

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・循環器専門医師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。

## 7) 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腫瘍の Microvascular invasion と予後との関係および腫瘍肉眼型との関係

1995 年 1 月から 2010 年 12 月までに久留米大学外科学教室にて切除術を施行された 207 症例での検討(男性 162 例、女性 45 例)。平均年齢 66 歳(range 16-83)。71%は HCV

陽性、22%は HBV 陽性。平均腫瘍径は 25 mm(range 12-50)、77%の症例は単発腫瘍。

摘出した病理組織で腫瘍肉眼型(単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型)を判定した。さらに、結節内の脈管への腫瘍細胞の浸潤を観察し、1 結節で腫瘍細胞の脈管への浸潤が 5 個以下の場合 mild microvascular invasion (MVI)、5 個以上の脈管へ浸潤が認められる場合は severe MVI とした。

### ②各種画像診断装置による腫瘍肉眼型の診断能の比較

2008 年 10 月から 2012 年 8 月までに久留米大学外科学教室にて切除術を施行された腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌患者 56 症例、57 結節を対象とした。

全症例に対し外科的切除前にソナゾイド腹部超音波検査、ダイナミック CT、EOB-MRI を行い各画像診断にて腫瘍肉眼型(単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型)の予想を行い、ソナゾイド腹部超音波検査を行った。ダイナミック CT および EOB-MRI は通常の条件にて撮影した。

### ③EOB-MRI および拡散強調画像が肝細胞癌の分化度や微小血管浸潤の評価

2008 年 7 月から 2012 年 4 月までに初発肝細胞癌で切除術を施行された 75 症例を対象(男性 54 例、女性 21 例)、平均年齢は 67 歳(range 32-83)。50 例は HCV 陽性、19 例は HBV 陽性であった。

摘出した病理組織で組織分化度と結節内の脈管への腫瘍細胞の浸潤を観察した。MRI 検査は 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。

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。

#### ④ADC 値によるラジオ波焼灼療法治療効果の層別化

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。ラジオ波焼灼術前 3 ヶ月以内に EOB MRI が施行されている 92 症例 (男性 55 例、女 37 例) を対象とし、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。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。

### 8) HCV 感染症のコホート研究の 3 年間のまとめ (hospital based) (岐阜)

#### 1. 第 1 年度 (平成 25 年) の研究

当院では 1989 年 1 月から 2009 年 12 月までの間に HCV 持続感染例を 8400 例経験した。うち、1290 例は 1 回以上の抗ウイルス療法を受け、7110 例は対症療法もしくは無治療であった。抗ウイルス療法を行った症例から 534 例に SVR が得られ、治療終了後 1 年以上経過し発癌例ではそれ以降に発癌した 522 例と、抗ウイルス療法非施行例では 3 年以上経過観察し、ALT の積分平均値が 40IU/L 以下、発癌例では経過観察開始後 1 年以降に発癌した 650 例を抽出した。これ

らの症例を、年齢、性、血小板、ALT および FIB-4 index (年齢×AST[IU/L]/(血小板 [10<sup>9</sup>/L]×ALT[IU/L]<sup>0.5</sup>) の 5 因子で、propensity score matching を用いて背景因子をそろえ、発癌率、肝癌関連死亡率、肝疾患関連死亡率、全死亡率および死因について検討した。

この時期は肝癌関連死亡率、肝疾患関連死亡率の解析で競合リスクモデルを使用しておらず限界がある。

#### 2. 第 2 年度 (平成 26 年) の研究

当院では 1994 年 10 月から 2014 年の 9 月までに 8527 例の HCV 持続感染例を経験した。これらのうち、①初診から 3 年以上経過観察、②IFN をベースとした抗ウイルス療法未施行、③発癌症例では経過観察開始後 1 年以降に肝発癌した 3 条件を満たす 1723 例を対象として検討した。

これらに症例で、経過観察開始時の FIB-4 index = AST×年齢/(血小板×√ALT) を算定し、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 群に分類した。

これらの 3 群の肝発癌率、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。この時点の解析は競合リスクモデルを知らなかったため解析方法は間違っている。正しい方法で、すでに論文化しており (Tada T, Kumada T, et al. J Gastroenterol 2015)、解析の違いは FIB-4 index のカットオフを 1.45、3.25 としていることと、競合リスクモデルを用いていることである

#### 3. 第 3 年度 (平成 27 年) の研究

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、①3 年以上定期的に経過観察、②HCVRNA が 6 か月以上陽性、③HCC のサーベイランスが定期的に行われた、④HIV および HBV が陰性、⑤他の原因の肝疾患がな

い、⑥経過観察開始後1年以内には肝細胞癌(HCC)を含めた悪性疾患を認めない2743例を対象とした。

2743例中1062例がインターフェロンをベースとした抗ウイルス療法を1回以上受け、587例でウイルス学的治癒(SVR)が得られた。一方1681例はインターフェロンをベースとした抗ウイルス療法を受けなかった。

これらIFN-SVR群587例とnon-IFN群1681例を年齢、性、AST、ALT、アルブミン、総ビリルビン、プロトロンビン時間、血小板、 $\alpha$ 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。

この解析で期間が同じであるのに対象症例が8527例から9854例に増加している理由は経過観察期間が増え、3年以上を満了す症例が増えたことによる。

この内容はTada T, Kumada T, et al. *Liver Int.* 2016にアクセプトされた。オンラインとなっていないのでアクセプトされた時の原稿を添付する。

#### 9) 耐糖能異常からみたC型慢性肝炎の肝線維化進展予測、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

##### (1) 耐糖能異常からみたC型慢性肝炎の肝線維化進展予測

糖尿病と診断されていないC型慢性肝炎患者139例に対して75g OGTTと肝生検を行い、非線維化進展群(F 1-2) 99例と線維化進展群(F 3-4) 40例の血液生化学所見、肝線維化マーカー、種々の糖代謝マーカーを比較検討し、肝線維化の有無ならびに耐糖能との関係について検討した。

##### (2) B型肝炎患者およびC型肝炎患者における耐糖能異常の比較

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例の血液生化学所見、糖代謝マーカーについて、インスリン抵抗性関連因子(HOMA-IR)の有無にて比較検討し、Etiology(HBV v.s. HCV)およびインスリン抵抗性との関連性について比較検討した。

## (2) キャリア対策と治療導入対策

### 1) 「平成23年度 肝炎検査受検状況実態把握事業」肝炎検査受検状況実態調査の解析-肝炎ウイルス検査受検に関連のある要因・促進因子の検討

厚労省が平成23年度に行った受検状況実態把握調査は、平成24年1月6日(金)～平成24年1月30日(月)に行われ、対象者は平成24年1月20日時点で満20～79歳の日本人74,000人であった。対象者の選定方法は、住民基本台帳より性別・市町村における性別・年代別人口構成比による層化二段抽出であった。なお、東日本大震災の影響により人口が記載されていない25市町村は抽出対象外とした。

調査項目はウイルス性肝炎の認知、肝炎ウイルス検査の受検経験、未受検の理由と今後の意向、肝炎対策・受検勧奨取組の認知状況など12大項目であった。回収数は23,720(回収率:32.1%)であった。23,720人のうち、基本情報(性、年齢など5項目)および設問(肝炎検査受検の有無など大問7項目:小11項目)の欠測値2,120人を除いた、21,600人を解析対象とした。

#### 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)

都道府県・性・年齢・職業・健康保険別

に3,294グループに分割し、各グループの肝

炎検査受検率（B型/C型）と関連要因（基本情報および設問）との関係を多変量解析（ポアソン回帰分析）により検討した。検討要因（説明変数）は、

- ・性別・都道府県・職業（3区分）
- ・年齢（6区分）・健康保険（4区分）
- ・B型/C型肝炎を知っている割合
- ・肝炎検査の普及啓発に向けての各種取り組みを知っている割合・肝炎ウイルス無料検査を知っている割合・治療費の公費助成を知っている割合

## ②肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討2（重回帰分析による検討）

都道府県別の肝炎検査受検率と関連要因（B型/C型肝炎ウイルスキャリア率、各種肝炎対策取組の認知率、人口、40歳以上人口割合）との関係をステップワイズ法（閾値  $p < 0.25$ ）を用いた重回帰分析により検討した。検討要因（説明変数）は

- ・人口・40歳以上人口割合・東日本、西日本・2002-06年節目検診HBV/HCVキャリア率・B型/C型肝炎を知っている割合
- ・肝炎検査の普及啓発に向けての各種取り組みを知っている割合（広報誌、マスコミ、チラシ、公開講座・イベント、はがきによる受検勧奨、検査費用の無料化）
- ・肝炎ウイルス無料検査を知っている割合
- ・治療費の公費助成を知っている割合

（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完全に削除された連結不可能匿名化データ、あるいは、個別データではなく集計されたデータであり、研究倫理指針に従い研究を行っている。

## 2) 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。体制とは市町村が検診対象住民の集団検診あ

るいは個別検診を岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法でHCVキャリアを診断（岩手県予医学協会実施）し、検査結果を受診者に通知する。その際にHCVキャリアと診断された検診者には、①医療機関への受診の勧奨のはがき、②肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の紹介書、③「HCVとC型肝炎の知識」（財団法人ウイルス肝炎研究財団編）、④医療機関受診時の返信用はがき、の郵送を行う。通知を受けたHCVキャリアはこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診する体制である。

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れがないように十分配慮してある。

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、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80歳未満の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ためその結果についても検討した。

## 3) 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

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 15 施設の同意が得られた。そのうち追跡アンケート調査の実施に同意が得られた 10 施設に依頼して、平成 26 年 10 月に肝炎ウイルス陽性者に対して、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。

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

### 1. 肝炎ウイルス検査受検勧奨ポスターによる啓発活動

平成 24 年 3 月に、広島大学（田中純子教授）作成の肝炎ウイルス検査受検勧奨ポスターを茨城県版に作り換えたポスターを、平成 25 年 12 月には、茨城県がブリストル・マイヤーズ社の協力のもと作成した茨城県マスコットキャラクターである「ハッスル黄門」と芸能人「綾小路きみまろ」さんを起用した肝炎ウイルス検査受検勧奨ポスターを、茨城県内に、それぞれ約 3,000 部を配布、貼付した。ポスターは、茨城県肝疾患連携拠点病院（東京医科大学茨城医療センター、日立製作所日立総合病院）や茨城県、茨城医師会、認定 NPO 法人（市民のための健康・医療ネットワーク）を介して、地域関連病院や茨城県医療機関（かかりつけ医）、薬局、事業所、茨城県内各自治体（市民課、保健センター、公民館、集会所、図書館、生涯学習センターなど）に対して、配布した。

### 2. 肝炎ウイルス検査受検勧奨チラシ配布とデジタルサイネージによる啓発活動

平成 26 年度には、肝炎ウイルス検査受検勧奨チラシとして、「肝炎ウイルス検査の意義、効果についての周知」、「肝炎ウイルス検査受検勧奨」、「肝炎ウイルス陽性者に対する医療機関受診勧奨」、「肝炎ウイルス検査に関する情報提供（検査場所・肝疾患診療連携拠点病院・問い合わせ先）」を記載し、茨城県肝疾患診療連携拠点病院である東京医科大学茨城医療センターの会計窓口と近隣の薬局において、合計 20,000 枚を配布した。

さらに、肝炎ウイルス検査受検勧奨のテレビコンテンツを、東京医科大学茨城医療センターの全診療科外来患者待合いに設置のテレビで平成 25 年 12 月-平成 26 年 7 月にかけて放映した。チラシとデジタルコンテンツは、「綾小路きみまろ」さんを起用したデザインとした。

東京医科大学茨城医療センターで行った上記の活動について、平成 26 年 7 月 31 日、8 月 1 日、4 日、5 日の 4 日間にわたり、センターを受診した外来患者(全診療科)を対象に、アンケート調査を行った。

### 3. 茨城県住民に対する講演会やラジオでの啓発活動

茨城県住民に対する啓発活動として、市民公開講座や肝臓病教室の開催、さらには、ラジオによる肝炎検査受検勧奨と肝臓病についての情報を発信した。

平成 25～27 年度の期間中、5 回の市民公開講座、8 回の肝臓病教室を開催し、市民や患者を対象に、啓発活動を行った。

また、茨城県の地域ラジオ放送(IBC 茨城放送)にて、肝炎ウイルス検査の受検勧奨と肝臓病についての情報を、茨城県民に広く周知した。平成 26 年 4 月 8.15.22 日には、ラジオパーソナリティによる市民公開講座に関する告知を、4 月 28 日には、約 10 分間、当報告者が肝臓病に関する Q&A コーナーに出演し啓発活動を行った。

### 4. 肝炎ウイルス感染患者発掘・治療導入に関する実態を調査

茨城県における肝炎ウイルス感染患者発掘・治療導入に関する実態を調査する目的で、平成 25 年 7 月 6 日ならびに 11 月 2 日に茨城県稲敷郡阿見町東京医科大学茨城医療センターにて行われた第 8-11 回肝臓病教室と、平成 25 年 7 月 28 日世界肝炎デーに一般社団法人日本肝臓学会肝がん撲滅運動の一環として茨城県筑西市筑西市立生涯学習センターにて行われた市民公開講座、ならびに、平成 26 年 3 月 9 日につくば市にて行った市民公開講座の参加者を対象に、肝炎ウイルス検査受診状況に関するアンケート調査を行った。

### 4. 事業者を対象にした啓発活動

職域検診における肝炎ウイルス検査受検率向上を促すため、平成 26 年 4 月産業看護

職対象の研修会にて、9 月全国労働衛生週間準備打合せ会と産業看護職向けセミナーにて、10 月茨城県産業安全衛生大会にて、平成 27 年 1 月茨城県衛生管理者協議会にて、説明を行った。さらに、茨城県産業保険総合支援センターのホームページに、「職員の肝炎ウイルス検査実施等に係る事業者向けのお願い」を掲載し、事業主に対して働きかけを行った。

### 5. 地域医療連携の向上による肝炎患者フォローアップシステムの活性化

茨城県南地域における病診連携ネットワーク「South Ibaraki Hepatitis Inter-Clinic Practice (SHIP) Network」を活用して、IT を利用した地域医療連携会議(ネット会議)にて、患者をフォローアップするためのシステム構築を図った。平成 25 年 9 月 24 日に、茨城県南地域に位置する東京医科大学茨城医療センター(つくば会場)と茨城県南東部鹿行地域の小山記念病院(鹿島会場)とを、インターネットテレビで繋ぎ、それぞれの専門病院を中心とした Small Group Meeting 間において、知識、意見交換を通じて地域医療連携の活発化を図った。

### 6. 茨城県自治体による肝炎ウイルス陽性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、同意を得た陽性者の医療機関の受診状況等の確認している。要件を満たす陽性者を対象には、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、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り、後者の自治体では、県への肝炎検査結果情報提供の同意を得た後、保健所を通して、フォローアップを行う。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。

#### 7. 地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

茨城県では平成 26 年度より、茨城県地域肝炎治療コーディネーター養成講習会を実施してコーディネーターを認定した。

初年度（平成 26 年度）は、県南地域、県央地域、県北地域の 3 カ所にて、216 名のコーディネーターを認定した。さらに、平成 27 年度は 1 回の講習会を実施し、49 名を認定した。

また、茨城県では、平成 27 年 4 月より、「肝炎治療受給者証の交付申請に係る医師の診断書」を記入出来る医師を、肝臓専門医、または、研修会を受講し修了証の交付を受けた医師に限定し、この講習会への参加医師に対して修了書の交付を開始した。

#### 8. 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 年度認定 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、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。

(倫理面への配慮) 住民へのアンケート調査は、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・個人の病気に関する情報が保護されるように配慮した。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いる（整理番号 15-25）。

#### 5) 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。

#### 6) C 型肝炎ウイルス陽性者に対する治療導入のキーファクター（佐賀）

1. 受検、受診、受療に促す外的因子の解明  
調査期間：平成 25 年 2 月 1 日～7 月 31 日  
<1>受検ステップの外的因子の調査

肝炎ウイルス検査の受検で、佐賀県内の佐賀県肝疾患診療ネットワーク協力医療機関において佐賀県無料肝炎ウイルス検査を受検した受検者に受検にあたって受検前に接した項目を選択させ（複数回答）、さらにその中で受検に最も影響を与えた項目をひとつ選択させた。

質問表は保健師や看護師、佐賀県地域肝炎コーディネーターが対面で補助しながら実施した。

<2>受診ステップの外的因子の調査

<3>受療ステップの外的因子の調査

佐賀県肝炎診療ネットワーク協力医療機関のうち、専門医療機関 8 施設、専門医在籍医療機関 3 施設で、検診や自院・他院での肝炎ウイルス陽性指摘後の精密検査の受診者に対して、その受診や受療に対してその行為の前に接した項目を選択させ(複数回答)、さらにその中で受診や受療に最も影響を与えた項目をひとつ選択させた(表 2: 質問表)、(表 3: 質問表)。いずれも地域肝炎コーディネーターが対面で補助しながら実施した。

## 2. 受診、未受診の要因の解明

調査期間：平成 26 年 4 月 1 日-9 月 31 日

調査方法：これまで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。

## 3. 受療促進のキーファクターの解明

調査期間：平成 27 年 5 月 1 日～7 月 31 日

調査方法：これまで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るを受けたか、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、性別のみの個人情報プロフィールを調査し、その他の個人情報調査を行わず、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。

## 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

《広島県におけるフォローアップ事業、検査後の通知の方策》

平成 25 年 10-11 月に広島県内で行われた 2 つのイベントの参加者を対象に調査を行った。

広島フードフェスタ 2013 (80 万人規模)における調査は平成 25 年 10 月 26 日(土)および 27 日(日)、プラチナ世代 55 フェア 2013 における調査は平成 25 年 11 月 24 日(日)に行った。調査方法はいずれも事前講習を受けた約 15 名による聞き取り調査、無記名式であった。

調査内容は、肝炎ウイルス検査の受検経験、受検理由・受検詳細、未受検理由・今後の意向、肝炎対策・受検勧奨取組の認知状況であった。

本研究の中で「認識(自己申告)肝炎ウイルス検査受検」、「非認識肝炎ウイルス検査受検」の 2 種類の検査受検を用いた。「認識受検者」は肝炎ウイルス検査を受検し、受けた検査の種類を回答した者、「非認識受検者」は肝炎ウイルス検査を受検したと回答しなかったが、手術、出産、献血の経験などから肝炎ウイルス検査を受けた可能性がある者としてそれぞれ定義した。

なお、聞き取り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。

(倫理面への配慮)聞き取り調査は、広島大学研究倫理審査委員会の承認を得て行っている。連結不可能匿名化による調査票を用い、無記名式とした。調査の回答による同意とみなした。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はない。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。

### 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 肝炎検査受検状況実態把握事業」二次解析：都道府県別等検討

「平成 23 年度 肝炎検査受検状況実態把握事業」のデータを用いた二次解析を行った。

この調査の期間は平成 24 年 1 月 6 日(金)～平成 24 年 1 月 30 日(月)、調査対象者は平成 24 年 1 月 20 日時点で満 20～79 歳の日本人 74,000 人であった。

対象者の選定方法は住民基本台帳より性別・市町村における性別・年代別人口構成比による層化二段抽出により行われた。なお、東日本大震災の影響により人口が記載されていない 25 市町村は抽出対象外とした。

調査項目はウイルス性肝炎の認知、肝炎ウイルス検査の受検経験、未受検の理由と今後の意向、肝炎対策・受検勧奨取組の認知状況など 12 大項目であった。回収数は 23,720 (回収率：32.1%) であった。本研究の中で「自己申告肝炎ウイルス検査受検」、「非認識肝炎ウイルス検査受検」の 2 種類の検査受検に対する回答項目を用いた。「自己申告受検」(以下、「認識受検者」とする)は肝炎ウイルス検査を受検し、受けた検査の種類を回答した者、「非認識受検者」は肝炎ウイルス検査を受検したと回答しなかったが、手術、出産、献血の経験などから肝炎ウイルス検査を受けた可能性がある者としてそれぞれ定義されている。

元データから下記について二次解析として次の検討を行った。

①肝炎ウイルス検査の認知、受検率については、性、年代、性、都道府県別に肝炎ウイルス検査の認知、認識受検、非認識受検を含めた肝炎ウイルス検査受検率を算出した。

②肝炎ウイルス検査受検に関連のある因子・促進因子に関する多変量解析(ポアソン回帰分析)を用いた検討では、国民調査回答者 23,720 人のうち、基本情報(性、年齢など 5 項目)および設問(肝炎検査受検の有無など大問 7 項目：小 11 項目)の欠測値 2,120 人を除いた、21,600 人を解析対象とし性・年齢・職業・医療保険で調整した標準化調整受検率を推定した。さらに、対象者を都道府県・性・年齢・職業・健康保険別に 3,294 グループに分割し肝炎検査受検率と関連要因との関係をポアソン回帰分析により検討した。

(倫理面への配慮)既に外部で連結不可能匿名化された個人情報を含まないデータであり、個人を特定できない。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。

#### 2) 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査の結果報告-2013 年度版-

調査への協力が得られた 1 都 8 県(107 市区町村)において、自治体の保健指導対象者として選定された肝炎ウイルス検査受検者および陽性と判定された 5,944 人を対象に各自治体から調査票を郵送した。無記名自記方式とし、受検者の返送により回収した。調査は 2012-2013 年に行った。調査項目は、肝炎ウイルス検査の受検認識の有無、検査後の医療機関受診状況、現在の受診状況等からなる 11 問 16 項目である。

なお、調査票の返送をもって調査に同意したとみなし、返送されたデータは、連結不可能で匿名化されたものである。

(倫理面への配慮)保健指導として検査後の動向を把握する目的で調査表の郵送は自治体から行った。調査は無記名自記式調査であり、調査に同意するもののみが返送している。返送先は広島大学あるいは自治体とした。自治体毎に調査の解析

研究に関して、広島大学疫学研究倫理審査の承認を受けた。集計用データは、個人を特定できる属性情報はない。

### 3) 肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について

2000年時点に300-370万人と推定された肝炎ウイルスキャリア数が、その後に実施された施策や診断治療の向上に伴い、どの程度変化したのかについて、これまでの疫学調査によって得られた成績や資料を基に推計した。

①肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態の定義（6つの状態）を行い、6状態別に推計を行った。すなわち、

- (a): 感染を未だ自覚していない社会に潜在するキャリア
- (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（全死亡）

#### ②推計に用いた資料

(1) 大規模集団における性・年齢階級別の肝炎ウイルスキャリア率

- 初回供血者集団：
  - (i) 1995-2000年：3,485,648人
  - (ii) 2001-2006年：3,748,422人
  - (iii) 2007-2011年：2,720,727人

○節目検診受診者集団：

- (i) 2002-2006年：6,304,276人

(2) HBV・HCV新規感染率

- 初回供血者集団
  - (i) 1992-95年：114,266人
  - (ii) 1994-2004年：218,797人
- 透析患者集団
  - (i) 1999-2003年：2,744人

(3) 厚労省肝炎疫学班報告書（研究代表者：田中純子、平成23, 24, 25年度）

- 健康保険加入者集団の診療報酬記録から推計した肝疾患関連患者数（2008-2010年）
- 肝炎ウイルス検査受検後の医療機関受診率
- HCVキャリアにおける肝病態の推移確率

(4) 政府統計、その他

- 患者調査（1987-2011年）
  - (i) 肝および肝内胆管の悪性新生物 C22
  - (ii) 肝硬変 K74.3-74.6
  - (iii) 慢性肝炎（アルコール性除く） K73
  - (iv) B型肝炎ウイルス B16, B17.0, B18.0-18.1
  - (v) C型肝炎ウイルス B17.1, B18.2

○人口動態統計（2000-2011）

年齢階級別人口、死亡数、死因別死亡数

- 肝炎（インターフェロン）医療費助成に係る治療受給者証の交付実績
- 公費負担による肝炎ウイルス検診実績および検査数

（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ため、倫理指針に反しない。

### 4) 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】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 サーマイランスの有効性検討】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

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

- 2) 【HCC サーマ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（サーマイランス発見（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ため、倫理指針に反しない。

- 5) 広島県における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する調査

- ①委託医療機関の外来患者、健診・検診機関の利用者、調剤薬局の利用者を対象として、「肝炎ウイルス検査受検状況」アンケート調査を、委託医療機関の外来患者、専門医療機関の肝臓外来患者を対象として、「医療機関受診・受療状況」アンケート調査を行った。

TVCM 等による受検啓発が平成 25 年 3 月上旬に約 2 週間行われた。この受検

啓発活動の事前・事後に調査を行った。調査内容は、「肝炎ウイルス検査受検状況」では「肝炎ウイルス検査を受けたことがあるか」「肝炎ウイルス検査を勧められたことがあるか」「受検のきっかけ」「受検していない理由」等であった。「医療機関受診・受療状況」では、「肝炎ウイルス検査で陽性とわかったきっかけ」「陽性とわかって初めて医療機関を受診したきっかけ」等であった。

調査結果はアンケート調査の種類毎に集計を行い、かつ「事前 委託医療機関」「事後 委託医療機関」「事後 薬局」別に集計・解析を行った。

- ②平成 25 年 8 月下旬から 1 か月あまり、再度 TVCM とポスターによる肝炎ウイルス検査受検啓発が行われた。その効果測定のため、同年 10-11 月に開催された県が主催あるいは協賛している 2 つのイベント（[80 万人規模] 及び [2,000 人規模]）の参加者を対象に「肝炎ウイルス検査普及状況」等に関する聞き取り調査を行った。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」「受検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。

(倫理面への配慮)①調査は広島大学疫学研究倫理審査の承認を受けて行った。無記名自記式調査であり、調査に同意するもののみが回答した。連結不可能匿名化であり、集計用データは、個人を特定できる属性情報はない。

②調査は広島大学疫学研究倫理審査の承認を受けて行った。無記名聞き取り式調査であり、調査に同意するもののみが回答した。連結不可能匿名化であり、集計用データは個人を特定できる属性情報はない。

- 6) 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（（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、一般集団と再定義した。

（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

### 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

###### 【2013 年度】

1. 福岡県の市町村別 SMR と社会経済指標との関係を検討した結果、肝がん死亡は緩やかではあるが、人口密度、非農林漁業事業所、金融・保険業事業所、不動産業事業所が多い市区町村で肝がん死亡が多く、総農家数が多いところで肝がん死亡が少ないことが分かった。この結果は、一昨年度の広島県での分析での都市部に多く、農村部に少ないことが示唆された結果と同様の結果となった。

2. 一方、岩手県での検討では、社会経済指標との関係がほとんど認められなかった。岩手県の肝がん SMR ベイズ推定量(2001-05 年)は、男で大船渡市の 49.1 から紫波町の 155.5 で、女は山田町の 46.5 から紫波町の 163.6 に分布していたが、SMR が 100 を超えるのは、男は紫波町 1 町、女は八幡平市、川井村、紫波町の 3 市町村のみであった。

###### 【2014 年度】 【2015 年度】

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癌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) 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

年齢・時代・コホート (APC) モデルを用いた解析により推定された肝癌+肝硬変による死亡率と実死亡率は類似し、モデルの再現性は高い結果となった。それぞれの要因 (factor) の効果 (effect) を比較すると、男女とも加齢とともに死亡のリスクは上昇した。

時代要因の時代毎のリスクは概ね大きな変化や傾向はみとめられなかったが、男性では 1980 年、女性では 1955 年を境に死亡リスクの減少傾向が認められた。出生コホート要因については、男性では 1931~35 年出生群は肝癌+肝硬変死亡のリスクが大きく、以降ほぼ単調に減少していた。

女性では 1935 年以前の出生群では肝癌+肝硬変死亡のリスクが高い水準にあったが、以後の出生群ではほぼ単調に肝癌+肝硬変死亡のリスクが減少した。

一方、1990年までの肝癌+肝硬変による死亡率のデータに基づき APC モデルにより推定した年齢、時代、出生コホート要因の各効果 (effect) を用い、2010年時点の推定肝癌+肝硬変による死亡率を算出し、2010年時点の実肝癌+肝硬変死亡率を比較した結果、男女とも推定死亡率より下回り、特に男性ではその差が大きかった。この差分は、1989年以後 HCV 関連抗体の開発などによる診断が進むと同時に1990年以後の IFN 治療等により、肝癌および肝硬変による死亡が抑制されたことを示唆していると考えられた。

すなわち、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を示し、わが国における肝炎・肝癌治療や肝炎ウイルス検査等の医療・行政による効果を初めて明らかにした、と考えられる。

#### 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/年で推移した。性別・年齢別報告数では、男女共30-34、55-59歳の2つのピークが認められた。都道府県別では西日本に発生が多かった。初発症状は82%が肝機能異常であり、黄疸等、肝炎が疑われる症状は37%にすぎなかった。感染経路としては、原因不明が6割を占めていた。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 HCVRNA をクローニングし、その遺伝子配列を比較した。4例中3

症例で遺伝子型1bおよび2aが共感染していた。患者2012Aと2012Bは相同性が高く、さらにE2領域の5末端に特徴的な1アミノ酸の欠損を見出した。以上より、HIV感染同性愛者間で、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。そこで、保健所を通じて、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、3症例(2014F, G, H) 遺伝子レベルの解析を行った。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型肝炎の再発生を認めたことから、継続的な啓発活動が必要と考えられた。

#### 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

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か月後には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。

#### 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。

#### 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)

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1b64.2%、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genotype1bの分布の要因について検討したところ、高齢であること及び施設別に有意な関連があることが認められた。さらにGenotype2aと2bについての検討では、1970年以後出生の若い年齢層に有意に関連することが明らかになった。

#### 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

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。

### 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 2012 年の 8 年間に採血された血液による輸血感染例は、HBV が 66 例（原因製剤は PC：15 例、RBC：31 例、FFP：20 例）で HCV が 4 例（原因製剤は PC：0 例、RBC：3 例、FFP：1 例）であった。この間に医療機関に供給された PC は 6,009,953 本で、RBC は 26,691,455 本、FFP は 8,337,754 本であった。これから各製剤の感染リスクを算出すると、HBV は PC で 400,644 に 1 本、RBC では 861,015 本に 1 本、FFP では 416,888 に 1 本で、全製剤では 621,805 本に 1 本であった。HCV は PC での感染は確認されず、RBC で 8,897,152 本に 1 本、FFP では 8,337,754 本に 1 本、全製剤では 10,259,791 本に 1 本であった。

2004 年 8 月から 2008 年 7 月までの 4 年間（旧 20p-NAT）では、年間 8.0 件の輸血 HBV 感染例が確認された。原因となった血液の性状内訳は、ウインドウ期個別 NAT 陽性血 3.2 件、ウインドウ期個別 NAT 陰性血 1.5 件、感染既往個別 NAT 陽性血 3.0 件、感染既往個別 NAT 陰性血 0.3 件であった。2008 年 8 月から 2012 年 8 月までの 4 年 1 ヶ月間（新 20p-NAT）では年間 8.6 件の輸血 HBV 感染例が確認された。

原因となった血液の性状内訳は、ウインドウ期個別 NAT 陽性血 2.7 件、ウインドウ期個別 NAT 陰性血 0.7 件、感染既往個別 NAT 陽性血 4.7 件、感染既往個別 NAT 陰性血 0.5 件であった。

2012 年 9 月から 2014 年 7 月までの 1 年 11 ヶ月間（HBc 抗体検査基準厳格化後）では年 2.6

件の輸血 HBV 感染例が確認され、原因血液の性状はすべてウインドウ期個別 NAT 陽性血であった。

これらの解析結果から、HBc 抗体検査基準厳格化後の個別 NAT 実施血液による輸血 HBV 感染は、年間 0.7 から 1.0 件と予測された。

また輸血 HCV 感染に関しては、スクリーニング使用試薬の 95%検出感度が 3.0IU/mL であるため、極めて稀となると予測された。

献血者全体の HBs 抗原陽性率は 2006 年：0.063%、2010 年：0.051%、2014 年：0.030% で、2014 年は 2006 年から半減していた。10 歳代から 60 歳代までの各年代の HBs 抗原陽性率は、2006 年：0.024%、0.051%、0.058%、0.072%、0.096%、0.084%、2010 年：0.017%、0.032%、0.047%、0.055%、0.082%、0.070%、2014 年：0.015%、0.022%、0.031%、0.032%、0.041%、0.035%であった。2014 年は 40 歳代以降の陽性率が顕著に減少しており、年代別の陽性率の差が無くなってきていた。

都道府県別では 2006 年調査で最も陽性率の高かった佐賀県が、2010 年、2014 年と陽性率を大きく下げた一方で、沖縄県では減少傾向が見られず、中四国、九州地方で依然として陽性率の高い県が散見された。また、もともと陽性率がそれほど高くなかった東北地方では、減少傾向が小さかった。

遺伝子型分布を A：B：C の順でみると、2006 年 5.5%：29.3%：59.6%、2010 年 6.7%：29.3%：60.1%、2014 年 8.6%：29.2%：59.2%と外国株である遺伝子型 A が微増していた。遺伝子型分布を新規感染例だけでみると、2006 年 16.7%：20.5%：54.5%、2010 年 26.9%：14.3%：56.3%、2014 年 26.0%：9.1%：63.6%と遺伝子型 A が 2010 年から 4 分の 1 以上を占めていた。遺伝子型 C の分布も増加傾向にある一方、遺伝子型 B は減少傾向にあった。2014 年は遺伝子型 C の subgenotyping も行ったが、南アジア型の Cs は全体で 1.1%、新規感染例で 2.6%のみであった。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。

輸血HCV感染例数はNAT導入後に1/10以下に減少していた。それに対して輸血HBV感染例数はNAT導入後も1/2から1/6にしか減少していなかった。これは2004年からの徹底した遡及調査の開始や、解析感度の向上によるものと考えられた。

#### 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感染浸淫地域(国外)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。また、HBV DNA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) 供血者集団を対象としたHBV, HCV新規感染率調査

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。その結果、

①HBV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/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。

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/同)、女性(0.7人/同)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。

### (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一検査年別・出生年別に見た解析 — (H25年度)

検査年別にHBs抗原陽性率を算出したところ、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。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。

これまでの研究成果から岩手県の出生年コホート別HBs抗原陽性率をみると、団塊の世代である1947年出生群にピークが認められる。また岩手県の出生年コホート別HBs抗体陽性率からみると、1940年出生群より以前の出生年集団におけるHBs抗体陽性率は30%以上の高率を示していた。その後1941年出生年以降のHBs抗体陽性率は30%を切り、1971年出生群のHBs抗体陽性率は10%未満となり、この間のHBs抗体陽性率は直線的に減少していた。

この様に、同一出生年におけるHBs抗原陽性率が検査年度が進むに従って低下が認められた1921年～1950年出生年群は、HBs抗原陽性率のピークが存在し、またHBV感染既往者が多数存在する、水平感染が多発していた時代の出生群であった。

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検討を加えてゆく。

## 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

#### ① 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。

#### ② 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。

### ③ 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 (1.0 S/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<sup>1)</sup>。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、緩やかな低下を示した。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手順について (H25 年度)

29,310 例中 Lumipulse Presto の測定値が 1.0 以上の HCV 抗体陽性を示したのは 149 例 (0.51% 149/29,310) 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、「高力価群」51 例 (0.18% 51/29,310)、「中力価群」48 例 (0.16% 48/29,310)、「低力価群」50 例 (0.17% 50/29,310) であった。

「高力価群」51 例中、NAT により HCV-RNA が陽性であった者は 49 例、HCV-RNA が陰性であった者は 2 例であった。2 例はいずれも慢性肝炎の既往があり、1 例は慢性肝炎治療中、1 例は慢性肝炎治療終了後の経過観察中であった。

「中力価群」及び「低力価群」計 98 例について NAT を実施したところ、「中力価群」の 13 例 (0.04% 13/29,310) に HCV-RNA が検出され、残りの 85 例は HCV-RNA が陰性であった。

新たな C 型肝炎ウイルス検査手順による NAT 実施率は 0.33% であった。これにより HCV 抗体「高力価群」(判定理由①) の 51 例と「中・低力価群」の中で HCV-RNA が陽性であった (判定理由②) 13 例、の計 64 例 (0.22% 64/29,310) 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。この 64

例の中、HCV-RNA が陽性であった者は 62 例 (96.88%、62/64)、HCV-RNA が陰性であった者は 2 例であった。

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。

昨年の検査手順改正に当たり、15,000 例を Lumipulse Presto を一次スクリーニングとして測定した時の HCV 抗体陽性率は 0.61%、HCV 抗原実施率は 0.36%、NAT 実施率は 0.32% であった。今年度の新たな手順により、HCV 抗原検査が削除されたが、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、高力価群の HCV-RNA 陰性例が 2 例認められたが、2 例ともに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、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 1.0 COI 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 5～50 COI 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 1～5 COI 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