

厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服政策研究事業)

平成 28-30 年度

「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」

総合研究報告書

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、組織的に実施した。

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 (平成 28～30 年度 相崎)

急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本研究では、感染症法に基づき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、定点医療施設の遺伝子解析結果と比較した。特に、2018 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。

2) ベトナムの HBV 高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察 (平成 28 年度 田中研究代表)

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

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

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

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

3) HCV 変異速度に関する検討 ベトナム・カンボジア調査から (平成 29 年度 田中研究代表)

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

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

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

4) *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 (平成 30 年度 田中研究代表)*

東南アジアでは HBV キャリア率が高く、肝臓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 に比べ肝臓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 変異が肝臓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 は肝臓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。

5) 日本における HCV 新規感染の現状 — 献血者と患者の実態 — (平成 28~30 年度 佐竹)

1. 2014 年 8 月から 2015 年 7 月までの 1 年間の全国のべ献血者 4,953,084 人(実献血者 2,986,175 人)を対象に HCV に関するデータを集計した。この間に HCV-NAT が陽性と判定された献血者は合計 375 人、そのうち陽転者は 55 人であった。

献血者集団においては HCV の新規感染は年々減少している。種々の HCV 撲滅対策が功を奏して HCV 感染者が多く見いだされ、陽性者が献血に訪れることが少なくなってきたと思われる。しかしながら依然として少なくとも 20 万人が HCV 感染を認識していないと推定される。新規感染では遺伝子型 1b が少なく、2a, 2b が多く、ALT 値が抗体キャリアより高いことがわかった。

2. 医療機関で治療を受ける患者の中で、治療終了後に HCV 抗体が陽転した例がしばしば報告される。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、いずれも入院時も陽性であった。明らかな陽転例はまだ見つかっていないが、症例数がまだ少ないため結論を出すには至っていない。

6) 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(平成 30 年度 田中, 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。

7) 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(平成 29~30 年度 菊地)

2007 年の維持透析患者の HBs 抗原陽性率は 1.9%、HCV 抗体陽性率は 9.8%であったが、2017 年の維持透析患者の HBs 陽性率は 1.3%、HCV 抗体陽性率は 5.2%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 人年であり、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、透析施設での感染対策の徹底に繋げていく必要がある。

2017年の維持透析患者のHCV抗体陽性率は5.2%まで低下しているが、非透析患者と比較して非常に高率である。透析患者においてもHCV感染は生命予後を悪化させるリスク因子となるが、肝臓専門医への紹介や抗ウイルス療法の施行率は低率である。ガイドラインの認知度が高い施設や検査結果を詳細に説明している施設での、肝臓専門医への紹介率や抗ウイルス療法の施行率は高率である。今後はガイドラインの啓発を推進して、腎・透析専門医と肝臓専門医との連携、専門医への紹介率や抗ウイルス療法の施行率の上昇に繋げたい。

8) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み (平成28~30年度 三浦)

本研究等がこれまでに作成した1971~2010年の肝がんの期間別(5年ごと)・市町村別・性別SMR数値表および全国市町村別肝がん死亡分布地図に加えて、2011年から2015年の5年間の性別・市町村別・性別SMRバイズ推定量を算出して、市区町村別・性別SMR数値表および肝がん死亡分布地図を作成し、次いで同期間の二次医療圏別SMR数値表および肝がん死亡分布地図も作成した。さらに2001-05年、2006-10年、2011-15年の3期間のSMRデータを用いて、経年推移の検討等を実施して、若干の知見を得た。

9) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (平成28~30年度 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)別に肝癌死亡の疾病地図を作成し肝癌死亡の地理的分布の年次推移を明らかにしてきた。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年間の肝癌標準化死亡比SMR、バ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))の肝癌死亡情報を基にEBSMRを市区町村別、性別に算出した。

2011-2015年における肝癌死亡の疾病地図は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。

(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— (平成28~30年度 小山, 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県で実施した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。

HBs抗原陽性率を二次医療圏別に見ると、出生年1968年群にピークを持つHBV感染の流行が認められた岩手中部医療圏を除く、8医療圏において、出生年1971~1980年群のHBs抗原陽性率は1%未満に低下していることが分かった。

一方、HBs抗体検査を受診した、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。医療圏別に見ると、9 医療圏すべてにおいて、若年化に伴い HCV キャリア率が低下する傾向が認められ、9 医療圏における 1971～1980 年出生群の HCV キャリア率は 0.00%～0.11%であった。

2) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較（平成 28～29 年度 田中研究代表, 小山）

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

HBs 抗原陽性率は、0.0～0.026%、試薬間の一致率は 99.97～100%となった。HBsAb 陽性率は 3 試薬において 0.69～0.74%となり、最終的に試薬間の一致率は 99.68～99.79%となった。HBcAb 陽性率は 0.05%であった。また、試薬間での乖離が認められ、成人とは異なる小児特有の抗体反応がある可能性が示唆された。

3) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況及び、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較（平成 30 年度 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。

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究（平成 28 年度 田中研究代表）

2011 年度から 2016 年度にわたり、広島県内の協力の得られた 15 事業所にて定期職員健診時に、肝炎ウイルス検査受診状況などについての調査と肝炎ウイルス検査を実施した。同意を

得られた 2,420 人（男性 1,765 人、女性 654 人、平均年齢 47.0±14.4 歳、18-80 歳）について解析を行い、以下の結果を得た。

1. 職場の定期健診に合わせて、肝炎ウイルス検査の受検を呼び掛けたところ、従業員の 80.3% が検査を受けることを希望し本調査に参加した。
2. これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と回答したのは対象者 2,420 人中 335 人、受検率は 13.7% (95%CI: 12.5-15.2%) であった。2009 年に行った職域集団におけるパイロット調査での受検率 7.2% より高い値であるが、広島県一般住民を対象とした聞き取り調査での肝炎ウイルス検査受検率 26.6% (2008 年度)、33.6% (2015 年度) と比較すると低い値であった。
3. HBV キャリア率 0.95% (95% C.I. 0.56-1.34%)、HBc 抗体陽性率 15.2% (95% C.I.: 13.7-16.7%) (60 代: 31.5%、70 歳以上: 41.5%)、HCV キャリア率 0.45% (95%CI: 0.19-0.72%) であった。
4. 多変量解析の結果、職種間の HBV/HCV 感染率に有意差は認めなかったが、サービス業においてやや高い傾向があった。また、HBc 抗体、HBs 抗体陽性率はいずれも、年齢が高い集団でリスクが高く、HBc 抗体は男性が女性よりリスクが高い結果となった。
5. 今回の調査で肝炎ウイルス陽性と判定されたのは、HBV キャリア 23 人、HCV キャリア 11 人の計 34 人であり、34 人中今回初めて感染が判明したのは 15 人 (44%、HBV キャリア 10 人、HCV キャリア 5 人) であった。
6. 紹介状による受診勧奨によって、今回初めて感染が判明した HBV キャリア 10 人中 7 人、HCV キャリア 5 人中 1 人が医療機関を受診し、治療または定期経過観察が開始された。また、感染を知っても受診していなかった HBV キャリア 3 人中 3 人が受診し、2 人に定期経過観察が開始された。「治癒した」と認識していた HBV キャリア 3 人のうち 2 人が医療機関を受診し、いずれも定期経過観察が開始された。

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

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

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

5) 住民及び職域検診受検者集団における層化無作為抽出による A 型・B 型・C 型肝炎ウイルス抗体保有状況に関する疫学的考察 (平成 28 年度 田中研究代表)

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

1. 全体 1200 人 (男 597 人、女 603 人) のうち、HBs 抗原陽性率 0.83% であり、39 歳以下では 0% であった。HBc 抗体陽性率は全体で 16.7%、HBs 抗体陽性率は 19.0% であった。
2. HCV 抗体陽性率は全体で 0.9%、70 歳代では 2.5% (95%CI:0.3-4.7%) と高い値を示した。
3. HAV 抗体陽性率は全体で 16.8% (95%CI:14.7-19.0%) であった。若年層で低く、年齢が高いと HAV 抗体陽性率は高い傾向があり、70 歳代で 70.5% を示した。

4. 年齢階級別の HAV 抗体陽性率について、全国における過去の報告と本研究の結果を重ねて比較したところ、HAV 抗体陽性率は 50 歳代以下の集団ではほぼ 0%であった。
5. 以上により、20~30 代で HBV 水平感染がみられること、30~60 代集団の HCV 抗体は 0.5~1%程度認められること、50 歳代以下の集団では HAV 防御抗体がほぼ 0%であることが明らかになった。

6) 成人職域および住民検診受診者集団から無作為抽出した 1,200 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型・C 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (平成 29 年度 田中研究代表)

2013 年から 2015 年の期間の広島県地域保健医療推進機構の一般住民・職域検診受検者の保存血清 7,682 例を対象に、性別・10 歳刻み年齢別(各 100 人)による層化無作為抽出を行い、1,200 例について複数の試薬メーカーの試薬を用いて性・年齢別の HBV、HCV 及び HEV 感染状況を明らかにした。HBs 抗原陽性率は、試薬別に 0.85~1.52%であり、3 試薬間の一致率は 98.98%であった。HBs 抗体陽性率は 18.81~21.96%、3 試薬間の一致率は 95.06%であった。HBc 抗体陽性率は 15.68~16.26%であり、2 試薬間の一致率は 97.00%であった。HCV 抗体陽性率は、0.83~1.17%であり、5 試薬の一致率は 99.33%と高値を示した。年齢階級別の HCV 抗体陽性率は、20-29 歳では陽性例を認めず、70-79 歳の年齢層では、3.0%と高値であった。HEV 抗体陽性率は、1.92%であり、男性 2.5%、女性 1.3%であった。

7) 住民健診における C 型肝炎ウイルス検査手順について (平成 28~30 年度 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。

8) 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(平成 29~30 年度 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。

9) 医歯学生における 3-doseB 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率および抗体推移に関する研究 (平成 28 年度 田中研究代表)

3-doseHB ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率と HBs 抗体価の変動を明らかにすることを目的として、2011 年 10 月から 2016 年 4 月まで広島大学医歯学科学生 491 人を対象として時系列に 3 回調査を行った。

1. HB ワクチン 2 回目接種の 5 カ月後 (3 回目接種の直前) では HBs 抗体陽性率 47.9%であったが、3 回目接種の 1 カ月後には 95.9%になり、5 カ月後には 89.0%になった。
2. HB ワクチン 3 回目接種 1 カ月後から 5 カ月後までの HBs 抗体推移は、1 カ月後に HBs 抗体陽性であったものの 9.0%が 5 カ月後に弱陽性となり 4.3%が陰性になった。1 カ月後に HBs 抗体弱陽性であったものはその 57.1%が 5 カ月後に陰性となった。
3. HBs 抗体価の値は、3-doseHB ワクチン接種後 4 カ月で、平均約 2 割程度減少した。
4. HBs 抗体価の値が十分高くない場合には、高率に HBs 抗体陰転化が認められたことから、3-doseHB ワクチン接種後も定期的に HBs 抗体検査を行うことの必要性が示唆された。

10) 医歯学生における 3-doseB 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率および抗体推移に関する研究 (平成 29 年度 田中研究代表)

3-doseHB ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率、HBs 抗体価の変動を明らかにすることと、ワクチン無反応者に対する追加接種の有効性を検討することを目的として、2011 年 10 月から 2016 年 4 月まで広島大学医学部医学科、歯学部歯学科の学生 491 人(平均年齢: 22.7±2.8 歳)を対象として HBs 抗体を測定・集計した。その結果、解析対象者 491 例の HB ワクチン 2 回目接種の 5 カ月後 (3 回目接種の直前) では HBs 抗体陽性率 47.9%であったが、3 回目接種した 1 カ月後には 95.9%になり、5 カ月後には 89.0%になった。1 度も HBs 抗体が陽転しなかった 17 例 (3.5%) のうち、通常の HB ワクチン接種の間隔で 1~3 回の追加接種を受けた 12 例は全例が陽転し、最終的に脱落した 5 例を除いた 486 例の累積 HBs 抗体陽性率は、100%となった。即ち、初回シリーズ接種で抗体を獲得できなかった症例に対しては、通常の HB ワクチンのスケジュール(0,1,6 カ月目)で HB ワクチンを追加接種することが有効であることが示唆された。ワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価の値は、4

ヵ月で対数値平均 2 割、実数換算では少なくとも 3 割減少した。抗体獲得後に低下する抗体価を把握するために、定期的に HBs 抗体検査を行う必要がある。

II. 感染後の長期経過に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後、発がん

1) B型持続性肝炎の長期予後についての研究 (平成 28~30 年度 山崎, 田中研究代表)

複雑な病態変遷を経る B 型持続性肝炎の長期予後について Markov モデルを用いて病態推移確率を算出して、将来予測のシミュレーションを行った。対象は地域コホートを対象にスクリーニングされた 862 例とした。そのうち初診時 HBeAg 陰性かつ HBV DNA<4.0log を group 1 (N=617)、HBeAg 陽性を group 2(N=245)とした。Group 1 の HBs 抗原消失への移行確率は、男と女でそれぞれ、40-49 歳 2.4 と 0.96、50-59 歳 2.52 と 2.00、60-69 歳 3.2 と 1.78 と、女性より男性が高率であった。Group 2 では、男性 30-39 歳 CH がその後 AC 病態に改善する移行確率は 2.85 に対して 40-49 歳 CH がその後 AC に至る病態改善移行確率は 2.07 と低下。一方それぞれが LC に病態進展する確率は 0.36 と 3.45 で上昇。そして HCC にまで進展する確率は、50-59 歳 2.62、60-69 歳 3.28 と他の年代より高率だった。一方女性は CH から AC に病態改善する移行確率は 30-39 歳 3.13、40-49 歳 4.35、50-59 歳 3.48 でいずれも男性より高い。また HCC に進展する確率は 30-39 歳 0.00、40-49 歳 0.00、50-59 歳 0.87、60-69 歳 2.99 といずれも男性より低い。病態進展および改善に性差が見られた。

2) 住民検診で発見された HBV キャリアの病態推移に関する考察 【HBe 抗原陽性 HBV 持続感染と HBe 抗原陰性 HBV 持続感染の肝病態推移率の Markov モデルによる数理疫学的推定】 (平成 28 年度 田中研究代表, 山崎)

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

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

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

(B 群) : 189 例 : 観察開始時および観察期間内 HBe 抗原陽性例

その結果、

1. HBe 抗原陽性慢性肝炎と HBe 抗原陰性慢性肝炎を比較する場合、HBV 持続感染者を対象とした研究では、その病態を有する年齢の影響が、病態の進展や予後に交絡する。そのため、単純比較による結果は、HBe 抗原陽性・陰性の相違だけではなく、年齢、性別などの影響が含まれており、その解釈は難しい。
2. 今回用いたマルコフモデルによる解析では、本邦の住民から見いだされた HBV 持続感染者を対象とした長期観察に基づくデータをもとに 1 年推移確率を算出し、仮想的に性別・年齢を揃えることにより、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の予後の推定と比較を試みた。

3. その結果、40歳時点慢性肝炎を起点とした場合、HBe抗原陽性慢性肝炎群とHBe抗原陰性慢性肝炎群の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率を比較すると、HBe抗原陽性慢性肝炎群の予後は不良、すなわち70歳時点推定の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率が高いことが明らかとなった。
4. さらに、比較する二つの集団の年齢を調整するため、862例のHBV持続感染者集団から、観察開始時に30-49歳かつ慢性肝炎であったものを抽出し（年齢集団を特定）、 Kaplan-Meier法による累積罹患率を観察開始時HBe抗原陽性群と陰性群に累積罹患率、すなわち予後を比較した。累積肝硬変罹患率は有意に観察開始時HBe抗原陽性の慢性肝炎群が高い値を示すことが明らかとなった。
5. 以上により、HBe抗原陽性慢性肝炎群とHBe抗原陰性慢性肝炎群の予後を年齢調整して検討した結果、HBe抗原陰性慢性肝炎群は過去に「HBe抗原陽性HBV持続感染の時期を経験したという《持ち越し効果》」を有しているにもかかわらず、HBe抗原陽性慢性肝炎群と比較して不良とはいえない、と推察された。

3) 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) (平成30年度 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 2.2×10^1 copy/ml(範囲：0～ 3.9×10^8 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。

①SP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。

②S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。

4) 医療費助成申請からみた広島県のB型・C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討 (平成28年度 田中研究代表)

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

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

1. 広島県における肝炎医療費助成のうち IFN 治療に対する助成を 2008 年から 2014 年度までに受け、治療終了 6 ヶ月後以降に治療効果報告書が提出された HBV キャリア 114 人・HCV キャリア 2,673 人を集計・解析対象とした (HBV キャリアに対する核酸アナログ製剤投与対象者をのぞく)。
 2. 医療費助成申請時の平均年齢は HBV キャリアでは 35.9 (±9.3) 歳、HCV キャリアでは、59.3 (±12.0) 歳であり、HBV キャリア・HCV キャリアともに約 7 割が初回治療であった。
 3. HBV キャリアの 85.1%、HCV キャリアの 83.9%が IFN 治療を完遂した。
 4. HBe 抗原陽性慢性肝炎患者において、治療終了 6 ヶ月後 HBe 抗原陰性化は 23.3%に認められ、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 21.4%であった。HBe 抗原陰性慢性肝炎患者においては、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 36.4%であった。
 5. HCV キャリアにおける SVR 率は 64.6%であり、2008 年から 2014 年度の期間中広島県において医療費助成を受けた 2,673 人中 1,726 人が治療終了 6 か月後 SVR と判定された。
 6. HCV genotype1 型、2 型ともに初回治療例では若年者と比べ高齢者の SVR 率は有意に低かった。また、高齢者は若年者と比べ IFN 治療が中止された割合が有意に高かった。
- 広島県において医療費助成を受けた B 型・C 型慢性肝疾患患者の患者背景、治療効果の現状を明らかにした。今後は Direct Acting Antivirals (DAAs) による治療成績との比較や、医療費助成制度の費用対効果についても検討していく必要がある。

5) *C 型肝炎 DAA 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究 (平成 28~30 年度 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。C 型肝炎高危険群を性別で分けて SVR 後肝発癌率を比較すると、IFN フリーレジメンは IFN レジメンと同等の肝発癌抑制効果を示した。IFN フリーレジメンの SVR は non SVR と比較して肝発癌抑制効果を示した。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% であり、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の重要な基礎データといえる。

6) *NAFLD 患者の肝病態推移に関する理論疫学的研究 (虎の門病院 症例 362 例の検討) (平成 29 年度 田中研究代表, 芥田)*

肝生検で診断された NAFLD 患者の長期にわたる診療観察データをもとに、数理疫学的モデル (マルコフモデル) を用いた NASH 患者の肝病態推移の推定を試みた。その結果、

- ・ 30 歳 NASH (非肝硬変) を起点とした 40 年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変 89.4%、肝硬変 0.6%、肝がん 10.1%、女性では非肝硬変 95.3%、肝硬変 4.7%、肝がん 0%と推計された。

糖尿病発症の有無別にみると、

- ・ 糖尿病なし群では、30 歳 NASH (非肝硬変) を起点とした 40 年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変 91.4%、肝硬変 0.8%、肝がん 7.8%、女性では非肝硬変 100%、肝硬変 0%、肝がん 0%、

- ・ 糖尿病あり群では、30歳 NASH（非肝硬変）を起点とした40年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変 82.0%、肝硬変 7.5%、肝がん 10.4%、女性では非肝硬変 90.7%、肝硬変 9.3%、肝がん 0%と推計された。
- ・ 糖尿病を合併している場合、していない場合と比べ肝病態の予後がより悪いことが示唆された。

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

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

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

7) 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（平成28～30年度 鳥村）

我々は、平成28年度から30年度における「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」においてC型肝炎ウイルス(HCV)駆除後の肝発がん、肝がん再発に関する疫学調査を行った。まず、平成28年度は、インターフェロン治療にて著効後、肝細胞癌を発症した症例についての特徴に関し検討を行った。その結果、治療後に肝発癌が認められたのは669例中19例であり、著効後の発癌には高齢、線維化進展例、男性の因子も重要であるが、若年者での発癌は肥満、糖尿病、肝機能異常なども重要な因子であると考えられた。平成29年度は、Direct acting antivirals (DAAs)治療にて、HCVが駆除された後に肝細胞癌を発症した症例の頻度とその背景因子に関して多施設間で後ろ向きに解析した(SAKS Study)。DAAsにてHCVが駆除されたのちの発がん率は、肝硬変症例では年間発癌率が4.8%、慢性肝炎では1.0%であり、肝発癌に関与する因子は高齢、SVR24時点でのAFP高値、SVR24時点での血小板低値であった。本年度は、DAAs治療により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に寄与する因子を検討した。後ろ向き研究では登録された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%、慢性肝炎では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。DAAs治療前に肝がんの既往のない2,552例のDAAs治療後の1,2,3年の発がん率は各々1.3%、2.9%、4.9%であった。肝発癌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-GTP44以上、FIB-4 index 4.6以上すべてを満たす症例の1,2,3年の発がん率は、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3年間の検討からDAAs治療にてHCVが駆除された症例からも、一定頻度で肝発がんが起これ、発がんの危険因子は男性、高齢、肝線維化の進展などが挙げられた。また、DAAs後の肝発がん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。一方、肝癌根治術後にDAAs治療を行いHCVが駆除されたの

ちの肝がん再発は、予想以上に高頻度に起こり、DAAs 治療が肝がんの再発を抑制するか否かはもうしばらくの検討が必要と思われた。

8) *C型肝炎に対する IFN フリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討 (平成 28 年度 熊田)*

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

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

9) *EOB-MRI による C 型肝炎患者の長期経過観察：肝細胞癌 (HCC) 非既往例での DAAs 治療法前後の非濃染結節・多血化率の検討—非 DAAs 例との比較— (平成 29 年度 熊田)*

大垣市民病院では 2008 年 9 月から 2017 年の 2 月までに EOB-MRI を 2425 例に撮像した。これらの患者のうち、EOB-MRI の初回撮像時に肝細胞癌 (HCC) が認められず定期的な経過観察がなされた 629 例を対象とした。DAAs 治療を行った 423 例 (DAA 群) と行わなかった 206 例 (非 DAA 群) を、年齢、性、遺伝子型、AFP、ALBI grade、FIB-4 index、非濃染結節の有無の 7 因子で propensity score matching を用いて背景因子を合わせ、各群 165 例を選択した。非濃染結節の出現は 5 年で 17.2% に認められ、Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行うと、FIB-4 index 3.25 未満に対して、3.25 以上はハザード比 (HR) 16.33 (95%信頼区間 [95%CI] 2.149-124.0) が選択された。DAA 群、非 DAA 群で差はなかった。一方、非濃染結節の多血化は 5 年で 61.5% と極めて高率で、同様に多変量解析を行うと、ALBI grade 1 に対して 2、3 は HR 3.230 (95%CI 1.406-7.420) が選択された。DAA 群、非 DAA 群でも同様に差はなかった。

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

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

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

好な予後が期待できることが明らかとなった。

10) 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 (平成 30 年度 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關与する因子は 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。

11) 非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討 (平成 28~30 年度 日野)

日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」で抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアにおける自然経過観察による長期経過について検討した。その結果、ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアの自然経過観察により、肝線維化の進行はほとんど認められなかった。ただし、高齢者では特に、例え自然経過中に HBV-DNA や HBsAg が陰性化したとしても、FIB-4 高値からみた線維化進展リスク群も存在しており、それらの症例に対して肝発癌リスクを念頭に、嚴重な画像 follow を受けるよう指導すべきと考えられた。

12) 病院受診群において、B 型慢性肝疾患に対して「B 型肝炎治療ガイドライン」に従った核酸アナログ製剤 (NA) 投与後の肝発癌および長期予後についての実態調査 (平成 28~30 年度 日野)

本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」に従った NA 投与後 1 年以上経過観察された B 型慢性肝炎および肝硬変患者に対して、初診時 (NA 投与前) および NA 投与開始 1 年後の時点における患者背景因子、肝細胞癌発症の有無および予後等について検討した。その結果、初診時肝硬変であった患者において、NA 投与 1 年経過後も FIB-4 \geq 2.5 の線維化マーカー高値例は最も肝発癌リスクが高いと考えられた。特に肝硬変症例や NA 投与後も線維化マーカー高値例では、たとえ HBV-DNA 陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像診断を行うことが重要であると考えられた。肝線維化進展例は、B 型慢性肝疾患に対する NA 投与後の独立した予後予測因子であった。病院受診例 (適切な定期 follow がなされた症例群) においては、例え NA 投与後に HCC が発症しても、肝切除術等による局所制御ができれば良好な予後が期待できると考えられた。

13) 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 (平成 28~30 年度 日野)

病院受診群において C 型慢性肝疾患に対して治療ガイドラインに従った DAAs (Direct Acting antivirals) 治療後の HCC 発症について実態調査を行った。全 626 例中、HCC 既往例は 77 例、

非既往例は 549 例であった。HCC 発症率は、HCC 既往例では 33.8%、HCC 非既往例では 3.8% 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 AFP 高値、②HCC 既往歴有、③非 SVR 例の 3 因子が抽出された。DAAs 治療前に HCC 既往を有する症例では、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。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、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。

14) 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 (平成 29~30 年度 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 (平成 28~30 年度 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)による経年の検討では 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 (平成 28～30 年度 杉原)

岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態を把握することを目的として、ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況の推移や、患者の背景因子、治療内容などについて調査を継続している。B 型肝炎は核酸アナログ製剤によるウイルス量の制御、C 型肝炎はインターフェロンフリー治療によるウイルス排除により、その治療成績は飛躍的に向上してきている。とくに C 型肝炎に対するインターフェロンフリー治療は、インターフェロン治療が主体であった時期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。今後は行政機関や医師会、肝疾患診療拠点病院や肝疾患専門医療機関、人間ドック・健診施設や医療機関、また医療スタッフや肝炎医療コーディネーターが連携しながら、肝炎ウイルス検査を推進し、検査により新たに見出された陽性者を含めた肝炎ウイルス陽性者に対する専門医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療を積極的に勧奨していく対策が重要となる。さらに C 型肝炎の治療成績(ウイルス排除率: SVR 率)は飛躍的に向上してきているが、抗ウイルス治療(インターフェロン治療およびインターフェロンフリー治療)後の肝癌発生を含めた病態(肝予備能、肝線維化マーカー、腫瘍マーカーの推移など)の経過についても追跡している。

3) 茨城県の職域健診における肝炎ウイルス感染者の現状調査と掘り起こし対策 (平成 28～30 年度 松崎)

(1) 産業保険領域の肝炎ウイルス検査の実施状況について、茨城県内の 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) 検査実施率は、常勤医、非常勤の勤務する事業所で、それぞれ 55.8%と 21.6%であった。(4) 常勤医の勤務率は、検査実施、未実施事業所で、それぞれ 33.3%と 9.8%であり、常勤医勤務率が検査実施率に大きく関与していた。(5) 検査未実施の理由として、「法令に定められていない」、「経済的負担」、「個人情報や陽性者の取り扱い」が多かった。(6) 茨城県歯科医師会の会員施設(約 1,300 施設)の職員を対象に、健康診断受診状況、肝炎検査受検状況、肝炎に関する知識習得状況、B 型肝炎ワクチン接種状況について、アンケート調査した。(7) 1,178 名より回答があり、職場健診受診率は 72.6%(常勤 82.9%、非常勤 33.7%)で、健診無受診率は 7.7%であった。(8) 肝炎検査受検率は全体で 63.2%、非常勤務者(40.8%)とコメディカル(歯科衛生士 60.6%、歯科技工士 52.9%、歯科助手 53.0%、事務職員 58.0%)で、低かった。(9) 肝炎検査経験率は 81.1%、自己の肝炎ウイルス感染把握率は 79.5%、感染経路の知識習得率は 87.8%、感染予防法の知識習得率は 89.5%であった。(10) B 型肝炎ワクチン接種率は、全体で 47.4%、歯科医師と歯科衛生士、看護師等では約 6～7 割、歯科技工士、歯科助手、事務職員では、2 割以下であった。(11) 地域肝炎治療コーディネーターが、茨城県 44 自治体中 39 自治体で在籍する事となった。(12) 平成 29 年 10 月時点で、茨城県における肝炎ウイルス検査陽性者 203 名に対するフォローアップ率は、84.7%である。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討 (平成28~30年度 島上)

近年肝炎ウイルス感染者において早急に抗ウイルス療法を行うことが推奨される late presentation の概念が推奨されている。late presentation とは、肝硬変、肝癌のみならず肝線維化グレード3といった線維化進展した慢性肝炎も含んだ概念である。また肝線維化の評価法として、非侵襲的に肝線維化を評価する APRI や FIB-4 の有用性が近年認識されつつある。今回、肝炎ウイルス検診陽性者を対象に、肝炎ウイルス検診陽性時の肝線維化診断における APRI、FIB-4 の有用性を解析した。また石川県では、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。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、APRI、FIB-4 の推移を含む長期経過を解析した。

まず平成12年度~平成19年度に金沢市が実施した肝炎ウイルス検診での HBs 抗原陽性 715 名、HCV 抗体陽性 1289 名を対象に、陽性時の APRI、FIB-4、肝疾患進行度を解析した。HBs 抗原陽性者では、late presentation の基準である APRI>1.5 は 2.8%、FIB-4>3.25 は 9.3%であった。また初回精密検査時 3.5%が肝硬変、肝癌は 0%であり、初回精密検査で肝硬変と診断された症例の 12%でしか APRI の肝硬変基準 APRI>2 を満たしていなかった。HCV 抗体陽性者では APRI>1.5 は 16.4%、FIB-4>3.25 は 25.2%であった。初回精密検査時 9.5%が肝硬変、1.5%が肝癌であり、精密検査で肝硬変と診断された症例の 90%は APRI>2 を満たしていた。これらの結果から HBs 抗原陽性者における APRI による肝硬変診断能は、HCV 抗体陽性者に比べ低いことが示唆された。

次に石川県肝炎診療連携参加同意者、HBs 抗原陽性 321 名、HCV 抗体陽性 282 名を対象に肝炎ウイルス検診陽性時から平成30年11月間の APRI、FIB-4 の推移、生死、肝硬変・肝癌への進展の有無、抗ウイルス療法導入の有無などを解析した。HBs 抗原陽性者では、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%)、核酸アナログ製剤投与中 35 名 (10.1%)、経過で肝癌発症 6 名 (1.8%) であった。HCV 抗体陽性者では、肝硬変 32 名 (13.2%、代償性 18 名、非代償性 14 名)、慢性肝炎 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いた。経過で肝癌発症は 21 名 (7.4%) であった。Late presentation を示唆する FIB-4>3.25 の割合は、HBs 抗原陽性者では、検診陽性時に比べて平成30年11月時不変であったが、HCV 抗体陽性者では有意に増加していた。また HCV 抗体陽性者では、肝癌発症時、FIB-4>3.25 の症例の方が FIB-4 3.25 以下より多かったが、HBs 抗原陽性者では FIB-4 3.25 以下の方が多かった。今回の解析で、HBs 抗原陽性者と HCV 抗体陽性者でその長期経過が大きく異なることが明らかになった。

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 (平成30年度 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薬務課と協力し、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生症例は 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生率は 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) 肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 -広島県&全国調査- (平成 28 年度 田中研究代表)

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

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

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

看護師は【②患者としてすでに通院・入院しているキャリア】に接することが最も多く、「治療に関する情報提供」「患者や家族への精神的ケア」を主に行っていた。

一方、保健師は【③感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に接することが最も多く、7 割以上の保健師が受診動機付け支援活動を行っていた。さらに、保健師は【①感染を知らないキャリア】への受検勧奨や、【②患者としてすでに通院・入院しているキャリア】・【③感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に対するフォローアップシステムへの登録勧奨に関しても、看護師よりも活動機会が有意に多かった。

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

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

2) HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象とした HBV 検査に関する研究 (平成 28 年度 田中研究代表)

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

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

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

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

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

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

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

3) HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象とした HBV 検査に関する全国調査-(平成 29 年度 田中研究代表)

1986 年以降出生の全ての児を対象とした B 型肝炎ウイルス (HBV) 母子感染防止事業の効果の検証および次世代の HBV キャリア数の推測予測に必要な基礎資料とすることを目的として、妊婦集団における HBs 抗原陽性率および HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防止対策の実施・把握状況について、厚労省の協力の下、日本の全市町村 (1,741 市町村) を対象として調査を行い、以下の結果を得た。

1. 日本の全市町村 (1,741 市町村) のうち、1,059 市町村 (60.8%) から HBV 母子感染防止対策の実施・把握状況に関する回答を得た。その結果、妊婦 HBs 抗原検査の個別結果を把握している市町村は 50% (534/1,059 市町村) であり、把握状況には地域差を認めた。HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する HBIG・HB ワクチン接種に関し公費助成を行っている市町村は全体の 26% (278/1,059 市町村) であり、HBIG・HB ワクチン接種後に児の HBs 抗体獲得の有無を確認している市町村は全体のわずか 3% (31/1,059 市町村) であった。
2. 調査対象期間 (2014 年 4 月-2016 年 3 月) の全出生数 (2,009,098) の 37.1%に相当する妊婦 745,135 例のデータを取得し、16-20%に相当する妊婦の HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を把握できた。
3. HBs 抗原陽性率は全体では 0.23% (95%信頼区間: 0.22-0.24%)、HBV 母子感染防止事業開始後出生集団の陽性率 0.10% (0.08-0.12%) は開始前出生集団の陽性率 0.30% (0.28-0.32%) よりも有意に低く ($p<0.0001$)、事業の有効性が示された。

4. 686例のHBs抗原陽性妊婦のうち、市町村が児のHBs抗体獲得まで確認したのは49例(7%)であった。確認していない理由としては「医療機関に一任しているため」が最も多く24%であった。
5. 本調査の結果から、HBV母子感染防止処置実施例における母子感染成立率は2%(0-6%)と推計され、2016年度全国でHBV母子感染が成立した児は47人(0-145人)と推定された。
6. 2016年度全出生児1,005,667人における、母子感染由来のHBs抗原陽性率は0.005%(0-0.014%)と考えられた。

以上により、2016年より全出生児を対象としたHBワクチン接種が開始されたが、HBV母子感染防止事業による垂直感染の防止は引き続き重要であり、HBVキャリア妊婦の個別情報を市町村が把握し、HBV母子感染防止処置・感染防御について監視システムを整えていくことが望まれる。

4) 都道府県別の社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000年と2011・2015年の比較 (平成28年度 田中研究代表)

これまで、厚労省肝炎疫学研究班(研究代表者:田中純子)では、患者を含めた肝炎ウイルスキャリア数は、2000年から2011年の期間に300~370万人から209~284万人に減少したものと推定し、社会に存在するキャリアの状態分類別に報告してきた。しかし、HBV・HCVキャリア率や肝炎対策の現状は地域毎に異なることから、都道府県別に肝炎ウイルスキャリア数を把握し、地域の現状にあわせた対策の構築が必要であると考えられる。今回、都道府県別に肝炎ウイルスキャリア数の経年推移(2000、2011、2015年)の推定を試み、まず、【広島県を例として】算出した。

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

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

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

5) 都道府県別にみた社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000年と2011年の比較【広島県、岡山県、神奈川県、茨城県】 (平成29年度 田中研究代表)

これまで、厚労省肝炎疫学研究班（研究代表者：田中純子）では、患者を含めた肝炎ウイルスキャリア数は、2000年から2011年の期間に300～370万人から209～284万人に減少したものと推定し、社会に存在するキャリアの状態分類別に報告してきた。しかし、HBV・HCVキャリア率や肝炎対策の現状は地域毎に異なることから、都道府県別に肝炎ウイルスキャリア数を把握し、地域の現状にあわせた対策の構築が必要であると考えられる。今回、都道府県別に肝炎ウイルスキャリア数の経年推移(2000、2011、2015年)の推定を試み、平成28年度は【広島県を例として】算出した。平成29年度は岡山県、神奈川県、茨城県でも同様の算出を行った。

その結果、2000年以後、老人保健事業や健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査の導入により検査が推進され、3県においても、潜在キャリア数は15年間で大きく減少したと推定された。一方、検査後陽性と判定されたが医療機関を未受診の者の中には、高齢や多疾患との合併により治療対象とはならないキャリアも相当数含まれると考えられるが、引き続き検査陽性者への受療勧奨やフォローアップ制度の活用が重要と考えられた。今回の結果を用いて都道府県毎の推計を行う事により、具体的な対策を立てることが出来るものと考えられる。今後各都道府県を対象に同様の解析を需要に応じて引き続き行う予定である。

6) 大規模集団における2011年時点の地域別年齢別にみた肝炎ウイルスキャリア率の動向について -肝炎ウイルス検査受検者集団および初回献血者集団- (平成28年度 田中研究代表)

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

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

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

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

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

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

7) 肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について (2011年時点) (平成28年度 田中研究代表)

本研究班ではこれまで、肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向に関する研究を継続して行ってきた。本推計に際しては、社会における存在状態別に人数規模を把握することを試みてきた。2000年時点における推計値は、当該研究班が推計した15～64歳の年齢層の「a 感染を自覚していない潜在キャリア数の推計値」を元に、全体で300～370万人にのぼると算出・公表され、肝炎政策はこれらの推計値等を元に行われてきている。

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

肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向を社会における存在状態別に人数規模を把握する。すなわち、6つの社会における存在状態(a: 感染を自覚していない潜在キャリア、b: 通・入院しているキャリア(患者)、c: 感染に気付いているが継続受診に至っていないキャリア、d: 新規感染、e: 治癒、f: 死亡)に分類し、本研究班で報告してきた大規模集団における肝炎ウイルス陽性率、疫学調査による新規発生率等と、患者調査と人口動態統計等の政府統計を用いて、2011年時点の動向をHBV、HCV別に推計した。

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

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

8) ICER指標を用いたHCV治療薬の費用対効果分析 —広島県在住の肝疾患患者のQOLスコアを用いた分析— (平成29年度 田中研究代表)

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

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

広島県におけるDAA治療の費用対効果は、対象薬剤のSVR率、治療開始年齢及び性別に依存するが、治療後10-25年で効果を有することが明らかとなった。感度分析の結果から、DAA治療の費用対効果をさらに高めるにはSVR後のQOL改善を図るべくフォローアップ体制等の施策の充実も重要であることが示唆された。

9) 平成29年度肝炎検査受検状況実態把握調査(国民調査)中間報告書(平成29年度 田中研究代表)

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

肝炎対策への応用に関する研究（代表研究者 考藤達哉）」の分担研究として共同で行った。その結果、以下のことが明らかになった。

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

10) 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（平成30年度 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。

1) 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— (平成 30 年度 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一等の精査を行い、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一等の精査をせずに、消化器内科を紹介」 (17.4%)、「自科でウイルスマーカ一等の精査をせずに、一般内科を紹介」 (12.7%)、「自科でウイルスマーカ一等の精査をせずに、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。

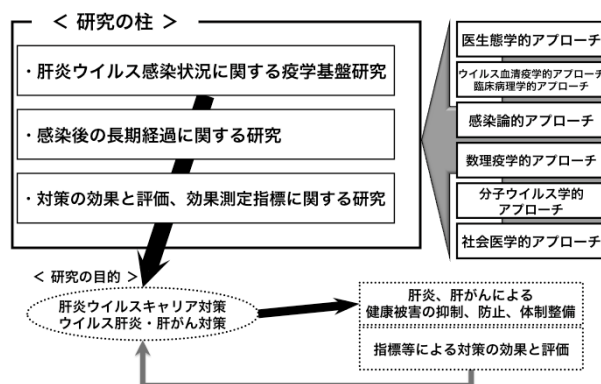
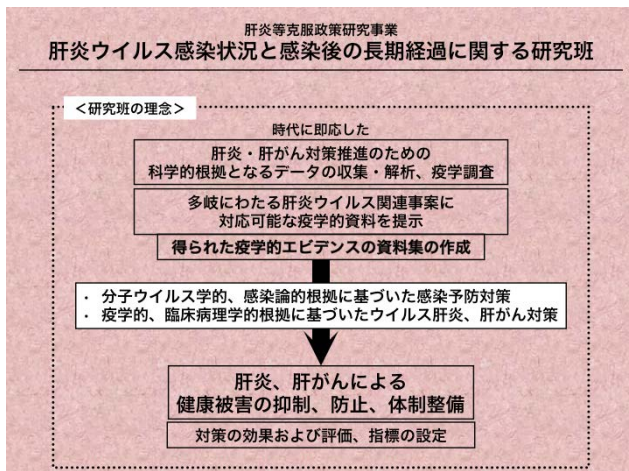
5. 産婦人科医師自身の経験等に関する質問項目のうち、胎内感染高リスク妊婦に対する抗ウイルス剤投与の有益性を示唆する報告があること*を「よく知っていた」産婦人科医師は16.1%であり、48.8%は「聞いたことはあるが詳しくは知らない」、34.6%は「知らない」と回答した。*産婦人科診療ガイドライン-産科編 2017.(公益社団法人日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会)

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	
池田 健次	: 虎の門病院 肝臓センター肝臓内科 部長 (平成 28 年度)	
	: 現 沖中記念成人病研究所	
芥田 憲夫	: 虎の門病院 肝臓内科 医長 (平成 29、30 年度)	
鳥村 拓司	: 久留米大学 消化器内科学 教授	
山崎 一美	: 長崎医療センター 臨床研究センター 臨床疫学研究室室長	
日野 啓輔	: 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授	
宮坂 昭生	: 岩手医科大学 消化器内科・肝臓分野 特任准教授	
島上 哲朗	: 金沢大学附属病院 地域医療教育センター 特任教授	
菊地 勘	: 医療法人社団豊済会 下落合クリニック 理事長	
班長研究協力者		
松崎 靖司	: 東京医科大学 茨城医療センター 病院顧問/教授	
熊田 卓	: 大垣市民病院 副院長/消化器科 部長 (平成 28、29 年度)	
	: 現 岐阜協立大学 看護学部	
豊田 秀徳	: 大垣市民病院 消化器内科 部長 (平成 30 年度)	
杉原 潤一	: 岐阜県総合医療センター 消化器内科 部長	
片山 恵子	: 安田女子大学 看護学科 教授	
高橋 和明	: 東京品川病院 研究部 研究員	
小山 富子	: 岩手県予防医学協会 (平成 28、29 年度)	
	: 広島大学 大学院 疫学・疾病制御学 (平成 30 年度)	
佐々木純子	: 岩手県予防医学協会	
高橋 文枝	: 岩手県予防医学協会	
松浦雄一郎	: 広島県地域保健医療推進機構 会長	
藤井 紀子	: 広島県地域保健医療推進機構 (平成 28、29 年度)	
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	: 日本赤十字社 大阪府赤十字血液センター 所長	
松倉 晴道	: 日本赤十字社 大阪府南赤十字血液センター 部長	
山根 公則	: NTT西日本中国健康管理センター 所長	
海嶋 照美	: 広島県健康福祉局 健康対策課 課長	
西田ルリコ	: 広島県健康福祉局 薬務課 肝炎対策グループ 主幹	



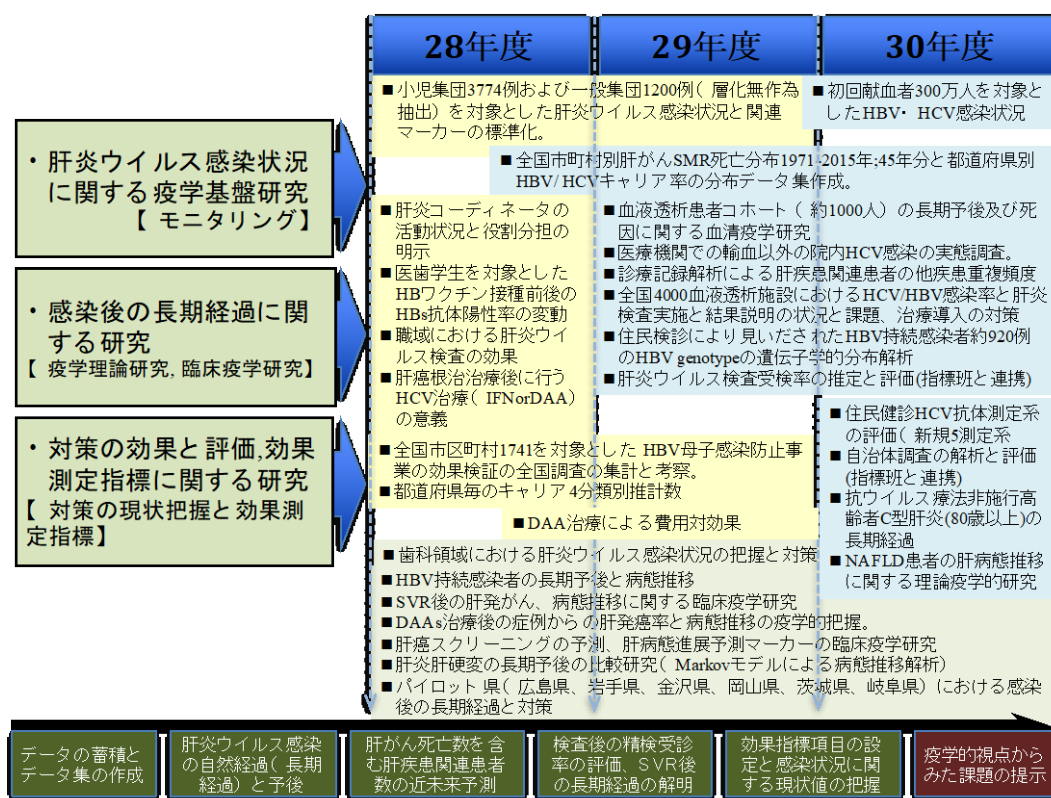


図.研究班の概要 平成 28-30 年度

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、肝発がん予防・重度肝障害予防のために、肝臓専門医による積極的かつ適切な治療を受けることが望ましく、検査受診後の治療までの円滑な体制整備が急務である。

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

具体策を提示することを目指す。

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

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

そのために、下記の3つの柱を立てた。

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

B. 研究方法

所期の目的を達成するために、研究班の概要(図)に示した各方面からのアプローチを行った。すなわち、研究班は研究代表者1名と研究分担者10名と、研究協力者の参加により組織し、それぞれの分担に従って調査、研究を実施した。

A研究目的に示した3つの課題別の研究項目ごとに「研究方法」を記載する。

I. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

(1) HBV、HCV感染のウイルス学的、感染論的解析

1) 感染症サーベイランスの現状把握、新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路(平成28~30年度 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1999年4月から2015年12月までの間に届け出されたB型急性肝炎4273症例の年別発生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染経路等について解析した。さらに、2018年の初めから急性A型肝炎のアウトブレイクが見られたことから、急性A型肝炎についても解析した。

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保持しない。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) ベトナムのHBV高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察(平成28年度 田中研究代表)

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

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

3) HCV変異速度に関する検討 ベトナム・カンボジア調査から(平成29年度 田中研究代表)

1. 対象

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

2. 研究方法

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

3. 測定方法

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

(倫理面への配慮)

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認(広島大学 第疫 507-2 号、第疫 223-2 号)、カンボジア保健省の承認(No.0085NECHR) およびベトナム保健省による承認を得ている。

4) *カンボジア住民における HBV genotype C1 の高肝発がんリスクの遺伝子的検討 - GenBank HBV C1 340 株 full genome との比較 - (平成 30 年度 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±16.3 歳)
HBsAg 陽性率 5.6% (35 人)、HBsAb 陽性率 28.0%、HBcAb 35.3%)
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：MEGA 7 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 χ^2 乗検定と posthoc pairwise χ^2 検定を行った。

5) *日本における HCV 新規感染の現状 - 献血者と患者の実態 - (平成 28~30 年度 佐竹)*

1. 献血者での感染状況

2014 年 8 月から 2015 年 7 月までの 1 年間の献血者を対象とする。複数回献血者は、前回の献血結果で何らかの感染症が陽性であれば通知がなされ、通常再び献血に来ることはない。したがって、これら複数回献血者が多くを占める献血者全体は、感染症を持たない健康人がより選択された集団といえる。一方、初回献血者は問診チェックによるある程度のスクリーニングがなされるものの、上記の偏りは少なく、国民全体の感染状況に近い感染率を表すと考えられる。

複数回献血者の陽転(抗体または NAT)の頻度から、献血者における年間の新規感染数を推定することができる。また、HCV 抗体陽性者はいつ感染したのか不明であるのに対して、ID-NAT 陽性かつ HCV 抗体陰性の献血者は、直近の 2, 3 か月の間に感染を受けた新規感染者と見なすことができる。

最後に、新規感染の HCV の遺伝子型を調べることによって、現在の日本での感染 HCV 遺伝子型の状況を類推することができる。以上の研究で、NAT 陽性者のみを集計した場合には、抗体のみ陽性者、すなわち HCV 感染後に治癒したと思われる集団は含まないことになる。

2. 医療行為による HCV 感染の可能性の探索

全数調査は、患者の入院治療前後の HCV 抗体を非選択的に検査することによって、医療と関連した HCV 感染がどのような規模で起きているか、その実態を明らかにすることである。実態の把握にはきわめて多くの症例を集めなければ

ならないため、この調査研究は、そのような大規模な調査が必要となるかどうかを判断するための preliminary study と位置付けている。

- まず研究に協力してくれる医療機関を探し出す。そしてできるだけ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（資料1）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カ月以上経過し、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、退院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）

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

医療機関から日赤中央研究所へ送られる患者血液検体は、検体番号のみが記載され、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。

6) 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（平成30年度 田中、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。

7) 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（平成29～30年度 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。

（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。

8) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み（平成28～30年度 三浦）

研究は以下の手順で実施した。

【2016年度】

厚生労働省の人口動態統計保管統計表都道府県編（報告書非掲載表）から2011年から2015年の5年分の市町村別・性別肝がん日本人死亡数および総務省統計局の国勢調査から2010年、2015年の市町村別・年齢別・性別日本人人口を、

ポータルサイト「政府統計の総合窓口 (e-Stat)」から得た。

これらのデータを用いて、市町村別・性別 SMR を算出し、さらに、これまでと同様にモーメント法によって市町村別・性別 SMR ベイズ推定量を算出し、SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。

【2017 年度】

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・性別総人口および日本人人口を用いて、「総死亡」と「日本人死亡」の市町村別・性別 SMR を算出し、さらに、これまでと同様にモーメント法によって市町村別・性別 SMR ベイズ推定量を算出し、SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。

次いで、総死亡 SMR と日本人死亡 SMR の差異を検討した。

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

【2018 年度】

2017 年度に得た資料を用いて、2011-15 年の二次医療圏別 SMR を算出して二次医療圏別 SMR ベイズ推定量分布地図および逆距離加重法 (IDW) による連続的分布図を作成した。

以上の SMR 算出演算には SAS ver.9.4 を用い、SMR ベイズ推定量分布地図および逆距離加重法 (IDW) による連続的分布図の作成には、ArcGIS (ESRI 社) ver.5.1 を用いた。

(倫理面への配慮)

データは統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

9) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (平成 28~30 年度 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。

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

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

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。

α, β 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 SASver9.4 (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— (平成 28~30 年度 小山, 高橋文)

調査期間：HBs 抗原・抗体について 1986 年 4 月から 2018 年 3 月までとし、HCV 検査については 1996 年 4 月～2018 年 3 月までとした。

対象と方法：住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において HBs 抗原検査を受診し、出生年別受診者数が 1,000 人以上であった出生年 1914 年～1988 年の受診者合計 605,708 人について、出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。同様に HBs 抗体検査を受診し、出生年別受診者数が 100 人以上であった出生年 1911 年～1998 年の受診者合計 258,871 人について、出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。HBs 抗体検査受診者 258,871 人は、HB ワクチン接種の可能性がある集団である医療職・消防署職員・警察署職員・市町村共済職員を除いた受診者合計である。

また HBs 抗体陽性者における HBc 抗体陽性率を 2012 年 4 月～2012 年 7 月人間ドックまたは住民健診または職域健診において、B 型肝炎ウイルス検査を受診した 9,960 人中、検体残量並びに性・出生年別受診者数により選出した 4,999 人を対象とし、2014 年に HBs 抗体並びに HBc 抗体を測定し算出した。

HCV キャリア率は、HCV 検査を受診し、出生年別受診者数が 1,000 人以上であった出生年 1922 年～1988 年の受診者合計 496,253 人について、出生年別にそれぞれのキャリア率を算出した。

検査方法：HBs 抗原検査はマイセル II HBsAg (R-PHA 法 特殊免疫研究所社製) によった。HBs 抗体検査はマイセル II anti-HBs (PHA 法 特殊免疫研究所社製) によった。

また HBs 抗体陽性者における HBc 抗体陽性率の算出は、HBs 抗体 CLIA 法：アーキテクト・オーサブ (アボットジャパン株式会社製) に、HBc 抗体 CLIA 法：アーキテクト・HBc II (アボットジャパン株式会社製) によった。

HCV 抗体の測定は、1996 年 4 月から 2002 年 3 月までは、HCV コア抗体による定性検査 (ELISA ゲノムサイエンス株式会社製)、並びに HCV・PHA ダイナボットによる力価の測定 (アボット株式会社製) を行った。

2002 年 4 月から 2013 年 3 月までは HCV 抗体の測定は AXSYM HCV・ダイナパック - II (ア

ボットジャパン株式会社製) により、HCV 抗原の測定はオーソ HCV 抗原 ELISA テスト (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製) によった。

2013 年 4 月からは、HCV 抗原を省略した「HCV キャリアを見出すための検査手順」により実施した。HCV 抗体の測定は「HCV 抗体検査」試薬であるルミパルスプレスト オーソ HCV により行った。

核酸増幅検査 (NAT) による HCV-RNA 定性検査は、1996 年 4 月から 2010 年 3 月までコバリアンプリコア HCVv.2.0 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製) によった。2010 年 4 月から核酸増幅検査 (NAT) は HCV-RNA 定量 /リアルタイム PCR 法によった。

(倫理面への配慮)

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

2) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (平成 28～29 年度 田中研究代表, 小山)

【対象】

2016 年 5 月から 2016 年 10 月の期間に岩手県予防医学協会が行った小児生活習慣病予防健診を受診し、本調査研究に対して保護者からの文書による同意が得られた児童のうち、受診時の血清が保存されている小学 4 年生 3,774 名を対象とした。

【方法】

HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。

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

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

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

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

【評価方法および評価手順】

- ① Working Group meeting は、2016 年 8 月から計 4 回実施した。
- ② 第 1 回 Working Group meeting では、測定項目の提案と測定手順などを説明し、研究協力の有無を確認した。
- ③ 基本的に再測定は行わず、通常のスクリーニング測定 1 回を実施するよう申し合わせとした。
- ④ 第 1 回 Working Group meeting 後、3,774 検体を各社に送付し、各社で測定後、測定結果を研究班に提出した。
- ⑤ 各社測定後、2017 年 2 月、第 2 回 Working Group meeting において測定結果の公表を行い、試薬毎の陽性、定量結果などを検証し、齟齬のあった検体をすべて確認した。
- ⑥ 再測定検体については、各社毎に希望を募り、研究班は順次検体を各社に送付し、再測定後の結果を同様の手順で集積した。また、試薬製造工程の再確認を行い各社毎に最終判定結果を準備した。
- ⑦ 第 3 回 Working Group meeting 2017 年 8 月では、再測定後の結果を含んだ試薬毎の陽性率を再度同様に検証した。1 社から、試薬製造工程の不備の報告があり、製造工程改訂後の lot による最終測定結果が提示された。
- ⑧ さらに、試薬間の結果が乖離している検体について、再測定の希望があった。この間、研究班では HBV DNA 測定を行った。
- ⑨ 第 4 回 Working Group meeting 2017 年 11 月では、各社の最終判定結果と研究班の HBV DNA 測定結果を併せて公表した。また、研究班として、各社試薬のスクリーニング最終結果を報告した。
- ⑩ なお、2018 年夏までに各社に、報告書と共にすべての結果を共有する予定である。

(倫理面への配慮)

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った。(第疫-E-456-1 号)

3) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況及び、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (平成 30 年度 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®RHBsAg-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®RHBsAb-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®RHBcAb-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 $\geq 10.00\text{mIU/ml}$ を陽性、 $< 10.00\text{mIU/ml}$ を陰性とした。」と記載されていることに基づき、 $\geq 10.00\text{mIU/ml}$ 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)

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究 (平成 28 年度 田中研究代表)

1. 対象

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

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

2. 研究方法

- 1) 肝炎ウイルス検査受検状況、医療機関受診の有無、抗ウイルス療法受療状況などの調査を行った。
- 2) 同意を得られた対象者に定期職員健診時に「出前肝炎ウイルス検診」を行った。
- 3) 肝炎ウイルス検査結果は他の職場健診結果と共に個別に通知した。
- 4) 検査結果送付時に、当研究班が作成し広島県等が利用している「肝炎ウイルス検査の記録カード」を送付した。

3. 測定方法

- 1) HBsAg:アーキテクト HBsAg QT®
- 2) HBs 抗体:アーキテクト オーサブ®
- 3) HBc 抗体:アーキテクト HBc-II®

- 4) HCV Ab:ルミパルス II オーソ HCV 抗体®
- 5) HCV コア抗原:ルミパルスオーソ HCV 抗原®
- 6) HCV RNA: コバス TaqMan HCV オート®

4. 判定方法

- 1) HBV キャリア:HBsAg 陽性者
- 2) HCV キャリア: 2013 年度に改訂された「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順」に準じた(厚生労働省方式の判定「1」と判定「2」)。

5. 受診勧奨とフィードバック

- 1) 肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定された受診者には、検査機関から医療機関へ肝炎精密検査を依頼した「個別紹介状」を健診結果とともに送付し、医療機関受診を勧奨した。
- 2) 医療機関から返送された紹介状の返事に記載されている精密検査結果を集計した。

(倫理面への配慮)

この研究は、広島大学疫学研究倫理委員会で承認された。個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報は連結可能匿名化データとして提供を受けており、対応表を持っていない。(E-620号)

5) 住民及び職域検診受検者集団における層化無作為抽出による A 型・B 型・C 型肝炎ウイルス抗体保有状況に関する疫学的考察 (平成 28 年度 田中研究代表)

【対象】

2013 年から 2015 年の期間に広島県地域保健医療推進機構の一般住民・職域健診を受けた 7682 名のうち、性と年齢の層化無作為抽出による 1200 名を解析対象とした。

【方法】

保存血清を用いて測定した。

- 1) HBs 抗原:ルミパルス®II HBsAg
- 2) HBc 抗体:ルミパルス®HBcAb-N
- 3) HBs 抗体:ルミパルス®HBsAb-N
- 4) HCV 抗体:ルミパルス®II オーソ® HCV

5) HAV 抗体：ルミパルス®ⅡHAVAb

(倫理面への配慮)

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った。

(広島大学 第疫-E3号)

6) 成人職域および住民検診受診者集団から無作為抽出した 1,200 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型・C 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (平成 29 年度 田中研究代表)

【対象】

2013 年から 2015 年の期間に広島県地域保健医療推進機構の一般住民健診・職域健診を受診した 7,682 名の保存血清を対象に、性別及び年齢(20 歳から 79 歳)の層化無作為抽出法(見込み陽性率 2%、絶対精度 2%)により算出した各年齢階級標本サイズ 200 名を抽出した。計 1,200 名を解析対象とした。

【方法】

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

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

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

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

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

【評価方法および評価手順】については、前項と同じ。

(倫理面への配慮)

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得(第疫-E-3号)、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った。

7) 住民健診における C 型肝炎ウイルス検査手順について (平成 28~30 年度 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 名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)

8) 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 (平成 29~30 年度 田中研究代表)

全国の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。

9) 医歯学生における 3-dose B 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率および抗体推移に関する研究 (平成 28 年度 田中研究代表)

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

HB ワクチンには、ビームゲン®注 0.5ml を用いた。HBs 抗体測定には、CLIA 法(アーキテクト・オーサブ®アボットジャパン(株))を用いた。

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

HBs 抗体陽性率は、陽性と弱陽性を併せて算出した。

(倫理面への配慮)

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。この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている。(広島大学 第疫-455 号)

10) 医歯学生における 3-dose B 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率および抗体推移に関する研究 (平成 29 年度 田中研究代表)

臨床実習を開始する前に HB ワクチンを 3 回接種することが定められている広島大学医学部医学科・歯学部歯学科の学生のうち、2011 年から 2016 年 4 月において HB ワクチン接種を 3 回ともすべて受けたことが保健管理センターで把握できている学生 832 名を対象とした。

このうち、文書により本研究の参加に同意し本研究の 3 回採血 (HBs 抗体検査) 調査に全て協力した学生 491 名 (59.0%, 平均年齢: 22.7±2.8 歳) を解析対象とした。

HB ワクチンには、ビームゲン®注 0.5ml を用いた。HBs 抗体測定には、CLIA 法(アーキテクト・オーサブ®アボットジャパン(株))を用いた。

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

HBs 抗体陽性率は、陽性と弱陽性を併せて算出した。

(倫理面への配慮)

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている。(広島大学 第疫-455 号)

II. 感染後の長期経過に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後、発がん

1) B 型持続性肝炎の長期予後についての研究 (平成 28~30 年度 山崎, 田中研究代表)

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、HCV 抗体陽性者を除いた持続感染例 951 名を対象とした。このうち、観察開始時から 3 ヶ月以内に肝癌が診断された 38 例、観察期間 1 年未満であった 45 例、初診時に HBeAg が未測定であった 6 例を除外した 862 例が解析対象とした。さらに初診時 HBeAg 陰性かつ HBV DNA<4.0log を group 1(N=617)、HBeAg 陽性を group 2(N=245)とした。

病態カテゴリーは、慢性肝炎 (CH)、肝硬変 (LC)、肝癌 (HCC)、非活動性キャリア (AC)、HBs 抗原消失の 5 つのカテゴリーに HBe 抗原の陽性・陰性を併記した。

対象例中 951 例中 254 例 (26.7%) は肝生検・腹腔鏡で診断した。上記以外の 608 例は、以下の①~③の基準で判断した。

- ①APRI≥1.4、②FIB-4≥3.6、③食道胃静脈瘤合併。
- ・肝硬変 (LC) : ①~③のいずれかを満たすもの。
- ・慢性肝炎 (CH) : 上記①~③のいずれも満たさず、かつ HBV DNA≥4.0logIU/mL。
- ・非活動性キャリア (AC) : ①~③を満たさず、HBV DNA<4.0logIU/mL。

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はずべて秘匿された状態で扱った。

2) 住民検診で発見された HBV キャリアの病態推移に関する考察【HBe 抗原陽性 HBV 持続感染と HBe 抗原陰性 HBV 持続感染の肝病態推移率の Markov モデルによる数理疫学的推定】(平成 28 年度 田中研究代表, 山崎)

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

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

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

(B 群): 189 例: 観察開始時および観察期間内 HBe 抗原陽性例

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

- ・肝硬変「LC」: ①APRI1.4 以上 (AST は 80IU/L 以下)、②FIB-4index 3.6 以上、③血小板 13 万以下のいずれかを満たすもの
- ・慢性肝炎「CH」: 肝硬変の条件に入らず、ALT が 35IU/L 以上のもの。
- ・無症候性キャリア「AC」: ALT が 35IU/L 未満。
- ・臨床診断があるものはこれを優先した

(倫理面への配慮)

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

3) 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) (平成 30 年度 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-10³copies/ml の検体と 10⁴-10⁹copies/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)

4) 医療費助成申請からみた広島県の B 型・C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討 (平成 28 年度 田中研究代表)

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

広島県健康福祉局業務課が保管している「肝

疾患インターフェロン治療効果判定報告書」を連結不可能匿名化し、広島大学においてデータの集計・解析を行った。

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

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学の疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている (E-13号)。

5) C型肝炎DAA治療後とNAFLDの長期観察に基づく研究 (平成28~30年度 芥田)

(検討1) 虎の門病院でHCV genotype 1bで肝癌既往歴が無い、IFNレジメン又はIFNフリーレジメン施行例におけるSVR例からの新規肝発癌率を比較する。IFNレジメンはNS3阻害剤/リバビリン/ペグインターフェロン併用24週間治療後にSVRを達成した304例、IFNフリーレジメンはダクラタスビル/アスナプレビル併用24週間治療後にSVRを達成した654例を対象として、IFNレジメンとIFNフリーレジメンの肝発癌抑制効果をレトロスペクティブに検討した。更に、IFNフリーレジメンの治療効果別に肝発癌抑制効果を比較した。

(検討2) 虎の門病院でC型肝炎に対してIFNフリーレジメンを導入してSVR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。

(検討3) 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。

(倫理面の配慮)

本研究は、虎の門病院研究倫理審査委員会で承認された臨床研究である(承認番号1526-H・B)。非介入・非侵襲のレトロスペクティブ研究のため、虎の門病院のホームページにあらかじめ研究の情

報を通知・公開し、研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法(オプトアウト)をとっている。個人情報の取り扱い、臨床データが収集された時点で情報を匿名化し、匿名化後対応表を作成し保管している。

6) NAFLD患者の肝病態推移に関する理論疫学的研究(虎の門病院 症例362例の検討)(平成29年度 田中研究代表, 芥田)

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

(NASH患者の肝病態推移に関する検討)

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

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

性別、年齢階級別、糖尿病の有無別にNASH患者の病態推移を推計した。

(NAFLD病態別にみた糖尿病発症リスクに関する検討)

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

糖尿病累積罹患率を予測するため、数理疫学的手法である離散時間有限マルコフモデル適

用した。「糖尿病なし」から「糖尿病あり」へ1年推移確率 p で推移するものとした。性別、年齢階級別、NAFLD 病態別に糖尿病罹患率（1年累積罹患率）を推計した。

（倫理面への配慮）

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

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

7) 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（平成 28～30 年度 鳥村）

1. インターフェロン治療後での HCV 駆除後の肝発癌に関する検討

当院にて、インターフェロン治療を行った C 型肝炎患者のうち SVR が得られた 669 例である。インターフェロン治療前に肝癌治療歴のある例と治療後 1 年以内発癌例は除外した。

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

（倫理面への配慮）

久留米大学の倫理委員会の承認を受けて検討を行った。

2. DAAs 治療による HCV 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 型肝炎患者 4,040 例のうち 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

3. 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癌の実態を明らかにするための多施設共同前向き研究

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、中野聖仁、鳥村拓司)(敬称略)から DAAs 治療を行い 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 治療後の発がん率、肝がん再発率、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：UMIN00002798

8) C 型肝炎に対する IFN フリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討（平成 28 年度 熊田）

2014 年 9 月から 2015 年 8 月までの 1 年間に IFN フリー治療を行った HCV キャリア 515 例の内、①MRI の同意の得られた患者、②ペースメーカー、人工弁などの金属の留置されていない患者、③HCC 患者では病巣のコントロールされている患者、④腎不全・閉所恐怖症の無い患者を満たす 470 例を対象に、抗ウイルス療

法開始前、治療終了後に EOB-MRI を行った。

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

(倫理面への配慮)

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

9) EOB-MRI による C 型肝炎患者の長期経過観察：肝細胞癌 (HCC) 非既往例での DAAs 治療前後の非濃染結節・多血化率の検討－非 DAAs 例との比較－ (平成 29 年度 熊田)

【対象】

2008 年 9 月から 2017 年 2 月の間に EOB-MRI を撮像した 2425 例の内、①MRI の同意の得られた患者、②ペースメーカー、人工弁などの金属の留置されていない患者、③初回 EOB-MRI 時に HCC 既往の無い患者、⑤EOB-MRI を 2 回以上撮像した患者、⑥HCV 抗体陽性かつ HCV RNA 陽性の患者、⑦他の肝疾患を合併しない患者の 7 点を満たす 629 例を対象とした。

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

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

(倫理面への配慮)

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

1 0) 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 (平成 30 年度 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。

1 1) 非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討 (平成 28~30 年度 日野)

近年、肝線維化評価における非侵襲的肝線維化マーカーである FIB-4 {年齢×AST(IU/L)/PLT(10⁹/L)×ALT(IU/L)0.5}、APRI {(AST/AST 基準値上限)/血小板数(10⁹/L)}×100 の有用性が B 型肝炎において報告されている。

2006-2016 年の間に当院を受診し、抗ウイルス療法なく 1 年以上経過観察をし得た非活動性 HBV キャリア 99 例に対して初診時と最終受診日の間の非侵襲的肝線維化マーカー (FIB-4、APRI) の変動等について検討した。

1 2) 病院受診群において、B 型肝炎慢性肝疾患に対して「B 型肝炎治療ガイドライン」に従った核酸アナログ製剤 (NA) 投与後の肝発癌および長期予後についての実態調査 (平成 28~30 年度 日野)

2006-2016 年の間に当院および福山市民病院を受診し、NA 投与後 1 年以上経過観察された B 型慢性肝炎および肝硬変患者 119 例に対して、初診時(NA 投与前)および NA 投与開始 1 年後の時点における患者背景因子、全経過期間中における肝細胞癌(HCC)発症の有無および予後等について検討した。

1.3) 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 (平成 28~30 年度 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。

1.4) 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 (平成 29~30 年度 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。

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。

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。

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】(平成 28~30 年度 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肝炎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きている。

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た。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。

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治理由を含む）、血液検査値、画像所見等の項目である。

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。そして、人間ドックでは文書、職場検診では文書と一部保健師、市町村検診のうち集団検

診では保健師、個別検診では医師による医療機関への受診勧奨を行っている。

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、その結果についても検討した。

これら 2 地域の予後について検討を行なった。

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、当県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝炎アドバイザー」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、本研究では、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】（平成 28～30 年度 杉原）

1. 肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況

平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 30 年 9 月までの B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況の推移や、患者の背景因子（年齢、性別、診断名など）、ウイルス側因子、治療内容などについて調査を継続した。

2. 肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

岐阜県では今までも県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関における肝臓病教室、新聞やラジオ放送などで定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の必

要性を啓蒙してきている。平成 26 年に施行した「岐阜県の人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者を対象とした追跡調査」でも、ウイルス肝炎治療に関する最新情報を提供することにより、最新治療に対して意欲が向上した人が約 4 割にのぼっており、今後も引き続き肝炎ウイルス陽性者に対する最新抗ウイルス治療の啓蒙は重要と思われる。平成 30 年も岐阜県、県医師会、肝疾患診療拠点病院（肝疾患診療支援センター）、肝疾患専門医療機関を中心に、一般住民、医師をはじめとした医療従事者に対して多くの啓蒙活動や情報提供を行った。

3. C 型肝炎における抗ウイルス治療後の病態追跡

現在までの C 型肝炎に対して抗ウイルス治療を導入した症例について、1)肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、M2BPGi、Fib 4 index、APRI）の推移、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、PIVKA II）の推移、4)肝癌の発生状況などについて検討した。

3) 茨城県の職域検診における肝炎ウイルス感染者の現状調査と掘り起こし対策【茨城県】（平成 28～30 年度 松崎）

B1. 茨城県内事業所に対する肝炎検査受検状況に関するアンケート調査

茨城県には、100 名以上の従業員が勤務する事業所が 1,439 件（2018 年 2 月時点）ある。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、アンケート用紙（平成 30 年度報告書参照）と返信用封筒を、対象の事業所へ郵送し、回答を依頼した。

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。

B2. 歯科領域従事者に対する肝炎検査受検状況に関するアンケート調査

歯科領域従事者の肝炎検査受検状況に関するアンケート調査は、土浦歯科医師会会員の歯科施設（歯科医院、病院）の職員（歯科医師、看護師、歯科衛生士、歯科技工士、歯科助手、事務職員など）を対象としたパイロット調査と、茨城県歯科医師会会員の歯科施設の職員を対象とした本調査の 2 回実施した。

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

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

アンケート用紙は、A4 用紙 1 枚（裏表）を用いて、「職種（歯科医、衛生士、技工士、助手、事務職員、その他）」、「勤務形態（常勤・非常勤）」、「健康診断受診状況（受診の有無と健診の種類）」、「現在の肝炎検査受検の有無（受検の有無）」、「肝炎検査の受検経験（受検経験と契機）」、「肝炎ウイルス感染の基礎知識（感染経路と予防法）」、「自己と患者の肝炎ウイルス感染の把握状況」、及び、「B 型肝炎ワクチンの接種状況（摂取と抗体獲得確認の有無）」について質問した（平成 29 年度報告書資料 1 参照）。

アンケート調査は、連結不可能な匿名方式で行い、返送をもって参加の同意を確認し、個人に関する情報が保護されるように配慮した。アンケート用紙と返信用封筒を 1 セットとし、各歯科施設へ 5 セット（5 名分）を送付した。アンケート用紙には、無記名回答、回答による同意の意思表示、返送方法についての説明を記載した（平成 29 年度報告書資料 1 参照）。返信用封筒には、返信用切手の貼付、あるいは、料金後納封筒の利用により、回答者が返送に係る費用等の負担をなくした。

B3. 茨城県地域肝炎治療コーディネーターの養成事業と肝炎ウイルス患者フォローアップ事業

茨城県では、平成 26 年度より「検査の受検勧奨方法や要診療者に対する受診勧奨方法、肝炎に関する既存制度の地域について習得させ、肝炎患者等に対してコーディネーターができる者を養成する」ことを目的に、養成講習会を実施して、茨城県地域肝炎治療コーディネーターを認定している。

また、茨城県では、平成 26 年 4 月より、肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップ事業(健康増進事業の補助事業)を開始し、同意を得た陽性者の医療機関の受診状況等の確認している。要件を満たす陽性者を対象には、保健医療機関での初回精密検査、又は、定期検査の費用を助成している。茨城県内には、フォローアップを独自に実施する自治体としない自治体があり、後者の自治体では、県への肝炎検査結果情報提供の同意を得た後、保健所を通して、フォローアップを行っている。

本研究では、茨城県地域肝炎治療コーディネーター養成事業におけるコーディネーター認定状況と茨城県にて構築されたシステムによるフォローアップ状況について、集計した。
(倫理面への配慮)

アンケート調査は、無記名の匿名方式で行い、返送をもって参加の同意を確認し、個人に関する情報が保護されるように配慮した。本アンケート調査は、東京医科大学茨城医療センター倫理委員会の承認を得て行った(承認番号 17-50)(承認番号 16-32)。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(平成 28~30 年度 島上)

平成 12 年度~平成 19 年度に金沢市が実施した肝炎ウイルス検診において HBs 抗原が陽性であった 715 名、HCV 抗体陽性 1289 名を対象に、APRI、FIB-4 を算出し、発見時の肝疾患の進行度を解析した。また HBs 抗原及び HCV 抗体陽性判明時の初回精密検査の診断結果と APRI での肝硬変診断の感度の比較を行った。

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

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

肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過の解析は、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)

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

また本研究は、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(平成 30 年度 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。

広島県健康福祉局薬務課は、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。

$$\text{FIB4-index} = \frac{\text{AST (IU/L)} \times \text{年齢 (歳)}}{\text{血小板数 (10}^3\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT}}}$$

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られ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) 肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 - 広島県&全国調査-（平成 28 年度 田中研究代表）

1. 広島県調査

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

（倫理面への配慮）

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている（第 E-361 号）。

2. 全国調査

(1) 全国一般医療従事者を対象とした調査

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

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

(2) 全国肝炎コーディネーターを対象とした調査

全国の肝炎コーディネーターの活動実態を調査するために、肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国 28 道県のうち、協力を得られた 22 県の自治体担当者が選出した各

県の肝炎コーディネーター1,718人を対象とし、活動実態に関する無記名自記式アンケート調査票を送付した。同意後返送があった420人(医療機関所属212人、自治体所属208人)(回答率24.4%)について集計を行った。

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

2) HBV母子感染防止事業による妊婦を対象としたHBV検査に関する研究(平成28年度 田中研究代表)

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

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

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

※全国調査の結果は集計中である。
先行して実施した広島県の成績を報告する。

3) HBV母子感染防止事業による妊婦を対象としたHBV検査に関する全国調査-(平成29年度 田中研究代表)

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

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

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

本調査は2016年8月～2017年3月に実施した。各市町村は、【①母子感染防止対策の実施・把握状況】(自記式調査票4項目)に関する回答、および【②妊婦HBV検査結果等に関する個別情報】を研究班に送付した。

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

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている(E-432号)。

4) 都道府県別の社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000年と2011・2015年の比較(平成28年度 田中研究代表)

1) 肝炎ウイルスキャリアの4状態の定義

肝炎ウイルスキャリアを次の4分類:①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア、②患者として通・入院しているキャリア、③(感染を知ったが)医療機関を受診していないキャリア、④新規感染によるキャリアとした。

2) 推計に用いた資料および仮定

推計に用いた資料は、年齢別HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率(1995～2011年:初回献血者集団)、患者調査、新規感染率(1994～2004年献血者集団(広島)、2008～2013年献血者集団(全国))、レセプト推計による肝疾患有病率(2010年)、肝炎治療受給者証交付申請件数、人口動態統計(2000、2005年)とした。なお、SVR率は、IFN:40%(2011年以前)、65%(2012年以降)、テラクレビル・シメプレビル・バニプレビル:70%、ダ

クラタスビル・アスナプレビル併用：80%、
DAA：90%と仮定した。

3) 推計方法

肝炎ウイルスキャリアの4分類①～④に
⑤治癒、⑥死亡を合わせた6集団の人数の
推計を報告書に記載した手順で行った。

5) 都道府県別にみた社会に存在する状態別に みた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000 年と2011年の比較【広島県、岡山県、神奈 川県、茨城県】(平成29年度 田中研究代表)

厚労省肝炎疫学研究班(代表研究者：田中純
子)では、我々はこれまで、患者を含めた肝炎
ウイルスキャリア数(持続感染者数)は、2000
年から2011年の期間に300～370万人から
209～284万人に減少したものと推定し、社会
に存在するキャリアの状態分類別に報告して
きた。

しかし、B型およびC型肝炎ウイルスキャリ
ア率は地域毎(都道府県)に異なること、肝炎
対策の現状は地域毎に異なることから、都道府
県別に肝炎ウイルスキャリア数を把握し、地域
の現状にあわせた対策を構築することが必要
であると考えられる。

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

(1) 肝炎ウイルスキャリアの4状態の定義

4分類：①感染を知らないまま社会に潜在
しているキャリア、②患者として通・入院し
ているキャリア、③(感染を知ったが)医療機
関を受診していないキャリア、④新規感染に
よるキャリアとした。

(2) 推計に用いた資料および仮定

推計に用いた資料は、【岡山県、神奈川県、
茨城県】の年齢別HBs抗原陽性率、HCV抗体
陽性率(1995～2000年、2007～2011年:初回

献血者集団)、【岡山県、神奈川県、茨城県】
の患者調査(2002、2011、2014年)、新規感染
率(1994～2004年献血者集団(広島)、2008～
2013年献血者集団(全国))、レセプト推計によ
る肝疾患有病率(2010年)、【岡山県、神奈川
県、茨城県】の肝炎治療受給者証交付申請件
数、【岡山県、神奈川県、茨城県】の人口動
態統計(2000、2005年)とした。なお、抗ウイ
ルス療法種類別にみたSVR率は、IFNでは、
40%(2011年以前)、65%(2012年以降)、テラ
クレビル・シメプレビル・バニプレビルでは
70%、ダクラタスビル・アスナプレビル併用
では80%、DAAでは90%と仮定した。

(3) 推計方法

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

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

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

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

⑥ 2000～2015年の累積死亡者数

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

③ 2011年、2015年未受診キャリア数

2011年の未受診キャリア数は2000年の
①②から2011年の①②⑤⑥を減じて、ま
た2015年の未受診キャリア数は2000年の

①②から 2015 年の①②⑤⑥を減じて推定した。

6) 大規模集団における 2011 年時点の地域別年齢別にみた肝炎ウイルスキャリア率の動向について -肝炎ウイルス検査受検者集団および初回献血者集団- (平成 28 年度 田中研究代表)

1) 初回献血者集団

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

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

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

HCV 抗体検査は 1995 年から 2007 年までは PHA 法 (受身赤血球凝集反応: passive hemaagglutination) (第 2 世代; HCV- PHA 「ダイナボット」®) あるいは PA 法 (粒子凝集反応: Particle agglutination) (オーソ HCV Ab PA テスト II®) により行われ、2008 年からは CLEIA 法 (化学発光酵素法: Chemiluminescent enzyme immunoassay) (ルミパルスプレストオーソ HCV®) により行われている。また、対象は、献血可能な 16~69 歳であり、65 歳以上については、65 歳までに献血経験があるものに限られている。

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

た。

2) 健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団

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

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

B 型肝炎ウイルス検査数、B 型肝炎ウイルス検査陽性者数、C 型肝炎ウイルス検査数、現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高いと判定された者の人数を用いた (都道府県、年齢階級別)。但し、年齢階級は、40 歳、41~44 歳、…、65~69 歳、70 歳以上の 8 区分である。

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

7) 肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について (2011 年時点) (平成 28 年度 田中研究代表)

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

- 1) 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態の定義 (6 つの状態)
 - (a): 感染を未だ自覚していない社会に潜在するキャリア (潜在キャリア)
 - (b): 通・入院しているキャリア (患者)
 - (c): 感染に気付いているが継続受診に至っていないキャリア
 - (d): 新規感染
 - (e): 治癒

(f): 死亡（全死亡）

2) 推計に用いた資料

(1) 大規模集団における性・年齢階級別の肝炎ウイルスキャリア率

① 初回供血者集団：

(i) 1995-2000 年：3,485,648 人

(ii) 2007-2011 年：2,720,727 人

(2) HBV・HCV 新規感染率

① 供血者集団

(i) 1994-2004 年：218,797 人

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

① 健康保険加入者集団の診療報酬記録から推計した肝疾患関連患者数（2008-2010 年）

② 1977-2011 年に奈良尾病院において、経過観察中の B 型肝炎ウイルスキャリア 938 例から推定した年齢階級別 HBV 持続感染者の病態推移確率

③ 広島県で献血を契機に見出された HCV キャリアから推定した HCV 持続感染者の病態推移確率

(4) 献血を契機に見出された HCV キャリアの初診時の臨床診断の内訳

① 文部科研基盤研究(C)報告書（研究代表者：田中純子、2003-2004 年）

② Mizui M et al. Hepatology Res. 2007, 37: 994-1001

(5) 政府統計、その他

① 患者調査（2002, 2011 年）

➢ 肝および肝内胆管の悪性新生物 C22

➢ 肝硬変 K74.3-74.6

➢ 慢性肝炎（アルコール性除く）K73

➢ B 型肝炎ウイルス B16, B17.0, B18.0-18.1

➢ C 型肝炎ウイルス B17.1, B18.2

② 人口動態統計（2000-2011）

年齢階級別人口、死亡数

③ 肝炎（インターフェロン）医療費助成に係る治療受給者証の交付実績（2008-2011）

（倫理面への配慮）

集計に用いたデータは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報は完全に削除された連結不可能匿名化データ、あるいは政府統計など集約された個人情報を含まない生態学的データである。

3) 推計方法

6 つの存在状態別(a)~(f)に報告書で記載した手順で推計した。

8) ICER 指標を用いた HCV 治療薬の費用対効果分析 —広島県在住の肝疾患患者の QOL スコアを用いた分析—（平成 29 年度 田中研究代表）

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

この調査によって求めた QOL は以下の費用対効果分析に用いた。

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

(1) モデルの構築

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

治療は次の 3 つのシナリオとした。

○シナリオ 1：DAA 治療 vs. 3 剤併用治療

○シナリオ 2：DAA 治療 vs. Peg-IFN+RBV 治療

○シナリオ 3：DAA 治療 vs. 非抗ウイルス治療

このモデルは肝病態 1 年移行確率で病態推移するものとした。

- i)患者の状態は、HCV 感染の自然経過に関する6つ (AC、CH、LC、HCC)。
- ii)医療機関受診率は、最初は100%とし、それ以後は65%。
- iii)CH患者は1回のみ抗ウイルス療法を受けるも。
- iv)治療開始年齢は20-90歳代。
- v)抗ウイルス療法の受療率は65-85%。
- vi)抗ウイルス療法が無効であったCHはACに病態推移しない。
- vii)SVR率は年齢によらず一定である。(DAA治療:100%、3剤併用治療:88.6%、Peg-IFN;RBV治療:45.0%、非抗ウイルス治療:0%)
- viii)対象集団は100歳まで追跡し、100歳時点で死亡に吸収される。
- ix)費用と効果の割引率は、それぞれ2%。

(2) モデルの要素

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

(3) Base setting value

治療開始年齢を50歳代、割引率2%、抗ウイルス療法受療65%、SVR率はDAA100%、3剤併用療法88.6%、Peg-IFN+RBV45%、SVR後のQOLスコアは1.000、薬剤費は2016年の薬価とした。

(4) モデルのアウトカム

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

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

(5) 感度分析

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

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている(E-43号平成27年7月22日)。

9) 平成29年度 肝炎検査受検状況実態把握調査(国民調査) 中間報告書(平成29年度 田中研究代表)

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

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

12月18日には、全対象者に回答を促す通知をはがきにより発送した。

調査内容は、ウイルス性肝炎の認知、肝炎ウイルス検査の受検経験、未受検の理由と今後の意向、肝炎対策・受検勧奨取り組みの認知状況、およびQOL調査で用いられるEQ-5D-3Lの質問項目について調査した。

調査実施体制については、実施に先立ち、行政調査の実施経験のある全国規模の調査会社7社に連絡を取り、2017年6月9日広島大学に於いて調査の概要と調査の条件等の説明会を行った。

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

10) 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(平成30年度 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
- ・ 身近に肝疾患の人がいるか
- ・ 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

1 1) 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—（平成 30 年度 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）

（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）。

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。

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 (平成 28～30 年度 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

B 型急性肝炎患者の年別発生症例数は、1999 年から 2003 年まで減少傾向(502 症例から 249 症例)であったが、その後ほぼ横ばいに転じている(243 症例から 178 症例)。多くの県の B 型急性肝炎の報告数は 1999 年から減少傾向にあるが、東京都では 2008 年までは低下傾向にあったが、その後増加に転じている。

急性 A 型肝炎は 2018 年の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。

以上の結果から、

近年、B 型急性肝炎の報告数に減少傾向は見られなかった。感染経路の検討から、B 型急性肝炎には性的接触の対策が重要と考えられ、東京都では B 型急性肝炎の報告数が近年増加傾向にあり、他の性感染症と同様の啓発活動が重要と考えられた。さらに、2018 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) ベトナムの HBV 高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察 (平成 28 年度 田中研究代表)

1) family 1 で母親が HBV キャリアであったが母子感染が捉えられなかった。family 3 の母親は HBsAg 陰性 HBV DNA 陽性の occult HB であった。

2) polymerase 領域の塩基配列による系統樹解析で genotype は B4 が 91.7%(44/48)、18.3%(4/48) と判明した。各家族で 1 つのクラスターを形成していたが、違う家族(family 4)の枝に入っている F3-5 (family 3 の母)を認めた。また、家族のクラスターの中に住民株が混在していることを認めた。

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

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

3) HCV 変異速度に関する検討 ベトナム・カンボジア調査から (平成 29 年度 田中研究代表)

(1) カンボジア 868 名の対象者のうち、HCV 抗体陽性率は 3.9%、HCV RNA 陽性率は 1.3%であ

り、ベトナム 509 名の対象者のうち、HCV 抗体陽性率は 3.3%、HCV RNA 陽性率は 2.0%。

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

4) 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— (平成 30 年度 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 ASC5/75 6.7%、CH51/149 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。

5) 日本における HCV 新規感染の現状 —献血者と患者の実態— (平成 28~30 年度 佐竹)

1. 献血者での感染状況については
研究対象とした 1 年間に、495 万人の献血があった。男女比は 7.1:2.9 であった。実献血者数は 299 万人、初回献血者は約 36 万 5 千人であった。HCV RNA が陽性と判定された献血者は合計 375 人、男女比は 7.8:2.2 で、全献血者での比と比べるとわずかに男性に多かった。このうち初回献血者は 274 人、初回献血者中の HCV 陽性率は 0.075%であった。

献血の受付では、まず問診において肝炎ウイルスに感染するような機会がなかったかどうかを尋ねられる。虚偽の回答が有りうることは別として、この問診を通過して血液検査で RNA 陽性とわかった人たちは、いわば自分の HCV 感染を知らないグループに属する。

年代別 RNA 陽性率を 2014 年の年代別人口にかけ合わせると、HCV 感染を知らないで普通の生活をしている人口が、少なくとも献血可能年齢層では男性 16 万 6 千人、女性 4 万 7 千人、と計算された。

2014 年の初回献血者での年代別陽性率を 2010 年のそれと比較した。10 年区切りのどの年代においても 2014 年の陽性率は 2010 年のそれより低くなっているが、10 年前の陽性率から予想される 1 世代（10 年）あとの陽性率よりも低い。しかしながら実際には 4 年しか経過していない。

この陽性率の低下は出生コホート効果のみで説明することは不可能で、他の要因があることを示している。

初回献血者の陽性率を地域別に見ると、北海道・近畿・九州・沖縄での陽性率が高いことがわかる。

先行研究班の報告において、過去から見た前方視コホートスタディを行い、複数回献血者での新規 HCV 感染率を計算した。

その結果は、男性は 619 万人年中 46 人が HCV 陽転し、女性は 291 万人年中 20 人が陽転し、ともに 10 万人年あたり 0.7 の新規 HCV 感染率であった。この数値を 2014 年の 15～69 歳の日本の全人口に乗じて、HCV 感染の期待値を計算すると、この年齢人口では 1 年に 614 人が新たに HCV に感染するという結果が得られた。

この 1 年間の調査期間中に HCV についてマーカーが陽転（抗体または NAT）した献血者は 55 人であった（男性 43 人、女性 12 人）。

HCV の遺伝子型は、2b が 22 人（40%）、2a が 19 人（34.5%）、1b が 12 人（22%）であった（表 2）。遺伝子型の分布を、初回献血者、持続陽性者（RNA 陽性を告知したにもかかわらず献血会場に来所する人）、陽転者別にみると、その順に 1b が多く、2b が少なくなっている。

すなわち最近感染したと思われる集団ほど 1b の割合が少なく、2b の割合が多くなっている。また、これらの人々の献血時の ALT 値を見ると、最も最近感染したと思われる陽転者の集団で ALT 値が高く、また陽転者集団では 1b 感染の集団で ALT 値が高いことがわかる。

2. 医療行為による HCV 感染の可能性の探索

●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け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（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。残りの 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。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。

●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 陽性率を示すものだろうと思われる。

以上の結果により、

日本での献血可能年齢は 16 歳から 69 歳までである。初回献血者 36 万人余りの集団での HCV RNA 粗陽性率は 0.075% であり、これは日本全国の健康人集団の陽性率に近いものと考えられる。

献血には、本人が健康であると自覚している人が訪れ、さらに問診において現在の健康状態や既往歴を詳しくチェックされるため、実際に献血のできた人は、非常に健康である人がほとんどである。このため、ほぼどのような疾患についても、献血者集団での罹患率や陽性率は一般人全体のそれよりも低く出るのが通常である。上記の 0.075% というのも起こりうる最低の数値と見なすべきである。

今回得られた HCV RNA の男女別・年齢別陽性率はこれまでの調査結果とほぼ同じパターンを示した。

男性での高年齢ほど顕著に高くなる陽性率は、出生コホートの影響によるものである。女性での陽性率は、男性よりずっと少ないが、中高年で特異的に高いパターンを取っている。これが何によるものかはわからない。地方別の陽性率の差はこれまで言われてきた事実と符合するが、今日においても過去の高い陽性率を引きずっているようである。

自分が HCV に感染していることを知らない人口が、献血可能年齢（16～69 歳）に男女合わせて少なくとも 20 万人いることが示された。また、2010 年の陽性率と比べると、2014 年の陽性率はコホートの追跡から予想されるよりも低い値を示していた。日常生活において HCV 感染のリスクを自覚することは、一般の人々には困難と思われるので、「自分の健康に心当たりのある人は献血に来ないでほしい」という血液センターのキャンペーンが奏功しているとは考えにくい。

むしろこれらは、国が進める HCV 感染者の掘り起こしと治療への早期誘導などの施策により、検診などで HCV 感染が判明して献血には来ない人が増えたため、初回献血者での比率が下がったものと思われる。

過去から見た前方視コホートスタディの結果を適用すると、献血可能年齢の人口で、年間 600 人あまりが新たに HCV に感染していると推定さ

れた。実際、今回の献血者の調査では 1 年間に 55 人が新たに感染しており、献血者と総人口の比から見ると、推定に近い値であった。

HCV-NAT が導入された 2000 年以降に、HCV-NAT 陽性/HCV 抗体陰性のドナーの数は、漸減してきている。このことは、輸血用血液の安全性に関しては、NAT ウィンドウ期の献血も少なくなっていることを推定させ、歓迎すべき状況である。

献血陽転者での感染の時期は献血時に近いものである。すなわち最近感染を受けた人々である。それらの集団での HCV の遺伝子型を調べると、前 2 者よりも 1b の頻度が低く、2a または 2b の頻度が高い。これらは、医療機関で観察される HCV 肝炎患者の HCV 遺伝子型は 1b が 70% 以上を占める事実と合わない。その説明としては次の二つが挙げられる。1) 近年日本で感染を起こす HCV は 2a や 2b にシフトしている。2) 以前より 2a や 2b も 1b と同様に感染を起こしていたが、1b の病勢の強さから、治療を受けている患者群では 1b が目立つこととなった。流布する HCV の遺伝子型が変化する特別の要因は考えられないので、2) が事実であると思われる。

思いがけないことに、陽転の時期が不明であるにもかかわらず、新たな陽転者の ALT 値はキャリアよりも高かった。

C 型肝炎は、感染後かなり長期にわたって肝障害が続き、時間をかけて ALT が 60U/L 前後のキャリアに落ち着いてくるものと思われる。しかも遺伝子型 1b は初感染の時から遺伝子型 2a、2b に比べて ALT 値が高い傾向があることが分かった。

医療行為による HCV 感染（医原性感染）の可能性を探る調査は、参加医療機関が 1 カ所のみであったため十分なサンプル量が得られなかった。399 例の検討では、医原性 HCV 感染と思われる例は捕まえられていない。目標は 4000 例であり、まだ結論が出せる状況ではなく、研究期間が終了してからも、内部で引き続き調査を継続していく予定である。

6) 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 (平成 30 年度 田中, 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。

7) 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（平成 29～30 年度 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%)

- ③6 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%となつてはならず、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。

8) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み(平成 28~30 年度 三浦)

【2016 年度】

2011-15 年の市区町村別 SMR および SMR ベイズ推定量を算出し、市区町村別 SMR および SMR ベイズ統計量数値表を作成し、市区町村別 SMR 分布地図を作成し、2001-05 年、2006-10 年、2011-15 年の 3 期間についてその推移を検討した。

その内容については、【2017 年度】の項において記述しているので省略する。

【2017 年度】

2016 年度の資料は、ポータルサイト「政府統計の総合窓口 (e-Stat)」から得た「日本における日本人」の死亡に限られていたため、これまでに作成した 1971-75 年以来 8 期間の数値表との

連続性を考慮して、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（以下、総死亡とする）」を得て算出し、前年度のデータとの比較も行った。

1. 肝がんの基準死亡率

1) 全国死亡率については、死亡データは選択死亡分類 Se07 の「肝及び肝内胆管の悪性新生物」を用いた。SMR を算出した 9 期間の粗死亡率をみると、男では 1971-75 年に 11.7 (人口 10 万対：以下同様) の死亡率が年々増加して、2001-2005 年には 38.3 と 3.3 倍に増加し、その後は減少傾向にあった。女では 1971-75 年から 2006-10 年にかけて 6.6 から 17.3 へと 2.62 倍の増加が認められ、その後の 2011-15 年には 16.2 に減少した。

2) 年齢階級別死亡率の年次推移は、2001-05 年、2006-10 年、2011-15 年の 3 期間を男についてみると、2001-05 年では死亡率が加齢とともに 70-74 歳まで上昇しその後は減少していたが、2011-15 年では、80 歳以上まで上昇していた。女については、この 3 期間ではすべて 80 歳以上まで上昇していた。

3) 年齢階級別死亡率の年次推移をみると、男では 80 歳以上の年齢階級のみがこの 40 年を通して増加を示していたが、40-44 歳以下の年齢階級では、横ばいなし減少傾向を示していた。また、ピークを形成した年次を出生年を求めてみると、すべて 1929 年から 1933 年に出生した世代に属していた。

2. 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。

3. 「総死亡」SMR と「日本人死亡」SMR の比較検討

「総死亡」（日本における日本人および外国人の死亡）と「日本人死亡」（日本における日本人の死亡）の SMR の差異を検討した。

1) 相関分析については、「総死亡」SMR と「日本人死亡」SMR の相関図は、いずれもほぼ

直線上にあり、その傾きも 1.0 に近似している。

2) 総死亡と日本人死亡のランク別市町村数の分布を検討した。

【2018 年度】

1. 二次医療圏別 SMR の算出

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。

2. 二次医療圏別 SMR ベイズ推定量分布地図

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。

3. 二次医療圏別 SMR の連続的分布図

逆距離加重法 (IDW) によって連続的分布図に変換しここでは二次医療圏白地図を重ねて表示した。

2001-05 年でみると、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

【2016 年度】

1971 年から 2010 年の 40 年間(8 期間)の市町村別・性別 SMR 数値表および SMR ベイズ推定量分布地図に加えて、2011-15 年の SMR 数値表と SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。

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

【2017 年度】

1. これまでに作成した 1971 年から 2010 年の 40 年間で 8 期間に加えて、2011-15 年の SMR 数値表と SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。

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

さらにこの3期間10年の推移をみると、男では近年になるほど、地域差が小さくなってきたと考えられた。女でもその傾向は認められたが男ほど顕著ではなかった。

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

1999年以降であれば任意の年次・期間を簡便に入手できることから、肝炎有病率など他のデータとの関連を検討する際に、それらのデータと年次・期間を合わせることが容易にできるといふ利点もあると考えた。

【2018年度】

1. これまでに二次医療圏別SMR分布地図を2001-05年、2006-10年について作成した。本年度はさらに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我々は指摘している。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、市区町村別分布より二次医療圏別分布の方がパターンを明確にできると考えた。

3. 地域差の要因分析として、都道府県別データは安定しているが大まかすぎ、市区町村別データは詳細であるが死亡などでは変動が大きい。市区町村別データの変動を補正する方法としてベイズ推定量があり、我々もその方法を採用してきた。

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。

9) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究（平成30年度 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—（平成28~30年度 小山, 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 0.09% (3 / 3,291) と HBs 抗原陽性率は低下した。

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

また、岩手県における HCV キャリア率は 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) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (平成 28～29 年度 田中研究代表, 小山)

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

(1) HBs 抗原についての結果は以下の通り。

- ① 解析対象検体 3,774 例のうち、凝集法のマイセルによる測定では、「陽性」検体を認めなかった。ルミパルスプレスト® HBsAg-HQ により初回測定時に「陽性」であった 31 例は、再測定および反応阻害試験による確認試験の結果、全例「陰性」と判定された。31 例中 1 例は、再検査時にも「陽性」値(0.058)を呈し、確認試験により非特異的な反応と判定された。一方、HISCL™により初回測定時「陽性」は 2 例であったが、再検査の結果、陽性値を再現した 1 例が「陽性」と判定された。この 1 例は、HBV DNA は検出されなかった。
- ② 初回測定による HBs 抗原「陽性」検体について再検査を行ったところ、陽性値の再現が認められない検体が多く認められ、HBs 抗原「陽性」の場合は、結果の再現の確認が必要である可能性が示唆された。
- ③ 解析対象検体 3,774 例のうち、3 試薬とも「陽性」と判定された検体は 0 例であった。HBs 抗

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

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

(2) HBs 抗体および HBc 抗体についての結果は以下の通り。

- ① HBs 抗体および HBc 抗体の測定に関しては、試薬間での大きな乖離が認められた。これまで小児集団について大規模に HBs 抗体および HBc 抗体について測定する機会がなかったことから、成人とは異なる小児特有の抗体反応があることが示唆された。
- ② HBsAb 陽性率については、解析対象検体 3,774 例のうち、3 試薬とも「陽性」と判定された検体は 23 例のみであった。初回の測定では、3 試薬間の陽性率は、0.77%～4.29%と試薬間で大きな乖離を認めた。
- ③ 再測定の結果、HBsAb 陽性率は 3 試薬において 0.69～0.74%となり、最終的に、試薬間の一致率は 99.60%となった。
- ④ HBs 抗体測定において、初回測定時に乖離検体を多く認めた試薬に関して、試薬作製用原料の見直しが行われ、その結果、基準は満たしているものの、試薬作製用原料抗原ロットへの不純物混入割合がやや高かったことにより、疑陽性と判定されたことが確認された。試薬作製用原料抗原ロットの社内基準を改定したことにより、乖離が解消した。
- ⑤ HBcAb 測定は、3,774 例のうち、2 試薬とも「陽性」と判定された検体は 1 例。ルミパルスプレスト®HBcAb-IIIによる陽性 14 例(0.37%)、HISCLTM HBc 抗体による陽性 24 例(0.64%)、2 試薬間の乖離を 36 例に認めた。
- ⑥ 最終的には、各試薬の HBcAb 陽性率は、0.37%(14/3,774)、0.42%(16/3,774)であり、2 試薬とも「陽性」と判定された検体は 1 例、28 例に乖離を認めた。一致率は 99.26%であった
- ⑦ 試薬間で一致した HBsAb 陽性率は 0.61%(95%CI:0.36~0.97)、HBcAb 陽性率は 0.05%(95%CI:0.001~0.15)であった。

3) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況及び、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (平成 30 年度 田中研究代表, 小山)

- 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。

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究 (平成 28 年度 田中研究代表)

職場の定期健診に合わせて、肝炎ウイルス検査の受検を呼び掛けたところ、従業員の 80.3% が検査を受けることを希望し本調査に参加した。職種別にみると、建設・製造業の参加率はサー

ビス業・社会福祉法人よりも有意に低かった ($p<0.0001$)。

1. 2011年~2016年に実施した職域集団 2,420人の肝炎ウイルス検査受検率は 13.8%であった。2009年に行った職域集団におけるパイロット調査での受検率 7.2%より高い値であるが、広島県一般住民を対象とした聞き取り調査での肝炎ウイルス検査受検率 26.6% (2008年度)、33.6% (2015年度)と比較すると低い値であった。職種別には、社会福祉法人における受検率 (11.0%) がやや低い傾向があった。
2. HBV キャリア率 0.95%、HBc 抗体陽性率 15.2% (60代: 31.5%、70歳以上: 41.5%)、HCV キャリア率 0.45%であった。
3. 多変量解析の結果、職種間の HBV、HCV 感染率に有意差は認めなかったが、サービス業においてやや高い傾向があった。また、HBc 抗体、HBs 抗体陽性率はいずれも年齢が高い集団でリスクが高く、HBc 抗体は男性が女性よりリスクが高い結果となった。
4. 紹介状による受診勧奨によって、今回初めて感染が判明した HBV キャリア 10人中7人、HCV キャリア 5人中1人が受診し、治療または定期経過観察が開始された。また、感染を知っても受診していなかった HBV キャリア 3人中3人が受診し、2人に定期経過観察が開始された。「治癒した」と認識していた HBV キャリア 3人のうち2人が医療機関を受診し、いずれも定期経過観察が開始された。

5) 住民及び職域検診受検者集団における層化無作為抽出による A 型・B 型・C 型肝炎ウイルス抗体保有状況に関する疫学的考察 (平成 28 年度 田中研究代表)

1. 全体 1,200 人のうち、HBs 抗原陽性率は 0.83%、39 歳以下では 0%であった。HBc 抗体陽性率は全体で 16.7%、HBs 抗体陽性率は 19.0%であった。
2. HCV 抗体陽性率は、全体で 0.9%、70 歳代では 2.5% (95%CI:0.3-4.7%) と高い値を示した。
3. HAV 抗体陽性率は 16.8% (95%CI:

14.7-19.0%)、若年層で低く、年齢が高いと高い傾向があり、70 歳代で 70.5%を示した。

4. 年齢階級別の HAV 抗体陽性率について、全国における過去の報告と本研究の結果を重ねて比較した。HAV 抗体陽性率は 50 歳代以下の集団ではほぼ 0%であった。
5. 以上により、20~30 歳代で HBV 水平感染がみられること、30~60 歳代集団の HCV 抗体は 0.5~1%程度認められること、50 歳代以下の集団では HAV 防御抗体がほぼ 0%であることが明らかになった。

6) 成人職域および住民検診受診者集団から無作為抽出した 1,200 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型・C 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (平成 29 年度 田中研究代表)

1) HBsAg 陽性率について

解析対象者 1,200 名のうち、3 試薬ともに測定が可能であった 1,182 名を対象とした。HBs 抗原陽性率は、0.85~1.52%であった。3 試薬ともに陽性であったのは、10 名であり一致率は 98.98%。試薬間の一致率 98.98~99.92%。再検時も「0.14」と陽性値を再現した 1 社 1 例については、吸収試験により低値を示したため、同社は「陰性」と判定したが、研究班としては通常スクリーニング検査の結果として、「陽性」とした。3 試薬とも陽性であった 10 例のうち、9 例において HBV DNA が検出され HBV DNA 量は $3.4 \times 10^2 \sim 2.7 \times 10^3$ copies/mL であった。3 試薬間で測定結果に乖離のみられた 8 例について HBV DNA の検出を行ったところ、2 例に HBV DNA を検出した。

2) HBsAb 陽性率について

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

3) HBeAb 陽性率

解析対象者 1,200 名のうち、2 試薬ともに測定が可能であった 1,199 名を対象とした。初回測定では、2 社の HBeAb 陽性率は 16.68%、15.76%

であり、2 試薬とも「陽性」は 174 例(17.01%)、2 試薬とも「陰性」は 984 例(82.07%)。最終的には、HBcAb 陽性率は、16.26%(195/1,199)、15.68%(188/1,199)、であり、2 試薬とも「陽性」は 174 例、2 試薬とも「陰性」は 989 例、一致率は 97.00%。

4) HCV 抗体陽性率

解析対象者 1,200 名のうち、5 試薬ともに測定が可能であった 1,195 名を対象とした。初回測定では、HCV 抗体陽性率 0.92%、1.17%、1.34%、0.92%、0.92%であり、5 試薬とも「陽性」は 9 例(0.75%)。

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

各試薬間的一致率 99.58~99.92%。

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

5) IgG HEV 抗体陽性率

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

7) 住民健診における C 型肝炎ウイルス検査手順について (平成 28~30 年度 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%であった。高力価群が 4.8%、中力価群が 4.7%、低力価群が 4.7%であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力価群が 96.4%、中力価群が 25.9%、低力価群が 0.0%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%であった。高力価群が 4.9%、中力価群が 4.3%、低力価群が 3.6%であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力価群が 96.5%、中力価群が 24.0%、低力価群が 0.0%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。

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%) 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%であった。

同様に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%) 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%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%であった。高力価群が 4.1%、中力価群が 4.8%、低力価群が 4.5%であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力価群が 97.9%、中力価群が 37.5%、低力価群が 0.0%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%、HCV 抗体陽性検体における抗体群別の一致率 84.24%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た。

2 試薬の定性判定の一致率は、98.45%、HCV 抗体陽性検体における抗体群別の一致率 85.91%であった。

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%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%であった。高力価群が3.7%、中力価群が7.3%、低力価群が2.0%であった。各群のHCV-RNA陽性率は、高力価群が95.3%、中力価群が31.8%、低力価群が0.0%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%、HCV抗体陽性検体における抗体群別の一致率 62.42%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%、HCV抗体陽性検体における抗体群別の一致率 65.77%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%)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%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%であった。高力価群が5.3%、中力価群が5.1%、低力価群が3.6%であった。各群のHCV-RNA陽性率は、高力価群が95.1%、中力価群が16.9%、低力価群が0.0%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%、HCV抗体陽性検体における抗体群別の一致率 80.00%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%、HCV抗体陽性検体における抗体群別の一致率 80.54%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%)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%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%であった。高力価群が5.5%、中力価群が4.7%、低力価群が3.6%であった。各群のHCV-RNA陽性率は、高力価群が93.8%、中力価群が14.8%、低力価群が0.0%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%、HCV抗体陽性検体における抗体群別の一致率 81.21%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%、HCV抗体陽性検体における抗体群別の一致率 83.22%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%)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%であった。

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

保存血清 1,161 件を AIA パック CL HCVAb により測定したところ、HCV 抗体陽性率は 13.5%であった。高力価群が 4.6%、中力価群が 5.2%、低力価群が 3.8%であった。各群の HCV-RNA 陽性率は、高力価群が 94.4%、中力価群が 28.8%、低力価群が 0.0%であった。

AIA パック CL 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、98.79%、HCV 抗体陽性検体における抗体群別の一致率 94.54%であった。

また AIA パック CL 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%、HCV 抗体陽性検体における抗体群別の一致率 83.93%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%) 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 HCVRNA 実施率は 0.6%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。

8) 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 (平成 29～30 年度 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。

9) 医歯学生における3-doseB型肝炎ワクチン接種後のHBs抗体陽性率および抗体推移に関する研究(平成28年度 田中研究代表)

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

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

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

また、1ヶ月後に陽性であった28例のうち57.1%が陰転した。

4ヶ月の時間経過によりHBs抗体価は約2割の減少が示された。

10) 医歯学生における3-doseB型肝炎ワクチン接種後のHBs抗体陽性率および抗体推移に関する研究(平成29年度 田中研究代表)

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

1. 解析対象者491例のHBワクチン2回目接種の5ヶ月後(3回目接種の直前)ではHBs抗体陽性率47.9%であったが、3回目接種した1ヶ月後には95.9%になり、5ヶ月後には89.0%になった。

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

II. 感染後の長期経過に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後、発がん

1) B型持続性肝炎の長期予後についての研究 (平成28~30年度 山崎, 田中研究代表)

1. 病態移行確率

非活動性キャリア(Group 1)の病態移行確率を年齢と性で分けて算出した。

非活動性キャリア(AC)617例のHBs抗原消失への移行確率は、男と女でそれぞれ、40-49歳2.4と0.96、50-59歳2.52と2.00、60-69歳3.2と1.78であり、HBsAg消失は女性より男性が高率に発生していた。

HBe抗原陽性群(Group 2)の病態移行確率を各年齢層と性で区分した。

男性で30-39歳CHがその後AC病態改善する移行確率は2.85に対して40-49歳CHがその後ACに至る病態改善移行確率は2.07と低下していた。一方、それぞれがLCに病態進展する確率は0.36と3.45で上昇していた。そしてHCCにまで進展する確率は、50-59歳で2.62、60-69歳で3.28と他の年代より高率であった。

一方女性は、CHからACに病態改善する移行確率は30-39歳3.13、40-49歳4.35、50-59歳3.48でいずれも男性より高い。またHCCに進展する確率は30-39歳0.00、40-49歳0.00、50-59歳0.87、60-69歳2.99といずれも男性より低い。病態進展および改善に性差が見られた。

2. Markov modelによるB型肝炎の病態移行シミュレーション

Markov modelで算出された病態移行確率から、男性において、30歳時点の診断から65歳に至るまでの病態進展確率をシュミレーションした。

30歳男性HBeAg陽性CHは、65歳時HCC38.4%、HBsAg19.8%であった。一方、40歳まで病態改善に至らずCHの状態でとどまると、65歳時、HCC41.8%に上昇し、HBsAg消失13.3%に低下していた。

一方、30歳男性 HBeAg 陰性 CH は、65歳時 HCC13.3%、HBsAg28.3%であった。これは HBeAg 陽性の場合と比し、肝臓は低く HBs 抗原消失率は高かった。HBeAg が陰性であることは予後良好であることが確認された。

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 陽性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝発癌、一方非活動性キャリア、HBsAg 消失までの病態移行の確率を算出し具体的な年齢における将来の病態移行シミュレーションをし検討した。

病態進展または改善は加齢と共に移行していくが、性差、HBeAg も影響していることを具体的に示すことができた。

2) 住民検診で発見された HBV キャリアの病態推移に関する考察 **【HBe 抗原陽性 HBV 持続感染と HBe 抗原陰性 HBV 持続感染の肝病態推移率の Markov モデルによる数理疫学的推定】** (平成 28 年度 山崎・田中研究代表)

1. 累積 HBe 抗原陰転率の算出

全体 862 例では観察開始時点の年齢は 45.2 歳、HBe 抗原陰性率は 71.6%であったが、32 年経過後でも HBe 抗原陰性率は約 86%、すなわち HBe 抗原陽性率は約 14%であった。

2. HBV 持続感染者の年推移確率を用いた病態推移の推定

① 20 歳時点無症候性キャリア集団の病態推移 (推定累積罹患率)

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

女性は男性と比べて累積肝発がん率が低く病態推移がやや緩やかである。

B 群 (HBe 抗原陽性群) では、20 歳時点に無症候性キャリアであった HBV 持続感染者は、慢性肝炎への推移が全体、A 群 (HBe 抗原陰性群) と比べ急速に進み、40

歳時点で無症候性キャリアに留まっているのは約 40%であり、50 歳を過ぎると累積肝発がん率が高くなった。

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

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

② 40 歳時点慢性肝炎集団の病態推移 (推定累積罹患率)

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

全体 862 例では、40 歳時点に慢性肝炎を起点とした病態の推移は、時間の経過と共に肝硬変に進展するもの、無症候性キャリアへ改善するもの、肝臓を発症するもの、HBs 抗原陰性化するものと、多岐にわたる。

70 歳時点で男性では無症候性キャリア 26.2%、慢性肝炎 13.7%、肝硬変 6.1%、肝臓 31.7%、HBs 抗原消失 22.3%となったが、女性では、男性と比べて肝硬変および肝臓罹患率はやや緩やかであった。

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

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

3) 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) (平成 30 年度 田中研究代表, 山崎)

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 2.2×10^1 copy/ml(範囲: $0 \sim 3.9 \times 10^8$ 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。

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%が genotype C、3.8%が genotype B、1.0%が genotype A に属した。

4) 医療費助成申請からみた広島県の B 型・C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討(平成 28 年度 田中研究代表)

IFN 治療費助成開始時の年齢・診断・線維化・使用薬剤

(1) HBV キャリア

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

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

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

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

めなかった。

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

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

(2) HCV キャリア

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

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

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

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

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

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

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

治療歴別にみると、Genotype1 型では、初回治療例 (N=950) の SVR 率 57.7%、再治療例 (N=662) の SVR 率 59.2% に有意差は認めなかった ($p=0.4632$)。一方、Genotype2 型では、初

回治療例 (N=676) の SVR 率 80.8% は、再治療例 (N=183) の SVR 率 61.2% よりも有意に高かった ($p<0.0001$)。

5) C型肝炎 DAA 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究 (平成 28~30 年度 芥田)

検討 1: 肝癌高危険群の FIB4 index 高値例 (≥ 2.7) を性別で分けて各種レジメンの肝癌抑制効果を比較した。FIB4 index 高値かつ男性、FIB4 index 高値かつ女性、いずれの群も IFN レジメンと IFN フリーレジメンの間に肝癌抑制効果の面で有意差を認めなかった。IFN フリーレジメンの治療効果別に見た肝癌率は、non SVR 例と比較して SVR 例は有意差を持って肝癌率が低いことが確認された ($P=0.007$; Log-rank test)。

検討 2: SVR 後の肝癌率は治療終了 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 (≥ 2.5 COI; $P=0.019$) と Core subgroup の 2 因子が抽出された。肝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 (≥ 1.0 COI; $P=0.014$) の 2 因子が抽出された。

検討 3: 肝生検 NAFLD における肝疾患関連イベント発生率は 4.17/千人年、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 8.93/千人年であり、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 からの新規肝癌は 9 例で、累積肝癌率は、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 (≥ 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

- IFN フリーレジメンと IFN レジメンの肝癌抑制効果を比較する検討は十分行われていない。IFN フリーレジメンと IFN レジメンの肝癌抑制効果は、大きく異なる背景を補正して比較する必要がある。
- 今回、肝癌高危険群を性別で分けて SVR 後肝癌率を比較すると、IFN フリーレジメンは IFN レジメンと同等の肝癌抑制効果であることが確認された。
- 今回、non SVR 例と比較して SVR 例は有意差を持って肝癌率が低いことが確認された。
- 本検討で、高齢者や肝硬変の症例に IFN フリーレジメンを行うことの有用性が確認された。
- IFN フリーレジメン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。Core subgroup はウイルス排除状態からの肝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 後肝癌はウイルスフリー状態からの肝癌である。代謝要因が肝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 からの肝癌は今後の重要課題であり、SVR 後肝癌を考えるためにも重要である。
- 今回、肝生検 NAFLD からの肝癌率は年率 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。

6) NAFLD 患者の肝病態推移に関する理論疫学的研究 (虎の門病院 症例 362 例の検討) (平成 29 年度 田中研究代表、芥田)

マルコフモデルを用いて、NASH の肝病態推移に関する理論疫学的研究を行った。肝生検によって診断された NASH254 例の長期診療観察データの解析を行い、3 肝病態 (非肝硬変、肝硬

変、肝がん) 間の病態推移確率を算出し、病態推移を推計した。

その結果、

- (1) 30 歳 NASH (非肝硬変) を起点とした 40 年後累積肝硬変罹患率は男性では 0.6%、女性では 4.7%、累積肝癌罹患率は男性では 10.1%、女性では 0%と推定された。
- (2) また、糖尿病を合併している場合、していない場合と比べ肝病態の予後がより悪いことが示唆された。
- (3) マルコフモデルを用いた病態推移の推定方法は、 Kaplan-Meier 法と異なり、観察期間より長期の予後が推定できること、2 状態だけでなく複数の状態間の病態推移を考慮できること、病態の進行だけでなく逆戻り(改善)も考慮できること、年齢による病態進行の違いを考慮できること、追跡開始年齢を自由に設定することができること、打ち切り例が無情報ではない(バイアスが存在している)ときであっても、Kaplan-Meier 法と比べ累積罹患率の推定への影響が小さい、という長所がある。
- (4) この方法を用いて、本研究では、長期間観察された NAFLD 患者の病態変化を記載した貴重な資料をもとに、一年推移確率を算出し、これをもとに 40 年の病態推移を推定することが可能となった。
- (5) さらに、本研究では NAFLD 病態別にみた糖尿病累積罹患率についてもマルコフモデルを用いて推計した。30 歳 NASH の 40 年後の累積糖尿病罹患率は女性では 51.1%と高値であった。Kaplan-Meier 分析では NAFLD 病態別にみた糖尿病累積罹患率に統計学的な有意差は認めなかったが、今回の検討では NAFLD 症例が 29 例と少なかったことから、今後さらに症例数を増やして検討を行う必要がある。

7) 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 (平成 28~30 年度 鳥村)

1. インターフェロン治療後での HCV 駆除後の肝発癌に関する検討では、インターフェロン療法を施行した症例のうち、HCV が駆除された 669 例の中から肝細胞癌の発

生を認めたものは、19 例(2.8%)であった。19 症例の内訳は、男性が 12 例、女性が 7 例であった。65 歳以上が 8 例(男性:4 例,女性:4 例)、65 歳以下が 11 例(男性:7 例,女性:4 例)で、高齢者では女性からの発癌が多いようであった。背景肝病変に関しては、インターフェロン療法開始時の肝生検において、F3 以上の症例が 10 例であり、このうち 5 例が肝硬変症例であった。以上の結果から、65 歳以下における HCV 駆除後の肝発癌には、生活習慣に伴う肝発癌因子が複数関与して、HCV 駆除後も肝線維化が進行し発癌に繋がることが考えられた。

2. DAAs 治療による HCV 駆除後の肝発癌に関する後ろ向き検討(SAKS Study)

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 2,509 例のうち DAAs による治療以前に肝細胞癌の発症を認め治療歴のある症例が 324 例で、DAAs 治療以前に肝細胞癌の既往のない症例は 2,185 例であった。

- 1) DAAs 治療後の肝発癌に関する検討では、肝硬変症と診断された 307 例からの発癌は、27 例、一方、慢性肝炎と診断された 1,878 例からの発癌は 29 例であり有意に肝硬変症例からの肝発癌率が高かった。
- 2) DAAs による治療により SVR となった症例からの肝発癌に関する因子の解析では、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、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、治療終了後 24 週目の r-GTP 高値が抽出された。
- 3) DAAs 治療前に肝細胞癌の治療歴がある症例の肝癌再発率の検討では、平均観察期間 1.2 ± 0.6 年間の観察の間に肝細胞癌が再発した症例は 324 例中 127 例(39.2%)であった。

3. 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癌の実態を明らかにするための多施設共同前向き研究

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。

- 1) DAAs 治療後の肝発がんに関する検討では、DAAs にて SVR12 が得られた 2,552 例のうち 70 例(2.7%)に発がんが認められた。1,2,3 年の累積発がん率は各々 1.3%, 2.9%, 4.9%であった
- 2) DAAs による治療により SVR となった症例からの肝発がんに関する因子の解析では、単変量、多変量で解析した結果、肝発がんの危険因子は高齢であること、男性、r-GTP 高値、FIB-4 index が抽出された。
- 3) DAAs 治療後の肝発がん率の層別化では、ROC により 2) で抽出された cutoff 値を以下のように設定した。年齢:62 歳、r-GTP:44 IU/L、FIB-4 index:4.6。これら 3 因子が cutoff 値以上を取り、男性である症例の DAAs 治療後の 1,2,3 年の発がん率は各々 7.9%, 17.5%, 25.0%であった。一方、それ以外のとの群間に有意差を認めた。
- 4) DAAs 治療前に肝細胞癌の根治治療歴がある症例の肝癌再発率の検討では、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%)、1,2,3 年の累積再発率は各々 27.1%, 43.4%, 50.8%であった。
- 5) 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単変量、多変量で解析した結果、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抽出された。
- 6) 肝癌根治術後の DAAs 治療による SVR 後の肝癌再発率の層別化では、DAAs 治療前の AFP 値の cutoff 値を 5.4 ng/mL 以上の症例では、1,2,3 年の肝がん累積再発率は各々 30.0%, 48.1%, 53.2%であった。次に、DAAs 治療前に施行された肝がんの根治治療の回数が 1 回の場合では、1,2,3 年の肝がん累積再発率は各々 19.4%, 33.0%, 42.0%と低率であった。

以上の結果から、

- ・ 2016 年度の検討において、インターフェロン治療後 HCV が駆除された 669 例中肝発がんは 19 例(2.8%)であった。

- ・ インターフェロン療法にて HCV が駆除されるまでに何十年もの間障害を受け続けてきた肝細胞は、HCV 消失により、ウイルスに関連した機序での肝細胞障害はなくなるものの、その後の加齢、肥満、糖尿病、アルコール摂取などによる障害が複合して加わることで肝発癌に至る可能性が示唆された。
- ・ また、DAAs 治療により HCV が駆除された症例からの肝発がんや、肝細胞癌の根治術を行った後に DAAs 治療を行い、SVR になった症例からの肝細胞癌の再発もある一定の頻度で起こることが明らかになってきている。
- ・ 2017-2018 年度の我々の検討のうち、多施設後向き検討(SAKS Study)において、肝硬変症と診断された症例からの 1,2 年発がん率は慢性肝炎と診断された症例からよりも有意に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。
- ・ 今後ますます HCV 抗体陽性、HCV RNA 陰性の症例からの肝発癌の割合が増えると、我々が今日まで施行し、根治術可能な時点で約 70%の肝細胞癌症例が診断可能といった効果を上げていた本邦の肝細胞癌の早期発見のためのサーベイランスシステムに HCV 抗体陽性かつ HCV RNA 陽性症例に加えて、HCV 抗体陽性かつ HCV RNA 陰性症例も同様に組み入れることは、医療経済の面から考えると非経済的である。
- ・ 今回の検討において、FIB-4 index に加え、高齢、男性、r-GTP 高値で肝発がん率が層別化されたことより今後さらに症例を重ね、観察期間を延ばすことで DAAs 治療後の肝発がん率を予測することが可能となり、新たに 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。
- ・ 一方、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。

8) C 型肝炎に対する IFN フリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討 (平成 28 年度 熊田)

①治療開始前の非濃染結節の頻度

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

②治療開始前に非濃染結節を認めなかった症例の経過 (clean liver)

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

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

9) EOB-MRI による C 型肝炎患者の長期経過観察：肝細胞癌 (HCC) 非既往例での DAAs 治療前後の非濃染結節・多血化率の検討－非 DAAs 例との比較－ (平成 29 年度 熊田)

(1) DAAs 群 165 例と非 DAAs 群 165 例の背景因子を比較したところ、年齢、性、遺伝子型、ALBI grade、FIB-4 index、非濃染結節の有無の有意差は認められない。経過観察期間は非 DAAs 群で長期であった。

(2) 非濃染結節の出現について：経過観察前に非濃染結節を認めなかった症例が DAAs 群 137 例、非 DAAs 群 136 例に認められた。これらを合わせた 273 例での非濃染結節の出現率は、3 年 14.7%、5 年 17.2%、7 年 19.6%

であった。DAAs 群と非 DAAs 群での非濃染結節の出現率は 3 年の時点では差を認めていない。

一方、非濃染結節の出現に關与する因子を年齢、性、遺伝子型、DAAs の有無、AFP、ALBI grade、FIB-4 index を投入して多変量解析で解析すると、唯一、FIB-4 index 3.25 未満に対して、3.25 以上はハザード比 (HR) 16.33 (95% 信頼区間 [95% CI] 2.149-124.0) が選択され、高度線維化例での出現が高率であった。

(3) 非濃染結節の多血化について；DAAs 群は非濃染結節を 37 例 (中途出現 9 例)、非 DAAs 群は 46 例 (中途出現 17 例) に認めた。計 83 例全体の多血化率を見ると。3 年で 43.8%、5 年で 61.5%、7 年で 93.5% と極めて高率であった。DAAs 群と非 DAAs 群での非濃染結節の多血化は 3 年の時点では差を認めていない。多血化に關与する因子を年齢、性、遺伝子型、DAAs の有無、AFP、ALBI grade、FIB-4 index、非濃染結節のサイズ、個数の 9 因子を投入して多変量解析で解析すると、唯一、ALBI grade 1 に対して 2、3 は HR 3.230 (95% CI: 1.406 -7.420) と有意に多血化が高率であった。

10) 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 (平成 30 年度 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。

1) 非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討 (平成 28~30 年度 日野)

追跡経過観察期間の中央値は 5.1 年 (1-11.6 年) であった。年齢中央値 55 歳 (18-81 歳)、男性 45 例 (45%) であり、HBeAg (-) は 96 例 (97%) であった。全症例中、FIB-4, APRI はそれぞれ平均値で 1.44 ± 0.7 , 0.34 ± 0.2 であった。

全症例中 95 例 (96%) は、「ALT 31 IU/L 以上かつ HBV-DNA 4 Log copies/mL 以上」という日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」の抗ウイルス治療適応外であった。

全症例において、初診時に対する最終受診日の FIB-4, APRI の変化量はそれぞれ平均値で 0.18 ± 0.5 , 0.00 ± 0.1 であり、肝線維化マーカーは全経過中著変を認めなかった。

次に、初診時から最終受診時にかけての変化量を Δ として、 Δ FIB-4 増加群 (0.10 以上) / Δ FIB-4 非増加群 (0.10 未満) の 2 群に分けて患者背景因子を比較した。 Δ FIB-4 増加群では平均観察期間が高い傾向にあり、AST が有意に高く、PLT が有意に低く、APRI が有意に高かった。

さらに、初診時年齢 60 歳以上の群における FIB-4, APRI は 1.99 ± 0.6 , 0.38 ± 0.1 であり、60 歳未満群の 1.11 ± 0.6 , 0.33 ± 0.2 と比べそれぞれ有意に高値を示したが、これらの 2 群間では Δ FIB-4, Δ APRI の変化量に有意差は認められなかった。

最終受診時の HBV-DNA <2.1 Log copies/mL (測定感度以下含む) の 27 例中 12 例 (41%) において FIB-4 ≥ 2 と高値であった。これら 12 例のうち、HBsAg 未測定 of 4 例を除いた 8 例全例において HBsAg <2000 IU/mL で低値 + 初診時より HBV-DNA 低下していたが、年齢中央値 69 歳 (56 - 86 歳) で高齢者が多かった。

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

以上の結果から

- ・ 日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、FIB-4 や APRI からみた肝線維化の進行は認められないことが分かった。
- ・ ただし、高齢者もしくは、自然経過中に HBV-DNA 測定感度以下もしくは HBsAg 低値となった症例において、FIB-4 高値の症例がしばしば存在していることも明らかとなった。そのため、これらの症例に対しては、たとえ HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、線維化進展リスク、ひいては肝発癌リスクを念頭に、嚴重な画像 follow を受けるよう指導する必要であろうと考えられた。

1 2) 病院受診群において、B 型慢性肝疾患に対して「B 型肝炎治療ガイドライン」に従った核酸アナログ製剤 (NA) 投与後の肝発癌および長期予後についての実態調査 (平成 28~30 年度 日野)

追跡経過観察期間の平均値は 73.3 ヶ月、平均年齢 50.8 歳、男性 66 例 (55%) であり、HBeAg (+) 症例は 55 例 (46%)、肝硬変症例 (LC) は 29 例 (24%) であった。

NA 投与 1 年後以降の肝発癌に関する解析では、5 年累積 HCC 発生率は 9.8%、10 年累積 HCC 発生率は 22.4% であった。慢性肝炎 (CH) 群と比べ肝硬変 (LC) 群では累積 HCC 発生率が有意に増加していた ($p < 0.001$)。NA 投与 1 年後以降の肝発癌関連因子として、「初診時のパラメータ」を用いた二項ロジスティック解析 (多変量解析) において、LC (vs.CH) が肝発癌関連因子であった。また、「NA 投与 1 年後経過時のパラメータ」を用いた二項ロジスティック解析 (多変量解析) において、FIB-4 \geq 2.5 の高値が肝発癌関連因子であった。

NA 投与後の予後解析では、5 年累積生存率は 98.2%、10 年累積生存率は 81.1% であった。CH 群と比べ LC 群では累積生存率の強い低下傾向を認めた ($p = 0.09$)。HCC (-) 群と比べ HCC (+) 群では累積生存率が有意に低下していた ($p < 0.05$)。

。「初診時のパラメータ」を用いた Cox の比例ハザード回帰分析において、APRI 高値が予後予測因子であった {年齢 (50 歳以上) も $p = 0.08$ と強い傾向を示した}。

一方、NA 投与後に HCC を発症した 13 例のうち、経過中に死亡した 5 例 (うち HCC による癌死 3 例、肝疾患以外 2 例) に関しては全例、手術拒否・高齢・肝機能不良・他の進行癌合併等により肝切除術等の局所療法ができなかった症例であった。これら以外の症例は、外科的手術等の適切な局所療法により tumor free での生存が得られている。

以上の結果から

- ・ 「B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝疾患患者」であり、すなわち NA 投与開始前の HBV-DNA 量が比較的多い患者群であることから、経過観察期間内における HBsAg 陰性化例が認められなかったものとする。HBV-DNA 陰性化もしくは HBeAg 陰性化率に関しては既報の如く比較的良好な成績が得られている。
- ・ また、B 型肝炎治療ガイドラインに従い NA が投与された B 型慢性肝疾患患者においては、「初診時 LC の患者において、NA 投与 1 年経過後も FIB-4 \geq 2.5 と線維化マーカー高値の症例は最も肝発癌リスクが高い」と考える。すなわち、特に LC 症例や NA 投与後も線維化マーカー高値例では、たとえ HBV-DNA 陰性化が得られても肝発癌リスクを十分念頭に置き、定期的な画像検査にて HCC スクリーニングを厳重に行うことが重要であると言えよう。
- ・ 一方、本検討において少数例ながら HCC 発症例に対する解析を行った結果、NA 投与後に HCC が発症しても肝切除術やラジオ波焼灼術 (RFA) 等による局所制御ができた症例であれば、良好な長期予後が期待できることが示された。

1 3) 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 (平成 28~30 年度 日野)

抗ウイルス治療薬としてはダグラタスビル (DCV) /アスナプレビル (ASV)、ソフォスブビル/レディパスビル (SOF/LDV)、ソフォスブビル (SOF) /リバビリン (RBV)、オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル (OBV/PTV/r)、グレカプレビル/ピブレンタスビル (EBV/GZR) を使用した。DAAs 治療開始後の観察期間中央値は 1025 日 (90-1479 日) であった。

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 症例において、年齢中央値 71 歳 (26-97 歳)、男性 274 例、女性 352 例、genotype 1 : 274 例 genotype 2 : 352 例、肝硬変 161 例、IFN 治療歴あり 221 例、糖尿病あり 142 例、SVR 達成率 96.6% (605 例 / 626 例) であった。

HCC 既往を有する症例群は、既往がない症例群と比較して高齢者、男性、線維化進行症例、糖尿病合併が有意に多かった。

1. 全症例における DAAs 治療後 HCC リスク因子の検討では、全 626 例に対して、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ところ、治療前 AFP 高値、SVR 非達成、HCC 治療歴有りがリスク因子として抽出された。
2. HCC 既往を有する症例における DAAs 治療後 HCC 再発に関する検討²⁾では、DAAs 開始前の HCC 既往を有する 77 症例を対象とし、DAAs 治療後の HCC 再発リスク因子について二項ロジスティック解析を行った。多変量解析では、過去 HCC 治療方法が 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。
3. HCC 既往のない症例における DAAs 治療後 HCC 再発に関する検討²⁾では、549 症例を対象とし、二項ロジスティック解析を行った。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。

4. 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²⁾では、HCC 再発リスク因子として抽出された 3 項目、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 ポイントとしたリスク因子点数を加算し、3 年累積 HCC 発症率について Kaplan-Meier 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 点群における 3 年再発率は 29.6%、2 点群における 3 年再発率は 77.3% 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と考えられた。

1.4) 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 (平成 29-30 年度 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±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 ±14.1 歳であった (<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(<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(<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、糖尿病であったが、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】(平成 28~30 年度 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・DAA 治療を受けたのは 60 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAA 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、DAA 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 DAA 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 DAA 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、DAA 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・DAA 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】（平成28～30年度 杉原）

平成20年4月から30年9月にかけてのインターフェロン治療助成件数は2526件（B型肝炎90件、C型肝炎2436件）、また22年4月から開始されたB型肝炎に対する核酸アナ

ログ製剤治療助成件数は30年9月までに2480件であった。

- さらに、C型肝炎に対して26年9月から治療が可能となったインターフェロンフリー治療のうちで、セロタイプグループ1に対する治療の合計件数は2178件で、年齢は69歳以下50.3%、70歳以上49.7%であり、前治療歴は初回治療例67.4%、再治療例31.3%であった。
- インターフェロンフリー治療全体の合計件数は3113件で、年齢は70～79歳34.7%、80歳以上11.9%と、70歳以上の高齢者が46.6%と約半数を占めており、また病型は慢性肝炎84.8%、代償性肝硬変症15.2%であり、代償性肝硬変症の占める比率も高くなっている。
- C型肝炎に対する抗ウイルス治療については、インターフェロンを用いた治療が主体であった約6.5年間の総件数は2436件で、月平均にすると約31件が治療導入されていたことになるが、一方26年9月から開始されたインターフェロンフリー全治療の約4年間の総件数は3113件で、すでにインターフェロンを用いた治療件数を上回っており、また月平均にすると約65件が導入されインターフェロン治療が主体であった時期に比較すると約2.1倍のペースで治療導入されている。
- 岐阜県では今までも県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関での肝臓病教室、新聞やラジオ放送などを通じて定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の重要性を啓蒙してきている。今後も引き続き肝炎ウイルス陽性者に対して最新の抗ウイルス治療の啓蒙を継続していくことが重要と考えられる。医師をはじめとした医療従事者に対しても最新の抗ウイルス治療情報を提供していくことも重要であろう。
- 肝炎ウイルス検査は、平成14年～18年にかけて施行された住民検診（節目検診、節目外検診）により、岐阜県ではすでにHBV感染者1854人（陽性率0.96%）、HCV感染者2790人（陽性率1.48%）が見出されている。その後継続されている健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者数は、23

年度以降はおおむね増加傾向で 29 年度までに合計 107411 人に達しており、この事業により HBV 感染者 689 人(陽性率 0.64%)、HCV 感染者 317 人(陽性率 0.30%)が見出されている。

- 一方、特定感染症事業等による肝炎ウイルス検査受検者数は、24 年度までは保健所での検査のみのためか年 300 人程度であったが、25 年度は検査が医療機関でも可能となり年 589 人に増加した。特定感染症事業による肝炎ウイルス検査の受検者はハイリスクの人が多く可能性があり、肝炎ウイルスキャリアを新たに見出すためには、今後さらに特定感染症事業による肝炎ウイルス検査受検者数を増やしていくことも重要と思われる。これらの検診結果を合計すると、岐阜県ではこれまでに HBV 感染者が 2620 人、HCV 感染者が 3170 人、合計 5790 人の肝炎ウイルス陽性者が見出されている。
- 岐阜県においては、平成 26 年 11 月から肝炎ウイルス陽性者等の重症化予防推進事業すなわち初回精密検査費用助成事業と定期検査費用助成事業が開始され、すでに 38 市町村で実施されている。初回精密検査費用助成件数は、増加傾向となっている。しかしながら、このフォローアップ事業は肝炎ウイルス陽性者や医療従事者にいまだ十分に周知されているとは言い難く、今後もパンフレットの配布、さらに県民セミナーや市民公開講座、医療従事者に対する講習会などの機会をとらえて情報の提供が必要であろう。
- 医師に対してウイルス肝炎の病態理解と最新の抗ウイルス治療の情報を提供する目的で、平成 27 年に県ウイルス肝炎対策研究部会と県医師会との共同で、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」を作成した。平成 27 年 10 月から 12 月にかけて、かかりつけ医からのウイルス肝炎初診紹介患者数が増加傾向となった。今後も引き続き医師に対して、種々の講習会などを通じて最新の治療情報を提供していくことが重要である。
- 以前に県下の 42 市町村に対する調査結果では、ほとんどの市町村(34~38 市町村)は肝炎ウイルス検診陽性者に対して医療機

関への受診を勧奨しており、その受診勧奨担当者は保健師が大部分であった。地域の保健師には、住民に対する肝炎ウイルス検診の促進および、肝炎ウイルス陽性者に対する医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療受療の推奨などの活動が期待される。

- 岐阜県では、平成 24 年度から「肝炎治療コーディネーター養成講習会」が定期的で開催されており、平成 30 年 1 月までに計 390 名の受講者があり、30 年 6 月の時点までに 153 名が岐阜県の「肝炎医療コーディネーター」に登録されている。今後も肝炎医療コーディネーターをさらに養成するとともに、コーディネーターには肝炎ウイルス検査の促進および、肝炎ウイルス陽性者に対する医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療受療の推奨などの活動が期待される。また肝疾患治療コーディネーターの現在の活動状況に関するアンケート調査も必要であろう。
- また 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。
- 次に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 4Index と M2BPGi は有意に低下し、また AFP 濃度も有意に低下した。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 か月後は有意な改善がみられた。

- 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の検討も必要であろう。

3) 茨城県の職域検診における肝炎ウイルス感染者の現状調査と掘り起こし対策【茨城県】 (平成 28～30 年度 松崎)

- 本研究では、茨城県の職域領域における肝炎ウイルス感染者の掘り起こし対策として、職域健診における肝炎ウイルス検査の受検状況について、一般業種と歯科領域を対象にアンケート調査を行った。
- 一般業種として、茨城県内で 100 人以上を雇用する事業所の保健担当者を対象に、肝炎ウイルス検査の導入状況について調査した。回答率 43.4% の返答状況下で、

肝炎ウイルス検査実施率は 26.5% であった。回答した事業所のうち、製造業が最も多く、茨城県内に多くの工場等がある事が関連していると推測される。

- 肝炎ウイルス検査の実施率は、医療・福祉関連で 78.9% と最も高かったが、医療関連を除くと、次いで高い実施率は金融・保険業と電気・ガス・熱供給・水道業で 50% であった。この医療関連を除いた受診率が、一般業種における実態を反映していると考えられる。
- 肝炎検査ウイルスの実施と事業所の規模との関連性は、中～大規模 (301 名以上～) では実施率に違いが少ないが、小規模 (200 名以下) の事業所に肝炎検査未実施多い事が明らかとなった。一般的に、事業所の大きさ (従業員の多さ) に伴って、産業医の勤務数が多いことから、勤務している産業医数が寄与すると考えられる。
- 実際、肝炎ウイルス検査の実施率には、産業医の勤務形態が大きく関与し、常勤の産業医が勤務する事業所において、実施率が高い。そのため、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く、特に、産業看護師よりも産業保健師が勤務している方が、高い実施率であった。しかし、産業看護職の勤務の有無や職種よりも、産業医の勤務形態の方が、高く実施率に寄与する因子であった。また、産業医の専門性も大きい因子であると考えられ、今後は、産業医の専門領域と肝炎検査導入との関係を明らかとする事や肝臓内科、消化器内科以外の産業医に対する啓発も重要な課題になろう。
- 肝炎ウイルス検査を実施している事業所において、約 7 割の事業所が検査に係る費用を全額負担していた。一方で、事業所の約 6 割が、対象年齢を定めていた。また、約 8 割の事業所が「検査を導入して良かった」、約半数が「業務上、必要である」との見解であった。
- 一方、肝炎ウイルス検査を実施していない事業所の約 8 割において、「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「思う」、もしくは、「どちらとも言えない」との考えで、「法的に定められていない検査項目であるため」との理由であった。また、アンケートの回答は、各事業所の保健担当者によるものであったにもかかわらず、「従業員の健康上、メリットである」に「大いに思う」が、僅か4%にとどまった。また、「今後も、肝炎検査の導入を検討する」との回答が2割以下であった。その理由として、「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」などであった。今後は、事業所の保健担当者を対象として、これらの問題点に焦点を当てた啓発活動が必要であろう。実施している事業所でも、約6割が対象年齢を定めていることから、検査費用の負担が理由で実施していない事業所でも、対象者を絞って行う手段もある事も啓発内容に加えると、実施率が向上する可能性がある。

- ・ 茨城県内の歯科領域を対象にしたアンケート調査では、回答者の男女比は1:3で、一般的に女性の割合が高い歯科衛生士、歯科助手、事務職員、看護師が、回答全体の7割を占めるためであり、歯科領域勤務者の男女比を反映していると考えられる。
- ・ 健康診断を受診率は91.9%で、歯科助手と歯科技工士において、平均の受診率(9割)を下回っていた。職場健診を受診している割合は、常勤者で約8割、非常勤者で約3割程度で、健康診断の受診が徹底していない事と非常勤者が職場健診を受診できていない事が明らかとなった。非常勤者においても、職域健診で受診できる環境整備が今後の課題であろう。また、常勤者の中にも健康診断を受診していない事も、歯科事業者の健康管理面での問題と考えられる。
- ・ 肝炎検査の受検率は全体で約6割であり、一般的な医療職域と比較して低率であった。職種別では、最も高い受検率は看護師等で83.3%であったが、歯科医師においては8割に満たなかった。歯科医師の約2

割、コメディカルでは約4割が、肝炎検査を受診していない事は、感染リスクの高い職種である事を考慮すると大きな問題である。他の職種ではさらに低く、概ね5~6割であった。また、勤務形態別では、常勤者で7割弱、非常勤者で約4割であった。年齢別では、就労年齢層の20代~60代では、受検率は5割強~7割強であったが、10代と80代以上では、1割代と大変低率であった。また、全体の約8割で肝炎検査の受検経験があったが、未経験者が多く存在する事は大きな問題である。さらに、肝炎検査の受検経験があっても「自己の感染状況を知らない」が8%で、自己の感染状況を把握していない回答者の65.3%が、「肝炎検査受検経験がない」、もしくは、「覚えていない」であった。

- ・ 肝炎に関する知識の習得状況として、肝炎ウイルスの感染経路に関する知識を「良く知っている」と「知っている」との回答は、合わせて約9割であったが、「知らない(忘れた)」との回答が、歯科医師に5名、歯科技工士と歯科助手で2割以上を占めた。また、肝炎ウイルス感染予防法に関する知識を「知らない(忘れた)」との回答が、歯科医師に4名、歯科技工士と歯科助手で約2割であった。歯科医師やコメディカルが、知識習得ができていない事は、問題であろう。
- ・ 一方、受診患者の肝炎ウイルス感染の把握状況については、約1割の回答者で把握していなかった。把握手段の約6割が「問診」や「問診表」であったが、患者からの「自己申告」も3割あった。患者に直接に触れる機会がある歯科医師や歯科衛生士、あるいは、治療器具等に触れる機会がある歯科助手における「把握していない」割合が、それぞれ、約7%と約10%であった。
- ・ 歯科領域従事者のB型肝炎ワクチン接種率は全体で47.4%、歯科医師と歯科衛生士、看護師等で約7割であった。また、歯科技工士、歯科助手、事務職員では、2割以下であった。B型肝炎ワクチン接種率が、歯科領域全体で半数にも満たない事は非常に大きな課題である。特に、患者に直

接触れる機会のある医療従事者でも、抗体接種率は約6割～7割と低く、さらに、治療器具等に触れる機会の多い歯科助手等では2割に満たないのは、早急に対処する課題であろう。

- ・ 茨城県の肝炎ウイルス陽性者掘り起こし、治療導入、治療後フォローアップの充実や県内地域医療格差解消を目的に行っている地域肝炎治療コーディネーター養成事業では、平成26～30年度の5年間で439名を認定した。茨城県では、人口当たりの医師数が少なく、且つ、肝臓専門医の地域偏在による県内地域医療格差が問題となっている。そのため、県内全域にコーディネーターが在籍し、地域医療格差の解消や肝炎ウイルス陽性者の掘り起こしや治療導入、治療後のフォローアップの充実化を図ることが期待されている。平成30年度までで、茨城県44自治体のうち、39自治体においてコーディネーターが在籍する事となり、県内全域への在籍目標まであと少しになった。今後も、コーディネーター不在の地域の自治体などと協力し、啓発活動を通して、肝炎治療格差の是正を図っていく予定である。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討 (平成28～30年度 島上)

1. HBs 抗原陽性者、陽性時 APRI
男女間における APRI の比較では有意な差異を認めなかった。また late presentation の定義を満たし、高度線維化を示唆する APRI1.5 超は全体で 2.8%、肝硬変を示唆する 2 超は 1.8% であった。
2. HBs 抗原陽性者、陽性時 FIB-4
男女間における FIB-4 の比較でも、APRI と同様に有意な差異を認めなかった。また late presentation の定義を満たし、高度線維化を示唆する FIB-4 3.25 超は全体で 9.3% であった。
3. HBs 抗原陽性者、初回精密検査診断
肝炎ウイルス検査で HBs 抗原判明後に実施された初回精密検査において、3.5% が肝硬変と診断された。肝臓は認めなかった。
4. HBs 抗原陽性者、初回精密検査診断結果を基準とした APRI による肝硬変診断の一致率
精密検査で肝硬変と診断された者のうち 12% が APRI における肝硬変を示唆する APRI>2 を満たしていた。
5. HCV 抗体陽性者、陽性時 APRI
全体では有意に男性の方が女性に比べて APRI が高値であった。また late presentation の定義を満たし、高度線維化を示唆する APRI1.5 超は全体で 16.4%、肝硬変を示唆する 2 超は 10.6% であった。
6. HCV 抗体陽性者、陽性時 FIB-4
全体では有意に男性の方が女性に比べて FIB-4 が高値であった。また late presentation の定義を満たし、高度線維化を示唆する FIB-4 3.25 超は全体で 25.2% であった。
7. HCV 抗体陽性者、初回精密検査診断
肝炎ウイルス検査で HCV 抗体判明後に引き続き実施された初回精密検査において、9.5% が肝硬変、1.5% が肝臓と診断された。
8. HCV 抗原陽性者、初回精密検査診断結果を基準とした APRI による肝硬変診断の一致率
精密検査で肝硬変と診断された者のうち 90.4% が APRI>2 を満たしていた。
9. 長期経過を観察した対象者背景
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。
10. HBs 抗原陽性者の長期経過
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。経過で肝臓発症が 6 名 (1.8%)、経過で死亡が 3 名 (肝臓死 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。高度線維化及び 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。

11. HCV抗体陽性者の長期経過

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月時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

- ・ 肝炎ウイルス検診において、HBs抗原及びHCV抗体陽性判明時の肝病態の進行度に関する解析は今まで十分になされてこなかった。近年、早急に肝炎ウイルス感染者において早急に抗ウイルス療法が必要とされるlate presentationの概念が提唱されつつある。このlate presentationは、肝硬変のみならず肝線維化グレード3といった慢性肝炎の一部の含んだ概念である。
- ・ 今回、肝炎ウイルス検診において陽性判明時のAPRI、FIB-4値を算出し、late presentationの基準を満たす症例の割合を検討した。その結果HBs抗原陽性者では、2.8-9.3%、HCV抗体陽性者では16.4-25.4%がlate presentationの定義を満たしていた。この結果は、HBs抗原陽性者は、HCV抗体陽性者に比べて、感染判明時にlate presentationを示す者の割合が低いことを示唆している。
- ・ またHCV抗体陽性者では初回精密検査で肝硬変と診断された者のうち90.4%がAPRI>2を示した。一方、HBs抗原陽性者では、精密検査で肝硬変と診断された者のうちAPRI>2を示す者は12%にとどまってい

た。この結果は、HBs抗原陽性者におけるAPRIでの肝硬変診断は、偽陽性が多く、正診率が低下する可能性が考えられた。

- ・ また今回、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。
- ・ その結果HBs抗原陽性者では、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抗体陽性者では、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症が多いこと、HBV感染者からは、肝線維化非進展例からの発症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 (平成 30 年度 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、肝癌新規発生率 (人年法) は、肝癌新規発生症例は 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) 肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 - 広島県&全国調査- (平成 28 年度 田中研究代表)

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

看護師は【②患者としてすでに通院・入院しているキャリア】に接することが最も多く、「治療に関する情報提供」「患者や家族への精神的ケア」を主に進めていた。

一方、保健師は【③感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に接することが最も多く、7 割以上の保健師が受診動機付け支援活動を行っていた。さらに、保健師は【①感染を知らないキャリア】への受検勧奨や、【②患者としてすでに通院・入院しているキャリア】・【③感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に対するフォローアップシステムへの登録勧奨に関しても、看護師よりも活動機会が有意に多かった。

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

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

2) HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象とした HBV 検査に関する全国調査 (中間報告 : 広島県) (平成 28 年度 田中研究代表)

1. 対象妊婦の年齢分布

広島県を対象地域として先行調査を行い、23 市町中 22 市町より回答を得た。

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

- 1) 妊婦における HBs 抗原陽性率は、全体で 0.62%(0.52~.72%)であった。
- 2) HBs 抗原陽性率を出生年別にみると、1986 年以降に出生した集団では 0~0.3%の低い値を示した。
- 3) HBs 抗原陽性妊婦から出生した児 147 人中、市町により HB ワクチンの接種が確認されたのは 68.7%であった。そのうち感染防御 (HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性) まで確認されたのは 6.1%にとどまった。また、23.1%は、HB ワクチンの接種も確認されていなかった。
- 4) 妊婦における HCV 抗体陽性率は、全体では 0.24%(0.18~0.30%)であった。1995 年以降に出生した集団では陽性者 0 例であった。
- 5) 日本赤十字血液センター 2007-2011 年の全初回供血者集団と比較すると、全体の HBs 抗原陽性率 0.20%であり、本調査妊婦 0.62%はやや高い値を示した。
- 6) HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防御確認の実施率が低く、監視システムが十分整備されているとは言えない現状が明らかになった。

3) HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象とした HBV 検査に関する全国調査- (平成 29 年度 田中研究代表)

- 1) 調査対象期間 (2014 年 4 月-2016 年 3 月) の全出生数 (2,009,098) の 37.1%に相当する妊婦 745,135 人のデータを取得し、16-20%に相当する妊婦の HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を把握できた。
- 2) HBs 抗原陽性率は全体では 0.23% (0.22-0.24%)、HBV 母子感染防止事業開始後出生集団の陽性率 0.10% (0.08-0.12%) は開始前出生集団の陽性率 0.30% (0.28-0.32%) よりも有意に低く ($p < 0.0001$)、事業の有効性が示された。

- 3) HCV 抗体陽性率は全体では 0.16% (0.15-0.17%)、10 代の陽性率が高い傾向があった (0.33%, 0.15-0.51%)。
- 4) HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率はいずれも地域ブロック別に相違を認め、外国籍妊婦の陽性率は日本人妊婦よりも有意に高かった。
- 5) 686 例の HBs 抗原陽性妊婦のうち、市町村が児の HBs 抗体獲得まで確認していたのは 49 例 (7%) であった。確認していない理由としては「医療機関に一任しているため」が最も多く 24% であった。市町村による監視システムは十分整備されているとは言えない現状が明らかになった。
- 6) 本調査において、HBV 母子感染防止処置を実施したが母子感染が成立したのは 49 例中 1 例であり、母子感染成立率は 2% (95%CI: 0-6%) と推計された。
- 7) 本調査による妊婦 HBs 抗原陽性率、HBV 母子感染成立率に基づき、2016 年度全出生児 1,005,667 人における、母子感染由来の HBs 抗原陽性率は 0.005% (0-0.014%) と考えられた。

4) 都道府県別の社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000 年と 2011・2015 年の比較 【広島県を例として】 (平成 28 年度 田中研究代表)

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

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

2000 年以後、老人保健事業や健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査の導入

により検査が推進され、特に、広島県では検査受検の推奨が進み、潜在キャリア数は 15 年間で大きく減少したと考えられた。

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

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

今後、希望のある地域から、各都道府県を対象に同様の解析を行う予定である。

5) 都道府県別にみた社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000 年と 2011 年の比較 【広島県、岡山県、神奈川県、茨城県】 (平成 29 年度 田中研究代表)

- 1 茨城県における肝炎ウイルスキャリア数は、2000 年 61,564 人、2011 年 49,096 人、2015 年 42,447 人と推定された(以下、2000 年、2011 年、2015 年の順で示す)。2000～2015 年の 16 年間にウイルス排除された HCV キャリア数は 6,519 人と推定された。4 分類の内訳は、1) 潜在キャリアは 47,774 人、14,093 人、11,557 人、2) 患者数は 13,790 人、15,576 人、11,744 人に減少すると推定された。一方、3) 未受診キャリアは 2011 年 19,426 人、2015 年 19,146 人と推定された。
- 2 神奈川県における肝炎ウイルスキャリア数は、2000 年 156,674 人、2011 年 126,434 人、2015 年 107,841 人と推定された(以下、2000 年、2011 年、2015 年の順で示す)。2000～2015 年の 16 年間にウイルス排除された HCV キャリア数は 21,067 人と推定された。4 分類の内訳は、1) 潜在キャリアは 128,314 人、41,927 人、35,161 人、2) 患者数は 28,360 人、53,934 人、35,083 人に減少すると推定された。一方、3) 未受診キャリアは 2011 年 30,573 人、2015 年 37,598 人と推定された。
- 3 岡山県における肝炎ウイルスキャリア数は、2000 年 91,079 人、2011 年 74,119 人、2015 年 66,711 人と推定された(以下、2001 年、2011 年、2015 年の順で示す)。2000～2015 年の 16

年間にウイルス排除された HCV キャリア数は 5,537 人と推定された。4 分類の内訳は、1) 潜在キャリアは 79,069 人、9,774 人、8,072 人、2) 患者数は 12,010 人、48,521 人、47,328 人に減少すると推定された。一方、3) 未受診キャリアは 2011 年 48,521 人、2015 年 47,328 人と推定された。

以上をまとめると、

2000 年以後、老人保健事業や健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査の導入により検査が推進され、3 県においても、潜在キャリア数は 15 年間で大きく減少したと推定された。一方、検査後陽性と判定されたが医療機関を未受診の者の中には、高齢や多疾患との合併により治療対象とはならないキャリアも相当数含まれると考えられるが、引き続き検査陽性者への受療勧奨やフォローアップ制度の活用が重要と考えられた。

都道府県毎の推計を行う事により、具体的な対策を立てることが出来るものと考えられる。今後各都道府県を対象に同様の解析を引き続き行う予定である。

6) 大規模集団における 2011 年時点の地域別年齢別にみた肝炎ウイルスキャリア率の動向について -肝炎ウイルス検査受検者集団および初回献血者集団- (平成 28 年度 田中研究代表)

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

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

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

7) 肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について (2011 年時点) (平成 28 年度 田中研究代表)

HBV 及び HCV 別にみた「a: 感染を未だ自覚していない社会に潜在するキャリア」の推定数は、2011 年時点では 48.1 万人、29.5 万人と算出された。

また、「b: 通・入院しているキャリア (患者)」数は 30.3 万人、52.1 万人、また「c: 感染に気付いているが継続受診に至っていないキャリア (病院未受診)」数は 33.4-48.4 万人、16.8-76.8 万人と推定された。

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

また、HBV, HCV 別にみた 2000 年以降に死亡したキャリアは 14.5-19.9 万人、23.1-41.1 万人、新規感染はそれぞれ 2.1 万人 (ただし、HBV 持続感染者とは限らない)、3.3 万人と推定された。IFN 等による抗ウイルス治療により治癒 (ウイルス排除) した HCV キャリアは約 20-30 万人と推定した。

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

8) ICER 指標を用いた HCV 治療薬の費用対効果分析 -広島県在住の肝疾患患者の QOL スコアを用いた DAA 治療との比較- (平成 29 年度 田中研究代表)

- 1 広島県の肝疾患患者の QOL スコアは CH 0.871、LC 0.774、HCC 0.780 と推定された。
- 2 DAA 治療 (¥4,603,000) の費用対効果 3 剤併用治療 (¥1,837,000) (シナリオ 1) と比較した場合、治療開始年齢 20-60 歳代、治療後 25-40 年で DAA 治療の費用対効果が認められたが、80 歳代以上の治療開始は費用対効果が認められなかった。これは、平均余命が関係し死亡率が上昇するためと推察された。
- 3 一方、DAA 治療の費用対効果を Peg-IFN+RVB 治療 (シナリオ 2)、非抗ウイルス治療 (¥106,000) (シナリオ以下の全ての年代で、それぞれ治療後 10 年で DAA 治療の費用対効果

果が認められた。

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

9) 平成 29 年度 肝炎検査受検状況実態把握調査
(国民調査) 中間報告書 (平成 29 年度 田中
研究代表)

1. 受検率については、H23 年調査と同様の対象年齢 (20 歳~79 歳) とした場合、B 型肝炎ウイルス検査認識受検率 20.1%、C 型肝炎ウイルス検査認識受検率 18.6% となった。これは、H23 年調査と比較して 2.5 ポイント、1 ポイントの増加が認められた。
2. 一方、非認識受検を含めた受検率についても、B 型肝炎ウイルス検査受検率 71.0%、C 型肝炎ウイルス検査受検率 61.6% となり、それぞれ H23 年調査と比べ、12.6 ポイント、13.6 ポイントの増加がみられた。
3. 未受検率については、性別、年齢別、ブロック別にみると B 型肝炎ウイルス未受検率、C 型肝炎ウイルス未受検率いずれも 10 ポイント以上の減少が認められ、平成 23 年度からの 6 年間に於いて、未受検者が減少し、検査が推進したことが明らかとなった。
4. 肝炎ウイルス検査を受検する機会は 40 歳以上で増えるものの、2011 年調査の結果との比較

から認識受検者より以上に非認識受検者の割合が増えていることが明らかとなった。

5. このことは、検査を受検しても受検そのことを忘れていた受検者が多いことを意味している。また、同じ理由で、肝炎ウイルス検査が陽性であったものについても、医療機関の受診・受療に至っていない可能性があることが示唆された。
6. 検査前後の適切な通知の取り組み、検査アラートシステム、フォローアップシステムの導入と適切な運用がさらに必要であると考えられた。

10) 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 (平成
30 年度 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

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。

1 1) 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 — (平成 30 年度 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、日本産婦人科医学会)

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 (平成 28~30 年度 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) ベトナムの HBV 高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察 (平成 28 年度 田中研究代表)

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

3) HCV 変異速度に関する検討 ベトナム・カンボジア調査から (平成 29 年度 田中研究代表)

1. カンボジアの一般住民 (7 歳~90 歳) 868 名、ベトナムの一般住民 (20 歳~81 歳)

509 名を対象に血清疫学調査を行い、HCV の感染状況を明らかにした。

2. カンボジアの HCV RNA 陽性者 11 例中 4 例、ベトナムの HCV RNA 陽性者中 2 例の near full genome sequence 解析を行い、カンボジアの genotype 1b、6r、ベトナムの 1b、6e と近縁関係にある既知株を明らかにした。
3. カンボジアの HCV RNA 陽性である同一人物の変異速度比較や HCV genotype 1b と genotype 6 (6e、6r) 間の変異速度比較は本研究が初めての報告となった。
4. HCV genotype 1b よりも genotype 6 の方が塩基変異速度が速く、アミノ酸変異も多かった。

4) 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 - (平成 30 年度 田中研究代表)

1. 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。
2. 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。
3. 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。

5) 日本における HCV 新規感染の現状 — 献血者と患者の実態 — (平成 28~30 年度 佐竹)

献血者集団においては

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

6) 2012-2016 年の初回献血者集団における HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率 (平成 30 年度 田中, 佐竹)

1. 2012-2016 年の初回献血者集団の 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。
2. 献血者全体では、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。
3. 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。
4. 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。
5. 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。

6. 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。

7) 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 (平成 29~30 年度 菊地)

1. 維持透析患者の HBs 陽性率は 1.3% に低下、HCV 抗体陽性率は 5.2% に低下しているが、HCV 抗体陽性率は依然として高い。
2. 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。
3. HCV 感染透析患者の肝臓専門医への紹介や抗ウイルス療法の施行率は低い。
4. ガイドラインや肝炎医療制度の認知度が、スクリーニング検査結果の説明や専門医への紹介、抗ウイルス療法の施行、透析施設での感染対策に関連していた。
5. 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や抗ウイルス療法の施行率の上昇、透析施設での感染対策の徹底に繋げたい。

8) 肝がん死亡地理分布の空間分析の試み (平成 28~30 年度 三浦)

1. 2011-15 年の SMR および SMR ベイズ推定量を算出し、SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。
また、「日本人死亡」と限定すれば、簡便に入手できる厚生労働省の人口動態統計保管統計表都道府県編 (報告書非掲載表) を使用することも有効な手段であることが示唆された。
2. 2011-15 年の肝がん二次医療圏別 SMR および SMR ベイズ推定量を算出し SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。
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。

9) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (平成 30 年度 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— (平成 28~30 年度 小山, 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. 1986 年から実施された 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、部分的に母子感染防止を実施した 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. 二次医療圏別 HBs 抗原陽性率を見ると、出生年 1968 年群にピークを持つ HBV 感染の流行が認められた岩手中部医療圏を除く、8 医療圏において、過去の高感染地域においても、出生年 1971~1980 年群の HBs 抗原陽性率は 1% 未満に低下していることが分かった。
5. 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。
6. 出生年 1976 年以降の出生群の HBs 抗体陽性者には HB ワクチンによる HBs 抗体獲得者が含まれており、HBV 水平感染の率は減少を続け、極めて低率であると推測された。
7. 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 年出生群の 0.1% まで自然減が認められた。

2) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (平成 28~29 年度 田中研究代表, 小山)

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

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

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

3) 小児生活習慣病健診受診者 3,774 例を対象とした肝炎ウイルス感染状況及び、B 型肝炎ウイルス検査測定系の比較 (平成 30 年度 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。

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究(平成28年度 田中研究代表)

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

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

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

5) 住民及び職域検診受検者集団における層化無作為抽出によるA型・B型・C型肝炎ウイルス抗体保有状況に関する疫学的考察(平成28年度 田中研究代表)

1. 一般住民・職域健診受検者集団7,682例をも

とに性・年齢による層化無作為抽出を行い、20歳から79歳の1200例を対象にHBV、HCV、HAVの感染状況を明らかにした。

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

6) 成人職域および住民検診受診者集団から無作為抽出した1,200例を対象とした肝炎ウイルス感染状況および、B型・C型肝炎ウイルス検査測定系の比較(平成29年度 田中研究代表)

2013年から2015年の期間の広島県地域保健医療推進機構の一般住民・職域検診受検者の保存血清7,682例を対象に、性別・10歳刻み年齢別(各100人)による層化無作為抽出を行い、1,200例について複数の試薬メーカーの試薬を用いて性・年齢別のHBV、HCV及びHEV感染状況を明らかにした。HBs抗原陽性率は、試薬別に0.85～1.52%であり、3試薬間の一致率は98.98%であった。HBs抗体陽性率は18.81～21.96%、3試薬間の一致率は95.06%であった。HBc抗体陽性率は15.68～16.26%であり、2試薬間の一致率は97.00%であった。HCV抗体陽性率は、0.83～1.17%であり、5試薬の一致率は99.33%と高値を示した。年齢階級別のHCV抗体陽性率は、20-29歳では陽性例を認めず、70-79歳の年齢層では、3.0%と高値であった。HEV抗体陽性率は、1.92%であり、男性2.5%、女性1.3%であった。

7) 住民健診におけるC型肝炎ウイルス検査手順について(平成28～30年度 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。

8) 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(平成28~30年度 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。

9) 医歯学生における3-doseB型肝炎ワクチン接種後のHBs抗体陽性率および抗体推移に関する研究(平成28年度 田中研究代表)

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

- HBワクチン2回目接種の5カ月後(3回目接種の直前)ではHBs抗体陽性率47.9%であったが、3回目接種した1カ月後には95.9%になり、5カ月後には89.0%になった。
- HBワクチン3回目接種1か月後から5か月後までのHBs抗体推移は、1カ月後にHBs抗体陽性であったものの9.0%が5カ月後に弱陽性となり4.3%が陰性になった。1か月後にHBs抗体弱陽性であったものはその57.1%が5カ月後に陰性となった。
- HBs抗体価の値は、3-doseHBワクチン接種後4ヵ月で、平均約2割程度減少した。
- HBs抗体価の値が十分高くない場合には、高率にHBs抗体陰転化が認められたことから、3-doseHBワクチン接種後も定期的にHBs抗

体検査を行うことの必要性が示唆された。

10) 医歯学生における 3-doseB 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率および抗体推移に関する研究 (平成 29 年度 田中研究代表)

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

1. 解析対象者 491 例の HB ワクチン 2 回目接種の 5 カ月後 (3 回目接種の直前) では HBs 抗体陽性率 47.9%であったが、3 回目接種した 1 カ月後には 95.9%になり、5 カ月後には 89.0%になった。
2. 1 度も HBs 抗体が陽転しなかった 17 例 (3.5%) のうち、通常の HB ワクチン接種の間隔で 1~3 回の追加接種を受けた 12 例は全例が陽転し、最終的に脱落した 5 例を除いた 486 例の累積 HBs 抗体陽性率は、100%となった。
3. 即ち、初回シリーズ接種で抗体を獲得できなかった症例に対しては、通常の HB ワクチンのスケジュール(0,1,6 カ月目)で HB ワクチンを追加接種することが有効であることが示唆された。
4. ワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価の値は、4 カ月で対数価平均 2 割、実数換算では少なくとも 3 割減少した。
5. 抗体獲得後に低下する抗体価を把握するために、定期的に HBs 抗体検査を行う必要がある。

II. 感染後の長期経過に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後、発がん

1) B 型持続性肝炎の長期予後についての研究 (平成 28~30 年度 山崎, 田中研究代表)

HBV キャリア 862 人について、Markov モデルを用いて詳細な病態推移を検討した。病態が改善することなく CH のまま 40 歳台に至れば、その後肝癌進展のみならず HBsAg 消失に至る確率も低くなった。

肝癌のみならず HBsAg 消失の移行確率も、女性より男性が高かった。

2) 住民検診で発見された HBV キャリアの病態推移に関する考察 【HBe 抗原陽性 HBV 持続感染と HBe 抗原陰性 HBV 持続感染の肝病態推移率の Markov モデルによる数理疫学的推定】 (平成 28 年度 山崎・田中研究代表)

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

1. その結果、40 歳時点慢性肝炎を起点とした場合、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率を比較すると、HBe 抗原陽性慢性肝炎群の予後は不良、すなわち 70 歳時点推定の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率が高いことが明らかとなった。
2. さらに、比較する二つの集団の年齢を調整するため、862 例の HBV 持続感染者集団から、観察開始時に 30-49 歳かつ慢性肝炎であったものを抽出し (年齢集団を特定)、 Kaplan-Meier 法による累積罹患率を観察開始時 HBe

抗原陽性群と陰性群に累積罹患率、すなわち予後を比較した。累積肝硬変罹患率は有意に観察開始時 HBe 抗原陽性の慢性肝炎群が高い値を示すことが明らかとなった。

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

3) 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) (平成 30 年度 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 101~102 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。

- (1) SP 領域 Sequence 解析が可能であった HBV キャリア 274 例のうち、94.9%が genotype C に属し、4.0 %が genotype B、1.1%が genotype A に属した。
- (2) S 領域 Sequence 解析が可能であった HBV キャリア 41 例のうち、97.6%が genotype C に属し、2.4%が genotype B に属した。
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 解析を上記と同様に行い、さらに HBV DNA Sequence 解析結果と診療録データを合わせた解析を行う予定である。

4) 医療費助成申請からみた広島県の B 型・C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討 (平成 28 年度 田中研究代表)

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

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

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

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

copies/ml 未満であった人は 36.4%であった。

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

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

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

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

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

5) C 型肝炎 DAA 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究 (平成 28~30 年度 芥田)

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

(検討 2) 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、ウイルスと宿主要因のいずれも影響している。

(検討 3) 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。

6) NAFLD 患者の肝病態推移に関する理論疫学的研究 (虎の門病院 症例 362 例の検討) (平成 29 年度 田中研究代表, 芥田)

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

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

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

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

7) 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 (平成 28~30 年度 鳥村)

インターフェロン療法による HCV 駆除後の肝細胞癌発生に関しては、高齢、糖尿病、肥満、アルコール摂取などの因子が複数絡み合っただけで発癌に至ることが示唆された。また、DAAによる HCV 駆除後の肝発がんに関与する因子は、男性、高齢、r-GTP 高値、FIB-4 index 高値が挙げられた。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、DAA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。

8) C型肝炎に対する IFNフリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討 (平成 28 年度 熊田)

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

- ① 治療開始前に非濃染結節を認めない症例 (clean liver) での非濃染結節の出現率は 2 年で 8.1%であった。2 年間の経過観察で多血化例は認めておらず、HCC の発生のリスクは比較的低い集団と考えられる。非濃染結節の検出のための EOB-MRI の間隔は 1 年に 1 回で良いと思われる。しかし、非濃染結節出現後はその間隔を後述するように短くする必要がある。
- ② 治療開始前に非濃染結節を認める症例 (non-clean liver) は、結節の多血化率は 2 年後で 25.4%と高率であり HCC の発生のリスクが極めて高い集団と言える。EOB-MRI なら半年に 1 回、結節が超音波で同定可能なら造影超音波を同様に半年に 1 回行うことが望ましいと考えられている。

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

9) EOB-MRI による C型肝炎患者の長期経過観察：肝細胞癌 (HCC) 非既往例での DAA

治療法前後の非濃染結節・多血化率の検討－非 DAA 例との比較－ (平成 29 年度 熊田)

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

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

10) 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 (平成 30 年度 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 発生の高リ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。

1 1) 非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討(平成 28~30 年度 日野)

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

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

1 2) 病院受診群において、B 型慢性肝疾患に対して「B 型肝炎治療ガイドライン」に従った核酸アナログ製剤 (NA) 投与後の肝発癌および長期予後についての実態調査(平成 28~30 年度 日野)

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

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

1 3) 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(平成 28~30 年度 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 再発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 の治療法方法、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。

1 4) 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(平成 29-30 年度 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%vs6.89%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】(平成 28~30 年度 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】（平成 28～

30 年度 杉原)

- ・岐阜県における平成 20 年 4 月から 30 年 9 月にかけてのインターフェロン治療助成件数は 2526 件（B 型肝炎 90 件、C 型肝炎 2436 件）であった。また 22 年 4 月から助成が開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤助成件数は 30 年 9 月までに 2480 件であった。C 型肝炎に対して 26 年 9 月から可能となったインターフェロンフリー治療の 30 年 9 月までの約 4 年の助成件数は 3113 件であり、インターフェロン治療が主体であった時期と比較すると、月平均にして約 2.1 倍のペースで治療が導入されてきている。
- ・C 型肝炎については今後もさらに新たなインターフェロンフリー治療が登場してくるため、治療患者の背景因子や今後の治療薬剤の変遷を把握するためにも、ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査を継続していくことは重要と思われる。
- ・抗ウイルス治療の推進のためには、今後も各行政機関や医師会などと連携をとりながら、医師や肝炎医療コーディネーターを中心として肝炎ウイルス検査の推奨、肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診や、最新の抗ウイルス治療の受療を勧奨していくこと、またすでに県内で開始されている「肝炎ウイルス陽性者に対するフォローアップシステム」の充実および活用が重要である。
- ・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 値が肝発癌に関与していた。
- ・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だろう。
- ・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) 茨城県の職域検診における肝炎ウイルス感染者の現状調査と掘り起こし対策【茨城県】 (平成28～30年度 松崎)

- ・茨城県職域における肝炎ウイルス検査実施率は約26%と低く、特に、小規模事業所での実施率が低い。職域での肝炎検査の導入率の向上には、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。産業保険医の専門領域と検査導入率との関係や、専門医の在職がない小規模事業所における実態について、今後、明らかにする必要がある。また、事業主に対する啓発内容として、検査導入が長期的視点では経済的負担の軽減に繋がるとの点をより伝える事が大切であろう。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。
- ・歯科領域では、健診受診率、肝炎検査受検率、B型肝炎ワクチン接種率等が、特に、非常勤勤務者、あるいは、コメディカルにおいて

、低い事が大きな問題である。歯科医師を含め職域全体で、肝炎検査の受検状況が悪い事を認識し、さらに、歯科領域でも肝炎ウイルスの感染と感染拡大のリスクが高い事を改めて周知させる必要があるだろう。そのためには、行政と歯科医師会との連携を構築して、対策を講じる必要がある。

- ・茨城県の地域肝炎治療コーディネーター養成事業によって、コーディネーターの在籍数が増えた。しかし、山間部や沿岸部における肝臓専門医の勤務がない自治体でコーディネーターが不在であるとの問題が解消できていない。今後も、各自治体との協力を得て、肝炎ウイルス陽性者掘り起こしと治療、フォローアップの向上に繋げる必要がある。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(平成28～30年度 島上)

検診データを用いた HBs 抗原・HCV 抗体陽性者の診断時の APRI、FIB-4 による解析から以下が明らかになった。

1. HBs 抗原陽性者では、2.8-9.3%、HCV 抗体陽性者では 16.4-25.4%が late presentation の定義を満たしていた。HCV 抗体陽性者に比べて、HBs 抗原陽性者では感染判明時に late presentation を示す者の割合が低かった。
2. HCV 抗体陽性者に比べて、HBs 抗原陽性者における APRI を用いた肝硬変の診断は偽陽性が多く、正診率が低下する可能性が考えられた。

石川県肝炎診療連携同意者を対象にした肝炎ウイルス検診陽性者の長期観察から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>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 (平成 30 年度 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) 肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 - 広島県&全国調査- (平成 28 年度 田中研究代表)

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

看護師は【②患者としてすでに通院・入院しているキャリア】に接することが最も多く、「治療に関する情報提供」「患者や家族への精神的ケア」を主に行っていた。

一方、保健師は【③感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に接することが最も多く、7 割以上の保健師が受診動機付け支援活動を行っていた。さらに、保健師は【①感染を知らないキャリア】への受検勧奨や、【②患者としてすでに通院・入院しているキャリア】・【③感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に対するフォローアップシステムへの登録勧奨に関しても、看護師よりも活動機会が有意に多かった。

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

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

2) HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象とした HBV 検査に関する全国調査 (中間報告 : 広島県) (平成 28 年度 田中研究代表)

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

3) HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象とした HBV 検査に関する全国調査 (平成 29 年度 田中研究代表)

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

2016 年より全出生児を対象とした HB ワクチン接種が開始されたが、HBV 母子感染防止事業による垂直感染の防止は引き続き重要であり、HBV キャリア妊婦の個別情報を市町村が把握し、HBV 母子感染防止処置・感染防御について監視システムを整えていくことが望まれる。

4) 都道府県別の社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000 年と 2011・2015 年の比較 (平成 28 年度 田中研究代表)

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

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

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

2000 年以後、老人保健事業や健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査の導入により検査が推進され、特に、広島県では検査受検の推奨が進み、潜在キャリア数は 15 年間で大きく減少したと考えられた。

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

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

今後、希望のある地域から、各都道府県を対象に同様の解析を行う予定である。

5) 都道府県別にみた社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000 年と 2011 年の比較【広島県、岡山県、神奈川県、茨城県】 (平成 29 年度 田中研究代表)

2000 年以後、老人保健事業や健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査の導入により検査が推進され、3 県においても、潜在キャリア数は 15 年間で大きく減少したと推定された。一方、検査後陽性と判定されたが医療機関を未受診の者の中には、高齢や多疾患との合併により治療対象とはならないキャリアも相当数含まれると考えられるが、引き続き検査陽性者への受療勧奨やフォローアップ制度の活用が重要と考えられた。

都道府県毎の推計を行う事により、具体的な対策を立てることが出来るものと考えられる。今後各都道府県を対象に同様の解析を引き続き行う予定である。

6) 大規模集団における 2011 年時点の地域別年齢別にみた肝炎ウイルスキャリア率の動向について -肝炎ウイルス検査受検者集団および初回献血者集団-(平成 28 年度 田中研究代表)

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

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

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

7) 肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について (2011 年時点) (平成 28 年度 田中研究代表)

2011 年時点の社会に存在する 4 分類別およ

び肝病態 (AC, CH, LC, HCC) 別キャリア数の推定を行った。

2000 年時点 300-370 万人と推定されていた肝炎ウイルス持続感染者数の 2011 年時点の動向について、疫学班のこれまで得た多くの資料および政府統計資料などを用いて推計を試みたところ、209-284 万人と算出された。

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

また、HCV 関連患者は大きく減少した。一方、感染を知ったが、(継続的な) 受診をしないままにいるキャリア (c) は 50.2-125.2 万人と推定され、医療機関受療勧奨・継続受診勧奨が必要であると考えられた。

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

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

8) ICER 指標を用いた HCV 治療薬の費用対効果分析 -広島県在住の肝疾患患者の QOL スコアを用いた DAA 治療との比較- (平成 29 年度 田中研究代表)

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

その結果、

1. DAA 治療(¥4,603,000)の費用対効果 3 剤併用治療(¥1,837,000)(シナリオ 1)と比較した場合、治療開始年齢 20-60 歳代、治療後 25-40 年で DAA 治療の費用対効果が認められたが、80 歳代以上の治療開始は費用対効果が認められなかった。これは、平均余命が関係し死亡率が上昇するためと推察された。
 - 2 一方、DAA 治療の費用対効果を Peg-IFN+RVB 治療(シナリオ 2)、非抗ウイルス治療(¥106,000)(シナリオ以下の全ての年代で、それぞれ治療後 10 年で DAA 治療の費用対効果が認められた。
 - 3 間接費用は費用対効果に大きな影響はなかった。これは、肝がんなどによる死亡者は高齢が多く、死亡による収入の損失が多くないためと推察された。
 - 4 感度分析の結果から、費用対効果に影響を及ぼす有意な項目は、SVR 後の QOL スコア、DAA 治療の SVR 率、DAA 治療コスト、治療開始年齢の順であった。
 - 5 DAA 治療は、対象薬剤の SNR 率、治療開始年齢及び性別に依存して治療後 10-25 年で費用対効果が認められたことから、他者への感染予防の観点からも未治療高齢者に対する DAA 治療は推進すべきである。
 - 6 DAA 治療の費用対効果を高めるためには、SVR 後の患者の QOL 改善が、DAA 治療後の SVR 率、DAA コストより有効であった。例えば、行政が実施しているフォローアップ体制を活用し、SVR 後の肝がん早期発見のための定期受診、健康情報の提供などを促進することが有効である。
- 9) 平成 29 年度 肝炎検査受検状況実態把握調査(国民調査)中間報告書(平成 29 年度 田中研究代表)
- これまでの検査の推進への取り組みの効果や国民の肝炎対策に関する平成 29 年度時点の現状を把握する目的で、前回平成 23 年度と同様の方法を用いて 20~89 歳までの日本人 30,000 人を対象とした平成 29 年度 肝炎検査受検状況実態把握調査(国民調査)を実施した。この調査は、「厚生労働行政推進調査事業費 肝炎等克服政策研究事業 肝炎の病態評価指標の開発と肝炎対策への応用に関する研究(代表研究者 考藤達哉)」の分担研究として共同で行った。その結果、以下のことが明らかになった。
1. 回収数は 30000 件のうち 10203 件、回収率は 34.0%であった。H23 年調査よりやや高い回収率となった。
 2. 受検率については、H23 年調査と同様の対象年齢(20 歳~79 歳)とした場合、B 型肝炎ウイルス検査認識受検率 20.1%、C 型肝炎ウイルス検査認識受検率 18.6%となった。これは、H23 年調査と比較して 2.5 ポイント、1 ポイントの増加が認められた。
 3. 一方、非認識受検を含めた受検率についても、B 型肝炎ウイルス検査受検率 71.0%、C 型肝炎ウイルス検査受検率 61.6%となり、それぞれ H23 年調査と比べ、12.6 ポイント、13.6 ポイントの増加がみられた。
 4. 未受検率については、性別、年齢別、ブロック別にみると B 型肝炎ウイルス未受検率、C 型肝炎ウイルス未受検率いずれも 10 ポイント以上の減少が認められ、平成 23 年度からの 6 年間に於いて、未受検者が減少し、検査が推進したことが明らかとなった。
 5. 肝炎ウイルス検査を受検する機会は 40 歳以上で増えるものの、2011 年調査の結果との比較から認識受検者より以上に非認識受検者の割合が増えていることが明らかとなった。
 6. このことは、検査を受検しても受検そのことを忘れていた受検者が多いことを意味している。また、同じ理由で、肝炎ウイルス検査が陽性であったものについても、医療機関の受診・受療に至っていない可能性があることが示唆された。
 7. 検査前後の適切な通知の取り組み、検査アラートシステム、フォローアップシステム

の導入と適切な運用がさらに必要であると考えられた。

1 0) 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 (平成 30 年度 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。

1 1) 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 — (平成 30 年度 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
肝炎治療薬-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
- 3) 山下真未、田中純子
肝疾患総論 疫学
ここまできた肝臓病診療
中山書店、東京、2017、50-54
- 4) 相崎英樹、Zheng Xin、脇田隆宇
特集ウイルス肝炎のすべて
医学のあゆみ
医歯薬出版社、東京、2017、1215-1220
- 5) 相崎英樹、Zheng Xin、石井孝司、脇田隆宇、砂川富正、大石和徳、吉岡健太郎
特集進化するB型肝炎治療「B型肝炎疫学の最新状況」
消化器・肝臓内科
科学評論社、東京、2017、390-397
- 6) 相崎英樹、和気健二郎、脇田隆宇
ここまでわかったC型肝炎ウイルスの感染・複製機構、目覚しく治療効果を発揮するC型肝炎治療
Mebio
メジカルビュー社、東京、2017、4-13
- 7) 永田務、鶴田修、河野弘志、森田拓、徳安秀紀、進藤洋一郎、火野坂淳、長田修一郎、前山泰彦、向笠道太、秋葉純、光山慶一、鳥村拓司
鋸歯状病変を併存した大腸癌の臨床病理学的特徴
(第83回大腸癌研究会優秀発表賞)
大腸疾患 NOW 2017-2018,
日本メディカルセンター、東京、2017.1、138-148
- 8) 川口巧、鳥村拓司
II. 栄養評価 E.窒素代謝および窒素平衡
一般社団法人日本静脈経腸栄養学会 静脈経腸栄養テキストブック
南江堂、東京、2017.2、163-167
- 9) Tsutsumi V, Nakamura T, Ueno T, Torimura T, J. Aguirre-Garcia
Structure and Ultrastructure of the Normal and Diseased Liver
Liver Pathophysiology: Therapies and Antioxidants
Academic Press, Boston, 2017.3, 23-44
- 10) 川上由育、茶山一彰、田中純子、西田ルリコ
各都道府県における肝疾患対策取り組みの現状「広島県における肝炎、肝癌対策に対する取り組み」
肝臓クリニカルアップデート

- 医学図書出版株式会社、東京、2016、2(1)、101-105
- 11) 相崎英樹、脇田隆宇
C型肝炎ウイルスの複製・増殖のメカニズム
医薬ジャーナル
医薬ジャーナル社、大阪、2016、67-70
 - 12) 相崎英樹、脇田隆宇
肝炎ウイルス検査のすすめ
くらしの豆知識
国民生活センター、東京、2016、200-201
 - 13) 相崎英樹、和気健二郎、脇田隆宇
ここまでわかったC型肝炎ウイルスの感染・複製機構
Mebio
メジカルビュー社、東京、2016、4-13
 - 14) 島上哲朗、金子周一
C型慢性肝疾患の薬剤治療
消化器の臨床
ヴァンメディカル、東京、2016、vol19(6)
 - 15) 松崎靖司
薬物性肝障害. 病気とくすり 2016
薬局 2016 年増刊号
南山堂、東京、2016、754-758
 - 16) 池上正、屋良昭一郎、松崎靖司、本多彰、宮崎照雄
消化器生活習慣病における酸化ステロールの意義.
特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指してー
肝胆膵
アークメディア
東京、2016、72(5):815-822
 - 17) 岩本淳一、本多彰、村上昌、池上正、松崎靖司
炎症性腸疾患における脂質・胆汁酸代謝と腸管吸収障害. 特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指してー
肝胆膵
アークメディア
東京、2016、72(5):827-831
 - 18) 市田隆文、渡辺光博、加川建弘、松崎靖司
座談会. 胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指して. 特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指してー
肝胆膵
アークメディア
東京、2016、72(5):935-950

<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 I](#)
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 I](#)
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 I](#)
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 I](#)
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 I](#)
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 I](#)
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 I](#)
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 I](#)
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, Ohya 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 I](#)
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/sofosbuvir/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
Hepatology 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-naive 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
Hepatology 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
Hepatology 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
Hepatology 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
Hepato 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、齋藤聡、川村祐介、荒瀬康司、池田健次、熊田博光
HCV genotype1 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 卷 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, Nomiyama 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 I, Okada 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, 201
- 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
Hepatology 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
Hepatology 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, TMiyazaki 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, Nakamuta M, Matsuzaki Y Difference of serum 4 β -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 α 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, Yatsuhashi 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, Yatsushashi 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
- 128) Mukaida K, Hattori N, Iwamoto H, Onari Y, Nishimura Y, Kondoh K, Akita T, [Tanaka J](#), Kohno N
Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: A 57-year follow-up cohort study.
Occupational and Environmental Medicine, 74(5), 321-327, 2017
- 129) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, [Tanaka J](#)
Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 32(2), 451-458, 2017
- 130) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, [Tanaka J](#)
Post-treatment levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C
Hepatology Research, 47(10), 1021-1031, 2017
- 131) Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. ([Tanaka J](#) 222 人中 202 番目)
Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study
The LANCET Gastroenterology & Hepatology, 2(3), 161-176, 2017
- 132) Sugiyama A, Ohisa M, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon C, Fujii T, Akita T, Katayama K, Kudo Y, [Tanaka J](#)
Reduced prevalence of hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women born after the national implementation of immunoprophylaxis for babies born to hepatitis B virus-carrier mothers in Japan
Hepatology Research, 47(12), 1329-1334, 2017
- 133) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, [Tanaka J](#)
Viral Eradication reduces all-Cause Mortality, Including non-Liver-Related Disease, in Patients With Progressive Hepatitis C Virus-Related Fibrosis.
J Gastroenterol Hepatol., 32(3), 687-694, 2017
- 134) Matsuo J, Do SH, Yamamoto C, Nagashima S, Chuon C, Katayama K, Takahashi K, [Tanaka J](#)
Clustering infection of hepatitis B virus genotype B4 among residents in Vietnam, and its genomic characters both intra- and extra-family
PLOS ONE, 12(7), e0177248, 2017
- 135) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Yama T, Mizuno K, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y, Akita T, [Tanaka J](#)
Differences in the impact of prognostic factors for hepatocellular carcinoma over time
Cancer Science, 108(12), 2438-2444, 2017
- 136) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Akita T, [Tanaka J](#)
Progression of liver fibrosis is associated with non-liver-related mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease
Hepatology Communications, 1(i9), 899-910, 2017
- 137) [Tanaka J](#), Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Ko K, Uchida S, Satake M
Trends in the total numbers of HBV and HCV carriers in Japan from 2000 to 2011
Journal of Viral Hepatitis, 25(4), 363-372, 2017
- 138) Shoji K, Teishima J, Hayashi T, Shinmei S, Akita T, Sentani K, Takeshima Y, Arihiro K, [Tanaka J](#), Yasui W, Matsubara A
A comparison of clinicopathological features and prognosis in prostate cancer between atomic bomb survivors and control patients
Oncology Letters, 14(1), 299-305, 2017
- 139) Kaishima T, Akita T, Ohisa M, Sakamune K, Kurisu A,

- Sugiyama A, Aikata H, Chayama K, [Tanaka J](#)
Cost-effectiveness analyses of anti-HCV treatments using QOL scoring among patients with chronic liver disease in the Hiroshima prefecture
Hepatology Research, in press, 2017
- 140) Fujimoto M, Chuon C, Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Svay S, Hok S, Lim O, Ohisa M, Akita T, Katayama K, Matsuo J, Takahashi K, [Tanaka J](#)
A seroepidemiological survey of the effect of hepatitis B vaccine and hepatitis B and C virus infections among elementary school students in Siem Reap province, Cambodia
Hepatology Research, 48(3), E172-E182, 2018
- 141) Sugiyama A, Fujii T, Nagashima S, Ohisa M, Yamamoto C, Chuon C, Akita T, Matsuo J, Katayama K, Takahashi K, [Tanaka J](#)
Pilot study for hepatitis virus screening among employees and effective approach to encourage screened positive employees to receive medical care in Japan
Hepatology Research, 48(3), E291-E302, 2018
- 142) Fujii T, Ohisa M, Sako T, Harakawa T, Sakamune K, Nagashima S, Sugiyama A, Matsuura Y, [Tanaka J](#)
Incidence and risk factors of colorectal cancer based on 56,324 health checkups: 7 years retrospective cohort study
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 33(4), 855-862, 2018
- 143) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kobayashi N, Akita T, [Tanaka J](#)
Hepatitis B virus core-related antigen levels predict progression to liver cirrhosis in hepatitis B carriers
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 33(4), 918-925, 2018
- 144) Iwasaki S, Shigeishi H, Akita T, [Tanaka J](#), Sugiyama M
Efficacy of cognitive-behavioral therapy for patients with temporomandibular disorder pain-systematic review of previous reports
International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 11(2), 500-509, 2018
- 145) 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 & Therapeutics, 47(7), 1012-1022, 2018
- 146) Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Nguyen M H, et al. ([Tanaka J](#), 196人中175番目)
Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study
The LANCET Gastroenterology & Hepatology, in press, 2018
- 147) [田中純子](#)
わが国のHCV感染症の現状と展望
Mebio, 34(1), 14-22, 2017
- 148) [田中純子](#), 片山恵子
C型肝炎の疫学—最近の動向
消化器・肝臓内科, 1(1), 59-65, 2017
- 149) [田中純子](#)
C型肝炎の疫学, 医学と薬学
74(5), 517-523, 2017
- 150) 海嶋照美, 片山恵子, [田中純子](#)
ウイルス性肝炎の最新疫学
保健師ジャーナル, 73(6), 475-480, 2017
- 151) [田中純子](#)
わが国におけるB型肝炎・C型肝炎ウイルスキャリアの現状
医学のあゆみ, 262(14), 1221-1232, 2017
- 152) 杉山文, 海嶋照美, 坂宗和明, [田中純子](#)
肝炎医療コーディネーターの活動実態調査研究—広島県および全国調査の結果から—
肝臓, 59(1), 33-40, 2018
- 153) 杉山文, 秋田智之, 片山恵子, [田中純子](#)
わが国のHBV感染症の現状と展望
Mebio, 35(1), 14-23, 2018
- 154) 秋田智之, [田中純子](#)
肝癌の疫学
日本臨牀, 76(2), 175-182, 2018
- 155) [田中純子](#)
わが国における肝炎ウイルス感染者の動向
消化器・肝臓内科, 3(3), 270-276, 2018
- 156) Michiyo Tomioka, Kathryn Braun, Mieko Homma, [Hiroaki Nobuhara](#), Tomio Kubota, Hiromichi Sakai
Perceptions of Factors Impacting Longevity among Hawai'i Older Adults
HAWAII JOURNAL OF MEDICINE & PUBLIC HEALTH, 76(3), 71-76, 2017
- 157) 中島富志子, 萱場一則, [延原弘章](#)
社会経済的要因と特定健診結果の関連について—市町村単位の生態学的研究—
厚生学の指標, 64(12), 14-22, 2017
- 158) Yasuyo Sato, Sachiko Okamoto, Kazunori Kayaba, [Hiroaki Nobuhara](#), Keiko Soeda
Effectiveness of role-play in hazard prediction training for nursing students: A randomized controlled trial
Journal of Nursing Education and Practice, 8(2), 1-7, 2018
- 159) Iwamoto M, Cai D, Sugiyama M, Suzuki R, [Aizaki H](#), Ryo A, Ohtani N, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Guo H, Watashi K
Functional association of cellular microtubules with viral capsid assembly supports efficient hepatitis B virus replication.
Sci Rep., 6, 10620, 2017
- 160) Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, [Aizaki H](#), Suzuki T, Matsuura Y, Koike K
Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver.
PLOS ONE, 20, e0170461, 2017
- 161) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, [Aizaki H](#), Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T
A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins.
Hepatology, 65, 1104-1116, 2017
- 162) Nakano M, Niizeki T, Nagamatsu H, Tanaka M, Kuromatsu R, Satani M, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Koga H, [Torimura T](#); Kurume Liver Cancer Study Group of Japan

- Clinical effects and safety of intra-arterial infusion therapy of cisplatin suspension in lipiodol combined with 5-fluorouracil versus sorafenib, for advanced hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion without extra-hepatic spread: A prospective cohort study.
Mol Clin Oncol., 7, 1013-1020, 2017
- 163) Abe M, Yoshida T, Akiba J, Ikezono Y, Wada F, Masuda A, Sakaue T, Tanaka T, Iwamoto H, Nakamura T, Sata M, Koga H, Yoshimura A, Torimura T
STAT3 deficiency prevents hepatocarcinogenesis and promotes biliary proliferation in thioacetamide-induced liver injury.
World J Gastroenterol., 23, 6833-6844, 2017
- 164) Tamada T, Korenaga M, Yamamoto A, Higaki A, Kanki A, Nishina S, Hino K, Ito K
Assessment of clinical and magnetic resonance imaging features of de novo hypervascular hepatocellular carcinoma using gadoteric acid-enhanced magnetic resonance imaging.
Hepatol Res, 47, E152-160, 2017
- 165) Matsumoto A, Nishiguchi S, Enomoto H, Kang JH, Tanaka Y, Shinkai N, Kurosaki M, Enomoto M, Kanda T, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Okuse C, Kagawa T, Mine T, Takaguchi K, Saito S, Hino K, Ikeda F, Sakisaka S, Morihara D, Miyase S, Tsuge M, Chayama K, Hiramatsu N, Suzuki Y, Murata K, Tanaka E
Combinational use of hepatitis B viral antigens predicts responses to nucleos(t)ide analogue/peg-interferon sequential therapy.
J Gastroenterol, Epub ahead of print, 2017
- 166) Koyama N, Hata J, Sato T, Tomiyama Y, Hino K
Assessment of hepatic fibrosis with superb microvascular imaging in hepatitis C virus-associated chronic liver diseases.
Hepatol Res, 47, 593-597, 2017
- 167) Masugi Y, Abe T, Tsujikawa H, Effendi K, Hashiguchi A, Abe M, Imai Y, Hino K, Hige S, Kawanaka M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Sakamoto M
Quantitative Assessment of Liver Fibrosis Reveals a Nonlinear Association With Fibrosis Stage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease
Hepatology Communications, 2017 (in press)
- 168) 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, Okanou T, Hino K
Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts the development of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease
Hepatol Res, 2017 (in press)
- 169) Yamane D, Selitsky SR, Shimakami T, Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lomon SM
Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants
Nucleic Acids Res, 45, 4743-4755, 2017
- 170) Wang X, Oishi N, Shimakami T, Yamashita T, Honda M, Murakami S, Kaneko S
Hepatitis B virus X protein induces hepatic stem cell-like features in hepatocellular carcinoma by activating KDM5B.
World J Gastroenterol., 23, 3252-3261, 2017
- 171) Suda T, Shimakami T, Shirasaki T, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S
Reactivation of hepatitis B virus from an isolated anti-HBc positive patient after eradication of hepatitis C virus with direct-acting antiviral agents.
J Hepatol., 67, 1108-1111, 2017
- 172) Ishida K, Shimakami T, Kaneko S
The use of direct-acting antivirals in the treatment of elderly patients with hepatitis C Virus infection.
Nihon Ronen Igakkai Zasshi, 54, 375-380, 2017
- 173) Funaki M, Kitabayashi J, Shimakami T, Nagata N, Sakai Y, Takegoshi K, Okada H, Murai K, Shirasaki T, Oyama T, Yamashita T, Ota T, Takuwa Y, Honda M, Kaneko S
Peretinoin, an acyclic retinoid, inhibits hepatocarcinogenesis by suppressing sphingosine kinase 1 expression in vitro and in vivo.
Sci Rep., 7, 16978, 2017
- 174) Atsukawa M, Tsubota A, Koushima Y, Ikegami T, Watanabe K, Shimada N, Sato S, Kato K, Abe H, Okubo T, Arai T, Itokawa N, Kondo C1, Mikami S, Asano T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K
Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dialysis patients with genotype 1b chronic hepatitis C
Hepatol Res., 47(13), 1429-1437, 2017
- 175) Miyazaki T, Nakamura Y, Ebina K, Mizushima T, Ra SG, Ishikura K, Matsuzaki Y, Ohmori H, Honda A
Increased N-acetyltaurine in the skeletal muscle after endurance exercise in rat
Adv Exp Med Biol, 975, 403-411, 2017
- 176) Higashimura Y, Baba Y, Inoue R, Takagi T, Mizushima K, Ohnogi H, Honda A, Matsuzaki Y, Naito Y
Agaro-oligosaccharides regulate gut microbiota and adipose tissue accumulation in mice
J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 63(4), 269-276, 2017
- 177) Hirayama T, Ikegami T, Honda A, Miyazaki T, Yara S, Kohijima M, Nakamuta M, Matsuzaki Y
Difference of serum 4 β -hydroxycholesterol levels of patients with chronic HCV infection: A possible impact on the efficacy and safety of IFN-free treatment
Internal Medicine, Epub ahead of print, 2017
- 178) Ra SG, Miyazaki T, Kojima R, Komine S, Ishikura K, Kawanaka K, Honda A, Matsuzaki Y, Ohmori H
Effect of BCAA supplement timing on exercise-induced muscle soreness and damage: a pilot placebo- controlled double-blind study
J Sports Med Phys Fitness, Epub ahead of print, 2017
- 179) 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 α Antibody in a Patient with Intestinal Bechet Disease
Internal Medicine, Epub ahead of print, 2017
- 180) Atsukawa M, Tsubota A, Kato K, Abe H, Shimada N, Asano T, Ikegami T, Koeda M, Okubo T, Arai T, Nakagawa-Iwashita A, Yoshida Y, Hayama K, Itokawa N, Kondo C, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K
Analysis of factors predicting the response to tolvaptan in patients with liver cirrhosis and hepatic edema
J Gastroenterol Hepatol, Epub ahead of print, 2017
- 181) Asahina Y, Toh Y, Ueno Y, Matsuzaki Y, Takikawa Y,

- Yatsushashi H, Genda T, Ikeda F, Matsuda T, Dvory-Sobol H, Jiang D, Massetto B, Osinusi AO, Brainard DM, McHutchison JG, Kawada N, Enomoto N
Ledipasvir-Sofosbuvir for Treating Japanese Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection
Liver Int., Epub ahead of print, 2018
- 182) Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Itokawa N, Kondo C, Mikami S, Asano T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Toyoda H, Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K
Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients complicated with chronic kidney disease
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2018
- 183) Murakami M, Iwamoto J, Honda A, Tsuji T, Tamamushi M, Ueda H, Monma T, Konishi N, Yara S, Miyazaki T, Saitoh Y, Ikegami T, Matsuzaki Y
Detection of gut dysbiosis due to reduced clostridium subcluster IXVa using the fecal or serum bile acid profile
Inflamm Bowel Dis., In press, 2018
- 184) 宮崎照雄, 池上正, 本多彰, 松崎靖司
連載【各都道府県における肝臓疾患対策取り組みの現状】茨城県における肝疾患対策取り組みの現状
肝臓クリニカルアップデート
3(1), 81-85, 2017
- 185) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J
Impact of FIB-4index on hepatocellular carcinoma incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in patients with chronic hepatitis B: An analysis using time-dependent receiver operating characteristic.
J Gastroenterol Hepatol., 32, 451-458, 2017
- 186) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J
Viral eradication reduces all-cause mortality, including non-liver-related disease, in patients with progressive hepatitis C virus-related fibrosis
J Gastroenterol Hepatol., 32, 687-694, 2017
- 187) Toyoda H, Tada T, Tachi Y, Hirai T, Yasuda S, Honda T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H, Kumada T
Liver fibrosis indices for identifying patients at low risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of HCV.
Antivir Ther, 22, 185-193, 2017
- 188) Toyoda H, Kumada T, Tada T
Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV.
Hepatology, 64, 1818-1819, 2017
- 189) Rho JH, Ladd JJ, Li CI, Potter JD, Zhang Y, Shelley D, Shibata D, Coppola D, Yamada H, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Brenner DE, Hanash SM, Lampe PD
Protein and glycomic plasma markers for early detection of adenoma and colon cancer.
Gut, 2017
- 190) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J
Post-treatment levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C.
Hepatol Res., 47, 1021-1031, 2017
- 191) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Shimada N, Takaguchi K, Senoh T, Tsuji K, Tachi Y, Hiraoka A, Ishikawa T, Shima T, Okanoue T
Efficacy and tolerability of an IFN-free regimen with DCV/ASV for elderly patients infected with HCV genotype 1B
J Hepatol., 66, 521-527, 2017
- 192) Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Senoh T, Shimada N, Hiraoka A, Michitaka K, Ishikawa T, Kumada T
Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan.
J Viral Hepat., 24, 472-476, 2017
- 193) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Akita T, Tanaka J
Progression of Liver Fibrosis Is Associated With Non-Liver-Related Mortality in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease
HEPATOLOGY COMMUNICATIONS, 1, 899-910, 2017
- 194) Honda T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishikawa T, Murakami Y, Iwadate M, Umeyama H, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H, Hirooka Y
Core I97L mutation in conjunction with P79Q is associated with persistent low HBV DNA and HBs antigen clearance in patients with chronic hepatitis B.
Clin Microbiol Infect., 23, 407.e1-407.e7, 2017
- 195) Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R, Yeo W, Mo F, Lai P, Chan SL, Tada T, Toyoda H, Kumada T
Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance.
Br J Cancer., 116, 441-447, 2017
- 196) Inoue T, Hmwe SS, Shimada N, Kato K, Ide T, Torimura T, Kumada T, Toyoda H, Tsubota A, Takaguchi K, Wakita T, Tanaka Y
Clinical Significance of Two Real-Time PCR Assays for Chronic Hepatitis C Patients Receiving Protease Inhibitor-Based Therapy.
PLOS ONE, 12, e0170667, 2017
- 197) Waked I, Berhane S, Toyoda H, Chan SL, Stern N, Palmer D, Tada T, Yeo W, MoF, Bettinger D, Kirstein MM, Iñarrairaegui M, Goma A, Vogel A, Meyer T, Sangro B, Lai P, Kumada T, Johnson PJ
Transarterial chemo-embolisation of hepatocellular carcinoma: impact of liver function and vascular invasion
Br J Cancer, 116, 448-454, 2017
- 198) Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, Shimada N, Komori A, Toyoda H, Kumada T, Namisaki T, Yoshiji H, Sakamoto N, Nakagawa M, Asahina Y, Kurosaki M, Izumi N, Enomoto N, Kusakabe A, Kajiwara E, Itoh Y, Ide T, Tamori A, Matsubara M, Kawada N, Shirabe K, Tomita E, Honda M, Kaneko S, Nishina S, Suetsugu A, Hiasa Y, Watanabe H, Genda T, Sakaida I, Nishiguchi S, Takaguchi K, Tanaka E, Sugihara J, Shimada M, Kondo Y, Kawai Y, Kojima K, Nagasaki M, Tokunaga K, Tanaka Y
Japanese Genome-Wide Association Study Group for Viral Hepatitis. Genome-Wide Association Study Identifies TLL1 Variant Associated With

- Development of Hepatocellular Carcinoma After Eradication of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*, 152, 1383-1394, 2017
- 199) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K, Kobayashi N, Inukai Y, Takeda A, Sone Y
Discrepant imaging findings of portal vein thrombosis with dynamic computed tomography and computed tomography during arterial portography in hepatocellular carcinoma: possible cause leading to inappropriate treatment selection. *Clin J Gastroenterol.*, 10, 163-167, 2017
- 200) Toyoda H, Tada T, Johnson PJ, Izumi N, Kadoya M, Kaneko S, Kokudo N, Ku Y, Kubo S, Kumada T, Matsuyama Y, Nakashima O, Sakamoto M, Takayama T, Kudo M; Liver Cancer Study Group of Japan
Validation of serological models for staging and prognostication of HCC in patients from a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.*, 21, 2017
- 201) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Mizuno K, Sone Y, Kataoka S, Hashinokuchi S
Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response *J Gastroenterol Hepatol.*, 32, 1982-1988, 2017
- 202) Tada T, Kumada T, Toyoda H
Reply to: "HBV markers for HCC prediction: Three heads are better than two?" *J Hepatol*, 67, 204-205, 2017
- 203) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Itobayashi E, Nouse K, Kariyama K, Ishikawa T, Hirooka M, Hiasa Y
Role of hepatic resection in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter study from Japan. *Cancer Sci.*, 108, 1414-1420, 2017
- 204) Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Tsuji K, Itobayashi E, Takizawa D, Hirooka M, Koizumi Y, Ochi H, Joko K, Kisaka Y, Shimizu Y, Tajiri K, Tani J, Taniguchi T, Toshimori A, Fujioka S
Real-Life Practice Experts For Hepatocellular Carcinoma (HCC) (RELPEC) Study Group and The HCC 48 Group (HCC experts from 48 clinics). Clinical features of hemodialysis patients treated for hepatocellular carcinoma: Comparison between resection and radiofrequency ablation. *Mol Clin Oncol.*, 6, 455-461, 2017
- 205) Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Takamatsu R, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Yoshimi N, Kumada T, Kozawa O
Heat shock protein 22 (HSPB8) reduces the migration of hepatocellular carcinoma cells through the suppression of the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT pathway *Biochim Biophys Acta.*, 1863, 1629-1639, 2017
- 206) Dengler M, Stauffer K, Huber H, Stauber R, Bantel H, Weiss KH, Starlinger P, Pock H, Klötters-Plachky P, Gotthardt DN, Rauch P, Lackner C, Stift J, Brostjan C, Gruenberger T, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Weiss TS, Trauner M, Mikulits W
Soluble Axl is an accurate biomarker of cirrhosis and hepatocellular carcinoma development: results from a large scale multicenter analysis *Oncotarget*, 8, 46234-46248, 2017
- 207) Suda G, Furusyo N, Toyoda H, Kawakami Y, Ikeda H, Suzuki M, Arataki K, Mori N, Tsuji K, Katamura Y, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Shimada N, Hiraoka A, Yamsaki S, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kato K, Ueno Y, Iio E, Tanaka Y, Kurosaki M, Kumada T, Chayama K, Sakamoto N
Daclatasvir and asunaprevir in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection: a nationwide retrospective study in Japan *J Gastroenterol.*, 53, 119-128, 2017,
- 208) Toyoda H, Kumada T, Tada T
Hepatitis B Core-Related Antigen: A Possible Indicator for the Termination of Prophylactic Nucleos(t)ide Analogue Therapy in Patients After Immunosuppressive Therapy *Am J Gastroenterol.*, 112, 969-970, 2017
- 209) Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, Kariyama K, Ishikawa T, Tajiri K, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Joko K, Kawasaki H, Hiasa Y, Michitaka K; Real-Life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group and HCC 48 Group (hepatocellular carcinoma experts from 48 clinics)
Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications *Liver Cancer.*, 6, 204-215, 2017
- 210) Toyoda H, Hiraoka A, Tada T, Michitaka K, Takaguchi K, Tsuji K, Itobayashi E, Takizawa D, Hirooka M, Koizumi Y, Ochi H, Joko K, Kisaka Y, Shimizu Y, Tajiri K, Tani J, Taniguchi T, Toshimori A, Fujioka S, Kumada T
Characteristics and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma in Japanese Patients Undergoing Dialysis *Ther Apher Dial.*, 21, 465-472, 2017
- 211) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kobayashi N, Akita T, Tanaka J
Hepatitis B virus core-related antigen levels predict progression to liver cirrhosis in hepatitis B carriers. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017
- 212) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Yama T, Mizuno K, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y, Akita T, Tanaka J
Differences in the impact of prognostic factors for hepatocellular carcinoma over time *Cancer Sci.*, 108, 2438-2444, 2017
- 213) Kobayashi N, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Ito T, Kage M, Okanoue T, Kudo M
Ability of Cytokeratin-18 Fragments and FIB-4 Index to Diagnose Overall and Mild Fibrosis Nonalcoholic Steatohepatitis in Japanese Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients *Dig Dis*, 35, 602-610, 2017
- 214) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Mizuno K
Imaging basis of AFP and WFA(+)/M2BP as indicators of the risk of HCC after SVR *J Hepatol*, 2017
- 215) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Yama T, Mizuno K
Significance of Day-1 Viral Response of Hepatitis C Virus in Patients with Chronic Hepatitis C Receiving Direct-acting Antiviral Therapy *J Gastroenterol Hepatol*, 2017
- 216) Shinkai N, Nojima M, Iio E, Matsunami K, Toyoda H, Murakami S, Inoue T, Ogawa S, Kumada T, Tanaka Y
High levels of serum Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) predict the

- development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B patients treated with nucleot(s)ide analogues
J Gastroenterol, 2017
- 217) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Saibara T, Ono M, Kage M
New scoring system combining the FIB-4 index and cytokeratin-18 fragments for predicting steatohepatitis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease
Biomarkers, 2018
- 218) Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, Ikegami T, Shimada N, Kato K, Abe H, Okubo T, Itokawa N, Kondo C, Mikami S, Asano T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Toyoda H, Kumada T, Iio E, Tanaka Y, Iwakiri K
Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients complicated with chronic kidney disease
Hepatol Res, 2018
- 219) Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, Kan H, Uchida T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Miki D, Kawaoka T, Abe H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Akita T, Tanaka J, Chayama K.
Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones.
Journal of Infection, 72(1), 91-102, 2016
- 220) Asao T, Oki K, Yoneda M, Tanaka J, Kohno N.
Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients.
ENDOCRINE JOURNAL, 63(2), 119-126, 2016
- 221) Matsumoto M, Takeuchi K, Tanaka J, Tazuma S, Inoue K, Owaki T, Iguchi S, Maeda T.
Follow-up study of the regional quota system of Japanese medical schools and prefecture scholarship programmes: a study protocol.
BMJ Open, 6, e011165, 2016
- 222) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index.
Journal of Gastroenterology, 51(4), 380-389, 2016
- 223) Morimoto H, Ide K, Tanaka Y, Ishiyama K, Ohira M, Tahara H, Akita T, Tanaka J, Ohdan H.
Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation.
Human Immunology, 77(6), 456-63, 2016
- 224) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kirishima S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yamada T, Tanaka J.
HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics.
Journal of Hepatology, 65(1), 48-56, 2016
- 225) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis.
Liver International, 36(6), 817-816, 2016
- 226) Hosoi T, Kohda T, Matsuzaki S, Ishiguchi M, Kuwamura A, Akita T, Tanaka J, Ozawa K.
Key role of HSP90 in leptin-induced STAT3 activation and feeding regulation.
British Journal of Pharmacology, 173(15), 2434-2445, 2016
- 227) Harada Y, Akita T, Takenaka J, Nakamura-Kadohiro Y, Tanaka J, Kiuchi Y.
Reproducibility of optic disk evaluation in supine subjects with a Heidelberg Retina Tomograph II laser tomographic scanner.
Clinical Ophthalmology, 24(10), 1617-1622, 2016
- 228) Muzembo BA, Akita T, Matsuoka T, Tanaka J.
Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection in the Democratic Republic of Congo.
Public Health, 139, 13-21, 2016
- 229) Matsuoka T, Sato T, Akita T, Yanagida J, Ohge H, Kuwabara M, Tanaka J.
High Vaccination Coverage among Children during Influenza A(H1N1)pdm09 as a Potential Factor of Herd Immunity.
International Journal of Environmental Research Public Health, 13(10), 1017, 2016
- 230) Shimomura M, Shinozaki K, Hinoi T, Yoshimitsu M, Kurayoshi M, Sumitani D, Ishizaki Y, Oshiro T, Kodama S, Shimizu Y, Arita M, Tokunaga M, Yoshida M, Tanaka J, Ohdan H; Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO).
A multi-institutional feasibility study of S-1/oxaliplatin plus bevacizumab in patients with advanced/metastatic colorectal cancer: the HiSCO-02 prospective phase II study.
Springerplus, 5(1), 1800, 2016
- 231) Akita T, Tanaka J, Ohisa M, Sugiyama A, Nishida K, Inoue S, Shirasaka T.
Predicting future blood supply and demand in Japan with a Markov model: application to the sex-age specific probability of blood donation.
Transfusion, 56(11), 2750-2759, 2016
- 232) Mukaida K, Hattori N, Iwamoto H, Onari Y, Nishimura Y, Kondoh K, Akita T, Tanaka J, Kohno N.
Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: A 57-year follow-up cohort study.
Occupational and Environmental Medicine, 74, 321-327, 2017
- 233) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J.
Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleot(s)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC.
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 32(2), 451-458, 2017
- 234) Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. (Tanaka J, 222人中 202番目).
Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study.
The LANCET Gastroenterology & Hepatology, 2(3), 161-176, 2017
- 235) Yoshimura M, Ohura N, Tanaka J, Ichimura S, Kasuya Y, Hotta O, Kagaya Y, Sekiyama T, Tannba M, Suzuki N.
Soft silicone foam dressing is more effective than polyurethane film dressing for preventing intraoperatively acquired pressure ulcers in spinal surgery patients: the Border Operating room Spinal

- Surgery (BOSS) trial in Japan.
International Wound Journal, In press, doi: 10.1111/iwj.12696, 2017
- 236) 海嶋照美、藤井紀子、永島慎太郎、片山恵子、神山道信、大熊博、田中純子.
高感度 HBs 抗原測定試薬(BLEIA 法)を用いた検出性能に関する評価.
肝臓, 57(1), 42-44, 2016
- 237) 海嶋照美、藤井紀子、松岡俊彦、坂宗和明、永島慎太郎、山本周子、Chuo Channarena、山下真未、大和昌代、藤井紘子、Muzembo Basilua Andre、杉山文、大久真幸、秋田智之、片山恵子、田中純子.
肝炎ウイルス検査受検状況と検査後の医療機関受診率の検討-都道府県別にみた認識受検率と非認識受検率-.
肝臓, 57(12), 634-648, 2016
- 238) 田中純子.
初回献血者および健診受診者集団における HBs 抗原陽性率の現状.
病原微生物検出情報 (月報), 37(8), 2-5, 2016
- 239) 田中純子.
ウイルス肝炎の最新疫学~肝炎対策と患者数の動向~.
Pharma Medica, 34(2), 9-13, 2016
- 240) 田中純子.
わが国における HBV 感染の疫学.
臨床消化器内科, 31(3), 261-268, 2016
- 241) 田中純子、杉山文、大久真幸、秋田智之.
疫学的視点からみた肝炎ウイルス患者に関する現状と対策.
臨床病理, 64(4), 465-470, 2016
- 242) 田中純子、大久真幸.
わが国の HCV 感染の変遷と現状.
臨床消化器内科, 31(11), 1431-1436, 2016
- 243) 田中純子.
わが国の HCV 感染症の現状と展望.
Mebio, 34(1), 14-22, 2017
- 244) 田中純子、片山恵子.
C 型肝炎の疫学-最近の動向.
消化器・肝臓内科, 34(1), 59-65, 2017
- 245) Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H.
Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B.
J Virol, 90, 3093-111, 2016
- 246) Nakajima S, Watashi K, Ohashi H, Kamisuki S, Izaguirre-Carbonell J, Kwon AT, Suzuki H, Kataoka M, Tsukuda S, Okada M, Moi ML, Takeuchi T, Arita M, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Hasegawa H, Takasaki T, Sugawara F, Wakita T.
Fungus-Derived Neoechinulin B as a Novel Antagonist of Liver X Receptor, Identified by Chemical Genetics Using a Hepatitis C Virus Cell Culture System.
J Virol, 90, 9058-74, 2016
- 247) Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T, Okamoto T, Aizaki H, Matsuura Y.
Human Cathelicidin Compensates for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation.
J Virol, 90, 8464-77, 2016
- 248) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Tajima S, Takasaki T, Konishi E, Kato T, Kohara M, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R.
Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicits neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus.
Sci Rep, 27, 28688, 2016
- 249) Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T.
Single-domain intrabodies against HCV Core inhibit viral propagation and Core-induced NF- κ B Activation.
J Gen Virol, 97, 887-92, 2016
- 250) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T.
A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins.
Hepatology, in press
- 251) Kunimoto H, Ikeda K, Sorin Y, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Long-term outcomes of hepatitis-C-infected patients achieving a sustained virological response and undergoing radical treatment for hepatocellular carcinoma.
Oncology, 90, 167-175, 2016
- 252) Kawamura Y, Ikeda K, Fujiyama S, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Potential of a no-touch pincer ablation procedure that uses a multipolar radiofrequency ablation system to prevent intrasubsegmental recurrence of small and single hepatocellular carcinomas.
Hepatol Res, doi: 10.1111/hepr.12838, 2016
- 253) Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, Ikeda M, Okusaka T, Tamai T, Suzuki T, Hisai T, Hayato S, Okita K, Kumada H.
Phase 2 study lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma.
J Gastroenterol, doi: 10.1007/s00535-016-1263-4, 2016
- 254) Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Beneficial effect of arterial embolization with warmed miriplatin for multiple hepatocellular carcinoma.
Hepatol Res, doi: 10.1111/hepr.12782, 2016
- 255) Kawamura Y, Ikeda K, Fujiyama S, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Usefulness and limitations of balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization using miriplatin for patients with four or fewer hepatocellular carcinoma nodules.
Hepatol Res, doi: 10.1111/hepr.12754, 2016
- 256) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Satani M, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Koga H, Torimura T.

- Alternative treatments in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease after sorafenib treatment: a prospective multicenter cohort study.
Oncotarget, 7, 64400-64409, 2016
- 257) Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Sakaue T, Masuda H, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H.
Antiangiogenic and antitumor activities of aflibercept, a soluble VEGF receptor-1 and -2, in a mouse model of hepatocellular carcinoma.
Neoplasia, 18, 413-424, 2016
- 258) Okamura S, Sumie S, Tonan T, Nakano M, Satani M, Shimose S, Shirono T, Iwamoto H, Aino H, Niizeki T, Tajiri N, Kuromatsu R, Okuda K, Nakashima O, Torimura T.
Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma.
Dig Liver Dis, 48, 945-952, 2016
- 259) Ide T, Eguchi Y, Harada M, Ishii K, Morita M, Morita Y, Sugiyama G, Fukushima H, Yano Y, Noguchi K, Nakamura H, Hisatomi J, Kumemura H, Shirachi M, Iwane S, Okada M, Honma Y, Arinaga-Hino T, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Amano K, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Torimura T: DAAs Multicenter Study Group.
Evaluation of resistance-associated substitutions in NS5A using direct sequence and cycleave method and treatment outcome with Daclatasvir and Asunaprevir for chronic hepatitis C genotype 1.
PLoS One, 11, e0163884 (page 1-11), 2016
- 260) Okamoto K, Koda M, Okamoto T, Onoyama T, Miyoshi K, Kishina M, Kato J, Tokunaga S, Sugihara TA, Hara Y, Hino K, Murawaki Y.
A series of microRNA in the chromosome 14q32.2 maternally imprinted region related to progression of non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model.
PLoS One, 11, e0154676, 2016
- 261) Tamada T, Korenaga M, Yamamoto A, Higaki A, Kanki A, Nishina S, Hino K, Ito K.
Assessment of clinical and MRI features of de novo hypervascular HCC using gadoxetic acid enhanced MRI.
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2016
- 262) Koyama N, Hata J, Sato T, Tomiyama Y, Hino K.
Assessment of hepatic fibrosis with superb microvascular imaging in hepatitis C virus-associated chronic liver diseases.
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2016
- 263) Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S.
JSH guidelines for sarcopenia in liver disease (first edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria in the JSH.
Hepatol Res, 46, 951-63, 2016
- 264) Nakamura M, Matsumoto H, Nakashima H, Ando Y, Hirai T, Yoshida K, Hino K.
L-carnitine supplementation improved hepatic steatosis after pancreatectomy.
Pancreas, 45, e7-9, 2016
- 265) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanak E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M.
Understanding of HLA-conferred susceptibility to hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis.
Sci Rep, 6, 24767, 2016
- 266) Nakamura M, Nakata K, Matsumoto H, Ohtsuka T, Yoshida K, Tokunaga S, Hino K.
Acyl/free carnitine ratio is a risk factor for hepatic steatosis after pancreatoduodenectomy and total pancreatectomy.
Pancreatolgy, Epub ahead of print, 2016
- 267) Liu F, Shimakami T, Murai K, Shirasaki T, Funaki M, Honda M, Murakami S, Yi M, Tang H, Kaneko S.
Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems.
Sci Rep, 6, 30939, 2016
- 268) Yamane D, Selitsky SR, Shimakami T, Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lemon SM.
Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants.
Nucleic Acids Res, in press, 2017
- 269) Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Abe H, Asano T, Ohkubo Y, Arak M, Ikegami T, Okubo T, Kondo C, Osada Y, Nakatsuka K, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K, Aizawa Y.
Effect of native vitamin D3 supplementation on refractory chronic hepatitis C patients in simeprevir with pegylated interferon/ribavirin.
Hepatol Res, 46, 450-458, 2016
- 270) Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Ushiroda C, Ohnogi H, Kudo Y, Yasui M, Inui S, Hisada T, Honda A, Matsuzaki Y, Yoshikawa T.
Protective effect of agaro-oligosaccharides on gut dysbiosis and colon tumorigenesis in high-fat diet-fed mice.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 310, G367-G375, 2016
- 271) Miyazaki T, Nakamura Y, Ebina K, Mizushima T, Ra SG, Ishikura K, Matsuzaki Y, Ohmori H, Honda A.
Increased N-acetyltaurine in the skeletal muscle after endurance exercise in rat.
Advances in Experimental Medicine and Biology, in press, 2016
- 272) Kaneko S, Ikeda K, Matsuzaki Y, Furuse J, Minami H, Okayama Y, Sunaya T, Ito Y, Inuyama L, Okita K.
Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma in daily medical practice: interim analysis of a prospective postmarketing all-patient surveillance study.
J Gastroenterol, 51(10), 1011-21, 2016
- 273) 滝川一, 松崎靖司.
シンポジウム 2 : 胆道疾患と脂質代謝異常.
胆道, 30, 52, 2016
- 274) 門馬匡邦, 齋藤吉史, 屋良昭一郎, 村上昌, 平山剛, 岩本淳一, 池上正, 松崎靖司
画像を診る 鑑別診断のポイント 肝偽腫瘍の1例.
消化器の臨床, 19, 67-70, 2016

- 275) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Korenaga M, Mizokami M, Narimatsu H. Serum WFA+ -M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection. *Liver Int*, 36(2), 293-301, 2016
- 276) Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ishikawa T, Itobayashi E, Shimada N, Takaguchi K, Takizawa D, Tsuji K; Hiroaki Nagamatsu, on behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group. Is there a survival benefit in interventional radiology for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh C liver cirrhosis?: A multicenter study. *Hepatol Res*, 46(6), 521-8, 2016
- 277) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index. *J Gastroenterol*, 51(4), 380-9, 2016
- 278) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Takahashi K. Utility of Contrast-enhanced Ultrasonography with Perflubutane for Determining Histologic Grade in Hepatocellular Carcinoma. *Ultrasound Med Biol*. 41(12), 3070-78, 2016
- 279) Toyoda H, Tada T, Tsuji K, Hiraoka A, Tachi Y, Itobayashi E, Takaguchi K, Senoh T, Takizawa D, Ishikawa T, Kumada T. Characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma detected in patients with chronic hepatitis C after the eradication of hepatitis C virus: A multicenter study from Japan. *Hepatol Res*, 46(8), 734-42, 2016
- 280) Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ueki H, Kaneto M, Aibiki T, Okudaira T, Kawakami T, Kawamura T, Yamago H, Suga Y, Miyamoto Y, Tomida H, Azemoto N, Mori K, Miyata H, Ninomiya T, Kawasaki H. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of prognosis of 2584 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 31(5), 1031-6, 2016
- 281) Terashita K, Chuma M, Hatanaka Y, Hatanaka K, Mitsuhashi T, Yokoo H, Ohmura T, Ishizu H, Muraoka S, Nagasaka A, Tsuji T, Yamamoto Y, Kurauchi N, Shimoyama N, Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A, Ogawa K, Natsuzaka M, Kamachi H, Kakisaka T, Kamiyama T, Taketomi A, Matsuno Y, Sakamoto N. ZEB1 expression is associated with prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Pathol*, 69(7), 593-9, 2016
- 282) Chan AW, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Chong CC, Mo FK, Yeo W, Johnson PJ, Lai PB, Chan AT, To KF, Chan SL. Integration of albumin-bilirubin (ALBI) score into Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 31(7), 1300-6, 2016
- 283) Berhane S, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Schweitzer N, Vogel A, Manns MP, Benckert J, Berg T, Ebker M, Best J, Dech?ne A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, W?rns MA, Galle P, Yeo W, Mo F, Chan SL, Reeves H, Cox T, Johnson P. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(6), 875-886, 2016
- 284) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. *Liver Int*, 36(6), 817-26, 2016
- 285) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Tsuji N. Utility of combined gray-scale and perflubutane contrast-enhanced ultrasound for diagnosing early hepatocellular carcinomas: Comparison of well differentiated and distinctly nodular types. *Hepatol Res*, 46(12), 1214-1225, 2016
- 286) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Zeniya M, Iio E, Tanaka Y. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol*, 51(7), 741-7, 2016
- 287) Toyoda H, Kumada T, Tada T. Response to 'WFA(+)-M2BP: a novel biomarker with diagnostic and therapeutic implications in liver diseases'. *Liver Int*, 36(4), 613, 2016
- 288) Toyoda H, Lai PB, O'Beirne J, Chong CC, Berhane S, Reeves H, Manas D, Fox RP, Yeo W, Mo F, Chan AW, Tada T, I?arrairaegui M, Vogel A, Schweitzer N, Chan SL, Sangro B, Kumada T, Johnson PJ. Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade. *Br J Cancer*, 114(7), 744-50, 2016
- 289) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *J Hepatol*, 65(1), 48-56, 2016
- 290) Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Nagasawa T, Yasuda E, Chiba N, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Kumada T, Kozawa O. Phosphorylated Heat Shock Protein 20 (HSPB6) Regulates Transforming Growth Factor- α -Induced Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells. *PLoS One*, 11(4), e0151907, 2016
- 291) Lin SY, Toyoda H, Kumada T, Liu HF. Molecular Evolution and Phylodynamics of Acute Hepatitis B Virus in Japan. *Molecular Evolution and Phylodynamics of Acute Hepatitis B Virus in Japan*. *PLoS One*, 11(6), e0157103, 2016
- 292) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J. Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an

- analysis using time-dependent ROC.
J Gastroenterol Hepatol, Epub ahead of print, 2016
- 293) Hiraoka A, Kumada T, Nouse K, Tsuji K, Itobayashi E, Hirooka M, Kariyama K, Ishikawa T, Tada T, Toyoda H, Kawasaki H, Hiasa Y, Michitaka K.
Proposed New Sub-Grouping for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Using Albumin-Bilirubin Grade.
Oncology, 91(3), 153-61, 2016
- 294) Takada K, Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Endo T, Tanaka K, Kitagawa H, Ichikawa K.
Extra-hepatic feeding arteries of hepatocellular carcinoma: An investigation based on intra-arterial CT aortography images using an angio-MDCT system.
Eur J Radiol, 85(8), 1400-6, 2016
- 295) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
Viral Eradication reduces all-Cause Mortality, Including non-Liver-Related Disease, in Patients With Progressive Hepatitis C Virus-Related Fibrosis.
J Gastroenterol Hepatol, Epub ahead of print, 2016
- 296) Toyoda H, Tada T, Tachi Y, Hirai T, Yasuda S, Honda T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H, Kumada T.
Liver fibrosis indices for identifying patients at low risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of HCV.
Antivir Ther, Epub ahead of print, 2016
- 297) Toyoda H, Kumada T, Tada T.
Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV.
Hepatology, 64(5), 1818-1819, 2016
- 298) Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Tachi Y, Ishikawa T, Katano Y, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H, Hirooka Y.
Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy.
J Gastroenterol, 51(11), 1081-1089, 2016
- 299) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
Post-treatment levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C.
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2016
- 300) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Shimada N, Takaguchi K, Senoh T, Tsuji K, Tachi Y, Hiraoka A, Ishikawa T, Shima T, Okanoue T.
Efficacy and tolerability of an IFN-free regimen with DCV/ASV for elderly patients infected with HCV genotype 1B.
J Hepatol, Epub ahead of print, 2016
- 301) Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Senoh T, Shimada N, Hiraoka A, Michitaka K, Ishikawa T, Kumada T.
Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan.
J Viral Hepat, Epub ahead of print, 2016
- 302) Honda T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishikawa T, Murakami Y, Iwadate M, Umeyama H, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H, Hirooka Y.
The Core I97L mutation in conjunction with P79Q is associated with persistent low HBVDNA and HBs antigen clearance in chronic hepatitis B patients.
Clin Microbiol Infect, Epub ahead of print, 2016
- 303) Aoki T, Iijima H, Tada T, Kumada T, Nishimura T, Nakano C, Kishino K, Shimono Y, Yoh K, Takata R, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Nishikawa H, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S.
Prediction of development of hepatocellular carcinoma using a new scoring system involving virtual touch quantification in patients with chronic liver diseases.
J Gastroenterol, 52(1), 104-112, 2017
- 304) Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R, Yeo W, Mo F, Lai P, Chan SL, Tada T, Toyoda H, Kumada T.
Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance.
Br J Cancer, Epub ahead of print, 2017
- 305) 豊田 秀徳, 熊田 卓, 多田 俊史.
【目指せ!C 型肝炎ウイルスの克服-肝がん制圧に向けての更なる挑戦-】 あくなき議論!高齢者は何歳まで治療すべきか? 発癌リスク・生命予後・費用対効果の観点から.
肝臓クリニカルアップデート, 2 巻 1 号, Page45-50, 2016
- 306) 多田 俊史, 熊田 卓, 豊田 秀徳, 水野 和幸.肝硬変のマネジメント-その進歩と課題-】 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法 肝不全・肝癌への進展をどう抑制するか、
消化器の臨床, 19 巻 3 号, Page209-215, 2016
- 307) 熊田 卓.
【こむら返りと漢方】 こむら返りに対する芍薬甘草湯の効果.
漢方と最新治療, 25 巻 2 号, Page91-95,2016
- 308) 平岡 淳, 熊田 卓, 糸林 詠, 辻 邦彦, 石川 達, 広岡 昌史, 狩山 和也, 能祖 一裕, 多田 俊史, 豊田 秀徳, 日浅 陽一, 道堯 浩二郎.
新しい肝予備能評価・albumin-bilirubin(ALBI)-grade を用いた肝癌ラジオ波治療における予後予測 JIS スコア変法・ALBI-T スコアの有用性.
肝臓, 57 巻 7 号, Page312-319, 2016
- 309) 豊田 秀徳, 熊田 卓.
【C 型肝炎 SVR 後の肝発癌】 C 型肝炎 SVR 症例の長期予後.
医学のあゆみ, 259 巻 4 号, Page287-291, 2016

