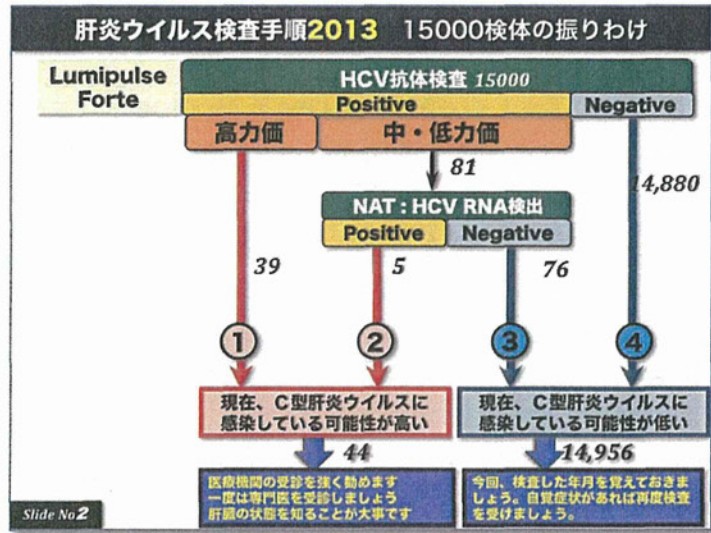


図2. 新たなC型肝炎ウイルス検査手順の振り分け判定図
(測定レンジの広い測定系 Lumipulse Forte を用いた場合)



今回の検討した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3試薬について新たなC型肝炎ウイルス検査手順により振り分け判定図を順に示す。

Lumipulse Presto を用いた場合の新たなC型肝炎ウイルス検査手順による振り分け判定図を図3に示す。現行の2つの推奨測定系と同様、最終的に「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」(判定理由①②)と判定されたのは44例であり、そのうち42例(95.5%)にHCV RNAが検出された。Lumipulse Presto によるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,908例に対してすべてをNAT検査はしていないが、216例ではHCV RNAが検出されなかったことが確認されている。

また、Lumipulse Presto によるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,908例中、5試薬すべてで陰性であったのは14,546例、4試薬が陰性であったのは302例、3試薬が陰性であったのは35例であった。

BLEIA を用いた場合の新たなC型肝炎ウイルス検査手順による振り分け判定図を図4に示す。現行の2つの推奨測定系と同様、最終的に「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」(判定理由①②)と判定されたのは44例であり、そのうち42例(95.5%)にHCV RNAが検出された。BLEIA によるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,729例に対してすべてをNAT検査はしていないが、202例ではHCV RNAが検出されなかったことが確認されている。

また、BLEIA によるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,729例中、5

試薬すべてで陰性であったのは 14,546 例、4 試薬が陰性であったのは 191 例、3 試薬が陰性であったのは 28 例であった。

図 3. 新たなC型肝炎ウイルス検査手順の振り分け判定図
(測定レンジの広い測定系 Lumipulse Presto を用いた場合)

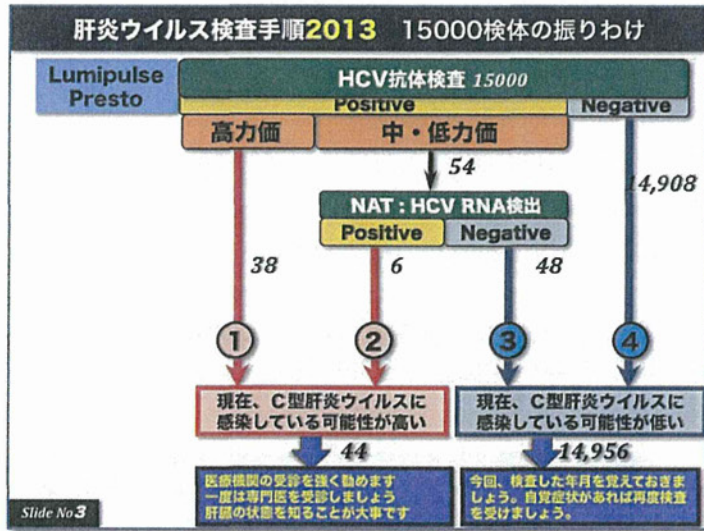
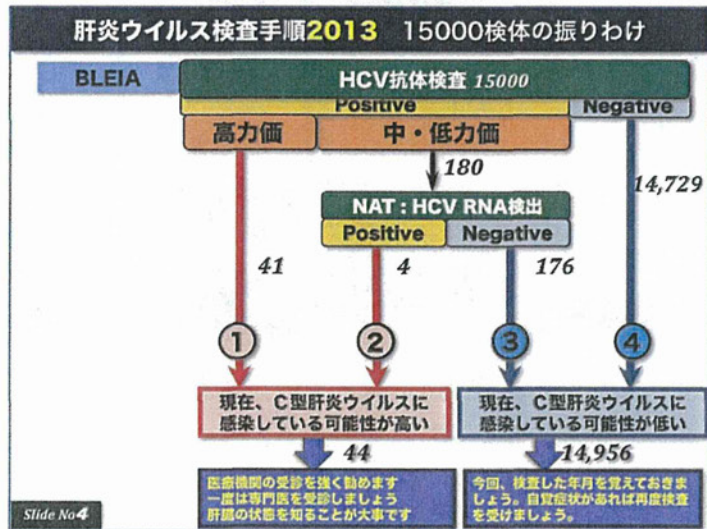


図 4. 新たなC型肝炎ウイルス検査手順の振り分け判定図
(測定レンジの広い測定系 BLEIA を用いた場合)



次に、新たなC型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニングに『HCV抗体の検出』を行った場合を図5に示す。

『HCV抗体の検出』試薬である ARCHITECT を一次スクリーニングとして用い

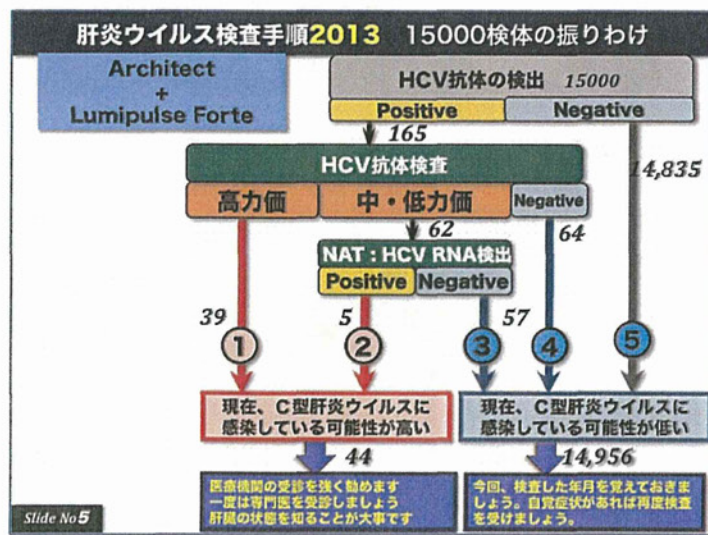
た場合、陽性と分類されたのは 165 例であった。この陽性 165 例に対して、測定レンジが広くかつ高力価・中力価・低力価に適切に群別可能な『HCV 抗体検査』を行うが、たとえば Lumipulse Forte を用いた場合の振り分け判定図を図 5 に示した。

最終的に、「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」(判定理由①②)と判定されたのは 44 例であり、そのうち 42 例 (95.5%) に HCV RNA が検出された。

ARCHITECT による『HCV 抗体の検出』により陰性と分類された 14,835 例に対してすべての検体について NAT 検査は行ってはいないが、174 例に HCV RNA が検出されなかったことが確認されている。

また、ARCHITECT による『HCV 抗体の検出』により陰性と分類された 14,835 例中、5 試薬すべてが陰性であったのは 14,546 例、4 試薬が陰性であったのは 275 例、3 試薬が陰性であったのは 12 例であった。

図 5. 新たな C 型肝炎ウイルス検査手順の振り分け判定図
(『HCV 抗体の検出』 ARCHITECT+ Lumipulse Forte を用いた場合)



なお、Lumipulse Forte の代わりに、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 抗体検査』 Lumipulse Presto、BLEIA を用いた場合も同等の結果が得られている。

15000 検体を対象とした検討により、新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順に従って検出および測定をすることにより、現行 2 試薬および今回推奨した 3 試薬のいずれを用いて判定した場合でも、「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」(判定理由①②)と判定したのは 44 例であり、このうち 42 例 (95.5%) に HCV RNA が検出された。

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

田中 純子

研究協力者 大久真幸、秋田智之、坂宗 和明、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

肝炎ウイルス持続感染者の病態推移を明らかにする事は、治療介入の必要性や治療効果を評価する際には重要である。

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の長期臨床経過を元に、治療介入の有無別に推定した肝病態推移確率（肝病態推移率）を算出した。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）。

1. 【献血者群 HCV】を対象とした治療介入のない場合の解析によると、20 歳無症候性キャリアからの病態推移は、治療介入のない場合、（40 年後の）60 歳時点には、男性では、無症候性キャリアのままであるのは 0.7%、慢性肝炎 88.0%、肝硬変 1.7%、肝癌すなわち累積肝発癌率は 9.6%と推定された。また、女性では無症候性キャリアのままであるのは 7.7%、慢性肝炎 82.8%、肝硬変 7.1%、累積肝発癌率は 2.3%と、男性よりも肝病態の進展が軽度であった。
2. 【検診受診群 HCV】を対象とした治療介入のない場合の解析によると、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。
3. 【献血者群 HCV】を対象とした治療介入の有無別の解析によると、40 歳慢性肝炎からの病態推移は、70 歳男性では、慢性肝炎 74.0%（IFN 治療介入がある場合：8.4%）、肝硬変 0.1%（同：0.2%）、肝癌 22.8%（同：9.3%）、無症候性キャリアあるいはウイルス自然消失 3.2%（同：無症候性キャリアあるいは CR 82.1%）となり、女性では、慢性肝炎 69.1%（同：8.7%）、肝硬変 12.4%（同：1.5%）、肝癌 15.7%（同：7.7%）、無症候性キャリアあるいはウイルス自然消失 2.8%（同：無症候性キャリアあるいは

CR 82.2%) となった。治療介入群では、累積肝発癌率が男女とも低く、約 82% が CR (治癒) と推定された。

4. 【病院受診 HBV】を対象とした治療介入のない場合の解析によると、40 歳 B 型慢性肝炎からの累積肝発癌率は、50 歳男性では 3.0% であるが、60 歳男性では 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% となった (男性 5.9%)。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 歳男性では 4.4%、60 歳男性では 20.6% と、HBV 全体と比べやや高い値を示した。女性は肝癌への推移はなかった。
5. 【住民検診 HBV】を対象とした治療介入のない場合の解析によると、20 歳無症候性キャリアからの 40 年後の病態推移は、男性では無症候性キャリアのままであるのは 55.7%、累積肝発癌率 3.9%、また 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% とやはり男性よりも肝発がん率が低いと推定された。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。
6. 【住民検診 HBV】対象集団のうち、最終的に HBe 抗原がセロコンバージョンを起こした人は解析対象 938 人中 741 人 (79.0%) であった。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ると、20 歳無症候性キャリアからの病態推移は、60 歳男性では無症候性キャリアのままであるのは 57.0%、累積肝発癌率は 0.6%、また HBs 抗原消失率 39.8% と推定された。同、60 歳女性では、無症候性キャリアのままであるのは 73.4%、肝癌 0.1%、HBs 抗原消失率は 25.6% となった。一方、40 歳慢性肝炎からの病態推移は 70 歳男性では、累積肝発癌率 16.2%、無症候性キャリア 42.2%、HBs 抗原消失率は 32.6% と推定された。同、70 歳女性では、累積肝発癌率 8.8%、無症候性キャリア 47.6%、HBs 抗原消失率は 29.7% と推定され、HBV 持続感染者の病態推移は様々であることが明らかとなった。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。

A 研究目的

肝炎ウイルス持続感染者に対して、治療介入の必要性や治療の効果に関する資料を得るため、肝炎ウイルス（B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV））の持続感染に起因する病態推移の検討を行い、累積肝発癌率を推定した。

肝病態間の年推移率及び累積肝発癌率を数理疫学的手法により推定し、治療介入のない（抗ウイルス療法を行わない）モデルと治療介入モデルを比較した。

B 研究方法

肝病態の年病態変化は Markov 過程に従うと仮定した。

Markov モデルの肝病態への適用として 5 つの病態（無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、キャリアからの離脱）を設定し、肝癌を最終病態とした。病態の 1 年ごとの情報を性別、10 歳年齢階級別に集計して、各病態間の年推移確率を算出した。

1 年間における病態推移情報の年推移情報を解析対象とした。

983 人の初診時の臨床診断の内訳は男性（無症候性キャリア：61 人（15%）、慢性肝炎：318 人（81%）、肝硬変：15 人（4%））、女性（無症候性キャリア：189 人（32%）、慢性肝炎：372 人（63%）、肝硬変：28 人（5%））である（図 2）。

解析対象 983 人の観察開始時の平均年齢及び平均観察期間を図 3 に示す。

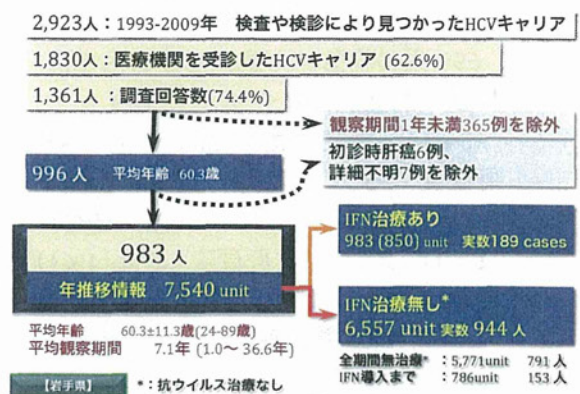


図 1 【検診受診群 HCV】 解析対象

1. 解析対象

1) 検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア（岩手県）【検診受診群 HCV】

1993-2009 年に岩手県予防医学協会の検診やドックを契機に見つかった HCV キャリア 2,923 人を対象とした（図 1）。

このうち医療機関を受診したものは 1,830 人（62.6%）、岩手医科大学及び岩手県予防医学協会が毎年行っている調査による回答が得られているのは 1,361 人（74.4%）であった。

1,361 人のうち、観察期間が 1 年未満である 365 人、初診時の診断が肝癌 6 人及び病態推移情報が不明 7 人を除外し、最終的に 983 人 7,540unit（1unit：

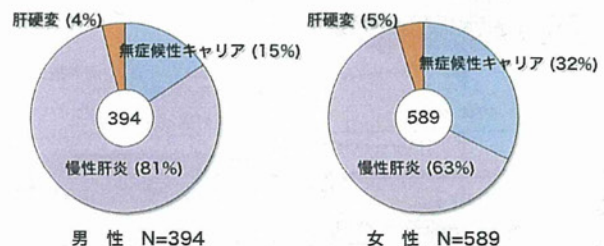


図 2 【検診受診群 HCV】 初診時の臨床診断

	例数	観察開始時の年齢 (歳)	観察期間 (year) (min~max)	IFN治療開始までの期間 (year)
全 体	983	60.3	7.1 (1.0~36.6)	
男 性	394	58.1	7.5 (1.0~36.6)	
女 性	589	61.7	6.9 (1.0~27.9)	
IFN治療受療	189	51.2	8.4 (1.1~27.9)	3.6 (0~17.4)
IFN治療なし	794	62.4	6.8 (1.0~36.6)	-
男 性				
IFN治療受療	96	48.3	8.8 (1.0~18.8)	3.3 (0~13.5)
IFN治療なし	298	61.3	7.1 (1.0~36.6)	-
女 性				
IFN治療受療	93	54.1	8.1 (1.1~27.9)	4.0 (0~17.4)
未治療	496	63.1	6.6 (1.0~24.9)	-

図 3 【検診受診群 HCV】 観察開始時の年齢及び観察期間

2) 献血を契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア(広島県)【献血者群 HCV】

1991-2001年に広島県で献血を契機に見いだされたHCVキャリア3,377人のうち医療機関を受診したのは1,097人(32.5%)、調査回答が得られたのは1,018人(92.8%)であった。

観察期間が1年未満317人と初診時に急性肝炎あるいは肝癌であった2人を除外し、最終的に699人7,471unitを解析対象とした(図4)。

699人の初診時の臨床診断の内訳は男性(無症候性キャリア:109人(34%)、慢性肝炎:209人(65%)、肝硬変:3人(1%))、女性(無症候性キャリア:201人(53%)、慢性肝炎:175人(46%)、肝硬変:2人(1%))である(図5)。解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間を図6に示す。

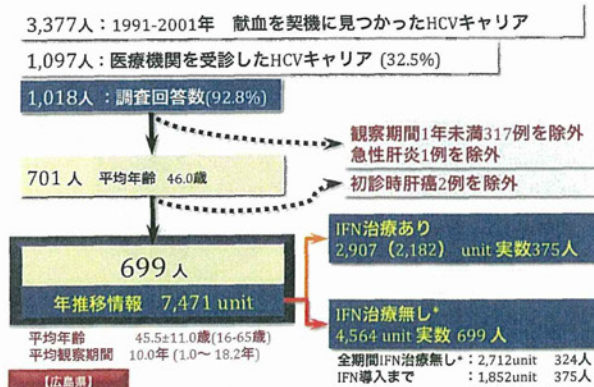


図4 【献血者群 HCV】 解析対象

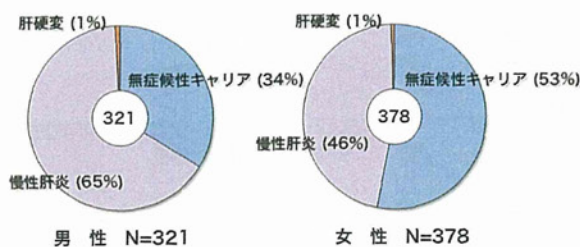


図5 【献血者群 HCV】 初診時の臨床診断

	例数	観察開始時の年齢(歳)	観察期間(year)(min~max)	IFN治療開始までの期間(year)
全体	699	45.5	10.0(1.0~18.2)	-
男性	321	43.6	9.4(1.0~18.1)	-
女性	378	47.1	10.4(1.0~18.2)	-
IFN治療受療	375	44.8	11.7(1.1~18.2)	4.3(0~17.3)
IFN治療なし	324	46.3	8.0(1.0~17.8)	-
男性				
IFN治療受療	175	42.1	10.8(1.1~18.1)	3.2(0~17.3)
IFN治療なし	146	45.5	7.7(1.0~17.8)	-
女性				
IFN治療受療	200	47.2	12.4(1.1~18.2)	5.3(0~17.3)
未治療	178	46.9	8.2(1.0~17.8)	-

図6 【献血者群 HCV】 観察開始時の年齢及び観察期間

3) 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(虎ノ門病院)【病院受診 HBV】

1990-1999年に虎ノ門病院肝臓内科に受診し、長期経過観察中の患者(HBs抗原陽性かつHCV抗体陰性)913人(入院歴有346人、外来患者567人)を対象とした。

913人のうち診断名分類不能、HCV重複感染の83人及び性別不明の1人の計84人を除外し、さらに観察期間1年未満72人、初診時の診断名が急性肝炎、肝癌であった9人を除外して最終的に748人、6,411unitの年推移情報を解析対象とした(図7)。

748人の初診時の臨床診断の内訳は男性(無症候性キャリア:45人(9%)、慢性肝炎:431人(87%)、肝硬変:17人(3%))、女性(無症候性キャリア:42人(16%)、慢性肝炎:211人(83%)、肝硬変:2人(1%))であった(図8)。

解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間を図9に示す。

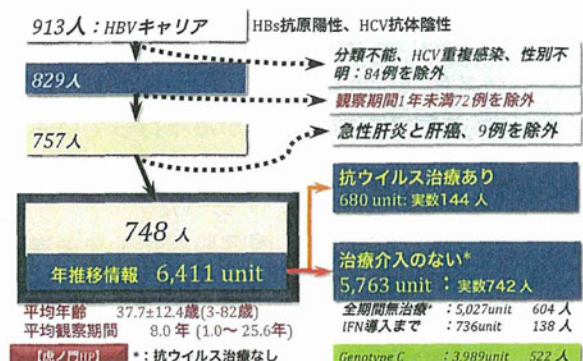


図7 【病院受診 HBV】 解析対象

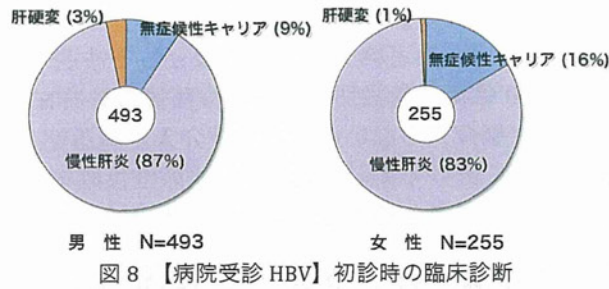


図8 【病院受診 HBV】 初診時の臨床診断

	例数	観察開始時の年齢 (歳)	観察期間 (year) (min~max)	投与開始までの期間 (year)
全体	748	37.7	8.0 (1.0~25.6)	
男性	493	38.0	8.2 (1.0~25.6)	
女性	255	37.2	7.8 (1.0~18.1)	
ラミブジン投与	144	38.8	8.8 (1.3~17.2)	4.5 (0~13.8)
未投与	604	37.4	7.9 (1.0~25.6)	-
男性				
ラミブジン投与	112	37.8	8.9 (1.3~17.2)	4.8 (0~13.8)
未投与	381	38.0	7.9 (1.0~25.6)	-
女性				
ラミブジン投与	32	42.3	8.3 (3.7~15.0)	3.7 (0~11.5)
未投与	223	36.5	7.7 (1.0~18.1)	-

図9 【病院受診 HBV】 観察開始時の年齢及び観察期間

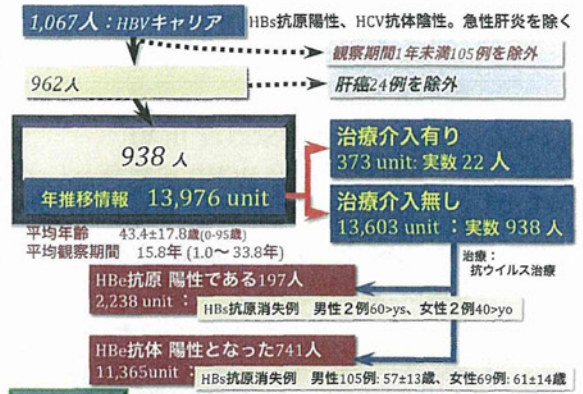


図10 【住民検診 HBV】 解析対象

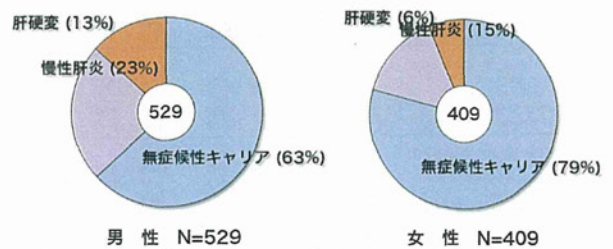


図11 【住民検診 HBV】 初診時の臨床診断

	例数	観察開始時の年齢 (歳)	観察期間 (year) (min~max)	投与開始・HBs抗体陽性化までの期間 (year)
全体	938	43.4	15.8 (1.0~33.8)	
男性	529	42.7	15.5 (1.0~33.8)	
女性	409	44.2	16.2 (1.0~33.6)	
ラミブジン投与	22	33.7	21.2 (7.4~32.4)	16.5 (0.8~29.4)
未投与	916	43.6	15.7 (1.0~33.8)	-
HBs抗原陽性	741	45.3	16.8 (1.0~33.8)	1.3 (0.0~27.8)
HBs抗体陽性化	197	36.1	12.0 (1.0~32.4)	-
男性				
ラミブジン投与	17	33.6	19.5 (7.4~32.4)	14.9 (0.8~25.7)
未投与	512	43.0	15.4 (1.0~33.8)	-
HBs抗原陽性	408	44.5	16.6 (1.0~33.8)	1.5 (0.0~27.8)
HBs抗体陽性化	121	36.7	11.8 (1.0~32.4)	-
女性				
ラミブジン投与	5	33.8	27.2 (19.3~32.3)	22.0 (10.8~29.4)
未投与	404	44.3	16.1 (1.0~33.6)	-
HBs抗原陽性	333	46.2	17.1 (1.1~33.6)	1.0 (0.0~18.1)
HBs抗体陽性化	76	35.3	12.4 (1.0~31.8)	-

図12 【住民検診 HBV】 観察開始時の年齢及び観察期間

4) 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 (奈良尾病院) 【住民検診 HBV】

1977-2011 年に奈良尾病院において、肝炎ウイルス検査を行った住民のうち、経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア 1,067 例 (HBs 抗原陽性、HCV 抗体陰性、急性肝炎除く) を対象とした。

このうち観察期間 1 年未満 105 人、初診時の診断名が肝臓であった 24 人を除外して、最終的に 938 人を解析対象とした (図 10)。

解析対象 938 人の初診時の臨床診断の内訳は男性 (無症候性キャリア: 334 人 (63%)、慢性肝炎: 124 人 (23%)、肝硬変: 71 人 (13%))、女性 (無症候性キャリア: 324 人 (79%)、慢性肝炎: 60 人 (15%)、肝硬変: 25 人 (6%)) であった (図 11)。

解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間を図 12 に示す。

C 結果

1) 【C型肝炎ウイルス (HCV) キャリアの病態推移】

(1) 【検診受診群 HCV】

【検診受診群 HCV】を対象として性別・10歳年齢階級別に年病態推移情報をIFN治療介入のない期間と治療介入が有る期間に分けて集計を行った。病態推移確率を行列にまとめたものを示す(図13)。

ONE-YEAR STATE-TRANSITION PROBABILITY MATRICES FOR EIGHT SUBSET OF PATIENTS WHO CARRIED HCV									No of 6,557 unit 無治療944cases			
Initial disease states	MALE				FEMALE				AC	CH	LC	HCC
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC				
Starting age: 40-49 years												
Asymptomatic carriers (AC)	96.55	3.45	0.00	0.00	91.46	8.54	0.00	0.00				
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.39	0.00	0.61	0.00	99.58	0.00	0.42				
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00				
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00				
Starting age: 50-59 years												
Asymptomatic carriers	93.10	6.90	0.00	0.00	91.79	8.21	0.00	0.00				
Chronic hepatitis	0.26	98.97	0.77	0.00	0.24	99.28	0.48	0.00				
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	97.87	2.13				
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00				
Starting age: 60-69 years												
Asymptomatic carriers	94.39	5.61	0.00	0.00	93.20	6.55	0.24	0.00				
Chronic hepatitis	0.45	96.98	1.81	0.75	0.11	98.26	1.42	0.22				
Liver cirrhosis	0.00	0.00	94.67	5.33	0.00	0.00	92.55	7.45				
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00				
Starting age: 70+ years												
Asymptomatic carriers	88.59	10.74	0.67	0.00	91.19	8.81	0.00	0.00				
Chronic hepatitis	0.16	94.94	2.94	1.96	0.41	96.53	2.25	0.82				
Liver cirrhosis	0.00	1.25	86.25	12.50	0.00	0.76	93.18	6.06				
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00				

図13 【検診受診群 HCV】治療介入がない場合の年推移確率行列

この確率を用いて40歳慢性肝炎からの肝病態累積罹患率を算出した(図14)。結果、30年後の70歳時点では男性では慢性肝炎64.3%、肝硬変14.7%、肝癌17.5%、無症候性キャリア3.6%となり、女性では慢性肝炎76.3%、肝硬変10.4%、肝癌11.9%、無症候性キャリア1.4%となった。

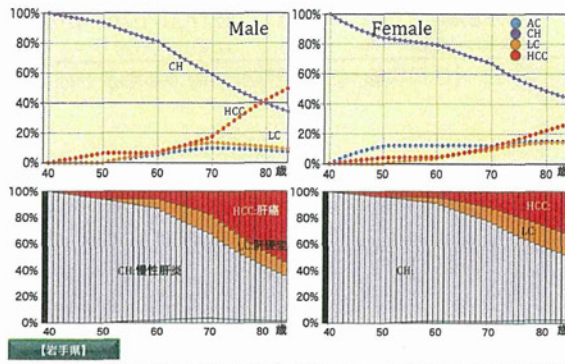


図14 【検診受診群 HCV】治療介入が無い場合の病態推移(40歳時点慢性肝炎起点)

(2) 【献血者群 HCV】

【献血者群 HCV】を対象として性別・10歳年齢階級別に年病態推移情報をIFN治療介入のない期間と治療介入が有る期間に分けて集計を行った。病態推移確率を行列にまとめたものを示す(図15)。

ONE-YEAR STATE-TRANSITION PROBABILITY MATRICES FOR EIGHT SUBSET OF PATIENTS WHO CARRIED HCV									No of 4,564 unit 無治療699cases			
Initial disease states	MALE				FEMALE				AC	CH	LC	HCC
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC				
Starting age: 20-29 years												
Asymptomatic carriers (AC)	85.71	14.29	0.00	0.00	93.06	6.94	0.00	0.00				
Chronic hepatitis (CH)	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00				
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00				
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00				
Starting age: 30-39 years												
Asymptomatic carriers	85.32	14.68	0.00	0.00	97.76	2.24	0.00	0.00				
Chronic hepatitis	0.43	99.57	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00				
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00				
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00				
Starting age: 40-49 years												
Asymptomatic carriers	89.51	10.49	0.00	0.00	94.07	5.93	0.00	0.00				
Chronic hepatitis	0.00	99.72	0.00	0.28	0.00	99.59	0.41	0.00				
Liver cirrhosis	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00				
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00				
Starting age: 50-59 years												
Asymptomatic carriers	89.29	10.71	0.00	0.00	90.22	9.59	0.00	0.00				
Chronic hepatitis	0.00	99.06	0.63	0.31	0.00	99.18	0.82	0.00				
Liver cirrhosis	0.00	0.00	66.67	33.33	0.00	0.00	95.24	4.76				
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00				
Starting age: 60+ years												
Asymptomatic carriers	95.45	4.04	0.00	0.00	91.38	8.62	0.00	0.00				
Chronic hepatitis	0.46	98.15	0.00	1.39	0.52	97.41	1.55	0.52				
Liver cirrhosis	0.00	0.00	75.00	25.00	0.00	0.00	93.33	6.67				
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00				

図15 【献血者群 HCV】治療介入がない場合の年推移確率行列

この確率を用いて20歳無症候性キャリアからの肝病態累積罹患率を算出した(図16)。結果、40年後の60歳時点では、男性では無症候性キャリアのままであるのは0.7%、慢性肝炎88.0%、肝硬変1.7%、肝癌9.6%、ウイルス自然消失0%となり、女性では無症候性キャリアのままであるのは7.5%、慢性肝炎82.7%、肝硬変7.1%、肝癌2.3%、ウイルス自然消失0.3%となった。

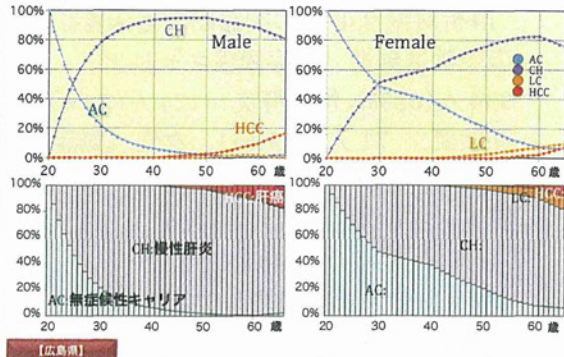


図16 【献血者群 HCV】治療介入が無い場合の病態推移(20歳時点無症候性キャリア起点)

治療介入がない場合の40歳慢性肝炎からの肝病態累積罹患率を算出した(図17)。結果、30年後の70歳時点では男性では慢性肝炎74.0%、肝硬変0.1%、肝癌22.8%、無症候性キャリアあるいはウイルス自然消失3.2%となり、女性では慢性肝炎69.1%、肝硬変12.4%、肝癌15.7%、無症候性キャリアあるいはウイルス自然消失2.8%となった。

治療介入がある場合の40歳慢性肝炎からの肝病態累積罹患率を算出した(図18)。結果、30年後の70歳時点では男性では慢性肝炎8.4%、肝硬変0.2%、肝癌9.3%、無症候性キャリアあるいはCR82.1%となり、女性では慢性肝炎8.7%、肝硬変1.5%、肝癌7.7%、無症候性キャリアあるいはCR82.2%となった。

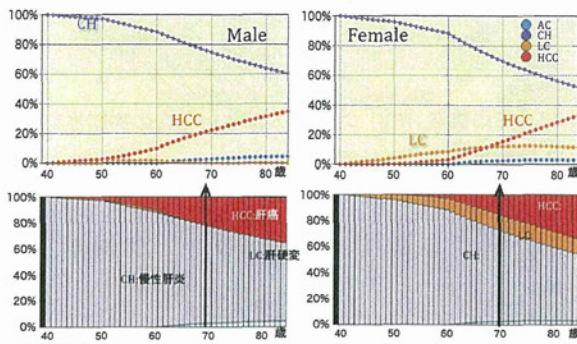


図17 【献血者群 HCV】 治療介入のない場合の病態推移 (40歳時点慢性肝炎起点)

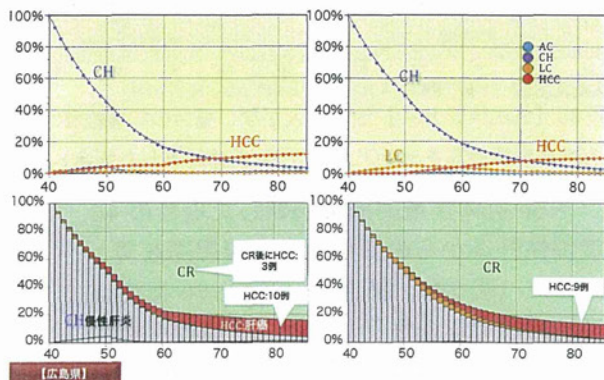


図18 【献血者群 HCV】 治療介入がある場合の病態推移 (40歳時点慢性肝炎起点)

2) 【B型肝炎ウイルス (HBV) キャリアの病態推移】

(1) 【病院受診 HBV】

【病院受診 HBV】を対象として性別・10歳年齢階級別に年病態推移情報を治療介入のない期間と治療介入がある期間に分けて集計を行った。病態推移確率を行列にまとめたものを示す(図19)。

ONE-YEAR STATE-TRANSITION PROBABILITY MATRICES FOR EIGHT SUBSET OF PATIENTS WHO CARRIED HBV					N=5,763 unit 無治療742 cases			
Initial disease states	MALE				FEMALE			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
Starting age: 20-29 years								
Asymptomatic carriers (AC)	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.79	0.21	0.00	0.00	99.65	0.35	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 30-39 years								
Asymptomatic carriers	96.74	3.26	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.11	99.57	0.32	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	3.33	96.67	0.00	0.00	0.00	88.89	11.11
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 40-49 years								
Asymptomatic carriers	97.06	2.94	0.00	0.00	98.28	0.00	0.00	1.72
Chronic hepatitis	0.00	99.12	0.77	0.11	0.00	99.37	0.63	0.00
Liver cirrhosis	0.00	1.47	91.18	7.35	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 50-59 years								
Asymptomatic carriers	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	98.51	1.20	0.30	0.00	99.73	0.27	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	83.33	16.67	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 60+ years								
Asymptomatic carriers	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	99.62	0.00	0.38	0.00	99.39	0.61	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	92.00	8.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
【他ノ門】	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

図19 【病院受診 HBV】 治療介入がない場合の年推移確率行列

この確率を用いて40歳慢性肝炎からの肝病態累積罹患率を算出した(図20)。結果(括弧内の数値はGenotype Cに限定した場合の結果)、30年後の70歳時点では男性では慢性肝炎79.0% (72.4%)、肝硬変2.6% (7.0%)、肝癌18.4% (20.6%)、無症候性キャリア0.0% (0.0%)となり、女性では慢性肝炎85.9% (81.0%)、肝硬変14.1% (19.0%)、肝癌0.0% (0.0%)、無症候性キャリア0.0% (0.0%)となった。

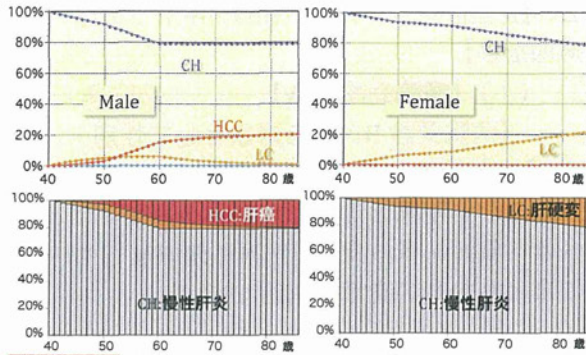


図 20 【病院受診 HBV】 治療介入が無い場合の病態推移 (40 歳時点慢性肝炎起点)

(2) 【住民検診 HBV】

【住民検診 HBV】を対象として性別・10 歳年齢階級別に年病態推移情報を治療介入のない期間と治療介入が有る期間に分けて集計を行った。HBs 抗原消失を endpoint とした場合の病態推移確率を行列にまとめたものを示す (図 21)。

ONE-YEAR STATE-TRANSITION PROBABILITY MATRICES FOR EIGHT SUBSET OF PATIENTS WHO CARRIED HBV

N=1,067 unit
無治療 938 cases

Initial disease states	MALE				FEMALE			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
Starting age: 20-29 years								
Asymptomatic carriers (AC)	99.70	0.30	0.00	0.00	99.29	0.71	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.83	97.50	1.67	0.00	3.81	96.19	0.00	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 30-39 years								
Asymptomatic carriers	99.02	0.61	0.00	0.00	98.62	0.83	0.00	0.00
Chronic hepatitis	4.04	94.72	0.62	0.31	4.00	96.00	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	99.08	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 40-49 years								
Asymptomatic carriers	97.32	0.43	0.00	0.08	99.08	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	2.59	94.09	2.85	0.52	4.08	95.24	0.68	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	96.81	2.79	0.00	0.00	92.11	2.63
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 50-59 years								
Asymptomatic carriers	97.43	0.29	0.10	0.00	98.12	0.40	0.00	0.10
Chronic hepatitis	4.33	92.33	0.67	2.67	4.44	91.85	3.70	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	92.04	6.64	0.80	0.00	91.30	5.80
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 60-69 years								
Asymptomatic carriers	97.06	0.00	0.00	0.23	97.69	0.12	0.12	0.00
Chronic hepatitis	7.69	87.91	2.20	2.20	1.23	92.59	1.23	4.94
Liver cirrhosis	0.00	0.00	91.24	4.38	0.00	0.00	91.07	5.36
Hepatocellular Carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 70+ years								
Asymptomatic carriers	98.07	0.00	0.00	0.00	97.96	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	92.31	0.00	7.69	2.33	97.67	0.00	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	92.16	3.92	0.00	0.00	95.00	5.00
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

図 21 【住民検診 HBV】 治療介入がない場合の年推移確率行列

この確率を用いて HBs 抗原消失を endpoint とした場合の肝病態累積罹患率を算出した (図 22)。

また、HBe 抗体が最終的に陽転した場合の肝病態累積罹患率を算出した (図 23)。

その結果 (括弧内の数値は HBe 抗体陽転した場合の結果)、20 歳無症候性キャリアから 40 年後 60 歳時点では、男性では無症候性キャリア 55.7% (57.0%)、慢性肝炎 3.9% (1.8%)、肝硬変 1.4% (0.8%)、肝癌 3.9% (0.6%)、HBs 抗原消失 35.1% (39.8%) となり女性では、無症候性キャリア 68.9% (73.4%)、慢性肝炎 4.7% (0.5%)、肝硬変 1.5% (0.4%)、肝癌 1.4% (0.1%)、HBs 抗原消失 23.4% (25.6%) となった。

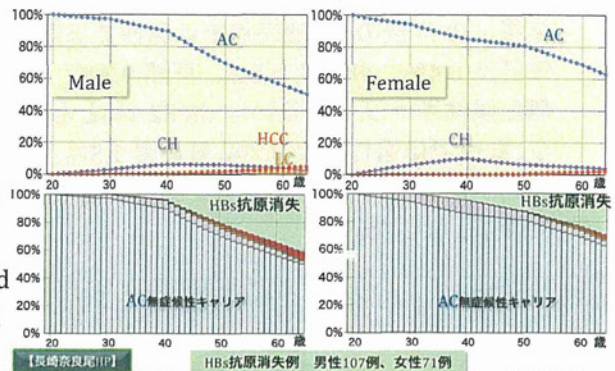


図 22 【住民検診 HBV】 治療介入がない場合の病態推移 (20 歳無症候性キャリア起点)

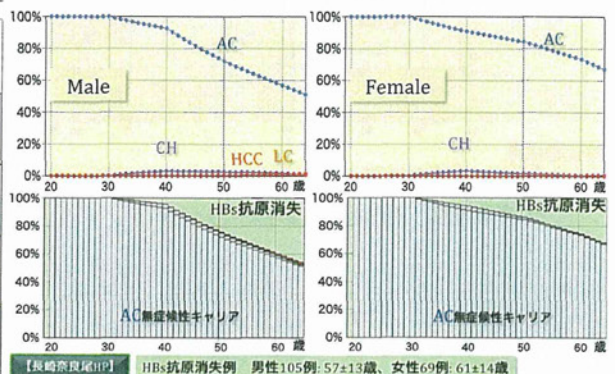


図 23 【住民検診 HBV】 治療介入がない場合の病態推移 (20 歳無症候性キャリア起点、HBe 抗体陽転した場合)

HBe 抗体が最終的に陽転した場合の 40 歳慢性肝炎からの肝病態累積罹患率を算出した (図 24)。結果、30 年後 70 歳時点では男性では慢性肝炎 5.6%、肝硬変 3.4%、肝癌 16.2%、無症候性キャリア 42.2%、HBs 抗原消失 32.6% となり、女性では慢性肝炎 7.2%、肝硬変 6.8%、肝癌 8.8%、無症候性

キャリア 47.6%、HBs 抗原消失 29.7%となった。

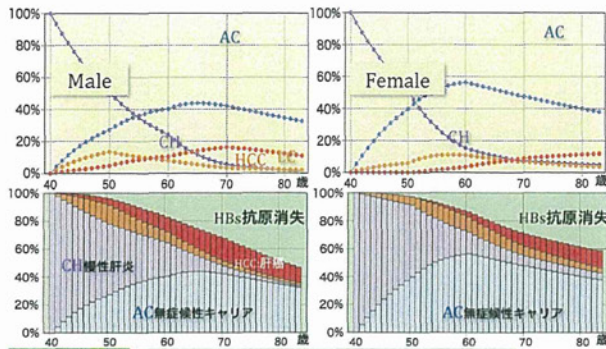


図 24 【住民検診 HBV】 治療介入がない場合の肝病態累積罹患率 (40 歳慢性肝炎起点、HBe 抗体陽転した場合)

また、解析対象 938 人のうち、HBs 抗原が消失したのは 107 人、HBe 抗体が最終的に陽転したのは 741 人であった。HBe 抗体が最終的に陽転した 741 人のうち HBs 抗原が消失したのは 105 人であった。

D 結論と考察

治療介入のない場合、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、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。

検診受診群を対象とした解析により、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。

次に、献血者群を対象とした治療介入の有無別の解析により、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 (治癒) と推定された。

治療介入のない場合、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、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。

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。

住民検診群を対象とした解析により、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。

住民検診群のうち、最終的に HBe 抗原がセロコンバージョンを起こした人は解析対象 938 人中 741 人 (79.0%) であった。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。

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の相違に起因するとも推察され、今後の検討が必要である。

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

該当なし

肝炎ウイルス検査後の意識動向調査（中間報告）

田中 純子

研究協力者：松尾 順子、坂宗 和明、片山 恵子

（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

国における肝がん対策の一環として、2002 年から 5 カ年計画で老人保健法により「肝炎ウイルス検診」が実施された。その後継続的に健康増進法等により「肝炎ウイルス検査」は行われている。しかし、検査で陽性と判定された後の医療機関受診率や IFN 受療率の把握は進んでおらず、医療機関受診や継続受診・受療に至っていないキャリアの存在が懸念されている。

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、肝炎ウイルス検査後の意識動向調査を全国都道府県を対象に行った。

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検者 5,946 人を対象とした。

本年度は、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 県について、現時点の集計結果を報告する。

1. 1 都 5 県分の調査対象者 3494 人のうち、1,242 人の回答を得（回収率：35.5%）、解析対象者は 1,241 人（有効回収率：35.5%）であった。
2. 今までに肝炎ウイルス検査を受けたことを認識していたのは、84.9%（設問設定の異なる兵庫県と静岡県の 179 人を除く 1,241 人中 1,054 人）であった。「受けていない」あるいは「わからない」と回答し、受検したことを認識していない人は、13.6%であった。
3. 「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と回答した人のうち、「肝炎ウイルス検査の結果を知っている」のは、90.4%であった。
4. 「肝炎ウイルスの感染の可能性が高い」と判定された 953 人中「病院を受診した」のは 835 人(87.6%)であった。一方、8.3%（79 人）は受診していなかった。未受診の理由は、「必要がない」38.0%、「どこを受診するのかわからない」15.2%、「病院・医院へ行く機会がなかった」11.4%であった。
5. 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。

A. 研究目的

国における肝がん対策の一環として、「肝炎ウイルス検診」が全国規模で 2002 年から 5 年計画で老人保健法により実施され、その後も健康増進法等により継続的に「肝炎ウイルス検査」は行われてきた。

しかし、肝炎ウイルス検査受検後の医療機関受診率や IFN 受療率の把握が進んでおらず、肝炎ウイルス検査で「肝炎ウイルス感染の可能性が高い」と判定されても、医療機関での継続受診や受療に至っていないキャリアの把握が懸念されている。

そこで、肝炎ウイルス検査後の受診率、受療率の推進をはかり、肝がん予防に結びつけるために、肝炎ウイルス検査受検後の受診状況や受診しない理由などを把握することを目的とし、意識動向調査を行った。

この調査研究および解析について、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

全国 47 都道府県に協力を依頼し、熊本県、兵庫県、東京都、山梨県、岐阜県、静岡県、長野県、広島県、高知県（図 1）の 1 都 8 県より協力を得られた。協力の得られた自治体における肝炎ウイルス検査受検者 5,946 人を対象とした。

今回の報告では回収の遅れている広島県および設問設定の異なる兵庫県と静岡県を除く 1 都 5 県 3,494 人を中間報告の集計対象とした。（表 1）

2. 方法

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（調査票：添付）。

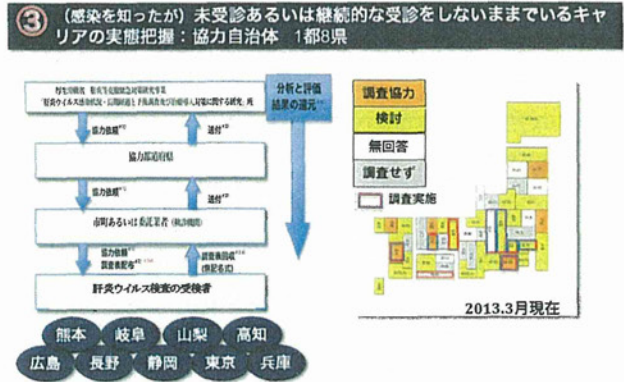


図 1.調査の流れと調査協力自治体

表 1.自治体別の調査票発送数と回収数の内訳

参加都道府県	参加市町村数	発送数	回収数	有効回答数	回収率 (%)
熊本県	14	202	59	59	29.2
兵庫県	8	548	177	177	32.3
東京都	27	1,432	411	410	28.6
山梨県	7	650	341	341	52.5
岐阜県	14	687	256	256	37.3
静岡県	1	15	2	2	13.3
長野県	15	254	90	90	35.4
広島県	14	1,889	回収中	—	—
高知県	7	269	85	85	31.6
計	107	5,946	1,421	1,420	23.9

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。

返送された調査票を各自治体別に入力し、集計・解析を行った。

C. 研究結果

1. 回収状況と解析対象者

1 都 5 県分の肝炎ウイルス検査受検者 3,494 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

り回答を得た（回収率 35.5%）（表 1）。白紙回答を除き、有効回答数は 1,241 人（有効回収率：35.5%）であった。

2. 1 都 5 県における調査結果

1) 解析対象者

解析対象者 1,241 人は 30 歳代から 90 歳代に分布し、年齢階級別にみると 70 歳代が 35.7% (443 人)、60 歳代が 32.6% (463 人)、50 歳代 11.6% (144 人) であった。

2) アンケート調査結果

(1) 肝炎検査受検率

「今までに肝炎ウイルス検査を受けたことがありますか」の設問では、1,241 人中 1,054 人 (84.9%) は「受検したことがある」と回答した。一方、「受けていない」と答えたのは 1,241 人中 119 人 (9.6%) であった。「わからない」が 50 人 (4.0%) 「未記入」が 18 人 (1.5%) であった (図 3)。

(2) 肝炎ウイルス検査の結果の認知度

「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と回答した 1,054 人について、「肝炎ウイルス検査の結果を知っているか」の設問に対して 953 人 (90.4%) は「肝炎ウイルスの感染の可能性が高い」と判定されたと回答したが、77 人 (7.3%) は「肝炎ウイルス感染していない」と回答し、「いいえ：結果を知らない」が 10 人 (0.9%) であった。

「肝炎ウイルスの感染の可能性が高い」と回答した 953 人の肝炎ウイルス検査の種類は、B 型肝炎ウイルスが 340 人 (35.7%)、C 型肝炎ウイルスが 571 人 (59.9%)、どちらか分からないが 25 人 (2.6%)、未記入が 25 人 (2.6%) であった。

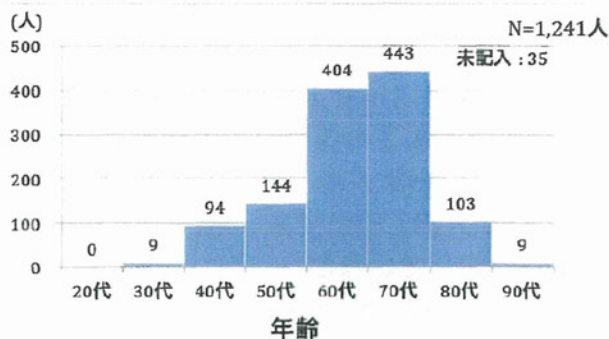


図2. 解析対象者の年齢階級別内訳

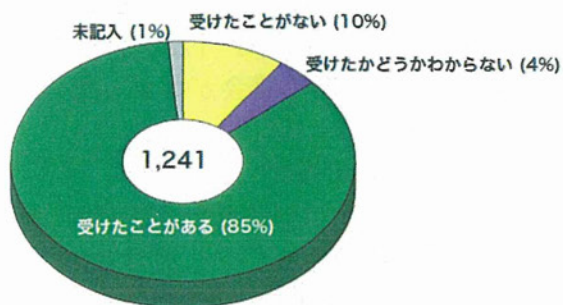


図3. 肝炎ウイルス検査の受検認識率

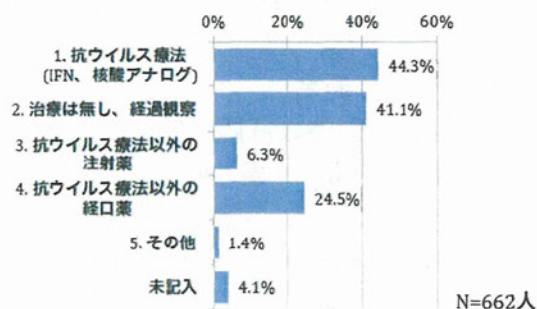


図4. 通院している662人の受療状況の内訳 (複数回答)

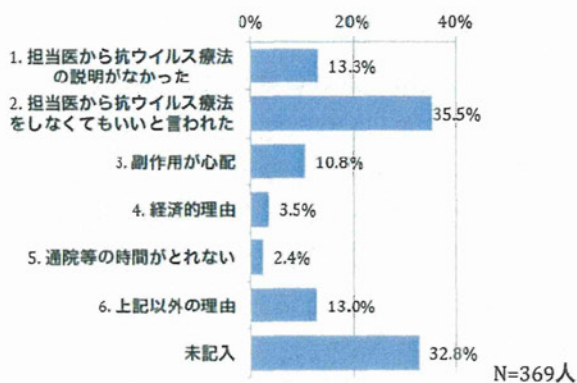


図5. 抗ウイルス療法を受けたことがない理由 (複数回答)

(3) 肝炎ウイルス検査後の医療機関受診率

「肝炎ウイルスの感染の可能性が高い」と回答した 953 人中「病院を受診した」のは 835 人(87.6%)であった。8.3% (79 人) は受診していなかった。

また、「病院・医院を受診していない」と回答した 79 人の未受診の理由は、「病院・医院に行く必要がないと思っていたから」が 30 人(38.0%)、次いで「どこへ行けば良いかわからない」が 12 人(15.2%)、「病院・医院へ行く機会がなかった」が 9 人(11.4%)であった。

(4) 受診先の医療機関

医療機関の受診先(複数回答)は、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%)あった。

(5) 受診時の診断名

医療機関受診時の肝臓の状態の診断名(複数回答)では、「慢性肝炎」が 39.3% (328 人/835 人)、「肝機能異常なし」は 29.3% (245 人/835 人)、「肝機能に若干異常はあるが問題なし」23.5% (196 人/835 人)、「肝硬変」2.9%(24 人/835 人)、「肝細胞癌」1.4% (12 人/835 人)であった。

(6) 現在の受診状況

「現在、肝臓の治療や経過観察のために通院しているか」については、「定期的に通院している」が 50.9%(425 人/835 人)、「時々(数ヶ月に一度、一年に一度)通院している」が 28.4%(237 人/835 人)、「まったく通っていない」は 17.0%(142 人/835 人)であった。

「まったく通っていない」142 人の理由をみると、「担当医に通院しなくていいと言われた」が 45.1%(64 人/142 人)、「自分から通院をやめた」が 38.7%(55 人

/142 人)、未記入 14.8%(21 人/142 人)であった。

(7) これまでの治療の受療状況

「定期的通院をしている」425 人と「時々通院をしている」237 人の計 662 人を対象として、これまでの治療の受療状況(複数回答)をみると、「IFN、核酸アナログの抗ウイルス療法」が 44.3%(293 人/662 人)、次いで「治療は無し、経過観察」が 41.1%(272 人/662 人)、「抗ウイルス療法以外の経口薬」が 24.5%(162 人/662 人)、「抗ウイルス療法以外の注射薬」が 6.3%(42 人/662 人)であった。

一方、これまでに「抗ウイルス療法」を受けたことのない 369 人に「抗ウイルス療法」を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%、「担当医から抗ウイルス療法の説明がなかった」13.3%、「副作用が心配」10.8%、「経済的理由」3.5%、

「通院等の時間がとれない」2.4%であった。

(8) 現在の肝臓の状態や診断名

「定期的通院をしている」425 人と「時々通院をしている」237 人の計 662 人を対象とした現在の肝臓の状態は、

「肝機能異常なしあるいは肝機能は若干異常はあるが問題なし」48.9%(324 人/662 人)、「慢性肝炎」26.9%(178 人/662 人)、「抗ウイルス療法で治療後治癒した」が 15.0%(99 人/662 人)、「抗ウイルス療法で治療後無効」が 6.8%(45 人/662 人)、「肝硬変」5.4%(36 人/662 人)、「肝細胞癌」3.8%(25 人/662 人)であった。

D. 結論および考察

1) 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、診断等を把握することを目的として全国規模で自治体の協力のもと肝炎ウイルス検査受診後の意識動向調査を行った。

- 2) 自治体における肝炎ウイルス検査受検者が調査対象者であったが、1都5県の解析対象者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)であり、受検したことを認識している「認識受診率」である。一方、自分では受検したことを認識していない非認識者を含む「非認識受診率」は、67.3%(835人/1,241人)であった。
- 4) 複数回答で得られた回答から医療機関の受診先の内訳を集計したところ、「かかりつけ医(非肝臓専門医)」のみの受診者は256人/835人(30.7%)、その他60人/835人(7.2%)であり、残りの62.2%(518人)は「肝臓専門医であるかかりつけ医」あるいは「肝臓専門医療機関」を受診していた。
- 5) 医療機関受診時の肝臓の状態の診断名は、「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) 定期的に通院している人は50.9%であり、時々(数ヶ月に一度、一年に一度)通院している人は28.4%であった。17.0%の「まったく通っていない」人の理由をみると、「担当医に通院しなくていいと言われた」が45.1%であった。
- 7) 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言われた」が35.5%と上位を占めていた。

- 8) 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。

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.

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

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 23 年度 分担研究報告書

B 型肝炎ウイルス感染防御に関する研究
In-vivo における HBs 抗体の感染防御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 HBV genotype A の感染実験-

片山恵子¹⁾、金本実²⁾、松尾順子¹⁾、田中純子¹⁾

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 2) 三次医師会臨床検査センター

研究要旨

B 型肝炎ウイルス(HBV)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て、ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いて HBIG による受動免疫後に HBV genotype A の感染実験を行った。

control 実験として、HBV genotype A の接種材料を単独接種する感染実験を行い、感染早期の HBV genotype A 10^5 コピーの接種により HBV 感染が成立することを確認した。また、この control 実験で感染成立したヒト肝細胞置換キメラマウスの血清から HBV の末梢血中での増殖速度を算出し、チンパンジーを用いた感染実験とほぼ同等の増殖速度であることが明らかとなった。

HBIG の受動免疫後、HBV genotype A 10^5 コピーを接種した感染実験において、末梢血中の HBs 抗体価が感染成立と感染防御の境界領域にあたりと考えられる HBs 抗体価をとらえることができた。感染成立と感染防御の境界領域にあたる HBV 接種時の HBs 抗体価は、300~420mIU/ml を示したが、感染防御能に関わる HBs 抗体価は HBV 接種時の HBs 抗体価でなく、経過中の総 HBs 抗体量に関連すると考えられる結果を得た。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス(HBV)の感染を防御する末梢血中の最少の HBs 抗体価を明らかにすることを目的として、HBV 感染に感受性を有するヒト肝細胞置換キメラマウスに抗 HBs 免疫グロブリン(HBIG)による受動免疫を行った後に HBV を接種する感染実験を実施し、HBV genotype A 10^5 コピーの感染防

御成立と感染成立の境界領域の HBs 抗体価の定量を試みた。

B. 対象と方法

1. HBV genotype A を接種材料として単独で接種し、感染成立の確認を行う感染実験 (control 実験)

1) 実験動物：

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) を計 3 匹用いた (表 1)。

2) 接種材料：

ヒト (献血者) 由来の HBV 感染早期の新鮮凍結血漿 (FFP) 接種後 59 日目のチンパンジーの血清 (P-59) で、HBV の genotype A、HBV DNA 量 4.8×10^6 コピー/ml、HBc 抗体陰性である¹⁾。

3) HBV 接種方法：

genotype A の接種材料原液 100ul (10^5 コピー相当) を経尾静脈より接種した。

4) 採血：

週 1 回採血し感染成立の有無を接種後 8 週目まで観察した。

5) 測定項目：

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。

表1. ヒト肝細胞置換キメラマウスの内訳

個体番号	性別	h-alb (mg/ml)	置換率 (%)	体重 (g)	感染源 接種時週(W)
173-5	♂	9.5	80	19.3	11
173-8	♂	9.8	80	18.6	11
173-23	♂	10.0	81	15.2	11

2. 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 (実験-1)

1) 実験動物：

キメラマウス (PXB マウス®フェニックスバイオ(株)；lot. BD85) を各群 3 匹ずつ計 9 匹用いた (表 2)。

2) 受動免疫に用いた HBIG：

抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG: 日赤製、Lot No.2B020) HBs 抗体価 200 IU/ml を用いた。

3) 接種材料：

control 実験と同一の接種材料 P-59 を用いた。

4) HBIG 投与方法 (図 1)：

実験 1-1) は、HBIG 200 IU/m を生理食塩液により 2 倍に希釈し、25ul (2.5IU) を 1 回筋注した。

実験 1-2)&3) においては、HBIG 200IU/m を生理食塩液により 4 倍に希釈し、25ul (1.25IU) を 1 回筋注した。

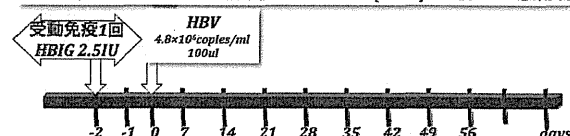
5) HBV 接種方法 (図 1)：

各群の HBIG 筋注終了から 48 時間後に、接種材料 P-59 の原液 100ul (10^5 コピー相当) を経尾静脈より接種した。

表2. ヒト肝細胞置換キメラマウスの内訳

個体番号	性別	h-alb (mg/ml)	置換率 (%)	体重 (g)	感染源 接種時週(W)
実験1-1)					
101	♀	8.2	75	21.0	13
102	♂	10.1	81	20.9	13
103	♂	10.3	82	18.4	12
実験1-2)					
201	♂	8.9	78	20.1	13
202	♂	9.7	80	21.7	12
203	♂	11.5	85	18.6	11
実験1-3)					
260-48	♂	8.7	77	17.9	13
260-91	♀	8.8	77	18.4	14
261-1	♂	8.6	77	18.7	13

実験1-1) 生理食塩液により2倍希釈したHBIG 25ul(2.5IU)投与後のHBV感染実験



実験1-2&3)生理食塩液により4倍希釈したHBIG 25ul(1.25IU)投与後のHBV感染実験

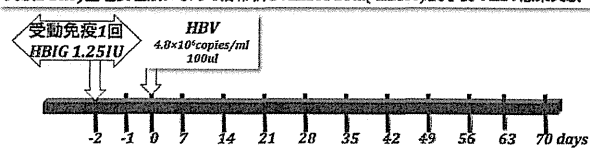


図1. 実験-1 protocol

6) 採血：

実験 1-1)&2) においては、週 1 回採血し感染成立の有無を接種後 8 週目まで、実験 1-3) においては、接種後 10 週目まで観察し、観察終了時に、末梢血中の HBs 抗体価を同時測定した。

7) 測定項目：

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。