

療費助成制度の結果から、山形県における肝炎対策の状況を報告した。今年度は、前年度研究で得られたデータを基に、本県におけるC型慢性肝炎患者数を推計した。このような試みは、ウイルス性肝疾患患者数の推計や将来の動向予測に資するものと思われる。

B. 研究方法

私達は、前年度の研究において、平成20年4月1日より平成22年3月31日までに、山形県全体および山形県の4医療圏（村山・置賜・最上・庄内の各地域）について、C型慢性肝炎インターフェロン（IFN）治療の医療費助成受給者数の調査を行った。各々の医療圏には、肝疾患診療の中心拠点となる基幹病院が存在する。これらの基幹病院における、平成20年4月1日より平成22年3月31日までのC型慢性肝炎受療者（患者）数の調査を行った。

これらのデータに基づき、各医療圏および各々の基幹病院の医療費助成受給者数、基幹病院のC型慢性肝炎患者数より、各医療圏におけるC型慢性肝炎患者数（X）の推計を行い、それらを合算して県全体のC型慢性肝炎患者数（Y）を推計した。

$$Y = X1 + X2 + X3 + X4$$

またC型肝炎ウイルスキャリアの医療機関への受診率を推計するために、40歳以上の山形県人口および40歳以上を対象に行われた節目検診初年度（平成14年度）における山形県のHCV感染率（HCV抗体高力価陽性者）0.9%を参考に、本県におけるC型肝炎ウイルスキャリアの推計を行った。

C. 研究結果

山形県におけるC型肝炎医療費助成受給者数と背景を表1に示す。

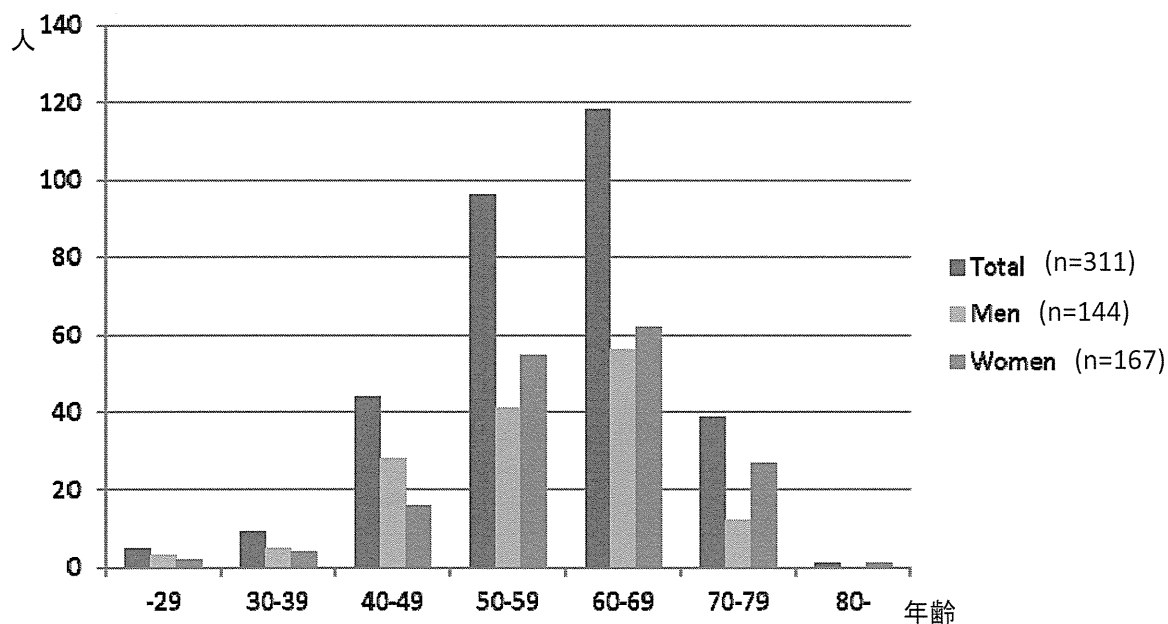
表1 山形県全体の医療費助成受給者の内訳（平成20年4月～平成22年3月）

	全体	男性	女性
人数 (%)	312 (100)	145 (46.5)	167 (53.5)
年齢 (mean±SD)	58.4±10.2	56.7±10.5	59.8±9.8
BMI (mean±SD)	23.4±3.3	24.0±3.1	23.0±3.4
輸血歴あり (%)	88 (28.2)	32 (22.1)	56 (33.5)
HCV serotype (%)			
1	217 (69.6)	103 (71.0)	114 (68.3)
2	87 (27.9)	39 (26.9)	48 (28.7)
1+2	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.6)
判定不能	7 (2.2)	3 (2.1)	4 (2.4)
HCV-RNA (logIU/ml)	6.1±1.0	6.1±0.9	6.2±1.0
合併症あり (%)	182 (58.3)	86 (59.3)	96 (57.5)

平成 20 年度から 22 年度までの 2 年間において、312 名（男性 145 名、女性 167 名）がこの助成を受けた。受給者の性別は、男性 47%、女性 53%であり、平均年齢は約 58 歳、BMI は約 23、輸血歴を有する者 88 名 (28%)、HCV セロタイプは 1 型 70%、2 型 28%、であった。HCV RNA 量の平均

値は、6.1 (log IU/ml)と高ウイルス量であった。また肝疾患以外の合併症を有する受給者が 182 名 (58%)と過半数で認められた。C 型肝炎医療費助成受給者の年代分布（図 1）では、60 歳代にピークがあり、50-60 歳代が大多数を占めていた。

図 1 山形県全体の医療費助成受給者の年代別分布



山形県の4医療圏および各医療圏の基幹病院における医療費助成受給者数を表2および表3に、その年代分布を図2および図3

に示す。人口数・受給者数の少ない最上地域を除いて、医療費助成受給者の年代分布は、県全体のそれとほぼ一致していた。

表2 山形県の4医療圏における医療費助成受給者数

(A)村山地域

	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	2	2	10	16	20	7	0	57
女	0	2	2	7	23	22	13	1	70
(計)	0	4	4	17	39	42	20	1	127

(B)置賜地域

	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	0	1	6	9	17	2	0	35
女	0	0	0	4	14	17	5	0	40
(計)	0	0	1	10	23	34	7	0	75

(C)最上地域

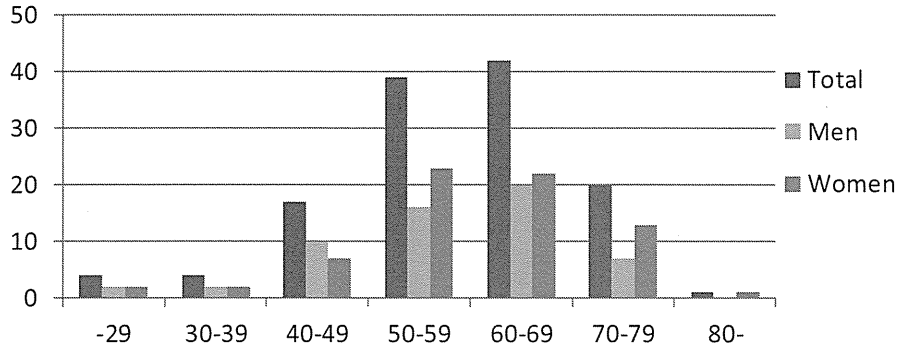
	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	1	2	1	0	3	2	0	9
女	0	0	0	2	3	2	2	0	9
(計)	0	1	2	3	3	5	4	0	18

(D)庄内地域

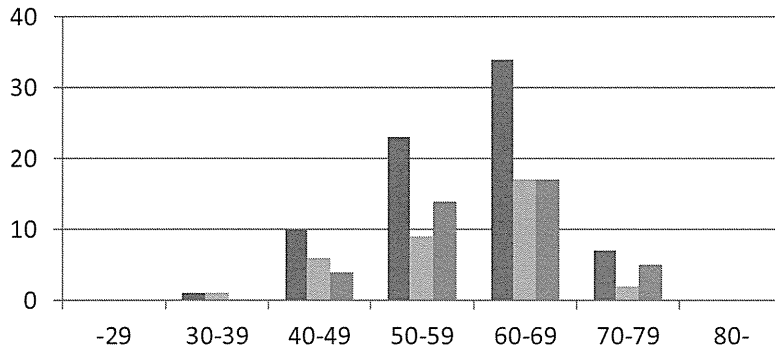
	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	0	0	11	16	16	1	0	44
女	0	0	2	3	15	21	7	0	48
(計)	0	0	2	14	31	37	8	0	92

図2 山形県の4医療圏における医療費助成受給者の年代分布

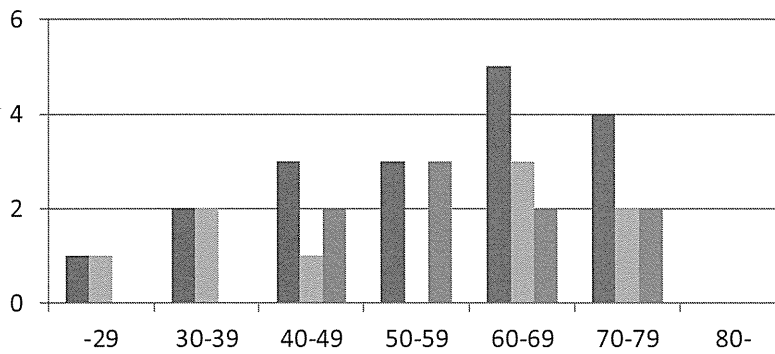
(A) 村山地域



(B) 置賜地域



(C) 最上地域



(D) 庄内地域

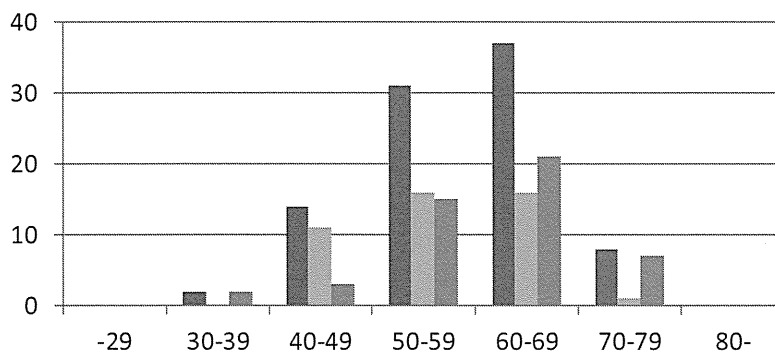


表3 山形県の4医療圏の基幹病院における医療費助成受給者数

(A)村山地域（山形大学医学部附属病院）

	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	0	0	3	3	6	0	0	12
女	0	0	0	2	7	3	1	0	13
(計)	0	0	0	5	10	9	1	0	25

(B)置賜地域（置賜総合病院）

	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	0	1	5	9	12	2	0	29
女	0	0	0	3	9	13	4	0	29
(計)	0	0	1	8	18	25	6	0	58

(C)最上地域（新庄病院）

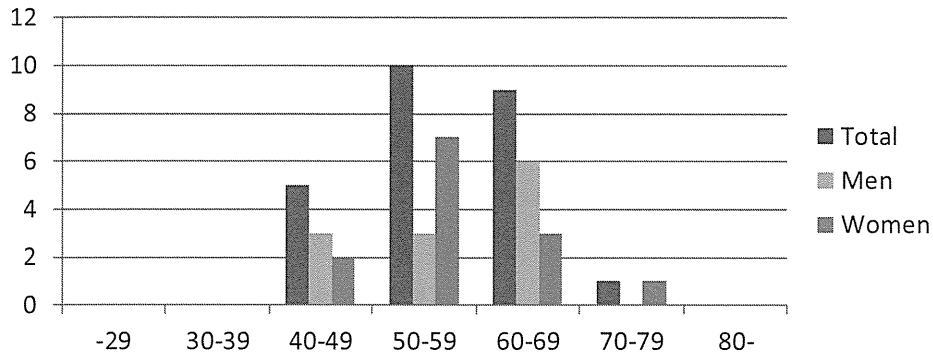
	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	0	2	1	0	3	2	0	8
女	0	0	0	2	3	2	2	0	9
(計)	0	0	2	3	3	5	4	0	17

(D)庄内地域（日本海総合病院）

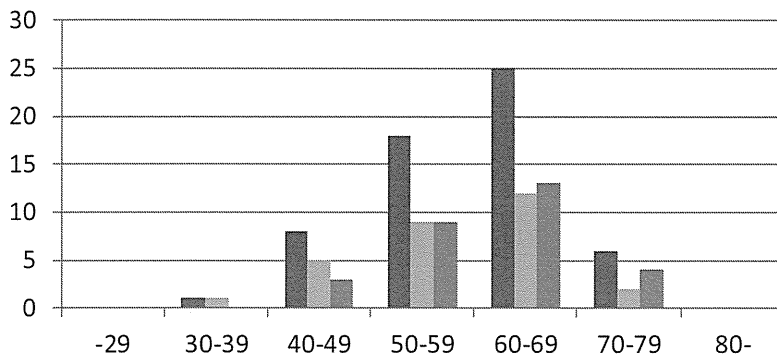
	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	0	0	4	7	8	0	0	19
女	0	0	1	1	12	11	1	0	26
(計)	0	0	1	5	19	19	1	0	45

図3 山形県の4医療圏の基幹病院における医療費助成受給者の年代分布

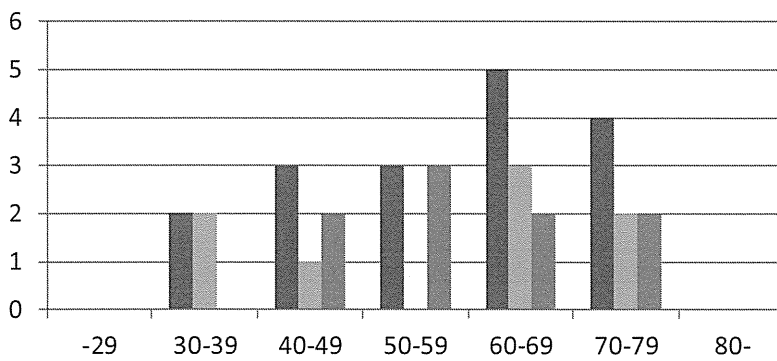
(A) 村山地域 (山形大学医学部附属病院)



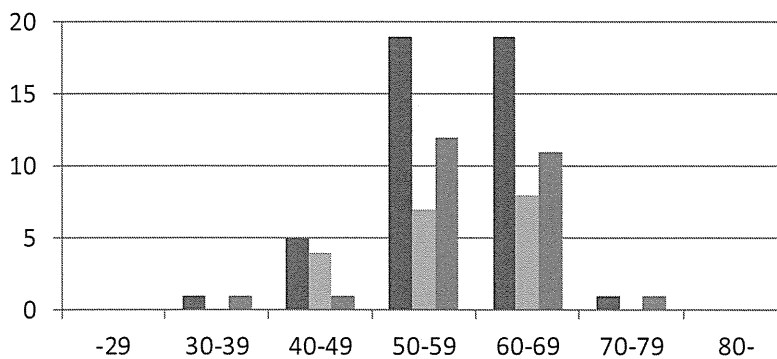
(B) 置賜地域 (置賜総合病院)



(C) 最上地域 (新庄病院)



(D) 庄内地域 (日本海総合病院)



山形県の4医療圏の各基幹病院におけるC型慢性肝炎患者数および年代分布を表4および図4に示す。患者数は、最大医療圏である村山地域では60歳代にピークがあるのに対し、他の3医療圏では70歳代にピークがあった。

前述の算定式を用いて、山形県におけるC型慢性肝炎患者数の推計を行った。本調査で推計された患者数は、村山地域1980人（男:850人、女:1130人）、置賜地域513人（男:199人、女:314人）、最上地域184人

（男:94人、女:90人）、庄内地域359人（男:201人、女:158人）であった。山形県全体の患者数は、3036人（男:1344人、女:1692人）と推計された。また40歳以上の山形県全体の人口から算出されたG型肝炎ウイルスキャリアは、6480人（男性2970人、女性3510人）であった。したがって、キャリアの医療機関への受診率は46.8%（男性:45.2%、女性:48.2%）と推定された。

表4 山形県の4医療圏の基幹病院におけるC型慢性肝炎受療者（患者）数

(A)村山地域（山形大学医学部附属病院）

	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	1	2	11	24	42	49	41	9	179
女	0	1	2	13	54	58	65	17	210
(計)	1	3	13	37	96	107	106	26	389

(B)置賜地域（置賜総合病院）

	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	1	2	10	29	35	66	22	165
女	0	0	1	6	27	44	112	38	228
(計)	0	1	3	16	56	79	178	60	393

(C)最上地域（新庄病院）

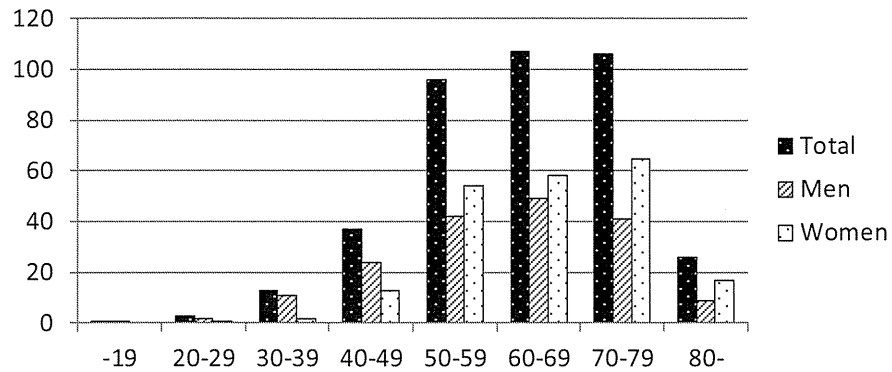
	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	0	2	6	16	21	26	13	84
女	0	0	0	6	11	22	44	7	90
(計)	0	0	2	12	27	43	70	20	174

(D)庄内地域（日本海総合病院）

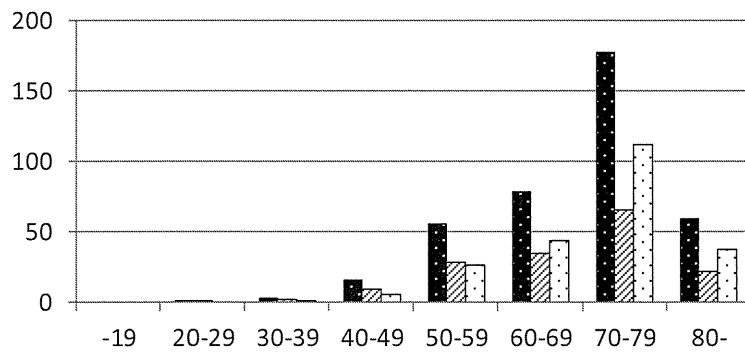
	10歳代	20歳代	30歳代	40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳以上	(計)
男	0	0	0	5	1	24	33	24	87
女	0	0	3	1	3	20	25	34	86
(計)	0	0	3	6	4	44	58	58	173

図4 山形県の4医療圏の基幹病院におけるC型慢性肝炎受療者（患者）の年代分布

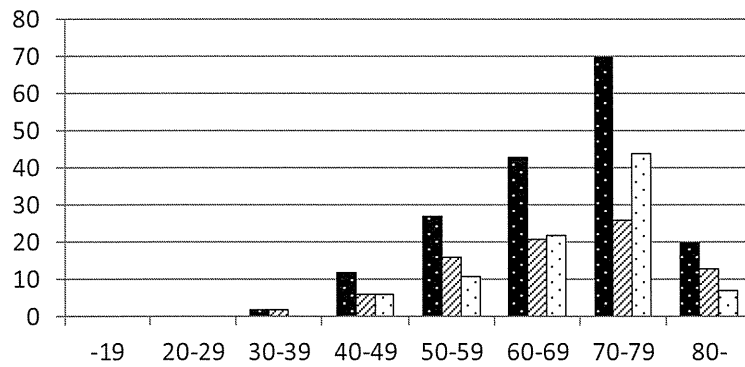
(A) 村山地域（山形大学医学部附属病院）



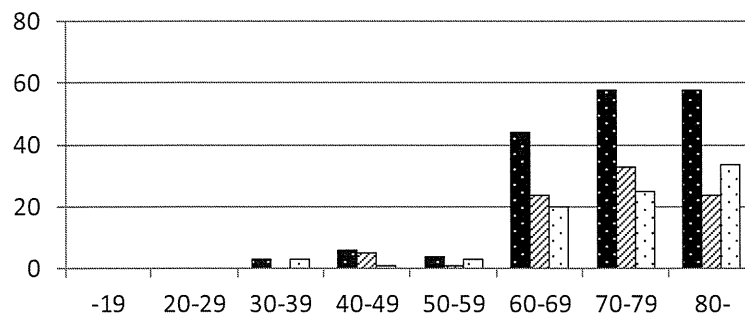
(B) 置賜地域（置賜総合病院）



(C) 最上地域（新庄病院）



(D) 庄内地域（日本海総合病院）



D. 考察

山形県におけるC型慢性肝炎医療費助成受給者の詳細を調査すると共に、同一期間内に県内医療圏の基幹病院を受診したC型慢性肝炎患者数の調査を行い、山形県におけるC型慢性肝炎患者数の推計を行った。医療費助成受給者の基礎データを活用して、C型慢性肝炎患者数の推計を行う試みは、ウイルス性肝疾患患者の実数を推計把握することを可能とし、患者数の将来動向予測を含め、今後のC型慢性肝炎対策の立案に資すると思われた。

C型慢性肝炎患者の根治治療はウイルスの排除であるが、IFN 中心の抗ウイルス療法は副反応も多く、高齢者への治療には慎重を要し、適応とならないことも多い。IFN 治療を含むC型慢性肝炎医療費助成受給者と患者の年代分布から、70 歳代では副反応の強いIFNによる抗ウイルス療法を受けている患者数が少ないことが推測される。高齢者に対する抗ウイルス療法について、C型肝炎ウイルス特異的抗酵素療法(STAT-C)戦略は重要であり、今後はIFNフリーの抗ウイルス治療により、高齢者に対しても抗ウイルス治療の選択の可能性が広がるものと思われる。

今回の患者推計において、医療費助成受給者と各医療圏基幹病院におけるC型慢性肝炎患者数の年代分布が異なっていることから、70 歳代以上ではIFN治療ではなく肝庇護療法の割合が高いことが推察される。このため、70 歳以上の高齢者の患者数については、補正して算出する必要があるものと思われた。

今回の研究で推計された本県におけるC型慢性肝炎患者数を基に、C型肝炎ウイルスキャリアの受療率を推定したところ、受療率は男女共に50%に満たず、今後もキャリ

アの受療率向上に向けた施策を継続する必要があるものと思われた。

肝炎医療費助成の受給者調査は、B型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療に対しても行っており、各医療圏の基幹病院におけるB型慢性肝炎患者数調査が進行中である。B型慢性肝炎患者数についても、C型同様に患者数の推計を行い、本県におけるウイルス性肝炎全体の患者数の推計値を明らかにして、今後の肝炎対策の諸施策に寄与したい。

E. 結論

ウイルス性肝疾患患者の実数を把握し、受療者数の将来予測を行うことで、より有効なウイルス性肝疾患対策の立案へ繋がるものと思われる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

- 4) 石井里佳、斎藤貴史、佐藤智佳子、芳賀弘明、奥本和夫、西瀬雄子、渡辺久剛、斎藤孝治、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

2. 学会発表

- 1) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。

名古屋市立大学病院における肝細胞癌患者の実態調査

研究分担者 松浦健太郎 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床研究医

研究要旨

全国における HBV、HCV 関連肝細胞癌患者数を推計するため、名古屋市立大学病院における肝細胞癌 (HCC) 患者の実態調査を行った。HCC 患者の年齢、性分布、成因について調査した。HCC 患者に占める男性の割合は高く、女性に比べ比較的若い年齢の発癌例が多い傾向であった。HBV 関連 HCC 患者の年齢は HCV 関連 HCC 患者に比し若い傾向をみとめた。核酸アナログ製剤 (NA) 投与例における HCC 発症の検討においては、高齢、肝硬変、血小板低値例で発癌リスクが高い傾向をみとめた。本邦における HBV あるいは HCV 感染者の推計、これらを要因とする HCC 患者数の将来予測のためには、治療介入による HCC 抑制効果を考慮し、患者数の推計することが重要となる。そこで B 型肝炎に対する NA、C 型肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療による HCC 発症抑制についての報告を調査した。メタアナリシスの報告において NA による HCC 発症のリスク比は 0.22、IFN により著効が得られた場合のリスク比は 0.35 であった。

研究協力者

田中靖人：名古屋市立大学大学院医学研究科

A. 研究目的

本邦における悪性新生物による死亡の中で、「肝」の悪性新生物による死亡は肺、胃、大腸について 4 位である。従来、肝細胞癌 (HCC) の成因の約 8 割は B 型肝炎ウイルス (HBV)、あるいは C 型肝炎ウイルス (HCV) 持続感染によるものであるが、近年、非アルコール性脂肪性肝炎、糖尿病などを背景とした HCC が増加してきている。本研究では HBV あるいは HCV の持続感染に起因する全国の HCC の患者数と有病者数をおよびその将来予測値を推計することを目的とする。このためには、ある特定地

域での有病率などのデータが必要であり、われわれは特に、特定地域 (愛知県中央部) におけるこれらの患者の実態調査を行うことを目的とする。本年度は、名古屋市立大学病院における HCC の実態調査を行った。

B 型慢性肝炎に対する治療については、核酸アナログ製剤 (NA) により良好な治療効果が得られ、肝硬変、肝癌への進展率は NA 登場以前と比べ低くなっている。一方、C 型慢性肝炎における治療も 2004 年から、ペグインターフェロン/リバビリン (PEG-IFN/RBV) 療法、さらに 2011 年末よりテラプレビルを含む併用療法が可能となり治療効果は格段に進歩し、これらの治療による発癌抑制効果が明らかとなっている。将来の HCC 患者数の予想とともに、

治療による HCC 患者数の抑制効果の推計も極めて重要である。そのためには、本邦における現在の HBV、HCV 感染患者数の推計と、非治療例、治療例の HCC 発症リスクが必要となる。そこで、当院における NA 投与患者における HCC 発症率について検討した。さらに、B 型肝炎に対する NA、C 型肝炎に対する IFN 治療による HCC 発症抑制効果について過去の報告を調査した。

B. 研究方法

1) HCC 患者の動向

2004-2011 年の間に名古屋市立大学病院に通院歴のある HCC 患者の性、年齢、背景肝疾患について検討した。

2) NA 内服中の B 型慢性肝炎患者における発癌

名古屋市立大学病院において、HCC の既往がなく、NA を内服して 1 年以上経過した B 型肝炎患者の累積 HCC 発症率を算出した。

3) 過去の報告における B 型肝炎に対する NA、C 型肝炎に対する IFN 治療の発癌抑制効果のまとめ

上記治療による HCC 発症抑制効果について、過去に報告された論文より質の高いものを抽出し、これら治療による HCC 発症リスク比について調査した。

C. 研究結果

1) HCC 患者の動向

a. HCC 患者の年齢・性分布

2004-2011 年の間に名古屋市立大学病院に通院歴のある HCC の患者数は 449 名で男性 309 名(69%)、女性 140 名 (31%)であった。全体の年齢中央値は 71 歳で、70 歳代が最も多く、男性では女性に比べ 50-60 歳代の患者が多い傾向をみとめた (図 1)。

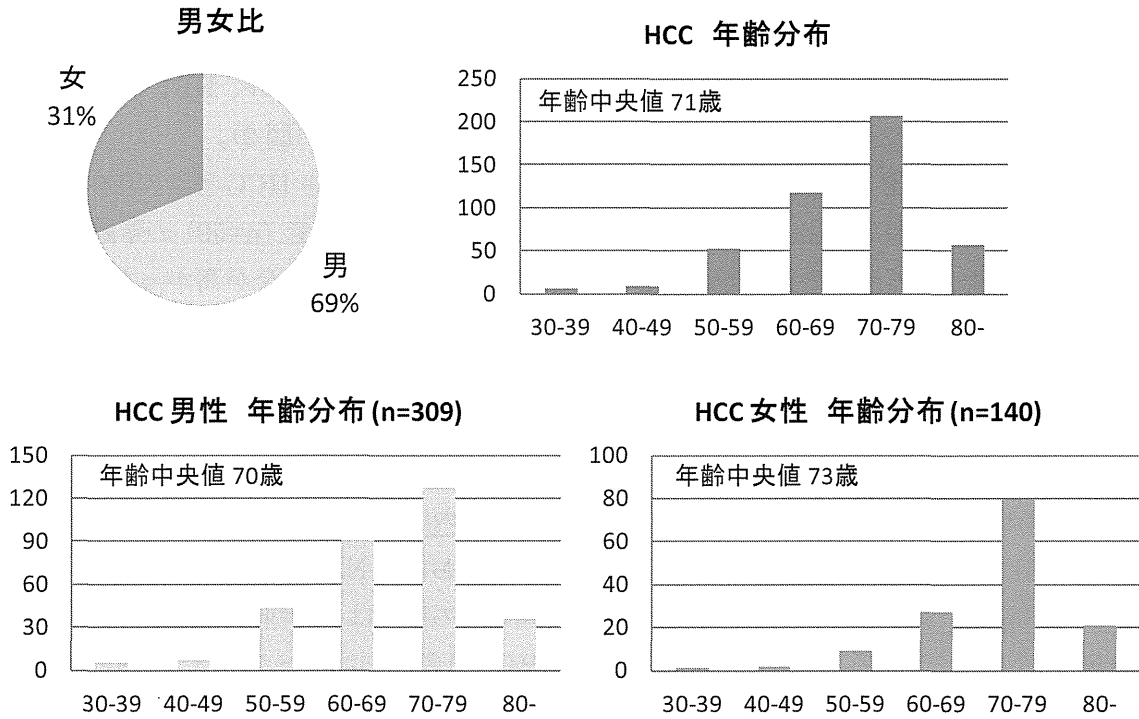
b. HCC の成因

HCC 患者全体における背景肝疾患は、頻度が高い順に、HCV 感染 (64%)、HBV 感染 (13%)、アルコール (10%)、糖尿病合併 (3%)、その他であった。男性においては女性に比べ、アルコール、HBV 感染が占める割合が高かった (図 2)。

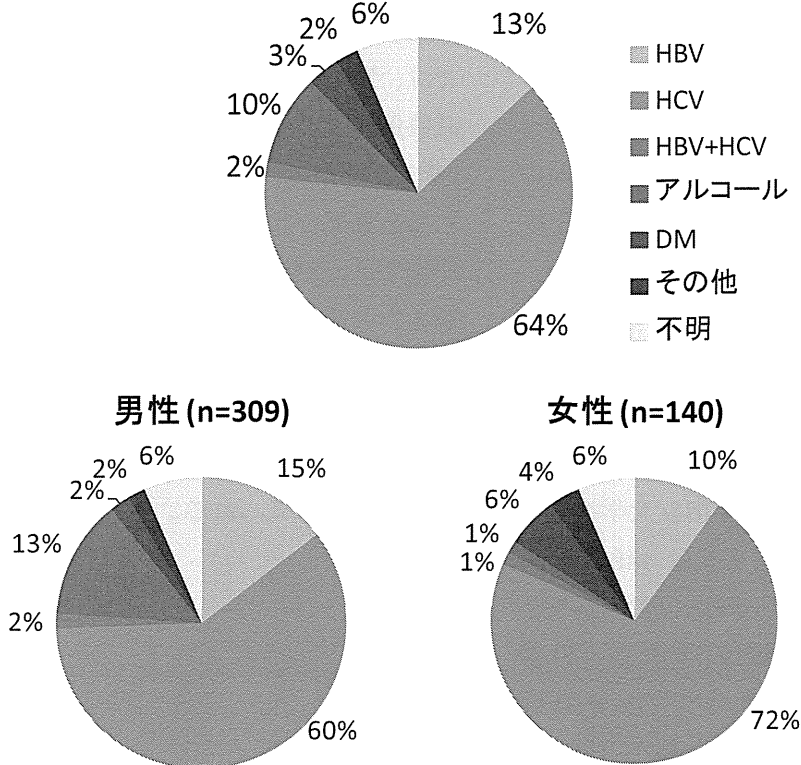
c. HBV、HCV 関連 HCC 患者の年齢分布
HBV 関連 HCC 患者 (n=59) の年齢中央値は 63 歳、男性の割合が高かった(71%)。HCV 関連 HCC 患者(n=285)の年齢中央値は 72 歳で男性が 65%を占めた。以上のように、HBV と HCV 関連 HCC 患者の年齢分布は異なっていた (図 3)。

2) NA 内服中の B 型肝炎患者における発癌
当院における NA 投与患者は 217 例で投与開始時の診断は、慢性肝炎 76%、肝硬変 14%、HCC 患者 10%であった。NA 投与時に HCC の既往がなく NA を 1 年以上投与した 156 例 (1 年未満の発癌症例は除く、年齢中央値 47 歳、観察期間中央値 59 ヶ月) の発癌率は 14%/5 年、21%/10 年であった (図 4)。発癌に寄与する要因についての単変量解析では、NA 開始時に高齢、肝硬変、血小板低値例において有意に発癌例を多く認めた (表 1)。そこで、肝硬変症例、非硬変症例で累積発癌率を比較検討したところ、肝硬変症例では、24%/3 年、50%/5 年と高率に発癌をみとめた。一方で、慢性肝炎例では発癌率は低率であった (図 5)。このことから、病態が進展する前に NA による治療介入することにより、その後の発癌抑制効果が期待できると考えられる。

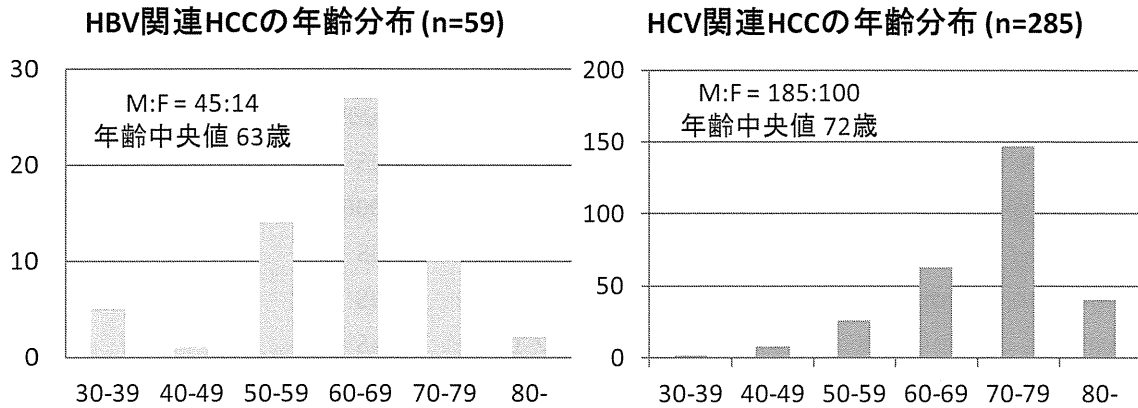
(図1) 肝細胞癌患者 性・年齢分布
(n=449)



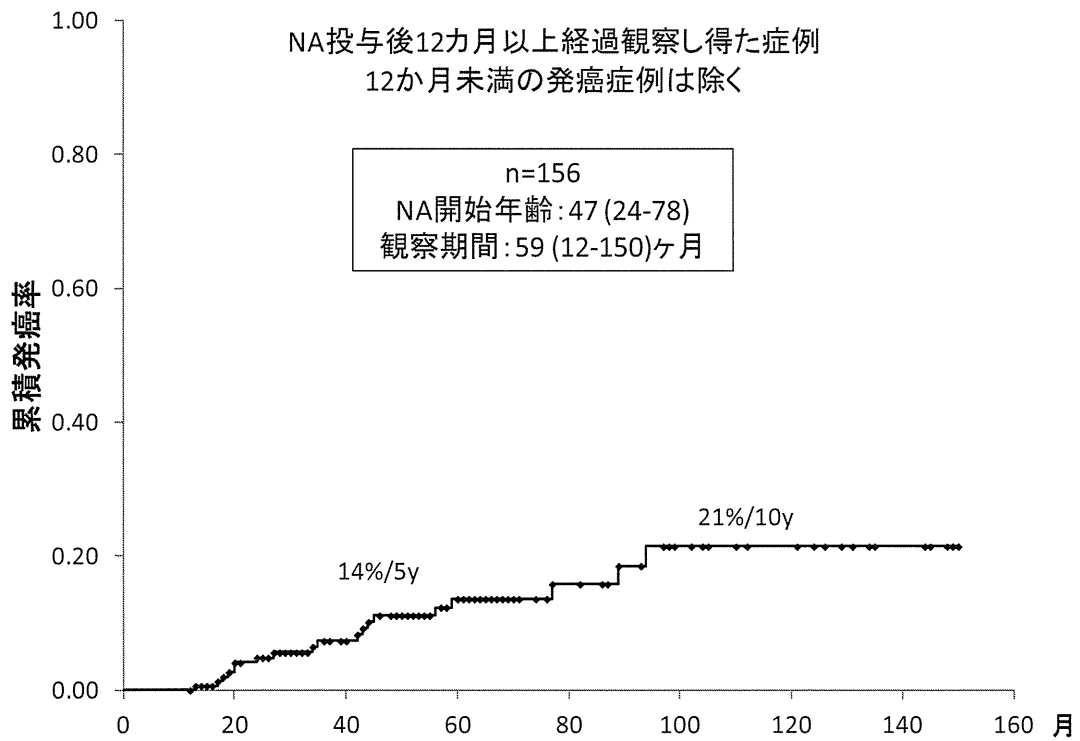
(図2) 肝細胞癌成因
(n=449)



(図3) HBV・HCV関連肝細胞癌患者の年齢分布



(図4) 累積肝細胞癌発生率

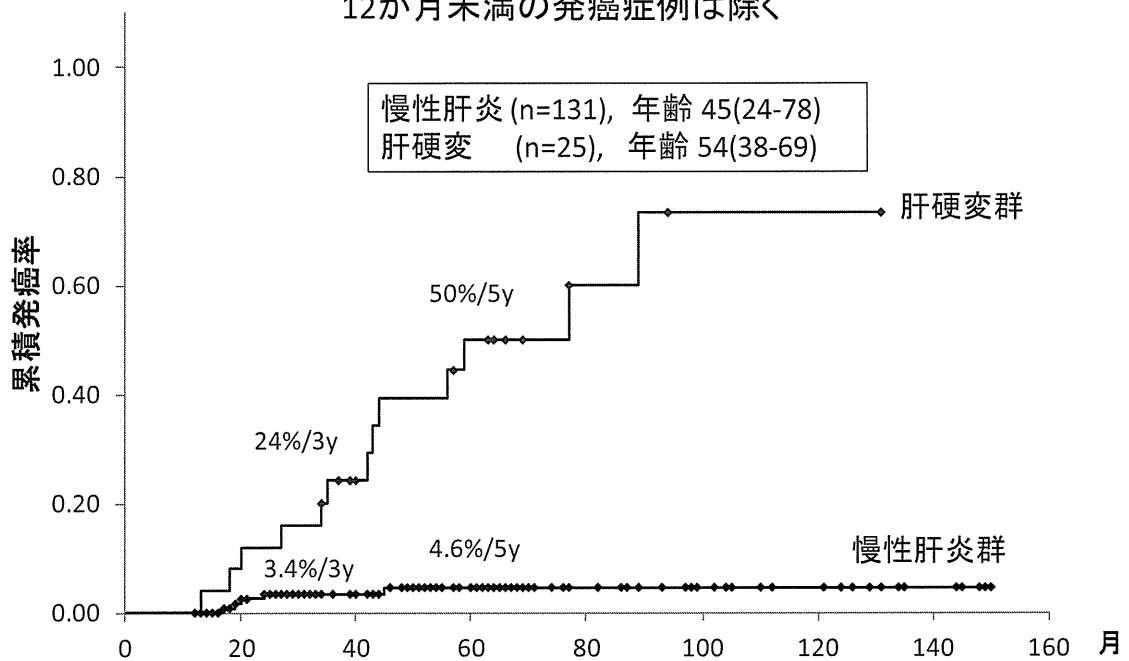


(表1) NA投与開始12カ月以上経過観察し
発癌した症例の特徴

	HCC (n=18)	non HCC (n=138)	P value
NA開始年齢	56 (40-78)	46 (24-73)	0.0005
gender, M:F	12:6	89:49	NS
慢性肝炎/肝硬変	5/13	126/12	<0.0001
HBeAg, +/-/ND	7/9/2	71/56/11	NS
HBV-DNA, log copies/mL	7 (2.1-8.3)	6.9 (3-9.1)	NS
ALT, IU/L	117 (34-806)	101 (12-1824)	NS
PLT, × 10 ⁴ /μl	7.1 (4.4-14.9)	15.9 (4.4-35)	0.0002
genotype A/B/C/ND	0/1/12/5	3/5/72/58	NS

(図5) 病態別累積発癌率

NA投与後12カ月以上経過観察し得た症例
12か月未満の発癌症例は除く



3) 過去の報告における B 型肝炎に対する NA、C 型肝炎に対する IFN 治療の発癌抑制効果のまとめ

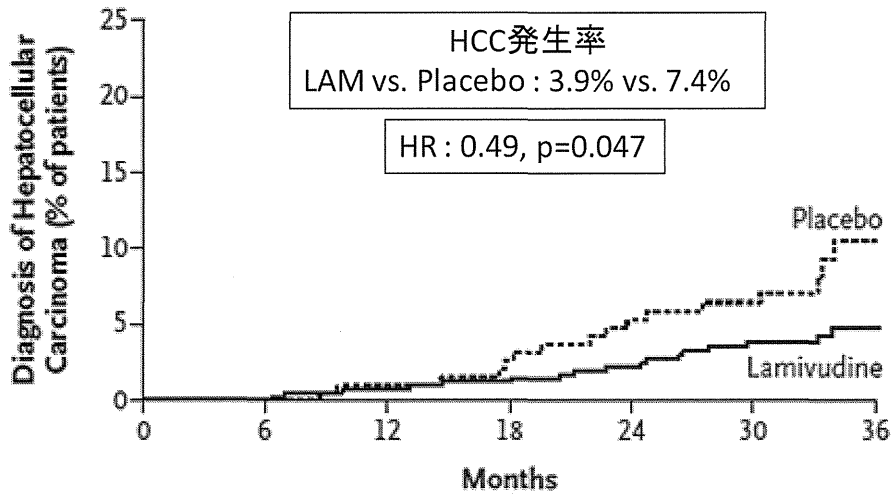
B 型肝炎に対する NA 投与の発癌抑制に関する最も信頼のおける報告は [Liaw YF, et al: N Engl J Med 351: 1521-1531, 2004] である。肝硬変あるいは肝線維化進展例においてラミブジン (LAM) 投与群と、placebo 群に無作為に割り当てた RCT で、LAM 群で 17/426(3.9%)、placebo 群で 16/215(7.4%) に発癌がみられ、LAM は有意に発癌を抑制した (ハザード比=0.49, $p=0.047$) (図 6)。LAM の有効性が明らかになりこの研究は途中で中止となった。本邦からは犬山シンポジウムを基盤とした case-control study が報告されている [Matsumoto A, et al: Hepatol Res 32: 173-184, 2005]。肝生検診断時を起点として LAM 投与群と臨床背景因子をマッチさせた対照群の 2 群で解析したところ、LAM 投与群では 2.7 年の観察期間で 4/377(1.1%)、対照群では 5.3 年の観察期間で 50/377(13.3%) の発癌がみられ年発癌率はそれぞれ、0.4%、2.5%/年であった ($p<0.001$)。上記 2 報を含む計 4 報を解析したメタアナリシス [Sung et al: Aliment Pharmacol Ther 28: 1067-1077, 2008] では NA 投与による HCC 発症リスク比は 0.22 と算出された(図 7)。

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の発癌抑制効果について、Ikeda らは、①無治療例、②IFN 著効 (SVR) あるいはウイルスは消失しなくとも肝機能が正常化した例 (IR)、③無効例 (NR) の 3 群で累積 HCC 発症率について検討したところ、ハザード比は②群で 0.32、③群で 0.96 であった [Ikeda K et al: Hepatology 29: 1124-1130, 1999] 。Adriaan JM らは IFN により SVR が得ら

れた群と、non-SVR 群で検討したところ、SVR 群ではハザード比 0.19 であり、HCC 発生率は SVR 群で 0.55%/年、non-SVR 群で 2.63%/年であった [Adriaan JM et al: JAMA 308: 2584-2593, 2012] (図 8)。本邦での多施設共同研究では、SVR 例をコントロールとした時の HCC 発生についてのハザード比は、再燃例(TR)が 2.055、無効例 (NVR)では 2.985 であった [Watanabe S et al: Hepatol Res 41: 955-964, 2011] 。メタアナリシスの報告では、SVR 例では HCC 発生におけるリスク比は 0.35 と算出された(図 9) [Singal AK et al: Clin Gastroenterol Hepatol 8: 192-199, 2010]。

(図6) LamivudineによるHCC抑制 RCT

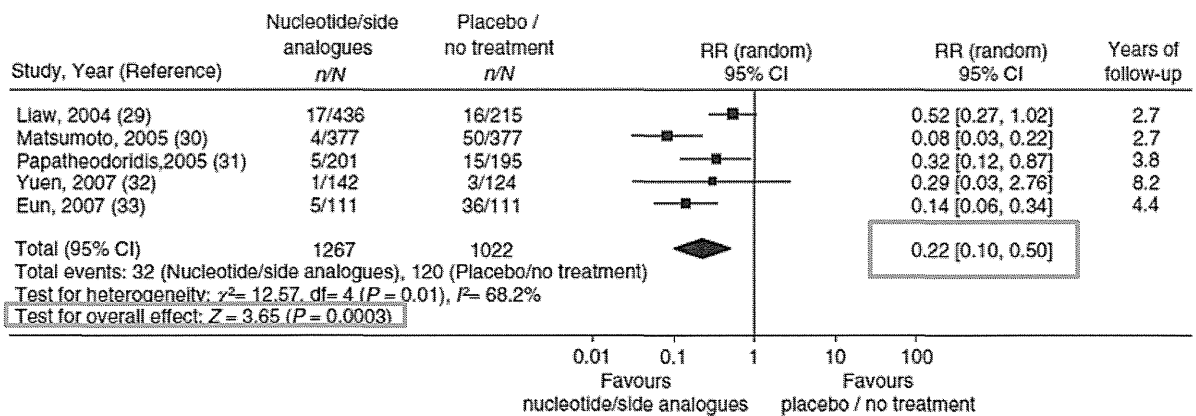
C



No. at Risk							
Placebo	215	209	198	184	173	153	43
Lamivudine	436	429	417	400	385	347	122

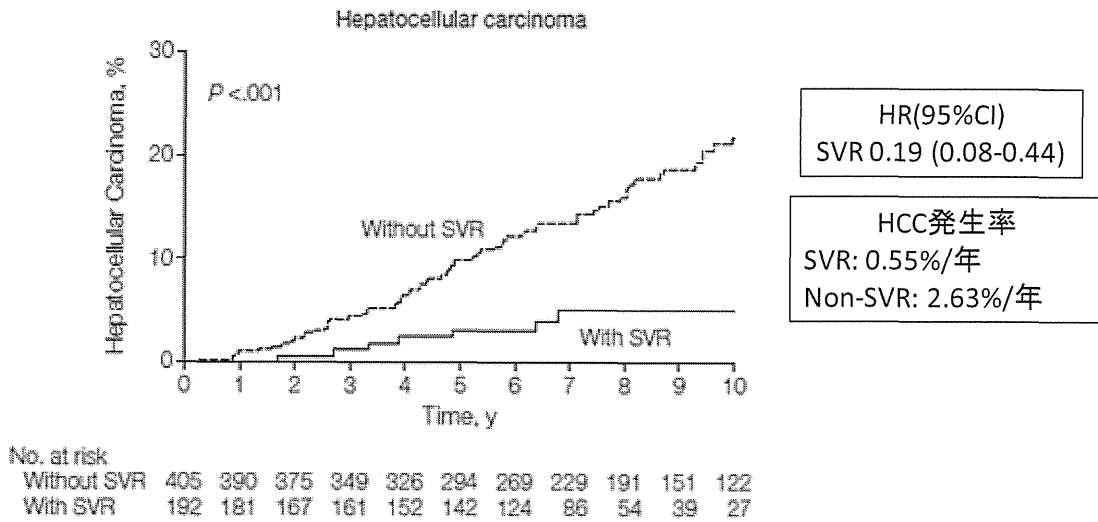
(Liaw et al. N Eng J Med. 2004)

(図7) LamivudineによるHCC抑制 meta-analysis



(Sung et al. Aliment Pharmacol Ther 2008)

(図8) SVR vs. non-SVR でのHCC発生率
(Europe and Canada 5施設)



(Adriaan JM et al. JAMA 2012)

(図9) IFNの発癌抑制効果
meta-analysis

SVR (n=908) vs. non-SVR (n=2402)

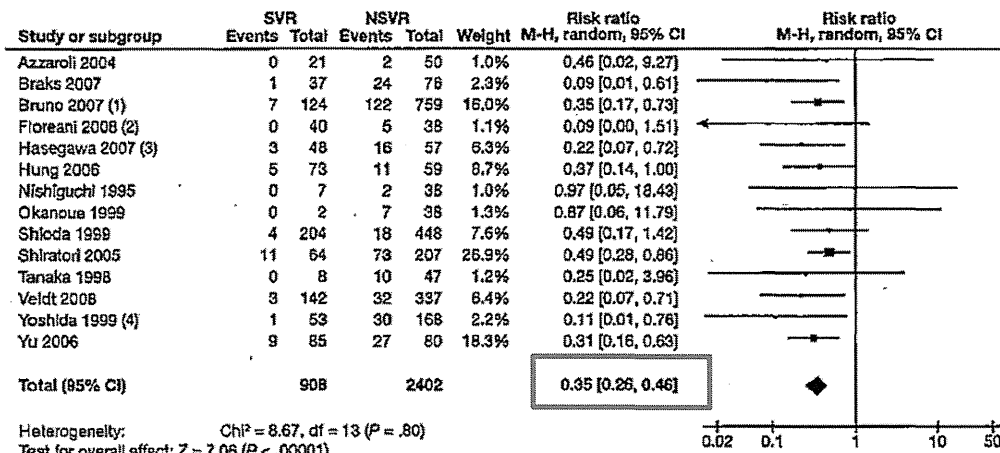


Figure 3. Forrest plot for HCC development in patients with HCV cirrhosis: comparison of SVR and nonresponders (NSVR) after antiviral therapy (IFN or IFN and RBV).

Risk ratio = 0.35

(Singal AK, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010)

D. 考察

名古屋市立大学病院における HCC 患者の実態調査を行った。従来の報告どおり HCC 患者に占める男性の割合は高く、女性に比べて比較的若い患者が多いことから、男性は女性に比べ HCC のリスクが高いと考えられた。HCC 成因の検討においては、C あるいは B 型肝炎が全体の 77% を占め、男性ではアルコールの割合が高かった。HBV、HCV 関連 HCC 症例の年齢分布の検討では、HBV 関連 HCC 患者において年齢中央値が若い傾向をみとめた。これは、わが国における C 型肝炎患者の高齢化を反映しているものと考えられる。

NA 投与例における HCC 発症の検討においては、高齢、肝硬変、血小板低値例で発癌リスクが高い傾向をみとめた。このことから、慢性肝炎を呈し治療が必要な患者においては、病態が進展する前に早めに治療介入することにより発癌が抑制できる可能性を示すものである。

本邦における今後の HBV あるいは HCV 感染者の推計、これらを要因とする HCC 患者数の将来予測のためには、治療介入による HCC 抑制効果を考慮し、患者数の推計することが重要となる。そこで、B 型肝炎に対する NA、C 型肝炎に対する IFN 治療による HCC 発症抑制についての質の高い報告を調査した。メタアナリシスの報告において NA による HCC 発症のリスク比は 0.22、IFN により SVR が得られた場合のリスク比は 0.35 とされている。今後は、本研究班において、本邦における HBV、HCV 感染者の推計、そのうち治療が必要な感染者の推計、さらにこのリスク比を用いることにより治療介入した場合の将来の HCC 発症患者数の抑制効果について予測する予定である。これらは医療経済的にみても重

要な推計と考えられる。

E. 結論

名古屋市立大学病院における、2004-2011 年の HCC 患者の実態、NA 投与中の B 型肝炎患者における累積発癌率について検討した。B 型肝炎に対する NA、C 型肝炎に対する IFN 治療による HCC 発症抑制効果について調査した。

今後の計画：現在、B 型慢性肝炎に対する NA、IFN 製剤、C 型慢性肝炎に対する IFN 製剤投与にたいして、医療費助成受給制度が施行されている。愛知県におけるこれらの受給者総数、各医療機関での受給者数も把握ができており、当院および関連医療機関における B あるいは C 型肝炎患者総数とこれら医療助成受給者数の比を用いて、医療機関に通院している県全体の B、C 型肝炎患者数を推計する計画を実行中である。具体的には、2007 年から 2012 年に B あるいは C 型肝炎で当院および関連医療機関に通院歴のある患者総数を調査している。平成 25 年度はさらに調査依頼する医療機関を拡げる予定である。また、本研究班において、NA あるいは IFN により治療介入した場合の将来の HCC 発症患者数の抑制予測について検討する予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 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 Jun 19;13(1):47. [Epub ahead of print]
- 3) 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.
2. 学会発表
- 1) *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 Yatsushashi, 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.
- 2) (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
- 3) 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
- 4) *IL28B* genetic variants and serum IP-10 level associated with virological response to