

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、
() 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、組織的に実施した
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) 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・肝癌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。
- 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。

- 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 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。
- 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、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。
- 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、高浸淫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、

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(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) 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)別にみたとすると 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 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。

- 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「凝集法等による定性検査」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 ± 14.9 歳、19-81 歳))。 「検査受検率」14.1%と低率。 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%。 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%)。 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。 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、 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。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。 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。

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 ± 15.1 歳、19-81 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 2,105 人中 281 人、受検率は 13.3%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 1,669 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。

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。

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。

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。

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。

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、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)。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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 歳以上の肝癌患者、特に HCV 感染由来の肝癌患者数が含まれていないことが課題となる。

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。

・ 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

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

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こりにくく、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 型肝癌の急増があり、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 型肝癌のみでみると、38.1%、65.1%、69.4%、48.9% と、最近では定期検診外からの肝癌発症例が増加しこれに伴うものであった。非 B 非 C 型肝癌では、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。

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 30 mm 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。この結果をうけ、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 3 cm 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 20 mm 以下、20-30 mm 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柱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、肝細胞癌の相対的造影効果 (HBPRE) 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 HBPRE 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-E0B-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 = $\text{AST} \times \text{年齢} / (\text{血小板} \times \text{ALT})$ 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、

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。

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。

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是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、

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。

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。

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、チラシやは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。

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) 医療機関に受診したときの平均年齢は 65.4 ± 10.4 歳と高齢であり、30 歳代から 50 歳代の医療機関受診率が悪かった。2) 医療機関を受診した患者の約 40%が通院を中断していた。3) HCV キャリアの受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。4) 集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。5) 2014 年 9 月から経口のみ直接作用型抗ウイルス療法 (DAAs 治療) が使用可能となったことより、2015 年の保健師によるアンケート調査では 66.2%が IFN もしくは DAAs 治療を受けていた。6) 個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。7) 抗ウイルス療法実施率向上のため、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、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、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。IT 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。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。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。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。広報テレビの視聴率は 43%で、全体の 13%が検査受検勧奨機付けまでに至った。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。コーディネーターの県内偏在化が新たな課題となった。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。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。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 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、肝炎ウイルス検診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診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の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。

・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、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。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。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。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。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。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。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。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。B 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、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。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。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、

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。

「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。

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。

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、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、一定の効果がみられている。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。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。「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。

【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%CI.: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%CI.: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%CI.: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		

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

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 SAS ver9 (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:

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

(μ , Age_i , Period_j , Cohort_k , 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_{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いた、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を持しない。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、

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)

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、シークエ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）

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[®]、HBs 抗体 : CLEIA 法[®]、HBc 抗体 : CLEIA 法[®]) および、HBV real time 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 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

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、倫理面の問題は無いと判断した。

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、倫理面の問題は無いと判断した。

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、倫理面の問題は無いと判断した。

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およびである。

2008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。

2012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。

2012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- (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 オーソ 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 オーソ 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。

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、倫理面の問題は無いと判断した。

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
凝集法 (R-PHA 法) CLEIA 法
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、倫理面の問題は無いと判断した。

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、研究者以外が閲覧できない。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。

HBsAg、 HBs 抗体、 HBc 抗体、 HCV Ab、 HCV コア抗原、 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 ± 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 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箇所にも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、肝癌、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。

・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。35歳未満にHBe抗原陰性181例(3,220unit)、35歳以降にHBe抗原陰性68例(1,296unit)、HBe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。40歳未満にHBe抗原陰性256例(4,504unit)、40歳以降にHBe抗原陰性58例(1,094unit)、上記の群、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 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 型肝炎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 1 期 (2000 ~ 2004 年) 586 例、2 期 (2005 ~ 2009 年) 803 例、3 期 (2010 年 ~ 2013 年) 545 例の 3 期に分けて検討した。

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

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。

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。

EOB-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。

ADC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3cm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371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[10⁹/L]×ALT[IU/L]^{0.5})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、初診から3年以上経過観察、IFNをベースとした抗ウイルス療法未施行、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) を算出し、

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、

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。

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肝観察期間が増え、3年以上を満た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。

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

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、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ので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

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（IBS 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ひ」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、県中央地域、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。

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

佐賀県肝疾患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たか、その説明内容に関する質問を行った。

（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、その他の個人情報には調査を行わず、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。

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無い。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。

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。

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。

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無い。

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 年時点で 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。

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)

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) 厚生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、肝臓と診断された3,902症例のうち、以下の条件を満たすものを、それぞれ「肝臓の倍加時間の推定」、「HCC サーベイランスの有効性検討」の対象とした。

- 1) 【肝臓の倍加時間の推定】肝臓サイズを2時点以上で測定し、かつ肝臓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】肝臓診断時の肝臓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) 【肝臓の倍加時間の推定】2時点で肝臓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

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。

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) 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。

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

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、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 ヶ月後には 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。

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、高浸淫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、

HBV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。

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。

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。

(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(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

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(1.0 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 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 抗体陽性率が緩やかな低下を示した 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)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)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 (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(H25年度)

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例中NATを実施した1,667例について検討した結果、systemxと「HCV抗体検査法」3社4試薬は良好な相関が認められた。

NATを実施した1,667例について、systemxを含むHCV抗体5試薬の高力価・中力価・低力価別に見たHCV-RNA陽性率を検討した結果、HCV抗体高力価群におけるHCV-RNA陽性率は、AXSYMは94.64%(300/317)、Lumipulse Forteは91.67%(385/420)、Lumipulse Prestoは91.67%(385/420)、BLEIAは93.71%(402/429)、systemxでは87.80%(432/492)となった。HCV抗体高力価群のHCV-RNA陽性率はいずれの試薬においても高率であるものの、systemxでは他の4試薬に比べ低率であった。

さらに、2012年4月2日~4月21日HCV検査全受診者1,037例を対象としたHCV検査手順シミュレーション(systemxを一次スクリーニングとした場合)では、1,037例中1.0以上を示したのは12例(1.16% 12/1,037)であった。

12例を群別したところ、HCV抗体「高力価群」5例(0.48% 5/1,037)、「中力価群」3例(0.29% 3/1,037)、「低力価群」4例(0.39% 4/1,037)であった。「高力価群」5例は、全例HCV-RNAが陽性であった。「中力価群」及び「低力価群」計7例中5例についてNATを実施したところ、全例HCV-RNAが陰性であった。残る「低力価群」の2例はNAT未実施である。HCV抗体「高力価群」(判定理由)5例(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。なお、systemx一次スクリーニングとした手順では、NAT実施率は0.68%であった。

以上によりsystemx(株)製の「HISCL HCV Ab」は、測定レンジが広く、測定値により高力価・

中力価・低力価に群別が可能であり、「HCV 抗体検査」推奨法 AXSYM, Lumipulse Forte, Lumipulse Presto, BLEIA の測定値と良好な相関が認められた。

しかし、今回の検討のために暫定的に定められた sysmex 「HISCL HCV Ab」高力価の群別基準値 (cut off value) には、若干の調整が必要と考えられた。

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 - (H27 年度)

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、sysmex 測定値別に HCV-RNA 陽性率を示し、sysmex 高力価の群別基準値の検討を行った。結果、暫定的な sysmex 高力価群別基準値を 50 COI 以上とした場合、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、sysmex 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。sysmex 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、sysmex 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、sysmex を一次スクリーニング検査として用いた場合の HCV 検診シュミレーションを行った。

1,037 件中 sysmex 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。

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

出生年1913年～1994年の肝炎ウイルス検診受診者4,999人について、R-PHA法並びに化学発光法2法によりHBs抗原検査を行い比較した。

R-PHA法によるHBs抗原検査において(+)と判定された39人と(±)と判定された5人の合計44人は、R-PHA法並びに化学発光法2法が一致して陽性を示した。

さらにR-PHA法陰性群から化学発光法により12人のHBs抗原陽性者が検出された。いずれもHBs抗原5.00IU/ml未満の低値域で検出された。12人は全例HBc抗体陽性であり、内10人は、HBV-DNAも陽性であった。

しかしHBV-DNAが陽性であった10人も、内3人が 10^2 copies/ml、7人が 10^1 copies/mlを示し極めて低量であり、残る2人はHBV-DNAを検出できなかった。

また、その多くは出生年1926年～1955年の比較的高齢者群において検出された。

R-PHA法と化学発光法の乖離例12人中、R-PHA法によるHBs抗原力価の経過が把握されていた2例は、HBs抗原力価が徐々に減弱しており、陰転の過程をとらえた症例が含まれている可能性があるものと思われた。

乖離例の肝機能検査成績をみると、把握できた7人中、腹部エコー検査で脂肪肝を指摘された1人を除く6人において、観察できた期間内のAST・ALTはともに基準範囲内(30U/L未満)であった。

以上のことから、化学発光法はHBVキャリアの検出率が高率であるものの、HBV検診の検査方法として、「凝集法等による定性検査」を全面的に変更するには至らないと思われた。

また、Prestoにおいては2人/56人、ARCHITECTにおいては11人/67人がスクリーニング検査陽性であったが、吸収確認試験で陰性となった。吸収確認試験陰性例は全例HBV-DNA

が陰性であり、HBc抗体もHBs抗体が陽性であった1例を除き陰性が確認できている。

HBV検診におけるHBs抗原検査に化学発光法を導入するに当たっては、スクリーニング検査が陽性と判定された検体は、必ずHBs抗体による吸収確認試験を行う必要があるものと思われた。

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、HBc抗体測定や化学発光法によるHBs抗原測定等により陽性の確認をする必要があると思われた。

8) HBV検診受診者におけるHBV暴露率について

人間ドックまたは住民健診または職域健診において、B型肝炎ウイルス検診を受診した4,999人を対象として、HBs抗原・HBs抗体・HBc抗体を測定した。

「HBs抗原陽性かつHBc抗体陽性率」は全体で1.12%、「HBs抗体陽性かつHBc抗体陽性率」は13.42%、HBc抗体のみ陽性率は3.44%であった。HBV暴露率は全体で17.98%であった。男性は18.86%、女性は17.18%であった。

出生年1913年～1925年出生群のHBV暴露率は41.94%であったが、以後直線的に減少し、公費負担のHBV母子感染防止対策事業が開始された1986年以降の出生群(出生年1986年～1994年)においては1.12%まで低下した。

また、HBc抗体のみ陽性者が172人(3.44%)存在したが、全例HBV-DNAは陰性であった。

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(平成25年)

調査に同意を得られた1,637人(男1,391人、女246人、平均年齢 49.3 ± 14.9 歳、19-81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1,637人中230人であり、受検率は14.1%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1,250人(未受検率76.4%)の未受検の理由は、肝炎検査を「知らなかった」36.2%、「受ける機会がなかった」39.6%、「自分には必要がない」17.0%であった。肝炎ウイルス検査結果では、HBVキャリアは18人、HBVキャリア率は1.10%(95% C.I. 0.59-1.60%)であり、HCVキャリアは9人、HCVキャリア率は0.55%(95% C.I. 0.19-0.91%)であった。

肝炎ウイルス検査で陽性であった27人のうち、これまでに肝炎ウイルス検査を受けたことがあったのは14人(HBVキャリア9人、HCVキャリア5人)であった。15人は初めて感染が判明したことが明らかとなった。

本研究では、医療機関への紹介状も添付し受診勧奨を行った。見いだされた27人の陽性者のうち16人が医療機関を受診(医療機関受診率は59.3%)した。

以上により、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ことが明らかとなった。しかし、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス感染率は高齢層に高く、治療介入や継続受診が必要と考えられる。肝炎ウイルス検査の普及と同時に、検査結果の通知方法や治療導入につながる仕組みが急務と考えられる。

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)

職域集団における肝炎検査受検率は2,105人中281人、13.3%であり、2009年に行ったパイロット調査の受検率7.2%より高い値であるが、2009年に実施した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%、2013年度に実施の同様の調査結果と比較すると非常に低い値であった。

「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えた1,669人の理由は、「知らなかった」36.0%、「機会がなかった」34.6%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15.5%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。

今回の調査対象は平均年齢49.0±15.1歳、19歳から81歳で、高齢者の多い職域集団であったがHBVキャリア率は1.05%(95% C.I. 0.61-1.48%)、HCVキャリア率は0.48%(95% C.I. 0.18-0.77%)であった。

今回の調査で肝炎ウイルス陽性であった32人(HBV22人、HCV10人)の内19人は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、13人であった。

肝炎ウイルス陽性と判明した32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22人中14人(受診率63.6%)、HCVキャリア10人中3人(受診率30.0%)が医療機関を受診した。

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)

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%CI: 0.17-0.71%)であった。HBc 抗体陽性率は 15.7%(95%CI: 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%CI: 27.6-36.1%)、70 歳以上では 42.0%(95%CI: 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。

1.2) 検診・人間ドック受診者における肝炎ウイルス感染状況 (広島県)

2007~2013 年に検診・人間ドックを受診し、HBV 検査を受検した 43,272 人において、男性では 22,703 人のうち 1.25%(284 人)、女性では 20,569 人のうち 1.13%(233 人)が HBs 抗原検査陽性であった。男女とも高齢なほど HBs 抗原陽性率が高くなる傾向がみられた。

2007~2013 年に検診・人間ドックを受診し、HCV 検査を受検した 27,774 人において、男性では 14,330 人のうち 0.78%(112 人)、女性では 13,444 人のうち 0.79%(106 人)が HCV キャリアであった。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。

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は、HBV キャリア 78 人のうち、無症候性キャリアが 86%、慢性肝炎が 14%

であった。また、HCV キャリア 24 人のうち肝硬変は 1 人 4%、慢性肝炎は 54%であった。

1.3) 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

肝疾患関連疾病別に推計した 2008 年、2009 年、2010 年それぞれの患者数は各年で大きな相違は見られない。

2008 年時点の 64 歳以下の年齢層における肝疾患関連疾病別の推計患者数は、無症候性キャリア 31,092 人 (95%CI: 11,542-50,914 人)、慢性肝炎 997,442 人 (95%CI: 890,019-1,104,865 人)、肝硬変 57,538 人 (95%CI: 32,137-83,372 人)、肝癌 37,773 人 (95%CI: 19,962-59,197 人)であった。合計すると、1,123,846 人 (95%CI: 1,009,469-1,238,222 人)となった。また、急性肝炎 (A 型肝炎ウイルスと E 型肝炎ウイルスを除く) は 6,601 人となった。

2008 年時点の 64 歳以下の年齢層における B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルス由来した肝疾患関連疾病別の推計患者数は、無症候性キャリア 30,920 人 (95%CI: 11,542-51,040 人)、慢性肝炎 489,108 人 (95%CI: 413,637-564,578 人)、肝硬変 27,067 人 (95%CI: 11,013-46,680 人)、肝癌 28,836 人 (95%CI: 14,168-47,525 人)であった。合計すると、575,931 人 (95%CI: 450,360-709,822 人)となった。また、A 型急性肝炎 2,379 人 (95%CI: 0-11,875 人)、B 型急性肝炎 3,837 人 (95%CI: 247-15,275 人)、C 型急性肝炎 385 人 (95%CI: 0-12,831 人)となった。65 歳以上の年齢層を含んだ推定患者数は、肝硬変、肝がん患者が多くなることことからさらに上乗せされると考えられた。

・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 (population based study- Nagasaki)

対象者の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。

- HBe 抗原陽性無症候性キャリア (Immune tolerance) 78 例 (平均年齢 25.3 才) からの慢性肝炎 (Immune clearance) への累積移行率は、10 年 21%、20 年 53% であった。
- HBe 抗原陽性慢性肝炎 (Immune clearance) 127 例 (平均年齢 35.7 才) からの慢性肝炎 (Immune clearance) への累積移行率は、10 年 11%、20 年 27% であった。
- HBe 抗原陽性慢性肝炎 (Immune clearance) 127 例 (平均年齢 35.7 才) からの HBe 抗原陰性 (-) 無症候性キャリア (low replicative) への累積移行率は、10 年 17%、20 年 37% であった。40 歳未満 (n=81) と 40 才以上 (n=46) に群別した HBeAg (-) 無症候性キャリア (low replicative) への累積移行率はそれぞれ、10 年 23%、11%、20 年で 43%、27% であった ($p=0.05$)。40 才以上では低率の傾向を認めた。
- 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、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; $p<0.001$)

➤ 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。エンドポイントを総死亡として Cox 比例ハザードモデルで対一般住民群ハザード比は不良順に、HBeAg 陽性肝硬変 : 0.138、HBeAg 陰性肝硬変 : 0.249、HBeAg 陽性慢性肝炎 : 0.378、HBeAg 陽性 ASC : 0.37、HBeAg 陰性慢性肝炎 : 0.393、HBe 抗原陰性 ASC : 0.827 であった。HBsAg 自然消失例 174 例の対一般住民群ハザード比は 0.953 (0.582-1.562) であった。
- 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 例と慢性肝炎 85 例の累積 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 ($p<0.01$)。
- 前述と同様に 3 因子の傾向スコアで抽出した肝硬変 24 例と HBe 抗原陰性無症候性キャリア 24 例の HBs 抗原消失率を検討した結果、それぞれ、10 年 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) 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

本研究では35歳及び40歳を区切りとした sero conversionの有無・時期別に肝病態の推移を推定した。

性別・10歳年齢階級別に年病態推移確率による15歳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を推定した結果、35歳までに sero conversionした場合と40歳までに sero conversionした場合で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

性別・10歳年齢階級別に年病態推移確率による35歳慢性肝炎からの30年後までの肝病態累積罹患率を推定した結果、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が起ころなかった群では69.0%と高い値を示したことから、sero conversionを目指した治療が有効であることが、数理モデルを用いた結果からも推測された。

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

【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算出し40歳慢性肝炎からの40年後までの肝病態累積罹患率を算出した。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算出し40歳慢性肝炎からの40年後までの肝病態累積罹患率を算出した。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。

4) 肝炎ウイルス制御状態での肝癌発癌と再発予後

B型慢性肝疾患に対するエンテカピルの発癌抑制効果では、エンテカビル使用に関するPropensity scoreを一致させたretrospectiveコホートで、エンテカビル群(N=316)、対照群(N=316)の3年発癌率はそれぞれ1.2%、7.2%、5年発癌率はそれぞれ3.7%、13.7%で、エンテカビル群の肝癌発癌率は有意に低かった(P<0.001)。対照群に比べてエンテカビル群の発癌ハザードは0.37であり、63%の肝癌リスクの減少が見られた。

エンテカビル投与下に発癌したB型肝炎症例の病態では、エンテカビル投与中に肝癌発癌に至った22例と、抗ウイルス治療を行っていない状態で発癌した100例(対照群)を比較した。

年齢・性別・総飲酒量・血小板数・最大腫瘍径には両群に差を認めなかった。しかしエンテカビル群では単発症例が82%を占めたのに対し対照群では54%で、エンテカビル群で単発例が多かった(P=0.027)。

エンテカビル投与下に発癌した肝癌症例の臨床経過では、エンテカビル群ではTACEを行った症例が18%であったのに対し、対照群では68%におよび、エンテカビル群では根治的治療が行われる頻度が高かった($P<0.0001$)。1年再発率はほぼ同様であったが、3年再発率はそれぞれ23.4%、43.1%、5年再発率はそれぞれ23.4%、52.0%で、エンテカビル群が低い傾向であった($P=0.34$)。

ウイルス排除(SVR)となったC型慢性肝疾患からの発癌の検討では、C型慢性肝疾患3575例に対する抗ウイルス療法により、SVRは1565例、生化学的効果(Biochemical response:BR)は316、無効(No response:NR)は825例に認められた。

各群の5年発癌率を比較すると、SVR群1.9%、BR群5.7%、NR群14.5%、10年発癌率はそれぞれ3.3%、12.5%、25.6%、15年発癌率はそれぞれ4.9%、24.9%、39.9%であった($P<0.001$)。SVR全体でみると1565例中30例(1.9%)の症例に発癌が見られた。

SVRを達成した場合の発癌抑制ハザード比は、慢性肝炎の場合0.10、肝硬変の場合0.35で、肝線維化程度による違いが大きかった。

SVR症例からの肝癌発癌例と背景病態

SVR症例の中で発癌に寄与する独立要因をCox比例ハザードモデルで検討すると、(1)肝硬変(慢性肝炎に対するハザード比9.56、 $P<0.001$)、(2)男性(ハザード比8.85、 $P=0.003$)、(3)高年齢(55歳以上のハザード比4.95、 $P=0.001$)が挙げられた。

SVRとなった症例はほとんどが男性であったため、年齢・肝線維化程度を一致させた症例を行った。発癌例23例・10年以上非発癌を継続している対照28例の検討では、HBVDNA陽性率、フェリチン値、血糖、インスリン、HOMA-Rなどすべて差がなかった。

SVRから発癌した症例の臨床経過

SVR達成後肝癌が発癌し根治的治療(肝切除または経皮的治療)を行った症例は当院で40例あったが、累積肝癌再発率は、3年25.8%、5年40.8%、10年54.9%で、非SVR(HCVRNA陽性)の58.0%、74.1%、88.6%より有意に低かった($P<0.005$)。

同様にこれら根治的治療を行った40例について全生存率を比較した。SVR後の発癌症例での生存率は、5年92.2%、10年78.5%、15年36.7%であり、非SVR症例の68.8%、34.0%、13.3%より有意に高かった($P<0.01$)。

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

暦年別に見た肝癌の成因別分類

1980~1989年(N=232)、1990~2000年(N=809)、2000~2009年(N=1392)、2010~2013年(N=546)の4期に分けて初発肝癌の成因を検討した。B型(HBs抗原陽性)は、全期間を通じて肝癌症例の約20%を占めた。C型(HCV抗体陽性)は、1980年代・1990年代は肝癌前体の70%超を占めたが、2000年代に70%を割り、2010年代には約60%と急速に低下傾向となった。非B非C型(HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性)の肝癌症例は、絶対値・全体の中の比率ともに明らかな増加傾向を示している。1980年代・1990年代は10%に満たない頻度であったが、2010年代には約20%に増加してきている。

暦年別にみた肝癌初診時の腫瘍径

1989年代の肝癌220例中、最大結節の腫瘍径が1.0cm以下6例、1.1~2.0cm45例、2.1~3.0cm52例で小型肝癌(3cm以下)の症例は46.8%であったが、1990年代肝癌712例では小型肝癌は502例(70.5%)と急増した。さらに2000年代の肝癌1127例では小型肝癌の比率も900例(79.9%)に増加した。しかし、2010~2013年の4年間の肝癌344例についてみると、1.0cm以下29例、1.1~2.0cm122例、2.1~3.0cm92例

で、これらを合わせた小型肝癌は 243 例 (70.6%) と再びやや減少した。

1990 年頃より腹部超音波検査などによるサーベイランスが行われるようになった C 型肝癌について小型肝癌の比率をみると、1980 年代 42.2% (73/173)、1990 年代 70.7% (371/525)、2000 年代 84.8% (649/765)、2010 年代 83.8% (124/148) と、2000 年以後十分に高いレベルになっている。最近増加している非 B 非 C 型肝癌についても小型肝癌の比率を見てみると、1980 年代 38.1% (8/21)、1990 年代 65.1% (28/43)、2000 年代 69.4% (77/111) と増加したが、2010 年代は 48.9% (45/92) と再び低下傾向となった。

C 型肝癌患者の背景要因の推移

C 型肝癌患者の肝癌初診時年齢は、1980 年代は中央値 62 歳、1990 年代 64 歳、2000 年代 69 歳、2010 年代 72 歳であり、30 年間に 10 歳の高齢化が見られた。同様に肝癌初診時血小板数をみると、1980 年代 9.8 万から 2010 年代 10.2 万とわずかに上昇傾向であり、C 型肝癌の背景病態として高齢化、血小板増加傾向 (慢性肝炎からの発癌傾向) がみられた。

非 B 非 C 型肝癌の肝癌診断時背景と病態

非 B 非 C 型肝癌では暦年別にみた肝癌腫瘍径の推移の差が大きいのが、年齢別・血小板数別にみた腫瘍径でも差が見られた。年齢別には、59 歳以下の 50 例では小型肝癌 (3.0cm 以下) は 46.0% であった。小型肝癌比率は、60 歳代の 95 例では 58.9%、70 歳以上の 122 例では 64.8% と高くなり、年齢別には高齢であるほど小型肝癌での発見機会が高い傾向があった ($P=0.032$)。小型肝癌比率は、血小板数別にみると 9.9 万以下の 82 例では 73.2%、血小板数 10.0~14.9 万の 61 例で 70.5% と高かったが、15.0 万以上の血小板数であった 118 例では 44.1% と低かった。

肝癌発見に至る経緯と肝癌の成因

B 型肝癌、C 型肝癌では 2007 年以後、非 B 非 C 型肝癌では 1980 年以後の症例について、当科

群・当院群・紹介群の比率を調べた。B 型の 174 例では当科群 83 例 (47.8%)、当院群 7 例、紹介群 84 例であった。同様に C 型では当科群 319 例 (59.1%)、当院群 12 例、紹介群 209 例で、肝臓内科で経過観察中に発癌している例が最も多かった。非 B 非 C 型 227 例では、当科群 54 例 (23.8%)、当院群 33 例、紹介群 140 例と、肝癌としての他院よりの紹介例が最も多かった。

非 B 非 C 型肝癌についてラジオ波凝固療法の成績が一定となった 2000 年以後の 222 例について、治療後生存率を比較した。肝臓内科で経過観察していた 54 例では、3 年生存率 77%、5 年 51%、10 年 28% であった。院内他科で経過観察されていた 31 例では、3 年生存率 67%、5 年 59%、10 年 45%、肝癌として紹介されてきた 137 例では 3 年生存率 69 例、5 年 56%、10 年 43% であった。各群の生存率曲線はいずれも交叉しあい、また重なっていることが多く、統計学的には有意差が示されなかった (Log-rank test $P=0.89$)。

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

虎の門病院では、肝細胞癌全症例 1934 例の年齢中央値は 67 歳 (28~94 歳) であったが、期中央値は 65 歳、期は 68 歳、期は 69 歳と、高齢化傾向が明らかであった (男性比率 69%)。

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。

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。

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

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

単純結節型のうち 78% は Microvascular invasion(-)、21% が mild microvascular invasion(+)、1% が severe microvascular invasion であった。microvascular invasion に関連する因子を多変量解析で検討すると、腫瘍径 20 mm 以下の肝細胞癌の場合、腫瘍肉眼型(単純結節周囲増殖型+多結節癒合型)が抽出された。腫瘍径が 20-30 mm の場合は、腫瘍肉眼型(単純結節周囲増殖型+多結節癒合型)、低分化肝細胞癌、PIVKA-2>100 が抽出された。

mild microvascular invasion や severe microvascular invasion を有する症例の無再発生存率は microvascular invasion 陰性の症例に比べ有意に短かった。

207 症例のうち 58 症例が経過観察中に死亡し、50 例が肝細胞癌関連死であった。microvascular invasion(-)の症例がもっとも疾患特異的生存が良好で、次いで mild microvascular invasion, severe microvascular invasion の順であった。

各種画像診断装置による腫瘍肉眼型の診断能の比較

単純結節型 36 結節のうち EOB-MRI, ダイナミック CT, ソナゾイド超音波検査各々での的中率は 86%, 78%, 78%であった。単純結節周囲増殖型 11 結節での検討では EOB-MRI, ダイナミック CT, ソナゾイド超音波検査各々での的中率は 73%, 73%, 64%であった。多結節癒合型 10 結節での検討では EOB-MRI, ダイナミック CT, ソナ

ゾイド超音波検査各々での的中率は 70%, 60%, 60%であり、画像予測的中率は EOB-MRI が 81%, ダイナミック CT が 74%, ソナゾイド超音波検査が 72%であった。

EOB-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

75 症例のうち 8 例は高分化肝細胞癌、52 例は中分化肝細胞癌、15 例が低分化肝細胞癌であった。HBP-RE は腫瘍分化度との相関は見られなかった。ADC 値に関しては、73 例で評価を行い低分化肝細胞癌 ($0.995 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) で中分化 ($1.218 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)、高分化肝細胞癌 ($1.328 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$) に比べ有意に低かった。

33 例で微小血管浸潤を認めた。ADC 値において微小血管浸潤との関連が認められた。つぎに、微小血管浸潤を予測するのに最も適した値を見つけるために AP-RE, HBP-RE, ADC における ROC カーブを計算した。微小血管浸潤の有無を予測する最も優れた ADC 値の感度と特異度は各々 77.5%と 76.6%であった。多変量解析にて ADC 値だけが独立した微小血管浸潤を予測する因子であった ($P < 0.001$, odds ratio: 8.37, 95% CI: 2.666-29.647)。

AP-RE, HBP-RE, ADC において各々 0.946 以上、0.451 以上、 $1.175 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 以上を高値群、それ以下を低値群とした。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、無再発生存期間は ADC 値の高値群において優位に低かった ($p=0.0307$)。AP-RE, HBP-RE と再発生存期間との間に相関関係は見られなかった。

ADC 値によるラジオ波焼灼療法治療効果の層別化

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 ($p=0.236$)。

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

1. 第 1 年度 (平成 25 年) の研究

Propensity score matching 法を用いて選択された症例は SVR 群 257 例、PNALT 群 257 例であった。この時期の検討で重要な結果は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で差を認めたことである。肝疾患非関連死のみの生存率の解析は行っていないが、肝疾患関連死で差を認めず、全死亡率で差を認めたことから、肝疾患非関連死が増加していることが想像された。

2. 第 2 年度 (平成 26 年) の研究

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。肝外病変による死亡の増加が示唆された。

3. 第 3 年度 (平成 27 年) の研究

IFN-SVR 群と non-IFN 群は 309 例ずつ選択された。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。肝外病変による死亡の増加が示唆された。

IFN-SVR 群は non-IFN 群に比して肝疾患非関連死亡 (肝外病変による死亡) を半分抑制している

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

空腹時血糖や HbA1c 測定だけでは糖尿病と診断できない C 型慢性肝炎症例においては、特に

線維化進展例で糖代謝異常の合併が高率であることから、空腹時血糖やHbA1c測定だけでなく積極的な経口糖負荷試験の介入をすべきである。また、糖尿病と診断されていないC型慢性肝炎患者においても75gOGTTにおけるインスリン負荷120分値の上昇やAUC Glucose 0-120 minの上昇は、空腹時血糖やHbA1c等の他の糖代謝マーカーや既存の線維化関連因子であるPLTとともに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、インスリン負荷120分値は、HOMA-IRを含めた他の糖代謝マーカーやPLTと比べても線維化検出感度が高いことが分かった。

したがって、75gOGTTによるC型慢性肝炎の耐糖能異常は、肝線維化進展抑制を目的とした早期治療介入の指標になりうるのではないかと考えられた

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

B型およびC型慢性肝炎患者における、インスリン抵抗性指標（IRI、HOMA-IR）について2群比較を行った。その結果、C型肝炎患者においてはB型肝炎患者と比較して、有意にインスリン抵抗性（IRI、HOMA-IR）が高かった。

空腹時血糖やHbA1c測定だけでは糖尿病と診断できないC型肝炎症例においてはB型肝炎症例と比べ、インスリン抵抗性の合併が高率であることが分かった。また、B型肝炎と比べC型肝炎は高インスリン抵抗性に寄与する独立因子であることが分かった。

本研究結果から、空腹時血糖やHbA1c測定だけでなく積極的なインスリン抵抗性の評価をすべきである。また、C型慢性肝炎患者におけるインスリン抵抗性（HOMA-IR、IRI）の上昇は、肝線維化もしくは肝発癌との関連性も指摘されていることから、肝線維化もしくは肝発癌進展抑制を目的とした早期治療介入の指標になりうるのではないかと考えられた。

（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

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）

B型肝炎検査について、性別では女性、職業では医療従事者、加入保険では共済組合、年代では40・50・60歳代が検査を受ける傾向にあった。さらに、広報誌による情報提供、チラシ・リーフレットによる情報提供、保健所などでの無料検査の実施、B型肝炎の症状・治療の4項目について、知っている人の方がB型肝炎ウイルス検査を受検する傾向にあった。

C型肝炎検査についても、性別では女性、職業では医療従事者、加入保険では共済組合、年代では40・50・60歳代が検査を受ける傾向にあった。さらに、チラシ・リーフレットによる情報提供、保健所などでの無料検査の実施、インターフェロン治療費の公費補助、C型肝炎の症状・治療について、知っている人の方がC型肝炎ウイルス検査を受検する傾向にあった。

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）

HBV検査の受検率、HCV検査の受検率とともに、人口、40歳以上人口割合、東日本か西日本か、都道府県別HBV/HCVキャリア率とは有意な関連性は認められなかった。

また、HBV検査受検率についての受検促進に関する要因は、チラシの配布、保健所等での無料調査の実施、IFN治療の公費助成の認知度が高いことであった。一方、TV・ネットによる情報提供は認知度が高いと受検率が低いという負の相関が認められた。

HCV検査受検率についての受検促進に関する要因は、C型肝炎の症状・治療の認知率が高い

こと、はがきによる受検勧奨、IFN 治療費の公費助成の認知度が高いことであった。

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)

(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) を対象とした。医療機関受診が確認されたのは 1,436 人で、医療機関受診率は 67.8% であった。医療機関未受診者は 681 人、未受診率は 32.2% であった。

医療機関受診者と医療機関未受診者との平均年齢は各々 65.4 ± 10.4 歳、62.7 ± 11.2 歳で男女比は各々 530 : 906、317 : 364 であった。30 歳代から 50 歳代で未受診率が高かった。

(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の割合が 2012 年 40.7%、2013 年 39.6%、2014 年 38.2% と減少傾向にあり、来院しなくなる割合が年々増加し、2012 年 32.7%、2013 年 34.2%、2014 年 35.1% が来院しなくなっていた。この内、IFN 治療により著効となり来院しなくなったのは 2012 年 1.4%、2013 年 1.5%、2014 年 1.9% であった。

(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おこなって (391 施設の医療機関に送付) 1,572 例のアンケートの回答が得られた (回収率 76.5%)。アンケートによる平均観察期間は 7.4 年 ± 6.3 年であった。IFN・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%)、通院中等等に

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 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で高かった。

(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 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 2003 年、2007 年、2011 年、2014 年に 80 歳未満の HCV キャリアに対して行われ、2003 年 401 名、2007 年 382 名、2011 年 318 名、2014 年 171 名が回答している。IFN 治療により 2003 年 0%、2007 年 3.9%、2011 年 14.8%、2014 年 21.7% の HCV 排除を認めた。

2007 年、2011 年、2014 年までに IFN 治療を受けたことがある HCV キャリアは各々 20%、32%、41% であった。66.2% が IFN・DAAs 治療を受けていた。

S町では保健師による医療機関受診確認も行っており、DAAs治療となった2015年も未受診や通院中断の主な理由はかわらなかった。

(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

HCVキャリアの追跡調査により、肝炎ウイルス検診でHCVキャリアと診断されても約30%は医療機関を受診せず、受診した約40%も受診を中断してしまっている。また、肝炎ウイルス検診で発見されたHCVキャリアが医療機関に受診時の平均年齢は 65.4 ± 10.4 歳と高齢であり年齢分布も60歳代に次いで70歳代が多い。さらに、IFN治療のよい適応になる30歳代から50歳代の医療機関受診率が悪いといった結果であった。従って、IFN治療対象となるHCVキャリアは限られていた。

一方、医療機関未受診者や受診中断例の追跡調査は難しい。

県内でHCVキャリア率の最も高いS町では保健師による医療機関受診確認が高率に実行されており、80歳未満のHCVキャリアは3~4年に一回保健師による個別面談によるアンケート調査を実施している。HCVキャリア側からの視点での問題点の検討が可能であるS町の調査による医療機関未受診の理由、通院中断の理由から住民のHCVに対する知識不足が大きな要因であ

ると同時に医療関係者の質の向上も必要と考えられた。

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

今後もこれらの地域でさらに詳しく検討を行い、肝炎ウイルス検診で発見されたHCVキャリアの多くが適切な治療を受けられるような対策を検討するとともに病態および予後についても検討をくわえてゆきたい。

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27年11月にかけてのインターフェロン治療助成件数は2509件(B型肝炎74件、C型肝炎2435件)、また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助成件数は27年11月までに1941件であった。B型肝炎の治療法では、インターフェロン治療は39歳以下が82.4%を占めており、一方核酸アナログ製剤治療は40歳以上が88.2%を占めており、「治療ガイドライン」に沿って治療されていると思われる。

またインターフェロン治療が施行されたC型肝炎(2435件)の年齢は、患者の高齢化もあり60歳以上が半数以上(54.9%)で、70歳以上も約13.8%を占めていた。C型肝炎も、「治療ガイドライン」に沿って治療されていると思われた。

インターフェロンフリー治療(ダクラタスビル+アスナプレビル、ソフォスブビル+リバビリン、ソフォスブビル+レディパスビル併用治

療)の合計件数は1464件で、年齢は70~79歳39.9%、80歳以上12.0%で、70歳以上の高齢者が51.9%と半数以上を占めており、病型は慢性肝炎が約8割、代償性肝硬変症が約2割であった。

インターフェロン治療が主体であった7年間の総件数は2435件で、月平均約29件が治療導入されてきていたが、一方26年9月から開始されたインターフェロンフリー治療の約1年2カ月間の総件数は1464件で、月平均約105件が導入されてきおり、インターフェロン治療が主体であった時期に比較すると約3.6倍のハイペースで治療導入されてきている。

とくにセロタイプ2型では、主たる治療法が長い間pegインターフェロン+リバビリン併用治療であったこともあり、インターフェロン治療が主体であった約7年間の総件数は829件(月平均約10件)であったのに対し、インターフェロンフリー治療(ソフォスブビル+リバビリン併用治療)の約6カ月の総件数は383件(月平均約64件)であり、月平均約6.4倍のハイペースで治療導入されてきている。

とくにC型肝炎に関しては、患者が高齢化してきていること、また今後もさらに新しいインターフェロンフリー治療が登場する予定であることから、治療患者の背景因子や今後の治療法の変遷を把握するためにも、ウイルス肝炎治療医療費助成の利用状況調査を継続していくことは重要であると思われる。

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方がいいと言われたが

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るが、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。

4) 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. 茨城県住民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

市民公開講座と肝臓病教室の参加者では、自身の感染有無の把握率は33%で、感染していないとの回答者の内、検査受検率は46%であった。

また、東京医科大学茨城医療センター全診療科受診外来患者を対象にした肝炎ウイルス検査受検状況では、自身の肝炎ウイルス感染を「知っている」との回答は26%であった。しかし、「知っている」との回答者において、肝炎ウイルス検査の「受検経験がある」のは64%であった。消化器関連疾患診療科の受診患者においては、他診療科と比較して、高い把握率と受検率であった。

2. 茨城県保健所における無料・匿名による肝炎ウイルス検査実施状況

茨城県内12保健所における肝炎ウイルス検査無料・匿名検査受検者数の平成22年度からの推移をみると、月平均で約160件であった肝炎ウイルス検査実施数が、ポスター配布直後は300～350件まで上昇した月が見られた。さらに、平成26年4月より、東京医科大学茨城医療センターと近傍の薬局にて、肝炎ウイルス検査受検勧奨チラシを配布した後も、約300件/月の受検者数が数ヶ月見られた。

また、地域肝炎治療コーディネーター養成事業によるコーディネーター養成講習会の開催後、さらに、受検者数の増加がみられ、約400件/月に達した。平成22年度から平成27年度（10月まで）の各年度における月平均受検者数は、平成22年度は166件、平成23年度は170件であったのに対し、ポスター貼付を開始した平成24年度より増加し、211件、平成25年度は、237件であった。さらに、地域肝炎治療コーディネーター養成事業が開始された平成26年度には、平成22年度の月平均受検者数と比較して約2倍まで増加した。また、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前は 3919 名だったのに対し、開始後は 4193 名に増加した。

3. 茨城県南地域に於ける地域医療連携の活性化

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と南東部鹿行地域に位置する小山記念病院を、ネットテレビで繋ぎ、それぞれの地域の医療連携病院に勤務の計 8 名が参加し、地域医療連携会議(ネット会議)を行った。

会議では、肝炎治療中や治療予定の症例についての治療法で困っている事などを題材に討論し、「小規模開催なので顔を見合わせて、意見交換・発言がしやすかった」、「他の開業医とのつながりができた」、「ざっくばらんな雰囲気良かった」、「より他の地域とつないで、ネットワークを拡大ほしい」などの意見や感想があった。

4. 茨城県肝炎ウイルス治療費助成件数の推移

近年、ウイルス性肝炎に対する新規治療法が次々と開始され、ウイルス性肝炎患者の受療状況が変化してきている。

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(スンベブラ)とダクラタスビル(ダクルインザ)、平成 27 年度には、ソホスビル(ソバルディ)とリバビリン、レジパスビル/ソホスビル配合剤(ハーボニー配合錠)による治療が助成の対象に加わっている。

月あたり 100 件前後だった治療費受給者数は、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。

5. ポスター、チラシによる肝炎ウイルス検査受検勧奨認知度調査

情報取得状況や認知度について、平成 26 年 7 月 31 日から 4 日間、東京医科大学茨城医療センター全診療科受診外来患者に、アンケート調査にて評価した。配布チラシに関しては、チラシ配布期間中に受診した 779 名を対象に、また、ポスターに関しては、アンケート有効回答であった 1260 名を対象にした。

配布チラシを「知っている」が 22%、一方、貼付ポスターを「知っている」が 8%と大幅に少なかった。また、チラシやポスターによって「肝炎ウイルス検査に関する情報が得られた」との回答は、チラシでは 13.2%に対し、ポスターでは 5.6%と 2 倍以上の違いがあった。ポスターよりもチラシの方の認知度が顕著に高く、検査情報の取得率もチラシの方が高かった。チラシは、手にとれて持ち帰られるメリットがあり、局所的に大量に配布する事が啓発手段として有効であると推測される。

6. 院内広報テレビ(デジタルサイネージ)による肝炎ウイルス検査受検勧奨の効果

平成 25 年 12 月-平成 26 年 7 月にかけて、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において、肝炎ウイルス検査受検勧奨のテレビコンテンツを放映した効果について、アンケート調査を行った。

外来診療受診者のうち、有効回答のあった 1260 名において調査し、視聴率は 43%、デジタルコンテンツ内の出演者「綾小路きみまろ」さんの把握率は 30%、肝炎ウイルス検査受検勧奨メッセージの理解率は 23%、受検の動機付けに

至った割合は13%であった。視聴率は、30から80歳代にかけて、年齢の上昇に伴い高かった。

茨城県肝疾患診療連携拠点病院東京医科大学茨城医療センター内に設置されている肝疾患相談支援センターにおける相談数（電話、面談，その他）が、デジタルサイネージ放映開始後，特に，電話による相談が増え，チラシ配布後には，面談と電話の相談件数が増えた。しかし，デジタルサイネージ放映が終了した平成26年8月以降，相談件数は減少した。

7. 地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

平成26年度より「地域肝炎治療コーディネーター養成事業」が開始され，平成26年度，27年度の合計で265名（それぞれ216名，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。

茨城県内のコーディネーター分布状況は，県内の中核都市部に集中しており，肝臓専門医の偏在化と同様の傾向があった。その中で，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。

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

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，認定後の活動状況についてのアンケート調査を行い，回答者は127名。回答率は60.2%であった。

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。

9. 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，平成26年度よりフォローアップシステムの運用を開始している。県内44市町村のうち，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，補助事業としてではなく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。

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

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。

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 < 受検ステップ >

有効回答数は、138 例。肝炎ウイルス検査の際に最も認知度が高い項目は肝炎ウイルス受検を勧めるテレビ CM であった (34%)。ついで保健師 (33%)、看護師 (24%)、そしてかかりつけ医 (16%) からの勧めであった。また受検の最大のきっかけは、保健師 (84%)、職場 (82%)、家族・知人 (81%) からの勧めであった。受検に際し、最も認知度が高く、影響力がある因子は保健師からの勧めであることが明らかとなった。

< 受診ステップ >

有効回答数は 115 例。

精密検査の受診を促進する因子としては、かかりつけ医 (82%)、看護師 (17%)、家族・知人 (15%)、肝炎コーディネーター (12%) からの勧めであった。受診に際し、最大のきっかけは、かかりつけ医 (76%)、保健師 (60%)、職場 (50%)、家族・知人 (45%) の勧めであった。したがって、受診に際し、最も認知度が高く、影響力がある因子はかかりつけ医からの勧めであることが明らかとなった。また肝炎ウイルス検査の受検から受診にかかる時間は、74% の症例が 3 ヶ月以内であった。

<受療ステップ>

有効回答数は115例。

抗ウイルス治療を受療を促進する因子としては、かかりつけ医からの勧め(86%)、肝炎治療を受けたタレントの出演するテレビCM(32%)、看護師からの勧め(22%)、保健師からの勧め(22%)、家族・知人の勧め(22%)、であった。また受療に際し、最大のきっかけは、かかりつけ医(76%)、家族・知人の勧め(39%)、看護師の勧め(22%)、保健師の勧め(22%)、であった。したがって、受療に際し、最も認知度が高く、影響力がある因子はかかりつけ医からの勧めであることが明らかとなった。また肝炎ウイルス検査の受検から受療にかかる時間は、33%の症例が3ヶ月以内、18%の症例が6ヶ月以内であった。

2) 受診、未受診の要因の解明

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、2110名に送付され、801名から回答があった(回答率38%)。回答者は70歳代が約半数の49.6%を占め、次いで60歳代が29.0%であった。

回答者の89%は自分がC型肝炎ウイルスに感染していることを認知していたが、8%は感染していることを知らなかった

回答を得られた801名のうち、85%が精密検査を受診しており、そのうちの55%が陽性指摘後の精密検査の受診に関して周囲の人からの何らかの勧奨があったことを記憶していた。またその勧奨を受けた人としては、家族が63%、医師14%、医療関係者10%であり、合わせて87%を占めた。

次に精密検査の受診の有無の2群において、精密検査の受診に際して何らかの勧奨を受けた、または受けていないかを聞いたところ、精密検査受診群において有意に受診勧奨があったことを記憶していた($p<0.01$)。

精密検査を受診した人に対して、精密検査を受診した当時の状況や環境を質問し、90%以上が精密検査の結果を知りたかったと答え、その

中の65%が最も受診の動機に繋がったと回答していた。

検査や治療の必要性の理解や必要であれば治療を受けるという認識、また精密検査へ行く医療機関が分かっていた、検査や治療の内容が分かっていたということが精密検査受診を促す因子であった。

次に、精密検査を一度は受診したものの、継続的な受診が出来ていない人の状況について質問した結果、医師に通院しなくて良いと言われた、医師に経過観察と言われた、症状がないなどが、継続受診が出来ない状況として明らかになった。また少数ではあるが、周囲に知られるのが嫌で、通院しない人がいた。

次に、HCV抗体陽性が指摘された後も精密検査を受診していない人に対して、その理由について質問した結果、60%は症状がないことを理由に挙げ、そのうち約50%は症状がない事が受診しないことに対して最も強く影響したと答えた。その他、費用の心配や精密検査を受診するための医療機関が分からないという理由も強い因子であった。

3) 受療促進のキーファクターの解明

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る。

以上により、

陽性者が肝炎ウイルス検査陽性指摘後の精密検査、抗ウイルス治療をよりスムーズに勧めるための、かかりつけ医で使用可能な平易な解説文や受診・受療を促すパンフレットなどを準備し、かかりつけ医に配布し、活用いただくことが重要となる可能性が示唆された。

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》

2013 年度の 2 つのイベント、広島フードフェスタ 2013 では回収数は 3,530 枚、プラチナ世代 55 フェア 2013 では回収数は 408 枚、解析対象数は計 3,938 枚であった。

2008 年 10-11 月に一般住民集団を対象としたとき検査受検率は 27.0%であったのに対し、2013 年に新聞広告、テレビ、CM、チラシ、ポスター、検査普及啓発など様々な取組を行った後の 2013 年 10-11 月における検査受検率は 35.5%であった。

職域集団における検査受検率は一般集団と比べて低率であることが明らかになっているが、2009 年 7.2%、2010 年 14.1%、2012 年 10.9%に比べて、2013 年には 27.2%と増加した。

聞き取り調査から、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、TV メディアの勧め・ポスターやチラシの順であった。

肝炎肝がんの疫学的視点を元に作成された広報ツールは効果的であることが明らかとなった（「肝がん死亡の主な原因が肝炎ウイルスの持続感染であること」「感染していても気がつかないこと」「気がつかないうちに肝がんに行進する可能性があること」「適切に治療をすれば肝がんになるのを抑えることができること」というテーマ）。

肝炎ウイルス検査を受けていない群は、「無料肝炎ウイルス検査」の認識が低く（8%）、「公費による治療費補助制度」の認識についても検査受診群（33%）と比較して低い傾向があった（13%）。

広島県における特定感染症等検査事業による検査数が前年比で 150-212%まで伸びている。今後は、これらの検査により陽性と判定されたキャリアの医療機関受診と適切な治療導入が課題となると考えられる。

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。

その結果、

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

B 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調査の結果報告-2013 年度版-

調査対象者 5,381 人中 2,178 人から回答を得た（回収率 40.5%）。回収された 2,178 人中白紙回答であった 1 人を除き有効回答は 2,177 人（有効回収率：40.5%）であった。解析対象者 2,177 人（男性 952 人、女性 1,202 人、未記入 23 人）の年齢（20 歳代-90 歳代）は、70 歳代 34.3%（746 人）と最も多く、次いで 60 歳代 32.0%（697 人）、50 歳代 12.7%（276 人）であった。

肝炎ウイルス検査受検者のうち、結果を正しく認識していたのは解析対象者 2,177 人中 75.4% で、約 4 人に 1 人が検査結果を正しく認識していない状況が明らかとなった。検査を受けても検査結果を正しく認識していないと適正な医療を受療する機会を失うこととなる。検査実施者は検査結果を通知するだけでなく、結果を正しく認識させるための方策を検討する必要がある。

平成 25 年度から、当研究班および広島大学肝炎がん対策プロジェクト研究センターと広島県地域保健対策協議会が作成した肝炎検査カードの配布は、受検者に検査結果を正しく認識させるための有効な手段と考える。

医療機関受診率は、解析対象者の 66.2%で 3 人に 1 人は陽性であるにも関わらず医療機関を受診していない結果となった。HBV・HCV キャリア別では、HBV キャリアでは 61.6%が HCV キャリアでは 68.9%が医療機関を受診しており、HCV キャリアのほうが受診率は若干高い結果となった。

初診時に HBV キャリアでは 18.3%が、HCV キャリアでは 49.7%が慢性肝炎と診断され、中には肝細胞がんと診断されている者が存在した。

陽性者に肝炎ウイルス検査結果を正しく認識させ、確実に医療機関に繋げる肝炎患者フォローアップシステムを構築することが急務である。キャリアが専門医療機関を受診しているのは約 6 割であった。HBV キャリアでは 57.3%、HCV キャリアでは 70.1%と HCV キャリアのほうが専門医療機関を受診する割合が高かった。

医療機関を受診しない理由として多くあげられたのは、「病院・医院に行く必要がないと思っていた」という肝炎に関する個人の知識不足も一つの大きな理由であるが、次いで「医師から受診しなくても良いと言われた」という回答が多く、また、医療機関を継続受診していない理由として「担当医に通院しなくてもいいと言われた」という回答が多いなど、必ず肝臓専門医に繋げる診療ネットワークの更なる充実が重要であることが示唆された。

医療費助成の利用状況は 26.7%~49.6%と低く、助成制度の周知不足が考えられた。

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、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。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。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。

肝炎治療は新薬も次々承認されており、治療法の進歩は目覚ましいものがある。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) 肝炎患者関連患者数およびキャリア数の動向について

2000 年時点 300-370 万人と推定されていた肝炎ウイルス持続感染者数の 2011 年時点の動向について、疫学班のこれまで得た資料を用いて推計を試みたところ、210-280 万人となった。

感染を知らないまま潜在しているキャリア (a) は、2000 年時点の 240-305 万人から 2011 年 77.7 万人に減少し、肝炎ウイルス検査の普及を反映していると考えられた。

一方、感染を知ったが、(継続的な) 受診をしないままにいるキャリア (c) は 53-118 万人と推定され、医療機関受診勧奨・継続受診勧奨が必要であると考えられた。

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。

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)

1. 【肝癌の倍加時間の推定】今回の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 \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。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】今回の症例で施設毎に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。

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

「肝炎ウイルス検査受検状況」についてのアンケートの集計対象数は「事前 委託医療機関」で484人、「事後 委託医療機関」で1,231人、「事後 薬局」で311人となった。その結果、

- ・肝炎ウイルス検査受検率は29~41%。
 - ・受検のきっかけは、「医師からの勧め」が最も多い(26~45%)。
 - ・検査結果を把握している人は90%弱。
 - ・未受検の理由は、「受ける必要がないと思っていた」が40%程度で最も多い。
 - ・未受検の対象で「(どちらかという)検査を受けたい」人は58~68%。
 - ・陽性者の受診のきっかけは、「医師からの勧め」が最も多い(70%)。
- イベントにおける調査では、集計対象数は3,938人となった。集計対象の内訳は、男性が1,332人(33.8%)、女性が2,557人(64.9%)であった。年齢階級別にみると40歳代が20.5%、60歳代が20.1%、30歳代18.6%であった。調査の結果、
- ・「自己申告受検率」はHBV23.8%、HCV22.9%

(H23 全国調査:HBV17.0%、HCV19.3%)。

「非認識受検を含めた受検率」はHBV63.5%、HCV52.5%(同:HBV61.7%、HCV54.1%)。

- ・受検のきっかけは、「医師からの勧め」が28.3%と最も多い。
- ・「きみまるさんのTVCM」の認知度は未受検者の55.2%と高く、受検者の7.4%が受検のきっかけとしていた。
- ・未受検者の「肝炎ウイルス検査が無料」の認知度は8.0%にとどまった(同:9.1%[受検者も含んだ全体の認知率])。
- ・「肝炎治療費の公的助成制度」の認知度は受検者で32.5%、未受検者で13.1%(同:12.1%[全体の認知率])。
- ・検査結果を把握している人は96.4%。
- ・陽性者で「医療機関を受診した」のは89.9%。
- ・未受検者の受けなかった理由は、「機会がなかった」(40.2%)、「検査のことを知らなかった」(28.5%)、「受ける必要がない」(26.3%)。
- ・未受検者は今後「(どちらかという)検査を受けたい」人は58.5%(同:69.6%)。

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勸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勸奨を行った「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：未受検者認知度は、2013年度8.0%、2015年度8.8%（ $p=0.2979$ ）。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：認知度は未受検者においては2015年度（11.8%）は2013年度より低く（ $p<0.0001$ ：2013年度21.9%）。2013年度では女性と高齢者の認知度が高かった。受検者の認知度も2015年度（45.2%）は低かった（ $p<0.0001$ ：2013年度57.2%）。

c) B型（C型）肝炎の治療費の公的助成制度の認知度：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、受検者 77.1% よりも未受検者 58.5% 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。訴訟を行った人は中 5 人 (0.11% : 全体 4,609 人)。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 人と回答した群別に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 年度の調査における認知度は、受検者 30.8% は未受検者 19.8% 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。肝炎ウイルス検査受検者 1,549 人のうち、結果陽性 99 と陰性 1,450 人と回答した群別に、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. 集計対象者は、HBV 感染者と定義した 221 人 (男 167 人、女 54 人、range 37-74 歳)、HCV 感染者と定義した 236 人 (男 162 人、女 74 人、range 40-81 歳)、一般集団と定義した 336 人 (男 186 人、女 150 人、range 20-82 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は、一般集団 336 人 には 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「ぜひ受けてみたい」4.1%、「機会があれば受けてみたい」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) 医療機関受療状況では、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) 肝炎訴訟の認知度では、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では、3 集団で 15-20% の認知度であり、群間に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 を用いることは有用な方法の一つである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

数理疫学モデルを用いた「肝癌 + 肝硬変」における死亡リスクは、「肝癌」と同様、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。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・肝癌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

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 型肝炎ウイルスがまん延している可能性が示唆された。

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

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。

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

- 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 HBc 抗体陽性者は共に 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)

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。

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

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。

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

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PCとFFPが約40万本に1本、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。

2012年8月にHBc抗体検査基準の厳格化、2014年8月の個別NAT導入により、輸血HBV・HCV感染は大幅に減少すると予測された。年間あたりの輸血HBV感染は0.7から1.0件と予測さ

れ、輸血HCV感染は極めて稀となると予測された。

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、新規感染例で見ると、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。

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

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い系統樹解析により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) 供血者集団における新規感染率に関する研究

わが国における新規の肝炎ウイルス感染状況を把握するために、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。

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人であり、男性は女性と比較して有意に高い新規感染率を示した。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人と

HBV と比較すると、低率であり、性差は認められなかった。

1990 年代の同様の調査成績と比較すると、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。

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) 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 (H25 年度)

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討したところ、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。1941 年～1950 年出生群の低下が最も大きく、高齢者群において傾向が顕著であった。1971 年以後出生した若年齢層においては明らかな低下は認められなかった。これらは 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. 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について (H25 年度)

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。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) 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。

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 (H25 年度)

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。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) 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 - (H27 年度)

sysmex 株式会社製の「HISCL HCV Ab」は、高力価群の基準値 (cut off value) を改訂したところ、測定レンジが広く、さらに他の推奨法と良好な相関が認められた。

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

HBV 検診 HBs 抗原検査法について、現在 HBs 抗原検査として主に用いられている測定方法である化学発光法を「凝集法等による定性検査」と比較検討した。凝集法による HBs 抗原陽性率に比べ、化学発光法 2 法は、検出率が高かった。

しかし R-PHA 法と化学発光法の乖離例は、HBs 抗原 5.00 IU/ml 未満の低値域で検出され、HBV-DNA は、極めて低量が検出できない例も存在した。HBV 検診 HBs 抗原検査法について、現行の「凝集法等による定性検査」を検出率のみから全面的に変更すべき理由は見当たらなかった。

一方、HBV 住民検査の HBs 抗原検査に化学発光法を利用する際には、スクリーニング検査が陽性と判定された検体は、必ず HBs 抗体による吸収確認試験を行う必要があるものと思われた。

また、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、HBc 抗体測定や化学発光法による HBs 抗原測定等により陽性の確認をする必要があると思われた。

8) HBV 検診受診者における HBV 暴露率について

岩手県における人間ドックまたは住民健診または職域健診において、B 型肝炎ウイルス検診を受診した 4,999 人を対象として、HBs 抗原・HBs 抗体・HBc 抗体を測定し HBV 暴露率を検討した。

HBs 抗原陽性率は全体で 1.12%、HBs 抗体陽性率は 13.42%、HBc 抗体のみ陽性率は 3.44%であった。HBV 暴露率は全体で 17.98%であった。

出生年別に HBV 暴露率を見たところ、出生年 1913 年～1925 年出生群の 41.94%から、公費負担の HBV 母子感染防止対策事業が開始された 1986 年以降の出生群における 1.12%まで、一貫して減少していることが確認できた。

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

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ことが明らかとなった。B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス感染率は高年齢層に高く、治療介入や継続受診が必要と考えられる。今回の肝炎ウイルス検査で陽性であった 27 人のうち 15 人は初めて感染が判明したことが明らかとなった。肝炎ウイルス検査の普及と同時に、検査結果の通知方法や治療導入につながる仕組みが急務である。

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具体的な広報が重要と考えられる。

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。4年間で2,105人(男1,666人、女439人、平均年齢49.0±15.1歳、19-81歳)の解析を行い、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る。また、検査によって判明した肝炎ウイルス陽性者の医療機関受診率を向上させるためには、結果通知時の受診勧奨に加え、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。

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)

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。

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

広島県における検診機関の検診・人間ドックを2007～2013年に受診したもののうち、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。また、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。

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は、医療機関を受診した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。

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。

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

20の健保組合における本人および家族を含む60-79万人の全診療報酬記録を元に、2008年、2009年、2010年それぞれの年における64歳以下の肝疾患関連患者数の推計を行った。

レセプト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した。

本研究から得た2008年の患者推定数のうち慢性肝炎に関しては、2008年患者調査による同推定数(B型慢性肝炎:43,000人、C型慢性肝炎:230,000人)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歳以上の肝癌患者、特にHCV感染由来の肝癌患者数が含まれていないことが課題となる。

また、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。

・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型慢性肝疾患の病態進展様式、生存率、死因、HBs抗原消失率についてCommunity based studyにより算出し提示した。その結果、

HBe抗原陽性キャリアからのHBe抗原陽性慢性肝炎への移行率は、10年で21%、慢性肝炎からHBe抗原陽性肝硬変への移行率は、10年11%であった。一方HBe抗原陽性慢性肝炎からHBe抗原陰性無症候性キャリアは10年17%であった。なおこれらはいずれも核酸アナログ介入時は観察を打ち切っている。よって上記は自然経過による移行率と考える。

HBs抗原陰性の一般住民を比較対象としたB型慢性肝疾患患者の生命予後についてCoxの比例ハザードモデルを用いて検討したが、HBs抗原陰性化するまでは一般住民と比較して生命予後に差異が認められた。HBs抗原消失後の生命予後は、一般住民と比し差異がなくなる。HBs抗原の消失が究極の治癒の状態であると考えられる。

B型肝炎は無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変の順に肝疾患関連死亡のイベントが発生しやすく、生存率に大きな差異を認めた。肝硬変に至っては、肝疾患関連死亡の占める割合は約72%（肝癌死亡47.3%、肝不全死亡27.5%、出血死亡2.2%）におよぶ。一方HBe抗原陰性キャリアは、肝疾患関連死亡の占める割合はわずか0.9%である。B型肝炎の管理においては、いかに肝硬変に至らせないようにするかが重要なことである。

またB型持続性肝炎症例のHBs抗原消失率に関しては、HBe抗原陰性キャリアと肝硬変ではほぼ同率であった。一般にHBe抗原陰性の無症

候性キャリアからの消失が多くみられるが、HBe抗原陰性の無症候性キャリアの症例数が多いためと考える。

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

本研究では35歳及び40歳を区切りとした sero conversionの有無・時期別にHBV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。

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 した場合に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) 肝炎ウイルス制御状態での肝癌発癌と再発予後

ウイルス性慢性肝疾患からの肝癌発癌では、抗ウイルス薬により肝炎ウイルスを低下もしくは排除することが肝癌発癌抑制につながる。しかし肝線維化進行例を中心に、肝癌発癌リスクが依然残っていることに注目すべきで、これら症例での肝癌サーベイランスが現時点での最も重要な問題となっている。

B型肝炎では、慢性肝炎での発癌率の低さから、エンテカビルを使用することでの発癌率低減効果は現時点で得られていないが、長期的に多数症例を観察すれば発癌抑制効果は確実と考えられる。ウイルス存在下ではあるが、エンテカビル投与中は肝機能の悪化が見られず、肝癌再発がある程度あるにもかかわらず、生存率が良いことが目立つ。再発時にも肝機能が保たれているために、より根治的な治療や反復した治療が可能になっていることが大きい。

C型肝炎では肝線維化の軽度な時期にウイルス排除が成功した症例のほうが、発癌リスクから遠ざかることが明らかである。この集団でもウイルス排除後に肝癌発癌のリスクが残るため、どのような背景が発癌危険群であるかを検討したが、B型肝炎ウイルスの関与や鉄・代謝因子などの要因は明らかではなかった。今後、観察時間内の飲酒習慣やインスリン抵抗性の推移など経時的な分析も必要であろう。

C型肝炎でSVRに至っても15年たっても肝癌発癌を見る症例があり、また、SVRの発癌例で根治治療を行っても10年以上のちに再発してくる例もあることから、症例を集積してさらに再発リスクの検討をしていくことが必要である。

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

2000年以後小型肝癌の発見比率が低下している。肝癌サーベイランスを受けていない非B非C型肝炎の増加が著しい他、C型肝炎での高齢化や非肝硬変合併例の増加がその理由になっている。サーベイランスによる生存予後改善度合いも含めた、適切な肝癌早期診断のサーベイランス体制の確立が急務である。

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

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。

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

根治術可能な肝細胞癌においてEOB-MRIによる腫瘍肉眼型を予測し単純結節型であれば患者への負担が軽いラジオ波焼灼療法を選択し、腫瘍肉眼型が単純結節周囲増殖型や多結節癒合型あることが予想された場合は外科的切除を行

うことが肝細胞癌患者の予後改善に貢献できると考えられた。さらに、より客観的な評価方法として ADC 値が有用である可能性が考えられたが、さらに症例を増やして内科的な治療効果との関連などを再度評価する必要があると考えられた。

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

3 年間の研究で明らかとなったことは、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。

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。

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 点となる。

われわれは、肝臓を扱うものとして今まで肝病変の重症度のみを目を向けてきた感がある。しかし C 型肝炎は多くの肝外病変と関係することが明らかとなった。HCV キャリアといえども約半数は非肝疾患関連死である。従って、われわれは C 型肝炎の治療適応を考えるに当たり、肝病変の進行度のみではなく、肝外病変にも目を向ける必要があると考える。

9) 耐糖能異常からみた C 型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

C 型肝炎では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高率に検出でき、なかでもインスリン負荷 120 分値は肝線維化進展の予測因子であった。したがって、より早期から耐糖能異常を是正することが可能になり、C 型肝炎の進展抑止にも役立つのではないかと思われた。また、空腹時血糖や HbA1c では糖尿病と診断し得ない症例において、B 型肝炎と比べ C 型肝炎は高インスリン抵抗性に寄与する独立因子であることが分かった。

(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

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（ポアソン回帰分析）により検討した結果、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) 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）

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) 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 DAAs 治療が使用可能となったことにより、2015 年の保健師によるアンケート調査では 66.2% が IFN もしくは DAAs 治療を受けていた。
 - 6) 個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。
 - 7) 抗ウイルス療法実施率向上のため、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と考えられた。

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

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。

4) 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

本県住民における肝炎ウイルス検査に関する実態調査を目的としたアンケート調査を行った結果、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、より一層の肝炎検査受検勧奨が必要である事が確認された。

肝炎検査受検勧奨として、茨城県マスコットキャラクターや芸能人を起用して、ポスター貼付、チラシ配布、院内広報テレビ放映を行った結果、保健所による肝炎ウイルス検査受検数が増加した。どの周知方法でも、認識されることができれば効果が期待されるが、チラシが認識度や情報獲得度への効果が高い事がわかった。

地域肝炎治療コーディネーター養成事業により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、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。認定後、コーディネーターの約半数が、何かしらのコーディネーター活動を行っている事も判明した。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。

県内各自治体におけるフォローアップシステムの運用も始まった。肝炎治療の進歩により、ウイルス排除出来る確立が飛躍的に上昇した。

より一層の肝炎ウイルス陽性者掘り起こし・フォローアップ事業の充実化を図り、多くの肝炎ウイルス感染者を完治に繋げることが期待される。

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

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も本連携への取り込みを図っていく。

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)

陽性者の受療行動には医師からの説明が最も重要であり、また、様々な周囲の人からの勧奨も重要である。陽性者が疾患や治療などをよりの確に容易に認知できる説明資材が必要である。

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《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》

広島県のキャリア対策と治療導入対策では、2013 年度から肝炎検査後の陽性者のフォローアップシステムを開始した。検査を受けた人全員に記録カードを渡し、検査後の適切な健康管理や受診行動に結びつための試みを開始した。

また、今年度は、大規模聞き取り調査を実施し、同様の条件で 2008 年度に行った大規模聞き取り調査と比較検討した。3 月及び 8 月には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。

結果、2013 年度調査では対象者数 3,938 人中、検査受検率 35.5%と増加した(2008 年度 27.0%)。肝炎ウイルス検査を受けていない群は、「検査無料」「公費治療費補助制度」の認知が低い。検査を受検したきっかけは、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。

肝炎肝がんの疫学的視点を元に作成された広報ツールは効果的であることが明らかとなった(「肝がん死亡の主な原因が肝炎ウイルスの持続感染であること」「感染していても気がつかないこと」「気がつかないうちに肝がんに進化する可能性があること」「適切に治療をすれば肝がんになるのを抑えることが出来ること」というテーマ)。

一方、職域における調査結果(解析対象 1,637 人)から 2013 年度調査での受検率は、27%と増加した。特定感染症等検査事業による検査数(無料検査)は前年比 150-212%まで伸びた。

広島県では、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。

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」(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。

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。

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。

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。

B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調査の結果報告-2013年度版-

自治体の協力を得て肝炎ウイルス検査後の意識動向調査を行った結果（解析対象 2177人）、検査陽性と判定され通知を受けていたにもかかわらず、検査受検の認識度は 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%であった。従って検査陽性と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%に留まることが明らかとなった。さらに、医療機関受診率は 66.2%と低い値となった。医療機関受診率は HBV61.6%、HCV68.9%、継続受診率は HBV27.5%、HCV48.1%と推定された。

検査結果を正しく認識する結果通知の工夫。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、フォローアップシステムの構築が必要。肝炎コーディネーターを育成し活用することが重要。

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、QALY（質調整生存年：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) 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 300-370万人と推定されていた肝炎ウイルス持続感染者数の 2011年時点の動向について、疫学班のこれまで得た資料を用いて推計を試みたところ、210-280万人となった。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。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) 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。

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

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。

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。

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。

「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, 71 巻 4 号 637-649
- 11) 田中純子
HCV 感染の疫学・感染経路
HEPATOLOGY PRACTICE
文光堂, 東京, 2014, 15-22
- 12) 田中純子
HCV 感染の疫学の現況と今後
肝疾患 2014-2015 Review
日本メディカルセンター, 東京, 2014, 27-33
- 13) 田中純子
疫学的視点からみた肝炎対策-肝炎の地域連携, 公費助成制度-
診断と治療,
診断と治療社, 東京, 2014, 1681-1688
- 14) 相崎英樹、松田麻未、藤本陽、脇田隆字
HCV 研究の最先端、HCV 感染実験系における代謝変化
臨牀消化器内科
2014, 29; 810-13
- 15) 内田茂治、星友二
輸血後肝炎の現在
C 型肝炎のすべて-臨牀消化器内科
日本メディカルセンター, 東京, 2014, 850-854
- 16) 星友二、内田茂治
輸血ウイルスおよび寄生虫感染症
輸血副反応ガイド
日本輸血・細胞治療学会, 東京, 2014, 75-77
- 17) 江口有一郎
病診連携の重要性
診断と治療
診断と治療社, 東京, 2014
- 18) 本多彰, 松崎靖司
胆石症
診療ガイドライン UP-T0-DATE 2014-2015
メディカルレビュー社, 東京, 2014, 323-326
- 19) 池上正, 松崎靖司
薬物性肝障害の治療
Hepatology Practice 難治性肝疾患の診療を極める-基本から最前線まで-
文光堂, 東京, 2014, 4: 162-164
- 20) 松崎靖司
薬物性肝障害
消化器病診療 (第 2 版)
医学書院, 東京, 2014, 169-172
- 21) 本多彰, 松崎靖司
肝内結石症
今日の診療サポート
エルゼビア, 東京, 2014, 平成 26 年度版
- 22) 片山恵子、田中純子
肝炎・肝癌の疫学

- Annual Review 消化器
中外医学社,東京,2013,88-93
- 23) 田中純子
B型肝炎に関する疫学調査の最新情報
B型肝炎 最新治療コンセンサス(別冊・医学の
あゆみ)
医歯薬出版株式会社,東京,2013,5-12
- 24) 田中純子、片山恵子、松尾順子
わが国におけるHBV感染の疫学
de novo B型肝炎
医薬ジャーナル社,大阪,2013,14-29
- 25) 片山恵子、田中純子
ウイルス肝炎 最新の疫学
診断と治療, 診断と治療社, 東
京,2013,1287-1292
- 26) 田中純子
HBV感染症のインパクト
HEPATOLOGY PRACTICE
文光堂,東京,2013,27-35
- 27) 田中純子、片山恵子
疫学
新しい診断と治療のABC 44 /消化器6 肝硬変
(株)最新医学社,大阪,2013,20-30
- 28) 相崎英樹
HCV感染と代謝異常(脂質・エネルギー)
医学のあゆみ
医歯薬出版株式会社,東京,2013,245;666-667
- 29) 本多彰、松崎靖司
胆汁酸(総胆汁酸)
臨床雑誌 内科 検査値を読む 2013
南江堂,東京,2013,111(6):1242
- 30) 本多彰、松崎靖司
グリココール酸
臨床雑誌 内科 検査値を読む 2013
南江堂,東京,2013,111(6):1243
- 31) 本多彰、松崎靖司
尿中硫酸抱合型胆汁酸
臨床雑誌 内科 検査値を読む 2013
南江堂,東京,2013,111(6):1244
- 32) 本多彰、松崎靖司
胆嚢結石症
治療過程で一目でわかる消化器薬物療法 STEP1
・2・3
メジカルビュー社,東京,2013,236-238
- 33) 本多彰、松崎靖司
胆汁うっ滞
専門医のための消化器病学-第2版-
医学書院,東京,2013,395-399
- 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

<雑誌>

- 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, Rimaanti 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, 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 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, 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, Salupere R, Sanai FM, 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 - volume 3
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, Yuniastuti E, Yusuf MA, Zuberi BF, Schmelzer JD
The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm - volume 3
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, Yuniastuti 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.
Hepatology, 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, Yatsuhashi 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, Yatsuhashi 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.
Hepato 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-ワクチン接種の話題-】
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
最新肝臓学 - 基礎と臨床の最新研究動向 - II
. 肝臓の疫学 肝臓の疫学 - 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, Werns 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, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S
Utility of the FIB-4 Index for hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus carriers with normal alanine aminotransferase levels.
J Viral Hepat.,22(10),777-83,2015
- 78) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J
Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index.
J Gastroenterol.,in press,,2015
- 79) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T
Impact of the branched-chain amino acid to tyrosine ratio and branched-chain amino acid granule therapy in patients with hepatocellular carcinoma: A propensity score analysis.
J Gastroenterol Hepatol.,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, Kiriyama 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, Kiriyama 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, Larrairaegui 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
- 94) Akita T, Ohisa M, Kimura Y, Fujimoto M, Miyakawa Y, Tanaka J
Validation and limitation of age-period-cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan
Hepatology Research,44(7),713-719,2014
- 95) Sato T, Do H S, Asao T, Akita T, Katayama K, Tatara K, Miyakawa Y, Tanaka J
Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan.
Hepatology Research,44(10),E181-188,2014
- 96) Tabata H, Akita T, Matsuura A, Kaishima T, Matsuoka T, Ohisa M, Awai K, Tanaka J
Cost-effectiveness of the introduction of low-dose CT screening in Japanese Smokers aged 55 to 74 years old
Hiroshima Journal of Medical Sciences,63(1-3), 13-22,2014
- 97) Tanimine N, Tanaka Y, Kobayashi T, Tashiro H, Miki D, Imamura M, Aikata H, Tanaka J, Chayama K, Ohdan H
Quantitative effect of natural killer-cell licensing on hepatocellular carcinoma recurrence after curative hepatectomy
Cancer Research,2(12),1142-1147,2014
- 98) 田中純子
日本のHCV感染の疫学-キャリア
臨牀消化器内科,29(7),63-70,2014
- 99) 片山恵子, 田中純子
日本のHCV感染の疫学-新規感染
臨牀消化器内科,29(7),71-77,2014
- 100) 田中純子
C型肝炎の疫学
医学と薬学,71(6),955-961,2014
- 101) 田中純子
B型肝炎の疫学
医学と薬学,71(7),1153-1162,2014
- 102) 山田裕子, 片山恵子, 海嶋照美, 郷裕子, 木村友希, 松尾順子, 田中純子
HBc抗体測定系におけるPHA法(マイセルanti-rHBc)とCLIA法(アーキテクト・HBcII)の比較
肝臓,55(7),409-412,2014
- 103) 田中純子, 片山恵子
わが国におけるHCV感染の現状
Mebio,31(10),4-11,2014
- 104) 田中純子
IFN/RBVフリーDAA薬の登場と疫学的視点からみた対策と課題
肝胆膵,69,609-616,2014
- 105) 田中純子
急性C型肝炎の頻度と届出義務
Medical Practice,31(11),1840,2014
- 106) 田中純子
日本におけるHCV感染の疫学 update
肝胆膵,69(6),867-872,2014

- 107) 田中純子
肝がん制圧をめざした肝炎ウイルスキャリア対策-疫学的視点からみた検討-
東京内科医会会誌,30(2),138-143,2014
- 108) Arase Y, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T
Impact of virus clearance for the development of hemorrhagic stroke in chronic hepatitis C.
J Med Virol.,86,169-175,2014
- 109) Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H
Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up
J Gastroenterol.,49,538-546,2014
- 110) Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Akuta N, Fukushima T, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H
Effectiveness and safety of reduced-dose telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C patients
Hepatol Res.,44(10),E163-71,2014
- 111) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H
Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers.
Hepatol Res,44,1047-1055,2014
- 112) Ikeda K, Osaki Y, Nakanishi H, Nasu A, Kawamura Y, Jyoko K, Sano T, Sunagozaka H, Uchino K, Minami Y, Saito Y, Nagai K, Inokuchi R, Kokubu S, Kudo M
Recent Progress in Radiofrequency Ablation Therapy for Hepatocellular Carcinoma.
Oncology ,87(suppl 1),73-77,2014
- 113) Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Fukushima T, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H
Prevention of Disease Progression with Anti-Inflammatory Therapy in Patients with HCV-Related Cirrhosis: A Markov Model
Oncology ,86,295-302 ,2014
- 114) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H
Correlation Between Hepatitis B Virus Surface Antigen Level and Alpha-Fetoprotein in Patients Free of Hepatocellular Carcinoma or Severe Hepatitis
J Med Virol,86,131-138,2014
- 115) Kawamura Y, Ikeda K, Fukushima T, Hara T, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H
Potential of a no-touch pincer ablation procedure for small hepatocellular carcinoma that uses a multipolar radiofrequency ablation system: An experimental animal study.
Hepatol Res. ,44,1234-1240,2014
- 116) Gilmore1 JL, Aizaki H, Yoshida1 A, Deguchi K, Kumeta M, Junghof J, Wakita T, Takeyasu K
Nanoimaging of ssRNA: Genome Architecture of the Hepatitis C Virus Revealed by Atomic Force Microscopy.
J Nanomed Nanotechnol.,10.4172,2157-7439,2014
- 117) Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T
Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with DNA-based Japanese encephalitis virus replicon.
J Gen Virol,95,60-65,2014
- 118) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly1 HH, Fukasawa M, Suzuki R, Aizaki H, Ito T, Koiwai O, Kusuhara H, Wakita T
Evaluation and Identification of hepatitis B virus entry inhibitors using HepG2 cells overexpressing a membrane transporter NTCP
Biochem Biophys Res Commun. ,443(3), 808-13,2014
- 119) Kim S, Date T, Yokokawa H, Kono T, Aizaki H, Maurel P, Gondeau C, Wakita T
Development of Hepatitis C Virus Genotype 3a Cell Culture System.
Hepatology,60(6),1838-50,2014
- 120) Tsubota A, Mogushi K, Aizaki H, Miyaguchi

- K, Nagatsuma K, Matsudaira H, Kushida T, Furihata T, Tanaka H, Matsuura T
Involvement of MAP3K8 and miR-17-5p in poor virologic response to interferon-based combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS One.*,12;9(5),e97078,2014
- 121) Matsuda M, Suzuki R, Kataoka C, Watashi K, Aizaki H, Kato N, Matsuura Y, Suzuki T, Wakita T
Alternative endocytosis pathway for productive entry of hepatitis C virus. *J Gen Virol*,95,2658-67,2014
- 122) Kimura Y, Gotoh A, Katagiri S, Hoshi Y, Uchida S, Yamasaki A, Takahashi Y, Fukutake K, Kiguchi T, Ohyashiki K
Transfusion-transmitted hepatitis E in a patient with myelodysplastic syndromes *Blood Transfusion*,12,103-106,2014
- 123) Sobata R, Shinohara N, Matsumoto C, Uchida S, Igarashi S, Hino S, Satake M, Tadokoro K
First report of human immunodeficiency virus transmission via a blood donation that tested negative by 20-minipool nucleic acid amplification in Japan. *Transfusion*,54,2361-2362,2014
- 124) Owada T, Kaneko M, Matsumoto C, Sobata R, Igarashi M, Suzuki K, Matsubayashi K, Mio K, Uchida S, Satake M, Tadokoro K
Establishment of culture systems for Genotype 3 and 4 hepatitis E virus (HEV) obtained human blood and application of HEV inactivation using a pathogen reduction technology system. *Transfusion*,54,2820-2827,2014
- 125) 田中英夫、伊藤秀美、内田茂治、石川喜樹
日本国内のB型およびC型肝炎ウイルス感染者数は？ -献血者スクリーニングデータを補正して-
Japanese Association of Cancer Registeies,20, 29-38,2014
- 126) Wada N, Yasunaka T, Ikeda F, Nishina S, Korenaga M, Hino K, Fujioka S, Osawa T, Itoshima T, Kawanaka M, Takayama H, Kubota J, Morimoto Y, Mizushima T, Yamashita H, Tanioka H, Negoro Y, Toshimori J, Kobashi H, Hirano A, Itano Y, Takaki A, Yamamoto K
Plevalence and outcomes of acute hepatitis B in Okayama, Japan, 2006-2010
Acta Medica Okayama,68,243-7,2014
- 127) Tomiyama Y, Nishina S, Hara Y, Kawase T, Hino K
Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein is augmented through suppression of AMPK/PGC-1alpha signaling *Hepatology Reseach*,44,E229-39,2014
- 128) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Gneda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsushashi H, Mizokami M
Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial *Journal of Hepatitis*,21,762-8,2014
- 129) Hino K, Hara Y, Nishina S
Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C
Hepatology Research,44,123-32,2014
- 130) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanak Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M
New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia *PLOS One*,9,e86449,2014
- 131) Nakamura M, Nakashima H, Abe T, Ensako T, Yoshida K, Hino K
Gemcitabine-based Adjuvant Chemotherapy for Patients with Advanced Gallbladder Cancer *Anticancer Research*,34,3125-9,2014
- 132) Hara Y, Yanatori I, Ikeda M, Kiyokage E, Nishina S, Tomiyama Y, Toida K, Kishi F, Kato N, Imamura M, Chayama K, Hino K
Hepatitis C virus core protein Suppresses Mitophagy by Interacting with Parkin in the Context of Mitochondrial Depolarization
American Journal

- Pathology, 184, 3026-39, 2014
- 133) 正木尚彦, 坂口孝作, 海嶋照美, 荒尾元博, 須田烈史, 島上哲朗
 肝炎ウイルス検診陽性患者に対する診療体制をどうするか
 日本内科学会雑誌, 103, 123-140, 2014
- 134) Honda M, Shirasaki T, Shimakami T, Sakai A, Horii R, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Okada H, Murai K, Nakamura M, Mizukoshi E, Kaneko S
 Hepatic interferon-stimulated genes are differentially regulated in the liver of chronic hepatitis C patients with different interleukin 28B genotypes.
 Hepatology, 59, 828-838, 2014
- 135) Li Y, Masaki T, Shimakami T, Lemon SM
 hnRNP L and NF90 Interact with Hepatitis C Virus 5'-Terminal Untranslated RNA and Promote Efficient Replication
 J Virol, 88, 7199-7209, 2014
- 136) Shimakami T, Honda M, Shirasaki T, Takabatake R, Liu F, Murai K, Shiimoto T, Funaki M, Yamane D, Murakami S, Lemon SM, Kaneko S
 The acyclic retinoid Peretinoin inhibits hepatitis C virus replication and infectious virus release in vitro
 Sci Rep, 4, 4688-, 2014
- 137) Shirasaki T, Honda M, Shimakami T, Murai K, Shiimoto T, Okada H, Takabatake R, Tokumaru A, Sakai Y, Yamashita T, Lemon SM, Murakami S, Kaneko S
 Impaired IFN signaling in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis via the TGF- signaling pathway
 Hepatology, 60, 1519-30, 2014
- 138) Yamane D, McGivern DR, Wauthier E, Yi M, Madden VJ, Welsch C, Antes I, Wen Y, Chugh PE, McGee CE, Widman DG, Misumi I, Bandyopadhyay S, Kim S, Shimakami T, Oikawa T, Whitmire JK, Heise MT, Dittmer DP, Kao CC, Pitson SM, Merrill AH Jr, Reid LM, and Lemon SM
 Regulation of the hepatitis C virus RNA replicase by endogenous lipid peroxidation.
 Nature Medicine, 20, 927-35, 2014
- 139) 江口 有一郎, 前山 恵士郎, 尾崎 岩太, 平井 賢治, 佐賀県肝疾患対策委員会
 肝炎診療体制 肝炎対策基本法をうけて
 日本内科学会雑誌, 103 巻 1 号, 11-18, 2014
- 140) Kuwashiro T, Mizuta T, Kawaguchi Y, Iwane S, Takahashi H, Oza N, Oeda S, Isoda H, Eguchi Y, Ozaki I, Anzai K, Fujimoto K
 Impairment of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C is associated with insulin resistance.
 J Gastroenterol, 49(2), 317-23, 2014
- 141) Oza N, Takahashi H, Eguchi Y, Kitajima Y, Kuwashiro T, Ishibashi E, Nakashita S, Iwane S, Kawaguchi Y, Mizuta T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Anzai K
 Efficacy of ezetimibe for reducing serum low-density lipoprotein cholesterol levels resistant to lifestyle intervention in patients with non-alcoholic fatty liver disease.
 Hepatol Res, 44(7), 812-7, 2014
- 142) Tanaka K, Hyogo H, Ono M, Takahashi H, Kitajima Y, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, Anzai K, Eguchi Y; Japan Study Group of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD)
 Upper limit of normal serum alanine aminotransferase levels in Japanese subjects.
 Hepatol Res, 44(12), 1196-207, 2014
- 143) Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Hori M, Kakuma T, Torimura T, Sata M
 The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma.
 Ann Surg Oncol, 21, 1002-1009, 2014
- 144) Yamada S, Kawaguchi A, Kawaguchi T, Fukushima N, Kuromatsu R, Sumie S, Takata A, Nakano M, Satani M, Tonan T, Fujimoto K, Shima H, Kakuma T, Torimura T, Charlton MR, Sata M
 Serum albumin level is a notable profiling factor for non-B, non-C hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma: A data-mining analysis
 Hepatol Res, 44, 837-845, 2014
- 145) Teruo Miyazaki, Yasushi Matsuzaki
 Taurine and liver diseases: a focus on the heterogeneous protective properties of taurine.
 Amino Acids, 46, 101-10, 2014
- 146) Tadashi Ikegami, Akira Honda, Teruo

- Miyazaki, Motoyuki Kohjima, Makoto Nakamuta, Yasushi Matsuzaki
Increased serum oxysterol concentrations in patients with chronic hepatitis C virus infection
Biochemical and Biophysical Research Communications, 446(3), 736-740, 2014
- 147) Teruo Miyazaki, Akira Honda, Yasushi Matsuzaki
The regulation of taurine conjugation and biosynthesis by bile acids through FXR activation
Hepatology Research, 44, E1_E2, 2014
- 148) 本多彰, 池上正, 屋良昭一郎, 宮崎照雄, 松崎靖司
酸化ステロールと生活習慣病
日本予防医学会雑誌, 9(3), 117-122, 2014
- 149) Junichi Iwamoto, Akira Honda, Yasunori Miyamoto, Teruo Miyazaki, Masashi Murakami, Yoshifumi Saito, Tadashi Ikegami, Jiro Miyamoto, Yasushi Matsuzaki
Serum carnitine as an independent biomarker of malnutrition in patients with impaired oral intake
Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 55(3), 221-227, 2014
- 150) Yoshifumi Saito, Yasushi Matsuzaki, Akira Honda, Junichi Iwamoto, Tadashi Ikegami, Toshiya Chiba, Shinji Sugahara, Toshiyuki Okumura, Hirohiko Tsujii, Mikio Doy, Koichi Tokuyue
Post-therapeutic needle biopsy in patients with hepatocellular carcinoma is a useful tool to evaluate response to proton irradiation
Hepatology Research, 44(4), 403-409, 2014
- 151) Junichi Iwamoto, Yuji Mizokami, Yoshifumi Saito, Koichi Shimokobe, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Yasushi Matsuzaki
Small-bowel mucosal injuries in low-dose aspirin users with obscure gastrointestinal bleeding
World J Gastroenterol, 20(36), 13133-13138, 2014
- 152) Junichi Iwamoto, Sho Ogata, Akira Honda, Yoshifumi Saito, Masashi Murakami, Tadashi Ikegami, Yoshikazu Adachi, Yasushi Matsuzaki
, Human intestinal spirochaetosis in two ulcerative colitis patients
Intern Med, 53, 2067-2071, 2014
- 153) 市田隆文, 山田剛太郎, 松崎靖司, 宜保行雄
座談会・薬物性肝障害の新展開-疑問点の集約とその解決を探る-
肝胆膵, 68(2), 315-29, 2014
- 154) 松崎靖司, 鬼山幸生, 篠崎梢
PMDA における医薬品副作用被害救済制度からみた薬物性肝障害の実態
肝胆膵, 68(2), 133-40, 2014
- 155) 松崎靖司, 滝川一, 久保恵嗣
薬物性肝障害の最近の治療
医学のあゆみ, 248(1), 36-40, 2014
- 156) Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, Shimada N, Tanaka J
Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan.
Epidemiol Infect., 142, 2624-8, 2014
- 157) Shimada N, Tsubota A, Atsukawa M, Abe H, Ide T, Takaguchi K, Chuganji Y, Toyoda H, Yoshizawa K, Ika M, Sato Y, Kato K, Kumada T, Sakamoto C, Aizawa Y, Sata M
A 48-week telaprevir-based triple combination therapy improves sustained virological response rate in previous non-responders to peginterferon and ribavirin with genotype 1b chronic hepatitis C: A multicenter study.
Hepatol Res., 44, 386-96, 2014
- 158) Shimada N, Toyoda H, Tsubota A, Ide T, Takaguchi K, Kato K, Kondoh M, Matsuyama K, Kumada T, Sata M
Baseline factors and very early viral response (week 1) for predicting sustained virological response in telaprevir-based triple combination therapy for Japanese genotype 1b chronic hepatitis C patients: a multicenter study.
J Gastroenterol., 49, 1485-94, 2014
- 159) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Takahashi K
Utility of contrast-enhanced ultrasound with perflubutane for diagnosing the macroscopic type of small nodular hepatocellular carcinomas.
Eur Radiol., 24, 2157-66, 2014
- 160) Nagasawa T, Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Matsuura J, Kumada T, Kozawa O
Heat shock protein 20 (HSPB6) regulates apoptosis in human hepatocellular carcinoma

- cells: Direct association with Bax.
Oncol Rep.,32,1291-5,2014
- 161) Toyoda H, Kumada T, Tada T
Postinterferon α -fetoprotein elevation and risk of hepatocellular carcinoma development after sustained virological response: cause or results?
Hepatology,60,762-3,2014
- 162) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Ito T, Maeda A, Kaneoka Y, Kagebayashi C, Satomura S
Changes in highly sensitive alpha-fetoprotein for the prediction of the outcome in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy.
Cancer Med.,3,643-51,2014
- 163) Fox R, Berhane S, Teng M, Cox T, Tada T, Toyoda H, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Johnson PJ
Biomarker-based prognosis in hepatocellular carcinoma: validation and extension of the BALAD model.
Br J Cancer.,110,2090-8
- 164) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Niinomi T, Ito T, Hasegawa R, Ando Y, Yamamoto K, Tanaka T
Oral supplementation with branched-chain amino acid granules prevents hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C-related cirrhosis: A propensity score analysis.
Hepatol Res.,44,188-95,2014
- 165) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S
High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma.
J Gastroenterol.,49,555-63,2014
- 166) Katano Y, Hayashi K, Hattori A, Tatsumi Y, Ueyama J, Wakusawa S, Yano M, Toyoda H, Kumada T, Mizutani N, Hayashi H, Goto H
Biochemical staging of the chronic hepatic lesions of Wilson disease.
Nagoya J Med Sci,76,139-48,2014
- 167) 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
Predictors of response to 24-week telaprevir-based triple therapy for treatment-na_{ve} genotype 1b chronic hepatitis C patients.
Gastroenterol Res Pract.,1-12,2014
- 168) Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N
Characteristics and outcomes of HCV genotype-1-infected patients treated with peginterferon and ribavirin combination therapy with discordant HCV responses 4 and 12 weeks after starting therapy.
Intervirology.,57,289-96,2014
- 169) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Murakami Y
Impact of hepatitis B virus integration into liver tissue on the efficacy of peginterferon and ribavirin therapy in hepatitis B virus-negative chronic hepatitis C patients.
J Clin Gastroenterol.,48,73-9,2014
- 170) Murakami Y, Tanahashi T, Okada R, Toyoda H, Kumada T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Taguchi YH, Azuma T
Comparison of hepatocellular carcinoma miRNA expression profiling as evaluated by next generation sequencing and microarray.
PLoS One.,12,2014
- 171) 杉原潤一
消化器疾患のトピックス C型肝炎は克服できる時代に 最新の抗ウイルス治療ー
岐阜県医師会医学雑誌,27(5),15-20,2014
- 172) 杉原潤一
岐阜県における肝炎ウイルス検診後の意識動向調査結果と肝炎治療医療費助成制度利用状況からみたウイルス肝炎の治療現況
岐阜県医師会報,753(8),14-17,2014
- 173) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J
Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients
Journal of Gastroenterology and Hepatology,28(2), 357-364,2013
- 174) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Ando Y, Yamamoto K, Tanaka J
Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis

- Journal of Hepatology,58(3),427-433,2013
- 175) Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanoue T
Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver disease with or without type 2 diabetes mellitus
Journal of Gastroenterology,48(4),515-525,2013
- 176) Chen D-S, Locarnini S, Wait S, Bae SH, Chen PJ, Fung JY, Kim HS, Lu SN, Sung J, Tanaka J, Wakita T, Ward J, Wallace J
Report from a Viral Hepatitis Policy Forum on implementing the WHO framework for global action on viral hepatitis in North Asia
Journal of Hepatology,59(5),1073-1080,2013
- 177) 仁科惣治、栗原淳子、則安俊昭、糸島達也、山本和秀、田中純子、日野啓輔
岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査
肝臓,54(1),84-86,2013
- 178) 松尾順子、片山恵子、中島歩、頼岡徳在、田中純子、広島透析患者肝炎 Study Group
血液透析患者における肝炎ウイルス感染率と生命予後
日本透析医学会雑誌,28(1),161-166,2013
- 179) 田中純子
C型肝炎はどのように日本で蔓延し肝癌をもたらしたのか -肝癌抑制の実地診療のすすめかた-
Medical Practice,30(2),194-202,2013
- 180) 田中純子、片山恵子
B型肝炎の疫学 -キャリア率,キャリア数について-
最新医学,68(3),14-21,2013
- 181) 田中純子、秋田智之
献血推進のための効果的な広報戦略
公衆衛生,77(8),612-618,2013
- 182) 田中純子、片山恵子
HCV感染の疫学の変化
肝胆膵,67(6),811-818,2013
- 183) 片山恵子、田中純子
ウイルス肝炎の疫学の最近の変化 -現況と未来像-
内科,113(4),631-636,2013
- 184) Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Wenhua Hu, Timothy Eley, McPhee F, Eric Hughes, Kumada H
Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options
J Hepatol.,58,655-662,2013
- 185) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, Ishikawa H, Watanabe H, Dennis Hernandez, Fei Yu, Fiona McPhee, Kumada H
Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir
J Hepatol.,58,646-654,2013
- 186) Hirakawa M, Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H
Randomized controlled trial of a new procedure of radiofrequency ablation using an expandable needle hepatocellular carcinoma
Hepatol Res.,43,846-852,2013
- 187) Osaki Y, Ikeda K, Izumi N, Yamashita S, Kumada H, Hatta S, Okita K
Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancer
J Gastroenterol.,48,874-883,2013
- 188) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H
Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection
Hepatology.,58,98-107,2013
- 189) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H
Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B
Hepatol Res.,43,596-604,2013
- 190) Seko Y, Ikeda K, Kawamura Y, Fukushima T, Hara T, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Kumada H
Antitumor efficacy of transcatheter arterial

- chemoembolization with warmed miriplatin in hepatocellular carcinoma
Hepatol Res.,43,942-949,2013
- 191) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H
Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleot(s)ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study
J Gastroenterol.,48,930-941,2013
- 192) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H
Correlation between hepatitis B virus surface antigen level and alpha-fetoprotein in patients free of hepatocellular carcinoma or severe hepatitis
J Med Virol.,86,131-138,2013
- 193) Imai N, Ikeda K, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H
Transcatheter arterial chemotherapy with miriplatin for hepatocellular carcinoma patients with chronic renal failure: report of three cases.
Gut Liver.,7,246-251,2013
- 194) Akuta N, Suzuki F, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H
Efficacy and anticarcinogenic activity of ribavirin combination therapy for hepatitis C virus-related compensated cirrhosis
Intervirolgy.,56,37-45,2013
- 195) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa H, Omi N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Mochizuki H, Nakamura N, Wakita T
Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived hepatitis C virus protect against infection in mice
Gastroenterology,145(2),447-455,2013
- 196) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Aizaki H
Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro
PLoS One,18(8),e68992,2013
- 197) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T
Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2
PLoS Pathog,9(8),e1003589,2013
- 198) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T
Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor-Trigger Restriction of Hepatitis B Virus Infection via a Cytidine Deaminase Activation-induced Cytidine Deaminase (AID)
J Biol Chem,288(44),31715-31727,2013
- 199) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Tsukuda S, Takemoto K, Matsuda M, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T
Specific inhibition of hepatitis C virus entry into host hepatocytes by fungi-derived sulochrin and its derivatives
Biochem Biophys Res Commun,440(4),515-520,2013
- 200) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S
HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- type I receptor
Sci Rep,22(3),3243,2013
- 201) Rikizo Taira, Masahiro Satake, Shun'ya Momose, Satoru Hino, Yoshiharu Suzuki, Hiroyuki Murokawa, Shigeharu Uchida, and Kenji Tadokoro
Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan
Transfusion,53,1393-1404,2013
- 202) S. Uchida, K. Tadokoro, M. Takahashi, H. Yahagi, M. Satake, T. Juji
Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood
Transfusion Medicine,23,416-422,2013
- 203) Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki K, Tadokoro K

- Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors
Transfusion,53,2190-2197,2013
- 204) 本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱岡洋一、百瀬俊也、内田茂治
Occult HBV carrier からの輸血による急性 B 型肝炎が強く疑われた 1 例
血液事業,36,721-725,2013
- 205) Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, sasaki K, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, Hino K
Risk factors for survival and the development of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis
Intern Medicine,52,1553-1559,2013
- 206) Nakamura M, Nakashima H, Tsutsumi K, Matsumoto H, Muta Y, Ueno D, Yoshida K, Hino K, Urakami A, Tanaka M
First jejunal vein oriented mesenteric excision for pancreatoduodenectomy
Journal of Gastroenterology,48,989-995,2013
- 207) Korenaga K, Korenaga M, Teramoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K, Nakashima Y, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Moriya T, Hino K
Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease
Hepatol Research,43,1284-1294,2013
- 208) Kawanaka M, Nishino K, Suehiro M, Goto D, Urata N, Oka T, Kawamoto H, Nakamura H, Yodoi J, Hino K, Yamada G
Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamins E and C: a pilot study
Hepatic Medicine: evidence and research,5,11-16,2013
- 209) Hino K, Nishina S, Hara Y
Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: Mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis
Journal of Gastroenterology and Hepatol,28 Suppl 4,93-98,2013
- 210) Shirasaki T, Honda M, Shimakami T, Horii R, Yamashita T, Sakai Y, Sakai A, Okada H, Watanabe R, Murakami S, Yi M, Lemon SM, Kaneko S
MicroRNA-27a regulates lipid metabolism and inhibits hepatitis C virus replication in human hepatoma cells.
J Virol,87,5720-86,2013
- 211) Spaniel C, Honda M, Selitsky SR, Yamane D, Shimakami T, Kaneko S, Lanford RE, Lemon SM
microRNA-122 abundance in hepatocellular carcinoma and non-tumor liver tissue from Japanese patients with persistent HCV versus HBV infection.
PLoS One,8,e76867,2013
- 212) Kawaguchi Y, Mizuta T, Eguchi Y, Sakurai E, Motomura Y, Isoda H, Kuwashiro T, Oeda S, Iwane S, Takahashi H, Anzai K, Ozaki I
Whole-body insulin resistance is associated with elevated serum α -fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C.
Intern Med,52(21),2393-2400,2013
- 213) Nakashita S, Eguchi Y, Mizuta T, Kuroki S, Ono N, Eguchi T, Anzai K, Fujimoto K
Evaluation narcotic analgesic use and survival time in terminal stage liver diseases compared with lung cancer: a retrospective chart review.
J Clin Biochem Nutr,52(3),241-3,2013
- 214) 古川 (江口) 尚子、河口康典、大枝敏、泉夏美、江口 仁、水田敏彦、藤井進、高崎光浩、尾崎岩太、杉岡隆、安西慶三、山下秀一、江口 有一郎
大学病院の非肝臓内科における HBs 抗原および HCV 抗体陽性者に対する肝疾患診療の実態
肝臓,54(5),307-316,2013
- 215) 河口 康典、水田 敏彦、井手 康史、岩根 紳治、小平 俊一、蒲池 紗央里、中下 俊哉、大枝 敏、江口 有一郎、尾崎 岩太
腎機能からみた C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α -2b/リバビリン/テラプレビル三剤併用療法における貧血の予測
肝臓,54 巻 7 号,509-512,2013
- 216) Kitajima Y, Hyogo H, Sumida Y, Eguchi Y, Ono N, Kuwashiro T, Tanaka K, Takahashi H, Mizuta T, Ozaki I, Eguchi T, Kimura Y, Fujimoto K, Anzai K; Japan Nonalcoholic Fatty Liver Disease Study Group (JSG-NAFLD).
Severity of non-alcoholic steatohepatitis is associated with substitution of adipose tissue in skeletal muscle.
J Gastroenterol Hepatol,28(9),1507-14,2013
- 217) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, Kajiwara M, Fukuizumi K, Tajiri N, Matsukuma N, Sakai T, Ono N, Yano Y, Koga H, Kurogi J, Takata A, Sumie S, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Aino

- H, Iwamoto H, Torimura T, Sata M
Efficacy, safety, and survival factors for Sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma
Oncology,84(2),108-114,2013
- 218) Nakano M, Kawaguchi T, Nakamoto S, Kawaguchi A, Kanda T, Imazeki F, Kuromatsu R, Sumie S, Satani M, Yamada S, Torimura T, Kakuma T, Yokosuka O, Sata M
Effect of occult hepatitis B virus infection on the early-onset of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection
Oncol Rep,30(5),2049-2055,2013
- 219) 鳥村拓司、佐田通夫
肝炎から肝硬変・肝癌まで：肝炎から肝癌までのわが国の動向
臨床と研究,90(2),131-134,2013
- 220) Akira Honda, Tadashi Ikegami, Makoto Nakamuta, Teruo Miyazaki, Junichi Iwamoto, Takeshi Hirayama, Yoshifumi Saito, Hajime Takikawa, Michio Imawari, Yasushi Matsuzaki
Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid
Hepatology,57(5),1931-41,2013
- 221) Junichi Iwamoto, Yoshifumi Saito, Akira Honda, Teruo Miyazaki, Tadashi Ikegami, Yasushi Matsuzaki
Bile acid malabsorption deactivates pregnane X receptor in patients with Crohn's disease
Inflammatory Bowel Diseases,19(6),1278-84,2013
- 222) Teruo Miyazaki, Tadashi Ikegami, Yoshiaki Nagai, Erika Saitoh, Amy Nguyen, Yasushi Matsuzaki, Kunihiro Kobayashi, Susan Ceryak
Bicarbonate attenuates irinotecan-induced cytotoxicity through regulation of both extracellular and intracellular pHs in intestine cell line
Journal of Cancer Therapy,4(5),944-52,2013
- 223) 名越澄子, 塩谷昭子, 荒川哲男, 飯島尋子, 加藤淳二, 高後裕, 向坂彰太郎, 島田光生, 滝川康裕, 竹井謙之, 松崎靖司, 白鳥敬子 (日本消化器病学会女性消化器医師支援委員会)
女性消化器医師のキャリア開発と活躍支援
日本消化器病学会雑誌,110(8),1387-91,2013
- 224) Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada T, Izumi N, Asahina Y, Osaki Y, Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Isubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T, Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, Ichida T
Clinical characteristics of patients who developed hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication with interferon therapy: current status in Japan.
Intern Med.,52(24),2701-2706,2013
- 225) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Kitabatake S, Murakami Y
Association between hepatic steatosis and hepatic expression of genes involved in innate immunity in patients with chronic hepatitis C.
Cytokine.,Aug;63(2),2701-6,2013
- 226) Toyoda H, Kumada T
Extended treatment duration overcomes the requirement for profound week-4 interferon responsiveness in order for hepatitis C genotype 1 patients with unfavorable IL-28B genotype to achieve sustained virologic response.
J Clin Virol,Aug;57(4),381,2013
- 227) Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H
Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B.
Hepatol Res.,Jun;43(6),580-588.,2013
- 228) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A
Non-hypervascular hypointense nodules detected by Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI are a risk factor for recurrence of HCC after hepatectomy.
J Hepatol.,Jun;58(6),1174-1180,2013
- 229) Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa A, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K, Yasui K, Kumada T, Toyoda H, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Arii S, Nishio K, Kudo M
FGF3/FGF4 amplification and multiple lung

- metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma.
Hepatology.,Apr;57(4),1407-1415,2013
- 230) Toyoda H, Kumada T, Tada T
Lower incidence of hepatocellular carcinoma in patients with transient virologic response to peginterferon and ribavirin combination therapy: is it really the effect of the therapy?
J Hepatol.,Apr;58(4),838-839,2013
- 231) Murakami Y, Tamori A, Itami S, Tanahashi T, Toyoda H, Tanaka M, Wu W, Brojigin N, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Kawada N, Kubo S, Kuroda M
The expression level of miR-18b in hepatocellular carcinoma is associated with the grade of malignancy and prognosis.
BMC Cancer,0.610417,2013
- 232) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Andou Y, Yamamoto K, Tanaka J
Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis.
J Hepatol.,Mar;58(3),427-433,2013
- 233) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Murakami Y
Higher hepatic gene expression and serum levels of matrix metalloproteinase-2 are associated with steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver diseases.
Biomarkers.,Feb;18(1),82-87,2013
- 234) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J
Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients.
J Gastroenterol Hepatol.,Feb;28(2),357-364,2013
- 235) Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Toyoda H, Kumada T, Yamamoto K, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J, Goto H
Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders.
J Med Virol.,Feb;85(2),228-234,2013
- 236) Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N
Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: a multicenter study.
J Med Virol.,Jan;85(1),65-70,2013
- 237) Matsushima-Nishiwaki R, Kumada T, Nagasawa T, Suzuki M, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Toyoda H, Kozawa O
Direct Association of Heat Shock Protein 20 (HSPB6) with Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) in Human Hepatocellular Carcinoma: Regulation of the PI3K Activity.
PLoS One.,"Nov6;8(11)",2013
- 238) 多田 俊史, 熊田 卓, 豊田 秀徳
超高齢肝細胞癌患者に対する治療法の選択と予後 後期高齢者との比較検討
The Liver Cancer Journal(1883-9347),5(4),268-272,2013
- 239) 豊田 秀徳, 熊田 卓
【C型肝炎治療 2014:経口抗ウイルス薬時代の到来】HCV 駆除後肝発癌の対策 HCV 治療後発癌例の解析
肝・胆・膵(0389-4991),67(6),1035-1039,2013
- 240) 山本 健太, 熊田 卓, 桐山 勢生, 谷川 誠, 久永 康宏, 豊田 秀徳, 金森 明, 多田 俊史, 北畠 秀介, 長谷川 綾平, 伊藤 隆徳, 安藤 祐資, 颯田 祐介, 田中 達也, 曾根 康博, 福里 利夫
肝細胞癌と鑑別が困難であった reactive lymphoid hyperplasia の1例
肝臓(0451-4203),54(11),755-764,2013
- 241) 多田 俊史, 熊田 卓, 豊田 秀徳
C型肝硬変例における分岐鎖アミノ酸製剤と肝発癌との関連 Propensity score分析を用いた検討
消化と吸収(0389-3626), (3),290-294,2013
- 242) 熊田 卓, 多田 俊史, 金森 明, 豊田 秀徳, 乙部 克彦, 川島 望, 今吉 由美, 竹島 賢治
【CEUS Trend View 2013 造影超音波検査の有用性と適応のひろがり-肝腫瘍、乳腺腫瘍診断を中心に:他の領域への臨床応用の可能性も含めて-】肝腫瘍の造影超音波 肝腫瘍の造影超音波診断 鑑別診断
INNERVISION(0913-8919),28(3),6-10,2013