

の TaqScreen システムにより行った。

C. 研究結果

図1はスクリーニング NAT で検出された HCV-RNA 数を、男女別・年別に表したものである。計 127 例が検出されている。1999 年は 7 月からスタートしているが、全国の検体を検査するようになったのは 10 月か

らである。2000 年、2001 年は年間 20 例程度の感染初期例が検出されたが、それ以降検出数は直線的に減少し、2012 年は 1 例のみであった。男女別では男性 82 例 (64.6%)、女性 45 例 (35.4%) と男性の方が多いいが、2008 年の全献血者の男女別構成比は、男性が 67.0% を占めているため、男女間に差はないと考えられた。

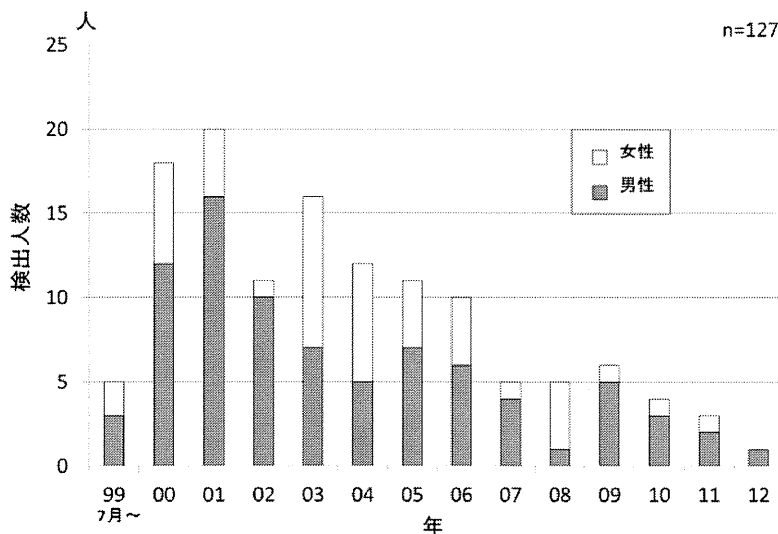


図1 NATで検出されたHCV-RNA件数の推移

2009 年から 2012 年までの年ごとの HCV 抗体陽性数と、そのうちの RNA 陽性数を表 1 に示す。HCV 抗体陽性数は 2009 年から 2011 年までは毎年 800 件程度ずつ減少したが、2012 年は 2011 年とほぼ同数である。HCV-RNA の陽性率は 30% 前後を推移していた。

HCV 抗体陽転事例発生数と HCV-RNA 陽性数 (表 2) は、前回献血 HCV 抗体陰性・

今回献血 HCV 抗体陽性の数と、HCV-RNA 陽性数を表している。抗体陽転数は 2010 年に大きく減少しているが、2011 年は横ばいで 2012 年は増加している。一方、RNA の陽性数には大きな変化がなく、抗体陽転数に対する RNA 陽性率は 8~16% と非常に低い。前回献血時の HCV-RNA 陽性はなかった。

表1 通知のためのHCV-RNA検査数と陽性数

年	検査数	陽性数(%)
2009	3,682	1,028 (28.0)
2010	2,827	865 (30.6)
2011	2,026	651 (32.1)
2012	2,142	607 (28.3)

表2 HCV抗体陽転事例発生数とHCV-RNA陽性数

年	抗体陽転数	今回 RNA陽性数	前回 RNA陽性数
2009	757	63 (8.3)	0
2010	423	68 (16.1)	0
2011	415	52 (12.5)	0
2012	570	57 (10.0)	0

D. 考察

かつては輸血による HCV 感染が多かったが、1989年のHCV抗体検査導入や、1999年のスクリーニング核酸増幅検査（NAT）の導入により、2000年から2013年までの14年間で6例の輸血HCV感染が確認されているのみである。医療行為による感染もディスポーザブルの注射筒・針の普及により大きく減少したと考えられている。

スクリーニング NAT で検出された HCV-RNA 数は、2001年からほぼ直線的に減少していた（図1）。この図は献血者での新規 HCV 感染者数の減少を意味していると考えられ、国立感染症研究所への C 型急性肝炎の報告数も、1999年から2009年までに大きく減少している（C 型肝炎の男女別・年別報告数：国立感染症研究所感染症情報センターHP）。この期間にリスクがあると考えられる献血者への制限としては、2004年10月の本人確認開始、2006年4月の本人確認の強化があげられるが、この時期に HIV 抗体陽性献血者数の推移には変化がなく、どれくらいの影響があったのかは不明である。

一方、2009年から2012年までの HCV 抗体陽性数や HCV 抗体陽転事例発生数からは、HCV の新規感染が減少しているという傾向は認められなかった。HCV 抗体陽性数は2年間800件程度減少しているが、HCV 抗体陽性献血者には陽性通知で献血自粛のお知らせをしており、この程度の減少は当然と考えられる。ただし2012年の件数微増の理由は不明である。HCV 抗体陽転事例発生数の年次推移はまちまちであるが、HCV-RNA の陽性数には大きな変化がない。

HCV 抗体陽性のうち HCV-RNA が検出されるのは全体で約30%、陽転事例だけに限れば8~16%と非常に低かった。陽転事

例ではカットオフぎりぎりでの陽転化が多いと考えられ、使用している試薬の特異性にも問題があると思われた。

スクリーニング NAT や国立感染症研究所感染症情報センターへの届け出数からは、国内における HCV の新規感染は減少していると考えられた。しかしながら、HCV 抗体試薬変更後の2009年から2012年の4年間の、HCV 抗体陽性数・HCV 抗体陽転事例発生数からは減少傾向は確認されなかった。もう少し長い期間の経過を確認する必要があると思われた。

E. 結論

1999年に導入したスクリーニング NAT での HCV-RNA 検出数、あわせて国立感染症研究所感染症情報センターへの届け出数から、1999年から2012年における献血者の HCV 新規感染は減少していると推定された。しかし、HCV 抗体陽性者などの他のデータも、長い期間の経過を確認する必要があると思われた。

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

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*, 2013; 53: 1393-1404.

Uchida S, Tadokoro K, Takahashi M, Yahagi H, Satake M, Juji T. Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood. *Transfusion Medicine*, 2013; 23: 416-422.

Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki K, Tadokoro K. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors. *Transfusion*, 2013; 53: 2190-2197.

本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱岡洋一、百瀬俊也、内田茂治: Occult HBV carrier からの輸血による急性 B 型肝炎が強く疑われた 1 例. 血液事業, 36: 721-725, 2013.

Kimura Y, Gotoh A, Katagiri S, Hoshi Y, Uchida S, Yamasaki A, Takahashi Y, Fukutake K, Kiguchi T, Ohyashiki K. Transfusion-transmitted hepatitis E in a patient with myelodysplastic syndromes. Blood Transfusion, 2014; 12: 103-106.

2. 学会発表

佐山勇輔、山岸尚仁、星友二、長谷川隆、若林菜穂子、五十嵐正志、松本千恵子、内田茂治、佐竹正博、田所憲治: HIV 抗体陽性献血者から確認された B 型、C 型肝炎ウイルスとの重複感染について. 第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2013 年 5 月 横浜)

本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱岡洋一、百瀬俊也、内田茂治: Occult HBV carrier からの輸血による急性 B 型肝炎の 1 例. 第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2013 年 5 月 横浜)

本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱岡洋一、五十嵐滋、内田茂治: HBc 抗体陽転化の遡及調査で、輸血から 1 年 10 ヶ月後に判明した HBV 感染の一例. 第 37 回日本血液事業学会総会 (2013 年 10 月 札幌)

若林菜穂子、長谷川隆、山岸尚仁、星友二、内田茂治、佐竹正博、田所憲治: HBV-NAT 陽性血液の解析結果における HBc 抗体基準変更による変化. 第 37 回日本血液事業学会総会 (2013 年 10 月 札幌)

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

肝細胞癌罹患数の将来推計 肝細胞癌有病数の推計

研究分担者 片野田耕太¹、田中佐智子²、松田智大¹、内田茂治³

1. 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がん統計研究部 室長
2. 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 特定助教
3. 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

肝細胞癌罹患数の将来推計を目的として、年齢、暦年、それらの交互作用、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を、最新の肝癌罹患数全国推計値データに適用した。推計された罹患数に地域がん登録に基づく肝臓癌生存率を組み合わせ、肝細胞癌有病数を推計した。肝細胞癌の数およびB型、C型肝炎ウイルス別の数は、肝癌の推計値に全国原発性肝癌追跡調査報告に基づくそれぞれの割合を乗じることで求めた。肝細胞癌罹患数は2010年代の後半まで増加し続け、その後減少し2029年には2005年前後のレベルまで減少した。肝細胞癌有病数は、2014年現在がほぼピークで、以後減少し2029年には2007年前後のレベルまで減少した。B型、C型肝炎ウイルス別に見ると、罹患数、有病数ともにC型は肝癌全体と同様の変化を示し、B型では将来の減少がC型より緩やかであった。

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、2012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。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。肝細胞癌の主要な原因であるB型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(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、昨年度までに本研究ではウイルスの感染割合をモデルに組み込んだ罹患数の予測モデルを構築した。疾病負荷を表す指標として、罹患数だけでなく有病数がよく用いられる。有病数は、対象と

なる時点において何人の患者がいるかを表す指標であり、医療資源の配分を考慮する場合より直接的な需要を示す。本研究は、肝炎ウイルス感染割合を用いて、肝細胞癌の罹患数および有病数の推計を行うことを目的とする。

B. 研究方法

昨年度までに本研究で開発した、年齢、暦年、それらの交互作用、および出生年別HCV陽性割合を説明変数としたモデルで、2000～2029年の40歳以上肝癌罹患数を推計した。適用したデータは、1975～2008年地域がん登録全国推計値の性別・年齢階

級別肝臓癌罹患数である (<http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>)。肝臓癌有病数（5年有病数）は、推計された肝臓癌罹患数を、地域がん登録に基づく2003～2005年性別・年齢階級別肝臓癌生存率と組み合わせて求めた（手法は「がん・統計白書2012-データに基づくがん対策のために」篠原出版新社と同じ）。肝臓全体の推計値から肝臓癌およびHBV・HCV由来の内訳を求めるために、肝臓に占める肝臓癌の割合を、全国原発性肝臓癌追跡調査報告（日本肝臓癌研究会）の公表値から取得した。HCV由来の割合は1990年代以降減少傾向にあるため、最新値（70%）の固定シナリオと、対数線形モデルを割合データに適用した減少トレンド反映シナリオの2通りで推計を行った。

図1. 肝臓癌罹患数将来推計（40歳以上）

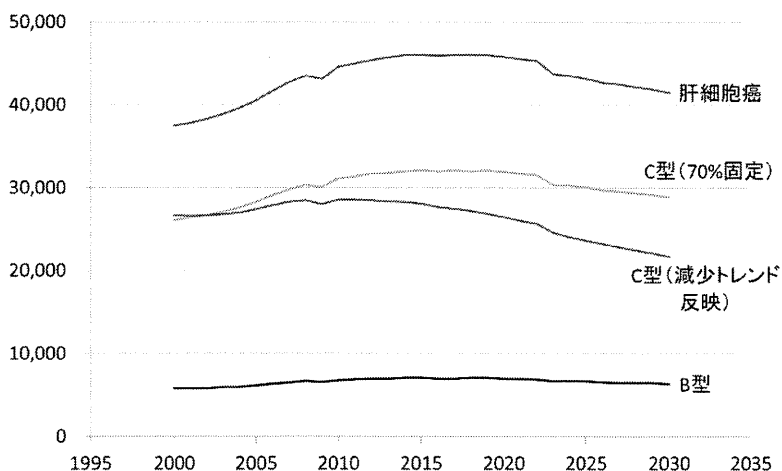


図2に肝臓癌5年有病数の推計結果を示す。肝臓癌5年有病数は、2014年現在がほぼピークで、以後減少し2029年には2007年前後のレベルまで減少した。2010年、2020年、および2029年の肝臓癌5年有病数推計値は以下の通りであった。

2010年 100,300例
 (男性 68,600例、女性 31,700例)

C. 研究結果

図1に肝臓癌罹患数の推計結果を示す。肝臓癌罹患数は2010年代の後半まで増加し続け、その後減少し2029年には2005年前後のレベルまで減少した。2010年、2020年、および2029年の肝臓癌罹患数推計値は以下の通りであった。

2010年 44,600例
 (男性 29,600例、女性 15,000例)

2020年 45,800例
 (男性 28,800例、女性 17,000例)

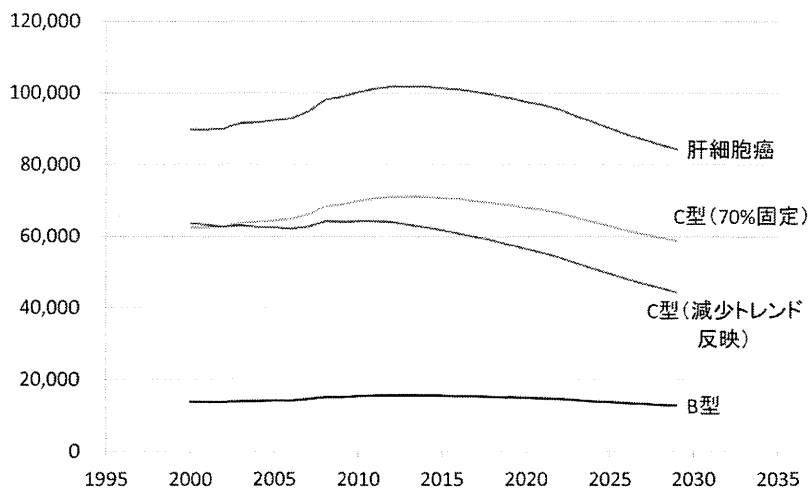
2029年 41,900例
 (男性 25,100例、女性 16,800例)

2020年 97,600例
 (男性 64,300例、女性 33,300例)

2029年 84,300例
 (男性 53,000例、女性 31,300例)

B型、C型肝炎ウイルス別に見ると、罹患数、有病数ともにC型は肝臓癌全体と同様の变化を示し、B型では将来の減少がC型より緩やかであった。

図2. 肝細胞癌有病数将来推計(40歳以上)



D. 考察

本研究の結果、肝細胞癌の罹患数および有病数は、2014年現在あるいは今後数年でピークを迎えるであろうことが明らかになった。その後罹患数および有病数は減少するが、2029年時点においても、罹患数は4万例超と推計されており、現在の水準から大きく変わるものではない。有病数は現在の約10万例が2029年には約8万4千例に減少すると推計されたが、近年の肝癌生存率の増加傾向を考慮すると有病数はこれ以上になると予想される。これまでに構築された肝細胞癌治療のための医療資源は、今後10数年は維持する必要がある。

肝細胞癌に占めるHCV由来の割合、1990年代以降減少傾向にある。全国原発性肝癌追跡調査報告(日本肝癌研究会)によれば、1994~1995年に75%であったHCVの割合は、2004~2005年には68%にまで減少している。このトレンドを対数線形モデルで外挿すると、2020年には58%、2029年には52%にまで減少すると予想された。この減少トレンドを反映した場合、罹患数、有病数ともにHCV由来の肝細胞癌は2010

年代前半をピークに減少し、2029年には2010年の2/3程度になる。

罹患数の予測結果において2009年前後と2023年前後にやや大きな変動があるが、これは高齢部分の予測値の変動が主に寄与していると考えられる。高齢部分はデータソースとした地域がん登録全国推計値でもやや不安定となっており、最新のデータを用いた継続的な検証が必要である。

肝炎ウイルス対策は、肝炎ウイルス検査によるハイリスク群の同定(受検)、ハイリスク群のフォローによる要治療群の同定(受診)、および要治療群への標準治療の適用(受療)、という3つのステップで構成される(http://www.minophagen.co.jp/Japanese/medical/iryoudenkei/saga/saga_2.html)。

本研究で行った推計は、肝癌の罹患および生存率について過去の傾向が今後も続くという前提に立ったものである。肝炎対策の進展によっては、肝癌の罹患および生存率に変化が生じる可能性がある。例えば、肝炎ウイルスキャリアの適切なフォローと治療が普及すれば、肝細胞癌の罹患は減少し、

早期発見により生存率は増加する可能性がある。また、地域がん登録に基づく肝癌生存率は近年増加傾向にあり、もし生存率が今後増加を続けた場合、有病数はより多くなることが予想される。今後、肝炎対策の進展をシナリオとした予測モデルを構築することで、対策の優先順位付けや、より現実に即した医療需要の予測が可能となる。

E. 結論

肝細胞癌罹患数および有病数は、2020年までにピークを迎えその後減少するが、2029年時点でも罹患数は約4万例、有病数は約8万4千例であると推計された。

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

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

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

肝細胞がん罹患の将来推計に関する予測モデルの構築

研究分担者 田中佐智子 京都大学医学部附属病院 特定助教

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 室長

研究要旨

わが国では 2000 年以後、肝炎ウイルス検診や種々の医療機関受診時等における肝炎ウイルス検査などの機会が拡大している。また、ウイルス性肝炎は、肝硬変や肝細胞がんの主要な原因となっている。このような背景を踏まえ、本研究では、肝炎ウイルスキャリア対策、肝がん死亡の減少に貢献することを目的として、肝炎ウイルス感染、病態、治療などの情報の収集を行い、肝細胞がん罹患への予測モデルの構築を行った。予測モデルには多段階遷移モデルを用いることとした。遷移状態と遷移確率としては、ウイルスキャリア、肝炎、肝細胞がんへの推移に加えて、肝炎ウイルス検診への受検、医療機関への受診、適切な治療の受療をモデルに組み込むこととした。したがって、病態に関する文献検索のほかに、受検・受診・受療に関する情報収集を行った。医療機関への受診後 10 年間たった後の無症候性キャリアと肝細胞がんへの移行確率を求めた。65 歳以上男性では、無症候性キャリアへ 15.1%、肝細胞がんへ 8.1%、65 歳以上女性では無症候性キャリアへ 27.2%、肝細胞がんへ 3.3%、65 歳未満男性では無症候性キャリアへ 17.1%、肝細胞がんへ 5.0%、65 歳未満女性では無症候性キャリアへ 30.0%、肝細胞がんへ 2.1%となった。今回の予測モデルでは、IFN や併用療法以外の肝庇護療法などのその他治療法や治療ガイドラインの情報まで組み込まず、情報収集のための更なる調査研究などが必要と考えられる。また、一般に予測モデルの妥当性の評価においては、外部データなどにおける妥当性の検討が望ましいが、この点も今後の検討課題である。

A. 研究目的

わが国では 2000 年以後、肝炎ウイルス検診や種々の医療機関受診時等における肝炎ウイルス検査などの機会が拡大している。また、ウイルス性肝炎は、肝硬変や肝細胞

がんの主要な原因となっている。このような背景を踏まえ、本研究では、肝炎ウイルスキャリア対策、肝がん死亡の減少に貢献することを目的として、肝炎ウイルス感染、病態、治療などの情報の収集を行い、肝細

胞がん罹患への予測モデルの構築を行った。

B. 研究方法

肝炎ウイルスとしては、C型肝炎ウイルスとB型肝炎ウイルスがあるが、肝炎や肝細胞がんへの進行、治療法など異なることも多く、別々に予測モデルを作成するのが好ましい。本研究ではまず、C型肝炎ウイルスにおける予測モデルを構築することとした。

予測モデルには多段階遷移モデルを用いることとした。遷移状態と遷移確率としては、ウイルスキャリア、肝炎、肝細胞がんへの推移に加えて、肝炎ウイルス検診への受検、医療機関への受診、適切な治療の受療をモデルに組み込むこととした。したがって、病態に関する文献検索のほかに、受検・受診・受療に関する情報収集を行った。

(倫理面への配慮)

調査は、文献・調査研究および2次利用可能なデータベースから解析する研究であり、個人を研究対象とするものではない。

C. 研究結果

受検率に関する詳細な情報が得られなかったため、遷移モデルのスタート時点ウイルスキャリア症例者の受診とした。先行研究 [1] によると、C型肝炎ウイルスキャリアの受診率は62.6%であった。また、1年以内の受診の結果、臨床診断の内訳は男性で無症候性キャリア16%、慢性肝炎81%、肝硬変4%、女性で無症候性キャリア31%、慢性肝炎64%、肝硬変5%と報告された。次に、慢性肝炎患者の治療方法の割合と各治療法の予後（肝細胞がん罹患）の調査を行った。先行研究によると[2]、肝炎患者のIFN無効症例（NonSVR）における10年累積肝がん罹患割合は65歳未満で11.0%、65歳以上で25.5%、IFN著効症例（SVR）における10年累積肝がん罹患割合は65歳未満で3.3%、65歳以上で10.9%であり、同様の研究において似た数値が得られているのを確認した[3-4]。メタアナリシス[5]により、無治療とIFN治療のハザード比(0.43)が報告された。また、観察研究により、IFNとリバビリンの併用療法の累積罹患割合が報告されていた[6]。

文献検索結果に基づき、図1の多段階遷移モデルによる予測モデルを構築した。

図1. 受検・受診・治療を含めた遷移モデル



治療効果と病態遷移に関して別途に情報が得られたため、性別と 65 歳以上・未満で別々にモデル化を行った。医療機関への受診後 10 年間たった後の無症候性キャリアと肝細胞がんへの移行確率を求めた。65 歳以上男性では、無症候性キャリアへ 15.1%、肝細胞がんへ 8.1%、65 歳以上女性では無症候性キャリアへ 27.2%、肝細胞がんへ 3.3%、65 歳未満男性では無症候性キャリアへ 17.1%、肝細胞がんへ 5.0%、65 歳未満女性では無症候性キャリアへ 30.0%、肝細胞がんへ 2.1%となった。

D. 考察

本研究では、肝炎ウイルスキャリア対策、肝がん死亡の減少に貢献することを目的として、肝炎ウイルス感染、病態、治療などの情報の収集を行い、肝細胞がん罹患への予測モデルの構築を行った。先行研究においても同様の予測モデルがみられる[1]。先行研究では、調査されたデータからモデル構築を行っているが、本研究では文献検索により治療に関する情報を用いている点が異なる。但し、治療に関しては、IFN、リバビリン以外の肝庇護療法や瀉血などの治療を無治療の群として扱っている。これらの治療は、IFN 治療などが適さない患者などにされていることが多く、予後が無治療と同じという仮定は肝細胞がんを低く見積もっている可能性がある。これに対しては、臨床試験で得られていないので、調査などによって予後を調べる必要があるかもしれない。

また、一般に予測モデルの検討に際しては外部データとの検証をもって妥当性を評価することが必要と考えられるが、今回の研究では妥当性の検証までは至っておらず、今後の検討課題といえる。

E. 結論

本研究では、肝炎ウイルス感染、病態、治療などの情報の収集を行い、肝細胞がん罹患への予測モデルの構築を行った。予測モデルには多段階遷移モデルを用いた。モデルには、ウイルスキャリア、肝炎、肝細胞がんへの推移に加えて、医療機関への受診、治療の受療をモデルに組み込み、医療機関への受診後 10 年間たった後の無症候性キャリアと肝細胞がんへの移行確率を求めた。

参考文献

1. H23 年度厚生労働科学研究補助金・田中純子 班 研究報告書
2. Asahina, Y. et al. Hepatology 2012
3. Singal AK, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010
4. Watanabe S. et al. Hepatology research 2011
5. Adriaan JM et al. JAMA 2012
6. Harada N et al. J Gastroenterol. in press.

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

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

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 主任部長

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、3つのデータソース(先天性・周産期感染症の実態調査、献血者と節目検診のデータ、特定地域の疫学データ)を基にして、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数は年間 102～120 人、C型肝炎の母子感染者数は年間 60～341 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 部長

調査を行った。調査対象は小児科を開設している病院 2598 施設と新生児集中治療施設 105 施設 (計 2703 施設) とし、郵送によるアンケート調査を行った。小児科閉鎖・重複を除いた 2624 施設中 1183 施設から回答があった (回収率 45.1%)。この調査で得られたB型・C型肝炎ウイルス母子感染数から、我が国におけるそれぞれの年間患者数を推計した。

A. 研究目的

本研究の目的は、我が国の小児におけるB型およびC型肝炎ウイルスの母子感染者数を推計することであり、本年度は平成 23 年度および 24 年度に検討した成果も加えて最終の推計値を計算した。

B. 研究方法

(1) 日本小児感染症学会の先天性・周産期感染症の実態調査 (TORCH) 委員会が、2006 年 1 月から 2008 年 12 月の 3 年間に診断された B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルスの母子感染を含む 10 種類の母子感染について、2009 年 12 月に横断的に 1 次

(2) 全国の献血者のデータ (2001 年 1 月～2006 年 12 月の 6 年間) と節目検診のデータ (2002 年 4 月～2007 年 3 月の 5 年間) を用いて、20～39 才 (妊婦年齢) の HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を推計した。その感染率から B 型・C 型肝炎ウイルスの母子感染数を推計した。

(3) 特定の地域における妊婦についての HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を用いて全国の妊婦のそれぞれの陽性率を推定した。その感染率を基にそれぞれの年間母子感染数を推定した。

C. 研究結果

(1) TORCH 委員会アンケート調査結果に基づく推計

B 型肝炎母子感染例は、一次アンケートによって 2006～2008 年の 3 年間で 78 例報告され、1 年間で平均 26 例となった。アンケートの回答率 45.1%であることを考慮すると B 型肝炎母子感染数は 1 年間で平均 57 例となった。また、厚生労働省の保健統計による医療機関における分娩数において、今回アンケートの対象となった一般病院とアンケート対象にならなかった一般診療所での分娩の比率は 0.53 対 0.47 (2008 年)

(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/hoken/national/dl/22-03.pdf>) であったことから、B 型肝炎母子感染数は 1 年間で平均 107 例と推測された。

C 型肝炎母子感染例は、同アンケートによって上記の 3 年間に 43 例報告された。アンケートの回収率 45.1%で補正すると、3 年間で 95 例、1 年間で平均 32 例となった。医療機関における分娩数の比率で補正すると、3 年間で 179 例、1 年間で平均 60 例と推測された。

(2) 献血者および節目検診のデータを用いた推計

平成 24 年度に報告したように、B 型肝炎母子感染については、3 年間で 360 人が HBs 抗原陽性となったと推測された (120 人/年)。

一方、C 型肝炎母子感染については、3 年間で 819 人が HCV RNA 陽性となったと推測された (273 人/年)。

(3) 特定の地域における妊婦の B 型・C 型肝炎感染率を用いた推計

2005 年の節目検診では、HBs 抗原陽性率は大阪が 1.150%、全国が 1.050%であった。大阪の妊婦の HBs 抗原陽性率は 0.532%であることから、全国の妊婦は 0.485%と推定された。2007～2009 年の 3 年間の出生数は 3,251,009 人であり、この 3 年間の B 型肝炎母子感染例は $3,251,009 \text{ 人} \times 0.485\% \times 1.97\% = 310 \text{ 人}$ (103 人/年) となった。

同年の HCV 抗体陽性率は、全国が 0.744%、鳥取が 0.557%であった。鳥取の妊婦の HCV 抗体陽性率は 0.557%であることから、全国の妊婦は 0.459%と推定された。2007～2009 年の 3 年間の C 型肝炎母子感染例は $3,251,009 \text{ 人} \times 0.459\% \times 70\% \times 10\% = 1044 \text{ 人/年}$ (348 人/年) となった。

D. 考察

本研究では、3つのデータソースを用いて我が国の肝炎ウイルス母子感染の新規発生者数を推計した。

その結果、B 型肝炎については検討 1～3 でそれぞれ 107 人、120 人、102 人とほ

ぼ一致していた。すなわちB型肝炎の母子感染による年間新規感染者数は平均 109 人 (95%CI:86-132) と推定される。

一方、C型肝炎については検討1では 60 人、検討2では 273 人、検討3では 341 人とばらつきが大きかった。その一つの原因として、予防法や治療法がないためC型母子感染に関する関心が低く、出生児のフォローが行われていないことが推測された。そのため検討1のアンケート調査では、実際よりも低い値になった可能性が考えられた。

E. 結論

異なる3つのデータソースを用いて我が国のウイルス肝炎母子感染の新規発症者数を推計した。その結果、B型肝炎では 102、107、120 人/年とほぼ一致しており、B型肝炎の母子感染による年間新規感染者数は平均 109 人(95%CI:86-132)と推定された。一方、C型肝炎では 60~341 人/年とばらつきが大きく、更なる検討が必要と考えられた。

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

Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y, Shimizu T, Brooks S. Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology Res.* 2013 Jul 11.

Tajiri H, Takeuchi Y, Takano T, Ohura T, Inui A, Yamamoto K, Higashidate Y, Kawashima H, Toyoda S, Ushijima K, Ramakrishnan G, Rosenlund M, Holl K. The burden of rotavirus gastroenteritis and hospital-acquired rotavirus gastroenteritis among children aged less than 6 years in Japan: a retrospective, multicenter epidemiological survey. *BMC Pediatr.* 2013 May 22;13:83.

2. 学会発表

田尻 仁, 高野 智子, 鈴木 光幸, 三善 陽子, 虻川 大樹 小児・青年期のC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法 治療効果とIL28B 遺伝子多型の検討: 肝臓 54 巻 Suppl.2 PageA625(2013.09)

高野 智子, 田尻 仁, 恵谷 ゆり, 三善 陽子 小児期B型肝炎ウイルス感染症の自然経過とインターフェロンの治療効果の検討: 肝臓 54 巻 Suppl.2 PageA548(2013.09)

杉浦 時雄, 遠藤 剛, 伊藤 孝一, 齋藤 伸治, 田中 靖人, 鈴木 伸宏, 高野 智子, 田尻 仁 高ウイルス量妊婦へのラミブジン投与によるB型肝炎ウイルス母子感染予防: 日本小児科学会雑誌 117 巻 8 号 Page1357(2013.08)

高野 智子, 田尻 仁, 田中 靖人, 三善 陽子, 牛島 高介, 鈴木 光幸, 虻川 大樹, 村上 潤, 要藤 裕孝 小児B型肝炎の自然経過およびインターフェロン治療効果におけるIL28B 遺伝子多型の検討: 肝臓 54 巻 Suppl.1 PageA384(2013.04)

田尻 仁, 高野 智子 小児・青年期のC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法 治療効果とIL28B 遺伝子多型の検討: 肝臓 54 巻 Suppl.1 PageA209(2013.04)

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

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。

山形大学医学部附属病院、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、肝硬変を経ずに肝細胞がんになった者の割合を、調査したところ、B,C 型、それぞれ、0.3016、0.3416 であった。これらを用いた推計値は、B 型 545,000 人、C 型 948,000 人、合計 1,493,000 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⑥のデータを利用し、推計を行った(図)。

- 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 山形大学医学部附属病院、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

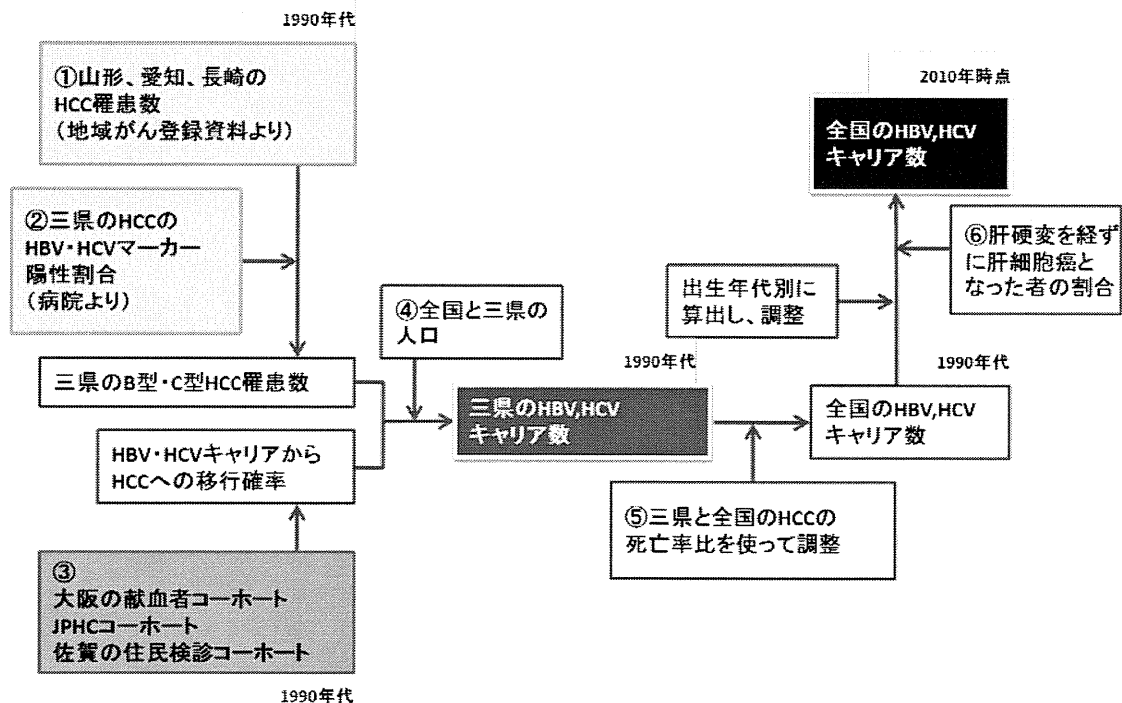
ホート、多目的コホート研究（通称、JPHC）、佐賀県の住民検診コホート）から提供された、HBV、HCV キャリアからHCCへの移行確率。

- 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

- ⑥ 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、肝硬変を経ずに肝細胞がんになった者の割合

図



（倫理面への配慮）

利用するデータは全て匿名化されているか、集計値として提供を受けているので、倫理面への拝領は必要ない

C. 研究結果

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、肝硬変を経ずに肝細胞がんになった者の割合を、調査したところ、B,C型、それぞれ、0.3016、0.3416であった。これらを用いた推計値は、B型545,000人、C型

948,000人、合計1,493,000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。

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

Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, Tomotaka S, Morton LM, Weisenburger DD, Matsuo K. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol.* 2014; 164(4):536-45.

Chihara D, Ito H, Matsuda T, Katanoda K, Shibata A, Taniguchi S, Utsunomiya A, Sobue T, Matsuo K. Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Blood Cancer J.* 2013 Nov 15;3:e159.

Tajika M, Matsuo K, Ito H, Chihara D, Bhatia V, Kondo S, Tanaka T, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, Matsumoto K, Nakamura T, Yatabe Y, Yamao K, Niwa Y. Risk of second malignancies in patients with gastric marginal zone lymphomas of mucosa associate lymphoid tissue (MALT). *J Gastroenterol.* 2013 in press

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

V. 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
Tanaka H.	Prevention of cancers due to infection	M Gail, K Kr ickeberg, J Sa rnet, A Tsiatis, W Wong	Epidemiologic studies in cancer prevention and screening.	Springer	ニューヨーク	2013	65-83
田中英夫、細野覚代.	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.	佐田通夫、田中榮司、田中英夫、長尾由美子	コホート研究から見たウイルス性肝炎の解明	メディカルレビュー社	東京	2013	52-9
田中英夫、細野覚代、伊藤秀美.	日本式B型肝炎母子感染予防事業は、小児のB型肝炎細胞癌を予防できたか?	祖父江友孝、田中英夫、加藤哲郎	JACR Monograph No19	地域がん登録全国協議会	東京	2013	3-12
吉岡健太郎	α1-アンチトリプシン欠乏症	矢崎義雄	内科学(第10版)	朝倉書店	東京	2013	69-70
吉岡健太郎	肝腫大	矢崎義雄	内科学(第10版)	朝倉書店	東京	2013	1162-3
吉岡健太郎	Wilson病	小俣政男、千葉勉	専門医のための消化器病学第2版	医学書院	東京	2013	399-401
吉岡健太郎	ヘモクロマトーシス	小俣政男、千葉勉	専門医のための消化器病学第2版	医学書院	東京	2013	401-3
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	肝胆膵	アークメディア	東京	2012	1029-34
川部直人、橋本千樹、原田雅生、有馬裕子、西川徹、吉岡健太郎	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	1467-74
吉岡健太郎、橋本千樹、西川徹	藤田保健衛生大学病院 肝胆膵内科・超音波センター	戸田剛太郎、井廻道夫、幕内雅敏、白鳥恵子	先端医療シリーズ42 消化器疾患の最新医療	先端医療技術研究所	東京	2011	450-453
八橋 弘.	IV. 肝臓(各論) / 感染症, その他のウイルス肝炎 (D型肝炎, E型肝炎, EBウイルス, サイトメガロウイルス)	小俣政男・千葉勉監修, 下瀬川徹・渡辺守・木下芳一・金子周一・樫田博史編集	専門医のための消化器病学 第2版	医学書院	東京	2013	363-366
長岡進矢, 八橋弘.	インターフェロン治療, -III. 治療編, 2. 抗ウイルス薬による治療-	田中榮司他	HEPATOLOGY PRACTICE 1 B型肝炎の診療を極める -基本から最前線まで	文光堂	東京	2013	97-103
八橋 弘.	1. HBVとその感染症の基礎, 4. HBV感染の診断法	持田智編集	de novo B型肝炎-HBV再活性化予防のための基礎知識-	医薬ジャーナル社	大阪	2013	55-67

八橋 弘.	肝炎ウイルス感染症, デルタ (D型)肝炎ウイルス (デルタ (D型)肝炎)		別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズ No.24. 感染症症候群(第2版)一症候群から感染性単一疾患までを含めて一上病原体別感染症編	日本臨牀社		2013	545-548
八橋 弘.	PegIFN と HBs抗原量	溝上雅史編集	別冊・医学のあゆみ B型肝炎一最新治療コンセンサス	医歯薬出版株式会社	東京	2013	63-68
八橋 弘.	疾患編, 第IX章 肝疾患, ①急性肝炎 (A型肝炎, B型肝炎, C型肝炎, D型肝炎, E型肝炎)	日本肝臓学会編集	肝臓専門医テキスト	南江堂	東京	2013	186-190
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	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	95-8
内田茂治、田所憲治	NAT 検査法、献血における検出状況	山口一成	医薬品の品質管理とウイルス安全性	文光堂	東京	2011	83-91

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
Tanaka H.	Advances in cancer epidemiology in Japan.	Int J Cancer	134	747-54	2014
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)	138-42	2012
田中英夫.	我が国における肝癌発生の最近の動向	臨牀消化器内科	27	521-7	2012
Tanaka M, Katayama F, Kato H, Tanaka H, Wang J, Qiao YL, Inoue M.	Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in china: a review of epidemiology and control measures	J Epidemiol	21(6)	401-16	2011
T. Nishikawa, S. Hashimoto, N. Kawabe, M. Harata, Y. Nitta, M. Murao, T.Nakano, Y. Mizuno, H. Shimazaki, T. Kan, K. Nakaoka, Y. Takagawa, M. Ohki, N. Ichino, K. Osakabe, K. Yoshioka.	Factors correlating with acoustic radiation force impulse elastography in chronic hepatitis C	World J Gastroenterol.	20(5)	1289-97	2014
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 を用いた治療後肝硬度変化の測定	肝胆膵	67(6)	1059-64	2013