

200831014A 1/2

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 (別冊)

(課題番号 H19 - 肝炎 - 一般 - 009)  
(3年計画の2年目)

平成20年度 総括研究報告書  
分担研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成21(2009)年 3月

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

(課題番号 H19 - 肝炎 - 一般 - 009)  
(3年計画の2年目)

平成20年度 総括研究報告書  
分担研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成21(2009)年 3月

肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究  
平成20年度 班構成

研究代表者

田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究分担者

小山 富子 岩手県予防医学協会 県南センター 所長  
 日野 啓輔 川崎医科大学 内科学（肝胆膵） 教授  
 三浦 宜彦 埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学 教授  
 阿部 弘一 岩手医科大学 内科学講座消化器・肝臓分野 講師  
 池田 健次 虎の門病院 消化器科 部長  
 鳥村 拓司 久留米大学 医学部消化器内科 准教授  
 相崎 英樹 国立感染症研究所 ウイルス第二部 主任研究員  
 酒井 明人 金沢大学附属病院 光学医療診療部 准教授

研究協力者

松崎 靖司 東京医科大学 霞ヶ浦病院 消化器内科 教授  
 松倉 晴道 大阪府立赤十字血液センター 試薬製造部 副部長  
 水井 正明 広島赤十字血液センター 部長  
 熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 部長  
 内田 茂治 日赤 中央血液研究所 核酸増幅検査部 部長  
 田中 靖人 名古屋市立大学大学院 臨床分子情報医学 准教授  
 星野 博美 デルタクリニック 研究員  
 高橋 和明 東芝中央病院 研究部 主任研究員  
 片山 恵子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 助教  
 吉澤 浩司 広島大学 名誉教授

# 目 次

---

## I. 総括研究報告

- 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 ..... 1  
田中 純子
- 

## II. 分担研究報告

### 1. 肝炎ウイルス (HBV、HCV) 感染の疫学的研究

- 各種大規模集団における出生年別にみたHCVキャリア率と年齢分布の解析 .. 21  
田中 純子
- 岩手県におけるB型肝炎ウイルスの感染状況  
～出生年コホート別にみた解析～ ..... 27  
小山 富子
- 職域検診受診者を対象としたHCVキャリア率およびHCV新規感染率の解析 .. 41  
片山 恵子

### 2. 肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア対策

- 「HCVキャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証 ..... 45  
小山 富子
- 肝炎対策進捗状況に関する全国調査 ..... 53  
日野 啓輔
- 茨城県における肝炎対策事業の現況  
～住民基本健診と肝炎治療対策事業から～ ..... 57  
松崎 靖司
- 石川県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワークの構築と問題点に関する研究 ..... 67  
酒井 明人
- 広島県におけるウイルス肝炎、肝がん対策 2007-2008 ..... 71  
田中 純子

○検診等により見出されたHBV、HCVキャリアの合目的治療受療状況と長期予後の検討	75
阿部 弘一	
○職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査及び肝炎ウイルス検査～パイロット study～	89
田中 純子	
○広島県における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査	95
田中 純子	
○石川県における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査及び肝炎ウイルス検査～住民基本台帳を用いた全数調査～	101
酒井 明人、田中 純子	
○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、およびインターネット等による情報の提供	109
相崎 英樹	

### 3. B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

○B型慢性肝炎の自然経過と治療介入	113
池田 健次	
○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	119
鳥村 拓司	
○ウイルス肝炎の腫瘍マーカーの変動から見た肝細胞癌発生の予知 (B型とC型の比較)	125
熊田 卓	

### 4. HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析

○核酸増幅スクリーニング検査で検出されたHCV-RNA陽性検体の解析	129
内田 茂治	
○高感度HBs抗原の臨床的意義	133
田中 靖人	

以下、Ⅲ、Ⅳは、平成20年度研究成果【別冊】に集録した。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 【書籍】【雑誌】

Ⅳ. 研究成果の刊行物 【書籍】【雑誌】

# **1. 総括研究報告**

---

平成20年度

## 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究

研究代表者 田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

### 研究要旨

1. HBV、HCV 感染の疫学的研究、 2. HBV、HCV キャリア対策の現状把握、  
3. B型、C型肝炎の自然経過、長期予後の解析、 4. HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析、 の4つの項目を柱とする調査・研究を実施し、以下の事項を明らかにした。

### 1. HBV、HCV 感染の疫学的研究

- 1) 地域および背景の異なる各種大規模集団を対象として、1歳刻みの出生年ごとのHCV キャリア率および年齢分布を把握し、検討を行った結果、
  - (1) 節目検診受診者の年齢分布は40歳から75歳までの広い年齢層にわたっていたが、初回献血者集団では、40歳以下の年齢層に対象者が偏っていた。HCV キャリア率を1歳刻みの出生年別にみると、いずれの集団も年齢が高い集団では高い値を示す傾向が認められた。
  - (2) 岩手県、広島県における各種集団については、集団毎に年齢分布の相違は認められたが、HCV キャリア率を1歳刻みの出生年ごとにみると、年齢が高い集団では高いキャリア率を示し、年齢の低い集団では低い値を示すという傾向が、集団が異なっても認められた。
  - (3) HCV キャリア率は県単位など地域ごとに異なっていることが知られているが、同一地域内における大規模集団において、出生年別のHCV キャリア率は、ほぼ同等の値を示すことが示唆された。
  - (4) 地域ごとのHCV キャリア数等推計の際に参考とするキャリア率は、その地域における大規模集団（節目検診受診者、初回献血者集団など）を元に算出された出生年別HCV キャリア率を用いることが望ましいと考えられた。
- 2) 岩手県予防医学協会において受診した440,478人（出生年1906年～1988年）と、213,998人（出生年1911年～1987年）の集団を対象にB型肝炎ウイルス（HBV）の感染状況について検討を行った結果、
  - (1) 1906年～1988年に出生した受診者について、出生年別にHBs抗原陽性率を見ると、出生年1917年と、出生年1947年にピークが認められた。
  - (2) HBV キャリア率は、1974年以降の出生群における自然減に加え、1986年からの出生群ではHBV母子感染防止事業により0.04%まで低下していた。
  - (3) 1940年以前には30%以上存在したHBs抗体陽性者も1941年以降の出生群では自然減が認められた。HBV母子感染防止事業の実施により、感染源としてのHBV キャリア率の低下にともない、自然感染によるHBs抗体陽性率の低下が著しく、その頻度もHBV母子感染予防事業開始後の13年間



一貫して減少し続けていることが明らかとなった。

- 3) 事業所における定期健康診断等により1992年～2008年の間にHCV検査を受けた職員13,002名を対象に解析を行った結果、
- (1) HCVキャリア率は全体で1.2%であり、男女間で相違はみられなかった。年齢階級別にみると、献血者集団の成績と同様、年齢階級が高くなるに従い、高いHCVキャリア率を示すことが明らかとなった。
  - (2) 1992年～1998年までの受診者10,398名を対象として前方視的にHCV新規感染率調査を実施した結果、incidence rateは、0/27,409人年(95%信頼区間：3.5～13.5/10万人年)となり、本対象者となった職域集団におけるHCV新規感染率は低いことが明らかとなった。

## 2. HBV、HCVキャリア対策の現状把握

- 1) 「HCVキャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証を行うため、AXSYMによる測定とLumipulseによる測定により検査を実施した2施設の検体について、検査方法を交差させて測定した結果、
  - (1) AXSYMによるHCV抗体検査を実施した6,988人について、Lumipulseによる測定を実施した結果、判定が一致した。
  - (2) LumipulseによるHCV抗体検査を実施した6,958人について、AXSYMによる測定を実施し、「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された人数に乖離が認められた。乖離は、HCV抗体高力価でHCV-RNA陰性の検体により生じたものであった。
  - (3) HCV抗体高力価群でHCV-RNA陰性の検体は、インターフェロン治療直後の検体によるものである可能性が高い。判定理由①で「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者に対し、「精密医療機関において、必ずHCV-RNA検査を実施する」よう呼びかけていく必要があることが明らかとなった。
- 2) 肝炎対策事業の進捗状況に関する全国調査を行った結果、
  - (1) 肝炎対策協議会は殆どの都道府県で設置され、県毎に肝炎対策事業が開始されていたが、肝炎拠点病院の設置は31都道府県(67%)、肝炎専門医療機関の設定は30都道府県(64%)に止まっており、地域により肝炎対策事業の進捗状況に差が認められた。
  - (2) 肝炎ウイルス検査受診者数、肝炎ウイルス検査陽性者数ならびに治療費補助受給者数についての把握は可能との回答がほぼ全都道府県で得られており、次年度には各地方自治体での肝炎検診の実態を調査する予定である。
- 3) モデル地区(広島、茨城、岡山、岩手、石川)における肝炎対策事業の実施現況については、(1) 肝炎節目節目外検診後のフォローアップ率が71-96%になったこと(茨城県内のモデル自治体)。(2) IFN治療助成申請書は自己負担額が最も少ない層での助成が多いこと(茨城)。(3) かかりつけ医から専門医療機関に肝炎症例を紹介するシステムの導入(石川)を構築していること。(4) 肝炎節目節目外検診後のフォローアップの検討から、医療機関受診率が若年男性で特に低いこと(石川)。(5) 専門医を受診した症例のIFN施行率が高いこと(石川)。(6) 肝炎節目節目外検診後のHBVキャリアおよびHCVキャリアの追跡調査(アンケート)から、病状が進行する前段階でのIFN治療の推進が必要であること(岩手)。(7) HBVキャリアおよびHCVキャリアに対してバ

ンフレット、健康管理手帳などの配布が重要であること（広島）。（８）医療機関従事者研修会を二次医療圏毎に組織的に行うこと（広島）。など問題点の提起や取り組みの報告が得られた。

- 4) 職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査及び肝炎ウイルス検査結果（パイロット調査:N=167）から、対象者の88.6%は、肝炎ウイルス検査を受けたことがないことが明らかとなった。また、「無料肝炎ウイルス検査」「治療費助成」制度に関しても、認知度が低いことが明らかとなった。また、HBs抗原検査が陽性と判明した2名は今回初めて検査を受けたことが明らかとなった。

今後、職域集団を対象とした肝炎ウイルス検査の重要性についての普及啓発を行い、検査後の健康管理も含めた対策を組織的に進めていく必要があると考えられた。

- 5) 広島県における一般住民を対象とした肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査結果（N=4,862）から、今までに肝炎ウイルス検査を受けたことがあると答えたのは全体では27%、40歳以上の年齢層では31-36%であった。また、検査を受けたことがない（3,461人）理由としては、機会がなかった、知らなかった、受ける必要がないと思ったを併せて90%となった。男性の50歳以上の年齢層に対しては、検査の必要性についての普及が必要であること、また、女性の40歳以上の年齢層では、肝炎ウイルス検査を知っていても、検査の機会がなかったケースが多かったことから、ターゲットを絞って、検査機会を増やし、広報をしていくことが重要であることが明らかとなった。
- 6) 石川県K町（全人口6,060人）において住民基本台帳を用いて20歳以上全住民4,543人を抽出し対象とした肝炎ウイルス検査普及状況等に関する調査結果（N=2,552人：有効回収率56.2%）から、対象者の66.0%は、肝炎ウイルス検査を受けたことがないと回答したことが明らかとなった。また、「無料肝炎ウイルス検査」「治療費助成」制度に関しては、約9割が知らないと答え、認知度が低いことが明らかとなった。また、肝炎ウイルス検査を行った結果（N=1,755人）、HBVキャリア率（HBs抗原陽性率）は1.1%（19人：男女=11：8）であり、このうち9人は今回初めて陽性と判明したことが明らかとなった。HCVキャリア率は低率0.3%（5人）であり、うち3人は治療中であった。20歳以上の全住民を対象として調査を行い、回収率が高い値を示したものの、判明したキャリア数のごく少ないことから、地域を代表するキャリア率等数値として利用するには対象集団の規模が小さく信頼性が十分ではないと考えられ、肝炎肝がん対策に用いる際の基礎資料としては、大規模集団における調査成績を利用することが必要であることが示唆された。
- 7) 感染症研究所のホームページ内に準備したサイトで、届け出のあった急性肝炎症例のデータベース情報、疫学と肝炎の基礎研究に関する情報を中心に内容を更新中である。なお、2008年12月に設置された国立国際医療センター肝炎情報センターと連携を取り合い整備している。

### 3. B型、C型肝炎の自然経過、長期予後の解析

- 1) 腹腔鏡肝生検にて確定診断したB型慢性肝炎、肝硬変症例のうち無治療で経過観

察を行った例と無治療で経過観察後治療介入した例、計 468 例 (3,282 人年) のデータを分析した結果、

- (1) 無治療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%であったが、治療介入例ではそれぞれ 0.89%、0.37%、0%と低下した。
  - (2) 肝硬変からの肝細胞癌・死亡への 1 年状態移行確率は、無治療例で 4.69%、1.58%であったが、治療介入例では 4.28%、0.95%と低下した。
  - (3) B 型慢性肝炎・肝硬変の長期の自然経過を検討し、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ことを目的とした結果、抗ウイルス治療は病変進行率をさまざまな程度に抑制することが判明し詳細な治療アルゴリズムを作成するのに有用なデータが得られた。
- 2) 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を検討した結果、専門病院での定期的なサーベイランスは肝細胞癌の早期発見の観点から重要であることはもとより、肝予備能を保持した根治的治療が可能となるなど、予後の改善に寄与していることが明らかとなった。しかし、今後、新しい画像診断方法・腫瘍マーカーの導入や、HBV(-)、HCV(-)の肝疾患患者のサーベイランス・プログラムへの組み込みなどが必要であることを示唆した。
  - 3) B 型および C 型慢性肝疾患からの肝発癌を予知するために経時的に血液生化学検査と腫瘍マーカーの測定を行い、「積分平均値」を算出して検討を行った。その結果、発癌を抑制するには AFP を 10ng/mL 以下に保つことが重要と考えられ、特に、C 型慢性肝疾患では ALT が低値であっても AFP10ng/mL を超える場合には AFP を低値に保つ積極的な治療が必要であることを明らかにした。

#### 4. HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

- 1) 核酸増幅検査 (NAT) により見出された献血者の血清を対象とした解析の結果、NAT で検出された HCV-RNA は、日本人の慢性肝疾患患者で報告されている遺伝子型の割合とは大きく異なり、10 歳代 20 歳代の若年層を中心に新たな HCV 感染が発生している可能性を明らかにした。
- 2) 宿主が産生する HBs 抗体の影響を受けずに HBs 抗原を検出することができる高感度の検出系 (ALSI-HBsAg: 高感度 HBs 抗原測定) の有用性を検討するために、HBV 再活性化例、HBs 抗原消失例の一連の血清を測定した。その結果、高感度 HBs 抗原測定は急性 B 型感染の初期動態を正確に把握できることから、臨床的有用性が高いことが明らかとなった。しかし、慢性 B 型肝炎患者血清の測定については、必ずしも血清中 HBV-DNA 等と相関しないことが想定されるため、今後の検討が必要であることを示唆した。

## A. 研究目的

肝炎、肝がんによる健康被害の抑制、防止を最終的な目標とした肝炎ウイルスキャリア対策、ウイルス肝炎・肝がん対策、及び肝炎ウイルス感染予防対策を策定するための基礎的資料を収集、提示することを目的とする。

そのために、下記の5つの柱を立てた。

1. 「肝炎ウイルス検査」の現状把握
2. 肝炎ウイルスキャリアの実態把握
3. ウイルス肝炎の長期予後の解明
4. 肝炎ウイルス感染の分子ウイルス学的、感染論的研究
5. 肝炎診療に関する情報収集・提供システムの構築

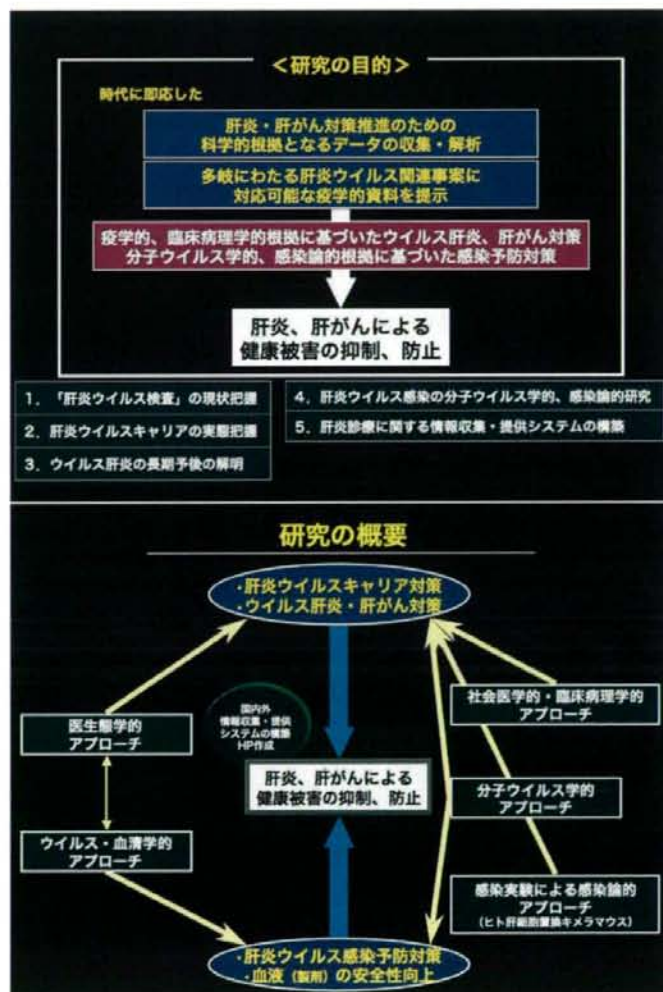
## B. 研究方法

所期の目的を達成するために、研究の概要(図)に示した各方面からのアプローチを行った。

本年度は、具体的には、

1. HBV、HCV 感染の疫学的研究
  2. HBV、HCV キャリア対策の現状把握
  3. B型、C型肝炎の自然経過、長期予後の解析
  4. HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析
- の4方向からの調査、研究を実施した。

研究班はつぎに示した研究分担者計8名と、10名の研究協力者の参加により組織し、それぞれの分担に従って調査、研究を実施した。



#### 研究分担者

小山 富子	岩手県予防医学協会 県南センター	所長
日野 啓輔	川崎医科大学 内科学(肝胆膵)	教授
三浦 宜彦	埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学	教授
阿部 弘一	岩手医科大学 内科学講座消化器・肝臓分野	講師
池田 健次	虎の門病院 消化器科	部長
鳥村 拓司	久留米大学 医学部消化器内科	准教授
相崎 英樹	国立感染症研究所 ウイルス第二部	主任研究員
酒井 明人	金沢大学附属病院 光学医療診療部	准教授

#### 研究協力者

松崎 靖司	東京医科大学 霞ヶ浦病院 消化器内科	教授
松倉 晴道	大阪府立赤十字血液センター 試薬製造部	副部長
水井 正明	広島赤十字血液センター	部長
熊田 卓	大垣市民病院 消化器内科	部長
内田 茂治	日赤 中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
田中 靖人	名古屋市立大学大学院 臨床分子情報医学	准教授
星野 博美	デルタクリニック	研究員
高橋 和明	東芝中央病院 研究部	主任研究員
片山 恵子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	助教
吉澤 浩司	広島大学	名誉教授

順次、以下、各調査研究項目課題の「対象および方法」について記載する。

はマイセル II HBsAg、HBs 抗体検査はマイセル II anti-HBs、HBc 抗体検査はマイセル anti-HBc を用いた。

## 1. HBV、HCV 感染の疫学的研究

### 1) 各種大規模集団における出生年別にみた HCV キャリア率と年齢分布の解析—

地域および背景の異なる各種大規模集団を対象として、1 歳刻みの出生年ごとの HCV キャリア率および年齢分布を把握し、検討を行った。

2002 年度から 5 年間実施された肝炎ウイルス検診節目検診受診者 6,204,968 人、および、1995 年から 6 年間の初回献血者全数 3,485,648 人を対象とした。

住民健診または職域検診において肝炎ウイルス検診を受診した岩手県予防医学協会の受診者と、広島県においては、肝炎ウイルス検診を受診した住民健診受診者と企業内検診受診者を対象とした。さらに、岩手県および広島県における、節目検診受診者集団および初回献血者集団の成績を対象とした。

### 2) 岩手県における B 型肝炎ウイルスの感染状況—出生年コホート別にみた解析—

1986 年 4 月から 2008 年 3 月までに住民健診または 1 日人間ドックまたは職域検診において HBs 抗原検査を受診した 440,478 人について、また HBs 抗体検査を受診した 213,998 人について出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。検査方法は HBs 抗原検査

### 3) 職域検診受診者を対象とした HCV キャリア率および HCV 新規感染率の解析—

職域集団における C 型肝炎ウイルスの感染状況を把握するために、某事業所において 1992 年～2008 年の 17 年間に定期健康診断及び人間ドックを受診した職員のうち、HCV 検査を受診した 13,002 人を対象に解析を行った。さらに、1992 年～1998 年までの受診者 10,398 人を対象とした前方視的 HCV 新規感染率調査(平均観察期間 4.2 年)を実施した。検査方法は、HCV PHA 法による HCV 抗体検査を行い、HCV 抗体陽性者については、nested RT-PCR による HCV RNA の検出を行った。

## 2. 肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア対策の現状把握

### 1) HCV キャリアを見いだすための検査手順の妥当性の検証

2008 年 4 月から 2009 年 1 月までに、岩手県予防医学協会および大分市医師会立アルメイダ病院において肝炎ウイルス検査を行った、それぞれ 6,988 人、6,958 人を対象とした。岩手県予防医学協会で行っている C 型肝炎ウイルス検査手順は、HCV 抗体測定は AXSYM HCV・ダイナパック、HCV 抗原の

測定はオーソ HCV 抗原 ELISA テストであった。核酸増幅検査 (NAT) による HCV-RNA 定性検査は、コバシアンプリコア HCVv.2.0 を用いた。大分市医師会立アルメイダ病院で用いている C 型肝炎ウイルス検査手順は、HCV 抗体測定は Lumipulse II オーソ HCV、HCV 抗原測定は Lumipulse HCV 抗原であった。核酸増幅検査 (NAT) による HCV-RNA 定性検査は、コバシアンプリコア HCVv.2.0 を用いた。

## 2) 肝炎対策進捗状況に関する全国調査

全国の都道府県を対象として、今年度以後の肝炎対策の具体的な実施方法を把握する目的で、以下の 10 項目について郵送調査を行い、集計した。

①肝炎対策協議会、肝炎拠点病院の設定の有無について。②肝炎専門医療機関の指定の有無について。③肝炎専門医療機関の一次、二次医療機関の区別の有無について。④肝炎専門医療機関の設定基準について。⑤①から④以外に独自に行っている肝炎対策事業の有無について。⑥肝炎ウイルス検査実施機関数及び種類について。⑦自治体として肝炎ウイルス検査受診者数の把握の可否について。⑧肝炎ウイルス検査陽性者数の把握の可否について。⑨インターフェロン治療費補助受給者数の把握の可否について。⑩インターフェロン治療は肝炎専門医療機関で受ける必要があるかについての意見。

## 3) 岡山県、茨城県における肝炎対策事業の現況

茨城県ではモデル自治体地区において、節目検診事業終了後 2 年目の HCV キャリアのフォローアップ継続状況、IFN 治療助成申請・受給状況について調査した。

## 4) 石川県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワークの構築と問題点

石川県では、肝炎検診協議会を通じ、検診方法・肝疾患診療体制を継続検討している。5 年間の肝炎ウイルス検診成績およびインターフェロン補助制度の資料より同意を元にデータベースを構築し、1) 年齢、性、地域ごと

の特性、2) 保健士などによる受診勧奨・フォローアップ事業の有用性、3) インターフェロン治療状況を検討した。

## 5) 広島県におけるウイルス肝炎、肝がん対策

広島県では、1992 年度以来、県のパイロット事業の一環として地域住民検診に C 型肝炎ウイルス検査 (HCV 検査) を取り入れ、HCV キャリアを合理的に見出すための検査手順や、有効性についての検討を続けてきた。広島県における取り組みを報告した。

## 6) 検診等により見出された HBV、HCV キャリアの合目的治療受療状況と長期予後の関係

岩手県における肝炎ウイルス検診 (平成 14 年度から) において見いだされた HBV キャリアおよび HCV キャリアを対象に、アンケートによる追跡調査を年 1 回行った。HBV キャリアに対する調査は平成 14 年から平成 21 年 1 月まで、HCV キャリアに対する調査は平成 8 年 4 月から平成 21 年 1 月までであった。

24 ヶ月以上経過観察できた HBV キャリア 356 例、HCV キャリア 824 例を対象として、通院状況、初診時臨床診断名、最終受診時臨床診断名、血液検査値、治療内容、IFN 未投与理由などを検討した。

## 7) 職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査及び肝炎ウイルス検査 - パイロット study -

職域集団における肝炎ウイルスの感染状況を把握するために、協力の得られた事業所 (2000 人規模) における定期健診実施時に、肝炎ウイルス検査普及状況等についての聞き取り調査および肝炎ウイルス検査を 4 日間実施した。

## 8) 広島県における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査

肝炎ウイルス検査等の受診状況を把握する目的で、県が主催あるいは協賛している 2 つのイベント (80 万人規模、2000 人規模) に参加した県・市民の合計 4,862 人を対象に、聞き取り調査を行った。

## 9) 石川県における肝炎ウイルス検査普及状況等

## に関する調査及び肝炎ウイルス検査-住民基本台帳を用いた全数調査-

肝炎ウイルス節目検診の成績により、全国47都道府県中、肝炎ウイルス感染率が中間に位置する石川県を対象として、肝炎ウイルス検査等に関するアンケート調査及び肝炎ウイルス検査を実施した。協力の得られたK町(全人口6,060人)において住民基本台帳を用いて20歳以上全住民4,543人を抽出し対象とした郵送による調査を行った。住民基本台帳からの抽出等を含む調査および肝炎ウイルス検査業務は、それぞれ調査会社(都市環境マネジメント研究所)及び石川県予防医学協会に委託とした。調査表の回収は2,552人(有効回収率56.2%)であり、肝炎ウイルス検査に協力が得られたのは1,802人(対象者の39.7%)であった。調査票と肝炎ウイルス検査結果を(匿名化で)連結後解析を行った。

### 10) 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、およびインターネット等による情報の提供

国立国際医療センター肝炎情報センターと連携を取り合い、感染症研究所のHP内のサイトで、届け出のあった急性肝炎症例のデータベース情報、疫学と肝炎の基礎研究に関する情報を中心に内容を更新中である。

## 3. B型、C型肝炎の自然経過、長期予後の解析

### 1) B型慢性肝炎の自然経過と治療介入

腹腔鏡肝生検にて確定診断したB型慢性肝炎、肝硬変連続症例636例を対象とした。このうち、無治療で最後まで経過観察した158例と、1年以上無治療で経過観察した後治療介入した310例について、「自然経過」の検討を行い、468例・3,282人年のデータを分析した。特に慢性肝炎から肝硬変、肝がんへの移行率について解析し、今後の治療のあり方について考察を加えた。

### 2) 肝硬変症および早期肝細胞がん治療の進歩に伴う、肝細胞癌サーベイランスの有用性

1995年から2006年までに久留米大学病院で治療された肝細胞癌の患者1,074名を対

象とした。肝細胞癌の診断は超音波ガイド下の狙撃腫瘍生検や腹部超音波検査、CT、MRI、肝動脈造影、CT-angiographyなどの各種画像診断、さらにAFP、AFP-L3、DCPなどの腫瘍マーカーの組み合わせにて行った。

サーベイランスの方法・場所により3群に分け、肝予備能、Child-Pugh grade、腫瘍径、腫瘍個数、脈管浸潤、遠隔転移の有無、ミラノ基準を満たすか否かを評価し比較した。

### 3) ウイルス肝炎の腫瘍マーカーの変動から見た肝細胞癌発生の予知

B型およびC型慢性肝炎患者からの肝発癌を予知するための検討を行うために、HBs抗原が6ヶ月以上陽性で、経過観察が3年以上、発癌は経過観察開始後3年以降、年に2回以上採血と画像診断を施行の4条件を満たすHBVキャリア263例と、HCVRNAが6ヶ月以上陽性、経過観察が3年以上、発癌は経過観察開始後3年以降、年に2回以上採血と画像診断を施行の4条件を満たすHCVキャリア1184例を対象として、経時的に血液生化学検査と腫瘍マーカーの測定を行い評価した。

## 4. HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析

### 1) 核酸増幅スクリーニング検査で検出HCV-RNA陽性検体の解析

日本赤十字血液センターにおいて、1999年7月～2008年12月の期間にNATで検出されたHCV-RNA陽性検体113検体を対象とした解析を行い、献血者の性別、年齢、献血を行った都道府県等の検討を行った。

### 2) 高感度HBs抗原測定法の臨床的意義

HBV再活性化例：血液疾患2例(多発性骨髄腫、悪性リンパ腫)で化学療法後にHBV再活性化を認めた症例、HBs抗原消失した8例(4例は自然経過例、4例は治療介入例)、Occult HBV症例(アーキテクトHBs抗原定量<0.05 IU/mL、HBV-DNA陽性)の30症例を対象として、高感度HBs抗原測定法の有用性を検討した。

## C. 結果と考察

順次、以下、各調査研究項目課題の「結果と考察」について記載する。

### 1. HBV、HCV 感染の疫学的研究

#### 1) 各種大規模集団における出生年別にみた HCV キュリア率と年齢分布の解析—

地域および背景の異なる各種大規模集団を対象として、1 歳刻みの出生年ごとの HCV キュリア率および年齢分布を把握し、検討を行った結果、

- (1) 節目検診受診者 (6,204,968 人) に年齢の偏りはみられず 40 歳から 75 歳までの広い年齢層にわたっているが、初回献血者集団 (3,485,648 人) では、40 歳以下の年齢層に対象者が偏っていた。1 歳刻みの出生年別 HCV キュリア率については、いずれの集団についても年齢が高い集団では 2% を超える高い HCV キュリア率を示すが、年齢の低い集団では低い値を示すという傾向が認められた。
- (2) 岩手県、広島県における各種集団について対象者の年齢分布をみると、市町村検診対象者や住民健診受診者では 60 歳以上の高齢者が、職域集団では中高年者が多いが、初回献血者集団では、40 歳以下の年齢層に偏っていた。集団毎に対象集団の年齢分布に相違は認められた。
- (3) 1 歳刻みの出生年ごとの HCV キュリア率については、岩手県、広島県いずれの地域においても、年齢が高い集団では高いキュリア率を示し、また年齢の低い集団では低い値を示すという傾向が、集団が異なっても認められた。
- (4) HCV キュリア率は県単位など地域ごとに異なっていることが知られているが、同一地域内における大規模集団では、HCV キュリア率を出生年別にみるとほぼ同等の値を示すことが示唆された。地域ごとの HCV キュリア数等推計の際に参考とするキュリア率は、その地域における大規模集団 (節目検診受診者、初回献血者集団など) を元に算出された出生年別 HCV キュリア率を用いることが望ましいと考えられた。

#### 2) 岩手県における B 型肝炎ウイルスの感染状況—出生年コホート別にみた解析—

1986 年 4 月から 2008 年 3 月までに各種健診において HBs 抗原検査を受診した 440,478 人について解析した結果、

- (1) 440,478 人受診者のうち、9,988 人 (2.27%) が HBs 抗原陽性であった。
- (2) 1906 年～1988 年に出生した受診者について、出生年別に HBs 抗原陽性率を見ると、出生年 1917 年と、出生年 1947 年にピークが認められた。
- (3) 岩手県の HBV キュリア率は、1974 年以降の出生群における自然減に加え、1986 年からの出生群では HBV 母子感染防止事業により 0.04% まで低下していた。

1996 年 4 月から 2008 年 3 月に、各種健診において HBs 抗体検査を受診した、213,998 人 (出生年 1911 年～1987 年) について解析した結果、

- (4) 213,998 人受診者のうち、HBs 抗体陽性率は 25.89% であった。
- (5) 1940 年以前には 30% 以上存在した HBs 抗体陽性者も 1941 年以降の出生群では自然減が認められた。HBV 母子感染防止事業の実施により、感染源としての HBV キュリア率の低下にともない、自然感染による HBs 抗体陽性率の低下が著しいことが明らかとなり、その頻度も HBV 母子感染予防事業開始後の 13 年間一貫して、減少し続けていた。

#### 3) 職域検診受診者を対象とした HCV キュリア率および HCV 新規感染率の解析—

1992 年～2008 年に定期健康診断及び人間ドックを受診した職域職員のうち、HCV 検査を受診した 13,002 名を対象に解析を行った結果、

- (1) HCV キュリア率は、1.2% であり、男女間で相違はみられなかった。献血者集団における成績と同様、年齢階級が高くなるに従い、高い HCV キュリア率を示す傾向が認められた。

1992 年～1998 年までの受診者 10,398 名を対象とした前方視的 HCV 新規感染率調査を実施した結果、

- (2) 平均観察期間は 4.2 年であった。解析対



象者 6,549 名のうち、観察期間内には、HCV 新規感染例は 1 例も見出されなかった。新規感染率 (incidence rate) は、0/27,409 人年 (95% 信頼区間: 3.5~13.5/10 万人年) となり、本対象者となった職域集団における HCV 新規感染率は低いことが明らかとなった。

## 2. 肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア対策の現状把握

### 1) HCV キャリアを見いだすための検査手順の妥当性の検証

C 型肝炎ウイルス検診において HCV 抗体測定の方法である、AXSYM による測定と Lumipulse による測定を実施している 2 施設の検体について、検査方法を交差させて実施し、検査法による差がないかを検証した。その結果、

- (1) AXSYM による HCV 抗体検査を実施している岩手県予防医学協会の 6,988 人について、Lumipulse による測定を実施したところ、35 人 (0.50%) について「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定し、2 法を一次スクリーニングとする検査手順による判定が一致している事を確認した。
- (2) 一方 Lumipulse による HCV 抗体検査を実施している大分アルメイダ病院の 6,958 人について、AXSYM による測定を実施したところ、「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された人数に乖離を生じた。乖離の要因は HCV 抗体高力価で HCV-RNA 陰性の検体の存在であった。
- (3) Lumipulse による HCV 抗体測定によって「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された人は 45 人 (0.65%) であり、45 人中 HCV 抗体高力価、HCV 抗原陰性、かつ HCV-RNA 陰性であった者が 5 人含まれていた。
- (4) この 5 人が、AXSYM による HCV 抗体検査では、3 人が HCV 抗体高力価群に、2 人が HCV 抗体中力価群となった。HCV 抗体中力価群の 2 人が HCV 抗原陰性、かつ HCV-RNA 陰性であることから、判定理由④・HCV 陰性と判定された。その結果「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された人は 43 人 (0.62%) となっ

た。

- (5) HCV 抗体高力価群で HCV-RNA 陰性の検体は、岩手県予防医学協会の例に見られる通り、インターフェロン治療直後の検体によるものである可能性が高い。判定理由①で「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者に対し、精密医療機関において HCV-RNA 検査を実施するよう呼びかけてゆく必要があると思われた。

### 2) 肝炎対策捗状況に関する全国調査

全国の都道府県を対象として、今年度以後の肝炎対策の具体的な実施方法を把握する目的で、以下の 10 項目について郵送調査を行った結果、

- (1) 肝炎対策協議会は 43 都道府県 (91%) において既に設置され、残り 4 都道府県も設置予定との回答であった。肝炎拠点病院は 31 都道府県 (67%) が既に指定済みであったが、10 月の時点で 15 都道府県はまだ肝炎拠点病院が指定されておらず (今後指定予定との回答)、地域によって肝炎対策事業の進捗状況に差を認めた。
- (2) 肝炎専門医療機関を確保しているのは 30 都道府県 (64%) であり、このうち 9 都道府県では一次、二次専門医療機関の区別をして指定を行っていた。一方、肝炎専門医療機関の指定基準が設定されているのも 30 都道府県であり、「指定基準作成中」と回答した 3 県を含めても、未だ肝炎専門医療機関の指定がなされていない都道府県が 14 都道府県 (30%) 認められた。
- (3) 肝炎ウイルス検査受診者数、肝炎ウイルス検査陽性者数ならびにインターフェロン治療費補助受給者数についてはほぼ全都道府県で把握可能との回答があり、次年度には各地方自治体での肝炎検診の実態が調査可能と推測された。
- (4) 大半の都道府県でインターフェロン治療費補助受給者証の交付は肝炎専門医療機関が行うようになっていたが、治療費補助を受けるための申請機関として「肝炎専門医療機関」を指定しているのは 7 都道府県 (15%) のみであった。すなわちインターフェロン治療費補助受給が認められれば、実際の治療は肝炎専門医療機関以外でも行えるようにしている

都道府県が多かった。

### 3) 岡山県、茨城県における肝炎対策事業の現況

- (1) 岡山県の肝炎ウイルス検査実施状況は本年度から始まった医師会依託実施分も含めて、保健所実施分、医師会依託実施分ともに平成20年1月から3月期に急増したもののその後はかなり減少した。インターフェロン治療助成実施状況は5月をピークとしてその後の新規申請数は減少した。
- (2) 茨城県モデル自治体における肝炎治療フォローアップ継続状況は、75%の高い継続受診状況であった。肝炎節目検診終了2年後にあたる今年度は、それぞれの検診実施年度においても71%から96%と高いフォローアップが継続できていることが確認された。
- (3) 今年度の茨城県における肝炎 INF 治療助成申請者は、総数936件であった（平成20年12月現在）。所得別受給状況は、自己負担額が最も少ない層での助成が最も多く、所得額が多い層ほど受給者数が少ない傾向であった。

### 4) 石川県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワーク

- (1) 肝炎検診協議会では、年1回の専門医療機関受診勧奨を柱とした石川県肝炎診療連携をすすめるための方法を検討した。特にかかりつけ医で診ている肝炎症例を専門医療機関を受診してもらうための紹介システムを検討した。県医師会の協力と、市町村からの個人情報である肝炎検診データを診療連携拠点病院に集約するための問題点が話し合われた。各地域において医師・保健士を対象に今後のシステムについての説明会を行ない、問題点が検討された。
- (2) 平成14～18年度の5年間の肝炎ウイルス検診陽性者の精密検査受診状況を性、年齢、地域で検討した結果、どの地域でも若年男性の受診率が低く、とくに若年層への啓発活動が必要であることが明らかとなった。
- (3) フォローアップ事業でみると受診勧奨をおこなうことで半数以上の症例が医療機関を受診しインターフェロン療法に一定率結びついていることが明らかとなった。有効と考えられた受診勧奨・専門医療機関受診の両面か

ら患者をサポートできるシステムを構築する予定である。

- (4) 専門医受診をした症例でのインターフェロン施行率は明らかに高く、専門医を受診することが重要であると考えられた。

### 5) 広島県におけるウイルス肝炎、肝がん対策

- (1) 広島県では、1992年度以来、県のパイロット事業の一環として地域住民健診にC型肝炎ウイルス検査（HCV検査）を取り入れ、HCVキャリアを合理的に見出すための検査手順や、有効性についての検討を続けてきている。
- (2) 広島県、医師会、大学の三者による「地域対策協議会：慢性肝疾患対策専門委員会」「地域対策協議会：肝炎治療ネットワーク作業小部会」の連携を地盤に、パンフレット、健康管理手帳などを作成して全県下に配布し、検診に関する説明会を二次医療圏ごとに開催してきた。また、各地区の地域保健対策協議会（地区地対協）の協力を得て二次医療機関の整備、公表を図るとともに検査により見出されたキャリアの治療体制を整えている。
- (3) 2008年度から開始された肝炎総合対策の一環として県が設置した肝炎対策協議会において、専門医療機関の中核医療機関として位置づけられる肝炎診療連携拠点病院の任務を協議の上、選定した。
- (4) 2008年度から実施されたインターフェロン治療助成制度については、本県独自の「肝炎診療支援ネットワーク」体制を活用した制度の構築を図っている。インターフェロン治療助成申請数は1,348件、無料肝炎ウイルス検査数は、8,644件となった（2008.12末現在）。

### 6) 検診等により見出されたHBV、HCVキャリアの合目的治療受療状況と長期予後の関係

岩手県では、肝炎ウイルス検診において見いだされたHBVキャリアおよびHCVキャリアを対象にアンケートによる追跡調査を年1回行い、24ヶ月以上経過観察できたHBVキャリア356例、HCVキャリア824例について検討した結果、

- (1) HBVキャリア356例（平均観察期間は55.0ヶ月）の診断名の推移では、無症候性

キャリア150例、慢性肝炎48例、肝硬変2例、肝硬変+肝細胞癌1例であった。

- (2) 慢性肝炎から無症候性キャリアへの診断名の移行例が18例認められた。また、無症候性キャリアから慢性肝炎が18例認められた。
- (3) HBe抗原、抗体の比率を各年齢毎に検討すると35歳以上でHBe抗体が90%以上陽性であった。また、ALT値は40歳以上で約80%は30IU/L以下であった。
- (4) HCVキャリアについては、無症候性キャリア215例(26.1%)、慢性肝炎571例(69.3%)、慢性肝炎+肝細胞癌0例(0%)、肝硬変35例(4.2%)、肝硬変+肝細胞癌3例(0.4%)であった。
- (5) 高齢者に対する肝癌抑制を念頭にIFN少量持続投与の検討などが必要と考えられた。

#### 7) 職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査及び肝炎ウイルス検査 -パイロット study-

協力の得られた事業所における定期健診実施時に、肝炎ウイルス検査普及状況等についての聞き取り調査および肝炎ウイルス検査を実施した(N=167)。その結果、

- (1) 調査対象者の88.6%(148人)は、肝炎ウイルス検査を受けたことがないと回答したことが明らかとなった。
- (2) 今年度から全国で実施されている「無料肝炎ウイルス検査」制度および「インターフェロン治療費助成制度」に関しても、96.4%(161人)は知らないと答え、認知度が低いことが明らかとなった。
- (3) 同意の得られた167人について、肝炎ウイルス検査を行った結果、HBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は1.2%(2人)であり、今回初めて検査を受けて陽性が判明したことが明らかとなった。HCVキャリア率は0.6%(1人)であり、自身は知っていた。

#### 8) 広島県における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査

肝炎ウイルス検査等の受診状況を把握する目的で、80万人規模、2000人規模のイベントに参加した県・市民合計4,862人を対象に、聞き取り調査を行った結果、

- (1) 今までに肝炎ウイルス検査を受けたこと

があるのは、全体で27%(1,293人)であり、40歳以上の年齢層では、30-36%であった。

- (2) 「検査を受けたことがある」1,293人のうち、「病院・医院での検査」が40%、「住民検診(節目・節目外肝炎ウイルス検査)」が17%、「人間ドック」が19%であった。
- (3) 「検査を受けたことがない」(3,461人)理由では「機会がなかった」36%、「知らなかった」33%、「受ける必要がないと思っていた」21%であり、40歳以上の女性では「機会がなかった」、50歳以上の男性では「受ける必要がないと思っていた」と答えた人の割合が多い傾向にあった。

#### 9) 石川県における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する調査及び肝炎ウイルス検査-住民基本台帳を用いた全数調査-

協力の得られたK町(全人口6,060人)における20歳以上全住民4,543人を住民基本台帳からの抽出し、郵送による肝炎ウイルス検査普及状況等に関する調査(N=2,552人:有効回収率56.2%)および肝炎ウイルス検査(有効検査数N=1,755人:38.7%)を実施した。その結果、

- (1) 調査対象者の66.0%(1,687人)は、肝炎ウイルス検査を受けたことがないと回答したことが明らかとなった。
- (2) 今年度から全国で実施されている「無料肝炎ウイルス検査」制度および「インターフェロン治療費助成制度」に関しては、93.1%、93.4%が知らないと答え、認知度が低いことが明らかとなった。
- (3) 同意の得られた1,755人について、肝炎ウイルス検査を行った結果、HBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は1.1%(19人:男女=11:8)であり、このうち12人はこれまで検査を受けたことがあり、自身の結果を知っていたのは10人であった。すなわち、9人は今回初めて陽性が判明したことが明らかとなった。HCVキャリア率は0.3%(5人:男女=0:5)であり、全員が結果を知っており、うち3人は治療中であった。

#### 10) 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、およびインターネット等による情報の提供

- (1) 感染症法により医師から届けられた、A型、E型、およびその他の急性ウイルス肝炎の情報は感染研に集められている。急性肝炎症例の情報は匿名化し集計し、担当医にアクセスすることにより、個々の症例について詳細な検討も可能となるよう準備をしている。
- (2) 慢性肝炎に関する情報、基礎研究に関する情報については、2008年12月に国立国際医療センターに設置された肝炎情報センターと連携を取り合い、感染症研究所のHP内のサイトで、届け出のあった急性肝炎症例のデータベース情報、疫学と肝炎の基礎研究に関する情報を中心に内容を更新し、情報の提供を目指している。

### 3. B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

#### 1) B型慢性肝炎の自然経過と治療介入

腹腔鏡肝生検にて確定診断したB型慢性肝炎、肝硬変連続症例のうち無治療で経過観察を行った158例と無治療で経過観察後治療介入した310例、計468例(3,282人年)のデータを分析した。その結果、

- (1) 無治療では、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率は、それぞれ1.26%、0.65%、0.13%と算出された。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。
- (2) 治療症例全データ(N=2182)では、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率はそれぞれ0.89%、0.37%、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4.28%、0.95%であった。治療症例では、いずれのコンパートメントも、無治療症例より移行確率が低くなった。
- (3) 無治療症例と治療症例(抗ウイルス薬使用)による予後の変化を、1年状態移行率の変化率でまとめてみると、慢性肝炎からの肝硬変への移行、肝癌発症率はそれぞれ29%、43%程度、治療により減少させる効果がみられ、検討期間の死亡者はなくなった。肝硬変からの発症率は治療により9%程度の減少に止まったが、死亡は40%減少した。肝癌進展後の治療介入も27%の死亡者減少をみ

ることが明らかとなった。

#### 2) 肝硬変症および早期肝細胞癌治療の進歩に伴う、肝細胞癌サーベイランスの有用

1995年から2006年までに久留米大学病院で治療された肝細胞癌の患者1,074名を対象として、下記の3群に分類し、肝細胞癌サーベイランスの有用性の検討を行った。

Group A: 久留米大学病院にて慢性肝疾患に対し定期的なサーベイランスがなされ肝細胞癌と診断された211例

Group B: 他病院にて定期的なサーベイランスがなされ肝細胞癌と診断された544例

Group C: 症状の出現により病院を受診し肝細胞癌と診断された319例

その結果、

- (1) Group AではGroup B,Cに比べて、またGroup BではGroup Cに比べて、最大腫瘍径は小さく腫瘍個数は少なかった。
- (2) Group AではGroup B,Cに比べて、またGroup BではGroup Cに比べて、優位に生存期間(3,5,7年生存率)が延長していた。
- (3) 時期別検討(1995年-2000年までと2001年-2006年の比較)では:

Group Aでは腫瘍発見時の最大腫瘍径に差は見られなかった。現在サーベイランスに用いられている医療器具、腫瘍マーカーなどの感度がある程度限界に達していることを示唆しており、新たな画像診断装置や腫瘍マーカーの開発が必要と考えられた。

Group Bでは、2001年-2006年の群においては1995年-2000年の群と比べて腫瘍発見時の最大腫瘍径がむしろ増大していた。この原因の一つとして最近、HBV(-)、HCV(-)の肝疾患からの発がんが増えこれらの症例がサーベイランスプログラムから漏れていた可能性が考えられる。今後このような患者に対しても、肝発がんハイリスクグループとして対処する必要がある事を示した。

#### 3) ウイルス肝炎の腫瘍マーカーの変動から見た肝細胞癌発生の予知

B型およびC型慢性肝疾患からの肝発癌を予知するために経時的に血液生化学検査と腫瘍マーカーの測定を行った。その際、変動の大きい生化学値、腫瘍マーカー値は「積分平