

図3 受給者の治療内容

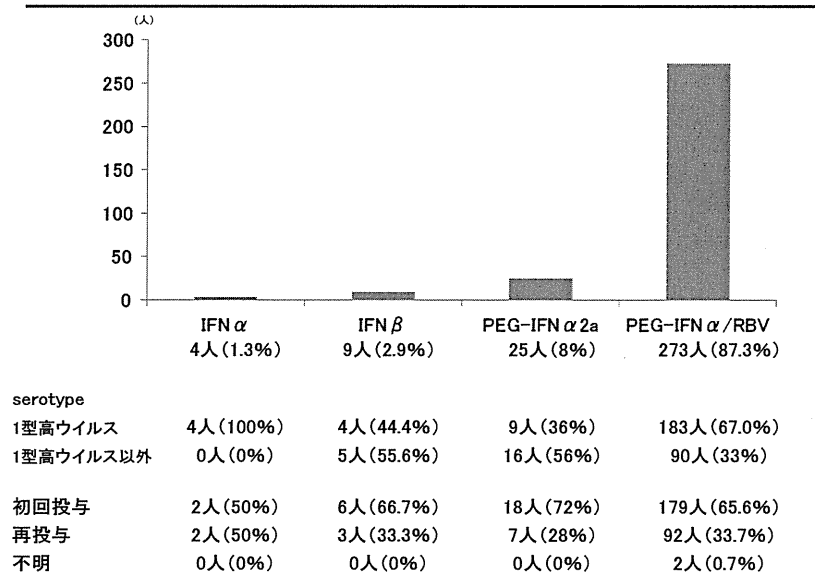


図4 受給者のIFN治療効果

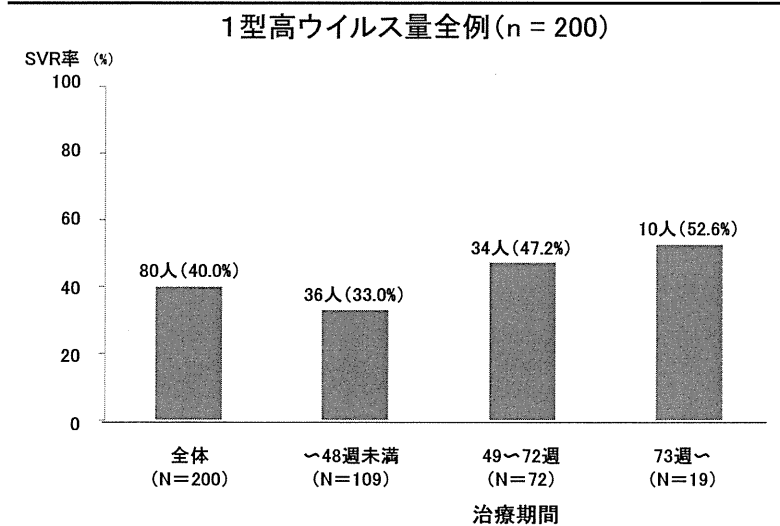
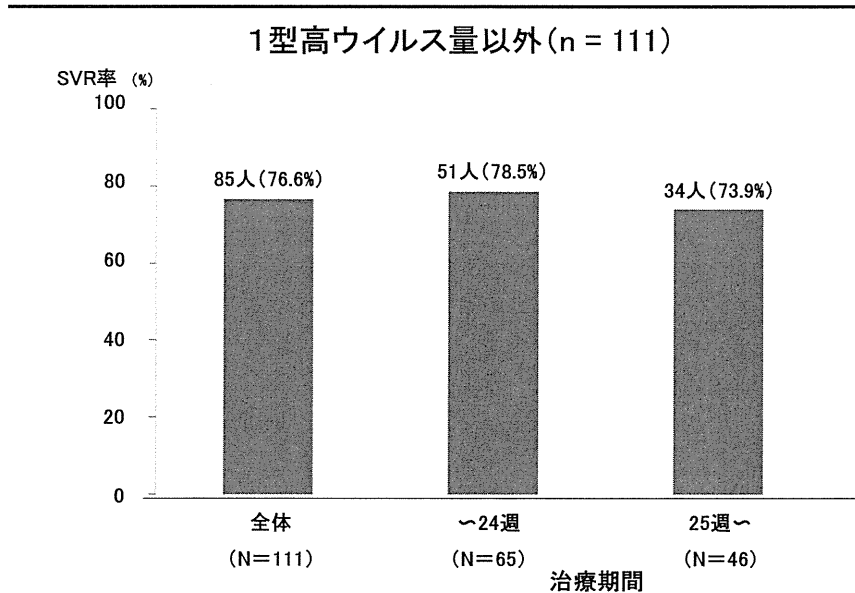


図5 受給者のIFN治療効果



D. 考察

最近の2年間における、山形県のC型肝炎医療費助成の受給者のアウトカムについて報告した。医療費助成を受けた者は、ほぼ人口数に応じて本県の4つの医療圏に分布し、大多数が標準治療法であるPegIFN・RBV併用療法を受けていた。治療効果は、SVR率で見ると、1型高ウイルス症例が約40%、その他の症例が約80%、とほぼ標準的な治療効果が得られていた。また生化学的効果として、全体のALT正常化率は67%と良好な成績であり、肝細胞がんの治療歴を有する人でも、SVRが38%に得られていた(データ未掲載)。これらより、本県におけるC型肝炎対策には有効性が認められ、県全体に均てん化が図られていると評価した。

この医療費助成の受給者の追跡調査は、B型肝炎に対する核酸アナログ治療に対する受給者を加え、継続している。これらの受給者の基礎データは、ウイルス性肝疾患患者数の実数把握とその将来動向を予測するうえで、有益な数値となり得るものと思われた。

E. 結論

本県におけるC型肝炎対策は、治療効果と均てん化については期待された成績が得られていた。今後、ウイルス性肝疾患患者の実数を把握し、受療者数の将来予測を行うことで、より有効なウイルス性肝疾患対策の立案へ繋がるものと期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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

- 5) 渡辺久剛、齋藤貴史、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

2. 学会発表

- 1) 渡辺久剛、齋藤貴史、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、齊藤孝治、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
- 2) 石井里佳、齋藤貴史、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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。

特定地域における慢性ウイルス性肝疾患数の推計

研究分担者 松浦健太郎 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床研究医

研究要旨

全国における HBV、HCV 持続感染者を推計するため、特定地域 (愛知県中央部) におけるウイルス性肝疾患患者の実態把握のための調査に着手した。本年度は、名古屋市立大学病院における実態調査をおこなった。2004-2011 年に名古屋市立大学病院を受診した HBV、HCV 感染患者の総数はそれぞれ、1313 人 (男性 702、女性 611)、2033 人 (男性 961、女性 1072 人) で登録時の平均年齢は、 51.5 ± 16.4 、 60.2 ± 14.9 才であった。今後、これらの期間における肝細胞癌患者における性・年齢・原因別の罹患数、HCV、HBV 感染患者における肝細胞癌の発生頻度について調査する。また、関連病院、その他、愛知県中央部における医療機関における調査も予定する。

共同研究者

田中靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科

A. 研究目的

わが国における悪性新生物による死亡は約 30% を占め (34.4 万人、2009 年)、1981 年以降死因 1 位を維持している。その中で、「肝」の悪性新生物による死亡は肺、胃、大腸について 4 位である。肝細胞癌の成因の約 8 割は HBV、あるいは HCV 持続感染によるものであるが、そのうちの約 8 割は HCV が原因である。

B 型肝炎の持続感染の原因の多くは、出生時の垂直感染、あるいは幼少期の幼少期の水平感染であるが、1986 年以降、公費負担による母子感染防止事業により感染者は減少している。しかしながら、近年、従来わが国にほとんど存在しなかった外国株である genotype A の HBV 感染が特に若者の間で広がっている。特に

首都圏での B 型急性肝炎に占める genotype A の割合は 50% を超えている。この genotype A HBV 感染は他の遺伝子型にくらべ遷延・慢性化率が高いこと、急性感染しても不顕性感染となることも多いことから、水平感染により更に感染が拡大していくことが危惧されている。実際、われわれが 2000 年と 2005 年に行った全国多施設共同研究においては、B 型慢性肝炎患者においても genotype A の割合が増加し、遺伝子系統解析からは、水平感染により感染が拡大していることが示された (Orito, et al. Hepatology 2001. Matsuura, et al. J Clin Microbiol. 2009)。治療面においては、核酸アナログにより良好な治療効果が得られ、肝硬変、肝癌への進展率は核酸アナログ登場以前と比べ低くなっている。

一方、C 型肝炎における治療も 2004 年から、ペグインターフェロン・リバビリ

ン療法、さらに 2011 年末よりテラプレビルを含む併用療法が可能となり治療効果は格段に進歩している。しかしながら、未だ感染に気付いていない、あるいは治療を受けていない持続感染者は多く存在する。また、C 型肝炎の持続感染者の高齢化が進んでおり、発癌をみとめる症例も多く存在する。

また近年、非アルコール性脂肪性肝炎、糖尿病などをベースとした、非 B 非 C 型肝炎由来の肝細胞癌の割合が増加している。

このように、ウイルス性肝炎の治療が進歩する一方で、肝癌、ウイルス性肝炎領域においては多くの問題が存在する。

このような背景から、本研究では、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をおよびその将来予測値を推計することを目的とする。このためには、ある特定地域での有病率などのデータが必要であり、われわれは特に、特定地域 (愛知県中央部) におけるこれらの患者の実態調査を行うことを目的とする。

B. 研究方法

全国の HBV・HCV 持続感染者を推計する方法としては、

- 1) ある地域における癌登録資料をもちいて性、年齢階級別の罹患数を把握する。
- 2) 1)と同じ地域における肝細胞癌患者における HBV、HCV 感染の割合をもとに、HBV あるいは HCV 感染由来の肝細胞癌患者の推計を行う。
- 3) コホート研究より得られた HBV あるいは HCV 持続感染者からの発癌割合をもとに 2)の肝細胞癌患者から、HBV

あるいは HCV 持続感染者を逆算する。ここで必要となるデータとして、医療機関における肝細胞癌患者の実態調査が必要となる。特に、2)の肝細胞癌患者における HBV、HCV 持続患者の割合。また 3)の HBV あるいは HCV 持続感染者からの発癌割合に関するデータを得る事が目的となる。

そこで、本年度は、名古屋市立大学病院における、肝細胞癌、B 型および C 型肝炎患者の実態調査に着手した。

対象は電子カルテを導入した 2004 年以降、2004~2011 年に名古屋市立大学病院を受診した B 型、C 型肝炎患者の患者数、年齢、性別などについて調査した。

C. 研究結果

1) HBV 感染患者

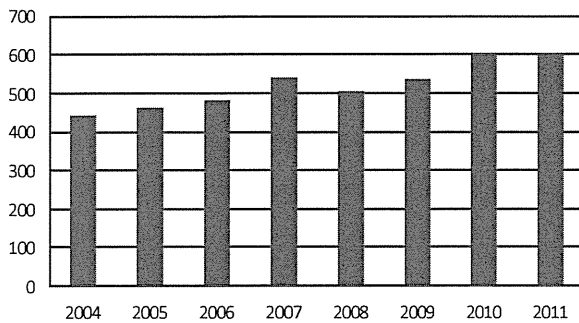
2004-2011 年の各年における HBV 感染患者の推移を (図 1) に示す。2005-2011 の各年における平均新規登録患者数は 124 人であり、各年の通院患者数は徐々に増加していた。この間の合計患者数は 1313 人であった。これらの患者の 2004 年以降の初回登録時平均年齢は 51.5 ± 16.4 才 (中央値: 53 才)、男性 702、女性 611 人であった。性・年齢分布について (図 2) に示す。また、各年の通院患者の平均年齢は 2004 年: 53.0 ± 15.2 才 (中央値 55 才)、2011 年: 54.9 ± 15.6 才 (中央値 56 才) とわずかに上昇していた。

2) HCV 感染患者

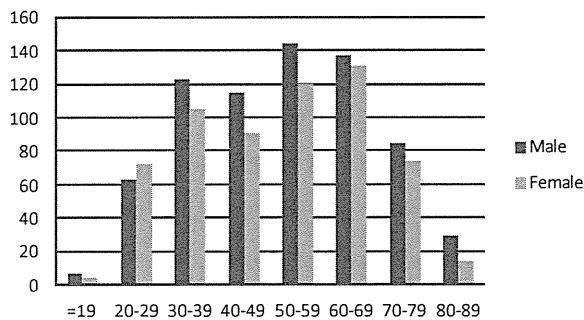
2004-2011 年の各年における HCV 感染患者の推移を (図 3) に示す。2006-2011 の各年における平均新規登録患者数は 188 人であり、特に 2010 以降、通院患者数は徐々に増加している。この間の合計患者数は 2033 人であった。これらの患者

の2004年以降の初回登録時平均年齢は60.2±14.9才(中央値:63才)、男性961、女性1072人であった。性・年齢分布について(図4)に示す。また、各年の通院患者の平均年齢は2004年:62.0±14.0才(中央値65才)、2011年:63.3±14.3才(中央値65才)であった。

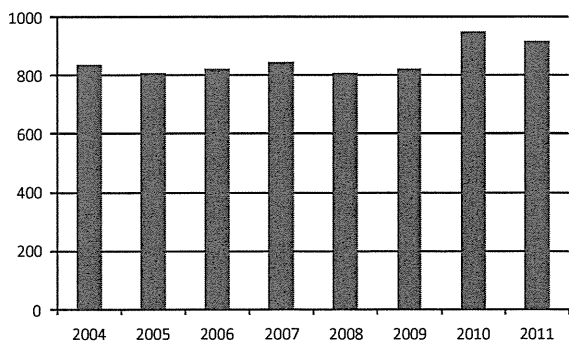
(図1)名古屋市立大学病院における年別のHBV感染者の受診者数



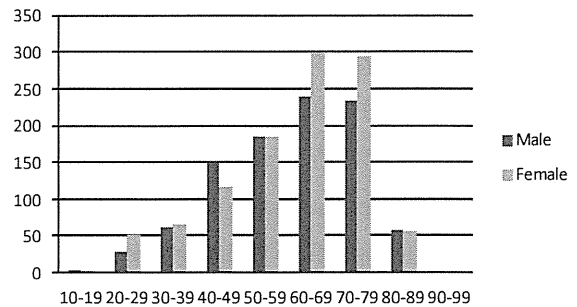
(図2)HBV感染患者における初回登録時の性・年齢分布



(図3)名古屋市立大学病院における年別のHCV感染者の受診者数



(図4)HCV感染患者における初回登録時の性・年齢分布



D. 考察 E. 結論

名古屋市立大学病院における、2004-2011年のHBV、HCV感染患者数、性・年齢別罹患数について調査した。

今後は、これらの期間における①肝細胞癌患者における性・年齢・原因別の罹患数、②HCV、HBV感染患者における肝細胞癌の発生頻度について調査する。また、関連病院において同様の調査を依頼する。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsushashi 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/DDR1* variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet.* 2011 Sep 1;20(17):3507-16.
- 7) 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]
2. 学会発表
- 1) 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.
- 2) C型慢性肝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
 - 3) (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
 - 4) *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.
 - 5) (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
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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.
 - 9) 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. 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.

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

献血者における HBV の感染状況

研究分担者 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

研究要旨

2010 年度に HBs 抗原陽性献血者の全国調査を行い、献血者における HBV の感染状況を調べた。同様の調査を行った 2006 年の調査結果と比較すると、2010 年度の HBV-DNA 陽性率は 0.03% (献血者 533 万人、DNA 陽性者 1,656 人) で、2006 年調査の 0.04% (献血者 493 万人、DNA 陽性者 2,006 人) より陽性率、陽性数ともに減少していた。HBV-DNA 陽性者の減少は 10 歳代、20 歳代で顕著で、いずれも 40%以上の減少が認められた。陽性者を持続感染と新規感染とに分類したところ、持続感染者は 2006 年 1,812 人、2010 年 1,488 人と 18%の減少、新規感染者は 2006 年 194 人、2010 年 168 人と 13%減少していた。地域別では全国的に陽性者数が減少しているなかで、九州・沖縄地域で持続感染者数、新規感染者数ともに増加していた。

NAT 陽性数と採血本数から HBV の新規感染頻度を算出すると、大都市と中国、四国、九州の一部で頻度が高く、特に九州では長崎県、沖縄県以外はすべての県で高い傾向にあった。

A. 研究目的

1985年から全国の医療機関で開始された公費負担による「B 型肝炎母子感染防止対策事業」の成果により、それ以降の出生児には HBV キャリアが激減している。また、成人における B 型急性肝炎は一過性の感染で治癒すると考えられてきたため、HBV による慢性肝疾患患者は将来極めてまれになると考えられてきた。しかしながら、近年欧米型の B 型急性肝炎が性感染症として若年者を中心に国内で急速に拡大し、しかも感染者の約 10%が慢性化するといわれているため、Universal Vaccination などの新たな対策の必要性が議論されている。

献血者における HBs 抗原陽性率は年々

低下してきているが、母子感染防止対策開始後に出生した 20 歳代前半までの若年者で顕著である。本邦における HBV の感染状況を推測するため、2010 年度に全国の HBs 抗原陽性献血者の調査を行った。また、輸血用血液のスクリーニング核酸増幅検査 (NAT) で HBV-DNA が検出された例のうち、感染初期と考えられる例数から都道府県別の陽性頻度を算出した。

B. 研究方法

2010 年 4 月から 2011 年 3 月までの全国の献血者 5,329,676 の内、HBs 抗原陽性、HBV-DNA 陽性と判定され、同一献血者を除いた 1,656 人 (0.03%) を対象とした。HBs 抗原陽性で HBV-DNA が陰性

となった検体のほとんどは、吸収試験陰性、HBc抗体陰性であるため、CLEIA法の擬陽性と考えられた。陽性献血者の年齢、献血地域等から陽性者の背景を解析した。

献血者検体は1ポイントの検体しか得られないことが多く、持続感染であるのか新規感染であるのかの区別が困難である。そこで今回は、①HBc抗体陰性例、②IgM-HBc抗体陽性例、③前回献血時の検査結果がHBs抗原陰性、および④ALT 150IU/L以上の検体を新規感染例とし、HBc抗体陽性かつIgM-HBc抗体陰性例を持続感染例とした。最近の変動を確認するため同様の調査を行った2006年の結果と比較した。

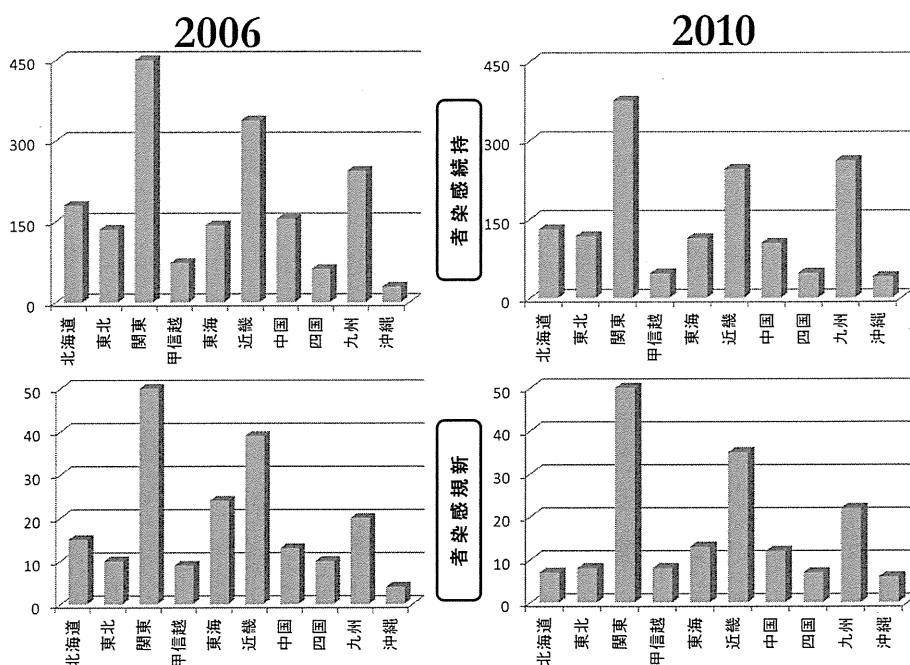
1999年7月から2009年12月までにNATの対象となった53,413,321検体のうち982検体(0.0018%)からHBV-DNAが検出された。HBV-DNA陽性のうちHBc抗体が陰性で感染初期と考えられる751検体を対象として、各都道府県の採

血本数(平成18年)10万本あたりの陽性頻度を算出した。

C. 研究結果

2010年度のHBV-DNA陽性率は0.03%(献血者533万人、DNA陽性者1,656人)で、2006年調査の0.04%(献血者493万人、DNA陽性者2,006人)より陽性率、陽性数ともに減少していた。HBV-DNA陽性者の減少は10歳代、20歳代で顕著で、いずれも40%以上の減少が認められた。陽性者を持続感染と新規感染とに分類したところ、持続感染者は2006年1,812人、2010年1,488人と18%の減少、新規感染者は2006年194人、2010年168人と13%減少していた。地域別では全国的に陽性者数が減少しているなかで、九州・沖縄地域で陽性者数が増加していた。持続感染者数は九州・沖縄地域のみで増加しており、その他の地域では減少していた(図1)。

図1. 地域別HBs抗原陽性者数—持続感染者と新規感染者—

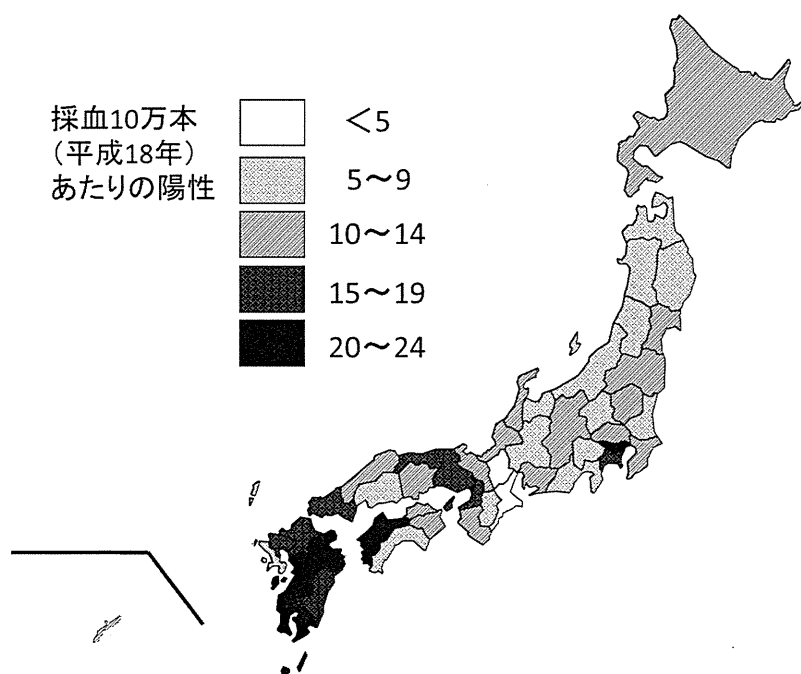


新規感染者数も九州・沖縄地域では増加しており、関東・中国地域では2006年とほぼ同数であったが、その他の地域ではすべて減少していた。九州・沖縄地域で増加していたHBVを解析したが、沖縄の新規感染者で2006年には見られなかったgenotype Cが若干認められただけで、特に大きな変化はなかった。

NAT陽性数からHBVの新規感染頻度を算出すると(図2)、採血本数10万本

あたり20~24の都道府県は東京都、愛媛県、大分県、熊本県、鹿児島県であった。以下、採血本数10万本あたり15~19の都道府県は神奈川県、大阪府、兵庫県、鳥取県、山口県、福岡県、佐賀県、宮崎県であった。東京都、神奈川県、大阪府、兵庫県、福岡県といった大都市と中国、四国、九州の一部で頻度が高く、特に九州では長崎県、沖縄県以外はすべての県で高い傾向にあった。

NATで検出されたHBVの都道府県(HBc抗体陰性)



D. 考察

2010年度のHBV-DNA陽性者数は、献血者数が約40万人増加しているにもかかわらず、2006年より350人減少していた。特に10歳代、20歳代で減少は顕著で、母子感染防止対策の成果と考えられた。持続感染者だけでなく新規感染者と考えられる人数も減少していた。一般的にHBVの水平感染は性感染と考えられ、性的活動が活発な若年者の持続感染者の

減少により、新規感染者も減少していると考えられる。

地域別では全国的に陽性者数が減少しているなかで、持続感染者数は九州・沖縄地域のみで増加しており、その他の地域では減少していた。九州・沖縄地域では新規感染者数も増加しており、関東・中国地域では2006年とほぼ同数であったが、その他の地域ではすべて減少していた。九州・沖縄地域で他地域に比して献血者

が大きく増加している事実はなかった。九州・沖縄地域で増加していた HBV を解析したが、沖縄の新規感染者で 2006 年には見られなかった genotype C が若干認められただけで、特に大きな特徴はなかった。

NAT 陽性数と都道府県別の採血本数から算出した HBV の新規感染頻度は、東京都を中心とした首都圏、大阪府を中心とした関西圏、中四国の一部を含めた九州圏で高かった。しかし、沖縄の頻度は中程度で HBV-DNA 陽性献血者の全国調査結果とは相反していた。急性 B 型肝炎は 1990 年代半ばまでは減少傾向にあったが、90 年代後半から増加傾向に転じたといわれている。全国調査結果は単年の結果を比較しているのに対し、NAT 陽性数は 1999 年から 2009 年までの約 10 年間の集積したものである。この差により相反するような違いが生じたと考えられるが、2006 年調査では認められなかった HBV 遺伝子型が 2010 年には確認されており、今後とも注視する必要がある。

平成 24 年度中に輸血用血液の安全対策強化を目的として、HBc 抗体弱陽性血液を輸血用血液から排除する方針 (HBs 抗体 200mIU/mL 以上は除外) が決定されている。現在赤十字では HBV、HCV とも前回献血陰性・今回陽性は徹底した遡及調査が行われている。陽転者数と陽転者の年齢を集計し、その年代者の献血率から水平感染者の動向予測が可能ではないかと考えている。来年度以降はこれらの検討も行っていきたい。

E. 結論

HBV-DNA 陽性献血者の全国調査により、①持続感染者、新規感染者とも全国

的に減少傾向にある、②陽性者の減少は若年者で顕著であった、③九州・沖縄地域では減少傾向が認められなかった。また NAT 陽性者数から算出した HBV 新規感染頻度は、大都市と中国、四国、九州の一部で頻度が高く、特に九州では長崎県、沖縄県以外はすべての県で高い傾向にあった。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

2. 学会発表

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) 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)

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

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))
分担研究報告書

肝細胞癌罹患数・有病者数の推計

研究分担者 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 室長
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
特定助教
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 室長
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

研究要旨

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、B型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルス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、肝細胞癌の罹患率を出生年別に算出した。HCV感染割合、および肝細胞癌罹患率のいずれにおいても1930年代前半生まれに著明なピークが見られた。HBV感染割合は1940～1950年代生まれに緩やかなピークが見られたが、肝細胞癌罹患率でのピークははっきりしなかった。C型肝炎ウイルスの感染状況が罹患率と強い関連を示したことから、肝炎ウイルス感染割合を罹患率および有病率の推計に用いられる可能性が示唆された。

A. 研究目的

わが国の肝癌死亡数は微減傾向にあるが、2010年の部位別癌死亡数では第4位に位置している[1]。肝癌の90%を占める肝細胞癌は、80%がC型肝炎ウイルス（HCV）、15%がB型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染に起因している[2]。HBVおよびHCVの感染割合は、出生年によって異なることが知られており、HCVは1930年代前半、HBVは1940年代の出生者で感染割合が高い[3]。これら

の世代はすでに肝細胞癌の好発年齢に入っており、医療資源の効率的な配分のために疾病負荷を定量化することが求められている。本研究は、肝炎ウイルス感染割合を用いた、肝細胞癌の罹患数および有病者数の推計可能性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

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、肝細胞癌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%以下の地域のみを含めた。

C. 研究結果

図 1 に日赤初回献血者データに基づく出生年別肝炎ウイルス検査陽性割合を示す。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。

図 2 に地域がん登録「全国がん罹患モニタリング集計」データに基づく出生年別肝細胞癌罹患率（男性）を示す。肝細胞癌の罹患率は、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。

D. 考察

本研究では、HCV 感染割合、および肝細胞癌罹患率いずれにおいても 1930 年代前半に著明なピークが観察された。これは、過去の知見と一致している[3, 4]。HCV の感染が罹患率と強い関連を示し

たことから、少なくとも HCV については感染割合を罹患率の推計に用いられる可能性が示唆される。ただ、本研究で用いた日赤初回献血者データでは、最も古い出生者でも 1931 年であるため、それ以前の出生者で HCV 感染割合が低いかどうかはわからない。より広い年代での推計を可能にするためには、1920 年代生まれも含めたウイルス感染割合のデータが必要である。

国立がん研究センターを中心に実施されている多目的コホート研究(JPHC)は、1993～1994 年にコホート II のベースライン調査が行われた。対象者は 40～69 歳であり、出生年の範囲は単純計算で 1924～1954 年となる。コホート II では HBV および HCV の検査のデータがあるため [5, 6]、日赤初回献血者データを補完できる可能性がある。本研究では来年度以降 JPHC のデータを用いた解析を続ける予定である。また、がん患者の生存率データと組み合わせることで、肝細胞癌有病者率の推計へつなげることを予定している。

E. 結論

HCV 感染割合、および肝細胞癌罹患率のいずれにおいても 1930 年代前半生まれに著明なピークが見られた。HBV 感染割合は 1940～1950 年代生まれに緩やかなピークが見られたが、肝細胞癌罹患率でのピークははっきりしなかった。

引用文献

- 1)平成 22 年人口動態統計,厚生労働大臣官房統計情報部: 厚生統計協会.
- 2)部位別がんのリスク要因・予防要因. がん情報サービス, 予防と検診 [2012年2月

22 日 ; Available from:
http://ganjoho.jp/public/pre_scr/cause/part_distinction.html#prg5_1].

3)田中純子, 吉澤浩司, 日本の肝癌発生の将来予測と予防戦略. *Molecular Medicine*, 2002. **39**(8): p. 888-894.

4)年次推移. がん情報サービス, 統計 [2012年2月22日; Available from: <http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics02.html>].

5)Ishiguro, S., Inoue, M., Tanaka, Y., Mizokami, M., Iwasaki, M., Tsugane, S., Impact of viral load of hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based cohort study (JPHC Study). *Cancer Lett*, 2011. **300**(2): p. 173-9.

6)Kusakabe, A., Tanaka, Y., Inoue, M., Kurbanov, F., Tatematsu, K., Nojiri, S., Joh, T., Tsugane, S., Mizokami, M., A population-based cohort study for the risk factors of HCC among hepatitis B virus mono-infected subjects in Japan. *J Gastroenterol*, 2011. **46**(1): p. 117-24.

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

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

(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)

図 1. 日赤初回献血者データに基づく出生年別肝炎ウイルス検査陽性割合

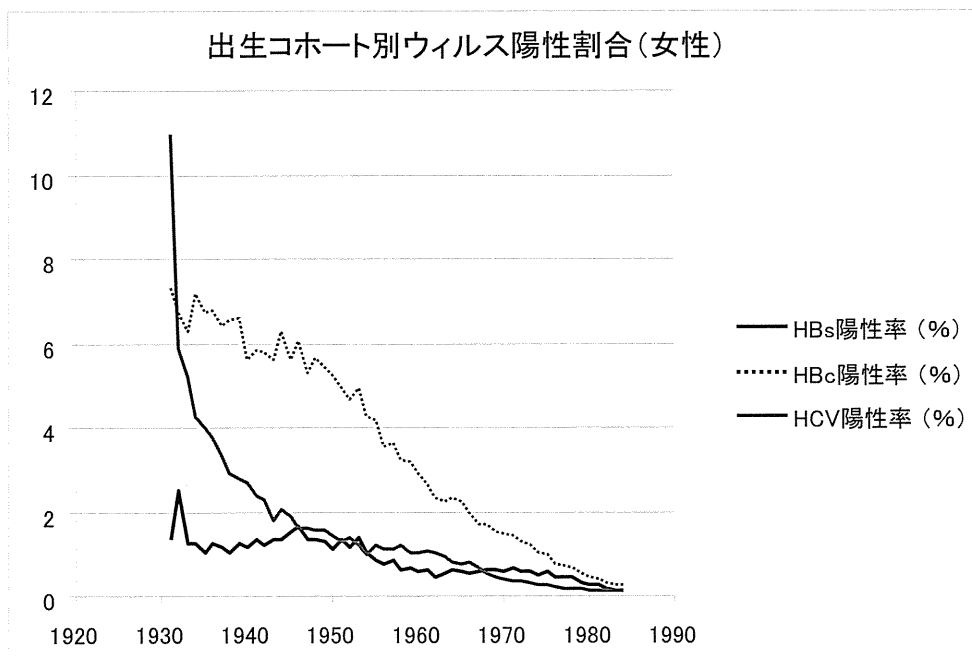
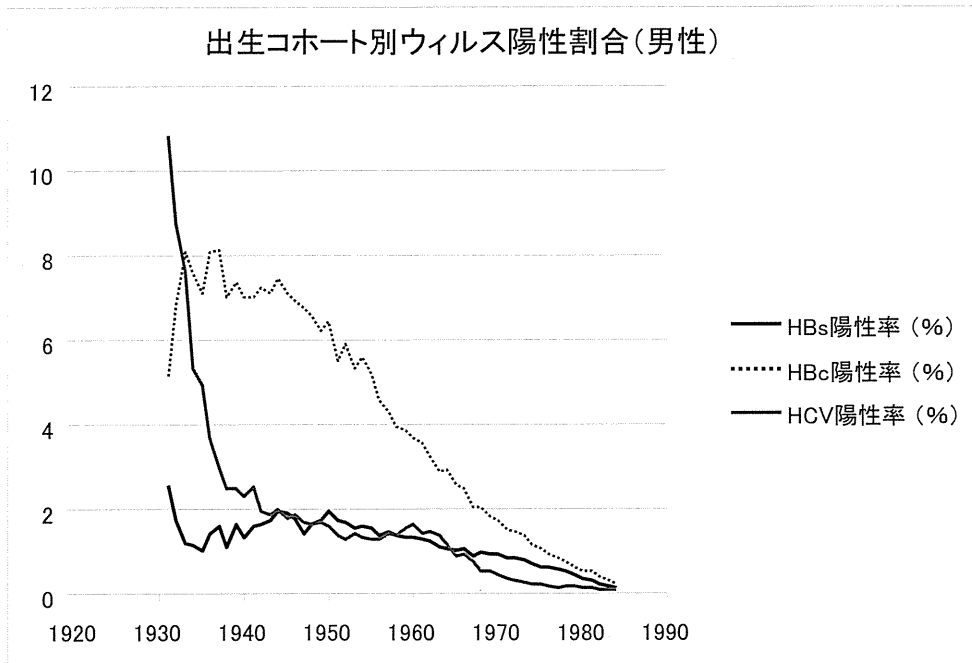
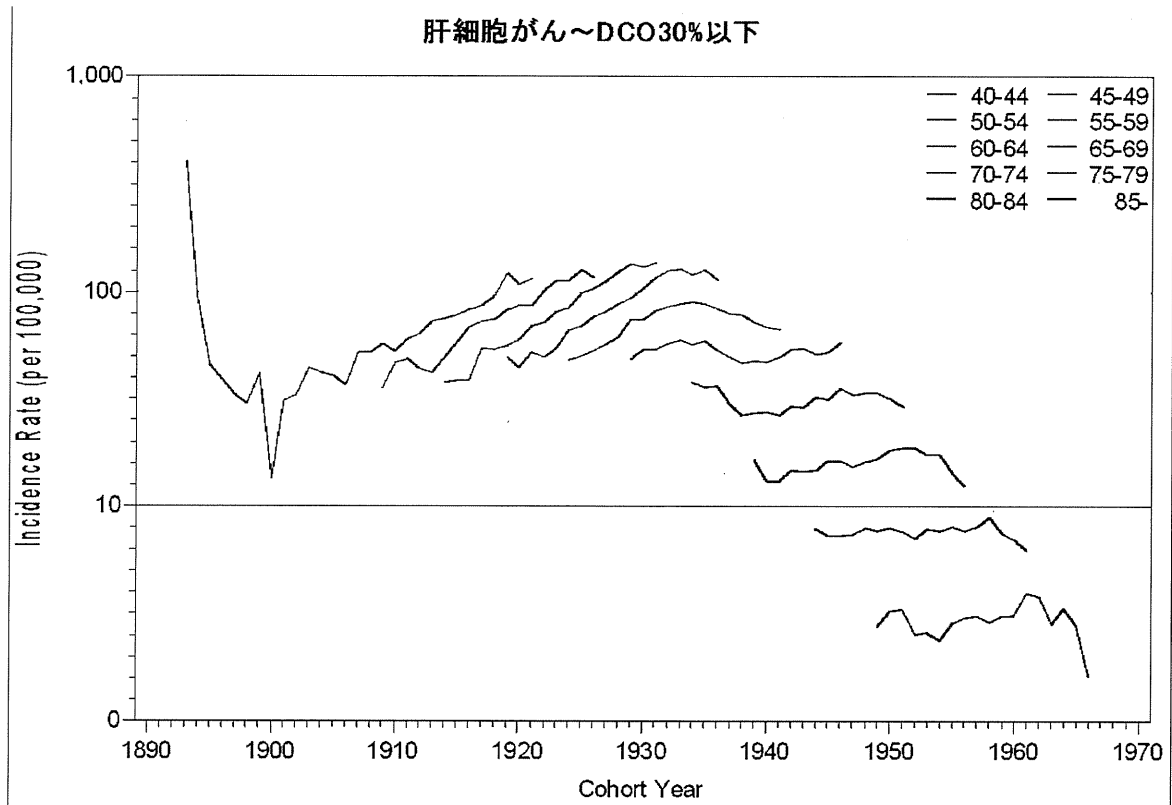


図 2. 地域がん登録「全国がん罹患モニタリング集計」データに基づく出生年別肝細胞癌罹患率（男性）



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))
分担研究報告書

小児期の慢性ウイルス性肝疾患の受療調査について
研究分担者 田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 部長

研究要旨

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。本研究は、肝炎ウイルス感染者数をより正確に推計することを目的とするものである。一方、我が国の小児における B 型・C 型肝炎ウイルスの感染者数に関する最近の報告はない。B 型肝炎は 1986 年より母子感染予防が施行されて激減したが、父子感染や集団生活での水平感染の例は依然として発生している。C 型肝炎は予防方法がないために一定の母子感染者が毎年発生している。我々の研究課題は小児期の B 型慢性肝炎および C 型慢性肝炎の自然経過について全国調査を行い、我が国の小児における B 型・C 型肝炎ウイルスの感染者数の推定値を得ることである。

研究協力者

高野智子 大阪府立急性期・総合医療センター
小児科

A. 研究目的

我が国の小児における B 型および C 型肝炎ウイルスの感染者数を、ある程度正確に推計する。本研究では、対象者年齢を 19 歳以下と定義する。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

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