

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.

3. その他：なし

- 5) 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.
- 6) 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 Masaski, Kwang-Hyub Han, Katsushi Tokunaga, Masashi Mizokami. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Nov.9-13, 2012, Boston, USA.

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

初回献血者における出生年別 HBs 抗原陽性率

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

2010年4月から2012年3月までの2年間の全国の初回献血者1,079,341人の、出生年男女別HBs抗原陽性者数の調査を行った。HBs抗原陽性率は1946~1950年出生の男性が7,936人中70人陽性(0.88%)と最も高く、より高齢の1941~1945年出生男女238人にはHBs抗原陽性者が認められなかった。1951年以降の出生者では出生年が新しくなるほど陽性率は減少し、最若年の1996年以降の出生男女1,082人にもHBs抗原陽性者は認められなかった。B型肝炎母子感染防止事業が適正に機能していることを示していると考えられた。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染者(HBVキャリア)は世界中で約4億人存在し、既感染者は20億人に上るといわれている。HBVキャリアが人口の8%以上のいわゆる高頻度国は、アジアとアフリカに集中していて、日本、ヨーロッパ、北米などは感染頻度2%以下の低頻度国といわれている。我が国におけるHBVキャリアは120~150万人程度といわれ、肝細胞癌の10~20%はHBVが原因といわれている。1985年から全国の医療機関で開始された「B型肝炎母子感染防止事業」の成果により、それ以降の出生児にはHBVキャリアが激減している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。また、かつては輸血を受けた患者の2人に1人は輸血後肝炎を発症していたが、輸血用血液のスクリーニング技術の向上に伴い、現在では年に10例前後が確認されるのみ

となっている。このような状況下で、定期的にHBV感染の頻度を調査することは、将来のHBVに起因する有病者数を推計する上で重要である。そこで今年度は初回献血者を対象として、HBs抗原の陽性率の調査を行った。初回献血者は陽性通知による献血制限を受けないため、その陽性率は一般住民の陽性率を反映すると考えられる。

過去にも同様の調査が行われてきたが、当時の検査法は逆受け身血球凝集反応(RPHA法)で、今回の調査は2008年にスクリーニング検査がCLEIA法に変更後の調査である。

B. 研究方法

2010年4月から2012年3月までの2年間の全国の初回献血者1,079,341人のデータを抽出して、出生年・男女別の献血者数および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の調査を行った。

C. 研究結果

表1に出生年・男女別の対象者数、陽性数および陽性率を示す。最高齢の1941～1945年出生者でも男女それぞれ100人以上が対象となっており、ある程度信頼性のあるデータが得られると考えられた。

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%）であった。出生年・男女別HBs抗原陽性率は1946～1950年出生の男性が最も高く、7,936人中陽性者は70人で陽性率は0.88%であっ

た（図1）。より高齢の1941～1945年出生者では男女ともにHBs抗原陽性者は認められなかった。女性では1951～1955年出生者のHBs抗原陽性率が最も高く、より高齢の1946～1950年出生者より若干高めであった。男女とも出生年が新しくなるにつれHBs抗原の陽性率は直線的に減少し、最若年の1996年以降の出生男女1,082人にもHBs抗原陽性者は認められなかった（表1、図1）。また、すべての出生年で女性は男性に比べて陽性率が低かった。

表1 出生年・男女別HBs抗原陽性率

出生年	男性	陽性者	陽性率(%)	女性	陽性者	陽性率(%)
1941～1945	112	0	0.00	126	0	0.00
1946～1950	7,936	70	0.88	8,038	45	0.56
1951～1955	12,136	84	0.69	13,001	78	0.60
1956～1960	17,433	110	0.63	19,170	71	0.37
1961～1965	26,624	145	0.54	23,464	50	0.21
1966～1970	39,005	157	0.40	29,412	54	0.18
1971～1975	55,468	187	0.34	36,250	60	0.17
1976～1980	56,802	171	0.30	33,050	35	0.11
1981～1985	77,206	119	0.15	46,275	48	0.10
1986～1990	136,902	93	0.07	96,410	46	0.05
1991～1995	189,475	63	0.03	153,964	34	0.02
1996～	483	0	0.00	599	0	0.00
計	619,582	1,199	0.19	459,759	521	0.11

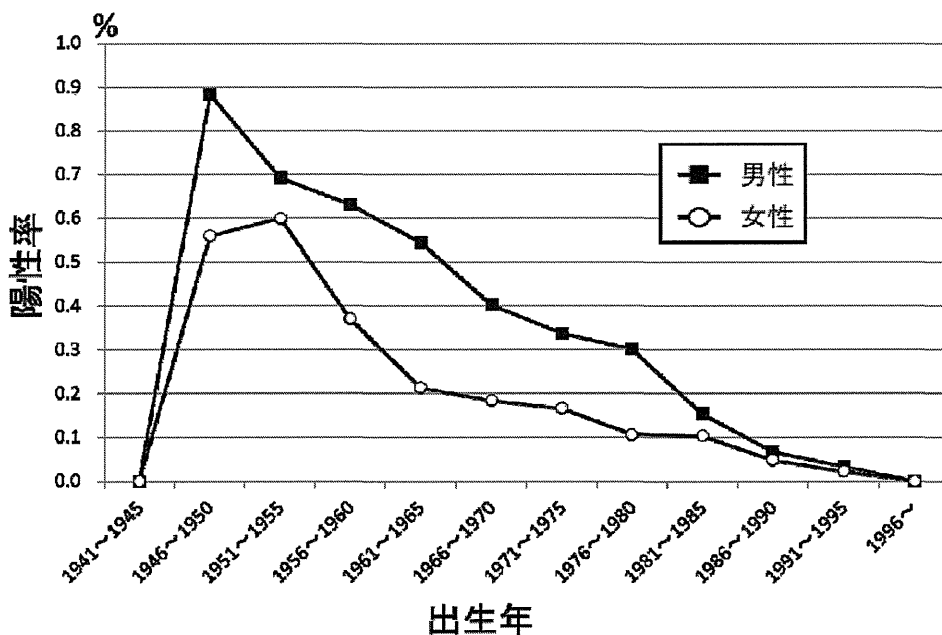


図1 初回献血者における出生年別HBs抗原陽性率

D. 考察

HBs 抗原の陽性率は高齢者ほど高率であったが、最高齢の 1941～1945 年出生者では男女ともに HBs 抗原陽性者は認められなかった (図 1)。これは、この出生年の献血者は自然経過により HBs 抗原が陰性化したためと推測された。同様に 1946～1950 年出生の女性は、より若年の 1951～1955 年出生の女性より HBs 抗原陽性率が低率であったが、HBs 抗原が陰性化した群が含まれているためと考えられた。今回と同様に初回献血者を対象とした過去の調査結果では、HBc 抗体の陽性率は高齢者ほど高いという結果が示されている。献血は健康な方々を対象としているため、初回献血者のデータも特に高齢者では一般住民との差を考慮する必要があると思われた。

また、女性はすべての出生年で男性より陽性率が低く、一般的に女性のほうが男性よりも免疫力が強いといわれていることの反映と考えられた。過去の調査結果では HBc 抗体陽性率も女性の方が男性よりも低率であるが、その差は僅かであった。

HBs 抗原陽性率は男性 1946～1950 年出生者、女性 1951～1955 年出生者をピークとして、若年者側に直線的に減少している。第二次世界大戦敗戦後の混乱期から、一貫して感染の機会が減少していたものと考えられる。出産年齢の高齢化に伴う HBe 抗体セロコンバージョン後の出産率の上昇、医療器材のディスポーザブル化、輸血用血液のスクリーニング技術の向上などの要因が考えられ、特に 1985 年 6 月以降の出生者では「B 型肝炎母子感染防止事業」の成果と考えられる。

日本における HBV 浸透率はかつて中等度といわれていたが、現在では明らかに低

浸透国である。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 1,082 人全員が HBs 抗原陰性であった。B 型肝炎母子感染防止事業には HBIG やワクチン未施行例や、臍帯血の HBs 抗原陽性のため胎内感染と判断された例、HB ワクチンスケジュールが大きくずれた例など問題例が指摘されている。また母親は HBs 抗原陰性であったにもかかわらず、父親や祖父母などからの感染例も報告されている。しかしながら、今回の調査では最若年者群に HBs 抗原陽性者が認められず、B 型肝炎母子感染防止事業が適正に機能していることを示していると考えられた。

E. 結論

陽性通知による献血制限を受けない初回献血者を対象として、出生年・男女別の HBs 抗原陽性率の調査を行った。男性では 1946～1950 年出生者の陽性率が 0.88% と最も高く、女性では 1951～1955 年出生者が 0.60% と最も高かった。高齢者群での HBs 抗原陽性率が高いものの、若年者では低値であり 1996 年以降の出生者には HBs 抗原陽性者は認められなかった。B 型肝炎母子感染防止事業が適正に機能していることを示していると考えられた。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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
- 1) 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)
 - 2) 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)
 - 3) 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)
- 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

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))
分担研究報告書

肝細胞癌罹患数の将来推計

研究分担者 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 室長
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 特定助教
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
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 室長

研究要旨

肝細胞癌罹患数の将来推計に用いる数理モデルを決定することを目的として、年齢、暦年、および出生年のいずれかを説明変数とした複数のモデルを比較した。出生年別肝炎ウイルス陽性割合を説明変数に加えたモデルも合わせて検討した。肝炎ウイルス陽性割合は、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を用いた。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かった。このモデルを用いた肝癌罹患数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（95%）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（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。

A. 研究目的

わが国では2000年前後から肝癌死亡数が減少傾向にあるが、2011年人口動態統計によると、主要部位で第4位に位置している[1]。肝癌の90%以上を占める肝細胞癌は、80%がC型肝炎ウイルス（HCV）、15%がB型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染に起因していると言われてきたが[2]、HCV起因の肝癌の割合は70%弱と報告されている

[3]。HBVおよびHCVの感染割合は、出生年によって異なることが知られており、HCVは1930年代前半、HBVは1940年代の出生者で感染割合が高い[4]。肝癌の動向は、世代間で異なる危険因子の保有状況によって変化しており、医療資源の効率的な配分のためには今後の疾病負荷の定量化が求められている。本研究は、肝炎ウイルス感染割合を用いて、肝細胞癌の罹患数の推

計を行うことを目的とする。

B. 研究方法

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

表1に2010年、2020年、2030年の40歳以上肝癌罹患数、肝細胞癌罹患数の推計値を示す。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。

表1. 2010年、2020年、2030年の40歳以上肝癌・肝細胞癌罹患数の推計値

	肝癌罹患数 [†]			肝細胞癌罹患数 [‡]		
	男性	女性	男女計	男性	女性	男女計
2010年	25,694	13,491	39,185	24,400	12,500	36,900
2015年	22,137	12,814	34,951	21,000	11,900	32,900
2020年	18,642	11,866	30,508	17,700	11,000	28,700

[†] 年齢、罹患年、出生年、およびHCV陽性割合を用いたモデルによる推計値。

[‡] 肝癌罹患数の推計値に全国原発性肝癌追跡調査報告（日本肝癌研究会）における肝細胞癌割合を乗じて算出。

D. 考察

本研究では、肝癌および肝細胞癌罹患数の将来推計を行った。全国原発性肝癌追跡調査報告の2000～2005年症例では、肝細胞癌に占めるHBVおよびHCVの陽性割合はそれぞれ15%（HBs抗原）および70%（HCV）である。この値を2010年の肝細胞癌罹患数推計値に乗じると、HBVが5,500例、HCVが25,800例となる（いずれも重複感染を含む）。

肝細胞癌に占めるHCVの割合は近年減少していることが知られている。全国原発性肝癌追跡調査報告でもHCVの測定割合が95%を超えた1992～1993年症例で肝細胞癌に占めるHCV陽性割合が76.3%であったのが[5]、2004～2005年症例では67.7%にまで減じている[3]。HCV感染割合は1930年前後生まれの世代をピークにその後減少傾向にあることから、肝細胞癌に占めるHCVの割合の減少傾向も今後続くと考えられる。本研究で用いたモデルでは、肝炎ウイルス陽性割合の将来の値はスプラインで外挿しているため、この減少傾向を反映したものとなっている。なお、肝癌に占める肝細胞癌の割合は過去15年間95%前後で大きな変化は見られていない。

本研究の推計結果によると、わが国の40歳以上肝細胞癌罹患数は2030年にかけて年1.2%の変化率で減少していくこと予想される。40歳以上の人口は2010年から2030年にかけて微増すると推計されているため、肝細胞癌罹患数の減少はHBVおよびHCVという危険因子の保有割合の減少を示す。ただ、2030年の肝細胞癌罹患数でも3万例弱に達しており、今後20年を経過しても疾病負荷としては無視できない。

本研究では、年齢、暦年、出生年、および出生年別C型肝炎ウイルス陽性割合を説

明変数としたモデルを用いた。予備的な解析において、本モデルから出生年を除いたモデル、あるいは本モデルに出生年別B型肝炎ウイルス陽性割合を加えたモデルを試みたが、本モデルに比べて実測値との乖離が大きかった。これは、日本人の肝癌におけるHBVの寄与がHCVよりも小さいからだと思われる。

本研究で用いたモデルは、肝炎ウイルス感染割合の肝細胞癌罹患への効果が時間的に一定であるという前提に立っている。その意味で、本研究の予測結果は、肝炎ウイルス（特にC型）の治療効果が変化しないというシナリオの下での肝細胞癌罹患数の予測と位置づけることができる。近年、抗ウイルス療法の改良によりB型・C型肝炎の肝細胞癌予防効果が向上している[6, 7]。今後は、本研究の予測結果をベースラインとして、抗ウイルス療法の普及状況をシナリオとした予測と比較するなど、政策的な視点に立った推計が必要となる。

E. 結論

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。

引用文献

- 1) 平成22年人口動態統計, 厚生労働大臣官房統計情報部: 厚生統計協会.
- 2) 部位別がんのリスク要因・予防要因. がん情報サービス, 予防と検診. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター, [http://ganjoho.jp/public/pre_scr/caus

e/part_distinction.html#prg5_1.]

- 3) 第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告
(2004～2005) . 2009: 日本肝癌研究会.
会.
- 4) 田中純子, 吉澤浩司, 日本の肝癌発生の将来予測と予防戦略. *Molecular Medicine*, 2002. 39(8): p. 888-894.
- 5) 第 12 回全国原発性肝癌追跡調査報告
(1992～1993) . 1996: 日本肝癌研究会.
会.
- 6) Singal, A.K., Singh, A., Jaganmohan, S., Guturu, P., Mummadi, R., Kuo, Y.F., Sood, G.K., Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010. 8(2): p. 192-9.
- 7) Sung, J.J., Tsoi, K.K., Wong, V.W., Li, K.C., Chan, H.L., Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008. 28(9): p. 1067-77.

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表 (なし)
2. 学会発表 (なし)

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)

小児期の慢性ウイルス性肝疾患の受療調査について

研究分担者 田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 部長

研究要旨

我が国のB型・C型肝炎ウイルス (HBV・HCV) の感染者数は、全国で約300万～370万人と推定されている。しかしながら我が国の小児におけるB型・C型肝炎ウイルスの感染者数に関する最近の報告はない。本研究では、地域の疫学データ (鳥取県、大阪府)、献血者データ、および厚労省の統計データを組み合わせることによって、小児の肝炎ウイルスの母子感染による感染者数について推計を行った。その結果、B型肝炎の母子感染者は年間104人、C型肝炎の母子感染者は年間244人と推計された。

研究協力者

高野智子：大阪府立急性期・総合医療センター
小児科 副部長

参加して、小児期のウイルス性肝炎 (B型慢性肝炎、C型慢性肝炎) の自然経過及びインターフェロンなどの治療効果を全国調査し、その結果からウイルス性肝炎の小児期におけるより有効な治療法を標準化しようという研究である。上記研究班に参加している研究者の分担地域の中から地域の疫学データ (鳥取県、大阪府)、献血者データ、および厚労省の統計データを組み合わせることによって、小児の肝炎ウイルス感染者数について推計を行った。

A. 研究目的

B型肝炎は1986年からの母子感染予防事業によって激減したが、父子感染や集団生活での水平感染は依然として発生している。一方、C型肝炎は予防方法がないために母子感染が一定の確率で毎年発生している。本研究の目的は、我が国の小児におけるB型およびC型肝炎ウイルスの感染者数を推計することである。

C. 研究結果

(1) 鳥取県のデータ：鳥取県における2006-2008年の3年間の献血者は74,429人であった。その中でHBs抗原陽性は96人 (0.129%)、HCV抗体陽性は38人 (0.051%) であった。鳥取県における同時期の妊婦のHCV抗体陽性は11,620人中40人 (0.344%)

B. 研究方法

平成23年度より、『小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究』(研究代表者 田尻仁) が発足している。この研究は、全国16施設の小児科医などが

であった。このことから $0.051 \div 0.344 = 0.148$ 、すなわち14.8%のHCV抗体陽性者しか鳥取県では献血しなかったことが推測される。

(2) 大阪府のデータ：同様の確率で大阪府でもHBs抗原陽性者から献血があったと仮定すると、大阪府の妊婦年齢(20-39歳)の献血者HBs抗原率は0.079%であり、妊婦人口の0.532%がHBs抗原陽性と推計される($0.079 \times 0.344 / 0.051 = 0.532$)。

(3) 全国の感染率と鳥取県、大阪府の感染率の比較：鳥取県における妊婦のHCV抗体陽性率は(1)で示したように0.344%であった。2005年度の節目検診ではHCV抗体陽性率は全国平均0.744%に対して鳥取県は0.557%であった。したがって全国の妊婦のHCV抗体陽性率は $0.344\% \times (0.744 \div 0.557) = 0.459\%$ と推計される。また大阪府の妊婦人口の0.532%がHBs抗原陽性と推計されたが、2005年度の節目検診ではHBs抗原陽性率は全国平均1.056%に対して大阪府は1.156%であった。したがって全国の妊婦のHBs抗原陽性率は $0.532\% \times (1.056 \div 1.156) = 0.485\%$ と推計される。

(4) B型・C型肝炎の新規感染者数の推定：2006-2008年の3年間の出生数は3,251,009人であった。HBs抗原陽性の妊婦数は、 $3,251,009 \times 0.485\% = 15,767$ 人と推定される。B型肝炎母子感染率は現在では予防措置不成功例のみで、約1.98%とされている。上記17,295人の1.98%の子どもがHBs抗原陽性となると仮定すれば、3年間で312人のHBs抗原陽性となる(104人/年)。

一方、HCV抗体陽性妊婦数は、 $3,251,009 \times 0.459\% = 14,922$ 人、HCV RNA陽性者はその70%で10,445人と推定される。その出生児の10%で母子感染が成立すると仮定すれば3年間で1,044人の乳児がHCV RNA陽性となる(348人/年)。最終的にはC型肝炎母子感染の約70%がキャリアになるのでC型肝炎母子感染者数は年間244人($348 \times 0.7 = 244$)となる。

D. 考察

B型肝炎母子感染数は1995年の推計では24人/10万出生とされている(Shiraki, 2000)。妊婦年齢(20-39歳)のHBs抗原率は、1995年が0.884%、2005年が0.444%であり、この比率で補正すると2005年では12.0人/10万出生となる。2006-2008年(3年間)の出生数3,251,009人を基にして計算すると、390人(年間130人)となる。一方、2006-2008年に行われた先天性ウイルス感染の全国調査では、年間のB型肝炎母子感染数は5.2/10万出生と推定されている。上記の2006-2008年の出生数を基にして計算すると、169人(年間56人)となる。この調査は全国の小児科研修指定病院を対象に行われたものであり、産科病院・産科診療所などを含まない。そのためB型肝炎母子感染者数の推計数が低くなった可能性がある。2006-2008年の病院での分娩数は全分娩数の50.9%であり、この比率で補正すると年間56人が年間110人($56 \div 0.509$)となり、我々の推計数104人/年と近い値となる。

2006-2008年に行われた先天性ウイルス感染の全国調査では、年間のC型肝炎母子感染数は3.6/10万出生と推定されている。2006-2008年(3年間)の出生数3,251,009人を基にして計算すると、117人(年間39人)となる。我々の推計数244人/年に比べるとかなり低い値となっている。年間39人を病院での分娩数比率50.9%で補正しても年間約77人であり、この不一致の原因についてはさらなる検討が必要である。

E. 結論

今回の検討結果では、B型肝炎の母子感染者は年間104人、C型肝炎の母子感染者は年間244人と推計された。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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).
- 2) 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peg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.
- 2) 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peg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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.

- 7) 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.

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

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

研究分担者 伊藤秀美 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 室長
吉岡健太郎 藤田保健衛生大学肝胆膵内科 教授
八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長
齋藤貴史 山形大学医学部消化器内科学 准教授
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
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 室長
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

肝がん対策において正確な持続感染者の実数把握は重要な課題である。本研究では、HBV, HCV に起因する全国の慢性肝疾患の有病者数（無自覚者を含む）を、地域がん登録データを用い、がん細胞癌罹患数から推計する全く新しい方法により推計した。

その結果、推計された 2010 年時点の 45 歳－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、合計 1,81,000 人であった。

本研究で考案した推計法は、自己選択バイアスが入りやすい従来の推計法とは異なる、実行可能性の高い方法であると考えられた。今後は、推計値の妥当性の検討を行う予定である。

A. 研究目的

日本の肝がん予防は、B 型および C 型ウイルス(HBV, HCV)の感染予防と持続感染者に対する肝がん予防が主軸となる。肝がん対策において正確な持続感染者の実数把握は重要な課題であるが、初回献血者のスクリーニングデータや一般住民を対象とした肝炎検診のデータに基づくウイルスマーカー陽性割合を情報源としてこれまでに推計されてきた慢性ウイルス肝疾患患者数は、対象者における「自己選択バイアス」により、常に過小評価され、そのバイアスの大きさを適正に推定する方法が試みられてこなかった。したがって、自己選択バイアス

の少ない新推計法で、かつ実行可能性の高い方法の開発が必要である。

本研究では、HBV, HCV に起因する全国の慢性肝疾患の有病者数（無自覚者を含む）を、地域がん登録データを用い、がん細胞癌罹患数から逆算して推計するという、全く新しい方法を考案し、慢性肝疾患の有病者数を推計した。

B. 研究方法

①から⑤のデータを利用し、推計を行った。

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。

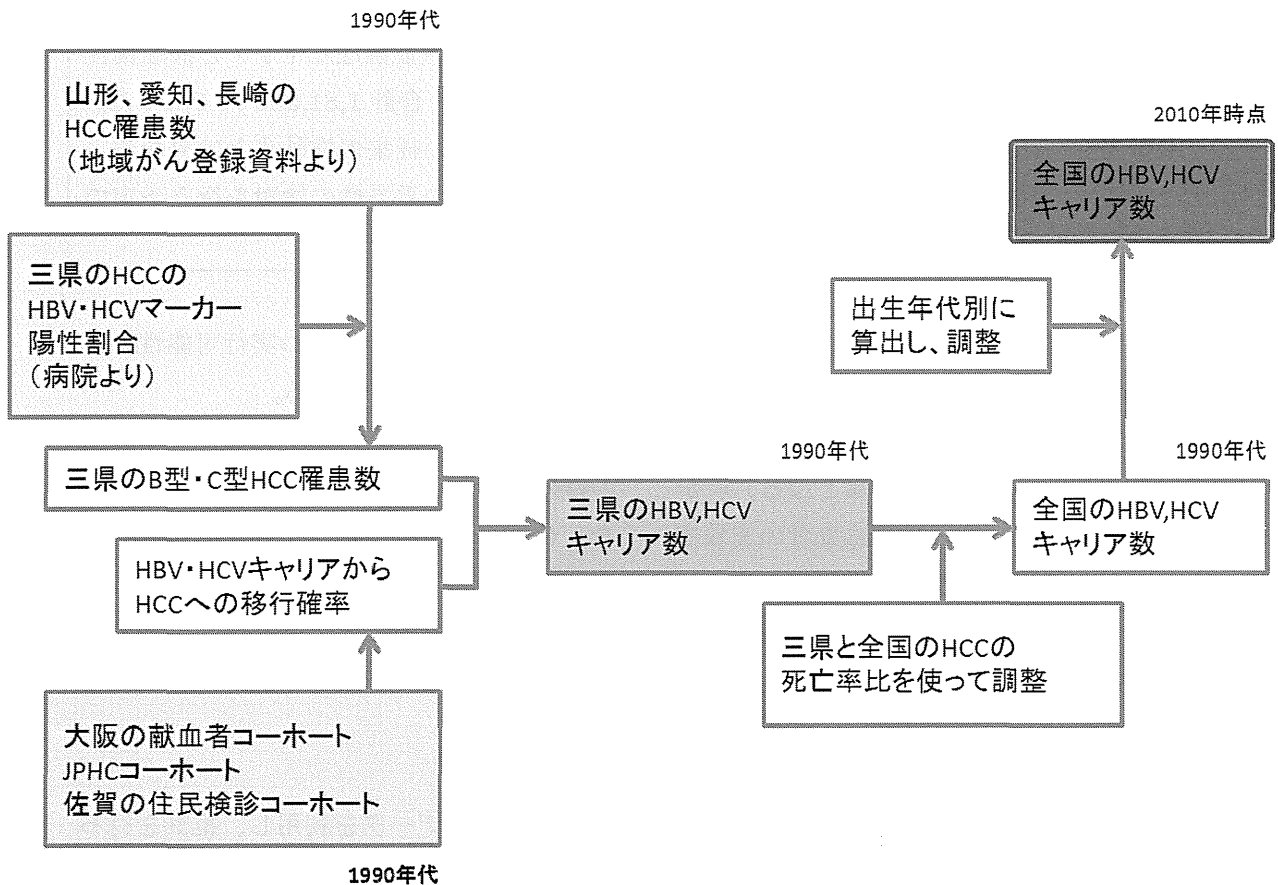
- ② 山形大学医学部付属病院、藤田保健衛生大学病院、名古屋市立大学病院、国立病院機構長崎医療センターにおいて把握された、肝細胞癌患者の B,C 型別割合。
- ③ コホート研究データ（大阪府献血者コホート、多目的コホート研究（通称、JPHC）、佐賀県の住民検診コホート）から提供された、HBV、HCV キャリアから HCC への移行確率。

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

C. 研究結果

2010 年時点の 45 歳～75 歳における、HBV、HCV に起因する無症候性キャリアと潜在性慢性肝炎患者数推計を、以下の手順で行った（図）。



山形県、愛知県、長崎県における肝細胞癌（HCC）罹患数データと、HCC 患者の B,C 型別割合から、3 地域における B、C 型別 HCC 罹患数を求め、次にこれに、HBV、HCV キャリアから HCC への移行確率の逆数を乗じて 3 地域における B、C 型別慢性肝疾患患者数を求め、最後に、全国との人口比および肝疾患の地域差補正係数（肝癌の 3 地域と全国の死亡率比）を乗じて、日本における 45-74 歳の HBV、HCV キャリア数を、男女別に算出した。得られたキャリア数に 1993 年から 2003 年の延べ人口で除して、キャリア率を算出し、2010 年人口に乘じ、2010 年時点でのキャリア数を算出した。さらに、HBV、HCV キャリアのうち、肝硬変へ移行しない患者割合を、それぞれ 0.5 と 0.35 とし、無症候性キャリアと潜在性慢性肝炎患者数を推計した。

その結果、推計された 2010 年時点の 45 歳 - 75 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、合計 1,81,000 人であった。

D. 考察

本研究で考案した推計法は、自己選択バイアスが入りやすい従来の推計法とは異なる、実行可能性の高い方法であると考えられる。

今後は、キャリアにおける肝硬変割合等の妥当性を検討する等、推計の中で用いたパラメーターを動かして、感度分析を行い、より正確なキャリア数の把握に努める予定である。

E. 結論

肝癌細胞癌罹患数から逆算する、自己選択バイアスが入りやすい従来の推計法とは

異なる方法により、ウイルス性肝疾患患者数を推計した。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

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. 67 (11) :138-142, 2012.

2. 学会発表

- 1) 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>Tanaka H.</u>	Prevention of cancers due to infection	M Gail, K Krickeberg, J Sarnet, A Tsiasis, W Wong	Epidemiologic studies in cancer prevention and screening.	Springer	ニューヨーク	2012	65-83
吉岡健太郎、橋本千樹、川部直人、原田雅生、西川徹、市野直浩、刑部恵介	Fibroscan による線維化診断と発癌予測	工藤正俊	肝胆臓	アークメディア	東京	2012	1029-1034
川部直人、橋本千樹、原田雅生、有馬裕子、西川徹、 <u>吉岡健太郎</u>	C型慢性肝炎における肝線維化推定と抗ウイルス治療	林紀夫	臨床消化器内科	日本メディカルセンター	東京	2012	1467-1474
石井里佳、 <u>斎藤貴史</u> 、 <u>佐藤智佳子</u> 、 <u>芳賀弘明</u> 、 <u>奥本和夫</u> 、 <u>西瀬雄子</u> 、 <u>渡辺久剛</u> 、 <u>斎藤孝治</u> 、 <u>富樫 整</u> 、 <u>河田純男</u>	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	我が国における非B非C型肝炎硬変の実態調査2011.	響文社	札幌	2012	95-98

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>田中英夫</u> 、 <u>細野覚代</u> 、 <u>伊藤秀美</u>	肝癌の疫学	臨床外科増刊号	67(11)	138-142	2012
<u>田中英夫</u> .	我が国における肝癌発生の最近の動向	臨床消化器内科	27	521-527	2012
<u>Yoshioka K.</u>	What is the benefit of computer-assisted image analysis of liver fibrosis area?	J Gastroenterol	(in press)		2012
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、 <u>吉岡健太郎</u>	C型肝炎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	29(4)	357-363	2012

<u>Yoshioka K</u> , Hashimoto S	Can non-invasive assessment of liver fibrosis replace liver biopsy?	Hepatol Res	42(3)	233-240	2012
Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami Nakano M, Urano F, <u>Yoshioka K</u> , 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	84(3)	438-444	2012
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, <u>Chayama K</u> , <u>Yatsuhashi H</u> , Oketani M, Kumada H.	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study.	J Gastroenterol.	(in press)		2012
Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, <u>Yatsuhashi H</u> , 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- α in human and chimeric mice carrying human hepatocytes with variants of the IL28B gene.	Gut.	(in press)		2012
Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, <u>Yatsuhashi H</u> , 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.	42(2)	139-149	2012
Tamada Y, <u>Yatsuhashi H</u> , Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka 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.	61(5)	765-773	2012

Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, <u>Yatsuhashi H</u> , Nakamuta M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioka 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.	42(12)	1168 -1174	2012
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, <u>Yatsuhashi H</u> , Ishibashi H, Yasunami M.	HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population.	Transl Res.	160(6)	443 -444	2012
Bae SK, <u>Yatsuhashi H</u> , 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.	18(12)	CR698 -705	2012
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, <u>Yatsuhashi H</u> , Oketani M, Kumada H.	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study.	J Gastroenterol.	(in press)		2012
Sasayama M, Shoji I, Adianti M, Jiang DP, Deng L, <u>Saito T</u> , 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	84	229 -234	2012
<u>齋藤貴史</u> 、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	10	779 -782	2012
<u>齋藤貴史</u> 、上野義之	肝細胞癌と肝硬変の最近のトピック。	細胞	44	578 -580	2012
Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, <u>Matsuura K</u> , 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.	56(3)	602 -608	2012