

例)、大阪府(14 症例)、岡山県(13 症例)の順に多く、一方全く報告が無い地域も 3 県あり、地域によって大きな偏りがあった。

2. 届出票の記載方法の改正により症状が補足しやすくなった 2006 年 4 月以降に報告された 168 症例に関してその症状について調べたところ、肝機能異常は 86% の症例に認められ、全身倦怠感 52%、黄疸 34%、褐色尿 19%、嘔吐 11%、発熱 11% の順で観察された。また、感染原因・経路別に分類したところ、原因不明 62%、針等刺入 22%、性的接触 11% の順であった。感染原因や経路の検討から、針等刺入の対策が重要と考えられた。
3. 血液検査で肝機能異常が指摘されるまで診断が難しい症例が多く、感染原因・経路が不明な症例が過半数を占めていることから、自覚症状が無く感染に気がついていない症例が多い可能性が強く示唆された。
4. 感染症法により届出が義務付けられているものの、必ずしも厳格に守られておらず、C 型急性肝炎症例の実数は届け数をかなり上回ると推察される。感染予防対策を構築する上でも、医療関係者に届出義務を周知する必要性が必要があるものと考えられる。

2) 輸血用血液に対する核酸増幅検査で見出される HBV の性状－検査法変更前後での比較－

1. NAT で陽性となる HBV-DNA 数を検査変更前後でみると、検査本数あたりの陽性率は、2006 年 0.0019%、2007 年 0.0017%、2008 年 0.0016%、2009 年 0.0020%、2010 年 0.0022% と変更後に若干の上昇傾向はあるものの、有意な差ではなかった。
2. NAT で陽性となった HBV 例の HBc 抗体陽性率は、検査法変更前は 828 例中 116 例(14.0%) が陽性であったのに対し、変更後は 180 例中 130 例(72.2%) が陽性と陽性率の著しい上昇が認められた。
3. HBV-DNA 陽性となった献血者の 50 歳以上の割合は変更前 16.7%、変更後 62.8% と上昇していた
4. 検出される HBV-DNA のコピー数は、定量感度(100 copies/mL)未満が変更前 9.7%、変更後 66.7% と増加していた。
5. 以上より、スクリーニング検査法変更により NAT で検出される HBV-DNA は、変更前は初感染の感染初期例が主であったが、変更

後は感染既往と考えられる例が主となっていた。また、検査法変更により、年 7.8 例と考えられていた輸血による HBV 感染が、年 4.7 例に減少すると推測された。

3) C 型肝炎ウイルス(HCV)の感染防御抗体に関する検討－ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験－

1. 投与後 1 週目から末梢血中に HCV RNA が検出され、HCV 感染が成立する(最大 $10^6 \sim 10^9$ コピー/mL)ことが確認されている接種材料(10^4 コピー相当: genotype 1b)を用いたキメラマウスを用いた感染実験により、HCIG 候補の検討を行った結果、1 匹(No.103)は、接種後、早い時期より HCV RNA が認められ感染の成立を認めたが、3 匹中 1 匹(No.101)は 12 週間の経過観察内に HCV RNA は検出されず、感染防御が成立した。また、残りの 1 匹(No.102)は、HCV 接種後 6 週目までは、HCV RNA が検出されなかったが、7 週目より HCV RNA が検出され感染の成立を認めた。
2. これまでに、HCIG 候補による受動免疫後に HCV genotype 2a: 10^4 コピー相当をキメラマウス 4 匹に接種した場合、6 週までの観察期間内に、1 匹は一過性感染、3 匹は 1 週目から HCV RNA が検出され感染が成立し、HCIG 候補の HCV genotype 2a に対する感染阻止能は、感染を防御するほど十分なものでないことが確認されている。
3. 今年度の検討(genotype 1b: 10^4 コピー相当の接種実験)では、6 週までの観察期間内に、1 匹は感染したが、2 匹は感染が認められず、この HCIG 候補は、HCV genotype 2a に対するより genotype 1b に対する感染阻止能を有することが示唆された。12 週までを観察期間とした場合には、7 週目より HCV RNA が検出され最終的に 3 匹中 2 匹の感染が確認された。
4. HCIG 候補作製時にプールされた血漿は genotype 1b であったことから、感染防能はプールされた血漿の genotype が影響を受けることも考えられた。
- 4) *In-vivo* における HBs 抗体の感染阻止能定量についての検討－ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験－

1. 感染早期の HBV10⁵ コピーの感染を防御する末梢血中の HBs 抗体価は、抗体産生能を有しないキメラマウスでは HBs 抗体価 400mIU/ml 前後と推定されるが、現在、最少の HBs 抗体価を決定するための感染実験を進行中である。感染量とその感染を防御した抗体価の量的関連性をもとに、感染防御抗体能の解析を行う予定である。

2. 感染後の長期経過と予後調査に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

1) 献血を契機に発見された無症候性 HCV キャリア集団の前向き調査- 長期経過中の肝炎発症と HCVRNA 自然消失 -

1. 献血を契機に判明した無症候性 HCV キャリア 1,020 例のうち 54% では、初診時すでに臨床的に慢性肝炎かそれ以上に肝疾患が進展していた。このことから、住民検診や職場での健康診断を契機に HCV キャリアと判明した場合でも、同様の結果が得られるものと推測された。
2. 調査開始より 18 年目の調査(2009 年)では、75% (治療例も含む) が受診継続をしておらず、1 日のみの受診も含めて 1 年未満で受診を中止したものが約 30% であった。今後の検討課題と考えられる。
3. FN による抗ウイルス療法を施行せず、観察期間中に HCVRNA が消失した 3 例の IL 28B SNPs genotype は、自然治癒と関連が指摘されているタイプのメジャーアレルであった。初診時「異常を認めず」と診断された HCV キャリアからの HCVRNA 自然消失率は、1 万人年あたり 13.2 人であった。
4. 初診時「異常を認めず」のいわゆる無症候性キャリアからの 10 年累積慢性肝炎罹患率は 40 代で最も高く (67%)、他の年代では 40 % 程度であった。観察終了時の累積慢性肝炎罹患率は全体では 87.5% となった。

2) B型肝炎の自然経過 (臨床的治療への経過)

1. 観察開始時 20 才未満群の臨床的治療率は年率 4 %、35 才までに累積 100% 治療に至った。20 才時 HBeAg 陽性群の臨床的治療率は年率 3%、その後 40 才後半までに累積 70%

まで治療に至るが、残り 30% は HBeAg 陽性で肝炎が持続した。35 才時 HBeAg 陽性群は年率 1 % と低率となり、その後 80 才までに累積 55% までが臨床的治療期に移行するが、残り 45% は HBeAg 陽性のまま肝炎が持続していた。

2. 自然経過でウイルス学的に臨床的治療へ至る確率は年率 3~4% であり、多くの症例は臨床的治療に至る。しかし HBe 抗原陽性のまま 35 歳を超えれば、臨床的治療は年率 1 % まで低下する。
3. 臨床的治療に至ってもすでに肝硬変・肝癌に進展している例が少なくないことから、20 才台の HBe 抗原陽性キャリアは、35 才までに 100% の臨床的治療をめざした積極的治療介入の検討が必要である。

(2) 肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア対策と予後調査

1) 広島県の肝炎対策について

1. 検査後の動向調査や医療機関受診率調査等に関するパイロット調査の結果から、医療機関受診をさらに促進する仕組みが必要であること、医療費助成制度が IFN 治療を促進しているが、さらに適切な情報提供が必要であることが明らかとなった。

2) 岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査

1. 当初の対象とした 716 人より 20 人を除く 696 人を解析対象とした。B 型は 243 人 (男 77・女 166、平均年齢 66.6 歳)、C 型は 429 人 (男 142・女 287、平均年齢 72.1 歳)、B 型+C 型が 3 人 (男 3、平均年齢 75.7 歳) であり、陽性ウイルス未回答が 21 人であった。
2. 結果通知後に陽性者が医療機関を受診した割合は B 型、C 型がそれぞれ 90.1%、92.5% で高かったが、これはあくまでもアンケートに回答してくれた肝炎ウイルス陽性者の結果であることを認識すべきである。また、受診時の診断は B 型では肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が 82.5% であったのに対し、C 型は慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌が 37.9% を占めた。
3. 平成 14 年度から 18 年度に実施された肝炎

ウイルス検診期間中の岡山県の肝炎ウイルス陽性者は2,566人で、そのうち調査の対象となった陽性者は1,352人(52.7%)であった。1,352人を対象としたアンケートの回答率は53%で、アンケートに回答しなかった636人の肝炎ウイルス陽性者は、医療機関を受診しなかったと仮定すると、未だ医療機関を受診していない肝炎ウイルス陽性者は相当数にのぼると想定される。したがって肝炎ウイルス検診陽性者に対する医療機関への受診啓発は今後も引き続き行っていくべき重要な課題と考えられた。

3) 石川県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワーク(石川県肝炎診療連携)の構築

1. 肝炎診療連携の柱は年1回の専門医療機関受診をすすめることと、行政がこれまで行ってきた肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップ事業を拠点病院・専門医療機関で行っていくことである。行政で把握されている肝炎ウイルス検診陽性者データを移管し、直接、専門医療機関受診をすすめる方法を肝炎協議会および市町村担当を集めた会議で討議した。
2. データ移管に関しては、石川県では検診当初から検診後フォローを行政が行っていくことに関して、既に住民より同意を得ている。しかしながら、市町村からは氏名住所などに加え、肝炎検診フォローデータも保護される個人情報という解釈であり、単なる情報移管は不可能であった。そこで、検診全陽性者に再同意を得た上で診療連携システムの参加していただくことにした。
3. 県下の専門医療機関すべてで事業を行っていくために、拠点病院と専門医療機関で「肝炎診療連携協議会」を今年度立ち上げた。各地域において医師・保健士を対象に今後のシステムについての説明会を行ない、問題点が検討された。開始にあたって希望する地区では医師会での再度の説明会、また各地域医師会肝炎担当から行政への働きかけを行い、最終的に全ての自治体から検診陽性者に、同意書・調査票が送付された。
4. 平成22年7月から12月に、各市町より、平成14年から見いだされた肝炎ウイルス検診陽性者2,570人に同意書・調査票を送付した。送付の遅れている自治体には周知を改めて行い、事業の推進を図った。平成23年1

月18日現在で584人(22.7%)より同意書が返送され、同意が494人、非同意が90人であった。

5. 今後も検討を重ね、よりよい運営を行うとともに、データ解析を図る予定である。

4) 岩手県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワークの構築後のHBV、HCVキャリアの実態

1. HCVキャリアの受診が確認された医療機関263施設の1,537例についてのアンケートを送付して222施設(回答率84.4%)の1,363例(回答率88.7%)の回答を得た。このうちA群：肝疾患診療拠点病院1施設118例、B群：肝疾患専門医療機関15施設566例、C群：一般診療所157施設366例、D群：肝炎かかりつけ医49施設313例のうち、2年以上経過観察できたのはHCVキャリア898例であった。
2. HCVキャリアにおける最終受診時の診断名については無症候性キャリア169例(18.8%)、慢性肝炎516例(57.5%)、慢性肝炎+肝硬変3例(0.3%)、肝硬変71例(7.9%)、肝硬変+肝細胞癌36例(4.0%)、慢性肝炎+肝細胞癌11例(1.2%)、肝細胞癌2例(0.2%)、死亡30例(3.3%：肝臓関連死は20例)であった。また、IFN著効例も60例(6.7%)認めた。初診時の診断名に比べてIFN著効例を認める一方で無症候性キャリア、慢性肝炎の割合が減少して肝硬変、肝細胞癌、死亡例の割合が増加していた。病態の進行例は220例(24.9%：他病死例を除く)、不変例は546例(60.8%)、改善例は120例(13.4%)であった。

5) 茨城県におけるHCVキャリア対策の状況

1. 霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにおいて平成16～20年度に職域健診(人間ドックを含む)、HCV抗体検査を受診した7,742人(男性4,363人、女性3,379人)を対象に解析を行った結果、HCV抗体検査受診率は23.0%(男性21.7%、女性24.9%)、HCV抗体陽性率(職域健診受診者あたり)は、1.97%(男性1.86%、女性2.21%)であった。
2. 業種別のHCV抗体検査受診率は、医療関係者(男性87%、女性57%)と公務員等(男性70%、女性46%)で比較的高かった。

一般営利企業では、受診者数は最も多かった反面（男性2,038人、女性1,085人）、受診率は男女とも14%と低率であった。また、医療関係者の内訳では、大学病院関係者の受診者（男性329人、女性740人）・受診率（男性94%、女性86%）共に最も高かった。歯科関係者の女性において、受診率の低さ（7%）が顕著であった。

6) 岐阜県における肝炎ウイルス検診実施状況調査および肝炎治療医療費助成制度の現況と今後の課題

1. 岐阜県の節目検診の年度別受診率は平成14年度33.9%、15年度30.7%、16年度28.8%、17年度29.1%、18年度26.3%であった。また5カ年全体の節目検診および節目外検診における肝炎ウイルス検診受診者数は、B型肝炎検診195,414人（受診率36.9%）、C型肝炎検診195,632人（受診率36.9%）であった。HBVキャリア数（HBs抗原陽性者数）は節目検診で1,419人、節目外検診で435人、合計1,854人（陽性率0.95%）であった。一方HCVキャリア数は、節目検診で1,774人、節目外検診で1,016人、合計2,790人（陽性率1.43%）であった。
2. 岐阜県下42市町村に対して、平成14年から20年にかけての肝炎ウイルス検診実施状況について調査を施行したところ、検診受診者を把握しているのは39～41市町村で、肝炎ウイルス陽性対象者に対して対象者台帳等を作成しているのは22～24市町村、個人カルテを作成しているのは6～7市町村、対象者名簿を保存しているのは24～37市町村であった。
3. 陽性者に対して医療機関への受診を勧奨しているのは34～38市町村であり、受診勧奨担当者は医師が3～10市町村、保健師が29～32市町村であった。受診勧奨方法は家庭訪問が12～15市町村、医療機関での検診結果説明が11～18市町村、電話によるものが5～7市町村、郵送によるものが15～19市町村であった。
4. 医療機関受診後の結果を把握しているのは21～26市町村であり、医療機関受診後の追跡を施行しているのは3～5市町村と極めて少数であり、電話にての状況確認がほとんど

であった。

5. 岐阜県では現在までに県民・市民公開講座、肝臓病個別相談会等をはじめ、新聞やラジオ報道などにて肝炎治療の必要性を啓蒙してきているが、さらに今後は肝炎ウイルス検診陽性であるが医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアの把握と受診・治療勧奨の体制確立が重要であることが明らかとなった。県健康福祉部保健医療課、県医師会、各市町村医師会や保健所などと連携が不可欠であると推察された。

3. 治療導入対策に関する研究

1) わが国における肝癌進行の動向と肝癌の段階的進行

1. 対象とした374例全1892データを用いた有限マルコフモデルによる、早期から中期・晩期・死亡への1年後状態移行確率は、4.81%、1.73%、1.29%で、早期にとどまっている確率は92.17%であった。
2. 早期から中期への移行確率は、60歳未満2.34%であるのに対し、60～69歳5.90%、70歳以上5.49%と高く、若年ほど「早期状態停留」率が高かった（ $p=0.0053$ ）。中期肝癌から晩期・死亡への1年後状態移行確率は全体では27.27%、3.41%で、中期にとどまる率は69.32%であった。中期から晩期への進行確率を年齢別にみると、60歳未満37.50%、60～69歳30.30%、70歳以上22.09%であり、高齢であるほど「中期状態停留」率が高かった（ $P=0.0011$ ）。
3. 全体でみると、早期肝癌発見年齢64歳で治療を開始し、初回再発まで3.2年、中期進行まで5.2年であり、中期肝癌として2.1年、晩期肝癌として0.7年生存したのち、72歳で死亡に至るのが早期肝癌の「平均像」であった。

(1) 肝がん早期発見のためのプロトコル

1) 高感度AFP-L3%による肝細胞癌の発癌予測

1. case104例 control104例の計208例を対象に解析した結果、総AFPおよびDCPにおいてはHCC診断1年前の値の上昇は認めなかったが、高感度AFP-L3分画はHCC診断1年前に一部が上昇していた。
2. さらに、総AFP濃度が10ng/mL未満の症

例 (n=42) と 10ng/mL 以上 (n=62) の 2 群に分けて、診断前 1 年前での血清で高感度 AFP-L3 分画でどの程度診断可能かについて検討したところ、総 AFP 濃度の上昇を認めない症例においても、高感度 AFP-L3 分画の上昇が認められた場合は HCC の合併が疑われるために積極的な CT/MRI を含めた画像診断による検査が望まれた。

2) 造影超音波検査とプリモビスト MRI による肝細胞癌の検出能の検討

1. プリモビスト MRI の造影早期の腫瘍濃染率は 42.5%, CT の造影早期の腫瘍濃染率は 54.2% で有意な差は観られなかった。腫瘍径 15mm 以下の 200 結節における検討ではすべての sequence による腫瘍検出率はプリモビスト MRI で 97.5%, CT は 77.5% と有意にプリモビスト MRI のほうが検出率は良好であった。しかし、高分化肝細胞癌と前癌病変である Dysplastic nodule との鑑別はプリモビスト MRI 単独では困難であった。
2. 腫瘍径 3 cm 以下の肝細胞癌におけるソナゾイド造影腹部超音波検査による腫瘍肉眼型の予想一致率は単純結節型が 85.7%, 単純結節周囲増殖型が 75.0%, 多結節癒合型が 85.7% であり、全体として 82.5% と良好であった。無再発生存期間と腫瘍肉眼径との関係はラジオ波焼灼療法では腫瘍径 20 mm 以下では各肉眼型肝で差は観られなかったが、腫瘍径が 20~30 mm では単純結節型に比べ単純結節周囲増殖型と多結節癒合型は有意に短かった。一方、外科的切除では各々の腫瘍肉眼型間で差は無かった。
3. 以上の結果から、肝細胞癌患者の予後をより改善するに、プリモビスト MRI で腫瘍結節を早期に発見し、ソナゾイド造影腹部超音波検査により腫瘍肉眼型を予測し適切な治療法を選択することが重要であると考えられた。

D. 結論

1. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV, HCV 感染状況について

1) 肝がん死亡の経年的推移とその交絡因子に関する空間データ分析 GIS (Geographic Information System) の試みを行うため、今年度は 1971 年から 2005 年を 5 年ごとに区分して求めた市町村別標準化死亡比 (SMR)、およびその地理的分布・経年推移に関連すると考えられる各種の要因データを収集した。

2) 大規模集団の成績からみた地域別 HCV、HBV キャリア率と推計 HCV、HBV キャリア数の検討では、2005 年時点、自覚症状がないまま社会に潜在している無症候性 HCV キャリアの推計数は、807,903 人 (95%CI: 68.0-97.4 万人)、HBV キャリアの推計数は、903,145 人 (95%CI: 83.7-97.0 万人) となった。2005 年時点の国勢調査人口は、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無症候性キャリア」推計数の割合は、HCV では 0.63%、HBV では 0.71% となった。

(感染を知らないまま) 潜在しているキャリア数は、HCV キャリア数および HBV キャリア数ともに 2000 年時点に算出された値と比較すると減少した。検診を含めた様々な場における検査が普及したことによると考えられる。

検査の普及とともに、患者として通院・入院するキャリアが増加したことが期待される一方、感染が判明しても、医療機関への受診に結びついていないキャリアの存在の規模や、その理由などについて検討する必要があると考えられる。また、検査未受診と考えられるキャリアが、未だ相当数存在することが明らかとなったことから、さらに地域・年齢などの特性に応じた効果的な肝炎ウイルス検査の推進が必要であることが、示唆された。

3) 茨城県の一地域における慢性 C 型肝炎の地域集積についての遺伝子学的検討では、過去の凍結保存患者血清を用いて分子系統樹を作成し、患者背景と比較することによ

り、その地区や感染時期、感染原因となる背景因子により、異なる HCV クローンによって流行が繰り返されていたことが示された。分子系統樹を用いて個々の症例の背景因子と比較することは、地域性の流行性肝炎の病態を解析する上できわめて有用であった。

4) 透析医療施設における HBV 感染について、広島県における 9 つの透析医療施設における HBV 感染の新規発生についての疫学的調査から、HBs 抗原陽転の有無からみた新規発生率は 1,000 人年あたり 0/1,000 人年 (95%信頼区間: 0-1.1/1,000 人年) となった。また、HBc 抗体陽転の有無からみた新規発生率は 1,000 人年あたり 0.3/1,000 人年 (95% CI: 0-1.6/1,000 人年) となった。同集団を対象とした HCV 新規陽転率 (3.3/1,000 人年) と比較すると、HBV 新規発生率は低い値を示した。

透析患者集団をはじめとするハイリスク集団における新規 HBV 感染防止には、まず、その集団におけるキャリアの規模 (burden) を把握することが重要であると示唆された。

また、欧米のガイドライン (KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes) では、血液透析患者に対する HB ワクチン接種を義務付けている。わが国においても、ハイリスク集団に対するワクチン接種などの検討が必要と考えられた。

5) 高感度の HCV 抗原検出系の導入による「HCV キャリアを見出すための検査手順」簡便化の可能性についての検討では、C 型慢性肝炎による治療歴、インターフェロン治療歴などのない新規の HCV 検診受診者を対象としたスクリーニング検査に限定すれば、高感度の HCV 抗原検出系を導入することにより、「HCV キャリアを見出すための検査手順」から HCV-RNA 検査を除外しても、現行の検査精度を損なうことはないことを示していると言える。

「検査手順」から HCV-RNA 検査を除外することができれば、HCV 検診受診者の負担を軽減し、HCV 検診の普及、促進を図ることができると考えられた。

(2) HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析

1) 1999年から2009年における日本のC型急性肝炎の発生状況の検討から、最近数年間のC型急性肝炎の報告数に減少傾向は見られなかった。また感染原因や経路の検討から、針等刺入の対策が重要と考えられた。

血液検査で肝機能異常が指摘されるまで診断が難しい症例が多く、感染原因・経路が不明な症例が過半数を占めていることから、自覚症状が無く感染に気がついていない症例が多い可能性が強く示唆された。

感染症法により届出が義務付けられているものの、必ずしも厳格に守られておらず、C型急性肝炎症例の実数は届け数をかなり上回ると推察される。

急性肝炎の発生動向を全数把握できる制度は他国でも少なく、これらの情報は予防対策、啓発活動に大変有効であると考えられた。感染予防対策を構築する上でも、医療関係者に届出義務を周知する必要性が必要であるものと考えられた。

2) 輸血用血液に対する核酸増幅検査で見出されるHBVの性状—検査法変更前後での比較—の検討では、スクリーニング検査法変更によりNATで検出されるHBV-DNAは、変更前は初感染の感染初期例が主であったが、変更後は感染既往と考えられる例が主となっていた。また、検査法変更により、年7.8例と考えられていた輸血によるHBV感染が、年4.7例に減少すると推測された。

3) C型肝炎ウイルス(HCV)の感染防御抗体に関する検討—ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験—を行った結果、HICG候補による受動免疫による感染防御能は、HCIG候補作製時にプールされた血漿のgenotypeと感染材料のgenotypeの相違性が影響を与えることが示唆された。

4) In-vivoにおけるHBs抗体の感染阻止能定量についての検討—ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験—により、感染早期のHBV10⁵コピーの感染を防御する末

梢血中のHBs抗体価は、抗体産生能を有しないキメラマウスにおいてHBs抗体価は400mIU/ml前後と推定された。現在、最少のHBs抗体価を決定するための感染実験を進行中である。感染量とその感染を防御した抗体価の量的関連性をもとに、感染防御抗体能の解析を行う予定である。

2. 感染後の長期経過と予後調査に関する研究について

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

1) 献血を契機に発見された無症候性HCVキャリア集団1020例の前向き調査により、対象の54%では、初診時にすでに臨床的に慢性肝炎かそれ以上に肝疾患が進展していた。このことから、住民検診や職場での健康診断を契機に初めてHCVキャリアと判明した場合でも、同様の結果が得られるものと推測され、自覚症状がないキャリアを見いだすための肝炎ウイルス検査の推進が必要であることが明らかとなった。

IFNによる抗ウイルス療法を施行せず、観察期間中にHCVRNAが消失した3例のIL28B SNPs genotypeは、自然治癒と関連が指摘されているタイプのメジャーアレルであった。初診時「異常を認めず」と診断されたHCVキャリアからのHCVRNA自然消失率は、1万人年あたり13.2人であった。

医療機関受診期間が1年未満が30%を占めることから、継続的な受診対策が今後の検討課題であると示唆された。

2) B型肝炎の自然経過（臨床的治癒への経過）の検討では、自然経過でウイルス学的に臨床的治癒へ至る確率は年率3~4%であり、多くの症例は臨床的治癒に至る。しかしHBe抗原陽性のまま35歳を超えれば、臨床的治癒は年率1%まで低下することが明らかとなった。臨床的治癒に至ってもすでに肝硬変・肝癌に進展している例が少なくないことから、20才台のHBe抗原陽性キャリアは、35才までに100%の臨床的治癒をめざした積極的治療介入の検討が必要であることが示唆された。

(2) 肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア対策と予後調査

- 1) 広島県の肝炎対策については、広島県では2010年に行ったパイロット調査の検討を行い、医療機関受診をさらに促進する仕組みが必要であること、医療費助成制度がIFN治療を促進しているが、さらに適切な情報提供が必要であることが、明らかとなった。H23年度からは、「肝炎ウイルスキャリア」分類別(①感染を知らないまま潜在しているキャリア、②患者としてすでに通院・入院しているキャリア、③感染を知ったが受診をしないままにいるキャリア)に応じた適切な対策を講じることが必要であり、未だ未受検者の多い職域集団へのアプローチや肝疾患コーディネーターの養成を視野に入れて行う予定である。
- 2) 岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査から、平成14年度から18年度に実施された肝炎ウイルス検診で見いだされた肝炎ウイルス陽性者は2,566人で、そのうち調査の対象となった陽性者は1,352人であった。1,352人を対象としたアンケートの回答率は53%で、アンケートに回答しなかった636人の肝炎ウイルス陽性者は、医療機関を受診しなかったと仮定すると、未だ医療機関を受診していない肝炎ウイルス陽性者は相当数にのぼると想定される。肝炎ウイルス検診陽性者に対する医療機関への受診啓発は今後も引き続き行っていくべき重要な課題と考えられた。
- 3) 石川県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワーク(石川県肝炎診療連携)の構築の検討では、今年度は、行政で把握されている肝炎ウイルス検診陽性者データを移管し、直接、専門医療機関受診をすすめる方法を肝炎協議会および市町村担当を集めた会議で討議し、拠点病院と専門医療機関で「肝炎診療連携協議会」を今年度立ち上げた。
平成22年7月から12月に、各市町より、平成14年から見いだされた肝炎ウイルス検診陽性者2,570人に同意書・調査票を送付した。平成23年1月18日現在で584

人(22.7%)のうち、同意が494人、非同意が90人であった。今後も検討を重ね、よりよい運営を行うとともに、データ解析を図る予定である。

- 4) 岩手県における肝炎ウイルスキャリア診療ネットワークの構築後のHBV、HCVキャリアの実態の検討では、HCVキャリアの受診が確認された医療機関263施設の1,537例についてのアンケートを送付して222施設(回答率84.4%)の1,363例(回答率88.7%)の回答を得た。このうちA群：肝疾患診療拠点病院1施設118例、B群：肝疾患専門医療機関15施設566例、C群：一般診療所157施設366例、D群：肝炎かかりつけ医49施設313例のうち、2年以上経過観察できたのはHCVキャリア898例であった。経年変化では、IFN著効例を認める一方で無症候性キャリア、慢性肝炎の割合が減少して肝硬変、肝細胞癌、死亡例の割合が増加した。
- 5) 茨城県におけるHCVキャリア対策の状況では、霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにおいて平成16～20年度に職域健診受診者7,742人(男性4,363人、女性3,379人)を対象に解析を行った結果、HCV抗体検査受診率は23.0%(男性21.7%、女性24.9%)、HCV抗体陽性率は、1.97%(男性1.86%、女性2.21%)であった。業種別のHCV抗体検査受診率は、医療関係者(男性87%、女性57%)と公務員等(男性70%、女性46%)で比較的高かった。一般営利企業では、受診率は男女とも14%と低率であった。医療関係者の内訳では、大学病院関係者の受診率(男性94%、女性86%)が最も高かった。歯科関係者の女性の受診率の特に低かった(7%)。
- 6) 岐阜県における肝炎ウイルス検診実施状況調査および肝炎治療医療費助成制度の現況では、肝炎ウイルス検診受診者数は、B型肝炎検診195,414人(受診率36.9%)、C型肝炎検診195,632人(受診率36.9%)であり、HBVキャリア数(HBs抗原陽性者数)は1,854人(陽性率0.95%)、

HCV キャリア数は 2,790 人（陽性率 1.43%）であった。

岐阜県下 42 市町村に対して、平成 14 年から 20 年にかけての肝炎ウイルス検診実施状況について調査を施行した結果、岐阜県はこれまでに県民・市民公開講座、肝臓病個別相談会等はじめ、新聞やラジオ報道などにて肝炎治療の必要性を啓蒙してきているが、さらに今後は肝炎ウイルス検診陽性であるが医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアの把握と受診・治療勧奨の体制確立が重要であることが明らかとなった。県健康福祉部保健医療課、県医師会、各市町村医師会や保健所などと連携が不可欠であると推察された。

3. 治療導入対策に関する研究について

1) わが国における肝癌進行の動向と肝癌の段階的進行の検討では、近年、肝癌初発年齢の高齢化・女性患者の比率の増加がみられており、発見される肝癌は、C 型肝炎関連肝癌を主体に 3cm 以下の小型で発見される症例が多いことが明らかとなった。早期の小型で発見される肝癌は、反復して「根治的」な治療を繰り返して行いつつ病期が進行する状態が明らかとなった。この間に、自然経過もしくは治療介入による肝機能の悪化が緩徐にみられ、中期肝癌・晚期肝癌になり、生命予後を脅かす状態に進む。この治療経過で、肝細胞癌の治療を十分に行いながら、肝機能を悪化させないことが重要であることが示されたとともに、治療方法の選択・治療回数・治療時期などを考慮したうえで、医療経済・QOL などを含めて、総合的な患者予後を考慮していくべき、肝細胞癌症例の最適な治療アルゴリズムを検討するデータが得られた。

(1) 肝がん早期発見のためのプロトコル

1) 高感度 AFP-L3% による肝細胞癌の発癌予測の検討では、総 AFP 濃度の上昇を認めない症例においても、高感度 AFP-L3 分画の上昇が認められた場合は、HCC の合併が疑われるため、積極的な CT/MRI を含めた画像診断による検査が必要であると示唆された。

2) 造影超音波検査とプリモビスト MRI による肝細胞癌の検出能の検討から、肝細胞癌患者の予後をより改善するためには、プリモビスト MRI で腫瘍結節を早期に発見するとともに、ソナゾイド造影腹部超音波検査により腫瘍肉眼型を予測したうえで、適切な治療法を選択することが重要であると考えられた。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

〈書籍〉

- 1) 田中純子
スクリーニングの理論
予防医学指導士テキスト，日本予防医学会，岡山，2010，145-150
- 2) 田中純子、秋田智之
医用データと統計的推測の考え方
予防医学指導士テキスト，日本予防医学会，岡山，2010，151-156
- 3) 田中純子
医学研究のデザイン
予防医学指導士テキスト，日本予防医学会，岡山，2010，157-159
- 4) 田中純子
肝炎ウイルスの感染予防について
ガイドライン/ガイダンス慢性肝炎，日本医事新報社，東京，2011，14-19
- 5) 池田健次、熊田博光
インターフェロン（IFN）による HCV 関連 肝癌根治療法後の再発抑制
Medical Tribune，犬山シンポジウム記録，東京，2010，85-92
- 6) 鳥村拓司、佐田通夫
肝・胆道系症候群（第 2 版） - その他の肝・胆道系疾患を含めて - II. 肝臓編（下）VIII 肝細胞癌 肝細胞癌の類似病変（肝細胞の結節性病変）肝細胞腺腫
別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ
日本臨床社，2010，154-158
- 7) 相崎英樹
コレステロールとスフィンゴ脂質の C 型肝炎ウイルス生活環における役割
Minophagen medical review，ミノファージェン製薬，東京，2010，1-10

- 8) 鈴木哲朗、原弘道、相崎英樹、鈴木亮介、政木隆博
C型肝炎ウイルスの複製と粒子形成
雑誌ウイルス, ウイルス学会, 東京, 2011, 87-92
- 9) 本多彰, 松崎靖司
胆道感染症
医学スーパーラーニングシリーズ: 消化器内科学,
シュプリンガー・ジャパン株式会社, 東京, 2010,
293-295
- 10) 池上正, 松崎靖司
胆嚢筋腫症, 胆嚢ポリープ
医学スーパーラーニングシリーズ: 消化器内科学,
シュプリンガー・ジャパン株式会社, 東京, 2010,
297-298
- 11) 松崎靖司
薬物性肝障害
今日の診断指針 (第6版), 医学書院, 東京, 2010,
782-785
- 12) 松崎靖司
肝臓に対する陽子線治療
医学書院・今日の消化器疾患治療指針 (第3版), 医学書院, 東京, 2010, 660-661
- 13) 松崎靖司
胆汁うっ滞性肝障害
疾患と治療薬 (改訂第6版), 南江堂, 東京, 2010,
268-270
- 14) 松崎靖司、本多彰、池上正
胆汁酸とその分画、各種抱合体分画
日本臨床・血液・尿化学検査 免疫学的検査 (第7版) 2, 日本臨床社, 大阪, 2010, 68-72
- 15) 本多彰、池上正、松崎靖司
肝細胞癌以外の肝腫瘍 肝嚢胞腺腫
日本臨床・特殊号: 別冊 肝・胆道系症候群 2 肝臓編 (下), 日本臨床社, 大阪, 2010, 164-166
- 16) 松崎靖司
放射線治療
医学書院・肝臓の治療マニュアル (第2版), 医学書院, 東京, 2010, 105-109
- 17) 熊田卓、豊田秀徳
5 肝臓の診断 A 腫瘍マーカー
肝臓診療マニュアル 第2班, 医学書院, 東京, 2010, 32-35
- 18) 熊田卓、豊田秀徳
7 肝臓の治療効果の判定の仕方 D 腫瘍マーカーによる効果判定
肝臓診療マニュアル 第2班, 医学書院, 東京, 2010, 136-138
- 19) 熊田卓
B・C型肝炎 19 ALT正常のC型キャリアと考えられたが、肝生検で線維化が進展していた症例
症例から学ぶウイルス肝炎の治療戦略, 診断と治療社, 東京, 2010, 124-127
- 20) 熊田卓、豊田秀徳、多田俊史
3 肝臓診断・治療 (1) 高感度AFP-L3分画の肝細胞癌診療に与えるインパクト
肝疾患 Review2010-2011, 日本メディカルセンター, 東京, 2010, 189-193
- 21) 高木万紀子、熊田卓
1. 肝臓の画像所見と鑑別診断 1) 肝細胞癌
見逃し、誤りを防ぐ 肝・胆・膵癌画像アトラス, 羊土社, 東京, 2010, 76-8

《雑誌》

- 1) Kawaoka T, Aikata H, Takaki S, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Takahashi S, Kamada K, Kitamoto M, Nakanishi T, Ishikawa M, Hieda M, Kakizawa H, Tanaka J, Chayama K
Transcatheter chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma and comparison of five staging systems
Hepatology Research, 40, 1082-1091, 2010
- 2) 田中純子、松尾順子
ウイルス肝炎の疫学
最新医学, 65(9), 13-20, 2010
- 3) 田中純子、片山恵子
B型およびC型肝炎ウイルス感染
治療学, 44(9), 14-17, 2010
- 4) 栗屋智一、川上由育、亀田美保、沈永新、金光昭子、吉次美幸、梶原繁信、池田博明、田中純子、木平健治、茶山一彰
「臨床研究に関する倫理指針」改正への対応
広島医学, 63(11), 727-732, 2010
- 5) 井廻道夫、田中純子、熊田博光、小池和彦
肝炎ウイルス感染の現状と新しい治療法
治療学, 44(9), 73-80, 2010
- 6) Kumada T, Toyoda H, Kiriya M, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H
Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus
J Gastroenterol, in press, 2010
- 7) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H
Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and Area-specific prevalence on the national scale
Intervirology, in press, 2011
- 8) Tomoguri T, Katayama K, Tanaka J, Yugi H, Mizui M, Miyakawa Y, Yoshizawa H
Interferon Alone or Combined with Ribavirin for Acute Prolonged Infection with Hepatitis C Virus in Chimpanzees
Intervirology, in press, 2011
- 9) 日野啓輔

- 肝発癌における鉄代謝異常と脂質代謝異常のクロストーク
平成 20 年度両備園記念財団研究助成金による研究報告, 25, 114-121, 2009
- 10) 日野啓輔 他
慢性肝障害における鉄代謝異常と除鉄療法
日本内科学会雑誌, 99, 1248-1254, 2010
 - 11) 日野啓輔 他
C 型慢性肝炎・非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) における鉄代謝と酸化ストレス
日本医師会雑誌, 139, 301-305, 2010
 - 12) 是永匡紹, 坂井田功, 日野啓輔
PegIFN/RBV 療法無効例への工夫-再燃・null 例への再治療の試み-
消化器内科, 50, 595-600, 2010
 - 13) 富山恭行, 日野啓輔
肝疾患の地域連携医療-肝疾患診療連携拠点病院, 公費助成制度, 治療計画の運用と B 型肝炎と C 型肝炎治療薬
肝胆膵, 61, 853-60, 2010
 - 14) 日野啓輔
高齢者における肝庇護療法についての再考
CLINICIAN, 57, 20-25, 2010
 - 15) Namiki I, Nishiguchi S, Hino K
Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009)
Hepatol Res, 40, 347-68, 2010
 - 16) Nishina S, Korenaga M, Hino K
Hepatitis C virus protein and iron overload induce hepatic steatosis through the unfolded protein response in mice
Liver Int, 30, 683-92, 2010
 - 17) Yanagihara M, Tsuneoka H, Hino K
Molecular typing of Bartonella henselae DNA extracted from human clinical specimens and cat isolates in Japan
FEMS Immunol Med Microbiol, 60, 44-48, 2010
 - 18) Korenaga M, Hidaka I, Hino K
A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice
Liver Int, in press, 2011
 - 19) Doi N, Tomiyama Y, Hino K
Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis
Intern Med, in press, 2011
 - 20) Ito K, Higami K, Hino K
The rs8099917 Polymorphism, Determined by a Suitable Genotyping Method, is a Better Predictor for Response to Pegylated Interferon- α /Ribavirin Therapy in Japanese Patients than Other SNPs Associated with IL28B
J Clin Microbiol, in press, 2011
 - 21) 池田健次
肝細胞がんの発癌予防の現状と展望
腫瘍内科, 6(5), 419-424, 2010
 - 22) 池田健次
B 型慢性肝炎・肝硬変に発生する肝癌
臨床消化器内科, 25(4), 405-412, 2010
 - 23) 池田健次
ウイルス性肝硬変に対する抗ウイルス療法
日消誌, 107, 8-13, 2010
 - 24) 池田健次
C 型肝硬変・肝癌治療後の患者に対するインターフェロン治療
消化器の臨床, 13(3), 293-298, 2010
 - 25) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H
Development of HCC in patients receiving adefovir dipivoxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants
Hepatol Res, 40(2), 145-152, 2010
 - 26) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H
Efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients
J Gastroenterol Hepatol, 25, 892-898, 2010
 - 27) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H
HBcrAg is predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy
Liv Int, 93(3-4), 109-112, 2010
 - 28) Kawamura Y, Ikeda K, Hirakawa M, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H
New classification of dynamic computed tomography images predictive of malignant characteristics of hepatocellular carcinoma
Hepatol Res, 40(10), 1006-1014, 2010
 - 29) Ikeda K, Kobayashi M, Seko Y, Imai N, Hirakawa M, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H
Administration of interferon for two or more years decreases early stage hepatocellular

- carcinoma recurrence rate after radical ablation: A retrospective study of hepatitis C virus-related liver cancer
Hepatol Res, 40(12), 1168-1175, 2010
- 30) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Hirakawa M, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Yatsuji H, Sezaki H, Norio A, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H
Diabetes enhances hepatocarcinogenesis in noncirrhotic, interferon-treated hepatitis C patients
Am J Med, 123(10), 951-956, 2010
- 31) Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Imai N, Seko Y, Hirakawa M, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H
Stage progression of small hepatocellular carcinoma after radical therapy ---Comparisons of radiofrequency ablation and surgery using Markov model
Liv Int, in Press, 2011
- 32) Takata A, Kuromatsu R, Ando E, Iwamoto H, Fukushima N, Sumie S, Torimura T, Sata M
HCC develops even in the early stage of chronic liver disease in elderly patients with HCV infection
Int J Mol Med, 26, 249-256, 2010
- 33) Fukushima N, Kuromatsu R, Arinaga-Hino T, Ando E, Takata A, Sumie S, Nakano M, Kawaguchi T, Ide T, Torimura T, Sata M
Adipocytokine involvement in hepatocellular carcinoma after sustained response to interferon for chronic hepatitis C
Hepatol Res, 40, 911-922, 2010
- 34) Nakano M, Ando E, Kuromatsu R, Torimura T, Sumie S, Takata A, Fukushima N, Kurogi J, Niizeki T, Iwamoto H, Tanaka M, Sata M
Recent progress in the management of hepatocellular carcinoma detected during a surveillance program in Japan
Hepatol Res, 40(10), 989-996, 2010
- 35) Nagamatsu H, Hiraki M, Mizukami N, Yoshida H, Iwamoto H, Sumie S, Torimura T, Sata M
Intra-arterial therapy with cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis
Aliment Pharmacol Ther, 32(4), 543-550, 2010
- 36) Masaki T, Suzuki R, Saeed M, Mori KI, Matsuda M, Aizaki H, Ishii K, Maki N, Miyamura T, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T
Production of infectious hepatitis C virus by using RNA polymerase I-mediated transcription
J Virol, 84, 5284-5835, 2010
- 37) Hmwe S S, Aizaki H, Date T, Murakami K, Ishii K, Miyamura T, Koike K, Wakita T, Suzuki T
Identification of hepatitis C virus genotype 2a replicon variants with reduced susceptibility to ribavirin
Antiviral Res, 85, 520-524, 2010
- 38) Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T
Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein
Virology 410, 38-47, 2011
- 39) 酒井明人、金子周一
肝疾患の地域医療連携 各地域の取り組み 石川県の取り組み
肝胆膵, 61, 753-761, 2010
- 40) 酒井明人、金子周一
インターフェロン+DFPP 併用療法
消化器の臨床, 13, 310-314, 2010
- 41) Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group
Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C
Gastroenterology, 139, 499-509, 2010
- 42) 酒井明人、金子周一
C型肝炎における VRAD の有用性
医学のあゆみ, 234, 1197-1201, 2010
- 43) 酒井明人、金子周一
よく見かける感染症 診断・治療の最新事情 ウイルス肝炎の現状撲滅への取り組み
内科, 106, 825-829, 2010
- 44) 井上 淳、上野義之、福島耕治、近藤泰輝、嘉数英二、小原範之、木村 修、涌井祐太、下瀬川徹、内田茂治
輸血の6ヵ月後に発症したB型急性肝炎の1例
日本内科学会雑誌, 99, 1910-1912, 2010
- 45) Bouike Y, Imoto S, Mabuchi O, Kokubunji A, Kai S, Okada M, R. Taniguchi R, Momose S, Uchida S, Nishio H
Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan
Transfusion Medicine, 21, 107-115, 2011
- 46) Hirayama T, Mizokami Y, Honda A, Homma Y, Ikegami T, Saito Y, Miyazaki T, Matsuzaki Y
Serum concentration of 27-hydroxycholesterol

- predicts the effects of high-cholesterol diet on plasma LDL cholesterol level
Hepatol Res, 39, 149-156, 2009
- 47) Honda A, Yamashita K, Hara T, Ikegami T, Miyazaki T, Shirai M, Xu G, Numazawa M, Matsuzaki Y
Highly sensitive quantification of key regulatory oxysterols in biological samples by LC-ESI-MS/MS
J. Lipid Res, 50, 350-357, 2009
- 48) 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, 39(4), 341-345, 2009
- 49) Honda A, Yamashita K, Ikegami T, Hara T, Miyazaki T, Hirayama T, Numazawa M, Matsuzaki Y
Highly-sensitive quantification of serum malonate, a possible marker for de novo lipogenesis, by LC-ESI-MS/MS
J Lipid Res, 50, 2124-2130, 2009
- 50) Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Hara T, Saitoh Y, Hirayama T, Doy M, Matsuzaki Y
The associated markers and its limitations for the primary screening of HCV carriers in public health examination
Hepatology Research, 39 (7), 664-674, 2009
- 51) 松崎靖司
C型肝炎と肝臓 - 肝炎から肝臓まで: とくに慢性C型肝炎治療の最近の知見 -
理大科学フォーラム, 12, 14-19, 2009
- 52) 松崎靖司、池上正、斎藤吉史、本多彰
C型肝炎の日常診療: インターフェロン治療が行えない場合の対応
Medicina, 47(3), 446-450, 2010
- 53) 池上正、松崎靖司
IFN 無効例に対する治療 - 線維化伸展の抑制・発癌の抑制をめざして -
Medical Practice, 27(1), 147-151, 2010
- 54) Honda A, Miyazaki T, Ikegami T, Iwamoto J, Yamashita K, Numazawa M, Matsuzaki Y
Highly sensitive and specific analysis of sterol profiles in biological samples by HPLC-ESI-MS/MS
The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 121(3-5), 556-564, 2010
- 55) 池上正、松崎靖司
肝炎のインターフェロン治療の最前線 [C型肝炎]
インターフェロン適応外症例に対する治療の実践
消化器の臨床, 13(3), 315-319, 2010
- 56) 松崎靖司、池上正、本多彰
慢性ウイルス肝炎 - 治療の新たな展開 代替療法:
ウルソデオキシコール酸を中心に
カレントセラピー, 28(8), 756-760, 2010
- 57) 松崎靖司、池上正、平山剛、齋藤吉史、伊藤真典、屋良昭一郎
肝臓治療とDPC 現状のDPC問題と今後 - DPC環境下における肝臓治療 -
消化器内科, 51(3), 307-312, 2010
- 58) 松崎靖司
慢性C型肝炎治療の現状と地域医療連携 - 肝庇護療法 (UDCA療法) を中心に -
高崎医学, 60, 12-15, 2010
- 59) 松崎靖司、池上正
急性肝障害 - 薬物性肝障害とウイルス肝炎 急性肝障害を起こす疾患 (1) 薬物性肝障害 e. 薬物性肝障害の治療
臨床消化器内科, 25 (11), 2-1-5, 2010
- 60) 松崎靖司、池上正、平山剛、齋藤吉史、本多彰
ウイルス肝炎における肝庇護療法
治療学, 44 (9), 1051-1055, 2010
- 61) 宮崎照雄、本多彰、池上正、伊藤真典、齋藤吉史、松崎靖司
肝炎検診の今後のあり方 - 茨城県C型肝炎検診の住民基本健診と職域健診の比較より -
肝臓, 51 (9), 528-530, 2010
- 62) 池上正、伊藤真典、松崎靖司
肝細胞癌治療と医療連携パス
肝胆膵, 61(5), 873-845, 2010
- 63) Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Saitoh Y, Hirayama T, Matsuzaki Y
HCV infection causes hypolipidemia regardless of hepatic damage or nutritional state - an epidemiological survey of a large Japanese cohort -
Hepatology Research, in press, 2011
- 64) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M
An early viral response to standard interferon - alpha identifies resistance to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected by HCV genotype 1
J Med Virol, 82, 1537-1544, 2010
- 65) Arii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, Kudo M
Management of hepatocellular carcinoma: report of consensus meeting in the 45th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009)
Hepatol Res, 40, 667-685, 2010
- 66) Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kumada T
Survival benefit of hepatopancreatoduodenectomy for

- cholangiocarcinoma in comparison to hepatectomy or pancreatoduodenectomy
World J Surg, 34, 2662-2670, 2010
- 67) Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M
Transient reappearance of serum hepatitis C virus RNA observed by real-time PCR during antiviral therapy with peginterferon and ribavirin in patients with HCV genotype 1b
J Clin Virol, 47, 258-262, 2010
- 68) Shigoka M, Tsuchida A, Matsudo T, Nagakawa Y, Saito H, Suzuki Y, Aoki T, Murakami Y, Toyoda H, Kumada T, Bartenschlager R, Kato N, Ikeda M, Takashina T, Tanaka M, Suzuki R, Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M
Deregulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development
Pathol Int, 60, 351-357, 2010
- 69) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Arakawa T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H
Association between HCV amino acid substitutions and outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy in HCV genotype 1b and high viral load
J Gastroenterol Hepatol, 25, 1072-1078, 2010
- 70) Yasuda E, Kumada T, Toyoda H, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Yoshimi N, Kozawa O
Evaluation of clinical utility of Glypican-3 (GPC3), measured by a commercially available ELISA kit with GPC3 antibody, as a serological and histological marker for hepatocellular carcinoma
Hepatol Res, 40, 477-485, 2010
- 71) Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Arakawa T, Fujimori M
Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values
J Med Virol, 82, 539-545, 2010
- 72) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Yano M, Toyoda H, Kumada T, Goto H
Prevalence and clinical characterization of patients with acute hepatitis B induced by lamivudine-resistant strains
J Gastroenterol Hepatol, 25, 745-749, 2010
- 73) Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H.
Efficacy of peginterferon-alfa 2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C
Liver Int, 30, 527-537, 2010
- 74) 多田俊史、熊田卓、桐山勢生、豊田秀徳
生存分析からみた進行肝細胞癌に対するソラフェニブ投与例の検討
肝臓, 51, 684-685, 2010
- 75) 小川定信、川地俊明、船坂佳正、石川照芳、熊田卓、豊田秀徳、曾根康博
【肝臓のEOB・プリモビスト造影MRI 本検査を有効に活用するための理解すべき課題】肝細胞癌 肝細胞造影相でhypointensityを呈する乏血性結節(非濃染結節)のリスクについて
日独医報, 55, 267-272, 2010
- 76) 熊田卓
【肝臓治療とDPC】DPCとは
消化器内科, 51, 267-272, 2010
- 77) 熊田卓、松田康雄、飯島尋子、小川眞広、工藤信樹、小原和史、紺野啓、高倉玲奈、西田睦、南康範、森秀明、山田昌彦
日本超音波医学会用語・診断基準委員会肝臓の超音波診断基準(案)
超音波医学, 37, 157-166, 2010
- 78) 熊田卓、豊田秀徳、桐山勢生、谷川誠、久永康宏、金森明、多田俊史、高木万起子、細川貴範、荒川恭宏、藤森将志、濱口知成
【肝疾患における血液生化学検査、肝炎ウイルスマーカー、腫瘍マーカーの見方】肝疾患における血液生化学検査の臨床的意義 AST、ALT、AST/ALT
肝・胆・膵, 60, 521-530, 2010
- 79) 多田俊史、熊田卓、豊田秀徳、桐山勢生、竹島賢治、小川定信、乙部克彦、中野雅行
肝細胞癌の診断におけるperfluorobutane造影超音波とGd-EOB-DTPA造影MRIの有用性に関する検討
肝臓, 31, 99-106, 2010
- 80) 多田俊史、熊田卓、豊田秀徳、桐山勢生、谷川誠、久永康宏
【肝臓診療のアルゴリズム2010】肝臓の診断 肝臓スクリーニングにおける腫瘍マーカー
臨床消化器内科, 25, 437-442, 2010
- 81) Toyoda H, Kumada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M
Outcome in partial early virologic responders to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b
J Med Virol, 83(1), 101-7, 2011
- 82) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda Q
Amino Acid Substitutions in the Hepatitis C

- Virus Core Region are Associated with Post-operative Recurrence and Survival of Patients with HCV Genotype 1b-associated Hepatocellular Carcinoma
Annals of Surgery, in press, 2011
- 83) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S
Clinical Utility of High Sensitive Lens Culinaris Agglutinin-Reactive Alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma Patients with Alpha-Fetoprotein Less Than 20 ng/mL
Cancer Sc, in press, 2011
- 84) Kumada T, Toyoda H, Arakawa T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T
Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase using Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging
Am J Roentogenol, in press, 2011
- 85) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H
Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus
J Gastroenterol, in press, 2011
- 86) Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T
Double contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma
Am J Gastroenterol, in press, 2011
- 87) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Arakawa T, Fujimori M, Niinomi T, Ando N, Yasuda S, Sakai K, Kimura J
High ability to predict the treatment outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy based on the reduction in HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy and amino acid substitutions in hepatitis C virus in patients infected with HCV genotype 1b
J Gastroenterol, in press, 2011
- 88) Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H.
Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy
J Viral Hepat, in press, 2011
- 89) Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, Sato Y, Najima M, Aramaki T, Sone M, Kumada T, Tanigawa N, Anai H, Yoshioka T, Ikeda M for Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG)
Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301)
Am J Clin Oncol., in press, 2011
- 90) Tomita E, Ando K, Sugihara J, Nishigaki Y, Yamada T, Ando R, Teramura M, Seishima M
Advantage of IFN- β / α 2b same day administration for ribavirin-intolerant patients with chronic hepatitis C
Hepatol Res, 40, 261-268, 2010
- 91) Imai K, Takai K, Nishigaki Y, Shimizu S, Nakai T, Hayashi H, Uematsu T, Sugihara J, Tomita E, Shimizu M, Nagaki M, Moriwaki H
Insulin resistance raises the risk for recurrence of stage I hepatocellular-carcinoma after curative radiofrequency ablation in HCV-positive patients : A prospective, case-series study
Hepatol Res, 41, 376-382, 2010

II. 分担研究報告

平成22年度

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）
肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究
平成22年度 分担研究報告書

肝がん死亡の経年的推移とその交絡因子に関する空間データ分析GIS
(Geographic Information System) の試み

分担研究者

三浦 宜彦

埼玉県立大学

A. 研究目的

肝がん死亡の地理分布および経年推移の
要因分析を空間データ分析
GIS(Geographic Information System)を用
いて解析し、さらに肝がん死亡および慢性
肝疾患罹患の動向を予測することを目的と
する

- ・行政区域；T9～H21（17年次分）；46
～47都道府県
- ・空港；H16～H19（2年次分）；全国
- ・海岸線；H18；39都道府県
- ・商業統計第3次メッシュ；S54～S60（3
年次分）；47都道府県
- ・民力（1989-2010、朝日新聞社）□9
 - 1. 民力指数、民力水準
 - 2. 各種社会・経済・文化的デー
タ

B. 研究方法

- 1) 肝がん死亡の経年的推移とその交絡
因子に関する空間データ分析GISを
行うことをめざして、肝がんの
1971年から2005年を5年ごとに区
分して求めた市町村別標準化死亡
比（SMR）、および、その地理的分
布・経年推移に関連すると考えられ
る各種の要因データを収集した。

C. 結果

今年度は、表に示す下記のデータを収集し
た。

- ・都市地域；H18；47都道府県
- ・農業地域；H18；47都道府県
- ・人口集中地区；S35～H17（10年次分）；
46～47都道府県
- ・豪雪地帯；S38～H19（10年次分）；24
～44都道府県
- ・過疎地域；S45～H19（9年次分）；44
都道府県
- ・河川；H18～H21（各年次）；4～18都
道府県
- ・鉄道；H19～H22（各年次）；全国
- ・地価公示；H19～H22（各年次）；全国

本年度の成果

◆ 関連要因データの収集

データ	年次	地域
都市地域	H18	47都道府県
農業地域	H18	47都道府県
人口集中地区	S35～H17(10年次分)	46～47都道府県
豪雪地帯	S38～H19(10年次分)	24～44都道府県
過疎地域	S45～H19(9年次分)	44都道府県
河川	H18～H21(各年次)	4～18都道府県
鉄道	H19～H22(各年次)	全国
地価公示	H19～H22(各年次)	全国
行政区域	T9～H21(17年次分)	46～47都道府県
空港	H16～H19(2年次分)	全国
海岸線	H18	39都道府県
商業統計第3次メッシュ	S54～S60(3年次分)	47都道府県

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

**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）
肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究
平成22年度 研究報告書**

**大規模集団の成績からみた、
地域別HCV、HBVキャリア率と推計HCV、HBVキャリア数**

研究者
研究協力者

田中 純子¹⁾
小山 富子²⁾

厚生労働省 老人保健課、疾病対策課肝炎対策推進室、
日本赤十字社 血液事業部

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

2) 岩手県予防医学協会

研究要旨

2000年代（2001-2006年）の初回供血者資料と節目検診受診者の資料を基に、全年齢における（社会に潜在している）キャリア数を地区別に推計した。その結果、下記のこと
がえられた。

1. 2005年時点、自覚症状がないまま社会に潜在している無症候性HCVキャリアの推計数は、807,903人（95%CI：68.0-97.4万人）となった。2005年時点の国勢調査人口は、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無症候性HCVキャリア」推計数の割合は、0.63%となった。
2. 無症候性HCVキャリア数の人口比率では、四国、九州、中国地域が多いが、推計されたキャリア数では大都市部の関東、近畿、中部地域に多く、特に70歳以上に偏在していた。
3. 2005年時点、自覚症状がないまま社会に潜在している無症候性HBVキャリアの推計数は、903,145人（95%CI：83.7-97.0万人）となった。2005年時点の国勢調査人口は、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無症候性HBVキャリア」推計数の割合は、0.71%となった。
4. 無症候性HBVキャリア数の人口比率では、北海道、九州、東北地域が多いが、推計されたキャリア数では大都市部の関東、近畿、九州地域に多く、特に45-69歳の年代に多いことが推計された。
5. （感染を知らないまま）潜在しているキャリア数は、HCVキャリア数およびHBVキャリア数ともに2000年時点に算出された値と比較すると減少した。検診を含めた様々な場における検査が普及したことによると考えられる。
6. 検査の普及とともに、患者として通院・入院するキャリアが増加したことが期待される。一方、感染が判明しても、医療機関への受診に結びついていないキャリアの存在の規模や、その理由などについて検討する必要があると考えられる。
7. 検査未受診と考えられるキャリアが、未だ相当数存在することが明らかとなったことから、さらに地域・年齢などの特性に応じた効果的な肝炎ウイルス検査の推進が必要であることが、示唆された。

A. 研究目的

社会に存在している肝炎ウイルス持続感染者（HCVキャリア、HBVキャリア）の概数を知るには、大きく3つに分けてその概数を考える必要がある。すなわち、(1)「自覚症状がないまま社会に潜在しているキャリア」数、(2)「すでに患者として入院、または通院しているキャリア」数、(3)「感染を知ったが、受診をしないままにいるキャリア」数、である（図1）。

これまで、1990年代の大規模集団（供血者集団）の成績を元に(1)「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCVキャリア」数を報告してきた。すなわち、2000年時点の年齢換算、15歳から69歳の年齢層において、HCVキャリア数約88万人、HBVキャリア約97万人である。しかし、2000年代に入り、老人保健法や健康増進法による肝炎ウイルス検査が実施され、また各種医療機関、検診機関などにおける検査の機会が増加したことから、感染を知らないままにいるキャリアの推計概数は減少したとも考えられる（図2）。

そこで、今回、2000年以後に得られた大規模集団（供血者集団、老人保健法による肝炎ウイルス検査集団）の成績を元に、(3)「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCVキャリア」の推計を試みた。特に、全国を8地域に分類して算出した成績を報告する。

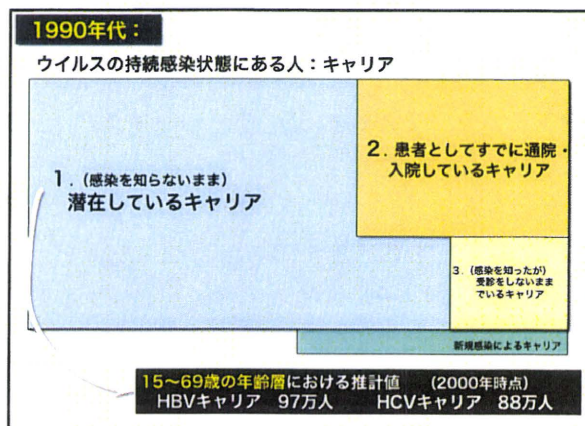


図1

B. 対象と方法

1) 【人口について】

全国を8地域に分割し、8地域別5歳刻みの年齢別人口（2005年国勢調査人口）を用いた。

2) 【5歳未満のHCVキャリア率およびHBVキャリア率、5歳から19歳のHCVキャリア率およびHBVキャリア率】：岩手県若年齢層大規模集団の資料

5歳から19歳のHCVキャリア率およびHBVキャリア率は、岩手県若年齢層における大規模集団の集計資料を元に、2005年時点の年齢に換算した5歳刻み（1985年以後出生）のHCVキャリア率およびHBs抗原陽性率を算出し、用いた。

5歳未満のHCVキャリア率およびHBVキャリア率は5-9歳の値と同じと見なした。

3) 【20歳から39歳のHCVキャリア率およびHBVキャリア率】：初回献血者集団の資料

全国の血液センターにおける2001年1月から2006年12月までの献血者から抽出された初回献血者3,748,422人の集計資料を元とした。

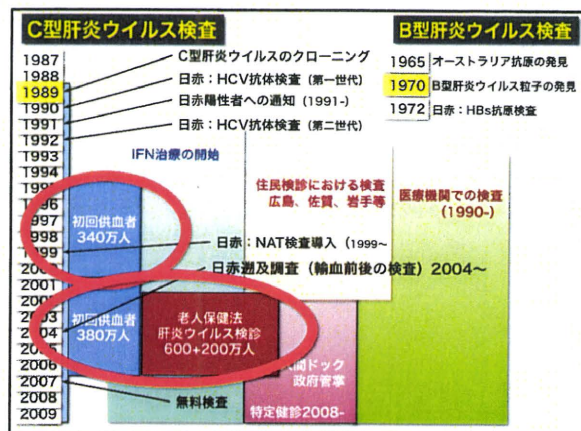


図2

全国を8地域（日赤血液センターの基幹センターを中心とした分類：前回の推計（2002年度報告）と同様）に分割し、2005年時点の年齢に換算した、8地域別5歳刻みの年齢別HCV抗体陽性率およびHBs抗原陽性率を算出し、用いた。

なお、HCV抗体陽性者の約70%にHCV RNAが検出されることが知られていることから、前回の推計（2002年度報告）方法と同様に、HCV抗体陽性率に0.7を乗じた値を初回献血者集団におけるHCVキャリア率とみなした。

4) 【40歳から74歳のHCVキャリア率およびHBVキャリア率】：節目検診受診者の資料

2002年度から2006年度末までの5年間に全国47都道府県で実施した肝炎ウイルス検診受診者（C型肝炎ウイルス検査およびB型肝炎ウイルス検査）のうち、節目検診を受診した6,204,968人および6,228,967人の集計資料を元にした。

全国を8地域に分割し、2005年時点の年齢に換算した、8地域別5歳刻みの年齢別HCVキャリア率およびHBs抗原陽性率を算出し、用いた。

5) 【75歳以上のHCVキャリア率およびHBVキャリア率】

8地域ごとの、50歳以上74歳以下の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、指数関数モデルにより75-79、80-84、85歳以上の3つのHCVキャリア率を推計し、用いた。

2005年時点の70-74歳におけるHBs抗原陽性率を75歳以上の年齢層におけるHBs抗原陽性率と仮定して、8つの地域ごとに用いた。

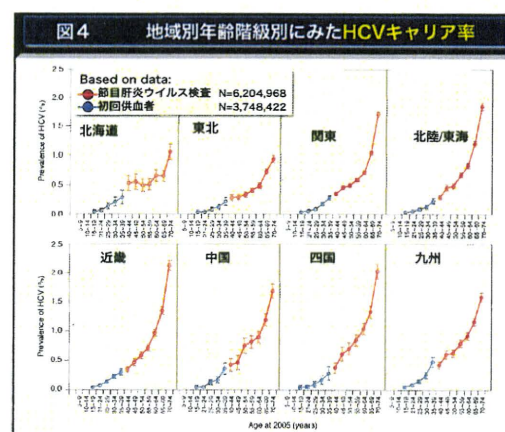
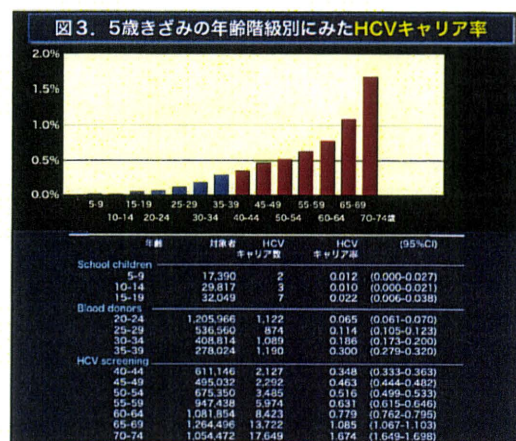
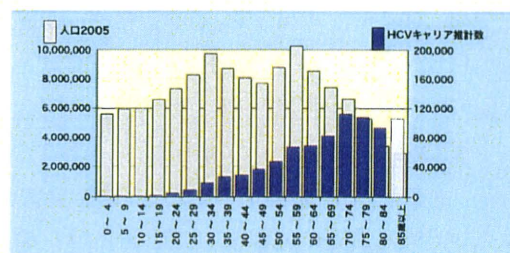


表1 地域別にみた推計HCVキャリア数
- 社会に潜在している無症候性キャリア -

地域	人口 (2005年)	推計HCV キャリア数	(95%CI)	人口比率
北海道	5,620,813	26,097	(19,356- 34,413)	0.46%
東北	12,047,975	50,688	(42,754- 59,953)	0.40%
関東	41,247,892	235,328	(195,408-293,611)	0.57%
北陸/東海	19,294,443	132,434	(114,216-154,446)	0.69%
近畿	22,657,542	173,808	(147,548-207,173)	0.52%
中国	7,650,977	53,296	(42,299- 67,698)	0.70%
四国	4,083,698	35,159	(28,746- 43,004)	0.86%
九州	14,682,313	101,092	(89,379-113,993)	0.80%
全国	127,285,653	807,903	(679,886-974,292)	0.63%

図5 5歳刻みの年齢別、地域別にみた推計HCVキャリア数 - 社会に潜在しているキャリア -



推計HCVキャリア数
5-74歳： 50.2万人 (45.9~54.5万人)
全年齢： 80.8万人 (68.0~97.4万人)