

201137003A

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
(肝炎関係研究分野)

肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患
患者数の動向予測に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 英夫

平成 24 (2012) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究 研究代表者： 田中 英夫	5
II. 分担研究報告書	
1. 初回献血者のスクリーニングデータから全国の肝炎ウイルスキャリア率を 推定する方法の開発 田中 英夫	19
2. 肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究 吉岡健太郎	29
3. 当院の外来通院肝疾患患者の動向 八橋 弘	34
4. 山形県における肝炎対策の現況とウイルス性肝疾患患者数の動向予測調査 齋藤 貴史	41
5. 特定地域における慢性ウイルス性肝疾患数の推計 松浦健太郎	47
6. 献血者における HBV の感染状況 内田 茂治	53
7. 肝細胞癌罹患数・有病者数の推計 片野田耕太、田中佐智子、松田 智大	58
8. 小児期の慢性ウイルス性肝疾患の受療調査について 田尻 仁	63
9. 肝細胞癌罹患数から逆算するわが国のウイルス性肝疾患患者数の推計 伊藤 秀美	63
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	71

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
 (難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (肝炎関係研究分野))
 総括研究報告書

肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究
 研究代表者 田中英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長

研究要旨

本研究班の第1の目的は、我が国のB型およびC型慢性ウイルス性肝炎患者数を推計することである。推計方法として、①肝細胞癌(HCC)罹患数と、HBV, HCV感染者からHCCへの移行確率からの逆算法、②初回献血者のスクリーニングデータからの推計、③特定地域(山形、愛知、長崎)での肝炎患者数の実測値から全国値への外挿法、の3法を考案した。本年度は、②の初回献血者における感染率の全国値との偏りを補正するため、献血歴を有する7,000人のインターネット調査を完了、①の山形、愛知、長崎での地域がん登録資料による2005年～07年のHCC罹患数および全国値へ外挿する際に必要なHCC年齢調整死亡率の3地域と全国値との比の計算、③の山形、愛知、長崎での肝炎ウイルス患者数の把握に着手した。

次に、第2の目的は、我が国のB型、C型HCCの罹患数および有病者数を推計し、その将来数を推計することである。本年度は、これに必要な全国の初回献血者(1995年～2000年)のHBV, HCV感染者割合の出生年代別の算出と、「全国がん罹患モニタリング集計」データを用いてのHCC罹患率の出生年代別の算出を行った。

研究分担者

吉岡健太郎	藤田保健衛生大学 肝胆膵内科学	松田 智大	国立がん研究センター がん対策情報センター がん統計研究部地域がん登録室
八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部	田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療 センター小児科
齋藤 貴史	山形大学医学部 消化器内科学	伊藤 秀美	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部
内田 茂治	日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部	田中佐智子	京都大学大学院医学系研究科 EBM 研究センター
松浦健太郎	名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学	A. 研究目的 我が国のB型・C型肝炎ウイルス (HBV・HCV)の感染者数は、全国で約 300万～370万人と推定されているが、推	
片野田耕太	国立がん研究センター がん対策情報センター がん統計研究部 がん統計解析室		

定の前提となる仮定に改善の余地があると思われる。また、HBV・HCVの持続感染に起因する全国の肝細胞癌（HCC）の患者数と有病者数およびその将来予測値は、未だ得られていない。そこで、本研究組織は次に示す新しい推計法を用いて、これら肝疾患の保健医療施策に重要な数値をより正確に推計することを目的とする。

B. 研究方法と進捗結果

1. 肝細胞癌罹患数から逆算する、我が国のウイルス性肝疾患患者数の推計（伊藤、齋藤、吉岡、松浦、八橋、田中英）

肝細胞癌(HCC)罹患数と、慢性肝疾患から HCC への移行確率を使った逆算法で、全国の B 型、C 型慢性肝疾患有病者数を推計する方法を考案した。

考案した逆算法は以下のとおりである。

①山形（2002-2006 年診断）、中央愛知（2003-2007 年診断）、長崎 2002-2006 年診断）のがん登録資料を用いて、肝臓がん（ICD-O-3, C220）の 3 県における性・（5 歳）年齢階級別肝癌罹患数を算出する。

②HCC の性・年齢階級別 HBV/HCV 感染比を用い、3 県における B 型・C 型肝癌の性・年齢階級別罹患数を算出する。

③ B 型・C 型慢性肝疾患から肝細胞癌への移行率（Tanaka, et. al., IJC, 2004 等）の逆数を乗じ、3 県における B 型・C 型慢性肝疾患の性・年齢階級別の罹患数を算出する。

④全国と 3 県の性・年齢階級別の人口比を乗じ、全国と 3 県のキャリア率が同じ

と仮定した場合の、全国における B 型・C 型慢性肝疾患の性・年齢階級別の罹患数を算出する。

⑤全国と 3 県の HCC 年齢調整死亡率比からなる補正係数を性別に算出し、④に乗ずることにより、全国と 3 県の肝疾患の地域差を補正する。2005-2007 年の全国、山形、愛知、長崎の性・年齢階級別肝癌死亡数は、がん実態把握班の平成 21 年度個別報告書「都道府県別癌死亡（2005-2007 年）」より抜粋し、全国ならびに 3 県の年齢調整罹患率（1985 年日本人人口による補正）を算出する。

本年度は、①の 3 県における性・（5 歳）年齢階級別肝癌罹患数の算出と、⑤の肝疾患の地域差補正係数の算出を行った。

山形、中央愛知、長崎の 2005 年の男女計の総人口はそれぞれ、1,216,181、1,402,691、1,478,632 名であった。3 県における日本人人口のカバー率は 3.2%であった。5 年間累積の男女計の肝癌罹患数は、それぞれ 2,669 例、1,599 例、1,400 例であった。

全国と 3 県の肝癌年齢調整死亡率比（地域差補正係数）は、55 歳未満では、男女それぞれ、1.097、1.286、55 歳以上の死亡率比は、男女それぞれ 1.126、1.066 となった。

2. 初回献血者の HBV, HCV スクリーニングデータから全国の肝炎ウイルスキャリア率を推計する方法の開発（田中英、内田、伊藤）

初回献血者のスクリーニングデータから全国の肝炎ウイルスキャリア率を推計するためには、用いる初回献血者のキャ

リア率が同世代の日本人のそれとどれだけ差異があるのかを推定し、その差を補正することが重要である。このため、インターネット調査により、全国40歳～59歳の男女を対象に、HBV, HCVの感染歴の有無との関連性を検討した。なお、インターネット調査の回答者は、同世代の日本人に比べてキャリア率が異なっている可能性はあるが、今回の推計では、回答者における献血行動と肝炎ウイルス感染歴との関連性を用い、キャリア率そのものを用いることはしないので、回答者のセレクションバイアスは推計に影響しない。

本年度は予算の関係で、献血歴を有する7,000人について調査を行った。初めて国内で献血をした時期別の人数割合は、1990年以前が48.3%、1991年～95年が14.4%、96年～2000年が9.8%、2001年以後が27.4%であった。HBV, HCVへの感染経験ありと答えた者の割合は、各々、初回献血時期が1990年以前の者で1.3%と0.7%、1991年～95年の者で、1.2%と0.6%、96年～2000年の者で1.0%と0.4%、2001年以後の者で1.5%と0.4%であった。献血動機が、「感染症が心配で」と答えた者はそれ以外の動機の者に比べて、感染経験ありと答えた者の割合が高かった（HBV：5.7% 対 1.2%、HCV：4.6% 対 0.5%）。

3. 3県におけるウイルス性肝炎患者の実数把握（八橋、齋藤、吉岡、松浦、田中英）

山形、愛知、長崎では、2001年以後のB型およびC型慢性肝炎の受療者数を全

数把握するため、分担研究者が所属する医療機関の外来通院患者数を把握する（データ1）。また、2007年以後に始まった、各県のBおよびC型慢性肝炎治療の医療費補助対象者数に占める分担研究者所属医療機関由来の患者割合を把握する。これにより、同医療機関の各県における「肝炎治療シェア率」を算出する（データ2）。この2つから、各県におけるB型およびC型慢性肝炎受療者数の推計値を得る。

4. 小児期の慢性ウイルス性肝疾患の受療調査（田尻）

平成23年度より、『小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究』（研究代表者 田尻仁）（厚生労働省の難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）が発足している。この研究は、全国16施設の小児科医などが参加して、小児期のウイルス性肝炎（B型慢性肝炎、C型慢性肝炎）の自然経過及びインターフェロンなどの治療効果を全国調査し、その結果からウイルス性肝炎の小児期におけるより有効な治療法を標準化しようという研究である。この全国調査に用いる調査票によって、全国の小児の慢性ウイルス性肝炎の受療者数を推計することが可能と考える。

平成23年度は、小児B型肝炎の実態調査および小児C型肝炎の実態調査を行うために、準備作業（調査票の設計など）を行った。平成24年度からは、調査票を用いて以下の担当地区において調査を行う。田尻班の研究分担者の担当地区は、大阪南部地区、大阪北部地区、山陽地区、山

陰地区、九州地区、中部地区、関東地区、東北地区、北海道地区など全国約 10 か所である。その他の地区（四国、北陸、甲信越など）についても、別途、研究協力者に依頼して調査票を用いて同様の調査を行う計画である。

5. B 型、C 型別の肝細胞癌罹患数、有病者数の推計（片野田、田中佐、松田、内田）

日本赤十字社血液センター（日赤）の初回献血者データ（1995～2000 年）を用いて、HBV および HCV 感染割合を出生年別に算出した。また、国立がん研究センターがん対策情報センターの地域がん登録「全国がん罹患モニタリング集計」の地域別データ（1993～2006 年罹患）を用いて、HCC の罹患率を出生年別に算出した。地域別データの集計には死亡票のみのケースの割合（DCO）が 30%以下の地域のみ含めた。

HCV（抗体検査）では、1930 年生まれ付近に著しく高い陽性割合が観察され、出生年が最近になるほど陽性割合が低くなる傾向が見られた。男性では、1960 年前後の出生者でも小さなピークが見られた。HBV では、HBs 抗原検査で 1940 年代後半から 1950 年代前半の出生者の陽性割合が高い傾向があった。1930 年代前半生まれの陽性割合も高かったが、対象者数が少ないことが影響していた。

HCC の罹患率は、1930 年代前半生まれに著明なピークが観察された。50 歳代では 1940～1950 年代生まれにもピークが見られたが、同じ時期の出生年でも 40 歳代ではピークがはっきりしなかった。

C. 考察と結論

我が国の HBV、HCV キャリア数、慢性ウイルス性肝炎有病者数、および B 型、C 型別の HCC 罹患数を推計するための新しい方法を今年度考案し、データ収集と集計に入りつつある。推計に際して重要なことは、推計方法のプロセスと前提として用いた仮定を明示しておくこと、それらの要因は推計結果を実際より過大にするか、それとも過小にはたらくかを考察し、明示すること、その限界を考慮して、感度分析等により推計値に幅を持たせること、と考える。また、慢性ウイルス性肝炎有病者数は、3 つの独立した方法により、推計する予定であることから、来年度以後に 3 つの推計結果を比較してその妥当性の検討を行う予定である。

また、HCC の罹患数の将来予測には、慢性ウイルス性肝炎の標準治療の普及による HCC 発症リスクの減少効果を反映させるモデルを導入する必要があると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka M, Katayama F, Kato H, Tanaka H, Wang J, Qiao YL, Inoue M. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in china: a review of epidemiology and control measures. J Epidemiol 2011; 21(6):401-16.
- 2) 田中英夫. 我が国における肝癌発生の最近の動向. 臨床消化器内科, 2012 ; 印刷

- 中.
- 3) Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. *J Med Virol.* 2012;84(3):438-44
 - 4) Yoshioka K, Hashimoto S. Can non-invasive assessment of liver fibrosis replace liver biopsy? *Hepatol Res* 2011 (in press)
 - 5) Osakabe K, Ichino N, Nishikawa T, Sugiyama H, Kato M, Kitahara S, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Arima Y, Suzuki K, Yoshioka K. Reduction of liver stiffness by antiviral therapy in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2011; 46(11): 1324-34.
 - 6) Chayama K, Hayes CN, Yoshioka K, Moriwaki H, Okanou T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H. Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011; 46(4): 545-555.
 - 7) 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* 2011; 18(4): 280-286.
 - 8) Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of interleukin 28B and mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus with response to peg-interferon and ribavirin therapy. *Liver Int* 2011;31(9): 1359-65.
 - 9) Harata M, Hashimoto S, Kawabe N, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Arima Y, Shimazaki H, Ishikawa T, Okumura A, Ichino N, Osakabe K, Nishikawa T, Yoshioka K. Liver stiffness in extrahepatic cholestasis correlates positively with bilirubin and negatively with alanine aminotransferase. *Hepatol Res* 2011; 41(5): 423-429.
 - 10) Tateyama M, Yatsushashi H, Taura N, Motoyoshi Y, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Yano K, Komori A, Migita K, Nakamura M, Nagahama H, Sasaki Y, Miyakawa Y, Ishibashi H. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2011 Jan;46(1):92-100.
 - 11) Taura N, Fukushima N, Yastushashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T, Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with

- hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit.* 2011 Feb 1;17(2):PH7-11.
- 12) Soga T, Sugimoto M, Honma M, Mori M, Igarashi K, Kashikura K, Ikeda S, Hirayama A, Yamamoto T, Yoshida H, Otsuka M, Tsuji S, Yatomi Y, Sakuragawa T, Watanabe H, Nihei K, Saito T, Kawata S, Suzuki H, Tomita M, Suematsu M: Serum metabolomics reveals γ -glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 896-905
 - 13) Saito T, Okumoto K, Haga H, Nishise Y, Ishii R, Sato C, Watanabe H, Okada A, Ikeda M, Togashi H, Ishikawa T, Terai S, Sakaida I, Kawata S: Potential therapeutic application of intravenous bone marrow infusion in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Stem Cells Dev* 2011; 20: 1503-1510
 - 14) Ishii R, Togashi H, Iwaba A, Sato C, Haga H, Sanjo M, Okumoto K, Nishise Y, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Okada A, Takahashi K, Saito T, Kawata S: (99m)Tc-GSA SPECT analysis was clinically useful to evaluate the effect of interferon in a patient with interferon non-responsive chronic hepatitis C. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 520-523
 - 15) Ito J, Saito T, Iwaba A, Suzuki Y, Sanjo M, Ishii R, Sato C, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Saito K, Togashi H, Kawata S: A case of monocular blindness as the initial presentation of hepatocellular carcinoma with skull metastasis. *Clin J Gastroenterol* 2011; 4: 273-277
 - 16) 渡辺久剛、斎藤貴史、富田恭子、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、河田純男： B 型肝炎ウイルスジェノタイプ B 型感染高浸淫地区における感染実態の変遷. *肝臓* 2011; 52: 753-755
 - 17) Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res.* 2011 Jun;41(6):505-511.
 - 18) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol.* 2011 Mar;54(3):439-48.
 - 19) Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M. Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 2011 Mar;83(3):412-8.
 - 20) Kurosaki M, Tanaka Y, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Tamaki N, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina

- Y, Matsuura K, Sugauchi F, Enomoto N, Nishida N, Tokunaga K, Mizokami M, Izumi N. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphatase gene and anaemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther*. 2011;16(5):685-94.
- 21) Nojiri S, Kusakabe A, Shinkai N, Matsuura K, Iio E, Miyaki T, Joh T. Factors influencing distant recurrence of hepatocellular carcinoma following combined radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization therapy in patients with hepatitis C. *Cancer Manag Res*. 2011;3:267-72.
- 22) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet*. 2011 Sep 1;20(17):3507-16.
- 23) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2011 Oct 22. [Epub ahead of print]
- 24) Sobata R, Matsumoto C, Igarashi M, Uchida S, Momose S, Hino S, Satake M, Tadokoro K. No viremia of pandemic (H1N1) 2009 was demonstrated in blood donors who had donated blood during the probable incubation period. *Transfusion* 2011; 51: 1949-1956.
- 25) 高橋雅彦、内田茂治 輸血、血液製剤による HCV 感染の現状とその予防対策. *日本臨床* 2011; 69: 114-121.
- 26) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, 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* 2011; 54: 185-195.
- 27) Furui S, Hoshi Y, Murata K, Ito K, Suzuki K, Uchida S, Satake M, Mizokami M, Tadokoro K. Prevalence of amino acid mutation in hepatitis C virus core region among Japanese volunteer blood donors. *Journal of Medical Virology* 2011; 83: 1924-1929.
- 28) Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. *Cancer Causes Control*. 2011;22:523-7.
- 29) Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, et al. Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:34-9.
- 30) Takano T, Tajiri H, Kashiwagi Y, Kimura S, Kawashima H. Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic

- influenza A (H1N1) virus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30:117-20.
- 31) 田尻仁, 高野智子。【小児の肝疾患 up to date】 C型肝炎。小児科 2011年 52巻 1号 Page29-34
2. 学会発表
- 1) Tanaka H, Hosono S. Estimation of incidence rate of hepatitis B virus horizontal infection in the Japanese population, 2005. IEA World Congress of Epidemiology, Edinburgh, 2011.8.8.
- 2) 嶋崎宏明・橋本千樹・川部直人・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・有馬裕子・刑部恵介・市野直浩・西川徹・青山和佳奈・吉岡健太郎: NAFLD における Acoustic Radiation Force Impulse(ARFI) の有用性の検討 第 97 回日本消化器病学会総会・ミニシンポジウム 2011.5.13~15 東京
- 3) 川部直人・橋本千樹・西川徹・刑部恵介・市野直浩・嶋崎宏明・中野卓二・原田雅生・吉岡健太郎: Acoustic Radiation Force Impulse(ARFI)による非侵襲的肝線維化評価と肝発癌予測 JSUM2011 日本超音波医学会第 84 回学術集会・特別演題企画 2011.5.27~29 東京
- 4) 西川徹・吉岡健太郎・橋本千樹・川部直人・原田雅生・市野直浩・刑部恵介・杉山博子・青山和佳奈:肝臓における Virtual Touch Tissue Quantification のせん断波計測の検討 JSUM2011 日本超音波医学会第 84 回学術集会・一般口演 2011.5.27~29 東京
- 5) 村尾道人・橋本千樹・吉岡健太郎: C型慢性肝炎に対する治療効果と IL28B・ITPA 遺伝子多型が及ぼす影響 第 47 回日本肝臓学会総会・ポスターセッション 2011.6.2~3 東京
- 6) 新田佳史・橋本千樹・川部直人・原田雅生・村尾道人・中野卓二・有馬裕子・嶋崎宏明・吉岡健太郎: 自己免疫性肝炎における肝硬度測定 第 47 回日本肝臓学会総会・ポスターセッション 2011.6.2~3 東京
- 7) 川部直人・橋本千樹・西川徹・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・嶋崎宏明・有馬裕子・吉岡健太郎: 肝がん検診における ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)導入の有用性 第 53 回日本消化器病学会大会(JDDW2011) 2011.10.20~23 福岡
- 8) 村尾道人・有馬裕子・嶋崎宏明・中野卓二・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎: C型慢性肝炎に対する ISDR・コア領域の変異・IL28B 遺伝子多型と治療効果について 第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011) 2011.10.20~23 福岡
- 9) Murao M, Yoshioka K, Nishikawa T, Hashimoto S, Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Nakano T, Arima Y, Shimazaki H, Ichino N, Osakabe K. IL28B SNP, ITPA SNP and mutation of core region and interferon sensitivity determining region of HCV: their effects on the response to PEG-IFN/RBV therapy in patients with chronic HCV genotype 1 infection. The 62nd Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases 2011.11.4-8 San Francisco.
- 10) Yoshioka K, Nishikawa T, Hashimoto S,

- Kawabe N, Harata M, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Arima Y, Shimazaki H, Ichino N, Osakabe K. Acoustic radiation force impulse elastography for evaluation of fibrosis stage and prediction of hepatocellular carcinoma in chronic HCV infection. The 62nd Annual Meeting of The American Association for The Study of Liver Diseases 2011.11.4-8 San Francisco.
- 11) 渡辺久剛、斎藤貴史、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、斉藤孝治、富樫 整、河田純男：急性 B 型肝炎におけるジェノタイプ A 型感染の実態と臨床経過 第 47 回日本肝臓学会総会、東京；2011 年 6 月
- 12) 石井里佳、斎藤貴史、富田恭子、佐藤智佳子、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、渡辺久剛、富樫整、河田純男：当科における肝硬変の成因別実態：第 15 回日本肝臓学会大会、福岡：2011 年 10 月
- 13) Genetic Polymorphism in *IL28B* gene associated with clinical course of hepatitis C virus infection in Japanese population. Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Akihiro Tamori, Koichi Abe, Fuminaka Sugauchi, Shunsuke Nojiri, Takashi Joh, Hirohito Tsubouchi, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. 21th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. February 19, 2011. Bangkok, Thailand.
- 14) C 型慢性肝炎疾患に対するペグインターフェロン・リバビリン療法と ITPA 遺伝子の検討. 松浦健太郎、田中靖人、飯尾悦子、日下部篤宣、新海登、宮木知克、野尻俊輔、城卓志、溝上雅史. 第 47 回日本肝臓学会総会 平成 23 年 6 月 2 日 ホテルグランパシフィック LE DAIBA 東京
- 15) (シンポジウム10) *IL28B*・ITPA 遺伝子検査に基づいたペグインターフェロン・リバビリン治療効果予測. 松浦健太郎、田中靖人、溝上雅史. 第15回 日本肝臓学会大会 平成23年10月21日 福岡国際会議場 福岡
- 16) *IL28B* and *ITPA* gene variants correlate with treatment efficacy in pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Nao Nishida, Masaya Sugiyama, Tsunamasa Watanabe, Fuminaka Sugauchi, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Naoya Sakamoto, Nobuyuki Enomoto, Hiroshi Yatsushashi, Shuhei Nishiguchi, Keisuke Hino, Shuichi Kaneko, Shunsuke Nojiri, Takashi Joh, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.4-8, 2011, San Francisco, USA.
- 17) (シンポジウム) *IL28B*・ITPA 遺伝子検査に基づいた個別化治療の展望. 松浦健太郎、田中靖人、溝上雅史. 第 39 回日本肝臓学会西部会 2011 年 12 月 9 日 岡山
- 18) B型肝炎関連肝癌の囲い込み ～ウイルス変異及びHBV関連マーカーを用いて. 新海登、田中靖人、日下部篤宣、松浦健太郎、溝上雅史. 日本消化器がん検診学会 2011年度第50回総会 2011年5月20日 東京
- 19) 香港におけるHBVキャリア成立と HLA-DP領域SNPsの関連性. 渡邊綱正、

- 松浦健太郎、新海登、飯尾悦子、日下部篤宣、菅内文中、徳永勝士、溝上雅史、田中靖人. 第19回 日本消化器関連学会週間(肝臓学会) 平成23年10月20日 マリンメッセ福岡 福岡
- 20) Mutations in the interferon sensitivity determining region of HCV, age and total ribavirin dose is an independent predictor of relapse among early virological responders to Peg-interferon plus ribavirin therapy. Masayuki Kurosaki, Naoya Sakamoto, Kentaro Matsuura, Sei Kakinuma, Mina Nakagawa, Yasuhiro Asahina, Nobuyuki Enomoto, Namiki Izumi. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.4-8, 2011, San Francisco, USA.
- 21) The association of HLA-DP locus with chronic hepatitis B and viral clearance. Nao Nishida, Hiromi Sawai, Yoriko Mawatari, Megumi Yamaoka, Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Masaya Sugiyama, Kiyooki Ito, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.4-8, 2011, San Francisco, USA.
- 22) 日高孝夫、平力造、百瀬俊也、内田茂治 献血者が献血後に肝炎を発症したとの医療機関からの情報に基づき献血血液及び受血者への対応を行った事例について. 第47回日本肝臓学会総会(2011年6月東京)
- 23) 宮川恵子、五反田裕子、内田茂治、佐竹正博、田所憲治、阿部生馬 HBs 抗原陽性献血者における全国感染動向の定期的調査. 第35回日本血液事業学会総会(2011年10月 浦和)
- 24) 日野郁夫、星友二、高橋雅彦、高橋好春、鈴木光、高梨美乃子、内田茂治、中島一格 従来法の NAT では輸血との因果関係を確定できなかった HBV 感染症の1症例. 第35回日本血液事業学会総会(2011年10月 浦和)
- 25) Momose S, Taira R, Goi K, Goto N, Uchida S, Hino S, Satake M, Tadokoro K. Transfusion transmitted infections for the past two years (2009-2010) in Japan. 第22回国際輸血学会アジア部会(11月 台北)
- 26) 高野智子, 田尻仁, 清原由起, 恵谷ゆり, 三善陽子. 小児 B 型慢性肝炎の HBe 抗原・抗体系のセロコンバージョンに関連する因子の検討. 第39回日本肝臓学会西部会, 2011.12.10, 岡山.
- 27) 田尻仁, 高野智子. 小児 B 型肝炎の家族内感染と予防の実態に関する検討. 第39回日本肝臓学会西部会, 2011.12.9, 岡山.
- 28) 高野智子, 田尻仁, 清原由起, 恵谷ゆり, 三善陽子. 小児期 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の短期的及び長期的効果に関する検討. 第15回日本肝臓学会大会, 2011.10.20, 福岡.
- 29) 田尻仁, 高野智子, 木村貞美. HBV 関連小児期肝細胞癌に関する検討 臨床像と HB ワクチンによる発癌予防. 第38回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2011.10.9, 盛岡.
- 30) 高野智子, 田尻仁, 清原由起, 三善陽子. C型肝炎ウイルス母子感染52症例の小児期の臨床経過及び治療成績に関する検討. 第47回日本肝臓学会総会 2011.6.3, 東京.
- 31) 田尻仁, 高野智子, 木村貞美. 小児 B 型

肝炎の家族内感染と予防の実態. 第 114
回日本小児科学会学術集会, 2011.4.15,
東京.

- 32) 高野智子, 木村貞美, 小西暁子, 野間治
義, 楠本義雄, 田尻仁. 当科フォロー中の
B型肝炎ウイルス母子感染26例の臨床経
過についての検討. 第 114 回日本小児科
学会学術集会, 2011.4.15, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

初回献血者のスクリーニングデータから全国の 肝炎ウイルスキャリア率を推定する方法の開発

研究分担者 田中英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長
内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部 部長
伊藤秀美 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長

研究要旨

初回献血者を対象としたスクリーニング検査の HBs 抗原と HCV 抗体の陽性率が、同世代の日本人一般とどれだけ解離しているかがわかれば、そのスクリーニング検査結果を用いて全国の肝炎ウイルスキャリア数をこれまでよりも正確に推計することができる。そこで、インターネット調査により、全国の 40 歳～59 歳を対象に、献血行動の有無と時期別に、B 型および C 型肝炎ウイルス感染歴を把握し、献血行動と肝炎ウイルス感染事実との関係性を検討することを目的とし、今年度はまず、献血歴のある 7000 人を対象に調査した。なお、インターネット調査対象者の肝炎ウイルス保有率は、日本人一般のそれと異なっていたとしても、上記関係性の検討には保有率そのものを使わないので、その影響は受けないものと思われる。初回献血時期が 1990 年以前、1991 年～95 年、1996 年～2000 年、2001 年以後での感染歴ありの者の割合は、B 型で、1.3%、1.2%、1.0%、1.5%、C 型で 0.7%、0.6%、0.4%、0.4%であった。献血の動機が「感染が心配で」と答えた者は、それ以外の動機の者に比べて、B 型、C 型ともに、感染歴ありの者の割合が高かった (B 型 : 5.7% vs. 1.2%、C 型 : 4.6% vs. 0.5%)。来年度に実施するインターネット調査により、上記の解離を補正するためのパラメーターが全てそろそろ予定である。

研究協力者

橋本修二 : 藤田保健衛生大学医学部
衛生学 教授

石川善樹 : (株)キャンサーズキャン

び C 型肝炎ウイルスのキャリア率とみなすことで、日本人の B 型および C 型肝炎ウイルスキャリア数を推計する方法が、過去に行われていた。しかしこの方法は、もし集計対象者となった初回献血者の陽性率が、同じ出生年代の一般人口におけるそれに比べて、高かったり低かったりすると、推計値は真の値よりも高くなったり、逆に低くなったりする。過去に初

A. 研究目的

初回献血者を対象とした、スクリーニング検査の HBs 抗原と HCV 抗体の陽性率を、日本の一般人口における B 型およ

回献血者データに基づき推計された日本の肝炎ウイルスキャリア数は、あまり明確な根拠なしに、過小評価されていると思われるが、その真実は明らかではない。

そこで、①初回献血者の肝炎ウイルスマーカー陽性割合が、一般人口におけるそれに比べてどれだけ異なっているかを推定する方法を考え出すこと、②インターネット調査により、その推定方法を実行するのに必要なパラメーターを得ることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 補正係数・式の考案

初回献血者の肝炎ウイルスキャリア率が、出生年代別にみて、同じ出生年代の集団のそれと同じか異なるかは、日本人が初回献血行動をいつ起こすか起こさないかという事柄と、肝炎ウイルスキャリアであるか否かという事柄が、互いに(確率的に)独立であるか否か、ということと同義であると考えられる。そこで、この2つの事柄の関係性については、インターネット調査から得られた結果から、その関係性を定量化して、初回献血者から得た陽性率を補正して全国値に当てはめる式を考案した。これを次に示す。

- 全国の95年-2000年の初回献血者の中で、出生年が、 i の集団の陽性率 $\dots xi^i$

インターネット調査(40歳-59歳)による

- 91年(96年)-2000年に初回献血した者での陽性率 $\dots a$

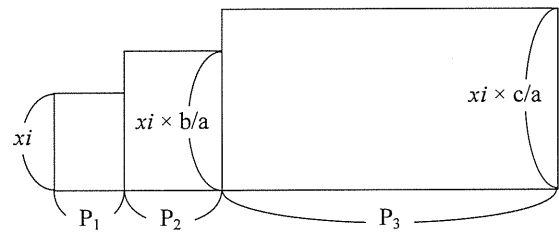
- それ以外の時期に初回献血した献血経験者での陽性率 $\dots b$
- 献血未経験者での陽性率 $\dots c$
(ただし a と b と c の比は、年齢によらず一定と仮定する。)

日本人一般集団(40歳-59歳)における、①91年(96年)-2000年に初回献血した人数割合 $\dots P_1$

②それ以外の時期に初回献血した献血経験者の人数割合 $\dots P_2$

③献血未経験者の人数割合 $\dots P_3$

は、2011年12月に実施したネット調査回答者での各割合と同じとする。



出生年が i の全国の集団におけるキャリア数のイメージを、長方形の面積で示す。出生年が i の全国の集団の、2010年時点の人口 $\dots Pi$

とすると、2010年時点の出生年 i の集団内でのキャリア数は、

$$(Pi \times P_1 \times xi) + \left(Pi \times P_2 \times xi \times \frac{b}{a} \right) + \left(Pi \times P_3 \times xi \times \frac{c}{a} \right) \\ = Pi \cdot xi \left(P_1 + P_2 \cdot \frac{b}{a} + P_3 \cdot \frac{c}{a} \right) \quad (\text{人})$$

出生年 i の集団における陽性率は、

$$xi \left(P_1 + P_2 \cdot \frac{b}{a} + P_3 \cdot \frac{c}{a} \right)$$

xi^i : 日赤(内田班員)からの集計値(1931年~84年生まれまで、1歳きざみであり)

a と *b* : 2011 年 12 月 ネット調査であり
c : 2012 年度に ネット調査で求める
*P*₁/*P*₂/*P*₃ : 2011 年 12 月 ネット調査
 であり

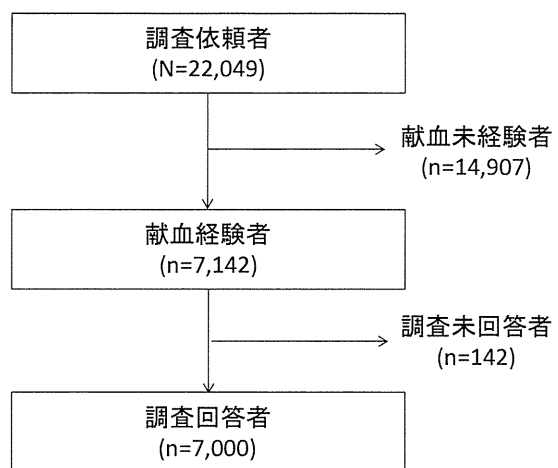
なお、インターネット調査の対象者の肝炎ウイルス保有率は、同じ出生年代の日本人一般集団のそれと異なっていることが予想される。そこで今回の補正係数の算出には、インターネット調査対象者の肝炎ウイルス感染者率をそのまま用いることはしておらず、対象者間の感染者率の、献血行動別の比 (*b/a*, *c/a*) を用いる。これにより、上記の異なりがあったとしても、そのことが同じ出生年代の日本人一般集団の肝炎ウイルス保有率の推計に偏りを生じないものと考えられる。

(2) インターネット調査による献血経験者の初回献血時期とウイルス感染の有無の把握

東京都、横浜市、大阪府、兵庫県、和歌山県、広島県、福岡県、佐賀県、長崎県在住の国内で献血経験のある 40 代、50 代男女を対象とした。調査の手続きは、専門のインターネット調査会社に登録されているモニターに対し、対象者の居住状況、年代をもとに約 22,000 名の抽出を行い、そのうち献血経験のある 7,142 名に対して調査への参加を依頼した。調査は平成 23 年 11 月 25 日から同年 12 月 4 日まで実施した。調査項目は、性別、年齢、居住地域、初めて国内で献血した時期、B 型/C 型肝炎ウイルスへの感染の有無、B 型/C 型肝炎ウイルスに感染していると診断された時期、今の健康状態とした。男性 4,175

名、女性 2,825 名の計 7,000 名から有効回答を得た。有効回答率は、98.0%であった (調査回答者の抽出の流れを、図 1 に示した)。なお、「献血経験が無い」と答えた 14,907 名の性、年齢、地域分布をあわせて集計し、表 1 に提示するが、「献血経験が無い」と答えた者のその他の調査項目についての調査は、予算の関係で次年度に行うこととした。

図 1. 調査回答者の抽出フロー



C. 研究結果 (インターネット調査)

調査対象者 (性別・年代別・初回献血時期別) の人数と割合を表 1 に示した。性別は、男性が 11,350 人、女性が 10,557 人であった。献血経験がある人は 7,000 人、ない人は 14,907 人であった。

「献血歴あり」と回答した調査回答者の基本属性を表 2 に示した。調査回答者の性別は、「男性」が 4,175 人(59.6%)、「女性」が 2,825 人(40.4%)であった。初めて国内で献血した時期は、「1990 年以前」がもっとも多く 3,383 人(48.3%)、「2001 年以降」が 1,918 人(27.4%)であった。献血の動機 (重複回答) は、「病気で困っている人の力になりたかった」が 5,170

人(73.9%)、「自分の健康状態を確認しなかった」が3,359人(48.0%)であった。

B型肝炎ウイルスへの感染の有無(性別)について、調査回答者の人数と割合を表3に示した。「男性」のうち67人(1.6%)、「女性」のうち26人(0.9%)が、B型肝炎ウイルスに感染していた。

B型肝炎ウイルスへの感染の有無(年代別)について、調査回答者の人数と割合を表4に示した。「40-44歳」のうち25人(1.0%)、「45-49歳」のうち24人(1.1%)、「50-54歳」のうち30人(2.0%)、「55-59歳」のうち14人(1.7%)が、B型肝炎ウイルスに感染していた。

B型肝炎ウイルスへの感染の有無(献血動機別)について、調査回答者の人数と割合を表5に示した。献血動機として「感染症が心配」である10人(5.7%)、「感染症が心配でない」83人(1.2%)が、B型肝炎ウイルスに感染していた。

B型肝炎ウイルスへの感染の有無(初回献血の時期別)について、調査回答者の人数と割合を表6に示した。初回献血の時期が「1990年以前」の45人(1.3%)、「1991-1995年」の12人(1.2%)、「1996-2000年」の7人(1.0%)、「2001年以降」の29人(1.5%)が、B型肝炎ウイルスに感染していた。

C型肝炎ウイルスへの感染の有無(性別)について、調査回答者の人数と割合を表7に示した。「男性」のうち24人(0.6%)、「女性」のうち15人(0.5%)が、C型肝炎ウイルスに感染していた。

C型肝炎ウイルスへの感染の有無(年代別)について、調査回答者の人数と割合を表8に示した。「40-44歳」の10人(0.4%)、「45-49歳」のうち14人(0.7%)、「50-54歳」のうち12人(0.8%)、「55-59歳」のう

ち3人(0.4%)が、C型肝炎ウイルスに感染していた。

C型肝炎ウイルスへの感染の有無(献血動機別)について、調査回答者の人数と割合を表9に示した。献血動機として「感染症が心配」である8人(4.6%)、「感染症が心配でない」31人(0.5%)が、C型肝炎ウイルスに感染していた。

C型肝炎ウイルスへの感染の有無(初回献血の時期別)について、調査回答者の人数と割合を表10に示した。初回献血の時期が「1990年以前」の22人(0.7%)、「1991-1995年」の6人(0.6%)、「1996-2000年」の3人(0.4%)、「2001年以降」の8人(0.4%)が、C型肝炎ウイルスに感染していた。

表 1. 性別・年代別・初回献血時期別調査対象者数

				初回献血時期			合計		
				1991-2000	1991-2000 以外	献血経験 なし			
男性	年代	40-44歳	度数	417	939	2042	3398		
			%	43.8%	29.1%	28.5%	29.9%		
		45-49歳	度数	248	1006	2196	3450		
			%	26.1%	31.2%	30.6%	30.4%		
		50-54歳	度数	175	820	1706	2701		
			%	18.4%	25.4%	23.8%	23.8%		
		55-59歳	度数	112	458	1231	1801		
			%	11.8%	14.2%	17.2%	15.9%		
		合計			度数	952	3223	7175	11350
					%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
女性	年代	40-44歳	度数	408	816	2998	4222		
			%	54.6%	39.3%	38.8%	40.0%		
		45-49歳	度数	187	687	2294	3168		
			%	25.0%	33.1%	29.7%	30.0%		
		50-54歳	度数	92	384	1474	1950		
			%	12.3%	18.5%	19.1%	18.5%		
		55-59歳	度数	60	191	966	1217		
			%	8.0%	9.2%	12.5%	11.5%		
		合計			度数	747	2078	7732	10557
					%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
合計	年代	40-44歳	度数	825	1755	5040	7620		
			%	48.6%	33.1%	33.8%	34.8%		
		45-49歳	度数	435	1693	4490	6618		
			%	25.6%	31.9%	30.1%	30.2%		
		50-54歳	度数	267	1204	3180	4651		
			%	15.7%	22.7%	21.3%	21.2%		
		55-59歳	度数	172	649	2197	3018		
			%	10.1%	12.2%	14.7%	13.8%		
		合計			度数	1699	5301	14907	21907
					%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%