

以上より、はがきによる個人への勧奨、肝炎ウイルス検査の重要性を記した分かりやすいパンフレットの配布、B型/C型肝炎の病態や治療法、保健所等での無料検査やIFN治療費助成の周知が肝炎ウイルス検査受検率向上に寄与すると考えられた。

- 2) 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が、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。2013 年から 2015 年までの 3 年間に検診により感染が判明した HCV キャリアの検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い、以下の結果を得た。

1) 医療機関を受診したときの平均年齢は 65.4±10.4 歳と高齢であり、30 歳代から 50 歳代の医療機関受診率が悪かった。2) 医療機関を受診した患者の約 40% が通院を中断していた。3) HCV キャリアの受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。4) 集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。5) 2014 年 9 月から経口のみ直接作用型抗ウイルス療法 (DAA 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 DAA 治療を受けていた。6) 個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。7) 抗ウイルス療法実施率向上のため、患者側、医療機関側ともに最新の C 型肝炎治療に関する知識啓発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。

- 3) 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の情報提供資料を送付した。今後はこの追跡調査結果もふまえて、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促進、肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診や抗ウイルス治療を勧奨していく体制の確立が重要である。

- 4) 茨城県では、①茨城県の肝炎ウイルス検査に関する住民アンケート調査により、肝炎ウイルス検査受検の有無と自身の感染状態の把握に乖離がみられた。また、保健所での肝炎ウイルス無料・匿名検査が、十分に周知・活用されていない事が判明した。②IT インフラを活用した地域医療連携による治療受診フォローアップへの有効性が確認された。③県キャラクターや芸能人を起用した肝炎ウイルス検査受検勧奨ポスターを茨城県全域に 3,000 部、チラシを県南地域に位置する当病院を中心に、2 万部配布した。④アンケート調査の結果、貼付ポスターより、配布チラシの方が、啓発効果が高かった。⑤当院の広報テレビを通して、外来患者を対象に、肝炎ウイルス検査受検勧奨コンテンツを放映した。⑥広報テレビの視聴率は 43% で、全体の 13% が検査受検動機付けまでに至った。⑦茨城県地域肝炎治療コーディネーター養成事業にて、265 名が認定された。⑧コーディネーターの県内偏在化が新たな課題となった。⑨アンケート調査により、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。⑩ポスター、チラシの貼付・配布後、

コーディネーター養成事業開始後に、県内各保健所における肝炎ウイルス検査受検者数が増加した。①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。②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85%(172名)をフォローアップ中である。

- 5) 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、肝炎ウイルス検査陽性者の受診状況調査、受診勧奨などのフォローアップを行ってきた。平成22年度からは行政の把握する肝炎ウイルス検査陽性者の情報を肝疾患診療連携拠点病院に移管し、年一回の肝疾患専門医療機関への受診勧奨を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。本研究では石川県肝炎診療連携現況の解析と連携の問題点の改善を図った。リーフレットの作成、医師会への働きかけを通じて、平成24年度末の同意率38.9%、参加者1120名であったが、平成26年度末には41.5%、1220名にまで増加した。また連携参加者の年一回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%と低下傾向であったが、平成26年度は64.1%にまで改善した。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22年度1509件、平成23年度1658件、平成24年度1262件、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関しても石川県肝炎診療連携への取り込みを図った。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の現況も調査した。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。

- 6) 佐賀県の検討では、C型肝炎患者の検査の受検、陽性指摘後の精密検査の受診、その後の抗ウイルス治療の受療に至るまでには様々な促進要因や阻害要因を佐賀県における肝がん対策において検討した。受検に関しては、機会の提供と医療者による勧奨が重要であった。受診や受療においては医師からの分かりやすい説明が必要で、さらに疾患に対する正しい理解が重要であった。一方、阻害要因としては、無症状であることや費用、無関心などが挙げられた。したがって、均てん化には、陽性者が疾患や治療などをより的確に容易に認知できる説明ツールが必要である。

- 7) 広島県における肝炎ウイルス検査・治療に関する啓発活動と効果の検証について、広島県では、肝炎検査後の陽性者のフォローアップシステムを2013年度から開始すると同時に肝炎ウイルス検査を受けた人に検査の記録カードを渡して、検査後の適切な管理受診行動に結びつくための試みをパイロットとして開始している。このような背景の元、本研究では、2008年度に広島県で実施した肝炎ウイルス検査受検率に関する大規模聞き取り調査と同様の条件のもと、2013年度に再度大規模聞き取り調査を実施し比較検討を行った。

調査の実施に先立ち、広島県では、3月及び8月に受診促進を目的としたさまざまな介入(ポスター配布、情報番組での特集、新聞広告、チラシ配布、講演会、TVのCM等)を行った。その結果、2008年度調査の解析対象者は4,862人であり、検査受検率は27.0%(95%CI: 26-28%)であったが、2013年度調査では対象者数3,938人中、検査受検率35.5%(95%CI: 34-37%)と、受検率の増加が認められた。26-28%)で

あったが、2013 年度調査では対象者数 3,938 人中、検査受検率 35.5%(95%CI: 34-37%)と、受検率の増加が認められた。

肝炎ウイルス検査を受けていない群は、「肝炎ウイルス検査」の「無料」との認識が低く(8%)、「公費による治療費補助制度」の認識についても比低い傾向があった(13%、検査受診群(33%))。聞き取り調査の結果から、肝炎ウイルス検査を受診したきっかけは、医師からのすすめ、家族からのすすめ、疫学的視点を要素に入れた TV メディアからの勧め・ポスターやチラシの順であった。

一方、職域における調査結果からも、広島県では 2008 年 2009 年と比較して、2013 年度調査での受検率は、対象者数が少ないながらも 27%と増加していることが明らかとなった。特定感染症等検査事業による検査数(無料検査)は、2013 年度当初から、前年比で 150-212%まで伸びたことも明らかとなった。広島県においては、広報活動や医師会・行政を通じた検査の普及が効果的に行われ、受検率が 5 年前と比較して増加していることが明らかとなった。今後は、検査後に陽性と判定されたキャリアに対する適切な医療機関受診の推進が課題となる。

### III. 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

- 1) 「平成 23 年度 肝炎検査受検状況事態把握事業」により実施された調査のうち、「肝炎検査受検状況実態調査(国民調査)」(以下、国民調査)について、二次解析を行い、肝炎ウイルス検査の認知状況、肝炎ウイルス検査受検率、肝炎ウイルス検査受検や受検促進のための因子の検討を都道府県・年齢等別に行った(解析対象 23,720 人)。

その結果、①肝炎ウイルスを知っているのは、HBV、HCV いずれも 80%を超えた。男性の 20 歳代では、他の年代と比べ知っているものが少ない傾向があったが、性別・年齢別に相違は認められなかった。②肝炎ウイルス検査認識受検(肝炎ウイルス検査を受検しており、かつ自分が検査を受けたことを認識している受検者)率は HBV17.6%、HCV17.6%であり、非認識受検(献血・出産・手術などの機会に肝炎ウイルス検査を受検しているにもかかわらず自分が検査を受けたことを認識していない受検者)を含めると、HBV57.4%、HCV48.0%であった。③男性では HBV50 歳代(認識 18.3%計 63%)、HCV40 歳代(認識 16.4%計 51%)の受検率が高く、女性では HBV40 歳代(認識 24.9%計 81%)、HCV30 歳代(認識 18.6%、計 74%)高い傾向があった。④都道府県別には、近畿西日本地域でやや高い傾向が認められた。認識受検率の高い県は、HBV 鳥取、鹿児島、佐賀であり、HCV 佐賀、茨城、鹿児島、徳島であった。Total の受検率では、HBV 大分、山口、石川、HCV 佐賀、鹿児島、福岡、広島、石川であった。⑤医療保険別には、共済組合保険に属している集団の受検率が HBV、HCV 共に高く国民健康保険が低い結果となった。共済組合集団では HBV 認識 25.5%計 70%、HCV 認識 22.1%計 58%、と、4-5 人に一人は認識して肝炎ウイルス検査を受けていることが明らかとなった。⑥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。⑦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。⑧性・年齢・職業・医療保険で調整した都道府県別、B 型肝炎ウイルス検査・C 型肝炎ウイルス検査の標準化調整受検率を算出した結果、B 型肝炎ウイルス検査については鳥取県、大分県、茨城県などの標準化調整受検率が高かった。C 型肝炎ウイルス検査については佐賀県、鹿児島県、茨城県、などの標準化調整受検率が高かった。⑨B 型肝炎や C 型肝炎の具体的な症状やその治療法、無料検査の場所や医療費助成の詳細情報が、検査の受検促進要素となることが明らかとなった。

- 2) 肝炎ウイルス検査後の意識動向を把握し、肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診率、抗ウイルス療法受療率の推定を行うことにより、未受診者への受診勧奨、抗ウイルス療法未受療者への受療勧奨などを検討することを目的として、自治体の協力を得て肝炎ウイルス検査の公費負担による受診者を対象とした意識調査を行った（解析対象 2177 人）。

その結果、肝炎ウイルス検査後に陽性と判定され通知を受けていたにもかかわらず、肝炎ウイルス検査の受検の認識度は 85.7%に留まり、そのうち検査結果の正しい認識者（陽性判定）は 88.0%であることが明らかとなった。従って検査陽性と判定され通知を受けたもののうち、検査結果を陽性と正しく認識していたのは全体の 75.4%に留まることになった。さらに、受検を認識しかつ陽性と正しく認識したものは、医療機関受診率は 87.8%と高い値を示したが、誤認識を含めた全体での医療機関受診率は 66.2%と低い値となった。これを肝炎ウイルスキャリア別に解析すると、最終的に陽性と通知を受けた人の医療機関受診率は HBV キャリア 61.6%、HCV キャリア 68.9%と推定され、また、継続的に受診している者は HBV キャリアで 27.5%、HCV キャリアで 48.1%と推定された。

肝がんの約 8 割が肝炎ウイルスキャリアに起因することを考えると、肝がん予防の為には肝炎ウイルス検査陽性者を適切な医療に繋げることが重要である。そのためには、①検査結果を正しく認識するため、結果通知の方法を工夫すること。②陽性者は必ず受診し、かつ、継続受診を勧めるため、患者を適切な医療に繋げることができる、病診連携の更なる充実及び肝炎患者のフォローアップシステムの構築が必要であること。③フォローアップシステムをより有効なものとし、円滑に実施するため肝炎に関する正しい知識を習得した肝炎コーディネーターを育成し活用することが重要である。肝炎は治る病気になりつつある現在、肝炎患者を早期に発見し、最新の治療に繋げることが、患者の QALY（質調整生存年：生存期間（寿命）のみでなく、生活の質で重み付けした指標）の向上にも寄与するとともに、医療費の削減にもつながると考えられた。

- 3) 我が国における肝炎ウイルス持続感染者（キャリア）は、2000 年時点で 300~370 万人と推定されている。本研究では、肝炎ウイルスキャリアの状態を 6 つの状態（a: 感染を自覚していない潜在キャリア、b: 通入院しているキャリア、c: 感染に気付いているが継続受診に至っていないキャリア、d: 新規感染、e: 治癒、f: 死亡）に分けて、これまで本研究班で得られた大規模集団における肝炎ウイルス陽性率、新規発生率等の疫学資料、および患者調査、人口動態統計等の政府統計を用いて、HBV、HCV 別に 2011 年時点の各状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推計を行った。その結果、

- ① 2011 年時点では、HBV 別および HCV 別にみた「a: 感染を未だ自覚していない社会に潜在するキャリア」の推定数は、2011 年時点では 48.1 万人、29.6 万人と算出された。
- ② 「b:(b-2): 通・入院しているキャリア（患者）」数は 33.2 万人、46.9 万人、また「c:(c-1): 感染に気付いているが継続受診に至っていないキャリア（病院未受診）」数は 27.7-42.7 万人、24.9-74.8 万人と推定された。医療機関受療勧奨・継続受診勧奨が必要であると考えられた。
- ③ また、2000 年以降に死亡したキャリアは HBV、HCV 別に 22.8 万人、38.2 万人、新規感染はそれぞれ 2.1 万人(ただし、HBV 持続感染者とは限らない)、3.3 万人と推定された。IFN 等による抗ウイルス治療により治癒（ウイルス排除）した HCV キャリアは約 20-30 万人と推定した。
- ④ 最終的に、2011 年時点のキャリア数・患者数（肝炎ウイルス持続感染者数）の合計は 210-275 万人と推定された。

これらの結果から、肝炎ウイルス検査は急速に普及し、多くのキャリアが発見されたことが明らかになった。HCV 関連患者は減少したが、今後は新規最新治療等によりさらに減少が期待できる。しかし、検査受検後の医療機関受診につながる政策がさらに必要であり、その推進が重要と考えられる。

- 4) 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、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±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。

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。

- 5) 広島県における肝炎ウイルス検査等の受検状況及び普及状況を把握する目的で、医療機関・薬局等におけるアンケート調査と、広島県において県が主催/協賛している 2 つの大きなイベント (80 万人規模、2 千人規模) での聞き取り調査を行った (解析対象 2,026 人、3,938 人)。また、調査に先立って行われた広報の効果についても検討した。その結果、①広島県の「自己申告受検率」は平成 23 年度全国調査と比較して高い値を示しており、広島県における肝炎ウイルス検査の啓発勧奨には、一定の効果が見られている。②受検・受診のきっかけは、いずれも「医師からの勧め」が最も多く、かかりつけ医・担当医からより積極的に受検勧奨を行うことが効果的であると思われた。医師が簡単に用いることができる (肝炎ウイルス検査パンフレット等) ツールの開発が求められる。③今回の TVCM は認知度が高く、内容を工夫すれば、他メディアやポスター等の啓発勧奨と比較しても受検行動に確実につながる率が高いことが明らかとなった。④「肝炎ウイルス検査無料」「肝炎治療費の公的助成制度」については、いずれも未だ認知度は低いことから、より多くの県民への広報が必要であることが明らかとなった。

- 6) 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）で実施した。（調査1）

2015年度に全国における肝炎ウイルス検査受検の現状等を調査する目的にWeb調査を実施した（調査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の効果検証および全国調査との比較検討を行い、以下の結果を得た。

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検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。

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）

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. 一般集団対象者における肝炎ウイルス検査受検率は 26.5%(95% C.I.:22-31%)であった。
2. 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. 医療機関受診率は HBV 感染者 77.8%、HCV 感染者 83.9%であった。
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①②の調査研究により、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 2011 年度全国調査と比較して高い値であったが、2013 年度に肝炎ウイルス検査の啓発勸奨を集中的に行った後にさらに向上し、2015 年度も全国 Web 調査（2015 年度）と比較し高い水準を維持していることが明らかとなった。県民に対する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。

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	
	藤井 紀子	: 広島県地域保健医療推進機構	
	星野 博美	: デルタクリニック	
	米田 正志	: 愛知県医科大学内科学講座 (消化器内科)	
	島川 祐輔	: ガンビア Medical Research Council 研究所	
	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	

肝炎等克服緊急対策研究事業  
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 班

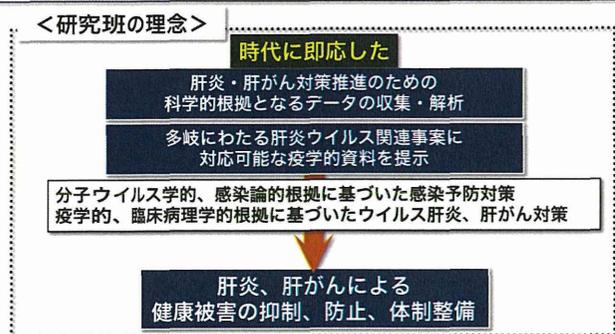
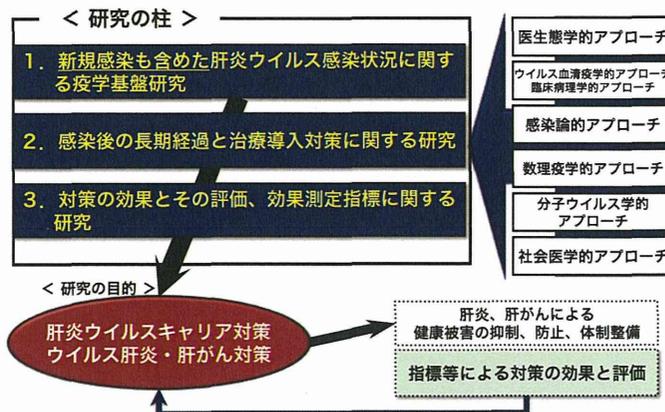


図.研究班の概要 2015年度



## 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。

- 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

## 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。

### I. 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

#### (1) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

##### 1) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み

研究は以下の手順で実施した。

##### 【2013年度】

これまでに本研究者が算出した1971-75年から2001-05年まで5年ごと7期間の市区町村別肝がん標準化死亡比(SMR)のうち2001-05年のデータを用いて、説明要因として収集した社会経済文化指標との関係を検討した。

この年度では、それまでに実施した広島県、埼玉県に加えて、肝がん死亡の多い福岡県および死亡の少ない岩手県について分析を試みた。

##### 【2014年度】

1971-75年から2001-05年まで5年ごと7期間の市区町村別肝がんSMRのうち2001-05年のデータを用いて2005年10月1日時点の二次医療圏のSMRを算出し、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。

##### 【2015年度】

新たに算出した 2006-10 年の市区町村別肝がん SMR を用いて二次医療圏別 SMR を算出し、前年度と同様の検討を実施した。

なお、二次医療圏別 SMR の算出には 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) 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

### 1. 年齢・時代・コホート

(Age-Period-Cohort; APC) モデルによる肝癌+肝硬変による死亡率の要因分析

5 年刻み 15 時点 (1940, 1945, ..., 2010 年) における性・13 年齢階級 (20~24, 25~29, 30~34, ..., 80~84 歳) 別にみた肝癌+肝硬変による死亡者数を対象死因とし (人口動態統計)、解析には以下のモデルを用いて、死亡率に対する年齢要因 (加齢によるリスク)、時代要因 (その時代の構成員全員が受けたリスク)、出生コホート (出生コホートとして受けたリスク) のそれぞれの効果を推定した:

$$\log(\text{Mortality}_{ij}) = \mu + \text{Age}_i + \text{Period}_j + \text{Cohort}_k$$

( $\mu$ 、 $\text{Age}_i$ 、 $\text{Period}_j$ 、 $\text{Cohort}_k$ 、 $\text{Mortality}_{ij}$ 、第  $j$  時代階級の時代要因 ( $j=1, \dots, 15$ )、第  $k$  出生年階級の出生コホート要因 ( $k=1, \dots, 27$ )、第  $i$  年齢階級・第  $j$  時代階級における死亡率を表す)。また、妥当性を検討するために、推定された各要因の効果を元に APC モデルに基づいて死亡率を再現し、実死亡率と比較した (決定係数  $R^2_{\text{COR}}$ ; Cameron A.C. 1996)。

(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. 解析対象を 5 年刻み 11 時点 (1940, 1945, ..., 1990 年) とした性・13 年齢階級別肝癌+肝硬変死亡率を用いて、年齢・時代・出生コホート要因の効果を推定した。さらに、推定した 3 要因の効果から 2010 年における性・年齢階級別肝癌+肝硬変死亡率を算出し、実死亡率と比較を行った。時代要因、コホート要因の効果が推定できない部分については直近の効果を用了、すなわち 1990 年以降の時代効果は一定、1970 年以降の出生コホート効果は一定と仮定した。

(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。

#### 4) 感染症法に基づき14年間に届出された急性C型肝炎の疫学解析

##### 1. C型急性肝炎の疫学

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型急性肝炎症例について、年別発生状況、年齢別分布、感染原因・経路等について解析した。

##### 2. HIV感染同性愛者のC型急性肝炎

サーベイランスの結果、HIV感染同性愛者におけるC型急性肝炎の発症が増加傾向を示したので、遺伝子レベルでの解析を行った。

(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。

#### 5) 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ワクチンにはビームゲン®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ヵ月後に採血による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®アボットジャパン(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)

#### 6) 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、

- ①HBs抗原：アーキテクト HBsAg QT
- ②HBs抗体：アーキテクト オーサブ
- ③HBc抗体：アーキテクト HBc- II
- ④HCV抗体：ルミパルス II オート HCV抗体
- ⑤HCV 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)

#### 7) 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疫学倫理審査委員会の承認を得、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った(広島大学 第疫-1083 号)

#### 8) 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、シーケンズ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)

#### 9) 核酸増幅検査導入後の輸血後肝炎リスクと第 3 回 HBV 全国調査結果

2005 年から 2013 年までの輸血用血液製剤の遡及調査ならびに医療機関からの感染症報告症例の解析を行い、陽転例については献血時の保管検体を用いて精査を行った。輸血

HBV 感染例は原因となった血液の性状解析を併せて行った。また感染原因となった血液の採血年と、各年の濃厚血小板製剤 (PC)、赤血球製剤 (RBC) および新鮮凍結血漿製剤 (FFP) の医療機関への供給本数を調べ、各血液製剤による輸血感染リスクを算出した。

2004 年 8 月から 2008 年 7 月までの 4 年間(旧 20p-NAT)の輸血 HBV 感染例、NAT 検査システムを更新した 2008 年 8 月から 2012 年 8 月までの 4 年 1 ヶ月間(新 20p-NAT)の輸血 HBV 感染例、ならびに HBc 抗体検査基準を厳格化した 2012 年 9 月から 2014 年 7 月までの 1 年 11 ヶ月間の輸血 HBV 感染例を解析した。医療機関からの感染症報告症例ならびに輸血用血液製剤の遡及調査の解析は献血時の保管検体や次回献血検体を用い、原因となった血液の性状解析を併せて行った。

2014 年 8 月から 2015 年 7 月までの 1 年間の、全国の総献血者 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。

#### 10) HBV 感染浸淫地域におけるウイルス遺伝子学的解析から見た感染状況

HBV と HCV の急性および持続感染状態を調査するためにベトナム社会主義共和国の保健省とビントン州保健局と共同で、成人住民を対象に肝炎調査を行っている。第一回調査は、非都市部沿岸地方の成人全住民を対象とした無作為抽出調査(509 名)であり、

HBsAg 陽性率 15.3%と高値を示す集団である事が明らかとなった。

第1回調査を行った同地区の成人住民で、同意の得られた HBsAg 持続陽性者 4 人の 4 家系成人 26 人について、血清疫学的調査を行った。HBV ウイルスマーカーの測定 (HBs 抗原: CLEIA 法<sup>®</sup>、HBs 抗体: CLEIA 法<sup>®</sup>、HBc 抗体: CLEIA 法<sup>®</sup>) および、HBV realtime PCR によるウイルス量測定、HBV の preS、S 領域の PCR 産物によるダイレクトシーケンスを実施し NJ method による系統樹解析を行った。

(倫理面への配慮) 当調査は広島大学疫学倫理審査委員会の承認およびベトナム社会主義共和国保健省の倫理委員会の承認を得ている。また、研究目的での血清持ち出し許可をベトナム社会主義共和国から得ている。また、調査への参加は、一人ずつベトナム語の文書による説明を行い、文書による同意を取得した。

#### 11) 供血者集団を対象とした HBV, HCV 新規感染率調査

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 新規感染率調査については、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 陰性である (HBV 感染がない、HB ワクチン接種者を除く) ものを対象とし、2,868,069 人 (男性 1,893,013 人、女性 975,056 人) であった。

HCV 新規感染率調査については、エントリー時、HCV 抗体陰性かつ HCV NAT 陰性である。(HCV 感染がない) ものを対象とし、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、日本赤十字社の倫理委員会、倫理規定に基づいて行われており、その情報については全て連結不可能匿名化し、研究班では個人情報保持しない。

## (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) 岩手県における B 型肝炎ウイルスの感染状況について—検査年別・出生年別に見た解析—

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 HBs 抗原検査を受診したものを対象とした。出生年別 (10 歳毎) の受診者数 (男女計) が 500 人以上であった出生年 1921 年～1990 年の受診者について、検査年別、出生年別に HBs 抗原陽性率を算出した。

HBs 抗原検査はマイセル II HBsAg (R-PHA 法 特殊免疫研究所社製) によった。

(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、個人情報管理者および研究者以外は閲覧できない。

### 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

チン接種の可能性が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 IIHBsAg (R-PHA 法 特殊免疫研究所社製)。HBs 抗体検査はマイセル IIanti-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・HBcII (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 II (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」試薬であるルミパルスプレスト 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 月までコバスアンプリコア 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。

### 3) 新たな C 型肝炎ウイルス検査手順について

2013 年 4 月～2013 年 10 月に住民健診または人間ドックまたは職域健診において HCV 検査を受診した 29,310 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行った。一次スクリーニング HCV 抗体検査は Lumipulse Presto である。

(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) 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、倫理面の問題はないと判断した。

5) 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順における「HISCL HCV Ab」の有用性について

新たに検討した「HCV 抗体検査」試薬は、HISCL HCV Ab (シスメックス(株)製) 測定機器：HISCL (以下 sysmex) であり、検討の対象とした検体は下記の①②および③である。

①2008年4月～2010年3月に住民健診または一日人間ドック/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例。

②2012年4月～2012年7月に住民健診または一日人間ドック/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、HCV抗体4試薬のいずれかで陽性であった424例と、HCV抗体4試薬のすべてで陰性を示した1,029例の合計1,453例。

③2012年4月～2012年7月にHCV検査を受けた1,453例中、4月2日～4月21日受診者全員である1,037例を対象とした、sysmexを一次スクリーニングとしたHCV検診シミュレーション。

また、HCV抗体試薬の陽性基準は、下記の通りである。

①AXSYM HCV・ダイナパック-II (以下AXSYM)は、測定値1 S/CO 以上を陽性とし、1～15 S/CO 未満を「低力価群」、15～100 S/CO 未満を「中力価群」、100 S/CO 以上を「高力価群」とした。②ルミパルスII オーツ HCV (以下 Lumipulse Forte) は、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。③ルミパルスプレスト オーツ HCV (以下 Lumipulse Presto) は、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。

④BLEIA-1200 用 HCV 抗体試薬 (以下 BLEIA) は、測定値 1.0 COI 以上を陽性とし、1～40 COI 未満を「低力価群」、40～400 COI 未満を「中力価群」、400 COI 以上を「高力価群」とした。⑤sysmex は、今回の検討では、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) 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。

6) 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。

①2008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。

②2012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。

- 7) B 型肝炎ウイルス検診における HBs 抗原測定方法の検討について
- 8) HBV 検診受診者における HBV 暴露率について

対象期間：2012 年 4 月～2012 年 7 月

対象と方法：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 人を対象とした。

測定した項目は下記の通りである。

- HBs 抗原
  - ① 凝集法 (R-PHA 法) ②CLEIA 法
  - ③ CLIA 法
- HBV-DNA：Real time PCR
- HBV-s region PCR：nested PCR
- HBs 抗体 CLIA 法
- HBc 抗体 CLIA 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。

- 9) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況および検査普及状況

広島県において、平成 23 年度から平成 25 年度に協力を得られた 9 事業所(サービス業・製造業)で職場検診の対象となる従業員 1,768 人中、同意の得られた 1,637 人(男性 1,391 人、女性 246 人)を解析対象とし

た。平均年齢は 49.3±14.9 歳 (2013 年時点)であった。

同意を得られた対象者に、職場の定期職員検診時に採血を行い、肝炎ウイルス検査を行った。また、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無記名式アンケート調査を行った。なお、肝炎ウイルス検査結果は他の職場検診結果と共に個人宛に通知した。

(倫理面への配慮) 当調査は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った。調査への参加は、一人ずつ文書による説明を行い、文書による同意を取得した。集計用データは、個人を特定できる氏名等の属性情報を削除した連結可能匿名化データである。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。個人情報管理者は検診実施主体である。

- 10) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究 (平成 26 年)

広島県において、協力を得られた 11 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 2,105 人(男性 1,666 人、女性 439 人)を解析対象とした。平均年齢は、49.0±15.1 歳、19 歳~81 歳(2014 年時点年齢換算)であった。

11 事業所の業種は、タクシー業、ホテル業、製造業・鉄工所、化学工業、建設業、社会福祉法人であった。

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を行った。また、同意を得られた対象者に、職場の定期職員検診時に採血を行い、肝炎ウイルス検査を行った。なお、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、「検査カード」及び肝炎ウイルスパンフレットを同時に送付した。

測定した項目は、下記の通りである。

- ① HBsAg、② HBs 抗体、③ HBc 抗体、④ HCV Ab、⑤ HCV コア抗原、⑥ HCV RNA

肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定された受診者には、医療機関へ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。また、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) 当調査は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った。調査への参加は、一人ずつ文書による説明を行い、文書による同意を取得した。集計用データは、個人を特定できる氏名等の属性情報を削除した連結可能匿名化データである。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。個人情報管理者は検診実施主体である。

#### 11) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究 (平成27年)

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、 $46.8 \pm 14.6$ 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。

研究方法は、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などのアンケート調査。
- 2) 肝炎ウイルス「出前検診」。
- 3) 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 II 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」「2」)。

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倫理委員会の承認を得ている(広島大学 第疫620-2号)。

#### 12) 検診・人間ドック受診者における肝炎ウイルス感染状況

2007年から2013年の期間内に公益財団法人広島県地域保健医療推進機構において事業主検診及び人間ドック時に肝炎ウイルス検査を受診した延べ46,387人(男性:24,225人、女性:21,162人)を対象とした。

受診年、性別、年齢、HBsAg、HBs抗体、HBc抗体、HCV Ab、HCV コア抗原、HCV RNAからHBVキャリア率及びHCVキャリア率を算出した。判定は、HBVについてはHBsAg陽性者をHCVについては、受診年時の厚生労働省方式の判定に準じておこなった。

肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定された受診者には、2011年11月より医療機関への「個別紹介状」を送付している。検診結果とともに送付し、医療機関受診を勧奨した。

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疫学研究倫理委員会の承認を得ている。広島県地域保健医療推進機構の倫理規定の従って行われている。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。

### 13) 診療報酬記録の再構築と分類に基づいた

#### 2008年から2010年における病因ウイルス別肝疾患関連患者数の推計の試み

健康保険組合20箇所に属する本人および家族の全診療報酬記録データを解析対象とした。

対象となる診療報酬記録数は2008年は4,282,666枚、2009年は6,175,319枚、2010年は6,370,144枚であった。またその実人数は2008年582,922人(対象年齢: 0-99歳)、2009年757,051人(対象年齢: 0-74歳)、2010年787,075人(同)であった。今回の解析対象は64歳以下の年齢層とした。

抽出対象とした肝疾患関連疾病のICD10小分類コードは、ウイルス肝炎(ICD10: B15-B19)、肝及び肝内胆管の悪性新生物(ICD10: C22)、アルコール性肝炎(ICD10: K70)、中毒性肝疾患(ICD10: K71)、肝不全(ICD10: K72)、慢性肝炎(ICD10: K73)、肝線維症及び肝硬変(ICD10: K74)、その他の炎症性肝疾患(ICD10: K75)、その他の肝疾患(ICD10: K76)、他に分類される疾患における肝障害(ICD10: K77)、ウイルス肝炎のキャリア(ICD10: Z22)である。

抽出したレセプトデータから同一患者のデータを診療年月順に並べ、診療行為・薬剤の情

報から疑診例及び検査目的のものを除いた。また、1レセプトに記載された複数の標準病名をもとに、各患者の全期間のレセプトデータを考慮した上で、1年ごとの肝疾患用再分類コード名を一つ決定した。

肝疾患用再分類コード名は無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝臓、急性肝炎、脂肪肝とし、ウイルス病因別に集計可能とした。

集計対象から除外したものは報告書に記載する。

再分類コード化した肝疾患関連疾病ごとの患者数を、1年ごと性別年齢10歳階級別に再集計し、期間有病率(95%信頼区間)を算出した。期間有病率を元に64歳以下の年齢集団における推計患者数を算出した。

(倫理面への配慮) このレセプトデータは個人を特定する事無く同一患者を識別できる暗号技術が用いられている。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完全に削除された連結可能匿名化されたデータである。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。

## II. 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

### (1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

#### 1) B型肝炎の長期予後に関する検討

日本西端の長崎県・五島列島の住民(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。スクリーニングは、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名が受診した。

受診者のうちHBs抗原陽性例は1,474例(4.3%)であった。このうち受診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。

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<4logcopy/mL とした。最終観察日は 2013 年 12 月 31 日とした。

## 2) B 型肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究:

35 歳及び 40 歳を区切りとした sero conversion の有無・時期別に見た病態推移

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、キャリアからの離脱) を設定し、肝癌・キャリアからの離脱を最終病態とした。病態の 1 年ごとの情報を性別、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。

1977-2011 年に奈良尾病院において、肝炎ウイルス検査を行った住民のうち、経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア 1,067 例

(HBs 抗原陽性、HCV 抗体陰性、急性肝炎除) を対象とした。

(1) 1,067 例のうち、観察期間 1 年未満 105 人、初診時肝癌あるいは治療介入 24 人、初診時年齢 35 歳以上かつ初診時に既に HBe 抗原陰性であった 492 例を除外し、446 例を解析対象とした。①35 歳未満に HBe 抗原陰性 181 例 (3,220unit)、②35 歳以降に HBe 抗原陰性 68 例 (1,296unit)、⑤HBe 抗原陽性のまま 197 例 (2,238unit) の 3 群に分け解析を行った。

(2) 1,067 例のうち、観察期間 1 年未満 105 人、初診時肝癌あるいは治療介入 24 人、初診時年齢 40 歳以上かつ初診時に既に HBe 抗原陰性であった 427 例を除外し、511 例を解析対象とした。③40 歳未満に HBe 抗原陰性 256 例 (4,504unit)、④40 歳以降に HBe

抗原陰性 58 例 (1,094unit)、上記⑤の群、の 3 群に分け解析を行った。

(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。広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を受けている。

## 3) 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

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 治療受療有り群の 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)

#### 4) 肝炎ウイルス制御状態での肝癌発癌と再発予後

B型肝炎では、長期核酸アナログ製剤使用例のうち、薬剤耐性変異の少ないエンテカビル投与症例について、発癌実態・発癌サーベイランス・肝癌治療予後を検討した。エンテカビル投与症例は当院で抗ウイルス治療を行わずに長期経過観察されたB型慢性肝疾患と比較した。

C型肝炎では、インターフェロンおよびインターフェロン+リバビリン併用療法を行ってウイルス排除(sustained virological response; SVR)が得られた症例について、やはり当院で長期経過観察されたC型慢性肝疾患と比較し、非SVR症例・非インターフェロン治療症例についても、ウイルス学的・臨床病理学的に検討した。

(1)B型肝炎:エンテカビル投与症例のうち1年以上経過している472例と、抗ウイルス薬を使用したことのない対照群のうち1年以上経過観察されている1143例を比較した。合計1615例のB型慢性肝疾患症例について、エンテカビルの「投与されやすさ」についてPropensity Scoreを作成し、背景要因をスコアで一致させた各316例についてコホートからの発癌率を比較した。

発癌した症例については、エンテカビル投与下で発癌した22例と、1995年以後の無治療(抗ウイルス治療を行っていない)100例での比較を行い、肝癌病態・治療介入・再発率・生存率について検討した。

(2)C型肝炎;対象は1980年~2004年までの間に、当院で腹腔鏡・肝生検を施行し、慢

性肝炎と診断した2166例と肝硬変と診断された885例とし、これらをretrospectiveに検討した。インターフェロン治療でSVRとなり長期経過観察した1565例について、その後の発癌リスク、ウイルス病態、病理学的観点から検討した。Occult B型感染、鉄過剰・代謝要因なども検討に加え、SVR達成群での高発癌群囲い込みの可能性についても検討した。

発癌症例については、1990年以後SVRにはなっていない(HCVRNA陽性の)C型肝細胞癌との比較を行い、肝癌病態・治療介入・再発率・生存率を検討した。

#### 5) 高齢化しつつある肝癌症例のサーベイランス体制の適正化

対象は1980年から2013年までの間に、虎の門病院肝臓センターに入院し、臨床的・病理学的に診断し、内科的・外科的に治療された肝細胞癌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。

このうち2000年以後に診断された肝がん症例は、当院経過観察中の発癌(当科群)、当院だが他科での経過観察中の発癌(当院群)、他院で肝癌を指摘されての紹介(紹介群)に分け、腫瘍の大きさ、治療法、予後などについて検討した。

#### 6) 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月の間に当院に入院し、肝細胞癌と初めて診断された1934例を対象とした。対象は、次期別にI期(2000~2004年)586例、II期(2005~2009年)803例、III期(2010年~2013年)545例の3期に分けて検討した。