

考えられた。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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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（多施設共同研究）

研究代表者: 田中純子¹⁾
研究分担者: 片山恵子¹⁾
研究協力者: 茶山一彰²⁾、大段秀樹³⁾、坂口孝作⁴⁾、板本敏行⁵⁾、山本周子¹⁾、
永島慎太郎¹⁾、秋田智之¹⁾

- 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) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 消化器・代謝内科学
3) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 消化器・移植外科学
4) 福山市民病院 内科
5) 県立広島病院 消化器・乳腺・移植外科

研究要旨

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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

協力病院施設

- 広島大学病院 消化器・代謝内科
- 広島大学病院 消化器・移植外科
- 福山市民病院 内科
- 県立広島病院 消化器・乳腺移植外科

A. 研究目的

我が国における肝癌死亡は約 70%が HCV に起因し、約 15%が HBV の持続感染由来であると推定されている。2000 年以降は非 B 非 C 型（NBNC：NonBNonC）由来の原発性肝癌の割合が増加傾向にある（図 1）。新規の肝癌症例における肝炎ウイルス感染の関与を調査し、肝細胞癌の成因を推定することを目的とした。

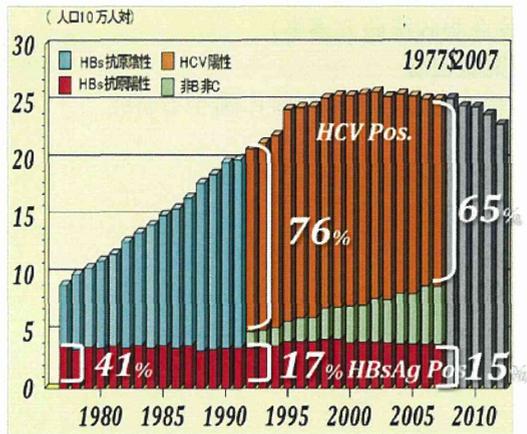


図1. 我が国における成因別にみた肝細胞癌の推移

B. 対象と方法

1. 対象

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。

2. 研究方法

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。

3. 測定方法

- 1) HBs 抗原：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 抗体：ルミパルスII オート HCV 抗体
- 5) HCV 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）。

C. 研究結果

1. 新規肝臓癌症例273例の成因別内訳

- a) 広島県で2012年以後に新規に肝臓癌と診断された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（表1）。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%）という結果で、HCV感染は女性にやや多くみられた（表1、図2）。

表1. 広島県内の新規肝臓癌症例

etiology	全体	男性	女性
HBV	51 (18.7%)	42 (21.8%)	9 (11.3%)
HCV	127 (46.5%)	82 (42.5%)	45 (56.3%)
HBV&HCV	7 (2.6%)	2 (1.0%)	5 (6.3%)
NBNC	85 (31.1%)	66 (34.2%)	19 (23.8%)
不明	3 (1.1%)	1 (0.5%)	2 (2.5%)
合計	273	193	80

- b) 年齢階級別にみると、新規に肝臓癌と診断されたのは60歳以上が87%を占めていた。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（図2）。

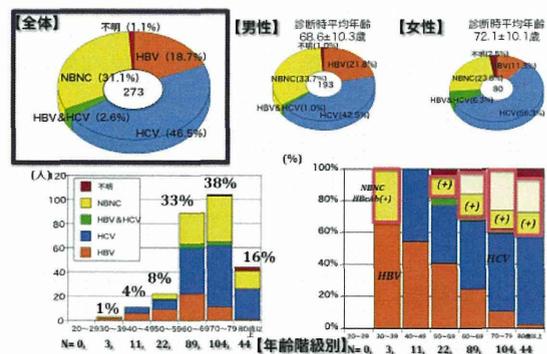


図2. 広島県内の新規肝臓癌症例の成因別内訳

- c) NBNC のうち、HBc 抗体陰性の参加者と HBc 抗体陽性の参加者を認めた。HCV 感染者、NBNC 共に HBc 抗体陽性を約 40% 認めた(図 3)。

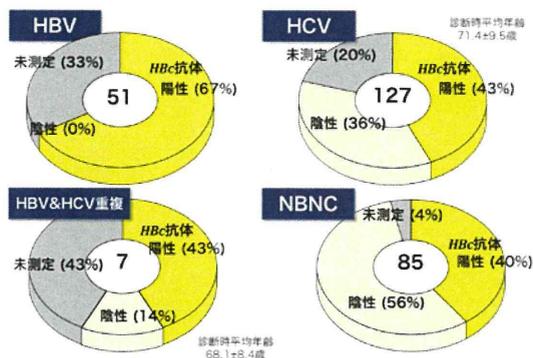


図 3. 新規肝癌症例の成因別にみた HBc 抗体陽性率

D. 考察

- 1) 本研究における新規肝癌症例 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 において HBc 抗体陽性者は 40%以上を占めていた。

E. 結論

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。今後も本調査は継続して行う予定である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

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

なし

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）

研究代表者： 田中 純子
研究協力者： 熊田卓、阿部弘一、宮坂昭生、日野啓輔、池田健次、
鳥村拓司、江口有一郎、片山恵子

研究要旨

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。

多施設共同疫学研究

- 大垣市民病院
- 虎の門病院
- 新松戸中央総合病院
- 岩手医科大学
- 香川県立中央病院
- 川崎医科大学
- 久留米大学医学部
- 佐賀大学医学部
- 佐賀県江口病院

A. 研究目的

近年、わが国では HCV の新規感染率は低く、新たに HCV に感染していることが判明し、医療機関を受診する HCV キャリアは減少傾向にある。1990 年以後、HCV 感染の予防処置がなされ、新規の HCV 感染症例は激減しているが、現在でも新規の HCV 感染症例は認められる。わが国では C 型慢性肝炎患者においては、HCV genotype 1b が dominant な遺伝子型 (genotype) であったが、HCV の感染経路の違いによって、dominant な HCV genotype に差異が生じている可能性が考えられる。HCV キャリアの地域別、出生年別に HCV genotype の分布を明らかにし、現在の HCV 感染の特徴をとらえることを目的として、HCV 持続感染者（キャリア）の genotype 分布についての全国規模の多施設共同研究を行った。

B. 対象と方法

2015 年 12 月末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。年齢階級別の内訳は、1929 年以前出生：739 名、1930～1939 年出生：2142 名、1940～1949 年出生：2200 名、1950～1959 年出生：1350 名、1960～1969 年出生：610 名、1970 年以降出生：410 名であった。

HCV キャリア 7,451 名について性・年齢階級別・施設別・地域別に genotype の分布について検討した。

（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-1083 号）

C. 研究結果

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(図1)。

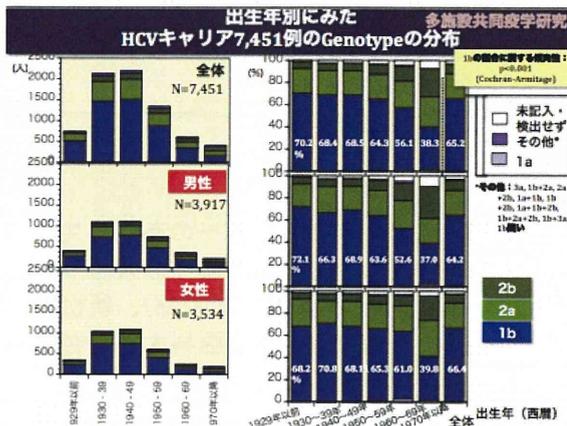


図1. 性別・出生年別にみたHCV genotypeの分布

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(図2)。

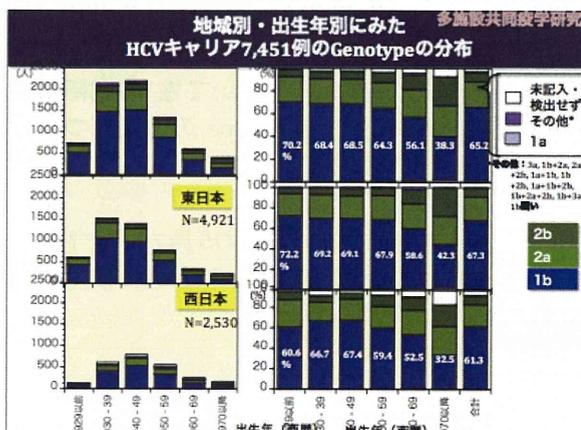


図2. 地域別・出生年別にみたHCV genotypeの分布

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 genotype1b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(図3)。さらに Genotype2a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(図4)。

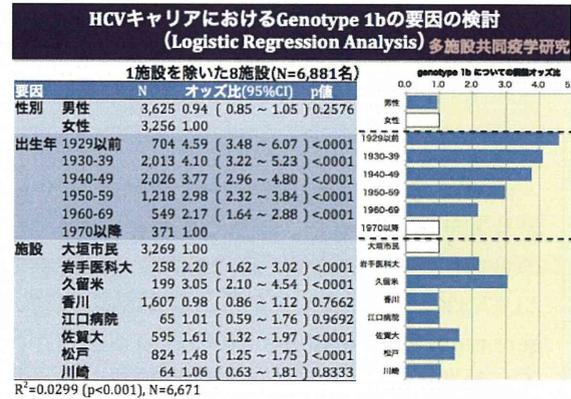


図3. HCV genotype1b 分布の要因に関するロジスティック回帰分析

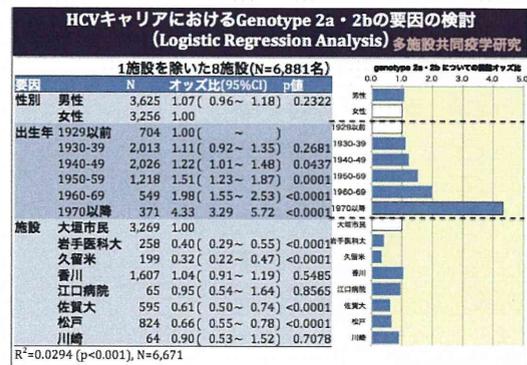


図4. HCV genotype2a&b 分布の要因に関するロジスティック回帰分析

D. 考察

全国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。

E. 結論

全国の大施設共同研究における 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、年齢階級の若い世代では genotype2a と 2b の占める割合が高くなる傾向を認めた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1.学会発表

なし

2.論文発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究代表者：田中 純子¹⁾
研究分担者：片山 恵子¹⁾²⁾
研究協力者：高橋 和明¹⁾³⁾、藤本 真弓¹⁾、山本 周子¹⁾、
永島 慎太郎¹⁾、Chuong Channarena¹⁾

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 2) 安田女子大学 看護学部 3) 東芝病院 研究部

研究要旨

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血液透析患者集団を対象として、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。

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。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス(HCV)感染のハイリスク集団である血液透析患者集団においても抗ウイルス療法の治療介入が推進されている。現在、C 型肝炎に対する治療は著効率の高い直接作用型抗ウイルス薬(direct-acting antivirals: DAA)が次々認可され、今後治療導入する血液透析患者の増加が見込まれる。血液透析患者集団での HCV キャリアの HCV 遺伝子型(genotype)の分布を明らかにすることを目的として本検討を行った。

B. 対象と方法

1. 対象

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。

2. 測定方法

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)

C. 研究結果

シーケンス解析が可能であった 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。男女別にみた分布は男性 1b: 74.2%, 2a: 11.7%, 2b:5.5%, ND:8.6%、女性 1b: 70.7%, 2a: 11.0%, 2b:9.8%, ND:8.6%であった (図 1)。年齢階級別にみると、genotype の分布は、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(図1)。

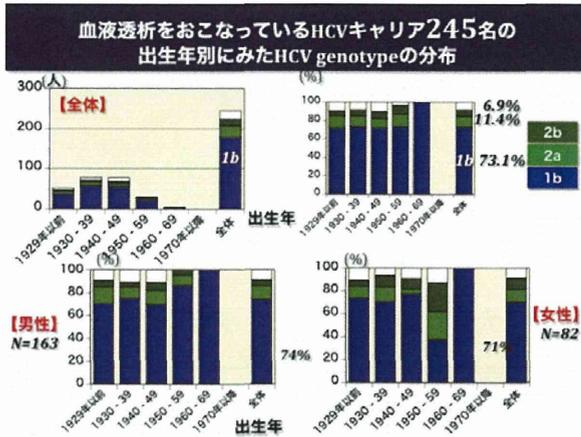


図1. 出生年別にみた HCV genotype の分布

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(図2)。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(図3)。

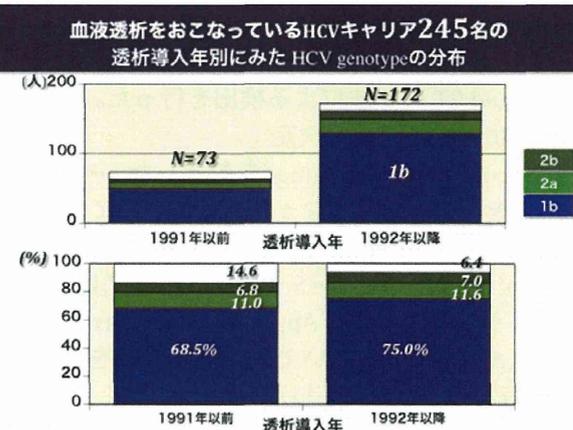


図2. 透析導入年別にみた HCV genotype の分布

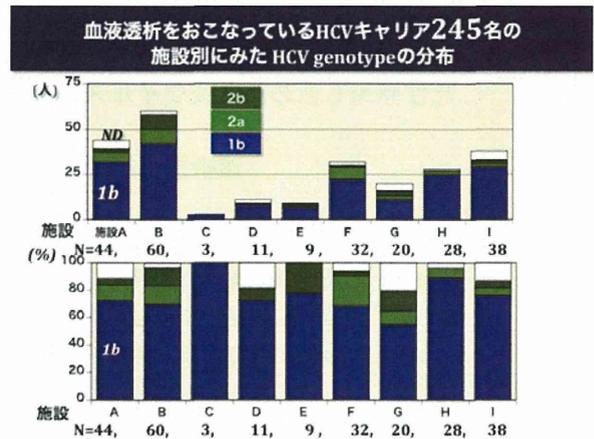


図3. 透析医療機関別にみた HCV genotype の

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(図4)。

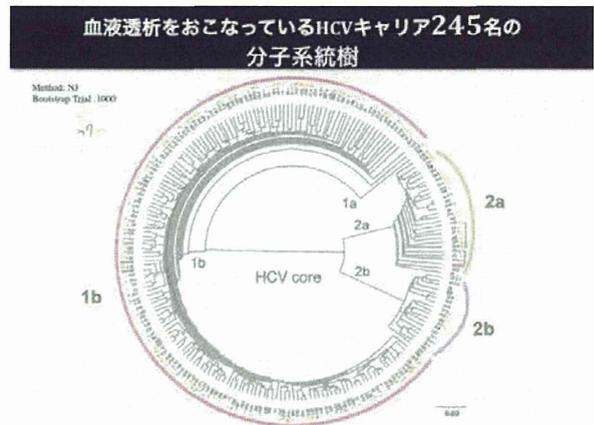


図4. HCV genotype の分子系統樹

D. 考察

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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1.学会発表

なし

2.論文発表

1) Tanaka J, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Asao T, Ohisa M, Tsuchiya S, Yorioka N.The association of hepatitis C virus infection with the prognosis of chronic hemodialysis patients: a retrospective study of 3,064 patients between 1999 and 2010 .
Journal of Medical Virology, 87(9),1558-1564,
2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

第 3 回 HBV 全国調査結果 －2006、2010 年調査結果との比較－

研究分担者 内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所 副所長
研究協力者 宮川恵子 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部 主査
研究協力者 五反田裕子 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部 課長

研究要旨

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なくなっている。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。

A. 研究目的

B 型肝炎はかつて日本の国民病といわれていたが、1986 年から開始された公費負担による「B 型肝炎母子感染防止対策事業」の成果により、それ以降の出生児には B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアが激減したといわれている。献血者における HBs 抗原陽性率も、陽性通知の効果も相まって年々減少している。われわれは、2006 年、2010 年と 4 年毎に HBV の全国調査を行っており、今回の 2014 年は個別の NAT 導入後の調査である。

本邦における HBV キャリア率や新規感染の実態を把握することは、今後の感染予防対策、血液の安全性確保対策に役立つ。本研究では HBV 陽性献血者の解析を定期的に行うことによって感染動向を把握し、輸血用血液の安全向上を図ることを目的とする。また、HBV 感染の状況に地域差が存在するのかどうかを併せて検討する。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

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。

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以上を占めていた。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。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。

D. 考察

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%と大きく減少していた。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。

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、その他の地域でも依然として陽性率の高い県が散見された。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。

全体のHBV遺伝子型の分布では、外国株の遺伝子型Aが微増していたが、遺伝子型BやCの割合は3回の調査でほぼ一定である。一方、新規感染例でみると、遺伝子型Aは2010年から4分の1以上を占めており、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ったが、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、現在のところ本邦への入り込みは少ないと考えられた。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sobata R, Matsumoto C, Uchida S, Suzuki Y, Satake M, Tadokoro K. Estimation of the infectious viral load required for transfusion-transmitted human T-lymphotropic virus type 1 infection (TT-HTLV-1) and of the effectiveness of leukocyte reduction in preventing TT-HTLV-1. *Vox Sanguinis* 109: 122-128, 2015.
- 2) Shinohara N, Matsumoto C, Chatani M, Uchida S, Yoshikawa T, Shimojima M, Satake M, Tadokoro K. Efficacy of the Mirasol pathogen reduction technology system against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV). *Vox Sanguinis* 109: 417-419, 2015.
- 3) 内田茂治. 輸血用血液の肝炎対策 -血液スクリーニングの現況-日本臨牀 新ウイルス性肝炎学 -最新の基礎・臨床研究情報- 73 増刊号 9: 699-704, 2015.

2. 学会発表

- 1) 星 友二、山岸尚仁、長谷川 隆、安藤菜穂子
遠田静穂、五反田裕子、内田茂治、永井 正、
佐竹正博：輸血用血液のスクリーニングにお
ける HBs 抗体基準 200mIU/mL についての検
証. 第 63 回日本輸血・細胞治療学会総会
(2015 年 5 月 東京)
- 2) 長谷川 隆、安藤菜穂子 相馬静穂、山岸尚
仁、星 友二、五反田裕子、内田茂治、永井 正、
佐竹正博、田所憲治：個別 NAT 導入後に検
出された HBV-NAT 陽性 (HBsAg・HBcAb 陰
性) 血液の解析. 第 63 回日本輸血・細胞治
療学会総会 (2015 年 5 月 東京)
- 3) 星 友二、長谷川 隆、相馬静穂、安藤菜穂子、
山岸尚仁、五反田裕子、永井 正、内田茂治、
佐竹正博、田所憲治：NAT スクリーニングで
検出された HBV エスケープ変異株の頻度.
第 39 回日本血液事業学会総会 (2015 年 10
月 大阪)

供血者集団を対象としたHBV, HCV新規感染率調査

田中 純子、内田 茂治

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学
日本赤十字社 中央血液研究所

研究要旨

我が国の一般集団における肝炎ウイルスの新規感染発生状況は、感染症法に基づく急性肝炎の届け出により知ることが出来る。しかし、特にC型肝炎ウイルスは不顕性感染が多く全数把握が困難であることから新規発生状況は明らかになっていない。

本研究では、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。本研究ではNATの検出を新規感染と定義した。すなわち、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、

- ① HBV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(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。

A. 研究目的

我が国の一般集団における肝炎ウイルスの新規感染発生状況は、感染症法に基づく急性肝炎の届け出により知ることが出来る。しかし、C型肝炎ウイルスは不顕性感染が多く全数把握が困難であることから新規発生状況は明らかになっていない。

本研究では、全国統一された試薬(測定系)、同一の判定基準、高い精度管理で測定が行われている献血者データを用いて、いわゆる患者を含まない健常者集団の肝炎ウイルス感染の新規発生率を推定することを試みた。

すなわち、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、全国8地域別・年齢別・性別にincidence rateを推定することを目的とする。得られた資料はわが国における感染予防対策構築の際の疫学的基礎資料に資すると期待できる。

なお、本研究は、日本赤十字社と厚労省研究班の協力研究により行う。

B. 研究方法

1. 対象

0) 日本赤十字血液センター；全献血者

1) HBV新規感染率

①観察期間：

2009年10月～2013年9月(4年間)

②エントリー期間：

2009年10月～2011年9月(2年間)

③解析対象

(1) エントリー期間内、少なくとも1度登録がある(献血を行った)

(2) 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陰性である
(HBV感染がない、HBワクチン接種者を除く)

(3) 観察期間内に複数の登録がある(献血を行った)。

●上記条件を満たす2,868,069人
(男性1,893,013人、女性975,056人)

2) HCV新規感染率

①観察期間：

2008年10月～2013年9月(5年間)

②エントリー期間：

2008年10月～2010年9月(2年間)

③解析対象

(1) エントリー期間内、少なくとも1度登録がある(献血を行った)

(2) エントリー時、HCV抗体陰性かつHCV NAT陰性である。
(HCV感染がない)

(3) 観察期間内に複数の登録がある(献血を行った)。

●上記条件を満たす3,149,776人(男性2,072,225人、女性1,077,551人)

2. 方法

以下の方法により人月法による新規感染率を算出した。

1) HBV新規感染の定義

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、HBV新規感染と定義した。

2) HCV新規感染の定義

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、HCV新規感染と定義した。

なお、新規感染と判定された例については、前後の献血時の検査結果などを検討し、最終的に「新規感染例」とした。

3) 観察人年の定義

観察期間中に罹患しなかった対象者の観察人年は「初回検査日～最終検査日」、罹患した対象者の観察人年は「初回検査日～初めて陽性が判明した日」とした。

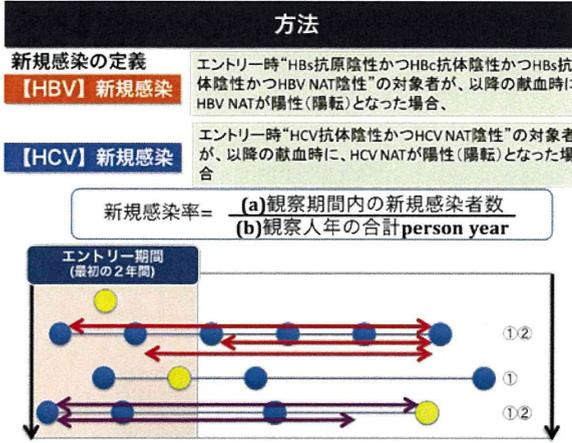
4) 新規感染率の算出方法

新規感染率は以下の方法により算出した。
新規感染率 = 観察期間内の新規感染者数 / 観察人年の合計

また、ポアソン分布に基づく新規感染率の95%信頼区間(CI: confident Interval)も合わせて算出した。

(倫理面への配慮)

この研究は、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おり、検体及びその情報については全て匿名化し、研究班では個人情報を持しない。



地域 8ブロック

都道府県コード	都道府県名	Bブロックコード	地域ブロック名	都道府県コード	都道府県名	Bブロックコード	地域ブロック名
1	北海道	1	北海道ブロック	25	滋賀県	5	近畿ブロック
2	青森県	2	東北ブロック	26	京都府	5	近畿ブロック
3	岩手県	2	東北ブロック	27	大阪府	5	近畿ブロック
4	宮城県	2	東北ブロック	28	兵庫県	5	近畿ブロック
5	秋田県	2	東北ブロック	29	奈良県	5	近畿ブロック
6	山形県	2	東北ブロック	30	和歌山県	5	近畿ブロック
7	福島県	2	東北ブロック	31	鳥取県	6	中国ブロック
8	茨城県	3	関東ブロック	32	島根県	6	中国ブロック
9	栃木県	3	関東ブロック	33	岡山県	6	中国ブロック
10	群馬県	3	関東ブロック	34	広島県	6	中国ブロック
11	埼玉県	3	関東ブロック	35	山口県	6	中国ブロック
12	千葉県	3	関東ブロック	36	徳島県	7	四国ブロック
13	東京都	3	関東ブロック	37	香川県	7	四国ブロック
14	神奈川県	3	関東ブロック	38	愛媛県	7	四国ブロック
15	新潟県	2	東北ブロック	39	高知県	7	四国ブロック
16	富山県	4	中部東海ブロック	40	福岡県	8	九州ブロック
17	石川県	4	中部東海ブロック	41	佐賀県	8	九州ブロック
18	福井県	4	中部東海ブロック	42	長崎県	8	九州ブロック
19	山梨県	4	中部東海ブロック	43	熊本県	8	九州ブロック
20	長野県	4	中部東海ブロック	44	大分県	8	九州ブロック
21	岐阜県	4	中部東海ブロック	45	宮崎県	8	九州ブロック
22	静岡県	4	中部東海ブロック	46	鹿児島県	8	九州ブロック
23	愛知県	4	中部東海ブロック	47	沖縄県	8	九州ブロック
24	三重県	5	近畿ブロック				

・ 信頼区間の算出 - 医学への統計学(P115 7.38)より引用

罹患率の100(1-α)%信頼区間の信頼限界は、Poisson分布とX分布との関係を利用して正確な信頼区間が

$$\left[\frac{X2r^2(1-\alpha/2)}{2T}, \frac{X2r+2^2(\alpha/2)}{2T} \right] \quad r=\text{罹患数}, T=\text{人年}$$

C. 研究結果

1) HBV 新規感染率

HBV の観察人年の合計は 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 (表 1, 図 1)。

また、地域ブロック別にみると、新規感染率は関東及び西日本で高く、関東以外の東日本では低い傾向が見られた (図 2, 図 3)。

表 1. 全国における HBV,HCV 新規感染率（男女別）

HBV,HCV新規感染率（全体）

【HBV】新規感染

	N	観察期間内の新規感染者数	観察人年	罹患率 (95%CI)	罹患率10万人年対 (95%CI)
男性	1,893,013	225	4,460,943	0.000050 (0.000044-0.000057)	5.0(4.4-5.7)
女性	975,056	41	2,078,014	0.000020 (0.000014-0.000027)	2.0(1.4-2.7)
total	2,868,069	266	6,538,957	0.000041 (0.000036-0.000046)	4.1(3.6-4.6)

【HCV】新規感染

	N	観察期間内の新規感染者数	観察人年	罹患率 (95%CI)	罹患率10万人年対 (95%CI)
男性	2,072,225	46	6,192,703	0.000007 (0.000005-0.000010)	0.7(0.5-1.0)
女性	1,077,551	20	2,907,724	0.000007 (0.000004-0.000011)	0.7(0.4-1.1)
total	3,149,776	66	9,089,274	0.000007 (0.000006-0.000009)	0.7(0.6-0.9)

【HBV】新規感染 新規感染率（全国）

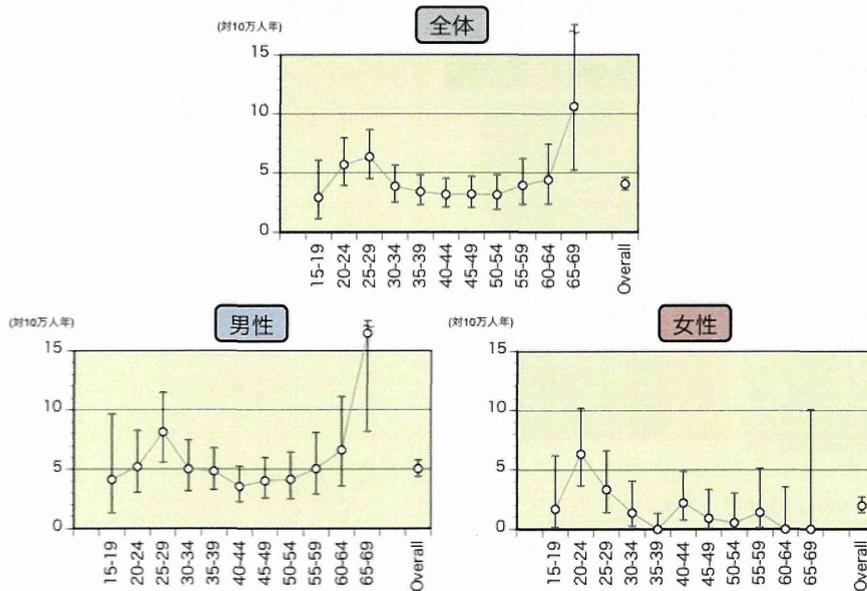


図 1. 全国における HBV 新規感染率（年齢階級別、男女・年齢階級別）

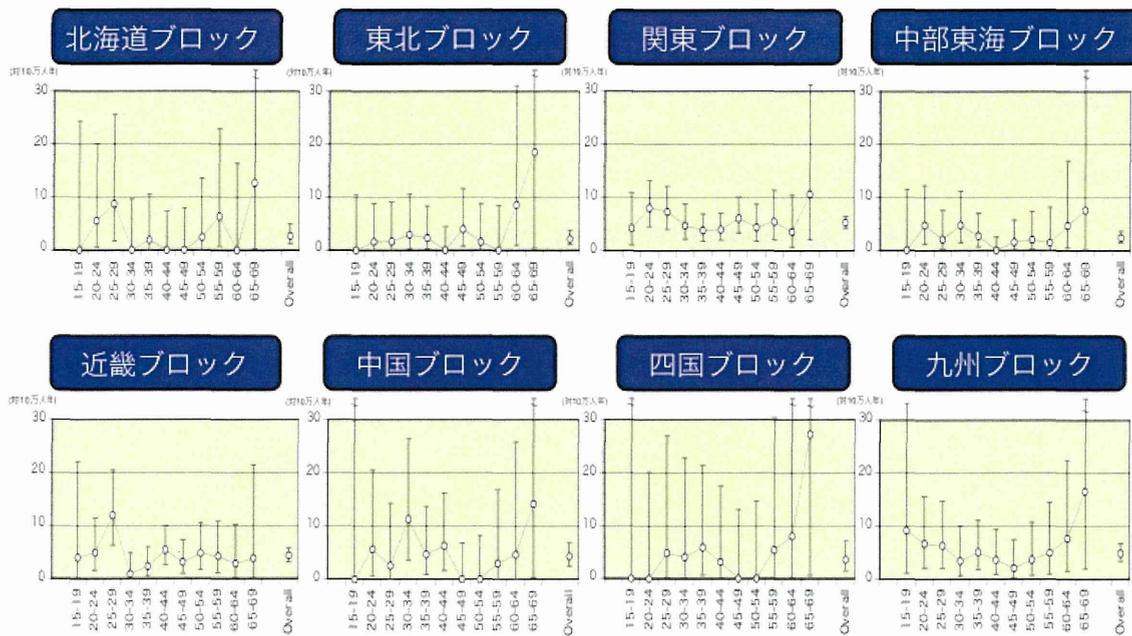


図 2. 地域ブロック別に見た HBV 新規感染率 (年齢階級別)

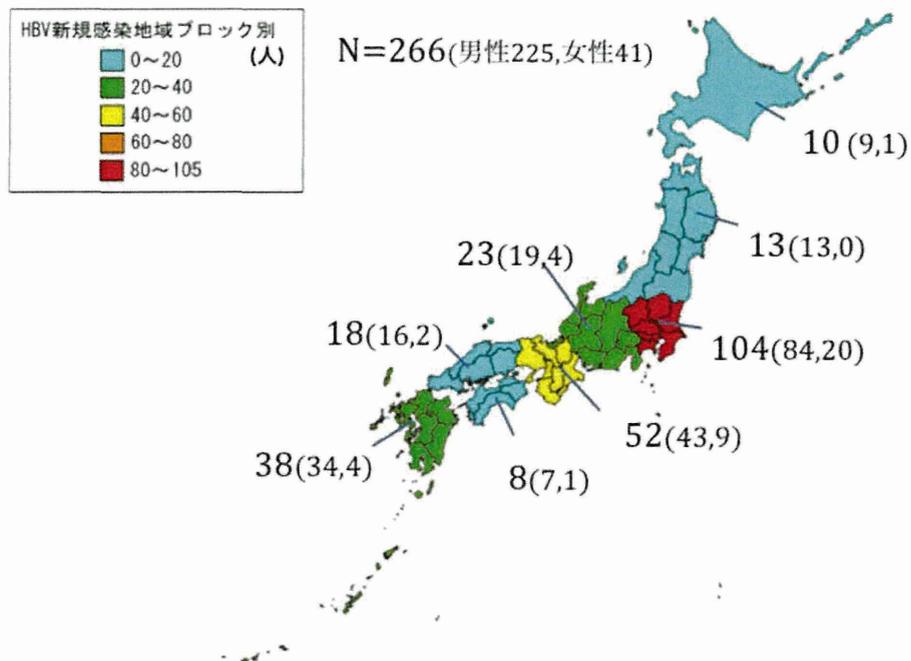


図 3. 地域ブロック別に見た HBV 新規感染者数

2) HCV 新規感染率

HCV の観察年人の合計は 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）、女性（0.7 人：0.4-1.1）に性差は認められなかった（表 1, 図 4）。

また、地域ブロック別にみると、新規感染率が高い地域は関東、近畿、四国、九州だった（図 5, 図 6）。

【HCV】新規感染 新規感染率（全国5歳階級）

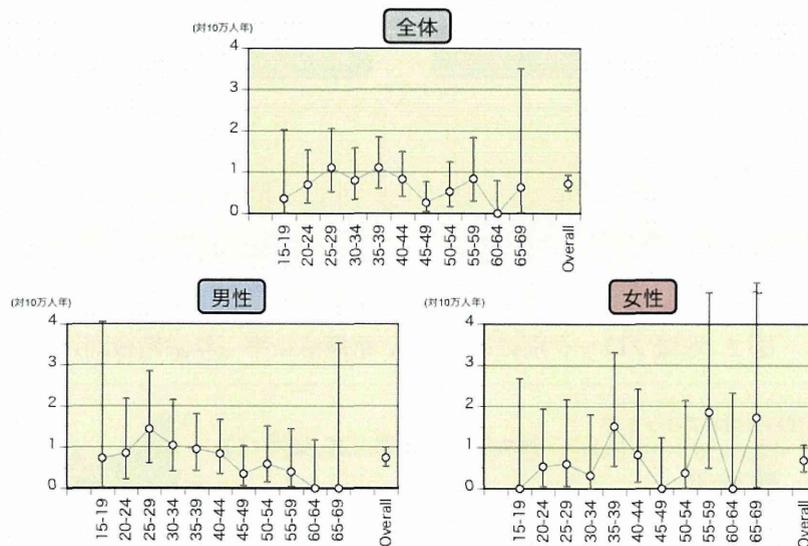


図 4 全国における HCV 新規感染率（全体、男女別）

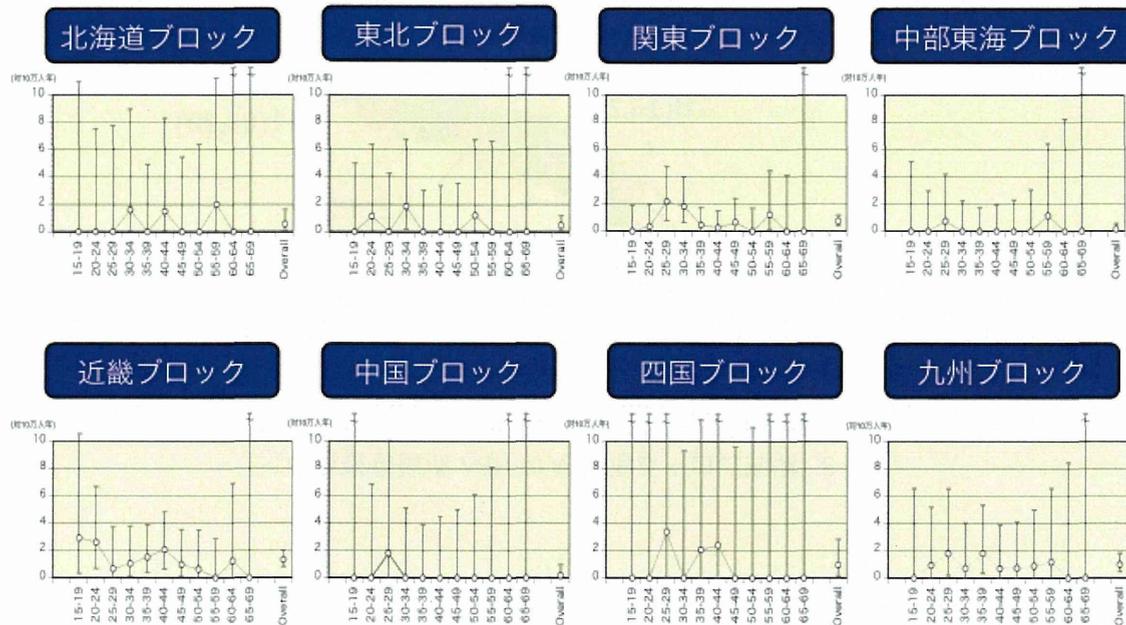


図 5 地域ブロック別にみた HCV 新規感染率（年齢階級別）

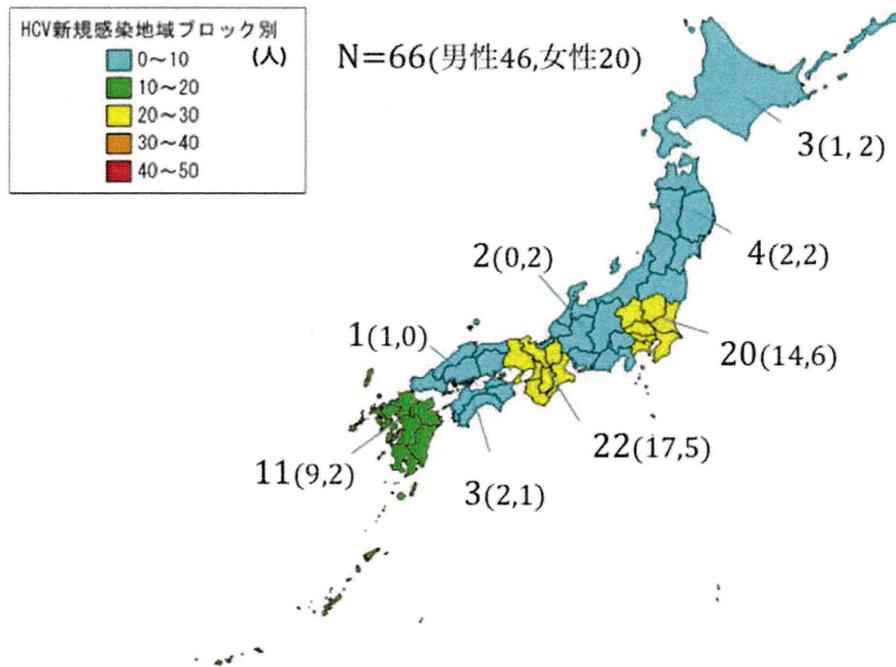


図 6. 地域ブロック別に見た HCV 新規感染者数

D.考察および E.結論

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。

HBV 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 (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。

年齢階級別にみると 25-29 歳の集団 (6.4 人 : 4.6-8.6 人/10 万人年) における HBV 新規感染率は、他の年齢集団と比較するやや高い値を示した。60 歳以上の年齢集団においても信頼区間の幅が広いが、高値傾向を示した。男女別にみると、有意差は認められないが、男性 20-29 歳、女性 20-24 歳集団は高値を示す傾向が認められた。

地域ブロック別にみると、関東、九州、中国、近畿ブロックで HBV 新規感染率が高い傾向があった。

HCV 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)、女性 (0.7 人 : 0.4-1.1) に性差は認められなかった。

年齢階級別にみると 25-29 歳、35-39 歳の 2 集団 (1.1 人 : 0.5-2.0 人/10 万人年、1.1 人 : 0.6-1.8 人/10 万人年) における HCV 新規感染率は、他の年齢集団と比較するとやや高い傾向があった。男女別にみると、男性ではほぼ全体と同傾向であるのに対して、女性では 30 歳代後半、50 歳代後半でやや高い HCV 新規感染率を示す傾向が認められた。

地域ブロック別にみると、全体的に感染率が低いですが、近畿、四国、九州ブロックでやや高い値を示す傾向が認められた。

20 年前にさかのぼり、1994 年から 10 年間の供血者集団を対象とした同様の Retrospective cohort study の結果では、HBV 新規感染率 2.78 人/10 万人年、HCV については 1.86 人/10 万人年であった (Intervirolgy 2008;51:33-41)。HBV については新規感染の定義が今回の研究とは異なり、測定情報の制約から、HBs 抗原の陽転を新規感染と定義した研