

図2 肝炎ウイルス検診—節目・節目外検診別の受診者数

表 肝炎ウイルス検診—節目、節目外検診により見出されたHBV・HCVキャリア数

HBV	節目・節目外検診合計		節目検診		節目外検診	
	受診者数	HBV キャリア数(%)	受診者数	HBV キャリア数(%)	受診者数	HBV キャリア数(%)
2002	1,923,113	24,430(1.3)	1,291,195	15,239(1.2)	631,918	9,191(1.5)
2003	1,849,125	22,520(1.2)	1,382,663	15,842(1.1)	466,462	6,678(1.4)
2004	1,635,934	18,754(1.1)	1,279,704	13,950(1.1)	356,230	4,804(1.3)
2005	1,546,823	17,130(1.1)	1,205,423	12,735(1.1)	341,400	4,395(1.3)
2006	1,749,592	18,149(1.0)	1,145,291	11,742(1.0)	604,301	6,407(1.1)
合計	8,704,587	100,983(1.2)	6,304,276	69,508(1.1)	2,400,311	31,475(1.3)

HCV	節目・節目外検診合計		節目検診		節目外検診	
	受診者数	HCV キャリア数(%)	受診者数	HCV キャリア数(%)	受診者数	HCV キャリア数(%)
2002	1,923,480	31,393(1.6)	1,298,746	14,672(1.1)	624,734	16,721(2.7)
2003	1,830,270	23,491(1.3)	1,375,583	13,324(1.0)	454,687	10,167(2.2)
2004	1,618,751	16,831(1.0)	1,271,320	10,385(0.8)	347,431	6,446(1.9)
2005	1,527,813	13,976(0.9)	1,196,457	8,909(0.7)	331,356	5,067(1.5)
2006	1,734,195	14,259(0.8)	1,138,005	7,453(0.7)	596,190	6,806(1.1)
合計	8,634,509	99,950(1.2)	6,280,111	54,743(0.9)	2,354,398	45,207(1.9)

(2002.4~2007.3)

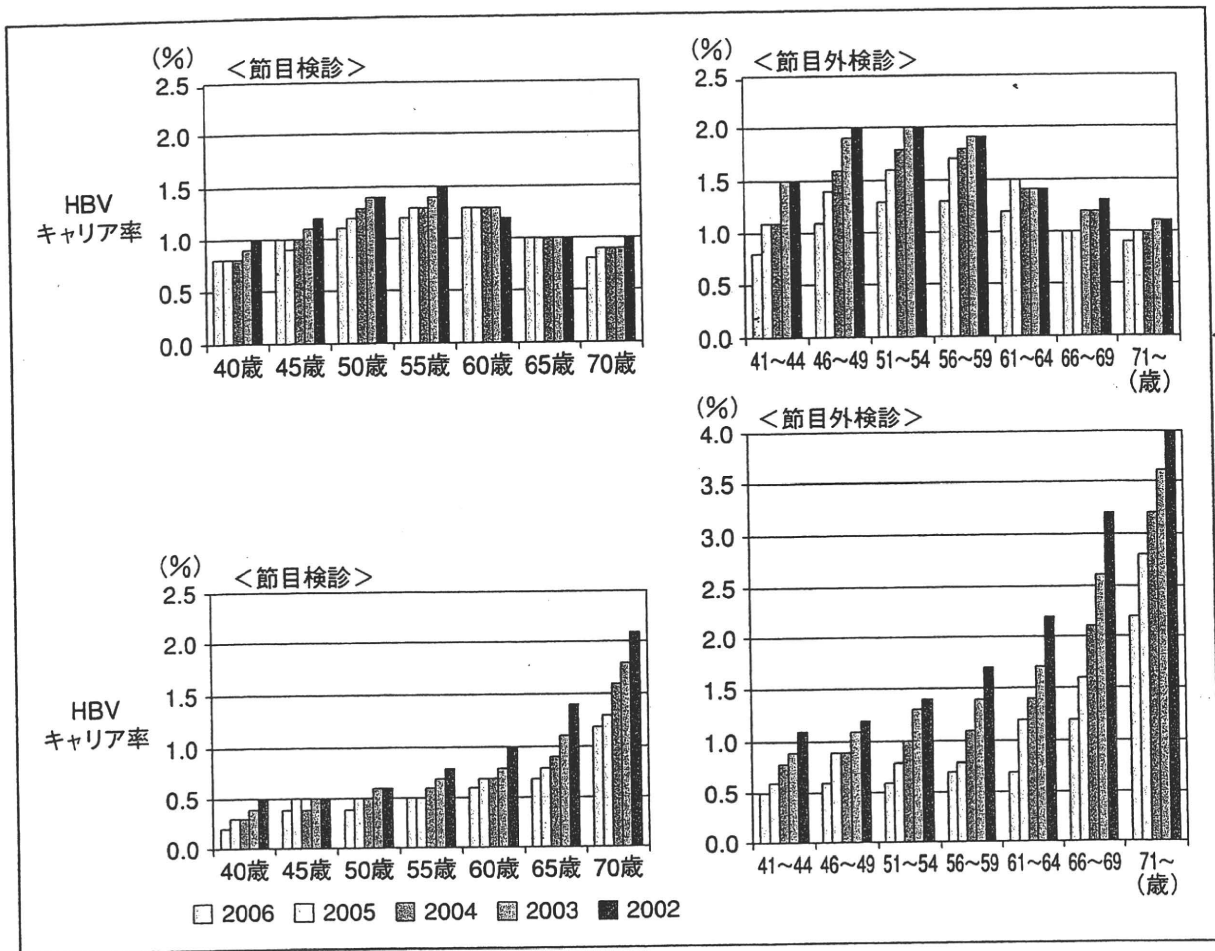


図3 節目・節目外別に見たHBVキャリア率およびHCVキャリア率(2002~2006年度)

節目および節目外の検診により見出されたキャリア数(キャリア率)は、HBVについては合計10万983人(1.2%)、HCVについては合計9万9,950人(1.2%)であった。

「節目」検診受診群と「節目外」検診受診群とに分けてHBVキャリア率を比較すると両者で大きな差は認められない一方、「節目外」検診受診群のHCVキャリア率は、「節目」検診受診群の2倍以上の値を示すという特徴が認められている。見出されたHBVキャリア数の約30%が「節目外」検診受診群であるのに対して、HCVキャリア数では約45%に相当する。これは、「肝炎ウイルス感染のリスクが高いと考えられる集団」を対象とした節目外検診が、HCVキャリアに対して、より適切に実施されていることと、この集団のなかの一部にすでに通院中の患者が紛れ込んできている可能性も考えられる。

検診受診時の実施年度別・受診時年齢別にキャリア率を示す(図3)。節目検診は5歳刻みの節目にあたる者を対象として5年間にわたり実施したことにより、2006年時点の40歳以上74歳までの全年齢を検診の対象者として実施したこととなった。いずれの検診受診群においても、HBVキャリア率は

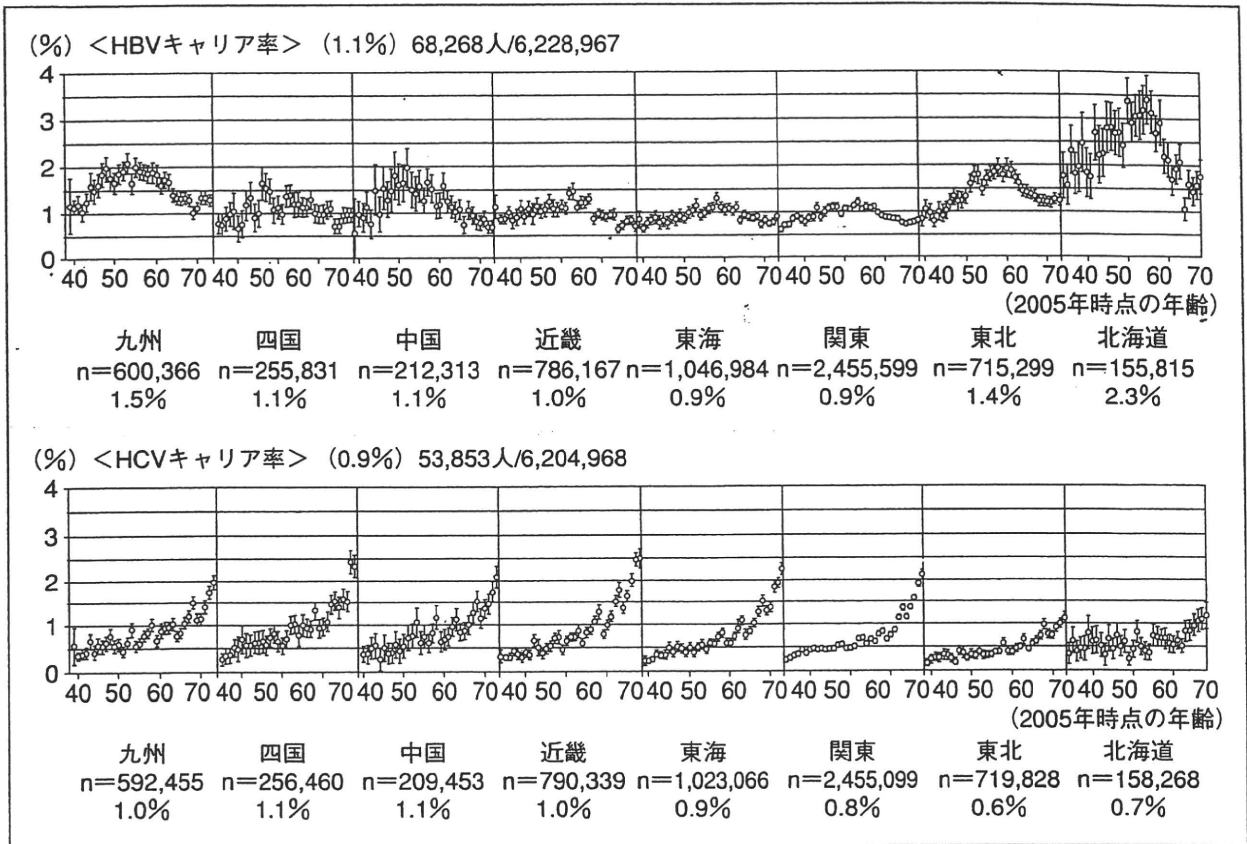


図4 地域別・年齢別に見たHBV・HCVキャリア率
一節目検診受診者(2002~2006年度)<再集計分>

50歳代を中心に高い値を示すのに対して、HCVキャリア率は70歳代をピークとした高齢層で高い値を示すという特徴がみられた。

次に、節目検診受診者を対象として、地域・年齢別に再集計したHBVキャリア率、HCVキャリア率を示す⁵⁾(図4)。HBVキャリア率は、北海道地域では2%を超える値を示した。またいずれの地域においても2005年時点で50~60歳代の集団におけるHBVキャリア率が高い値を示す特徴がみられた。HCVキャリア率については、近畿以西では約1%と、ほかの地域と比べてやや高い値を示した。関東以西では年齢が高い集団においてキャリア率が高い値を示す傾向がみられ、とくに65歳以上の集団では1%を超える値を示した。なお、HBV・HCVキャリア率の95%信頼区間の幅から判断すると、北海道、中国、四国地域における受診者数がほかの地域と比較してやや少ないことがわかる。

これらの成績は、ほぼ同時期に献血を行った348.6万人にのぼる初回献血者集団におけるHBVキャリア率、HCV抗体陽性率(図5)の地域別・年齢別に見た分布³⁾と同傾向を示した。わが国における二つの大規模集団から得られた成績により、HBV・HCVキャリア率の地理・年齢分布の概要が把握できることとなった。

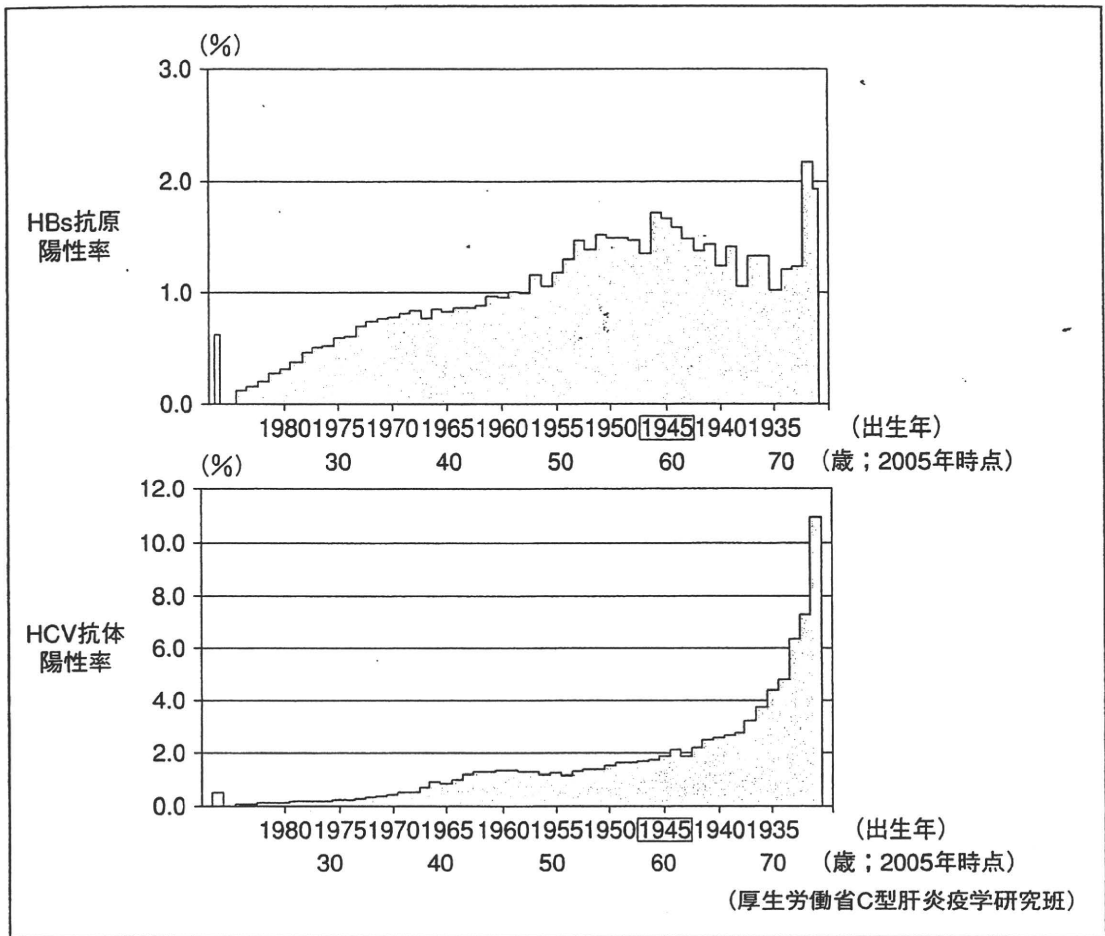


図5 出生年および年齢別に見たHBs抗原陽性率およびHCV抗体陽性率
日本赤十字社 初回供血者(1995.1~2000.12, 3,485,648人)

一方、検診により見出されたキャリア実数を地域別に集計すると、人口が集中している都市部、とくに関東地区に多く(HBV約3.1万人、HCV約3.5万人)、次いで、HBVキャリアでは、九州地域(約1.5万人)、東北地域(約1.5万人)、HCVキャリアでは、東海地域(約1.6万人)、近畿地域(約1.5万人)に多く見出されていた。

なお、献血を契機に見出されたキャリアの肝臓専門医による初診時の臨床診断の成績⁶⁾では、52%が慢性肝炎と診断され、その半数にはただちに治療が開始されたことから、検診後の健康管理体制の重要性は高いと考えられる。

Ⅲ 今後に残された課題

Point

- 5年間の「肝炎ウイルス検診」の受診者は当該対象人口の約15%を占めたにすぎない。
- 受診の機会を逸したまま社会に潜在し続けているキャリアの拾い上げには、キャリアの地域・年齢偏在を考慮した対策が重要。
- 「肝炎ウイルス検査」は、2008年度から健康増進法に基づく個別検診の形で存続されることとなった。

1. 受診の機会がないまま、社会に潜在するHBV、HCVキャリアの存在

人口動態統計(2006年)の資料によれば、わが国の40～74歳の年齢(肝炎ウイルス検診の対象年齢)の人口は5,697万人とされている。この数値に、肝炎ウイルス検診によるHBVキャリア、およびHCVキャリアの発見率(両者とも全体を単純平均すると1.2%)を乗ずると、約68万人のHBVキャリア、HCVキャリアが社会に潜在していると推計される。一方、5年間に「肝炎ウイルス検診」で発見されたHBVキャリア数、HCVキャリア数は、それぞれ10.1万人、および10.0万人であり、それぞれ約58万人のHBV、およびHCVキャリアは受診する機会を逸したままの状態では社会に潜在し続けていると推定される。

5年間の肝炎ウイルス検診受診者数は約870万人であり、検診受診率は当該対象人口の約15%を占めるにすぎない。今後、とくに、都市部における50歳代を中心とした集団の受診率向上を旨とすべく、事後の対応策が望まれている。

2. 見つかったキャリアの医療機関受診状況、事後指導体制の整備

2008年度より健康増進法に基づく個別検診の形で存続されることとなった「肝炎ウイルス検査」は、具体的には、行政(各都道府県)と委託契約を結んだ医療機関での個別検査、および保健所における検査に切り換えられることとなった。HCVの検査は従来の方式(図1)を踏襲することとし、検査によって見出されたHBV、HCVキャリアの事後指導については、治療費が高額に及ぶ場合には肝臓専門医を介した申請を基とした一部助成の導入や、医療機関への受診動機付けと健康管理意識の向上に活用するための健康管理手帳を配布するなど、肝臓専門医が従来よりも、より積極的に関与できるように工夫がなされている。今後は各自治体が設置する「肝炎対策協議会」が機能し、地域単位での効率のよい取組みが望まれている。これまでに蓄積され

てきた疫学的, 臨床病理学的成績をもとに, 肝炎ウイルスキャリアの拾い上げから適切な治療に至る組織的な対応策を地域単位で確立し実施に移していけば, 肝炎ウイルスキャリアのQOLの向上, 肝発がんの予防, そして肝がん死亡数の減少が人為によってもたされることが期待できる。

文 献

- 1) 厚生科学研究費補助金 21世紀型医療開拓推進研究事業 肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究—C型肝炎検診の実施方法の確立に向けた検討—平成13年度中間報告書. 2001
- 2) Yoshizawa, H.: Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 62(Suppl. 1): 8-17, 2002
- 3) Tanaka, J., Kumagai, J., Katayama, K., et al.: Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 47(1): 32-40, 2004
- 4) Tanaka, J., Mizui, M., Nagakami, H., et al.: Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 51: 31-41, 2008
- 5) 田中純子: HBV, 肝炎ウイルス検診受診者(2000.4~2007.3受診群)を対象とした解析. 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年度研究報告書. 1-6, 2008
- 6) Mizui, M., Tanaka, J., Katayama, K., et al.: Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5-10 years. *Hepatol. Res.* 37: 994-1001, 2007

(田中純子)

肝炎ウイルス感染発生時の 対処と再発防止策

広島大学大学院疫学・疾病制御学 教授

田中純子 *Junko Tanaka*

アルパーク健診クリニック 名誉院長

吉澤浩司 *Hiroshi Yoshizawa*

Key Words 透析医療、肝炎ウイルス感染

はじめに

今日のわが国では、一般に、C型肝炎ウイルス（以下HCVと略）の新たな感染は、ごくまれに起こるにすぎなくなっている^{1)~4)}。また、B型肝炎ウイルス（以下HBVと略）の感染については、性的交渉に伴う感染がわずかにみられるにすぎない状態となっている。

一方、観血的処置を繰り返して行う透析医療の現場では、肝炎ウイルスの感染、とりわけHCVの感染が依然として起こり続けており、問題となっている^{5) 6)}。

以上のことから、本稿では、肝炎ウイルス感染の血清疫学的背景と、これまでの肝炎ウイルス感染事故発生時の調査時の経験とをもとに、透析医療施設における肝炎ウイルス感染の実態と感染事故発生時の対応、および再発防止のあり方について述べてみたい。

I. 透析医療施設における肝炎ウイルス感染の実態

表1は、広島県内の9つの幹事透析医療施設

との協力の下に行った肝炎ウイルス感染の実態に関する調査成績の一部をまとめたものである⁶⁾⁷⁾。

HCVとHBVの感染曝露率、すなわちHCV抗体陽性率とHBc抗体陽性率は、それぞれ20.9%、21.1%と、ほぼ同じ値を示している。これに対して、HCVキャリア率は15.9%と、HBVキャリア率（2.6%）に比べて6倍以上の高い値を示している。

これは、HBVに感染した場合には、そのほとんどは一過性の感染で終わるのに対して、HCVに感染した場合には、その70%前後がキャリア化するという、HBVとHCVの感染様式の違いを反映した成績であると言える。この感染様式の違いが、HCVはHBVに比べて感染力が弱いにもかかわらず（単位血液量あたりのHBVの感染価は、HCVのその10⁴～10⁵倍に達する^{7) 8)}）、血液による汚染が起こりやすい（不特定、かつ複数の「感染経路」が比較的高い頻度で常時存在し得る）透析医療現場において、長い年月をかけて「感染源」としてのHCVキャリアの累積がおり、HCVの新たな感染の発生（HCV感染の悪い循環）

表1 透析施設における
肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア率と曝露率⁷⁾

調査対象数	HBs 抗原 陽性数 (%)	HBc 抗体 陽性数 (%)	HCV RNA 陽性数 (%)	HCV 抗体 陽性数 (%)
1,664	43 (2.6)	351 (21.1)	264 (15.9)	347 (20.9)

検査法：HBs 抗原：R-PHA 法、HBc 抗体：HI 法
HCV RNA：nested RT PCR 法、HCV 抗体：PHA 法

が絶えない遠因となっていると考えられる。実際、1990年代半ばから2000年代の初めにかけて報告された透析医療施設内における肝炎ウイルス感染の事故事例はHBVの3件に対してHCVは7件と、より多くを占めている⁵⁾。

一方、日本、アメリカ、イギリス、スペイン、フランス、イタリア、ドイツの7カ国が参加する血液透析と患者の予後との関係を明らかにする共同研究 (Dialysis Outcome and Practice Patterns Study: DOPPS) の成績をみると、透析患者集団におけるHCV抗体陽性率 (HCV感染の既往者とHCVキャリアとを併せた比率について) は、日本は19.5%と、スペインの22.1%、イタリアの22.1%に次いで7カ国中の第3位に位置し、また1年間でのHCV抗体陽転化率 (患者100人あたりの陽転者数/年 ÷ HCV感染の新規発生率/年) は、3.6%と、イタリアの3.9%に次いで第2位の位置を占めるとされている⁵⁾。

なお、広島県内の9つの幹事透析医療施設におけるHCV感染の新規発生率は、0.33% (0.33/人年) と低率に止まっていたことが明らかとなっている⁶⁾。

II. 感染事故発生時の対処

肝炎ウイルスの感染事故が発生した際には、速やかに感染事故調査委員会 (以下調査委員会と略)

調査委員会の設置

肝炎ウイルス感染の調査

- ・透析患者、スタッフを対象としたウイルス、血清学的調査、解析
- ・肝炎ウイルスの遺伝子型、遺伝子の塩基配列の解析
- ・新規感染者と肝炎ウイルスキャリアとの時間的、空間的接触に重点をおいたカルテ調査

感染防止のための介入

- ・事故調査委員会による立ち入り調査と必要に応じた改善指導
- ・改善指導 (介入) 後の効果の検証
- ・事後指導による再発防止

調査の総括と報告書の作成

図1 肝炎ウイルス感染事故発生時の対処

を設置することが必要である (図1)。

調査委員会は、行政の担当者に加えて、ウイルス肝炎の臨床、肝炎ウイルス感染の血清疫学、分子ウイルス学、および透析医療分野からの専門家の参加を得て構成することが望ましい。また、当該透析医療機関の院内感染対策の責任者にも、オブザーバーとしての出席を求め、調査への協力を得ることが望ましいと言える。

調査委員会の任務は、①当該医療機関における肝炎ウイルス感染の実態把握、②感染防止のための改善指導 (介入)、③調査の総括と報告書作成、の3点に要約される。

1. 肝炎ウイルス感染の実態把握

- (1) 当該医療機関内の全ての透析患者、および医療スタッフの採血を行い、ウイルス・血清学的検査を行う。

なお、この検査の目的で採取した全ての血清検体 (ウイルスマーカー陽性、陰性の別なく) は、調査委員会がその任務を完遂するまでの間、凍結して保存することが必要

である。

- (2) 肝炎ウイルスが陽性であった全ての血清検体について、肝炎ウイルスの遺伝子型（ジェノタイプ）の決定、および必要に応じてウイルス遺伝子の塩基配列の決定を行う。
- (3) 上記の調査を通して見出した新規感染者と、その感染源となったウイルス感染者（肝炎ウイルスキャリア、2次、3次の感染が起こった場合には、その感染源となったと想定される新規感染者）との時間的、空間的接点を見いだすことを目的としたカルテ調査を行う。

2. 感染防止のための改善指導（介入）

- (1) 肝炎ウイルス感染の実態把握の頃で述べた血清学的、分子ウイルス学的調査結果、および後述する透析室への立入調査結果をもとに、感染の終熄、再発防止を目的とした改善指導（介入）を行う。なお、改善指導の内容は、透析医療現場の日常業務にさしつかえが生じないように、必要不可欠な事項に止め、過剰防衛に走らないように配慮した現実的なものとするのが大切であると言える。
- (2) 改善指導（介入）後の感染拡大防止効果を検証するために、改善指導を完了した時点を開始として6ヵ月目、12ヵ月目を目安に採血して検査を行い、最終的な確認を行う。

3. 調査報告書の作成

調査報告書には、①当該感染事故の概要、②感

染事故の発生から終熄に至るまでの調査、介入の概要、③感染源、感染経路に関する調査結果の概要、④調査委員会が行った改善指導の具体的な条項、⑤調査全般の総括と、再発防止のための提言、その他、を順を追って簡潔かつ具体的に記述し、以後、他の施設においても利用可能なものとして公開することを念頭に置いて作成することが望ましい。

4. その他、調査委員会が留意すべき事項など

調査を円滑にすすめるために、①報道関係者等からの取材に対しては、窓口を一本化し、調査の途中経過（進捗状況）を定期的に公表（公開）する機会を設けておくこと、②公表は、行政の責任者と調査委員会の委員長が担当して行うこと、③公表する内容は、調査委員会において確認され、合意されるに至った調査、解析結果に限定すること、④（記者会見等の場で）公表する際には、報道関係者のメ切時間等にも配慮し、できる限り具体的かついねいに解説すること、⑤調査委員会の以後の予定、調査の見通し等については公表できることと、できないことを区別し、その理由も付して十分に説明すること、などに留意しておくことが肝要であると言える。

なお、患者個人、および当該医療機関のプライバシーの保護には、終始一貫して最大限の注意を払うべきであることは言うまでもないことである。

Ⅲ. 肝炎ウイルス感染の実態把握の実際

1. 実態把握を開始するための断面調査の実際

- (1) 当該透析医療機関内の全ての患者、医療ス

タッフの血液を採取し、肝炎ウイルス感染マーカーの検査を実施する。HBV 感染のマーカーとしては、HBs 抗原、HBs 抗体および HBc 抗体の検査を行う。また、HCV 感染のマーカーとしては、HCV 抗体と HCV コア抗原の検査を行い、必要に応じて HCV RNA 検査を追加して行う。

- (2) 得られた結果をもとに、調査の対象者を、(i) 肝炎ウイルスキャリア、(ii) 肝炎ウイルス感染既往、(iii) 急性感染(疑)、または新規感染(疑)(以下両者を併せて「感染(疑)」と略)、(iv) 未感染、の4群に大別する。

2. 感染拡大の有無を把握するための追跡調査の実際

上記の(iv)未感染群については、3ヵ月に1回の頻度を目安に採血して検査を行いつつ、新たな感染発生の有無を追跡する。

上記の(iii)感染(疑)群については、1週に1回の頻度を目安に採血して検査を行いつつ追跡し、確定診断を行う。

未感染群の追跡途上で、新たな感染の成立が疑われた症例(感染(疑)例)についても、同様に1週に1回の頻度を目安に採血して検査を行いつつ追跡し、確定診断を行う。

未感染群の追跡調査時には、HBVの感染事故の際にはHBs抗原検査を、また、HCV感染事故の際にはHCVコア抗原検査を行いつつ追跡する。

確定診断のための検査として、HBVの感染(疑)例の場合には、HBs抗原の検査を、また、必要に応じてIgM HBc抗体、HBV DNAの検査を追

加して行う。また、HCV感染(疑)例の場合には、HCVコア抗原検査を、また、必要に応じてHCV RNAの検査、HCV抗体価の測定を追加して行う。

以上の追跡、検査の過程を経て新規感染確定例および当該感染事故調査開始間近に感染した急性感染確定例(以下両者を併せて「感染確定例」と略)を抽出して以後の調査、解析に供する。

なお、本追跡調査時に採取した一連の血清についても、調査委員会がその目的を達成するまでの間、凍結して保存しておくことが必要である。

3. 感染の因果関係追求のための手順

- (1) 上記の調査で感染確定例とされた全ての症例、および前記(i)の調査で肝炎ウイルスキャリア群に分類された全ての症例の血清中のウイルスの遺伝子型(ジェノタイプ)を決定する。
- (2) 感染確定例の全例、およびこのいずれかと同一のジェノタイプを示す全ての肝炎ウイルスキャリア例の血清を選び出してウイルス遺伝子の塩基配列を決定し、相同性が一致するペア、および相同性が高いペア(感染の因果関係が想定されるペア)を選び出す。
- (3) HBV感染の因果関係を追求する際には、HBV DNAのX~Pre-C~Cの領域の612塩基、およびPre-S2~S領域の407塩基を標的として塩基配列を決定し、対比する。
- (4) HCV感染の因果関係調査時には、HCV RNAのE₁領域の289塩基、NS5B領域の453塩基およびNS5A領域の380塩基の配

列を決定し、対比する。

- (5) ウイルス遺伝子の塩基配列を決定する際には、ダイレクトシーケンス法（標的とする遺伝子領域を核酸増幅法：PCRにより増幅し、増幅産物を対象として塩基配列を決定する方法）が一般に用いられている。しかし、この方法では、PCRにより増幅された（代表的な）遺伝子増幅産物の塩基配列が決定されるにすぎないことから、必要に応じて（特に感染源となったと想定される肝炎ウイルスキャリア側の検体については）、標的とする遺伝子領域のクローニングを行い、複数のクローンの塩基配列を決定して、感染確診例の塩基配列との相同性の有無を検証するという慎重さが必要である。

IV. カルテ調査の遡及期間と調査手順の実際、および留意点

- 1) 感染確診例ごとに、感染成立推定時期を起点として6ヵ月遡った時期までを目安として、この期間内における、①透析実施日時、②その都度使用したベッド、③その都度担当したスタッフ名、④採血、注射、手術等の処置、⑤院内の他科、他院の他科への受診歴、⑥その他、特記すべき事項、を時系列に従って記入した一覧表を作成する。
- 2) 感染の因果関係が想定される（感染源となった可能性のある肝炎ウイルスキャリア、または二次、三次の感染源となった可能性のある感染確診例）についても、1例ごとに同様の項目を記入した一覧表を作成

する。

- 3) 作成した一覧表をもとに、感染の因果関係が想定されるペアごとに、直接的、間接的な接触機会の有無を検証する。
- 4) 直接的、間接的接触の機会以外の事項についても時間的、空間的同時性のある全ての事象を抽出して列記し、感染拡大の防止、再発防止のための改善指導（介入）実施時に活用する。

V. 立入調査の実際と要点

- 1) 立入調査は、これまでに述べてきた調査をもとに、周辺への血液、または体液による汚染拡大の可能性が否定できない諸項目に重点を置いて行う。
- 2) 調査は、設備、環境の整備状況、およびスタッフの各種操作、処置などの適切さの両面について、原則として複数回にわたってその都度別個の委員が行い、それぞれの調査結果を持ちより、必要に応じて再調査を行って、調査結果を集約し、改善指導（介入）に活用する。

VI. 改善指導（介入）の実際と留意点

図2、図3は、広島県内の9つの幹事透析施設との協力の下に行った肝炎ウイルス感染の実態に関する調査、介入を行った際に作成した改善策の骨子をまとめたものである。

- 1) 設備、環境の面では、透析室の区域化から消耗品のセット化に至る7つの項目について逐次確認し、不備が見出された点については改善した。

- 1) 透析室の区域化
- 2) 患者グループ毎の使用ベットの固定
- 3) ベット間隔の確保
- 4) 手洗い場の改善
 - ・手洗い場の増設
 - ・手動式カランから足踏み式、自動式カランへの変更
 - ・ペーパータオルの設置
- 5) 廃棄物置き場の改善
 - ・廃棄物運搬の動線距離の短縮
 - ・清潔域と不潔域の区分の徹底
- 6) 器具、機材の改善
 - ・透析回路をニードルレスタイプとする
 - ・鉗子（コッヘル）、駆血帯の適正配備
- 7) 消耗品のセット化
 - ・透析開始時、終了時の消耗品のセット化

図2 設備、環境などの見直しと改善

- 1) 清潔域、不潔域の区分の徹底
 - ・清潔物と不潔物との扱いの習得
 - ・清潔域、不潔域での各種操作手順の習得
- 2) 手洗いの意味とタイミングの習得
- 3) 手袋着脱の意味とタイミングの習得
- 4) 予防衣着脱の意味とタイミングの習得
- 5) 環境、機械、器具、用具を介した汚染拡大の防止法の習得
 - ・床、テーブル等の適宜清拭
 - ・透析終了後ごとのコンソールの清拭
 - ・記録用紙、ペン等を介した汚染拡大の防止
- 6) 写真集を用いた繰り返し講習の実施
 - ・無菌操作の実際を習得

図3 スタッフへの教育、訓練

2) スタッフへの教育、訓練の面では、清潔域、不潔域の区分の徹底から環境、機械、器具、用具等を介した汚染拡大の防止法の習得に至る5つの項目それぞれについて、透析室での操作、処置中の写真を付して配布し、問題点の周知徹底を図った⁷⁾。

Ⅶ. 改善指導（介入）実施後の効果評価

図4は、広島県内の9つの幹事透析医療機関において行ったHCV感染の実態把握、感染防止のための改善、およびその効果を検証するための追跡調査の結果をまとめたものである。

実際には、1999年の調査開始時点から、定期的に調査結果の解析、検討会を開き、その都度気づいた点について、それぞれの施設ごとに自主的に感染拡大の防止に努めてきたことから、すでに介入後の追跡調査を開始する以前に、統一的な改善指導（介入）の必要性そのものが消滅してしまっていた^{6) 7)}。

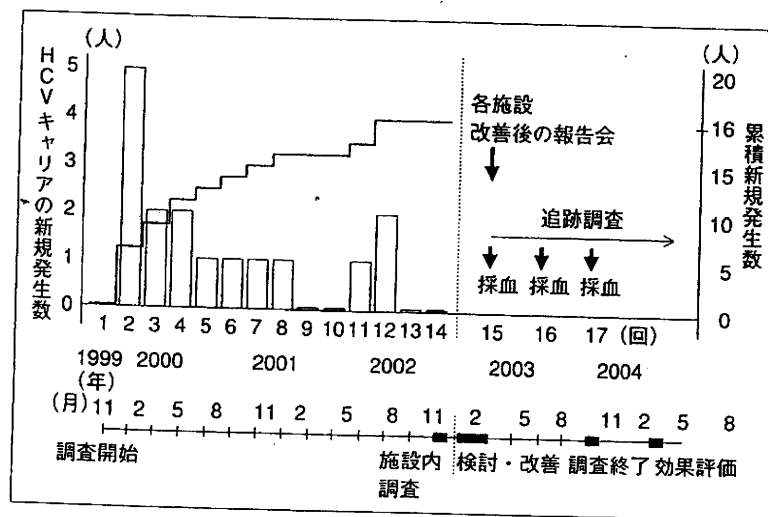


図4 HCVキャリアの新規発生数および感染防止のための改善とその効果評価

おわりに

上記の追跡調査終了後も、広島県内の9つの幹事透析医療施設では、患者の同意に基づき、従来通りのスケジュール（3ヵ月に1回を目安とする頻度）で、それぞれが自主的に継続して検査を行うこととした。その結果、同一の施設内において、調査終了後約1年目と1年半後に各1例、計2例の新たなHCV感染例が見出された。新たな感染が発生した段階でただちに調査を行った結果、その年度の途中に採用された看護師が図2に示した教育訓練を受けないままの状態ですべての業務に加わっていたことが原因となっていた可能性を示す調査結果が得られた。このことは、透析医療の現場では、感染防止対策が軌道に乗った後にも、新たなスタッフを透析現場の業務に参加させる前には、必ず感染予防のための教育、訓練を施すこと、さらに、全ての医療スタッフに対しても、図3に掲げた項目を中心とした教育、訓練を定期的に繰り返して行うことが肝要であることを示している。

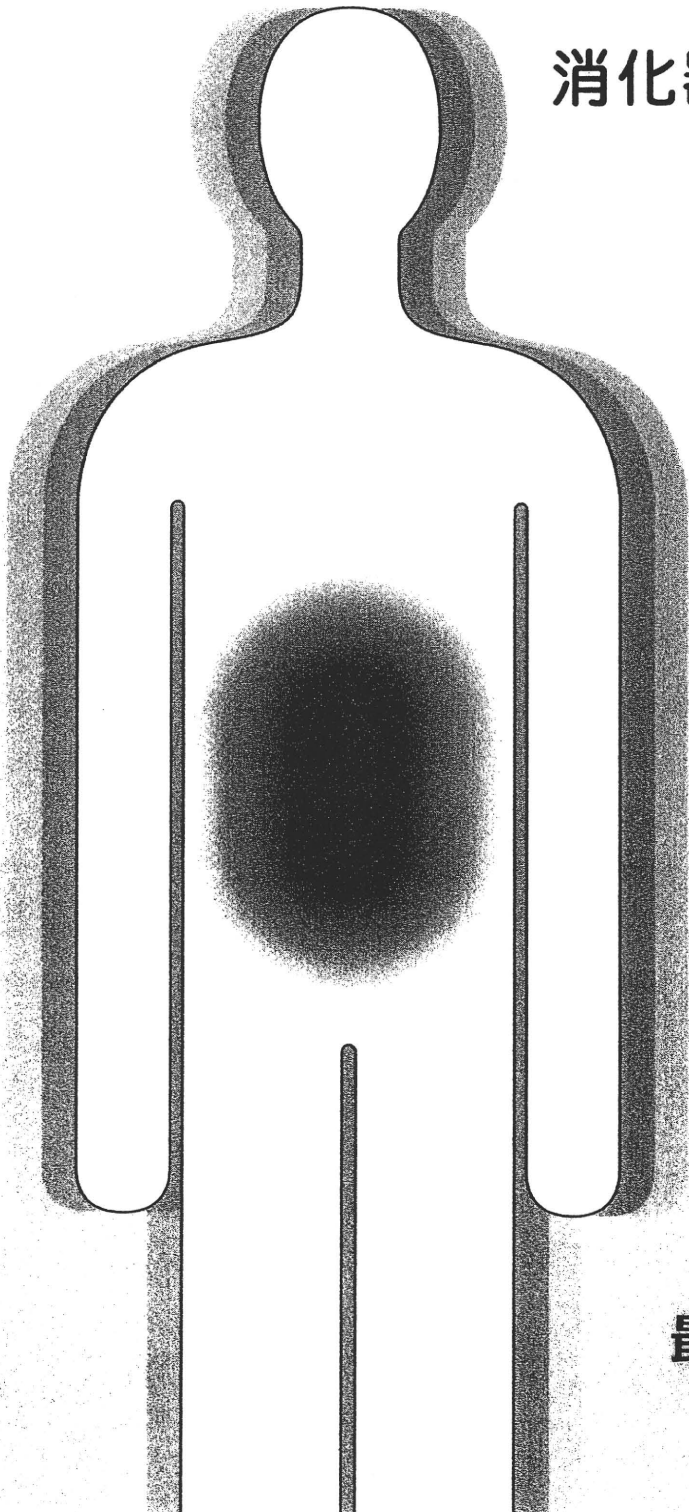
参考文献

- 1) Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, et al. : Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *Journal of Epidemiology* 6 : 198-203, 1996.
- 2) Nishioka K, Mishiro S, Yoshizawa H : Hepatitis C virus infection in the general population of Japan. *Viral hepatitis* 23 : 199-203, 1996.
- 3) Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, et al. : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 51 : 31-41, 2008.
- 4) 田中純子, 片山恵子, 田淵文子, 他 : 献血者集団におけるHBV感染, HCV感染の新規発生率, 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「B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究」平成18年度 研究報告書. 13-18, 2007.
- 5) 秋葉 隆, 佐藤千史 : 透析医療におけるウイルス肝炎の現況, 治療, 予防, 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業「C型肝炎の自然経過及び介入による影響等の評価を含む研究」平成13年度 研究報告書. 72-79, 2002.
- 6) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, et al. : Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *Journal of Medical Virology* 76 : 498-502, 2005.
- 7) ウイルス肝炎研究財団編 : 透析施設における肝炎ウイルス感染防止のてびき. 東京, 文光堂, 2007.
- 8) 吉澤浩司, 飯野四郎 : ウイルス肝炎, 診断・予防・治療のてびき. 東京, 文光堂, 1993.
- 9) 東京都劇症肝炎調査班報告書. 1995.
- 10) 兵庫県B型肝炎院内感染調査報告書. 2000.
- 11) 広島県C型肝炎感染調査報告書. 2001.

肝 癌

消化器 7

編集 坪内博仁



最新医学社

第4章 管理・治療

肝癌治療の医療経済

要旨

本邦での肝細胞癌は比較的早期に発見されることが多く、このため治療対象も早期肝癌から進行肝癌にまで及び、進展度に応じた種々の治療法が行われている。しかし、肝細胞癌の治療方針は施設により異なることも多いため、標準的な治療指針の設定が望まれる。そこで費用対効果からみた肝細胞癌の治療選択を考察するとともに、筆者らの行った小肝細胞癌に対する外科的切除術と内科的局所療法費用対効果分析を解説する。

はじめに

肝癌は本邦におけるがん死亡原因の第4位（2005年厚生労働省『人口動態統計』）であり、少なくとも今後数年間は増え続けると予想される悪性疾患である。比較的大きな肝癌を治療対象とする欧米と異なり、我が国での治療対象は早期肝癌から進行肝癌にまで及び、さらには根治後の肝癌再発抑制治療に至るまで幅広い治療が行われている。こうした現状は肝癌の進展度に応じた種々の治療法を生み出し、1つの治療に限定されない集学的治療の普及へとつながったが、その一方で我が国の肝癌の治療方針はいまだ施設によりかなり異なるというのが現状である。治療選択にあたっては再発率や生存率などからみた治療効果が重要な選択基準になることは明白であるが、今後急速に高齢化社会を迎える本邦においてはQOLならびに医療経済学的観点からの肝癌治療選択も極めて重要である。本稿ではQOLおよび費用対効果からみた肝癌治療選択の重要性を概説するとともに、筆者らが行っている病期からみた肝細胞癌治療における費用対効果の研究を紹介する。

● キーワード

肝細胞癌
費用対効果
肝移植
外科的切除術
内科的局所療法

C型肝炎ウイルス関連肝硬変症における肝細胞癌スクリーニングの費用対効果

C型肝炎ウイルス（HCV）持続感染が肝細胞癌発生の危険因子であることは周知の事実であるため、肝細胞癌スクリーニングの有無からみた HCV 関連肝硬変症の予後に関する前向き調査は倫理的な観点からも行いにくい。そこでマルコフモデルを用いた肝細胞癌スクリーニングの費用対効果の検討が報告されている¹⁾。同論文は米国からのものであり、肝細胞癌の治療手段が外科的切除術、脳死肝移植、生体肝移植のいずれかであるところが本邦と大きく異なっており興味深い。後述する筆者らの小肝細胞癌に対する治療別の費用対効果解析には肝移植という選択肢が含まれていないため、まず肝移植を治療の中心とした費用対効果解析を紹介する。このモデルでは肝細胞癌を小（2 cm 以下）、中（3～5 cm）、大（5 cm 以上）に分け、小、中肝細胞癌のみを治療対象とし、コホート開始年齢を 45 歳として、80 歳時か死亡時までフォローすることを条件としている。肝細胞癌のためのスクリーニングは比較的本邦と類似しており、6 ヶ月サイクルの α フェトプロテイン（AFP）値と腹部超音波検査からなり、AFP 値が 20 $\mu\text{g}/\text{L}$ を超えるか腹部超音波検査で腫瘍性病変が検出されればヘリカル CT 検査を行い、CT 所見が陽性であれば肝硬変の程度（代償性、非代償性）と肝細胞癌の大きさに応じて治療が選択されることになっている。表 1 に示すように HCV 関連肝硬変症の自然経過と比較

表 1 C型肝炎ウイルス（HCV）関連肝硬変症における肝細胞癌スクリーニング費用対効果（文献¹⁾より引用改変）

	費用 (\$)	QALYs	増分費用対効果比 (\$/QALYs)
自然経過	53,200	14.754	
スクリーニング＋外科的切除	63,500	15.243	26,100
スクリーニング＋脳死肝移植	173,500	17.334	46,700
スクリーニング＋生体肝移植	245,400	18.561	50,400

QALYs：生活の質（QOL）で補正した期待余命

して、スクリーニング＋外科的切除術、スクリーニング＋脳死肝移植、スクリーニング＋生体肝移植では期待余命がそれぞれ 0.49, 2.58, 3.81 年延長し、増分費用対効果は生涯医療費として最も高額であった生体肝移植においても \$50,400/QALY であった。また、肝細胞癌のスクリーニングは結果的に肝細胞癌の治療効果と治

療経費に最も影響することも明らかにされている。

本邦においても非代償性肝硬変や肝細胞癌（ミラノ基準内）に対する生体肝移植が認可されたので、今後肝細胞癌治療の選択肢として肝移植症例が増加すると予想される。したがって、本論文のように肝細胞癌スクリーニングを行い早期に肝細胞癌の治療として肝移植を行うことが費用対効果的にみても有意義であるとする成績は、今後の肝細胞癌に対する治療指針の1つになりうると考えられる。

費用対効果からみた小肝細胞癌に対する

外科的切除術と内科的局所療法と比較検討

欧米に比べて本邦のウイルス性慢性肝疾患患者では早期肝細胞癌、すなわち単発の小さな肝細胞癌の状態で見られることが多く、その際の治療としては外科的切除術か内科的局所療法が選択されることが多い。生存率など治療効果の比較については多く報告されているが、費用対効果からみた検討は行われていない。そこで筆者らの行った費用対効果分析について解説する。

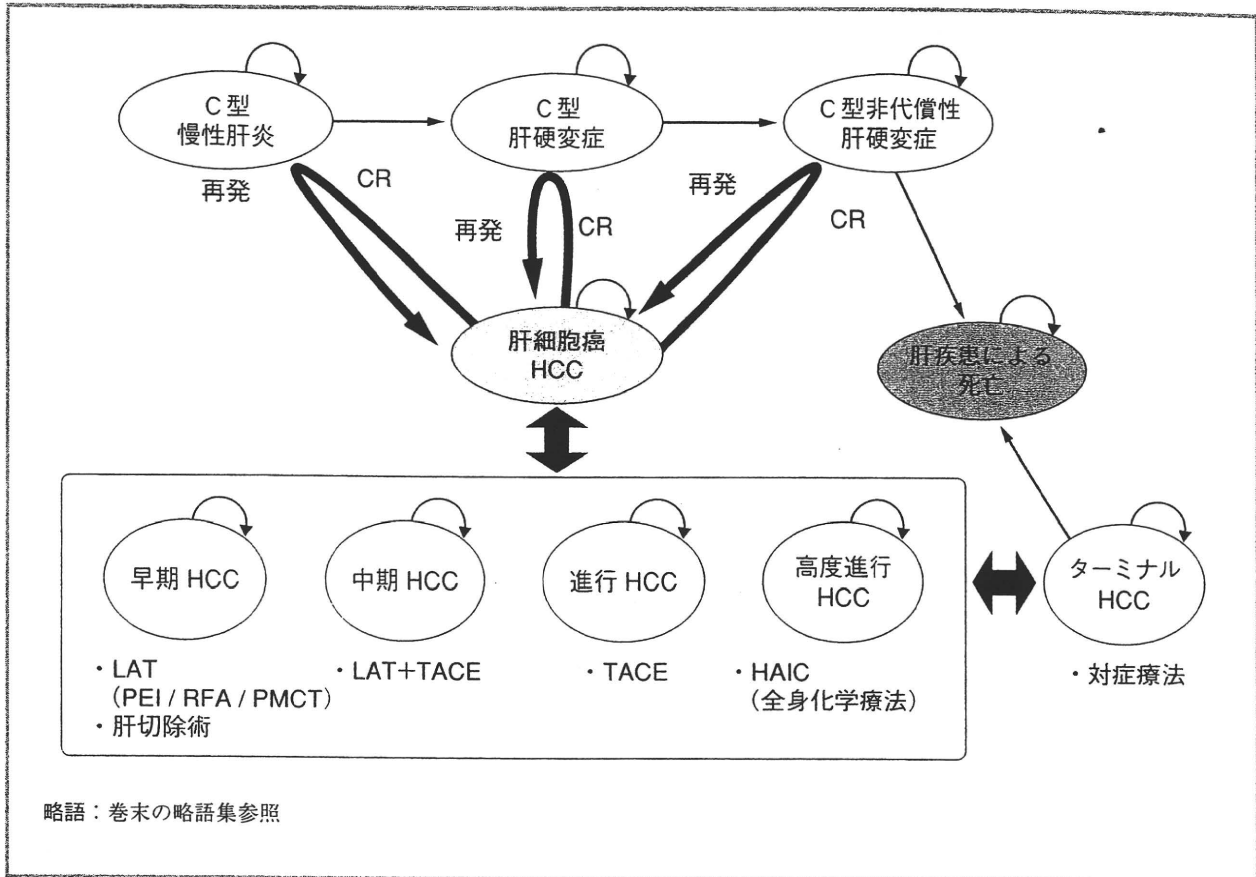
1. 肝細胞癌治療の費用対効果解析のためのモデルの作製

一般的に費用対効果分析には一定の病態推移を前提としたマルコフモデルが用いられることが多いが、肝癌の治療では種々の腫瘍因子および背景肝の状態に応じて異なる治療が適切に選択されるため、それらが確率的に行われると仮定してモデルを作成した（図1）。すなわち、肝細胞癌の初発から死亡に至る経過を治療遷移モデルとして作成し、患者データを適用することによりモデルの妥当性および修正を行った。今回の治療遷移モデルは、治療と対応する肝細胞癌の病態（腫瘍径、個数、背景肝など）の対応関係が一定であることが前提となっている。プレリミナリーモデルとして単発の小肝細胞癌（3 cm 以下）の初発症例をコホートとし、外科的治療と経皮的エタノール注入療法（PEIT）、ラジオ波焼灼療法（RFA）などの内科的局所療法の2つの決断肢から肝疾患およびその他の死亡による2つの absorbing state を含む16の health state からなるマルコフモデルを想定した。

2. 遷移確率の決定

治療遷移モデル作成のための遷移確率は、各治療間における期間（median）とその後各種治療がどのような比率で選択されるかを求め

図1 肝細胞癌病期別の治療経過モデル



ることとし、一部の遷移確率（慢性肝炎から肝硬変への年次移行率と代償性肝硬変から非代償性肝硬変への年次移行率および外科的切除と内科的局所療法に伴う死亡率）は文献データによったが、その他は解析コホートからのデータにより算出した。解析コホートは山口大学消化器内科（旧第一内科）に1993年以降肝細胞癌の診断で初回入院を行い、その後の経過が追跡可能で、以前に肝細胞癌の治療歴がなく6ヵ月以上の経過観察が可能であった248人のうち単発で直径3 cm以下の肝細胞癌症例67人で、コホート開始年齢が65.8歳、男性が66%、背景肝が肝硬変である割合が90%であった。これら単発小肝細胞癌患者67人のうち外科的切除を受けた者が21人、内科的局所療法を受けた者が27人であり、2群間では背景肝の割合のみが有意な差であった（表2）。初回治療での両群の寛解率、次の治療が行われるまでの期間、次に選択される各種治療の割合を表3に示す。

3. 治療とそのアウトカムにおけるQOLの重み付け（効用値）の推定
QOL評価は各アウトカムについての主観的価値付けであり、多次

表2 初回治療が外科的切除術または経皮的局所療法であった単発小肝細胞癌症例

	経皮的局所療法 (27)*	肝切除術 (21)**	P
平均年齢 (標準偏差)	66.1 (6.0)	63.4 (8.5)	0.121
性別 (男/女)	17/10	15/6	0.537
背景肝 (CH/ChildA/B/C)	0/17/7/3	5/10/6/0	0.025
平均腫瘍径 (標準偏差)	1.81(0.59)cm	2.15(0.73)cm	0.122
脈管侵襲 (-/+)	25/2	19/2	0.792

CH: 慢性肝炎

表3 初回治療による効果

初期治療	経皮的局所療法 (27)		肝切除術 (21)	
	寛解	非寛解	寛解	非寛解
寛解/非寛解 症例数 (%)	16 (59)	11 (41)	20 (95)	1 (5)
次の状態への遷移期間	638*	578**	1,308*	1,019**
次の状態 (%)				
外科的切除術	25	0	40	0
LAT	33	17	20	100
TACE + LAT	0	25	0	0
TACE	42	33	40	0
動注化学療法	0	0	0	0
対症療法	0	8	0	0
死亡	0	17	0	0

*: 腫瘍再発期間 (median) ** : 平均経過観察期間
LAT: 経皮的局所療法, TACE: 化学的腫瘍塞栓術

元の健康関連の項目から構成される尺度で評価されることが多いが、実際の臨床的判断や政策決定においてはそれぞれの領域の重み付けが不可欠であるにもかかわらず、その評価の困難さから、1次元のスコア評価である効用値が活用されるのが一般的である。本研究もこの効用理論に則った値を次の3法によって測定した。① 評点尺度法 (rating scale), ② 基準的賭け法 (standard reference gamble), ③ 時間得失法 (time trade off)。測定対象とする肝臓の状態に対応した

表4 重回帰式による効用値評価

健康状態	SRG	TTO	RS	過去の研究		
				日本*	研究数**	範囲**
慢性肝炎	0.97	0.89	0.75	0.8	10	0.78 ~ 0.99
肝硬変症	0.79	0.71	0.58	0.65	9	0.70 ~ 0.92
非代償性肝硬変症	0.58	0.50	0.37	0.33 ~ 0.52	8	0.15 ~ 0.70
肝細胞癌	0.62	0.54	0.41	0.38	13	0.10 ~ 0.55
肝細胞癌 (寛解状態)	0.73	0.64	0.51			
肝細胞癌 (ターミナル)	0.29	0.21	0.07			

* : Japan ; 井上による
 ** : The CEA Registry. Catalog from preference weights 1976-2001
 (<http://www.tufts-nemc.org/cearegistry/index.html>)
 SRG : 基準的賭け法, TTO : 時間得失法, RS : 評点尺度法

アウトカムは ① 慢性肝炎, ② 代償性肝硬変, ③ 非代償性肝硬変, ④ 肝細胞癌, ⑤ 肝細胞癌の寛解状態, ⑥ 末期状態であり, 治療種別には ① 肝切除術, ② 経皮的局所療法, ③ 化学的腫瘍塞栓術, ④ 経皮的局所療法 + 化学的腫瘍塞栓術, ⑤ 動注化学療法である. 被験者は山口大学消化器内科の肝臓専門医 11 人で行った. 病態ごと (健康状態を 1, 死を 0 とする), 各種治療ごと (QOL の低下を治療による 1 月あたりの喪失日で表す) の効用値の結果を表 4, 5 に示す.

4. 肝細胞癌における医療費の推定

ある一定時期に慢性肝炎, 肝硬変, 肝細胞癌で入院した患者をコホートとして, 入院時の病態と入院中の診療報酬請求額をデータベース化した. さらに, 肝細胞癌で入院した患者を対象として, その入院医療費に影響する因子の同定と異なる肝細胞癌治療の組み合わせにより層別化される病態ごとの平均医療費の推定を行うモデルを作成した²⁾. 病態別の年間治療費および治療種別にみた治療入院費を表 6 に示す.

5. モデルの検証

図 2 は構築したモデルで単発小肝細胞癌 (3 cm 以下) の初回治療として肝切除術および内科的局所療法について, モデルによる生存曲線, 症例データから作成した Kaplan - Meier 曲線および第 16 回原発性肝癌追跡調査 (日本肝癌研究会) における生存曲線を比較したものであった. 今回作成したモデルの生存曲線は, 症例データによる Ka-