

カンボジア王国における肝炎ウイルス感染の血清疫学パイロット調査

片山恵子¹⁾、松尾順子¹⁾、藤本真弓¹⁾、郷裕子¹⁾、
Do Hoy Son¹⁾、Lim Olline²⁾、Hok Sirany²⁾、Svay Somana²⁾、田中純子¹⁾

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学
2) カンボジア保健省 感染症担当

研究要旨

アジア地域は肝炎ウイルスキャリア率、特にB型肝炎ウイルス(HBV)キャリア率が高い地域であることが知られている。カンボジア王国においては、WHOの推奨するHBVのユニバーサルワクチン(UV)が2005年より出生児全員を対象として実施されているが、感染予防対策の基礎資料となる肝炎ウイルス感染状況の詳細については未だ明らかになっていない。

我々は、カンボジア保健省と協力してカンボジア王国の一般住民及び小学生を対象とした血清疫学パイロット調査を2010年2月から行っているのをまとめて報告する。

同国シェムリアップ州のロハール村一般住民(A地域)、チュレイ村一般住民(B地域)、ササースダム小学校3年児童(C地域)を調査対象とした。

- 1) A地域では、一般住民48人中HBs抗原陽性者は2人、HBVキャリア率4.2%(95%CI. 0-9.81%)であった。C型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性者は4人、HCV抗体陽性率8.3%、HCV RNA陽性者0人、HCVキャリア率は0%(95%CI. 0-7.68%)であった。A型肝炎ウイルス(HAV) IgG抗体陽性率は96.1%、E型肝炎ウイルス(HEV) IgG抗体陽性率は20.8%であった。
- 2) B地域では、一般住民333人中HBs抗原陽性者数は20人、HBVキャリア率6.0%(95%CI. 3.45%-8.56%)であった。HCV抗体陽性者は22人、HCV抗体陽性率6.6%、HCV RNA陽性者9人、HCVキャリア率は2.7%(95%CI. 0.96-4.44%)であった。HAV IgG抗体陽性率は97.9%、HEV IgG抗体陽性率は22.2%であった。
- 3) C地域では、児童99人中HBs抗原陽性者は2人、HBVキャリア率2.0%(95%CI. 0-4.80%)であった。HCV抗体陽性者、HCV RNA陽性者は0人、HCVキャリア率は0%(95%CI. 0-3.73%)であった。HAV IgG抗体陽性率は70.0%、HEV IgG抗体陽性率は3.0%であった。保護者への問診票による回答では、99人の児童のうちHBワクチン接種をしたと答えているのは16人(16.2%)であったが、ワクチン接種によるHBs抗体獲得率は1人、6.3%であった。

A. 研究目的

我が国では1986年よりHBV母児感染予防対策が行われ、それ以後出生の集団におけるHBVキャリア率が激減したことが確認されている¹⁾。

肝炎ウイルスキャリア率、特にB型肝炎ウイルスキャリア率が高いアジア地域の一つであるカンボジアにおける肝炎ウイルス感染状況を把握し、その疫学的背景と感染要因、感染予防対策を検討するため、血清疫学調査を行っている。

2010年2月からカンボジア王国シェムリアップ州の一般住民と小学生を対象として行った計5回の調査結果をまとめて報告する。

B. 対象と方法

1. 対象

カンボジア王国シェムリアップ州の3地域にて、一般住民及び小学3年生の保護者に対して現地通訳者を通じて文書による説明を行い、本人の同意および保護者の同意を得られた者を対象とした。

- 1) A 地域 (口ハール村) : 一般住民、48人 (男42人、女6人、平均年齢 39.7 ± 14.8 歳)
- 2) B 地域 (チュレイ村) 一般住民 333人 (男122人、女211人、平均年齢 34.0 ± 17.7 歳)
- 3) C 地域 (ササースダム小学校小学3年生) : 児童99人 (男41人、女58人、平均年齢 9.4 ± 1.0 歳)

2. 方法

1) 聞き取り調査 :

問診票により年齢、健康状態、既往歴、ワクチン接種歴などの質問項目について聞き取りによる健康調査を行った。

2) 肝炎ウイルス検査 :

同意を得られた対象者に採血を実施し、現地において検体を遠心分離し、血清を日本に持ち帰った。下記の項目について検出・測定を行った。

【測定項目】

- ① HBs 抗原: マイセル® II HBsAg
- ② HBs 抗体: マイセル®HBsAb
- ③ HBc 抗体: マイセル®anti-r-HBc
- ④ HBV DNA: Real time PCR
- ⑤ HCV 抗体: オーツ®HCVAb PA
- ⑥ HCV RNA: Nested PCR
- ⑦ anti-HAV IgG: CLIA 法
- ⑧ anti-HEV IgG: IgG anti-HEV EIA

なお、当調査は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている。また、カンボジア保健省の協力と共にカンボジア王国倫理委員会の承認、血清持出許可書を得ている。

C. 研究結果

1. A 地域 (口ハール村)

対象者48人中HBs抗原陽性者は2人、HBVキャリア率4.2% (95%CI. 0-9.81%)であった。HBs抗体陽性者は16人、HBs抗体陽性率は33.3%、HBc抗体陽性者は23人、HBc抗体陽性率は47.9%であった。

年齢階級別陽性率をそれぞれ図1-3に示す。

HCV抗体陽性者は4人、HCV抗体陽性率8.3%であったが、HCV RNA陽性者は0例 (95%CI. 0-7.68%)であった (図4)。

HAV IgG抗体陽性率は98.0%、HEV IgG抗体陽性率は20.8%であった (図5)。

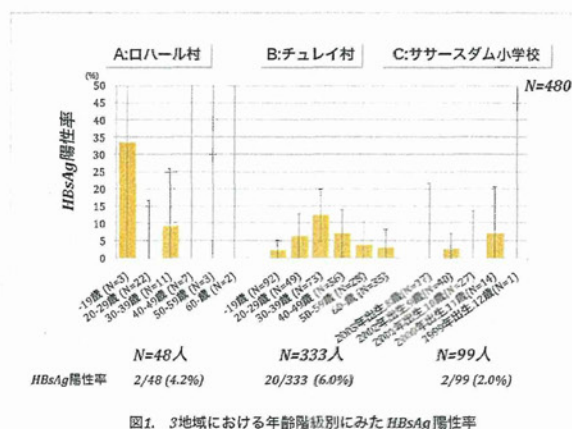


図1. 3地域における年齢階級別に見たHBsAg陽性率

2. B 地域 (チュレイ村)

対象者333人中、HBs抗原陽性者は20人、HBVキャリア率は6.0% (95%CI. 3.45%-8.56%)であった (図1)。

男女別にみると、HBs 抗原陽性者は男性 122 人中 11 人、女性は 211 人中 9 人で、HBV キャリア率は男性 9.0%、女性 4.2%であった (図 6)。

HBs 抗体陽性者は 108 人、HBs 抗体陽性率は 32.4%であり、HBs 抗体陽性者は 96 人、HBc 抗体陽性率は 28.8%であった (図 2,3)。

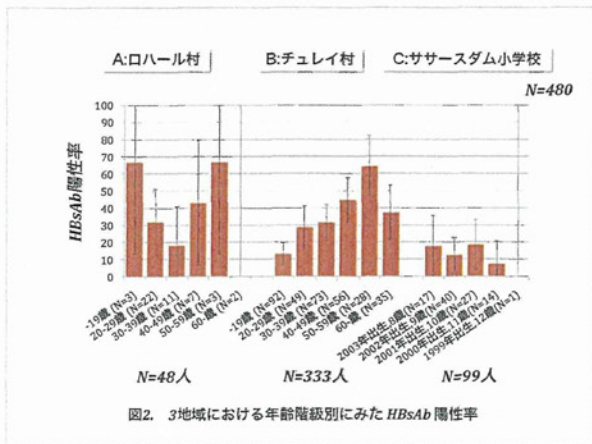


図2. 3地域における年齢階級別みた HBsAb 陽性率

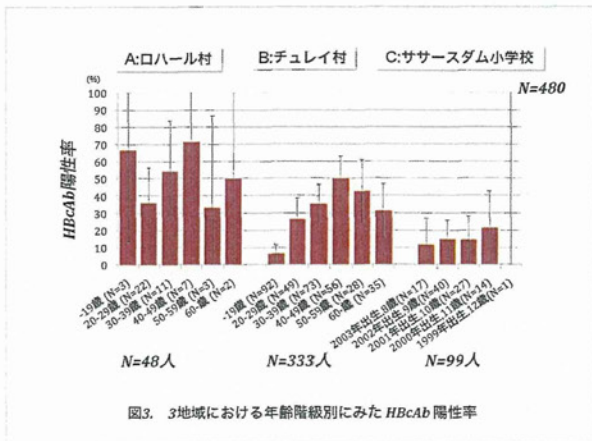


図3. 3地域における年齢階級別みた HBcAb 陽性率

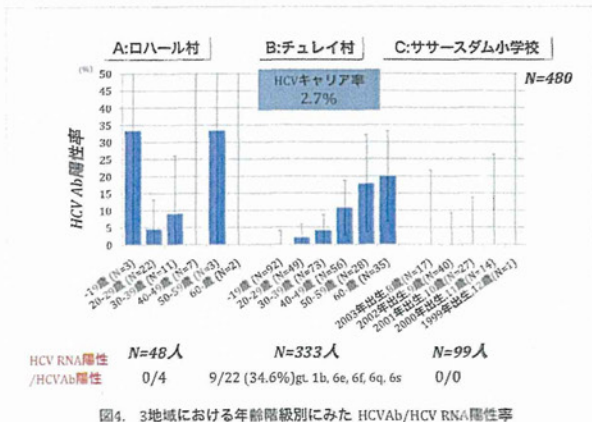


図4. 3地域における年齢階級別みた HCV RNA 陽性率

HCV 抗体陽性者は 333 人中 22 人、HCV 抗体陽性率 8.3%であったが、HCV RNA 陽性者は 9 人、HCV キャリア率は 2.7% (95% C.I. 0.96- 4.44%)であった。HCV RNA 陽性者の全例 HCV 抗体は高力

価であった (図 4)。

HCV キャリア 9 人のうち、男性は 3 人、女性は 6 人で、HCV キャリア率は男性 2.5%、女性 2.8%であった (図 7)。

HAV IgG 抗体陽性率は 96.1%、HEV IgG 抗体陽性率は 22.2%であった (図 5)。

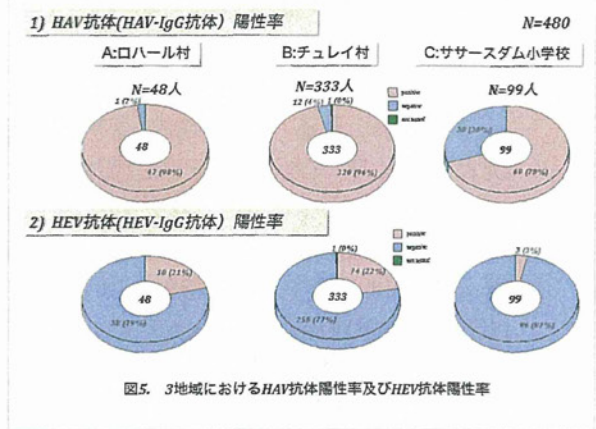


図5. 3地域における HAV 抗体陽性率及び HEV 抗体陽性率

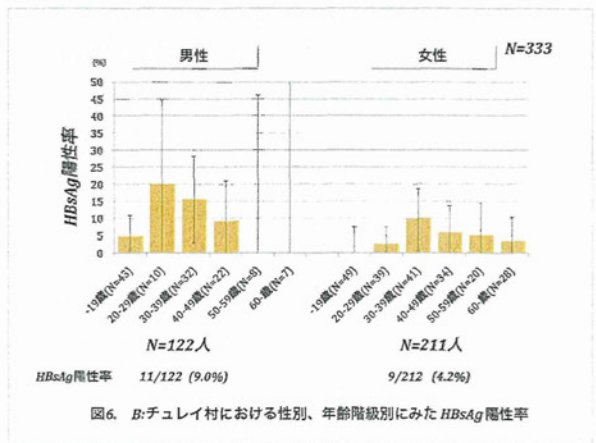


図6. B: Churei 村における性別、年齢階級別みた HBsAg 陽性率

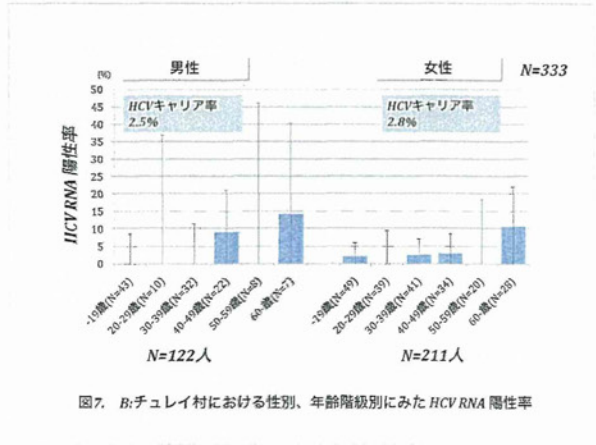


図7. B: Churei 村における性別、年齢階級別みた HCV RNA 陽性率

3. C 地域 (ササースダム小学校)

小学 3 年生の対象者 99 人中、HBs 抗原陽性者は 2 人、HBV キャリア率は 2.0% (95% C.I. 0-4.80%) であった (図 1)。HBs 抗体陽性者は 14 人、HBs 抗体陽性率は 14.1%であり、HBc 抗体陽性者は

13人、HBc抗体陽性率は13.1%であった(図1-3)。

HCV抗体陽性者、HCV RNA陽性者は0人、0%(95%CI:0-3.73%)であった(図4)。

HAV IgG抗体陽性率は70.0%で、HEV IgG抗体陽性率は3.0%であった(図5)。

4. 小学生のワクチン接種状況

問診票による小学生のワクチン接種状況とHBVマーカーを表1に示す。

対象者となった99名のうち、保護者への問診票から、HBワクチンをしていると答えたのは16人(16.2%)であったが、HBs抗体獲得者は4人に過ぎず、HBc抗体の結果と合わせると、「ワクチンによるHBs抗体獲得者」は1人(1/16人:6.3%)であった。残りの3人は自然感染により抗体を獲得したと考えられた。

一方、ワクチン接種をしていないと答えた83人(83/99人:83.8%)のうち、HBs抗体獲得者は10人(10/83人:12.0%)であった。HBc抗体の結果と合わせると、HBV感染したと考えられるのは14人、HBV曝露率16.9%(14/83人)であった。

表1. 小学3年生におけるHBVワクチン接種状況とHBVマーカーの関連性

N=99人

	HBsAb		HBcAb		
	+	-	+	-	
HBワクチン 接種有 16人 16.2%	+	4人	+	3人	HBV感染率 5/16 31.3% ワクチンによる 抗体獲得率 1/16 6.3% *HBsAg陽性 1例
			-	1人	
			+	2人*	
	-	12人	-	10人	
HBワクチン 接種無 83人 83.8%	+	10人	+	4人	HBV感染率 14/83 16.9% *HBsAg陽性 1例
			-	6人	
			+	4人*	
	-	73人	-	69人	

D. 結論および考察

- 1) シェムリアップ近郊での調査では、肝炎ウイルスキャリア率(HBVとHCV)が地域により異なっていた。
- 2) 調査対象となった小学生では、DPTとHBワクチンの混合ワクチン種の実施で出生直後の接種は、まだ普及していな

い。また、調査者の出生年は1999年-2003年であり、カンボジア王国でHBV-UVが始まる前の出生である。

- 3) HBワクチン接種効果を見ると接種後感染防御ができたと推測されるのは、16人中1人(6.3%)と低率であったため、接種に必要なプロトコルが十分徹底されていない可能性が示唆された。

また、HBワクチンをしていると答えた16人の中でHBs抗原陽性者が1人(6.3%)であった。接種前検査を行っていないHBV-UV接種プロトコルでは、HBキャリア妊婦からの垂直感染に対する予防が不十分な可能性が残っている。

- 4) HAV、HEVの既往を表すIgG陽性率は小学生では一般住民に比べ低い値を示していた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表など
 - 1) Son D.H., 松尾順子, Svay S, 藤本真弓, 片山恵子, 田中純子. The pilot study on prevalence of hepatitis viral infections among school students in Cambodia. 第22回日本疫学会総会. 東京. 2012
 - 2) Son D.H., Svay S, Fujimoto M, Goto N, Tabuchi A, Matsuo J, Katayama K, Tanaka J. The sero-epidemiological pilot study on the prevalence of hepatitis viral infection among school students in Cambodia. 第9回日本予防医学会学術総会. 東京. 2011
 - 3) 藤本真弓, 松尾順子, 郷裕子, 片山恵子, 藤井紀子, Do Huy Son, 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-チュレイ村住民に対する調査結果-. 第9回日本予防医学会学術総会. 東京. 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

献血を契機に発見された HCV キャリアの追跡調査

松尾順子¹⁾、水井正明²⁾、沖田肇²⁾、片山恵子¹⁾、田中純子¹⁾、広島県肝炎調査研究会 2009

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 2) 日本赤十字社 広島県赤十字血液センター

研究要旨

肝炎検査の普及が進むとともに、肝炎ウイルスに感染していることが判明したキャリアの医療機関受診率が低く、また受診後の継続率が低いことを指摘してきた。

広島県赤十字血液センターでは、1991 年 8 月から、献血時の検査に於いて見つかった HCV キャリアに対して通知を行い、以後の献血の辞退と共に県内 20 の肝臓専門医への受診をすすめてきた。献血を契機に見出された無症候性 HCV キャリアのその後の病態や経年推移を明らかにすることを目的として広島県赤十字血液センターおよび広島県医師会と協力して 1992 年から継続的に検討を行っている。

本年度は、経過観察中の継続受診の状況を明らかにした。なお、当調査は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

- 1) 献血を契機に発見された 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) 987 例のうち受診継続 3 ヶ月未満は 170 例 (17.2%)、1 年未満は 282 例 (28.6%) であった。男女別にみると 1 年未満受診脱落は男性が 463 例中 138 例 (29.8%) で、女性 524 例中 144 例 (27.4%) に比べ高かった ($p < 0.01$)。
- 3) 男女別・初診時診断別にみると、1 年未満受診脱落率が男性で「異常を認めず」29.2% 「慢性肝炎」30.5% であったが、女性では「異常を認めず」(29.4%) と診断されたものが「慢性肝炎」(25.3%) に比べて高かった ($p < 0.05$)。
- 4) 2009 年調査時点の最終診断と転帰調査をもとに、初診後の年数別に受診状況を詳細にみると、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。

本調査において、医療機関受診率は 32.5% と低く、その理由としては自覚症状が乏しいため、医療機関受診の動機付けが難しかったと考えられる。また、初診後 1 年未満の受診脱落率は約 4 分の一であり、初診後の受診継続の推進が望まれる。

A. 研究目的

検査や献血などを契機に、肝炎ウイルスに感染していることがわかって、医療機関を受診しない、あるいは継続受診をせず、適切な治療を受けないケースの存在を指摘してきた。

我々はこれまで、献血を契機に見出された無症候性 HCV キャリアの病態や経年推移を明らかにすることを目的として広島県赤十字血液センターと共同で、1992 年から継続的に検討を行っている。

本年度は、医療機関受診状況や治療中の脱落、継続受診の状況について検討したので報告する。

B. 対象と方法

1. 対象

1991 年から 2001 年までに広島県で献血を契機に見つかった HCV キャリア 3,377 例を対象とした。

2. 方法

広島県内での肝臓専門外来を行っている 20 施設の協力のもと、これまでの調査に加えて、2009 年時点の最終受診日、転帰、抗ウイルス療法 (IFN 治療) の有無、その効果についてなどの再調査を行った。

検査後受診率、受診継続状況などを解析した。なお、この調査は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 医療機関受診率

3,377 例の内、1,097 例 (32.5%) が肝臓専門外来を受診した (図 1)。

2003 年時調査により、初診日と初診時の臨床診断の確定している症例は 1,018 例であった。2009 年調査では、肝癌に進行後受診して近医より紹介された 2 例が対象コホートに加わり 1020 例となったが、今回の解析対象からは除いている。また、対象集団のうち医療機関を 2 回以上受診したのは 987 例であ

った。

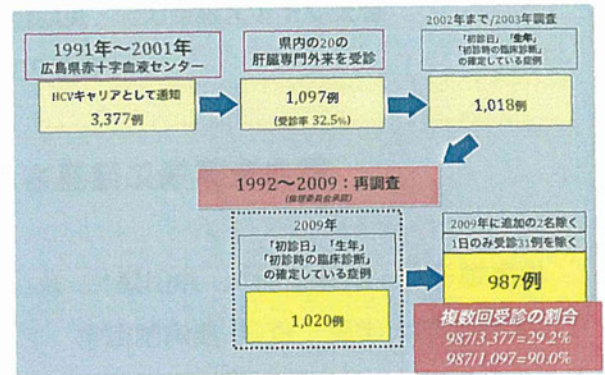


図 1. 追跡調査の概要と解析対象

2. 医療機関初診時の臨床診断の内訳

医療機関初診時の臨床診断の内訳を図 2 に示す。

男性では 39 歳以下の世代 (N=180 例) では 66%が慢性肝炎と診断された。女性では年齢が増すと慢性肝炎と診断を受けた割合が高い。

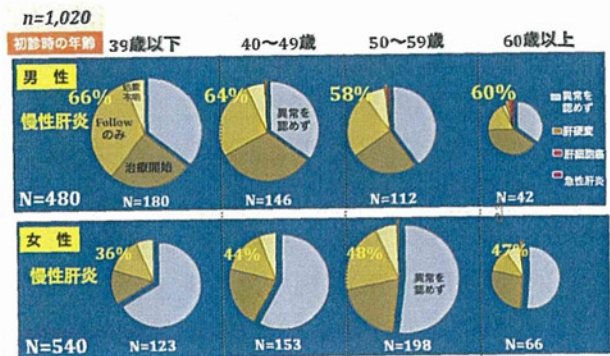


図 2. 献血後初診時の年齢階級別・性別臨床診断

3. 最終受診日からみた受診継続期間の内訳 (図 3、4)

対象 987 例中について、受診継続期間について、初診日から最終受診日までの日数を用いて検討を行うと、3ヶ月未満の受診継続だったのは 170 例 (17.2%) であり、受診継続 1 年未満は 282 例 (28.6%、少数の転院を含む) であった。受診継続 1 年未満は男性が 463 例中 138 例 (29.8%) で、女性 524 例中 144

例 (27.4%) に比べ高かった ($p<0.01$)。

性別・初診時診断別に医療機関への継続受診状況を図4に示す。男性では初診時の臨床診断にかかわらず受診継続1年未満が多く、受診継続1年未満は「異常を認めず」と診断された154例中45例(29.2%)、「慢性肝炎」と診断された304例中93例(30.6%)だった。

女性では初診時の臨床診断が「異常を認めず」と診断された285例では、1年未満の受診終了は84例(29.4%)であり、「慢性肝炎」と診断された237例中の60例(25.3%)に比べて高かった ($p<0.05$)。

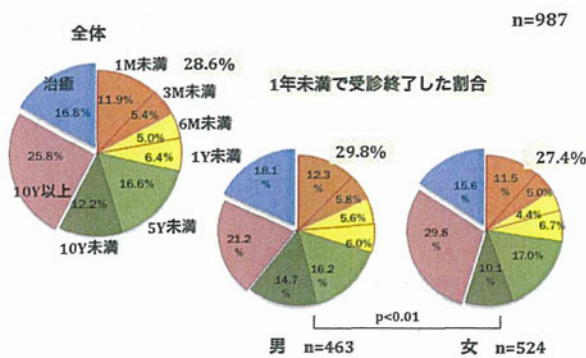


図3. 初診日からの受診継続期間

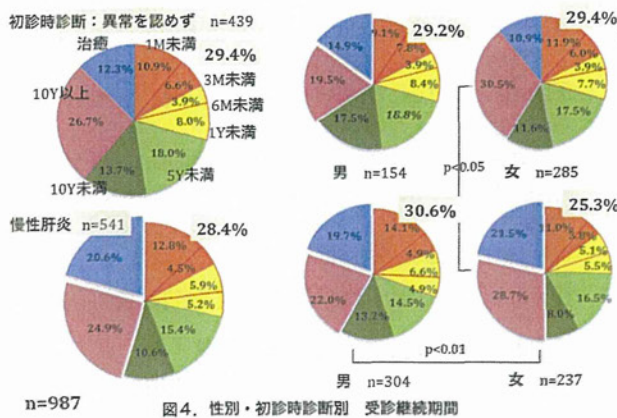


図4. 性別・初診時診断別 受診継続期間

初診時の臨床診断が「慢性肝炎」と診断された場合、男性では1年未満の終了率が30.6%と女性の場合(25.4%)よりも高かった ($p<0.01$)。

4. 初診時からの受診状況と転帰 (図5)

転院や死亡などと受診中断を区別して示すため、2009年調査の最終受診時の診断と転帰調査をあわせた詳細な成績からの、初診後1年毎の受診状況を図に示す。

初診後1年目では、対象者987例中C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を継続しているのは696例(70.5%)であるが、5年後では987例中458例(46.4%)と減少した。

逆に、C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を中断したものは、初診後1年目では987例中240例(24.3%)、初診後5年目では987例中371例(37.6%)、初診後10年目では972例中455例(46.8%)と増加した。C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を中断する、いわゆる受診脱落率は徐々に増えており、初診後10年間で見ると年率の受診脱落率は平均2.25%の増加であった。

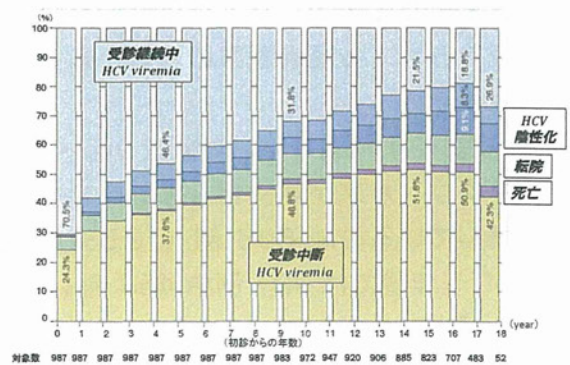


図5. HCVキャリアの初診時からの経過年数別にみた受診状況
調査期間 実対象者数=987

D. 結論および考察

1. 肝炎ウイルス検査の結果の通知後、肝臓専門外来を受診したのは32.5%であり、決して高い受診率ではなかった。受診勧告は1度のみであり、未受診者を特定しさらに再度の勧告を通知する必要がある。献血を契機にHCVキャリアと判明した場合、自覚症状はほとんどないと考えられることから、医療機関受診の動機付けが重要と推察される。
2. 全体での医療機関受診の継続期間を見ると、3ヶ月未満は17.2%、1年未満では、転院を含み28.6%であった。性別・初診時診断別に検討すると、男性では初診時の臨床診断にかかわらず、継続期間1年未満は約3割であった。しかし、女性では初診時に「異常を認めず」と診断された場合の継続期間1年未満は29.5%と、「慢性肝炎」と診断された場合よりも高かった。

特に、女性では初診時に「異常を認めず」と診断された場合、次の受診の動機付けが薄くなる可能性も考えられた。

以上より、男性では自覚症状が無くても定期的な受診が、女性には肝機能が一見正常にみえても経過観察の受診が必要と思われた。
3. 初診後1年目では、対象者987例中C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を継続しているのは696例(70.5%)であるが、5年後では987例中458例(46.4%)と減少した。
4. 逆に、C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を中断したものは、初診後1年目では987例中240例(24.3%)、初診後5年目では987例中371例(37.6%)、初診後10年目では972例中455例(46.8%)と増加した。

5. C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を中断する、いわゆる受診脱落率は徐々に増えており、初診後10年間で見ると年率の受診脱落率は平均2.25%の増加であった。特に、初診から最初の1年間の受診継続、継続支援が必要と考えられた。

6. 本研究に於いて、継続受診の脱落率が高かった理由の一つとして、調査開始当初の1990年代初めでは、肝機能検査で一見正常である「異常を認めず」の診断後、医療機関側が以後の定期受診についての必要性があるとは考えていなかった可能性も考えられた。

現在では、治療ガイドラインも浸透しており、少なくとも肝臓専門医のもとでは、経過観察としての受診指導が行われている現況にある。

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

- 1) Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J. for the Hiroshima Hepatitis Study Group.
Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9–18 years.
Hepatol Res., 2012
(DOI:10.1111/j.1872-034X.2012.00966.x).

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

肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する研究

田中 純子（広島大学 疫学・疾病制御学）

研究協力者：大久真幸（広島大学 疫学・疾病制御学）

研究要旨

本研究では数理疫学的手法（Markov 確率モデル）を用いて、肝炎ウイルスキャリアを対象とした長期経過資料を元に、治療介入の無い場合の肝病態推移確率（肝病態推移率）を推定した。

解析対象は、1993-2009 年に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 2,923 人のうち医療機関を受診した 1,361 人（岩手県）、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）、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 例（虎ノ門病院）である。

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）では、治療介入が無い場合、無症候性キャリアの 30 年累積肝発癌率は、40 歳起点で男性 8.7%・女性 7.5%、また、40 年累積肝発癌率は、40 歳起点で男性 30.8%・女性 18.1%となった。
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）では、治療介入が無い場合、無症候性キャリアの 30 年累積肝発癌率は、40 歳起点で男性 16.6%・女性 9.0%、また、40 年累積肝発癌率は、40 歳起点で男性 25.7%・女性 20.6%となった。
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）では、治療介入が無い場合、慢性肝炎疾患患者の 30 年累積肝発癌率は、30 歳起点で男性 20.2%・女性 1.0%また、40 年累積肝発癌率は、30 歳起点で男性 23.1%・女性 1.0%となった。

HCV キャリア、HBV キャリア共に、男性の累積肝発癌率は女性より高く、適切な時期に適切な治療介入の必要性が示唆された。

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、C 型肝炎ウイルス）の持続感染に起因する病態推移の検討を行った。肝病態の年病態変化は

Markov 過程に従うと仮定して数理疫学的手法により、年病態推移確率を算出する。特に、治療介入の無い（抗ウイルス療法を行わない）場合の肝病態間の年推移率及び累積肝発癌率を推定することを目的とする。

B 研究方法

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)】

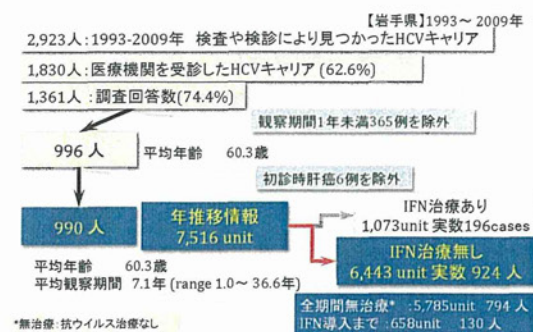


図1 解析対象詳細 (検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア)

1993-2009年に岩手県内において検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルス (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が 1,830 人 (62.6%)、調査回答が得られたのは 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 人と初診時に肝癌であった 6 人を除外して、最終的に 990 人を解析対象とした。

この 990 人から 7,516unit (1unit: 1 年間における病態推移情報) の年推移情報を得た。990 人の初診時の臨床診断の内訳は男性 (無症候性キャリア: 16%、慢性肝炎: 81%、肝硬変: 4%)、女性 (無症候性キャリア: 31%、慢性肝炎: 64%、肝硬変: 5%) であった (図 2)。解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間は図 3 に示す。

インターフェロン (IFN) 治療の介入の無い 924 人 (6,443unit) の年推移情報より病態推移確率を算出した。

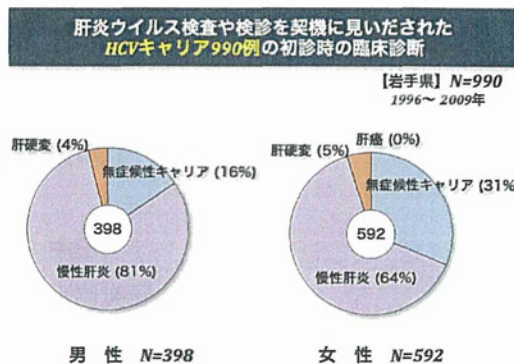


図2 初診時の臨床診断 (検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア)

	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	990	60.3	7.1 (1.0～36.6)	-
男性	398	58.2	7.5 (1.0～36.6)	-
女性	592	61.7	6.9 (1.0～27.9)	-
IFN治療受療	196	51.0	8.3 (1.0～27.9)	3.7 (0～17.4)
IFN治療なし	794	62.5	6.8 (1.0～36.6)	-
男性				
IFN治療受療	101	48.3	8.7 (1.0～18.8)	3.5 (0～13.5)
IFN治療なし	297	61.5	7.1 (1.0～36.6)	-
女性				
IFN治療受療	95	53.9	7.9 (1.1～27.9)	3.9 (0～17.4)
IFN治療なし	497	63.1	6.7 (1.0～24.9)	-

【岩手県】N=990
1993～2009年

図3 観察開始時の年齢及び観察期間 (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)

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)】

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 1,018 人 (92.8%) であった。観察期間が 1 年未満である 317 人と初診時に急性肝炎あるいは肝癌であった 2 人、計 319 人を 1,018 人から除外し、最終的に 699 人、7,237unit の年推移情報を解析対象とした (図 4)。この 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: 34%、慢性肝炎: 65%、肝硬変: 1%)、女性 (無症候性

キャリア：53%、慢性肝炎：46%、肝硬変：1%）であった（図5）。

699人中インターフェロン（IFN）治療の介入が無い511人から得た4,172unitの年推移情報より病態推移確率を算出した。

解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間は図6に示す。

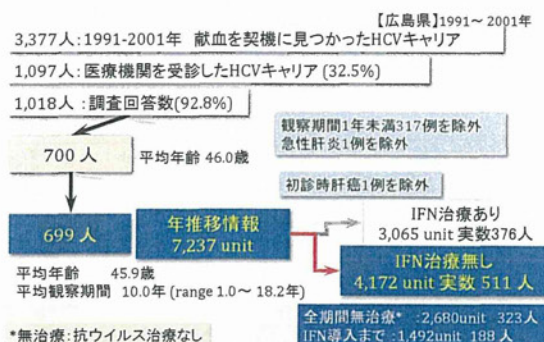


図4 解析対象（献血を契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア）

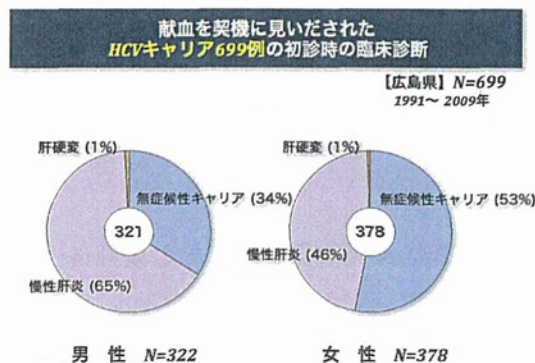


図5 初診時の臨床診断（献血を契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア）

	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)
【広島県】N=699 1991~2001年				
全体	699	45.9	10.0 (1.0~18.2)	-
男性	321	44.1	9.4 (1.0~18.1)	-
女性	378	47.5	10.4 (1.0~18.2)	-
IFN治療受療	376	45.3	11.7 (1.1~18.2)	4.7 (0~17.1)
IFN治療なし	323	46.7	7.9 (1.0~17.8)	-
男性				
IFN治療受療	175	42.6	10.8 (1.1~18.1)	3.3 (0~15.3)
IFN治療なし	146	45.9	7.7 (1.0~17.8)	-
女性				
IFN治療受療	201	47.7	12.5 (1.1~18.2)	5.7 (0~17.1)
未治療	177	47.3	8.1 (1.0~17.8)	-

図6 観察開始時の年齢及び観察期間（献血を契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア）

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）】

1990-1999年に虎ノ門病院肝臓内科において長期経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア（HBs抗原陽性かつHCV抗体陰性）、入院歴有り346人、外来患者567人、計913人を対象とした。

分類不能、HCV重複感染、急性肝炎、初診時肝癌の92人及び観察期間1年未満67人、性別不明1人、初診時に肝癌であった4人の計164人を913人より除外とし、最終的に749人、6,374unitの年推移情報を解析対象とした（図7）。

解析対象749人の初診時の臨床診断の内訳は男性（無症候性キャリア：9%、慢性肝炎：89%、肝硬変：2%）、女性（無症候性キャリア：16%、慢性肝炎：83%、肝硬変：1%）であった（図8）。

抗ウイルス療法の介入が無い724人、5,632unitの年推移情報より病態推移確率を算出した。さらに724人からGenotype Cであった504人から3,854unitを抽出し、同様に病態推移確率を算出した。解析対象の観察開始時の年齢、及び観察期間は図9に示す。

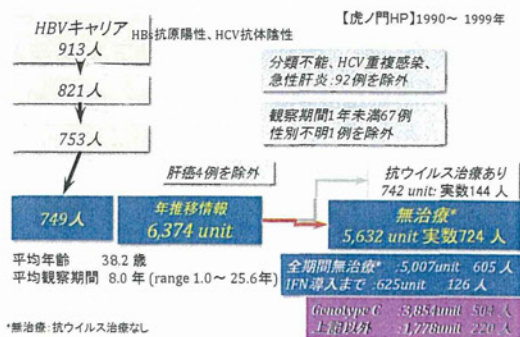


図7 解析対象（病院受診群で長期経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア）

長期経過観察からみた
B型肝炎ウイルス持続感染者749例の観察開始時の臨床診断

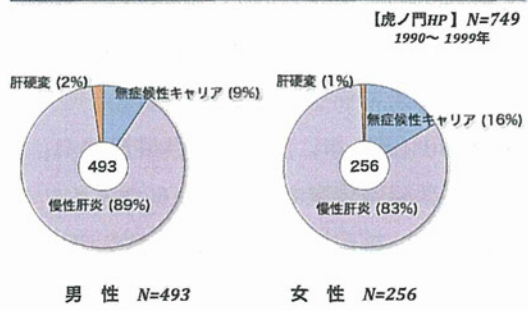


図8 初診時の臨床診断 (病院受診群で長期経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア)

【虎ノ門HP】N=749
1990～1999年

	例数	観察開始時の年齢 (歳)		観察期間 (year) (min~max)	抗ウイルス治療 開始までの期間 (year)
		平均	標準偏差		
全体	749	38.2	8.0	1.0~25.6	
男性	493	38.5	8.2	1.0~25.6	
女性	256	37.7	7.8	1.0~18.1	
ラミブジン投与	144	39.3	8.8	1.3~17.2	4.5 (0~13.8)
未投与	605	38.0	7.9	1.0~25.6	-
男性					
ラミブジン投与	112	38.3	8.9	1.3~17.2	4.8 (0~13.8)
未投与	381	38.6	7.9	1.0~25.6	-
女性					
ラミブジン投与	32	42.7	8.3	3.7~15.0	3.8 (0~11.5)
未投与	224	37.0	7.7	1.0~18.1	-

図9 観察開始時の年齢及び観察期間 (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)

C 結果

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)】

IFN 治療介入の無い場合の病態推移確率を10歳階級別に図10に示す。この確率を用いて40歳時点で無症候性キャリアを起点とした肝病態累積罹患率を算出した (図11)

No of 6,443 unit
無治療924cases

Initial disease states	MALE				FEMALE			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
Starting age: 40-49 years								
Asymptomatic carriers (AC)	96.55	3.45	0.00	0.00	92.77	7.23	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.00	99.34	0.00	0.66	1.79	97.76	0.00	0.45
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 (AC)	93.44	6.56	0.00	0.00	90.50	9.50	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	0.83	98.35	0.83	0.00	1.46	98.06	0.49	0.00
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	97.83	2.17
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 60-69 years								
Asymptomatic carriers (AC)	94.92	5.08	0.00	0.00	93.19	6.57	0.24	0.00
Chronic hepatitis (CH)	1.23	96.32	1.68	0.77	1.12	97.21	1.45	0.22
Liver cirrhosis (LC)	0.00	0.00	94.59	5.41	0.00	0.00	92.31	7.69
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00
Starting age: 70+ years								
Asymptomatic carriers (AC)	88.48	10.91	0.61	0.00	91.04	8.96	0.00	0.00
Chronic hepatitis (CH)	1.82	93.37	2.99	1.82	2.72	94.25	2.30	0.73
Liver cirrhosis (LC)	0.00	2.50	85.00	12.50	0.00	1.56	92.97	5.47
Hepatocellular carcinoma (HCC)	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

図10 10年推移確率行列 (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)

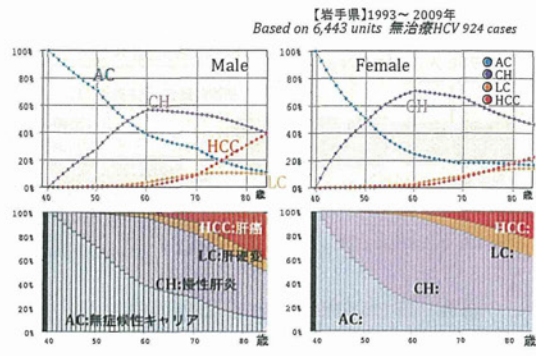


図11 HCVキャリア肝病態累積罹患率 (検診やドックを契機に見つかったC型肝炎ウイルスキャリア)

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)】

IFN 治療介入の無い場合の病態推移確率を10歳階級別に図12に示す。この確率を用いて40歳時点で無症候性キャリアを起点とした肝病態累積罹患率を算出した (図13)

No of 4,172 unit
無治療511cases

Initial disease states	MALE				FEMALE			
	AC	CH	LC	HCC	AC	CH	LC	HCC
Starting age: 20-29 years								
Asymptomatic carriers (AC)	96.00	4.00	0.00	0.00	95.65	4.35	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	88.57	11.43	0.00	0.00	98.50	1.50	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.51	99.49	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	94.12	5.88	0.00	0.00	96.41	3.59	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	99.99	0.00	0.00	0.00	99.53	0.47	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	92.59	7.41	0.00	0.00	93.78	6.22	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.00	98.93	0.71	0.26	0.00	99.29	0.71	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	50.00	50.00	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: 60- years								
Asymptomatic carriers	95.92	3.57	0.00	0.00	93.52	6.47	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.50	98.00	0.00	1.50	0.56	97.18	3.69	0.56
Liver cirrhosis	0.00	0.00	75.00	25.00	0.00	0.00	91.18	8.82
Hepatocellular carcinoma	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00

図 12 年推移確率行列 (献血を契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア)

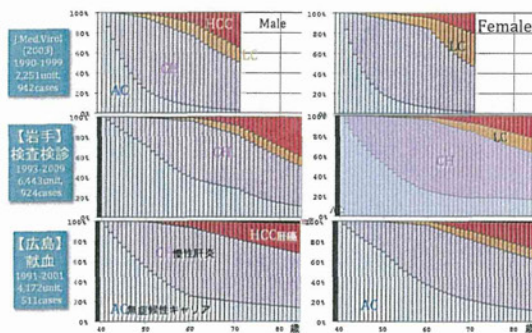


図 13 HCV キャリア肝病態累積罹患率 (検診やドックを契機に見つかった C 型肝炎ウイルスキャリア)

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)】

治療介入の無い場合の病態推移確率を 10 歳階級別に図 14 に示す。この確率を用いて 30 歳時点で慢性肝炎を起点とした肝病態累積罹患率を算出した (図 15)。30 年後には男性では無症候性キャリア 1.0% (0.0%)、慢性肝炎 71.8% (66.3%)、肝硬変 6.9% (7.7%)、肝癌 20.2% (26.0%) となり、女性では無症候性キャリア 0.0% (0.0%)、慢性肝炎 89.0% (85.4%)、肝硬変 10.0% (13.3%)、肝癌 1.0% (1.3%) となった (括弧内の数値は Genotype C に限定した場合の結果)。

N=5,632 unit
無治療724 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	99.78	0.22	0.00	0.00	99.64	0.36	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	98.89	1.11	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
Chronic hepatitis	0.11	99.21	0.67	0.00	0.00	99.75	0.25	0.00
Liver cirrhosis	0.00	3.70	96.30	0.00	0.00	0.00	87.50	12.50
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	100.00	0.00	0.00	0.00	98.28	0.00	0.00	1.72
Chronic hepatitis	0.00	99.07	0.81	0.12	0.00	99.56	0.64	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	91.94	8.06	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	98.32	1.37	0.31	0.00	99.72	0.28	0.00
Liver cirrhosis	0.00	0.00	84.38	15.63	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	100.00	0.00	0.00	0.00	99.32	0.63	0.00
Liver cirrhosis	0.00	3.83	99.91	0.66	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

図 14 年推移確率行列 (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)

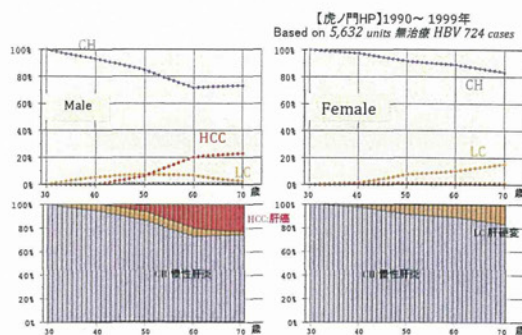


図 15 慢性肝炎起点肝病態累積罹患率 (病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア)

同様に、男性 20 歳時点で無症候性キャリアを起点とした肝病態累積罹患率を算出した (図 17)。

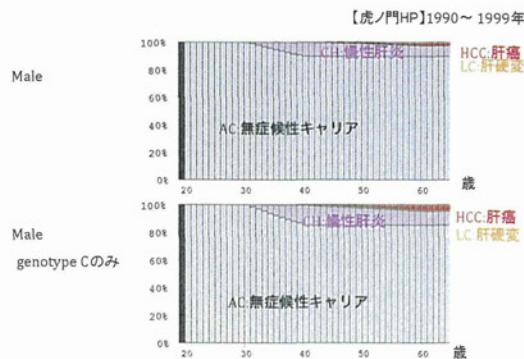


図 17 無症候性キャリア起点肝病態累積罹患率 (病院受診群で長期経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア)

D 結論と考察

HCV キャリア、HBV キャリア共に、男性の累積肝発癌率は女性より高く、適切な時期に適切な治療介入の必要性が示唆された。

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

参考文献

Junko Tanaka, Hiromitsu Kumada, Kenji Ikeda, et.al: Natural Histories of Hepatitis C Virus Infection in Men and Women Simulated by the Markov Model. Journal of Medical Virology 70:378-386 (2003)

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

血液透析患者集団における予後と肝炎ウイルス感染状況

田中純子¹⁾、松尾順子¹⁾、中島歩²⁾、片山恵子¹⁾、秋田智之¹⁾、広島透析患者肝炎 study group

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 2) 広島大学病院 再生医療部

研究要旨

これまで、我々は血液透析患者集団における肝炎ウイルス感染状況を明らかとするため、1999年から広島県下の血液透析患者集団の前向き調査を行っている。今年度は血液透析患者における肝炎ウイルス感染と予後との関連性について検討した。本調査および解析については、広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

【研究 1：血液透析患者集団における肝炎ウイルス感染状況】

- 1) 広島県内の5つの透析医療施設において、2011年3月時点で通院中の全血液透析患者を対象とした調査（透析期間、HBs 抗原、HCV 抗体、HBV DNA、HCV RNA の測定結果）を行い、同意の得られた1,168名（男728名、女440名、平均年齢67.8±12.5歳、平均透析期間9.4±8.5年）を解析対象とした。
- 2) 対象となった1,168名中 HBs 抗原陽性者数は22名（HBs 抗原陽性率1.88%（95%CI:1.11-2.67%）、HCV RNA 陽性者数は97名（HCV RNA 陽性率8.31%（95%CI:6.72-9.89%）であった。
- 3) 前回調査時点のHBs 抗原陽性率は2.58%（1999年時点での対象者1,664名）と比べて、今回得られたHBs 抗原陽性率1.88%とは、相違は認められなかった（N.S.）。一方、前回調査時点でのHCV RNA 陽性率13.48%（対象者2,744名）と比べ、今回の結果（HCV RNA 陽性率8.31%）は減少した（ $p<0.01$ ）。

【研究 2：肝炎ウイルス感染と予後との関連性】

- 1) 広島県内9透析施設にて、1999年から2004年に調査を行った3,096例（2010年時点の平均年齢72.4±13.2歳）を対象として、臨床経過、転帰、死因、肝炎マーカーなどについて調査し、生存率、死亡リスク分析等を行った。
- 2) 対象者3,096名のうち1,473名（47.6%）が死亡していた。死因は心疾患423名（28.7%）、感染症213名（14.5%）が多く、肝疾患関連死因は肝不全・肝硬変28名（1.9%）、肝細胞癌13名（0.9%）と少なかった。
- 3) 肝炎ウイルス検査を行った2,906名を対象として、生命予後に関する単変量生存分析を行った。すなわち、生存率とHCV感染、HBV感染などについてそれぞれ単変量解析を行った結果、HCV RNA 陽性群は陰性群と比べ生存率が高い結果が得られた（ $p<0.05$ ）。一方、他の交絡要因を調整した多変量解析Cox's proportional hazard analysisにより検討した結果、生存あるいは全死亡のリスク要因としてあげられた項目は、「糖尿病」と「透析開始時年齢」となった。

A. 研究目的

我が国では2008年よりウイルス性肝炎患者に対する公費医療助成が開始され新規受療が促進されている。

肝炎ウイルス感染のハイリスク集団である血液透析患者に対して感染予防対策と共に、キャリアに対しては定期的検査や抗ウイルス療法介入の推奨がなされている。血液透析患者のキャリアに対する治療介入の必要性についての基盤的根拠を得ることを目的として、1999年から肝炎ウイルス感染状況の前向き調査を行っている広島県下の血液透析患者集団を対象として、予後調査を行い、肝炎ウイルス感染状況及び肝炎ウイルス感染と予後との関連性について検討した。この調査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

【研究1：血液透析患者集団における肝炎ウイルス感染状況】

広島県内5透析施設に通院中(2011年3月時点)の全透析患者を対象とした。性別、生年、透析期間、HBs抗原、HCV抗体、HBV DNA、HCV RNAについて調査票による調査および血液検査を行った(図1)。HBs抗原陽性者、あるいはHCV RNA陽性者をそれぞれキャリアと判定した。結果より性別、年齢階級別、透析期間別にHBV、HCVキャリア率を算出し、また1999年、2003年に行った広島県の透析患者の肝炎ウイルスキ

対象：協力の得られた広島県内の5透析施設にて、2011年3月時点通院中の全透析患者を対象とし、同意の得られた1,168例を解析対象とした。

方法：2011年3月の時点で以下の検査項目にて肝炎ウイルス感染状況を調べた(Cross sectional study)。
 1) HBsAg: マイセル® II HBsAg
 2) HCVAb: オーツ® HCVAb PAテスト II
 3) HBV DNA: Taq Man® realtime PCR
 4) HCV RNA: Nested PCR

解析：1) HBV及びHCVについて各キャリア率を算出した。
 2) 性別・年齢階級別・透析期間別に検討した。

疫学倫理：個人を特定できない連結不可能匿名化データ調査として、広島大学疫学研究倫理審査の承認を得ている

図1. 【研究1】対象と方法

ャリア率と比較した。

【研究2：肝炎ウイルス感染と予後との関連性】

1999年11月から2004年8月までに肝炎ウイルス感染状況調査を行った広島県内9つの透析施設の血液透析患者3,096例(2010年時点の平均年齢72.4±13.2歳:24-105歳)を対象とした。予後調査として、透析開始日、臨床経過、転帰、転帰日、死因、肝炎マーカーなどを調査票により調査した。

肝炎ウイルス感染と生命予後の関連の検討には、肝炎ウイルス検査を行った2,906例を対象として、HBV感染、HCV感染それぞれ単変量生存分析を行った。またCox比例ハザード解析により多変量死亡リスク分析を行った。

C. 研究結果

【研究1：血液透析患者集団における肝炎ウイルス感染状況】

- 解析対象者は、1,168名(男728名、女440名)、平均年齢67.8±12.5歳、平均透析期間9.4±8.5年であった。HBs抗原陽性者数は22名、HBs抗原陽性率(HBVキャリア率)は1.88%(95%CI.:1.11-2.67%)であった(表1)。HCV RNA陽性者数は97名、HCV RNA陽性率(HCVキャリア率)は8.30%(95%CI.:6.72-9.89%)であった。
- 年齢階級別にみると(図2)、HBs抗原陽性者は50歳代以降に認められ、HBVキャ

表1. 【研究1】対象の内訳

	Total	Male	Female
	1,168	728	440
Age			
-19	1	1	0
20-29	2	0	2
30-39	17	12	5
40-49	65	46	22
50-59	170	116	54
60-69	381	244	137
70-79	315	193	122
80-89	187	102	85
90-	27	14	13
平均67.8±12.5歳			
透析期間			
-4	453	301	152
5-9	261	160	101
10-14	202	122	80
15-19	114	68	46
20-24	76	41	35
25-29	24	11	13
30-	38	25	13
平均期間9.4±8.5年			

リア率は2%前後であるが、90歳代では27名中HBs抗原陽性者は2名、HBVキャリア率は7.41%と高い値を示した。

HCVキャリア率は、40歳代1.47%、50歳代6.47%、60歳代9.18%と年齢とともに高くなり、70歳代では10.16%であった。

3. 性別でみると、(図3) 男性ではHBVキャリア率2.20%、HCVキャリア率9.07%であり、いずれも女性のHBVキャリア率1.82%、HCVキャリア率7.05%より高い値を示したが有意差は認められなかった。

4. 透析期間別にみるとHBV、HCVともに透析期間20年までは期間が長いほど高いキャリア率を認めた(図4)。透析期間5年未満の透析新規参入者では、透析期間5年以上の各群に比べてキャリア率は低いが(HBVキャリア率0.44%、HCVキャリア率5.30%)、一般集団に比べるとHCVキャリア率は高い値であった。

5. 1999年時点での対象者1,664名のHBVキャリア率は2.58%であり、今回のHBVキャリア率1.88%と比較して統計学的な相違は認められなかった(図5)。一方、今回のHCVキャリア率8.30%は、1999年時点の対象者2,744名のHCVキャリア率(13.48%)及び2003年時点の対象者2,158名のHCVキャリア率(12.97%)よりも低いキャリア率であった($p < 0.01$)。

【研究2：肝炎ウイルス感染と予後との関連性】

1. 予後調査対象者3,096名から、臨時透析2名、転帰不明2名、透析導入日不明3名を除いた3,089名(男性1,816名、女性1,273名 平均透析期間 14.3 ± 6.6 年)を解析対象者とした。

2. 解析対象者3,089名の肝炎ウイルス感染状況を見ると、HBVキャリア2.1%、HCVキャリア12.9%、重複感染0.2%、肝炎ウイルス陰性78.9%、不明5.2%であった(図6)。

3. 1999年11月の観察開始より2010年12月までの転帰をみると、死亡は1,473名

47.7%、通院中30.8%、転院21.2%、透析よりの離脱0.4%であった。

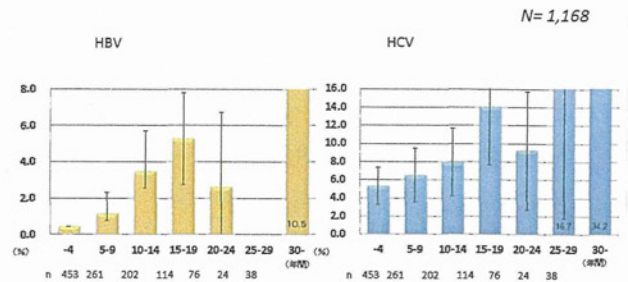


図4. 【研究1】透析期間別の肝炎ウイルス陽性率

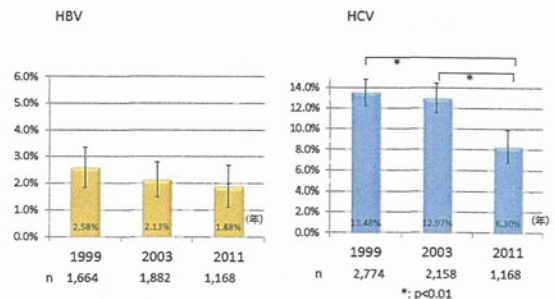


図5. 【研究1】血液透析施設における肝炎ウイルス陽性率の推移

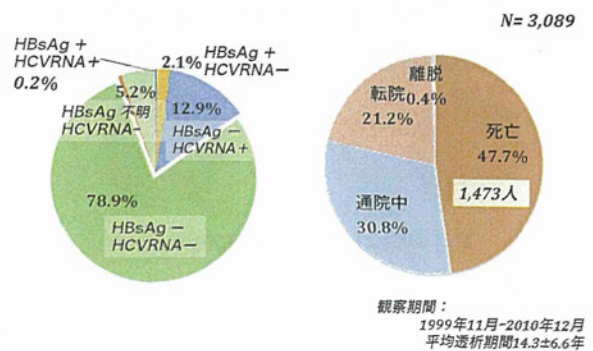


図6. 【研究2】透析患者肝炎ウイルス感染状況と経過中の転帰

4. 死亡した1,473名について、死因および、肝炎ウイルス感染状況別の肝炎関連死因の内訳をみた(図7)。心疾患(心不全、心筋梗塞)による死亡が423名(28.7%)と最も多く、次いで感染症(肺炎、敗血症)、悪

液質、脳血管障害などであった。肝炎関連死因をみると、肝不全・肝硬変は28名(1.9%)、肝細胞癌は13名(0.9%)であった。

肝炎ウイルス感染状況別に肝炎関連死因をみると、死亡したHBVキャリア29名のうち、肝不全・肝硬変は2名(6.9%)、肝細胞癌は1名(3.4%)であり、HCVキャリア239名では、肝不全・肝硬変15名(6.3%)、肝細胞癌7名(2.9%)であった。一方、肝炎ウイルス陰性群では、肝不全・肝硬変11名(1.1%)、肝細胞癌5名(0.5%)であっ

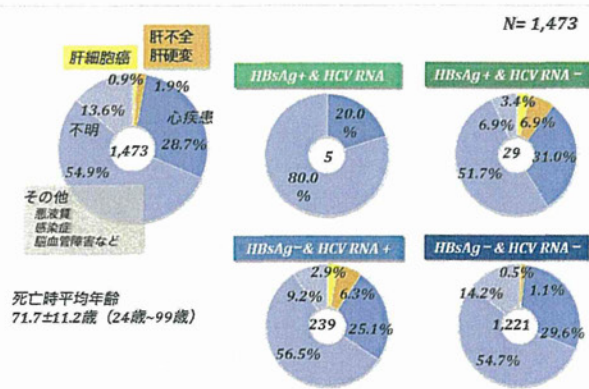


図7.【研究2】肝炎ウイルス感染状況別の肝炎関連死因

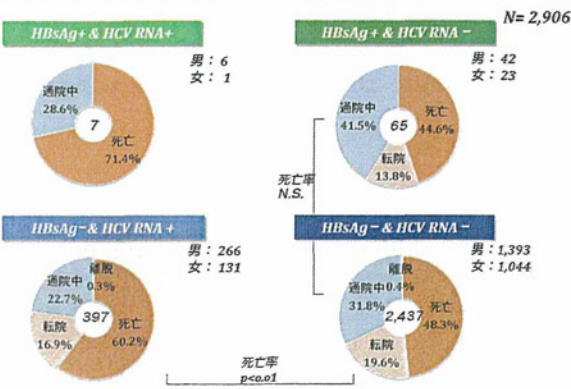


図8.【研究2】肝炎ウイルス感染状況別の転帰

た。HBV、HCV重複感染群での死亡は5名であったが、肝炎関連死は認めなかった

5. 解析対象者3,089名のうち、肝炎ウイルス検査結果が得られた2,906名を対象として肝炎ウイルス感染状況別に転帰をみると(図8)、HBVキャリアと肝炎ウイルス陰性群では死亡率に差を認めなかったが、HCVキャリアでは肝炎ウイルス陰性群に比べ死亡率

が高かった(p<0.01)。

- 6.肝炎ウイルス感染の有無と生命予後について単変量解析を行うと(図9)HCV RNA陽性群での生存率が有意に高くなった(Log-rank p=0.0116)。

- 7.生命予後について、他の交絡因子を調整するため、死亡のリスク解析の多変量解析を行った結果(図10)、「肝炎ウイルスの感染」は生存あるいは全死亡のリスク要因としてあがらなかった。「透析開始年齢」が高いこと及び「糖尿病がある」ことが全死亡のリスクとしてあげられ、「性別」や「透析に至った原疾患」の有無はリスク要因としてあがらなかった。

Factor	RR	95%CI	p-value	
性別	女(base)	1.00		
	男	1.09	(0.96~1.24)	0.1688
透析開始時年齢	~49歳	0.25	(0.20~0.31)	<0.001 ***
	50~59歳(base)	1.00		
	60~69歳	2.14	(1.78~2.58)	<0.001 ***
	70歳~	4.24	(3.52~5.12)	<0.001 ***
原疾患	慢性糸球体腎炎	0.82	(0.49~1.32)	0.4255
	糖尿病性腎症(base)	1.00		
	その他	1.16	(0.68~1.90)	0.5732
糖尿病	なし(base)	1.00		
	あり	1.80	(1.08~2.88)	0.0252 *
HBsAg	陰性(base)	1.00		
	陽性	1.16	(0.76~1.68)	0.4659
HCV RNA	陰性(base)	1.00		
	陽性	0.92	(0.78~1.09)	0.3379



図10.【研究2】透析患者生命予後に関する多変量解析

D.結論および考察

- 2011年時点の血液透析患者の肝炎ウイルスキャリア率はHBVキャリア率1.88%、HCVキャリア率8.30%であり、特にHCVキャリア率は1999年、2003年に比べ有意に減少していた。しかし、透析期間別にみたHCVキャリア率で最も低いキャリア率を示す透析導入後5年未満の新規参入者群においても、HCVキャリア率は5.30%と一般集団よりも高い値を示した。
- 予後調査では、死因は、心疾患、感染症、悪液質などが多くを占め、透析特有の合併症と糖尿病関連死因であり、肝炎関連死因は2.8%(肝不全・肝硬変1.9%、肝細胞癌0.9%)と少なかった。
- 生命予後に関する単変量解析では、HCV

RNA 陽性群の方が陰性群と比較し生存率が有意に高くなったが、多変量解析においては「肝炎ウイルス感染」は生存あるいは全死亡のリスク要因とはならなかった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1. 片山恵子、松尾順子、秋田智之、田中純子. 肝炎ウイルス持続感染と血液透析患者の予後についての解析の試み. 第39回日本肝臓学会西部会. 岡山. 2011

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22年度 研究報告書

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

研究者 田中 純子¹⁾

研究協力者 小山 富子²⁾

厚生労働省 老人保健課、疾病対策課肝炎対策推進室、
日本赤十字社 血液事業部

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

2) 岩手県予防医学協会

研究要旨

2000年代（2001-2006年）の初回供血者資料と節目検診受診者の資料を基に、全年齢における（社会に潜在している）キャリア数を地区別に推計した。その結果、下記のこと
がえられた。

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。