

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 30 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3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) 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(相崎)*

急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本研究では、感染症法に基に感染症サーベイランス事業で届け出された急性肝炎症例について報告した。さらに、定点医療施設の観察結果と比較した。本年はA型急性肝炎のアウトブレイクが見られたので、合わせて報告した(本研究は感染疫学センターと共同で行われた)。

*2) カンボジア住民における HBV genotype C1 の高肝発がんリスクのついての遺伝子的検討ー GenBank HBV C1 340 株 full genome との比較ー (田中研究代表)*

東南アジアでは HBV キャリア率が高く、肝がん死亡の抑制のためにも HBV 感染の実態把握が重要である。我々は 2010-2014 年の期間にカンボジア王国における一般住民の肝炎調査を行い、HBsAg 陽性率が 5.6% と高く、主な genotype は C であることを示した。genotype C は genotype B に比べ肝がんのリスクが高く、genome 側として HBV 遺伝子変異、とくに core promoter 変異が肝がん関連リスクと報告されており、またカンボジアでは genotype C が優位であることが報告した。

カンボジアでの HBV に関する詳細な遺伝子解析を行った報告はまだ少なく、カンボジアの genotype C は肝がん関連リスクとされる core promoter 変異などがあるのか、またその遺伝子的特徴を明らかにすることを目的として、GenBank から得られた full genome と比較検討した。

HBsAg 陽性 と判明した 35 人から、full genome sequence が行えた 26 株について遺伝子解析を行った。系統樹解析により genotype C1 が 24/26 株 (92.3%) と優位であったので GenBank に登録済みの genotype C1 340 株と併せて系統樹を作成した。genotype C1 株は全体で大きく 4 つのクラスターにわかれ、カンボジア住民株の多くとラオス、マレーシア、タイ由来株とで 1 つのクラスターを形成していた。カンボジア住民の genotype C1 株では core promoter の A1762T と G1764A の変異をもつ double mutation を 75.0%、それに加えて C1653T か T1753V の変異を持つ combo mutation を 58.3% と高率に変異を認めた。GenBank から得た genotype C1 340 株中 double mutation を 47.2%、combo mutation を 33.2% に認めた。背景病態から ASC, AH, LC/HCC

に分類しこれら core promoter の変異を比較したところ double mutation は ASC の 20.0% (15/75 例)、CH の 49.0%(73/149 例)、LC/HCC の 100%(21/21 例)に、combo mutation は ASC の 6.7% (5/75 例)、CH の 34.2%(51/149 例)、LC/HCC の 92.3%(20/21 例)に認められ、genotype C1 でも 病態が重いほどこれら変異を持つ割合が高いことが有意に認められた。カンボジア住民の genotype C1 は高率に core promoter 変異を有しており、その率は GenBank の ASC 群や CH 群よりも高く、肝発がんに対する対応が早急に必要ことが示唆された。

### 3) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査 (佐竹, 田中研究代表)

輸血に原因が求められない HCV 感染例が毎年 30~40 例血液センターに報告される。いずれも HCV 抗体が入院時は陰性、治療終了後に陽転しているため、何らかの医療手技が感染を起こした可能性がある。某医療機関の協力を得て、入院患者の入院時と退院後 2~5 か月の検体を収集し、同一の方法で HCV 抗体検査を全数行っている。これまで 399 例の検査を終え、16 人の退院後陽性検体を見出したが、入院時と退院後の検査法の感度の違いで陽転と判定された例が 1 例あった以外は、明らかな陽転例はまだ見つかっていない。症例数がまだ少ないため結論を出すには至っていない。

### 4) 2012-2016 年の初回供血者集団における HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率 (田中研究代表, 佐竹)

本研究班では、これまで、統一した測定系および判定基準により検査が行われている大規模一般集団である初回供血者集団における HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を 1995~2000 年、2001~2006 年、2007~2011 年の 3 期にわたり、明らかにしてきた。今回 2012-2016 年の初回供血者集団の HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を性・出生年・地域別に検討し、以下のことが明らかになった。

供血者全体では、HBs 抗原陽性率 0.18、HCV 抗体陽性率 0.13%であり、2007-2011 年 (HBs 陽性 0.20%、HCV 抗体 0.16%) よりもわずかに低い値であった。出生年別にみると、出生年が後の出生コホートで特に HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率が低く、1990 年以降出生群では HBs 抗原陽性率は 0.10%以下、HCV 抗体陽性率は 0.06%以下であった。地域ブロック別にみると、HBs 抗原陽性率が高いのは北海道、九州などであり、HCV 抗体陽性率が高いのは北海道、九州などであった。

これまでの 1995-2000 年、2001-2006 年、2007-2011 年の出生年別 HBs 抗原・HCV 抗体陽性率と今回の 2012-2016 年と比較すると、1995-2000 年以外の 3 期はほぼ同様の出生年別 HBs 抗原・HCV 抗体陽性率を示した。日本全国の人口構成を考慮して、0-90 歳の日本人集団における標準化 HBV・HCV キャリア率を推計したところ、HBV キャリア率は 0.37%(95%CI: 0.22-0.52%)、HCV キャリア率は 0.20%(同 0.11-0.29%)となった。

### 5) 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 (菊地)

2007 年の維持透析患者の HBs 抗原陽性率 1.9%であったが、2017 年の維持透析患者の HBs 陽性率は 1.3%に、透析導入患者の HBs 抗原陽性率は 1.1%に低下していた。また、2015 年から 2016 年の HCV 新規感染率は 0.1 人/100 人、2016 年から 2017 年の HCV 新規感染率は 0.05 人/100 人年であった。2006 年から 2007 年の新規感染率である 1.0 人/100 人年と比較し低下していた。

透析施設は HBV や HCV など血液媒介感染症のリスクが高いことから、肝炎のスクリーニングや透析施設での感染対策は重要である。このスクリーニングや肝炎患者の肝臓専門医への紹介、透析施設での感染対策とガイドラインや肝炎医療制度の認知度が関連していることが分かった。今後はガイドラインや肝炎医療制度の啓発を行い、肝臓専門医への紹介や透析施設での感染対策の徹底に繋げていく必要がある。

## 6) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み (三浦)

肝がんの 2011-15 年の市区町村別標準化死亡比 (SMR) を用いて二次医療圏別 SMR を算出し、二次医療圏別 SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。さらに、逆距離加重法 (IDW) を用いて連続的分布図を作成した。さらに、これまでに作成した 2001-05 年、2006-2010 年二次医療圏別 SMR を加えて、3 期間の肝がん SMR の推移を検討して、二次医療圏別 SMR 分布地図も有用な方法の一つであるとの結論を得た。

## 7) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (田中研究代表)

これまで本研究班では、わが国の市町村を対象に、1971 年から 2010 年までの 8 つの期間 (5 年毎) 別に肝がん死亡の疾病地図を作成し肝がん死亡の地理的分布の年次推移を明らかにしてきた。今回、2011-2015 年の死亡票・人口のデータをこれまで 40 年間に追加し、計 45 年間の肝がん標準化死亡比 SMR、ベイズ型標準化死亡比 EBSMR を市区町村別に推定・算出した。

2011-2015 年における人口動態調査の調査票情報(「人口動態調査に係る調査票情報の提供」(統計法第 33 条)) の肝がん死亡情報を基に EBSMR を市区町村別、性別に算出した。

2011-2015 年における肝がん死亡の疾病地図は 2006-2010 年と比べ地域差が減少していることが明らかとなった。また、以前と同様に西高東低の傾向であった。

○なお、上記 6) 7) をまとめた資料として、2011-2015 年を加えた 1971 年から 2015 年、45 年間に 5 歳刻みに分類した肝がん標準化死亡比 SMR、ベイズ型標準化死亡比 EBSMR を市区町村別、都道府県別、二次医療圏別に日本地図に示したものを別資料として作成し、本研究班の成果とした。

## (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 (高橋文)

岩手県において、1986 年 4 月から 2018 年 3 月までの間に、HBs 抗原検査を受診した、605,708 人 (出生年 1914 年～1988 年) の HBs 抗原陽性率は、1.85% 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 1944 年出生群 (2.48%) 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 (1.84%) に 3 つ目のピークが認められた。しかし 1968 年以降の出生群では再び減少に転じ、1981～1988 年出生群の HBs 抗原陽性率は 0.30% に低下した。

B 型肝炎ウイルス母子感染防止対策事業を岩手県全域で実施した 1986 年～1988 年出生群は B 型肝炎ウイルス母子感染防止実施前並びに治験により母子感染防止を一部実施した 1981 年～1985 年出生群に比べ有意に低下していることが明らかになった。

一方、HBs 抗体検査を受診した、258,857 人 (出生年 1911 年～1998 年) の HBs 抗体陽性率は、22.97% 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 8.50% 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ものと推測されることから、出生年 1971 年以降の出生群においても HBV 水平感染の率は減少を続け、極めて低率であると推測された。

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 0.59% 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。

2) *新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について (高橋文)*

C 型肝炎ウイルス検診のために設定された「HCV キャリアを見出すための検査手順」は、2013 年度から「HCV 抗原検査」を削除し、改訂された。

「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」において、一次スクリーニングの「HCV 抗体検査」試薬として、2 社 3 試薬が推奨された。その中の一つである Lumipulse Presuto について、HCV 検査を受診した 126,302 例の判定振り分けにより検証したところ、HCV 抗体陽性率は 0.42%、HCV 抗体「高力価群」(判定理由①)の 207 例と「中・低力価群」の中で HCV-RNA が陽性であった(判定理由②) 40 例、の計 247 例(0.20% 247/126,302)が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。NAT 実施率は 0.26%であった。

HCV 抗体高力価群において HCV-RNA 陰性例が 28 例認められたが、問診等により把握できる範囲では、その多くが医療機関の管理下にある方であった。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われた。

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

3) *住民健診における C 型肝炎ウイルス検査手順について (田中研究代表, 小山)*

老人保健法による節目・節目外健診の実施に伴い、2002 年厚生労働省疫学研究班により、肝炎ウイルス検査実施における「C 型肝炎ウイルス検査手順」が提示された。「C 型肝炎ウイルス検査手順」は、凝集法が「HCV 抗体の力価が上昇すると HCV-RNA 陽性率が上昇する」ことに基づいている。すなわち、一次スクリーニングとして「HCV 抗体検査」試薬の測定値により高力価・中力価・低力価に群別し、「中・低力価群」に核酸増幅法による HCV-RNA 検査を行い「現在 HCV に感染している可能性が高い」群と「現在 HCV に感染している可能性が低い」群に分ける方法となった。疫学研究班では、2013 年に「C 型肝炎ウイルス検査手順」の再評価を行い、手順を改訂し、現在に至っている。

今回、「C 型肝炎ウイルス検査手順」の一次スクリーニング試薬として、2013 年以降に上市された、あるいは上市予定の HCV 抗体試薬 4 社 5 試薬について有用性の検討を行い、検討試薬 4 社 5 試薬が HCV 検診の第一スクリーニング試薬である「HCV 抗体検査」試薬として使用が可能であることが確認できた。

4) *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 (田中研究代表)*

我が国における肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者の重複疾患の分布・頻度を病因別に明らかにすることを目的とした。

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。肝疾患関連 150 の標準病名を 76 のパターン分類用病名に変換した。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、2 回以上出現したパターン分類用病名のみで出現パターンから肝疾患病因/病態を分類した。

健保組合に属する本人及び家族 3,462,296 人を分母とした 2014-2016 年の 3 年期間有病率は 10 万人対で B 型肝炎関連疾患では 200.8、C 型肝炎関連疾患では 170.6 であった。これまでの研究(Hep Res 2015;45:1228-1240.)では健保組合に属する本人及び家族 787,075 人を分母とした 2010 年の 1 年期間有病率は 10 万人対で B 型肝炎関連疾患では 174.9、C 型肝炎関連疾患では 186.9 であった。

- ・ 0-64 歳の B 型肝炎関連疾患 5,492 人のうち、重複疾患を有していたのは 4,566 人 (83.1%) であった。重複疾患の頻度が多い 3 疾患は胃炎及び十二指腸炎[K29],24.3%、リポたんぱく代謝障害及びその他の脂(質)血症[E78],21.3%、血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎[J30],21.1%であった。
- ・ 0-64 歳の C 型肝炎関連疾患 4,668 人のうち、重複疾患を有していたのは 3,880 人 (83.1%) であった。重複疾患の頻度が多い 3 疾患は胃炎及び十二指腸炎[K29],30.5%、血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎 [J30],28.1%、本態性(原発性<一次性>)高血圧(症)[I10],27.8%であった。
- ・ また、重複疾患から対応する診療科を推定し、医療機関を受診している B 型肝炎関連疾患患者が、どの診療科に該当する重複疾患を持つか集計した結果、0-64 歳では内科(慢性疾患)が 69%と最も高く、ついで耳鼻科が 42%であった。
- ・ C 型肝炎関連疾患患者でも 0-64 歳では内科(慢性疾患)が 74%と最も高く、ついで耳鼻科が 48%であった。
- ・ 診療報酬記録を解析することによって医療機関を受診している 0-64 歳の B 型肝炎・C 型肝炎関連疾患患者がいずれかの重複疾患を有する割合はそれぞれ 83.1%であること、また、その重複疾患として多いのは胃炎・十二指腸炎・脂質異常・鼻炎・高血圧等であり、内科(慢性疾患)・耳鼻科・内科(急性疾患)に該当する疾患を多く持っていることを明らかにした。

5) 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及び、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (田中研究代表, 小山)

2016 年 10 月から HBV 水平感染予防のために WHO 基準に沿った universal vaccination (生後 1 年以内に HB ワクチンを 3 回接種) が開始された。1986 年から実施されている HBV 母子感染予防対策の効果の再評価とともに、universal vaccination 導入前の小児における HBV 感染状況を把握すること、及び B 型肝炎ウイルス検査試薬間の標準化を目的として本研究を行った。

昨年度、小児 3,774 例を対象として、上市されている 3 社 8 試薬 (HBs 抗原: 3 試薬、HBs 抗体: 3 試薬、Hbc 抗体: 2 試薬) による測定の結果、小児における HBs 抗原陽性率は非常に低いことを報告した。

また、測定結果を検討し、HBs 抗体試薬の原料ロットの見直し、HBs 抗原試薬の非特異反応の検出を経て、試薬の標準化が行われたことを報告した。

今年度は新たに 1 社 (アボット ジャパン株式会社) 3 試薬 (HBs 抗原、HBs 抗体、Hbc 抗体) による測定を行った。試薬間で一致した結果から判定した小児における HBs 抗原陽性率は 0.00%、HBs 抗体陽性率は 0.56%、Hbc 抗体陽性率は 0.027%と極めて低率であることが確認できた。

HBs 抗原、HBs 抗体、Hbc 抗体の試薬間における一致率はいずれも 99%以上を示した。一方、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。

## 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) B 型持続性肝炎の長期予後についての研究 (山崎)

B 型慢性肝炎患者における、HBeAg セロコンバージョン後の病態進展様式と basic core promotor (BCP) の変異の有無について検討した。Community based study でスクリーニングした B 型肝炎ウイルス持続感染 944 例のうち初診時 HBeAg 陽性でセロコンバージョンまで定期

的に経過を追えた 57 例を対象とした。HBeAg セロコンバージョン直後 BCP wild(n=7) は、20 年まで発癌例はなく、HBsAg は 28.6% 消失し、BCP mutant 症例より予後だった。

2) 長崎県約 920 例 HBV 持続感染者の GENOTYPE 分布の検討(2018 年度中間報告) (田中研究代表, 山崎)

長崎県五島列島の上五島地域では、医療機関・地域健診・職域健診を受診し、HBs 抗原陽性と判定された HBV 持続感染者(キャリア)に対して上五島病院附属奈良尾医療センターにて経過観察および治療介入を行っている。本研究では同地域の HBV キャリアの初診時に得られた血清に対して HBV DNA sequence 及び genotype を解析し、肝病態に関わる領域の mutation の有無を Genotype 別に検討して肝病態の推移との関連を明らかにすることを目的とした。この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った (広島大学第 E-1244 号)。

1980 年から 2017 年の期間に長崎県五島列島の上五島地域の医療機関・地域健診・職域健診を受診し、HBs 抗原陽性と判明した 成人約 920 名のうち、今回は 478 名 (男 268 名、女 210 名、平均年齢不明) の保存血清を対象とした。

HBs 抗原陽性の成人 478 例中、Real time PCR 陽性は 321 例(67.2%)であった。Real time PCR によるウイルス量は、 $10^1 \sim 10^2$  copy/ml が 117 例と最も多く、中央値  $2.2 \times 10^1$  copy/ml(範囲:  $0 \sim 3.9 \times 10^8$  copy/ml)であった。

HBs 抗原陽性であった 478 例中、今回 274 例の SP 領域における sequence 解析が可能であり、41 例は S 領域における sequence 解析が可能であった。

① SP 領域における sequence 解析が可能であった 274 例において、94.9% (260/274 例) が genotype C、4.0% (11/274 例) が genotype B、1.1% (4/274 例) が genotype A に属した。

② S 領域における sequence 解析が可能であった 41 例において、97.6% (40/41 例) が genotype C、2.4% (1/41 例) が genotype B に属した。

最終的に 478 例のうち sequence 解析が可能であった 315 例 (SP 領域: 274 例、S 領域: 41 例) において、95.2% (300/315 例) が genotype C、3.8% (12/315 例) が genotype B、1.0% (3/315 例) が genotype A に属した。

3) C 型肝炎 DAA 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究 (芥田)

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 IFN フリーレジメン SVR 後の新規肝発癌率は年率 1.0%であった。SVR 後肝発癌に寄与する治療前の独立要因として WFA+-M2BP と Core subgroup、治療後 24 週時点の独立要因として AFP と WFA+-M2BP が抽出された。肝生検 NAFLD からの肝疾患関連イベント発生率は 4.17/千人年 (肝癌 3.67, 肝性脳症 1.60, 食道胃静脈瘤 2.43, 腹水 0.80, 黄疸 0.40/千人年) であり、肝疾患イベントの中では肝癌が高率であった。肝生検 NAFLD からの新規肝発癌率は年率 0.4%であった。肝発癌に寄与する独立要因として年齢と肝線維化が抽出された。NAFLD からの肝発癌率は、C 型肝炎 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。

4) C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌・再発の機序に関する検討 (鳥村)

Direct acting antivirals (DAAs)治療により C 型肝炎ウイルス(HCV)が駆除されたのちの経時的な肝発がん率と、肝癌根治後に DAAs にて HCV が駆除されたのちの肝がん再発率の多施設共同により前向き及び後ろ向きに検討した。さらに、肝発がん及び肝がん再発輝寄与する因子を検討した。

後ろ向き研究では DAAs 治療を行った 4,040 例中著効(SVR12)が確認されその後の追跡が可能であった 2,509 症例のうち DAAs 治療前に肝細胞癌を発症していない 2,185 例から経過観察中に 56 例(2.6%)が発がんした。このうち肝硬変症例では年間発癌率が 6.0%、慢性炎では 1.5%であった。肝発癌に関与する因子は高齢、肝硬変症、SVR24 時点での AFP 高値、SVR24 時点での

r-GTP 高値であった。また、肝癌根治後に DAAs にて SVR となった 324 例からは 127 例(39.2%)に肝がんの再発を認めた。

前向き研究では、九州の 15 施設から SVR12 を達成した 3,011 例を登録した。このうち、DAAs 治療前に肝がんの既往のない症例は 2,552 例、肝癌根治後に DAAs を導入した症例は 459 例であった。DAAs 治療前に肝がんの既往のない 2,552 例のうち平均観察期間 22.6±8.3 か月の間に、70 例(2.7%)が肝発がんをきたし、1,2,3 年の累積発がん率は各々 1.3%, 2.9%, 4.9%であった。肝発がんに関与する因子は高齢、FIB-4 高値、r-GTP 高値であり、年齢 62 歳以上、r-GTP 44 以上、FIB-4 index 4.6 以上すべてを満たす症例の 1,2,3 年の累積発がん率は、各々 7.9%, 17.5%, 25.0%であった。一方、それ以外の症例の 1,2,3 年の累積発がん率は、各々 1.1%, 2.4%, 4.1%であった。肝癌根治後に DAAs にて SVR となった 459 例からの肝がん再発は 47.3%に観察され、1,2,3 年の累積発がん率は各々 27.1%, 43.4%, 50.8%であった。肝がん再発に寄与する因子は、AFP5.4 ng/ml 以上、DAAs 前の肝がんの治療回数であった。

以上から肝発がんや肝がん再発の危険因子を加味することで DAAs 治療後の肝がん早期発見のサーベイランスシステムの構築が可能であると考えられた。

#### 5) EOB-MRI・肝線維化マーカーを用いた HCV 排除後の肝癌サーベイランス体制の確立に関する検討 (豊田)

大垣市民病院において EOB-MRI を経時的に撮像した C 型慢性肝炎ウイルス (HCV) 持続感染例、DAAs 治療による HCV 排除 (SVR) 例を対象とし、その後の肝細胞癌 (HCC) の発生率を解析することにより HCV 排除後症例の HCC の発生リスクを評価・推定した。まず、DAAs による HCV 排除症例において治療前の HCC 根治治療歴の有無によりその後の多血性肝癌の発生形式をみると、HCC 既往症例においては DAAs 治療前に EOB-MRI 肝細胞相における非多血性結節のない症例でも直接多血性の典型的 HCC の発生がみられるのに対して、HCC 既往のない症例で DAAs 治療前に非多血性結節のない症例で多血性 HCC の発生がみられた症例はなかった。HCC 既往のない SVR 症例において DAAs 治療前の非多血性結節の有無によりその後の変化を HCV 持続感染例と比較すると、非多血性結節のあった症例の多血化率・非多血性結節のなかった症例の新規出現率に差はみられなかった。HCV 感染例における非多血性結節出現に関与する因子は FIB-4 index であり、1.45 以下の症例で非多血性結節の出現したなかった。さらに SVR 症例における SVR 後の FIB-4 index を経時的に評価しその後の発癌率を検討すると、1.45 以下となった症例からの SVR 後 HCC 発生症例はなかった。これらの結果は SVR 後 HCC のサーベイランス体制の確立に有用なデータを供するものと思われた。

#### 6) C 型慢性肝疾患に対する DAAs 治療後の肝発癌に関する検討 (日野)

C 型慢性肝疾患に対して DAAs (Direct Acting antivirals) が使用可能となり、安全で高い抗ウイルス効果が得られるようになった。しかし、ウイルス陰性化を達成した後に、肝細胞癌 (HCC) を発症する症例が散見される。そこで、今回病院受診群においてガイドラインに従った DAAs 治療後の HCC 発症について実態調査を行った。2014 年 9 月～2017 年 9 月の間に当院及び福山市民病院において DAA 治療を導入した C 型慢性肝疾患 626 例を対象とした。HCC 発症例 47 例と HCC 非発症例 579 例の背景因子を比較し、HCC 非既往および既往症例における DAAs 治療後 HCC 発症に関する検討も行った。

その結果、HCC 既往を有する症例における HCC 再発率は 33.8% (26 例/77 例)、HCC 既往のない症例における HCC 発症率は 3.8% (21 例/549 例)であった。DAAs 治療後の HCC 発症リスク因子として、①DAAs 治療開始時の AFP 高値、②HCC 既往歴有り、③非 SVR 例の 3 因子が抽出された。DAAs 治療前に HCC 既往を有する症例においては、①過去の HCC 治療方法が経カテーテル的肝動脈化学塞栓術 (TACE) であること、②過去の HCC 治療回数が 2 回以上、③HCC

最終治療からの DAAs 治療開始までの期間が 1 年以内であることの 3 因子が HCC 再発リスク因子として抽出され、それらを点数化し累積再発率を層別化することが可能であった。DAAs 治療前に HCC 既往のない症例においては、DAAs 治療開始時の AFP が高い症例が HCC 発症リスク因子として抽出された。

今回病院受診群においてガイドラインに従った DAAs 治療後においても、一定の確率で HCC 発症が認められた。また、HCC 既往の有無での、DAAs 治療後 HCC 発症リスク因子が解析可能であった。これらの症例に対する HCC の早期発見を見逃さないためにも、やはり DAAs 治療後 SVR が達成された症例に対する厳重な画像 follow の必要性が再認識された。

#### 7) 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 (田中研究代表)

現時点の血液透析患者における肝炎ウイルス感染状況の把握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目的で、1999 年から 2017 年にわたり最大 18 年余の長期間の追跡を行っている血液透析患者集団を対象とした血清疫学調査及び転帰調査を行った。

全対象者 3,974 名を調査エントリー時期別の 2010 年以前のエントリー群と、2011 年以降エントリー群の 2 群に分けて解析を行った。

HBs 抗原陽性率は、2011 年以降 Entry 群 0.49%であり、2010 年以前 Entry 群(2.36%)より有意に低い陽性率を示した。2011 年以降 Entry 群の HCV 抗体陽性率(8.24%)及び HCV RNA 陽性率 (6.89%) はいずれも 2010 年以前 Entry 群よりも有意に低値であった( $p < 0.0001$ )。

調査期間内に全対象者中の 56.0%が死亡しており、2010 年以前 Entry 群の死亡は 61.5%を示し、2011 年以降 Entry 群の死亡(37.0%)より有意に高い割合を示した。死因は、両群間ともに、感染症、心不全、脳血管疾患による死亡が上位を占めており、HCC 以外の悪性腫瘍は 6~7%であった。肝細胞癌あるいは肝硬変/肝不全による死亡は、全死因の 1~2%と低い割合であった。肝炎ウイルス感染に起因した肝細胞癌による死亡のうち、2010 年以前 Entry 群においては、52.9%(9/17 例)、肝硬変では 66.7%(22/33 例)であった。

生命予後の要因分析を行った結果、性別、出生年、透析開始年齢、原疾患、糖尿病が生命予後と関連していたが、HBs 抗原陽性率、HCV RNA 陽性率は、生命予後との関連が認められなかった。

## (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】 (宮坂)

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、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 45.7%、HBV キャリアの 57.6%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 2018 年度までに 242 名のアドバイザーを養成した。アンケート調査で職種により活動内容に違いがあることが判明した。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 年から 2016 年は 30 を下回っていた。一方、M 市では 1999 年から 2016 年まで 20 前後で推移していた。肝がん標準死亡比 (SMR) による経年的検討では S 町は減少しているが、M 市ではやや増加傾向にあった。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) 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】 (杉原)

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に比較すると現在までに約 2.1 倍のペースで治療導入されてきている。そして 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) 後の肝細胞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) の経過について追跡検討した。

3) 茨城県産業保険領域における肝炎ウイルス検査に関するアンケート調査 (松崎)

(1)茨城県産業保険領域の肝炎ウイルス検査の実施状況を明らかにする目的で、県内 100 名以上の従業員を雇用する 470 事業所の保健担当者に対しアンケート調査を行った。(2) 回答率 43.4%、肝炎ウイルス検査実施率 26.5%であった。(3)肝炎ウイルス検査実施率は、常勤医が勤務する事業所では 55.8%、非常勤医では 21.6%であった。(4)肝炎ウイルス検査を実施している事業所での常勤医の勤務率は 33.3%、未実施事業所では 9.8%で、実施率に常勤医の勤務が大きく関与していた。(5)肝炎ウイルス検査実施率は、産業看護職員が勤務する事業所、特に、産業保健師の勤務で、高い傾向にあった。(6)肝炎ウイルス検査を実施しない理由として、法令に定められていないため、経済的負担がある、個人情報や陽性者の取り扱いの問題があるなどの回答が多かった。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討 (島上)

本邦では平成 14 年度以降、老人保健事業及び健康増進事業等により肝炎ウイルス検診の受検を推奨してきたが、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過は不明である。石川県では、平成 14 年度からの老人保健事業及び健康増進事業での肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを肝疾患診療連携拠点病院である金沢大学附属病院が行ってきた。今回このフォローアップシステム「石川県肝炎診療連携」の参加同意者を対象に、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を解析した。

同連携参加者 1557 名中、HBs 抗原陽性 321 名、HCV 抗体陽性 282 名を対象とした。HBs 抗原陽性者の平均観察期間は 8.3 年であった。平成 30 年 11 月末現在、無症候性キャリア 258 名 (80.3%)、慢性肝炎 50 名 (15.6%)、肝硬変 2 名、核酸アナログ製剤投与中が 35 名 (10.1%)、経過で肝癌発症が 6 名 (1.8%)、経過で死亡が 3 名 (肝癌死 2 名) であった。高度線維化の指標である FIB-4 3.25 超の割合を検診陽性時と平成 30 年 11 月時点で比較したが有意な増加を認めなかった。経過で肝癌を認めた 6 名中、2 名のみ肝癌発症時の FIB-4 が 3.25 を超えていた。HCV 抗体陽性者の平均観察期間は 12.8 年で、平成 30 年 11 月末現在、肝硬変 32 名 (13.2%、代償性 18 名、非代償性 14 名)、慢性肝炎は 243 名であった。また 171 名 (60.6%) が既にウイルス駆除を達成しており、そのうち 107 名 (62.9%) が直接作用型抗ウイルス薬によるウイルス駆除であった。経過で肝癌は 21 名 (7.4%)、経過で死亡が 15 名 (肝癌死 3 名、肝不全死

1名)であった。FIB-4<math>3.25</math>超の割合は、検診陽性時に比べて平成30年11月時に有意に増加していた。経過で肝癌を認めた21名中、16名で肝癌発症時のFIB-4が<math>3.25</math>を超えていた。

今年度の解析で、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過が明らかになった。またHCV抗体陽性者は、HBs抗原陽性者に比べて、経過でlate presentation (FIB-4 >3.25)に移行する割合が、HBs抗原陽性者に比べて有意に高かった。またHCV抗体陽性者の肝発癌は大部分が肝発癌時FIB-4 >3.25であったが、HBs抗原陽性者の肝発癌はFIB-4 ≤3.25の方が高かった。

#### 5) 広島県肝疾患患者フォローアップシステム 平成25～29年度登録者 計2,515人に関する集計・解析結果 (田中研究代表)

広島県では平成25年度より肝疾患患者フォローアップシステムの運用を開始している。本研究では広島県健康福祉局業務課と協力し、事業開始から平成29年度までの期間内に登録をした肝疾患患者2,515人について集計、解析を行い、以下の結果を得た。

1. 広島県肝疾患フォローアップシステム登録者は、事業が運用開始された平成25年度から平成29年度まで合計2,560人であり、そのうち登録後の辞退者を除いた2,515人(男性1,235人、女性1,280人、平均年齢62.1±13.3歳)について集計・解析した。
2. 登録者のうち1,051人(42%)はHBV患者(平均年齢57.3±13.2歳)、1,449人(58%)はHCV患者(平均年齢65.5±12.3歳)であった。
3. 初回登録時の肝病態はHBV患者ではAC32%、CH56%、HCV患者ではCH83%(SVR後CH20%を含む)であった。
4. HCV genotypeは1型56%、2型27%であり、年代別にみると20代以下(N=10)では50%、30代(N=40)では58%が2型であった。
5. 登録者の22%は毎年受診、26%は不定期受診をしていたが、52%は1度も継続受診をしていなかった。
6. 多変量解析の結果、HBV患者では「初回登録時AC」、HCV患者では「男性」が、継続受診をしないことに関連する独立した因子と考えられた。継続受診の有無とAC(HBV)の転帰の関連について今後検討していく必要がある。また、登録者の死亡情報を把握し、フォローアップシステムの有効性評価を行う必要がある。
7. フォローアップ受診者集団(平成25～29年、5年間)に認められた肝癌新規発症症例はHBV患者3人、HCV患者9人、計12人であった。フォローアップ受診者集団における肝癌新規発症率はHBV患者では3.6/103人年(95%CI: 0.7-10.4/103人年)、HCV患者では8.4/103人年(95%CI: 3.8-16.0/103人年)であった。
8. 非侵襲的かつ簡便に肝線維化を予測できるスコアリングとしてFIB4 indexはその有用性が報告されているが、本研究の結果からはFIB4 indexは高齢者においてはいずれの肝病態においても高値となる傾向が示された。年齢階級別にみると、FIB4 indexは肝硬変症例において慢性肝炎症例よりも有意に高値であった。また、「1年後、2年後の肝病態が進展している群」における初回登録時FIB4 indexは、「肝病態が進展しなかった群」よりも有意に高値であったことから、FIB4 indexが肝病態進展の予測因子となりうる可能性が示唆された。今回の検討では肝病態進展群が10人以下と少なかったことから、今後さらに症例数を増やし検討する必要がある。

### 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) 平成30年度 肝炎検査受検状況等実態把握調査(追加調査) 中間報告書 (田中研究代表)

2017年に行った肝炎検査受検状況実態把握調査によると、認識受検率はHBV20.1%(2011年17.6%)、HCV18.7%(同17.6%)、非認識受検を含めたトータル受検率はHBV71.0%(同57.4%)、HCV61.6%(同48.0%)であった。しかし、47都道府県別にみると、認識受検率が低下している都道府県や、トータル受検率がほとんど変わらない都道府県も見られた。そこで、本研究では、肝炎ウイルス検査受検率が上昇あるいは上昇しなかった10府県を選び、受検率の増減に関連する因子について明らかにすることを目的とした。

平成23年度及び平成29年度の結果から、6年間で受検率が増加した、あるいは増加しなかった10府県(青森県、岩手県、茨城県、神奈川県、石川県、大阪府、広島県、愛媛県、佐賀県、熊本県)を選択し、各自治体の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法により選ばれた20歳～85歳の日本人11,000件(10地域×110件)を対象とし、郵送による調査票配布及び回収を行った。調査期間は平成31年1月～2月、白票等の無効票を除いた有効回収数は4,585枚(41.7%)であった。調査項目は、B型肝炎・C型肝炎の知識、検査受検の有無、広報活動や公的助成の認知、生活習慣・QOLに関する全25項目である。

回答者の背景は、回答者全体では男性37%、女性46%であり、男女比は1:1.23であり、前回2017年度調査とほぼ同様であった。各都道府県別にみると男性は32～41%、45～51%といずれの府県でも女性の回答割合が高かった。年齢階級別にみると、60歳代24%、70歳代20%、50歳代18%など、50歳以上が6割を占めており、これも前回2017年度調査とほぼ同様であった。

肝炎ウイルス検査を受検したものは、回答者全体では26%、都道府県別にみると19～35%であった。

回答者全体における各種肝炎対策に関する政策の認知状況については、「知って肝炎プロジェクト」の認知率は19.7%(都道府県別にみると14.2～32.3%)、肝炎ウイルス無料検査の認知率は11.1%(同6.8～23.1%)、初回精密検査・定期検査の一部助成の認知率は9.0%(同5.9～16.1%)、抗ウイルス治療の公的助成の認知率は12.2%(同8.4～16.1%)であった。2017年度から2018年度の10府県の平均認知率の変化は、知って肝炎が2017年度20.3%から2018年度19.6%、無料検査が11.4%から11.0%、初回精密検査・定期検査の一部助成は8.0%から9.0%、治療助成は12.0%から12.1%と大きく変わっていないが、都道府県別に認知率の変化(2018年度認知率-2017年度認知率)みると、知って肝炎が-15.0～6.7%、無料検査が-5.0～6.4%、初回精密検査・定期検査の一部助成が-2.2～7.2%、治療助成は-3.8～3.9%と大きく変化していた。2年間の変化のパターンと3グループ(受検率が増加した3府県、増加しなかった3府県、診療連携班の分担研究者の4府県)に関連性は見られなかった。

地方自治体が行う肝炎ウイルス検査の普及啓発、肝炎対策の認知率については、テレビ広報24.8%、広報誌での情報提供12.3%、チラシ・ポスターの掲示12.3%などであった。一方、知らないと答えたものは43.4%であった。2017年度調査でも、テレビ広報、広報誌、チラシ・ポスターが上位を占めており、集団への認知の方法としてこれらの広報媒体が有効であると考えられた。

引き続き、令和元年度には受検率の増減に関わる要因についての詳細な解析を行う予定である。

## 2) 肝炎対策にかかわる妊婦の受診状況等実態把握のための全国調査(1次調査)―HBs抗原陽性、HCV抗体陽性妊婦の受診状況調査―(田中研究代表)

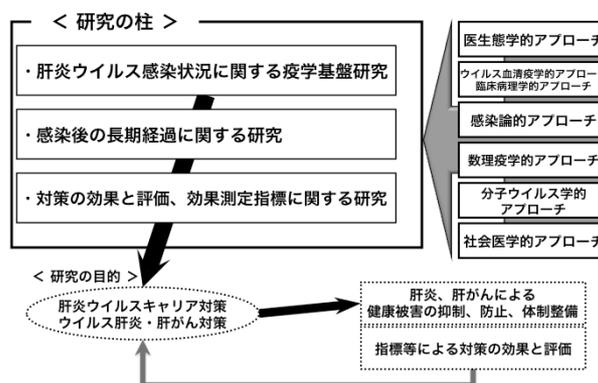
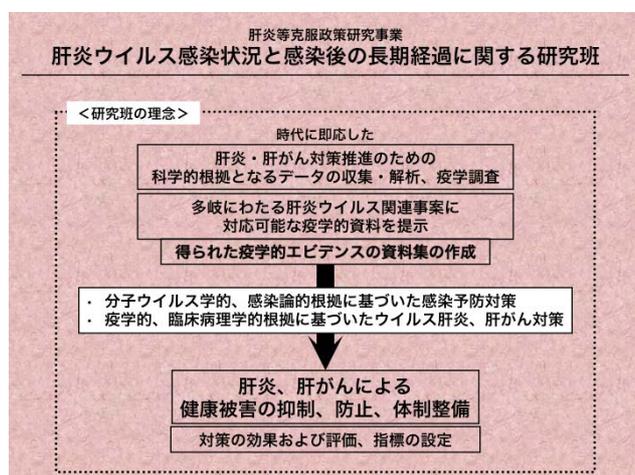
わが国では妊産婦健康診査(妊婦健診)においてHBs抗原、HCV抗体検査を実施しているが、妊婦健診によって陽性が判明した妊婦に対する治療の実態についてはこれまで把握されていないことから、当研究班では、「肝炎対策にかかわる妊婦の受診状況等実態把握のための全国調査―HBs抗原陽性、HCV抗体陽性妊婦の受診状況調査―」のパイロット1次調査を実施した。

1. 1次調査として2018年12月～2019年1月の期間に、全国47都道府県のうち、10都道府県（北海道、宮城県、東京都、長野県、愛知県、大阪府、愛媛県、広島県、福岡県、長崎県）の「分娩あるいは妊婦健診を行っている全医療機関」を対象に調査を実施した。調査対象となった医療機関は総数1,061施設であり、そのうち459施設、各医療機関当たり産婦人科医師1名から回答を得た（回答率43%）。
2. 医療機関（産科）としての対応に関する質問項目のうち、HBs抗原陽性妊婦から出生した児に対するHBIGとHBワクチンの投与については、全459施設中86.4%は「産科と小児科の連携」で行われていた。HBV感染予防処置の効果判定（HBs抗原検査・HBs抗体検査）については、80.2%の医療機関（産科）は小児科に任せていた。
3. 全459施設中、93.6%の医療機関（産科）では、「妊婦のHBs抗原、HCV抗体の検査結果の妊婦本人への説明」について、「検査結果を渡している」と回答した。「口頭での説明」については、「陰性・陽性にかかわらず結果を口頭で説明していない」医療機関（産科）は0%であったことから、妊婦健診におけるHBs抗原、HCV抗体検査結果は陰性・陽性にかかわらず全施設で100%妊婦本人に通知されている実態が明らかとなった。
4. 医療機関（産科）としての対応に関する質問項目のうち、HBs抗原陽性またはHCV抗体陽性妊婦に対する医療機関（産科）（N=459）の対応としては、「自科でウイルスマーカ等の精査を行い、内科受診を判断」する医療機関が最も多かった（63.4%）。次いで「自科でウイルスマーカ等の精査をせずに、消化器内科を紹介」（17.4%）、「自科でウイルスマーカ等の精査をせずに、一般内科を紹介」（12.7%）、「自科でウイルスマーカ等の精査をせずに、肝臓内科を紹介」（6.8%）であった。院内の診療科併設状況別にみると、院内に肝臓内科がある医療機関（N=75）では30.7%が「自科で精査せず、肝臓内科を紹介」、院内に消化器内科があるが肝臓内科はない医療機関（N=77）では45.5%が「自科で精査せず、消化器内科を紹介」していた。
5. 産婦人科医師自身の経験等に関する質問項目のうち、胎内感染高リスク妊婦に対する抗ウイルス剤投与の有益性を示唆する報告があること\*を「よく知っていた」産婦人科医師は16.1%であり、48.8%は「聞いたことはあるが詳しくは知らない」、34.6%は「知らない」と回答した。\*産婦人科診療ガイドライン-産科編2017.(公益社団法人日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会)
6. HBs抗原陽性またはHCV抗体陽性妊婦への対応経験のある産婦人科医師(N=373)のうち、過去5年以内に行った対応（複数回答可）として、「妊娠中に紹介した」経験を有する産婦人科医師は45.3%、「分娩後に紹介した」経験を有する産婦人科医師は13.1%であった。「妊娠中に紹介」「分娩後に紹介」のいずれも経験のなかった産婦人科医師は44.5%であった。紹介先としては、「消化器内科」が最も多く48.8%、次いで「肝臓内科」41.5%であった。「消化器内科」「肝臓内科」以外の内科への紹介は5.3%であった。「すでに内科にかかっていたので紹介しなかった」経験を有する産婦人科医師は26.3%、「自科で行った精査結果から内科紹介は不要と判断し紹介しなかった」経験を有する産婦人科医師は16.4%であった。「妊娠中に抗ウイルス治療が行われた」症例を経験したことがある産婦人科医師は4.0%と低率であった。HBs抗原陽性妊婦に対して妊娠中に抗ウイルス治療が行われなかった理由（複数回答可）については、「把握していない」（28.2%）が最も多く、次いで「紹介先で治療適応外と判断された」（25.7%）、「自科で治療適応ではないと判断した」（15.3%）であった。

上記は申請時における研究の概要に沿って行った。

## 研究組織

研究代表者			
田中 純子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	教授	
研究分担者			
佐竹 正博	: 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所 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		
豊田 秀徳	: 大垣市民病院 消化器内科 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	: 東京品川病院 研究部 研究員		
小山 富子	: 広島大学大学院 疫学・疾病制御学		
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		
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		



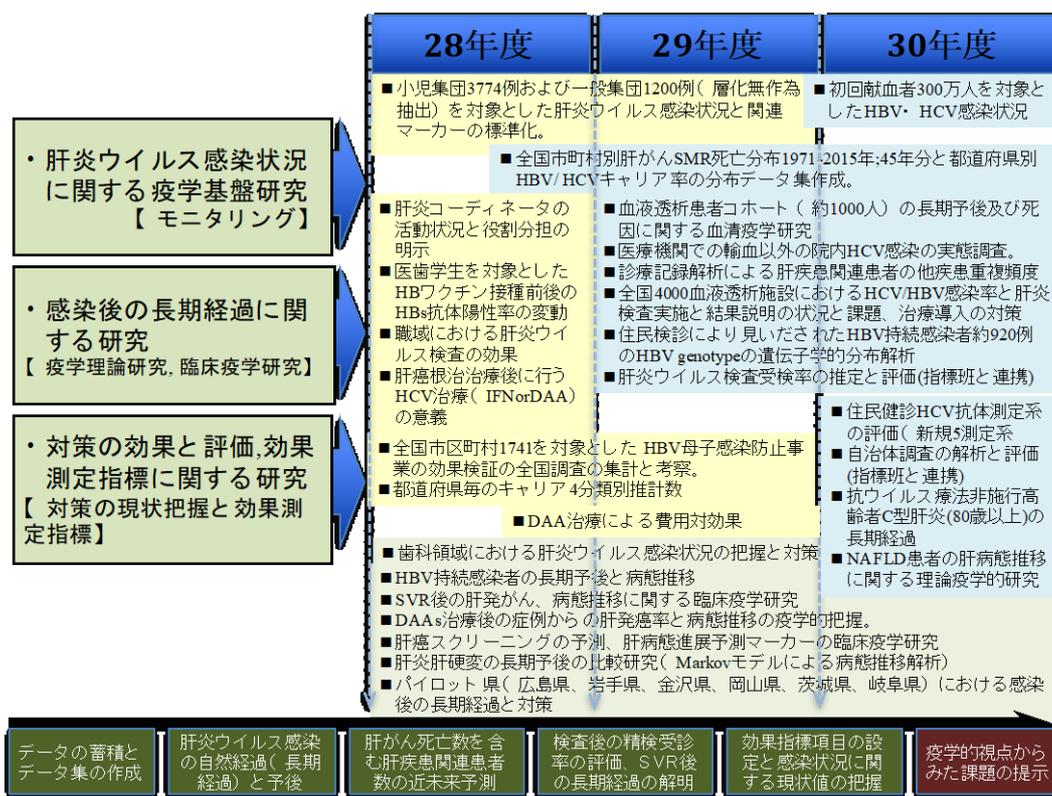


図. 研究班の概要 平成30年度

## 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(相崎)

##### 1. 感染症サーベイランス事業による急性肝炎の疫学

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。本研究では届け出された急性肝炎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。

##### 2. 定点医療施設における急性肝炎の観察

2012年より、東京都新宿区のHIV陽性男性同性愛者が多い医療施設で急性肝炎の定点観察を行っている。定点医療施設における急性C型肝炎の遺伝子レベルでの解析を行った。

(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) カンボジア住民におけるHBV genotype C1の高肝発がんリスクのついての遺伝子的検討—

*GenBank HBVC1 340株 full genome との比較— (田中研究代表)*

1. 前回調査：2010年から2014年にかけてカンボジア王国シェリムアップ州において子供を含む住民626人を対象に肝炎調査を行った。(男性254人、女性372人、7-90歳 2014年での平均年齢 $38.3 \pm 16.3$ 歳) HBsAg陽性率5.6%(35人)、HBsAb陽性率28.0%、HBcAb35.3%)

2. 今回の調査：上記調査でHBsAg陽性と判明した一般住民35人から、HBV full genome sequenceが行えた26株について遺伝子解析を行った。広島大学疫学研究倫理審査委員会とカンボジア保健省倫理委員会の承認を得ている

##### 3. 解析方法

① 26株のfull genome sequence: PCR増幅後のdirect sequenceを行った。

② genotyping: MEGA7でUPGMA法により系統樹解析を行った。

③ geographic distributionの検討: 住民株はgenotype C1がdominantであったのでGenBankに登録済のgenotype C1 340株とgenotype C1住民株24株についてNJ(Neighbor-Joining)法により再度系統樹解析を行った。

④ 肝がん関連遺伝子変異: 住民株26株のcore promoter変異を解析した。GenBank genotype C1 340株の背景病態と変異: GenBankの登録profileやpaperからその株の背景病態をASC, CH, LC/HCCに分類し、core promoter mutationの頻度を3群間の $\chi^2$ 乗検定とposthoc pairwise  $\chi^2$ 検定を行った。

##### 3) 医療機関におけるC型肝炎ウイルス感染の実態調査(佐竹, 田中研究代表)

研究に協力してくれる医療機関を探し出す。観血的な治療や検査を行う診療科を中心に医師の協力を得る。

- ・主治医が患者からインフォームドコンセントを得る。
- ・入院患者のベースライン検体は、入院日の2週間前から入院後1週間までの間で採取されたものとする。
- ・退院後検体は、退院後2か月以上経過し、5か月までの間に採取されたものとする。退院後期間を置くのは、抗体が検出感度に達するまでの期間を考慮したものである。
- ・HCV抗体検査は、検査法の統一のためすべて日赤中央血液研究所で Abbott Architect を用いて行う。
- ・実際には、事後検体について最初に抗体を検査し、陽性であった場合にベースライン検体を検査し、費用と仕事量の節減を図る。
- ・両者の HCV 抗体のデータを比較し、新規感染を把握する。
- ・4,000 人の患者の検査を目標とする。
- ・入院時検査で HCV 感染が判明した場合は、治療方針について専門医と協議する。
- ・入院後の新たな HCV 感染であることが判明した場合には、その原因を調査し、輸血を含めた今回の医療に関連したものであれば、生物由来製品感染等被害救済制度または医薬品等副作用被害救済制度等に基づいて治療を開始する。

#### (倫理面への配慮)

医療機関から日赤中央研究所へは、検体番号のみが記載された検体が送付されるため、日赤側では個人の同定はできない。ただし、患者背景として、性別、年代、疾患の大まかな分類についての情報を得る。医療機関側は、感染が判明した場合に本人への告知と必要な治療等のために個人と検体番号を連結する表を保持する。

#### 4) 2012-2016 年の初回供血者集団における HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率 (田中研究代表, 佐竹)

対象者は 2012~2016 年までの全国の初回供血者集団 (16-64 歳、出生年 1947~2000 年) 2,054,566 人である。属性別に肝炎ウイルス感染状況を把握するために、初回供血者集団における HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を、①出

生年 (1 年刻み) 別、②出生年 10 歳階級・地域別、③性・出生年 10 歳階級・地域別に算出した。

また、1995~2000 年、2001~2006 年、2007~2011 年および今回の 2012~2016 年における出生年別にみた HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率を比較した。

さらに、2015 年の性・出生年階級別にみた国勢調査人口と本研究の性・出生年階級別 HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率をもとに、日本の 0-90 歳における HBV・HCV 持続感染 (キャリア) 率を推定した。

#### 5) 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 (菊地)

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 4026 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。

また、某検査会社に HCV 抗体検査を依頼している施設の全患者を対象として、2015 年から 2017 年までの HCV 抗体の陽転化を調査した。

#### (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。また、HCV 抗体検査の結果は、匿名化データを使用しており、個人や施設を特定することはできない。

#### 6) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み (三浦)

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、2011-15 年の二次医療圏別 SMR を算出して二次医療圏別 SMR 分布地図を作成した。

さらに、ArcGIS (ESRI 社) の Geostatistical Analyst プログラムを用いて逆距離加重法 (IDW) による連続的分布図を作成した。

なお、SMR 算出には SAS ver.9.4 を用いた。

(倫理面への配慮)

データは統計資料に基づいているので、倫理面の問題は生じない。

## 7) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (田中研究代表)

### 1. 解析対象

2011.1.1~2015.12.31 の5年間における肝癌 (肝および肝内胆管の悪性新生物, ICD10 コード C22) による日本における日本人および外国人の死亡を対象死因とした。

死亡者数の資料は、人口動態調査の調査票情報 (「人口動態調査に係る調査票情報の提供」(統計法第33条)) を基に算出し、人口は2010年と2015年の国勢調査人口 (性・年齢階級別) を元に内挿法により推定した。

### 2. 解析方法

2011 - 2015 年の期間における肝癌死亡について、全国を基準集団とした性別・市町村別 SMR を次式により算出した。

$$SMR = \frac{\text{市町村の実死亡数 } D_i}{\text{市町村の期待死亡数 } E_i} = \frac{D_i}{\sum_j p_{ij} r_j}$$

ここで  $i$ : 市町村、 $j$ : 年齢階級、 $p$ : 人口、 $r$ : 死亡率とした。

ベイズ型 SMR (EBSMR) を次式により算出した。

$$EBSMR_i = \frac{D_i + \alpha}{E_i + \beta}, (\alpha = \frac{MK^2}{VK}, \beta = \frac{MK}{VK})$$

ここで  $MK$ : SMR の重み付き平均、 $VK$ : SMR の重み付き分散とした。

$\alpha, \beta$  を求めるにあたっては、標準化死亡比の事前分布 (ガンマ分布) の期待値及び分散は、その地域を含むより大きな地域 (全国) の市区町村の標準化死亡比の期待値及び分散に等しいとするいわゆるモーメント法を用いた。

算出した EBSMR を、5段階に区分し、全国市町村別の肝癌死亡疾病地図を作成した。市区

町村の区切りは2008年4月時点の地図を元に作成した。

統計解析には SAS ver.9.4 (SAS Institute Inc. NC, USA) を用いた。

## (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 — 出生年コホート別に見た解析 — (高橋文)

岩手県予防医学協会に於いて、住民健診及び職域健診を1986年4月から2018年3月までの間に受診したもののうち、HBs 抗原検査を受診した、605,708 人 (出生年1914年~1988年) を対象とした。また、そのうち、HBs 抗体検査を受診した 258,857 人 (出生年1911年~1998年) の HBs 抗体陽性率を算出した。

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) を対象とした。

(倫理面への配慮)

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

### 2) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について (高橋文)

2013年4月~2018年3月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において HCV 検査を受診した126,302人について新たな C 型肝炎ウイルス検査手順による、判定振り分けをおこなった。

(倫理面への配慮)

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

### 3) 住民健診における C 型肝炎ウイルス検査手順について (田中研究代表, 小山)

岩手県予防医学協会において、2017 年 9 月 29 日～10 月 10 日の期間に一日人間ドック・住民健診・職域健診で HCV 検診を受診した 1,000 人、及び同協会における 2013 年度の HCV 検診において HCV 抗体陽性と判明した 161 人の計 1,161 人の保存血清を対象とした。

研究班が推奨試薬として承認済の 2 試薬を標準試薬として、新たに上市または上市予定の 4 社 5 試薬を HCV 抗体検討試薬とした。標準試薬 2 試薬と検討試薬 5 試薬で保存血清 1,161 件を測定し、HCV 抗体陽性と判定された検体は低・中・高力価に群別した。またいずれかの試薬で HCV 抗体陽性となった検体については、HCV-RNA を測定した。

#### (倫理面への配慮)

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

また、広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認が得られている。(承認番号：第 E-967)

### 4) 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 (田中研究代表)

全国健康保険組合のうち、52 の健康保険組合に属する本人および家族の 3,462,296 人が有する 2014-2016 年における診療報酬記録 7,773,235 件を解析対象とし (対象年齢：0-74 歳) その全レセプトから下記の肝疾患病名レセプトを持つ 2,133,215 件 (251,951 人) を抽出した。

【肝疾患関連病名】ウイルス肝炎 (ICD10: B15-B19)、肝及び肝内胆管の悪性新生物 (ICD10: C22)、アルコール性肝炎 (ICD10: K70)、中毒性肝疾患 (ICD10: K71)、肝不全 (ICD10: K72)、慢性肝炎 (ICD10: K73)、肝線維症及び肝硬変 (ICD10: K74)、その他の炎症性肝疾患 (ICD10: K75)、その他の肝疾患 (ICD10: K76)

)、他に分類される疾患における肝障害 (ICD10: K77)、ウイルス肝炎のキャリア (ICD10: Z22) )

なお、健康保険組合は全国に約 1,500 あり、その全加入者数は 3,000 万人である。

なお、レセプトデータは個人を特定する事無く同一患者を識別できる暗号技術が用いられている。また、複数の医療機関や診療科への受診の重複を把握でき、患者ごとの情報を時系列で評価する事ができる。

解析手順を次の通りである。

- (1) 抽出した 77,773,235 件のレセプトデータから疑い病名を除外。
- (2) 患者ごとに肝炎に関する 150 の標準病名を抽出し、標準病名出現順番に並べた。そのパターンは 7,340 通りであった。
- (3) 肝炎に関する 150 の標準病名を 76 パターン分類用病名に変換した。
- (4) 患者ごとに 76 のパターン分類用病名のうち 2 回以上出現したものを抽出し、出現した順番に並べたところ、そのパターンは 2,622 通り (251,952 人) であった。
- (5) 2622 通りのパターンを 31 の肝疾患病因/病態に分類した。ただし、
  - ・ 病名だけでは判断できなかった 17 パターン(45 人)は診療行為・薬剤の情報を参照して個別に判定。
  - ・ B 型関連疾患・C 型関連疾患を両方持つ 49 パターン(800 人)は観察期間最後のレセプトにある病名から B 型/C 型/B 型 C 型重複を病因を判定した。
  - ・ 該当する患者が 1 人しかいない 1758 パターン(1,758 人)は分類困難に判定。
- (6) de novo 肝炎対応としての Fake HBV 患者を除外するため、B 型肝炎関連疾患と判定した患者を、標準病名と薬剤情報から Fake HBV 患者を判定し、分類困難に判定した。

再分類コード化した 31 の肝疾患関連疾病ごとの患者数を、性別年齢 10 歳階級別に再集計し、

2014-2016 における 3 年期間有病率 (95%信頼区間) を算出した。

5) 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及び、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (田中研究代表・小山)

2016 年 5 月～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た小学校 4 年生 3,774 名の保存血清のうち追加測定が可能であった 3,753 例を対象とした。保存血清を用いてアボット ジャパン株式会社製の肝炎関連マーカー 3 試薬の追加測定を行い、昨年度報告した 3 社 8 試薬の測定結果と合わせて比較評価をした。

○HBs 抗原

- ・ CLIA 法：B 型肝炎ウイルス表面抗原キット HBsAgQT・アボット (アボットジャパン (株))
- ・ CLEIA 法：ルミパルスプレスト®HBsAg-HQ (富士レビオ株式会社)
- ・ CLEIA 法：HISCL™HBsAg (シスメックス (株))
- ・ 凝集法：マイセル II HBsAg ( (株) 特殊免疫研究所)

○HBs 抗体

- ・ CLIA 法：B 型肝炎ウイルス表面抗体キットオーサブ・アボット (アボットジャパン (株))
- ・ CLEIA 法：ルミパルスプレスト®HBsAb-N(富士レビオ (株))
- ・ CLEIA 法：HISCL™HBsAb (シスメックス (株))
- ・ 凝集法：マイセル II anti-HBs ( (株) 特殊免疫研究所)

○HBc 抗体

- ・ CLIA 法：B 型肝炎ウイルスコア抗体キット HBc・アボット (アボットジャパン (株))
- ・ CLEIA 法：ルミパルスプレスト®HBcAb-III (富士レビオ (株))
- ・ CLEIA 法：HISCL™HBcAb (シスメックス (株))

HBs 抗体測定試薬である B 型肝炎ウイルス表面抗体キットオーサブ・アボットの陽性カット

オフ値が示されていないが、添付文書によると、「【性能】感度および特異度の検討では感染防御抗体能の目安である $\geq 10.00$ mIU/ml を陽性、 $< 10.00$ mIU/ml を陰性とした。」と記載されていることに基づき、 $\geq 10.00$ mIU/ml を陽性として陽性率を算出した。

(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、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)

## 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) B 型持続性肝炎の長期予後についての研究 (山崎)

日本西端の長崎県離島住民 (2014 年人口 2.1 万人) を対象とし、1978 年から HBs 抗原のスクリーニングを開始した。スクリーニングの対象者は、地域基本健診および職域健診受診時、また地域の基幹医療機関初診時に行った。2008 年までに 34,517 名が受診し、受診者数が現在の人口 2 万人を超えている。

受診者のうち HBs 抗原陽性例は 1,474 例 (4.3%) であった。このうち受診 1 回のみまたは記録不詳者を除いた持続感染例 944 名であった。さらに定期的に血液検査管理を行った 210 例のうち HBeAg のセロコンバージョンの経過を定期的に観察し得た 64 例で、そのうち 6 ヶ月以内に発癌した 7 例を除外した 57 例を対象とした。

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

#### 2) 長崎県約 920 例 HBV 持続感染者の GENOTYPE 分布の検討 (2018 年度中間報告) (田中研究代表, 山崎)

長崎県五島列島の上五島地域において 1980 年から 2017 年の期間に医療機関・地域健診・職域健診を受診し、HBs 抗原陽性と判明した成人約 920 名のうち、今回は 478 名（男 268 名、女 210 名、平均年齢不明）の保存血清を対象とした。

対象とする保存血清を用いて HBV DNA 量の測定を行った。また、HBV DNA が検出された検体に関して系統樹解析を行い、HBV genotype を決定した。

全検体で Nested PCR を行った。コンタミネーションを避ける為、HBV DNA 量が検出感度（1copy/ml）以下- $10^3$ copies/ml の検体と  $10^4$ - $10^9$ copies/ml の検体に分けて(nt475 -nt933: S region・P region の一部:本研究において<SP 領域>とする)の Nested PCR を行った。

HBV DNA 量が検出感度以上かつ<SP 領域> Nested PCR が陰性の検体に対して<SP 領域>よりも高感度の<S 領域> (nt455-nt687: S region)を用いて Nested PCR を行った。

Direct sequence を行い、得られた塩基配列から MEGA version7 にて UPGMA 法により系統樹解析を行った。

(倫理面への配慮)

この研究は広島大学疫学研究倫理委員会による承認を得た（第 E-1244 号）

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

虎の門病院で C 型肝炎に対して DAAs 併用療法を導入して Sustained virological response (SVR;治療終了後 12 週経過時点の HCV RNA 陰性状態)を達成した肝癌既往歴のない 1,922 例を対象に、肝発癌率と肝発癌に寄与する要因を多変量解析でレトロスペクティブに検討した。

また、虎の門病院で肝生検診断された NAFLD の 424 例を対象に、肝疾患関連イベントとその他各種イベント（心血管系、悪性疾患、2 型糖尿病）の新規発生頻度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は、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。

### 4) C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌・再発の機序に関する検討 (鳥村)

#### 1. DAAs 治療による C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する多施設による後ろ向き検討 (SAKS Study)

久留米大学消化器内科、佐賀大学医療支援学講座、産業医科大学第三内科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 DAAs 治療を行った C 型慢性肝疾患患者 4,040 例のうちウイルス学的著効 (SVR12)が得られ、その後の追跡調査が可能であった 2,509 例を対象とした。

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。なお、肝硬変所の診断は主治医の判断とした。

(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

#### 2. DAAs 治療により SVR を示した C 型慢性肝疾患患者における肝発がんの実態を明らかにするための多施設共同前向き研究

##### a. 症例

九州の 15 施設：大分大学(清家正隆)、鹿児島大学(井戸章雄、馬渡誠一)、熊本大学(佐々木裕、吉丸洋子)、九州医療センター・消化器科/外科(中牟田誠、樋口野日斗/高見裕子)、佐賀大学(江口雄一郎、大枝敏)、産業医科大学(原田大、本間雄一)、長崎医療センター(八橋弘、橋元悟)、長崎大学(中尾一彦、三馬聡)、福岡赤十字病院(早田哲郎)、福岡大学(向坂彰太郎、釈迦堂敏)、福岡徳洲

会病院(松本修一)、宮崎大学(永田賢治)、琉球大学(前城達次)、久留米大学(古賀浩徳、井出達也、中野聖士、鳥村拓司)から Daas を行い、svr12 を得られた 3,012 例(DAAs 治療前に肝がんなし: 2,552 例、肝癌根治後に DAAs 施行: 459 例)を登録した。

DAAs 治療後の累積発がん率、肝がん累積再発率、発がんおよび再発に寄与する因子の短変量、多変量解析による抽出。抽出された危険因子による発がん率、再発率の層別化。

(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: 16240, UMIN-CTR 登録: UMIN000027988

#### 5) EOB-MRI・肝線維化マーカーを用いた HCV 排除後の肝癌サーベイランス体制の確立に関する検討 (豊田)

- ① 大垣市民病院における HCV 患者の、SVR 後 HCC 発生に対する DAAs 治療前 HCC 既往の影響について、大垣市民病院における 454 例中について検討した。
- ② 非多血性結節の多血化および新規非多血性結節の出現に対する DAAs 治療による SVR の影響について、SVR 症例と HCV 持続感染例を propensity score matching して比較した。
- ③ HCV 持続感染例における非多血性結節の新規出現に関する危険因子について、ベースラインの EOB-MRI で非多血性結節のなかった HCV 持続感染例において、非多血性結節の新規出現などを検討した。
- ④ 採血に基づく肝線維化マーカーの SVR による変化とその後の HCC 発生との関係について、IFN による SVR 症例の FIB-4 index の変化から肝線維化の変化を比較検討した。

#### 6) C 型慢性肝疾患に対する DAAs 治療後の肝

#### 発癌に関する検討 (日野)

2014 年 9 月～2017 年 9 月の間に当院および福山市民病院を受診し、DAAs 治療終了後 1 年以上経過観察された C 型慢性肝炎および代償性肝硬変患者 626 例を対象とし、HCC 発症の有無を確認し、HCC 発症リスク因子について検討した。

#### 7) 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 (田中研究代表)

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、調査期間内(1999 年 11 月から 2018 年 3 月)の全対象者 3,974 名(男性 2,400 名、女性 1,574 名)を 2010 年以前にエントリーした群の 3,087 名と、2011 年以降にエントリーした群の 887 名の 2 群に分けて解析を行った。

##### 1. 転帰調査について

2018 年 3 月時点における転帰を属性と 10 の調査項目により行った。調査項目は、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、合併症等及び 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(HCVAb, HCV RNA)、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)であった。

##### 2. 血清疫学調査について

通常診察の検査時に追加採血を行い、下記の項目について測定を行った。HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体を測定し、HCV RNA の検出を行った。さらに HBs 抗原陽性例や HCV RNA 陽性例については HBV DNA の検出、HBV genotyping、HCV genotyping を行った。

測定項目及び測定試薬は、(1)HBs 抗原 (CLEIA 法): Lumipulse® II HBsAg, (2)HBs 抗体 (CLEIA 法): Lumipulse® HBsAb-N, (3)HBc 抗体 (CLEIA 法): Lumipulse® HBcAb-N, (4)HCV 抗体 (CLEIA 法): Lumipulse® II オーツ®HCV を用いた。

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 を

行い、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。

### 3. 生命予後解析について

透析患者の生命予後に影響を与える要因について、ログランク検定および Cox の比例ハザード回帰分析により検討した。観察期間は、透析導入日～死亡日(または最終観察日)とし、イベントは死亡(全死因)、説明変数は、性別：男性、女性(base)、出生年：1905-24 年, 1925-44 年, 1945 年以降(base)、透析開始時年齢：49 歳以下、50-59 歳(base)、60-69 歳、70 歳以上、原疾患：慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症(base)、腎硬化症、その他、糖尿病：あり、なし(base)、B 型肝炎ウイルス検査結果(HBsAg)：陽性、陰性(base)、C 型肝炎ウイルス検査結果(HCV RNA)：陽性、陰性(base)、とした。

統計解析には、JMP 13 (SAS Institute Inc.)を用いた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得(第疫-294-2 号)、協力医療機関において必要な場合は、倫理審査を行った。

## (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】(宮坂)

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。

その体制とは市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV および HBV キャリアを診断(岩手県予医学協会実施)し、検査結果を受診者に通知する。その際に HCV および HBV キャリアと診断された検診者には、①医療機関への受診の勧奨のはがき、②肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の紹介書、③冊子(財団

法人ウイルス肝炎研究財団編)、④医療機関受診時の返信用はがき、の郵送を行う。通知を受けた肝炎ウイルスキャリアはこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診するようになっている。

医療機関を受診した際には医療機関受診時の返信用はがきを医療機関から郵送していただき、医療機関受診を確認する。なお、返信用はがきに受診者名を記載しないなど個人情報の漏洩がないように十分配慮してある。

また、年度末には医療機関受診が確認できない HCV キャリアについては市町村に対して医療機関未受診者のリストを送付して市町村からの受診確認や受診勧奨を行っている。

このような肝炎ウイルス検診体制下において、HCV および HBV キャリアが受診したことが確認できた医療機関に対してアンケートによる追跡調査を行っている。

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。これらの内容によるアンケートは 2001 年 4 月から 2018 年 3 月まで年 1 回行い、医療機関受診状況の推移と通院・治療状況の検討を行った。

また、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り、市町村検診はさらに集団検診と個別検診に分けられ、岩手県では 30 市町村が集団検診を、2 市 1 村が個別検診を行っている。

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、その後、保健師が直接面談を行い医療機関受診状況の確認が可能な S 町、および、個別検診を行い、その後、直接一次検査施行医療機関に受診状況の問い合わせが可能な M 市の医療機関受診状況、通院・治療状況について検討を行った。

なお、S 町では HCV キャリアの個別面談を 3-4 年毎に行っており、その際に医療機関受診状況、治療状況についてもアンケート調査を行っているためその結果についても検討した。また、これら 2 地域の予後についても検討を行なった。

さらに、肝炎ウイルス感染者の掘り起こしやフォローアップの充実を図るため、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が、アドバイザーへアンケート調査を行い、活動状況について解析を行った。

## 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】(杉原)

現在までのC型肝炎に対して抗ウイルス治療を導入した症例は、

- ・ ペグインターフェロン単独治療が58例、
- ・ ペグインターフェロン+リバビリン併用治療が328例、
- ・ ペグインターフェロン+リバビリン+DAA(テラプレビル/シメプレビル)3剤併用治療が71例、
- ・ インターフェロンフリー治療が428例である。

今回、これらの抗ウイルス治療症例のうち、

- ・ ペグインターフェロン+リバビリン併用治療304例、
- ・ ペグインターフェロン+リバビリン+DAA(テラプレビル/シメプレビル)3剤併用治療71例、
- ・ インターフェロンフリー治療348例を対象として、

- 1) 肝線維化マーカー(ヒアルロン酸値、IV型コラーゲン値、M2BPGi値、Fib4 index、APRI)の推移、
- 2) 腹部超音波検査における肝硬度の推移、
- 3) 腫瘍マーカー(AFP値、PIVKA II値)の推移(治療前、治療終了12カ月後および24カ月後)、
- 4) 肝細胞癌の発生状況などについて検討した。

## 3) 茨城県産業保険領域における肝炎ウイルス検査に関するアンケート調査(松崎)

### B1. アンケート調査の実施回数と期間

茨城県には、100名以上の従業員が勤務する事業所が、1439件(2018年2月時点)あ

り、茨城県産業保健相談支援センターで予め調査協力の上承が得られている470件を対象にし、各事業所の保健担当者にアンケートの回答を依頼した。2018年2月28日までに回収したアンケートを、今年度に解析した。

### B2. アンケート調査表の送付と返送、同意獲得について

アンケート用紙と返信用封筒を、対象の事業所へ郵送し、返信用封筒での返送を依頼した。アンケートでは、事業規模と事業内容、産業保険体制について(産業医勤務の有無)、健診での肝炎検査状況について(実施の有無、検査内容、実施方法、対象年齢、費用負担、導入時期と理由、問題点など)などについて、質問した。また、アンケート用紙に、事業所名と保健担当者名の記入を依頼し、回答をもって、同意を確認した。

#### (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後行った(承認番号17-50)。

## 4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上)

石川県肝炎診療連携参加同意者1557名中、2018年11月末日までに受診状況調査が可能であった603名を対象にした。HBs抗原陽性者は321名、HCV抗体陽性者は282名であった。

拠点病院に返送される調査票データに加えて、2008年以降少なくとも1回は受診が確認されている専門医療機関の担当医への問い合わせにより収集したデータを用いた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学医学倫理審査委員会により審査、承認の上実施した。(研究題目:石川県における肝炎ウイルス検診陽性者の経過に関する解析 2018-105(2871))

### 5) 広島県肝疾患患者フォローアップシステム 平成25～29年度登録者計2,515人に関する 集計・解析結果 (田中研究代表)

広島県肝疾患フォローアップシステム事業が運用開始された平成25年度から平成29年度までの登録者全2,560人のうち、登録後の辞退者を除いた2,515人を解析対象とした。

広島県健康福祉局業務課は、同課が保管している「広島県肝疾患フォローアップシステム登録者情報」を連結可能匿名化し、広島大学に送付し、広島大学においてデータの集計・解析を行った。

広島県肝疾患フォローアップシステム登録項目は、性別、生年月日、保険者名、初診日、初診時診断結果、フォローアップ受診日、フォローアップ受診時診断結果、治療内容、HBVマーカー(HBs抗原、HBs抗体、HBe抗原、HBe抗体、HBV DNA)、HCVマーカー(HCV抗体、HCV RNA、HCV genotype)、AST、ALT、Pltである。

初回登録時肝病態分布、フォローアップ受診状況等について集計した。また、登録者の“継続受診(不定期受診を含む)”に関連する因子について、平成25、26年度初回登録者(HBV患者363人、HCV患者547人)を対象とし、単変量解析(カイ二乗検定)および多変量解析(ロジスティック回帰分析)を用いて検討した。

フォローアップ受診者集団における肝病態推移について集計し、同集団における肝癌新規発生率について、人年法を用いて求めた。また、初回登録時の年齢、ASL、ALT、Pltの値を用いて肝線維化指標であるFIB4-indexを算出し、FIB4 indexと年齢・肝病態の関連を検討した。

FIB4 indexは以下の式を用いて算出される。

$$\text{FIB4-index} = \frac{\text{AST (IU/L)} \times \text{年齢 (歳)}}{\text{血小板数 (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT}}}$$

年齢階級別の比較においてはJonckheere-Terpstra傾向性検定を行った。肝病態別の比較においては、HBV患者では無症候性キャリア(AC)、慢性肝炎(CH)、肝硬変(LC)の3群間に

ついてKruskal Wallis検定・Steel-Dwass多重比較検定を用いた。HCV患者ではCH、LCの2群比較にMann Whitney検定を用いた。

さらに、FIB4 indexが肝病態進展の予測因子となりうるかどうかを検証するために、初年度B型あるいはC型慢性肝炎(CH)であった登録者を、1年後および2年後に肝病態の進展を認めた群と認めなかった群に分け、両群の初回登録時FIB4 indexを比較した(Mann Whitney検定)。

(倫理面への配慮)

すべての対象者は広島県肝疾患フォローアップシステム登録時に、登録情報が広島県における肝炎対策のために活用されることについて文書で同意している。

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)

## 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) 平成30年度 肝炎検査受検状況等実態把握調査(追加調査)中間報告書(田中研究代表)

平成23年度及び平成29年度の結果から、6年間で受検率が増加した府県(岩手、大阪、熊本)、増加しなかった府県(青森、茨城、佐賀)、および診療連携班の分担研究者の府県(神奈川、石川、広島、愛媛)の10府県を選択し、各自治体の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法により選ばれた20歳～85歳の日本人11,000件(10地域×110件)を対象とし、郵送による調査票配布及び回収を行った。調査期間は平成31年1月～2月、白票等の無効票を除いた有効回収数は4,585枚(41.7%)であった。

調査項目は、B型肝炎・C型肝炎の知識、検査受検の有無、広報活動や公的助成の認知、生活習慣・QOLに関する全25項目である。

- ・ B型肝炎・C型肝炎の認知
- ・ 今までB型・C型肝炎ウイルス検査の有無
- ・ (受検ありの場合)住民検診・職域検診の別、受検後の精密検査

- ・ (受検なしの場合) 未受検の理由、受検促進に関する有効な施策
- ・ 知って肝炎プロジェクトの認知
- ・ 無料検査、初回精密・敵検査の公費補助、治療費公費補助の認知
- ・ 肝炎医療コーディネーターの認知、日本の肝炎対策
- ・ 各都道府県の肝炎対策の認知、肝炎ウイルス検査の啓発活動の認知
- ・ 身近に肝炎患の人がいるか
- ・ 受診医療機関までの距離と移動手段
- ・ 3年以内のがん検診、特定検診、職場検診の受検、受検後の医療機関受診行動
- ・ QOL調査 (EQ-5D-3L)
- ・ 生活習慣 (喫煙、受動喫煙、運動習慣、アルコール) に関する調査

## 2) 肝炎対策にかかわる妊婦の受診状況等実態把握のための全国調査 (1次調査) —HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性妊婦の受診状況調査— (田中研究代表)

今回は 1 次調査として全国 47 都道府県のうち、10 都道府県 (北海道、宮城県、東京都、長野県、愛知県、大阪府、愛媛県、広島県、福岡県、長崎県) の「分娩あるいは妊婦健診を行っている全医療機関」を対象とした。

- 1) 対象とした 10 都道府県に所在する国立大学医学部産婦人科教授に対して、「分娩あるいは妊婦健診を行っている全医療機関名」および、「勤務する担当産婦人科医師名」の提供を依頼した。
- 2) 公益財団法人日本産婦人科学会医療改革委員会が運営するサイト「周産期医療の広場」 (<http://shusanki.org/>) から、対象都道府県内にあるすべての「分娩取扱医療機関」情報を抽出した。
- 3) 1)2)により得られた情報に基づき調査協力依頼先医療機関リストを作成した。
- 4) 各医療機関に調査協力依頼状と無記名自記式調査票 (別添資料 1) および返信用封筒を送付し、産婦人科医師 1 名に代表者として調査票への回答を依頼した。

調査票に含まれる項目は、医療機関 (産科) としての対応について 3 項目、回答した産婦人科医師自身の経験等について 5 項目、合計 8 項目とした。

### 【医療機関 (産科) での対応①～③】

- ① HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する医療機関 (産科) としての対応 (Q1)
- ② 医療機関 (産科) における妊婦 HBs 抗原、HCV 抗体検査結果通知 (Q2)
- ③ HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦に対する医療機関 (産科) の対応 (Q3)

### 【産婦人科医師自身の経験等④～⑧】

- ④ 胎内感染高リスク妊婦に対する抗ウイルス剤投与の有益性に関する知識 (Q4)
- ⑤ HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦への対応を行った経験 (Q5)
- ⑥ 過去 5 年以内に経験した HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦の内科紹介 (Q6)
- ⑦ 過去 5 年以内に経験した HBs 抗原陽性妊婦に対する治療 (Q7)
- ⑧ 過去 5 年以内に経験した HBs 抗原陽性の妊婦に対して妊娠中に抗ウイルス治療が行われなかった理由 (Q8)

本調査は 2018 年 12 月～2019 年 1 月に実施した。調査票への回答をもって、本調査に同意したものとし、広島大学において集計・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-1479 号)。

## 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 (相崎)

##### 1. 感染症サーベイランス事業による急性肝炎の疫学

急性 A 型肝炎は 2012 年から 2017 年までは、全国的な流行が見られた 2014 年 (433 例) を除き、年間約 100~300 例で推移していたが、2018 年は年はじめから急激な増加を認めた。2018 年は 2015~2017 年に比べて、男性の性的接触が多く、特に男性同性間性的接触の報告数が多かった。

##### 2. 定点医療施設における急性肝炎の観察

定点医療施設における C 型急性肝炎は 2012 年 5 人、2013 年 0 人、2014 年 3 人、2015 年 1 人、2016 年 6 人、2017 年 1 人、2018 年 4 人 (半期) と隔年で増加傾向を認めた。塩基配列を比較したところ、2018 年の症例 N は 2016 年の症例 J と高い相同性を認め、さらに 2016 年の症例 I, H は 2014 年の症例 F, G と、2014 年の症例 D, E は 2012 年の症例 C と高い相同性が見られた。

本年初頭より急性 A 型肝炎のアウトブレイクを認めた。男性同性間性的接触の報告数が多かったことから、男性同性愛者における啓発、特にワクチン接種の推奨が重要と考えられた。定点医療施設における急性肝炎の観察では隔年で同じ HCV 株由来と考えられる感染が観察されたことから、繰り返す感染の機会が存在し、啓発効果が不十分であることが考えられた。

##### 2) カンボジア住民における HBV genotype C1 の高肝発がんリスクのついで遺伝子的

#### 検討 - GenBank HBV C1 340 株 full genome との比較 - (田中研究代表)

1. 得られたカンボジア住民株は genotype C1 が 24 株、genotype B1 は 1 株、genotype B2 は 1 株であった。
2. カンボジア住民の genotype C1 (24 株) と GenBank に登録済みの genotype C1 (340 株) について NJ 法で系統樹解析を行うと世界中の genotype C1 株は大きく 4 つのクラスターに分かれていることがわかった。  
カンボジア住民株が一番多く含まれたクラスターは、地理的分布として狭いエリアのカンボジア近隣諸国のみの株で構成されていた。
3. カンボジア住民株を full genome で仔細に見ると住民の genotype C1 24 株中 double mutation は 18/24 75.0%、combo mutation は 14/24 58.3% に認められ変異は高い保有率を示した。一方、GenBank にある既知の full genome の genotype C1 340 株を詳細に見るとカンボジア住民株と同様に preS 欠失や、core 領域 P130 の変異も認められた。340 株中 double mutation は 160/340 47.1%、combo mutation は 113/340 33.2% に認められその保有率はカンボジア住民株より少ないことが明らかとなった。  
GenBank 登録株の由来の病態を分類すると ASC 75 例、CH 149 例、LC/HCC 21 例であった (他判定困難 95 株)。病態毎での core promoter 変異の double mutation 保有率は、各々 ASC 15/75 20.0%、CH 73/149 49.0%、LC/HCC 21/21 100%、20/21 95.2%、combo mutation ASC 5/75 6.7%、CH 51/149 34.2%、LC/HCC 20/21 95.2% であった。この 3 群で core promoter 変異の頻度の比較をすると double mutation、combo mutation とともに病態が重いと変異を保有している頻度が高いことがわかった ( $p < 0.05$ )。

以上により

- ・ 今回の HBV 持続感染している住民の株解析では 肝発がん関連リスクと考えられている core promoter 変異を多く保有していることがわかった。double mutation は 75.0% に combo mutation は 58.3% に認められた。
- ・ これら住民は肝発がんの高リスク保持者と考えられ、今後カンボジアでも肝発がんに対する対策が必要と考えられた。

### 3) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査 (佐竹, 田中研究代表)

#### 1. C 型肝炎ウイルス感染の有無；陽転について

研究の手段が、医療機関での医療過誤を見つげ出す性格を帯びているため、なかなか協力医療機関を得ることができなかったが、平成 30 年に入って、某大規模病院の全面的な協力を得ることができた。平成 30 年 5 月より患者検体の収集を開始し、平成 31 年 1 月 21 日の時点で、ベースライン検体 1008 本、退院後検体 482 本が収集された。このうちベースラインと退院後検体のペアがそろっているものは 399 組である。

退院後検体 482 本のうち、462 本が陰性、20 本が陽性であった。複数の退院後検体が採取された患者が 4 人いたので、退院後陽性者は 16 人となる。これら 16 人のベースライン検体を検査すると 15 本が陽性で、治療開始時にすでに HCV に感染していたことがわかった。残る 1 人が入院時陰性であった。この 1 例は入院後に陽転した可能性がある。ベースライン検体を Architect で確認する必要があったが、この患者に限りそれが保存されていなかった。当該病院では Fujirebio Lumipulse Presto II で HCV 検査を行っており、0.6 (陰性) であった。中央研究所で同患者の退院後検体を、同じ試薬を用いる Lumipulse G1200 で検査したところ同様に 0.5 (陰性) であった。またこの検体をコスモバイオ社の line immunoassay 法 (INNO-LIA) で検査したところ陽性であった。ただしバンドの濃さから抗体価は低いものとも思われる。Architect にても S/CO は 4.81 と弱陽性であった。

すなわち、この患者は入院時から HCV 抗体は陽性であるが極めて低い力価であったため、感度の高い Architect と line immunoassay では弱陽性であったが、Lumipulse では陰性になったものと考えられる。なお抗体陽性の退院後検体は、高感度 NAT ではすべて HCV RNA は陰性であった。総じて、これまでの 399 例の検討では、事後に陽転した事例は把握されていない。

#### 2. 入院患者の HCV 感染状況について

この調査にエントリーした患者数は入院時検体取得数と同じ 1008 人である。その内訳は、男性 518 人 (51%)、女性 490 人 (49%)、年齢は、60, 70 歳代が約 4 分の 1 ずつ、40, 50 歳代が 8 分の 1 ずつであった。診療科別では、消化器外科、整形外科、呼吸器外科、乳腺外科からのエントリーが多い。

退院後検体陽性者 16 人の年齢は 40 歳から 86 歳まで分布し、平均年齢は 72.4 歳、中央値は 76 歳と、15 人が 60 歳以上の高齢であった。

また、退院後検体での HCV 抗体陽性率は 4.0% (16/399) であったが、日本での、何らかの入院治療を受けるような患者の一般的な HCV 陽性率を示すものと思われる。

以上により、

399 例の検討では、医療による HCV 抗体陽転例は捕まえていない。目標は 4000 例であり、399 例ではあまりにも少なく結論を出せる状況ではない。研究の意義に鑑み、研究期間終了後も、内部で引き続き調査を継続していく予定である。

#### 4) 2012-2016 年の初回供血者集団における HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率 (田中研究代表, 佐竹)

##### 1. 出生年 (1 年刻み) 別にみた HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率

2012~2016 年までの全国の初回供血者集団 2,054,566 人における出生年別にみた HBs 抗原陽性率では 1960 年以降出生した群では、出生年が後になるほど低い傾向が認められた。HCV 抗体陽性率についても、出生年が後になるほど低い傾向が認められた。

##### 2. 地域・出生年 (5 年刻み) 別にみた HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率

地域・出生年別にみると北海道や九州で 1965 年以前出生集団の HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率が高い傾向がみられた。

##### 3. 性・地域・出生年 (5 年刻み) 別にみた HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率

性・地域・出生年別にみた HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率は、ともに、男性の方がほ

とんどの性・出生年・地域で高い傾向がみられた。

#### 4. 4 期の出生年（1 年刻み）別にみた HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率

これまでの 1995-2000 年、2001-2006 年、2007-2011 年における陽性率と重ねて示すと、今回（2012~2016 年）の HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率は 2001-2006 年、2007-2011 年と同傾向が認められた。

#### 5. 日本人集団（0-90 歳）における標準化 HBV・HCV キャリア率

2012-16 年初回供血者集団の性・出生年・日赤ブロック別にみた HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率と平成 27 年国勢調査人口をもとに、0-90 歳の日本人集団におけるキャリア率（HBV・HCV）を推計したところ、HBV キャリア率 0.37%、HCV キャリア率 0.20%となった。

#### 5) 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（菊地）

4026 施設のうち 1531 施設(38.0%)より回答は得られ、維持透析患者数 124143 人(1400 施設)、透析導入患者数 8256 人(801 施設)の結果が得られた。

- ・ 2011 年に発行された「透析患者の C 型肝炎ウイルス治療ガイドライン」について「知っている」は 1290 施設(85.3%)であった(有効回答数 1512 施設)。
- ・ 2015 年に発行された「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)」について「知っている」は 1441 施設(94.9%)であった(有効回答数 1512 施設)。
- ・ 2016 年に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」(日本透析医学会の派遣委員が日本肝臓学会と共同で作成)について、「知っている」は 950 施設(63.3%)であった(有効回答数 1500 施設)。
- ・ 肝炎治療医療費助成制度について、「知っている」は 1159 施設(77.1%)であった(有効回答数 1503 施設)。

・ 施設形態については、(有効回答数 1531 施設)のうち、

- ① 維持透析のみ 616 施設(40.2%)
- ② 透析導入のみ 58 施設(3.8%)
- ③ 維持透析と透析導入の両方 857 施設(56.0%)

であった。

・ 維持透析施設における肝炎の実態調査(2017 年 7 月末在籍患者対象)維持透析患者数 (腹膜透析含む) (有効回答数 1400 施設)124143 人のうち、

- HBs 抗原陽性者数 (有効回答数 1324 施設 透析患者数 119068 人) 1551 人(HBs 抗原陽性率 1.3%)
- 抗原陽性または DNA 陽性患者の専門医への紹介数 (有効回答数 746 施設 陽性者数 1533 人) 287 人 (紹介率 18.7%)
- 専門医を紹介したが治療を断られた数 (有効回答数 852 施設 紹介者数 243 人) 17 人
- IFN または核酸アナログ治療後または治療中(有効回答数 729 施設 陽性者数 1505 人) 137 人(治療率 9.1%)

・ HBV スクリーニング検査の施行状況について (有効回答数 1467 施設)

- ① 施行していない 25 施設(1.7%)
- ② 1 年に 1 回 562 施設(38.3%)
- ③ 3 か月に 1 回(年 2 回) 814 施設(55.5%)
- ④ 年 3 回以上 66 施設(4.5%)

・ HBV スクリーニング検査の施行内容について (有効回答数 1443 施設)

- ① HBs 抗原のみ：583 施設(40.4%)
- ② HBs 抗原、HBs 抗体の 2 つ：548 施設(38.0%)
- ③ HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の 3 つ：312 施設(21.6%)

・ HBV スクリーニング検査後の、患者への説明について (有効回答数 1429 施設)

- ① 説明していない 266 施設(18.6%)
- ② HBs 抗原陽性者のみに説明 804 施設(56.3%)
- ③ 陽性者と陰性者にも説明 359 施設(25.1%)

- ・HBV感染者のベッド固定について (有効回答数 1460 施設)
  - ①していない 225 施設(15.4%)
  - ②ゾーン固定 1155 施設(79.1%)
  - ③個室隔離透析 58 施設(4.0%)
  - ④感染者の紹介は受け付けていない 22 施設(1.5%)
  
- ・透析導入施設における肝炎の実態調査 (2017年1月から7月末までの導入患者を対象)
  - 透析導入患者数(腹膜透析含む) (有効回答数 801 施設) 8256 人
  - HBs 抗原陽性者数 (有効回答数 642 施設 透析導入患者数 7736 人) 83 人 (透析導入患者の HBs 抗原陽性率 1.1%)
  - 抗原陽性または DNA 陽性患者の専門医への紹介数 (有効回答数 58 施設 陽性者数 83 人) 24 人 (紹介率 28.9%)
  
- ・透析導入時の HBV スクリーニング検査の施行状況について (有効回答数 892 施設)
  - ①施行していない：19 施設(2.1%)
  - ②HBs 抗原のみ：315 施設(35.3%)
  - ③HBs 抗原、HBs 抗体の 2 つ：337 施設(37.8%)
  - ④HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の 3 つ：221 施設(24.8%)
  
- ・HBV スクリーニング検査後の、患者への説明について (有効回答数 866 施設)
  - ①説明していない：119 施設(13.7%)
  - ②HBs 抗原陽性者のみに説明：536 施設(61.9%)
  - ③陽性者と HBs 抗原陰性者にも説明：211 施設(24.4%)
  
- ・HBV 感染者のベッド固定について (有効回答数 891 施設)
  - ①していない：158 施設(17.7%)
  - ②ゾーン固定：680 施設(76.3%)
  - ③個室隔離透析：53 施設(5.9%)

透析患者での HCV 抗体陽転化率の調査：

2015 年に HCV 抗体検査を行い、HCV 抗体陰性であった患者 5166 人を対象に、1 年後の HCV 抗体の結果を調査した。5166 人中 5 人が HCV 抗体

陽性となり、0.1 人/100 人年の HCV 抗体陽転化率であった。

また、2016 年に HCV 抗体検査を行い、HCV 抗体陰性であった患者 5628 人を対象に、1 年後の HCV 抗体の結果を調査した。5628 人中 3 人が HCV 抗体陽性となり、0.05 人/100 人年の HCV 抗体陽転化率であった。

以上により、

透析患者における B 型肝炎の有病率について

- HBs 抗原陽性率 1.3%(1535/117378 人)であった。
- 地域別の HBs 抗原陽性率は、北海道・東北 2.3%、関東 1.0%、信越・北陸・東海 1.0%、近畿 1.2%、中国・四国 1.5%、九州・沖縄 1.6%であった。
- HBs 抗原陽性率の全国平均は 2007 年の 1.9%と比較して減少傾向であり、この 2 年間で 0.3%減少していた。特に関東、信越・北陸・東海、近畿の地域では著しく減少していた。2017 年末の透析患者の平均年齢 68.4±12.5 歳であることを勘案すると、透析患者の HBs 抗原陽性率は非透析患者と同程度までに低下した。
- 透析導入患者の HBs 抗原陽性率 1.1%(82/7613 人)、地域別の透析導入患者の HBs 抗原陽性率は、北海道・東北 1.2%、関東 1.1%、信越・北陸・東海 0.8%、近畿 1.2%、中国・四国 1.0%、九州・沖縄 1.4%であった。
- 2017 年末の透析導入患者の平均年齢 69.7±13.4 歳であることを勘案すると、いずれの地域でもすでに透析患者は導入時より HBs 抗原陽性率が非透析患者と同程度であることが分かった。

透析室での HBV 感染患者に対する感染対策：

- 透析施設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)では、HBV の定期的なスクリーニングと HBV 感染患者は個室隔離透析、隔離が不可能な場合はベッド固定、専用の透析装置(コンソール)や透析関連物品の使用を行うことが推奨されている。
- HBV のスクリーニング検査は 98.3%の施設で 1 年に 1 回以上行われていたが、検査結果の患者への説明をしていない施設が 18.6%存在した。また、ベッド固定は 15.4%の施設で行われていなかった。
- 透析患者での HBs 抗原陽性率は、非透析患者と同程度まで低下しているが、0%となつてはおら

ず、透析施設での院内感染が起こらないために、患者と医療従事者への、更なる感染対策の教育と啓発を行う必要がある。

#### ガイドラインの認知度と透析施設での感染対策や肝臓専門医への紹介率との関係：

- 透析施設での HBV の感染対策が記載されているガイドライン(四訂版)の認知度は 94.9%と高率であるが、肝炎治療医療費助成制度の認知度は 77.1%にとどまった。
- ガイドラインや治療医療費助成制度を認知していない施設は、HBV のスクリーニング結果を患者に説明していない割合が高かった。また、HBV のスクリーニング結果説明の実施が、HBV 感染患者の肝臓専門医への紹介率と有意に関係していた。
- HBV 関連検査の結果を患者に説明していない施設は、全体の 18.6%に存在しており、HBV 感染患者の肝臓専門医への紹介率が低率である。
- 陽性者のみに結果を説明、陰性者を含む全患者に結果を説明している施設の順に、肝臓専門医への紹介率が高率となっていた。
- ガイドラインや肝炎医療制度の認知が患者への検査結果説明を高率として、この検査結果説明の徹底が患者の専門医受診の動機づけになると考えられた。
- また、HBV 感染患者のベッド固定を行っている(感染対策をしている)施設は、ガイドラインや治療医療費助成制度を知らない割合が低率であることがわかった。
- ガイドラインや肝炎医療制度の啓発が、肝炎への意識を高めて、正しい感染対策や肝臓専門医への紹介に繋がっていることが分かった。

#### 透析患者での HCV 新規感染率の調査：

- 2015 年から 2016 年の HCV 新規感染率は 0.1 人/100 人、2016 年から 2017 年の HCV 新規感染率は 0.05 人/100 人年であった。2006 年から 2007 年の新規感染率である 1.0 人/100 人年と比較して、著しく低下していた。
- 1990 年代から 2000 年代前半には、透析施設での HBV や HCV のアウトブレイクが多く報告されていた。この原因のほとんどは、透析中に抗凝固剤として使用する、ヘパリンの調剤過程でのウイルス混入が原因であった。

- 2005 年にヘパリンのプレフィールドシリンジ製剤が発売され、現在では約 80%の透析施設で使用されている。このプレフィールドシリンジ製剤の発売、ガイドラインの認知度向上による感染対策の啓発活動が、新規感染率の低下に繋がったと考えられた。
- ただし、一般人口での HCV 新規感染率 0.002 人/100 人年と比較して非常に高率であり、更なる透析施設での感染対策の徹底が重要となる。

### 6) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み (三浦)

#### 1 二次医療圏別 SMR

2011 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の期間に分割、併合された市区町村を整理すると 1890 市区町村であった。それを 2015 年 10 月 1 日現在の 344 の二次医療圏に集約して二次医療圏別 SMR を算出した。

二次医療圏別 SMR ベイズ推定量分布地図を 2001-05 年、2006-10 年、2011-15 年の 3 期間について示したところ、2001-05 年の SMR ベイズ推定量の最大値は男 205.0、女 207.0 であったが、2006-10 年では男 198.2、女 190.4、2011-15 年では男 180.8、女 165.0 と減少していた。最小値は 2001-05 年の男 43.0、女 46.5 から 2011-15 年の男 52.9、女 52.3 へと若干増加していた。すなわち、この期間では最大値の減少、最小値の増加によって地域差が減少していた。

#### 2. 二次医療圏別 SMR の連続的分布図

分布地図を、逆距離加重法 (IDW) によって連続的分布図に変換した。2001-05 年で見ると、IDW 連続的分布図と二次医療圏別 SMR ベイズ推定量分布地図は近似していた。また、IDW 連続的分布図の方が富士川流域、大阪湾沿岸、瀬戸内海沿岸、北九州などの地域集積性がより明確になっていた。これは、2006-10 年、2011-15 年での比較においても同様の結果であった。

以上の結果から、

1. 市区町村別 SMR は各市区町村の状況が把握できるが、これらの地域差と関連する要因をその地域のデータを用いて分析する生態学的分析においては、分布のパターンを要約することも必要と考え、これまで二次医療圏別に SMR

を求めて分布地図を作成してきた。本年度はそれに加えて 2011-15 年の二次医療圏別 SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。

2. 肝がん死亡の地域分布で指摘されている、西高東低のパターンは、男の方がより明確であることを指摘している。二次医療圏別 SMR ベイズ推定量分布地図を検討してみると、市区町村別分布地図より二次医療圏別分布地図の方がパターンを明確にできると考えた。
3. 地域の単位としては市区町村、都道府県が多く用いられるが、近年二次医療圏を単位とするデータも多く認められるようになっている。地域差の要因分析として、都道府県別データは安定しているが大まかすぎ、市区町村別データは詳細であるが死亡などでは変動が大きい。
4. 本報告では、これまでの 2001-05 年、2006-10 年の期間に加えて、2011-2015 年二次医療圏別 SMR ベイズ推定量分布地図の推移を検討し、この 3 期間で肝がん死亡の地域差は死亡の高い地域の減少によって小さくなっていることを確認した。

#### 7) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (田中研究代表)

2010-2015 年の最新の資料をこれまでの 1971 年からの資料に追加し、市区町村別肝がん死亡率を性別に示した。

その結果、

2011~2015 年の肝がんベイズ型標準化死亡比 EBSMR は 2006~2010 年と比べて地域差が減少していた。

また、肝がん死亡率の高い地域は九州北部、瀬戸内観沿岸部など西日本で高く北陸地方、東北地方など東日本で低い傾向であった。

## (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 —出生年コホート別に見た解析— (高橋文)

#### 1. 出生年コホート別にみた HBs 抗原・抗体陽性率

##### ① HBs 抗原陽性率について

1986 年 4 月から 2018 年 3 月までに、住民健診をはじめ各種健診で HBs 抗原検査を受診した受診者総数は、605,708 人 (出生年は 1914 年～1988 年) であった。

HBs 抗原検査受診者 605,708 人のうち、11,225 人 (1.85%) が HBs 抗原陽性、男性では 2.18 % (5,903 / 270,991)、女性では 1.59 % (5,322 / 334,717) と、男性の方が高率であった。 ( $p < 0.0001$ )

出生年 10 年毎の HBs 抗原陽性率を見ると、1914～1920 年出生群 (3.85%) と 1941～1950 年出生群 (2.28%) にピークが認められた。2 つの HBs 抗原陽性率のピークを出生年別に見ると、1917 年出生群の 4.56% (86 / 1,885) と 1944 年出生群の 2.48% (315 / 12,703) であった。

また、出生年 10 年毎の小計としては減少しているものの、1961～1970 年出生群を出生年別に見ると、1968 年出生群に 3 つ目のピーク、HBs 抗原陽性率 1.84% (133 / 7,234) が認められた。

1968 年出生年以降は再び減少に転じ、1973 年出生群以降は HBs 抗原陽性率が 1.0%未満に低下し、1981～1988 年出生群は 0.30%であった。

出生年 10 年毎の男女別の小計はすべての出生年で男性の陽性率が女性の陽性率に比べ高率であった。

##### ② B 型肝炎ウイルス母子感染防止対策事業実施前後の集団の HBs 抗原陽性率の比較—1971～1988 年出生群について—

岩手県においても 1986 年出生群から全県的に B 型肝炎母子感染防止対策事業が実施された。それに先立って HBIg の治験による B 型肝炎母子感染防止が 1981 年～1985 年に HBs 抗原陽性・HBe 抗原陽性妊婦から出生した児 99 人対し行われた。

1981年～1985年の治験によるB型肝炎母子感染防止実施率は、1981年～1985年出生児数92,038人、1986年～1988年の妊婦検診のHBs抗原陽性率1.2%、HBe抗原陽性率20.7%を用いて算出したB型肝炎母子感染防止対象者数229人の43.3% (99 / 229) に当たる。

1986年～1988年出生群は妊婦の96.0%がHBs抗原検査を受診し、内HBs抗原陽性、かつHBe抗原陽性であった妊婦から出生した児147人にB型肝炎母子感染防止対策が実施された。

1971～1988年出生群について、5年毎のHBs抗原陽性率みると、1971～1975年出生群のHBs抗原陽性率は0.82% (269 / 32,701)、1976～1980年出生群は0.44% (73 / 16,740) とB型肝炎母子感染防止対策事業実施前に自然減が認められた。

治験により部分的にB型肝炎母子感染防止が行われた1981～1985年出生群は0.39% (30 / 7,722)、全体的にB型肝炎母子感染防止対策事業が実施された1986～1988年出生群は0.09% (3 / 3,291) とHBs抗原陽性率は低下した。

全体的にB型肝炎母子感染防止対策事業が実施された1986～1988年出生群は、部分的に実施した1981～1985年出生群に比べても有意に低下していることが確認できた。

### ③ HBs抗体陽性率について

1986年4月から2018年3月までの間に、住民健診をはじめ各種健診でHBs抗体検査を受診した受診者総数は、258,871人(出生年は1911年～1998年)であった。258,871人の受診者のうち、HBs抗体陽性者は59,466人(22.97%)であった。

男性のHBs抗体陽性率は22.66% (27,219 / 120,124)、女性のHBs抗体陽性率は23.24% (32,247 / 138,747) であった。

出生年10年毎の小計を見ると、出生年1940年までの集団におけるHBs抗体陽性率は、30%以上の高率を示していた。出生年1941年以降の出生群においては30%を切り、出生年1970年群の8.50%まで直線的に減少した。

HBs抗体陽性率が10%未満に低下した出生年1971年～1990年群のHBs抗体陽性率は、出生年1941年～1970年群の直線的な減少に比べ、緩慢な低下を示した。

出生年1991年～1998年群は1971年～1990年群に比べ再び有意な低下を示した。

### ④ HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率について

2014年にCLIA法によりHBs抗体並びにHBc抗体を測定した4,999人中、HBs抗体10mIU/ml以上を示し陽性と判定された者は906人であった。HBs抗体陽性であった906人中HBc抗体陽性(1.0 S/CO以上)であったものは672人(74.17%)であった。

出生年1913年～1975年出生年群において、HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率は66.67%～95.24%であったが、1976年～1980年出生群は18.42% (7/38)、1981年～1985年出生群は4.76% (2/42)、1986年～1994年出生群は6.38% (3/47) と大きく低化した。

## 2. 出生年コホート別に見たHCVキャリア率

### ① HCVキャリア率について

1996年4月から2018年3月までに、住民健診をはじめ各種健診でHCV検査を受診した受診者総数は、496,253人(出生年は1922年～1988年)であった。HCV検診受診者480,477人のうち、2,938人(0.59%)のHCVキャリアを検出し、男性のHCVキャリア率は0.60% (1,343 / 224,295)、女性のHCVキャリア率は0.59% (1,595 / 271,958) であった。

出生年10年毎の小計を見ると、若年者ほどHCVキャリア率は低下し、特に1971年以降の出生群においてHCVキャリア率は極めて低率であった。

以上の結果から、

- 1914年～1988年に出生した受診者、総計605,708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1944出生群に陽性率のピークが認められた1)。また過去にさかのぼってみると1917年の出生群にもピーク(4.56%)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(1.84%)に3つ目のピークが認められた。

- 1968年以降の出生群ではHBs抗原陽性率は再び低下しており、1973年出生群からはHBs抗原陽性率が1.0%未満に低下し、1981～1988年出生群のHBs抗原陽性率は平均0.30%であった。
- 1986年のB型肝炎母子感染防止対策事業実施前後のHBs抗原陽性率を比較すると、1971年出生群以降ではB型肝炎母子感染防止対策事業実施前に自然減が認められたものの、さらに全県的にB型肝炎母子感染防止対策事業が実施された1986～1988年出生群は、部分的に実施した1981～1985年出生群に比べてもHBs抗原陽性率が有意に低下し0.09%まで低下していることが確認できた。
- 1911年～1998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。
- 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。
- また、出生年1991年～1998年群のHBs抗体陽性率は、緩慢な低下を示した1971年～1990年群に比べ再び有意な低下を示した。
- これらのことから、HBs抗体陽性率が緩慢な低下を示した1971年以降に出生した群においてもHBV水平感染の率は減少を続け、極めて低率であると推測された。

また、岩手県におけるHCVキャリア率は1922年出生年群が1.93%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) 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順の検証について (高橋文)

2013年4月～2018年3月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診においてHCV検査を受診した126,302人について、一次スクリーニングHCV抗体検査をLumipulse Prestoにより実施した。

126,302例中Lumipulse Prestoの測定値が1.0COI以上を示し陽性と判定された者は533例(0.42% 533/126,302)であった。HCV抗体陽性例をHCV抗体測定値により群別したところ、測定値50COI以上を示し「高力価群」と判定されたのは207例(0.16% 207/126,302)、測定値5～50COI未満を示し「中力価群」と判定されたのは160例(0.13% 160/126,302)、測定値1～5COI未満を示し「低力価群」と判定されたのは166例(0.13% 166/126,302)であった。

「中力価群」及び「低力価群」計326例中NATによりHCV-RNAが陽性であった者は40例(0.03% 40/126,302)であった。HCV-RNAが陽性であった40例は全例HCV抗体「中力価群」であった。

これによりHCV抗体「高力価群」(判定理由①)の207例と「中・低力価群」の中でHCV-RNAが陽性であった(判定理由②)40例、の計247例(0.20% 247/126,302)が「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。

新たなC型肝炎ウイルス検査手順による、126,302例の検診検体の判定振り分けにおいて、「中力価群」及び「低力価群」のNAT実施率は0.26%であった。

また、「高力価群」207例について、NATを実施したところ、HCV-RNAが陽性であった者は179例、HCV-RNAが陰性であった者は28例であった。

これにより、「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された247例中、HCV-RNAが陽性であった者は219例(88.66%、219/247)、HCV-RNAが陰性であった者は28例(11.34% 28/247)であった。

HCV抗体「高力価群」でHCV-RNAが陰性であった28例中、自記式の問診により18例に慢性肝炎、または、肝障害の既往があった。また、受診した医療機関への追跡調査の回答から、11例に抗ウイルス治療が行われていたことが報告

されている。また、11例は著効と判定された後の受診であった。

以上の結果から、

- Lumipulse Presto を一次スクリーニングとする新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において、測定値により高力価・中力価・低力価に適切に群別し HCV キャリアを効率的に検出していることが確認できた。新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において NAT 実施率は 0.26% であった。
- 新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において、HCV 抗原検査を削除したが、NAT 実施率は低く抑えられ、精度を維持しつつ、検査の簡便化とコスト軽減ができたものと考えられた。
- また、HCV 抗体高力価群において HCV-RNA 陰性例が 28 例認められたが、問診等により把握できる範囲では、その多くが医療機関の管理下にある方であった。HCV キャリアの治療が進み、その割合が増加する傾向にある。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われた。

### 3) 住民健診における C 型肝炎ウイルス検査手順について (田中研究代表, 小山)

#### 1. 標準試薬 2 試薬の測定結果

保存血清 1,161 件をルミパルスプレストオーソ HCV により測定したところ、HCV 抗体陽性率は 14.2% (165 / 1,161) であった。高力価群が 4.8% (56 / 1,161)、中力価群が 4.7% (54 / 1,161)、低力価群が 4.7% (55 / 1,161) であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力価群が 96.4% (54 / 56)、中力価群が 25.9% (14 / 54)、低力価群が 0.0% (0 / 55) であった。

ルミパルス II オーソ HCV による HCV 抗体測定数は、検体量不足により 1 検体未測定となったため 1,160 件で、HCV 抗体陽性率は 12.8% (149 / 1,160) であった。高力価群が 4.9% (57 / 1,160)、中力価群が 4.3% (50 / 1,160)、低力価群が 3.6% (42 / 1,160) であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力価群が 96.5% (55 / 57)

)、中力価群が 24.0% (12 / 50)、低力価群が 0.0% (0 / 42) であった。

ルミパルスプレストオーソ HCV で高力価群であった 56 件はすべてルミパルス II オーソ HCV においても高力価群であった。2 試薬ともに高力価であった 56 件中 HCV-RNA 陰性が 2 件 (3.57% 2 / 56) 存在した。ルミパルスプレストオーソ HCV で中力価群であった 54 件はルミパルス II オーソ HCV において高力価群 1 件、中力価群 50 件、低力価群 2 件、検体量不足による未測定が 1 件であった。ルミパルスプレストオーソ HCV で低力価群であった 55 件はルミパルス II オーソ HCV において低力価群 40 件、HCV 抗体陰性が 15 件であった。

標準試薬 2 試薬による測定値の散布図 (1,160 件) から 2 試薬は良好な相関を示した。

1,161 件中 HCV 検診の受診者 1,000 件について一次スクリーニングである HCV 抗体をルミパルスプレストオーソ HCV により実施した結果、HCV 抗体陽性は 4 件 (0.4% 4 / 1,000) であった。うち、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定されたのは高力価陽性の 1 件であった。HCV 抗体中・低力価は 3 件で HCV RNA 実施率は 0.3% (3 / 1,000) であった。

同様に HCV 検診の受診者 1,000 件について一次スクリーニングである HCV 抗体をルミパルス II オーソ HCV により実施した結果、HCV 抗体陽性は 4 件 (0.4% 4 / 1,000) であった。うち、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定されたのは高力価陽性の 1 件であった。HCV 抗体中・低力価は 3 件で HCV RNA 実施率は 0.3% (3 / 1,000) であった。

#### 2. 検討試薬 AccuraseedHCV (和光純薬工業株式会社) の測定結果

保存血清 1,161 件を AccuraseedHCV により測定したところ、HCV 抗体陽性率は 13.4% (156 / 1,161) であった。高力価群が 4.1% (48 / 1,161)、中力価群が 4.8% (56 / 1,161)、低力価群が 4.5% (52 / 1,161) であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力価群が 97.9% (47 / 48)、中力価群が 37.5% (21 / 56)、低力価群が 0.0% (0 / 52) であった。

AccuraseedHCV と標準試薬ルミパルスプレストオーソ HCV との測定値の散布図から 2 試薬は良好な相関を示した。

2 試薬の定性判定の一致率は、99.05% (1,150 / 1,161)、HCV 抗体陽性検体における抗体群別の一一致率 84.24% (139 / 165) であった。

また AccuraseedHCV と標準試薬ルミパルス II オーソ HCV との測定値の散布図から 2 試薬は良好な相関を示し、相関係数(r)：0.97 一次回帰式： $y=-0.3+0.90x$  であった。

2 試薬の定性判定の一致率は、98.45% (1,142 / 1,160)、HCV 抗体陽性検体における抗体群別の一一致率 85.91% (128 / 149) であった。

HCV 検診の受診者 1,000 件について一次スクリーニングである HCV 抗体を AccuraseedHCV により実施した結果、HCV 抗体陽性は 5 件 (0.5% 5 / 1,000) であった。うち、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定されたのは高力価陽性の 1 件であった。HCV 抗体中・低力価は 4 件で HCV-RNA 実施率は 0.4% (4 / 1,000) であった。

### 3. 検討試薬 HISCL II HCVAb (シスメックス株式会社) の測定結果

保存血清 1,161 件を HISCL II HCVAb により測定したところ、HCV 抗体陽性率は 13.0% (151 / 1,161) であった。高力価群が 3.7% (43 / 1,161)、中力価群が 7.3% (85 / 1,161)、低力価群が 2.0% (23 / 1,161) であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力価群が 95.3% (41 / 43)、中力価群が 31.8% (27 / 85)、低力価群が 0.0% (0 / 23) であった。

HISCL II HCVAb と標準試薬ルミパルスプレストオーソ HCV との測定値の散布図から。2 試薬は良好な相関を示した。

2 試薬の定性判定の一致率は、98.45% (1,143 / 1,161)、HCV 抗体陽性検体における抗体群別の一一致率 62.42% (103 / 165) であった。

また HISCL II HCVAb と標準試薬ルミパルス II オーソ HCV との測定値の散布図から 2 試薬は良好な相関を示した。

2 試薬の定性判定の一致率は、98.71% (1,145 / 1,160)、HCV 抗体陽性検体における抗体群別の一一致率 65.77% (98 / 149) であった。

HCV 検診の受診者 1,000 件について一次スクリーニングである HCV 抗体を HISCL II HCVAb

により実施した結果、HCV 抗体陽性は 6 件 (0.6% 6 / 1,000) であった。うち、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定されたのは高力価陽性の 1 件であった。HCV 抗体中・低力価は 5 件で HCV-RNA 実施率は 0.5% (5 / 1,000) であった。

### 4. 検討試薬ルミパルス HCV (富士レビオ株式会社) の測定結果

保存血清 1,161 件をルミパルス HCV により測定したところ、HCV 抗体陽性率は 14.0% (162 / 1,161) であった。高力価群が 5.3% (61 / 1,161)、中力価群が 5.1% (59 / 1,161)、低力価群が 3.6% (42 / 1,161) であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力価群が 95.1% (58 / 61)、中力価群が 16.9% (10 / 59)、低力価群が 0.0% (0 / 42) であった。

ルミパルス HCV と標準試薬ルミパルスプレストオーソ HCV との測定値の散布図から 2 試薬は良好な相関を示した。

2 試薬の定性判定の一致率は、98.88% (1,148 / 1,161)、HCV 抗体陽性検体における抗体群別の一一致率 80.00% (132 / 165) であった。

またルミパルス HCV と標準試薬ルミパルス II オーソ HCV との測定値の散布図から 2 試薬は良好な相関を示した。

2 試薬の定性判定の一致率は、98.45% (1,142 / 1,160)、HCV 抗体陽性検体における抗体群別の一一致率 80.54% (120 / 149) であった。

HCV 検診の受診者 1,000 件について一次スクリーニングである HCV 抗体をルミパルス HCV により実施した結果、HCV 抗体陽性は 9 件 (0.9% 9 / 1,000) であった。うち、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定されたのは高力価陽性の 1 件であった。HCV 抗体中・低力価は 8 件で HCV-RNA 実施率は 0.8% (8 / 1,000) であった。

### 5. 検討試薬ルミパルスプレスト HCV (富士レビオ株式会社) の測定結果

保存血清 1,161 件をルミパルスプレスト HCV により測定したところ、HCV 抗体陽性率は 13.8% (160 / 1,161) であった。高力価群が 5.5% (64 / 1,161)、中力価群が 4.7% (54 / 1,161)、低力価群が 3.6% (42 / 1,161) であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力価群が 93.8% (60 /

64)、中力価群が14.8% (8/54)、低力価群が0.0% (0/42)であった。

ルミパルスプレスト HCV と標準試薬ルミパルスプレストオーソ HCV との測定値の散布図から2試薬は良好な相関を示した。

2試薬の定性判定の一致率は、98.88% (1,148/1,161)、HCV抗体陽性検体における抗体群別の一一致率81.21% (134/165)であった。

またルミパルスプレスト HCV と標準試薬ルミパルスIIオーソ HCV との測定値の散布図から2試薬は良好な相関を示した。

2試薬の定性判定の一致率は、98.45% (1,142/1,160)、HCV抗体陽性検体における抗体群別の一一致率83.22% (124/149)であった。

HCV検診の受診者1,000件について一次スクリーニングであるHCV抗体をルミパルスプレストHCVにより実施した結果、HCV抗体陽性は8件(0.8% 8/1,000)であった。うち、「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定されたのは高力価陽性の1件であった。HCV抗体中・低力価は7件でHCV-RNA実施率は0.7% (7/1,000)であった。

#### 6. 検討試薬AIAパックCLHCVAb(東ソー株式会社)の測定結果

保存血清1,161件をAIAパックCLHCVAbにより測定したところ、HCV抗体陽性率は13.5% (157/1,161)であった。高力価群が4.6% (53/1,161)、中力価群が5.2% (60/1,161)、低力価群が3.8% (44/1,161)であった。各群のHCV-RNA陽性率は、高力価群が94.4% (51/53)、中力価群が28.8% (17/60)、低力価群が0.0% (0/44)であった。

AIAパックCLHCVAbと標準試薬ルミパルスプレストオーソHCVとの測定値の散布図から2試薬は良好な相関を示した。

2試薬の定性判定の一致率は、98.79% (1,147/1,161)、HCV抗体陽性検体における抗体群別の一一致率94.54% (142/165)であった。

またAIAパックCLHCVAbと標準試薬ルミパルスIIオーソHCVとの測定値の散布図から2試薬は良好な相関を示した。

2試薬の定性判定の一致率は、98.71% (1,145/1,160)、HCV抗体陽性検体における抗体群別の一一致率83.93% (134/149)であった。

HCV検診の受診者1,000件について一次スクリーニングであるHCV抗体をルミパルスプレストHCVにより実施した結果、HCV抗体陽性は7件(0.7% 7/1,000)であった。うち、「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定されたのは高力価陽性の1件であった。HCV抗体中・低力価は6件でHCV-RNA実施率は0.6% (6/1,000)であった。

以上の結果から、

- 2017年9月29日～10月10日の期間に岩手県予防医学協会の人間ドック・住民健診・職域健診でHCV検診を受診した1,000人及び同協会の2013年度の健診でHCV検診を受診しHCV抗体陽性と判明した161人の計1,161人の保存血清を用いて、HCV検査手順推奨試薬2試薬を標準試薬とし、新たに上市予定の4社5試薬を検討試薬として「C型肝炎ウイルス検査手順」の一次スクリーニング試薬として有用性の検討を行った。
- 検討試薬4社5試薬はいずれも標準試薬と良好な相関が認められ、抗体価により高力価・中力価・低力価・陰性に群別できることが確認された。また、HCV-RNA陽性であった68検体はすべての検討試薬でHCV抗体陽性であった。
- 以上のことから、検討試薬4社5試薬はHCV検診の第一スクリーニング試薬であるHCV抗体試薬として使用が可能であることが確認できた。

#### 4) 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(田中研究代表)

##### 1. 病因別患者数集計

肝疾患病名をのレセプトを含む0-64歳の229,654人の持つレセプトに対して病因を再分類した。B型肝炎関連疾患:5,492人、C型肝炎関連疾患:4,668人、B型C型重複疾患:427人、A型肝炎:70人、E型肝炎:12人、B型急性肝炎:86人、C型急性肝炎:11人、ウイルス肝炎(原因不明):715人、自己免疫性肝疾患:912人、薬剤性肝疾患:1,966人、アルコール性肝疾患:6,570人、NAFLD:47,949人、その他原因不

明肝疾患：155,738 人、分類困難：5,038 人であった。

## 2. 医療機関を受診している B 型肝炎関連疾患患者 5,492 人の重複疾患分布・頻度

B 型肝炎関連疾患患者 5,492 人の性・年齢階級別人数の内訳と、重複疾患分布を重複疾患の割合が多い順 50 位までを算出した。また、重複疾患から対応する診療科を推定し、B 型肝炎関連疾患患者が、どの診療科に該当する重複疾患を持つか集計した。

0-64 歳の B 型肝炎関連疾患 5,492 人（男女 0-64 歳）の重複疾患の頻度が多い 3 疾患は K29：胃炎及び十二指腸炎(24.3%)、E78：リポたんぱく代謝障害及びその他の脂(質)血症(21.3%)、J30：血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎(21.1%)であった。

40-64 歳の B 型肝炎関連疾患 4,501 人（男女 40-64 歳）の重複疾患の頻度が多い 3 疾患は K29：胃炎及び十二指腸炎(26.0%)、E78：リポたんぱく代謝障害及びその他の脂(質)血症(24.4%)、I10：本態性(原発性<一次性>)高血圧(症)(23.0%)であった。

0-39 歳の B 型肝炎関連疾患 991 人（男女 0-39 歳）の重複疾患の頻度が多い 3 疾患は J06：多部位及び部位不明の急性上気道感染症(22.9%)、J30：血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎(22.8%)、H52：屈折及び調節の障害(20.9%)であった。

男性では、B 型肝炎関連疾患 3,559 人（男性 0-64 歳）の重複疾患の頻度が多い 3 疾患は E78：リポたんぱく代謝障害及びその他の脂(質)血症(23.6%)、K29：胃炎及び十二指腸炎(23.4%)、I10：本態性(原発性<一次性>)高血圧(症)(23.2%)であった。

女性では B 型肝炎関連疾患 1,933 人（女性 0-64 歳）の重複疾患の頻度が多い 3 疾患は K29：胃炎及び十二指腸炎(25.8%)、H52：屈折及び調節の障害(24.6%)、J30：血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎(24.0%)であった。

## 3. 医療機関を受診している C 型肝炎関連疾患患者 4,668 人の重複疾患分布・頻度

C 型肝炎関連疾患患者 4,668 人の性・年齢階級別人数の内訳と、重複疾患の割合が多い順 50

位を算出した。また、重複疾患から対応する診療科を推定し、C 型肝炎関連疾患患者が、どの診療科に該当する重複疾患を持つか集計した。

0-64 歳の C 型肝炎関連疾患 4,668 人（男女 0-64 歳）の重複疾患の頻度が多い 3 疾患は K29：胃炎及び十二指腸炎(30.5%)、J30：血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎(28.1%)、I10：本態性(原発性<一次性>)高血圧(症)(27.8%)であった。

40-64 歳の C 型肝炎関連疾患 4,013 人（男女 40-64 歳）の重複疾患の頻度が多い 3 疾患は K29：胃炎及び十二指腸炎(32.0%)、I10：本態性(原発性<一次性>)高血圧(症)(31.5%)、J30：血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎(27.6%)であった。

0-39 歳の C 型肝炎関連疾患 655 人（男女 0-39 歳）の重複疾患の頻度が多い 3 疾患は J30：血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎(31.5%)、J06：多部位及び部位不明の急性上気道感染症(31.4%)、J20：急性気管支炎(26.7%)であった。

男性では C 型肝炎関連疾患 2,684 人（男性 0-64 歳）の重複疾患の頻度が多い 3 疾患は I10：本態性(原発性<一次性>)高血圧(症)(32.9%)、K29：胃炎及び十二指腸炎(29.2%)、E78：リポたんぱく代謝障害及びその他の脂(質)血症(24.8%)であった。

女性では C 型肝炎関連疾患 1,984 人（女性 0-64 歳）の重複疾患の頻度が多い 3 疾患は J30：血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎(33.1%)、K29：胃炎及び十二指腸炎(32.2%)、H52：屈折及び調節の障害(28.6%)であった。

## 5) 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及び、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (田中研究代表, 小山)

### 1. HBs 抗原陽性率

解析対象検体 3,753 例について B 型肝炎ウイルス表面抗原キット HBsAgQT・アボットにより測定したところ、HBs 抗原「陽性」と判定された検体は 1 例 (0.027%) であった。

HBsAgQT・アボットによる「陽性」判定の 1 例はルミパルスプレスト®HBsAg-HQ による「陽

性」の1例、HISCL™HBsAgによる「陽性」の1例とも異なる検体であった。

HBs抗原「陽性」と判定された3例は、3例ともにHBc抗体が「陰性」であった。またルミパルスプレスト®HBsAg-HQ「陽性」例、HISCL™HBsAg「陽性」例のHBV-DNAは「陰性」であった。HBsAgQT・アボット「陽性」例は、検体量不足のためHBs抗原の再測定並びにHBV-DNAの測定はできなかった。

HBs抗原が4試薬ともに「陰性」と判定されたのは3,750例であり、一致率は99.92% (3,750/3,753)であった。

## 2. HBs抗体陽性率

解析対象検体3,753例についてB型肝炎ウイルス表面抗体キットオーサブ・アボットにより測定したところ、HBs抗体「陽性」と判定された検体は25例(0.66%)であった。

各試薬のHBs抗体陽性率は、ルミパルスプレスト®HBsAb-Nが0.77% (29/3,753)、HISCL™HBsAbが0.77% (29/3,753)、マイセルII anti-HBsが0.66% (25/3,753)であった。

HBs抗体が4試薬ともに「陽性」と判定されたのは21例で、14例に乖離が認められた。

HBs抗体が4試薬ともに「陽性」と判定されたのは21例、HBs抗体が4試薬ともに「陰性」と判定されたのは3,718例で、一致率は99.63% (3,739/3,753)であった。

## 3. HBc抗体陽性率

解析対象検体3,753例についてB型肝炎ウイルスコア抗体キットHBc・アボットにより測定したところ、HBc抗体「陽性」と判定された検体は2例(0.053%)であった。

各試薬のHBc抗体陽性率は、ルミパルスプレスト®HBcAb-IIIが0.35% (13/3,753)、HISCL™HBcAbが0.43% (16/3,753)であった。

HBc抗体が3試薬ともに「陽性」と判定されたのは1例で、28例に乖離を認めた。HBc抗体が3試薬ともに「陽性」と判定された1例は、HBs抗原が4試薬すべて「陰性」、HBs抗体が4試薬すべて「陽性」で、HBV-DNAは「陰性」であった。

HBc抗体が3試薬ともに「陽性」と判定されたのは1例、HBc抗体が3試薬ともに「陰性」と判定されたのは3,724例であり、一致率は99.25% (3,725/3,753)であった。

と判定されたのは3,724例であり、一致率は99.25% (3,725/3,753)であった。

以上の結果から

- 昨年度、B型肝炎ウイルス検査測定系3社8試薬(HBs抗原:3試薬、HBs抗体:3試薬、HBc抗体:2試薬)の測定を小児3,774例を対象として行ったが、そのうち、追加測定が可能であった3,753例を対象として、今年度は新たに1社(アボット ジャパン株式会社)3試薬(HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体)による測定を行った。
- 新たにHBs抗原「陽性」が1例検出され、HBs抗原陽性例は3例となったが、3例ともにHBc抗体は「陰性」であった。また、4試薬間に乖離が見られ、4試薬ともにHBs抗原「陽性」と判定された検体は0例であった。
- アボット社HBs抗体陽性例は25例(0.67%)で、うち4試薬ともに「陽性」を示した検体は21例(0.56%)で4例の乖離を認めた。
- アボット社HBc抗体陽性例は2例(0.053%)で、他2社の陽性率に比べ低率であった。内1例は3試薬ともに「陽性」を示し、乖離例は1例であった。
- 4試薬による小児のHBs抗原陽性率は0.0%~0.27%、HBs抗体陽性率は0.67%~0.77%、3試薬によるHBc抗体陽性率は0.053%~0.42%と非常に低い値を示した。
- また、上市されている試薬間における一致率は5回の評価ワーキングを経て、いずれも99%以上を示したことから、上市されている試薬が標準化されたものと考えられた。
- 一方、HBc抗体の試薬間一致陽性例は、小児検体3,753例のうち1例、に対し乖離例は28例と多く、小児特有の抗体反応がある可能性が示唆された。

## 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) B型持続性肝炎の長期予後についての研究(山崎)

(田中研究代表, 山崎)

長崎県 B 型持続性肝炎を対象とした長期予後より、HBeAg セロコンバージョンしたときの年齢は 43 才 (最小 8 歳、最大 77 才) であった。HBe セロコンバージョン後の観察期間中央値は 12 年、最大 27 年である。HBeAg セロコンバージョン後の肝発癌は 5 例であり、累積発癌率は 5 年 2.2%、10 年 9.2%、15 年 9.2%、20 年目で 20.6% であった。

HBeAg セロコンバージョン直後の BCP 領域の変異とその後の肝発癌については、発癌症例は全例、HBeAg セロコンバージョン直後の BCP が mutant であった。累積発癌率は、BCP:mutant (n=41) で 5 年 2.6%、10 年 11.0%、15 年 11.0%、20 年 28.8% であった。BCP:wild (n=7) は 20 年まで 0% であったが、両群間に統計学的差異は認めなかった。

HBeAg セロコンバージョン後の HBsAg 消失率は、9 例であった。累積発癌率は、5 年 3.6%、10 年 12.0%、15 年 20.4% であった。

HBeAg セロコンバージョン直後の BCP 領域の変異が BCP wild であった 7 例の HBs 抗原累積消失率は、5 年 14.3%、10 年 28.6%、15 年 28.6% であった。BCP mutant であった 50 例の HBs 抗原累積消失率は、5 年 2.3%、10 年 10.5%、15 年 18.5% であった。有意差は認めないが、BCP wild の HBsAg 消失率は高かった。

以上の結果から

- 本研究では、B 型持続性感染症において HBeAg セロコンバージョンからの自然病態を検討した。肝発癌と HBs 抗原消失という両極端の転帰に至った症例を比較することで検討した。
- HBeAg セロコンバージョン直後も BCP wild のままでいる症例は、発癌率は低く HBsAg 消失しやすく、BCP mutant であった症例は、発癌しやすく HBsAg は消失しにくい傾向がうかがえた。
- HBeAg セロコンバージョン後の BCP の変異の有無でその後の肝病態の進展様式が異なる可能性がある。

## 2) 長崎県約 920 例 HBV 持続感染者の GENOTYPE 分布の検討(2018 年度中間報告)

対象 HBV 持続感染者 920 例中、478 例についての結果を今年度は中間的に報告する。

Real time PCR を施行した結果、対象とした HBs 抗原陽性の成人 478 例中、Real time PCR 陽性は 321 例(67.2%)であった。Real time PCR によるウイルス量は、 $10^1 \sim 10^2$  copy/ml が 117 例と最も多く、中央値  $2.2 \times 10^1$  copy/ml (範囲: 0 ~  $3.9 \times 10^8$  copy/ml) であった。

HBV キャリア 478 名における HBV DNA 量別の nested PCR 対象検体について、リアルタイム PCR で検出感度以下の検体 157 例のうち、45 例が SP 領域の nested PCR で陽性であった。SP 領域の nested PCR では 292 例が陽性となり、そのうち 274 例がシーケンス解析可能であった。SP 領域陰性のものは全例 DNA 量が 10 の 4 乗以下と低く、これに対して感度の高い S 領域の nested PCR を行い、41 例の genotype を決めることが可能であった。

SP 領域 Sequence 解析が可能であった HBV キャリア 274 名のうち、94.9% (260/274 例) が genotype C に属し、4.0% (11/274 例) が genotype B、1.1% (3/274 例) が genotype A に属した。

S 領域 Sequence 解析が可能であった HBV キャリア 41 名のうち、97.6% (40/41 例) が genotype C に属し、2.4% (1/41 例) が genotype B に属した。

478 例中 sequence 解析が可能であった 315 例 (SP 領域: 274 例、S 領域: 41 例) において、95.2% (300/315 例) が genotype C、3.8% (12/315 例) が genotype B、1.0% (3/315 例) が genotype A に属した。

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

SVR 後の肝発癌率は治療終了 1 年後で 1.2%、2 年後 2.0%、3 年後 3.1% で、年率 1.0% の発癌率であった (Kaplan-Meier 法)。肝発癌に寄与する治療前の独立要因として、多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) で WFA+-M2BP ( $\geq 2.5$  COI;  $P=0.019$ ) と Core subgroup (G1b Core aa70 Mutant > G2a/2b;  $P=0.005$ 、G1b Core aa70 Wild

>G2a/2b; P=0.029) の 2 因子が抽出された。肝発癌に寄与する治療後 24 週時点の独立要因として、多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) で AFP ( $\geq 5 \mu\text{g/l}$ ; P=0.021) と WFA+-M2BP ( $\geq 1.0$  COI; P=0.014) の 2 因子が抽出された。

肝疾患関連イベント発生率 4.17/千人年(肝癌 3.67, 肝性脳症 1.60, 食道胃静脈瘤 2.43, 腹水 0.80, 黄疸 0.40/千人年)、心血管系イベント 5.73/千人年、2 型糖尿病発生率 9.95/千人年、肝癌以外の悪性疾患発生率 8.93/千人年。糖尿病発症は他のイベントよりも高率であった。肝疾患イベントは心血管系と大きな差を認めず、肝疾患イベントの中では肝癌が高率であった。肝生検 NAFLD からの新規肝発癌は 9 例で、累積肝発癌率は、10 年 4%、20 年 4%、30 年 14% であり、年率 0.4%の発癌率であった (Kaplan-Meier 法)。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) で年齢 ( $\geq 70$  歳; P=0.012) と肝線維化 (Stage 4; P=0.024) の 2 因子が抽出された。

以上の結果から

- 今回の検討で、治療前の独立要因として WFA+-M2BP と Core subgroup、治療後の独立要因として AFP と WFA+-M2BP が抽出された。WFA+-M2BP と AFP は肝臓の炎症と線維化を複合的に反映するバイオマーカーとして抽出されたといえる。更に Core subgroup はウイルス排除状態からの肝発癌にもインパクトを与えることを考慮すると、背景肝における悪性度のポテンシャルを示すサロゲートマーカーとしての可能性を示唆する所見が得られたといえる。
- SVR 後肝発癌はウイルスフリー状態からの肝発癌である。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 0.4%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。

#### 4) C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌・再発の機序に関する検討 (鳥村)

DAAs 治療による C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する後ろ向き検討(SACK Study)では、SAKS study に参加した各施設で DAAs を用いて治療を行った症例 4,040 例で著効(SVR12)が確認され、その後の経過観察が可能であった症例は、2,509 例であった。

DAAs 治療後の肝発癌に関する検討では、DAAs 治療時からの平均観察期間  $1.0 \pm 0.5$  年の間に肝発癌を来した症例時は 2,185 例中 56 例 (2.6%)であった。このうち、肝硬変症と診断された 307 例からの発癌は、27 例であり、1,2 年累積発癌率は各々、6.0%、13.7%と高値であった。一方、慢性肝炎と診断された 1,878 例からの発癌は 29 例であり、1,2 年累積発癌率は各々、1.5%、3.4%であり有意に肝硬変症例からの肝発癌率が高かった。

AAs 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では、肝発癌の危険因子は高齢であること(発癌症例:  $69.9 \pm 7.3$  歳, 非発癌例:  $65.9 \pm 11.1$  歳)、肝硬変患者炎症例であること、治療終了後 24 週目の AFP 高値(発癌症例:  $9.9 \pm 17.3$ , 非発癌例:  $4.4 \pm 6.8$ )、治療終了後 24 週目の r-GTP 高値(発癌症例:  $36.8 \pm 27.8$ , 非発癌例:  $26.6 \pm 29.9$ )が抽出された。

DAAs 治療により SVR を示した C 型慢性肝炎患者における肝発癌の実態を明らかにするための多施設共同前向き研究では、15 施設から登録されたのは、肝細胞癌の既往がなく DAAs にて SVR12 が得られた 2,552 例、肝細胞癌の根治術後に DAAs 治療を行い SVR12 が得られた症例 459 例の計 3,011 例であった。

DAAs 治療後の肝発癌に関する検討については、平均観察期間  $22.6 \pm 8.3$  か月の間に肝細胞癌の既往がなく DAAs にて SVR12 が得られた 2,552 例のうち 70 例(2.7%)に発癌が認められた。1,2,3 年の累積発癌率は各々 1.3%、2.9%、4.9%であった。

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では、肝発癌の背景因子に関しては、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(多変量解析法 Hazard ratio(HR);1.51)、男性

(HR;2.40)、r-GTP 高値(HR;1.04)、FIB-4 index (HR; 1.12)が抽出された。

肝細胞癌に対する根治術後に DAA 治療が導入され SVR になった症例は 459 例が登録されこのうち平均観察期間 29.4±6.8 か月の間に肝細胞癌が再発した症例は 217 例(47.3%)であった。これらの症例の 1,2,3 年の累積再発率は各々 27.1%, 43.4%, 50.8%であった。

肝癌根治術後の DAAs 治療による SVR 後の肝がん再発に関する因子の解析では、DAAs 治療前の AFP 高値(HR;1.02)、DAAs 前の肝がんの根治治療の回数が多いこと(2 回:HR;1.60,3 回:2.61)が抽出された。

以上の結果により、

- 今回の多施設後ろ向き検討(SAKS Study)において、肝硬変症と診断された症例からの 1,2 年発がん率は各々、6.0%, 13.7%と高値であった。一方、慢性肝炎と診断された症例からの 1,2 年累積発がん率は各々、1.5%, 3.4%であり有意に肝硬変症例からの肝発癌率が高かった。発がんに関する因子は高齢、肝硬変症例、DAAs 治療後 24 週目の r-GTP, AFP 高値が挙げられた。
  - 多施設前向き研究においては、DAAs 治療後の 1,2,3 年の発がん率は各々 1.3%, 2.9%, 4.9%であり、発がんに関する因子は男性、高齢、r-GTP 高値、FIB-4 index 高値が挙げられた。さらに、男性、62 歳、r-GTP44、FIB-4 index 4.6 で分けると、発がん率が層別化された。
  - 肝癌根治術後の DAAs 治療による SVR 後の肝がん再発に関する検討では、DAAs 治療後の肝がんの 1,2,3 年の累積再発率は各々 27.1%, 43.4%, 50.8%であり、再発に関する因子は DAAs 治療前の AFP 高値、DAAs 前の肝がんの根治治療の回数が多いことが挙げられ、AFP や根治治療の回数で再発率は層別化された。
  - 昨年度の SAKS Study においても DAAs 治療後の肝発がんに関し FIB-4 index が高い症例では発がんする危険性が高いことを報告したが、今回前向き試験においても FIB-4 index 高値は発がんの危険因子として抽出されており、背景肝の進展は当然のことながら発がんの危険因子となると考えられる。
- 肝癌根治術後の肝がん再発に関しては、再発に関する因子によりある程度の肝がん再発率の層別化は可能であったが、低危険群でも効率に肝がんの再発が認められたため現時点では肝細胞がん再発の新たなサーベイランスシステムを構築することは可能とは言い難い。たとえ DAAs で SVR になっても慎重な経過観察が必要であると思われる。

#### 5) EOB-MRI・肝線維化マーカーを用いた HCV 排除後の肝癌サーベイランス体制の確立に関する検討 (豊田)

1. SVR 後 HCC 発生に対する DAAs 治療前 HCC 既往の影響では、454 例中、54 例 (11.9%) で DAAs 治療前に非多血性結節が存在した。DAAs 治療前の HCC 既往例は 71 例(非多血性結節あり 21 例・なし 50 例)、HCC 非既往例は 383 例(非多血性結節あり 33 例・なし 350 例)であった。SVR 後の多血性 HCC の発生率は HCC 既往例で有意に高かった。これを DAAs 治療前の非多血性結節の有無別にみると、DAAs 前非多血性結節あり症例では SVR 後の多血化の有無は全体でみると HCC 既往例で高かったが、肝硬変症例に限ると優位さはみられなかった。一方、DAAs 前非多血性結節なし症例では HCC 既往例では高率に多血性 HCC が出現した一方で、HCC 非既往例で多血性 HCC が出現した症例はなかった。
2. 非多血性結節の多血化および新規非多血性結節の出現に対する DAAs 治療による SVR の影響では、SVR 症例と HCV 持続感染例を propensity score matching して比較すると、非多血性結節のあった症例(各群 33 例)の多血化率、非多血性結節のなかった症例(各群 139 例)の非多血性結節の新規出現率のいずれにおいても、2 年までの観察では SVR 症例と HCV 持続感染例で有意差は認められなかった。
3. HCV 持続感染例における非多血性結節の新規出現に関する危険因子の検討では、ベースラインの EOB-MRI で非多血性結節のなかった HCV 持続感染例において、3 年で 12.2%、

5年で22.5%に非多血性結節の新規出現がみられた。非多血性結節の新規出現に關与する因子を解析すると、単変量解析では年齢・ALBI grade・FIB-4 index・AFP値が有為な因子として検出されたが、多変量解析を行うとFIB-4 indexのみが独立して非多血性結節の新規出現に關与する因子として選択された。FIB-4 index別に軽度肝線維化 (<1.45)・中等度線維化 (1.45-3.25)・高度線維化 (3.25<) 症例に分けてその後の非多血性結節の出現率をみると、6年目までの観察で高度線維化症例では41.4%・中等度線維化症例では11.0%において非多血性結節の出現が観察されたが、軽度肝線維化症例で非多血性結節の出現した症例はなかった。

4. 採血に基づく肝線維化マーカーのSVRによる変化とその後のHCC発生との関係では、IFNによるSVR症例のFIB-4 indexの変化から肝線維化の変化をみると、SVR後10年までの観察で高度線維化症例は33.7%から7.2%へと減少し、一方軽度肝線維化症例は24.7%から42.5%と増加した。一方、経時的に更新したFIB-4 index値から肝線維化の状態を判断し、それを用いてその後のHCC発生率をみると、高度線維化 (3.25<) 症例においてはその後も引き続き5年で10%前後のHCC発生率を示したが、軽度肝線維化 (<1.45) となった症例からHCCの発生した症例はみられなかった。

#### 6) C型慢性肝疾患に対するDAAs治療後の肝発癌に関する検討(日野)

DAAs治療を行った626例中、HCC既往を有する症例は77例で、そのうち26例がDAAs投与後にHCCの再発を認めた(3年累積HCC再発率;33.8%)一方で、HCC既往のない症例は549例であり、そのうち21例がHCCを発症した(3年累積HCC発症率;3.8%)。

全626症例におけるDAAs治療後HCCリスク因子の検討では、二項ロジスティック解析を用いてHCC発症リスク因子の解析を行った。単変量解析ではアルブミン低値、ALP高値、血小板低値、AFP高値、Fib-4 index高値、肝硬変症例、SVR非達成、HCC治療歴ありがリスク因子とし

て抽出され、多変量解析では治療前AFP高値、SVR非達成、HCC治療歴ありがリスク因子として抽出された。

HCC既往を有する77症例におけるDAAs治療後HCC再発に関する検討では、二項ロジスティック解析を行った。単変量解析ではAFP高値、過去HCC治療法が経カテーテル的肝動脈化学塞栓療法(TACE)であること、過去のHCC治療歴が2回以上あること、HCC最終治療からDAAs導入までの期間が1年以内であることがリスク因子として抽出された。多変量解析では、過去HCC治療法がTACEであること、過去のHCC治療歴が2回以上であること、HCC最終治療からDAAs導入までの期間が1年以内であることがリスク因子として抽出された。

HCC既往のない549症例におけるDAAs治療後HCC再発に関する検討では、二項ロジスティック解析を行った。単変量解析では、アルブミン低値、ALP高値、血小板低値、AFP高値、Fib-4 index高値、肝硬変症例がリスク因子として抽出された。多変量解析では、DAAs治療前のAFP高値がリスク因子として抽出された。

HCC既往を有する症例におけるDAAs治療後累積再発率の検討では、二項ロジスティック解析(多変量解析)で抽出された3項目である、①過去のHCC治療法がTACE、②過去のHCC治療回数が2回以上、③HCC最終治療からDAAs導入までの期間が1年以内をそれぞれ1ポイントとし、リスク因子点数を加算し、3年累積HCC発症率についてカプランマイヤー法を用いて層別化した。リスク因子0点群における3年再発率は3.6%(1例/30例)、1点群における3年再発率は29.6%(8例/27例)、2点群における3年再発率は77.3%(17例/22例)であった。

以上の結果から

- DAAs治療後のHCC発症リスク因子として、DAAs開始時のAFP高値、HCC既往があることに加え、DAAsによりSVRが得られなかったことがHCC発症のリスク因子として抽出された。つまりDAAs使用によりウイルスを排除することがHCC発症のリスクを低下させることが示唆された。
- DAAs治療前にHCC既往を有する症例はHCC再発率が高いが、その中でもHCC治療法

(TACE)、HCC 治療回数、HCC 治療後からの DAAs 開始までの期間が HCC 再発のリスク因子として抽出され、それらを点数化し累積再発率を層別化することが可能であった。

- また、DAAs 開始前に HCC 既往がない症例においては、特に DAAs 開始時の AFP 高値症例においては DAAs 後 HCC 再発に注意が必要である。

#### 7) 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 (田中研究代表)

1. 全対象者 3,974 名を 2 群に分けた 2010 年以前のエントリー群 3,087 名の内訳は、男性 1,815 名、女性 1,271 名、透析導入時の年齢は  $58.0 \pm 15.8$  歳であった。一方、2011 年以降のエントリー群 887 名は、男性 585 名、女性 302 名、透析導入時の年齢は  $63.3 \pm 14.1$  歳であった ( $p < 0.0001$ )。また、透析導入期間は、2010 年以前のエントリー群では中央値 9.8 年 (0-43.2 年)、2011 年以降エントリー群は中央値 7 年 (0.2-41.6 年) であった ( $p < 0.0001$ )。
2. 2010 年以前のエントリー群の原疾患では、慢性糸球体腎炎が 37.4%、糖尿病性腎症を 27.3%、不明が 30.7% であったが、2011 年以降エントリー群では、慢性糸球体腎炎が 12.3%、糖尿病性腎症を 13.8%、不明が 71.7% を占めた。
3. 2010 年以前のエントリー群の糖尿病の有病は 36.1%、2011 年以降エントリー群では 16.7% であった ( $p < 0.0001$ )。
4. 血清疫学調査による肝炎ウイルス感染状況については、以下のごとく、HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率及び HCV RNA 陽性率は、いずれも 2010 年以前の調査エントリー群の方が有意に 2011 年以降調査エントリー群より高かった。
  - 1) 2010 年以前のエントリー群 3,087 名の HBs 抗原陽性率は 2.36%、2011 年以降エントリー群 887 名では 0.49% であった ( $p = 0.0006$ )。
  - 2) 2010 年以前のエントリー群の HCV 抗体陽性率は 17.59%、2011 年以降エントリー群では 8.24% であった ( $p < 0.0001$ )。

3) 2010 年以前のエントリー群の HCV RNA 陽性率は 13.96%、2011 年以降エントリー群では 6.89% であった ( $p < 0.0001$ )。

5. 2010 年以前のエントリー群の転帰の内訳は、死亡 61.5%、転院 24.5%、通院中 13.9% であった。一方、2011 年以降エントリー群では死亡 37.0%、転院 12.9%、通院中 48.7% であった。
6. エントリー時期別にみた死因の内訳は、2010 年以前のエントリー群 3,087 名は、61.5% の 1897 名が死亡し、死因の内訳を見ると心不全が 23.2%、感染症が 15.8%、脳血管疾患は 8.6%、肝がん以外の悪性腫瘍が 6.9% であった。2011 年以降のエントリー群 887 名のうち、328 名 (37.0%) が死亡し、死因は心不全 16.8%、感染症 18.3%、脳血管疾患 7.0% が上位を占め、肝がん以外の悪性腫瘍による死亡は 6.4% であった。肝炎ウイルス感染に起因した肝細胞癌による死亡のうち、2010 年以前 Entry 群においては、52.9% (9/17 例)、肝硬変では 66.7% (22/33 例) であった。
7. 単変量解析による生命予後解析では、出生年が若く、透析開始年齢が若いこと、糖尿病の合併がないことが有意に生命予後に関連を認めた。比例ハザードの要因分析を行った結果、性別、出生年、透析開始年齢、原疾患、糖尿病が生命予後と関連していたが、HBs 抗原陽性率、HCV RNA 陽性率は、生命予後との関連が認められなかった。

以上の結果から

- 本研究の対象の血液透析患者集団における HCV 抗体陽性率及び HCV RNA 陽性率は、一般集団における陽性率より高い値を示し、引き続き感染予防が重要であると考えられた。
- 追跡期間中の死亡は 56.0% であり、感染症、心不全、脳血管疾患による死亡が上位を占めていた。日本の死因の 1 位を占める悪性新生物についてみると、HCC 以外の悪性腫瘍は 6~7% であり、肝細胞癌あるいは肝硬変/肝不全による死亡は全死因の 1~2% と低い割合であった。
- 生命予後についての要因分析を行った結果、生命予後と有意に関連を示したのは性別、出生年、透析開始年齢、原疾患、糖尿病であつ

たが、HBs 抗原陽性率、HCV RNA 陽性率は、生命予後との関連が認められなかった。

## (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】（宮坂）

#### 1. 医療機関受診状況の経年的推移

2002 年度から 2017 年度までの HCV キャリアの医療機関受診状況の経年的推移は定期的受診が減少傾向にあり 2017 年度は抗ウイルス治療により著効となった 20.3%を含め 41.4%であった。一方、来院しなくなる割合が年々増加し、2017 年度は抗ウイルス治療により著効となり来院しなくなった 4.8%を含め 45.7%が来院しなくなっていた。

2002 年度から 2017 年度までの HBV キャリアの医療機関受診状況の経年的推移は定期的受診が 2017 年度は 31.0%であった。一方、来院しなくなる割合は 2008 年度よりほぼ横ばいで、2017 年度は 57.6%が来院しなくなっていた。

#### 2. 通院・治療状況についての検討（医療機関へのアンケートによる追跡調査）

医療機関受診が確認された HCV キャリア 2,120 人に追跡調査の目的でアンケート調査をおこない（311 施設の医療機関に送付）、1,633 人から回答を得た（回収率 77.0%）。アンケートによる平均観察期間は 7.5±6.9 年であった。インターフェロン（Interferon: IFN）・直接作用型抗ウイルス薬（Direct acting antivirals: DAAs）治療を受けたのは 322 人（20.3%）、医療機関継続受診しているも IFN・DAAs 未治療は 161 人（9.8%）、通院中断等により、追跡不能となり医療機関を受診しなくなったのは 834 人（51.1%）であった。

一方、医療機関受診が確認された HBV キャリア 1,218 人に追跡調査の目的でアンケート調査をおこない（200 施設の医療機関に送付）、1,027 人から回答を得た（回収率 84.3%）。アンケートによる平均観察機期間は

3.7±5.2 年であった。抗ウイルス療法を受けたのは 31 人（3.0%）、医療機関継続受診しているも抗ウイルス療法を受けていないのは 361 人（34.6%）、通院中断等により、追跡不能となり医療機関を受診しなくなったのは 594 人（57.8%）であった。HBV キャリアの診断名の変化について検討を行なった結果、平均観察機期間 7.1±5.2 年で 75%が不変であり、このことが通院中断の一因と考えられた。

#### 3. 受検機会別 HCV および HBs 抗原陽性者数と医療機関受診率

HCV 陽性者数は人間ドック 556 人、職域検診 327 人、集団検診 1,703 人、個別検診 346 人であった。これらの HCV キャリアの受検機会別の医療機関受診率は人間ドック 56.3%、職域検診 53.8%、集団検診 65.5%、個別検診 86.1%と個別検診、集団検診、職域検診人間ドックの順で医療機関受診率が高かった。

HBs 抗原陽性者数は人間ドック 1,673 人、職域検診 1,371 人、集団検診 4,450 人、個別検診 498 人であった。これらの HBV キャリアの受検機会別の医療機関受診率は集団検診 62.0%、個別検診 78.0%であった（人間ドック、職域検診については未集計）。

#### 4. S 町の医療機関受診、治療状況

集団検診を行っている岩手県 S 町の 1996 年度から 2017 年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は 14,133 人で HCV 陽性者数は 789 人（HCV 陽性率 5.58%）であった。医療機関受診者は 188 人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、回答があったのは 180 人であった（回収率 95.7%）。その結果、IFN・DAAs 治療を受けたのは 33 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAAs 未治療は 19 人、医療機関を受診しなくなったのは 91 人であった。検診後に医療機関未受診者が 601 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 692 人であった。

#### 5. S 町における HCV キャリアに対する訪問調査

S 町でのアンケート調査は 2014 年に 80 歳未満の HCV キャリアに対して行われ、171 名が回答している。21.7%が IFN 治療により

HCV が排除され、IFN 治療を受けている HCV キャリアは 2.9%、IFN 未治療・医療機関継続受診している HCV キャリアは 79.9%であったが、未受診および通院中断している HCV キャリアは 17.2%であった。

また、2014 年までに IFN 治療を受けたことがある HCV キャリアは 41%であったが、2014 年 9 月より IFN フリー治療の DAAs 治療が適応となり、2014 年は 9%が DAAs 治療を受けていた。さらに、2015 年から 2016 年にかけて、90 歳未満の HCV キャリア 354 名を対象にアンケート調査を行い、253 例の回答（回収率 71.1%）を得、76%が IFN・DAAs 治療を受けていた。

#### 6. M 市の医療機関受診、治療状況

個別検診を行っている岩手県 M 市の 2002 年度から 2017 年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は 58,527 人で HCV 陽性者数は 297 人（HCV 陽性率 0.51%）であった。医療機関受診者は 256 人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、回答があったのは 232 人であった（回収率 90.6%）。その結果、IFN・DAAs 治療を受けたのは 60 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAAs 未治療は 39 人、医療機関を受診しなくなったのは 101 人であった。検診後に医療機関未受診者が 41 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 142 人であった。

#### 7. 肝がん死亡率の推移

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 年から 2016 年は 30 を下回っていた。一方、M 市では 1999 年から 2016 年まで 20 前後で推移していた。（岩手県保健福祉年報より抜粋）

また、肝がん標準化死亡比（SMR）についてこの 2 地域の経年的変化について検討したところ、S 町では、肝がん SMR が男女ともに 2001-2005 年は 140 以上であったが、2011-2015 年は男性が 80-120、女性が 120-140 と男女ともに減少していた。一方、M 市では、男女ともに 2001-2005 年は 60-80 であったが、2011-2015 年は 120-140 へ増加していた。

#### 8. 地域肝疾患コーディネーター事業

2017 年にその活動についてアドバイザーへアンケート調査を行い、130 人より回答を得た（回答率 62.5%）。回答したアドバイザーは 40 歳代が多く、女性が 96.9%を占め、保健師が 57.7%、看護師が 35.4%であった。そして、このアンケートの結果、活動しているアドバイザーは約 80%であった。主な活動は「正しい知識の普及啓発」、「受検勧奨」、「受診勧奨」であった。職種別にみると、看護師は「正しい知識の普及啓発」、保健師は「受検勧奨」、「受診勧奨」が主な活動であった。

以上の結果から

- 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。

- 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る。
- 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、S 町、M 市の肝がん死亡率（人口対 10 万）および肝がん SMR の経年的推移についてみた。肝がん死亡率（人口対 10 万）の推移は、S 町では地域の取り組みもあり、1999 年から 2013 年までは 30~57 で推移していたが、2014 年から 2016 年は 30 を下回っていた。一方、M 市では 1999 年から 2016 年まで 20 前後で推移していた。肝がん SMR の経年的変化は、S 町では減少していたが、女性がまだ、120-140 であったことや M 市でやや増加傾向にあることから、今後も病態および予後についても検討してゆく必要があると考えられた。
- 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 57.6% が通院を中断していた。診断名の変化で HBV キャリアは不変が多いことが一因として挙げられるが、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る。
- 当県では 2011 年度から 2018 年度までに 242 名が地域肝疾患アドバイザーとして認定された。当県で 2017 年に行なったアドバイザーへのアンケート調査では約 80% のアドバイザーが活動しており、職種により活動内容に違いがあることがわかったが、その一方で、

職種や部署によっては活動が行えないアドバイザーもいるため、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。また、認定を受けたアドバイザーは、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。

## 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】（杉原）

- 岐阜県における 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）の追跡を行った。
- ペグインターフェロン+リバビリン併用治療症例においては、SVR 例で 2.0% に発癌がみられたが、非 SVR 例では 4.9% に発癌がみられ、非 SVR 例では有意な差ではないものの高率であった。
- 肝発癌に関与している因子は、治療開始時の年齢、肝生検所見（A 因子、F 因子）、血清アルブミン濃度、血小板数、AFP 値、さらに治療終了時における血清アルブミン濃度や AST 値、ALT 値であった。
- ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例においては、SVR 率は 84.5% であり、治療前と比較すると治療終了 12 カ月後、24 カ月後の時点において、血小板数と血清アルブミン濃度は有意に増加し、Fib 4 index と AFP 濃度は有意に低下した。
- また治療終了 3 年後の初発肝細胞癌の発生率は 3.3% であった。さらにインターフェロンフリー治療例においては、平均年齢はインターフェロン治療例に比してかなり高齢であるが、SVR 率は 98.4% と極めて高率である。治療前と比較すると治療終了後では、血小板数、血清アルブミン濃度およびプロトロンビン時間は有意に増加し、肝線維化マーカーである Fib 4 Index と M2BPGi は有意に低下し、また AFP 濃度も有意に低下した。

- インターフェロンフリー治療例では高齢であるためか治療前の Fib 4index および AFP 濃度は高値であったが、治療終了 12 カ月後、24 カ月後の時点における改善の程度はペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における改善の程度を上回っていた。
- また腹部超音波検査を用いて測定した肝硬度の平均値においても治療前に比して治療終了 12 カ月後は有意な改善がみられた。

以上の結果から

- このようにインターフェロンフリー治療をはじめとした抗ウイルス治療後には、肝細胞障害の改善とともに、肝線維化も血液マーカーだけでなく肝画像診断においてもしだいに改善していくことが認められ、さらには AFP 濃度も有意に低下を示したことから肝発癌のポテンシャルも低下してきている可能性も示唆された。
- また現時点における抗ウイルス治療終了後の初発肝発癌率については、インターフェロンフリー治療例では治療終了 3 年後の時点で 1.8%であり、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における治療終了 3 年後の発癌率 (3.3%) と比較すると全く差がみられていない。しかしながらまだ抗ウイルス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、今後引き続き各種インターフェロンフリー治療終了例を加えて検討を継続していく必要がある。
- また SVR 例と非 SVR 例間の初発肝発癌率、および肝細胞癌の既往がある例と既往がない例における肝発癌率についての検討も必要であろう。

### 3) 茨城県産業保険領域における肝炎ウイルス検査に関するアンケート調査 (松崎)

- 茨城県内の 100 人以上を雇用する事業所の保健担当者へ肝炎ウイルス検査の導入状況について、アンケート調査を行った。回答率 43.4%において、肝炎ウイルス検査実施率は、26.5%であった。

- アンケートに回答があった事業所で最も多かった職種は製造業であった。茨城県内には工場等が多くあることから、高いアンケート回答数を反映していると推測される。
- 肝炎ウイルス検査の実施率が、最も高かったのは、医療・福祉関連であり、感染リスクが高い業種である事が理由と考えられる。
- 肝炎検査ウイルスの実施、未実施の事業所を比較すると、中-大規模 (301 名以上) では実施と未実施に違いは無いが、小規模 (200 名以下) の事業所で肝炎検査未実施が多かった。
- 産業医が常勤の事業所は、非常勤の事業所よりも、肝炎ウイルス検査実施率が高かった。事業所の大きさ (従業員の数) に伴い、産業医勤務数が多い。これは、非常勤勤務医数が多くなるためであり、常勤医は、事業所の大きさに関わらず 1-2 名 (1 事業所のみ 4 名勤務あり) であった。それにも関わらず、産業医が常勤の方が肝炎ウイルス検査実施率が高いため、実施率の向上には、産業医の勤務人数よりも、勤務形態 (常勤) の方が重要である事を示す結果である。
- 一方、産業看護職と肝炎ウイルス検査実施率との関係について、産業看護職が勤務している事業所の方が高い実施率であり、特に、産業保健師の勤務が、産業看護師よりも実施率が高かった。
- しかし、産業看護職の勤務や職種よりも、産業医の勤務形態の方が、高い実施率に強く寄与する因子である事が示された。
- 実施している肝炎ウイルス検査の内容では、HBs 抗原検査のみや HCV 抗体検査のみの実施よりも、両方を実施する割合が高かったため、肝炎ウイルス検査の導入には、HBs 抗原検査と HCV 抗体検査を同時に導入する事業所が多い事が明らかとなった。
- 肝炎ウイルス検査の受検場所は、事業所内と事業所外が、ほぼ等しかった。従業員数と受検が可能な施設が整備されている事業所の事情によるものと推測されるが、肝炎ウイルス検査の導入においては、事業所外で受検している事業所が多い事も明らかになった。
- 肝炎ウイルス検査を実施している事業所において、検査対象の年齢を定めている割合が約 6 割であった。また、肝炎ウイルス検査に係る費用を全額、事業所で負担している割合

が約7割であった。実施している事業所において、導入して良かったとの見解が約8割で、約半数が業務上、必要であると考えている事業所であった。

- 一方、肝炎ウイルス検査を導入していない事業所の理由として、法的に定められていない検査項目であるが約8割であった。肝炎ウイルス検査が、「従業員の健康上、メリットが大きいと考える」との問いに、多くが「そう思う」か「どちらとも言えない」との回答であった。各事業所の保健担当者が回答しているが、従業員の健康上、メリットであると大いに思うが、僅か4%にとどまっていた。「今後、検査の導入を検討している」と回答した事業所の割合が2割以下で、その理由は、「経済的問題」、「個人情報や陽性者の取り扱いの問題」、「従業員の理解不足」などがある事が明らかとなった。

以上の結果より、

- 茨城県における職域での肝炎ウイルス検査実施は、約26%と低く、特に、小規模事業所での実施率が低い。職域での肝炎検査実施率は、産業医が常勤で勤務する事業所で高いため、今後は、非常勤医や肝臓非専門の産業医、産業保険看護職員に対する啓発が、職域における肝炎検査実施率の向上に繋がると考えられる。産業保険医が在職しない小規模事業所における肝炎検査の実態も、今後、調査する必要がある。
- 肝炎ウイルス検査の導入しない大きな理由として、事業所の経済的負担の問題が挙げられるが、従業員の健康上のメリットが高く、長期的に考えれば経済的負担の軽減に繋がる事の啓発が必要である。職域検診に関して、県と共同で茨城県衛生管理者協議会などを通して、現状把握と肝炎ウイルス検診の奨励を推進する必要がある。

#### 4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討 (島上)

##### 1.対象者背景

今回、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を石川県が行っているフォローアップ事業「石川県肝炎診療連携」参加同意者を対象に実施した。

HBs 抗原陽性者、HCV 抗体陽性者ともに女性が多かった。肝炎ウイルス検診陽性時（あるいは専門医療機関初診時）の平均年齢は、HBs 抗原陽性者は 58.4 歳、HCV 抗体陽性者は 62.0 歳、平均観察期間は、それぞれ 8.3 年、12.8 年であった。

##### 2.HBs 抗原陽性者の解析

平成 30 年 11 月末現在、無症候性キャリア 258 名 (80.3%)、慢性肝炎 50 名 (15.6%)、肝硬変 2 名、核酸アナログ製剤投与中が 35 名 (10.1%)、その他 (既感染・不明など) 35 名であった。経過で肝癌発症が 6 名 (1.8%)、経過で死亡が 3 名 (肝癌死 2 名) であった。

また初診時と平成 30 年 11 月時点での APRI、FIB-4、FIB-4 3.25 超の割合を比較した。APRI は有意な増加を認めなかったが、FIB-4 は有意な増加を認めた。高度線維化、late presentation の指標である FIB-4 3.25 超の割合は不変であった。

また経過で肝癌を認めた 6 名中、2 名のみ肝癌発症時の FIB-4 が 3.25 を超えていた。

##### 3)HCV 抗体陽性者に関する解析

平成 30 年 11 月末現在、肝硬変 32 名 (13.2%)、代償性 18 名、非代償性 14 名)、慢性肝炎は 243 名であった。また 171 名 (60.6%) が既にウイルス駆除を達成しており、そのうち 107 名 (62.9%) が直接作用型抗ウイルス薬によるウイルス駆除であった。ウイルス未駆除は 74 名、ウイルス駆除不明は 37 名であった。経過で肝癌は 21 名 (7.4%)、経過で死亡が 15 名 (肝癌死 3 名、肝不全死 1 名) であった。

初診時と平成 30 年 11 月時点での APRI、FIB-4、FIB-4 3.25 超の割合を比較した。APRI・FIB-4 ともに有意な増加を認めた。また FIB-4 3.25 超の割合は、検診陽性時に比べて平成 30 年 11 月に有意に増加していた。

また経過で肝癌を認めた 21 名中、16 名で肝癌発症時の FIB-4 が 3.25 を超えていた。

以上の結果から

- 今回、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を石川県が行っているフォローアップ事業「石

川県肝炎診療連携」参加同意者を対象に実施した。

- HBs 抗原陽性者に関しては、検診陽性後平均 8.3 年の経過で、約 80%が依然として無症候性キャリアであり、慢性肝炎は約 16%、肝硬変は 2 名、核酸アナログ製剤投与者は約 10% である。また、経過で肝癌は 6 名 (1.8%) であり、HCV 抗体陽性者に比べて予後良好と考えられた。
- HCV 抗体陽性者に関しては、平成 30 年 11 月末現在で肝硬変が約 13%、経過で肝癌発症が経過で肝癌は 21 名 (7.4%) であり、HBs 抗原陽性者に比べて予後不良と考えられた。また既に約 61%でウイルス駆除が達成されており、そのうち、約 62%が、近年登場した極めて治療効果の高い直接作用型抗ウイルス薬によりウイルス駆除がなされていた。
- 興味深いことに、HBs 抗原陽性者からの肝癌発症者は、肝癌発症時の FIB-4 3.25 超の症例の方が 3.25 以下の症例より少なかったが、HCV 抗体陽性者からの肝癌発症者は、肝癌発症時の FIB-4 3.25 超の症例の方が多かった。
- このことは、HCV 感染者からは肝線維化進展例からの肝発癌が多いことが、HBV 感染者からは、肝線維化非進展例からの発癌も多いことを示唆している。
- また初診時と平成 30 年 11 月末時点での FIB-4 の比較では HCV 抗体陽性者では有意に FIB-4 3.25 超の割合が増加したが、HBs 抗原陽性者では不変であった。
- このことは、HCV 感染の方が HBV 感染に比較して肝線維化が進展しやすいことを示唆している。
- しかしながら、HCV 感染者及び HBV 感染者における肝線維化診断において FIB-4 が同等に有用かどうかは今後の検討が必要と考えられる。

#### 5) 広島県肝疾患患者フォローアップシステム 平成 25~29 年度登録者 計 2,515 人に関する集計・解析結果 (田中研究代表)

1. 平成 25 年度から平成 29 年度までの登録者全 2,560 人のうち、登録後の辞退者を除いた 2,515 人中、HBV 患者は 1,051 人 (男性 557

人、女性 494 人)、HCV 患者は 1,449 人 (男性 669 人、女性 780 人) であった。HBV 患者の平均年齢は 57.3±13.2 歳 (21~94 歳)、HCV 患者の平均年齢は 65.5±12.3 歳 (11~90 歳) であった。

2. HBV 患者 (N=1,051) の初回登録時の肝病態は CH がもっとも多く 54%、次いで AC 32% であった。男女別にみると、男性 (N=557) では肝癌 (HCC) が 4%、AC が 26%であったのに対し、女性 (N=494) では HCC が 1%、AC が 39%であった。
3. HCV 患者 (N=1,449) の初回登録時の肝病態は CH がもっとも多く 65%であった。男女別にみると、男性 (N=669) では HCC が 7%であったのに対し、女性 (N=780) では 3%であった。HBV 患者では肝病態の割合分布に年齢による有意差は認めなかったが、HCV 患者では高齢者において HCC の割合が高い傾向があった。
4. HCV 患者 (N=1,449) の Genotype は、全体の 56%が Genotype1、27%が Genotype2、17%が Genotype 不明であった。年代別にみると、20 代 (N=10) では 50%、30 代 (N=40) では 58%が Genotype2 であり、年代別の Genotype 分布には有意差を認めた (p=0.0035)。
5. フォローアップ受診状況については、解析対象者 2,515 人中、フォローアップシステム登録後に毎年受診 (フォローアップ受診) をしている割合は 22%、不定期に受診をしている割合は 26%、1 度も受診をしていない割合は 52%であった。HBV 患者、HCV 患者別にみたフォローアップ受診状況には有意差を認めなかった (p=0.0505)。
6. “継続受診 (不定期受診を含む)”に関連する因子 [単変量/多変量解析結果] の解析について、平成 25、26 年度に初回登録をした HBV 患者 363 人を対象とした多変量解析を行った。その結果、“継続受診 (不定期受診を含む)”に関連する因子として有意差が認められたのは、8 項目中 1 項目「初回登録時肝病態」であった。
7. フォローアップ受診者集団 (平成 25~29 年、5 年間) における肝病態推移、肝癌新規発症率 (人年法) は、肝癌新規発症症例は HBV 患者 3 人、HCV 患者 9 人、計 12 人であった。

肝癌新規発生率について人年法を用いて算出した。HBV 患者の観察人年は 841 年、肝癌新規発生率は 3.6/103 人年 (95%CI: 0.7-10.4/103 人年) であった。HCV 患者 (N=548) の観察人年は 841 年、肝癌新規発生率は 8.4/103 人年 (95%CI: 3.8-16.0/103 人年) であった。

8. 年齢階級別、肝病態別にみた FIB4 index 分布は年齢が高いほど有意に高値となる傾向が認められた (Trend  $p < 0.0001$ )。
9. 肝病態進展有無別にみた初回登録時 FIB4 index 分布を検討した。

### 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) 平成30年度 肝炎検査受検状況等実態把握調査 (追加調査) 中間報告書 (田中研究代表)

1. H23 と H28 年に行った全国無作為抽出調査結果から、6 年間で受検率が増加した府県 (岩手、大阪、熊本)、増加しなかった府県 (青森、茨城、佐賀)、および診療連携班の分担研究者の府県 (神奈川、石川、広島、愛媛) の 10 府県を選択し、各自治体の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法により選ばれた 20 歳~85 歳の日本人 11,000 件 (10 地域×110 件) を対象とし、郵送による調査票配布及び回収を行った結果、白票等の無効票を除いた有効回収数は 4,585 枚 (41.7%) であった。

2. 回答者全体では男性 37%、女性 46% (男女比 1:1.23) であり、各都道府県別にみると男性は 32~41%、45~51% であった。年齢階級別にみると、60 歳代 24%、70 歳代 20%、50 歳代 18% など、50 歳以上が 6 割を占めており、前回 2017 年度調査とほぼ同様であった。

3. 肝炎ウイルス検査受検率: 肝炎ウイルス検査を受検したと答えたものは、回答者全体では 26%、都道府県別にみると 19~35% であった。

4. 各種肝炎対策に関する政策の認知状況については、「知って肝炎プロジェクト」の認知率は 19.7% (都道府県別では 14.2~32.3%)、肝炎

ウイルス無料検査の認知率は 11.1% (同 6.8~23.1%)、初回精密検査・定期検査の一部助成の認知率は 9.0% (同 5.9~16.1%)、抗ウイルス治療の公的助成の認知率は 12.2% (同 8.4~16.1%) であった。都道府県別に認知率の変化 (2018 年度認知率-2017 年度認知率) みると、対象者数が少ないもののそれぞれ -15.0~6.7%、-5.0~6.4%、-2.2~7.2%、-3.8~3.9% と大きく変化していた。

5. 地方自治体が行う肝炎ウイルス検査の普及啓発、肝炎対策の認知率については、テレビ広報 24.8%、広報誌での情報提供 12.3%、チラシ・ポスターの掲示 12.3% など 2017 年度調査と同様の広報媒体が上位を占めており、集団への認知の方法としてこれらの広報媒体が有効であると考えられた。

#### 2) 肝炎対策にかかわる妊婦の受診状況等実態把握のための全国調査 (1 次調査) —HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性妊婦の受診状況調査— (田中研究代表)

今回の調査対象医療機関は全 1,061 施設、そのうち 459 施設から回答を得た (回答率 43%)。10 都道府県中、最も回答率が高かったのは長野県 (43/78, 55%)、最も低かったのは宮城県 (10/37, 27%) であった。

回答者 (各医療機関当たり産婦人科医師 1 名) は 50 歳代が最も多く 34.2%、次いで 60 歳代 29.4%、40 歳代 17.2% であった。性別は男性 83.7%、女性 14.8% であり、94.3% は産婦人科専門医資格を有していた。

小児科を有する医療機関は 44.4%、一般内科を有する医療機関は 37.9%、消化器内科を有する医療機関は 32.9%、肝臓内科を有する医療機関は 16.3% であった。

HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する医療機関 (産科) としての対応 (Q1) については、

回答のあった全 459 施設から分娩を取り扱っていない施設 (N=89) を除いた全 339 施設を対象とした集計結果では、HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する HBIG と HB ワクチンの投

与については、全体の 86.4%において「産科と小児科の連携」の下、行われていた。

出生児の HBs 抗原検査・HBs 抗体検査（出生後 9~12 ヶ月に実施、HBV 感染予防処置の効果判定）については、「小児科に任せているため把握していない」という回答が最も多く（80.2%）、「必ず実施している」産科は 13.3%であった。

医療機関（産科）における妊婦 HBs 抗原、HCV 抗体検査結果通知（Q2）では、

全 459 施設中、93.6%の医療機関（産科）では、「妊婦の HBs 抗原、HCV 抗体の検査結果の妊婦本人への説明」について、「検査結果を渡している」と回答した。

「口頭での結果説明」については、「結果が陰性・陽性に関わらず口頭結果を説明」しているのは 73.9%、「陰性の場合、結果を口頭で説明していない」と回答した医療機関（産科）は 1.6%、「陰性・陽性にかかわらず結果を口頭で説明していない」医療機関（産科）は 0%であった。

胎内感染高リスク妊婦に対する抗ウイルス剤投与の有益性に関する知識（Q4）では、

胎内感染予防として、胎内感染高リスク妊婦に対する抗ウイルス剤投与の有益性を示唆する報告があること\*を「よく知っていた」産婦人科医師は 16.1%（74/459）であり、48.8%は「聞いたことはあるが詳しくは知らない」、34.6%は「知らない」と回答した。

\*産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017.(公益社団法人日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会)

HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦への対応を行った経験（Q5）では、

本調査に回答した産婦人科医師（N=459）の 81.3%（N=373）は HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦への対応を行った経験があった。経験症例数は HBs 抗原陽性妊婦では「20 例以上」が最も多く 24.7%、HCV 抗体陽性妊婦では「5 例未満」が最も多く 27.9%であった。

過去 5 年以内に経験した HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦の内科紹介（Q6）では、

HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦への対応経験のある産婦人科医師（N=373）のうち、過

去 5 年以内に行った対応（複数回答可）として、「妊娠中に紹介した」経験を有する産婦人科医師は 45.3%、「分娩後に紹介した」経験を有する産婦人科医師は 13.1%であった。「妊娠中に紹介」、「分娩後に紹介」のいずれも経験のなかった産婦人科医師は 44.5%（166 人/373 人）であった。

過去 5 年以内に経験した HBs 抗原陽性妊婦に対する治療（Q7）では、

妊娠中の抗ウイルス治療症例を経験したことがある産婦人科医師は 4.0%（15 人/373 人）であった。そのうち、薬剤名について回答があったのは 5 人であり、内訳はラミブジン 1 例、テノホビル 4 例であった。

分娩後に抗ウイルス治療が行われた症例を経験した産婦人科医師は 7.8%であった。「妊娠中に治療は行われず、分娩後は未把握」、「妊娠中も分娩後も治療は行われず」という回答がそれぞれ 37.8%、23.9%であった。

## 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 (相崎)

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。さらに、定点医療機関でのサンプルの遺伝子解析を組み合わせることでより詳細な疫学情報の把握が可能になると期待される。

##### 2) カンボジア住民における HBV genotype C1 の高肝発がんリスクについての遺伝子的検討 - GenBank HBV C1 340 株 full genome との比較 - (田中研究代表)

- カンボジアのシェムリアップ州における肝炎ウイルス調査で見いだされた HBV 持続感染 (35/626: 5.6%)のうち、full genome 解析を行った 26 株の HBV genotype は、C1 24 株(95.2%)、B2 と B4 は各 1 株であり、HBV genotype C1 が優位であった。
- GenBank に full genome として登録されていた 340 例の HBV genotype C1 株について、肝発がんに関連のある core promoter 部分の変異をみると、340 株中 double mutation を 160 株 (47.1%)、combo mutation を 113 例(33.2%)に認めた。  
病態別にみると、CH の 34.2%(51/149 例)、LC/HCC の 92.3%(20/21 例)に combo mutation が認められ、genotype C1 でも 病態進行で変異の割合は有意に高くなることが示された。
- カンボジア住民の HBV genotype C1 の 24 名の full genome 解析で、24 株中 18 株(75.0%)に double mutation を、14 株(58.3%)に combo mutation を認め、肝発がんリスクが高い遺伝子変異を高頻度で持っていることがわかった。発がんに対する対応が早急に必要ことが明

らかとなった。

##### 3) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査 (佐竹, 田中研究代表)

399 例の入院時・退院後のペア検体の検査では、医療機関滞在中での HCV 感染の可能性のある例は見いだせなかった。ただし検討した症例数が非常に少ないので結論を出すには至らなかった。継続して調査を行う。

##### 4) 2012-2016 年の初回供血者集団における HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率 (田中研究代表, 佐竹)

- 2012-2016 年の初回供血者集団の HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を性・出生年・地域別に検討し、以下のことが明らかになった。
- 供血者全体では、HBs 抗原陽性率 0.18、HCV 抗体陽性率 0.13%であり、2007-2011 年 (HBs 陽性 0.20%、HCV 抗体 0.16%) よりもわずかに低い値であった。
- 出生年別にみると、出生年が後の出生コホートで特に HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率が低く、1990 年以降出生群では HBs 抗原陽性率は 0.10%以下、HCV 抗体陽性率は 0.06%以下であった。
- 地域ブロック別にみると、HBs 抗原陽性率が高いのは北海道、九州、四国などであり、HCV 抗体陽性率が高いのは北海道、九州、四国などであった。
- これまでの 1995-2000 年、2001-2006 年、2007-2011 年の出生年別 HBs 抗原・HCV 抗体陽性率と今回の 2012-2016 年と比較すると、1995-2000 年以外の 3 期はほぼ同様の出生年別 HBs 抗原・HCV 抗体陽性率を示した。
- 日本全国の人口構成を考慮して、0-90 歳の日本人集団における標準化 HBV・HCV キャリア率を推計したところ、HBV キャリア率は 0.37%(95%CI: 0.22-0.52%)、HCV キャリア率は 0.20%(同 0.11-0.29%)となった。

### 5) 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 (菊地)

1. 透析患者全体の HBs 陽性率は 1.3%に、透析導入患者の HBs 抗原陽性率は 1.1%に低下していた。
2. ガイドラインや肝炎医療制度の認知度が検査結果の説明状況や肝臓専門医への紹介、透析施設での感染対策に関連している。
3. 透析患者での HCV 新規感染率は 10 年間で著しく低下していたが、一般人口と比較して高率である。
4. 今後はガイドラインや肝炎医療制度の啓発を行い、肝臓専門医への紹介率の上昇や透析施設での感染対策の徹底に繋げたい。

### 6) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み (三浦)

最新資料、2001-15 年の肝がん二次医療圏別 SMR および SMR ベイズ推計量を算出し SMR ベイズ推計量分布地図を作成した。

2001-05 年、2006-10 年、2011-15 年の 3 期間の肝がん二次医療圏別 SMR ベイズ推定量分布地図の推移を検討した結果、この間に、SMR の最大値の減少、最小値の増加によって地域差が減少してきたことを確認した。

SMR の地域差要因分析には、二次医療圏別 SMR を用いることは有用な方法の一つであることを新たに 2011-15 年のデータを追加して確認した。

### 7) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (田中研究代表)

最新資料 2011~2015 年の肝がんベイズ型標準化死亡比 EBSMR は 2006~2010 年と比べて地域差が減少していた。

また、肝癌死亡率の高い地域は九州北部、瀬戸内観沿岸部など西日本で高く北陸地方、東北地方など東日本で低い傾向であった。

## (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 —出生年コホート別に見た解析— (高橋文)

1. 1914 年～1988 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 (4.56%) と、出生年 1944 年 (2.48%) と出生年 1968 年 (1.84%) 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. B 型肝炎ウイルス母子感染防止対策事業実施前後の HBs 抗原陽性率を比較すると、岩手県において全県的に B 型肝炎ウイルス母子感染防止対策事業が実施された 1986～1988 年出生群は、母子感染防止を部分的に実施した 1981～1985 年出生群に比べ有意に低下していることが確認できた。
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. 1976 年以降出生群の 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) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について (高橋文)

Lumipulse Presto を一次スクリーニングとする新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において、測定値により高力価・中力価・低力価に適切に

群別し HCV キャリアを効率的に検出していることが確認できた。

### 3) 住民健診における C 型肝炎ウイルス検査手順について (田中研究代表, 小山)

検討試薬 4 社 5 試薬は HCV 検診の第一スクリーニング試薬である HCV 抗体試薬として使用が可能であることが確認できた。

### 4) 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 (田中研究代表)

2014-2016 年における健保組合に属する 3,462,296 人が有する診療報酬記録 77,773,235 件を解析し、ウイルス性肝疾患関連患者の重複疾患の分布・頻度を集計した。

3,462,296 人のうち肝疾患レセプトを有する患者は 251,951 人 (うち 0-64 歳は 229,654 人) であった。この 229,654 人中 B 型肝炎関連疾患患者は 5,492 人、C 型肝炎関連患者は 4,668 人であった。

健保組合に属する本人及び家族 3,462,296 人を分母とした 2014-2016 年の 3 年期間有病率は 10 万人対で B 型肝炎関連疾患では 200.8、C 型肝炎関連疾患では 170.6 であった。これまでの研究 (Hep Res 2015;45:1228-1240.) では健保組合に属する本人及び家族 787,075 人を分母とした 2010 年の 1 年期間有病率は 10 万人対で B 型肝炎関連疾患では 174.9、C 型肝炎関連疾患では 186.9 であった。

- 0-64 歳の B 型肝炎関連疾患 5,492 人のうち、重複疾患を有していたのは 4,566 人 (83.1%) であった。重複疾患の頻度が多い 3 疾患は胃炎及び十二指腸炎 [K29], 24.3%、リポたんぱく代謝障害及びその他の脂(質)血症[E78], 21.3%、血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎 [J30], 21.1% であった。
- 0-64 歳の C 型肝炎関連疾患 4,668 人のうち、重複疾患を有していたのは 3,880 人

(83.1%) であった。重複疾患の頻度が多い 3 疾患は胃炎及び十二指腸炎 [K29], 30.5%、血管運動性鼻炎及びアレルギー性鼻炎 [J30], 28.1%、本態性(原発性<一次性>)高血圧(症)[I10], 27.8% であった。

- また、重複疾患から対応する診療科を推定し、医療機関を受診している B 型肝炎関連疾患患者が、どの診療科に該当する重複疾患を持つか集計した結果、0-64 歳では内科 (慢性疾患) が 69% と最も高く、ついで耳鼻科が 42% であった。
- C 型肝炎関連疾患患者でも 0-64 歳では内科 (慢性疾患) が 74% と最も高く、ついで耳鼻科が 48% であった。
- 診療報酬記録を解析することによって医療機関を受診している 0-64 歳の B 型肝炎・C 型肝炎関連疾患患者がいずれかの重複疾患を有する割合はそれぞれ 83.1% であること、また、その重複疾患として多いのは胃炎・十二指腸炎・脂質異常・鼻炎・高血圧等であり、内科 (慢性疾患) ・耳鼻科・内科 (急性疾患) に該当する疾患を多く持っていることを明らかにした。

### 5) 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及び、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (田中研究代表, 小山)

現在の小児の 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。昨年度の B 型肝炎ウイルス検査測定系 3 社 8 試薬 (HBs 抗原: 3 試薬、HBs 抗体: 3 試薬、HBc 抗体: 2 試薬) の測定に加えて、今年度は 1 社 3 試薬 (HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体) による測定を行った。

試薬間で一致した結果から判定した小児における HBs 抗原陽性率は 0.00%、HBs 抗体陽性率は 0.56%、HBc 抗体陽性率は 0.027% 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。

## 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) B型持続性肝炎の長期予後についての研究(山崎)

HBeAg セロコンバージョン直後の BCP 変異の有無によりその後の病態進展様式が異なる可能性が示唆された。

### 2) 長崎県約 920 例 HBV 持続感染者の GENOTYPE 分布の検討(2018 年度中間報告) (田中研究代表, 山崎)

1. 長崎県五島列島の上五島地域において 1980 年から 2017 年の期間に医療機関・地域健診・職域健診を受診した約 920 名のうち、現時点では 478 名の Real time PCR、Nested PCR を行った。
2. Real time PCR を施行した結果、対象とした HBs 抗原陽性 478 例中、Real time PCR 陽性は 321 例(67.2%)であり、ウイルス量は  $10^1 \sim 10^2$  copy/ml が 117 例と最も多かった。
3. SP 領域の nested PCR では 292 例が陽性となり、そのうち 274 例がシーケンス解析可能であった。SP 領域陰性のものは全例 DNA 量が 10 の 4 乗以下と低く、これに対して感度の高い S 領域の nested PCR を行い、41 例の genotype を決めることが可能であった。
4. 最終的に 478 例のうち、sequence 解析が可能であった 315 例 (SP 領域：274 例、S 領域：41 例) において、95.2% が genotype C、3.8% が genotype B、1.0% が genotype A に属した。
5. 更に残り約 440 例の Sequence 解析を行い、HBV DNA Sequence 解析結果と診療録データ (年齢、診断名、抗ウイルス療法の有無、セロコンバージョン日など) を合わせた解析を行う予定である。

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

(検討 1) C 型肝炎 IFN フリーレジメン SVR 後肝発癌に寄与する要因として、ウイルスと宿主主要因のいずれも影響している。

(検討 2) 肝生検 NAFLD における肝疾患関連イベント発生率は心血管系と大きな差は無く、中でも肝癌の頻度が高かった。肝生検 NAFLD からの肝発癌率は年率 0.4% で、SVR 後肝発癌における NAFLD のインパクトを把握するための基礎データとして重要である。

### 4) C型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌・再発の機序に関する検討 (鳥村)

今回の多施設の前向き検討で、DAAs による HCV 駆除後の肝発癌に関与する因子は、男性、高齢、r-GTP 高値、FIB-4 index 高値が挙げられた。さらに、男性、62 歳、r-GTP44、FIB-4 index 4.6 で分けると、発がん率が層別化され、これらの 4 因子すべてを満たすグループでは 1 年累積発がん率が 7.9% であり、そうでないグループにおける 1 年累積発がん率は 1.1% と明らかに差があることから、今後これらの危険因子を参考にして発がんの危険群の設定や、DAAs により HCV が駆除された症例に対する肝細胞癌早期発見のための新たなサーベイランスシステムを構築することが可能であると考えられた。

### 5) EOB-MRI・肝線維化マーカーを用いた HCV 排除後の肝癌サーベイランス体制の確立に関する検討 (豊田)

1. HCC の既往のない症例からは SVR 後は非多血性結節を経ない多血性の典型的 HCC の出現はない
2. SVR 後も新規の非多血性結節の出現はあり得るし、もともと非多血性結節が存在する場合には多血化して HCC になる頻度は HCV 持続感染例と差はない
3. HCV 感染例において、新規の非多血性結節の出現に関与するのは肝線維化で FIB-4 index 1.45 以下の軽度肝線維化症例からは出現しない
4. SVR 後 FIB-4 index が 1.45 以下となった症例からは HCC は発生しない  
という可能性が示唆された。

これらをまとめると、FIB-4 index を指標とし、3.25 以上の症例では引き続き HCC 発生の高り

スク群としてサーベイランスを継続する必要がある一方で、SVR 時 FIB-4 index 1.45 以下、もしくは SVR 後 1.45 以下となった症例からの HCC 発生の可能性は低く、これらの症例では今後サーベイランスの終了を考慮してもいい可能性が示唆された。

#### 6) C 型慢性肝疾患に対する DAAs 治療後の肝発癌に関する検討 (日野)

C 型慢性肝疾患に対して DAAs が使用可能となり、安全で高い抗ウイルス効果が得られるようになった。しかしながら今回の検討において、病院受診群においてガイドラインに従った DAAs 治療後においても、一定の確率で HCC 発症を認める症例が認められた。これらの症例に対する HCC の早期発見を見逃さないためにも、やはり DAAs 治療後 SVR が達成された症例に対する嚴重な画像 follow の必要性が再認識された。

その中でも、DAAs 開始前に HCC 既往がない症例においては、特に DAAs 開始時の AFP 高値症例においては DAAs 治療後の HCC 発生に注意が必要である。一方で、HCC 治療歴を有する症例においては、過去の HCC の治療方法、HCC 治療回数、HCC 最終治療から DAAs 導入までの期間が HCC 再発に関連しており、HCV 排除後も嚴重な画像検査を中心とした経過観察が必要である。

#### 7) 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 (田中研究代表)

HBs 抗原陽性率は、2010 年以前 Entry 群は 2.36%、2011 年以降 Entry 群 0.49% と有意に低い陽性率を示した ( $p=0.0006$ )。HCV 抗体陽性率は、2010 年以前 Entry 群 17.59%、2011 年以降 Entry 群 8.24%、HCV RNA 陽性率は 13.96% vs 6.89% といずれも 2010 年以前 Entry 群よりも有意に低値であった ( $p<0.0001$ )。

長期間追跡を行っている血液透析患者集団における死因は感染症、心不全、脳血管疾患による死亡が上位を占めており、HCC 以外の悪性腫瘍は 6~7%、肝細胞癌あるいは肝硬変/肝不全による死亡は全死因の 1~2% であった。

生命予後の要因分析では、性別、出生年、透析開始年齢、原疾患、糖尿病が生命予後と関連を示したが、HBs 抗原陽性率、HCV RNA 陽性率は、生命予後との関連が認められなかった。

## (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】 (宮坂)

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 45.7%、HBV キャリアの 57.6% 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 年から 2016 年は 30 を下回っていた。一方、M 市では 1999 年から 2016 年まで 20 前後で推移していた。肝がん標準死亡比 (SMR) による経年的検討では S 町は減少、M 市ではやや増加傾向にあった。
7. 「地域肝疾患アドバイザー」として 2011 年度から 2018 年度までに 242 名のアドバイザーを養成した。アンケート調査では、約 80% のアドバイザーが活動しており、職種

による活動内容に違いがあることがわかった。

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】 (杉原)

ペグインターフェロン+リバビリン併用治療症例では、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 AST 値、ALT 値が肝発癌に関連していた。またペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例においては、治療終了 12 カ月後、24 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 濃度の有意な改善が認められたが、治療終了 3 年後および 5 年後の初発肝細胞癌の発生率はそれぞれ 3.3%、7.0%であった。さらにインターフェロンフリー治療例では、SVR 率が 98.4%と極めて高率で、治療終了 12 カ月後、24 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、肝線維化マーカーである Fib 4Index と M2BPGi、AFP 濃度は有意に改善した。とくに治療終了後における Fib 4index や AFP 濃度の改善の程度は、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例をやや上回っていた。また腹部超音波検査を用いて測定した肝硬度の平均値も、治療前に比して治療終了 12 か月後には有意な改善が認められている。このようにインターフェロンフリー治療をはじめとした抗ウイルス治療後には、肝細胞障害の改善とともに、肝線維化も血液マーカーだけでなく肝画像診断においてもしだいに改善していくことが認められ、さらには AFP 濃度も有意に低下を示したことから肝発癌のポテ

ンシャルも低下してきている可能性も示唆された。

さらにインターフェロンフリー治療後の初発肝細胞癌の発生率については、治療終了 3 年後の時点で 3.4%であり、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における治療終了 3 年後の時点での発生率 (3.3%) と比較して全く差がみられていない。また背景の慢性肝疾患の病期別に初発肝細胞癌の発生率を比較すると、慢性肝炎例に比して、肝硬変症例では有意に高率であった。しかしながら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、今後新たに登場してくる各種インターフェロンフリー治療例も加え、多数例において経過観察を継続していく必要がある。

また 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における肝発癌率についての比較検討も必要であろう。

## 3) 茨城県産業保険領域における肝炎ウイルス検査に関するアンケート調査 (松崎)

茨城県内の事業所へのアンケート調査の結果、肝炎ウイルス検査実施率は約 26%と低く、実施率には産業医の勤務形態 (常勤) の寄与が高い事が明らかになった。実施しない理由では、以前より指摘されている検査費用の問題や個人情報や陽性者の取り扱いなどの問題などがあり、事業所の保健担当者や事業主をはじめ、従業員に対する啓発を、茨城県と共同で進めていく必要性がある事が明確になった。

## 4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討 (島上)

石川県肝炎診療連携参加同意者を対象にした肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を解析し、以下の事が明らかになった。

1. HCV 抗体陽性者は、HBs 抗原陽性者に比べて、経過で late presentation (FIB-4>3.25) に移行する割合が、HBs 抗原陽性者に比べて有意に高かった。
2. HCV 抗体陽性者の 60.6%がウイルス駆除を達成、肝発癌率は 7.4%であった。HBs 抗原陽性者の肝発癌率は 1.6%であった。

3. HCV 抗体陽性者の肝発癌は大部分が、FIB-4 $\leq$ 3.25 であったが、HBs 抗原陽性者の肝発癌は FIB-4 $\leq$ 3.25 の方が高かった。

5) 広島県肝疾患患者フォローアップシステム 平成 25～29 年度登録者 計 2,515 人に関する集計・解析結果 (田中研究代表)

1. 広島県肝疾患フォローアップシステム登録者 (N=2,515) の 22%は毎年受診、26%は不定期受診をしていたが、52%は登録後 1 度も継続受診をしていなかった。多変量解析の結果、HBV 患者では「初回登録時 AC」、HCV 患者では「男性」が、継続受診をしないことに関連する独立した因子と考えられた。継続受診の有無と AC (HBV) の転帰の関連について今後検討していく必要がある。また、登録者の死亡情報を把握し、フォローアップシステムの有効性評価を行う必要がある。
2. 非侵襲的かつ簡便に肝線維化を予測できるスコアリングとして FIB4 index はその有用性が報告されているが 1)、本研究の結果からは FIB4 index は高齢者においてはいずれの肝病態においても高値となる傾向が示された。年齢階級別にみると、FIB4 index は肝硬変症例において慢性肝炎症例よりも有意に高値であった。また、1 年後および 2 年後の肝病態が進展している群における初回登録時 FIB4 index は、肝病態が進展しなかった群よりも有意に高値であったことから、FIB4 index が肝病態進展の予測因子となりうる可能性が示唆された。今回の検討では肝病態進展群が 10 例以下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。

### 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) 平成 30 年度 肝炎検査受検状況等実態把握調査 (追加調査) 中間報告書 (田中研究代表)

調査票回収が平成 31 年 2 月であったため、本年度は調査方法と調査結果の単純集計の結果までを報告した。令和元年度に詳細な解析結果を実施・報告する予定である。

2) 肝炎対策にかかわる妊婦の受診状況等実態把握のための全国調査 (1 次調査) —HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性妊婦の受診状況調査— (田中研究代表)

1 次調査として全国 47 都道府県のうち、10 都道府県 (北海道、宮城県、東京都、長野県、愛知県、大阪府、愛媛県、広島県、福岡県、長崎県) の「分娩あるいは妊婦健診を行っている全医療機関」を対象とする調査を実施した。

調査対象となった医療機関総数は全 1,061 施設であり、そのうち 459 施設 (各医療機関当たり産婦人科医師 1 名) から回答を得た (回答率 43%)。

医療機関 (産科) としての対応に関する質問項目のうち、HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する HBIG と HB ワクチンの投与については、全 459 施設中 86.4%は「産科と小児科の連携」で行われていた。

HBV 感染予防処置の効果判定 (HBs 抗原検査・HBs 抗体検査) については、80.2%の医療機関 (産科) は小児科に任せていた。

「妊婦の HBs 抗原、HCV 抗体の検査結果の妊婦本人へ説明」について「陰性・陽性にかかわらず結果を口頭で説明していない」医療機関 (産科) は、全 459 施設中 0%であったことから、妊婦健診における HBs 抗原検査結果は陰性・陽性にかかわらず妊婦本人に通知されている実態が明らかとなった。

一方、産婦人科医師自身の経験等に関する質問項目のうち、HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽

性妊婦への対応経験のある産婦人科医師（N=373）では、過去5年以内に行った対応（複数回答可）として、「妊娠中に紹介」「分娩後に紹介」のいずれも経験のなかった産婦人科医師は44.5%であったことから、HBs抗原陽性妊婦の治療に関しては、今後肝臓専門医からの情報発信強化、ならびに産科と肝臓専門医のさらなる連携強化が望まれる。

47都道府県のうち10都道府県の実態を調査した。必要に応じて、規模を拡大し調査を実施する予定である。

## E. 知的財産権の出願・登録

なし

## F. 文献

### <書籍>

- 1) 相崎英樹  
C型肝炎ウイルスの遺伝子構造と抗ウイルス薬の作用機序は  
日本医事新報  
日本医事新報社、東京 2018、64-65
- 2) 芥田憲夫、熊田博光  
肝疾患治療薬-B型・C型肝炎における抗ウイルス療法・抗炎症療法  
治療薬ハンドブック 2018  
(株)じほう、東京、2018、575-580

### <雑誌>

- 1) Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Tanaka J, Akita T, Kubo S, Izumi N, Kadoya M, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Kokudo T, Hasegawa K, Yamashita T, Kashiwabara K, Takayama T, Kokudo N, Kudo M"  
Liver Cancer Study Group of Japan. Liver Resection for Multiple Hepatocellular Carcinomas: A Japanese Nationwide Survey  
Annals of Surgery, in press, doi: 10.1097/SLA.0000000000003192, 2019
- 2) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Michitaka K, Deguchi A, Ishikawa T, Imai M, Ochi H, Joko K, Shimada N, Tajiri K, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, [Tanaka J](#)  
Impact of albumin-bilirubin grade on survival in patients with hepatocellular carcinoma who received sorafenib: An analysis using time-dependent receiver operating characteristic  
Journal of Gastroenterology and Hepatology, in press, doi: 10.1111/jgh.14564, 2019
- 3) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Akita T, [Tanaka J](#), Johnson PJ  
The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: A prospective observational study  
Liver International, 39(3), 448-54, doi: 10.1111/liv.13987, 2019
- 4) Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Katayama K, Yoshihara M, [Tanaka J](#)  
Acquisition rate of antibody to hepatitis B surface antigen among medical and dental students in Japan after three-dose hepatitis B vaccination  
Vaccine, 37(1), 145-51, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.11.019, 2019
- 5) Yamamoto C, Ko K, Nagashima S, Harakawa T, Fujii T, Ohisa M, Katayama K, Takahashi K, Okamoto H, [Tanaka J](#)

Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak  
Scientific Reports, 9(1), 1493, doi: 10.1038/s41598-018-37349-1, 2019

- 6) Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S, Ohya K, Kodama K, Nishida Y, Daijo K, Osawa M, Teraoka Y, Honda F, Inagaki Y, Morio K, Morio R, Fujino H, Nakahara T, Murakami E, Yamauchi M, Kawaoka T, Miki D, Tsuge M, Imamura M, [Tanaka J](#), Chayama K  
Levodocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis  
Hepatology Communications, 22(3), 348-55, doi: 10.1002/hep4.1309, 2019
- 7) [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), 363-72, doi: 10.1111/jvh.12828, 2018
- 8) Kaishima T, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Kurisu A, Sugiyama A, Aikata H, Chayama K, [Tanaka J](#)  
Cost-effectiveness analyses of anti-hepatitis C virus treatments using quality of life scoring among patients with chronic liver disease in Hiroshima prefecture, Japan  
Hepatology Research, 48(7), 509-20, doi: 10.1111/hepr.13053, 2018
- 9) Yamasaki K, [Tanaka J](#), Kurisu A, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Sugiyama A, Yasaka T, Shirahama S  
Natural course of persistent hepatitis B virus infection in HBe antigen-positive and -negative cohorts in Japan based on the Markov model  
Journal of Medical Virology, 90(12), 1800-13, doi: 10.1002/jmv.25260, 2018
- 10) Toyoda H, Kumada T, Mizuno K, Hiraoka A, Tuji K, Ishikawa T, Akita T, [Tanaka J](#)  
Impact of hepatocellular carcinoma aetiology and liver function on the benefit of surveillance: A novel approach for the adjustment of lead-time bias  
Liver International, 38(i12), 2260-8, doi: 10.1111/liv.13927, 2018
- 11) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Akita T, [Tanaka J](#)  
Impact of previously cured hepatocellular carcinoma (HCC) on new development of HCC after eradication of hepatitis C infection with non-interferon-based treatments  
Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 48(6), 664-70, doi: 10.1111/apt.14914, 2018
- 12) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ohisa M, Akita T, [Tanaka J](#)  
Long-term natural history of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection: an analysis using the Markov chain model  
Journal of Gastroenterology, 53(11), 1196-205, doi: 10.1007/s00535-018-1467-x, 2018
- 13) Uchida S, Satake M, Kurisu A, Sugiyama A, Ko K, Akita T, [Tanaka J](#)  
Incidence Rates of Hepatitis C Virus Infection among Blood Donors in Japan: A Nationwide Retrospective

- Cohort Study  
Transfusion, 58(12), 2880-5, doi: 10.1111/trf.14951, 2018
- 14) Lingani M, Akita T, Ouoba S, Sanou AM, Sugiyama A, Tarnagda Z, Ohisa M, Tinto H, Mishiro S, [Tanaka J](#)  
High prevalence of hepatitis B infections in Burkina Faso (1996-2017): a systematic review with meta-analysis of epidemiological studies  
BMC Public Health, 18(1)551, doi: 10.1186/s12889-018-5432-7, 2018
  - 15) Hirata F, Ishiyama K, Tanaka Y, Kobayashi T, Hashimoto M, Saeki Y, Ishida N, Taguchi K, [Tanaka J](#), Arihiro K, Ohdan H; Hiroshima Surgical Study Group of Clinical Oncology (HiSCO)  
Effect of bevacizumab plus XELOX (CapeOX) chemotherapy on liver natural killer cell activity in colorectal cancer with resectable liver metastasis  
Annals of Gastroenterological Surgery, 2(5), 383-93, doi: 10.1002/ags3.12195, 2018
  - 16) Matsumoto C, Shinohara N, Furuta RA, Tanishige N, Shimojima M, Matsubayashi K, Nagai T, Tsubaki K, [Satake M](#)  
Investigation of antibody to severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) in blood samples donated in a SFTS-endemic area in Japan  
Vox Sang, 113, 297-299, 2018
  - 17) Furui Y, Yamagishi N, Morioka I, Taira R, Nishida K, Ohyama S, Matsumoto H, Nakamachi Y, Hasegawa T, Matsubayashi K, Nagai T, [Satake M](#)  
Sequence analyses of variable cytomegalovirus genes for distinction between breast milk- and transfusion-transmitted infections in very-low-birth-weight infants  
Transfusion, 58, 2894-2902, 2018
  - 18) Uchida S, [Satake M](#), Kurisu A, Sugiyama A, Ko K, Akita T, [Tanaka J](#)  
Incidence rates of hepatitis C virus infection among blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort study  
Transfusion, 58, 2880-2885, 2018
  - 19) [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  
J Viral Hepat, 25, 363-372, 2018
  - 20) Fukano K, Tsukuda S, Oshima M, Suzuki R, [Aizaki H](#), Ohki M, Park SY, Muramatsu M, Wakita T, Sureau C, Ogasawara Y, Watashi K  
Troglitazone Impedes the Oligomerization of Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide and Entry of Hepatitis B Virus Into Hepatocytes  
Front Microbiol, 9, 2019
  - 21) Takeuchi JS, Fukano K, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, [Aizaki H](#), Muramatsu M, Wakita T, Sureau C, Watashi K  
A Single Adaptive Mutation in Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide Induced by Hepadnaviruses Determines Virus Species Specificity  
J Virol, 01432-18, 2018
  - 22) Ohashi H, Nishioka K, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, [Aizaki H](#), Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Muramatsu M, Wakita T, Watashi K  
The aryl hydrocarbon receptor-cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly  
J Biol Chem., 293, 19559-19571, 2018
  - 23) Shirasago Y, Fukazawa H, Aizaki H, Suzuki T, Suzuki T, Sugiyama K, Wakita T, Hanada K, Abe R, Fukasawa M  
Thermostable hepatitis C virus JFH1-derived variant isolated by adaptation to Huh7.5.1 cells  
J Gen Virol., 99, 1407-1417, 2018
  - 24) Saso W, Tsukuda S, Ohashi H, Fukano K, Morishita R, Matsunaga S, Ohki M, Ryo A, Park SY, Suzuki R, [Aizaki H](#), Muramatsu M, Sureau C, Wakita T, Matano T, Watashi K  
A new strategy to identify hepatitis B virus entry inhibitors by AlphaScreen technology targeting the envelope-receptor interaction  
Biochem Biophys Res Commun., 22, 374-379, 2018
  - 25) Kaneko M, Futamura Y, Tsukuda S, Kondoh Y, Sekine T, Hirano H, Fukano K, Ohashi H, Saso W, Morishita R, Matsunaga S, Kawai F, Ryo A, Park SY, Suzuki R, [Aizaki H](#), Ohtani N, Sureau C, Wakita T, Osada H, Watashi K  
Chemical array system, a platform to identify novel hepatitis B virus entry inhibitors targeting sodium taurocholate cotransporting polypeptide  
Sci Rep., 8, 2018
  - 26) Akuta N, Kumada H, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Suzuki F, Arase Y, Ikeda K  
Predictors of pruritus in patients with chronic liver disease and usefulness of nalfurafine hydrochloride  
Hepatology Research, 48(1), 45-50, 2018
  - 27) Akuta N, Toyoda J, Karino Y, Ikeda F, Ido A, Tanaka K, Takaguchi K, Naganuma A, Tomita E, Chayama K, Fujiyama S, Inada Y, Yoshiji H, Watanabe H, Ishikawa H, McPhee F, Noviello S, Kumada H  
Potent viral suppression and improvements in alpha-fetoprotein and measures of fibrosis in Japanese patients receiving a daclatasvir/aunaprevir/beclabuvir fixed-dose combination for the treatment of HCV genotype-1 infection  
J Gastroenterol, 53(9), 1089-1097, 2018
  - 28) [Akuta N](#), Suzuki F, Sezaki H, Kobayashi M, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H  
The complex association of virus- and host-related factors with HCC rate following HCV clearance  
J Clin Microbiol, doi:10.1128/JCM.01463-18, 2018
  - 29) Kawamura Y, Ikeda K, Shindoh J, Kobayashi Y, Kasuya K, Fujiyama S, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, [Akuta N](#), Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Hashimoto M, Kumada H  
No-touch ablation in HCC has the potential to prevent intrasubsegmental recurrence to the same degree as surgical resection  
Hepatol Res, doi:10.1111/hepr.13254, 2018
  - 30) Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Sezaki H, [Akuta N](#), Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh

- S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Suzuki Y, Kumada H  
Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan  
*J Gastroenterol*, doi:10.1007/s00535-018-1502-y, 2018
- 31) Takeuchi Y, Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H  
Efficacy and safety of elbasvir plus grazoprevir combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b  
*Hepatol Res*, doi:10.1111/hepr.13242, 2018
- 32) Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H  
Favorable efficacy of glecaprevir plus pibrentasvir as salvage therapy for HCV failures to prior direct-acting antiviral regimens  
*J Med Virol*, doi:10.1002/jmv.25278, 2018
- 33) Itoh Y, Seko Y, Shima T, Nakajima T, Mizuno K, Kawamura Y, Akuta N, Ito K, Kawamura M, Hiramatsu A, Sakamoto M, Harada K, Goto Y, Nakayama T, Kumada H, Okanoue T  
Accuracy of non-invasive scoring systems for diagnosing non-alcoholic steatohepatitis-related fibrosis: Multicenter validation study  
*Hepatol Res*, doi:10.1111/hepr.13226, 2018
- 34) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hosaka T, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H  
Circulating microRNA-122 levels are important predictor of hepatitis B virus surface antigen seroclearance  
*J Med Virol*, 90(10), 1586-1592, 2018
- 35) Kuwano T, Akuta N, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H  
A patient with HCV infection and a sustained virological response to direct-acting antiviral treatment who developed inclusion body myositis  
*Intern Med*, 57(17), 2511-2515, 2018
- 36) Akuta N, Kumada H, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Suzuki F, Arase Y, Ikeda K  
Recurrence rates or pruritus after the stop of nalfurafine hydrochloride in chronic liver disease: Preliminary prospective confirmatory trial  
*Hepatol Res*, 48(10), 810-813, 2018
- 37) Ogata F, Akuta N, Kobayashi M, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Suzuki F, Arase Y, Ikeda K, Kumada H  
Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region predict hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by all-oral direct-acting antiviral regimens  
*J Med Virol*, 90(6), 1087-1093, 2018
- 38) Ohya K, Akuta N, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Kominami Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H  
Predictors of treatment efficacy and liver stiffness changes following therapy with Sofosbuvir plus Ribavirin in patients infected with HCV genotype 2  
*J Med Virol*, 90(5), 919-925, 2018
- 39) Ohya K, Saitoh S, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kinowaki K, Fujii T, Kondo F, Kumada H  
Primary liver carcinoma with sarcomatous changes: Analysis of 10 cases  
*Hepatol Res*, doi:10.1111/hepr.13295, 2018
- 40) Sorin Y, Ikeda K, Kawamura Y, Fujiyama S, Kobayashi M, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H  
Effectiveness of Particle Radiotherapy in Various Stages of Hepatocellular Carcinoma: A Pilot Study  
*Liver Cancer*, 7(4), 323-334, 2018
- 41) Akuta N, Kawamura Y, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki Y, Suzuki F, Ikeda K, Kumada H  
Hepatocellular carcinoma is the most common liver-related complication in patients with histopathologically-confirmed NAFLD in Japan  
*BMC Gastroenterol*, 18(1), 165, 2018
- 42) Ogasawara N, Kobayashi M, Akuta N, Kominami Y, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Suzuki F, Saitoh S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H  
Serial changes in liver stiffness and controlled attenuation parameter following direct-acting antiviral therapy against hepatitis C virus genotype 1b  
*J Med Virol*, 90(2), 313-319, 2018
- 43) 小林万利子、芥田憲夫、鈴木文孝、瀬崎ひとみ、鈴木義之、保坂哲也、小林正宏、斎藤聡、川村祐介、荒瀬康司、池田健次、熊田博光  
HCV genotype 1 または 2 以外の C 型慢性肝疾患における serological group の検討  
*肝臓*, 59 巻 8 号, 437-438, 2018
- 44) Nishina S, Yamauchi A, Kawaguchi T, Kaku K, Goto M, Sasaki K, Hara Y, Tomiyama Y, Kuribayashi F, Torimura T, Hino K  
Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors Reduce Hepatocellular Carcinoma by Activating Lymphocyte Chemotaxis in Mice  
*Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 7, 115-134, 2019
- 45) Kawaguchi T, Tokushige K, Hyogo H, Aikata H, Nakajima T, Ono M, Kawanaka M, Sawada K, Imajo K, Honda K, Takahashi H, Mori K, Tanaka S, Seko Y, Nozaki Y, Kamada Y, Fujii H, Kawaguchi A, Takehara T, Yanase M, Sumida Y, Eguchi Y, Seike M, Yoneda M, Suzuki Y, Saibara T, Karino Y, Chayama K, Hashimoto E, George J, Torimura T  
A Data Mining-based Prognostic Algorithm for NAFLD-related Hepatoma Patients: A Nationwide Study by the Japan Study Group of NAFLD  
*Scientific reports*, 8, 10434 (page.1-13), 2018
- 46) Shirono T, Iwamoto H, Niizeki T, Shimose S, Nakano M, Satani M, Okamura S, Noda Y, Kamachi N,

- Kuromatsu R, Sakai M, Nomiya M, Kuwano T, Tanaka M, Koga H, [Torimura T](#)  
Epirubicin is More Effective than Miriplatin in Balloon-Occluded Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Oncology, 2018
- 47) Kawaguchi T, Nakano D, Oriishi T, [Torimura T](#)  
Effects of isomaltulose on insulin resistance and metabolites in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A metabolomic analysis  
Molecular medicine reports, 18, 2033-2042, 2018
- 48) Kawaguchi T, Nakano D, Koga H, [Torimura T](#)  
Effects of a DPP4 Inhibitor on Progression of NASH-related HCC and the p62/Keap1/Nrf2-Pentose Phosphate Pathway in a Mouse Model  
Liver Cancer, in press, 2018
- 49) Koya S, Kawaguchi T, Hashida R, Hirota K, Bekki M, Goto E, Yamada M, Sugimoto M, Hayashi S, Goshima N, Yoshiyama T, Otsuka T, Nozoe R, Nagamatsu A, Nakano D, Shirono T, Shimose S, Iwamoto H, Niizeki T, Matsuse H, Koga H, Miura H, Shiba N, [Torimura T](#)  
Effects of In-Hospital Exercise on Sarcopenia in Hepatoma Patients Who Underwent Transcatheter Arterial Chemoembolization  
Journal of Gastroenterology and hepatology, in press, 2018
- 50) Ikeda M, Kudo M, Aikata H, Nagamatsu H, Ishii H, Yokosuka O, [Torimura T](#), Morimoto M, Ikeda K, Kumada H, Sato T, Kawai I, Yamashita T, Horio H, Okusaka T; Miriplatin TACE Study Group  
Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase III randomized trial  
Journal of Gastroenterology, 53, 281-290, 2018
- 51) Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, Seike M, Yoshiji H, Yatsuhashi H, Shimizu M, [Torimura T](#), Moriyama M, Sakaida I, Okada H, Chiba T, Chuma M, Nakao K, Isomoto H, Sasaki Y, Kaneko S, Masaki T, Chayama K, Koike K  
A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update  
Journal of gastroenterology, in press, 2018
- 52) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, [Torimura T](#), Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, Takikawa H  
Non-alcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis  
JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology, 2, 54-58, 2018
- 53) Aiso M, Takikawa H, Tsuji K, Kagawa T, Watanabe M, Tanaka A, Sato K, Sakisaka S, Hiasa Y, Takei Y, Ohira H, Ayada M, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Ohmoto K, Takaki A, [Torimura T](#), Matsuzaki Y, Tajiri K, Yoneda M, Ito T, Kato N, Ikejima K, Mochida S, Yasuda H, Sakamoto N  
An analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan  
Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology, in press, 2018
- 54) Kawaguchi T, Inokuchi T, Honma T, Itano S, Kawasaki E, Inada C, Aoki T, Tsumura N, Araki A, Mukae T, [Torimura T](#)  
Factors Associated with Advanced Hepatic Fibrosis in Patients with Various Internal Diseases: A Multicenter Community-based Survey  
Hepatology Research, 48, 882-892, 2018
- 55) Oeda S, Takahashi H, Yoshida H, Ogawa Y, Imajo K, Yoneda M, Koshiyama Y, Ono M, Hyogo H, Kawaguchi T, Fujii H, Nishino K, Sumida Y, Tanaka S, Kawanaka M, [Torimura T](#), Saibara T, Kawaguchi A, Nakajima A, Eguchi Y; Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD)  
Prevalence of pruritus in patients with chronic liver disease: a multicenter study  
Hepatology Research, 48, E252-E262, 2018
- 56) Arinaga-Hino T, Ide T, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Amano K, Kawaguchi T, Nakamura T, Kawaguchi T, Koga H, Yonemoto K, [Torimura T](#); Kurume Autoimmune Hepatitis Study Group  
Risk of malignancies in autoimmune hepatitis type 1 patients with a long-term follow-up in Japan  
Hepatology Research, 48, E222-E231, 2018
- 57) Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, Hashem AM, Nielsen MJ, Krag A, Karsdal MA, Grove JL, Guha IN, Kawaguchi T, [Torimura T](#), McLeod D, Akiba J, Kaye P, de Boer B, Aithal GP, Adams LA, George J  
ADAPT: An algorithm incorporating PRO-C3 accurately identifies patients with NAFLD and advanced fibrosis  
Hepatology, in press, 2018
- 58) Iwamoto H, Abe M, Yang Y, Cui D, Seki T, Nakamura M, Hosaka K, Lim S, Wu J, He X, Sun X, Lu Y, Zhou Q, Shi W, [Torimura T](#), Nie G, Li Q, Cao Y  
Cancer Lipid Metabolism Confers Antiangiogenic Drug Resistance  
Cell metabolism, 28, 104-117, 2018
- 59) Wada F, Koga H, Akiba J, Niizeki T, Iwamoto H, Ikezono Y, Nakamura T, Abe M, Masuda A, Sakaue T, Tanaka T, Kakuma T, Yano H, [Torimura T](#)  
High expression of CD44v9 and xCT in chemoresistant hepatocellular carcinoma: Potential targets by sulfasalazine  
Cancer science, 109, 2801-2810, 2018
- 60) Shota Okamoto, [Kazumi Yamasaki](#), Atsumasa Komori, Seigo Abiru, Shinya Nagaoka, Kira Saeki, Satoru Hashimoto, Shigemune Bekki, Hiroaki Okamoto, Hiroshi Yatsuhashi  
Dynamics of hepatitis B virus serum markers in an acute hepatitis B patient in the incubation phase  
Clinical Journal of Gastroenterology, <https://doi.org/10.1007/s12328-018-0925-6>, 2019
- 61) [Kazumi Yamasaki](#), [Junko Tanaka](#), [Akemi Kurisu](#), [Tomoyuki Akita](#), [Masayuki Ohisa](#), [Kazuaki Sakamune](#), [Ko Ko](#), [Aya Sugiyama](#), Takahiro Yasaka, Satoshi Shirahama  
Natural course of persistent hepatitis B virus infection in hepatitis B e antigen-positive and hepatitis B e antigen-negative cohorts in Japan based on the Markov mode  
Journal of Medical Virology, Volume 90, Issue 12, 1785-1887, 2018
- 62) [Hino K](#), Nishina S, Sasaki K, Hara Y

- Mitochondrial damage and iron metabolic dysregulation in hepatitis C virus infection  
Free Radic Biol Med, in press, 2018
- 63) Nishina S, Yamauchi A, Kawaguchi T, Kaku K, Goto M, Sasaki K, Hara Y, Tomiyama Y, Kuribayashi F, Torimura T, [Hino K](#)  
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors reduce hepatocellular carcinoma by activating lymphocyte chemotaxis in mice  
Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 7, 115-34, 2018
- 64) 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, 48, 521-8, 2018
- 65) Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, Aikata H, Nagano H, Hatano E, Sasaki Y, [Hino K](#), Kumada T, Yamamoto K, Imai Y, Iwadou S, Ogawa C, Okusaka T, Kanai F, Akazawa K, Yoshimura KI, Johnson P, Arai Y, Silius study group  
Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial  
Lancet Gastroenterol Hepatol, 3, 424-32, 2018
- 66) 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  
Hepatol Commun, 2, 58-68, 2018
- 67) Sawai H, Nishida N, Khor SS, Honda M, Sugiyama M, Baba N, Yamada K, Sawada N, Tsugane S, Koike K, Kondo Y, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Taketomi A, Fukai K, Kurosaki M, Izumi N, Kang JH, Murata K, [Hino K](#), Nishina S, Matsumoto A, Tanaka E, Sakamoto N, Ogawa K, Yamamoto K, Tamori A, Yokosuka O, Kanda T, Sakaida I, Itoh Y, Eguchi Y, Oeda S, Mochida S, Yuen MF, Seto WK, Poovorawan Y, Posuwan Y, Mizokami M, Tokunaga K  
Genome-wide association study identified new susceptible genetic variants in HLA class I region for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma  
Sci Rep, 8, 7958, 2018
- 68) 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, 53, 247-57, 2018
- 69) [Miyasaka A](#), Yoshida Y, Yoshida T, Murakami A, Abe K, Ohuchi K, Kawakami T, Watanebe D, Hoshino T, Sawara K, Takikawa Y  
The Real-world Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir for Hepatitis C genotype 1  
Intern Med, 57, 2807-2812, 2018
- 70) Yoshida Y, Yonezawa M, Okamoto T, Fujiwara Y, Suzuki A, Suzuki Y, Endo K, Kakisaka K, Oikawa T, Kuroda H, [Miyasaka A](#), Takikawa Y  
Occurrence of hepatocellular carcinoma 24 years after successful interferon therapy in a patient with chronic hepatitis C: a case report  
Clin J Gastroenterol, 2018
- 71) Murai K, [Shimakami T](#), Welsch C, Shirasaki T, Liu F, Kitabayashi J, Tanaka S, Funaki M, Omura H, Nishikawa T, Suminyadorj A, Honda M, Kaneko S  
Unexpected Replication Boost by Simeprevir for Simeprevir-resistant Variants in Genotype 1a Hepatitis C Virus. Antimicrob Agents Chemother  
Antimicrob Agents Chemother, 62, e02601-17, 2018
- 72) Shirasaki T, Honda M, Yamashita T, Nio K, [Shimakami T](#), Shimizu R, Nakasyo S, Murai K, Shirasaki N, Okada H, Sakai Y, Sato T, Suzuki T, Yoshioka K, Kaneko S  
The osteopontin-CD44 axis in hepatic cancer stem cells regulates IFN signaling and HCV replication  
Sci Rep, 8, 13143, 2018
- 73) Miyazaki T, Nagasaka H, Komatsu H, Ayano Inui A, Morioka I, Tsukahara H, Kaji S, Hirayama S, Miida T, Kondou H, Ihara K, Yagi M, Kizaki Z, Bessho K, Kodama T, Iijima K, Yorifuji T, [Matsuzaki Y](#), Honda A  
Serum amino acid profiling in citrin-deficient children exhibiting normal liver function during the apparently healthy period  
JIMD Rep, 43, 53-61, 2019
- 74) 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  
58(11), 1582-1591, 2018
- 75) Hirayama T, Ikegami T, Honda A, Miyazaki T, Yara S, Kohijima M, Nakamura 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  
Intern Med, 57(9), 1219-1227, 2018
- 76) Murakami M, Iwamoto J, Honda A, Tsuji T, Tamamushi M, Ueda H, Monma T, Konishi N, Yara S, Hirayama T, Miyazaki T, Saito 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, 24(5), 1035-1044, 2018
- 77) 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  
Intern Med, 57(3), 339-342, 2018
- 78) 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, 33(6), 1256-1263, 2018
- 79) Asahina Y, Itoh 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 International, 38(9), 1552-1561, 2018
- 80) 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, 48(7), 549-555, 2018
- 81) Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori A, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, [Matsuzaki Y](#), Takikawa H  
Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis  
Sci Rep, 8(1), 12542, 2018
- 82) Yagi M, Tanaka A, Namisaki T, Takahashi A, Abe M, Honda A, [Matsuzaki Y](#), Ohira H, Yoshiji H, Takikawa H; Japan PBC Study Group (JPBCSG)  
Is patient-reported outcome improved by nalfurafine hydrochloride in patients with primary biliary cholangitis and refractory pruritus? A post-marketing, single-arm, prospective study  
J Gastroenterol, 53(10), 1151-1158, 2018
- 83) Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Arai T, Iwashita AN, Kondo C, Mikami S, Asano T, [Matsuzaki Y](#), Toyoda H, Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K  
Efficacy of direct-acting antiviral treatment in patients with compensated liver cirrhosis: A multicenter study  
Hepatol Res, [Epub ahead of print], 2018
- 84) Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Iida T, [Matsuzaki Y](#)  
Human-specific dual regulations of FXR-activation for reduction of fatty liver using in vitro cell culture model  
J Clin Biochem Nutr, [Epub ahead of print], 2018
- 85) Miyazaki T, Sasaki S, Toyoda A, Shirai M, Ikegami T, [Matsuzaki Y](#), Honda A  
Influences of taurine deficiency on bile acids of the bile in the cat model  
Adv Exp Med Biol, (in press), 2018
- 86) 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, Yamasaki 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  
Journal of Gastroenterology, 53, 119-128, 2018
- 87) Hiraoka A, Kumada T, 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  
erwent radiofrequency ablation: usefulness of albumin-bilirubin grade  
Hepatology Research, 48, E61-E67, 2018
- 88) Hiraoka A, Kumada T, Ogawa C, Kariyama K, Morita M, Nouse K, [Toyoda H](#), Tada T, Ochi M, Murakami T, Izumoto H, Ueki H, Kitahata S, Aibiki T, Okudaira T, Yomago H, Iwasaki R, Tomida H, Miyamoto Y, Mori K, Miyata H, Tsubouchi E, Kishida M, Ninomiya T, Michitaka K  
Proposed a simple score for recommendation of scheduled ultrasonography surveillance for hepatocellular carcinoma after Direct Acting Antivirals: multicenter analysis  
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 34, 436-441, 2019
- 89) Atsukawa M, Tsubota A, [Toyoda H](#), Takaguchi K, Kondo C, Okubo T, Hiraoka A, Michitaka K, Fujioka S, Uojima H, Watanabe T, Ikeda H, Asano T, Ishikawa T, Matsumoto Y, Abe H, Kato K, Tsuji K, Ogawa C, Shimada N, Iio E, Mikami S, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K  
Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir for Japanese patients with genotype 1b chronic hepatitis C complicated by chronic kidney disease, including those undergoing hemodialysis: a post-hoc analysis of a multicenter study  
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 34, 364-369, 2019
- 90) Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, Nishimura D, [Toyoda H](#), Kumada T, Goto H, Hirooka Y  
Utility and limitations of non-invasive fibrosis markers for predicting prognosis in biopsy-proven Japanese NAFLD patients  
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 34, 207-214, 2019
- 91) Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Takaguchi K, Itobayashi E, Shimada N, Tajiri K, Tsuji K, Ishikawa T, Ochi H, Hirooka M, Tsutsui A, Shibata H, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K  
Therapeutic potential of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in clinical practice: multicenter analysis  
Hepatology Research, 49, 111-117, 2019
- 92) Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Kondo C, Mikami S, Asano T, [Matsuzaki Y](#), [Toyoda H](#), Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K

- Efficacy of direct-acting antivirals treatment in patients with compensated liver cirrhosis: a multicenter study  
Hepatology Research, 49, 125-135, 2019
- 93) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Akita Y, Tanaka J, Johnson PJ  
The impact of HCV eradication by direct-acting antivirals on the transition of precancerous hepatic nodules to HCC: a prospective observational study.  
Liver International, 39, 448-454, 2019
- 94) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kobayashi N, Sone Y, Oguri T, Kamiyama N  
Utility of attenuation coefficient measurement using an ultrasound-guided attenuation parameter for evaluation of hepatic steatosis: comparison with MRI-determined proton density fat fraction  
American Journal of Roentgenology, 212, 332-341, 2019
- 95) Hiraoka A, Kumada T, Kariyama K, Takaguchi K, Atsukawa M, Itobayashi E, Tsuji K, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Ishikawa T, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Tsutsui A, Itokawa N, Imai M, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K  
Clinical features of lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world conditions - multicenter analysis  
Cancer Medicine, 8, 137-146, 2019
- 96) Kariyama K, Nouse K, Toyoda H, Tada T, Hiraoka A, Tsuji K, Itobayashi E, Ishikawa T, Wakuta A, Oonishi A, Kumada T, Kudo M  
Utility of FIB-4-T as a prognostic factor for hepatocellular carcinoma  
Cancers (Basel), 11, E203, 2019
- 97) Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Tada T, Tsutsui A, Ikeda H, Abe H, Kato K, Uojima H, Ikegami T, Asano T, Kondo C, Koeda M, Okubo T, Arai T, Iwashita-Nakagawa A, Itokawa N, Kumada T, Iwakiri K  
Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and ribavirin for chronic hepatitis patients infected with genotype 2a in Japan  
Hepatology Research, in press
- 98) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Michitaka K, Deguchi A, Ishikawa T, Imai M, Ochi H, Joko K, Shimada N, Tajiri K, Hirooka M, Koizumi Y, Hiasa Y, Tanaka J  
Impact of ALBI grade on survival in patients with HCC who received sorafenib: an analysis using time-dependent ROC  
Journal of Gastroenterology and Hepatology, in press
- 99) Nakashima M, Toyoda H, Tada T, Mizuno K, Iio E, Tanaka Y, Sugiyama T, Yoshimura T, Kumada T  
Influence of renal dysfunction on dose reduction and virological efficacy of regimens combining ribavirin and all-oral direct acting antivirals in patients with chronic hepatitis C virus infection  
Hepatology Research, in press
- 100) Li J, Zou B, Yeo YH, Feng Y, Xie X, Lee DH, Fujii H, Wu Y, Kam LY, Ji F, Li X, Chien N, Wei M, Ogawa E, Zhao C, Wu X, Stave CD, Henry L, Barnett S, Takahashi H, Furusyo N, Eguchi Y, Hsu YC, Lee TY, Ren W, Qin C, Jun DW, Toyoda H, Wong VWS, Cheung R, Zhu Q, Nguyen MH  
Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis of 237 studies and 13,044,518 individuals from 16 countries/regions  
Lancet Gastroenterology and Hepatology, in press
- 101) Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Watanabe T, Michitaka K, Ikegami T, Nozaki A, Uojima H, Fukunishi S, Genda T, Abe H, Hotta N, Tsuji K, Ogawa C, Tachi Y, Shima T, Shimada N, Kondo C, Akahane T, Aizawa Y, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K  
The efficacy and safety of glecaprevir plus pibrentasvir in 141 patients with severe renal impairment: a prospective, multicenter study  
Alimentary Pharmacology and Therapeutics, in press
- 102) Takaguchi K, Toyoda H, Tsutui A, Suzuki Y, Nakamuta M, Imamura M, Senoh T, Nagano T, Tada T, Tachi Y, Hiraoka A, Michitaka K, Shibata H, Joko K, Okubo H, Tsuji K, Takaki S, Watanabe T, Ogawa C, Chayama K, Kumada T, Kudo M, Kumada H  
Real-world virological efficacy and safety of daclatasvir/asunaprevir/beclabuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Japan  
Journal of Gastroenterology, in press
- 103) Chuma M, Toyoda H, Matsuzaki J, Saito Y, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Yokoo H, Ogawa K, Kamiyama T, Taketomi A, Matsuno Y, Yazawa K, Takeda K, Kunisaki C, Ogushi K, Moriya S, Hara K, Nozaki A, Kondo M, Fukuda H, Numata K, Takana K, Maeda S, Sakamoto N  
Circulating microRNA-1246 as a possible biomarker for early tumor recurrence of hepatocellular carcinoma  
Hepatology Research, in press
- 104) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K.  
Imaging basis of AFP and WFA+M2BP as indicators of the risk of HCC after SVR.  
Journal of Hepatology, 68, 606-607, 2018
- 105) Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, Atsukawa M, Naganuma A, Nostumata K, Osaki Y, Nakamuta M, Takaguchi K, Saito S, Kato K, Pugatch D, Burroughs M, Redman R, Alves K, Pilot-Matias TJ, Oberoi RK, Fu B, Kumada H  
Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection  
Hepatology, 67, 505-513, 2018
- 106) 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, 918-925, 2018
- 107) Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H, Atsukawa M, Ido A, Takaki A, Enomoto N, Kato K, Alves K, Burroughs M, Redman R, Pugatch D, Pilot-Matias TJ, Krishnan P, Oberoi RK, Xie W,

- Chayama K.  
Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment or genotype 3 infection  
*Journal of Gastroenterology*, 53, 566-575, 2018
- 108) 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  
*Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33, 1264-1270, 2018
- 109) Shinkai N, Nojima M, Iio E, Matsunami K, Toyoda H, Murakami S, Inoue T, Ogawa S, Kumada T, Tanaka Y  
High levels of Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients treated with nucleot(s)ide analogues  
*Journal of Gastroenterology*, 53, 883-889, 2018
- 110) 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*, 23, 328-334, 2018
- 111) 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  
*Hepatology Research*, 48, 549-555, 2018
- 112) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Takeshima K, Ogawa S, Goto T, Wakahata A, Nakashima M, Nakamuta 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 and Therapeutics*, 47, 1012-1022, 2018
- 113) Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, Toyoda H, Shimada N, Abe H, Kato K, Hayama K, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Itokawa N, Kondo C, Kawamoto C, Iio E, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K  
Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir for genotype 1b chronic hepatitis C patients with moderate renal impairment  
*Hepatology International*, 12, 133-142, 2018
- 114) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ohisa M, Akita T, Tanaka J  
Long-term natural history of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection: an analysis using the Markov chain model  
*Journal of Gastroenterology*, 53, 1196-1205, 2018
- 115) Yasuda S, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, Toyoda H, Kumada T, Hirooka Y, Goto H  
Substitutions in interferon sensitivity determining region and hepatocarcinogenesis after hepatitis C virus eradication  
*Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33, 1904-1911, 2018
- 116) Toyoda H, Atsukawa M, Takaguchi K, Senoh T, Michitaka K, Hiraoka A, Fujioka S, Kondo C, Okubo T, Uojima H, Tada T, Yoneyama H, Watanabe T, Asano T, Ishikawa T, Tamai H, Abe H, Kato K, Tsuji K, Ogawa C, Shimada N, Iio E, Deguchi A, Itobayashi E, Mikami S, Moriya A, Okubo H, Tani J, Tsubota A, Tanaka Y, Masaki T, Iwakiri K, Kumada T  
Real-world virological efficacy and safety of elbasvir and grazoprevir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Japan  
*Journal of Gastroenterology*, 53, 1276-1284, 2018
- 117) Cai BB, Shi KQ, Li P, Chen BC, Shi L, Johnson PJ, Lai P, Toyoda H, Zhou MT  
A nomogram integrating hepatic reserve and tumor characteristics for hepatocellular carcinoma following curative liver resection  
*Clinica Chimica Acta*, 485, 187-194, 2018
- 118) Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hirooka Y, Toyoda H, Kumada T, Hattori M, Katano Y, Goto H  
Late relapse of hepatitis C virus in patients with sustained virological response after daclatasvir and asunaprevir therapy  
*Journal of Viral Hepatitis*, 25, 1446-1451, 2018
- 119) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Akita T, Tanaka J  
Impact of previously cured hepatocellular carcinoma (HCC) on new development of HCC after eradication of hepatitis C infection with non-interferon-based treatments  
*Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 48, 664-670, 2018
- 120) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Hiraoka A, Tsuji K, Ishikawa T, Akita T, Tanaka J  
Impact of hepatocellular carcinoma aetiology and liver function on the benefit of surveillance: a novel approach for the adjustment of lead time bias  
*Liver International*, 38, 2260-2268, 2018
- 121) Izumi N, Takehara T, Chayama K, Yatsushiro H, Takaguchi K, Ide T, Kurosaki M, Ueno Y, Toyoda H, Kakizaki S, Tanaka Y, Kawakami Y, Enomoto H, Ikeda F, Jiang D, De-Oertel S, McNabb BL, Camus G, Stamm LM, Brainard DM, McHutchison JG, Mochida S, Mizokami M  
Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals  
*Hepatology International*, 12, 356-367, 2018
- 122) Chan AWH, Zhong J, Berhane S, Toyoda H, Cucchetti A, Shi K, Tada T, Chong CCN, Xiang BD, Li LQ, Lai PBS, Mazzaferro V, Garcia-Finana M, Kudo M, Kumada T, Roayaie S, Johnson PJ  
Prediction of early recurrence after surgical resection of hepatocellular carcinoma: an international collaborative study  
*Journal of Hepatology*, 69, 1284-1293, 2018
- 123) Matsuura K, Aizawa N, Enomoto H, Nishiguchi S, Toyoda H, Kumada T, Iio E, Ito K, Ogawa S, Isogawa M, Alter HJ, Tanaka Y

- Circulating let-7 levels in serum correlates with the severity of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C  
Open Forum Infectious Diseases, 5, ofy268, 2018
- 124) Nobuhiro Ando, Keisuke Iwata, Kenji Yamazaki, Shogo Shimizu, Junichi Sugihara, Masaki Katayama, Hitoshi Iwata, Takuji Iwashita, Masahito Shimizu  
A case of liver hilar tuberculous lymphadenitis complicated by biliary stricture diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration  
Clinical J of Gastroenterology, 12, 2018
- 125) 清水省吾、山下晃司、杉原潤一、中野達徳、高橋雅春、長嶋茂雄、岡本宏明  
化学療法の経過中に血小板減少を伴う E 型肝炎を発症し、肝炎治癒後の Nivolumab 治療により重篤な血小板減少症を併発した進行胃癌の 1 例  
肝臓, 59(9), 497 - 500, 2018
- 126) 山崎健路, 山下晃司, 九嶋亮治, 岩田仁, 中西孝之, 永野淳二, 安藤暢洋, 杉原潤一, 清水雅仁  
黒色便を契機に診断された胃ランタン沈着症の 1 例  
Gastroenterological Endoscopy, 60, 215-222, 2018
- 127) 中野達徳、岡野 宏、西垣洋一、鈴木祐介、富田栄一、小林 真、山脇 真、清水省吾、山下晃司、杉原潤一、高橋和明、新井雅裕、高橋雅春、長嶋茂雄、岡本宏明  
孤発例でありながら、HEV 遺伝子解析により感染源が同一と推測された中部地方発生の E 型肝炎の 3 組 6 症例  
肝臓, 59(12), 700-703, 2018