

近年開発された画像診断装置や腫瘍マーカーすなわち、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) 岡山県肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査とその改善のためのフォローアップ手段についての検討

検診で感染が判明した肝炎ウイルスキャリアのフォローアップの実態を明らかにし、肝炎ウイルスキャリアにおける肝細胞癌早期発見のための画像診断の modality について検討を行い、こうし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が真にキャリアの予後を改善しているか否かについて検証することを目的とした。

(1) 岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査

岡山県における平成14年度から18年度までの検診(節目・節目外検診)陽性者2,566人(B型974人、C型1,592人)として、アンケート調査形式により、医療機関受診の有無、肝臓専門医受診の有無、通院継続の有無等について調査を行った。

(2) 肝細胞癌の治療歴がない慢性肝障害症例42例で、以下の条件を満たす high risk nodule 84 結節を対象とした。

- ① Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を示す。
- ② ソナゾイド造影超音波検査後血管相で isoechoic である。

これらの high risk nodule を prospective に3ヶ月ごとに Gd-EOB-DTPA 造影 MRI とソナゾイド造影超音波検査を行い、ソナゾイド造影超音波検査における以下の3つの画像上の変化について検討を行った。

- ① 動脈優位相での高エコーの出現(多血化)
- ② 門脈優位相での低エコーの出現(門脈血流の低下)

- ③ 後血管相での低エコーの出現 (Kupffer 細胞機能低下)
- (3) 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 例を対象として、肝臓専門医のフォローアップ中に発見された HCC と非専門医のフォローアップ中あるいはフォローアップなしで発見された HCC の 2 群に分けて HCC の腫瘍因子や治療法、予後について比較検討した。

3) 高感度 AFP-L3%による肝細胞癌の発癌予測

高感度 AFP-L3 分画の測定法が、肝細胞癌 (HCC) の発癌予測に有用であるか否かについて検討することを目的に、大垣市民病院消化器科で経過観察中に 3cm、3 個以下で発見された HCC のうち HCC 診断日、診断から 1 年前、2 年前、3 年前の保存血清が使用可能であった 104 例とコントロールの非発癌例として年齢、性、成因 (B 型肝炎もしくは C 型肝炎)、Child-Pugh 分類、血小板、alanine aminotransferase (ALT) を propensity score でマッチさせた 104 例 (最終観察日から 1 年前、2 年前、3 年前の保存血清有り) の計 208 例を対象として検討を行った。保存血清を用いて総 AFP、高感度 AFP-L3 分画、DCP を測定した。

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

肝細胞癌 (HCC) 診断に腫瘍マーカーとして、AFP、AFP-L3 分画および DCP (あるいは PIVKA II) の 3 種類が良く用いられているが、近年、HCC 発生の予知に使用できないか検討されるようになってきた。

AFP-L3 分画は AFP の特異性を向上させることを目的として AFP の複合型糖鎖の癌性変化の一つをとらえたものである。従来の測定法では、AFP 低値例 (20ng/mL) での AFP-L3 分画の測定は困難であった。

本研究では、高感度化された全自動蛍光免疫測定装置 (μ TAS Wako i30) を用いて、前年度と同様に HCC 診断前の保存血清を経時的に測定し、その有用性について検討した。

2000 年 1 月から 2009 年 12 月の間に経験した HBV もしくは HCV キャリア 2830 例中、3 年以上経過観察されかつ血清保存された 1214 例で経過観察中に 114 例の肝細胞癌 (HCC) が発生した。

114 例と非発癌例の 1100 例で年齢、性、成因 (HBV もしくは HCV)、Child-Pugh 分類、血小板、alanine aminotransferase (ALT) の 6 因子を propensity score 法でマッチさせ、発癌例 104 例、非発癌例 104 例を抽出した。

これらの症例の中で HCC 診断時 (非発癌例では最終血清保存日)、1 年前、2 年前、3 年前の保存血清で高感度 AFP-L3 分画を測定した。

5) HCV キャリアにおける HCVRNA の変動 -reference change value (RCV)による解析-

臨床検査の分野では分析時変動 (CVA)、個体内変動 (CVI) から計算される基準変化値 (RCV: reference change value) から異常の変動を生じているかどうかを判断することが提唱されている。今回、RCV の手法を用いてとして HCV キャリアにおける血中 HCVRNA の変動につき検討した。

対象は、2007 年 12 月から 2011 年 11 月までの間に経験した 3 年以上経過観察された HCV キャリアとし、下記の検討を行った。

(検討 1) 無症候性 HCV キャリア。

1) 経過観察中に ALT が常に 40IU/L 以下。

2) 抗ウイルス療法未施行。

3) 3 カ月毎もしくは 6 カ月ごとに HCVRNA (HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System) を測定。

を満たす 119 例を抽出し、2 段階枝分かれ分散分析法 (2-level nested ANOVA) を用いて、個体間変動、個体内変動、分析時変動を求めた。

なお、血中 HCVRNA は対数正規分布を示したため、対数変換した値を用いて検討した (検討 2) 無症候性 HCV キャリア+症候性 HCV キャリア。

1) 抗ウイルス療法未施行。

2) 3 カ月毎もしくは 6 カ月ごとに HCVRNA (HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System) を測定。

を満たす 336 例を抽出し、検討 1 で求めた RCV (95%) を用いて、異常変動の頻度、異常変動に関与する因子について検討した。

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) 肝疾患診察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)

現行の肝炎ウイルス検診から肝疾患診療ネットワークの体制下におけるHCVキャリアの受診行動の実態を検討して現在の体制の有効性を検証した。

- (1) 岩手県における肝炎検診と診療体制について
対象はHBVキャリア1318例(男:女=562例:756例、平均年齢57.2±10.50歳)、HCVキャリア1675例(男:女=692例:983例、平均年齢62.3±10.97歳)で、検診後受診が確認できた医療機関285施設(肝疾患診療連携拠点病院1施設、肝疾患専門医療機関15施設、肝炎かかりつけ医64施設、一般診療所205施設)に対してアンケート調査を行った。この体制下における検診受診者やHBV、HCVキャリアの実態等を検討した。

(2) X町の体制

X町で平成15年度(調査対象者463名、回答数401名、回答率86.6%)、19年度(調査対象者434名、回答数382名、回答率88.0%)に行われたX町在住のHCVキャリアへのアンケートも検討に用いた。

2) ウイルス肝炎治療医療費助成制度の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(岐阜県)

- (3) 平成20年4月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、岐阜県における平成24年11月までの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、治療内容などの実態を把握する目的で「ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査」を実施した。

平成20年4月から開始された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(年齢、性別、診断名など)、ウイルス側因子、治療内容などについての調査である。

- (4) 肝炎ウイルス検診陽性者の検診後の治療経過を把握する目的で、県健康福祉部保健医療課、県医師会、県肝炎対策協議会の協力を得て、各市町村に依頼し、「肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査」を施行した。

追跡調査内容は、1)年齢、性別、2)医療機関(1次医療機関、専門医療機関)受診の有無、3)医療機関を受診しない理由、4)医療機関を受診した際の診断名、5)医療機関への通院・治療継続の有無、6)B型肝炎に対する治療内容(経口薬、SNMC、インターフェロン治療、抗ウイルス薬など)、7)C型肝炎に対する治療内容(経口薬、SNMC、イ

ンターフェロン単独治療、ペグインターフェロンとリバビリン併用治療など)、8)インターフェロン治療を受けていない理由などであった。

3) 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査

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、効果的な治療導入を促す対策を構築するための基礎資料として、全都道府県を対象に肝炎ウイルス検査後の意識動向調査を行った。

全国47都道府県に協力を依頼し、協力が得られた1都8県(熊本県、広島県、高知県、兵庫県、岐阜県、長野県、静岡県、山梨県、東京都)の自治体が把握している肝炎ウイルス検診受診者5,946人を対象とした。

本報告では、調査時期および回収が遅かった1県および設問設定の異なる2県を除く、1都5県対象者3,494人の調査結果について報告する。

(1) 調査票

調査票は、肝炎ウイルス検査受検の有無(兵庫県と静岡県はなし)、肝炎検査後の受診の有無、診断名、現在の受診状況、受診した医療機関の種類、治療内容、抗ウイルス療法受療の有無、公費助成制度利用の有無など11設問16項目であり、自治体ごとに項目の追加、表現の変更を行った。

(2) 調査票の送付と回収

調査票を各自治体から対象の住民に郵送し、調査に同意した住民から回答された調査票は自治体あるいは広島大学に返送された。(倫理面への配慮)調査は自治体が行い、集計解析を広島大学で行う。用いたデータ・集計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。この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている。

4) 年一回の専門医受診と検診後の状況把握を可能とした石川県肝炎診察連携の構築と今後の課題、その対策

石川県では「都道府県における肝炎検査後肝疾患診療連携体制に関するガイドライン」で述べられている「少なくとも年1回は専門医療機関を受診することが望ましい」に基づいた、肝炎ウイルス検診陽性者を対象にした年1回の肝疾患専門医療機関受診を柱とした

「石川県肝炎診療連携」を平成 22 年度より開始している。

- (1)平成 22 年度は県肝炎協議会、拠点病院専門医療機関協議会、県医師会肝炎部会において肝炎診療連携構築にあたっての問題点を討議し、運営方法、医師会員への周知を行った。行政が把握する肝炎ウイルス検診陽性者を対象とするため、行政・各市町担当を集め個人情報保護など解決すべき問題点を討議した。肝炎診療連携開始後は県下肝炎ウイルス検診陽性者の状況を専門医が記載した調査票を集計解析した。
- (2)平成 23 年度は平成 22 年度に開始した「石川県肝炎診療連携」の調査票より現在の診断名、治療状況をデータ化、解析した。治療内容に関してインターフェロン、核酸アナログが選択された症例は医療補助制度データと照合して実際に使用されているか確認した。また過去の行政データとの照合は同意書にて確認された症例は県健康福祉部を通じて各市町に照会し、統合データベース化を行い、受診状況、治療導入までの経過を解析した。
- (3)平成 24 年度は平成 22 年度通年および 23 年度配布してから半年経過した時点で同意した症例の受診状況、調査票回収状況を把握し、平成 23 年度専門医療機関未受診者への受診勧奨を郵送にて行い、専門医療機関の受診しているものの調査票が送付されていないものについては調査票の記入、郵送を医療機関に依頼した。これの集計を行い、事業継続に重要な専門医療機関年一回の受診状況を解析した。さらに平成 24 年度には市町からまだ同意・非同意の意志表示をしていない症例への同意書・調査票配布時、および同意者への本年度専門医療機関受診のお知らせ・調査票配布時に専門医療機関受診の重要性を示したパンフレットを添付した。

5) 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

人口あたりの医師数が全国で 2 番目に低い茨城県では、肝臓専門医数も少なく、且つ、専門医の偏在化による地域医療格差も大きな問題となっている。

そのため、地域中核病院を中心とした肝臓専門医と非専門医「かかりつけ医」との医療連携を行う事で、肝炎治療における治療格差を補って治療推進につなげる診療治療ネットワークの構築が必要である。

茨城県における肝炎患者の十分な「掘り起こし」と「治療推進」、「経過観察」システ

ムや診療治療ネットワークの構築について検討した。検討した項目は下記の通りである。

- (1)茨城県自治体別による 40 歳節目検診による「HCV 陽性者掘り起こし」システムとしての有効性では、茨城県 44 市町村中 43 市町村の住民基本健診にて、平成 21～23 年の 3 年間で 40 歳節目検診ならびに節目外検診(41 歳以上)として行われた肝炎検診の受診者数、陽性者数を出生年別・自治体別に集計した。
- (2)茨城県自治体別の積極的受診勧奨による「HCV 陽性者掘り起こし」の効果では、茨城県における健康増進法に基づく市町村肝炎ウイルス検診事業にて平成 20～22 年度に判明した B 型肝炎および C 型肝炎陽性者に対して、市町村毎に行う医療機関受診勧奨を「積極的方法」もしくは「消極的方法」の 2 つに分け、受診状況の違いについて検討を行った。
- (3)職域健診における「HCV 陽性者掘り起こし」の業種別状況では、霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにおいて平成 16～20 年度に職域健診(人間ドックを含む)を受診した 33,680 人(男性 20,113 人、女性 13,567 人)において、HCV 抗体検査を受診した 7,742 人(男性 4,363 人、女性 3,379 人)において、業種別の受診率と陽性率(抗体価 1 以上)を算出した。
- (4)茨城県における肝炎治療助成制度による「治療推進」システムの活用状況では、平成 20 年度より開始された肝炎 IFN 治療費助成制度の活用状況について、今年度 11 月までの C 型肝炎初回治療の助成申請数について集計した。また、各年度の申請者数の変化より、今後の予測される申請者数をシミュレーションして、職域健診の結果から算出した茨城県の就労年齢層に於ける抗ウイルス治療推定必要者数約 6,300 人(平成 21 年度肝炎状況・長期予後疫学に関する研究班[田中純子班長]報告書参照)に対する申請達成度を検討した。
- (5)肝炎患診療連携拠点病院としての「治療推進」システム構築の取り組みでは、South Ibaraki Hepatitis Inter-Clinic Practice (SHIP) Network という組織を構成し、茨城県南地区において、県南地区中核病院と地域関連病院との医療連携を図った。
- (6)また、東京医科大学茨城医療センターに登録した肝臓非専門医(かかりつけ医)を対象に、平成 20 年と平成 22 年に C 型肝炎治療に関するアンケート調査を実施した結果を解析した。

- (7) モデル自治体における「HCV 陽性経過観察」システムの評価では、モデル自治体における節目検診事業終了後2年目のHCVキャリアのフォローアップ継続状況を調査し、75%と高いフォローアップ率が実現している。平成22~24年度は、事業終了後8~10年目にあたる。このモデル自治体におけるフォローアップシステムが長期継続受診を達成させるシステムであるかについて、引き続き、役場保健師により個別の電話聞き取りにて、継続受診状況を調査した。
- (8) 茨城県の一地域における慢性C型肝炎の地域集積についての遺伝子学的検討では、茨城県内の陽性率3%を超えるHCV高度浸淫地域を対象に、A地域の中核病院であるB病院のC型肝炎患者の凍結保存血清を用いて、分子系統樹を作成し、A地域のHCV集団発生について遺伝子学的に検討した。

(倫理面への配慮) 住民健診の肝炎ウイルス検査結果通知は、陰性者は通知のみ、陽性者は肝炎連絡票により本人のみへ通知した。モデル地区における継続受診状況の把握は、個人情報保護されるように配慮した。

また、遺伝子解析にもちいた血清は10~15年前にB病院に通院していた患者の検査検体である。検体採取時、ウイルスの遺伝情報の解析、また、その解析情報の学術誌などへの発表について、患者の文書同意を取得していない。検体採取からの時間経過、患者への確認方法の困難さから、今回の検討では代替法として、患者の住居があった自治体発行の広報誌にて、研究の趣旨、方法、問い合わせ先、個人情報保護について等を公示し、同意未取得の検体の学術的使用についてのコンセンサスを得た。

C. 結果と考察

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 の収集とデータベースの構築および情 の提供

(1) C 型急性肝炎の疫学

C 型急性肝炎患者の年別発生症例数は、1999 年 136 症例から 2001 年 65 症例と減少傾向が認められたが、それ以降 2009 年まで年間約 30-70 症例でほぼ横ばいに転じている。年齢別の報告数は、30 代前半及び 50 代後半の 2 つのピークが認められた。また、感染原因・経路別に分類したところ、原因不明 62%、針等刺入 22%、性的接触 11% の順であった。

C 型急性肝炎は感染症法により届出が義務付けられているものの、必ずしも厳格に守られておらず、C 型急性肝炎症例の実数は届け数をかなり上回ると推察される。急性肝炎の発生動向を全数把握できる制度は他国でも少なく、これらの情報は予防対策、啓発活動に大変有効であると考えられた。

(2) B 型肝炎の情報

一般向けには、感染経路、臨床経過、急性・慢性 B 型肝炎、HBV の遺伝子型分類、日本の B 型肝炎対策について解説した。

専門家向けには、臨床症状、鑑別疾患、検査法、治療法、予防法、HBV 性質および病原性、我が国の疫学状況、諸外国に於ける疫学状況など一般的な教科書に記載されている内容以外に、予防接種の目的と導入により期待される効果、ワクチン製剤の現状と安全性など感染研からの独自の視点で情報を発信している。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) 核酸増検査で見出される HBV の性状と初 回献血者における HBV

(1) スクリーニング検査法変更により NAT で検出される HBV-DNA は、変更前は初感染の感染初期例が主であったが、変更後は感染既往と考えられる例が主となっていた。血清学検査は従来の凝集法から化学発光免疫測定法

(CLEIA 法) に変更され、HBs 抗原検査は数百倍感度が向上したため、従来は NAT で検出されていた感染初期例の多くが、HBs 抗原検査で捕捉されていると考えられる。また、NAT も第二世代の機器・試薬へと更新され、HBV-DNA の検出感度が大幅に向上したため、従来は検出できなかった感染既往の低濃度 HBV を多く検出していると考えられる。血清学検査ならびに第二世代の NAT がほぼ同時期に変更されたため、このような差異が認められた。

今回のスクリーニング検査法変更により、HBV の輸血による感染リスクは 1 年間で 7.8 から 4.7 に減少すると推測された。しかしこの減少は、ウインドウ期ならびに感染既往ともに個別 NAT 陽性の血液であり、個別 NAT 陰性の血液による感染リスクにはほとんど影響がないと考えられた。今後も安全対策の効果の検証を実施し、その結果について評価や更なる安全対策の必要性について検討することが重要である。これらの検討により輸血医療の安全性向上に資することとしたい。

(2) 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及状況

- (1) これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と回答したのは対象者 1,409 人中 169 人であり、受検率は 12.0% であった。
- (2) これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と回答した 1,091 人 (未受検率 77.4%) の未受検の理由は、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%、「自分には必要がない」14.8% であった。
- (3) 肝炎ウイルス検査結果では、HBV キャリアは 16 人、HBV キャリア率は 1.13% (95% C.I. 0.58-1.69%) であり、HCV キャリアは 9 人、HCV キャリア率は 0.64% (95% C.I. 0.22-1.05%) であった。
- (4) 肝炎ウイルス検査で陽性であった 25 人のうち、これまでに肝炎ウイルス検査を受けたことがあったのは 12 人 (HBV キャリア 7 人、HCV キャリア 5 人) であり、検査結果を知っていた。HBV キャリア 7 人のうち 2 人は医療機関未受診であり、理由として「必要が

ないと思った」「受診機会がなかった」と答えた。また、HCV キャリア 5 人のうち 3 人はすでに医療機関を受診していた。

職域での肝炎ウイルス検査普及は十分に進んでおらず、肝炎ウイルス陽性者には結果通知と共に治療や制度についての詳しい広報及び医療機関受診勧奨が重要であると考えられた。

4) 透析医[○]施設におけるHBV感染

広島県における9つの透析医[○]施設におけるHBV感染の新規[○]生についての疫学的調査

- (1) 1991年(エリスロポイエチンの保険適応)以降に透析を開始した血液透析患者集団におけるHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は2.1%、HBc抗体陽性率は18.9%、HBs抗体陽性率は10.2%であった。HBc抗体陽性率は「70歳以上の年齢」で高く、HBs抗体陽性率は「透析導入後の期間」5年以上(5~8年)で高いことが明らかとなった($p < 0.05$)。
- (2) 登録時にHBs抗原陰性であった1,812人について核酸増幅検査(NAT)を行い、HBV感染のwindow期あるいは感染晩期である症例の有無の確認を行ったところ、HBV DNA陽性1例が見いだされた。この症例は死亡による脱落例となり、経過の追跡はできなかった。
- (3) HBs抗原陽転の有無からみた新規陽転例は0例であり、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)となった。また、HBc抗体陽転の有無からみた新規陽転例は1例であり、新規発生率は1,000人年あたり0.3/1,000人年(95%信頼区間:0-1.6/1,000人年)となった。同集団を対象としたHCV新規陽転率(3.3/1,000人年)と比較すると、HBV新規発生率は低い値を示した。
その理由としては、観察開始時のHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)が2.1%と低率であったのに対し、同集団のHCVキャリア率は15.7%と高い値であることに起因すると考えられた。
- (4) 以上のことから、透析患者集団における新規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。
- (5) また、KDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)などによる欧米のガイドラインでは、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。本調査結果では、対象集団のHBVキャリア率が低いこともあり、HBV新規感染率は低率であったが、我が

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[○]集団における肝炎ウイルス(HBV/HCV)状況調査

- (1) 広島県の2009年出生数(25,596人)の約6割にあたる15,145人(HBs抗原検査)、14,947人(HCV抗体検査)が解析対象となった。
- (2) 解析対象者の平均年齢は 30.5 ± 5.1 歳(13歳~48歳)であり、30歳代前半が36%を締占め、20歳代前半11%、後半29%、30歳代後半19%であった。
- (3) HBs抗原陽性率は、全体では0.52%(0.40~0.63%)であった。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。
- (4) 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32歳と43歳の2例であった。
- (5) 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抗原陽性率全国0.31%、中国地方0.46%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、HCV抗体陽性率については、全国0.26%、中国地方0.28%であり、本調査妊婦0.25%とほぼ同等の値を示した。

6) 岩手県におけるHBV genotype A感染の広がりとその特徴

- (1) 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。出生年別に見ると、出生年1917年群(4.58%)と出生年1947年群(2.77%)にピークが認められた。出生年1947年群を中心とする団塊世代におけるHBs抗原陽性率のピークは、第二次世界大戦後の社会、経済状態の混乱が要因の一つとしてあげられている。1917年のピークの要因は、1914年の第一次世界大戦と1918年のスペイン風邪の流行との関係が推測された。また、出生年1947年群以降HBs抗原陽性率は低下しつつあったが、従来の2つのピークより低率ながら、1968年出生群(2.08%)に3つ目のピークが認められた。
- (2) 出生年1921~1988年群で受診時の住所から医療圏別に集計ができた410,278人の、HBs抗原陽性率は2.09%であった。県内の9医療圏のうち8医療圏が出生年1941~1950年群以降で減少を続ける中、岩手中部医療圏のみ

が、出生年 1961～1970 年群で 2.9%と有意な上昇を示していた。

- (3) 岩手中部医療圏に属す某地域の住民を抽出して出生年コホート別に HBs 抗原陽性率を見ると、出生年 1921 年群 (6.06%) と出生年 1946 年群 (2.99%) に加えて、出生年 1968 年群に (8.88%) の 3 つ目のピークが認められた。
- (4) 出生年 1968 年群にピークを持つ某地域は、学童期に出生年 1969 年群 (調査時年齢 14 歳) にピークを持つ HBV 感染の流行が認められた地域である。
- (5) また、医療圏別に HBV genotype の分布を見たところ、HBV genotype A は岩手中部医療圏で HBs 抗原陽性率が再上昇した出生年 1960～1975 年群に集積していたことが分かった。以上のことから、出生年 1968 年群に認められた HBs 抗原陽性率の 3 つ目のピークは、某地域で HBV genotype A の水平感染が起きたことが影響しているものと考えられた。

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用いた感染実験-

- (1) 投与後 1 週目から末梢血中に HCV RNA が検出され、HCV 感染が成立する (最大 $10^6 \sim 10^9$ コピー/ml) ことが確認されている接種材料 (10^4 コピー相当: genotype 1b) を用いたキメラマウスを用いた感染実験により、HCIG 候補の検討を行った結果、1 匹 (No.103) は、接種後、早い時期より HCV RNA が認められ感染の成立を認めたが、3 匹中 1 匹 (No.101) は 12 週間の経過観察内に HCV RNA は検出されず、感染防御が成立した。また、残りの 1 匹 (No.102) は、HCV 接種後 6 週目までは、HCV RNA が検出されなかったが、7 週目より HCV RNA が検出され感染の成立を認めた。
- (2) これまでに、HCIG 候補による受動免疫後に HCV genotype 2a: 10^4 コピー相当をキメラマウス 4 匹に接種した場合、6 週までの観察期間内に、1 匹は一過性感染、3 匹は 1 週目から HCV RNA が検出され感染が成立し、HCIG 候補の HCV genotype 2a に対する感染阻止能は、感染を防御するほど十分なものでないことが確認されている。
- (3) 今年度の検討 (genotype 1b: 10^4 コピー相当の接種実験) では、6 週までの観察期間内に、1 匹は感染したが、2 匹は感染が認められず、この HCIG 候補は、HCV genotype 2a に対するより genotype 1b に対する感染阻止能を有することが示唆された。12 週までを観察期間とした場合には、7 週目より HCV RNA が

検出され最終的に 3 匹中 2 匹の感染が確認された。

- (4) 4. HCIG 候補作製時にプールされた血漿は genotype 1b であったことから、感染防能はプールされた血漿の genotype が影響を受けることも考えられた。

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用いた感染実験-

- (1) HBV genotype A 10^5 コピーを単独で接種した control 実験における HBV DNA の増殖速度は doubling time で 2.2 日、2.6 日であった。
- (2) また、HBIG による感染防御実験で感染が成立したキメラマウスの末梢血中での HBV DNA の doubling time も 2.9 日と算出され、これまでに我々がチンパンジーを用いた感染実験で算出した HBV genotype A 接種時の末梢血中での doubling time: 2.6～4.9 日とほぼ近似の値を示した。
- (3) HBIG 1.25IU 投与による受動免疫後の感染実験により、キメラマウス 6 匹中 3 匹に感染防御を認め、感染阻止と感染成立の境界領域にある HBs 抗体価は、HBV 接種時 300mIU/mL～420mIU/mLであることが示された。
- (4) しかし、キメラマウスの HBs 抗体価の推移から、感染阻止と感染成立は、HBV 接種時の HBs 抗体価に依るのではなく、経過中の全 HBs 抗体量に依ることが示唆された。

(2) HBV・HCV 感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

1) 数疫学モデルを用いた肝癌死推移の因 析の試み

- (1) 年齢・時代・コホート (APC) モデルを用いた解析により推定された肝癌死亡率と肝癌実死亡率の分布は類似し、モデルの再現性は高い結果となった (R2COR は男女とも 0.99 以上)。
- (2) 要因 (factor) の効果 (effect) を比較すると、男女とも加齢とともに肝癌死亡のリスクは上昇、時代要因の時代毎のリスクの大きな変化や傾向はみとめられなかったが、男性では 1995 年、女性では 2000 年を境に肝癌死亡リスクの減少傾向が認められた。出生コホート要因については、男性では 1931～35 年出生群は肝癌死亡のリスクが大きく、以降ほぼ単調に減少していた。女性では 1935 年以前

の出生群では肝臓死亡のリスクが高い水準にあったが、以後の出生群では1971-75年出生群を除きほぼ単調に肝臓死亡のリスクが減少した。

- (3) 年齢・時代・キャリア率モデルを用いた解析により推定された肝臓死亡率と肝臓実死亡率の分布は、APCモデル同様に類似し、このモデルの再現性も高い結果となった(R2CORは男女とも0.99以上)。
- (4) 男女とも加齢とともに肝臓死亡のリスクは増加し、近年では、肝臓死亡のリスクが減少傾向を示した。肝炎ウイルスキャリア率の要因については、男性ではHBV・HCVキャリア率ともに肝臓死亡との関連性が有意であったのに対し、女性ではHCVキャリア率のみが肝臓死亡と有意に関連していた。
- (5) 1990年までの肝臓死亡率のデータに基づきAPCモデルにより推定した年齢、時代、出生コホート効果(effect)を用い、2010年時点の推定肝臓死亡率を算出し、2010年時点の実肝臓死亡率を比較した結果、男性では推定死亡率よりも大きく下回っていた。この差分は、1989年以後HCV関連抗体の開発などによる診断が進むと同時に1990年以後のIFN治療等により、肝臓死亡が抑制されたことを示唆していると考えられた。すなわち、1990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、特に男性に於いて、抑制されたことを示し、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・行政効果を初めて明らかにした。

2) 肝がん死の地域間の空間解析の試み

- (1) 【2010年度】収集したデータは、現在では、地図データは国土地理院の基盤地図情報サイトから、統計データは「政府統計の総合窓口(e-Stat)」サイトからダウンロードできるようになっているので、データ入手が容易になった。
- (2) 【2011年度】広島県を例として解析を行った結果、肝がんSMRベイズ統計量の分布図は、男性は概ね県南部が高く、県北部が低い。女性では高い地域がU字型に分布していた。肝がん死亡は1世帯当たり世帯員数の少ない都市部に多く、農村部に少ないことが示唆された。
- (3) 【2012年度】埼玉県市町村の分布図では、埼玉県の市町村別SMRと社会経済指標との関係を検討した結果、肝がん死亡は第2次産業就業者の多いところで肝がん死亡が多く、核家族世帯の多いところ保安職業従事者の多いところで肝がん死亡が少ないことが分かった。

この結果は、前年度の広島県での分析では都市部に多く、農村部に少ないことが示唆された結果とは異なる。埼玉県は全国的には肝がん死亡が多い県ではなく、SMRベイズ推定量が120を超える市町村は男で4町村、女で7町村であり、これが今回の結果に影響していると考えられる。

今後、さらに他の都道府県での検討が必要と考える。

全国都道府県の分布図では、1986-90年-2001-05年の4期間の全国都道府県別SMRと社会経済文化指標(国勢調査および農林業センサス2005年、民力1989-2005年)との関係を検討した結果、1世帯当たり世帯員数が少なく、高齢夫婦世帯が多く、医療、福祉分野などの第3次産業就業者割合の多い都道府県で肝がん死亡が多く、就業率が高く、生産工程・労務作業者の多い都道府県で肝がん死亡が少ないことが分かった。

今回の分析で、都道府県単位での市町村別SMRの分析および全国の都道府県別SMRの分析を種々の指標で検討することによって要因分析が可能となることが示唆されたと考ええる。

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

- (1) 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)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HCVキャリア」推計数の割合は、0.63%となった。
- (2) 無症候性HCVキャリア数の人口比率では、四国、九州、中国地域が多いが、推計されたキャリア数では大都市部の関東、近畿、中部地域に多く、特に70歳以上に偏在していた。
- (3) 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HBVキャリア」推計数の割合は、0.71%となった。
- (4) 無症候性HBVキャリア数の人口比率では、北海道、九州、東北地域が多いが、推計されたキャリア数では大都市部の関東、近畿、九州地域に多く、特に45-69歳の年代に多いことが推計された。

- (5) (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。
- (6) 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。
- (7) 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) 診察報酬記からみた肝疾患関連患者数の推計の試み

1. 2008 年、2009 年、2010 年別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推計した結果、年ごとの変動は見られなかった。
2. 64 歳以下の年齢層では、無症候性キャリアは 2.8~3.2 万人 (95%信頼区間: 1.2~5.1 万人)、慢性肝炎は 99.7~111.8 万 (同: 89.0~121.1 万人)、肝硬変は 5.3~6.1 万人 (3.2~8.3 万人)、肝癌は 3.8~5.2 万人 (2.0~7.1 万人) となり、肝疾患関連患者数全体では 112.4~126.2 万 (95.3~141.3 万人) と算出された。
3. 一方、E 型肝炎ウイルス、A 型肝炎ウイルスを除く推計急性肝炎患者数は 0.7~0.9 万人 (0.1~2.1 万人) となった。
4. B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルス由来に限定した、肝疾患関連患者数について推計を試みた結果、64 歳以下の年齢層で、無症候性キャリアは 2.8~3.2 万人 (1.2~5.1 万人)、慢性肝炎は 47.6~52.0 万 (41.4~58.4 万人)、肝硬変は 2.3~2.9 万人 (1.1~4.7 万人)、肝癌は 2.9~3.7 万人 (1.4~5.4 万人) となった。
すなわち、HBV あるいは HCV 由来に限定した、64 歳以下の肝疾患関連患者数については、肝疾患関連患者数全体では 56.4~61.7 万 (95%信頼区間: 45.0~73.1 万人) と推定された。
5. HBV あるいは HCV 急性肝炎は 0.2~0.4 万人 (0.0~1.6 万人) と推計された。
6. 「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。

7. 本検討では 64 歳以下に限っている。特に、肝硬変や肝癌の患者数は、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「HCV キャリアを見出すための検査手順」が提示されて以後、昨年度 (平成 23 年度) まで、複数の研究班で行ってきた検査手順の妥当性の検討をまとめると以下の通りとなる。

1. C 型肝炎ウイルス検査手順に、NAT 検査の代用として高感度 HCV 抗原検出系を用いた場合、HCV 抗体が中・低力価かつ HCV RNA が検出される症例を逃す可能性があることから、C 型肝炎ウイルス検査手順としては、高感度 HCV 抗原検出系は NAT 検査に代わることはできない。
2. また、HCV 抗原検査あるいは高感度 HCV 抗原測定系による検査では、HCV 抗体高力価かつ HCV RNA が陽性の検体の一部を「陰性」と判定することから、(一般住民や職域集団を対象とした検診・健診などの場を用いる) 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、HCV 抗原検査あるいは高感度 HCV 抗原検査を用いる有用性は低い。
3. C 型肝炎ウイルス検査手順から、NAT 検査は、除外できない。
4. 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適切に高力価・中力価・低力価に群別可能な『HCV 抗体検査』2 つのうち一つ (AXSYM) が、2013 年 4 月より確保不可能となり、2002 年以後に上市されたあるいは上市予定の HCV 抗体の C 型肝炎ウイルス検査手順への有用性および検査手順の見直しの検討を行う必要がある。
5. ARCHITECT は『HCV 抗体の検出』試薬であり、いわゆる定性判定を行う試薬である。これまでの検討から判断すると、HCV 抗体測定値により高力価・中力価・低力価に群別する能力に乏しく、現行の C 型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニング試薬として適切とはいえない。一方、わが国の肝炎ウイルス検診事業を普及させるためには、ARCHITECT および同等の高い精度を持つ『HCV 抗体の検出』試薬が使用でき、かつ、現行の検査手順

と同等のスクリーニングレベルを維持できる新たな検査手順を提示する必要がある。

上記のこれまでのまとめを元に、「新たなC型肝炎ウイルス検査の手順」の検討を行った(なお、Lumispotについては、2012年3月末で試薬販売を終了したため、次項からの検討からは除外している)。

すなわち、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、2012年5月から前向きに10,000検体(中間報告)を対象として行った。

検討を行った、2社2試薬と3社3試薬を示す。

▶ C型肝炎ウイルス検査手順『HCV抗体検査』試薬(2社2試薬)

- AXSYM HCV・ダイナパックーII(アボット(株)製)(以下AXSYM)
- ルミバルスIIオーソHCV(販売元オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス(株))・測定機器:ルミバルスフォルテ(以下Lumipulse Forte)

▶ 検証のためのHCV抗体測定系(3社3試薬)

- ルミバルスプレストオーソHCV(販売元オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス(株))・測定機器ルミバルスプレスト(以下Lumipulse Presto)
- BLEIA-1200用HCV抗体試薬(栄研化学(株)製)・測定機器:BLEIA-1200(以下BLEIA)
- ARCHITECT・HCV(アボット(株)製)(以下、ARCHITECT)

1. 対象とした10,000検体のうち、上記5試薬の測定系によりすべてHCV抗体「陰性」と判定されたのは9,709検体であった。また、いずれかの測定系によりHCV抗体「陽性」と判定されたのは291検体であった。
2. いずれか5つの測定系によりHCV抗体「陽性」と判定された291検体のうち、NATによりHCV RNAが検出されたのは29例、検出されなかったのは262例であった。
3. HCV RNAが検出された29例は、AXSYM、Lumipulse Forte、Lumipulse Presto、BLEIAのいずれの試薬においても高力価あるいは中力価陽性であった(ARCHITECTは陽性)。

上記10000検体の結果から、

4. AXSYMとLumipulse ForteによるHCV抗体測定値は、良好な相関を示した。

5. AXSYMとLumipulse ForteによるHCV抗体測定値と、2法Lumipulse Presto、BLEIAによるHCV抗体測定値を比較すると、極めて良好な相関を示し、いずれも、測定値をもとに適切に高力価・中力価・低力価に群別することができた。

6. AXSYMとLumipulse ForteによるHCV抗体測定値と、ARCHITECTによって得られたHCV抗体測定値を比較した相関図からみると、ARCHITECTによって得られた測定値をもとにしてHCV抗体高力価・中力価・低力価に群別することは困難であることがあきらかとなった。

7. この理由から、C型肝炎ウイルス検査の一次スクリーニングをARCHITECT(『HCV抗体の検出』試薬)により行い「陽性」と分類された場合には、必ず、測定レンジの広い測定系を用いて高力価・中力価・低力価に適切に群別することが必要と考えられた。

8. そこで、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)においても、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。

9. しかし、一方『HCV抗体の検出』試薬の開発・改良が進み、感度及び特異度の高いものが広く普及している現状をふまえると、肝炎ウイルス検診事業をさらに普及させるためには、ARCHITECTおよび同等の高い精度を持つ『HCV抗体の検出』試薬を取り入れ、かつ、現行の検査手順と同等のスクリーニングレベルを維持できる新たな検査手順を提示する必要がある、という理由から、『HCV抗体の検出』試薬を省略可能な選択肢として検査手順に加えた。

10. ※なお、今回、C型肝炎ウイルス検査の目的に合致するものとして推奨した測定系以外のものでも、新たに開発され、簡便かつ検査精度が高く、優れたものであるとの根拠が広く認められた測定系については、C型肝炎ウイルス検査の手順への導入を考慮すべきと考えられる。

11. 当初、検体数目標値として設定した 15,000 検体を用いた検討結果では、10000 検体を用いた結果と同等であった。

12. 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) は、今回提示した「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順」を用いて、検査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) 献血を契機に見られた HCV キャリアの追跡調査

(1) 【長期経過と自然消失例】

- ① 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が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。
- ② 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。
- ③ 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) 【継続受診率】

- ① 献血を契機に見られた HCV キャリアの 3,377 例中、肝臓専門外来の受診者は 1,097 例(32.5%)で、そのうち少なくとも 2 回以上受診したのは 987 例(90.0%)であった。2 回以上受診した 987 例のうち継続受診 3 ヶ月未満は 17.3%、1 年未満は 28.7%であった。男性では 1 年未満 29.7%と女性の 27.6%に比べ受診脱落率が高かった($p < 0.01$)。
- ② 初診時診断別にみると、男性では診断にかかわらず受診継続 1 年未満が 30%をしめ、女性では初診時診断「異常を認めず」の方が「慢性肝炎」よりも 1 年未満での受診脱落率が高かった($p < 0.01$)。このことより、女性には特に

異常が認められなくても定期検査のための受診継続を強く促す必要があると考えられた。

- ③ 2009 年調査時点の最終診断と転帰調査とともに、初診後の年数別に受診状況をみると、C 型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を中断したのは、初診後 1 年目対象 987 例中 240 例 (24.3%)、初診後 10 年目対象 972 例中 455 例 (46.8%) であった。
- ④ このコホートは献血を契機に HCV キャリアとわかった者が対象なので、自覚症状は乏しく、自ら検査を目的としたものではなく、受診の動機付けも難しい集団であったと考えられた。

2) 血液透析患者における後と肝炎ウイルス感染状況

- (1) 【研究 1】HBsAg 陽性率は 1.88%(95%IC: 1.11-2.67%、男 2.20%、女 1.82%)であり、1999 年時点 1,664 例(男 989 名、女 675 名、平均年齢 60.3 ± 12.9 歳)の集団における HBsAg 陽性率 2.58%と統計学的な相違は認められなかった。
- (2) 同集団の HCV RNA 陽性率は 8.30%(95%IC: 6.72-9.89%)であり、1999 年調査の 13.48%より減少した($p < 0.01$)。
- (3) 【研究 2】対象者のうち 1,473 名(47.6%)が死亡、その死因は心疾患 28.7%、感染症 14.5%が多く、肝疾患関連死因は肝不全・肝硬変 1.9%、肝細胞癌 0.9%であった。
- (4) 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態推移に関する疫学的研究

治療介入のない、HCV キャリアの病態推移は、献血者群を対象とした解析により、

1. 20 歳無症候性キャリアからの 60 歳時点の累積肝発癌率は男性は 9.6%であるが、女性は 2.3%と、男性よりも肝病態の進展が軽度であった。

治療介入のない、HCV キャリアの病態推移は、検診受診群を対象とした解析により、

2. 40 歳慢性肝炎からの累積肝発癌率は、男性 60 歳、70 歳ではそれぞれ 5.9%、17.5%、

女性 60 歳、70 歳ではそれぞれ 4.5%、11.9%と、女性が低値と推定された。

治療介入別の HCV キャリアの病態推移は、献血者群を対象とした解析により、

3. 40 歳慢性肝炎からの 70 歳時点の病態は、男性では、肝癌 22.8% (IFN 治療介入がある場合：9.3%)、ウイルス自然消失 3.2% (同：CR 82.1%)と推定され、女性では、肝癌 15.7% (同：7.7%)、ウイルス自然消失 2.8% (同：CR 82.2%)と推定された。治療介入群では、累積肝発癌率が男女とも低く、約 8 割が CR (治療)と推定された。

治療介入のない、HBV キャリアの病態推移は、病院受診群を対象とした解析により、

4. 40 歳 B 型慢性肝炎からの累積肝発癌率は、50 歳男性 3.0%、60 歳男性 15.1%と高い値と推定された。女性では肝硬変への累積罹患率が男性と比べ高く 60 歳では 8.6%(男性 5.9%)と推定された。
5. 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した。

治療介入のない、HBV キャリアの病態推移は、住民検診群を対象とした解析により、

6. 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。同女性では、無症候性キャリア 68.9%、累積肝発癌率 1.4%、HBs 抗原消失率 23.4%と、男性と比べ低く推定された。また、HBs 抗原消失例は解析対象 938 人のうち 107 人 (11.4%)であった。
7. 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様々であることが明らかとなった。
8. 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。
9. 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。

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

1. 有限マルコフモデルでの全 1892 データからみた「早期肝癌」からの 1 年・状態移行確率は、「早期肝癌」に停留 92.17%、「中期肝癌」へ進行 4.81%、「晚期肝癌」へ進行 1.73%、「死亡」1.29%であった。「中期肝癌」症例では、1 年後に中期肝癌に停留している確率は 69.32%、「晚期肝癌」への進行 27.27%、「死亡」3.41%であった。「晚期肝癌」に進行した症例では、晩期に停留している確率は 24.77%、「死亡」が 75.23%であった。

2. 年齢別にみると、「早期肝癌」から「中期肝癌」への進行率は、60 歳未満で 2.34%、60～69 歳 5.90%、70 歳以上 5.49%で、60 歳未満の若年群で有意に進行率が低かった (χ^2 検定、 $P=0.0053$)。一方、「中期肝癌」から「晚期肝癌」への病期進行率をみると、60 歳未満では 37.50%、60～69 歳では 30.30%、70 歳以上では 22.09%であり、高齢になればなるほど晚期肝癌への進行率は低くなった (χ^2 検定、 $P=0.0011$)。

3. 初回治療が肝切除かラジオ波凝固療法別に病変進行率を比較したところ、初回治療が肝切除であった症例での「早期肝癌」から「中期肝癌」への進行率は 3.90%であったのに対し、初回ラジオ波凝固療法であった症例では 5.40%と、粗移行率ではラジオ波凝固療法群が高かった。しかし、「中期肝癌」から「晚期肝癌」への移行率は、前者が 24.14%、後者が 28.81%とその差はほとんどなかった。

4. 年齢や初回治療法の全てを含む、全体症例での「早期肝癌」の一般的な臨床経過をまとめると、早期肝癌の症例は年齢が 64 歳、ICG 15 分値が 26%で、「初期肝硬変」程度の状態で治療を開始する。肝切除・ラジオ波凝固療法で開始し、初回再発を起こすまでの中央値は 3.2 年で、全体として 5.2 年間の後に中期肝癌に進展する。

この間、根治的な局所治療を 2.9 回行っている。中期肝癌になった時点での年齢中央値は 69 歳、ICG は 32%とやや悪化している。

このあと、肝動脈化学塞栓療法を主体とした治療を平均 4.8 回行い、2.1 年後に晚期肝癌に進展する。

そして、十分な肝癌治療が行えない状態で 0.7 年後に死亡にいたる。死亡時点での患者年齢の中央値は 72 歳となった。

5) わが国の肝癌診察の実態と医療経済

1. 158 例全体の初回再発率は 5 年で 72.5%、50%再発期間は 2.5 年であった。反復再発に寄与する要因を Cox 比例ハザードモデル (Prentice-Williams-Peterson モデル)で検討

すると、(1)初回治療法 (RFA のハザード 1.40、 $P=0.0030$)、(2)HBs 抗原 (陽性のハザード 0.73、 $P=0.021$)、(3)年齢 (65 歳以上のハザード 0.81、 $P=0.031$) が独立要因であった。

観察期間中に肝癌治療の目的で入院をした回数は、初回 RFA 群で中央値 5 回 (平均 5.3 回)、初回肝切除群で中央値 5 回 (平均 5.9 回) であった。

2. 初回の肝癌治療後の全生存率は、5 年 69.5%、10 年 41.2%であった。50%生存期間は 8.3 年であった。

生存率に寄与する独立要因は、(1)HBs 抗原 (陽性のハザード 0.42、 $P=0.034$)、(2)ICG15 分値 (30%以上のハザード 1.96、 $P=0.007$)、(3)AFP 値 (40 以上のハザード 1.71、 $P=0.020$)、(4)プロトロンビン時間 (80%以上のハザード 0.60、 $P=0.035$) であった。

3. 肝癌治療での医療経済については、全症例で肝癌治療目的での入院回数は、1~24 回、中央値 5 回、平均 5.8 回であった。肝癌治療での延べ入院日数は 9 日~736 日で、中央値 131 日であったこと。

肝癌治療のための入院コストは、前症例で 65 万円~1632 万円、中央値は 391 万円であった。

初回肝切除を施行した症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 7 回 (平均 7.6 回)、全入院日数中央値は 197 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 601 万円であった。初回 RFA を施行した症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 6 回 (平均 6.8 回)、全入院日数中央値は 152 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 420 万円であった。以上から、

B 型肝炎症例は初回肝切除を行う頻度が高いが、B 型肝炎症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 8.5 回 (平均 6.5 回)、全入院日数中央値は 183 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 627 万円であった。

C 型肝炎症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 6 回 (平均 7.2 回)、全入院日数中央値は 171 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 491 万円であった。

6) C 型肝炎疾患における治療介入の時期と後に及ぼす影響

1. C 型肝炎慢性肝炎 1654 例に対して施行したインターフェロンを含む抗ウイルス療法で、ウイルス排除 (SVR) が得られた場合の発癌ハザード比は 0.10、生化学的効果 (治療終了後 ALT 正常が 6 か月以上持続) となった場合の発癌

ハザード比は 0.12 であり、無治療例に比し十分な発癌抑制効果が見られた。

2. 肝硬変 228 例に対して行ったインターフェロン治療では発癌ハザード比を 0.35 に低下させ、肝硬変に対し長期継続投与を行っている症例でのハザード比は 0.47 であった。
3. 一方、肝細胞癌に進展し根治切除をした後に長期インターフェロン治療を行った場合には、治療例全体でみて再発ハザードを 0.6~0.8 に低下させるにとどまった。
4. 2 年以上の長期投与を行うと有意に再発抑制効果がみられた。
5. 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。
6. 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 型肝炎の長期後の検討

B 型肝炎の長期予後について一般住民群と対比しながら、明らかにすることを目的として検討した。

1. B 型肝炎群 1045 例を対象とした結果、男 588 例 (56.3%)、年齢中央値 44 歳 (0.6-95 歳)。初診時診断、HBeAg 陽性無症候性キャリア (ASC) 109 例、HBeAg 陽性慢性肝炎 135 例、HBeAg 陰性慢性肝炎 72 例、HBeAg 陽性肝硬変 67 例、HBeAg 陰性肝硬変 61 例、HBeAg 陰性 ASC 601 例、観察期間中央値 18 年 (最大 33 年) であった。
2. また、1:2 マッチングをした 2,090 例を一般住民群 (Ct 群) とし、endpoint を総死亡として Cox 比例ハザードモデルで算出した。
3. 対 Ct 群ハザード比は高い順に、HBeAg 陽性肝硬変: 0.138(95%CI 0.089-0.215)、HBeAg 陰性肝硬変: 0.249(95%CI 0.152-0.408)、HBeAg 陽性慢性肝炎: 0.378(95%CI 0.214-0.668)、HBeAg 陽性 ASC: 0.372 (95% CI 0.147-0.943)、HBeAg 陰性慢性肝炎: 0.393 (95%CI 0.213-0.726)、HBe 抗原陰性 ASC: 0.827 (95%CI 0.669-1.021)であった。
4. HBe 抗原陰性 ASC は観察期間中 137 例 (22.8%) に HBsAg の自然消失例を認めたの

で、HBs 抗原消失例 137 例を除いた HBe 抗原陰性 ASC の対 Ct 群ハザード比は 0.732 (95%CI 0.582-0.922)となり一般住民群より生存率は有意に不良となった。

5. このコホート集団を丁寧に追跡してきたことで、B 型肝炎群の脱落例は 10.4%、一般住民群では 15.1%と低率であった。また観察期間も 10 年を超え、それぞれ 18.5 年 20.6 年と良質のコホート集団となった。これは離島という比較的異動が少ない地域集団である特性が影響したと考えられる。
6. B 型肝炎群のそれぞれの生年月日が同一から順に近似する一般住民を抽出する規則に設定した。このことは無作為抽出の特性を失することなく、ほぼ同じ医療資源環境、社会環境、流行性疾患などの暴露がほぼ同等となり、HBV の持続感染か否かの差異のみとなる。つまり同級生において HBV 持続感染かそうでないかの違いによる生存率比較とした。
7. B 型肝炎群全体において、肝疾患関連死亡の占める割合は 33.8%であり、一般住民群の約 30 倍であった。B 型肝炎群において、肝癌死・肝不全死はとくに留意すべき転帰である。
8. 肝硬変、慢性肝炎症例の予後は、一般住民と比し不良であった。
9. HBe 抗体陽性の無症候性キャリアの予後は、一般住民群と比しやや不良程度であり、ハザード比は有意な差異を得なかった。
10. ただし、HBe 抗体陽性無症候性キャリア 601 例中、経過観察期間中に 137 例の HBs 抗原消失例を認めたが、この 137 例を除外して改めてハザード比を算出すると、ハザード比は 0.732(95%CI 0.582-0.922)となり一般住民群より生存率は有意に不良となった。HBs 抗原が持続陽性である間は、一般住民と比し生命予後は不良であった。
11. 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。
12. 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。

(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

(1) NX-PVKA-R の測定

肝細胞癌症例でカットオフ値を 1.5 とした場合、45%が陽性であった。従来法の PIVKA-2 と対比してみると PIVKA-2 のカットオフ値を 100 とした場合、NX-PVKA-R と

PIVKA-2 とともに陽性が 31%、NX-PVKA-R のみが陽性が 14%、PIVKA-2 のみが陽性が 5%、ともに陰性が 50%であった

以上から、NX-PVKA-R は従来からの PIVKA-2 と比べて肝細胞癌の検出感度が有意に優れているとは言えないが両者を併用することで検出感度を上げることは可能と考えられた。

(2) 高感度 AFP-L3 の測定

ラジオ波焼灼療法を行った肝細胞癌 179 例に対し従来法の AFP-L3 と高感度 AFP-L3 を測定し検出感度を比較した結果、従来法では 51%で測定不能であったが、高感度 AFP-L3 では、測定不能が 19%へ減少した。

陽性にあたる 10%以上は 25 例と従来法に比べ増加した。

次に、AFP 値 20 ng/ml 以下の症例で検討してみると従来法では測定不能であった 58 例が測定可能となった。

さらに、従来法では 10%以上は 2 例にとどまったのに対し高感度では 11 例が 10%以上の陽性を示した。

以上から、高感度 AFP-L3 は従来法では測定できない AFP 低置例でも測定可能症例が増え従来法に比べ有用と考えられた。さらに、高感度 AFP-L3 が 10%以下の症例は以上の症例に比べて有意に予後が良好であり患者の予後予測にも役立つことが示唆された。

(3) プリモビスト MRI による肝発癌時の画像的変化に関する検討

肝細胞癌の早期濃染はプリモビスト MRI で 42.5%に、ダイナミック CT では 54.2%に認められ両群間に有意な差は認められなかった。腫瘍径 15 mm 以下の検討において、全ての Sequence における腫瘍検出能はプリモビスト MRI が 97.5%であり、ダイナミック CT では、77.5%が検出されプリモビスト MRI のほうが有意に優れていた。

(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

ソナゾイド造影腹部超音波検査による予想腫瘍肉眼型と実際の腫瘍肉眼型の一致率は単純結節型で 85.7%、単純結節周囲増殖型で 75%、多結節癒合型で 85.7%、全体で 82.5%と良好であった。

予測腫瘍肉眼型別の無再発生存期間の比較では、外科的切除では単純結節型と単結節周囲増殖型+多結節癒合型で両群間に有意な差は観られなかった。

治療別累積生存率に関して単純結節型は外科的切除とラジオ波焼灼療法間に有意な差はみられなかったが、単純結節周囲増殖型+多結節癒合型においては外科的切除ほうがラジオ波焼灼療法よりも有意に良好であった。

以上から、ソナゾイド超音波検査での予測腫瘍肉眼型による治療法選択が肝癌患者の予後の改善に寄与することが示唆された。

2) 岡山県肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査とそのその後改善のためのフォローアップ手段についての検討

1. 岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査

(1) 岡山県における平成14年度から18年度までの検診(節目・節目外検診)陽性者2,566人(B型974人、C型1,592人)のうち、調査対象者陽性者は1,352人(52.7%)であり、回答が得られたのは716人(53%)であった。20人を除外した696人を肝炎ウイルス陽性通知後の追跡調査対象者とした。

(2) 医療機関受診率は最終的に、B型が38.4%(211/549)、C型が49.4%(397/803)であった。「検診結果通知後受診しなかった」理由は、「必要がないと思った」「肝機能に異常がない」「高齢である」「自覚症状がない」などであった。医療機関の受診先は、「かかりつけ医」がB型で118人/211人(56%)、C型で162人/397人(41%)であった。

(3) 受診時の診断名はB型では211人中、肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が82.5%、慢性肝炎が11.4%、肝硬変・肝細胞癌が0.6%、残りの5.5%は不明であったのに対し、C型では397人中、肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が56.9%、慢性肝炎が26.2%、肝硬変・肝細胞癌が5.5%、残りの11.4%は不明であり、C型はB型にくらべて比較的進行した肝疾患を診断される割合が高かった。

(4) 医療機関受診者の通院継続の有無については、B型が53.1%(129/211)、C型が73.4%(314/397)の割合であった。通院を継続している場合の受療内容は、B型129人中12.4%が核酸アナログ製剤の投与を受けており、C型314人中の23.3%がインターフェロン治療を受けていた。通院を中止した理由では、「担当医から通院しなくてよいと言われた」というのが最も多く、B型の通院中断者82人のうち71.8%、C型の通院中断者83人のうち57%を占めた。

2. 肝細胞癌の治療歴がない慢性肝障害症例42例のソナゾイド造影超音波検査における画像上の変化について検討を行った結果、より早

期の肝細胞癌の発見には多血化する前段階としての乏血性腫瘍を high risk nodule として嚴重にフォローアップしていくことの重要性と、その modality としてソナゾイド造影超音波検査の有用性を明らかにした。

3. 肝臓専門医のフォローアップ中に発見されたHCCと非専門医のフォローアップ中あるいはフォローアップなしで発見されたHCCの2群の腫瘍因子や治療法、予後について比較検討した結果、

(1) 肝臓専門医によるフォローアップが行われた場合には、最大腫瘍径が有意に小さく、腫瘍個数は単発のものが多く、進行度(TNM分類)においても有意に早期の腫瘍の占める割合が多く、AFP値は有意に低かった。初発HCCに対する治療は、肝臓専門医のフォローアップ中に発見されたHCCの場合は33例中31例(94%)において根治的治療が行われていた。

(2) 肝臓専門医のフォローアップ中に発見されたHCCはより早期で根治的治療を行える割合が高いことから、その後の生存期間も非専門医のフォローアップあるいはフォローアップなしの場合に比べて有意に長期であることが明らかとなった。

(3) 初発HCC80例の予後因子についてCox比例ハザードモデルによる単変量解析を行うと、表3に示されるように、プロトロンビン時間、アルブミン値、Child-Pugh分類(A/B)、最大腫瘍径、腫瘍個数、進行度、根治的治療の有無に加えて肝臓専門医によるフォローアップの有無が有意な因子として抽出され、専門医のフォローアップはHazard ratioを約半分に低下させた。

3) 高感度AFP-L3%による肝細胞癌の癌測

1. 208例の保存血清を用いて総AFP、高感度AFP-L3分画、DCPを測定した結果、総AFPおよびDCPにおいてはHCC診断1年前の値の上昇は認めなかったが、高感度AFP-L3分画はHCC診断1年前に一部が上昇していた

2. 発癌例と非発癌例で総AFP濃度分布に偏りを認めたため総AFP濃度が10ng/mL未満の症例(n=42)と10ng/mL以上(n=62)の2群に分けて診断前1年前での血清で高感度AFP-L3分画でどの程度診断可能かについて検討した結果、カットオフ値を7%とすると総AFP濃度が10ng/mL未満の症例では感度31.7%、特異度77.3%であった。10ng/mL以

上の症例でも同様に感度 37.3%、特異度 72.2%であった。

3. 以上から総 AFP 濃度の上昇を認めない症例においても、高感度 AFP-L3 分画の上昇が認められた場合は HCC の合併が疑われるために積極的な CT/MRI を含めた画像診断による検査が望まれる。

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

1. 診断時の HCC の結節径は 1.9cm (hinge : 1.5-2.3cm)、単発/多発は 72 例/32 例、TNM 分類 I/II/III は 49 例/41 例/14 例であった。
2. カットオフ値を 7% とすると診断 1 年前の高感度 AFP-L3 分画の感度は 34.3%、特異度 74.7%であった。U
3. S で所見を認め診断に至った 86 例中、26.9% で 1 年前に高感度 AFP-L3 分画は 7% 以上となっていた。
4. 診断 1 年前に高感度 AFP-L3 分画が 7% 以上となった症例 (n=34) は、7% 未満の症例 (n=65) に比し有意に予後が不良であった (p=0.0392)。高感度 AFP-L3 分画は 1 年前に画像診断等で所見を認めない症例でも 34.3% でも陽性で、これらの症例の予後は不良であった。
5. 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 HCVRNA の変動 -reference change value (RCV) による解析-

1. 検討 1 (無症候性 HCV キャリア) により、分析時変動 (CVA) は 2.35%、個体内変動 (CVI) は 10.96%、個体間変動 (CVG) は 86.70% で RCV (95%) は 31.0% であった。
2. 検討 2 (無症候性 HCV キャリア+症候性 HCV キャリア) により、変化率 (%) を (検査値 A - 検査値 B) / 検査値 A × 100 で求め、RCV (95%) の 31.0% と比較したところ、異常変動率は 21.1% (71/336) であった。低 HCVRNA、遺伝子型 2 型、ALT 高値、AST 高値、血小板低値、ウルソデオキシコール酸服用が異常変動に有意に関連していた。
3. 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)

1. 現在、岩手県の肝炎ウイルス検診は 33 市町村中 30 市町村で集合検診が健康増進法のもとに、3 市町村では個別検診が行われている。職域検診では各地区基準協会の集合検診、協会けんぽ検診、企業独自健康保険組合、各共済組合、事業所単独等の検診で行われる。それ以外に、保健所が随時行っている肝炎検診や県から委託された肝疾患診療ネットワークの専門医療機関や肝炎かかりつけ医で行われている肝炎ウイルス検診がある。
2. 既に 315,635 人がこれらの肝炎検診を受診しており、2615 人が HCV キャリアと診断されている。陽性率は 0.82% であった。
3. 肝炎ウイルス検診別、医療機関受診率は、個別検診 (89.7%) > 集団検診 (64.4%) > 人間ドック (58.2%) > 職域検診 (50%) の順で高かった。
2. 文書だけの検診結果通知がほとんどの職域検診より、医師や保健師の勧奨のある個別検診、集団検診が、医療機関受診率が高かったことから、肝炎コーディネーター養成と市町村や職域への配置が必要と考えられた。
3. 医療機関に受診してからの HCV キャリアの動向からは定期受診者が減少し、来院しなくなる HCV キャリアが増加しており、この傾向は担当医の転勤、退職のある専門医療機関で最も顕著であった。
4. 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) ウイルス肝炎治療医助成制度の状況調査および肝炎ウイルス検診性者に対する追跡調査 (岐阜県)

1. 岐阜県における平成 20 年 4 月から 24 年 11 月にかけてのインターフェロン治療医療費助成申請件数は 2,039 件 (B 型肝炎 50 件、C 型肝炎 1,989 件)、22 年 4 月から開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成申請件数は 24 年 11 月までに 1,225 件であり、治療内容を見るとおおむね「肝炎治療ガイドライン」に沿って治療されており、患者の自己負担額も大幅に軽減されていた。
2. 岐阜県において平成 14 年～18 年にかけて施行された住民検診 (節目検診、節目外検診)

により、HBV感染者は合計1,854人、HCV感染者は合計2,790人が発見されている。しかしながらこれらの肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診状況や治療の実態は全く把握されていないのが現状である。

3. そこで県健康福祉部保健医療課、県肝炎対策協議会、県医師会、各市町村などの協力を得て、肝炎ウイルス検診で陽性を指摘されているにもかかわらず医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアーの実態や各種の治療状況を把握する目的で、肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査を実施した。
4. 調査対象は同意協力が得られた7市7町1村の687人であり、現在調査表を回収中であり、今後集計分析する予定である。
5. 今回の追跡調査結果により、肝炎ウイルス検診陽性であるが医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアーの実態を把握し、さらに今後は県健康福祉部保健医療課、県医師会、各市町村や保健所などと連携しながら、医療機関への受診や治療勧奨を目指した体制の確立が重要となるであろう

3) 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査

1. 1都5県分の肝炎ウイルス検査受検者3494人中、2013年3月1日時点で1都5県分の調査対象者1,242人を郵送より回答を得（回収率35.5%）、有効回答数は1,241人（有効回収率：35.5%）であった。
2. 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%（1,054人）であった。15.1%は、「受けていない」あるいは「わからない」「未記入」と回答し、受検したことを認識していなかった。
3. 肝炎ウイルス検査受検後の医療機関受診率は79.2%（835人/1,054人）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%（835人/1,241人）となった。
4. 医療機関の受診先を複数回答可で質問したところ、かかりつけ医（非肝臓専門医）受診者は325人/835人（38.9%）、肝臓専門医療機関受診者は307人/835人（36.8%）、かかりつけ医（肝臓専門医）は237人/835人（28.4%）、その他は47人/835人（5.6%）であった。
5. 医療機関受診時の肝臓の状態の診断名は（複数回答可）、「肝機能異常なし」は29.3%、「慢性肝炎」39.3%、「肝機能に若干異常をあるが問題なし」23.5%、「肝硬変」2.9%、「肝細胞癌」1.4%と肝病態が進行している受検者も認められた。

6. 受療状況を見ると、44.3%の人がこれまでに「IFN、核酸アナログの抗ウイルス療法」を受け、その1/3の人は抗ウイルス療法により治癒したと回答していた。一方、これまでに「抗ウイルス療法を受けたことのない」人に受けなかった理由をたずねると、「担当医から抗ウイルス療法をしなくていいといわれた」が35.5%と上位を占めた。
7. 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、中間報告の集計解析から示唆された。

4) 年一回の専~~門~~医受診と検診後の状況~~把握~~を可~~能~~とした石川県肝炎診~~断~~携~~携~~の構築と今後の~~課題~~点、その対策

1. 「石川県肝炎診療連携」を平成22年度より開始している。初年度参加者は肝炎ウイルス検診陽性者の約32%、翌年参加者は290人であり、計992人であり36.7%となった。
2. 2年目の傾向としては同意非同意どちらかの意志を表明された症例のうち、非同意者の割合が増加している。初年度に意志表明されなかった症例はもともと医療機関受診状況が悪いことが予想されるため、参加同意書の伸びが悪いことは予想された範疇と考えられた。
3. 初年度に参加同意を表明された症例は同時に90%以上の方が専門医療機関を受診し、調査票が回収されたが、2年目の専門医療機関受診低下してきている。
4. 初年度に受診した際に抗ウイルス療法が導入されたような症例は継続受診しているが、年齢、合併症などで抗ウイルス療法が導入困難な症例、B型肝炎無症候性キャリア症例に対しては対処療法あるいは経過観察が指示されたのみと考えられ、これらの症例に対して、専門医受診、肝画像診断の重要性が理解されていない可能性が考えられた。
5. とくにB型肝炎症例で翌年度専門医療機関受診率が低下しており、この状況は今までB型肝炎症例では定期観察からの脱落、受診不定期がC型肝炎で多かったことと合致していた。
6. 平成24年度には専門医受診の重要性をより理解し、受診動機につながることを期待してより分かりやすいパンフレットを作成し検診症例に送付した。
7. 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患者の「掘り起こし、治
☑推進、経過観察」システムの構築

1. 茨城県自治体 40 歳節目・節目外肝炎検診による受診率・陽性率の検討では、平成 21～23 年度の 40 歳節目検診では節目外検診に比べ、受診率は高かったが、陽性者数は少なく、3 年間合計で陽性者はわずか 16 名であった。
2. 一方、41 歳以上が受診した節目外検診での陽性者は 265 名であり、陽性者は、依然として高年齢層に多い。
3. 出生年が早い高年齢層の高い HCV 陽性率は、平成 21～23 年度実施の節目外検診でも明らかに高く、掘り起こしが充分ではない可能性がある。そのため、現在実施している 40 歳節目以外にも、50 歳や 60 歳あたりの陽性者が多い世代を対象にした節目検診を新たに設ける必要性があげられる。
4. 平成 20 年度より開始された肝炎 IFN 治療費助成制度の活用状況について、今年度 11 月までの C 型肝炎初回治療の助成申請数について集計した結果、昨年度までは、年々減少の一途を辿っていたが、今年度は下げ止まりした。これは、平成 23 年 12 月 26 日より、C 型肝炎慢性肝疾患に対して、新たにペグインターフェロン、リバビリン及びテラプレビル 3 剤併用療法が治療費助成対象医療に追加されたことによる平成 24 年 1 月から夏季までの申請者数増加によるものと推測される。しかしながら、それ以降の申請者数は、再び減少した。
5. モデル自治体における HCV 陽性者へのフォローアップ状況では、事業終了後 6 年目（事業開始より 10 年後）に当たる今年度のフォローアップ率は、64%であった。本調査開始後、フォローアップ率は、昨年度まで 70%以上を保ってきた。調査開始後 10 年目にあたる今年度は、死亡によるフォローアップ不可が増えた事で 70%を下回った。
6. 肝疾患診療連携拠点病院としての肝炎診療の取り組みでは、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。

D. 結論

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

1) 肝炎ウイルス感染、態等を含む国内外の情 の収集とデータベースの構築および情 の提供

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) 核酸増検査で見出されるHBVの性状と初 回献血者におけるHBV

スクリーニング検査法変更によりNATで検出されるHBV-DNAは、変更前は初感染の感染初期例が主であったが、変更後は感染既往と考えられる例が主となっていた。

血清学検査は従来の凝集法から化学発光免疫測定法(CLEIA法)に変更され、HBs抗原検査は数百倍感度が向上したため、従来はNATで検出されていた感染初期例の多くが、HBs抗原検査で捕捉されていると考えられる。また、NATも第二世代の機器・試薬へと更新され、HBV-DNAの検出感度が大幅に向上したため、従来は検出できなかった感染既往の低濃度HBVを多く検出していると考えられる。血清学検査ならびに第二世代のNATがほぼ同時期に変更されたため、このような差異が認められた。

今回のスクリーニング検査法変更により、HBVの輸血による感染リスクは1年間で7.8から4.7に減少すると推測された。しかしこの減少は、ウィンドウ期ならびに感染既往ともに個別NAT陽性の血液であり、個別NAT陰性の血液による感染リスクにはほとんど影響がないと考えられた。今後も安全対策の効果の検証を実施し、その結果について評価や更なる安全対策の必要性について検討することが重要である。これらの検討により輸血医療の安全性向上に資することとしたい。

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及状況

職域での肝炎ウイルス検査受検率は10%程度と、普及は十分に進んでおらず、肝炎ウイルス陽性者には結果通知と共に治療や制度についての詳しい広報及び医療機関受診勧奨が重要であると考えられた。

4) 透析医施設におけるHBV感染

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

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)となった。また、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)となった。同集団を対象としたHCV新規陽転率(3.3/1,000人年)と比較すると、HBV新規発生率は低い値を示した。

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) 妊集団における肝炎ウイルス(HBV/HCV)状況調査

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。

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