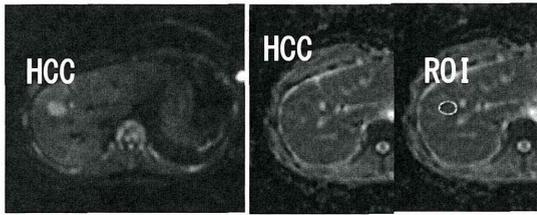


図.1 ADC map に ROI を設定し ADC 値を評価



3. 経過観察

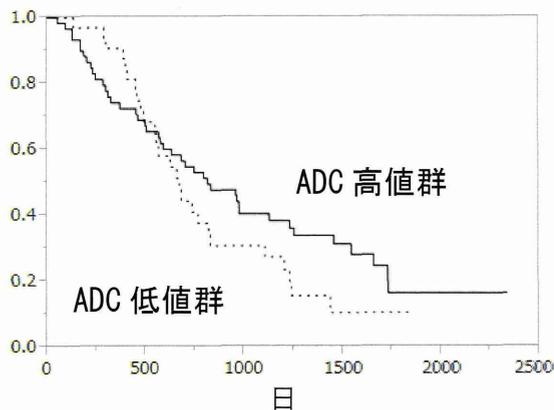
切除後の経過観察は AFP, PIVKA-2 の測定と腹部超音波検査を受診ごとに行い、ダイナミック CT を切除後 6 ヶ月までは 3 ヶ月毎、その後は 6 ヶ月ごとに撮影した。平均観察期間は 54.4 ヶ月であった。

C. 研究成果

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($p=0.236$)(図 2)。

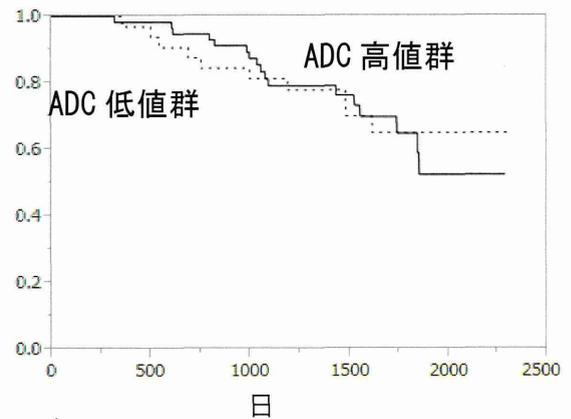
図.2 ADC 値と無再発生存期間



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($p=0.904$)(図. 3)。

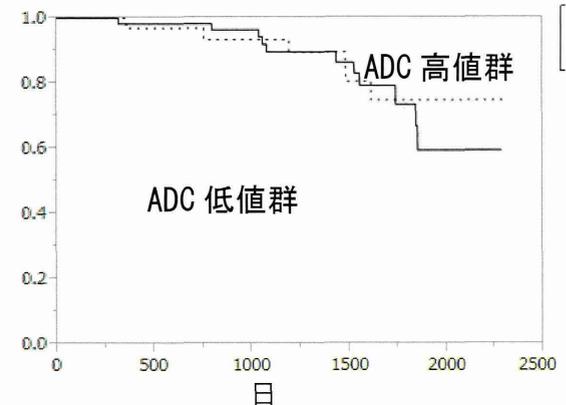
図.3 ADC 値と累積生存期間



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($p=0.904$)(図. 4)。

図.4 ADC 値と疾病特異的生存期間



D. 考察

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。

我々は、今日までに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、腫瘍肉眼型と

Microvascularinvasion の程度に関し、単純結節型微小血管浸潤陰性の症例が多く、単純結節周囲増殖型や多結節癒合型では Microvascularinvasion の症例が多くを占めた。その結果、単純結節周囲増殖型や多結節癒合型では腫瘍制御率で勝る外科的切除の方がラジオ波焼灼療法よりも治療成績が良好になると考えられた。治療前の腫瘍肉眼型の予測に関しては、EOB-MRI が造影超音波検査やダイナミック CT に比べて良好であることも明らかにした。しかし、EOB-MRI による腫瘍肉眼型の予測は観察する診断医の診断技術によりばらつきが出るという欠点があることも事実である。よって客観的に Microvascularinvasion を予測する方法として外科的切除例では MRI の拡散強調画像における ADC 値が有用であることを昨年報告した。この結果を受けて、今年度は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。

E. 結論

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、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。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

C 型肝炎でのウイルスの駆除は全死亡率を減少させる

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 副院長

研究要旨

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 例ずつ選択され、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。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器内科 医長
多田俊史 大垣市民病院消化器内科 医長
高口浩一 香川県立中央病院肝臓内科 部長

A. 研究目的

最近の有効な Direct acting antivirals (DAAs) の出現により、C 型肝炎ウイルス（HCV）は副作用も少なくほぼ全例でウイルスの駆除が可能となった。今後、HCV キャリアは、慢性肝炎、肝硬変等の線維化の程度にかかわらず、年齢にもかかわらず全例でウイルスフリーが実現すると考えられる。

われわれは、抗ウイルス療法非施行例 HCV キャリアの長期予後を観察し、線維化進行例では発癌リスクが高のみでなく、全死亡率も増加することを報告した。そして、肝疾患に関連した死亡率の増加はもちろんであるが、肝疾患に関連しない死亡率も線維化進行例では増加することを明らかとしてきた (Tada T, Kumada T, et al. J Gastroenterol, 2015)。

本研究では、インターフェロンをベースとした抗ウイルス療法によりウイルス駆除が得られた症例（IFN-SVR）と抗ウイルス療法を行わなかった症例（non-IFN）の長期世予後を比較した。

B. 研究方法

大垣市民病院で 1994 年 10 月からから 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。

C. 研究結果

①背景因子および死因 (表1、2)

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。

表 1 に IFN-SVR 群と non-IFN 群の背景因子を示す。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。

表1、背景因子

	IFN-SVR (n=309)	Non-IFN (n=309)	p value
年齢 (年)*	54.0 (46.0-60.0)	55.0 (47.0-60.0)	0.277
性 (女/男)	152/157	152/157	1.000
AST (IU/L)*	49 (27-63)	42 (27-67)	0.646
ALT (IU/L)*	50 (30-92)	50 (31-91)	0.691
アルブミン (g/dL)*	4.2 (4.0-4.4)	4.2 (4.0-4.4)	0.773
総ビリルビン (mg/dL)*	0.6 (0.5-0.8)	0.5 (0.4-0.7)	0.052
プロトロンビン時間 (%)	100 (91-106)	100 (92-109)	0.507
血小板 (×10 ⁴ /mm ³)*	17.6 (14.7-22.2)	17.7 (14.6-22.0)	0.616
AFP (ng/mL)*	3.0 (1.7-5.4)	3.0 (1.9-5.3)	0.464
HCV遺伝子型 (1/2/不明)	164/124/21	176/118/15	0.456
HCV RNA (log ₁₀ IU/mL)*	5.5 (4.2-6.1)	5.6 (4.5-6.0)	0.858
経過観察期間 (years)*	13.2 (8.4-19.6)	13.5 (8.8-17.3)	0.083
肝細胞癌の発生	17	56	
死亡	18	62	

* : 四分位数

表 2 に死因を示す。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)。

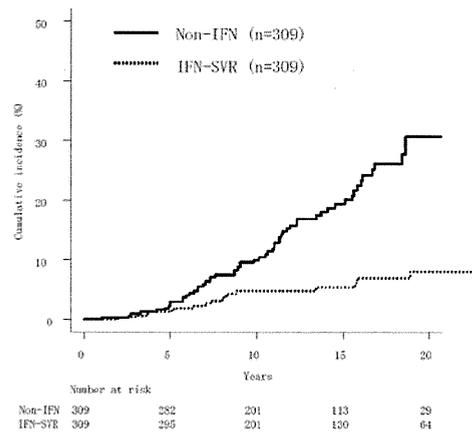
表2、死因

	IFN-SVR (n=309)	Non-IFN (n=309)	p value
肝疾患関連	5/18 (27.8%)	33/62 (53.2%)	0.066
肝細胞癌	5	26	
肝不全	0	7	
肝疾患非関連	13/18 (72.2%)	29/62 (46.8%)	
悪性疾患	8/13 (61.5%)	12/29 (41.4%)	
消化器系	5	7	
呼吸器系	0	2	
血液系	1	2	
その他	2	1	
非悪性疾患	5/13 (38.5%)	17/29 (58.6%)	
消化器系	0	1	
呼吸器系	0	2	
心血管系	0	5	
腎疾患	0	5	
脳血管系	4	4	
外傷	1	0	
その他	0	0	
傾向スコア	0.46524 (0.25324- 0.62539)	0.46505 (0.25346- 0.62589)	1.000

②発癌率(図 1)

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)。

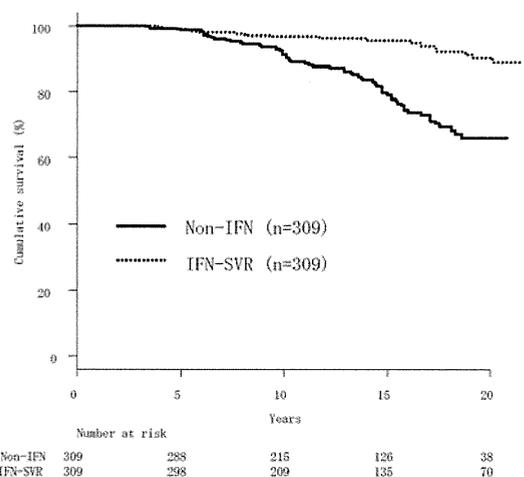
図1、ウイルス駆除群(IFN-SVR)と非駆除群(Non-IFN)の累積発癌率の比較



③全生存率(図 2)

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)。

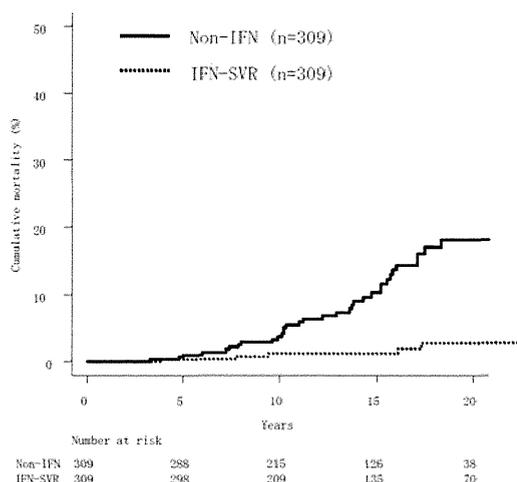
図2、IFN-SVR群とNon-IFN群の全生存率の比較



④肝疾患関連死亡率 (図 3)

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)。

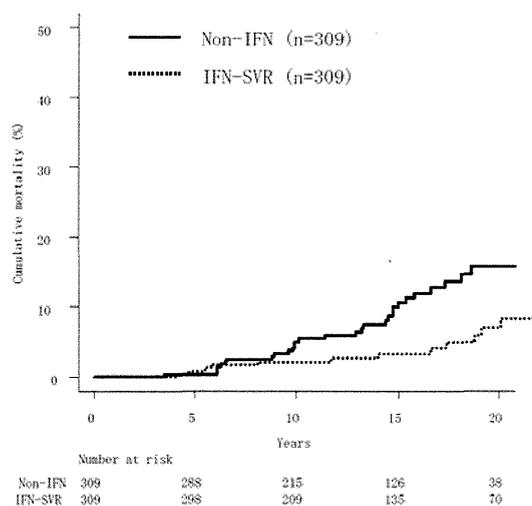
図3、IFN-SVR群とNon-IFN群の肝疾患関連死亡率の比較



⑤肝疾患非関連死亡率 (図4)

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 ($p < 0.0001$)。

図4、IFN-SVR群とNon-IFN群の肝疾患非関連死亡率の比較



D. 結論

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。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toyoda H, [Kumada T](#), Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Korenaga M, Mizokami M, Narimatsu H. Serum WFA(+)-M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection. *Liver Int.* 2016 Feb; 36(2):293-301. doi: 10.1111/liv.12907. Epub 2015 Jul 30. PubMed PMID: 26134114.
- 2) Tada T, [Kumada T](#), Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Shusuke K, Yama T, Tanaka J. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. *Liver Int.* 2016 Jan 20. doi: 10.1111/liv.13071. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26787002.
- 3) Berhane S, Toyoda H, Tada T, [Kumada T](#), Kagebayashi C, Satomura S, Schweitzer N, Vogel A, Manns MP, Benckert J, Berg T, Ebker M, Best J, Dechêne A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, Wörns MA, Galle P, Yeo W, Mo F, Chan SL, Reeves H, Cox T, Johnson P. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan 13. pii: S1542-3565(16)00044-6. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.042. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26775025.
- 4) Chan AW, [Kumada T](#), Toyoda H, Tada T, Chong CC, Mo FK, Yeo W, Johnson PJ, Lai PB, Chan AT, To KF, Chan SL. Integration of albumin-bilirubin (ALBI) score into Barcelona clinic liver cancer (BCLC) system for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Jan 9. doi: 10.1111/jgh.13291. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26751608.

- 5) Terashita K, Chuma M, Hatanaka Y, Hatanaka K, Mitsuhashi T, Yokoo H, Ohmura T, Ishizu H, Muraoka S, Nagasaka A, Tsuji T, Yamamoto Y, Kurauchi N, Shimoyama N, Toyoda H, [Kumada T](#), Kaneoka Y, Maeda A, Ogawa K, Natsuizaka M, Kamachi H, Kakisaka T, Kamiyama T, Taketomi A, Matsuno Y, Sakamoto N. ZEB1 expression is associated with prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2015 Dec 15. pii: jclinpath-2015-203115. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203115. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26670746.
- 6) Hiraoka A, [Kumada T](#), Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ueki H, Kaneto M, Aibiki T, Okudaira T, Kawakami T, Kawamura T, Yamago H, Suga Y, Miyamoto Y, Tomida H, Azemoto N, Mori K, Miyata H, Ninomiya T, Kawasaki H. Usefulness of albumin-bilirubin (ALBI) grade for evaluation of prognosis of 2584 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Dec 8. doi: 10.1111/jgh.13250. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26647219.
- 7) Takada K, Toyoda H, Tada T, Ito T, Hasegawa R, Gotoh T, Ichikawa H, Sone Y, [Kumada T](#). Accurate and rapid identification of feeding arteries with multidetector-row angiography-assisted computed tomography for transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*. 2015 Dec; 50(12):1190-6. doi: 10.1007/s00535-015-1065-0. Epub 2015 Mar 21. PubMed PMID: 25791518.
- 8) Tada T, [Kumada T](#), Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otake K, Takahashi K. Utility of Contrast-enhanced Ultrasonography with Perflubutane for Determining Histologic Grade in Hepatocellular Carcinoma. *Ultrasound Med Biol*. 2015 Dec; 41(12):3070-8. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.07.023. Epub 2015 Sep 7. PubMed PMID: 26360976.
- 9) Toyoda H, Tada T, Tsuji K, Hiraoka A, Tachi Y, Itobayashi E, Takaguchi K, Senoh T, Takizawa D, Ishikawa T, [Kumada T](#). Characteristics and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma Detected in Patients with Chronic Hepatitis C after the Eradication of Hepatitis C Virus: a Multicenter Study from Japan. *Hepatol Res*. 2015 Oct 27. doi: 10.1111/hepr.12613. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26508201.
- 10) Tada T, [Kumada T](#), Toyoda H, Ito T, Sone Y, Okuda S, Tsuji N, Imayoshi Y, Yasuda E. Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: Comparison of liver fibrosis indices. *Hepatol Res*. 2015 Oct; 45(10):E122-9. doi: 10.1111/hepr.12476. Epub 2015 Feb 4. PubMed PMID: 25580959.
- 11) Ito T, [Kumada T](#), Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S. Utility of the FIB-4 Index for hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus carriers with normal alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*. 2015 Oct; 22(10):777-83. doi: 10.1111/jvh.12389. Epub 2015 Jan 21. PubMed PMID: 25608086.
- 12) Tada T, [Kumada T](#), Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index. *J Gastroenterol*. 2015 Sep 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26342600.
- 13) Tada T, [Kumada T](#), Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T. Impact of the branched-chain amino acid to tyrosine ratio and branched-chain amino acid granule therapy in patients with hepatocellular carcinoma: A propensity score analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Sep; 30(9):1412-9. doi: 10.1111/jgh.12954. PubMed PMID: 25799910.
- 14) Hiraoka A, [Kumada T](#), Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ishikawa T, Itobayashi E, Shimada N, Takaguchi K, Takizawa D, Tsuji K; Hiroaki Nagamatsu, on behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group. Is there a survival benefit in interventional radiology for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh C liver cirrhosis?: A multicenter study. *Hepatol Res*. 2015 Aug 29. doi: 10.1111/hepr.12583. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26331402.
- 15) Ito T, [Kumada T](#), Toyoda H, Tada T. FIB-4 index for assessing the prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class A

- liver function. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Jul; 141(7):1311-9. doi: 10.1007/s00432-015-1922-5. Epub 2015 Feb 4. PubMed PMID: 25648362.
- 16) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabtake S, Ito T. Long-term prognosis of patients with hepatitis B infection: causes of death and utility of nucleos(t)ide analogue therapy. *J Gastroenterol*. 2015 Jul; 50(7):795-804. doi: 10.1007/s00535-014-1011-6. Epub 2014 Nov 7. PubMed PMID: 25376770.
- 17) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Ito T. Risk factors of hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with sustained virologic response for chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul; 30(7):1183-9. doi: 10.1111/jgh.12915. PubMed PMID: 25678094.
- 18) Abe H, Tsubota A, Shimada N, Atsukawa M, Kato K, Takaguchi K, Asano T, Chuganji Y, Sakamoto C, Toyoda H, Kumada T, Ide T, Sata M, Aizawa Y. Factors associated with sustained virological response in 24-week telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C genotype 1b patients with the IL28B minor genotype. *Hepatol Res*. 2015 Apr; 45(4):387-96. doi: 10.1111/hepr.12360. Epub 2014 Jul 18. PubMed PMID: 24849518.
- 19) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. A laboratory marker, FIB-4 index, as a predictor for long-term outcomes of hepatocellular carcinoma patients after curative hepatic resection. *Surgery*. 2015 Apr; 157(4):699-707. doi: 10.1016/j.surg.2014.10.022. Epub 2015 Feb 20. PubMed PMID: 25704421.
- 20) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma: Simple and Significant Predictors of Outcome in Patients with HCC. *Liver Cancer*. 2015 Mar; 4(2):126-36. doi: 10.1159/000367735. Review. PubMed PMID: 26020034; PubMed Central PMCID: PMC4439793.
- 21) Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20; 33(6):550-8. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9151. Epub 2014 Dec 15. PubMed PMID: 25512453; PubMed Central PMCID: PMC4322258.
- 22) Honda T, Ishigami M, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H. Effect of peginterferon alfa-2b and ribavirin on hepatocellular carcinoma prevention in older patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb; 30(2):321-8. doi: 10.1111/jgh.12703. PubMed PMID: 25091027.
- 23) Nagasawa T, Matsushima-Nishiwaki R, Yasuda E, Matsuura J, Toyoda H, Kaneoka Y, Kumada T, Kozawa O. Heat shock protein 20 (HSPB6) regulates TNF- α -induced intracellular signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells. *Arch Biochem Biophys*. 2015 Jan 1; 565:1-8. doi: 10.1016/j.abb.2014.10.010. Epub 2014 Oct 27. PubMed PMID: 25447820.
- 24) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y. Non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI as a predictor of outcomes for early-stage HCC. *Hepatol Int*. 2015 Jan; 9(1):84-92. doi: 10.1007/s12072-014-9553-5. Epub 2014 Jul 23. PubMed PMID: 25788383.
- 25) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Okuda S, Ogawa S, Igura T, Imai Y. Diagnostic accuracy for macroscopic classification of nodular hepatocellular carcinoma: comparison of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and angiography-assisted computed tomography. *J Gastroenterol*. 2015 Jan; 50(1):85-94. doi: 10.1007/s00535-014-0947-x. Epub 2014 Feb 22. PubMed PMID: 24563123.
- 26) Hayashi K, Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of interleukin 28B polymorphism and mutations in the NS5A

region of hepatitis C virus genotype 2 with interferon responsiveness. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan; 30(1):178-83. doi: 10.1111/jgh.12673. PubMed PMID: 24995561.

- 27) Tachi Y, Hirai T, Toyoda H, Tada T, Hayashi K, Honda T, Ishigami M, Goto H, Kumada T. Predictive Ability of Laboratory Indices for Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C after the Eradication of Hepatitis C Virus. *PLoS One.* 2015 Jul 27; 10(7):e0133515. doi: 10.1371/journal.pone.0133515. eCollection 2015. PubMed PMID: 26214180; PubMed Central PMCID: PMC45163

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

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

研究協力者 仁科惣治 川崎医科大学 肝胆膵内科学

研究要旨

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。

A. 研究目的

われわれは分担研究として昨年度までに C 型慢性肝炎における経口糖負荷試験からみた耐糖能異常と肝線維化との関係について検討を行った。その結果、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。

空腹時血糖および HbA1c から糖尿病が診断されない場合は耐糖能の是正を目的とした生活習慣の改善や抗糖尿病薬の導入を行うことは殆どないが、肝線維化進展抑制の観点からはより早期からの耐糖能是正が望まれる。そこで本年度は空腹時血糖および HbA1c が正常である B 型肝炎と C 型肝炎を対象にインスリン抵抗性に寄与する因子を検討し、ウイルス性肝炎の進展抑制を目的とした耐糖能改善のための早期介入の指標を明らかにすることを目的とした。

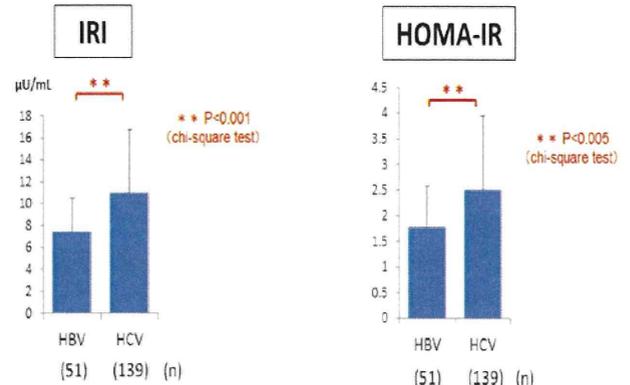
B. 研究方法

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。

C. 研究結果

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) は図 1 に示すように、ともに C 型肝炎が B 型肝炎より有意に高かった。

図 1



しかし、B 型肝炎と C 型肝炎では年齢、性別、肝機能などの背景が異なるため、必ずしもウイルスの違いによりインスリン抵抗性が異なるとは断定できない。そこで B 型肝炎と C 型肝炎を併せた全症例を 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 (表 1)。

表 1

因子	HOMA-IR \geq 2	HOMA-IR<2	P value
症例数	92	97	
年齢	56.4 \pm 11.6	54.2 \pm 12.9	0.151
性別 (男/女)	52/40	43/54	0.094
体重 (kg)	64.5 \pm 11.9	57.4 \pm 10.1	<0.001
BMI (kg/m ²)	24.6 \pm 3.2	22.1 \pm 2.8	<0.001
AST (IU/L)	63.8 \pm 43.9	47.2 \pm 34.1	0.002
ALT (IU/L)	93.7 \pm 95.2	58.1 \pm 53.1	<0.001
γ -GTP (IU/L)	70.5 \pm 67.9	37.4 \pm 38.3	<0.001
PLT ($\times 10^4/\mu$ L)	17.5 \pm 5.2	18.6 \pm 6.5	0.448
Alb (g/gL)	4.25 \pm 0.42	4.12 \pm 0.37	0.036
ChE (mg/dL)	229.5 \pm 106.0	255.6 \pm 100.1	0.048
Cre (mg/gL)	0.70 \pm 0.16	0.68 \pm 0.16	0.275
HbA1c (%)	5.40 \pm 0.58	5.39 \pm 0.48	0.554
FBS (mg/dL)	95.2 \pm 11.3	90.0 \pm 10.0	0.003
HCV/HBV	77/15	62/35	0.002

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 (表 1)。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 (\geq 高) 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 (表 2)。

表 2

Variable	Odds ratio	95% CI	P value
BMI \geq 22 kg/m ²	3.70	1.85-7.41	<0.001
FBS \geq 95 mg/dL	2.70	1.32-5.53	0.007
γ -GTP \geq 50 IU/L	2.66	1.30-5.42	0.007
HCV vs. HBV	2.69	1.18-6.14	0.019

D. 考察

本研究結果から、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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- Korenaga M, Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, Hino K. Branched-chain amino acids reduce hepatic iron accumulation and oxidative stress in hepatitis C virus polyprotein-expressing mice. *Liver Int* 35:1303-14;2015
- Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Narimatsu H. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 50:776-84;2015
- Kawase T, Yasui Y, Nishina S, Hara Y, Yanatori I, Tomiyama Y, Nakashima Y, Yoshida K, Kishi F, Nakamura M, Hino K. Fibroblast activation protein-alpha-expressing fibroblasts promote the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma. *BMC Gastroenterol* 15:109;2015
- Iio E, Matsuura K, Nishida N, Hino K, Tanaka Y, et al. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet* 134:279-89;2015.
- Nishida N, Ohnishi J, Sugiyama M, Hino K, Mizokami M, et al. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens* 86:406-12;2015
- Ueno D, Nakashima H, Higashida M, Yoshida K, Hino K, Irei I, Moriya T, Matsumoto H, Hirai T, Nakamura M. Emergent laparoscopic cholecystectomy for acute acalculous cholecystitis revisited. *Surg Today* 2015 doi:10.1007/s00595-015-1173-8

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特になし

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

研究分担者	宮坂昭生	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
研究協力者	滝川康裕	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	阿部弘一	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	吉田雄一	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	小山富子	岩手県予防医学協会医療技術部
	佐々木純子	岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課

研究要旨

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。

A. 研究目的

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 の遺伝子型にかかわらず 80～90%が治癒可能となった。岩手県の市町村で肝炎ウイルス検診が始まった 1996 年と比較すると、検診で発見した HCV キャリアのほとんどに肝炎の沈静化治療あるいは抗ウイルス療法を提供できるようになっている。一方、肝炎ウイルス検診施行により、無症状の HCV キャリアを発見するという目的は達成されつつあるが、発見された HCV キャリアの医療機関受診率は低く、治療に結びついていない例が多く認められる。また、医療機関を受診しても、通院を中断して有効な治療を受けない HCV キャリアや通院を継続していても抗ウイルス療法を受けていない HCV キャリアも存在することが今までの報告

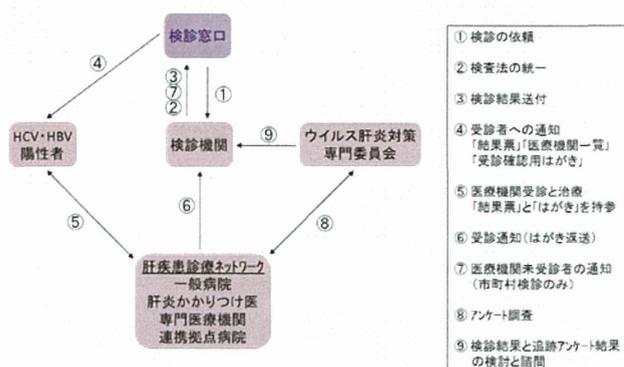
書で明らかになっている。

そこで今年度は 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状況や治療状況の検討を行った。

B. 研究方法

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（図 1）。

図1. ウイルス肝炎に対する検診・治療体制



- ① 検診の依頼
- ② 検査法の統一
- ③ 検診結果送付
- ④ 受診者への通知
「結果票」「医療機関一覧」
「受診確認用はがき」
- ⑤ 医療機関受診と治療
「結果票」と「はがき」を持参
- ⑥ 受診通知(はがき返送)
- ⑦ 医療機関未受診者の通知
(市町村検診のみ)
- ⑧ アンケート調査
- ⑨ 検診結果と追跡アンケート結果
の検討と諮問

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肝炎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。

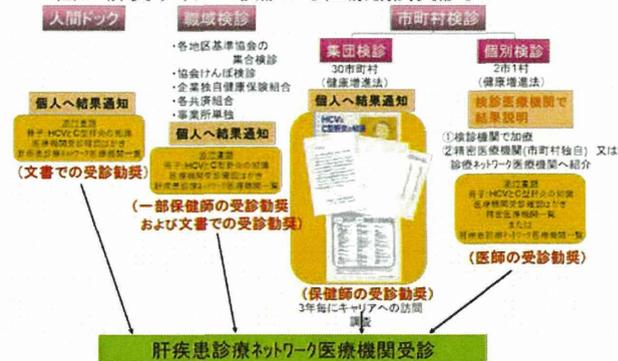
また、年度末には医療機関受診が確認できない HCV キャリアについては市町村に対して医療機関未受診者のリストを送付して市町村からの受診確認や受診勧奨を行っている。

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療理由を含む）、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（図2）。

図2. 肝炎ウイルス検診から医療機関受診まで



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。

C. 研究結果

(1) 医療機関受診状況（図3）

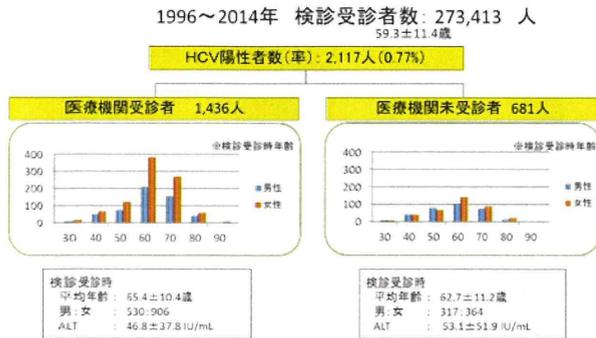
1996年度から2014年度の市町村が実施したHCV検診を受診した273,413人のうちHCVキャリアと診断された2,117人（HCV陽性率0.77%、男：女=847人：1,270人）を対象とした。

肝炎検診で診断された HCV キャリアの医療機関受診確認は、医療機関受診時の返信用はがきの受診により行っている。さらに、年度末にこの返信用はがきが確認されていない医療機関受診未確認者リストを各市町村に送付し、これを基に各市町村保健師が聞き取り調査をすることにより確認している。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 であった。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。

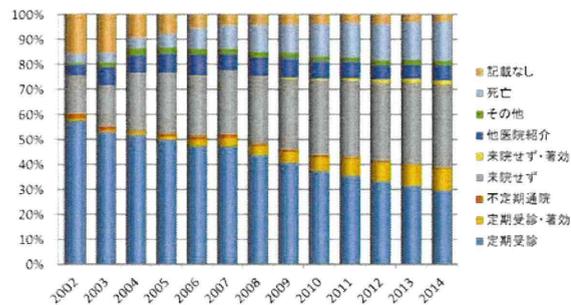
図3. 1996年～2014年度 市町村検診



(2) 医療機関受診状況の推移 (図4)

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。

図4. 医療機関受診状況の推移



(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) (図5、図6)

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おこなって (391 施設の医療機関に送付) 1,572 例のアンケートの回答が得られた (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・DAA 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・DAA 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。

図5. 通院・治療状況の検討

【目的】現在の検診で発見されたHCVキャリアの通院・治療状況を肝炎診療ネットワーク医療機関へのアンケート調査を中心に検討
 【調査対象者】2,055人(アンケート医療機関数: 391施設) (2,055人/3,214人)
 【調査人数】1,572人 (回収率76.5%)

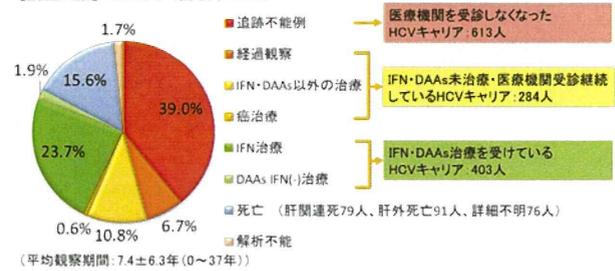
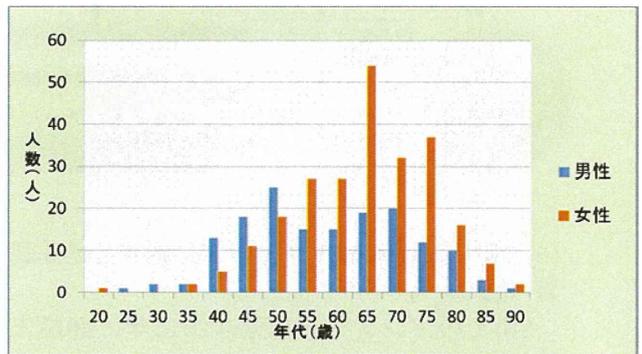


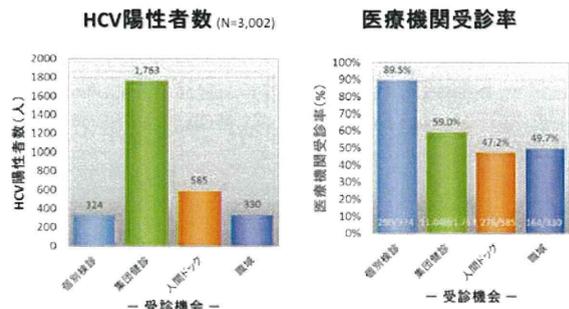
図6. 医療機関最終受診時の年齢



(4) 受検機会別 HCV 陽性者数と医療機関受診率 (図7)

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。

図7. 受診機会別HCV陽性者数と医療機関受診率

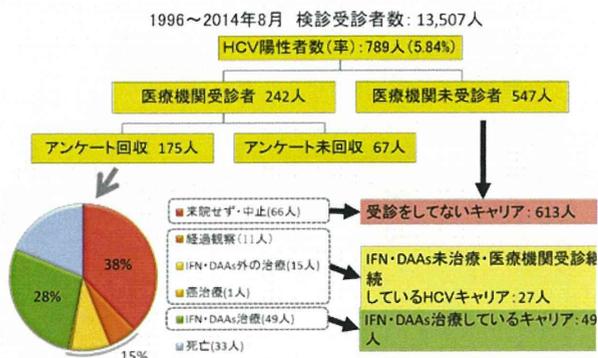


(5) S 町の医療機関受診、治療状況 (図8)

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・DAA 治療を受けたのは 49 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAA 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。

図8. S町集団検診

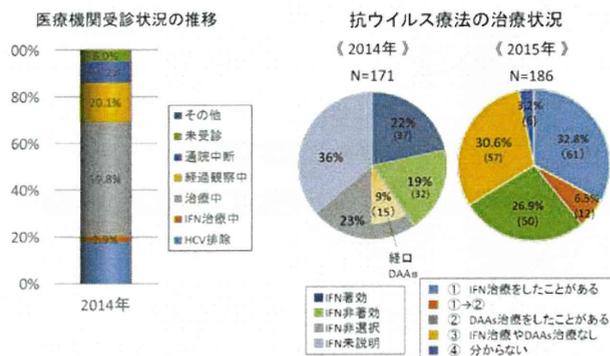


(6) S 町における HCV キャリアに対する訪問調査 (図 9)

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DAA 治療が適応となり、2014年は9%がDAA 治療を受けていた。さらに、2015年10月～12月にかけて、DAA 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・DAA 治療を受けていた。

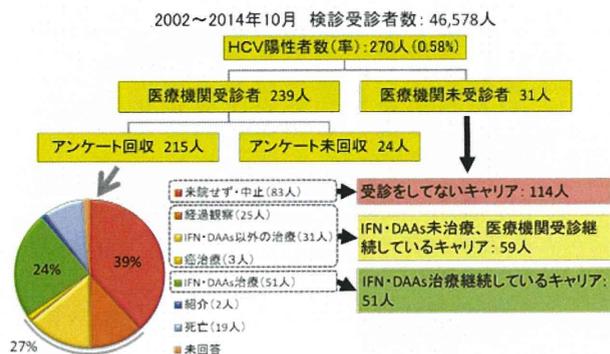
図9. S町におけるHCVキャリアに対するアンケート調査



(7) M 市の医療機関受診、治療状況 (図 10)

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・DAA 治療を受けたのは 51 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAA 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。

図10. M市個別検診



D. 考察

HCV キャリアの追跡調査により、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。原因治療となる IFN 治療している HCV キャリアの方が明らかに病態の改善を得ることができ、発癌率も下がることが多くの報告で明らかであるが、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。従って、IFN 治療対象となる HCV キャリアは限られていた。

2014 年 9 月より IFN を用いない経口薬のみでの抗ウイルス療法、DAA 治療が遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変で高齢者を含めた IFN 治療不適格例、IFN 治療不耐例、IFN 治療で効果が不十分であった例に、2015 年 3 月よりすべての遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対して使用可能となった。また、2015 年 5 月から遺伝子型 2 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変のすべてに対して 12 週間の DAA 治療が上市された。そして、2015 年 9 月より遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変のすべてに対して 12 週間の治療も可能となった。経口の DAA 治療により、IFN 未治療の理由として上位に挙げられていた高齢、合併症等で今まで IFN 治療ができなかった HCV キャリアも治療が可能となり、70 歳代から 80 歳代も十分抗ウイルス療法の治療対象となり得、DAA 治療による抗ウイルス療法を受ける HCV キャリアが明らかに増えていることが、2015 年の S 町のアンケート調査でも示されていた。このことから、今後、HCV キャリアの病態は大きく改善すると考えられる。また、副作用の面や医療機関への通院回数の減少が期待されるため労働の中心となる 30 歳代から 50 歳代でも治療可能である。IFN・DAA 未治療で通院を継続している HCV キャリアやこれからの肝炎ウイルス検診で発見される HCV キャリアのほとんどが原因療法の対象者となると考えられる。

一方、医療機関に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受診中断の HCV キャリアの対策が必要となるが、医療機関未受診者や受診中断例の追跡調査は難しい。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。HCV キャリア側からの視点での問題点の検討が可能であるこのアンケート調査では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、DAA 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 (表 1)。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。

また、県内で最も人口が多く検診受診者数も多い M 市では医療機関における個別検診を実施しており、肝炎ウイルス検診受診者が一度は医療機関を受診して結果の説明を受けている。そのため、医療機関へのアンケート調査により受診状況の把握ができるとともに、医師からの視点での問題点の検討が可能である。

今後もこれら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。

表 1. S 町における HCV 陽性者に対するアンケート調査

通院中断の理由				
	2003年 (N=44)	2007年 (N=16)	2014年 (N=15)	2015年 (N=9)
自覚症状がないから(体調がいいから)	17	6	6	3
医師から異常がないといわれた	22	9	4	4
経済的に大変	0	0	1	1
仕事で都合がつかない	4	2	0	0
常駐常設の専門医がない	1	0	0	0
受診しなければならぬと思いつながらズルズルと...	0	1	0	0
転居や主治医の閉業により、病院を決めかねている	0	1	0	0
知人から注射は効かないと言われ治療をやめた	0	1	0	0
検査の結果が異常と出るのが怖い	0	1	0	0
必要性を感じない	0	1	0	1
その他	6	0	4	0
未記入	0	1	0	0

未受診の理由				
	2003年 (N=50)	2007年 (N=17)	2014年 (N=8)	2015年 (N=6)
自覚症状がないから(体調がいいから)	24	3	7	6
必要性を感じない、必要であると思わなかった	12	1	3	0
経済的に大変	0	0	0	0
仕事で都合がつかない	2	0	0	1
家族に知られたくないから	0	1	0	0
その他	7	0	1	0
未記入	3	13	0	0

E. 結論

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と考えられた。

F.健康危険情報

特記事項なし

G.研究発表

1. 論文発表

- (1) 滝川康裕、宮坂昭生、片岡晃二郎、佐々木純子、岩手県における肝疾患対策取り組みの現状、肝臓クリニカルアップデート、1(2):245-250,2015
- (2) 宮坂昭生、吉田雄一、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、鈴木一幸、Genotype 2型低ウイルス量C型慢性肝炎に対するinterferon-β短期治療、岩手医学雑誌、67(5):233-240,2015

2. 学会発表

- (1) 吉田雄一、宮坂昭生、渡辺大亮、星野孝男、小野寺美緒、牛尾晶、熊谷一郎、近藤公亮、三浦達也、滝川康裕、C型慢性肝炎に対するPegylated interferon /Ribavirin /Protease inhibitor3第剤併用療法の臨床的有用性に関する検討、第101回日本消化器病学会総会(仙台)、2015年4月。
- (2) 宮坂昭生、吉田雄一、遠藤龍人、阿部弘一、滝川康裕、当県の肝炎医療費助成制度の現状と課題、第51回日本肝臓学会総会(熊本)2015年5月。
- (3) 片岡晃二郎、遠藤啓、小野寺美緒、柿坂啓介、宮本康弘、宮坂昭生、遠藤龍人、滝川康裕、北東北における成因不明の急性肝障害症例の治療と予後、第19回日本肝臓学会大会(東京)2015年10月。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

特記事項なし。

2.実用新案登録

特記事項なし。

3.その他

特記事項なし。

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

研究協力者 杉原潤一 岐阜県総合医療センター副院長

研究要旨

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。

A. 研究目的

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 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・健診施設における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、肝炎ウイルス陽性者に対する追跡アンケート調査を実施した。健診における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も送付した。今後はこの追跡調査結果もふまえ、各行政機関、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促進、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ことを目的とする。

B. 研究方法

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

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 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 施設である。そしてこのなかで追跡アンケート調査の実施に同意が得られた 10 施設に依頼して、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。

C. 研究結果

1. ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査

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。

3剤併用治療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)

69歳25.6%、70~79歳35.2%、80歳以上14.4%、病型は慢性肝炎82.7%、代償性肝硬変症14.9%であった。さらに27年9月から可能となったソフォスブビル+レディパスビル併用治療の11月までの件数は288件で、性別は

男性130件、女性158件、年齢は59歳以下19.8%、60~69歳28.5%、70~79歳40.3%、80歳以上11.5%、病型は慢性肝炎83.7%、代償性肝硬変症16.3%であった。従って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69歳25.6%、70~79歳35.2%、80歳以上14.4%、病型は慢性肝炎82.7%、代償性肝硬変症14.9%であった。さらに27年9月から可能となったソフォスブビル+レディパスビル併用治療の11月までの件数は288件で、性別は男性130件、女性158件、年齢は59歳以下19.8%、60~69歳28.5%、70~79歳40.3%、80歳以上11.5%、病型は慢性肝炎83.7%、代償性肝硬変症16.3%であった。従って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)の合計件数は1464件で、性別は男性711件、女性753件、年齢は59歳以下17.5%、60~69歳30.6%、70~79歳39.9%、80歳以上12.0%、病型は慢性肝炎82.4%、代償性肝硬変症17.6%であった。

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ており、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

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は 60623 人 (1944~12191 人) で、性別は男性 58.9%、女性 41.1%であり、各施設の平均年齢は、ほとんどの施設が 49 歳台 (47.1~53.6 歳) であった。HBs 抗原陽性者の合計は 478 人 (陽性率 0.79%) で、性別は男性 326 人、女性 152 人であり、各施設における平均年齢の分布は 43.1~53.3 歳であった。一方、HCV 抗体陽性者の合計は 267 人 (陽性率 0.44%) で、性別は男性 174 人、女性 93 人であり、各施設における平均年齢の分布は 50.1~66.3 歳であった。HBs 抗原陽性あるいは HCV 抗体陽性者の合計は 745 人 (陽性率 1.24%) で、うち 705 人に対して追跡アンケート調査表およびウイルス肝炎治療に関する最新情報資料が送付され、回答があったのは 188 人 (回収率 26.7%) であった。

回答者の平均年齢は 55.9 歳、男性 131 人 (69.7%)、女性 57 人 (30.3%) である。感染している肝炎ウイルスの種類は、B 型肝炎ウイルスが 127 人 (67.6%)、C 型肝炎ウイルスが 61 人 (32.4%) である。肝炎ウイルス感染判定後の医療機関受診状況は、受診しているが 179 人 (95.2%)、受診していないが 9 人 (4.8%) で、ほとんどが医療機関を受診しており、そのうち専門医療機関を受診した人は 62.6%、肝臓専門医を受診した人は 74.3%と多くを占めていた。一方、医療機関を受診していない理由は、医療機関に行く必要がないと思っていた、どの医療機関に行けばよいかわからない、行く機会がなかったなどであった。医療機関受診時の診断 (複数回答) 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%で大部分を占めており、肝硬変症や肝細胞癌は 3.9%と少数であった。次に、医療機関を受診した 179 人のうち現在も治療や経過観察のために通院を継続しているのは 144 人 (80.4%)、継続していないは 33 人 (18.4%) であり、通院を継続していない理由 (複数回答) 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%、通院の時間がないが 6.1%であった。B 型肝炎ウイルス陽性者の治療内容 (複数回答) は、経過観察で治療なしが 59.8%、核酸アナログ製剤 34.0%、インターフェロン治療 11.3%、経口剤 (UDCA など) 9.3%、注射剤 (SNMC)

4.1%であった。C 型肝炎ウイルス陽性者の治療内容 (複数回答) は、インターフェロン治療 57.7%、経過観察で治療なしが 24.6%、経口剤 (UDCA など) 25.0%、注射剤 (SNMC) 15.4% であり、インターフェロン治療の種類 (複数回答) はペグインターフェロン+リバビリン併用治療 26.9%、従来のインターフェロン単独治療 19.2%、ペグインターフェロン単独治療 5.8%、ペグインターフェロン+リバビリン+Protease inhibitor 3 剤併用治療 3.8%であった。

通院を継続しているがインターフェロン治療に回答がなかった 108 人のインターフェロン治療を受けていない理由 (複数回答) は、担当医からインターフェロン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%)、担当医からインターフェロン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%、インターフェロンが効きにくいのが 1.9%で、経済的理由はわずか 0.9%であった。

インターフェロン治療に回答がなかった 147 人に、今回のウイルス肝炎治療に関する最新情報の提供による最新治療に対する気持ちの変化をたずねると、ぜひ最新の抗ウイルス治療を受けてみたいが 15.6%、最新の抗ウイルス治療について前向きに考えたいが 25.2%、受けたいとは思わないが 10.9%、よくわからないが 18.4%、未記入が 29.9%であり、最新の抗ウイルス治療に対して意欲が向上したのは 40.8%であった。一方、最新の抗ウイルス治療に消極的あるいは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、副作用が心配、担当医の判断に任せているなどであった。

次に、B 型肝炎ウイルス陽性者 (127 人、平均年齢 53.9 歳) と、C 型肝炎ウイルス陽性者 (61 人、平均年齢 60.2 歳) の間での差異を比較した。専門医療機関受診率は、B 型肝炎ウイルス陽性者 57.9%、C 型肝炎ウイルス陽性者 72.4%で、C 型肝炎ウイルス陽性者の方が高率であった。医療機関受診時の診断は、B 型肝炎ウイルス陽性者では肝機能に異常なしが 58.7%と多く、C 型肝炎ウイルス陽性者では慢性肝炎が 55.2%と多かった。治療なしの経過観察例は、B 型肝炎ウイルス陽性者で 59.8%、C 型肝炎ウイルス陽性者で 34.6%であり、B 型肝炎ウイルス陽性者の方が多かった。インターフ

エロン治療受療率は、B型肝炎ウイルス陽性者で11.3%、C型肝炎ウイルス陽性者で57.7%で、C型肝炎ウイルス陽性者の方が高率であった。一方、ウイルス肝炎治療に関する最新情報の提供による治療意欲向上率には差がみられなかった。

さらに、今回の追跡調査結果と、2011年に施行された岐阜県における住民検診後の肝炎ウイルス陽性者に対する追跡調査結果(回答者256人、男性48.0%、女性51.6%)を比較検討した。平均年齢は前者が55.9歳、後者が60~80歳である。医療機関受診率、専門医療機関受診率および継続受診率は、それぞれ人間ドック・健診施設における追跡調査では95.2%、62.6%、80.4%、住民検診後の追跡調査では82.7%、25.9%、53.1%であり、いずれも前者で高率であった。インターフェロン治療受療率は、人間ドック・健診施設における追跡調査ではB型肝炎ウイルス陽性者が11.3%、C型肝炎ウイルス陽性者が57.7%、一方住民検診後の追跡調査ではB型肝炎ウイルス陽性者が0%、C型肝炎ウイルス陽性者が48.2%であり、前者で高率であった。またB型肝炎ウイルス陽性者に対する核酸アナログ製剤治療受療率は、人間ドック・健診施設における追跡調査で34.0%、住民検診後の追跡調査で12.1%であり、やはり前者で高率であった。

D. 考察

核酸アナログ製剤治療は40歳以上が88.2%を占めており、「治療ガイドライン」に沿って治療されていると思われる。またC型肝炎についても、インターフェロン治療は「治療ガイドライン」に沿って治療されてきていると思われる。

核酸アナログ製剤治療は40歳以上が88.2%を占めており、「治療ガイドライン」に沿って治療されている核酸アナログ製剤治療は40歳以上が88.2%を占めており、「治療ガイドライン」に沿って治療されていると思われる。またC型肝炎についても、インターフェロン治療は「治療ガイドライン」に沿って治療されてきていると思われる。

さらに、26年9月から可能となった最新の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)の27年11月までの約1年2カ月間の件数は793件で、70歳以上の高齢者が半数以上(53.1%)を占めてお

り、80歳以上も11.1%みられた。病型は慢性肝炎80.7%、代償性肝硬変症19.3%であった。また27年6月から開始されたソフォスブビル+リバビリン併用治療件数は383件で、年齢は70~79歳35.2%、80歳以上14.4%で、70歳以上の高齢者が約半数を占めている。さらに27年9月から可能となったソフォスブビル+レディパスビル併用治療件数は288件で、年齢は70~79歳40.3%、80歳以上11.5%でやはり70歳以上の高齢者が約半数を占めている。そして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、ソフォスブビル+リバビリン、ソフォスブビル+レディパスビル併用治療)の合計件数は1464件で、年齢は70~79歳39.9%、80歳以上12.0%で、70歳以上の高齢者が51.9%と半数以上を占めており、病型は慢性肝炎が約8割、代償性肝硬変症が約2割であった。

インターフェロン治療が主体であった7年間の総件数は2435件で、月平均約29件が治療導入されてきていたが、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、ソフォスブビル+リバビリン、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件が導入されており、インターフェロン治療が主体であった時期に比較すると約3.6倍のハイ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、主たる治療法が長い間pegインターフェロン+リバビリン併用治療であったこともあり、インターフェロン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カ月の総件数は383件(月平均約64件)であり、月平均約6.4倍のハイペースで治療導入されてきている。

一方、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。前回は、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