

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 29 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、

I) 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、 II) 感染後の長期経過に関する研究、 III) 対策の効果と評価および効果測定指標に関する研究（代表研究者報告） 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2年目であり、以下の事項を明らかにした。

**I. 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) 本邦には約 150 万人の B 型肝炎感染者が存在すると推定されている。一方、B 型急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本研究では、1999 年 4 月から 2015 年 12 月までの間に感染症法に基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 症例について報告する。B 型急性肝炎の報告数は地域によって大きな偏りがあり、多くの県の B 型急性肝炎の報告数は 1999 年から減少傾向にあるが、東京都では 2008 年から増加に転じており、他の性感染症とともに若者への啓発が重要であると考えられた（本研究は感染疫学センターと共同で行った）。

2) C 型肝炎ウイルス (HCV) と B 型肝炎ウイルス (HBV) は肝癌症例の 78% (WHO 2013) にその持続感染が報告されている。特に肝癌年齢調整死亡率が高い国としてカンボジア (21.5/10 万人) とベトナム (23.7/10 万人) が挙げられる (Globocan 2012)。

カンボジアとベトナムの一般住民の保存血清例を対象に HCV genome sequence 解析による遺伝的特性を明らかにすること、及びカンボジアの同一人物における HCV RNA 遺伝子変異率を明らかにすることを目的とした。

1. カンボジア 868 名のうち HCV 抗体陽性率 3.9%(95%CI:2.6- 5.2%)、HCV RNA 陽性率は 1.3% (0.55-2.1%)、ベトナム 509 名のうち、HCV 抗体陽性率は 3.3% (1.8-4.9%)、HCV RNA 陽性率は 1.8% (0.6-2.9%) であった。
2. カンボジア、ベトナム共に dominant genotype は genotype 6 であった。
3. カンボジア：11 名、ベトナム：9 名の HCV RNA 陽性者の genotype 解析をしたところ、カンボジアの 1b はベトナムの 1b と近縁ということが明らかとなった。
4. Near full genome sequence 解析が今回可能だった 6 例について同 genotype の近縁既知株を検討した結果、カンボジアの HCV genotype 1b は日本株と近縁であり、ベトナムの HCV genotype 1b はアメリカ株と近縁であった。また、カンボジアの HCV genotype 6e はベトナム株と近縁であり、カンボジアの HCV genotype 6r とベトナムの HCV genotype 6a はカナダ在住のアジア系移民と近縁であった。
5. Genotype 1b と genotype 6 の変異速度を比較したところ、genotype 6 の方が速かった。
6. カンボジアの HCV RNA 陽性である同一人物の変異速度比較や HCV genotype 1b と genotype 6 (6e、6r) 間の変異速度比較は本研究が初めての報告となった。

3) 2017 年の維持透析患者の HCV 抗体陽性率は 5.2% であり、2007 年の HCV 抗体陽性率 9.7% と比較して、10 年で半分程度まで低下しているが、非透析患者と比較して非

常に高率である。透析患者においても HCV 感染は生命予後を悪化させるリスク因子となるが、肝臓専門医への紹介や抗ウイルス療法の施行率は低率である。HCV 関連ガイドラインの認知度が高い施設や検査結果を詳細に説明している施設での、肝臓専門医への紹介率や抗ウイルス療法の施行率は高率である。今後は HCV 関連ガイドラインの啓発を推進して、腎・透析専門医と肝臓専門医との連携、専門医への紹介率や抗ウイルス療法の施行率の上昇に繋げたい。

- 4) これまでに作成した 1971～2010 年の肝がんの期間別（5 年ごと）・市町村別・性別 SMR 数値表および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。

さらに、「総死亡」と「日本人死亡」についての分布の差異を検討した結果、分布はほぼ一致していた。これまで蓄積してきたマップと期間区切りの異なるデータ、例えば 2010-2018 年の SMR 等を必要とする際には、手軽に入手できる人口動態統計保管統計表によるデータを使用することも有効な手段であると考えられた。

## (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) 岩手県において、1986 年 4 月から 2017 年 3 月までの間に、HBs 抗原検査を受診した、589,168 人（出生年 1914 年～1987 年）の HBs 抗原陽性率は、1.89%であった。出生年別に見ると、1917 年出生群（4.56%）と団塊世代である 1947 年出生群（2.47%）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（1.85%）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、1981～1987 年出生群の HBs 抗原陽性率は 0.30%に低下した。二次医療圏別 HBs 抗原陽性率を見ると、出生年 1968 年群にピークを持つ HBV 感染の流行が認められた岩手中部医療圏を除く、8 医療圏において、出生年 1971～1980 年群の HBs 抗原陽性率は 1%未満に低下していることが分かった。

一方、HBs 抗体検査を受診した、253,746 人（出生年 1911 年～1997 年）の HBs 抗体陽性率は、23.22%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、1941 年以降の出生群では、1970 年出生群の HBs 抗体陽性率 8.81%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。

しかし、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 抗体獲得者が多く含まれている可能性が高く、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。

また、1996 年 4 月から 2017 年 3 月までの間に HCV 検査を受診した受診者総数は、480,477 人（出生年 1922 年～1988 年）で HCV キャリア率は 0.61%であった。

1922～1930 年出生群の HCV キャリア率は 1.72%であったが、減少を続け 1971～1980 年出生群は 0.05%、1981～1988 年出生群は 0.01%と 1971 年以降の出生群の HCV キャリア率は極めて低率であった。医療圏別に見ると、9 医療圏すべてにおいて、若年化に伴い HCV キャリア率が低下する傾向が認められ、9 医療圏における 1971～1980 年出生群の HCV キャリア率は 0.00%～0.11%であった。

- 2) 診療報酬記録に基づいた肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者の重複疾患数の推計（中間報告）では、健康保険組合に属する 3,462,296 人が有する 2014-2016 年における診療報酬記録 77,773,235 件を解析対象として肝疾患関連疾患病名を持つ患者の全レセプトを抽出した。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、複数の記載がある標準病名をもとに再構築を行い、各患者の全期間のレセプトデータを考慮した上で、患者ごと標準病名から再分類コード名（肝炎ウイルスに関するコード名はウイルス肝炎のキャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌、急性肝炎、脂肪肝とし、病因別に集計

可能とした。)を1つ決定し、2014-2016年における3年期間有病率をそれぞれの疾患ごとに性・年齢階級別に算出した。

対象3,462,296人のうち、HBV関連患者数は9,067人、HCV関連患者数は4,668人であった。HBV・HCV関連患者の持つ全レセプトから重複疾患をICD10大分類別に集計した。今回は、ICD10大分類別の解析に留まった。

ICD10大分類別にみた重複疾患の頻度上位3位はHBV・HCV共に「呼吸器系の疾患」、「内分泌、栄養および代謝疾患」、「筋骨格系および結合組織の疾患」であった。今回の中間報告では、レセプトから再分類した患者の病名には、疑診断コードを除外してもなお、検査のみfake病名と考えられるものが若干含まれており、より精度を上げた解析を行う予定である。また、有病期間を考慮して、かつ、具体的な疾病名(糖尿病、慢性腎症等)との重複割合を解析する予定である。

- 3) 小児のHBV感染状況を把握することを目的として本研究を行った。今回の調査は2016年から2年間にわたり、大規模小児検体3,774例を対象とした、上市されている各種測定系の標準化の評価ワーキングとなった。  
HBs抗原陽性率は、0.0~0.026%、試薬間の一致率は99.97~100%となった。HBsAb陽性率は3試薬において0.69~0.74%となり、最終的に試薬間の一致率は99.68~99.79%となった。HBcAb陽性率は0.05%であった。また、試薬間での乖離が認められ、成人とは異なる小児特有の抗体反応がある可能性が示唆された。
- 4) 2013年から2015年の期間の広島県地域保健医療推進機構の一般住民・職域検診受検者の保存血清7,682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を行い、1,200例について複数の試薬メーカーの試薬を用いて性・年齢別のHBV、HCV及びHEV感染状況を明らかにした。HBs抗原陽性率は、試薬別に0.85~1.52%であり、3試薬間の一致率は98.98%であった。HBs抗体陽性率は18.81~21.96%、3試薬間の一致率は95.06%であった。HBc抗体陽性率は15.68~16.26%であり、2試薬間の一致率は97.00%であった。HCV抗体陽性率は、0.83~1.17%であり、5試薬の一致率は99.33%と高値を示した。年齢階級別のHCV抗体陽性率は、20-29歳では陽性例を認めず、70-79歳の年齢層では、3.0%と高値であった。HEV抗体陽性率は、1.92%であり、男性2.5%、女性1.3%であった。
- 5) 血液透析患者集団の肝炎ウイルス感染状況及び血液透析患者の生命予後に関連する要因を明らかにすることを目的として、1999年から最大17年余の長期間追跡を行っている血液透析患者集団について転帰調査及び血清疫学調査を行った。今年度は、データ収集、血清学的解析中であり、中間報告とする。
- 6) 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と、ワクチン無反応者に対する追加接種の有効性を検討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、  
解析対象者491例の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。1度もHBs抗体が陽転しなかった17例(3.5%)のうち、通常のHBワクチン接種の間隔で1~3回の追加接種を受けた12例は全例が陽転し、最終的に脱落した5例を除いた486例の累積HBs抗体陽性率は、100%となった。即ち、初回シリーズ接種で抗体を獲得できなかった症例に対しては、通常のHBワクチンのスケジュール(0,1,6カ月目)でHBワクチンを追加接種することが有効であることが示唆された。ワクチン3回接種後のHBs抗体価の値は、4カ月で対数値平均2割、実数換算では少なくとも3割減少した。抗体獲得後に低下する抗体価を把握するために、定期的にHBs抗体検査を行う必要がある。

## II. 感染後の長期経過に関する研究

### (1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後、発がん

- 1) 我が国のC型肝炎の治療は、IFN-base治療からIFN-free治療に移行した。これに伴いIFN抵抗性または不適応症例が治療可能となった。これに伴い治療対象者に近年どのような変化したのか明らかにすることを目的とした。IFN治療と比較して、IFN-free治療の対象者は、70才以上、肝硬変症例へシフトしていた。IFN治療と比較してIFN-free治療により、女性の治療者が増加した。
- 2) C型肝炎DAA治療後とNAFLDからの肝発癌を検討した。C型肝炎高危険群を性別で分けてSVR後肝発癌率を比較すると、IFNフリーレジメンはIFNレジメンと同等の肝発癌抑制効果を示した。IFNフリーレジメンのSVRはnon SVRと比較して肝発癌抑制効果を示し、SVR後発癌に強く影響したのはAFPとアルブミンを含む肝組織要因であった。肝生検NAFLDからの肝発癌率は年率0.947%を示した。NAFLDからの肝発癌率は、SVR後発癌における代謝要因のインパクトを考える上で重要な基礎データといえる。
- 3) 肝生検で診断されたNAFLD患者の長期にわたる診療観察データをもとに、数理疫学的モデル(マルコフモデル)を用いたNASH患者の肝病態推移の推定を試みた。その結果、
  - ・ 30歳NASH(非肝硬変)を起点とした40年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変89.4%、肝硬変0.6%、肝がん10.1%、女性では非肝硬変95.3%、肝硬変4.7%、肝がん0%と推計された。糖尿病発症の有無別にみると、
  - ・ 糖尿病なし群では、30歳NASH(非肝硬変)を起点とした40年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変91.4%、肝硬変0.8%、肝がん7.8%、女性では非肝硬変100%、肝硬変0%、肝がん0%、
  - ・ 糖尿病あり群では、30歳NASH(非肝硬変)を起点とした40年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変82.0%、肝硬変7.5%、肝がん10.4%、女性では非肝硬変90.7%、肝硬変9.3%、肝がん0%と推計された。
  - ・ 糖尿病を合併している場合、していない場合と比べ肝病態の予後がより悪いことが示唆された。

また、観察開始時に糖尿病に罹患していなかったNAFLD患者における累積糖尿病罹患率について数理疫学的モデル(マルコフモデル)を用いてNAFLD病態別に推定した。その結果、

- ・ 30歳NAFLDの40年後の累積糖尿病罹患率は男性では13.1%、女性では48.1%
- ・ 30歳NASHの40年後の累積糖尿病罹患率は男性では11.8%、女性では51.1%
- ・ 30歳NAFLの40年後の累積糖尿病罹患率は男性では15.7%、女性では0%と推計された。

本研究では、長期間観察されたNAFLD患者の病態変化を記載した貴重な資料をもとに、一年推移確率を算出し、これをもとにNAFLD患者の40年の病態推移を推定することが初めて可能となった。今後さらに症例数を増やして検討を行う必要がある。

- 4) 今回、Direct acting antivirals (DAAs)治療にて、C型肝炎ウイルスが駆除された後に肝細胞癌を発症した症例の頻度とその背景因子に関して解析した。DAAs治療を行った3,591例中著効(SVR12)が確認されその後の追跡が可能であった2,097症例のうちDAAs治療前に肝細胞癌を発症していない1,746例であった。今回の検討で、DAAsによるC型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関与する因子は、血小板低値、高齢、AFP高値であるが、発癌率は、観察期間の延長によりもう少し低下

する可能性があると考えられた。さらに、FIB4 index は今後、肝発癌の予測因子となりうる可能性があり、SVR 後の肝癌早期発見のために、FIB4 index などの線維化マーカーを用いた新しいサーベイランスシステムの構築が必要と思われる。

- 5) 大垣市民病院では 2008 年 9 月から 2017 年の 2 月までに EOB-MRI を 2425 例に撮像した。これらの患者のうち、EOB-MRI の初回撮像時に肝細胞癌 (HCC) が認められず定期的な経過観察がなされた 629 例を対象とした。DAAs 治療を行った 423 例 (DAA 群) と行わなかった 206 例 (非 DAA 群) を、年齢、性、遺伝子型、AFP、ALBI grade、FIB-4 index、非濃染結節の有無の 7 因子で propensity score matching を用いて背景因子を合わせ、各群 165 例を選択した。

非濃染結節の出現は 5 年で 17.2% に認められ、Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行うと、FIB-4 index 3.25 未満に対して、3.25 以上はハザード比 (HR) 16.33 (95%信頼区間 [95%CI] 2.149-124.0) が選択された。DAA 群、非 DAA 群で差はなかった。一方、非濃染結節の多血化は 5 年で 61.5% と極めて高率で、同様に多変量解析を行うと、ALBI grade 1 に対して 2、3 は HR 3.230 (95%CI 1.406-7.420) が選択された。DAA 群、非 DAA 群でも同様に差はなかった。

以上から抗ウイルス療法前後の EOB-MRI の撮像により非濃染結節を有する群は HCC の超高危険群と考えられより慎重な経過観察を必要とすると考えられる。また、3 年の期間の経過観察では DAAs 治療の関与は認められていないことが明らかとなった。

現在の B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療対象は、日本肝臓学会の「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じて、HBe 抗原の有無にかかわらず、ALT 31 IU/L 以上かつ HBV-DNA 4 Log copy/mL 以上である。核酸アナログ製剤 (NA) による B 型慢性肝疾患からの肝発癌予防効果も報告されているが、同剤投与後にも肝発癌を来す症例も存在する。また、NA 投与後の B 型慢性肝疾患の予後についても不明な点が多い。そこで、病院受診群において B 型慢性肝疾患に対してガイドラインに従った NA 投与後の肝発癌および長期予後について実態調査を行った。

B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝疾患患者においては、「初診時 LC の患者において、NA 投与 1 年経過後も FIB-4 $\geq$ 2.5 の線維化マーカー高値の症例は最も肝発癌リスクが高い」と考える。特に LC 症例や NA 投与後も線維化マーカー高値例では、たとえ HBV-DNA 陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像診断を行うことが重要である。NA 投与後に HCC が発症しても、肝切除術等による局所制御ができれば良好な予後が期待できることが明らかとなった。

## (2) キャリア対策と治療導入対策

- 1) 治療法の進歩により C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリアの約 90% が治癒可能となった。また、B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアについても持続的に HBV DNA を抑える抗ウイルス療法があるが、医療機関を受診しなくては治療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、岩手県では、肝炎ウイルス検診後の肝炎キャリアに対する追跡調査より医療機関への受診率やその後の治療状況や予後の検討を行い、以下の結果を得た。

1) HCV キャリアの 44.5%、HBV キャリアの 58.8% が医療機関受診後通院を中断していた。

2) 受検機会別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 集団検診 (S 町) 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。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 (IFN) もしくは直接作用型抗ウイルス薬 (DAAs) で治療を受けていた。

4) HCV 個別検診 (M 市) 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。

5) 「地域肝疾患アドバイザー (当県での地域肝炎コーディネーター事業)」として 2011

年度から 2017 年度までに 208 名のアドバイザーを養成した。

6) S 町、M 市の肝がん死亡率(人口対 10 万)の推移は、S 町では 1999 年から 2013 年までは 30~57 で推移していたが、2014 年、2015 年は 30 を下回っていた。一方、M 市では 1999 年から 2015 年まで 20 前後で推移していた。

7) 「地域肝疾患アドバイザー」として 2011 年度から 2017 年度までに 208 名のアドバイザーを養成した。

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についてもさらに検討も必要である。

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、ウイルス肝炎治療医療費助成制度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、インターフェロン治療が主体であった時期と比較すると現在までのところ約 2.5 倍の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、人間ドック・健診施設や医療機関、さらには医療スタッフや肝炎医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る。また C 型肝炎の治療成績(ウイルス排除率、SVR 率)は飛躍的に向上してきているが、抗ウイルス治療(インターフェロン治療およびインターフェロンフリー治療)後の肝癌発生を含めた病態(肝予備能、肝線維化マーカー、腫瘍マーカーの推移など)の経過についても追跡を開始している。

3) 茨城県内の職域検診における肝炎検査受検率の向上対策の一環として、茨城県全域の歯科医師会の会員施設(約 1,300 施設)の職員を対象に、健康診断受診状況、肝炎検査受検状況、肝炎に関する知識習得状況、B 型肝炎ワクチン接種状況について、アンケート調査を行った。その結果、

1) アンケートの回答は、1,178 名より得られ、職場健診受診率は 72.6% (常勤 82.9%、非常勤 33.7%) で、健診無受診率は 7.7%であった。

2) 肝炎検査受検率は 63.2%で、非常勤務者(40.8%)とコメディカル(歯科衛生士 60.6%、歯科技工士 52.9%、歯科助手 53.0%、事務職員 58.0%)で、低かった。

3) 肝炎検査経験率は 81.1%、自己の肝炎ウイルス感染の把握率は 79.5%であった。また、肝炎ウイルス感染経路の知識習得率は 87.8%、感染の予防法の知識習得率は 89.5%であった。

4) B 型肝炎ワクチン接種率は、全体で 47.4%であり、歯科医師と歯科衛生士、看護師等では約 6 割~7 割、歯科技工士、歯科助手、事務職員では、2 割以下であった。

5) アンケート調査にて明らかとなった茨城県歯科領域における肝炎に関する実態と問題点に対し、今後、行政と歯科医師会と連携して対策を講じる必要があることが明らかとなった。

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 の概念が推奨されている。late presentation とは、肝硬変、肝癌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を評価する 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 HBs 抗原が陽性であった 715 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 2.8%、FIB-4>3.25 は 9.3%であった。また初回精密検査時の精密検査では 3.5%が肝硬変、肝癌は 0%であり、初回精密検査で肝硬変と診断された症例の 12%でしか APRI の肝硬変の基準である APRI>2 を満たしていなかった。

HBs 抗原陽性判明時に late presentation を示した症例は、APRI、FIB-4、精密検査時の診断から 2.8-9.3%であった。昨年度の HCV 抗体陽性者における同様の解析では、late presentation を示した症例は 16.4-25.4%であり、HBs 抗原陽性者は、HCV 抗体陽性者に比べて、late presentation を示す者の割合が低かった。また HBs 抗原陽性者における APRI での肝硬変診断は、偽陽性が多く、正診率が低下する可能性が考えられた。

### III. 対策の効果と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) 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・把握状況について、厚労省の協力の下、日本の全市町村 (1,741 市町村) を対象として調査を行い、以下の結果を得た。

1. 日本の全市町村 (1,741 市町村) のうち、1,059 市町村 (60.8%) から HBV 母子感染防止対策の実施・把握状況に関する回答を得た。その結果、妊婦 HBs 抗原検査の個別結果を把握している市町村は 50% (534/1,059 市町村) であり、把握状況には地域差を認めた。HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する HBIG・HB ワクチン接種に関し公費助成を行っている市町村は全体の 26% (278/1,059 市町村) であり、HBIG・HB ワクチン接種後に児の HBs 抗体獲得の有無を確認している市町村は全体のわずか 3% (31/1,059 市町村) であった。
2. 調査対象期間 (2014 年 4 月-2016 年 3 月) の全出生数 (2,009,098) の 37.1%に相当する妊婦 745,135 例のデータを取得し、16-20%に相当する妊婦の HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を把握できた。
3. HBs 抗原陽性率は全体では 0.23% (95%信頼区間: 0.22-0.24%)、HBV 母子感染防止事業開始後出生集団の陽性率 0.10% (0.08-0.12%) は開始前出生集団の陽性率 0.30% (0.28-0.32%) よりも有意に低く ( $p < 0.0001$ )、事業の有効性が示された。
4. 686 例の HBs 抗原陽性妊婦のうち、市町村が児の HBs 抗体獲得まで確認したのは 49 例 (7%) であった。確認していない理由としては「医療機関に一任しているため」が最も多く 24%であった。
5. 本調査の結果から、HBV 母子感染防止処置実施例における母子感染成立率は 2% (0-6%) と推計され、2016 年度全国で HBV 母子感染が成立した児は 47 人 (0-145 人) と推定された。
6. 2016 年度全出生児 1,005,667 人における、母子感染由来の HBs 抗原陽性率は 0.005% (0-0.014%) と考えられた。

以上により、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、HBV キャリア妊婦の個別情報を市町村が把握し、HBV 母子感染防止処置・感染防御について監視システムを整えていくことが望まれる。

2) HCV 抗ウイルス Direct Acting Antiviral(DAA)治療の費用対効果について、3 剤併用治療 (Peg-IFN+RBV+SMV)、Peg-IFN+RBV 治療、非抗ウイルス治療との比較により分析を行い、治療開始年齢別・性別に増分費用効果比 (Incremental cost-effectiveness rate: ICER) を用いた評価を行った。

DAA 治療は非抗ウイルス療法及び Peg-IFN+RBV 治療との比較では、男女とも 80 歳代以下治療開始の 10 年後に ICER が 600 万円/QALY 以下となり、費用対効果を有した。3 剤併用療法との比較では、男性 50 歳代治療開始 (5,671 千円/QALY)、女性 60 歳代治療開始 (5,959 千円/QALY) の治療後 25 年後にはじめて費用対効果ありと判断された。

広島県における DAA 治療の費用対効果は、対象薬剤の SVR 率、治療開始年齢及び性別に依存するが、治療後 10-25 年で効果を有することが明らかとなった。感度分析

の結果から、DAA 治療の費用対効果をさらに高めるには SVR 後の QOL 改善を図るべくフォローアップ体制等の施策の充実も重要であることが示唆された。

- 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、平成28年度は【広島県を例として】算出した。平成29年度は岡山県、神奈川県、茨城県でも同様の算出を行った。

その結果、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、3県においても、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。

今回の結果を用いて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。今後各都道府県を対象に同様の解析を需要に応じて引き続き行う予定である。

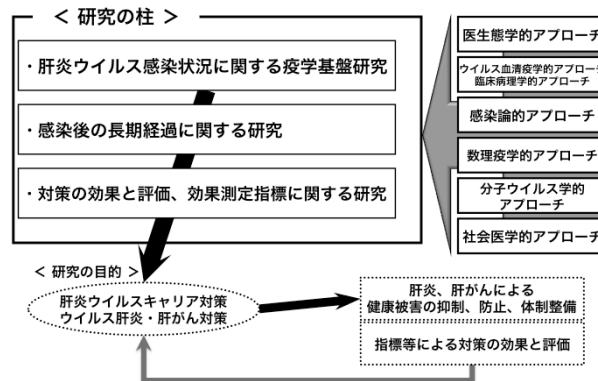
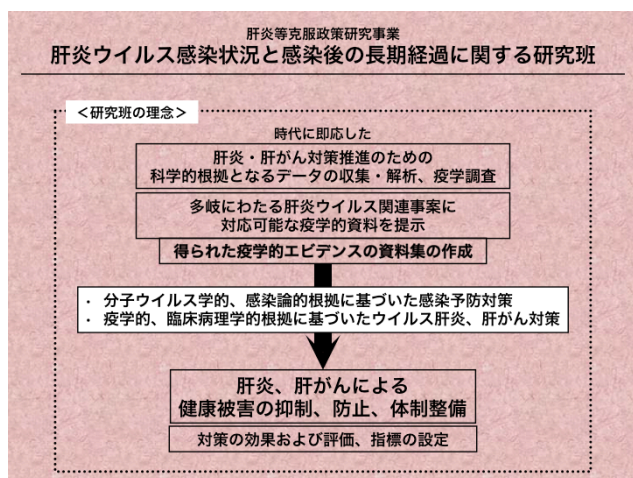
- 4) これまでの検査の推進への取り組みの効果や国民の肝炎対策に関する平成29年度時点の現状を把握する目的で、前回平成23年度と同様の方法を用いて20～89歳までの日本人30,000人を対象とした平成29年度肝炎検査受検状況実態把握調査（国民調査）を実施した。この調査は、「厚生労働行政推進調査事業費 肝炎等克服政策研究事業 肝炎の病態評価指標の開発と肝炎対策への応用に関する研究（代表研究者 考藤達哉）」の分担研究として共同で行った。その結果、以下のことが明らかになった。

1. 回収数は30000件のうち10203件、回収率は34.0%であった。H23年調査よりやや高い回収率となった。
2. 受検率については、H23年調査と同様の対象年齢（20歳～79歳）とした場合、B型肝炎ウイルス検査認識受検率20.1%、C型肝炎ウイルス検査認識受検率18.6%となった。これは、H23年調査と比較して2.5ポイント、1ポイントの増加が認められた。
3. 一方、非認識受検を含めた受検率についても、B型肝炎ウイルス検査受検率71.0%、C型肝炎ウイルス検査受検率61.6%となり、それぞれH23年調査と比べ、12.6ポイント、13.6ポイントの増加がみられた。
4. 未受検率については、性別、年齢別、ブロック別にみるとB型肝炎ウイルス未受検率、C型肝炎ウイルス未受検率いずれも10ポイント以上の減少が認められ、平成23年度からの6年間に於いて、未受検者が減少し、検査が推進したことが明らかとなった。
5. 肝炎ウイルス検査を受検する機会は40歳以上で増えるものの、2011年調査の結果との比較から認識受検者より以上に非認識受検者の割合が増えていることが明らかとなった。
6. このことは、検査を受検しても受検そのことを忘れていた受検者が多いことを意味している。また、同じ理由で、肝炎ウイルス検査が陽性であったものについても、医療機関の受診・受療に至っていない可能性があることが示唆された。
7. 検査前後の適切な通知の取り組み、検査アラートシステム、フォローアップシステムの導入と適切な運用がさらに必要であると考えられた。



## 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			
佐竹 正博	日本赤十字社	血液事業本部 中央血液研究所	所長
三浦 宜彦	埼玉県立大学		名誉教授
相崎 英樹	国立感染症研究所	ウイルス第二部	室長
芥田 憲夫	虎の門病院	肝臓内科	医長
鳥村 拓司	久留米大学	消化器内科学	教授
山崎 一美	長崎医療センター	臨床研究センター	臨床疫学研究室室長
日野 啓輔	川崎医科大学	肝胆膵内科学	教授
宮坂 昭生	岩手医科大学	消化器内科・肝臓分野	特任准教授
島上 哲朗	金沢大学附属病院	地域医療教育センター	特任教授
菊地 勘	医療法人社団豊済会	下落合クリニック	理事長
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	病院顧問/教授
熊田 卓	大垣市民病院	副院長/消化器科	部長
杉原 潤一	岐阜県総合医療センター	消化器内科	部長
高橋 和明	東芝病院	研究部	研究員
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		
高橋 文枝	岩手県予防医学協会		
松浦雄一郎	広島県地域保健医療推進機構		会長
藤井 紀子	広島県地域保健医療推進機構		
吉原 正治	広島大学保健管理センター	センター長/教授	
土肥 博雄	日本赤十字社血液事業本部	経営会議委員	
山本 昌弘	広島県赤十字血液センター		所長
谷 慶彦	大阪府赤十字血液センター		所長



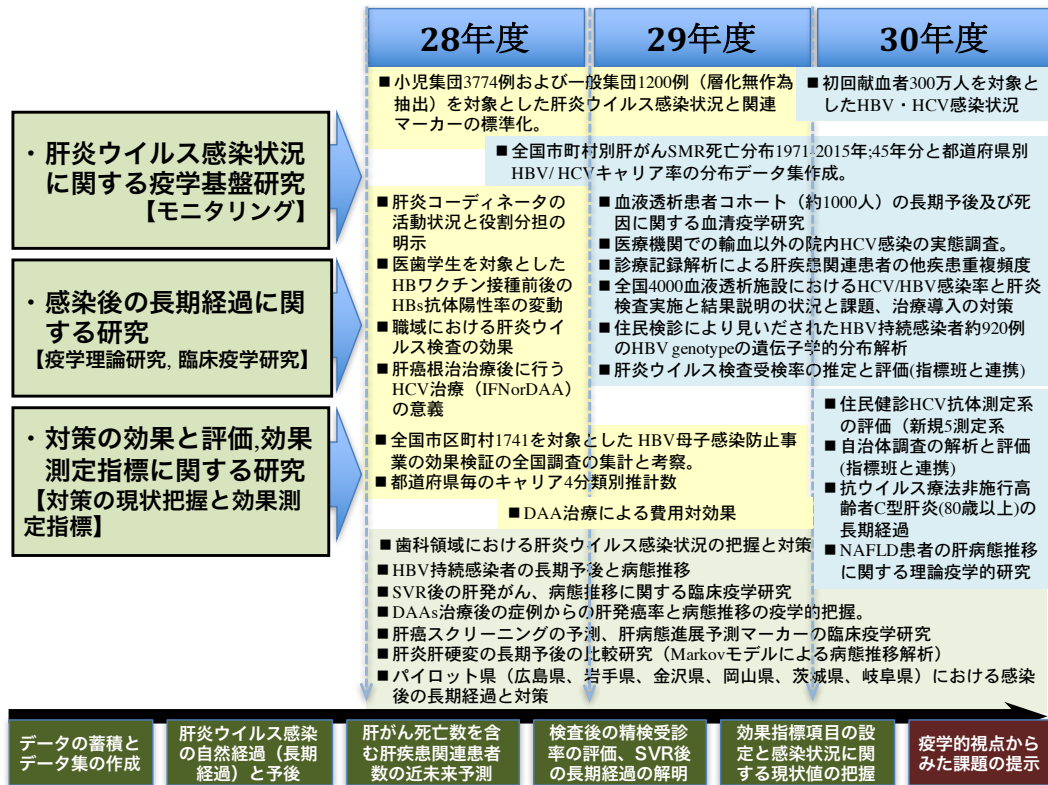


図. 研究班の概要 平成 29 年度

## A. 研究目的

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

本研究班では 3 年間の研究期間内に、この緊急事案に関連し、かつ上記に掲げた 3 つの柱を中心とした調査および研究を行い、2010 年代における我が国の肝炎状況に関する疫学的基盤成績、感染後の追跡調査を通じた長期経過と予後に関する疫

学的成果を示すとともに、治療導入対策に関する具体策を提示することを目指す。

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

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

そのために、下記の 3 つの柱を立てた。

- I. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、
- II. 感染後の長期経過に関する研究、
- III. 対策の効果と評価および効果測定指標に関する研究（代表研究者報告）

## 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1名と研究分担者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。

### I. 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) 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型急性肝炎の疫学

現在、日本には約150万人のB型肝炎感染者が存在すると推定されている。一方、B型急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本邦での感染症法に基づく感染症サーベイランスは感染源の発生や流行を探知することができ、蔓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っている。本研究では、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症例の年別発生状況、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。

##### 2) HCV変異速度に関する検討 ベトナム・カンボジア調査から

###### 1. 対象

2010年から2014年の期間にカンボジアのシェムリアップ州における一般住民868名、2012年ベトナム南部ビントン州の成人住民509名を解析対象とした。さらに、2012年のカンボジアで施行した調査の結果、HCV RNA陽性であった11名に対して2016年に再調査を試みた。

###### 2. 研究方法

肝炎ウイルス疫学調査を実施し、HCV RNA陽性が判明したキャリアの保存血清を用いて、near full genome sequence解析を行った。

###### 3. 測定方法

- 1) HCV抗体：ルミパルス○R II オーツ○RHCV
- 2) HCV RNA：real-time PCR
- 3) 変異速度：1年間あたりの変異塩基数を用いてHCV変異速度(base/site/year)と定義した(Marian E Major et al. 1999)。

##### (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(広島大学 第疫507-2号、第疫223-2号)、カンボジア保健省の承認(No.0085NECHR)およびベトナム保健省による承認を得ている。

##### 3) 透析施設での肝炎ウイルス感染状況と検査・治療に関する研究

日本透析医学会施設会員名簿(2017年度版)に記載されている全4,026施設に「透析施設での肝炎ウイルス感染状況と検査・治療に関するアンケート」を送付した。郵送によりアンケートを回収して、結果を集計および解析した。

##### (倫理面への配慮)

本研究は透析施設を対象としたアンケート調査であり、個人を特定する情報は含まれない。

##### 4) 肝がん死亡の地理的分布の経年推移

統計法第33条の規程に基づき使用申請した人口動態調査の死亡票による「日本における日本人と外国人」の市町村別・性別肝がん死亡数

(2011-15年)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・性別総人口を用いて、「総死亡」と「日本人死亡」の市町村別・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。次いで、総死亡SMRと日本人死亡SMRの差異を検討した。

これらの演算には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。

なお、今回得られた「総死亡」データでは、「総死亡」SMRと「日本人死亡」SMRを算出できるように、「日本における日本人」と「日本における外国人」を識別できるように申請したものである。

(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) 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・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・抗体について1986年4月から2017年3月までとし、HCV検査については1996年4月～2017年3月までとした。

#### 【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、出生年別受診者数が1,000人以上であった出生年1914年～1987年の受診者合計589,168人について、出生年別に陽性率を算出した。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～1997年の受診者合計253,746人について陽性率を算出した

(HBワクチン接種の可能性の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)。

また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型肝炎ウイルス検診を受診した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HBs抗体陽性者におけるHBc抗体陽性率を算出した。

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～1988年の受診者合計480,477人について算出した。

#### 【検査方法】

HBs抗原検査はマイセルII HBsAg (R-PHA法 特殊免疫研究所社製)、HBs抗体検査はマイセルII 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)に、HBc抗体CLIA法：アーキテクト・HBc II (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。

HCV抗体の測定は、2002年4月から2013年3月までは、AXSYM HCV・ダイナパック-II (アボットジャパン株式会社製)により、HCV抗原の測定はオーソ HCV抗原 ELISA テスト (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティクス株式会社製)を用いた。

2013年4月からは、HCV抗原を省略した「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) を用いた。2010 年 4 月から核酸増幅検査 (NAT) 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、研究者以外は閲覧できないことから、倫理面の問題は無い。

- 2) 診療報酬記録に基づいた肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者の重複疾患数の推計 (中間報告)

【対象】

健康保険組合に属する 3,462,296 人が有する 2014-2016 年における診療報酬記録 77,773,235 件を解析対象として肝疾患関連疾患病名を持つ患者の全レセプトを抽出した。

【方法】

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、複数の記載がある標準病名をもとに再構築を行い、各患者の全期間のレセプトデータを考慮した上で、患者ごと標準病名から再分類コード名 (肝炎ウイルスに関するコード名はウイルス肝炎のキャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、急性肝炎、脂肪肝とし、病因別に集計可能とした) を 1 つ決定し、2014-2016 年における 3 年期間有病率をそれぞれの疾患ごとに性・年齢階級別に算出した。

- 3) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (代表研究者報告) ・

【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、本調査研究に対して保護者からの文書による同意が得られた児童のうち、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。

【方法】

HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。

HBs 抗原は CLEIA 法(ルミパルスプレスト®HBsAg-HQ (富士レビオ)及び HISCLTM HBs 抗原(シスメックス) )、と凝集法(マイセル II HBsAg(特殊免疫研究所))の 3 試薬を用いた。

HBs 抗体は CLEIA 法(ルミパルスプレスト®HBsAb-N (富士レビオ)、及び HISCLTM HBs 抗体(シスメックス)、凝集法(マイセル II anti-HBs (特殊免疫研究所))の 3 試薬により測定した。

HBc 抗体は、CLEIA 法(ルミパルスプレスト®HBcAb-III (富士レビオ)及び HISCLTM HBc 抗体(シスメックス))の 2 試薬により測定した。

HBV DNA の検出は、Real time PCR 及び nested RT PCR により行った。

【評価方法および評価手順】

- ① Working Group meeting は、2016 年 8 月から計 4 回実施した。
- ② 第 1 回 Working Group meeting では、測定項目の提案と測定手順などを説明し、研究協力の有無を確認した。
- ③ 基本的に再測定は行わず、通常のスクリーニング測定 1 回を実施するよう申し合わせとした。
- ④ 第 1 回 Working Group meeting 後、3,774 検体を各社に送付し、各社で測定後、測定結果を研究班に提出した。
- ⑤ 各社測定後、2017 年 2 月、第 2 回 Working Group meeting において測定結果の公表を行った。

- い、試薬毎の陽性、定量結果などを検証し、齟齬のあった検体をすべて確認した。
- ⑥ 再測定検体については、各社毎に希望を募り、研究班は順次検体を各社に送付し、再測定後の結果を同様の手順で集積した。また、試薬製造工程の再確認を行い各社毎に最終判定結果を準備した。
- ⑦ 第3回 Working Group meeting 2017年8月では、再測定後の結果を含んだ試薬毎の陽性率を再度同様に検証した。1社から、試薬製造工程の不備の報告があり、製造工程改訂後の lot による最終測定結果が提示された。
- ⑧ さらに、試薬間の結果が乖離している検体について、再測定の希望があった。この間、研究班では HBV DNA 測定を行った。
- ⑨ 第4回 Working Group meeting 2017年11月では、各社の最終判定結果と研究班の HBV DNA 測定結果を併せて公表した。また、研究班として、各社試薬のスクリーニング最終結果を報告した。
- ⑩ なお、2018年夏までに各社に、報告書と共にすべての結果を共有する予定である。

(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。(第疫-E-456-1号)

- 4) 成人職域および住民検診受診者集団から無作為抽出した 1,200 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B型・C型肝炎ウイルス検査測定系の比較(代表研究者報告)

【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健診・職域健診を受診した7,682名の保存血清を対象に、性別及び年齢(20歳から79歳)の層化無作為抽出法(見込み陽性率2%、絶対精度2%)により算出した各年齢階級標本サイズ200名を抽出した。計1,200名を解析対象とした。

【方法】

HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、HEV 抗体を測定した。また、必要な検体については HBV DNA 及び HCV RNA の検出も実施した。

測定項目及び測定試薬は、HBs 抗原は CLEIA 法のルミパルス® II HBsAg (富士レビオ)、ビトロロス®HBs 抗原(オーソクリニカル・ダイアグノスティックス), HISCLTM HBsAg(シスメックス)の3試薬、HBs 抗体は CLEIA 法のルミパルス®HBsAb-N (富士レビオ)、ビトロロス®HBs 抗体(オーソクリニカル・ダイアグノスティックス), 及び HISCLTM HBsAb(シスメックス)の3試薬、HBc 抗体は、CLEIA 法のルミパルス® II HBcAb-N (富士レビオ) 及び HISCLTM HBcAb(シスメックス)の2試薬により測定した。

HCV 抗体については、CLEIA 法によるルミパルス®HCV とルミパルスプレスト®HCV(富士レビオ)、ルミパルス® II オーソ® HCV とビトロロス®HCV 抗体 (オーソクリニカル・ダイアグノスティックス), 及び HISCLTM HCV Ab(シスメックス)の5試薬により測定した。

HEV 抗体は EIA 法による IgG anti-HEV EIA(特殊免疫研究所)を用いて測定した。

HBV DNA の検出は S region 領域にプライマーを設定した nested PCR 及び Real time PCR、HCV RNA の検出は、5'NC あるいは core 領域にプライマーを設定した nested RT PCR 及び Real time PCR により行った。

【評価方法および評価手順】については、前項と同じ。

(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(第疫-E-3号)、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った。

### 5) 透析患者コホート疫学調査 2017 —血液透析患者コホートの長期予後と死因に関する調査研究— (中間報告)

#### 【対象】

広島県内の 9 つの血液透析医療機関の全血液透析患者のうち、1)と 2)の計 1,695 名を調査対象とする。

- 1) 2010 年の生命予後調査の対象者 3,096 名 (男性：1,818 名、女性：1,278 名；72.4 ±13.2 歳)のうち、2010 年時点で「通院中」であった 950 名
- 2) 2010 年時点で新規に調査に参入した 745 名(2010.12 月時点の年齢:66.5±12.9 歳 (16 歳~96 歳) )

#### 【方法】

2017 年 4 月時点における転帰を診療録から下記の調査項目について調査を行った。

(調査項目) 属性(性・年齢・生年月日)、透析導入日、転帰、死因、死亡日、糖尿病の有無、原疾患、合併症等、B 型肝炎ウイルス検査結果(HBsAg, HBV DNA)、C 型肝炎ウイルス検査結果(HCV 抗体, HCV RNA)及び肝炎ウイルスキャリアの肝疾患臨床経過 (肝細胞癌、肝硬変の発症)。

次に、通常診療の検査時に追加採血を行い、肝炎ウイルス関連測定を行っている。

(測定項目)HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体(いずれも CLEIA 法)、HBV DNA、HBV genotype, HCV RNA, HCV genotype を測定・検出。HBs 抗原はルミパルス® II HBsAg (富士レビオ)とルミパルス® HBsAg-HQ (富士レビオ), HBs 抗体はルミパルス®HBsAb-N (富士レビオ)、HBc 抗体は、ルミパルス® II HBcAb-N (富士レビオ) HCV 抗体は、ルミパルス® II オーソ® HCV により測定した。HBV DNA の検出は、Real time PCR 及び nested RT PCR により行った。

(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、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った。(第 E 疫-294-2 号)

### 6) 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

#### 【対象】

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広島大学医学部医学科・歯学部歯学科の学生のうち、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ことが保健管理センターで把握できている学生 832 名を対象とした。

このうち、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。

#### 【方法】

HB ワクチンには、ビームゲン®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)

## II. 感染後の長期経過に関する研究

### (1) B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後、発がん

- 1) 長崎県肝炎医療助成制度からみた C 型肝炎患者申請者の変遷



2008年4月～2017年8月に長崎県肝炎医療助成を申請したC型肝炎患者4,110人（IFN-base治療2,185人、IFN-free治療1,925人）を対象とした。解析は長崎県福祉保健医療政策課の協力を頂いた。

(倫理面への配慮)

本研究は国立長崎医療センター・倫理委員会において承認された。

2) C型肝炎DAA治療後とNAFLDの長期観察に基づく研究

(検討1) HCV genotype 1bで肝臓既往歴が無い、IFNレジメン又はIFNフリーレジメンによるSustained virological response (SVR; 治療終了後12週経過時点のHCV RNA陰性状態) 達成例からの新規肝発癌率を比較する。IFNレジメンはNS3阻害剤/リバビリン/ペグインターフェロン併用24週間治療後にSVRを達成した304例、IFNフリーレジメンはダクラタスビル/アスナプレビル併用24週間治療後にSVRを達成した654例を対象として、IFNレジメンとIFNフリーレジメンの肝発癌抑制効果をレトロスペクティブに検討した。

(検討2) HCV genotype 1bで肝臓既往歴が無く、IFNフリーレジメンを導入された1,170例を対象として、治療効果別肝発癌率と肝発癌予測因子をレトロスペクティブに検討した。

(検討3) HCV排除後の肝発癌における代謝要因のインパクトを把握するための基礎データとして、肝生検で診断されたNAFLDの362例を対象に新規の肝発癌率をレトロスペクティブに検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、虎の門病院研究倫理審査委員会で承認された臨床研究である(承認番号1526-H・B)。非介入・非侵襲のレトロスペクティブ研究のため、虎の門病院のホームページにあらかじめ研究の情報を通知・公開し、研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法(オプトアウト)をとっている。個人情報の取り扱い、臨床データが収集された

時点で情報を匿名化し、匿名化後対応表を作成し保管している。

3) NAFLD患者の肝病態推移に関する理論疫学的研究(虎の門病院 症例362例の検討)

本研究は国家公務員共済組合連合会 虎の門病院で1980年から2017年の間に肝生検を実施されNAFLDと診断された患者362例を対象とした。肝生検にてMatteoni分類により、NASHが326例、NAFLが36例と診断された。虎の門病院にて対象者のカルテ情報を連結可能匿名化した。匿名化後のデータを用い広島大学において以下の解析を行った。

(NASH患者の肝病態推移に関する検討)

【対象】

NASH326例のうち、観察期間1年未満であった48例、および観察開始時の診断が「肝がん」であった24例を除外した254例を解析対象とした。対象者の観察開始時平均年齢は50.8±13.4歳、平均観察期間は6.2±5.7年、年推移情報は合計1,702unitであった。

【解析方法】

肝病態推移を予測するため、数理疫学的手法である離散時間有限マルコフモデルを適用した。このモデルでは3つの肝病態(非肝硬変・肝硬変・肝がん)を設定し、3つの病態間を年病態推移確率 $p$ で推移するものとした。

性別、年齢階級別、糖尿病の有無別にNASH患者の病態推移を推計した。

(NAFLD病態別にみた糖尿病発症リスクに関する検討)

【対象】

NAFLD362例から観察期間1年未満であった53例、観察開始時「糖尿病あり」と診断された101例を除外した208例を解析対象とした。対象者の観察開始時平均年齢は50.8±13.4歳、平均観察期間は6.6±6.0年、年推移情報は合計1,485unitであった。



## 【解析方法】

糖尿病累積罹患率を予測するため、数理疫学的手法である離散時間有限マルコフモデル適用した。「糖尿病なし」から「糖尿病あり」へ1年推移確率  $p$  で推移するものとした。性別、年齢階級別、NAFLD 病態別に糖尿病罹患率(1年累積罹患率)を推計した。

## (倫理面への配慮)

解析を行った広島大学は個人を特定する対応表を持っていないことから、研究対象者に負担やリスクは原則的には生じないが、情報漏洩等がないように十分に注意した。

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認(研究番号 E-1082)、虎の門病院臨床研究倫理委員会の承認(研究番号 1526)を受けている。

## 4) DAA により C 型肝炎ウイルスが駆除できた症例からの肝発癌—発癌率と背景因子に関する検討—

## 【対象】

久留米大学消化器内科、佐賀大学医療支援学講座江口有一郎教授、産業医科大学第三内科原田大教授との多施設共同研究(SAKS study)にて各々の大学病院と関連の60施設にてDAA治療を行ったC型慢性肝疾患患者3,591例のうちウイルス学的著効(SVR12)が得られた2,097例を対象とした。

## 【背景因子の検討】

肝発癌率、発癌症例の性別、年齢、4型コラーゲン値、FIB4 index, APRI、プロトロンビン時間、血小板値、アルブミン値、r-GTP, AFP, PIVKA2 と肝発癌との関係を単変量解析、多変量解析にて検討した。

## (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。久留米大学倫理委員会承認番号：14178

## 5) EOB-MRI による C 型肝炎患者の長期経過観察：肝細胞癌(HCC)非既往例でのDAA治療前後の非濃染結節・多血化率の検討—

## 非DAA 例との比較—

## 【対象】

2008年9月から2017年2月の間にEOB-MRIを撮像した2425例の内、①MRIの同意の得られた患者、②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、③初回EOB-MRI時にHCC既往の無い患者、⑤EOB-MRIを2回以上撮像した患者、⑥HCV抗体陽性かつHCVRNA陽性の患者、⑦他の肝疾患を合併しない患者の7点を満たす629例を対象とした。

DAA治療を行った423例(DAA群)と行わなかった206例(非DAA群)を、年齢、性、遺伝子型、AFP、ALBI grade、FIB-4 index、非濃染結節の有無の7因子でpropensity score matchingを用いて背景因子を合わせたところ、各群165例が選択された。

なお、肝細胞相で低信号を示し、動脈優位相で結節の濃染を認めない結節を「非濃染結節」と定義し、その時点では治療介入は行わず結節の濃染を認めた時点で癌化(脱分化)したと判断し、治療介入を行った。

## (倫理面への配慮)

この研究は院内治験審査委員会の承認を得てUMIN000017020(2015/04/15)に登録してある。

## 6) 病院受診群を対象とした長期経過(Hospital based study)に基づく病態推移

近年、肝線維化評価における非侵襲的肝線維化マーカーであるFIB-4 {年齢×AST(IU/L)/PLT( $10^9/L$ )×ALT(IU/L)<sup>0.5</sup>}、APRI {(AST/AST基準値上限)/血小板数( $10^9/L$ )}×100}の有用性がB型慢性肝炎において報告されている。

2006-2016年の間に当院および福山市民病院を受診し、NA投与後1年以上経過観察されたB型慢性肝炎および肝硬変患者119例に対して、初診時(NA投与前)およびNA投与開始1年後の時点における非侵襲的肝線維化マーカー

(FIB-4, APRI)を含めた患者背景因子、全経過期間における肝細胞癌(HCC)発症の有無および予後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および予後の検討【岩手県】

(検討1) 当県においては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。

アンケートの内容は最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、受診の状況、治療内容(抗ウイルス薬未治療理由を含む)、血液検査値、画像所見等の項目である。

アンケートは2001年4月から2015年3月まで年1回行っており、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。

(検討2) また、現在、肝炎ウイルス検診の受検機会は人間ドック、職域検診と健康増進法に基づく市町村検診がある。今回、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、HCVキャリアについては集団検診を行い、S町および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うとともに、2地域の予後についても検討を行なった。

(検討3) 当県では地域肝疾患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年度より毎年アドバイザーを養成し、3年毎に更新の講習会を行っている。本研究では、アンケートを行い、養成されたアドバイザーの活動状況について調査を行った。

### 2) ウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の岐阜県の現況およびC型肝炎における抗ウイルス治療後の病態追跡【岐阜県】

(検討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を明らかにした。すなわち、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29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、病型など)、ウイルス側因子、治療内容などについて調査を継続した。

(検討2) 肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策を実施した。

岐阜県ではこれ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、新聞やテレビ・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を啓蒙してきている。

平成29年も県、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。

(検討3) C型肝炎における抗ウイルス治療後の病態追跡:

現在までのC型肝炎に対する抗ウイルス治療症例は、Peg-IFN単独治療が58例、Peg-IFN+RBV併用治療が328例、Peg-IFN+RBV+DAA(TVR、SMV)併用治療が71例、IFN free治療が381例である。これらの症例を対象として、1) 肝予備能(血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間)、2) 肝線維化マーカー(ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、M2BPGi、Fib 4 index、APRI)の推移、3) 腹部US肝硬度の推移、4) 腫瘍マーカー(AFP、PIVKA II)の推移、5) 肝癌の発生状況などについて追跡検討した。

### 3) 茨城県歯科領域の職域健診における肝炎検査に関するアンケート調査

#### 【対象】

パイロット調査と本調査の2回実施した。

(第一回調査：パイロット調査) 土浦歯科医師会の会員が所属する110の歯科施設の職員を対象に、2016年11月14日～12月6日の期間に行った。

(第二回調査：本調査) 茨城県歯科医師会の会員が所属する約1,300の歯科施設の職員を対象に、2017年4月1日～7月3日の期間に行った。尚、第一回調査に回答済みの方には、第二回調査で追加した設問のみの回答を依頼した。

#### 【調査方法】

アンケート調査項目は、職種、勤務形態、健康診断受診状況（受診の有無と健診の種類）、肝炎検査の受検状況（受検の有無）、肝炎検査の受検経験（受検経験と契機）、肝炎ウイルス感染の基礎知識（感染経路と予防法）、自己と患者の肝炎ウイルス感染の把握状況、及び、B型肝炎ワクチンの接種状況（摂取と抗体獲得確認の有無）とした。

アンケート調査は匿名方式で行い、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。各歯科施設へ5セット（調査説明書、アンケート用紙、返信用封筒：1名1セット）を送付した。

#### （倫理面への配慮）

本アンケート調査は、東京医科大学茨城医療センター倫理委員会の承認を得て行った（承認番号16-32）。

### 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HBs抗原が陽性であった715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HBs抗原陽性判明時の初回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 $[\text{AST}/\text{AST ULN}] \times 100 / \text{血小板数} (10^9/\text{L})$ 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 $\text{年齢} \times \text{AST} / \text{血小板数} (10^9/\text{L}) \times \text{ALT}$ 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。

## III. 対策の効果と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) 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-（代表研究者報告）

日本の全市町村（1,741市町村）を調査対象とし、2014年4月1日～2016年3月31日に妊婦検診を行った全例とした。

研究班および厚生労働省より、都道府県を介して全市町村に対して本調査への協力を依頼した。本調査は、肝炎対策室、母子保健課の協力を得て研究班が行った。

調査に先立ち、都道府県担当者への説明会を研究班で行い、協力を求めた。調査に伴う調査実費については市町村からの請求に基づき、支払い処理を行った。

本調査は2016年8月～2017年3月に実施した。各市町村は、【①母子感染防止対策の実施・把握状況】（自記式調査票4項目）に関する

回答、および【②妊婦 HBV 検査結果等に関する個別情報】を研究班に送付した。

妊婦の個別情報に関しては連結不可能匿名化データとし、研究班においてデータの集計・解析を行った。

(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 (E-432 号)。

## 2) ICER 指標を用いた HCV 治療薬の費用対効果分析 —広島県在住の肝疾患患者の QOL スコアを用いた分析—

肝病態別 QOL 調査の対象は、2015 年 8-9 月に広島大学病院に外来受診又は入院中の患者 212 名とし、無記名自記方式により、年齢、性別、EQ-5D-3L 調査項目(移動の程度、身の回りの管理、普段の生活、痛み/不快感、不安/ふさぎ込み)について回答した。

この調査によって求めた QOL は以下の費用対効果分析に用いた。

3 剤併用治療、Peg-IFN+RBV 治療、非抗ウイルス治療と比べた DAA 治療の費用対効果分析では、以下の手順と仮定で解析した。

### (1) モデルの構築

HCV 感染の自然経過に関する 6 つの状態 (Asymptomatic carriers(AC)、CH、LC、HCC)に SVR 率、受療率、医療機関受診率、死亡率を組み込んだシュミレーションモデル (マルコフモデル) を構築した。

治療は次の 3 つのシナリオとした。

- シナリオ 1 : DAA 治療 vs. 3 剤併用治療
- シナリオ 2 : DAA 治療 vs. Peg-IFN+RBV 治療
- シナリオ 3 : DAA 治療 vs. 非抗ウイルス治療

このモデルは肝病態 1 年移行確率で病態推移するものとした。

i) 患者の状態は、HCV 感染の自然経過に関する 6 つ (AC、CH、LC、HCC)。

ii) 医療機関受診率は、最初は 100%とし、それ以後は 65%。

iii) CH 患者は 1 回のみ抗ウイルス療法を受けるも。

iv) 治療開始年齢は 20-90 歳代。

v) 抗ウイルス療法の受療率は 65-85%。

vi) 抗ウイルス療法が無効であった CH は AC に病態推移しない。

vii) SVR 率は年齢によらず一定である。

(DAA 治療:100%、3 剤併用治療:88.6%、Peg-IFN;RBV 治療:45.0%、非抗ウイルス治療:0%)

viii) 対象集団は 100 歳まで追跡し、100 歳時点で死亡に吸収される。

ix) 費用と効果の割引率は、それぞれ 2%。

### (2) モデルの要素

広島県の性年齢別人口 (2010 人口動態調査)、性・年齢別 HCV 抗体陽性率、SVR 率、抗ウイルス療法受療率、死亡率、直接費用(治療費+薬剤費)、間接費用(生産性の損失:HCV 感染による早期死亡による生涯賃金の損失) など。

### (3) Base setting value

治療開始年齢を 50 歳代、割引率 2%、抗ウイルス療法受療 65%、SVR 率は DAA 100%、3 剤併用療法 88.6%、Peg-IFN+RBV45%、SVR 後の QOL スコアは 1.000、薬剤費は 2016 年の薬価とした。

### (4) モデルのアウトカム

ICER 算出に必要な費用 (Costs) は直接費用又は直接費用と間接費用の和とし、効果 (QALYs) は、治療後の肝病態別患者数に肝病態別 QOL スコアを乗じ、年ごとに累計した。シナリオ 1、2、3 の Total costs と Total QALYs から次の式を用いて ICER を算出した。

この研究では、費用対効果ありの閾値を  $ICER < 6,000,000$  とした。

### (5) 感度分析

シナリオ1でICERの値に影響を及ぼすと考えられた項目において、感度分析を行った。

(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 (E-43号平成27年7月22日)。

3) 都道府県別にみた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年の比較【広島県、岡山県、神奈川県、茨城県】

厚労省肝炎疫学研究班 (代表研究者: 田中純子) では、我々はこれまで、患者を含めた肝炎ウイルスキャリア数 (持続感染者数) 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、B型およびC型肝炎ウイルスキャリア率は地域毎 (都道府県) に異なること、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を構築することが必要であると考えられる。

そこで、昨年度、【広島県を例として】肝炎ウイルスキャリア数の経年推移 (2000、2011、2015年) を推定した。今年度は、同様の方法で、【岡山県、神奈川県、茨城県】の肝炎ウイルスキャリア数を試みたので報告する。

(1) 肝炎ウイルスキャリアの4状態の定義

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。

(2) 推計に用いた資料および仮定

推計に用いた資料は、【岡山県、神奈川県、茨城県】の年齢別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)、【岡山県、神奈川県、茨城県】の患者調査 (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)、【岡山県、神奈川県、茨城県】の肝炎治療受給者証交付申請件数、【岡山県、神奈川県、茨城県】の人口動態統計 (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・バニプレビルでは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。

(3) 推計方法

肝炎ウイルスキャリアの4分類①~④に、⑤治療、⑥死亡を合わせた6分類の人数の推計を以下の手順で行った。

- ① 2000・2011・2015年の (感染を知らないまま) 潜在しているキャリア数
- ② 2000・2011・2015年の患者としてすでに通院・入院しているキャリア数
- ④ 2000-2015年の新規感染数
- ⑤ 2000-2015年の累積治療数

【岡山県、神奈川県、茨城県】肝炎治療受給者証発行枚数に治療別SVR率を乗じて推定した。ただし、2000-2007年の治療数は2008-2011年の平均年間治療数から推定した。

また、治療数では、【岡山県、神奈川県、茨城県】肝炎治療費助成受給者だけでなく、高齢者医療利用によるHCV治療を考慮するため、肝炎治療費助成受給者の年齢内訳 (74歳以下: 75歳以上) および75歳以上患者の医療費内訳 (肝炎医療費助成者: 高齢者医療利用) を各【岡山県、神奈川県、茨城県】で仮定して推定した。

## ⑥ 2000~2015年の累積死亡者数

2000年の①潜在キャリア数、②患者数、に累積死亡率を乗じて2000年以降の累積死亡者数を推定した。

## ③ 2011年、2015年未受診キャリア数

2011年の未受診キャリア数は2000年の①②から2011年の①②⑤⑥を減じて、また2015年の未受診キャリア数は2000年の①②から2015年の①②⑤⑥を減じて推定した。

2017年6月9日広島大学に於いて調査の概要と調査の条件等の説明会を行った。

説明会に参加した4社のうち、最終的に見積もりを提出した(株)サーベイ・リサーチセンター広島事務所に対し、本調査委託を行った。

#### 4) 平成29年度 肝炎検査受検状況実態把握調査(国民調査) 中間報告書(代表研究者報告)

##### 【対象】

自治体の人口規模により抽出された300自治体の選挙人名簿(267自治体)および住民基本台帳(33自治体)から、層化二段階無作為抽出法により20歳~89歳の日本人30,000人を対象とした。

平成27年国勢調査人口等基本集計(総務省統計局)による自治体(都道府県)の人口構成比に応じて、30000人を振り分け全国で300地点を抽出した。1自治体ごとに100人を調査対象とした。郵送調査法による発送・回収を行った。また、郵送回答あるいはオンライン回答とした。

12月18日には、全対象者に回答を促す通知をはがきにより発送した。

##### 【調査内容】

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・受検勧奨取り組みの認知状況、およびQOL調査で用いられるEQ-5D-3Lの質問項目について調査した。

##### 【調査実施体制】

調査実施に先立ち、行政調査の実施経験のある全国規模の調査会社7社に連絡を取り、

## C. 結果と考察

### I. 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) 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 型急性肝炎の疫学*

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 502 症例から 249 症例と減少傾向であったが、その後 243 症例から 178 症例と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。14 歳以下の小児及び 70 歳以上の高齢者の報告は少なかった。

報告された B 型急性肝炎 4273 症例は、男性 3162 例、女性 1111 例で、男女比が 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。多くの県の B 型急性肝炎の報告数は 1999 年から減少傾向にあるが、東京都では 2008 年までは低下傾向にあったが、その後増加に転じている。

以上により、近年の 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は、B 型急性肝炎には性的接触の対策が重要と考えられた。梅毒等の他の性感染症と同様に、東京都では

B 型急性肝炎の報告数が近年増加傾向にあり、他の性感染症と同様の啓発活動が重要と考えられた。

##### 2) HCV 変異速度に関する検討 *ベトナム・カンボジア調査から*

- (1) カンボジア 868 名の対象者のうち、HCV 抗体陽性率は 3.9%、HCV RNA 陽性率は 1.3%であり、ベトナム 509 名の対象者のうち、HCV 抗体陽性率は 3.3%、HCV RNA 陽性率は 2.0%。
- (2) カンボジア、ベトナム共に dominant genotype は genotype 6 であった。
- (3) 計 20 名（カンボジア：11 名、ベトナム：9 名）の HCV RNA 陽性者の genotype 解析をしたところ、カンボジアの 1b はベトナムの 1b と近縁であることが明らかとなった。
- (4) カンボジア HCV RNA 陽性者 11 例中、4 例、ベトナムの HCV RNA 陽性者 9 例中 2 例について near full genome sequence 解析を行い、同 genotype の近縁既知株を検討した。結果、カンボジアの genotype 1b は日本株と近縁、ベトナムの genotype 1b はアメリカ株と近縁であった。また、カンボジアの genotype 6r、ベトナムの genotype 6a はカナダ株と近縁であった。
- (5) HCV genotype 1b よりも genotype 6の方が塩基変異速度は速く、アミノ酸変異数も多いことが明らかとなった。

##### 3) 透析施設での肝炎ウイルス感染状況と検査・治療に関する研究

「透析施設での肝炎ウイルス感染状況と感染対策に関するアンケート」実施結果

- (1) 回答は 4,026 施設のうち 1531 施設（回収率 38.0%）より得られ、維持透析患者数 124,143 人（1,400 施設）、透析導入患者数 8,256 人（801 施設）の結果が得られた。
- (2) 2017 年時点の透析患者における HCV 抗体陽性率は 5.2%（6,315/121,890 人）であった。2015 年に行った「透析施設における感染対策および感染患者数の現況に関するアンケート」調査では、HCV 抗体陽性率 6.2%（7,261/117,871 人）と報告されている。この 2 年間に HCV 抗体陽性率の全国平均は 1% 減少、大部分の地域で HCV 抗体陽性率は減少しており、非透析患者と同様に西高東低の結果であった。
- (3) また、2007 年の HCV 抗体陽性率 9.8%と比較して、この 10 年間で半分程度に減少している事が明らかとなった。
- (4) 新たな透析導入患者の HCV 抗体陽性率は 3.4%（260/7,759 人）であった。非透析患者の HCV 抗体陽性率より高率であり、全国いずれの地域でも透析導入時よりすでに HCV 抗体陽性率が高率であることが明らかとなった。
- (5) 透析患者の C 型肝炎の有病率は高率であり、生命予後に影響する重要な因子であることから、積極的な治療介入が望まれる。また、すでに透析導入時より HCV 抗体陽性率が高いことから、保存期の慢性腎臓病（CKD）の時期より、積極的な治療介入が推奨される。C 型肝炎は腎機能障害進展の重要なリスクファクターである。
- (6) 透析患者における C 型肝炎の治療については、透析患者が HCV 抗体陽性または HCV RNA 陽性であった場合の肝臓専門医紹介割合は 22.8%と低率であり、HCV 抗体陽性患者 5,987 人のうち 906 人（15.1%）の患者が治療されているのみであった。
- (7) インターフェロン（IFN）ベースの治療が主体であった時代の透析患者では、ほとんどが無治療で経過していた。原因は、IFN 治療の副作用の発症が非透析患者より高率であること、IFN 治療の効果を上昇させるリバビリンが使用禁忌であったことが推察される。
- (8) 2014 年以後には、IFN 時代より多くの患者が IFN フリーの Direct-acting antiviral（DAA）治療されているものの、有病率に占める治療率は非常に低率であり、肝臓専門医と腎・透析専門医の連携による治療の啓発および推進が重要である。
- (9) 透析施設のうち、「透析患者の C 型肝炎ウイルス治療ガイドライン」（2011 年）の認知度は 85.3%、「透析医療における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（四訂版）」（2015 年）の認知度は 94.9%と高率であるが、日本肝臓学会より発行された腎臓機能障害・透析例を含む「C 型肝炎治療ガイドライン」（2016 年）の認知度は、63.3%と低率であることが明らかとなった。また、このガイドラインの認知度と肝臓専門医への紹介率お



よび治療率は有意に関係していたことから、啓発を推進して、腎・透析専門医から肝臓専門医への紹介を促し、肝腎連携を進めることが透析患者での治療率を高める方法の1つと考えられた。

- (10) HCV 抗体陽性患者の肝臓専門医への紹介率が低率であることが明らかとなった。また、「陰性者を含む全患者に結果を説明している施設」は、「陽性者のみに結果を説明している施設」より肝臓専門医への紹介率が高率となり、治療に結びついていることが明らかとなった。患者への検査結果の説明状況を改善することが、透析患者のC型肝炎治療を普及させる重要なファクターの1つである。

#### 4) 肝がん死亡の地理的分布の経年推移： 肝がん「肝及び肝内胆管の悪性新生物」(選択死亡分類Se07)の死亡率

- (1) これまでに作成した1971年から2010年の40年間を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。合計9期間分の肝癌死亡率マップを作成した。
- (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。

- (3) 昨年度は厚生労働省の人口動態統計保管統計表都道府県編(報告書非掲載表)の「日本人死亡」のデータを使用して2011-15年のSMRおよびSMRベイズ推定量を算出し、その分布図を作成した。

そこで、今回算出した「総死亡」(日本における日本人と外国人の死亡)のデータとの分布の差異を相関分析、分布の一致率で検討した結果、ほぼ類似していた。尤もデータの連続性の観点から我々が作成している数値表、分布図は「総死亡」でなくてはならない。しかし一方、「日本人死亡」のこのデータはポータルサイト「政府統計の総合窓口(e-Stat)」に掲載されていて、1999年以降であれば任意の年次・期間を簡便に入手できることから、肝炎有病率など他のデータとの関連を検討する際に、それらのデータと年次・期間を合わせることが容易にできるという利点もあると考える。

## (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・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～1987年に出生した受診者、総計589,168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(4.56%)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。
- (2) 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、1981～1987年出生群のHBs抗原陽性率は平均0.30%であった。
- (3) 岩手県の二次医療圏別HBs抗原陽性率を見ると、出生年1968年群にピークを持つHBV感染の流行が認められた岩手中部医療圏を除く、8医療圏において、過去の高感染地域においても、出生年1971～1980年群のHBs抗原陽性率は1%未満に低下していることが分かった。
- (4) 1911年～1997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。
- (5) 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。

- (6) また、岩手県におけるHCVキャリア率は1922年出生年群が1.94%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～1988年出生群においては、0.01%、と極めて低率を保っていることが明らかになった。

## 2) 診療報酬記録に基づいた肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者の重複疾患数の推計(中間報告)

- (1) 対象3,462,296人のうち、HBV関連患者数は9,067人、HCV関連患者数は4,668人であった。HBV・HCV関連患者の持つ全レセプトから重複疾患をICD10大分類別に集計した。今回は、ICD10大分類別の解析に留まった。
- (2) ICD10大分類別にみた重複疾患の頻度上位3位はHBV・HCV共に「呼吸器系の疾患」、「内分泌、栄養および

代謝疾患」、「筋骨格系および結合組織の疾患」であった。

- (3) 今回の中間報告では、レセプトから再分類した患者の病名には、疑診断コードを除外してもなお、検査のみ fake 病名と考えられるものが若干含まれており、より精度を上げた解析を行う予定である。また、有病期間を考慮して、かつ、具体的な疾病名（糖尿病、慢性腎症等）との重複割合を解析する予定である。

### 3) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (代表研究者報告)

今回の調査は、2016 年から 2 年間にわたり、大規模小児検体 3,774 例を対象とした、上市されている各種測定系の標準化の評価ワーキングとなった。

- (1) HBs 抗原についての結果は以下の通り。

- ① 解析対象検体 3,774 例のうち、凝集法のマイセルによる測定では、「陽性」検体を認めなかった。ルミパルスプレスト® HBsAg-HQ により初回測定時に「陽性」であった 31 例は、再測定および反応阻害試験による確認試験の結果、全例「陰性」と判定された。31 例中 1 例は、再検査時にも「陽性」値(0.058)を呈し、確認試験により非特異的な反応と判定された。一方、HISCLTM により初回測定時「陽性」は 2 例であったが、再検査の結果、陽性値を再現した 1 例が「陽性」と判定された。この 1 例は、HBV DNA は検出されなかった。

- ② 初回測定による HBs 抗原「陽性」検体について再検査を行ったところ、陽性値の再現が認められない検体が多く認められ、HBs 抗原「陽性」の場合は、結果の再現の確認が必要である可能性が示唆された。

- ③ 解析対象検体 3,774 例のうち、3 試薬とも「陽性」と判定された検体は 0 例であった。HBs 抗原陽性率は、0.0～0.026%であった。試薬間の一致率は 99.97%となった。

- ④ 研究班の判定としては、各社の HBs 抗原陽性率を、0.00% (0 例/3,774)、0.026% (1\*例/3,774)、0.026% (1 例/3,774)とした。

- (2) HBs 抗体および HBc 抗体についての結果は以下の通り。

- ① HBs 抗体および HBc 抗体の測定に関しては、試薬間での大きな乖離が認められた。これまで小児集団について大規模に HBs 抗体および HBc 抗体について測定する機会がなかったことから、成人とは異なる小児特有の抗体反応があることが示唆された。
- ② HBsAb 陽性率については、解析対象検体 3,774 例のうち、3 試薬とも「陽性」と判定された検体は 23 例のみであった。初回の測定では、3 試薬間の陽性率は、0.77%～4.29%と試薬間で大きな乖離を認めた。
- ③ 再測定の結果、HBsAb 陽性率は 3 試薬において 0.69-0.74%となり、最終的に、試薬間の一致率は 99.60%となった。
- ④ HBs 抗体測定において、初回測定時に乖離検体を多く認めた試薬に関して、

試薬作製用原料の見直しが行われ、その結果、基準は満たしているものの、試薬作製用原料抗原ロットへの不純物混入割合がやや高かったことにより、疑陽性と判定されたことが確認された。試薬作製用原料抗原ロットの社内基準を改定したことにより、乖離が解消した。

- ⑤ HBcAb 測定は、3,774 例のうち、2 試薬とも「陽性」と判定された検体は 1 例。ルミパルスプレスト®HBcAb-III による陽性 14 例(0.37%)、HISCLTM HBc 抗体による陽性 24 例(0.64%)、2 試薬間の乖離を 36 例に認めた。
- ⑥ 最終的には、各試薬の HBcAb 陽性率は、0.37%(14/3,774)、0.42%(16/3,774)であり、2 試薬とも「陽性」と判定された検体は 1 例、28 例に乖離を認めた。一致率は 99.26%であった
- ⑦ 試薬間で一致した HBsAb 陽性率は 0.61%(95%CI:0.36-0.97)、HBcAb 陽性率は 0.05%(95%CI:0.001-0.15)であった。

#### 4) 成人職域および住民検診受診者集団から無作為抽出した 1,200 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型・C 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (代表研究者報告)

##### 1) HBsAg 陽性率

解析対象者 1,200 名のうち、3 試薬ともに測定が可能であった 1,182 名を対象とした。HBs 抗原陽性率は、0.85~1.52%であった。3 試薬ともに陽性であったのは、10 名であり一致率は 98.98%。試薬間の一致

率 98.98~99.92%。再検時も「0.14」と陽性値を再現した 1 社 1 例については、吸収試験により低値を示したため、同社は「陰性」と判定したが、研究班としては通常スクリーニング検査の結果として、「陽性」とした。

3 試薬とも陽性であった 10 例のうち、9 例において HBV DNA が検出され HBV DNA 量は  $3.4 \times 10^{-2} \sim 2.7 \times 10^3$  copies/mL であった。3 試薬間で測定結果に乖離のみられた 8 例について HBV DNA の検出を行ったところ、2 例に HBV DNA を検出した。

##### 2) HBsAb 陽性率

解析対象者 1,200 名のうち、3 試薬ともに測定が可能であった 1,175 名を対象とした。初回測定では、各社陽性率は 19.06%(224/1,175)、18.98%(223/1,175)、22.13%(260/1,175)、であり、3 試薬とも「陽性」であったのは 10 例(0.85%)。最終的には、HBsAb 陽性率は、19.40%、18.81%、21.96%、3 試薬とも「陽性」は 210 例(17.87%)、「陰性」は 907 例(77.19%)、一致率は 95.06%。

##### 3) HBcAb 陽性率

解析対象者 1,200 名のうち、2 試薬ともに測定が可能であった 1,199 名を対象とした。初回測定では、2 社の HBcAb 陽性率は 16.68%、15.76%であり、2 試薬とも「陽性」は 174 例(17.01%)、2 試薬とも「陰性」は 984 例(82.07%)。最終的には、HBcAb 陽性率は、16.26%(195/1,199)、15.68%(188/1,199)、であり、2 試薬とも「陽性」は 174 例、2 試薬とも「陰性」は 989 例、一致率は 97.00%。

##### 4) HCV 抗体陽性率

解析対象者 1,200 名のうち、5 試薬ともに測定が可能であった 1,195 名を対象とし

た。初回測定では、HCV 抗体陽性率 0.92%、1.17%、1.34%、0.92%、0.92%であり、5 試薬とも「陽性」は 9 例(0.75%)。

最終的には、HCV 抗体陽性率は、0.92%、1.09%、1.17%、0.92%、0.83%であり、5 試薬とも「陽性」は 9 例(0.75%)、「陰性」は 1,178 例、5 試薬の一致率は、99.33%。

各試薬間の一致率 99.58~99.92%。

5 試薬間で結果に乖離の見られた 8 例については、HCV 抗体プロファイリングを見た結果、2 例が陽性で、2 例は判定保留、4 例は陰性。

#### 5) IgG HEV 抗体陽性率

解析対象者 1,200 名のうち、測定が可能であった 1,199 名を対象とした。IgG HEV 抗体陽性率は、1.92%であり、男性 2.5%、女性 1.3%。年齢階級別の陽性率の傾向は認められなかった。

#### 5) 透析患者コホート疫学調査 2017 — 血液透析患者コホートの長期予後と死因に関する調査研究 — (中間報告)

(1) 2017 年 12 月時点、調査対象者 1,695 名のうち、778 名 (45.9%) (9 施設中 5 施設の回収) の転帰調査結果が得られている。転帰調査中間結果は、778 名中、死亡 347 名(44.6%)、通院中が 314 名(40.4%)、転院 103 名(13.2%)であった。

(2) 肝炎ウイルス感染状況については、現在測定中であるが、9 施設中 5 施設の通院患者 314 名のうち、249 名について採血を実施した。HBs 抗原陽性者は認めず、HCV 抗体陽性率は 9.5%であった。

#### 6) 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と、ワクチン無反応者に対する追加接種の有効性を検討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. 解析対象者 491 例の 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. 1 度も HBs 抗体が陽転しなかった 17 例 (3.5%) のうち、通常の HB ワクチン接種の間隔で 1~3 回の追加接種を受けた 12 例は全例が陽転し、最終的に脱落した 5 例を除いた 486 例の累積 HBs 抗体陽性率は、100%となった。
3. 即ち、初回シリーズ接種で抗体を獲得できなかった症例に対しては、通常の HB ワクチンのスケジュール(0,1,6 カ月目)で HB ワクチンを追加接種することが有効であることが示唆された
4. ワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価の値は、4 カ月で対数価平均 2 割、実数換算では少なくとも 3 割減少した。
5. 抗体獲得後に低下する抗体価を把握するために、定期的に HBs 抗体検査を行う必要がある。

## II. 感染後の長期経過に関する研究

### (1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後、発がん

#### 1) 長崎県肝炎医療助成制度からみた C型肝炎患者申請者の変遷

本研究では、C型肝炎医療助成受給者における治療法の変化による受給者に与える影響を検討した。その結果、

- (1) IFN を含む治療では受給者 2,185 人に対して、2014 年 12 月から申請可能となった IFN-free 治療受給者は 1,925 人であった。男はそれぞれ 1,152 人 (52.7%)、852 人 (44.3%) と IFN-free 治療は有意に男性の占める割合が少なく、女性が多かった ( $p < 0.001$ )。年齢はそれぞれ 57.7 歳と 66.5 歳で、IFN-free 治療群は有意に高齢であった ( $p < 0.001$ )。肝硬変症例はそれぞれ 43 人 (2.0%)、338 人 (17.6%) で有意に IFN-free 治療群に多かった ( $p < 0.001$ )。
- (2) C型肝炎医療助成受給者において、IFN 治療は 2009 年 710 人をピークに漸減し、2015 年を最後に受給者申請者はなくなった。その間 IFN 治療の年齢構成は一定であった。一方、IFN-free 治療は 2015 年 886 人と過去最高であった。その後は減少傾向にある。
- (3) C型肝炎患者は、新規感染者が著減していることから高齢化が進んでいるといわれている。しかしながら IFN 治療受給者の年齢は常に一定であり高齢者

への治療が増加していることはなかった。IFN-free 治療が開始となると同時に 60 才以上の患者が 70%以上に増加していた。

- (4) IFN 治療が有する副作用の問題から高齢者への導入が困難であったことがうかがえる。患者集団が高齢化するに従い IFN 治療対象者が減少していたと思われる。そして高齢者に対しても投与可能となった IFN-free 治療の出現により、IFN 治療導入困難症例が治療対象になったと考えられる。また IFN-free 治療の肝炎医療助成対象者は我が国の C型肝炎患者母集団のうち肝癌合併、非代償性患者を除いた集団の背景に近似していると考えられる。

#### 2) C型肝炎 DAA 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究

(検討 1) 肝癌高危険群の FIB4 index 高値例 ( $\geq 2.7$ ) を性別で分けて各種レジメンの肝発癌抑制効果を比較した。FIB4 index 高値かつ男性 ( $P = 0.699$ ; Log-rank test)、FIB4 index 高値かつ女性 ( $P = 0.373$ ; Log-rank test)、いずれの群も IFN レジメンと IFN フリーレジメンの間に肝発癌抑制効果の面で有意差を認めず。

(検討 2) 治療効果別に見た肝発癌率は、non SVR 例 (1,065 例) と比較して SVR 例 (105 例) は有意差を持って肝発癌率が低いことが確認された ( $P = 0.007$ ; Log-rank test)。肝発癌に寄与する独立要因として、多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) で AFP ( $> 5 \mu\text{g/l}$ ;  $P = 0.025$ )、アルブミン ( $\leq 3.8 \text{ g/dl}$ ;

P=0.031)、血小板数 ( $\leq 15.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ; P=0.026)、治療効果 (non SVR; P=0.041) の 4 因子が抽出された。SVR 例からの肝発癌に寄与する独立要因として、多変量解析で AFP ( $> 5 \mu\text{g/l}$ ; P=0.014)、アルブミン ( $\leq 3.8 \text{ g/dl}$ ; P=0.033) の 2 因子が抽出された。SVR 後の肝発癌に強い影響を示したのは、AFP とアルブミンを含む肝組織要因であった。

(検討 3) 肝生検 NAFLD からの新規の累積肝発癌率は、10 年で 5%、20 年で 5%、30 年で 28% (Kaplan-Meier 法)。年率 0.947% の新規肝発癌率であった。新規肝発癌 8 例中、NAFLD 診断時に糖尿病が合併していた頻度は 38% であった。

以上より、

- (1) IFN フリーレジメンと IFN レジメンの肝発癌抑制効果を比較する検討は十分行われていない。IFN フリーレジメンは副作用が少ない治療のため、肝癌高危険群の高齢者や肝硬変の症例でも HCV 排除に導くことが出来る。逆に、IFN レジメンは副作用が強い治療のため、IFN フリーレジメンと比較して肝癌低危険群の非高齢者や慢性肝炎の症例の頻度が高くなる。IFN フリーレジメンと IFN レジメンの肝発癌抑制効果は、この大きく異なる背景を補正して比較する必要がある。
- (2) 今回、肝癌高危険群を性別で分けて SVR 後肝発癌率を比較すると、IFN フリーレジメンは IFN レジメンと同等の

肝発癌抑制効果であることが確認された。

- (3) IFN フリーレジメンは、肝発癌高危険群の高齢者や肝硬変の症例でも肝発癌抑制効果が期待できるのか不明であった。今回、non SVR 例と比較して SVR 例は有意差を持って肝発癌率が低いことが確認された。更に、多変量解析で non SVR が肝発癌に寄与する独立要因であることが示された。本検討で、高齢者や肝硬変の症例に IFN フリーレジメンを行うことの有用性が確認された。
- (4) SVR 後肝発癌はウイルスフリー状態からの肝発癌ともいえる。代謝要因が肝発癌に及ぼすインパクトが近年注目されている。特に、糖尿病に代表されるメタボリックシンドロームに合併する傾向にある NAFLD からの肝発癌は今後の重要課題であり、SVR 後肝発癌を考えるためにも重要である。今回、肝生検 NAFLD からの肝発癌率は年率 0.947% であることが確認された。本検討は、SVR 後肝発癌における代謝要因のインパクトを考える上での重要な基礎データといえる。

### 3) NAFLD 患者の肝病態推移に関する理論疫学的研究(虎の門病院 症例 362 例の検討：代表研究者共同)

マルコフモデルを用いて、NASH の肝病態推移に関する理論疫学的研究を行った。肝生検によって診断された NASH254 例の長期診療観察データの解析を行い、3 肝病態 (非肝硬変、肝硬変、肝がん) 間の病態推移確率を算出し、病態推移を推計した。その結果、

- (1) 30歳 NASH（非肝硬変）を起点とした40年後累積肝硬変罹患率は男性では0.6%、女性では4.7%、累積肝癌罹患率は男性では10.1%、女性では0%と推定された。
- (2) また、糖尿病を合併している場合、していない場合と比べ肝病態の予後がより悪いことが示唆された。
- (3) マルコフモデルを用いた病態推移の推定方法は、 Kaplan-Meier法と異なり、観察期間より長期の予後が推定できること、2状態だけでなく複数の状態間の病態推移を考慮できること、病態の進行だけでなく逆戻り（改善）も考慮できること、年齢による病態進行の違いを考慮できること、追跡開始年齢を自由に設定することができること、打ち切り例が無情報ではない（バイアスが存在している）ときであっても、 Kaplan-Meier法と比べ累積罹患率の推定への影響が小さい、という長所がある。
- (4) この方法を用いて、本研究では、長期間観察された NAFLD 患者の病態変化を記載した貴重な資料をもとに、一年推移確率を算出し、これをもとに40年の病態推移を推定することが可能となった。
- (5) さらに、本研究では NAFLD 病態別にみた糖尿病累積罹患率についてもマルコフモデルを用いて推計した。30歳 NASH の40年後の累積糖尿病罹患率は女性では51.1%と高値であった。 Kaplan-Meier分析では NAFLD病態別にみた糖尿病累積罹患率に統計学的な有意差は認めなかつ

たが、今回の検討では NAFL 症例が29例と少なかったことから、今後さらに症例数を増やして検討を行う必要がある。

#### 4) DAAsによりC型肝炎ウイルスが駆除できた症例からの肝発癌一発癌率と背景因子に関する検討一

近年本邦における肝細胞癌発症の背景因子の特徴として、アルコールや非アルコール性脂肪性肝炎など非B非C症例の増加とC型肝炎ウイルス由来の慢性障害肝の減少が挙げられる。今後さらにHCV抗体陽性症例からの肝発癌が減少していくことを示唆している。

しかしながら、我々が昨年度に報告したようにインターフェロン療法によりC型肝炎ウイルスが駆除された症例からも肝発癌が起こっていることも事実であり、同様に、DAAsでC型肝炎ウイルスが駆除された症例からもある程度の頻度で肝発癌が起こることもまた事実である。

よって、DAAsによりC型肝炎ウイルスが駆除された症例からの肝発癌の頻度や、発癌を来す症例の特徴を明らかにすることは、実臨床における影響面からも非常に重要である。

以下の結果を得た。

- (1) DAAs 治療時からの平均観察期間  $64.3 \pm 27.8$  週の間には肝発癌を来した症例時は1,746例中44例(2.5%)であった。この時点での1年発癌率は1.5%であったが、それよりも4ヶ月前での解析では1年発癌率は2.7%であったことを考えると今後観察期間



が延長するにつれ DAAs による治療により SVR となった症例からの肝発癌率はさらに低下していくことが予想され、現時点での肝発癌率はまだまだ暫定的なものとして評価しなくてはならないと考えられる。

- (2) DAAs による治療により SVR となった症例からの肝発癌に関与する因子の解析については、単変量、多変量で解析した結果、肝発癌の危険因子は高齢であること、DAAs による治療終了後 24 週目の AFP 値が高値であること、治療終了後 24 週目の血小板低値が抽出された。
- (3) 現在までの同様の検討に関する他施設の報告を見てみると、DAAs がインターフェロン療法とほぼ同程度に肝発癌を抑制するとの報告が多いようであるが、今後観察期間が延びれば、DAAs はインターフェロンよりも強力に肝発癌を抑制するという結論が導き出されるかもしれない。
- (4) DAAs 治療にて SVR となった後の肝発癌頻度に関する肝硬変症と慢性肝炎との比較では、有意に肝硬変症例からの肝発癌率が高かった。
- (5) FIB4 index 別の肝発癌に関与する因子の解析では、明らかな線維化進展例はいうに及ばず、比較的線維化が進展していない症例でも FIB4 index が 2.0 以上の場合は現在のところ肝発癌を来す可能性があるとして対応する必要があると考えられる。
- (6) DAAs 治療前に肝細胞癌の治療歴がある症例の肝癌再発率の検討では、肝細胞癌に対する治療後に DAA 治療が

導入され SVR になった症例は 351 例であり、平均観察期間 78.7±30.4 週間の観察の間に肝細胞癌が再発した症例は 107 例(30.5%)であった。今後、肝癌治療後にウイルスを駆除しなかった症例と比べて DAAs による治療が肝癌再発抑制効果を有しているのかを検証していく必要がある

#### 5) EOB-MRI による C 型肝炎患者の長期経過観察

- (1) DAA 群 165 例と非 DAA 群 165 例の背景因子を比較したところ、年齢、性、遺伝子型、ALBI grade、FIB-4 index、非濃染結節の有無の有意差は認められない。経過観察期間は非 DAA 群で長期であった。
- (2) 非濃染結節の出現について：経過観察前に非濃染結節を認めなかった症例が DAA 群 137 例、非 DAA 群 136 例に認められた。これらを合わせた 273 例での非濃染結節の出現率は、3 年 14.7%、5 年 17.2%、7 年 19.6%であった。DAA 群と非 DAA 群での非濃染結節の出現率は 3 年の時点では差を認めていない。  
一方、非濃染結節の出現に関与する因子を年齢、性、遺伝子型、DAAs の有無、AFP、ALBI grade、FIB-4 index を投入して多変量解析で解析すると、唯一、FIB-4 index 3.25 未満に対して、3.25 以上はハザード比 (HR) 16.33 (95%信頼区間[95%CI]2.149-124.0) が選択され、高度線維化例での出現が高率であった。

(3) 非濃染結節の多血化について；DAA 群は非濃染結節を 37 例(中途出現 9 例)、非 DAA 群は 46 例(中途出現 17 例)に認めた。計 83 例全体の多血化率を見ると。3 年で 43.8%、5 年で 61.5 %、7 年で 93.5%と極めて高率であった。DAA 群と非 DAA 群での非濃染結節の多血化は 3 年の時点では差を認めていない。

多血化に関与する因子を年齢、性、遺伝子型、DAA の有無、AFP、ALBI grade、FIB-4 index、非濃染結節のサイズ、個数の 9 因子を投入して多変量解析で解析すると、唯一、ALBI grade1 に対して 2、3 は HR3.230 (95%CI: 1.406 -7.420) と有意に多血化が高率であった。

#### 6) 病院受診群を対象とした長期経過 (Hospital based study) に基づく HBV 病態推移

NA 投与後 1 年以上経過観察された B 型慢性肝炎および肝硬変患者 119 例に対して検討した結果、次の結果を得た。

(1)本研究は「B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝炎患者」であり、すなわち NA 投与開始前の HBV-DNA 量が比較的多い患者群であることから、経過観察期間内における HBsAg 陰性化例が認められなかったものとする。HBV-DNA 陰性化もしくは HBeAg 陰性化に関しては既報の如く比較的良好な成績が得られた。

《HBV-DNA 陰性化率》

NA 開始 1 年後陰性化率; 47.8 %

・HBeAg(+)群のみでの陰性化率; 41.8%,  
・HBeAg(-)群のみでの陰性化率; 85.9% }  
}

NA 開始後～経過中の陰性化率; 90.8 %  
《HBeAg 陰性化率》

NA 開始 1 年後の HBeAg 陰性化率;  
18.2%

NA 開始後～経過期間中の HBeAg 陰性化率; 43.6%

(2) また、B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝炎患者においては、「初診時 LC の患者において、NA 投与 1 年経過後も FIB-4 $\geq$ 2.5 と線維化マーカー高値の症例は最も肝発癌リスクが高い」と考えられた。

すなわち、特に LC 症例や NA 投与後も線維化マーカー高値例では、たとえ HBV-DNA 陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像検査にて HCC スクリーニングを厳重に行うことが重要であると言える。

(3) 一方、本検討において少数例ながら HCC 発症例に対する解析を行った結果、NA 投与後に HCC が発症しても肝切除術やラジオ波焼灼術(RFA)等による局所制御ができた症例であれば、良好な長期予後が期待できることが示された。

## (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および予後の検討 (岩手)

2014年9月よりIFNを用いない経口薬のみでの抗ウイルス療法、DAAs治療が遺伝子型1型C型慢性肝炎・代償性肝硬変で高齢者を含めたIFN治療不適格例、IFN治療不耐例、IFN治療で効果が不十分であった例に、2015年3月よりすべての遺伝子型1型C型慢性肝炎・代償性肝硬変に対して使用可能となった。

また、2015年5月から遺伝子型2型C型慢性肝炎・代償性肝硬変のすべてに対して12週間のDAAs治療が上市された。そして、2015年9月より遺伝子型1型C型慢性肝炎・代償性肝硬変のすべてに対して12週間の治療も可能となり、2017年11月より遺伝子型によらない治療が登場し、初回治療の慢性肝炎では治療期間が8週間と短縮された。経口のDAAs治療により、IFN未治療の理由として上位に挙げられていた高齢、合併症等で今までIFN治療ができなかったHCVキャリアも治療が可能となり、70歳代から80歳代も十分抗ウイルス療法の治療対象となり得、DAAs治療による抗ウイルス療法を受けるHCVキャリアが明らかに増えていることが、2015年から2016年のS町のアンケート調査でも示されていた。

このことから、今後、HCVキャリアの病態は大きく改善すると考えられる。また、副作用の面や医療機関への通院回数の減少が期待されるため労働の中心となる30歳代から50歳代でも治療可能である。IFN・DAAs未治療で通院を継続しているHCVキャリアやこれからの肝炎ウイルス検診で発見されるHCVキャリ

アのほとんどが原因療法の対象者となると考えられる。

一方、医療機関に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受診中断のHCVキャリアの対策が必要となるが、医療機関未受診者や受診中断例の追跡調査は難しい。しかし、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、3~4年に一回保健師による個別面談でのアンケート調査をHCVキャリアに実施しているため、HCVキャリア側からの視点での問題点の検討が可能であった。

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。

今年度は、S町、M市の肝がん死亡率（人口対10万）の推移についてみたが、S町では地域の取り組みもあり、2015年は30を下回っていた。

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、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58.8%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が必要であると考えられた。

当県では2011年度から2017年度までに認定を受けた地域肝疾患アドバイザーは208名で、保健師、看護師が中心である。そのため、今後、薬剤師、栄養士、臨床検査医技師、企業など多職種へと裾野を広げてゆく必要があると考えられた。地域肝疾患アドバイザーの活動についてさらに検討し、支援などをしてゆく必要があると考えられた。

## 2) ウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の岐阜県の現況およびC型肝炎における抗ウイルス治療後の病態追跡

平成20年4月から29年11月にかけてのインターフェロン治療助成件数は2522件(B型肝炎86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29年11月までに2329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79.1%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、いずれも「治療ガイドライン」に沿って治療されている。

そしてインターフェロンフリー治療全体の治療件数は2759件で、年齢は70~79歳35.6%、80歳以上11.4%と、70歳以上の高齢者が47.0%と約半数を占めており、また病型は慢性肝炎85.8%、代償性肝硬変症14.2%であり、代償性肝硬変症の占める比率も高くなっている。

C型肝炎に対する抗ウイルス治療については、インターフェロンを用いた治療が主

体であった約7年間の総件数は2436件で、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3年2カ月間の総件数はすでにインターフェロン治療件数を上回る2759件で、インターフェロン治療の時期に比較すると約2.5倍のペースで治療導入されている。そのなかでセロタイプ2型では、インターフェロン治療の約7年間における総件数は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の約2年5カ月間の総件数は786件(月平均約27件)で、約2.7倍のペースで治療導入されており、男性が多く、年齢は若く、初回治療例が多くを占めている。

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、各医療機関での肝臓病教室、新聞やテレビ・ラジオ放送などを通じて定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の重要性を啓蒙してきている。今後も引き続き肝炎ウイルス検査の重要性や肝炎ウイルス陽性者に対して最新の抗ウイルス治療の啓蒙を継続していくことは重要である。

肝炎ウイルス検査は、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、岐阜県ではすでにHBV感染者1854人(陽性率0.96%)、HCV感染者2790人(陽性率1.48%)が見出されている。その後27年度までに合計87286人に達しており、この事業によりHBV感染者590人(陽性率0.68%)、HCV感染者287人(陽性率0.33%)が見出されている。一方、特定感染症事業等による肝炎ウイルス検査受検者数については、26年12月に県内のほとんどの調剤薬局やコン

ビニに肝炎ウイルス検査推奨チラシを配布して26年度と27年度は年600～700人に増加、調剤薬局やコンビニに肝炎ウイルス検査推奨チラシを配布することは、検査件数の増加をめざす上で有効と考えられる。

特定感染症事業による肝炎ウイルス検査の受検者はハイリスクの人が多い可能性があり、肝炎ウイルス陽性者を新たに見出すためには、今後さらに特定感染症事業等による肝炎ウイルス検査受検者数を増やしていくことも重要と思われる。

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、28年度（～29年2月）は24件と増加傾向となっており、また定期検査費用助成件数も平成28年1月までに64件となっている。

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まだ十分に周知されているとは言い難く、情報の提供が必要であろう。

医師に対してウイルス肝炎の病態理解と最新の抗ウイルス治療の情報を提供する目的で、平成27年に県ウイルス肝炎対策研究部会と県医師会との共同で、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」を作成した。今後も引き続き医師に対しても、種々の講演会やセミナーなどを通じて最新の治療情報を提供していくことが重要である。

以前に施行した県下42市町村に対する調査結果では、ほとんどの市町村（34～38

市町村）が肝炎ウイルス検診陽性者に対して医療機関への受診を勧奨しており、その受診勧奨担当者は保健師が大部分であった。岐阜県では、平成24年度から「肝炎医療コーディネーター養成講習会」が定期的で開催されており、29年までに計315名の受講者があり、29年末までに106名が岐阜県の「肝炎医療コーディネーター」に登録されている。

C型肝炎における各種抗ウイルス治療後の病態（肝予備能、肝線維化マーカー、腫瘍マーカー、肝癌発生状況など）の追跡を開始している。SVR例と非SVR例間の肝発癌率、および肝細胞癌の既往がある例と既往がない例間の肝発癌率についても検討が必要であろう。

### 3) 茨城県歯科領域の職域健診における肝炎検査に関するアンケート調査

アンケートの回答者数は、1,178名であった。その内、男性は295名（25%）、女性は883名（75%）であり、男女比は、1:3で女性が男性に比べて多かった。これは、女性の勤務者が多い歯科衛生士、歯科助手、事務職員、看護師で全体の7割を占めるためであり、歯科医師は男性が多いものの、歯科領域全体では女性が多数が確認された。

勤務形態別では、常勤と非常勤の比は、およそ8:2であり、非常勤での勤務者が2割以上を占めていた。職種別では、歯科医師、看護師、薬剤師、栄養士における常勤率は高いものの、歯科衛生士、歯科助手、事務職員では7割程度であった。調査の結果、以下の問題点を得た。

- ・ 歯科従事者の約 1 割が、健康診断を受診していなかった。
- ・ 職場健診にて健康診断の受診割合は、常勤者で約 8 割であったのに対し、非常勤者で約 3 割であった。
- ・ 肝炎検査率は全体で 63.2%、医療従事者（歯科医師や看護師）で約 8 割、コメディカル（歯科衛生士、歯科技工士、歯科助手）で 5 割～6 割程度と、医療関係の職種としては低率であった。
- ・ 肝炎検査受検率は、非常勤勤務者で約 4 割、また、10 歳代と 80 歳代以上で 1 割代と低率であった。
- ・ 肝炎検査をこれまで受検したことがない割合が約 1 割であった。
- ・ 肝炎に関する基礎知識を習得していない歯科医師が約 5 名いた。
- ・ コメディカルのうち歯科助手の肝炎に関する基礎知識に関する取得率が最も低く、7 割程度であった。
- ・ 受診患者の肝炎ウイルス感染状況の把握をしていない割合が約 1 割で、患者に直接接触れる機会がある歯科医師と歯科衛生士で 6～7%、治療器具等に触れる機会がある歯科助手 10%以上が、把握していない状況であった。
- ・ B 型肝炎ワクチンの接種率は、約 47% であった。患者に直接接触れる機会のある歯科医師、歯科衛生士、看護師等では約 6 割～7 割で、それ以外の職種では 2 割に満たなかった。
- ・ B 型肝炎ワクチン接種率は、常勤勤務者よりも非常勤勤務者の方が低く、それぞれ、5 割弱と 4 割弱であった。
- ・ B 型肝炎ワクチンの接種後の抗体獲得の確認も、約 6 割にとどまっていた。

以上、歯科領域従事者における肝炎検査受診状況についてアンケート調査を行った結果をまとめると、

歯科領域従事者の約 1 割で健康診断を受診していない事が明らかとなった。健康診断を職場健診として受診している割合は、常勤者の方が高いのは妥当な結果であるが、非常勤者の 1 割以上が健康診断を受診していないため、職場健診で受診する様にできるかが今後の課題であろう。また、常勤者の約 6%が健康診断を受診していない事も、歯科事業者の健康管理面での問題と考えられる。

肝炎検査の受検率は約 6 割で、一般的な医療職域と比較して低率であった。歯科医師でも約 2 割が受検しておらず、コメディカルに至っては非受検率が 3～4 割であった。さらに、これまで肝炎検査の受検をしたことがない割合が全体の 1 割程度存在する事は、大きい課題である。一方で、肝炎に関する基礎知識の習得率は 9 割以上と高かったが、知識習得ができていない歯科医師もいる事も問題であろう。

また、B 型肝炎ワクチンの接種も、歯科領域全体で半数にも満たない事は非常に大きな課題である。患者に直接接触れる機会のある医療従事者でも、抗体接種率は約 6 割～7 割と低かったが、治療器具等に触れる機会の多い歯科助手等では 2 割に満たないのは、早急に対処する課題であろう。

歯科医師を含め職域全体で肝炎検査の受検状況が低い事を認識し、さらに、歯科領域でも肝炎ウイルスの感染と感染拡大のリスクが高い事を改めて周知させる必要がある。

#### 4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討

肝炎ウイルス検診において、HBs 抗原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 HBs 抗原陽性判明時の 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。

その結果 2.8-9.3%が late presentation の定義を満たしていた。

同時期に金沢市で施行された HCV 抗体陽性者に関する初回 HCV 抗体判明時の肝病態に関しては昨年度解析を行った。その結果、HCV 抗体陽性者では、late presentation を示した症例は 16.4-25.4%であった。これらの結果は、HBs 抗原陽性者は、HCV 抗体陽性者に比べて、感染判明時に late presentation を示す者の割合が低いことを示唆している。

また HCV 抗体陽性者では初回精密検査で肝硬変と診断された者のうち 90.4%が APRI>2 を示した。一方、上述したように HBs 抗原陽性者では、精密検査で肝硬変と診断された者のうち APRI>2 を示す者は 12%にとどまっていた。この結果は、HBs 抗原陽性者における APRI での肝硬変診断は、偽陽性が多く、正診率が低下する可能性が考えられた。

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。次年度は、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。

### III. 対策の効果と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) 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- (代表研究者報告)

- 1) 調査対象期間 (2014 年 4 月-2016 年 3 月)の全出生数(2,009,098)の 37.1%に相当する妊婦 745,135 人のデータを取得し、16-20%に相当する妊婦の HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を把握できた。
- 2) HBs 抗原陽性率は全体では 0.23% (0.22-0.24%)、HBV 母子感染防止事業開始後出生集団の陽性率 0.10% (0.08-0.12%) は開始前出生集団の陽性率 0.30% (0.28-0.32%) よりも有意に低く ( $p<0.0001$ )、事業の有効性が示された。
- 3) HCV 抗体陽性率は全体では 0.16% (0.15-0.17%)、10 代の陽性率が高い傾向があった (0.33%, 0.15-0.51%)。
- 4) HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率はいずれも地域ブロック別に相違を認め、

外国籍妊婦の陽性率は日本人妊婦よりも有意に高かった。

- 5) 686 例の HBs 抗原陽性妊婦のうち、市町村が児の HBs 抗体獲得まで確認していたのは 49 例 (7%) であった。確認していない理由としては「医療機関に一任しているため」が最も多く 24% であった。市町村による監視システムは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。
- 6) 本調査において、HBV 母子感染防止処置を実施したが母子感染が成立したのは 49 例中 1 例であり、母子感染成立率は 2% (95%CI: 0-6%) と推計された。
- 7) 本調査による妊婦 HBs 抗原陽性率、HBV 母子感染成立率に基づき、2016 年度全出生児 1,005,667 人における、母子感染由来の HBs 抗原陽性率は 0.005% (0-0.014%) と考えられた。

## 2) ICER 指標を用いた HCV 治療薬の費用対効果分析 —広島県在住の肝疾患患者の QOL スコアを用いた DAA 治療との比較—

- 1 広島県の肝疾患患者の QOL スコアは CH 0.871、LC 0.774、HCC 0.780 と推定された。
- 2 DAA 治療(\4,603,000)の費用対効果 3 剤併用治療(\1,837,000)(シナリオ 1)と比較した場合、治療開始年齢 20-60 歳代、治療後 25-40 年で DAA 治療の費用対効果が認められたが、80 歳代以上の治療開始は費用対効果が認められなかった。これ

は、平均余命が関係し死亡率が上昇するためと推察された。

- 3 一方、DAA 治療の費用対効果を Peg-IFN+RVB 治療(シナリオ 2)、非抗ウイルス治療(\106,000)(シナリオ以下)の全ての年代で、それぞれ治療後 10 年で DAA 治療の費用対効果が認められた。
  - 4 間接費用は費用対効果に大きな影響はなかった。これは、肝がんなどによる死亡者は高齢が多く、死亡による収入の損失が多くないためと推察された。
  - 5 感度分析の結果から、費用対効果に影響を及ぼす有意な項目は、SVR 後の QOL スコア、DAA 治療の SVR 率、DAA 治療コスト、治療開始年齢の順であった。
  - 6 DAA 治療は、対象薬剤の SNR 率、治療開始年齢及び性別に依存して治療後 10-25 年で費用対効果が認められたことから、他者への感染予防の観点からも未治療高齢者に対する DAA 治療は推進すべきである。
  - 7 DAA 治療の費用対効果を高めるためには、SVR 後の患者の QOL 改善が、DAA 治療後の SVR 率、DAA コストより有効であった。例えば、行政が実施しているフォローアップ体制を活用し、SVR 後の肝がん早期発見のための定期受診、健康情報の提供などを促進することが有効である。
- 3) 都道府県別にみた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年の比較【広島県、岡山県、神奈川県、茨城県】**

- 1 茨城県における肝炎ウイルスキャリア数) は、2000年 61,564人、2011年 49,096人、2015年 42,447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6,519人と推定された。4分類の内訳は、1)潜在キャリアは47,774人、14,093人、11,557人、2)患者数は13,790人、15,576人、11,744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19,426人、2015年19,146人と推定された。
- 2 神奈川県における肝炎ウイルスキャリア数は、2000年156,674人、2011年126,434人、2015年107,841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21,067人と推定された。4分類の内訳は、1)潜在キャリアは128,314人、41,927人、35,161人、2)患者数は28,360人、53,934人、35,083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30,573人、2015年37,598人と推定された。
- 3 岡山県における肝炎ウイルスキャリア数は、2000年91,079人、2011年74,119人、2015年66,711人と推定された(以下、2001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5,537人と推定された。4分

類の内訳は、1)潜在キャリアは79,069人、9,774人、8,072人、2)患者数は12,010人、48,521人、47,328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48,521人、2015年47,328人と推定された。

以上をまとめると、

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、3県においても、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。

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。今後各都道府県を対象に同様の解析を引き続き行う予定である。

**4) 平成29年度 肝炎検査受検状況実態把握調査(国民調査)中間報告書(代表研究者報告)**

1. 受検率については、H23年調査と同様の対象年齢(20歳～79歳)とした場合、B型肝炎ウイルス検査認識受検率20.1%、C型肝炎ウイルス検査認識受検率18.6%となった。これは、H23年調査と比較して2.5ポイント、1ポイントの増加が認められた。
2. 一方、非認識受検を含めた受検率についても、B型肝炎ウイルス検査受検率71.0

%、C型肝炎ウイルス検査受検率 61.6 %となり、それぞれH23年調査と比べ、12.6ポイント、13.6ポイントの増加がみられた。

3. 未受検率については、性別、年齢別、ブロック別にみると B型肝炎ウイルス未受検率、C型肝炎ウイルス未受検率いずれも 10ポイント以上の減少が認められ、平成 23 年度からの 6 年間に於いて、未受検者が減少し、検査が推進したことが明らかとなった。
4. 肝炎ウイルス検査を受検する機会は 40 歳以上で増えるものの、2011 年調査の結果との比較から認識受検者より以上に非認識受検者の割合が増えていることが明らかとなった。
5. このことは、検査を受検しても受検そのことを忘れている受検者が多いことを意味している。また、同じ理由で、肝炎ウイルス検査が陽性であったものについても、医療機関の受診・受療に至っていない可能性があることが示唆された。
6. 検査前後の適切な通知の取り組み、検査アラートシステム、フォローアップシステムの導入と適切な運用がさらに必要であると考えられた。

## D. 結論

### I. 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) 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性があると考えられる。

##### 2) HCV 変異速度に関する検討 ベトナム・カンボジア調査から

1. カンボジアの一般住民（7 歳～90 歳）868 名、ベトナムの一般住民（20 歳～81 歳）509 名を対象に血清疫学調査を行い、HCV の感染状況を明らかにした。
2. カンボジアの HCV RNA 陽性者 11 例中 4 例、ベトナムの HCV RNA 陽性者中 2 例の near full genome sequence 解析を行い、カンボジアの genotype 1b、6r、ベトナムの 1b、6e と近縁関係にある既知株を明らかにした。
3. カンボジアの HCV RNA 陽性である同一人物の変異速度比較や HCV genotype 1b と genotype 6（6e、6r）間の変異速度比較は本研究が初めての報告となった。
4. HCV genotype 1b よりも genotype 6 の方が塩基変異速度が速く、アミノ酸変異も多かった。

##### 3) 透析施設での肝炎ウイルス感染状況と検査・治療に関する研究

1. HCV 抗体陽性率は 5.2%に低下しているが、依然として高い。
2. 肝臓専門医への紹介や抗ウイルス療法の施行率は低い。
3. ガイドライン認知度や検査結果の説明により紹介や抗ウイルス療法の施行率が異なる。
4. 今後はガイドラインの啓発を行い、専門医への紹介率や抗ウイルス療法の施行率の上昇に繋げたい。

##### 4) 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。

また、「日本人死亡」と限定すれば、簡便に入手できる厚生労働省の人口動態統計保管統計表都道府県編（報告書非掲載表）を使用することも有効な手段であることが示唆された。

#### (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) 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 一出生年コホート別に見た解析一

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. 二次医療圏別 HBs 抗原陽性率を見ると、出生年 1968 年群にピークを持つ HBV 感染の流行が認められた岩手中部医療圏を除く、8 医療圏において、過去の高感染地域においても、出生年 1971~1980 年群の HBs 抗原陽性率は 1%未満に低下していることが分かった。
  4. 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。
  5. 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。
  6. HCV キャリア率は 1922 年~1930 年出生群において 1.72%であったものが、1981~1988 年出生群において 0.01%まで自然減が認められた。
- 2) 診療報酬記録に基づいた肝炎ウイルス由来の肝炎関連患者の重複疾患数の推計 (中間報告)

対象 3,462,296 人のうち、HBV 関連患者数は 9,067 人、HCV 関連患者数は 4,668 人であった。HBV・HCV 関連患者の持つ全レセプトから重複疾患を ICD10 大分類別に集計した。今回は、ICD10 大分類別の解析に留まった。

ICD10 大分類別にみた重複疾患の頻度上位 3 位は HBV・HCV 共に「呼吸器系の疾患」、「内分泌、栄養および代謝疾患」、「筋骨格系および結合組織の疾患」であった。

今回の中間報告では、レセプトから再分類した患者の病名には、疑診断コードを除外してもなお、検査のみ fake 病名と考えられるものが若干含まれており、より精度を上げた解析を行う予定である。また、有病期間を考慮

して、かつ、具体的な疾病名 (糖尿病、慢性腎症等) との重複割合を解析する予定である。

- 3) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (代表研究者報告)

小児の HBV 感染状況を把握することを目的として本研究を行った。今回の調査は 2016 年から 2 年間にわたり、大規模小児検体 3,774 例を対象とした、上市されている各種測定系の標準化の評価ワーキングとなった。

HBs 抗原陽性率は、0.0~0.026%、試薬間の一致率は 99.97~100%となった。

HBsAb 陽性率は 3 試薬において 0.69~0.74%となり、最終的に試薬間の一致率は 99.68~99.79%となった。HBcAb 陽性率は 0.05%であった。また、成人とは異なる小児特有の抗体反応がある可能性が示唆された。

- 4) 成人職域および住民検診受診者集団から無作為抽出した 1,200 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型・C 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (代表研究者報告)

2013 年から 2015 年の期間の広島県地域保健医療推進機構の一般住民・職域検診受検者の保存血清 7,682 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を行い、1,200 例について複数の試薬メーカーの試薬を用いて性・年齢別の HBV、HCV 及び HEV 感染状況を明らかにした。HBs 抗原陽性率は、試薬別に 0.85~1.52%であり、3 試薬間の一致率は 98.98%であった。HBs 抗体陽性率は 18.81~21.96%、3 試薬間の一致率は 95.06%であった。HBc 抗体陽性率は 15.68~16.26%であり、2 試薬間の一致率は

97.00%であった。HCV 抗体陽性率は、0.83～1.17%であり、5 試薬の一致率は 99.33%と高値を示した。年齢階級別の HCV 抗体陽性率は、20-29 歳では陽性例を認めず、70-79 歳の年齢層では、3.0%と高値であった。HEV 抗体陽性率は、1.92%であり、男性 2.5%、女性 1.3%であった。

5) 透析患者コホート疫学調査 2017 —血液透析患者コホートの長期予後と死因に関する調査研究— (中間報告)

遺伝子解析を含め引き続き解析を行う。

6) 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

3-dose HB 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と、ワクチン無反応者に対する追加接種の有効性を検討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. 解析対象者 491 例の 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. 1 度も HBs 抗体が陽転しなかった 17 例 (3.5%) のうち、通常の HB ワクチン接種の間隔で 1~3 回の追加接種を受けた 12 例は全例が陽転し、最終的に脱落した 5 例を除いた 486 例の累積 HBs 抗体陽性率は、100%となった。
3. 即ち、初回シリーズ接種で抗体を獲得できなかった症例に対しては、通常の HB ワク

チンのスケジュール(0,1,6 カ月目)で HB ワクチンを追加接種することが有効であることが示唆された。

4. ワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価の値は、4 ヶ月で対数価平均 2 割、実数換算では少なくとも 3 割減少した。
5. 抗体獲得後に低下する抗体価を把握するために、定期的に HBs 抗体検査を行う必要がある。

## II. 感染後の長期経過に関する研究

### (1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後、発がん

#### 1) 長崎県肝炎医療助成制度からみた C 型肝炎患者申請者の変遷

我が国の C 型肝炎の治療は、IFN-base 治療から IFN-free 治療に移行した。これに伴い IFN 抵抗性または不適応症例が治療可能となった。これに伴い治療対象者に近年どのような変化したのか明らかにすることを目的とした。IFN 治療と比較して、IFN-free 治療の対象者は、70 才以上、肝硬変症例へシフトしていた。IFN 治療と比較して IFN-free 治療により、女性の治療者が増加した。

#### 2) C型肝炎 DAA 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究

(検討 1) C 型肝炎高危険群を性別で分けて SVR 後発癌率を比較すると、IFN フリーレジメンは IFN レジメンと同等の肝発癌抑制効果を示した。

(検討 2) IFN フリーレジメンの SVR は肝発癌抑制効果を示した。肝組織要因が SVR 後の肝発癌に強い影響を示した。

(検討 3) 肝生検 NAFLD からの肝発癌率は年率 0.947%であった。

### 3) NAFLD 患者の肝病態推移に関する理論疫学的研究 (虎の門病院 症例 362 例の検討)

マルコフモデルを用いて、NASH の肝病態推移に関する理論疫学的研究を行った結果、30 歳 NASH (非肝硬変) を起点とした 40 年後累積肝硬変罹患率は男性では 0.6%、女性では 4.7%、累積肝癌罹患率は男性では 10.1%、女性では 0%と推定された。

また、糖尿病を合併している場合、していない場合と比べ肝病態の予後がより悪いことが示唆された。

マルコフモデルを用いた病態推移の推定方法は、 Kaplan-Meier 法と異なり、観察期間より長期の予後が推定できること、2 状態だけでなく複数の状態間の病態推移を考慮できること、病態の進行だけでなく逆戻り (改善) も考慮できること、年齢による病態進行の違いを考慮できること、追跡開始年齢を自由に設定することができること、打ち切り例が無情報ではない (バイアスが存在している) とときであっても、Kaplan-Meier 法と比べ累積罹患率の推定への影響が小さい、という長所がある。

本研究では、長期間観察された NAFLD 患者の病態変化を記載した貴重な資料をもとに、一年推移確率を算出し、これをもとに NAFLD 患者の 40 年の病態推移を推定することが初めて可能となった。

### 4) DAAs により C 型肝炎ウイルスが駆除できた症例からの肝発癌一発癌率と背景因子に関する検討

今回の検討で、DAAs による C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関与する因子は、血小板低値、高齢、AFP 高値であるが、発癌率は、観察期間の延長によりもう少し低下する可能性があると考えられた。さらに、FIB4 index

は今後、肝発癌の予測因子となりうる可能性があり、SVR 後の肝癌早期発見のために、FIB4 index などの線維化マーカーを用いた新しいサーベイランスシステムの構築が必要と思われる。

### 5) EOB-MRI による C 型肝炎患者の長期経過観察

EOB-MRI を用いて C 型肝炎キャリアの DAA 群と非 DAA 群の背景因子を合わせ、非濃染結節の出現率 (≒早期肝細胞癌)、非濃染結節の多血化率 (≒進行肝細胞癌) を比較した。

抗ウイルス療法前後の EOB-MRI の撮像により非濃染結節を有する群は HCC の超高危険群と考えられより慎重な経過観察を必要とすると考えられる。また、3 年の期間の経過観察では DAAs 治療による非濃染結節の出現、非濃染結節の多血化に対する関与は認められていないことが明らかとなった。

### 6) 病院受診群を対象とした長期経過 (Hospital based study) に基づく病態推移

B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝疾患患者においては、LC 症例や NA 投与後も線維化マーカー高値例では、たとえ HBV-DNA 陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像診断を行うことが重要である。肝線維化進展例は、B 型慢性肝疾患に対する NA 投与後の死亡リスクであった。

また、NA 投与後に HCC が発症しても、肝切除術等による局所制御ができれば良好な予後が期待できる。

## (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および予後の検討（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や予後の検討を行い以下の結果を得た。

1. HCV キャリアの 44.5%、HBV キャリアの 58.8%が医療機関受診後通院を中断していた。
2. 受検機会別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 集団検診（S 町）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. 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DAAsで治療を受けていた。
5. HCV 個別検診（M 市）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. S 町、M 市の肝がん死亡率（人口対 10 万）の推移は、S 町では 1999 年から 2013 年までは 30～57 で推移していたが、2014 年、2015 年は 30 を下回っていた。一方、M 市では 1999 年から 2015 年まで 20 前後で推移していた。
7. 「地域肝疾患アドバイザー」として 2011 年度から 2017 年度までに 208 名のアドバイザーを養成した。

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。

さらに、地域肝疾患アドバイザーの活動についてさらに検討し、サポートなどをしてゆく必要があると考えられた。

### 2) ウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の岐阜県の現況および C 型肝炎における抗ウイルス治療後の病態追跡

岐阜県における平成 20 年 4 月から 29 年 11 月までのインターフェロン治療件数は 2522 件（B 型肝炎 86 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治療件数は 2329 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約 3 年 2 カ月間における治療件数は 2759 件であり、インターフェロン治療の時期と比較すると、これまで約 2.5 倍のペースで治療が導入されてきている。C 型肝炎については今後も新たなインターフェロンフリー治療が登場してくるため、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る。

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により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おり、ウイルス肝炎撲滅のためには抗ウイルス治療の推奨が極めて重要である。今後も各行政機関や地元医師会などと連携をとりながら、医療スタッフや肝炎医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、またすでに運用されている「肝炎ウイルス陽性者に対するフォローアップシステム」の周知およびさらなる活用が重要である。

Peg-IFN+RBV 併用治療例では、SVR 例で 2.0%、非 SVR 例では 4.9%に肝発癌がみられ、治療開始時の年齢、肝生検組織所見、血清アルブミン濃度、血小板数、AFP 値、さらに治療終了時の血清アルブミン濃度やトランスアミナーゼ値が肝発癌に関与していた。また Peg-IFN+RBV+DAA 併用治療例では、治療終了 6 カ月後には血小板数、血清アルブミン濃度、Fib 4 index および AFP 値の有意な改善が認められたが、治療終了 3 年後の肝細胞癌の発生率は 8.9%であった。さらにインターフェロンフリー治療である DCV+ASV 併用治療例では、SVR 率が 97.3%と極めて高率で、治療終了 6 カ月後には、血小板数、血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間 (PT) および肝線維化マーカーである Fib 4Index と M2BPGi、腫瘍マーカーである AFP 値は有意に改善した。とくに Fib 4index および AFP 値の改善の程度は、Peg-IFN+RBV+DAA 併用治療例を上回っていた。DCV+ASV 併用治療後の肝細胞癌の発生率については、3 年後の現時点では 1.8%であり、Peg-IFN+RBV 併用治療や Peg-IFN+RBV+DAA 併用治療と比較して低率にみえるが、まだ治療終了後の観察期間が短く症例数も限られているため、今後引き続き登場してきた各種インターフェロンフリー治療終了例も加えて多数例で検討していく必要がある。

### 3) 茨城県歯科領域の職域健診における肝炎検査に関するアンケート調査

茨城県内の職域健診における肝炎検査受診率の向上対策の一環として、茨城県全域の歯科医師会の会員施設 (約 1,300 施設) の職員を対象に、健康診断受診状況、肝炎検査受診状況、肝炎に関する知識習得状況、B 型肝炎ワクチン接種状況について、アンケート調査を行った。その結果、

1) アンケートの回答は、1,178 名より得られ、

職場健診受診率は 72.6% (常勤 82.9%、非常勤 33.7%) で、健診無受診率は 7.7%であった。

2) 肝炎検査受診率は 63.2%で、非常勤務者 (40.8%) とコメディカル (歯科衛生士 60.6%、歯科技工士 52.9%、歯科助手 53.0%、事務職員 58.0%) で、低かった。

3) 肝炎検査経験率は 81.1%、自己の肝炎ウイルス感染の把握率は 79.5%であった。また、肝炎ウイルス感染経路の知識習得率は 87.8%、感染の予防法の知識習得率は 89.5%であった。

4) B 型肝炎ワクチン接種率は、全体で 47.4%であり、歯科医師と歯科衛生士、看護師等では約 6 割～7 割、歯科技工士、歯科助手、事務職員では、2 割以下であった。

5) アンケート調査にて明らかとなった茨城県歯科領域における肝炎に関する実態と問題点に対し、今後、行政と歯科医師会と連携して対策を講じる必要があることが明らかとなった。

### 4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討

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 の概念が推奨されている。late presentation とは、肝硬変、肝癌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を評価する 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 HBs 抗原が陽性であった 715 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。検診データを用いた HBs 抗



原陽性者の診断時の解析から以下が明らかになった。

- 1.HBs 抗原陽性判明時に late presentation に分類される肝線維化進展例は、APRI>1.5 では 2.8%、FIB-4>3.25 では 9.3%であった。
- 2.HCV 抗体陽性者に比べて、HBs 抗原陽性者では感染判明時に late presentation を示す者の割合が低かった。
- 3.HCV 抗体陽性者に比べて、HBs 抗原陽性者における APRI を用いた肝硬変の診断は偽陽性が多く、正診率が低下する可能性が考えられた。

### III. 対策の効果と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) 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- (代表研究者報告)

日本の全市町村 (1,741 市町村) を対象として調査を行い、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・把握状況について明らかにした。HBV 母子感染防止事業開始後出生集団の HBs 抗原陽性率 0.10% (0.08-0.12%) は開始前出生集団の陽性率 0.30% (0.28-0.32%) よりも有意に低く ( $p<0.0001$ )、事業の有効性が示された。次世代の HBV キャリア数の推測予測に必要な基礎資料として、2016 年度全出生児 1,005,667 人における、母子感染由来の HBs 抗原陽性率は 0.005% (0-0.014%) であることが推定された。

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、HBV キャリア妊婦の個別情報を市町村が把握し、HBV 母子感染防止処置・感染防

御について監視システムを整えていくことが望まれる。

#### 2) ICER 指標を用いた HCV 治療薬の費用対効果分析 —広島県在住の肝疾患患者の QOL スコアを用いた DAA 治療との比較—

HCV 抗ウイルス Direct Acting Antiviral (DAA)治療の費用対効果について、3 剤併用治療 (Peg-IFN+RBV+SMV)、Peg-IFN+RBV 治療、非抗ウイルス治療との比較により分析を行い、治療開始年齢別・性別に増分費用効果比 (Incremental cost-effectiveness rate : ICER) を用いた評価を行った。

その結果、

1. DAA 治療(¥4,603,000)の費用対効果 3 剤併用治療(¥1,837,000)(シナリオ 1)と比較した場合、治療開始年齢 20-60 歳代、治療後 25-40 年で DAA 治療の費用対効果が認められたが、80 歳代以上の治療開始は費用対効果が認められなかった。これは、平均余命が関係し死亡率が上昇するためと推察された。
- 2 一方、DAA 治療の費用対効果を Peg-IFN+RBV 治療(シナリオ 2)、非抗ウイルス治療(¥106,000)(シナリオ以下の全ての年代で、それぞれ治療後 10 年で DAA 治療の費用対効果が認められた。
- 3 間接費用は費用対効果に大きな影響はなかった。これは、肝がんなどによる死亡者は高齢が多く、死亡による収入の損失が多くないためと推察された。
- 4 感度分析の結果から、費用対効果に影響を及ぼす有意な項目は、SVR 後の QOL スコア、DAA 治療の SVR 率、DAA 治療コスト、治療開始年齢の順であった。
- 5 DAA 治療は、対象薬剤の SNR 率、治療開始年齢及び性別に依存して治療後 10-25 年で費用対効果が認められたことから、他者

への感染予防の観点からも未治療高齢者に対する DAA 治療は推進すべきである。

- 6 DAA 治療の費用対効果を高めるためには、SVR 後の患者の QOL 改善が、DAA 治療後の SVR 率、DAA コストより有効であった。例えば、行政が実施しているフォローアップ体制を活用し、SVR 後の肝がん早期発見のための定期受診、健康情報の提供などを促進することが有効である。

3) 都道府県別にみた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 年の比較【広島県、岡山県、神奈川県、茨城県】

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、3 県においても、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。

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。今後各都道府県を対象に同様の解析を引き続き行う予定である。

4) 平成 29 年度 肝炎検査受検状況実態把握調査(国民調査)中間報告書(代表研究者報告)

これまでの検査の推進への取り組みの効果や国民の肝炎対策に関する平成 29 年度時点の現状を把握する目的で、前回平成 23 年度と同様の方法を用いて 20~89 歳までの日本人 30,000 人を対象とした平成 29 年度 肝炎検査受検状況実態把握調査(国民調査)を実施した。この調査は、「厚生労働行政推進

調査事業費 肝炎等克服政策研究事業 肝炎の病態評価指標の開発と肝炎対策への応用に関する研究(代表研究者 考藤達哉)」の分担研究として共同で行った。その結果、以下のことが明らかになった。

1. 回収数は 30000 件のうち 10203 件、回収率は 34.0%であった。H23 年調査よりやや高い回収率となった。
2. 受検率については、H23 年調査と同様の対象年齢(20 歳~79 歳)とした場合、B 型肝炎ウイルス検査認識受検率 20.1%、C 型肝炎ウイルス検査認識受検率 18.6%となった。これは、H23 年調査と比較して 2.5 ポイント、1 ポイントの増加が認められた。
3. 一方、非認識受検を含めた受検率についても、B 型肝炎ウイルス検査受検率 71.0%、C 型肝炎ウイルス検査受検率 61.6%となり、それぞれ H23 年調査と比べ、12.6 ポイント、13.6 ポイントの増加がみられた。
4. 未受検率については、性別、年齢別、ブロック別にみると B 型肝炎ウイルス未受検率、C 型肝炎ウイルス未受検率いずれも 10 ポイント以上の減少が認められ、平成 23 年度からの 6 年間に於いて、未受検者が減少し、検査が推進したことが明らかとなった。
5. 肝炎ウイルス検査を受検する機会は 40 歳以上で増えるものの、2011 年調査の結果との比較から認識受検者より以上に非認識受検者の割合が増えていることが明らかとなった。
6. このことは、検査を受検しても受検そのことを忘れていた受検者が多いことを意味している。また、同じ理由で、肝炎ウイルス検査が陽性であったものについても、医療機関の受診・受療に至っていない可能性があることが示唆された。

7. 検査前後の適切な通知の取り組み、検査アラートシステム、フォローアップシステムの導入と適切な運用がさらに必要であると考えられた。

## E. 知的財産権の出願・登録

なし

## F. 文献

### <書籍>

- 1) 山下真未、田中純子  
肝疾患総論 疫学  
ここまできた肝臓病診療  
中山書店, 東京, 2017, 50-54
- 2) 相崎英樹、Zheng Xin、脇田隆字  
特集ウイルス肝炎のすべて  
医学のあゆみ  
医歯薬出版社, 東京, 2017, 1215-1220
- 3) 相崎英樹、Zheng Xin、石井孝司、脇田隆字、砂川富正、大石和徳、吉岡健太郎  
特集進化する B 型肝炎治療「B 型肝炎疫学の最新状況」  
消化器・肝臓内科  
科学評論社, 東京, 2017, 390-397
- 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、目覚しく治療効果を発揮する C 型肝炎治療  
Mebio  
メジカルビュー社, 東京, 2017, 4-13
- 5) 永田務、鶴田修、河野弘志、森田拓、徳安秀紀、進藤洋一郎、火野坂淳、長田修一郎、前山泰彦、向笠道太、秋葉純、光山慶一、鳥村拓司  
鋸歯状病変を併存した大腸癌の臨床病理学的特徴  
(第 83 回大腸癌研究会優秀発表賞)  
大腸疾患 NOW 2017-2018,  
日本メディカルセンター, 東京, 2017.1, 138-148
- 6) 川口巧、鳥村拓司  
II. 栄養評価 E. 窒素代謝および窒素平衡  
一般社団法人日本静脈経腸栄養学会 静脈経腸栄養テキストブック  
南江堂, 東京, 2017.2, 163-167
- 7) Tsutsumi V, Nakamura T, Ueno T, Torimura T, J. Aguirre-Garcia  
Structure and Ultrastructure of the Normal and Diseased Liver  
Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants  
Academic Press, Boston, 2017.3, 23-44
- 2) 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
- 3) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J  
Post-treatment levels of  $\alpha$ -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C  
Hepatology Research, 47(10), 1021-1031, 2017
- 4) 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
- 5) Sugiyama A, Ohisa M, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon 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, 47(12), 1329-1334, 2017
- 6) 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., 32(3), 687-694, 2017
- 7) Matsuo J, Do SH, Yamamoto C, Nagashima S, Chuon C, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J  
Clustering infection of hepatitis B virus genotype B4 among residents in Vietnam, and its genomic characters both intra- and extra-family  
PLOS ONE, 12(7), e0177248, 2017
- 8) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Yama T, Mizuno K, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y, Akita T, Tanaka J  
Differences in the impact of prognostic factors for hepatocellular carcinoma over time  
Cancer Science, 108(12), 2438-2444, 2017
- 9) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Akita T, Tanaka J  
Progression of liver fibrosis is associated with non-liver-related mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease  
Hepatology Communications, 1(i9), 899-910, 2017
- 10) Tanaka J, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Uchida S, Satake M  
Trends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011  
Journal of Viral Hepatitis, 25(4), 363-372, 2017
- 11) Shoji K, Teishima J, Hayashi T, Shinmei S, Akita T, Sentani K, Takeshima Y, Arihiro K, Tanaka J, Yasui W, Matsubara A

### <雑誌>

- 1) 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(5), 321-327, 2017

- A comparison of clinicopathological features and prognosis in prostate cancer between atomic bomb survivors and control patients  
Oncology Letters, 14(1), 299-305, 2017
- 12) Kaishima T, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Kurisu A, Sugiyama A, Aikata H, Chayama K, Tanaka J  
Cost-effectiveness analyses of anti-HCV treatments using QOL scoring among patients with chronic liver disease in the Hiroshima prefecture  
Hepatology Research, in press, 2017
- 13) Fujimoto M, Chuon C, Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Svay S, Hok S, Lim O, Ohisa M, Akita T, Katayama K, Matsuo J, Takahashi K, Tanaka J  
A seroepidemiological survey of the effect of hepatitis B vaccine and hepatitis B and C virus infections among elementary school students in Siem Reap province, Cambodia  
Hepatology Research, 48(3), E172-E182, 2018
- 14) Sugiyama A, Fujii T, Nagashima S, Ohisa M, Yamamoto C, Chuon C, Akita T, Matsuo J, Katayama K, Takahashi K, Tanaka J  
Pilot study for hepatitis virus screening among employees and effective approach to encourage screened positive employees to receive medical care in Japan  
Hepatology Research, 48(3), E291-E302, 2018
- 15) Fujii T, Ohisa M, Sako T, Harakawa T, Sakamune K, Nagashima S, Sugiyama A, Matsuura Y, Tanaka J  
Incidence and risk factors of colorectal cancer based on 56,324 health checkups: 7 years retrospective cohort study  
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 33(4), 855-862, 2018
- 16) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kobayashi N, Akita T, Tanaka J  
Hepatitis B virus core-related antigen levels predict progression to liver cirrhosis in hepatitis B carriers  
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 33(4), 918-925, 2018
- 17) Iwasaki S, Shigeishi H, Akita T, Tanaka J, Sugiyama M  
Efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with temporomandibular disorder pain-systematic review of previous reports  
International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 11(2), 500-509, 2018
- 18) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Takeshima K, Ogawa S, Goto T, Wakahata A, Nakashima M, Nakamura M, Tanaka J  
Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy  
Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 47(7), 1012-1022, 2018
- 19) Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen M H, et al. (Tanaka J. 196 人中 175 番目)  
Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study  
The LANCET Gastroenterology & Hepatology, in press, 2018
- 20) 田中純子  
わが国の HCV 感染症の現状と展望  
Mebio, 34(1), 14-22, 2017
- 21) 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, 1(1), 59-65, 2017
- 22) 田中純子  
C 型肝炎の疫学, 医学と薬学  
74(5), 517-523, 2017
- 23) 海嶋照美, 片山恵子, 田中純子  
ウイルス性肝炎の最新疫学  
保健師ジャーナル, 73(6), 475-480, 2017
- 24) 田中純子  
わが国における B 型肝炎・C 型肝炎ウイルスキャリアの現状  
医学のあゆみ, 262(14), 1221-1232, 2017
- 25) 杉山文, 海嶋照美, 坂宗和明, 田中純子  
肝炎医療コーディネーターの活動実態調査研究—広島県および全国調査の結果から—  
肝臓, 59(1), 33-40, 2018
- 26) 杉山文, 秋田智之, 片山恵子, 田中純子  
わが国の HBV 感染症の現状と展望  
Mebio, 35(1), 14-23, 2018
- 27) 秋田智之, 田中純子  
肝癌の疫学  
日本臨牀, 76(2), 175-182, 2018
- 28) 田中純子  
わが国における肝炎ウイルス感染者の動向  
消化器・肝臓内科, 3(3), 270-276, 2018
- 29) Michiyo Tomioka, Kathryn Braun, Mieko Homma, Hiroaki Nobuhara, Tomio Kubota, Hiromichi Sakai  
Perceptions of Factors Impacting Longevity among Hawai'i Older Adults  
HAWAII JOURNAL OF MEDICINE & PUBLIC HEALTH, 76(3), 71-76, 2017
- 30) 中島富志子, 萱場一則, 延原弘章  
社会経済的要因と特定健診結果の関連について—市町村単位の生態学的研究—  
厚生指針, 64(12), 14-22, 2017
- 31) Yasuyo Sato, Sachiko Okamoto, Kazunori Kayaba, Hiroaki Nobuhara, Keiko Soeda  
Effectiveness of role-play in hazard prediction training for nursing students: A randomized controlled trial  
Journal of Nursing Education and Practice, 8(2), 1-7, 2018
- 32) Iwamoto M, Cai D, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Ohtani N, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Guo H, Watashi K  
Functional association of cellular microtubules with viral capsid assembly supports efficient hepatitis B virus replication.  
Sci Rep., 6, 10620, 2017
- 33) Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K  
Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver.  
PLOS ONE, 20, e0170461, 2017

- 34) 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*, 65,1104-1116, 2017
- 35) Nakano M, Niizeki T, Nagamatsu H, Tanaka M, Kuromatsu R, Satani M, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Koga H, [Torimura T](#); Kurume Liver Cancer Study Group of Japan Clinical effects and safety of intra-arterial infusion therapy of cisplatin suspension in lipiodol combined with 5-fluorouracil versus sorafenib, for advanced hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion without extra-hepatic spread: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol.*, 7, 1013-1020, 2017
- 36) Abe M, Yoshida T, Akiba J, Ikezono Y, Wada F, Masuda A, Sakaue T, Tanaka T, Iwamoto H, Nakamura T, Sata M, Koga H, Yoshimura A, [Torimura T](#) STAT3 deficiency prevents hepatocarcinogenesis and promotes biliary proliferation in thioacetamide-induced liver injury. *World J Gastroenterol.*, 23, 6833-6844, 2017
- 37) Tamada T, Korenaga M, Yamamoto A, Higaki A, Kanki A, Nishina S, [Hino K](#), Ito K Assessment of clinical and magnetic resonance imaging features of de novo hypervascular hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. *Hepatol Res*, 47, E152-160, 2017
- 38) Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, Kang JH, Tanaka Y, Shinkai N, Kurosaki M, Enomoto M, Kanda T, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Okuse C, Kagawa T, Mine T, Takaguchi K, Saito S, [Hino K](#), Ikeda F, Sakisaka S, Morihara D, Miyase S, Tsuge M, Chayama K, Hiramatsu N, Suzuki Y, Murata K, Tanaka E Combinational use of hepatitis B viral antigens predicts responses to nucleos(t)ide analogue/peg-interferon sequential therapy. *J Gastroenterol*, Epub ahead of print, 2017
- 39) 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*, 47, 593-597, 2017
- 40) Masugi Y, Abe T, Tsujikawa H, Effendi K, Hashiguchi A, Abe M, Imai Y, [Hino K](#), Hige S, Kawanaka M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Sakamoto M Quantitative Assessment of Liver Fibrosis Reveals a Nonlinear Association With Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease *Hepatology Communications*, 2017 (in press)
- 41) Kawanaka M, Tomiyama Y, Hyogo H, Koda M, Shima T, Tobita H, Hiramatsu A, Nishino K, Okamoto T, Sato S, Hara Y, Nishina S, Kawamoto H, Chayama K, Okanoue T, [Hino K](#) *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts the development of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease *Hepatol Res*, 2017 (in press)
- 42) Yamane D, Selitsky SR, [Shimakami T](#), Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lomon SM Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants *Nucleic Acids Res*, 45, 4743-4755, 2017
- 43) Wang X, Oishi N, [Shimakami T](#), Yamashita T, Honda M, Murakami S, Kaneko S Hepatitis B virus X protein induces hepatic stem cell-like features in hepatocellular carcinoma by activating KDM5B. *World J Gastroenterol.*, 23, 3252-3261, 2017
- 44) Suda T, [Shimakami T](#), Shirasaki T, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S Reactivation of hepatitis B virus from an isolated anti-HBc positive patient after eradication of hepatitis C virus with direct-acting antiviral agents. *J Hepatol.*, 67, 1108-1111, 2017
- 45) Ishida K, [Shimakami T](#), Kaneko S The use of direct-acting antivirals in the treatment of elderly patients with hepatitis C Virus infection. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 54, 375-380, 2017
- 46) Funaki M, Kitabayashi J, [Shimakami T](#), Nagata N, Sakai Y, Takegoshi K, Okada H, Murai K, Shirasaki T, Oyama T, Yamashita T, Ota T, Takuwa Y, Honda M, Kaneko S Peretinoin, an acyclic retinoid, inhibits hepatocarcinogenesis by suppressing sphingosine kinase 1 expression in vitro and in vivo. *Sci Rep.*, 7, 16978, 2017
- 47) Atsukawa M, Tsubota A, Koushima Y, Ikegami T, Watanabe K, Shimada N, Sato S, Kato K, Abe H, Okubo T, Arai T, Itokawa N, Kondo C1, Mikami S, Asano T, Chuganji Y, [Matsuzaki Y](#), Iwakiri K Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dialysis patients with genotype 1b chronic hepatitis C *Hepatol Res.*, 47(13), 1429-1437, 2017
- 48) 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 *Adv Exp Med Biol*, 975, 403-411, 2017
- 49) Higashimura Y, Baba Y, Inoue R, Takagi T, Mizushima K, Ohnogi H, Honda A, [Matsuzaki Y](#), Naito Y Agaro-oligosaccharides regulate gut microbiota and adipose tissue accumulation in mice *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 63(4), 269-276, 2017
- 50) Hirayama T, Ikegami T, Honda A, Miyazaki T, Yara S, Kohijima M, Nakamuta M, [Matsuzaki Y](#) Difference of serum 4 $\beta$ -hydroxycholesterol levels of patients with chronic HCV infection: A possible impact on the efficacy and safety of IFN-free treatment *Internal Medicine*, Epub ahead of print, 2017
- 51) Ra SG, Miyazaki T, Kojima R, Komine S, Ishikura K, Kawanaka K, Honda A, [Matsuzaki Y](#), Ohmori H Effect of BCAA supplement timing on exercise-induced muscle soreness and damage: a

- pilot placebo- controlled double-blind study  
J Sports Med Phys Fitness, Epub ahead of print, 2017
- 52) Iwamoto J, Murakami M, Konishi N, Monma T, Ueda H, Yara S, Hirayama T, Ikegami T, Honda A, Matsuzaki Y  
Effects of the Concomitant Use of Low-dose Clarithromycin with an Anti-TNF $\alpha$  Antibody in a Patient with Intestinal Bechet Disease  
Internal Medicine, Epub ahead of print, 2017
- 53) Atsukawa M, Tsubota A, Kato K, Abe H, Shimada N, Asano T, Ikegami T, Koeda M, Okubo T, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Yoshida Y, Hayama K, Itokawa N, Kondo C, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K  
Analysis of factors predicting the response to tolvaptan in patients with liver cirrhosis and hepatic edema  
J Gastroenterol Hepatol, Epub ahead of print, 2017
- 54) Asahina Y, toh Y, Ueno Y, Matsuzaki Y, Takikawa Y, Yatsushashi H, Genda T, Ikeda F, Matsuda T, Dvory-Sobol H, Jiang D, Massetto B, Osinusi AO, Brainard DM, McHutchison JG, Kawada N, Enomoto N  
Ledipasvir-Sofosbuvir for Treating Japanese Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection  
Liver Int., Epub ahead of print, 2018
- 55) Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Itokawa N, Kondo C, Mikami S, Asano T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Toyoda H, Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K  
Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients complicated with chronic kidney disease  
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2018
- 56) Murakami M, Iwamoto J, Honda A, Tsuji T, Tamamushi M, Ueda H, Monma T, Konishi N, Yara S, Miyazaki T, Saitoh Y, Ikegami T, Matsuzaki Y  
Detection of gut dysbiosis due to reduced clostridium subcluster IXVa using the fecal or serum bile acid profile  
Inflamm Bowel Dis., In press, 2018
- 57) 宮崎照雄, 池上正, 本多彰, 松崎靖司  
連載【各都道府県における肝臓疾患対策取り組みの現状】茨城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  
3(1), 81-85, 2017
- 58) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J  
Impact of FIB-4index on hepatocellular carcinoma incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: An analysis using time-dependent receiver operating characteristic.  
J Gastroenterol Hepatol., 32, 451-458, 2017
- 59) 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, including non-liver-related disease, in patients with progressive hepatitis C virus-related fibrosis  
J Gastroenterol Hepatol., 32, 687-694, 2017
- 60) 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, 22, 185-193, 2017
- 61) 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, 1818-1819, 2017
- 62) Rho JH, Ladd JJ, Li CI, Potter JD, Zhang Y, Shelley D, Shibata D, Coppola D, Yamada H, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Brenner DE, Hanash SM, Lampe PD  
Protein and glycomic plasma markers for early detection of adenoma and colon cancer.  
Gut, 2017
- 63) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J  
Post-treatment levels of  $\alpha$ -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C.  
Hepatol Res., 47, 1021-1031, 2017
- 64) 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., 66, 521-527, 2017
- 65) 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., 24, 472-476, 2017
- 66) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Akita T, Tanaka J  
Progression of Liver Fibrosis Is Associated With Non-Liver-Related Mortality in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease  
HEPATOLOGY COMMUNICATIONS, 1, 899-910, 2017
- 67) Honda T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishikawa T, Murakami Y, Iwadate M, Umeyama H, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H, Hirooka Y  
Core I97L mutation in conjunction with P79Q is associated with persistent low HBV DNA and HBs antigen clearance in patients with chronic hepatitis B.  
Clin Microbiol Infect., 23, 407.e1-407.e7, 2017
- 68) 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., 116, 441-447, 2017
- 69) Inoue T, Hmwe SS, Shimada N, Kato K, Ide T,

- Torimura T, Kumada T, Toyoda H, Tsubota A, Takaguchi K, Wakita T, Tanaka Y  
Clinical Significance of Two Real-Time PCR Assays for Chronic Hepatitis C Patients Receiving Protease Inhibitor-Based Therapy.  
PLOS ONE, 12, e0170667, 2017
- 70) Waked I, Berhane S, Toyoda H, Chan SL, Stern N, Palmer D, Tada T, Yeo W, MoF, Bettinger D, Kirstein MM, Iñarrairaegui M, Goma A, Vogel A, Meyer T, Sangro B, Lai P, Kumada T, Johnson PJ  
Transarterial chemo-embolisation of hepatocellular carcinoma: impact of liver function and vascular invasion  
Br J Cancer, 116, 448-454, 2017
- 71) Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Tanaka Y  
Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis. Genome-Wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated With Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection.  
Gastroenterology, 152, 1383-1394, 2017
- 72) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Kobayashi N, Inukai Y, Takeda A, Sone Y  
Discrepant imaging findings of portal vein thrombosis with dynamic computed tomography and computed tomography during arterial portography in hepatocellular carcinoma: possible cause leading to inappropriate treatment selection.  
Clin J Gastroenterol., 10, 163-167, 2017
- 73) Toyoda H, Tada T, Johnson PJ, Izumi N, Kadoya M, Kaneko S, Kokudo N, Ku Y, Kubo S, Kumada T, Matsuyama Y, Nakashima O, Sakamoto M, Takayama T, Kudo M; Liver Cancer Study Group of Japan  
Validation of serological models for staging and prognostication of HCC in patients from a Japanese nationwide survey.  
J Gastroenterol., 21, 2017
- 74) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Kataoka S, Hashinokuchi S  
Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response  
J Gastroenterol Hepatol., 32, 1982-1988, 2017
- 75) Tada T, Kumada T, Toyoda H  
Reply to: ""HBV markers for HCC prediction: Three heads are better than two?"  
J Hepatol, 67, 204-205, 2017
- 76) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Itobayashi E, Nouse K, Kariyama K, Ishikawa T, Hirooka M, Hiasa Y  
Role of hepatic resection in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter study from Japan.  
Cancer Sci., 108, 1414-1420, 2017
- 77) Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Tsuji K, Itobayashi E, Takizawa D, Hirooka M, Koizumi Y, Ochi H, Joko K, Kisaka Y, Shimizu Y, Tajiri K, Tani J, Taniguchi T, Toshimori A, Fujioka S  
Real-Life Practice Experts For Hepatocellular Carcinoma (HCC) (RELPEC) Study Group and The HCC 48 Group (HCC experts from 48 clinics). Clinical features of hemodialysis patients treated for hepatocellular carcinoma: Comparison between resection and radiofrequency ablation.  
Mol Clin Oncol., 6, 455-461, 2017
- 78) Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Takamatsu R, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Yoshimi N, Kumada T, Kozawa O  
Heat shock protein 22 (HSPB8) reduces the migration of hepatocellular carcinoma cells through the suppression of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT pathway  
Biochim Biophys Acta., 1863, 1629-1639, 2017
- 79) Dengler M, Staufer K, Huber H, Stauber R, Bantel H, Weiss KH, Starlinger P, Pock H, Klöters-Plachky P, Gotthardt DN, Rauch P, Lackner C, Stift J, Brostjan C, Gruenberger T, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Weiss TS, Trauner M, Mikulits W  
Soluble Axl is an accurate biomarker of cirrhosis and hepatocellular carcinoma development: results from a large scale multicenter analysis  
Oncotarget, 8, 46234-46248, 2017
- 80) Suda G, Furusyo N, Toyoda H, Kawakami Y, Ikeda H, Suzuki M, Arataki K, Mori N, Tsuji K, Katamura Y, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Shimada N, Hiraoka A, Yamsaki S, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kato K, Ueno Y, Iio E, Tanaka Y, Kurosaki M, Kumada T, Chayama K, Sakamoto N  
Daclatasvir and asunaprevir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection: a nationwide retrospective study in Japan  
J Gastroenterol, 53, 119-128, 2017,
- 81) Toyoda H, Kumada T, Tada T  
Hepatitis B Core-Related Antigen: A Possible Indicator for the Termination of Prophylactic Nucleos(t)ide Analogue Therapy in Patients After Immunosuppressive Therapy  
Am J Gastroenterol, 112, 969-970, 2017
- 82) Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, Kariyama K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Joko K, Kawasaki H, Hiasa Y, Michitaka K; Real-Life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics)  
Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications  
Liver Cancer., 6, 204-215, 2017
- 83) Toyoda H, Hiraoka A, Tada T, Michitaka K, Takaguchi



- K, Tsuji K, Itobayashi E, Takizawa D, Hirooka M, Koizumi Y, Ochi H, Joko K, Kisaka Y, Shimizu Y, Tajiri K, Tani J, Taniguchi T, Toshimori A, Fujioka S, Kumada T  
 Characteristics and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma in Japanese Patients Undergoing Dialysis  
 Ther Apher Dial, 21, 465-472, 2017
- 84) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kobayashi N, Akita T, Tanaka J  
 Hepatitis B virus core-related antigen levels predict progression to liver cirrhosis in hepatitis B carriers.  
 J Gastroenterol Hepatol, 2017
- 85) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Yama T, Mizuno K, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y, Akita T, Tanaka J  
 Differences in the impact of prognostic factors for hepatocellular carcinoma over time  
 Cancer Sci., 108, 2438-2444, 2017
- 86) Kobayashi N, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Ito T, Kage M, Okanoue T, Kudo M  
 Ability of Cytokeratin-18 Fragments and FIB-4 Index to Diagnose Overall and Mild Fibrosis Nonalcoholic Steatohepatitis in Japanese Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients  
 Dig Dis, 35, 602-610, 2017
- 87) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K  
 Imaging basis of AFP and WFA(+)M2BP as indicators of the risk of HCC after SVR  
 J Hepatol, 2017
- 88) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Yama T, Mizuno K  
 Significance of Day-1 Viral Response of Hepatitis C Virus in Patients with Chronic Hepatitis C Receiving Direct-acting Antiviral Therapy  
 J Gastroenterol Hepatol, 2017
- 89) Shinkai N, Nojima M, Iio E, Matsunami K, Toyoda H, Murakami S, Inoue T, Ogawa S, Kumada T, Tanaka Y  
 High levels of serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients treated with nucleot(s)ide analogues  
 J Gastroenterol, 2017
- 90) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Saibara T, Ono M, Kage M  
 New scoring system combining the FIB-4 index and cytokeratin-18 fragments for predicting steatohepatitis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease  
 Biomarkers, 2018
- 91) Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Itokawa N, Kondo C, Mikami S, Asano T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Toyoda H, Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K  
 Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients complicated with chronic kidney disease  
 Hepatol Res, 2018

