

201227012B(1/3)

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)

平成22年度～24年度 総合研究報告書

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)

平成22年度～24年度 総合研究報告書

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
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

1. 総合研究報告

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

代表者総合研究報告書

田中 純子 -----	57
広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授	

分担者総合研究報告書

小山 富子 -----	239
岩手県予防医学協会 医療技術部 部長	
日野 啓輔 -----	259
川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授	
三浦 宜彦 -----	265
埼玉県立大学 保健医療福祉学部情報科学 学長	
阿部 弘一 -----	277
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 -----	297
虎の門病院 消化器科 部長	
鳥村 拓司 -----	305
久留米大学 医学部内科学 教授	
相崎 英樹 -----	323
国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長	
酒井 明人 -----	331
富山県立中央病院 医療局診療部内科 部長	
内田 茂治 -----	339
日赤 中央血液研究所 核酸増幅検査部 部長	

協力者総合研究報告書

松崎 靖司	-----	343
東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科		病院長
熊田 卓	-----	357
大垣市民病院 消化器内科		副院長
山崎 一美	-----	373
長崎医療センター 臨床研究センター		室長
杉原 潤一	-----	377
茨城県総合医療センター消化器内科		副院長

以下、Ⅱ.Ⅲ.は、平成 22 年度～24 年度総合研究成果【別冊】
に集録した。

- Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表【書籍】【雑誌】
- Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷【書籍】【雑誌】

1. 総合研究報告

平成22年度～24年度

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)
平成 22-24 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」
総合研究報告書

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、組織的に実施した。

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、インターネットを通じて、C型急性肝炎の疫学情報、B型肝炎に関する情報を一般のヒト、患者、医療関係者、専門家向けに提供した。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) 核酸増幅検査で見出されるHBVの性状と初回献血者におけるHBV曝露率から、日本におけるHBV浸透率は中等度といわれているが、初回献血者全体のHBs抗原陽性率は0.16% (男性0.19%、女性0.11%)であり、また今回の調査では男女ともに1996年以降の出生者全員がHBs抗原陰性・Hbc抗体陰性でHBVの曝露を受けていないと考えられた。さまざまな対策の効果により、日本も近い将来に低浸透国へと移行するものと考えられた。
- 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では、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検率は12.0%、未受検の理由は、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) 透析医療施設におけるHBV感染状況では、広島県における9つの透析医療施設におけるHBV感染の新規発生についての疫学的調査を行った結果、HBs抗原陽転の有無からみた新規発生率は1,000人年あたり0/1,000人年(95%信頼区間:0-1.1/1,000人年)、Hbc抗体陽転の有無からみた新規発生率は1,000人年あたり0.3/1,000人年(95%CI:0-1.6/1,000人年)と、HCV新規陽転率(3.3/1,000人年)と比較して、HBV新規発生率は低い値を示した。新規発生の規模は、当該集団に存在するキャリアの規模(burden)に依存すると考えられた。すなわち、透析患者集団をはじめとするハイリスク集団における新規HBV感染防止には、まず、その集団におけるキャリアの規模

(burden) を把握することが重要であると示唆された。また、欧米のガイドライン (KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes) では、血液透析患者に対する HB ワクチン接種を義務付けている。わが国においても、ハイリスク集団に対する ワクチン接種などの検討が必要と考えられた。

- 5) 妊婦集団における肝炎ウイルス(HBV/HCV)状況調査では、広島県の 2009 年出生数 (25,596 人)の約 6 割にあたる妊婦を解析対象とした結果、HBs 抗原陽性率は、全体では 0.52% (0.40~0.63%) であり、1986 年以後に出生した集団では HBs 抗原陽性率 0%~0.12%と低い値を示した。一方、HCV 抗体陽性率は、全体では 0.25% (0.17~0.33%) であった。1991 年以後に出生した集団の陽性者は 0 例であった。HBV と HCV の重複感染例は 2 例であった。これを、日本赤十字社血液センターの初回供血者から得られた HBs 抗原陽性率と比較すると、本調査妊婦 0.52%はやや高い値を示した。一方、本調査妊婦の HCV 抗体陽性率については、全国および中国地方の供血者集団の値とほぼ同等の値を示した。
- 6) 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った結果、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。
- 7) C 型肝炎ウイルス (HCV) の感染防御抗体に関する検討-ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験-を行った結果、HICG 候補による受動免疫による感染防御能は、HCIG 候補作製時にプールされた血漿の genotype と感染材料の genotype の相違性が影響を与えることが示唆された。
- 8) In-vivo における HBs 抗体の感染阻止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感染実験-を行った結果、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た。

(2) HBV・HCV 感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

- 1) 肝癌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 年の肝癌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_{2COR} 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 年の肝癌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、推定肝癌死亡率と比し、実肝癌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、肝癌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・肝癌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) 大規模集団の成績からみた地域別HCV、HBVキャリア率と推計HCV、HBVキャリア数の検討を行い、2005年時点、自覚症状がないまま社会に潜在している無症候性HCVキャリアの推計数は、807,903人(95%CI:68.0-97.4万人)、HBVキャリアの推計数は、903,145人(95%CI:83.7-97.0万人)となった。2005年時点の国勢調査人口は、1億2728.6万人であることから、全人口に占める「自覚症状がないまま社会に潜在している無症候性キャリア」推計数の割合は、HCVでは0.63%、HBVでは0.71%となった。(感染を知らないまま)潜在しているキャリア数は、HCVキャリア数およびHBVキャリア数ともに2000年時点に算出された値と比較すると減少した。検診を含めた様々な場における検査が普及したことによると考えられる。

検査の普及とともに、患者として通院・入院するキャリアが増加したことが期待される一方、感染が判明しても、医療機関への受診に結びついていないキャリアの存在の規模や、その理由などについて検討する必要があると考えられる。また、検査未受診と考えられるキャリアが、未だ相当数存在することが明らかとなったことから、さらに地域・年齢などの特性に応じた効果的な肝炎ウイルス検査の推進が必要であることが、示唆された。

- 4) 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、64歳以下の集団で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、64歳以下の集団の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、64歳以下の集団で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。

- 5) 「HCVキャリアを見出すための検査手順」の提示【検査手順の妥当性と、検査手順の見直しに関わる検討】では、前向きに15000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。

今回提示した「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」(別途、記載)では、HCVキャリアを見出す検査の目的から、これまで通り、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することができる『HCV抗体検査』を用いることを推奨した。今回の検査手順の変更に伴う妥当性について、引き続き検討を行う予定である。

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) 献血を契機に発見されたHCVキャリアの追跡調査では、献血を契機に判明した無症候性HCVキャリア1,020例のうち54%では、初診時すでに臨床的に慢性肝炎かそれ以上に肝疾患が進展していた。このことから、住民検診や職場での健康診断を契機に

HCV キャリアと判明した場合でも、同様の結果が得られるものと推測された。調査開始より18年目の調査(2009年)では、75% (治癒例も含む) が受診継続をしておらず、1日のみの受診も含めて1年未満で受診を中止したものが約30%であった。今後の検討課題と考えられる。IFNによる抗ウイルス療法を施行せず、観察期間中にHCVRNAが消失した3例のIL28B SNPs genotypeは、自然治癒と関連が指摘されているタイプのメジャーアレルであった。初診時「異常を認めず」と診断されたHCVキャリアからのHCVRNA自然消失率は、1万人年あたり13.2人であった。

2) 血液透析患者における予後と肝炎ウイルス感染状況では、血液透析患者における生命予後とウイルス感染との関連性に関する分析の結果、単変量生存分析(解析対象者数2,906名)では、HCVRNA陽性群は陰性群と比べ生存率が有意に高くなった(Log-rank, $p < 0.05$)が、複数の交絡要因を調整し(Cox比例ハザードモデル)検討した結果、「糖尿病がある」と「透析開始時年齢」が高いことが、全死亡のリスク要因としてあげられた。

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では、治療介入のない場合の自然経過を検討するためのツールとしてmarkovモデルによる推定は有用であることが明らかとなった。累積肝発がん率を検討した結果、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。

治療介入のない、HCVキャリアの病態推移は、男性は女性よりも、また高年齢ほど肝病態の進展が早く進行することが示された。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)と推定された。

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事が示された。40歳B型慢性肝炎GenotypeC症例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した。

住民検診群のうち、セロコンバージョンを起こした741人を対象とした解析により、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。

4) わが国における肝癌診断の動向と肝癌の段階的進行過程では、日本で通常発見される3cm以下の「初期」肝細胞癌の段階的進行過程を明らかにし、「中期」「晩期」の肝癌段階の位置づけを長期経過から明らかにした。早期の小型で発見される肝癌は、反復して「根治的」な治療を繰り返して行いつつ病期が進行する状態が明らかとなった。この間に、自然経過もしくは治療介入による肝機能の悪化が緩徐にみられ、中期肝癌・晩期肝癌になり、生命予後を脅かす状態に進む。この治療経過で、肝細胞癌の治療を十分に行いながら、肝機能を悪化させないことが重要であることが示されたとともに、治療方法の選択・治療回数・治療時期などを考慮したうえで、医療経済・QOLなどを含めて、総合的な患者予後を考慮していくべきであると考えられた。

5) わが国の肝癌診療の実態と医療経済では、3cm以下で発見され肝切除・ラジオ波凝固療法が行われた例について、反復再発の実態、反復入院治療の実態を、医療経済の観点から明らかにした。すなわち、小型少数で発見された肝癌は肝切除かRFAで治療されることが多いが、再発率は高く、反復治療が必要である。全体としての50%生存期間は8.3年で、この間に中央値で5回の入院、131日の入院日数、391万円の入院治療費を使用していた。QOLを考慮すると、5年間の生命予後延長に対する費用効果比は良好と考えられた。

6) 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では、C型肝炎の治療の究極の目的は肝癌発癌予防にあるといってもよい。この観点から、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。慢性肝炎時期にインターフェロン治療を行えば、SVR率が高いことに加え、発癌ハザードを0.10にまで低下することができる。しかし、慢性肝炎は肝癌発癌リスクの高くない病態であ

り、無治療でもそれほど発癌を見ない群である。一方、肝硬変時期になってインターフェロン治療を行うと、SVR 率が低いことに加え、発癌ハザードは 0.35 にしか下がらない。しかし肝硬変は本来肝癌発癌率が極めて高い病態であり、100 人にインターフェロン治療を行ったと仮定した場合には、発癌を免れる症例は 10.0 例と計算され、慢性肝炎での 7.4 人より、「効率よく」発癌抑制症例を得られる計算である。

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。

- 7) Community-based cohort からみた B 型肝炎の長期予後の検討では、長崎 G 地区の住民コホートから、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。

(2) 肝がん早期発見のためのプロトコル

- 1) 肝細胞癌の早期発見および患者予後を改善するための新しいサーベイランスシステムの構築では、3 年間にわたる検討の結果、NX-PVKA-R や高感度 AFP-L3 を従来の腫瘍マーカーに加え、ダイナミック CT に変わってプリモビスト MRI をサーベイランスに用いかつソナゾイド超音波検査で腫瘍肉眼型を予測し適切に外科的切除とラジオ波焼灼療法の選択が行われることにより従来よりも早期に肝細胞癌症例を検出し適切な治療法により予後改善が可能と考えられた。肝細胞癌の早期発見のためのサーベイランスシステムを構築した
- 2) 岡山県肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査とその予後改善のためのフォローアップ手段についての検討では、肝炎ウイルス検診において感染を初めて指摘されたキャリアの追跡調査から、未だ肝臓専門医によるフォローアップ率は満足のいく結果でないことが明らかにされた。
また画像診断の進歩により多血化する以前の癌性病変ともいえるべき肝乏血性腫瘍の検出やその癌化への過程が確実に診断できるようになった今日において、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の意義はさらに大きくなったと言える。事実、専門医のフォローアップによって発見された初発 HCC の予後が有意に良好であったことから、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。
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体制の更なる充実の必要性が再認識された
- 3) 高感度 AFP-L3% による肝細胞癌の発癌予測では、高感度 AFP-L3 分画の測定法が開発され、従来測定の信頼性が低かった AFP 低濃度域 (AFP20ng/mL 未満) での AFP-L3 値の測定が可能となった。この方法を用いて発癌予測が可能かどうかについて検討した結果、AFP 値の上昇の認められない症例においても AFP-L3 値の上昇が認められれば、HCC の発生が疑われるため、頻繁な AFP-L3 の測定および CT/MRI を含めた積極的な画像診断による診断が必要と考えられる。
- 4) 高感度 AFP-L3 測定によるサーベイランスでの早期段階での肝細胞癌の診断では、高感度 AFP-L3 分画の測定法が開発され、従来測定の信頼性が低かった AFP 低濃度域 (AFP20ng/mL 未満) での AFP-L3% の測定が可能となった。この方法を用いて 1 年前の AFP-L3 値から発癌予測を試みた結果、たとえ US で変化が認められなくても AFP-L3 の上昇を認める症例では積極的に MRI 等の画像診断を行い、早期診断に努め

ることが予後不良である高感度 AFP-L3 分画高値 HCC の治療成績の改善につながると期待された。

すわなち、診断 1 年前の時点で高感度 AFP-L3 分画の陽性症例に MRI 等を含めた画像診断を行えば、より早期の発見が可能となり予後の改善が期待される可能性が示された。

- 5) 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られた。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協力の得られた都道府県を対象に行い、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、診断等を把握した。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治療の勧奨は、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) 石川県肝炎診療連携の解析と今後の課題では、平成 22 年度より開始した「石川県肝炎診療連携」では、2 年間で県下肝炎ウイルス健診陽性者の 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%であった。
このため再度の受診勧奨を行い、最終的に 65.2%で調査票が回収された。3 年目には定期受診勧奨用パンフレットを同時に送付し、年一回の専門医受診継続を勧めた。

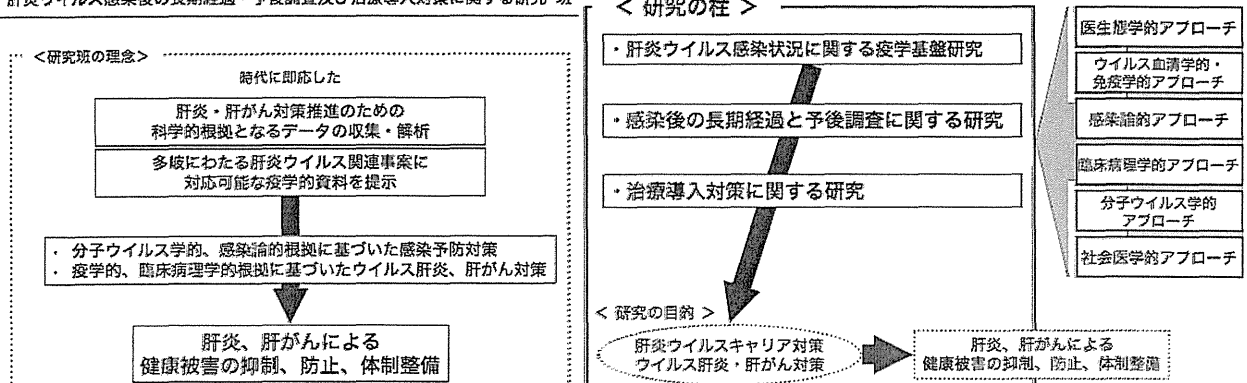
事業開始当初はもともと医療機関受診が定期的になされている症例が参加しており、医療機関への受診が不定期であるような症例の受診動機に繋がるような勧奨、受診された方が脱落しないようなこまめな勧奨が、さらに求められる。

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	(元)金沢大学附属病院 光学医療診療部	准教授
	富山県立中央病院 内科	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	(元)長崎県奈良尾病院	院長
	長崎医療センター臨床疫学研究室	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



研究班の概要

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。

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、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

肝炎ウイルス感染の予防、肝炎ウイルスキャリア対策、肝癌死亡の減少に貢献することを目的として、肝炎ウイルス感染、病態等を含む国内外の情報等の収集とデータベースの構築、および情報の提供を行った。

- (1) C型急性肝炎の疫学

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た。

- (2) B型肝炎の情報

B型肝炎集団訴訟の正しい理解のためには、HBV感染のメカニズム、HBVの臨床経過などの情報が不可欠である。また、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。これらの理解に必要な情報をインターネットを通じて報告する。(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。

- 2) 核酸増幅検査で見出されるHBVの性状と初回献血者におけるHBV

2008年に日本赤十字社は輸血用血液製剤の安全性向上のため、輸血用血液のスクリーニング検査法を変更したが、検査法変更の、輸血用血液製剤の安全性向上に対する効果を検証するために、NATで検出されるHBVの性状を変更前後で比較した。

また、1985年から開始した公費負担による母子感染防止対策事業の成果により日本におけるHBV曝露率の低下が想定されている。そこで陽性通知による献血制限を受けることのない初回献血者を対象に検証した。

- (1) 輸血用血液にNATを導入した1999年7月から2010年3月までに、HBV-DNAが陽性となった1,008例を対象とした。スクリーニング検査法変更前例として2008年8月までの828例を、スクリーニング検査法変更後例としては2008年9月以降の180例を解析対象とした。HBV-DNA陽性例はEIA法により

HBc 抗体を測定し、リアルタイム PCR 法によりウイルスのコピー数を定量した。2000 年から 2009 年までに輸血により感染が確認された HBV84 例を解析し、スクリーニング検査法変更が輸血用血液の安全性向上に、どのように寄与したかを検証した。

- (2) 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) 透析施設における HBV 感染

広島県における 9 つの透析施設における HBV 感染の新規発生についての疫学的調査

観血的な処理を日常的に受け、HBV 感染のリスクが高いと考えられる透析患者集団における HBV 感染の実態を把握することにより、感染予防対策を講じるための基礎的資料を提示する目的で、本調査を実施した。

広島県内の 9 つの透析医療施設において血液透析を受けている血液透析患者のうち、登録期間 (1999 年 11 月から 2000 年 5 月の 6 か月間) に登録した患者延べ 1,860 人 (男性: 1,108 人、女性: 752 人、年齢: 60.43 ± 12.97 歳 (20~94 歳)、1999 年の時点の年齢) を対象とした。調査期間は、1999 年 11 月から 2003 年 2 月とし、3 か月に一度の頻度で採血を行った。HBV の血清学的マーカーを測定し、当該集団

の HBV キャリア率及び HBV 新規発生率を算出した。

(倫理面への配慮) なお、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。

5) 妊婦集団における肝炎ウイルス (HBV/HCV) 状況調査

1986 年以降出生のすべての児を対象とした B 型肝炎ウイルス (HBV) 母子感染防止事業の効果の検証および次世代の HBV キャリア数の推計予測に必要な基礎資料とすることを目的として、妊婦集団における HBs 抗原陽性率および HCV 抗体陽性率の把握を試みた。

広島地域の産婦人科を有し分娩を行っている病院・医院計 58 施設のうち、協力の得られた 41 施設 (22 病院、19 医院) において、2010 年 4 月 1 日から 2011 年 3 月 31 日の期間に分娩した全妊婦を対象とした。

(倫理面への配慮) 収集した資料は、個人情報 (氏名、住所、疾患名) を全く含まず、かつ連結不可能匿名化されたデータである。なお、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。

6) 岩手県における HBV genotype A 感染の広がりとその特徴

岩手県において、1986 年 4 月から 2012 年 3 月までの間に、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。

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 HBs 抗原陽性率を算出した。

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 を測定し、その結果を岩手県内の 9 つの医療圏ごとに、また出生年コホート別にその分布を集計した。

検査方法: HBs 抗原検査はマイセル II HBsAg (R-PHA 法 特殊免疫研究所社製) によった。HBV genotype 検査は、イムニス HBV ゲノタイプ EIA (ELISA 法 特殊免疫研究所社製) によった。

HBs 抗体検査はマイセル II anti-HBs (PHA 法 特殊免疫研究所社製) によった。

(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。

7) C型肝炎ウイルス (HCV) の感染~~阻~~御抗体に関する検討-ヒト肝細胞~~置~~換キメラマウスを~~行~~いた感染実験-

HCV env抗体高力価陽性者(全例HCVキャリア)由来のプール血漿を、界面活性剤と還元剤によるHCV不活化処理後に作製したガンマグロブリン分画(HCIG候補)について、これまでにin vitroでの感染阻止能について検討を行った結果、感染増殖(virus活性の)抑制能が認められ、特にgenotype 1bに対する感染阻止能を有する可能性が示唆されてきた。今年度は、genotype 1bの接種材料を用いた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~~®~~フェニックスバイオ(株);lot. BD85)を3匹用いた感染実験を実施した。

HCIG候補50ul/回(タンパク量2.88mg/回)を5回連日投与後、2日目にHCVを接種した。接種後、HCIG候補(50ul/回)を週1回追加投与し続け12週目まで観察した。

(倫理面への配慮)なお、動物実験に関しては、フェニックスバイオ(株)に設置された倫理委員会で承認されている。また、マウスの採血はイソフルラン麻酔下で行っている。

8) In-vivoにおけるHBs抗体の感染阻止~~阻~~定~~阻~~についての検討-ヒト肝細胞~~置~~換キメラマウスを~~行~~いた感染実験-

B型肝炎ウイルス(HBV)の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た。

ヒト肝細胞置換キメラマウス(PXBマウス~~®~~フェニックスバイオ(株);lot. BD85)を計6匹用いて、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の感染実験を行った。

つぎに、同6匹を用いて、HBIG 2.5IU/回を1回投与した受動免疫実施後に、HBV genotype Aの接種日を調整した感染実験

(HBIG筋注終了後5日目に接種する1群と、HBIG筋注終了後10日目に接種する2群)を行った。いずれも、感染材料接種後、週1回採血し感染成立の有無をHBV DNAの検出の有無により接種後8週目まで観察し、観察終了時には末梢血中のHBs抗体価をすべての採血時の血清を同時測定した。

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。

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)なお、動物実験に関しては、フェニックスバイオ(株)に設置された倫理委員会で承認されている。また、マウスの採血はイソフルラン麻酔下で行っている。

(2) HBV・HCV 感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

1) 数~~疫~~学モデルを~~行~~いた肝癌死~~推~~移の~~因~~因~~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~~地~~地~~因~~因~~の~~空間~~因~~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。研究は以下の手順で実施した。

(1) 【2010年度】

これまでに本研究者が算出した1971-75年から2001-05年まで5年ごと7期間の肝がんの標準化死亡比(SMR)(表1)を基礎に、

説明要因としての社会経済文化指標を収集した。

(2) 【2011年度】

広島県を例として、2001-05年のSMRベイズ推定量および2010年度に収集した社会経済指標を用いて、ArcGIS (ESRI社) によって分析を試みた

(3) 【2012年度】

2011年度と同様の分析を埼玉県市町村別データについて試みた。さらに全国都道府県別データについて1986-90年から、2001-05年の4期間の都道府県別SMRおよび国勢調査、農林業センサス、朝日新聞社刊「民力」に登載の民力指数、1人当たり民力水準の指標を用いた分析も試みた。

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) 大規模集団の成績からみた地域HCV、HBVキャリアと推計HCV、HBVキャリア数

全国の血液センターにおける2001年1月から2006年12月までの献血者から抽出された初回献血者3,748,422人の集計資料および、2002年度から2006年度末までの5年間に全国47都道府県で実施した肝炎ウイルス検診受診者(C型肝炎ウイルス検査およびB型肝炎ウイルス検査)のうち、節目検診を受診した6,204,968人および6,228,967人の集計資料を元にした。

全国を8地域(北海道1道、東北7県、関東7都県、北陸東海8県、近畿7府県、中国5県、四国4県、九州8県)に分割し、2005年時点の年齢に換算した、8地域別5歳刻みの年齢別HCVキャリア率およびHBs抗原陽性率を算出し、用いた。

人口については、2005年国勢調査人口を元に、全国を8地域5歳刻みの年齢別人口を用いた。

(倫理面への配慮) なお、本調査データは集計資料であるため個人情報データを含まない。

4) 診察報酬記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。

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：最終的には15000検体)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) 献血を契機に見出されたHCVキャリアの追跡調査

広島県赤十字血液センターでは、1991年8月から、献血時の検査に於いて見つかったHCVキャリアに対して通知を行い、以後の献血の辞退への協力をお願いと共に県内20の肝臓専門医への受診をすすめてきた。それら専門医と広島県赤十字血液センターおよび広島県医師会、広島大学からなる広島県肝炎調査研究会では、献血を契機に見出された無症候性HCVキャリアの病態や経年推移を明らかにすることを目的として1992年から継続的に検討を行っている。1991年から2001年までに広島県で献血を契機に見つかったHCVキャリア3,377例を対象とし、肝炎検査後の医療機関受診状況や治療中の脱落、継続受診の状況を明らかにした。また、2009年再調査により追加された1例を含む1,020例を対象として、長期経過中の肝炎発症とHCV RNA自然消失率を解析した。

(倫理面への配慮) なお、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。

2) 血液透析患者における後と肝炎ウイルス感染状況

肝炎ウイルス感染の高リスク集団である血液透析患者の肝炎ウイルス感染状況を明らかにするため、1999年から広島県下の透析患者集団を対象として前向き調査を行ってきた。透析患者に対しては感染予防対策とキャリアに対する抗ウイルス療法介入の推奨がなされている。

現時点の透析患者集団における肝炎ウイルス感染状況を明らかにし、さらに透析患者集団における肝炎ウイルス感染と予後との関連性について検討した。

(1) 【研究1】cross sectional study

広島県内5透析施設にて、2011年3月時点通院中の全透析患者1,168名(男728名、女440名)を対象とした。透析期間、HBsAg、HCVAb、HBV DNA、HCV RNAの測定結果に関する調査と血液検査を行った。

(2) 【研究2】retrospective cohort study

広島県内9透析施設にて、1999年から2004年に調査を行った3,096例(2010年時点の平均年齢72.4±13.2歳)を対象として、臨床経過、転帰、死因、肝炎マーカーなどについて調査し、生存率、死亡リスク分析等を行った。

(倫理面への配慮) なお、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態推移に関する数疫学的研究

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。

4) わが国における肝癌診断の動向と肝癌の段階的進行過程

最近のわが国では、肝癌初発年齢の高齢化・女性患者の比率の増加がみられており、発見される肝癌は、C型肝炎関連肝癌を主体に3cm以下の小型で発見される症例が多い。わが国では最も一般的な3cm以下かつ3個以内の早期の肝癌に対して、通常の医療介入を行い、どの程度の病期の段階的進行や治療経過をたどるのかをマルコフモデルにより検討した。対象は、1999年より2006年までの間に虎ノ門病院肝臓センター（消化器科）に入院し、小型の肝細胞癌症例と診断された3cm以下かつ3個以内の肝癌で、肝切除または根治的なラジオ波凝固療法が行うことができた374例とした。

（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。

5) わが国の肝癌診断の実態と医療経済

わが国ではウイルス性肝炎に由来する肝癌の70%以上は3cm以下の小型で発見される。これらの肝癌は肝切除やラジオ波焼灼療法を中心に「根治療法」が繰り返されるが、再発率はきわめて高く、反復再発・反復治療が必須である。これら小型肝癌がどのような治療経過で死亡に至るかを医療経済の観点で検討した。

対象は1999年から2003年までの間に入院し、根治治療を行った初発肝癌のうち、直径3cmかつ3個以内の患者158例とした。

（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。

6) C型肝炎肝疾患における治療介入の時期と後及ぼす影響

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型肝炎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。

発癌率の低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庇護療法を行った。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例は肝庇護療法を行った。

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。

7) Community-based cohort からみたB型肝炎の長期後の検討

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。

(2) 肝癌早期発見のためのプロトコル

1) 肝細胞癌の早期発見および患者後を改善するための新しいサーベイランスシステムの構築

本邦は先進国における唯一の肝細胞癌多発国である。近年、根治的治療を行える手技が普及したことにより比較的早期の肝細胞癌の予後は改善されたが、進行肝細胞癌の予後は分子標的治療薬のソラフェニブが導入されたとはいえ依然不良であり、このような現状を踏まえると、肝細胞癌患者の予後を改善するという見地からは根治的治療を可能とするために、肝細胞癌の早期発見はより重要となっている。