

表.1 Group A の比較
1995-2000 vs. 2001-2006

Characteristics	1995-2000 (n=79)	2001-2006 (n=132)	p value
性(男性/女性)	44/35	80/52	0.483
年齢(<66/≥66)	38/41	59/73	0.631
背景肝疾患(HCV/HBV/None)	71/3/5	108/15/9	0.156
Prothrombin time(<80/≥80%)	42/37	57/75	0.160
T-Bil(<1.5/≥1.5 mg/dl)	55/24	105/27	0.103
Alb(<3.5/≥3.5 mg/dl)	44/35	49/83	0.009
Child-Pugh(A/B/C)	46/33	95/37	0.040
AFP(<100/≥100 ng.ml ⁻¹)	59/20	104/28	0.491
PIVKA-II(<40/≥40 AU.ml ⁻¹)	61/18	112/20	0.163
最大腫瘍径(mm; mean ± SD)	20.2 ± 9.8	20.8 ± 11.5	0.699
最大腫瘍径(<21/21-30/≥31 mm)	48/20/11	86/35/11	0.436
腫瘍個数(1/2-3/≥4)	48/25/6	89/36/7	0.581
胆管浸襲(なし/あり)	0/79	4/128	0.118
肝外転移(なし/あり)	0/79	1/131	0.438

Group B では後半のほうが高齢者、HBV, HCV 陰性、Child-Pugh grade A、アルブミン、プロトロンビン高値の症例が後半のほうに多かった。最大腫瘍径は後半のほうが大きく、腫瘍個数は前半のほうが多かった。また、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.2)。

表.2 Group B の比較
1995-2000 vs. 2001-2006

Characteristics	1995-2000 n=271	2001-2006 n=273	p value
性(男性/女性)	190/81	183/90	0.439
年齢(<66/≥66)	136/135	101/172	0.002
背景肝疾患(HCV/HBV/None)	232/29/10	222/25/26	0.022
Prothrombin time(<80/≥80%)	160/111	118/155	<0.0001
T-Bil(<1.5/≥1.5 mg/dl)	208/63	218/55	0.380
Alb(<3.5/≥3.5 mg/dl)	131/140	103/170	0.012
Child-Pugh(A/B/C)	169/102	194/79	0.031
AFP(<100/≥100 ng.ml ⁻¹)	159/112	198/75	0.001
PIVKA-II(<40/≥40 AU.ml ⁻¹)	196/75	175/98	0.040
最大腫瘍径(mm; mean ± SD)	26.6 ± 17.4	33.2 ± 23.9	0.0003
最大腫瘍径(<21/21-30/≥31 mm)	120/85/73	81/93/99	0.003
腫瘍個数(1/2-3/≥4)	122/86/63	153/80/40	0.012
胆管浸襲(なし/あり)	15/256	22/251	0.242
肝外転移(なし/あり)	2/269	5/268	0.258

Group C ではHBV, HCV 陰性の腫瘍の頻度が後半のほうに高かったがその他の因子には差が見られなかった(表.3)。

表.3 Group C の比較
1995-2001 vs. 2001-2006

Characteristics	1995-2001 n=162	2002-2007 n=157	p value
性(男性/女性)	143/19	127/30	0.068
年齢(<66/≥66)	85/77	85/72	0.795
背景肝疾患(HCV/HBV/None)	118/28/16	96/31/30	0.037
Prothrombin time(<80/≥80%)	70/92	61/96	0.429
T-Bil(<1.5/≥1.5 mg/dl)	129/33	124/33	0.886
Alb(<3.5/≥3.5 mg/dl)	73/89	67/90	0.868
Child-Pugh(A/B/C)	112/50	116/41	0.348
AFP(<100/≥100 ng.ml ⁻¹)	83/79	83/74	0.771
PIVKA-II(<40/≥40 AU.ml ⁻¹)	53/109	57/100	0.500
最大腫瘍径(mm; mean ± SD)	57.1 ± 33.5	62.5 ± 41.1	0.200
最大腫瘍径(<21/21-30/≥31 mm)	18/28/116	9/28/120	0.224
腫瘍個数(1/2-3/≥4)	39/48/75	42/39/76	0.616
胆管浸襲(なし/あり)	38/124	49/108	0.120
肝外転移(なし/あり)	18/144	18/139	0.920

サーベイランスを行った Group A、Group B での生存率は前半に比べて後半のほうが良好であった。しかし、サーベイランスが行われていない Group C では両群間に差は見られなかった。

D. 考察

久留米大学病院でサーベイランスを行っていた患者のうち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に差は見られなかった。このことは、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思われる。また、3カ月に1回のサーベイランスではなくより頻回なサーベイランスが必要なかもしれない。他院でサーベイランスを行っていた患者では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と思われる。全体として医療機関、あるいは専門医療機関で定期的にサーベイランスをすることで腫瘍の早期発見が可能となる。背景肝疾患に対する継続した治療が可能となり、腫瘍発見時の肝予備能

を良好に保つことで以前に比べてより多くの患者に対し根治的治療が可能となる結果、予後の改善が見られたと思われる。

E. 結論

医療機関でのサーベイランスは肝癌患者の予後改善の観点から重要であるが、更なる進歩のためには新しい画像診断方法や腫瘍マーカーの導入、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不可欠と考えられた。

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. 主結節が 10cm 以上の Stage IV 肝細胞癌症例に対する New FP 療法 永松洋明、佐田通夫 ほか。第 32 回リザーバー研究会、東京
2. 小肝癌におけるラジオ波焼灼述 (RFA) の進歩黒松亮子。第 13 回筑後肝癌研究会、久留米
3. 肝細胞癌 Stage IV 症例に対する肝動注化学療法 永松洋明、佐田通夫 ほか。第 13 回筑後肝癌研究会、久留米
4. 近年の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性。安東栄治、鳥村拓司、佐田通夫ほか。第 44 回日本肝臓学会総会 松山 (49

(Suppl):A257, 2008)

5. Anti-tumor activity of ZD6474, a multi-targeted inhibitor of receptor tyrosine kinase, in mice with hepatoma. K Inoue, T Torimura, M Sata, et al. 99th American Association for Cancer Research, Annual Meeting 2008, San Diego, USA.
6. VEGF Trap suppresses tumor growth of Hepatocellular carcinoma in mice. T Torimura, M Sata, et al. 99th American Association for Cancer Research, Annual Meeting 2008, San Diego, USA.
7. TheMethylated-(3')-epigallocatechin gallate: Methyl EGCG cellk growth both in vitro and in vivo in Huh-7 hepatoma cell line. 99th American Association for Cancer Research, Annual Meeting 2008, San Diego, USA.
8. Recent progress in management of Hepatocellular carcinoma diagnosed during surveillance in Japan. E Ando, T Torimura, M Sata, et al. The 43rd Annual Meeting of the European Asociation for the Study of the Liver. Milan, Italy (J Hepatol. 48 (Suppl 2) S139, 2008.
9. 早期肝細胞癌及び進行肝細胞癌患者の予後因子の比較検討。中野聖士、安東栄治、鳥村拓司、佐田通夫 他。第 44 回日本肝臓研究会 大阪
10. 肝癌診療ガイドラインの肝癌治療

- アルゴリズムと当施設の治療方針の比較検討。黒松亮子、佐田通夫、他。第44回日本肝癌研究会 大阪
11. CLIP score0-1 肝細胞癌およびCLIP score2-6 肝細胞癌の予後の比較検討。中野聖士、鳥村拓司、佐田通夫 他。第44回日本肝臓学会総会 松山 (49 (Suppl):A282, 2008)
 12. 血管新生阻害剤 VEGF Trap は肝癌の増殖を抑制する。鳥村拓司、佐田通夫 他。JDDW 東京。(49 (Suppl 2)A424, 2008)
 13. 5cm 以下単発肝癌の治療指針。黒松亮子、佐田通夫 他。JDDW 東京。(49 (Suppl 2)A462, 2008)
 14. 脈管浸周襲を伴う肝細胞癌に対する治療。永松洋明、佐田通夫 ほか。JDDW 東京。(49 (Suppl 2)A464, 2008)
 15. 肝細胞癌の診断における Sonazoid-US の有用性。住江修治、黒松亮子、佐田通夫 他。JDDW 東京。(49 (Suppl 2)A576, 2008)
 16. 過去12年間における非A非B肝癌141症例の検討。福嶋伸良、黒松亮子、佐田通夫 他。JDDW 東京。(49 (Suppl 2)A573, 2008)

17.

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

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）

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科部長

研究要旨：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。対象は3年以上経過観察され、発癌例は経過観察開始から3年以降であったB型慢性肝疾患263例とC型慢性肝疾患1184例である。変動の大きい生化学値、腫瘍マーカー値は「積分平均値」を算出して検討した。発癌に関与する因子を多変量解析（変数増加法）で検討すると、B型慢性肝疾患では血小板、 γ -GTP、HBVDNA量、AFP、核酸アナログの使用の有無が選択された。一方、C型慢性肝疾患では、性、血小板、 γ -GTP、CHE、AFP、インターフェロン治療の有無とその効果が選択された。B型およびC型慢性肝疾患ともに多変量解析からAFPを除くとALT値が選択された。以上、血液生化学値および腫瘍マーカー値の経時的な測定結果から、発癌を抑制するにはAFPを10ng/mL以下に保つことがより重要と考えられた。特にC型慢性肝疾患ではたとえ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
杉原潤一 岐阜県総合医療センター消化器科
部長

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る。HCCはそのほとんどがB型肝炎やC型肝炎を基礎とした慢性肝疾患に発生するため定期的な画像診断および腫瘍マーカーによる検診が必要となる。2005年に発表された科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン（科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班/編）では高危険群（B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変）は6ヶ月に1度の超音波検査の施行と腫瘍マーカーの測定が、超高危険群（B型肝炎硬変、C型肝炎硬変）は3-4ヶ月に1度の超音波検査の施行と腫瘍マーカーの測定および6-12ヶ月に1度のCTもしくはMRI検査の施行が推奨されている。

画像による経過観察は装置依存性、術者依存性が問題となるとともに、多数の患者の検査を行うには限界がある。一方、腫瘍マーカー測定による経過観察では早期発見に限界があり、早期診断は画像診断に頼らざるを得ないのが現状である。

今回われわれはB型およびC型の慢性肝疾患において血液生化学的検査および腫瘍マーカーの測定を経時的に前向きに行い、発癌例と非発癌例における差を検討し、腫瘍マーカー（特にAFP： α -fetoprotein）の発癌予知における有用性について検討した。

B. 研究方法

対象は1995年9月から2004年8月までの10年間に経験したHBV（hepatitis B virus）キャリア1871例、HCV（hepatitis C virus）キャリア4620例である。これらのうちHBVキャリアでは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263例を対象とした。

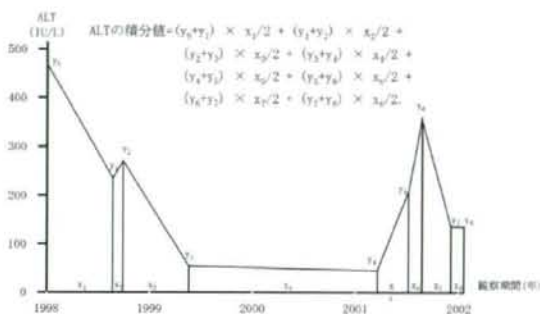
一方、HCVキャリアではHCVRNAが6ヶ月以上陽性、

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1184例を対象とした

HBVキャリアの年齢は51歳（16-85歳）、女性98例、男性165例、経過観察期間は8.2年（3.1-11.9年）、発癌例は36例（13.7%）であった。HCVキャリアの年齢は61歳（22-88歳）、女性560例、男性624例、経過観察期間は8.8年（3.0-11.9年）、発癌例は113例（9.5%）であった。HCCの診断は組織学的もしくは各種画像診断によった。経過観察終了日は2008年8月31日とした。

検討項目は年齢、性、血小板、ALT（alanine aminotransferase）、AST（aspartate aminotransferase）、 γ -GTP（glutamyl transpeptidase）、LDH（lactate dehydrogenase）、ALP（alkaline phosphatase）、T. BIL（total bilirubin）、CHE（cholinesterase）、ALB（albumin）、CHO（cholesterol）、AFP、HBVDNA量、HCVRNA量、HBe抗原、genotype、インターフェロン治療とその効果、核酸アナログ治療の有無であった。これらのうちALT、AST、 γ -GTP、LDH、ALP、AFPは変動するため曲線下面積を求め経過観察期間で割る「積分平均値」を計算して検討した（図1）。すなわち、ALTを例として説明すると、 y_1 をその時点でのALT値、 x_1 を測定間隔（年）とした場合、ALTの積分値= $(y_0+y_1) \times x_1/2 + (y_1+y_2) \times x_2/2$

図1. ALTの積分値



+ (y₂+y₃) × x₃/2 + (y₃+y₄) × x₄/2 + (y₄+y₅) × x₅/2 + (y₅+y₆) × x₆/2 + (y₆+y₇) × x₇/2 + (y₇+y₈) × x₈/2 となる。これを経過観察期間で除して「積分平均値」を求めた。AFP 値に関しては発癌例では発癌 1 年以上前の測定値を採用して解析した。

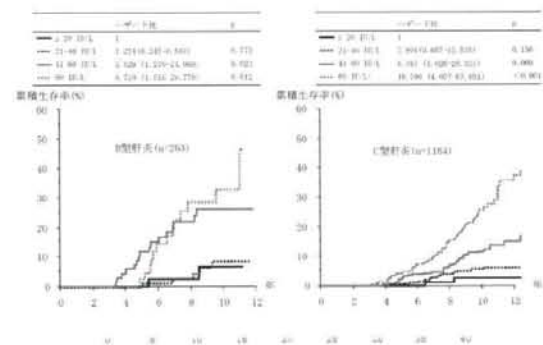
なお、統計ソフトは SPSS17.0 を使用した。HCC の発生率は Kaplan-Meier 法で算定し、差の検定は log-rank 法を用いた。多変量解析には Cox の比例ハザードモデル (変数増加法) を用いて発癌に関与する因子を求めた。

C. 研究結果

1) ALT の積分平均値と発癌 (図 2)

ALT の積分平均値を 20IU/L 以下、20-40IU/L、41-60IU/L、60IU/L 超の 4 群に分けて検討した。HBV キャリアでは図 2 に示されるように 20IU/L 以下と 20-40IU/L の群と 41-60IU/L と 60IU/L 超の群の間に有意差が認められたが、20IU/L 以下の群と 20-40IU/L の群の間および 41-60IU/L の群と 60IU/L 超の群の間には差は認められなかった。これに対して HCV キャリアでは 20IU/L 以下の群、20-40IU/L の群、41-60IU/L の群、60IU/L 超の群と ALT の積分平均値が増加するにつれて発癌率も高くなった。

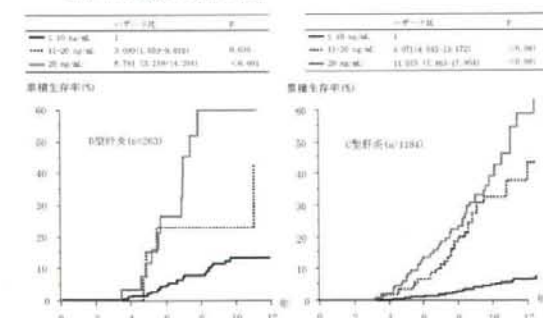
図2. ALTの積分平均値と発癌



2) AFP の積分平均値と発癌 (図 3)

AFP の積分平均値を 10ng/mL 以下、11-20ng/mL、20ng/mL 超の 3 群に分けて検討した。HBV キャリアでは 10ng/mL 以下の群に比して 11-20ng/mL の群と 20ng/mL 超の群は有意に発癌率の上昇を認めたが、後 2 者には有意差はなかった。また HCV キャリアでも同様に 10ng/mL 以下の群に比して 11-20ng/mL の群と 20ng/mL 超は有意に発癌率の上昇を認めたが、後 2 者

図3. AFPの積分平均値と発癌



には有意差はなかった。

3) HBV キャリアで肝発癌に関与する因子 (表 1)

HBV キャリアで発癌に関与する因子を多変量解析で検討した。AFP を含めて年齢、性、血小板、ALT、AST、γ-GTP、LDH、ALP、T.BIL、CHE、ALB、CHO、HBVDNA 量、HBe 抗原、Genotype、インターフェロン治療の有無、核酸アナログ治療の有無の 18 因子で多変量解析を行うと、血小板の少ないこと、γGTP が高いこと、HBVDNA 量が高いこと、AFP が高いこと、核酸アナログを使用しないことが有意に発癌に関与する因子であった。一方、AFP を抜いた 17 因子では血小板の少ないこと、γGTP が高いこと、HBVDNA が高いこと、核酸アナログを使用しないこと、ALT が高いことが発癌に関与する因子となった。

表1. B型肝炎で発癌に関与する因子 (Cox比例ハザードモデル, 変数増加法)

	AFP挿入		AFP抜き		p
	ハザード比	p	ハザード比	p	
年齢	1		1		
性	1		1		
血小板	0.417 (0.330-0.503)	<0.001	0.177 (0.109-0.279)	<0.001	
γ-GTP	1		1		
LDH	0.817 (0.749-0.893)	<0.001	0.727 (0.679-0.781)	<0.001	
HBVDNA	1		1		
核酸アナログ	2.983 (1.289-6.912)	0.010	2.500 (1.089-5.867)	0.030	
AFP	1		1		
ALT	0.441 (0.367-0.527)	0.002			
AST	1		1		
ALP	1		1		
T.BIL	1		1		
CHE	1		1		
ALB	1		1		
CHO	1		1		
HBe抗原	1		1		
Genotype	1		1		
インターフェロン	1		1		
核酸アナログ	1		1		

4) HCV キャリアで肝発癌に関与する因子 (表 2)

HCV キャリアで発癌に関与する因子を多変量解析で検討した。AFP を含めて年齢、性、血小板、ALT、AST、γ-GTP、LDH、ALP、T.BIL、CHE、ALB、CHO、HCV RNA 量、Genotype、インターフェロン治療の有無とその効果の 16 因子で多変量解析を行うと、男性であること、血小板の少ないこと、γGTP が高いこと、CHE が高いこと、AFP が高いこと、インターフェロンを使用した治療で非著効が投与されなかったことが有意に発癌に関与する因子であった。一方、AFP を抜いた 15 因子では男性であること、血小板の少ないこと、CHE が高いこと、インターフェロンを使用した治療で非著効が投与されなかったこと、ALT が高いことが発癌に関与する因子となった。

表2. C型肝炎で発癌に関与する因子 (Cox比例ハザードモデル, 変数増加法)

	AFP挿入		AFP抜き		p
	ハザード比	p	ハザード比	p	
年齢	1		1		
性	1		1		
血小板	0.417 (0.330-0.503)	<0.001	0.177 (0.109-0.279)	<0.001	
γ-GTP	1		1		
LDH	0.817 (0.749-0.893)	<0.001	0.727 (0.679-0.781)	<0.001	
AFP	1		1		
ALT	0.441 (0.367-0.527)	0.002			
AST	1		1		
ALP	1		1		
T.BIL	1		1		
CHE	1		1		
ALB	1		1		
CHO	1		1		
HCV RNA	1		1		
Genotype	1		1		
インターフェロン	1		1		
非著効	1		1		
核酸アナログ	1		1		

D. 考察

近年の画像診断の進歩により2cm以下の小HCCが発見されることもそれほど困難ではなくなってきた。しかし、B型およびC型肝炎患者が多数来院する日常診療においてはより効率的な診断手技が求められ、そのような症例の絞り込みが望まれる。

われわれは以前、C型肝炎においてALTの算術平均値よりALTの積分平均値が発癌とよく相関することを報告し(Kumada T, et al. Gut, 2007)、ALTを低く抑えることが肝発癌の予防につながると考えてきた。ALTは逸脱酵素であり肝細胞が壊死したり、肝細胞膜の透過性が亢進した場合に増加することはよく知られている。この様に肝細胞の持続する破壊、すなわち持続する炎症が肝発癌と関係すると考えられALTを低く抑えることは、発癌を抑えることにつながると推定してきた。一方、AFPは腫瘍マーカーとしてよく知られ広く利用されている。しかしAFPは肝細胞が破壊され、再生が盛んになる時にも増加する。今回の検討では多変量解析でAFPを入れて変数増加法で解析するとALT値は選択されなかったが、AFPを抜いて変数増加法で多変量解析を行うとALT値が選択された。ALTは肝細胞の破壊の程度をみるマーカーであり、AFPは肝細胞の再生をみるマーカーとも言える。そして今回の検討では肝発癌の観点からはAFP(肝細胞再生)がALT(肝細胞破壊)よりも密接に肝発癌に関係していることが明らかとなった。従って、C型肝炎ではAFPとALTの両者を治療指標として捉えることが重要であり、たとえALTが低値であっても、AFPが10ng/mLを超える場合は下げるための積極的な治療が必要と考えられた。また、ALTとAFPには弱い相関しか認めず、両者は別の事象を表現していると思われる($r=0.249$)。

B型肝炎においてもC型肝炎とほぼ同様の傾向が認められた。AFPを含めて変数増加法で検討するとALTは選択されなかったが、AFPを抜くとALTが選択された。しかし症例が少ないこともありC型肝炎ほどその差は著明とは言えなかった。また、B型肝炎の場合は血中HBVDNA量が発癌と大きく関与しており、抗ウイルス療法(核酸アナログ)で持続的にウイルスを抑えることがALTの低下、そして発癌の予防につながると考えられた。

ALT値はHBVでは40IU/Lを境として発癌率が大きく異なっており(図2)、HCVでALT値が増加するにつれて徐々に発癌率が増加するパターンとは異なっていた(Kumada T, et al. Gut, 2007)。従って発癌の観点からはB型でのALT値のカットオフ値は40IU/Lに設定すべきであり、C型でのALTのカットオフ値は20IU/Lとすべきと考えている。

E. 結論

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。

- 1) B型およびC型慢性肝疾患ではALTが増加すると発癌率も増加した。B型においてはALTが40IU/Lを境として発癌率が増加し、C型においてはALT値の上昇に比例して発癌率が増加した。
- 2) B型およびC型慢性肝疾患ではAFP値が10ng/mL

を超えるると発癌率は著増した。

- 3) Cox比例ハザードモデル(変数増加法)で発癌に関与する因子を検討するとAFPが投入された場合にはALTは選択されず、AFPを抜くとALTが選択された。

肝発癌の観点からAFP10ng/mL超であることは肝発癌に密接に関連しておりALT値のみに注目するのではなくAFP値も指標としながら治療に当たる必要がある。

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, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, Mishiro S, Takamatsu J. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. *Intervirology*. 2008;51(1):21-5. Epub 2008 Feb 29.
- 2) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of hepatitis B virus subgenotypes and basal core promoter/precore region variants with the clinical features of patients with acute hepatitis. *J Gastroenterol*. 2008;43(7):558-64. Epub 2008 Jul 23.
- 3) Toyoda H, Kumada T, Kiriya 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*. 2008 Mar;23(3):459-66. Epub 2007 Sep 14.
- 4) Matsushima-Nishiwaki R, Takai S, Adachi S, Minamitani C, Yasuda E, Noda T, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kumada T, Kozawa O. Phosphorylated heat shock protein 27 represses growth of hepatocellular carcinoma via inhibition of extracellular signal-regulated kinase. *J Biol Chem*. 2008 Jul 4;283(27):18852-60. Epub 2008 May 13.
- 5) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Osaki Y, Kimura T, Arimoto A, Oka H, Yamazaki O, Manabe T, Urano F, Chung H, Kudo M, Matsunaga T. Prognostic value of pretreatment levels of tumor markers for hepatocellular carcinoma on survival after curative treatment of patients with HCC. *J Hepatol*. 2008 Aug;49(2):223-32. Epub 2008 May 23.
- 6) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H. Correlation of serum ribavirin concentration with pretreatment renal function estimates in patients with chronic hepatitis C receiving combination antiviral therapy with peginterferon and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2008 Sep;15(9):651-8.

Epub 2008 Jul 10.

7) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T. Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response. *Liver Int.* 2009 Jan;29(1):120-5. Epub 2008 Apr 1.

8) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M. Long-term followup in hepatitis C patients with an initially normal alanine aminotransferase. *J Med Virol.* 2009 Mar;81(3):446-51.

9) Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the interferon sensitivity-determining region of hepatitis C virus genotype 2a correlate with response to pegylated-interferon-alpha 2a monotherapy. *J Med Virol.* 2009 Mar;81(3):459-66.

10) Toyoda H, Kumada T, Sone Y. Impact of a Unified CT Angiography System on Outcome of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *AJR.* 2009. in press.

11) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M. Incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C carriers with normal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol.* 2008, in press.

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, 渥美裕之, 中野聡, 荒川恭宏
Peginterferon alpha-2b+ribavirin 併用療法の効果判定における COBAS AmpliPre/COBAS TaqMan HCV test の有用性. *肝臓*(0451-4203) 49 巻 4 号 Page171-173 (2008. 04).

13) 乙部克彦, 熊田卓. RFA:経皮的ラジオ波焼灼治療】超音波造影剤ソナゾイドにおける RFA の治療効果判定の有用性. *映像情報 Medical*(1346-1354) 40 巻 8 号 Page704-708 (2008. 07)

14) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明. 【肝臓と臨床検査】画像検査 超音波検査. *Medical Technology* (0389-1887) 36 巻 10 号 Page1020-1027(2008. 10).

15) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 渥美裕之, 高木万紀子, 中野聡, 荒川恭宏, 藤森将志. 【B型・C型ウイルス肝炎 対肝炎ウイルス総合戦略に基づいた日常診療の実際】 B型・C型ウイルス肝炎・セミナー/実地医家に必要な検査の知識と実際 ウイルス肝炎からの発癌の早期発見 発癌の危険信号は 発癌リスクの臨床検査的評価法. *Medical Practice* (0910-1551) 25 巻 10 号 Page1803-1808(2008. 10).

16) 渥美裕之, 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, 高木万起子, 中野聡, 荒川恭宏, 藤保将志. 【B型慢性肝炎治療の新展開】 B型肝炎ウイルスキャリアにおける肝発癌と治療法

研究協力者 内田茂治 日赤中央血液研究所

研究要旨 輸血用血液の安全性を高めるために導入された核酸増幅スクリーニング検査（NAT）で検出された HCV-RNA 陽性検体の解析を行った。2008 年末までに検出された HCV-RNA 陽性数は 113 例で、その遺伝子型は 1a：1 例、1b：30 例、2a：53 例、2b：29 例と、日本人の慢性肝疾患患者で報告されている割合とは大きく異なっていた。陽性献血者の男女比は全献血者の男女比とほぼ一致し、性別による差は認められなかった。陽性者の年代別割合を献血者の年代別構成比と比較すると、10 歳代、20 歳代の若年者で陽性者の割合が高く 40 歳代、50 歳代では低かった。献血地域別に遺伝子型を比較すると、1b は関東以北に比べ中部以西の西日本で多く認められた。2a は北海道でやや低かったがその他の地域ではあまり差は無く、2b は東北・中部では検出されなかった。

A. 研究目的

わが国における C 型肝炎ウイルス（HCV）感染者は 200 万人以上と推定されている。また、HCV は持続感染をきたし、慢性肝炎、肝硬変を経て高率に肝がんを引き起こすことが知られている。わが国における慢性肝疾患患者の HCV 遺伝子型割合は、1b：2a：2b が 7：2：1 といわれている。しかし、これらの患者の多くは 20～40 年以前に HCV に感染して持続感染者となったと考えられ、現在発生している感染を現しているとはいえない。そこで輸血用血液の安全性を高めるために導入された核酸増幅スクリーニング検査（NAT）で検出された HCV-RNA 陽性検体の解析を行った。

B. 研究方法

1999 年 7 月から 2008 年 12 月までに NAT で検出された HCV-RNA 陽性検体 113 検体を対象とした。遺伝子型の決定は core 領域のダイレクトシーケンス法により行った。献血者の性別、年齢、献血を行った都道府県等の調査を行った。ただし、当該献血者の氏名、住所等の個人情報調査対象外である。

C. 研究結果

NAT により検出された 113 検体はすべて HCV 抗体陰性でかつ Alanine aminotransferase (ALT) も 61 IU/L 未満であるため、HCV の感染極初期の検体と考えられた。113 検体の遺伝子型は 1a：1 例、1b：30 例、2a：53 例、2b：29 例と 2a が一番

多く、日本人の慢性肝疾患患者で報告されている 1b : 2a : 2b が 7 : 2 : 1 とは大きく異なっていた (表 1)。当該献血者の性別は男性 71 人 (62.8%)、女性 42 人 (37.2%) と男性の方が多かったが、この割合は平成 18 年度の全献血者の男女比 (男性 3,188,660 人 63.9%、女性 1,799,197 人 36.1%) とほぼ一致しており、性別による差は認められなかった。また、年代別では 10 歳代 13 人 (11.5%)、20 歳代 48 人 (42.5%)、30 歳代 29 人 (25.7%)、40 歳代 13 人 (11.5%)、50 歳代 5 人 (4.4%)、60 歳代 5 人 (4.4%) と、20 歳代、30 歳代で陽性者が多く認められた。しかし、これを平成 18 年度の献血者年代別構成比と比較すると、10 歳代、20 歳代で陽性比率が構成比を上回っており、30 歳代では構成比とほぼ一致した。40 歳代、50 歳代では逆に構成比を下回っており、10 歳代、20 歳代の若年齢層で新たな HCV 感染が多く発生しているのではないかと考えられた (表 2)。遺伝子型と年代との間には明確な傾向は認められなかったが、遺伝子型 2b の比率が男性で有意に高いことが分かった。

これらの検体を献血地域別に遺伝子型を比較すると (図 3)、遺伝子型 1b は中部以西の西日本で多く認められ、関東・東北ではやや低く北海道では検出されていない。2a は中部で一番高く北海道ではやや低かったが、その他の地域では差が認められなかった。逆に 2b は東北・中部で検出されおらず、九州でやや低めであったがその他の地域ではあまり差が認められなかった。

D. 考察

NAT で検出された HCV 遺伝子型は 2a

が半数近くを占め、残りの半数を 1b と 2b が分け合う結果となった。これは日本人の慢性肝疾患患者で報告されている割合とは大きく異なっており、慢性肝疾患患者は 20 ~ 40 年以前の HCV の流行を現し、今回の NAT での結果はわが国の現在の流行を現しているものと考えられた。

他の HCV 感染に関する報告と同様に、我々の結果からも男女の性別による差は認められなかった。また陽性献血者割合を献血者年代別構成比と比較すると、10 歳代、20 歳代で構成比を上回っており、10 歳代、20 歳代の若年齢層で新たな HCV 感染が多いと考えられた。HCV 感染の原因は不法薬物の静脈内摂取が主流と考えられており、昨今の大麻報道でも問題となっている若年者の不法薬物使用に対する対策が必要と思われた。

E. 結論

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、若年齢層を中心に新たな HCV 感染が発生していると考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 内田茂治 : NAT 検査と今後の検査、第 15 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム (2008 年 10 月 大阪)
- 2) 古居保美、五十嵐正志、蕎麦田理英子、猪俣尋史、星友二、福田俊洋、松本千恵子、鈴木光、柚木久雄、内田茂治、三根英子、田所憲治 : NAT スクリーニング検査で検出された HCV-RNA 陽性検体の解析、

第32回日本血液事業学会総会 (2008年10月 大阪)

表1 NATで検出されたHCV-RNA検体の遺伝子型

遺伝子型	検出数	(%)
1a	1	0.9
1b	30	26.5
2a	53	46.9
2b	29	25.7

1999年7月～2008年12月末まで

表2 HCV-RNA陽性献血者の解析

年代	1a		1b		2a		2b		合計(%)		献血者構成比(%)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F		
10	0	0	0	2	5	3	2	1	7	6	13(11.5)	7.4
20	0	0	8	7	14	8	8	3	30	18	48(42.5)	23.6
30	0	1	2	4	8	5	8	1	18	11	29(25.7)	27.3
40	0	0	2	2	5	3	1	0	8	5	13(11.5)	21.2
50	0	0	3	0	0	1	1	0	4	1	5(4.4)	15.5
60	0	0	0	0	1	0	3	1	4	1	5(4.4)	4.9
計	0	1	15	15	33	20	23	6	71	42	113	

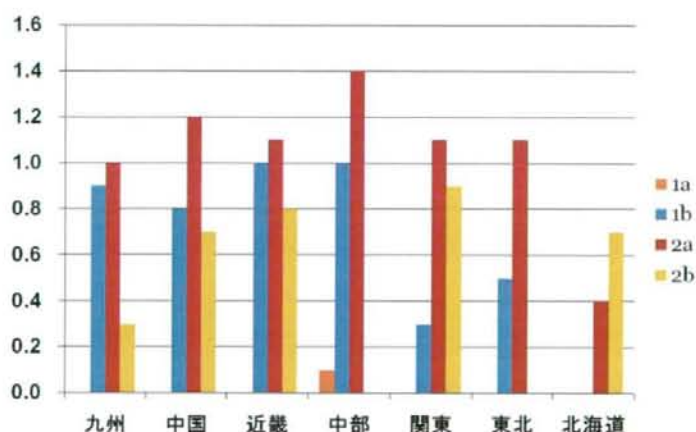


図1 地域別検体100万本あたりの陽性者数

高感度 HBs 抗原の臨床的意義

研究協力者： 田中 靖人

名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学分野 准教授

研究要旨：平成20年度においては、高感度HBs抗原測定の有用性を見出すために、1) HBV再活性化例、2) HBs抗原消失例、3) Occult HBV症例において、高感度HBs抗原及びHBV-DNAを測定した。結果：HBV-DNA測定とともに、高感度HBs抗原を測定することにより早期にHBV再活性化の予知が可能となった。HBs抗原消失例、あるいはOccult HBV症例(HBV-DNA検出)において高感度HBs抗原測定法で陽性となる症例が存在する。この中には感染性のDane粒子を微量ではあるが血清中に放出している症例が存在する可能性があり、今後感染実験を行う。また、昨年より検討されてきた急性B型肝炎の初期動態を正確に把握できることより、今後NATスクリーニングにも応用されていく可能性が示唆された。

共同研究者氏名

菅内文中、楠本茂、溝上雅史、姜貞憲、
日野邦彦、吉澤浩司

名古屋市立大学大学院医学研究科
国立国際医療センター国府台病院肝
炎・免疫研究センター

A. 研究背景・目的

昨年度、吉澤先生よりチンパンジーを用いたB型肝炎ウイルス(HBV)の感染実験において、高感度HBs抗原測定の有用性が報告された。従来のHBs抗原はHBV-DNAの立ち上がり比べて、数週間遅れて検出されていたが、新たに開発された高感度HBs抗原測定法を用いるとHBV-DNAとほぼ同時期からHBs抗原が検出可能となった。

本年度は、こうしたHBV感染初期の動態以外に高感度HBs抗原測定の有用性を見出すために、1) HBV再活性化例、

2) HBs抗原消失例、3) Occult HBV症例において、HBs抗原及びHBV-DNAを測定し、その臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 測定原理：リニア認識と構造認識の両方の抗体を使用。ELISAでは固相に3種類（外側構造1種類、外側リニア1種類、内側リニア1種類）と標識に3種類（外側構造2種類、内側リニア1種類）を使用することにより、変性状態の違いがあっても検出できるように工夫されている。*内側リニア：aa20-80番目保存性の高い領域
- 2) 特異性試験で擬陽性が疑われる検体は、使用抗体を用いた吸収試験を行う。吸収がかかる場合には、抗体に対する反応が陽性であると判断できる。
- 3) HBV genotypeの反応性：A-Dでは特に問題なく測定可能であった。

4) 対象

a) 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。

b) HBs 抗原消失した（アーキテクト HBs 抗原定量 <0.05 IU/mL）8 例で、4 例は自然経過例、残りの 4 例は治療介入例である。

c) 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 症例を対象とした。

（倫理面への配慮）

患者血清については書面上で同意書を取得している。

C. 研究結果

a) 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。

① 60 歳女性、多発性骨髄腫。入院時 HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性、HBc 抗体陰性(35.0%)で、末梢血幹細胞移植を施行された。その後、化学療法（MCP 療法）施行され、7 か月目に肝障害を認めたため、HBs 抗原を測定したところ陽転化、HBV-DNA $6.2 \log\text{copies/mL}$ であったため B 型肝炎と診断し、エンテカビル投与を開始した。入院時の保存検体を用いて、高感度 HBs 抗原を測定したところ、 0.41 mIU/mL と陽性であった。リアルタイム PCR も 2.2 と陽性であり、Occult HBV からの再活性化と診断された。② 76 歳女性、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)。入院時 HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性

であり、2007 年 1 月 6 日より化学療法（THP-COP, Rituximab）開始、6 クール終了後に HBs 抗原陽転化、HBV-DNA $6.9 \log\text{copies/mL}$ となったため、エンテカビル投与を開始した。この症例も入院時の保存検体を用いて、高感度 HBs 抗原を測定したところ、 0.69 mIU/mL と陽性であった。リアルタイム PCR も <1.8 シグナル陽性であり、Occult HBV からの再活性化と診断された。

b) HBs 抗原消失例（アーキテクト HBs 抗原定量 <0.05 IU/mL）。自然経過 4 例中 2 例で HBs 抗原陽性であった（ 0.85 , 9.71 mIU/mL ）。治療介入例ではエンテカビル投与 1 例でのみ検出された（ 13.69 mIU/mL ）。

c) 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 例中 7 例（23.3%）で高感度測定法により HBs 抗原が検出された（ 0.23 - 54.92 mIU/mL ）。しかも 2 検体は比較的高値であった（HBsAg/HBV-DNA= $21.69/1.7 \log \text{ copie}$, $54.92/1.6 \log$ ）。

D. 考察

高感度 HBs 抗原測定の臨床的有用性として、いくつか挙げられる。1) 急性 B 型肝炎の初期動態を正確に把握できることより、今後 NAT スクリーニングにも応用されていく可能性が示唆された。2) HBV 再活性化例の早期予測が可能である。すなわち、HBV-DNA 測定とともに、高感度 HBs 抗原を測定することにより早期に再活性化の予知が可能となる。リアルタイム PCR 法に比

べ、簡便でコスト面でも非常に有用性が高い。早期に抗ウイルス療法の開始により、予後の改善にも繋がる。

3) HBs 抗原消失例、あるいは Occult HBV 症例 (HBV-DNA 検出) において高感度 HBs 抗原測定法で陽性となる症例が存在する。この中には感染性の Dane 粒子を微量ではあるが血清中に放出している症例が存在する可能性がある。今後、HBs 抗原が比較的高値であった 2 検体 (HBsAg/HBV-DNA=21.69/1.7 log copie, 54.92/1.6 log) の感染性を確認するために、キメラマウスを用いた感染実験を行う予定である。

今回の測定法の欠点としては、慢性 B 型肝炎患者の血清中には DNA を含まない small S や cr22 などが Dane 粒子以上に存在するため、必ずしも血清中 HBV-DNA や最近開発された HB コア関連抗原 (HBerAg) とは相関しないことが想定される。HBV キャリア例での測定に際しては、注意を要する。

E. 結論

高感度 HBs 抗原測定の臨床的有用性が明らかとなった。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Togashi H, Hashimoto C, Yokozawa J, Suzuki A, Sugahara K, Saito T, Yamaguchi I, Badawi H, Kainuma N, Aoyama M, Ohya H, Akatsuka T, Tanaka Y, Mizokami M, Kawata S. What can be

revealed by extending the sensitivity of HBsAg detection to below the present limit? J Hepatol. 49(1):17-24. 2008.

Kajiwara E, Tanaka Y, Oohashi T, Uchimura K, Sadoshima S, Kinjo M, Mizokami M. A case of the hepatitis B caused by a hepatitis B surface escape mutant. J Gastroenterol. 43:243-247. 2008.

Ikegami T, Matsuki Y, Tanaka Y, Mizokami M, Honda A, Hirayama T, Saito Y, Matsuzaki Y. Impact of determination of hepatitis B virus subgenotype and pre-core/core-promoter mutation for the prediction of acute exacerbation of asymptomatic carriers. Hepatol Res. 2008, in press.

2. その他の発表

Sugauchi F, Tanaka Y, Sakamoto T, Kusakabe A, Matsuura K, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Influences of hepatitis B virus genotype and precore mutations on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 31 - November 4, 2008. San Francisco.

姜貞憲, 矢根 圭, 松居剛志, 田中靖人, 溝上雅史. ワークショップ 2: B 型肝炎ウイルスの治療. HBV 再活性化症例における血中 HBV marker の経時的検討. 第 44 回日本肝臓学会総会. 平成 20 年 6 月 5-6 日. 愛媛. A41

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。

200831014A(Ⅱ) 3/3

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年度研究報告書Ⅱ

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 研究報告書Ⅱ

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

1. マップ

- 日本における肝がん死亡の地理的分布
一市町村別の標準化死亡比：1970年～2005年—…………… 1

2. 初回献血者集団および節目検診受診者における出生年別のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み

- 初回献血者集団および節目検診受診者における出生年別のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み
 (1) HCVキャリアについて…………… 45
- 初回献血者集団および節目検診受診者における出生年別のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み
 (2) HBVキャリアについて …………… 59

3. 調査結果の詳細（資料）

- 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
 調査結果の詳細 …………… 73
- 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—調査結果の詳細 …………… 77
- 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～調査結果の詳細…………… 85

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 研究報告書

日本における肝がん死亡の地理的分布
— 市町村別の標準化死亡比：1970年～2005年 —

研究分担者 三浦 宜彦¹⁾

研究代表者 田中 純子²⁾

1) 埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学

2) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

目 次

A. 研究目的

B. 研究方法

1) 対象

2) 標準化死亡比の計算方法および統計学的有意性に関する検定方法

3) 分母集団の計算方法

4) SMR Bayes 推定量の算出

5) 全国マップの凡例

C. 結果

1) 男女別の基準死亡率

2) 期間別、性別の都道府県別の肝がん標準化死亡比：1970～2005年（表）

3) 期間別、性別の市町村別の肝がん標準化死亡比 Bayes 推定量

：1970～2005年（マップ）

D. 結論と考察

A. 研究目的

1981年以降、癌はわが国の死亡原因の第一位を占めている。2005年におけるわが国の死亡総数108.4万人のうち、癌死亡は32.6万人(30.1%)であった。

癌の発生には、生活習慣、環境曝露、宿主(遺伝要因)など多くの因子が関与している。癌死亡の中で、肝がんによる死亡は1975年以降増加しており、最近わずかに減少しているが2005年には3.4万人(10.5%)であった。

わが国における肝がんの成因の80%以上は肝炎ウイルスの持続感染に起因するものであることが明らかとなっている。

本研究の目的は、わが国の全市町村を対象に、肝がん死亡の地理的分布(地理的集積、クラスター)を作成することである。

1971年から2005年の35年間の5年毎の7つの期間に分けて、各市町村別の肝がんによる死亡数と基準集団となる全国の肝がん死亡率から標準化死亡比(Standardized Mortality Ratio: SMR)を算出し、SMRの平均値、分散をもとにBayes推定量を算出して、年次別、性別に全国市町村地図を作成する。

B. 研究方法

1) 対象

昭和46年(1971年)から平成17年(2005年)までの35年間の人口動態統計(年報 厚生省大臣官房統計情報部)の死亡数及び1970年から2005年の8年次の国勢調査人口を対象とした。

2) 標準化の計算方法および統計学的有意性に関する検定方法

i) 標準化死亡比の計算方法

1971年から5年毎に7つの期間に区分し、各々の期間別に、肝がんによる死亡の市町村別の性別・年齢階級別(5歳階級、5年平均)に標準化死亡比を算出した。

各期間、使用人口の年次、市区町村コードの年次範囲、部位別分類(国際疾病、傷害および死因統計分類及び分類コード)は、**表1**

市区町村の区域は、**表1**の①欄の最終年次の3月31日現在の市町村とする。

$$\text{標準化死亡比 SMR} = \frac{\text{当該市町村の死亡数の合計}}{\text{当該市町村の期待死亡数}} = \frac{D}{\sum_{i=1} p_i \cdot dr_i} \times 100$$