

また、HBV DNA の検出は S-region を primer とする nested PCR により行い、HBV DNA 量の定量は Real time PCR (ABI One Step®)により行った。

(倫理面への配慮)

動物実験に関しては、倫理審査を行い、実施した。また、マウスの採血時にはイソフルラン麻酔下で行った。

C. 結果

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)

HBV genotype A 10^5 コピー相当を投与した 3 匹中 2 匹は接種後 1 週目から末梢血中に HBV DNA が検出され、HBV 感染が成立した。3 匹中 1 匹は HBV 接種後 1 週目に死亡した (図 2)。

HBV 感染が成立した 2 匹のキメラマウスの末梢血中の HBV DNA 量を定量し(図 3)、末梢血中における増殖速度を求めた。doubling time は 2.2 日と 2.6 日、log time は 7.2 日と 8.5 日であった。

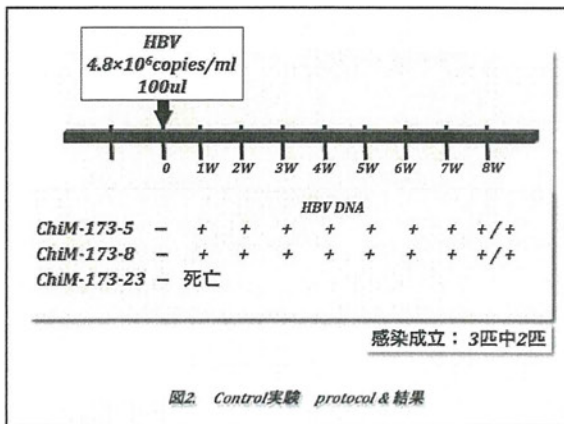


図2. Control実験 protocol & 結果

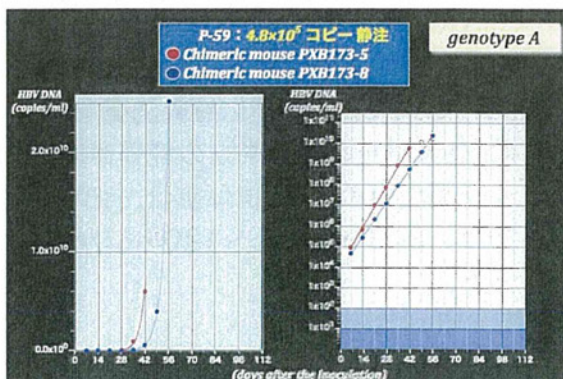


図3. HBV感染初期の末梢血中におけるHBV DNAの動態 <Chimeric miceを用いた感染実験>

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 1-1) :

3 匹すべてにおいて 8 週目までの経過観察中に HBV DNA は検出されず、感染防御が成立した (図 4)。HBIG 投与 2 日目の HBV 接種時の末梢血中の HBs 抗体価は 750~850mIU/ml を示した。

2) 実験 1-2) :

経過観察 7 週まで 3 匹いずれも、末梢血中に HBV DNA は検出されなかったが、HBV 接種後 8 週目に 3 匹中 2 匹において、末梢血中に HBV DNA が検出され、HBV 感染が成立した (図 5)。残りの 1 匹は、8 週目まで HBV DNA は検出されず、感染防御が成立した。HBV 接種時の末梢血中の HBs 抗体価は 380~400 mIU/ml であった。

感染が成立した 2 匹のうち 1 匹 (ChiM-201)は、HBV DNA 量が少なく NAT で +/- であった。8 週目に HBV DNA +/+ であった ChiM-203 の血清と接種材料 P-59 についてダイレクトシーケンスを行い、両者の相同性を確認した (図 6)。

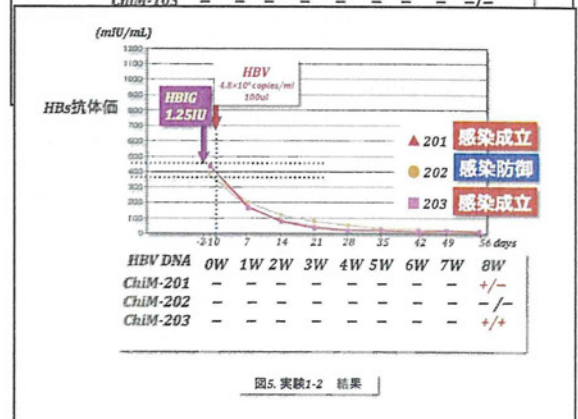
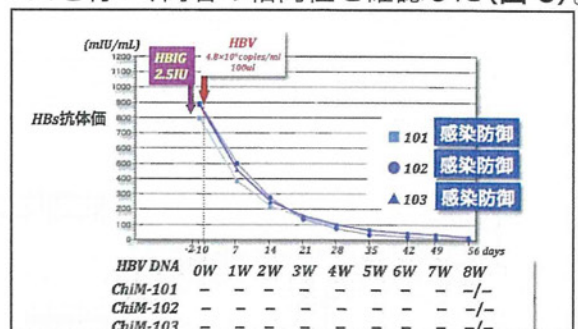


図5. 実験1-2 結果

3) 実験 1-3) :

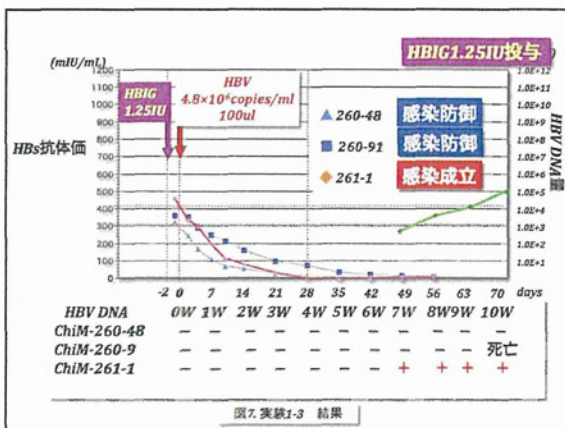
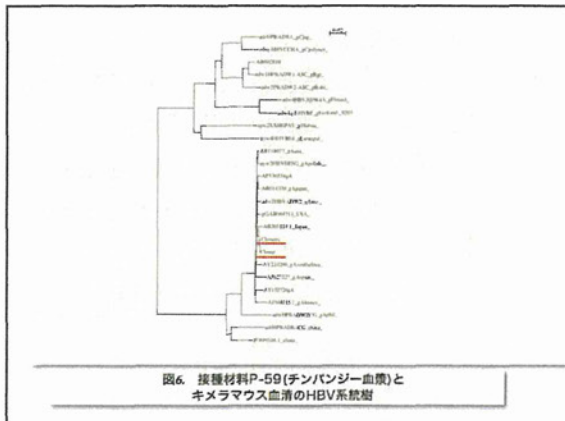
3 匹中 1 匹において、HBV 接種後 7 週目から観察終了の 10 週目までいずれの週も末梢血中に HBV DNA が検出され、HBV 感染が成立した。

1 匹 (ChiM-260-48) は、観察終了の 10 週目まで末梢血中に HBV DNA は検出されず、感染防御した。

また、1 匹 (ChiM-260-91) は、9 週目まで末梢血中に HBV DNA は検出されず、10 週目に死亡した。

HBV 接種時の末梢血中の HBs 抗体価は 300~400 mIU/ml であった (図 7)。

感染が成立したキメラマウスの 7 週目から 10 週までの末梢血中の HBV DNA 量を定量し、増殖速度を算出すると、doubling time は 2.9 日、log time は 9.7 日であった。



D. 考察

HBV genotype A10⁵ コピーを単独で接種した control 実験において、感染したキメラマウスの末梢血中における HBV DNA の増殖速度は doubling time で 2.2 日、2.6 日であった。

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。

HBIG1.25IU 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 匹に感染成立、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 接種時には、300mIU/mL~420mIU/mL であることが示された。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る結果を得た。

E. 結論

- 1) HBV genotype A10⁵ コピーを単独で接種した control 実験では、3 匹中 2 匹のキメラマウスに感染成立が確認され、2 匹はいずれも接種後 1 週目から HBV DNA が検出された。
- 2) キメラマウスの末梢血中における HBV DNA の増殖速度は、doubling time が 2.2 日、2.6 日、log time が 7.2 日、8.5 日であった。
- 3) HBIG1.25IU 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 匹に感染成立、3 匹に感染防御を認めた。
- 4) 感染阻止と感染成立の境界領域にあたる末梢血中の HBs 抗体価は、HBV 接種時には、300mIU/mL~420mIU/mL であった。

文献

- 1) Komiya Y, Katayama K, Yugi H, Mizui M, Matsukura H, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tabuchi A, Tanaka J, Yoshizawa H. Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion*, 2008; 48;286-294

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 片山恵子、松尾順子、秋田智之、田中純子.
In-vivoにおけるHBs抗体の感染阻止能定量の
試み-ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた受
動免疫後のHBVgenotypeAの感染実験. 第15
回日本肝臓学会大会. 福岡. 2011

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

肝癌死亡推移の予測のための数理疫学モデルの構築

—出生年別キャリア率と肝癌死亡との関連性について—

田中 純子、秋田 智之、松尾 順子、片山 恵子

広島大学大学院 疫学・疾病制御学

研究要旨

肝癌対策の基本政策の立案において、肝癌死亡者数の将来予測や治療効果の推定などが必要になる。本研究では性・年齢階級別にみた肝癌死亡者数のデータを数理疫学的手法によって解析し、これらの把握を試みた。

対象期間は 1940～2005 年、対象死因は死因①（肝癌）、死因②（肝癌と肝硬変の合計）とし、対象死因による性・年齢階級別死亡者数を解析対象とした。解析には年齢・時代・コホート（APC）モデルだけでなく、肝癌死亡の病因を考慮した年齢・時代・キャリア率モデルによる解析も合わせて行った。

APC モデルを用いた解析では、推定死亡率と実死亡率が類似しており再現性は高いと思われた。肝癌を対象死因とした場合、男性では時代効果に大きな変化はなかったが、女性では経年とともに減少していた。コホート効果は男女とも 1931～35 年生まれが高く推定され、さらに女性では 1960 年頃に減少から増加に転じた。肝癌+肝硬変を死因とした場合の時代効果は男女とも緩やかに減少し、コホート効果も 1931～35 年以降減少していた。

年齢・時代・キャリア率モデルでも同様に再現性が高かった。「キャリア率による効果」と APC モデルのコホート効果を比較すると、「女性、肝癌」以外では高い相関がみられ、コホート効果とキャリア率の関連性が示唆された。また、このモデルにおけるキャリア率の効果は HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率それぞれの効果に分解することができ、病因論に基づいた死亡数の予測や治療介入効果の推定などに使用可能であると考えられた。

以上のことから本分析に用いた数理モデルを用いることにより将来予測が可能であることが示唆された。今後、人口、死亡者数や HBs 抗原・HCV 抗体陽性率のデータ更新、治療効果などを取り込んだモデルを用いて、将来予測を含めた解析を行う予定である。

A. 研究目的

本研究では肝癌死亡率の将来予測を目的に、性・年齢階級別にみた肝癌死亡率データを数理疫学的により解析した。特に、従来の年齢・時代・コホートモデルだけでなく、我が国の大規模集団から推定された肝炎ウイルスキャリア率を考慮したモデルを新たに作成し、肝炎ウイルスキャリア率と肝癌死亡との関連性の考察や、このモデルによる将来の死亡者数予測の可能性について検討した。

B. 研究方法

1) 対象

20歳～84歳（5歳刻み）を対象年齢、1940～2005年（5年刻み）を対象期間とし、表1に挙げた死因を対象死因とした。なお、本研究では肝炎ウイルスキャリア率との関連性を調べるために、対象死因は「肝癌（死因①）」だけでなく「肝癌と肝硬変の合計（死因②）」の場合も合わせて解析した。

表1. 対象死因

対象年	ICD	死因①	死因②
1940, 1945	ICD4	消化器及腹膜ノ痛、其ノ他ノ悪性腫瘍 - 肝臓及膽道	死因①+肝硬変
1950, 1955	ICD6	胆嚢及び肝臓の悪性新生物 (原発部位の場合) 肝臓の悪性新生物 (続発性および詳細不明)	死因①+肝硬変
1960, 1965	ICD7	胆嚢および原発と記載された肝臓の悪性新生物 肝臓の悪性新生物 (続発性および詳細不明)	死因①+肝硬変
1970, 1975	ICD8	原発と明示された肝臓および肝内胆管の悪性新生物 続発性の呼吸器および消化器の悪性新生物-肝 (原発、続発別不明)	死因①+肝硬変
1980, 1985	ICD9	肝及び肝内胆管の悪性新生物	死因①+肝硬変
1990, 1995, 2000, 2005	ICD10	肝及び肝内胆管の悪性新生物	死因①+肝硬変

国勢調査による性・年齢階級別にみた確定人口を解析に用いた。また、後述の年齢・時代・キャリア率モデルで用いられる

肝炎ウイルスキャリア率には1995～2000年の初回供血者集団から算出された性・年齢階級別HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を用いた。(図1)

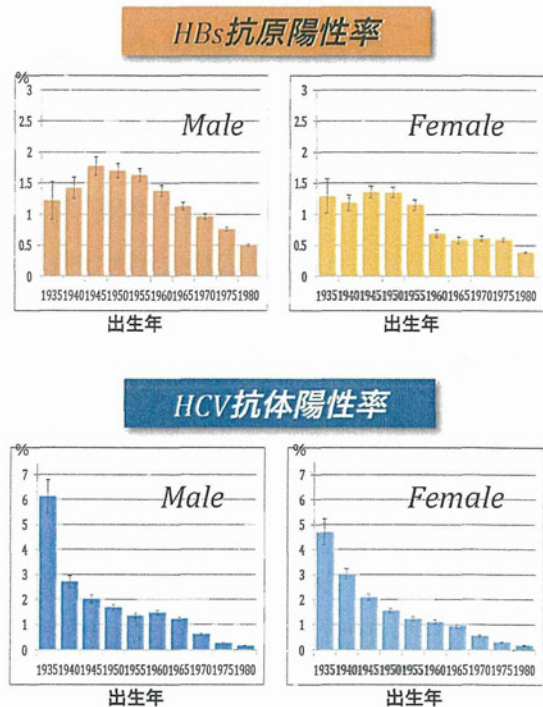


図1. 解析に用いた性・年齢階級別にみた肝炎ウイルスキャリア率

2) 方法

Step 1: 年齢・時代・コホートモデル (Age-Period-Cohort; APC) を用いて、対象死因による性・年齢階級別死亡率を年齢効果 (加齢によるリスク)、時代効果 (年齢に関わらず、その時代の構成員全員が受けたリスク)、コホート効果 (生まれ育った時代環境を反映し、同一期間に出生した集団が共通して受けたリスク) に分解した。

$$\log(\mu_{ij}) = \log(P_{ij}) + \mu + A_i + P_j + C_k$$

$$y_{ij} \sim \text{Poisson}(\mu_{ij})$$

解析には最尤法を用いた。また、分解の妥

当性を検討するために、推定された効果から APC モデルに基づく死亡率を再現し、実死亡率と比較した。

Step 2: Step 1 の「コホート効果」を性・年齢階級別ウイルスキャリア率から算出された効果(死亡リスク)に置き換えた「年齢・時代・肝炎ウイルスキャリア率モデル」を用いて、年齢効果、時代効果、肝炎ウイルスキャリア率による効果 (HBs 抗原陽性率および HCV 抗体陽性率から算出される死亡リスク) に分解した。

C. 研究結果

Step 1: 図 2・3 に死因が「肝癌」のときの APC モデルの解析結果 (実死亡率、Step 1 の APC モデルから再現された推定死亡率、推定された年齢効果、時代効果、コホート効果) を示した。男女とも実死亡率と APC モデルによる再現推定死亡率には類似がみられた。各効果について、男性では年齢効果は年齢とともに上昇し、時代効果はあまり変化していなかった。コホート効果は 1931~35 年生まれにおいて特異的に高く推定された。女性では年齢効果は加齢とともに上昇し、時代効果は経年とともに減少していた。コホート効果は 1935 年頃から減少していたが、1960 年頃を境に増加に転じていた。

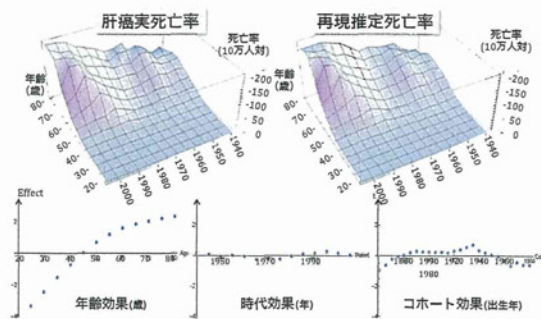


図 2. APC モデルの解析結果 (男性・肝癌)

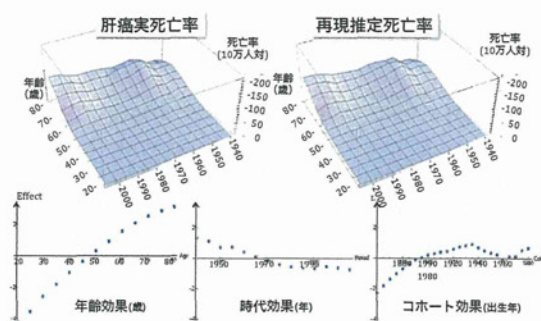


図 3. APC モデルの解析結果 (女性・肝癌)

図 4・5 に死因が「肝癌+肝硬変」のときの解析結果を示した。同様に、男女とも実死亡率と APC モデルによる再現推定死亡率には類似がみられた。各効果について、男性では年齢効果は加齢とともに増加し、時代効果は経年とともに緩やかに減少していた。コホート効果は 1931~35 年頃に高く、以降ほぼ単調に減少していた。女性では年齢効果は加齢とともに増加し、時代効果は経年とともに緩やかに減少していた。コホート効果は 1935 年頃までは高い水準にあり、以降ほぼ単調に減少していた。

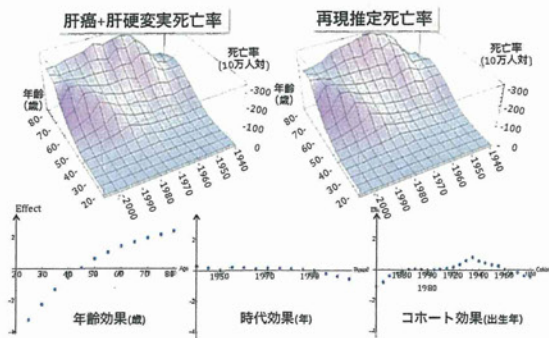


図 4. APC モデルの解析結果（男性・肝癌 + 肝硬変）

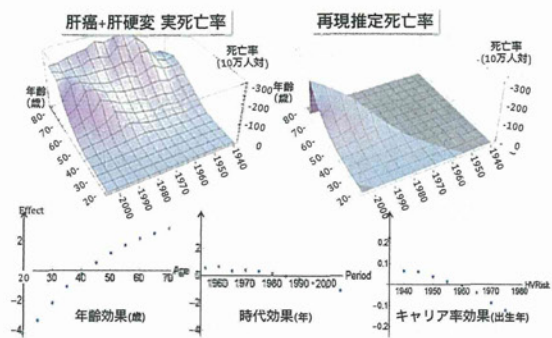


図 6. 年齢・時代・キャリア率モデルの解析結果（男性・肝癌 + 肝硬変）

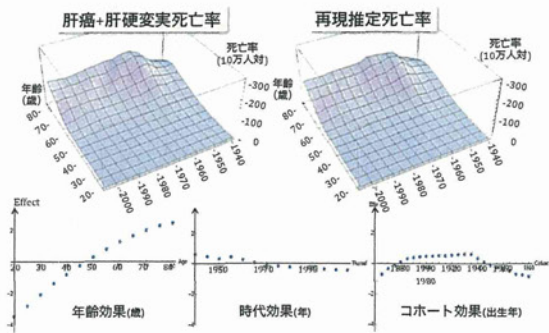


図 5. APC モデルの解析結果（女性・肝癌 + 肝硬変）

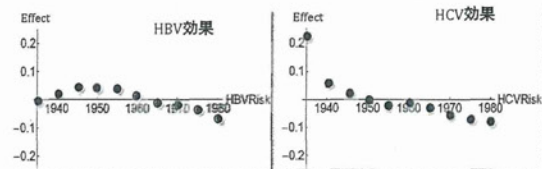


図 7. 年齢・時代・キャリア率モデルのキャリア率効果の分解結果

Step 2: 年齢・時代・キャリア率モデルでも同様の解析結果だったため、図 6 に男性・「肝癌 + 肝硬変」の結果を示した。Step 1 と同様に年齢効果は加齢とともに増加し、時代効果は経年とともに減少していた。肝炎ウイルスキャリア率による効果（死亡リスク）は 1935 年以降単調に減少していた。また、「肝炎ウイルスキャリア率による効果（死亡リスク）」を HBs 抗原陽性率による効果、HCV 抗体陽性率による効果に分解すると、図 7 のようになった。

Step 2 のキャリア率による効果と Step 1 のコホート効果を比較すると図 8・9 のように高い相関関係があった。

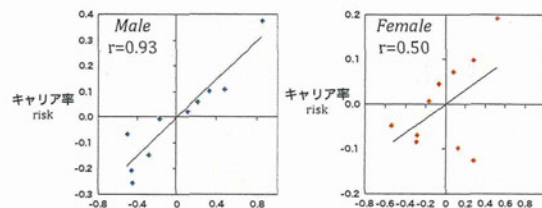


図 8. コホート効果とキャリア率による効果の比較（肝癌）

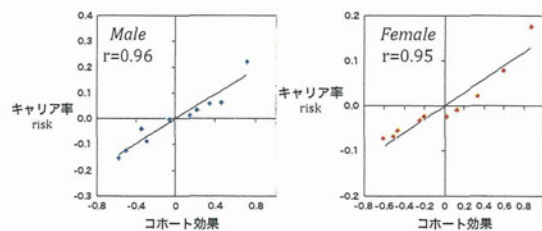


図 9. コホート効果とキャリア率による効果の比較（肝癌 + 肝硬変）

年齢・時代・キャリア率モデルにおける HBs 抗原陽性率と HCV 抗体陽性率の有意性検定を行った結果、男性ではいずれの死因でも、HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率ともに有意に関連していたのに対し、女性では死因②（肝癌＋肝硬変）と HCV 抗体陽性率以外では有意な関連は認められなかった。（表 10、11）

率による効果には、「女性、肝癌」を除き、強い相関関係が認められた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 知的財産の出願・登録状況

特になし

表 2. 「肝癌」死亡率と HBV/HCV キャリア率の関連性

	男性		女性		
	係数	p値	係数	p値	
HBV	0.153	0.0003	0.109	0.3209	N.S.
HCV	0.088	<.0001	0.025	0.0535	

表 3. 「肝癌＋肝硬変」死亡率と HBV/HCV キャリア率の関連性

	男性		女性		
	係数	p値	係数	p値	
HBV	0.093	0.0003	-0.016	0.8391	N.S.
HCV	0.052	<.0001	0.058	0.0021	

D. 結論と考察

APC 解析の結果から、APC モデルの再現性は高く、このモデルを用いることにより将来予測が可能であることが示唆された。また、推定された時代効果、コホート効果から肝癌、肝癌＋肝硬変による死亡リスクは 1990 年以降減少していること、昭和一桁台の出生コホートの死亡リスクが特異的に高いことなどが明らかになった。

年齢・時代・キャリア率モデルによる解析では、APC モデルと同様に高い再現性が得られた。特にコホート効果とキャリア

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

診療報酬記録からみた肝疾患関連患者数の推計の試み（中間報告）

田中 純子

研究協力者 大久真幸、松尾順子

（広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 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推計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 60~75 万人母集団とする肝疾患関連患者である。診療報酬記録から肝疾患関連のデータを抽出し、疾病ごとに分類して計上し、推計患者数を算出した。結果、ウイルス性肝疾患関連患者数（無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、急性肝炎）の総数は、1,087,123 人（95%CI: 997,784-1,176,463 人）であった。今回の解析では、今年度は、単年期間有病率から患者数を推計したが、今後 3 年分の資料から ID を連結させた 3 年期間有病率による推計を行い、精度を上げる予定である。なお、今年度の報告は、全体の 10% の再分類が終了していないことから、B 型肝炎ウイルスあるいは C 型肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数の中間報告とする。

A 研究目的

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

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(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)。

解析対象とした年齢分布を日本全体の年齢分布(2010 年国勢調査)と比較すると、高齢者の割合が低いことがわかる(図 1)。

診療報酬データは同一患者を識別できるが、個人情報を含まない匿名化データかつ個人を特定できないデータである。

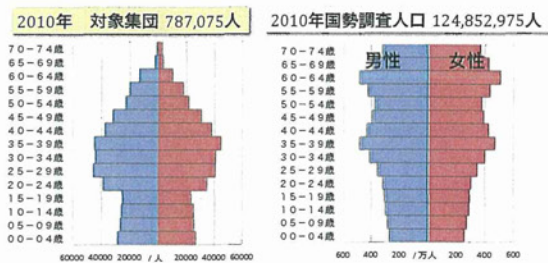


図 1 対象母集団人口と国勢調査人口(2010 年)

2) 解析方法

期間内、全診療報酬記録データから、図 2 に示す条件、すなわち【肝炎、肝硬変、肝癌】に関するものを抽出した。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)、慢性肝炎(ICD10: K73)、肝繊維症及び肝硬変(ICD10: K74)、ウイルス肝炎のキャリア(ICD10: Z22)である。

すべてのデータを ID および受診日時系列により並び替え、ID 毎の標準病名を本研究の規則に従って、急性 A 型肝炎、急性 B 型肝炎、急性 C 型肝炎、急性 E 型肝炎、慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎、肝硬変(B 型、C 型、その他)、肝癌(B 型、C 型、その他)、HBV キャリア、HCV キャリアに再分類した。

なお、再分類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た。また、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、脂肪肝、肝細胞癌以外の肝癌、は除外とした。

再分類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。期間有病率から 64 歳以下の年齢層についての推計患者数を算出した。なお、65 歳以上の集団は、対象者数が少ないため今回の解析からは外した。

レセプトデータからの抽出
肝疾患関連疾病【肝炎、肝硬変、肝癌】に関する下記のものを抽出。

【ICD10小分類】

[B15-B19] ウイルス肝炎
[C22] 肝及び肝内胆管の悪性新生物
[K73] 慢性肝炎
[K74] 肝繊維症及び肝硬変
[Z22] ウイルス肝炎のキャリア

調査年	母集団	抽出後レセプト数	抽出後患者数
2008年	58.3万人	37,832 (30,226) 件	11,037 (5,751) 人
2009年	75.7万人	57,914 (46,258) 件	16,479 (8,551) 人
2010年	78.7万人	59,640 (46,783) 件	17,164 (8,647) 人

() は疑いを除く

図 2 抽出した疾患名とその対象数

C 結果

肝疾患関連疾病別に推計した患者数(中間報告)を示す(図 3)。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 13,270 人(95%CI: 3,237-24,001 人)、慢性肝炎 1,029,616 人(95%CI: 942,902-1,116,329 人)、肝硬変 29,315 人(95%CI: 15,127-44,097 人)、肝癌 10,532 人(95%CI: 3,293-19,804 人)、急性肝炎 4,391 人(95%CI: 450-11,569 人)であった。合計すると、1,087,123 人(95%CI: 997,784-1,176,463 人)となった。

今回の解析では、HBV あるいは HCV 由来の肝疾患関連患者数を特定するには、全体

の10%の再分類が未終了であることから、B型肝炎ウイルスあるいはC型肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数の中間報告とする。

年度	キャリア	慢性肝炎	肝硬変	肝癌	急性肝炎*
2008	15,142 (2,576-29,591)	957,741 (852,751-1,062,730)	32,544 (13,915-52,138)	6,578 (1,091-19,126)	5,964 (932-18,677)
2009	14,482 (4,080-25,856)	1,078,449 (987,292-1,169,607)	33,471 (17,715-49,868)	15,006 (5,350-26,926)	3,543 (364-11,478)
2010	13,270 (3,237-24,001)	1,029,616 (942,902-1,116,329)	29,315 (15,127-44,097)	10,532 (3,293-19,804)	4,391 (450-11,569)

*HAV,HEVを除く

図3 64歳以下の肝疾患ごとの推計患者数

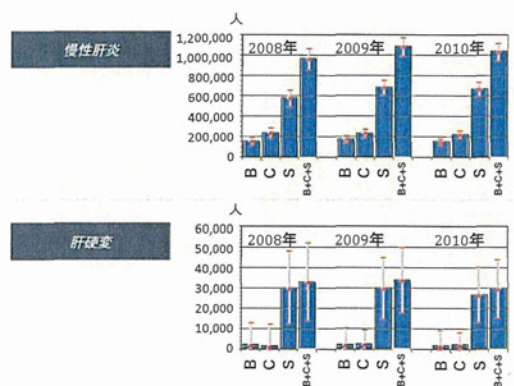


図4 ウイルス別推計患者数

D 結論と考察

今回推計により得られた患者数は64歳以下の年齢層における推計患者数である。そのため、平成20年度患者調査による肝硬変、肝癌の全年齢の患者数と比べ、当然ながら低い値になった。特に、肝硬変や肝臓癌の患者数は、65歳以上の年齢層で多いことから、全年齢における患者推計数は多く見積もられる。

なお、今年度の報告は、全体の10%の再分類が終了していないことから、B型肝炎ウイルスあるいはC型肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数の中間報告とする。

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

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

妊婦集団における肝炎ウイルス感染(HBV/HCV)状況調査

田中 純子¹⁾、藤原久也²⁾、工藤 美樹²⁾

1) 広島大学大学院疫学疾病制御学 2) 広島大学大学院 産科婦人科学

研究要旨

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

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

広島県の 2009 年出生数の 25,596 人の 59.5%にあたる 15,233 人(HBs 抗原検査)、15,035 人(HCV 抗体検査)の妊婦が本研究の解析対象となった。

HBs 抗原陽性率は、全体では 0.51%(0.40~0.63%)であった。出生年別にみると、1986 年以後に出生した集団では 0%~0.7%の低い HBs 抗原陽性率を示した。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では陽性者 0 例であった。

日本赤十字血液センター 2001-2006 年の全初回供血者集団と比較すると、HBs 抗原陽性率全国 0.31%、中国地方 (初回供血者を中国地方のみ抽出) 0.46%であり、本調査妊婦 0.51%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。

【共同研究施設】 本調査に協力を得られた施設 (順不同)

広島市民病院	呉医療センター	正岡病院	中国労災病院
県立広島病院	藤東クリニック	中川産科婦人科	香月産婦人科
JA 広島総合病院	市立三次中央病院	まごし医院	松岡病院
江川レディースクリニック		堀田レディースクリニック	
ひさまつ産婦人科医院		フジハラレディースクリニック	
なんばレディースクリニック		JA 尾道総合病院	福山医療センター
広島大学病院	土谷総合病院	佐々木産婦人科	舛本産婦人科医院
興生総合病院	広島赤十字・原爆病院		三原赤十字病院
広島鉄道病院	川崎産婦人科	山岡産婦人科	広島通信病院

長谷川産婦人科	松田医院	公立みつぎ総合病院	クリニック和田
おばたクリニック	府中市立府中北市民病院		津田産婦人科
中電病院	小池病院		他 2 施設
			以上 41 施設

A. 研究目的

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

B. 対象と方法

1) 対象：

広島県域の分娩を行っている病院・医院計 58 施設において 2010 年 4 月 1 日から 2011 年 3 月 31 日の期間に分娩した全妊婦を対象とした。

2) 調査方法：

各施設に調査依頼と調査票(図 1)を、送付し、年齢(出生年)、HBs 抗原測定結果および測定方法、HCV 検査結果および測定方法、何回目の妊娠か検査日、の 6 項目の調査項目について回答を依頼した。

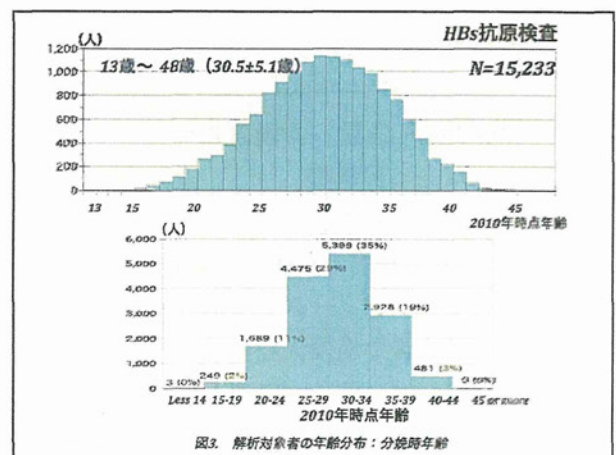
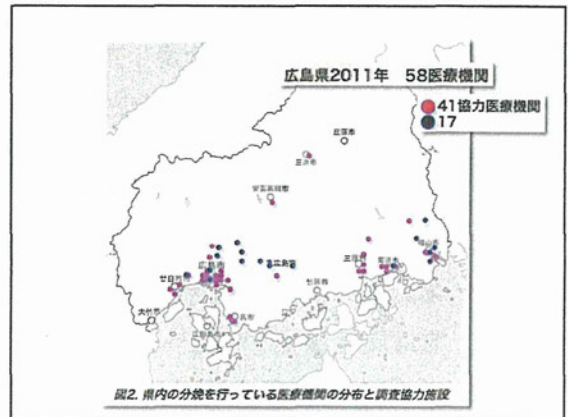
3) 解析：

出生年別 HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を算出した。

(倫理面への配慮)

個人情報(氏名、住所、疾患名)を含まない連結不可能匿名化データの疫学調査として、広島大学疫学研究倫理審査の承認を得ている。

図1. 調査票



C. 結果

1. 対象者の年齢分布

広島県域の産婦人科を有し分娩を行っている病院・医院計 58 施設のうち、41 施設（22 病院、19 医院）の協力が得られた（図 2）。

解析対象となったのは、広島県の 2009 年出生数(25,596 人)の 59.5%にあたる 15,233 人(HBs 抗原検査)、15,035 人(HCV 抗体検査)の妊婦であった。

HBs 抗原検査の解析対象者 15,233 人の年齢は、13 歳から 48 歳に分布し、平均年齢は 30.5±5.1 歳であり、30 歳代前半が最も多く 35%を占め、20 歳代前半 11%、後半 29%、30 歳代後半 19%であった（図 3）。

2. 測定方法の種類

1) HBs 抗原検査

HBs 抗原測定系は、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA 法)、化学発光免疫測定法(CLIA 法)、磁性化粒子凝集法(MAT 法)、酵素免疫測定法(EIA 法)、凝集法(PA 法、RPHA 法)と、施設によって異なる測定法であった。

2) HCV 抗体検査

HCV 抗体の測定は、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA 法)、化学発光免疫測定法(CLIA 法)、粒子凝集法(PA 法)、磁性化粒子凝集法(MAT 法)、酵素免疫測定法(EIA 法)、ラテックス凝集法(LPIA 法)であった。

3) HCV コア抗原検査：

HCV 抗原測定を行った施設はすべて、HCV コア抗原検査(CLEIA 法)であった。

4) HCV RNA 検査：

HCV RNA 検査測定を行った施設はすべて、Real time PCR 法であった。

3. 妊婦集団における HBs 抗原陽性率

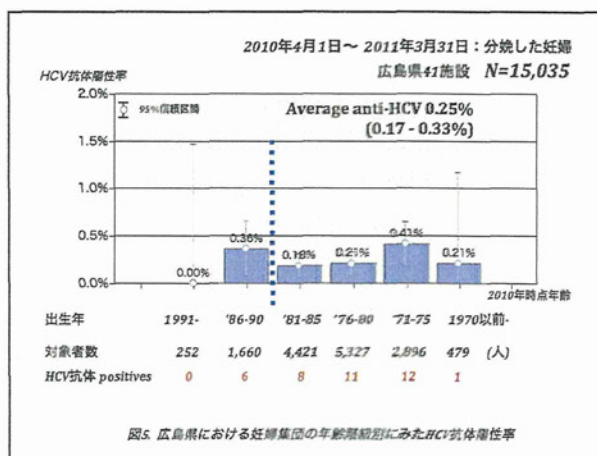
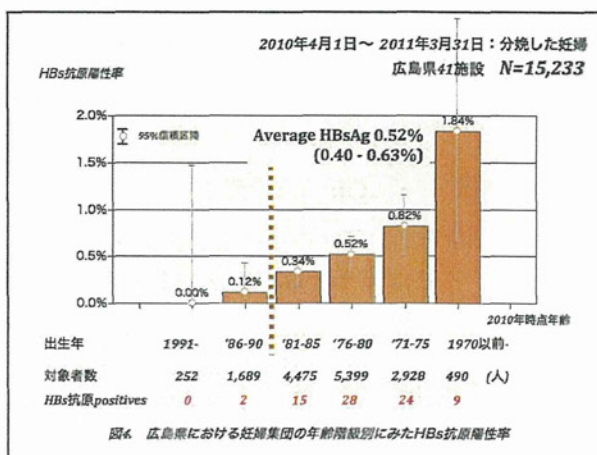
HBs 抗原陽性率は、解析対象となった 15,233 人中 78 人 0.51%(0.40～0.63%)であった。

HBs 抗原陽性率を出生年別にみると、1986 年以後に出生した集団、すなわち、2010 年時点 24 歳以下の年齢集団では 0%～0.7%の低い値を示した（図 4）。

4. 妊婦集団における HCV 抗体陽性率

HCV 抗体陽性率は解析対象となった 15,035 人中 38 人全体では 0.25%(0.17～0.33%)であった（図 5）。1991 年以後に出生した集団では陽性者 0 例であった。

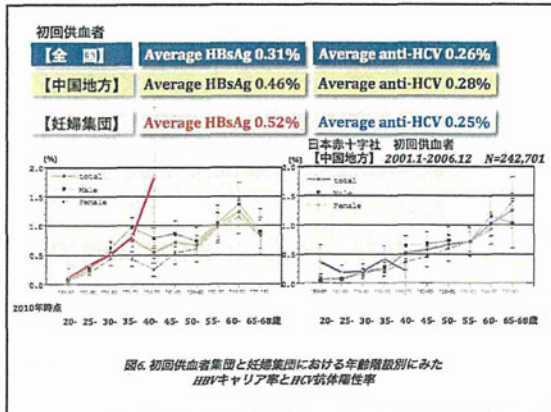
なお、HBV と HCV の重複感染例は 32 歳と 43 歳の 2 例であった。



5. 初回供血者集団との比較

日本赤十字血液センター2001-2006年の全初回供血者集団と比較すると

(図6)、HBs抗原陽性率全国0.31%、中国地方(初回供血者を中国地方のみ抽出)0.46%であり、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、本調査妊婦の値0.25%とほぼ同等であった。



E. 考察および結論

- 1) 妊婦におけるHBs抗原陽性率は、全体では0.51%(0.40~0.63%)であった。
- 2) 出生年別にHBs抗原陽性率をみると、1986年以後に出生した集団では0%~0.7%の低いHBs抗原陽性率を示した。
- 3) 妊婦におけるHCV抗体陽性率は、全体では0.25%(0.17~0.33%)であった。
- 4) 1991年以後に出生した集団ではHCV抗体陽性者は0例であった。
- 5) 日本赤十字血液センター2001-2006年の全初回供血者集団と比較すると、HBs抗原陽性率全国0.31%、中国地方(初回供血者を中国地方のみ抽出)0.46%であり、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology*, 54(4): 185-95. 2011
- 2) 田中純子、松尾順子. ウイルス肝炎の疫学, 最新医学, 2010; 65: 13-20.
- 3) 田中純子、片山恵子. B型およびC型肝炎ウイルス感染, 治療学, 2010; 44: 14-17.

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

職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究
＜パイロット調査による肝炎ウイルス検査＞

松尾順子¹⁾、片山恵子¹⁾、藤井紀子²⁾、新宅慶和²⁾、田中純子¹⁾

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

職域集団における肝炎ウイルス検査の普及状況は一般住民に比べ低いことが課題としてあげられている。2009 年度に実施した職域集団パイロットスタディの結果からは、肝炎ウイルス検査の受検率が 7.2%と低いこと、肝炎ウイルス検査や治療についての認知度が 10%未満であることを報告した。肝炎対策基本法をうけた施策の中で職域での肝炎ウイルス検査普及をはかるため、いわゆる「出前検査」を行うよう国は推奨している。

本年度は広島県内の事業所 A の定期職員検診時に肝炎ウイルス検査の普及状況調査と肝炎ウイルス検査を実施した。職員検診を受けた 507 人中同意の得られた 443 人について解析を行い（男 429 人、女 14 人、平均年齢 60.7±8.9 歳）以下の結果を得た。

- 1) 今までに肝炎ウイルス検査を受けたことがある（受検群）と答えたのは 59 人（13.3%）であった。
- 2) 今までに肝炎ウイルス検査を受けたことがない（未受検群）と答えたのは、325 人、未受検率 73.4%であり、「受けたことがない」理由としてあげられたのは、肝炎ウイルス検査を「知らなかった」37.6%、「受ける機会がなかった」36.6%、「自分には必要がない」22.5%であった。
- 3) 治療に関して、抗ウイルス療法の種類や公的治療費助成制度について「知っていた」と答えたのは、受検群でそれぞれ 44.3%、31.3%、未受検群では 15.3%、12.6%であった。
- 4) 肝炎ウイルス検査を受けた 443 人中、HBs 抗原陽性者は 9 人、同陽性率 2.03%（95% C.I. 0.72-3.35%）、HCVRNA 陽性者は 6 人、HCV キャリア率 1.35%（95% C.I. 0.28-2.43%）であった。
- 5) 今回の調査で感染していることが判明した HBV キャリア 9 人、HCV キャリア 6 人のうち、すでに自分が感染していることを知っていたのは HBV キャリア 4 人、HCV キャリア 3 人であった。その HBV キャリア 4 人のうち 2 人は、医療機関未受診者であった。医療機関未受診の理由としては「必要がないと思った」「受診機会がなかった」と答えた。また HBV キャリア 4 人全員が治療費助成制度があることを知らなかった。一方、すでに自分が感染していることを知っていた HCV キャリア 3 人は全員すでに医療機関を受診しており、かつ、抗ウイルス療法や治療費助成制度について知っていた。

職域での肝炎ウイルス検査に関する情報は十分普及しているとはいえ、特に感染していることが判明した場合には、結果通知と共に治療や医療費助成制度についての情報提供が重要と考えられた。

A. 研究目的

我が国では肝炎ウイルス検査が広く行われるようになった。しかし、これまで我々は職域集団における肝炎ウイルス検査受検率が低いこと、肝炎ウイルス検査や治療の認知度が低いことを報告している¹⁾。

今回、職域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、協力を得られた事業所 A の職員検診を受けた 507 人のうち 458 人より同意を得た。そのうちデータ欠損のない 443 人を解析対象とした(男 429 人 96.8%、女 14 人 3.2%、25-77 歳、平均年齢 60.7±8.9 歳) (図 1)。

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調査を行った。

2) 同意を得られた対象者に、職員検診時にあわせて採血を行い、肝炎ウイルス検査を行った。検診結果は他の職員検診結果と共に個別に通知した。

3) 肝炎ウイルスに感染していることが判明した人(肝炎ウイルスキャリア)には肝炎精密検査を依頼した紹介状を送付し、専門医療機関への受診状況を調査した。

3. 測定方法

- 1) HBs 抗原:アーキテクト HBsAg QT®
- 2) HCV 抗体:ルミパルス II オリ HCV 抗体®
- 3) HCV Ⅱ抗原:ルミパルス オリ HCV 抗原®
- 4) HCV RNA:コパス TaqMan HCV オト®

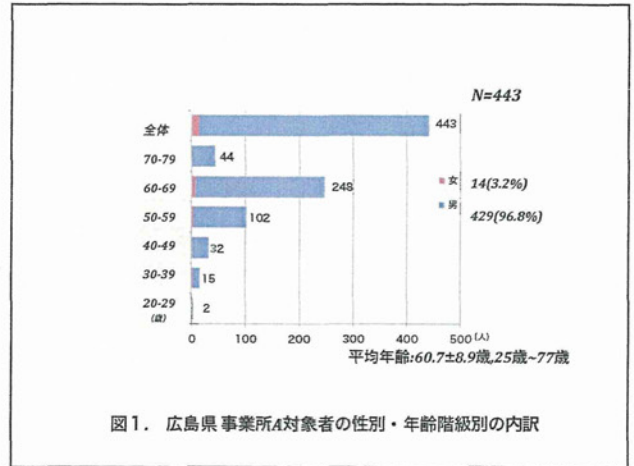


図 1. 広島県事業所A対象者の性別・年齢階級別の内訳

4. 判定方法

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

5. 肝臓専門医への紹介状

- 1) 肝炎ウイルス検査により「肝炎ウイルスに感染している(キャリア)」と判定された受診者に対して、肝炎ウイルス結果を送付の際に、専門医療機関を受診するための個別紹介状も併せて送付した。
- 2) 医療機関受診状況、精密検査後の診断名、受診時の臨床診断を集計した。

C. 研究結果

1. 肝炎ウイルス検査の普及状況調査

1) 肝炎ウイルス検査受検率 (図 2)

今までに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」(受検群)と答えたのは 59 人、受検率は 13.3%であった。年齢階級別に見ると受検率は 40 歳から 60 歳代が比較的高く、13-15%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」(未受検群)と答えたのは 325 人、未受検率 73.4%であり、「受けたかどうか不明」は 52 人、11.7%であった。

2) 受検内容

受検群 59 人の受検場所は、医療機関が最も多く 46.8%であった (図 3)。受けた肝

炎ウイルス検査の種類については、「わからない」と回答したのは 24.0%、「無記入」が 8.5%であった。受けた肝炎ウイルス検査の結果について「知っている」と答えたのは 76.3%で、「知らない」と「無記入」は約 4 分の 1 を占めた。

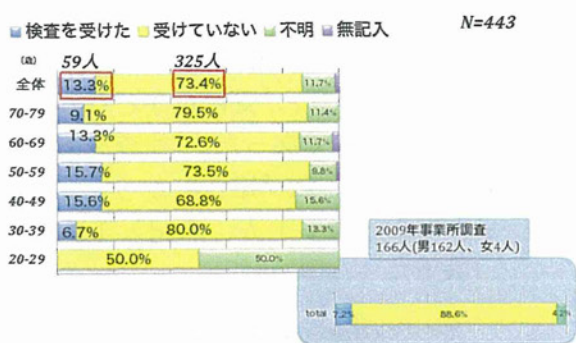


図2. 広島県事業所A 年齢階級別の肝炎ウイルス検査受検率

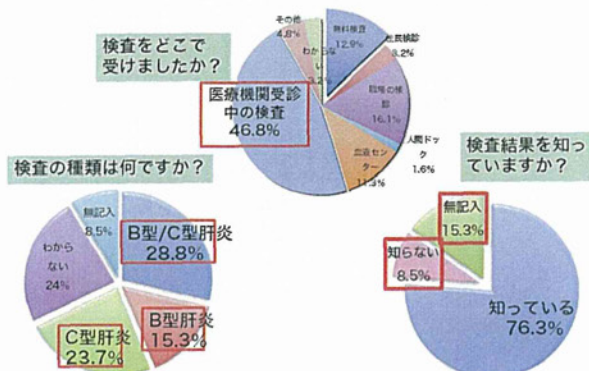


図3. 広島県事業所A 肝炎検査を受けたことのある59人

3) 未受検の理由

未受検群 325 人では、「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と理由として、「検査があることを知らなかった」と答えたのが 37.6%、次いで「検査を受ける機会がなかった」36.6%と回答した。「自分には必要がない」と答えた人が 22.5%であった。

4) 肝炎治療について

インターフェロン治療や、アナログ製剤による肝炎の抗ウイルス療法について「知っていた」と回答したのは受検群 59 人では 44.3%、未受検群 325 人では 15.3%であった (図4)。

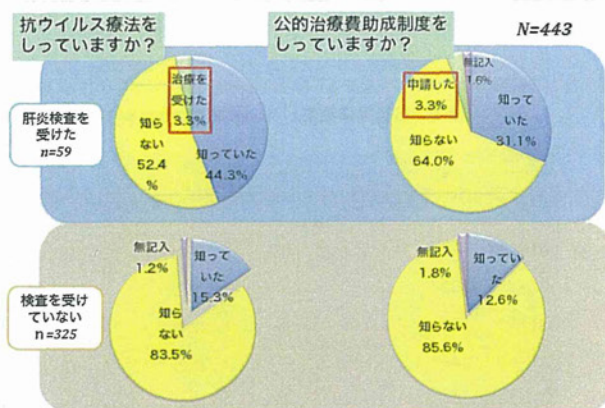


図4. 広島県事業所A 肝炎治療についての知識の有無

表1. 広島県事業所A 年齢階級別HBVキャリア率

年齢階級	全体	HBs抗原陽性者数(%) (95% C.I.)	男性	HBs抗原陽性者数(%)	女性	HBs抗原陽性者数(%)
20~29	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)
30~39	15	1 (6.67) (0.3-31.0)	13	1 (7.7)	2	0 (0.0)
40~49	32	0 (0.0) (0.0-11.5)	30	0 (0.0)	1	0 (0.0)
50~59	102	2 (1.96) (0.5-7.4)	98	2 (2.0)	4	0 (0.0)
60~69	248	5 (2.02) (0.9-4.1)	241	5 (2.1)	7	0 (0.0)
70~79	44	1 (2.27) (1.0-14.2)	44	1 (2.3)	0	0 (0.0)
計	443	9 (2.03) (1.80-3.73)	429	9 (2.1)	14	0 (0.0)

受検群 59 人のうち、「抗ウイルス療法を受けたことがある」と答えたのは、HCV キャリアの 2 人であった。

5) 公的治療費助成制度について

受検群 59 人のうち、64.0%が、未受検群 325 人のうち、85.6%が公的治療費助成制度について「知らない」と答えた。

2. 肝炎ウイルス検査

1) 肝炎ウイルスキャリア率

HBV キャリアは 9 人、HBV キャリア率は 2.03% (95% C.I. 0.72 -3.35%) (表1)、HCV キャリアは 6 人、HCV キャリア率は 1.35% (95% C.I. 0.28-2.43%) であった (表2)。HBV キャリアはすべて男性で、女性を対象者が少なかったため HBV 及び HCV キャリアは認めなかった。年齢階級別に見ると、HBV キャリア率は 50 歳代以降で高く、HCV キャリア率は 40 から 60 歳代で高かった。

表2. 広島県事業所A 年齢階級別HCVキャリア率

年齢階級	全体	HCV キャリア数(%) (95% C.I.)	男性	HCV キャリア数(%)	女性	HCV キャリア数(%)
20~29	2	0 (0.0)	2	0 (0.0)	0	0 (0.0)
30~39	15	0 (0.0) (0.0-20.5)	13	0 (0.0)	2	0 (0.0)
40~49	32	1 (3.13) (0.2-17.4)	31	1 (3.2)	1	0 (0.0)
50~59	102	2 (1.96) (0.1-5.7)	98	1 (2.0)	4	0 (0.0)
60~69	248	3 (1.21) (0.9-4.1)	241	4 (1.2)	7	0 (0.0)
70~79	44	0 (0.0) (0.0-7.2)	44	0 (0.0)	0	0 (0.0)
計	443	6 (1.35) (0.96-2.85)	429	6 (1.4)	14	0 (0.0)

表3. 肝炎キャリアと診断されたものの内訳

	N=15人	
	HBV	HCV
陽性者	9	6
平均年齢±SD	62.4±11.0	58.8±5.3
これまでに肝炎検査を 受けたことがある	4	3
受けたことがない	4	2
分からない	1	1

2) HBV キャリアと診断された9人のうち、「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」のは4人で、いずれも肝炎ウイルスに感染していることも知っていた(表3、4)。感染していることをすでに知っていたHBV キャリア4人のうち2人は、医療機関を受診していなかった。その理由としては、「必要がないと思った」「受診機会がなかった」と回答した。感染していることをすでに知っていたHBV キャリアの4人全員が公的治療費助成については知らなかった。

3) HBV キャリアと診断された9人のうち、「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」のは4人、「受けたかどうか分からない」のは1人であった。「検査を受けたことがない」理由は、「知らなかった」2人、「機会がなかった」1人、無記入1人であった(表5)。

4) HCV キャリアと診断された6人のうち、

「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」のは3人で、いずれも肝炎ウイルスに感染していることを知っていた。また、3人とも抗ウイルス療法と公的治療費助成について知っており、そのうち1人は治療費助成制度を申請し治療を受けていた。

5) HCV キャリアと診断された6人のうち、「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」のは2人であり、「受けたかどうか分からない」のは1人であった。「検査を受けたことがない」理由は、「知らなかった」2人、「機会がなかった」1人、無記入1人であった(表5)。

表4. すでに肝炎ウイルス検査を受けたことがあった7人のキャリア

		HBV	HCV
肝炎検査を受けた事がある		4	3
検査を受けた場所	医療機関	2	3
	献血時検査	1	0
	職場検診	1	0
受けた検査	B型とC型	0	2
	B型	3	0
	C型	0	1
	わからない	1	0
検査の結果	知っている	4	3
結果を知ってから受診	受診していない	2*	0
	治療中	0	1
	治療した	1	1
	無記入	1	1
抗ウイルス療法	知っていた	2	3
	知らない	2	0
	治療した	0	1(重複)
公的治療費助成	知っていた	0	3
	知らない	4	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)

表5. 今回はじめて肝炎ウイルス検査を受けた6人のキャリア

		HBV	HCV
肝炎検査を受けた事がない		4	2
(うけたかどうか分からない)		1	1
受けなかった理由	知らなかった	2	0
	機会がなかった	1	1
	必要がない	0	1
	無記入	1	0
抗ウイルス療法	知っていた	0	0
	知らない	4	2
	治療した	0	0
公的治療費助成	知っていた	0	0
	知らない	4	2
	申請した	0	0

3. 医療機関受診率調査

今回の肝炎ウイルス検査で、肝炎ウイルスキャリアであることが判明した15人に肝炎ウイルス結果を送付時に、個別紹介状を送付し、2012年2月末時点で7人が専門医療機関を受診した。

専門医療機関を受診した 7 人全員が HBV キャリアであり (表 6)、今後の治療方針はいずれも肝炎に対して直ちに治療の必要はなく、経過観察の指示であった。

D. 結論および考察

- 1) 今回の職域集団を対象とした調査により、これまでの肝炎ウイルス検査受検率は 443 人中 59 人、13.3%と低かった。広島県内他事業所での受検率 7.2% (2009 年実施) よりも高いが、広島県住民調査 (2009 年実施) での受検率 26.6%の半分であった。
- 2) 受検群 59 人の受検場所は医療機関が最も多く (46.8%)、受けた内容や、結果については約 4 分の 1 が「わからない」と答えた。今後、検査結果の通知・返却・説明に改善工夫が必要と考えられた。
- 3) 2009 年に行った職域調査では、未受検の理由は「知らなかった」「機会がなかった」がそれぞれ 40%以上を占めていたが、今回調査の未受検群 325 人 (73.4%) では、検査を受けたことがない理由として、「知らなかった」「機会がなかった」がそれぞれ約 4 割弱であった。一方、「自分には必要がない」と答えたものが 22.5%と 2009 年より多く認められた。輸血製剤、血液製剤の使用歴がない、あるいは入れ墨や薬物常用歴がないので検査は必要ないと考えている可能性もあり、肝炎の感染に関する啓蒙活動が必要であると考えられた。
- 4) 抗ウイルス療法と公的治療費助成制度については、受検群の 6 割以上、未受検群の 8 割以上が「知らなかった」と答えており、認知度がまだ不十分であることが明らかとなった。
- 5) 今回の調査対象は高齢者の割合が多い集団であった (平均年齢 60.7±8.9 歳、25-77 歳)。そのため、HBV キャリア率は 2.03%、HCV キャリア率は 1.35%と一般住民検診 (2005 年) で得られた肝炎ウイルス陽性率²⁾ よりも高い値を示したと考えられた。
- 6) 職域での肝炎ウイルス検査に関する情報は十分普及しているとはいえ、特に感染していることが判明した場合には、結果通知と共に治療や医療費助成制度についての情報提供が重要と考えられた。

表 6. 肝炎精密検査結果 (平成24年2月28日現在)

N= 7人

	肝炎の種類	年齢	診断名	今後の方針
1	HBV	55	B型慢性肝炎	6M後経過観察
2	HBV	77	B型無症候性キャリア	6M後経過観察
3	HBV	39	B型慢性肝炎	6M後経過観察
4	HBV	68	B型無症候性キャリア	6M後経過観察
5	HBV	64	B型無症候性キャリア	3M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

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 田中純子. 感染を知らないまま潜在している肝炎ウイルスキャリアの推計について. 第 39 回日本肝臓学会西部会. 岡山. 2011
- 2) 松尾順子, 片山恵子, 秋田智之, 田中純子. 肝炎ウイルス検査に関する聞き取り調査及び肝炎ウイルス検査後の動向調査の成績. 第 15 回日本肝臓学会大会. 福岡. 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【参考文献】

- 1) 田中純子: 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-平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究報告書,p89-93, 2009.
- 2) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. Intervirology, 54(4): 185-95. 2011