNERVISION22* : 20-24、2007.

18) 竹島賢治, 乙部克彦, 高橋健一, 高木明美, 日比敏男, 丹羽文彦, 小川定信, 川地俊明, 熊田卓, 豊田秀徳 診断と治療支援<診断> 肝腫瘍性病変の質的

診断におけるソナゾイドの有用性 *Rad Fan5* 巻 : 74-78、2007.

18) 熊田卓, 豊田秀徳, 乙部克彦 一般医のためのエコー活用法 IV、腹部 臓器からみた腹部エコー、肝臓のびまん性疾患 *Medicina44* 巻 : 266-272、2007.

2. 学会発表

1) 豊田秀徳, 熊田卓, 中野聡 シンポジウム1 C型肝炎の最新治療、評価、今後の展望 ALT 正常例に対するpegインターフェロン+リビリン療法の妥当性とその治療効果 第11回日本肝臓学会大会、2007.10.18、神戸.

2) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生 パネルディスカッション5 B型慢性肝炎治療の新展開 B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアにおける肝発癌と治療法 第11回日本肝臓学会大会、2007.10.19、神戸.

3) 豊田秀徳, 熊田卓, 荒川恭宏 シンポジウム12 効果的な肝がんスクリーニングのストラテジーをめぐって C型肝炎ウイルスキャリアにおける腫瘍マーカー経時的測定的重要性、第11回日本肝臓学会大会、2007.10.20、神戸.

4) 熊田卓, 豊田秀徳, 神山直久 ワークショップ3 肝機能・肝予備力の新しい評価法と対策 超音波信号統計解析ツールによるC型肝炎線維化の定量化 第11回日本肝臓学会大会、2007.10.18、神戸.

5) 熊田卓, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 豊田秀徳, 久永康宏, 金森明, 渥美裕之, 中野聡, 荒川恭宏 シンポジウム2 超音波検診の現状と将来 肝発がんリスク集団を対象を絞り込んだフォローアップとその有効性の検討 第15回日本がん検診・診断学会、2007.7.6、京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

核酸増幅検査（NAT）により見出されたHBV DNA陽性献血者の特性 — 795例の献血者の血清を対象とした分子ウイルス学的解析 —

分担研究者 柚木 久雄¹⁾
研究協力者 室川宏之¹⁾、大戸哲史¹⁾、長谷川隆¹⁾、中平誠司¹⁾、
伊藤直文¹⁾、鈴木光¹⁾、星友二¹⁾、福田俊洋¹⁾

1) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 核酸増幅検査部

研究要旨

1999年7月から2007年12月までの間に、核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test : NAT）により見出されたHBV DNA陽性の全ての献血者、計795例の血清を対象として、HBV DNA陽性者の年齢分布、HBc抗体の共存率、HBVジェノタイプの年齢、地理的分布について調査を行った。

その結果、（1）HBV DNA陽性例の65.8%（523/795）は、20～39歳の年代に偏在していること、（2）HBc抗体の共存率は50～59歳、60～69歳の集団で、それぞれ59.5%（47/79）、86.4%（38/44）と高い値を示すこと、（3）これに対して10～19歳、20～29歳、30～39歳、40～49歳の集団における共存率はそれぞれ2.8%（2/71）、0.9%（3/337）、1.0%（2/186）、15.4%（12/78）と低率であること、（4）ジェノタイプAのHBV陽性例は、2001年から検出され始め、2003年以降は全HBV DNA陽性例の20%強の頻度を保っていること、（5）ジェノタイプAのHBVは20～30歳代の男性を中心に見出されること、（6）地理的には東京、大阪、神奈川を中心に、北海道、九州にまで拡散し始めていること、が明らかとなった。

A. 研究目的

献血時の核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test : NAT）によりHBV DNA陽性と判定された全ての献血者の血清を対象として、分子ウイルス学的、及びウイルス血清学的手法により解析し、近年のわが国におけるHBV感染の特性をモニタリングすることを目的とした。

B. 対象と方法

1999年7月から2007年12月までの間にNATにより見出されたHBV DNA陽性の献血者、計795例の血清を対象として、（1）HBV DNA陽性者の年齢分布、（2）HBc抗体共存率、（3）HBVジェノタイプの年齢、地理的分布についての調査を行った。

C. 結果

1. NATによりHBV DNA陽性と判定された795例の年齢分布、及びHBc抗体共存率

HBV DNA陽性数は30歳代以下の若い年齢層に偏っており、10～19歳代で8.9%、20～29歳代で42.4%、30～39歳代で23.4%を占めていた。

一方、HBc抗体の共存率は、50歳以上の年齢層に偏っており、50～59歳代で59.5%、60～69歳代で86.4%と高い値を示していた(表-1)。

2. 年齢、性別にみたHBVジェノタイプAの分布

ジェノタイプAのHBVは20歳代の男性を中心に30歳代、40歳代、10歳代の男性に見出されるという特徴がみられた(表-2)。

特に、20～30歳代のHBV DNA陽性者

522例を抽出してみると、このうちの112例(21.5%)がジェノタイプAのHBVに感染しており、112例中の109例(97.3%)は男性である点が注目された。

次に、HBV DNA陽性者のうち、HBc抗体が陰性の感染早期群におけるHBVのジェノタイプの分布を経年的にまとめてみると、ジェノタイプAのHBVの占める比率は、2000年には2.3%であったものが、徐々に増加し、2003年以降は、いずれの年も20%超の比率を占めるようになってきている点が注目された(図-1)。

なお、地理的には東京、大阪、神奈川を中心に愛知、千葉、静岡、北海道など、大都市およびその近隣の地域への広がりがみられる一方、今年度は新たに宮城、鹿児島においても見出されている(図-2)。

また、分子ウイルス学的解析が可能であった131例についてみると、このうちの114例(87.0%)がAe(欧米型)、残りの17例(13.0%)がAa(アジア・アフリカ型)であることが明らかとなった。

表1. HBV DNA陽性献血者795例における年齢別HBc抗体陽性率

- JRC 2007.12 -		
年齢	HBV DNA 陽性数	HBc抗体 陽性(%)*
10～19	71	2 (2.8)
20～29	337	3 (0.9)
30～39	186	2 (1.0)
40～49	78	12(15.4)
50～59	79	47(59.5)
60～69	44	38(86.4)
計	795	104(13.1)

不明：2例 * HBc抗体陽性：by AxSYM