

201519001A (別冊有)

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服政策研究事業

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3年目)

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成28 (2016) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服政策研究事業

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3年目)

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成28(2016)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27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臨床疫学研究室 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 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所 副所長
日野 啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授
宮坂 昭生 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科肝臓分野 講師
島上 哲朗 金沢大学附属病院 消化器内科 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
片山 恵子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 特任准教授

研究協力者

鳥村 拓司 久留米大学医学部 消化器内科 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 教授
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 副院長
延原 弘章 埼玉県立大学 保健医療福祉学部 健康開発学科 教授
高橋 和明 東芝病院 研究部 客員研究員
小山 富子 岩手県予防医学協会 シニアアドバイザー
阿部 弘一 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科肝臓分野 非常勤講師
谷 慶彦 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター 副センター長
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
吉原 正治 広島大学保健管理センター センター長
佐々木純子 岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課 課長
山本 昌弘 広島県赤十字血液センター 所長
山根 公則 NTT西日本中国健康管理センター 所長
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
海嶋 照美 広島県健康福祉局 薬務課 課長
西田ルリコ 広島県健康福祉局 薬務課 肝炎対策グループ 主幹

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 ----- 65
三浦 宜彦
- ii. 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究(共同疫学研究) ----- 73
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 ----- 89
相崎 英樹
- iv. 青年層における HBs 抗体陽性率及び「B 型肝炎ワクチン」接種後の抗体獲得率に関する研究 ----- 93
田中 純子
- v. 原発性肝癌症例における肝炎ウイルス感染に関する探索的調査研究 ----- 97
田中 純子
- vi. C 型肝炎ウイルス持続感染者における遺伝子型の分布について (多施設共同疫学研究)
----- 101
田中 純子
- vii. 透析患者集団における C 型肝炎ウイルス持続完全者の遺伝子型の分布について -- 105
田中 純子
- viii. 第 3 回 HBV 全国調査結果 —2006、2010 年調査結果との比較— ----- 109
内田 茂治
- ix. 供血者集団を対象とした HBV, HCV 新規感染率調査 ----- 113
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.	新たなC型肝炎ウイルス検査の手順の検証について -----	121	小山 富子
ii.	岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について —出生年コホート別に見た解析— -----	123	小山 富子
iii.	新たなC型肝炎ウイルス検査の手順について —「HISCL HCV Ab」の有用性について — -----	135	小山 富子
iv.	職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究 -----	143	田中 純子

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 -----	149	山崎 一美
ii.	C型肝炎ウイルスキャリアの病態推移に関する理論疫学的研究 -----	153	田中 純子
iii.	高齢肝癌症例の合併症の実態と治療法選択・予後への影響の検討 -----	157	池田 健次
iv.	MRIによる肝細胞癌の悪性度の評価 -----	161	鳥村 拓司
v.	C型肝炎でのウイルスの駆除は全死亡率を減少させる -----	165	熊田 卓
vi.	糖尿病非合併ウイルス性肝炎におけるインスリン抵抗性についての検討 -----	171	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C型肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診と治療導入の検討 -----	173	宮坂 昭生
----	--	-----	-------

- 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・健診施設における肝炎ウイルス陽性者に対する追跡調査 ----- 179
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 ----- 187
松崎 靖司
- iv. 石川県における肝炎ウイルス検査拡充と肝炎診療連携の改善に関する取り組み ----- 195
島上 哲朗
- v. 治療導入の促進にかかわるキーファクターの解明 ----- 199
江口 有一郎

3. 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

- i. 数理モデルを用いた HCC サーベイランスの有効性評価の試み（多施設共同疫学研究） ----- 203
田中 純子
- ii. 広島県における肝炎ウイルス検査と治療に関する啓発活動と効果の検証【2008 年度, 2013 年度, 2015 年度の比較】 & Web 調査による肝炎ウイルス検査受検の現状 ----- 207
田中 純子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

【雑誌】

IV. 研究成果の刊行物は、「平成 25～27 年度 研究成果-1」【別冊】に集録した。

1. 総括研究報告

平成27年度

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
「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」
平成 27 年度 総括研究報告書

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

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3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) 肝がんの2006-10年の市区町村別標準化死亡比(SMR)を用いて二次医療圏別SMRを算出し、二次医療圏別SMR分布図を作成した。さらに、逆距離加重法(IDW)を用いて連続的分布図を作成した。市区町村別および二次医療圏別SMRを比較して、SMRの地域差要因分析には、二次医療圏別SMRを用いることはより有用な方法の一つであるとの結論を得た。

2) 全国市町村を対象に、1971年から2005年までの7つの期間(5年毎)別に肝癌死亡の疾病地図を作成し肝癌死亡の地理的分布の年次推移を明らかにしてきたが、本年度は、2006-2010年の死亡票・人口のデータをこれまで35年間に追加し、計40年間の肝癌標準化死亡比SMR、ベイズ型標準化死亡比EBSMRを市区町村別に推定・算出した。

2006-2010年における人口動態調査の調査票情報(「人口動態調査に係る調査票情報の提供」(統計法第33条))の肝癌死亡情報を基にEBSMRを市区町村別、性別に算出した。

2006-2010年における肝癌死亡の疾病地図は、2001-2005年と比べ大きな変化はなく、西高東低の傾向であった。

3) 2012年に東京都新宿区のHIV感染同性愛者にて、急性C型ウイルス性肝炎の集団発生を認め、遺伝子レベルの解析からHIV感染同性愛者間で濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられた。本件は保健所等を通してHIV患者に注意喚起および予防のメッセージを呼びかけたところ、急性C型肝炎の発生は抑えられたものの、2014年再び集団感染が発生した。HIV患者に関する継続的な注意喚起と観察、および発見時の素早い適切な対応の重要性が示された。(本研究は感染研疫学センターと共同で行われた)

4) 青年層における3回のHBワクチン接種前後のHBs抗体獲得率、HBs抗体価の動態を明らかにすることを目的として、2011年10月から2015年4月まで広島大

学医学部医学科、歯学部歯学科の学生 434 人の HBs 抗体を測定、集計した。その結果以下のことが明らかになった。

- ① HBs 抗体陽性率は 1 クール接種後である HB ワクチン 3 回接種 1 ヶ月後で 95.6% であった。HB ワクチン 2 回接種後 5 ヶ月後である 3 回接種直前では 45.7% であり、HB ワクチン 3 回接種 5 ヶ月後には 87.8% であった。
- ② HB ワクチン 3 回接種の 1 か月後から HB ワクチン 3 回接種の 5 か月後までの HBs 抗体の推移の内訳ではワクチン 3 回接種 1 か月後で HBs 抗体が陽性であるもののうちワクチン 3 回接種 5 か月後には 9.8% が弱陽性となり 4.6% が陰性になっていた。同様にワクチン 3 回接種 1 か月後で HBs 抗体が弱陽性であるもののうちワクチン 3 回接種 5 か月後には 63.0% が陰性になっていた。
- ③ HBs 抗体価の陽性率が HB ワクチン 3 回目接種前後において 45.7% から 95.6% に上昇したことから、3 回接種が有効であることがわかった。3 回接種後 1 ヶ月目時点で陽性のもののうち 4.6%、弱陽性のもののうち 63.0% が陰転化することから HB ワクチン接種後も定期的に HBs 抗体検査を行うことの必要性が示唆された。

5) 2011 年から 2012 年にわたり、広島県内における新規に診断された原発性肝癌症例における HBc 抗体の関与を明らかにすることを目的として広島県内で協力が得られた医療機関 4 施設（内科及び外科）での診療記録よりのデータ収集あるいは肝炎ウイルス検査を実施した。調査に同意の得られた 273 人（男 193 人、女 80 人、平均年齢 69.3±10.3 歳、34-93 歳）について解析を行い、以下の結果を得た。

- ① 2012 年以後に広島県で新規に肝癌と診断された 273 症例の成因別内訳では、全体で HBV 感染者が 18.7%、HCV 感染者が 46.5%、HBV・HCV 重複感染者が 2.6%、NBNC が 31.1% であった。
- ② 男性・女性共に HCV 感染者が最多であり、男性では 82 名（42.5%）、女性では 45 名（56.3%）という結果で、HCV 感染は女性にやや多くみられた。
- ③ 年齢階級別にみると、新規に肝癌と診断されたのは 60 歳以上が 87% を占めていた。
- ④ HBV の占める割合は若年層において高い傾向にあり、HCV に関してはいずれの年齢層においても 40% 以上を占めていた。
- ⑤ HCV 感染者、NBNC 共に HBc 抗体陽性を約 40% 認めた。

約 1 年間で新規肝癌症例 273 人の HBc 抗体関連についての調査を行い、C 型肝炎や NBNC 肝癌と診断された場合も HBc 抗体陽性率が 4 割であることが明らかになった。

6) HCV キャリアの地域別、出生年別に HCV genotype の分布を明らかにすることを目的として多施設共同研究を行った。全国の 9 つの共同研究施設における HCV キャリア 7,451 名の HCV genotype の分布は、1b: 65.2%、2a: 22.6%、2b: 8.3% であったが、1970 年以降の出生年では 1b が 38.3%、2a: 27.3%、2b: 25.4% であり、年齢階級の若い世代になると、genotype 1b の占める割合が減少し、genotype 2a と genotype 2b の占める割合が高くなる傾向を認めた。さらに共同研究施設を増やして、わが国の HCV 感染の特徴を検討する予定である。

7) 血液透析患者集団を対象として、1999 年から 2003 年に行った前向きコホート調査によって肝炎ウイルス感染状況を把握した。同集団における HCV キャリアの HCV 遺伝子型(genotype)の分布を明らかにした。

当該県内 9 つの血液透析医療機関の血液透析患者 3,087 名（HCV キャリア率 14.9%）における HCV キャリアの HCV 遺伝子型(genotype)の解析を試みた。

HCV キャリア 431 名中、今回解析が可能であった 245 名（56.8%）の HCV genotype

は、HCV 1b(73.1%),2a(11.4%)、2b(6.9%)、ND(8.6%)であり、genotype 1b の占める割合が高かった。

生年別及び透析導入年別の HCV genotype の分布には、差異を認めなかった。一方、施設別の HCV genotype の分布は、施設間で異なる傾向を認めた。

- 8) 血液センターで個別の核酸増幅検査(NAT)が導入された2014年8月から2015年7月までの1年間の、全国の総献血者数は4,953,084人(実人数:2,986,175人)であった。その内CLEIA法でHBs抗原陽性・個別NAT(HBV-DNA)陽性と判定された904例を対象として、都道府県別・年代別・男女別のHBs抗原陽性率、HBV遺伝子型の解析、ならびに新規感染か否かの調査を行った。また、同様の調査を行った2006年、2010年の調査結果との比較を行った。

全体のHBs抗原陽性率は2006年:0.063%、2010年:0.051%、2014年:0.030%と減少しており、特に40歳代以降での減少が顕著であった。これにより、年代別の陽性率には差が無くなってきている。都道府県別では2006年調査で最も陽性率の高かった佐賀県が、2010年、2014年と陽性率を大きく下げた一方で、沖縄県では減少傾向が見られず、中四国、九州地方で依然として陽性率の高い県が散見された。また、もともと陽性率がそれほど高くなかった東北地方では、減少傾向が小さかった。外国株である遺伝子型Aは全体では微増であったが、新規感染例では4分の1以上を占めていた。逆に新規感染例で遺伝子型Bは減少傾向にあった。

- 9) 全供血者集団におけるB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)の新規感染率を、4-5年間の観察期間によるRetrospective cohort studyにより地域・年齢・性別に推定し、わが国の健常者集団における新規発生率の把握をこころみた。本研究ではNATの検出を新規感染と定義した。対象期間はHBVで2009年10月~2013年9月、HCVで2008年10月~2013年9月とした。それぞれ2年間のエントリー期間を設けている。HBV新規感染の定義は、エントリー時“HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性かつHBs抗体陰性かつHBV NAT陰性”の対象者が、以降の献血時にHBV NATが陽性(陽転)となった場合とした。また、HCV新規感染の定義は、エントリー時“HCV抗体陰性かつHCV NAT陰性”の対象者が、以降の献血時に、HCV NATが陽性(陽転)となった場合とした。解析対象者はHBVについては、2,868,069人(男性1,893,013人、女性975,056人)、HCVについては、3,149,776人(男性2,072,225人、女性1,077,551人)であった。その結果、

①HBVの新規感染率について、観察人年の合計は6,538,957人年、HBV新規感染例は266例(男性225人、女性41人)、HBV新規感染率は、全体では10万人年あたり4.1人/10万人年であり、男性(5.0人/10万人年)は、女性(2.0人/10万人年)と比較して有意に高い新規感染率を示した。

②また、HCVの新規感染率について、観察人年の合計は9,118,099人年、HCV新規感染例は66例(男性46人、女性20人)、HCV新規感染率は、全体では10万人年あたり0.7人(95%CI:0.6-0.9人/10万人年)とHBVと比較すると、低率であり、男性(0.7人/10万人年)、女性(0.7人/10万人年)に性差は認められなかった。

③2010年代におけるHCV新規感染リスクは下がっているが、HBV新規感染のリスクについては、定義が異なるものの、感染リスクが低下しているとは言えないと考えられた。

④また、女性50歳代後半でHCV新規感染率が高い傾向を示すこと認められたが、この傾向は感染症サーベイランス(急性C型肝炎)の成績からも同様に認められており、感染の頻度は低いながらも、感染経路の特定と感染予防対策が必要と考えられる。

- ⑤なお、本研究では、献血時点の陽転を持って新規感染としているため、感染後の持続感染（キャリア化）の有無については、定かではない。血液事業に伴う供血者集団データの利用という特性から、その後の追跡については困難である。
- ⑥血液の安全性を確保するため、献血時の問診が厳しくなっている中、一般健常者集団よりも更に感染リスクの低いと考えられる本研究対象者においても、新規感染例が存在することから、引き続き、新たな感染経路の探索と感染予防対策は重要である。

(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) C型肝炎ウイルス検診のために設定された「HCV キャリアを見出すための検査手順」は、2013年度から「HCV 抗原検査」を削除し改訂された。

「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」において、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。その中の一つである Lumipulse Presuto について、HCV 検査を受診した 64,233 例の判定振り分けにより検証したところ、HCV 抗体陽性率 0.46%、HCV 抗体「高力価群」（判定理由①）123 例と「中・低力価群」の中で HCV-RNA が陽性であった（判定理由②）24 例、の計 147 例（0.23% 147/64,233）が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。NAT 実施率は 0.27%であった。

HCV 抗体高力価群において HCV-RNA 陰性例が 11 例認められたが、問診等により把握できる範囲では、その多くが医療機関の管理下にある方であった。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われた。

「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」は、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。

- 2) 岩手県において、1986年4月から2015年3月までの間に、各種健診で、HBs 抗原検査を受診した、550,474人（出生年1915年～1984年）の HBs 抗原陽性率は、1.97%であった。出生年別に見ると、1917年出生群（4.57%）と団塊世代である1947年出生群（2.55%）にピークが認められた。1947年出生群以降 HBs 抗原陽性率は低下しつつあったが、従来2つのピークより低率ながら、1968年出生群（2.08%）に3つ目のピークが認められた。

1968年以降の出生群では再び減少に転じ、1981～1984年出生群の HBs 抗原陽性率は平均 0.46%であった。

一方、1986年4月から2015年3月までの間に、各種健診で HBs 抗体検査を受診した、242,966人（出生年1911年～1995年）の HBs 抗体陽性率は、全体では 23.68%であった。HBs 抗体陽性率は、出生年1940年までの群では、30%以上の高い値を示していた。しかし、1941年以降の出生群では HBs 抗体陽性率は 30%を切り、1970年出生群の HBs 抗体陽性率 8.82%まで直線的な減少が認められた。その後1971年以降の出生群の HBs 抗体陽性率は緩やかな減少に転じた。

そこで、HBs 抗体陽性者に占める HBe 抗体陽性率を見ると（出生年1913年～1994年出生群について）、出生年1976年以降の出生群ではその率に明らかな低下が認められた。出生年1976年以降の出生群の HBs 抗体陽性者には HB ワクチンによる HBs 抗体獲得者が含まれているものと推測された。このことから、出生年1971年以降の出生群においても HBV 水平感染の率は減少を続け、極めて低率であると推測された。

3) C型肝炎ウイルス検診のために、「HCV キャリアを見出すための検査手順」は、2013年度から「HCV 抗原検査」を省略し導入された。

2013年に設定された「HCV キャリアを見出すための検査手順」において、一次スクリーニングである HCV 抗体検査法の試薬は、2社3試薬が測定値により高力価・中力価・低力価に適切に群別ができる試薬として推奨された。

また、一方で HCV 抗体試薬の市場シェアが高い「HCV 抗体検出法」試薬を一次スクリーニングに用いる方法も提示するなど、肝炎ウイルス検診事業の普及のために新たな手順も示した。

肝炎ウイルス検診事業をさらに普及させる目的で、新たに sysmex 株式会社製の「HISCL HCV Ab」について、暫定的に定められた高力価・中力価・低力価の群別基準値を再検討し、その有用性について検討をおこなった。結果、sysmex 株式会社製の「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。

4) 平成 23 年度から平成 27 年度にわたり、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、職域集団での定期職員検診時に肝炎ウイルス検査を行う「出前検診」をパイロット調査として行った。

広島県内の協力の得られた 14 事業所にて定期職員検診時に、肝炎ウイルス検査受診状況などについて質問票による調査と肝炎ウイルス検査を実施した。調査に同意を得られた 2,285 人（男 1,750 人、女 535 人、平均年齢 49.5±14.9 歳、20-83 歳）について解析を行い、以下の結果を得た。

- ① これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と回答したのは対象者 2,285 人中 312 人であり、受検率は 13.7%であった。
- ② これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と回答した 1,818 人（未受検率 79.6%）の未受検の理由は、肝炎検査を「知らなかった」35.5%、「受ける機会がなかった」35.3%、「自分には必要がない」15.9%であった。
- ③ 肝炎ウイルス検査結果では、HBV キャリア率は 1.01% (95% C.I. 0.60-1.42%)、HBc 抗体陽性率 15.7% (60 代：31.9%、70 歳以上：42.0%) であり、HCV キャリア率は 0.44% (95% C.I. 0.17-0.71%)であった。
- ④ 本研究で見いだされた肝炎ウイルスキャリア 33 人(HBV キャリア 23 人、HCV キャリア 10 人)に対して結果を通知する際に医療機関への個別紹介状も送付し受診勧奨を行った結果、19 人(HBV キャリア 16 人、HCV キャリア 3 人)が医療機関を受診し、1 人に他臓器癌が発見され、1 人に C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法が開始された。
- ⑤ 今回初めて肝炎ウイルス検査を受け、感染が判明した HBV キャリア 10 人のうち 7 人、HCV キャリア 4 人のうち 1 人が医療機関を受診した。
- ⑥ これまでに医療機関を受診したことがある人は HBV キャリアでは 23 人中 20 人 (87.0%)、HCV キャリアでは 10 人中 6 人 (60.0%) であった。

以上より、5 年間で 2,285 人の肝炎ウイルス感染状況調査を行った結果、職域集団での肝炎ウイルス検査普及が未だ十分に進んでいないことが明らかとなった。肝炎ウイルス検査の普及には、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、検査によって判明した肝炎ウイルス陽性者には結果通知時に医療機関受診勧奨に加え、ウイルス性肝炎の治療や医療補助などの制度についての詳しい広報が重要である。

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型肝炎の病態別の生命予後を、community based study 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 944 例を対象とした。男性 543 例 (57.5%)、年齢中央値 46.0 才 (0-95 才)。基礎肝病態は、HBe 抗原陽性無症候性キャリア 78 例 (8.3%)、慢性肝炎 192 例 (20.3%)、肝硬変 125 例 (13.2%)、HBe 抗原陰性無症候性キャリア 549 例 (58.2%) であった。観察期間中死亡した症例の死因を各病態で検討した。肝疾患関連死亡の占める割合は、肝硬変、慢性肝炎、HBe 抗原陽性無症候性キャリア、HBe 抗原陰性無症候性キャリアの順に低かった。また生存率も前記病態順に高かった。一方 HBs 抗原消失率は、傾向スコアを用い HBe 抗原陰性無症候性キャリアと肝硬変をマッチングさせて比較したところ同率であった。
- 2) C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、大垣市民病院にて長期観察中の C型肝炎ウイルス持続感染者 2,743 人 (32,120unit) および広島大学病院にて長期観察中の C型肝炎ウイルス持続感染者 1,173 人 (12,379unit) の診療情報を元に治療介入の有無別・治療効果別に肝病態累積罹患率を推定した。

大垣市民病院の症例において IFN 治療受療あり (治療効果 SVR 以外) の群と IFN 治療受療なしの群の 40 歳慢性肝炎患者の 40 年累積肝癌罹患率はそれぞれ男性では 71.6%、70.9 となり女性では 52.0%、51.0%と同程度であった。広島大学の例においても同値は男性では 84.2%、75.4%、女性では 62.1%、57.8%と同程度であった。

広島大学の症例において SVR 後の肝癌が男性では 27 人、女性では 6 人罹患例があるため、40 年累積肝癌罹患率は男性では 30.4%、女性では 10.7%であった。
- 3) B型・C型肝炎関連肝癌では小型肝癌として発見されることが多いが、最近では全身合併症を有することが多く、根治的治療法の選択に制限が加わることもある。2000 年以後に当院で肝細胞癌と診断された 1934 例について、背景病態を検討した。期間中全症例では、糖尿病 388 例 (20%) で最も多く、次いで高血圧 289 例 (15%) であった。2000~2004 年の 586 例、2005~2009 年の 803 例、2010~2013 年 (4 年間) の 545 例の時期別に見て、明らかに増加していたのは、心疾患 (全体で 7%)、脳血管障害 (全体で 3%)、認知症 (0.5%) で、病態では抗凝固治療 (全体で 4%) であった。このうち 2006 年~2013 年で治療法選択プロセスが明らかであった 596 例についてみると、497 例が単発もしくは 3 cm 以下・3 個以内で、根治療法対象であった。このうち 429 例は肝切除・ラジオ波凝固療法 (RFA) が行われており、他の 23 例は Child Pugh C の進行肝病変であった。肝機能良好の 45 例中 15 例は根治的粒子線照射が行われていたが、残る 30 例は肝機能良好でありながら肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が選ばれていた。30 例中 15 例は肝切除・RFA が困難な例であったが、他の 15 例は背景肝病変のために根治性の劣る TACE が選択されていた。
- 4) 肝細胞癌の発見時の平均腫瘍径は約 10 年前と変化がないことが明らかとなり、現行の腹部超音波検査、CTscan, MRI, 腫瘍マーカーを用いたサーベイランス システムが限界に近づいたと思われる現在、肝細胞癌患者の予後をさらに改善するために

は、腫瘍の状態に最も即した治療法を選択することも大切であると考えられる。治療開始前の腫瘍肉眼型予測に有用な方法による肝細胞癌のスクリーニングの評価を検討した。

外科的切除後の肝内転移再発は切除した腫瘍組織において Microvascularinvasion なしの症例ではほとんど見られなかったが軽度から高度の微小血管浸潤になるにつれて高頻度になることを明らかにした。このことは Microvascularinvasion の頻度と肝内転移とに関連があることを示唆している。次に、内科的な根治術であるラジオ波焼灼療法においても Microvascularinvasion の程度を予測する ADC 値の違いにより無再発生存期間などを層別化できるかを検討した。その結果、残念ながらラジオ波焼灼療法における累積生存期間、疾病特異的生存期間、無再発生存期間は ADC 値により層別化することはできなかった。

このような結果となった理由として、外科的切除と異なり、内科的なラジオ波焼灼療法では主結節以外にも多数の乏血性の結節が未治療のまま経過観察されることが多く、これら ADC 値を評価した結節以外が多血化し Recurrence-free survival や Disease-free survival に影響を与えたことと、症例の中に ADC 値の正確な評価が困難であった結節が含まれていたことが考えられた。

- 5) 大垣市民病院で 1994 年 10 月から 2014 年 9 月までに経験した HCV キャリア 8954 名中、2743 例で 3 年以上経過観察され、HCVRNA が 6 か月以上陽性を確認し、HCC のサーベイランスが行われた。このうちインターフェロン (IFN) をベースとした抗ウイルス療法を受けウイルス学的治癒 (SVR) が得られた 587 例 (IFN-SVR 群) と IFN を行わなかった (non-IFN 群) 1691 例を年齢、性、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間、血小板、AFP、HCV 遺伝子型の 10 因子で傾向スコアマッチングを行い背景因子をそろえ長期予後を検討した。各群 309 例づつ選択され、発癌率は IFN-SVR 群で non-IFN 群に比し有意に低く (20 年で 8.1% 対 30.7%、 $p<0.001$)、全生存率も IFN-SVR 群で有意に長期であった (20 年で 90.2% 対 66.0%、 $p<0.001$)。競合リスクモデルを用いて肝疾患関連死亡と肝疾患非関連死亡も比較した。肝疾患関連死亡率は IFN-SVR 群で non-IFN 群に比し有意に低く (20 年で 2.8% 対 18.1%、 $p<0.001$)、同様に肝疾患非関連死亡率も IFN-SVR 群で有意に低かった (20 年で 7.0% 対 15.8%、 $p<0.001$)。以上から HCV キャリアでウイルスを駆除することは肝疾患に関連した死亡のみならず肝疾患に関連しない死亡も抑制することが明らかとなった。
- 6) これまでの研究から空腹時血糖および HbA1c のみでは糖尿病の合併を診断し得ない C 型慢性肝炎においても高頻度に耐糖能異常が存在し、肝線維化の進展と密接に関連していることが明らかとなった。そこでウイルス性肝炎における糖尿病発症前段階としてのインスリン抵抗性に寄与する因子を検討する目的で、空腹時血糖および HbA1c では糖尿病と診断し得ない B 型肝炎患者 51 例および C 型肝炎患者 139 例の HOMA-IR の中央値で 2 群に分類し、臨床背景、血液生化学検査を比較検討した。HOMA-IR を 2 以上と 2 未満の 2 群に分けてインスリン抵抗性に寄与する因子を多変量解析で検討したところ、BMI (OR 3.70, 95%CI 1.85-7.4, $P=<0.001$)、FBS (OR 2.79, 95%CI 1.32-5.53, $P=0.007$)、 γ -GTP (OR 2.66, 95%CI 1.30-5.42, $P=0.007$)、HCV 感染 (OR 2.69, 95%CI 1.18-6.14, $P=0.019$) が抽出された。以上の成績を総合すると、C 型慢性肝炎においては空腹時血糖や HbA1c で糖尿病と診断し得なくてもインスリン抵抗性の評価を積極的に行い、肝線維化進展を抑制するための治療介入の指標とすべきと考えられた。

(2) キャリア対策と治療導入対策

- 1) C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) に対する治療は近年、飛躍的な進歩を遂げており、HCV キャリアの 80~90% が治癒可能となった。しかし、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や通院中断の HCV キャリアの対策が必要となる。今回、HCV キャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い、以下の結果を得た。① 医療機関を受診したときの平均年齢は 65.4±10.4 歳と高齢であり、30 歳代から 50 歳代の医療機関受診率が悪かった。② 医療機関を受診した患者の約 40% が通院を中断していた。③ HCV キャリアの受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。④ 集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。⑤ 2014 年 9 月から経口のみで直接作用型抗ウイルス療法 (DAAs 治療) が使用可能となったことより、2015 年の保健師によるアンケート調査では 66.2% が IFN もしくは DAAs 治療を受けていた。⑥ 個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。⑦ 抗ウイルス療法実施に関して、HCV キャリア側、医療機関側それぞれの問題点についてさらなる検討が必要と考えられた。今後、医療機関受診が確認されていない HCV キャリアに対する調査方法や受診を促す方法を検討するとともに HCV キャリアの病態および予後の検討も必要である。
- 2) 岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態を把握する目的で、平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 27 年 11 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。また岐阜県下の人間ドック・健診 15 施設に肝炎ウイルス陽性者に対する追跡アンケート調査を依頼し、同意が得られた 10 施設において、健診後の医療機関受診状況や治療状況に関する追跡アンケート調査を実施した。追跡調査にとどまらず啓蒙を目的に、追跡アンケート調査表とともにウイルス肝炎治療に関する最新情報資料を送付した。今後はこの追跡調査結果もふまえ、各行政機関や医師会、各人間ドック・健診施設などと連携しながら、肝炎ウイルス検査の推進、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体制の確立が重要である。
- 3) 茨城県では、①茨城県地域肝炎治療コーディネーターの養成事業にて、2 年間で計 265 名のコーディネーターを認定した。②県内 44 治体中、コーディネーター不在の自治体が 14 であった。③昨年度に認定されたコーディネーターを対象に、活動内容などに関するアンケート調査を実施した。④実際に活動しているコーディネーターは、約半数で、業種別に活動内容に偏りがみられた。⑤認定コーディネーターを対象としたスキルアップセミナーを実施し、最新の医療情報などについての意見交換を行った。⑥コーディネーター養成事業開始 15 ヶ月間で、開始前の同期間と比較し、肝炎無料検査受検数が約 200 名増加した。⑦肝炎ウイルス治療助成者数の月別推移が、IFN フリー経口薬の開始により増加した。⑧茨城県にて構築した肝炎ウイルス陽性者フォローアップシステムにより、平成 27 年 2 月時点で、陽性者の約 85% (172 名) をフォローアップ中である。
- 4) 石川県では、平成 14 年度から保健師などの行政の担当者が、肝炎ウイルス検診陽性者の受診状況調査、受診勧奨を行ってきた。さらに平成 22 年度からは行政の把握する肝炎ウイルス検診陽性者の情報を肝疾患診療連携拠点病院に移管し、同時に年一回の肝疾患専門医療機関への受診勧奨を肝疾患診療連携拠点病院が行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。今回本連携の現況を解析したところ以下の事が明

らかとなった。①平成 26 年度末で参加同意者は 1220 名 (41.7%)、参加非同意者は 392 名 (13.8%)、参加意思表示のない者は依然として 1310 名 (44.8%) 存在した。②本連携参加者の専門医療機関受診率は、平成 22 年度 90.0%、平成 23 年度 62.9%、平成 24 年度 60.4%、平成 25 年度 53.0%と徐々に低下傾向であったが、平成 26 年度は 64.1%まで改善した。また平成 25 年度から保健所・提携医療機関での無料肝炎ウイルス検査の拡充を行ってきた。その結果検査件数は、平成 25 年度 1158 件から平成 26 年度 1966 件にまで増加した。さらに平成 25 年度から無料肝炎ウイルス検査陽性者に関しても石川県肝炎診療連携への取り込みを図ってきた。平成 26 年度末までに対象者 113 名中 30 名が本連携に参加同意した。また妊婦検診において行われている肝炎ウイルス検査に関して現況を調査した。その結果、石川県では年間約 9000 人が検査を受診し、HBs 抗原陽性率は約 0.25 %、HCV 抗体陽性率は約 0.17%であった。これらの妊婦検診での肝炎ウイルス陽性者に対する受診勧奨や受診状況調査は行われていなかった。来年度以降も石川県肝炎診療連携の改善、無料肝炎ウイルス検査の拡充、陽性者の石川県肝炎診療連携への取り込みを図っていく。また妊婦検診で指摘された肝炎ウイルス陽性者の受診勧奨や受診状況調査を図っていく。

- 5) 佐賀県の検討では、C 型肝炎ウイルス陽性者が治療導入に至るまでには様々な促進要因もしくは阻害要因がある。IFN 治療を受けた (治療者) もしくは受けなかった (未治療者) C 型肝炎患者を対象にした研究を行った。未治療者は治療者に比べ、“ウイルスは自然に排除でき”“助成金で医療費が軽減出来ることを知らず”“治療により仕事は休めない”と考えている割合が多く、また、医師からの治療勧奨があった事や IFN 治療に関する説明内容も認知していなかった。治療者と未治療者の合致点としては、副作用に関する不安が多いことが明らかとなった。

III. 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

- 1) 慢性肝疾患に対する肝癌サーベイランス (HCC サーベイランス) の有効性について検討した。一般的に、HCC サーベイランス発見群と外来発見群の観察期間 (生存率) を無補正のまま比較すると、Lead time bias のためサーベイランスの効果を過大評価する傾向にある。そこで、本研究では、はじめに各症例の「肝癌サイズの倍加時間」を算出し、倍加時間を元に Lead time bias を考慮した「修正観察期間」を算出し、サーベイランス群と外来発見群の生存率の比較を行った。

1995~2015 年に大垣市民病院、手稲溪仁会病院、愛媛県立中央病院、済生会新潟第二病院またはその関連病院を受診し、肝癌と診断された 3,902 症例のうち、2 時点以上で肝癌サイズを測定している 255 症例を「肝癌の倍加時間の推定」の対象、肝癌診断時に肝癌サイズを正確に測定している 3,834 症例を「HCC サーベイランスの有効性検討」の対象とした。

肝癌の倍加時間を算出した結果、肝癌倍加時間 DT の平均±SD は 173±181 (日)、中央倍加時間は 114.5 (日)、倍加時間の幾何平均は 116.3 (日)であった。施設毎に倍加時間を算出すると、倍加時間の幾何平均は 109.3~129.7 日であった。

施設毎に HCC サーベイランス発見群と外来発見群の lead time bias を補正した観察期間を比較した結果、4 施設中 3 施設において、HCC サーベイランス発見群の生存率が明らかに高かった。残りの 1 施設についても高い傾向が認められた。

以上のことから、ほぼ全施設で、サーベイランス発見群の生存率が外来発見群よりも高く、HCC サーベイランスの有効性が示唆された。また、本研究の手法は lead time bias を補正し、生存率を評価するうえで、有用な手法であると考えられた。

2) 2011年度に厚生労働省が行った全国無作為調査により、肝炎ウイルス検査受検率は17.6%（認識受検率）と低く、受検率の引き上げが課題であることから、広島県では肝炎ウイルス検査受検促進のための啓発活動に取り組んできた。

①広島県における肝炎ウイルス検査受検状況および普及状況等を把握することを目的に、広島県が主催/協賛し毎年実施しているイベント（80万人規模）において大規模聞き取り調査を2008年度、2013年度、2015年度に同じ条件（対象者、時期、方法）で実施し、経年的に比較した。

②Web調査により、全国の肝炎ウイルス検査受検の現状等を調査した（調査2）。

①【広島県】肝炎ウイルス検査普及状況等に関する大規模聞き取り調査（調査1）

広島県が主催/協賛し毎年行われているイベント（80万人規模）での来場者を対象に「肝炎ウイルス検査受検状況」等に関する大規模聞き取り調査を2008年度、2013年度、2015年度に行った。集計対象者は2008年度4,682人（男1,332人、女3,184人）、2013年度3,938人（男1,332人、女2,557人）、2015年度4,609人（男1,598人、女2,990人）であった。

1. 広島県における2008年度の肝炎ウイルス検査受検率は27.0%（95% C.I.:26-28%）であり、2011年度に厚生労働省が行った全国調査における受検率17.6%よりも高い水準であった。
2. 2013年度に広島県においてテレビCMやポスター等による肝炎ウイルス検査受検啓発を集中的に行った直後の聞き取り調査では受検率は35.5%（95% C.I.:34-37%）に上昇し、その後2年経過した2015年度の調査では受検率は33.6%（95% C.I.:32-35%）と横ばいであった。
3. 「非認識受検者を含めた受検率（自己申告受検と非認識受検を合わせた受検率）」は、2015年度はHBV67.7%、HCV56.9%となり、2013年度（HBV63.5%、HCV52.5%）と比較してHBV・HCVともに有意に高くなった
4. 肝炎ウイルス検査受検のきっかけは「医師からのすすめ」と回答した人が約3割と最も多かった。
5. 「受検する最も強いきっかけとなった情報」は、「健診・人間ドック」であった。広島県における受検啓発（テレビCM、ポスターなど）が受検のきっかけとなった人は2013年度では18.9%、2015年度では16.7%であった。
6. 受検場所は「医療機関受診時の検査」が2013年度、2015年度ともに最も多かった。
7. 受検時期は2013年度以降と答えたものが、全体の40.6%であった。
8. 検査陽性者（自己申告）の約9割は医療機関受診歴があった。検査陽性者のうち「現在治療中」または「治癒した」人は2013年度では68.4%、2015年度では74.8%と増加したが、統計学的有意差は認めなかった。
9. 検査を受けたことがない理由としては「機会がなかった」が4割程度、「検査のことを知らなかった」が3割程度であった。
10. 肝炎ウイルス検査未受検者のうち受検を希望する人の割合は、2008年度は7割以上であったが、2013年度・2015年度では5-6割に減少していた。
11. 「肝炎ウイルス検査が無料でできること」の未受検者における認知度は、2013年度8.0%、2015年度8.8%であった。
12. 「肝炎ウイルスを体内から排除できる治療があること」に関する認知度は受検者（2013年度57.2%、2015年度45.2%）よりも未受検者（2013年度21.9%、2015年度11.8%）では低かった。
13. 「B型（C型）肝炎の治療費の公的助成制度」の認知度は、受検者（2013年度33.0%、2015年度51.5%）よりも未受検者（2013年度13.1%、2015年度25.9%）では低かった。

14. 「肝炎訴訟」の認知度は、受検者（77.1%）よりも未受検者（58.5%）では低かった。
15. 「肝機能障害に対する身体障害者認定制度」の認知度は、受検者（30.8%）よりも未受検者（19.8%）では低かった。

②【全国】肝炎ウイルス検査受検状況等に関する Web 調査（調査 2）

リサーチ企業にモニター登録をしている人を対象としてインターネットを利用した「肝炎ウイルス検査受検状況」等に関する無記名自記式アンケート調査を 2015 年度に実施した。集計対象者は、HBV 感染者 221 人（男 167 人、女 54 人、range37-74 歳）、HCV 感染者男 162 人、女 74 人、range40-81 歳）、一般集団 336 人（男 186 人、女 150 人、range20-82 歳）であった。

1. 一般集団の肝炎ウイルス検査受検率は 26.5%(95% C.I.:22-31%)であった。
2. 肝炎ウイルス検査を受検した場所は「医療機関における保険診療」が 6 割程度と最も多かった。
3. HBV 感染者、HCV 感染者の医療機関受診率はそれぞれ 77.8%、83.9%。
4. 未受検の理由は「検査をすすめられたことがなかったから」（40.7%）、「自分は感染していないと思っているから」（37.9%）、「検査の必要性を感じないから」（22.6%）であった。
5. 肝炎ウイルス検査未受検者のうち受験を希望する人の割合は 55.1%であった
6. 「肝炎訴訟」の認知度は HBV 感染者 90.5%、HCV 感染者 86.9%、一般集団 64.0%であった。
7. 「肝機能障害に対する身体障害者認定制度」については 3 集団で 15-20%の認知度であった。

以上より、広島県の肝炎ウイルス検査受検率は 2008 年度の時点においても全国調査（2011 年度）と比較して高い値であったが、2013 年度に啓発勧奨を集中的に行った後にさらに向上した。2015 年度調査での受検率は、全国 Web 調査（2015 年度）と比較しても高い水準を維持していることが明らかとなった。肝炎ウイルス検査受検啓発活動には一定の効果が認められた。

上記は、申請時における研究の概要に沿って行った。

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。すなわち、研究班は研究代表者と研究分担者の計 11 名と、16 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

これまでに 1971 年から 2010 年までの 40 年を 5 年ごとに 8 期に分けて求めた市町村別 SMR データから 2006-10 年のデータを用いて二次医療圏別 SMR を算出して二次医療圏別 SMR 分布図を作成した。

さらに、ArcGIS (ESRI 社) の Geostatistical Analyst プログラムを用いて逆距離加重法 (IDW) による連続的分布図を作成した。

なお、SMR 算出には SAS ver.9.4 を用いた。

(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) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (共同疫学研究)

2006.1.1~2010.12.31 の 5 年間における肝癌 (肝および肝内胆管の悪性新生物, ICD10 コード C22) による日本における日本人および外国人の死亡を対象死因とした。

死亡者数の資料は、人口動態調査の調査票情報(「人口動態調査に係る調査票情報の提供」(統計法第 33 条)) を基に算出し、人口は 2005 年

と 2010 年の国勢調査人口（性・年齢階級別）を元に内挿法により推定した。

2006 - 2010 年の期間における肝癌死亡について、全国を基準集団とした性別・市町村別 SMR を次式により算出した。

$$SMR = \frac{\text{市町村}i\text{の実死亡数}D_i}{\text{市町村}i\text{の期待死亡数}E_i} = \frac{D_i}{\sum_j p_{ij}r_j}$$

ここで i : 市町村、 j : 年齢階級、 p : 人口、 r : 死亡率とした。SMR の重み付き分散を元にモーメント法および最尤法によるベイズ型 SMR(EBSMR) を次式により算出した。

$$EBSMR_i = \frac{D_i + \alpha}{E_i + \beta}, \left(\alpha = \frac{MK^2}{VK}, \beta = \frac{MK}{VK} \right)$$

ここで MK : SMR の重み付き平均、 VK : SMR の重み付き分散とした。算出した EBSMR を、5 段階に区分し、全国市町村別の肝癌死亡疾病地図を作成した。市区町村の区切りは 2008 年 4 月時点の地図を元に作成した。

統計解析には SASver9(SAS Institute Inc. NC, USA)を用いた。

(倫理面への配慮) データは「人口動態調査に係る調査票情報の提供」(統計法第 33 条) 統計資料の申請を行い、承認を得てデータを入手し、研究を行っている。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

1. C 型急性肝炎の疫学

感染症法による届出基準に基づき提出された 1999 年 4 月から 2013 年 12 月までの間に届け出された C 型急性肝炎症例について、感染原因・経路について解析した。

2. HIV 感染同性愛者における C 型急性肝炎の疫学

東京都新宿区において HIV 感染同性愛者における C 型急性肝炎の発症が 2012 年に続き、2014 年にも増加傾向を示したので、遺伝子レベルでの比較解析を行った。

(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) 青年層における HBs 抗体陽性率及び「B 型肝炎ワクチン」接種後の抗体獲得率に関する研究

広島大学医学部医学科・歯学部歯学科の学生は臨床実習を開始する前に HB ワクチンを 3 回接種することが定められている。HB ワクチンにはビームゲン®注 0.5ml が用いられている。2011 年から 2015 年 4 月において HB ワクチン接種をスケジュール通り受けた学生は 818 名であった。

このうち、文書により本研究の参加に同意し 3 回の HBs 抗体検査を全て受検した学生 434 名 (53.1%) を解析対象とした。内訳は、男性 260 人、女性 174 人であった。

ワクチン 3 回接種直前、ワクチン 3 回接種 1 ヶ月後、ワクチン 3 回接種 5 ヶ月後に採血による HBs 抗体検査を実施した。HBs 抗体測定には、CLIA 法(アーキテクト・オーサブ®アボットジャパン(株))を用いて行った。

(倫理面への配慮) この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている。(広島大学 第疫-455 号)

5) 原発性肝癌症例における肝炎ウイルス感染に関する探索的調査研究

広島県内の協力が得られた医療機関 4 施設(外科および内科)において新規に原発性肝癌と診断された 273 例(男性 193 例、女性 80 例)を解析対象とした。平均年齢は 69.3 ± 10.3 歳、34 歳~93 歳であった。

4 施設は、広島大学病院消化器・代謝内科、広島大学病院 消化器外科、福山市民病院内科、県立広島病院外科であった。