

図6 出生年コホート別・医療圏別に見たHBs抗原陽性率 N=410,278

表 4a 医療圏別・出生年コホート別に見た HBVgenotype の分布

医療圏	全体	HBVgenotype					
		A		B		C	
出生年	件数		%		%		%
1921～1930	121	1	0.8%	87	71.9%	33	27.3%
1931～1940	163	0	0.0%	83	50.9%	80	49.1%
1941～1950	164	0	0.0%	71	43.3%	93	56.7%
1951～1960	100	1	1.0%	27	27.0%	72	72.0%
1961～1970	338	136	40.2%	63	18.6%	139	41.1%
1971～1988	85	35	41.2%	22	25.9%	28	32.9%
計	971	173	17.8%	353	36.4%	445	45.8%

医療圏	久慈	HBVgenotype					
		A		B		C	
出生年	件数		%		%		%
1921～1930	21	0	0.0%	15	71.4%	6	28.6%
1931～1940	37	0	0.0%	21	56.8%	16	43.2%
1941～1950	20	0	0.0%	14	70.0%	6	30.0%
1951～1960	10	0	0.0%	2	20.0%	8	80.0%
1961～1970	18	1	5.6%	7	38.9%	10	55.6%
1971～1988	4	0	0.0%	2	50.0%	2	50.0%
計	110	1	0.9%	61	55.5%	48	43.6%

医療圏	宮古	HBVgenotype					
		A		B		C	
出生年	件数		%		%		%
1921～1930	8	0	0.0%	4	50.0%	4	50.0%
1931～1940	19	0	0.0%	4	21.1%	15	78.9%
1941～1950	20	0	0.0%	6	30.0%	14	70.0%
1951～1960	8	0	0.0%	1	12.5%	7	87.5%
1961～1970	13	0	0.0%	8	61.5%	5	38.5%
1971～1988	1	1	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
合計	69	1	1.4%	23	33.3%	45	65.2%

医療圏	釜石	HBVgenotype					
		A		B		C	
出生年	件数		%		%		%
1921～1930	5	0	0.0%	5	100.0%	0	0.0%
1931～1940	8	0	0.0%	6	75.0%	2	25.0%
1941～1950	11	0	0.0%	7	63.6%	4	36.4%
1951～1960	5	0	0.0%	3	60.0%	2	40.0%
1961～1970	3	0	0.0%	1	33.3%	2	66.7%
1971～1988	2	1	50.0%	1	50.0%	0	0.0%
計	34	1	2.9%	23	67.6%	10	29.4%

表 4b 医療圏別・出生年コホート別に見た HBVgenotype の分布

医療圏	気仙	HBVgenotype					
		出生年		A		%	
		件数					
			A	%	B	%	C
							%
1921～1930	12	0	0.0%	10	83.3%	2	16.7%
1931～1940	8	0	0.0%	2	25.0%	6	75.0%
1941～1950	3	0	0.0%	1	33.3%	2	66.7%
1951～1960	7	0	0.0%	2	28.6%	5	71.4%
1961～1970	11	0	0.0%	3	27.3%	8	72.7%
1971～1988	1	0	0.0%	0	0.0%	1	100.0%
計	42	0	0.0%	18	42.9%	24	57.1%

医療圏	二戸	HBVgenotype					
		出生年		A		%	
		件数					
			A	%	B	%	C
							%
1921～1930	14	0	0.0%	12	85.7%	2	14.3%
1931～1940	16	0	0.0%	9	56.3%	7	43.8%
1941～1950	20	0	0.0%	10	50.0%	10	50.0%
1951～1960	6	0	0.0%	1	16.7%	5	83.3%
1961～1970	10	0	0.0%	4	40.0%	6	60.0%
1971～1988	4	0	0.0%	3	75.0%	1	25.0%
計	70	0	0.0%	39	55.7%	31	44.3%

医療圏	盛岡	HBVgenotype					
		出生年		A		%	
		件数					
			A	%	B	%	C
							%
1921～1930	33	0	0.0%	21	63.6%	12	36.4%
1931～1940	21	0	0.0%	12	57.1%	9	42.9%
1941～1950	46	0	0.0%	14	30.4%	32	69.6%
1951～1960	26	0	0.0%	10	38.5%	16	61.5%
1961～1970	73	11	15.1%	18	24.7%	44	60.3%
1971～1988	19	4	21.1%	7	36.8%	8	42.1%
計	218	15	6.9%	82	37.6%	121	55.5%

医療圏	岩手中部	HBVgenotype					
		出生年		A		%	
		件数					
			A	%	B	%	C
							%
1921～1930	6	1	16.7%	3	50.0%	2	33.3%
1931～1940	17	0	0.0%	9	52.9%	8	47.1%
1941～1950	20	0	0.0%	9	45.0%	11	55.0%
1951～1960	20	1	5.0%	3	15.0%	16	80.0%
1961～1970	167	117	70.1%	11	6.6%	39	23.4%
1971～1988	39	29	74.4%	3	7.7%	7	17.9%
計	269	148	55.0%	38	14.1%	83	30.9%

表 4c 医療圏別・出生年コホート別に見た HBVgenotype の分布

医療圏	胆江	HBVgenotype					
		出生年		A		B	
	件数		%		%		%
1921～1930	13	0	0.0%	10	76.9%	3	23.1%
1931～1940	14	0	0.0%	6	42.9%	8	57.1%
1941～1950	11	0	0.0%	6	54.5%	5	45.5%
1951～1960	9	0	0.0%	3	33.3%	6	66.7%
1961～1970	25	4	16.0%	6	24.0%	15	60.0%
1971～1988	9	0	0.0%	2	22.2%	7	77.8%
計	81	4	4.9%	33	40.7%	44	54.3%

医療圏	両磐	HBVgenotype					
		出生年		A		B	
	件数		%		%		%
1921～1930	9	0	0.0%	7	77.8%	2	22.2%
1931～1940	23	0	0.0%	14	60.9%	9	39.1%
1941～1950	13	0	0.0%	4	30.8%	9	69.2%
1951～1960	9	0	0.0%	2	22.2%	7	77.8%
1961～1970	18	3	16.7%	5	27.8%	10	55.6%
1971～1988	6	0	0.0%	4	66.7%	2	33.3%
計	78	3	3.8%	36	46.2%	39	50.0%

表 5 県内 9 つの医療圏別に見た HBs 抗原陽性率と HBVgenotype の分布

医療圏	受診者数	HBs 抗原		HBVgenotype			
		陽性者数	陽性率	測定数	A	B	C
岩手県全域	410,278	8,573	2.09%	971	173	353	445
久慈	23,728	970	4.09%	110	1	61	48
宮古	27,215	728	2.67%	69	1	23	45
釜石	11,014	271	2.46%	34	1	23	10
気仙	27,293	471	1.73%	42	0	18	24
二戸	25,384	422	1.66%	70	0	39	31
盛岡	119,500	1,887	1.58%	218	15	82	121
岩手中部	82,024	1,751	2.13%	269	148	38	83
胆江	41,797	1,175	2.81%	81	4	33	44
両磐	52,323	898	1.72%	78	3	36	39

表 6 岩手中部医療圏 出生年コホート別 HBs 抗原陽性率と HBVgenotype の分布

出生年	受診者数	HBs 抗原		HBVgenotype			
		陽性者数	陽性率	測定数	A	B	C
合計	82,024	1,751	2.1%	269	148	38	83
1921～1930	10,359	215	2.1%	6	1	3	2
1931～1940	24,209	381	1.6%	17	0	9	8
1941～1950	22,700	575	2.5%	20	0	9	11
1951～1960	14,589	293	2.0%	20	1	3	16
1961～1970	8,464	243	2.9%	167	117	11	39
1971～1988	1,703	44	2.5%	39	29	3	7

表 7 某地域における出生年コホート別に見た HBs 抗原・抗体陽性率—学童期—

調査年：1978 年～1983 年

出生年度	採血時年齢	検査数	HBs 抗原		HBs 抗体	
			陽性	%	陽性	%
1961	17	355	8	2.25%	65	18.31%
1962	17	389	13	3.34%	52	13.37%
1963	17	624	23	3.69%	153	24.52%
1964	17	633	24	3.79%	170	26.86%
1965	17	670	38	5.67%	177	26.42%
1966	17	849	73	8.60%	236	27.80%
1967	16	870	99	11.38%	225	25.86%
1968	15	939	139	14.80%	215	22.90%
1969	14	1,030	173	16.80%	283	27.48%
1970	13	1,010	107	10.59%	185	18.32%
1971	12	1,055	98	9.29%	138	13.08%
1972	11	695	46	6.62%	86	12.37%
1973	10	696	44	6.32%	70	10.06%
1974	9	731	29	3.97%	43	5.88%
1975	8	753	12	1.59%	23	3.05%
1976	7	691	11	1.59%	14	2.03%
1977	6	707	6	0.85%	13	1.84%

表 8 某地域における出生年コホート別に見た HBs 抗原陽性率

出生年	男女合計		
	検査数	HBs抗原陽性	
		n	%
1921	165	10	6.06%
1922	229	8	3.49%
1923	281	6	2.14%
1924	368	9	2.45%
1925	411	20	4.87%
1926	510	10	1.96%
1927	560	13	2.32%
1928	742	7	0.94%
1929	749	13	1.74%
1930	789	11	1.39%
1921～1930	4,804	107	2.23%
1931	777	13	1.67%
1932	1,227	16	1.30%
1933	1,306	16	1.23%
1934	1,274	11	0.86%
1935	1,390	12	0.86%
1936	1,326	18	1.36%
1937	1,432	15	1.05%
1938	1,193	15	1.26%
1939	1,244	22	1.77%
1940	1,326	18	1.36%
1931～1940	12,495	156	1.25%
1941	1,349	24	1.78%
1942	1,277	23	1.80%
1943	1,316	38	2.89%
1944	1,243	21	1.69%
1945	893	22	2.46%
1946	1,105	33	2.99%
1947	1,370	33	2.41%
1948	1,281	23	1.80%
1949	1,267	29	2.29%
1950	1,113	26	2.34%
1941～1950	12,214	272	2.23%
1951	978	16	1.64%
1952	889	21	2.36%
1953	839	6	0.72%
1954	858	12	1.40%
1955	746	9	1.21%
1956	644	7	1.09%
1957	624	8	1.28%
1958	607	8	1.32%
1959	594	18	3.03%
1960	523	11	2.10%
1951～1960	7,302	116	1.59%

出生年	男女合計		
	検査数	HBs抗原陽性	
		n	%
1961	498	3	0.60%
1962	511	14	2.74%
1963	482	11	2.28%
1964	488	17	3.48%
1965	460	21	4.57%
1966	331	23	6.95%
1967	441	36	8.16%
1968	349	31	8.88%
1969	298	16	5.37%
1970	305	14	4.59%
1961～1970	4,163	186	4.47%
1971	252	8	3.17%
1972	140	10	7.14%
1973	95	5	5.26%
1974	62	2	3.23%
1975	79	5	6.33%
1976	42	0	0.00%
1977	43	1	2.33%
1978	27	0	0.00%
1979	31	0	0.00%
1980	18	0	0.00%
1971～1980	789	31	3.93%
1981	20	1	5.00%
1982	15	0	0.00%
1983	11	0	0.00%
1984	6	0	0.00%
1985	4	0	0.00%
1986	6	0	0.00%
1987	1	0	0.00%
1988	2	0	0.00%
1981～1988	65	1	1.54%
合計	41,832	869	2.08%

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

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授  
研究協力者 則安俊昭 岡山県保健福祉部健康推進課 課長  
伊東克能 川崎医科大学 放射線医学 教授  
富山恭行 川崎医科大学 肝胆膵内科学

研究要旨：本研究班の初年度は岡山県において平成 14 年度から 18 年度に実施された肝炎ウイルス検診（節目・節目外検診）で見出された陽性者について、その後の医療機関受診状況や受療状況を把握する目的で追跡調査を行った。その結果 B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリア、C 型肝炎ウイルスキャリア（HCV）の医療機関受診率はそれぞれ 38.4%、49.4%であった。また、医療機関受診者のその後の通院継続率は HBV が 53.1%、C 型が 73.4%であった。これらの結果は肝炎ウイルスキャリアのフォローアップ体制の更なる改善の必要性を示すものであった。2 年目は肝炎ウイルスキャリアにおける肝細胞癌早期発見のための画像診断のあり方について検討を行った。より早期の肝細胞癌の発見には多血化する前段階としての乏血性腫瘍を high risk nodule として嚴重にフォローアップしていくことの重要性と、その modality としてソナゾイド造影超音波検査の有用性を明らかにした。3 年目はこのような肝炎ウイルスキャリアのフォローアップ体制の確立と肝細胞癌の早期発見のための取り組みが実際にどの程度肝炎ウイルスキャリアにおける初発肝細胞癌の予後を改善しうるかについて検討を行い、肝臓専門医による肝癌診療ガイドラインのアルゴリズムに準じたフォローアップにより有意に予後が改善することを明らかにした。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

1. 岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の追跡調査

岡山県における平成 14 年度から 18 年度までの検診（節目・節目外検診）陽性者 2,566 人（B 型 974 人、C 型 1,592 人）として、アンケート調査形式により、医

療機関受診の有無、肝臓専門医受診の有無、通院継続の有無等について調査を行った。

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

① Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を示す。

② ソナゾイド造影超音波検査後血管相で isoechoic である。

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

① 動脈優位相での高エコーの出現（多血化）

② 門脈優位相での低エコーの出現（門脈血流の

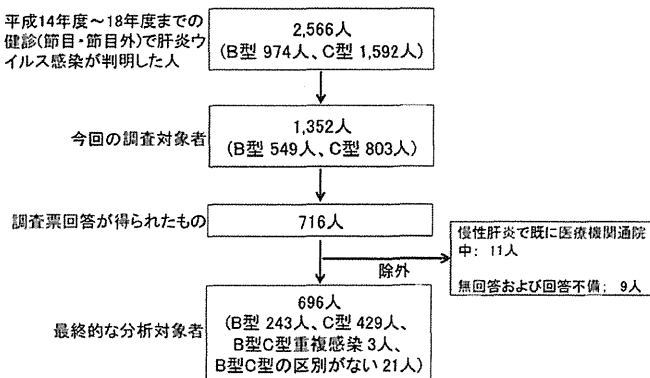
低下)

③ 後血管相での低エコーの出現(Kupffer 細胞機能低下)

3. 2001年1月から2008年8月の間に当科でHCV陽性初発HCCと診断された148例のうち、無治療例、常習飲酒家、HBV重複感染例、フォローアップ期間が6ヶ月未満の症例、HCC診断までのフォローアップ経過が不明確な症例を除いた80例を対象として、肝臓専門医のフォローアップ中に発見されたHCCと非専門医のフォローアップ中あるいはフォローアップなしで発見されたHCCの2群に分けてHCCの腫瘍因子や治療法、予後について比較検討した。

C. 研究結果

1. 最終的に調査用紙を送付あるいは調査聞き取りを行えた肝炎ウイルス検診陽性者は1,352人(52.7%)であった。上記の調査実施数に対して716人(53%)より回答が得られた。このうち11人は既にウイルス性慢性肝炎として医療機関に通院しているながら検診を受けており、8人は調査用紙の返送はあったものの無回答であり、1人は肝炎ウイルス陰性という回答であったため、この20人を除外した696人を肝炎ウイルス陽性通知後の追跡調査対象とした(下図)。



医療機関受診率はアンケートに対する回答があった中で解析すると85%(211+397/716)であったが、調査表の回答者ではなく、調査表送付者に対する割合で算出したところ、B型が38.4%(211/549)、C型が49.4%(397/803)であった。したがって調査表の回答がなかった肝炎ウイルス陽性者はすべて受診していないと見なした数値である。「検診結果通知

後受診しなかった」という回答者についてその理由を見てみると、「必要がないと思った」「肝機能に異常がない」「高齢である」「自覚症状がない」などの回答があった。受診したと答えたものの中の医療機関の受診先については、かかりつけ医の占める割合がB型で118人/211人(56%)、C型で162人/397人(41%)であった。受診時の診断名はB型では211人中、肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が82.5%、慢性肝炎が11.4%、肝硬変・肝細胞癌が0.6%、残りの5.5%は不明であったのに対し、C型では397人中、肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が56.9%、慢性肝炎が26.2%、肝硬変・肝細胞癌が5.5%、残りの11.4%は不明であり、C型はB型にくらべて比較的進行した肝疾患を診断される割合が高かった。

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

2. high risk nodule の増大、多血化 (表1)

平均経過観察期間617日(99-1261日)の間に29結節(33.3%)が増大を認めた。うち、13結節(45%)は多血化も伴っていた。一方、16結節(18.4%)に多血化を認め、うち13結節(81%)は結節径の増大を伴っていた。

表1

	多血化あり	多血化なし	計
増大あり	13 結節 (14.9%)	16 結節 (18.4%)	29 結節 (33.3%)
増大なし	3 結節 (3.5%)	55 結節 (63.2%)	58 結節 (66.7%)
計	16 結節 (18.4%)	71 結節 (81.6%)	87 結節 (100%)



多血化した16結節のうち6結節(37.5%)は初回 Gd-EOB-DTPA造影MRIにおいて、MRI上の多血化予測因子と言われている脂肪変性、T2高信号、結節径 $\geq 15$  mmのいずれの因子も認めていなかった。

初回high risk noduleの検出から多血化までの期間は平均422日(99-708日)であった。多血化のパターンはソナゾイド造影超音波検査で結節全体が多血化として確認できたものが11結節

(68.8%)であり、結節の一部に多血化を認めたものが5結節(31.2%)であった。さらに興味深い点は、結節の一部にのみ多血化を認めた結節のうち3結節は(60%)は同時期のGd-EOB-DTPA造影MRIで多血化を確認できなかった。

つぎに high risk nodule が癌化する過程において、多血化の前に門脈血流の低下が確認できるか否かについて検討を行った。

多血化を認めた 16 結節中 11 結節 (68.8%) は多血化に先行して門脈優位相での低エコー、すなわち門脈血流の低下を認めた。門脈優位相で低エコーに変化してから同結節が多血化するまでの期間は 313 日であった。一方、多血化は認めないが結節径の増大を認めた 16 結節中 10 結節 (62.5%) に結節径の増大に先行して門脈血流の低下を認めた。

### 3. 肝臓専門医のフォローアップ有無別にみた初発 HCC 予後の比較検討

肝臓専門医によるフォローアップが行われた場合には、最大腫瘍径が有意に小さく、腫瘍個数は単発のものが多く、進行度 (TNM 分類) においても有意に早期の腫瘍の占める割合が多く、AFP 値は有意に低かった。初発 HCC に対する治療は、肝臓専門医のフォローアップ中に発見された HCC の場合は 33 例中 31 例 (94%) において根治的治療が行われていた (表 2)。

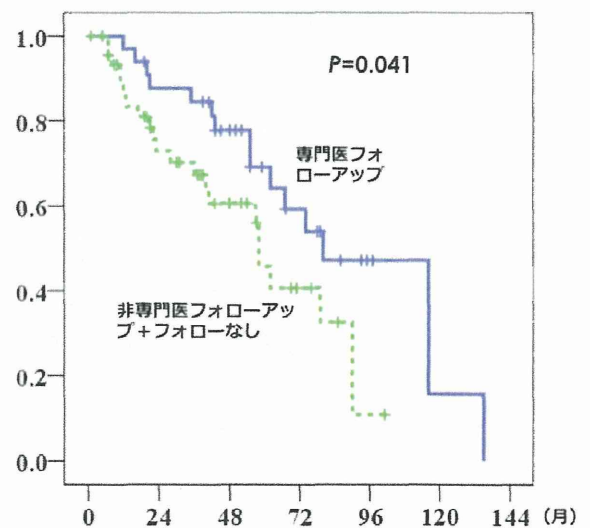
肝臓専門医によるフォローアップで発見された HCC は早期のものが多く、根治的治療が行われる場合が多いため、その後の予後にどのような影響を与えるかを明らかにするために、肝臓専門医によるフォローアップが行われた場合と非専門

医のフォローアップあるいはフォローアップなしで診断された場合の初発 HCC の生存曲線を比較検討した (図 2)。

表 2

	専門医	非専門医+フォローなし	P 値
患者数	33	47	
最大腫瘍径	2.2 $\pm$ 1.1	3.7 $\pm$ 2.0	<.001
腫瘍個数 (単発/多発)	26/7	28/19	.04
門脈浸潤 (+/-)	2/31	6/41	.28
TNM 分類 (1/2/3/4A)	13/14/6/0	5/22/17/3	.01
AFP (ng/mL)	74 $\pm$ 155	1432 $\pm$ 4234	.03
DCP (mAU/mL)	1157 $\pm$ 4248	4298 $\pm$ 13514	.20
根治/非根治療法	31/2	19/28	<.001

図 2



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

初発 HCC 80 例の予後因子について Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析を行うと、表 3 に示されるように、プロトロンビン時間、アルブミン値、Child-Pugh 分類 (A/B)、最大腫瘍径、腫瘍個数、

進行度、根治的治療の有無に加えて肝臓専門医によるフォローアップの有無が有意な因子として抽出され、専門医のフォローアップは Hazard ratio を約半分に低下させた。

表 3

	Hazard ratio	95% CI	P 値
プロトロンビン時間 (%)	0.98	0.96-0.99	.039
アルブミン値 (g/dL)	0.25	0.13-0.50	<.001
Child -Pugh分類			
A	1		
B	2.77	1.37-5.63	.005
最大腫瘍径 (cm)	1.43	1.18-1.74	<.001
腫瘍個数			
単発	1		
多発	2.75	1.42-5.35	.003
TNM 分類			
1	1		
2	1.45	0.53-4.00	.47
3	2.95	1.06-8.23	.038
4	47.99	8.47-272.05	<.001
治療			
TAE/HAIC	1		
RFA/手術	0.17	0.08-0.63	<.001
非専門医+フォローなし	1		
専門医フォロー	0.49	0.25-0.99	.047

#### D. 考察

肝炎ウイルス検診において感染を初めて指摘されたキャリアの追跡調査から、未だ肝臓専門医によるフォローアップ率は満足のいく結果でないことが明らかにされた。画像診断の進歩により多血化する以前の癌性病変ともいうべき肝乏血性腫瘍の検出やその癌化への過程が確実に診断できるようになった今日において、肝臓専門医による肝炎ウイルスキャリアのフォローアップの意義はさらに大きくなったと言える。事実、専門医のフォローアップによって発見された初発 HCC の予後が有意に良好であったことから、肝炎ウイルスキャリアの予後改善のためには肝臓専門医を含めた病診連携の重要性が確認された。

#### E. 結論

肝臓専門医による肝炎ウイルスキャリアのフォローアップ体制の更なる充実の必要性が再認識された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

論文発表

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 2013 : 54(1) : 84-86
2. Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. BMC Med Genet 2012;13:47 10.1186/1471-2350-13-47.
3. Hino K, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: insights from recent evidence. Clin J Gastroenterol 2012;5:251-6.
4. Matsui M, Motoki Y, Inomoto T, Miura D, Kato Y, Suenaga H, Hino K, Nojima J. Temperature-related effects of adenosine triphosphatase-activated microglia on pro-inflammatory factors. Neurocrit Care 2012;17:293-300.
5. Tanaka Y, Kurosaki M, Nishida N, Sugiyama M, Matsuura K, Sakamoto N, Enomoto N, Yatsuhashi H, Nishiguchi S, Hino K, Hige S, Itoh Y, Tanaka E, Mochida S, Honda M, Hiasa Y, Koike A, Sugauchi F, Kaneko S, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in

- pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hum Mol Genet* 2011;20:3507-16.
6. Matsuura K, Tanaka Y, Kusakabe A, Hige S, Inoue J, Komatsu M, Kuramitsu, T, Hirano K, Ohno T, Hasegawa, I, Kobashi H, Hino K, Hiasa Y, Nomura H, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res* 2011;41:505-11.
  7. Doi N, Tomiyama Y, Kawase T, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, Yoshida K, Korenaga K, Korenaga M, Moriya T, Urakami A, Nakashima O, Kojiro M, Hino K. Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis. *Intern Med.* 2011;50(11):1193-9.
  8. Tomiyama Y, Yoshioka N, Yanai Y, Kawase T, Nishina S, Hara Y, Yoshida K, Korenaga K, Korenaga M, Hino K. Type 1 interferon receptor in peripheral blood mononuclear cells may predict response to intra-arterial 5-fluorouracil + interferon therapy for advanced hepatocellular carcinoma *Hepatic Medicine*, 2011;3: 45-52.
  9. Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsunashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1853-60.
  10. Korenaga M, Hidaka I, Nishina S, Sakai A, Shinozaki A, Gondo T, Furutani T, Kawano H, Sakaida I, Hino K. *Liver Int.* 2011;31:552-60 A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice. *Liver Int.* 2011;31:552-60.
  11. Namiki, I. Nishiguchi, S. Hino, K. Suzuki, F. Kumada, H. Itoh, Y. Asahina, Y. Tamori, A. Hiramatsu, N. Hayashi, N. Kudo, M. Management of hepatitis C; Report of the Consensus Meeting at the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 2010;40: 347-68.
  12. Yanagihara M, Tsuneoka H, Hoshide S, Ishido E, Umeda A, Tsukahara M, Nojima J, Ichihara K, Hino K, Hirai I, Yamamoto Y. Molecular typing of Bartonella henselae DNA extracted from human clinical specimens and cat isolates in Japan. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;60:44-8.
  13. Nishina S, Korenaga M, Hidaka I, Shinozaki A, Sakai A, Gondo T, Tabuchi M, Kishi F, Hino K. Hepatitis C virus protein and iron overload induce hepatic steatosis through the unfolded protein response in mice. *Liver Int.* 2010;30: 683-92.
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
C型慢性肝炎治療効果予測のための検査方法及び検査用キット 特許5070552号 加藤宣之、池田正徳、是永匡紹、日野啓輔

肝がん死亡地理分布の空間分析の試み

研究分担者 三浦宜彦 埼玉県立大学 学長

研究要旨：1971年から2005年を5年ごとに区分して求めたSMRベイズ推定量およびこれまでに収集した社会経済文化指標を資料として、広島県および埼玉県の市区町村別肝がん死亡の地理分布および全国の都道府県別肝がん死亡の地理分布の要因を、GISソフトを用いて検討した結果、地域差のある疾患の要因分析にGISが有効であるとの示唆を得た。

### A. 研究目的

本研究の目的は、肝がん死亡の地理分布および経年推移の要因分析を空間データ分析GIS (Geographic Information System)を用いて検討することである。

### B. 研究方法

研究は以下の手順で実施した。

#### 【2010年度】

これまでに本研究が算出した1971-75年から2001-05年まで5年ごと7期間の肝がんの標準化死亡比 (SMR) (表1) を基礎に、説明要因としての社会経済文化指標を収集した。

#### 【2011年度】

広島県を例として、2001-05年のSMRベイズ推定量および2010年度に収集した社会経済指標を用いて、ArcGIS (ESRI社) によって分析を試みた

#### 【2012年度】

2011年度と同様の分析を埼玉都市町村別データについて試みた。さらに全国都道府県別データについて1986-90年から、2001-05年の4期間の都道府県別SMRおよび国勢調査、農林業センサス、朝日新聞社刊「民力」に登載の民力指数、1人当たり民力水準の指標を用いた分析も試みた。

なお、相関係数など演算は IBM SPSS Statistics ver.19およびSAS ver.9.3 を用いて行った。

(倫理面への配慮)

データは統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

### C. 研究結果

#### 【2010年度】

収集したデータの主なものは表2、表3に示した。現在では、地図データは国土地理院の基盤地図情報サイト<sup>1)</sup>から、統計データは「政府統計の総合窓口 (e-Stat)」サイト<sup>2)</sup>からダウンロードでき

るようになっているので、データ入手が容易になった。

#### 【2011年度】

図1、2は肝がんSMRベイズ統計量の分布図である。男 (図1) では、概ね県南部が高く、県北部が低い。女 (図2) では高い地域がU字型に分布している。

図3は一般世帯数 (人口100対) の分布図で、広島市中区、南区、西区、大島上島町が多く、南西部に集積している。

図4は農家世帯員数 (人口1,000対) の分布図で県北部に囊下世帯員数が多い。

図5は肝がんSMRベイズ推定量 (男) と農家世帯員数 (人口1,000対) の分布図を重ね合わせた図である。農家世帯員数 (人口1,000対) が多い市区町村で肝がん死亡が少ない傾向が認められる。

図6は肝がんSMRベイズ推定量 (女) と一般世帯数 (人口100対) の分布図を重ね合わせた図で、一般世帯数 (人口100対) が多い市区町村で肝がん死亡が多い傾向が認められる。

図7~10は市区町村別分布をArcGISの Geostatistical Analystの逆距離加重法 (IDW) によって連続的分布で示したものである。この方法によって、市区町村別で図示するより分布の傾向が明確になる。たとえば図8では肝がん死亡のU字型集積の傾向がより明確化していることが分かる。

図7と図10、図8と図9を合わせてみると、図5、6での肝がん死亡と指標との間に認められた関係がこれらの図からも確認できる。

以上の結果から、肝がん死亡は1世帯当たり世帯員数の少ない都市部に多く、農村部に少ないことが示唆された。

#### 【2012年度】

##### 1. 埼玉都市町村の分布図

図11、12は肝がんSMRベイズ統計量の分布図である。男では概ね県中央部の北東から南西にかけての市町村が低く、その両側特に西側で高い傾向が認められる。女 (図12) も同様の傾向である。

図3は人口 (総数) の分布図でさいたま市、川口

市、所沢市、川崎市、越谷市が高く、県南東部に集積している。

図13は核家族世帯の割合の分布図で、概ね県北東部の北川辺町と南西部の飯能市を結ぶ線分（以降「分割線」とする）の東側に多い。

図14は第2次産業就業者の割合の分布図で、核家族世帯の割合とは逆に「分割線」の西側に多い。

図15、16は肝がんSMRベイズ推定量（男）の分布図と核家族世帯の割合および第2次産業従事者の割合の分布図を重ね合わせた図である。核家族世帯の割合が多い市町で肝がん死亡が少なく、第2次産業従事者の割合が多い市町で肝がん死亡が多い傾向が認められる。

図17～18は図7～10と同様に市区町別分布を逆距離加重法（IDW）によって連続的分布で示したものである。

図17の男の肝がんSMRベイズ統計量をみると、図11で認められた傾向すなわち県中央部の北東ら南西にかけての市町村が低く、その両側特に西側で高い傾向がより明確に分かる。

図18の女では、男より傾向は弱い、ほぼ同様の傾向である。

図17、18と図19、20を並べてみると、図15、16での肝がん死亡と指標との間に認められた関係がさらに明瞭に認められる。

## 2. 全国都道府県の分布図

図21、22は肝がんSMRの分布図である。都道府県別値はベイズ推定量ではなくSMRそのものを用いた。男（図15）も女（図16）もいわゆる西高東低のパターンであることが分かる。

図23は高齢夫婦世帯の割合の分布図である。肝がん死亡と同様に西高東低パターンである。

図24は就業者数(人口100対)の分布図で、関東・中部に就業者の多い府県が集積している。

図25、26は肝がんSMR（男）の分布図と高齢夫婦世帯の割合、就業者数(人口100対)の分布図を重ね合わせた図である。概ね、高齢夫婦世帯の割合の多い都道府県で肝がん死亡が多く、就業者数(人口100対)の多い都道府県で肝がん死亡が少ない傾向が認められる。

図27～30は都道府県別分布を逆距離加重法（IDW）によって連続的分布で示したものである。

図27、28をみると、図21、22で認められた肝がん死亡の西高東低がより明確に認められる（左上部の青い部分はこの位置に描画した沖縄県である）。図29、30でも同様に分布パターンが明確化している。

さらに、図27、28と図29、30を合わせてみると、図25、26で認められた肝がん死亡と社会経済指標との関係がより視覚的に明瞭となる。

## D. 考察

本研究では、肝がん死亡と社会経済文化指標との関係を、広島県、埼玉県市区町村別データおよび全国の都道府県別データを用いてGIS分析を行ったものである。

市区町村のような小地域の分布を一度に全国分

布を検討することは困難を伴うのみならずその結果の判断も複雑になるものと考えて、本研究では広島県、埼玉県のように1県単位で実施したが、この広島県、埼玉県の肝がん死亡の高低の差異が結果に反映したか可能性がある。それは、全国を都道府県分布で検討した結果と広島の分布が類似していたことから推察できる。このことを明らかにするには、都道府県単位または地方単位の市区町村分布の検討を全国すべてについて実施する必要があると考える。

一方、今回用いたようなGIS分析は地域差のある疾患の分析には有用であることが示唆された。

## E. 結論

肝がん死亡と社会経済文化指標を用いてGIS分析を行ない、地域差の認められる疾患の要因分析にGISが有効であることを示した。

## F. 健康危機情報

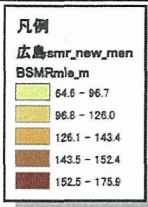
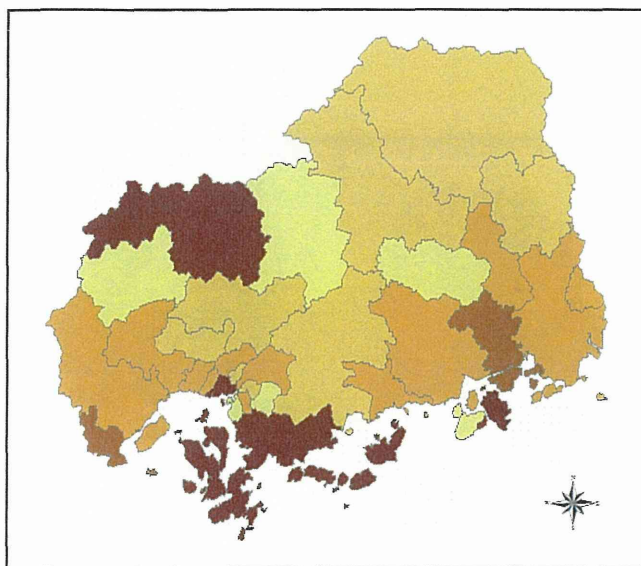
なし

## G. 研究発表

なし

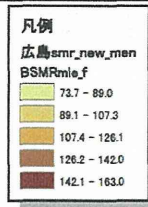
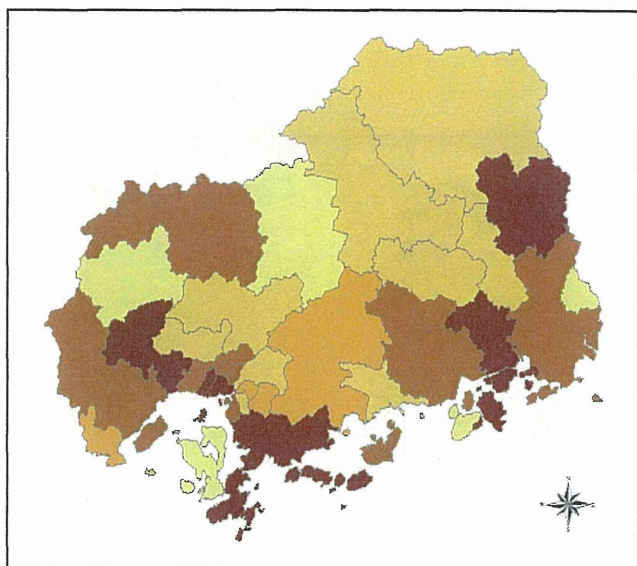
参考サイト

- 1) <http://www.gsi.go.jp/kiban/index.html>
- 2) <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do>



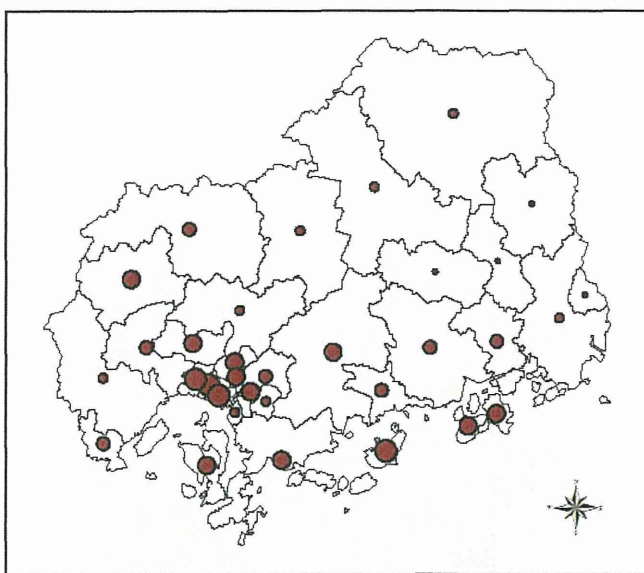
0 5 10 20 30 40 キロメートル

図1 肝がん SMR ベイズ統計量の分布図 (2005:男)



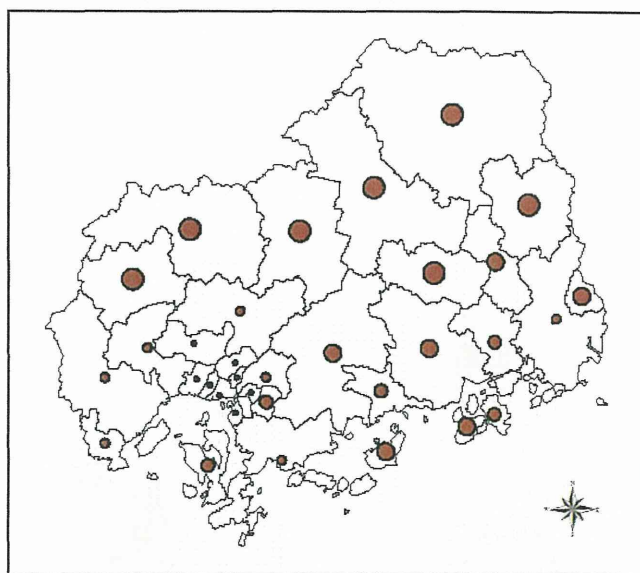
0 5 10 20 30 40 キロメートル

図2 肝がん SMR ベイズ統計量の分布図 (2005:女)



0 5 10 20 30 40 キロメートル

図3 一般世帯数(人口 100 対)(2005)



0 5 10 20 30 40 キロメートル

図4 農家世帯員数(人口 1,000 対)(2005)

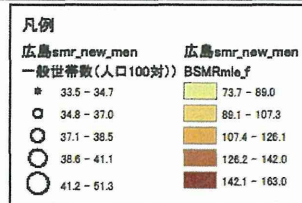
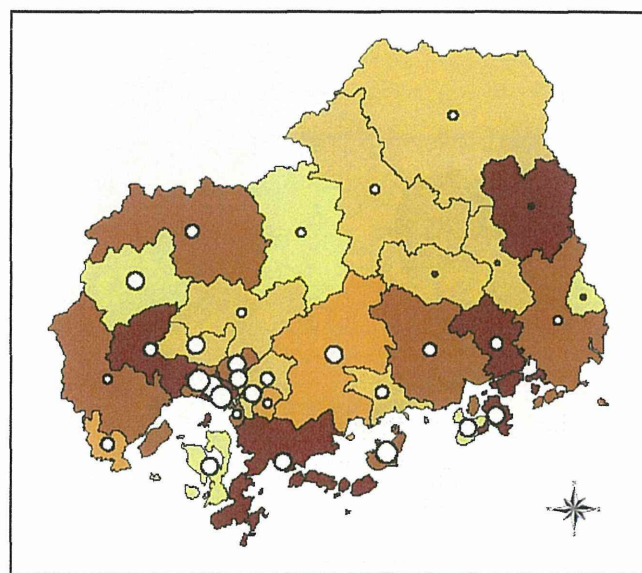
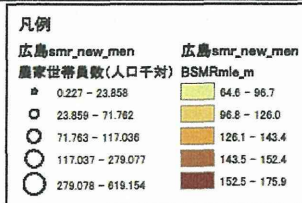
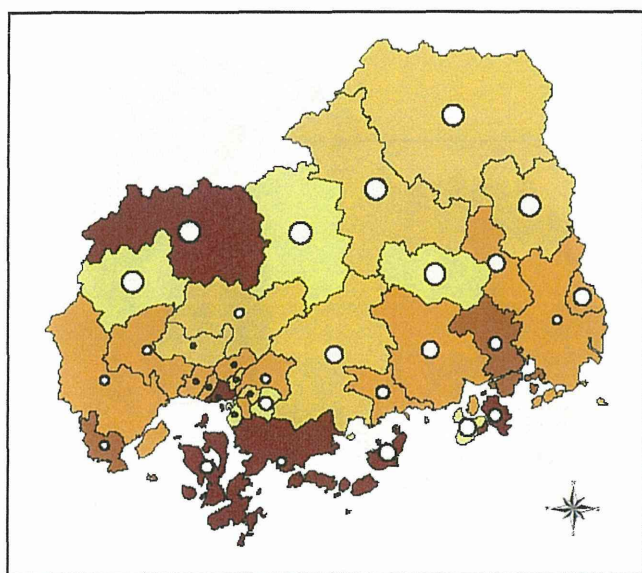


図5 肝がん死亡(男)と農家世帯員数の分布

図6 肝がん死亡(女)と一般世帯数の分布図

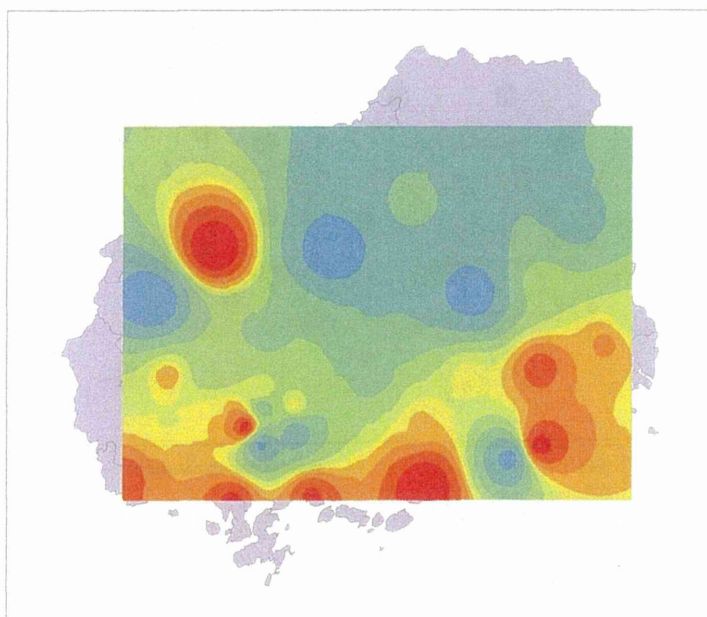


図7 肝がん SMR ベイズ統計量(2005:男)

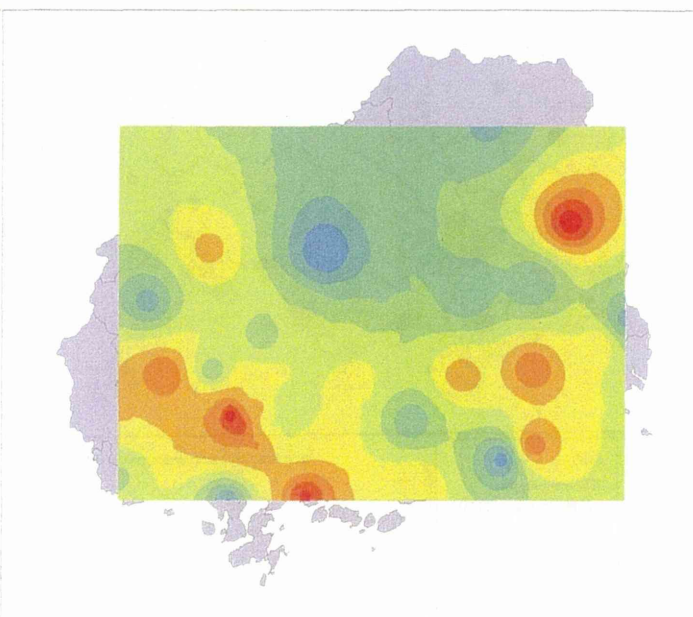


図8 肝がん SMR ベイズ統計量(2005:女)

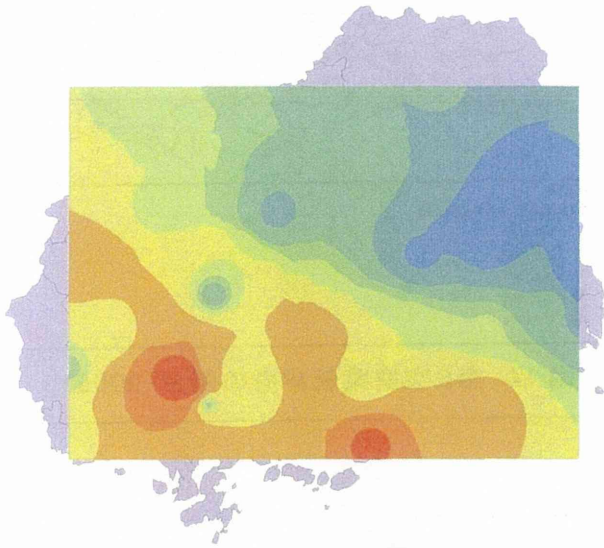


図9 一般世帯数(人口 100 対)(2005)

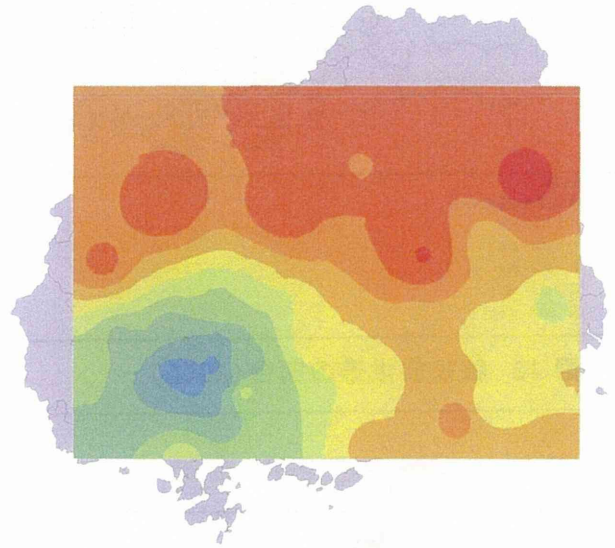
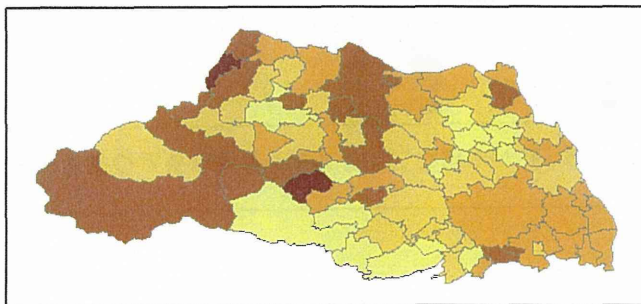
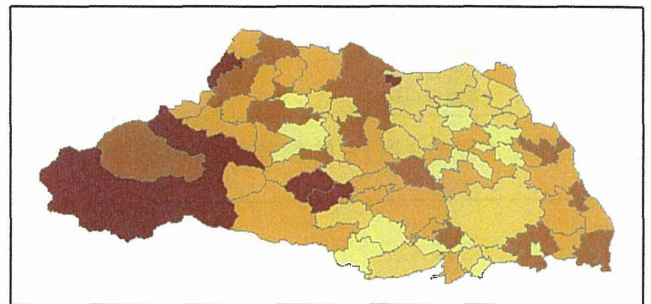


図10 農家世帯員数(人口 1,000 対)(2005)



埼玉県  
BSMRmle\_m  
45.8 - 70.9  
70.9 - 84.9  
84.9 - 101.1  
101.1 - 134.8  
134.8 - 207.8

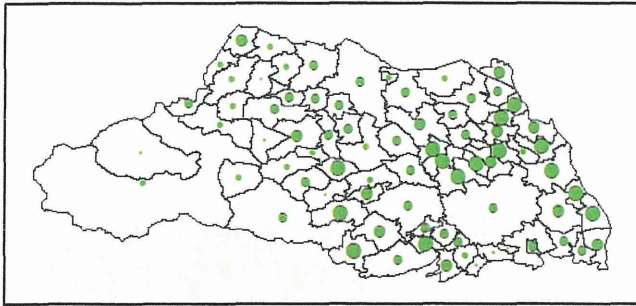
図11 肝がん SMR ベイズ統計量の分布図  
(2005:男)



埼玉県  
BSMRmle\_f  
52.0 - 66.6  
66.6 - 81.7  
81.7 - 99.3  
99.3 - 125.1  
125.1 - 183.6

図12 肝がん SMR ベイズ統計量の分布図  
(2005:女)

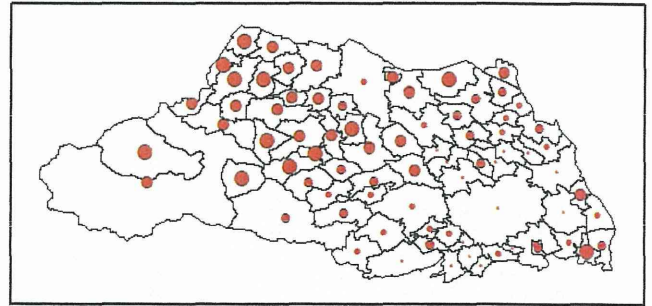




埼玉県  
核家族世帯の割合(%)

- 51.9 - 57.4
- 57.4 - 61.8
- 61.8 - 65.3
- 65.3 - 68.7
- 68.7 - 73.0

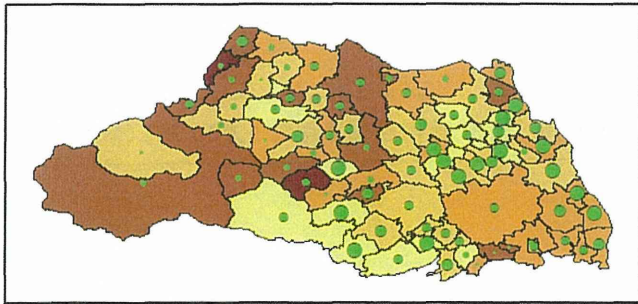
図 13 核家族世帯の割合(2005)



埼玉県  
第2次産業就業者の割合(%)

- 19.5 - 25.5
- 25.5 - 28.8
- 28.8 - 32.2
- 32.2 - 36.2
- 36.2 - 41.4

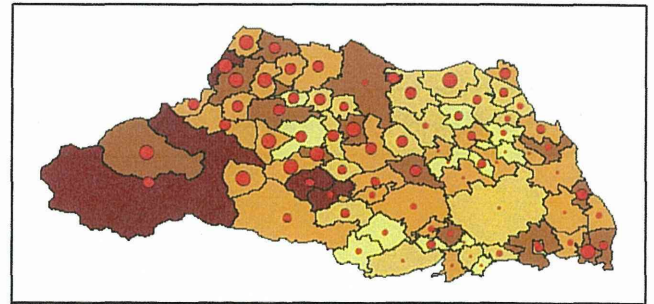
図 14 第2次産業就業者の割合(2005)



埼玉県  
核家族世帯の割合(%) BSMRmle\_m

● 51.9 - 57.4	■ 46.8 - 70.9
● 57.4 - 61.8	■ 70.9 - 84.9
● 61.8 - 65.3	■ 84.9 - 101.1
● 65.3 - 68.7	■ 101.1 - 134.8
● 68.7 - 73.0	■ 134.8 - 207.8

図 15 肝がん死亡(男)と核家族世帯の割合の分



埼玉県  
第2次産業就業者の割合(%) BSMRmle\_f

● 19.5 - 25.5	■ 52.0 - 66.6
● 25.5 - 28.8	■ 66.6 - 81.7
● 28.8 - 32.2	■ 81.7 - 99.3
● 32.2 - 36.2	■ 99.3 - 125.1
● 36.2 - 41.4	■ 125.1 - 183.6

図 16 肝がん死亡(男)と第2次産業就業者の割合の分

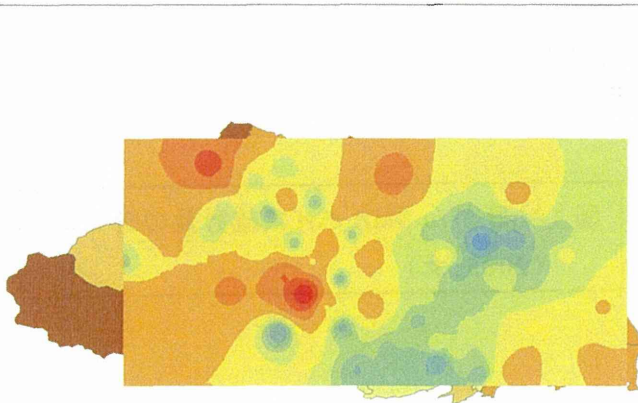


図 17 肝がん SMR ベイズ推定量(2005:

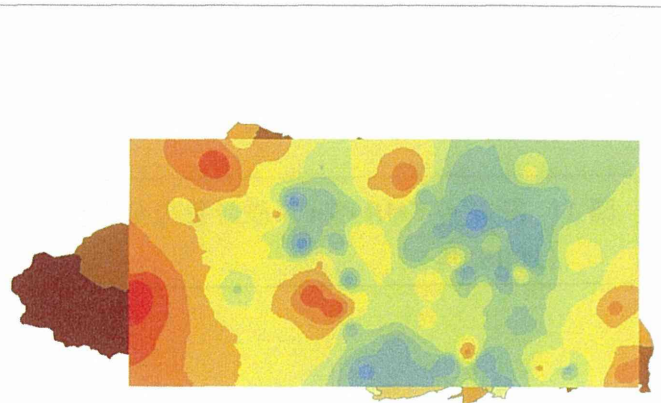


図 18 肝がん SMR ベイズ推定量(2005:

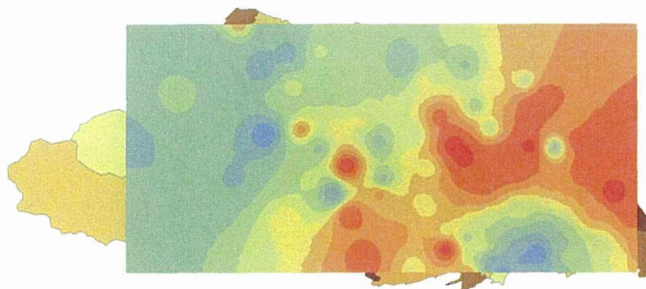


図 19 核家族世帯の割合 (2005)

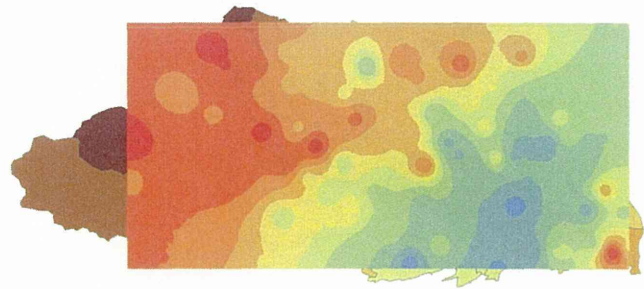
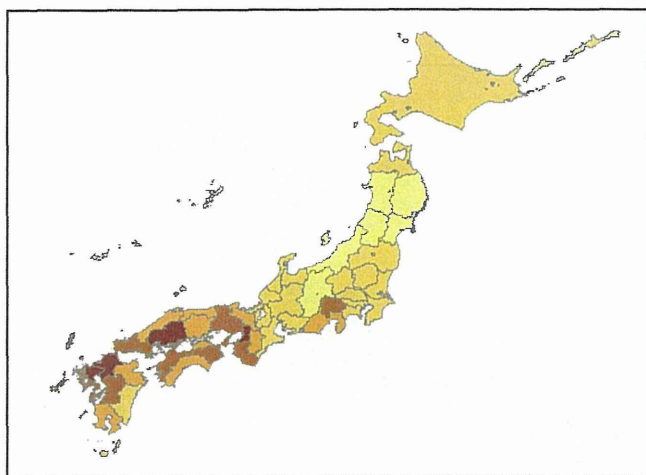


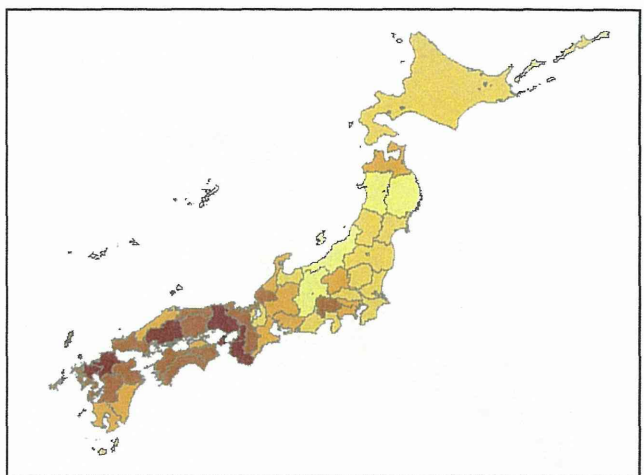
図 20 第2次産業就業者の割合 (2005)



日本標準程度  
SMR05\_m

51.2 - 67.3
67.3 - 93.0
93.0 - 112.0
112.0 - 133.8
133.8 - 159.1

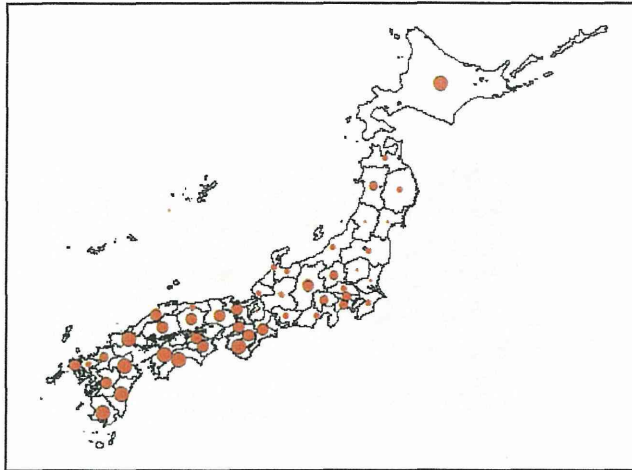
図 21 肝がん SMR の分布図 (2005 年:男)



日本標準程度  
SMR05\_f

61.3 - 71.4
71.4 - 86.3
86.3 - 98.6
98.6 - 124.1
124.1 - 169.7

図 22 肝がん SMR の分布図 (2005 年:女)

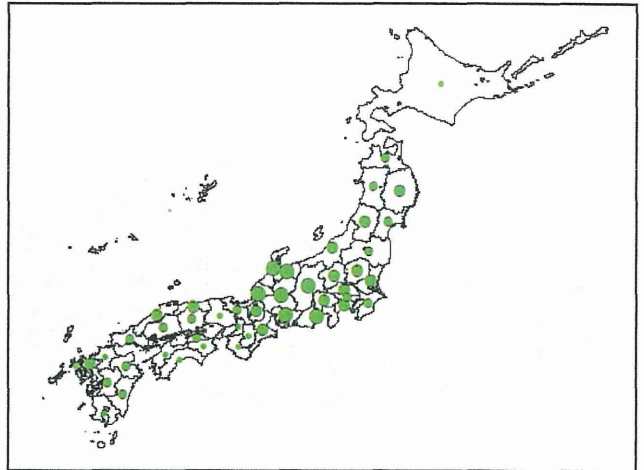


日本標準程度cens  
 高齢夫婦世帯(夫65歳以上妻60歳以上の1組の一般世帯)人口100対

- 2.17 - 2.81
- 2.81 - 3.23
- 3.23 - 3.63
- 3.63 - 4.16
- 4.16 - 5.41

図 23 高齢夫婦世帯の割合(2005) ※

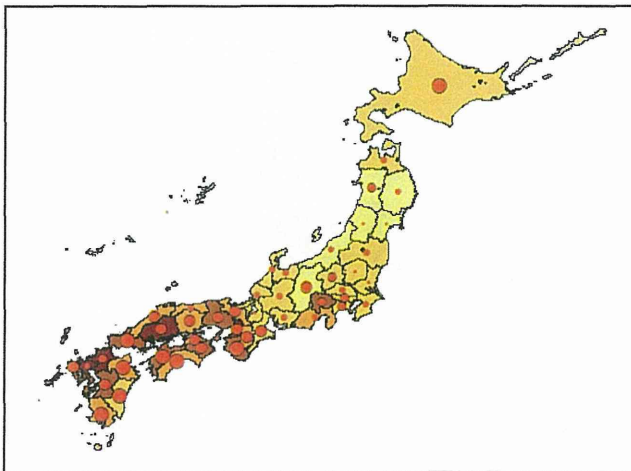
※高齢夫婦世帯: 夫 65 歳以上妻 60 歳以上の 1 組の一般世帯



日本標準程度cens  
 就業者数人口100対

- 41.163298
- 41.2 - 46.5
- 46.5 - 48.7
- 48.7 - 50.4
- 50.4 - 52.5

図 24 就業者数(人口 100 対)(2005)



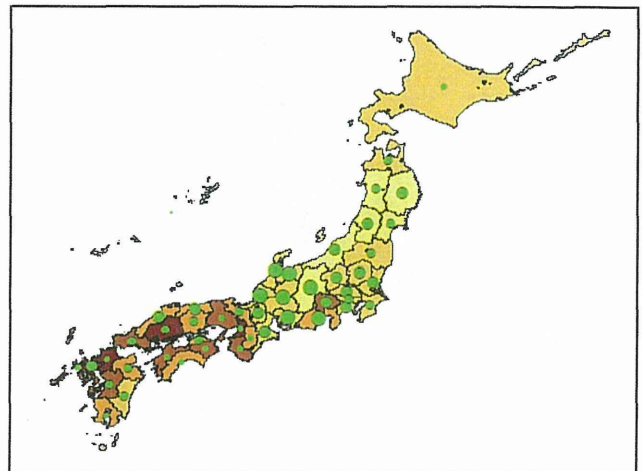
日本標準程度cens  
 高齢夫婦世帯(夫65歳以上妻60歳以上の1組の一般世帯)人口100対

日本標準程度cens  
 SMR05\_m

- 2.17 - 2.81
- 2.81 - 3.23
- 3.23 - 3.63
- 3.63 - 4.16
- 4.16 - 5.41

- 51.2 - 67.3
- 67.3 - 93.0
- 93.0 - 112.0
- 112.0 - 133.8
- 133.8 - 159.1

図 25 肝がん死亡(男)と高齢夫婦世帯の割合



日本標準程度cens  
 就業者数人口100対

日本標準程度cens  
 SMR05\_m

- 41.163298
- 41.2 - 46.5
- 46.5 - 48.7
- 48.7 - 50.4
- 50.4 - 52.5

- 51.2 - 67.3
- 67.3 - 93.0
- 93.0 - 112.0
- 112.0 - 133.8
- 133.8 - 159.1

図 26 肝がん死亡(男)と就業者数(人口 100)

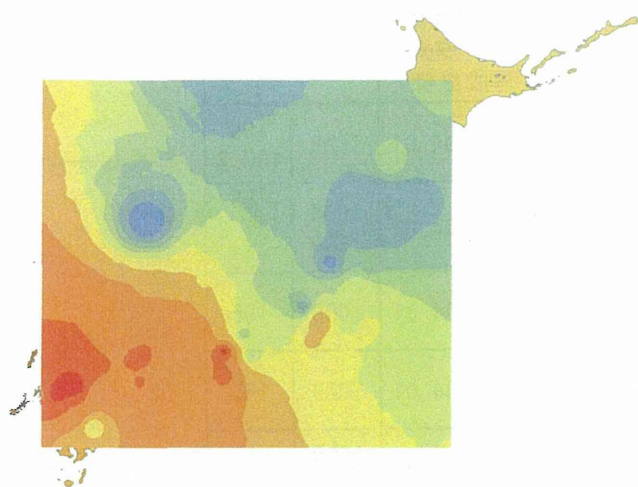


図 27 肝がん SMR(2005 年:男)

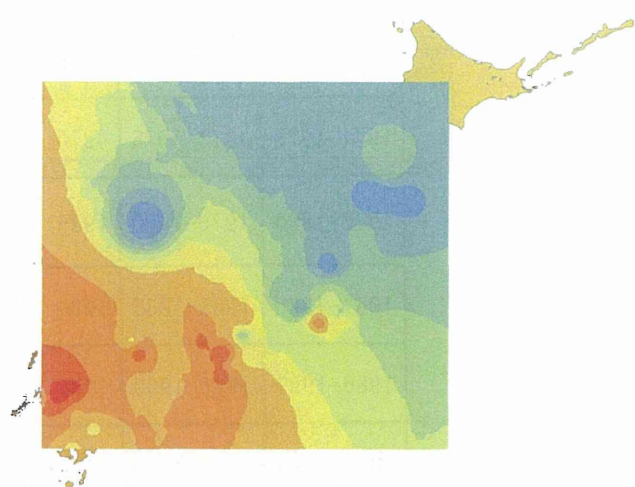


図 28 肝がん SMR(2005 年:女)

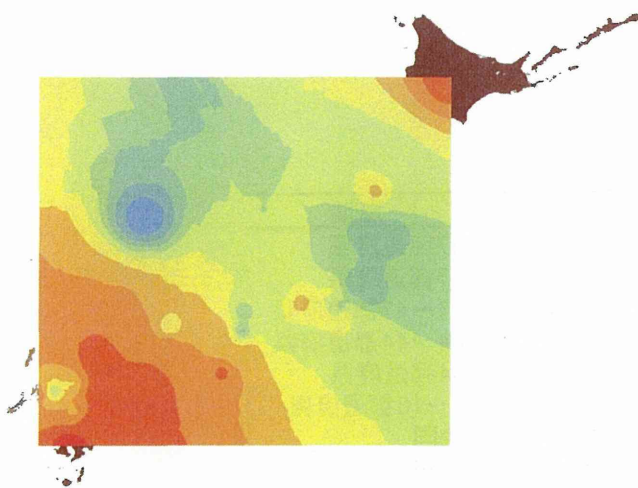


図 29 高齢夫婦世帯の割合(2005)

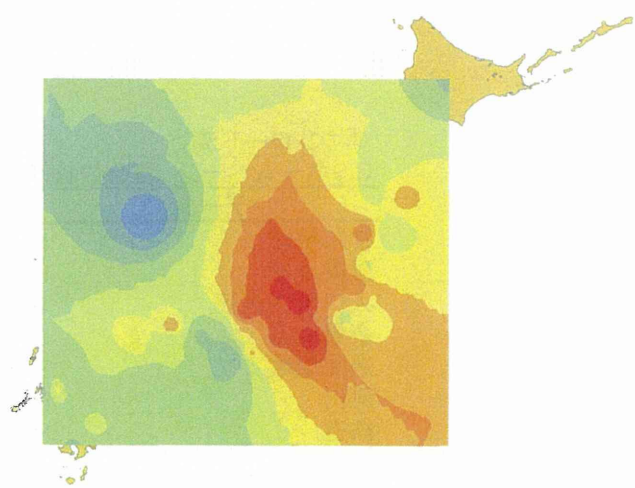


図 30 就業者数(人口 100 対)(2005)