

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 23 年度 分担研究報告書

**B 型肝炎ウイルス感染防御に関する研究**  
**In-vivo における HBs 抗体の感染防御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 HBV genotype A の感染実験-**

片山恵子<sup>1)</sup>、金本実<sup>2)</sup>、松尾順子<sup>1)</sup>、田中純子<sup>1)</sup>

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 2) 三次医師会臨床検査センター

**研究要旨**

B 型肝炎ウイルス(HBV)感染を防御する末梢血中の HBs 抗体価とウイルス量との関係を明らかにすることを目的として、ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いて HBIG による受動免疫後に HBV genotype A の感染実験を行った。

control 実験として、HBV genotype A の接種材料を単独接種する感染実験を行い、感染早期の HBV genotype A  $10^5$  コピーの接種により HBV 感染が成立することを確認した。また、この control 実験で感染成立したヒト肝細胞置換キメラマウスの血清から HBV の末梢血中での増殖速度を算出し、チンパンジーを用いた感染実験とほぼ同等の増殖速度であることが明らかとなった。

HBIG の受動免疫後、HBV genotype A  $10^5$  コピーを接種した感染実験において、末梢血中の HBs 抗体価が感染成立と感染防御の境界領域にあたりと考えられる HBs 抗体価をとらえることができた。感染成立と感染防御の境界領域にあたる HBV 接種時の HBs 抗体価は、300~420mIU/ml を示したが、感染防御能に関わる HBs 抗体価は HBV 接種時の HBs 抗体価でなく、経過中の総 HBs 抗体量に関連すると考えられる結果を得た。

**A. 研究目的**

B 型肝炎ウイルス(HBV)の感染を防御する末梢血中の最少の HBs 抗体価を明らかにすることを目的として、HBV 感染に感受性を有するヒト肝細胞置換キメラマウスに抗 HBs 免疫グロブリン(HBIG)による受動免疫を行った後に HBV を接種する感染実験を実施し、HBV genotype A  $10^5$  コピーの感染防

御成立と感染成立の境界領域の HBs 抗体価の定量を試みた。

**B. 対象と方法**

**1. HBV genotype A を接種材料として単独で接種し、感染成立の確認を行う感染実験 (control 実験)**

1) 実験動物：

ヒト肝細胞置換キメラマウス（以下キメラマウスと略記する;PXB マウス®フェニック

スパイオ(株)；lot. BD85) を計 3 匹用いた (表 1)。

2) 接種材料：

ヒト (献血者) 由来の HBV 感染早期の新鮮凍結血漿 (FFP) 接種後 59 日目のチンパンジーの血清 (P-59) で、HBV の genotype A、HBV DNA 量  $4.8 \times 10^6$  コピー/ml、HBc 抗体陰性である<sup>1)</sup>。

3) HBV 接種方法：

genotype A の接種材料原液 100ul ( $10^5$  コピー相当) を経尾静脈より接種した。

4) 採血：

週 1 回採血し感染成立の有無を接種後 8 週目まで観察した。

5) 測定項目：

HBV DNA の検出は S-region を primer とする nested PCR により行い、HBV DNA 量の定量は Real time PCR (ABI One Step®) により行った。

表1. ヒト肝細胞置換キメラマウスの内訳

個体番号	性別	h-alb (mg/ml)	置換率 (%)	体重 (g)	感染源 接種時週 (W)
173-5	♂	9.5	80	19.3	11
173-8	♂	9.8	80	18.6	11
173-23	♂	10.0	81	15.2	11

2. HBIG の投与量を減量調整した受動免疫実施後に、HBV genotype A を接種材料とした HBV の感染実験 (実験-1)

1) 実験動物：

キメラマウス (PXB マウス®フェニックス バイオ(株)；lot. BD85) を各群 3 匹ずつ計 9 匹用いた (表 2)。

2) 受動免疫に用いた HBIG：

抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG: 日赤製、Lot No.2B020) HBs 抗体価 200 IU/ml を用いた。

3) 接種材料：

control 実験と同一の接種材料 P-59 を用いた。

4) HBIG 投与方法 (図 1)：

実験 1-1) は、HBIG 200 IU/m を生理食塩液により 2 倍に希釈し、25ul (2.5IU) を 1 回筋注した。

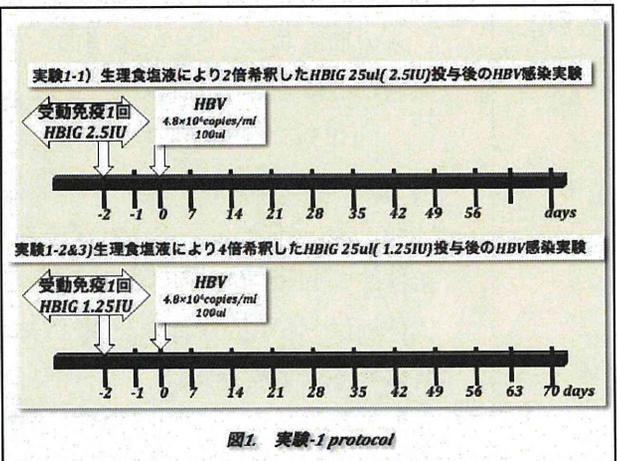
実験 1-2)&3) においては、HBIG 200IU/m を生理食塩液により 4 倍に希釈し、25ul (1.25IU) を 1 回筋注した。

5) HBV 接種方法 (図 1)：

各群の HBIG 筋注終了から 48 時間後に、接種材料 P-59 の原液 100ul ( $10^5$  コピー相当) を経尾静脈より接種した。

表2. ヒト肝細胞置換キメラマウスの内訳

個体番号	性別	h-alb (mg/ml)	置換率 (%)	体重 (g)	感染源 接種時週 (W)
実験1-1)					
101	♀	8.2	75	21.0	13
102	♂	10.1	81	20.9	13
103	♂	10.3	82	18.4	12
実験1-2)					
201	♂	8.9	78	20.1	13
202	♂	9.7	80	21.7	12
203	♂	11.5	85	18.6	11
実験1-3)					
260-48	♂	8.7	77	17.9	13
260-91	♀	8.8	77	18.4	14
261-1	♂	8.6	77	18.7	13



6) 採血：

実験 1-1)&2) においては、週 1 回採血し感染成立の有無を接種後 8 週目まで、実験 1-3) においては、接種後 10 週目まで観察し、観察終了時に、末梢血中の HBs 抗体価を同時測定した。

7) 測定項目：

HBs 抗体価の測定は、Microparticle EIA 法 (AxSYM®, アボットジャパン KK、東京) を用いて HBs 抗体価 (mIU/ml) を測定した。

また、HBV DNA の検出は S-region を primer とする nested PCR により行い、HBV DNA 量の定量は Real time PCR (ABI One Step®)により行った。

(倫理面への配慮)

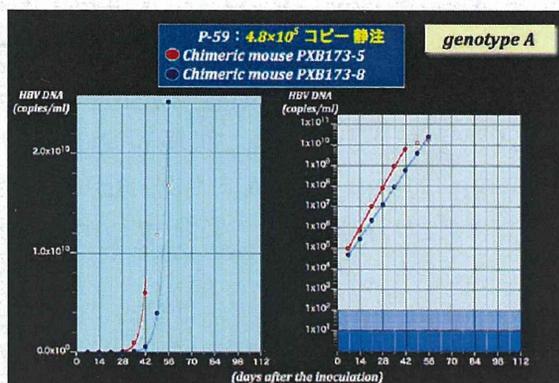
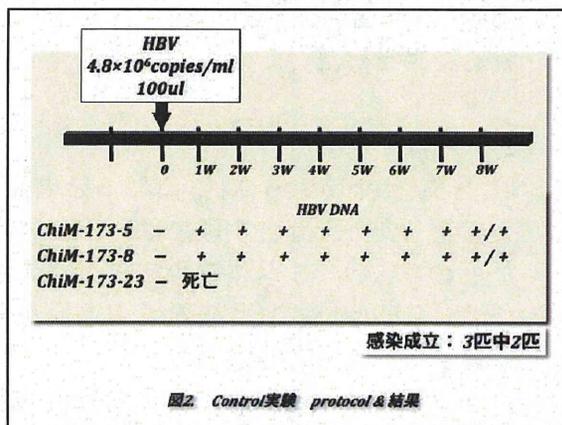
動物実験に関しては、倫理審査を行い、実施した。また、マウスの採血時にはイソフルラン麻酔下で行った。

## C. 結果

### 1. HBV genotype A を接種材料として単独で接種し、感染成立の確認を行う感染実験 (control 実験)

HBV genotype A  $10^5$  コピー相当を投与した 3 匹中 2 匹は接種後 1 週目から末梢血中に HBV DNA が検出され、HBV 感染が成立した。3 匹中 1 匹は HBV 接種後 1 週目に死亡した (図 2)。

HBV 感染が成立した 2 匹のキメラマウスの末梢血中の HBV DNA 量を定量し (図 3)、末梢血中における増殖速度を求めた。doubling time は 2.2 日と 2.6 日、log time は 7.2 日と 8.5 日であった。



### 2. HBIG の投与量を減量調整した受動免疫実施後に、HBV genotype A を接種材料とした HBV の感染実験 (実験-1)

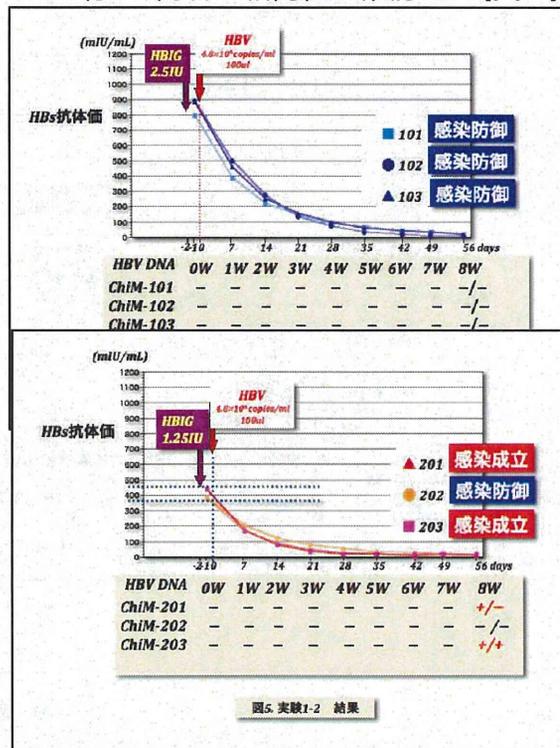
1) 実験 1-1) :

3 匹すべてにおいて 8 週目までの経過観察中に HBV DNA は検出されず、感染防御が成立した (図 4)。HBIG 投与 2 日目の HBV 接種時の末梢血中の HBs 抗体価は 750~850mIU/ml を示した。

2) 実験 1-2) :

経過観察 7 週まで 3 匹いずれも、末梢血中に HBV DNA は検出されなかったが、HBV 接種後 8 週目に 3 匹中 2 匹において、末梢血中に HBV DNA が検出され、HBV 感染が成立した (図 5)。残りの 1 匹は、8 週目まで HBV DNA は検出されず、感染防御が成立した。HBV 接種時の末梢血中の HBs 抗体価は 380~400 mIU/ml であった。

感染が成立した 2 匹のうち 1 匹 (ChiM-201) は、HBV DNA 量が少なく NAT で +/- であった。8 週目に HBV DNA +/+ であった ChiM-203 の血清と接種材料 P-59 についてダイレクトシーケンスを行い、両者の相同性を確認した (図 6)。



3) 実験 1-3) :

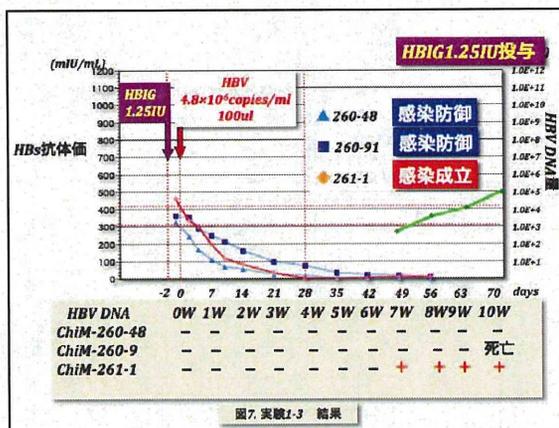
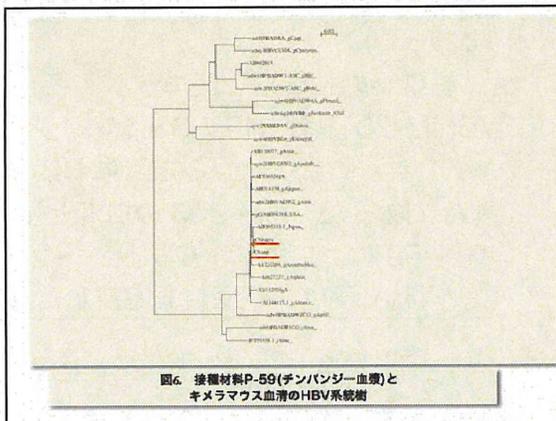
3 匹中 1 匹において、HBV 接種後 7 週目から観察終了の 10 週目までいずれの週も末梢血中に HBV DNA が検出され、HBV 感染が成立した。

1 匹(ChiM-260-48)は、観察終了の 10 週目まで末梢血中に HBV DNA は検出されず、感染防御した。

また、1 匹(ChiM-260-91)は、9 週目まで末梢血中に HBV DNA は検出されず、10 週目に死亡した。

HBV 接種時の末梢血中の HBs 抗体価は 300~400 mIU/ml であった (図 7)。

感染が成立したキメラマウスの 7 週目から 10 週までの末梢血中の HBV DNA 量を定量し、増殖速度を算出すると、doubling time は 2.9 日、log time は 9.7 日であった。



D. 考察

HBV genotype A10<sup>5</sup>コピーを単独で接種した control 実験において、感染したキメラマウスの末梢血中における HBV DNA の増殖速度は doubling time で 2.2 日、2.6 日であった。

また、HBIG による感染防御実験で感染が成立したキメラマウスの末梢血中での HBV DNA の doubling time も 2.9 日と算出され、これまでに我々がチンパンジーを用いた感染実験で算出した HBV genotype A 接種時の末梢血中での doubling time : 2.6~4.9 日とほぼ近似の値を示した。

HBIG1.25IU 投与による受動免疫後の感染実験により、キメラマウス 6 匹中 3 匹に感染成立、3 匹に感染防御を認め、感染阻止と感染成立の境界領域にある HBs 抗体価は、HBV 接種時には、300mIU/mL ~420mIU/mL であることが示された。しかし、キメラマウスの HBs 抗体価の推移から、感染阻止と感染成立は、HBV 接種時の HBs 抗体価に依るのではなく、経過中の全 HBs 抗体量に依ることが示唆される結果を得た。

E. 結論

1) HBV genotype A10<sup>5</sup>コピーを単独で接種した control 実験では、3 匹中 2 匹のキメラマウスに感染成立が確認され、2 匹はいずれも接種後 1 週目から HBV DNA が検出された。

2) キメラマウスの末梢血中における HBV DNA の増殖速度は、doubling time が 2.2 日、2.6 日、log time が 7.2 日、8.5 日であった。

3) HBIG1.25IU 投与による受動免疫後の感染実験により、キメラマウス 6 匹中 3 匹に感染成立、3 匹に感染防御を認めた。

4) 感染阻止と感染成立の境界領域にあたる末梢血中の HBs 抗体価は、HBV 接種時では、300mIU/mL~420mIU/mL であった。

## 文献

- 1) Komiya Y, Katayama K, Yugi H, Mizui M, Matsukura H, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tabuchi A, Tanaka J, Yoshizawa H.  
Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion*, 2008; 48:286-294

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

- 1) 片山恵子、松尾順子、秋田智之、田中純子.  
In-vivoにおけるHBs抗体の感染阻止能定量の試み-ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた受動免疫後のHBVgenotypeAの感染実験. 第15回日本肝臓学会大会. 福岡. 2011

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 23 年度 分担研究報告書

肝炎ウイルス感染、病態等を含む国内外の情報収集と  
データベースの構築、及び情報の提供

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長

研究要旨：感染症法による届出基準に基づき、1999年4月から2009年12月までの間に届け出されたC型急性肝炎全症例を解析し、その結果をインターネットに公開するとともに学会等で報告した。HBV ワクチンに関して、多くの先進国ではすべての児にワクチンを接種するユニバーサルワクチネーションが導入されているものの、本邦では導入されていない。このような状況を理解するために必要な情報を一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに、それぞれにわかりやすくB型肝炎についての提供を目指した。

#### A. 研究目的

現在、我が国にはC型肝炎ウイルス(HCV)の感染者が100-150万人以上存在すると考えられている。感染後は慢性肝炎、肝硬変を経て高率に肝細胞癌を合併することが知られており、公衆衛生上きわめて重要な病原ウイルスである。

国は新しい「肝炎対策基本法案」において、B型、C型肝炎ウイルス感染について国の責任を明確にするとともに、肝炎患者の経済的負担の軽減措置や肝炎予防策の推進、治療レベルを全国で均一にする対策を講じることを定めている。そのためには、インターネット等の媒体を通じて、一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに、それぞれに必要な情報をわかりやすく、情報を発信することは非常に有効と考えられる。

ウイルス性肝炎に関するホームページは、既に、肝炎財団、厚労省、日本消化器病学会、日本肝臓学会、製薬会社、病院、患者団体、個人など多く存在しているものの、ほとんどは臨床的な内容であり、最近の疫学や基礎研究の情報発信はほとんどない。特に、C型急性肝炎に関する疫学情報は皆無である。そこで、感染症法に基づいて届け出されたC型急性肝炎に関する疫学情報を解析、報告する。

さらに、多くの先進国ではすべての児にワクチンを接種するユニバーサルワクチネ

ーションが導入されているものの、本邦では導入されていないHBV ワクチンに関して、このような状況を理解するために必要な情報を一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに、それぞれにわかりやすく提供することを目指した。

#### B. 研究方法

感染症法による届出基準に基づき提出された1999年4月から2009年12月までの間に届け出されたC型急性肝炎723症例について、本邦におけるC型急性肝炎の年別発生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染原因・経路等について解析し、その結果をインターネットに公開するとともに学会等で報告する。

B型肝炎ワクチンについては、日本のB型肝炎対策に置ける位置付け、世界各国の状況、医療経済的な観点および感染症対策としてのワクチン導入により期待される効果、ワクチン製剤の現状と安全性、などについてdataに基づく報告を目指した。

(倫理面への配慮)

急性肝炎のデータ等、本研究において得られた情報は全て匿名化し、集計解析している。情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

## C. 研究結果

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。一方、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。本研究の結果は感染研のホームページより公開するとともに日本肝臓学会、日本感染症学会等で報告した。

一般向け記事として、B型肝炎ウイルスの感染経路、感染後の経過、急性B型肝炎持続感染、HBVの遺伝子型分類、日本のB型肝炎対策について報告した。専門家向けには臨床症状、鑑別疾患、検査法、治療法、予防法、我が国の疫学状況、諸外国に於ける疫学状況、予防接種の目的と導入により期待される効果(感染症対策としての観点、公共経済学的な観点、各国の状況、ワクチン製剤の現状と安全性について報告している。

## D. 考察

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た。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があると考えられた。

B型肝炎ウイルスのユニバーサルワクチネーションの必要性に関しては賛否大きな議論があるところであり、そのような状況を偏りのない視点で理解できる情報は重要である。

## E. 結論

C型急性肝炎に関する疫学情報は皆無である。本邦におけるC型急性肝炎の情報を発信した。B型肝炎ウイルスのワクチネー

ションを中心にした独自の視点からB型肝炎について報告した。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ando T, Imamura H, Suzuki R, Aizaki H, Watanabe T, Wakita T, Suzuki T. Visualization and Measurement of ATP Levels in Living Cells Replicating Hepatitis C Virus Genome RNA. PLOS Pathogen in pres.s.
- 2) 田中純子、小山富子、相崎英樹. C型肝炎ウイルス(HCV)による感染. 日本臨床ウイルス学会、臨床とウイルス、in press.
- 3) Yamamoto M, Aizaki H, Fukasawa M, Teraoka T, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T, The structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatitis C virus. J Gen.Virol. 2011;92:2082-7.
- 4) Watanabe N, Aizaki H, Matsuura T, Kojima S, Wakita T, Suzuki T. Hepatitis C virus RNA replication in human stellate cells regulates gene expression of extracellular matrix-related molecules. Biochem Biophys Res Commun. 2011;407:135-40.
- 5) 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. 2011;410:38-47.
- 6) 相崎英樹、脇田隆字、HCV感染における脂質代謝の変化とメタボロミクス解析、肝胆膵、東京、2011:948-953.
- 7) 相崎英樹、鈴木哲朗、脇田隆字、HCV生活環における脂質の役割、日本臨床、日本臨床社、大阪、2011: 59-63.
- 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、日本ウイルス学会、雑誌  
ウイルス、東京、2011、60、87-92.

## 2. 学会発表

- 1) Aizaki H, Matsumoto Y, Goto K, Watashi K, Suzuki R, Fukasawa M, Hanada K, Sato S, Takahashi N, Matsuura Y, Motojima K, Miyamura T, Suzuki T, Wakita T. Identification of lipid droplet-associated membrane proteins that are involved in HCV production. 18<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. WA, USA 2011.
- 2) Watashi K, Uchida N, Suzuki R, Aizaki H, Wakita T. Identification and functional analysis of small molecules inhibiting the late step of hepatitis C virus life cycle. 18<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. WA, USA 2011.
- 3) Ando T, Aizaki H, Sugiyama M, Mizokami M, Sekizuka T, Kuroda M, Wakita T. Discovery of full-length HCV genome quasispecies by deep sequencing. 18<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. WA, USA 2011.
- 4) Goto K, Kimura T, Watashi K, Suzuki R, Yamagoe S, Miyamura T, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Identification of novel NS5A-associated proteins in the host-cell membrane fraction and their role in HCV life cycle. 18<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. WA, USA 2011.
- 5) Uchida N, Watashi K, Suzuki R, Aizaki H, Chiba J, Wakita T. Halopemide inhibited a post-assembly step in hepatitis C virus life cycle. 18<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. WA, USA 2011.
- 6) Suzuki R, Suzuki T, Saito K, Matsuda M, Watashi K, Matsuura Y, Wakita T, Aizaki H. Signal peptidase complex 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with NS2. 18<sup>th</sup> International Meeting on Hepatitis C Virus and Related Viruses. WA, USA 2011.
- 7) Watashi K, Uchida N, Suzuki R, Aizaki H, Wakita T. Screening of small molecules affecting the production of hepatitis B virus. International meeting of molecular biology of hepatitis B virus, Florida, USA 2011.
- 8) Suzuki R, Suzuki T, Saito K, Matsuda M, Watashi K, Matsuura Y, Wakita K, Aizaki H. Identification of host factor that interacts with hepatitis C virus NS2 protein and is involved in the viral assembly. XV International Congress of Virology. Sapporo, Japan. 2011.
- 9) 坂田幸太郎、原詳子、鈴木哲朗、渡邊則幸、相崎英樹、高谷大輔、松本武久、井本正哉、脇田隆字、小嶋聡一、HCV NS3 Protease Mimics TGF- $\beta$ 2 and Activates TGF- $\beta$  Signals via Type I Receptor. 第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011.
- 10) 坂田幸太郎、原詳子、鈴木哲朗、渡邊則幸、相崎英樹、高谷大輔、松本武久、井本正哉、脇田隆字、小嶋聡一、C型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼによるTGF- $\beta$  I型受容体を介したTGF- $\beta$ シグナルの活性化. 第25回肝臓細胞研究会、東京、2011.
- 11) 相崎英樹、C型肝炎ウイルス研究の進歩と展望、第58回日本感染症学会総会・学術講演会・教育講演、東京、2011.
- 12) 相崎英樹、鈴木哲朗、脇田隆字、HCV感染に伴う宿主細胞の脂質代謝の変化と代謝産物のメタボロミクス解析、第47回日本肝臓学会総会・シンポジウム、東京、2011.
- 13) 相崎英樹、多田有希、松本善弘、後藤耕司、渡士幸一、鈴木亮介、田中純子、鈴木哲朗、岡部信彦、脇田隆字、1999年から2009年における日本のC型急性肝炎の発生状況、第47回日本肝臓学会総会・シンポジウム、東京、2011.
- 14) 加藤考宣、村上麻子、政木隆博、相崎英樹、国内献血検体を用いたC型肝炎ウイルスパネル検体の作製とウイルス量測定法の評価、第47回日本肝臓学会総会・シンポジウム、東京、2011.
- 15) 松浦知和、丸島秀樹、前橋はるか、大川清、松本善弘、永妻啓介、田中賢、高木一郎、石井雄二、斎藤勝也、政木隆博、相崎英樹、ヒト肝細胞癌細胞の3次元培養系は“肝癌モデル”なのか、“肝臓モデル”なのか?-glucose 代謝

からの検討-, 第47回日本肝臓学会総  
会・シンポジウム、東京、2011.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

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

研究分担者 三浦宜彦 埼玉県立大学 学長

研究要旨：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）のベイズ推定量のうち2001-05年の広島県に限って、社会経済指標との関係を、GISを用いて検討した結果、肝がん死亡は1世帯当たり世帯員数の少ない都市部に多く、農村部に少ないことが示唆された。

### A. 研究目的

本研究の目的は、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である。

本年度は、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）のベイズ推定量のうち、2001-05年の広島県のデータを用いてGIS分析を試みた。

### B. 研究方法

データは、これまでに算出した肝がん死亡SMRのBayes推定量のうち、広島県を例として、2001-05年のSMR Bayes推定量および表1に示す社会経済指標を用いて、ArcGIS（ESRI社）によって分析を試みた。

なお、相関係数など演算の一部は IBM SPSS Statistics ver.19 を用いて行った。  
(倫理面への配慮)

データは統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

### C. 研究結果

図1、2は肝がんSMRベイズ統計量の分布図である。男では大崎上嶋町、北広島町、広島市南区、因島市、江田島市などが高く、安芸太田町、世羅町、安芸高田市、瀬戸田町、坂町などが低い。概ね県南部が高く、県北部が低い。女は高い地域がU字型に分布している。

図3は人口密度の分布図で広島市の中区、南区、西区、東区、府中町で高く、広島市付近に集積している。

図4は総人口の分布図で広島市と福山市を結んだ線上に人口の多い市が分布していて、図6の65歳以上人口の分布図もほぼ同じ傾向である。

図6は第3次産業人口割合の分布図で、広島市中区、西区、東区、南区、佐伯区、安佐南区、府中町、坂町に多く、広島市付近に集積

している。

図7は一般世帯数(人口100対)の分布図で、広島市中区、南区、西区、大島上島町が多く、南西部に集積している。

図8は核家族世帯割合の分布図で、熊野町、安佐北区、廿日市市、安芸区、坂町、府中町、佐伯区が多く、県西部に集積している。

図9は総農家数(人口1,000対)の分布図で神石高原町、北広島町、世羅町、庄原市、安芸太田町、安芸高田市などに多く、県北部に集積している。

図10は農家世帯員数(人口1,000対)の分布図で神石高原町、世羅町、北広島町、庄原市、安芸高田市、安芸太田町、三次市に多く、県北部に集積している。

図11～図16は肝がんSMRベイズ推定量の分布図と65歳以上人口、一般世帯数(人口100対)および農家世帯員数(人口1,000対)の分布図を重ね合わせた図である。65歳以上人口および一般世帯数(人口100対)ではこれらが多い市町で肝がん死亡が多く、農家世帯員数(人口1,000対)が多い市町で肝がん死亡が少ない傾向が認められる。

図17～21は、市区町別分布をArcGISのGeostatistical Analystの逆距離加重法(IDW)によって連続的分布で示したものの一部である。

図17の男の肝がんSMRベイズ統計量では、図1で認められた傾向すなわち県南部にSMR高い地域が集積していることが明確にわかる。

図18の女でも図2のU字型集積の傾向がより明確化している。

図19、図20および図21でも、この表現法によって地域集の傾向がより明確になったことがわかる。

図17、18と図19～21を合わせてみると、図11～16での肝がん死亡と指標との間に認められた関係がこれらの図からも認められる。

表2は、肝がんSMRベイズ統計量と表1の指標との相関分析結果の一部で、相関係数の

絶対値は大きくはないが、分布図で認められた関係が確認できる。

#### **D. 考察**

以上の結果から、肝がん死亡は1世帯当たり世帯員数の少ない都市部に多く、農村部に少ないことが示唆されたが、期間と地域が限定されているのでこれらを拡大した検討が必要と考える。

#### **E. 結論**

肝がん死亡は1世帯当たり世帯員数の少ない都市部に多く、農村部に少ないことが示唆された。

次年度は地域を広げ、年次推移を考慮した空間的分析を行う予定である

#### **F. 健康危機情報**

なし

#### **G. 研究発表**

なし

図1 肝がんSMRベイズ統計量の分布図(男)

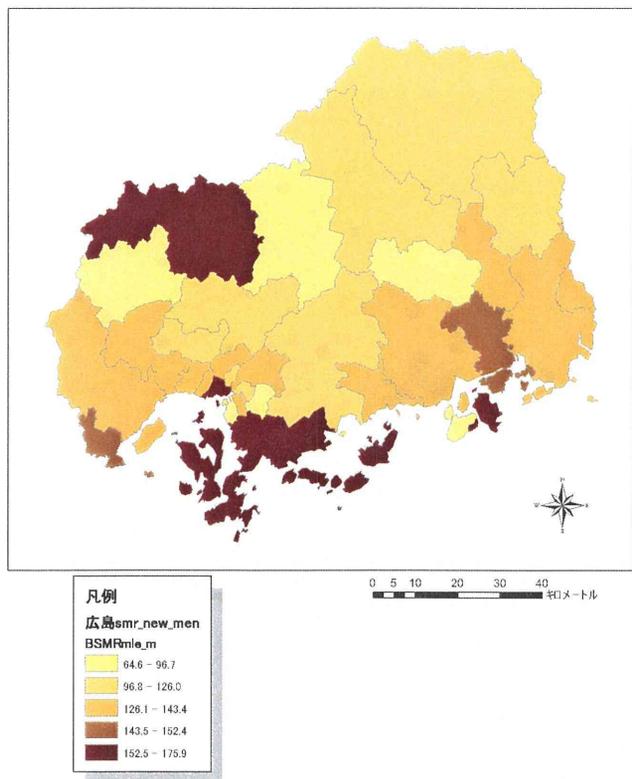


図2 肝がんSMRベイズ統計量の分布図(女)

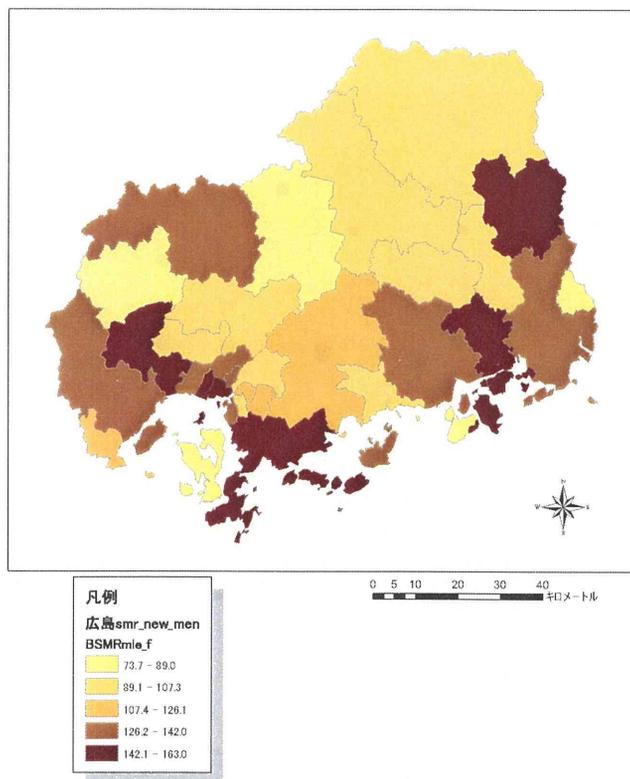


図3 人口密度の分布図

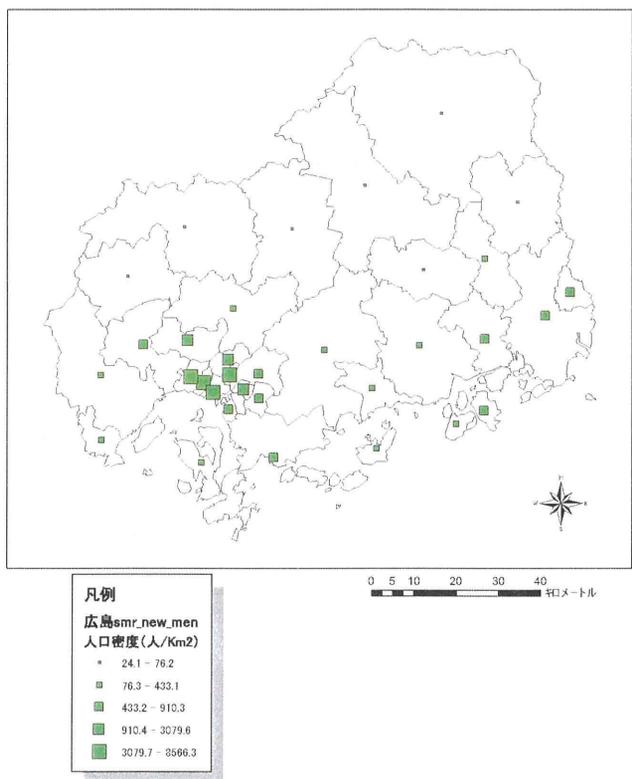


図4 総人口の分布図

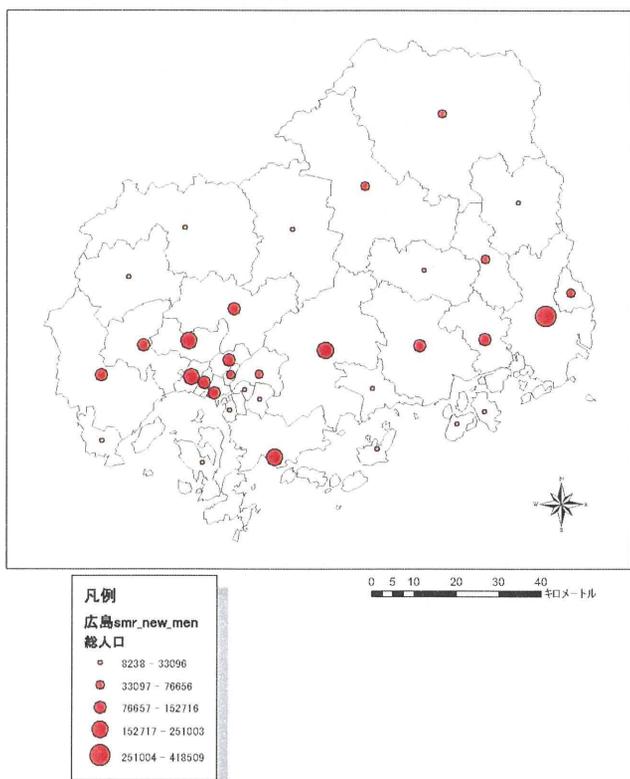


図5 65歳以上人口の分布図

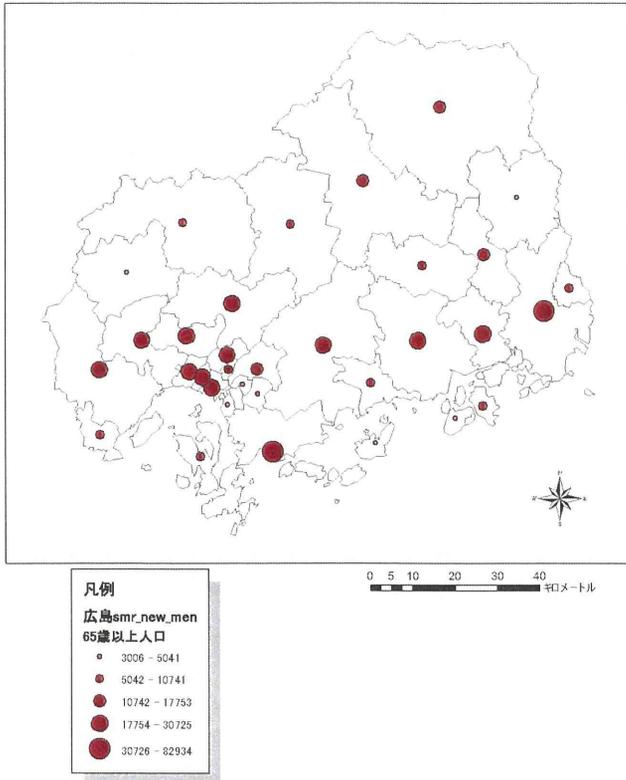


図6 第3次産業人口割合の分布図

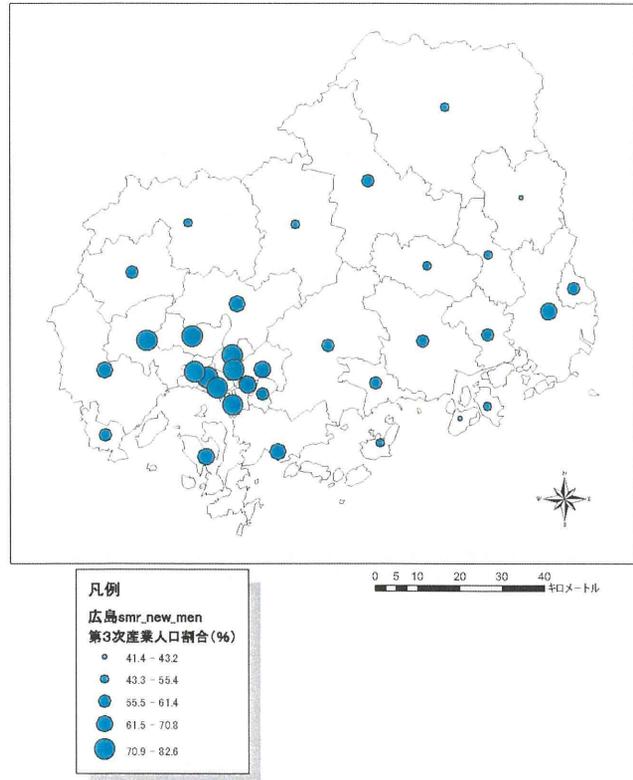


図7 一般世帯数(人口100対)の分布図

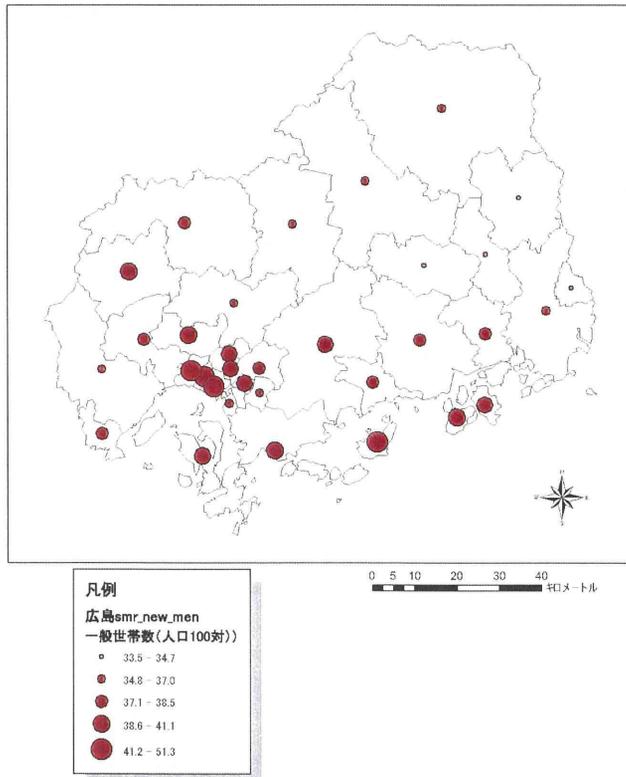


図8 核家族世帯割合の分布図

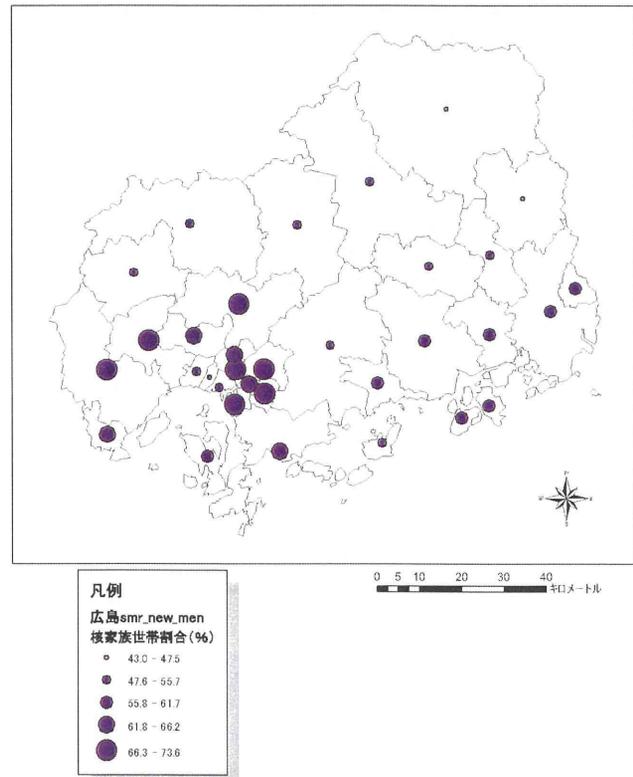


図9 総農家数(人口1,000対)の分布図

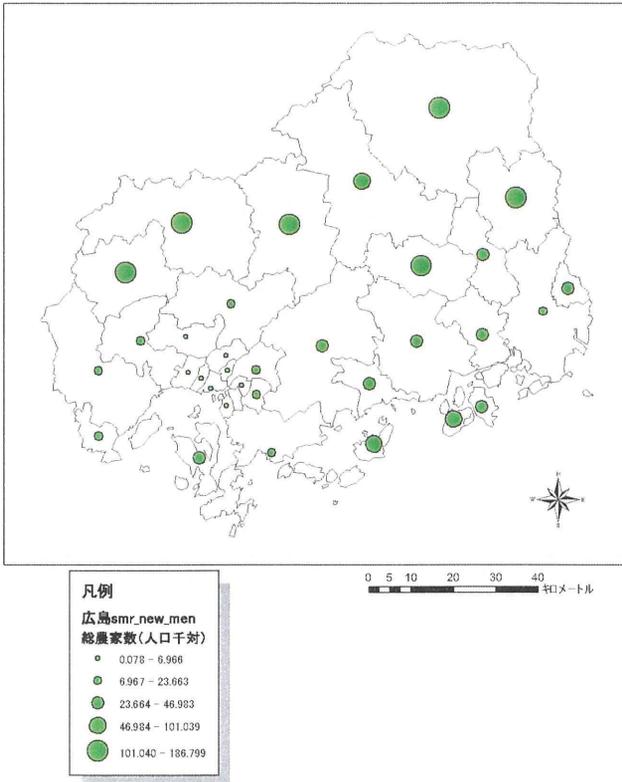


図10 農家世帯員数(人口1,000対)の分布図

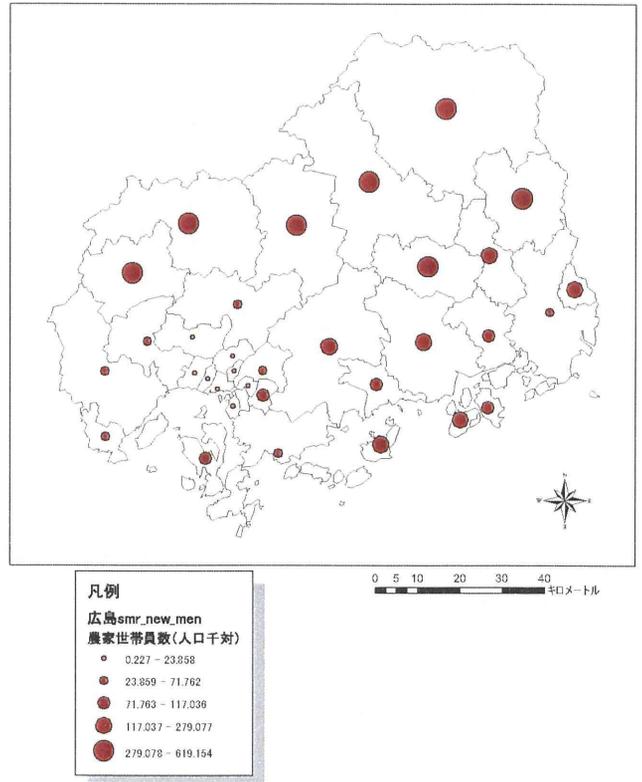


図11 肝がん死亡(男)と65歳以上人口の分布図

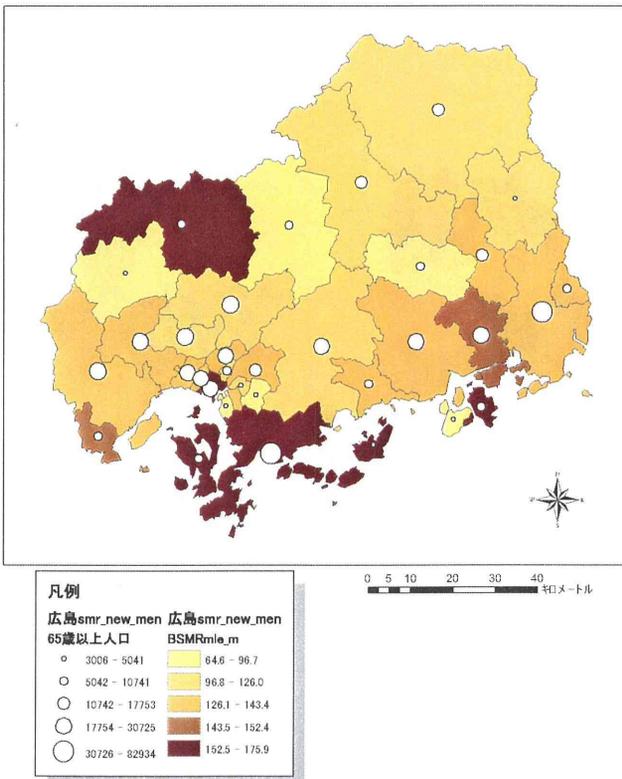


図12 肝がん死亡(女)と65歳以上人口の分布図

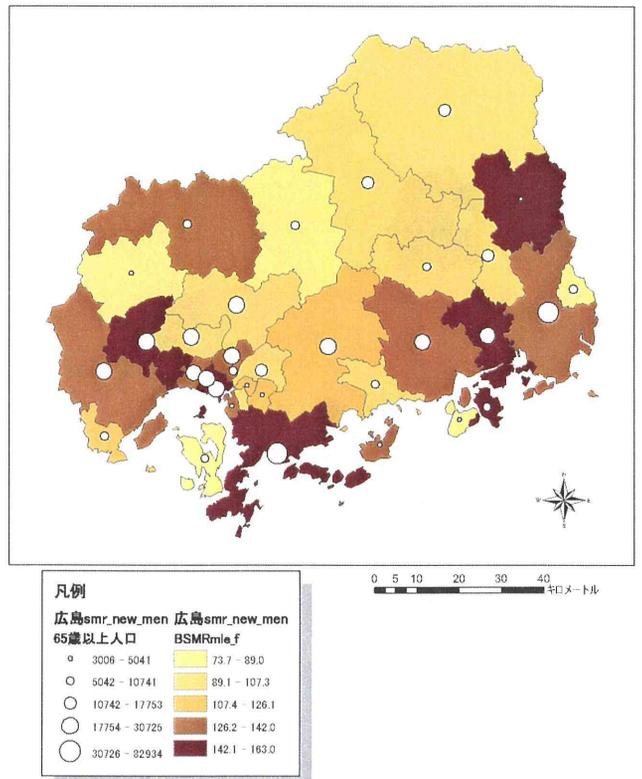


図13 肝がん死亡(男)と一般世帯数の分布図

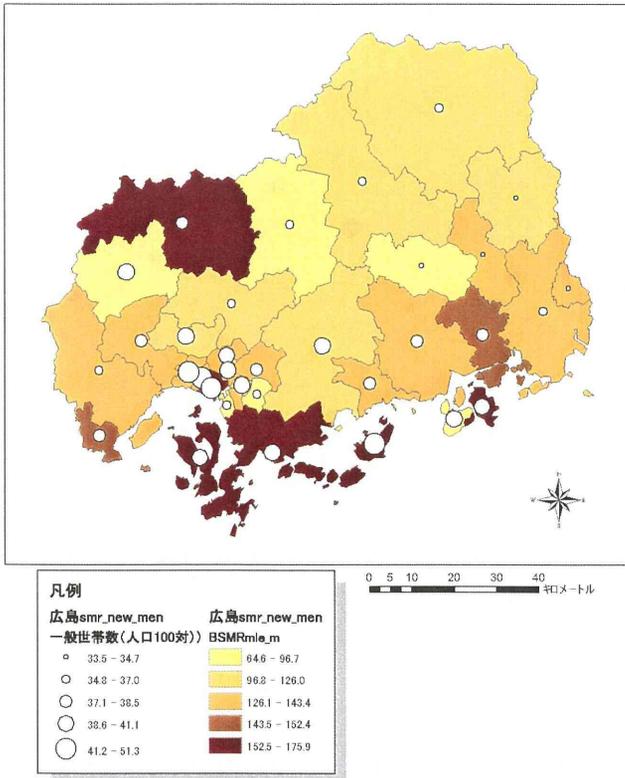


図14 肝がん死亡(女)と一般世帯数の分布図

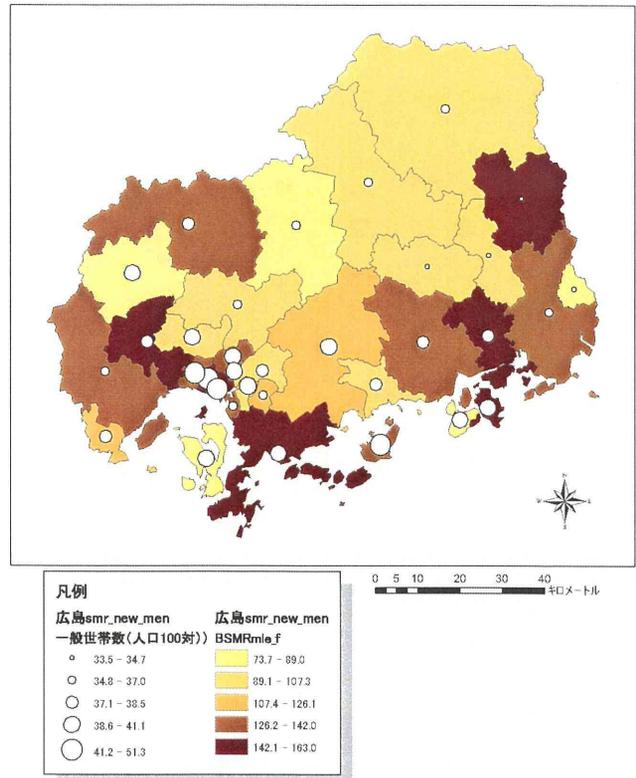


図15 肝がん死亡(男)と農家世帯員数の分布図

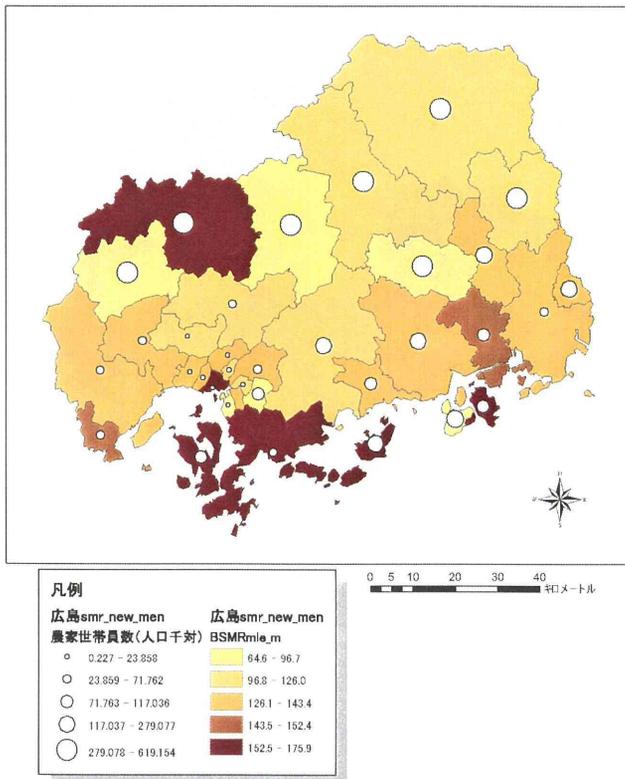


図16 肝がん死亡(女)と農家世帯員数の分布図

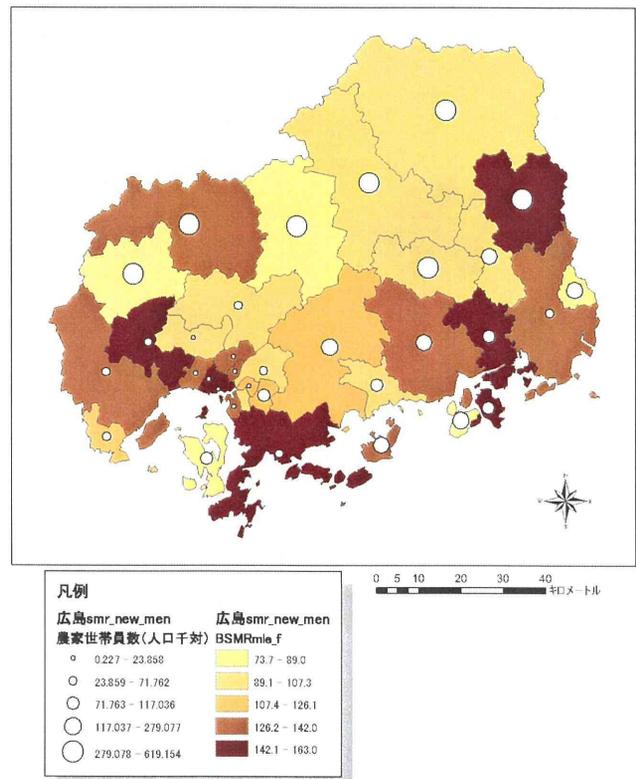


図 17 肝がん SMR ベイズ推定量(男)

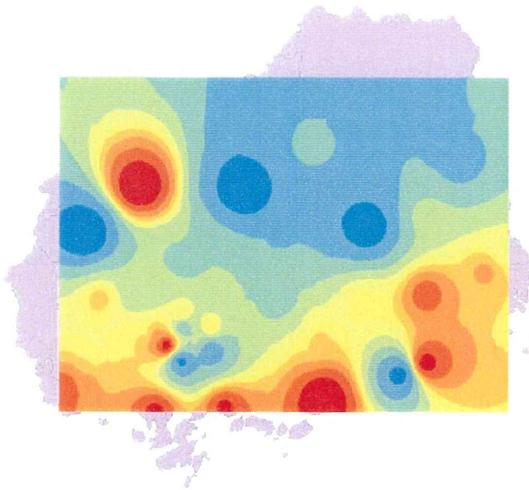


図 18 肝がん SMR ベイズ推定量(男)

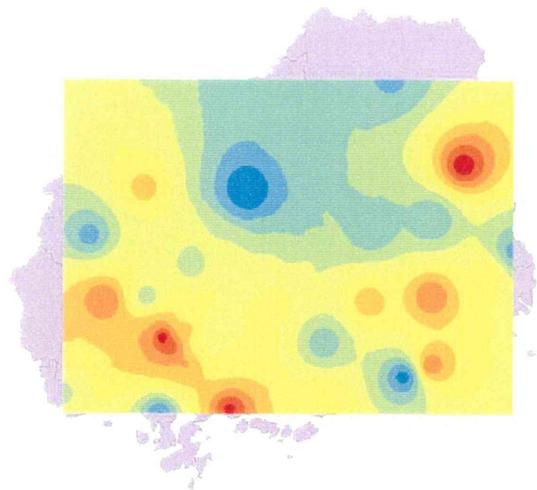


図 19 65 歳以上人口

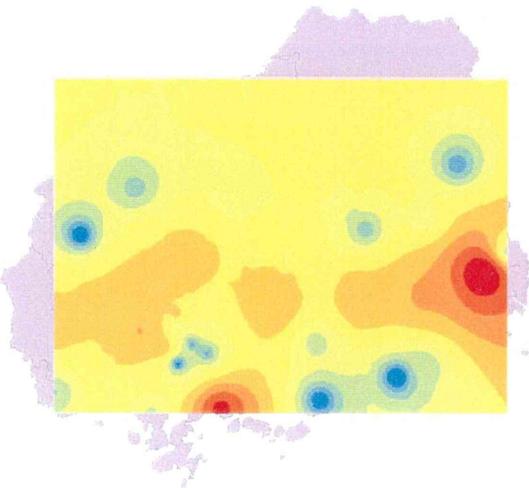


図 20 一般世帯数(人口 100 対)

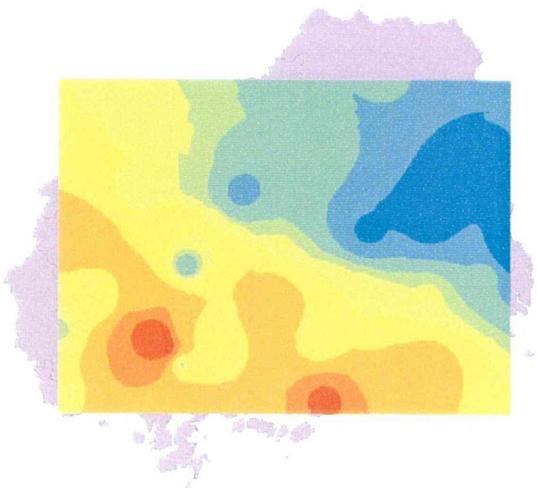


図 21 農家世帯員数(人口 1,000 対)

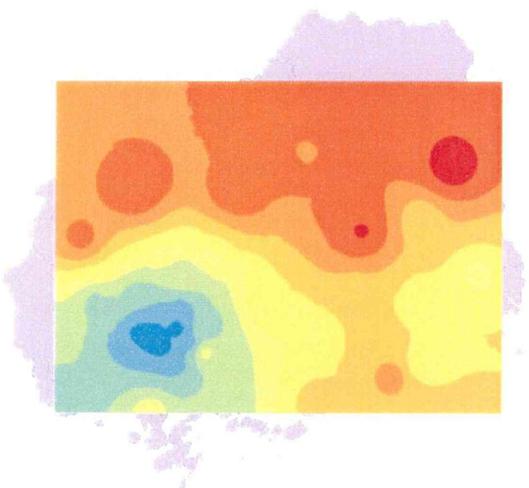


表1-1 社会経済的指標(1)

都道府県・市区町村別主要統計表 (平成17年)	世帯	人口総数
		平成12年組替人口
		平成12年～17年の人口増減数
		平成12年～17年の人口増減率
		人口(男)
		人口(女)
		5歳未満人口
		15～64歳人口
		65歳以上人口
		15歳未満人口割合
		15～64歳人口割合
		65歳以上人口割合
	就業者数	一般世帯数
		うち家族世帯
		うち単独世帯
		再掲)65歳以上の高齢単身世帯
		再掲)65歳以上の親族のいる世帯
		高齢夫婦世帯(夫65歳以上妻60歳以上の1組の一般世帯)
		核家族世帯の割合
		単独世帯の割合
		再掲)65歳以上の高齢単身世帯の割合
		再掲)65歳以上の親族のいる世帯の割合
		高齢夫婦世帯の割合(夫65歳以上妻60歳以上の1組の一般世帯)
		就業者数
		第1次産業就業者数
		第2次産業就業者数
	第3次産業就業者数	
	第1次産業就業者の割合	
	第2次産業就業者の割合	
	第3次産業就業者の割合	
平成13年事業所・企業統計調査(その1)	産業別(大分類)・従業者規模別全事業所数及び男女別従業者数(その1)	産業大分類別従業者数:総数
		A 農業
		B 林業
		C 漁業
		D 鉱業
		E 建設業
		F 製造業
		G 電気・ガス・熱供給・水道業
		H 情報通信業
		I 運輸業
		J 卸売・小売業
		K 金融・保険業
		L 不動産業
		M 飲食店・宿泊業
		N 医療・福祉
		O 教育・学習支援業
		P 複合サービス業
		Q サービス業(他に分類されないもの)
		R 公務(他に分類されないもの)
		S 分類不能の産業
		職業大分類別従業者数:総数
		A 専門的・技術的職業従事者
		B 管理的職業従事者
		C 事務従事者
		D 販売従事者
		E サービス職業従事者
		F 保安職業従事者
		G 農林漁業作業者
		H 運輸・通信従事者
		I 生産工程・労務作業者
		J 分類不能の職業
		昼間人口
		昼夜間人口比率

表1-2 社会経済的指標(2)

平成13年事業所・企業統計調査(その2)	産業別(大分類)・従業者規模別全事業所数及び男女別従業者数(その2)	A～M全産業:事業所数
		A～L全産業(M公務を除く)
		A～C農林漁業
		D～M非農林漁業
		D～L非農林漁業
		D 鉱業
		E 建設業
		F 製造業
		G 電気・ガス・熱供給・水道業
		H 運輸・通信業
		卸売・小売業・飲食業
		J 金融・保険業
		K 不動産業
		L サービス業
		M 公務(他に分類されないもの)
		1～4人
		5～9人
		10～19人
		20～29人
		30人以上
		派遣・下請従業者のみ
平成13年事業所・企業統計調査(その3)	経営組織別・事業所の形態別民営事業所数及び従業者数	A～M全産業:従業者数
		男
		女
		A～L全産業(M公務を除く)
		男
		女
		A～C農林漁業
		D～M非農林漁業
		D～L非農林漁業(M公務を除く)
		D 鉱業
		E 建設業
		F 製造業
		G 電気・ガス・熱供給・水道業
		H 運輸・通信業
		卸売・小売業・飲食業
		J 金融・保険業
		K 不動産業
		L サービス業
		M 公務(他に分類されないもの)
		1～4人
		5～9人
		10～19人
		20～29人
		30人以上
		経営組織別事業所数(民営事業所)
		うち個人
		うち法人
		うち会社
		店舗・飲食店
		事務所・営業所
		工場・作業所・鉱業所
		輸送センター・配送センター・これらの倉庫
		自家用倉庫・自家用油槽所
		外見上一般の住居と区別しにくい事業所
		その他(学校・病院・寺社・旅館・浴場など)
		経営組織別従業者数(民営事業所)
		うち個人
		うち法人
		うち会社
		店舗・飲食店
		事務所・営業所
		工場・作業所・鉱業所
		輸送センター・配送センター・これらの倉庫
		自家用倉庫・自家用油槽所
		外見上一般の住居と区別しにくい事業所
		その他(学校・病院・寺社・旅館・浴場など)

表1-3 社会経済的指標(3)

農 林 業 セ ン サ ス 2 0 0 5	世 帯	世帯数(戸)
		経営耕地面積(a)
		総農家数
		販売農家数
		自給の農家
		農家数(戸)
		農家世帯員数_総数
		農家世帯員数_男
		農家世帯員数_女

表2 相関分析結果

指 標	肝がん死亡SMRベース推定量	
	男	女
総人口	.279	.334
人口密度(人/Km <sup>2</sup> )	.203	.445
15歳未満人口	.243	.289
15~64歳人口	.274	.338
65歳以上人口	.304	.333
15歳未満人口割合(%)	-.010	.103
15~64歳人口割合(%)	.269	.289
65歳以上人口割合(%)	-.221	-.273
一般世帯数(人口1,000対)	.374	.417
核家族世帯割合(%)	.041	-.006
単独世帯割合(%)	.339	.370
就業者数	-.233	-.194
第1次産業人口	-.303	-.297
第2次産業人口	-.058	-.257
第3次産業人口	.220	.361
第1次産業人口の割合(%)	-.296	-.311
第2次産業人口の割合(%)	.001	-.209
第3次産業人口の割合(%)	.251	.389
昼間人口	.098	.313
昼夜間人口比率	.109	.333
総農家数(人口1,000対)	-.390	-.318
農家世帯員数(人口1,000対)	-.411	-.322

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 23 年度 分担研究報告書

## 肝臓死亡推移の予測のための数理疫学モデルの構築

### —出生年別キャリア率と肝臓死亡との関連性について—

田中 純子、秋田 智之、松尾 順子、片山 恵子

広島大学大学院 疫学・疾病制御学

#### 研究要旨

肝臓対策の基本政策の立案において、肝臓死亡者数の将来予測や治療効果の推定などが必要になる。本研究では性・年齢階級別にみた肝臓死亡者数のデータを数理疫学的手法によって解析し、これらの把握を試みた。

対象期間は 1940～2005 年、対象死因は死因①（肝臓）、死因②（肝臓と肝硬変の合計）とし、対象死因による性・年齢階級別死亡者数を解析対象とした。解析には年齢・時代・コホート（APC）モデルだけでなく、肝臓死亡の病因を考慮した年齢・時代・キャリア率モデルによる解析も合わせて行った。

APC モデルを用いた解析では、推定死亡率と実死亡率が類似しており再現性は高いと思われた。肝臓を対象死因とした場合、男性では時代効果に大きな変化はなかったが、女性では経年とともに減少していた。コホート効果は男女とも 1931～35 年生まれが高く推定され、さらに女性では 1960 年頃に減少から増加に転じた。肝臓＋肝硬変を死因とした場合の時代効果は男女とも緩やかに減少し、コホート効果も 1931～35 年以降減少していた。

年齢・時代・キャリア率モデルでも同様に再現性が高かった。「キャリア率による効果」と APC モデルのコホート効果を比較すると、「女性、肝臓」以外では高い相関がみられ、コホート効果とキャリア率の関連性が示唆された。また、このモデルにおけるキャリア率の効果は HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率それぞれの効果に分解することができ、病因論に基づいた死亡数の予測や治療介入効果の推定などに使用可能であると考えられた。

以上のことから本分析に用いた数理モデルを用いることにより将来予測が可能であることが示唆された。今後、人口、死亡者数や HBs 抗原・HCV 抗体陽性率のデータ更新、治療効果などを取り込んだモデルを用いて、将来予測を含めた解析を行う予定である。

## A. 研究目的

本研究では肝癌死亡率の将来予測を目的に、性・年齢階級別にみた肝癌死亡率データを数理疫学的により解析した。特に、従来の年齢・時代・コホートモデルだけでなく、我が国の大規模集団から推定された肝炎ウイルスキャリア率を考慮したモデルを新たに作成し、肝炎ウイルスキャリア率と肝癌死亡との関連性の考察や、このモデルによる将来の死亡者数予測の可能性について検討した。

## B. 研究方法

### 1) 対象

20歳～84歳（5歳刻み）を対象年齢、1940～2005年（5年刻み）を対象期間とし、表1に挙げた死因を対象死因とした。なお、本研究では肝炎ウイルスキャリア率との関連性を調べるために、対象死因は「肝癌（死因①）」だけでなく「肝癌と肝硬変の合計（死因②）」の場合も合わせて解析した。

表1. 対象死因

対象年	ICD	死因①	死因②
1940, 1945	ICD4	消化器及胆膵ノ瘍、其ノ他ノ悪性腫瘍 - 肝臓及膽道	死因①+肝硬変
1950, 1955	ICD6	胆膵及び肝臓の悪性新生物（原発部位の場合） 肝臓の悪性新生物（続発性および転移不明）	死因①+肝硬変
1960, 1965	ICD7	胆膵および原発と記載された肝臓の悪性新生物 肝臓の悪性新生物（続発性および転移不明）	死因①+肝硬変
1970, 1975	ICD8	原発と明示された肝臓および肝内胆管の悪性新生物 続発性の呼吸器および消化器の悪性新生物-肝 (原発、続発不明)	死因①+肝硬変
1980, 1985	ICD9	肝及び肝内胆管の悪性新生物	死因①+肝硬変
1990, 1995, 2000, 2005	ICD10	肝及び肝内胆管の悪性新生物	死因①+肝硬変

国勢調査による性・年齢階級別にみた確定人口を解析に用いた。また、後述の年齢・時代・キャリア率モデルで用いられる

肝炎ウイルスキャリア率には1995～2000年の初回供血者集団から算出された性・年齢階級別HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を用いた。（図1）

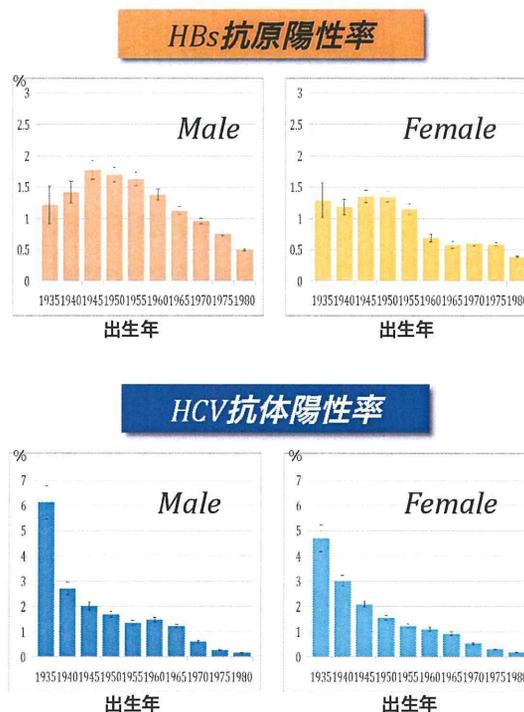


図1. 解析に用いた性・年齢階級別にみた肝炎ウイルスキャリア率

### 2) 方法

Step 1: 年齢・時代・コホートモデル (Age-Period-Cohort; APC) を用いて、対象死因による性・年齢階級別死亡率を年齢効果 (加齢によるリスク)、時代効果 (年齢に関わらず、その時代の構成員全員が受けたリスク)、コホート効果 (生まれ育った時代環境を反映し、同一期間に出生した集団が共通して受けたリスク) に分解した。

$$\log(\mu_{ij}) = \log(P_{ij}) + \mu + A_i + P_j + C_k$$

$$y_{ij} \sim \text{Poisson}(\mu_{ij})$$

解析には最尤法を用いた。また、分解の受