

各症例について診療記録よりデータの収集あるいは採血を行い、肝炎ウイルス検査を行った。測定方法は、

- ①HBs 抗原：アーキテクト HBsAg QT
- ②HBs 抗体：アーキテクト オーサブ
- ③HBc 抗体：アーキテクト HBc-II
- ④HCV 抗体：ルミパルス II オーソ HCV 抗体
- ⑤HCV RNA：コバス TaqMan HCV オート

(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、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った(広島大学 第疫-828号)。

6) 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)

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。

2015年12月時点エントリーのあった共同研究機関の9施設；東日本に位置する大垣市民病院(岐阜県)、虎の門病院(東京都)、新松戸中央総合病院(千葉県)、岩手医科大学(岩手県)の4施設、及び西日本に位置する5施設：川崎医科大学(岡山県)、久留米大学医学部(福岡県)、佐賀大学医学部(佐賀県)、江口病院(佐賀県)、香川県立中央病院(香川県)のHCV キャリア計7,451名(男性3,917名、女性3,534名、出生年：1910～2012年)を対象とした。

(倫理面への配慮) この研究は広島大学研究倫理審査委員会の承認を得、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った(広島大学 第疫-1083号)

7) 透析患者集団におけるC型肝炎ウイルス持続感染者の遺伝子型の分布について

広島県内の9つの血液透析医療施設において1999年11月-2003年2月に行った前向きコホート調査に参加し、2010年実施の生命予後調査の解析対象となった3,087名(男性1,815名、女性1,272名)の血液透析患者のうち、HCV RNA

陽性であったHCV キャリア431名(男性287名、女性144名)を解析対象とした。HCV キャリア431名のうち、シーケンス解析が可能であった245名について報告する。

1. HCV RNA の検出：

5'non-coding region に primer 設定した nested RT PCR 法による検出を行った。

2. HCV genotype の決定：

HCV core region に primer を設定した nested RT PCR を行い、陽性となった検体についてカラム精製し、direct sequence reaction (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit®)により、DNA シーケンサー (Applied Biosystems 3730xl DNA Analyzer) を用いて部分塩基配列を決定し、HCV genotype を判定した。

(倫理面への配慮) この研究は、共同研究施設を含めた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 294号)

8) 第3回HBV全国調査結果

-2006、2010年調査結果との比較-

2014年8月から2015年7月までの1年間の、全国の総献血者4,953,084人(実人数:2,986,175人)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。陽性率は陽性者の実人数と、献血者の実人数から算出した。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。

HBV-DNA検出時にtotal-HBc抗体陰性、またはIgM-HBc抗体陽性検体を新規感染検体とした。また前回献血時のHBVマーカー検査結果が陰性であったものも、あわせて新規感染検体とした。

9) 供血者集団を対象としたHBV, HCV新規感染率調査(共同研究)

全国の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 Retrospective cohort study により算出した。全国の全供血者を対象とし、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

(倫理面への配慮) この研究は日本赤十字社との協同で行っており、日本赤十字社の倫理委員会、倫理規定に基づいて行われている。既に連結不可能匿名化された情報により解析を行っており、研究班では個人情報保持しない。倫理的に問題はない。

(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) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

2013 年 4 月～2015 年 3 月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 HCV 検査を受診した 64,233 人について新たな C 型肝炎ウイルス検査手順による、判定振り分けをおこなった。

(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、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。

2) 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—

HBs 抗原・抗体について 1986 年 4 月から 2015 年 3 月までとし、HCV 検査については 1996 年 4 月～2015 年 3 月までを調査期間とした。

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、出生年別受診者数が 1,000 人以上であった出生年 1915 年～1984 年の受診者合計 550,474 人について、出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。

同様に HBs 抗体検査を受診し、出生年別受診者数が 100 人以上であった出生年 1911 年～1995 年の受診者合計 242,966 人について、出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。HBs 抗体検査受診者 242,966 人は、HB ワクチン接種の可能性のある集団である医療職・消防署職員・警察署職員・市町村共済職員を除いた受診者合計である。

また HBs 抗体陽性者における HBc 抗体陽性率を 2012 年 4 月～2012 年 7 月人間ドックまたは住民健診または職域健診において、B 型肝炎ウイルス健診を受診した 9,960 人中、検体残量並びに性・出生年別受診者数により選出した 4,999 人を対象とし、2014 年に HBs 抗体並びに HBc 抗体を測定し算出した。

HCV キャリア率は、HCV 検査を受診し、出生年別受診者数が 1,000 人以上であった出生年 1922 年～1981 年の受診者合計 378,638 人について、出生年別にそれぞれのキャリア率を算出した。

検査方法は、HBs 抗原検査はマイセル II HBsAg (R-PHA 法 特殊免疫研究所社製)。HBs 抗体検査はマイセル II anti-HBs (PHA 法 特殊免疫研究所社製)。

また HBs 抗体陽性者における HBc 抗体陽性率についての検査方法は、HBs 抗体 CLIA 法：アーキテクト・オーサブ (アボットジャパン株式会社製)、HBc 抗体 CLIA 法：アーキテクト・HBc II

(アボットジャパン株式会社製)。

HCV 抗体の測定は、1996 年 4 月から 2002 年 3 月までは、HCV コア抗体による定性検査 (ELISA ゲノムサイエンス株式会社製)、並びに HCV・PHA ダイナボットによる力価の測定 (アボット株式会社製) を行った。

2002 年 4 月から 2013 年 3 月までは HCV 抗体の測定は AXSYM HCV・ダイナパックー II (アボットジャパン株式会社製) により、HCV 抗原の測定はオーソ HCV 抗原 ELISA テスト (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製) によった。

2013 年 4 月からは、HCV 抗原を省略した新たな「HCV キャリアを見出すための検査手順」により実施した。HCV 抗体の測定は「HCV 抗体検査」試薬であるルミパルスプレスト オーソ HCV により行った。

核酸増幅検査 (NAT) による HCV-RNA 定性検査は、1996 年 4 月から 2010 年 3 月までコバシアンプリコア HCVv.2.0 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製)。2010 年 4 月からの核酸増幅検査 (NAT) は HCV-RNA 定量/リアルタイム PCR 法。

(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、研究者以外は閲覧できないことから、倫理面の問題はない。

3) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について-「HISCL HCV Ab」の有用性の検討-

C 型肝炎ウイルス検診のために、2013 年に新たに再設定された「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 抗体検査法試薬の検討を行った。

①2008 年 4 月～2010 年 3 月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 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 件。

②2012 年 4 月～2012 年 7 月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 HCV 検査を受診した 15,000 人中、血清量が十分に有り、上市され本研究班で検討済みの HCV 抗体 4 試薬のいずれかで陽性であった 424 件と、HCV 抗体 4 試薬すべてが陰性を示した 1,029 件の合計 1,453 件。

以上の保存血清を用い、HISCL HCV Ab (シスメックス株式会社製) 測定機器: HISCL (以下 sysmex) を検討した。

今回有用性を検討した sysmex の陽性基準は、暫定的に測定値 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) 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。

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

広島県において、協力を得られた 14 事業所で職場検診の対象となる従業員のうち調査に同意の得られた 2,285 人 (男性 1,750 人、女性 535 人) を対象とした。平均年齢は、46.8±14.6 歳、18 歳～80 歳(検査時点年齢)であった。

14 事業所は、事業所 A (タクシー業)、事業所 B (タクシー業)、事業所 C (ホテル業)、事業所 D (製造業・鉄工所)、事業所 E (ホテル業)、事業所 F (化学工業事業所 G (建設業)、事業所 H (製造業・鉄工所)、事業所 I (ホテル業)、事業所 J (社会福祉法人)、事業所 K (社会福祉法人)、L (製造業)、M (化学工業)、N (社会福祉法人) であった。

研究方法は、以下の通り。

1) 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アンケート調査。

- 2) 同意を得られた対象者に、職場の定期職員検診時に肝炎ウイルス「出前検診」を行った。
- 3) 肝炎ウイルス検査結果は他の職場検診結果と共に個別に通知した。
- 4) 検査結果送付時に、われわれが作成し広島県が利用している「肝炎ウイルス検査の記録カード」及び肝炎ウイルスパンフレットを送付した。

測定方法は、以下の通りとした。

- 1) HBsAg:アーキテクト HBsAg QT®
- 2) HBs 抗体:アーキテクト オーサブ®
- 3) HBc 抗体:アーキテクト HBc-II®
- 4) HCV Ab:ルミパルス® オーソ HCV 抗体®
- 5) HCV コア抗原:ルミパルス オーソ HCV 抗原®
- 6) HCV RNA: コバス TaqMan HCV オート®

判定方法は、

- 1) HBV キャリア:HBsAg 陽性者
- 2) HCV キャリア:平成24年度に改訂された「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順」に準じた(厚生労働省方式の判定「1」から判定「2」)である。

受診勧奨とフィードバックについては、以下の通りである。

- 1) 肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定された受診者には、検査機関から医療機関へ肝炎精密検査を依頼した「個別紹介状」を検診結果とともに送付し、医療機関受診を勧奨した。
- 2) 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。

(倫理面への配慮)この研究は広島大学研究倫理委員会の承認を得ている(広島大学 第疫620-2号)。

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

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。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た。2008年までに34,517名が受診し、受診者数が現人口2.1万人を超えた。

受診者のHBs抗原陽性例1,474例(4.3%)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944名を対象とした。

初診時診断後の病態進展様式を経時的に観察した。肝生検または腹腔鏡にて診断された症例は276例(29.2%)、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。

2) 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

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、SVR)を設定した。肝癌をエンドポイントとした場合、肝癌とSVRをエンドポイントとした場合の2通りで病態推移予測を行った。病態の1年ごとの情報(unit)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。

- 1.【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】

1989-2014年に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人を対象とした。2,743人をIFN治療受療なし群の2,365人(20,251unit)とIFN治療受療あり(治療効果SVR)群の552人(6,089unit)、IFN治療受療あり(治療効果SVR以外)群の459人(5,513unit)、にわけて解析をおこなった。

2. 【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1,191人】

1973-2014年に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1,191人のうち、急性肝炎17人・観察期間1年未満1人を除外した1,173を解析対象とした。1,173人をIFN治療受療有り群の781人(8,421unit)とIFN治療受療なし群の953人(3,958unit)にわけて解析をおこなった。

(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。広島大学研究倫理審査委員会の承認を受けている。(広島大学 第疫1082号)

3) 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

2000年1月から2013年12月の間に入院し、肝細胞癌と初めて診断された1934例を対象とし、次期別にI期(2000~2004年)586例、II期(2005~2009年)803例、III期(2010年~2013年)545例の3期に分け、各期について、年齢・性別・背景肝疾患の病態を検討した。

初発肝癌症例の併存病態調査においては、(1)高血圧、(2)心疾患、(3)中枢神経疾患、(4)認知症、(5)腎疾患、(6)糖尿病、(7)抗凝固剤使用、(8)他部位癌の各項目について検討した。(1)高血圧は降圧剤使用例のみとし、食事療法など薬物療法を行っていない症例は除外した。(2)心疾患は、心筋梗塞・狭心症・抗凝固治療を行っている心房細動・ペースメーカー装着・うっ血性心

不全での入院歴・心筋症・弁膜症・大動脈瘤・循環器専門医受診中の心疾患を対象とし、抗凝固治療を行っていない不整脈は除外した。(3)中枢神経疾患は、脳梗塞・脳出血・くも膜下出血をカウントし、ラクナ梗塞は除外した。(4)認知症は複数の医療スタッフが認識した認知症のみを対象とし、家族申告例は除外した。(5)腎疾患は透析例・クレアチニン常時1.5以上の腎障害・腎専門医受診中の腎疾患を対象とした。(6)糖尿病は糖尿病専門医受診中の症例およびインスリン使用例を数えた。(7)抗凝固剤は院内で抗凝固剤扱いの薬剤を使用中の症例とした。(8)他部位の癌に関しては5年以内に診断されて治療した肝以外の悪性腫瘍で、現時点での合併例・治療済み・根治例のすべてを含んでいるが、5年以上前の既往歴は除外した。

肝癌治療法の選択は、科学的根拠に基づく肝細胞癌治療アルゴリズム(日本肝臓学会編、2013年版)を基準とした。

4) 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

2008年5月から2012年6月までに初発肝細胞癌で久留米大学消化器内科学教室にてラジオ波焼灼術を施行され、最大腫瘍径3cm以下、腫瘍個数3個以下の場合、ラジオ波焼灼術前3ヶ月以内にEOB MRIが施行されている。

MRIの拡散強調画像におけるADC mapがb値0-1000 s/mm²で作成されており、アーチファクトが強くADC値の評価が困難であった5症例を削除した92症例を対象とした(男性55例、女371例)。複数の腫瘍を有する症例では最大径の結節を評価対象とした。

年齢の中央値は71歳(range 48-89)。78例はHCV陽性、17例はHBV陽性であった。

Child-Pugh class Aが59例、Bが17例、Cが1例であった。腫瘍径の中央値は17.5 mm(range 10-30 mm)で59症例は単発の腫瘍、18例が腫瘍数2個、15例が3個であった。腫瘍マーカーに関してはAFPの中央値は9.6 ng/ml(range 1.9-

5,695)、PIVKA-2の中央値は33 mAU/ml (range 0.7-2.16)であった。

MRIによる評価は、1.5T MR system (MAGNETOM Symphony Advanced; SIEMENS, Erlangen, Germany) と 3T MR system (SIGNA HDx; GE Healthcare)を用いた。動脈相及び肝細胞相における造影効果はROI (region of interest) を用いて信号強度を計測し、傍脊柱筋群の信号強度で補正した LMSI (liver-to-muscle signal intensity) を用いて相対的造影効果 (relative enhancement: RE) = {Post LMSI (HCC) - Pre LMSI (HCC)} / Pre LMSI (HCC) を算出し評価した。なお、動脈相・肝細胞相における RE をそれぞれ APRE・HBPRES と表記した。拡散強調画像における評価は1.5T MRIで撮影した症例のみ (n=53) とし、ADC map より測定した ADC 値を用いて評価した。

切除後の経過観察は AFP、PIVKA-2 の測定と腹部超音波検査を受診ごとに行い、ダイナミック CT を切除後 6 ヶ月までは 3 ヶ月毎、その後は 6 ヶ月ごとに撮影した。平均観察期間は 54.4 ヶ月であった。

5) C 型肝炎でのウイルスの駆除は全死亡率を減少させる

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、①3 年以上定期的に経過観察、②HCVRNA が 6 か月以上陽性、③HCC のサーベイランスが定期的に行われた、④HIV および HBV が陰性、⑤他の原因の肝疾患がない、⑥経過観察開始後 1 年以内には肝細胞癌 (HCC) を含めた悪性疾患を認めない 2743 例を対象とした。

2743 例中 1062 例がインターフェロンをベースとした抗ウイルス療法を 1 回以上受け、587 例でウイルス学的治癒 (SVR) が得られた。一方 1681 例はインターフェロンをベースとした抗ウイルス療法を受けなかった。

これら IFN-SVR 群 587 例と non-IFN 群 1681

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、 α フェトプロテイン (AFP)、HCV 遺伝子型の 10 因子を傾向スコアマッチング法で背景をそろえた (1 対 1)。この方法で選ばれた 2 群を発癌率、全生存率、肝疾患関連死亡率、肝疾患非関連死亡率について、競合リスクモデルを用いて解析した。

6) 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

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。

(2) キャリア対策と治療導入対策

1) 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 (岩手)

岩手県においては 1996 年から HCV キャリアの検診と医療機関受診確認、その後の病態、治療内容についてのアンケート調査を行う肝炎ウイルス検診体制を構築している。その体制とは市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV キャリアを診断 (岩手県予医学協会実施) し、検査結果を受診者に通知する。その際に HCV キャリアと診断された検診者には、①医療機関への受診の勧奨のはがき、②肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の紹介書、③「HCV と C 型肝炎の知識」 (財団法人ウイルス肝炎研究財団編)、④医療機関受診時の返信用はがき、の郵送を行う。通知を受けた HCV キャリアはこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診するようになっている。

医療機関を受診した際には医療機関受診時の返信用はがきを医療機関から郵送していただき、医療機関受診を確認する。なお、返信用は

がきに受診者名を記載しないなど個人情報の漏洩がないように十分配慮してある。

また、年度末には医療機関受診が確認できないHCVキャリアについては市町村に対して医療機関未受診者のリストを送付して市町村からの受診確認や受診勧奨を行っている。

このような肝炎ウイルス検診体制下において、HCVキャリアが受診したことが確認できた医療機関に対してアンケートによる追跡調査を行っている。アンケートの内容は最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、受診の状態（定期受診、不定期受診、受診せず等）、治療内容、インターフェロン（以下IFN）治療の有無、直接作用型抗ウイルス薬（以下DAAs）治療の有無、（抗ウイルス薬未治療治理由を含む）、血液検査値、画像所見等の項目である。これらの内容によるアンケートは2001年4月から2015年3月まで年1回行い、医療機関受診状況の推移と通院・治療状況の検討を行った。

また、現在、肝炎ウイルス検診の受検機会は人間ドック、職域検診と健康増進法に基づく市町村検診があり、市町村検診はさらに集団検診と個別検診に分けられ、岩手県では30市町村が集団検診を、2市1村が個別検診を行っている。そして、人間ドックでは文書、職場検診では文書と一部保健師、市町村検診のうち集団検診では保健師、個別検診では医師による医療機関への受診勧奨を行っている。今回、受検機会別HCV陽性者数と医療機関受診率を検討するとともに、岩手県で集団検診を行い、その後保健師が直接面談を行い医療機関受診状況の確認が可能なS町および個別検診を行い、その後について直接一次検査施行医療機関に受診状況の問い合わせの可能なM市について医療機関受診状況、通院・治療状況について検討を行った。なお、S町ではHCVキャリアの個別面談を3-4年毎に行っており、その際に医療機関受診状況、治療状況についてもアンケート調査を行っているのでその結果についても検討した。

2) 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

1. ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査

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（年齢、性別、診断名など）、ウイルス側因子、治療内容などについて調査を継続した。

2. 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アンケート調査

肝炎ウイルス陽性者の健診後の医療機関受診状況や治療内容と経過を把握する目的で、岐阜県下の15の人間ドック・健診施設に対して、平成24年度1年間の健診者における肝炎ウイルス陽性者に対する追跡アンケート調査に関する予備調査を依頼した。この予備調査に同意していただいた15施設の所在地は、岐阜医療圏8施設、西濃医療圏1施設、中濃医療圏3施設、東濃医療圏2施設、飛騨医療圏1施設。このうち同意が得られた10施設に、平成26年10月に肝炎ウイルス陽性者に対して、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同封し送付した。

追跡アンケート調査内容は、1) 年齢、性別、2) 医療機関（1次医療機関、専門医療機関）受診の有無、3) 医療機関を受診しない理由、4) 医療機関を受診した際の診断名、5) 医療機関への通院・治療継続の有無、6) B型肝炎に対する治療内容（経口薬、SNMC、インターフェロン治療、経口抗ウイルス薬など）、7) C型肝炎に対する治療内容（経口薬、SNMC、インターフェロン単独治療、ペグインターフェロンとリバビリン併用治療、ペグインターフェロンとリバビリンとテラプレビルあるいはシメプレビル併用治療など）、8) インターフェロン治療を受けていない理由、9) 肝炎治療に関する最新情報提供後

の意識変化、などである。

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

1. 地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

茨城県では、昨年度より「検査の受検勧奨方法や要診療者に対する受診勧奨方法、肝炎に関する既存制度の地域について習得させ、肝炎患者等に対してコーディネートができる者を養成する」ことを目的として、養成講習会を実施して、茨城県地域肝炎治療コーディネーターの認定を開始した。昨年度は県内3カ所（県北、県中、県南地域）にて実施し、216名のコーディネーターを認定した。今年度は、1回の講習会（平成27年7月26日、水戸市）を実施し、49名を新規に認定した。

2. 地域肝炎治療コーディネーター活動状況アンケート調査

地域肝炎治療コーディネーターの認定後の活動状況を調査することを目的に、平成26年度に認定された216名のコーディネーターを対象に、平成27年11月16日～12月11日の期間、書面によるアンケート調査を行った。対象のコーディネーターにアンケート調査票を郵送し、アンケート記入後、同封した返信用封筒（料金受取人払郵便）にて返送をお願いした。アンケート調査は、無記名による連結不可能な匿名方式で行った。尚、本アンケート調査は、東京医科大学茨城医療センター臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った（整理番号 15-25）。

3. 茨城県肝炎ウイルス治療費助成状況

ウイルス性肝炎の治療法は、近年、新規薬剤の開発により、めまぐるしく進歩しており、新規治療法の開始に伴い、ウイルス性肝炎患者の受療状況に変化が見られている。平成23年度よりインターフェロン及びリバビリンにプロテアーゼ阻害剤を加えた3剤併用療法が開始され、

平成23年にテラプレビル、平成25年度にシメプレビル、平成26年度にパニプレビルとの併用治療が、茨城県における肝炎ウイルス治療費助成制度の対象に加わった。さらに、平成26年度から、経口薬のみによるインターフェロンフリー治療がはじまり、平成26年度にアスナプレビル（スンベプラ）とダクラタスビル（ダクルインザ）、平成27年度には、ソホスブビル（ソバルディ）とリバビリン、レジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー配合錠）による治療が助成の対象に加わった。そこで、これら新規ウイルス性肝炎治療薬の変貌に伴う肝炎ウイルス治療費助成費の月別受給件数の変化を集計した。

4. 茨城県における肝炎ウイルス患者フォローアップシステムの構築

茨城県では、平成26年4月より、肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップ事業（健康増進事業の補助事業）を開始している。

肝炎ウイルス検査により陽性と判定された者について、同意を得た上で医療機関の受診状況等の確認し、フォローアップ参加要件を満たす陽性者を対象に、保健医療機関での初回精密検査、又は、定期検査の費用を助成している。

茨城県内には、肝炎ウイルス陽性者に対し、フォローアップを独自に実施する自治体としない自治体がある。フォローアップを独自に実施する自治体では、肝炎ウイルス検査実施後、検査結果を通知する際に、陽性者に対して精密検査費用助成のお知らせなどを含んだフォローアップの説明書とフォローアップ参加同意書を送る。参加同意の返事があった陽性者に対し、年に1回、精密検査や定期検査の受診状況等を確認して、検査費用を県庁保健予防課に申請し、フォローアップ参加陽性者に検査費用を支払うシステムを構築している。

フォローアップを行わない自治体では、陽性者に対し、肝炎検査結果情報を県に提供する旨の同意取得を行い、情報提供に同意した陽性者の情報を県庁保健予防課に提供する。その後、

県は健康増進事業の補助事業として、保健所を通して、フォローアップの説明、同意取得、受診状況調査、検査費用の支払いを行うシステムに則って、フォローアップを行っている。

本研究では、茨城県にて構築されたシステムによるフォローアップ状況について、独自にフォローアップしている自治体と県の健康増進事業の補助事業に委ねている自治体別に、平成27年2月時点の集計を行った。

(倫理面への配慮) アンケート調査は、無記名の匿名方式で行い、返送をもって参加の同意を確認し、個人に関する情報が保護されるように配慮した。

4) 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

石川県健康推進課の有する平成14年度からの石川県の肝炎ウイルス検診陽性者に関するデータベース(匿名化データ)、肝疾患診療連携拠点病院が有する石川県肝炎診療連携のデータベースを利用して同連携への参加率、連携同意者の専門医療機関受診率を検討した。妊婦検診における肝炎ウイルス検査の現況に関しては石川県健康推進課を通じてデータを入手した。

(倫理面への配慮)

石川県肝炎診療連携は、石川県、各市町が行うべき肝炎ウイルス検診陽性者の経年的なフォローアップ事業を、石川県肝炎対策協議会での協議・承認を得て、肝疾患拠点病院行っているものであり、当院の医学倫理委員会での審査は不要と判断した。

また石川県では平成14年度より肝炎ウイルス検診陽性者に対して市町などの行政が経年的なフォローアップを行うことに関して、肝炎ウイルス検診陽性者から同意を得ている。さらに石川県肝炎診療連携の参加に関しても同意を取得し、参加同意者は、肝疾患拠点病院がフォローアップを、非同意者・未同意者は引き続き市町などの行政がフォローアップを行っている。

また保健所・無料肝炎ウイルス検査受診者に対しても、陽性者に対して管轄の保健所が経年的なフォローアップを行うことに関して同意を得ている。さらに石川県肝炎診療連携の参加に関しても同意を取得し、参加同意者は、肝疾患拠点病院がフォローアップを、非同意者・未同意者は引き続き保健所がフォローアップを行っている。

5) 治療導入の促進にかかわるキーファクターの解明(佐賀)

調査期間は、平成27年5月～7月。佐賀県内で実施されてきた無料肝炎ウイルス検査で判明し、県、市町が把握するHCV抗体陽性者のうち平成22年から平成25年の期間で精密検査を受診し、要医療と診断されたIFN治療費助成申請者(治療者)と未申請者(未治療者)を対象として、県、市町から質問表を佐賀県健康増進課および各市町の健康担当課と協力し、送付および回収し、解析した。

調査内容: インターフェロン(IFN)治療時期、IFNを受けた医療機関(肝臓専門医、非肝臓専門医)、IFNを受けた時の自覚症状、IFNの効果、C型肝炎の疾患に関する認識、不安や心配、IFN治療の勧奨を誰にそしていつ受けたか、その説明内容に関しての質問を行った。

(倫理面への配慮) いずれも年齢、性別のみの個人情報プロフィールを調査し、その他の個人情報は調査を行わず、質問表による選択肢の形式とした。今回の調査を解析、個人を特定出来ない状態での発表や報告を行うことに関しては、書面による同意を取得した。

III. 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

1) 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)

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、以下の条件を満たすものを、それぞれ「肝癌の倍加時間の推定」、「HCCサーベイランスの有効性検討」の対象とした。

1)【肝癌の倍加時間の推定】では、肝癌サイズを2時点以上で測定し、かつ肝癌サイズが縮小または無変化でない255症例を対象とした。

2)【HCCサーベイランスの有効性検討】では、

肝癌診断時の肝癌サイズを正確に測定している3,834症例を対象とした。

解析方法は、

1) 【肝癌の倍加時間の推定】2時点で肝癌サイズを観測している症例の倍加時間を推定し、各施設別および全体のDTの幾何平均を算出した。

$$DT = \frac{\log 2}{c}, c = \frac{1}{t_2 - t_1} \log \frac{(t_1 \text{での腫瘍径})^3}{(t_2 \text{での腫瘍径})^3}$$

2) 【HCC サーベイランスの有効性検討】症例ごとに「補正観察期間」(2通り)を推定し、発見区分別(サーベイランス発見(当病院、関連病院)、外来発見)に生存曲線を推定した。ただし、済生会は全ての症例で1時点での測定であったので、修正観察期間2において、4施設全体のDTを使用した。

修正観察期間 = 観察期間 + 補正項

$$\text{補正項} = \frac{DT}{\log 2} \log \frac{(\text{診断時の腫瘍径})^3}{0.5^3}$$

(倫理面への配慮) 集計に用いたデータは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報は完全に削除された連結不可能匿名化データ、あるいは政府統計など集約された個人情報を含まない生態学的データである。

2) 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

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)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年度に同じ条件下(対象者、時期、方法)で行った。2013年度の調査は、広島県においてテレビCM等による受検啓発が集中的に行われた直後に実施した。

調査内容は「肝炎ウイルス検査を受けたことがあるか」「受検のきっかけ」「検査結果」「受検していない理由」「受診勧奨や無料検査など行政の取り組みについて知っているか」等であった。

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)

2015年6月にインターネットによるアンケート調査を実施した。各種の調査に回答する専属会員としてリサーチ企業(以下、(株)インテージ)にあらかじめ登録されている「モニター会員」に対して、Web上で調査項目を配信しWeb上で回答を得た。調査内容は、「肝炎ウイルス検査受検状況」、「医療機関受療状況」、「肝炎訴訟や肝機能障害による身体障害者認定制度の認知度」などであった。

調査対象者は(株)インテージへのモニター登録時の情報と、今回の調査結果を併せて、われわれがHBV感染者、HCV感染者、一般集団と定義した。

(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、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った。(広島大学 第疫-831号)

C. 結果と考察

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

肝がん死亡の地域分布で指摘されている、西高東低のパターンは、男の方がより明確であることを我々は指摘している。二次医療圏別 SMR 分布図を検討してみると、市区町村別分布より二次医療圏別分布の方がパターンを明確にできると考えた。

地域の単位としては市区町村、都道府県が多く用いられるが、近年二次医療圏を単位とするデータも多く認められるようになっている。地域差の要因分析として、都道府県別データは安定しているが大まかすぎ、市区町村別データは詳細であるが死亡などでは変動が大きい。市区町村別データの変動を補正する方法としてベイズ統計量があり、我々もその方法を採用してきた。

以上より、前年度に続いて市区町村別 SMR ベイズ統計量の分布図と二次医療圏別 SMR 分布図のパターンを比較したが、市区町村より大きい単位の二次医療圏の方が、パターンが分かりやすいことが明らかとなった。

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)

2006-2010 年における市区町村別肝癌死亡率を性別都道府県別に図に提示した。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) 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

感染症法に基づき 1999 年から 2013 年に報告された急性 C 型肝炎ウイルス症例 861 例の感染経路の解析を行った。感染経路としては、原因不明が半数を占めるが、医療行為等に伴うものや性的接触が続いた。感染経路別の年別報告数では、医療行為等に伴うもの、静脈注射、医療行為以外での針等の刺入、輸血、鍼治療などはすべて減少傾向を示していたが、性的接触が 2005 年から増加傾向を示し、特に男性同性間での性的接触による感染が増加していた。

2. HIV 同性愛者の HCV 遺伝子の解析

2012 年に発生した HIV 同性愛者の急性 HCV 感染 4 症例の血清から HCV RNA をクローニングし、その遺伝子配列を比較したところ、HIV 感染同性愛者間 (2012A, 2014B) で、感染機会を有していた可能性が考えられた。そこで、保健所、エイズ診療拠点病院を通じて、患者に注意喚起を行ったところ、2013 年の HIV 同性愛者の急性 HCV 感染症例数は減少した。しかしながら、2014 年再び HIV 同性愛者の急性 HCV 感染症例の報告が増加したため、2014 年に発生した HIV 同性愛者の急性 HCV 感染 4 症例の遺伝子レベルの解析を行った。患者 2014F、2014G の主要クローンの超可変領域のヌクレオチド配列を比較したところ、相同性が 98% と高値を示した。さらに、2012 年および 2014 年の HIV 同性愛者の急性 HCV 感染について比較したところ、2012 年の患者 C と 2014 年の患者 E、D も高い相同性を認めた。

以上より、

急性 C 型肝炎の抑制のためには半数以上を占める急性 C 型肝炎の感染源不明症例について詳細な検討が必要と考えられる。また、HIV 同性愛者の急性 HCV 感染症例の増加については、保

健所、エイズ診療拠点病院において HIV 感染患者に注意喚起を行ったが、1 年後急性 C 型ウイルス性肝炎の再発生を認めたことから、継続的な啓発活動が必要と考えられた。

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

陽性と弱陽性を合わせた HBs 抗体陽性率は HB ワクチン 3 回接種直前で 45.7% であり、HB ワクチン 3 回接種 1 ヶ月後には 95.6% に上昇し、その 4 か月後である HB ワクチン 3 回接種 5 か月後には 87.8% に低下した。

男女別には同様の結果を示した。

ワクチン 3 回接種の 1 か月後からワクチン 3 回接種の 5 か月後までの推移の内訳では、ワクチン 3 回接種 1 か月後「陽性」のうち 5 か月後には 9.8% が弱陽性となり 4.6% が陰性になった。

以上より、

HBs 抗体価の陽性率が 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。3 回接種後 1 ヶ月目から 5 ヶ月の間に、HBs 抗体価は 2 割程度減少することが明らかとなった。

HB ワクチン接種後も定期的に HBs 抗体検査を行うことが重要である。また、HBs 抗体を獲得できなかった症例についての検討も引き続き行う必要があることが考えられた。

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

広島県で 2012 年以後に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 51 名 (18.7%)、HCV 感染者が 127 名 (46.5%)、HBV・HCV 重複感染者が 7 名 (2.6%)、NBNC が 85 名 (31.1%) であった。また、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%)、女性の割合が多かった。

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% を占めた。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。

6) 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)

9 施設の HCV キャリア 7,451 名の HCV genotype の内訳は、1b: 65.2%、2a: 22.6%、2b: 8.3% であった。男女別に分布をみると、男性は 1b 64.2%、2a: 22.6%、2b: 9.1% であり、女性は 1b: 66.4%、2a: 22.6%、2b: 7.4% と同様の傾向であった。年齢階級別にみると、genotype の分布は、1929 年以前出生では、1b が 70.2%、2a: 22.6%、2b: 5.7% と 1b の占める割合が高く、1960 年代出生では、1b が 56.0%、2a: 24.3%、2b: 13.0% であり、さらに 1970 年以降の出生年では 1b が 38.3%、2a: 27.3%、2b: 25.4% と、年齢階級が若くなるにつれて 1b の占める割合が減少し、2a 及び 2b の占める割合が高くなった。

9 つの共同研究機関を東日本と西日本に分類して、地域別・出生年別に genotype の分布をみると、東日本と西日本において genotype の分布に有意な差は認められなかった

1 施設を除いた 8 施設についてロジスティック回帰分析により genotype 1b の分布の要因について検討したところ、高齢であること及び施設別に有意な関連があることが認められた。さらに Genotype 2a と 2b についての検討では、1970 年以後出生の若い年齢層に有意に関連することが明らかになった。

7) 透析患者集団における C 型肝炎ウイルス持続感染者の遺伝子型の分布について

シーケンス解析が可能であった血液透析患者

245名のHCV genotypeの内訳は、1b: 73.1%, 2a: 11.4%, 2b:6.9%, ND:8.6%であった。男性では1b: 74.2%, 2a: 11.7%, 2b:5.5%, ND:8.6%、女性では1b: 70.7%, 2a: 11.0%, 2b:9.8%, ND:8.6%であった。年齢階級別にみると、1929年以前出生から1959年出生の年齢層では1bが71~73%、2a:10~13%、2b:5.7~10%であった。1960年代出生は5名で、全員1bであった。

透析導入年を1991年以前と1992年以後別にみると、1991年以前の透析導入集団では、1b: 68.5%, 2a: 11.0%, 2b:6.9%, ND:13.7%であり、1992年以降に透析導入の集団では、1b: 75.0%, 2a: 11.6%, 2b:7.0%, ND:16.4%であった。Genotypeの分布を医療機関別にみると、施設により分布が異なった。

シーケンス解析が可能であった症例について、NJ法による分子系統樹を作成した。

以上により、

血液透析患者集団における245名のHCVキャリアのHCV genotypeの分布は、性別、出生年別、透析導入年別にみて特に差を認めず、1bが最も高い割合を占め、2a, 2bの順であった。

施設別に genotypeの分布をみると、施設間で分布が異なる傾向がみられ、分子系統樹においても、同施設のキャリアの相同性が高い傾向が認められ、genotype 2aと2bにおいては、特に同一施設に集積している傾向を認めた。

8) 第3回HBV全国調査結果

—2006、2010年調査結果との比較—

対象となった904例(男716人、女188人)の内、初回献血者は647人(71.6%:男499人、女148人)、新規感染者は77人(8.5%:男68人、女9人)であった。全体のHBs抗原陽性率は2006年:0.063%、2010年:0.051%、2014年:0.030%で、2014年は2006年から半減していた。10歳代から60歳代までの各年代のHBs抗原陽性率は、2006年:0.024%、0.051%、

0.058%、0.072%、0.096%、0.084%、2010年:0.017%、0.032%、0.047%、0.055%、0.082%、0.070%、2014年:0.015%、0.022%、0.031%、0.032%、0.041%、0.035%であった。2014年は40歳代以降の陽性率が顕著に減少しており、年代別の陽性率の差が無くなってきていた。

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。佐賀県や広島県では県民への肝炎検査を推進しており、各自治体の取り組みが差となって表れていると推測された。

遺伝子型分布をA:B:Cの順でみると、2006年5.5%:29.3%:59.6%、2010年6.7%:29.3%:60.1%、2014年8.6%:29.2%:59.2%と外国株である遺伝子型Aが微増していた。遺伝子型分布を新規感染例だけでみると、2006年16.7%:20.5%:54.5%、2010年26.9%:14.3%:56.3%、2014年26.0%:9.1%:63.6%と、遺伝子型Aが2010年から4分の1以上を占め一過性感染からの慢性化が懸念される。

遺伝子型Cの分布も増加傾向にある一方、遺伝子型Bは減少傾向にあった。遺伝子型Bは一般的にHBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョンが、他の遺伝子型より低年齢で起こる傾向にあることなどから、性的接触などでの水平感染が減少しているためと考えられた。

2014年は遺伝子型Cのsubgenotypingも行ったが、南アジア型のCsは全体で1.1%、新規感染例で2.6%のみであった。現在のところ本邦への入り込みは少ないと考えられた。

1986年から開始された「B型肝炎母子感染防止対策」の効果により、それ以降の出生者でHBs抗原陽性率が激減していることや、HBV陽性者への「陽性通知」の効果によると考えられる。また、年代別の実献血者数は10歳代~30歳代

までが減少傾向にあるのに対し、40歳代以降は増加傾向にある。HBV陰性の中高齢者の増加により、40歳代以降のHBs抗原陽性率は顕著に減少し、年代別の陽性率の差が無くなってきている。

9) 供血者集団を対象としたHBV, HCV新規感染率調査 (共同研究)

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。

- ① HBVの新規感染率については、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(95%CI:3.6-4.6人/10万人年)であり、男性(5.0人:4.4-5.7人/10万人年)は、女性(2.0人:1.4-2.7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:0.5-1.0人/10万人年)、女性(0.7人:0.4-1.1人/10万人年)に性差は認められなかった。
- ③ 2010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ているが、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現在検討中である。

- 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) 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

2013年4月～2015年3月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HCV検査を受診した64,233人について、一次スクリーニングHCV抗体検査をLumipulse Prestoにより実施した。

64,233例中Lumipulse Prestoの測定値が1.0 COI以上を示し陽性と判定された者は296例(0.46% 296/64,233)であった。HCV抗体陽性例をHCV抗体測定値により群別したところ、測定値50COI以上を示し「高力価群」と判定されたのは123例(0.19% 123/64,233)、測定値5～50 COI未満を示し「中力価群」と判定されたのは89例(0.14% 89/64,233)、測定値1～5 COI未満を示し「低力価群」と判定されたのは84例(0.13% 84/64,233)であった。

「中力価群」及び「低力価群」計173例中NATによりHCV-RNAが陽性であった者は24例(0.04% 24/64,233)であった。HCV-RNAが陽性であった24例は全例HCV抗体「中力価群」であった。

これによりHCV抗体「高力価群」(判定理由①)の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。

新たな C 型肝炎ウイルス検査手順による、64,233 例の検診検体の判定振り分けにおいて、「中力価群」及び「低力価群」の NAT 実施率は 0.27% であった。

また、「高力価群」123 例について、NAT を実施したところ、HCV-RNA が陽性であった者は 112 例、HCV-RNA が陰性であった者は 11 例であった。

これにより、「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 147 例中、HCV-RNA が陽性であった者は 136 例 (92.52%、136/147)、HCV-RNA が陰性であった者は 11 例であった。

HCV 抗体「高力価群」で HCV-RNA が陰性であった 11 例中、9 例は自記式の間診が行われ、内 6 例に慢性肝炎の、2 例に肝障害の既往があった。慢性肝炎の 6 例は、受診した医療機関への追跡調査の回答から、5 例にインターフェロン治療が行われていたことが報告されている。うち 3 例は著効と判定された後の受診であった。

以上により、

Lumipulse Presto を一次スクリーニングとする新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において、測定値により高力価・中力価・低力価に適切に群別し HCV キャリアを効率的に検出していることが確認できた。新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において NAT 実施率は 0.27% であった。

新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において、HCV 抗原検査を削除したが、NAT 実施率は低く抑えられ、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 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。

2) 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—

1. 出生年コホート別に見た HBs 抗原・抗体陽性率

① HBs 抗原検査成績

1986 年 4 月から 2015 年 3 月までの受診者対象総数は 550,474 人、出生年は 1915 年～1984 年、このうち、10,862 人 (1.97%) が HBs 抗原陽性であった。

男性の HBs 抗原陽性率は 2.33% (5,698 / 244,726)、女性の HBs 抗原陽性率は 1.69% (5,164 / 305,748) と、男性の方が高率であった ($p < 0.0001$)。

出生年 10 年毎の小計を見ると、1915～1920 年出生群の HBs 抗原陽性率は 3.80% (475 / 12,494)、1921～1930 年出生群は 2.37% (1,598 / 67,532)、1931～1940 年出生群は 1.79% (2,222 / 124,141)、1941～1950 年出生群は 2.36% (3,125 / 132,196)、1951～1960 年出生群は 1.97% (2,102 / 106,637)、1961～1970 年出生群は 1.52% (1,040 / 68,407)、1971～1980 年出生群は 0.81% (278 / 34,298)、1981～1984 年出生群は 0.46% (22 / 4,769) であった。

1915～1920 年出生群 (3.80%) と 1941～1950 年出生群 (2.36%) にピークが認められた。2 つの HBs 抗原陽性率のピークを出生年別に見ると、1917 年出生群の 4.57% (86 / 1,883) と 1947 年出生群の 2.55% (391 / 15,352) であった。

また、出生年 10 年毎の小計としては減少しているものの、1961～1970 年出生群を出生年別に見ると、1968 年出生群に 3 つ目のピーク、HBs 抗原陽性率 1.85% (120 / 6,488) が認められた。1968 年出生年以降は再び減少に転じ、1973 年出生群からは HBs 抗原陽性率が 1.0% 未

満に低下し、1981～1984年出生群は0.46%であった。

ほぼすべての出生年で男性の陽性率が女性の陽性率に比べ高率であった。

② HBs 抗体検査成績

1986年4月から2015年3月までの間のHBs抗体検査受診者総数は、242,966人、出生年は1911年～1995年、このうち、HBs抗体陽性者は57,540人(23.68%)であった。

男性のHBs抗体陽性率は23.51%(26,285/111,799)、女性のHBs抗体陽性率は23.83%(31,255/131,167)であった。

出生年10年毎の小計を見ると、HBs抗体陽性率は1911年～1920年出生群において33.53%(1,332/3,973)、1921～1930年出生群は32.38%(9,353/28,888)、1931～1940年出生群は31.16%(17,614/56,536)、1941～1950年出生群は26.82%(15,308/57,077)、1951～1960年出生群は19.52%(9,301/47,647)、1961～1970年出生群は12.00%(3,275/27,300)、1971～1980年出生群は6.72%(1,010/15,022)、1981～1990年出生群は6.34%(306/4,823)、1991～1995年出生群は2.41%(41/1,700)であった。

出生年1940年までの集団におけるHBs抗体陽性率は、30%以上の高率を示していた。出生年1941年以降の出生群においては30%を切り、出生年1970年群の8.82%まで直線的に減少した。

HBs抗体陽性率が10%未満に低下した出生年1971年～1990年群のHBs抗体陽性率は、出生年1941年～1970年群の直線的な減少に比べ、緩やかな低下を示した。

③ HBs 抗体陽性者に占める HBc 抗体陽性率

2014年にCLIA法によりHBs抗体並びにHBc抗体を測定した4,999人中、HBs抗体10mIU/ml以上を示し陽性と判定された者は906人であった。HBs抗体陽性であった906人中HBc抗体陽性(1.0 S/CO以上)であったものは672人

(74.17%)であった。

出生年1913年～1975年出生年群において、HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率は66.67%～95.24%であったが、1976年～1980年出生群は18.42%(7/38)、1981年～1985年出生群は4.76%(2/42)、1986年～1994年出生群は6.38%(3/47)と大きく低化した。

2) 出生年コホート別に見た HCV キャリア率

1996年4月から2015年3月までのHCV検査受診者総数は、440,543人、出生年は1922年～1984年、このうち、2,848人(0.65%)のHCVキャリアを検出した。

男性のHCVキャリア率は0.66%(1,296/197,782)、女性のHCVキャリア率は0.64%(1,552/242,761)であった。

出生年10年毎の小計を見ると、1922～1930年出生群のHCVキャリア率は1.74%(447/25,669)、1931～1940年出生群は1.11%(1,057/95,273)、1941～1950年出生群は0.61%(684/111,957)、1951～1960年出生群は0.45%(437/97,312)、1961～1970年出生群は0.29%(204/70,846)、1971～1980年出生群は0.05%(18/34,707)、1981～1984年出生群は0.02%(1/4,779)と若年者ほどHCVキャリア率は低下し、特に1971年以降の出生群においてHCVキャリア率は極めて低率であった。

以上により、

1915年～1984年に出生した受診者の出生年別にHBs抗原陽性率を見ると、従来指摘されていた通り、いわゆる団塊の世代である1947年出生群に陽性率のピークが認められた¹⁾。また過去にさかのぼってみると1917年の出生群にもピーク(4.57%)が認められた。また1947年出生群以降HBs抗原陽性率は低下しつつあったが、従来の2つのピークより低率ながら、1968年出生群(1.85%)に3つ目のピークが認められた。

1968年以降の出生群ではHBs抗原陽性率は

再び低下しており、1973 年出生群からは HBs 抗原陽性率が 1.0%未満に低下し、1981～1984 年出生群の HBs 抗原陽性率は平均 0.46%であった。

1911 年～1995 年の出生群について、HBs 抗体陽性率の推移をみると、HBV の水平感染は減少していることが明らかとなった。

すなわち 1940 年までの出生群では、30%以上の HBV 感染既往者がいたが、1941 年以降の出生群では明らかな減少を示し、1971 年以降に出生した群では 10%未満までに低下した。

HBs 抗体陽性率が 10%未満に低下した出生年 1971 年～1990 年群の HBs 抗体陽性率は、出生年 1941 年～1970 年の直線的な減少に比べ、緩やかな低下を示した。しかし出生年 1976 年以降に出生した群の HBs 抗体陽性者に占める HBc 抗体陽性率は 18.42%～4.76%と、明らかな低下が認められた。出生年 1976 年以降に出生した群の 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、HBs 抗体陽性率が緩やかな低下を示した 1971 年以降に出生した群においても 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。

また、岩手県における HCV キャリア率は 1923 年出生年群が 2.00%であったものが、自然減が認められ、1971 年～1980 年出生群においては、0.05%、1981 年～1984 年出生群においては、0.02%、と極めて低率を保っていることが明らかになった。

3) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について-「HISCL HCV Ab」の有用性の検討-

3 社 4 試薬のいずれかで HCV 抗体陽性と判定された保存血清 1,782 件中 NAT を実施した 1,667 件について、systemex 測定値別に HCV-RNA 陽性率を示し、systemex 高力価の群別基準値の検討を行った。結果、暫定的な systemex 高力価群別基準値を 50 COI 以上をとした場合、

高力価群における HCV-RNA 陽性率は 87.80% (432/492) であったが、高力価群別基準値を 100 COI 以上とすると、HCV-RNA 陽性率は 94.67% (284/300) と向上した。

次に、NAT を実施した 1,667 件について、systemex と 3 社 4 試薬の測定値の散布図をみると、良好な相関が認められた。systemex の測定値と AXSYM、Lumipulse Forte、Lumipulse Presto、BLEIA による測定値の回帰式は、それぞれ

$$y = 0.9438x + 0.9125, r = 0.8935$$

$$y = 1.221x + 3.6135, r = 0.8637$$

$$y = 1.4719x + 1.9006, r = 0.889$$

$$y = 0.16718x + 2.7521, r = 0.9091$$

また、NAT を実施した 1,667 件について、5 試薬の高力価群、すなわち、AXSYM の高力価群、Lumipulse Forte の高力価群、Lumipulse Presto の高力価群、BLEIA の高力価群、systemex の高力価群における HCV-RNA 陽性率を比較すると、それぞれ、

94.64% (300/317)

91.67% (385/420)

91.67% (385/420)

93.71% (402/429)

94.67% (284/300) であった。

一方、2012 年 4 月～2012 年 7 月の HCV 検査検体 1,453 件中、4 月 2 日～4 月 21 日の受診期間の受診者全員である 1,037 件について、systemex を一次スクリーニング検査として用いた場合の HCV 検診シミュレーションを行った。

1,037 件中 systemex の測定値が 1.0 以上を示し陽性と判定されたのは 12 件 (1.16% 12/1,037) であった。HCV 抗体陽性例 12 件を HCV 抗体測定値により群別したところ、「高力価群」は 2 件 (0.19% 2/1,037)、「中力価群」は 6 件 (0.58% 6/1,037)、「低力価群」は 4 件 (0.39% 4/1,037) であった。

「高力価群」2 例は、全例 HCV-RNA が陽性

であった。

「中力価群」及び「低力価群」計 10 件中 8 件について NAT を実施したところ、3 件が HCV-RNA が陽性であった。

「低力価群」の 2 件は NAT 未実施である。

これにより HCV 抗体「高力価群」(判定理由①)の 2 件と「中力価群」で HCV-RNA が陽性であった 3 件の計 5 件 (0.48% 5/1,037) 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。

sysmex 一次スクリーニングとした HCV 検査において、NAT 実施率は 0.96 % であった。

以上により、

sysmex 株式会社製の「HISCL HCV Ab」は、測定値により高力価・中力価・低力価に群別が可能であり、推奨法である AXSYM、Lumipulse Forte、Lumipulse Presto、BLEIA の測定値と良好な相関が認められた。

また、sysmex 株式会社製の「HISCL HCV Ab」に暫定的に定められた高力価の群別基準値 50 COI 以上を 100 COI 以上に変更することにより、高力価群における HCV-RNA 陽性率が、94.67% と改善され、C 型肝炎ウイルス検査手順に用いられる検査法として妥当であると考えられた。

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

1. 肝炎ウイルス検査受診状況調査

a) 肝炎ウイルス検査受診率

職域集団に於いて、今までに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と答えたのは 312 人、受診率は 13.7% (312 人/2,285 人) であった。

今までに「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えたのは 79.6% (1,818 人) であり、「受けたかどうか不明」であったのは 6.2% (142 人) であった。

b) 未受診の理由

「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と

答えた 1,818 人 (79.6%) の未受診の理由(複数回答)は、「検査があることを知らなかった」が 35.5%、「検査を受ける機会がなかった」が 35.3% であり、「自分は受ける必要がない」と答えたのは 15.9% であった。

2. 肝炎ウイルス検査結果

a) 肝炎ウイルスキャリア率

HBV キャリア率 (HBs 抗原陽性率) は 1.01% (95% C.I. 0.60-1.42%) であり、HBV キャリアを 23 人 (男性 20 人、女性 3 人) 認めた。Genotype は genotypeC が最も多く 18 人 (78.3%)、genotypeA、B がそれぞれ 1 人、判定保留 3 人であった。

HBc 抗体陽性率は 15.7% (95% C.I.: 14.1-17.2%)、HBs 抗体陽性率は 14.0% (95% C.I.: 12.5-15.4%) であった。年齢階級別に見ると、HBc 抗体は高い年齢階級において高率に陽性であり、60 歳代では 31.9% (95% C.I.: 27.6-36.1%)、70 歳以上では 42.0% (95% C.I.: 33.3-50.7%) で陽性であった。HBs 抗体陽性率も高い年齢階級において高率に陽性であった。

一方、HCV キャリア率は 0.44% (95% C.I.: 0.17-0.71%) であり、HCV キャリアを 10 人 (男性 9 人、女性 1 人) 認めた。HCV キャリアは 40~60 歳代に認められ、HCV キャリア率は 50 歳代が 1.18% (95% C.I. 0.14-2.22%)、60 歳代は 0.71% (95% C.I. 0.02-1.40%) であった。40 歳未満および 70 歳代では HCV キャリアを認めなかった。

b) 見いだされた肝炎ウイルスキャリアの調査

今回の調査では、肝炎ウイルス陽性と判定されたのは、HBV キャリア 23 人、HCV キャリア 10 人の計 33 人であった。

質問票によると、33 人中「今までに肝炎検査を受けたことがある」と回答したのは 19 人 (内訳: HBV キャリア 13 人及び HCV キャリア 6 人) であり、そのうち 18 人 (内訳: HBV キャリア 12 人及び HCV キャリア 6 人) はすでに検査

結果を知っていた。今回の調査で初めて感染が判明したのは HBV キャリア 10 人、HCV キャリア 4 人であった。

すでに検査結果を知っていた HBV キャリア 12 人のうち 3 人は医療機関を受診しておらず、その理由として、「必要がないと思った」「受診機会がなかった」と回答した。今回の検査後にいずれも医療機関を受診した。また、12 人のうち 7 人が、肝炎ウイルスに対する治療について「知らない」と回答し、11 人が公的治療費助成制度について「知らない」と回答した。

一方、HCV キャリア 6 人はいずれも「肝炎ウイルスを体内から排除できる治療があること」を知っており、そのうち 2 人は治療中であった。治療費助成制度に関しては 6 人中 5 人が知っており、そのうち 1 人は助成を申請し治療を受けていた。

3. 紹介状による受診勧奨とフィードバック調査

肝炎ウイルスキャリアと判定された 33 人(内訳: HBV キャリア 23 人、HCV キャリア 10 人)に個別に紹介状を送付し受診勧奨を行ったところ、2015 年 12 月 31 日までに 19 人(内訳: HBV キャリア 16 人、HCV キャリア 3 人)の肝炎精密検査結果が医療機関から返送された。さらに、HBV キャリアについては、紹介状を持って受診はしていないが「現在治療中である」3 人および「すでに治療し治癒した」1 人を合わせると、HBV キャリア 23 人中 20 人が医療機関をこれまでに受診しており、医療機関受診率は 87.0%となる。この 20 人のうち、今回初めて医療機関を受診したのは、「すでに検査の結果を知っていたが受診していなかった」3 人(3 人中)と「今回初めて感染が判明した」7 人(10 人中)、計 10 人であった。

HCV キャリアについては、「現在治療中である」2 人、「すでに治療し治癒した」1 人を合わせた合計 6 人に医療機関受診歴があり、医療機

関受診率は 60.0% (6 人/10 人)であった。この 6 人のうち、今回初めて医療機関を受診したのは「今回初めて感染が判明した」1 人(4 人中)であった。

医療機関から返送された紹介状の返事に記載された精密検査の結果によると、HBV キャリア 16 人のうち無症候性キャリアは 13 人でそのうち 1 人に他臓器癌が発見された。その他の無症候性キャリアのうち 11 人は定期経過観察、1 人は今後検診で肝機能異常あれば受診するよう指示された。慢性肝炎は 3 人でいずれも定期経過観察となった。HBV キャリアに肝硬変、肝癌患者は認めなかった。

一方、HCV キャリア 3 人については、1 人はすでに C 型肝炎の治療中であり、1 人には慢性肝炎に対する抗ウイルス療法が開始された。1 人は無症候性キャリアにて定期経過観察となった。

以上により、

- 1) 今回対象の職域集団における肝炎検査受検率は 2,285 人中 312 人、13.7%であり、2009 年に行った職域集団におけるパイロット調査の受検率 7.2%より高い値であるが、広島県一般住民を対象とした聞き取り調査での肝炎ウイルス検査受検率 26.6%(2008 年度)、33.6% (2015 年度)と比較すると非常に低い値であった。
- 2) 「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えた 1,818 人の理由は、「知らなかった」35.5%、「機会がなかった」35.3%がそれぞれ約 4 割を占めていた。また、「必要がないと考えていた」のは 15.9%であり、肝炎ウイルス感染に関する知識の普及が必要であると考えられた。
- 3) 今回の調査対象は平均年齢 46.8±14.6 歳、18 歳から 80 歳で、高齢者の多い職域集団であったが HBV キャリア率は 1.01% (95% C.I.: 0.60-1.42%)、HCV キャリア率は 0.44% (95% C.I.: 0.17-0.71%)であった。HBc 抗体陽性率

は 15.7%(95% C.I.: 14.1- 17.2%)であったが、年齢階級別に見ると、高い年齢階級において高率に陽性であり、60 歳代では 31.9%(95% C.I.: 27.6-36.1%)、70 歳以上では 42.0%(95% C.I.: 33.3-50.7%)で陽性であった。

- 4) 今回の調査で肝炎ウイルス陽性であった 33 人 (HBV23 人、HCV10 人) の内 18 人はこれまでに肝炎ウイルス検査を受けたことがあり、自分がキャリアであることを知っていた。一方、今回初めて感染していることが判明したのは、14 人 (HBV10 人、HCV4 人) であった。
- 5) 肝炎ウイルス陽性と判明した 33 人に医療機関受診勧奨及び紹介状送付を行ったところ、HBV キャリア 23 人中 16 人、HCV キャリア 10 人中 3 人が医療機関を受診した。過去の受診歴を合わせると、HBV キャリアの医療機関受診率は 87.0% (20 人/23 人)、HCV キャリアの医療機関受診率は 60% (6 人/10 人) であった。

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 (長崎)

1) 対象の背景

長崎における観察期間の中央値は 15.8 年(最大 34.8 年)。経過観察中に肝癌を認めたもの 61 例。最終観察時点 (2013 年 12 月 31 日) において生存例 578 例 (61.2%)、死亡例 280 例 (29.7%)、転帰不明例 86 例 (9.1%) であった。

2) B 型慢性肝疾患の死亡原因

B 型慢性肝疾患 944 例のうち観察期間中死亡した 280 例のうち死因不明例 23 例を除外した 257 例の全体および病態別死亡原因を検討した

結果、全 257 例において、肝疾患関連死亡は 99 例 (35.3%) であった。このうち肝癌 68 例 (26.5%)、肝不全 29 例 (11.3%)、出血 2 例 (0.8%) であった。他病死は 158 例 (61.5%) であった。

肝硬変症例 91 例では、肝癌 43 例 (47.3%)、肝不全 25 例 (27.5%)、出血 2 例 (2.2%)、他病死 21 例 (23.1%) であった。

慢性肝炎 49 例では、肝癌 23 例 (46.9%)、肝不全 3 例 (6.1%)、出血 0 例 (0.0%)、他病死 23 例 (46.9%) であった。

HBe 抗原陽性無症候性キャリア 7 例では、肝癌 1 例 (14.3%)、肝不全 1 例 (14.3%)、出血 0 例 (0.0%)、他病死 5 例 (71.4%) であった。

HBe 抗原陰性無症候性キャリア 109 例では、肝癌 1 例 (0.9%)、肝不全死 0 例 (0.0%)、出血 0 例 (0.0%)、他病死 108 例 (99.1%) であった。

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肝疾患関連死亡の割合が低下し、他病死の割合が増加した (Cochran-Armitage trend test; $p < 0.001$)

3) B 型慢性肝疾患の累積生存率

B 型慢性肝疾患の基礎病態別の累積生存率を検討した。エンドポイントは肝疾患関連死亡である。

肝硬変 125 例 (年齢中央値 52.9 才、男 95 例 (76.0%)) の累積生存率は、10 年 51.8%、20 年 39.2%。

慢性肝炎 192 例 (年齢中央値 38.7 才、男 124 例 (64.6%)) の累積生存率は、10 年 89.0%、20 年 83.7%。

HBe 抗原陽性無症候性キャリア 78 例 (年齢中央値 25.3 才、男 40 例 (51.3%)) の累積生存率は、10 年 97.9%、20 年 97.9%。

HBe 抗原陰性無症候性キャリア 579 例 (年齢中央値 49.4 才、男 40 例 (51.3%)) の累積生存率は、10 年 100.0%、20 年 99.7%。