

「石川県肝炎診療連携」への参加者は初年度肝炎ウイルス検診陽性者の27.3%、翌年には36.7%までに達した。2年目の傾向としては同意非同意どちらかの意志を表明された症例のうち、非同意者の割合が増加している。今後もひろく広報、情報提供に努めて参加者を増やす必要があり、平成24年度に作成したパンフレットの効果を検討したい。医療機関受診を勧奨することは当該市町に専門医療機関のない地域の症例、交通手段の難しい高齢者には問題が残るが事業の必要性・重要性をかかりつけ医を通じて広めたい。

実際に専門医療機関受診によりインターフェロンあるいは核酸アナログが開始された症例が少なからずあり、適切な治療導入には専門医のかかわりの重要性があらためて確認された。また専門医療機関には高度な画像診断機器があり、今回早期肝がんが2症例あったことも専門医療機関受診の重要性が示唆された。

受診状況に関してはC型肝炎では受診状況は良好であったがB型肝炎では「無症候性キャリア」と診断された症例での脱落率が多かった。無症候性キャリアは基本的に投薬されることがなく、また診断時に「問題ない」と話されている可能性が高いことが脱落の一因と考えられる。無症候性キャリアであっても肝がんのリスクは一般人口よりは高く、平成24年度のパンフレットにその点を明記し、キャリアに関してわかりやすく啓蒙していくことが必要と考えられた。

初年度に参加同意を表明された症例は同時に90%以上の方が専門医療機関を受診し、調査票が回収されたが、2年目の専門医療機関受診低下してきている。初年度に抗ウイルス療法が導入されたような症例は継続受診しているが、年齢、合併症などで導入困難な症例、B型肝炎無症候性キャリアは採血、肝画像診断が行われ対処療法あるいは経過観察が指示されたと考えられるが、これに対して今までと変わらないと感じられ、専門医受診、肝画像診断の重要性が理解されていない可能性が考えられた。とくにB型肝炎症例で翌年度専門医療機関受診率が低下しており、この状況は平成23年度に解析した結果と同様B型肝炎症例では定期観察からの脱落、受診不定期がC型肝炎で多かったことと合致している。

E. 結論

石川県肝炎診療連携は専門医受診と患者の事後フォロー調査の肝炎検査後診療体制ガイドラインで求められる両面を兼ね備えたシステムである。過去の行政データ、医療費助成データなどとの統合データベースの解析により定期受診

からの脱落防止策、抗ウイルス剤導入を勧める方策などが立案できると考えられた。事業継続の鍵としては医療機関への受診が不定期であるような症例の受診動機に繋がるような勧奨、受診された方が脱落しないようなこまめな勧奨が重要である。

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) 酒井明人, 金子周一 特集 肝疾患の地域連携医療－肝疾患診療連携拠点病院、公費助成制度、治療計画の運用－ 石川県の取り組み 肝胆膵 61巻5号 Page753-761、2010
- 2) 酒井明人、金子周一 インターフェロン+DFPP 併用療法 消化器の臨床 13 巻 3 号 Page310-314、2010.
- 3) Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 139: 499-509, 2010
- 4) 酒井明人, 金子周一 C型肝炎におけるVRADの有用性 医学のあゆみ 234 巻 13 号 Page1197-1201、2010
- 5) 酒井明人, 金子周一 よく見かける感染症 診断・治療の最新事情 ウイルス肝炎の現状撲滅への取り組み 内科 106 巻 5 号 Page825-829、2010
- 6) 酒井明人, 荒井邦明、金子周一 肝臓癌の予防とサーベイランス *G. I. Research* 19巻 Page334-341、2011
- 7) Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 141: 128-140, 2011
- 8) 酒井明人 石川県の肝癌撲滅戦略

The GI Forefront 7巻 Page119-121、2012

9) 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巻 Page707-720、2012

2. 学会発表

- 1) 酒井明人 慢性肝炎における病診連携 ～ 石川県の取り組み～ 第64回国立病院総合医学会 福岡 ランチョンセミナー、平成22年11月26日
- 2) 酒井明人、金子周一 年1回の専門医療機関受診を柱とした石川県肝炎診療連携の構築と状況 JDDW2011 パネルディスカッション5 平成23年10月20日
- 3) 酒井明人、金子周一 石川県肝炎ウイルス検診フォローアップ事業からみた状況解析と継続した改善 第48回日本肝臓学会 ワークショップ 平成24年6月8日
- 4) 酒井明人、金子周一 県下肝炎ウイルス検診陽性者の検診後病態進展度 JDDW2012 シンポジウム 平成24年10月11日
- 5) 酒井明人、金子周一 肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップ体制から構築された石川県肝炎診療連携 第39回日本肝臓学会東部会 ワークショップ 平成24年12月6日

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

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）

総合研究報告書

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

核酸増幅検査で見出される HBV の性状と初回献血者における HBV 曝露率

研究分担者 内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部 部長

研究要旨：輸血用血液のスクリーニング検査法変更により NAT で検出される HBV-DNA は、①検出される HBV-DNA 数は変更前後で変化が無かった、②HBV-DNA 陽性検体の HBc 抗体陽性率は変更前 14.0%、変更後 72.2%と陽性率が著しく上昇していた、③HBV-DNA 陽性となった献血者の 50 歳以上の割合は変更前 16.7%、変更後 62.8%と変化していた、④検出される HBV-DNA のコピー数は、定量感度（100 copies/mL）未満が変更前 9.7%、変更後 66.7%と増加していた。スクリーニング検査法変更により NAT で検出される HBV-DNA は、変更前は初感染の感染初期例が主であったが、変更後は感染既往と考えられる例が主となっていた。また、今回のスクリーニング検査法変更により、年 7.8 例と考えられていた輸血による HBV 感染が、年 4.7 例に減少すると推測された。

2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの全国の初回献血者 1,079,341 人の、出生年男女別 HBs 抗原陽性者数と HBc 抗体陽性者数の調査を行い、初回献血者における HBV 曝露率を算出した。HBV 曝露率は 1941～1945 年出生男性の 23.21%が最も高く、出生年が新しくなるほど減少した。女性は男性に比しすべての出生年で曝露率は低かった。さまざまな対策の効果により、日本も近い将来に HBV の低浸透国へと移行するものと考えられた。

A. 研究目的

2008 年に日本赤十字社は輸血用血液製剤の安全性向上のため、輸血用血液のスクリーニング検査法を変更した。血清学検査は従来の凝集法から化学発光免疫測定法（CLEIA 法）に、核酸増幅検査（NAT）は第二世代の機器・試薬へと更新された。これらの変更にともない HBs 抗原検査は数百倍感度が向上し、HBV-DNA の検出感度も大幅に高感度化が図られた。スクリーニング検査法変更の、輸血用血液製剤の安全

性向上に対する効果を検証するために、NAT で検出される HBV の性状を変更前後で比較した。

また、日本における B 型肝炎ウイルス保有者（HBV キャリア）は、120～150 万人程度といわれ、HBV 浸透率は中等度といわれている。しかしながら、1985 年から開始した公費負担による母子感染防止対策事業の成果により、それ以降の出生者には HBV キャリアが激減したことが知られている。また、ディスポーザブル注射針・注射筒等

の普及によりキャリアからの水平感染も大幅に減少したと考えられている。これらの事実から HBV キャリア率や HBV 曝露率の低下が想定されている。そこで陽性通知による献血制限を受けることのない初回献血者を対象として出生年・男女別の献血者数、HBs 抗原陽性者数ならびに HBc 抗体陽性者数の調査を行い、HBV 曝露率の調査を行った。

B. 研究方法

輸血用血液に NAT を導入した 1999 年 7 月から 2010 年 3 月までに、HBV-DNA が陽性となった 1,008 例を対象とした。スクリーニング検査法変更前例として 2008 年 8 月までの 828 例を、スクリーニング検査法変更後例としては 2008 年 9 月以降の 180 例を解析対象とした。HBV-DNA 陽性例は EIA 法により HBc 抗体を測定し、リアルタイム PCR 法によりウイルスのコピー数を定量した。2000 年から 2009 年までに輸血により感染が確認された HBV84 例を解析し、スクリーニング検査法変更が輸血用血液の安全性向上に、どのように寄与したかを検証した。

また、2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの全国の初回献血者 1,079,341 人を対象として、出生年・男女別の献血者数、輸血用血液のスクリーニング検査 (CLEIA 法) で HBs 抗原陽性 (吸収試験陽性) と判定された献血者数ならびに HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性者数の調査を行った。

C. 研究結果

先ず NAT で陽性となる HBV-DNA 数が、スクリーニング検査法変更前後でどのように変化したのかを調べた (表 1)。検査本数

あたりの陽性率は、2006 年 0.0019%、2007 年 0.0017%、2008 年 0.0016%、2009 年 0.0020%、2010 年 0.0022%と変更後に若干

表 1 HBV-DNA 陽性数

年	検査数	陽性数
2006	4,790,905	92
2007	4,766,287	80
2008	4,900,082	80
2009	5,118,972	104
2010	5,160,760	113

の上昇傾向はあるものの、有意な差ではなかった。これら NAT で陽性となった HBV 例の HBc 抗体陽性率は、検査法変更前は 828 例中 116 例 (14.0%) が陽性であったのに対し、変更後は 180 例中 130 例 (72.2%) が陽性と陽性率の著しい上昇が認められた。また、検査法変更前は陽性となる献血者は若年者が多く、50 歳以上が 135 人 (16.3%) であったのに対し、変更後は 113 人 (62.8%) と高齢者が主となっていた。陽性となった検体の HBV-DNA 量は、検査変更前には低濃度のものが少なく、定量感度 (100 copies/mL) 未満は 9.7%であったのに対し、変更後は定量感度未満が 66.7%と低濃度検体が増加していた。

輸血後 HBV 感染症例の原因血液 84 例を、初感染 (ウインドウ期) の個別 NAT 陽性・陰性、感染既往の個別 NAT 陽性・陰性に分け、そのウイルス濃度から検査法変更の有効性を検証した。2004 年 8 月以降の 20 本プール NAT で比較すると、変更前では 1 年あたりの感染献血数が、ウインドウ期の個別 NAT 陰性 1.5、ウインドウ期の個別 NAT 陽性 3.0、感染既往の個別 NAT 陰性

0.3、感染既往の個別 NAT 陽性 3.0 で合計 7.8 であった。変更後ではウインドウ期の個別 NAT 陰性 0.7、ウインドウ期の個別 NAT 陽性 1.3、感染既往の個別 NAT 陰性 0.7、感染既往の個別 NAT 陽性 2.0 で合計 4.7 と変更前より 3.1 減少した。

出生年・男女別 HBs 抗原陽性率は 1946～1950 年出生の男性が 0.88%と最も高く、より高齢の 1941～1945 年出生者では男女ともに HBs 抗原陽性者はゼロであった。男女とも出生年が新しくなるにつれ HBs 抗原の陽性率は減少し、最若年の 1996 年以降の出生者では HBs 抗原陽性者は認められなかった。

一方、HBc 抗体陽性率（HBs 抗原陰性）は最高齢となる 1941～1945 年出生者で最も高く（男性 23.21%、女性 17.46%）、それ以降出生年が新しくなるほど陽性率は減少し、最若年の 1996 年以降の出生者では HBs 抗原と同様に HBc 抗体陽性率はゼロであった

D. 考察

スクリーニング検査法変更により NAT で検出される HBV-DNA は、変更前は初感染の感染初期例が主であったが、変更後は感染既往と考えられる例が主となっていた。血清学検査は従来の凝集法から化学発光免疫測定法（CLEIA 法）に変更され、HBs 抗原検査は数百倍感度が向上したため、従来は NAT で検出されていた感染初期例の多くが、HBs 抗原検査で捕捉されていると考えられる。また、NAT も第二世代の機器・試薬へと更新され、HBV-DNA の検出感度が大幅に向上したため、従来は検出できなかった感染既往の低濃度 HBV を多く

検出していると考えられる。血清学検査ならびに第二世代の NAT がほぼ同時期に変更されたため、このような差異が認められた。

今回のスクリーニング検査法変更により、HBV の輸血による感染リスクは 1 年間で 7.8 から 4.7 に減少すると推測された。しかしこの減少は、ウインドウ期ならびに感染既往ともに個別 NAT 陽性の血液であり、個別 NAT 陰性の血液による感染リスクにはほとんど影響がないと考えられた。今後も安全対策の効果の検証を実施し、その結果について評価や更なる安全対策の必要性について検討することが重要である。これらの検討により輸血医療の安全性向上に資することとしたい。

日本における HBV 浸透率は中等度といわれているが、初回献血者全体の HBs 抗原陽性率は 0.16%（男性 0.19%、女性 0.11%）であり、また今回の調査では男女ともに 1996 年以降の出生者全員が HBs 抗原陰性・HBc 抗体陰性で HBV の曝露を受けていないと考えられた。さまざまな対策の効果により、日本も近い将来に低浸透国へと移行するものと考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 井上 淳、上野義之、福島耕治、近藤泰輝、嘉数英二、小原範之、木村 修、涌井祐太、下瀬川徹、内田茂治

輸血の 6 ヶ月後に発症した B 型急性肝炎の 1 例

日本内科学会雑誌 第 99 巻 第 8 号
1910-1912, 2010.

2) Bouike Y, Imoto S, Mabuchi O,

Kokubunji A, Kai S, Okada M, Taniguchi R, Momose S, Uchida S, Nishio H. Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan. *Transfusion Medicine*, 21:107-115, 2011.

3) 高橋雅彦、内田茂治 輸血、血液製剤による HCV 感染の現状とその予防対策. *日本臨床*, 69(4), 114-121, 2011

4) 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*; 54:185-195, 2011.

5) Furui S, Hoshi Y, Murata K, Ito K, Suzuki K, Uchida S, Satake M, Mizokami M, Tadokoro K. Prevalence of amino acid mutation in hepatitis C virus core region among Japanese volunteer blood donors. *Journal of Medical Virology*; 83: 1924-1929, 2011.

6) 日野郁生、高橋雅彦、高梨美乃子、内田茂治、中島一格 HCV-RNA の検出から HCV 抗体が検出されるまでに 52 週を要した 1 症例. *日本血液事業学会誌* 34:

595-598, 2012.

7) Matsumoto C, Igarashi M, Furuta RA, Uchida S, Satake M, Tadokoro K. Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus Proviral DNA Not Detected in Blood Samples Donated in Japan. *JJID* 65: 334-336, 2012.

8) Taira R, Satake M, Momose S, Hino S, Suzuki Y, Murokawa H, Uchida S, Tadokoro K. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan. *Transfusion*

9) 内田茂治 輸血後感染症副作用およびその検査. *検査と技術* 40(9) : 818-821, 2012.

10) 内田茂治 献血者における HBV 感染状況. *医学のあゆみ* 242(5) : 494-498, 2012.

2. 学会発表

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）

総合研究報告書

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

茨城県における肝炎陽性者の掘り起こし，治療推進，経過観察の現状

研究協力者 松崎 靖司 東京医科大学茨城医療センター 消化器内科 教授

研究要旨: 1) HCV 陽性者は高齢層に多いため，自治体による 40 歳時点での肝炎節目検診を高年齢域にも加え，陽性者の多い世代で，再度，掘り起こしをする事が望まれる。2) 職域健診での肝炎検査は，一般営利企業の受診率が低く，医療関係での受診率は高いものの，歯科関係の女性での低さが顕著で，これらに焦点を当てて受診勧奨する必要がある。3) 自治体による積極的受診勧奨手法や保健師らによる直接の受診勧奨が，治療推進や経過観察システムとして効果的であった。4) IFN 治療助成申請者数は，年々減少しており，新たな申請向上対策を講じる必要がある。5) 肝疾患連携パスの運用や肝臓専門医を中心に地域肝臓非専門とで構成する small group での知識・意見交換などが医療推進連携の強化に繋がっている。

共同研究者

宮崎 照雄

東京医科大学茨城医療センター共同研究センター 講師

池上 正

東京医科大学茨城医療センター消化器内科 准教授

本多 彰

東京医科大学茨城医療センター共同研究センター 准教授

A. 研究目的

茨城県において平成 14～19 年度に一般住民健診に併せて肝炎節目検診ならびに節目外検診が実施された。その結果，HCV 陽性率は，高齢層で，且つ，男性で高い事が明らかとなった。しかしながら，肝炎検査の受診状況は，住民健診および職域健診の双方において低いのが現状である。両健診を含めた茨城全県下で肝炎ウイルス検査の受診率を向上させ，潜在性 HCV 感染患者を掘り起こし，早期発見するシステムを充実化させる必要がある。

現在は，潜在性 HCV 感染患者を掘り起こし，早期発見・早期治療に結びつけるために，肝炎節目検診事業（平成 14-18 年度）の対象外であった若年齢層をターゲットに，各市町村にて 40 歳節目検診が実施さ

れている。この 40 歳節目検診による「掘り起こし」システムの効果は検討されていない。

また，我々はこれまで，平成 14～19 年度実施節目・節目外検診を受診した約 16 万人と霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにおいて平成 16～20 年度に職域健診（人間ドックを含む）を受診した約 3.1 万人の HCV 検査受診状況及び陽性率を検討した。その結果，HCV 抗体陽性率は，一般住民健診（1.90%）と職域健診（1.60%）に大きな開きがない一方，一般住民健診で見られる高齢者や男性で陽性率が高いという特徴は，職域健診では見られず，年齢差や性差は少なかった。そのため，就労年齢層の男女共に多くの潜在的な C 型肝炎陽性者が存在する事が示唆されている。しかし，職域健診での HCV 抗体検査の受診率は，27.2%に留まっており，一般住民健診同様に，職域健診での受診率をいかに向上させるかが課題となっている。

また，平成 20 年度より厚生労働省と都道府県による肝炎ウイルス治療費助成制度が施行され，さらに，平成 22 年度よりインターフェロン治療の自己負担額の引き下げ，C 型肝炎に係るインターフェロンの再治療への拡大，B 型肝炎に係る核酸アナログ製剤治療への拡大などが新たに変更され，また，平成 23 年度には 3 剤併用療法が対象

となり、肝炎ウイルス治療に対する環境が整ってきている。この肝炎患者医療推進システムについて、平成 24 年度までの助成制度申請者数を集計し、茨城県における抗ウイルス治療必要者数に対する達成度を検討した。

茨城県は、人口あたりの医師数が全国で2番目に低く、それに伴い肝臓専門医の数も少ない。さらに、茨城県の山間部や沿岸部などの地理的特性により、肝臓専門医が偏在化し、地域医療格差も生じている(平成21年度肝炎状況・長期予後疫学に関する研究班[田中純子班長]報告書参照)。しかし、これまでの肝炎 IFN 治療助成申請件数や審査結果には、肝臓専門医と非専門医との間に大きな差は見られないことから、茨城県では、非専門医(かかりつけ医)と病診連携する意義は高いと考えられる。現在、地域中核病院を中心とした肝臓専門医と非専門医「かかりつけ医」との医療連携を行う事で、肝炎治療における治療格差を補って、治療推進につなげる診療治療ネットワークの構築に取り組んでいる。

B. 研究方法

茨城県自治体別による 40 歳節目検診による「HCV 陽性者掘り起こし」システムとしての有効性

茨城県 44 市町村中 43 市町村の住民基本健診にて、平成 21～23 年の 3 年間で 40 歳節目検診ならびに節目外検診(41 歳以上)として行われた肝炎検診の受診者数、陽性者数を出生年別・自治体別に集計した。HCV 陽性の判定は、C 型肝炎ウイルス検査の指針に基づいて、HCV 抗体検査、コア蛋白測定による HCV 抗原検査、NAT による HCV-RNA 検出にて行う段階的判定評価法を用いた。節目外検診の対象者は、平成 22 年実施の国勢調査人口統計を用いて、平成 22 年の人口を、調査期間中の各年齢の人口として、対象者を算出した。

今検討では、検診受診者、HCV 陽性者について、これまでの検診実施年時点での年齢を用いた検討ではなく、出生年毎に評価した。41 歳以上を対象にした節目外検診は、5 歳刻みでの集計結果を用いて検討し

たため、該当年齢区分結果の平均を出生年の値として用いた。

また、平成 14 年から5年間にわたって行われた肝炎節目検診事業ならびに同期間の節目外検診での受診者数、陽性率の結果を出生年で表し、今回算出した平成 21～23 年実施の 40 歳節目検診・節目外検診での結果と比較した。なお、平成 14-18 年肝炎節目検診事業の対象者は、平成 17 年国勢調査人口統計より、平成 17 年の人口を、調査期間中(平成 14-18 年)の各年齢の人口として、対象者を算出した。

茨城県自治体別の積極的受診勧奨による「HCV 陽性者掘り起こし」の効果

茨城県における健康増進法に基づく市町村肝炎ウイルス検診事業にて平成 20～22 年度に判明した B 型肝炎および C 型肝炎陽性者に対して、市町村毎に行う医療機関受診勧奨を「積極的方法」もしくは「消極的方法」の2つに分け、受診状況の違いについて検討を行った。「消極的勧奨」とは、結果通知送付の際に医療機関への受診を勧奨する文書を同封する等の勧奨法であり、これに対し、「積極的勧奨」とは、電話や自宅訪問等により陽性者に直に医療機関受診の必要性を説明する勧奨法である。

職域健診における「HCV 陽性者掘り起こし」の業種別状況

霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにおいて平成 16～20 年度に職域健診(人間ドックを含む)を受診した 33,680 人(男性 20,113 人、女性 13,567 人)において、HCV 抗体検査を受診した 7,742 人(男性 4,363 人、女性 3,379 人)において、業種別の受診率と陽性率(抗体価 1 以上)を算出した。業種は、検診受診時に記載された事業所名と加入健康保険名から、医療関係(医師、歯科医、看護師、コメディカル、医療事務など)、公務員(役所等、公立学校等)、一般営利企業(株式会社等)、独立・公益法人等、個人受診、自営業者等(退職者含む)、派遣・パート等、被扶養者に振り分け、振り分け不可能な受診者については、分類不可+不明とした。また、業種上、肝炎検診の

受診が高く望まれる医療関係者については、さらに、大学病院等、一般病院・医院、健診センター、歯科、介護老人保護施設、血液センター、その他（獣医師など）に細分化し、男女別に示した。

茨城県における肝炎治療助成制度による「治療推進」システムの活用状況

平成20年度より開始された肝炎IFN治療費助成制度の活用状況について、今年度11月までのC型肝炎初回治療の助成申請数について集計した。また、各年度の申請者数の変化より、今後の予測される申請者数をシミュレーションして、職域健診の結果から算出した茨城県の就労年齢層に於ける抗ウイルス治療推定必要者数約6,300人（平成21年度肝炎状況・長期予後疫学に関する研究班[田中純子班長]報告書参照）に対する申請達成度を検討した。

肝疾患診療連携拠点病院としての「治療推進」システム構築の取り組み

人口あたりの医師数が全国で2番目に低い茨城県では、肝臓専門医の数も少ない。さらに、肝臓専門医も、地域に偏在するため、地域医療格差が生じている。そのため、茨城県の肝疾患診療連携拠点病院である東京医科大学茨城医療センターでは、地域医療連携向上対策を図り、肝疾患患者の掘り起こしから、治療、フォローアップまでの一連医療システム構築化を進めている。South Ibaraki Hepatitis Inter-Clinic Practice (SHIP) Network という組織を構成し、茨城県南地区において、県南地区中核病院と地域関連病院との医療連携を図った。

また、東京医科大学茨城医療センターに登録した肝臓非専門医（かかりつけ医）を対象に、平成20年と平成22年にC型肝炎治療に関するアンケート調査を実施した結果を解析した。

モデル自治体における「HCV陽性経過観察」システムの評価

肝炎節目検診により明らかとなった茨城県内でHCV陽性率が3%を超える1地域を対象に、自治体協力のもと、平成14年度よ

り「慢性C型肝炎・肝硬変・肝癌制圧モデル自治体」に設定し、5年間にわたり茨城県衛生研究所により肝癌制圧事業が行われた。我々は、モデル自治体における節目検診事業終了後2年目のHCVキャリアのフォローアップ継続状況を調査し、平成20年度の「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究班[田中純子班長]研究報告書（茨城県における肝炎対策事業の現況～住民基本健診と肝炎治療対策事業から～）」にて報告した。その際、事業終了後2年目（事業開始から6年後）において、75%と高いフォローアップ率が実現している。平成22～24年度は、事業終了後8～10年目にあたる。このモデル自治体におけるフォローアップシステムが長期継続受診を達成させるシステムであるかについて、引き続き、役場保健師により個別の電話聞き取りにて、継続受診状況を調査した。

茨城県の一地域における慢性C型肝炎の地域集積についての遺伝子学的検討

また、茨城県内の陽性率3%を超えるHCV高度浸淫地域には、40～50年前に肝炎が大流行した地域がある。その一つであるA地域では、1990年代の住民検診にて、HCV抗体陽性率が20.6%に達している。この高いHCV感染をもたらした肝炎集積性の原因を明らかとする事は、今後の肝炎患者掘り起こしや治療推進システムの構築・活性化に役立つ。近年、coalescent theoryにより、分子系統樹を作成し、各ウイルス株の遺伝学的多様性からHCVの伝染形式の再構成が可能となっている。この手法を用いて、A地域の中核病院であるB病院のC型肝炎患者の凍結保存血清を用いて、分子系統樹を作成し、A地域のHCV集団発生について遺伝子学的に検討した。1991～99年にB病院にて-80で凍結保存されていた肝炎患者・フォローアップ患者の血清10,187検体のうち、良好な保存状態のインターフェロン未施行症例1992～96年採取の78検体（男性48例[平均年齢57.9歳]、女性30例[61.5歳]）を用いた。検体血清からHCV-RNAを抽出し、NS-5B領域をRT-PCRで増幅させたDNAの配列読み取

り, Hepatitis Virus Database Server 内の塩基配列と比較し, 分子系統樹を作成した。

(倫理面への配慮)

住民健診の肝炎ウイルス検査結果通知は, 陰性者は通知のみ, 陽性者は肝炎連絡票により本人のみへ通知した。モデル地区における継続受診状況の把握は, 個人情報保護されるように配慮した。

また, 遺伝子解析にもちいた血清は 10~15 年前に B 病院に通院していた患者の検査検体である。検体採取時, ウイルスの遺伝情報の解析, また, その解析情報の学術誌などへの発表について, 患者の文書同意を取得していない。検体採取からの時間経過, 患者への確認方法の困難さから, 今回の検討では代替法として, 患者の住居があった自治体発行の広報誌にて, 研究の趣旨, 方法, 問い合わせ先, 個人情報保護について等を公示し, 同意未取得の検体の学術的使用についてのコンセンサスを得た。

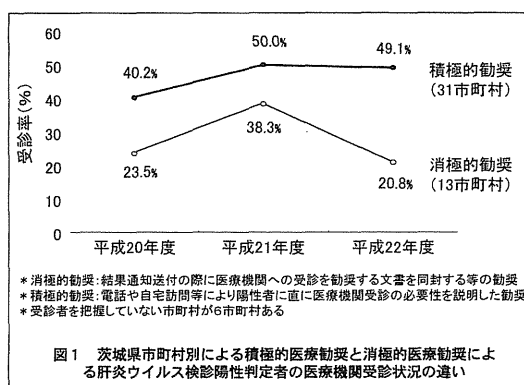
C. 研究結果

茨城県自治体別の積極的受診勧奨による「HCV 陽性者掘り起こし」の効果

平成20~22年度に健康増進法に基づく肝炎ウイルス検診事業を実施した茨城県自治体は, 平成20年は県内全44市町村であったが, 平成21年以降は43市町村であった。このうちの全ての43自治体では, 住民への事業の周知を行っており, その方法として, 該当者への個別直接通知や国民健康保険の特定健康診査通知に同封するなどの通知や, 広報誌や健康カレンダー, ホームページなどへの掲載などを行った。各自治体のウイルス検診実施法は, 特定健康診査やがん検診と同時実施が主であったが, 医療機関での個別検診実施もあり, 住民が広く受診できる環境の整備している自治体もあった。

この肝炎検診にて判明した肝炎陽性者に対し, 医療機関への受診勧奨を「消極的受診勧奨」にて行った自治体が13自治体, 「積極的受診勧奨」を行った自治体が31自治体であった(図1)。「消極的受診勧奨」に

とどめておいた自治体の場合, 医療機関への受診率は, 平成20~22年度において, 23.5%, 38.3%, 20.8%であった。これに対し, 「積極的受診勧奨」を行った場合は, 平成20~22年度において, 40.2%, 50.0%, 49.1%と, 概ね半数近くの陽性者の医療受診移行が実現でき, 「積極的医療勧奨」によって明らかな勧奨効果が見られた。



茨城県自治体 40 歳節目・節目外肝炎検診による受診率・陽性率

平成 21~23 年度に茨城県内各市町村において行われた 40 歳節目肝炎検診と節目外検診(41 歳以上), ならびに平成 14~18 年度に行われた 40~70 歳の 0, 5 歳時を対象に行われた肝炎節目検診事業の HCV 検診の結果を比較した(表1)。

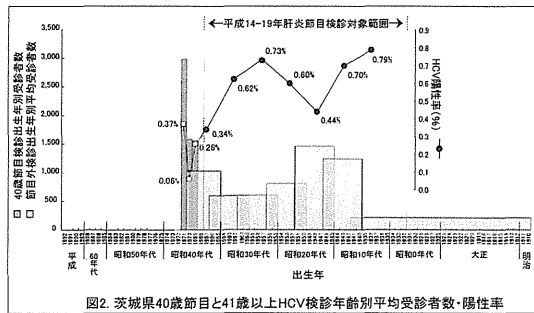
HCV検査	平成14~18年度節目検診事業		平成21~23年度茨城県実施検診	
	節目検診(40~70歳)	40歳検診	41歳以上検診	
対象者数:	1,358,915名 (H17年国勢調査より算出)	113,297名	1,604,855名 (H22年国勢調査より算出(43市町村))	
受診者数:	104,826名	6,128名	44,275名	
受診率:	7.71%	5.41%	2.76%	
陽性者数:	778名	16名	265名	
陽性率:	0.74%	0.26%	0.60%	

H14~18年度肝炎節目検診事業期間中には, 推定陽性者数(約1.57万人[茨城県就労年齢人口の0.8%])に対して十分な掘り起こしができていない。
 40歳検診では, 受診率は高いが, 陽性率が低い。
 41歳以上に, 陽性者は多い。
 40歳時点に加え, より陽性率の高いさらに高齢での節目検診を定期的に行う必要がある。

平成 21-23 年 40 歳節目検診の受診率は, 5.41% (受診者 6, 128 名 / 対象者 113,297 名) に対し, 平成 21-23 年節目外検診の受診者は, 2.76% (受診者 44,275 名 / 対象者 1,604,855 名) であった。また, 40 歳節目検診の HCV 陽性率 0.26% (陽性者 16 名) に対し, 節目外検診陽性率は, 0.60% (陽性者 265 名) であった。節目外検診では,

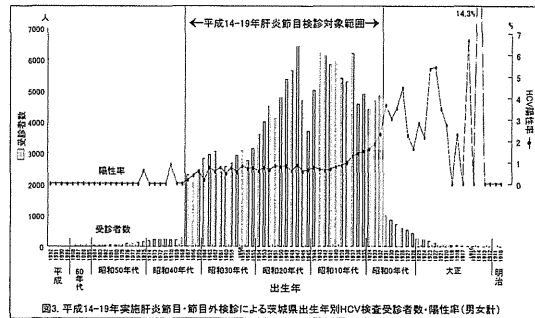
40歳節目検診に比べ、約7倍多い受診者数であったが、国勢調査のデータをもとに算出した対象者数が多かったため、受診率は、40歳節目検診に比べ、約1/2の割合にとどまった。これに対し、節目外検診のHCV陽性率は、40歳節目検診に比べ約2倍であった。40歳節目検診では、受診率が高いがHCV陽性率は低く、陽性者は節目外検診受診者に多くみられる事が明らかとなった。また、平成14～18年度肝炎節目検診事業のHCV陽性率0.74%に比べても、40歳節目検診では低いHCV陽性率であった。

また、平成21-23年40歳節目検診ならびに節目外検診の受診者と陽性率を、出生年別に検討した(図2)。



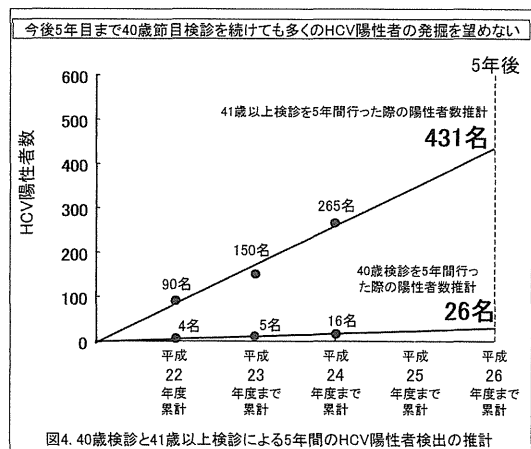
40歳検診は、3年間それぞれの結果を出生年齢別に示し、節目外検診は、41歳以上の5歳刻みで集計された結果から7、各出生年の平均値で示した。各出生年における肝炎検診受診者数は、41歳以上節目外検診より40歳節目検診で多く、1969-71年出生者において、それぞれ、1,555名、1,586名、2,986名であった。また、40歳節目検診の陽性率は、それぞれ、0.37%、0.06%、0.26%あった。これに対し、41歳以上節目外検診でのHCV陽性率は、1965-70年出生者(受診時41-44歳)の0.34%が最も低く、出生年がさかのぼるにつれ高い陽性率になり、一旦、受診者数が最も多い1945-51年出生者(受診時60-64歳)で低く(陽性率0.44%)なるが、以降、陽性率は高い事が確認された。平成14-18年肝炎節目検診事業での対象であった1932-66年出生者の陽性率と比較した場合でも、40歳節目検診での陽性率は低い傾向にあった。

平成14-18年肝炎節目検診事業で対象者であった1932-66年出生者での結果は、出生年が早いほど高いHCV陽性率が確認されている(図3)。

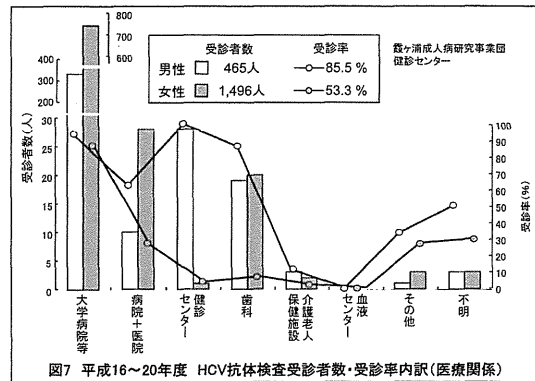
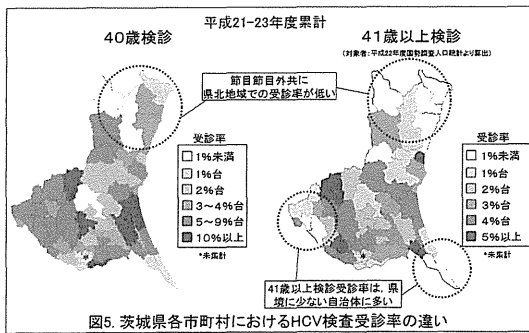


平成21-23年実施した40歳節目検診の対象者は、1969-71年の出生者で、平成14-18年肝炎節目検診事業では対象外(節目外)であったため、これまで詳細なHCV感染状況は不明であったが、この期間の出生者は、それ以前の出生者に比べて、感染者が少ない事が確認された。

平成21-23年実施の40歳節目検診と節目外検診で見つかったそれぞれの陽性者数から算出した5年後(平成26年度)までの陽性検出推計は、節目外検診が431名に対し、40歳節目検診では26名であった(図4)。



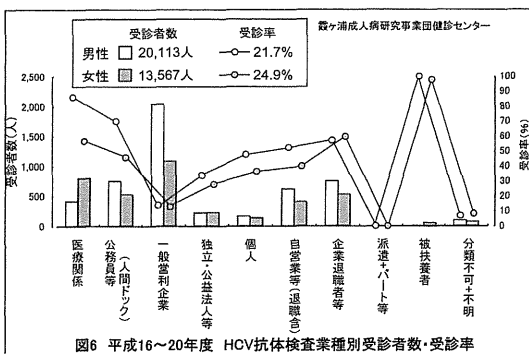
また、市町村別の平成21-23年40歳節目検診、節目外検診の肝炎検査の受診率の違いについて検討した結果、都心から離れた山間部・沿岸部の多い県北地域での両検診、県境地域での節目外検診の低い受診率が確認された(図5)。



職域検診肝炎検査の業種別受診率

また、平成16~20年度に霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにおいて職域健診(人間ドックを含む)にて受診した肝炎検診において、HCV抗体検査受診率は、23.0%(男性21.7%,女性24.9%),HCV抗体陽性率(職場健診受診者あたり)は、1.97%(男性1.86%,女性2.21%)であった。

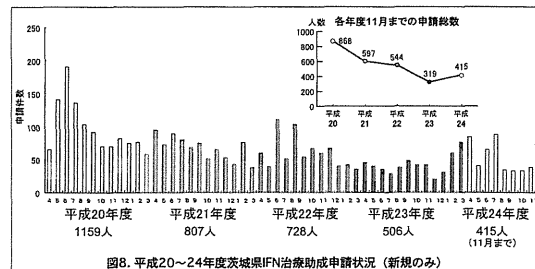
HCV抗体検査受診率を業種別にみると、医療関係者(男性87%,女性57%)と公務員等(男性70%,女性46%)で比較的高かった。一方、受診者数は一般営利企業で最も多かったものの(男性2,038人,女性1,085人),受診率は男女とも14%と低率であった(図6)。



また、医療関係者の内訳(図7)では、大学病院関係者の受診者(男性329人,女性740人)・受診率(男性94%,女性86%)共に最も高かった。また、歯科関係者の女性において、受診率の低さが顕著であった(7%)。

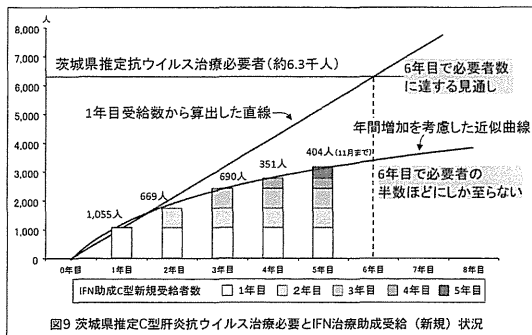
茨城県における肝炎治療助成制度の活用状況

肝炎IFN治療費助成制度のC型肝炎初回治療の助成申請数について、平成20年度から今年度11月までの集計結果を集計した(図8)。



初年度(平成20年度)の申請者数1159人から、4年目の昨年度にかけて年々減少し(平成21年度807人,22年度728人,23年度506人),今年度(11月まで)は415人であった。各年度11月までの申請者数を比較すると、平成20年度の868人から昨年度に至るまで、597人,544人,319人と徐々に減少していたが、今年度は昨年度に比べてやや増加し、下げ止まりました。

職域健診の結果から算出した茨城県の就労年齢層に於ける抗ウイルス治療推定必要者数約6,300人(平成21年度肝炎状況・長期予後疫学に関する研究班[田中純子班長]報告書参照)に対し、5年間経過時点で約半数にまでにしか至っていない。現状では、今後も申請者数の増加は期待できないため、何らかの対策を講じる必要がある。(図9)。



モデル自治体における HCV 陽性者へのフォローアップ継続状況

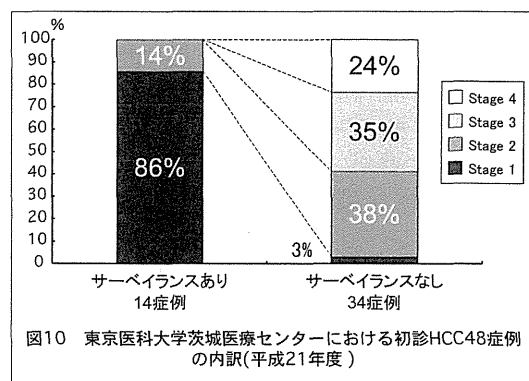
HCV 感染高浸透地域における「慢性 C 型肝炎・肝硬変・肝癌制圧モデル自治体」において、平成14年度より役場保健師による HCV 感染者の継続受診状況のフォローアップを行ってきている。事業終了後6年目(事業開始より10年後)に当たる今年度のフォローアップ率は、64%であった(表2)。本調査開始後、フォローアップ率は、昨年度まで70%以上を保ってきた。調査開始後10年目に当たる今年度は、死亡によるフォローアップ不可が増えた事で70%を下回った。また、平成24年度までの調査で6~9年後の結果も追加され、それぞれのフォローアップ率は、73%、81%、84%、73%であった。

	14年度	15年度	16年度	17年度	18年度	累計
当該年度	100% (12/12)	97% (28/29)	85% (11/13)	85% (11/13)	86% (6/7)	92% (68/74)
1年後	92% (11/12)	92% (22/24)	77% (10/13)	82% (9/11)	—	87% (52/60)
2年後	83% (10/12)	92% (22/24)	67% (8/12)	—	71% (5/7)	82% (45/55)
3年後	83% (10/12)	91% (20/22)	—	80% (8/10)	—	81% (42/51)
4年後	83% (10/12)	—	80% (8/10)	—	57% (4/7)	76% (22/29)
5年後	—	96% (25/26)	—	60% (6/10)	57% (4/7)	81% (35/43)
6年後	75% (9/12)	—	89% (8/9)	67% (8/9)	57% (4/7)	73% (27/37)
7年後	—	88% (23/26)	86% (6/7)	56% (5/9)	—	81% (34/42)
8年後	73% (8/11)	88% (23/26)	86% (6/7)	—	—	84% (37/44)
9年後	73% (8/11)	73% (19/26)	—	—	—	73% (27/37)
10年後	—	—	—	—	—	64% (7/11)
					平成24年度	64% (27/37)

肝疾患診療連携拠点病院としての肝炎診療の取り組み

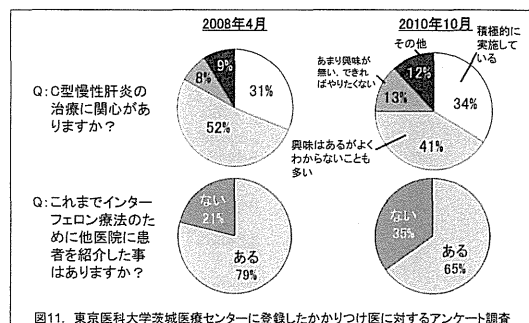
東京医科大学茨城医療センターにおける平成21年度初診肝細胞癌43症例にお

いて、サーベイランスを行っていない場合の34症例では、Stage 1が3%、Stage 2が38%、Stage 3が35%、Stage 4が24%であった(図10)。これに対し、サーベイランスを行った14症例において、Stage 1が86%、Stage 2が14%であり、サーベイランスを行う事で肝臓癌の早期発見が向上し、慢性肝疾患の診断を受けていない患者や他の疾患で医療機関に通院していても慢性肝疾患について治療を受けていない患者などに対して患者を掘り起こすシステムの重要性が確認された。



さらに、健診異常者の多くは、かかりつけ医を受診するが、肝機能障害(ALT>30IU)の場合は、HBs抗原・HCV抗体検査の勧奨を地域医療機関に周知して掘り起こすシステムの充実化を図っている。

また、東京医科大学茨城医療センターに登録した「かかりつけ医」を対象に、平成20年と平成22年にC型肝炎治療に関するアンケート調査を実施した。アンケート調査に参加した「かかりつけ医」は、平成20年度は101名、平成22年度は223名であった(図11)。



「C型慢性肝炎の治療に関心がありますか?」との質問に対し、平成20年度は、選

拒回答 A「積極的に実施している」が 31%、選択回答 B「興味はあるがよくわからないことが多い」が 52%、選択回答 C「あまり興味がない、できればやりたくない」が 8%、選択回答 D「その他」が 9%であった。平成 22 年度の調査では、選択回答 A が微増し (34%)、選択回答 B が減った (41%) もの、選択回答 C, D がそれぞれ 13% と 12% に増え、全体的に積極的治療に関心が低い事には大きな違いはみられなかった。

また、「これまでインターフェロン治療のために他院に患者を紹介したことがありますか？」との問いに対し、平成 20 年度は 79% に対し、平成 22 年度では 65% に減少した。平成 22 年度の調査では、平成 20 年度に対し、調査対象が 2 倍以上に増えたために、調査結果に影響した事も減少の理由と考えられるが、いずれにしても、他院にインターフェロン治療のために他院に患者紹介をしていない「かかりつけ医」が 2~3 割いる現状が明らかとなった。

また、患者を治療するシステム構築として、県南地区では、地域医療連携パスを運用している (図 12)。これは、医療機関の役割分担を明確化し、長期間の持続的なフォローアップを実施するねらいがある。現在、「慢性肝疾患連携パス」に加え、「インターフェロン連携パス」、「3 剤併用療法連携パス」、「肝硬変連携パス」、「脂肪性肝炎連携パス」を運用している。このパスによって、患者側は、「各医療機関で受けるべきサービス・診療内容を把握できる」、「サービス・医療内容が標準化される」というメリットが得られ、また、診療所 (かかりつけ医) 側は、「病院との役割分担を明確にできる」、「病診連

携による診療報酬アップ」、「訴訟リスクの回避」などのメリット、病院側 (専門医) は、「診療所との役割分担を明確にできる」、「外来業務の軽減化が可能」、「紹介患者数の増加」などのメリットが得られる。

さらに、東京医科大学茨城医療センターでは、肝疾患診療連携拠点病院としての取り組みとして、茨城県南地区で構築している県南病診連携ネットワーク「SHIP network」にて、以下の地域医療連携向上対策を行った。まず、地域医師会との連携によって、専門病院を中心として近隣の数名の肝臓非専門医やかかりつけ医にて small group 構成し、small group meeting を定期的に行い、知識、意見交換を通じた連携活性化を図った。また、一般市民に対し、この small group の活動内容をホームページや広報誌、ポスターなどで「肝疾患に詳しい、あるいは連携を積極的に行っているかかりつけ医」の PR を行った。さらに、複数の同様な small group 間で、上記共通フォーマットの連携パスの運用や合同開催の group meeting 開催などを行った。これにより、地域医師会に所属する肝臓非専門医である内科、リウマチ科、アレルギー科、糖尿病科、小児科、外科、腎臓内科、呼吸器内科、消化器内科 (内視鏡) などの「かかりつけ医」と small group meeting による連携が構築できている。この small group meeting での連携によって、肝疾患病診連携パスも活性化され、運用の 65% が small group meeting によるものであった (平成 23 年度 40 例)。その内訳は、インターフェロン治療 47.5%、慢性肝炎 35%、肝硬変 17.5% であった。

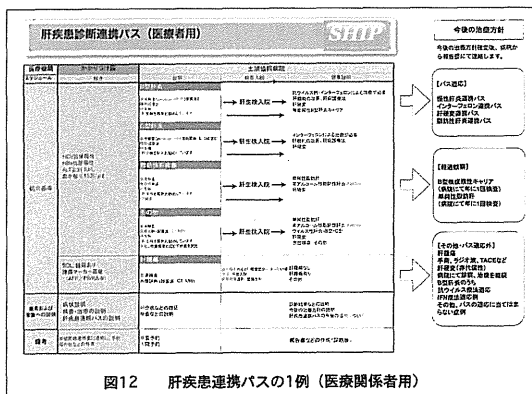
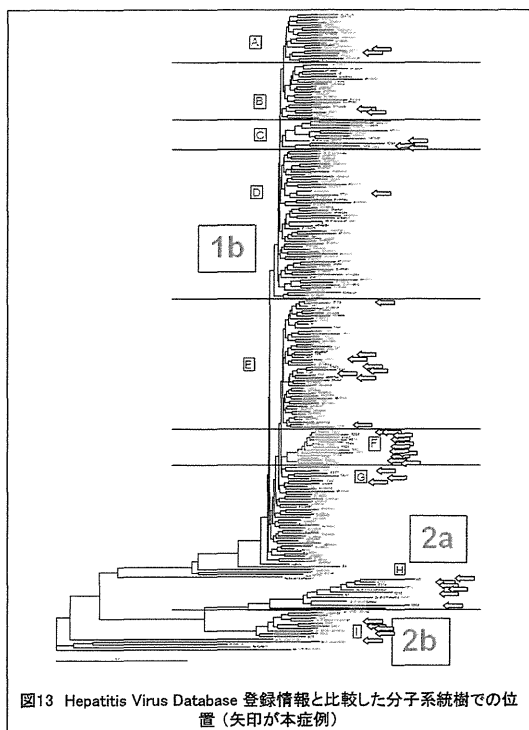


図12 肝疾患連携パスの1例 (医療関係者用)

茨城県一地域の慢性 C 型肝炎の地域集積についての遺伝子学的検討

遺伝子解析を検討した 78 検体のうち、42 検体が分子系統樹の作成が可能であった。Genotype 1b が 31 例、2a が 6 例、2b が 5 例であった。Hepatitis Virus Database 登録情報と比較し作成した系統樹から、9 つの群に分類された。その内、7 つの群で Genotype 1b、残りはそれぞれ、2a と 2b に該

当した(図13)。この分類において、患者の居住地域や背景因子との関連性について検討した結果、Genotype 1bに含まれる12例からなる1つ群が、地域的にも、系統樹的にもクラスターを形成しており、流行性肝炎として短期間で広がりが示唆された。このうち2例は、感染が検診で指摘されての受診のため、不顕性感染が疑われた。しかし、系統樹上は流行性肝炎感染群と同一のクローンと考えられることから、この地域での流行性肝炎には、当時指摘されなかった不顕性感染患者が潜在的に存在していることが考えられた。この地域におけるHCV感染の大流行は、このクラスターを起源とする同時期感染の可能性が強く示唆された。



D. 考察

茨城県各自治体では、肝炎ウイルス検診事業について、住民に対する直接通知や広報誌等への掲載で周知したり、個別検診も実施したりと、受診環境が整備されてきている。しかしながら、平成21-23年度に43自治体で行った40歳節目検診では、受診率が5.41%で、その内、陽性者は16名であった。対象者が全員受診したと仮定すると、茨城県での40歳HCV陽性者は約295

名となる。したがって、未だ多くのHCV陽性者が埋もれている。平成14~18年に実施された肝炎節目検診事業の節目検診対象者が、当時の40~70歳(1932-1966年生まれ)が対象であったため、平成19年以降の40歳(1967年生まれ)より若い世代は対象外であった。新たな肝炎陽性者の掘り起こしのため、今後、これより若い世代でも、より一層の受診率を向上させるための取り組みが必要であると考えられる。

また、平成21~23年度に茨城県内各市町村で実施された40歳節目検診と節目外検診での肝炎検査受診状況とHCV感染状況について、節目外検診と比較・検討した。40歳節目検診では節目外検診に比べ、受診率は高かった。しかし、40歳節目検診での陽性者数16名に対し、節目外検診(41歳以上)陽性者は265名で、陽性者は、依然として高年齢層に多く見られる。HCV陽性者が高年齢層に多い事は、以前の節目検診事業で、すでに示されていた。高年齢層に依然、多くのHCV陽性者が埋もれていることを考慮すると、現在実施している40歳節目に加え、現在50歳や60歳あたりの陽性者が多い世代を対象にした節目検診を新たに設ける必要がある。

職域健診における業種別HCV検査受診状況の検討では、一般営利企業の受診率の低さが際立っていた。一般検査に加えて肝炎検査には費用の負担が生じるため、職種上、感染の危険性が少ない場合は、肝炎検査を健康診断に取り入れている事業所は多くない。そのため、この傾向は営利企業で強いのは当然の結果と考える。職業上の理由で肝炎検査受診が望まれる医療関係者においては、大学病院、一般病院・医院の受診率は高かった。しかしながら、同じ医療関係者でも、歯科関係者の女性で受診率の非常な低さが目立った。これは、歯科関係では歯科助手などのコメディカルとしての女性勤務が多いためであろうと推測される。したがって、今回の業種別検討で、医療関係においては、医師、看護師など直接医療従事者での受診率が高いものの、医療助手、事務員などには受診を推奨していない事業所も存在することが明らかと

なり、今後、これらの職種に対する受診勧奨が必要である。

茨城県自治体で行っている肝炎検診で判明した陽性者への医療機関受診勧奨では、「積極的受診勧奨」を行った場合、「消極的受診勧奨」に比べ、受診率が向上し明らかな効果が得られた。電話や自宅訪問等によって、直に陽性者へ医療機関受診の必要性を説明する方法の有用性が認められた結果である。この勧奨法を実施しているのは現在31自治体であるが、今後、茨城県全下での実施ができる様に各自治体へ呼びかけていく必要がある。

また、「慢性 C 型肝炎・肝硬変・肝癌制圧モデル自治体」における継続受診状況把握調査では、10 年後も高いフォローアップ継続受診率が確認された。さらに、各自治体の「積極的受診勧奨」と同様に、保健師による個別指導・聞き取りによる陽性者に対する直接の医療機関受診勧奨が効果的であることが示された。

茨城県は、人口当たりの医師数が全国で 2 番目に少なく、それに伴い肝臓専門医の数も少ない。さらに、専門医の偏在化がみられ、医療過疎地域と都市部との医療格差が生じている。また、茨城県では、HCV 陽性率が 3% を超える高浸淫地区もあり、それら地域における肝臓専門医在駐が少ない。この様な現状から、肝臓専門医と非専門医「かかりつけ医」との肝疾患診療連携の必要性が求められている。東京医科大学茨城医療センターは、茨城県肝疾患診療連携拠点病院として、同じ県南地区にある土浦協同病院と共に中心となり、SHIP Network を構築し、患者側、診療所(かかりつけ医)側、病院側(専門医)のそれぞれにメリットが得られる肝疾患連携パスの運用を開始し、肝炎診療連携強化の取り組みを行っている。これにより、医療機関の役割分担を明確化し、長期間の持続的なフォローアップが期待される。さらに、病診連携を構築することで、診療所で診察された肝機能障害が見られる患者の掘り起こしが出来るシステムの構築にも繋げることができる。

平成 20 年と 22 年に実施した肝臓非専門医や「かかりつけ医」を対象にしたアンケ

ート調査では、「C 型慢性肝炎治療を積極的に実施している」割合は、3 割程度にとどまり、さらに、「それまでにインターフェロン治療のために他院に患者を紹介したことが無い」割合も 3 割程度あった。これらの結果は、肝炎治療についての知識の普及が足りない事、つまりは、「かかりつけ医」間での肝疾患治療に対する意識差があることを意味しており、治療を必要としている肝疾患患者が「かかりつけ医」で埋もれている可能性がある。この現状を踏まえ、肝炎患者の掘り起こし向上の観点からも、より肝臓非専門医や「かかりつけ医」との連携をより強化する必要がある。

地域医師会と連携して専門病院を中心に肝臓非専門医や「かかりつけ医」で small group を構成し、small group meeting を定期的に開催した。従来の拠点病院における医師向け講演会や研修会などでは、肝疾患に関する知識の普及に一定の効果をもたらすものの、肝疾患診療に取り組む医師の増加には結びつかない事が多かった。現在、small group には、肝臓を専門としない内科や外科を問わず、多種の診療科の「かかりつけ医」が参加し、肝疾患病診連携パスの運用が進んでいる。small group meeting での知識や意見交換を行うことが、有効に病診連携の活性化に結びついている。今後、拠点病院として、この small group meeting を含むパッケージを各地域に提供し、肝疾患患者の受診の流れを変えるのが目標である。

平成 20 年度より開始された肝炎 IFN 治療費助成制度の活用状況について、今年度 11 月までの C 型肝炎初回治療の助成申請数について集計した。平成 22 年度以降、インターフェロン治療の自己負担額の引き下げや再治療者や核酸アナログ製剤治療、3 剤併用療法を対象に助成拡大が図られている。しかしながら、本県における助成申請者数は、初年度より年々減少しており、この肝炎 IFN 治療費助成制度が「治療推進システム」として十分に機能しているとは言いがたい状況である。茨城県の抗肝炎ウイルス治療必要者は約 6.3 千人と推定されるが、助成制度実施 5 年間の累計で、この半数程

度にしか至っていない。「治療推進システム」充実化を図るため、本制度をさらに活用できる手段を講じる必要が望まれる。

また、茨城県の高 HCV 浸淫地域における肝炎集積性について検討する目的で、平成 4～8 年に採取された地域在住 HCV 患者の凍結血清 42 検体の HCV 系統樹を作成した。その結果、Genotype 1b(31 例), 2a(6 例), 2b(5 例)の内、1b の 12 例で明らかクラスタの形成が確認され、同一起源による同時期感染の可能性が強く示唆された。分子系統樹を用いて個々の症例の背景因子と比較することは、地域性の流行性肝炎の病態を解析する上できわめて有用であり、今後の肝炎患者掘り起こしや治療推進システムの充実に役立てていく事が期待される。

結論

H14-18 年度実施肝炎節目検診の対象外であった若年層で新たな肝炎陽性者を検出する目的で、茨城県各自治体で実施している 40 歳肝炎節目検診では、受診率が約 5%程度であり、十分な新規掘り起こしが出来ていない。また、HCV 陽性者は高齢層に多いため、40 歳時点での肝炎節目検診を高年齢域にも加え、陽性者の多い世代で、再度、掘り起こしをする事が望まれる。また、職域健診では、一般営利企業の肝炎検査受診率が低い。一方、医療関係での受診率は高いものの、その内、歯科関係の女性での低い受診率が顕著である、今後、職域検診における肝炎陽性者掘り起こしを向上させるためには、これらに焦点を当てて受診勧奨しする必要がある。肝炎患者の治療推進・経過観察システムの充実・活性化に対して、自治体による積極的受診勧奨手法や保健師らによる直接の受診勧奨が効果的であった。平成 20 年より実施されている IFN 治療助成制度の申請者数は、年々減少しており、5 年経過した時点で、県内の抗ウイルス治療必要者の推定数の半数程度にしか至っていない。したがって、今後、新たな申請向上対策を講じる必要がある。茨城県の少ない医師数・専門医数や専門医の偏在化に伴う地域医療格差などの

特性を埋めるため、非専門医との連携による医療推進が必要である。現在、肝疾患診療連携拠点病院としての取り組んでいる肝疾患連携パスの運用や肝臓専門医を中心に地域肝臓非専門とで構成する small group での知識・意見交換などが医療推進連携の強化に繋がっている。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 謝辞

「慢性 C 型肝炎・肝硬変・肝癌制圧モデル自治体」の HCV 感染者継続受診状況の調査にあたり、茨城県美浦村役場保健福祉部健康増進課 小倉美香、坂本聖子 保健師の多大な協力を頂いた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 伊藤真典, 齋藤吉史, 松崎靖司. 肝炎検診の今後のあり方 -茨城県 C 型肝炎検査の住民基本健診と職域健診の比較より-. 肝臓. 51(9):528-530, 2010.
2. Akira Honda, Teruo Miyazaki, Tadashi Ikegami, Junichi Iwamoto, Kouwa Yamashita, Mitsuteru Numazawa, Yasushi Matsuzaki. Highly sensitive and specific analysis of sterol profiles in biological samples by HPLC-ESI-MS/MS. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 121 (3-5): 556-564, 2010.
3. 池上正, 伊藤真典, 松崎靖司. 肝細胞癌治療と医療連携パス. 肝胆膵. 61(5): 873-845, 2010.
4. Teruo Miyazaki, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Yoshifumi Saitoh, Takeshi Hirayama, Takashi Hara, Mikio Doy, Yasushi Matsuzaki. HCV infection causes hypolipidemia regardless of hepatic damage or nutritional state -an epidemiological survey of a large Japanese cohort-. Hepatology Research. 41(6): 530-541, 2011.

5. Akira Honda, Teruo Miyazaki, Tadashi Ikegami, Junichi Iwamoto, Tomomi Maeda, Tamio Teramoto, Yasushi Matsuzaki. Cholesterol 25-Hydroxylase activity by CYP3A. *Journal of Lipid Research* 52(8): 1509-16, 2011.
 6. Akira Honda, Yasushi Matsuzaki. Cholesterol and chronic hepatitis C virus infection, *Hepatology Research*. 41(8): 697-710, 2011.
 7. 松崎靖司, 池上正, 齋藤吉史. C型肝炎に対するインターフェロン以外の治療法 肝庇護療法--ウルソデオキシコール酸, 強力ミノファーゲン C. *日本臨床*, 69(増刊 4), 256-261, 2011.
 8. Tadashi Ikegami, Hideyuki Hyogo, Akira Honda, Teruo Miyazaki, Katsutoshi Tokushige, Etsuko Hashimoto, Kazuo Inui, Yasushi Matsuzaki, Susumu Tazuma. Increased serum liver X receptor ligand oxysterols in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology*. 47(11): 1257-1266, 2012.
 9. Teruo Miyazaki, Yasushi Matsuzaki. Taurine and liver diseases: a focus on the heterogeneous protective properties of taurine. *Amino Acids*. (e-pub of ahead).
 10. Akira Honda, Tadashi Ikegami, Makoto Nakamuta, Teruo Miyazaki, Junichi Iwamoto, Takeshi Hirayama, Yoshifumi Saito, Hajime Takikawa, Michio Imawari, Yasushi Matsuzaki. Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. (e-pub of ahead).
2. 学会発表等
1. Teruo Miyazaki, Erika Saitoh, Yoshiaki Nagai, Tadashi Ikegami, Yasushi Matsuzaki, Kunihiko Kobayashi, Bernard Bouscarel. Bicarbonate attenuates Irinotecan-induced cytotoxicity by altering intracellular pH in HT29 cells. 101th Annual meeting of American Association for Cancer Research, April 17-21, 2010; Washington, DC, USA.
 2. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. 培養細胞脂肪肝モデルにおける CDCA の脂肪酸合成抑制効果. 第 46 回日本肝臓学会総会(山形市). 2010 年 5 月 27-28 日.
 3. 本多彰, 池上正, 中牟田誠, 宮崎照雄, 齋藤吉史, 平山剛, 松崎靖司. 原発性胆汁性肝硬変に対する UDCA およびベザフィブラートによる治療効果発現メカニズムの比較. 第 46 回日本肝臓学会総会(山形市). 2010 年 5 月 27-28 日.
 4. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 齋藤吉史, 平山剛, 松崎靖司. HCV キャリアにおける血清脂質異常-茨城県肝炎検診による大規模コホート調査より-. 第 165 回東京医科大学医学会総会(新宿区), 2010 年 6 月 5 日.
 5. 宮崎照雄, 池上正, 本多彰, 松崎靖司. 細胞内 pH に作用する重炭酸塩の塩酸イリノテカン誘発大腸細胞障害緩和作用. 第 165 回東京医科大学医学会総会(新宿区), 2010 年 6 月 5 日.
 6. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. 肝細胞脂肪蓄積に対する FXR リガンドの抑制効果. 第 6 回東日本胆汁酸研究会(千代田区). 2010 年 7 月 31 日.
 7. Teruo Miyazaki, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Yasushi Matsuzaki. Inhibitive effect of bile acid on LXR ligand-induced triglyceride accumulation in cultured liver cell. XXI International Bile Acid Meeting, Bile Acid as Metabolic Integrators and Therapeutics (Falk Symposium 175), Oct 7-8, 2010; Freiburg, Germany.
 8. Akira Honda, Tadashi Ikegami, Teruo Miyazaki, Makoto Nakamuta, Hajime Takikawa, Yasushi Matsuzaki.

- Ursodeoxycholic acid and fibrate make an excellent combination for the treatment of cholestasis in patients with primary biliary cirrhosis. XXI International Bile Acid Meeting, Bile Acid as Metabolic Integrators and Therapeutics (Falk Symposium 175), Oct 7-8, 2010; Freiburg, Germany.
9. 松崎靖司, 宮崎照雄, 土井幹雄. これからの肝臓病理: 機能と形態を踏まえた次世代へのパラダイム. 第 14 回日本肝臓学会大会(横浜市). 2010 年 10 月 13 日.
 10. 宮崎照雄, 本多彰, 松崎靖司. LXR 合成リガンドによる培養細胞内中性脂肪蓄積に対する胆汁酸の効果. 第 14 回日本肝臓学会大会(横浜市). 2010 年 10 月 13 日.
 11. 西雅明, 池上正, 松崎靖司. 茨城県の一地域における慢性 C 型肝炎の集積についての遺伝子学的検討. 第 14 回日本肝臓学会大会(横浜市). 2010 年 10 月 13 日.
 12. 池上正, 本多彰, 宮崎照雄, 谷田部智子, 中牟田誠, 松崎靖司. 血清バイオマーカーからみた慢性 C 型肝炎患者のコレステロール・胆汁酸代謝. 第 32 回胆汁酸研究会(仙台市). 2010 年 11 月 6 日.
 13. Teruo Miyazaki, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Mutsumi Shirai, Yasushi Matsuzaki. The effect of FXR ligands on fatty liver model of cultured cells. Experimental Biology 2011, April 9-13, 2011; Washington DC, USA.
 14. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. アンチエイジングホルモンとしての胆汁酸: 脂肪肝予防に対する効果. 第 11 回日本抗加齢医学会総会(京都市). 2011 年 5 月 27-29 日.
 15. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. FXR リガンドによる脂肪肝改善効果の検討. 第 19 回肝病態生理研究会(港区). 2011 年 6 月 1 日.
 16. 本多彰, 池上正, 宮崎照雄, 中牟田誠, 松崎靖司. 慢性胆汁うっ滞時の胆汁酸合成制御に関する検討. 第 19 回肝病態生理研究会(港区). 2011 年 6 月 1 日.
 17. 松崎靖司. 茨城県での活動. 緊急企画 東日本大震災: その時, 肝臓医は. 第 47 回日本肝臓学会総会(港区). 2011 年 6 月 2-3 日.
 18. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. 培養細胞脂肪肝モデルの作成と胆汁酸の脂肪肝に対する効果. 第 167 回東京医科大学医学会総会(新宿区). 2011 年 6 月 4 日.
 19. 宮崎照雄, 本多彰, 松崎靖司. 胆汁酸合成誘導体 (INT747) の脂肪肝治療への可能性. シンポジウム 16 肝・胆道疾患と脂質代謝を見直すー消化吸收異常の関与とその治療ー, 第 15 回日本肝臓学会大会(福岡市). 2011 年 10 月 20-23 日.
 20. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. 職域健診における肝炎検査受診状況ー茨城県住民基本健診との比較よりー第 168 回東京医科大学医学会総会(新宿区). 2011 年 11 月 5 日.
 21. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 飯田隆, 松崎靖司. 脂肪肝予防・治療薬としての FXR リガンドの可能性について. 第 33 回胆汁酸研究会(大阪市). 2011 年 11 月 19 日.
 22. 宮崎照雄, 本多彰, 松崎靖司. 脂質代謝制御作用に着目した胆汁酸の脂肪肝治療への可能性. シンポジウム 4 胆汁酸研究の進歩とこれから. 第 98 回日本消化器病学会総会(新宿区), 2012 年 4 月 19-21 日.
 23. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. 脂肪肝治療へのカルニチン摂取の可能性. 第 169 回東京医科大学医学会総会(新宿区), 2012 年 6 月 2 日.
 24. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. 脂肪肝モデル細胞におけるカルニチンの脂肪酸異化効果. 第 48 回日本肝臓学会総会(金沢市), 2012 年 6 月 7-8 日.
 25. 池上正, 酒井義法, 田澤潤一, 鴨志

- 田敏郎, 岡裕爾, 宮崎照雄, 会田斉, 松崎靖司. 茨城県における肝炎診療の現状と対応. ワークショップ 23「全国における肝炎診療の現状と対応」. 第48回日本肝臓学会総会(金沢市), 2012年6月7-8日.
26. 本多彰, 宮崎照雄, 池上正, 中牟田誠, 松崎靖司. PBCにおけるUDCAとベザフィブラートの治療効果発現機序について. 第1回胆汁酸フォーラム(千代田区), 2012年7月28日.
27. Teruo Miyazaki, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Yasushi Matsuzaki. Activation of FXR upregulates fatty acid β -oxidation and reduces triglyceride accumulation in human but not in mouse hepatocytes. XXII International Bile Acid Meeting, Hepatic and Extrahepatic Targets of Bile Acid Signaling (Falk Symposium 184), Sept 14-15, 2012; Vienna, Austria
28. Akira Honda, Tadashi Ikegami, Teruo Miyazaki, Makoto Nakamuta, Hajime Takikawa, Yasushi Matsuzaki. Combination therapy of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid and a dual PPAR α /PXR agonist, bezafibrate. XXII International Bile Acid Meeting, Hepatic and Extrahepatic Targets of Bile Acid Signaling (Falk Symposium 184), Sept 14-15, 2012; Vienna, Austria
29. Tadashi Ikegami, Akira Honda, Teruo Miyazaki, Yasushi Matsuzaki, Hideyuki Hyogo, Susumu Tazuma. Increased serum liver X receptor ligand oxysterols in patients with non-alcoholic fatty liver disease. XXII International Bile Acid Meeting, Hepatic and Extrahepatic Targets of Bile Acid Signaling (Falk Symposium 184), Sept 14-15, 2012; Vienna, Austria
30. 宮崎照雄, 本多彰, 松崎靖司. 消化器疾患患者における血中 3-ヒドロキシイソ酪酸濃度の比較. ワークショップ 6: 病態栄養からみた肝・胆・膵疾患-治療への応用-. 第20回日本消化器関連学会週間 J-DDW 2012(神戸市), 2012年10月10-13日.
31. 池上正, 本多彰, 松崎靖司. NAFLD患者血清における酸化ステロール上昇とその意義. ワークショップ 8 消化器疾患と胆汁酸. 第20回日本消化器関連学会週間 J-DDW 2012(神戸市), 2012年10月10-13日.
32. 本多彰, 松崎靖司. アルコール性脂肪肝患者の血清脂質メタボローム解析. シンポジウム 14. 酒は百薬の長 VS 酒池肉林~NASHとASHは同じか? 第12回日本抗加齢医学会総会(横浜市), 2012年6月22-24日.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし