

201240003A

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
(肝炎関係研究分野)

肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患  
患者数の動向予測に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 英夫

平成 25 (2013) 年 3 月

## 目次

<b>I. 総括研究報告</b>	
肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究 研究代表者： 田中 英夫	5
<b>II. 分担研究報告書</b>	
1. 初回献血者のスクリーニングデータから選択バイアスを補正して 全国の肝炎ウイルスキャリア率を推定する方法 田中 英夫	19
2. HCV感染者におけるARF Iによる肝硬度測定の有用性の検討 吉岡健太郎	28
3. 当院外来通院肝疾患患者および長崎県の肝癌死亡者数の実態 八橋 弘	34
4. 山形県におけるC型慢性肝炎患者数の推計 齋藤 貴史	43
5. 名古屋市立大学病院における肝細胞癌患者の実態調査 松浦健太郎	54
6. 初回献血者における出生年別HBs抗原陽性率 内田 茂治	65
7. 肝細胞癌罹患数の将来推計 片野田耕太、田中佐智子、松田 智大	69
8. 小児期の慢性ウイルス性肝疾患の受療調査について 田尻 仁	73
9. 肝細胞癌罹患数から逆算する我が国のウイルス性肝疾患患者数の推計 伊藤 秀美	77
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	81

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 (肝炎関係研究分野))  
総括研究報告書

肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究  
研究代表者 田中英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長

研究要旨

我が国の B 型および C 型肝炎ウイルス感染者数は、合計で 370 万人とも言われているが、その正確な数は明らかではない。その数を、新しい 2 つの方法で別々に推計した。方法 1 は、1995～2000 年の全国 350 万人の献血者スクリーニングデータの、HBs 抗原および HCV 抗体陽性割合の自己選択バイアスを補正して、日本人一般集団でのそれを推計する方法である。インターネット調査により、献血歴のある 7,000 人と献血歴のない 1 万人を対象に感染歴等を尋ね、その結果から、上記集団のウイルスマーカー陽性割合を全国値にあてはめる場合の補正係数を、HBs 抗原 男 1.39、HBs 抗原 女 1.42、HCV 抗体 男 1.38、HCV 抗体 女 1.41 と算出した。これらを用いて 26～79 歳における 2010 年時点の国内の肝細胞癌 (HCC) を除くキャリア数を、B 型キャリア 1,279,000 人、C 型キャリア 1,294,000 人と推計した。方法 2 は、山形県、愛知県、長崎県の地域がん登録資料から得られた HCC 罹患率と、当該県の HCC 患者における肝炎ウイルスマーカー陽性割合から B 型 C 型 HCC 罹患率を求め、これと大阪の献血者コホートなどから得た、キャリアの HCC 累積罹患率から、キャリア数を逆算して求め、その値を全国値に外挿する方法である。この方法により、2010 年時点の 45～74 歳における無症候性キャリアと潜在ウイルス性肝炎患者数を B 型 903,000 人、C 型 971,000 人と推計した。

次に、HCC の罹患数の将来推計に用いる数理モデルを検討したところ、年齢、暦年、出生年および出生年別肝炎ウイルス陽性割合を説明変数としたモデルの予測精度が最も高くなった。このモデルにより、2010 年、2020 年、2030 年の 40 歳以上肝細胞癌罹患数はそれぞれ 36,900 例 (男性 24,400 例、女性 12,500 例)、32,900 例 (男性 21,000 例、女性 11,900 例)、28,700 例 (男性 17,700 例、女性 11,000 例) と予測された。

研究分担者

吉岡健太郎	藤田保健衛生大学 肝胆膵内科学	内田 茂治	日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部
八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター	松浦健太郎	名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学
齋藤 貴史	山形大学医学部 消化器内科学	片野田耕太	国立がん研究センター がん対策情報センター がん統計研究部 がん統計解析室

松田 智大	国立がん研究センター がん対策情報センター がん統計研究部地域がん登録室
田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療 センター小児科
伊藤 秀美	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部
田中佐智子	京都大学大学院医学系研究科 EBM 研究センター

## A. 研究目的

第 1 の目的は、我が国のできるだけ直近の、HCC を除く B 型および C 型肝炎ウイルス感染者数を推計することである。第 2 の目的は、肝炎ウイルスが引き起こす HCC 罹患の将来予測数を算出することである。信頼性の高いこれらの推計値を算出することはできれば、慢性ウイルス性肝炎治療や HCC の治療に関する正確な需要予測が可能となるため、行政面での大きな貢献につながるものと思われる。

## B. 研究方法

### (1) 初回献血者から、B 型、C 型キャリア数を推計

インターネット調査により、40～59 歳の献血歴のある 7,000 人と献血歴のない 1 万人を対象に、HBV および HCV の感染歴などを尋ねた。このデータから、

- ① 1995～2000 年に初回献血したものを reference group とした、
  - ② それ以外の期間に初回献血した者、
  - ③ 献血経験の無い者
- での、感染リスク比を算出した。

また、このデータから①、②、③の各集団の人口割合を求めた。これらから、1995～2000 年の初回献血者におけるウイルスマ

ーカー陽性割合を、全国値にあてはめる場合の調整係数を求めた。

次に、日赤より 1995～2000 年の全国の初回献血者 3,485,648 人のスクリーニングデータから出生年代別(1931～1984 年生まれ)の HBs 抗原陽性率および HV 抗体陽性率データを得た。このデータを 2010 年の国勢調査から得られた出生年代別人口に当てはめて、B 型、C 型の陽性者数を算出した。最後に、その値に上記の係数を乗じることで、初回献血者の自己選択バイアスを除去し、2010 年の全国の 26～79 歳(1995～2000 年の時点で献血対象年齢であった、1931～1984 年生まれの集団に相当)における HCC を除くキャリア数を算出した。

### (2) HCC 罹患数から逆算する、肝炎ウイルスキャリア数の推計法

この推計法では、次の①～⑤のデータを準備、整理し用いた。

- ① 全国がん罹患モニタリング集計(通称、MCIJ)プログラムより、提供を受けた、山形県と長崎県における 1993-2003 年診断の肝細胞癌(HCC)罹患数データと、愛知県がん登録より提供を受けた愛知県の同データ。
- ② 山形大学医学部付属病院、藤田保健衛生大学病院、名古屋市立大学病院、国立病院機構長崎医療センターにおいて把握された、肝細胞癌患者の B、C 型別割合。
- ③ コーホート研究データ(大阪府献血者コホート、多目的コホート研究(通称、JPHC)、佐賀県の住民検診コホート)から提供された、HBV、HCV キャリアから HCC への移行確率。

- ④ 国立がん研究センターより提供を受けた 1993-2003 年人口と、国勢調査による 2010 年人口（全国、山形県、愛知県中央部、長崎県）。
- ⑤ 国立がん研究センターが提供する全国の肝癌罹患、死亡データ

まず、①と②を用いて、山形、愛知、長崎の 3 県の B 型 HCC および C 型 HCC の罹患率を、性、年齢階級別に算出した。そして、この値に④の 3 県の対応する階級の人口を乗じて、3 県の性・年齢階級別、B 型 C 型別の HCC 罹患率を求めた。

次に、③から、性・年齢階級別の HBV および HCV キャリアからの HCC への移行確率を求めた。この値と、上記の HCC 罹患数とを用いて、3 県の HBV と HCV のキャリア数を算出した。ここで移行確率を算出した献血者や一般住民のコーホートの対象者には、治療中の慢性肝炎患者や、肝硬変患者は通常含まれていないことから、HCC の at risk の考えに基づき、キャリア数の算出にあたっては、B 型には 0.5、C 型には 0.33 を乗じた。

次に、求められた 3 県の HBV および HCV キャリア数（率）を用いて全国値を推計するために、④と⑤を用いて 3 県と全国の HCC 死亡率を計算し、その比を係数として 3 県のキャリア数（率）に乗じた。

以上の計算に用いたデータは、コーホートの観察期間が 1990 年代であったため、これに合わせて 1990 年代のデータを用いた。そこで、上記により求めた全国の 1990 年代のキャリア数を 2010 年時点でのそれに変換するために、このキャリア数を出生年別に再集計して④の 2010 年人口の分布に

合わせて、最終的に 2010 年時点の 45～74 歳における、HBV、HCV に起因する無症候性キャリアと潜在慢性肝炎患者数を求めた。なお、44 歳以下と 75 歳以上での推計を抑えた理由は、この年齢層におけるキャリアのコホートの HCC 移行確率が不安定であったことによる。

### (3) 我が国の HCC 罹患数の将来推計

日本赤十字社血液センター（日赤）の初回献血者データ（1995～2000 年）および国立がん研究センターがん研究開発費による多目的コホート研究（JPHC Study）のコホート II データ（1993～1994 年）を用いて、HCV 感染割合を出生年別に算出した。肝癌罹患数は、国立がん研究センターで公表している「全国がん罹患モニタリング集計」の全国推計値データ（1975～2006 年）を用いた。将来推計人口は国立社会保障・人口問題研究所の将来推計人口を用いた。HCV 陽性割合の将来の値は、観測値をスプラインで外挿したものを用いた。

年齢、暦年、出生年、および出生年別 HCV 陽性割合を説明変数としたモデルで 2010、2015、2020 年の 40 歳以上肝癌罹患数を推計した。肝癌罹患数予測値から肝細胞癌および HBV・HCV 由来の内訳を求めるために、肝癌に占める肝細胞癌の割合を、全国原発性肝癌追跡調査報告（日本肝癌研究会）のデータから取得した。

## C. 研究結果

### (1) 初回献血者から、B 型、C 型キャリア数を推計

インターネット調査による献血歴ありの者での HBV、HCV 感染歴ありの者の割合

は、1.3% (93/7,000)、0.6% (39/7,000) であった。献血歴なしの者では、HBV1.4% (141/10,000)、HCV0.7% (67/10,000) であった。

初回献血の時期が 1995～2000 年であると答えた者を reference group とした、HBV 感染状態であるリスク比を多重ロジスティック回帰分析で求めた。初回献血の時期が 1996～2000 年以外の時期の者では調整 odds 比が 1.31、献血歴なしの者では 1.55 となった。HCV 感染状態であるリスク比は、各々 1.24、1.61 となった。

1995～2000 年に初回献血を行った人、それ以外の時期に献血した人、献血未経験者の割合は、男で 3.5%、57.2%、39.3%、女で 2.8%、49.6%、47.6% であった。この値と、先の odds 比から、調整係数を HBs 抗原 男 1.39、HBs 抗原 女 1.42、HCV 抗体 男 1.38、HCV 抗体 女 1.41 と算出した。

1995～2000 年の全国の初回献血者で、1931～1984 年に生まれた男 1,780,149 人、女 1,705,499 人の HBs 抗原陽性率は、0.73% と 0.53%、HCV 抗体陽性割合は、0.48% と 0.50% であった。このデータを用いて出生年別に陽性割合を計算し、2010 年の国勢調査人口に当てはめて陽性者数を算出し、その数にさらに上記の調整係数を乗じると、2010 年時点の 26～79 歳 (1995～2000 年の時点で献血対象年齢であった、1931～1984 年生まれに相当) における HCC を除くキャリア数は、B 型 1,279,000 人、C 型 1,294,000 人と推計された。

## (2) HCC 罹患数から逆算する、肝炎ウイ

## ルスキャリア数の推計法

上記方法により、2010 年時点の 45～74 歳における無症候性キャリアと潜在慢性ウイルス性肝炎患者数は、B 型 903,000 人、C 型 971,000 人と推計された。

## (3) 我が国の HCC 罹患数の将来推計

2010 年、2020 年、2030 年の 40 歳以上肝癌罹患数はそれぞれ 39,185 例、34,951 例、30,508 例と予測された。これらの予測値に全国原発性肝癌追跡調査報告に基づく肝細胞癌の割合 (男女別、2000～2005 年症例) を乗じると、2010 年、2020 年、2030 年の 40 歳以上肝細胞癌罹患数はそれぞれ 36,900 例、32,900 例、28,700 例と予測された。

## D. 考察

肝炎ウイルスキャリア数の推計値が、どの程度妥当であるのかを見極めることは、ゴールドスタンダードとなる理想的なサンプリングによる実測値が存在しない以上、その方法は限られている。考えられる方法としては、全く異なる複数の推計方法で推計を試み、それらの値がどの程度近似するかを見るというものである。今回、我々は、初回献血者のスクリーニングデータにおける肝炎ウイルスマーカー陽性割合の自己選択バイアスを補正して、全国値を推計するという方法と、HCC 罹患率と肝炎ウイルスキャリアからの HCC 累積罹患率からキャリア数を逆算するという、全く異なった方法により推計を行った。前者の推計値は後者のそれに比べて、B 型キャリア数で 376,000 人、C 型キャリア数で 327,000 人いずれも多くなった。しかし、前者が 26～

79歳でのキャリア数、後者が45～74歳におけるキャリア数（両者ともHCCを含まず）という違いを考慮するならば、概ね近い推計値であると考えられ、両法から得られた推計結果は、いずれも信頼性の高いものであると考える。

日本の原発性肝癌罹患数は2000年代半ばから減少傾向に入っていたが、今回の推計でHCC罹患数は2010年以後、一貫して急激に減少することが確認された。今後は、慢性ウイルス性肝炎に対する標準治療の普及によるHCC進展予防効果を将来予測値に反映させる必要がある。

## E. 結論

初回献血者のスクリーニングデータの自己選択バイアスを補正する方法により、2010年の26～79歳における国内のHCCを除くキャリア数を、B型1,279,000人、C型1,294,000人と推計した。

山形、愛知、長崎県のHCC罹患率と、肝炎ウイルスキャリアのHCC累積罹患率から、キャリア数を逆算する方法により、2010年の45～74歳における国内のHCCを除くキャリア数を、B型903,000人、C型971,000人と推計した。

40歳以上のHCCの罹患数を数理モデルにより、2010年36,900人、2020年32,900人、2030年28,700人と推計した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 田中英夫, 細野覚代, 伊藤秀美. 肝癌

の疫学. 臨床外科 増刊号 2012; 67: 138-42.

2) 田中英夫. 我が国における肝癌発生の最近の動向. 臨床消化器内科 2012; 27: 521-7.

3) Tanaka H. Prevention of cancers due to infection. Ed. M Gail, K Krickeberg, J Sarnet, A Tsiatis, W Wong. Epidemiologic studies in cancer prevention and screening. New York: Springer 2012; 65-83.

4) Yoshioka K. What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area? J Gastroenterol 2012 Dec 15.

5) 中野若香菜, 池夏希, 石渡朝子, 伊藤広子, 菱田麻由佳, 伊藤志歩, 花下順子, 池田綾子, 原田雅生, 川部直人, 橋本千樹, 吉岡健太郎. C型肝硬変患者に対する分岐鎖アミノ酸製剤によるlate evening snackを含む栄養管理の長期効果. 栄養評価と治療 2012;29(4):357-363.

6) Yoshioka K, Hashimoto S. Can non-invasive assessment of liver fibrosis replace liver biopsy? Hepatol Res 2012;42(3):233-40.

7) Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami Nakano M, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and



- ribavirin. *J Med Virol* 2012;84(3):438-44.
- 8) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol.* 2012 Aug 9.
  - 9) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsushashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- $\alpha$  in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut.* 2012 Nov 7.
  - 10) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Feb;42(2):139-149
  - 11) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioaka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut.* 2012 May;61(5):765-73.
  - 12) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsushashi H, Nakamuta M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioaka T, Takano H, Komeda T, Yagura M, Mano H, Watanabe Y, Kobayashi M, Mita E. Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Dec;42(12):1168-1174.
  - 13) Migita K, Abiru S, Ohtani M, Jiuchi Y, Maeda Y, Bae SK, Bekki S, Hashimoto S, Yesmembetov K, Nagaoka S, Nakamura M, Komori A, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Yasunami M. HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population. *Transl Res.* 2012 Dec;160(6):443-4.
  - 14) Bae SK, Yatsushashi H, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Nakamura M, Ito M, Miyakawa Y, Ishibashi H. Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver. *Med Sci Monit.* 2012 Dec 1;18(12):CR698-705.

- 15) Sasayama M, Shoji I, Adianti M, Jiang DP, Deng L, Saito T, Watanabe H, Kawata S, Aoki C, Hotta H: A point mutation at Asn-534 that disrupts a conserved N-glycosylation motif of the E2 glycoprotein of hepatitis C virus markedly enhances the sensitivity to antibody neutralization. *J Med Virol* 2012; 84: 229-234
- 16) 齋藤貴史、佐藤智佳子、上野義之： 肝疾患と糖尿病の最前線。特集・糖尿病の今。公衆衛生 2012; 10: 779-782
- 17) 齋藤貴史、上野義之： 肝細胞癌と肝硬変の最近のトピック。細胞 2012 : 44: 578-580
- 18) 石井里佳、齋藤貴史、佐藤智佳子、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、渡辺久剛、齋藤孝治、富樫 整、河田純男： 当科における肝硬変の成因別実態。高後 裕監修、青柳 豊、橋本悦子、西口修平、鈴木康秋、大竹孝明 編、我が国における非 B 非 C 型肝硬変の実態調査 2011。札幌：響文社、2012 ; 95-98
- 19) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2012;56(3):602-8.
- 20) 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 Jun 19;13(1):47. [Epub ahead of print]
- 21) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-Wide Association Study Confirming Association of HLA-DP with Protection against Chronic Hepatitis B and Viral Clearance in Japanese and Korean. *PLoS One*. 2012;7(6):e39175. Epub 2012 Jun 21.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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*, in press.
  - 25) 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.
  - 26) 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.
  - 27) Torii Y, Kimura H, Ito Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, Yoto Y, Tanaka-Taya K, Kanegane H, Nariai A, Sakata H, Tsutsumi H, Oda M, Yokota S, Morishima T, Moriuchi H. Clinico-epidemiological States of Mother-to-Child Infections: A Nationwide Survey in Japan. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2013 (in press).
  - 28) 田尻 仁, 高野 智子. 小児 B 型肝炎の感染予防と最近の治療法. *医学のあゆみ* 2012;24:383-388.
2. 学会発表
- 1) 田中英夫. 日本のコホート研究が慢性ウイルス性肝疾患対策・診療に果たした役割. 第 16 回日本肝臓学会大会. 基調講演. 2012 年 10 月 神戸.
  - 2) Harata M, Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S, Nitta Y, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, Kan T, Ohki M. Liver stiffness increases with age and correlates with development of hepatocellular carcinoma in HCV infected patients. The 10th JSH Single Topic Conference “Hepatitis C: Best Practice Based on Science” Tokyo 2012.11.21-22. Program & Abstract Book 2012:119.
  - 3) 原田雅生・川部直人・吉岡健太郎: HCV 感染者における ARFI による肝硬度測定の有効性の検討 第 16 回日本肝臓学会大会(JDDW2012) ワークショップ 神戸 2012.10.10~13. *肝臓* 2012;53(supp. 2):A659.
  - 4) 川部直人・橋本千樹・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・嶋崎宏明・有馬裕子・吉岡健太郎: 進行肝細胞癌に対するシスプラチン動注を併用した TACE の有効性と安全性の検討 第 16 回日本肝臓学会大会(JDDW2012) 神戸 2012.10.10~13. *肝臓* 2012;53(supp. 2):A767.
  - 5) 土居崎正雄・片野義明・本田隆・林和彦・石上雅敏・石川哲也・中野功・浦野文博・吉岡健太郎・豊田秀徳・熊田卓・山口丈夫・春田純一・後藤秀実: late responder に対するペグインターフェロン  $\alpha$  2b・リバビリン 72 週投与の治療効果と core と ISDR 変異. IL28B 一塩基多型の関連についての検討 第 48 回日本肝臓学会総会 オープンワークショップ 金沢 2012.6.7-8. *肝臓* 2012;53(supp. 1):A357.
  - 6) 川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎: C 型肝硬変に対するインターフェロン治療の工夫. 第 48 回日本肝臓学会総会ワークショップ 金沢 2012.6.7-8. *肝臓* 2012;53(supp. 1):A184.

- 7) 有馬裕子・橋本千樹・吉岡健太郎・川部直人・原田雅生・新田佳史・村尾道人・中野卓二・嶋崎宏明・市野直浩・刑部恵介・西川徹：肝硬度によるC型慢性肝炎に対するPEG-IFN・RBV併用療法の治療効果予測．第48回日本肝臓学会総会 ポスターセッション 金沢 2012.6.7-8. 肝臓 2012;53(supp. 1):A520.
- 8) 西川徹・吉岡健太郎・橋本千樹・川部直人・原田雅生・市野直浩・刑部恵介・加藤美穂・杉山博子・青山和佳奈：HCV感染症におけるVTTQによる肝線維化評価 JSUM2012 日本超音波医学会第85回学術集会 一般口演東京 2012.5.25~27. 日本超音波医学会雑誌 2012;39(supp.):S416.
- 9) 嶋崎宏明・有馬裕子・中野卓二・村尾道人・新田佳史・原田雅生・川部直人・橋本千樹・吉岡健太郎・刑部恵介・市野直浩・西川徹：C型慢性肝炎におけるARFIによる肝線維化評価 第98回日本消化器病学会総会 一般演題東京 2012.4.19-21. 日本消化器病学会雑誌 2012;109(supp.):A262.
- 10) 渡辺久剛、斎藤貴史、河田純男：地域コホート研究からみたC型肝炎ウイルス持続感染者の自然史（シンポジウム：Cohort 研究からみたウイルス性肝炎の解明）、第16回日本肝臓学会大会、神戸；2012年10月
- 11) ITPA gene variants associated with hemolytic anemia and treatment efficacy in pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Nao Nishida, Masayuki Kurosaki, Naoya Sakamoto, Nobuyuki Enomoto, Hiroshi Yatsuhashi, Shuichi Kaneko, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2012). Feb.16-19th, 2012. Taipei, Taiwan.
- 12) (ワークショップ 3) IP-10 値を含めたPEG-IFN/RBV療法における治療予測因子の検討. 松浦健太郎, 田中靖人, 飯尾悦子, 日下部篤宣, 新海登, 宮木知克, 野尻俊輔, 渡邊綱正, 藤原圭, 折戸悦朗, 城卓志, 溝上雅史. 第48回日本肝臓学会総会 2012年6月7日 金沢
- 13) 2剤, 3剤併用療法における, IP-10の治療前, 治療開始早期の推移と治療効果, ウイルス動態に与える影響. 松浦健太郎, 飯尾悦子, 日下部篤宣, 新海登, 藤原圭, 宮木知克, 野尻俊輔, 渡邊綱正, 村上周子, 折戸悦朗, 城卓志, 田中靖人. 第16回日本肝臓学会大会 平成24年10月10日 神戸国際展示場 神戸
- 14) IL28B genetic variants and serum IP-10 level associated with virological response to PEG-IFN/RBV and PEG-IFN/RBV/Telaprevir therapy. Kentaro Matsuura, Yasuhito Tanaka, Tsunamasa Watanabe, Shuko Murakami, Etsuko Iio, Mio Endo, Noboru Shinkai, Kei Fujiwara, Tomoyuki Miyaki, Shunsuke Nojiri, Atsunori Kusakabe, Etsuro Orito, Takashi Joh, Masashi Mizokami. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).

- Nov.9-13, 2012, Boston, USA.
- 15) B 型慢性肝炎患者における核酸アナログ中止症例の検討～中止後長期観察例、プレコア/コアプロモーター変異をふまえて～新海登、田中靖人、松浦健太郎、溝上雅史. 第 48 回 日本肝臓学会総会 2012 年 6 月 8 日 金沢.
  - 16) Meta-analysis identifies the association of HLA-DP locus with chronic hepatitis B and viral clearance widely in East-Asian populations. Nao Nishida, Yasuhito Tanaka, Hiromi Sawai, Yoriko Mawatari, Megumi Yamaoka, Asako Koike, Kentaro Matsuura, Masaya Sugiyama, Kazumoto Murata, Masaaki Korenaga, Naohiko Masasaki, Kwang-Hyub Han, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.9-13, 2012, Boston, USA.
  - 17) 長谷川隆、星友二、古居保美、山岸尚仁、鈴木光、内田茂治、佐竹正博、田所憲治. HB ワクチン接種者における HBV 感染. 第 60 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2012 年 5 月 郡山)
  - 18) 山岸尚仁、長谷川隆、星友二、古居保美、佐山勇輔、鈴木光、内田茂治、佐竹正博、田所憲治. NAT スクリーニングで初めて検出された HBV Genotype G/A リコンビナント株の解析. 第 60 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2012 年 5 月 郡山)
  - 19) 佐山勇輔、松本千恵子、長谷川隆、山岸尚仁、星友二、内田茂治、佐竹正博、田所憲治. NAT スクリーニング等で見つかった B 型肝炎ウイルスの遺伝子型の多様性について. 第 36 回日本血液事業学会総会 (2012 年 10 月 仙台)
  - 20) 田尻 仁、高野 智子、鈴木 光幸、清原由起、三善 陽子、虻川 大樹、清水 俊明. 小児期・思春期の C 型慢性肝炎に対する高用量ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の試み. 第 16 回日本肝臓学会大会, 2012.10.10, 神戸.
  - 21) 田尻 仁、高野 智子、鈴木 光幸、清原由起、三善 陽子、虻川 大樹、清水 俊明. 小児期 C 型慢性肝炎に対する高用量ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の成績. 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2012.7.13, 大阪.
  - 22) 藤井 洋輔、森島 恒雄、藤澤 知雄、田尻 仁. 肝炎ウイルスの現状 我が国の B 型肝炎母子感染の実態調査について. 第 53 回日本臨床ウイルス学会, 2012.6.17, 大阪.
  - 23) 田尻 仁. 小児 HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎に対するラミブジン短期併用インターフェロン療法の試み. 第 48 回日本肝臓学会総会, 2012.6.8, 金沢.
  - 24) 高野 智子、田尻 仁. 小児期 B 型慢性肝炎の母子感染と水平感染の臨床的比較検討. 第 48 回日本肝臓学会総会, 2012.6.8, 金沢.
  - 25) 田尻 仁、高野 智子、木村 貞美、西浦博史. 小児 HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎に対するラミブジン短期併用インターフェロン療法の試み. 第 115 回日本小児科学会, 2012.4.21, 福岡.
  - 26) 高野 智子、田尻 仁、清原 由起、三善陽子、恵谷 ゆり. 小児期発症 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の短期的及び長期的効果について. 第 115

回日本小児科学会, 2012.4.20, 福岡.

- 27) 伊藤秀美. 肝細胞癌罹患数から逆算するわが国のウイルス性肝疾患患者数の推計法 第35回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、広島、2012

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

## 初回献血者のスクリーニングデータから選択バイアスを補正して 全国の肝炎ウイルスキャリア率を推定する方法

研究分担者 田中英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長  
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  
伊藤秀美 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長

### 研究要旨

1995～2000年の初回献血者におけるHBs抗原陽性率とHCV抗体陽性率が、①献血歴のない者および②1995～2000年以外の時期に初めて献血したことのある者での値とどれだけ違っているかを推定するため、インターネット調査により40～59歳の献血経験者7,000人と献血未経験者1万人を抽出し、感染歴の有無を調べた。その結果、性、年齢、居住地域を調整したHBV感染状態、HCV感染状態であるリスク比は、①および②の者で、各々1.55と1.31、1.61と1.24になった。この感染リスク比と、対象者における男女別の献血経験者割合を用いると、1995～2000年の全国の初回献血者スクリーニングデータにおけるHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を、全国の一般住民におけるそれにあてはめる場合の、自己選択バイアスを取り除くための調整係数は、HBs抗原 男1.39、HBs抗原 女1.42、HCV抗体 男1.38、HCV抗体 女1.41となった。この値と、1995～2000年初回献血者での陽性率を出生年代別に再計算して得た2010年時点の陽性者数を用いて、26～79歳における国内のHCCを除くキャリア数を計算したところ、B型キャリア1,279,000人、C型キャリア1,294,000人と推計された。

### 研究協力者

橋本修二：藤田保健衛生大学医学部  
衛生学 教授

石川善樹：(株)キャンサーズキャン

となった初回献血者の陽性率が、同じ出生年代の一般人口におけるそれに比べて、高かったり低かったりすると、推計値は真の値よりも高くなったり、逆に低くなったりする。過去に初回献血者データに基づき推計された日本の肝炎ウイルスキャリア数は、あまり明確な根拠なしに、過小評価されていると思われるが、その真実は明らかではない。

### A. 研究目的

初回献血者を対象とした、スクリーニング検査のHBs抗原とHCV抗体の陽性率を、日本の一般人口におけるB型およびC型肝炎ウイルスのキャリア率とみなすことで、日本人のB型およびC型肝炎ウイルスキャリア数を推計する方法が、過去に行われていた。しかしこの方法は、もし集計対象者

そこで、初回献血者での肝炎ウイルスキャリア状態に関する自己選択バイアスの大きさを、インターネット調査により推計し、これを用いて、初回献血者の陽性率から計



算する全国のキャリア数を補正し、より正確な推計数を得ることにした。

## B. 研究方法

### (1) 補正係数・式の考案

初回献血者の肝炎ウイルスキャリア率が、出生年代別にみて、同じ出生年代の集団のそれと同じか異なるかは、日本人が初回献血行動をいつ起こすか起こさないかという事柄と、肝炎ウイルスキャリアであるか否かという事柄が、互いに（確率的に）独立であるか否か、ということと同義であると考えられる。そこで、この2つの事柄の関係性については、インターネット調査から得られた結果から、その関係性を定量化して、初回献血者から得た陽性率を補正して全国値に当てはめる式を考案した。これを次に示す。

- 全国の95年～2000年の初回献血者の中で、出生年が、 $i$ の集団の陽性率 …  $xi$

インターネット調査（40歳～59歳）による

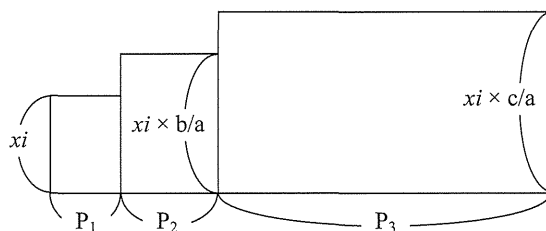
- 91年（96年）～2000年に初回献血した者での陽性率 …  $a$
- それ以外の時期に初回献血した献血経験者での陽性率 …  $b$
- 献血未経験者での陽性率 …  $c$   
（ただし  $a$  と  $b$  と  $c$  の比は、年齢によらず一定と仮定する。）

日本人一般集団（40歳～59歳）における、  
①91年（96年）～2000年に初回献血した人数割合 …  $P_1$

②それ以外の時期に初回献血した献血経験者の人数割合 …  $P_2$

③献血未経験者の人数割合 …  $P_3$

は、2011年12月に実施したネット調査回答者での各割合と同じとする。



出生年が  $i$  の全国の集団におけるキャリア数のイメージを、長方形の面積で示す。

出生年が  $i$  の全国の集団の、2010年時点の人口 …  $Pi$

とすると、2010年時点の出生年  $i$  の集団内でのキャリア数は、

$$\begin{aligned} & (Pi \times P_1 \times xi) + \left( Pi \times P_2 \times xi \times \frac{b}{a} \right) + \left( Pi \times P_3 \times xi \times \frac{c}{a} \right) \\ & = Pi \cdot xi \left( P_1 + P_2 \cdot \frac{b}{a} + P_3 \cdot \frac{c}{a} \right) \quad (\text{人}) \end{aligned}$$

出生年  $i$  の集団における陽性率は、

$$xi \left( P_1 + P_2 \cdot \frac{b}{a} + P_3 \cdot \frac{c}{a} \right)$$

$xi$ : 日赤（内田班員）からの集計値（1931年～84年生まれまで、1歳きざみであり）

$a$  と  $b$ : 2011年12月ネット調査であり

$c$ : 2012年度にネット調査で求める

$P_1/P_2/P_3$ : 2011年12月ネット調査であり

なお、インターネット調査の対象者の肝炎ウイルス保有率は、同じ出生年代の日本人一般集団のそれと異なっていることが予想される。そこで今回の補正係数の算出には、インターネット調査対象者の肝炎ウイルス感染者率をそのまま用いることはして

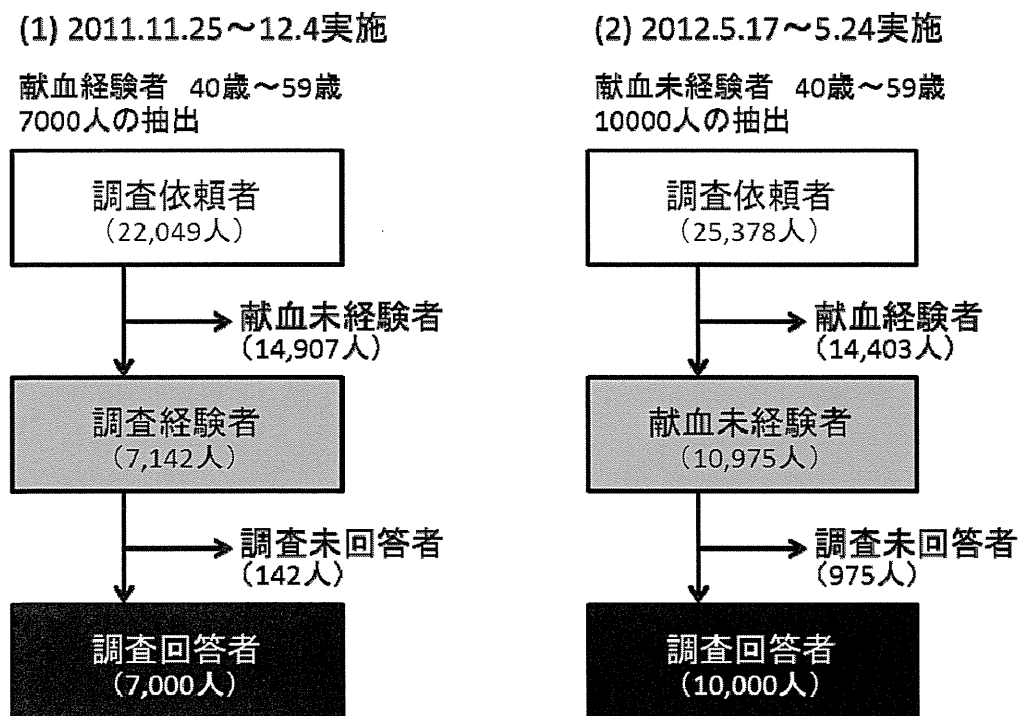
おらず、対象者間の感染者率の、献血行動別の比 ( $b/a$ ,  $c/a$ ) を用いる。これにより、上記の異なりがあったとしても、そのことが同じ出生年代の日本人一般集団の肝炎ウイルス保有率の推計に偏りを生じないものと考えられる。

**(2) インターネット調査による献血経験者の初回献血時期とウイルス感染の有無の把握**

東京都、横浜市、大阪府、兵庫県、和歌山県、広島県、福岡県、佐賀県、長崎県在住の国内で献血経験のある40代、50代男女を対象とした。調査の手続きは、専門のインターネット調査会社に登録されている

モニターに対し、対象者の居住状況、年代をもとに約22,000名の抽出を行い、そのうち献血経験のある7,142名に対して調査への参加を依頼した。調査は平成23年11月25日から同年12月4日まで実施した。男性4,175名、女性2,825名の計7,000名から有効回答を得た。有効回答率は、98.0%であった。同様の手順で、献血未経験者10,000人を平成24年度に抽出した。この抽出では、先に抽出した献血経験者7,000人と性、年齢、居住地域の分布が一致するように行った。(調査回答者の抽出の流れを、図1に示した。)

図1. インターネット調査による調査対象者の抽出フロー



インターネット調査による調査対象者の抽出フロー

### C. 研究結果

献血を対象とした 7,000 人について献血をした理由を重複回答可で尋ねたところ、「病気で困っている人の力になりたかった」と答えた者が 73.9%と最も多かった。「感染症にかかっているか心配だった」と答えた者は、2.5%いた(図 2)。献血歴のない 10,000 人に、しなかった理由を尋ねたところ、「なんとなく面倒・おっくう」41.7%が最も多く、「肝炎ウイルスに感染している・しているかもしれない」が 2.4%いた(図 2)。

自己申告による感染者の割合を求めると、献血歴ありの者では、B 型 1.3% (93/7,000)、C 型 0.6% (39/7,000) であった。献血歴なしの者では、B 型 1.4% (141/10,000)、C 型 0.7% (67/10,000) であった。HBV 感染者率は、献血をした者では「感染症にかかっているか心配だった」と答えた者で 5.7%と高く、また、献血しなかった者では、「肝炎ウイルスに感染しているかも知れない」と答えた者で 36.9%と高かった(図 3)。HCV 感染率は、同様の理由による者が、各々 4.6%、17.0%とそれぞれ高くなった(図 4)。

図 2. インターネット調査対象者の、献血した／しなかった理由

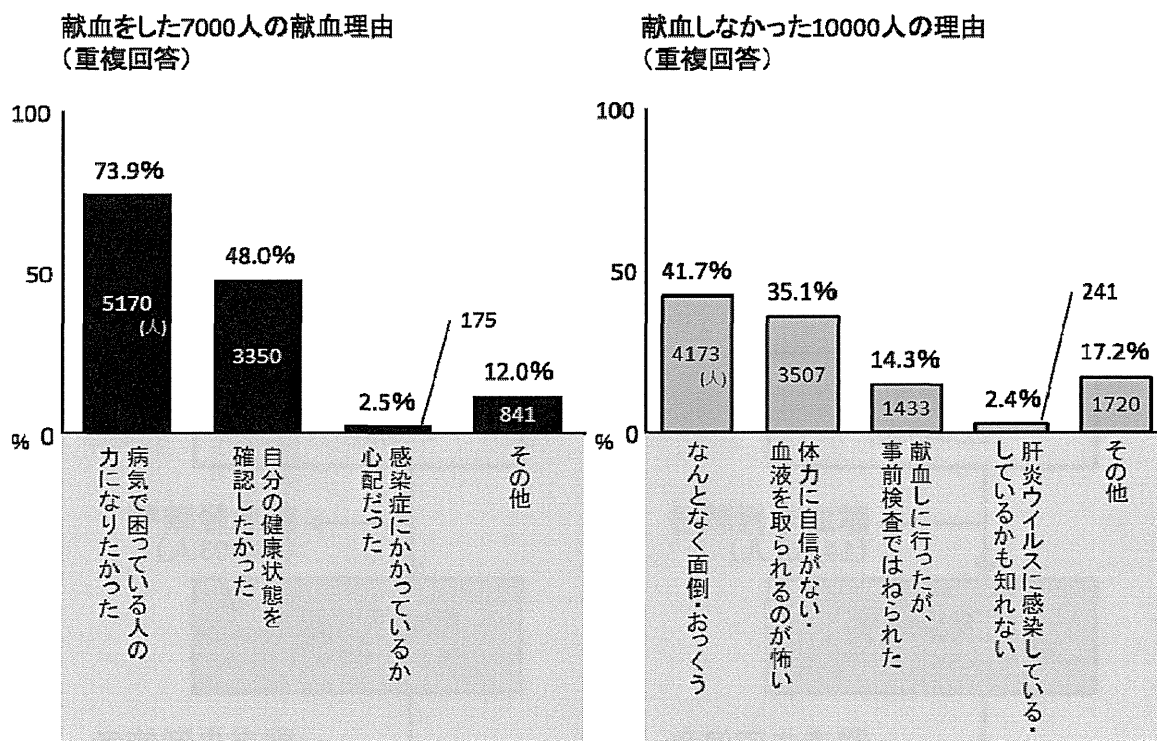


図3. 献血した／しなかった理由（重複回答）別に見た、HBV 感染率

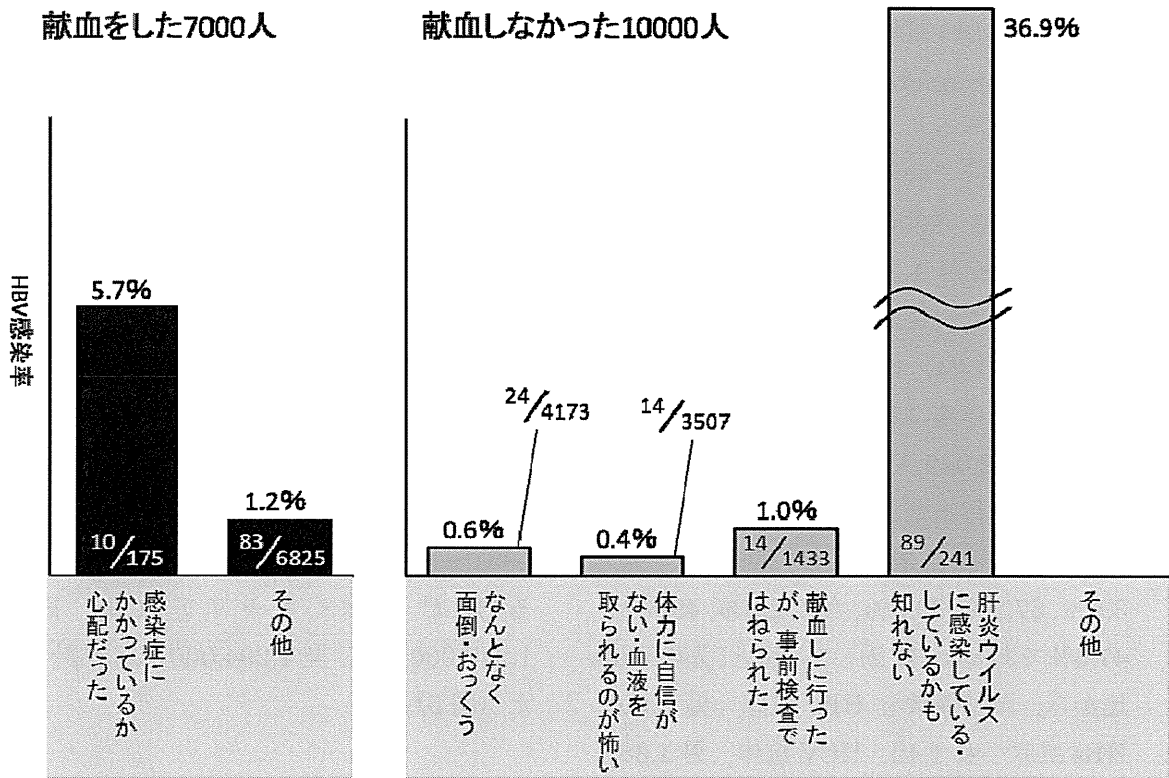


図4. 献血した／しなかった理由（重複回答）別に見た、HCV 感染率

