

2009JJ009A (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

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

平成21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22 (2010) 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3年目)

平成21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22 (2010) 年 3月

肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究  
平成21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 医療技術部 部長  
 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 非常勤講師  
 池田 健次 虎の門病院 消化器科 部長  
 鳥村 拓司 久留米大学 医学部内科学 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 茨城医療センター 消化器内科 教授  
 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  
 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  
 田中 靖人 名古屋市立大学大学院 ウイルス学 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 講師  
 吉澤 浩司 広島大学 名誉教授

# 目 次

---

## 1. 総括研究報告

- 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 ..... 1～27  
田中 純子
- 

## II. 肝炎ウイルス (HBV、HCV) 感染の疫学的研究

### 1. 「肝炎ウイルス検査」の現状把握（「肝炎ウイルス検査」「肝炎診療ネットワーク」の現状把握と問題点の提示）

- 「HCVキャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証と  
今後の展開について..... 1  
小山 富子
- 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査 ..... 7  
日野 啓輔
- 広島県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査について ..... 11  
田中 純子
- 茨城県における肝炎対策事業の現況  
～職域健診と住民基本健診の比較と肝炎治療対策事業から～ ..... 15  
松崎 靖司
- 石川県における肝炎ウイルスキャリアの現状解析と  
診療ネットワーク構築に向けて ..... 23  
酒井 明人
- 肝炎検診と肝疾患診療ネットワークの現状と今後の課題 ..... 29  
阿部 弘一

### 2. 肝炎ウイルス キャリアの実態把握

- 肝がん死亡の地理的分布 ..... 41  
三浦 宜彦
- 大規模集団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 ..... 155  
田中 純子

|   |     |
|---|-----|
| ○岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について<br>～出生年コホート別にみた解析～ | 179 |
| 小山 富子   |     |

|   |     |
|---|-----|
| ○青年層におけるHBs抗体陽性率及び「HBワクチン」接種後の<br>HBs抗体獲得率に関するパイロット調査 | 199 |
| 田中 純子   |     |

### 3. ウイルス肝炎の長期予後の解明

|   |     |
|---|-----|
| ○献血を契機に見出されたHCVキャリアの長期予後、病態解明に<br>関する追跡調査 | 205 |
| 田中 純子                                     |     |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| ○高齢者C型肝炎の進行・発癌に関する解析と治療介入の効果 | 211 |
| 池田 健次                        |     |

|  |     |
|--|-----|
| ○肝硬変症および早期肝細胞がん治療の進歩に伴う、肝細胞癌早期発見のための<br>新しいmodality導入の検討 | 215 |
| 鳥村 拓司  |     |

|  |     |
|--|-----|
| ○高感度AFP-L3測定による肝がん早期発見のためのプロトコールの構築と<br>その有用性の検証-特にAFP低値例(20ng/mL未満)を対象として | 223 |
| 熊田 卓   |     |

### 4. 肝炎ウイルス 感染の分子・ウイルス学的、感染論的研究

|  |     |
|--|-----|
| ○NATにより補足されたHBVDNA陽性およびHCVRNA陽性検体数から推定した<br>都道府県別のHBV, HCV感染のリスクについて | 229 |
| 内田 茂治  |     |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| ○C型肝炎ウイルス(HCV)の感染防御抗体に関する検討 | 231 |
| 田中 純子                       |     |

### 5. 肝炎診療に関する情報収集・提供システムの構築

|   |     |
|---|-----|
| ○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、<br>およびインターネット等による情報の提供 | 237 |
| 相崎 英樹   |     |

以下、Ⅲ、Ⅳは、平成21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21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

本研究班は、現在のわが国が置かれた状況に対処するために、

1. 「肝炎ウイルス 検査」の現状把握（「肝炎ウイルス検査」「肝炎診療ネットワーク」の現状把握と問題点の提示）、 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および情報提供システムの構築

の、5つの課題を掲げ、基礎医学、臨床医学、社会医学の各分野からの専門家の参加を得て組織的に実施しようとするものである。今年度は、以下の事項を明らかにした。

#### 1. 「肝炎ウイルス 検査」の現状把握（「肝炎ウイルス検査」「肝炎診療ネットワーク」の現状把握と問題点の提示）

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、2007年4月から2009年3月までのHCV 検診受診者46,889人を対象に検討を行ったところ、

(1) HCV 抗体中・低力価陽性・HCV 抗原陰性群において HCV 抗体中力価群から HCV-RNA 陽性（判定理由③）が1人見出された。

(2) この判定理由③により HCV キャリアと判定された1人は、高感度（いわゆる第3世代）のHCV 抗原検査では陽性と判定されたことから、高感度のHCV 抗原検査を用いた場合、HCV-RNA 検査を待たずに現行検査手順と同等の検査精度を維持できる可能性が高いと考えられた。

2) 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査（岩手県、石川県、岡山県）を行った結果、

(1) 回答が得られたのは、B型陽性者337人、C型陽性者478人であった。医療機関受診率はB型陽性者90.5%、C型陽性者92.5%、肝臓専門医への受診率はB型陽性者58.7%、C型陽性者76.2%と高いことが明らかとなった。肝臓専門医受診率や抗ウイルス施行率は節目検診・節目外検診時の調査に比べて上昇していると推察された。

(2) 医療機関での診断はB型陽性者では「異常なし」「若干異常あり」が80.6%であったが、C型陽性者では「慢性肝炎」「肝硬変」「肝細胞癌」が58.1%と、明らかに進展した肝疾患の占める割合が高いことが明らかとなった。現在も通院継続であるのはB型陽性者62.3%、C型陽性者80%であった。疾患の病態の差はあるもののB型はC型に比べてフォローが不十分な傾向が認められた。通院中止の理由は、担当医から「通院しなくてよいと言われた」がB型陽性者70.4%、C型陽性者58.4%であり、今後の課題の



ひとつと考えられた。

- (3) C型陽性者の34.3%がIFN治療を受けていたが、「一度もIFN治療を受けたことのない理由」は「副作用」23.1%、「担当医からIFN不要と言われた」22.2%、「IFNの説明がなかった」19.8%であり、未だに5人に1人はIFN治療の説明がなされていない現状が明らかとなり、今後の課題と考えられた。

### 3) 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査（広島県）を行った結果、

- (1) 12市において回答が得られたのは、B型陽性者440人（把握数の62.1%）、C型陽性者439人（把握数の69.7%）であった。
- (2) 医療機関受診率は、B型陽性者では、「現在受診中」が62%、「以前受診した」15%、「受診していない」23%であった。C型陽性者では、「現在受診中」80%、「以前受診した」13%であり、「受診していない」は7%にすぎなかった。
- (3) 一度は受診したことがあるC型陽性者のうち、「IFN治療あり」は101人（25%）、「IFN治療なし」は233人（57%）であった。IFN治療の有無にかかわらず83%が現在も医療機関に受診中であったが、専門医療機関に受診している割合は、「IFN治療あり」では86%に対し、「IFN治療なし」では34%であった。「IFN治療なし」の理由は、「他の治療をしている」31%、「経過観察中」22%、「異常がない/不要といわれた」19%と、全体の約7割が、本人の意思だけでなく、病態や患者背景に基づいた医師の判断や説明が影響していると推定された。

### 4) 茨城県における肝炎対策事業の現況について、職域健診と住民基本健診の比較を行った結果、

- 1) 一般住民基本健診に加え、職域健診における肝炎検査実施の向上、2) 就労年齢層のHCV陽性者に対する肝炎治療の充実化と啓蒙、3) 県内の非専門医の間のIFN治療の充実化をはかり、地域格差を軽減する、が挙げられた。

### 5) 石川県における肝炎ウイルスキャリアの現状解析と診療ネットワーク構築については、

- (1) 平成14～18年度の肝炎ウイルス検診にて見出された症例のデータベースをもとに年一回実施しているフォロー事業において、医療機関で経過観察されているのはC型陽性者では53.2%～63.2%であった。
- (2) 少なくとも1度は医療機関を受診したのは、B型陽性者49～100%、C型陽性者80～100%と高値であった。
- (3) 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査では、協力の得られた12市町の計1,910名中、780名（回答率40.8%）から回答を得た。医療機関を受診していないのは67名（8.7%）であった。「現在通院をやめている」のはB型陽性者35%、C型陽性者17%であった。その理由として「通院しなくてもよいといわれた」が6割以上であり、今後の検討課題と考えられた。
- (4) IFN施行率はC型陽性者全体では36%（75歳以下：44%）であった。IFN療法を受けなかった理由は、「副作用が心配」「しなくてよい」「IFN療法導入の説明がなかった」の回答が多くあり今後の検討課題と考えられた。
- (5) IFN治療費補助制度認定数を地域別にみると、能登北部6.3%、能登中部15.6%、金沢市49.5%、石川中央12.2%、南加賀16.2%であり、ほぼ各地

域の石川県人口比と一致していた。一方、IFN 施行状況では特に低い市町/地域があった。

6) 岩手県における肝炎検診と肝疾患診療ネットワークの現状について、当県で検診で発見された HBV、HCV キャリアの実態を検討するために年 1 回行っている医療機関へのアンケートによる追跡調査結果から、

(1) 医療機関受診率は HBV キャリアにおいては 82.4%であり、検診で発見されたほとんどの HBV キャリアは医療機関を受診していた。

(2) HCV キャリアの医療機関受診率は検診前（節目検診実施前：H14 年以前）の 52.3%に比べて検診前半（H14-15）は平均 67.6%、検診後半（H16-18）は 69.4%と上昇した。HBV キャリアの医療機関受診率に比べて HCV キャリアの同率は低いが徐々に向上した。

(3) 肝炎ウイルス検診により初めて HCV キャリアと診断された割合は全医療機関では 52.5%（一次医療機関：45.8%、二次・三次医療機関：59.8%）を示した。

(4) 次に医療機関初診時と最終受診時の診断の推移について検討した。

HBV キャリアでは、初診時と最終受診時の回答が明確で観察期間が 1 年以上であった 173 例について診断の推移を検討し、慢性肝炎から無症候性キャリアへの移行例が 6 例、無症候性キャリアから慢性肝炎が 8 例認められたが、ほとんど病態の変動は認められなかった。

HCV キャリアでは、同様に 766 例について診断の推移の検討を行い（平均観察期間 6 年 1 ヶ月）、改善例（IFN 著効例）が 32 例（無症候性キャリアから 2 例、慢性肝炎から 30 例）認められ、慢性肝炎から無症候性キャリアへの移行例が 25 例認められた。HCV キャリアでは、改善例より明らかに進行例が多く認められた（150 例、19.6%）。

## 2. 肝炎ウイルス キャリアの実態把握

1) わが国における肝がん死亡の地理的分布の検討では、

(1) 1971 年から 2005 年の 35 年間に 5 年毎に 7 つの期間に区分し、全国の性別・年齢階級別死亡率の地理分布を全国地図および都道府県地図で示した。

(2) この 35 年間に、死亡率の増加とともに、駿河湾沿岸、大阪湾沿岸、中国地方の瀬戸内沿岸、北九州に高死亡率市町村が集積し、肝がん死亡率の西高東低傾向が顕著になった。肝がん死亡の経年推移を 7 期間別、都道府県別にみると、地域ごとの特性が認められた。

(3) 地域ごとの肝がん死亡の推移を疫学的基礎資料とした、地域ごとの肝炎肝がん対策が必要であることが明らかとなった。

2) 初回献血者集団および節目検診受診者集団における出生年別キャリア率をもとに推計した HCV、HBV キャリア数（患者として通院入院しているキャリアを除く）の検討では、

(1) 大規模集団の特性を用いた地域別年齢階級別 HCV、HBV キャリア率を提示した。すなわち、

(i) 初回献血者集団の年齢分布をみると、全体の 83.5% は 40 歳以下の年齢層が占めたが、節目検診の対象者（40 歳以上 74 歳）の年齢分布に偏りは認められなかった。

(ii) 20 歳～39 歳の HCV、HBV キャリア率は初回献血者集団の成績を元に、40 歳～74 歳については、節目検診受診者集団の成績を元に、患者として

通院入院しているキャリアを除いた「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCV、HBVキャリア」率とした。5歳以上20歳未満のHCV、HBVキャリア率については、岩手県若年者集団の調査成績を用いた。

- (iii) 異なる大規模3集団を用いたキャリア率を5歳刻みで示したが、20歳前後、40歳前後のHCV、HBVキャリア率が、ほぼ連続的につながった。
- (iv) 全国8地域別5歳刻みの年齢階級別にHCVキャリア率をみると、いずれの地域でも、年齢階級が高い集団では高いHCVキャリア率を示す傾向があるが、東北と北海道の地域では他の地域と比べ、高年齢層におけるHCVキャリア率が低い値を示していた。
- (v) 同様にHBVキャリア率をみると、いずれの地域においても、50-60歳代前半の年齢集団で高い値を示す傾向が認められた。北海道地域では他の地域と比べ、40-50歳代におけるHBVキャリア率が特に高い値を示した。

(2) 全国8地域別5歳刻みの年齢階級別キャリア率と国勢調査人口(2005年)をもとにHCV、HBVキャリア数の推計を行った結果、

- (i) 全年齢層における推計HCVキャリア数の合計は、807,903人(95%CI: 68.0-97.4万人)、同推計HBVキャリア数の合計は、903,145人(95%CI: 83.7-97.0万人)となった。国勢調査人口(2005年時点)は、1億2728.6万人であることから、全人口に占める「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCVキャリア」推計数の占有割合は、0.69%、同「HBVキャリア」推計数の占有割合は0.70%となった。
- (ii) キャリア数の分布を見ると、人口規模の大きい、関東、近畿、北陸東海地域において、HCVキャリア数は多く存在するものと推計された。また年齢別では、肝がん好発年齢である50歳以上の高い年齢層に偏っていることが明らかとなった。HBVキャリア数では、同様に人口規模の大きい地区および九州地域に多く存在するものと推計され、特に50~59歳の年齢層に偏っていた。

3) 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について、出生年別にみた解析を行った結果、

- (1) 岩手県予防医学協会の各種健診で、HBs抗原検査を受診した、447,587人の受診者のうち、10,019人(2.24%)がHBs抗原陽性であった。全体では、男性のHBs抗原陽性率が女性と比べ高い値を示した(男性2.66%(5,246/197,330)、女性1.91%(4,773/250,257))( $p<0.0001$ )。
- (2) 出生年別にHBs抗原陽性率をみると、1915~1920年出生群(3.86%)と1941~1950年出生群(2.66%)にピークが認められた。
- (3) 同各種健診で1986年4月から2009年3月までの間に、HBs抗体検査を受診した219,665人(出生年1911年~1989年)のHBs抗体陽性率は、全体で25.6%であった。HBs抗体陽性率は、出生年1940年までの群では、30%以上の高い値を示したが、1941年以降の出生群ではHBs抗体陽性率は30%を下回り、以後減少を示した。
- (4) HBV母子感染予防が全面実施に移された1986年以降に出生した集団におけるHBVキャリア率は0.04%と極めて低率であることがわかった。また、感染源としてのHBVキャリアの減少に伴い、自然感染により獲得したHBs抗体陽性率も低下し、その頻度はHBV母子感染予防事業開始後の14年間、一貫して減少し続けており、HBV母子感染予防事業が効果的に運用されていることが明らかになった。

4) 青年層における HBs 抗体陽性率及び「HB ワクチン」接種後の HBs 抗体獲得率に関する検討を行うために、下記のパイロット調査を行った。

(1) 広島大学医学科生 299 人、同歯学科生 120 人計 419 人 (2004 年度 2005 年度入学) を対象として、ワクチン接種前後における HBs 抗体陽性率および抗体獲得率をレトロスペクティブに検討した結果、

(i) 対象 419 人中 HBs 抗原陽性率は 0.50% (95%CI: 0.0~1.19%)、HBs 抗体陽性率は、2.24% (同: 0.79~3.69%) であった。HB ワクチン接種後の HBs 抗体獲得率は 83.9% (ITT) であった。

(ii) 今回のプロトコルでは HB ワクチン 2 回接種後に抗体を獲得した場合には、3 回目の接種はしない方式であった。しかし、2 回接種後の HBs 抗体獲得率をみると 37.7% と低く、また、3 回接種後の HBs 抗体価は、明らかに高い値を示したことから、今後、HB ワクチン接種後の経時的な HBs 抗体価の推移を観察し、全 3 回の接種プロトコルへの変更を考慮する必要があると考えられた。

(2) 「HB ワクチン」製剤中の HBs 抗原力価について、混和程度別の検討を行った。すなわち、酵母由来組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (Bimmugen®) 同一ロットを、混和有無別 (開封後そのままの状態、転倒混和 5 回、転倒混和 50 回) の HBs 抗原量を CLIA 法のアーキテクト HBsAg QT® により同時測定し比較した。その結果、

(i) 混和せずに使用した場合、5 回以上混和した製剤 (転倒混和 5 回、転倒混和 50 回) に比べて、HBs 抗原量が低いことが明らかとなった。接種時には、十分な転倒混和が必要であることが定量的に明らかとなった。

### 3. ウイルス肝炎の長期予後の解明

1) 献血を契機に見出された HCV キャリアの長期予後および病態解明に関する検討を行うために、下記の調査を行った。

(1) 広島県赤十字血液センターでは、献血時の検査により HCV 抗体高力価陽性と判定された献血者に対して 1992 年から通知を行い、県内 20 の病院の肝臓専門医への受診を勧奨している。広島県肝炎調査研究会では、1992 年から 2009 年までの肝病態の推移に関する調査を行い対象者 1,021 例 (平均観察期間は 7.13±6.65 年) の解析により、下記の結果が得られた。

(i) 初診時の臨床診断では、529 例 (51.9%) が慢性肝炎、5 例 (0.5%) が肝硬変、3 例が肝がん、1 例が急性肝炎と診断された。

(ii) 初診時の臨床診断により慢性肝炎と診断された 529 例のうち、直ちに治療を開始する必要があると判断されたのは 242 例 (46%) であった。

(iii) 観察期間内の死亡例は 27 例であり、死因が HCC であったのは 11 例 (40%) であった。

(iv) IFN 投与を受けずに HCVRNA の陰性化が認められたのは 4 例であった。

(v) 前回調査時 (2003 年) に治療や経過観察を継続できず診療より脱落していた 692 例中、治療を再開したのは 99 例でそのうち 43 例が IFN 治療を新規導入/再投与をしたことが明らかとなった。

(2) 初診時から 5 年以上経過観察可能であった 505 例について、IFN 治療の有無別の検討を行った結果、

(i) IFN 治療を受けたのは 310 例 (平均観察期間 13.8 年) であり、うち 130 例 (42%) は HCVRNA の消失を認め、30 例は現在投与中である。IFN 治療を受けていないのは 194 例 (同 11.8 年) であった。

2) 高齢者C型肝炎の進行・発癌に関する解析と治療介入の効果についての検討を行った結果、

- (1) IFN無治療1463症例の男女比は660:803と女性が多く、年齢の中央値は65歳(60~88歳)であった。IFN無治療1463例について、累積発癌率は5年13.1%、10年29.9%、15年45.5%、20年55.1%であった。また生存率では、5年92.9%、10年76.6%、15年54.3%、20年37.2%であった。血小板数を高値群(15万/mm<sup>3</sup>以上)・中間値群(10万以上15万/mm<sup>3</sup>未満)・低値群(10万/mm<sup>3</sup>未満)の3群に分けて検討すると、5年発癌率はそれぞれ5.1%、14.2%、32.1%、10年発癌率は14.0%、34.2%、63.4%であった(P<0.0001)。同様に各群の5年生存率は97.9%、95.9%、86.8%、10年生存率は90.7%、78.6%、52.5%であった(P<0.0001)。
- (2) C型肝炎ウイルス陽性的高齢者で、生存に寄与する独立要因を求めると、血小板数(P<0.001)、男性(P<0.001)、高齢(P<0.001)が挙げられた。
- (3) 高齢C型肝炎患者のうち、血小板数は生存期間と有意な相関を示し、低値・中間値群では医療介入による予後改善が望まれた。

3) 肝硬変症および早期肝細胞がん治療の進歩に伴う、肝細胞癌早期発見のための新しいmodality導入の検討を行うために下記の検討を行った。

- (1) サーベイランスによる肝細胞癌早期発見の有用性の検討では、肝細胞癌の患者1,074名を対象とした結果、HCCの特徴については、Group A(大学病院にて定期的なサーベイランス)ではGroup B(他病院にて定期的なサーベイランス)、Group C(有症状による病院受診)に比べて最大腫瘍径は小さく腫瘍個数は少なかった。
- (2) ミラノ基準と治療については、HCC患者1,074例のうち650例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。
- (3) 5年生存率については、Group AではGroup B, Cに比べて優位に生存期間が延長した(Group A: 58%、Group B: 43%、Group C: 23%)。
- (4) 画像診断の進歩が早期肝細胞癌の発見向上につながるかを検討するために、症例を1995年-2000年(前半)までと2001年-2006年(後半)に分けて比較した結果、サーベイランスを行ったGroup A、Group Bでの最大腫瘍径、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ついて、時期別の差はなかった。しかし、根治的治療を受けることができた頻度については、後半のほうが高く、近年では治療予知のある状態で発見されていることが示唆された。しかし、有症状による病院受診であるGroup Cでは時期別の差はなかった。
- (5) 2006年までに用いられていた画像診断装置に比較し、プリモビストMRIやソナゾイド腹部超音波検査の導入は、外来でも簡単に行うことができることから、より早期の肝細胞癌結節の検出に有用な役割を果たすことが示唆された。

4) 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)について検討を行った結果、

- (1) 発癌に関与する因子に関する多変量解析を用いた解析を行い、B型慢性肝疾患では血小板、 $\gamma$  GTP、HBVDNA量、AFP、核酸アナログを使用の有無が、発癌に関与する因子として選択された。一方、C型慢性肝疾患では、性、

血小板、 $\gamma$  GTP、CHE、AFP、インターフェロン治療の有無とその効果が発癌に関与する因子として選択された。

- (2) 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

#### 4. 肝炎ウイルス感染の分子・ウイルス学的、感染論的研究

- 1) NATにより補足されたHBVDNA陽性およびHCVRNA陽性検体数から推定した都道府県別のHBV、HCV感染のリスクについて検討した結果、

- (1) 各都道府県の採血本数(平成18年)10万本あたりの感染初期例発生件数は、HBVについては、東京都(採血本数10万本あたり20~24)、神奈川県、大阪府、兵庫県、福岡県といった都市部と中国、四国、九州の一部で頻度が高く、特に九州地域では長崎県、沖縄県以外の県で高い傾向にあった。
- (2) また、HCVについては、採血本数10万本あたり5以上で栃木県が最も頻度が高かったが、次いで愛知県、滋賀県、広島県、福岡県、大分県と明確な地域性が認められなかった。
- (3) また、現在HBVの感染で問題となっている欧米型の遺伝子型Aの新規初期頻度を同様に算出すると、東京都が採血本数10万本あたり5以上で一番高かった。次いで10万本あたり4~5の大阪府・沖縄県・静岡県が続き、同3~4の神奈川県・愛知県・千葉県で頻度が高かった。

- 2) HCIG候補の有用性の検討では、これまで

HCVenv抗体高力価陽性者(その全例はHCVキャリア)由来のプール血漿を界面活性剤と還元剤により、HCVの不活化処理(SD処理)を行った後に作製した、ガンマグロブリン分画(HCIG候補)では、HCVの感染力は失われていたこと。また、*in vitro*において、このHCIG候補と接種材料を中和させた場合、感染阻止能が認められたこと、しかし、*in vivo*において、接種材料P-7(genotype 2a)に対する中和活性は必ずしも十分なものではないことを明らかにしてきた。

- (1) 今年度は、pseudo virusesを用いた*in vitro*での感染実験により、このHCIG候補には、感染増殖/virus活性の抑制能が認められ、特にgenotype 1bに対する感染阻止能がある可能性が示唆された。今後、genotype 1bの接種材料を用いた実験により、感染阻止能の確認が期待できることが示唆された。

#### 5. 肝炎診療に関する情報収集・提供システムの構築

- 1) 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では、国立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。1999年4月から2002年5月までの急性肝炎症例の情報をまとめ、感染研発行の感染症発生動向調査週報において発表した。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。

## 研究組織

### 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

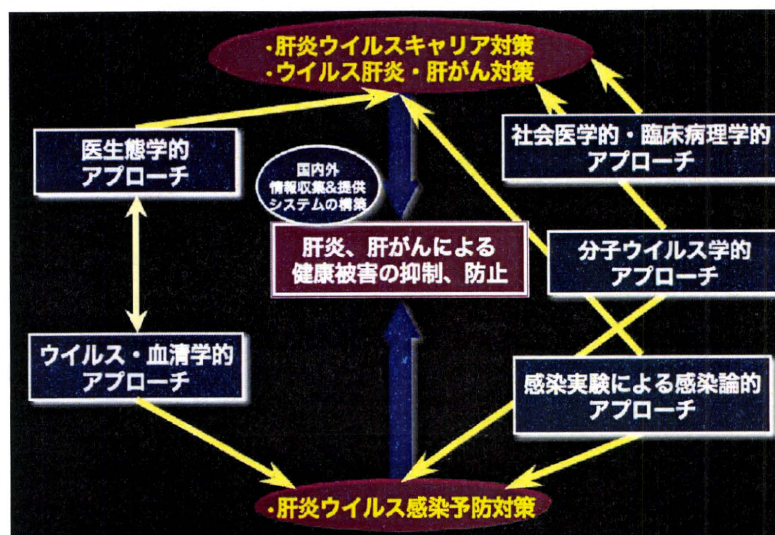
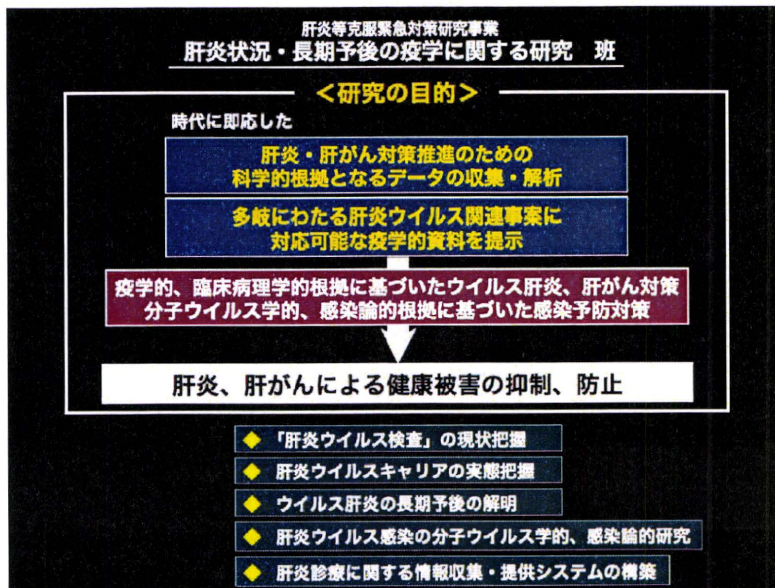
### 研究分担者

|       |                      |       |
|-------|----------------------|-------|
| 小山 富子 | 岩手県予防医学協会 医療技術部      | 部長    |
| 日野 啓輔 | 川崎医科大学 内科学 (肝胆臓)     | 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 | 非常勤講師 |
| 池田 健次 | 虎の門病院 消化器科           | 部長    |
| 鳥村 拓司 | 久留米大学 医学部内科学         | 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 茨城医療センター 消化器内科 | 教授    |
| 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    |
| 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 | 広島県赤十字血液センター          | 部長    |
| 田中 靖人 | 名古屋市立大学大学院 ウイルス学      | 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      | 講師    |
| 吉澤 浩司 | 広島大学                  | 名誉教授  |

図.研究班の概要  
2009年度



## 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  
(「肝炎ウイルス検査」「肝炎診療ネットワーク」の現状把握と問題点の提示)
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。すなわち、

- i. 医生態学的アプローチ
- ii. ウイルス・血清学的アプローチ
- iii. 社会医学的・臨床病理学的アプローチ
- iv. 分子ウイルス学的アプローチ
- v. 感染実験による感染論的アプローチである。

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。

以下、上記A. に示した1~5の5つの課題別研究項目ごとに「研究方法」を記載する。

### 1. 「肝炎ウイルス検査」の現状把握(「肝炎ウイルス検査」「肝炎診療ネットワーク」の現状把握と問題点の提示)

#### 1) 「HCVキャリアを見出すための検査手順」の妥当性の検証と今後の展開について

2003年4月から検査手順が一部変更されたC型肝炎ウイルス検診のスクリーニング検査法の妥当性について検証を行うため、

2007年4月から2009年3月の期間の住民健康診査または1日人間ドックまたは職域検診においてHCV検診を受診した46,889人を対象とした。

HCV抗体の測定はAXSYM HCV・ダイナパック<sup>®</sup>(アボット株式会社製)により、HCV抗原の測定はオーソ HCV抗原 ELISA テスト(オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製)を用いた。

また、核酸増幅検査(NAT)によるHCV-RNA定性検査は、コバスアンプリコア HCVv.2.0(ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製)を用いた。

#### 2) 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査(岩手県、石川県、岡山県)

本年度は研究分担者の属する地域から自治体における調査協力の同意が得られた岩手県、石川県、岡山県の3県において、肝炎ウイルス検診受診後に、「陽性」と判定されたキャリアを対象とした調査を行った。岩手県は平成20年度の検診、岡山県は平成19年度と平成20年度の12月までの検診、石川県は平成14年度から平成20年度までの検診を対象とした。

調査方法は、肝炎ウイルス陽性者が検診を受けた施設(保健所あるいは自治体から委託を受けた医療機関)からアンケート調査用紙を送付し、郵送による無記名式調査を行った。調査票の返送をもって同意と見なした。調査票はすべて連結不可能匿名化であり、川崎医科大学で解析した。

調査内容は、以下の通りであった。

- ① B型肝炎ウイルス(HBV)かC型肝炎ウイルス(HCV)か。
- ② 性別と年齢。
- ③ 通知を受けて病院・医院を受診したか否か。
- ④ 受診していない場合はその理由。
- ⑤ 受診した場合は受診先が肝臓専門医か否か。
- ⑥ 受診先はかかりつけ医か専門医療機関か
- ⑦ 受診先での診断名。
- ⑧ 現在も通院を継続しているか否か。
- ⑨ 通院を止めた場合はその理由。
- ⑩ 通院を継続している場合は現在受けている治療内容。
- ⑪ 一度もインターフェロン治療を受けていない場合はその理由



### 3) 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査（広島県）

公費助成により平成14年度から21年度に実施された肝炎ウイルス検診で陽性と判定されたB型陽性者、C型陽性者を対象として、検査結果通知後の動向を把握する目的で市町の担当者が調査を行った。広島県23市町のうち17市町が協力し、現時点で集計が可能であった12市町について検討を行った。

対象者は、12市町が把握できたB型陽性者709人と、C型陽性者630人であった。

### 4) 茨城県における肝炎対策事業の現況-職域健診と住民基本健診の比較と肝炎治療対策事業から-

平成14～19年に住民基本健診にてHCV検査を受診した159,499人（男性55,200人、女性104,299人）と、平成16～20年度に霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにて健康診断を受診した30,850人（男性4,616人、女性3,732人）のうち、HCV抗体検査を受けた8,393人（男性4,616人、女性3,732人）を対象とした。住民基本健診受診者は、最終的にHCVキャリアと判定されている（HCVコア蛋白抗原検査、NAT検査）。

また、健診検査項目内から血清AST値と血清ALT値を用いて、肝機能とHCV抗体陽性率との関係について検討した。

### 5) 石川県における肝炎ウイルスキャリアの現状解析と診療ネットワーク構築

石川県肝炎協議会を通じて、検診方法・肝疾患診療体制を継続検討している。石川県では精密検査依頼書の県下統一、精密検査手引きの作成、全症例に対する事例検討会を行い、検診精度の向上に成果を上げており、本年度は5年間の肝炎ウイルス検診データ・インターフェロン補助制度データより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。

また、検診後の医療機関受診状況について、広島県、岡山県、岩手県と同様のアンケート調査を行った。

### 6) 岩手県における肝炎検診と肝疾患診療ネットワークの現状と今後の課題

岩手県では、県内全市町村が行う節目、節目外検診あるいは個別検診を岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法でHBV、HCVキャリアを診断し検査結果を受診者に通知している。また、検診で発見されたHBV、HCVキャリアの実態を検討するために、HBVキャリアに対しては平成14年から平成18年10月まで、HCVキャリアに対しては平成8年4月から平成18年10月まで医療機関へのアンケートによる追跡調査を年1回行ってきた。

調査項目は通院状況、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未投与理由などであり、これらの項目について検討を行った。

## 2. 肝炎ウイルスキャリアの実態把握

### 1) 肝がん死亡の地理的分布

1971年から2005年の35年間の死亡票と1970年から2005年の8年次の国勢調査人口を資料として、1971年から5年毎に7つの期間に区分し、各々の期間別に、肝がんの全国の性別・年齢階級別死亡率（5歳階級、5年平均）を基準死亡率とした性別・市区町村別SMRを算出した。次に、SMRの平均値、分散をもとにモーメント法によりBayes推定量を算出し、このSMRのBayes推定量（以下SMRベイズ推定量という）を60未満、60-80、80-120、120-140、140以上の5段階に区分し、それぞれを青、緑、黄、橙、赤として、全国地図（市町村別）および都道府県地図（市町村別）を作成した。

### 2) 初回献血者集団および節目検診受診者集団における出生年別キャリア率をもとに推計したHCV、HBVキャリア数

2005年国勢調査人口（全国8地域別5歳刻みの年齢別人口）、および下記に示す年齢階級別HCV、HBVキャリア率を元にキャリア数を算出した。

#### 【HCV キャリア率：5歳刻み】

5歳から19歳のHCVキャリア率（2005年時点の年齢換算：5歳刻み）については、岩手県若年年齢層集団の集計資料（2009年度報告）を元にした。また、5歳未満のHCVキャリア率は、5-9歳と同程度と見なした。

20歳から39歳のHCVキャリア率（同5歳刻み）については、全国の血液センターにおける2001年1月～2006年12月の全献血者から抽出された初回献血者3,748,422人の集計資料を元に、全国8地域別年齢階級別HCV抗体陽性率を算出し用いた。（HCV抗体陽性率に0.7を乗じた値をHCVキャリア率とした）。

40歳から74歳のHCVキャリア率（同5歳刻み）については、2002年度から2006年度末に全国47都道府県で実施された節目検診受診者6,204,968人の集計資料を元に、全国8地域別年齢階級別HCVキャリア率を算出し用いた。

75歳以上のHCVキャリア率については、全国8地域別5歳刻みのHCVキャリア率（50-54、55-59、60-64、65-69、70-74：計5ポイント）を元に、指数関数モデルの当てはめにより75-79、80-84、85歳以上の3ポイントを推計し、該当年齢のキャリア率とした。

#### 【HBV キャリア率：5歳刻み】

0歳から74歳のHBVキャリア率（2005年時点の年齢換算：5歳刻み）については、HCVキャリア率の算出の際に用いた同じ集団におけるHBs抗原陽性率をHBVキャリア率とした。75歳以上のHBVキャリア率は、70-74歳における値と同じとみなした。

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

住民健診または1日人間ドックまたは職場健診においてHBs抗原検査を受診した出生年1915年～1978年の受診者合計447,587人について、出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。同様にHBs抗体検査を受診した出生年1911年～1989年の受診者合計219,665人について、出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。また、HCV検査を受診した出生年1923年～1978年の受診

者合計321,539人について、出生年別にそれぞれのキャリア率を算出した。

また、HBV母子感染予防実施前・後に出生した年齢集団（1978～1999年度出生群）については、小学校1年生、又は4年生時の採血検体について、HBs抗原・抗体検査、HCV抗体検査を行った。

### 4) 青年層におけるHBs抗体陽性率及び「HBワクチン」接種後のHBs抗体獲得率に関するパイロット調査

臨床研修を行う医歯学生対象にHBVワクチン接種を行っている広島大学の2004年度及び2005年度入学の医学科生299人と同歯学科生120人計419人を対象として、ワクチン接種前後におけるHBs抗体陽性率および抗体獲得率をレトロスペクティブに調査を行った。

また、「HBワクチン」製剤中のHBs抗原力価について、混和程度別の検討を行った。すなわち、酵母由来組換え沈降B型肝炎ワクチン(Bimmugen®)同一ロット5本を対象とし、混和しない場合と十分混和した場合（開封後そのままの状態、転倒混和5回、転倒混和50回）のHBs抗原量をCLIA法のアーキテクトHBsAg QT®により同時測定し、比較した。

## 3. ウイルス肝炎の長期予後の解明

### 1) 献血を契機に見出されたHCVキャリアの長期予後、病態解明に関する追跡調査

広島県赤十字血液センターでは、1991年8月から、献血時の検査に於いて見つかったHCVキャリアに対して通知を行い、以後の献血の辞退への協力をお願いと共に、県内の肝臓専門医への受診をすすめてきた。同センター、広島県、広島大学からなる広島県肝炎調査研究会では、献血を契機に見出されたHCVキャリアの病態や経年推移を明らかにすることを目的にHCVキャリア1,019例を対象とした前向き調査を行い報告してきた。

本年度は8年ぶりに調査を再開し、HCVキャリア1,021例を対象として2009年時点における肝病態の推移、転帰について解析を

行った。

## 2) 高齢者 C 型肝炎の進行・発癌に関する解析と治療介入の効果

C 型慢性肝炎患者の高齢化が進み、高齢者での肝癌発癌率が高い傾向があることから、有効な治療介入が急務である。本年度は、どのような症例が発癌率が高く、生存率が不良であるかを長期経過観察症例から検討した。

1974 年より 2004 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 C 型慢性肝炎・肝硬変と診断された連続症例 7235 例のうち、6 ヶ月以上経過観察が行えた 60 歳以上の 1,917 例とした。初診時に肝細胞癌を合併している症例は除外した。

検討 1,917 症例中腹腔鏡または肝生検による病理学的検査を行った症例は 636 例で、残る 1281 例は血液検査・腹部超音波検査などの臨床診断によった。また、1,917 症例中インターフェロン治療を受けたのは 454 例あり、治療を受けなかった 1463 例について高齢 C 型慢性肝炎患者の自然歴（累積発癌率・生存率）を検討した。

## 3) 肝硬変症および早期肝細胞がん治療の進歩に伴う、幹細胞癌早期発見のための新しい modality 導入の検討

肝細胞癌の根治的治療の成績は飛躍的に向上し、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ている。肝細胞癌の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、また、近年の画像診断装置の進歩がより早期肝細胞癌の診断に寄与しているかを検討を行った。

サーベイランスによる肝細胞癌早期発見の有用性の検討では、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。同大学病院にて定期的なサーベイランスにより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により診断された 544 例を Group B、有症状による病院受診により診断された 319 例を Group C とし、比較検討を行った。

肝細胞癌早期発見のためのスクリーニン

グとしての有用性の検討では、2008 年 2 月から 2009 年 7 月までにプリモビスト MRI を施行後、狙撃針生検を行い確定診断をした 68 例（103 結節）の検討を行った。また、2007 年 10 月から 2009 年 2 月までに久留米大学病院へ入院した肝細胞癌患者 94 例（148 結節）を対象としソナゾイド超音波検査についての検討を行った。

## 4) 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）

早期肝細胞がん発見のための画像による経過観察は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る。

そこで、1995 年 9 月から 2004 年 8 月まで（10 年間）に大垣市民病院にて経験した HBV キャリア 1,871 例のうち、4 条件（HBs 抗原 6 ヶ月以上陽性、経過観察 3 年以上、発癌は経過観察開始後 3 年以降、年に 2 回以上の採血と画像診断）を満たす 263 例と、また、HCV キャリア 4,620 例のうち 4 条件（HCV RNA 6 ヶ月以上陽性、経過観察 3 年以上、発癌は経過観察開始後 3 年以降、年に 2 回以上の採血と画像診断）を満たす 1,184 例を対象として、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、変動の大きい生化学値、腫瘍マーカー値は時点毎の数値から「積分平均値」を計算して検討に用いた。

また、腫瘍マーカー（AFP： $\alpha$ -fetoprotein）の発癌予知における有用性について発癌例と非発癌例における相違を検討した。

## 4. 肝炎ウイルス感染の分子・ウイルス学的、感染論的研究

### 1) NAT により補足された HBVDNA 陽性および HCV RNA 陽性検体数から推定した都道府県別の HBV, HCV 感染のリスクについて

日本赤十字社では、HBV、HCV、HIV-1 を対象とした核酸増幅検査（NAT）を 1999 年から輸血用血液のスクリーニング検査に導入し、輸血用血液の安全性は飛躍的に高まっている。同時に、NAT で検出された検体の精査により、感染リスクの推定が可能となっ

ている。今年度は HBc 抗体陰性・HBV-DNA 陽性や HCV 抗体陰性・HCV-RNA 陽性などの感染初期例の地域別発生状況を把握するための検討を行った。1999年7月から2009年12月までの総検査本数53,413,321中、HBV-DNA陽性であった982、HCV-RNA陽性であった119を対象とした。また、HBV-DNA陽性のうちHBc抗体がEIA法で陰性の751を対象として、各都道府県の採血本数（平成18年）10万本あたりの陽性件数を計算した。

## 2) HCIG 候補の有用性の検討

これまで2年間に行った実験研究により  
(1) HCVenv 抗体高力価陽性者（その全例はHCVキャリア）由来のプール血漿を界面活性剤と還元剤により、HCVの不活化処理（SD処理）を行った後に作製した、ガンマグロブリン分画（HCIG候補）では、HCVの感染力は失われていたこと、また、(2) *in vitro*において、このHCIG候補と接種材料を中和させた場合、感染阻止能が認められた。In vivoにおいて、接種材料P-7（genotype 2a）に対する中和活性は必ずしも十分なものではなかったことを明らかにした。

今年度は pseudo viruses を用いた *in vitro* での感染実験を行い、感染増殖/virus 活性の抑制能について検討を行った。

## 5. 肝炎診療に関する情報収集・提供システムの構築

### 1) 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

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、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発信はほとんどない。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に開設したホームページにおいて、届け出のあった急性肝炎症例のデータベース情報および、当研究班で得られた疫学情報等を含めて、肝炎診療に関する情報収集、および情報提供をめざしている。