

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
「肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究」
平成 28 年度 総括研究報告書

肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

研究代表者 田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

本研究班は、現在のわが国が置かれた状況に対処するために、
()新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、()感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究、()対策の効果評価および効果測定指標に関する研究の3つの研究の柱を掲げ、基礎、臨床、社会医学の各分野から専門家の参加を得て、組織的に実施しようとするものである。今年度は、3年計画の1年目であり、以下の事項を明らかにした。

・新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV、HCV 感染のウイルス学的、感染論的解析

- 1) これまでに作成した 1971～2010 年全国市町村別肝がん死亡分布図に加えて、2011 年から 2015 年の 5 年間の性別・市町村別・性別 SMR ベイズ推定量を算出して、市区町村別・性別 SMR 数値表および肝がん死亡分布図を作成した。
- 2) 1999 年 4 月から 2015 年 12 月までの間に感染症サーベイランス事業で届け出された B 型急性肝炎 4273 症例について報告した。B 型急性肝炎の報告数に減少傾向は見られず感染経路の検討から性的接触の対策が重要と考えられた。一方、感染経路不明な症例が多く、多くの症例で自覚症状が無いいため感染に気がついていない可能性が示唆された。
- 3) 3-doseHB ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率と HBs 抗体価の変動を明らかにすることを目的として、2011 年 10 月から 2016 年 4 月まで広島大学医歯学科学学生 491 人を対象として時系列に 3 回調査を行った。
 1. HB ワクチン 2 回目接種の 5 カ月後(3 回目接種の直前)では HBs 抗体陽性率 47.9%であったが、3 回目接種の 1 カ月後には 95.9%になり、5 カ月後には 89.0%になった。
 2. HB ワクチン 3 回目接種 1 か月後から 5 か月後までの HBs 抗体推移は、1 カ月後に HBs 抗体陽性であったものの 9.0%が 5 カ月後に弱陽性となり 4.3%が陰性になった。1 か月後に HBs 抗体弱陽性であったものはその 57.1%が 5 カ月後に陰性となった。
 3. HBs 抗体価の値は、3-doseHB ワクチン接種後 4 ヶ月で、平均約 2 割程度減少した。
 4. HBs 抗体価の値が十分高くない場合には、高率に HBs 抗体陰転化が認められたことから、3-doseHB 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。
- 4) 2014 年 8 月から 2015 年 7 月までの全国の総献血者 4,953,084 人を対象に HCV に関するデータを集計した。このうち初回献血者は 2,986,175 人である。この 1 年間に、HCV-NAT が陽性と判定された献血者は合計 375 人、そのうち陽転者は 55 人であった。陽転例は遺伝子型 1b が少なく、2a、2b が多く、ALT 値は慢性のキャリアより高いことが明らかとなった。

5) ベトナム南部の1万人規模の3つの地域を対象に2012年に行った住民台帳に基づく無作為抽出調査(510人)ではHBsAg陽性率は15.3%であった。

HBVの感染経路と特徴について明らかにすることを目的として、保存血清よりHBV DNAを抽出しえた48人のpolymerase領域のdirect sequence、系統樹解析を行い、さらに家族を中心とした近親株21人のフルシーケンスを行った。

polymerase領域の系統樹解析で、ゲノタイプはB4が91.7%(44/48)、18.3%(4/48)と判明した。家族同士で1つのクラスターを作る傾向があったが、違う家族の枝に入り込んでいる株や、住民株が家族のクラスターに入っていることを認めた。フルシーケンスでの系統樹解析にて、家族同士でのクラスター内に住民株が混在し、兄弟でのhomologyが高いだけでなく、同年齢同性のhomologyの高いペアを4組認めた。

本研究では明らかな母子感染は捉えられなかったが、家族間でのhomologyが高く保たれており、特に同胞間の感染が疑われた。家族とhomologyの高い住民を認め、特に同性、同年齢であることから同世代のコホート内での水平感染が示唆された。

(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) 2013年度に「新たなHCVキャリアを見出すための検査手順」として改定された健康増進事業および特定感染症事業による肝炎ウイルス検査の検証を行った。一次スクリーニングの「HCV抗体検査」試薬として推奨された試薬の一つであるLumipulse Presutoについて、HCV検査を受診した87,198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0.43%、HCV抗体「高力価群」の155例と「中・低力価群」の中でHCV-RNAが陽性であった31例、の計186例(0.21% 186/87,198)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0.26%であった。

HCV抗体高力価群においてHCV-RNA陰性例が17例認められたが、その多くが医療機関の管理下にある方であった。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われる。

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

2) 岩手県予防医学協会において、1986年4月から2016年3月までの間にHBs抗原検査を受診した570,504人(出生年1915年~1986年)のHBs抗原陽性率は1.93%であった。1917年出生群(4.57%)と団塊世代である1947年出生群(2.51%)にピークが認められた。また1968年出生群(1.84%)に3つ目のピークが認められた。しかし1968年以降の出生群では再び減少に転じ、1981~1986年出生群のHBs抗原陽性率は0.35%に低下した。

1986年4月から2016年3月までの間にHBs抗体検査を受診した248,247人(出生年1911年~1996年)のHBs抗体陽性率は23.46%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が、1970年出生群8.78%まで直線的な減少が認められた。

HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率は、出生年1976年以降の出生群で明らかな低下が認められHBワクチンによる抗体獲得者が多く含まれているものと推測された。

出生年1971年以降の出生群においてもHBV水平感染の率は極めて低率であると推測された。

1996年4月から2016年3月までの間にHCV検査を受診した受診者総数は、460,449人(出生年1922年~1985年)でHCVキャリア率は0.63%であった。

1922~1930年出生群のHCVキャリア率は1.73%であったが、1971~1980年出生群は0.05%、1981~1986年出生群は0.02%と1971年以降の出生群は極めて低率であった。

3) 1986年から実施されているHBV母子感染予防対策の効果の再評価とともに、universal vaccination導入前の現在の小児のHBV感染状況を把握する目的で2016年5月から2016年10月の期間に岩手県予防医学協会が行った小児生活習慣病予防健診を受

診し、受診時の血清が保存されている小学4年生、3,774名を対象とし、HBV感染率を複数の測定系により検討した。現在再測定中である。

4) 2011年度から2016年度にわたり、広島県内の協力の得られた15事業所にて定期職員健診時に、肝炎ウイルス検査受診状況などについての調査と肝炎ウイルス検査を実施した。同意を得られた2,420人(男性1,765人、女性654人、平均年齢 47.0 ± 14.4 歳、18-80歳)について解析を行い、以下の結果を得た。

1. 職場の定期健診に合わせて、肝炎ウイルス検査の受検を呼び掛けたところ、従業員の80.3%が検査を受けることを希望し本調査に参加した。
2. 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2,420人中335人、受検率は13.7%(95%CI: 12.5-15.2%)であった。2009年に行った職域集団におけるパイロット調査での受検率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)と比較すると低い値であった。
3. HBVキャリア率0.95%(95%CI: 0.56-1.34%)、HBc抗体陽性率15.2%(95%CI: 13.7-16.7%)(60代:31.5%、70歳以上:41.5%)、HCVキャリア率0.45%(95%CI: 0.19-0.72%)であった。
4. 多変量解析の結果、職種間のHBV/HCV感染率に有意差は認めなかったが、サービス業においてやや高い傾向があった。また、HBc抗体、HBs抗体陽性率はいずれも、年齢が高い集団でリスクが高く、HBc抗体は男性が女性よりリスクが高い結果となった。
5. 今回の調査で肝炎ウイルス陽性と判定されたのは、HBVキャリア23人、HCVキャリア11人の計34人であり、34人中今回初めて感染が判明したのは15人(44%、HBVキャリア10人、HCVキャリア5人)であった。
6. 紹介状による受診勧奨によって、今回初めて感染が判明したHBVキャリア10人中7人、HCVキャリア5人中1人が医療機関を受診し、治療または定期経過観察が開始された。また、感染を知っても受診していなかったHBVキャリア3人中3人が受診し、2人に定期経過観察が開始された。「治癒した」と認識していたHBVキャリア3人のうち2人が医療機関を受診し、いずれも定期経過観察が開始された。

以上より、職域集団における受検率は一般集団と比べ低いが、「検査に関する情報」と「検査の機会」を提供されることによって、約8割の従業員は肝炎ウイルス検査の受検を希望し、その中から感染に気づいていないキャリアが新たに見いだされた結果から、職域における肝炎ウイルス検査推進の必要性が示唆された。

また肝炎ウイルス検査陽性者に対する紹介状による受診勧奨は、初めて見いだされたキャリアだけでなく、これまで感染を知っていても受診していなかったキャリア、経過観察が必要な状態であるのに「治癒した」と認識していたキャリアの医療機関受診をも促し、治療や経過観察開始につながった。

これらの結果から、職域における肝炎ウイルス検査の推進および紹介状による受診勧奨は、感染に気づいていない、また受療の必要性に気付いていないキャリアを見いだす可能性があると考えられる。

5) 2013年から2015年にわたり、広島県地域保健医療推進機構の一般住民・職域健診受検者の保存血清7682例を対象に性別・10歳刻み年齢別(各100人)による層化無作為抽出(1200人)を行い、免疫血清学的測定を実施した。

1. 全体1200人(男597人、女603人)のうち、HBs抗原陽性率0.83%であり、39歳以下では0%であった。HBc抗体陽性率は全体で16.7%、HBs抗体陽性率は19.0%であった。
2. HCV抗体陽性率は全体で0.9%、70歳代では2.5%(95%CI: 0.3-4.7%)と高い値を示した。
3. HAV抗体陽性率は全体で16.8%(95%CI: 14.7-19.0%)であった。若年層で低く、年齢が高いとHAV抗体陽性率は高い傾向があり、70歳代で70.5%を示した。
4. 年齢階級別のHAV抗体陽性率について、全国における過去の報告と本研究の結

果を重ねて比較したところ、HAV 抗体陽性率は 50 歳代以下の集団ではほぼ 0% であった。

5. 以上により、20~30 代で HBV 水平感染がみられること、30~60 代集団の HCV 抗体は 0.5~1% 程度認められること、50 歳代以下の集団では HAV 防御抗体がほぼ 0% であることが明らかになった。

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後

1) B 型肝炎の病態別の生命予後を、community based study に基づいて検討した。住民検診で 1977 年から行っている HBs 抗原スクリーニングにより、B 型肝炎持続感染と診断された 944 例のうち HBs 抗原自然消失例となった 209 例を対象とした。消失後の平均観察期間は 8.7 年(最大 28 年)、発癌例は 1 例であり、51 才で HBs 抗原陰性化、HBVDNA 検出感度以下、AFP 1 ng/mL であった。16 年経過後 67 才で肝癌。B 型肝炎の HBs 抗原消失後の発癌率は 10 年 0%、16 年 2.2% であった。

2) 肝炎ウイルスの持続感染による肝病態の推移を明らかにすることは、治療介入する上でも、さらに治療介入効果を推定する上でも重要である。本研究では Markov 過程(離散時間有限 Markov) に基づいた肝病態間の年推移確率をもとに、20 歳無症候性キャリアを起点とした場合の予後の病態推移や 40 歳慢性肝炎を起点とした場合の予後の病態推移を数理モデルとして推定し予測した。また、時間の経過に伴う sero conversion 数の推移、sero conversion の有無別による肝硬変・肝癌への進展の推移を明らかにした。

九州地方のある地域の全住民を対象とした住民検診において見いだされた HBV 持続感染者を長期間(1977-2013 年)観察した 862 例(男性:495 例、女性:367 例)を解析対象とし、次の 2 群別に検討を行った。

(A 群): 673 例: 観察期間内 HBe 抗原陰性 617 例および観察開始時 HBe 抗原陽性だが観察期間内に sero conversion した例 56 例

(B 群): 189 例: 観察開始時および観察期間内 HBe 抗原陽性例

その結果、

1. HBe 抗原陽性慢性肝炎と HBe 抗原陰性慢性肝炎を比較する場合、HBV 持続感染者を対象とした研究では、その病態を有する年齢の影響が、病態の進展や予後に交絡する。そのため、単純比較による結果は、HBe 抗原陽性・陰性の相違だけではなく、年齢、性別などの影響が含まれており、その解釈は難しい。
2. 今回用いたマルコフモデルによる解析では、本邦の住民から見いだされた HBV 持続感染者を対象とした長期観察に基づくデータをもとに 1 年推移確率を算出し、仮想的に性別・年齢を揃えることにより、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の予後の推定と比較を試みた。
3. その結果、40 歳時点慢性肝炎を起点とした場合、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率を比較すると、HBe 抗原陽性慢性肝炎群の予後は不良、すなわち 70 歳時点推定の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率が高いことが明らかとなった。
4. さらに、比較する二つの集団の年齢を調整するため、862 例の HBV 持続感染者集団から、観察開始時に 30-49 歳かつ慢性肝炎であったものを抽出し(年齢集団を特定)、 Kaplan-Meier 法による累積罹患率を観察開始時 HBe 抗原陽性群と陰性群に累積罹患率、すなわち予後を比較した。累積肝硬変罹患率は有意に観察開始時 HBe 抗原陽性の慢性肝炎群が高い値を示すことが明らかとなった。
5. 以上により、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の予後を年齢調整して検討した結果、HBe 抗原陰性慢性肝炎群は過去に「HBe 抗原陽性 HBV 持続感染の時期を経験したという《持ち越し効果》」を有しているにもかかわらず、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と比較して不良とはいえない、と推察された。

3) わが国では 2008 年より B 型・C 型慢性肝疾患患者のインターフェロン (以下、IFN) 治療に対する医療費助成を開始し、以後助成制度の拡充を行ってきた。

本研究では広島県において IFN 治療に対する医療費助成を受けた B 型・C 型慢性肝疾患患者の患者背景、治療効果の現状について明らかにすることを目的とし、広島県に提出された「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」の集計・解析を行った。本研究は広島大学の疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている (E-13 号)

1. 広島県における肝炎医療費助成のうち IFN 治療に対する助成を 2008 年から 2014 年度までに受け、治療終了 6 ヶ月後以降に治療効果報告書が提出された HBV キャリア 114 人・HCV キャリア 2,673 人を集計・解析対象とした。
2. 医療費助成申請時の平均年齢は HBV キャリアでは 35.9 (±9.3) 歳、HCV キャリアでは、59.3 (±12.0) 歳であり、HBV キャリア・HCV キャリアともに約 7 割が初回治療であった。
3. HBV キャリアの 85.1%、HCV キャリアの 83.9%が IFN 治療を完遂した。
4. HBe 抗原陽性慢性肝炎患者において、治療終了 6 ヶ月後 HBe 抗原陰性化は 23.3%に認められ、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 21.4%であった。HBe 抗原陰性慢性肝炎患者においては、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 36.4%であった。
5. HCV キャリアにおける SVR 率は 64.6%であり、2008 年から 2014 年度の期間中広島県において医療費助成を受けた 2,673 人中 1,726 人が治療終了 6 か月後 SVR と判定された。
6. HCV genotype1 型、2 型ともに初回治療例では若年者と比べ高齢者の SVR 率は有意に低かった。また、高齢者は若年者と比べ IFN 治療が中止された割合が有意に高かった。

広島県において医療費助成を受けた B 型・C 型慢性肝疾患患者の患者背景、治療効果の現状を明らかにした。今後は Direct Acting Antivirals (DAAs) による治療成績との比較や、医療費助成制度の費用対効果についても検討していく必要がある。

4) C 型肝炎ウイルス (HCV) SVR 後に肝癌が発生した 40 例について、背景病態を一致させた 80 例を対照として再発率を比較したところ、5 年再発率はそれぞれ 42%、77%、10 年再発率は 53%、90%で、SVR 後に肝癌が発生した症例では再発率が低かったが、10 年以後も再発症例が見られた。C 型肝炎関連肝細胞癌を初回根治治療したあと、内服直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) を投与した 89 例を、背景病態を一致させた 178 例と比較して再発率を検討したところ、1 年再発率はそれぞれ 18.1%、26.4%、2 年再発率は 22.1%、50.4%で、粗再発率は DAA 投与群で有意に再発率が低かった。肝癌初回治療後に DAA 投与すれば、予後改善に寄与する可能性があると考えられた。

5) 我々は、インターフェロン治療にて著効後、肝細胞癌を発症した症例についての特徴に関し検討を行った。治療後に肝発癌が認められたのは 669 例中 19 例であった。男性 12 例、女性 7 例で、肝発癌に関与する因子として、インターフェロン開始時の F3 相当以上 (画像診断も含む) は 10 例で、うち 5 例は肝硬変であった。65 歳未満では、肥満、糖尿病、肝機能異常を多く認めた。また肝癌切除時の背景肝の線維化は、F1, 3 例、F2, 3 例、F3, 2 例、F4, 4 例であった。治療前の肝生検と比較できた 7 例では、改善が 3 例、不変が 1 例、増悪が 3 例であり、この 7 例のうち 65 歳以上の高齢者では 4 例中 3 例で改善しているのに対し、65 歳未満で改善例はなかった。以上の結果から、著効後の発癌には高齢、線維化進展例、男性の因子も重要であるが、若年者での発癌は肥満、糖尿病、肝機能異常なども重要な因子であると考えられた。次に、肝細胞癌根治術後に Direct-acting antivirals (DAAs) によりウイルスが駆除された症例での無再発生存期間に関する検討では、肝細胞癌根治術後にインターフェロンでウイルスが駆除された症例の無再発生存期間と差がなかった。さらに、DAAs でウイルス駆除後 1 年以上

経過観察できた 38 症例での再発は 10 例であり、このうち肝癌根治術後 3 年以上無再発で DAAs にてウイルス駆除した症例からの再発は僅か 1 例であった。

- 6) 大垣市民病院で 2014 年 9 月から 2015 年の 8 月までの 1 年間に IFN フリー治療を行った 515 例中、470 例に EOB-MRI を行った。HCC 既往例では非濃染結節を 69 例中 16 例 23.2% に認めた。これに対し HCC 非既往例 401 例では 38 例 9.5% にしか非濃染結節を認めなかった。今回はこの 401 例中、ウイルスの除去の得られた 383 例 95.5% について、ウイルス除去前後の EOB-MRI の変化について検討した。この研究は院内治験審査委員会で承認され、UMIN000017020 (2015/04/15) に登録してある。

非濃染結節を認めなかった症例 (clean liver) 349 例と認めた症例 (non-clean liver) 34 例の背景因子を比較すると non-clean liver では血小板低値、FIB-4 index と肝硬度高値例で線維化進行例が多かった。経過観察ができた clean liver 326 例中 7 例に非濃染結節が出現し、2 年の時点での出現率は 8.1% であったが多血化例は無い。一方、non-clean liver 33 例中 7 例に多血化例が出現し、2 年の時点での多血化率は 25.4% であった。以上から C 型肝炎キャリアの DAAs 治療前 EOB-MRI を撮像し、非濃染結節の有無を確認することは極めて重要で、短期間の経過観察ではあるが clean liver 例からの多血化例は認めず、non-clean liver のみから多血化例を認め、後者でより注意が必要と考える。

- 7) HBV 関連肝発癌は線維化進展例に多くみられる。非活動性 HBV キャリアに対する自然経過観察による肝線維化進展の有無についての報告は少ない。そこで、当院において自然経過観察中の B 型慢性肝炎患者の長期経過について、肝線維化進展などの関連から比較検討した。2006-2016 年の間に当院を受診し、抗ウイルス療法なく 1 年以上経過観察をし得た非活動性 HBV キャリア 99 例に対して初診時と最終受診日の間の非侵襲的肝線維化マーカー (FIB-4, APRI) の変動等について検討した。追跡経過観察期間の中央値は 5.1 年 (1-11.6 年) であった。全症例中 95 例 (96%) は、日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」の抗ウイルス治療適応外であった。全症例において、初診時に対する最終受診日の FIB-4, APRI の変化量はそれぞれ平均値で 0.18 ± 0.5 , 0.00 ± 0.1 であり、肝線維化マーカーは全経過中著変を認めなかった。最終受診時の HBV-DNA < 2.1 Log copies/mL の 12 例 (41%) が FIB-4 2 と高値であった。これらの症例はほとんど HBsAg も低値であったが、高齢者が多かった。

7. また、最終受診日の HBsAg 高値 (2000 IU/mL 以上) / 低値 (2000 IU/mL 未満) の 2 群で比較したところ、HBsAg 低値群では最終受診時高齢、AST 高値、FIB-4 高値の症例が有意に多かった。

日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、肝線維化の進行はほとんど認められない。ただし、例えば自然経過中に HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、FIB-4 高値からみた線維化進展リスク群も存在しており、それらの症例に対して肝発癌リスクを念頭に、厳重な画像 follow を受けるよう指導すべきと考える。

(2) キャリア対策と治療導入対策

- 1) 治療法の飛躍的な進歩により C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) キャリアの 80~90% が治癒可能となった。また、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) キャリアについても慢性肝炎、肝硬変例に対して持続的に HBV DNA を抑える抗ウイルス療法がある。しかし、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や通院中断の肝炎ウイルスキャリアへの対策が必要となる。今回、肝炎キャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い、以下の結果を得た。1) 医療機関を受診した HCV キャリアの 42.3%、HBV キャリアの 56.7% が通院を中断していた。2) 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。3) HCV の集団検診において、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。4) 2014 年 9 月から経口のみ直接作用

型抗ウイルス薬(Direct acting antivirals: DAAs)が使用可能となったことより、2015年から2016年の保健師によるアンケート調査ではHCVキャリアの76%がインターフェロン(Interferon: IFN)もしくはDAAs治療を受けていた。5) HCVの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。6) 岩手県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝疾患アドバイザー」として2011年度から2016年度までに199名のアドバイザーを養成してきた。今後、医療機関受診が確認されていない肝炎ウイルス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病態および予後の検討も必要である。

2) 岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態を把握することを目的として、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28年12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。B型肝炎は核酸アナログ製剤によるウイルス量の制御、C型肝炎は最新のインターフェロンフリー治療によるウイルス排除により、その治療成績は飛躍的に向上してきている。とくにC型肝炎に対するインターフェロンフリー治療は、インターフェロンを用いた治療が主体であった時期に比較すると約3.1倍のハイペースで治療導入されてきている。従って今後は行政機関や医師会、肝疾患診療拠点病院や肝疾患専門医療機関、各人間ドック・健診施設や医療機関、さらには肝疾患治療コーディネーターなどが連携しながら、肝炎ウイルス検査の推進、肝炎ウイルス陽性者に対する専門医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療を勧奨していく対策が重要となってくる。

3) 1) 茨城県歯科領域の肝炎検査受検状況をアンケート調査した結果、肝炎検査受検率は61%であった。2) 肝炎検査受検率は、勤務形態による要因が大きく、非常勤勤務者で低かった(常勤69%, 非常勤39%)。3) 非常勤勤務している歯科衛生士と歯科助手の肝炎検査受検率が、常勤勤務者の1/2~1/3と低かった。4) 歯科医師の肝炎検査受検率は69%であった。5) 歯科医師の肝炎ウイルス感染自己認識率、肝炎検査受検経験率、肝炎ウイルス感染経路・予防法の知識習得率が100%に満たなかった。6) 地域肝炎治療コーディネーターが、茨城県44自治体中31自治体で在籍する事となった。7) 新規抗C型肝炎ウイルス薬(経口薬)による治療開始に伴い肝炎治療費助成支給件数が増加し、C型肝炎患者へのIFN治療への受給がなくなった。

4) 近年肝炎ウイルス感染者において早急に抗ウイルス療法を行うことが推奨されるlate presentationの概念が推奨された。late presentationとは、肝硬変のみならず肝線維化グレード3といった線維化進展した慢性肝炎例の一部も含んだ概念である。また肝線維化の評価法として、侵襲的検査法である肝生検に加えて、採血データを用いて非侵襲的に肝線維化の評価するAPRIやFIB-4の有用性が近年認識されつつある。

今回、平成12年度~平成19年度に金沢市が実施した肝炎ウイルス健診においてHCV抗体が陽性であった1289名を対象に、APRI、FIB-4 indexを算出し、発見時の肝疾患の進行度を解析した。その結果late presentationの基準であるAPRI>1.5は16.4%、FIB-4>3.25は25.2%であった。また検診時の精密検査では9.5%が肝硬変、1.5%が肝癌であり、これら精密検査で肝硬変と診断された症例の90%はAPRIにおける肝硬変の基準であるAPRI>2を満たしていた。

今後は、HBs抗原陽性者においても同様の検討を行う。またフォローアップデータを用いて、検診での感染判明後の病態の進行度や治療導入状況の解析を行う。

・対策の効果評価および効果測定指標に関する研究(代表研究者報告)

1) 肝疾患コーディネーター養成事業は近年全国に急速に広がりつつある。肝炎コーディネーターは肝疾患に関して必要な知識を持つ専門員として、正しい知識の普及啓発、肝炎ウイルス検査の受検促進や、キャリアに対する適切な受診勧奨・保健指導、肝炎診療ネットワークへの連携などさまざまな活躍が期待されているが、実際の活動状況や成果については明らかになっていない。

今回、肝炎コーディネーターの活動実態を把握し問題点や課題を見いだすことを目的とし、広島県および全国にて調査を行ったので報告する。

2015年度までの「ひろしま肝疾患コーディネーター」806人の職種別内訳は、看護師59.1%、保健師25.1%、健康管理事務担当者3.7%、薬剤師3.1%、臨床検査技師1.4%であるが、今回の広島県における調査の解析対象の9割が保健師と看護師であった。看護師は【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】に接することが最も多く、「治療に関する情報提供」「患者や家族への精神的ケア」を主に行っていた。

一方、保健師は【感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に接することが最も多く、7割以上の保健師が受診動機付け支援活動を行っていた。さらに、保健師は【感染を知らないキャリア】への受検勧奨や、【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】・【感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に対するフォローアップシステムへの登録勧奨に関しても、看護師よりも活動機会が有意に多かった。

全国の調査から、医療従事者における肝炎コーディネーター養成事業の認知度は3-4割程度と低い一方で、肝炎コーディネーターと接する機会のある医療従事者からはその活動が期待されているという結果が示されたが、活動にいたっておらず課題であることが示唆された。

本人の持つ職種に応じて接するキャリアの求める情報や課題が異なるため、医療機関所属の肝炎コーディネーターは「医療の相談」、自治体所属の肝炎コーディネーターは、「受検・受療促進・フォローアップ」など活動内容を分離し周知することが効果的と考えられた。

2) 1986年以降出生の全ての児を対象としたB型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止事業の効果の検証および次世代のHBVキャリア数の推測予測に必要な基礎資料とすることを目的として、妊婦集団におけるHBs抗原陽性率およびHBs抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防止対策の実施状況の把握を、厚労省の協力の下、全国の市町村を対象として調査を行っている。

現在、市区町村に保管されているHBV母子感染防止事業の結果をもとに全国調査を実施中であり集計作業中である。先行研究として対象を広島県として実施したので報告する。

2014年4月1日～2016年3月31日に妊婦一般健康診査を受診した全ての妊婦、および2014年4月1日～2016年9月30日にHBs抗原陽性の妊婦から出生した全ての児を対象とし、広島県23市町中22市町より回答を得た。広島県の2014年および2015年合計出生数の52.6%にあたる24,937人(HBs抗原検査)、24,046人(HCV抗体検査)の妊婦が解析対象となった。

HBs抗原陽性率は、全体では0.62%(0.52~.72%)であった。HBs抗原陽性率を出生年別にみると、1986年以降に出生した集団では0~0.3%の低い値を示した。HBs抗原陽性妊婦から出生した児147人中、市町がHBワクチンの接種を確認したのは68.7%であったが、そのうち感染防御(HBs抗原陰性、HBs抗体陽性)まで確認したのは6.1%にとどまった。また、23.1%はHBワクチンの接種も確認されていなかった。

HCV抗体陽性率は、全体では0.24%(0.18~0.30%)であり、1995年以降に出生した集団では陽性者0例であった。HBVとHCVの重複感染例は4例であった。

日本赤十字血液センター2007-2011年の全初回供血者集団全体のHBs抗原陽性率0.20%と比較し、本調査妊婦0.62%はやや高い値を示した。また、HBs抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防御確認の実施率が低い現状も明らかになった。

2016年より全出生児を対象としたHBワクチン接種が開始されたが、HBV母子感染防止事業は引き続き重要であり。全国データを集計し、報告する予定である。

3) これまで、厚労省肝炎疫学研究班(研究代表者:田中純子)では、患者を含めた肝炎ウイルスキャリア数は、2000年から2011年の期間に300~370万人から209~284万人に減少したものと推定し、社会に存在するキャリアの状態分類別に報告してきた。しかし、HBV・HCVキャリア率や肝炎対策の現状は地域毎に異なることから、都道府県別に肝炎ウイルスキャリア数を把握し、地域の現状にあわせた対策の構築が必要であると

考えられる。今回、都道府県別に肝炎ウイルスキャリア数の経年推移(2000、2011、2015年)の推定を試み、まず、【広島県を例として】算出した。

肝炎ウイルスキャリアを次の4分類:1)感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア、2)患者として通・入院しているキャリア、3)(感染を知ったが)医療機関を受診していないキャリア、4)新規感染によるキャリアとした。推計に用いた資料は、年齢別HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率(1995~2000年、2007~2011年:初回献血者集団)、患者調査(2002、2011、2014年)、新規感染率(1994~2004年献血者集団(広島)、2008~2013年献血者集団(全国))、レセプト推計による肝疾患有病率(2010年)、肝炎治療受給者証交付申請件数、人口動態統計(2000、2005年)とした。なお、抗ウイルス療法種類別にみたSVR率は、IFNでは、40%(2011年以前)、65%(2012年以降)、テラクレビル・シメプレビル・パニプレビルでは70%、ダクラタスビル・アスナプレビル併用では80%、DAAでは90%と仮定した。

広島県における肝炎ウイルスキャリア数は、2000年111,793人、2011年90,328人、2015年80,524人と推定された(以下、2000年、2011年、2015年の順で示す)。2000~2015年の16年間にウイルス排除されたHCVキャリア数は8,580人と推定された。4分類の内訳は、1)潜在キャリアは83,883人、18,583人、16,465人、2)患者数は27,910人、24,249人、19,222人に減少すると推定された。一方、3)未受診キャリアは2011年47,496人、2015年44,837人と推定された。

2000年以後、老人保健事業や健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査の導入により検査が推進され、特に、広島県では検査受検の推奨が進み、潜在キャリア数は15年間で大きく減少したと推定された。一方、検査後陽性と判定されたが医療機関を未受診の者の中には、高齢や多疾患との合併により治療対象とはならないキャリアも相当数含まれると考えられるが、引き続き検査陽性者への受療勧奨やフォローアップ制度の活用が重要と考えられた。

- 4) 本研究では、2011年時点の地域別年齢階級別の肝炎ウイルス感染状況を提示することを目的に、統一した測定系および判定基準により検査が行われている大規模一般集団すなわち、初回献血者集団および健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団における年齢階級別地域別にみたHBs抗原陽性率、HCVキャリア率の動向を報告した。

初回献血者集団は、1995年から2011年を3期(【BD-a】:1995~2000年3,485,648人、【BD-b】:2001~2006年3,748,422人、【BD-c】:2007~2011年2,720,727人)に区切った全初回献血者を対象とした。全国で統一された試薬と診断基準により判定を行っている日本赤十字社血液センターの初回献血者集団の資料から日本赤十字の協力のもとに厚労省疫学研究班が算出した。全国8ブロック(北海道、東北、関東、中部東海、近畿、中国、四国、九州)別・5歳階級別に検討した。

健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団は、2008~2012年度の肝炎ウイルス検査受検者集団を対象とした。B型肝炎ウイルス検査受検者は2,674,373人、C型肝炎ウイルス検査受検者は2,665,011人であった。都道府県、年齢階級別(40歳、41~44歳、45~49歳、50~54歳、55~59歳、60~64歳、65~69歳、70歳以上の8区分)別に検討を行った。なお、この資料を基に2011年時点の8ブロック、5歳階級別HBVキャリア率、HCVキャリア率を平滑化平均法を用いて算出推定した。

その結果、HBV母子感染防止事業が開始された1986年以後に出生した集団のHBs抗原陽性率は極く低率にとどまっているものの0には至っていないことが示された。

初回献血者集団等の資料と比べ、健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査受検者集団では50歳を超える集団でのHBs抗原陽性者はいずれの地域も1%を超えることから、年齢集団毎の対策を考えることが肝要である。HCVについても、健康増進事業による肝炎ウイルス検査の結果は、献血者集団よりもやや高く、1%程度のHCVキャリア率を示す地域が認められた。

これらの資料は、肝炎ウイルス検査を推進する際の資料として有用であると考えられた。

- 5) 本研究班ではこれまで、肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向に関する研究を継続して行っており、本推計に際しては、社会における存在状

態別に人数規模を把握することを試みてきた。2000年時点における推計値は、当該研究班が推計した15~64歳の年齢層の「a 感染を自覚していない潜在キャリア数の推計値」を元に、全体で300~370万人にのぼると算出・公表され、肝炎政策はこれらの推計値等を元に行われてきている。

2002年から全国規模で開始された住民を対象とした肝炎ウイルス検査や肝炎対策基本法に基づく治療助成等により、この10年余に肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向は急激に変化してきている。また、2012年から適用・上市されたC型肝炎患者に対するDAA治療の普及は、わが国の患者動向に大きく影響を与えていると考えられる。そこで、DAA治療導入前の課題について把握しておくことを目的に、2011年時点の肝疾患関連患者および肝炎ウイルスキャリアの推計値について推計したので、報告する。

肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向を社会における存在状態別に人数規模を把握する。すなわち、6つの社会における存在状態（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（患者）、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）に分類し、本研究班で報告してきた大規模集団における肝炎ウイルス陽性率、疫学調査による新規発生率等と、患者調査と人口動態統計等の政府統計を用いて、2011年時点の動向をHBV、HCV別に推計した。

その結果、2011年時点、「(a): 潜在するキャリア」の推定数は、HBV 48.1万人、HCV 29.5万人と算出した。「(b): 患者」はHBV 30.3万人、HCV 52.1万人、また「(c): 病院未受診キャリア」はHBV 33.4-48.4万人、HCV 16.8-76.8万人と推定し、治癒数と全死亡数の推定値を考慮し、全体で209-284万人と推定した。

以上により、2000年以後様々な機会により肝炎ウイルス検査を受検する場が急速に広がり、感染者の広い上げは大いに進んだ。しかし、なお、検査により陽性と判明したキャリアに対して適切な治療導入対策を推進する政策が求められている。

上記は、申請時における研究の概要に沿って行った。

研究組織

研究代表者		
田中 純子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	教授
研究分担者		
佐竹 正博	: 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所	
三浦 宜彦	: 埼玉県立大学	
相崎 英樹	: 国立感染症研究所 ウイルス第二部	
池田 健次	: 虎の門病院 肝臓センター肝臓内科	
鳥村 拓司	: 久留米大学医学部 消化器内科	
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	
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 地域医療教育センター	
班長研究協力者		
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	
高橋 和明	: 東芝病院 研究部	
小山 富子	: 岩手県予防医学協会	
佐々木純子	: 岩手県予防医学協会施設健診課	
松浦雄一郎	: 広島県地域保健医療推進機構	
藤井 紀子	: 広島県地域保健医療推進機構	
片山 恵子	: 広島大学大学院 疫学・疾病制御学	
吉原 正治	: 広島大学保健管理センター	
山本 昌広	: 日本赤十字社 広島県赤十字血液センター	
谷 慶彦	: 日本赤十字社 大阪府南大阪赤十字血液センター	
松倉 晴道	: 日本赤十字社 大阪府南大阪赤十字血液センター	
山根 公則	: NTT 西日本中国健康管理センター	
土肥 博雄	: 日本赤十字社 中国四国ブロック血液センター	
海嶋 照美	: 広島県健康福祉局 健康対策課	
西田ルリコ	: 広島県健康福祉局 薬務課 肝炎対策グループ	

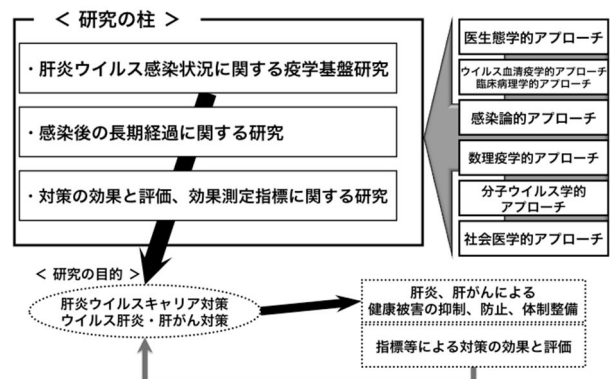
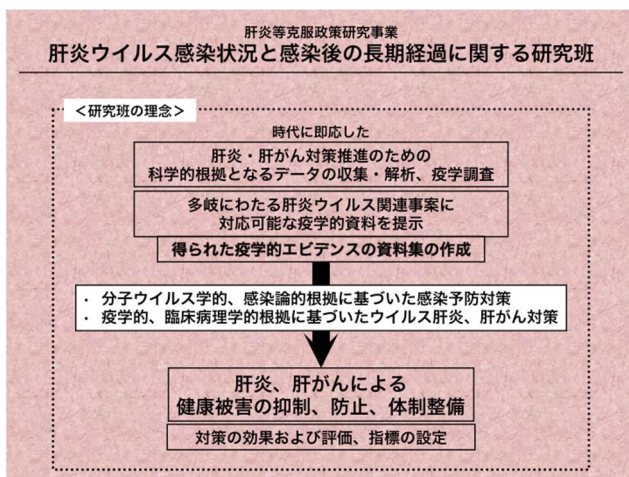


図. 研究班の概要 2016 年度

A . 研究目的

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

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

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

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

そのために、下記の 3 つの柱を立てた。

- ・ 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 10 名と、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) 肝がん死亡の地理的分布の経年推移

厚生労働省人口動態統計保管統計道府県編から 2011 年から 2015 年の 5 年分の市町村別・性別肝がん死亡数および総務省統計局の国勢調査から 2010 年、2015 年の市町村別・年齢別・性別日本人人口を、ポータルサイト「政府統計の総合窓口 (e-Stat)」から得た。

これらのデータを用いて、市町村別・性別 SMR を算出し、さらに、これまでと同様にモーメント法によって市町村別・性別 SMR ベイズ推定量を算出した。この演算には SAS ver.9.4 を用いた。さらに、ArcGIS (ESRI 社) を用いて SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。

(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。

2) 感染症サーベイランスの現状把握、新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路

感染症法に基づく感染症サーベイランスに、1999 年 4 月から 2015 年 12 月までの間に届け出された B 型急性肝炎 4273 症例を対象に、年別発

生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染経路等について解析した。

(倫理面への配慮)

情報については匿名化し、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。

3) 医歯学生における 3-doseB 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率および抗体推移に関する研究

1 . 対象

2011 年から 2016 年 4 月において HB ワクチン接種を 3 回ともすべて受けた学生 832 名のうち、文書により本研究の参加に同意し本研究の 3 回採血 (HBs 抗体検査) 調査に全て協力した学生 491 名 (59.0%, 平均年齢: 22.7 ± 2.8 歳) を解析対象とした。内訳は、男性 289 人 (22.6 ± 2.6 歳)、女性 202 人 (22.8 ± 3.0 歳) であった。

2 . 方法

HB ワクチンには、ピームゲン[®]注 0.5ml を用いた。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)) を用いた。

ワクチン 3 回目接種直前、1 カ月後、5 カ月後に採血による HBs 抗体検査を実施した。

HBs 抗体陽性率は、陽性と弱陽性を併せて算出した。

(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ている。(広島大学 第疫-455 号)

4) 献血者の個別 NAT スクリーニングから見た HCV の感染状況

2014 年 8 月から 2015 年 7 月までの全国の総献血者 4,953,084 人を対象に HCV に関するデータを集計した。このうち初回献血者は 2,986,175 人である。以前の報告と異なり、現在血液センターでは全例 HCV 抗体検査と個別サンプル NAT

検査を施行しており、HCV 抗体陽性者のうち、真の感染者を特定することができる。

このような条件の下で、初回献血者での HCV 感染率、献血者集団内で 1 年間に起きた HCV 新規感染などを、年齢・地域・遺伝子型別に解析した。

(倫理面への配慮)

個人情報については、その年齢、性別、居住地方名のみを扱い、倫理上問題となることはない。

5) ベトナムの HBV 高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察

前回の調査: 2012 年にベトナム南部、Ho Chi Min City から約 200km 離れた海岸沿いのビントン州で無作為に選んだ 1 万人規模の 3 つの地域 (wards) から、住民台帳に基づき無作為抽出した一般住民 170 人ずつ計 510 人を対象とした。

今回の調査: 上記調査で HBsAg 陽性と判明した一般住民 77 人のうち、同意の得られた 4 人の HBsAg 陽性 index person とその家族 26 名と、それ以外の HBsAg 陽性住民 35 人のうち HBV DNA が検出できた 48 人を解析対象とした。

1) 保存血清より HBV DNA を抽出し polymerase 領域の direct sequence を行い、得られた塩基配列から Genetyx-Mac version 17 で NJ 法により系統樹解析を行った。

2) HBV DNA 陽性の家族と、近親株を持つと考えられる住民について HBV の full sequence を行い、再度 NJ 法により系統樹解析と homology 解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はベトナム社会主義共和国保健省の倫理委員会と、広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

1) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

2013年4月～2016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 87,198 人について新たな C 型肝炎ウイルス検査手順による、判定振り分けをおこなった。

(倫理面への配慮)

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

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

調査期間：HBs 抗原・抗体陽性率の検討では 1986 年 4 月から 2016 年 3 月、HCV 検査の検討では 1996 年 4 月～2016 年 3 月。

対象と方法：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出生年 1915 年～1986 年の受診者計 570,504 人、HBs 抗体検査を受診した出生年 1911 年～1996 年の受診者合計 248,247 人について、出生年別に陽性率を算出した。なお、出生年別受診者数は 1,000 人以上である。また、HBs 抗体検査受診者には、HB ワクチン接種の可能性のある医療職・消防署職員・警察署職員・市町村共済職員を除いている。

HBs 抗体陽性者における HBc 抗体陽性率の算出には、2012 年 4 月～2012 年 7 月に B 型肝炎ウイルス健診を受診した 9,960 人中 4,999 人を対象とし、2014 年に HBs 抗体並びに HBc 抗体を同時測定した。

HCV キャリア率は、HCV 検査を受診した出生年 1922 年～1985 年の受診者合計 460,449 人とした。なお、出生年別受診者数は 1,000 人以上である。

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

体検査はマイセル anti-HBs (PHA 法 特殊免疫研究所社製) を用いた。

また HBs 抗体陽性者における HBc 抗体陽性率の算出には、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) と、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) を用いた。

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 月までの 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 を用いた。

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 月からは HCV-RNA 定量/リアルタイム PCR 法を用いた。

(倫理面への配慮)

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

3) 小児健診受診集団における肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学的研究

1. 対象

2016 年 5 月から 2016 年 10 月の期間に岩手県予防医学協会が行った小児生活習慣病予防健診

を受診し、受診時の血清が保存されている小学4年生、3,774名を対象とした。

2. 方法

保存血清を用いて HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。測定項目及び測定試薬は、HBs 抗原は CLEIA 法(ルミパルスプレスト® HBsAg-HQ (富士レピオ)及び HISCL™ HBs 抗原(シスメックス)、と凝集法(マイセル HBsAg(特殊免疫研究所))の3試薬、HBs 抗体は CLEIA 法(ルミパルスプレスト®HBsAb-N (富士レピオ)、及び HISCL™ HBs 抗体(シスメックス)、凝集法(マイセル anti-HBs (特殊免疫研究所))の3試薬により測定した。また、HBc 抗体は、CLEIA 法(ルミパルスプレスト®HBcAb- (富士レピオ)及び HISCL™ HBc 抗体(シスメックス))の2試薬により測定した。

(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で承認された。個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報は連結可能匿名化データとして提供を受けており、対応表を持っていない(田中)。当該施設においても倫理委員会の承認を得ている(小山協力研究者)。(E-456号)

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

1. 対象

広島県において、協力を得られた15事業所で職場健診の対象となる従業員のうち調査に同意の得られた2,420人を解析対象とした。

15事業所の職種をサービス業(事業所A、B、C、E)、建設・製造業(事業所D、F、G、H、I、L、M)、社会福祉法人(事業所J、K、N)、教育関連事業(事業所O)に分類した。

2. 研究方法

1) 肝炎ウイルス検査受検状況、医療機関受診の有無、抗ウイルス療法受療状況などの調査を行った。

- 2) 同意を得られた対象者に定期職員健診時に「出前肝炎ウイルス検診」を行った。
- 3) 肝炎ウイルス検査結果は他の職場健診結果と共に個別に通知した。
- 4) 検査結果送付時に、当研究班が作成し広島県等が利用している「肝炎ウイルス検査の記録カード」を送付した。

3. 測定方法

- 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®

4. 判定方法

- 1) HBV キャリア:HBsAg 陽性者
- 2) HCV キャリア:2013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」と判定「2」)。

5. 受診勧奨とフィードバック

- 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」を健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で承認された。個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報は連結可能匿名化データとして提供を受けており、対応表を持っていない。(E-620号)

5) 住民及び職域検診受検者集団における層化無作為抽出によるA型・B型・C型肝炎ウイルス抗体保有状況に関する疫学的考察

1. 対象

2013年から2015年の期間に広島県地域保健医

療推進機構の一般住民・職域健診を受けた 7682 名のうち、性と年齢の層化無作為抽出による 1200 名を解析対象とした。

2. 方法

保存血清を用いて測定した。

- 1) HBs 抗原：ルミパルス R HBsAg
- 2) HBc 抗体：ルミパルス R HBcAb-N
- 3) HBs 抗体：ルミパルス R HBsAb-N
- 4) HCV 抗体：ルミパルス R オーソ R HCV
- 5) HAV 抗体：ルミパルス R HAVAb

(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-E3号)。

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

1) B型持続性肝炎のHBs抗原自然消失後の予後についての研究

長崎県の離島住民(2014年人口2.1万人)を対象とし、1978年からHBs抗原のスクリーニングを開始した。スクリーニングの対象者は、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。2008年までに34,517名が受診した。

HBs抗原陽性例は1,474例(4.3%)。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名であり、2015年12月までにHBs抗原(CLEA法)が陰性化した209例を対象とした。

HBe抗原陰性非活動性キャリアは、HBe抗原陰性かつHBVDNA<4logcopy/mLと定義した。

最終観察日は2016年8月31日とした。

2) 住民健診で発見されたHBVキャリアの病態推移に関する考察【HBe抗原陽性HBV持続感染

とHBe抗原陰性HBV持続感染の肝病態推移率のMarkovモデルによる数理疫学的推定】

1. 対象

九州地方のある地域の住民健診において見いだされたHBV持続感染者を長期間(1977-2013年)観察した862例(男性:495例、女性:367例)を解析対象とした。平均観察期間は15.7年(範囲:0.6~34.8年)。なお、抗ウイルス治療を受けた症例の治療後の病態推移は解析に用いていない。

2. 解析方法

離散時間有限Markov確率モデルを用いた肝病態の年推移確率の算出および累積HBe抗原陰転率の算出を行った。解析は、次の2群別に検討を行った。

(A群): 673例: 観察期間内HBe抗原陰性617例および観察開始時HBe抗原陽性だが観察期間内にsero conversionした例56例

(B群): 189例: 観察開始時および観察期間内HBe抗原陽性例

肝病態の推移年病態変化はMarkov過程に従うと仮定した。なお、肝硬変、慢性肝炎、無症候性キャリアの各病態の診断定義は次の通りとした。

- ▶肝硬変「LC」: APRI1.4以上(ASTは80IU/L以下)、FIB-4index 3.6以上、血小板13万以下のいずれかを満たすもの
- ▶慢性肝炎「CH」: 肝硬変の条件に入らず、ALTが35IU/L以上のもの。
- ▶無症候性キャリア「AC」: ALTが35IU/L未満。
- ▶臨床診断があるものはこれを優先した

(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で承認された。個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報は連結可能匿名化データとして提供を受けており、対応表を持っていない(田中)。当該施設においても倫理委員会の承認を得ている(山崎分担研究者)。

3) 広島県の B 型・C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討

広島県において肝炎医療費助成を 2008 年から 2014 年の期間中に受給した B 型慢性肝疾患患者は 3,674 人、C 型慢性肝疾患患者は 6,711 人であり、そのうち「IFN 治療」に対する助成を受けたのは、HBV キャリア 265 人、HCV キャリア 5,825 人であった。そのうち、治療終了 6 ヶ月後以降に「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」が主治医から広島県に提出された HCV キャリア 2,673 人、HBV キャリア 114 人、合計 2,787 人を集計対象とした。

広島県健康福祉局薬務課が保管している「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」を連結不可能匿名化し、広島大学においてデータの集計・解析を行った。

すべての対象者は肝炎治療受給者証交付申請書において、治療効果判定報告書が、厚生労働省の研究班による研究目的に利用されることについて書面にて同意をしている。

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学の疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている (E-13 号)。

4) 肝癌根治治療後に行う C 型肝炎ウイルス治療の意義

.C 型肝炎ウイルス排除発癌例の予後

1996 年から 2014 年までの間に、C 型慢性肝疾患に対してインターフェロン治療で SVR となった 75 例のうち、インターフェロン終了 12 か月以内に肝細胞癌発生をみた 25 例を除いた 50 例。この 50 例中肝動脈化学塞栓療法など非根治的な治療を施行した 10 例を除き、肝切除またはラジオ波凝固療法による根治的治療を行った 40 例の予後を検討した。

SVR 後発癌で肝癌に対して根治治療が行えた 40 例に対して、同観察期間に HCV-RNA 陽性の C

型肝細胞癌症例に対して肝切除を行った 80 例 (年齢・性別・肝硬変合併率を一致) を対照群とした。

.肝癌治療後直接型抗ウイルス薬内服を行った C 型肝炎の予後

症例は 2014 年 9 月以後に、肝癌と診断され根治的治療が行われた C 型肝炎関連肝細胞癌 207 例。このうち、他院で治療した肝細胞癌・不十分な画像診断・多血性ではない高分化型肝癌・混合型肝癌を除外した 177 例について検討した。

177 例の肝癌症例のうち、89 例は初回肝癌治療後に DAA 導入が行われ、88 例は 2 回以上の肝癌治療が行われた後に DAA 治療となった。肝癌再発率は前者 89 例について行った。2000 年から 2013 年に根治治療が行われた肝癌症例は 511 例あり、この 89 例と年齢・性別・肝癌治療法を一致させた 178 例を 1:2 の比率で無作為化抽出を行った。

5) C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する背景因子の検討

1. インターフェロン治療後での C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する検討

a. 対象

インターフェロン治療を行った C 型慢性肝疾患患者のうちウイルス学的著効が得られた 669 例を対象とした。IFN 治療前に肝癌治療歴のある例と治療後 1 年以内発癌例は除外した。

b. 背景因子の検討

肝発癌率、発癌症例の性別、年齢、肝線維化の程度、糖尿病の有無、ALT, γ -GTP, AFP の異常と肝発癌との関係を検討した。

2. 肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴に関する検討

a. 対象

肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例 63 例、対照としてインターフェロン治療にて C 型肝炎ウイルスが駆除された症例 41 例。肝癌根治術後 DAAs による SVR 後、肝がん再発に関する特徴に関する検討では、ウイルス駆除後 1 年以上観察できた症例 38 例を用いた。

b. 肝細胞がん再発症例の特徴の検討

38 症例のうち最終の肝癌根治術後から DAAs 導入までの期間と再発との関連を検討した。

(倫理面への配慮)
久留米大学の倫理委員会の承認を受けて検討を行った。

6) C型肝炎に対する IFN フリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討

2014 年 9 月から 2015 年 8 月までの 1 年間に IFN フリー治療を行った HCV キャリア 515 例の内、MRI の同意の得られた患者、ペースメーカー、人工弁などの金属の留置されていない患者、HCC 患者では病巣のコントロールされている患者、腎不全・閉所恐怖症の無い患者を満す 470 例を対象に、抗ウイルス療法開始前、治療終了後に EOB-MRI を行った。

このうち HCC の既往が無く (n=401)、抗ウイルス療法後 SVR が確認された 383 例 (95.5%) の EOB-MRI の経過について検討した。

(倫理面への配慮)
この研究は審査委員会の承認を得て UMIN000017020 (2015/04/15) に登録してある。

7) 非活動性 HBV キャリアに対する「B型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討

2006-2016 年の間に当院を受診し、抗ウイルス療法なく 1 年以上経過観察をし得た非活動性 HBV キャリア 99 例に対して初診時と最終受診日の

間の非侵襲的肝線維化マーカー (FIB-4, APRI) の変動等について検討した。

(2) キャリア対策と治療導入対策

1) 検診で発見された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 HCV および HBV 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。検査結果を受診者に通知する際に、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、冊子 (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。

また、HCV および HBV 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臨床診断名、来院間隔、受診の状況、治療内容などの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 回行っている。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、受検機会別 HCV 陽性者数および HBs 抗原陽性者数と医療機関受診率を検討するとともに、保健師による医療機関受診状況、通院・治療状況について検討を行った。

さらに、2011 年度より養成し、3 年毎に更新の講習会を行っている岩手県「地域肝疾患アドバイザー」の活動状況について調査を行った。

2) 岐阜県における肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況および肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

1. 肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況

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 28 年 12 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. 肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

平成 28 年も岐阜県、県医師会、肝疾患診療拠点病院（肝疾患診療支援センター）、肝疾患専門医療機関を中心に、一般住民、医師をはじめとした医療従事者に対して多くの啓蒙活動や情報提供を行った。

3) 茨城県の職域健診における肝炎ウイルス感染者掘り起こし対策

1. 歯科領域従事者に対する肝炎検査受検状況に関するアンケート調査

歯科領域従事者の肝炎検査受検状況を調査する目的で、110の歯科施設に勤務する職員を対象に、平成28年11月14日～12月14日の期間、書面によるアンケート調査を無記名による連結不可能な匿名方式で行った。

アンケートでは、「職種」、「勤務形態」、「受診している健康診断」、「現在の肝炎検査受検の有無」、「自身の肝炎ウイルス感染の把握状況」、「肝炎検査受検の経験」、「肝炎ウイルス感染経路に関する知識」、「肝炎ウイルス感染予防の知識」、「歯科受診患者の肝炎ウイルス感染の把握状況・把握法」について、質問した。

2. 地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

茨城県地域肝炎治療コーディネーターは昨年度までに265名が認定を受け、今年度は49名を認定した。また、前年度までに認定されている地域肝炎治療コーディネーター向けにスキルアップセミナー（研修）を開催した。

3. 茨城県肝炎ウイルス治療費助成状況

茨城県における平成22年度から平成28年度までの肝炎ウイルス治療費助成制度による治

療費支給件数について集計した。さらに、B型肝炎、C型肝炎治療法毎における治療費支給件数も集計した。

（倫理面への配慮）

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

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討

平成12年度～平成19年度に金沢市が実施した肝炎ウイルス健診においてHCV抗体が陽性であった1289名を対象に、APRI、FIB-4 indexを算出し、発見時の肝疾患の進行度を解析した。またHCV抗体陽性判明後の精密検査の診断結果とAPRIでの肝硬変診断の感度の比較を行った。

APRIは $\frac{AST}{AST\ ULN} \times 100 / \text{血小板数}(10^9/L)$ で算出し、1.5超を高度線維化、2.0超を肝硬変とした。

FIB-4は $\text{年齢} \times \frac{AST}{\text{血小板数}(10^9/L)} \times ALT$ で算出し、3.25超を高度線維化と定義した。

（倫理面への配慮）

肝炎ウイルス検診データは、連結不可能匿名化データとして金沢市及び金沢市医師会より入手した。

・対策の効果評価および効果測定指標に関する研究（代表研究者報告）

1) 肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 広島県 & 全国調査

1. 広島県における調査

2014年度までに認定された「ひろしま肝疾患コーディネーター」589人を対象とし、活動実態に関する19項目からなる無記名自記式アンケート調査票を送付、同意後返送があった257人（回答率43.6%）について集計を行った。調査は広島県健康福祉局業務課の協力を得て実施した。

（倫理面への配慮）

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている（第E-361号）。

2. 全国における調査

(1) 全国の一般医療従事者を対象とした調査

肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国28道県の一般内科医師4,300人・看護師700人を対象としたWebによる無記名自記式アンケート調査を実施し、医療従事者における肝炎コーディネーターの認知度を調査した。

肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国28道県の一般医療従事者のうち、「肝炎コーディネーターと接する機会があり、かつ肝炎コーディネーターの資格を持たない」医療従事者を対象にWebによる無記名自記式アンケート調査を実施し、肝炎コーディネーターの活動に対する意識を調査した。117人（一般内科医師77人/看護師40人）から回答を得た。

(2) 全国の肝炎コーディネーターを対象とした調査

全国の肝炎コーディネーターの活動実態を調査するために、肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国28道県のうち、協力を得られた22県の自治体担当者が選出した各県の肝炎コーディネーター1,718人を対象とし、活動実態に関する無記名自記式アンケート調査票を送付した。同意後返送があった420人（医療機関所属212人、自治体所属208人）（回答率24.4%）について集計を行った。

全国における調査では、コンサルティング企業（PwC Japan）の協力を得て調査を行い解析した。

2) HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象としたHBV検査に関する研究

1. 対象

2014年4月1日～2016年3月31日に妊婦一般健康診査を受診した全ての妊婦、および2014年4月1日～2016年9月30日にHBs抗原陽性の妊婦から出生した全ての児を対象とした。

2. 調査方法

1) 研究班および厚生労働省を通じて、都道府県に協力依頼を行い、都道府県より各市区町村へ調査資料および調査票を配布した。

2) 各市区町村は、保管されているHBV母子感染防止事業の結果より、妊婦の年齢、検査日、HBs抗原検査結果、HCV抗体検査結果および、対象児の感染防止対策（HBIGおよびHBワクチン接種）、感染防御（HBs抗原陰性、HBs抗体陽性）の確認状況について連結不可能な匿名化データを研究班へ送付する。

3. 解析

妊婦の出生年別に、HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を算出した。

市区町村における、HBs抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防止対策および感染防御確認の実施率を算出した。

全国調査の結果は集計中である。

先行して実施した広島県の成績を報告する。

3) 都道府県別の社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000年と2011・2015年の比較

1) 肝炎ウイルスキャリアの4状態の定義

肝炎ウイルスキャリアを次の4分類：感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア、患者として通・入院しているキャリア、（感染を知ったが）医療機関を受診していないキャリア、新規感染によるキャリアとした。

2) 推計に用いた資料および仮定

推計に用いた資料は、年齢別HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率（1995～2011年：初回献血者集団）、患者調査、新規感染率（1994～2004年献血者集団

(広島)、2008～2013年献血者集団(全国)、レセプト推計による肝疾患有病率(2010年)、肝炎治療受給者証交付申請件数、人口動態統計(2000、2005年)とした。なお、SVR率は、IFN：40%(2011年以前)、65%(2012年以降)、テラクレビル・シメプレビル・バニプレビル：70%、ダクラタスビル・アスナプレビル併用：80%、DAA：90%と仮定した。

3)推計方法

肝炎ウイルスキャリアの4分類～に治療、死亡を合わせた6集団の人数の推計を報告書に記載した手順で行った。

4)大規模集団における2011年時点の地域別年齢別にみた肝炎ウイルスキャリア率の動向について -肝炎ウイルス検査受検者集団および初回供血者集団-

1.対象

1)初回供血者集団

1995年から2011年を3期【BD-a】:1995～2000年 3,485,648人、【BD-b】:2001～2006年 3,748,422人、【BD-c】:2007～2011年 2,720,727人に区切った全初回献血者を対象とした。

全国で統一された試薬と診断基準により判定を行っている日本赤十字社血液センターの初回献血者集団の資料から日本赤十字の協力のもとに厚労省疫学研究班が算出した。

なお、日本赤十字社血液センターにおいてHBs抗原スクリーニングの検査法は、2007年までは凝集法(RPHA、日赤製)により、2008年からはCLEIA法(化学発光酵素免疫法、ルミパルスプレストHBs Ag-N、富士レビオ(株))により行われている。

HCV抗体検査は1995年から2007年まではPHA法(受身赤血球凝集反応: passive hemaagglutination)(第2世代; HCV-PHA「ダイナボット」®)あるいはPA法(粒子凝集反応: Particle agglutination)(オーソHCV Ab PAテスト®)により行われ、2008年からはCLEIA法

(化学発光酵素法: Chemiluminescent enzyme immunoassay)(ルミパルスプレストオーソHCV®)により行われている。また、対象は、献血可能な16～69歳であり、65歳以上については、65歳までに献血経験があるものに限られている。

2)健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団

2008～2012年度に健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団を対象とした。B型肝炎ウイルス検査受検者は2,674,373人、C型肝炎ウイルス検査受検者は2,665,011人であった。

住民を対象とした肝炎ウイルス検査は、B型肝炎ウイルスについてはHBs抗原測定系による判定、C型肝炎ウイルスについては、老人保健事業および健康増進事業、特定感染症事業におけるC型肝炎ウイルス検査手順に従った測定と判定が行われている。

2.方法

1)初回供血者集団

全国8ブロック(北海道、東北、関東、中部、東海、近畿、中国、四国、九州)別・5歳階級別にみたHBs抗原陽性者数、HCV抗体陽性者数をそれぞれ初回献血者数で除することにより、HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を算出した。

2)健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団

B型肝炎ウイルス検査数、B型肝炎ウイルス検査陽性者数、C型肝炎ウイルス検査数、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者の人数を用いた(都道府県、年齢階級別)。但し、年齢階級は、40歳、41～44歳、…、65～69歳、70歳以上の8区分である。

この資料を基に2011年時点の8ブロック、5歳階級別HBVキャリア率、HCVキャリア率を平滑化平均の手順で算出した。

5)肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について(2011年時点)

本研究では、肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア（以下、肝炎ウイルスキャリア）数を、以下の6つの社会における存在状態に分類し把握する。

1) 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態の定義（6つの状態）

- (a): 感染を未だ自覚していない社会に潜在するキャリア（潜在キャリア）
- (b): 通・入院しているキャリア（患者）
- (c): 感染に気付いているが継続受診に至っていないキャリア
- (d): 新規感染
- (e): 治癒
- (f): 死亡（全死亡）

2) 推計に用いた資料

(1) 大規模集団における性・年齢階級別の肝炎ウイルスキャリア率

初回供血者集団：

- (i) 1995-2000年：3,485,648人
- (ii) 2007-2011年：2,720,727人

(2) HBV・HCV 新規感染率

供血者集団

- (i) 1994-2004年：218,797人

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

健康保険加入者集団の診療報酬記録から推計した肝疾患関連患者数（2008-2010年）

1977-2011年に奈良尾病院において、経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア938例から推定した年齢階級別HBV持続感染者の病態推移確率

広島県で献血を契機に見出されたHCVキャリアから推定したHCV持続感染者の病態推移確率

(4) 献血を契機に見出されたHCVキャリアの初診時の臨床診断の内訳

文部科研基盤研究(C)報告書（研究代表者：田中純子、2003-2004年）

Mizui M et al. Hepatology Res. 2007, 37: 994-1001

(5) 政府統計、その他

患者調査（2002, 2011年）

- 肝および肝内胆管の悪性新生物 C22
- 肝硬変 K74.3-74.6
- 慢性肝炎（アルコール性除く）K73
- B型肝炎ウイルス B16, B17.0, B18.0-18.1
- 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

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（2008-2011）

（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。

3) 推計方法

6つの存在状態別(a)～(f)に報告書で記載した手順で推計した。

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) 肝がん死亡の地理的分布の経年推移

1. これまでに作成した 1971 年から 2010 年の 40 年間で 8 期間に分けた市町村別・性別 SMR 数値表および SMR ベイズ推定量分布地図に加えて、2011-15 年の SMR 数値表と SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。

ただし、今回の肝がん死亡データはこれまでと異なって日本人の死亡に限られたデータであるため年次推移をおおよそ把握できるものの、日本人に日本在住の外国人を加えたデータを入手してその違いを検討する必要があると考える。

2. SMR ベイズ推定量分布地図の地域分布を検討した結果、男女ともに西高東低の傾向が認められたが、これまでと同様に男の方がその傾向は顕著であった。

さらにこの 3 期間 10 年の推移をみると、男では近年になるほど、SMR ベイズ推定量が 140 以上および 60 未満の市町村数が減少して、80-120 の市町村数が増加していた。すなわち、地域差が小さくなってきたと考えられる。女でもその傾向は認められたが男ほど顕著ではなかった。

2) 感染症サーベイランスの現状把握、新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路

B 型急性肝炎患者の年別発生症例数は、1999 年から 2003 年まで減少傾向(502 症例から 249 症例)であったが、その後ほぼ横ばいに転じている。年齢別の報告数は、男性では 25~29 歳にピークが認められ、女性では 20~24 歳にピークが認められた。

報告された B 型急性肝炎 4273 症例は、男性 3162 例、女性 1111 例で、男女比 2.8 であった。

都道府県別の人口 100 万人あたりの報告症例数は、宮崎県(38.2 例)、岡山県(37.5 例)また広島県(33.1 例)に多く、一方、B 型急性肝炎の報告が 5 例以下の県もあり、地域によって大きな偏りがあった。

2006 年 4 月以降に報告された B 型急性肝炎 1934 症例の初発症状について調べたところ、肝機能異常は 1493 症例(77%)、全身倦怠感は 1412 症例(73%)、黄疸は 1163 症例(60%)に認められ、他の症状には褐色尿、発熱、嘔吐などが観察された。

感染経路別(複数回答含む)に分類したところ、性的接触 2526 例(59%)、血液または血液製剤 35 例、母子感染 24 例、静脈注射使用 9 例であった。また、原因不明は 1690 例(39%)であった。性的接触のうち、男性の異性間接触は 1501 例(76%)、男性の同性間接触は 303 例(15%)であり、女性の異性間接触は 545 例(95%)であった。

以上により、近年、B 型急性肝炎の報

告数に減少傾向は見られなかった。感染経路の検討から、B型急性肝炎には性的接触の対策が重要と考えられた。一方、感染経路が不明な症例が多く、また自覚症状が無く、感染に気がついていない症例が多い可能性が示唆された。

3) 医歯学生における 3-dose B 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率および抗体推移に関する研究

491名のHBs抗体陽性率は、HBワクチン3回接種直前で47.9%であり、3回接種1ヶ月後には95.9%、3回接種5ヶ月後には89.0%に低下した。また、2回目ワクチンと3回目ワクチン接種後のそれぞれ5ヶ月後を比較すると、47.9%から89.0%に上昇した。

HBs抗体陽性率は3回目ワクチン直前において、女性が有意に男性よりも高い値を示したが、1ヶ月後と5ヶ月後では男女の有意差は認められなかった。

ワクチン3回接種1ヶ月後で陽性であった443例は3回接種5ヶ月後には9.0%が弱陽性となり4.3%が陰転した。

また、1ヶ月後に陽性であった28例のうち57.1%が陰転した。

4ヶ月の時間経過によりHBs抗体価は約2割の減少が示された。

4) 献血者の個別 NAT スクリーニングから見た HCV の感染状況

この1年間に、HCV-NATが陽性と判定された献血者は合計375人、男女比は7.8:2.2であった。このうち初回献血者は274人、陽性の履歴があるにもかかわらず献血を継続している持続陽性者は46

人、これまで陰性であったがこの1年間の間に陽転した者が55人であった。

初回献血者中の粗HCV陽性率は0.075%であった。男性では高齢群の陽性率は高く、50代0.68%、60代0.89%となるが、女性では40代から60代にかけて0.11~0.17%の間にとどまっている。献血者年齢(16~69歳)においては、全国で16万6千人の男性が、また4万7千人の女性がまだ自分のHCV感染を知らないという推定結果となった。

初回献血者の陽性率を地域別にみると北海道・近畿・九州・沖縄が高い。

新規感染のHCVの遺伝子型を見ると、1bが27%、2aが44%、2bが28%であった。これは医療機関で加療を受けている慢性C型肝炎患者での比率(1bが70%、2aが20%、2bが10%)と大きく異なっていた。

また、陽転者(新規感染者)55名の年代・地域とHCVの遺伝子型を調べたところ、年代では30歳代が最も多く47%、次に40歳代が25%であった。遺伝子型は2bが40%、2aが35%であった。陽転者が多く認められた都道府県は、大阪、北海道、兵庫、千葉、東京などであった。

今回得られたHCV-RNAの男女別・年齢別陽性率はこれまでの調査結果とほぼ同じパターンを示した。男性での高年齢ほど顕著に高くなる陽性率は、性感染症(HBVなど)のそれとは全く別のもので、出生コホートの影響によるものである。女性での陽性率は、男性よりずっと少ないが、中高年で特異的に高いパターンを取っている。これが何によるものかはわからない。

研究代表者と共同研究者で行った新規発生率（incidence）調査の結果を適用すると、献血可能年齢の人口で、年間600人あまりが新たにHCVに感染していると推定された。実際、今回の献血者の調査では1年間に55人が新たに感染しており、献血者と総人口の比から見ると、推定に近い値であった。

HCV-NATが導入された2000年以降に、HCV-NAT陽性/HCV抗体陰性のドナーの数、すなわち感染して2,3か月以内のドナーの数は、漸減してきている。このことは、輸血用血液の安全性に関しては、NATウィンドウ期の献血も少なくなっていることを推定させ、歓迎すべき状況である。実際に一般人の中でもHCVに感染するリスクのある施術（例えば民間で行われる観血的な治療・美容手技など）が衛生的になってきたことが考えられる。

5) ベトナムのHBV高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察

- 1) family 1で母親がHBVキャリアであったが母子感染が捉えられなかった。family 3の母親はHBsAg陰性HBV DNA陽性のoccult HBであった。
- 2) polymerase領域の塩基配列による系統樹解析でgenotypeはB4が91.7% (44/48)、18.3% (4/48)と判明した。各家族で1つのクラスターを形成していたが、違う家族(family 4)の枝に入っているF3-5 (family 3の母)を認めた。また、家族のクラスターの中に住民株が混在していることを認めた。

3) これらの近隣株について full sequenceを行った結果、家族のクラスターに入り込んでいる4つの住民株を認め、一番近い株をもつ家族のmemberはその住人と同年齢、同性であることが確認された。

本研究では文化風習や医療水準が日本とは異なる国の調査であり、家族調査に協力をえられたのはわずか、4家族しであった。HBsAg陽性率が高いエリアであり、母子感染が高い頻度で起こっていることが予想されたが、明らかな母子感染は捉えられなかった。family内のhomologyは高く保たれており、特に同胞間での感染が疑われた。また、population-basedの調査であったので、住民間との株の比較ができ、family memberとhomologyの高い住民株が得られ、同性、同年齢であることから、同じ時代のコホート内での水平感染が示唆された。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV検査手順

1) 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

2013年4月～2016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87,198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。

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 17 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。

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

1915 年～1986 年に出生した受診者、総計 570,504 人について、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。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 (1.84%) 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、

1981～1986 年出生群の HBs 抗原陽性率は平均 0.35%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%未満までに低下していることが明らかとなった。

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

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

また、岩手県における HCV キャリア率は 1923 年出生年群が 1.99%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～1985 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) 小児健診受診集団における肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学的研究

現在、測定結果の評価を行っているところであり、再測定を含め来年度報告する予定である。

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

職場の定期健診に合わせて、肝炎ウイルス検査の受検を呼び掛けたところ、従業員の 80.3% が検査を受けることを希望し本調査に参加した。職種別にみると、建設・製造業の参加率はサービス業・社会福祉法人よりも有意に低かった ($p < 0.0001$)。

1. 2011 年~2016 年に実施した職域集団 2,420 人の肝炎ウイルス検査受検率は 13.8% であった。2009 年に行った職域集団におけるパイロット調査での受検率 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) と比較すると低い値であった。職種別には、社会福祉法人における受検率 (11.0%) がやや低い傾向があった。
2. HBV キャリア率 0.95%、HBc 抗体陽性率 15.2% (60 代: 31.5%、70 歳以上: 41.5%)、HCV キャリア率 0.45% であった。
3. 多変量解析の結果、職種間の HBV、HCV 感染率に有意差は認めなかったが、サービス業においてやや高い傾向があった。また、HBc 抗体、HBs 抗体陽性率はいずれも年齢が高い集団でリスクが高く、HBc 抗体は男

性が女性よりリスクが高い結果となった。

4. 紹介状による受診勧奨によって、今回初めて感染が判明した HBV キャリア 10 人中 7 人、HCV キャリア 5 人中 1 人が受診し、治療または定期経過観察が開始された。また、感染を知らずとも受診していなかった HBV キャリア 3 人中 3 人が受診し、2 人に定期経過観察が開始された。「治癒した」と認識していた HBV キャリア 3 人のうち 2 人が医療機関を受診し、いずれも定期経過観察が開始された。

5) 住民及び職域検診受検者集団における層化無作為抽出による A 型・B 型・C 型肝炎ウイルス抗体保有状況に関する疫学的考察

1. 全体 1,200 人のうち、HBs 抗原陽性率は 0.83%、39 歳以下では 0% であった。HBc 抗体陽性率は全体で 16.7%、HBs 抗体陽性率は 19.0% であった。
2. HCV 抗体陽性率は、全体で 0.9%、70 歳代では 2.5% (95%CI: 0.3-4.7%) と高い値を示した。
3. HAV 抗体陽性率は 16.8% (95%CI: 14.7-19.0%)、若年層で低く、年齢が高いと高い傾向があり、70 歳代で 70.5% を示した。
4. 年齢階級別の HAV 抗体陽性率について、全国における過去の報告と本研究の結果を重ねて比較した。HAV 抗体陽性率は 50 歳代以下の集団ではほぼ 0% であった。
5. 以上により、20~30 歳代で HBV 水平

感染がみられること、30～60歳代集団のHCV抗体は0.5～1%程度認められること、50歳代以下の集団ではHAV防御抗体がほぼ0%であることが明らかになった。

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

1) B型持続性肝炎のHBs抗原自然消失後の予後についての研究

本研究では、HBs抗原消失率について検討した。B型持続性肝炎症例において、年率約1%の割合でHBs抗原が消失するといわれている。その後の予後について検討した。209例のHBs抗原自然消失例209例において肝癌は、1例のみで16年目の発癌であった。HBs抗原消失後の肝癌は基本的にはまれであり、本研究の209例においても10年累積発癌率は0%であり、16年目で2.2%となる。本症例はHBs抗原消失前後の経過において血清が凍結保存されているのでウイルス学的検討を今後行っていく。

2) 住民検診で発見されたHBVキャリアの病態推移に関する考察【HBe抗原陽性HBV持続感染とHBe抗原陰性HBV持続感染の肝病態推移率のMarkovモデルによる数理疫学的推定】

1. 累積HBe抗原陰転率の算出

全体862例では観察開始時点の年齢は45.2歳、HBe抗原陰性率は71.6%であったが、32年経過後でもHBe抗原陰性率は

約86%、すなわちHBe抗原陽性率は約14%であった。

2. HBV持続感染者の年推移確率を用いた病態推移の推定

20歳時点無症候性キャリア集団の病態推移(推定累積罹患率)

全体では、20歳時点に無症候性キャリアであったHBV持続感染者は、時間の経過と共に慢性肝炎へ年々徐々に推移し、男性では40歳を過ぎる頃から肝硬変、肝癌へと推移した。60歳時点で男性では無症候性キャリア48.1%、慢性肝炎6.9%、肝硬変2.6%、肝癌6.7%、HBs抗原消失35.7%となった。

女性は男性と比べ累積肝発がん率が低く病態推移がやや緩やかである。女性60歳時点では、無症候性キャリア61.6%、慢性肝炎8.0%、肝硬変1.3%、肝癌0.8%、HBs抗原消失28.3%となった。

B群(HBe抗原陽性群)では、20歳時点に無症候性キャリアであったHBV持続感染者は、慢性肝炎への推移が全体、A群(HBe抗原陰性群)と比べ急速に進み、40歳時点で無症候性キャリアに留まっているのは約40%であり、50歳を過ぎると累積肝発がん率が高くなった。

60歳時点の肝癌累積罹患率は、B群は男性で42.5%、女性で10.2%と、A群の男性0.8%、女性0.1%より高く、B群の病態がより進行することが明らかとなった。

また、A群では、男女とも20歳時点に無症候性キャリアを起点として時間の経過と共にHBs抗原消失例が徐々に認められるが、B群ではほぼ認められていな

い。

40歳時点慢性肝炎集団の病態推移(推定累積罹患率)

40歳時点慢性肝炎集団の病態推移(推定累積罹患率)を全体、A群(HBe抗原陰性群)B群(HBe抗原陽性群)別に30年後までを推定した。

全体862例では、40歳時点に慢性肝炎を起点とした病態の推移は、時間の経過と共に肝硬変に進展するもの、無症候性キャリアへ改善するもの、肝がんを発症するもの、HBs抗原陰性化するものと、多岐にわたる。70歳時点で男性では無症候性キャリア26.2%、慢性肝炎13.7%、肝硬変6.1%、肝癌31.7%、HBs抗原消失22.3%となったが、女性では、男性と比べて肝硬変および肝がん罹患率はやや緩やかであり、無症候性キャリア32.6%、慢性肝炎24.4%、肝硬変4.5%、肝癌16.4%、HBs抗原消失22.1%となった。

B群(HBe抗原陽性群)では、40歳時点に慢性肝炎を起点とした病態をみると、男性では40歳過ぎから、女性では50歳過ぎから肝発がんが認められ、70歳時点の累積肝発癌率は、B群男性61.2%、女性49.8%と、高い値を示した。

一方、A群では、40歳時点に慢性肝炎を起点とした病態をみると、70歳時点のHBs抗原消失率は男性33.4%、女性28.6%、病態も改善する傾向が認められた。

3) 広島県のB型・C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討

1) IFN治療費助成開始時の年齢・診断・

線維化・使用薬剤

(1) HBVキャリア

HBVキャリア114人中、男性は79人(69.3%)、女性は35人(30.7%)であり、IFN治療費助成開始時の平均年齢は 35.9 ± 9.3 歳(17-66歳)であった。

IFN治療開始時の診断は、HBe抗原陽性慢性肝炎は75.4%、HBe抗原陰性慢性肝炎は24.6%であった。線維化についてはF2が25.4%、次いでF1:8.8%、F3:3.5%であり、62.3%は不明であった。

HBVキャリア114人中、初回治療は72.8%、再治療は25.4%であった。

また、HBVキャリア114人中、IFN治療完遂は85.1%、性別、性別年齢階級別に有意差は認めなかった。

HBe抗原陽性慢性肝炎患者86人中、治療終了6ヶ月後HBe抗原陰性化は23.3%(20人)に認められた。治療開始時HBV DNA 4.0 Log copies/ml以上であったHBe抗原陽性慢性肝炎患者は84人であり、そのうち治療終了6ヶ月後にHBV DNA 4.0 Log copies/ml未満は21.4%(18人)であった。

HBe抗原陰性慢性肝炎患者28人中、治療開始時HBV DNA 4.0 Log copies/ml以上であった人は11人であり、そのうち治療終了6ヶ月後にHBV DNA 4.0 Log copies/ml未満は4人(36.4%)であった。

(2) HCVキャリア

HCVキャリア2,673人中、男性は1,333人(49.9%)、女性は1,340人(50.1%)であり、IFN治療費助成開始時の平均年齢は 59.3 ± 12.0 歳(18-84歳)であった。

HCV Genotype は 1b 型 60.0%、2a 型 21.4%、2b 型 11.0%であった。

IFN 治療開始時の診断は慢性肝炎 94.2%、肝硬変 3.9%であった。線維化については F1:15.8%、次いで F2:11.9%、F3:9.9%、F4:2.1%であり、58.7%は不明であった。

HCV キャリア 2,673 人中、初回治療は 65.5%、再治療は 34.0%であった。治療歴について男女に有意差は認めなかったが ($p=0.6100$)、男女ともに高齢者において再治療の割合が有意に高かった (男性 $p<0.0001$ 、女性 $p<0.0001$)。

HCV キャリア 2,673 人中、IFN 治療完遂は 83.9%であり、性別に有意差は認めなかったが、男女ともに高齢者ほど IFN 治療中止の割合が有意に高かった。

HCV キャリア 2,673 人中、治療終了 6 ヶ月後に血中 RNA 持続陰性化 (Sustained virological response; SVR) が得られた人は 1,726 人、SVR 率は 64.6%であった。

年齢階級別にみると、高齢者において SVR 率が低い傾向を認め (trend $p<0.0001$)、70 代以上では 20.1%が再び陽性化 (再燃) した。

治療歴別にみると、Genotype1 型では、初回治療例 (N=950) の SVR 率 57.7%、再治療例 (N=662) の SVR 率 59.2%に有意差は認めなかった ($p=0.4632$)。一方、Genotype2 型では、初回治療例 (N=676) の SVR 率 80.8%は、再治療例 (N=183) の SVR 率 61.2%よりも有意に高かった ($p<0.0001$)。

4) 肝癌根治治療後に行う C 型肝炎ウイルス治療の意義

() .C 型肝炎ウイルス排除後発がん例の予後

C 型慢性肝疾患に対してインターフェロンでウイルスを排除すると肝癌発癌率が低下することが知られている。ウイルス排除後 (SVR) となると肝癌が発生しても再発率が低下することが期待されていた。今回、SVR 後に発癌した症例とウイルス陽性の通常の発癌症例との間に、再発率に差があるかどうかを、背景をそろえた対照症例を使用して比較した。

SVR 後に発癌した 40 例の肝癌症例では、再発率が有意に低く、また生存率も有意に高いことが示された。しかし、SVR 後発癌した肝癌症例では、10 年経過しても肝癌再発がみられ、再発率曲線が RNA 陽性症例に近づく状態が見られた。

() .肝癌治療後直接型抗ウイルス薬内服を行った C 型肝炎の予後

177 例全体の肝癌再発率は、1 年 30.1%、2 年 38.9%であった。

肝癌治療回数別に肝癌再発率をみると、初回肝癌治療後 (N=89) 2~3 回 (N=49) 4 回以上 (N=39) の 1 年再発率は、それぞれ 18.1%、28.2%、60.2%、2 年再発率は 22.1%、41.6%、74.5%であった。DAA 治療前の肝癌治療回数が多くなればなるほど肝癌再発率は高率であった ($P<0.0001$)。

次に、初回肝癌治療後 DAA を行った 89 例と、年齢・性別・治療法を一致させた

HCV-RNA 陽性肝癌 178 例の肝癌再発率を比較した。

肝癌初回再発率は DAA 施行群・非施行群では、1 年再発率はそれぞれ 18.1%、26.4%、2 年再発率は 22.1%、50.4%で、前者の再発率は有意に低率であった (P=0.0004)。

以上により、2016 年 4 月以後、肝癌治療後に DAA 治療を行って C 型肝炎ウイルスを消失させる意義についての報告がされているが、再発率は変わらないという報告と再発率が高まるとの報告がされている。本研究では、初回肝癌治療後の DAA 治療では粗再発率が低下する結果であった。

5) C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する背景因子の検討

インターフェロン治療後での C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する検討では、9 例を対象とした。669 例の中から肝細胞癌の発生を認めたものは、19 例 (2.8%) であった。肝細胞癌発症時の年齢が 65 歳以上が 8 例、65 歳以下が 11 例で、高齢者では女性からの発癌が多いようであった。

65 歳以下における C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌には、生活習慣に伴う肝発癌因子が複数関与して、C 型肝炎ウイルス駆除後も肝線維化が進行し発癌に繋がることが考えられた。

肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴に関する検討では、DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除さ

れた群ではインターフェロンにて駆除された群に比べ高齢者、女性が多く、肝硬変症例、血小板低値症例、FIB4 index 高値例が多かった。

C 型肝炎ウイルス駆除後の無再発生存期間は、DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群とインターフェロンにて駆除された群間に有意な差は認めなかった。DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群の 1 年間の無再発生存率は 86%であり、インターフェロンにて駆除された群では 75%であった。

肝細胞癌根治術後に DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された後に肝細胞癌が再発した 21 例のうち、局所再発症例は 3 例で、残りの 18 例は多中心性再発と考えられた。

次に、肝細胞癌根治術後に DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された後に 1 年以上経過観察しえた 38 例について、肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間と肝細胞癌の再発との関連について検討した。その結果、38 例のうち 10 例が DAAs 導入後に肝細胞癌の再発を認めた。この 10 例のうち、最終の肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間が 3 年以上経過している症例からの DAAs 導入後の肝細胞癌再発は、わずか 1 例であり、残りの 9 例は最終の肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間が 3 年以内であった。

6) C 型肝炎に対する IFN フリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討

治療開始前の非濃染結節の頻度

治療開始前に 470 例中 54 例 (11.5%) に非濃染結節を認めた。HCC の既往の無い 401 例では 38 例 (9.5%) に非濃染結節を認め、HCC 既往例では 69 例中 16 例 (23.2%) に非濃染結節を認め後者で高率であった。

治療開始前に非濃染結節を認めなかった症例の経過 (clean liver)

治療前に非濃染結節を認めなかった症例中ウイルスの除去が得られた症例は 349 例であった。このうち 326 例で治療後に経過観察の EOB-MRI が撮像された。うち 7 例 2.2% に非濃染結節の出現が確認された。

Kaplan-Meier 法で出現率を計算すると、6 か月 0.0%、12 か月 1.6%、18 か月 2.4%、24 か月 8.1% であった。典型的な HCC と判断される多血化例は今のところ見られていない。

7) 非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討

日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、FIB-4 や APRI からみた肝線維化の進行は認められないことが分かった。

ただし、高齢者もしくは、自然経過中に HBV-DNA 測定感度以下もしくは HBsAg 低値となった症例において、FIB-4 高値の症例がしばしば存在していることも明らかとなった。そのため、これらの症例に対しては、たとえ HBV-DNA や

HBsAg 陰性化したとしても、線維化進展リスク、ひいては肝発癌リスクを念頭に、嚴重な画像 follow を受けるよう指導する必要であろうと考える。

(2) キャリア対策と治療導入対策

1) 検診で発見された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

肝炎ウイルスキャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い以下の結果を得た。

- 1) 医療機関を受診した HCV キャリアの 42.3%、HBV キャリアの 56.7% が通院を中断していた。
- 2) 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。
- 3) HCV の集団検診において、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。
- 4) 2014 年 9 月から経口のみ DAA が使用可能となったことより、2015 年から 2016 年の保健師によるアンケート調査では HCV キャリアの 76% が IFN もしくは DAA 治療を受けていた。
- 5) HCV の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。
- 6) 岩手県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝疾患アドバイザー」として 2011 年度から 2016 年度までに 199 名のアドバイザーを養成してきた。

以上より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。

また、今回、HBV キャリアの追跡調査についても検討を行ったが、HBV キャリアは 56.7%が通院を中断していたため、今後、肝炎キャリアの受診勧奨やフォローアップに関して、肝炎に正しい知識を習得した地域肝疾患アドバイザーの活用も必要であると考えられた。

2) 岐阜県における肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況および肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

平成 20 年 4 月から 28 年 12 月にかけてのインターフェロン治療助成件数は 2519 件 (B 型肝炎 83 件、C 型肝炎 2436 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 28 年 12 月までに 2168 件であった。B 型肝炎治療においては、インターフェロン治療は 39 歳以下が 80.7%を占めており、一方核酸アナログ製剤治療は 40 歳以上が 88.4%を占めており、いずれも「治療ガイドライン」に沿って治療されていると思われる。

さらに、C 型肝炎に対して 26 年 9 月から治療が可能となったインターフェロンフリー治療のなかでダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の 28 年 12 月までの約 2 年 3 カ月間の件数は 815 件で、70 歳以上の高齢者が半数以上(52.7%

)を占めており、80 歳以上も 11.0%みられた。病型は慢性肝炎 80.6%、代償性肝硬変症 19.4%であった。

次に岐阜県においては、平成 26 年 11 月から肝炎ウイルス陽性者等の重症化予防推進事業すなわち初回精密検査費用助成事業と定期検査費用助成事業が開始され、すでに 38 市町村で実施されている。初回精密検査費用助成件数は、平成 26 年度 14 件であったが、27 年度は 30 件と増加傾向となっており、またフォローアップ事業登録者数も平成 28 年 1 月までに 64 人となっている。しかしながら、このフォローアップ事業は肝炎ウイルス陽性者や医療従事者に十分に周知されているとは言い難く、今後もパンフレットの配布、さらに県民セミナーや市民公開講座、医療従事者に対する講習会などの機会をとらえて情報の提供が必要であろう。

3) 茨城県の職域健診における肝炎ウイルス感染者掘り起こし対策

本研究では、茨城県内の歯科領域における職員の肝炎検査受検状況、ならびに、肝炎感染に関する知識習得などの状況を把握するため、茨城県内一地域の歯科医師会を対象としたパイロット調査として、茨城県土浦歯科医師会の会員施設に勤務する職員を対象に、アンケート調査を行った。

今回、対象の 110 施設にアンケート用紙を 5 部配布し(1 施設あたり職員 5 人との見積もり)、158 名より回答があった(一施設あたり平均 1 名以上)。その結果、健康診断を職場健診にて受診してい

る比率は、71%であった。その職場健診受診者の内、91%が常勤勤務者であり、一方、非常勤勤務者の半数は、家族健診や行政の健診を受診していた。さらに、回答者の9%が健康診断を受診しておらず、常勤勤務者では5% (6/117名)、非常勤勤務者では、24% (10/41名)であり、肝炎検査受検はもとより、健康診断の受診も徹底されていない事が明らかとなった。

肝炎検診受検率は、回答者全員では61%であった(常勤69%、非常勤39%)。受検者内では、常勤者勤務者が84%、非常勤勤務者が16%で歯科領域において、常勤か非常勤かの勤務形態が、肝炎検査受検率に関与する大きな要因であると言える。

茨城県の肝炎ウイルス陽性者掘り起こし、治療導入、治療後フォローアップの充実や県内地域医療格差解消を目的に行っている地域肝炎治療コーディネーター養成事業では、今年度までの3年間で、321名が認定を受けた。その結果、茨城県44自治体のうち、31自治体においてコーディネーターが在籍する事となった。コーディネーター養成事業目的の1つに、茨城県内の人口当たりの医師数が少なく、且つ、肝臓専門医の地域偏在による県内地域医療格差を解消し、肝炎ウイルス陽性者の掘り起こしや治療導入、治療後フォローアップの充実化を図る事がある。コーディネーターが不在の地域(13自治体)は、山間部や沿岸部に位置し、殆どが肝臓専門医の勤務がない地域(9自治体)である。専門医を含めた医師の多くは、県内都市部に集中

し、コーディネーターの大多数を構成する看護師や薬剤師が勤務する医療機関も、同じ地域に集中している。今後は、コーディネーター不在の地域の自治体などと協力して、肝炎治療格差の是正を図る必要がある。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(石川)

肝炎ウイルス検診において、HCV抗体陽性判明時の肝病態の進行度に関する解析は今まで十分になされてこなかった。近年、早急に肝炎ウイルス感染者において早急に抗ウイルス療法が必要とされるlate presentationの概念が提唱されつつある。このlate presentationは、肝硬変のみならず肝線維化グレード3といった慢性肝炎の一部の含んだ概念である。今回、肝炎ウイルス検診においてHCV抗体陽性判明時のARPI、FIB-4値を算出し、late presentationの基準を満たす症例の割合を検討した。その他結果16.4%~25.4%がlate presentationの定義を満たしていた。

石川県では、平成14年度より自治体が肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを行ってきた。さらに平成22年度からは、参加同意を得られた陽性者に関しては、肝疾患拠点病院である金沢大学附属病院が肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを行う石川県肝炎診療連携を開始した。そのため、肝炎ウイルス検診陽性者の病態の進行度や治療導入状況の把握が可能である。

次年度以降は、HBs抗原陽性者においても同様の検討を行う。またフォローア

ップデータを用いて、検診での感染判明後の病態の進行度や治療導入状況の解析を行う。

・対策の効果評価および効果測定指標に関する研究（代表研究者報告）

1) 肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 広島県&全国調査

2015年度までの「ひろしま肝疾患コーディネーター」806人の職種別内訳は、看護師 59.1%、保健師 25.1%、健康管理事務担当者 3.7%、薬剤師 3.1%、臨床検査技師 1.4%であるが、今回の広島県における調査の解析対象の9割が保健師と看護師であった。

看護師は【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】に接することが最も多く、「治療に関する情報提供」「患者や家族への精神的ケア」を主に行っていた。

一方、保健師は【感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に接することが最も多く、7割以上の保健師が受診動機付け支援活動を行っていた。さらに、保健師は【感染を知らないキャリア】への受検勧奨や、【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】・【感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に対するフォローアップシステムへの登録勧奨に関しても、看護師よりも活動機会が有意に多かった。

全国の調査から、医療従事者における肝炎コーディネーター養成事業の認知度は3-4割程度と低い一方で、肝炎コーディネーターと接する機会のある医療従事者からはその活動が期待されてい

るという結果が示されたが、活動にいたっておらず課題であることが示唆された。

本人の持つ職種に応じて接するキャリアの求める情報や課題が異なるため、医療機関所属の肝炎コーディネーターは「医療の相談」、自治体所属の肝炎コーディネーターは、「受検・受療促進・フォローアップ」など活動内容を分離し周知することが効果的と考えられた。

2) HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象とした HBV 検査に関する全国調査（中間報告：広島県）

1. 対象妊婦の年齢分布

広島県を対象地域として先行調査を行い、23市町中22市町より回答を得た。

解析対象となったのは、広島県の2014年および2015年の合計出生数（47,453人）の52.6%にあたる24,937人（HBs抗原検査）24,046人（HCV抗体検査）の妊婦であった。

- 1) 妊婦におけるHBs抗原陽性率は、全体で0.62%(0.52~.72%)であった。
- 2) HBs抗原陽性率を出生年別にみると、1986年以降に出生した集団では0~0.3%の低い値を示した。
- 3) HBs抗原陽性妊婦から出生した児147人中、市町によりHBワクチンの接種が確認されたのは68.7%であった。そのうち感染防御（HBs抗原陰性、HBs抗体陽性）まで確認されたのは6.1%にとどまった。また、23.1%は、HBワクチンの接種も確認されていなかった。
- 4) 妊婦におけるHCV抗体陽性率は、全体では0.24%(0.18~0.30%)であった。1995

年以降に出生した集団では陽性者 0 例であった。

- 5) 日本赤十字血液センター2007-2011年の全初回供血者集団と比較すると、全体の HBs 抗原陽性率 0.20%であり、本調査妊婦 0.62%はやや高い値を示した。
- 6) HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防御確認の実施率が低く、監視システムが十分整備されているとは言えない現状が明らかになった。

3) 都道府県別の社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000年と2011・2015年の比較 【広島県を例として】

広島県における肝炎ウイルスキャリア数は、2000年 111,793人、2011年 90,328人、2015年 80,524人と推定された。2000～2015年の16年間にウイルス排除された HCV キャリア数は 8,580人と推定された。また、4分類の内訳は、1) 潜在キャリアは 83,883人、18,583人、16,465人、2)患者数は 27,910人、24,249人、19,222人に減少すると推定された。一方、3)未受診キャリアは2011年 47,496人、2015年 44,837人と推定された。

一方、2000年以降の累積死亡者数は2011年までに 17,108人、2015年までに 22,689人と推定された。なお、推定した累積死亡数には、肝疾患による死亡とともに、肝以外の全死因による死亡も含まれている。

2000年以後、老人保健事業や健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査の導入により検査が推進され、特に、広島県では検査受検の推奨が進み、

潜在キャリア数は15年間で大きく減少したと考えられた。

一方、検査後陽性と判定されたが医療機関を未受診の者の中には、高齢や他疾患との合併により治療対象とはならないキャリアも相当数含まれると考えられる。引き続き検査陽性者への受療勧奨やフォローアップ制度の活用が重要と考えられた。

都道府県毎の推計を行う事により、具体的な対策を立てることが出来るものと考えられる。

今後、希望のある地域から、各都道府県を対象に同様の解析を行う予定である。

4) 大規模集団における2011年時点の地域別年齢別にみた肝炎ウイルスキャリア率の動向について -肝炎ウイルス検査受検者集団および初回供血者集団-

HBV 母子感染防止事業が開始された1986年以後に出生した集団の HBs 抗原陽性率は極く低率にとどまっているものの0には至っていないことが示された。

初回献血者集団等の資料と比べ、健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査受検者集団では50歳を超える集団での HBs 抗原陽性者はいずれの地域も1%を超えることから、年齢集団毎の対策を考えることが肝要である。

HCV についても、健康増進事業による肝炎ウイルス検査の結果は、献血者集団よりもやや高く、1%程度の HCV キャリア率を示す地域が認められた。

5) 肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数
およびキャリア数の動向について
(2011年時点)

HBV 及び 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、29.5 万人と算出された。

また、「b: 通・入院しているキャリア (患者)」数は 30.3 万人、52.1 万人、また「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 (病院未受診)」数は 33.4-48.4 万人、16.8-76.8 万人と推定された。

2011年時点のキャリア数・患者数の合計は 209-284 万人と推定された。

また、HBV, HCV 別にみた 2000 年以降に死亡したキャリアは 14.5-19.9 万人、23.1-41.1 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。

2000年時点の推定 301-366 万人のキャリア数・患者数集団を基推定値として、このコホートの 2011 年時点の各状態別動向を 6 分類別 HBV, HCV 別に推計を示した。

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) 肝がん死亡の地理的分布の経年推移

2011-15年のSMRおよびSMRベイズ推定量を算出し、SMRベイズ推定量分布地図を作成した。

2) 感染症サーベイランスの現状把握、新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路

B型急性肝炎の発生動向の全数把握は予防対策、啓発活動に大変有効であると考えられた。感染予防対策を構築する上でも、医療関係者に届出義務を周知する必要があると考えられる。

3) 医歯学生における3-doseB型肝炎ワクチン接種後のHBs抗体陽性率および抗体推移に関する研究

3-doseHBワクチン接種後のHBs抗体陽性率、HBs抗体価の変動を明らかにすることを目的として、2011年10月から2016年4月まで広島大学医学部医学科、歯学部歯学科の学生491人(平均年齢:22.7±2.8歳)を対象としてHBs抗体を測定・集計した。その結果、以下のことが明らかになった。

1. HBワクチン2回目接種の5カ月後(3回目接種の直前)ではHBs抗体陽性率47.9%であったが、3回目接種した1カ月後には95.9%になり、5カ月後には89.0%になった。
2. HBワクチン3回目接種1か月後から5か月後までのHBs抗体推移は、1カ月後にHBs抗体陽性であったものの9.0%が5カ月後に弱陽性となり4.3%が陰性になった。1か月後にHBs抗

体弱陽性であったものはその57.1%が5カ月後に陰性となった。

3. HBs抗体価の値は、3-doseHBワクチン接種後4ヵ月で、平均約2割程度減少した。
4. HBs抗体価の値が十分高くない場合には、高率にHBs抗体陰転化が認められたことから、3-doseHB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。

4) 献血者の個別NATスクリーニングから見たHCVの感染状況

献血者集団においては

- ・ HCVの新規感染は年々減少している。
- ・ 種々のHCV撲滅対策が功を奏してHCV感染者が多く見いだされ、献血に訪れることがなくなってきたと思われる。
- ・ 少なくとも20万人がHCV感染を認識していない。
- ・ 新規感染では遺伝子型1bが少なく、2a, 2bが多い。

5) ベトナムのHBV高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察

本研究では文化風習や医療水準の違う外国の調査であって、家族調査に協力をえられたのはわずかで、4家族しか対象にできなかった。高いHBsAg陽性率のエリアであり、たくさん母子感染が起こっていることが予想されたが、それに反して、明らかな母子感染は捉えられなかった。family内のhomologyは高く保たれており、特に同胞間での感染が疑われた。また、population-basedの調査であったので、住民間との株の比較ができ、family memberとhomologyの高い住民株が得られ、同性、同年齢であることから、同じ時代のコホート内での水平感染が示唆された。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

1) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

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

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

1. 1915 年～1984 年に出生した受診者について、出生年別に HBs 抗原陽性率を見ると、HBs 抗原陽性率は減少を続ける中、出生年 1917 年 (4.57%) と、出生年 1947 年 (2.55%) と出生年 1968 年 (1.85%) にピークが認められた。
2. 1968 年以降の出生群の HBs 抗原陽性率は再び低下しており、1973 年以降の出生群では 1%未満にまで減少していた。
3. 30%以上存在した HBs 抗体陽性者も 1941 年以降の出生群では自然減が認められ、1971 年以降の出生群では 10%未満の陽性率になった。
4. 出生年 1976 年以降の出生群の HBs 抗体陽性者には HB ワクチンによる HBs 抗体獲得者が含まれており、HBV 水平感染の率は減少を続け、極めて低率であると推測された。
5. HCV キャリア率は 1922 年～1930 年出生群において 1.73 %であったものが、1981～1985 年出生群において 0.02%まで自然減が認められた。

3) 小児健診受診集団における肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学的研究

現在、測定結果の評価を行っている。

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

職域集団における受検率は一般集団と比べ低い、「検査に関する情報」と「検査の機会」を提供されることによって、約 8 割の従業員は肝炎ウイルス検査の受検を希望し、その中から感染に気づいていないキャリアが新たに見いだされた結果から、職域における肝炎ウイルス検査推進の必要性が示唆された。

また肝炎ウイルス検査陽性者に対する紹介状による受診勧奨は、初めて見いだされたキャリアだけでなく、これまで感染を知っていても受診していなかったキャリア、経過観察が必要な状態であるのに「治癒した」と認識していたキャリアの医療機関受診をも促し、治療や経過観察開始につながった。

以上より、職域における肝炎ウイルス検査の推進および紹介状による受診勧奨は、感染に気づいていない、また受療の必要性に気付いていないキャリアを見いだす可能性があると考えられる。

5) 住民及び職域検診受験者集団における層化無作為抽出による A 型・B 型・C 型肝炎ウイルス抗体保有状況に関する疫学的考察

1) 一般住民・職域健診受検者集団 7,682 例をもとに性・年齢による層化無作為抽出を行い、20 歳から 79 歳の 1200 例を対象に HBV、HCV、HAV の感染状況を明らかにした。

2) 20-30 歳代では HBV 感染が認められ、30～60 歳代集団の HCV 抗体陽性率は 0.5-1.0%であり、50 代以下の集団では HAV 防御抗体陽性率がほぼ 0%であった。

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する

研究

(1) B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後

1) B 型持続性肝炎の HBs 抗原自然消失後の予後についての研究

B 型肝炎の HBs 抗原消失後の発癌率は 10 年 0 %、16 年 2.2%であった。

2) 住民検診で発見された HBV キャリアの病態推移に関する考察【HBe 抗原陽性 HBV 持続感染と HBe 抗原陰性 HBV 持続感染の肝病態推移率の Markov モデルによる数理疫学的推定】

本邦の住民から見いだされた HBV 持続感染者を対象とした長期観察に基づくデータをもとに、マルコフモデルによる解析により 1 年推移確率を算出し、仮想的に性別・年齢を揃え、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の予後の推定と比較を試みた。

1. その結果、40 歳時点慢性肝炎を起点とした場合、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率を比較すると、HBe 抗原陽性慢性肝炎群の予後は不良、すなわち 70 歳時点推定の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率が高いことが明らかとなった。

2. さらに、比較する二つの集団の年齢を調整するため、862 例の HBV 持続感染者集団から、観察開始時に 30-49 歳かつ慢性肝炎であったものを抽出し(年齢集団を特定) カプランマイヤー法による累積罹患率を観察開始時 HBe 抗原陽性群と陰性群に累積罹患率、すなわち予後を比較した。累積肝硬変罹患率は有意に観察開始時 HBe 抗原陽性の慢性肝炎群が高い値を示すことが明らかとなった。

3) HBe 抗原陽性慢性肝炎と HBe 抗原陰性慢性肝炎を比較する場合、HBV 持続感染者を対象とした研究では、その病態を有する年齢の影響が、

病態の進展や予後に交絡する。そのため、単純比較による結果は、HBe 抗原陽性・陰性の相違だけではなく、年齢、性別などの影響が含まれており、その解釈は難しい。しかし、今回、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の予後について理論疫学的手法を用いて調整し検討した結果、HBe 抗原陰性慢性肝炎群は過去に「HBe 抗原陽性 HBV 持続感染の時期を経験したという《持ち越し効果》」を有しているにもかかわらず、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と比較して不良とはいえない、と推察された。

3) 広島県の B 型・C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討

広島県における肝炎医療費助成のうち IFN 治療に対する助成を 2008 年から 2014 年度までに受けた HBV キャリア 114 人・HCV キャリア 2,673 人の治療効果を集計・解析した。

HBV キャリアでは、申請時の平均年齢は 35.9 (±9.3) 歳、HCV キャリアでは、59.3 (±12.0) 歳であり、HBV キャリア・HCV キャリアともに約 7 割が初回治療であった。HBV キャリアの 85.1 %、HCV キャリアの 83.9%が IFN 治療を完遂した。

HBe 抗原陽性慢性肝炎患者において、治療終了 6 ヶ月後 HBe 抗原陰性化は 23.3%に認められ、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 21.4%であった。

HBe 抗原陰性慢性肝炎患者において、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 36.4%であった。

HBV キャリアに対する IFN 治療効果が得られる症例は HBe 抗原陽性の場合 20-30%、HBe 抗原陰性の場合 20-40%と報告されており¹⁾、広島県における医療費助成を受けた IFN 治療の成績は従来の報告と同程度であった。

HCV キャリア全体における SVR 率は 64.6%であり、2008 年から 2014 年度の期間中広島県において医療費助成を受けた HCV キャリア 2,673 人中 1,726 人が SVR を得られた。

Genotype1 型、2 型ともに初回治療例では若年者と比べ高齢者の SVR 率は有意に低かった。また、高齢者においては IFN 治療が中止された割合が有意に高かった。

Genotype1 型・初回治療における SVR 率を治療法別にみると、IFN 単剤治療では 76%であり、50%以下とされる従来の報告より高いが、IFN/RBV 治療の SVR 率 49%、IFN/RBV/TVR (or SMV) 治療の SVR 率 83%については従来の報告 2 と同程度であった。HCV genotype2 型・初回治療における SVR 率 (IFN 単剤治療: 83%、IFN/RBV 治療: 80%) についても、従来の報告と同程度の成績であった。

広島県では適切に治療が行われている実態が明らかとなった。今後は Direct Acting Antivirals (DAAs) による治療成績との比較や、医療費助成制度の費用対効果についても検討していく必要がある。

4) 肝癌根治治療後に行う C 型肝炎ウイルス治療の意義

.C 型肝炎ウイルス排除発癌例の予後

SVR 後発癌症例では肝癌治療後の再発率が有意に低下するが、SVR 後症例では 10 年後も再発率が上昇していく事実、病態の解明が残されている。

.肝癌治療後直接型抗ウイルス薬内服を行った C 型肝炎の予後

初回肝癌治療後に DAA で HCV を排除すると再発率が低下する傾向が、レトロスペクティブな検討でみられたが、多施設または前向き試験で検証する必要がある。

5) C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する背景因子の検討

インターフェロン療法による C 型肝炎ウイルス駆除後の肝細胞癌発生に関しては、高齢、糖尿病、肥満、アルコール摂取などの因子が複数絡み合って発癌に至ることが示唆された。また、肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度は、インターフェロンによる C 型肝炎ウイルス駆除後の再発頻度と差がなく、肝細胞癌根治術後長期間たっている症例からの発癌頻度は低かった。

6) C 型肝炎に対する IFN フリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討

C 型肝炎キャリアの DAAs 治療前 EOB-MRI を撮像し、非濃染結節の有無を確認することは重要である。

治療開始前に非濃染結節を認めない症例 (clean liver) での非濃染結節の出現率は 2 年で 8.1%であった。2 年間の経過観察で多血化例は認めておらず、HCC の発生のリスクは比較的低い集団と考えられる。非濃染結節の検出のための EOB-MRI の間隔は 1 年に 1 回で良いと思われる。しかし、非濃染結節出現後はその間隔を後述するように短くする必要がある。

治療開始前に非濃染結節を認める症例 (non-clean liver) は、結節の多血化率は 2 年後で 25.4%と高率であり HCC の発生のリスクが極めて高い集団と言える。EOB-MRI なら半年に 1 回、結節が超音波で同定可能なら造影超音波を同様に半年に 1 回行うことが望ましいと考えられている。

以上から抗ウイルス療法前後の EOB-MRI の撮像は HCC の超高危険群の同定に極めて有用で、早期発見・早期治療につながる。

7) 非活動性 HBV キャリアに対する「B型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討

日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、肝線維化の進行はほとんど認められない。

ただし、高齢者、もしくは例えば自然経過中に HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、FIB-4 高値からみた線維化進展リスク群も存在しており、それらの症例に対して肝発癌リスクを念頭に、嚴重な画像 follow を受けるよう指導すべきと考える。

(2) キャリア対策と治療導入対策

1) 検診で発見された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)

肝炎ウイルスキャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い以下の結果を得た。

- 7) 医療機関を受診した HCV キャリアの 42.3%、HBV キャリアの 56.7%が通院を中断していた。
- 8) 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。
- 9) HCV の集団検診において、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。
- 10) 2014年9月から経口のみ DAA が使用可能となったことより、2015年から2016年の保健師によるアンケート調査では HCV キャリアの 76%が IFN もしくは DAA 治療を受けていた。
- 11) HCV の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。

- 12) 岩手県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝疾患アドバイザー」として 2011年度から 2016年度までに 199名のアドバイザーを養成してきた。

今後、医療機関受診が確認されていない肝炎ウイルス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病態および予後の検討も必要であると考えられた。

2) 岐阜県における肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況および肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

岐阜県における平成 20 年 4 月から 28 年 12 月にかけてのインターフェロン治療助成件数は 2519 件 (B 型肝炎 83 件、C 型肝炎 2436 件) であった。また 22 年 4 月から助成が開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤助成件数は 28 年 12 月までに 2168 件であった。C 型肝炎に対して 26 年 9 月から可能となったインターフェロンフリー治療の 28 年 12 月までの約 2 年 3 カ月間の助成件数は 2427 件であり、インターフェロンを用いた治療が主体であった時期と比較すると、月平均にして約 3.1 倍のハイペースで治療が導入されている。

とくに C 型肝炎については今後もさらに新たなインターフェロンフリー治療が登場してくる見込みであり、治療患者の背景因子や今後の治療薬剤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制度の利用状況調査を継続していくことは重要と思われた。

岐阜県では今までも県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関における肝臓病教室、新聞やラジオ放送などで定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の必要性が啓蒙されてきている。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登場で治療成績が著しく向上してきており、ウイルス肝炎撲滅のためには肝炎ウイルスに対する抗ウ

ウイルス治療の推進が極めて重要である。この抗ウイルス治療の推進のためには、今後も各行政機関や医師会などと連携をとりながら、医師や肝疾患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奨、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、またすでに県内で開始されている「肝炎ウイルス陽性者に対するフォローアップシステム」の充実および活用が重要である。

3) 茨城県の職域健診における肝炎ウイルス感染者掘り起こし対策

茨城県歯科領域従事者における肝炎検査受検状況について、アンケートにてパイロット調査した結果、受検率は61%で、非常勤勤務者の受検率が低く、勤務形態の違いが職場健診における肝炎検査受検状況に関わる要因である事が明らかとなり、非常勤勤務者にも職場健診での肝炎検査の受検が推奨される。

特に、肝炎ウイルス感染リスクが高い業務を担う事が推測される歯科衛生士や歯科技工士、歯科助手を対象にした肝炎検査受検率向上対策が急がれる。さらに、歯科医師に対しても、肝炎検査の受検勧奨や肝炎ウイルス感染経路や予防に関する知識等の啓蒙が必要である事が明らかとなった。

茨城県44自治体内で、地域肝炎治療コーディネーターが31自治体で在籍する事となったが、依然として、山間部や沿岸部における肝臓専門医の勤務がない自治体でコーディネーターが不在であるとの問題が解消できていない。各自治体との協力を得て、抗ウイルス効果の高い新規肝炎治療薬による治療法の成果と共に、肝炎ウイルス陽性者掘り起こしと治療、フォローアップの向上に繋げる事が期待される。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討

検診データを用いたHCV抗体陽性者の診断時の解析から以下が明らかになった。

1. HCV抗体陽性判明時にLate presentationに分類される肝線維化進展例は、APRI>1.5では16.4%、FIB-4>3.25では25.4%であった。
2. これらの16.4-25.4%の症例は特に早急な抗ウイルス療法の導入が必要と考えられる。

・対策の効果評価および効果測定指標に関する研究(代表研究者報告)

1) 肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 広島県&全国調査

2015年度までの「ひろしま肝疾患コーディネーター」806人の職種別内訳は、看護師59.1%、保健師25.1%、健康管理事務担当者3.7%、薬剤師3.1%、臨床検査技師1.4%であるが、今回の広島県における調査の解析対象の9割が保健師と看護師であった。

看護師は【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】に接することが最も多く、「治療に関する情報提供」「患者や家族への精神的ケア」を主に行っていた。

一方、保健師は【感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に接することが最も多く、7割以上の保健師が受診動機付け支援活動を行っていた。さらに、保健師は【感染を知らないキャリア】への受検勧奨や、【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】・【感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に対するフォローアップシステムへの登録勧奨に関しても、看護師よりも活動機会が有意に多かった。

全国の調査から、医療従事者における肝炎コーディネーター養成事業の認知度は3-4割程度と低い一方で、肝炎コーディネーターと接する機会のある医療従事者からはその活動が期待されているという結果が示されたが、活動にいた

っておらず課題であることが示唆された。

本人の持つ職種に応じて接するキャリアの求める情報や課題が異なるため、医療機関所属の肝炎コーディネーターは「医療の相談」、自治体所属の肝炎コーディネーターは、「受検・受療促進・フォローアップ」など活動内容を分離し周知することが効果的と考えられた。

2) HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象とした HBV 検査に関する全国調査 (中間報告: 広島県)

本報告は、全国調査の広島地域を対象とした先行調査結果である。HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防御確認の実施率が低く、監視システムが十分整備されているとは言えない現状が明らかになった。2016 年より全出生児を対象とした HB ワクチン接種が開始されたが、HBV 母子感染防止事業による垂直感染の防止は引き続き重要であり、来年度も全国データを収集し集計する予定である。

3) 都道府県別の社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000 年と 2011・2015 年の比較

広島県における肝炎ウイルスキャリア数は、2000 年 111,793 人、2011 年 90,328 人、2015 年 80,524 人、2000～2015 年の 16 年間にウイルス排除された HCV 患者数は 8,580 人と推定された。

4 分類別内訳は、1) 潜在キャリアは 83,883 人、18,583 人、16,465 人、2) 患者数は 27,910 人、24,249 人、19,222 人といずれも減少すると推定された。一方、3) 未受診キャリアは 2011 年 47,496 人、2015 年 44,837 人と推定された。

一方、2000 年以降の累積死亡者数は 2011 年までに 17,108 人、2015 年までに 22,689 人と推定された。推定した累積死亡数には、肝疾患による死亡とともに、肝以外の全死因による死亡も含まれている。

2000 年以後、老人保健事業や健康増進事業に

よる住民を対象とした肝炎ウイルス検査の導入により検査が推進され、特に、広島県では検査受検の推奨が進み、潜在キャリア数は 15 年間で大きく減少したと考えられた。

一方、検査後陽性と判定されたが医療機関を未受診の者の中には、高齢や他疾患との合併により治療対象とはならないキャリアも相当数含まれると考えられる。引き続き検査陽性者への受療勧奨やフォローアップ制度の活用が重要と考えられた。

都道府県毎の推計を行う事により、具体的な対策を立てることが出来るものと考えられる。

今後、希望のある地域から、各都道府県を対象に同様の解析を行う予定である。

4) 大規模集団における 2011 年時点の地域別年齢別にみた肝炎ウイルスキャリア率の動向について -肝炎ウイルス検査受検者集団および初回献血者集団-

HBV 母子感染防止事業が開始された 1986 年以後に出生した集団の HBs 抗原陽性率は極く低率にとどまっているものの 0 には至っていないことが示された。

初回献血者集団等の資料と比べ、健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査受検者集団では 50 歳を超える集団での HBs 抗原陽性者はいずれの地域も 1% を超えることから、年齢集団毎の対策を考えることが肝要である。

HCV についても、健康増進事業による肝炎ウイルス検査の結果は、献血者集団よりもやや高く、1% 程度の HCV キャリア率を示す地域が認められた。

5) 肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について (2011 年時点)

2011 年時点の社会に存在する 4 分類別および肝病態 (AC, CH, LC, HCC) 別キャリア数の推定を行った。

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多くの資料および政府統計資料などを用いて推計を試みたところ、209-284万人と算出された。

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。

また、HCV関連患者は大きく減少した。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50.2-125.2万人と推定され、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。

今後はHCV新規治療等の導入によりさらにHCV持続感染者数の減少が期待できる。一方、HBVについては、検査のさらなる推進とHBV持続感染者に対する治療薬の開発が期待される。

2000年以後様々な機会により肝炎ウイルス検査を受検する場が急速に広がり、感染者の広げは大いに進んだ。しかし、なお、検査により陽性と判明したキャリアに対して適切な治療導入対策を推進する政策が求められていると考えられた。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

<書籍>

- 1) 川上由育、茶山一彰、田中純子、西田ルリコ
各都道府県における肝疾患対策取り組みの現状「広島県における肝炎、肝臓対策に対する取り組み」
肝臓クリニカルアップデート
医学図書出版株式会社, 東京, 2016, 2(1), 101-105
- 2) 相崎英樹、脇田隆字
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
医薬ジャーナル社, 大阪, 2016, 67-70
- 3) 相崎英樹、脇田隆字
肝炎ウイルス検査のすすめ
くらしの豆知識
国民生活センター, 東京, 2016, 200-201
- 4) 相崎英樹、和気健二郎、脇田隆字
ここまでわかったC型肝炎ウイルスの感染・複製機構
Mebio
メジカルビュー社, 東京, 2016, 4-13
- 5) 島上哲朗、金子周一
C型慢性肝疾患の薬剤治療
消化器の臨床
ヴァンメディカル, 東京, 2016, vol19(6)
- 6) 松崎靖司
薬物性肝障害・病気とくすり2016
薬局2016年増刊号
南山堂, 東京, 2016, 754-758
- 7) 池上正, 屋良昭一郎, 松崎靖司, 本多彰, 宮崎照雄
消化器生活習慣病における酸化ステロールの意義・特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指して-
肝胆膵
アークメディア
東京, 2016, 72(5):815-822
- 8) 岩本淳一, 本多彰, 村上昌, 池上正, 松崎靖司
炎症性腸疾患における脂質・胆汁酸代謝と腸管吸収障害・特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指して-
肝胆膵
アークメディア
東京, 2016, 72(5):827-831
- 9) 市田隆文, 渡辺光博, 加川建弘, 松崎靖司
座談会・胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指して- . 特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指して-
肝胆膵
アークメディア

<雑誌>

- 1) 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, 72(1), 91-102, 2016
- 2) Asao T, Oki K, Yoneda M, Tanaka J, Kohno N.
Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients.
ENDOCRINE JOURNAL, 63(2), 119-126, 2016
- 3) Matsumoto M, Takeuchi K, Tanaka J, Tazuma S, Inoue K, Owaki T, Iguchi S, Maeda T.
Follow-up study of the regional quota system of Japanese medical schools and prefecture scholarship programmes: a study protocol.
BMJ Open, 6, e011165, 2016
- 4) 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.
Journal of Gastroenterology, 51(4), 380-389, 2016
- 5) Morimoto H, Ide K, Tanaka Y, Ishiyama K, Ohira M, Tahara H, Akita T, Tanaka J, Ohdan H.
Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation.
Human Immunology, 77(6), 456-63, 2016
- 6) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kirishima S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yamada T, Tanaka J.
HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics.
Journal of Hepatology, 65(1), 48-56, 2016
- 7) 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, 36(6), 817-816, 2016
- 8) Hosoi T, Kohda T, Matsuzaki S, Ishiguchi M, Kuwamura A, Akita T, Tanaka J, Ozawa K.
Key role of HSP90 in leptin-induced STAT3 activation and feeding regulation.
British Journal of Pharmacology, 173(15), 2434-2445, 2016
- 9) Harada Y, Akita T, Takenaka J, Nakamura-Kadohiro

- Y, Tanaka J, Kiuchi Y.
 Reproducibility of optic disk evaluation in supine subjects with a Heidelberg Retina Tomograph II laser tomographic scanner. *Clinical Ophthalmology*, 24(10), 1617-1622, 2016
- 10) Muzembo BA, Akita T, Matsuoka T, Tanaka J.
 Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection in the Democratic Republic of Congo. *Public Health*, 139, 13-21, 2016
- 11) Matsuoka T, Sato T, Akita T, Yanagida J, Ohge H, Kuwabara M, Tanaka J.
 High Vaccination Coverage among Children during Influenza A(H1N1)pdm09 as a Potential Factor of Herd Immunity. *International Journal of Environmental Research Public Health*, 13(10), 1017, 2016
- 12) Shimomura M, Shinozaki K, Hinoi T, Yoshimitsu M, Kurayoshi M, Sumitani D, Ishizaki Y, Oshiro T, Kodama S, Shimizu Y, Arita M, Tokunaga M, Yoshida M, Tanaka J, Ohdan H; Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO).
 A multi-institutional feasibility study of S-1/oxaliplatin plus bevacizumab in patients with advanced/metastatic colorectal cancer: the HiSCO-02 prospective phase II study. *Springerplus*, 5(1), 1800, 2016
- 13) Akita T, Tanaka J, Ohisa M, Sugiyama A, Nishida K, Inoue S, Shirasaka T.
 Predicting future blood supply and demand in Japan with a Markov model: application to the sex-age specific probability of blood donation. *Transfusion*, 56(11), 2750-2759, 2016
- 14) Mukaida K, Hattori N, Iwamoto H, Onari Y, Nishimura Y, Kondoh K, Akita T, Tanaka J, Kohno N.
 Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: A 57-year follow-up cohort study. *Occupational and Environmental Medicine*, 74, 321-327, 2017
- 15) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J.
 Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(2), 451-458, 2017
- 16) Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. (Tanaka J, 222人中202番目).
 Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The LANCET Gastroenterology & Hepatology*, 2(3), 161-176, 2017
- 17) Yoshimura M, Ohura N, Tanaka J, Ichimura S, Kasuya Y, Hotta O, Kagaya Y, Sekiyama T, Tannba M, Suzuki N.
 Soft silicone foam dressing is more effective than polyurethane film dressing for preventing intraoperatively acquired pressure ulcers in spinal surgery patients: the Border Operating room Spinal Surgery (BOSS) trial in Japan. *International Wound Journal*, In press, doi: 10.1111/iwj.12696, 2017
- 18) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
 Post-treatment levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C. *Hepatology Research*, in press, doi:10.1111/hepr.12839, 2017
- 19) 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, Including non-Liver-Related Disease, in Patients With Progressive Hepatitis C Virus-Related Fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*, in press, doi:10.1111/jgh.13589, 2017
- 20) Sugiyama A, Ohisa M, Nagashima S, Yamamoto C, Channarena C, Fujii T, Akita T, Katayama K, Kudo Y, Tanaka J.
 Reduced prevalence of hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women born after the national implementation of immunoprophylaxis for babies born to hepatitis B virus-carrier mothers in Japan. *Hepatology Research*, in press, 2017
- 21) 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
- 22) 海嶋照美、藤井紀子、松岡俊彦、坂宗和明、永島慎太郎、山本周子、Chuon Channarena、山下真未、大和昌代、藤井紘子、Muzembo Basilia Andre、杉山文、大久真幸、秋田智之、片山恵子、田中純子。
 肝炎ウイルス検査受検状況と検査後の医療機関受診率の検討-都道府県別にみた認識受検率と非認識受検率-。
肝臓, 57(12), 634-648, 2016
- 23) 田中純子。
 初回献血者および健診受診者集団における HBs 抗原陽性率の現状。
病原微生物検出情報 (月報), 37(8), 2-5, 2016
- 24) 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

- ~.
- Pharma Medica, 34(2), 9-13, 2016
- 25) 田中純子.
わが国における HBV 感染の疫学.
臨床消化器内科, 31(3), 261-268, 2016
- 26) 田中純子, 杉山文, 大久真幸, 秋田智之.
疫学的視点からみた肝炎ウイルス患者に関する現状と対策.
臨床病理, 64(4), 465-470, 2016
- 27) 田中純子, 大久真幸.
わが国の HCV 感染の変遷と現状.
臨床消化器内科, 31(11), 1431-1436, 2016
- 28) 田中純子.
わが国の HCV 感染症の現状と展望.
Mebio, 34(1), 14-22, 2017
- 29) 田中純子, 片山恵子.
C 型肝炎の疫学-最近の動向.
消化器・肝臓内科, 34(1), 59-65, 2017
- 30) 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, 90, 3093-111, 2016
- 31) Nakajima S, Watashi K, Ohashi H, Kamisuki S, Izaguirre-Carbonell J, Kwon AT, Suzuki H, Kataoka M, Tsukuda S, Okada M, Moi ML, Takeuchi T, Arita M, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Hasegawa H, Takasaki T, Sugawara F, Wakita T.
Fungus-Derived Neoechinulin B as a Novel Antagonist of Liver X Receptor, Identified by Chemical Genetics Using a Hepatitis C Virus Cell Culture System.
J Virol, 90, 9058-74, 2016
- 32) Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T, Okamoto T, Aizaki H, Matsuura Y.
Human Cathelicidin Compensates for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation.
J Virol, 90, 8464-77, 2016
- 33) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Tajima S, Takasaki T, Konishi E, Kato T, Kohara M, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R.
Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicits neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus.
Sci Rep, 27, 28688, 2016
- 34) Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T.
Single-domain intrabodies against HCV Core inhibit viral propagation and Core-induced NF- B Activation.
J Gen Virol, 97, 887-92, 2016
- 35) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T.
A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins.
Hepatology, in press
- 36) Kunimoto H, Ikeda K, Sorin Y, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Long-term outcomes of hepatitis-C-infected patients achieving a sustained virological response and undergoing radical treatment for hepatocellular carcinoma.
Oncology, 90, 167-175, 2016
- 37) Kawamura Y, Ikeda K, Fujiyama S, 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 that uses a multipolar radiofrequency ablation system to prevent intrasubsegmental recurrence of small and single hepatocellular carcinomas.
Hepatol Res, doi: 10.1111/hepr.12838, 2016
- 38) Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, Ikeda M, Okusaka T, Tamai T, Suzuki T, Hisai T, Hayato S, Okita K, Kumada H.
Phase 2 study lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma.
J Gastroenterol, doi: 10.1007/s00535-016-1263-4, 2016
- 39) Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Beneficial effect of arterial embolization with warmed miriplatin for multiple hepatocellular carcinoma.
Hepatol Res, doi: 10.1111/hepr.12782, 2016
- 40) Kawamura Y, Ikeda K, Fujiyama S, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Usefulness and limitations of balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization using miriplatin for patients with four or fewer hepatocellular carcinoma nodules.
Hepatol Res, doi: 10.1111/hepr.12754, 2016
- 41) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Satani M, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Koga H, Torimura T.
Alternative treatments in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease after sorafenib treatment: a

- prospective multicenter cohort study.
Oncotarget, 7, 64400-64409, 2016
- 42) Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Sakaue T, Masuda H, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H.
Antiangiogenic and antitumor activities of aflibercept, a soluble VEGF receptor-1 and -2, in a mouse model of hepatocellular carcinoma.
Neoplasia, 18, 413-424, 2016
- 43) Okamura S, Sumie S, Tonan T, Nakano M, Satani M, Shimose S, Shirono T, Iwamoto H, Aino H, Niizeki T, Tajiri N, Kuromatsu R, Okuda K, Nakashima O, Torimura T.
Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma.
Dig Liver Dis, 48, 945-952, 2016
- 44) Ide T, Eguchi Y, Harada M, Ishii K, Morita M, Morita Y, Sugiyama G, Fukushima H, Yano Y, Noguchi K, Nakamura H, Hisatomi J, Kumemura H, Shirachi M, Iwane S, Okada M, Honma Y, Arinaga-Hino T, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Amano K, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Torimura T; DAAs Multicenter Study Group.
Evaluation of resistance-associated substitutions in NS5A using direct sequence and cycleave method and treatment outcome with Daclatasvir and Asunaprevir for chronic hepatitis C genotype 1.
PLoS One, 11, e0163884 (page 1-11), 2016
- 45) Okamoto K, Koda M, Okamoto T, Onoyama T, Miyoshi K, Kishina M, Kato J, Tokunaga S, Sugihara TA, Hara Y, Hino K. Murawaki Y.
A series of microRNA in the chromosome 14q32.2 maternally imprinted region related to progression of non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model.
PLoS One, 11, e0154676, 2016
- 46) Tamada T, Korenaga M, Yamamoto A, Higaki A, Kanki A, Nishina S, Hino K, Ito K.
Assessment of clinical and MRI features of de novo hypervascular HCC using gadoxetic acid enhanced MRI.
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2016
- 47) Koyama N, Hata J, Sato T, Tomiyama Y, Hino K.
Assessment of hepatic fibrosis with superb microvascular imaging in hepatitis C virus-associated chronic liver diseases.
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2016
- 48) Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S.
JSH guidelines for sarcopenia in liver disease (first edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria in the JSH.
Hepatol Res, 46, 951-63, 2016
- 49) Nakamura M, Matsumoto H, Nakashima H, Ando Y, Hirai T, Yoshida K, Hino K.
L-carnitine supplementation improved hepatic steatosis after pancreatectomy.
Pancreas, 45, e7-9, 2016
- 50) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanak E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunag K, Mizokami M.
Understanding of HLA-conferred susceptibility to hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis.
Sci Rep, 6, 24767, 2016
- 51) Nakamura M, Nakata K, Matsumoto H, Ohtsuka T, Yoshida K, Tokunaga S, Hino K.
Acyl/free carnitine ratio is a risk factor for hepatic steatosis after pancreatoduodenectomy and total pancreatectomy.
Pancreatolgy, Epub ahead of print, 2016
- 52) Liu F, Shimakami T, Murai K, Shirasaki T, Funaki M, Honda M, Murakami S, Yi M, Tang H, Kaneko S. Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems.
Sci Rep, 6, 30939, 2016
- 53) Yamane D, Selitsky SR, Shimakami T, Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lemon SM.
Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants.
Nucleic Acids Res, in press, 2017
- 54) Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Abe H, Asano T, Ohkubo Y, Arak 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, 46, 450-458, 2016
- 55) Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Ushiroda C, Ohnogi H, Kudo Y, Yasui M, Inui S, Hisada T, Honda A, Matsuzaki Y, Yoshikawa T.
Protective effect of agaro-oligosaccharides on gut dysbiosis and colon tumorigenesis in high-fat diet-fed mice.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 310, G367-G375, 2016
- 56) Miyazaki T, Nakamura Y, Ebina K, Mizushima T, Ra SG, Ishikura K, Matsuzaki Y, Ohmori H, Honda A.

- Increased N-acetyltaurine in the skeletal muscle after endurance exercise in rat. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, in press, 2016
- 57) Kaneko S, Ikeda K, Matsuzaki Y, Furuse J, Minami H, Okayama Y, Sunaya T, Ito Y, Inuyama L, Okita K. Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma in daily medical practice: interim analysis of a prospective postmarketing all-patient surveillance study. *J Gastroenterol*, 51(10), 1011-21, 2016
- 58) 滝川一, 松崎靖司. シンポジウム 2: 胆道疾患と脂質代謝異常. *胆道*, 30, 52, 2016
- 59) 門馬匡邦, 齋藤吉史, 屋良昭一郎, 村上昌, 平山剛, 岩本淳一, 池上正, 松崎靖司. 画像を診る 鑑別診断のポイント 肝偽腫瘍の1例. *消化器の臨床*, 19, 67-70, 2016
- 60) 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
- 61) 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*, 46(6), 521-8, 2016
- 62) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya 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*, 51(4), 380-9, 2016
- 63) 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), 3070-78, 2016
- 64) 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*, 46(8), 734-42, 2016
- 65) 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 grade for evaluation of prognosis of 2584 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 31(5), 1031-6, 2016
- 66) 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. *Clin Pathol*, 69(7), 593-9, 2016
- 67) 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*, 31(7), 1300-6, 2016
- 68) 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, Dech?ne A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, W?rns 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*, 14(6), 875-886, 2016
- 69) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya 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 Int*, 36(6), 817-26, 2016
- 70) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Tsuji N. Utility of combined gray-scale and perflubutane contrast-enhanced ultrasound for diagnosing early hepatocellular carcinomas: Comparison of well differentiated and distinctly nodular types. *Hepatol Res*, 46(12), 1214-1225, 2016
- 71) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Zeniya M, Iio E, Tanaka Y. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1

- infection in patients on hemodialysis.
J Gastroenterol, 51(7), 741-7, 2016
- 72) Toyoda H, Kumada T, Tada T.
Response to 'WFA(+)-M2BP: a novel biomarker with diagnostic and therapeutic implications in liver diseases'.
Liver Int, 36(4), 613, 2016
- 73) Toyoda H, Lai PB, O'Beirne J, Chong CC, Berhane S, Reeves H, Manas D, Fox RP, Yeo W, Mo F, Chan AW, Tada T, I?arrairaegui M, Vogel A, Schweitzer N, Chan SL, Sangro B, Kumada T, Johnson PJ.
Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade.
Br J Cancer, 114(7), 744-50, 2016
- 74) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics.
J Hepatol, 65(1), 48-56, 2016
- 75) Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Nagasawa T, Yasuda E, Chiba N, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Kumada T, Kozawa O.
Phosphorylated Heat Shock Protein 20 (HSPB6) Regulates Transforming Growth Factor- -Induced Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells.
PLoS One, 11(4), e0151907, 2016
- 76) Lin SY, Toyoda H, Kumada T, Liu HF. Molecular Evolution and Phylodynamics of Acute Hepatitis B Virus in Japan.
Molecular Evolution and Phylodynamics of Acute Hepatitis B Virus in Japan.
PLoS One, 11(6), e0157103, 2016
- 77) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J.
Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC.
J Gastroenterol Hepatol, Epub ahead of print, 2016
- 78) Hiraoka A, Kumada T, Nouse K, Tsuji K, Itobayashi E, Hirooka M, Kariyama K, Ishikawa T, Tada T, Toyoda H, Kawasaki H, Hiasa Y, Michitaka K.
Proposed New Sub-Grouping for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Using Albumin-Bilirubin Grade.
Oncology, 91(3), 153-61, 2016
- 79) Takada K, Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Endo T, Tanaka K, Kitagawa H, Ichikawa K.
Extra-hepatic feeding arteries of hepatocellular carcinoma: An investigation based on intra-arterial CT aortography images using an angio-MDCT system.
Eur J Radiol, 85(8), 1400-6, 2016
- 80) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
Viral Eradication reduces all-Cause Mortality, Including non-Liver-Related Disease, in Patients With Progressive Hepatitis C Virus-Related Fibrosis.
J Gastroenterol Hepatol, Epub ahead of print, 2016
- 81) Toyoda H, Tada T, Tachi Y, Hirai T, Yasuda S, Honda T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H, Kumada T.
Liver fibrosis indices for identifying patients at low risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of HCV.
Antivir Ther, Epub ahead of print, 2016
- 82) Toyoda H, Kumada T, Tada T.
Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV.
Hepatology, 64(5), 1818-1819, 2016
- 83) Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Tachi Y, Ishikawa T, Katano Y, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H, Hirooka Y.
Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy.
J Gastroenterol, 51(11), 1081-1089, 2016
- 84) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
Post-treatment levels of -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C.
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2016
- 85) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Shimada N, Takaguchi K, Senoh T, Tsuji K, Tachi Y, Hiraoka A, Ishikawa T, Shima T, Okanoue T.
Efficacy and tolerability of an IFN-free regimen with DCV/ASV for elderly patients infected with HCV genotype 1B.
J Hepatol, Epub ahead of print, 2016
- 86) Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Senoh T, Shimada N, Hiraoka A, Michitaka K, Ishikawa T, Kumada T.
Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan.
J Viral Hepat, Epub ahead of print, 2016

- 87) Honda T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishikawa T, Murakami Y, Iwadate M, Umeiyama H, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H, Hirooka Y. The Core I97L mutation in conjunction with P79Q is associated with persistent low HBVDNA and HBs antigen clearance in chronic hepatitis B patients. Clin Microbiol Infect, Epub ahead of print, 2016
- 88) Aoki T, Iijima H, Tada T, Kumada T, Nishimura T, Nakano C, Kishino K, Shimono Y, Yoh K, Takata R, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Nishikawa H, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. Prediction of development of hepatocellular carcinoma using a new scoring system involving virtual touch quantification in patients with chronic liver diseases. J Gastroenterol, 52(1), 104-112, 2017
- 89) Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R, Yeo W, Mo F, Lai P, Chan SL, Tada T, Toyoda H, Kumada T. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance. Br J Cancer, Epub ahead of print, 2017
- 90) 豊田 秀徳, 熊田 卓, 多田 俊史. 目指せ!C 型肝炎ウイルスの克服-肝がん制圧に向けての更なる挑戦-【あくなき議論!高齢者は何歳まで治療すべきか? 発癌リスク・生命予後・費用対効果の観点から. 肝臓クリニカルアップデート, 2 巻 1 号, Page45-50, 2016
- 91) 多田 俊史, 熊田 卓, 豊田 秀徳, 水野 和幸.肝硬変のマネージメント-その進歩と課題-【C 型肝炎に対する抗ウイルス療法 肝不全・肝癌への進展をどう抑制するか、消化器の臨床, 19 巻 3 号, Page209-215, 2016
- 92) 熊田 卓. 【こむら返りと漢方】こむら返りに対する芍薬甘草湯の効果. 漢方と最新治療, 25 巻 2 号, Page91-95,2016
- 93) 平岡 淳, 熊田 卓, 糸林 詠, 辻 邦彦, 石川 達, 広岡 昌史, 狩山 和也, 能祖 一裕, 多田 俊史, 豊田 秀徳, 日浅 陽一, 道堯 浩二郎. 新しい肝予備能評価・albumin-bilirubin(ALBI)-grade を用いた肝癌ラジオ波治療における予後予測 JIS スコア変法・ALBI-T スコアの有用性. 肝臓, 57 巻 7 号, Page312-319, 2016
- 94) 豊田 秀徳, 熊田 卓. 【C 型肝炎 SVR 後の肝発癌】C 型肝炎 SVR 症例の長期予後. 医学のあゆみ, 259 巻 4 号, Page287-291, 2016