

「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」
平成 20 年度 研究報告書

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の検討
-住民基本台帳を用いた全数調査-

研究代表者 田中純子¹⁾
研究分担者 酒井明人²⁾
研究協力者 片山恵子¹⁾

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学
2) 金沢大学 消化器内科

研究要旨

肝炎ウイルスの感染状況の実態を把握するために、肝炎ウイルス感染率が全国で中間に位置する市町村の 20 歳以上の全住民を対象とした全数調査を行い、肝炎ウイルス検査受診状況等に関する調査及び肝炎ウイルス検査を実施した。

20 歳以上の全住民 (4,543 人) の 56.3%にあたる 2,560 人が調査に参加し、このうち 2,552 人から有効回答を得た。調査対象者の 66.0%は、これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えたことが明らかとなった。また、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」制度について 93.1%は知らなかった。「インターフェロン治療費助成制度」に関しても、93.4%は知らないと答え、認知度が低いことが明らかとなった。

また、調査対象者のうち、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。HBV キャリア率 (HBs 抗原陽性率) は全体で 1.08% (男性: 1.40%、女性: 0.82%)、HCV キャリア率は 0.28% (男性: 0%、女性: 0.51%) であった。

HBV キャリアと判定した 19 人 (男性 11 人、女性 8 人) のうち、12 人はこれまでに肝炎ウイルス検査を受けたことがあり、このうち 10 人は結果を知っていた。また、HCV キャリアと判定した 5 人もすでに肝炎ウイルス検査を受けたことがあり、このうち 3 人は現在も治療中であった。

今後、さらに地域住民に対しても、肝炎ウイルス検査の重要性についての普及啓発を行い、検査の受診率を上げて、肝炎対策を推進する必要があると考えられる。

A. 研究目的

2002 年度から全国で実施された「肝炎ウ

イルス検診」は、5 年の間に計約 800 万人が受診した。しかし、未だ、適切な肝炎ウイルス

検査を受けている人が少ないこと、感染しているとわかっていても医療機関を受診しないままにいる人が多く存在することが明らかになっている。肝炎・肝がん対策をさらに効果的に進めるために、肝炎ウイルス検査受診状況等に関する調査を行い、併せて肝炎ウイルス検査を実施し、実態の把握を試みた。

B. 対象と方法

1. 対象

肝炎ウイルス節検診の成績により肝炎ウイルスキャリア率が全国都道府県のうち中程度と考えられ、かつ協力の得られた石川県K町の全人口6,060人（男性2,943人、女性3,117人；2008年9月30日現在）から、住民基本台帳を用いた抽出作業を行い、20歳以上の全住民4,543人（男性2,175人、女性2,368人）を対象とした。なお、抽出作業および調査

票の配布は調査機関（都市環境マネジメント研究所）に委託した。また、肝炎ウイルス検査に伴う採血・検査業務は検査機関（石川県予防医学協会）に委託した。

2. 肝炎ウイルス検査普及状況等に関する調査について

- 1) 調査対象とした20歳以上の全住民に対し、調査機関から調査票一式（調査説明および同意説明書、肝炎ウイルス検査受診状況等に関する調査票（無記名）、同意文書、同意撤回書）を郵送した。
- 2) 調査票は記入後、郵送にて調査機関へ返信とした。
- 3) 調査機関は、調査票回収後集計し、個人情報とは無関係なデータとして研究者へ送付した。（図-1）

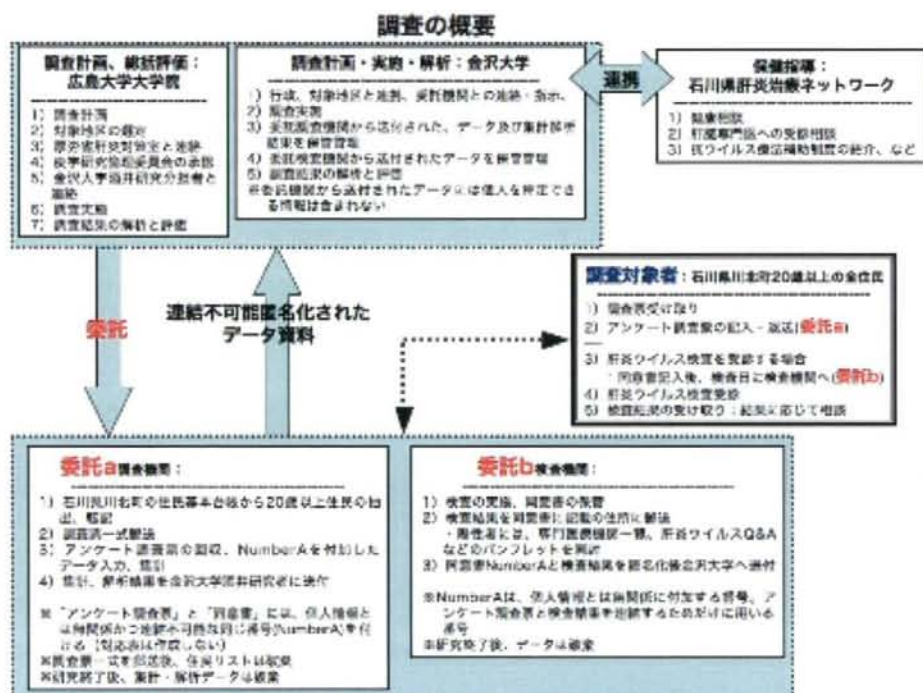


図-1 調査の概要

3. 肝炎ウイルス検査について

(HBs 抗原検査、C 型肝炎ウイルス検査)

- 1) 対象者のうち同意の得られた住民に対して「肝炎ウイルス検査」(HBs 抗原検査、C 型肝炎ウイルス検査)を行った。
- 2) 検査会場にて採血を行った。
- 3) 肝炎ウイルス検査は、HBs 抗原検査および C 型肝炎ウイルス検査 (HCV 抗体および HCV 抗体価が中力価以下で陽性ならば HCV コア抗原検査、HCV RNA 検査を施行) を実施した。
- 4) 肝炎ウイルス検査の測定方法は、HBs 抗原検査は、MAT 法 (アキシム HBs 抗原*, Abbott)

であった。

- また、HCV 抗体検査は EIA 法 (アキシム HCV*, Abbott) にて行い、HCV コア抗原測定は ELIA 法 (オーソ HCV 抗原 ELISA*, オーソ)、HCV RNA の検出は PCR 法 (ロシュ社) により行った。
- 5) 検査結果は、同意文書に記載された住所氏名宛てに検査機関から直接郵送した。
 - 6) 検査機関は、個人情報とは無関係の番号を採血試料に付加し匿名化した。匿名化された検査結果を研究者へ送付した。検査機関は、データの安全管理措置及び守秘義務に関する規定を明らかにして遵守している。

表-1

調査対象となった市町村の人口と調査参加者の内訳

2009年 時点の 年齢階級	人口			聞き取り調査参加者			肝炎ウイルス検査受診者		
	全体	男性	女性	全体(%)	男性(%)	女性(%)	全体(%)	男性(%)	女性(%)
20~29歳	608	308	300	278 (45.7)	136(44.2)	142(47.3)	190(31.3)	82 (26.6)	108 (36.0)
30~39歳	1,124	557	567	628 (55.9)	295(53.0)	333(58.7)	492(43.8)	220 (39.5)	272 (48.0)
40~49歳	723	350	373	424 (58.6)	181(51.7)	243(65.1)	315(43.6)	133 (38.0)	182 (48.8)
50~59歳	679	349	330	408 (60.1)	198(56.7)	210(63.6)	270(39.8)	116 (33.2)	154 (46.7)
60~69歳	602	302	300	388 (64.5)	191(63.2)	197(65.7)	264(43.9)	131 (43.4)	133 (44.3)
70歳以上	807	309	498	426 (52.8)	180(58.3)	246(49.4)	224(27.8)	102 (33.0)	122 (24.5)
全 体	4,543	2,175	2,368	2,552 (56.2)	1,181(54.3)	1,371(57.9)	1,755(38.6)	784(36.0)	971 (41.0)

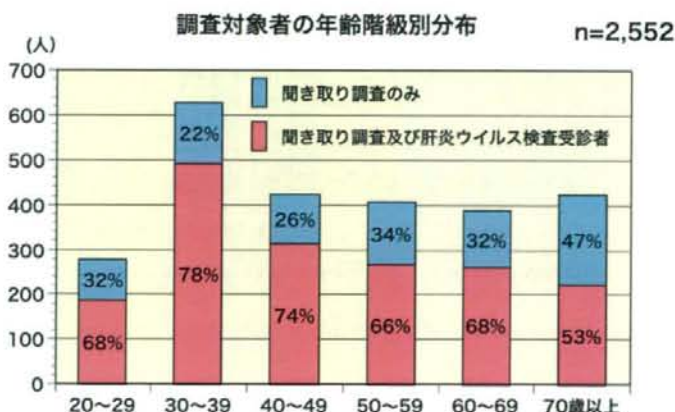


図-2

(倫理面への配慮)

調査実施に際しては、広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行っている。

C. 結果

1. 肝炎ウイルス検査受診状況等に関する調査結果

1) 対象 4,543 人中、調査票の回収数は 2,552 人であった(有効回収率: 56.2%) (内訳: 男性 1,181 人、女性 1,371 人)。解析の対象となった 2,552 人の年齢階級別にみた内訳を、表-1、図-2 に示す。

2) 肝炎ウイルス検査を受けたことがあるのは

498 人 (19.5%) であり、1,684 人 (66.0%) は受けたことがないと答えた (図-3)。

3) 肝炎ウイルス検査を受けたことのない理由については、「知らなかった」が 57.4% と最も多く、次いで「機会がなかった」は 27.5% であった (図-4)。

4) 肝炎ウイルス検査を受けたことのある 498 人について、検査を受けた場所は、「住民健診」が最も多く 178 人、次いで、「病・医院での検査」が 158 人、「職場健診」が 108 人であった (図-5)。

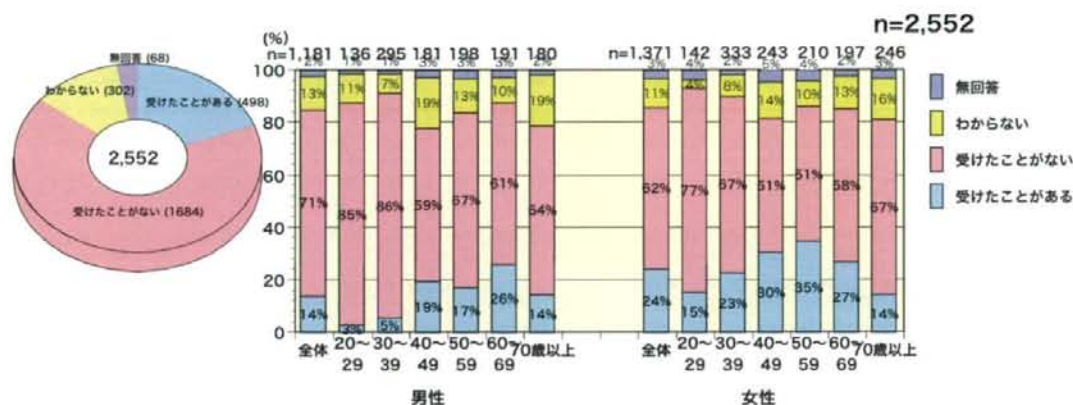


図-3 肝炎ウイルス検査を受けたことがあるか?

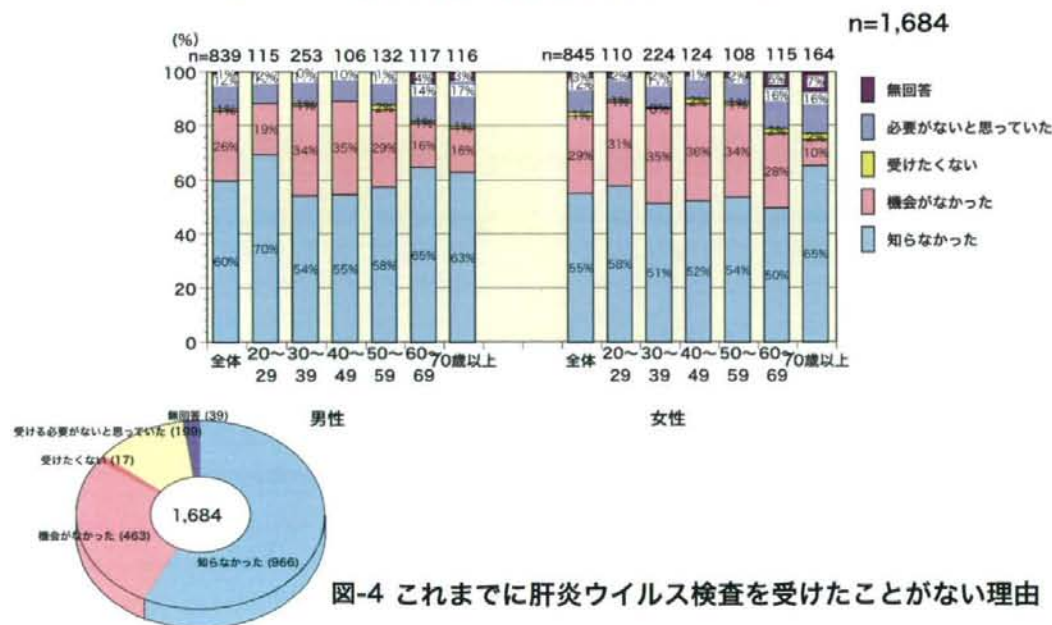


図-4 これまでに肝炎ウイルス検査を受けたことがない理由

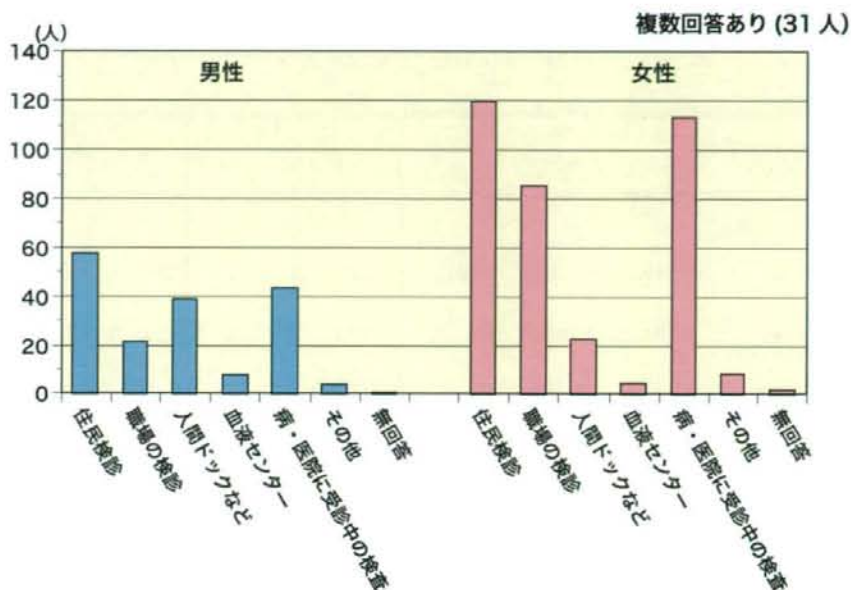


図-5 肝炎ウイルス検査を受けた場所

- 5) 平成 20 年度から全国規模で行われている「無料肝炎ウイルス検査」制度については、「知っている」と答えたのは、156 人 (6.1%) であり、93.1%は「知らない」と答えた。「知っている」人のうち、25.3% (40人) が、肝炎ウイルス検査を受けていた。さらに、7 年計画で実施されている「インターフェロン治療費助成制度」についても、「知っている」と答えたのは、140 人 (5.5%) であり、93.4%は「知らない」と答えた。

2. 肝炎ウイルス検査結果

1) 解析対象者：

調査対象者 4,543 人中、肝炎ウイルス検査を受診したのは、1,802 人 (受診率 39.7%) であった。このうち、肝炎ウイルス検査受診状況等に関する調査に併せて回答し、匿名下の連結法により性・年齢が明らかとなった 1,755 人 (受診者の 97.4%) を解析の対象とした。1,755 人の内訳は、男性 784 人、女性 971 人であった。

1) B 型肝炎ウイルス検査：

HBV キャリア (HBs 抗原検査で陽性) と判定されたのは 19 人であり、HBV キャリ

ア率は 1.08% であった (男性：11 人 (1.40%)、女性：8 人 (0.82%))。

年齢階級別のキャリア率を表-2 に示す。年齢は 30～39 歳から 80 歳以上の年齢層に分布していた。

また、HBV キャリアと判定された 19 人のうち 12 人は、これまで肝炎ウイルス検査を受けたことがあった。さらに自身の結果を知っていたのは 10 人であった。

2) C 型肝炎ウイルス検査

HCV キャリアと判定されたのは 5 人であり、HCV キャリア率は 0.28% であった (男性：0 人 (0%)、女性：5 人 (0.51%))。

この 5 人のうち、3 人は HCV 抗体「高力価」陽性であった。また、2 人は HCV 抗体「中力価」陽性かつ HCV コア抗原陽性であった (表-3)。

年齢階級別のキャリア率を表-3 に示す。40 歳以上に分布した。

なお、肝炎ウイルス検査受診状況等に関する調査結果から、HCV キャリアと判定された 5 人は、いままでに肝炎ウイルス検査を受けたことがあり、自身の結果を知っており、うち 3 人は、現在治療中であった。

表-2

出生年、性別にみたB型肝炎ウイルスキャリア率

2009.3

2009年時点の 年齢階級 (出生年)	全 体			男 性			女 性		
	対象者数	HBVキャリア数 (%)	(95%CI)	人数	HBVキャリア数 (%)		人数	HBVキャリア数 (%)	
20～29歳 (1980-1989年)	190	0 (0.0)		82	0 (0.0)		108	0 (0.0)	
30～39歳 (1970-1979年)	492	4 (0.8)	(0.0-1.6)	220	2 (0.9)		272	2 (0.7)	
40～49歳 (1960-69年)	315	2 (0.6)	(0.0-1.5)	133	1 (0.8)		182	1 (0.5)	
50～59歳 (1950-59年)	270	6 (2.2)	(0.5-4.0)	116	2 (1.7)		154	4 (2.6)	
60～69歳 (1940-49年)	264	4 (1.5)	(0.0-3.0)	131	4 (3.1)		133	0 (0.0)	
70歳以上 (1939年以前出生)	224	3 (0.6)	(0.0-2.8)	102	2 (2.0)		122	1 (0.8)	
全 体	1,755	19 (1.1)	(0.6-1.6)	784	11 (1.4)		971	8 (0.8)	

D. 結論および考察

肝炎ウイルス感染率が全国で中間に位置するK町の20歳以上の全住民を対象として、肝炎ウイルス検査受診状況等に関する調査及び肝炎ウイルス検査を行った。

20歳以上の全住民の56.2%にあたる2,552人が調査に参加したが、対象者の66.0%は、これまでに「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、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」制度について93.1%は知らなかったと答えた。「インターフェロン治療費助成制度」に関しても、93.4%は知らないと答え、非常に認知度が低いことが明らかとなった。

また、同意の得られた1,755人を対象に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1.08%(男性:1.4%、女性:0.82%)であり、男性が女性と比べ高い値を示した。なお、本検査により9人が新たにHBVキャリアと判定されたことが明らかとなった。

HCVキャリア率は全体では0.28%であるが、HCVキャリアは全て女性であった(女性:0.51%)であった。HCVキャリアと判

定された5人はこれまでに検査を受けて自身の結果を知っていた。

E. 知的所有権の取得状況

なし

表-3

出生年、性別にみたC型肝炎ウイルスキャリア率

2009.3

2009年時点の 年齢階級 (出生年)	全 体			男 性			女 性		
	対象者数	HCVキャリア数 (%)	(95%CI)	人数	HCVキャリア数 (%)		人数	HCVキャリア数 (%)	
20～29歳 (1980-1989年)	190	0 (0.0)		82	0 (0.0)		108	0 (0.0)	
30～39歳 (1970-1979年)	492	0 (0.0)		220	0 (0.0)		272	0 (0.0)	
40～49歳 (1960-69年)	315	1 (0.3)	(0.0-0.9)	133	0 (0.0)		182	1 (0.5)	
50～59歳 (1950-59年)	270	0 (0.0)		116	0 (0.0)		154	0 (0.0)	
60～69歳 (1940-49年)	264	2 (0.8)	(0.0-1.8)	131	0 (0.0)		133	2 (1.5)	
70歳以上 (1939年以前出生)	224	2 (0.9)	(0.0-2.1)	102	0 (0.0)		122	2 (1.6)	
全 体	1,755	5 (0.3)	(0.0-0.5)	784	0 (0.0)		971	5 (0.5)	

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

研究分担者 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：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、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、情報の発信を目指している。国は平成20年度から、新たな肝炎総合対策「肝炎治療7か年計画」を実施している。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。我々は急性肝炎、慢性肝炎、基礎研究の情報を中心に、一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに、それぞれに必要な情報をわかりやすく、インターネット、雑誌等を使って情報を発信している。

A. 研究目的

現在、我が国にはC型肝炎ウイルス(HCV)の感染者が200万人以上存在すると考えられている。感染後は慢性肝炎、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、厚生省、日本消化器病学会、日本肝臓学会、製薬会社、病院、患者団体、個人など多く存在しているものの、ほとんどは臨床的な内容であり、最近の疫学や基礎研究の情報はほとんどない。

そこで、我々は当研究班で集められた最近の疫学情報をもとに、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。また、臨床の情報は多数存在するものの、基礎的な研究の情報にアクセスする手段は限られている。そこで学会や論文等で報告された最新の研究情報を収集する。それら得られた情報を一般のヒト・患者向け、医療関係

者向け、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することを目的とする。

B. 研究方法

平成20年12月肝炎診療の均てん化、医療水準の向上を全国的に推進するために、国立国際医療センターに肝炎情報センターが設置され、肝炎診療に関する情報提供のためホームページを立ち上げた。このホームページでは、患者向け、医療従事者向け、肝臓専門医向けに、それぞれに必要な臨床の情報の提供を目指している。我々は、高率的な情報発信を目指し、この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、我々のホームページでは疫学と肝炎基礎研究に関する情報を中心に取り扱うことにした。

1. 情報の収集

(1) 急性肝炎に関する情報

感染症法により、A型、E型、およびその他の急性ウイルス肝炎の情報はすべての医師に届出が義務付けられている。これらの情報は保健所を通して感染研に集まってきている。

(2) 慢性肝炎に関する情報

疫学研究、キャリア対策など当研究班で得られた情報・成果を含めて報告したいと考えている。

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。

(3) 基礎研究に関する情報

これまでの報告をまとめるとともに、学会、論文等で最新の情報を収集する。

2. 情報の解析と発信

(1) 急性肝炎に関する情報

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。国内で発生した急性ウイルス性肝炎の情報は全て収集されている。これらをまとめて、解説等を加えた上で情報センターから発信している。また、研究者や医師から個々の情報にアクセスすることは出来ないかという要望が届いているため対応を試みた。

(2) 慢性肝炎に関する情報

各種大規模集団における HCV キャリア率と HCV 新規感染者等の肝炎ウイルス感染の疫学的研究は研究班の班員が収集・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収集・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。そして主に一般のヒトや患者向けにわかりやすく解説したものをホームページ上で発表している。

(3) 基礎研究に関する情報

1989年に HCV ゲノムの一部が発見されて以来、これまで多くの基礎研究に関する論文が発表されてきた。膨大な数の論文のうち、主要なものをテーマ別に分類してまとめ、ホームページにて主に専門家向けに発表する。

(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

図 1. に感染研のホームページを示す。現在、疫学と肝炎基礎研究の情報を中心に内容を更新

中である。



図 1. 感染研ホームページ

1. 急性肝炎に関する情報

感染研に集められた急性肝炎症例の情報は匿名化し、全てエクセルのファイルに集計されている。患者個人を識別できる情報はないものの、届け出医の情報は残されているので、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っている。全症例をまとめたエクセルファイルについても希望者に配布できるように準備できている。

2. 慢性肝炎に関する情報

ホームページを通じて以下の内容を発表している。

(1) 感染経路不明の症例が多く、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 型肝炎の特徴について、一般のヒトにわかり易いように解説し、検診等による C 型肝炎検査の重要性を訴えた。

(2) 検診で陽性になっても治療を受けない者が多いことから IFN 治療費助成などの情報を伝え、治療の重要性を訴えている。

(3) 健診と治療の病院間連携の問題については、かかりつけ医と専門医療機関の連携の重要性を開業医に訴えて行く。今後は、この問題に対する研究班の試みを紹介し、診療ネットワークの構築と積極的な運用が地域の患者の予後に与える重要性を伝えたい。

(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。

さらに、インターネットが使えない環境のヒト達に対する情報発信も行っている。マスコミや医療機関に広く配られる雑誌に、上記のような情報を報告している（結核予防会機関誌「複十字」）。

3. 基礎研究に関する情報

C型肝炎ウイルスについての基礎研究の情報について、これまで報告されてきた論文を以下の項目に分けてホームページ上で解説した。

目次

1. はじめに
 2. HCV ゲノムの構造と機能
 - (1) 完全長の HCV 遺伝子クローニング
 - (2) HCV ゲノムの構造と機能
 - (3) HCV ゲノムの非翻訳領域の構造と機能
 3. HCV 蛋白の構造と機能
 - (1) コア蛋白
 - (2) E1, E2 エンベロープ蛋白
 - (3) p7 蛋白
 - (4) NS2 蛋白
 - (5) NS3-4A 結合体
 - (6) NS4B 蛋白
 - (7) NS5A 蛋白
 - (8) NS5B 蛋白
 4. HCV の感染増殖系
 - (1) ウイルス研究におけるウイルス増殖細胞系の重要性
 - (2) 感染性クローンの構築
 - (3) 三次元化細胞培養システムを用いた HCV 感染実験系構築の試み
 - (4) HCV レプリコンの開発
 - (5) シュードタイプウイルス
 - (6) 感染性ウイルス粒子産生系の構築
 5. HCV の生活環
 - (1) 吸着と侵入
 - (2) 翻訳
 - (3) ポリプロテインのプロセッシング
 - (4) ゲノム複製
 - (5) 粒子形成、分泌
 6. HCV 持続感染のメカニズム
 7. おわりに
- 参考文献

今後、新たに発表される論文、学会等で報告される内容も順次加えていく予定である。

一方、ウイルスの専門家向けに最新の研究情報を発信している（2208年ウイルス学会誌）。

D. 結論

2008年1月、葉害C型肝炎集団訴訟の原告団と弁護団は国との和解内容について取り決めた基本合意書に調印した。これにより、一気に長年の懸案解決に向けた動きが始まり、厚生労働省は、従来から行ってきた総合的な対策に、医療費助成を加えて、平成20年度から新たな肝炎総合対策「肝炎治療7か年計画」を実施している。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やす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目指している。

E. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

1. [Aizaki H](#), Morikawa K, Fukasawa M, Hara H, Inoue Y, Tani H, Saito K, Nishijima M, Hanada K, Matsuura Y, Lai MM, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T: A Critical Role of Virion-Associated Cholesterol and Sphingolipid in Hepatitis C Virus Infection. *J Virol* 2008, 82:5715-24.
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* 148: 174-181, 2008.
3. Masaki T, Suzuki R, Murakami K, [Aizaki H](#), Ishii K, Murayama A, Date T, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T. Interaction of hepatitis C virus nonstructural protein 5A with core protein is critical for the production of infectious virus particles. *J Virol.* 82: 7964-76, 2008.

4. 葛岡健太郎、岩田耕一郎、吉崎佐矢香、相崎英樹、鈴木哲朗、長尾垣：ヒト肝癌細胞の三次元培養化に伴う遺伝子発現変動の網羅的解析。東京医大誌、66、212-223、2008。

総説

1. 鈴木哲朗、政木隆博、相崎英樹、C型肝炎ウイルスの感染粒子形成機構、日本ウイルス学会雑誌ウイルス58(2)：199-206、2008。

2. 相崎英樹、鈴木哲朗、多田有希、岡部信彦、脇田隆字、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. Aizaki H, Morikawa K, Fukasawa M, Hara H, Suzuki R, Tani H, Hanada K, Matsuura Y, Lai MM, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T, Critical roles of virion-associated cholesterol and sphingolipids in the viral infectivity. international congress of virology, Istanbul, Turkey, 2008.8.10-15.

2. Hara H, Aizaki H, Matsuda M, Murakami K, Shoji I, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T, Involvement of creatine kinase B in hepatitis C virus genome protein, 15th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Texas, USA, replication through interaction with the viral NS4A 2008.10.5-9.3.

3. Liu H, Machida K, Aizaki H, Ou J, Lai MM, HCV RNA translation and replication are coupled in the same subcellular membrane structure. 15th International Symposium on Hepatitis C

Virus and Related Viruses, Texas, USA, 2008.10.5-9.

4. 原 弘道、相崎英樹、松田麻未、村上恭子、勝二郁夫、松浦善治、宮村達男、脇田隆字、鈴木哲朗：creatine kinase B は C 型肝炎ウイルス NS4A との相互作用によりウイルスゲノム複製複合体へと運ばれてエネルギー供給に働く、第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008.10.26-28。

5. 政木隆博、鈴木亮介、村上恭子、相崎英樹、石井孝司、村山麻子、伊達朋子、松浦善治、宮村達男、脇田隆字、鈴木哲朗：HCV 粒子形成における NS5A 蛋白の役割、第 56 回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008.10.26-28。

6. 相崎英樹、山本真民、原弘道、森川賢一、谷英樹、松浦善治、齋藤恭子、深澤征義、花田賢太郎、西島正弘、宮村達男、脇田隆字、鈴木哲朗、脂質の C 型肝炎ウイルス感染における役割、第 31 回日本分子生物学会年会、神戸、2008.12.9-12。

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

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20年度 分担研究報告書

B型慢性肝炎の自然経過と治療介入

研究分担者 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と抗ウイルス薬による治療効果の影響を離散時間・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636連続症例のうち、無治療期間が1年以上の465例について3282人年、抗ウイルス薬の治療介入がある234例について2182人年のデータを分析した。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。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。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、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。これを年齢別にみると、抗ウイルス療法のインパクトは、若年層では慢性肝炎・肝硬変の病態進行抑制、高年齢層では死亡イベントの直接的抑制に関して著明であった。またこれを男性・女性別にみると、女性では、慢性肝炎からの病態進行抑制より、進行した病態の抑制に大きな意義が認められた。B型肝炎に対する抗ウイルス療法は外来診療で安易に行えるようになったが、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、インターフェロンの自己注射の保険認可に加えて、耐性株出現頻度の低い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った。また、入院コストや出血リスクのある肝生検による組織診断がなされる頻度が少なくなり、精密検査なしで安易に外来で診療ができる環境となり、ホームドクターが治療に携わる時代となりつつある。

一方、新規のB型肝炎患者の激減とともに、わが国のB型肝炎患者は明らかに高齢化し、これに伴いB型肝炎保有者では進行病態の症例が相対的に増加している。これらの医療環境の変化は、B型慢

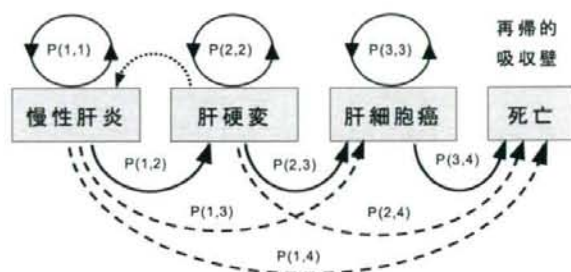
性肝疾患のより詳細な疫学を、一般臨床医に広く理解してもらう必要性が高まっていることを意味している。本研究は、エンテカビル・インターフェロンをはじめとする種々の抗ウイルス治療の必要性や最適な治療対象、また優先的に治療すべき対象などを検索することを目的としており、B型慢性肝炎・肝硬変の長期の自然経過を認識すること、これに対して抗ウイルス治療が自然経過をどの程度修飾しうるのかを検討した。

B. 研究方法

検討対象は、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）に入院して診断されたB型慢性肝炎・肝硬変の連続症例636例とした。慢

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



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。

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」の検討を行うこととし、468例・3282人年のデータを分析した。一方、同期間にインターフェロンまたは核酸アナログによる治療を行った234例について、治療介入例としての分析を行い、合計2182人年のデータを比較した。

無治療症例の男女比は350:115、平均年齢は39.2歳、インターフェロン・核酸アナログの治療介入症例の男女比は198:38、平均年齢は38.2歳で、治療介入群ではわずかに若年で男性比率が高かった。

自然経過の検討症例での肝の線維化程度はF1が273例、F2/3が99例、F4（一部臨床診断含む）が93例で、全体症例の観察期間は 7.6 ± 4.8 年（1.0~17.9年）であった。一方、治療介入症例での肝の線維化程度は、F1が112例、F2/3が52例、肝硬変61例、肝細胞癌9例で、観察期間は 8.5 ± 4.6 年（1.0~18.6年）であった。

解析は離散時間・有限マルコフ過程に

よって行った（図1）。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。自然経過症例では治療介入があった時点で観察打ち切りとし465例合計3282人年のデータを、治療介入例では234例2182人年のデータを検討した。

C. 研究結果

(1) 全体症例での1年・状態移行確率：

無治療症例全データ(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（表1）。

一方治療症例全データ(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、肝細胞癌から死亡への移行確率は10.53%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（表2）。

無治療症例と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

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		93.73	4.69	1.58
肝細胞癌			85.57	14.43

表2 抗ウイルス療法施行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=2182

	慢性肝炎	肝硬変	肝細胞癌	死亡
慢性肝炎	98.74	0.89	0.37	0
肝硬変		94.93	4.28	0.95
肝細胞癌			90.04	10.53

で表3にまとめた。慢性肝炎からの肝硬変への移行、肝癌発癌率はそれぞれ29%、43%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。肝硬変からの発癌率は9%減少と少なかったが、死亡者は40%減少した。肝癌進展後の治療介入も27%の死亡者減少をみた。

(2)年齢別にみた1年・状態移行確率：

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。

無治療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%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2.83%、0%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は0%であった。同

じ40歳未満の群で治療介入のあった群(N=786)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0.31%、0.16%、0%であった。肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ1.77%、0%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は0%であった。症例数の少なかった慢性肝炎から肝硬変への移行確率を除き、すべて抗ウイルス薬の投与により病変進行抑制ができていた。

無治療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。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。これに対して、同年代に治療介

表3 抗ウイルス療法介入による1年・状態移行の変化率

離散時間・有限マルコフモデル	無治療 N=3282 治療介入 N=2182			
	慢性肝炎	肝硬変	肝細胞癌	死亡
慢性肝炎		- 29%	- 43%	- 100%
肝硬変			- 9%	- 40%
肝細胞癌				- 27%

入した群(N=675)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 0.73%、0.24%、0.48%であった。肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 4.07%、0.45%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 10.34%とほぼ同様であった。

次に無治療 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、肝硬変移行率はそ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 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。この年齢層に対する抗ウイルス治療を行った群(N=716)についてみると、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 2.36%、1.01%、0%で、肝硬変からの肝癌進展率の低下がみられたが慢性肝炎から肝硬変への進行は抑制できなかった。肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 5.39%、1.35%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 12.16%で、この移行率は著明に低下した。

(3)男女別にみた1年・状態移行確率：

自然経過の男性(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。これに対して、治療介入を行った群(N=1834)では、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 0.97%、0.35%、0.18%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 5.00%、0.96%と低下し、肝細胞癌から死亡への移行確率も 11.93%となった。

一方、無治療女性(N=875)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 0.56%、0%、0%で、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。女性に対する治療介入を行った群(N=348)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 0.48%、0.48%、0%であった。同様に肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率はそれぞれ 0.89%、0.89%、肝細胞癌から死亡への移行確率は 0% (データ数 30) 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る 50 歳以上男性の自然経過群

(N=728) と治療介入群 (N=554) についてマルコフ解析を行った。自然経過では、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 2.28%、3.53%、0% で、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。

これに対して、治療を行った 50 歳以上男性では、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 2.75%、0.92%、0% で、肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 6.82%、1.36% であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 14.18% であった。

病変進行高危険群である 50 歳以上男性例では、慢性肝炎からの肝細胞癌発癌抑制、および肝硬変からの死亡に関して、抗ウイルス治療が奏功する可能性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通院での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となり、インターフェロンも自己注射可能な時代となった。

核酸アナログ製剤は、エンテカピルの登場で、強い抗ウイルス作用・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、副作用が少なく、ラミブジンで頻繁にみられた耐性株の問題が大きく遠ざかった。核酸アナログ製剤は内服製剤であるため、外来診療で投薬が可能となり、入院加療患者の減少とともに腹腔鏡肝生検による組織学的確定診断の行われる症例の減少をもたらした。一方で安易に外来診療のみで治療が可能となったために、一般臨床医が投薬を行う疾患になり、一部では投薬中断による肝機能悪化や発癌の問題も散見されるに

いたっている。

入院を必要とし、医療費・安全性・侵襲性など数々の問題をはらんでいるという理由で、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ているにいたっている。さらに、一般内科医を含め、肝疾患患者に対する医療介入の集積が各医療機関で進み、現在のわが国では、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。

昨年度の自然経過の研究に引き続き、今回は抗ウイルス薬による治療介入が患者全体としてどれだけのインパクトを及ぼしたかを検証した。慢性肝炎から、あるいは肝硬変からの病変進行率をさまざまの程度に抑制することが判明し、年齢別・性別・病期別のどの患者の状態にはどの病変進行抑制が期待できるのかなど、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。年齢別には、若年層では肝炎からの肝硬変進行・肝細胞癌発癌を抑制することが重要であるのに対し、高齢者では直接的な死亡イベント抑制を意識した治療が必要ではないかと考えられた。

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る。

E. 結論

B 型肝炎の自然経過に関するマルコフモデルは、治療介入モデル作成によりその妥当性が検証できるとともに、年齢層・性別・病態別にみた抗ウイルス治療の役割や奏効率についての情報が得られた。インターフェロン自己注射・核酸アナログ内服などの簡便な治療法ができる

時代になり、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 60 回アメリカ肝臓学会 (AASLD)

2009 年 10～11 月 (Boston)

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20年度 分担研究報告書

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

研究分担者 鳥村拓司

研究要旨

サーベイランス中に肝細胞癌と診断された症例 1074 例を用いて近年の肝細胞癌マネジメントの進歩について検討した。その結果、肝細胞癌発見のきっかけとなった検査法は腹部超音波検査が最も多く、次いでCT、MRI 検査、 α -fetoprotein (AFP)、DCP (PIVKA-II)の順であった。1996年から2006年までの11年間に発癌した患者のうち久留米大学病院で定期的なサーベイランスを受けていた患者の平均腫瘍径は最も小さく、予後は最も良好であった。しかし、近年の画像診断能の進歩にもかかわらず2001年～2006年に肝細胞癌と診断された症例のうち久留米大学病院でサーベイランスを受けていた患者の平均腫瘍径は1995年～2000年のそれと比べ変化なかった。さらに、他院でサーベイランスを受けていた患者の平均腫瘍径は1995年～2000年のそれと比べやや増大傾向にあった。その原因の一つとしてHBV(-)、HCV(-)の慢性肝疾患からの肝発癌が増加していることが挙げられた。一方、2001年～2006年にサーベイランスを受けていた患者では1995年～2000年に比べ根治治療を行えた症例が増し予後の改善が認められた。これは、定期的に病院を受診することで背景肝病変に対する継続的な治療が行え、これにより肝予備能が保持されたことが主な原因と考えられた。以上の結果から、肝発癌ハイ リスク グループを対象とした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、肝予備能を保持して根治的治療が可能となり予後の改善に貢献していることが考えられた。今後さらなる肝細胞癌の早期発見には新たな modality の開発が必要であり、かつ、HBV(-)、HCV(-)の慢性肝疾患に対するサーベイランスの確立も重要であると考えられた。

A. 研究目的

肝細胞癌は肝臓に原発する悪性腫瘍の95%を占め、本邦では毎年32,000人以上が肝細胞癌によって死亡している。本邦においては肝細胞癌のうち約80%はC型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患、10～15%はB型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患より発症する。さらに、慢性肝疾患のうち肝硬変症に限る

とC型肝炎ウイルスに起因する場合7～10%が、B型肝炎ウイルスに起因する場合4%程度が毎年発癌するといわれている。

近年、肝細胞癌の根治的治療法として肝切除のほかにエタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法が導入され肝切除とほぼ同等の治療成績を挙げている。また、治療後の再発を防ぐための補助

療法としてインターフェロンやレチノイドなども積極的に用いられている。さらに、肝移植も肝細胞癌の治療として用いられるようになり、肝細胞癌の根治的治療の成績は飛躍的に向上した。このため、肝細胞癌患者の予後を改善するという見地から根治的治療が可能な肝細胞癌の早期発見はより重要となった。前述したような理由から、肝細胞癌のハイ リスク グループを設定することは他の悪性腫瘍に比べて比較的容易であると思われる。また、ハイ リスク グループを集中的にサーベイランスすれば肝細胞癌の早期発見は可能と考えられる。

このため今回は、ハイ リスク グループの定期的なサーベイランスが肝細胞癌の早期発見、治療効果の向上、予後の改善に寄与しているか、さらに、近年さまざまな modality の進歩により肝細胞癌の診断がより早くできるようになったかについて検討し各々の結果に寄与する因子について考察した。

B. 研究方法

対象患者

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。1074名の患者のうち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例をGroup A, 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例をGroup B, 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例をGroup Cとした。

サーベイランス プログラム

Group Aの症例に対しては少なくとも腹部超音波検査とAFPの検査が3カ月ごとに行われ、さらに主治医の判断にてCT, MRI, DCP, AFP-L3の検査が随時追加された。

Group Bの症例に対しては少なくとも6カ月に1回の定期的なサーベイランスが行われていた。Group Cの症例に対しては定期的なサーベイランスは行われていなかった。

治療方法

肝移植は2003年以降Child-Pugh grade Cでミラノ基準を満たす症例に対し考慮した。肝切除は肝予備能が良好で腫瘍が偏在している症例に対し施行した。PEIT, RFAなどの内科的局所療法は腫瘍数が1~3個、最大腫瘍径が30mm以下かつ脈管浸潤や遠隔転移が見られない症例に対し行った。TACE, 肝動注化学療法、全身化学療法は内科的局所療法の治療基準をはずれた症例に対し行った。さらに、Best Supportive Careは肝予備能が悪い患者もしくは積極的な治療を拒否した患者に対して選択した。

サーベイランス結果の評価

結果は後ろ向きに評価した。サーベイランスの Group A, B, C において腫瘍径、腫瘍個数、脈管浸潤、遠隔転移の有無を評価した。また、ミラノ基準を満たすか否かについても評価した。さらに、HCC に対する治療法、生存率についても検討した。

期間別サーベイランスの評価

1995年1月から2000年12月までに512名(Group A; 79名, Group B; 271名, Group C; 162名), 2001年1月から2006年12月までに562名(Group A; 132名, Group B; 273名, Group C; 572名)をサーベイランスした。この2群において肝予備能、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。

(倫理面への配慮)

本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

HCC の特徴 : Group A では Group B, C に比べて最大腫瘍径は小さく腫瘍個数はすくなかった。また、Group B では Group C に比べ最大腫瘍径は小さく腫瘍個数はすくなかった。Group C では脈管浸潤と肝外転移の頻度が Group A, B に比べ有意に高かった。さらに、HCV(+) の患者から発生した肝癌の発見時平均腫瘍径は 32.9 mm であり、HBV(+) の患者から発生した肝癌の発見時平均腫瘍径は 45.5 mm と大きかつ

た。

ミラノ基準と治療 : HCC 患者 1,074 例のうち 650 例 [(Group A; 192 名, Group B; 374 名 (69%), Group C; 84 名 (28%)] でミラノ基準を満たしていた。Group 別の比較では Group A が Group B, C に比べ、Group B は Group C に比べ有意に高頻度にミラノ基準を満たしていた。治療に関しては肝移植を受けた患者は無かった。肝切除、PEIT, RFA, MCT などの根治的治療を受けた患者は Group A において 82%, Group B において 61%, Group C では 28% と有意に Group A, B において高頻度であった。生存率 : Group A の 3, 5, 7 年生存率は 77%, 58%, 38% であった。Group B では 61%, 43%, 26%, Group C では 38%, 23%, 12% であった。Group A では Group B, C に比べて優位に生存期間が延長しており、Group B では Group C に比べ生存期間が延長していた。

1995年-2000年までと2001年-2006年の比較 : Group A では1995年-2000年(前半)に比べ2001年-2006年(後半)の症例のほうが血清アルブミン値が高くChild-Pugh grade Aの症例が多かった。最大腫瘍径、腫瘍個数、遠隔転移、脈管浸潤の頻度、ミラノ基準を満たす頻度に前半、後半で差はなかった。しかし、根治的治療を受けられた頻度は後半のほうが高かった(表.1)。