

基礎肝病態の進展に伴い生存率は低下したが、各群の年齢には大きな差異があり、単純に比較できない。そこで患者背景を傾向スコアを用いて生存率を再評価した。マッチングさせた因子は年齢、性と出生年月日（シリアル値）の3因子である。慢性肝炎とマッチングさせたHBe抗原陰性無症候性キャリアそれぞれ86例を対象に累積生存率を検討した。慢性肝炎（年齢45.9才、男52例（61%）、出生年月日中央値（シリアル値）33159）、HBe抗原陰性無症候性キャリア（年齢44.4才、男42例（75%）、出生年月日中央値（シリアル値）33636）の累積生存率は、それぞれ10年91.5%、100.0%、20年82.1%、100.0%であった。

4) HBs 抗原消失率

基礎肝病態別のHBs抗原消失率を、傾向スコアを用いて検討した。

年齢、性、出生年月日の3因子を用いてマッチングした症例を抽出した。HBe抗原陽性無症候性キャリア85例（44.1才、男41例（48.2%）、出生年月日中央値1946年9月）と慢性肝炎85例（45.8才、男52例（61.1%）、出生年月日中央値1946年3月）の累積HBs抗原消失率は、10年それぞれ15%、0%、20年21%、7%とHBe抗原陰性無症候性キャリアが有意に低率であった（ $p<0.01$ ）。

次に、前述と同様に3因子の傾向スコアで抽出した肝硬変24例（54.4才、男12例（50%）、出生年月日中央値1937年9月）とHBe抗原陰性無症候性キャリア24例（52.2才、男10例（41.7%）、出生年月日中央値1936年8月）のHBs抗原消失率を検討、累積HBs抗原消失率は、10年それぞれ22%、25%、20年32%、27%とほぼ同率で、両群に差異は認めなかった。

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

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】

性別・10歳年齢階級別に年病態推移確率を確定し、40歳慢性肝炎からの40年後までの肝病態累積罹患率を推定した。

治療の有無別・効果別の累積肝癌罹患率を比較すると、80歳時点で男性において治療効果(SVR)の場合では26.6%、治療効果(SVR以外)の場合では71.6%、治療なしの場合では70.9%であった。女性においては治療効果(SVR)の場合では1.4%、治療効果(SVR以外)の場合では52.0%、治療なしの場合では51.0%であった。

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】

性別・10歳年齢階級別に年病態推移確率を確定し、40歳慢性肝炎からの40年後までの肝病態累積罹患率を推定した。

治療の有無別・効果別の累積肝癌罹患率を比較すると、80歳時点で男性において治療効果(SVR)の場合では30.4%、治療効果(SVR以外)の場合では84.2%、治療なしの場合では75.4%であった。女性においては治療効果(SVR)の場合では10.7%、治療効果(SVR以外)の場合では62.1%、治療なしの場合では57.8%であった。

また、SVRをエンドポイントとした場合の肝病態累積罹患率を算出した。男性・女性ともに80歳時点で累積肝癌罹患率は0.0%、SVRは100%となった。

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

1.肝細胞癌症例の背景病態

全症例1934例の年齢中央値は67歳（28～94歳）であったが、I期の中央値は65歳、II期は68歳、III期は69歳と、高齢化傾向が明らかであった。性別では、男性1328例・女性606例で、男性比率69%であった。時期別にみると男性比率は、I期72%、II期68%、III期66%で、女性比率が漸増していた。

HBs 抗原陽性は 367 例 (19%) で、各期で変化はなかった。HCV 抗体陽性は 1328 例 (69%) で、I 期 71%、II 期 72%、III 期 61%と、最近での比率が急減傾向であった。

肝機能では、血小板数の中央値は 11.2 万/mm³であったが、時期別には I 期 10.2 万、II 期 11.3 万、III 期 12.2 万で、増加傾向が見られた。インドシアニンググリーン 15 分停滞率 (ICG15 分値) の中央値は 23% (2~100%) であったが、I 期 27%、II 期 24%、III 期 19%と、肝機能軽度化傾向が明らかであった。

2. 肝外の併存病態の頻度

初発肝癌 1934 症例中、289 例(15%)に硬結圧合併が見られた。心疾患は 141 例 (7%)、脳血管障害は 64 例 (3%)、認知症は 9 例 (0.5%)、腎障害 53 例(3%)で、糖尿病は 388 例 (20%) と最も多かった。抗凝固治療を行っていた症例は 80 例(4%)で、5 年以内の他の悪性腫瘍合併は 65 例 (3%) であった。

各時期別にこれら併存疾患の頻度を算出すると、高血圧は I 期 71 例 (12%)、II 期 127 例(16%)、III 期 91 例 (17%) とやや増加傾向であった。心疾患はそれぞれ 20 例 (3%)、58 例 (7%)、63 例 (12%) と増加が著しく、10 年間で頻度が 4 倍に増加していた。脳血管障害も I 期 13 例 (2%)、II 期 27 例(3%)、III 期 24 例 (4%) と増加傾向であり、この間に 2 倍に頻度が増加した。認知症の絶対数は少なく全体で 9 例 (0.5%) であったが、各時期で 1 例(0.2%)、4 例 0.5%)、4 例(0.7%)と増加率は大きかった。腎障害は全体で 53 例 (3%)、各時期別には I 期 9 例 (2%)、II 期 25 例 (3%)、III 期 19 例 (3%) とやや増加傾向であった。糖尿病は最も多い併存疾患で 388 例 (20%) にみられたが、各時期別には 109 例 (19%)、156 例 (19%)、123 例(23%)と、頻度上大きな変化はなかった。

臓器別の疾患ではないが、抗凝固剤を使用している症例は 80 例 (4%) あり、I 期 11 例 (2%)、II 期 30 例 (4%)、III 期 39 例 (7%) と、

10 年間に 3.5 倍と増加傾向は著明であった。

5 年以内に診断された他部位の悪性腫瘍は 65 例 (3%) であり、I 期 13 例 (2%)、II 期 31 例 (4%)、III 期 21 例 (4%) と増加傾向が見られた。

3. 治療法選択に及ぼす併存疾患の影響

2006 年から 2013 年までに当院本院に入院し、肝細胞癌と初めて診断された症例は 596 例であった。596 例のうち 497 例は単発もしくは 3cm かつ 3 個以内の「早期」の肝癌状態であったが、うち 23 例は Child-Pugh C の高度進行肝硬変合併例であった。すなわち、この 23 例を除く 474 例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) からは、肝切除もしくはラジオ波凝固療法 (RFA) が推奨される状態であった。

474 例に施行された治療は、肝切除または RFA 429 例、根治的な粒子線治療 15 例、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が 30 例であった。主として全身合併症のために施行された粒子線治療 (陽子線または重粒子線) は根治治療とみなされ、全体として 444 例 (93.7%) が根治治療を受けることとなった。

根治治療を受けなかった 30 例中 15 例は背景病態・合併症を理由に TACE が行われていた。この 15 例のうち 8 例では、1 年以内の心筋梗塞・腎不全・慢性呼吸不全による HOT 導入状態、2 剤以上の抗凝固治療、車いす状態、2 回以上心不全入院、85 歳以上という 7 つのリスクのうち 2 個以上を有しており、残る 7 例はこれらのリスクのうち 1 個を有していた。なお、85 歳以上の高齢というリスク単独で根治治療を避けた例は 1 例もなかった。

これら初回診断時「早期肝癌」であったが TACE 治療が施行された 15 例の合併病態を重複も含めて検討すると、糖尿病 10 例、心不全入院歴 5 例、腎不全・人工透析 5 例、85 歳以上 5 例、活動性他部位癌 4 例 (うち 1 例は三重癌)、呼吸不全による HOT 導入 3 例、2 剤以上の抗凝

固治療 3 例、心筋梗塞・狭心症 3 例、脳血管障害後遺症 3 例、認知症 2 例、腹部大動脈瘤 1 例であり、平均すると 2.9 個の合併病態を有していることが判明した。

肝癌病態が肝切除や RFA に適していない症例は残りの 15 例で、肝門部大型肝癌や 3cm 以下だが切除困難部位を含む多発腫瘍などがその理由であった。

以上により、

2010 年以後、初発肝癌症例は緩徐に減少傾向となっているが、肝癌と診断される症例は明らかに高齢化していた。

最近 4 年間に診断された肝癌症例は、中央値 69 歳で C 型肝炎比率が 61% に低下し、血小板数増加・ICG15 分値低下と肝機能良好化の傾向が明らかであった。

肝癌初発時にみられた合併症のうち頻度の高いものは、糖尿病・高血圧・心疾患などであるが、この 15 年間に増加率の高いものは、心疾患、脳血管障害、抗凝固療法施行例、認知症などであった。I 期（2000 年からの 5 年）と III 期（2010 年からの 4 年）の比較では心疾患が 4 倍、抗凝固治療が 3.5 倍、脳血管障害 2 倍、認知症 3.5 倍などであった。

最近 8 年間に診断した「早期肝癌」で肝切除もしくは RFA が可能とみなされたのは 474 例であったが、このうち根治的な治療がなされた症例は 444 例（93.7%）で、粒子線治療 15 例を含んでいた。根治的治療がなされなかった 30 例中 15 例は合併症の存在が理由であり、「非根治的な」TACE が施行された。

非 B 非 C 型肝炎が増加傾向であり、診断時年齢も高齢化していることを考えると、今後はさらに合併病態・併存疾患の率が高まることが予想される。より安全で非侵襲的な治療で対処していかなければならないが、TACE の手技向上のほか、放射線治療の位置づけをより明確にしておく必要があると考えられる。

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

1. 無再発生存期間と ADC 値との関係

ADC 値が $1.175 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 以上を高値群、 $1.175 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 以下を低値群とした。ADC の高値群は 60 例、ADC の低値群は 32 例であった。無再発生存期間のカプランマイヤー曲線を作製した結果、平均無再発生存期間は ADC 値の高値群が 27.1 ヶ月、低値群が 22.3 ヶ月で両群には有意差はみられなかった ($p=0.236$)。

2. 累積生存期間と ADC 値との関係

累積生存期間のカプランマイヤー曲線を作製した結果、平均生存期間には ADC 値の高値群と低値群間には有意差はみられなかった ($p=0.904$)。

3. 疾病特異的生存期間と ADC 値との関係

疾病特異的生存期間のカプランマイヤー曲線を作製した結果、疾病特異的生存期間には ADC 値の高値群と低値群間で両群には有意差はみられなかった ($p=0.904$)。

以上により

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。

外科的切除術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。

その理由として、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無再発生存期間や累積生存期間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) C 型肝炎でのウイルスの駆除は全死亡率を減少させる

IFN-SVR 群と non-IFN 群は 309 例ずつ選択された。計算された傾向スコアは前者は 0.46524 (0.25324-0.62539)、後者は 0.46505 (0.25346-0.62589) であった。Hosmer-Lemeshow テストは 0.583、receiver operating characteristic (ROC) curve の area under the curve (AUC) は 0.912 (0.900-0.924) であった。

IFN-SVR 群と non-IFN 群の背景因子については、経過観察期間は non-IFN 群で長期間の傾向を認めたが ($p=0.083$)、他の因子では差を認めなかった。IFN-SVR 群の肝疾患関連死亡は 18 例中 5 例 27.8% であったのに対し、non-IFN 群では 62 例中 33 例 53.2% であり non-IFN 群で肝疾患に関連した死亡の比率が多い傾向を認めた ($p=0.066$)。

発癌率は、IFN-SVR 群と non-IFN 群の 5 年、10 年、15 年、20 年の発癌率を見ると、それぞれ、1.3% と 3.0%、4.8% と 10.0%、5.4% と 19.3%、8.1% と 30.7% であり、IFN-SVR 群が有意に低率であった ($p<0.0001$)。

IFN-SVR 群と non-IFN 群の 5 年、10 年、15

年、20 年の全生存率を見ると、それぞれ、99.0% と 98.7%、96.7% と 91.3%、95.6% と 79.1%、90.2% と 66.0% であり、IFN-SVR 群が有意に長期間生存した ($p<0.0001$)。

IFN-SVR 群と non-IFN 群の 5 年、10 年、15 年、20 年の肝疾患関連死亡率を見ると、それぞれ、0.3% と 1.0%、1.2% と 3.7%、1.2% と 10.3%、2.8% と 18.1% であり、IFN-SVR 群が有意に低率であった ($p<0.0001$)。

IFN-SVR 群と non-IFN 群の 5 年、10 年、15 年、20 年の肝疾患非関連死亡率を見ると、それぞれ、0.7% と 0.3%、2.1% と 5.0%、3.3% と 10.6%、7.0% と 15.8% であり、IFN-SVR 群が有意に低率であった ($p<0.0001$)。

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

インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR と空腹時インスリン値 (IRI) は、ともに C 型慢性肝炎が B 型慢性肝炎より有意に高かった。

B 型慢性肝炎と C 型慢性肝炎の背景を調整するため、全症例を HOMA-IR の中央値で 2 群に分けて、インスリン抵抗性に寄与する因子の検討を行ったところ、HOMA-IR の高値群は体重、BMI、AST、ALT、 γ GTP、Alb、FBS が高く、HCV 感染が多かった。さらにこれらの背景因子について二項ロジスティック解析を行ったところ、多変量解析にて HOMA-IR の高値 (≥ 2) に寄与する独立因子は、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, $P=0.019$) であった。

以上により、

空腹時血糖や HbA1c 測定だけでは糖尿病と診断できないウイルス性肝炎において HCV 感染はインスリン抵抗性に寄与する独立因子と考えられた。昨年度の分担研究では経口糖負荷試験

により空腹時血糖およびHbA1cのみでは糖尿病と診断し得ないC型慢性肝炎に高率に耐糖能異常を合併することが明らかとなった。以上の成績を総合するとC型慢性肝炎においては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) 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)

1. 医療機関受診状況

1996年度から2014年度の市町村が実施したHCV検診を受診した273,413人のうちHCVキャリアと診断された2,117人(HCV陽性率0.77%、男:女=847人:1,270人)を対象とし、医療機関受診が確認されたのは1,436人で、医療機関受診率は67.8%であった。医療機関未受診者は681人、未受診率は32.2%であった。

医療機関受診者と医療機関未受診者との平均年齢は各々65.4±10.4歳、62.7±11.2歳で男女比は各々530:906、317:364であり、30歳代から50歳代で未受診率が高かった。

肝炎検診受診時のALT値のmean±SDは各々46.8±37.8:53.1±51.9U/Lであった。

2. 医療機関受診状況の推移

2002年度から2014年度までのHCVキャリアの医療機関受診状況の経年的推移は定期的受診が減少傾向にあり2014年は38.2%であった。一方、来院しなくなる割合が年々増加し、2014年度はIFN治療により著効となり来院しなくなった1.9%を含め、35.1%が来院しなくなっていた。

3. 通院・治療状況についての検討(医療機関へのアンケートによる追跡調査)

医療機関受診が確認された2,055人に追跡調

査の目的でアンケート調査を行い(391施設の医療機関に送付)1,572例の回答が得られた(回収率76.5%)。

アンケートによる平均観察期間は7.4年±6.3年であった。IFN・DAAs治療を受けたのは403人(25.6%)、医療機関継続受診しているもIFN・DAAs未治療は284人(18.1%)、通院中断等により、追跡不能となり医療機関を受診しなくなったのは613人(39.0%)であった。

医療機関を受診しなくなったHCVキャリアの医療機関最終受診時の年齢は男性では50~54歳と70~74歳の二峰性に、女性では65~69歳にピークがみられた。

4. 受検機会別HCV陽性者数と医療機関受診率

HCV陽性者数は人間ドック585人、職域検診330人、集団検診1,763人、個別検診324人であった。これらのHCVキャリアの受検機会別の医療機関受診率は人間ドック47.2%、職域検診49.7%、集団検診59.0%、個別検診89.5%と個別検診、集団検診、職域検診人間ドックの順で医療機関受診率が高かった。

5. S町の医療機関受診、治療状況

集団検診を行っている岩手県S町の1996年度から2014年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は13,507人でHCV陽性者数は789人、HCV陽性率は5.84%であった。医療機関受診者は242人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、175例の回答を得た(回収率72.3%)。その結果、IFN・DAAs治療を受けたのは49人、医療機関継続受診しているもIFN・DAAs未治療は27人、医療機関を受診しなくなったのは66人であった。検診後に医療機関未受診者が547人であるため医療機関を受診していないHCVキャリアは613人であった。

6. S町におけるHCVキャリアに対する訪問調査

S町でのアンケート調査は2014年に80歳未満のHCVキャリアに対して行われ、171名が回

答している。IFN 治療により 2014 年 21.7%の HCV 排除を認めた。IFN 治療を受けている HCV キャリアは 2.9%、IFN 未治療・医療機関継続受診している HCV キャリアは 79.9%であったが、未受診および通院中断している HCV キャリアは 17.2%であった。

また、2014 年までに IFN 治療を受けたことがある HCV キャリアは 41%であったが、2014 年 9 月より IFN フリー治療の DAAs 治療が適応となり、2014 年は 9%が DAAs 治療を受けていた。さらに、2015 年 10 月～12 月にかけて、DAAs 治療についてのリーフレットを配布するとともに 90 歳未満の HCV キャリア 354 名を対象にアンケート調査を行い、187 例の回答（回収率 52.8%）を得、66.2%が IFN・DAAs 治療を受けていた。

7. M 市の医療機関受診、治療状況

個別検診を行っている岩手県 M 市の 2002 年度から 2014 年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は 46,578 人で HCV 陽性者数は 270 人、HCV 陽性率は 0.58%であった。医療機関受診者は 239 人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、215 例の回答を得ている（回収率 90.0%）。その結果、IFN・DAAs 治療を受けたのは 51 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAAs 未治療は 59 人、医療機関を受診しなくなったのは 83 人であった。検診後に医療機関未受診者が 31 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 114 人であった。

以上により、

肝炎ウイルス検診で HCV キャリアと診断されても約 30%は医療機関を受診せず、受診した約 40%も受診を中断してしまっていることが HCV キャリアの追跡調査により明らかとなった。

IFN 治療は医療機関受診者の約 10%で、さらに HCV が排除できるのはその 50%未満である。また、肝炎ウイルス検診で発見された HCV キャリアが医療機関に受診時の平均年齢は

65.4±10.4 歳と高齢であり年齢分布も 60 歳代に次いで 70 歳代が多い。さらに、IFN 治療のよい適応になる 30 歳代から 50 歳代の医療機関受診率が悪いといった結果であった。

県内で HCV キャリア率の最も高い S 町では保健師による医療機関受診確認が高率に実行されており、80 歳未満の HCV キャリアは 3～4 年に一回保健師による個別面談によるアンケート調査を実施している。未受診の理由として、「自覚症状がないから」、「必要性を感じない、必要であると思わなかった」、通院中断の理由として「自覚症状がないから」、「医師から異常がないといわれた」といった理由が主であり、DAAs 治療となった 2015 年のアンケート調査でも未受診や通院中断の主な理由はかわらなかった。この結果は住民の HCV に対する知識不足が大きな要因であると同時に医療関係者の質の向上も必要と考えられた。

今後これら地域の地域でさらに詳しく検討を行い、肝炎ウイルス検診で発見された HCV キャリアの多くが適切な治療を受けられるような対策を検討するとともに病態および予後についても検討をくわえてゆきたい。

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（岐阜県）

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 27 年 11 月にかけてのインターフェロン治療医療費助成件数は 2509 件（B 型肝炎 74 件、C 型肝炎 2435 件）であり、21 年 4 月から開始された C 型肝炎に対するインターフェロン治療のうち、72 週延長治療件数は 276 件、副作用中断による延長治療件数は 49 件、さらに 22 年 4 月から開始された C 型肝炎に対する再治療件数は 74 件であった。

このなかで23年12月から可能となったペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル3剤併用治療件数は、27年11月までの約4年間で217件であった。

また25年12月から可能となったペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル3剤併用治療件数は、27年11月までの約2年間で196件であった。

一方22年4月から開始されたB型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成新規件数は27年11月までに合計1941件であり、27年度の新規件数は月平均約21件で推移しており、大きな変動はみられていない。

1) B型肝炎に対する抗ウイルス治療

インターフェロン治療(74件)は男性51件、女性23件で、年齢は39歳以下82.4%、40歳以上17.6%であった。また核酸アナログ製剤治療(1941件)については、男性1228件、女性713件、年齢は39歳以下11.8%、40歳以上88.2%であり、診断名は慢性肝炎85.1%、代償性肝硬変症12.3%、非代償性肝硬変症2.6%であった。治療薬剤はエンテカビル83.8%、ラミブジンとアデフォビル併用7.1%、ラミブジンからエンテカビルへの切り替え2.8%、ラミブジン3.8%、テノフォビル1.7%、その他0.8%であった。

2) C型肝炎に対する抗ウイルス治療(インターフェロンフリー治療)

インターフェロンを用いた治療(インターフェロン単独治療、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療、ペグインターフェロン+リバビリン+Protease inhibitor 3剤併用治療)が主体であった約7年間の総件数は2435件であり、月平均約29件が治療導入されていたことになる。

一方、26年9月から開始されたインターフェロンフリー治療(ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療、ソフォスブビル+リバビリン併用治療、ソフォスブビル+レディパスビル併用

治療)の約1年2カ月間の総件数は1464件で、月平均約105件が治療導入されてきおり、インターフェロンを用いた治療が主体であった時期に比較すると約3.6倍のペースで治療導入されてきている。

とくにセロタイプ2型では、インターフェロンを用いた治療(インターフェロン単独治療、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療)が主体であった約7年間の総件数は829件(月平均約10件)であったのに対し、インターフェロンフリー治療(ソフォスブビル+リバビリン併用治療)の約6カ月間の総件数は383件(月平均約64件)であり、約6.4倍のペースで治療導入されてきている。

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

岐阜県においては、平成14年～18年にかけて施行された住民検診(節目検診、節目外検診)により、HBV感染者1854人(陽性率0.96%)、HCV感染者2790人(陽性率1.48%)が見出された。H25年には、肝炎ウイルス検診で陽性を指摘されているにもかかわらず医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアーの実態を把握する目的で、肝炎ウイルス陽性者に対する追跡調査を実施した。調査対象者は計687人で、回答者は256人(回収率37.3%)であり、性別は男性48.0%、女性51.6%、年齢は70歳代に37.9%とピークがみられ、60歳以上の高齢者が72.2%と大部分を占めていた。

今年度は、岐阜県における人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者を対象として、追跡アンケート調査を実施した。追跡アンケート調査に同意が得られた人間ドック・健診10施設における健診者総数の総合計は60623人である。

男性58.9%、女性41.1%で、平均年齢はほとんどの施設が49歳台であり、前回施行した住民

検診後の追跡調査と比較すると、男性の比率が高く、年齢が若い集団である。

このためか住民検診に比して、HBs 抗原陽性率は 0.79%とやや低く、また HCV 抗体陽性率は 0.44%とかなり低くなっている。また追跡アンケート調査の対象となる HBs 抗原陽性者や HCV 抗体陽性者は、男性が女性の約2倍と多く、平均年齢は HBs 抗原陽性者 43.1～53.3 歳、HCV 抗体陽性者 50.1～66.3 歳であり、住民検診後の追跡調査と比較するといずれも年齢は若い。したがって今回の追跡アンケート調査は、前回の住民検診後の追跡調査と比較すると、男性が多く、比較的若い年齢層に対する意識動向調査である。

今回の追跡調査における回答者の平均年齢は 55.9 歳、男性 69.7%、女性 30.3%で、B 型肝炎 67.6%、C 型肝炎 32.4%である。判定後の医療機関受診状況は、陽性者のほとんど (95.2%) が受診しており、そのうち専門医療機関を受診した人 (62.6%) や、肝臓専門医を受診した人 (74.3%) は比較的高率であった。

受診時の診断は、慢性肝炎が 41.9%、肝機能に異常なしが 39.1%、肝機能に若干異常があるが問題なしが 12.8%で、肝硬変症や肝細胞癌は 3.9%と極めて少数であった。

次に、通院を継続しているが 80.4%であったが、一方継続していないが 18.4%もあり、その理由は担当医に通院しないでいいと言われたが 54.5%、肝機能や体調に問題がないが 12.1%、自分から通院をやめたが 9.1%、治療完治が 9.1%、インターフェロン治療終了が 6.1%であった。担当医の指導状況や抗ウイルス治療後の経過観察の観点から問題点があると思われる。

通院を継続しているがインターフェロン治療を受けていない理由は、担当医から治療の説明がなかったが 37.0% (B 型肝炎 45.3%、C 型肝炎 4.5%)、担当医から治療をしないでいいと言われたが 29.6% (B 型肝炎 30.2%、C 型肝炎 27.3%)、副作用が心配が 6.5%、肝機能や体調に問題がないためが 3.7%、通院の時間がとれな

いが 3.7%、効きにくいタイプのためが 1.9%で、経済的理由わずか 0.9%であった。経済的や時間的な理由はわずかであり、担当医からインターフェロン治療を積極的に勧められていない場合がかなりみられており、今後の課題であろう。

今回の追跡調査ではウイルス肝炎治療に関する最新情報も同時に提供したが、これによる最新治療に対する気持ちの変化をみると、最新治療に対して意欲が向上した人が約 40%にのぼっており、やはり肝炎ウイルス陽性者に対する最新治療の啓蒙は重要と思われる。

一方、最新の抗ウイルス治療に消極的ないしよくわからないと回答した人の理由は、肝機能や体調に異常がなく経過観察中である、副作用が心配、担当医に治療判断を任せているなどであり、今後も引き続き医師や肝炎ウイルス陽性者に対する最新治療の啓蒙が必要であろう。

前回 (住民健診受診者) と今回 (人間ドック受診者) の回答状況が異なった。この理由としては、近年の抗ウイルス治療の治療成績が著しく向上してきているという背景もあろうが、人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者は住民検診後の肝炎ウイルス陽性者に比して、年齢も若く、もとより健康管理意識が高く、健診後には医師の指導を受けていることが多いことなどが考えられる。

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 (茨城)

1.地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

昨年度より開始された「地域肝炎治療コーディネーター養成事業」にて、2年間の合計で 265 名 (平成 26 年度 216 名、平成 27 年度 49 名) の地域肝炎治療コーディネーターが認定された。その内訳は、看護師 104 名、薬剤師 65 名、保健師 30 名、病院事務員 14 名、臨床検査技師 13 名、診療放射線技師 6 名、製薬会社社員 (MR,

相談窓口) 3名、助産師(以下1名ずつ)、ケアマネージャー、社会福祉士、相談員、衛生検査技師、養護教諭、不明(2名)であった。

コーディネーターの県内市町村別分布状況では、「つくば・土浦地域」、「水戸地域」、「日立地域」の3地域の市町村に多く存在していた。

また、地域によるコーディネーター数の違いと共に、日本肝臓学会専門医(平成27年12月時点)も偏在しており、専門医もコーディネーターも不在の自治体が10市町村、コーディネーターが不在の自治体が4市町村、専門医が不在の自治体が8市町村、存在する状況である。今年度の養成講習会によって、これまでコーディネーターが不在であった3自治体に新たに認定者が在籍する事になった。

さらに、地域肝炎治療コーディネーター向けスキルアップセミナーを開催(平成27年10月17日、阿見町)し、認定後のコーディネーター45名に対し、研修会を行った。さらに、41名のコーディネーターとグループワークを行い、最新の医療情報などについて、意見交換などを行った。

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

平成26年度に認定された地域肝炎治療コーディネーター216名を対象にした、認定後の活動状況についての調査(郵送による無記名回答方式)結果、回答者は127名であった(回答率60.2%(127/211名)(男女18%:82%))。

アンケート調査結果(1)は、「地域肝炎治療コーディネーターに認定後、「肝臓病について」、「肝炎ウイルス完成予防について」、「肝炎検査について」、「肝炎の治療法について」、「肝炎治療費助成制度について」、のいずれかを住民や社員に説明する機会があったか?」の問いに対し、説明する機会があったコーディネーターの方が、やや多かった(56%)。薬剤師、栄養士、診療放射線技師において、説明する機会があったと回答した割合が50%を下回った。一方、肝炎治

療や治療費助成制度での説明の機会が高く、患者が治療に対して関心が高いことも関連していると推測される。

また、コーディネーターとしての活動について、「肝炎治療コーディネーター認定後、コーディネーターとして、「住民(社員)への肝炎検査の受検勧奨」、「要受療者への肝臓専門医や専門医療機関の紹介」、「要受療者への治療の受療勧奨」、「要診療者や患者への精神的ケア(相談)」、「かかりつけ医と肝臓専門医療機関の橋渡し」のいずれかについて、活動したか?」の問いに対し、活動しなかったコーディネーターが、やや多かった(52%)。

「活動した」と回答があった割合は、「住民(社員)への肝炎検査の受検勧奨」が32%、「要受療者への肝臓専門医や専門医療機関の紹介」が22%、「要受療者への治療の受療勧奨」が22%、「要診療者や患者への精神的ケア(相談)」が17%、「かかりつけ医と肝臓専門医療機関の橋渡し」が11%であった。

アンケート調査(3)として、「住民(社員)や要診療者からの肝炎検診や治療に対する要望や意見などの問い合わせを受けた」と回答したのは59名(46%)でやや少なかった。

3. 地域肝炎治療コーディネーター認定前後の茨城県における保健所での無料肝炎検査受検者数の推移

茨城県12保健所にて実施されている無料・匿名による肝炎検査受検者数の推移を、地域肝炎治療コーディネーター養成講習会開催前後で比較検討した。平成26年8月に行われた第1回養成講習会実施後12月まで受検者数が、それまで月間約300名だったが、約400名まで増加し、養成講習会が実施されたことに伴い、その後の受検者数が維持された。第4回の養成講習会の実施後、再度の増加があった。地域肝炎治療コーディネーター養成事業として講習会が開始された平成26年8月を境に、前後15ヶ月間の肝炎検査受検者数を比較すると、事業開始前

は 3919 名だったのに対し、開始後は 4193 名に増加した。

4. 茨城県肝炎ウイルス治療費助成件数の推移

茨城県における肝炎ウイルス治療費助成制度による治療費受給件数の月別推移を、治療別（C 型インターフェロン、B 型インターフェロン、B 型肝炎核酸アナログ製剤、C 型インターフェロンフリー）に示した。

平成 23 年 11 月のテラプレビルによる 3 剤併用療法と平成 25 年 11 月のシメプレビルによる 3 剤併用療法に対する助成の認可後は、月あたり 100 件前後だった治療費受給者数が、一次的に約 200 件に増加した。平成 26 年 11 月から経口薬によるインターフェロンフリー療法（アスナプレビルとダクラタスビル）が開始された後は、受給者数が右肩上がりに増加し、平成 27 年 7 月からのソホスブビル、平成 27 年 10 月からのハーボニー配合錠による治療法の開始毎に、受給者数は増加し、平成 27 年 11 月には月間受給者数が 450 名に達した。

インターフェロンフリー療法開始後の治療費受給者数の増加は、インターフェロンフリー療法の受療者の増加によるもので、インターフェロン療法による受給者数は激減した。

5. 茨城県にて構築した肝炎ウイルス患者フォローアップシステムの運用状況

茨城県では、構築したフォローアップシステムを平成 26 年度より運用を開始しており、県内 44 市町村において、県の健康増進事業の補助事業としてのフォローアップを実施している自治体が 14 市町村、自治体独自に事業としている自治体が 24 市町村、フォローアップを保健所に委ねている自治体が 6 市町村という状況である。平成 27 年 2 月末時点で、肝炎ウイルス陽性者 203 名に対し、保健所と市町村でフォローアップしている陽性者数は、それぞれ 44 名と 128 名の合計 172 名（B 型肝炎 97 名、C 型肝炎 75 名）で、陽性者の 84.7% をフォローアップ中で

ある。

以上により、

茨城県の人口 10 万人あたりの医師数は、全国で 2 番目に低く、肝臓専門医の数も少ない上に、中核都市部に集中している。そのため、肝炎治療に地域医療格差が生じている。

その問題解決策として、肝臓専門医が少ない地域では、非専門医やコメディカルと連携を構築する事で、地域医療格差の解消が期待される。

そこで、茨城県においても、昨年度より、地域肝炎治療コーディネーターの養成事業を開始した。昨年度と今年度と合わせて、265 名のコーディネーターが認定され、看護師、薬剤師、保健師をはじめ、多業種のコメディカルの参加があった。認定されたコーディネーターの勤務地について市町村別の分布状況を検証した結果、茨城県の中核都市である「つくば・土浦地域」、「水戸地域」、「日立地域」に、集中していた。

現在まで、茨城県 44 市町村のうち、コーディネーターが不在の自治体は、18 市町村も残っており、さらに、コーディネーターも肝臓専門医も不在である自治体は、12 市町村も存在する状況である。今後は、さらに、コーディネーター不在の自治体を少なくし、茨城県での肝炎専門医不足を補って、肝炎治療地域格差は正に繋げていく必要がある。

また、認定されたコーディネーターを対象に、活動状況に関するアンケート調査を行った結果、56% がコーディネーター認定後に、肝炎について、住民等に説明する機会があり、48% が肝炎検査受診勧奨等の活動を行った。認定を受けたコーディネーターの約半数が、活動を認定後の 1 年間で行っている事が判明した。

業種によって、患者や住民と接する機会などが異なり、コーディネーターとしての役割は、多様である。特に、栄養士、臨床検査医技師などでは、コーディネーターとしての活動が行えなかったとの回答が多かった。これら業種では、どの様にコーディネーター活動して良いのか分

からない状況にある方が少なくないと推測される。今後、それら業種のコーディネーターに対して、サポート体制の充実化を考慮する必要がある。

また、地域肝炎治療コーディネーター養成事業の開始を境に、保健所にて実施されている無料・匿名による肝炎検査受検者数を検証した結果、事業開始前後 15 ヶ月間で、約 200 名の増加があった。この増加は、コーディネーター養成事業の成果によるものと推測されるが、今後のコーディネーターの活動の充実化によって、より多くの受検者数の増加が期待される。

平成 26 年度より、茨城県では肝炎ウイルス検査陽性者に対するアップシステムを構築した。肝炎ウイルス陽性者 127 名をフォローアップしている。今後、これら陽性者のフォローアップの継続に加え、新規陽性者に対するフォローアップの増加が期待される。また、本フォローアップ事業と地域肝炎コーディネーター養成事業との連携を図る事も、肝炎ウイルス陽性者フォローアップの充実化に重要と考えられる。

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)

1. 石川県肝炎診療連携に関する検討

石川県では平成 14 年度以降、平成 26 年度末までに肝炎ウイルス検診陽性者が 2922 名存在する。平成 22 年度からこれらの肝炎ウイルス検診陽性者に本連携への参加同意書の発送を行ってきた。また参加意思表示のない陽性者に対しても毎年、参加同意書の発送を継続した。平成 26 年度末で、参加同意者は 1220 名 (41.7%)、参加非同意者 392 名 (13.8%)、参加意思表示のない者 1310 名 (44.8%) 存在した。

また連携参加同意者には年一回、肝疾患拠点病院より調査票が送付される。患者は、調査票を持参しかかりつけ医あるいは石川県が指定した肝疾患専門医療機関を受診する。この調査票は、複写方式となっており、一枚はかかりつけ

医にフィードバックとして、もう一枚はデータベース化のため肝疾患診療連携拠点病院へ送付される。そのため肝疾患診療連携拠点病院では調査票の送付により、患者が専門医療機関を受診したことを確認している。本来であれば、調査票の肝疾患拠点病院への送付率は 100%になるべきと考えられる。しかしながら、調査票の送付率は、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。しかしながら、平成 26 年度は 64.1%にまで改善した。

2. 保健所・提携医療機関での無料肝炎ウイルス検査に関する検討

平成 25 年度より保健所・提携医療機関での無料肝炎ウイルス検査受診を呼びかけるリーフレットを作成、県内の肝疾患専門医療機関、調剤薬局などに配布を行ってきた。検査件数は、平成 24 年度 1262 件、平成 25 年度 1158 件で、平成 26 年度は 1966 件と今年度は大幅な増加を示した。

また平成 20 年から開始された県内提携医療機関で行われている無料緊急肝炎ウイルス検査において、平成 24 年度までに肝炎ウイルス検査陽性者は 80 名存在した。しかしながらこれら陽性者のその後の専門医療機関受診状況は、不明であった。無料緊急肝炎ウイルス検査受検者の個人情報には保健所が有していたため、保健所に依頼してこれらの過去の肝炎ウイルス検査陽性者に対しても石川県肝炎診療連携参加の同意書を郵送した。平成 26 年末現在、対象者 113 名中 30 名が連携に参加同意し、9 名が不同意、74 名が未回答であった。

3. 妊婦検診における肝炎ウイルス検査に関する検討

石川県では、妊婦検診の際、B 型肝炎ウイルス母子感染の予防を目的とした HBs 抗原検査に加えて HCV 抗体検査も行われてきた。今回、その現況を調査した。

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。

以上により、

石川県肝炎診療連携の参加同意者の増加を図ってきたが依然として参加の同意・非同意の意思表示のない者（未同意者）が 1310 名存在している。これらの未同意者に関しても市町の保健担当者によるフォローアップは毎年行われており、本年度も、これらの市町の保健担当者の連絡協議会を実施し、年一回のフォローアップを行う際に石川県肝炎診療連携への参加を勧めるように依頼した。市町の保健担当者は肝炎の知識が乏しく、担当者も頻回に交代するためフォローアップを行うことが困難であるとの要望を市町の担当者から受けた。そのため本年度、肝疾患診療連携拠点病院がフォローアップマニュアルを作成し、市町担当者に配布した。来年度以降の参加同意者の増加を期待したい。

また平成 26 年度は、平成 22 年度の石川県肝炎診療連携の開始後初めて本連携参加同意者の専門医療機関受診率が増加した。今後もリーフレットの送付などを通じて、さらなる専門医療機関受診率の改善を図っていく。

また無料肝炎ウイルス検査に関しても、拡充の取り組み 2 年目にしてようやく検査件数の増多を認めた。各種リーフレット、医師会の働きかけが奏功した可能性も考えられるが、製薬会社等による肝炎に関するコマーシャルの影響も無視できないと考えられる。いずれにしても今後も同様の取り組みを継続しつつ、無料肝炎ウイルス検査陽性者についても、石川県肝炎診療連携への取り組みを図っていく。

妊婦検診における肝炎ウイルス陽性者に関しては、今後肝炎診療連携への取り組みを図り、受診勧奨や受診状況調査を行っていく予定である。

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）

県健康増進課および県内の市町が把握する HCV 抗体陽性者のうち、治療者は 2934 名に送付され、1534 名から回答があった（回答率 52.3 %）。また、未治療者に 279 名送付され、101 名から回答があった（回答率 36.2%）。

【IFN 治療時期と治療法】

今回の症例の対象は平成 22 年から 25 年に治療費助成を行った C 型肝炎患者であったが、その治療開始時期は、多くの者は、ペグインターフェロン+リバビリン療法に対する治療費助成が始まった平成 20 年以降に治療を行っていた。

治療者のうち 79.1%は専門医で治療を受け、SVR 率は 69%であった。治療の際し自覚症状が認められていた陽性者は 23.6%であった。

【IFN 治療開始時の疾患に関する認識】

治療者と未治療者の疾患に対する認識度を比べると、未治療者はウイルスが自然に排除されると考えている割合が有意に多かった。また、助成で医療費が軽減できると知っているものは有意に少なかった。

【IFN 治療開始時の不安や心配】

治療者と未治療者の治療に対する不安や心配については、多くの項目で治療者と未治療者には有意な差は認めなかった。しかしながら、未治療者は治療者に比べ有意に、仕事を休めると思っている人の割合が少ない傾向があった。

【IFN 治療の勧奨と説明内容に関して】

治療者、未治療者が IFN 治療の勧奨を受けた相手は、医師や職場の上司、看護師、家族、友人などが挙げられ、概ね多くの陽性者は様々な勧奨を受けていることが明らかとなった。その中でも、治療者は未治療者に比べ、より有意に医師からの勧奨を受けていると感じていた。

また、IFN 治療勧奨時の説明内容は、治療者は未治療者に比べ有意に、特に医師からの説明

内容を覚えていることが判明した。また勸奨内容の認知は受検、受診、受療のどのステップの医師からの説明でも治療の方が有意に覚えていた。

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)

1. 【肝癌の倍加時間の推定】今回の対象症例で肝癌の倍加時間を算出したところ、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。また、肝癌の倍加時間の分布は非対象で、対数変換により正規分布に近づいた。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。以上のことから、肝癌の倍加時間を推定できない症例 (1 時点のみ観測) の倍加時間として、幾何平均を用いた。

2. 【HCC サーベイランスの有効性検討】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ところ、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。データの確認を依頼中である。

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結果 (調査 1)

1. 集計結果

集計対象者は 2008 年度 4,862 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。

2013 年度と 2015 年度の対象者では、性別分布には有意差を認めなかったが、年齢階級分布では 2013 年度の方が 2015 年度よりも高齢者が多かった ($p=0.0002$)。

2. アンケート調査結果

(1) 肝炎ウイルス検査受検率

「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と回答した人は 2008 年度 27.0% (95%CI: 26-28%) であったが、2013 年度では 35.5% (34-37%) に上昇し、2015 年度では 33.6% (32-35%) とほぼ横ばいの結果であった。B 型肝炎ウイルス (HBV) 検査・C 型肝炎ウイルス (HCV) とともに男性よりも女性の受検率が高い値を示した (HBV: $p<0.0001$ 、HCV: $p<0.0001$)。

HBV 検査、HCV 検査それぞれの受検率を算出するにあたり、「自己申告受検」と「非認識受検率」を全国受検率調査 (厚生労働省 2011 年度) と同様に定義した。

2013 年度と 2015 年度の「自己申告受検率」を比較すると HBV では有意差を認めなかった ($p=0.0792$) が、HCV では 2013 年度の方が有意に高かった ($p=0.0012$)。

「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)」については、2015 年度は HBV 67.7%、HCV 56.9% となり、2013 年度と比較して有意に高くなった (HBV: $p<0.0001$ 、HCV: $p<0.0001$)。男女を比較すると、HBV・HCV とともに女性の受検率が高かった (2013 年度: $p<0.0001$ 、2015 年度: $p<0.0001$)。

(2) 調査結果

a) 肝炎ウイルス検査受検啓発勸奨と受検のきっかけ

「誰からの勧めで受検したのか」は、「医師から勧められた」が最も多く（2013年度: 28.1%、2015年度: 27.1%）、次いで「家族・知人に勧められた」（2013年度: 9.4%、2015年度: 7.7%）であった。

「受検する最も強いきっかけとなった情報」は、2013年度、2015年度ともに「健診・人間ドック」が最も多かった（2013年度: 10.1%、2015年度: 16.5%）。次いで多かったのは、2013年度は「きみまるさんのテレビCM」6.2%であったのに対し、2015年度は「仕事・職場からの情報」12.8%であった。

広島県で2013年度に集中的に行われたテレビCMなどを利用した受検啓発活動（きみまるさんのテレビCM、かんちゃんポスター、新聞広告、県民だよりなど）が受検のきっかけとなった人は2013年度の調査時には18.9%（264人/1,398人）、2015年度調査時には16.7%（259人/1,529人）であった。

性別・年齢階級別にみると、2013年度よりも2015年度は「健診・人間ドック」がきっかけであった人が増加しており、男女とも若い世代において多い傾向であった。

受検した場所は、2015年度の調査では、「病院受診時の検査」（32.6%）が最も多く、次いで「職場の検査・健診」（24.3%）が多かった。2013年度では、「医療機関・保健所への申し込み」が全体で24.2%であったのに対し、2015年度では減少した。

2015年度調査を性別・年齢階級別にみると、20~40歳代男性では「職場の検査・健診」、50~70歳代男性では「病院・医院に受診中の検査」が最も多かった。女性では20歳代では「職場の検査・健診」、30~60歳代では「病院・医院に受診中の検査」、70歳代では「住民健診」が最も多かった。

b) 受検した時期

自己申告肝炎ウイルス検査受検者の受検時期

は、「老人保健法により住民を対象とした検査が行われるようになった2002年以降」と答えたのは82.8%であり、「健康増進法により検査が行われるようになった2008年以降」と答えたのが全体の67.0%であった。広島県において集中的に受検勧奨を行った「2013年以降」に受検した人の割合は全体の40.6%であった。

c) 受検した検査の種類

2015年度の調査では「B型とC型肝炎ウイルス検査」が46.9%であり、「わからない」が「21.0%」であった。性別では有意差はなく、高齢者ほど「わからない」割合が高かった。

d) 受検検査結果把握状況

自己申告肝炎ウイルス検査受検者（検査を受けたと認識しているもの）のうち、検査結果を把握している割合は2013年度は96.4%（1,347人/1,398人）、2015年度は95.4%（1,477人/1,549人）であり、性差はなく、高齢者はやや低い傾向であった。

e) 検査陽性者の医療機関受診状況

「検査結果が陽性であった」と回答した肝炎ウイルス検査受検者のうち、医療機関を受診したことがある人の割合は、2013年度79人中71人（89.9%）、2015年度99人中87人（87.9%）であり、2013年度と2015年度の医療機関受診率に有意差を認めなかった（ $p=0.6755$ ）。

「受診し、治癒した」または「現在、治療中である」人の割合は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（ $p=0.3457$ ）。

(3) 肝炎ウイルス検査未受検者に対する結果

a) 未受検理由

「肝炎ウイルス検査を受けたことがない理由」としては、2013年度、2015年度ともに「機会がなかった」という回答が最も多く、次いで「検査のことを知らなかった」、「受ける必要がない」

となった。「機会がなかった」と回答した人は年代による差を認めなかったが、「検査のことを知らなかった」と回答した人は若い世代で、「受ける必要がない」と回答した人は高齢者で多かった。

b) 今後の肝炎ウイルス検査受検希望

「肝炎検査を受けてみたいか」について、「受けたい（どちらかというとうれしい）」と回答した割合は 2008 年度の調査では 74.0%であったが、2013 年度では 58.5%、2015 年度では 54.5%と減少した ($p<0.0001$)。

2015 年度の調査結果を性別・年齢階級別にみると、男性では 40-50 歳代、女性では 30 歳代で最も受検を希望する割合が高かった。

c) 受けたことのある受検勧奨

未受検者のうち、これまでに検査を勧められたことがない人（と答えたの）は 2013 年度 92.6%、2015 年度 94.1%であった。

受検を勧められた人の中では、「家族・知人等から勧められた」人が最も多く（2013 年度: 1.2%、2015 年度: 1.1%）、次いで「医師から勧められた」（2013 年度: 0.8%、2015 年度: 0.5%）であった。

「肝炎ウイルス検査」に関する情報や広告・CM を見たことがあると回答した未受検者は、2013 年度は 43.7%、2015 年度は 32.5%であった。最も印象に残っていたのは「きみまるさんのテレビ CM」（2013 年度: 22.4%、2015 年度: 8.9%）、次いで「ポスター（衣笠さん、かんちゃん）」（2013 年度: 5.8%、2015 年度: 4.4%）、「県民だより市民だより」（2013 年度: 2.0%、2015 年度: 3.5%）であった。

(4) 行政施策等の認知度

a) 肝炎ウイルス検査が無料でできることの認知度

未受検者の「肝炎ウイルス検査が無料でできること」に関する認知度は、2013 年度 8.0%、

2015 年度 8.8%であった ($p=0.2979$)。男女ともに若い世代での認知度が低かった。

b) 肝炎ウイルスを体内から排除できる治療があることの認知度

「肝炎ウイルスを体内から排除できる治療がある」ことの認知度は、未受検者においては 2013 年度（21.9%）よりも 2015 年度（11.8%）は低かった ($p<0.0001$)。

2013 年度では女性と高齢者の認知度が高かった。

受検者における認知度も 2013 年度（57.2%）よりも 2015 年度（45.2%）は低かった ($p<0.0001$)。

c) B 型（C 型）肝炎の治療費の公的助成制度の認知度

「B 型（C 型）肝炎治療費の公的助成制度」の認知度は、未受検者においては 2013 年度（13.1%）よりも 2015 年度（25.9%）は高くなった ($p<0.0001$)。2015 年度では、50-70 歳代で認知率が高かった。

受検者においても、2013 年度（33.0%）よりも 2015 年度（51.5%）では公的助成制度の認知度は高くなった ($p<0.0001$)。2013 年度は、性差はなく、男性の年代別認知率に差があった。

d) 肝炎訴訟の認知度

2015 年度の調査では、「肝炎訴訟」を知っている人は、未受検者 58.5%、受検者 77.1%であり、受検者は未受検者よりも肝炎訴訟認知度が有意に高かった ($p<0.0001$)。

未受検者では女性、40-50 歳代における認知度が高い。

訴訟を行った人は全体 4,609 人中 5 人（0.11%）であった。

また、肝炎ウイルス検査受検者 1,549 人のうち、結果陽性 99 人と陰性 1,450 人では、肝炎訴訟の認知度に有意差を認めなかった ($p=0.32$)。

e)肝機能障害に対する身体障害者認定制度に関する認知度

2015年度の調査において、「肝機能障害に対する身体障害者認定制度」を知っている人は、未受検者 19.8%、受検者 30.8%であり、受検者は未受検者よりも認知度が有意に高かった ($p<0.001$)。

肝機能障害に対する身体障害者認定を受けた人は全体 4,609 人中 1 人 (0.02%) であった。

また、肝炎ウイルス検査受検者 1,549 人のうち、結果陽性 99 と陰性 1,450 人では、認知度に有意差を認めなかった ($p=0.7344$)。

2)【全国】肝炎ウイルス検査普及状況等に関する Web 調査結果 (調査 2)

1. 集計対象者

HBV 感染者と定義した 221 人 (男 167 人、女 54 人、range37-74 歳)、HCV 感染者と定義した 236 人 (男 162 人、女 74 人、range40-81 歳)、一般集団と定義した 336 人 (男 186 人、女 150 人、range20-82 歳) であった。

2. アンケート調査結果

(1)肝炎ウイルス検査受検率

一般集団 336 人における肝炎ウイルス受検率は 26.5% (95% C.I.: 22-31%) であった。

検査を受けたことがない理由は、「検査を勧められたことがなかった」が最も多く (40.7%)、次いで「自分は肝炎ウイルスに感染していないと思っているから」(37.9%)、「肝炎ウイルス検査の必要性を感じなかったから」(22.6%) であった。

「今後検査を受けてみたいか」という質問に対しては、未受検者 243 人中「ぜひ受りたい」4.1%、「機会があれば受けてみたい」21.0%、「無料であるなら受けてもよい」30.0%、「受ける必要はないと思う」28.8%、「受けたくない」13.2% であった。

受検した場所は、「医療機関における保険診療」が最も多かった (一般集団:46.1%、HBV 感染

者:62.6%、HCV 感染者:64.9%)。

(2)医療機関受療状況

医療機関を受診歴がある HBV 感染者は 77.8%、HCV 感染者は 83.9% であった。HCV 感染者ではその割合が高い傾向があったが、統計学的には有意差は認められなかった ($p=0.0829$)

(3)肝炎訴訟の認知度

「肝炎訴訟」を知っていたのは HBV 感染者 43.4%、HCV 感染者 32.2%、一般集団 16.1% であった。肝炎訴訟の認知度に 3 群間で相違が認められ ($p<0.001$, chi-square test)、一般集団と比較して HBV 感染者あるいは HCV 感染者の認知度が高く (いずれも $p<0.001$, post hoc chi-square)、また、HBV 感染者は HCV 感染者と比べ認知度がより高い傾向 ($p=0.0470$, post hoc chi-square) であった。

肝炎訴訟を「知っていた」または「詳しくは知らないが聞いたことはあった」のは HBV 感染者 90.5%、HCV 感染者 86.9%、一般集団 64.0% であった。

(4)肝機能障害による身体障害者認定制度の認知度

「肝機能障害に対する身体障害者認定制度に関する認知度」を知っているか、では、3 集団で 15-20% の認知度であり、相違は認められなかった ($p=0.3077$, chi-square test)。

D. 結論

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

SMR の地域差要因分析には、二次医療圏別 SMR を用いることが市町村別よりも有用な方法の一つであると考えた。

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 年における肝がん死亡の疾病地図は 2001-2005 年と比べ大きな変化はなく、以前と同様に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

感染症法に基づき 1999 年から 14 年間に報告された急性 C 型肝炎ウイルスの届出数、感染経路の解析を行った。報告数は 2001 年以降減少傾向にあり、2009 年以降は 30-40 人/年と落ち着いていたが、感染経路としては男性同性間での性的接触による感染が増加傾向にあった。2014 年の男性同性間での感染者の血清を解析したところ、2012 年に見出されたものと高い相同性を示した。HIV 同性愛者間で C 型肝炎ウイルスが蔓延している可能性が示唆された。

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

対象とした青年層において、HB ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率は 3 回接種 1 ヶ月後で 95.6%、3 回接種 5 ヶ月後で 87.8%であった。

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) 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

1) 新規肝癌症例 273 例における成因別内訳は、HCV 46.5%、HBV 18.7%、NBNC 31.1%であった。

2) 年齢階級別に成因の内訳をみると、いずれの年齢層においても HCV に起因するものが 4 割以上を占めた。

3) HCV に起因する群、NBNC 群、において HBc 抗体陽性者は共に 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)

全国の共同研究機関のうち、9 つの医療機関の HCV キャリア 7,451 名の HCV genotype の分布は、1b: 65.2%、2a: 22.6%、2b:8.3%と、dominant な genotype は 1b であり、男女別においても差異は認められなかったが、年齢階級別にみると、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 の占める割合が高い傾向が認められた。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) 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

HCV キャリア 245 名の 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。

出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) 第3回 HBV 全国調査結果

—2006、2010 年調査結果との比較—

献血者における 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。

都道府県別では陽性率を大きく下げた県がある一方で、依然として陽性率の高い県が散見された。各自治体の肝炎検査への取り組みが差となって表れていると推測された。

全体の HBV 遺伝子型の分布では、外国株の遺伝子型 A は微増であったが、新規感染例でみると、2010 年から 4 分の 1 以上を占めており、慢性化が懸念される。

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)

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・性別に推定した。

本研究では NAT の検出を新規感染と定義している。

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

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。

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. 1915 年～1984 年に出生した受診者について、出生年別に HBs 抗原陽性率を見ると、HBs 抗原陽性率は減少を続ける中、出生年 1917 年 (4.57%) と、出生年 1947 年 (2.55%) と出生年 1968 年 (1.85%) にピークが認められた。
2. 1968 年以降の出生群の HBs 抗原陽性率は再び低下しており、1973 年以降の出生群では 1%未満にまで減少していた。
3. 30%以上存在した HBs 抗体陽性者も 1941 年以降の出生群では自然減が認められ、1971 年以降の出生群では 10%未満の陽性率になった。
4. 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おり、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。
5. HCV キャリア率は 1922 年～1930 年出生群において 1.74 %であったものが、1981～1984 年出生群において 0.02%まで自然減が認められた。

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-

sysmex 株式会社製の「HISCL HCV Ab」は、測定レンジが広く、他の推奨法と良好な相関が認められた。

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

5 年間で 2,285 人の肝炎ウイルス感染状況調査を行い、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、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 型肝炎の長期予後に関する検討

B 型肝炎の肝病態により死因と生存率の差異を示したが、HBs 抗原消失率においては肝硬変と HBe 抗原陰性キャリアはほぼ同じであった。

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

本研究では HCV 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。大垣市民病院の例において 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。

広島大学の例において SVR をエンドポイントとした場合では 40 歳慢性肝炎患者の 40 年累積肝癌罹患率は 0.0%であった。SVR をエンドポイントとしなかった場合では、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) 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

肝癌症例の高齢化に伴い、治療法選択に影響を及ぼす併存疾患の合併する確率が増加している。肝癌の今後は、高齢者ゆえの短い余命に加え、根治的な治療が行えないことによる生存率低下が予想される。治療法の改善・工夫を行う一方、肝癌の病態の変化がもたらす疫学的な問題にも留意する必要がある。

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

内科的な根治術であるラジオ波焼灼療法においても Microvascular invasion の程度を予測する ADC 値の違いにより無再発生存期間、疾病特異的生存期間、累積生存期間は層別化することはできなかった。

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

傾向スコアマッチングで背景因子を合致させた IFN-SVR 群 309 例と non-IFN 群 309 例の長期予後について解析した。

- ① IFN-SVR 群では肝疾患に関連した死亡は少ない傾向を認めた。

- ② 全生存率は IFN-SVR 群で non-IFN 群に比し明らかに良好であった。
- ③ 肝疾患に関連した死亡は IFN-SVR 群で明らかに抑制された（6分の1くらい）。
- ④ 肝疾患に関連しない死亡も IFN-SVR 群で抑制された（2分の1くらい）。

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。

従って、これらの事実を念頭に置いて効果の高い DAA s 治療の適応を考慮すべきと考えた。

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

空腹時血糖や HbA1c 測定だけでは糖尿病と診断できないウイルス性肝炎において HCV 感染はインスリン抵抗性に寄与する独立因子と考えられた。

(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）

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) 検診後に医療機関を受診した方の平均年齢は検診時に 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 DAA s 治療が使用可能となったより、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 DAA s 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今後の検討も必要であると考えられた。

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

岐阜県では今までに県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関における肝臓病教室、新聞やラジオ放送などで定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の必要性を啓蒙してきている。今回の追跡調査でもウイルス肝炎治療に関する最新情報を提供することにより、最新治療に対して意欲が向上した人が約 4 割にのぼっており、今後も引き続き肝炎ウイルス陽性者に対する最新治療の啓蒙は重要と思われる。

ウイルス肝炎治療の推進のためには、とくに C 型肝炎についてはインターフェロンフリー治療の治療効果が著しく向上してきていることから、今後も各行政機関や医師会などと連携をとりながら、医師や肝炎治療コーディネーターを中心として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、最新の抗ウイルス治療の受療を勧奨していくこと、お