

201320023A

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

急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と 治療導入対策に関する研究

(課題番号 H25 - 肝炎 - 一般 - 010)
(3年計画の1年目)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成26 (2014) 年 3月

急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

平成 25 年度 班構成

研究代表者

田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究分担者

三浦 宣彦	埼玉県立大学	学長
池田 健次	虎の門病院 肝臓センター肝臓内科	部長
山崎 一美	長崎医療センター 臨床研究センター	室長
相崎 英樹	国立感染症研究所 ウイルス第二部第四室	室長
内田 茂治	日赤血液事業本部 中央血液研究所	部長
阿部 弘一	岩手医科大学医学部内科学講座	非常勤講師
島上 哲朗	金沢大学附属病院消化器内科消化器内科学	助教
江口 有一郎	佐賀大学医学部肝疾患医療支援学講座	教授

研究協力者

日野 啓輔	川崎医科大学 内科学（肝胆膵）	教授
鳥村 拓司	久留米大学 先端癌治療研究センター	教授
松崎 靖司	東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科	病院長
熊田 卓	大垣市民病院 消化器内科	副院長
杉原 潤一	岐阜県総合医療センター消化器内科	部長
高橋 和明	東芝病院 研究部	主任研究員
小山 富子	岩手県予防医学協会	シニアアドバイザー
佐々木純子	岩手県予防医学協会	課長
片山 恵子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	講師
山本 昌弘	広島県赤十字血液センター	所長
谷 慶彦	日本赤十字社 近畿ブロック血液センター	副所長
松倉 晴道	日本赤十字社 近畿ブロック血液センター	検査部長
山根 公則	NTT西日本中国保健管理センタ	所長
藤井 紀子	広島県地域保健医療推進機構	課長
土肥 博雄	日本赤十字社 中四国ブロック血液センター	所長
吉原 正治	広島大学保健管理センター	センター長
星野 博美	デルタクリニック	研究員
米田 政志	愛知医科大学内科学講座（消化器内科）	教授
島川 祐輔	ガンビアMedical Research Council 研究所	研究員

目 次

I. 総括研究報告

急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究	1
田中 純子	

II. 分担研究報告

1. 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1). HBV・HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

i. 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み	51
三浦 宜彦	
ii. 数理疫学モデルを用いた肝癌および肝硬変の死亡推移の要因分析	59
田中 純子	
iii. HIV 同性愛者における急性 C 型ウイルス性肝炎の集積	65
相崎 英樹	
iv. 核酸増幅検査導入後の輸血後肝炎	71
内田 茂治	
v. HBV 感染浸淫地域における ウイルス遺伝子学的解析から見た感染状況 <4 家系 26 名の family tree survey in VietNum>	75
田中 純子	

(2). 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

i. 職域集団における肝炎ウイルス感染状況および検査普及状況	81
田中 純子	
ii. 岩手県における B 型肝炎ウイルスの感染状況について —検査年別・出生年別に見た解析—	87
小山 富子	
iii. 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の妥当性の検討	93
小山 富子	
iv. 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順における「HISCL HCV Ab」の有用性について	97
小山 富子	

2. 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1). B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

- i. B型肝炎の長期予後に関する検討・HBs抗原消失後の予後 ----- 107
山崎 一美
- ii. HBV持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究 -35歳を区切りとした
sero conversionの有無・時期別に見た病態推移- ----- 109
田中 純子
- iii. 肝炎ウイルス制御状態での肝癌発癌と再発予後 ----- 113
池田 健次
- iv. MRIによる肝細胞癌の腫瘍肉眼型の予測 ----- 119
鳥村 拓司
- v. C型肝炎の抗ウイルス療法著効例とALT正常例の生命予後の比較 ----- 127
熊田 卓
- vi. 耐糖能異常からみたC型慢性肝炎の肝線維化親展予測 ----- 133
日野 啓輔

(2). キャリア対策と治療導入対策

- i. 検診で発見されたHCVキャリアの医療機関受診・治療導入・予後の検討：岩手県
----- 137
阿部 弘一
- ii. 岐阜県におけるウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査および人間ドック・検診施設における肝炎ウイルス陽性者に対する追跡調査 ----- 145
杉原 潤一
- iii. 茨城県における肝炎ウイルス陽性者発掘と治療受診フォローアップシステムの構築 ----- 151
松崎 靖司
- iv. 石川県における肝炎ウイルス検査拡充の取り組みと肝炎診療連携の改善 ----- 161
島上 哲朗
- v. 佐賀県において感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究としての
「受検」「受診」「受療」を促す外的因子の検討 ----- 165
江口 有一郎
- vi. 広島県における肝炎ウイルス検査・治療に関する啓発活動と効果の検証
《広島県におけるフォローアップ事業、検査後の通知の方策》----- 173
田中 純子

3. 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

- i. 「平成 23 年度 肝炎検査受検状況実態把握事業」二次解析：都道府県別等検討
----- 187
田中 純子
- ii. 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査の結果報告-2013 年度版 ----- 197
田中 純子
- !!! 広島県における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査と広報の#
効果測定#----- 203
田中 純子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

【雑誌】

IV. 研究成果の刊行物

【書籍】

【雑誌】

1. 総括研究報告

平成25年度

急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

研究代表者 田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

本研究班は、現在のわが国が置かれた状況に対処するために、

I) 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、 II) 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究、 III) 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究 の3つの研究の柱を掲げ、基礎、臨床、社会医学の各分野から専門家の参加を得て、組織的に実施しようとするものである。今年度は、3年計画の1年目であり、以下の事項を明らかにした。

I. 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

1) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試みでは、埼玉県の市町村別 SMR と社会経済指標との関係を検討した結果、肝がん死亡は緩やかではあるが、人口密度、非農林漁業事業所、金融・保険業事業所、不動産業事業所が多い市区町村で肝がん死亡が多く、総農家数が多いところで肝がん死亡が少ないことが分かった。この結果は、広島県での分析での都市部に多く、農村部に少ないことが示唆された結果と同様の結果となった。一方、岩手県での検討では、社会経済指標との関係がほとんど認められなかった。岩手県の肝がん SMR ベイズ推定量（2001-05 年）は、男で大船渡市の 49.1 から紫波町の 155.5 で、女は山田町の 46.5 から紫波町の 163.6 に分布していたが、SMR が 100 を超えるのは、男は紫波町 1 町、女は八幡平市、川井村、紫波町の 3 市町村のみであった。また、肝がん死亡が多少のいずれかに偏らずに、多い地域と少ない地域が適度に分布することが条件として求められると推察できた。今後は、都道府県単位より広域である東北、九州のようにブロック単位で検討する必要があると考えられた。

2) 数理疫学モデルを用いた肝癌および肝硬変の死亡推移の要因分析では、「肝癌＋肝硬変」における死亡リスクは、肝癌を死因とした解析と同様に、加齢とともに上昇し、男性では 1980 年以降、女性では 1955 年以降単調に減少した。特に男性では、時代と「肝癌および肝硬変」死亡との関連は、時代と「肝癌」死亡よりも強いと考えられた。男女とも 1935 年以降の出生世代ではほぼ単調に死亡リスクは減少した。

また、1990 年までの資料から予測した 2010 年における推定死亡者数は、男性 44,582 人（実死亡者数：24,027 人、実測数/推計数：53.9%）、女性 13,378 人（同：11,228 人、83.9%）であり、男女とも推計値が実測値を上回り、1990 年代以降の治療や検査の推進等を含む時代効果により肝癌＋肝硬変死亡が抑制されたことが示唆され、わが国における肝炎・肝癌治療や肝炎ウイルス検査等の医療・行政による効果と考えられた。

3) 本邦では HIV 感染者は徐々に増加し約千人に達しており、約 2 割が HCV との重複感染と考えられている。HIV に対する治療法の進歩に伴い、HIV/HCV 重複感染者の死因の約半数が非 AIDS 関連死でありその多くを HCV の持続感染による肝硬変が占めて

いるとの報告がある。最近、東京都新宿区の HIV 感染同性愛者集団にて、急性 C 型肝炎ウイルス性肝炎の発生を認めた。4 例中 3 例において、複数の遺伝子型の HCV に共感染しており、特に HCV 遺伝子型 2a に感染した 2 人の HCV 相同性が高く、共通の HCV に感染した可能性が考えられた。HIV 感染同性愛者間で、共通の感染源を共有し、かつ繰り返す感染機会を有している可能性が考えられた。HIV 患者に関する肝炎ウイルス感染への注意喚起の重要性が示された。

- 4) 輸血用血液製剤の安全性を確保するために、日本赤十字社では 1999 年 10 月からすべての輸血用血液製剤を対象として、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) およびヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) の核酸増幅検査 (NAT) を導入した。NAT 導入後の輸血後肝炎発生状況を調査し、現行の輸血用血液のスクリーニング検査下での輸血後肝炎のリスクを算出した。NAT 導入により輸血 HBV・HCV 感染は大幅に減少したと考えられる。現在の輸血 HBV 感染リスクは濃厚血小板製剤 (PC) と新鮮凍結血漿 (FFP) が約 40 万本に 1 本、赤血球製剤 (RBC) は約 86 万本に 1 本であった。また輸血 HCV 感染リスクは PC では確認されず、RBC で約 890 万本に 1 本、FFP で約 834 万本に 1 本であった。
- 5) HBV 感染浸淫地域におけるウイルス遺伝学的解析からみた感染状況調査をベトナムに於いて行った。同地域に於いて同意の得られた HBsAg 持続陽性者 4 名の 4 家系、計 26 名を対象とし、個々の家族の HBV 感染状況、HBV 既往をみるとともに、系統樹による遺伝子解析を行った結果、HBsAg 陽性者は 12 名で陽性率は 46.2%であった。HBV DNA は HBsAg 陽性者 12 名と HBsAg 陰性者 1 名の計 13 名が陽性であった。シーケンスが行えたこの 13 人の株はクラスターを形成していた。系統樹からは 4 家族のうち母子垂直感染が示唆されたのは 1 家族のみであった。家族内での HBsAg 持続陽性者集積は感染源を異とする可能性が示唆され、高浸淫地域では垂直感染だけでなく高頻度に水平感染によるキャリア化が起こっているものと推測された。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

- 1) 岩手県予防医学協会において、2008 年 4 月から 2013 年 3 月までの間に、各種健診で HBs 抗原検査を受診した出生年 1921 年～1990 年の受診者について、検査年別に HBs 抗原陽性率を算出したところ、検査年度が進むにつれて、HBs 抗原陽性率が低下する傾向が認められた (解析対象者 2008 年 49,621 人、2009 年 47,497 人、2010 年 29,890 人、2011 年 30,321 人、2012 年 35,527 人)。出生年 (10 歳毎) 別にみたところ 1941 年～1950 年出生群の低下が最も大きく、検査年度 2008 年度の 1.81%から検査年度 2012 年度の 0.96%まで 0.85%の低下が認められた。1921 年～1930 年出生群、1931 年～1940 年出生群、も同様の傾向で、高齢者群において低下傾向が明らかであった。一方、1971 年～1980 年出生群と 1981 年～1990 年出生群の若年齢層においては検査年度による HBs 抗原陽性率の明らかな低下は認められず、高齢者群と異なる様相となった。

今後、HBs 抗原陽性率の経年的な変化の要因として、水平感染によるキャリアの存在の影響が考えられるのか等、詳細な解析が必要であり、引き続き検討する。

- 2) 職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況及び肝炎ウイルス感染率を明らかにすることを目的として、9 事業所定期職員検診時にパイロット肝炎ウイルス検査を行った (解析対象者：同意を得た 1,637 人：男 1,391 人、女 246 人、平均年齢 49.3 ± 14.9 歳、19-81 歳)。①「検査受検率」14.1%と低率。②未受検者 1,250 人 (76.4%) の理由は、「肝炎検査を知らなかった」36.2%、「機会がなかった」39.6%、「必要がない」17.0%。③HBV キャリア率 1.10% (95% C.I. 0.59-1.60%)、HCV キャリア率 0.55% (95% C.I. 0.19-0.91%)。④検査で陽性と判定された 27 人のうち 15 人は、本調査により

初めて感染が判明した。⑤医療機関紹介状添付による受診勧奨を行い 59.3%が医療機関受診。

以上により、①職域での肝炎ウイルス検査普及は未だ十分に進んでいない。②HBV・HCV 感染率は高齢層に高く、治療介入や継続受診が必要な集団と考えられる。③検査の普及と同時に、結果の通知方法や治療導入につながる仕組みが急務。④職域での肝炎ウイルス感染の予防、疾患についての知識の啓発が必要であり、判明した陽性者には結果通知時に医療機関受診勧奨に加え、治療や医療助成制度などについての具体的な広報が重要。

3) 住民検診における C 型肝炎ウイルス検査の手順は 2013 年度から「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」にされ、一次スクリーニングの「HCV 抗体検査」試薬として、2 社 3 試薬が推奨された。「HCV 抗体検査」の一つ Lumipulse Presuto について、妥当性を検討した。HCV 検査を受診した 29,310 例の判定振り分けにより検証したところ、HCV 抗体陽性率は 0.51%、NAT 実施率は 0.33%であった。HCV 抗原検査の削除により、精度を維持しつつ、検査の簡便化とコスト軽減ができたものと考えられた。また、HCV 抗体高力価群において HCV-RNA 陰性例が 2 例認められたが、2 例ともに医療機関での健康管理下にあった。肝炎検診の判定としては要医療機関受診と判定することが妥当であり、検査手順が適切に振り分けられていると考えられる。

4) 住民検診における C 型肝炎ウイルス検査の手順は 2013 年度から「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」に改訂され、一次スクリーニングの「HCV 抗体検査」試薬としては、高力価・中力価・低力価に適切に群別ができる 2 社 3 試薬が推奨された。また、肝炎ウイルス検診事業の普及のために、臨床現場での市場シェアが高い「HCV 抗体検出」試薬を検査手順の一次スクリーニングとして用いる（「HCV 抗体検査」を併せることで用いる）ことができる新たな手順も示されている。

今年度は、「HCV 抗体検査」の試薬として「HISCL HCV Ab」（sysmex(株)製）が適切に高力価・中力価・低力価に群別可能であるか等、検査手順の一次スクリーニングとしての有用性について検討をおこなった。その結果、「HISCL HCV Ab」は、測定レンジが広く、他の推奨法との相関も良好であることが確認できた。しかし、本検討に用いた暫定的な高力価群の基準値（cut off value）については若干の調整が必要であることが示唆された。

II. 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後

1) B 型肝炎の長期予後を、一般住民と対比し検討した。長崎県上五島で 1978 年から HBsAg スクリーニングを開始した。2008 年までに 34,517 名が受診。HBsAg 陽性 1,474 例 (4.3%) のうち急性肝炎、HCV 抗体陽性、記録不詳を除いた 1045 例を対象とした。男 588 例 (56.3%)、年齢中央値 44 歳 (0.6-95 歳)。初診時診断、HBeAg 陽性無症候性キャリア (ASC) 109 例、HBeAg 陽性慢性肝炎 135 例、HBeAg 陰性慢性肝炎 72 例、HBeAg 陽性肝硬変 67 例、HBeAg 陰性肝硬変 61 例、HBeAg 陰性 ASC 601 例。またスクリーニング受診者のうち HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性で B 型肝炎群各々の性と生年月日が近似するものから順に 2 例抽出し、観察開始時の年齢を一致させた 2,090 例を一般住民群とした。B 型肝炎群の観察期間中央値 18 年 (最大 33 年)。エンドポイントを総死亡として Cox 比例ハザードモデルで対一般住民群ハザード比は不良順に、HBeAg 陽性肝硬変：0.138(95%CI 0.098-0.215)、HBeAg 陰性肝硬変：0.249(95%CI 0.152-0.408)、HBeAg 陽性慢性肝炎：0.378(95%CI 0.214-0.668)、HBeAg 陽性 ASC：0.372(95%CI 0.147-0.943)、HBeAg 陰性慢性肝炎：0.393(95%CI

0.213-0.726)、HBe 抗原陰性 ASC : 0.827(95%CI 0.669-1.021)であった。HBsAg 自然消失例 174 例の対一般住民群ハザード比は 0.953(0.582-1.562)であった。HBs 抗原消失後の長期経過を追跡、再活性化例を 1 例確認。HBs 抗原消失例 174 例中 1 例、0.6%であった。B 型肝炎は、HBs 抗原が消失するとその後の予後は一般住民と同等となる。HBV 再活性化は治療介入のない自然経過でも起こりうる。

2)HBV 持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究では、35 歳を区切りとした SERO CONVERSION の有無・時期別に見た病態推移を検討した。肝炎ウイルス持続感染者による肝病態の推移を明らかにする事は、治療介入効果を推定する上でも重要である。長崎県奈良尾病院における population based の治療介入の無い B 型肝炎ウイルスキャリアの長期臨床経過を元に、対象を次の 3 群に分けて肝病態推移確率を算出した。

①35 歳未満で HBe 抗体陽性となった 181 人 3,220unit では、15 歳無症候性 HBV キャリアからの病態推移では、55 歳時点で男性の 32.0%、女性の 25.2%が HBs 抗原が消失し、慢性肝炎は男性では 0.9%、女性では 0.01%と病態の変化はほとんど起こらなかった。

②35 歳以降に HBe 抗体陽性となった 30 人 615unit では、15 歳無症候性 HBV キャリアからの病態推移では、55 歳時点で男性の 24.8%、女性の 20.1%が HBs 抗原が消失した。肝硬変累積罹患率は男性では 35 歳から上昇し 55 歳時点で 14.1%、女性では 45 歳から上昇し 55 歳時点で 14.9%となった。

③観察期間中に HBe 抗体陰性のままであった 93 人 1,240unit では、15 歳無症候性 HBV キャリアからの病態推移では、肝癌累積罹患率は、男性では 45 歳から上昇しはじめ 55 歳時点では 38.9%となった。なお、93 例中、観察終了時の年齢 35 歳未満が 53 例含まれており、更に検討が必要である。

以上より、【35 歳未満で HBe 抗体陽性となった】群の累積肝癌罹患率は【35 歳以降に HBe 抗体陽性となった】群より低くなった。また、【35 歳以降に HBe 抗体陽性となった】群では 35 歳以前で病態が進行している事が推定された。

3) 肝炎ウイルス制御状態での肝癌発癌と再発予後について検討を行った。

まず、B 型肝炎に対するエンテカビル投与を行うと発癌率は約 40%に低下することに加え、エンテカビル投与中の発癌例は小型・単発症例が多く、根治的治療が選ばれる症例が多いことが明らかとなった。根治治療を行っても治療 1 年後の再発率は高いが、その後の再発例では肝機能悪化が起こりにくく、反復治療が行いやすかった。

C 型肝炎に対する抗ウイルス治療でウイルス排除 (SVR) が達成できた場合の肝癌発癌率の低下は 1/10 (慢性肝炎) から 1/3 (肝硬変) と幅が大きかった。SVR 後の発癌例は、高齢・線維化進行・男性例が多かったが、HBV・鉄・代謝要因の影響は少なかった。SVR となっても 15 年以上後に発癌することがあり、また SVR 後に発癌した症例の根治療法後 10 年以上後に再発することがあり、「緩徐な発癌過程」「高度線維化からの持続的発癌」「飲酒・代謝など他要因による発癌過程」など、複数の要因を考慮する必要がある。

4) 肝細胞癌の予後を左右する病理学的脈管侵襲の程度と腫瘍肉眼型に関連があることから、腫瘍肉眼型の程度と予後との関係、CT、MRI、造影超音波検査の治療前の腫瘍肉眼型予測能を評価した。その結果、腫瘍径 3 cm 以下の肝細胞癌において単純結節型では 78%が脈管浸潤を認めなかったのに対し、単純結節周囲増殖型では 76%、多結節癒合型においては 81%に脈管侵襲を認めた。また、多変量解析において、腫瘍肉眼型は腫瘍径 20 mm 以下、20-30 mm の肝細胞癌においていずれも病理学的脈管侵襲の独立した予測因子であった。さらに、MDCT、EOB-MRI、造影超音波検査の画像予測的中率は、各々 74%、81%、72%であった。以上より、EOB-MRI を中心とした治療前画像診断

で腫瘍肉眼型を予測し、適切な治療法を選択することが、根治術後の予後改善に重要と考えられた。

- 5) C型肝炎の抗ウイルス療法著効例と ALT 正常例の生命予後の比較の検討を行った。抗ウイルス療法著効 (sustained viral response[SVR]) 522 例 (SVR 群) と、ALT の積分平均値が 40IU/L 以下で推移、3 年以上経過観察、発癌例では経過観察開始後 1 年以降に発癌した 650 例 (PNALT 群) の背景因子を propensity score matching 法を用いてそろえ各群 257 例を選択し、発癌率、肝癌関連死亡率、肝疾患関連死亡率、全死亡率および死因について検討したところ、SVR 群と PNALT 群の発癌率は 5 年、10 年、15 年でそれぞれ、2.9%と 2.8%、7.3%と 8.5%、8.6%と 13.6%であり、両群間に差は認めなかった。肝癌関連死での SVR 群と PNALT 群の生存率は 5 年、10 年、15 年でそれぞれ、99.1%と 100.0%、97.6%と 97.7%、96.6%と 89.2%であり、両群間に差は認めなかった。肝疾患関連死での SVR 群と PNALT 群の生存率は 5 年、10 年、15 年でそれぞれ、98.7%と 99.6%、96.5%と 95.3%、95.5%と 97.0%であり、両群間に差は認めなかった。

しかし、全死亡での SVR 群と PNALT 群の生存率は 5 年、10 年、15 年でそれぞれ、98.0%と 98.2%、93.3%と 83.3%、90.2%と 72.6%であり、SVR 群の方が生存率は有意に高値であった ($P=0.0012$)。経過観察中に死亡した SVR 群 17 例、PNALT 群 48 例の死因を見ると、SVR 群：肝癌関連死 6 例、肝不全 2 例、多臓器癌 6 例、他疾患 3 例、PNALT 群：肝癌関連死 5 例、肝不全 13 例、多臓器癌 9 例、他疾患 21 例と、他疾患での死亡が著増していた。

- 6) 肝線維化進展を予測しうる糖代謝マーカーを同定する目的で、C 型慢性肝炎患者を対象に 75g 経口糖負荷試験(OGTT)を行い、種々の糖代謝マーカーと肝線維化進展との関係を検討した。その結果、C 型慢性肝炎症例、特に線維化進展例においては糖代謝異常の合併が高率であることから、空腹時血糖や HbA1c 測定だけでなく積極的な 75gOGTT の介入をすべきである。さらに糖尿病と診断されていない C 型慢性肝炎患者においても、空腹時血糖や HOMA-IR 等の他の耐糖能マーカーと比べ、75gOGTT における 0-2 時間の血糖曲線下面積(AUC Glucose 0-2h)値の上昇は肝線維化進展の危険因子であることが明らかとなった。したがって、75gOGTT による C 型慢性肝炎の耐糖能異常の評価は、肝線維化進展抑制を目的とした早期治療介入の指標になりうるのではないかと考えられた。

(2) キャリア対策と治療導入対策

- 1) 岩手県では、検診で発見された HCV キャリアの医療機関受診・治療導入・予後の検討を行った。対象は 1996 年度から 2012 年度の市町村が実施した HCV 検診で HCV キャリアと診断された 1933 人 (男:女=776 人:1157 人、平均年齢 67.5±12.0 歳)。医療機関受診が確認できた 1285 人のアンケート調査を 360 施設に対して行った。医療機関未受診者や医療機関受診中断者などは癌登録と住民票から死亡の有無や死亡時年齢を検討した。その結果、①IFN 治療は医療機関受診者の約 10%であったが、医療機関に受診したときの平均年齢は 65.0±10.1 歳と高齢であり、30 代~50 代の医療機関受診率が悪かった。②IFN 治療を受けずにいる HCV キャリアの年代分布では 70 代が最も多かった。③IFN 未治療理由は高齢、肝機能正常、合併症の順に多かった。④医療機関未受診者や受診中断例では医療機関受診継続例より生存者に対する死亡者の割合が高かった。⑤IFN 以外の抗ウイルス療法施行に向けて HCV キャリア側、医療機関側からの問題点の検討が必要と考えられた。

- 2) 岐阜県では、平成 20 年 4 月から平成 25 年 12 月までの岐阜県における B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況 (申請件数) の推移や、患者の背景因子、治療内容など

について調査を継続しているが、今年度は岐阜県下の人間ドック・検診施設に依頼して、肝炎ウイルス陽性者に対する検査後の追跡アンケート調査を計画した。現在のところ追跡アンケート調査を依頼した 15 施設のうち 10 施設で同意が得られている。今後は追跡調査結果をもとに、行政や医師会、各人間ドック・検診施設などと連携をとりながら、肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診や抗ウイルス治療を勧奨していく方策の確立をめざす。

- 3) 茨城県における肝炎ウイルス陽性者発掘と治療受診フォローアップシステムの構築を目的として肝炎ウイルス検査に関する住民アンケート調査を行った。その結果、①肝炎ウイルス検査受検の有無と自身の感染状態の把握に乖離がみられた。②肝炎ウイルス検査受検勧奨ポスターの貼付により、受検者数が約 2 倍/月までの上昇効果があった。③一方、ポスター貼付の長期的持続効果は薄かった。④さらに、茨城県保健所での無料・匿名による肝炎ウイルス検査が、十分に周知・活用されていない実態が明らかとなった。⑤地域中核病院を中心とした地域医療連携の強化による治療受診フォローアップシステムの活性化の手段として、IT インフラの有用性が確認された。
- 4) 石川県では平成 22 年度から肝炎診療連携事業を開始し、本連携に参加同意した肝炎ウイルス検診陽性者に関しては、肝炎患拠点病院が毎年のフォローアップを行っている。開始 3 年を経過して参加同意者は 1000 名を超えたものの未だに本連携への参加者同意者は約 40%にとどまり、約 50%に関しては同意・不同意の意思表示のない未同意者である。さらに肝炎診療連携に参加したにもかかわらず、参加者からの調査票の送付率は約 60%にとどまっている。そのため本年度は本連携参加同意を促すリーフレットを作成し未同意者に配布、また参加同意者には毎年の専門医療機関受診を促すリーフレットを作成、配布した。また県下における提携医療機関での無料肝炎ウイルス検査の拡充のため、リーフレットを作成し提携医療機関への掲示を依頼、また石川県医師会報へ検査拡充のための寄稿を行った。さらに、提携医療機関および保健所で発見された肝炎ウイルス検査陽性者に関しても、肝炎診療連携への組み込みを行うこととし、本連携参加同意者は、翌年より肝炎患拠点病院が毎年のフォローアップを、不同意・未同意者に関しては保健師がフォローアップを行うシステムを構築した。
- 5) 佐賀県において、感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究として、「受検」「受診」「受療」を促す外的因子の検討を行った結果、ウイルス性肝炎の疾病管理は、＜1＞肝炎ウイルス検査を受ける「受検」ステップ、＜2＞陽性指摘後の精密検査を受ける「受診」ステップ、そして＜3＞適切な抗ウイルス治療を受ける「受療」ステップの 3 ステップに区分される。その 3 ステップの次ステップに進む外的因子を質問表によって調査し、調査対象数は少ない（138 例と 115 例）ながら、肝炎ウイルス検査の受検に与える最も認知度が高く、影響力がある外的因子としては、保健師からの勧奨、陽性指摘後の精密検査の受診や適切な抗ウイルス治療の受療には、かかりつけ医の勧奨が強力な支持因子となることが明らかとなった。
- 6) 広島県における肝炎ウイルス検査・治療に関する啓発活動と効果の検証について、広島県では、肝炎検査後の陽性者のフォローアップシステムを 2013 年度から開始すると同時に肝炎ウイルス検査を受けた人に検査の記録カードを渡して、検査後の適切な管理受診行動に結びつくための試みをパイロットとして開始している。このような背景の元、本研究では、2008 年度に広島県で実施した肝炎ウイルス検査受検率に関する大規模聞き取り調査と同様の条件のもと、2013 年度に再度大規模聞き取り調査を実施し比較検討を行った。

調査の実施に先立ち、広島県では、3月及び8月に受診促進を目的としたさまざまな介入（ポスター配布、情報番組での特集、新聞広告、チラシ配布、講演会、TVのCM等）を行った。その結果、

2008年度調査の解析対象者は4,862人であり、検査受検率は27.0% (95%CI: 26-28%)であったが、2013年度調査では対象者数3,938人中、検査受検率35.5%(95%CI: 34-37%)と、受検率の増加が認められた。

肝炎ウイルス検査を受けていない群は、「肝炎ウイルス検査」の「無料」との認識が低く（8%）、「公費による治療費補助制度」の認識についても比低い傾向があった（13%、検査受診群（33%））。聞き取り調査の結果から、肝炎ウイルス検査を受診したきっかけは、医師からのすすめ、家族からのすすめ、疫学的視点を要素に入れたTVメディアからの勧め・ポスターやチラシの順であった。

一方、職域における調査結果からも、広島県では2008年2009年と比較して、2013年度調査での受検率は、対象者数が少ないながらも27%と増加していることが明らかとなった。特定感染症等検査事業による検査数（無料検査）は、2013年度当初から、前年比で150-212%まで伸びたことも明らかとなった。広島県においては、広報活動や医師会・行政を通じた検査の普及が効果的に行われ、受検率が5年前と比較して増加していることが明らかとなった。今後は、検査後に陽性と判定されたキャリアに対する適切な医療機関受診の推進が課題となる。

Ⅲ. 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

1) 「平成23年度 肝炎検査受検状況把握事業」により実施された調査のうち、「肝炎検査受検状況実態調査（国民調査）」（以下、国民調査）について、二次解析を行い、肝炎ウイルス検査の認知状況、肝炎ウイルス検査受検率、肝炎ウイルス検査受検や受検促進のための因子の検討を都道府県・年齢等別に行った（解析対象23,720人）。

その結果、①肝炎ウイルスを知っているのは、HBV、HCVいずれも80%を超えた。男性の20歳代では、他の年代と比べ知っているものが少ない傾向があったが、性別・年齢別に相違は認められなかった。②肝炎ウイルス検査認識受検（肝炎ウイルス検査を受検しており、かつ自分が検査を受けたことを認識している受検者）率はHBV17.6%、HCV17.6%であり、非認識受検（献血・出産・手術などの機会に肝炎ウイルス検査を受検しているにもかかわらず自分が検査を受けたことを認識していない受検者）を含めると、HBV57.4%、HCV48.0%であった。③男性ではHBV50歳代（認識18.3%計63%）、HCV40歳代（認識16.4%計51%）の受検率が高く、女性ではHBV40歳代（認識24.9%計81%）、HCV30歳代（認識18.6%、計74%）高い傾向があった。

④都道府県別には、近畿西日本地域でやや高い傾向が認められた。認識受検率の高い県は、HBV 鳥取、鹿児島、佐賀であり、HCV 佐賀、茨城、鹿児島、徳島であった。Totalの受検率では、HBV 大分、山口、石川、HCV 佐賀、鹿児島、福岡、広島、石川であった。⑤医療保険別には、共済組合保険に属している集団の受検率がHBV、HCV共に高く国民健康保険が低い結果となった。共済組合集団ではHBV 認識25.5%計70%、HCV 認識22.1%計58%、と、4-5人に一人は認識して肝炎ウイルス検査を受けていることが明らかとなった。

⑥受検促進の要因を検討する目的で相互要因を調整した解析を行った結果、「認識受検」に関連する因子は、女性、共済組合、医療従事者、40-60歳代であった。⑦保健所等での無料検査実施や公費医療費助成制度の認知、HBV/HCV 肝炎の症状や治療の知識を広めることが受検率を促進する因子と考えられた。⑧性・年齢・職業・医療保険で調整した都道府県別、B型肝炎ウイルス検査・C型肝炎ウイルス検査の標準化調整受検率を算出した結果、B型肝炎ウイルス検査については鳥取県、大分県、茨城県などの標準化調整受検率が高かった。C型肝炎ウイルス検査については佐賀県、鹿児島県、茨城県、などの標準化調整受検率が高かった。⑨B型肝炎やC型肝炎の具体的な症状やそ

の治療法、無料検査の場所や医療費助成の詳細情報が、検査の受検促進要素となることが明らかとなった。

- 2) 肝炎ウイルス検査後の意識動向を把握し、肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診率、抗ウイルス療法受療率の推定を行うことにより、未受診者への受診勧奨、抗ウイルス療法未受療者への受療勧奨などを検討することを目的として、自治体の協力を得て肝炎ウイルス検査の公費負担による受診者を対象とした意識調査を行った（解析対象 2177 人）。

その結果、肝炎ウイルス検査後に陽性と判定され通知を受けていたにもかかわらず、肝炎ウイルス検査の受検の認識度は 85.7%に留まり、そのうち検査結果の正しい認識者（陽性判定）は 88.0%であることが明らかとなった。従って検査陽性と判定され通知を受けたもののうち、検査結果を陽性と正しく認識していたのは全体の 75.4%に留まることになった。

さらに、受検を認識しかつ陽性と正しく認識したものは、医療機関受診率は 87.8%と高い値を示したが、誤認識を含めた全体での医療機関受診率は 66.2%と低い値となった。これを肝炎ウイルスキャリア別に解析すると、最終的に陽性と通知を受けた人の医療機関受診率は HBV キャリア 61.6%、HCV キャリア 68.9%と推定され、また、継続的に受診している者は HBV キャリアで 27.5%、HCV キャリアで 48.1%と推定された。

肝がんの約 8 割が肝炎ウイルスキャリアに起因することを考えると、肝がん予防の為には肝炎ウイルス検査陽性者を適切な医療に繋げることが重要である。そのためには、①検査結果を正しく認識するため、結果通知の方法を工夫すること。②陽性者は必ず受診し、かつ、継続受診を勧めるため、患者を適切な医療に繋げることができる、病診連携の更なる充実及び肝炎患者のフォローアップシステムの構築が必要であること。③フォローアップシステムをより有効なものとし、円滑に実施するため肝炎に関する正しい知識を習得した肝炎コーディネーターを育成し活用することが重要である。肝炎は治る病気になりつつある現在、肝炎患者を早期に発見し、最新の治療に繋げることは、患者の QALY（質調整生存年：生存期間（寿命）のみでなく、生活の質で重み付けした指標）の向上にも寄与するとともに、医療費の削減にもつながると考えられた。

- 3) 広島県における肝炎ウイルス検査等の受検状況及び普及状況を把握する目的で、医療機関・薬局等におけるアンケート調査と、広島県において県が主催/協賛している 2 つの大きなイベント（80 万人規模、2 千人規模）での聞き取り調査を行った（解析対象 2,026 人、3,938 人）。また、調査に先立って行われた広報の効果についても検討した。その結果、①広島県の「自己申告受検率」は平成 23 年度全国調査と比較して高い値を示しており、広島県における肝炎ウイルス検査の啓発勧奨には、一定の効果が見られている。②受検・受診のきっかけは、いずれも「医師からの勧め」が最も多く、かかりつけ医・担当医からより積極的に受検勧奨を行うことが効果的であると思われた。医師が簡単に用いることができる（肝炎ウイルス検査パンフレット等）ツールの開発が求められる。③今回の TVCM は認知度が高く、内容を工夫すれば、他メディアやポスター等の啓発勧奨と比較しても受検行動に確実につながる率が高いことが明らかとなった。④「肝炎ウイルス検査無料」「肝炎治療費の公的助成制度」については、いずれも未だ認知度は低いことから、より多くの県民への広報が必要であることが明らかとなった。

研究組織

研究代表者			
田中 純子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	教授	
研究分担者			
三浦 宜彦	：埼玉県立大学		
池田 健次	：虎の門病院 肝臓センター 肝臓内科		
山崎 一美	：長崎医療センター 臨床研究センター		
相崎 英樹	：国立感染症研究所 ウイルス第二部		
内田 茂治	：日赤 中央血液研究所 感染症解析部		
阿部 弘一	：岩手医科大学 内科学/非常勤		
島上 哲朗	：金沢大学附属病院 消化器内科		
江口 有一郎	：佐賀大学 肝疾患医療支援学		
班長研究協力者			
日野啓輔	：川崎医科大学医学部 内科学		
鳥村拓司	：久留米大学 先端癌治療研究センター		
松崎靖司	：東京医科大学 茨城医療センター		
熊田 卓	：大垣市民病院 消化器科		
杉原潤一	：岐阜県総合医療センター 消化器内科		
高橋和明	：東芝病院 研究部		
小山 富子	：岩手県予防医学協会		
佐々木純子	：岩手予防医学協会 検査部		
片山恵子	：広島大学疫学・疾病制御学		
班長研究協力者			
山本昌広	：広島県赤十字血液センター		
谷 慶彦	：日本赤十字社 近畿ブロック血液センター		
松倉晴道	：日本赤十字社 近畿ブロック血液センター		
山根公則	：NTT 西日本中国保健管理センタ		
藤井紀子	：広島県地域保健医療推進機構		
土肥博雄	：日本赤十字社 中国四国ブロック血液センター		
吉原正治	：広島大学保健管理センタ		
星野博美	：デルタクリニック		
米田政志	：愛知医科大学内科学講座（消化器内科）		
島川祐輔	：ガンビア Medical Research Council 研究所		

肝炎等克服緊急対策研究事業
急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究 班

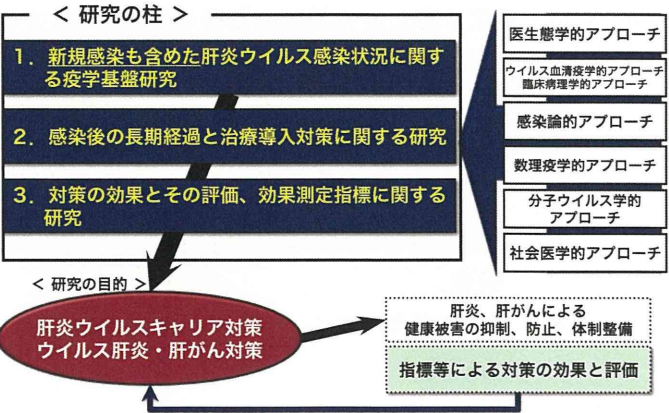
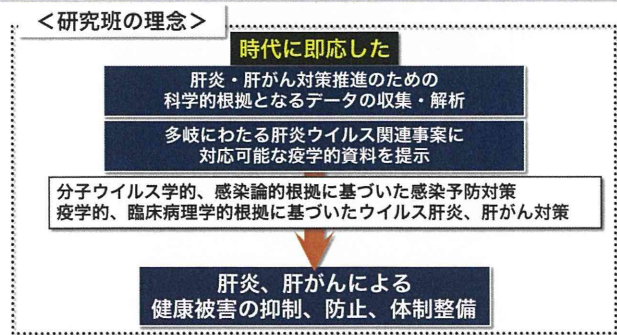


図.研究班の概要 2013 年度

A. 研究目的

我が国では 2000 年以後、肝炎ウイルス検診、献血、人間ドックや種々の医療機関受診時等における肝炎ウイルス検査等の機会が拡大している。しかし、これらを契機に感染が明らかになったキャリアの医療機関受診率は低く、医療機関未受診者および治療導入に至らないキャリアに対する対策が急がれる。と同時に、国民にとっても、近年の医療成績の向上や医療費助成制度などから考えると、肝発がん予防・重度肝障害予防のために、肝臓専門医による積極的かつ適切な治療を受けることが望ましく、検査受診後の治療までの円滑な体制整備が急務である。

本研究班では 3 年間の研究期間内に、この緊急事案に関連し、かつ上記に掲げた 3 つの柱を中心とした調査および研究を行い、2010 年代における我が国の肝炎状況に関する疫学的基盤成績、感染後の追跡調査を通じた長期経過と予後に関する疫学的成果を示すとともに、治療導入対策に関する具体策を提示することを目指す。

これらは、肝炎・肝がん対策推進のための科学的根拠となるデータであり、時代に即応した種々の肝炎ウイルス関連事案の評価、再構築に対応可能な疫学的基礎資料となると考える。

肝炎、肝がんによる健康被害の抑制、防止を最終的な目標とした肝炎ウイルスキャリア対策、ウイルス肝炎・肝がん対策、及び肝炎ウイルス感染予防対策を策定するための基礎的資料を収集、提示することを目的とする。

そのために、下記の 3 つの柱を立てた。

- I. 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、
- II. 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究、
- III. 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

B. 研究方法

所期の目的を達成するために、研究班の概要（図）に示した各方面からのアプローチを行った。すわなち、

研究班は研究代表者と研究分担者の計 10 名と、10 名の研究協力者の参加により組織し、それぞれの分担に従って調査、研究を実施した。

A 研究目的に示した 3 つの課題別の研究項目ごとに「研究方法」を記載する。

I. 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

1) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み

肝がん死亡の経年的推移とその交絡因子に関する空間データ分析 GIS の試みを肝がん死亡の多い福岡県および死亡の少ない岩手県の市町村別データに適用し検討した。肝がんの 1971 年から 2005 年を 5 年ごとに区分して求めた市町村別標準化死亡比 (SMR) のうち、2001-05 年の福岡県および岩手県のデータを用いた。説明変数として用いた社会経済指標は、表 1 に示した指標である。これらを用いて ArcGIS (ESRI 社) による分析を試みた。

なお、相関係数など演算は IBM SPSS Statistics ver.19 および SAS ver.9.4 を用いて行った。

(倫理面への配慮)

データは統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

2) 数理疫学モデルを用いた肝癌および肝硬変の死亡推移の要因分析

①年齢・時代・コホート (Age-Period-Cohort; APC) モデルによる肝癌+肝硬変による死亡率の要因分析

5 年刻み 15 時点 (1940, 1945, ..., 2010 年) における性・13 年齢階級 (20~24, 25~29, 30~34, ..., 80~84 歳) 別にみた肝癌+肝硬変による死亡者数を対象死因とし (人口動態統計)、解析には以下のモデルを用いて、死亡率に対する年齢要因 (加齢によるリスク)、時代要因 (その時代の構成員全員が受けたリスク)、出生コホート要因 (同一年に出生した集団全員が共通して受けたリスク) のそれぞれの効果を推定した:

$$\log(\text{Mortality}_{ij}) = \mu + \text{Age}_i + \text{Period}_j + \text{Cohort}_k$$

(μ , Age_i , Period_j , Cohort_k , Mortality_{ij} : 切片、第 i 年齢階級の年齢要因 ($i=1, \dots, 13$)、第 j 時代階級の時代要因 ($j=1, \dots, 15$)、第 k 出生年階級の出生コホート要因 ($k=1, \dots, 27$)、第 i 年齢階級・第 j 時代階級における死亡率を表す)。また、妥当性を検討するために、推定された各要因の効果を元に APC モデルに基づいて死亡率を再現し、実死亡率と比較した (決定係数 R^2_{cor} ; Cameron A.C. 1996)。

(倫理面への配慮)

データは統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

②年齢・時代・コホート (APC) モデルによる肝癌+肝硬変による死亡者数の将来推計 (20-84 歳)

解析対象を 5 年刻み 11 時点 (1940, 1945, ..., 1990 年) とした性・13 年齢階級別肝癌+肝硬変死亡率を用いて、年齢・時代・出生コホート要因の効果を推定した。さらに、推定した 3 要因の効果から 2010 年における性・年齢階級別肝癌+肝硬変死亡率を算出し、実死亡率と比較を行った。時代要因、コホート要因の効果が推定できない部分については直近の効果を用了、すなわち 1990 年以降の時代効果は一定、

1970 年出生以降の出生コホート効果は一定と仮定した。

(倫理面への配慮)

データは統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

3) HIV 同性愛者における急性 C 型ウイルス性肝炎の集積

2012 年 9 月から 12 月にかけて、近医 (診療所) に通院する HIV 陽性者において、5 人の急性 HCV 感染例が見出された。それぞれの患者の臨床背景を解析すると共に、血清からウイルス遺伝子をクローニング、その配列を比較する。感染の拡大の阻止に向けて自治体に提言を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は感染研の倫理委員会の認可のもと行われている。検体及びその情報については全て診療所で匿名化し、研究班では個人情報を持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

4) 核酸増幅検査導入後の輸血後肝炎

2005 年から 2013 年までの輸血用血液製剤の遡及調査ならびに医療機関からの感染症報告症例の解析を行い、陽転例については献血時の保管検体を用いて精査を行った。

輸血 HBV 感染例は原因となった血液の性状解析を併せて行った。また感染原因となった血液の採血年と、各年の濃厚血小板製剤 (PC)、赤血球製剤 (RBC) および新鮮凍結血漿製剤 (FFP) の医療機関への供給本数を調べ、各血液製剤による輸血感染リスクを算出した。

(倫理面への配慮)

データは個人情報を含まない統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

5) HBV 感染浸淫地域におけるウイルス遺伝学的解析からみた感染状況

HBV と HCV の急性および持続感染状態を調査するためにベトナム社会主義共和国の保健省

とビントン州保健局と共同で、成人住民を対象に肝炎調査を行っている。第一回調査は、非都市部沿岸地方の成人全住民を対象とした無作為抽出調査(509名)であり、HBsAg陽性率15.3%と高値を示す集団である事が明らかとなった。

第1回調査を行った同地区の成人住民で、同意の得られたHBsAg持続陽性者4人の4家系成人26人について、血清疫学的調査を行った。

HBVウイルスマーカーの測定(HBs抗原:CLEIA法[®]、HBs抗体:CLEIA法[®]、HBc抗体:CLEIA法[®])および、HBV realtime PCRによるウイルス量測定、HBVのpreS、S領域のPCR産物によるダイレクトシーケンスを実施しNJ methodによる系統樹解析を行った。

(倫理面への配慮)

当調査は広島大学疫学倫理審査委員会の承認およびベトナム社会主義共和国保健省の倫理委員会の承認を得ている。また、研究目的での血清持ち出し許可をベトナム社会主義共和国から得ている。また、調査への参加は、一人ずつベトナム語の文書による説明を行い、文書による同意を取得した。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

1) 岩手県におけるB型肝炎ウイルスの感染状況について一検査年別・出生年別に見た解析

岩手県予防医学協会において2008年4月から2013年3月までに住民健診または一日人間ドックまたは職域健診においてHBs抗原検査を受診したものを対象とした。出生年別(10歳毎)の受診者数(男女計)が500人以上であった出生年1921年~1990年の受診者について、検査年別、出生年別にHBs抗原陽性率を算出した。

HBs抗原検査はマイセルII HBsAg(R-PHA法 特殊免疫研究所社製)によった。

(倫理面への配慮)

集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコン

ピュータは、パスワードにより管理され、個人情報管理者および研究者以外は閲覧できない。

2) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況および検査普及状況

広島県において、平成23年度から平成25年度に協力を得られた9事業所(サービス業・製造業)で職場検診の対象となる従業員1,768人中、同意の得られた1,637人(男性1,391人、女性246人)を解析対象とした。平均年齢は49.3±14.9歳(2013年時点)であった。

同意を得られた対象者に、職場の定期職員検診時に採血を行い、肝炎ウイルス検査を行った。また、現在に至るまでの肝炎ウイルス検査受検状況、肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診の有無、抗ウイルス療法受療状況などの無記名式アンケート調査を行った。なお、肝炎ウイルス検査結果は他の職場検診結果と共に個人宛に通知した。

(倫理面への配慮)

当調査は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った。調査への参加は、一人ずつ文書による説明を行い、文書による同意を取得した。集計用データは、個人を特定できる氏名等の属性情報を削除した連結可能匿名化データである。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外は閲覧できない。個人情報管理者は検診実施主体である。

3) 新たなC型肝炎ウイルス検査手順の妥当性の検討について

2013年4月~2013年10月に住民健診または人間ドックまたは職域健診においてHCV検査を受診した29,310人について、新たなC型肝炎ウイルス検査手順による判定振り分けを行った。一次スクリーニングHCV抗体検査はLumipulse Prestoである。

(倫理面への配慮)

集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題は無いと判断した。

4) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順における「HISCL HCV Ab」の有用性について

新たに検討した「HCV 抗体検査」試薬は、HISCL HCV Ab (シスメックス(株)製) 測定機器：HISCL (以下 sysmex) であり、検討の対象とした検体は下記の①②および③である。

①2008 年 4 月～2010 年 3 月に住民健診または一日人間ドック/職域健診において HCV 検査を受診した 97,294 人中、一次スクリーニングにおいて当時の推奨試薬の一つである AXSYM による HCV 抗体検査で陽性であった 1,358 例。

②2012 年 4 月～2012 年 7 月に住民健診または一日人間ドック/職域健診において HCV 検査を受診した 15,000 人中、血清量が十分に有り、HCV 抗体 4 試薬のいずれかで陽性であった 424 例と、HCV 抗体 4 試薬のすべてで陰性を示した 1,029 例の合計 1,453 例。

③2012 年 4 月～2012 年 7 月に HCV 検査を受けた 1,453 例中、4 月 2 日～4 月 21 日受診者全員である 1,037 例を対象とした、sysmex を一次スクリーニングとした HCV 検診シュミレーション。

また、HCV 抗体試薬の陽性基準は、下記の通りである。

①AXSYM HCV・ダイナパック-II (以下 AXSYM) は、測定値 1 S/CO 以上を陽性とし、1～15 S/CO 未満を「低力価群」、15～100 S/CO 未満を「中力価群」、100 S/CO 以上を「高力価群」とした。②ルミパルス II オーソ HCV (以下 Lumipulse Forte) は、測定値 1 COI 以上を陽性とし、1～5 COI 未満を「低力価群」、5～50 COI 未満を「中力価群」、50 COI 以上を「高力価群」とした。③ルミパルスプレスト オーソ HCV (以下 Lumipulse Presto) は、測定値 1 COI 以上を陽性とし、1～5 COI 未満を「低力価群」、5～50 COI 未満を「中力価群」、50 COI 以上を「高力価群」とした。④BLEIA-1200 用 HCV 抗体試薬 (以下 BLEIA) は、測定値 1.0 COI 以上を陽

性とし、1～40 COI 未満を「低力価群」、40～400 COI 未満を「中力価群」、400 COI 以上を「高力価群」とした。⑤sysmex は、今回の検討では、測定値 1 COI 以上を陽性とし、1～5 COI 未満を「低力価群」、5～50 COI 未満を「中力価群」、50 COI 以上を「高力価群」とした。

(倫理面への配慮)

集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題はないと判断した。

II. 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後

1) B 型肝炎の長期予後に関する検討・HBs 抗原消失後の予後

日本西端の長崎県・五島列島の北部の離島住民 (現在人口 2.4 万人) を対象とし、1978 年から HBs 抗原のスクリーニングを開始した。スクリーニングの対象者は、地域基本健診および職域健診受診時、また地域の基幹医療機関である上五島病院初診時に行った。費用は上五島病院が負担し、受診者は無料とした。2008 年までに 34,517 名が受診し、現人口を超えるスクリーニングとなった。HBs 抗原陽性例は 1,474 例、4.3 % の高い陽性率であった。

このうち急性肝炎 24 人、HCV 抗体陽性 35 人、受診 1 回のみまたは記録不詳 343 人を除いた HBV 持続感染例 1,045 名「B 型肝炎群」を対象とした。

一方、スクリーニング受診者において HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性を確認した 15,534 名のうち、「B 型肝炎群」の性と生年月日が近似す

るものから順に2例抽出し(1:2 マッチング)、観察開始時の年齢を一致させた2,090例を「一般住民群」とした。最終観察日は2011年8月31日とした。エンドポイントを総死亡としてCox 比例ハザードモデルを行った。

(倫理面への配慮)

個人を特定できない匿名化を行い、解析を行った。

2) HBV 持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究：35歳を区切りとした sero conversion の有無・時期別に見た病態推移

肝病態の年病態変化は Markov 過程に従うと仮定した。

Markov モデルの肝病態への適用として5つの病態(無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、キャリアからの離脱)を設定し、肝癌・キャリアからの離脱を最終病態とした。病態の1年ごとの情報を性別、10歳年齢階級別に集計して、各病態間の年推移確率を算出した。

対象は、1977-2011年に奈良尾病院において、肝炎ウイルス検査を行った住民のうち、経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア1,067例(HBs 抗原陽性、HCV 抗体陰性、急性肝炎除く)とした。このうち観察期間1年未満105人、初診時の診断名が肝癌であった24人、35歳以降にエントリーをした634人を除外して、最終的に304人を解析対象とした。

解析対象304人(男性：165人、女性：139人)を【35歳未満でHBe抗体陽性となった181人】、【35歳以降にHBe抗体陽性となった30人】、【観察期間中にHBe抗体陰性のままであった93人】の3群に分けて解析を行った。

(倫理面への配慮)

集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して連結可能匿名化により用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、個人情報管理者および研究者以外は閲覧できない。広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を受けている。

3) 肝炎ウイルス制御状態での肝癌発癌と再発予後

B型肝炎では、長期核酸アナログ製剤使用例のうち、薬剤耐性変異の少ないエンテカビル投与症例について、発癌実態・発癌サーベイランス・肝癌治療予後を検討した。エンテカビル投与症例は当院で抗ウイルス治療を行われずに長期経過観察されたB型慢性肝疾患と比較した。

C型肝炎では、インターフェロンおよびインターフェロン+リバビリン併用療法を行ってウイルス排除(sustained virological response; SVR)が得られた症例について、やはり当院で長期経過観察されたC型慢性肝疾患と比較し、非SVR症例・非インターフェロン治療症例についても、ウイルス学的・臨床病理学的に検討した。

①B型肝炎：エンテカビル投与症例のうち1年以上経過している472例と、抗ウイルス薬を使用したことのない対照群のうち1年以上経過観察されている1143例を比較した。合計1615例のB型慢性肝疾患症例について、エンテカビルの「投与されやすさ」についてPropensity Scoreを作成し、背景要因をスコアで一致させた各316例についてコホートからの発癌率を比較した。

発癌した症例については、エンテカビル投与下で発癌した22例と、1995年以後の無治療(抗ウイルス治療を行っていない)100例での比較を行い、肝癌病態・治療介入・再発率・生存率について検討した。

②C型肝炎：対象は1980年～2004年までの間に、当院で腹腔鏡・肝生検を施行し、慢性肝炎と診断した2166例と肝硬変と診断された885例とし、これらをretrospectiveに検討した。インターフェロン治療でSVRとなり長期経過観察した1565例について、その後の発癌リスク、ウイルス病態、病理学的観点から検討した。Occult B型感染、鉄過剰・代謝要因なども検討