

201519001B (別冊1・2有)

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

(課題番号 H25 - 肝炎 - 一般 - 010)

平成25～27年度

総合研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成28 (2016) 年 3月

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

(課題番号 H25 - 肝炎 - 一般 - 010)

平成25年度～27年度

総合研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成28(2016)年 3月

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25年度～27年度 班構成

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

研究協力者

鳥村 拓司 久留米大学医学部 消化器内科 教授  
松崎 靖司 東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科 教授  
熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 副院長  
杉原 潤一 岐阜県総合医療センター消化器内科 副院長  
延原 弘章 埼玉県立大学 保健医療福祉学部 健康開発学科 教授  
高橋 和明 東芝病院 研究部 客員研究員  
小山 富子 岩手県予防医学協会 シニアアドバイザー  
阿部 弘一 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科肝臓分野 非常勤講師  
谷 慶彦 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター 副センター長  
松倉 晴道 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター 検査部長  
吉原 正治 広島大学保健管理センター センター長  
佐々木純子 岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課 課長  
山本 昌弘 広島県赤十字血液センター 所長  
山根 公則 NTT西日本中国健康管理センター 所長  
土肥 博雄 日本赤十字社 中四国ブロック血液センター 所長  
藤井 紀子 広島県地域保健医療推進機構 課長  
星野 博美 デルタクリニック 研究員  
米田 正志 愛知県医科大学内科学講座 (消化器内科) 教授  
島川 祐輔 ガンビア Medical Research Council 研究所 研究員  
海嶋 照美 広島県健康福祉局 薬務課 課長  
西田ルリコ 広島県健康福祉局 薬務課 肝炎対策グループ 主幹

# 目 次

## I. 総合研究報告

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 -----1  
田中 純子

### 研究代表者 総合研究報告書

田中 純子 ----- 109  
広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

### 研究分担者 総合研究報告書

三浦 宣彦 ----- 257  
埼玉県立大学 学長

池田 健次 ----- 265  
虎の門病院 肝臓センター肝臓内科 部長

山崎 一美 ----- 275  
長崎医療センター臨床研究センター臨床疫学研究室 室長

相崎 英樹 ----- 279  
国立感染症研究所 ウイルス第二部第四室 室長

内田 茂治 ----- 287  
日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所 副所長

日野 啓輔 ----- 291  
川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

宮坂 昭生 ----- 297  
岩手医科大学 内科学講座 消化器内科肝臓分野 講師

島上 哲朗 ----- 303  
金沢大学附属病院 消化器内科 助教

江口 有一郎 ----- 307  
佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学講座 教授

## 研究協力者 総合研究報告書

鳥村 拓司 -----	317
久留米大学医学部 消化器内科 教授	
松崎 靖司 -----	323
東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科 教授	
熊田 卓 -----	337
大垣市民病院 消化器内科 副院長	
杉原 潤一 -----	341
岐阜県総合医療センター消化器内科 副院長	
小山 富子 -----	349
岩手県予防医学協会 シニアアドバイザー	

以下、Ⅱ、Ⅲは、「平成25年度～平成27年度 研究成果-1」、  
「平成25年度～平成27年度 研究成果-2」【別冊】に集録した。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表 【書籍】【雑誌】

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷 【書籍】【雑誌】

# 1. 総合研究報告

---

平成25年～平成27年度

厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服政策研究事業)  
平成 25-27 年度  
「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」  
総合研究報告書

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、

I) 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、 II) 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究、 III) 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、組織的に実施した

以下の事項を明らかにした。

**I. 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究**

**(1) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析**

1) 1971年から2010年を5年ごとに区分して求めた市区町村別肝がん SMR を資料として、GISソフトによる地理分布の要因分析を試行した結果、市区町村別 SMR より二次医療圏別 SMR のほうが、地域差のある疾患の要因分析に適しているとの示唆を得た。

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、以前と同様に西高東低の傾向であった。

3) 数理疫学モデルを用いた肝癌および肝硬変の死亡推移の要因分析では、「肝癌+肝硬変」における死亡リスクは、肝癌を死因とした解析と同様に、加齢とともに上昇し、男性では1980年以降、女性では1955年以降単調に減少した。特に男性では、時代と「肝癌および肝硬変」死亡との関連は、時代と「肝癌」死亡よりも強いと考えられた。男女とも1935年以降の出生世代ではほぼ単調に死亡リスクは減少した。

また、1990年までの資料から予測した2010年における推定死亡者数は、男性44,582人(実死亡者数:24,027人、実測数/推計数:53.9%)、女性13,378人(同:11,228人、83.9%)であり、男女とも推計値が実測値を上回り、1990年代以降の治療や検査の推進等を含む時代効果により肝癌+肝硬変死亡が抑制されたこと

が示唆され、わが国における肝炎・肝臓治療や肝炎ウイルス検査等の医療・行政による効果と考えられた。

- 4) 感染症サーベイランスは感染症の発生や流行を探知することができ、まん延を防ぐための対策や、医療従事者・国民への情報提供に役立てられている。本研究では1999年から14年間に届出された急性C型肝炎の発生数、感染経路などについて解析した。2009年以降、発生数は30-40人/年と抑制されている。しかしながら、感染源不明の症例が依然半数を占めており、さらにHIV感染同性愛者間にて急性C型肝炎の増加が報告されており、感染源を共有している可能性、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。今後、さらなる急性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である。また、HIV同性愛者の急性HCV感染については、継続的な啓発活動が必要と考えられた。(本研究は感染研疫学センターと共同実施)
- 5) 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。
  - ① 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ヵ月後である3回接種直前では45.7%であり、HBワクチン3回接種5ヵ月後には87.8%であった。
  - ② HBワクチン3回接種の1ヵ月後からHBワクチン3回接種の5ヵ月後までのHBs抗体の推移の内訳ではワクチン3回接種1ヵ月後でHBs抗体が陽性であるもののうちワクチン3回接種5ヵ月後には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ヵ月後でHBs抗体が弱陽性であるもののうちワクチン3回接種5ヵ月後には63.0%が陰性になっていた。
  - ③ 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ヵ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。
- 6) 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臓症例における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 $69.3 \pm 10.3$ 歳、34-93歳)について解析を行い、以下の結果を得た。
  - ① 2012年以後に広島県で新規に肝臓と診断された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。
  - ② 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。
  - ③ 年齢階級別にみると、新規に肝臓と診断されたのは60歳以上が87%を占めていた。
  - ④ 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。
  - ⑤ 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。

7) 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、genotype1bの占める割合が減少し、genotype2aとgenotype2b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。

8) 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、HCV1b(73.1%)、2a(11.4%)、2b(6.9%)、ND(8.6%)であり、genotype1b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。

9) 輸血用血液の核酸増幅検査(NAT)導入により輸血HBV・HCV感染は大幅に減少したと考えられる。2013年時点での輸血HBV感染リスクは濃厚血小板製剤(PC)と新鮮凍結血漿(FFP)が約40万本に1本、赤血球製剤(RBC)は約86万本に1本であった。また輸血HCV感染リスクはPCでは確認されず、RBCで約890万本に1本、FFPで約834万本に1本であった。

2014年8月からは検体1本毎をNATするシステムに切り替え、HBV、HCVに対する安全性は格段に向上すると考えられている。過去の輸血感染例の解析結果から個別NAT導入後の輸血後肝炎発生予測を行ったところ、輸血HBV感染は0.7~1.0件/年、輸血HCV感染は極めて稀との結果となった。2016年1月末までで個別NAT導入後1年6カ月が経過したが、導入後に採血された血液によるHBV、HCV感染は1例も確認されていない。

全国の献血者における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。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。

10) HBV感染浸淫地域におけるウイルス遺伝学的解析からみた感染状況調査をベトナムに於いて行った。同地域に於いて同意の得られたHBsAg持続陽性者4名の4家系、計26名を対象とし、個々の家族のHBV感染状況、HBV既往をみるとともに、系統樹による遺伝子解析を行った結果、HBsAg陽性者は12名で陽性率は46.2%であった。HBVDNAはHBsAg陽性者12名とHBsAg陰性者1名の計13名

が陽性であった。シーケンスが行えたこの 13 人の株はクラスターを形成していた。系統樹からは 4 家族のうち母子垂直感染が示唆されたのは 1 家族のみであった。家族内での HBsAg 持続陽性者集積は感染源を異とする可能性が示唆され、高淫浸地域では垂直感染だけでなく高頻度に水平感染によるキャリア化が起こっているものと推測された。

11) 我が国の一般集団における肝炎ウイルスの新規感染発生状況は、感染症法に基づく急性肝炎の届け出により知ることが出来る。しかし、特に C 型肝炎ウイルスは不顕性感染が多く全数把握が困難であることから新規発生状況は明らかになっていない。本研究では、全国の供血者集団における B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) の新規感染率を Retrospective cohort study により算出した。全国の全供血者を対象とし、対象期間は HBV で 2009 年 10 月～2013 年 9 月、HCV で 2008 年 10 月～2013 年 9 月とした。それぞれ 2 年間のエントリー期間を設けている。本研究では NAT の検出を新規感染と定義した。すなわち、HBV 新規感染の定義は、エントリー時“HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陰性かつ HBV NAT 陰性”の対象者が、以降の献血時に HBV NAT が陽性 (陽転) となった場合とした。また、HCV 新規感染の定義は、エントリー時“HCV 抗体陰性かつ HCV NAT 陰性”の対象者が、以降の献血時に、HCV NAT が陽性 (陽転) となった場合とした。解析対象者は HBV については、2,868,069 人 (男性 1,893,013 人、女性 975,056 人)、HCV については、3,149,776 人 (男性 2,072,225 人、女性 1,077,551 人) であった。その結果、

- ①HBV の新規感染率について、観察人年の合計は 6,538,957 人年、HBV 新規感染例は 266 例 (男性 225 人、女性 41 人)、HBV 新規感染率は、全体では 10 万人年あたり 4.1 人 (95%CI:3.6-4.6 人/10 万人年) であり、男性 (5.0 人:4.4-5.7 人/10 万人年) は、女性 (2.0 人:1.4-2.7 人/10 万人年) と比較して有意に高い新規感染率を示した。
- ②また、HCV 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。
- ③2010 年代における HCV 新規感染リスクは下がっているが、HBV 新規感染のリスクについては、定義が異なるものの、感染リスクが低下しているとは言えないと考えられた。
- ④また、女性 50 歳代後半で HCV 新規感染率が高い傾向を示すこと認められたが、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。
- ⑤なお、本研究では、献血時点の陽転を持って新規感染としているため、感染後の持続感染 (キャリア化) の有無については、定かではない。血液事業に伴う供血者集団データの利用という特性から、その後の追跡については困難である。
- ⑥血液の安全性を確保するため、献血時の問診が厳しくなっている中、一般健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) 岩手県予防医学協会において、2008年4月から2013年3月までの間に、各種健診でHBs抗原検査を受診した出生年1921年～1990年の受診者について、検査年別にHBs抗原陽性率を算出したところ、検査年度が進むにつれて、HBs抗原陽性率が低下する傾向が認められた（解析対象者2008年49,621人、2009年47,497人、2010年29,890人、2011年30,321人、2012年35,527人）。出生年（10歳毎）別にみたところ1941年～1950年出生群の低下が最も大きく、検査年度2008年度の1.81%から検査年度2012年度の0.96%まで0.85%の低下が認められた。1921年～1930年出生群、1931年～1940年出生群、も同様の傾向で、高齢者群において低下傾向が明らかであった。一方、1971年～1980年出生群と1981年～1990年出生群の若年齢層においては検査年度によるHBs抗原陽性率の明らかな低下は認められず、高齢者群と異なる様相となった。
- 今後、HBs抗原陽性率の経年的な変化の要因として、水平感染によるキャリアの存在の影響が考えられるのか等、詳細な解析が必要であり、引き続き検討する。

- 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) 住民検診におけるC型肝炎ウイルス検査の手順は2013年度から「新たなHCVキャリアを見出すための検査手順」にされ、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。「HCV抗体検査」の一つLumipulse Presutoについて、妥当性を検討した。HCV検査を受診した29,310例の判定振り分けにより検証したところ、HCV抗体陽性率は0.51%、NAT実施率は0.33%であった。HCV抗原検査の削除により、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2例認められたが、2例ともに医療機関での健康管理下にあった。肝炎検診の判定としては要医療機関受診と判定することが妥当であり、検査手順が適切に振り分けられていると考えられる。

- 4) 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 LumipulsePresuto 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①）123 例と「中・低力価群」の中で HCV-RNA が陽性であった（判定理由②）24 例、の計 147 例（0.23% 147/64,233）が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。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。

- 5) 住民検診における C 型肝炎ウイルス検査の手順は 2013 年度から「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」に改訂され、一次スクリーニングの「HCV 抗体検査」試薬としては、高力価・中力価・低力価に適切に群別ができる 2社3試薬が推奨された。また、肝炎ウイルス検診事業の普及のために、臨床現場での市場シェアが高い「HCV 抗体検出」試薬を検査手順の一次スクリーニングとして用いる（「HCV 抗体検査」を併せることで用いる）ことができる新たな手順も示されている。

今年度は、「HCV 抗体検査」の試薬として「HISCL HCV Ab」（sysmex(株)製）が適切に高力価・中力価・低力価に群別可能であるか等、検査手順の一次スクリーニングとしての有用性について検討をおこなった。その結果、「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。しかし、本検討に用いた暫定的な高力価群の基準値（cut off value）については若干の調整が必要であることが示唆された。

- 6) 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 sysmex 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、sysmex 株式会社製の「HISCL HCV Ab」は、測定レンジが広く、他の推奨法との相関も良好であることが確認できた。

- 7) 健康増進事業等による住民健診の B 型肝炎ウイルス検査は HBs 抗原測定が行われ、検査法は「凝集法等による」と記載されている。近年、HBs 抗原検査として主に用いられている測定法である化学発光法との比較評価を行った。人間ドックまたは住民健診または職域健診において B 型肝炎ウイルス検査を受診した 4,999 人を対象とした。

凝集法 (R-PHA 法) による HBs 抗原陽性率は 0.88% (44 人/4,999 人)、CLEIA 法 (抑制試験後) では 1.08% (54 人/4,999 人)、CLIA 法 (確認試験後) では 1.12% (56 人/4,999 人) と R-PHA 法に比較し検出率が高かった。

R-PHA 法と化学発光法との HBs 抗原検査成績に乖離を認めた 12 人は、HBs 抗原の低値群に存在し、その多くは出生年 1926 年～1955 年の比較的高齢者群であった。全例 HBc 抗体陽性、10 人が  $10^1$  - $10^2$  copies/ml を示したが 2 人は HBV-DNA が検出されなかった。

経過が把握できた乖離例 12 人中 2 例は、HBs 抗原力価が徐々に減弱し陰性化し、陰転の過程をとらえた症例が含まれる可能性が示唆された。

HBV 検診 HBs 抗原検査に化学発光法を導入するに当たっては、吸収確認試験 (HBs 抗体) が必須と思われた。一方、R-PHA 法において (±) と判定された例は陽性である可能性が極めて高く、他の測定系で確認をする必要があると思われた。以上より、化学発光法は「凝集法等よる定性検査」より検出率が高いものの、HBV 検診の記載を全面的に変更すべきとは言えなかった。

- 8) (第 1 年度) 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、9 事業所定期職員検診時にパイロット肝炎ウイルス検査を行った (解析対象者: 同意を得た 1,637 人: 男 1,391 人、女 246 人、平均年齢  $49.3 \pm 14.9$  歳、19-81 歳)。(1)「検査受検率」14.1% と低率。(2)未受検者 1,250 人 (76.4%) の理由は、「肝炎検査を知らなかった」36.2%、「機会がなかった」39.6%、「必要がない」17.0%。(3)HBV キャリア率 1.10% (95% C.I. 0.59-1.60%)、HCV キャリア率 0.55% (95% C.I. 0.19-0.91%)。(4)検査で陽性と判定された 27 人のうち 15 人は、本調査により初めて感染が判明した。(5)医療機関紹介状添付による受診勧奨を行い 59.3% が医療機関受診。

以上により、(1)職域での肝炎ウイルス検査普及は未だ十分に進んでいない。(2)HBV・HCV 感染率は高年齢層に高く、治療介入や継続受診が必要な集団と考えられる。(3)検査の普及と同時に、結果の通知方法や治療導入につながる仕組みが急務。(4)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、判明した陽性者には結果通知時に医療機関受診勧奨に加え、治療や医療助成制度などについての具体的な広報が重要。(第 1 年度)

- 9) (第 2 年度) 平成 23 年度から平成 26 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 11 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 2,105 人 (男 1,666 人、女 439 人、平均年齢  $49.0 \pm 15.1$  歳、19-81 歳) について解析を行い、以下の結果を得た。

- (1)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 2,105 人中 281 人、受検率は 13.3% であった。  
(2)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 1,669 人 (未受検率 79.3%) の未受検の理由は、肝炎検査を「知らなかった」36.0%、「受ける機会がなかった」34.6%、「自分には必要がない」15.5% であった。  
(3)肝炎ウイルス検査結果では、HBV キャリアは 22 人、HBV キャリア率は 1.05% (95% C.I. 0.61-1.48%) であり、HCV キャリアは 10 人、HCV キャリア率は 0.48% (95% C.I. 0.18-0.77%) であった。  
(4)肝炎ウイルス検査で陽性であった 32 人のうち、これまでに受検したことがあったのは 19 人 (HBV キャリア 13 人、HCV キャリア 6 人) であった。

⑤医療機関への紹介状も送付し受診勧奨を行ったが、受診したのはHBV キャリア 22 人中 14 人(医療機関受診率 63.6%)、HCV キャリア 10 人中 3 人(同 30.0%) と少なかった。

⑥医療機関を受診したHBV キャリア 14 人中 7 人、HCV キャリア 3 人中 1 人は、今回の検査で初めて感染が判明した。

10) (第3年度)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。

① 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。

② 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。

③ 肝炎ウイルス検査結果では、HBV キャリア率は1.01% (95% C.I. 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% C.I. 0.17-0.71%)であった。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 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、以上、5年間で累計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。

11) 一般住民集団における肝炎ウイルス感染状況を明らかにすることを目的として、事業主検診及び人間ドックを受診して肝炎ウイルス検査を受けたのべ46,387人の肝炎ウイルス感染状況を集計した(広島県)。

① 2007~2013年に検診・人間ドックを受診し、HBV 検査受検者43,272人では、HBs 抗原陽性率は男性1.25%(284人/22,703人)、女性1.13%(233人/20,569人)であった。

② 2007~2013年に検診・人間ドックを受診し、HCV 検査受検者27,774人では、HCV キャリア率は男性0.78%(112人/14,330人)、女性0.79%(106人/13,444人)であった。

③ 性・年齢階級別にみたHBs 抗原陽性率は、男女とも高齢者群でHBs 抗原陽性率が高い傾向がみられた。

- ④ HCV キャリア率は、男性では 40 歳前後および 60 歳代の HCV キャリア率がやや高く女性は 50・60 歳代のキャリア率が高い傾向がみられた。
- ⑤ 2011 年から把握が可能となった医療機関への初診時の臨床診断では、HBV キャリア 78 人のうち慢性肝炎が 14%であった。また、同 HCV キャリア 24 人のうち肝硬変は 4%、慢性肝炎は 54%であった。
- ⑥ 肝炎ウイルス検査の推進は、感染に気付いていない、受療が必要なキャリアを見出す可能性があり、検査の推進と共に、適切な医療機関受診勧奨が必要である。

12) 診療報酬記録からウイルス性肝疾患関連の患者数の推計を試みた。解析対象は健康保険組合に加入している 20 の大規模事業所に属する約 60-79 万人 (2008-2010 年) とした。診療報酬記録計 16,828,129 件から肝疾患関連のデータを抽出し疾病ごとの再分類作業を行い、性別年齢別に期間有病率を算出し、のべ 2,127,048 人を対象として、64 歳以下の年齢層の推計患者数を 2008 年、2009 年、2010 年別に求めた。

- ① 64 歳以下の年齢層に限ると、3 年間に大きな変動は見られず、慢性肝炎は、99.7-111.8 万 (89.0-121.1 万人)、肝硬変は 5.3-6.1 万人 (3.2-8.3 万人)、肝臓癌は 3.8-5.2 万人 (2.0-7.1 万人) となり、肝疾患関連患者数全体で 112.4~126.2 万 (95.3~141.3 万) と算出された。また、急性肝炎は 0.7-0.9 万人 (0.1-2.1 万人) と推計された。
- ② HBV,HCV,HBV&HCV 重複感染由来の肝疾患関連患者数についても推計可能であった。肝疾患関連患者数：56.4~61.7 万 (45.0~73.1 万)、急性肝炎 0.2~0.4 万人 (95%CI:0.1~1.6 万人) と推計された。
- ③ 診療報酬データを元に算出した推計値であるが、個人 ID を用いて時系列に検討することにより、疑診例・重複症例・検査目的の診断名記載症例を可能な限り除去することが可能となった。
- ④ 本研究から得た年度別患者推定数のうち慢性肝炎に関しては、患者調査による同推定数よりも多い値となった。本研究の推計対象は 64 歳以下の年齢層に限っているため、65 歳以上の肝臓癌患者、特に HCV 感染由来の肝臓癌患者数が含まれていないことが課題となる。
- ⑤ 急性肝炎に関しては、感染症サーベイランスによる同推定数よりも多い値となった。感染症法による医師の届け出システムに課題がある可能性を示唆した。

## II. 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

### (1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

- 1) B型肝炎の病態進展様式、生存率、死因、HBs 抗原消失率を、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。また生存率は前記病態順に高かった。B 型慢性肝疾患症例の生命予後は、非 HBV キャリアの一般住民より低率であるが、HBs 抗原消失後は一般住民と同率であった。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) B型肝炎ウイルス持続感染者の肝病態の自然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、長崎県奈良尾における population based の治療介入の無い B型肝炎ウイルスキャリアの長期臨床経過を元に、sero conversion の時期別に下記の5群に分けて解析・推定した。

- a. 35歳未満で HBe 抗原陰性となった 181 人 3,220unit
- b. 35歳以降に HBe 抗原陰性となった 68 人 1,296unit
- c. 40歳未満で HBe 抗原陰性となった 256 人 4,504unit
- d. 40歳以降に HBe 抗原陰性となった 58 人 1,094unit
- e. HBe 抗原陽性のままであった 197 人 2,238unit

- ① 15歳時 HBV 無症候性キャリアからの40年後までの肝病態累積罹患率では、35歳までに sero conversion した場合と40歳までに sero conversion した場合は無症候性キャリアからの病態推移の相違は認められなかった
- ② 35歳時 HBV 慢性肝炎からの30年後までの肝病態累積罹患率を推定すると、sero conversion が35歳以降の群では累積肝癌罹患率は22.2%、40歳以降の群では28.2%であり、sero conversion が起こらなかった群では69.0%であることから、sero conversion を目指した治療が有効であることが、数理疫学モデルを用いた結果からも示唆され、慢性疾患のモデルとして有用であると考えられた。

- 3) 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。

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

広島大学の例において SVR をエンドポイントとした場合では40歳慢性肝炎患者の40年累積肝癌罹患率は0.0%であった。SVR をエンドポイントとしなかった場合では SVR 後の肝癌が男性では27人、女性では6人罹患例があるため、40年累積肝癌罹患率は男性では30.4%、女性では10.7%であった。

- 4) B型肝炎に対するエンテカビル投与を行うと発癌率は約40%に低下することに加え、エンテカビル投与中の発癌例は小型・単発症例が多く、根治的治療が選ばれる症例が多かった。根治治療を行っても治療1年後の再発率は高いが、その後の再発例では肝機能悪化が起りにくく、反復治療が行いやすかった。C型肝炎に対する抗ウイルス治療でウイルス排除（SVR）が達成できた場合の肝癌発癌率の低下は1/10（慢性肝炎）から1/3（肝硬変）と幅が大きかった。SVR後の発癌例は、高齢・線維化進行・男性例が多かったが、HBV・鉄・代謝要因の影響は少なかった。SVRとなっても15年以上後に発癌することがあり、またSVR後に発癌した症例の根治療法後10年以上後に再発することがあり、「緩徐な発癌過程」「高度線維化から

の持続的発癌」「飲酒・代謝など他要因による発癌過程」など、複数の要因を考慮する必要がある。

- 5) 第2年度(平成26年)：最近の肝癌発癌症例は、C型肝炎では高齢者から、非B非C型肝炎ではサーベイランスを受けていない患者からの発癌が増加しており、肝癌早期発見を目指す肝癌のサーベイランス体制の基本となる臨床実態を検討することとした。対象は1980年から2013年までの間に、当院に入院・加療した肝細胞癌2979例とした。1980年代の症例も全例、HBs抗原・HCV抗体が測定されており、HBs抗原陽性例はHB群(554例)、HCV抗体陽性例はHC群(2114例)、両者陰性NBNC群(311例)に分け、B型・C型合併例は除外した3群での検討とした。2000年代に入り非B非C型肝炎の急増があり、肝癌全体の20%を超え、これが小型肝癌比率の低下を招いている。1980年代、90年代、2000年代、2010年代の4期でみると、3cm以下の小型肝癌はそれぞれ46.8%、70.5%、79.9%、70.6%であった。同時期での非B非C型肝炎のみでみると、38.1%、65.1%、69.4%、48.9%と、最近では定期検診外からの肝癌発癌例が増加しこれに伴うものであった。非B非C型肝炎では、肝臓内科受診群54例、院内他科受診群31例、肝癌としての紹介群137例で、生存率曲線は全く重なり統計学的有意差は見られなかった。
- 6) 第3年度(平成27年)：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例の時期別に見ると、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。
- 7) 我々は、平成22年度から24年度の「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」において腫瘍径30mm以下の根治術可能な肝細胞癌症例では、腫瘍肉眼型とMicrovascular invasionの頻度に関連があり、治療前に腫瘍肉眼型を予測し単純結節周囲増殖型や多結節癒合型では積極的に外科的切除を選択し、単純結節型ではラジオ波焼灼療法化を選択することで肝細胞癌患者の予後が改善することが明らかとなった。この結果を受け、平成25年度から27年度の「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」では、治療開始前の腫瘍肉眼型予測に有用な方法を検討した。平成25年度は腫瘍肉眼型と予後との関係、CT、MRI、造影超音波検査の治療前の腫瘍肉眼型予測能を評価した。その結果、腫瘍径3cm以下の肝細胞癌において単純結節型では78%がMicrovascular invasionを認めなかったのに対し、単純結節周囲増殖型では76%、多結節癒合型においては81%に脈管侵襲を認めた。また、多変量解析において、腫瘍肉眼型は腫瘍径20mm以下、20-30mmの肝細胞癌においていずれもMicrovascular invasionの独立した予測因子であった。さらに、MDCT、EOB-MRI、造影超音波検査による治療前の腫瘍肉眼型の画像予測的中率は、各々74%、81%、72%であった。以上より、EOB-MRIを中心とした治療前画像診断で腫瘍肉眼

型を予測し、適切な治療法を選択することが、根治術後の予後改善に重要と考えられた。

次に平成 26 年度は、より客観的に評価可能な EOB-MRI および拡散強調画像が肝細胞癌の分化度や Microvascular invasion の評価に有用か否かを検討した。その結果、組織分化度評価において EOB-MRI の動脈相において腫瘍結節の信号強度を傍脊筋群の信号強度で補正した相対的造影効果(APRE)値は高分化と中・低分化間に関して有意差がみられたが、肝細胞相の相対的造影効果(HBPRES)値は組織分化度間に有意差はみられなかった。ADC 値に関しては、分化度が低くなると低下する傾向にあったが、高分化と低分化間のみ有意差がみられた。拡散強調画像における ADC map より作成した ADC 値は分化度が低くなると低下する傾向にあったが、高分化と低分化間のみ有意差がみられた。Microvascular invasion の評価に関しては、APRE 値および HBPRES 値に Microvascular invasion の有無で差は見られなかったが、ADC 値に関しては有意差が認められた。以上の結果から、MRI における拡散強調画像は、肝細胞癌の腫瘍悪性度 (MVI/組織分化度) の予測において有用であることがわかった。このことから、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による存在診断と拡散強調画像による腫瘍悪性度評価を行い、治療方針の決定に役立てることが重要であると考えられた。

さらに平成 27 年度では、内科的な根治術であるラジオ波焼灼療法においても ADC 値により Recurrence-free survival を予測できるかを検討した。92 症例の初発肝細胞癌でラジオ波焼灼療法を施行された症例で検討した結果、Disease-free survival も Recurrence-free survival も ADC 値を  $1.175 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{S}$  以上と以下に分けた群で有意な差はみられなかった。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。

- 8) 第 1 年度 (平成 25 年) : 抗ウイルス療法を行い 著効 (sustained viral response [SVR]) が得られた 522 例 (SVR 群) と ALT の積分平均値が 40IU/L 以下で抗ウイルス療法未施行の 650 例 (PNALT 群) の背景因子を propensity score matching を行いそろえたところ各群 257 例が選択され、この 2 群の長期予後を比較検討した。両群に発癌率および肝疾患関連死亡率には差は認めなかったが全死亡率が PNALT 群で有意に高く C 型肝炎での肝外病変の重要性が示唆された。

第 2 年度 (平成 26 年) : 3 年以上定期的に経過観察し、抗ウイルス療法を行わなかった 1723 例で、線維化の程度は簡易的線維化マーカーである FIB-4 index =  $\text{AST} \times \text{年齢} / (\text{血小板} \times \sqrt{\text{ALT}})$  を用い、A 群 (2.0 未満、n=557)、B 群 (2.0 以上、4.0 未満、n=637)、C 群 (4.0 以上、n=529) の 3 群に分類し肝発癌率、肝疾患関連死亡率、肝疾患非関連死亡率、全死亡率および死因について解析し比較した。肝発癌率、肝疾患関連死亡率、肝疾患非関連死亡率、全死亡率いずれも線維化進行例で増加していた。死亡原因も線維化の進行した例での肝癌、肝不全による死亡率が高率であった。

第 3 年度 (平成 27 年) : 3 年以上定期的に経過観察した症例でインターフェロン (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 IFN-SVR 群と IFN を行わなかった non-IFN 群の背景因子を propensity score matching を行いそろえたところ各群 309 例が選択され、長期予後を比較検討した。IFN-SVR 群は non-IFN 群に比して肝発癌率、肝疾患関連死亡率、肝疾患非関連死亡率、全死亡率のいずれも抑制された。

以上3年間の研究で明らかとなったことは、

- ① 抗ウイルス療法非施行例でのHCVキャリアの死亡原因を解析すると約半数が肝疾患非関連死であったこと。
- ② HCV感染症は肝疾患関連死亡のみではなく、肝疾患非関連の死亡（見かけ上は非肝疾患であるが実際はHCV感染と密接に関係している）も増加させること。
- ③ 抗ウイルス療法行い、ウイルス駆除が得られれば肝疾患関連死亡のみではなく肝疾患に関連しない死亡も減少させること（今後、経口抗ウイルス剤でほとんどの症例でのウイルス駆除が可能となる。今回の検討はインターフェロンをベースとした抗ウイルス療法でウイルス駆除の得られた症例が対象のため、経口剤でも同様の結果が得られるかどうかの検証が必要である）。

の3点である。

すなわち、われわれはC型肝炎の治療適応を考えるに当たり、肝病変の進行度を基準としてきた。HCVキャリアといえども約半数は非肝疾患関連死であるため、今後の治療適応はHCVの肝外病変にも目を向けて考える必要がある。

- 9) C型慢性肝炎における肝発癌危険因子として肝線維化ならびにインスリン抵抗性・糖尿病がある。しかし肝発癌抑制のためにはどのような糖代謝マーカーを指標に、どの時期から治療介入すべきか全く不明である。そこで早期に肝線維化進展を予測しうる糖代謝マーカーを同定する目的で、C型慢性肝炎患者を対象に75g経口糖負荷試験(OGTT)を行い、種々の糖代謝マーカーと肝線維化進展との関係を検討した。その結果、C型慢性肝炎症例では空腹時血糖やHbA1c測定で糖尿病と診断されない症例にも高率に耐糖能異常を合併していることが明らかとなった。

また、75gOGTTにおけるインスリン負荷120分値の上昇は肝線維化進展の危険因子であることが明らかとなった。さらに、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であることが明らかとなった。

以上より、C型慢性肝炎では空腹時血糖やHbA1cで糖尿病と診断できなくてもインスリン抵抗性の評価を積極的に行うべきと考えられ、糖負荷試験を行うことにより空腹時血糖やHbA1cでは見出せない耐糖能異常をより早期からは正することが可能になり、C型慢性肝炎の進展抑止にも役立つのではないかと思われる。

## (2) キャリア対策と治療導入対策

- 1) これまで、「平成23年度 肝炎検査受検状況事態把握事業」「肝炎検査受検状況実態調査(国民調査)」(以下、国民調査)の二次解析を平成25年度に行ったが、今年度は、肝炎ウイルス検査自己申告受検率に影響を与える要因を多変量解析により検討した。その結果、
  - ① 肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討(ポアソン回帰分析による検討)では、受検促進の要因を検討する目的で相互要因を調整した解析を行った結果、「認識受検」に関連する因子は、女性、共済組合、医療従事者、40-60歳代であった。
  - ② また、保健所等での無料検査実施や公費医療費助成制度の認知、HBV/HCV肝炎の症状や治療の知識を広めることが受検率を促進する因子と考えられた。
  - ③ さらに、肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討(重回帰分析による検討)では、保健所等での無料検査実施や公費医療費助成制度の認知、チラシやがきなどによる受検勧奨、HBV/HCV肝炎の症状や治療の知識を広めることが受検率を促進する因子と考えられた。