

200933009B (1/3)

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

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 吉澤 浩司 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

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 吉澤 浩司 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

吉澤 浩司	(広島大学大学院 疫学・疾病制御学 広島大学)	教授) 名誉教授
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

柚木 久雄	日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
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

菅野 雅元	広島大学大学院 免疫学	教授
丸山 功	フェニックスバイオ研究部	研究員
佐田 通夫	久留米大学 第二内科	教授
宮川 侑三	(財)宮川庚子記念研究財団	専務理事
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

肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究
班構成

研究代表者

吉澤	浩司	(広島大学大学院 疫学・疾病制御学 広島大学)	教授 名誉教授
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

柚木	久雄	日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
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

菅野	雅元	広島大学大学院 免疫学	教授
丸山	功	フェニックスバイオ研究部	研究員
佐田	通夫	久留米大学 第二内科	教授
宮川	侑三	(財)宮川庚子記念研究財団	専務理事
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

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
吉澤 浩司 田中 純子	

(資 料) 研究分担者

柚木 久雄	1
日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
小山 富子	5
岩手県予防医学協会 医療技術部	部長
日野 啓輔	17
川崎医科大学 内科学（肝胆脾）	教授
三浦 宜彦	21
埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学	教授
阿部 弘一	27
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	45
虎の門病院 消化器科	部長
鳥村 拓司	59
久留米大学 医学部内科学	准教授
相崎 英樹	71
国立感染症研究所 ウイルス第二部	主任研究員
酒井 明人	77
金沢大学附属病院 光学医療診療部	准教授
田中 純子	87
広島大学大学院 疫学・疾病制御学	教授

(資料) 研究協力者

松崎 靖司	191
東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科	教授
熊田 卓	205
大垣市民病院 消化器内科	部長
内田 茂治	219
日赤 中央血液研究所 核酸増幅検査部	部長
田中 靖人	225
名古屋市立大学大学院 ウイルス学	教授

以下、Ⅱ、Ⅲは、平成19～21年度研究成果【別冊】に集録した。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表 【書籍】【雑誌】

Ⅲ. 研究成果の刊行物 【書籍】【雑誌】

1. 総合研究報告

研究代表者 吉澤浩司 (平成19年度)

田中純子 (平成20、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 吉澤 浩司 広島大学 名誉教授
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た。3年間にわたって、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ったところ、検査手順は適切に機能していることが立証されたが、その後の検討により下記の2点について問題点が提示された。すなわち、

インターフェロン治療直後の検体が検査手順に従って検査された場合、HCV抗体高力価群でHCV-RNA陰性となる場合がある。従って、判定理由③の場合においても、「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。

NAT検査に必要な血清量の増加に伴い、検査手順の再検証を行ったところ、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結果が得られたことから、検査手順の再検討を行う必要がある。

2) 肝炎対策事業の進捗状況と「肝炎ウイルス 検査」の現状把握では、下記の課題・問題点を提示した。

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、地域により肝炎対策事業の進捗状況に差が認められ、プロトタイプを示す必要がある（H19-H20年度）。

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。

肝炎ウイルス検査の普及のためには、性別年代別の対応（50歳代男性：検査の必要性についての普及、40歳以上の女性：検査の機会の拡大）が必要である。

検査後の医療機関受診率および肝臓専門医受診率は、節目検診・節目外検診当時の全国調査に比べて上昇している。

HBVキャリアはHCVキャリアに比べて通院継続率が低いことからフォローが不十分な傾向が認められた。

IFN治療を受けていない理由の中に、本人の意思だけでなく、医師の判断や説

明が影響していることが明らかになった。

医療機関初診時と最終受診時の診断の推移については、HBVキャリアではほとんど病態の変動は認められなかったが、HCVキャリアでは、改善例より進行例が明らかに多く認められた。

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から、肝がん死亡の経年推移を期間別、都道府県別にみると、地域ごとの特性が認められた。従って、地域ごとの肝がん死亡の推移を疫学的資料として考慮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) 大規模集団における出生年別肝炎ウイルスキャリア率の検討では、初回献血者集団と肝炎ウイルス検診受診者を対象として解析した結果、HBVキャリア率はいわゆる団塊の世代を中心とする50歳～60歳で、HCVキャリア率は高年齢層で高い値を示すことが改めて明らかとなった。

感染源としてのHBVキャリア率の減少に伴い、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。

3) 大規模集団における出生年別肝炎ウイルスキャリア率を用いたHCV、HBVキャリア数の推計の検討を行い、(患者として通院入院しているキャリアを除く)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)と提示した。国勢調査人口(2005年時点)によると、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%となる事を示した(H20-H21年度)。

4) 「HBワクチン」接種後のHBs抗体獲得率に関する検討では、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回の接種プロトコールをさらに推奨する必要がある。また、「HBワクチン」酵母由来組換え沈降B型肝炎ワクチン(Bimmugen®)製剤を用いた接種の際には、十分な転倒混和が必要である。

3. ウイルス肝炎の長期予後の解明

1) HCVキャリアの長期予後および病態解明に関する検討により、自覚症状がないまま、献血により見出されたHCVキャリアの初診時の臨床診断では、約6割が慢性肝炎以上の肝病態の進展があること。抗ウイルス治療を受けず、HCV RNAが陰性化した症例の存在が認められること。観察期間内の死亡例のうちHCCに因るものは40%であることを示した。

2) B型慢性肝炎の長期予後および病態解明に関する検討により、B型慢性肝炎例のうち、特に50歳以上の男性では重点的に抗ウイルス療法を行い、病期の進展抑制、肝発がん抑制に努める必要があること。抗ウイルス治療は病態の進行をさまざまな程度に抑制すること。を提示した。

3) 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を検討し、高齢C型肝炎患者では、血小板数は生存期間と有意な相関を示すため、低値・中間値群では医療介入による予後改善が望まれる。

4) 肝細胞癌早期発見のためのサーベイランスの検討を行い、肝細胞癌早期発見のためのサーベイランスには、専門病院による経過観察が重要であること。2000年以後のサー

ベイルランスでは、2000年以前と比べ、治療予知のある状態で発見されていることを示した。

- 5) 肝細胞癌発生の予知に関してウイルス肝炎の腫瘍マーカーの変動からみた検討により、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。

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) 核酸増幅検査 (NAT) により補足された献血者の血清を対象とした解析から、下記の3点を示した。

HBV ジェノタイプ A 陽性例は、全HBV DNA 陽性例の20%強を占めていること。HBV ジェノタイプ A は20～30歳代の男性を中心に見出されること。地理的には、都市部を中心に拡散し始めていること。

HCV-RNA の遺伝子型分析により、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、10～20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が示唆された。

NAT 陽性本数から推定した感染リスクから、HBV新規感染の発生は、都市部と中四国の一部で頻度が高いこと。HCV新規感染の発生には、明確な地域性が認められなかったこと。欧米型の遺伝子型 A のHBV新規感染の発生は、東京・大阪など都市部で高いこと、等を示し、近未来のわが国の感染予防対策のための基礎資料を提供した。

- 2) 病院にて補足されたHBV感染例を対象とした解析から、HBV感染例の中に占めるHBVのジェノタイプ A の占める比率の推移は、2001年1.7%(10/598)から、2006年3.6%(26/714)に増加した。

- 3) 高感度の検出系 (ALSI-HBsAg) の有用性の検討により、

HBc抗体のみが検出される症例の解析、強力な免疫抑制を伴う治療を実施している症例のHBV感染のreactivationのモニタリングに活用可能となること。

急性B型感染の初期動態を正確に把握できるが、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た。を示した。

- 4) HCIG候補の有用性の検討では、HCIG候補は、genotype 2aに対する中和活性は必ずしも十分なものではないが、pseudo virusesを用いたin vitroでの感染実験により、感染増殖/virus活性の抑制能が認められ、さらにgenotype 1bに対する感染阻止能がある可能性が示唆された。

5. 肝炎診療に関する情報収集・提供システムの構築では、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発表した。HPを整備した。

研究組織

研究代表者

(平成19年度)

吉澤 浩司

(広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授)

広島大学

名誉教授

(平成21、22年度)

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

柚木 久雄

日赤中央血液研究所 核酸増幅検査部 部長

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

菅野 雅元

広島大学大学院 免疫学 教授

丸山 功

フェニックスバイオ研究部 研究員

佐田 通夫

久留米大学 第二内科 教授

宮川 侑三

(財)宮川庚子記念研究財団 専務理事

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

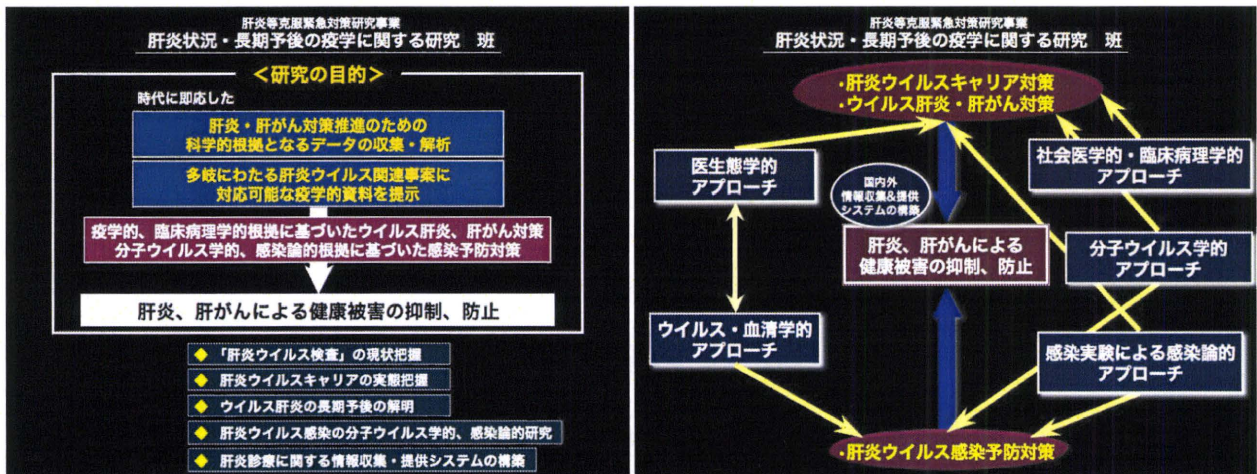
高橋 和明

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

図・研究班の概要



A. 研究目的

次の5つの項目を柱とした調査・研究を実施した。

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)
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

これらの成果を通じて、

国民の健康・保健上、重要かつ緊急の課題である、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、提示することを最終の目的とした。

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。

研究班の研究代表者は、1年目は吉澤、2-3年目は田中が担当した。また、3年間わたって、表(研究組織)に示した研究分担者9名と、研究代表者が別途協力を依頼した13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、A.研究目的に示した5つの課題別研究項目ごとに「研究方法」「結果と考察」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

- (1) 2003年4月～2007年3月までに岩手県において基本健康診査、1日人間ドック、職域検診受診時にHCV検査を受けた、計180,520人を対象として、HCV抗体中～低力価群におけるHCVコア抗原、HCV RNAの検出によるHCVキャリアの発見率について検証した。
- (2) 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。大分市医師会立アルメイダ病院で行っている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、ともにコバスアンプリコア HCVv.2.0を用いた。

- (3) 岩手県において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った。

HCV抗体の測定はAXSYM HCV・ダイナパックー(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) 肝炎対策事業の進捗状況と「肝炎ウイルス検査」の現状把握

- (1) 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、10項目について郵送調査を行い、集計した。
- (2) 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を調査し報告した。
 - (3) 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、協力の得られた広島県の事業所（2000人規模）の定期健診実施時（4日間）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。
 - (4) 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。
 - (5) 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-では、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。
 - (6) 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査では、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。
 - (7) 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査（広島県）では、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。
 - (8) 職域健診と住民基本健診の比較では、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人のうち、HCV抗体検査を受けた8,393人を対象とした。
 - (9) 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では、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。
 - (10) 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では、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行っている調査成績を検討した。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月まで行った。

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

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（市町村別）および都道府県（市町村別）別に示した。

2) 大規模集団における出生年別肝炎ウイルスキャリア率の検討

- (1) 全国の日赤血液センターにおける初回献血者集団（2001年1月-2006年12月分、計3,748,422人）を対象として、出生年別（2005年時点における年齢別）にみたHCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率を算出し、前回の調査結果（1995年1月-2000年12月に献血した初回献血者、計3,485,648人分の解析結果）と対比した。また、肝炎ウイルス検診受診者（2002年4月から2007年3月までのHBV検査受診者、計8,704,587人、HCV検査受診者、計8,634,509人）を対象として、出生年別にみたHBVキャリア率、HCVキャリア率を算出し、初回献血者を対象として解析した結果と対比した。
- (2) 初回献血者集団および肝炎ウイルス検診受診者集団の成績を用いて、2005年時点における出生年別Ⅷ地域別キャリア率を提示した。また、HCVキャリア率については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仮定した。
- (3) 岩手県予防医学協会における住民健診ま

たは1日人間ドックまたは職域健診において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、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。

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。

3) 大規模集団における出生年別肝炎ウイルスキャリア率を用いたHCV、HBVキャリア数の推計の検討

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と、2005年国勢調査人口（全国8地域別5歳刻みの年齢別人口）をもとに年齢階級別地域別HCV、HBVキャリア数を算出した。

4) 「HBワクチン」接種後のHBs抗体獲得率に関する検討

臨床研修前にHBVワクチン接種を行っている広島大学の2004年度及び2005年度入学の医歯学科生計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」酵母由来組換え沈降B型肝炎ワクチン(Bimmugen®)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。HBs抗原量はCLIA法のアーキテクトHBsAg QT®により同時測定した。

3. ウイルス肝炎の長期予後の解明

1) HCVキャリアの長期予後および病態解明に関する検討

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1,021例を対象として前向き調査を再開し、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) B型慢性肝炎の長期予後および病態解明に関する検討

- (1) 腹腔鏡肝生検にて確定診断したB型慢性肝炎、肝硬変例のうち、1年以上（平均7.6年）経過観察が可能であった465例を対象として自然経過、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た。
- (2) 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。

3) 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

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ヶ月以上の経過観察が可能であった60歳以上の1,917例を対象とした。初診時に肝細胞癌を合併している症例は除外した。

また、インターフェロン治療を受けなかった1463例について高齢C型慢性肝疾患の自然歴（累積発癌率・生存率）を検討した。

4) 肝細胞癌早期発見のためのサーベイランスの検討

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

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。

5) 肝細胞癌発生の予知に関してウイルス肝炎の腫瘍マーカーの変動からみた検討

- (1) 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、検討をした。
- (2) 1995年9月から2004年8月まで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、HCVキャリア4,620例のうち4条件（HCV RNA6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、「積分平均値」を検討に用いた。また、腫瘍マーカー（AFP： α -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) 核酸増幅検査（NAT）により補足された献血者の血清を対象とした解析

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。

- (1) NATで検出されたHBV DNA795例の献血者の血清を対象として、年齢別にみたHBV DNA陽性数、年齢、地域別にみたHBV ジェノタイプAの分布状況を調査した。
- (2) 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った。
- (3) 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982本、HCV-RNA陽性119本を対象とした。また、HBV-DNA陽性のうちHBc抗体がEIA法で陰性の751本を対象として、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) 病院にて補足されたHBV感染例を対象とした解析

2005年から2006年にかけて全国から収集したHBV感染例を対象としてHBVのジェノタイプを分析し、2001年の時点における調査結果(既報告分)と対比した。

3) 高感度の検出系(ALSI-HBsAg)の有用性の検討

- (1) HBV感染の経過を追った一連の血清を対象としてHBs抗原の再測定を行い、既存のデータとの対比からHBV感染の経過に伴うHBV DNA、HBs抗原の消長とその特性を再検証した。
- (2) 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。

4) HCIG候補の有用性の検討

- (1) ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験を行い、HCVのエンベロープに対する抗体(HCVenv抗体)高力価陽性のプール血漿を原料として調製したガンマ

グロブリン分画のHCV感染阻止能(中和活性)の有無を検証した。

- (2) 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

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。

C. 結果と考察

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

- (1) 検査手順は適切に機能していることが立証された (H19)。
- (2) 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、交差測定した結果、数名の乖離が認められた。これは、HCV 抗体高力価かつ HCV-RNA 陰性の検体により生じたものであった。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く、「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 (H20)。
- (3) 2003 年に変更された検査手順の妥当性の検討を行ったところ、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) 肝炎対策事業の進捗状況と「肝炎ウイルス検査」の現状把握

- (1) 肝炎対策事業の進捗状況に関する全国調査により、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 (H20)。
- (2) 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から、(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 治療の推進が必要があること (岩手)。(7) HBV キャリアおよび HCV キャリアに対してパンフレット、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 (H19-H20)。

- (3) 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 (H20)。

- (4) 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 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 (H20)。

- (5) 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、回収率は高い値を示したものの、判明したキャリア数が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、献血集団あるいは、公費助成により実施された節目検診などの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 (H20)。

- (6) 肝炎ウイルス検診で判明した陽性者の追跡調査 (岩手県、石川県、岡山県) (B 型陽性者 337 人、C 型陽性者 478 人) の結果、医療機関受診率 (B 型 90.5%、C 型 92.5%) および肝臓専門医受診率 (同 58.7%、同 76.2%) 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。
- また、医療機関での診断は B 型陽性者では、臨床症状がほぼないものが約 8 割であったが、C 型陽性者では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。疾患の病態の差はあるものの B 型 (通院継続中: 62.3%) は C 型 (同 80%) に比べてフォローが不十分な傾向が認められた。担当医から「通院し

なくてよいと言われた」が通院中止の理由としてあげられ今後の課題のひとつと考えられた。さらに、C 型陽性者の 34.3% が IFN 治療を受けていたが、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。

- (7) 肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査 (広島県) (12 市において回答が得られた、B 型陽性者 440 人 (把握数の 62.1%)、C 型陽性者 439 人 (同 69.7%)) の結果、医療機関受診率は、C 型陽性者が高かった (B 型 77%、C 型 93%)。一度は受診したことがある C 型陽性者のうち、25% が IFN 治療を受けていたが、IFN 治療の有無にかかわらず 83% が現在医療機関に受診中であった。専門医療機関に受診している割合は、IFN 治療を受けているものは 86%、IFN 治療を受けていないものは 34% であった。また、IFN 治療を受けていないものの約 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。
- (8) 職域健診と住民基本健診の比較を行った結果 (茨城県)、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、等の問題点が挙げられた。
- (9) 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状況では (石川県)、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。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。「現在通院をやめている」のは B 型陽性者 35%、C 型陽性者 17% であり、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。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。IFN 治療費補助制度認定数を地域別にみると、ほぼ各地域の石川県人口比と一致していたが、IFN 施行状況では特に低い市町/地域があった。

- (10) 肝炎検診と肝疾患診療ネットワークの現状 (岩手県) について、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、医療機関受診率は、HBV キャリアは高く (82.4%)、HCV キャリアでは、検診前に比べて徐々に向上した (H14 年以前: 52.3%、H14-15: 67.6%、H16-18: 69.4%)。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%) であった。医療機関初診時と最終受診時の診断の推移については、HBV キャリアでは (173 例)、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 (766 例)、改善例より明らかに進行例 (150 例、19.6%) が多く認められた。

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

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 (市町村別) および都道府県地図 (市町村別) で示した。

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。

また、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。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) 大規模集団における出生年別肝炎ウイルスキャリア率の検討

- (1) 初回献血者集団と肝炎ウイルス検診受診者を対象として解析した結果、HBV キャリア率はいわゆる団塊の世代を中心とする 50 歳～60 歳で、また HCV キャリア率は高年齢層で高い値を示すことが改めて明らかとなった (H19-H21)
- (2) 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。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。
- (3) 岩手県防医学協会の各種健診のデータをもとに、検討した結果、男性の HBs 抗原陽性率が女性と比べ高い値を示した。出生年別検討では、1915～1920 年出生群と 1941～1950 年出生群に HBs 抗原陽性率の高いピークが認められた。

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。

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 (H19-21)。

3) 大規模集団における出生年別肝炎ウイルスキャリア率を用いた HCV、HBV キャリア数の推計の検討

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