

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）

研究代表者: 田中純子<sup>1)</sup>  
研究分担者: 杉山文<sup>1)</sup>、山本周子<sup>1)</sup>、永島慎太郎<sup>1)</sup>、大久真幸<sup>1)</sup>、秋田智之<sup>1)</sup>、  
野村悠樹<sup>1)</sup>、  
三野恵実<sup>2)</sup>、児玉博臣<sup>2)</sup>、  
長沖祐子<sup>3)</sup>、  
原川貴之<sup>4)</sup>、佐古通<sup>4)</sup>

- 1) 広島大学大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学
- 2) 広島県健康福祉局薬務課
- 3) マツダ病院消化器内科
- 4) 公益財団法人広島県地域保健医療推進機構

#### 研究要旨

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

### ア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。

実施計画予定を最後に記載したが、コロナウイルス感染拡大の影響で現在、延期としている。

## A. 研究目的

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た。

## B. 研究方法

### 1. 対象

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）において、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。

## 2. 調査方法

### (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）

1) 安芸太田町の全住民（成人）および呉市・尾道市・府中町の一般住民（成人）から抽出された対象者に、本事業への協力説明文書を送付する。

2) これまでの肝炎ウイルス検査受検状況や今回の受検動機の把握のため無記名自記式アンケート調査を同時に送付する。アンケート調査は肝炎ウイルス無料検査事前WEB申し込みの際にWEB上で回答あるいは検査当日に記入した調査票を持参する。

3) 本事業への協力（肝炎ウイルス無料検査）と同時に、肝臓エコー検査等のオプション検査（無料）を提供する。

4) 呉市・尾道市・府中町では、本事業への協力者に対して、事前にweb登録を依頼し、対象者の把握を行う。

5) 採血業務の実施及び肝炎ウイルス無料検

査（血清疫学調査）の結果やオプション検査の結果は、健診業務委託機関（公益財団法人広島県地域保健医療推進機構）が本人に送付する。

#### (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

- ① 全員を対象に行う検査（無料）：
  - i) 肝炎ウイルス検査：  
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）
  - ii) 肝機能検査：AST、ALT、 $\gamma$ -GTP
  - iii) 血球算定検査：RBC、Hb、Ht、WBC、Plt

- ② 希望者に対してのみ行うオプション検査：
  - i) ヘリコバクター・ピロリ菌検査
  - ii) 腹部エコー検査  
（呉市、尾道市、府中町において実施する。広島大学病院消化器代謝内科学の協力）

#### (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）。

#### 4. 研究事業から期待される効果

- 1) 肝炎ウイルス感染状況を血清疫学的に把握し、ウイルス肝炎 elimination 達成度を評価する。
  - 2) 達成度に応じた対策の提案：
    - ・ 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
    - ・ 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
    - ・ 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
- ・ 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）。

## Eliminationに向けた取り組みと評価

取扱注意

### 【地域・市町別にみたElimination達成度】

- ◆ 調査対象者数の多寡、および対象者における有病率の値から、対象地域の有病率の推定精度を考慮し、Elimination達成度の評価を行う。

### 【Elimination達成度の定義】

- ◆ 達成地域 (on track)  
: 有病率が0.1%未満とみなせる
- ◆ 准達成地域 (working towards)  
: 有病率が0.1~1.0%とみなせる
- ◆ 未達成地域 (not on track)  
: 有病率が1.0%以上とみなせる

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班

## Eliminationに向けた取り組みと評価

### 【達成地域/On track】 (案)

絶対精度0.2%、信頼係数95%、地域の(母)有病率 $p$ が**0.1%未満** (on track) となるときの、対象者数 $n$ と対象者における有病率 $\hat{p}$ の関係を調べた。

すなわち、対象者における有病率の95%信頼区間 $(L, U)$ において

- ◆ 信頼上限 $U < 0.3\%$  (「絶対精度0.2%で、母有病率が0.1%未満」となるために必要)

$$U = \hat{p} + 1.96 \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}} < 0.003$$

- ◆ 信頼下限 $L < 0.1\%$  (「母有病率が0.1%よりも有意に高くならない」となるために必要)

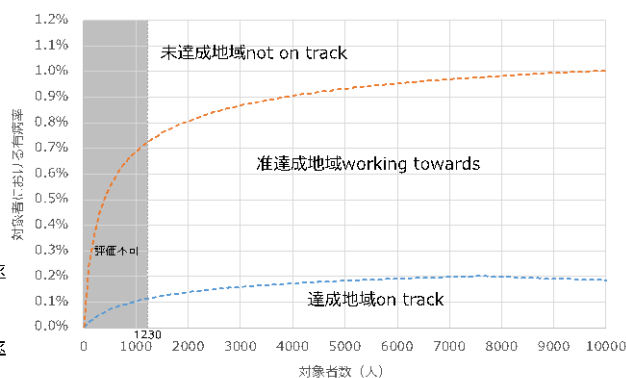
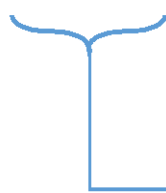
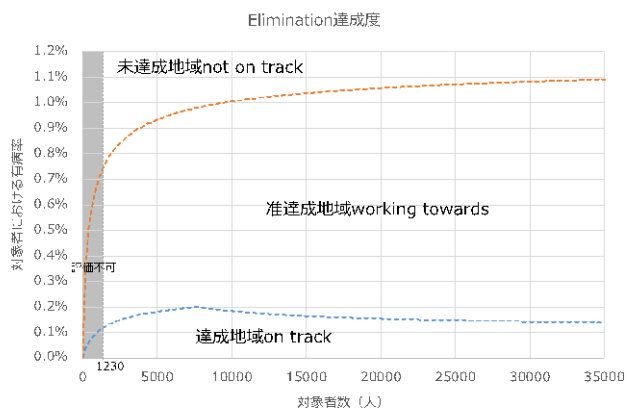
$$L = \hat{p} - 1.96 \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}} < 0.001$$

を同時に満たす $n$ と $\hat{p}$ の関係をグラフ化した。

ただし、対象者における有病率 $\hat{p}$ が0%であった場合、対象者における有病率の95%信頼上限 $\chi^2(0.025, 2)/(2*n)$ が0.3%以上となる場合は、対象者数過小のため評価不可とした。

### 【准達成地域working towards】 (案)

同様の方法で、絶対精度0.2%、信頼係数95%、地域の(母)有病率 $p$ が**1.0%未満** (working towerd) となるときの、対象者数 $n$ と対象者における有病率 $\hat{p}$ の関係を調べた。



- 【達成地域 on track】：  
絶対精度0.2%で「地域の母有病率が0.1%未満」といえる地域
- 【准達成地域 working towards】：  
絶対精度0.2%で「地域の母有病率が1.0%未満」といえる地域

## 【有限母集団のサンプルサイズ補正】

- 先に示した対象者数Nについて、その市町の人口が大きくない場合は、以下の公式により補正を行う。

$$\text{補正}N = N \times (\text{市町人口}) / (\text{市町人口} + N - 1)$$

- 上記補正を考慮して、市町の人口別（1000, 3000, 6000, 10000, 30000）にElimination達成度を算出した。

- 補正の必要性：  
通常行われる対象者数設計では、対象者の選出は「母集団からの非復元無作為抽出」と仮定される。しかし、市町人口（母集団）があまり大きくない場合には、この仮定が適切でないため、上記仮定の下で算出した対象者数を補正する必要がある。

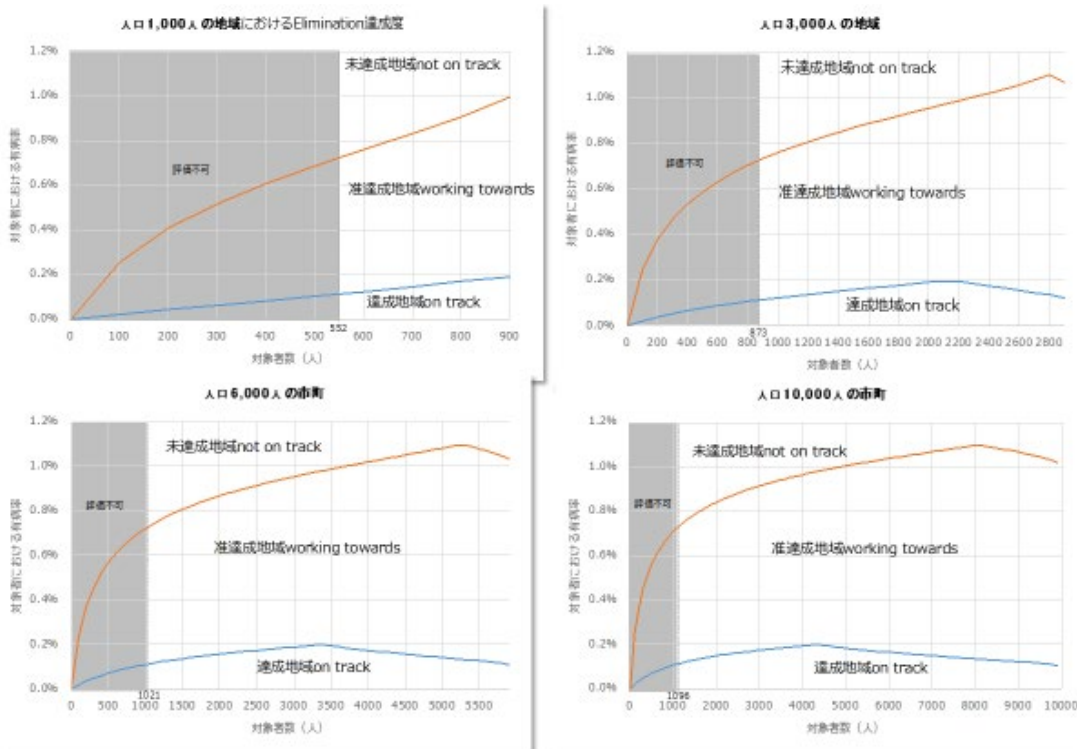
- 特に対象の市町人口が、1000人、3000人、6000人、1万人、3万人の場合について次に示す。

【有限母集団のサンプルサイズ補正】

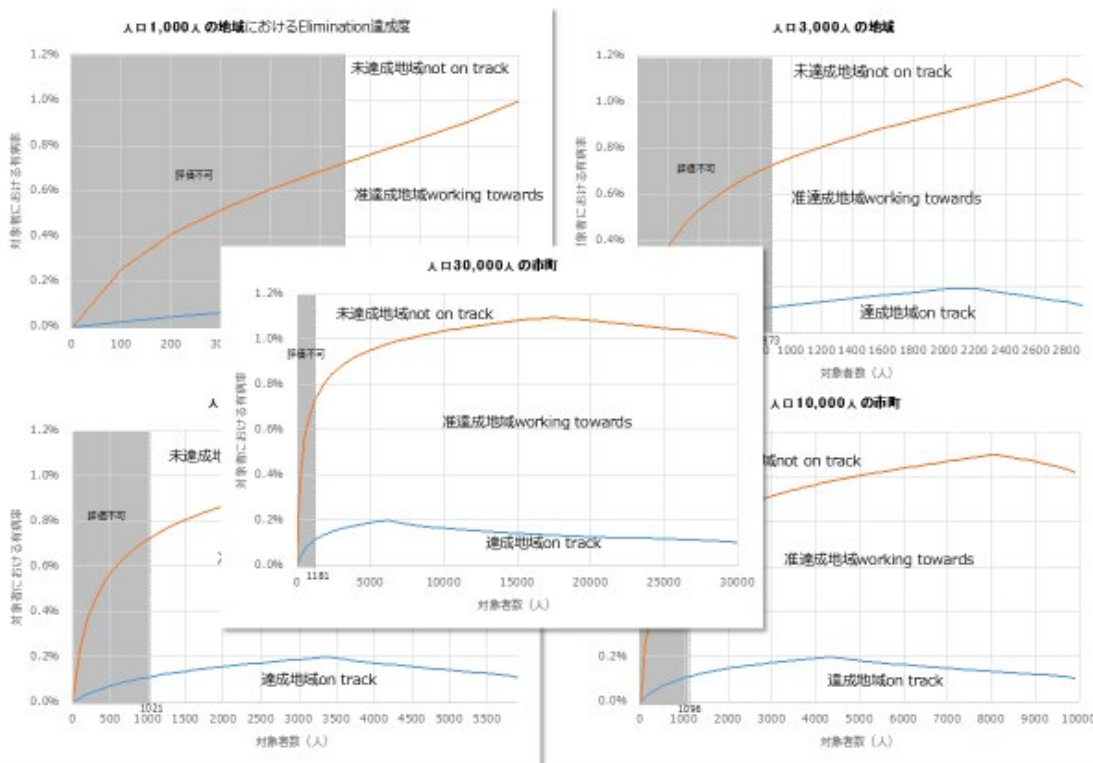
- 先に示した対象者数Nについて、その市町の人口が大きくない場合は、以下の公式により補正を行う。

$$補正N = N \times (\text{市町人口}) / (\text{市町人口} + N - 1)$$

- 上記補正を考慮して、市町の人口別（1000, 3000, 6000, 10000, 30000）にElimination達成度を算出した。



達成地域on track：絶対精度0.2%で「地域の母有病率が0.1%未満」といえる地域  
 准達成地域working towards：絶対精度0.2%で「地域の母有病率が1.0%未満」といえる地域



達成地域on track：絶対精度0.2%で「地域の母有病率が0.1%未満」といえる地域  
 准達成地域working towards：絶対精度0.2%で「地域の母有病率が1.0%未満」といえる地域

**D. 考察および結論**

なし

**E. 健康危険情報**

特記事項なし

**F. 研究発表**

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

**実施計画予定**

2020年1月～2月 モデル地区において肝炎対策に関する知識普及啓発活動実施

2020年2月～3月 モデル地区において肝炎ウイルス検査を含む無料健診を実施

2020年3月～6月 陽性者に対する受診勧奨及びフォローアップ

2020年7月～12月 調査結果の集計解析、総括

