

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」
平成 27 年度 総括研究報告書

急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

研究代表者 田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

本研究班は、現在のわが国が置かれた状況に対処するために、
（ ）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、（ ）感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究、（ ）対策の効果評価および効果測定指標に関する研究 の3つの研究の柱を掲げ、基礎、臨床、社会医学の各分野から専門家の参加を得て、組織的に実施しようとするものである。今年度は、3年計画の3年目であり、以下の事項を明らかにした。

・新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

（1）HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

- 1) 肝がんの2006-10年の市区町村別標準化死亡比(SMR)を用いて二次医療圏別SMRを算出し、二次医療圏別SMR分布図を作成した。さらに、逆距離加重法(IDW)を用いて連続的分布図を作成した。市区町村別および二次医療圏別SMRを比較して、SMRの地域差要因分析には、二次医療圏別SMRを用いることはより有用な方法の一つであるとの結論を得た。
- 2) 全国市町村を対象に、1971年から2005年までの7つの期間(5年毎)別に肝癌死亡の疾病地図を作成し肝癌死亡の地理的分布の年次推移を明らかにしてきたが、本年度は、2006-2010年の死亡票・人口のデータをこれまで35年間に追加し、計40年間の肝癌標準化死亡比SMR、ベイズ型標準化死亡比EBSMRを市区町村別に推定・算出した。
2006-2010年における人口動態調査の調査票情報(「人口動態調査に係る調査票情報の提供」(統計法第33条))の肝癌死亡情報を基にEBSMRを市区町村別、性別に算出した。
2006-2010年における肝癌死亡の疾病地図は、2001-2005年と比べ大きな変化はなく、西高東低の傾向であった。
- 3) 2012年に東京都新宿区のHIV感染同性愛者にて、急性C型ウイルス性肝炎の集団発生を認め、遺伝子レベルの解析からHIV感染同性愛者間で濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられた。本件は保健所等を通してHIV患者に注意喚起および予防のメッセージを呼びかけたところ、急性C型肝炎の発生は抑えられたものの、2014年再び集団感染が発生した。HIV患者に関する継続的な注意喚起と観察、および発見時の素早い適切な対応の重要性が示された。(本研究は感染疫学センターと共同で行われた)
- 4) 青年層における3回のHBワクチン接種前後のHBs抗体獲得率、HBs抗体価の動態を明らかにすることを目的として、2011年10月から2015年4月まで広島大学

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

HBs 抗体陽性率は 1 クール接種後である HB ワクチン 3 回接種 1 ヶ月後で 95.6%であった。HB ワクチン 2 回接種後 5 ヶ月後である 3 回接種直前では 45.7%であり、HB ワクチン 3 回接種 5 ヶ月後には 87.8%であった。

HB ワクチン 3 回接種の 1 か月後から HB ワクチン 3 回接種の 5 か月後までの HBs 抗体の推移の内訳ではワクチン 3 回接種 1 か月後で HBs 抗体が陽性であるもののうちワクチン 3 回接種 5 か月後には 9.8%が弱陽性となり 4.6%が陰性になっていた。同様にワクチン 3 回接種 1 か月後で HBs 抗体が弱陽性であるもののうちワクチン 3 回接種 5 か月後には 63.0%が陰性になっていた。

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ものうち 4.6%、弱陽性のもものうち 63.0%が陰転化することから HB ワクチン接種後も定期的に HBs 抗体検査を行うことの必要性が示唆された。

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

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。

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

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

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

HCV キャリア 431 名中、今回解析が可能であった 245 名(56.8%)の HCV genotype は、HCV 1b(73.1%)、2a(11.4%)、2b(6.9%)、ND(8.6%)であり、genotype 1b の占め

る割合が高かった。

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

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

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

- 9) 全供血者集団における B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) の新規感染率を、4-5 年間の観察期間による Retrospective cohort study により地域・年齢・性別に推定し、わが国の健常者集団における新規発生率の把握をこころみた。本研究では NAT の検出を新規感染と定義した。対象期間は HBV で 2009 年 10 月~2013 年 9 月、HCV で 2008 年 10 月~2013 年 9 月とした。それぞれ 2 年間のエントリー期間を設けている。HBV 新規感染の定義は、エントリー時 “HBs 抗原陰性かつ HBe 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、

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/10 万人年であり、男性 (5.0 人/10 万人年) は、女性 (2.0 人/10 万人年) と比較して有意に高い新規感染率を示した。

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

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。

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

なお、本研究では、献血時点の陽転を持って新規感染としているため、感染後の持続感染 (キャリア化) の有無については、定かではない。血液事業に

伴う供血者集団データの利用という特性から、その後の追跡については困難である。

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、一般健康者集団よりも更に感染リスクの低いと考えられる本研究対象者においても、新規感染例が存在することから、引き続き、新たな感染経路の探索と感染予防対策は重要である。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

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

「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」において、一次スクリーニングの「HCV 抗体検査」試薬として、2社3試薬が推奨された。その中の一つである Lumipulse Presuto について、HCV 検査を受診した 64,233 例の判定振り分けにより検証したところ、HCV 抗体陽性率 0.46%、HCV 抗体「高力価群」(判定理由) 123 例と「中・低力価群」の中で HCV-RNA が陽性であった(判定理由) 24 例、の計 147 例 (0.23% 147/64,233) が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。NAT 実施率は 0.27%であった。

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

「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」は、精度を維持しつつ、検査の簡便化とコスト軽減ができたものと考えられた。

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

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

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

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

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

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

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

肝炎ウイルス検診事業をさらに普及させる目的で、新たにsystemex株式会社製の「HISCL HCV Ab」について、暫定的に定められた高力価・中力価・低力価の群別基準値を再検討し、その有用性について検討をおこなった。結果、systemex株式会社製の「HISCL HCV Ab」は、測定レンジが広く、他の推奨法との相関も良好であることが確認できた。

- 4) 平成23年度から平成27年度にわたり、職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況及び肝炎ウイルス感染率を明らかにすることを目的として、職域集団での定期職員検診時に肝炎ウイルス検査を行う「出前検診」をパイロット調査として行った。

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

これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と回答したのは対象者2,285人中312人であり、受検率は13.7%であった。

これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と回答した1,818人(未受検率79.6%)の未受検の理由は、肝炎検査を「知らなかった」35.5%、「受ける機会がなかった」35.3%、「自分には必要がない」15.9%であった。

肝炎ウイルス検査結果では、HBVキャリア率は1.01%(95%CI:0.60-1.42%)、HBc抗体陽性率15.7%(60代:31.9%、70歳以上:42.0%)であり、HCVキャリア率は0.44%(95%CI:0.17-0.71%)であった。

本研究で見いだされた肝炎ウイルスキャリア33人(HBVキャリア23人、HCVキャリア10人)に対して結果を通知する際に医療機関への個別紹介状も送付し受診勧奨を行った結果、19人(HBVキャリア16人、HCVキャリア3人)が医療機関を受診し、1人に他臓器癌が発見され、1人にC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法が開始された。

今回初めて肝炎ウイルス検査を受け、感染が判明したHBVキャリア10人のうち7人、HCVキャリア4人のうち1人が医療機関を受診した。

これまでに医療機関を受診したことがある人はHBVキャリアでは23人中20人(87.0%)、HCVキャリアでは10人中6人(60.0%)であった。

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

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

- 1) B型肝炎の病態別の生命予後を、community based studyに基づいて検討した。1979年よりHBs抗原スクリーニングを行い、長期観察を行った944例を対象とした。男性543例(57.5%)、年齢中央値46.0才(0-95才)。基礎肝病態は、HBe抗原陽性無症候性キャリア78例(8.3%)、慢性肝炎192例(20.3%)、肝硬変125例(13.2%)、HBe抗原陰性無症候性キャリア549例(58.2%)であった。観察期間中死亡した症例の死因を各病態で検討した。肝疾患関連死亡の占める割合は、肝硬変、慢性肝炎、HBe抗原陽性無症候性キャリア、HBe抗原陰性無症候性キャリアの順に低かった。また生存率も前記病態順に高かった。一方HBs抗原消失率は、傾向スコアを用いHBe抗原陰性無症候性キャリアと肝硬変をマッチングさせて比較したところ同率であった。
- 2) C型肝炎ウイルス持続感染者による肝病態の推移を明らかにする事は、治療介入効果を推定する上でも重要である。

本研究では数理疫学的手法(有限Markov確率モデル)を用いて、大垣市民病院にて長期観察中のC型肝炎ウイルス持続感染者2,743人(32,120unit)および広島大学病院にて長期観察中のC型肝炎ウイルス持続感染者1,173人(12,379unit)の診療情報を元に治療介入の有無別・治療効果別に肝病態累積罹患率を推定した。

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

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

療開始前の腫瘍肉眼型予測に有用な方法による肝細胞癌のスクリーニングの評価を検討した。

外科的切除後の肝内転移再発は切除した腫瘍組織において

Microvascular invasion 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 Microvascular invasion 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 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などを層別化できるかを検討した。その結果、残念ながらラジオ波焼灼療法における累積生存期間、疾病特異的生存期間、無再発生存期間は ADC 値により層別化することはできなかった。

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

5) 大垣市民病院で 1994 年 10 月から 2014 年 9 月までに経験した HCV キャリア 8954 名中、2743 例で 3 年以上経過観察され、HCV RNA 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。

6) これまでの研究から空腹時血糖および HbA1c のみでは糖尿病の合併を診断し得ない C 型慢性肝炎においても高頻度に耐糖能異常が存在し、肝線維化の進展と密接に関連していることが明らかとなった。そこでウイルス性肝炎における糖尿病発症前段階としてのインスリン抵抗性に寄与する因子を検討する目的で、空腹時血糖および HbA1c では糖尿病と診断し得ない B 型肝炎患者 51 例および C 型肝炎患者 139 例の HOMA-IR の中央値で 2 群に分類し、臨床背景、血液生化学検査を比較検討した。HOMA-IR を 2 以上と 2 未満の 2 群に分けてインスリン抵抗性に寄与する因子を多変量解析で検討したところ、BMI (OR 3.70, 95%CI 1.85-7.4, $P < 0.001$)、FBS (OR 2.79, 95%CI 1.32-5.53, $P = 0.007$)、 γ -GTP (OR 2.66, 95%CI 1.30-5.42, $P = 0.007$)、HCV 感染 (OR 2.69, 95%CI 1.18-6.14, $P = 0.019$) が抽出された。以上の成績を総合すると、C 型慢性肝炎においては空腹時血糖や HbA1c で糖尿病と診断し得なくてもインスリン抵抗性の評価を積極的に行い、肝線維化進展を抑制するための治療介入の指標とすべきと考えられた。

(2) キャリア対策と治療導入対策

- 1) C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) に対する治療は近年、飛躍的な進歩を遂げており、HCV キャリアの 80~90% が治癒可能となった。しかし、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や通院中断の HCV キャリアの対策が必要となる。今回、HCV キャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い、以下の結果を得た。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。医療機関を受診した患者の約 40% が通院を中断していた。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。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。2014 年 9 月から経口のみで直接作用型抗ウイルス療法 (DAAs 治療) が使用可能となったことより、2015 年の保健師によるアンケート調査では 66.2% が IFN もしくは DAAs 治療を受けていた。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。抗ウイルス療法実施に関して、HCV キャリア側、医療機関側それぞれの問題点についてさらなる検討が必要と考えられた。今後、医療機関受診が確認されていない HCV キャリアに対する調査方法や受診を促す方法を検討するとともに HCV キャリアの病態および予後の検討も必要である。
- 2) 岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態を把握する目的で、平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 27 年 11 月までの岐阜県における B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況の推移や、患者の背景因子、治療内容などについて調査を継続している。また岐阜県下の人間ドック・健診 15 施設に肝炎ウイルス陽性者に対する追跡アンケート調査を依頼し、同意が得られた 10 施設において、健診後の医療機関受診状況や治療状況に関する追跡アンケート調査を実施した。追跡調査にとどまらず啓蒙を目的に、追跡アンケート調査表とともにウイルス肝炎治療に関する最新情報資料を送付した。今後はこの追跡調査結果もふまえ、各行政機関や医師会、各人間ドック・健診施設などと連携しながら、肝炎ウイルス検査の推進、肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診や抗ウイルス治療を勧奨していく体制の確立が重要である。
- 3) 茨城県では、茨城県地域肝炎治療コーディネーターの養成事業にて、2 年間で計 265 名のコーディネーターを認定した。県内 44 自治体中、コーディネーター不在の自治体が 14 であった。昨年度に認定されたコーディネーターを対象に、活動内容などに関するアンケート調査を実施した。実際に活動しているコーディネーターは、約半数で、業種別に活動内容に偏りがみられた。認定コーディネーターを対象としたスキルアップセミナーを実施し、最新の医療情報などについての意見交換を行った。コーディネーター養成事業開始 15 ヶ月間で、開始前の同期間と比較し、肝炎無料検査受検数が約 200 名増加した。肝炎ウイルス治療助成者数の月別推移が、IFN フリー経口薬の開始により増加した。茨城県にて構築した肝炎ウイルス陽性者フォローアップシステムにより、平成 27 年 2 月時点で、陽性者の約 8.5% (172 名) をフォローアップ中である。
- 4) 石川県では、平成 14 年度から保健師などの行政の担当者が、肝炎ウイルス検診陽性者の受診状況調査、受診勧奨を行ってきた。さらに平成 22 年度からは行政の把握する肝炎ウイルス検診陽性者の情報を肝疾患診療連携拠点病院に移管し、同時に年一回の肝疾患専門医療機関への受診勧奨を肝疾患診療連携拠点病院が行う「石

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

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

・対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

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

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

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

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

以上のことから、ほぼ全施設で、サーベイランス発見群の生存率が外来発見群よりも高く、HCC サーベイランスの有効性が示唆された。また、本研究の手法は

lead time bias を補正し、生存率を評価するうえで、有用な手法であると考えられた。

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

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

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

【広島県】肝炎ウイルス検査普及状況等に関する大規模聞き取り調査(調査 1)

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

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

13. 「B型(C型)肝炎の治療費の公的助成制度」の認知度は、受検者(2013年度33.0%、2015年度51.5%)よりも未受検者(2013年度13.1%、2015年度25.9%)では低かった。
14. 「肝炎訴訟」の認知度は、受検者(77.1%)よりも未受検者(58.5%)では低かった。
15. 「肝機能障害に対する身体障害者認定制度」の認知度は、受検者(30.8%)よりも未受検者(19.8%)では低かった。

【全国】肝炎ウイルス検査受検状況等に関するWeb調査(調査2)

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

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

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

上記は、申請時における研究の概要に沿って行った。

研究組織

研究代表者

田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究分担者

三浦 宜彦 : 埼玉県立大学
池田 健次 : 虎の門病院 肝臓センター肝臓内科
山崎 一美 : 長崎医療センター 臨床研究センター臨床疫学研究室
相崎 英樹 : 国立感染症研究所 ウイルス第二部第四室
内田 茂治 : 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所
日野 啓輔 : 川崎医科大学 肝胆膵内科学
宮坂 昭生 : 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科肝臓分野
島上 哲朗 : 金沢大学附属病院 消化器内科
江口 有一郎 : 佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学講座
片山 恵子 : 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

班長研究協力者

鳥村 拓司 : 久留米大学医学部 消化器内科
松崎 靖司 : 東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科
熊田 卓 : 大垣市民病院 消化器内科
杉原 潤一 : 岐阜県総合医療センター 消化器内科
延原 弘章 : 埼玉県立大学 保健医療福祉学部 健康開発学科
高橋 和明 : 東芝病院 研究部
小山 富子 : 岩手県予防医学協会
阿部 弘一 : 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科肝臓分野
谷 慶彦 : 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター
松倉 晴道 : 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター
吉原 正治 : 広島大学保健管理センター
佐々木純子 : 岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課
山本 昌広 : 広島県赤十字血液センター
山根 公則 : NTT 西日本中国健康管理センター
土肥 博雄 : 日本赤十字社 中国四国ブロック血液センター
海嶋 照美 : 広島県健康福祉局 薬務課
西田ルリコ : 広島県健康福祉局 薬務課 肝炎対策グループ

A . 研究目的

我が国では2000年以後、肝炎ウイルス検診、献血、人間ドックや種々の医療機関受診時等における肝炎ウイルス検査等の機会が拡大している。しかし、これらを契機に感染が明らかになったキャリアの医療機関受診率は低く、医療機関未受診者および治療導入に至らないキャリアに対する対策が急がれる。と同時に、国民にとっても、近年の医療成績の向上や医療費助成制度などから考えると、肝発がん予防・重度肝障害予防のために、肝臓専門医による積極的かつ適切な治療を受けることが望ましく、検査受診後の治療までの円滑な体制整備が急務である。

本研究班では3年間の研究期間内に、この緊急事案に関連し、かつ上記に掲げた3つの柱を中心とした調査および研究を行い、2010年代における我が国の肝炎状況に関する疫学的基盤成績、感染後の追跡調査を通じた長期経過と予後に関する疫学的成果を示すとともに、治療導入対策に関する具体策を提示することを目指す。

これらは、肝炎・肝がん対策推進のための科学的根拠となるデータであり、時代に即応した種々の肝炎ウイルス関連事案の評価、再構築に対応可能な疫学的基礎資料となると考える。

肝炎、肝がんによる健康被害の抑制、防止を最終的な目標とした肝炎ウイルスキャリア対策、ウイルス肝炎・肝がん対策、及び肝炎ウイルス感染予防対策を策定するための基礎的資料を収集、提示することを目的とする。

そのために、下記の3つの柱を立てた。

- ・ 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、
- ・ 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究、
- ・ 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

B . 研究方法

所期の目的を達成するために、研究班の概要(図)に示した各方面からのアプローチを行った。すなわち、研究班は研究代表者と研究分担者の計11名と、16名の研究協力者の参加により組織し、それぞれの分担に従って調査、研究を実施した。

A 研究目的に示した3つの課題別の研究項目ごとに「研究方法」を記載する。

・ 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

1) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み

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

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

なお、SMR算出にはSAS ver.9.4を用いた。

(倫理面への配慮) データは統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

2) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究(共同疫学研究)

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

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

2010年の国勢調査人口(性・年齢階級別)を元に内挿法により推定した。

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

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

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

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

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

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

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

3) HIV同性愛者における急性C型肝炎の集積

1. C型肝炎の疫学

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

2. HIV感染同性愛者におけるC型肝炎の疫学

東京都新宿区においてHIV感染同性愛者におけるC型肝炎の発症が2012年に続き、2014年にも増加傾向を示したので、遺伝子レベルで

の比較解析を行った。

(倫理面への配慮) 本研究は感染研の倫理委員会の認可のもと行われている。検体及びその情報については全て診療所で匿名化し、研究班では個人情報保持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

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

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

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

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

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

5) 原発性肝癌症例における肝炎ウイルス感染に関する探索的調査研究

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

4施設は、広島大学病院消化器・代謝内科、

広島大学病院 消化器外科、福山市民病院内科、
県立広島病院外科であった。

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

測定方法は、

HBs 抗原：アーキテクト HBsAg QT

HBs 抗体：アーキテクト オーサブ

HBc 抗体：アーキテクト HBc-

HCV 抗体：ルミパルス オーソ HCV 抗体

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)。

6) C型肝炎ウイルス持続感染者における遺伝子 型の分布について(多施設共同疫学研究)

HCV キャリアの地域別、出生年別に HCV
genotype の分布を明らかにすることを目的とし
て多施設共同研究を行った。

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

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

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

広島県内の9つの血液透析医療施設において

1999年11月-2003年2月に行った前向きコホー
ト調査に参加し、2010年実施の生命予後調査の
解析対象となった3,087名(男性1,815名、女
性1,272名)の血液透析患者のうち、HCV RNA 陽
性であった HCV キャリア 431名(男性287名、女
性144名)を解析対象とした。HCV キャリア 431
名のうち、シーケンス解析が可能であった245
名について報告する。

1. HCV RNA の検出:

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

2. HCV genotype の決定:

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

(倫理面への配慮) この研究は、共同研究施設を
含めた広島大学疫学倫理審査委員会の承認を
得ている。(広島大学 第疫294号)

8) 第3回 HBV 全国調査結果

- 2006、2010年調査結果との比較 -

2014年8月から2015年7月までの1年間の、
全国の総献血者 4,953,084 人(実人数:
2,986,175人)の内、CLEIA法でHBs抗原陽性・
個別 NAT (HBV-DNA) 陽性と判定された904例を
対象として、都道府県別・年代別・男女別のHBs
抗原陽性率、HBV 遺伝子型の解析、ならびに新
規感染か否かの調査を行った。陽性率は陽性者
の実人数と、献血者の実人数から算出した。ま
た、同様の調査を行った2006年、2010年の調
査結果との比較を行った。

HBV-DNA 検出時に total-HBc 抗体陰性、また
は IgM-HBc 抗体陽性検体を新規感染検体とした。
また前回献血時の HBV マーカー検査結果が陰性

であったものも、あわせて新規感染検体とした。

9) 供血者集団を対象とした HBV, HCV 新規感染率調査 (共同研究)

全国の供血者集団における B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) の新規感染率を Retrospective cohort study により算出した。全国の全供血者を対象とし、対象期間は HBV で 2009 年 10 月～2013 年 9 月、HCV で 2008 年 10 月～2013 年 9 月とした。それぞれ 2 年間のエントリー期間を設けている。

HBV 新規感染の定義は、エントリー時 “HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陰性かつ HBV NAT 陰性” の対象者が、以降の献血時に HBV NAT が陽性 (陽転) となった場合とした。また、HCV 新規感染の定義は、エントリー時 “HCV 抗体陰性かつ HCV NAT 陰性” の対象者が、以降の献血時に、HCV NAT が陽性 (陽転) となった場合とした。解析対象者は HBV については、2,868,069 人 (男性 1,893,013 人、女性 975,056 人)、HCV については、3,149,776 人 (男性 2,072,225 人、女性 1,077,551 人) であった

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

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

1) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

2013 年 4 月～2015 年 3 月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において HCV 検査を受診した 64,233 人について新たな C 型肝炎ウイルス検査手順による、判定振り分けをおこ

なった。

(倫理面への配慮) 集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題は無いと判断した。

2) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について 出生年コホート別に見た解析

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

住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において HBs 抗原検査を受診し、出生年別受診者数が 1,000 人以上であった出生年 1915 年～1984 年の受診者合計 550,474 人について、出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。

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

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

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

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

はマイセル anti-HBs (PHA 法 特殊免疫研究所社製)。

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

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

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

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

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

(倫理面への配慮) 集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外は閲覧できないことから、倫理面の問題はない。

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

C 型肝炎ウイルス検診のために、2013 年に新たに再設定された「HCV キャリアを見出すための

検査手順」において、一次スクリーニングである HCV 抗体検査法試薬の検討を行った。

2008 年 4 月～2010 年 3 月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において HCV 検査を受診した 97,294 人中、一次スクリーニングにおいて当時の推奨試薬の一つである AXSYM による HCV 抗体検査で陽性であった 1,358 件。

2012 年 4 月～2012 年 7 月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において HCV 検査を受診した 15,000 人中、血清量が十分に有り、上市され本研究班で検討済みの HCV 抗体 4 試薬のいずれかで陽性であった 424 件と、HCV 抗体 4 試薬すべてが陰性を示した 1,029 件の合計 1,453 件。

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

今回有用性を検討した sysmex の陽性基準は、暫定的に測定値 1 COI 以上を陽性とし、1～5 COI 未満を「低力価群」、5～50 COI 未満を「中力価群」、50 COI 以上を「高力価群」とした。

(倫理面への配慮) 倫理面への配慮：集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題はないと判断した。

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

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

14 事業所は、事業所 A (タクシー業)、事業所 B (タクシー業)、事業所 C (ホテル業)、事業所 D (製造業・鉄工所)、事業所 E (ホテル業)、事業所 F (化学工業事業所 G (建設業)、事業所 H (製造業・鉄工所)、事業所 I (ホテル業)、事

業所 J (社会福祉法人) 事業所 K (社会福祉法人) L (製造業) M (化学工業) N (社会福祉法人) であった。

研究方法是、以下の通り。

- 1) 現在に至るまでの肝炎ウイルス検査受検状況、肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診の有無、抗ウイルス療法受療状況などのアンケート調査。
- 2) 同意を得られた対象者に、職場の定期職員検診時に肝炎ウイルス「出前検診」を行った。
- 3) 肝炎ウイルス検査結果は他の職場検診結果と共に個別に通知した。
- 4) 検査結果送付時に、われわれが作成し広島県が利用している「肝炎ウイルス検査の記録カード」及び肝炎ウイルスパンフレットを送付した。

測定方法は、以下の通りとした。

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

判定方法は、

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

受診勧奨とフィードバックについては、以下の通りである。

- 1) 肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定された受診者には、検査機関から医療機関へ肝炎精密検査を依頼した「個別紹介状」を検診結果とともに送付し、医療機関受診を勧奨した。
- 2) 医療機関から返送された紹介状の返事に記載されている精密検査結果を集計し、紹介後の受診状況、精密検査後の診断名、今後の治療方針などを集計した。

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

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後

1) B 型肝炎の長期予後に関する検討

日本西端の長崎県・五島列島の北部の離島住民(2014 年人口 2.1 万人)を対象とし、1978 年から HBs 抗原のスクリーニングを開始した。地域基本健診および職域健診受診時、また地域の基幹医療機関である上五島病院初診時に行った。検査費用は上五島病院が負担した。2008 年までに 34,517 名が受診し、受診者数が現人口 2.1 万人を超えた。

受診者の HBs 抗原陽性例 1,474 例(4.3%)のうち受診 1 回のみまたは記録不詳者を除いた持続感染例 944 名を対象とした。

初診時診断後の病態進展様式を経時的に観察した。肝生検または腹腔鏡にて診断された症例は 276 例(29.2%)、その他は、血液検査のほか腹部超音波検査、CT 検査、MRI 検査、上部内視鏡診断で食道胃静脈瘤の有無で診断を行った。

HBe 抗原陰性非活動性キャリアは、HBe 抗原陰性かつ HBVDNA<4 logcopy/mL とした。最終観察日は 2013 年 12 月 31 日とした。

2) C 型肝炎ウイルスキャリアの病態推移に関する理論疫学的研究

肝病態の年病態変化は Markov 過程に従うと仮定した。Markov モデルの肝病態への適用として 5 つの病態(無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、SVR)を設定した。肝癌をエンド

ポイントとした場合、肝癌と SVR をエンドポイントとした場合の 2 通りで病態推移予測を行った。病態の 1 年ごとの情報(unit)を性別、10 歳年齢階級別に集計して、各病態間の年推移確率を算出した。

1. 【大垣市民病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 2,743 人】

1989-2014 年に大垣市民病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 2,743 人を対象とした。2,743 人を IFN 治療受療なし群の 2,365 人(20,251unit)と IFN 治療受療あり(治療効果 SVR)群の 552 人(6,089unit) IFN 治療受療あり(治療効果 SVR 以外)群の 459 人(5,513unit) にわけて解析をおこなった。

2. 【広島大学病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 1,191 人】

1973-2014 年に広島大学病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 1,191 人のうち、急性肝炎 17 人・観察期間 1 年未満 1 人を除外した 1,173 を解析対象とした。1,173 人を IFN 治療受療あり群の 781 人(8,421unit)と IFN 治療受療なし群の 953 人(3,958unit) にわけて解析をおこなった。

(倫理面への配慮) 集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して連結可能匿名化により用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、個人情報管理者および研究者以外は閲覧できない。広島大学研究倫理審査委員会の承認を受けている。(広島大学 第疫 1082 号)

3) 高齢肝癌症例の合併症の実態と治療法選択・予後への影響の検討

2000 年 1 月から 2013 年 12 月の間に入院し、肝細胞癌と初めて診断された 1934 例を対象とし、次期別に 期(2000~2004 年)586 例、期(2005~2009 年)803 例、期(2010 年~2013 年)545 例の 3 期に分け、各期について、年齢

・性別・背景肝疾患の病態を検討した。

初発肝癌症例の併存病態調査においては、(1)高血圧、(2)心疾患、(3)中枢神経疾患、(4)認知症、(5)腎疾患、(6)糖尿病、(7)抗凝固剤使用、(8)他部位癌の各項目について検討した。(1)高血圧は降圧剤使用例のみとし、食事療法など薬物療法を行っていない症例は除外した。(2)心疾患は、心筋梗塞・狭心症・抗凝固治療を行っている心房細動・ペースメーカー装着・うっ血性心不全での入院歴・心筋症・弁膜症・大動脈瘤・循環器専門医受診中の心疾患を対象とし、抗凝固治療を行っていない不整脈は除外した。(3)中枢神経疾患は、脳梗塞・脳出血・くも膜下出血をカウントし、ラクナ梗塞は除外した。(4)認知症は複数の医療スタッフが認識した認知症のみを対象とし、家族申告例は除外した。(5)腎疾患は透析例・クレアチニン常時 1.5 以上の腎障害・腎専門医受診中の腎疾患を対象とした。(6)糖尿病は糖尿病専門医受診中の症例およびインスリン使用例を数えた。(7)抗凝固剤は院内で抗凝固剤扱いの薬剤を使用中の症例とした。(8)他部位の癌に関しては 5 年以内に診断されて治療した肝以外の悪性腫瘍で、現時点での合併例・治療済み・根治例のすべてを含んでいるが、5 年以上前の既往歴は除外した。

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

4) 治療開始前の腫瘍肉眼型予測に有用な方法による肝細胞癌のスクリーニングの評価

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

MRI の拡散強調画像における ADC map が b 値 0-1000 s/mm² で作成されており、アーチファクトが強く ADC 値の評価が困難であった 5 症例を削除した 92 症例を対象とした(男性 55 例、女

371 例)。複数の腫瘍を有する症例では最大径の結節を評価対象とした。

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

Child-Pugh class A が 59 例、B が 17 例、C が 1 例であった。腫瘍径の中央値は 17.5 mm (range 10-30 mm) で 59 症例は単発の腫瘍、18 例が腫瘍数 2 個、15 例が 3 個であった。腫瘍マーカーに関しては AFP の中央値は 9.6 ng/ml (range 1.9- 5,695)、PIVKA-2 の中央値は 33 mAU /ml (range 0.7-2.16) であった。

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

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

5) C 型肝炎でのウイルスの駆除は全死亡率を減少させる

大垣市民病院で 1994 年 10 月から 2014 年 9 月までに経験した HCV キャリア 8954 名中、3 年以上定期的に経過観察、HCV RNA が 6 か月以上陽性、HCC のサーベイランスが定期的に行われた、HIV および HBV が陰性、他の

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

6) 糖尿病非合併ウイルス性肝炎におけるインスリン抵抗性についての検討

空腹時血糖および HbA1c では糖尿病と診断し得ない B 型肝炎患者 51 例および C 型肝炎患者 139 例の HOMA-IR の中央値で 2 群に分類し、臨床背景、血液生化学検査を比較検討した。

(2) キャリア対策と治療導入対策

1) 検診で発見された C 型肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診と治療導入の検討 (岩手)

岩手県においては 1996 年から HCV キャリアの検診と医療機関受診確認、その後の病態、治療内容についてのアンケート調査を行う肝炎ウイルス検診体制を構築している。その体制とは市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV キャリアを診断 (岩手県予医学協会実施) し、検査結果を受診者に通知する。その際に HCV キャリアと診断された検診者には、医療機関への受診の勧奨のはがき、肝疾患

診療ネットワークに属している医療機関の紹介書、「HCVとC型肝炎の知識」（財団法人ウイルス肝炎研究財団編）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理由を含む）血液検査値、画像所見等の項目である。これらの内容によるアンケートは2001年4月から2015年3月まで年1回行い、医療機関受診状況の推移と通院・治療状況の検討を行った。

また、現在、肝炎ウイルス検診の受検機会は人間ドック、職域検診と健康増進法に基づく市町村検診があり、市町村検診はさらに集団検診と個別検診に分けられ、岩手県では30市町村が集団検診を、2市1村が個別検診を行っている。そして、人間ドックでは文書、職場検診では文書と一部保健師、市町村検診のうち集団検診では保健師、個別検診では医師による医療機関への受診勧奨を行っている。今回、受検機会別HCV陽性者数と医療機関受診率を検討するとともに、岩手県で集団検診を行い、その後保健師が直接面談を行い医療機関受診状況の確認が可能なS町および個別検診を行い、その後について直接

一次検査施行医療機関に受診状況の問い合わせの可能なM市について医療機関受診状況、通院・治療状況について検討を行った。なお、S町ではHCVキャリアの個別面談を3-4年毎に行っており、その際に医療機関受診状況、治療状況についてもアンケート調査を行っているのでその結果についても検討した。

2) 岐阜県におけるウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査および人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者に対する追跡調査

1. ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査

平成20年4月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成27年11月までのB型肝炎およびC型肝炎患者の利用状況の推移や、患者の背景因子（年齢、性別、診断名など）、ウイルス側因子、治療内容などについて調査を継続した。

2. 人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者に対する追跡アンケート調査

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

追跡アンケート調査内容は、1)年齢、性別、2)医療機関（1次医療機関、専門医療機関）受診の有無、3)医療機関を受診しない理由、4)医療機関を受診した際の診断名、5)医療機関へ

の通院・治療継続の有無、6) B型肝炎に対する治療内容(経口薬、SNMC、インターフェロン治療、経口抗ウイルス薬など)、7) C型肝炎に対する治療内容(経口薬、SNMC、インターフェロン単独治療、ペグインターフェロンとリバビリン併用治療、ペグインターフェロンとリバビリンとテラプレビルあるいはシメプレビル併用治療など)、8) インターフェロン治療を受けていない理由、9) 肝炎治療に関する最新情報提供後の意識変化、などである。

3) 茨城県における肝炎ウイルス陽性者発掘と治療受診フォローアップシステムの構築

1. 地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

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

2. 地域肝炎治療コーディネーター活動状況アンケート調査

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

)

3. 茨城県肝炎ウイルス治療費助成状況

ウイルス性肝炎の治療法は、近年、新規薬剤の開発により、めまぐるしく進歩しており、新規治療法の開始に伴い、ウイルス性肝炎患者の受療状況に変化が見られている。平成23年度よりインターフェロン及びリバビリンにプロテアーゼ阻害剤を加えた3剤併用療法が開始され、平成23年にテラプレビル、平成25年度にシメプレビル、平成26年度にパニプレビルとの併用治療が、茨城県における肝炎ウイルス治療費助成制度の対象に加わった。さらに、平成26年度から、経口薬のみによるインターフェロンフリー治療がはじまり、平成26年度にアスナプレビル(スンベプラ)とダクラタスビル(ダクルインザ)、平成27年度には、ソホスブビル(ソバルディ)とリバビリン、レジパスビル/ソホスブビル配合剤(ハーボニー配合錠)による治療が助成の対象に加わった。そこで、これら新規ウイルス性肝炎治療薬の変貌に伴う肝炎ウイルス治療費助成費の月別受給件数の変化を集計した。

4. 茨城県における肝炎ウイルス患者フォローアップシステムの構築

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

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

茨城県内には、肝炎ウイルス陽性者に対し、フォローアップを独自に実施する自治体としない自治体がある。フォローアップを独自に実施する自治体では、肝炎ウイルス検査実施後、検査結果を通知する際に、陽性者に対して精密検査費用助成のお知らせなどを含んだフォローアップの説明書とフォローアップ参加同意書を送

る。参加同意の返事があった陽性者に対し、年に1回、精密検査や定期検査の受診状況等を確認して、検査費用を県庁保健予防課に申請し、フォローアップ参加陽性者に検査費用を支払うシステムを構築している。

フォローアップを行わない自治体では、陽性者に対し、肝炎検査結果情報を県に提供する旨の同意取得を行い、情報提供に同意した陽性者の情報を県庁保健予防課に提供する。その後、県は健康増進事業の補助事業として、保健所を通して、フォローアップの説明、同意取得、受診状況調査、検査費用の支払いを行うシステムに則って、フォローアップを行っている。

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

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

4) 石川県における肝炎ウイルス検査拡充と肝炎診療連携の改善に関する取り組み

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

(倫理面への配慮)

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

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

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

5) 治療導入の促進にかかわるキーファクターの解明(佐賀)

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

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

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

・ 対策の効果評価および効果測定指標に関

する研究

1) 数理モデルを用いた HCC サーベイランスの有効性評価の試み (多施設共同疫学研究)

1995～2015年に大垣市民病院、手稲溪仁会病院、愛媛県立中央病院、済生会新潟第二病院またはその関連病院を受診し、肝癌と診断された3,902症例のうち、以下の条件を満たすものを、それぞれ「肝癌の倍加時間の推定」、「HCC サーベイランスの有効性検討」の対象とした。

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

2)【HCC サーベイランスの有効性検討】では、肝癌診断時の肝癌サイズを正確に測定している3,834症例を対象とした。

解析方法は、

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

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

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

修正観察期間 = 観察期間 + 補正項

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

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

2) 広島県における肝炎ウイルス検査と治療に関

する啓発活動と効果の検証

【2008年度、2013年度、2015年度の比較】& Web 調査による肝炎ウイルス検査受検の現状

1. 【広島県】肝炎ウイルス検査普及状況等に関する大規模聞き取り調査(調査1)

広島県が主催/協賛し毎年行われているイベント(80万人規模)の来場者を対象に「肝炎ウイルス検査受検状況」等に関する大規模聞き取り調査を2008年度、2013年度、2015年度に同じ条件下(対象者、時期、方法)で行った。2013年度の調査は、広島県においてテレビCM等による受検啓発が集中的に行われた直後に実施した。

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

2. 【全国】肝炎ウイルス検査受検状況等に関する Web 調査(調査2)

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

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

(倫理面への配慮) この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った。(広島大学 第疫-831号)

C. 結果と考察

新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

1) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み

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

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

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

2) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究(共同疫学研究)

2006-2010 年における市区町村別肝がん死亡率を性別都道府県別に図に提示した。2006-2010 年における肝がん死亡の疾病地図は、2001-2005 年と比べ大きな変化はなく、西高東低の傾向であった。

3) HIV 同性愛者における急性 C 型肝炎ウイルス性肝炎の集積

1. C 型肝炎の疫学

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

2. HIV 同性愛者の HCV 遺伝子の解析

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

以上より、

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

者に注意喚起を行ったが、1年後急性C型ウイルス性肝炎の再発を認めたことから、継続的な啓発活動が必要と考えられた。

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

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

男女別には同様の結果を示した。

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

以上より、

HBs抗体価の陽性率が3回目接種前後において45.7%から95.6%に上昇したことから、3回接種が有効である。3回接種後1ヵ月目から5ヵ月の間に、HBs抗体価は2割程度減少することが明らかとなった。

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

5) 原発性肝癌症例における肝炎ウイルス感染に関する探索的調査研究

広島県で2012年以後に新規に肝癌と診断された273症例の成因別内訳では、全体でHBV感染者が51名(18.7%)、HCV感染者が127名(46.5%)、HBV・HCV重複感染者が7名(2.6%)、NBNCが85名(31.1%)であった。また、男性・女性共にHCV感染者が最多であり、男性では82名(42.5%)、女性では45名(56.3%)、女性の割合

が多かった。

年齢階級別にみると、新規に肝癌と診断されたのは60歳以上が87%を占めた。HBVの占める割合は若年層において高い傾向にあり、HCVに関してはいずれの年齢層においても40%以上を占めていた。

6) C型肝炎ウイルス持続感染者における遺伝子型の分布について(多施設共同疫学研究)

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

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

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

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

シーケンス解析が可能であった血液透析患者245名のHCV genotypeの内訳は、1b: 73.1%、2a:

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

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

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

以上により、

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

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

8) 第3回HBV全国調査結果

- 2006、2010年調査結果との比較 -

対象となった904例(男716人、女188人)の内、初回献血者は647人(71.6%:男499人、女148人)、新規感染者は77人(8.5%:男68人、女9人)であった。全体のHBs抗原陽性率は2006年:0.063%、2010年:0.051%、2014年:0.030%で、2014年は2006年から半減していた。10歳代から60歳代までの各年代のHBs抗原陽性率は、2006年:0.024%、0.051%、0.058%、0.072%、0.096%、0.084%、2010年:0.017%、0.032%、0.047%、0.055%、

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

都道府県別では2006年調査で最も陽性率の高かった佐賀県が、2010年、2014年と陽性率を大きく下げた一方で、沖縄県では減少傾向が見られず、中四国、九州地方で依然として陽性率の高い県が散見された。また、もともと陽性率がそれほど高くなかった東北地方では、減少傾向が小さかった。佐賀県や広島県では県民への肝炎検査を推進しており、各自治体の取り組みが差となって表れていると推測された。

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

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

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

1986年から開始された「B型肝炎母子感染防止対策」の効果により、それ以降の出生者でHBs抗原陽性率が激減していることや、HBV陽性者への「陽性通知」の効果によると考えられる。また、年代別の実献血者数は10歳代~30歳代までが減少傾向にあるのに対し、40歳代以降は増加傾向にある。HBV陰性の中高齢者の増加に

より、40歳代以降のHBs抗原陽性率は顕著に減少し、年代別の陽性率の差が無くなってきている。

9) 供血者集団を対象としたHBV, HCV新規感染率調査(共同研究)

解析対象者はHBVについては、2,868,069人(男性1,893,013人、女性975,056人) HCVについては、3,149,776人(男性2,072,225人、女性1,077,551人)であった。

HBVの新規感染率については、観察人年の合計は6,538,957人年、HBV新規感染例は266例(男性225人、女性41人) HBV新規感染率は、全体では10万人年あたり4.1人(95%CI:3.6-4.6人/10万人年)であり、男性(5.0人:4.4-5.7人/10万人年)は、女性(2.0人:1.4-2.7人/10万人年)と比較して有意に高い新規感染率を示した。

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。

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。

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。

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。

血液の安全性を確保するため、献血時の問診が厳しくなっている中、一般健常者集団よりも更に感染リスクの低いと考えられる本研究対象者においても、新規感染例が存在することから、引き続き、新たな感染経路の探索と感染予防対策は重要である。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV検査手順

1) 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

2013年4月~2015年3月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診においてHCV検査を受診した64,233人について、一次スクリーニングHCV抗体検査をLumipulse Prestoにより実施した。

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

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

これによりHCV抗体「高力価群」(判定理由)の123例と「中・低力価群」の中でHCV-RNAが陽性であった(判定理由)24例、の計147例(0.23% 147/64,233)が「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定され

た。

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

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

これにより、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された 147 例中、HCV-RNA が陽性であった者は 136 例 (92.52%、136/147) HCV-RNA が陰性であった者は 11 例であった。

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

以上により、

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

新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において、HCV 抗原検査を削除したが、NAT 実施率は低く抑えられ、精度を維持しつつ、検査の簡便化とコスト軽減ができたものと考えられた。

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

2) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について 出生年コホート別に見た解析

1. 出生年コホート別に見た HBs 抗原・抗体陽性率

HBs 抗原検査成績

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

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

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

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

また、出生年 10 年毎の小計としては減少しているものの、1961～1970 年出生群を出生年別に見ると、1968 年出生群に 3 つ目のピーク、HBs 抗原陽性率 1.85% (120 / 6,488) が認められた。1968 年出生年以降は再び減少に転じ、1973 年出生群からは HBs 抗原陽性率が 1.0% 未満に低下し、1981～1984 年出生群は 0.46% であった。

ほぼすべての出生年で男性の陽性率が女性の陽性率に比べ高率であった。

HBs 抗体検査成績

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

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

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

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

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

HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率

2014年にCLIA法によりHBs抗体並びにHBc抗体を測定した4,999人中、HBs抗体10mIU/ml以上を示し陽性と判定された者は906人であった。HBs抗体陽性であった906人中HBc抗体陽性(1.0S/CO以上)であったものは672人(74.17%)であった。

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

群は6.38%(3/47)と大きく低化した。

2) 出生年コホート別に見たHCVキャリア率

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

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

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

以上により、

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

1968年以降の出生群ではHBs抗原陽性率は再び低下しており、1973年出生群からはHBs抗原陽性率が1.0%未満に低下し、1981～1984年出生群のHBs抗原陽性率は平均0.46%であった。

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

すなわち1940年までの出生群では、30%以上

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

HBs抗体陽性率が10%未満に低下した出生年1971年～1990年群のHBs抗体陽性率は、出生年1941年～1970年の直線的な減少に比べ、緩慢な低下を示した。しかし出生年1976年以降に出生した群のHBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率は18.42%～4.76%と、明らかな低下が認められた。出生年1976年以降に出生した群のHBs抗体陽性者にはHBワクチンによるHBs抗体獲得者が含まれているものと推測された。

このことから、HBs抗体陽性率が緩慢な低下を示した1971年以降に出生した群においてもHBV水平感染の率は減少を続け、極めて低率であると推測された。

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

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

3社4試薬のいずれかでHCV抗体陽性と判定された保存血清1,782件中NATを実施した1,667件について、systemx測定値別にHCV-RNA陽性率を示し、systemx高力価の群別基準値の検討を行った。結果、暫定的なsystemx高力価群別基準値を50 COI以上をとした場合、高力価群におけるHCV-RNA陽性率は87.80%(432/492)であったが、高力価群別基準値を100 COI以上とすると、HCV-RNA陽性率は94.67%(284/300)と向上した。

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

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

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

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

$$y = 0.16718x + 2.7521, r=0.9091 \text{ となった。}$$

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

94.64% (300/317)

91.67% (385/420)

91.67% (385/420)

93.71% (402/429)

94.67% (284/300) であった。

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

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

「高力価群」2例は、全例HCV-RNAが陽性であった。

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

「低力価群」の2件はNAT未実施である。

これによりHCV抗体「高力価群」(判定理由)の2件と「中力価群」でHCV-RNAが陽性であった3件の計5件(0.48% 5/1,037)が「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。

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

以上により、

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

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

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

1. 肝炎ウイルス検査受診状況調査

a) 肝炎ウイルス検査受検率

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

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

b) 未受検の理由

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

2. 肝炎ウイルス検査結果

a) 肝炎ウイルスキャリア率

HBV キャリア率 (HBs 抗原陽性率) は 1.01% (95% C.I. 0.60-1.42%) であり、HBV キャリア

を 23 人 (男性 20 人、女性 3 人) 認めた。Genotype は genotypeC が最も多く 18 人 (78.3%)、genotypeA、B がそれぞれ 1 人、判定保留 3 人であった。

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

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

b) 見いだされた肝炎ウイルスキャリアの調査

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

質問票によると、33 人中「今までに肝炎検査を受けたことがある」と回答したのは 19 人 (内訳: HBV キャリア 13 人及び HCV キャリア 6 人) であり、そのうち 18 人 (内訳: HBV キャリア 12 人及び HCV キャリア 6 人) はすでに検査結果を知っていた。今回の調査で初めて感染が判明したのは HBV キャリア 10 人、HCV キャリア 4 人であった。

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

ついて「知らない」と回答した。

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

3. 紹介状による受診勧奨とフィードバック調査

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

HCV キャリアについては、「現在治療中である」2 人、「すでに治療し治癒した」1 人を合わせた合計 6 人に医療機関受診歴があり、医療機関受診率は 60.0%(6 人/10 人)であった。この 6 人のうち、今回初めて医療機関を受診したのは「今回初めて感染が判明した」1 人(4 人中)であった。

医療機関から返送された紹介状の返事に記載された精密検査の結果によると、HBV キャリア 16 人のうち無症候性キャリアは 13 人でそのうち 1 人に他臓器癌が発見された。その他の無症候性キャリアのうち 11 人は定期経過観察、1 人は今後検診で肝機能異常あれば受診するよう

指示された。慢性肝炎は 3 人でいずれも定期経過観察となった。HBV キャリアに肝硬変、肝癌患者は認めなかった。

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

以上により、

- 1) 今回対象の職域集団における肝炎検査受検率は 2,285 人中 312 人、13.7%であり、2009 年に行った職域集団におけるパイロット調査の受検率 7.2%より高い値であるが、広島県一般住民を対象とした聞き取り調査での肝炎ウイルス検査受検率 26.6%(2008 年度)、33.6%(2015 年度)と比較すると非常に低い値であった。
- 2) 「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えた 1,818 人の理由は、「知らなかった」35.5%、「機会がなかった」35.3%がそれぞれ約 4 割を占めていた。また、「必要がないと考えていた」のは 15.9%であり、肝炎ウイルス感染に関する知識の普及が必要であると考えられた。
- 3) 今回の調査対象は平均年齢 46.8 ± 14.6 歳、18 歳から 80 歳で、高齢者の多い職域集団であったが HBV キャリア率は 1.01%(95% C.I.: 0.60-1.42%)、HCV キャリア率は 0.44%(95% C.I.: 0.17-0.71%)であった。HBc 抗体陽性率は 15.7%(95% C.I.: 14.1- 17.2%)であったが、年齢階級別に見ると、高い年齢階級において高率に陽性であり、60 歳代では 31.9%(95% C.I.: 27.6-36.1%)、70 歳以上では 42.0%(95% C.I.: 33.3-50.7%)で陽性であった。
- 4) 今回の調査で肝炎ウイルス陽性であった 33 人(HBV23 人、HCV10 人)の内 18 人はこれまでに肝炎ウイルス検査を受けたことがあり、自分がキャリアであることを知っていた。一

方、今回初めて感染していることが判明したのは、14人(HBV10人、HCV4人)であった。

5) 肝炎ウイルス陽性と判明した33人に医療機関受診勧奨及び紹介状送付を行ったところ、HBVキャリア23人中16人、HCVキャリア10人中3人が医療機関を受診した。過去の受診歴を合わせると、HBVキャリアの医療機関受診率は87.0%(20人/23人)、HCVキャリアの医療機関受診率は60%(6人/10人)であった。

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

1) B型肝炎の長期予後に関する検討(長崎)

1) 対象の背景

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

2) B型慢性肝疾患の死亡原因

B型慢性肝疾患944例のうち観察期間中死亡した280例のうち死因不明例23例を除外した257例の全体および病態別死亡原因を検討した結果、全257例において、肝疾患関連死亡は99例(35.3%)であった。このうち肝癌68例(26.5%)、肝不全29例(11.3%)、出血2例(0.8%)であった。他病死は158例(61.5%)であった。

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

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

死23例(46.9%)であった。

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

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

肝硬変、慢性肝炎、HBe抗原陽性無症候性キャリア、HBe抗原陰性無症候性キャリアの順に肝疾患関連死亡の割合が低下し、他病死の割合が増加した(Cochran-Armitage trend test; $p < 0.001$)

3) B型慢性肝疾患の累積生存率

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

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

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

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

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

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

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

【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。

【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、期の中央値は65歳、期は68歳、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、期72%、期68%、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、期71%、期72%、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、時期別には期10.2万、期11.3万、期12.2万で、増加傾向が見られた。インドシアニングリーン15分停滞率(ICG15分値)の中央値は23%(2~100%)であったが、期27%、期24%、期19%と、肝機能軽度化傾向が明らか

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 1 期 71 例(12%)、2 期 127 例(16%)、3 期 91 例(17%)とやや増加傾向であった。

心疾患はそれぞれ 1 期 20 例(3%)、2 期 58 例(7%)、3 期 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 1 期 13 例(2%)、2 期 27 例(3%)、3 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 1 期 9 例(2%)、2 期 25 例(3%)、3 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、1 期 11 例(2%)、2 期 30 例(4%)、3 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、1 期 13 例(2%)、2 期 31 例(4%)、3 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。期(2000年からの5年)と期(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。根治的な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い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Microvascular invasion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Microvascular invasion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

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、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わからなかった。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。

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、肝炎治療地域格差是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を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関しても、石川県肝炎診療連携への取り込みを図っていく。

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込みを図り、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に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。また勧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者の方が有意に覚えていた。

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HBV67.7%、HCV56.9%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勧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、「受けてみたい(どちらかというとなりたい)」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人と陰性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「ぜひ受けたい」4.1%、「機会があれば受けたい」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

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 型肝炎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 HBe 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。

・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には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には、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。

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。

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。

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）。

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予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、および肝炎ウイルス陽性者に対するフォローアップシステムの構築と充実が重要である。

3) 茨城県における肝炎ウイルス陽性者発掘と治療受診フォローアップシステムの構築

地域肝炎治療コーディネーター養成事業により、平成 26・27 年度で、265 名のコーディネーターが認定された。認定されたコーディネーターは、地域中核都市に集中しており、本事業の目的の一つである肝炎医療地域格差解消への効果を上げるために、今後、県内各自治体に広くコーディネーターが分布される事が重要である。

アンケート調査により、コーディネーターの約半数が、認定後の 1 年間で、何かしらのコーディネーター活動を行っているが、職種による活動内容に偏りがある事も判明した。今後は、職種を考慮したコーディネーターに対するサポートの必要性が課題である。コーディネーター養成事業開始後、保健所による肝炎検査受検者数が増加しており、さらには、県内各自治体においてフォローアップシステムの運用も始まっている。今後の両事業の充実化により、より一層の肝炎ウイルス陽性者掘り起こし・フォローアップへの効果が期待される。

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

開始から 6 年目を迎えた石川県肝炎診療連携システムであるが、引き続き参加同意率、参加者専門医療機関受診率の改善を図っていく。無料肝炎ウイルス検査の件数は平成 26 年度より増加傾向を示した。同検査陽性者に対しても石川県肝炎診療連携への取り込みを図り、フォローアップを行っていく。さらに妊婦検診での肝炎ウイルス陽性者に対しても本連携への取り込みを図っていく。

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)

佐賀県において C 型肝炎陽性者のうち未治療者は治療者に比べ、“ウイルスは自然に排除でき” “助成金で医療費が軽減出来ることを知らず” “治療により仕事は休めない” と考えている割合が多いことが判明した。また、未受療者は受療者に比べ、受検、受診、受療のどのステップの医師からの IFN 治療に関する説明も認知していなかった。この点に関しては、医師からの説明がなかったのか、説明があったがその内容を覚えていないだけなのかは今回の研究からは判別は困難であった。また、治療者と未治療者の合致点としては、副作用に関する不安が多いことが明らかとなった。

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)

本研究では、サーベイランス発見群と外来発見群の生存率を lead time bias を補正したうえで比較した結果、下記の結果を得た。

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

一方、本研究の限界として以下のことが考えられた。

- 1) 肝癌の倍加時間が不明の症例の倍加時間を全体の幾何平均としている。
- 2) 2 時点だけの腫瘍サイズの情報から倍加時間を推定している。
- 3) 数理モデル(肝癌サイズの成長曲線)の妥当性を確認することが不可能である。

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

広島県において、肝炎ウイルス検査普及状況等を把握するために大規模聞き取り調査を 2008 年度・2013 年度・2015 年度に同じ条件(対象者、

時期、方法)で実施した結果、広島県では受検率が全国よりも高く、2013 年度の調査に先立って行ったさまざまな受検啓発活動が広島県における受検率をさらに向上させたことが明らかとなった。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

<書籍>

- 1) 田中純子
日本における B 型肝炎の疫学—国際比較—
日本臨牀 増刊号 新ウイルス性肝炎学, 日本臨牀社, 大阪, 2015, 73 巻増刊号 9、321-329
- 2) 田中純子、相崎秀樹、内田茂治
日本における C 型肝炎の疫学—国際比較—
日本臨牀 増刊号 新ウイルス性肝炎学, 日本臨牀社, 大阪, 2015, 73 巻増刊号 9、89-97
- 3) 田中純子
わが国における肝癌の動向
肝がん白書, 日本肝臓学会, 東京, 2015, 8-11
- 4) 田中純子、秋田智之
肝がんの疫学
肝がん, 最新医学社, 東京, 2015, "103 巻、21-29
- 5) 田中純子、片山恵子
日本における肝癌の疫学的動向・概論
日本臨牀 増刊号 最新肝癌学, 日本臨牀社, 大阪, 2015, "73 巻増刊号 1、51-58
- 6) 相崎英樹、脇田隆字
肝炎ウイルス検査のすすめ; 身近にひそむ危険を防ぐ
くらしの豆知識 2016 年版, 国民生活センター, 東京, 2015, 200 201
- 7) 相崎英樹、脇田隆字
C 型肝炎治療における新時代の幕開け、C 型肝炎ウイルスの複製・増殖のメカニズム
医薬ジャーナル社, 大阪, 2016, 52; 67-70
- 8) 島上哲朗、酒井明人、金子周一
C 型肝炎、肝硬変患者、キャリアのフォローアップ戦略とエビデンス
日本臨床増刊号, 日本臨牀社, 大阪, 2015, 73 巻増刊号 1、788-92
- 9) 島上哲朗、金子周一
miR-122 による HCV 複製制御機構
日本臨床増刊号, 日本臨牀社, 大阪, 2015, 73 巻増刊号 9、160-164
- 10) 島上哲朗、金子周一
Genotype2 型 C 型肝炎慢性患者に対する Sofosbuvir の特徴, 作用機序, 肝胆膵, アークメディア, 東京, 2015,

<雑誌>

- 1) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J
Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis
Liver International, in press, in press, 2016
- 2) 田中純子
B 型肝炎の疫学と病態 わが国における HBV 感染の疫学
臨牀 消化器内科, 31(3), 261-268, 2016
- 3) 田中純子
ウイルス肝炎の最新疫学～肝炎対策と患者数の動向～
PharmaMedica, 34(2), 9-13, 2016
- 4) 海嶋照美、藤井紀子、永島慎太郎、片山恵子、神山道信、大熊博、田中純子
高感度 HBs 抗原測定試薬 (BLEIA 法) を用いた検出性能に関する評価
肝臓, 57(1), 42-44, 2016
- 5) Yamada H, Fujimoto M, Somana S, Lim O, Hok S, Goto N, Ohisa M, Akita T, Matsuo J, Do SH, Katayama K, Miyakawa Y, Tanaka J
Seroprevalence, genotypic distribution and potential risk factors of hepatitis B and C virus infections among adults in Siem Reap, Cambodia
Hepatology Research, 45(4), 480-487, 2015
- 6) Do SH, Yamada H, Fujimoto M, Ohisa M, Matsuo J, Akita T, Katayama K, Van Nguyen N, Miyakawa Y, Tanaka J
High prevalence of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province, Vietnam
Hepatology Research, 45(3), 259-268, 2015
- 7) Ohisa M, Kimura Y, Matsuo J, Akita T, Matsuoka T, Sakamune K, Katayama K, Do H S, Miyakawa Y, Tanaka J
Estimated numbers of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from medical claims from 2008 to 2010 in Japan
Hepatology Research, 45(12), 1228-1240, 2015

- 8) Katayama K, Sato T, Do SH, Yamada H, Tabuchi A, Komiya Y, Matsuo J, Nakashima A, Ohisa M, Akita T, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J
Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients in Japan: Prevalence, incidence and occult hepatitis B virus infection
Hepatology Research,45(12),1211-1219,2015
- 9) 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
- 10) Takenaka J, Kuniyama E, Rimayanti U, Tanaka J, Kaneko M, Kiuchi Y
Intraocular pressure readings obtained through soft contact lenses using four types of tonometer
Clinical Ophthalmology,2015(9),1875-1881,2015
- 11) Yamada H, Takahashi K, Lim O, Svay S, Chuon C, Hok S, Do SH, Fujimoto M, Akita T, Goto N, Katayama K, Arai M, Tanaka J
Hepatitis E virus in Cambodia: Prevalence among the general population and complete genome sequence of genotype 4
PLoS One,10(8),e0136903,2015
- 12) Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, Kan H, Uchida T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Miki D, Kawaoka T, Abe H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Akita T, Tanaka J, Chayama K
Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones
Journal of Infection, in press ,
doi: 10.1016/j.jinf.2015.09.038,2015
- 13) Alfaleh FZ, Nugrahini N, Maticic M, Tolmane I, Alzaabi M, Hajarizadeh B, Valantinas J, Kim DY, Hunyady B, Abaalkhail F, Abbas Z, Abdou A, Abourached A, Al Braiki F, Al Hosani F, Al Jaber K, Al Khatry M, Al Mulla MA, Al Quraishi H, Al Rifai A, Al Serkal Y, Alam A, Alashgar HI, Alavian SM, Alawadhi S, Al-Dabal L, Aldins P, Alghamdi AS, Al-Hakeem R, Aljumah AA, Almessabi A, Alqutub AN, Alswat KA, Altraif I, Andrea N, Assiri AM, Babatin MA, Baqir A, Barakat MT, Bergmann OM, Bizri AR, Chaudhry A, Choi MS, Diab T, Djauzi S, El Hassan ES, El Khoury S, Estes C, Fakhry S, Farooqi JI, Fridjonsdottir H, Gani RA, Ghafoor Khan A, Gheorghe L, Gottfredsson M, Gregorcic S, Gunter J, Hajarizadeh B, Hamid S, Hasan I, Hashim A, Horvath G, Hunyady B, Husni R, Jeruma A, Jonasson JG, Karlsdottir B, Kim DY, Kim YS, Koutoubi Z, Liakina V, Lim YS, Love A, Maimets M, Malekzadeh R, Maticic M, Memon MS, Merat S, Mokhbat JE, Mourad FH, Muljono DH, Nawaz A, Nugrahini N, Olafsson S, Priohutomo S, Qureshi H, Rassam P, Razavi H, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Rozentale B, Sadik M, Saeed K, Salamat A, S, El Hassan ES, El Khoury S, Estes C, Fakhry S, Farooqi JI, Fridjonsdottir H, Gani RA, Ghafoor Khan A, Gheorghe L, Goldis A, Gottfredsson M, Gregorcic S, Gunter J, Hamid S, Han KH, Hasan I, Hashim A, Horvath G, Husni R, Jafri W, Jeruma A, Jonasson JG, Karlsdottir B, Kim YS, Koutoubi Z, Lesmana LA, Liakina V, Lim YS, Love A, Maimets M, Makara M, Malekzadeh R, Memon MS, Merat S, Mokhbat JE, Mourad FH, Muljono DH, Nawaz A, Olafsson S, Priohutomo S, Qureshi H, Rassam P, Razavi H, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Rozentale B, Sadik M, Saeed K, Salamat A, Sanityoso Sulaiman A, Sayegh RA, Schmelzer JD, Sharara AI, Sibley A, Siddiq M, Siddiqui AM, Sigmundsdottir G, Sigurdardottir B, Speiciene D, Sulaiman A, Sultan MA, Taha M, Tanaka J, Tarifi H, Tayyab G, Ud Din M, Umar M, Videcnik-Zorman J, Yaghi C, Yuniastuti E, Yusuf MA, Zuberi BF, Blach S
Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden - volume3
Journal of Viral Hepatitis,22(S4),42-65,2015
- 14) Sibley A, Han KH, Abourached A, Lesmana LA, Makara M, Jafri W, Salupere R, Assiri AM, Goldis A, Abaalkhail F, Abbas Z, Abdou A, Al Braiki F, Al Hosani F, Al Jaber K, Al Khatry M, Al Mulla MA, Al Quraishi H, Al Rifai A, Al Serkal Y, Alam A, Alavian SM, Alashgar HI, Alawadhi S, Al-Dabal L, Aldins P, Alfaleh FZ, Alghamdi AS, Al-Hakeem R, Aljumah AA, Almessabi A, Alqutub AN, Alswat KA, Altraif I, Alzaabi M, Andrea N, Babatin MA, Baqir A, Barakat MT, Bergmann OM, Bizri AR, Blach S, Chaudhry A, Choi MS, Diab T, Djauzi S, El Hassan ES, El Khoury S, Estes C, Fakhry S, Farooqi JI, Fridjonsdottir H, Gani RA, Ghafoor Khan A, Gheorghe L, Gottfredsson M, Gregorcic S, Gunter J, Hajarizadeh B, Hamid S, Hasan I, Hashim A, Horvath G, Hunyady B, Husni R, Jeruma A, Jonasson JG, Karlsdottir B, Kim DY, Kim YS, Koutoubi Z, Liakina V, Lim YS, Love A, Maimets M, Malekzadeh R, Maticic M, Memon MS, Merat S, Mokhbat JE, Mourad FH, Muljono DH, Nawaz A, Nugrahini N, Olafsson S, Priohutomo S, Qureshi H, Rassam P, Razavi H, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Rozentale B, Sadik M, Saeed K, Salamat A,

- Sanai FM, Sanityoso Sulaiman A, Sayegh RA, Sharara AI, Siddiq M, Siddiqui AM, Sigmundsdottir G, Sigurdardottir B, Speiciene D, Sulaiman A, Sultan MA, Taha M, Tanaka J, Tarifi H, Tayyab G, Tolmane I, Ud Din M, Umar M, Valantinas J, Videcnik-Zorman J, Yaghi C, Yunihastuti E, Yusuf MA, Zuberi BF, Schmelzer JD
- The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm - volume3
Journal of Viral Hepatitis,22(S4),21-41,2015
- 15) Liakina V, Hamid S, Tanaka J, Olafsson S, Sharara AI, Alavian SM, Gheorghe L, El Hassan ES, Abaalkhail F, Abbas Z, Abdou A, Abourached A, Al Braiki F, Al Hosani F, Al Jaber K, Al Khatry M, Al Mulla MA, Al Quraishi H, Al Rifai A, Al Serkal Y, Alam A, Alashgar HI, Alawadhi S, Al-Dabal L, Aldins P, Alfaleh FZ, Alghamdi AS, Al-Hakeem R, Aljumah AA, Almessabi A, Alqutub AN, Alswat KA, Altraif I, Alzaabi M, Andrea N, Assiri AM, Babatin MA, Baqir A, Barakat MT, Bergmann OM, Bizri AR, Blach S, Chaudhry A, Choi MS, Diab T, Djauzi S, El Khoury S, Estes C, Fakhry S, Farooqi JI, Fridjonsdottir H, Gani RA, Ghafoor Khan A, Goldis A, Gottfredsson M, Gregorcic S, Hajarizadeh B, Han KH, Hasan I, Hashim A, Horvath G, Hunyady B, Husni R, Jafri W, Jeruma A, Jonasson JG, Karlsdottir B, Kim DY, Kim YS, Koutoubi Z, Lesmana LA, Lim YS, Love A, Maimets M, Makara M, Malekzadeh R, Maticic M, Memon MS, Merat S, Mokhbat JE, Mourad FH, Muljono DH, Nawaz A, Nugrahini N, Priohutomo S, Qureshi H, Rassam P, Razavi H, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Rozentale B, Sadik M, Saeed K, Salamat A, Salupere R, Sanai FM, Sanityoso Sulaiman A, Sayegh RA, Schmelzer JD, Sibley A, Siddiq M, Siddiqui AM, Sigmundsdottir G, Sigurdardottir B, Speiciene D, Sulaiman A, Sultan MA, Taha M, Tarifi H, Tayyab G, Tolmane I, Ud Din M, Umar M, Valantinas J, Videcnik-Zorman J, Yaghi C, Yunihastuti E, Yusuf MA, Zuberi BF, Gunter J
- Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries - volume 3
Journal of Viral Hepatitis,22(S4),4-20,2015
- 16) 田中純子, 片山恵子
C型肝炎の疫学と対策
日本臨牀,73(2),201-207,2015
- 17) 田中純子, 片山恵子
国内外におけるB型肝炎の疫学
血液内科,70(1),111-116,2015
- 18) 田中純子
ウイルス肝炎の疫学 update
Medical Practice,32(3),419-425,2015
- 19) 田中純子, 片山恵子
わが国におけるHCV感染の疫学
CURRENT THERAPY,33(9),8-14,2015
- 20) 田中純子
疫学的視点から見た肝炎ウイルス感染者の状況とその対策
最新医学,70(9),1763-1769,2015
- 21) 田中純子
わが国のウイルス肝炎の現況
日本医師会雑誌,144(7),1402-1406,2015
- 22) 田中純子
B型肝炎感染者の最新の疫学
肝胆膵,71(6),1021-1029,2015
- 23) Okita K, Izumi N, Ikeda K, Osaki Y, Numata k, Ikeda M, Kokudo N, Imanaka K, Nishiguchi S, Kondo S, Nishigaki Y, Shiomi S, Ueshima K, Isoda N, Karino Y, Kudo M, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, Makuuchi M, Okusaka T, Hayashi N, Ohashi Y, Kumada H
Survey of survival among patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma treated with peretinoin, an acyclic retinoid, after the completion of a randomized, placebo-controlled trial.
J Gastroenterol,50,667-674,2015
- 24) Akiyama S, Ikeda K, Sezaki H, Fukushima T, Sorin Y, Kawamura Y, Saitoh S, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H
Therapeutic effects of short _and intermediate-term tolvaptan administration for refractory ascites in patients with advanced liver cirrhosis.
Hepatol Res, 45, 1062-1070, 2015
- 25) Fukushima T, Ikeda K, Kawamura Y, Sorin Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H
Randomized controlled trial comparing the efficacy of impedance control and temperature control of radiofrequency

- interstitial thermal ablation for treating small hepatocellular carcinoma. *Oncology*,89,47-52,2015
- 26) Matsumoto N, Arase Y, Kawamura Y, Ohmoto-Sekine M, Amakawa K, Ogawa K, Tsuji H, Dong HS, Hara S, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T
Significance of oral glucose tolerance tests in non-alcoholic fatty liver disease patients with a fasting plasma glucose level of <126 mg/dl and HbA1c level of 6.4% in Japan. *Inter Med*, 54, 875-880,2015
- 27) Arase Y, Heianza Y, Hara S, Ohmoto-Sekine Y, Amakawa K, Tsuji H, Ogawa K, Saito K, Kodama S, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T, Sone H
Potential impact of joint association of alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase on insulin resistance in Japan: The Toranomon Hospital health management center study 19. *Hepatol Res*,45, 247-258, 2015
- 28) Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Inoue M, Hashimoto M, Ikeda K, Kumada H, Watanabe G
The influence of histological differentiation grade on the outcome of liver resection for hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller in size. *World J Surg*,39,1134-1141,2015
- 29) Saito K, Shirasago Y, Suzuki T, Aizaki H, Hanada K, Wakita T, Nishijima M, Fukasawa M
Targeting cellular squalene synthase, an enzyme essential for cholesterol biosynthesis, is a potential antiviral strategy against hepatitis C virus. *J Virol*,89(4),2220-32,2015
- 30) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Okada M, Sugiyama M, Kojima S, Tanaka Y, Mizokami M, Li J, Tong S, Wakita T
Targeting cellular squalene synthase, an enzyme Dysregulation of Retinoic Acid Receptor Diminishes Hepatocyte Permissiveness to Hepatitis B Virus Infection through Modulation of NTPC Expression. *J Biol Chem*,27;290(9),5673-84,2015
- 31) Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Matsunaga H, Iwamoto M, Kawai F, Ohashi H, Tsukuda S, Shimura S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Ito T, Ohtani N, Sugawara F, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T
A Novel Tricyclic Polyketide, Vanitaracin A, Specifically Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses by Targeting Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide. *J Virol*,89(23),11945-53,2015
- 32) Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H
Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B
J Virol, in press
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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 International*,35,1303-14,2015
- 37) 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.
Journal of Gastroenterology,50,776-84,2015
- 38) 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 Gastroenterology,15,109,2015
- 39) Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y
Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C.
Human genetics,134,279-89,2015
- 40) Nishida N, Ohnishi J, Sugiyama M, Tsuchiura T, Yamamoto K, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Koike K, Yokosuka O, Tanaka E, Taketomi A, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Eguchi Y, Sasazuki T, Tokunaga K, Mizokami M
Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals.
Tissue Antigens,86,406-12,2015
- 41) 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.
Surgery Today,
doi:10.1007/s00595-015-1173-8, 2015
- 42) 滝川康裕、宮坂昭生、片岡晃二、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
- 43) 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- 短期治療
岩手医学雑誌,67(5),233-240,2015
- 44) Selitsky SR, Baran-Gale J, Honda M, Yamane D, Masaki T, Fannin EE, Guerra B, Shirasaki T, Shimakami T, Kaneko S, Lanford RE, Lemon SM, Sethupathy P
Small tRNA-derived RNAs are increased and more abundant than microRNAs in chronic hepatitis B and C
Sci Rep,5,7675-,2015
- 45) Stross C, Shimakami T, Haselow K, Ahmad MQ, Zeuzem S, Lange CM, Welsch C
Natural HCV variants with increased replicative fitness due to NS3 helicase mutations in the C-terminal helix 18.
Sci Rep,20,19526,2016
- 46) Iwane S, Mizuta T, Kawaguchi Y, Takahashi H, Oza N, Oeda S, Nakashita S, Kuwashiro T, Otsuka T, Kawazoe S, Eguchi Y, Anzai K, Ozaki I, Fujimoto K
Impact of Body Weight Reduction via Diet and Exercise on the Anti-Viral Effects of Pegylated Interferon Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients with Insulin Resistance: A Randomized Controlled Pilot Trial.
Intern Med,54(24),3113-9,2015
- 47) Kawaguchi Y, Iwane S, Kumagai T, Yanagita K, Yasutake T, Ide Y, Otsuka T, Eguchi Y, Ozaki I, Akiyama T, Kawazoe S, Mizuta T
Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated Interferon -2b and Ribavirin Triple Therapy in Japanese Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1b.
Intern Med,54(20),2551-60,2015
- 48) Lim SG, Amarapurkar DN, Chan HL, Crawford DH, Gane EJ, Han KH, Ahn SH, Jafri W, Jia J, Kao JH, Lesmana LA, Lesmana CR, Mohamed R, Phiet PH, Piratvisuth T, Sarin SK, Sollarno JD, Eguchi Y, Mahtab MA, Lee KH
Reimbursement policies in the Asia-Pacific for chronic hepatitis B.
Hepatol Int,9(1),43-51,2015
- 49) 鹿毛 政義(久留米大学病院 病理部), 乾 あやの, 江口 有一郎, 久保 隆彦, 田中 靖人, 四柳 宏
【小児のB型肝炎-ワクチン接種の話-】
肝臓,56(2),39-56,2015
- 50) Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, Araki N, Tanaka K, Yamaguchi M, Matsuda Y, Ide Y, Otsuka T, Ozaki I, Ono

- N, Eguchi T, Anzai K; Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD)
Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J).
Hepatol Res,45(3),269-78,2015
- 51) 大枝 敏, 岩根 紳治, 前山 恵士郎, 藤井 進, 古川 尚子, 貞永 丈仁, 岩崎 亮二, 江口 有一郎, 安西 慶三
佐賀県における HCV 陽性者の高齢化と高齢 C 型慢性肝炎患者に対する経口 2 剤治療のインパクト
肝臓,56(6),273-279,2015
- 52) Kamachi S, Mizuta T, Otsuka T, Nakashita S, Ide Y, Miyoshi A, Kitahara K, Eguchi Y, Ozaki I, Anzai K
Sarcopenia is a risk factor for the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment.
Hepatol Res,,2015
- 53) Furukawa NE, Yamashita SI, Maeyama K, Oeda S, Iwane S, Hirai K, Ozaki I, Eguchi Y
Clinical course of hepatitis B surface antigen-positive subjects following screening: A retrospective observational study from April 2008 to January 2013.
Hepatol Res,,2015
- 54) Takahashi H, Ono M, Hyogo H, Tsuji C, Kitajima Y, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, Anzai K, Eguchi Y
Biphasic effect of alcohol intake on the development of fatty liver disease.
J Gastroenterol,50(11),1114-23,2015
- 55) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Tajiri N, Satani M, Niizeki T, Aino H, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Koga H, Torimura T
Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: a prospective multicenter cohort study.
Cancer Med,in press,,2015
- 56) Sumie S, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Kuromatsu R, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Yonezawa Y, Kakuma T, Torimura T, Sata M
Effect of pioglitazone on outcome following curative treatment for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study.
Mol Clin Oncol,3,115-120,2015
- 57) 川口 巧, 鳥村拓司
インスリン抵抗性と肝がん
肝臓,56,127-136,2015
- 58) 鳥村拓司
最新肝癌学 - 基礎と臨床の最新研究動向 - II
. 肝癌の疫学 肝癌の疫学 - 国際比較
日本臨牀,71(増1),59-64,2015
- 59) Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Iwamoto J, Monma T, Hirayama T, Saito Y, Yamashita K, Matsuzaki Y
Simultaneous quantification of salivary 3-hydroxybutyrate, 3-hydroxyisobutyrate, 3-hydroxy-3-methylbutyrate, and 2-hydroxybutyrate as possible markers of amino acid and fatty acid catabolic pathways by LC-ESI-MS/MS.
SpringerPlus,4,494,2015
- 60) Kohjima M, Enjoji M, Yada R, Yoshimoto T, Nakamura T, Fukuizumi K, Fukushima N, Murata Y, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, Shirabe, Maehara Y, Nakajima A, Nozaki Y, Honda A, Matsuzaki Y, Nakamuta M
Pathophysiological analysis of primary biliary cirrhosis focusing on choline/phospholipid metabolism.
Liver Int,35(3),1095-102,2015
- 61) Miyazaki T, Ishikura K, Honda A, Ra SG, Komine S, Miyamoto Y, Ohmori H, Matsuzaki Y
Increased N-acetyltaurine In serum and urine after endurance exercise in human.
Adv. Exp. Med. Biol.,803,53-62,2015
- 62) Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Abe H, Asano T, Ohkubo Y, Araki M, Ikegami T, Okubo T, Kondo C, Osada Y, Nakatsuka K, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K, Aizawa Y
Effect of native vitamin D3 supplementation on refractory chronic hepatitis C patients in simeprevir with pegylated interferon/ribavirin.
Hepatol Res.,Epub ahead of print,,2015
- 63) Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Abe H, Asano T, Ohkubo Y, Araki M, Ikegami T, Kondo C, Itokawa N, Nakagawa A, Arai T, Matsushita Y, Nakatsuka K, Furihata T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Aizawa Y, Iwakiri K
Influencing factors on serum

- 25-hydroxyvitamin D3 levels in Japanese chronic hepatitis C patients.
BMC Infect Dis., Epub ahead of print, 2015
- 64) Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y
Anti-gp210 and anti-centromere antibodies for the prediction of PBC patients with an incomplete biochemical response to UDCA and bezafibrate.
Hepatol Res., 45(8), 827-8, 2015
- 65) Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr, Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, Sato K, Karino Y, Matsuzaki Y, Kioka K, Setze C, Pilot-Matias T, Patwardhan M, Vilchez RA, Burroughs M, Redman R
Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis.
Hepatology, 62(4), 1037-46, 2015
- 66) 宮崎照雄, 松崎靖司
新ウイルス性肝炎学-最新の基礎・臨床研究情報-2015. ウイルス性肝炎患者拾い上げの問題
日本臨床, 73(増刊号 9), 674-9, 2015
- 67) 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., 36(2), 293-301, 2016
- 68) 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., in press, 2016
- 69) 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, Dechne A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, Wrns 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., in press, 2016
- 70) 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., in press, 2016
- 71) 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, in press, 2015
- 72) 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., in press, 2015
- 73) 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., 50(12), 1190-6, 2015
- 74) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Takahashi K
Utility of Contrast-enhanced Ultrasonography with Perflubutane for Determining Histologic Grade in Hepatocellular Carcinoma.
Ultrasound Med Biol., 41(12), Aug-70, 2015
- 75) 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, in press, 2015

- 76) 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., 45(10),E122-9,2015
- 77) Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyaama 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.,22(10),777-83,2015
- 78) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama 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., in press.,2015
- 79) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama 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.,30(9),1412-9,2015
- 80) 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., in press.,2015
- 81) 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.,141(7),1311-9,2015
- 82) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake 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.,50(7),795-804,2015
- 83) 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.,30(7),1183-9,2015
- 84) 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.,45(4),387-96,2015
- 85) 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,157(4),699-707,2015
- 86) 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,4(2),126-36,2015
- 87) 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, I_arrairaegui 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.,33(6),550-8,2015
- 88) 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.,30(2),321-8,2015
- 89) 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.,565,1-8,2015
- 90) 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.,9(1),84-92,2015
- 91) 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.,50(1),85-94,2015
- 92) 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.,30(1),178-83,2015
- 93) 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.,10(7),e0133515,2015