

関受診者の受診時の臨床診断は、受診し

2. 研究方法

- 1) 受診年、性別、年齢、HBsAg、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV Ab、HCV コア抗原、HCV RNA から HBV キャリア率及び HCV キャリア率を算出した。
- 2) 判定は、HBV キャリアについては HBsAg 陽性者を HCV キャリアについては、受診年時の厚生労働省方式の判定に準じておこなった。
- 3) 肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定された受診者には、2011 年 11 月より医療機関への「個別紹介状」を送付している。検診結果とともに送付し、医療機関受診を勧奨した。
- 4) 医療機関から返送された紹介状の返事に記載されている精密検査結果を集計し、紹介後の受診状況、精密検査後の診断名、今後の治療方針などを集計した。

C. 研究結果

1. 2007～2013 年に検診・人間ドックを受診し、HBV 検査を受検した 43,272 人において、男性では 22,703 人のうち 1.25% (284 人)、女性では 20,569 人のうち 1.13% (233 人) が HBs 抗原検査陽性であった。(表 1)
2. 2007～2013 年に検診・人間ドックを受診し、HCV 検査を受検した 27,774 人において、男性では 14,330 人のうち 0.78% (112 人)、女性では 13,444 人のうち 0.79% (106 人) が HCV キャリアであった。(表 2)
3. 性・年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率は、男女とも高齢なほど HBs 抗原陽性率が高くなる傾向がみられた。(図 1)
4. HCV キャリア率は、男性では 40 歳前後および 60 歳代の HCV キャリア率がやや高く女性は 50・60 歳代のキャリア率が高い傾向がみられた。(図 1)
5. 2011 年から把握が可能となった医療機

表 1. 検診・人間ドックを受診し HBV 検査を受検した 43,272 人における性・5 歳年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率

広島県地域保健医療推進機構において HBV 検査を受けた N=43,272

年齢階級	男性			女性		
	対象者	HBs 抗原陽性者	HBs 抗原陽性率(%)	対象者	HBs 抗原陽性者	HBs 抗原陽性率(%)
29 歳以下	1,109	4	(0.36)	3,174	0	(0.00)
30 - 34	1,530	7	(0.45)	590	3	(0.51)
35 - 39	1,936	32	(1.65)	1,094	7	(0.64)
40 - 44	2,433	37	(1.52)	1,932	25	(1.29)
45 - 49	2,179	29	(1.33)	1,344	18	(1.34)
50 - 54	2,026	21	(1.04)	1,298	22	(1.70)
55 - 59	2,035	28	(1.38)	1,820	28	(1.54)
60 - 64	2,680	42	(1.57)	2,641	47	(1.78)
65 - 69	2,693	47	(1.75)	2,522	33	(1.31)
70 - 74	2,031	20	(0.99)	2,337	28	(1.20)
75 - 79	1,243	12	(0.97)	1,226	10	(0.82)
80 歳以上	808	5	(0.62)	591	12	(2.03)
合計	22,703	284	(1.25)	20,569	233	(1.13)

表 2. 検診・人間ドックを受診し HCV 検査を受検した 27,774 人における性・5 歳年齢階級別に見た HCV キャリア率

広島県地域保健医療推進機構において HCV 検査を受けた N=27,774

年齢階級	男性			女性		
	対象者	HCV キャリア数	HCV キャリア率(%)	対象者	HCV キャリア数	HCV キャリア率(%)
29 歳以下	243	1	(0.41)	864	0	(0.00)
30 - 34	343	0	(0.00)	231	0	(0.00)
35 - 39	980	0	(0.00)	587	0	(0.00)
40 - 44	1,249	4	(0.32)	1,200	2	(0.17)
45 - 49	1,096	8	(0.73)	811	1	(0.12)
50 - 54	1,265	9	(0.71)	867	4	(0.46)
55 - 59	1,482	11	(0.74)	1,359	5	(0.37)
60 - 64	2,096	17	(0.81)	2,052	16	(0.78)
65 - 69	2,127	11	(0.52)	2,009	19	(0.95)
70 - 74	1,668	19	(1.14)	1,904	25	(1.31)
75 - 79	1,068	24	(2.25)	1,058	21	(1.98)
80 歳以上	713	8	(1.12)	502	13	(2.59)
合計	14,330	112	(0.78)	13,444	106	(0.79)

健康増進事業に基づく型肝炎ウイルス検査手順に従った判定

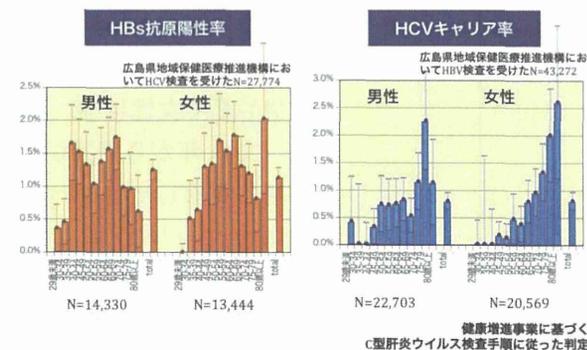


図 1. 性年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率及び HCV キャリア率

広島県地域保健医療推進機構

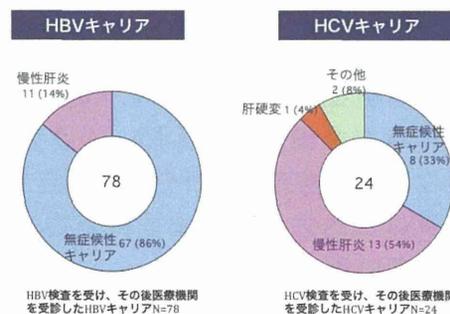


図 2. 検診・人間ドックの結果通知を契機に受診したキャリアの初診時の臨床診断の内訳

た HBV キャリア 78 人のうち、無症候性
キャリアが 86%、慢性肝炎が 14%であ
った。また、HCV キャリア 24 人のうち
肝硬変は 1 人 4%、慢性肝炎は 54%であ
った。(図 2)

D. 結論

当該県の検診機関の検診・人間ドックを
2007～2013 年に受診し、HBV 検査を受検し
た 43,272 人において、男性では 22,703 人の
うち 1.25% (284 人)、女性では 20,569 人の
うち 1.13% (233 人) が HBs 抗原検査陽性で
あった。また、HCV 検査を受検した 27,774
人において、男性では 14,330 人のうち 0.78%

(112 人)、女性では 13,444 人のうち 0.79%
(106 人) が HCV キャリアであった。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成26年度 分担研究報告書
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

診療報酬記録の再構築と分類に基づいた
2008年から2010年における病因ウイルス別肝疾患関連患者数の推計の試み

田中 純子、大久 真幸、坂宗 和明、松尾 順子

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

研究要旨

本研究では、診療報酬記録からウイルス性肝疾患関連の患者数の推計を試みた。解析対象は健康保険組合に加入している20の大規模事業所に属する約60-79万人（2008-2010年）とした。診療報酬記録計16,828,129件から肝疾患関連のデータを抽出し、疾病ごとの再分類作業を行い、性別年齢別に期間有病率を算出し、のべ2,127,048人を対象として、64歳以下の年齢層の推計患者数を2008年、2009年、2010年別に求めた。

1. 64歳以下の年齢層に限ると、3年間に大きな変動は見られず、慢性肝炎は、99.7-111.8万（89.0-121.1万人）、肝硬変は5.3-6.1万人（3.2-8.3万人）、肝癌は3.8-5.2万人（2.0-7.1万人）となり、肝疾患関連患者数全体で：112.4~126.2万（95.3~141.3万）と算出された。また、急性肝炎は0.7-0.9万人（0.1-2.1万人）と推計された。
2. HBV,HCV,HBV&HCV 重複感染由来の肝疾患関連患者数についても推計可能であった。肝疾患関連患者数：56.4~61.7万（45.0~73.1万）、急性肝炎 0.2~0.4万人（0.1~1.6万人であるか推定幅が大きい）、と推計された。
3. 診療報酬データを元に算出した推計値であるが、個人IDを用いて時系列に検討することにより、疑診例を可能な限り除去可能となった。
4. 本研究から得た年度別患者推定数のうち慢性肝炎に関しては、患者調査による同推定数よりも多い値となった。本研究の推計対象は64歳以下の年齢層に限っているため、肝癌患者、特にHCV感染由来の肝癌患者数が少ない値となった。
5. 本研究から得た年度別患者推定数のうち急性肝炎に関しては、感染症サーベイランスによる同推定数よりも多い値となった。感染症による医師の届け出が徹底されていないと考えられる。

A. 研究目的

わが国における肝疾患関連患者数を推計するには、3年に一度行われる患者調査に頼らざるを得ないが、通院間隔が31日よりも長いケースが多い慢性肝疾患では、その数を過小評価してしまう可能性、主病名一つを決めなければならないことから生じる過小評価の可能性を指摘してきた。

本研究は肝疾患関連の患者数を把握するため、診療報酬記録に基づき、詳細なデータ再構築・分類・集計を行う事により、より実際に即した肝疾患関連患者数の推計を試みた。また、平成20年度患者調査及び感染症サーベイランス報告との比較も行い検討を行った。

B 研究方法

1) 解析対象

20の健康保険組合に属する本人および家族の全診療報酬記録データを解析対象とした。

対象となる診療報酬記録数は2008年は4,282,666、2009年は6,175,319、2010

年は6,370,144であった。またその人数は2008年582,922人(対象年齢:0-99歳)、2009年757,051人(対象年齢:0-74歳)、2010年787,075人(対象年齢:0-74歳)であった。なお、健康保険組合は全国に約1,500あり、その全加入者数は3,000万人である。

解析対象年齢の分布を2010年日本人人口と比較して、図1に示す。本対象者は74歳が上限であることまた、65歳以上の対象者は極めて少ないことから、解析対象を64歳以下の年齢層とした。

なお、このレセプトデータは個人を特定する事無く同一患者を識別できる暗号技術が用いられている。また、複数の医療機関や診療科への受診の重複を把握でき、患者ごとの情報を時系列で評価する事ができる。

2) 解析方法

全レセプトから抽出対象とした肝疾患関連疾病のICD10小分類コードと対象実患者数を図2に示す。

ICD10分類はウイルス肝炎(ICD10: B15-B19)、肝及び肝内胆管の悪性新生

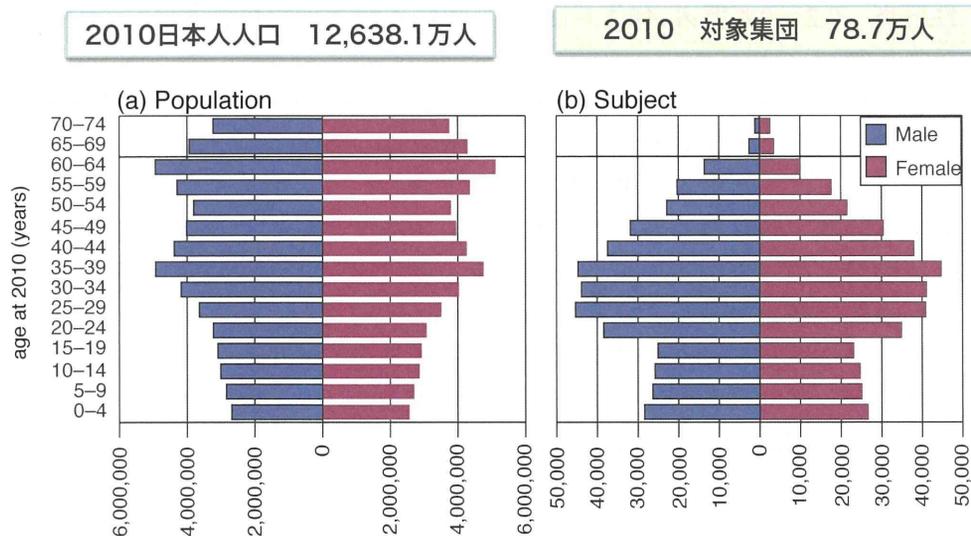


図1 対象集団と日本人人口 (2010年)

【肝炎、肝硬変、肝癌】に関する抽出対象 ICD10小分類

[B15-B19]	ウイルス肝炎		
[C22]	肝及び肝内胆管の悪性新生物	[K73]	慢性肝炎
[K70]	アルコール性肝炎	[K74]	肝線維症及び肝硬変
[K71]	中毒性肝疾患	[K75-K77]	その他の肝疾患
[K72]	肝不全	[Z22.5]	ウイルス肝炎のキャリア

図 2 抽出対象とした ICD10 小分類コード

物 (ICD10: C22)、アルコール性肝炎 (ICD10: K70)、中毒性肝疾患 (ICD10: K71)、肝不全 (ICD10: K72)、慢性肝炎 (ICD10: K73)、肝線維症及び肝硬変 (ICD10: K74)、その他の炎症性肝疾患 (ICD10: K75)、その他の肝疾患 (ICD10: K76)、他に分類される疾患における肝障害 (ICD10: K77)、ウイルス肝炎のキャリア (ICD10: Z22) である。

抽出したレセプトデータから同一患者のデータを診療年月順に並べ、診療行為・薬剤の情報から疑診例及び検査目的のものを除いた。また、複数の記載がある標準病名をもとに再構築を行い、各患者の全期間のレセプトデータを考慮した上で、1年ごとに標準病名から再分類コード名を決定した。

再分類コード名はウイルス肝炎のキャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、急性肝炎、脂肪肝とし、ウイルス病因別に集計可能とした。なお、集計対象から除外したものは転移性、胆汁性肝硬変、薬剤性肝炎・肝障害、アルコール性肝炎・肝障害、自己免疫性肝炎・肝硬変、肝細胞癌以外の肝癌である。

再分類コード化した肝疾患関連疾病ごとの患者数を、1年ごと性別年齢10歳階級別に再集計し、期間有病率(95%信頼区間)を算出した。期間有病率を元に日本の64歳以下の年齢集団における推計患者数を算出した。

C 結果

肝疾患関連疾病別に推計した2008年、2009年、2010年それぞれの患者数を表1にまとめて示す。

推計した患者数は各年で大きな相違は見られていない。

2008年時点の64歳以下の年齢層における肝疾患関連疾病別の推計患者数は、無症候性キャリア31,092人(95%CI: 11,542-50,914人)、慢性肝炎997,442人(95%CI: 890,019-1,104,865人)、肝硬変57,538人(95%CI: 32,137-83,372人)、肝癌37,773人(95%CI: 19,962-59,197人)であった。合計すると、1,123,846人(95%CI: 1,009,469-1,238,222人)となった。また、急性肝炎(A型肝炎ウイルスとE型肝炎ウイルスを除く)は6,601人となった。

このうち、B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルス由来に限定した場合の推計患者数を表2に示す。

2008年時点の64歳以下の年齢層におけるB型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルス由来した肝疾患関連疾病別の推計患者数は、無症候性キャリア30,920人(95%CI: 11,542-51,040人)、慢性肝炎489,108人(95%CI: 413,637-564,578人)、肝硬変27,067人(95%CI: 11,013-46,680人)、肝癌28,836人(95%CI: 14,168-47,525人)であった。合計すると、575,931人(95%CI: 450,360-709,822人)となった。また、A型急性肝炎2,379

人 (95%CI: 0-11,875 人)、B 型急性肝炎 3,837 人 (95%CI: 247-15,275 人)、C 型急性肝炎 385 人 (95%CI: 0-12,831 人) となった。

D 結論と考察

20 の健保組合における本人および家族を含む 60–79 万人の全診療報酬記録を元に、2008 年、2009 年、2010 年それぞれの年における 64 歳以下の肝疾患関連患者数の推計を行った。

レセプトデータを元に算出した推計値であるが、個人 ID を用いて時系列に検討することにより、疑診例・重複症例・検査目的の診断名記載症例を可能な限り除去した。

本研究から得た 2008 年の患者推定数のうち慢性肝炎に関しては、2008 年患者調査による同推定数 (B 型慢性肝炎: 43,000 人、C 型慢性肝炎: 230,000 人) よりも多い値となった (図 3)。本研究の推計対象は 64 歳以下の年齢層に限っているため、65 歳以上の肝癌患者、特に HCV 感染由来の肝癌患者数が含まれていないことが課題となる。

また、急性肝炎に関しては、感染症サーベイランスによる同推定数よりも多い値となった。感染症法による医師の届け出が徹底されていないと考えられる。感染症法による医師の届け出システムに課題がある可能性を示唆した。

E 研究発表

該当なし

F 健康危険情報

該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況

該当無し

表 1 64 歳以下の疾患別の推計患者数

年	キャリア	慢性肝炎	肝硬変	肝癌	合計	急性肝炎*	脂肪肝
2008	31,092 <small>(11,542~50,914)</small>	997,422 <small>(890,019~1,104,865)</small>	57,538 <small>(32,137~83,372)</small>	37,773 <small>(19,692~59,197)</small>	1,123,846 <small>(953,390~1,298,349)</small>	8,679 <small>(1,721~20,769)</small>	89,180 <small>(58,694~120,454)</small>
2009	31,653 <small>(15,244~48,158)</small>	1,117,944 <small>(1,024,775~1,211,113)</small>	60,815 <small>(39,327~82,600)</small>	51,610 <small>(34,066~71,334)</small>	1,262,022 <small>(1,113,412~1,413,206)</small>	7,444 <small>(1,302~15,574)</small>	108,571 <small>(81,021~137,077)</small>
2010	27,966 <small>(12,946~43,103)</small>	1,046,460 <small>(958,453~1,134,468)</small>	52,659 <small>(33,138~72,413)</small>	48,762 <small>(31,764~67,355)</small>	1,175,847 <small>(1,036,301~1,317,339)</small>	9,197 <small>(1,392~18,667)</small>	102,813 <small>(76,345~129,974)</small>

*HAV,HEVを除く

表 2 64 歳以下の HBV、HCV 由来に限定した場合の推計患者数

年	キャリア	慢性肝炎	肝硬変	肝癌	合計	急性肝炎*	脂肪肝
2008	30,920 <small>(11,542~51,040)</small>	489,108 <small>(413,637~564,578)</small>	27,067 <small>(11,013~46,680)</small>	28,836 <small>(14,168~47,524)</small>	575,931 <small>(450,360~709,822)</small>	4,223 <small>(404~15,867)</small>	0
2009	31,527 <small>(15,244~47,931)</small>	519,920 <small>(455,977~583,863)</small>	29,181 <small>(15,579~45,219)</small>	36,793 <small>(22,827~53,895)</small>	617,421 <small>(509,627~730,908)</small>	2,055 <small>(178~10,403)</small>	0
2010	27,844 <small>(12,946~43,192)</small>	475,540 <small>(416,287~534,793)</small>	23,520 <small>(11,558~37,582)</small>	36,784 <small>(22,719~53,047)</small>	563,688 <small>(463,510~668,614)</small>	3,446 <small>(16~10,658)</small>	0

*HAV,HEVを除く

	B型 慢性肝炎 (B18.0, B18.1)	C型 慢性肝炎 (B18.2)	A型 急性肝炎 (B15)	B型 急性肝炎 (B16)	C型 急性肝炎 (B17.1)
本研究による 患者推定数 2008年	192,641	306,877	2,379	3,837	385
患者調査 2008年	43,000	230,000		9,000	30,000
感染症 サーベイランス 2008年 (国立感染症研究所)			169	178	52

図 3 本研究と患者調査・感染症サーベイランスとの比較 (2008 年)

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成26年度 分担研究報告書
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

B型肝炎の長期予後に関する検討

研究分担者 山崎一美 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・臨床疫学研究室長

研究要旨：B型肝炎の病態進展様式を、Community based に基づいて検討した。1979年よりHBs抗原スクリーニングを行い、長期観察を行った952例を対象とした。男性161例（68.8%）、年齢中央値45.1才（0-95才）、HBe抗原陽性272例（28.6%）。基礎肝病態は、HBe抗原陽性無症候性キャリア79例（8.3%）、慢性肝炎190例（20%）、肝硬変128例（13.4%）、HBe抗原陰性無症候性キャリア555例（58.3%）であった。観察期間中央値は15.6年、観察からの脱落率（転帰不明）は8.9%であった。HBe抗原陽性無症候性キャリアからの慢性肝炎移行率は年率約2%。HBe抗原陽性慢性肝炎からの肝硬変進展率は年率約1%、一方HBe抗原陰性無症候性キャリアへの移行率は年率1.7%であった。HBe抗原陰性無症候性キャリアへの移行率において40才以上になると低値になる傾向がみられた。HBs抗原消失率は、HBe抗原陰性無症候性キャリアより、肝硬変が高い傾向がみられた。

A. 研究目的

Community based studyの手法に基づいたB型肝炎の自然経過における病態進展様式について検討した。

B. 研究方法

日本西端の長崎県・五島列島の北部の離島住民（2014年人口2.1万人）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。検査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、受診者数が現人口を超えるスクリーニングとなった。

受診者のうちHBs抗原陽性例は1,474例であり、4.3%の高い陽性率であった。このうちこのうち受診1回のみまたは記録不詳者を除いた持続感染例952名を対象とした。

初診時診断を行い、その後の病態進展様式を観察した。肝生検または腹腔鏡にて診断された症例は276例（29.0%）、その他は、血液検査のほか腹部超音波検査、CT検査、MRI検査、上部内視鏡診断で食道胃静脈瘤の有無で診断を行った。

HBe抗原陰性非活動性キャリアは、HBe抗原陰性かつHBVDNA<4logcopy/mLとした。

最終観察日は2013年12月31日とした。

C. 研究結果

1) 対象の背景

（表1）対象背景

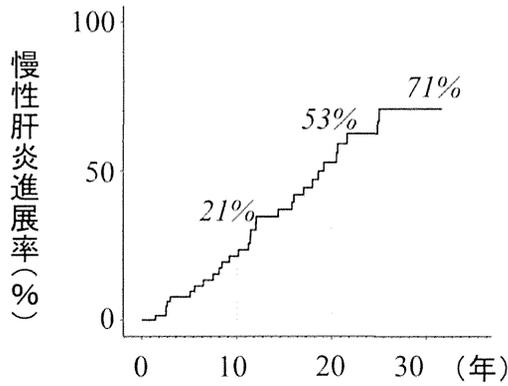
症例数	952例
男性	161例(68.8%)
年齢中央値(才)	45.1(0-95)
HBe抗原陽性	272例(28.6%)
基礎肝診断	
HBe抗原陽性無症候性キャリア	79例(8.3%)
慢性肝炎	190例(20.0%)
肝硬変	128例(13.4%)
HBe抗原陰性無症候性キャリア	555例(58.3%)
肝癌合併	
核酸アナログ介入	37例(3.9%)
	56例(5.9%)

対象例の背景を表1に示す。

観察期間の中央値は15.6年（最大34.8年）。家か観察中に肝癌を認めたもの66例。最終観察時点（2013年12月31日）において生存例589例（61.9%）、死亡例278例（29.2%）、転帰不明例85例（8.9%）であった。

観察期間中死亡した278例において肝疾患関連死亡は102例（36.7%）であった。このうち肝癌死亡69例、肝不全死亡31例、出血死2例であった。他病死は152例（54.7%）であった。死因不明例は24例（8.6%）だった。

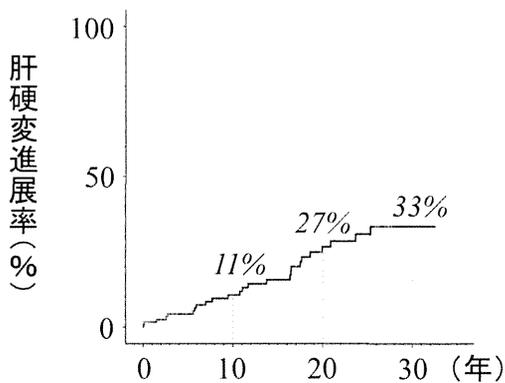
2) HBe 抗原陽性無症候性キャリアからの慢性肝炎進展率



(図1) HBe 抗原陽性無症候性キャリアからの慢性肝炎進展率

HBeAg(+)無症候性キャリア (Immune tolerance) 79 例(平均年齢 25.3 才)からの慢性肝炎 (Immune clearance) への累積移行率は、10 年 21%、20 年 53%であった。

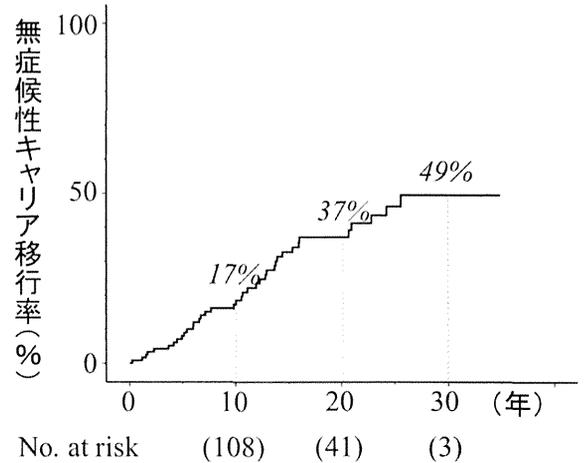
3) HBe 抗原陽性慢性肝炎からの肝硬変進展率



(図2) HBe 抗原陽性慢性肝炎からの肝硬変進展率

HBeAg(+)慢性肝炎 (immune clearance) 127 例 (平均年齢 35.7 才) からの慢性肝炎 (immune clearance) への累積移行率は、10 年 11%、20 年 27%であった。

4) HBe 抗原陽性慢性肝炎からの HBe 抗原陰性無症候性キャリアへの移行率



(図4) HBeAg(+)慢性肝炎からの HBeAg(-)無症候性キャリアへの移行率

HBeAg(+)慢性肝炎 (immune clearance) 127 例 (平均年齢 35.7 才) からの HBeAg(-)無症候性キャリア (low replicative) への累積移行率は、10 年 17%、20 年 37%であった。40 歳未満 (n=81) と 40 才以上 (n=46) に群別した HBeAg(-)無症候性キャリア (low replicative) への累積移行率はそれぞれ、10 年 23%、11%、20 年で 43%、27%であった (p=0.05)。40 才以上では低率の傾向を認めた。

5) HBs 抗原自然消失率の検討

HBs 抗原消失例は 164 例ですべて自然消失例であった。164 例の消失直前の病態は HBeAg(-)肝硬変 16 例 (10%)、HBeAg(-)無症候性キャリア 148 例 (90%) であった。

HBeAg(-)肝硬変 62 例 (平均年齢 52.8 才) と HBeAg(-)無症候性キャリア 548 例 (平均年齢 49.6 才) の累積 HBs 抗原消失率を検討した。10 年でそれぞれ 21%、14%、20 年で 40%、32%であった。HBeAg(-)肝硬変からの HBs 抗原消失率が高い傾向がみられた (p=0.14)。

D. 考察

本研究ではB型肝炎の肝病態の進展様式について検討した。Immune tolerance 期、Immune clearance 期、low replicative 期にわたり、それぞれの移行率を検討した。Immune tolerance 期からImmune clearance 期への移行率は10年21%であり単純に年率換算すれば約2%である。Immune clearance 期の慢性肝炎が肝硬変へ移行する確率は10年で11%であり、年率では約1%となる。一方でHBe抗原陰性無症候性キャリアへの移行率は10年で17%となり、年率1.7%である。Immune clearance 期の慢性肝炎が肝硬変へ移行する確率は年率1%にたいして無症候性キャリアへ移行する確率は年率1.7%であった。また40歳以上になると無症候性キャリアへの移行率は低下する傾向がみられ、むしろ肝硬変への移行率が高くなると思われるが、これについては今後精査を加えていく。

またHBs抗原消失率に関しては、消失直前の肝病態はHBe抗原陰性の無症候性キャリアが90%と多数であり、肝硬変の10%より多かった。しかしHBs抗原の累積消失率は肝硬変が無症候性キャリアより高かった。HBs抗原は消失しやすいの

は肝硬変であるが、もともとの症例数は肝硬変より無症候性キャリアの症例数が多いので、消失例における肝硬変の占める割合は少なくなる。

この研究はまだ解析の途中であり、今後まだ精緻な解析が必要である。

E. 結論

B型肝炎の肝病態進展率について検討した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

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

今回の研究内容について特になし。

B型肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究 -35歳及び40歳前後の sero conversion の有無・時期別にみた病態推移-

田中純子¹⁾、山崎一美²⁾、大久真幸¹⁾、松尾順子¹⁾、秋田智之¹⁾、八橋弘²⁾

¹⁾ 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学
²⁾ 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター・臨床疫学研究室

研究要旨

B型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。

本研究では数理疫学的手法（有限 Markov 確率モデル）を用いて、長崎県奈良尾における 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、sero conversion の時期別に下記の5群に分けて解析・推定した。

- ①35歳未満で HBe 抗原陰性となった 181 人 3,220unit
- ②35歳以降に HBe 抗原陰性となった 68 人 1,296unit
- ③40歳未満で HBe 抗原陰性となった 256 人 4,504unit
- ④40歳以降に HBe 抗原陰性となった 58 人 1,094unit
- ⑤HBe 抗原陽性のままであった 197 人 2,238unit

- 1) 15歳時 HBV 無症候性キャリアからの40年後までの肝病態累積罹患率では、35歳までに sero conversion した場合と40歳までに sero conversion した場合は HBV 無症候性キャリアからの病態推移の相違は認められなかった
- 2) 35歳時 HBV 慢性肝炎からの30年後までの肝病態累積罹患率を推定すると、sero conversion が35歳以降の群では累積肝癌罹患率は22.2%、40歳以降の群では28.2%であり、sero conversion が起こらなかった群では69.0%であることから、sero conversion を目指した治療が有効であることが、数理疫学モデルを用いた結果からも示唆され、慢性疾患のモデルとして有用であると考えられた。

A 研究目的

B型肝炎ウイルス持続感染者に対して、治療介入の必要性や治療の効果に関する資料を得るため、B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する病態推移の検討を行い、肝病態累積罹患率を推定した。

治療介入のない（抗ウイルス療法を行わない）モデルを用いて35歳及び40歳を区切りとした sero conversion の有無・時期別に肝病態を推定し、sero conversion の時期により肝病態の推移が異なるかを検討した。

B 研究方法

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。

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)を対象とした。

1,067 例のうち観察期間 1 年未満 105 人、初診時の診断名が肝癌だったものあるいは治療介入があった 24 人、初診時年齢が 35 歳以上かつ初診時に既に HBe 抗原陰性であった 492 例を除外した 446 例を解析対象とした(図 1)。この 446 例を①35 歳未満に HBe 抗原陰性となった 181 例(3,220unit)、②35 歳以降に HB3 抗原陰性となった 68 例(1,296unit)、⑤HBe 抗原陽性のままであった 197 例(2,238unit)の 3 群に分け解析を行った(図 1)。

また、同様に 1,067 例のうち観察期間 1 年未満 105 人、初診時の診断名が肝癌だったものあるいは治療介入があった 24 人、初診時年齢が 40 歳以上かつ初診時に既に HBe 抗原陰性であった 427 例を除外した 511 例を解析対象とした(図 2)。この 511 例を③40 歳未満に HBe 抗原陰性となった 256 例(4,504unit)、④40 歳以降に HB3 抗原陰性となった 58 例(1,094unit)、⑤HBe 抗原陽性のままであった 197 例(2,238unit)の 3 群に分け解析を行った(図 2)。

C 結果

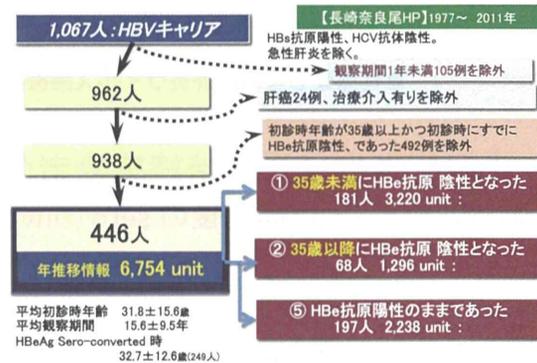


図 1. 35 歳を区切りとした検討の対象

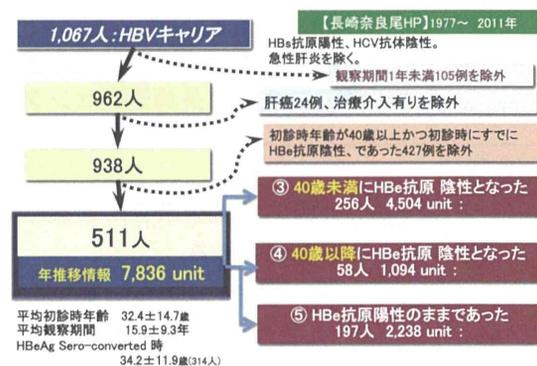


図 2. 40 歳を区切りとした検討の対象

1) 性別・10 歳年齢階級別に年病態推移確率を算出し 15 歳無症候性キャリアからの 40 年後までの肝病態累積罹患率を算出した(図 3)。

①【35 歳未満で HBe 抗原陰性となった 181 人】

HBe 抗原陰性となった 181 人の病態推移情報を元に性別・年齢別に算出した年病態推移確率を用いて、15 歳無症候性キャリアからの 40 年後肝病態累積罹患率を算出した。55 歳時点で男性では無症候性キャリア 68.0%、慢性肝炎 1.3%、肝硬変 0.2%、肝癌 0.1%、HBs 抗原消失 30.3%となり女性では、無症候性キャリア 76.2%、慢性肝炎 0.0%、肝硬変 0.0%、肝癌 0.0%、HBs 抗原消失 23.7%となった。

②【35 歳以降に HBe 抗原陰性となった 68 人】

HBe 抗原陰性となった 68 人の病態推移情報を元に性別・年齢別に算出した年病態推移確率を用いて、15 歳無症候性キャリアからの 40 年後肝病態累積罹患率を算出した。55 歳

時点で男性では無症候性キャリア 53.1%、慢性肝炎 10.9%、肝硬変 10.5%、肝癌 4.0%、HBs 抗原消失 21.6%となった。

③【40歳未満で HBe 抗原陰性となった 256 人】

HBe 抗原陰性となった 256 人の病態推移情報を元に性別・年齢別に算出した年病態推移確率を用いて、15 歳無症候性キャリアからの 40 年後肝病態累積罹患率を算出した。55 歳時点で男性では無症候性キャリア 57.7%、慢性肝炎 2.2%、肝硬変 0.2%、肝癌 0.1%、HBs 抗原消失 39.8%となり女性では、無症候性キャリア 76.3%、慢性肝炎 0.7%、肝硬変 0.0%、肝癌 0.0%、HBs 抗原消失 23.0%となった。

④【40歳以降に HBe 抗原陰性となった 58 人】

HBe 抗原陰性となった 58 人の病態推移情報を元に性別・年齢別に算出した年病態推移確率を用いて、15 歳無症候性キャリアからの 40 年後肝病態累積罹患率を算出した。55 歳時点で男性では無症候性キャリア 70.3%、慢性肝炎 5.4%、肝硬変 3.7%、肝癌 1.4%、HBs 抗原消失 12.5%となった。

⑤【観察期間中に HBe 抗原陽性のままであった 197 人】

HBe 抗原陽性のままであった 197 人の病態推移情報を元に性別・年齢別に算出した年病態推移確率を用いて、15 歳無症候性キャリアからの 40 年後肝病態累積罹患率を算出した。55 歳時点で男性では無症候性キャリア 37.0%、慢性肝炎 23.8%、肝硬変 15.3%、肝癌 23.9%となり女性では、無症候性キャリア 33.5%、慢性肝炎 57.3%、肝硬変 0.0%、肝癌 4.6%、HBs 抗原消失 4.6%となった。

2) 性別・10 歳年齢階級別に年病態推移確率を算出し 35 歳慢性肝炎からの 30 年後までの肝病態累積罹患率を算出した (図 4)。

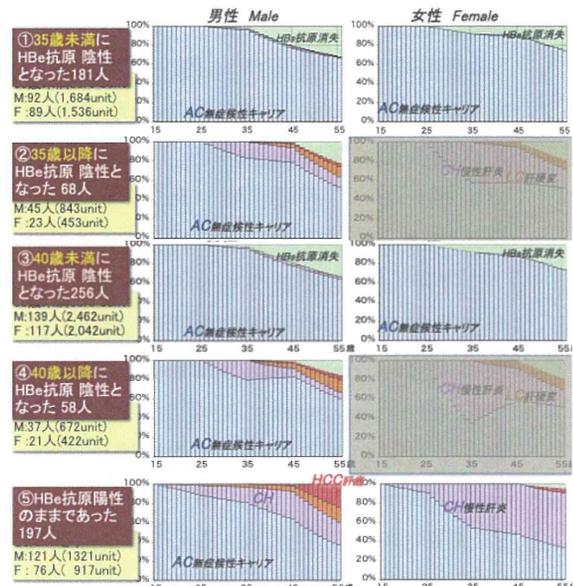


図 3. 15 歳無症候性キャリアからの 40 年後までの肝病態累積罹患率の推移

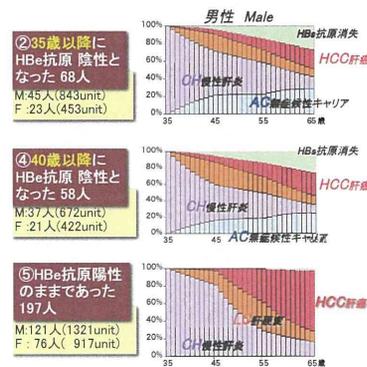


図 4. 35 歳慢性肝炎からの 30 年後までの肝病態累積罹患率の推移

②【35歳以降に HBe 抗原陰性となった 68 人】

55 歳時点での男性の累積肝癌罹患率は 22.2%となった。

④【40歳以降に HBe 抗原陰性となった 58 人】

55 歳時点での男性の累積肝癌罹患率は 28.2%となった。

⑤【観察期間中に HBe 抗原陽性のままであった 197 人】

55 歳時点での男性の累積肝癌罹患率は 69.0%となった。

D 結論と考察

本研究では35歳及び40歳を区切りとした sero conversion の有無・時期別に HBV 持続感染の肝病態の推移を、1年単位の診断情報を用いて有限状態マルコフ確率モデルによる理論疫学推定を行った。

- 1) 15歳時 HBV 無症候性キャリアからの40年後までの肝病態累積罹患率では、35歳までに sero conversion した場合と40歳までに sero conversion した場合は無症候性キャリアからの病態推移の相違は認められなかった
- 2) 35歳時 HBV 慢性肝炎からの30年後までの肝病態累積罹患率を推定すると、sero conversion が35歳以降の群では累積肝癌罹患率は22.2%、40歳以降の群では28.2%であり、sero conversion が起こらなかった群では69.0%であることから、sero conversion を目指した治療が有効であることが数理モデルを用いた結果からも推測された。

E 研究発表

該当なし

F 健康危険情報

該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

平成26年度 分担研究報告書

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

高齢化しつつある肝癌症例のサーベイランス体制の適正化

池田健次、熊田博光

虎の門病院肝臓センター

研究要旨：最近の肝癌発症症例は、C型肝炎では高齢者から、非B非C型肝炎ではサーベイランスを受けていない患者からの発症が増加しており、肝癌早期発見を目指す肝癌のサーベイランス体制の基本となる臨床実態を検討することとした。対象は1980年から2013年までの間に、当院に入院・加療した肝細胞癌2979例とした。1980年代の症例も全例、HBs抗原・HCV抗体が測定されており、HBs抗原陽性例はHB群（554例）、HCV抗体陽性例はHC群（2114例）、両者陰性NBNC群（311例）に分け、B型・C型合併例は除外した3群での検討とした。2000年代に入り非B非C型肝炎の急増があり、肝癌全体の20%を超え、これが小型肝癌比率の低下を招いている。1980年代、90年代、2000年代、2010年代の4期でみると、3cm以下の小型肝癌はそれぞれ46.8%、70.5%、79.9%、70.6%であった。同時期での非B非C型肝炎のみでみると、38.1%、65.1%、69.4%、48.9%と、最近では定期検診外からの肝癌発症例が増加しこれに伴うものであった。非B非C型肝炎では、肝臓内科受診群54例、院内他科受診群31例、肝癌としての紹介群137例で、生存率曲線は全く重なり統計学的有意差は見られなかった。

A. 研究目的

肝細胞癌はわが国では、年間死亡数3万人弱であり、癌死亡のうち男性では4位、女性では5位の死亡数を占めている。肝がん死亡数は2000年を過ぎるころより横ばいないし低下傾向となり、その理由として肝炎ウイルス排除による新規肝がん発症例の減少、肝がん治療の進歩による長期生存などが考えられている。死亡数減少の目立つC型肝炎では、初発時年齢の高齢化が指摘される一方、肝がん症例での肝線維化軽度化傾向も認識されている。最近増加して

いる非B非C型の肝細胞癌の増加に加えて、高齢での初発例や肝硬変に至らない慢性肝炎からの発症例の増加は、肝がんサーベイランスがやや困難になると考えられる。

これまでは、ウイルス性でかつ肝硬変からの発症が主体であったが、近年では安定したC型慢性肝炎からの発症も一般的となってきており、サーベイランス体制の見直しが必要である。また、従来十分な画像スクリーニング・腫瘍マーカー測定がなされていなかった非アルコール性脂肪性肝炎（Non-alcoholic steato-hepatitis:

NASH)・アルコール性肝障害についての肝癌早期発見についても課題となっている。

本年度の研究は、高齢C型慢性肝疾患患者や核酸アナログ投与B型慢性肝炎、NASH・アルコール性など、従来十分なサーベイランスが行われにくかった集団について、肝癌発癌リスクを検討し、肝癌スクリーニング方法とその適正化についての方策を検討することとした。

B. 研究方法

対象は1980年から2013年までの間に、虎の門病院肝臓センターに入院し、臨床的・病理学的に診断し、内科的・外科的に治療された肝細胞癌2979例とした。1980年代の症例も全例、HBs抗原・HCV抗体が測定されており、HBs抗原陽性例はHB群(554例)、HCV抗体陽性例はHC群(2114例)、両者陰性NBNC群(311例)に分け、B型・C型合併例は除外した3群での検討とした。

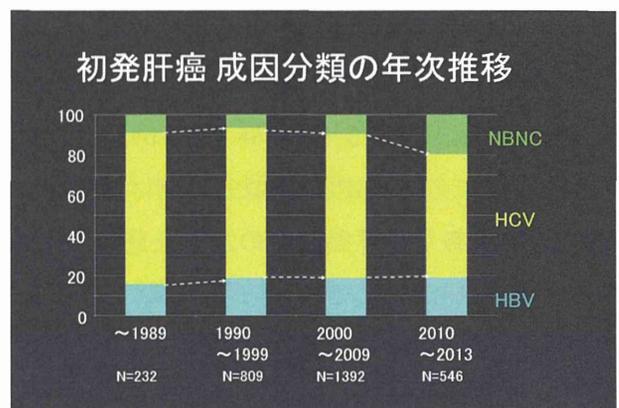
このうち2000年以後に診断された肝がん症例は、当院経過観察中の発癌(当科群)、当院だが他科での経過観察中の発癌(当院群)、他院で肝癌を指摘されての紹介(紹介群)に分け、腫瘍の大きさ、治療法、予後などについて検討した。

C. 研究結果

1. 暦年別に見た肝癌の成因別分類

1980~1989年(N=232)、1990~2000年(N=809)、2000~2009年(N=1392)、2010~2013年(N=546)の4期に分けて初発肝癌の成因を検討した。B型(HBs抗原陽性)は、1980年代36例、1990年代151例、2000年代263例、2010年代104例と、全期間を通じて肝癌症例の約20%を占めていた。C型

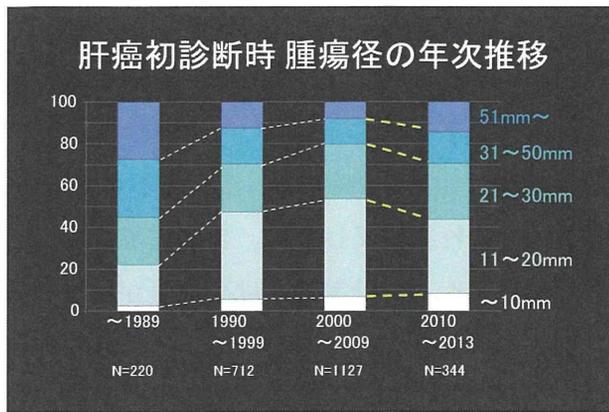
(HCV抗体陽性)は、それぞれ175例、606例、998例、335例で、1980年代・1990年代は肝癌前体の70%超を占めていたが、2000年代にわずかに減少し70%を割り、2010年代には約60%と急速に低下傾向となった。非B非C型(HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性)の肝癌症例は、それぞれ21例、52例、131例、107例と、絶対値・全体の中の比率ともに明らかな増加傾向を示している。1980年代・1990年代は10%に満たない頻度であったが、2010年代には約20%に増加してきている(図1)。



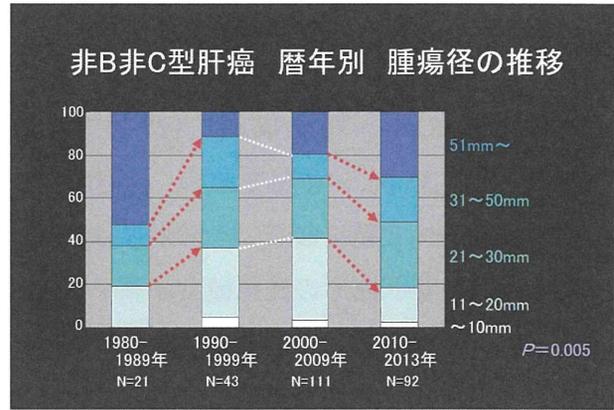
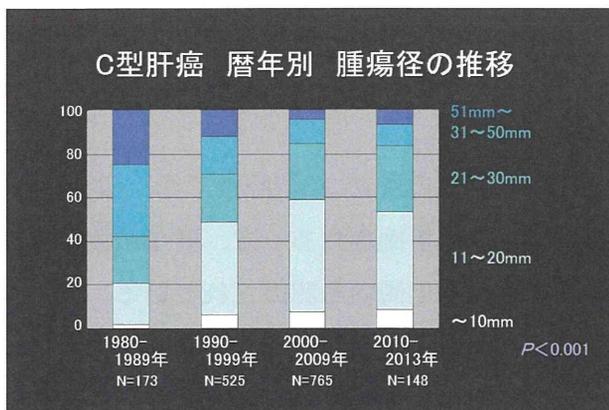
2. 暦年別にみた肝癌初診時の腫瘍径

1989年代の肝癌220例中、最大結節の腫瘍径が1.0cm以下であったのは6例、1.1~2.0cmであったのは45例、2.1~3.0cmであったのが52例で小型肝癌(3cm以下)の症例は46.8%であったが、1990年代712例では1.0cm以下40例、1.1~2.0cm297例、2.1~3.0cm165例で、小型肝癌は502例(70.5%)と急増した。さらに2000年代の1127例では1.0cm以下78例、1.1~2.0cm527例、2.1~3.0cm295例と増加し、小型肝癌の比率も900例(79.9%)に増加した。しかし、2010~2013年の4年間の344例についてみると、1.0cm以下29例、1.1~2.0cm122例、2.1~3.0cm92例で、これらを合わせた小型肝癌は

243 例（70.6%）と再びやや減少した（図 2）。

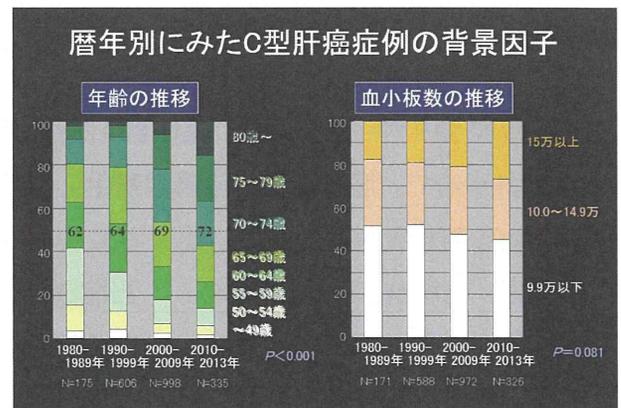


1990 年ころより腹部超音波検査などによるサーベイランスが行われるようになった C 型肝炎について小型肝癌の比率をみると、1980 年代 42.2% (73/173)、1990 年代 70.7%(371/525)、2000 年代 84.8% (649/765)、2010 年代 83.8%(124/148)と、2000 年以後十分に高いレベルになっている（図 3）。最近増加している非 B 非 C 型肝炎についても小型肝癌の比率を見てみると、1980 年代 38.1% (8/21)、1990 年代 65.1%(28/43)、2000 年代 69.4% (77/111)と増加していったが、2010 年代は 48.9%(45/92)と再び低下傾向となった（図 4）。



3.C 型肝炎患者の背景要因の推移

C 型肝炎患者の肝癌初診時年齢は、1980 年代は中央値 62 歳、1990 年代 64 歳、2000 年代 69 歳、2010 年代 72 歳であり、30 年間に 10 歳の高齢化が見られた。同様に肝癌初診時血小板数をみると、1980 年代 9.8 万、1990 年代 9.8 万、2000 年代 10.1 万、2010 年代 10.2 万とわずかに上昇傾向であり、C 型肝炎の背景病態として高齢化、血小板増加傾向（慢性肝炎からの発癌傾向）がみられた（図 5）。



4.非 B 非 C 型肝炎の肝癌診断時背景と病態

非 B 非 C 型肝炎では暦年別にみた肝癌腫瘍径の推移の差が大きいが、年齢別・血小板数別にみた腫瘍径でも差が見られた。年齢別には、59 歳以下の 50 例では 1.0cm 以下 1 例、1.1~2.0cm13 例、2.1~3.0cm9 例で、小型肝

癌（3.0cm以下）は46.0%であった。60歳代の95例ではそれぞれ3例、27例、26例で、小型肝癌は58.9%、70歳以上の122例ではそれぞれ4例、35例、40例であり、小型肝癌の比率は64.8%と高くなり、年齢別には高齢であるほど小型肝癌での発見機会が高い傾向があった（ $P=0.032$ ）（図6）。血小板数別にみると9.9万以下の82例では1.0cm以下3例、1.1～2.0cm35例、2.1～3.0cm22例で小型肝癌は73.2%、血小板数10.0～14.9万の61例ではそれぞれ2例、21例、20例で小型肝癌は70.5%と高かったが、15.0万以上の血小板数であった118例ではそれぞれ3例、18例、31例で小型肝癌比率は44.1%と低かった（図7）。

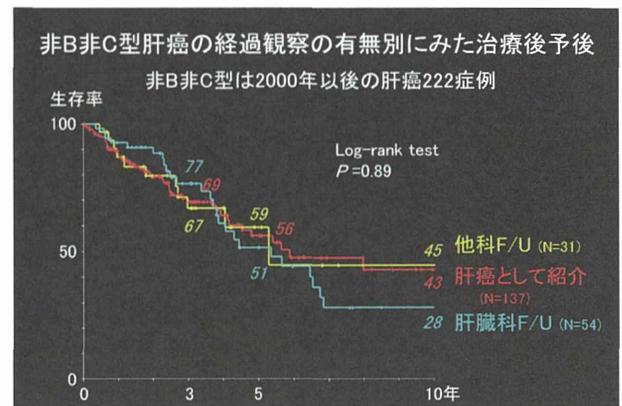
5.肝癌発見に至る経緯と肝癌の成因

B型肝癌、C型肝癌では2007年以後、非B非C型肝癌では1980年以後の症例について、当科群・当院群・紹介群の比率を調べた。B型の174例では当科群83例（47.8%）、当院群7例、紹介群84例であった。同様にC型では当科群319例（59.1%）、当院群12例、紹介群209例で、肝臓内科で経過観察中に発癌している例が最も多かった。非B非C型227例では、当科群54例（23.8%）、当院群33例、紹介群140例と、肝癌としての他院よりの紹介例が最も多かった。

6.非B非C型肝癌の発見経緯と治療後予後との関係

非B非C型肝癌についてラジオ波凝固療法の成績が一定となった2000年以後の222例について、治療後生存率を比較した。肝臓内科で経過観察していた54例では、3年生存率

77%、5年51%、10年28%であった。院内他科で経過観察されていた31例では、3年生存率67%、5年59%、10年45%、肝癌として紹介されてきた137例では3年生存率69%、5年56%、10年43%であった。各群の生存率曲線はいずれも交叉しあい、また重なっていることが多く、統計学的には有意差が示されなかった（Log-rank test $P=0.89$ ）（図8）。



D. 考察

肝細胞癌はわが国では、年間死亡数3万人弱あり、その特徴は背景肝病変を伴うことが多く、ある程度の危険因子というものを設定できることである。肝がん死亡数は2000年を過ぎるころより横ばいないし低下傾向となっているが、その理由として新規C型肝炎感染の激減・C型肝炎ウイルス排除による新規肝がん発癌例の減少、肝がん治療の進歩による長期生存などが考えられている。

死亡数減少の目立つC型肝炎では、初発時年齢の高齢化が指摘される一方、肝がん症例での肝線維化軽度化傾向も認識されている。また非B非C型の肝細胞癌の増加は、高リスク群としての認識の薄さに加えて、肝がんサーベイランスがやや困難と考えられている。このため、高齢C型慢性肝疾患患者やNASH・アルコール性など、従来十分なサーベイランスが行われにくか

った集団について、肝癌発癌の実態を暦年別に検討し、肝癌スクリーニング方法とその適正化についての方策を検討することとした。

C型関連肝癌初発時には3cm以下の小型肝癌で発見される比率が80%を超える良好なサーベイランスが行われるようになっていたが、2000年を過ぎてからはその比率が横ばいからやや低下傾向になっており、高齢者や血小板数の高い群でのサーベイランスが緩んできている可能性が示唆された。

一方、非B非C型肝炎については、アルコール性・NASHが主体で、定期的な肝癌スクリーニング検査を受けていないことが多い。現実には、非B非C型肝炎では肝癌診断後に紹介受診する患者が最も多く、これら症例では明らかに腫瘍径が大きかった。非B非C型肝炎では60歳未満での発癌例や血小板数15万以上の発癌例で腫瘍径が明らかに大きく、「若く」「肝障害が軽度」というリスクの低く見られがちな症例であることも判明した。

非B非C型肝炎では、肝臓内科経過観察例や院内他科での経過観察例より、肝癌として他院より紹介されてくる症例の腫瘍径は有意に大きく、「進行している」にもかかわらず、これら3群での累積生存率を比較しても有意差はなかった。Retrospectiveな検討であり、肝臓内科での経過観察例はすでに肝硬変に進行した高度線維化症例が多く含まれるというバイアスなどが存在するため、検討がやや難しいものとなっているが、他院より肝癌として紹介される症例のうち「肝機能の良好な症例」がサーベイランスを受けていれば長期生存につながることを考えられる。

今後は非B非C型肝炎の低～中～高リスク群をより正確に把握できるようにするとともに、

1年に1回程度の画像診断や半年1回程度の腫瘍マーカー測定がどの程度有用であるかという具体的な検討が必要と考えられた。

E. 結論

2000年以後小型肝癌の発見比率が低下している。肝癌サーベイランスを受けていない非B非C型肝炎の増加が著しい他、C型肝炎での高齢化や非肝硬変合併例の増加がその理由になっている。

サーベイランスによる生存予後改善度合いも含めた、適切な肝癌早期診断のサーベイランス体制の確立が急務である。

F. 研究発表

1.論文発表

(1)Ikeda K, et al. Prevention of disease progression with anti-inflammatory therapy in patients with HCV-related cirrhosis: A Markov model. *Oncology* 2014; 86: 295-302.

(2)Ikeda K, et al. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. *Hepatol Res* 2014; 44: 1047-1055.

2.学会発表 なし

G.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

EOB-MRI および拡散強調画像が肝細胞癌の分化度や微小血管浸潤の評価に有用か否か

研究協力者 鳥村拓司 久留米大学 先端癌治療研究センター 教授

研究要旨

我々は、昨年度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に基づき、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てきた。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、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であると報告した。今年度は幾分客観性に欠ける MRI による腫瘍肉眼型の推測に代わり、より客観的に評価可能な EOB-MRI および拡散強調画像が肝細胞癌の分化度や微小血管浸潤の評価に有用か否かを検討した。その結果、組織分化度評価において EOB-MRI の動脈相において腫瘍結節の信号強度を傍脊柱筋群の信号強度で補正した相対的造影効果(APRE)値は高分化と中・低分化間に関して有意差がみられたが、肝細胞相の相対的造影効果(HBPRES)値は組織分化度間に有意差はみられなかった。ADC 値に関しては、分化度が低くなると低下する傾向にあったが、高分化と低分化間のみ有意差がみられた。拡散強調画像における ADC map より作成した ADC 値は分化度が低くなると低下する傾向にあったが、高分化と低分化間のみ有意差がみられた。微小血管浸潤の評価に関しては、APRE 値および HBPRES 値に微小血管浸潤の有無で差は見られなかったが、ADC 値に関しては有意差が認められた。以上の結果から、MRI における拡散強調画像は、肝細胞癌の腫瘍悪性度（MVI/組織分化度）の予測において有用であることがわかった。このことから、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による存在診断と拡散強調画像による腫瘍悪性度評価を行い、治療方針の決定に役立てることが重要であると考えられた。

A. 研究目的

全世界における肝がんの発生数、死亡数に関して、GLOBOCAN の 2008 年のデー

タでは全原発性肝癌の年間の患者発生数は 748,000 人ですべての癌種のうち 6 番目に多い。このうち、男性では年間約