

D. 結論と考察

献血を契機に見いだされた HCV キャリア 1,020 例を追跡した結果をまとめると、(1) 初診時に 54%ですでに慢性肝炎かそれ以上に肝疾患が進展している状態であった。住民健診や、職域検診で HCV キャリアと判明した場合も同様の結果が得られると推測された。また、HCV キャリアであるとの通知後の受診率は 32.5%であり、通知されたにも関わらず未受診であった約 2000 例のうち、1000 例以上の肝疾患患者が当時未治療だった可能性がある。そのため、引き続き、HCV キャリアの医療機関への受診を強力に進める必要がある。(2) 観察 18 年目 (2009 年) には治癒も含め 75%の受診継続が無くなっていた。初診日 1 日のみの受診者を含め、1 年未満で受診を中止したものは約 30%であった。診療開始初期の脱落を減らし、受診継続を図ることが今後の検討課題といえる。(3) IFN による抗ウイルス療法を行わずに HCVRNA が消失した 3 例では IL28 B SNPs genotype は 2 か所でメジャーアレルであった。急性感染後に慢性肝炎に移行せず HCV が自然消失する例は rs12979860 が CC であることとの関連が報告されている^{9, 10)}。また、慢性肝炎の IFN 治療においても今回検討した 2 か所のアリルがウイルス排除の重要な宿主側因子と関連づけられている¹¹⁾。

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 HCVRNA 消失率は 1 万人あたり 13.2 であった。急性肝炎後ではなく慢性の経過での自然消失例について検

討されている報告は他にはほとんどなかった。(4)初診時「異常を認めず」からの 10 年累積慢性肝炎罹患率は 40 歳代で最も高く (67%)、他の年代では約 40%であった。観察 18 年目の累積慢性肝炎罹患率は全体では 87.5%であった。高率に慢性肝炎へ進展することから、無症候性キャリアは定期的に経過観察を行っていくべきことが再確認された。(5)肝発がんの独立したリスク要因としては、初診時の年齢が高い、初診時に慢性肝炎と診断されたもの、であった。初診時を含め観察期間中に、慢性肝炎と診断された 703 例を対象として検討した結果、「慢性肝炎と診断された」時の年齢が肝発がんの独立したリスク要因としてあげられた。

健康危険情報

特記すべきことなし

E. 研究発表

1. 論文発表

本年度は該当なし

2. 学会発表

1. 日本肝臓学会総会にて 2010 年 6 月
口演発表
2. 広島肝炎研究会にて 2010 年 7 月に
口演発表
3. EASL (欧州肝臓学会) 2011 にて
2011 年 4 月ポスター発表予定

F. 参考報告書文献

1. 吉澤浩司ら 献血を機会に発見された HCV キャリアの病態 平成 5 年度非 A 非 B 型肝炎研究班報告書 P97-99, 1994
2. 吉澤浩司ら 献血を契機に発見された C 型肝炎ウイルスキャリアの臨床像 平成 6 年度非 A 非 B 型肝炎研究班報告書 P98-100, 1995
3. 吉澤浩司ら 献血を契機に発見された C 型

肝炎ウイルスキャリアの臨床像に関する研究 平成 7 年度非 A 非 B 型肝炎研究班報告書 P50-52,1996

4. 吉澤浩司ら 献血を契機に発見された HCV キャリアの自然史 平成 9 年度非 A 非 B 型肝炎研究班報告書 P31-34,1998
5. 吉澤浩司ら 献血を契機に発見された HCV キャリアの genotype 別にみたウイルス量 平成 10 年度非 A 非 B 型肝炎の予防、疫学に関する研究班報告書 p9-10, 1999
6. 田中純子ら 献血を契機に見出された HCV キャリアの病態解明に関する追跡調査 平成 14 年度 C 型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究班報告書 P31-36,2003
7. 田中純子ら 献血を契機に見出された HCV キャリアの肝病態とその経年的推移 平成 17 年度 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班報告書 P39-43,2006
8. 田中純子ら 献血を契機に見出された HCV キャリアの肝病態とその経年的推移 平成 18 年度 肝炎ウイルス検診の現状把握と評価及び今後のあり方に関する研究班報告書 P85-90,2007
9. DL. Thomas ら Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus Nature P798-802,2009
10. HL. Tillmann ら A poly- morphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice Gastroenterology P1586-1592,2010
11. T. Kawaoka ら Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis patients with genotypes 2a and 2b J. Hepatology P408-414,2010

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

B型肝炎の自然経過（臨床的治癒への経過）

研究分担者 山崎一美 奈良尾病院 院長

研究要旨：限定された地域（人口2.4万人）において、ほぼ全住民に対しHBs抗原スクリーニングを行い、B型慢性肝疾患と診断された1474例において前向き観察を継続している。本研究では初診時HBe抗原陽性であった258例（年齢中央値33才、0.6～82才、男女比6：4）を対象とし、HBe seroconversionかつHBVDNA量5LGE未満を臨床的治癒とし、その転帰様式について検討した。臨床的治癒移行率は20才未満群（n=60、男女比33：27）で4%/年、20才時HBeAg陽性群（n=78、男女比40：38）は3%/年、35才時HBeAg陽性群（n=120、男女比82：38）は1%/年。また、この35才時HBeAg陽性群において観察期間中HBe seroconversionしても肝硬変、肝癌にすでに進展した症例が多かった。以上のことから20才未満HBeAg陽性キャリアの治療介入は原則不要、35才以上HBe抗原陽性例では自然経過での臨床的治癒の期待は低く、たとえ自然経過でSCしても、肝硬変・肝癌に進展していることから、積極的治療介入の検討が必要である。

A. 研究目的

B型肝炎治療の自然歴は多様性に富み、複雑であるが、ALT、HBe抗原の有無、HBVDNA量に基づいた病期分類が示されている。そのなかで免疫寛容期、肝炎期から臨床的治癒（inactive carrier state）に到る経過において、その様式を検討し、治療修飾の介入時期について考察した。

B. 研究方法

日本西端の長崎県・五島列島の北部の離島住民（現在人口2.3万人）を対象とし、1978年からHBs抗原のスクリーニングを開始した。スクリーニングの対象者は、地域基本健診および職域健診受診時、また地域の基幹医療機関である上五島病院初診時に行った。費用は上五島病院が負担し、受診者は無料とした。2008年までに34,517名が受診し、現人口を超えるスクリーニングとなった。そしてHBs抗原陽性の持続感染例は1,474例であり、4.3%の高い陽性率であった。このうち初診時HBe抗原陽性で複数回以上の血液検査が行えた258例（年齢中央値33才、0.6～82才、男女比6：4）を今回の研究対象とした。

HBe抗原のseroconversionとHBVDNA量：5LGE未満を臨床的治癒として評価した。

IFNまたは核酸アナログ投与により上記条件を満たした場合は、治療導入時点を観察終了とした。観察期間中央値は6.3年（最大25年）であった。

C. 研究結果

1) 臨床的治癒移行率

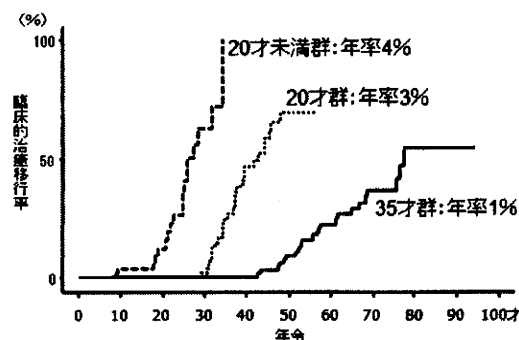


図1 臨床的治癒移行率

図1に各年齢層の臨床的治癒への移行率を示した。

観察開始時20才未満群の臨床的治癒率は年率4%、35才までに累積100%治癒に至った。

20才時HBeAg陽性群の臨床的治癒率は年率3%、その後40才後半までに累積70%まで治癒に至るが、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%までが臨床的治癒期に移行するが、残り45%はHBeAg陽性のまま肝炎が持続していた。

2) 35歳時HBe抗原陽性症例のseroconversion後の病態

35歳時HBe抗原陽性症例120例のうち観察期間中臨床的治癒に至った症例は30例であった。臨床的治癒となった時点で、肝硬変に進展していたのは23例（77%）、肝癌に進展していたのは15

例（50％）であり、ウイルス学的には治癒に至るも病態進展例が半数を超えていた。

D. 考察

以上のような自然経過における臨床的治癒率を考慮すれば、20 才未満 HBeAg 陽性例の治療介入は原則不要と考えられる。一方 35 才以上 HBe 抗原陽性例は自然経過での臨床的治癒の期待は低く、たとえ自然経過で臨床的治癒に至っても、肝硬変・肝癌進展例が多いことから、積極的治療介入の検討が必要である。

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治療介入が重要である。

B型肝炎患者の一生を考えれば、20 才台のうちに HBeAg 陽性例をスクリーニングし管理を始めることが重要と考える。そして 35 才までに 100%の臨床的治癒をめざした管理努力こそが最も評価される治療修飾であり、核酸アナログの長期投与という治療選択の回避が期待される。

E. 結論

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、年率 1％まで低下する。しかもたとえ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、積極的治療介入の検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容について特になし。

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 分担研究報告書

広島県の肝炎対策について

研究協力者 海嶋 照美 広島県健康福祉局保健医療部健康対策課
 田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

研究要旨

肝がんによる死亡率が高く常に全国でも上位にあがる広島県では、1992年度から県のパイロット事業としてC型肝炎ウイルス検査を地域住民を対象に行ってきた。また、検査・検診により見いだされたHCVキャリアの医療機関受診を進めるとともに、広島県、広島県医師会、広島大学の三者で組織する「地域保健対策協議会」では、診療連携ネットワークの整備・構築を行ってきた。

広島県では、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。

A. はじめに

肝がんによる死亡率が高く常に全国でも上位にあがる広島県では、1992年度から県のパイロット事業としてC型肝炎ウイルス検査を地域住民を対象に行ってきた。また、検査・検診により見いだされたHCVキャリアの医療機関受診を進めるとともに、広島県、広島県医師会、広島大学の三者で組織する「地域保健対策協議会」では、診療連携ネットワークの整備・構築を行ってきた。

2010年度には、医療機関受診率の把握や肝炎ウイルス検査の推進を目的として、2002年度から5カ年計画で実施された老人保健事業による「肝炎ウイルス検診」と「無料肝炎ウイルス検査」等により見いだされたキャリアを対象として、検査後の動向調査や

医療機関受診率調査等を行い、これらの結果を踏まえて、さらに有効な肝炎肝がん対策を行っているところである。

B. 結果

1 広島県肝疾患診療支援ネットワークの整備

広島県では、2008年度までに広島県肝炎対策協議会を中心として「かかりつけ医」、「専門医」、「肝疾患診療連携拠点病院」3者の連携する「広島県肝疾患診療支援ネットワーク」を整備してきた。2010年度にはさらにシステムの充実を図るため、県の東に位置する福山市民病院を「肝疾患診療連携拠点病院」に加えた（図1）。肝疾患診療連携拠点病院を中心として、二次医療圏の専門医療

機関33、一次医療機関の専門/連携医療機関713を設置し、肝疾患診療支援ネットワーク体制を整備している。2つの肝疾患診療連携拠点病院には「肝疾患相談室」を設置し、肝炎ウイルスキャリアの不安や医療費助成、治療内容を含めた相談に無料で応じる体制も整えている。

肝炎ウイルス検査後の受診動向調査

2002年から2009年度に広島県の公費助成に関わる肝炎ウイルス検査を受け、感染していることが判明したHBVキャリアとHCVキャリアを対象として、検査後の医療機関等受診動向調査を行った。県内23市町のうち17市町の協力が得られ、12市町分の集計が可能であった（図2）。

広島県市町で把握されているHBVキャリア709人のうち440名（回答率62.1%）、HCVキャリア630人のうち439人（69.7%）の回答が得られた。「現在受療中」はHBVでは62%、HCVでは80%と高い割合を示した。「現在受診していないが受療したことがある」を含めると、HBVは77%、HCVは、93%にも上る割合となった。しかし、調査に未回答であったHBV269名、HCV191名が医療機関未受診であると仮定した場合、一度は医療機関を受診したことがあるキャリアの割合は、HBVでは48%、HCVでは65%と低下した。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が明らかとなった。

一方、一度は医療機関を受診したことがあると答えたHCVキャリア408人を対象として、IFN治療の受療状況を調査したところ、「IFN治療を受けたことがある」のは、治療した24名を含み計77人（25%）であり、その治療時期は医療費助成制度が開始された2008年以後が半数近くを占め、医療費助成制度がIFN治療を促進していることが明らかとなった（図3）。またIFN治療を受けていない理由については、治療適対象外を含めた成績ではあるが、他の治療を行っている



図1. 広島県肝疾患診療支援ネットワーク

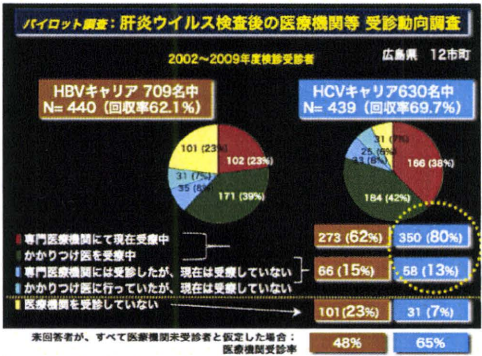


図2. 肝炎ウイルス検査後の医療機関等受診動向調査

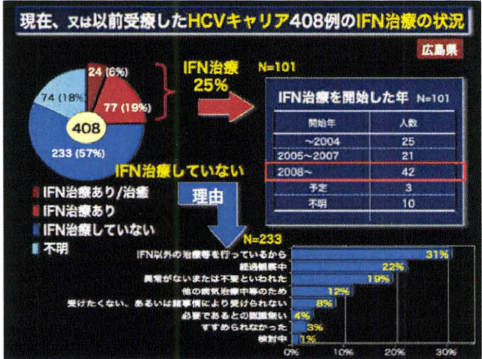


図3. HCVキャリアのIFN治療の状況

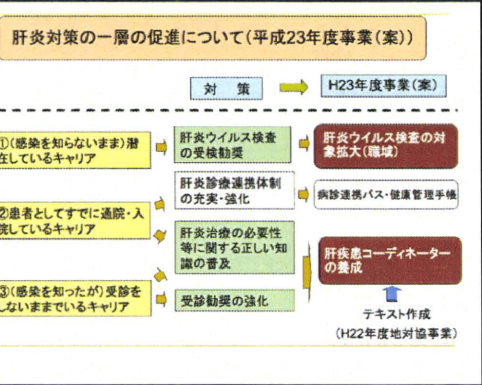


図4. 平成23年度肝炎対策事業案

から、経過観察中であるから、異常がないから、がそれぞれ20-30%を占めており、適切な情報提供が必要であることも明らかとなった。

3. 平成23年度からの広島県における肝炎 対策事業案

「肝炎ウイルスキャリア」を分類すると、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、にだいたい分けることができる。

分類別のキャリアに応じた適切な対策を講じることが必要であると考えられる(図4)。すなわち、「①感染を知らないまま潜在しているキャリア」に対しては、肝炎ウイルス検査の受検勧奨を行うことである。検査の機会が少ないと考えられる年齢や職業別の集団に対する対応や、検査の必要性に関する情報提供が必要となる。

つぎに、「②患者としてすでに通院・入院しているキャリア」に対しては、最新の治療状況や医療機関に関する情報提供を図ることである。病診連携パスや健康管理手帳の利用を含めた肝炎診療連携体制の充実・強化を図ることが必要である。

最後に、「③感染を知ったが受診をしないままにいるキャリア」に対しては、医療機関への受診勧奨の強化を実施するとともに医療費助成制度の情報提供を充実させることが必要である。

以上の項目を考慮し、広島県における平成23年度の事業は、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。

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

岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授
研究協力者 栗原淳子 岡山県保健福祉部健康推進課 感染症対策班 主幹
原田昌樹 岡山県保健福祉部健康推進課 感染症対策班 総括副参事
則安俊昭 岡山県保健福祉部健康推進課 課長

研究要旨：岡山県において平成14年度から18年度に実施された肝炎ウイルス検診（節目・節目外検診）で見出された陽性者について、その後の医療機関受診状況や受療状況を把握する目的で追跡調査を行った。肝炎ウイルス陽性者2,566人（B型974人、C型1,592人）のうち3市町を除く24市町の1,352人（52.7%）に調査表を送付し、716人（53.0%）より回答が得られた。調査対象外20人を除く696人のうち、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）で陽性ウイルス未回答が21人であった。医療機関受診率はB型90.1%、C型92.5%であり、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。その後も通院を継続している割合はB型が129人（53.1%）で、C型が314人（73.4%）でC型が高かった。通院継続者の治療内容ではB型の12.4%に核酸アナログ製剤が投与されていたが、74.4%は無治療であった。一方、C型では23.3%にインターフェロン治療が行われ、無治療の割合は40%でありB型に比べて低かった。回答者の医療機関受診率は高かったが、回答しなかった肝炎ウイルス陽性者は医療機関を受診していない可能性も高く、更なる医療機関受診のための対策が必要と思われる。B型とC型では病態が異なる影響もあると思われるが、B型はC型にくらべフォローが不十分な傾向があり、今後のフォローアップ体制の改善が望まれる。

A. 研究目的

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」の平成21年度分担研究として岩手県、石川県、岡山県の3県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査を行った。この研究により肝炎ウイルス検診陽性者が検診で「陽性」と指摘された後にどの程度医療機関を受診しているのか、あるいはその後の受診継続の有無や受療内容についての実態がある程度明らかとなった。追跡調査対象者の大半は石川県の在住者であり、岡山県の対象者は平成19年度と20年度の12月までの検診陽性者71人であり、アンケート回答者は40人のみであった。しかし、本調査を行ったことで岡山県全域にわたる肝炎ウイルス検診陽性者の調査方法が確立された。そこで新たに発足した本研究班の分担研究として、岡山県における平成14年度から18年度に

かけての検診（節目・節目外検診）陽性者を対象として追跡調査を行うこととし、結果通知後の検診陽性者の動向を把握するとともに、岡山県におけるウイルス肝炎行政・診療に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

対象は岡山県における平成14年度から18年度までの検診（節目・節目外検診）陽性者2,566人（B型974人、C型1,592人）とした。下記に示す追跡調査内容が記載された調査用紙は各市町村より直接肝炎ウイルス検診陽性者へ郵送された。一部の市町村においては保健師が直接陽性者に聞き取り調査を行った。回答後の調査用紙は肝炎ウイルス検診陽性者から本研究の事務局である川崎医科大学肝胆膵内科学研究室へ直接郵送された。この方法を

取ることにより事務局は肝炎ウイルス検診陽性者の個人を同定することなく調査を行うことが可能であった。

調査項目

アンケートは以下の項目について調査を行った。
1. 陽性と通知されたのは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. 「肝炎ウイルス感染の可能性が高い」と通知を受けて病院・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。5-1. 受診した場合は受診先が肝臓専門医か否か。5-2. 受診先はかかりつけ医か専門医療機関か。5-3. 受診先での診断名。6. 現在も通院を継続しているか否か。7. 通院を止めた場合はその理由。8. 通院を継続している場合は現在受けている治療内容。9. 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。10. 9. の理由が「担当医からインターフェロン治療を受けなくていい」であった場合、不要と言われた理由。

C. 研究結果

1. 調査実施数

検診が行われた県下 27 市町村(平成 18 年の市町村合併以前)のうち、検診陽性者に調査が可能であったのは 24 市町村であった。3 市町村は過去に検診陽性者に対する調査を行ったか、あるいは検診陽性者の記録台帳が保存期限を超えていたために調査が不可能という回答であった。また、調査可能であった 24 市町村においても既に調査を行った年度の陽性者について再調査は行われなかったため、最終的に調査用紙を送付あるいは調査聞き取りを行えた肝炎ウイルス検診陽性者は 1,352 人(52.7%)であった。

2. 有効回答数

上記の調査実施数に対して 716 人(53%)より回答が得られた。このうち 11 人は既にウイルス性慢性肝炎として医療機関に通院しながら検診を受けており、8 人は調査用紙の返送はあったものの無回答であり、1 人は肝炎ウイルス陰性という回答であったため、この 20 人を除外した 696 人を肝炎ウイルス陽

性通知後の追跡調査対象とした。

3. 回答結果

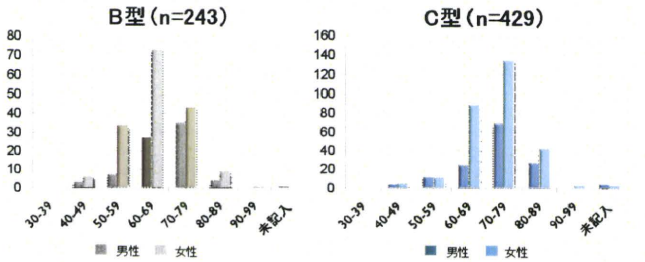
① 肝炎ウイルス

肝炎ウイルス別にみた回答数は B 型が 243 人、C 型が 429 人、B 型と C 型の重複感染が 3 人で、B 型、C 型の未記入が 21 人であった。

② 性別と年齢

B 型は男性 77 人、女性 166 人で、平均年齢は 66.6 歳で、C 型は男性 142 人、女性 287 人、平均年齢 72.1 歳であった。今回の調査回答者は女性が男性の約 2 倍を占め、比較的年齢は高かった。回答者の年齢別分布は図 1 に示す通りである。

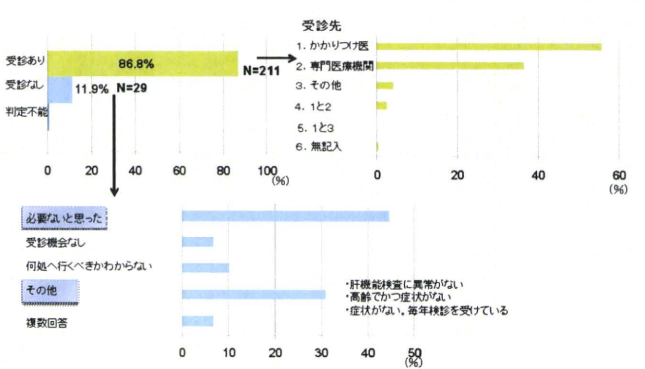
図1



③ 医療機関への受診

B 型は 211 人(86.8%)が通知を受けた後に医療機関に受診し、その内訳はかかりつけ医が 118 人、専門医療機関が 77 人であった。一方、医療機関を受診しなかったと回答したのは 29 人(11.9%)で、その理由としては「必要がないと思った」が 13 人を占め、その他として「肝機能に異常がない」「高齢である」「症状がない」などが認められた(図2)。

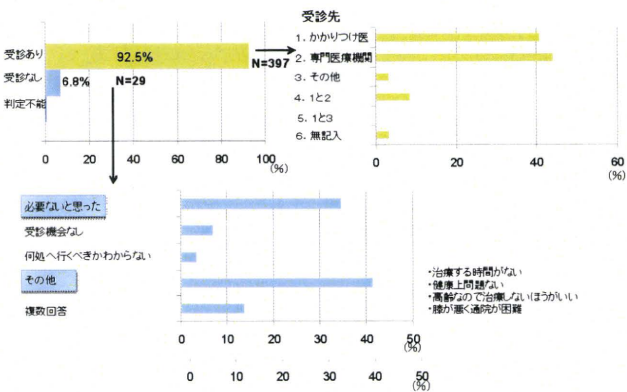
図2



C 型は 397 人(92.5%)が医療機関に受診し、その内訳はかかりつけ医が 162 人、専門医療機関が 175 人であった。かかりつけ医でかつ専門医療機関とい

う回答が34人に認められた。医療機関を受診しなかったと回答したのは29人(6.8%)でB型に比べると低率であった。受診しなかった理由は「必要がないと思った」が10人であった(図3)。

図3



④ 医療機関での診断名

B型およびC型の検診陽性者の受診先医療機関での診断名はそれぞれ図4、5に示す通りである。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。

図4

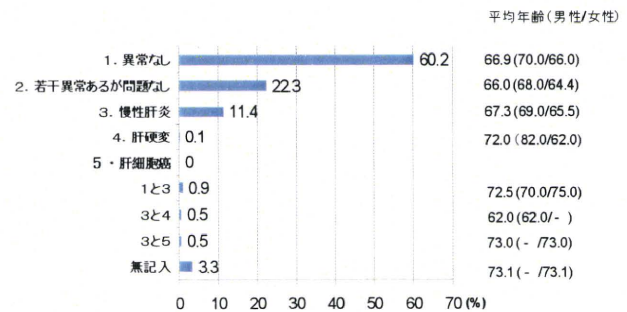
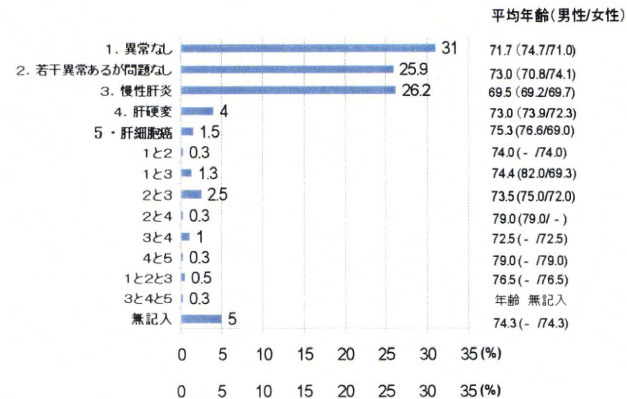


図5



⑤ 通院継続の有無と受療内容

結果の通知を受けて医療機関を受診した211人のB型陽性者のうち通院を継続しているのは129人

(53.1%)であったのに対し、C型では397人中314人(73.4%)であり、C型の陽性者の方が通院継続の割合が高い傾向にあった(図6、7)。通院を中断した理由として「担当医より通院しなくてよい」というのが、B型で71.8%、C型で57%を占めた。検診で発見された肝炎ウイルス陽性者は肝機能値が基準値内にある割合は高いと予想されるが、やはり医療従事者側がもっと継続的な経過観察を行う必要性が示唆された。治療を受けているB型の陽性者の12.4%は核酸アナログ製剤の投与を受けており、治療を受けているC型の陽性者の23.3%がインターフェロン治療を受けていた。

図6

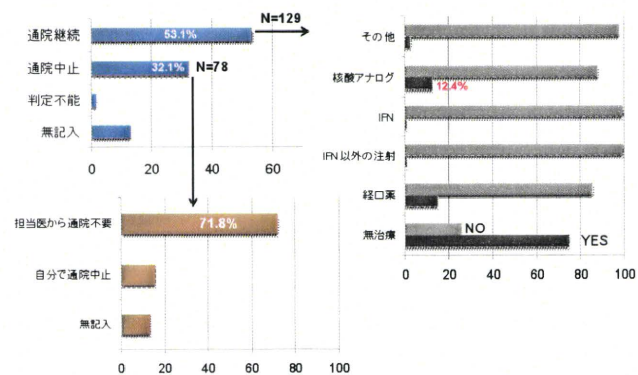
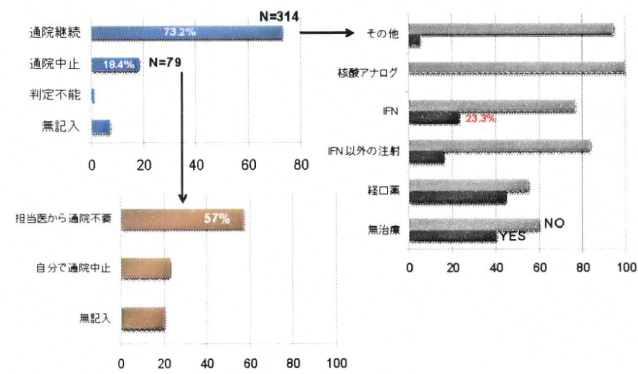


図7



D. 考察

今年度の分担研究において、岡山県で平成14年度から18年度にかけて行われた肝炎ウイルス検診の陽性者に対する追跡調査を行ったが、全般的な結果は前年度に石川県の肝炎ウイルス検診陽性者を中心とした追跡調査結果と類似していた。この結果は異なる地域においても肝炎ウイルス陽性の通知を受けた陽性者の動向はある程度類似していることを示唆していると考えられた。

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。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%)であり、くわえて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想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である。

B型陽性者とC型陽性者では多少病態が異なるため医療機関での診断名の割合が異なっていた。無症候性キャリアーの割合が高いB型では肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が82.5%を占めており、またこの影響なのか医療機関通院継続率もC型に比べて低かった。B型陽性者の通院中断の理由として、担当医から「通院しなくてもよい」と言われた割合が71.8%認めた点も今後の課題と考えられる。現在、B型肝炎ウイルス感染者の肝発癌危険因子はウイルス量(HBV DNA)であることが明らかにされているので、トランスアミナーゼの値でフォローを中断するようなことは慎むべきであり、こうした点は肝臓専門医以外の医師にもっと広く啓発していく必要があると考えられる。

わが国の肝癌患者は高齢化が進んでおり、岡山県も例外ではない。今回の調査においてもアンケート回答者の平均年齢は高齢であった。肝炎ウイルス陽性の高齢者は肝癌の高危険群であり、医療機関での経過観察あるいは治療が極めて重要である。これを実現するためには全県的な肝炎ウイルス陽性者の把握、登録とともに地域に密接した保健活動を行政も含めてさらに推進していく必要がある。

E. 結論

岡山県において平成14年度から18年度に実施された肝炎ウイルス検診(節目・節目外検診)で見出された陽性者について、その後の医療機関受診状況

や受療状況を把握する目的で追跡調査を行った。肝炎ウイルス検診陽性者に対する医療機関への受診勧告や通院継続率の引き上げなどが今後の更なる課題と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Korenaga M, Hidaka I, Hino K, et al. A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice. *Liver Int* 2011 (in press).
2. Doi N, Tomiyama Y, Hino K, et al. Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis. *Intern Med* 2011 (in press).
3. Ito K, Higami K, Hino K, et al. 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* 2011 (in press).
4. Namiki, I. Nishiguchi, S. Hino, K., et al. Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 2010 40: 347-68.
5. Nishina S, Korenaga M, Hino K, et al. Hepatitis C virus protein and iron overload induce hepatic steatosis through the unfolded protein response in mice. *Liver Int* 2010 30: 683-92.
6. Yanagihara, M. Tsuneoka, Hino K, et al. Molecular typing of *Bartonella henselae* DNA extracted from human clinical specimens and cat isolates in Japan. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010 60:44-48.

7. 日野啓輔、仁科惣治、是永匡紹 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 2010 99 : 1248-1254.
8. 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ー 消化器内科 50(6):595-600, 2010.
9. 日野啓輔、仁科惣治、古谷隆和. 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
10. 富山恭行、日野啓輔 肝疾患の地域連携医療ー肝疾患診療連携拠点病院, 公費助成制度, 治療計画の運用ー B型肝炎とC型肝炎治療薬 肝胆膵 61 : 853 - 860、2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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 分担研究報告書

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

研究分担者 酒井明人 金沢大学附属病院消化器内科准教授

研究要旨：石川県では本年度より「石川県肝炎診療連携」を開始した。肝炎ウイルス検診陽性者を対象としたが、事業開始には個人情報保護の観点、事業の周知など県協議会のみならず市町保健担当、医師会など多方面で協議を必要とした。専門医受診による治療勧奨の側面と、専門医診断データによる、より正確な検診陽性者の状況が明らかとなった。肝炎検査後診療体制のガイドラインで求められる「年1回の専門医受診」と「事後調査の必要性」が可能なシステムと考えられた。

A. 研究目的

平成19年に厚生労働省より「都道府県における肝炎検査後肝疾患診療連携体制に関するガイドライン」が示され、各地域での肝炎診療体制の整備が進められている。石川県では平成20年には肝疾患診療連携拠点病院として金沢大学附属病院、肝炎の専門医療機関として5医療圏に計18医療機関を指定して県下肝疾患診療連携体制の整備を進めてきている。

一方ガイドラインには肝炎症例は状態が安定していても「少なくとも年1回は専門医療機関を受診する」ことが望ましいことも示されている。しかし現状では非専門医から専門医／専門医療機関への紹介は、自主性にまかされており、ガイドラインが示す専門医受診は進んでいないと考えられる。

平成14年より肝炎ウイルス検診が老人保健法にもとづいて実施され、当初より肝炎協議会を立ち上げた石川県では、診療連携を深めてきた。検診で培われた診療連携をさらに生かし、ガイドラインに基づき年1回の専門医療機関への受診を推奨する全県下の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を構築し、本年度より開始した。本研究では石川県肝炎診療連携構築するにあたっての問題点、および本年度の肝炎診療連携のデータを解析した。

B. 研究方法

県肝炎協議会、拠点病院専門医療機関協議会、県医師会肝炎部会において肝炎診療連携構築にあたっての問題点を討議し、運営方法、医師会員への周知を行った。本年度は行政が把握する肝炎ウイルス検診陽性者を対象とするため、行政・各市町村担当を集め個人情報保護など解決すべき問題点を討議した。

肝炎診療連携からみる県下肝炎ウイルス検診陽

性者の状況は専門医が記載した調査票を集計解析した。

C. 研究結果

1) 肝炎診療連携構築への問題点

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。全ての肝炎キャリアに直接アクセスする手段はないので、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。

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關し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の個人情報および、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（図1）。県下の専門医療機関すべてでこの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（図2、3）が送付された。

2) 肝炎診療連携データの解析

平成22年7月から12月にかけて平成14からの肝炎ウイルス検診陽性者2570人に同意書・調

査票を各市町より送付した。送付の遅れている自治体には各地域医師会肝炎担当から行政へ働きかけ、またかかりつけ医への事業の周知不足を懸念する自治体では医師会肝炎担当より会員への周知を改めて行い、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。

調査票が回収された313例のうち今回HBs抗原HCV抗体ともに陰性と回答された2例、両者陽性例を除く309例でみるとHBs抗原陽性が148例、HCV抗体陽性161例であった(表1)。

HBs抗原陽性のうち、慢性肝炎、無症候性キャリアの診断でALT値の記載があった111例でみると、無症候性キャリア79例中ALT31IU/L以上が5例であった。内4例はHBVDNA量の情報が記載されており全例低値であった。一方慢性肝炎32例でALT31IU/L未満が25例いたが、15症例で核酸アナログ製剤が導入されていた。

HCV抗体陽性161例の性別ごとの診断名をみると母集団として検診受診症例であるため全体では女性数が多いが、肝疾患の進行とともに男性の割合が増加していた(表2)。

3) 肝炎診療連携でみるC型肝炎に対するインターフェロン治療状況

無症候性キャリアと診断された症例は全てALT27IU/L以下であり、全例経過観察の方針であった。慢性肝炎と診断された103例中治療方針として経過観察51例(50%)、内服・注射21例(20%)、インターフェロン療法選択の状況としてはすでに投与中10例、導入検討中12例、拒否5例、今回新規導入7例であった。今回は経過観察が選択された51症例においても8例(16%)が過去にインターフェロン治療歴があった。経過観察症例は半数が75歳以上でありALT値も29例(57%)で31IU/L未満であった。

インターフェロン療法が過去、現在投与中、新規導入を含めると、キャリアを含む全体で154例中54例(35%)、慢性肝炎103例中49例(48%)、肝硬変・肝がん32例中8例(16%)で施行されていた。

一般的にはインターフェロン療法が行える年齢は75歳がひとつの上限であると考えられる。インターフェロン療法がどれだけ行われているか、残りどれだけの症例に行われなければならないか考えるときに超高齢者を含めると必要以上にインターフェロン療法が行われていないこ

とになる。今回75歳未満のキャリア+慢性肝炎症例でみると、インターフェロン施行率は48%、間質性肺炎、うつなど治療困難例を除くと50%であった(表3)。

D. 考察

本年度行政、専門医療機関、医師会、行政とも同意の得られた石川県肝炎診療連携を開始した。開始にあたっては行政(県、市町および市町の保健担当)、医師会、専門医療機関すべてと調整協議が必要であったが、討議を重ねることで解決策が見出せた。本システムは年1回専門医療機関受診を行うことで確かな診断、治療導入が行われ、さらに確かな検診症例のデータベース構築が可能と考えられた。今後も検討を重ね、よりよい運営を行うとともに、対象症例の拡充を図る予定である。

E. 結論

石川県肝炎診療連携は専門医受診と患者の事後フォロー調査の肝炎検査後診療体制ガイドラインで求められる両面を兼ね備えたシステムである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 酒井明人, 金子周一 特集 肝疾患の地域連携医療ー肝疾患診療連携拠点病院、公費助成制度、治療計画の運用ー 石川県の取り組み 肝胆膵 61巻5号 Page753-761、2010
- 2) 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巻3号 Page310-314、2010.
- 3) 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
- 4) 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巻13号 Page1197-1201、2010

5) 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 巻 5 号 Page825-829、2010

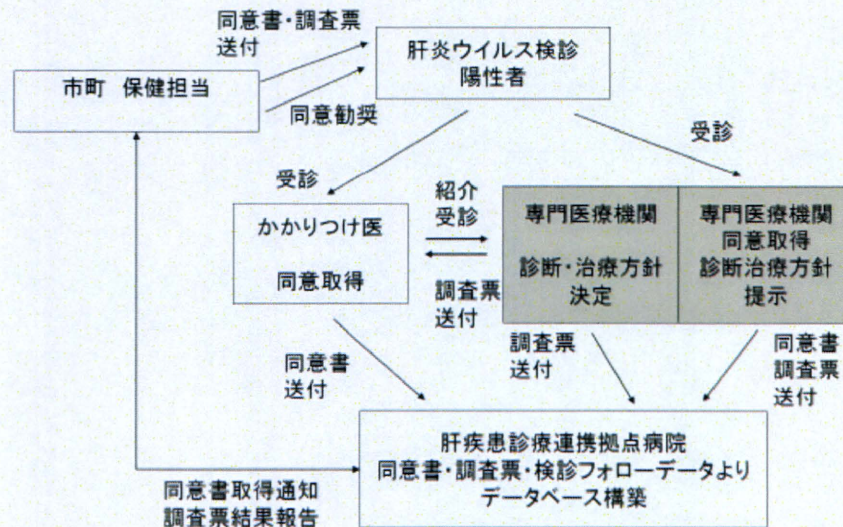
2. 学会発表

1) 酒井明人 慢性肝炎における病診連携
～石川県の取り組み～
第64回国立病院総合医学会 福岡 ランチ
ョンセミナー、2010. 11. 26

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

石川県肝炎診療連携



(図1)

石川県肝炎診療連携 参加同意書

あなたは肝炎ウイルス検診陽性と判定されましたのでウイルス性肝疾患と診断されます。ウイルス性肝疾患は肝硬変へ進展し、肝がんがしやすい病気です。

石川県は国の肝炎診療ガイドラインを受け、B型肝炎、C型肝炎ウイルスに感染していらっしゃる石川県民の健康を守るためにかかりつけの先生と専門の先生、行政が連携して診療する事業を開始することとしました。このために肝炎診療連携拠点病院（金沢大学附属病院）と肝炎専門医療機関で「石川県肝炎診療連携」のための「連携協議会」を立ち上げました。

ウイルス性肝疾患は症状がでないまま何年もかかって知らないうちに進んでしまいます。厚生労働省の診療ガイドラインでは状態に変化がなくても、年1回は専門医療機関での診察を推奨しています。また定期的かつ適切な肝画像診断を行っていくことが推奨されています。

この事業に登録することで下記のことが行われます。

- (1) 肝炎診療連携拠点病院に情報を集め、専門医療機関、かかりつけ医と連携して治療を支援します。
- (2) 年1回、治療を支援するためのご連絡をします。
 - ・適切な診療が行われているかどうか確認します。
 - ・専門医において病状や治療方針を確認することをお勧めします。
- (3) 専門の相談員（医師や看護師等）による相談・支援を連携協議会参加施設で行います。
- (4) 最新の治療情報や講演会の開催案内などのお知らせをします。

あなたの個人情報は本事業以外の目的に使用いたしません。また事業に係わらない第三者に情報を漏らすことはありません。

下記いずれかに○をつけていただき、氏名・生年月日・住所をご記入の上、返信用封筒で「連携協議会（肝炎診療連携拠点病院内）」へ郵送ください。

石川県肝炎診療「連携協議会」 殿

石川県肝炎診療連携に参加に ☐ 同意します ☐ 同意しません

氏名: _____

生年月日: _____

住所: _____

（同意取得医保存用）

(図2)

石川県肝炎診療連携 専門医療機関受診調査票

氏名: _____ 性: _____ 紹介医療機関名: _____
 生年月日: _____ 生 紹介医名: _____
 住所: _____

石川県肝炎診療連携で診断・画像検査・治療方針について御高診お願いします。

HCV抗体陽性 _____ HBs抗原陽性 _____
 ALT値(_____ IU/L) 血小板値(_____ / μ L)

コメント

<専門医療機関記入欄>
 検査施行日: 腹部超音波検査(年 月 日) 腹部造影CT(年 月 日)
 腹部造影MRI(年 月 日) 肝生検 (年 月 日)

診断結果: 1.慢性肝炎 2.肝硬変 3.肝がん
 4.無症候性キャリア 5.その他(_____)

今後の望ましい検査方針: 腹部超音波検査(年 月頃)
 腹部造影CT(年 月頃)
 腹部造影MRI(年 月頃)

今後の望ましい治療方針: 1.インターフェロン療法 2.経口抗ウイルス薬
 3.他の注射・内服薬・ _____ 4.経過観察

コメント

専門医療機関名: _____
 担当医名: _____

紹介医(かかりつけ医)保存用 <紹介医への返書>

(図3)

表1 石川県肝炎診療連携同意症例における臨床診断

	HBs抗原陽性 n=148	HCV抗体陽性 n=161
慢性肝炎	44(30%)	116(72%)
肝硬変	5(3%)	19(12%)
肝がん	3(2%)	5(3%)
無症候性キャリア	96(65%)	20(12%)
その他	0	1(RNA陰性:1%)

表2 石川県肝炎診療連携同意症例におけるHCV抗体陽性症例

	男 n=51	女 n=110
慢性肝炎	33(65%)	83(75%)
肝硬変	8(16%)	11(10%)
肝がん	5(10%)	1(1%)
無症候性キャリア	5(9%)	14(13%)
その他	0	1(1%:RNA陰性)

表3 HCV抗体陽性症例の予想される今後のIFN療法施行状況(75歳以下)

キャリア(n:13)+慢性肝炎(n:75) n=88	
IFN 過去にあり	28 (著効 6例)
現在投与中	7
投与開始	7
IFN施行数(率)	42/88(48%)
合併症不可(IP、うつなど)	4
IFN可能症例施行数(率)	42/84(50%)
IFN検討中	8
50%×検討中+IFN症例施行数(率)	46/84(55%)

厚生労働省 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
分担研究報告書

肝炎疾患診療ネットワーク構築後の HCV キャリアの実態

分担研究者 阿部 弘一 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野

研究協力者 鈴木一幸 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野
熊谷一郎 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野
宮坂昭生 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野
石川和克 岩手県立大学看護学部
小山富子 岩手県予防医学協会臨床検査課
佐々木純子 岩手県予防医学協会臨床検査課

研究要旨

平成 14 年から始まった肝炎ウイルス検診、平成 20 年から始まった肝炎疾患診療ネットワークとインターフェロン治療助成制度の体制下で岩手県の HCV キャリアの診断と治療に効果を発揮しているか否かを検証した。岩手県の HCV キャリア率は 0.74% で推定 HCV キャリア数は 7,805 人。2,607 人の HCV キャリアの診断が確定しており、その中で医療機関受診者 1363 人、未受診者は 1244 人。HCV キャリアが通院する医療機関へアンケートによる追跡調査の中から 2 年以上病態が把握されている HCV キャリア 898 例(男:女=359 例:539 例、平均年齢 70.0 歳)の実態を解析した。アンケートを送付した医療機関別に A 群:肝疾患診療連携拠点病院(90 例)、B 群:肝疾患専門医療機関(342 例)、C 群:一般診療所(239 例)、D 群:肝炎かかりつけ医(227 例)の HCV キャリアに分けて検討した。IFN 治療は全体で 188 例(20.9%)、各群での IFN 治療率は A 群(42.2%)>D 群(22.9%)>B 群(22.5%)>C 群(8.8%)の順に高かった。病態の改善に有効な IFN の未投与理由を検討すると約 30%は肝機能正常のためとの理由であったが ALT 値 30IU/L の割合を検討すると A 群(100.0%)>D 群(87.1%)>B 群(76.2%)>C 群(70.7%)であり、肝炎かかりつけ医が肝疾患診療連携拠点病院に次いで的確な理由であった。各医療機関への治療ガイドラインの徹底と専門性の高い医療機関への HCV キャリアの紹介を促す対策が必要と考えられた。

A. 研究目的

ス検診、平成 20 年から始まった肝炎
平成 14 年から始まった肝炎ウイル 疾患診療ネットワークとインターフ

エロン治療助成制度により潜在している HCV キャリアを発見し、専門的な精査加療とその治療の経済的助成を行う体制が整って 3 年が経過したが、未だに潜在している HCV キャリアが存在し、さらに診断されても医療機関を受診していない HCV キャリアや医療機関を受診していてもインターフェロン治療を受けていない HCV キャリアが多く、肝癌撲滅に向けた肝炎対策を実効性のあるものにすることが求められている。現在の体制下における実態を再度検証して問題点の抽出を行い、これからの対策に役立てる必要がある。肝疾患診療ネットワーク構築後の HCV キャリアの実態を検討した。

B. 研究方法

平成 20 年度からの HCV キャリアの肝炎ウイルス検診体制は岩手県の市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予防医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV キャリアを診断し検査結果を受診者に通知する。HCV キャリアと診断された検診者には、1) 医療機関への受診の勧奨のはがき、2) 肝疾患診療ネットワーク(図 1)に属している医療機関の紹介書(かかりつけ医のない場合の受診先: 肝疾患診療連携拠点病院である岩手医科大学付属病院、15 の肝疾患専門医療機関と 60 の肝炎かかりつけ医を記載)、3) 「HCV と C 型肝炎の知識」(財団法人ウイルス肝炎研究財団編)、4) 医療機関受診時の返信用はがきの郵送を行った。通知を受けた HCV 陽性者はこれらの郵送された書類を持参

して医療機関を受診するようにした。

医療機関を受診した際には医療機関受診時の返信用はがきを医療機関から郵送していただき、医療機関受診を確認した。なお、返信用はがきに受診者名を記載しないなど個人情報の漏れがないように十分配慮した。

この肝炎ウイルス検診体制下において HCV キャリアが受診したことが確認できた医療機関に対しては平成 8 年 4 月から平成 21 年 9 月までアンケートによる追跡調査を年 1 回行い、2 年以上経過観察できた HCV キャリア 898 例(男: 女=359 例: 539 例、平均年齢 70.0 歳)を対象とした(岩手県予防医学協会と同期間に行った職域検診、人間ドックの HCV キャリア 198 例を含む)。

アンケート調査項目は最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、治療内容、インターフェロン治療について(インターフェロン未投与理由を含む)、血液検査値(HCV 抗体, HCV-RNA 量, HCVserogroup AST, ALT, γ -GTP, 血小板, AFP, PIVKA II)、画像所見(US or CT or MRI)等について調査した。

また、アンケートを送付した医療機関別に A 群: 肝疾患診療拠点病院、B 群: 肝疾患専門医療機関、C 群: 一般診療所、D 群: 肝炎かかりつけ医の HCV キャリアに分けて検討した。

C. 研究結果

1) アンケートについて

HCV キャリアの受診が確認された医療機関 263 施設の 1537 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 1363 例(回答率 88. 7%)の