

201227012A(1/2)

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

(課題番号 H22 - 肝炎 - 一般 - 012)
(3年計画の3年目)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成25(2013)年 3月

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

(課題番号 H22 - 肝炎 - 一般 - 012)
(3年計画の3年目)

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成25 (2013) 年 3月

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 24 年度 班構成

研究代表者

田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究分担者

小山 富子 岩手県予防医学協会 医療技術部 部長
日野 啓輔 川崎医科大学 内科学（肝胆膵） 教授
三浦 宜彦 埼玉県立大学 学長
阿部 弘一 岩手医科大学 内科学講座消化器・肝臓分野 非常勤講師
池田 健次 虎の門病院 消化器科/肝臓センター 部長
鳥村 拓司 久留米大学 先端癌治療研究センター 教授
相崎 英樹 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長
酒井 明人 金沢大学附属病院/富山県立中央病院 准教授/部長
内田 茂治 日赤 中央血液研究所 感染症解析部 部長

研究協力者

松崎 靖司 東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科 教授/病院長
熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 部長
谷 慶彦 大阪府南大阪赤十字血液センター 所長
松倉 晴道 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター 検査部副部長
山崎 一美 長崎県奈良尾病院/長崎医療センター臨床疫学研究室 院長/室長
水井 正明 広島県赤十字血液センター 顧問
杉原 潤一 岐阜県総合医療センター消化器内科 部長
星野 博美 デルタクリニック 研究員
高橋 和明 東芝病院 研究部 主任研究員
吉原 正治 広島大学保健管理センター 教授
片山 恵子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 講師

目 次

I. 総括研究報告

- 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----- 1
田中 純子
-

II. 分担研究報告

1. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1). HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析、HBV・HCV 感染状況

- i. 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および情報の提供 ----- 47
相崎 英樹
- ii. 初回献血者におけるHBV曝露率 ----- 51
内田 茂治
- iii. 職域集団における肝炎ウイルス感染状況および検査普及状況----- 57
田中 純子
- iv. 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について
—出生年コホート別に見た解析— ----- 65
小山 富子
- v. 岩手県におけるB型肝炎ウイルスの感染状況 —医療圏別に見た解析— ----- 81
小山 富子

(2). HBV・HCV 感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

- i. 数理疫学モデルを用いた肝癌死亡推移の要因分析の試み ----- 93
田中 純子

ii. 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み -----	99	三浦 宜彦
iii. 診療報酬記録からみた肝疾患関連患者数の推計の試み-----	115	田中 純子
iv. HBV 母子感染予防実施前・後に出生した年齢集団（1978-1990 年度出生群）を 対象とした解析 -----	121	小山 富子
v. 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順について 【検査手順の妥当性と、検査手順の見直しに関わる検討】 -----	129	小山 富子 田中 純子

2. 感染後の長期経過と予後調査に関する研究

(1). B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

i. C型慢性肝疾患における治療介入の時期と予後に及ぼす影響 -----	197	池田 健次
ii. Community-based cohortからみたB型肝炎の長期予後の検討 -----	201	山崎 一美
iii. 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究 -----	205	田中 純子

(2). 肝がん早期発見のためのプロトコル

i. 肝細胞癌の早期発見と予後改善のための新しいサーベイランスシステムの構築 -	215	鳥村 拓司
ii. 肝炎ウイルスキャリアの囲い込みフォローアップが肝細胞癌発症後の予後に及ぼす 影響についての検討-----	227	日野 啓輔

iii. HCVキャリアにおけるHCV RNAの変動—reference change value(RCV)による解析—	-----	231	熊田 卓
--	-------	-----	------

3. 治療導入対策に関する研究

(1). 肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア対策と治療導入対策

i. 肝疾患診療ネットワーク構築後の HCV キャリアの受診行動の実態と今後の課題	-----	237	阿部 弘一
ii. 岐阜県におけるウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査および肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査	-----	247	杉原 潤一
iii. 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査 (中間報告)	-----	255	田中 純子
iv. 石川県肝炎診療連携の解析と今後の課題	-----	261	酒井 明人
v. 茨城県における肝炎患者の「掘り起こし,治療推進,経過観察」システムの構築	-----	265	松崎 靖司

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

【雑誌】

IV. 研究成果の刊行物

【書籍】

【雑誌】

1. 総括研究報告

平成24年度

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

研究代表者 田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

本研究班は、現在のわが国が置かれた状況に対処するために、

I) 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、 II) 感染後の長期経過と予後調査に関する研究、 III) 治療導入対策に関する研究 の3つの研究の柱を掲げ、基礎、臨床、社会医学の各分野から専門家の参加を得て、組織的に実施しようとするものである。今年度は、3年計画の3年目であり、以下の事項を明らかにした。

I. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析、HBV、HCV 感染状況

- 1) 肝炎ウイルス感染、病態等を含む国内外の情報の収集とデータベースの構築および情報の提供に関しては、国立感染症研究所第二部のホームページには、HBVに関する情報を図なども加えて分かりやすく発信しており、これらの情報はB型肝炎集団訴訟、HBVユニバーサルワクチネーション等の理解に有用であると考えられた。
- 2) 初回献血者におけるHBV曝露率を検討する目的で、2010年4月から2012年3月までの全国の初回献血者1,079,341人を対象として、出生年・男女別の献血者数、HBs抗原陽性(CLEIA法、吸収試験陽性)と判定された献血者数ならびにHBs抗原陰性・HBc抗体陽性者数の調査を行い、高齢者群でのHBV曝露率は高いものの、若年者での曝露率は低値であることを明らかにした。
- 3) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況および検査普及状況を検討する目的で、広島県内の6事業所を対象に、定期職員検診時に出前検査(パイロット調査)を行い、調査に同意を得られた1,409人(男1,211人、女198人、平均年齢48.8±14.1歳、19-80歳)について、肝炎ウイルス検査受診状況と肝炎ウイルス感染状況を明らかにした。肝炎ウイルス検査受診率は12.0%、未受診の理由は、肝炎検査を「知らなかった」38.5%、「受ける機会がなかった」41.4%。HBVキャリア率は1.13%、HCVキャリア率は0.64%。職域での肝炎ウイルス検査普及は十分に進んでおらず、検査陽性者には通知と共に治療や制度についての情報及び医療機関受診勧奨が重要であることを示した。
- 4) 岩手県におけるB型・C型肝炎ウイルスの感染状況について出生年コホート別に見た解析を行い、対象とした491,915人(出生年1915年~1981年)のHBs抗原陽性率は、2.13%であった。1917年出生群(4.58%)と1947年出生群(2.77%)および出生年1968年(2.08%)にHBs抗原陽性率のピークが認められた。
30%以上存在したHBs抗体陽性者も1941年以降の出生群では自然減が認められ、1971年以降の出生群では10%未満の陽性率になった。
出生年1971年以降群のHBs抗体陽性者にはHBワクチンによるHBs抗体獲得者が含まれており、HBV水平感染の率は減少を続け、極めて低率であると推測された。
HCVキャリア率は1922年~1930年出生群において1.77%であったものが、1971~1981年出生群において0.05%まで自然減が認められた。

5) 岩手県における B 型肝炎ウイルスの感染状況を医療圏別に解析を行い、対象者とした 410,278 人中の HBs 抗原陽性例は 2.09 %であった。出生年 1921 年～1988 年群について出生年コホート別、医療圏別に HBs 抗原陽性率を見たところ、出生年 1921～1930 年群の陽性率が出生年 1931～1940 年群でいったん低下し、その後 9 医療圏すべてにおいて団塊世代にピークが認められた。

出生年 1921～1930 年群の HBV genotype は B が優位であるが、出生年 1951～1960 年群では C が優位に逆転した。出生年 1961 年以降群において HBV genotype A が増加し、A : B : C が 4:2:4 となった。

(2) HBV・HCV 感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

1) 肝臓死亡推移の予測を数理疫学モデルにより解析を行った結果、APC モデルおよび年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデル (APCa モデル) により 1940-2010 年の肝臓死亡に関して年齢要因、時代要因、出生コホート要因の 3 要因による再現性は高く、男女とも決定係数 R^2_{COR} は 0.99 以上であった。

APC モデルを用いて推定した年齢、時代、出生コホート効果 (effect) を用いて 2010 年の肝臓死亡率を予測算出し、実死亡率との比較を行った結果、特に男性では、推定肝臓死亡率と比し、実肝臓死亡率は低い値を示した。これは、90 年代以降の治療や検査の推進等を含む時代効果により、肝臓死亡が抑制されたことを示すと考えられ、わが国における肝炎・肝臓治療や肝炎ウイルス検査等の医療・行政効果をはじめて数量的にあきらかにした。

2) 肝がん死亡の経年的推移とその交絡因子に関する空間データ分析 GIS (Geographic Information System) の試みを行った結果、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 SMR ベイズ推定量のうち、2001-05 年の埼玉県市町村別 SMR と社会経済指標との関連、および全国都道府県別 SMR (1986-90 年～2001-05 年の 4 期間) と民力指標 (1989-2005 年) などとの関連について GIS ソフトを用いて検討し、地域差のある疾患の要因分析に GIS が有効であることを示した。

3) 患者調査では補足できない、肝疾患関連患者を推計するために、診療報酬記録からみた肝疾患関連患者数の推計の試みた結果、2008、2009、2010 年時点の 64 歳以下の年齢層における肝疾患関連疾病別に再分類した推計患者数は、年度毎に大きな相違は認められず、また、無症候性キャリアの診断名の患者受診者は、少ないことが明らかとなった。

慢性肝炎は、99.7～111.8 万、肝硬変は 5.3～6.1 万人、肝臓癌は 3.8～5.2 万人となり、肝疾患関連患者数全体では 112.4～126.2 万程度と算出された。A 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルスを除く急性肝炎は 1 万人前後と推計された。

また、HBV あるいは HCV 由来に限定した、肝疾患関連患者数について推計を試みた結果、無症候性キャリアは 2.8～3.2 万人、慢性肝炎は 47.6～52.0 万、肝硬変は 2.3～2.9 万人、肝臓癌は 2.9～3.7 万人となり、肝疾患関連患者数全体では 56.4～61.7 万 (45.0～73.1 万人) と算出された。HBV、HCV 由来の急性肝炎は 0.2～0.4 万人 (0.0～1.6 万人) と推計された。

本検討では 64 歳以下に限っている。特に、肝硬変や肝臓癌の患者数は、65 歳以上の年齢層で特に多いことを考慮に入れることが重要である。

4) HBV 母子感染予防実施前・後に出生した年齢集団 (1978-1990 年度出生群) を対象とした解析を行い、HBV 母子感染予防実施前・後に出生した出生年 1978 年から 1990 年群について、学童期 (6 歳～10 歳) から検診受診時 (15 歳～24 歳) の HBs 抗原陽性率の推移を見たところ、両群に差は認められず、岩手県全域で HBV 母子感染予防が実施された 1986 年以降の出生群では、HBV キャリア率が低率を保っていた。

- 5) 「HCV キャリアを見出すための検査手順」について前向きに 10000 検体を対象に 5 試薬の検討を行い、「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順」を提示した。この手順に基づき、2013 年 4 月 1 日から、健康増進事業による肝炎ウイルス検査 (HCV)、特定感染症等検査事業による肝炎ウイルス検査 (HCV) が実施に移されている。

II. 感染後の長期経過と予後調査に関する研究

(1) B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後

- 1) C 型肝炎の治療の究極の目的は肝癌発癌予防にあるとの観点から、C 型慢性肝疾患に対する治療介入の時期について治療効果と医療経済について検討した結果、患者の立場では、より早期の抗ウイルス療法により発癌リスクを強く低下させることが可能であるが、社会全体としての発癌リスクからみると、超高発癌群である肝硬変に対する発癌低減効果は低いものの、「一人の発癌を抑制する」ために必要な抗ウイルス薬の費用は 2279 万円であり、慢性肝炎での費用 3008 万円より効果対費用比が良好であった。

個人の立場では慢性肝炎の早期の状態でのウイルス排除が最も大切であるが、社会の立場では、肝硬変になってしまっても発癌抑制の観点からは抗ウイルス療法を積極的に行っていくことが重要である。

- 2) B 型肝炎の長期予後について Community-based cohort からみた検討を、B 型肝炎群 1045 例と、1:2 マッチングをした一般住民群 (Ct 群) 2,090 例を対象に、endpoint を総死亡として Cox 比例ハザードモデルで検討を行った。その結果、HBV キャリアは無症候性キャリアとなった状態においても、HBs 抗原が消失しない限り、肝疾患関連死亡に注意しながら診療管理を継続する必要がある。B 型肝炎は、HBs 抗原が陽性であれば、無症候性キャリアに至っても予後は不良であることが明らかとなった。

- 3) HBV および HCV 持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究を Markov Model を用いて行った結果、治療介入のない、HCV キャリアの病態推移では、男性は女性よりも肝病態の進展が早く進行すること。年齢により、肝病態の進展が異なり、高年齢では進展率が高くなること。治療介入群では、累積肝発癌率が男女とも低く、最終的に約 8 割が CR (治癒) と推定されること。

治療介入のない、HBV キャリアの病態推移は、男性では肝癌への累積罹患率は女性より高く、また、女性では肝硬変への累積罹患率が男性と比べ高いこと。Genotype C 症例のみ抽出し解析すると、40 歳 B 型慢性肝炎からの累積肝発癌率は 50 歳男性 4.4%、60 歳男性 20.6%と、HBV 全体と比べやや高い値を示すこと。20 歳無症候性キャリアからの 60 歳時点の病態は、男性では無症候性キャリアのままであるのは 55.7%であり、累積肝発癌率 3.9%、HBs 抗原消失率は 35.1%と推定されたこと。同女性では、男性と比べ低く推定されること。また、HBs 抗原消失例が解析対象の 11.4%と高い割合であること。

最終的にセロコンバージョンとなった集団の 20 歳無症候性キャリアからの病態推移は多岐にわたることが明らかとなった。

HBV 持続感染者の長期間にわたる病態推移の相違には、genotype などウイルス要因と同時に宿主側の遺伝子的相違に起因するとも推察され、今後の検討が必要であること等を明らかにした。

HBV および HCV 持続感染者共に、適切な時期に適切な治療介入の必要性が示唆された。

(2) 肝がん早期発見のためのプロトコル

- 1) 患者予後を改善するための新しい Modality を用いた肝細胞癌の診断の精度を検討した結果、昨年まで報告したソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型の予測に元凶

板治療法選択が、無再発生存期間の改善だけでなく累積生存期間の改善にも有用であることが明らかとなった。

肝細胞癌ハイリスクグループに対するサーベイランスは、従来の腫瘍マーカーに高感度 AFP-L3 や NX-PVKA-R を加えることと、肝細胞癌と診断後にソナゾイド超音波検査により腫瘍肉眼型を推定し治療法を選択することが予後改善に有用と考えられた。

2) 肝炎ウイルスキャリアの囲い込みフォローアップが肝細胞癌発症後の予後に及ぼす影響についての検討を行った結果、肝臓専門医による肝炎ウイルスキャリアのフォローアップは初発 HCC の予後を有意に改善することが明らかとなり、肝炎ウイルスキャリアの予後改善のためには肝臓専門医を含めた病診連携の重要性が確認された。

3) HCV キャリアにおける血中の HCVRNA の変動について reference change value (RCV) の手法を用いて解析を行った結果、抗ウイルス療法の介入のない HCV キャリアの HCVRNA の異常変動は 71 例(21.1%)に認められた。また、異常変動は HCVRNA 低値例、遺伝子型 2 型、AST 高値例、ALT 高値例、血小板低値例で多く認めた、ことから、ALT 値等に比して血中の HCVRNA の変動幅は少なく、治療開始のタイミングを得るために、ウイルス量の減少を期待して経過観察するのは現実的でないと考えられた。

III. 治療導入対策に関する研究

(1) 肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア対策と治療導入対策

1) 肝疾患診療ネットワーク構築後の HCV キャリアの受診行動の実態と今後の課題 (岩手県) では、HCV キャリアの診断から医療機関に受診して IFN 治療に至るまでの受診行動の実態を検討した結果、陽性と診断されても肝疾患診療ネットワーク医療機関に受診しない肝炎ウイルスキャリアをなくすためには、市町村の保健師や職域の検診担当者を中心とした肝炎コーディネーター養成が有効と考えられた。一方、HCV キャリアは専門性の高い同一の担当医に通院を継続する傾向があり、今後の診療体制の改善を検討する場合の一助となると考えられた。

2) 岐阜県では、平成 20 年 4 月から開始となっているウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 24 年 11 月までの岐阜県における B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況 (申請件数) の推移や、患者の背景因子、治療内容などについて調査した。さらに、肝炎ウイルス健診陽性者に対する追跡調査を施行した (中間解析中)。今後は追跡調査結果をもとに、県健康福祉部保健医療課、各市町村、医師会、保健所などと連携をとりながら、肝炎ウイルス健診陽性者の専門医療機関への受診や抗ウイルス治療を勧奨していく体制の確立をめざしていく。

3) 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査を、肝炎ウイルス検査により見出された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診率、専門医受診率、IFN 治療実施率、診断等を把握するために、協力の得られた都道府県を対象に行い、本報告では協力が得られた 1 都 8 県のうち、1 都 5 県対象者 3,494 人中、2013 年 3 月 1 日時点で 1 都 5 県分の有効回答数 1,241 人 (有効回収率: 35.5%) の中間報告をした。

自治体が把握している肝炎ウイルス検査受検者が調査対象者にもかかわらず、1 都 5 県 1,241 人中「受検したことを認識していた」のは 84.9%であった。15.1%は、「受けていない」等回答し、受検したことを認識していなかった。また、検査受検後の医療機関受診率は 79.2%であったが、受検非認識者を含む全体では「医療機関受診率」は、67.3%と低い値となった。

肝炎ウイルス検査受検後の受診及び受療の勧奨は、自治体と医療機関の肝臓専門医およびかかりつけ医の連携が必要であることが、中間報告から示唆された。

4) 石川県では、平成 22 年度より開始した「石川県肝炎診療連携」の 2 年目の解析を行った結果、2 年間で県下肝炎ウイルス検診陽性者の 37%が同事業に参加した。初年度は同意した症例の多くが専門医受診を行い、93%で専門医受診時の調査票が回収されたが、翌年度は半年経過の時点で調査票回収は 55.4%、最終的に 65.2%であった。

事業開始当初はもともと医療機関受診が定期的になされている症例が参加しており、医療機関への受診が不定期であるような症例の受診動機に繋がるような勧奨、受診された方が脱落しないようなこまめな勧奨が、さらに求められる。

5) 茨城県における肝炎検診後の診療体制の構築について検討した結果、自治体による 40 歳節目検診による肝炎検査は、節目外検診に比べ陽性率が低いこと。今後 40 歳を迎える世代には HCV 陽性者が少ないため、高齢での肝炎節目検診を加える必要性があげられること。新規 HCV 治療者への IFN 治療助成受給の減少傾向には改善は見られなかったこと。県南医師会と協力し、肝臓専門医を中心に地域肝臓非専門とで small group を構成し、医療推進連携の強化を図り、肝疾患連携パス運用の活性化など一定の成果が得られてきていることが明らかとなった。今後は、茨城県下に、この治療推進システムを広めていく予定である。

研究組織

研究代表者			
田中 純子		広島大学大学院 疫学・疾病制御学	教授
研究分担者			
小山 富子		岩手県予防医学協会 医療技術部	部長
日野 啓輔		川崎医科大学 内科学 (肝胆膵)	教授
三浦 宜彦		埼玉県立大学	学長
阿部 弘一		岩手医科大学 内科学講座消化器・肝臓分野	非常勤講師
池田 健次		虎の門病院 消化器科/肝臓センター	部長
鳥村 拓司		久留米大学 先端癌治療研究センター	教授
相崎 英樹		国立感染症研究所 ウイルス第二部	室長
酒井 明人		金沢大学附属病院/富山県立中央病院	准教授/部長
内田 茂治		日赤 中央血液研究所 感染症解析部	部長
研究協力者			
松崎 靖司		東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科	教授/病院長
熊田 卓		大垣市民病院 消化器内科	部長
谷 慶彦		大阪府南大阪赤十字血液センター	所長
松倉 晴道		日本赤十字社 近畿ブロック血液センター	検査部副部長
山崎 一美		長崎県奈良尾病院/長崎医療センター臨床疫学研究室	院長/室長
水井 正明		広島県赤十字血液センター	顧問
杉原 潤一		岐阜県総合医療センター消化器内科	部長
星野 博美		デルタクリニック	研究員
高橋 和明		東芝病院 研究部	主任研究員
吉原 正治		広島大学保健管理センター	教授
片山 恵子		広島大学大学院 疫学・疾病制御学	講師

肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎ウイルス感染後の長期経過・予後調査及び治療導入対策に関する研究 班

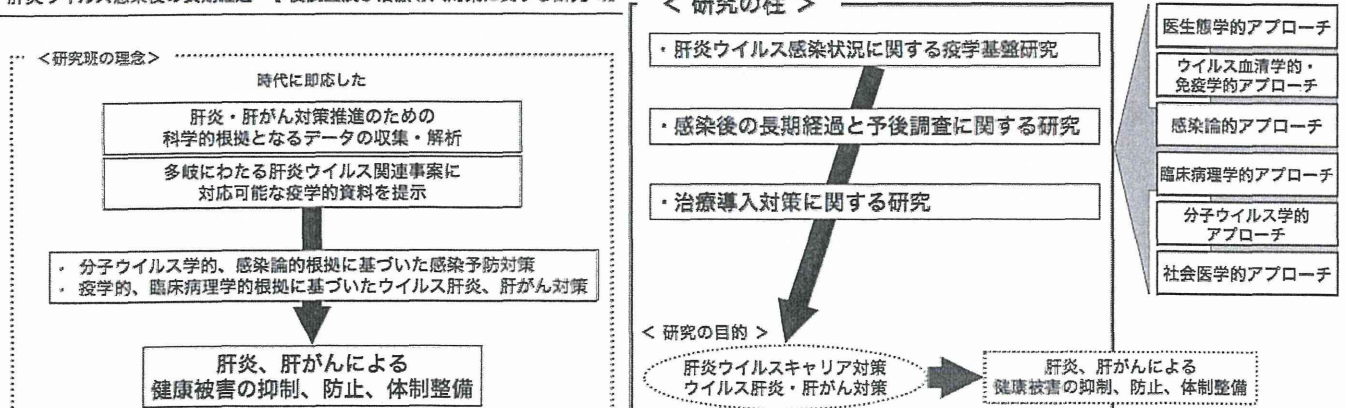


図.研究班の概要 2012 年度

A. 研究目的

我が国では2000年以後、肝炎ウイルス検診、献血、人間ドックや種々の医療機関受診時等における肝炎ウイルス検査等の機会が拡大している。しかし、これらを契機に感染が明らかになったキャリアの医療機関受診率は低く、医療機関未受診者および治療導入に至らないキャリアに対する対策が急がれる。と同時に、国民にとっても、近年の医療成績の向上や医療費助成制度などから考えると、肝発がん予防・重度肝障害予防のために、肝臓専門医による積極的かつ適切な治療を受けることが望ましく、検査受診後の治療までの円滑な体制整備が急務である。

本研究班では3年間の研究期間内に、この緊急事案に関連し、かつ上記に掲げた3つの柱を中心とした調査および研究を行い、2010年代における我が国の肝炎状況に関する疫学的基盤成績、感染後の追跡調査を通じた長期経過と予後に関する疫学的成果を示すとともに、治療導入対策に関する具体策を提示することを目指す。

これらは、肝炎・肝がん対策推進のための科学的根拠となるデータであり、時代に即応した種々の肝炎ウイルス関連事案の評価、再構築に対応可能な疫学的基礎資料となると考える。

肝炎、肝がんによる健康被害の抑制、防止を最終的な目標とした肝炎ウイルスキャリア対策、ウイルス肝炎・肝がん対策、及び肝炎ウイルス感染予防対策を策定するための基礎的資料を収集、提示することを目的とする。

そのために、下記の3つの柱を立てた。

- I. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、
- II. 感染後の長期経過と予後調査に関する研究、
- III. 治療導入対策に関する研究

B. 研究方法

所期の目的を達成するために、研究の概要(図)に示した各方面からのアプローチを行った。すなわち、

研究班は研究代表者と研究分担者の計10名と、10名の研究協力者の参加により組織し、それぞれの分担に従って調査、研究を実施した。

A 研究目的に示した3つの課題別の研究項目ごとに「研究方法」を記載する。

I. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析、HBV、HCV 感染状況

- 1) 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および情報の提供

B 型肝炎に関する情報を一般の人、患者、医療関係者、専門家向けそれぞれに、わかりやすく提供することを目指した。

(倫理面への配慮)

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。

2) 初回献血者における HBV 曝露率

2010年4月から2012年3月までの全国の初回献血者1,079,341人を対象として、出生年・男女別の献血者数、輸血用血液のスクリーニング検査(CLEIA法)でHBs抗原陽性(吸収試験陽性)と判定された献血者数ならびにHBs抗原陰性・HBc抗体陽性者数の調査を行った。

(倫理面への配慮)

用いたデータはすべて個人情報を含まず、連結不可能匿名化されたものである。

3) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況および検査普及状況

職域集団における肝炎ウイルス検査の普及状況は一般住民に比べ低く、感染状況が明らかになっていないことから、広島県内の6事業所を対象に、事業所で行われる定期職員検診時に出前検査(パイロット調査)を行い、肝炎ウイルス検査受診状況などについて質問票による調査と肝炎ウイルス検査を実施した。

調査に同意を得られた1,409人(男1,211人、女198人、平均年齢 48.8 ± 14.1 歳、19-80歳)について解析を行った。

(倫理面への配慮)

用いたデータはすべて個人情報を含まず、匿名化されたものである。本調査は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

4) 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について —出生年コホート別に見た解析—

住民健診または一日人間ドックまたは職域健診においてHBs抗原検査を受診し、出生年別受診者数が1,000人以上であった出生年1915年~1981年の受診者合計491,915人について、出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。

同様にHBs抗体検査を受診し、出生年別受診者数が100人以上であった出生年1911年~1992年の受診者合計233,812人について、出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。

HBs抗体検査受診者233,812人は、HBワクチン接種の可能性がある集団である医療職・消防署職員・警察署職員・市町村共済職員を除いた受診者合計である。

また、出生年1971年から1990年群でHBs抗体陽性であった1,448人中血清が保存されていた375人について、HBc抗体を測定した。

HBs抗体陽性者375人の出生年5年毎のHBc抗体陽性率から出生年1971年から1990年群の出生年別HBs抗体陽性かつHBc抗体陽性率を算出した。

また、HCV検査を受診し、出生年別受診者数が1,000人以上であった出生年1922年~1981年の受診者合計378,638人について、出生年別にそれぞれのキャリア率を算出した。

調査期間は、HBs 抗原・抗体について 1986 年 4 月から 2012 年 3 月までとし、HCV 検査については 1996 年 4 月～2012 年 3 月までとした。

(倫理面への配慮)

集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外は閲覧できないことから、倫理面の問題はない。

5) 岩手県における B 型肝炎ウイルスの感染状況 —医療圏別に見た解析—

住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において HBs 抗原検査を受診した、出生年 1921 年～1988 年群で受診時の住所から医療圏別に集計ができた 410,278 人について、出生年別・医療圏別にそれぞれの陽性率を算出した。

また、HBs 抗原が陽性であった 8,573 人中、血清が保存されており、HBV genotype の測定が可能であった 971 人について HBV genotype 測定結果を岩手県内の 9 つの医療圏ごとに、出生年コホート別にその分布を集計した。

調査期間は、1986 年 4 月から 2012 年 3 月までとした。

(倫理面への配慮)

集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管

理され、研究者以外は閲覧できないことから、倫理面の問題はない。

(2) HBV・HCV 感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

1) 数理疫学モデルを用いた肝癌死亡推移の要因分析の試み

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。

すなわち、人口動態統計による性・年齢階級別にみた肝癌死亡者数をもとに数理疫学的手法を用いて、肝癌死亡の推移に関する解析を試みた。

解析対象は 1940～2010 年の肝癌（肝および肝内胆管の悪性新生物）による性・年齢階級別死亡者数とした。解析には年齢・時代・コホート (APC) モデルによる解析と、年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率（これまで疫学研究班で明らかにしてきた肝炎ウイルス感染状況）モデルによる解析を行った。

(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。

2) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み

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 (Geo- graphic Information System) を用いた解析の検討および肝がん死亡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) のうち、2001-05 年の埼玉県のデータ、および、1986-90 年-2001-05 年の 4 期間の都道府県別データを用いて GIS 分析を試みた。

昨年度に実施した広島県のデータによる分析方法を、肝がん死亡が多くない埼玉県の市町村別データにも適用し検討した。さらに 1986-90 年から 2001-05 年の 4 期間の都道府県別 SMR についても適用した。説明変数として用いた社会経済文化指標は、埼玉県については表 1、全国については表 1 の一部 (国勢調査および農林業センサス) および表 2 に示す朝日新聞社刊の「民力」掲載のデータである。これらを用いて ArcGIS (ESRI 社) による分析を試みた。

なお、相関係数など演算は IBM SPSS Statistics ver.19 および SAS ver.9.3 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。

3) 診療報酬記録からみた肝疾患関連患者数の推計の試み

肝疾患関連患者数の把握は、3 年に一度行われる患者調査に頼らざるを得ない。しかし、診療間隔が 1 ヶ月未満である疾患に関する患者数は少なく見積もられることが明らかであることから、診療報酬記録から期間有病率を算出し肝疾患関連患者数の推計を試みた。

解析対象は、健康保険組合に加入している 20 の大規模事業所に属する約 60- 79 万人 (2008- 2010 年) とした。診療報酬記録約計 1683 万件から肝疾患関連のデータを抽出し、疾病ごとの再分類作業 (肝疾患関連【肝炎、肝硬変、肝癌】のデータを抽出し除外基準に従ったものをもとに、個人識別 ID および時系列に標準病名を検討 (標準病名の経時変化、病態の経時変化、診療行為と薬剤の情報を利用) し、病因ウイルス別肝疾患関連疾病の再分類) を行い、性別年齢別に期間有病率を算出し、64 歳以下の年齢層の推計患者数を 2008 年、2009 年、2010 年別に求めた。

(倫理面への配慮)

用いたデータはすべて個人情報を含まず、連結不可能匿名化されたものである。

4) HBV 母子感染予防実施前・後に出生した年齢集団 (1978-1990 年度出生群) を対象とした解析

HBV 母子感染予防実施前・後に出生した出生年 1978 年から 1999 年群について、学童期に受診した群の HBs 抗原・抗体陽性率並びに

HBs 抗体陽性者中の HBc 抗体陽性率の経年推移を明らかにするとともに、検診を受診した群（15～24 歳）の HBs 抗原陽性率を出生年別に算出し、学童期から検診受診時までの HBV キャリア率を比較した。

出生年 1978 年～1999 年群を対象とした学童期の調査は、小学校 1 年生または 4 年生時点で採血された保存血清を用いて検査を実施した。

検診を受診した群について、受診時年齢 15 歳～24 歳を抽出して HBs 抗原陽性率を集計した。

学童期群と検診群の HBs 抗原陽性率を HBV 母子感染予防「実施前」の出生年度 1978 年～1980 年群、HBV 母子感染予防を部分実施した「治験期間」の出生年度 1981 年～1985 年群、HBV 母子感染予防が「全面实施」に切り替わった出生年度 1986 年～1990 年群に分けて比較した。

調査期間は、学童期の調査は、1984 年～2009 年に実施した。検診受診時の調査期間は、1994 年 1 月～2012 年 3 月とした。

（倫理面への配慮）

集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外は閲覧できないことから、倫理面の問題はない。

5) 「HCV キャリアを見出すための検査手順」の検討【検査手順の妥当性と、検査手順の見直しに関わる検討】

2002 年度に C 型肝炎ウイルス検診のために提示された「HCV キャリアを見出すための検査手順」は、2003 年度から検査手順に「HCV 抗原検査」を追加変更し実施され、効率良く HCV キャリアを検出することが可能となっている。

しかし、この 10 年間、老人保健法による節目・節目外健診の実施、肝炎対策基本法の成立、健康増進事業や特定感染症法等事業での無料肝炎ウイルス検査の実施、肝炎治療ネットワークの構築、肝疾患診療連携拠点病院の整備、抗ウイルス療法による治療の進歩など、日本における肝炎ウイルス検査を取り巻く状況は変化してきた。検査受検率を上げて HCV キャリアを見いだすだけでなく、検査後に円滑に治療導入を勧め、医療機関受診率、継続受診率を高める仕組みが必要となっている。

一方、C 型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニングとして現行推奨している測定レンジが広くかつ高力価・中力価・低力価に適切に群別可能な HCV 抗体測定系 2 社 2 試薬のうち、アキシム HCV・ダイナパックー II（アボット(株)製）が、2013 年 4 月より確保不可能となり、推奨試薬が 1 試薬となる状況となった。

そこで、C 型肝炎ウイルス検査の一次スクリーニングとして用いられている『HCV 抗体検査』（2 社 2 試薬）と 2002 年以後上市されたあるいは上市予定の HCV 抗体測定系（3 社 3 試薬）の計 5 試薬の測定系を用いて、C 型肝炎ウイルス検査の一次スクリーニングとして有用であるかどうかについて、検討を行い、新

たな C 型肝炎ウイルス検査手順を提示する事を目的として検討を行った。

検討は、岩手予防医学協会の住民健康診査、一日人間ドック、または職域検診により C 型肝炎ウイルス検査を受けた 10,000 検体(2012 年 5 月～8 月末まで)の余剰検体を対象として行った。

(倫理面への配慮)

集計に用いたデータは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いている。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題はない。

II. 感染後の長期経過と予後調査に関する研究

(1) B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後

1) C 型慢性肝疾患における治療介入の時期と予後に及ぼす影響

わが国ではウイルス性肝炎や肝硬変症例に対する発癌リスクが周知されるようになり、肝疾患専門施設では C 型慢性肝疾患に対して積極的な抗ウイルス療法が行われている。

発癌率の高くない慢性肝炎集団に抗ウイルス療法を行った場合と、超高発癌群の肝硬変に行った場合の「発癌抑制効率」を比較し、その医療経済的側面を解析した。

対象は、1980 年～2004 年までの間に、当院で腹腔鏡・肝生検を施行し、慢性肝炎と診断

した 2166 例と肝硬変と診断された 885 例とし、これらを retrospective に検討した。

慢性肝炎患者では 1654 例にインターフェロン治療(リバビリン併用を含む)を行い、512 例は抗ウイルス薬を含まない肝底護療法を行った。肝硬変症例では、228 例にインターフェロン治療を行い、他の 657 例は肝底護療法を行った。

肝癌治療の経済評価は、費用(-効果)分析とし、社会の立場で直接費用を計算した。

(倫理面への配慮)

用いたデータ・集計データはすべて個人情報を含まず、匿名化されたものである。

2) Community-based cohort からみた B 型肝炎の長期予後の検討

日本西端の長崎県・五島列島の北部の離島住民(現在人口 2.4 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ている。

HBs 抗原陽性例は 1,474 例であり、4.3%の高い陽性率であった。このうちこのうち急性肝炎 24 人、HCV 抗体陽性 35 人、受診 1 回のみまたは記録不詳 343 人を除いた持続感染例 1045 名を B 型肝炎群として対象とした。

スクリーニング受診者集団から、HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性を確認した 15,534 名

のうち、B型肝炎群各々の性と生年月日が近似するものから順に2例抽出し(1:2マッチング)、観察開始時の年齢を一致させた2,090例を一般住民群とした。

(倫理面への配慮)

集計したデータはすべて個人情報を含まず、匿名化されたものである。

経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア1,067人(長崎奈良尾病院)。

(倫理面への配慮)

用いたデータはすべて個人情報を含まず、連結不可能匿名化されたデータである。本調査は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

3) 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する 数理疫学的研究

肝炎ウイルス持続感染者に対する治療介入の必要性や治療の効果に関する資料を得ることは極めて重要である。本研究では数理疫学的手法(Markov確率モデル)を用いて、肝炎ウイルスキャリアを対象とした長期経過資料を元に、治療介入の無い場合の肝病態推移確率(肝病態推移率)を推定した。

解析の対象としたのは、次の4群である。

- 1) 【検診受診群 HCV】1993-2009年に検診と人間ドックを契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア2,923人のうち医療機関を受診した1,361人(岩手県)。
- 2) 【献血者群 HCV】1991-2001年に献血を契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア3,377人のうち、医療機関を受診した1,018人(広島県)。
- 3) 【病院受診 HBV】1990-1999年に病院受診群で長期経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア913人(虎ノ門病院)。
- 4) 【住民検診 HBV】1977-2011年に、肝炎ウイルス検査を受けた住民のうち、長期

(2) 肝がん早期発見のためのプロトコル

1) 患者予後を改善するための新しいModality を用いた肝細胞癌の診断

高感度AFP-L3, NX-PIVKARの肝細胞癌の早期診断や治療法選択への有用性、プリモビストMRIが前癌病変結節(異型性結節)から早期肝細胞癌への進展診断に有用であるか否か、さらにソナゾイド超音波検査による腫瘍肉眼型診断による治療法の選択が肝細胞癌患者の予後に影響を与えるかを検討した。

1) NX-PVKA-Rの測定

1999年1月から2009年12月までに肝細胞癌と診断され外科的切除が行われた126例(Child-Pugh class AもしくはB)の保存血清を用いて測定した。

症例の平均年齢は 64.4 ± 11.0 歳、男性96例、女性34例。HBV(+); 28例、HCV(+); 96例。平均腫瘍径 26.1 ± 8.6 cm、AFP; 315.1 ± 989.9 ng/ml, PIVKA-II; 863.2 ± 3954.0 mAU/ml, 腫瘍肉眼型; 単純結節型: 66例、単純結節周囲増殖型: 30例、多

結節癒合型: 30 例。腫瘍分化度; 高~中分化: 109 例、低分化: 17 例。

2) 高感度 AFP-L3 の測定

2003 年から 2008 年までに診断された初発肝細胞癌患者のうちラジオ波焼灼療法を行った 179 例の保存血清を用いて測定した。症例の平均年齢は 70 歳、男性 103 例、女性 76 例。HBV(+); 5 例、HCV (+); 145 例, HBV(-)HCV (-); 27 例。平均腫瘍径 20.2 ± 6.2 mm。

3) プリモビスト MRI による肝発癌時の画像的变化に関する検討

腫瘍生検において病理診断した腫瘍径 20 mm 以下の結節でプリモビスト MRI の造影早期相において腫瘍濃線染像がなく、臨床上経過観察が可能でありかつ、患者に対しインフォームドコンセントを行い承諾を得ることができた 37 例 52 結節。これらの結節に対し 2 ヶ月ごとに超音波検査、4-6 ヶ月ごとにプリモビスト MRI を行った。平均観察期間 367 日。症例の平均年齢は 68.6 歳、男性 25 例、女性 12 例。HBV(+); 0 例、HCV (+); 32 例, HBV(-)HCV (-); 5 例。平均腫瘍径 10.4 mm。高分化癌; 19 例, High grade dysplastic nodule; 13 例, low grade dysplastic nodule; 20 例。観察項目は結節系の変化、プリモビスト MRI の信号パターンの変化。

4) ソナゾイド腹部超音波検査による腫瘍肉眼型予想の検討

2007 年 10 月から 2009 年 2 月までに久留米大学病院へ入院した腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌患者 97 例。このうちラジオ

波焼灼療法は 57 例に施行され、外科的切除は 40 例に行われた。ソナゾイド腹部超音波検査の検査方法: 超音波診断装置; LOGIQ 7, 撮像モード; Coded Phase inversion mode、MI 値: 0.16~0.24、ダイナミックレンジ: 50-60、フレームレート: 10Hz 前後、投与量: Sonazoid 0.01ml/kg 急速静脈内投与。観察: Vascular phase; 15~90 秒。Kupffer phase; 10 分。

評価は、ラジオ波焼灼療法および外科的切除における腫瘍肉眼型別の累積生存期間を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究のため、患者の同意は得ることができなかったが研究が患者の不利益にならないよう極力配慮した。

2) 肝炎ウイルスキャリアの囲い込みフォローアップが肝細胞癌発症後の予後に及ぼす影響についての検討

肝臓専門医によるフォローアップ中に発見される HCC と、非専門医によるフォローアップやフォローアップなしで偶然発見された HCC について、腫瘍因子、腫瘍マーカー、治療法、予後の相違を検討した。

2001 年 1 月から 2008 年 8 月の間に当科で HCV 陽性初発 HCC と診断された 148 例のうち、無治療例、常習飲酒家、HBV 重複感染例、フォローアップ期間が 6 ヶ月未満の症例、HCC 診断までのフォローアップ経過が不明確な症例を除いた 80 例を対象とした。これらの症例