

(報 告 書)

代表者総合研究報告書

分担者総合研究報告

協力者総合研究報告

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

片山 恵子¹⁾、松尾 順子¹⁾、田中 純子¹⁾
研究協力者：秋田 智之¹⁾、藤井 紀子²⁾、新宅 慶和²⁾、佐古 通²⁾

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 2) 広島県地域保健医療推進機構

研究要旨

平成 23 年度から平成 24 年度にわたり、職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況及び肝炎ウイルス感染率を明らかにすることを目的として、職域集団での定期職員検診時にパイロット調査を行った。

広島県内の協力の得られた 6 事業所にて定期職員検診時に、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）について解析を行い、以下の結果を得た。

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。

A. 研究目的

我が国では肝癌対策として自覚症状がなく社会に潜在する肝炎ウイルスキャリアを見出すために2002年から5年間にわたり老人保健法に基づく保健事業として肝炎ウイルス検診を全国規模で実施し、その後も無料検査等の肝炎ウイルス検査を推進している。一方、職域集団における肝炎ウイルス感染状況は十分に明らかになっておらず、これまでに職域集団でのパイロット調査を行って肝炎ウイルス検査受検率が低いことを報告した¹⁾。

それ以後の職域集団における肝炎ウイルス検査受検状況を明らかとすることを目的として、パイロット調査を行った。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。

B. 対象と方法

1. 対象

広島県において、協力を得られた6事業所で職場検診の対象となる従業員1,768人中、同意の得られた1,409人(男性1,211人、女性198人)を解析対象とした(表1、図1)。

6事業所は、事業所A(タクシー業)、事業所B(タクシー業)、事業所C(ホテル業)、事業所D(製造業・鉄工所)、事業所E(ホテル業)、事業所F(製造業・化学工業)であった。

2. 研究方法

1) 質問票により、現在に至るまでの肝炎ウイルス検査受検状況、肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診の有無、抗ウイルス療法受療状況などのアンケート調査を行った。

2) 同意を得られた対象者に、職場の定期職員検診時に採血を行い、肝炎ウイルス検査を行った。

3) 肝炎ウイルス検査結果は他の職場検診結果と共に個別に通知した。

3. 測定方法

- 1) HBsAg:アーキテクト HBsAg QT[®]
- 2) HCV Ab:ルミパルスII オーソ HCV 抗体[®]
- 3) HCV コア抗原:ルミパルス オーソ HCV 抗原[®]
- 4) HCV RNA: コバス TaqMan HCV オート[®]

4. 判定方法

- 1) HBV キャリア:HBsAg 陽性者
- 2) HCV キャリア:C型肝炎ウイルス検査手順に準じた(厚生省方式の判定「1」から判定「3」)。

5. 受診勧奨とフィードバック

1) 肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定された受診者には、検査機関から医療機関へ肝炎精密検査を依頼した「個別紹介状」を検診結果とともに送付し、医療機関受診を勧奨した。

2) 医療機関から返送された紹介状の返事に記載されている精密検査結果を集計し、紹介後の受診状況、精密検査後の診断名、今後の治療方針などを集計した。

表 1. 解析対象者の事業所別内訳

| 事業所業種 | 職場検診数 | 解析対象数 | 調査参加率 | 男 | 女 | 平均年齢(歳) | 年齢(歳) |
|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-----------|-------|
| Aタクシー | 507 | 454 | 89.5% | 434 | 20 | 60.4±9.2 | 25-77 |
| Bタクシー | 139 | 123 | 88.5% | 120 | 3 | 56.3±7.1 | 35-68 |
| Cホテル | 143 | 107 | 74.8% | 45 | 62 | 37.5±12.3 | 19-72 |
| D鉄工所 | 79 | 75 | 94.9% | 70 | 5 | 44.5±16.1 | 20-80 |
| Eホテル | 238 | 152 | 63.9% | 102 | 50 | 40.8±11.7 | 21-66 |
| F化学工業 | 662 | 498 | 75.2% | 440 | 58 | 41.7±13.4 | 19-70 |
| 計 | 1,768 | 1,409 | 79.7% | 1,211 | 198 | 48.8±14.1 | 19-80 |

平成23・24年度 解析対象者 1,409 人 (男性 1,211人、女性 198人) 平均年齢:48.8±14.1歳, 19歳~80歳

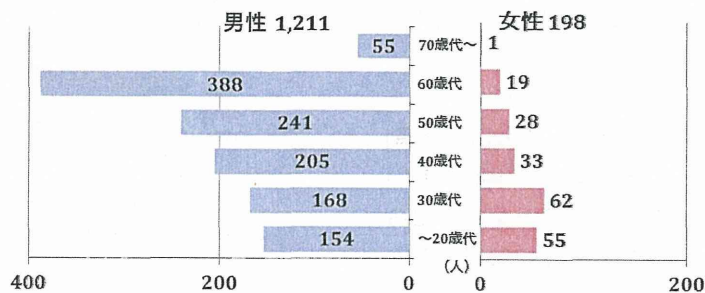


図 1. 解析対象者の性別年齢構成の内訳 n=1,409

C. 研究結果

1. 肝炎ウイルス検査受診状況調査

a) 肝炎ウイルス検査受診率(図 2、3)

今までに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と答えたのは 169 人、受診率は 12.0% (169 人/1,409 人) であった。男女別にみると、男性では 11.6%、女性では 14.1% が「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と回答した。年齢階級別に

みると、男性では 40 歳代から 60 歳代で受診率は 13-15% であり、女性では 50 歳代から 60 歳代の受診率は 20-32% であった。

今までに「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えたのは 77.4% (1,091 人) であり、「受けたかどうか不明」であったのは 10.6% (149 人) であった。

b) 未受検の理由(図 2、4)

「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えた 1,091 人 (77.4%) の未受検の理由は、「検査があることを知らなかった」が 38.5%、「検査を受ける機会がなかった」が 41.4%であり、「自分は受ける必要がない」と答えたのは 14.8%であった。

性別年齢階級別にみると男性では 20 歳代では「知らなかった」と答えた割合が「機会がなかった」割合より多く、30 歳代から 60 歳代では、「機会がなかった」と「知らなかった」が併せて約 8 割を占めた。男性の 60 歳代、70 歳代では「受ける必要がない」の割合が 20.3%、31.8%であった。

女性の 20 歳代及び 30 歳代は「知らなかった」と答えた割合が「機会がなかった」割合より多く、40 歳代から 60 歳代では「機会がなかった」と答えた割合が多かった。

c) 肝炎治療について (図 5)

インターフェロンや核酸アナログ製剤による抗ウイルス療法について「知っていた」のは 16.0% (225 人/1,409 人)、「知らなかった」のは 83.0% (1,169 人/1,409 人)であった。

d) 公的治療費助成制度について

抗ウイルス療法を受ける場合の公的治療費助成制度について「知っていた」のは 11.1%、「知らなかった」のは 87.0%であった。

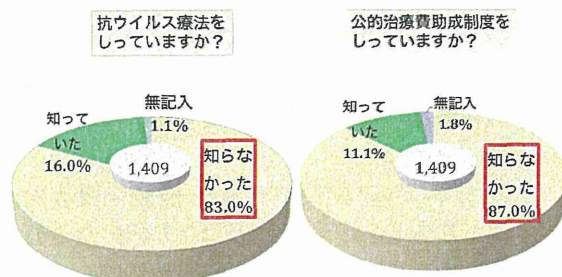


図 5. 職域集団における肝炎治療の認知度 n=1,409

今までに肝炎検査を受けた事がありますか

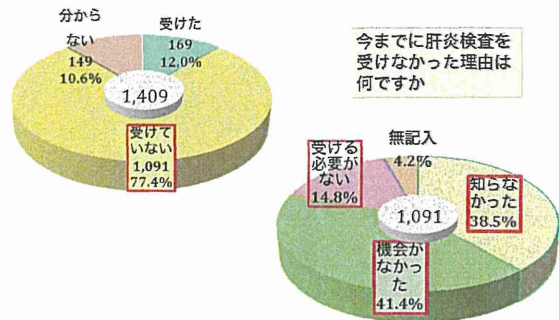


図 2. 職域集団の肝炎検査受検率 n=1,409

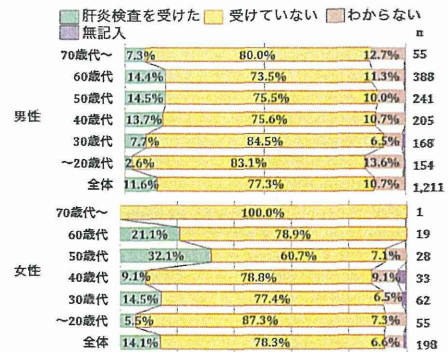


図 3. 性別年齢階級別肝炎検査受検率 n=1,409

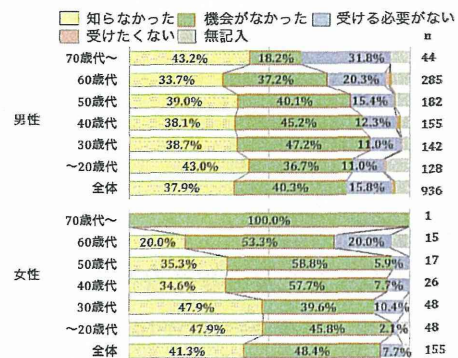


図 4. 性別年齢階級別肝炎検査未受検の理由 n=1,091

2. 肝炎ウイルス検査

a) 肝炎ウイルスキャリア率

HBV キャリア率 (HBs 抗原陽性率) は 1.13%(95% C.I. 0.58- 1.69%) (図6) であり、HBV キャリアを 16 人 (男性 15 人、女性 1 人) 認めた。また、HBc 抗体陽性率は 19.2% (95% C.I. 17.11- 21.22%)、HBs 抗体陽性率は 15.5%(95% C.I. 13.65- 17.43%) であった。年齢階級別に見ると、20 歳代では HBV キャリアを認めなかったが、70 歳代では HBV キャリア率は 3.57% であった。

一方、HCV キャリア率は 0.64% (95% C.I. 0.22-1.05%) であり、HCV キャリアを 9 人 (男性 9 人、女性 0 人) 認めた。(図7)。HCV キャリア率は 50 歳代から 60 歳代で 1% を超えたが、70 歳代では HCV キャリアを認めなかった。

b) 肝炎ウイルスキャリア

今回の調査では、肝炎ウイルス陽性と判定されたのは、HBV キャリア 16 人、HCV キャリア 9 人の計 25 人であった(表2)。

質問票によると、このうち 12 人 (内訳：HBV キャリア 7 人及び HCV キャリア 5 人) は今までに肝炎検査を受けたことがあり、その結果について調査前に知っていた(表3)。

すでに検査を受けていた HBV キャリアの 7 人のうち 2 人は検査結果を知っても受診しておらず、その理由として、「必要がないと思った」「受診機会がなかった」と回答した。また、すでに検査を受けていた HBV キャリア 7 人全員が公的治療費助成について知らなかった。

一方、すでに検査を受けていた HCV キャリア 5 人のうち 3 人は抗ウイルス療法と治療費助成を知っており、そのうち 1 人は助成を申請し治療を受けていた。

今回の調査で初めて「肝炎ウイルスキャリア」と判定された 13 人の、今までに肝炎

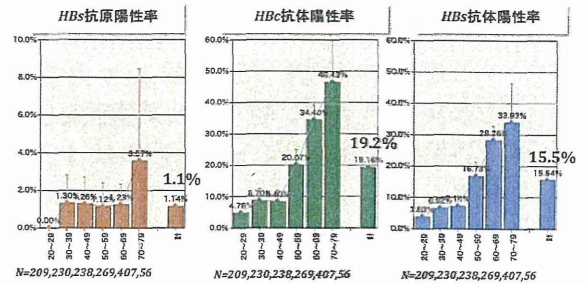


図6. 職域集団における年齢階級別HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体陽性率 n=1,409

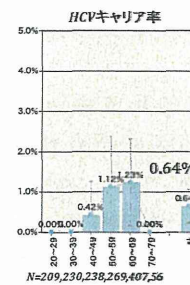


図7. 職域集団における年齢階級別HCVキャリア率 n=1,409

表2. 肝炎ウイルス陽性と判定された25名 n=25/1,409

| | HBV | HCV |
|-------------------|------------|------------|
| 肝炎ウイルス陽性(男:女) | 16 (15:1) | 9 (9:0) |
| 平均年齢 | 55.8±13.2 | 58.8±4.2 |
| 肝炎ウイルス陽性率 | 1.14% | 0.64% |
| 95% C.I. | 0.58-1.69% | 0.22-1.05% |
| 肝炎検査を今までに受けたことがある | 7 | 5 |
| 受けたことがない | 8 | 3 |
| 分からない | 1 | 1 |

表3. 今回調査までの肝炎検査判定後の受療状況 n=12

| | HBV | HCV |
|---------------|-----|-------|
| 肝炎検査を受けたことがある | 7 | 5 |
| 検査を受けた場所は | | |
| 医療機関 | 3 | 4 |
| 献血時検査 | 2 | 1 |
| 検診(ドック) | 2 | 0 |
| 検査の結果を | | |
| 知っている | 7 | 5 |
| 検査後医療機関への受診 | | |
| 受診していない | 2* | 0 |
| 治療中 | 2 | 2 |
| 治療した | 2 | 1 |
| 無記入 | 1 | 2 |
| 抗ウイルス療法について | | |
| 知っていた | 4 | 5 |
| 知らない | 3 | 0 |
| 治療した | 0 | 2(重複) |
| 公的治療費助成について | | |
| 知っていた | 0 | 5 |
| 知らない | 7 | 0 |
| 申請した | 0 | 1(重複) |

* 理由：必要がないと思った(1)
受診機会がなかった(1)

検査を受けていない理由は、「知らなかった」4人、「機会がなかった」5人、「必要がないと思っていた」1人、無記入3人であった。また、13人中、抗ウイルス療法と公的治療費助成について知っていたのは1人であった。

3. 紹介状による受診勧奨とフィードバック調査

肝炎ウイルスキャリアと判定された25人に個別に紹介状を送付し受診勧奨を行ったところ、2013年3月1日までに肝炎精密検査結果が医療機関から返送されたのは10人であり、受診率は40%であった(表4)。このうち9人はHBVキャリアであり、今後の方針は経過観察であった。

D. 結論および E 考察

- 1) 今回対象の職域集団における肝炎検査受検率は1,409人中169人、12.0%であり、2009年に行ったパイロット調査の受検率7.2%より高い値であるが、2009年に実施した広島県一般住民を対象とした聞き取り調査での肝炎ウイルス検査受検率26.6%に比して非常に低い値であった。
- 2) 「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えた1,091人の理由は、「知らなかった」「機会がなかった」がそれぞれ約4割を占めていた。また、「必要がないと考えていた」のは14.8%であり、肝炎ウイルス感染に関する知識の普及が必要であると考えられた。
- 3) 抗ウイルス療法と公的治療費助成制度について、どちらも8割以上が「知らな

表4. 肝炎ウイルス陽性と判定された25名(HBV16:HCV9)の肝炎精密検査結果(平成25年3月1日現在返送分10人)

| 肝炎の種類 | 年齢 | 診断名 | 今後の方針 | |
|-------|-----|-----|------------|-----------------|
| 1 | HBV | 55 | B型肝炎 | 6か月後経過観察 |
| 2 | HBV | 77 | B型無症候性キャリア | 6か月後経過観察 |
| 3 | HBV | 39 | B型肝炎 | 6か月後経過観察 |
| 4 | HBV | 68 | B型無症候性キャリア | 6か月後経過観察 |
| 5 | HBV | 64 | B型無症候性キャリア | 3か月後経過観察 |
| 6 | HBV | 69 | B型無症候性キャリア | 腎癌のため 泌尿器科転科 |
| 7 | HBV | 58 | B型無症候性キャリア | 職場検診で 経過観察 |
| 8 | HBV | 64 | B型無症候性キャリア | 4か月後経過観察 |
| 9 | HCV | 58 | C型肝炎治療中 | 治療継続 |
| 10 | HBV | 47 | B型無症候性キャリア | 12か月後経過観察 |

かった」と答え、職域集団での認知度が大変低いことが明らかとなった。

- 4) 今回の調査対象は平均年齢48.8±14.1歳、19歳から80歳で、高齢者の多い職域集団であったがHBVキャリア率は1.13%(95%I.C.: 0.58-1.69%)、HCVキャリア率は0.64%(95%CI: 0.22-1.05%)であった。
- 5) 今回の調査で肝炎ウイルス陽性であった25人(HBV16人、HCV9人)の内12人は肝炎ウイルス検査を受けたことがあり、自分がキャリアであることを知っていた。一方、今回初めて感染していることが判明した13人中12人は、治療情報や公的治療費助成についても知らなかった。
- 6) 肝炎ウイルス陽性と判明した25人に医療機関受診勧奨及び紹介状送付を行ったところ、10人(40%)が受診した。

【参考文献】

- 1) 田中純子ら：職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査および肝炎ウイルス検査-パイロット study-。「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」平成20年度研究協力者研究報告書 2009: 89-93.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文

1. 仁科惣治、栗原淳子、則安俊昭、糸島達也、山本和秀、田中純子、日野啓輔: 岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査. 肝臓, 54 (1): 84-86, 2013.
2. 片山恵子、松尾順子、秋田智之、田淵文子、酒井明人、田中純子: 肝炎ウイルス検査の受診状況等に関する聞き取り調査報告. 肝臓, 53(11): 707-720, 2012.
3. Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J, Hiroshima Hepatitis Study Group, Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9-18 years. Hepatology Research, 2012; 42(7): 637-647.
4. 田中純子. わが国におけるB型肝炎・C型肝炎ウイルスキャリアの現状. 化学療法の領域. 2012; 28: 18-27.
5. 田中純子. 肝癌の疫学と対策. 内科 特集 肝癌診療の最前線-知っておきたい診断・治療の最新情報-. 2012; 386-392.
6. 田中純子. B型肝炎に関する疫学調査の最新情報. 医学のあゆみ. 2012; 242(5): 373-380.
7. 田中純子. わが国におけるC型肝炎の疫学. 臨牀消化器内科 2012; 27(11): 1413-1422.
8. 田中純子, 片山恵子. 肝炎・肝癌の疫学. Annual 消化器 Review 2012; 88-93.

2. 学会発表

1. Do H S, Matsuo J, Akita T, Katayama K, Nguyen V N, Tanaka J: The sero-epidemiological study on the prevalence of hepatitis B and C virus infections among general population in Binh Thuan, Vietnam. 第23回日本疫学会学術総会, 大阪, 2012.
2. 片山恵子、松尾順子、藤井 紀子、原川 貴之、田中純子: 職域集団における肝炎ウイルス感染状況 パイロット調査による肝炎ウイルス検査結果. 第56回中国四国合同産業衛生学会, 岡山, 2012.
3. 山田裕子、大久真幸、Lim Olline, Hok Sirany、松尾順子、郷裕子、藤本真弓、秋田智之、Do Huy Son、後藤昇、片山恵子、Svay Somana、田中純子: カンボジア王国における肝炎ウイルス感染状況の把握のための血清疫学的調査-成人に対する調査結果-. 第10回 日本予防医学会 学術総会, 広島, 2012.
4. 藤本真弓、大久真幸、Lim Olline, Hok Sirany、松尾順子、郷裕子、山田裕子、秋田智之、Do Huy Son、後藤昇、片山恵子、Svay Somana、田中純子: カンボジア王国における肝炎ウイルス感染状況把握のための血清疫学調査研究-ササースダム小学校 3年生に対する調査結果-. 第10回 日本予防医学会 学術総会, 広島, 2012.
5. 松尾順子、片山恵子、中島歩、田中純子、広島透析患者肝炎 study group: 透析患者における肝炎ウイルス感染状況の推移と予後についての解析の試み. 第48回日本肝臓学会総会, 金沢, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

田中 純子

研究協力者 秋田 智之、大久 真幸

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

研究要旨

本研究では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。

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。それぞれの要因（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した。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癌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癌死亡のリスクが減少した。

次に、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癌死亡率と肝癌実死亡率の分布は、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。男女とも加齢とともに肝癌死亡のリスクは増加し、近年では、肝癌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癌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癌死亡と有意に関連していた。

一方、1990 年までの肝癌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 年時点の推定肝癌死亡率を算出し、2010 年時点の実肝癌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、肝癌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癌死亡が抑制されたことを示し、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・行政効果を初めて明らかにした、と考えられる。女性については、肝硬変死亡を含んだ肝疾患関連死亡を対象とした解析の必要性が示唆された。

A. 研究目的

わが国の 10 万人当たりの肝臓死亡率は 1975 年以降急増したことが明らかとなっている。男性では 2000 年頃にピークを認め、その後若干の減少傾向が認められる。女性の肝臓死亡では 2010 年現在に至ってもまだ増加傾向にある。

また、これまで疫学班で報告している肝臓死亡の病因別割合では、2005 年時点で C 型肝炎ウイルス感染による肝臓が 7 割、B 型肝炎ウイルス感染による肝臓が 2 割弱を示している。

本研究では肝臓死亡の要因を分析することを目的とした。すなわち、疫学班で構築された出生年別キャリア率と肝臓死亡率との関連性等について数理疫学的手法により明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 年齢・時代・コホート (APC) モデルによる要因分析

5 年刻み 15 時点 (1940, 1945, ..., 2010 年) における性・13 年齢階級 (20~24, 25~29, 30~34, ..., 80~84 歳) 別肝臓 (肝および肝内胆管の悪性新生物) による死亡者数を対象死因とした (人口動態統計)。

解析には以下の年齢・時代・コホート (Age-Period-Cohort; APC) モデルにより、肝臓死亡率を年齢要因 (加齢によるリスク)、時代要因 (その時代の構成員全員が受けたリスク)、出生コホート要因 (同一年に出生した集団全員が共通して受けたリスク) に分解した：

$$\log(\text{Mortality}_{ij}) = \mu + \text{Age}_i + \text{Period}_j + \text{Cohort}_k$$

(μ 、 Age_i 、 Period_j 、 Cohort_k 、 Mortality_{ij} 、：切片、第 i 年齢階級の年齢要因、第 j 時代階級の時代要因、第 k 出生年階級の出生コホート要因、第 i 年齢

階級・第 j 時代階級における死亡率を表す)。

また、妥当性を検討するために、推定された各効果を元に APC モデルに基づいて死亡率を再現し、実死亡率と比較した (決定係数 R^2_{COR} ; Cameron A.C. 1996)。

2. 年齢・時代・コホートモデル (APC) モデルによる予測の試み

解析対象を 5 年刻み 11 時点 (1940, 1945, ..., 1990 年) とした性・13 年齢階級別肝臓死亡率を用いて、年齢・時代・出生コホート効果を推定した。さらに、推定された効果から 2010 年における性・年齢階級別肝臓死亡率を算出し、実死亡率と比較を行った。

効果が推定できない部分について、すなわち 1990 年以降の時代効果は一定、1970 年出生以降の出生コホート効果は一定と仮定した。

3. 年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率 (APCa) モデルによる要因分析

5 年刻み 12 時点 (1955, 1960, ..., 2010 年) における性・12 年齢階級 (20~24, 25~29, ..., 75~79 歳) 別肝臓死亡者数および 1995~2000 年における初回献血者の出生年別 HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を解析に用いた。

$$\log(\text{Mortality}_{ij}) = \mu + \text{Age}_i + \text{Period}_j + \beta \times \text{HBsAg}_k + \gamma \times \text{HCVAb}_k$$

(μ 、 Age_i 、 Period_j 、 HBsAg_k 、 HCVAb_k 、 Mortality_{ij} 、：切片、第 i 年齢階級の年齢要因、第 j 時代階級の時代要因、第 k 出生年階級の HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率、第 i 年齢階級・第 j 時代階級における死亡率を表す)。

また、妥当性を検討するために、推定された各効果から年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデルに基づいて死亡

率を再現し、実死亡率と比較した（決定係数 R^2_{COR} ; Cameron A.C. 1996）。

C. 研究結果

1. 年齢・時代・コホート (APC) モデルによる要因分析

男女別実肝癌死亡率および APC モデルにより再現した推定肝癌死亡率を図 2 に示す。

推定肝癌死亡率の再現性は高く、決定係数 R^2_{COR} は男女とも 0.99 以上であった。

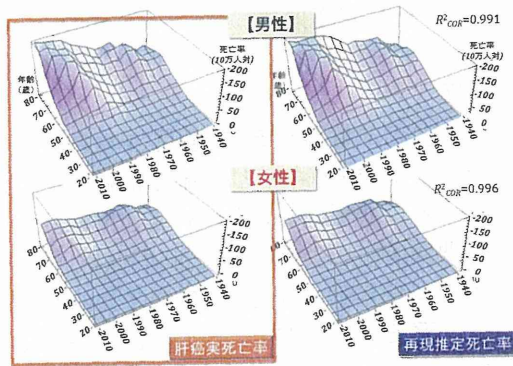


図 2. 実肝癌死亡率と推定肝癌死亡率 (APC モデル)

APC モデルにより推定した年齢・時代・コホート効果について図 3 に示す。男女とも年齢要因は加齢とともに肝癌死亡のリスクが増加した。時代要因はあまり変化していないが、近年、男性は肝癌死亡のリスクが減少傾向を示し、女性はほぼ横ばいだった。出生コホート要因では、男性は 1931~35 年出生に肝癌死亡リスクのピークがあり、以降ほぼ単調減少した。女性では 1935 年以前出生群でじは、肝癌死亡リスクが高い水準にあった後減少し、1956 年以降ほぼ横ばいで推移した。

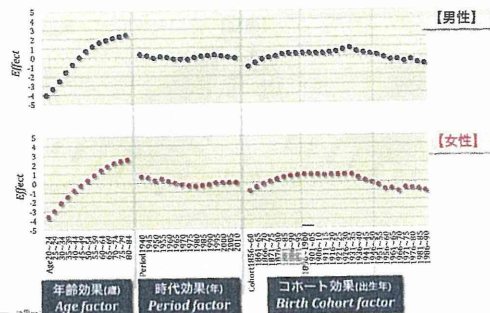


図 3. APC モデルにより推定された年齢・時代・出生コホート効果

2. 年齢・時代・コホートモデル (APC) モデルによる予測の試み

1940~1990 年の肝癌死亡数のデータを元に 2010 年の年齢階級別肝癌死亡率を予測し図 4 に示す。

男性の推定肝癌死亡率は実死亡率よりも高く推定されたが、女性は推定死亡率と実死亡率にあまり差はなかった。

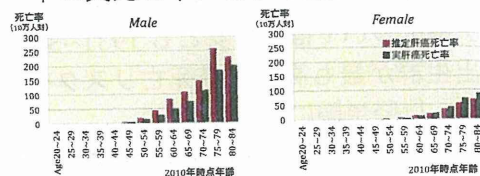


図 4. 2010 年における推定肝癌死亡率と実肝癌死亡率 (APC モデル)

3. 年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデル (APCa モデル) による要因分析

年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデルにより再現した推定肝癌死亡率と男女別実肝癌死亡率を図 5 に示す。APC モデルと同様に推定肝癌死亡率の再現性は高く、決定係数 R^2_{COR} は男女とも 0.99 以上であった。

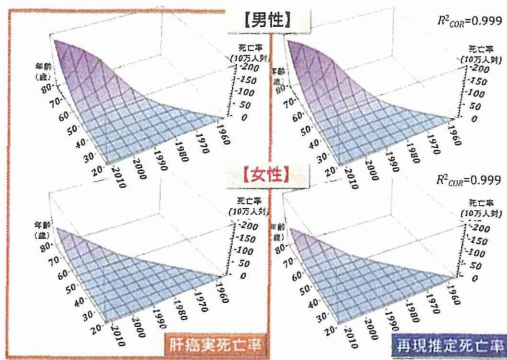


図 5.実肝癌死亡率と推定肝癌死亡率（年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデル：APCa モデル）

APCa モデルにより推定した年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率効果について図 6 に示す。

男女とも肝癌死亡リスクは加齢とともに増加した。男性は 1985 年を、女性は 1965 年を境に肝癌死亡リスクは増加から減少に転じた。肝炎ウイルスキャリア率については、男女とも 1931~35 年出生群が最も高い肝癌死亡リスクを示し、以降単調に減少した。

キャリア率要因の HBV と HCV の内訳をみると、男性では肝癌死亡リスクに対する男性における HBV(HBs 抗原陽性率)の寄与が比較的大きいと推定された。

また、男性は HBV (HBs 抗原陽性率)、HCV (抗体陽性率) とともに肝癌死亡と有意な関連性が認められたのに対し、女性では HCV (抗体陽性率) のみが有意であった。

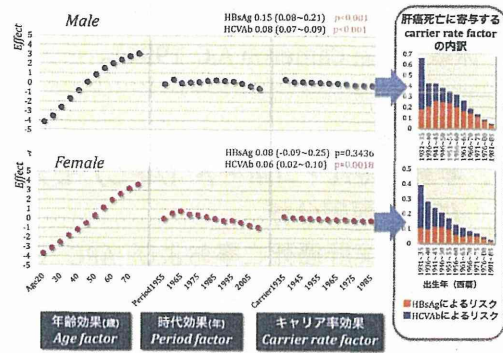


図 6.年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデルにより推定した年齢・時代・キャリア率効果

D.考察

本研究では疫学班で蓄積された出生年別 HBV, HCV キャリア率と肝癌死亡者数（人口動態統計）を用いて、肝癌死亡の要因解析の疫学数理モデル（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）を構築した。

APC 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^2_{COR} は 0.99 以上であった。

次に、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。

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・行政効果のある程度あきらかにしたと推察される。

また、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 1955~2010 年の死亡に関しても年齢、時代、肝炎ウイルスキャリア率の各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。

女性については、肝発がん年齢や肝発がん率など肝病態の進展が男性とは異なることから、肝硬変死亡を含んだ肝疾患関連死亡を対象とした解析が今後必要であると考えられた。

E. 結論

肝癌死亡率に関して 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による再現性は高いといえる。

また、男性における 1990 年までのデータから再現した 2010 年の推定肝癌死亡率と実死亡率の差分は、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癌死亡が抑制されたことを示し、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・行政効果を初めて明らかにした。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 田中純子、秋田智之、佐藤友紀、松尾順子、片山恵子. 肝がん死亡推移予測のための数理疫学モデルの構築ー出生年別キャリア率と肝がん死亡との関連性についてー. 第 22 回日本疫学会学術総会、東京、2012
- 2) Akita T, Ohisa M, Tanaka J. Etiological-based mathematical model for hepatocellular carcinoma mortality. XXVIth International Biometric Conference (2012 IBC) (兵庫) 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
平成 24 年度 研究報告書

診療報酬記録からみた肝疾患関連患者数の推計の試み

田中 純子

研究協力者 大久 真幸、松尾 順子

（広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学）

研究要旨

本研究では、診療報酬記録からウイルス性肝疾患関連の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。

1. 3 年間に大きな変動は見られず、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。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。
2. また、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。その結果、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。E 型肝炎ウイルス、A 型肝炎ウイルスを除く急性肝炎は 0.2-0.4 万人（0.0-1.6 万人）と推計された。
3. 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。
4. 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。

A. 研究目的

わが国では通院・入院している患者数の把握を目的として3年に一度行われる患者調査を元にした推計値を得ることが出来る。しかし、患者調査の対象が、診療間隔が1ヶ月未満である疾患に限られているため、診療間隔が3-6か月あるいは1年ごとの経過観察となっている肝疾患関連患者数の推計値については、少なく見積もられると考えられる。そこで、本研究では大規模事業所の加盟する健保組合における診療報酬記録を元に算出した期間有病率元に肝疾患関連患者数の推計を試みた。

B 研究方法

1. 解析対象

20の健康保険組合に属する本人および家族の全診療報酬記録(レセプト)データを解析対象とした。

対象数は2008年582,922人(対象年齢:0-99歳)、2009年757,860人(対象年齢:0-74歳)、2010年787,075人(対象年齢:0-74歳)であった。なお、健康保険組合は全国に約1,500あり、その全加入者数は3,000万人である。

解析対象年齢の分布を2010年日本人人口と比較して、図1に示す。本対象者は74歳が上限であることまた、65歳以上の対象者は極めて少ないことから、解析対象を64歳以下の年齢層とした。

なお、このレセプトデータは個人を特定する事無く同一患者を識別できる暗号技術が用いられている。また、複数の医療機関や診療科への受診の重複を把握でき、患者ごとの情報を時系列で評価する事ができる。

2) 解析方法

全レセプトから抽出対象とした肝疾患関連疾病のICD10小分類コードと対象実患者数を図2に示す。

ICD10分類はウイルス肝炎(ICD10: B15-B19)、肝及び肝内胆管の悪性新生物(ICD10: C22)、アルコール性肝炎(ICD10: K70)、中毒性肝疾患(ICD10: K71)、肝不全(ICD10: K72)、慢性肝炎(ICD10: K73)、肝線維症及び肝硬変(ICD10: K74)、その他の炎症性肝疾患(ICD10: K75)、その他の肝疾患(ICD10: K76)、他に分類される疾患における肝障害(ICD10: K77)、ウイルス肝炎のキャリア(ICD10: Z22)である。

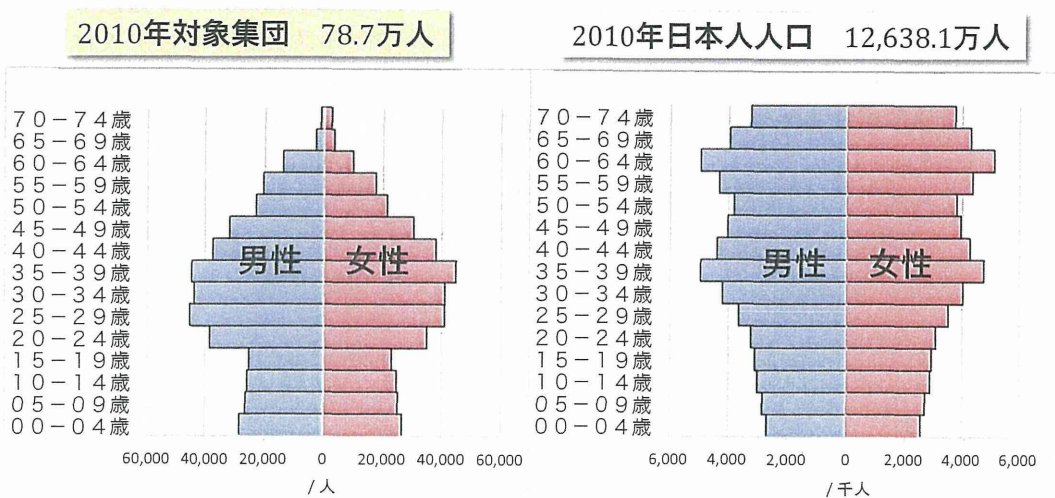


図1 対象集団と日本人人口 (2010年)

【抽出対象 ICD10小分類】

| | | | |
|-----------|---------------|-----------|-------------|
| [B15-B19] | ウイルス肝炎 | [K73] | 慢性肝炎 |
| [C22] | 肝及び肝内胆管の悪性新生物 | [K74] | 肝線維症及び肝硬変 |
| [K70] | アルコール性肝炎 | [K75-K77] | その他の肝疾患 |
| [K71] | 中毒性肝疾患 | [Z22.5] | ウイルス肝炎のキャリア |
| [K72] | 肝不全 | | |

| 調査年 | 母集団 | 抽出後レセプト数 | 抽出後患者数 |
|-------|--------|----------|----------|
| 2008年 | 57.6万人 | 42,787 件 | 11,244 人 |
| 2009年 | 74.8万人 | 65,557 件 | 16,738 人 |
| 2010年 | 77.7万人 | 67,282 件 | 17,415 人 |

図 2 抽出対象とした ICD10 小分類コードと 64 歳以下の母集団数、レセプト数、対象実患者数

同一患者のレセプトデータを結合し、診療年月順に並べ、それぞれの年における各患者の様々な標準病名から本研究の規則に従って再分類コード化を行った。

再分類コード名はウイルス肝炎のキャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、急性肝炎、脂肪肝、集計対象疾患から除外、とした。

また、A 型、B 型、C 型、E 型、B 型 C 型重複、不明（病因ウイルス不明、ウイルス感染不明）の分類を別途作成し、再集計可能とした。

再分類コード化の際に用いた規則には、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、個別に評価を行った。

経時変化については、全期間を考慮した上で 1 年ごとに疾病数をカウントできるように、再分類コード化を行った。

なお、集計対象から除外したものは転移性、胆汁性肝硬変、薬剤性肝炎・肝障害、アルコール性肝炎・肝障害、自己

免疫性肝炎・肝硬変、肝細胞癌以外の肝癌である。

再分類コード化した肝疾患関連疾病ごとの患者数を、1 年ごと性別年齢 10 歳階級別に再集計し、期間有病率（95% 信頼区間）を算出した。期間有病率を元に日本の 64 歳以下の年齢集団における推計患者数を算出した。

C 結果

肝疾患関連疾病別に推計した 2008 年、2009 年、2010 年それぞれの患者数を表 1 にまとめて示す。

推計した患者数は各年で大きな相違は見られていない。

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の推計患者数は、無症候性キャリア 27,966 人（95%CI: 12,946- 43,103 人）、慢性肝炎 1,046,460 人（95%CI: 958,453-1,134,468 人）、肝硬変 52,659 人（95%CI: 33,138-72,413 人）、肝癌 48,762 人（95%CI: 31,764- 67,355 人）であった。合計すると、

1,175,847 人 (95%CI: 1,036,301-1,317,339 人) となった。

また、急性肝炎 (A 型肝炎ウイルス、E 型肝炎ウイルスを除く) 9,197 人 (95%CI: 1,392-18,667 人)、脂肪肝 102,813 人 (95%CI: 76,345-129,974 人) となった。

このうち、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場合の推計患者数を表 2 に示す。

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の推計患者数は、無症候性キャリア 27,844 人 (95%CI: 12,946-43,192 人)、慢性肝炎 475,540 人 (95%CI: 416,287-534,793 人)、肝硬変 23,520 人 (95%CI: 11,558-37,582 人)、肝癌 36,784 人 (95%CI: 22,719-53,047 人) であった。合計すると、563,688 人 (95%CI: 463,510 -668,614 人) となった。また、急性肝炎 3,446 人 (95%CI: 16-10,658 人) であった。

B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルス由来を含む、病因ウイルス別の推計患者数を図 3 に再掲する。

病因ウイルス別の推計患者数は各年で大きな相違は見られなかった。

病因ウイルス別患者数の内訳は病態ごとに異なっており、2010 年時点では、無症候性キャリアは B 型が 92.8%

(25,950/27,966) と最も多く、慢性肝炎では不明 (病因ウイルス不明・ウイルス感染不明) が 54.6% (570,921/1,046,460) と最も多かった。

D 結論と考察

20 の健保組合における本人および家族を含む 60-79 万人の全診療報酬記録を元に、2008 年、2009 年、2010 年それぞれの年における 64 歳以下の肝疾患関連患者数の推計を行った。

レセプトデータを元に算出した推計値であるが、個人 ID を用いて時系列に検討することにより、疑診例・重複症例・検査目的の診断名記載症例を可能な限り除去した。

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。また、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。

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。

E 研究発表

該当なし

F 健康危険情報

該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況

該当無し

表 1 64 歳以下の疾患別の推計患者数

| 年 | キャリア | 慢性肝炎 | 肝硬変 | 肝癌 | 合計 | 急性肝炎* | 脂肪肝 |
|------|--|---|--|--|--|--|--|
| 2008 | 31,092 <small>(11,542~50,914)</small> | 997,422 <small>(890,019~1,104,865)</small> | 57,538 <small>(32,137~83,372)</small> | 37,773 <small>(19,692~59,197)</small> | 1,123,846 <small>(953,390~1,298,349)</small> | 8,679 <small>(1,721~20,769)</small> | 89,180 <small>(58,694~120,454)</small> |
| 2009 | 31,653 <small>(15,244~48,158)</small> | 1,117,944 <small>(1,024,775~1,211,113)</small> | 60,815 <small>(39,327~82,600)</small> | 51,610 <small>(34,066~71,334)</small> | 1,262,022 <small>(1,113,412~1,413,206)</small> | 7,444 <small>(1,302~15,574)</small> | 108,571 <small>(81,021~137,077)</small> |
| 2010 | 27,966 <small>(12,946~43,103)</small> | 1,046,460 <small>(958,453~1,134,468)</small> | 52,659 <small>(33,138~72,413)</small> | 48,762 <small>(31,764~67,355)</small> | 1,175,847 <small>(1,036,301~1,317,339)</small> | 9,197 <small>(1,392~18,667)</small> | 102,813 <small>(76,345~129,974)</small> |

*HAV,HEVを除く

表 2 64 歳以下の HBV、HCV 由来に限定した場合の推計患者数

| 年 | キャリア | 慢性肝炎 | 肝硬変 | 肝癌 | 合計 | 急性肝炎* | 脂肪肝 |
|------|--|---|--|--|--|--------------------------------------|-----|
| 2008 | 30,920 <small>(11,542~51,040)</small> | 489,108 <small>(413,637~564,578)</small> | 27,067 <small>(11,013~46,680)</small> | 28,836 <small>(14,168~47,524)</small> | 575,931 <small>(450,360~709,822)</small> | 4,223 <small>(404~15,867)</small> | 0 |
| 2009 | 31,527 <small>(15,244~47,931)</small> | 519,920 <small>(455,977~583,863)</small> | 29,181 <small>(15,579~45,219)</small> | 36,793 <small>(22,827~53,895)</small> | 617,421 <small>(509,627~730,908)</small> | 2,055 <small>(178~10,403)</small> | 0 |
| 2010 | 27,844 <small>(12,946~43,192)</small> | 475,540 <small>(416,287~534,793)</small> | 23,520 <small>(11,558~37,582)</small> | 36,784 <small>(22,719~53,047)</small> | 563,688 <small>(463,510~668,614)</small> | 3,446 <small>(16~10,658)</small> | 0 |

*HAV,HEVを除く

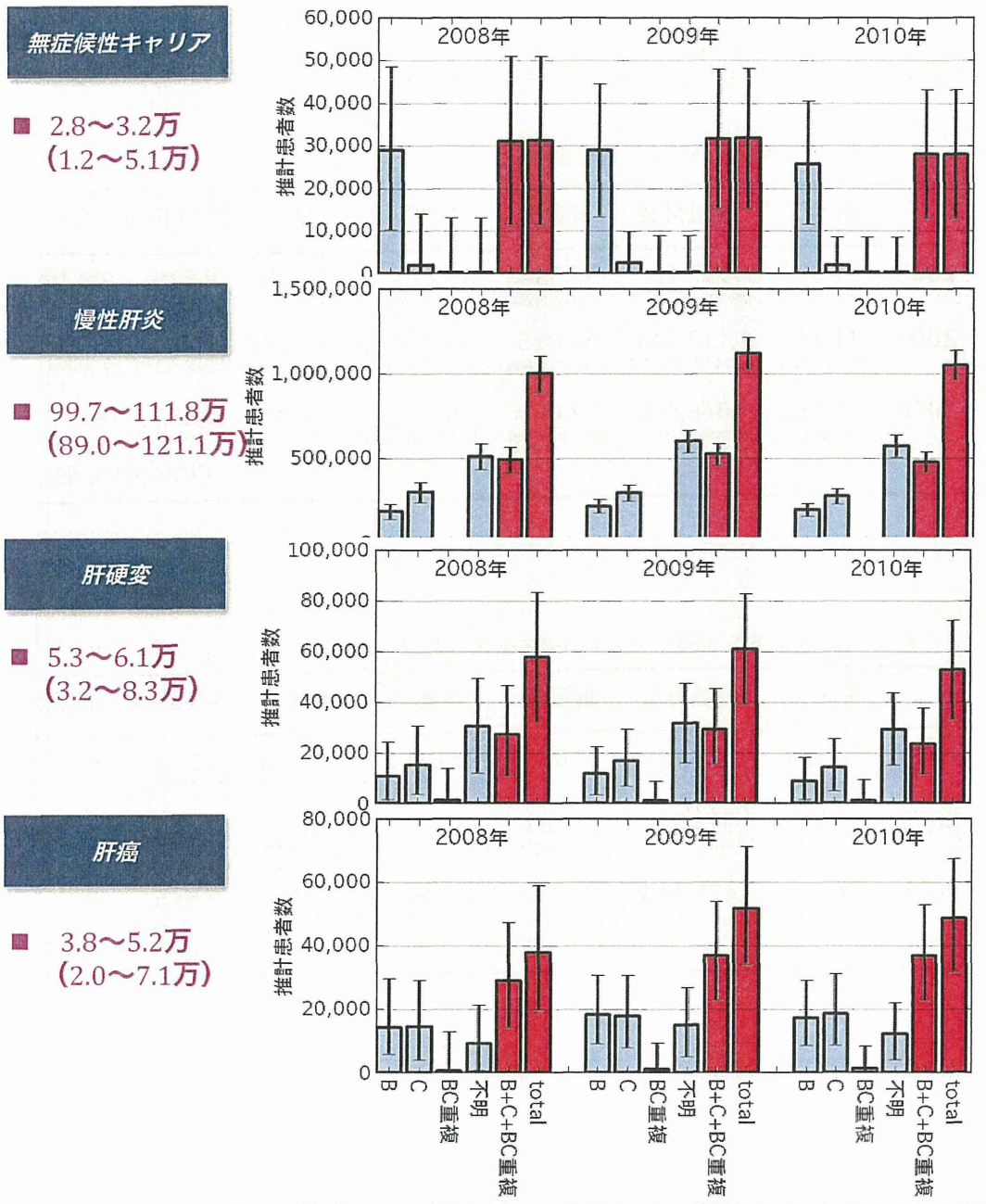


図3 64歳以下の病因ウイルス別の推計患者数
 不明とは「病因ウイルス不明」を意味するが、慢性肝炎、肝硬変、肝癌の場合は「病因ウイルス不明」だけでなく「ウイルス感染不明」も含まれている。また、赤色の棒グラフは再掲を示している。

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
平成 24 年度 研究報告書

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】

10000～15000 検体を対象とした前向き検証

小山 富子、田中 純子

岩手県予防医学協会
広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

【はじめに、これまでの経緯】

2002 年度に老人保健法による節目・節目外検査（C 型肝炎ウイルス検査）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、当初の手順に 2003 年度から「HCV 抗原検査」を追加変更し実施され、以後、効率良く HCV キャリアを検出することが可能となり現在に至っている。

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きた。

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・ダイナバックー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。

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、平成 23 年度までの約 10 年間にわたり、HCV 検査手順の妥当性の検討は、疫学班を中心に継続して行われてきた。これらをまとめると、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