

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
肝炎ウイルス感染状況の把握および肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究
令和元年度 報告書 概要

研究代表者（田中 純子）：研究全体の統括・協議、研究進捗状況の確認、および下記の研究を実施した。

- 1) 全住民 screening により形成された大規模長期 HBV コホート（1980-2017 年）のウイルス遺伝子学的研究： 同コホート 916 例（男性 526 例）中、SP 領域 626 例、S 領域 97 例の塩基配列が得られ、計 723 例の系統樹解析により 95.9% genotype C、3.7% 同 B、0.4% 同 A であった。高感度 S 領域(nt455-nt687)の Nested PCR は genotype 決定に有効であった（**共同：山崎一美**）。
- 2) 大規模集団における HBV・HCV 感染状況の把握と経年変化：健康増進事業による検査受検者（2013-2017 年：HBV 4,238,000 人、HCV 4,222,668 人）のキャリア率を平滑化の方法により算出し、HCV では若い出生年で減少傾向、HBV では 1950 年代以降で低値傾向。2 時期（2013-2017 年と 2008-2012 年）比較では、出生年・地域ブロックによらず前時期が低値を示し、初回供血者集団（2012-2016 年）と同等を示す、これまでと異なる結果。肝炎ウイルス検査が進み、住民検査による陽性率が初回供血者集団と同程度にまで低下した。
- 3) 平成 29 年度肝炎検査受検状況実態把握調査（国民調査）時の QOL に関連する解析： 全国無作為抽出 20～85 歳の解析対象 10,203 人（回収率：34%）うち EQ-5D-3L を回答した 9,909 人を解析し、粗 QOL 値は 0.913（男性 0.918、女性 0.910）。10 歳階級別粗 QOL 値は 0.954-0.776、30 歳代（0.954）以降低下し高齢集団で顕著に低下（70 歳代 0.876、80 歳以上 0.776）。性年齢調整 QOL 値は地域ブロック別に 0.902-0.928。女性、70 歳以上、東北で低値となる傾向。費用対効果分析等の際に利用可能（**共同：考藤達哉班-指標班**）。
- 4) 血液透析患者コホートの長期予後に関する調査研究： 9 施設全血液透析患者コホート（1999 年以後）3,968 名の HBsAg 陽性率 1.98%、HCV RNA 陽性率 12.22%。1991 年以後（エリスロポイエチン保険適応後）の透析導入群では以前導入群に比し、HCV 感染率は有意に低値（26.52%vs9.97%）だが、生命予後解析では以後導入群において HCV 感染有が有意に不良に影響。
- 5) NDB に基づく患者数の実態調査（HBV,HCV 由来の肝がん、非代償性肝硬変患者）： NDB は 2012.4 月-2016.3 月の 4 年間に肝炎、肝硬変、肝がんに関連する傷病名（ICD 全 238 件）を 1 度でも有したことがある（疑い除く）患者 25,212,790 人（医科レセプト 259.1 億件、DPC レセプト 35.2 億件、調剤レセプト 97.6 億件）。NDB 期間 2012 年 4 月～2019 年 3 月までの 7 年間の詳細調査を行う。
- 6) 医薬品販売実績データベース（IQVIA）に基づく肝炎治療の実態把握と課題の抽出： IQVIA（2014.9 月-2018.6 月：全国 1341 市区郡-病院 3 区分-経営 4 区分別月別）の HCV-抗ウイルス薬剤売上データ 27,851 件を用いて解析を行い、売上錠数と 1 患者使用量情報を元に HCV-抗ウイルス薬剤投与患者数を算出した。薬剤投与患者数は 2014-2018 年度合計 270,982 人（うち IFN-Free 261,793 人）であった。一方、2014-2017 年度の肝炎治療医療費助成制度の受給者証交付件数 189,774 人と薬剤投与患者数 224,635 人との相違差分 34,861 人(15%)は後期高齢医療者等と考えられる。差分は都道府県ごとに異なり（-3～33%）、治療実態を地域毎に検討する際の基礎数値として利用可能。
- 7) HAV ワクチンの費用対効果分析： 追試期間 5,10 年、割引率 2%、他死因死亡（生命表）、抗体陰転化率、肝移植患者予後を考慮し、HAV 新規感染率、重症化率、接種対象者は可変設定とした。現在の新規感染率、重症化率を仮定し、全年齢接種対象とした場合、ICER=52 億～79 億（5 年追試）、21 億～34 億（10 年追試）と費用対効果不良。特定のハイリスク

集団（感染後医療費・QALY 損失が 1%高い）を接種対象とした場合、ICER=370,175 で良好となった。A 型肝炎ワクチン政策を検討する際の費用対効果に関する基礎資料となることが期待される（共同：岡本宏明班-経口班）。

- 8) Population-based および Hospital-based 大規模コホートデータ解析に基づく NAFLD の疫学： 健診受診者集団（広島県 2013-2018 年および岩手県 2008-2019 年）のべ 3,817,770 人（実 856,166 人）、および JMDC（2012 年 4 月～2018 年 3 月）健保組合加入者レセプト（のべ 21,612,532 人）&健診データ（7,337,640 人）（実 6,492,526 人）を用いて解析を行った。（健診受診者集団）多量飲酒者 3%、中量飲酒者 11%であり、脂肪肝（エコー診断）は全体の約 3 割。Fib4 index は高齢で高値をとるが 70 歳以上のわずかに 11.7%が 1.3 以下の低値（同 50 歳未満 96.4%）。脂肪肝は健診腹部超音波検査受診者の 27.7%に認められるが、医療機関で捕捉されているのはその 0.9%と低率に留まること等本邦の NAFLD に関する疫学的基礎資料を提示し、脂肪肝患者における肝病態進行の予測把握が重要課題であることを指摘した。
- 9) NDB に基づく 2015 年時点の HBV,HCV 患者数の把握と total キャリア数予測 2035 年： 2015 年は、HCV89.1-130.2 万人,HBV111.0-118.6 万人と把握。2012.4 月～2016.3 月の NDB（実患者数 2,521 万人、医科・DPC・調剤レセプト各数十～数百億件）による肝病態推移確率、受検・治療種類を考慮したモデルにより予測を行ったところ、2030 年と 2035 年では、HCV22.0-47.7 万人/14.8-34.9 万人に、HBV77.1-82.6 万人/64.8-69.5 万人にそれぞれ減少する。
- 10) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業（2019 年度中間報告）：広島県モデル地区を設定し一般住民計 10,000 名を層化無作為抽出法により選び、肝炎ウイルス無料検査等の調査を行い、B 型・C 型肝炎ウイルス有病率を算出する計画が進んでいる。また肝炎ウイルス感染 elimination 達成度を策定し評価すると同時に肝炎 elimination に向けたロードマップを具体的に提示する。Cov19 感染の広がりに伴う自粛規制の為、調査が一旦中断しているが順次再開する予定である。
- 11) 健康増進事業等住民健診における C 型肝炎ウイルス検査測定法の妥当性： 上市予定のアボットジャパン株式会社 Architect HCV reformulation に関して「C 型肝炎ウイルス検査手順」の HCV 抗体検出試薬としての有用性の検討を行う事を目的とし、岩手県予防医学協会における住民職域健診等の HCV 検診受診者 1,200 名と別時期の HCV 抗体陽性者 258 名の計 1,458 名の保存血清を対象とした。標準試薬との一致率は 98.6%、感度 94.6%、特異度 99.5%となり、当該測定試薬は「HCV 抗体の検出」試薬として適切と判断した（共同：小山 富子）。
- 12) 平成 30 年度肝炎検査受検状況等実態把握調査（追加調査）： 肝炎検査受検率調査により 6 年間（平成 23・29 年）で認識受検率が上昇/非上昇とされた 10 府県を選び受検率調査を実施し 4,585 人（41.7%）より回答を得た。H23 時の検査普及活動が他県に先駆けて高かったため相対的に同非上昇と分類された佐賀、茨城は再度高値を示した。無料検査や医療費助成の認知を高めること（調整オッズ比 2.1 以上）が認識受検促進のための施策として有用であると考えられた（共同：考藤達哉班-指標班）。
- 13) 自治体肝炎対策の比較と課題提示に関する疫学的視点からみた研究：疫学資料（肝癌死亡、検査受検率等）や肝炎対策取組状況調査等（H30）をもとに、各都道府県の現状と課題把握のための視覚化を試みた。肝がん死亡率は低下傾向、北海道・東北では横ばい・微増、中四国九州では特定感染症検査等事業による検査数が多い等、地域毎の現状を異なる。死亡率が低く死亡数の多い都道府県で受療やフォローアップ推進の必要性等の課題あり（共同：金子周一班-治療連携班）。
- 14) 妊婦健診肝炎ウイルス検査の現状と治療実態把握のための全国調査： 分娩あるいは妊婦健診を行っている全 4,109 施設を対象に全国調査を実施し、1,664 施設から回答を得た（回答率 40.5%）結果、妊婦健診における HBs 抗原、HCV 抗体検査結果は陽性では 99.4%、

陰性では 98.4%の医療機関で妊婦本人に通知されていた。陽性妊婦が専門医療機関受診に繋がった（あるいは繋がっていた）経験を有する産婦人科医師は対応経験を有する医師の 78.5%、5年以内の経験を有する場合その割合は 80.8%であり、近年肝臓専門医との連携は強化されている可能性が示唆された。一方、HBV 非活動性キャリアについては専門医療機関に繋がっていない症例の存在が一部に存在する可能性が示唆され課題と考えられた。

- ・**研究分担者(佐竹正博)** H 医療機関に入院する患者の入院時と退院後数カ月以内の血液を採取し、医療に関連する HCV 新規感染の有無を長期調査。初年度 (H31 年—R 元年) は 883 本の退院後検体について HCV 抗体を計測し、HCV 抗体陽性 32 本であったが、全例入院時も陽性であり、入院中に陽転した患者はいなかった。前 1 年間の調査結果と合わせて、約 1300 例の調査では陽転例は見つかっていない。(共同：研究代表田中)
- ・**研究分担者(菊地 勳)** 血液透析患者における HCV 新規感染後の長期予後を全国調査した。2006 年末慢性透析患者 148,716 人の 1 年 HCV 抗体陽転化は、1,748 人 (1.18 人/100 人年) と高率。また、3 (非感染患者) : 1 (新規 HCV 感染患者) の PS マッチングによる 9 年予後の検討では、新規感染が予後低下の原因 (HR 1.211 : 95%CI1.077-1.360) であり、肝硬変や肝癌死亡リスクが高いためであった。
- ・**研究分担者(相崎英樹)** 感染症サーベイランスより、急性 B 型・C 型肝炎の発生数が大きく減少。急性 C 型肝炎の感染経路は変化し性的接触が中心。急性 A 型肝炎報告数は昨年 (アウトブレイク) より少なく例年より若干多い程度。定点医院で発生した急性 C 型肝炎症例は同感染源による可能性がある。
- ・**研究分担者(芥田憲夫)** (1) C 型肝炎 IFN free SVR 例では肝発癌率・肝疾患関連死亡率が低下した。SVR 後肝発癌リスク因子は、肝硬度・AFP が有用な指標。(2) 肝生検 NAFLD における肝疾患イベントは心血管系とほぼ同等で、糖尿病の発症も高率。SGLT2 阻害剤は糖尿病合併 NAFLD の組織改善を目指した食事・運動療法以外の内科的な一選択肢として期待される。
- ・**研究分担者(鳥村拓司)** DAAsHCV 消失例 720 例と高齢者 HCV 陽性の historical control-378 症例を比較した。累積肝発がん率、プロペンシティブ-マッチによる調整肝発がん率いずれも 2 群に於いて相違は見られず、海外の報告と異なり、高齢者者(65 歳以上)においては DAAs による HCV の駆除は肝発がんを抑制しない可能性が示唆された。
- ・**研究分担者(山崎一美)** 長崎県 A 地域の HBV862 例の自然経過における病態進展様をマルコフモデルで検討し、HBeAg 陽性 20 歳無症候性キャリア AC を起点肝病態とすると、40 歳で CH 54.8%、LC 5.5%、HCC 2.6%、60 歳で CH 35.3%、LC 10.7%、HCC 42.5%、AC 10.7%。一方、HBeAg 陰性 20 歳 AC を起点肝病態とすると、HBsAg 消失は 50 歳 25.85%、60 歳 44.4%と高率であり、累積 HCC 罹患率は 50 歳 0.1%、60 歳 0.34%。累積 Reactivation (CH) 率は 40 歳 0.0%、50 歳 2.5%。HBV 感染患者の病態は、加齢とともに多様化していく。
- ・**研究分担者(日野啓輔)** 医療従事者に対する HB ワクチン応答性 (ビームゲン 567 例、ブタボックス 503 例) に関する検討 (2012~2019 年) : 1070 名 (女性 76%) の HB ワクチン接種後 HBs 抗体反応性は、ビームゲンが高い (p=0.096)。2 回目接種後の同反応性は、1 回目接種後 HBs 抗体価は影響しない。
- ・**研究分担者(島上哲朗)** 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 1557 名のうち、1048 名に対し長期経過を解析した。HCV 抗体陽性者集団 495 名は、HBs 抗原陽性者集団 553 名と比べ肝発癌率が高く、また肝線維化進展例からの肝発癌が有意に多かった。

- ・**研究協力者(池上正)** 7医療機関で最近、DAA 治療を開始した 147 名の患者（男性 62%）に対して行動変容の契機を解析した。56%が感染認識後 10 年以上経過してから治療を開始しており、感染認識後の経過期間が長いほど、他者からの勧めが治療決定の最も強い原動力となる事が示唆された。医療機関受診時に HCV 感染を知った患者が直ちに専門医受診が可能な体制作りが必要と考えられた。
- ・**研究分担者(宮坂昭生)** フォローアップ体制の検討では、HCV キャリア追跡調査では年々「来院せず」が増えた。50 歳未満が 41.2%と高率であった。HBV キャリア追跡調査では 2008 年以降の「定期受診」は約 30%で推移している。「来院せず」は 2018 年度は 59.0%、50 歳未満は 83.2%で最も高率であった。HCV キャリアの通院医療機関別抗ウイルス治療著効群の割合は肝疾患拠点病院> 肝疾患専門医療機関> 肝炎かかりつけ医> 一般医療機関の順で高い。
- ・**研究協力者(高橋文枝、腰山誠)** 岩手県予防医学協会における住民職域健診等の受診者（HBs 抗原検査：621,617 名、HBs 抗体検査：264,218 名、HCV 検査：512,567 名）を対象に HBV、HCV 感染状況の推移を明らかにする事を目的とした。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 1986~1989 年出生群の HBs 抗原陽性率は 0.09%と極めて低下していた。HBV 感染既往者は 1911-1940 出生年では 30%以上であったが 1941 年以降の出生群では自然減が認められた。HCV キャリア率は 1922~1930 年出生群において 1.72%であったが 1981~1989 年出生群においては 0.01%まで自然減が認められた。
- ・**研究協力者(高橋文枝、腰山誠)** 2013 年度から新たな C 型肝炎ウイルス検査手順による肝炎ウイルス検診が「HCV 抗原検査」を削除して開始された。すでに HCV 抗体検査試薬として推奨されているルミパルスプレストオーソ HCV を用いて当検査手順の検証を行う事を目的とし、岩手予防医学協会における住民職域健診等の HCV 検診受診者 143,758 名を対象とした。HCV 抗体陽性率は 0.42%、高力価群 220 例と中・低力価群の中で HCV-RNA が陽性であった 45 例の計 265 例が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定され、NAT 実施率は 0.26%であった。新たな C 型肝炎ウイルス検査手順において NAT 実施率は低く抑えられ、精度を維持しつつ、検査の簡便化とコスト軽減ができたと考えられた。
- ・**研究協力者(豊田秀徳)** DAAs により HCV を排除した 827 例を対象に SVR 後生命予後について解析を行ったところ、高齢・男性・genotype 2・DAA 治療前の HCC 既往が SVR 後死亡と有意に関連していた。また、SVR 例を DAAs 治療前の代償性肝硬変の有無、HCC 既往の有無で 2 群に分け、背景を揃えて死亡率を比較したところ、代償性肝硬変の有無では死亡率に有意差は認めないが、HCC 既往有は無よりも死亡率が有意に高く、HCC 発生前に HCV 排除を行うことが重要であると考えられた。
- ・**研究協力者(清水雅仁)** 岐阜県におけるウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況に関する継続調査の結果、核酸アナログ製剤の新規助成のうち約 40%は再活性化予防であった。医療の高度化により、今後さらに増加する可能性がある。C 型肝炎に対する DAA 治療の助成件数は平均 20~25 件/月と横ばいであり、初回投与例（72%）を中心に行われていた。DAA 新規導入症例の背景（2014 年—2019 年、岐阜市民病院：202 症例）を解析したところ、病診連携、病病連携と比較し、院内他科紹介の症例は若年、ALT 高値、AFP 低値の症例が多く、さらなる連携や院内アラートシステムの構築・工夫の重要性が示唆された。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

令和元年度 総括研究報告書

「肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」

肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究

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、わが国の肝炎状況に対処するために、肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究を実施し、政策の企画立案、基準策定のための基礎資料や、施策に科学的根拠を与えるための成果の獲得をめざし、ウイルス肝炎排除への方策を提示する。この目的のため、

1) 肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究、2) 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究、3) ウイルス肝炎排除への道程に関する研究、の3つの研究の柱を掲げ、基礎、臨床、社会医学各分野の専門家の参加を得て組織的に実施する。

1. 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) 新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路に関する研究(相崎英樹)

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解析した。最近、急性 B 型肝炎は減少している可能性が示された、さらに、HIV 陽性男性同性愛者が多い定点医療施設での急性肝炎のモニターリングの有効性について報告する(本研究は感染研疫学センターと共同で行われた)。

2) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査(佐竹正博)

輸血に原因が求められない HCV 感染例が毎年 20~40 例血液センターに報告される。いずれも HCV 抗体が入院時は陰性、治療終了後に陽転しているため、何らかの医療手技が感染を起こした可能性がある。某医療機関の協力を得て、入院患者の入院時と退院後 2~5 か月の検体を収集し、同一の方法で HCV 抗体検査を全数行っている。これまで 1,716 例の検査を終え、38 人の退院後陽性検体を見出したが、入院時と退院後の検査法の感度の違いで陽転と判定された例が 1 例あった以外は、明らかな陽転例はまだ見つかっていない。症例数がまだ少ないため結論を出すには至っていない。

3) B 型持続性肝炎の長期予後についての研究(山崎一美)

Community based study による B 型持続性肝炎患者のうち、HBeAg 陽性無症候性キャリア（免疫寛容期）と HBeAg 陰性無症候性キャリア（低増殖期）の病態における長期自然経過を明らかにする目的でマルコフモデルにより病態推移確率を算出し、男女別に 20 歳から 60 歳までの病態推移について検討した。

対象は、日本西端の長崎県離島住民（2014 年人口 2.1 万人）であり、この地域では 1978 年から HBs 抗原のスクリーニングを開始している。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住民である。2008年までに34,517名が受診した。

受診者のうちHBs抗原陽性例は1,474例(4.3%)であった。このうち受診1回のみまたは記録不詳者を除いた持続感染例は951名であった。このうち観察開始後3ヶ月以内に肝発癌した38例、観察期間1年未満の45例、観察開始時HBeAgが未測定の6例を除いた862例を対象としたが、このうちHBeAg陽性無症候性キャリア(ASC)73例、HBeAg陰性ASC522例をそれぞれマルコフモデル解析の対象とした。本研究では、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

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。(第E疫-1082号)
その結果、以下のことが明らかとなった。

1. 20歳・男を起点として、HBeAg陽性およびHBeAg陰性無症候性キャリア(ASC)が、60歳までに発癌する確率は42.5%と0.3%であった。HBs抗原消失する確率は、0.9%と44.4%であった。HBeAgの状態によりその後の予後は全く異なることがわかった。
2. 60歳までHBeAg陽性ASC病態を10.7%が維持した。これについては保存血清を用いてウイルス側の因子について検討する必要がある。
3. 20歳・男・HBeAg陰性ASCは、50歳までに2.5%がreactivationした。これについても、今後ウイルス側の因子について検討する必要がある。

4) 長崎県約920例HBV持続感染者のgenotype分布の検討(2019年度中間報告)(国立長崎医療センター, 田中純子研究代表)

長崎県五島列島の上五島地域では、人口約2.4万人の全住民を対象としたHBs抗原検査を1977年に導入し、2017年までの全受検者に占めるHBs抗原陽性率は4.3%である。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及び治療介入を行うと共に、受診毎の血清が保管されている。

本研究では、同地域で見出された全HBVキャリアの血清を対象にHBVDNAの部分配列およびHBVgenotypeを解析し、同地域における分布を明らかにすることとHBVキャリアの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。なお、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)。

その結果、以下のことが明らかとなった。

1. 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951名のうち、916名(男526名、女390名)の保存血清を対象とした。
2. HBs抗原陽性の成人916例中、Real time PCR陽性は725例(79.1%)であった。Real time PCRによるウイルス量は、 1.0×10^8 copy/ml以上が191例と最も多く、中央値 4.35×10^4 copy/ml(範囲:検出感度以下 $\sim 1.0 \times 10^8$ copy/ml以上)であった。
3. HBs抗原陽性であった916例中、現時点で626例のSP領域におけるsequence解析が可能であり、97例はS領域におけるsequence解析が可能であった。
 - 1) SP領域におけるsequence解析が可能であった626例において、95.8%(600/626例)がgenotype C、3.7%(23/626例)がgenotype B、0.5%(3/626例)がgenotype Aに属した。Genotype Aの株はフィリピン株と近縁、Genotype Bの株は中国、ベトナム株と近縁であり、Genotype Cの株はC1,C2,C3に分類され、C2の中国株の近くには集積が認められた。
 - 2) S領域におけるsequence解析が可能であった97例において、95.9%(93/97例)がgenotype C、4.1%(4/97例)がgenotype Bに属した。

4.最終的に 916 例のうち sequence 解析が可能であった 723 例 (SP 領域 : 626 例、S 領域 : 97 例) において、95.9% (693/723 例) が genotype C、3.7% (27/723 例) が genotype B、0.4% (3/723 例) が genotype A に属した。

5.引き続き、解析未完了の 141 例に関して Sequence 解析を進める予定である。また、診療録データの情報(年齢、診断名、抗ウイルス療法の有無など)と Sequence 情報を比較することにより、肝病態との関連を検討する予定である。

以上により、五島列島の全住民から拾いあげられた HBV 株が現時点で合計 723 例 Genotype 判定され、うち 95.9%が Genotype C であり、C2 に集積が認められた。当地域の Genotype 分布は九州全体と同様、古代から交流の多い東アジアからの影響が大きいと考えられた。引き続き未解析の 141 例に関する遺伝子解析と肝病態との関連の検討を進めていく予定である。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、HCV 検査手順

1) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について—出生年コホート別に見た解析—(高橋文枝, 腰山誠)

岩手県では、住民健診または一日人間ドックまたは職域健診は岩手県予防医学協会がすべて担っている。同集団の出生年コホート別にみた HBs 抗原・抗体陽性率の解析から、岩手県における B 型肝炎ウイルス感染状況の推移を明らかにする。同様に同集団の出生年コホート別にみた HCV キャリア率から、岩手県における C 型肝炎ウイルス感染状況の推移を明らかにすることを目的とした。

以下のことが明らかになった。

1. 岩手県において、1986 年 4 月から 2019 年 3 月までの間に、住民健診または一日人間ドックまたは職域健診により HBs 抗原検査を受診した 621,617 人(出生年 1914 年~1989 年)の HBs 抗原陽性率は、1.81%であった。出生年別に見ると、1917 年出生群(4.51%)と団塊世代である 1944 年出生群(2.43%)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(1.81%)に 3 つ目のピークが認められた。1968 年以降の出生群では再び減少に転じ、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~1989 年出生群の HBs 抗原陽性率は 0.09%まで低下していることが明らかになった。

2. 一方、HBs 抗体検査を受診した 264,218 人(出生年 1911 年~1999 年)の HBs 抗体陽性率は、22.71%であった。1940 年までの出生群では、30%以上の HBV 感染既往者がいたが、1991~1999 年出生群の HBs 抗体陽性率は 2.99%と、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。

HBs 抗体陽性率を男女別にみると、1911~1940 年出生群は男性が高率であったが、その後 1961 年~1990 年出生群では女性の陽性率が高率であった。男女ともに HBV 水平感染の率は減少し続けているものの、出生年 1961 年以降、男性より女性の方が感染の機会が増加している可能性があり、今後注視してゆく必要があると思われた。

3. また、1996 年 4 月から 2019 年 3 月までの間に HCV 検査を受診した受診者総数は、512,567 人(出生年 1922 年~1989 年)で HCV キャリア率は 0.58%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%、1981~1989 年出生群は 0.01%と 1971 年以降の出生群の HCV キャリア率は極めて低率であった。

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

2013 年度から新たな C 型肝炎ウイルス検査手順による肝炎ウイルス検診が、「HCV 抗原検査」を削除してスタートしている。新たな C 型肝炎ウイルス検査手順が公表されるにあたり、一次スクリーニングの「HCV 抗体検査」試薬として、2 社 3 試薬が測定値により高力価・中力価・低力価に適切に群別ができる試薬として推奨された。その中の一つである、ルミパルスプレストオーソ HCV (以下 Lumipulse Presuto) (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製) について肝炎ウイルス検診検体の測定データにより、新たな検査手順の検証を行うことを目的とした。

岩手予防医学協会に於いて 2013 年 4 月～2019 年 3 月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において HCV 検査を受診した 143,758 人について新たな C 型肝炎ウイルス検査手順による、判定振り分けをおこなった。すなわち、一次スクリーニングの「HCV 抗体検査」試薬として推奨されたルミパルスプレストオーソ HCV (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製) について、HCV 検査を受診した 143,758 例の判定振り分けにより検証した。

その結果、

1. HCV 抗体陽性率は 0.42%、HCV 抗体「高力価群」(判定理由①)の 220 例と「中・低力価群」の中で HCV-RNA が陽性であった(判定理由②)45 例、の計 265 例(0.18% 265 / 143,758)が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。NAT 実施率は 0.26%であった。
2. HCV 抗体高力価群において HCV-RNA 陰性例が 32 例認められたが、自記式問診等により把握できる範囲では、その多くが医療機関の管理下にある方であった。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われた。

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

3) 健康増進事業による住民健診における C 型肝炎ウイルス検査測定法の妥当性についての検討(田中純子研究代表)

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。現在、健康増進事業および特定感染症検査等事業による C 型肝炎ウイルス検査を実施する際の手順となっている。

「C 型肝炎ウイルス検査手順」は、「HCV 抗体の力価が高い群では HCV-RNA 陽性例の占める割合が高い」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」に対しては、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」群に分ける方法である。

抗体測定系の開発と C 型肝炎ウイルス感染に関する疫学的状況の変化を鑑み、疫学研究班では、2013 年に「C 型肝炎ウイルス検査手順」の再評価による手順の改訂を行い、現在に至っている。

すなわち、「HCV 抗体の検出」試薬試薬が広く普及している現状をふまえ、肝炎ウイルス検診事業をさらに普及させる為、「HCV 抗体の検出」試薬を省略可能な選択肢として検査手順に加えられた。

今回、新たに開発された上市予定のアボットジャパン株式会社の Architect HCV reformulation に関して、「C 型肝炎ウイルス検査手順」の HCV 抗体検出用試薬としての有用性の検討を行うことを目的とした。広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている(広島大学 第 E-1851)。

その結果、以下のことが明らかになった。

1. 岩手県予防医学協会において、2012年に一日人間ドック・住民健診・職域健診でHCV検診を受診した1,200名、及び同協会における2014年度と2015年度のHCV検診においてHCV抗体陽性と判明した258名の計1,458名の保存血清を対象とした。
2. 標準試薬と検討試薬を用いて、HCV抗体を測定した結果、両試薬間の判定一致率は98.6% (1,438/1,458例)であった。また、2試薬間の判定結果の不一致率は1.4 (20/1,458例、標準試薬低力価・検討試薬陰性：14例、標準試薬陰性・検討試薬陽性：6例)であった。
3. 標準試薬をゴールドスタンダードとしたところ、検討試薬の感度は94.6% (247/261)、特異度99.5% (6/1197)であった。
4. 標準試薬ルミパルスプレストオースHCVと検討試薬Architect HCV reformulationの測定値をプロットしたところ、実数目盛でみると、相関係数(r)：0.881、一次回帰式 $y=0.85+0.28x$ であった。
5. また、対数目盛でみると、相関係数R：0.957、一次回帰式 $\text{Log}[y]=-0.08+0.85\text{Log}[x]$ であった。

以上により、Architect HCV reformulationは健康増進事業および特定感染症検査等事業によるC型肝炎ウイルス検査手順の「HCV抗体の検出」を目的とした試薬として適切であると確認した。

4) 大規模集団における肝炎ウイルス持続感染者率の推計：健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者におけるHBV・HCVキャリア率(田中純子研究代表)

本研究班では、これまで、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、2001~2006、2007~2011、2012~2016年の4期について、また、老人健康法、健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者集団におけるHBVキャリア率、HCVキャリア率も2002~2006、2008~2012年の2期について、明らかにし、日本の大規模集団における肝炎ウイルス持続感染者率を長期にわたり報告してきた。これらの資料は、肝炎・肝がん対策の基礎資料として活用されている。

今回、健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者集団の最新のデータを用いて、B型およびC型肝炎ウイルスキャリア率を算出することを目的に、2013-2017年の健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者集団(HBV検査受検者数4,238,000人、HCV検査受検者数4,222,668人)におけるHBVキャリア率とHCVキャリア率を出生年・地域別に算出した。また、ほぼ同時期の2012-2016年の初回供血者集団(初回献血者数2,054,566人)におけるB型およびC型肝炎ウイルスキャリア率と比較した。

その結果、以下のことが明らかになった。

1. これまでに報告した2008-2012年の健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者と同様にHCVキャリア率については出生年が後の出生コホートにおいて低値を示した。HBVキャリア率については、1950年代以降出生の出生コホートにおいて、緩やかな低値傾向が認められた。
2. 2008-2012年と2013-2017年の健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者集団におけるHBVキャリア率、HCVキャリア率を比較すると、いずれの出生年においても2013-2017年集団が低値を示した。また、地域ブロック別においても同様に2013-2017年の受検者集団では低値を示した。
3. 2011年時点(2008-2012年)と2015年時点(2013-2017年)のふたつの時期の健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者集団と初回供血者集団におけるHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を比較すると、2011年時点(2008-2012年)では、健康増進事業による肝炎ウイ

ルス検査受検者集団の値が高い傾向があったが、2015年時点(2013-2017年)では、2つの集団の陽性率はほぼ同等の値を示している。

以上より、供血者は体調に問題がなく受付時の問診を受け全て基準を満たしているなど一般集団よりも感染のリスクが低い集団であると考えられていたが、住民を対象とした肝炎ウイルス検査が全国的に進んだことも相まって、住民検診を受ける集団における陽性率が供血者集団と同程度にまで低下したことが推察される。住民検診を受ける前に肝炎ウイルス検査を受ける機会があり要請となった場合は治療など受療していることが考えられ、その結果、住民検診を受ける集団でのキャリア率が低くなった等の可能性が考えられる。

また、本研究結果は、肝炎ウイルス検査受検が日本全体で進んだことを示すデータとして示すことができると考えられた。

II. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

1) 血液透析患者における HCV 新規感染後の長期予後(菊地勲)

肝硬変や肝臓の発症には罹病期間が重要な因子となるが、HCV 感染透析患者と非感染透析患者を比較して生命予後を検討したこれまでの論文では、観察開始までの HCV 感染期間が不明である。

今回、HCV 新規感染後の透析患者と非 HCV 感染透析患者を対象として、新規感染後の生命予後の比較を行った。

2006 年末に慢性の血液透析を行っていた 242,609 人を基集団として解析対象として 78470 人を設定した。その中から、2006 年末から 2007 年末の 1 年間で HCV に新規感染した 777 人透析患者を対象として、非感染透析患者との 9 年間の生命予後の比較、肝硬変と肝臓による死亡率の比較を行った。すなわち、新規感染患者 777 人と非感染患者 77,693 人を、20 の調整項目で 1 : 3 の PS マッチングを行い、非感染患者 2,331 人が選択された。また、マッチング後は 20 項目すべてに統計学的な有意差がないことを確認した。

その結果、

1. HCV 新規感染後 9 年間の生存率は低率であった (Log-Rank test で $P=0.005$ 、有意に低率、Cox 回帰分析でもハザード比 (HR) 1.211 (95%CI ; 1.077-1.360) と、有意に低率)。
2. 一方、9 年間での肝硬変による死亡 (Log-Rank test $P<0.001$ 、有意に高率、Cox 回帰分析も HR 4.967 (95%CI ; 1.499-16.460) 、有意に高率) や肝臓による死亡 (Log-Rank test $P=0.001$ 、有意に高率、Cox 回帰分析も HR 4.718 (95%CI ; 1.608-13.845) 、有意に高率) が非常に高率であった。
3. また、2006 年末から 2007 年末の 1 年間での新規感染は、0.99 人/100 人年と非常に高率であった。

2007 年末時点での、透析施設における HCV の新規感染は存在しており、その新規感染が感染透析患者の生命予後低下の要因となっていた。

以上により、

新規感染後 10 年以内でも肝硬変・肝臓による死亡が高率であり、透析施設での水平感染を防止する感染対策が非常に重要になるとともに、HCV 感染透析患者への Direct. Acting Antiviral (DAA) を使用した抗ウイルス療法が重要となる。

2) C 型肝炎 DAAs 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究(芥田憲夫)

直接作用型抗ウイルス剤(DAAs)併用療法の登場により HCV はほぼ排除可能な時代を迎えた。治療の進歩に伴い、近年 C 型肝炎は減少傾向となり、脂肪肝を含む非 B 非 C 型肝炎が増加傾向にある。即ち、ウイルスフリー状態からの肝発癌に移行してきたといえる。

検討 1 として、C 型肝炎 IFN フリーレジメンの治療効果別に見た肝発癌率、肝疾患関連死亡率を検討する。実臨床で有用な SVR 後肝発癌リスク因子を多数例で検討した。また、検討 2 として、肝生検で確定診断された非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の長期観察例に基づき生存率や各種イベント発生頻度を検討する。糖尿病発症における NAFLD のインパクトや、糖尿病治療のインパクトを検討した。

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 935-H/B、953-H/B、1526-H/B)

その結果、

1. C 型肝炎 DAAs 治療後で SVR を達成すると肝発癌率と肝疾患関連死亡率は減少し、肝発癌リスクが高い肝硬変症例に絞っても同様な結果が得られることが確認された。
2. 肝硬変症例における肝発癌リスク因子として治療終了後の肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標となることが示された。

検討 1 からは、SVR 後肝発癌リスク因子として肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標であることが明らかとなった。

3. 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 3.67/千人年)、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。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。累積生存率は、10 年 91%、20 年 91%、30 年 91%であり、FIB-4 index は生存に寄与する予測因子として有用であった。
4. 死亡例では肝疾患関連イベントが最も生命予後に影響していた。SGLT2 阻害薬の肝組織改善効果の検討では、全例が肝細胞脂肪化と NAFLD activity score が改善し、肝線維化も 30%で改善が確認され、本薬剤の長期肝発癌抑制効果を示唆する所見が得られた。検討 2 からは、SGLT2 阻害剤は糖尿病合併 NAFLD の肝組織改善を目指した食事・運動療法以外の内科的な一選択肢として期待されることが明らかとなった。

3) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学的実態把握大規模住民検診を用いた検討(田中純子研究代表)

NAFLD の病態および自然史については疫学的側面から未だ十分明らかになっておらず、疾患定義そのものについても見直しの議論がある。また、有用な肝線維化指標のひとつとされる FIB-4 index の一般集団、脂肪肝診断例集団における分布についてもエビデンスは乏しい。

本研究では文化背景の異なる 2 カ所 (東北・中国地方) の大規模健診データおよび全国の健保組合加入者レセプト&健診データを解析し、一般集団における性年齢別にみた飲酒量の実態、FIB4index の頻度分布、脂肪肝診断例の疫学的実態を明らかにすることを目的とした。

その結果、以下のことが明らかとなった。

1. 広島県・岩手県の大規模健診データを用いた研究【研究 A】

①公益財団法人 広島県地域保健医療推進機構 (広島県機構) における、2013 年 4 月から 2018 年 7 月 (5 年間) の全健診受診者から肝炎ウイルス検査陽性者を除くのとべ 172,819 人 (実 58,522 人) の健診時間診・血液検査、腹部超音波検査結果、②公益財団法人 岩手県予防医学協会 (岩手県協会) における 2008 年 4 月から 2019 年 3 月 (11 年間) の全健診受診者から肝炎ウイルス検査陽性者を除くのとべ 3,644,951 人 (実 797,644 人) の健診時間診・血液検査、腹部超音波検査結果を解析対象とした。

2. 全国の健保組合加入者レセプト+健診データを用いた研究【研究 B】

日本医療データセンター（JMDC）が保有する、2012年4月から2018年3月（6年間）の健康保険組合加入者6,492,526人（実人数）のレセプトデータ（のべ21,612,532人分：傷病名、医薬品、診療行為情報）および健診データ（のべ7,337,640人分）（いずれも家族・扶養者を含む）を解析対象とした。

3. 調査対象期間中初回の健診時に飲酒歴問診結果を有する健診受診者（広島県機構：51,016人、岩手県協会：769,012人）を対象とした解析の結果、広島県・岩手県ともに、毎日飲酒する人の割合が最も多かったのは、男性では50代（広島49.4%、岩手50.2%）、女性では40代（広島18.3%、岩手15.0%）であった。男性で毎日3合以上飲酒する人の割合は、広島県・岩手県ともに40代が最も多くそれぞれ3.9%、3.7%であった。この2県では食を含む文化背景が異なっているにもかかわらず、アルコール飲酒頻度についてほぼ同様の傾向が認められた【研究A】。
4. 広島県機構の健診受診者58,522人（実人数）のうち、健診問診時飲酒量回答結果と腹部超音波検査結果を有する6,003人における脂肪肝有病率（脂肪肝の定義：腹部超音波診断）は、26.4%であった。脂肪肝患者（N=1,587）に占める非飲酒者（非飲酒者の定義：エタノール換算で男性30g/日、女性20g/日未満、NAFLD）の割合は88.3%であった。飲酒量3区分別に脂肪肝有病率を算出した結果、多量飲酒者（N=158）では27.8%、中量飲酒者（N=661）では21.3%、非飲酒者（N=5,184）では26.4%であった【研究A】。
5. 岩手県協会の健診受診者797,644人（実人数）のうち、健診問診時飲酒量回答結果と腹部超音波検査結果を有する69,667人における脂肪肝有病率（脂肪肝の定義：腹部超音波診断）は、27.8%であった。脂肪肝患者（N=19,357）に占める非飲酒者（NAFLD）の割合は85.6%であった。飲酒量3区分別に脂肪肝有病率を算出した結果、多量飲酒者（N=1,894）では28.0%、中量飲酒者（N=7,763）では29.1%、非飲酒者（N=60,010）では27.6%であった【研究A】。
6. 上記4、5より広島県と岩手県の脂肪肝有病率は同程度であり、地域差は認められなかったことから、広島県と岩手県のデータを合算した集計を行った結果、広島県&岩手県の健診受診者75,670人における脂肪肝有病率（脂肪肝の定義：腹部超音波診断）は、27.7%であった。脂肪肝患者（N=20,994）に占める非飲酒者（NAFLD）の割合は85.8%であった。NASHをNAFLDの1-2割と仮定すると（日本肝臓学会NASH・NAFLDの診療ガイド2015）、健診受診者の2.4-4.7%にNASHが存在すると推定された。
7. 日本医療データセンター（JMDC）が健診&レセプト情報を保有する健康保険組合加入者6,492,526人（実人数）のうち、健診データを有する685,993人を対象に、脂肪肝（脂肪肝の定義：レセプト傷病名に「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」あり）患者数を算出した結果17,464人（2.5%）であったことから、健診受診者の2.5%が医療機関で脂肪肝と診断されていることが明らかとなった。NASHをNAFLDの1-2割と仮定すると（日本肝臓学会NASH・NAFLDの診療ガイド2015）、健診受診者の0.3-0.5%が医療機関でNASHと診断をされていると推定された【研究B】。
8. 上記6、7の結果より、健診時超音波検査で診断される脂肪肝の9.0%が医療機関で捕捉されているものと推定された【研究A&B】。
9. 広島県&岩手県の健診受診者75,670人を対象として、健診時超音波検査にて診断された脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度を、飲酒量3区分別に比較した結果、飲酒量3区分いずれにおいても心血管疾患有病率は脂肪肝有無別に有意差を認めなかったが（心血管疾患有病率：非飲酒・脂肪肝あり群5.6%vs脂肪肝なし群5.3% p=0.0517、中量飲酒・脂肪肝あり群6.2%vs脂肪肝なし群5.1% p=0.0580、多量飲酒・脂肪肝あり群3.7%vs脂肪肝なし群4.5% p=0.4640）、糖尿病有病率は脂肪肝あり群において有意に高かった（糖尿病有病率：非飲酒・脂肪肝あり群12.8%vs脂肪肝なし群3.9% p<0.0001、中量飲酒・脂肪肝あり群13.7%vs脂

肪肝なし群 3.9% $p < 0.0001$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 10.6% vs 脂肪肝なし群 2.8% $p < 0.0001$) 【研究 A】。

10. 一方、JMDC データ解析では、健康保険組合加入者のうち、健診データを有する 685,993 人を対象に、医療機関で診断された脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度を、飲酒量 3 区分別に比較した結果、飲酒量 3 区分いずれにおいても心血管疾患有病率は脂肪肝あり群において有意に高く(心血管疾患有病率:非飲酒・脂肪肝あり群 7.4% vs 脂肪肝なし群 2.0% $p < 0.0001$ 、中量飲酒・脂肪肝あり群 8.5% vs 脂肪肝なし群 2.0% $p < 0.0001$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 9.1% vs 脂肪肝なし群 2.1% $p < 0.0001$)、糖尿病有病率も有意に高かった(糖尿病有病率:非飲酒・脂肪肝あり群 18.3% vs 脂肪肝なし群 2.7% $p < 0.0001$ 、中量飲酒・脂肪肝あり群 16.3% vs 脂肪肝なし群 2.7% $p < 0.0001$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 16.6% vs 脂肪肝なし群 2.3% $p < 0.0001$)。医療機関で捕捉されている脂肪肝はよりハイリスク者に偏っていることが示唆された【研究 B】。
11. 調査対象期間中に腹部超音波検査結果を 2 回以上有し、初回の腹部超音波検査結果が脂肪肝でなく、かつ飲酒量の回答がある健診受診者(広島県機構:2,637 人、岩手県協会:28,425 人)を対象とし、脂肪肝罹患率を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した結果、脂肪肝罹患率は全体(N=31,062)では 3,173/10 万人年(95%CI: 3,091-3,257/10 万人年)であった。飲酒量 3 区分別にみると、非飲酒者(N=26,809)では 3,084/10 万人年(2,997-3,172/10 万人年)、中量飲酒者(N=3,466)では 3,751/10 万人年(3,481-4,042/10 万人年)、多量飲酒者では(N=787)では 3,861/10 万人年(3,295-4,497/10 万人年)であった。非飲酒者では男性では 50 代(4,487/10 万人年)、女性では 60 代(2,905/10 万人年)における罹患率が最も高かった【研究 A】。
12. 一方、JMDC データ解析では、健康保険組合加入者 685,993 人から調査期間中最古健診月以前のレセプトデータに「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」傷病名を有する 12,056 人を除いた 673,937 人を解析対象とし、脂肪肝罹患率(脂肪肝罹患の定義:観察期間中に初めてレセプト傷病名に「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」があったもの)を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した。脂肪肝罹患率は全体(N=673,937)では 1,087/10 万人年(95%CI: 1,072-1,102/10 万人年)であった。飲酒量 3 区分別にみると、非飲酒者(N=597,108)では 1,070/10 万人年(1,054-1,086/10 万人年)、中量飲酒者(N=63,248)では 1,193/10 万人年(1,141-1,247/10 万人年)、多量飲酒者では(N=13,581)では 1,366/10 万人年(1,246-1,495/10 万人年)であった【研究 B】。
13. 広島県&岩手県の健診受診者のうち、FIB4-index を算出できた 75,666 人を対象として、FIB4-index の年代別分布を算出した結果、50 歳未満(N=32,103)の FIB4-index 平均値±SD は 0.82 ± 0.31 (Min- Max 0.18-12.07)、50 代(N=20,868)では 1.23 ± 0.44 (0.17-15.39)、60 代(N=16,854)では 1.60 ± 0.66 (0.34-32.48)、70 代以上(N=5,841)では 2.10 ± 0.75 (0.23-15.4)であった。JMDC データ解析では、健康保険組合加入者 685,993 人の健診データより、同様に FIB4-index 年代別分布を算出した結果、50 歳未満(N=460,736)の FIB4-index 平均値±SD は 0.74 ± 0.30 (Min- Max 0.02-32.34)、50 代(N=161,128)では 1.14 ± 0.44 (0.04-39.57)、60 代(N=58,831)では 1.48 ± 0.55 (0.04-61.17)、70 代以上(N=5,298)では 1.92 ± 0.67 (0.08-29.2)であった。一般集団における FIB4-index が、年齢によって大きく異なっている実態が明らかとなった。FIB4-index を肝線維化指標として用いる場合には年齢を考慮した基準を用いる必要がある【研究 A&B】。
14. 数理疫学モデルを用いた脂肪性肝疾患の肝病態推移の予測を試みた【研究 A&B】。
15. JMDC レセプトデータ解析によって、NASH の新規診断患者(NASH の新規診断患者の定義:2013 年 4 月~2018 年 3 月にレセプト傷病情報「NASH」を有する患者について、期間内で NASH の傷病情報のある最古受診月より過去 12 か月間遡り、NASH の傷病情報がない

患者)と判定された対象者は2,224人であった。そのうち、NASH新規診断前の3か月間に肝生検が実施されていたのは153人であり、NASH診断前肝生検実施率は6.9%(男性6.0%、女性8.9%)であった。肝硬度測定は3.7%(男性4.0%、女性3.0%)で実施されていた。肝生検・肝硬度測定いずれも実施されず、NASHと診断されていたのは90.0%(男性90.6%、女性88.7%)であった【研究B】。

以上により、本研究では、大規模住民検診およびレセプトデータの解析から本邦のNAFLDに関する疫学的基礎資料を提示した。

医療機関で捕捉されている脂肪肝患者は、健診時超音波検査にて脂肪肝を指摘される患者の0.9%と低率に留まること、健診受診者(腹部超音波検査受診者)年間100人あたり3.2人のスピードで脂肪肝が新規に発生しており、男性では40代、女性では60代の罹患率がもっとも高いこと、が明らかとなった。

医療機関にかかっていない、住民検診あるいは職場の検診を受けたもので脂肪肝患者と判定されたもののうち重篤な肝疾患へと進行するNASH患者数の規模と発生の頻度を予測把握することは、肝疾患対策や治療戦略を講じるために重要な課題と考えられた。

4) 高齢者(>65)におけるC型肝炎ウイルス駆除後の肝発がん率の検討 —過去の非治療例との比較—(鳥村拓司)

我々は、本年度は、高齢者におけるDirect acting antivirals (DAAs)治療によるC型肝炎ウイルス(HCV)駆除による肝発がん抑制効果を評価した。本研究では2014年から2017年までにDAAs治療を行い、SVRを達成した65歳から75歳までの720例と対照として1996年から2006年に登録した65歳から75歳までの症例でHCVに対する治療を行っていないかインターフェロンによる治療を行ってもHCVを駆除できなかった378症例を用いて後ろ向きに肝発がん率を検討した。

本研究は、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

UMIN-CTR登録：UMIN000016288

その結果、DAAsにてSVRとなった症例からの1,2年発がん率は各々2.4%, 5.9%であったのに対し、対照群における1,2年発がん率は各々1.9%, 5.7%で有意な違いは認めなかった($p=0.07$)。当然のことながら、患者背景が両群間で異なっていたために、背景の条件を合わせた各々245例にても再度肝発がん率を比較した。その結果、DAAsにてSVRとなった症例からの1,2年発がん率は各々4.3%, 9.1%であったのに対し、対照群における1,2年発がん率は各々2.5%, 7.0%で有意な違いは認めなかった($p=0.07$)。さらに、DAAs導入の初期には肝発がんのハイリスクグループが多く治療されている可能性が考えられたため、初期のDAAs治療に用いられたダクラタスビル・アスナプレビルによる治療を受けた症例の肝発がん率を検討した。ダクラタスビル・アスナプレビルにてSVRとなった症例からの1,2年発がん率は各々4.7%, 11.7%で対照群に比べて優位に発がん率が高かった($p=0.0004$)。一方、ダクラタスビル・アスナプレビル以降に導入されたソホスブビル・レデイパスビルとソホスブビル・リバビリンにてSVRとなった症例からの1,2年発がん率は各々1.3%, 3.0%で対照群と比べて有意差はなかった($p=0.28$)。以上の結果から、現時点では65歳以上の高齢者においてDAAsによるHCVの駆除は、その後の肝発がんを抑制しているとは言えなかった。ただし、初期に治療された症例には、肝発がん高危険症例が多く含まれていた可能性があり、最終的なDAAsの肝発がん抑制効果の評価にはもうしばらくの経過観察が必要と考えられた。

5) C型肝炎効ウイルス療法開始前に存在した代償性肝硬変・肝癌根治治療の HCV 排除後の予後に対する影響(豊田秀徳)

大垣市民病院において経口抗ウイルス薬 (DAAs) により C 型肝炎ウイルス (HCV) を排除した症例 (SVR 例) において、抗 HCV 治療開始前に存在した代償性肝硬変および肝細胞癌根治治療の既往が、SVR 後の全生存率におよぼす影響について検討した。

DAAs 治療により SVR を達成した 827 例において、SVR 後の死亡率と死亡原因 (肝疾患関連死亡率・非肝疾患関連死亡率)、SVR 後死亡に関連する因子について解析した。SVR 後死亡は 47 例 (5.7%) で、内訳は肝疾患関連死亡 16 例 (34.0% : 肝細胞癌 16 例・肝不全 4 例)、非肝疾患関連死亡 31 例 (66.0%) であった。

多変量解析を行うと SVR 後死亡に関連する因子は高齢・男性・HCV genotype 2・DAA 治療開始前肝癌根治治療の既往であった。

DAAs 治療前に代償性肝硬変であった 257 例と肝硬変のなかった 570 例を年齢・性別・HCV genotype・肝癌根治治療既往の有無で propensity score matching を行った各群 180 例で比較すると、SVR 後の脂肪率に有意差は認めなかった ($p=0.4723$)。

一方 DAAs 治療前に肝癌根治治療既往のあった 120 例と肝硬変のなかった 707 例を年齢・性別・HCV genotype・代償性肝硬変の有無で propensity score matching を行った各群 110 例で比較すると、肝癌既往を有する症例の SVR 後死亡率は有意に高かった ($p=0.0391$)。

上記の検討から、DAAs 治療前に肝硬変への進展がみられていても、代償性であれば DAAs 治療による HCV 排除 (SVR) によりその生存への影響は克服できる可能性が考えられた。一方、HCC の既往は、根治例であっても SVR 後に強く影響しており、SVR により克服することは困難であった。

HCV 感染は肝線維化の進展度・HCC の根治治療の既往の有無にかかわらず抗 HCV 療法による治療が推奨されるが、とりわけ HCC の発生後は生命予後に対する影響は克服できないため、HCC 発生前に HCV 排除を行うことは必須であると考えられた。今後治療適応拡大となった非代償性肝硬変を含めた肝硬変症の SVR 後の生命予後への影響についても検討する必要があると考えられた。

6) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討(日野啓輔)

【目的】これまでに当施設では、医療従事者に対する HB ワクチン接種を HBs 抗体が陽性化するまで繰り返し行われている。しかし、HB ワクチン接種を繰り返すことのメリット (HBs 抗体陽性化率) については不明な点も多い。また、異なるジェノタイプ株から作成された HB ワクチン (ビームゲン、ヘプタボックス) の効果に違いがあるか否かについて十分な検討がされていない。これらのことを明らかにする目的で検討を行った。

【方法】2012 年 10 月 15 日~2019 年 4 月 30 日に HB ワクチン接種を受けた当施設教職員 1070 名に対して、HB ワクチン (ビームゲン、プタボックス) の効果に違いがあるか否かを検討した。また、HB ワクチン繰り返し投与によるワクチン応答性の変化を検討した。

【結果】年齢中央値は 28 歳 (19-66 歳) で、女性が全体の約 76% であった。HB ワクチンの種類に関しては、2014 年度までは全てビームゲンであり (567 例)、2015 年度以降は全てヘプタボックスであった (503 例)。

HB ワクチン 1 回接種後の抗体反応性について、HBs 抗体価を 3 層 ($<10\text{mIU/mL}$, $10\text{-}100\text{mIU/mL}$, $100\text{mIU/mL}\leq$) に分けてビームゲンとヘプタボックスでの比較を行った。その結果、ワクチン接種後の HBs 抗体反応性は、ヘプタボックスよりビームゲンの方が高い傾向にあった。しかし、各個人の HBs 抗体価を絶対数で比較すると、両者に著変は認められなかった。

一方、2 回以上の HB ワクチン複数回接種歴あったのは 58 名であった。HB ワクチン 1 回目接種後 HBs 抗体低値 ($<10\text{mIU/mL}$) 症例に対する 2 回目接種の HBs 抗体反応性は、ビームゲン

よりヘプタバックスの方が高い傾向にあった。いずれの種類 HB ワクチンにおいても、2 回目接種の HBs 抗体反応性に関して、1 回目接種後の HBs 抗体価は影響しなかった。

また、ヘプタバックス 3 回接種者 (8 例) においては、大部分 (6 例) では 2 回目より 3 回目接種後の反応性が明らかに高い傾向であった。

【結語】医療従事者に対して、1 回目 HB ワクチン接種後 HBs 抗体価 10mIU/mL 以上となった割合は、ビームゲンが多い傾向であった。一方、HB ワクチン 1 回目不応例 (<10mIU/mL) に対する 2 回目接種後の HBs 抗体反応性は、ヘプタバックスの方が高い傾向にあった。

また、医療従事者に対する HB ワクチン接種は 1 回目もしくは 2 回目接種後 HBs 抗体価にかかわらず、少なくとも 3 回目までは繰り返し接種する意義はあるものと考えられた。

7) 血液透析患者コホートの長期予後、死因、HBV・HCV Genotype に関する調査研究(田中純子研究代表)

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コホートを対象とした血清疫学調査及び転帰調査により、肝炎ウイルス感染状況の把握、同コホートにおける肝炎ウイルス持続感染者の HBV 及び HCV の遺伝子型の分布、血液透析患者の生命予後に関連する要因を明らかにすることを目的として本研究を行った。

全対象者 3,968 名について、透析導入時期を、1990 年以前、1991 年から 2001 年の期間、2002 年以降の 3 群に分けて解析を行った。その結果、以下のことが明らかとなった。

1. 対象コホートの HBs 抗原陽性率は 1.9% であり、透析導入時期別には、1990 年以前の透析導入群；2.8%、1991～2001 年導入群；2.2%、2002 年以降導入群；1.3%、透析導入時期が遅くなるにつれて HBsAg 陽性率は有意に低下する傾向を認めた ($p=0.0113$)。HCV 抗体陽性率 (全対象者：15.9%、3 群の陽性率：33.3%、15.8%、9.5%) 及び HCV RNA 陽性率 (全対象者：12.0%、3 群の陽性率：26.5%、11.7%、7.0%) も透析導入時期が遅くなるにつれて有意に低値となる傾向を認めた ($p<0.0001$)。
2. 透析患者集団における全 HBV キャリア 77 名及び全 HCV キャリア 476 名の遺伝子型について解析した結果、HBV 感染については HBV Genotype C2 が優位であり、HCV については genotype 1b が優位であり、わが国の一般集団における HBV・HCV の遺伝子型の分布と同様の傾向を認めた。
3. 対象コホートの死因は、心不全、感染症、脳血管疾患が上位であり、肝細胞癌による死亡は、いずれの群も 1%、肝硬変あるいは肝不全による死亡は 1～2% であった。
4. 長期追跡を行った本コホートにおける生命予後の要因分析の結果、性別、出生年、透析開始年齢、糖尿病が生命予後と関連を示したが、2002 年以降に透析導入した群においては、B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスに持続感染していることが有意に生命予後不良に関連した。

以上により、本透析コホートにおける HBs 抗原陽性率は 1.9%、HCV 抗体陽性率は 15.9%、HCV RNA 陽性率 12.0% であり、2002 年以降に透析導入した群ではいずれの陽性率も低くなる傾向にあること、一般集団の肝炎ウイルス感染の陽性率に比較して依然高い値を示していること、同コホートの肝炎ウイルスキャリアでは HBV genotype C2 及び HCV genotype 1b が優位であること、2002 年以降に透析導入した群においては、B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスに持続感染していることが有意に生命予後不良に関連していることが明らかとなった。以上の結果は、肝炎ウイルスに持続感染している透析患者の抗ウイルス治療を行う上で、また感染病態を考える上での有用な基礎的資料となると考えられた。

8) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討(宮坂昭生)

治療法の進歩により約 90% の C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリアのウイルス排除が可能となった。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通院・治療状況を把握することを目的に検討を行った。岩手県で構築している肝炎ウイルス検診体制の中で、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これまで2001年4月から2018年3月まで年1回行ってきている。これらの結果から、以下のことが明らかとなった。

1. 2012～2018年度における肝炎検診後のHCVキャリアの初回医療機関受診状況は60.7%が受診、39.3%が未受診であった。初回未受診者は50～60歳代の男性が多かった。
2. 2014～2018年度の肝炎検診後のHCVキャリアの初回受診医療機関は肝疾患ネットワークの受診が88%であった。初年度通院状況は「来院せず」「著効・来院せず」が9%であった。
3. HCVキャリア追跡調査での通院状況の検討では年々「来院せず」が増えていた。50歳未満が41.2%と高率であった。また、2017～2018年度にかけての「来院せず」「著効・来院せず」の割合は13.9%であった。
4. 通院医療機関別抗ウイルス治療著効群の割合は肝疾患拠点病院＞肝疾患専門医療機関＞肝炎かかりつけ医＞一般医療機関の順で高かった。
5. 2012～2018年度における肝炎検診後のHBVキャリアの初回医療機関受診状況は63.2%が「受診」、36.8%が「未受診」であった。初回未受診者は40～60歳代の男性が多かった。
6. HBVキャリア追跡調査での通院状況の検討では「来院せず」の割合が2018年度は57.0%であった。50歳未満が83.2%と最も高率であった。2017～2018年度にかけての「来院せず」の割合は21.9%であった。

今後、医療機関未受診者や通院中断者へ受診を促す方法を検討し、アプローチしてゆく必要がある。

9) 岐阜県におけるウイルス肝炎・肝硬変・肝がんに対する治療状況(清水雅仁)

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について検討を継続して行っている。本研究の目的は、地域におけるB型肝炎およびC型肝炎患者の制度利用状況の推移や、患者の背景因子、治療内容などに関する詳細な検討・実態調査を行い、HBV/HCVの「local elimination」の過程を明らかにすることである。

B型肝炎に関しては、治療ガイドラインに基づいた核酸アナログ製剤投与を主とする治療が全世代で行われていた。

核酸アナログ製剤の新規助成のうち約40%は再活性化予防であった。C型肝炎に対するインターフェロンフリー治療(DAA)の助成件数は平均20～25件/月であり、初回投与例(72%)を中心に行われていた。

DAA新規導入症例の背景(岐阜市民病院:202症例)を解析したところ、病診連携、病病連携と比較し、院内他科紹介の症例は若年、ALT高値、AFP低値の症例が多かった。

非代償性肝硬変に対するソフォスブビル・ベルパタスビルの助成申請は岐阜県全体で11例(2019年12月まで)であった。

また2018年12月から2019年11月までにおける岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数は5件(予想件数:114件)であった。

以上により

- B型肝炎の治療（IFN、核酸アナログ製剤）は、治療ガイドライン通りに適切に行われていると考えられた。新規核酸アナログ製剤開始症例における再活性化予防の割合は約40%であったが、今後さらに増加する可能性がある。
- C型肝炎に対するIFNフリー治療の助成件数は横ばいであるが、初回投与例が増えている。SOF/VEL治療が対象となる非代償性肝硬変は11例であり、事前に岐阜大学医学部第一内科関連病院間を対象に行ったアンケート調査の予測数値（3年で50症例）より少なかった。本件に関しては、非代償性肝硬変の実態調査も含め再検討・調査する必要がある。
- 新規紹介C型肝炎患者の背景をみると、病診連携も大事であるが、病病連携や院内連携も重要であると考えられた。特に、中核病院の内科以外の診療科に、若いHCVキャリアがいる可能性があり、さらなる連携や院内アラートシステムの構築・工夫が求められる。
- 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数が予想より少なかった理由としては、制度・システムの運用に加え、周知方法や指定医療機関の数などの問題があげられる。肝がん・肝硬変診療の実態についても関連病院間で調査し、事業の促進に繋げたい。

10) 肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究(池上正)

肝炎ウイルス感染者の掘り起こし対策と共に、肝炎ウイルス感染を知っている陽性者の肝炎ウイルス治療導入対策が課題となっている。現在、自身の肝炎ウイルス感染を、過去に既に知っていながら治療に至っていない陽性者（潜在性キャリア）を治療に結びつけるための方策が確立していない。また、検診等で、新たに感染を知った陽性者（新規キャリア）が、受療へ導入できる要因も明確になっていないのが現状である。

そこで、潜在性キャリアや新規キャリアの中で、肝炎ウイルス治療に至った行動変容の要因や契機を明らかにする事で、今後の潜在性キャリアの治療導入対策や患者掘り起こし対策に繋がる可能性がある。

そのため、今年度は、肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容への契機を明らかにする目的で、最近になって、専門医療機関への通院を開始し、IFN-free療法（DAA療法）を開始したC型肝炎ウイルス陽性者を対象に、治療開始の動機となった背景を解析するためにアンケート調査を行った。

このアンケート調査は、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18-25)。

その結果、次のことが明らかとなった。

1. 茨城県内の7医療機関に協力を仰ぎ、147名の患者（男性62%、女性38%）からのアンケート結果を得た。
2. 回答者の82%が感染認識後に複数年経過しており（56%が10年以上前）、約7割が他の理由で医療機関を受診した際に感染を知っていた。
3. 約4割の回答者がIFN-free治療を知らず、一方、感染認識後の経過期間が長い患者の方がIFN-free治療の事を知っていた。
4. 医療専門家（39%）の他に、知人や友人（32%）、メディア（22%）からIFN-free治療の情報を得ている割合が多かった。
5. 感染認識後の経過期間が長い患者ほど、他者からの勧めやアドバイスが治療決心に影響していた。
6. 50歳以上は「肝がん予防」を、50歳未満は「ウイルス排除」を、肝炎治療に期待している事が明らかとなった。

以上のアンケート調査の結果、潜在性 HCV 陽性者における治療開始行動には、知人(友人)、家族、医療専門家を含む他者からの推奨が、最も強い原動力となる事が示された。感染認識からの経過が長いほど、この傾向が強かった。また、医療機関受診の際に、HCV 感染を知った患者は、直ぐに専門医を受診する様な体制作りが必要と同時に、非陽性者も対象に、広く一般住民に最新の肝炎治療法に関する啓蒙活動が重要であると考えられた。

1) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

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

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))

その結果、以下のことが明らかとなった。

同連携参加者 1557 名中、HBs 抗原陽性 661 名、HCV 抗体陽性 522 名を対象とした。HBs 抗原陽性者の平均観察期間は 6.4 年であった。

2019 年 4 月末時点で、無症候性キャリア 402 名 (72.7%)、慢性肝炎 133 名 (24.1%)、肝硬変 18 名 (3.3%、代償性 15 名、非代償性 3 名)、核酸アナログ製剤投与中が 91 名 (15.2%)、経過で肝癌発症が 16 名 (2.7%)、死亡が 5 名 (肝癌死 2 名) であった。

HCV 抗体陽性者の平均観察期間は 8.7 年で、2019 年 4 月末時点で、肝硬変 69 名 (14%、代償性 44 名、非代償性 25 名)、慢性肝炎は 419 名 (84.6%) であった。また 353 名 (71.2%) が抗ウイルス療法を施行済みで、うち 228 名 (64.6%) が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。

ウイルス駆除は、331 名 (67%) で達成されていたが、非ウイルス駆除及びウイルス駆除不明が 163 名 (32.9%) であった。経過で肝癌発症は 50 名 (10.1%)、死亡が 29 名 (肝癌死 7 名、肝不全死 3 名) であった。

さらに HCV 抗体陽性者と HBs 抗原陽性者の肝発癌例を比較したところ、HCV 抗体陽性者の方が、初診時及び調査時に肝線維化が進展している傾向を認めた。

今回の解析により、以下の肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過が明らかとなった。

1. HCV 抗体陽性者の 67%がウイルス駆除を達成、肝発癌率は 10.1%であった。HBs 抗原陽性者の肝発癌率は 2.7%であった。
2. HBs 抗原陽性で肝癌を発症した症例と HCV 抗体陽性で肝癌を発症した症例の臨床背景を比較したところ、HCV 抗体陽性者の方が HBs 抗原陽性者に比べて肝発癌率が高く、初診時及び調査時に肝線維化が進展していた。
3. 石川県肝炎診療連携同意者と、石川県が有する肝炎治療医療費助成制度利用者の突合が可能である。次年度以降、今回解析対象者の中で抗ウイルス療法を行った患者中の肝炎治療医療費助成制度利用率を解析する予定である。

III. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究(代表研究者報告)

1) HBV/HCV 持続感染者数の 2000 年以降の動向-NDB による real world 解析を含めた推計- (田中純子研究代表)

我が国の肝炎ウイルス持続感染者（キャリア）数の推定については、厚労省研究班（代表：田中純子、吉澤浩司、以下疫学班）の平成 16 年度報告をもとに、厚労省が算出・公表した推定数 300-370 万人が用いられてきた。

疫学班はその後の同キャリア数の動向を明らかにする目的で、前回とほぼ同様の方法により推定を行い、2011 年時点には、推定キャリア数は 209-284 万人と推計報告した。その際、2000 年推計値と比較して約 100 万人程度の減少が認められることを報告した。

今回、その後の同キャリア数の動向と併せて及び将来推計を行うことを目的に、厚生労働省肝炎対策室の協力のもと、2012-2015 年度の NDB（レセプト情報・特定健診等情報データベース National Database）、および肝炎疫学研究班の疫学統計と、公的統計を用いて、2035 年度までの将来推計を試みたので報告する。

算出に用いた資料は以下の通りである。

1. 2000, 2011 年のキャリア数の算出の際に用いた資料

- 1) 1995-2000 年・2007-2011 年の初回供血者集団における HBV・HCV キャリア率 (Intervirolgy, 2004;47:32-40) 、
- 2) 健保加入者の診療報酬記録データベース (JMDC) から推定した期間有病率に基づく推計 (Hepatology Res, 2015; 45: 1228-1240) 、
- 3) 肝炎ウイルス検査後の医療機関受診率 (肝臓 2016, 57(12):634-648) 、
- 4) 1994-2004・2008-2013 年の供血者集団における HBV・HCV 新規感染率 (Intervirolgy, 2008, 51:33-41、Transfusion 2018;58:2880-2885) 、
- 5) 2008-2011 年の肝炎(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 (厚労省肝炎対策室) 、
- 6) 推定インターフェロン著効率 (日本肝臓学会 C 型肝炎治療ガイドライン 5.4 版) 、
- 7) 2000・2005 年の人口動態統計、
- 8) 2000 年・2005 年・2010 年国勢調査人口、
- 9) 2002 年・2011 年の患者調査の肝関連疾患 (肝癌、肝硬変、慢性肝炎、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス)

2. 2015 年および 2016-2035 年のキャリア数の算出に用いた資料

- 1) 厚生労働省が定める「レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン」に基づき入手した National DataBase (NDB) のデータ：
 - ・ 医科レセプト、DPCレセプト、調剤レセプトについて
 - ・ 2012 年 4 月～2016 年 3 月
 - ・ 肝炎、肝硬変、肝がんに関連する傷病名 (対象傷病名コード全 238 件) を一度でも有したことがある患者の全レセプト、ただし、疑い病名を除く。を抽出し、最終的に用いたのは、
医科レセプト 259 億件、DPC35 億件、調剤レセプト 98 億件
実患者数 25,212,790 人分
- 2) 献血・住民検診を契機に見いだされた HCV・HBV キャリアの長期観察データに基づく性・年齢階級別肝病態推移確率 (疫学班-Markov) (J Med Virol. 2003;70:378-386, J Med Virol. 2018;90:1800-1813.) 。
- 3) 2015 年の全国初回供血者集団 58,291 人における性・年齢階級別 HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率

- 4) 2012-2017 年の肝炎医療費助成に係る治療受給者証の交付実績（厚労省肝炎対策室）、
5) 2010 年の国勢調査人口、人口動態統計

また、シミュレーションにおいて以下の仮定を置いた。

(a) HBV 持続感染者と患者数推計の設定

- ・ 新たに検査で見いだされる持続感染者：5,000 人/年とする
根拠 1：健康増進事業による検査数：約 1,000,000 人、そのうち、HBV 検査陽性率：約 1%、
根拠 2：そのうち、HBV 検査陽性者の医療機関受診率：約 50%（検査陽性者の継続受診率：肝臓 57(12):634-648, 2018 より）
- ・ 新規治療参入時の肝庇護・抗がん剤と NA の割合：約 50%: 約 50%
根拠：2012-2016 年の NDB データより今回本研究班で算出した値
- ・ 肝庇護等治療者の次年度 NA 治療導入率：CH 12.49%、代償性 LC 13.24%、非代償性 LC 6.32%
根拠：平成 28 年度「B 型・C 型肝炎による肝硬変、肝がん患者における医療費等の実態調査（代表：伊藤澄信）」総括報告書（以下、伊藤 NDB 班報告書）
- ・ 死亡率：非代償性肝硬変（22.2%）、肝癌（12.6%）
根拠：平成 25 年度「ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究（代表：平尾智広）」（以下平尾班報告書）
- ・ 肝硬変患者における代償性・非代償性の割合：代償性肝硬変（58.7%）、非代償性肝硬変（41.3%）
根拠：伊藤 NDB 班報告書より
- ・ 治療あり患者は毎年医療機関受診者の治療割合に基づいて按分
根拠：2012-2016 年の NDB データより今回本研究班で算出した値

(b) HCV 持続感染者と患者数推計の設定

- ・ 新たに検査で見いだされる持続感染者：5,000 人/年とする。
根拠 1：健康増進事業による検査数：約 1,000,000 人、そのうち、HCV 検査陽性率：約 1%
根拠 2；そのうち、HCV 検査陽性者の医療機関受診率：約 50%（肝臓 57(12):634-648, 2018 の検査陽性者の継続受診率より）
- ・ 治療種類別の割合
CH 患者：肝庇護他（67.6%）・IFN（1.7%）・DAA（30.7%）
根拠：2012-2016 年の NDB データより今回本研究班で算出した値
代償性 LC 患者：肝庇護他（71.6%）・IFN（0.9%）・DAA（27.5%）
根拠：2012-2016 年の NDB データより今回本研究班で算出した値
非代償性 LC 患者：肝庇護（100%）
根拠：今回、シミュレーションにおいて代償性肝硬変患者の治療はすべて肝庇護と仮定した。
- ・ HCC 患者：肝庇護（100%）
根拠：今回、シミュレーションにおいて肝がん患者治療はすべて肝庇護と仮定した
- ・ HCV 検査陽性の無症候性キャリアの医療機関受診時の診断は慢性肝炎 CH とする。
根拠：シミュレーション仮定
- ・ SVR 率：IFN（50%）、DAA（95%）
根拠：日本肝臓学会：平成 27 年度 肝がん白書より
- ・ 死亡率：非代償性肝硬変（15.1%）、肝癌（15.4%）

根拠：平尾班報告書より

- ・ 肝硬変患者における代償性・非代償性の割合：代償性肝硬変（53.4%）、非代償性肝硬変（46.6%）

根拠：伊藤 NDB 班報告書より

- ・ SVR からの肝癌率：CH 由来の SVR（0.3%）、代償性肝硬変由来の SVR（1.1%）

根拠：日本肝臓学会：C 型肝炎治療ガイドライン 5.4 版より

その結果、以下のことが明らかになった。

- 1) 2000 年時点の推定 301-366 万人のキャリア数・患者数集団を元に推計した、2011 年時点のキャリア数・患者数の合計は 209-284 万人であった。
HBV 及び HCV 別にみた「① 感染を知らないまま社会に潜在する集団」の推定数は、2011 年時点では 48.1 万人、29.6 万人、
「② 医療機関に通院・入院している患者集団」数は 30.3 万人、52.1 万人、
また「③ 感染を知ったが病院に行かない集団」数は 33.4-48.4 万人、16.8-76.8 万人と推定された。
- 2) NDB Real world data をもとに算出した、2015 年時点のキャリア数・患者数は 200.1-248.8 万人、うち HCV 89.1 - 130.2 万人、HBV111.0 - 118.6 万人と算出された。
HBV 持続感染者数及び患者数の内訳は、
ウイルス性肝疾患に対する薬物治療なしの患者 15.8 万人、
ウイルス性肝疾患に対する薬物治療あり患者 17.0 万人、
潜在キャリア 45.2 万人、未受診キャリアは 33.0 - 40.5 万人と算出された。
また、HCV 持続感染者数及び患者数の内訳は、
ウイルス性肝疾患に対する薬物治療なしの患者 18.1 万人、
ウイルス性肝疾患に対する薬物治療あり患者 47.2 万人、
潜在キャリア 22.5 万人、未受診キャリア 1.3 - 42.4 万人と算出された。
- 3) 2015 年時点のキャリア数・患者数推定数 HCV 89.1 - 130.2 万人、HBV111.0 - 118.6 万人をベースに、2020 年、2025 年、2030 年、2035 年までの持続感染者数・患者数をマルコフモデルに基づき、現時点の治療薬（新たな治療薬の開発は無し）、検査体制、医療体制が維持できると仮定してシミュレーション推計を行ったところ、
2020 年時点には、146.8-190.8 万人（HBV 100.3-107.3 万人/HCV46.5-83.5 万人）、
2025 年では、120.5-158.3 万人（HBV89.1-95.3 万人/HCV 31.4-62.9 万人）、
2030 年では、99.1-130.2 万人（HBV77.1-82.6 万人/HCV22.0-47.7 万人）、
2035 年では 79.7-104.4 万人（HBV64.8-69.5 万人/ HCV14.8-34.9 万人）
となり、減少した値が算出された。

以上の結果から、NDB・大規模疫学データ・政府統計の資料に基づき、現時点の肝炎ウイルス検査の現状、医療機関受診率、抗ウイルス療法の治療成績を維持（新たな治療薬の開発は無し）すると仮定した肝炎ウイルスキャリア数の動向は、2000 年 301-366 万人、2011 年 209-284 万人、2015 年 200.1-248.8 万人をベースとした場合、2020 年 146.8-190.8 万人、2025 年 120.5-158.3 万人、2030 年 99.1-130.2 万人、2035 年 79.7-104.4 万人と減少していくことが明らかになった。

本推計は現時点の肝炎ウイルス検査数、医療機関受診率、抗ウイルス療法の治療成績をもとにしている。

これらのパラメータが大きく変化するような不測の事態が起これば、当然ながら、今回の推計値は異なる値を示すことはいうまでもない。一方で、新たな治療薬の開発や新たな施策の導入により予測されるこれらのパラメータを変更させてシミュレーションすることにより、より効果的な対策を提案することも可能と考えられる。

本研究は、肝炎 Elimination に向けた肝炎・肝癌の行政施策の目標設定や将来の治療成績の向上を反映させた推計に利用可能と考えられた。

なお、2019年12月から世界に広がった新型コロナウイルス感染の影響についても、今後、検討する必要がある。

2) 妊婦健診における肝炎ウイルス検査の現状と陽性妊婦に対する治療実態把握全国調査(田中純子 研究代表)

1986年から開始されたわが国のHBV母子感染防止事業や妊婦健康診査(妊婦健診)において実施されているHBs抗原(やHCV抗体:1992年より保険適用)検査は、妊娠中のすべての女性を対象に肝炎ウイルスキャリアの拾い上げを可能にする機会となっている。

しかし、これまで検査結果の通知に関する現状や検査陽性と判定された妊婦に対する治療の実態については、大規模な把握がされていなかった。

そこで、当研究班では2018年度に、厚労省の協力のもと、全国10都道府県を対象としたパイロット調査を実施し、以下の結果を報告した。すなわち、

①同検査結果は、産婦人科医から妊婦本人に対して100%通知されていること。一方、②その後専門医療機関受診に繋がっていない陽性症例が存在する可能性があること。である。

本研究では、2018年度パイロット調査の結果をもとに、全国規模でHBs抗原陽性、HCV抗体陽性妊婦の受診状況を把握する目的で、今回、全国調査を実施した。

その結果、次のことが明らかとなった。

1. 2020年1月~2020年2月の期間に、「分娩あるいは妊婦健診を行っている全医療機関」全国47都道府県4,109施設を対象に調査を実施し、1,664施設から回答を得た(回答率40.5%)。なお、各医療機関当たり産婦人科医師1名による回答とした。
2. 陽性妊婦に対し文書あるいは口頭により検査結果を説明している産科医療機関は全体の99.4%(0.6%は無回答)、陰性妊婦に対しては98.4%であった。妊婦健診におけるHBs抗原、HCV抗体検査結果は陽性、陰性にかかわらず産婦人科医から妊婦本人に通知されている実態が明らかとなった。
3. 陽性妊婦への対応としては、「自科でウイルスマーカー等の精査を行い、内科受診を判断」する産科医療機関が最も多かった(57.1%)。パイロットでの結果(63.4%)とほぼ同程度であった。
4. 陽性妊婦の対応経験として、最も多かったのは「妊娠中に消化器内科・肝臓内科に紹介」(64.6%)、次いで「すでに消化器内科・肝臓内科にかかっていたので紹介せず」(31.9%)であった。対応した陽性妊婦が専門医療機関受診に繋がった(あるいは繋がっていた)経験を有する産婦人科医師は、対応経験を有する1,318人中78.5%であったことから、妊婦健診で拾い上げられた陽性者の多くは専門医療機関受診に繋がっているものと推察された。5年以内に陽性妊婦の対応経験を有する場合には、その割合は80.8%と、5年以内の対応経験がない場合(72.7%)よりも有意に高く、近年肝臓専門医との連携が強化されている可能性が示唆された。一方で、「産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23.4%であった。判断の根拠としては、HCV RNA陰性が70.1%と最も多かった。HBe抗原陰性、HBe抗体陽性、HBV DNA陰性、肝機能正常のいずれかを判断の根拠に内科紹介を不要とした経験を有する産婦人科医師は、対応経験を有する1,318人中17.5%であった。HBV非活動性キャリアに対しては抗ウイルス治療の適応はないが、6~12か月ごとの経過観察が推奨されていることから、肝臓専門医に繋がることが望まれる。
5. 陽性妊婦に対して抗ウイルス療法が行われなかった理由として、「産科で肝機能検査等行った結果、抗ウイルス治療の適応ではないと判断した」という回答が10.3%であった。この中には、治療の適応はないが、肝臓専門医による経過観察が望ましい症例が含まれていた可能性も考えられる。

以上の結果より、妊婦健診を契機に拾い上げられた陽性者の多くは、専門医療機関受診に繋がっており、近年その傾向は高まっていることが示唆された。一方、HBV 非活動性キャリアについては、専門医療機関に繋がっていない症例が一部に存在する可能性が示唆された。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。

3) 医薬品販売実績データベース(IQVIA)に基づく肝炎治療の実態把握と課題の抽出(田中純子研究代表)

本研究では、国内の医薬品販売実績の全件数が掌握されているデータベース (IQVIA) をもとに、地域・病院規模・製薬種類別に販売実績を抽出し、地域毎の専門医療機関数、HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数を算出することを目的とした。

今回用いたデータベース (IQVIA) は国内の医薬品販売実績の全件数が掌握されており、販売月別、製品中分類別、47 都道府県・386 医療圏・1,341 市区群別、医療区分 (病院・開業医・薬局) 別、経営区分 (国立・公立・準公立・その他) 別、病床区分 (0-19・20-49・50-99・100-199・200-299・300-499・500-699・700 以上) 別に売り上げ錠数のデータ構造を持つ。

解析対象は C 型肝炎用抗ウイルス剤に関する 2014 年 9 月から 2018 年 3 月までの 27,851 件のデータとした。

このデータベースを元にした薬剤投与患者数の算出には、日本肝臓学会の C 型肝炎治療ガイドラインの薬剤ごとの一人あたりの使用錠数に基づいて売り上げ総錠数を除し、薬剤投与患者数を求めた。

ただし、2014 年度の IQVIA データは 2014 年 9 月から 2015 年 3 月までの 7 ヶ月分に限られているため、この 7 ヶ月分の売り上げ錠数の 12/7 倍をすることで 2014 年度売り上げ錠数とした。

同様に 2018 年度の IQVIA データは 2018 年 4 月から 2018 年 6 月までの 3 ヶ月分に限られているため、3 ヶ月分の売り上げ錠数の 12/3 倍を 2018 年度の総売上数とした。

スンベブラとダクルインザは併用薬のため、スンベブラを優先して算定した。

同様にエレルサとグラジナも併用薬であり、エレルサを優先した。

次に、厚生労働省肝炎対策室に依頼し提供を受けた医療費助成の受給者証交付件数 (インターフェロン治療及びインターフェロンフリー治療並びに核酸アナログ製剤治療) との比較を行った。

その結果、以下のことが明らかになった。

- 1) 2014-2018 年度における HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数は 270,982 人であった。
- 2) また、2014-2018 年度における HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数 270,982 人のうち、三剤併用療法で使用された DAA (テラビック、ソブリアード、バニヘップ) 投与患者数 9,189 人を除くと、IFN フリー治療を受けた患者数は 261,793 人であった。
- 3) 2014-2017 年度では IFN フリー治療を受けた患者数は 233,824 人中 224,635 人であった。
- 4) 一方、受給者交付証 (IFN フリー治療のみ) を発行された患者数は 2014-2017 年度には 189,774 人であったことから、同 2014-2017 年度の IQVIA データ (医薬品販売実績データ) から算出した薬剤投与患者数 224,635 人を比較すると、その差分は 34,861 人であり、15.5 %は交付を受けることなく投薬を受けたことが明らかとなった。
- 5) 薬剤投与患者数と受給者交付証発行数の差分は都道府県別では-76~4,630 人 (-3~33%) であった。

受給者証交付件数には後期高齢医療制度で受療した患者が含まれておらず、投与患者数 224,635 人と受給者証交付件数 189,774 人との差分の 34,861 人(15%) (都道府県別では-76~4,630 人、-3%~33%) は、受給者証交付件数では把握できない後期高齢医療制度で受療した患者数であると考えられる。

長野県が-17人、佐賀県が-75人とマイナスになったが、これは薬剤売り上げ錠数と一人当たりの平均使用錠数に基づき薬剤投与患者数を算出していること、受給者証交付件数のデータは申請と交付での時間差があるため若干の差分が生じるためにずれることが考えられるが、原因は不明である。

本結果から後期高齢医療制度で受療した患者数は都道府県ごとに差があることが明らかとなった。

なお、ウイルス性肝炎の治療実態は、地域により異なることが指摘されていることから、本データを用いて解析を進め、都道府県別に、未治療と考えられるC型キャリア数の算出を試み、肝炎 elimination に向けた施策の基礎データとする。

4) 疫学的視点からみた自治体肝炎対策の比較と課題提示に関する研究(田中純子研究代表)

本研究では、各都道府県における肝炎・肝癌の動態、診療連携や肝炎・肝癌対策の現状と課題を把握するために、全国8ブロック別あるいは肝癌死亡の4状況別に肝炎・肝癌に関する疫学データや対策実施状況の視覚化を試みた。以下の資料を視覚化に用いた。

- 1) 都道府県別にみた肝癌死亡数、粗肝癌死亡率(人口動態統計より)2000-2017年
- 2) 都道府県別にみた100万人当たり肝疾患専門医数(日本肝臓学会より)2018年
- 3) 各自治体における肝炎ウイルス検査の実績(厚生労働省健康局がん・疾病対策課肝炎対策推進室)2008-2017年
- 4) 肝炎ウイルス検査受検率(平成23年度、平成29年度肝炎検査受検状況実態把握調査(国民調査))2013,2017年
- 5) 平成30年度肝炎検査受検状況等実態把握調査(追加調査)2018年、対象:10府県の無作為抽出により選出され、回答のあった住民4,585件(回収率41.7%)
- 6) 平成30年度都道府県肝炎対策取組状況調査2018年、対象:47都道府県

その結果、以下のことが明らかになった。

1. 肝癌死亡率をブロック別にみると、中国、九州、四国ではほかのブロックと比べて高い傾向があるが経年とともに低下傾向がみられた。一方、北海道、東北ブロックでは横ばいの状態にある。
2. 肝癌死亡率・死亡数の4群に分類すると、関東ブロックの多くは「死亡率:多、死亡率:低」であり、中国・四国・九州ブロックではほとんどが「死亡率:多、死亡率:高」、「死亡率:少、死亡率:高」であった。
3. 人口10万人当たりの【健康増進事業による肝炎ウイルス検査】数では、中部東海、関東、東北ブロックで多い傾向があり、【特定感染症検査等事業による肝炎ウイルス検査】(保健所・委託医療機関実施分)数については中国、九州、四国ブロックで高い傾向があった。
4. 全国8ブロック別あるいは肝癌死亡の4状況別に肝炎・肝癌対策の取り組みや疫学データをレーダーチャートにより「見える化」し、実態把握と課題を理解しやすくした。死亡率が低くても死亡数の多い都道府県での平均的な受療やフォローアップの実施スコアは他の3群に比べてやや低かった。
5. 佐賀県、茨城県は平成23年度と平成29年度の調査により、認識受検率が増加しなかった県とされたが、平成30年度の認識受検率は増加していた。両県では、大々的に肝炎検査普及活動を行ったため、平成23年度の認識受検率が高かったため、相対的に平成29年度の認識受検率が増加しなかったと考えられた。

以上により、本研究により、全国の肝がん死亡率は低下しているものの、北海道・東北では横ばいにあることや検査実施状況では肝癌死亡率の高い県が多く含まれる中四国九州において特定感染症検査等事業による検査数が多いなどの地域の傾向を明らかにし、また死亡率が低くても死亡数の多い都道府県での受療やフォローアップの実施がやや低いなどの課題が見えた。

肝炎・肝がんの疫学と対策の取り組み状況を視覚化・見える化し、実態把握と課題を理解しやすく提示した。各自治体における肝炎・肝がん対策の基礎資料になると考えられた。

なお、この研究の結果は、「地域に応じた肝炎ウイルス診療連携体制構築の立案に資する研究」（臨床連携）班（代表研究者：金子周一）、と「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」（指標）班（代表研究者：考藤達哉）と情報共有し、それぞれの研究班の基礎資料として活用されている。

5) 平成30年度 肝炎検査受検状況等実態把握調査（追加調査）（田中純子研究代表）

わが国では、2002年から40歳以上の全住民を対象とした住民健診に肝炎ウイルス検査が導入された。1990年以後、手術前、妊婦健診、献血時の検査、人間ドック、病医院などでの検査が広く普及してきた。平成23年度には、全国民を対象とした肝炎ウイルス検査の受検割合を把握するため、「肝炎検査受検状況実態把握調査」（国民調査）が実施された。本研究班では、調査以後の肝炎対策の取り組みや国民の肝炎対策に関する現状を比較評価するために、H23年度と同様の調査を平成29年度に指標班と共同で行ったところである。その結果、H23年度と比べ6年後に認識受検率が低下した都道府県、トータル受検率がほぼ変化しない都道府県があることが明らかとなった。そこで、本研究では、6年間の肝炎ウイルス検査受検率の増減に関連する因子について検討することを目的に、平成23年度及び平成29年度の成績を元に下記の10府県を選択し層化二段階無作為抽出法により平成30年度 肝炎検査受検状況等実態把握調査を行った。

- 1) 受検率が増加した府県（岩手、大阪、熊本）
- 2) 増加しなかった府県（青森、茨城、佐賀）
- 3) 診療連携班（金子班）の分担研究者の府県（神奈川、石川、広島、愛媛）

以上の10府県の、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）を対象に、郵送による質問票調査を行った。送付数11,000人に対し、有効回収数は4,585人（41.7%）であった。

以下のことが明らかになった。

1. 10府県の肝炎ウイルス検査受検率は19～35%で、全体では26%であった。佐賀県、茨城県は平成23年度と平成29年度の調査により、認識受検率が増加しなかった県とされたが、平成30年度の認識受検率は増加していた。両県では、大々的に肝炎検査普及活動を行ったため、平成23年度の認識受検率が高かったため、相対的に平成29年度の認識受検率が増加しなかったと考えられた。
2. 行政施策の認知度は、10府県全体で知って肝炎プロジェクト19.7%、無料肝炎ウイルス検査11.1%、初回精密検査・定期検査公費補助9.0%、抗ウイルス療法医療費助成12.2%、肝炎コーディネーター2.9%であり、10府県の中で佐賀県が最も高かった。
3. 知っている自治他の取り組みは、10府県全体でテレビ広報25%、広報誌（肝炎ウイルス検査）12%、医療機関へのチラシ・ポスター12%などであり、10府県の中で佐賀県ではテレビ広報49%、広報誌21%、医療機関へのチラシ・ポスター18%などいずれも高値であった。
4. 肝炎ウイルス検査受検者の受検機会・場所については、10府県全体では勤務先や健保組合の検診と答えたものが44%で最も高かった。府県ごとにみると、府県により受検機会は様々であり、岩手や佐賀のように住民検診と同等あるいは住民検診の方が高い府県もあった。
5. 一方、肝炎ウイルス検査未受検者の未受検理由は、10府県全体では定期検診のメニューにないから42%、きっかけがなかった37%、自分は感染していないと思うから32%がいずれの府県でも高かった。
6. 肝炎ウイルス検査受検に関連している要因についてのロジスティック回帰分析の結果のうち、「無料検査を知っている」、「医療費助成を知っている」、「身近に肝疾患患者がいる」の3要因について10府県ごとの調整オッズ比を表6に示した。「無料検査を知っている」の検査受

検オッズ比は 10 府県中 8 府県で 3.46~42.67 と有意に高く、「医療費助成制度を知っている」は 5 府県で 2.93~4.84、「身近に肝疾患患者がいる」は 9 府県で 2.05~4.75 といずれも検査受検と関連していた。

以上より、6 年間の受検率の変化を検討した際には、認識受検率が増加しなかった県であった佐賀県、茨城県は、今回の平成 30 年度調査では認識受検率の増加がみられたこと、また肝炎ウイルス検査受検促進に関連する要因の検討から、無料検査、医療費助成などの制度の周知が受検率向上に有用と考えられ、また周辺に肝炎患者がいることも受検する契機となっていることが明らかとなった。本研究は、肝炎ウイルス検査受検促進のための基礎資料になると考えられた。

6) *NDB* を用いた B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝がん、重度肝硬変（非代償性肝硬変）患者の実態調査(田中純子研究代表)

2018 年（平成 30 年）12 月に開始した厚生労働省 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業では、B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬変患者に、一定の基準を設けた医療費助成を開始している。

レセプト情報・特定健診等情報データベース（National DataBase（NDB））を用いた先行研究の結果（厚生労働行政推進調査事業費補助金 肝炎等克服政策研究事業 B 型・C 型肝炎による肝硬変、肝がん患者における医療費等の実態調査（H28-肝政-指定-002）平成 28 年度 総括研究報告書 研究代表者 伊藤 澄信 独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター）から算出された事業対象となる想定患者数と比較して、実際の助成申請数が少ない傾向があることが明らかになっている。そこで、本研究では、医療実態・医療体制の変化や新規医薬品による影響などを検討するため、長期にわたる NDB を使用して診療報酬記録を解析し、B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬変患者の実態を調査することを目的とした。2020 年 3 月現在、解析を継続して行っているため、解析対象と手順の報告とする。

手順は以下の通りである。

1. NDB の抽出条件は、2012 年 4 月から 2019 年 3 月までの 7 年間に於いて、肝炎、肝硬変、肝がんに関連する傷病名（238 傷病）を 1 度でも有したことがある患者の全レセプトとした。提供された NDB データの総データ件数は約 881.2 億件、レセプト件数は 37.5 億件（内科レセプト 22.6 億件、DPC レセプト 0.3 億件、調剤レセプト 14.5 億件）、実患者数は 5,249 万人分であった。
2. NDB 解析用のデータベースを作成した後、次の手順で解析を行った
 - 1) 分析対象の抽出
 - 2) 分析対象を B 型あるいは C 型肝炎患者のいずれかに分類
 - 3) B 型肝炎患者のうちフェイク病名の可能性が高い患者を除外
 - 4) 抽出した B 型あるいは C 型肝炎患者の治療内容を分類
 - 5) 抽出した B 型あるいは C 型の肝炎患者の肝病態を分類
 - 6) 検査目的の病名「肝がん」を除外
 - 7) 患者数等の算出

7) *日本の肝炎排除に向けた調査研究事業（広島県 pilot 対策）（2019 年度中間報告）* (田中純子研究代表)

わが国では、世界に類をみない「肝炎対策基本法」を基として、感染予防対策、肝炎ウイルス無料検査や医療費助成、肝炎拠点病院の整備等の肝炎・肝がん対策を進めてきており、効果的な経口抗ウイルス剤の開発と普及も相まってその数も徐々に減少してきている。

広島県は肝がん死亡率が高い県に属し肝疾患患者数が多く存在してきたことから、大学・行政・医師会が一体となった肝炎ウイルス検査の普及や抗ウイルス治療の導入など全国でも先駆

的なウイルス肝炎対策を行ってきた。肝炎ウイルス感染者の減少と同時に、これらの対策が功を奏し、近年は全国平均を上回るペースで肝がん死亡率の低下が報告されている。

本研究では、肝炎ウイルスの感染状況の elimination 達成度を広島県のモデル地区を用いて、血清疫学的に評価することを試みた。

さらに、その結果、肝炎ウイルス陽性者が見いだされた地域では、地域の特性に合わせた陽性者への通知、医療機関受診の推進、効果的な治療導入を行い、ウイルス肝炎 elimination に向けたロードマップを具体的に提示し、全国のモデルを構築することを目的として本研究を行った。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（第 E-1989 号）。

1. 令和元年 11 月～令和 2 年 11 月の期間に広島県のモデル地区（安芸太田町、呉市、尾道市、府中町）において住民基本台帳を元に層化無作為抽出法により一般住民計 10,000 名を対象とした。
2. 選定したモデル地区において肝炎ウイルス無料検査とアンケート調査を行う。肝炎ウイルス検査は計 6 項目（HBs 抗原、HBs 抗体、HBe 抗原、HBe 抗体、HBc 抗体、HCV 抗体、（HCV 抗体陽性者に対しては HCV RNA 定量検査を追加））であり、アンケート調査は B 型肝炎・C 型肝炎検査受検の有無、受検の動機、公費助成の認知、生活習慣、既往歴、治療歴に関する計 13 項目である。
3. 本研究から期待される結果として、B 型・C 型肝炎ウイルス有病率を算出し、ウイルス肝炎 elimination 達成度（達成地域：on track、准達成地域：working towards、未達成地域：not on track を評価する。
また、elimination 達成度別の対策として、
 - 1) 肝炎知識啓発活動の効果測定結果による、地域に応じた啓発方法の提示
 - 2) 受検動機調査の結果による、地域に応じた受検促進方法の提示
 - 3) 陽性者への医療機関受診勧奨の結果による、地域に応じた受診およびフォローアップの課題と対策の提示
 - 4) 同手法を日本全国に展開することで、ウイルス肝炎 elimination に向けたロードマップを具体的に提示（報告書、論文などによる公開）を行う予定である。

8) 肝炎ウイルス検査に関する国民調査からみた全国一般住民の QOL に関連する解析(田中純子研究代表)

医療費の増大に伴い、新しい治療薬、検査法、ワクチンなどの導入に関して、費用対効果分析の重要性が増しているが、その分析に用いられる大規模一般集団の QOL 標準値に関するデータはほとんどない。

本研究では、無作為抽出法により H29 年度に実施された肝炎ウイルス検査受検率に関する国民調査（調査対象：全国から層化二段階抽出法により選ばれた 20～85 歳日本人 30,000 人、回収数：10,203 人、有効回収率：34%）に含まれている QOL 調査票（EQ-5D-3L）を用いて、QOL 値の算出を試み、日本人一般住民における性、年齢階級、地域別 QOL 標準値を算出すること、また、QOL に影響を与える生活習慣について解析することを目的とした。

その結果、以下のことが明らかとなった。

1. 全国一般住民 9,909 人（20～85 歳）の粗 QOL 値は 0.913、性・年齢調整 QOL 値は 0.922 と推計された。
2. 粗 QOL 値は、女性がやや低く、30 歳代以上の年齢群で低下し 70 歳以上で顕著に低値を示した。
3. 地域別の性・年齢調整 QOL は、東北が低値、近畿、東海北陸が高値であることが明らかとなった。

4. H30 年度追加国民調査をもとに、QOL に影響する生活習慣を多変量解析で解析した結果、60 歳以上、毎日の喫煙、禁煙は QOL 低値に影響し、週 3 回以上の飲酒、運動、歩行習慣は QOL 高値に影響する因子であることが明らかとなった。

以上のことから本研究は、一般集団における性・年齢・地域別 QOL 値を算出し、一般集団の QOL スコア値と QOL スコアが性別では女性でやや低く、年齢とともに低値傾向、地域も見られることを明らかにした。地位により性・年齢構成が異なるものの、性・年齢を調整しても地域差がみられることから、生活様式や疾病構造、経済状況など年齢以外の要因により QOL の地域差が生じていると考えられた。本研究結果は、疾病予防や治療における QOL 標準値として、疾病予防や治療における QOL 評価や費用対効果分析、地域別施策評価に使用可能と考えられた。

9) A 型肝炎ウイルス (HAV) ワクチン費用対効果に関する研究(田中純子研究代表)

我々は、本邦の 0-69 歳の 94.6%が HAV-IgG 抗体を保有していない(陰性)と推計しており(1)、今後グローバル化が進展する中で、A 型肝炎ウイルス (HAV) 感染蔓延国からの入国者や帰国者、汚染された輸入食材等によりもたらされる HAV 感染のアウトブレイクを警戒する必要があることを提示した。一方、HAV 感染による急性肝不全は当該症例の高齢化に伴い、近年予後不良と報告されている(2)。予防対策として、HAV ワクチン接種を推進することの是非の判断に際しては、医療経済的評価が不可欠であることから、今回我々は、HAV の感染モデルを構築し HAV ワクチンの費用対効果を評価した。

その結果、以下のことが明らかとなった。

1. フォローアップ期間を 5、10 年、割引率 2%とし、ワクチン接種対象者と新規感染率について複数のシナリオを設定し増分費用効果比 (ICER) を算出した。
 2. ワクチン接種対象者を全年齢、50 歳以上、65 歳以上(事前抗体検査あり)、とした場合、新規感染率が 0.5%を超えると、いずれも費用対効果は良好となったが、日本の現状の新規感染率 0.001%では ICER は 20~30 億円となり、集団全体を対象とするアプローチでは HAV ワクチンの費用対効果は見込めないことが示された。
 3. ワクチン接種対象者を重症化ハイリスク集団とした場合、その集団における HAV 感染後の医療費・QALY 損失が一般住民より 1%高い場合は、新規感染率 0.001% (日本の現状)でも費用対効果が認められた。
 4. ICER は「ハイリスク集団」が全体に占める割合には依存せず、一定となる。
 5. 重症化ハイリスク集団にかかる医療費・QALY 損失の規模が、HAV ワクチン費用対効果に与える影響を検討した結果、重症化ハイリスク集団における HAV 感染後の医療費・QALY 損失が、一般住民より 0.1%高い場合は、新規感染率に依らず、費用対効果が見込めた。また、一般住民より 0.01%高い場合は、新規感染率が 0.5%以上であれば費用対効果が認められた。
- 以上により、日本の現状の新規感染率では集団アプローチによる HAV ワクチンの費用対効果は見込めないことが明らかとなった。

しかし、HAV ワクチン接種の推進については、ハイリスクアプローチを検討していく可能性があり、今回の検討から、重症化の可能性のある(ハイリスク)集団の HAV 感染後の医療費・QALY 損失規模が、一般住民より 0.1%高い場合には、費用対効果があると見込めることが明らかになった。

本研究結果は A 型肝炎ワクチンの政策について費用対効果結果を考慮にいれ検討する際には、重症化の可能性のある(ハイリスク)集団あるいは、乳児など集団を限定した A 型肝炎ワクチン導入が効果的であることを示す基礎資料となることが期待される。

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
相崎	英樹	国立感染症研究所 ウイルス第二部	室長
芥田	憲夫	虎の門病院 肝臓内科	医長
鳥村	拓司	久留米大学 医学部内科学講座消化器内科部門	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 内科学講座 消化器内科肝臓分野	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			
池上	正	東京医科大学茨城医療センター 消化器内科	教授
豊田	秀徳	大垣市民病院 消化器内科	部長
清水	雅仁	岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学分野	教授
高橋	和明	東京品川病院 研究部	
小山	富子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	
佐々木	純子	岩手県予防医学協会	
高橋	文枝	岩手県予防医学協会	
腰山	誠	岩手県予防医学協会	
原川	貴之	広島県地域保健医療推進機構	
佐古	通	広島県地域保健医療推進機構	
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

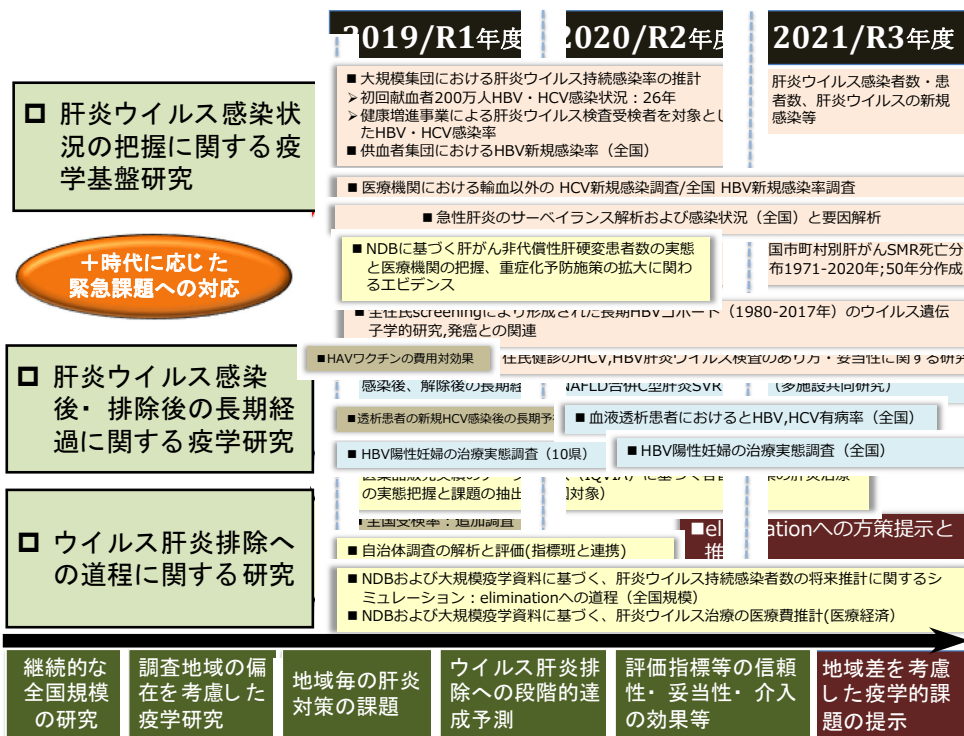
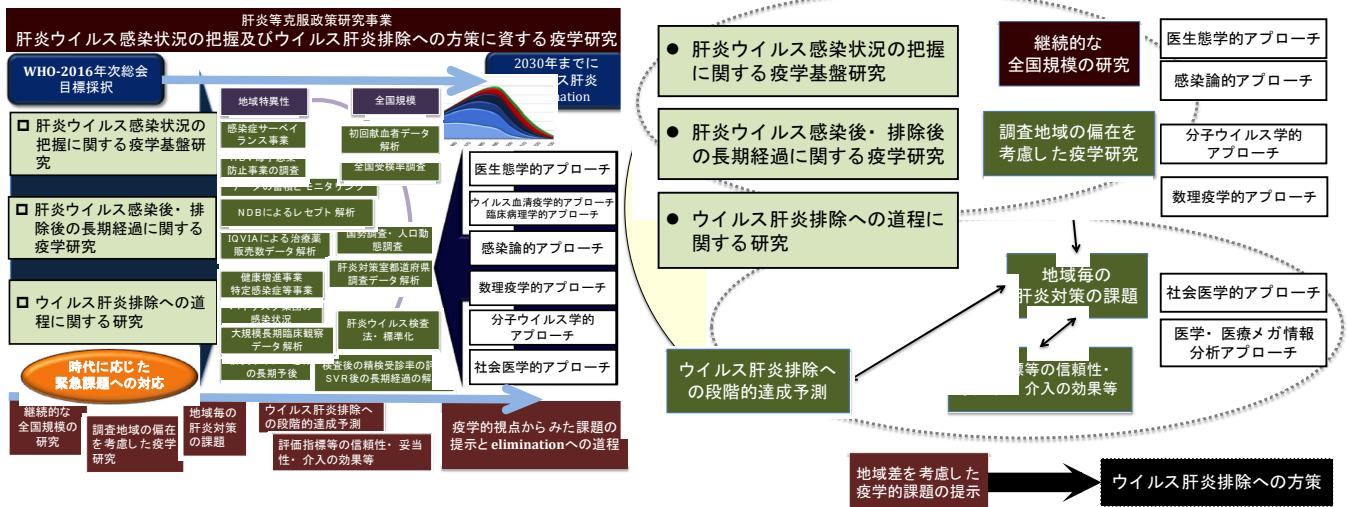


図.研究班の概要 令和元年

A. 研究目的

我が国は、B型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスの発見後、B型母子感染防止事業の実施、輸血用血液へのスクリーニングの導入等を世界に先駆けて講じ、新たな感染の抑制を目指してきた。また、住民を対象とした肝炎ウイルス検査により感染者の拾い上げを広範かつ効果的に行い、肝炎対策基本法に基づく治療導入施策を実施してきた。しかし、肝がん死亡者数は3万人弱（世界2位）であり、その原因の半数以上は肝炎ウイルス持続感染に起因し、ウイルス肝炎対策は依然として我が国で重要である。

これまで多くの行政施策の立案には、ウイルス肝炎に関する疫学研究の成果が生かされてきた。我々は、肝炎ウイルス検診の意義と効果的な検査法の検証、検査後の治療導入対策の現状把握、新規感染率の推定、ハイリスク集団の有病率と新規感染率の推定、キャリア数の年次的な推計値の提示、大規模疫学調査による肝炎施策の効果検証等を行い、時代に即応した肝炎・肝がん対策推進のための科学的根拠となるデータの提示と肝炎ウイルス関連事案に対応可能な疫学的資料を提示してきた。しかし、一方、HBV持続感染者の長期予後、SVR後の肝発がんを含む長期予後、若年・中高年女性のHCV新規感染の把握、肝炎検査陽性妊婦の治療導入の実態、歯科医療現場・透析医療施設における感染状況の把握などの疫学関連の新たな課題は未だ未解決でありその対応は急務である。

さらに、近年、効果の高いDAA治療導入やHBVワクチンの高い普及率などを背景に、ついに世界保健機構は2030年までにウイルス肝炎のelimination（新規感染率90%および死亡率65%のreduction）を採択した。我が国においても、現存する課題を明確にし、eliminationへの道程に関する研究が急務である。すなわち、我々が明らかにしてきた、自治体地域毎に異なる、肝がん死亡・キャリア率・検査受検率・治療の現状を元に、地域の治療実態等の特性に応じたeliminationへの道程方策と対策の提示が急務かつ必要である。

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9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。

1. 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) 新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路に関する研究(相崎英樹)

1. 感染症サーベイランス事業による急性肝炎の疫学

急性肝炎に関する疫学情報は少ない。本邦での感染症法に基づく感染症サーベイランスは感染源の発生や流行を探知することができ、蔓延を防ぐための対策や医療従事者、国民への情報提供に役立っている。本研究では届け出された急性肝炎症例の年別発生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染経路等について解析した。

2. 定点医療施設における急性肝炎の観察

2012年より、日本有数の繁華街に近い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A型肝炎、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) 医療機関におけるC型肝炎ウイルス感染の実態調査(佐竹正博)

- 先行研究において、西日本の某大規模医療機関での研究遂行の契約を得ている。ここで研究に協力してくれる主に外科系の診療科を中心に医師の協力を得た。
- 主治医が入院予定の患者からインフォームドコンセントを得る。
- ベースライン検体を、入院日の2週間前から入院後1週間までの間に採取する。
- 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。退院直前に感染した場合であっても、抗体が確実に陽転している最長の期間として2か月を置いて採血する。
- HCV抗体検査は、検査法によるばらつきをなくすため、すべて日本赤十字社中央血液研究所で(Abbott Architect)行う。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する。両者のHCV抗体のデータを比較し、新規感染を把握する。
- 入院時検査でHCV感染が判明し、主治医側で治療あるいは観察の方針が決定していなかった場合は、主治医・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、可能な範囲でその原因を調査する。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。
- 4,000人の患者の検査を目標とする。

(倫理面への配慮)

調査に参加する患者への説明の文書とインフォームドコンセント用紙を添付した。

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

3) B型持続性肝炎の長期予後についての研究(山崎一美)

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名が受診した。

受診者のうちHBs抗原陽性例は1,474例(4.3%)であった。このうち受診1回のみまたは記録不詳者を除いた持続感染例は951名であった。このうち観察開始後3ヶ月以内に肝発癌した38例、観察期間1年未満の45例、観察開始時HBeAgが未測定の場合を除いた862例を対象とし、マルコフモデルで算出した。

このうちHBeAg陽性無症候性キャリア(ASC)73例、HBeAg陰性ASC522例をそれぞれ対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究では、患者の個人情報すべては秘匿された状態で扱った。また、広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った。(第E疫-1082号)

4) 長崎県約920例HBV持続感染者のgenotype分布の検討(2019年度中間報告)(田中純子研究代表)

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951名のうち、血清が得られた916名(男526名、女390名)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。

測定方法は、

- 1)HBV DNA : Real-time PCR、Nested PCR
- 2)Genotype 決定までの手順
 - a) Real time PCRを行い、HBV DNA量の測定を行った。
 - b)全検体でNested PCRを行った。コンタミネーションを避ける為、HBV DNA量が検出感度(1copy/ml)以下 10^3 copies/mlの検体と 10^4 -

9
10 copies/ml の検体に分けて(nt475 -nt933: S region・P region の一部：本研究において<SP 領域>とする)の Nested PCR を行った。

- c) 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。
- d) 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)。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、HCV 検査手順

1) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について—出生年コホート別に見た解析—(高橋文枝, 腰山誠)

岩手県では、住民健診または一日人間ドックまたは職域健診は岩手県予防医学協会がすべて担っている。

対象期間：岩手県予防医学協会で行った HBs 抗原・抗体検査については、1986 年 4 月から 2019 年 3 月までとし、HCV 検査については 1996 年 4 月～2019 年 3 月までとした。

対象と方法：岩手県予防医学協会で行った住民健診または一日人間ドックまたは職域健診で、肝炎ウイルス検診受診者のデータを 1 人 1 データとして、初回受診時データを用いた。

B 型肝炎ウイルス検診で 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～1989 年の受診者合計 621,617 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～1999 年の受診者合計 264,218 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 264,218 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 HBc 抗体陽性率を 2012 年 4 月～2012 年 7 月に人間ドックまたは住民健診または職域健診において、B 型肝炎ウイルス検診を受診した 9,960 人中、HB ワクチン接種の可能性のある集団を除く受診者の内、検体残量並びに性・出生年別受診者数により選出した 4,449 人(出生年 1913 年～1994 年)を対象とし、HBc 抗体を測定し算出した。

HCV キャリア率は、HCV 検診を受診し、出生年別受診者数が 1,000 人以上であった出生年 1922 年～1989 年の受診者合計 512,567 人について、出生年別にそれぞれの HCV 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 HBc 抗体検査は、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・ダイナパックー 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 月までコバスアンプリコア HCVv.2.0(ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製)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、倫理面の問題はない。

2) 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順の検証について(高橋文枝, 腰山誠)

2013年度から新たなC型肝炎ウイルス検査手順による肝炎ウイルス検診が、「HCV抗原検査」を削除してスタートしている。新たなC型肝炎ウイルス検査手順が公表されるにあたり、一次スクリーニングの「HCV抗体検査」試薬として、2社3試薬が測定値により高力価・中力価・低力価に適切に群別ができる試薬として推奨された。その中の一つである、ルミパルスプレストオーソ HCV (以下 Lumipulse Presuto) (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製) について肝炎ウイルス検診検体の測定データにより、新たな検査手順の検証を行うことを目的とした。

岩手予防医学協会に於いて2013年4月～2019年3月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診においてHCV検査を受診した143,758人について新たなC型肝炎ウイルス検査手順による、判定振り分けをおこなった。

(倫理面への配慮)

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

3) 健康増進事業による住民健診におけるC型肝炎ウイルス検査測定法の妥当性についての検討(田中純子研究代表)

健康増進事業および特定感染症検査等事業によるC型肝炎ウイルス検査を実施する際の手順である「C型肝炎ウイルス検査手順」におけるHCV抗体検出用試薬として、新たに開発された上市予定のアボットジャパン株式会社のArchitect HCV reformulationに関する有用性の検討を行った。

岩手県予防医学協会において、2012年に一日人間ドック・住民健診・職域健診でHCV検診を受診した1,200名、及び同協会における2014年度と2015年度のHCV検診においてHCV抗体陽性と判明した258名の計1,458名の保存血清を対象とした。

研究班がすでに、「C型肝炎ウイルス検査手順」HCV抗体検査の推奨試薬として検討済のルミパルスプレストオーソ HCVを標準試薬とし、新たに開発された上市予定のArchitect HCV reformulationを検討試薬とした。この2試薬を用いて保存血清1,458件を測定した。

標準試薬のカットオフ値により対象検体を低力価、中力価、高力価に群別した。

また、標準試薬を用いて測定した結果、HCV抗体陽性であった検体に関してはHCV RNAを測定した。

その後、検討試薬の感度・特異度の算出を行い、HCV抗体測定結果に関しては標準試薬と検討試薬の相関を検討した。

(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(承認番号:第E-1851)、公益財団法人岩手県予防医学協会の承認(第35-10-1)が得られている。

4) 大規模集団における肝炎ウイルス持続感染者率の推計:健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者におけるHBV・HCVキャリア率(田中純子研究代表)

1. 解析対象

2013～2017年度健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者(平成25～29年度地域保健・健康増進事業報告)を対象とした。

・HBV検査受検者数 4,238,000人

・HCV検査受検者数 4,222,668人

検査陽性の定義は以下の通りとした:

・HBV陽性:HBs抗原陽性

・HCV陽性:「健康増進事業および特定感染症検査事業における肝炎ウイルス検査(C型肝炎ウイルス検査)手順(2013年4月改定)」による判定①、②

2. 解析方法

年齢別(40歳、41～44歳、45～49歳、50～54歳、55～59歳、60～64歳、70～74歳、75～79歳、80歳以上)肝炎ウイルス検査受検者数および検査陽性者数を、平滑化の方法※により再集計し、出生年別にHBV・HCV検査陽性率(キャリア率)を算出した。

※平滑化方法:年度ごとに5歳毎にまとめられた検査受検者数と陽性者数を1歳区分に按分し、全期間分を1歳ごとに再集計し、陽性率を算出した。

II. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

1) 血液透析患者における HCV 新規感染後の長期予後(菊地勤)

肝硬変や肝癌の発症には罹病期間が重要な因子となるが、HCV 感染透析患者と非感染透析患者を比較して生命予後を検討したこれまでの論文では、観察開始までの HCV 感染期間が不明である。

今回、HCV 新規感染後の透析患者と非 HCV 感染透析患者を対象として、新規感染後からの生命予後の比較を行った。対象は

- 1) 2006 年末に慢性の血液透析を行っていた 242,609 人の中で、年齢 18 歳以上、透析歴 3 ヶ月以上、週の透析回数が 3 回の条件を満たす 201,720 人。
- 2) 1)の中で、2006 年末に HCV 抗体が陰性で 2007 年末の HCV 抗体が測定されている 133,062 人。
- 3) 2)の中で、HBs 抗原が陰性の 129,990 人。
- 4) 3)の中で、1 年後の 2007 年末に生存しており、その後の予後調査に必要なデータに欠損がない 126,864 人。
- 5) 4)の中で、プロペンシティスコア(PS)を計算するための調整因子がすべて揃っている 78,470 人。

上記の 78,470 人を最終の対象とした。

方法は、以下の通り、

- ・マッチング後の患者を対象に、2007 年末から 2016 年末まで、新規感染後から 9 年間の生命予後を、新規感染患者と非感染患者で比較する。
- ・新規感染患者と非感染患者の予後比較は、Kaplan-Meier 法を行い、Log-Rank test による検定を行う。また Cox 比例ハザードモデルを使用して生存分析を行った。

なお、マッチングに使用した項目は、20 項目であった:年齢、性別、透析歴、透析導入の原

B. 研究方法

因疾患、透析時間、体重、心筋梗塞既往、脳出血既往、脳梗塞既往、四肢切断の既往、尿素窒素、クレアチニン、アルブミン、総コレステロール、カルシウム、リン、インタクト PTH、ヘモグロビン、フェリチン、Kt/V。

(倫理面への配慮)

本研究データは、匿名化されたファイルを使用しており、個人や施設を特定することはできない。

2) C 型肝炎 DAAs 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究(芥田憲夫)

直接作用型抗ウイルス剤 (DAAs) 併用療法の登場により HCV はほぼ排除可能な時代を迎えた。治療の進歩に伴い、近年 C 型肝炎は減少傾向となり、脂肪肝を含む非 B 非 C 型肝炎が増加傾向にある。即ち、ウイルスフリー状態からの肝発癌に移行してきたといえる。

検討 1 として、C 型肝炎 IFN フリーレジメンの治療効果別に見た肝発癌率、肝疾患関連死亡率を検討する。実臨床で有用な SVR 後肝発癌リスク因子を多数例で検討する。

(検討 1) 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 Sustained virological response(SVR;治療終了後 12 週経過時点の HCV RNA 陰性状態)を達成した肝癌既往歴のない 2,476 例を対象に、肝発癌率、肝疾患関連死亡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 2 として、肝生検で確定診断された非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の長期観察例に基づき生存率や各種イベント発生頻度を検討する。糖尿病発症における NAFLD のインパクトや、糖尿病治療のインパクトを検討する。

(検討 2) 虎の門病院で肝生検で確定診断された NAFLD 441 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、生存率、死因をレトロスペクティブに検討した。更に糖尿病合併 NAFLD の 10 例を対象に、腎臓での再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進作用を示す SGLT2 阻害薬 24 週間投

与の肝組織改善へのインパクトをレトロスペクティブに検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、虎の門病院研究倫理審査委員会で承認された臨床研究である(承認番号 935-H/B、953-H/B、1526-H/B)。非介入・非侵襲のレトロスペクティブ研究のため、虎の門病院のホームページにあらかじめ研究の情報を通知・公開し、研究対象者等が拒否できる機会を保障する方法(オプトアウト)をとっている。個人情報の取り扱いは、臨床データが収集された時点で情報を匿名化し、匿名化後対応表を作成し保管している。

3) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学的実態把握大規模住民検診を用いた検討(田中純子研究代表)

食生活の変化、肥満人口の増加を背景に、非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) 患者の増加は全世界規模で大きな公衆衛生上の問題となってきた。

NAFLD の病態および自然史については疫学的側面から未だ十分明らかになっておらず、疾患定義そのものについても見直しの議論がある。

また、有用な肝線維化指標のひとつとされる FIB-4 index の一般集団、脂肪肝診断例集団における分布についてもエビデンスは乏しい。

本研究では文化背景の異なる 2カ所 (東北・中国地方) の大規模健診データおよび全国の健保組合加入者レセプト&健診データを解析し、一般集団における性年齢別にみた飲酒量の実態、FIB4index の頻度分布、脂肪肝診断例の疫学的実態を明らかにすることを目的とした。

本研究では、NAFLD の実態と自然史の解明を目指し、次の 4つの研究課題を立てた。

I. 飲酒量別にみた脂肪性肝疾患の疫学的実態把握

- (ア) アルコール飲酒頻度 (性年代別)
- (イ) 脂肪肝有病率 (性年代、飲酒量別)
- (ウ) 脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度分布 (飲酒量別)
- (エ) 脂肪肝罹患率 (性年代、飲酒量別)

II. 一般集団における FIB4-index の頻度分布

III. 数理疫学モデルを用いた脂肪性肝疾患の肝病態推移の予測

IV. NASH 新規患者の診断前肝生検実施割合把握

の 4つである

解析の対象は次の 2つ、【研究 A】【研究 B】である。

【研究 A】広島県・岩手県の健診データを用いた研究

①公益財団法人 広島県地域保健医療推進機構 (以下、広島県機構) における、2013 年 4 月から 2018 年 7 月 (5 年間) の全健診受診者から肝炎ウイルス検査陽性者を除くのとべ 172,819 人 (実 58,522 人)

- データ：健診時間診・血液検査、腹部超音波検査結果

➤

②公益財団法人 岩手県予防医学協会 (以下、岩手県協会) における 2008 年 4 月から 2019 年 3 月 (11 年間) の全健診受診者から肝炎ウイルス検査陽性者を除くのとべ 3,644,951 人 (実 797,644 人)

- データ：健診時間診・血液検査、腹部超音波検査結果

【研究 B】医療ビッグデータ、レセプト+健診データを用いた研究

全国に出張所のある大規模事業所が保険者となる健保組合の診療報酬記録のうち、(株)JMDC が有するすべてのレセプトデータ (のべ 21,612,532 人分) および健診データ (のべ 7,337,640 人分) (いずれも家族・扶養者を含む) を対象。

期間：2012 年 4 月～2018 年 3 月 (6 年間)
対象期間中の加入者：6,492,526 人 (実人数)

- データ：健診時間診・血液検査結果、レセプトデータ (傷病名、医薬品、診療行為情報)

4つの研究課題についての解析方法は、以下の通りである

I. 飲酒量別にみた脂肪性肝疾患の疫学的実態把握

(ア) アルコール飲酒頻度 (研究 A のみ)

(イ) 脂肪肝有病率 (研究 A&B)

研究 A では対象 (ア) かつ調査対象期間中に 1 回以上腹部超音波検査結果を有する健診受診者 (広島県機構: 6,003 人、岩手県協会: 6,9667 人) を対象とした。

研究 B では、調査対象期間内の加入者 6,492,526 人 (実人数) のうち、健診データ (FIB4-index 算出可能な血液検査結果を含む) を有する 808,462 人 (実人数) を抽出した。

レセプトデータ解析にもとづき、HBV 関連肝疾患もしくは HCV 関連肝疾患と判定された加入者 6,557 人を除外し、調査期間中最古健診年度に飲酒歴情報を有する加入者 685,993 人を解析対象とした。

調査期間中最古の健診受診年度における健診&レセプトデータの解析によって、脂肪肝有病率を算出した。

(ウ) 脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度分布 (研究 A&B)

対象者は (イ) とし、脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度分布を、飲酒量 3 区分別に算出した。

(エ) 脂肪肝罹患率 (研究 A&B)

研究 A: 調査対象期間中に腹部超音波検査結果を 2 回以上有し、初回の腹部超音波検査結果が脂肪肝でなく、かつ飲酒量の回答がある健診受診者 (広島県機構: 2,637 人、岩手県協会: 28,425 人) を対象とし、脂肪肝罹患率を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した。

研究 B: 対象 I (イ) のうち、調査期間中最古健診月以前のレセプトデータに「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」傷病名を有する 12,056 人を除いた 673,937 人を解析対象とした。最古健診月から観察を開始し、調査対象期間中加入者情報がある限りの年月を観察期間とした。観察期間中に初めてレセプト傷病名に「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」が

あったものを「新規脂肪肝」と定義し、脂肪肝罹患率を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した。

II. 一般集団における FIB4-index の頻度分布 (研究 A&B)

研究 A では、対象 I (イ) かつ FIB-4 index 算出可能な健診受診者を抽出した。

研究 B では対象 I (イ) と同じ対象者を抽出した。研究 A、B それぞれについて FIB4-index の性年代別分布を算出した。

III. 数理疫学モデルを用いた脂肪性肝疾患の肝病態推移の予測 (研究 A&B)

NAFLD 肝病態 (正常肝、脂肪肝、慢性肝炎、肝硬変、肝癌) について各病態間の 1 年推移確率を推計し、マルコフモデルによる肝病態予測推移 (肝病態別累積罹患率) を試みた。

IV. NASH 新規患者の診断前肝生検実施割合把握 (研究 B のみ)

実臨床において NASH 診断のために肝生検が実施されている割合を把握するため、レセプトデータ解析により、NASH の新規診断患者における診断前 3 か月間の肝生検実施割合および肝硬度測定実施割合を調査した。

(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 (E-1082 号)。

4) 高齢者(>65)における C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発がん率の検討-過去の非治療例との比較-(鳥村拓司)

高齢者における Direct acting antivirals (DAAs) 治療による C 型肝炎ウイルス (HCV) 駆除による肝発がん抑制効果を評価した。

本研究では 2014 年から 2017 年までに DAAs 治療を行い、SVR を達成した 65 歳から 75 歳までの 720 例と対照として 1996 年から 2006 年に登録した 65 歳から 75 歳までの症例で HCV に対する治療を行っていないかインターフェロンによる治療を行っても HCV を駆除できなかった 378 症例を用いて後ろ向きに肝発がん率を検討した (SAKS Study)。

対象症例は、

久留米大学消化器内科、佐賀大学医療支援学講座江口有一郎教授、産業医科大学第三内科原田大教授との多施設共同研究(SAKS study)にて各々の大学病院と関連の60施設にてDAA治療を行ったC型慢性肝疾患患者4,803例のうちウイルス学的著効(SVR12)が得られ、その後の追跡調査が可能であった2,509例のうち、DAAによる治療前に肝細胞癌を発症していなく、かつDAAの導入時の年齢が65～75歳であった症例720例を対象とした。

対照症例として、久留米大学消化器内科及びその関連施設において1996年から2006年に登録されたHCV陽性で抗ウイルス療法を行っていないか、インターフェロンによる治療を行ってもSVRが達成できなかった症例で登録時の年齢が65～75歳の症例378例を用いた。

検討方法と項目については、下記の通り：

65歳以上の高齢者における肝発癌率のDAAによるSVR症例とHCV陽性症例での比較。サブ解析として65歳から69歳と70歳から75歳までの年齢別での肝発癌率のDAAによるSVR症例とHCV陽性症例での比較。慢性肝炎症例と肝硬変症例別の肝発癌率のDAAによるSVR症例とHCV陽性症例での比較。プロペンシティブスコアマッチ後の肝発癌率のDAAによるSVR症例とHCV陽性症例での比較。なお、慢性肝炎、肝硬変の診断は主治医判断とした。

(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
UMIN-CTR登録：UMIN000016288

5) C型肝炎効ウイルス療法開始前に存在した代償性肝硬変・肝癌根治治療のHCV排除後の予後に対する影響(豊田秀徳)

大垣市民病院において経口抗ウイルス薬(DAA)によりC型肝炎ウイルス(HCV)を排除した症例(SVR例)において、抗HCV治療開始前に存在した代償性肝硬変および肝細胞癌根治治療の既往が、SVR後の全生存率におよぼす影響について検討した。

すなわち、DAA治療によりHCV排除(SVR)を達成した827例において、その後の予後を追跡し、SVR後の死亡率・死亡原因(肝疾患関連死亡率・非肝疾患関連死亡率)を明らかにするとともに、SVR後の死亡に関連する因子について多変量解析で検討した。

またSVR例をDAA治療前の代償性肝硬変の有無およびHCC根治治療の有無により2群に分け、propensity score matchingを行って各2群の背景因子を補正した後にSVR後の生存率を比較した。

6) 医療従事者に対するHBワクチン応答性に関する検討(日野啓輔)

これまでに、医療従事者に対するHBワクチン接種をHBs抗体が陽性化するまで繰り返し行われていた。しかし、HBワクチン接種を繰り返すことのメリット(HBs抗体陽性化率)については不明な点も多い。また、異なるジェノタイプ株から作成されたHBワクチン(ビームゲン、ヘプタバックス)の効果に違いがあるか否かについて十分な検討がされていない。これらのことを明らかにする目的で検討を行った

2012年10月15日～2019年4月30日にHBワクチン接種(3回接種；0、1、5-6ヶ月目)を受けた教職員(川崎医科大学、医療福祉大学および医療短期大学)に対して、HBワクチン(ビームゲン、ヘプタバックス)の効果に違いがあるか否かを検討する。また、ビームゲン不応例に対するヘプタバックスの有効性についても検討する。本研究で測定されたHBs抗体価(anti-HBs)は全てCLIA法(単位；mIU/mL)によるものである。

7) 血液透析患者コホートの長期予後、死因、HBV・HCV Genotypeに関する調査研究(田中純子研究代表)

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3,983名のうち、解析可能であった3,968名(男性2,397名、女性1,571名)を対象とした。

透析導入時期別に3群に分け、1990年以前の透析導入群528名、1991年から2001年の透析導入群2,003名、様々な肝炎対策が実施された2002年以降の透析導入群1,437名について解析を行った。

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。

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、及びHBVとHCVの遺伝子の部分塩基配列を行い、遺伝子型の決定を行った。

測定項目及び測定試薬は、①HBs抗原(CLEIA法):Lumipulse® II HBsAg, ②HBs抗体(CLEIA法):Lumipulse® HBsAb-N, ③HBc抗体(CLEIA法):Lumipulse® HBcAb-N, ④HCV抗体(CLEIA法):Lumipulse® II オーズ®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。Direct Sequenceにより部分塩基配列を決定し、Genetyx®-Mac version18によりNJ法による系統樹解析を行った。

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(有意水準0.05)。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)

広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得(疫-E294-2)、協力医療機関において必要な場合は、倫理審査を行った。

8) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討(宮坂昭生)

治療法の進歩により約90%のC型肝炎ウイルス(HCV)キャリアのウイルス排除が可能となった。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通院・治療状況を把握することを目的に検討を行った。

岩手県で構築している肝炎ウイルス検診体制とは、以下の通りである。

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。

通知を受けた肝炎ウイルスキャリアは郵送された書類を持参して医療機関を受診するようになっている。

医療機関を受診した際には医療機関受診時の返信用はがきを医療機関から郵送していただき、医療機関受診を確認する。

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は、これまで2001年4月から2018年3月まで年1回行っている。

今年度は、肝炎ウイルス検診後の初回受診状況およびアンケートによる追跡調査から医療機関受診・通院・治療状況とその推移について検討を行った。

9) 岐阜県におけるウイルス肝炎・肝硬変・肝がんに対する治療状況(清水雅仁)

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について検討を継続して行っている。本研究の目的は、地域におけるB型肝炎およびC型肝炎患者の制度利用状況の推移や、患者の背景因子、治療内容などに関する詳細な検討・実態調査を行い、HBV/HCVの「local elimination」の過程を明らかにすることである。

- ①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、令和元年 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継続調査を行った。
- ②岐阜市民病院に新規紹介された C 型肝炎患者 202 症例の背景について検討した。
- ③2018 年 12 月から 2019 年 11 月までにおける、岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数を調査した。

10) 肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究(池上正)

肝炎ウイルス感染者の掘り起こし対策と共に、肝炎ウイルス感染を知っている陽性者の肝炎ウイルス治療導入対策が課題となっている。現在、自身の肝炎ウイルス感染を、過去に既に知っながら治療に至っていない陽性者(潜在性キャリア)を治療に結びつけるための方策が確立していない。また、検診等で、新たに感染を知った陽性者(新規キャリア)が、受療へ導入できる要因も明確になっていないのが現状である。

そこで、潜在性キャリアや新規キャリアの中で、肝炎ウイルス治療に至った行動変容の要因や契機を明らかにする事で、今後の潜在性キャリアの治療導入対策や患者掘り起こし対策に繋がる可能性がある。

そのため、今年度は、肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容への契機を明らかにする目的で、最近になって、専門医療機関への通院を開始し、IFN-free 療法(DAA 療法)を開始した C 型肝炎ウイルス陽性者を対象に、治療開始の動機となった背景を解析するためにアンケート調査を行った。

アンケート調査の実施方法

研究対象は、茨城県内の肝臓専門医療機関に、C 型肝炎の治療目的にて通院中の患者、今後(半年以内)の治療開始予定者、経過観察者(1 年以内に治療終了)とした。

通院中の患者は、主治医により適当でないと判断された者は、除外した。

データの集積は、外来受診時受付で、アンケート用紙(無記名)を配布し、診察時に回収した。

アンケート用紙には、氏名などの個人情報の記載を不要とし、患者からの回答をもって、アンケート参加への同意を確認した。回収したアンケート結果は、管理番号をつけて匿名化し、それぞれの機関の研究担当者がデータシートに入力し、東京医大茨城医療センター消化器内科にて集計し、解析した。

アンケートは、肝疾患連携拠点病院である東京医科大学茨城医療センター(阿見町)と茨城県内の 6 つの専門医療機関(日立製作所日立総合病院 [肝疾患連携拠点病院, 日立市], 水戸済生会病院 [水戸市], 茨城県立中央病院 [茨城町], 小山記念病院 [鹿嶋市], 神栖済生会病院 [神栖市], 龍ヶ崎済生会病院 [龍ヶ崎市])の消化器内科にて行った。

(倫理面への配慮)

本アンケート調査は、東京医科大学茨城医療センター倫理委員会の承認を得て行った(承認番号 18-25)。

11) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

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

石川県肝炎診療連携参加同意者 1557 名中、2019 年 4 月末日までに受診状況調査が可能であった 1183 名を対象にした。HBs 抗原陽性者は 661 名、HCV 抗体陽性者は 522 名であった。

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

(倫理面への配慮)

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

III. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究 (代表研究者報告)

1) HBV/HCV 持続感染者数の 2000 年以降の動向-NDB による real world 解析を含めた推計-田中純子研究代表)

我が国の肝炎ウイルス持続感染者(キャリア)数の推定については、厚労省研究班(代表:田中純子、吉澤浩司、以下疫学班)の平成16年度報告をもとに、厚労省が算出・公表した推定数300-370万人が用いられてきた。

疫学班はその後の同キャリア数の動向を明らかにする目的で、2011年時点には、推定キャリア数は209-284万人と推計報告した。その際、2000年推計値と比較して約100万人程度の減少が認められることを報告した。(J Viral Hepat. 2018、第13回肝炎対策推進協議会)。

今回、その後のキャリア数の推移及び将来推計を行うことを目的に、厚生労働省肝炎対策室の協力のもと2012-2015年度NDB、および肝炎疫学研究班の疫学統計、公的統計を用いて、2035年度までの将来推計を試みた。

肝炎ウイルス持続感染者を社会に存在する状態別に以下の6つに分類した:

- ① 感染を知らないまま社会に潜在する集団
- ② 医療機関に通院・入院している患者集団
- ③ 感染を知ったが病院に行かない集団
- ④ 新規感染
- ⑤ 治癒
- ⑥ 死亡

本研究では、以下に示す方法で2000年、2011年、2015年、2030年、2035年における持続感染者と患者数を推定した。

以下の資料を推計に用いた。

1) 2000, 2011年のキャリア数の算出の際に用いた資料

- (1) 1995-2000年・2007-2011年の初回供血者集団におけるHBV・HCVキャリア率(Intervirolology, 2004;47:32-40)、
- (2) 健保加入者の診療報酬記録データベース(JMDC)から推定した期間有病率に基づく推計(Hepatology Res, 2015; 45: 1228-1240)、
- (3) 肝炎ウイルス検査後の医療機関受診率(肝臓 2016, 57(12):634-648)、
- (4) 1994-2004・2008-2013年の供血者集団におけるHBV・HCV新規感染率(Intervirolology, 2008, 51:33-41、Transfusion 2018;58:2880-2885)、
- (5) 2008-2011年の肝炎(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(厚労省肝炎対策室)、
- (6) 推定インターフェロン著効率(日本肝臓学会C型肝炎治療ガイドライン5.4版)、
- (7) 2000・2005年の人口動態統計、
- (8) 2000年・2005年・2010年国勢調査人口、
- (9) 2002年・2011年の患者調査の肝関連疾患(肝癌、肝硬変、慢性肝炎、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス)

2) 2015年および2016-2035年のキャリア数の算出に用いた資料

(1) 厚生労働省が定める「レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するガイドライン」に基づき入手したNational DataBase(NDB)のデータ

- 医科レセプト、DPCレセプト、調剤レセプトについて
 - 2012年4月～2016年3月
 - 肝炎、肝硬変、肝がんに関連する傷病名(対象傷病名コード全238件)を一度でも有したことがある患者の全レセプト、ただし、疑い病名を除く。
- を抽出し、最終的に、用いたのは、

医科レセプト259億件、DPC35億

件、調剤レセプト 98 億件
実患者数 25,212,790 人分

- (2) 献血・住民検診を契機に見いだされた HCV・HBV キャリアの長期観察データに基づく性・年齢階級別肝病態推移確率(疫学班-Markov) (J Med Virol. 2003;70:378-386, J Med Virol. 2018;90:1800-1813.)。
- (3) 2015 年の全国初回供血者集団 58,291 人における性・年齢階級別 HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率
- (4) 2012-2017 年の肝炎医療費助成に係る治療受給者証の交付実績(厚労省肝炎対策室)、
- (5) 2010 年の国勢調査人口、人口動態統計

2) 妊婦健診における肝炎ウイルス検査の現状と陽性妊婦に対する治療実態把握全国調査(田中純子研究代表)

当研究班では 2018 年度に、厚労省の協力のもと、全国 10 都道府県を対象としたパイロット調査を実施し、以下の結果を報告した。すなわち、

①同検査結果は、産婦人科医から妊婦本人に対して 100%通知されていること。一方、②その後専門医療機関受診に繋がっていない陽性症例が存在する可能性があること。である。

今回、2018 年度パイロット調査の結果をもとに、全国規模で HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性妊婦の受診状況を把握する目的で、全国調査を実施した。

全国 47 都道府県の「分娩あるいは妊婦健診を行っている全医療機関」を対象として妊婦健診における肝炎ウイルス検査の現状と陽性妊婦に対する治療実態把握全国調査を行った。

「分娩取扱医療機関」情報については、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/>)に掲載されている全 2,258 医療機関情報(施設名と住所)を抽出した(アクセス:2019.10.26)。

日本産科婦人科学会に協力を依頼し、日本産科婦人科学会専門医制度専攻医指導施設として全 579

医療機関情報(施設名と住所)をご提供いただいた。いずれも 1)に含まれていた。

日本産婦人科医会に、「分娩を取り扱わない医療機関(妊婦健診は取扱有り)」について情報提供を依頼し、全 1,851 医療機関情報(施設名と住所)をご提供いただいた。

上記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(全 4,109 医療機関)を作成し調査対象とした。

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 2 項目、回答した産婦人科医師自身の経験について 4 項目、合計 6 項目とした。

本調査は 2020 年 1 月～2020 年 2 月に実施した。調査票への回答をもって、本調査に同意したものとし、広島大学において集計・解析を行った。

(倫理面への配慮)

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)。

3) 医薬品販売実績データベース(IQVIA)に基づく肝炎治療の実態把握と課題の抽出--(田中純子研究代表)

2014 年以後、DAA(Direct acting antivirals; 直接型抗ウイルス薬)の開発に伴い、C 型肝炎患者数が減少している。しかし、ウイルス性肝炎の治療実態が地域により異なることが指摘されている。

今回、国内の医薬品販売実績の全てが掌握されているデータベース(IQVIA)をもとに、地域・病院規模・製薬種類別に販売実績を抽出し、地域毎の専門医療機関数、キャリア率・数、患者数との関連性を明らかにすることを目的とした。

今年度は年度別・HCV-DAA 抗ウイルス薬剤別に薬剤投与患者数を推計し、また、厚生労働省肝炎対策室から提供を受けたインターフェロン治療及びインターフェロンフリー治療並びに核酸アナログ製剤治療の医療費助成の受給者証交付件数と

の比較を行い、治療実態にかかわる課題を抽出することを試みた。

国内の医薬品販売実績の全てが掌握されているデータベース（IQVIA）を解析対象とし、C型肝炎用抗ウイルス剤に関する27,851件のデータ抽出した。

データ構造は販売月別、製品中分類別、47都道府県・386医療圏・1,341市区群別、医療区分（病院・開業医・薬局）別、経営区分（国立・公立・準公立・その他）別、病床区分（0-19・20-49・50-99・100-199・200-299・300-499・500-699・700以上）別に売り上げ錠数の情報を持つ構成である。

A'（製品区分・県圏群病床数）区分別、B'（県圏群病床数）の医療機関データの集計を行なった。A'区分は27,851区分、B'区分は4,977区分である。

年度別薬剤投与患者数は次の式で算出した。

$$\text{年度別薬剤投与患者数} = 0 \text{ 補正後年度別売り上げ錠数} / \text{一人当たりの平均使用錠数}$$

売り上げ錠数が負の場合には0に補正し、月別売り上げ錠数を加算し、年度別売り上げ錠数を算出した。

ただし、2014年度のデータは2014年9月から2015年3月までの7ヶ月分しかないため、この7ヶ月分の売り上げ錠数の12/7倍をすることで2014年度売り上げ錠数とした（発売日が2014年度のスンベブラ/ダクルインザ、バニヘップは補正しない）。

同様に2018年度のデータは2018年4月から2018年6月までの3ヶ月分しかないため、この3ヶ月分の売り上げ錠数の12/3倍をすることで2018年度売り上げ錠数とした。

日本肝臓学会のC型肝炎治療ガイドラインによる薬剤の一人当たり平均使用錠数をにに基づき、算出した。

■バニヘップ:12週として算出した

- 1) 血中HCVRNA高値/インターフェロンを含む治療法で再燃となった患者は12週投与

- 2) インターフェロンを含む治療法で無効となった患者は24週投与

■ソバルディ:12週として算出した

- 1) genotype2の患者は12週投与
- 2) genotype1/genotype2のいずれにも該当しない患者は24週投与

■ヴィキラックス:12週として算出した

- 1) genotype1の慢性肝炎/肝硬変患者は12週
- 2) genotype2の慢性肝炎患者は16週投与

■マヴィレット:12週として算出した

- 1) genotype1/genotype2の慢性肝炎患者は8週（前治療歴に応じて12週投与）
- 2) genotype1/genotype2の代償性肝硬変は12週
- 3) genotype1/genotype2のいずれにも該当しない慢性肝炎又は肝硬変は12週投与

スンベブラとダクルインザは併用薬のため、スンベブラを優先して算出した。同様にエレルサとグラジナも併用薬であり、エレルサを優先して算出した。

4) 疫学的視点からみた自治体肝炎対策の比較と課題提示に関する研究(田中純子研究代表)

各ブロックや都道府県における肝炎・肝癌の動態、診療連携や肝炎・肝癌対策の現状と課題を把握するために、全国を8ブロックに分けて、肝がん死亡の現状、肝炎ウイルス検査受検状況、各種肝炎・肝癌対策の取り組み実施率を算出し、視覚化を試みた。

なお、この分担研究内容は、指標班（代表研究者 考藤 達哉）、診療連携班（代表研究者 金子 周一）との共同分担である。

また、平成29年度の肝炎検査受検状況実態把握調査（国民調査）で受検率の増減がみられた10府県に対し行った平成30年度肝炎検査受検状況等実態把握調査（追加調査）の結果から受検率の増減の要因について検討した。

47 都道府県を、北海道、東北、関東、中部東海、近畿、中国、四国、九州の 8 ブロックに分け、以下の資料を視覚化に用いた。

1. 都道府県別にみた肝臓死亡数、粗肝臓死亡率（人口動態統計より）2000-2017 年
2. 都道府県別にみた 100 万人当たり肝疾患専門医数（日本肝臓学会より）2018 年
3. 各自治体における肝炎ウイルス検査の実績（厚生労働省健康局がん・疾病対策課肝炎対策推進室）2008-2017 年
4. 肝炎ウイルス検査受検率（平成 23 年度、平成 29 年度 肝炎検査受検状況実態把握調査（国民調査））2013, 2017 年
5. 平成 30 年度 肝炎検査受検状況等実態把握調査（追加調査）2018 年、対象：10 府県の無作為抽出により選出され、回答のあった住民 4,585 件（回収率 41.7%）
6. 平成 30 年度 都道府県肝炎対策取組状況調査 2018 年、対象：47 都道府県

検討した項目と解析方法は以下の通りである。

1. 人口動態統計による肝臓死亡の状況

人口動態統計から各都道府県の肝臓死亡に関するデータを抽出し、以下の項目をグラフ化した。

 - 都道府県別にみた肝臓死亡率・肝臓死亡数の経年推移（2000-2017 年）
 - 都道府県別にみた肝臓(粗)死亡率、年齢調整死亡率と肝臓死亡数の散布図（2013-2017 年平均）
2. 公的事業による肝炎ウイルス受検者数（2008-2017 年）

厚生労働省健康局 がん・疾病対策課 肝炎対策室の「各自治体における肝炎ウイルス検査の実績」を健康増進事業実施分、特定感染症検査等事業実施分に分けて、グラフ化した。

 - 10 万人当たりの健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者数の推移
 - 10 万人当たりの特定感染症検査等事業による肝炎ウイルス検査受検者数の推移
3. 平成 30 年度 肝炎検査受検状況等実態把握（追加調査）の結果

H23 年と比較し H29 年に肝炎ウイルス検査受検率が増加したあるいは増加しなかった、計 10 都道府県を選び、県民を対象とした無作為抽出調

査を行った追加調査の結果をもとに、受検率の増減に関連する因子について検討した。

対象の 10 府県は以下の通りである：

- 増加した県（岩手、大阪、熊本）
- 増加がみられなかった県（青森、茨城、佐賀）
- 診療連携班の分担研究者が属する県（神奈川、石川、広島、愛媛）

10 府県の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法により 20 歳～85 歳の日本人 11,000 件（10 地域×1100 件）を選び、平成 31 年 1 月～2 月に郵送による調査票配布及び回収を行った。

白票等の無効票を除いた有効回収数は 4,585 件（41.7%）であった。この調査結果をもとに肝炎ウイルス検査受検の受検理由・未受検理由・広報活動の認知状況についてグラフ化した。また、10 都道府県ごとに、検査受検の有無を目的変数、以下の 17 項目を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。

4. 100 万人当たりの肝臓専門医数(2018 現在)

日本肝臓学会の肝臓専門医一覧をもとに、各都道府県における肝臓専門医の数をグラフ化した。

5. 都道府県別にみた肝炎対策取組み等スコア（レーダーチャート）の提示

上記疫学統計資料と厚生省が「自治体におけるウイルス性肝炎検査受検状況や、ウイルス性肝炎に関する正しい知識の普及啓発状況、自治体の肝炎対策の計画策定状況等についての実態把握を目的」で行った肝炎対策取組状況調査（自治体調査）の結果をもとに、受検・受診・受療・フォローアップのスコアを作成した。

5) 平成 30 年度 肝炎検査受検状況等実態把握調査（追加調査）(田中純子研究代表)

平成 23 年度に「肝炎検査受検状況実態把握調査」（国民調査）が実施され、B 型、C 型肝炎ウイルス検査の認識受検率はともに 17.6%、非認識受検も含めたトータル受検率はそれぞれ、B 型 58.4%、C 型 48.0%であった。その後の肝炎対策の取組みや国民の肝炎対策に関する現状を把握するために、平成 29 年度に、同様の調査を行った結果、認識受検率は HBV では 20.1%(2011 年

17.6%)、HCV では 18.7%(同 17.6%)であり、微増傾向がみられた。一方、非認識受検を含めた受検率は HBV では 71.0%(同 57.4%)、HCV では 61.6%(同 48.0%)であり、増加傾向がみられた。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、2011 年と比較して 2017 年に肝炎ウイルス検査受検率（認識受検、非認識を合わせたトータル受検率）が上昇した都道府県と低下した都道府県からいくつかを選び、無作為抽出調査を行い、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 府県を選択し調査の対象県とした。

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

B 型肝炎・C 型肝炎認知率、肝炎ウイルス検査受検率、肝炎ウイルス検査受検の受検理由、未受検理由、広報活動の認知状況についてグラフ化した。

また、10 都道府県ごとに、検査受検の有無を目的変数、以下の 17 項目を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。説明変数はステップワイズ法により選択した（ $p < 0.25$ ）。

6) NDB を用いた B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝がん、重度肝硬変（非代償性肝硬変）患者の実態調査(田中純子研究代表)

2018 年（平成 30 年）12 月に開始した厚生労働省 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業では、B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬変患者に、一定の基準を設けた医療費助成を開始している。

レセプト情報・特定健診等情報データベース（National DataBase（NDB））を用いた先行研究の結果（厚生労働行政推進調査事業費補助金 肝炎等克服政策研究事業 B 型・C 型肝炎による肝硬変、肝がん患者における医療費等の実態調査（H28-肝政-指定-002）平成 28 年度 総括研究報告書 研究代表者 伊藤 澄信 独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター）から算出された事業対象となる想定患者数と比較して、実際の助成申請数が少ない傾向があることが明らかになっている。

そこで、本研究では、医療実態・医療体制の変化や新規医薬品による影響などを検討するため、長期にわたる NDB を使用して診療報酬記録を解析し、B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝がん・重度肝硬変患者の実態を調査することを目的とした。

2020 年 3 月現在、解析を継続して行っているため、解析対象と手順の報告とする。

7) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業（広島県 pilot 対策）(2019 年度中間報告) (田中純子研究代表)

広島県は肝がん死亡率が高い県に属し肝疾患患者数が多く存在してきたことから、大学・行政・医師会が一体となった肝炎ウイルス検査の普及や抗ウイルス治療の導入など全国でも先駆的なウイルス肝炎対策を行ってきた。

肝炎ウイルス感染者の減少と同時に、これらの対策が功を奏し、近年は全国平均を上回るペースで肝がん死亡率の低下が報告されている

本研究では、肝炎ウイルスの感染状況の elimination 達成度を広島県のモデル地区を用いて、血清疫学的に評価することを試みた。

さらに、肝炎ウイルス陽性者が見いだされた地域では、地域の特性に合わせた陽性者への通知、医療機関受診の推進、効果的な治療導入を行い、ウイルス肝炎 elimination に向けたロードマップを具体的に提示し、全国のモデルを構築することを目的として本研究を行った。

広島県内のモデル地区（①安芸太田町、②呉市、③尾道市、④府中町）の住民（成人）を対象とした。

- ① 安芸太田町：毎年実施している住民検診（山ゆり健診、20歳以上の全町民を対象）にあわせて、本調査研究を実施するため、対象者は同町の全町民（20歳以上）とした。
- ② 呉市：住民基本台帳を元に、性・年齢階級別、層化無作為抽出法により対象者を選定し、対象者は3,000人とした。
- ③ 尾道市：Aエリア（尾道市中央地域、）、Bエリア（瀬戸田、因島、向島）別に調査を実施する。Aエリア、Bエリアの設定は日常生活圏域の定義（＝中学校区）による。Aエリア、Bエリアの人口比で対象者数3,000人を按分し、Aエリアからは1,256人、Bエリアからは1,743人を住民基本台帳に基づき層化無作為抽出法により選定した。
- ④ 府中町：住民基本台帳を元に性・年齢階級別、層化無作為抽出法により対象者を選定し、対象者は1,000人とした。

(ア) 選定したモデル地区（安芸太田町、呉市、尾道市、府中町）における肝炎ウイルス無料検査（血清疫学調査）

(イ) 対象としたモデル地区におけるウイルス肝炎 elimination 達成度の評価とその後の対応

肝炎ウイルス有病率を基にモデル地区におけるウイルス肝炎 elimination 達成度を判定する。

A) On track の場合：

通知、および新規感染の対策

B) working towards：

課題の探索と協議

C) not on track：

基本的な広報、検査の推進、受診への確認、各種助成制度の周知

(ウ) 無料検査およびオプション検査項目

(エ) 主要評価項目

肝炎ウイルス有病率を基に、対象としたモデル地区におけるウイルス肝炎 elimination 達成度を評価する。

・ 有病率 \leq 0.1% とみなせる：

elimination 達成地域 on track

・ 有病率0.1～1%とみなせる：

elimination 准達成地域 working towards

・ 有病率 $>$ 1%とみなせる：

elimination 未達成地域 not on track

(オ) 副次評価項目

- ・ 肝炎知識啓発活動の効果
- ・ 受検者の受検動機
- ・ 陽性者の医療機関受診、フォローアップシステムへの登録、医療費助成利用、検査費用助成利用

【倫理的配慮】

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得た（第E-1989号）。

8) 肝炎ウイルス検査に関する国民調査からみた全国一般住民のQOLに関連する解析(田中純子研究代表)

医療費の増大に伴い、新しい治療薬、検査法、ワクチンなどの導入に関して、費用対効果分析の重要性が増しているが、その分析に用いられる大規模一般集団のQOL標準値に関するデータはほとんどない。

本研究では、無作為抽出法によりH29年度に実施された肝炎ウイルス検査受検率に関する国民調査（調査対象：全国から層化二段階抽出法により選ばれた20～85歳日本人30,000人、回収数：10,203人、有効回収率：34%）に含まれ

ている QOL 調査票 (EQ-5D-3L) を用いて、QOL 値の算出を試み、日本人一般住民における性、年齢階級、地域別 QOL 標準値を算出すること、また、QOL に影響を与える生活習慣について解析することを目的とした。

1. 平成 29 年度肝炎検査受検状況実態把握調査 (国民調査) の解析

・国民調査について

平成 29 年 12 月 5 日～平成 30 年 1 月 15 日に厚生労働省事業として実施された肝炎検査受検状況実態把握調査における QOL 調査 (EQ-5D-3L) データを用いて解析した。

調査票が回収された 10,203 人のうち、EQ-5D-3L 質問票の全てに回答した 9,909 人 (男性 4283 人、女性 5,563 人、性別不明 63 人) を解析対象とした。地域ブロックは、日本赤十字血液センターの旧ブロック区分とした。

解析対象者の抽出率は、いずれの地域ブロックにおいても日本人人口 (総務省人口推計平成 29 年 10 月) の 0.005～0.011% であった。

EQ-5D-3L 質問票の回答を基に、対象者の QOL 値を換算表から算出した。

これらの QOL 値を用いて、全国あるいは 8 地域ブロックの性・年齢階級別にみた粗 QOL 値、都道府県別の粗 QOL 値を算出した。

年齢構成が異なる地域間の QOL 比較を可能にするため、またその地域の人口を反映した QOL 値を算出するため、性・年齢調整 QOL 値を推定した。

- (1) 【全国】を基準集団としたブロック別 性・年齢調整 QOL 値
- (2) 【地域ブロック】を基準集団としたブロック別 性・年齢調整 QOL 値
- (3) (2)を用いた全国の推定 QOL 値
- (4) 【全国】を基準集団とした、都道府県別 性・年齢調整 QOL 値

(倫理面への配慮)

本調査は、無記名自記式アンケートによる連結不可能な集計データの供与を受け解析したものであり、個人を特定できる情報を含まないものである。

本研究は、広島大学疫学研究倫理審査の承認を受けて実施した (承認番号：第 E-1480 号)。

2. 平成 30 年度肝炎検査受検状況等実態把握調査 (追加調査) の解析

・追加調査について

平成 31 年 1 月～2 月に実施された平成 30 年度肝炎検査受検状況等実態把握調査における EQ-5D-3L 質問票と生活習慣に関するデータを用いて解析した。

本調査は、全国 10 府県 (青森、岩手、茨城、神奈川、石川、大阪、広島、愛媛、佐賀、熊本) の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 20～85 歳の日本人 11,000 人を対象に調査票を郵送した。11,000 人中 4,585 人の回答があり、有効回収率は 41.7% であった。

調査票が回収された 4,585 人のうち、EQ-5D-3L 質問票の全ての設問に回答した 4,415 人 (男性 1,663 人、女性 2,035 人、性別不明 717 人) を解析対象とした。

解析方法は、EQ-5D-3L 質問票の回答を基に、対象者の QOL 値を換算表から算出した。これらの QOL 値を用いて、QOL 値と性、年齢階級、喫煙や飲酒、運動習慣や歩行習慣など生活習慣との関連について、重回帰分析した (目的変数：QOL 値、説明変数：性、年齢階級、喫煙歴、飲酒歴、運動習慣、歩行習慣)。

9) A 型肝炎ウイルス (HAV) ワクチン費用対効果に関する研究 (田中純子研究代表)

本研究では、HAV の感染モデルを構築し HAV ワクチンの費用対効果を評価した。

尚、本研究は厚労科研肝炎等克服政策研究事業 (代表：田中純子) および AMED 肝炎等克服実用化研究事業 (代表：岡本宏明) の一環として共同で実施した。

2020 年の日本人推計人口 1 億 2,532 万 5 千人を分析対象集団とした。

分析対象集団に、HAV ワクチン接種を導入した場合と、導入しなかった場合を比較し、増分費用対効果

果 (Increased cost-effectiveness ratio, ICER) を算出した。

集団アプローチによる HAV ワクチン接種とハイリスクアプローチによる HAV ワクチン接種、それぞれについて複数のシナリオを設定しシミュレーションを行った。

ICER 算出方法について以下に示す。

$$\text{ICER} = \text{IC}/\text{IE} = (\text{C}_A - \text{C}_B) / (\text{E}_A - \text{E}_B)$$

IC : 増分費用、IE : 増分効果、CA : HAV ワクチン接種導入した場合の期待費用、CB : HAV ワクチン接種導入しなかった場合の期待費用、EA : HAV ワクチン接種導入した場合の期待効果、EB : HAV ワクチン接種導入なかった場合の期待効果

期待効果については質調整生存年 (Quality-adjusted life year, QALY) を用いて評価した。

期待費用については、HAV 感染時にかかる治療費およびワクチン関連費用を対象とした。

HAV 感染によって仕事や家事ができない結果生じる生産性損失などについては今回の分析には含めていない。

費用対効果分析においては、将来に発生する (あるいは得られる) 費用と効果を現在価値に換算するため、一定の率で割り引くことが一般的である。

年単位で割引を行ったあとの現在価値に換算された C_p は、 i 年後の費用 C_i と割引率 d を用いて、以下の式で計算できる。

$$C_p = C_i / (1+d)^{i-1}$$

本研究では、費用・効果ともに年率 2% で割引を行った。

分析期間は 5 年、10 年とした。

解析方法について以下に示す。

HAV 感染モデルは、1 年毎に健康状態が推移するとした。

HAV ワクチン接種の対象者には初年度 (2020 年) にワクチンを 2 回接種する設定とした。

HAV ワクチンを接種した初年度の HAV 抗体獲得率は 100% とし、2 年目以降は HAV 抗体陰転化率を年率 1% とした(4-6)。

HAV 感染モデルに用いた設定項目は、以下の通り。

- 1) HAV 既感染率に関する設定
- 2) HAV 新規感染率に関する設定
- 3) AV 感染後の重症度に関する設定
- 4) HAV 感染後の重症度別転帰に関する設定
- 5) 医療費の設定
- 6) QALY の設定

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づいて行われた。匿名化後既存情報の解析であることから、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。

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) 新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路に関する研究(相崎英樹)

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 B 型肝炎は 1999 年から 2003 年ごろまでは減少していた。2004 年ごろから 200 症例程度で変化がなかった。しかし、2016 年頃から減少傾向が見られている。感染ルートは性的接触が 6 割を占め、残り 4 割は原因不明が中心であった。原因不明は減少傾向にあるが、性的接触は 2009 年頃から増加傾向に転じ、男性、特に男性同性愛者の増加が著名であった。地域別では、全国の県で減少傾向にあるが、東京都は増加傾向にあった。

急性 A 型肝炎全国的な流行が見られた 2014 年(433 例)を除き、年間約 100~300 例で推移していたが、2018 年は急激な増加を認め、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。2010, 2014, 2018 年と 4 年ごとに多い年があるが、2019 年も例年より多かった。

2. 定点医療施設における急性肝炎の観察

近年、急性肝炎は性感染症としての傾向が大きくなっている。そこで、定点観察機関として日本有数の繁華街に近い診療所を選択した。この HIV 陽性男性同性愛者の多い定点医療施設における急性 A 型肝炎は 2012 年から 2017 年まで発生がなかったが、2018 年 1 月に報告され、5 月まで増加を続けた。そこで HA ワクチン接種を勧奨したところ、6 月以降急性 A 型肝炎は減少に転じ、8 月には発生がなくなった。HAV 抗体価について調べたところ、急性 A 型肝炎感染

防御可能と考えられている 1 以上は 329 名(81%)であり、1 以下は 75 名であった。

急性 C 型肝炎は 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 2 人、2019 年 2 人であった。塩基配列を比較したところ、2019 年の症例 O は 2014 年の F, G と、2016 年の H, I, L とホモロジーが高かった。一方、2019 年の症例 P は 2012 年の C、2014 年の D, E とホモロジーが高かった。

以上により、急性 B 型肝炎は減少傾向にあるものの、性感染症としての傾向が強くなり、特に東京都等の大都市での性感染症対策が重要であると考えられた。

近年、男性同性間性的接触の報告数が多かった急性 A 型肝炎については、定点医療施設において、高リスク者へのワクチン接種の推奨が急性 A 型肝炎の鎮圧に有効と考えられた。

急性 C 型肝炎の定点医療施設における観察では同じ HCV 株由来と考えられる感染が継続的に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) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査(佐竹正博)

平成 30 年に某大規模病院と共同研究契約を交わし、平成 30 年 5 月より患者検体の収集を開始した。

平成 31 年度に入ってからやや収集のスピードが低下した。

令和元年 11 月 30 日の時点で、収集された検体総数は、3,118 本(ベースライン検体 1,744 本、退院後検体 1,373 本)であるが、同一患者から採取されたものが 364 本あるため、患者数としては 1,716 人、有効な検体数は 2,754 本である。

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 1,038 組である。

患者の内訳は、男性 898 人、女性 818 人とほぼ同数、年代は 60 歳代と 70 歳代で全体の 51%を占めていた。診療科別では、消化器外科 36%、整形外科 18%、乳腺外科 13%、呼吸器外科 12%、耳鼻咽喉科 10%などとなっている。

退院後患者 1,716 人のうち、1,678 人が HCV 抗体陰性、38 人が陽性、陽性率は 2.2%であった。

60 歳以上の高齢者がほとんどであった。このうち 37 名はベースライン検体(入院時検体)でも陽性で、治療開始時にすでに HCV に感染していたことがわかった。残る 1 人が入院時陰性で、入院中の感染が疑われた。

しかしながら、Architect、Fujirebio Lumipulse Presto II、同 Lumipulse G1200、line immunoassay 法(INNO-LIA)等で検査した結果、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、入院前後に用いた検査法の感度の違いによって乖離が生じたものと考えられた。

総じて、これまでの 1,716 例の検討では、事後に陽転した事例は把握されていない。

HCV 抗体陽性数(率)を診療科別にみると、呼吸器外科、消化器外科の患者の陽性率がそれぞれ、4.2%(9/214)、3.5%(22/625)と高かった。

以上により、1,716 例の検討では、医療による HCV 抗体陽転例は捕まえていない。目標は 4,000 例であるが、ほぼ中間の 1,716 例の結果では、少なくともこの医療機関においては入院加療に関連した HCV 感染が頻繁に起きている状況はないといえるであろう。

1 例において検査法による結果の乖離がみられた。これは患者の HCV 診断と治療に大きな影響を及ぼすので、特に抗体価の低い場合は、再検や検査法を変えての精査などが必要であることを示している。

1,716 名の入院患者での HCV 感染率は 2.2%であった。診療科は外科系に偏っているが、これは一般的な入院患者の HCV 陽性率を示すものであろう。

また陽性率は男性で優位に高いが、これも国民全体での傾向に一致するものである。

診療科別では、肝疾患患者を多く含む消化器外科において高いのはうなずけるが、呼吸器外科で高い理由は、単に高齢者が多いことだけが原因かどうかは不明である。

3) B 型慢性肝疾患の長期予後の検討(山崎一美)

1. 20 歳・HBeAg 陽性 ASC を起点とした 60 歳までの自然経過病態移行の検討。

20 歳・男性において治療介入なく自然経過で 60 歳まで観察したシミュレーションの結果、肝癌は 42.5%と高率であった。また 60 歳まで ASC のまま病態推移が見られなかった症例は 10.7%存在した。

女性では、肝癌は 10.2%と男性に比し低かった。また 60 歳まで ASC のまま病態推移が見られなかった症例は 30.1%と男性より高率に存在した。

2. 20 歳・HBeAg 陰性 ASC を起点とした、60 歳までの自然経過病態移行の検討。

20 歳・男性を起点として治療介入なく自然経過で 60 歳まで観察したシミュレーションの結果、肝癌は 0.3%と高率であった。

また 60 歳まで ASC のまま病態推移が見られなかった症例は 10.7%であった。また 60 歳までに HBsAg 消失にいたる症例は 44.4%と高率であった。

また CH 再燃例が 50 歳で 2.5%存在した。女性では、肝癌は 0.1%であった。また 60 歳までに HBsAg 消失する症例は 31.6%と男性ほど高率ではなかった。また CH 再燃例が 50 歳で 3.6%存在した。

以上の結果から、

- ・本研究では、B 型持続性感染症において ASC の自然病態を検討した。マルコフモデルで病態推移確率を算出し、男女別に 20 歳から 60 歳までの病態推移について検討した。
- ・20 歳・男において、HBeAg 陽性および HBeAg 陰性 ASC が、60 歳までに発癌する確率は、42.5%と 0.3%であった。一方 HBs 抗原消失する確率は、0.9%と 44.4%であった。HBeAg の状態によりその後の予後は全く異なることがわかった。
- ・また 60 歳までに HBe 抗原陽性 ASC の病態を 10.7%の症例が維持していた。これについては保存血清を用いてウイルス側の因子について検討する必要がある。
- ・また、20 歳・男、HBeAg 陰性 ASC は、50 歳までに 2.5%が reactivation することがわかった。これについても、今後ウイルス側の因子について検討する必要がある。

4) 長崎県約 920 例 HBV 持続感染者の genotype 分布の検討(2019 年度中間報告) (田中純子研究代表)

同地域で見出された全 HBV キャリアの血清を対象に HBV DNA の部分配列および HBV genotype を解析し、同地域における分布を明らかにすることと HBV キャリアの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

1. HBV キャリア 916 名における HBV DNA 量の分布は、Real time PCR 陽性は 725 例(79.1%)であった。Real time PCR によるウイルス量は、 1.0×10^8 copy/ml 以上が 191 例と最も多く、中央値 4.35×10^4 copy/ml(範囲：検出感度以下～ 1.0×10^8 copy/ml 以上)であった。
2. HBV キャリア 916 名における HBV DNA 量別にみた Nested PCR 結果の内訳は、SP 領域の nested PCR では 725 例が陽性となり、そのうち 626 例がシーケンス解析可能であった。SP 領域陰性のものに対して感度の高い S 領域の nested PCR を行い、97 例の genotype を決めることが可能であった。
3. SP 領域 Sequence 解析が可能であった HBV キャリア 626 名の HBV genotype 内訳は、95.8% (600/626 例) が genotype C に属し、3.7% (23/626 例) が genotype B、0.5% (3/626 例) が genotype A に属した。
4. S 領域 Sequence 解析が可能であった HBV キャリア 97 名の HBV genotype の系統樹は、95.9% (93/97 例) が genotype C に属し、4.1% (4/97 例) が genotype B に属した。
5. Sequence 解析が可能であった計 723 例の HBV genotype 内訳 (SP 領域：626 例、S 領域：97 例)において、95.9% (693/723 例) が genotype C、3.7% (27/723 例) が genotype B、0.4% (3/723 例) が genotype A に属した。
6. 2005 年から 2006 年の日本における HBV の Genotype 分布図に、本研究の五島列島における HBV Genotype 内訳結果を追加し比較した。

その結果、五島列島の HBV Genotype 内訳は九州の Genotype 内訳と近いことがわかった。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、HCV 検査手順

1) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について—出生年コホート別に見た解析—(高橋文枝, 腰山誠)

1. 出生年コホート別にみた HBs 抗原・抗体陽性率 1) HBs 抗原検査成績

1986 年 4 月から 2019 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、621,617 人であった。受診者の出生年は 1914 年～1989 年であった。

HBs 抗原検査受診者 621,617 人のうち、11,232 人(1.81%)が HBs 抗原陽性であった。

男性の HBs 抗原陽性率は 2.12% (5,908 / 278,634)、女性の HBs 抗原陽性率は 1.55% (5,324 / 342,983)と、男性の方が有意に高率であった。

出生年 10 年毎の小計を見ると、1914～1920 年出生群(3.84%)と 1941～1950 年出生群(2.24%)にピークが認められ、1917 年出生群の 4.51%(85 / 1,884)と 1944 年出生群の 2.43%(311 / 12,782)が最もピークであった。

また、1968 年出生群に 3 つ目のピーク、HBs 抗原陽性率 1.81%(141 / 7,790)が認められた。

1968 年出生群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、1981～1989 年出生群は 0.27%(36 / 13,361)であった。

また、全県的に B 型肝炎母子感染防止対策事業が実施された 1986～1989 年出生群の HBs 抗原陽性率は 0.09%(4 / 4,579)と極めて低率で、B 型肝炎母子感染防止対策を部分的に実施した 1981～1985 年出生群の 0.36%(32 / 8,782)に比べても有意に低下していることが確認できた。

出生年 10 年毎の HBs 抗原陽性率はすべて男性の陽性率が女性の陽性率に比べ高率であった。

2) HBs 抗体検査成績

1986 年 4 月から 2019 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、264,218 人であった。受診者の出生年は 1911 年～1999 年であった。

264,218 人の受診者のうち、HBs 抗体陽性者は 60,012 人(22,71%)であった。

男性の HBs 抗体陽性率は 22.36%(27,488 / 122,956)、女性の HBs 抗体陽性率は 23.02%(32,524 / 141,262)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 8.48%まで直線的に減少した。

出生年 1971～1990 年群の HBs 抗体陽性率は、出生年 1941～1970 年群の直線的な減少に比べ、緩やかな低下を示した。

しかし、出生年 1991～1999 年群は 1971～1990 年群に比べ再び有意な低下を示した。

3) 男女別 HBs 抗体検査成績

男女別・出生年 10 年毎の HBs 抗体陽性率を見ると、1940 年以前の出生群は、女性に比べ男性が有意に高率であった。

その後、1961～1970 年以後の出生群においては、女性の陽性率が男性に比べ高率であった。

4) HBc 抗体陽性率

2012 年の受診者に CLIA 法により HBc 抗体を測定したところ、4,449 人(出生年 1913 年～1994 年)中、HBc 抗体陽性(1.0 S/CO 以上)者は 861 人(19.35%)であった。

HBc 抗体陽性率は、出生年 1913～1930 年出生年群は高率 (37.94%) であったが、若年化に伴い低下し、1981～1994 年出生群では 1.95%まで低下した。

男女別には、HBc 抗体陽性率をみると、1913 年以後、1970 年出生群までは男性が高率で、1971 以後、1994 年出生群までは女性が高率であった。しかし、各出生年群の男女間の差に有意な差は認められなかった。

2. 出生年コホート別にみた HCV キャリア率

1) HCV キャリア率

1996 年 4 月から 2019 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、512,567 人であった。受診者の出生年は 1922 年～1989 年であった。

HCV 検診受診者 512,567 人のうち、2,955 人(0.58%)の HCV キャリアを検出した。

男性の HCV キャリア率は 0.58%(1,352 / 232,169)、女性の HCV キャリア率は 0.57%(1,603 / 280,398)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。

以上の結果により、

- 出生年 1914 年～1989 年の受診者、総計 621,617 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。
- 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 (4.51%) が認められた。
- また 1944 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 (1.81%) 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、B 型肝炎母子感染防止対策事業が全国的に実施された 1986～1989 年出生群の HBs 抗原陽性率は、0.09%まで低下して極めて低率であることが確認できた。
- 1911～1999 年出生群について、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。現在は極めて低率であると推測された。
- HBs 抗体陽性率を男女別にみると、1911～1940 年出生群は男性が高率であったが、その後 1961～1990 年出生群では女性の陽性率が高率であった。

- ・ また2012年に受診した4,449人についてHBc抗体陽性率をみると、若年化にともない感染既往者の率が低下していることからHBV水平感染の率は減少を続けていることが確認できた。HBc抗体陽性率は男女ともに低下しているものの、1971～1980年出生群、1981～1994年出生群では男性に比べ女性がやや高い傾向が認められた。
- ・ HBs抗体陽性率並びにHBc抗体陽性率から、男女ともにHBV水平感染の率は減少し続けているものの、出生年1961年以降男性より女性の方が感染の機会が増加している可能性があり、今後注視してゆく必要があると思われた。
- ・ 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、1971～1980年出生群においては、0.05%、1981年～1989年出生群においては、0.01%、と極めて低率を保っていることが明らかになった。

2) 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順の検証について(高橋文枝, 腰山誠)

2013年4月～2019年3月に住民健診または一日人間ドックまたは職域健診においてHCV検査を受診した143,758人について、一次スクリーニングHCV抗体検査をLumipulse Prestoにより実施した。

143,758例中Lumipulse Prestoの測定値が1.0 COI以上を示し陽性と判定された者は597例(0.42% 597/143,758)であった。測定値50COI以上を示し「高力価群」と判定されたのは220例(0.15% 220/143,758)、測定値5～50 COI未満を示し「中力価群」と判定されたのは183例(0.13% 183/143,758)、測定値1～5 COI未満を示し「低力価群」と判定されたのは194例(0.13% 194/143,758)であった。

「中力価群」及び「低力価群」計377例中NATによりHCV-RNAが陽性であった者は45例(0.03% 45/143,758)であった。HCV-RNAが陽性であった45例は全例HCV抗体「中力価群」であった。

これによりHCV抗体「高力価群」の220例と「中・低力価群」の中でHCV-RNAが陽性であった(判定理由②)45例、の計265例(0.18% 265/143,758)が「現在C型肝炎ウイルスに感染してい

る可能性が高い」と判定された。

新たなC型肝炎ウイルス検査手順による、143,758例の検診検体の判定振り分けにおいて、「中力価群」及び「低力価群」のNAT実施率は0.26%であった。

また、「高力価群」220例について、NATを実施したところ、HCV-RNAが陽性であった者は188例、HCV-RNAが陰性であった者は32例であった。

これにより、「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された265例中、HCV-RNAが陽性であった者は233例(87.92%、233/265)、HCV-RNAが陰性であった者は32例(12.08% 32/265)であった。

HCV抗体「高力価群」でHCV-RNAが陰性であった32例中21例は自記式の間診が行われ、内13例に慢性肝炎、7例に肝障害の既往があった。

また受診した医療機関へ臨床診断の追跡調査を行ったところ、32例中13例の回答があった。インターフェロン治療またはDAA s治療による著効の回答が11例で、11例は治療中または著効と判定された後に検診を受診していた。

残る2例は自然治癒によるHCV-RNA陰転例との回答であった。

以上により、

- ・ Lumipulse Prestoを一次スクリーニングとする新たなC型肝炎ウイルス検査手順において、測定値により高力価・中力価・低力価に適切に群別しHCVキャリアを効率的に検出していることが確認できた。新たなC型肝炎ウイルス検査手順においてNAT実施率は0.26%であった。
- ・ 新たなC型肝炎ウイルス検査手順において、HCV抗原検査を削除したが、NAT実施率は低く抑えられ、精度を維持しつつ、検査の簡便化とコスト軽減ができたものと考えられた。
- ・ また、HCV抗体高力価群においてHCV-RNA陰性例が32例認められたが、問診等により把握できる範囲では、その多くが医療機関の管理下にある方であった。HCVキャリアへの治療が進み、その割合が増加する傾向にある。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われた。

3) 健康増進事業による住民健診における C 型肝炎ウイルス検査測定法の妥当性についての検討(田中純子研究代表)

スクリーニング 1,200 検体を標準試薬ルミパルスプレストオーソ HCV により測定したところ、高・中・低力価に群別した際、高力価群 2 例 (HCV RNA 陽性 2 例)、中力価群 1 例 (HCV RNA 陽性 0 例)、低力価群 0 例、陰性 1197 例であった。

一方、HCV 抗体陽性 258 検体を標準試薬ルミパルスプレストオーソ HCV により測定したところ、高力価群が 106 例 (HCV RNA 陽性 89 例)、中力価群が 77 例 (HCV RNA 陽性 17 例)、低力価群が 75 例 (HCV RNA 陽性 0 例) であった。

HCV 抗体を測定した結果、標準試薬と検討試薬間の判定一致率は 98.6% (1,438/1,458 例) であった。また、2 試薬間の判定結果の不一致率は 1.4 (20/1,458 例、標準試薬低力価・検討試薬陰性：14 例、標準試薬陰性・検討試薬陽性：6 例) であった。

標準試薬をゴールドスタンダードとしたところ、検討試薬の感度は 94.6 (247/261)、特異度 99.5% (6/1197) であった。

標準試薬ルミパルスプレストオーソ HCV と検討試薬 Architect HCV reformulation の測定値をプロットしたところ、実数目盛でみると、

相関係数(r) : 0.881、

一次回帰式 $y=0.85+0.28x$ であった。

また、対数目盛でみると、

相関係数 R : 0.957、

一次回帰式 $\text{Log}[y]=-0.08+0.85\text{Log}[x]$

であった。

以上より、Architect HCV reformulation は健康増進事業および特定感染症検査等事業による C 型肝炎ウイルス検査手順の「HCV 抗体の検出」を目的とした試薬として適切であると確認した。

4) 大規模集団における肝炎ウイルス持続感染者率の推計：健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者における HBV・HCV キャリア率(田中純子研究代表)

健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者集団およびほぼ同時期の 2012-2016 年の初回供血者集団の最新のデータを用いて、B 型および C 型肝炎ウイルスキャリア率を算出することを目的とした。

1. 出生年別にみた HBV キャリア率・HCV キャリア率

2013-2017 年健診受診者における出生年別 HBV キャリア率、HCV キャリア率を 2008-2012 年の同集団と比較すると、いずれの出生年においても低値となっていた。

2. 地域ブロック・5 歳年齢階級別にみた HBV キャリア率・HCV キャリア率

HCV キャリア率は九州、四国、北海道でやや高く、HBV キャリア率は北海道、九州、東北などでやや高い傾向がみられた。また、前回 (2008-2012 年受診者) と比較すると、いずれの地域ブロックでも低値となっていた。

3. 初回供血者集団と住民健診受診者集団の HBV キャリア率・HCV キャリア率の比較

健診受診者集団とほぼ同時期の 2007-2011 年の初回供血者集団における出生年別 HBV キャリア率、HCV キャリア率は、初回供血者集団のほうが低値であった。しかし、2013-2017 年健診受診者集団の HBV キャリア率・HCV キャリア率は、ほぼ像時期の 2012-16 年初回供血者集団と同値であった。

以上より、供血者は体調に問題がなく受付時の問診を受け全て基準を満たしているなど一般集団よりも感染のリスクが低い集団であると考えられていたが、住民を対象とした肝炎ウイルス検査が全国的に進んだことも相まって、住民健診を受ける集団における陽性率が供血者集団と同程度にまで低下したことが推察される。住民健診を受ける前に肝炎ウイルス検査を受ける機会があり要請となった場合は治療など受療していることが考えられ、その結果、住民健診を受ける集団でのキャリア率が低くなった等の可能性が考えられる。

また、本研究結果は、肝炎ウイルス検査受検が日本全体で進んだことを示すデータとして示すことができると考えられた。

II. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

1) 血液透析患者における HCV 新規感染後の長期予後(菊地勤)

1. HCV 新規感染後の生存率

HCV 新規感染 9 年間の生存率は、Log-Rank test で $P=0.005$ と、新規感染患者で有意に低率であり、Cox 回帰分析でもハザード比(HR) 1.211(95%CI ; 1.077-1.360)と、有意に低率であった。

2. HCV 新規感染後の肝硬変による死亡

HCV 新規感染後の肝硬変による死亡は、Log-Rank test で $P<0.001$ と、新規感染患者で有意に高率であり、Cox 回帰分析でも HR 4.967(95%CI ; 1.499-16.460)と、有意に高率であった。

3. HCV 新規感染後の肝癌による死亡

HCV 新規感染後の肝癌による死亡は、Log-Rank test で $P=0.001$ と、新規感染患者で有意に高率であり、Cox 回帰分析でも HR 4.718(95%CI ; 1.608-13.845)と、有意に高率であった。

4. HCV 新規感染後のその他の言による死亡

心疾患、脳血管疾患、感染症、悪性新生物(肝癌以外)による死亡に統計学的な有意差はなかった。

以上により、

- ・透析患者における HCV 新規感染を把握して、感染後からの生命予後を大規模な集団(78,470 人)で長期に観察した、世界で最初の観察研究である。
- ・HCV 新規感染後 9 年間の生存率は低率であり、9 年間での肝硬変や肝癌による死亡が非常に高率であった。
- ・また、2006 年末から 2007 年末の 1 年間での新規感染は、0.99 人/100 人年と非常に高率で

あった。2007 年時点での、透析施設における HCV の新規感染は存在しており、その新規感染が感染透析患者の生命予後低下の要因となっていた。新規感染後 10 年以内でも肝硬変・肝癌による死亡が高率であり、透析施設での水平感染を防止する感染対策が非常に重要になるとともに、HCV 感染透析患者への Direct Acting Antiviral (DAA) を使用した抗ウイルス療法が重要となる。

- ・平成 29 年度の厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服政策研究事業)、肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究の分担研究報告書、「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」では、HCV 抗体陽性または HCV RNA 陽性透析患者の肝臓専門医への紹介率は 22.8% (5730 人中 1308 人)と低率であり、治療の必要性の啓発と透析医と肝臓医との連携の重要性が述べられている。
- ・透析施設での HCV 感染対策については、「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)」に記載されており、治療については、「C 型肝炎治療ガイドライン(第 7 版)」に、腎機能障害・透析例への治療が記載されている。これらのガイドラインの啓発を行い、透析施設での HCV 新規感染の撲滅、HCV 感染患者への DAA 治療の推進が重要となる。

2) C 型肝炎 DAAs 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究(芥田憲夫)

(検討 1) C 型肝炎 IFN フリーレジメンの治療効果別に見た肝発癌率、肝疾患関連死亡率を検討

2,476 例の全対象で評価した肝発癌率は SVR 例 1.0%/年、non SVR 例 3.6%/年(Log-rank test, $P<0.001$)。FIB4 index 3.25 以上の肝硬変 902 症例で評価した肝発癌率は SVR 例 2.0%/年、non SVR 例 5.2%/年(Log-rank test, $P<0.001$)。全対象で評価した肝疾患関連死亡率は SVR 例 0.0%/年、non SVR 例 2.0%/年(Log-rank test, $P<0.001$)。肝硬変症例で評価した肝疾患関連死亡率は SVR 例 0.1%/年、non SVR 例 2.8%/年(Log-rank test, $P<0.001$)。

IFN フリーレジメンでSVRを達成すると肝発癌率と肝疾患関連死亡率は減少し、肝発癌リスクが高い肝硬変症例に絞っても同様な結果が得られることが確認された。

肝硬変症例で肝発癌に寄与する治療終了後の独立要因として、多変量解析(Cox 比例ハザードモデル)で肝硬度(≥ 8.0 kPa; $P=0.016$)と AFP(≥ 5 $\mu\text{g/l}$; $P=0.077$)の2因子が抽出された。

IFN フリーレジメン SVR 例からの肝発癌リスク因子として治療終了後の肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標となることが示された。

(検討 2) 肝生検で確定診断された非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の長期観察例に基づき生存率や各種イベント発生頻度を検討

肝疾患関連イベント発生率 4.17/千人年(肝癌 3.67, 肝性脳症 1.60, 食道胃静脈瘤 2.43, 腹水 0.80, 黄疸 0.40/千人年)、心血管系イベント 5.73/千人年、2 型糖尿病発生率 9.95/千人年、肝癌以外の悪性疾患発生率 8.93/千人年。糖尿病発症は他のイベントよりも高率であった。肝疾患イベントは心血管系と大きな差を認めず、肝疾患イベントの中では肝癌が高率であった。

累積生存率は、10 年 91%、20 年 91%、30 年 91%であった(Kaplan-Meier 法)。FIB-4 index から生存率を評価すると、1.30 未満, 1.30-2.66, 2.67 以上の 3 群で値が高くなる程、生存率が低下することが確認された (Log-rank test, $P<0.001$)。

死亡例 21 例の内訳は、肝癌 9 例、肝不全 4 例、心血管系 2 例、他臓器悪性疾患 4 例、その他 2 例であり、肝疾患関連イベントが最も生命予後に影響していた。

SGLT2 阻害薬の肝組織改善効果を検討した 10 例では、24 週経過時点で全例が肝細胞脂肪化と炎症を反映する NAFLD activity score が改善し、肝線維化は 3 例(30%)で改善した。

以上により、

1. C 型肝炎 DAAs 治療後で SVR を達成すると肝発癌率と肝疾患関連死亡率は減少し、肝発癌リスクが高い肝硬変症例に絞っても同様な結果が得られることが確認された。
2. 肝硬変症例における肝発癌リスク因子として治療終了後の肝硬度と AFP が実臨床で有用な

指標となることが示された。

SVR 後肝発癌リスク因子として肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標であることが明らかとなった。

3. 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 3.67/千人年)、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。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。累積生存率は、10 年 91%、20 年 91%、30 年 91%であり、FIB-4 index は生存に寄与する予測因子として有用であった。
4. 死亡例では肝疾患関連イベントが最も生命予後に影響していた。SGLT2 阻害薬の肝組織改善効果の検討では、全例が肝細胞脂肪化と NAFLD activity score が改善し、肝線維化も 30%で改善が確認され、本薬剤の長期肝発癌抑制効果を示唆する所見が得られた。検討 2 からは、SGLT2 阻害剤は糖尿病合併 NAFLD の肝組織改善を目指した食事・運動療法以外の内科的な一選択肢として期待されることが明らかとなった。

3) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学的実態把握大規模住民検診を用いた検討 (田中純子研究代表)

1. 広島県・岩手県ともに、毎日飲酒する人の割合が最も多かったのは、男性では 50 代 (広島 49.4%、岩手 50.2%)、女性では 40 代 (広島 18.3%、岩手 15.0%) であった。男性で毎日 3 合以上飲酒する人の割合は、広島県・岩手県ともに 40 代が最も多くそれぞれ 3.9%、3.7%であった。この 2 県では食を含む文化背景が異なっているにもかかわらず、アルコール飲酒頻度についてはほぼ同様の傾向が認められた。
2. 健診時腹部超音波検査による脂肪肝診断例の 85.8%、医療機関での脂肪肝診断例の 88.6%は「非飲酒者」であった。
3. 健診時腹部超音波検査によって診断された脂肪肝の有病率は、多量飲酒者では 27.8%

(広島県機構)、28.0% (岩手県協会)、中量飲酒者では21.3% (広島県機構)、29.1% (岩手県協会)、非飲酒者では26.3% (広島県機構)、27.6% (岩手県協会)であり、飲酒量区分(多量飲酒・中量飲酒・非飲酒)や地域(広島・岩手)による明らかな相違は認めなかった。

4. 健診受診者の2.5%が医療機関で脂肪肝と診断されていることが明らかとなり、健診時超音波検査で診断される脂肪肝の9.0%が医療機関で捕捉されているものと推定された。
5. 健診時超音波検査で診断された脂肪肝あり群では、心血管疾患有病率は脂肪肝なし群と有意差を認めなかったが、糖尿病・高血圧・脂質異常症の有病率は有意に高かった。一方、医療機関で診断された脂肪肝あり群では心血管疾患有病率も有意に高く、医療機関で捕捉されている脂肪肝はよりハイリスク者に偏っていることが示唆された。
6. 一般集団における健診超音波診断による脂肪肝罹患率は3,173/10万人年(95%CI:3,091-3,257/10万人年)、医療機関での診断による脂肪肝罹患率はその約3分の1、1,087/10万人年(95%CI:1,072-1,102/10万人年)であった。
7. 一般集団におけるFIB4indexが、年齢によって大きく異なり、高齢者において高値である実態を示した。FIB4-indexを肝線維化指標として用いる場合には年齢を考慮した基準を用いる必要がある。
8. 数理疫学モデルを用いた脂肪性肝疾患の肝病態推移の予測を試みた。
9. レセプトデータ解析の結果、NASH新規診断時における肝生検実施率は6.9%と低率であった。

以上より、本研究では大規模住民検診およびレセプトデータの解析からNAFLDに関する疫学的基礎資料を提示した。

4) 高齢者(>65)におけるC型肝炎ウイルス駆除後の肝発がん率の検討-過去の非治療例との比較-(鳥村拓司)

DAA治療によるHCV駆除後の肝発がんに関する後ろ向き検討(SACK Study)

SACK studyに参加した各施設でDAAを用いて治療を行った症例4,803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2,509例のうちDAA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。このうち、2014年9月から2017年12月までにDAA導入され且つ年齢が65歳以上であった症例数は730例であった。このうち男性は252例、女性は468例であった。肝硬変と慢性肝炎は各々、105例、615例であった。治療に用いたDAAはダクラタスビル・アスナプレビルが217例、ソフォスブビル・レデイパスビルとソフォスブビル・リバビリンが503例であった。

1. 全症例におけるDAA治療後の肝発がん率に関する検討
DAA治療前に肝細胞癌を発症していない症例全体での1,2年発がん率は各々2.4%、5.9%、対照群の1,2年発がん率は各々1.9%、5.7%で、両群間に有意差はなかった($p=0.30$)
2. DAA治療後の年齢別肝発がん率の検討
65歳から69歳まででDAAが導入され、SVRとなった症例344例と、対照群181例の1,2年発がん率は、両群間に有意差はなかった($p=0.35$)。一方、70歳から75歳まででDAAが導入され、SVRとなった症例376例と対照群197例の1,2年発がん率は、やはり両群間に有意差はなかった($p=0.57$)。
3. DAA治療後の疾患別肝発がん率の検討
慢性肝炎でDAAが導入され、SVRとなった症例615例の1,2年累積発がん率は1.3%、3.5%、対照群274例は各々1.1%、2.6%で、両群間に有意差はなかった($p=0.14$)。一方、肝硬変についても、やはり両群間に有意差はなかった($p=0.12$)。
プロペンシティブスコア マッチによるDAA治療後の肝発がん率の検討
DAA治療群と対照群間で多くの背景因子に違いが認められたため、これらの背景因子を

そろえて肝発がん率を比較した

DAAs 治療群での 1,2 年発がん率、対照群の 1,2 年発がん率は、やはり両群間に有意差はなかった($p=0.07$)

4. DAAs 導入時期別の肝発がん率の検討

DAAs 導入の初期には肝発がんのハイリスクグループが多く治療されている可能性が考えられたため、初期の DAAs 治療に用いられたダクラタスビル・アスナプレビルによる治療を受けた症例とその後導入されたフォスブビル・レデイパスビルとソフォスブビル・リバビリン治療症例での肝発がん率を検討した。DAAs 導入の初期ダクラタスビル・アスナプレビル治療例 217 例の 1,2 年発がん率は各々 4.7%,11.7%であり、対照群と比較して有意に発がん率が高かった。

一方、フォスブビル・レデイパスビルとソフォスブビル・リバビリン治療症例での 1,2 年発がん率は各々 1.3%,3.0%で、対照群と比較して有意差は認められなかった。

以上により、

- ・ 今回、現在本邦の肝細胞癌症例が高齢化していることも考慮に入れて 65 歳以上の高齢者に対し DAAs を用いて SVR となったのちほどの程度の症例が肝発がんをきたすのかを検討した。
- ・ 今回の多施設後ろ向き検討(SAKS Study)において、肝発癌を来した症例時は 730 例中 38 例(5.2%)であった。また、DAAs 後の 1,2 年発がん率は、C 型肝炎ウイルスが駆除されなかった同世代の対照症例に比べ差が認められなかった。
- ・ サブ解析として、65 歳から 69 歳、70 歳から 75 歳に分けての検討でも同世代の対照症例に比べて肝発がん率に差は認められなかった。さらに、慢性肝炎症例と肝硬変症例に分けても、各々において DAAs 治療群と非治療群間に肝発がん率に差は認められなかった。
- ・ そこで、プロペンシティブスコア マッチにて背景因子を合わせた症例間で検討してみたが、やはり DAAs 治療群と非治療群間に肝発がん率に差は認められなかった。
- ・ 現在までに報告された DAAs 治療により SVR となった症例と HCV が駆除されなかった症

例における肝発がん率の比較は、前向き試験、後ろ向き試験何れにおいても DAAs で HCV を駆除したほうが肝発がん率が低下するという報告である。

- ・ 今回の検討結果が、従来の報告と異なり DAAs 治療群と非治療群間に肝発がん率に差が認められなかった理由として考えられるのは次の二点であると思われる。
- ・ 一点目は、今回の検討を高齢者に絞ったことである。
- ・ もう一点は、今回用いた症例に DAAs 導入初期の用いられたダクラタスビル・アスナプレビル治療症例が多く含まれていることである。
- ・ よって、高齢者において、HCV の駆除が肝発がんを抑制するのか否かの結論は、もう少ししばらく経過を観察してから下したほうがいいのかもわからない。

5) C 型肝炎効ウイルス療法開始前に存在した代償性肝硬変・肝癌根治治療の HCV 排除後の予後に対する影響(豊田秀徳)

1. DAAs 治療による SVR 後の死亡率と死亡原因
827 例中、SVR 後中央値で 1078 日の観察で 47 例(5.7%)が死亡した。死因としては肝関連疾患死が 16 例(34.0%)のうち HCC が 12 例(25.5%)、肝不全が 4 例(8.5%)であった。一方、31 例(66.0%)は非肝関連疾患死であった。
2. DAAs 治療による SVR 後死亡に関与する因子
DAAs 治療による SVR 後死亡に関与する因子について多変量解析を行うと、SVR 後死亡に関連する因子は高齢・男性・HCV genotype 2・DAA 治療開始前肝癌根治治療の既往であった。
3. DAAs 治療前に存在した代償性肝硬変の SVR 後死亡率に対する影響
SVR 例 827 例中、DAAs 治療前に代償性肝硬変の診断であった症例は 257 例(31.1%)・肝硬変のなかった症例は 570 例(68.9%)であった。この 2 群において、propensity score matching を行って背景を揃え、各群 180 例を抽出し比較すると、2 群間で死亡率に有意差は認めなかった

4. DAAs 治療前に存在した HCC 根治治療既往の SVR 後死亡率に対する影響
- SVR 例 827 例中、DAAs 治療前に HCC の根治治療歴を有する症例は 120 例(14.5%)・HCC 歴のない症例は 707 例(85.5%)であった。この 2 群において、propensity score matching を行って背景を揃え、各群 110 例を抽出し比較すると、HCC の根治治療歴のある群の死亡率は HCC 既往歴のない群に比し有意差に高かった。この 2 群を比較すると、HCC の既往のない群の死亡例(10 例)では 9 例(90%)が非肝炎患関連死亡であったのに対して、HCC 根治治療の既往のある群の死亡例(22 例)中 12 例(54.6%)と半数以上が HCC により死亡していた。

以上により、

DAAs 治療前に肝硬変への進展がみられていても、代償性であれば DAAs 治療による HCV 排除 (SVR) によりその生存への影響は克服できる可能性が考えられた。一方、HCC の既往は、根治例であっても SVR 後に強く影響しており、SVR により克服することは困難であった。

HCV 感染は肝線維化の進展度・HCC の根治治療の既往の有無にかかわらず抗 HCV 療法による治療が推奨されるが、とりわけ HCC の発生後は生命予後に対する影響は克服できないため、HCC 発生前に HCV 排除を行うことは必須であると考えられた。今後治療適応拡大となった非代償性肝硬変を含めた肝硬変症の SVR 後の生命予後への影響についても検討する必要があると考えられた。

6) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討(日野啓輔)

HB ワクチン接種を受けた当施設教職員 1070 名に対して、HB ワクチン (ビームゲン、プタボックス) の効果に違いがあるか否かを検討した。また、HB ワクチン繰り返し投与によるワクチン応答性の変化を検討した。

1. 年齢中央値は 28 歳(19-66 歳)であり、若年者が大半、女性が全体の約 76%であった。HB ワクチンの種類に関しては、2014 年度までは全てビームゲンであり(567 名)、2015 年度以降は全てヘプタボックスであった(503 名)。

2. HB ワクチン 1 回接種後の抗体反応性について、HBs 抗体価を 3 層(<10mIU/mL、10-100mIU/mL、100mIU/mL \leq)に分けてビームゲンとヘプタボックスでの比較を行った結果、ワクチン接種後の HBs 抗体反応性は、ヘプタボックスよりビームゲンの方が高い傾向にあった(p=0.096)。しかし、各個人の HBs 抗体価を絶対数で比較すると、両者に著変は認められなかった。
3. 一方、HB ワクチン 1 回目接種後 HBs 抗体不応例(<10mIU/mL)に対して、繰り返し 2 回目まで接種された受験者のうち HBs 抗体価が追跡できたのは 57 名であった。1 回目に対する 2 回目接種の HBs 抗体反応性(HBs 抗体価変化量; Δ 2 回目-1 回目)は、ビームゲンよりヘプタボックスの方が高い傾向にあった(p=0.19)。さらに二項ロジスティック解析(単変量解析)を行った結果、いずれの種類 HB ワクチンにおいても、2 回目接種後の HBs 抗体反応性(10mIU/mL \leq)に関して、1 回目接種後の HBs 抗体価(<2, 2 \leq mIU/mL)との関連性は認められなかった(p=0.14)。
4. さらに、HB ワクチンを繰り返し 3 回目まで接種された受験者のうち HBs 抗体価が追跡できたのは 11 名であった。そのうち、ヘプタボックス連続 3 回接種者(8 例)においては、2 例では無反応だったが、大部分(6 例)では 2 回目より 3 回目接種後の HBs 抗体反応性が明らかに高い傾向であった。

以上により、

- ・ 医療従事者に対して、1 回目 HB ワクチン接種後 HBs 抗体価 10mIU/mL 以上となった割合は、ビームゲンが多い傾向であった。一方、HB ワクチン 1 回目不応例 (<10mIU/mL) に対する 2 回目接種後の HBs 抗体反応性は、ヘプタボックスの方が高い傾向にあった。
- ・ また、医療従事者に対する HB ワクチン接種は 1 回目もしくは 2 回目接種後 HBs 抗体価にかかわらず、少なくとも 3 回目までは繰り返し接種する意義はあるものと考えられた。
- ・ 4 回以上の繰り返し HB ワクチン接種を行う意義に関しては、今後の研究課題である。

7) 血液透析患者コホートの長期予後、死因、HBV・HCV Genotype に関する調査研究(田中純子研究代表)

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コホートを対象とした血清疫学調査及び転帰調査により、肝炎ウイルス感染状況の把握、同コホートにおける肝炎ウイルス持続感染者のHBV及びHCVの遺伝子型の分布、血液透析患者の生命予後に関連する要因を明らかにすることを目的として本研究を行った。

- 1 調査期間内の全対象者 3,968 名を 3 群に分けた 1990 年以前の透析導入群 528 名の内訳は、男性 307 名、女性 221 名、透析導入時の年齢は中央値 40 歳(31.3-49)歳、透析導入期間は中央値 25.5(18.8-30.4)年であった。1991 年から 2001 年の透析導入群 2,003 名は男性 1,179 名、女性 824 名、透析導入時の年齢は同 61 歳(50-70)歳、透析導入期間は中央値 8.8(4.7-15)年、2002 年以降の透析導入群 1,437 名は、男性 911 名、女性 526 名、透析導入時の年齢は同 66 歳(57-75)歳、透析導入期間は中央値 6.6(3.7-9.6)年であった。
2. 1990 年以前の透析導入群では、慢性糸球体腎炎が 80.0%、糖尿病性腎症を 7.8%、腎硬化症が 0.9% であったが、1991 年から 2001 年の透析導入群では、慢性糸球体腎炎が 41.5%、糖尿病性腎症を 35.4%、腎硬化症が 4.7%で、2002 年以降の透析導入群においては、慢性糸球体腎炎が 29.3%、糖尿病性腎症を 44.9%、腎硬化症が 7.9%であった。
3. HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率及び HCV RNA 陽性率は、いずれも 1990 年以前の透析導入群が、1991 年から 2001 年の透析導入群、2002 年以降の透析導入群より有意に高い陽性率を示し、最近になるに従い、陽性率は統計学的に有意に低下する傾向を認めた。
4. 全対象者 3,983 名のうち、2018 年 3 月時点死亡は 54.9%、転院 23.1%、不明 10 名、通院中は 21.7%(864 名)であった。
5. 1990 年以前の透析導入群 528 名は、56.1%が死亡し、1991 年から 2001 年の透析導入群では 62.1%、2002 年以降の透析導入群においては、47.3%が死亡しており、死因の内訳を見るといずれの群も、心不全、感染症、脳血管疾患が上位であった。肝がん以外の悪性腫瘍はいずれの群も 6~7%であった。全死亡のうち、肝細胞癌による死亡は、いずれの群も 1%、肝硬変あるいは肝不全による死亡は 1~2%であった。
6. 単変量解析による生命予後解析では、透析導入時期別にみたいずれの群においても、出生年が若い、透析開始年齢が若いこと、原疾患が慢性糸球体腎炎であること、糖尿病がないことが、生命予後良好であった。
7. Cox の比例ハザード回帰分析による要因分析を行った結果、いずれの群においても、性別、出生年、透析開始年齢、糖尿病が生命予後に関連していた。一方、HBs 抗原陽性率、HCV RNA 陽性率については、2002 年以降の透析導入群において、HBs 抗原陽性であること、HCV RNA 陽性であることが生命予後の不良と統計学的に有意な関連を認めた。

以上により

1. 社会で様々な肝炎対策が実施された 2002 年以降に透析導入された血液透析患者集団において、HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率及び HCV RNA 陽性率が、低くなっている傾向を認めており、社会及び透析医療機関における肝炎ウイルス感染予防対策の効果が認められることが示唆された。
2. しかし、低下傾向の HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率及び HCV RNA 陽性率は、一般集団の陽性率より依然高い値を示しており、引き続き同集団における感染予防が重要であると考えられた。
3. 透析患者集団における生命予後解析により、性別、出生年、透析開始年齢、糖尿病が生命予後に関連していることが再度確認された。本研究の長期追跡による解析により、2002 年以降の透析導入群において、B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスに持続感染していることが生命予後不良に有意に関連することが

明らかとなり、透析患者に対する積極的な肝炎治療の必要性が示唆された。

8) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討(宮坂昭生)

岩手県で構築している肝炎ウイルス検診体制の中で、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これまで 2001 年 4 月から 2018 年 3 月まで年 1 回行ってきた。これらの結果から、以下のことが明らかとなった。

1. 肝炎検診後の HCV キャリアの初回医療機関受診状況
検診後の HCV キャリアの初回医療機関受診状況は、2012 年度から 2018 年度までは 60.7%が受診、39.3%が未受診であった。年度別にみても 30~50%が未受診であった。また、初回 HCV キャリア未受診者は 50~60 歳代の男性で多かった。
2. 肝炎検診後の HCV キャリアが初回受診した医療機関へのアンケート調査
2014 年度から 2018 年度の 5 年間に検診後の HCV キャリアが初回受診した医療機関に対してはアンケート調査を行い (回答率 91%、78/86)、初回受診医療機関は肝疾患診療ネットワーク医療機関が 88%であった。
3. HCV キャリアの医療機関受診状況
2002 年度から 2018 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 2018 年度は抗ウイルス治療により著効となった 22.8%を含め 41.0%であった。
一方、来院しなくなる割合が年々増加し、2018 年度は 50.1%が来院しなくなっていた。2012 年度から 2018 年度に回答が得られた HCV キャリア 717 名の年代別受診状況をみると、「来院せず」の割合は 50 歳未満が 41.2%(14/34)と高率であった。また、2017 年度調査時に医療機関への通院が確認できた HCV キャリア 462 名は、13.9%は 2018 年度「来院せず」「著効・来院せず」であった。
4. 通院医療機関別抗ウイルス治療著効群の割合
肝疾患拠点病院>肝疾患専門医療機関>肝炎

かかりつけ医>一般医療機関の順で高かった。

5. 肝炎検診後の HBV キャリアの初回医療機関受診状況
検診後の HBV キャリアの初回医療機関受診状況は、2012 年度から 2018 年度までは 63.2%が受診、36.8%が未受診であった。
6. HBV キャリアの医療機関受診状況
2002 年度から 2018 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 2018 年度は 32.5%であった。
一方、2018 年度は 57.0%が来院しなくなっていた。受診状況に回答があった HBV キャリア 1012 名は、「来院せず」は 50 歳未満が 83.2%と高率であった。また、2017 年度調査時に医療機関への通院が確認できた HBV キャリア 365 名の 21.9%が 2018 年度「来院せず」であった。

以上により、

- ・ 医療機関未受診もしくは通院を中断する HCV および HBV キャリアが毎年一定数おり、それが累積しているため、今後、医療機関未受診者や通院中断者へ受診を促す方法を検討し、アプローチしてゆく必要があると考える。
- ・ 今後、受診勧奨を毎年行なっていく等の検討が必要であると考えた。
- ・ 一方、受診中断者への受診勧奨については市町村の広報やリーフレット、メディアの活用などもあるが、肝炎に正しい知識を習得した地域肝疾患コーディネーターからのアプローチや、受診した医療機関からのアプローチを検討するとともにアプローチの方法も検討してゆく必要があると考える。

9) 岐阜県におけるウイルス肝炎・肝硬変・肝がんに対する治療状況(清水雅仁)

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について検討を継続して行った。

1. 肝炎治療医療費助成制度の利用からみたウイルス肝炎の治療状況

平成 20 年 4 月から令和元年 9 月にかけてのインターフェロン(IFN)治療助成件数は 2532 件(B 型肝炎 96 件、C 型肝炎 2436 件)であった。B 型肝炎に関しては、平成 30 年 10 月から令和元年 9 月までの 1 年間で新規申請 6 件、C 型肝炎は 0 件。B 型肝炎の IFN 助成症例の 78.1%は 39 歳以下であった。

平成 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の新規助成件数は、令和元年 9 月までに 2670 件(うち慢性肝炎が 85.8%)。新規助成件数は平均月 15~20 件であり、その約 40%は再活性化予防目的であった。

平成 26 年 10 月から開始された C 型肝炎に対する IFN フリー(DAA)治療の助成件数は、令和元年 9 月までに 3382 件であり、IFN の助成件数(平成 20 年 4 月から令和元年 9 月までで 2436 件)を越えているが、新規の件数は平均月 20~25 件程度と横ばいであった。

DAA 治療を受けた C 型肝炎の病型は、84.5%が慢性肝炎、15.2%が代償性肝硬変、0.3%が非代償性肝硬変であった。DAA 治療を受けた C 型肝炎の前治療歴は、72.4%が初回例、6.9%が IFN 再燃例、10.4%が IFN 無効例、7.8%が IFN 中止例、1.3%が DAA 非治療例であり、初回例が増加傾向であった。

最新の治療法であるソフォスブビル+ベラパタスビル(SOF/VEL)併用治療の件数は 12 件であり(平成 26 年 10 月~令和元年 9 月)、11 例(91.7%)が非代償性肝硬変に、1 例(8.3%)が DAA 非治療再治療に用いられていた。

2. 新規紹介 C 型肝炎患者の背景

平成 26 年 10 月から令和元年 9 月までに、岐阜市民病院消化器内科に新規紹介された C 型肝炎患者 202 症例の背景について、紹介元別に検討した。202 症例のうち病診連携が 118 例、病病連携が 62 例、院内他科からの紹介が 22 例であった。院内紹介例は比較的若く(58.4 歳)、ALT が高値、AFP が低値の傾向を示した(協力：岐阜市民病院 内木 隆文医師)

3. 岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の現状

2018 年 12 月から 2019 年 11 月までにおける、岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数は 5 件であった。国の試算による岐阜県の予想事業対象者数は 114 件であり、予想の 4.4%であった。

以上により、

- B 型肝炎の治療 (IFN、核酸アナログ製剤) は、治療ガイドライン通りに適切に行われていると考えられた。新規核酸アナログ製剤開始症例における再活性化予防の割合は約 40%であったが、今後さらに増加する可能性がある。
- C 型肝炎に対する IFN フリー治療の助成件数は横ばいであるが、初回投与例が増えている。SOF/VEL 治療が対象となる非代償性肝硬変は 11 例であり、事前に岐阜大学医学部第一内科関連病院間を対象に行ったアンケート調査の予測数値 (3 年で 50 症例) より少なかった。本件に関しては、非代償性肝硬変の実態調査も含め再検討・調査する必要がある。
- 新規紹介 C 型肝炎患者の背景をみると、病診連携も大事であるが、病病連携や院内連携も重要であると考えられた。特に、中核病院の内科以外の診療科に、若い HCV キャリアがいる可能性があり、さらなる連携や院内アラートシステムの構築・工夫が求められる。
- 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数が予想より少なかった理由としては、制度・システムの運用に加え、周知方法や指定医療機関の数などの問題があげられる。肝がん・肝硬変診療の実態についても関連病院間で調査し、事業の促進に繋げたい。

10) 肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究(池上正)

C1. アンケートの回答数と内訳

茨城県内 7 専門医療機関の消化器内科にて、対象者にアンケートを依頼した結果、143 名からの回答 (男性 89 名(62%), 女性 54 名(38%)) で 61~70 歳が最も多かった。

C2. C型肝炎感染の認識時期と手段について

自身のC型肝炎ウイルスへの感染をいつ知ったかについては、10年以上前が最も多く(78名, 56%), 次いで、1年以内が多く(25名, 18%), 2~4年前が15%(21名)であった。初診受診者の82%が、感染認識後に複数年経過していた。

また、感染認知の手段は、「別のことで医療機関を受診した際の血液検査で」が最も多く(98名, 69%), 次いで、「職場などで行う検診, 人間ドック」が15%(21名), 「自治体の検診にて」が8%(11名)であった。回答者の約7割が、健診ではなく、他の理由で医療機関を受診した際に発覚していた。

C3. これまでの肝炎治療の経験について

IFN治療を含む肝炎治療の経験は、「治療経験あり」が11%(18名), 「治療経験なし」が75%(118名), 「わからない」が14%(22名)であった。「治療経験あり」のうち、83%(15名)が「10年以上前」に感染を認識していた。また、感染認識からの経過が短いほど、治療経験数がすくなかった。

C4. IFN-free 治療の知識と情報取得手段について

受診前の時点で、IFN-free治療(DAA治療)について知っていたかについては、「知っていた」が61%(86名)であった。また、自身の感染認識から5年以上経過している者の53%が、IFN-free治療を「知っていた」のに対し、感染認識から5年未満では24%であった。感染認知から時間が経過しているほど、情報を得ている方が多い事がわかった。

また、その情報の取得手段(情報源)は、「医療関係者から」が最も多く(34名, 39%)で、次いで、「知人または友人から」が32%(28名)であった。

C5. 肝炎ウイルス治療助成制度利用状況と助成制度の治療前認識状況について

受療中の肝炎ウイルス治療において、肝炎ウイルス治療費助成金制度の利用は、「利用している」が81%(83名)であった。また、助成金制度を「利用している」回答者のうち、治療前に既に「知っていた」82%(67名)で、一方、「現在治療

を受けている(受けた)主治医から初めて聞いた」が18%(15名)であった。

C6. 肝炎ウイルス治療を決意した理由について

C型肝炎治療の受診を決意した理由は、「医療専門家からのアドバイス」と「肝臓専門医からのアドバイス」が7割以上を占めた。

また、肝炎ウイルス感染の認識から1年未満の回答者では、治療を決意した理由は、医療関係者からのアドバイスが9割以上を占めた。

一方、1年以上経過では、医療関係者からのアドバイスは約7割程度、「友人等からの勧め」が20%(22名)に増えた。

C7. 肝炎ウイルス治療に期待する事について

50歳未満のC型肝炎ウイルス感染者が、ウイルス治療に期待する事は、「ウイルス排除」が最も多く41%(11名)で、次いで、「健康長寿」19%(5名)であった。

一方、50歳以上では、「肝がんの予防」が最も多く、34%(38名)であった。次いで、「ウイルス排除」が26%(29名)であった。

C8. 肝炎医療コーディネーター制度の認識と受診との関わりについて

肝炎医療コーディネーター制度について、「知らなかった」が92%(124名)であった。

以上により、

- ・ 潜在性HCV陽性者における治療開始行動には、知人(友人), 家族, 医療専門家を含む他者からの推奨が、最も強い原動力となる事が示された。感染認識からの経過が長いほど、この傾向が強かった。
- ・ また、医療機関受診の際に、HCV感染を知った患者は、直ぐに専門医を受診する様な体制作りが必要と同時に、非陽性者も対象に、広く一般住民に最新の肝炎治療法に関する啓蒙活動が重要であると考えられた。
- ・ さらに、肝炎治療に期待する事が、年齢層に違いで異なり、50歳以上の陽性者では、主に、「肝がん予防」を期待しているのに対し、50歳未満では、主に、「ウイルス排除」を期待して治療に臨む傾向があることがわかった。そのため、今後の治療導入対策として

、陽性者の年齢層を考慮した受診勧奨を行う事が重要であろう。

1.1) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

石川県では、平成14年度からの老人保健事業及び健康増進事業での肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを肝疾患診療連携拠点病院である金沢大学附属病院が行ってきた。今回このフォローアップシステム「石川県肝炎診療連携」の参加同意者を対象に、今年度も肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を解析した。

1. 対象者背景

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59.9歳、HCV抗体陽性者は63.4歳、平均観察期間は、それぞれ6.4年、8.7年であった。

2. HBs抗原陽性者の解析

最終的に661名中、553名に関して解析を行った。

2019年4月末現在無症候性キャリア402名(72.7%)、慢性肝炎133名(24.1%)、肝硬変18名(3.3%、代償性15名、非代償性3名)、核酸アナログ製剤投与中が91名(15.2%)、経過で肝癌発症が16名(2.7%)、死亡が5名(肝癌死2名)であった。

3. HCV抗体陽性者に関する解析

最終的に522名中495名に関して解析を行った。2019年4月末現在、肝硬変69名(14%、代償性44名、非代償性25名)、慢性肝炎は419名(84.6%)であった。

また353名(71.2%)が抗ウイルス療法を施行済みで、うち228名(64.6%)が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。

ウイルス駆除は、331名(67%)で達成されていたが、ウイルス駆除未が110名(22.3%)及びウイルス駆除不明が53名(10.7%)であった。経過で肝癌発症は50名(10.1%)、死亡が29名(肝癌死7名、肝不全死3名)であった。

4. 肝癌症例の比較

HBs抗原陽性で肝癌を発症した16名とHCV抗体陽性で肝癌を発症した50名に関して臨床背景を比較した。

HCV抗体陽性者の方が肝癌発症率、初診時APRI、調査時APRI・FIB-4が有意に高値であった。これらの結果から経過で肝癌を認めた症例では、HCV抗体陽性者の方が、HBs抗原陽性者に比べて初診時及び調査時に肝線維化が進展していると考えられた。

以上により、

- HBs抗原陽性者に関しては、検診陽性後平均6.4年の経過で、72.7%が依然として無症候性キャリアであり、核酸アナログ製剤投与者は15.2%である。また、経過で肝癌は2.7%であった。
- 一方、HCV抗体陽性者に関しては、肝硬変が14%、経過で肝癌発症が経過で肝癌は10.1%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353名(71.2%)が抗ウイルス療法を施行済みで、うち228名(64.6%)が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。ウイルス駆除は、331名(67%)で達成されていたが、ウイルス駆除未が110名(22.3%)及びウイルス駆除不明が53名(10.7%)であった。今後、ウイルス駆除未であった症例において、抗ウイルス療法の有無、未施行であれば、その理由を含めた詳細な解析を行う予定である。
- また、石川県肝炎診療連携同意者と、石川県が有する肝炎治療医療費助成制度利用者の突合が可能である。次年度以降、今回解析対象者の中で抗ウイルス療法を行った患者中の肝炎治療医療費助成制度利用率を解析する。

III. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究

1) HBV/HCV 持続感染者数の 2000 年以降の動向-NDB による real world 解析を含めた推計-田中純子研究代表)

1. 2000 年時点および 2011 年時点の持続感染者と患者数

2000 年時点の推定 301-366 万人のキャリア数・患者数集団を元に、2011 年時点の各状態別にみた動向の推計を HBV, HCV 別に行った。

HBV 及び HCV 別にみた「① 感染を知らないまま社会に潜在する集団」の推定数は、2011 年時点では 48.1 万人、29.6 万人と算出された。

「② 医療機関に通院・入院している患者集団」数は 30.3 万人、52.1 万人、また「③ 感染を知ったが病院に行かない集団」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⑥ 2000 年以降の死亡は 22.8 万人、38.2 万人、④ 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。⑤ 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。

2. 2015 年時点の持続感染者と患者数

2015 年時点のキャリア数・患者数は 200.1-248.8 万人 (HCV 89.1 - 130.2 万人、HBV111.0 - 118.6 万人) と推定された。

HBV 持続感染者数及び患者数の内訳は、

- ・ ウイルス性肝疾患に対する薬物治療なしの患者 15.8 万人、
- ・ ウイルス性肝疾患に対する薬物治療あり患者 17.0 万人、
- ・ 潜在キャリア 45.2 万人、未受診キャリアは 33.0 - 40.5 万人

と算出された。

また、HCV 持続感染者数及び患者数の内訳は、

- ・ ウイルス性肝疾患に対する薬物治療なしの患者 18.1 万人、
- ・ ウイルス性肝疾患に対する薬物治療あり患者 47.2 万人、

- ・ 潜在キャリア 22.5 万人、未受診キャリア 1.3 - 42.4 万人と算出された。

3. 2030・2035 年時点の持続感染者と患者数

2015 年のキャリア数・患者数推定値 HCV89.1 - 130.2 万人、HBV111.0 - 118.6 万人をもとにマルコフモデルに基づき、2030 年、2035 年までの持続感染者数・患者数を推計したところ

- ・ 2030 年では、99.1-130.2 万人 (HBV77.1-82.6 万人/HCV22.0-47.7 万人)、
- ・ 79.7-104.4 万人 (HBV64.8-69.5 万人/HCV14.8-34.9 万人)

にそれぞれ減少すると推定された。

以上の結果から、NDB・大規模疫学データ・政府統計の資料に基づき、現時点の肝炎ウイルス検査の現状、医療機関受診率、抗ウイルス療法の治療成績を維持(新たな治療薬の開発は無し)すると仮定した肝炎ウイルスキャリア数の動向は、2000 年 301-366 万人、2011 年 209-284 万人、200.1-248.8 万人をベースとした場合、2030 年 99.1-130.2 万人、2035 年 79.7-104.4 万人と減少していくことが明らかになった。

本推計は現時点の肝炎ウイルス検査数、医療機関受診率、抗ウイルス療法の治療成績をもとにしているが、新たな治療薬の開発が導入された場合など、これらのパラメータを変更することが可能で有り、肝炎 Elimination に向けた肝炎・肝癌の行政施策の目標設定や将来の治療成績の向上を反映させた推計に利用可能であると考えられた

2) 妊婦健診における肝炎ウイルス検査の現状と陽性妊婦に対する治療実態把握全国調査(田中純子研究代表)

今回の調査対象となった全国の産婦人科医療機関は全 4,109 施設であった。そのうち 1,664 施設から回答を得た(回答率 40.5%)。有効回答は 1,657 件であった。

47 都道府県中、最も回答率が高かったのは山口県(59.2%)、最も低かったのは埼玉県(26.8%)であった。

妊婦健診を行っている医療機関は全体の 89.1%、産婦人科単科の医療機関は 54.5%であっ

た。複数診療科を有する医療機関 (N=754) では、小児科を有する医療機関は 79.7%、一般内科を有する医療機関は 80.5%、消化器内科を有する医療機関は 59.5%、肝臓内科を有する医療機関は 30.9%であった。

回答者 (各医療機関当たり産婦人科医師 1 名) の年代は 50-60 歳代が全体の 60.2%であった。性別は男性 77.1%、女性 22.1%であり、95.4%は産婦人科専門医資格を有していた。

【所属医療機関 (産科) での対応①②】

1. 妊婦検診における HBs 抗原、HCV 抗体検査結果説明の実態 (Q1)

1,477 施設のうち、HBs 抗原・HCV 抗体検査結果報告書を妊婦本人に渡している産科医療機関は全体の 90.6%、渡していない産科医療機関は 8.8%であった。

口頭での結果説明については、陽性・陰性にかかわらず説明していると回答したのは全体の 85.8%であり、陽性の場合には口頭で説明すると回答したのは 11.6%、陽性・陰性にかかわらず口頭では説明しないと回答したのはわずか 0.3%であった。

陽性妊婦に対し文書あるいは口頭により結果を説明している産科医療機関は全体の 99.4%であった (0.6%は無回答)。陰性妊婦に対しては 98.4%の産科医療機関において口頭あるいは文書による説明を行っていた。

2. 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 (Q2)

1,477 施設のうち、陽性妊婦に対する対応 (複数回答可) として最も多かった回答は「産科でウイルスマーカー等精査し、内科紹介を判断」(57.1%)、次いで「産科で精査せず、消化器内科・肝臓内科に紹介」(33.7%)であった。

HBV・HCV 別にみると、HCV 抗体陽性妊婦への対応のほうか「産科で精査せず、消化器内科・肝臓内科に紹介」という回答頻度が有意に高かった ($p=0.0270$)。

【産婦人科医師自身の経験③～⑥】

3. 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の有無 (Q3)

回答をいただいた産婦人科医師 (N=1,657) の 79.5% (N=1,318) 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。そのうち、5 年以内に経験を有するのは 850 人 (64.5%) であった。経験症例数は HBs 抗原陽性妊婦では「5 例未満」が最も多く 22.3%、次いで「20 例以上」が 20.7%と二極化していた。HCV 抗体陽性妊婦では「5 例未満」が最も多く 31.2%、次いで「5-10 例」が 12.9%であった。

4. 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=1,318) において、内科紹介経験 (複数回答可) としてもっとも多かったのは「妊娠中に消化器内科・肝臓内科紹介した」64.6%、次いで「すでに消化器内科・肝臓内科にかかっていたので紹介しなかった」31.9%であった。HBV・HCV 別にみた妊娠中、分娩後の紹介経験には有意差を認めなかった。

一方、「産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 23.4%であった。内科紹介不要と判断した理由 (複数回答可) として最も多かったのは HCV RNA 陰性 (70.1%) であった。5 年以内に経験を有する場合、判断根拠を「HCV RNA 陰性」と回答した頻度は有意に高く ($p=0.0250$)、「HBe 抗体陽性」と回答した頻度は有意に低かった ($p=0.0211$)。

5. 陽性妊婦に対する抗ウイルス治療の実施状況 (Q5) に関する回答 (複数回答可) として、もっとも多かったのは、「妊娠中も分娩後も抗ウイルス治療については把握していない」(47.1%)、次いで「妊娠中に抗ウイルス治療は行われず、分娩後の治療については把握していない」(25.5%) であった。

妊娠中に抗ウイルス治療が行われたという回答頻度は HBV において有意に高く、分娩後に抗ウイルス治療が行われたという回答頻度は HCV において有意に高かった ($p=0.0078$, $p=0.0007$)。

陽性妊婦に対して抗ウイルス治療が行われ

なかった理由 (Q6) については、「把握していない」(52.5%) が最も多く、次いで「紹介先で治療適応外と判断された」(32.1%)、「産科の精査から治療適応ではないと判断した」(10.3%) であった。HBV・HCV 別にみた回答頻度には有意差を認めなかった。

3) 医薬品販売実績データベース(IQVIA)に基づく肝炎治療の実態把握と課題の抽出-(田中純子研究代表)

1. 1.都道府県別、C型肝炎用抗ウイルス剤種類医療機関データ別集計

都道府県別・病院形態別 HCV-DAA 抗ウイルス剤投与患者数については、2014-2018 年度で全国の投与患者数は 270,982 人であった。

2. 都道府県別 HCV-DAA 抗ウイルス剤別投与患者数の 2014-2018 年度推移の解析

2014-2018 年度における都道府県別 HCV-DAA 抗ウイルス剤別投与患者数別割合の推移並びに患者数の推移を調べた結果。

全国では 2014 年度 24,008 人 (テラビック 95 人 (0.4%)、ソブリアード 7,257 人 (30.2%)、スンベブラ 16,211 人 (67.5%)、バニヘップ 445 人 (1.9%)) 。

2015 年度 102,178 人 (テラビック 22 人 (0.0%) ソブリアード 703 人 (0.7%)、スンベブラ 30,238 人 (29.6%)、バニヘップ 595 人 (0.6%)、ソバルディ 29,165 人 (28.5%)、ハーボニー40,019 人 (39.2%)、ヴィキラックス 1,436 人 (1.4%)) 。

2016 年度 69,069 人 (テラビック 5 人 (0.0%)、ソブリアード 32 人 (0.0%)、スンベブラ 2,219 人 (3.2%)、バニヘップ 29 人 (0.0%)、ソバルディ 20,225 人 (29.3%)、ハーボニー35,927 人 (52.0%)、ヴィキラックス 8,345 人 (12.2%)、グラジナ 2,171 人 (3.1%)、ジメンシー26 人 (0.0%)) 。

2017 年度 38,569 人 (テラビック 1 人 (0.0%)、ソブリアード 4 人 (0.0%)、

スンベブラ 156 人 (0.4%)、バニヘップ 1 人 (0.0%)、ソバルディ 9,940 人 (25.8%)、ハーボニー10,367 人 (26.9%)、ヴィキラックス 3,206 人 (8.3%)、グラジナ 8,434 人 (8.3%)、ジメンシー356 人 (0.9%)、マヴィレット 6,105 人 (15.8%)) 。

2018 年度 37,159 人 (ソブリアード 1 人 (0.0%)、スンベブラ 23 人 (0.1%)、ソバルディ 1,213 人 (3.3%)、ハーボニー 5,085 人 (13.7%)、ヴィキラックス 44 人 (0.1%)、グラジナ 2,899 人 (7.8%)、ジメンシー30 人 (0.1%)、マヴィレット 27,863 人 (75.0%)) 。

2014-2018 年度の合計では 270,982 人 (テラビック 122 人 (0.0%)、ソブリアード 7,997 人 (3.0%)、スンベブラ 48,847 人 (18.0%)、バニヘップ 1,070 人 (0.4%)、ソバルディ 60,543 人 (22.3%)、ハーボニー91,339 人 (33.7%)、ヴィキラックス 13,121 人 (4.8%)、グラジナ 13,504 人 (5.0%)、ジメンシー411 人 (0.2%)、マヴィレット 33,969 人 (12.5%)) であった。

全国では 2014-2018 年度において 10 万人あたりの HCV-DAA 抗ウイルス剤別投与患者数は 213.5 人、40 歳以上では 351.1 人であった。全国的に見ると全国平均の 10 万人あたりの投与患者数より多い都道府県は東日本より西日本が多い傾向にあった。

3. 医薬品販売実績データに基づく投与患者数と都道府県別受給者証交付件数の比較

2014 年度の都道府県別受給者証交付件数 (インターフェロンフリー治療のみ) は 19,883 人、2015 年度は 89,012 人、2016 年度は 49,372 人、2017 年度は 31,507 人、2014-2017 年度全体では 189,774 人であった。

2014-2018 年度における HCV-DAA 抗ウイルス剤投与患者数 270,982 人のうち、三剤併用療法で使用された DAA (テラビック、ソブリアード、バニヘップ) 投与患者数 9,189 人を除くと、IFN フリー治療を受

けた患者数は261,793人(2014-2017年度では224,635人)であった。

一方、受給者交付証(IFNフリー治療のみ)を発行された患者数は2014-2017年度には189,774人であったことから、同2014-2017年度のIQVIAデータ(医薬品販売実績データ)から算出した薬剤投与患者数との差分は34,861人15.5%は交付を受けることなく投薬を受けたことが明らかとなった。

都道府県別では、その差分は-76~4,630人(-3~33%)であった。

4) 疫学的視点からみた自治体肝炎対策の比較と課題提示に関する研究(田中純子研究代表)

1. 人口動態統計による肝癌死亡の状況

肝癌(粗)死亡率が高いのは中国、九州、四国ブロックであるが、やや減少傾向にある。一方、北海道、東北ブロックでは、横ばいしている。

2. 公的事業による肝炎ウイルス受検者数(2008-2017年)

都道府県別にみた20~74歳人口当たりの「特定感染症検査等事業によるB型・C型肝炎ウイルス検査」人口10万人当たりの検査数と委託機関数には相関関係は認められず、特に佐賀県は委託医療機関を考慮しても、検査数が非常に多かった。

3. 平成30年度 肝炎検査受検状況等実態把握(追加調査)

肝炎ウイルス検査の受検状況について、受検したと答えたものは20~35%であり、特に平成29年度受検率調査で受検率が非増加となっていた佐賀県では35%の高値であった。

平成23年度、平成29年度、平成30年度の肝炎ウイルス検査受検率を比較した。平成29年度に受検率の非増加がみられた佐賀県、茨城県は、平成30年度の受検率が平成23年度と同等以上であった。

肝炎ウイルス検査受検者の受検機会・場所については、10府県全体では勤務先や健保組合の検診と答えたものが44%で最も高かった。府県ごとに見ると、府県により受検機会は様々であり、岩手や佐賀のように住民検診と同等あるいは住民検診の方が高い府県もあった。

一方、肝炎ウイルス検査未受検者の未受検理由は、定期検診のメニューにないから、きっかけがなかった、自分は感染していないと思うからがいずれの府県でも高かった。

各種肝炎対策の認知度については、佐賀県ではいずれの対策の認知率が10府県全体よりも高値であった。

肝炎ウイルス検査受検に関連している要因についてのロジスティック回帰分析の結果、「無料検査を知っている」の検査受検オッズ比は10府県中8府県で3.46~42.67と有意に高く、「医療費助成制度を知っている」は5府県で2.93~4.84、「身近に肝炎患者がいる」は9府県で2.05~4.75といずれも検査受検と関連していた。

47都道府県を肝癌死亡率、肝癌死亡数の高低により4群に分けて、人口100万人当たりの肝臓専門医数を示した。

5. 都道府県別にみた肝炎対策取り組み等13項目スコア(レーダーチャート)と、肝がん死亡の4状態別にみた13項目の標準化スコアをレーダーチャートで示した。

5) 平成30年度 肝炎検査受検状況等実態把握調査(追加調査)(田中純子研究代表)

対象者4,585人のうち、男性は1,711人(37.3%)、女性は2,106人(45.9%)であった。対象者の年齢は頻度の高いほうから順に60歳代(23.5%)、70歳代(20.2%)、50歳代(17.4%)であった。

肝炎ウイルス検査受検率は26.3%であった(10府県別にみると、19.1~35.2%)。

都道府県別にみた肝炎ウイルス検査受検と関連している要因について、ロジスティック回帰分析の結果、「無料検査を知っている」の検査受検オッズ比は10府県中8府県で3.46~42.67と有意に高く、「医療費助成制度を知っている」は5府県で2.93~4.84、「身近に肝炎患者がいる」は9府県で2.05~4.75といずれも検査受検と関連していた。

6) NDBを用いたB型・C型肝炎ウイルスに起因する肝がん、重度肝硬変（非代償性肝硬変）患者の実態調査(田中純子研究代表)

2020年3月現在、解析中のため、次年度内に別途報告する。

NDBの抽出条件を患者ID1のみから患者ID1もしくは患者ID2に変更したことにより、受領したNDBのデータサイズは想定を大きく上回った。

先行研究と比較すると2012年4月～2016年3月の同期間において、データ件数が10,003,684,132件増（約100億件増）、レセプト数が505,391,647件増（約5億件増）であった。

このため、NDBデータベースの構築に適した大容量・高性能の解析サーバーを購入したが、生産元の一部が中国湖北省にあり、新型コロナウイルスの影響で納期が大幅に遅れ、解析に影響が出ている。

7) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業（広島県 pilot 対策）（2019年度中間報告）(田中純子研究代表)

2020年3月現在、新型コロナウイルス感染拡大の影響で現在、調査延期としている。

8) 肝炎ウイルス検査に関する国民調査からみた全国一般住民のQOLに関連する解析(田中純子研究代表)

1. 平成29年度肝炎検査受検状況実態把握調査(国民調査)の解析

1) 性・年齢階級別にみた粗QOL値

全国20～85歳の一般住民9,909人の粗QOL値は0.913であり、男性が0.918、女性が0.910と女性の方がやや低かった。年代別にみると30歳代の粗QOL値が最も高く、年齢とともに低下し、70歳代以降で顕著に低下していた。

QOL値の分布をみると、完全な健康であるQOL値「1」の割合は全体で70.8%と高く、

男性の72.9%、女性の69.2%を占めていた。年齢階級別にみると、粗QOL値が最も高い30歳代でQOL値「1」の割合は82.8%と高かったが、70代では60.3%、80代で37.3%と低値を示した。

2) 地域ブロック別、都道府県別にみた粗QOL値と性・年齢調整QOL値

地域ブロック別粗QOL値は近畿が最も高く、東北が最も低い値を示した。

(1) 全国を基準集団とした地域ブロック別性・年齢調整QOL値は、粗QOL値と比べて、全地域ブロックで高くなった。

(2) 地域ブロックを基準集団とした地域ブロック別性・年齢調整QOL値は、全ての地域ブロックにおいて粗QOL値に比べて高くなり、東海・北陸と近畿では、地域ブロックを基準集団として調整した時と、全国を基準集団とした場合のQOL値が同じ値0.928であったが、関東・甲信越では、地域ブロックを基準集団として調整したQOL値が、全国を基準集団として調整した時より高い値を示した。

(3) (2)を用いた全国の推定QOL標準値は0.922であった。年齢調整により若年層の割合が増え、全国の粗QOL値より高くなった。

(4) 全国を基準集団とした都道府県別性・年齢調整QOL値では、沖縄県が0.938で最も高く、次いで和歌山県0.931、栃木県0.930であり、最も低いのは宮城県で0.859、次いで島根県0.864、秋田県0.865であった。

3) QOL値と背景要因(地域ブロック、肝炎検査結果、職種)との関連

多変量解析の結果、QOL値は20歳代に比べて60歳以上で有意に低く、東北に比べて、関東甲信越、東海北陸、近畿、四国の地域ブロックで有意に高い値を示した。

肝炎検査結果別では、検査結果を言いたくない人の粗QOL値が最も低く、HCV・HBV陰性群に比べて、有意に低いQOL値を示した。肝炎陽性者における粗QOL値をみると、「受診歴なく、今後も受診予定なし」が最も高く、「自己判断で通院を中止した」「受診

歴ないが、今後受診予定あり」は、治療後や治療中の人に比べ低かった。

職業別でみると、無職の粗 QOL 値が 0.848 で最も低く、次いで農林漁業職 0.891、主婦 0.910 が低い値を示した。20 歳代が 95%以上を占める学生の粗 QOL 値は 0.969 で最も高く、次いで医療以外の専門技術職（教員、研究職等）0.955、事務職 0.950 が高かった。

2. 平成 30 年度肝炎検査受検状況等実態把握調査（追加調査）

QOL 値に影響を与える生活習慣について、禁煙した人が最も低い QOL 値を示し、週に 3 回以上飲酒する人の QOL 値が高かった。

QOL 低値に影響する因子として 60 歳以上、毎日の喫煙、禁煙のカテゴリーがあり、QOL 高値に影響する因子として週 3 回以上の飲酒、1 日 30 分以上の運動習慣、1 日 1 時間以上の歩行習慣が重回帰分析により明らかとなった。

9) A 型肝炎ウイルス (HAV) ワクチン費用対効果に関する研究(田中純子研究代表)

1. 一般集団をワクチン接種対象とした場合：集団アプローチ

日本の現状の新規感染率（0.001%）では、HAV ワクチン接種対象者を全年齢（0-89 歳）とした場合の ICER は 34 億円、50 歳以上（50-89 歳）を対象とした場合は 30 億円、65 歳以上（65-89 歳）を対象とし HAV 抗体検査と（抗体陰性者に対する）HAV ワクチン接種を行った場合は 21 億円（いずれも追跡期間 10 年間）であった。

新規感染率を流行状態 5 段階別に変動させた推計では、新規感染率が 0.5%を超えると、ワクチン接種対象年齢の設定に関わらず ICER はマイナスの値となった。

2. 重症化ハイリスク集団をワクチン接種対象とした場合：ハイリスクアプローチ

現在の日本の感染状況では集団アプローチによる HAV ワクチン導入に費用対効果は見込めないことから、ハイリスクアプローチについて検討を行った。

まず、重症化ハイリスク集団の全体に占める割合が HAV ワクチン費用対効果に与える影響についてシミュレーションを行った。その結果、ハイリスク集団が全国民に占める割合には依存せず、ICER は一定であった。

次に、重症化ハイリスク集団にかかる医療費・QALY 損失の規模が HAV ワクチン費用対効果に与える影響についてシミュレーションを行った。その結果、HAV 感染時の医療費と QALY 損失が一般住民より 0.1%、1%高い集団を HAV ワクチン接種対象とした場合、日本の現状の新規感染率（0.001%）における ICER はそれぞれ 200 万円、20 万円（追跡期間 10 年間）であった。

以上より、

本研究において算出した ICER は、HAV ワクチン接種を導入することによって得られる、国民 1 人の 1 QALY (=完全に健康な 1 年間) にかかる追加費用を意味する。一般的に、費用対効果分析に用いられる ICER の許容範囲（上限）は国の経済状態により異なるが、日本を含めた先進国の多くでは 500-600 万円が目安とされており、これを下回れば費用対効果は良好といえる。

また、ICER がマイナスの値をとるときは、ワクチンを導入する方が導入しないよりも国民 1 人の 1 QALY にかかる費用が安く済むということを意味する。

本研究では、日本国内において HAV 感染が重症化する可能性のある（ハイリスク）集団をワクチン接種対象とした場合の費用対効果について、検討を試みた。

その結果、ICER は「ハイリスク集団」が全体に占める割合には依存せず、一定となることが示された。

すなわち、ワクチン接種の対象とするハイリスク集団を検討する際には、その集団の人数規模は費用対効果分析の結果には影響しない。

費用対効果に影響してくるのは日本国内における新規感染率と、ワクチン接種対象とするハイリスク集団にかかる余剰医療費・QALY 損失の規模である。

今回の検討の結果、一般住民より 0.1%医療費・QALY 損失の規模が大きい場合は、現状の日本の新規感染率でも費用対効果があると見込めることが示された。

HAV 感染後に重症化する可能性のある（ハイリスク）集団としては糖尿病患者、HIV 患者などがこれまでに指摘されており、HIV 患者についてはすでに HAV ワクチン接種はガイドライン上推奨されている。

今後の研究によって明らかになるその他のハイリスク集団も含め、その集団にかかる医療費・QALY 損失の規模を推計することで費用対効果を評価することが可能である。

本研究結果は A 型肝炎ワクチンの政策を費用対効果結果を考慮にいれ検討する際の基礎資料となることが期待される。

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) 新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路に関する研究(相崎英樹)

急性 B 型肝炎の発生動向調査は予防対策、啓発活動に有効であると考えられる。さらに、定点医療機関での観察により、急性 A 型肝炎のアウトブレイクを早期に発見することができ、ワクチン接種の推奨で封じ込めに成功できたことから、東京都心の繁華街に近い HIV 陽性男性同性愛者の多い医療機関での定点モニタリングは性感染症の早期発見に有効である。

2) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査(佐竹正博)

1,716 例の入院時・退院後のペア検体の検査では、医療機関滞在中での HCV 感染の可能性のある例は見いだせなかった。ただし検討した症例数がまだ十分ではないので、結論を出すには至らなかった。

3) B 型慢性肝疾患の長期予後の検討(山崎一美)

HBeAg 陰性 ASC (低増殖期) の病態における長期自然経過で、慢性肝炎再燃例は男 2.5%、女 3.6%と少なからず存在する。これについて、今後ウイルス側の因子について検討する必要がある。

4) 長崎県約 920 例 HBV 持続感染者の genotype 分布の検討(2019 年度中間報告) (田中純子研究代表)

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、全住民に対する HBs 抗原検査により見出された HBV 慢性感染者 951 名のうち、血清が得られた 916 名の Real time PCR、Nested PCR、Sequence 解析を行った。全対象 916 例中、Real-time PCR は全例が完了し、Nested PCR では現時点で 775 例が完了した。

2. SP 領域(S 領域の一部と P 領域の一部)を対象とした Nested PCR では genotype 解析できなかった 212 検体について、より高感度で短い領域である S 領域を対象とした Nested PCR を行った結果、97 例の genotype 決定が可能であった。

3. SP 領域の系統樹において、Genotype A の株はフィリピン株と近縁、Genotype B の株は中国、ベトナム株と近縁であり、Genotype C の株は C2 株(中国)と近縁に集積が認められた。

4. SP 領域と S 領域それぞれの Sequence 解析が可能であったのは現時点で合計 723 名(78.9%)である。系統樹解析の結果、95.9% (693 例/723) が genotype C、3.7% (27 例/723) genotype B、0.4% (3 例/723) が genotype A に属した。先行文献との比較では、九州の Genotype 内訳と最も近かった。今後は HBV full genome sequence 解析を行い、subtype 毎の近縁株を詳細に検討する予定である。

5. 引き続き、解析未完了の 141 例に関して Sequence 解析を進める予定である。また、診療録データの情報(年齢、診断名、抗ウイルス療法の有無、セロコンバージョン日など)と Sequence 情報を比較することにより、肝病態との関連を検討する予定である。

以上により、五島列島の全住民から拾いあげられた HBV 株が現時点で合計 723 例 Genotype 判定され、うち 95.9%が Genotype C であり、C2 に集積が認められた。当地域の Genotype 分布は九州全体と同様、古代から交流の多い東アジア(中国)からの影響が大きいと考えられた。引き続き

未解析の141例に関する遺伝子解析と肝病態との関連の検討を進めていく予定である。

(2) 肝炎ウイルス感染状況、HCV 検査手順

1) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について—出生年コホート別に見た解析—(高橋文枝, 腰山誠)

- 1914年～1989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(4.51%)と、出生年1944年(2.43%)と出生年1968年(1.81%)にピークが認められた。
- 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1986～1989年出生群の HBs 抗原陽性率は0.09%で、母子感染防止を部分的に実施した1981～1985年出生群に比して有意に低下していることが確認できた。
- 30%以上存在した HBV 感染既往者も1941年以降の出生群では自然減が認められた。1991～1999年出生群の HBs 抗体陽性率は2.99%であり 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。
- 男女ともに HBV 水平感染の率は減少し続けるものの、出生年1961年以降男性より女性の方が感染の機会が増加している可能性があり、今後注視してゆく必要があると思われる。
- HCV キャリア率は1922～1930年出生群において1.72%であったものが、1981～1989年出生群において0.01%まで自然減が認められた。

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

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

し HCV キャリアを効率的に検出していることが確認できた。また、精度を維持しつつ、検査の簡便化とコスト軽減ができたものと考えられた。

3) 健康増進事業による住民健診における C 型肝炎ウイルス検査測定法の妥当性についての検討(田中純子研究代表)

Architect HCV reformulation は健康増進事業および特定感染症検査等事業による C 型肝炎ウイルス検査手順の「HCV 抗体の検出」を目的とした試薬として適切であると確認した。

4) 大規模集団における肝炎ウイルス持続感染者率の推計：健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者における HBV・HCV キャリア率(田中純子研究代表)

2013-2017年の健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者集団における HBV キャリア率と HCV キャリア率を出生年・地域別に算出した。

その結果、HCV キャリア率については出生年が後の出生コホートにおいて低値を示した。HBV キャリア率については、1950年代以降出生の出生コホートにおいて、緩やかな低値傾向が認められた。

また、同時期の初回献血者集団の陽性率と同程度にあることも明らかになった。

本研究結果は、肝炎ウイルス検査受検が日本全体で進んだことを示すデータとして示すことができると考えられた。

II. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

1) 血液透析患者における HCV 新規感染後の長期予後(菊地勘)

- 透析施設での新規感染は存在しており、透析患者の生命予後低下の要因となっている。

2. 新規感染後 10 年以内でも肝硬変・肝癌による死亡が高率である。
3. 透析施設での HCV 感染対策、HCV 感染患者への DAA 療法が重要となる。

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

(検討 1) C 型肝炎 IFN フリーレジメンの SVR 例では肝発癌率と肝疾患関連死亡率が低下した。SVR 後肝発癌リスク因子として肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標であることが確認された。

(検討 2) 肝生検 NAFLD における肝疾患イベントの発生頻度は心血管系とほぼ同等で、糖尿病の発症も高率であった。SGLT2 阻害剤は糖尿病合併 NAFLD の肝組織改善を目指した食事・運動療法以外の内科的な一選択肢として期待される。

3) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学的実態把握大規模住民検診を用いた検討(田中純子研究代表)

本研究では大規模住民検診およびレセプトデータの解析から本邦の NAFLD に関する疫学的基礎資料を提示した。

医療機関で捕捉されている脂肪肝患者は、健診時超音波検査にて脂肪肝を指摘される患者の 0.9%と低率に留まること、健診受診者（腹部超音波検査受診者）年間 100 人あたり 3.2 人のスピードで脂肪肝が新規に発生しており、男性では 40 代、女性では 60 代の罹患率をもっとも高いこと、が明らかとなった。

医療機関にかかっていない、住民検診あるいは職場の検診を受けたもので脂肪肝患者と判定されたもののうち、重篤な肝疾患へと進行する NASH 患者数の規模と発生の頻度を予測把握することは、肝疾患対策や治療戦略を講じるために重要な課題と考えられた。

4) 高齢者(>65)における C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発がん率の検討ー過去の非治療例との比較ー(鳥村拓司)

今回の多施設の後ろ向き検討(SAKS Study)において、プロペンシティブスコアマッチにて背景因子を合わせた症例間における比較でも 65 歳以上の高齢者における DAA を用いた HCV の駆除は、現時点では HCV 駆除後の肝発がん抑制には寄与していなかった。今後、この症例群の経過観察期間を延ばし DAA による HCV の駆除が肝発がんのポテンシャルの高い高齢者において肝発がんに貢献するかを明らかにしていきたい。

5) C 型肝炎効ウイルス療法開始前に存在した代償性肝硬変・肝癌根拠治療の HCV 排除後の予後に対する影響(豊田秀徳)

DAA 治療前に肝硬変への進展がみられていても、代償性であれば DAA 治療による HCV 排除 (SVR) によりその生存への影響は克服できる可能性が考えられた。一方、HCC の既往は、根治例であっても SVR 後に強く影響しており、SVR により克服することは困難であった。HCV 感染は肝線維化の進展度・HCC の根治治療の既往の有無にかかわらず抗 HCV 療法による治療が推奨されるが、とりわけ HCC の発生後は生命予後に対する影響は克服できないため、HCC 発生前に HCV 排除を行うことは必須であると考えられた。今後治療適応拡大となった非代償性肝硬変を含めた肝硬変症の SVR 後の生命予後への影響についても検討する必要があると考えられた。

6) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討(日野啓輔)

医療従事者に対して、1 回目 HB ワクチン接種後 HBs 抗体価 10mIU/mL 以上となった割合は、ビームゲンが多い傾向であった。一方、HB ワクチン 1 回目不応例 (<10mIU/mL) に対する 2 回目接種後の HBs 抗体反応性は、ヘプタバックスの方が高い傾向にあった。

また、医療従事者に対する HB ワクチン接種は 1 回目もしくは 2 回目接種後 HBs 抗体価にかかわらず、少なくとも 3 回目までは繰り返し接種する意義はあるものと考えられた。

7) 血液透析患者コホートの長期予後、死因、HBV・HCV Genotype に関する調査研究(田中純子研究代表)

1. 血液透析集団における HBs 抗原陽性率は 1.9%、HCV 抗体陽性率 15.9%、HCV RNA 陽性率 12.0%と一般集団と比較して高い陽性率を示した。
2. 透析導入時期別に比較すると、2002 年以降になるにつれて HBsAg 陽性率、HCV 抗体陽性率及び HCV RNA 陽性率は有意に低下する傾向を認めた。
3. 肝炎ウイルス持続感染者の HBV 遺伝子型は HBV Genotype C2、HCV 遺伝子型は HCV genotype 1b が優位であった。
4. 対象コホートの死因は、心不全、感染症、脳血管疾患が上位であり、肝細胞癌による死亡は、いずれの群も 1%、肝硬変あるいは肝不全による死亡は 1~2%であった。
5. 長期にわたる透析コホートの生命予後の要因分析では、透析導入時期別にみた 3 群ともに性別、出生年、透析開始年齢、糖尿病が生命予後と関連を示した。
6. 2002 年以降に透析導入した群において、B 型肝炎ウイルスあるいは C 型肝炎ウイルスに持続感染していることが有意に生命予後に関連していた。

以上の結果は、肝炎ウイルスに持続感染している透析患者の抗ウイルス治療を行う上で、また感染病態を考える上での有用な基礎的資料となると考えられた。

8) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討(宮坂昭生)

アンケートによる追跡調査で肝炎検診後の肝炎ウイルスキャリアの医療機関への受診率やその後の通院・治療状況の検討を行った。

医療機関未受診もしくは通院を中断する HCV および HBV キャリアが毎年一定数おり、それが累積しているため、今後、医療機関未受診者や通院中断者へ受診を促す方法を検討し、アプローチしてゆく必要があると考える。

9) 岐阜県におけるウイルス肝炎・肝硬変・肝がんに対する治療状況(清水雅仁)

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、肝炎ウイルスの検査および治療状況、特に基幹施設へ紹介されたウイルス肝炎患者の「受検・受診・受療」の経路を明らかにすることで、HBV/HCV の「local elimination」を検証する必要がある。

- ・ B 型肝炎の治療 (IFN、核酸アナログ製剤) は、治療ガイドライン通りに適切に行われていると考えられた。新規核酸アナログ製剤開始症例における再活性化予防の割合は今後さらに増加する可能性がある。
- ・ 新規紹介 C 型肝炎患者の背景をみると、中核病院の内科以外の診療科に、若い HCV キャリアがいる可能性があり、さらなる連携や院内アラートシステムの構築・工夫が求められる。
- ・ 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数が予想より少なかったが、制度・システムの運用改善に加え、周知方法や指定医療機関の数などの問題があげられる。肝がん・肝硬変診療の実態についても関連病院間で調査し、事業の促進に繋げたい。

10) 肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究(池上正)

最近になり、新規治療を受診した C 型肝炎ウイルス陽性者に対し、受療への行動変容契機に関するアンケート調査を行った結果、潜在性 HCV 陽性者における治療開始行動には、知人(友人)、家族、医療専門家を含む他者からの推奨が、最も強い原動力となる事が示された。感染認識からの経過が長いほど、この傾向が強かった。

また、医療機関受診の際に、HCV 感染を知った患者は、直ぐに専門医を受診する様な体制作りが必要と同時に、非陽性者も対象に、広く一般住民に最新の肝炎治療法に関する啓蒙活動が重要であると考えられた。

1) 1) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

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

1. HCV 抗体陽性者の 67%がウイルス駆除を達成、肝発癌率は 10.1%であった。HBs 抗原陽性者の肝発癌率は 2.7%であった。
2. HBs 抗原陽性で肝癌を発症した症例と HCV 抗体陽性で肝癌を発症した症例の臨床背景を比較したところ、HCV 抗体陽性の方が HBs 抗原陽性者に比べて肝発癌率が高く、初診時及び調査時に肝線維化が進展していた。
3. 石川県肝炎診療連携同意者と、石川県が有する肝炎治療医療費助成制度利用者の突合が可能である。次年度以降、今回解析対象者の中で抗ウイルス療法を行った患者中の肝炎治療医療費助成制度利用率を解析する予定である。

III. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究(代表研究者報告)

1) HBV/HCV 持続感染者数の 2000 年以降の動向-NDB による real world 解析を含めた推計-(田中研究代表)

本研究では、2011 年以降のキャリア数の動向と併せて及び将来推計を行うことを目的に、厚生労働省肝炎対策室の協力のもと、2012-2015 年度の NDB (レセプト情報・特定健診等情報データベース National Database)、および肝炎疫学研究班の疫学統計と、公的統計を用いて、2035 年度までの将来推計を試みた。

その結果、NDB・大規模疫学データ・政府統計の資料に基づき、現時点の肝炎ウイルス検査数、医療機関受診率、抗ウイルス療法の治療成績を考慮に入れた肝炎ウイルスキャリア数の動向は、2000 年 301-366 万人、2011 年 209-284 万人、2015 年 200.1-248.8 万人となり、治療や検査の現状が継続すると仮定すれば、2030 年 99.1-130.2 万人、2035 年 79.7-104.4 万人と減少していくことが明らかになった。

本推計は現時点の肝炎ウイルス検査数、医療機関受診率、抗ウイルス療法の治療成績をもとにしている。

これらのパラメータが大きく変化するような不測の事態が起これば、当然ながら、今回の推計値は異なる値を示すことはいうまでもない。一方で、新たな治療薬の開発や新たな施策の導入により予測されるこれらのパラメータを変更させてシミュレーションすることにより、より効果的な対策を提案することも可能と考えられる。

本研究は、肝炎 Elimination に向けた肝炎・肝癌の行政施策の目標設定や将来の治療成績の向上を反映させた推計に利用可能と考えられた。

なお、2019 年 12 月から世界に広がった新型コロナウイルス感染の影響についても、今後、検討する必要がある。

2) 妊婦健診における肝炎ウイルス検査の現状と陽性妊婦に対する治療実態把握全国調査(田中純子研究代表)

全国 47 都道府県の「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 4,109 施設であり、そのうち 1,664 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 40.5%)。

1. 先行して実施したパイロット (全国 10 都道府県対象、2018 年度) においても、検査結果は、産婦人科医から妊婦本人に対して 100%通知されていることが示されていたが、今回実施した全国調査においても、陽性妊婦に対し文書あるいは口頭により結果を説明している産科医療機関は全体の 99.4%、陰性妊婦に対しては 98.4%であった。検査結果は陽性、陰性にかかわらず産婦人科医から妊婦本人に通知されている実態が明らかとなった。
2. HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦への対応としては、「自科でウイルスマーカー等の精査を行い、内科受診を判断」する産科医療機関が最も多かった (57.1%)。パイロットでの結果 (63.4%) とほぼ同程度であった。

3. 陽性妊婦の対応経験（複数回答可）として、最も多かったのは「妊娠中に消化器内科・肝臓内科に紹介」（64.6%）、次いで「すでに消化器内科・肝臓内科にかかっていたので紹介せず」（31.9%）であった。対応した陽性妊婦が専門医療機関受診に繋がった（あるいは繋がっていた）経験を有する産婦人科医師は、対応経験を有する 1,318 人中 78.5%であったことから、妊婦検診で拾い上げられた陽性者の多くは専門医療機関受診に繋がっているものと推察された。5 年以内に陽性妊婦の対応経験を有する場合には、その割合は 80.8%と、5 年以内の対応経験がない場合（72.7%）よりも有意に高く、近年肝臓専門医との連携が強化されている可能性が示唆された。
4. 一方で、「産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 23.4%であった。判断の根拠としては、HCV RNA 陰性が 70.1%と最も多かった。HBe 抗原陰性、HBe 抗体陽性、HBV DNA 陰性、肝機能正常のいずれかを判断の根拠に内科紹介を不要とした経験を有する産婦人科医師は、対応経験を有する 1,318 人中 17.5%であった。HBV 非活動性キャリアに対しては抗ウイルス治療の適応はないが、非活動性キャリアと診断された後でも 6~12 か月ごとの経過観察が必要であり、経過中に ALT が上昇すれば治療適応となることから、肝臓専門医に繋がれることが望まれる。5 年以内の対応経験有無別にみた結果からは、HBe 抗原陰性、HBe 抗体陽性を内科紹介不要の判断根拠とする割合は近年減少傾向にあることが示唆された。
5. 陽性妊婦に対する分娩後の抗ウイルス治療状況については、約 7 割の産婦人科医師は把握していないと回答した。近年胎内感染高リスク HBV キャリア妊婦に対する妊娠中の抗ウイルス剤投与の有益性が報告³されているが、HBV キャリア妊婦に対し妊娠中に治療が行われた経験を有する産婦人科医師は 4.1%であった。
6. HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦に対して抗ウイルス療法が行われなかった理由として、「産科で肝機能検査等行った結果、抗

ウイルス治療の適応ではないと判断した」という回答が 10.3%であった。この中には、治療の適応はないが、肝臓専門医による経過観察が望ましい症例が含まれていた可能性も考えられる。

以上の結果より、妊婦健診を契機に拾い上げられた陽性者の多くは、専門医療機関受診に繋がっており、近年その傾向は高まっていることが示唆された。一方、HBV 非活動性キャリアについては、専門医療機関に繋がっていない症例が一部に存在した可能性が示唆された。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。

3) 医薬品販売実績データベース(IQVIA)に基づく肝炎治療の実態把握と課題の抽出--(田中純子研究代表)

国内の医薬品販売実績の全てが掌握されているデータベース (IQVIA) をもとに、地域・病院規模・製薬種類別に販売実績を抽出し、地域毎の専門医療機関数、HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数を算出し状況を把握した。

2014-2017 年度における都道府県別における医薬品販売実績データに基づく投与患者数と受給者証交付件数の差分から、約 15.5%は交付を受けることなく投薬を受けたことが明らかとなった。

受給者証交付件数には後期高齢医療制度等で受療した患者が含まれていないためとも考えられるが、原因は不明である。本結果から、後期高齢医療制度で受療した患者数は都道府県ごとに差があることが明らかとなった。

なお、ウイルス性肝炎の治療実態は、地域により異なることが指摘されていることから、本データを用いて解析を進め、都道府県別に、未治療と考えられる C 型キャリア数の算出を試み、肝炎 elimination に向けた施策の基礎データとしたい。

4) 疫学的視点からみた自治体肝炎対策の比較と課題提示に関する研究(田中純子研究代表)

「平成 30 年度 都道府県肝炎対策取組状況調査」による都道府県（8 県：京都、広島、愛媛、福岡、神奈川、佐賀、岩手、石川）の肝炎対策の取り組み、【特定感染症検査等事業による肝炎ウイルス検査】の受検・受診・受療・フォローアップの状況と、疫学データと合わせて解析したところ、以下のことが明らかになった。

1. 肝癌死亡率をブロック別にみると、中国、九州、四国ではほかのブロックと比べて高い傾向があるが経年とともに低下傾向がみられた。一方、北海道、東北ブロックでは横ばいの状態にある。
2. 肝癌死亡率・死亡数の 4 群に分類すると、関東ブロックの多くは「死亡数：多、死亡率：低」であり、中国・四国・九州ブロックではほとんどが「死亡数：多、死亡率：高」、「死亡数：少、死亡率：高」であった。
3. 人口 10 万人当たりの【健康増進事業による肝炎ウイルス検査】数では、中部東海、関東、東北ブロックで多い傾向があり、【特定感染症検査等事業による肝炎ウイルス検査】（保健所・委託医療機関実施分）数については中国、九州、四国ブロックで高い傾向があった。
4. 全国 8 ブロック別あるいは肝癌死亡の 4 状況別に肝炎・肝癌対策の取り組みや疫学データをレーダーチャートにより「見える化」し、実態把握と課題を理解しやすくした。死亡率が低くても死亡数の多い都道府県での平均的な受療やフォローアップの実施スコアは他の 3 群に比べてやや低かった。
5. 佐賀県、茨城県は平成 23 年度と平成 29 年度の調査により、認識受検率が増加しなかった県とされたが、平成 30 年度の認識受検率は増加していた。
6. 両県では、大々的に肝炎検査普及活動を行ったため、平成 23 年度の認識受検率が高かったため、相対的に平成 29 年度の認識受検率が増加しなかったと考えられた。

以上により、本研究により、全国の肝癌死亡率は低下しているものの、北海道・東北では横ばいにあることや検査実施状況では肝癌死亡率の高い県が多く含まれる中四国九州において特定感染症検査等事業による検査数が多いなどの地域の傾向を明らかにし、また死亡率が低くても死亡数

の多い都道府県での受療やフォローアップの実施がやや低いなどの課題が見えた。

肝炎・肝がんの疫学と対策の取り組み状況を視覚化・見える化し、実態把握と課題を理解しやすく提示した。各自治体における肝炎・肝がん対策の基礎資料になると考えられた。

5) 平成 30 年度 肝炎検査受検状況等実態把握調査（追加調査）（田中純子研究代表）

本研究では、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に、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る質問票調査を行った。

以下のことが明らかになった。

1. 10 府県の肝炎ウイルス検査受検率は 19~35%で、全体では 26%であった。佐賀県、茨城県は平成 23 年度と平成 29 年度の調査により、認識受検率が増加しなかった県とされたが、平成 30 年度の認識受検率は増加していた。両県では、大々的に肝炎検査普及活動を行ったため、平成 23 年度の認識受検率が高かったため、相対的に平成 29 年度の認識受検率が増加しなかったと考えられた。
2. 行政施策の認知度は、10 府県全体で知って肝炎プロジェクト 19.7%、無料肝炎ウイルス検査 11.1%、初回精密検査・定期検査公費補助 9.0%、抗ウイルス療法医療費助成 12.2%、肝炎コーディネーター 2.9%であり、10 府県の中で佐賀県が最も高かった。
3. 知っている自治他の取り組みは、10 府県全体でテレビ広報 25%、広報誌（肝炎ウイルス検査）12%、医療機関へのチラシ・ポスター 12%などであり、10 府県の中で佐賀県ではテレビ広報 49%、広報誌 21%、医療機関へのチラシ・ポスター 18%などいずれも高値であった。
4. 肝炎ウイルス検査受検者の受検機会・場所については、10 府県全体では勤務先や健保組合の検診と答えたものが 44%で最も高かった。府県ご

とにみると、府県により受検機会は様々であり、岩手や佐賀のように住民検診と同等あるいは住民検診の方が高い府県もあった。

5. 一方、肝炎ウイルス検査未受検者の未受検理由は、10 府県全体では定期検診のメニューにないから 42%、きっかけがなかった 37%、自分は感染していないと思うから 32%がいずれの府県でも高かった。
6. 肝炎ウイルス検査受検に関連している要因についてのロジスティック回帰分析の結果のうち、「無料検査を知っている」、「医療費助成を知っている」「身近に肝疾患患者がいる」の 3 要因について 10 府県ごとの調整オッズ比を表 6 に示した。「無料検査を知っている」の検査受検オッズ比は 10 府県中 8 府県で 3.46~42.67 と有意に高く、「医療費助成制度を知っている」は 5 府県で 2.93~4.84、「身近に肝疾患患者がいる」は 9 府県で 2.05~4.75 といずれも検査受検と関連していた。

以上より、6 年間の受検率の変化を検討した際には、認識受検率が増加しなかった県であった佐賀県、茨城県は、今回の平成 30 年度調査では認識受検率の増加がみられたこと、また肝炎ウイルス検査受検促進に関連する要因の検討から、無料検査、医療費助成などの制度の周知が受検率向上に有用と考えられ、また周辺に肝炎患者がいることも受検する契機となっていることが明らかとなった。本研究は、肝炎ウイルス検査受検促進のための基礎資料になると考えられた。

6) *NDB* を用いた B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝がん、重度肝硬変（非代償性肝硬変）患者の実態調査(田中純子研究代表)

2020 年 3 月現在、解析中のため、別途報告する。

7) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業（広島県 pilot 対策）（2019 年度中間報告）(田中純子研究代表)

2020 年 3 月現在、新型コロナウイルス感染拡大の影響で現在、調査延期としている。

8) 肝炎ウイルス検査に関する国民調査からみた全国一般住民の QOL に関連する解析(田中純子研究代表)

本研究は、一般集団における性・年齢・地域別 QOL 値を算出し、一般集団の QOL スコア値と QOL スコアが性別では女性でやや低く、年齢とともに低値傾向、地域も見られることを明らかにした。地位により性・年齢構成が異なるものの、性・により年齢を調整しても地域差がみられることから、生活様式や疾病構造、経済状況など年齢以外の要因により QOL の地域差が生じていると考えられた。

本研究で得られた全国の性・年齢調整 QOL 値は実際に A 型肝炎ワクチンの費用効果分析に健康人の QOL 標準値として使用されており、本研究結果は、疾病予防や治療における QOL 標準値として、疾病予防や治療における QOL 評価や費用対効果分析、地域別施策評価に使用可能と考えられた。

9) A 型肝炎ウイルス (HAV) ワクチン費用対効果に関する研究(田中純子研究代表)

本研究では、HAV の感染モデルを構築し HAV ワクチンの費用対効果を評価した結果、日本の現状の新規感染率では集団アプローチによる HAV ワクチンの費用対効果は見込めないことが明らかとなった。

しかし、HAV ワクチン接種の推進については、ハイリスクアプローチを検討していく可能性があり、今回の検討から、重症化の可能性のある（ハイリスク）集団の HAV 感染後の医療費・QALY 損失規模が、一般住民より 0.1%高い場合には、費用対効果があると見込めることが明らかになった。

本研究結果は A 型肝炎ワクチンの政策を費用対効果結果を考慮にいれ検討する際には、重症化の可能性のある（ハイリスク）集団あるいは、乳児など集団を限定した A 型肝炎ワクチン導入が効果的であることを示す基礎資料となることが期待される。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

<書籍>

- 1) 芥田憲夫、熊田博光
肝疾患治療薬－B型・C型肝炎における抗ウイルス療法・抗炎症療法
治療薬ハンドブック 2019
(株)じほう、東京、2019、582-587
- 2) 宮坂昭生、黒田英克、及川隆喜、柿坂啓介、吉田雄一、遠藤啓、鈴木悠地、佐藤寛毅、阿部珠美、藤原裕大、岡本卓也、米澤美希、滝川康裕
当科における肝硬変の成因別実態
肝硬変の成因別実態 2018
医学図書出版、東京、2019、36-37

<雑誌>

- 1) Kumada T, Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Miyake N, [Tanaka J](#)
Comparison of the impact of tenofvir alafenamide and entecavir on declines of hepatitis B surface antigen levels
European journal of gastroenterology and hepatology, in press
- 2) Tada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, [Tanaka J](#)
Long-term prognosis of liver disease in patients with eradicated chronic hepatitis C virus: an analysis using a Markov chain model
Hepatology Research, in press
- 3) 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
- 4) Akita T, [Tanaka J](#), Satake M, Lin Y, Wada T, Kato K, Inoue M
Meta-regression analysis of sex-and birth year-specific prevalence of HBsAg and anti-HCV among un-diagnosed Japanese: Data from the first-time blood donors, periodical health checkup, and the comprehensive health checkup with lifestyle education (Ningen Dock)
Journal of Epidemiology, in press
- 5) Ko K, Takahashi K, Nagashima S, Yamamoto C, Ork V, Sugiyama A, Akita T, Ohisa M, Chuon C, Shafiqul Hossain M, Mao B, [Tanaka J](#)
Existence of hepatitis B virus surface protein mutations and other variants: demand for hepatitis B infection control in Cambodia
BMC Infectious Disease, 25(1), 305, 2020
- 6) Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Sone Y, Hashinokuchi S, Ogawa S, Oguri T, Kamiyama N, Chuma M, Akita T, [Tanaka J](#)

Liver stiffness does not affect ultrasound-guided attenuation coefficient measurement in the evaluation of hepatic steatosis

- Hepatology Research, 50(2), 190-198, 2020
- 7) Lingani M, Akita T, Ouoba S, Nagashima S, Boua PR, Takahashi K, Kam B, Sugiyama A, Nikiema T, Yamamoto C, Some A, Derra K, Ko K, Sorgho H, Tanagda Z, Tinto H, [Tanaka J](#)
The changing epidemiology of hepatitis B and C infections in Nanoro, rural Burkina Faso: A multistage stratified random sampling survey
BMC Infectious Disease, 20(1), 46, 2020
 - 8) Yamamoto C, Nagashima S, Isomura M, Ko K, Chuon C, Akita T, Katayama K, Woodring J, Hossain MS, Takahashi K, [Tanaka J](#)
Evaluation of the efficiency of dried blood spot-based measurement of hepatitis B and hepatitis C virus seromarkers
Scientific Reports, 10(1), 3857, 2020
 - 9) Tada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, [Tanaka J](#)
Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: an analysis using a Markov chain model
Journal of Medical Virology, 91(10), 1837-1844, 2019
 - 10) Mizuno K, [Toyoda H](#), Yasuda S, Tada T, Kumada T, Sone Y, [Tanaka J](#)
The course of elderly patients with persistent hepatitis C virus infection without hepatocellular carcinoma
Journal of Gastroenterology, 54(9), 829-836, 2019
 - 11) [Toyoda H](#), Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Akita T, [Tanaka J](#), Kumada T
The emergence of non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis C
Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 50(11-12), 1232, 2019
 - 12) [Tanaka J](#), Akita T, Ko K, Miura Y, Satake M;
Epidemiological research group on Viral hepatitis and it's long term course, MHLW
Countermeasures against viral hepatitis B and C in Japan: From an epidemiological point of view
Hepatology Research, 49(9), 990-1002, 2019
 - 13) Honmyo N, Kobayashi T, Hamaoka M, Kohashi T, Abe T, Oishi K, Tazawa H, Imaoka Y, Akita T, [Tanaka J](#), Ohdan H, Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO)
Comparison of new prognostic systems for patients with resectable hepatocellular carcinoma: Albumin-Bilirubin grade and Albumin-Indocyanine Green Evaluation grade
Hepatology Research, 49(10), 1218-1226, 2019
 - 14) [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), 448-454, 2019
 - 15) Ork V, Woodring J, Shafiqul Hossain M, Wasley A, Nagashima S, Yamamoto C, Chuon C, Sugiyama A, Ohisa M, Akita T, Ko K, Mao B, [Tanaka J](#)
Hepatitis B surface antigen seroprevalence among pre- and post-vaccine cohorts in Cambodia, 2017
Vaccine, 37(35), 5059-5066, 2019
 - 16) Nagashima S, Yamamoto C, Ko K, Chuon C, Sugiyama A,

- Ohisa M, Akita T, Katayama K, Yoshihara M, [Tanaka J](#)
Acquisition rate of antibody to hepatitis B surface antigen among medical and dental students in Japan after three-dose hepatitis B vaccination
Vaccine, 37(1), 145-151, 2019
- 17) 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, 34(6), 1066-1073, 2019
- 18) Tada T, [Toyoda H](#), Sone Y, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, [Tanaka J](#)
Type 2 diabetes mellitus is a risk factor for progression of liver fibrosis in middle-aged patients with nonalcoholic fatty liver disease
Journal of Gastroenterology and Hepatology, 34(11), 2011-2018, 2019
- 19) Tada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, [Tanaka J](#)
Long-term prognosis of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection receiving nucleos(t)ide analogue therapy: an analysis using a Markov chain model
European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 31(11), 1452-1459, 2019
- 20) 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
Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis
Hepatology Communications, 22(3), 348-355, 2019
- 21) Chuon C, Takahashi K, Matsuo J, Katayama K, Yamamoto C, Ko K, Hok S, Nagashima S, Akbar SMF, [Tanaka J](#)
High possibility of hepatocarcinogenesis in HBV genotype C1 infected Cambodians is indicated by 340 HBV C1 full-genomes analysis from GenBank.
Scientific Reports, 9(1), 12186, 2019
- 22) Shimagaki T, Yoshio S, Kawai H, Sakamoto Y, Doi H, Matsuda M, Mori T, Osawa Y, Fukai M, Yoshida T, Ma Y, Akita T, [Tanaka J](#), Taketomi A, Hanayama R, Yoshizumi T, Mori M, Kanto T
Serum milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma
Scientific Reports, 9(1), 15788, 2019
- 23) Yamamoto C, Ko K, Nagashima S, Harakawa T, Fujii T, Ohisa M, Katayama K, Takahashi K, Okamoto H, [Tanaka J](#)
Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak
Scientific Reports, 9(1), 1493, 2019
- 24) Sato T, Takemura A, Ikeyama Y, Sakamaki Y, Mimata A, Aoyagi H, [Aizaki H](#), Sekine S, Ito K
Transmission electron microscopy of the benzobromarone-induced change in mitochondrial morphology in HepG2 cells.
Fundam. Toxicol. Sci., 6(8), 281-286, 2019
- 25) Watanabe N, Suzuki T, Date T, Hussan HA, Hmwe SS, [Aizaki H](#), Sugiyama M, Mizokami M, Delaney IV W, Cheng G, Muramatsu M, Wakita T.
Establishment of infectious genotype 4 cell culture-derived hepatitis C virus.
J Gen Virol., doi: 10.1099/jgv.0.001378., 2019
- 26) Iwamoto M, Saso W, Nishioka K, Ohashi H, Sugiyama R, Ryo A, Ohki M, Yun JH, Park SY, Ohshima T, Suzuki R, [Aizaki H](#), Muramatsu M, Matano T, Iwami S, Sureau C, Wakita T, Watashi K.
The machinery for endocytosis of epidermal growth factor receptor coordinates the transport of incoming hepatitis B virus to the endosomal network.
J Biol Chem. doi: 10.1074/jbc.AC119.010366., 2019
- 27) Nakajima S, Watashi K, Fukano K, Tsukuda S, Wakae K, [Aizaki H](#), Muramatsu M, Wakita T, Toyoda T.
Non-nucleoside hepatitis B virus polymerase inhibitors identified by an in vitro polymerase elongation assay.
J Gastroenterol., doi: 10.1007/s00535-019-01643-0., 2019
- 28) Kong L, Aoyagi H, Yang Z, Ouyang T, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T, [Aizaki H](#).
Surfeit 4 contributes to the replication of hepatitis C virus using double membrane vesicles.
J Virol, doi: 10.1128/JVI.00858-19, 2019
- 29) Hatanaka T, Naganuma A, Tateyama Y, Yoshinari F, Hoshino T, Sato K, Hmwe SS, [Aizaki H](#), Wakita T, Kakizaki S, Uraoka T.
Ledipasvir and Sofosbuvir for Acute Hepatitis C Virus Mono-infection Associated with a High Risk of Acute Liver Failure: A Case Report.
Intern Med., doi: 10.2169/internalmedicine.2982-19, 2019
- 30) Iwamoto M, Saso W, Sugiyama R, Ishii K, Ohki M, Nagamori S, Suzuki R, [Aizaki H](#), Ryo A, Yun JH, Park SY, Ohtani N, Muramatsu M, Iwami S, Tanaka Y, Sureau C, Wakita T, Watashi K.
Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization.
Proc Natl Acad Sci U S A, doi: 10.1073/pnas.1811064116, 2019
- 31) Suzuki R, Matsuda M, Shimoike T, Watashi K, [Aizaki H](#), Kato T, Suzuki T, Muramatsu M, Wakita T.
Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase.
Virology, 529, 226-233, 2019
- 32) Bang BR, Li M, Tsai KN, Aoyagi H, Lee SA, Machida K, [Aizaki H](#), Jung JU, Ou JJ, Saito T.
Regulation of Hepatitis C Virus Infection by Cellular Retinoic Acid Binding Proteins through the Modulation of Lipid Droplet Abundance.
J Virol, doi: 10.1128/JVI.02302-18, 2019
- 33) 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, doi:10.3389/fmicb, 2019
- 34) [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.
Circulating MicroRNA-122 and Fibrosis Stage Predict Mortality of Japanese Patients With

- Histopathologically Confirmed NAFLD
Hepatol Commun, 4(1), 66-76, 2019
- 35) Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.
Predictors of Insulin Secretion in Japanese Patients With Histopathologically-confirmed Non-alcoholic Fatty Liver Disease
Intern Med, PMID:31534089, 2019
- 36) Akuta N, Kawamura Y, Watanabe C, Nishimura A, Okubo M, Mori Y, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.
Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus.
Hepatol Res, 49(5), 531-539, 2019
- 37) 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-action antivirals regimens.
J Med Virol, 91(1), 102-106, 2019
- 38) 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.
Complex Association of Virus-and Host-Related Factors with Hepatocellular Carcinoma Rate following Hepatitis C Virus Clearance
J Clin Microbiol, 57(1), 1-11, 2019
- 39) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.
Impact of hepatitis B core-related antigen on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients treated with nucleos(t)ide analogues.
Aliment Pharmacol Ther, 49(4), 457-471, 2019
- 40) 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 hepatocellular carcinoma has the potential to prevent intrasubsegmental recurrence to the same degree as surgical resection.
Hepatol Res, 49(2), 164-176, 2019
- 41) Ogasawara N, Saitoh S, Akuta N, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.
Long-term outcome of HCC occurrence, esophageal varices exacerbation and mortality in hepatitis C virus-related liver cirrhosis after interferon-based therapy.
Hepatol Res, 49(12), 1441-1450, 2019
- 42) Ogasawara N, Saitoh S, Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.
Advantage of liver stiffness measurement before and after direct-acting antiviral therapy to predict hepatocellular carcinoma and exacerbation of esophageal varices in chronic hepatitis C
Hepatol Res, PMID:31785120, 2019
- 43) Ogasawara N, Saitoh S, Denpou H, Kinowaki K, Akuta N, Suzuki F, Hashimoto M, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Kobayashi M, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Fujii T, Kumada H.
Poorly Differentiated Hepatocellular Carcinoma in a Low-risk Patient With an Otherwise Normal Liver
Intern Med, PMID31619599, 2019
- 44) Ohya K, Saitoh S, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kinowaki K, Fujii T, Kondo F, Kumada H.
Primary liver carcinoma with sarcomatous changes: Analysis of 10 cases.
Hepatol Res, 49(6), 711-717, 2019
- 45) Sano T, Akuta N, Suzuki F, Kasuya K, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H.
Role of NS5A-L31/Y93 double wild type in failure of glecaprevir/pibrentasvir double therapy in two patients with history of direct-acting antiviral agents failure: Ultra-deep sequencing analysis
Intern Med, 58(18), 2657-2662, 2019
- 46) Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Fujiyama S, Kawamura Y, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.
Initial-and re-treatment effectiveness of glecaprevir and pibrentasvir for Japanese patients with chronic hepatitis C virus-genotype 1/2/3 infections
J Gastroenterol, 54(10), 916-927, 2019
- 47) Shindoh J, Kawamura Y, Kobayashi Y, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Ikeda K, Hashimoto M.
Time-to-Interventional Failure as a New Surrogate Measure for Survival Outcomes After Resection of Hepatocellular Carcinoma
J Gastrointest Surg, PMID:31190124, 2019
- 48) Shindoh J, Kawamura Y, Kobayashi Y, Kiya Y, Sugawara T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Ikeda K, Hashimoto M.
Platelet-Albumin Score as a Sensitive Measure for Surgical Risk Prediction and Survival Outcomes of Patients With Hepatocellular Carcinoma
J Gastrointest Surg 23(1), 23(1), 76-83, 2019
- 49) Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Sezaki H, Akuta N, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Mineta R, Suzuki Y, Kumada H.
Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan.
J Gastroenterol, 54(2), 182-193, 2019
- 50) Suzuki H, Kawamura Y, Kinowaki K, Akuta N, Kasuya K, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H.
The Lack of Hepatocyte Steatosis in Adult-onset Type II Citrullinemia Patients as Assessed by 7-year Interval Paired Biopsies.
Intern Med 58(13), 58(13), 1891-1895, 2019
- 51) Suzuki H, Sezaki H, Suzuki F, Kasuya K, Sano T, Fujiyama S, Kawamura Y, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Suzuki Y, Kumada H.
Real-world effects of long-term rifaximin treatment for Japanese patients with hepatic encephalopathy.
Hepatol Res 49(12), 49(12), 1406-1413, 2019
- 52) 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.

- Heoatol Res 49(3), 49(3), 256-263, 2019
- 53) Tanaka T, Miwa K, Fukahori M, Yomoda T, Sakaue T, Nagasu S, Ushijima T, Koga H, Torimura T
A Case of Chemotherapy-Induced Hyperammonemic Encephalopathy in a Patient with Metastatic Colon Cancer.
Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy, 46 巻 2号, 259-262, 2019
- 54) Ide T, Koga H, Nakano M, Hashimoto S, Yatsuhashi H, Higuchi N, Nakamuta M, Oeda S, Eguchi Y, Shakado S, Sakisaka S, Yoshimaru Y, Sasaki Y, Honma Y, Harada M, Seike M, Maeshiro T, Miuma S, Nakao K, Mawatari S, Ido A, Nagata K, Matsumoto S, Takami Y, Sohda T, Kakuma T, Torimura T
Direct-acting antiviral agents do not increase the incidence of hepatocellular carcinoma development: a prospective, multicenter study
Hepatology International, 13 巻 3号, 293-301, 2019
- 55) Yoshitake M, Fukunaga S, Torimura T
Abdominal pain and prolonged fever of unknown cause in a 14-year-old boy
Gastroenterology 56 巻 6号, e1-e3, 2019
- 56) Yamasaki H, Kinugasa T, Iwasaki S, Yoshioka S, Mizuochi T, Ishibashi M, Nagatsuka K, Yamauchi R, Ishibashi N, Araki T, Mori A, Akagi Y, Mitsuyama K, Torimura T
Questionnaire Survey from the 1st Kurume University Inflammatory Bowel Disease Center Educational Lecture
The Kurume Medical Journal, 65 巻 3号, 109-112, 2019
- 57) Sakaue T, Koga H, Iwamoto H, Nakamura T, Ikezono Y, Abe M, Wada F, Masuda A, Tanaka T, Fukahori M, Ushijima T, Mihara Y, Naitou Y, Okabe Y, Kakuma T, Ohta K, Nakamura K, Torimura T
Glycosylation of ascites-derived exosomal CD133 is a potential prognostic biomarker in patients with advanced pancreatic cancer
Medical Molecular Morphology, 52 巻 4号, 198-208, 2019
- 58) Yamasaki H, Mitsuyama K, Yoshioka S, Kuwaki K, Yamauchi R, Fukunaga S, Mori A, Tsuruta O, Torimura T
Leukocyte Apheresis Using a Fiber Filter Suppresses Colonic Injury Through Calcitonin Gene-Related Peptide Induction
Inflammatory bowel diseases, in press, 2019
- 59) 安元真希子、荒木俊博、岡部義信、新関 敬、城野智毅、石田祐介、牛島知之、阪上尊彦、鶴田 修、鳥村拓司
巨大総胆管結石に併発した膵十二指腸動脈瘤破裂による胆道出血の1救命例
日本消化器病学会雑誌, 117 巻 1号, 92-98, 2019
- 60) 永松あゆ、川口 巧、神谷俊次、広田桂介、中野 暖、橋田竜騎、松瀬博夫、多賀百香、居石哲治、志波直人、鳥村拓司、八木 実
肝臓病と栄養療法,
Journal of Clinical Rehabilitation, 28 巻 1号, 70-75, 2019
- 61) 広田桂介、川口 巧、橋田竜騎、永松あゆ、神谷俊次、中野 暖、松瀬博夫、志波直人、鳥村拓司
【特集：肝疾患におけるサルコペニア】サルコペニア治療とマネジメント
消化器・肝臓内科, 5 巻 1号, 103-110, 2019
- 62) 永田 務、鶴田 修、草場喜雄、森田 拓、中根智幸、大内彬弘、徳安秀紀、福永秀平、火野坂淳、向笠道太、江森啓悟、上野恵里奈、河野弘志、光山慶一、鳥村拓司
大腸 NBI 拡大観察の基本と最新知見
胃と腸, 54 巻 1号, 9-16, 2019
- 63) 川口 巧、中野 暖、鳥村拓司
肝性脳症の発症機序と誘発因子—最近の考え方—
肝胆膵, 78 巻 3号, 355-360, 2019
- 64) 大内彬弘、鶴田 修、荒木俊博、長 知徳、草場喜雄、中根智幸、徳安秀紀、永田 務、福永秀平、火野坂淳、向笠道太、江森啓悟、上野恵里奈、河野弘志、光山慶一、鳥村拓司
PG type と NPG type 隆起型早期大腸癌における生物学的悪性度の相違
胃と腸, 54 巻 6号, 889-896, 2019
- 65) 神谷俊次、川口 巧、橋田竜騎、志波直人、鳥村拓司
サルコペニアは脂肪肝でも重要
内科, 123 巻 5号, 1147-1149, 2019
- 66) 岡部義信、牛島知之、安元真希子、石田祐介、阪上尊彦、深堀 理、島松 裕、寺部寛哉、鶴田 修、鳥村拓司
悪性胆道狭窄ステントのステント機能不全に対する内視鏡的対処法
消化器内視鏡, 31 巻 5号, 806-811, 2019
- 67) 河野弘志、鶴田 修、上野恵里奈、菅原脩平、後藤諒介、深水 航、柴田 翔、渡邊裕次郎、山田康正、伊藤陽平、小林起秋、光山慶一、鳥村拓司
主題：隆起型早期大腸癌の病態と診断 PG type 隆起型早期大腸癌の内視鏡診断 通常内視鏡観察の立場から
胃と腸, 54 巻 2号, 847-858, 2019
- 68) 川口 巧、鳥村拓司
脂肪肝・NASH の人種差とやせ型 NASH
Medical Practice, 36 巻 9号, 1395-1399, 2019
- 69) 川口 巧、角田圭雄、鳥村拓司
NAFLD/NASH の薬物療法の現状と展望
Pharma Medica, 37 巻, 19号, 55-59, 2019
- 70) 岡部義信、牛島知之、安元真希子、石田祐介、阪上尊彦、深堀 理、島松 裕、寺部寛哉、鶴田 修、鳥村拓司
胆管結石除去時のトラブルシューティング-結石除去の工夫とバスケット嵌頓時の対応について-
消化器内視鏡, 31 巻, 11号, 1677-1683, 2019
- 71) 中野 暖、山村咲良、川口 巧、鳥村拓司
基礎疾患を有する NAFLD/NASH の治療

- 消化器の臨床, 22 卷 4 号, 303-308, 2019
- 72) Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, [Torimura T](#), Tanabe N, Aikata H, Izumi N, Yamasaki T, Nojiri S, Hino K, Tsumura H, Kuzuya T, Isoda N, Yasui K, Aino H, Ido A, Kawabe N, Nakao K, Wada Y, Yokosuka O, Yoshimura K, Okusaka T, Furuse J, Kokudo N, Okita K, Johnson P, Arai Y.
Randomised multicenter prospective trial of TACE plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma.
Gut, 2020 (in press)
- 73) 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, 115-134, 2019
- 74) [Hino K](#), Nishina S, Sasaki K, Hara Y.
Mitochondrial damage and iron metabolic dysregulation in hepatitis C virus infection.
Free Radic Biol Med, 133, 193-199, 2019
- 75) Harigae H, [Hino K](#), Toyokuni S.
Iron soul of life on earth revised: From chemical reaction, ferroptosis to therapeutics.
Free Radic Biol Med, 133, 1-2, 2019
- 76) Nishida N, Sugiyama M, Sawai H, Nishina S, Sakai A, Ohashi J, Khor SS, Kakisaka K, Tsuchiya T, [Hino K](#), Sumazaki R, Takikawa Y, Murata K, Kanda T, Yokosuka O, Tokunaga K, Mizokami.
Key HLA-DRB1-DQB1 haplotypes and role of the BTNL2 gene for response to hepatitis B vaccine.
Hepatology, 68, 848-858, 2018
- 77) [Miyasaka A](#), Yoshida Y, Suzuki A, Ueda H, Morino Y, Takikawa Y.
A case of suspected portal-pulmonary hypertension due to hepatitis C virus infection.
Clin J Gastroenterol., 13(1), 90-96, 2020
- 78) [Miyasaka A](#), Yoshida Y, Wang T, Takikawa Y.
Next-generation sequencing analysis of the human T-cell and B-cell receptor repertoire diversity before and after hepatitis B vaccination.
Hum Vaccin Immunother., 15(11), 2738-2753, 2019
- 79) Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, [Miyasaka A](#), Takahashi F, Sumazaki R, Takikawa Y.
Hepatitis B Surface Antibody Titers at One and Two Years after Hepatitis B Virus Vaccination in Healthy Young Japanese Adults.
Intern Med., 58(16), 2349-2355, 2019
- 80) Murai K, Honda M, Shirasaki T, [Shimakami T](#), Omura H, Misu H, Kita Y, Takeshita Y, Ishii KA, Takamura T, Urabe T, Shimizu R, Okada H, Yamashita T, Sakai Y, Kaneko S.
Induction of Selenoprotein P mRNA during Hepatitis C Virus Infection Inhibits RIG-I-Mediated Antiviral Immunity.
Cell Host Microbe., 25(4), 588-601, 2019
- 81) Doncheva NT, Domingues FS, McGivern DR, [Shimakami T](#), Zeuzem S, Lengauer T, Lange CM, Albrecht M, Welsch C.
Near-Neighbor Interactions in the NS3-4A Protease
J Mol Biol., 431(12), 2354-2368, 2019
- 82) Omura H, Liu F, [Shimakami T](#), Murai K, Shirasaki T, Kitabayashi J, Funaki M, Nishikawa T, Nakai R, Sumiyadorj A, Hayashi T, Yamashita T, Honda M, Kaneko S.
Establishment and Characterization of a New Cell Line Permissive for Hepatitis C Virus Infection.
Sci Rep., 9(1), 7943-, 2019
- 83) Horii R, Honda M, Shirasaki T, [Shimakami T](#), Shimizu R, Yamanaka S, Murai K, Kawaguchi K, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Okada H, Nakamura M, Mizukoshi E, Kaneko S.
MicroRNA-10a Impairs Liver Metabolism in Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis Through Deregulation of the Circadian Clock Gene Brain and Muscle Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-Like 1.
Hepatol Commun., 3(12), 1687-1703., 2019
- 84) 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., 1155, 35-44, 2019
- 85) Atsukawa M, Tsubota A, [Toyoda H](#), Takaguchi K, Nakamura 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.
Aliment Pharmacol Ther., 49(9), 1230-1241, 2019
- 86) 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., 49(2), 125-135, 2019
- 87) Atsukawa M, Tsubota A, [Toyoda H](#), Takaguchi K, Nakamura 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
Hepatol Res., 49(4), 369-376, 2019
- 88) 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., 64(2), 112-123, 2019
- 89) [Toyoda H](#), Atsukawa M, Watanabe T, Nakamura M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, Abe H, Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, [Ikegami T](#), Genda T, Tsubota A, Masaki T, Tanaka Y, Iwakiri K, Kumada T
Real-world experience of 12-week DAA regimen of glecaprevir and pibrentasvir in patients with chronic HCV infection
J Gastroenterol Hepatol., [Epub ahead of print], 2019
- 90) Ikeda H, Watanabe T, Atsukawa M, [Toyoda H](#), Takaguchi K, Nakamura M, Matsumoto N, Okuse C, Tada T, Tsutsui A, Yamashita N, Kondo C, Hayama K, Kato K, Itokawa N, Arai T, Shimada N, Asano T, Uojima H, Ogawa C, Mikami S, [Ikegami T](#), Fukunishi S, Asai A,

- Iio E, Tsubota A, Hiraoka A, Nozaki A, Okubo H, Tachi Y, Moriya A, Oikawa T, Matsumoto Y, Tsuruoka S, Tani J, Kikuchi K, Iwakiri K, Tanaka Y, Kumada T
Evaluation of 8-week glecaprevir/pibrentasvir treatment in direct-acting antiviral-naïve noncirrhotic HCV genotype 1 and 2infected patients in a real-world setting in Japan
Journal of Viral Hepatitis, 26(11), 1266-1275, 2019
- 91) Toyoda H, Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Tamai H, Takaguchi K, Fujioka S, Nakamuta M, Tada T, Yasuda S, Chuma M, Senoh T, Tsutsui A, Yamashita N, Hiraoka A, Michitaka K, Shima T, Akahane T, Itobayashi E, Watanabe T, Ikeda H, Iio E, Fukunishi S, Asano T, Tachi Y, Ikegami T, Tsuji K, Abe H, Kato K, Mikami S, Okubo H, Shimada N, Ishikawa T, Matsumoto Y, Itokawa N, Arai T, Tsubota A, Iwakiri K, Tanaka Y, Kumada T
Trends and Efficacy of Interferon-Free Anti-hepatitis C Virus Therapy in the Region of High Prevalence of Elderly Patients, Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma: A Real-World, Nationwide, Multicenter Study of 10 688 Patients in Japan
Open Forum Infect Dis., 6(5), 6:ofz185, 2019
- 92) Yara S, Ikegami T, Miyazaki T, Murakami M, Iwamoto J, Hirayama T, Kohjima M, Nakamuta M, Honda A
Circulating bile acid profiles in Japanese patients with NASH
GastroHep, 1, in press, 2019
- 93) Honda A, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Morishita Y, Monma T, Ueda H, Mizuno S, Sugiyama F, Takahashi S, Ikegami T
Regulations of bile acid metabolism in mouse models with hydrophobic bile acid composition
J Lipid Res., Epub ahead of print, 2019
- 94) 上田元, 岩本淳一, 林明慶, 門馬匡邦, 村上昌, 玉虫惇, 小西直樹, 屋良昭一郎, 平山剛, 本多彰, 池上正
出血性消化管病変を呈した Anaphylactoid 紫斑病の一例
Progress of Digestive Endoscopy, 94(1), 78-80, 2019
- 95) 池上正, 屋良昭一郎, 村上昌, 岩本淳一, 宮崎照雄, 本多彰
消化器生活習慣病における酸化ステロールの意義 . 特集:胆汁酸とアンチエイジング
日本抗加齢学会雑誌, 15(2), 180-186, 2019
- 96) 岩本淳一, 門馬匡邦, 上田元, 村上昌, 宮崎照雄, 池上正, 本多彰, 松崎靖司
胆汁酸と消化吸収
消化器・肝臓内科, 5(5), 498-504, 2019
- 97) 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 Gastroenterol Hepatol, in press
- 98) 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 chtonic hepatitis C virus genotype 1 infection in Japan
J Gastroenterol, in press
- 99) 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
Hepatol Res, in press
- 100) Toyoda H, Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Ito T, Kumada T
Dynamic evaluation of liver fibrosis to assess the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response
Clin Infect Dis, in press
- 101) Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J
Long-term prognosis of liver disease in patients with chronic hepatitis B virus infection receiving nucleos(t)ide analogue therapy: an analysis using a Markov chain model
Eur J Gastroenterol Hepatol, in pres
- 102) Mizuno K, Toyoda H, Yasuda S, Tada T, Kumada T, Sone Y, Tanaka J
The course of elderly patients with persistent hepatitis C virus infection without hepatocellular carcinoma
J Gastroenterol, in press
- 103) Ikeda H, Watanabe T, Atsukawa M, Toyoda H, Takaguchi K, Nakamuta M, Matsumoto N, Okuse C, Tada T, Tsutsui A, Yamashita N, Kondo C, Hayama K, Kato K, Itokawa N, Arai T, Shimada N, Asano T, Uojima H, Ogawa C, Mikami S, Ikegami T, Fukunishi S, Asai A, Iio E, Tsubota A, Hiraoka A, Nozaki A, Okubo H, Tachi Y, Moriya A, Oikawa T, Matsumoto Y, Tsuruoka S, Tani J, Kikuchi K, Iwakiri K, Tanaka Y, Kumada T, the KTK49 Liver Study Group
Evaluation of 8-week glecaprevir/pibrentasvir treatment in direct-acting antiviral-naïve non-cirrhotic genotype 1 and 2 HCV patients in a real-world setting in Japan
J Viral Hepat, in press
- 104) Hiraoka A, Kumada T, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kriyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Tada T, Toyoda H, Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Imai M, Joko K, Tanaka H, Tamai T, Koizumi Y, Hiasa Y, Michitaka K, Kudo M
Important clinical factors in sequential therapy including lenvatinib against unresectable hepatocellular carcinoma
Oncology, in press
- 105) Tada T, Toyoda H, Yasuda S, Miyake N, Kumada T, Kurisu A, Ohisa M, Akita T, Tanaka J. Natural history of liver-related disease in patients with chronic

- hepatitis C virus infection: an analysis using a Markov chain model
Natural history of liver-related disease in patients with chronic hepatitis C virus infection: an analysis using a Markov chain model
J Med Virol, in press
- 106) Huang CF, Iio E, Jun DW, Ogawa E, [Toyoda H](#), Hsu YC, Haga H, Iwane S, Enomoto M, Lee DH, Wong G, Liu CH, Tada T, Chuang WL, Cheung R, Hayashi J, Tseng CH, Yasuda S, Tran S, Kam L, Henry L, Jeong JY, Nomura H, Park SH, Nakamuta M, Huang JF, Tai CM, Lo GH, Lee MH, Yang HI, Kao JH, Tamori A, Eguchi Y, Ueno Y, Furusyo N, Tanaka Y, Yu ML, Nguyen MH for the REAL-C Investigators
Direct-acting antivirals in East Asian hepatitis C patients: real-world experience from the REAL-C Consortium
Hepatol Int, in press
- 107) Han GH, Berhane S, [Toyoda H](#), Bettinger D, Elshaarawy O, Chan AWH, Kirstein M, Mosconi C, Hucke F, Palmer D, Pinato DJ, Sharma R, Ottaviani D, Jang JW, Labeur TA, van Delden OM, Pirisi M, Stern N, Sangro B, Meyer T, Fateen W, Garcia-Finana M, Goma A, Waked I, Rewisha E, Aithal GP, Travis S, Kudo M, Cucchetti A, Peck-Radosavljevic M, Takkenberg RB, Chan SL, Vogel A, Johnson PJ
Prediction of survival among patients receiving transarterial chemoembolization: a response-based approach
Hepatology, in press
- 108) Kariyama K, Nouse K, Wakuta A, Oonishi A, [Toyoda H](#), Tada T, Hiraoka A, Tsuji K, Itobayashi E, Ishikawa T, Takaguchi K, Tsutsui A, Shimada N, Kumada T
Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma in Japan: position of curative therapies
Liver Cancer, in press
- 109) Nouse K, Furubayashi Y, Shiota S, Miyake N, Oonishi A, Wakuta A, Kariyama K, Hiraoka A, Tsuji K, Itobayashi E, Shimada N, Ishikawa T, Tachi Y, Tada T, [Toyoda H](#), Kumada T
Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus
Eur J Gastroenterol Hepatol, in press
- 110) Hsu YC, Wong GLH, Chen CH, Peng CY, Yeh ML, Cheung KS, [Toyoda H](#), Huang CF, Trinh H, Xie Q, Enomoto M, Liu L, Yasuda S, Tanaka Y, Kozuka R, Tsai PC, Huang YT, Wong C, Huang R, Jang TY, Hoang J, Yang HI, Li J, Lee DH, Takahashi H, Zhang JQ, Ogawa E, Zhao C, Liu C, Furusyo N, Eguchi Y, Wong C, Wu C, Kumada T, Yuen MF, Yu ML, Nguyen MH
Tenofovir versus entecavir for hepatocellular carcinoma prevention in an international consortium of chronic hepatitis B
Am J Gastroenterol, in press
- 111) Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishikawa T, [Toyoda H](#), Kumada T, Fujishiro M
Serum nutritional markers as prognostic factor for hepatic and extrahepatic carcinogenesis in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease
Nutr Cancer, in press
- 112) Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, Takaguchi K, Itobayashi E, Kariyama K, Ochi H, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Ishikawa T, Tsutsui A, Shibata H, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Itokawa N, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K, Imai M, Atsukawa M, Hayama K, Nagano T, Koizumi Y, Fukunishi S, Yokohama K, Kudo M, Arai T
Post-progression treatment eligibility of unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with lenvatinib
Liver Cancer, in press
- 113) Hiraoka A, Kumada T, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y, Michitaka K
Early relative change in hepatic function with lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma
Oncology, in press
- 114) Dang H, Yeo YH, Yasuda S, Huang CF, Iio E, Landis C, Jun DW, Enomoto M, Ogawa E, Tsai PC, Le A, Liu M, Maeda M, Nguyen B, Ramrakhiani N, Henry L, Cheung R, Tamori A, Kumada T, Tanaka Y, Yu ML, [Toyoda H](#), Nguyen MH
Cure with interferon free DAA is associated with increased survival in patients with HCV related HCC from both East and West
Hepatology, in press
- 115) Tada T, Kumada T, Hiraoka A, Michitaka K, Atsukawa M, Hirooka M, Tsuji K, Ishikawa T, Takaguchi K, Kariyama K, Itobayashi E, Tajiri K, Shimada N, Shibata H, Ochi H, [Toyoda H](#), Nouse K, Tsutsui A, Nagano T, Itokawa N, Hayama K, Imai M, Joko K, Koizumi Y, Hiasa Y
Safety and efficacy of lenvatinib in elderly patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis with propensity score matching
Hepatol Res, in press
- 116) Yang HI, Yeh ML, Wong GL, Peng CY, Chen CH, Trinh HN, Cheung KS, Xie Q, Su TH, Kozuka R, Lee DH, Ogawa E, Zhao C, Ning HB, Huang R, Li J, Zhang JQ, Ide T, Xing H, Iwane S, Takahashi H, Wong C, Wong C, Lin CH, Hoang J, Ie A, Henry L, [Toyoda H](#), Ueno Y, Gane EJ, Eguchi Y, Kurosaki M, Wu C, Liu C, Shang J, Furusyo N, Enomoto M, Kao JH, Yuen MF, Yu ML, Nguyen MH
REAL-B (Real-world Effectiveness from the Asia Pacific Rim Liver Consortium for HBV) risk score for the prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients treated with oral antiviral therapy
J Infect Dis, in press
- 117) [Toyoda H](#), Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, Abe H, Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, [Ikegami T](#), Genda T, Tsubota A, Masaki T, Tanaka Y, Iwakiri K, Kumada T
Real-world experience of 12-week DAA regimen of glecaprevir and pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C
J Gastroenterol Hepatol, in press
- 118) Ogawa E, [Toyoda H](#), Iio E, Jun DW, Huang CF, Enomoto M, Hsu YC, Haga H, Iwane S, Wong G, Lee DH, Tada T, Liu CH, Chuang WL, Hayashi J, Cheung R, Yasuda S, Tseng CH, Takahashi H, Tran S, Yeo YH, Henry L, Barnett SD, Nomura H, Nakamuta M, Dai CY, Huang JF, Yang HI, Lee MH, Jun MJ, Kao JH, Eguchi Y, Ueno Y, Tamori A, Furusyo N, Yu ML, Tanaka Y, Nguyen MH for the REAL-C Investigators
HCV cure rates are reduced in patients with active but not inactive hepatocellular carcinoma- a practice

- implication
Clin Infect Dis, in press
- 119) Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Sone Y, HasHino Kuchi S, Ogawa S, Oguri T, Kamiyama N, Chuma M, Akita T, [Tanaka J](#)
Liver stiffness does not affect ultrasound-guided attenuation coefficient measurement in the evaluation of hepatic steatosis
Hepatol Res, in press
- 120) Itami-Matsumoto S, Hayakawa M, Uchida-Kobayashi S, Enomoto M, Tamori A, Mizuno K, [Toyoda H](#), Tamura T, Akutsu T, Ochiya T, Kawada N, Murakami Y
Circulating exosomal miRNA profiles predict the occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with direct-acting antiviral-induced sustained viral response
Biomedicines, in press
- 121) Ito T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishikawa T, [Toyoda H](#), Kumada T, Fujishiro M.
Correlation of serum zinc levels with pathological and laboratory findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease
Eur J Gastroenterol Hepatol, in press
- 122) Best J, Bechmann LP, Sowa JP, Sydor S, Dechene A, Pflanz K, Bedreli S, Schotten C, Geier A, Berg T, Fischer J, Vogel A, Bantel H, Weinmann A, Schattenberg JM, Huber Y, Wege H, von Felden J, Schulze K, Bettinger D, Thimme R, Sinner F, Schutte K, Weiss KH, [Toyoda H](#), Yasuda S, Kumada T, Berhane S, Wichert M, Heider D, Gerken G, Johnson PJ, Canbay A
GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis
Clin Gastroenterol Hepatol, in press
- 123) Shimizu Y, Mizuno S, Fujinami N, Suzuki T, Saito K, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Tada T, [Toyoda H](#), Kumada T, Miura M, Suto K, Yamaji T, Matsuda T, Endo I, Nakatsura T
Plasma and tumoral glypican-3 levels are correlated in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma
Cancer Sci, in press
- 124) Cucchetti A, Zhong J, Berhane S, [Toyoda H](#), Shi KQ, Tada T, Chong CCN, Xiang BD, Li LQ, Lai PBS, Ercolani G, Mazzaferro V, Kudo M, Cescon M, Pinna AD, Kumada T, Johnson PJ
The chances of hepatic resection curing hepatocellular carcinoma
J Hepatol, in press
- 125) Atsukawa M, Tsubota A, Takaguchi K, [Toyoda H](#), Iwasa M, [Ikegami T](#), Chuma M, Nozaki A, Uojima H, Hiraoka A, Fukunishi S, Yokohama K, Tada T, Kato K, Abe H, Tani J, Okubo H, Watanabe T, Hattori N, Tsutsui A, Senoh T, Yoshida Y, Okubo T, Itokawa N, Nakagawa-Iwashita A, Kondo C, Arai T, Michitaka K, Iio E, Kumada T, Tanaka Y, Takei Y, Iwakiri K
Analysis of factors associated with the prognosis of cirrhotic patients who were treated with tolvaptan for hepatic edema
J Gastroenterol Hepatol, in press
- 126) [Toyoda H](#), Atsukawa M, Watanabe T, Nakamuta M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Fujioka S, Iio E, Shima T, Akahane T, Fukunishi S, Asano T, Michitaka K, Tsuji K, Abe H, Mikami S, Okubo H, Okubo T, Shimada N, Ishikawa T, Moriya A, Tani J, Morishita A, Ogawa C, Tachi Y, Ikeda H, Yamashita N, Yasuda S, Chuma M, Tsutsui A, Hiraoka A, [Ikegami T](#), Genda T, Tsubota A, Masaki T, Iwakiri K, Kumada T, Tanaka Y, Okanou T
Marked heterogeneity in the diagnosis of compensated cirrhosis of patients with chronic HCV infection in a real-world setting: a large, multicenter study from Japan
J Gastroenterol Hepatol, in press
- 127) Nozaki A, Atsukawa M, Kondo C, [Toyoda H](#), Chuma M, Nakamuta M, Uojima H, Takaguchi K, Ikeda H, Watanabe T, Ogawa S, Itokawa N, Arai T, Hiraoka A, Asano T, Fujioka S, [Ikegami T](#), Shima T, Ogawa C, Akabane T, Shimada N, Fukunishi S, Abe H, Tsubota A, Genda T, Okubo H, Mikami S, Morishita A, Moriya A, Tani J, Tachi Y, Hotta N, Ishikawa T, Okanou T, Tanaka Y, Kumada T, Iwakiri K, Maeda S
The effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with refractory factors in the real world: A comprehensive analysis of a prospective multicenter study
Hepatol Int, in press
- 128) Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagstrom H, Nasr P, Schattenberg JM, Ishigami M, [Toyoda H](#), Wong VWS, Peleg N, Shlomain A, Sebastiani G, Seko Y, Bhala N, Younossi ZM, Anstee QM, McPherson S, Newsome PN
Association between fibrosis stage and outcomes of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis
Gastroenterology, in press
- 129) Chuma M, Uojima H, Numata K, Hidaka H, [Toyoda H](#), Hiraoka A, Tada T, Hirose S, Atsukawa M, Itokawa N, Arai T, Kako M, Nakazawa T, Wada N, Iwasaki S, Miura Y, Hishiki S, Nishigori S, Morimoto M, Hattori N, Ogushi K, Nozaki A, Fukuda H, Kagawa T, Michitaka K, Kumada T, Maeda S
Early changes in circulating FGF19 and Ang-2 levels as possible predictive biomarkers of clinical response to lenvatinib therapy in hepatocellular carcinoma
Cancers (Basel), in press
- 130) [Toyoda H](#), Yasuda S, Kumada T
Editorial: the emergence of nonhypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis C – authors' reply
Aliment Pharmacol Ther, 51, 169-170, 2020
- 131) Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, Takaguchi K, Itobayashi E, Kariyama K, Ochi H, Tajiri K, Hirooka M, Shimada N, Ishikawa T, Tachi Y, Tada T, [Toyoda H](#), Nouse K, Joko K, Hiasa Y, Michitaka K, Kudo M.
Validation of modified ALBI grade for more detailed assessing hepatic function of hepatocellular carcinoma –multicenter analysis.
Liver Cancer, 8, 121-129, 2019
- 132) 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
J Gastroenterol Hepatol, 34, 436-441, 2019
- 133) 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
J Gastroenterol Hepatol, 34, 364-369, 2019
- 134) 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
J Gastroenterol Hepatol, 34, 207-214, 2019
- 135) 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
Hepatol Res, 49, 111-117, 2019
- 136) 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
Hepatol Res, 49, 125-135, 2019
- 137) [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 Int, 39, 448-454, 2019
- 138) [Toyoda H](#)
Direct-acting antiviral therapy for chronic HCV genotype 4 infection: exploring new regimens
Health Sci Rep, 2, e106, 2019
- 139) 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
Am J Roentgenol, 212, 332-341, 2019
- 140) Atsukawa M, Tsubota A, [Toyoda H](#), Takaguchi K, Nakamura 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
Hepatol Res, 49, 369-376, 2019
- 141) 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 Med, 8, 137-146, 2019
- 142) mTada 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
J Gastroenterol Hepatol, 34, 1066-1073, 2019
- 143) 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
Hepatol Res, 49, 512-520, 2019
- 144) 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
- 145) Atsukawa M, Tsubota A, [Toyoda H](#), Takaguchi K, Nakamura 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
Aliment Pharmacol Ther, 49, 1230-1241, 2019
- 146) Amoros R, King R, [Toyoda H](#), Kumada T, Johnson PJ, Bird TG
A continuous-time hidden Markov model for cancer surveillance using serum biomarkers with application to hepatocellular carcinoma
METRON, 77, 67-86, 2019
- 147) Tada T, Kumada T, [Toyoda H](#), Yasuda S, Koyabu T, Nakashima M
Impact of branched-chain amino acid granule therapy in patients with hepatocellular carcinoma who have normal albumin levels and low branched-chain amino acid to tyrosine ratios
Nutr Cancer, 6, 1-10, 2019
- 148) Nakamura S, Nouse K, Okada H, Onishi H, Fujioka S, Araki Y, Iwadou S, Kumada T, [Toyoda H](#), Motomura K, Kariyama K, Kobashi H, Kaneyoshi T, Ando M, Moriya A, Taniguchi H, Morimoto Y, Hagihara H, Tanaka M
Hepatocellular carcinoma recurrence in HCV patients treated with direct-acting antivirals after curative treatment
Hepatoma Res, 5, 16, 2019
- 149) [Toyoda H](#), Tada T, Yasuda S, Mizuno K, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Akita T, [Tanaka J](#), Kumada T
The emergence of non-hypervascular hypointense nodules on Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI in patients with chronic hepatitis C
Aliment Pharmacol Ther, 50, 1232-1238, 2019
- 150) Imai, K, Takai K, Miwa T, Taguchi D, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, [Shimizu M](#).
Rapid depletions of subcutaneous fat mass and

skeletal muscle mass predict worse survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib.

Cancers (Basel) , 11, 1206, 2019

- 151) Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M.
Homeostatic model assessment of insulin resistance for predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment.
Int J Mol Sci , 20, E605, 2019
- 152) Hanai T, Shiraki M, Miwa T, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M.
Effect of loop diuretics on skeletal muscle depletion in patients with liver cirrhosis.
Hepatol Res, 49, 82-95, 2019
- 153) Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M.
Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score-matching analysis.
J Gastroenterol Hepatol, 34, 1809-1816, 2019