

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

(課題番号 H28 - 肝政 - 一般 - 001)

(3年計画の1年目)

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田中 純子

平成29(2017)年 3月

目 次

・ 総括研究報告

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	----- 1
	田中 純子

・ 分担研究報告

1 . 新規感染も含めた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

i. 肝がん死亡の地理的分布の経年推移	----- 53
	三浦 宜彦
ii. 感染症サーベイランスの現状把握、新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路	----- 65
	相崎 英樹
iii. 医歯学生における 3-doseB 型肝炎ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率および抗体推移に関する研究	----- 69
	田中 純子
iv. 献血者の個別 NAT スクリーニングから見た HCV の感染状況	----- 73
	佐竹 正博
v. ベトナムの HBV 高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察	----- 81
	田中 純子

(2) . 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

i. 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について	----- 85
	小山 富子
ii. 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	----- 89
	小山 富子
iii. 小児健診受診集団における肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学的研究	----- 101
	田中 純子
iv. 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究	----- 103
	田中 純子
v. 住民及び職域検診受検者集団における層化無作為抽出による A 型・B 型・C 型肝炎ウイルス抗体保有状況に関する疫学的考察	----- 113
	田中 純子

2 . 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) . B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後

i.	B 型持続性肝炎の HBs 抗原自然消失後の予後についての研究	-----	117	山崎 一美
ii.	住民検診で発見された HBV キャリアの病態推移に関する考察 【HBe 抗原陽性 HBV 持続感染と HBe 抗原陰性 HBV 持続感染の肝病態推移率の Markov モデルによる数理疫学的推定】	-----	119	田中 純子
iii.	広島県の B 型・C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討	-----	129	田中 純子
iv.	肝癌根治治療後に行う C 型肝炎ウイルス治療の意義	-----	135	池田 健次
v.	C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する背景因子の検討	-----	139	鳥村 拓司
vi.	C 型肝炎に対する IFN フリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討	-----	145	熊田 卓
vii.	非活動性 HBV キャリアに対する「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じた治療の実態とその長期経過に関する検討	-----	151	日野 啓輔

(2). キャリア対策と治療導入対策

i.	検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診と治療導入の検討	-----	155	宮坂 昭生
ii.	岐阜県における肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況および肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策	-----	163	杉原 潤一
iii.	茨城県の職域健診における肝炎ウイルス感染者掘り起こし対策	-----	171	松崎 靖司
iv.	肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する	-----	181	島上 哲朗

3. 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究（代表研究者報告）

i.	肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 広島県 & 全国調査	-----	185	田中 純子
ii.	HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象とした HBV 検査に関する研究	-----	197	田中 純子
iii.	都道府県別の社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 【2000 年と 2011・2015 年の比較】	-----	201	田中 純子

iv.	大規模集団における 2011 年時点の地域別年齢別にみた肝炎ウイルスキャリア率の動向 について 肝炎ウイルス検査受検者集団および初回供血者集団 -----	207
		田中 純子
v.	肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について (2011 年時点) -----	215
		田中 純子
	. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	223

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
「肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究」
平成 28 年度 総括研究報告書

肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

研究代表者 田中 純子 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

本研究班は、現在のわが国が置かれた状況に対処するために、
()新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、()感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究、()対策の効果評価および効果測定指標に関する研究の3つの研究の柱を掲げ、基礎、臨床、社会医学の各分野から専門家の参加を得て、組織的に実施しようとするものである。今年度は、3年計画の1年目であり、以下の事項を明らかにした。

・新規感染も含めた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) これまでに作成した 1971～2010 年全国市町村別肝がん死亡分布図に加えて、2011 年から 2015 年の 5 年間の性別・市町村別・性別 SMR ベイズ推定量を算出して、市区町村別・性別 SMR 数値表および肝がん死亡分布図を作成した。
- 2) 1999 年 4 月から 2015 年 12 月までの間に感染症サーベイランス事業で届け出された B 型急性肝炎 4273 症例について報告した。B 型急性肝炎の報告数に減少傾向は見られず感染経路の検討から性的接触の対策が重要と考えられた。一方、感染経路不明な症例が多く、多くの症例で自覚症状が無いいため感染に気がついていない可能性が示唆された。
- 3) 3-doseHB ワクチン接種後の HBs 抗体陽性率と HBs 抗体価の変動を明らかにすることを目的として、2011 年 10 月から 2016 年 4 月まで広島大学医歯学科学学生 491 人を対象として時系列に 3 回調査を行った。
 1. HB ワクチン 2 回目接種の 5 カ月後(3 回目接種の直前)では HBs 抗体陽性率 47.9%であったが、3 回目接種の 1 カ月後には 95.9%になり、5 カ月後には 89.0%になった。
 2. HB ワクチン 3 回目接種 1 か月後から 5 か月後までの HBs 抗体推移は、1 カ月後に HBs 抗体陽性であったものの 9.0%が 5 カ月後に弱陽性となり 4.3%が陰性になった。1 か月後に HBs 抗体弱陽性であったものはその 57.1%が 5 カ月後に陰性となった。
 3. HBs 抗体価の値は、3-doseHB ワクチン接種後 4 ヶ月で、平均約 2 割程度減少した。
 4. HBs 抗体価の値が十分高くない場合には、高率に HBs 抗体陰転化が認められたことから、3-doseHB ワクチン接種後も定期的に HBs 抗体検査を行うことの必要性が示唆された。
- 4) 2014 年 8 月から 2015 年 7 月までの全国の総献血者 4,953,084 人を対象に HCV に関するデータを集計した。このうち初回献血者は 2,986,175 人である。この 1 年間に、HCV-NAT が陽性と判定された献血者は合計 375 人、そのうち陽転者は 55 人であった。陽転例は遺伝子型 1b が少なく、2a、2b が多く、ALT 値は慢性のキャリアより高いことが明らかとなった。

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

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

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

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

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV検査手順

1) 2013年度に「新たなHCVキャリアを見出すための検査手順」として改定された健康増進事業および特定感染症事業による肝炎ウイルス検査の検証を行った。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試薬の一つであるLumipulse Presutoについて、HCV検査を受診した87,198例の判定振り分けにより検証したところ、HCV抗体陽性率は0.43%、HCV抗体「高力価群」の155例と「中・低力価群」の中でHCV-RNAが陽性であった31例、の計186例(0.21% 186/87,198)が「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。NAT実施率は0.26%であった。

HCV抗体高力価群においてHCV-RNA陰性例が17例認められたが、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る。

「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。

2) 岩手県予防医学協会において、1986年4月から2016年3月までの間にHBs抗原検査を受診した570,504人(出生年1915年~1986年)のHBs抗原陽性率は1.93%であった。1917年出生群(4.57%)と団塊世代である1947年出生群(2.51%)にピークが認められた。また1968年出生群(1.84%)に3つ目のピークが認められた。しかし1968年以降の出生群では再び減少に転じ、1981~1986年出生群のHBs抗原陽性率は0.35%に低下した。

1986年4月から2016年3月までの間にHBs抗体検査を受診した248,247人(出生年1911年~1996年)のHBs抗体陽性率は23.46%であった。HBs抗体陽性率は、出生年1940年までの群では30%以上の高い値を示していたが、1970年出生群8.78%まで直線的な減少が認められた。

HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率は、出生年1976年以降の出生群で明らかな低下が認められHBワクチンによる抗体獲得者が多く含まれているものと推測された。

出生年1971年以降の出生群においてもHBV水平感染の率は極めて低率であると推測された。

1996年4月から2016年3月までの間にHCV検査を受診した受診者総数は、460,449人(出生年1922年~1985年)でHCVキャリア率は0.63%であった。

1922~1930年出生群のHCVキャリア率は1.73%であったが、1971~1980年出生群は0.05%、1981~1986年出生群は0.02%と1971年以降の出生群は極めて低率であった。

3) 1986年から実施されているHBV母子感染予防対策の効果の再評価とともに、universal vaccination導入前の現在の小児のHBV感染状況を把握する目的で2016年5月から2016年10月の期間に岩手県予防医学協会が行った小児生活習慣病予防健診を受

診し、受診時の血清が保存されている小学4年生、3,774名を対象とし、HBV感染率を複数の測定系により検討した。現在再測定中である。

4) 2011年度から2016年度にわたり、広島県内の協力の得られた15事業所にて定期職員健診時に、肝炎ウイルス検査受診状況などについての調査と肝炎ウイルス検査を実施した。同意を得られた2,420人(男性1,765人、女性654人、平均年齢 47.0 ± 14.4 歳、18-80歳)について解析を行い、以下の結果を得た。

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

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

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

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

5) 2013年から2015年にわたり、広島県地域保健医療推進機構の一般住民・職域健診受検者の保存血清7682例を対象に性別・10歳刻み年齢別(各100人)による層化無作為抽出(1200人)を行い、免疫血清学的測定を実施した。

1. 全体1200人(男597人、女603人)のうち、HBs抗原陽性率0.83%であり、39歳以下では0%であった。HBc抗体陽性率は全体で16.7%、HBs抗体陽性率は19.0%であった。
2. HCV抗体陽性率は全体で0.9%、70歳代では2.5%(95%CI: 0.3-4.7%)と高い値を示した。
3. HAV抗体陽性率は全体で16.8%(95%CI: 14.7-19.0%)であった。若年層で低く、年齢が高いとHAV抗体陽性率は高い傾向があり、70歳代で70.5%を示した。
4. 年齢階級別のHAV抗体陽性率について、全国における過去の報告と本研究の結

果を重ねて比較したところ、HAV 抗体陽性率は 50 歳代以下の集団ではほぼ 0% であった。

5. 以上により、20~30 代で HBV 水平感染がみられること、30~60 代集団の HCV 抗体は 0.5~1% 程度認められること、50 歳代以下の集団では HAV 防御抗体がほぼ 0% であることが明らかになった。

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B 型肝炎、C 型肝炎の自然経過、長期予後

1) B 型肝炎の病態別の生命予後を、community based study に基づいて検討した。住民検診で 1977 年から行っている HBs 抗原スクリーニングにより、B 型肝炎持続感染と診断された 944 例のうち HBs 抗原自然消失例となった 209 例を対象とした。消失後の平均観察期間は 8.7 年(最大 28 年)、発癌例は 1 例であり、51 才で HBs 抗原陰性化、HBVDNA 検出感度以下、AFP 1 ng/mL であった。16 年経過後 67 才で肝癌。B 型肝炎の HBs 抗原消失後の発癌率は 10 年 0%、16 年 2.2% であった。

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

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

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

(B 群): 189 例: 観察開始時および観察期間内 HBe 抗原陽性例

その結果、

1. HBe 抗原陽性慢性肝炎と HBe 抗原陰性慢性肝炎を比較する場合、HBV 持続感染者を対象とした研究では、その病態を有する年齢の影響が、病態の進展や予後に交絡する。そのため、単純比較による結果は、HBe 抗原陽性・陰性の相違だけではなく、年齢、性別などの影響が含まれており、その解釈は難しい。
2. 今回用いたマルコフモデルによる解析では、本邦の住民から見いだされた HBV 持続感染者を対象とした長期観察に基づくデータをもとに 1 年推移確率を算出し、仮想的に性別・年齢を揃えることにより、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の予後の推定と比較を試みた。
3. その結果、40 歳時点慢性肝炎を起点とした場合、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率を比較すると、HBe 抗原陽性慢性肝炎群の予後は不良、すなわち 70 歳時点推定の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率が高いことが明らかとなった。
4. さらに、比較する二つの集団の年齢を調整するため、862 例の HBV 持続感染者集団から、観察開始時に 30-49 歳かつ慢性肝炎であったものを抽出し(年齢集団を特定)、 Kaplan-Meier 法による累積罹患率を観察開始時 HBe 抗原陽性群と陰性群に累積罹患率、すなわち予後を比較した。累積肝硬変罹患率は有意に観察開始時 HBe 抗原陽性の慢性肝炎群が高い値を示すことが明らかとなった。
5. 以上により、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の予後を年齢調整して検討した結果、HBe 抗原陰性慢性肝炎群は過去に「HBe 抗原陽性 HBV 持続感染の時期を経験した」という《持ち越し効果》を有しているにもかかわらず、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と比較して不良とはいえない、と推察された。

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

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

1. 広島県における肝炎医療費助成のうち IFN 治療に対する助成を 2008 年から 2014 年度までに受け、治療終了 6 ヶ月後以降に治療効果報告書が提出された HBV キャリア 114 人・HCV キャリア 2,673 人を集計・解析対象とした。
2. 医療費助成申請時の平均年齢は HBV キャリアでは 35.9 (±9.3) 歳、HCV キャリアでは、59.3 (±12.0) 歳であり、HBV キャリア・HCV キャリアともに約 7 割が初回治療であった。
3. HBV キャリアの 85.1%、HCV キャリアの 83.9% が IFN 治療を完遂した。
4. HBe 抗原陽性慢性肝炎患者において、治療終了 6 ヶ月後 HBe 抗原陰性化は 23.3% に認められ、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 21.4% であった。HBe 抗原陰性慢性肝炎患者においては、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 36.4% であった。
5. HCV キャリアにおける SVR 率は 64.6% であり、2008 年から 2014 年度の期間中広島県において医療費助成を受けた 2,673 人中 1,726 人が治療終了 6 か月後 SVR と判定された。
6. HCV genotype1 型、2 型ともに初回治療例では若年者と比べ高齢者の SVR 率は有意に低かった。また、高齢者は若年者と比べ IFN 治療が中止された割合が有意に高かった。

広島県において医療費助成を受けた B 型・C 型慢性肝疾患患者の患者背景、治療効果の現状を明らかにした。今後は Direct Acting Antivirals (DAAs) による治療成績との比較や、医療費助成制度の費用対効果についても検討していく必要がある。

4) C 型肝炎ウイルス (HCV) SVR 後に肝癌が発生した 40 例について、背景病態を一致させた 80 例を対照として再発率を比較したところ、5 年再発率はそれぞれ 42%、77%、10 年再発率は 53%、90% で、SVR 後に肝癌が発生した症例では再発率が低かったが、10 年以後も再発症例が見られた。C 型肝炎関連肝細胞癌を初回根治治療したあと、内服直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) を投与した 89 例を、背景病態を一致させた 178 例と比較して再発率を検討したところ、1 年再発率はそれぞれ 18.1%、26.4%、2 年再発率は 22.1%、50.4% で、粗再発率は DAA 投与群で有意に再発率が低かった。肝癌初回治療後に DAA 投与すれば、予後改善に寄与する可能性があると考えられた。

5) 我々は、インターフェロン治療にて著効後、肝細胞癌を発症した症例についての特徴に関し検討を行った。治療後に肝発癌が認められたのは 669 例中 19 例であった。男性 12 例、女性 7 例で、肝発癌に関与する因子として、インターフェロン開始時の F3 相当以上 (画像診断も含む) は 10 例で、うち 5 例は肝硬変であった。65 歳未満では、肥満、糖尿病、肝機能異常を多く認めた。また肝癌切除時の背景肝の線維化は、F1, 3 例、F2, 3 例、F3, 2 例、F4, 4 例であった。治療前の肝生検と比較できた 7 例では、改善が 3 例、不変が 1 例、増悪が 3 例であり、この 7 例のうち 65 歳以上の高齢者では 4 例中 3 例で改善しているのに対し、65 歳未満で改善例はなかった。以上の結果から、著効後の発癌には高齢、線維化進展例、男性の因子も重要であるが、若年者での発癌は肥満、糖尿病、肝機能異常なども重要な因子であると考えられた。次に、肝細胞癌根治術後に Direct-acting antivirals (DAAs) によりウイルスが駆除された症例での無再発生存期間に関する検討では、肝細胞癌根治術後にインターフェロンでウイルスが駆除された症例の無再発生存期間と差がなかった。さらに、DAAs でウイルス駆除後 1 年以上

経過観察できた 38 症例での再発は 10 例であり、このうち肝癌根治術後 3 年以上無再発で DAAs にてウイルス駆除した症例からの再発は僅か 1 例であった。

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

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

- 7) HBV 関連肝発癌は線維化進展例に多くみられる。非活動性 HBV キャリアに対する自然経過観察による肝線維化進展の有無についての報告は少ない。そこで、当院において自然経過観察中の B 型慢性肝炎患者の長期経過について、肝線維化進展などの関連から比較検討した。2006-2016 年の間に当院を受診し、抗ウイルス療法なく 1 年以上経過観察をし得た非活動性 HBV キャリア 99 例に対して初診時と最終受診日の間の非侵襲的肝線維化マーカー (FIB-4, APRI) の変動等について検討した。追跡経過観察期間の中央値は 5.1 年 (1-11.6 年) であった。全症例中 95 例 (96%) は、日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」の抗ウイルス治療適応外であった。全症例において、初診時に対する最終受診日の FIB-4, APRI の変化量はそれぞれ平均値で 0.18 ± 0.5 , 0.00 ± 0.1 であり、肝線維化マーカーは全経過中著変を認めなかった。最終受診時の HBV-DNA < 2.1 Log copies/mL の 12 例 (41%) が FIB-4 2 と高値であった。これらの症例はほとんど HBsAg も低値であったが、高齢者が多かった。

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

日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、肝線維化の進行はほとんど認められない。ただし、例えば自然経過中に HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、FIB-4 高値からみた線維化進展リスク群も存在しており、それらの症例に対して肝発癌リスクを念頭に、厳重な画像 follow を受けるよう指導すべきと考える。

(2) キャリア対策と治療導入対策

- 1) 治療法の飛躍的な進歩により C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) キャリアの 80~90% が治癒可能となった。また、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) キャリアについても慢性肝炎、肝硬変例に対して持続的に HBV DNA を抑える抗ウイルス療法がある。しかし、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や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、肝炎キャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い、以下の結果を得た。1) 医療機関を受診した HCV キャリアの 42.3%、HBV キャリアの 56.7% が通院を中断していた。2) 受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。3) HCV の集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。4) 2014 年 9 月から経口のみ直接作用

型抗ウイルス薬(Direct acting antivirals: DAAs)が使用可能となったことより、2015年から2016年の保健師によるアンケート調査ではHCVキャリアの76%がインターフェロン(Interferon: IFN)もしくはDAAs治療を受けていた。5) HCVの個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。6) 岩手県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝疾患アドバイザー」として2011年度から2016年度までに199名のアドバイザーを養成してきた。今後、医療機関受診が確認されていない肝炎ウイルスキャリアに対する調査方法や受診を促す方法を検討するとともに病態および予後の検討も必要である。

2) 岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態を把握することを目的として、平成20年4月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成28年12月までの岐阜県における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、治療内容などについて調査を継続している。B型肝炎は核酸アナログ製剤によるウイルス量の制御、C型肝炎は最新のインターフェロンフリー治療によるウイルス排除により、その治療成績は飛躍的に向上してきている。とくにC型肝炎に対するインターフェロンフリー治療は、インターフェロンを用いた治療が主体であった時期に比較すると約3.1倍のハイペースで治療導入されてきている。従って今後は行政機関や医師会、肝疾患診療拠点病院や肝疾患専門医療機関、各人間ドック・健診施設や医療機関、さらには肝疾患治療コーディネーターなどが連携しながら、肝炎ウイルス検査の推進、肝炎ウイルス陽性者に対する専門医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療を勧奨していく対策が重要となってくる。

3) 1) 茨城県歯科領域の肝炎検査受検状況をアンケート調査した結果、肝炎検査受検率は61%であった。2) 肝炎検査受検率は、勤務形態による要因が大きく、非常勤勤務者で低かった(常勤69%, 非常勤39%)。3) 非常勤勤務している歯科衛生士と歯科助手の肝炎検査受検率が、常勤勤務者の1/2~1/3と低かった。4) 歯科医師の肝炎検査受検率は69%であった。5) 歯科医師の肝炎ウイルス感染自己認識率、肝炎検査受検経験率、肝炎ウイルス感染経路・予防法の知識習得率が100%に満たなかった。6) 地域肝炎治療コーディネーターが、茨城県44自治体中31自治体で在籍する事となった。7) 新規抗C型肝炎ウイルス薬(経口薬)による治療開始に伴い肝炎治療費助成支給件数が増加し、C型肝炎患者へのIFN治療への受給がなくなった。

4) 近年肝炎ウイルス感染者において早急に抗ウイルス療法を行うことが推奨されるlate presentationの概念が推奨された。late presentationとは、肝硬変のみならず肝線維化グレード3といった線維化進展した慢性肝炎例の一部も含んだ概念である。また肝線維化の評価法として、侵襲的検査法である肝生検に加えて、採血データを用いて非侵襲的に肝線維化の評価するAPRIやFIB-4の有用性が近年認識されつつある。

今回、平成12年度~平成19年度に金沢市が実施した肝炎ウイルス健診においてHCV抗体が陽性であった1289名を対象に、APRI、FIB-4 indexを算出し、発見時の肝疾患の進行度を解析した。その結果late presentationの基準であるAPRI>1.5は16.4%、FIB-4>3.25は25.2%であった。また検診時の精密検査では9.5%が肝硬変、1.5%が肝癌であり、これら精密検査で肝硬変と診断された症例の90%はAPRIにおける肝硬変の基準であるAPRI>2を満たしていた。

今後は、HBs抗原陽性者においても同様の検討を行う。またフォローアップデータを用いて、検診での感染判明後の病態の進行度や治療導入状況の解析を行う。

・対策の効果評価および効果測定指標に関する研究(代表研究者報告)

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

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

2015年度までの「ひろしま肝疾患コーディネーター」806人の職種別内訳は、看護師59.1%、保健師25.1%、健康管理事務担当者3.7%、薬剤師3.1%、臨床検査技師1.4%であるが、今回の広島県における調査の解析対象の9割が保健師と看護師であった。看護師は【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】に接することが最も多く、「治療に関する情報提供」「患者や家族への精神的ケア」を主に行っていた。

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

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

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

2) 1986年以降出生の全ての児を対象としたB型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止事業の効果の検証および次世代のHBVキャリア数の推測予測に必要な基礎資料とすることを目的として、妊婦集団におけるHBs抗原陽性率およびHBs抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防止対策の実施状況の把握を、厚労省の協力の下、全国の市町村を対象として調査を行っている。

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

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

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

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

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

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

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

考えられる。今回、都道府県別に肝炎ウイルスキャリア数の経年推移(2000、2011、2015年)の推定を試み、まず、【広島県を例として】算出した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 5) 本研究班ではこれまで、肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向に関する研究を継続して行っており、本推計に際しては、社会における存在状

態別に人数規模を把握することを試みてきた。2000年時点における推計値は、当該研究班が推計した15~64歳の年齢層の「a 感染を自覚していない潜在キャリア数の推計値」を元に、全体で300~370万人にのぼると算出・公表され、肝炎政策はこれらの推計値等を元に行われてきている。

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

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

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

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

上記は、申請時における研究の概要に沿って行った。

研究組織

研究代表者		
田中 純子	広島大学大学院 疫学・疾病制御学	教授
研究分担者		
佐竹 正博	: 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所	
三浦 宜彦	: 埼玉県立大学	
相崎 英樹	: 国立感染症研究所 ウイルス第二部	
池田 健次	: 虎の門病院 肝臓センター肝臓内科	
鳥村 拓司	: 久留米大学医学部 消化器内科	
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	
日野 啓輔	: 川崎医科大学 肝胆膵内科学	
宮坂 昭生	: 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科肝臓分野	
島上 哲朗	: 金沢大学附属病院 地域医療教育センター	
班長研究協力者		
松崎 靖司	: 東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科	
熊田 卓	: 大垣市民病院 消化器内科	
杉原 潤一	: 岐阜県総合医療センター 消化器内科	
高橋 和明	: 東芝病院 研究部	
小山 富子	: 岩手県予防医学協会	
佐々木純子	: 岩手県予防医学協会施設健診課	
松浦雄一郎	: 広島県地域保健医療推進機構	
藤井 紀子	: 広島県地域保健医療推進機構	
片山 恵子	: 広島大学大学院 疫学・疾病制御学	
吉原 正治	: 広島大学保健管理センター	
山本 昌広	: 日本赤十字社 広島県赤十字血液センター	
谷 慶彦	: 日本赤十字社 大阪府南大阪赤十字血液センター	
松倉 晴道	: 日本赤十字社 大阪府南大阪赤十字血液センター	
山根 公則	: NTT 西日本中国健康管理センター	
土肥 博雄	: 日本赤十字社 中国四国ブロック血液センター	
海嶋 照美	: 広島県健康福祉局 健康対策課	
西田ルリコ	: 広島県健康福祉局 薬務課 肝炎対策グループ	

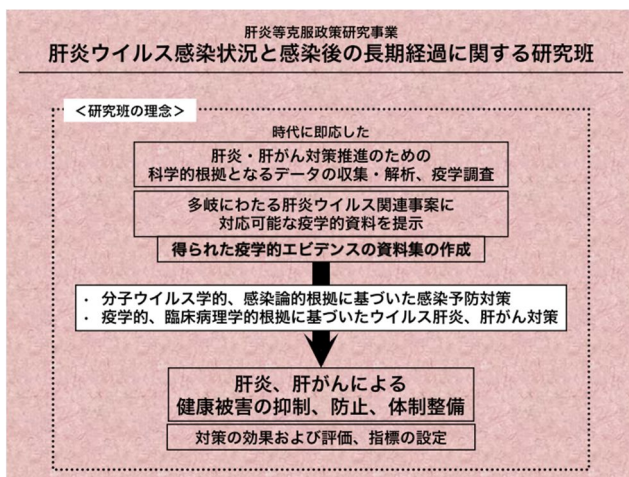
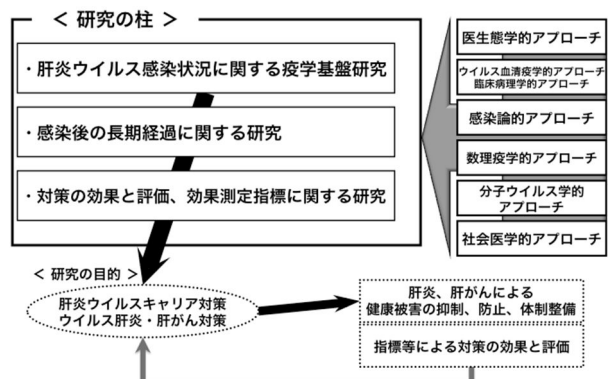


図. 研究班の概要 2016 年度



A . 研究目的

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

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

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

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

そのために、下記の 3 つの柱を立てた。

- ・ 新規感染も含めた肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究、
- ・ 感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究、
- ・ 対策の効果評価および効果測定指標に関する研究

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と研究分担者の計 10 名と、研究協力者の参加により組織し、それぞれの分担に従って調査、研究を実施した。

A 研究目的に示した 3 つの課題別の研究項目ごとに「研究方法」を記載する。

・ 新規感染も含めた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) 肝がん死亡の地理的分布の経年推移

厚生労働省人口動態統計保管統計道府県編から 2011 年から 2015 年の 5 年分の市町村別・性別肝がん死亡数および総務省統計局の国勢調査から 2010 年、2015 年の市町村別・年齢別・性別日本人人口を、ポータルサイト「政府統計の総合窓口 (e-Stat)」から得た。

これらのデータを用いて、市町村別・性別 SMR を算出し、さらに、これまでと同様にモーメント法によって市町村別・性別 SMR ベイズ推定量を算出した。この演算には SAS ver.9.4 を用いた。さらに、ArcGIS (ESRI 社) を用いて SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。

(倫理面への配慮)

データは統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

2) 感染症サーベイランスの現状把握、新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路

感染症法に基づく感染症サーベイランスに、1999 年 4 月から 2015 年 12 月までの間に届け出された B 型急性肝炎 4273 症例を対象に、年別発

生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染経路等について解析した。

(倫理面への配慮)

情報については匿名化し、研究班では個人情報を持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

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

1 . 対象

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

2 . 方法

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

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

HBs 抗体陽性率は、陽性と弱陽性を併せて算出した。

(倫理面への配慮)

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

4) 献血者の個別 NAT スクリーニングから見た HCV の感染状況

2014 年 8 月から 2015 年 7 月までの全国の総献血者 4,953,084 人を対象に HCV に関するデータを集計した。このうち初回献血者は 2,986,175 人である。以前の報告と異なり、現在血液センターでは全例 HCV 抗体検査と個別サンプル NAT

検査を施行しており、HCV 抗体陽性者のうち、真の感染者を特定することができる。

このような条件の下で、初回献血者での HCV 感染率、献血者集団内で 1 年間に起きた HCV 新規感染などを、年齢・地域・遺伝子型別に解析した。

(倫理面への配慮)

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

5) ベトナムの HBV 高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察

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

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

1) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

2013年4月～2016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 87,198 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。

2) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について 出生年コホート別に見た解析

調査期間：HBs 抗原・抗体陽性率の検討では 1986 年 4 月から 2016 年 3 月、HCV 検査の検討では 1996 年 4 月～2016 年 3 月。

対象と方法：住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において、HBs 抗原検査を受診した出生年 1915 年～1986 年の受診者計 570,504 人、HBs 抗体検査を受診した出生年 1911 年～1996 年の受診者合計 248,247 人について、出生年別に陽性率を算出した。なお、出生年別受診者数は 1,000 人以上である。また、HBs 抗体検査受診者には、HB ワクチン接種の可能性のある医療職・消防署職員・警察署職員・市町村共済職員を除いている。

HBs 抗体陽性者における HBc 抗体陽性率の算出には、2012 年 4 月～2012 年 7 月に B 型肝炎ウイルス健診を受診した 9,960 人中 4,999 人を対象とし、2014 年に HBs 抗体並びに HBc 抗体を同時測定した。

HCV キャリア率は、HCV 検査を受診した出生年 1922 年～1985 年の受診者合計 460,449 人とした。なお、出生年別受診者数は 1,000 人以上である。

検査方法：HBs 抗原検査はマイセル HBsAg (R-PHA 法 特殊免疫研究所社製) を、HBs 抗

体検査はマイセル anti-HBs (PHA 法 特殊免疫研究所社製) を用いた。

また HBs 抗体陽性者における HBc 抗体陽性率の算出には、HBs 抗体 CLIA 法：アーキテクト・オーサブ(アボットジャパン株式会社製)と、HBc 抗体 CLIA 法：アーキテクト・HBc (アボットジャパン株式会社製)を用いた。

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

2002 年 4 月から 2013 年 3 月までの HCV 抗体の測定は AXSYM HCV・ダイナパック - (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 抗原を省略した新たな「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 を用いた。

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)、2010 年 4 月からは HCV-RNA 定量/リアルタイム PCR 法を用いた。

(倫理面への配慮)

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

3) 小児健診受診集団における肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学的研究

1. 対象

2016 年 5 月から 2016 年 10 月の期間に岩手県予防医学協会が行った小児生活習慣病予防健診

を受診し、受診時の血清が保存されている小学4年生、3,774名を対象とした。

2. 方法

保存血清を用いて HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。測定項目及び測定試薬は、HBs 抗原は CLEIA 法(ルミパルスプレスト® HBsAg-HQ (富士レピオ)及び HISCL™ HBs 抗原(シスメックス)、と凝集法(マイセル HBsAg(特殊免疫研究所))の3試薬、HBs 抗体は CLEIA 法(ルミパルスプレスト®HBsAb-N (富士レピオ)、及び HISCL™ HBs 抗体(シスメックス)、凝集法(マイセル anti-HBs (特殊免疫研究所))の3試薬により測定した。また、HBc 抗体は、CLEIA 法(ルミパルスプレスト®HBcAb- (富士レピオ)及び HISCL™ HBc 抗体(シスメックス))の2試薬により測定した。

(倫理面への配慮)

この研究は、広島大学疫学研究倫理委員会で承認された。個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報は連結可能匿名化データとして提供を受けており、対応表を持っていない(田中)。当該施設においても倫理委員会の承認を得ている(小山協力研究者)。(E-456号)

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

1. 対象

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

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

2. 研究方法

1) 肝炎ウイルス検査受検状況、医療機関受診の有無、抗ウイルス療法受療状況などの調査を行った。

- 2) 同意を得られた対象者に定期職員健診時に「出前肝炎ウイルス検診」を行った。
- 3) 肝炎ウイルス検査結果は他の職場健診結果と共に個別に通知した。
- 4) 検査結果送付時に、当研究班が作成し広島県等が利用している「肝炎ウイルス検査の記録カード」を送付した。

3. 測定方法

- 1) HBsAg:アーキテクト HBsAg QT®
- 2) HBs 抗体:アーキテクト オーサブ®
- 3) HBc 抗体:アーキテクト HBc-II®
- 4) HCV Ab:ルミパルス オーソ HCV 抗体®
- 5) HCV コア抗原:ルミパルスオーソ HCV 抗原®
- 6) HCV RNA:コバス TaqMan HCV オート®

4. 判定方法

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

5. 受診勧奨とフィードバック

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

(倫理面への配慮)

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

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

1. 対象

2013年から2015年の期間に広島県地域保健医

療推進機構の一般住民・職域健診を受けた 7682 名のうち、性と年齢の層化無作為抽出による 1200 名を解析対象とした。

2 . 方法

保存血清を用いて測定した。

- 1) HBs 抗原 : ルミパルス R HBsAg
- 2) HBc 抗体 : ルミパルス R HBcAb-N
- 3) HBs 抗体 : ルミパルス R HBsAb-N
- 4) HCV 抗体 : ルミパルス R オート R HCV
- 5) HAV 抗体 : ルミパルス R HAVAb

(倫理面への配慮)

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った(広島大学 第疫-E3号)。

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

1) B型持続性肝炎のHBs抗原自然消失後の予後についての研究

長崎県の離島住民(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である上五島病院初診時に行った。2008年までに34,517名が受診した。

HBs抗原陽性例は1,474例(4.3%)、このうち受診1回のみまたは記録不詳者を除いた持続感染例944名であり、2015年12月までにHBs抗原(CLEA法)が陰性化した209例を対象とした。

HBe抗原陰性非活動性キャリアは、HBe抗原陰性かつHBVDNA<4logcopy/mLと定義した。

最終観察日は2016年8月31日とした。

2) 住民健診で発見されたHBVキャリアの病態推移に関する考察【HBe抗原陽性HBV持続感染

とHBe抗原陰性HBV持続感染の肝病態推移率のMarkovモデルによる数理疫学的推定】

1 . 対象

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

2 . 解析方法

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

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

(B群):189例:観察開始時および観察期間内HBe抗原陽性例

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

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

(倫理面への配慮)

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

3) 広島県のB型・C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討

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

広島県健康福祉局薬務課が保管している「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」を連結不可能匿名化し、広島大学においてデータの集計・解析を行った。

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

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学の疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている(E-13号)。

4) 肝癌根治治療後に行うC型肝炎ウイルス治療の意義

.C型肝炎ウイルス排除発癌例の予後

1996年から2014年までの間に、C型慢性肝疾患に対してインターフェロン治療でSVRとなった75例のうち、インターフェロン終了12か月以内に肝細胞癌発生をみた25例を除いた50例。この50例中肝動脈化学塞栓療法など非根治的な治療を施行した10例を除き、肝切除またはラジオ波凝固療法による根治的治療を行った40例の予後を検討した。

SVR後発癌で肝癌に対して根治治療が行えた40例に対して、同観察期間にHCV-RNA陽性のC

型肝細胞癌症例に対して肝切除を行った80例(年齢・性別・肝硬変合併率を一致)を対照群とした。

.肝癌治療後直接型抗ウイルス薬内服を行ったC型肝炎の予後

症例は2014年9月以後に、肝癌と診断され根治的治療が行われたC型肝炎関連肝細胞癌207例。このうち、他院で治療した肝細胞癌・不十分な画像診断・多血性ではない高分化型肝癌・混合型肝癌を除外した177例について検討した。

177例の肝癌症例のうち、89例は初回肝癌治療後にDAA導入が行われ、88例は2回以上の肝癌治療が行われた後にDAA治療となった。肝癌再発率は前者89例について行った。2000年から2013年に根治治療が行われた肝癌症例は511例あり、この89例と年齢・性別・肝癌治療法を一致させた178例を1:2の比率で無作為化抽出を行った。

5) C型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する背景因子の検討

1. インターフェロン治療後でのC型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する検討

a. 対象

インターフェロン治療を行ったC型慢性肝疾患患者のうちウイルス学的著効が得られた669例を対象とした。IFN治療前に肝癌治療歴のある例と治療後1年以内発癌例は除外した。

b. 背景因子の検討

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

2. 肝癌根治術後にDAAを導入しC型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴に関する検討

a. 対象

肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例 63 例、対照としてインターフェロン治療にて C 型肝炎ウイルスが駆除された症例 41 例。肝癌根治術後 DAAs による SVR 後、肝がん再発に関する特徴に関する検討では、ウイルス駆除後 1 年以上観察できた症例 38 例を用いた。

b. 肝細胞がん再発症例の特徴の検討

38 症例のうち最終の肝癌根治術後から DAAs 導入までの期間と再発との関連を検討した。

(倫理面への配慮)
久留米大学の倫理委員会の承認を受けて検討を行った。

6) C型肝炎に対する IFNフリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討

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

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

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

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

2006-2016 年の間に当院を受診し、抗ウイルス療法なく 1 年以上経過観察をし得た非活動性 HBV キャリア 99 例に対して初診時と最終受診日の

間の非侵襲的肝線維化マーカー (FIB-4, APRI) の変動等について検討した。

(2) キャリア対策と治療導入対策

1) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診と治療導入の検討 (岩手)

岩手県においては HCV および HBV キャリアの検診と医療機関受診確認、その後の病態、治療内容についてのアンケート調査を行う肝炎ウイルス検診体制を構築している。検査結果を受診者に通知する際に、医療機関への受診の勧奨のはがき、肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の紹介書、冊子 (財団法人ウイルス肝炎研究財団編) 医療機関受診時の返信用はがき、の郵送を行う。

また、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臨床診断名、来院間隔、受診の状況、治療内容などのアンケートによる追跡調査を 2001 年 4 月から 2015 年 3 月まで年 1 回行っている。医療機関受診状況の推移と通院・治療状況の検討を行った。

また、受検機会別 HCV 陽性者数および HBs 抗原陽性者数と医療機関受診率を検討するとともに、保健師による医療機関受診状況、通院・治療状況について検討を行った。

さらに、2011 年度より養成し、3 年毎に更新の講習会を行っている岩手県「地域肝疾患アドバイザー」の活動状況について調査を行った。

2) 岐阜県における肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況および肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

1. 肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況

平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 28 年 12 月までの B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況の

推移や、患者の背景因子（年齢、性別、診断名など）、ウイルス側因子、治療内容などについて調査を継続した。

2. 肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

平成 28 年も岐阜県、県医師会、肝疾患診療拠点病院（肝疾患診療支援センター）、肝疾患専門医療機関を中心に、一般住民、医師をはじめとした医療従事者に対して多くの啓蒙活動や情報提供を行った。

3) 茨城県の職域健診における肝炎ウイルス感染者掘り起こし対策

1. 歯科領域従事者に対する肝炎検査受検状況に関するアンケート調査

歯科領域従事者の肝炎検査受検状況を調査する目的で、110の歯科施設に勤務する職員を対象に、平成28年11月14日～12月14日の期間、書面によるアンケート調査を無記名による連結不可能な匿名方式で行った。

アンケートでは、「職種」、「勤務形態」、「受診している健康診断」、「現在の肝炎検査受検の有無」、「自身の肝炎ウイルス感染の把握状況」、「肝炎検査受検の経験」、「肝炎ウイルス感染経路に関する知識」、「肝炎ウイルス感染予防の知識」、「歯科受診患者の肝炎ウイルス感染の把握状況・把握法」について、質問した。

2. 地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

茨城県地域肝炎治療コーディネーターは昨年度までに265名が認定を受け、今年度は49名を認定した。また、前年度までに認定されている地域肝炎治療コーディネーター向けにスキルアップセミナー（研修）を開催した。

3. 茨城県肝炎ウイルス治療費助成状況

茨城県における平成22年度から平成28年度までの肝炎ウイルス治療費助成制度による治

療費支給件数について集計した。さらに、B型肝炎、C型肝炎治療法毎における治療費支給件数も集計した。

（倫理面への配慮）

アンケート調査は、無記名の匿名方式で行い、返送をもって参加の同意を確認し、個人に関する情報が保護されるように配慮した。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討

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

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

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

（倫理面への配慮）

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

・対策の効果評価および効果測定指標に関する研究（代表研究者報告）

1) 肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 広島県&全国調査

1. 広島県における調査

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

（倫理面への配慮）

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている（第E-361号）。

2. 全国における調査

(1) 全国の一般医療従事者を対象とした調査

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

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

(2) 全国の肝炎コーディネーターを対象とした調査

全国の肝炎コーディネーターの活動実態を調査するために、肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国28道県のうち、協力を得られた22県の自治体担当者が選出した各県の肝炎コーディネーター1,718人を対象とし、活動実態に関する無記名自記式アンケート調査票を送付した。同意後返送があった420人（医療機関所属212人、自治体所属208人）（回答率24.4%）について集計を行った。

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

2) HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象としたHBV検査に関する研究

1. 対象

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

2. 調査方法

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

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

3. 解析

妊婦の出生年別に、HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を算出した。

市区町村における、HBs抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防止対策および感染防御確認の実施率を算出した。

全国調査の結果は集計中である。

先行して実施した広島県の成績を報告する。

3) 都道府県別の社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000年と2011・2015年の比較

1) 肝炎ウイルスキャリアの4状態の定義

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

2) 推計に用いた資料および仮定

推計に用いた資料は、年齢別HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率（1995～2011年：初回献血者集団）、患者調査、新規感染率（1994～2004年献血者集団

(広島)、2008～2013年献血者集団(全国)、レセプト推計による肝疾患有病率(2010年)、肝炎治療受給者証交付申請件数、人口動態統計(2000、2005年)とした。なお、SVR率は、IFN：40%(2011年以前)、65%(2012年以降)、テラクレビル・シメプレビル・バニプレビル：70%、ダクラタスビル・アスナプレビル併用：80%、DAA：90%と仮定した。

3)推計方法

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

4)大規模集団における2011年時点の地域別年齢別にみた肝炎ウイルスキャリア率の動向について -肝炎ウイルス検査受検者集団および初回供血者集団-

1.対象

1)初回供血者集団

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

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

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

HCV抗体検査は1995年から2007年まではPHA法(受身赤血球凝集反応:passive hemaagglutination)(第2世代;HCV-PHA「ダイナボット」®)あるいはPA法(粒子凝集反応:Particle agglutination)(オーソHCV Ab PAテスト®)により行われ、2008年からはCLEIA法

(化学発光酵素法:Chemiluminescent enzyme immunoassay)(ルミパルスプレストオーソHCV®)により行われている。また、対象は、献血可能な16～69歳であり、65歳以上については、65歳までに献血経験があるものに限られている。

2)健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団

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

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

2.方法

1)初回供血者集団

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

2)健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団

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

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

5)肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について(2011年時点)

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

1) 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態の定義（6つの状態）

- (a): 感染を未だ自覚していない社会に潜在するキャリア（潜在キャリア）
- (b): 通・入院しているキャリア（患者）
- (c): 感染に気付いているが継続受診に至っていないキャリア
- (d): 新規感染
- (e): 治癒
- (f): 死亡（全死亡）

2) 推計に用いた資料

(1) 大規模集団における性・年齢階級別の肝炎ウイルスキャリア率

初回供血者集団：

- (i) 1995-2000年：3,485,648人
- (ii) 2007-2011年：2,720,727人

(2) HBV・HCV 新規感染率

供血者集団

- (i) 1994-2004年：218,797人

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

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

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

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

(4) 献血を契機に見出されたHCVキャリアの初診時の臨床診断の内訳

文部科研基盤研究(C)報告書（研究代表者：田中純子、2003-2004年）

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

(5) 政府統計、その他

患者調査（2002, 2011年）

- 肝および肝内胆管の悪性新生物 C22
- 肝硬変 K74.3-74.6
- 慢性肝炎（アルコール性除く）K73
- B型肝炎ウイルス B16, B17.0, B18.0-18.1
- C型肝炎ウイルス B17.1, B18.2

人口動態統計（2000-2011）

年齢階級別人口、死亡数

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

（倫理面への配慮）

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

3) 推計方法

6つの存在状態別(a)～(f)に報告書で記載した手順で推計した。

C. 結果と考察

新規感染も含めた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) 肝がん死亡の地理的分布の経年推移

1. これまでに作成した 1971 年から 2010 年の 40 年間で 8 期間に分けた市町村別・性別 SMR 数値表および SMR ベイズ推定量分布地図に加えて、2011-15 年の SMR 数値表と SMR ベイズ推定量分布地図を作成した。

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

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

さらにこの 3 期間 10 年の推移をみると、男では近年になるほど、SMR ベイズ推定量が 140 以上および 60 未満の市町村数が減少して、80-120 の市町村数が増加していた。すなわち、地域差が小さくなってきたと考えられる。女でもその傾向は認められたが男ほど顕著ではなかった。

2) 感染症サーベイランスの現状把握、新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路

B 型急性肝炎患者の年別発生症例数は、1999 年から 2003 年まで減少傾向(502 症例から 249 症例)であったが、その後ほぼ横ばいに転じている。年齢別の報告数は、男性では 25~29 歳にピークが認められ、女性では 20~24 歳にピークが認められた。

報告された B 型急性肝炎 4273 症例は、男性 3162 例、女性 1111 例で、男女比 2.8 であった。

都道府県別の人口 100 万人あたりの報告症例数は、宮崎県(38.2 例)、岡山県(37.5 例)また広島県(33.1 例)に多く、一方、B 型急性肝炎の報告が 5 例以下の県もあり、地域によって大きな偏りがあった。

2006 年 4 月以降に報告された B 型急性肝炎 1934 症例の初発症状について調べたところ、肝機能異常は 1493 症例(77%)、全身倦怠感は 1412 症例(73%)、黄疸は 1163 症例(60%)に認められ、他の症状には褐色尿、発熱、嘔吐などが観察された。

感染経路別(複数回答含む)に分類したところ、性的接触 2526 例(59%)、血液または血液製剤 35 例、母子感染 24 例、静脈注射使用 9 例であった。また、原因不明は 1690 例(39%)であった。性的接触のうち、男性の異性間接触は 1501 例(76%)、男性の同性間接触は 303 例(15%)であり、女性の異性間接触は 545 例(95%)であった。

以上により、近年、B 型急性肝炎の報

告数に減少傾向は見られなかった。感染経路の検討から、B型急性肝炎には性的接触の対策が重要と考えられた。一方、感染経路が不明な症例が多く、また自覚症状が無く、感染に気がついていない症例が多い可能性が示唆された。

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

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

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

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

また、1ヶ月後に陽性であった28例のうち57.1%が陰転した。

4ヶ月の時間経過によりHBs抗体価は約2割の減少が示された。

4) 献血者の個別NATスクリーニングから見たHCVの感染状況

この1年間に、HCV-NATが陽性と判定された献血者は合計375人、男女比は7.8:2.2であった。このうち初回献血者は274人、陽性の履歴があるにもかかわらず献血を継続している持続陽性者は46

人、これまで陰性であったがこの1年間の間に陽転した者が55人であった。

初回献血者中の粗HCV陽性率は0.075%であった。男性では高齢群の陽性率は高く、50代0.68%、60代0.89%となるが、女性では40代から60代にかけて0.11~0.17%の間にとどまっている。献血者年齢(16~69歳)においては、全国で16万6千人の男性が、また4万7千人の女性がまだ自分のHCV感染を知らないという推定結果となった。

初回献血者の陽性率を地域別にみると北海道・近畿・九州・沖縄が高い。

新規感染のHCVの遺伝子型を見ると、1bが27%、2aが44%、2bが28%であった。これは医療機関で加療を受けている慢性C型肝炎患者での比率(1bが70%、2aが20%、2bが10%)と大きく異なっていた。

また、陽転者(新規感染者)55名の年代・地域とHCVの遺伝子型を調べたところ、年代では30歳代が最も多く47%、次に40歳代が25%であった。遺伝子型は2bが40%、2aが35%であった。陽転者が多く認められた都道府県は、大阪、北海道、兵庫、千葉、東京などであった。

今回得られたHCV-RNAの男女別・年齢別陽性率はこれまでの調査結果とほぼ同じパターンを示した。男性での高年齢ほど顕著に高くなる陽性率は、性感染症(HBVなど)のそれとは全く別のもので、出生コホートの影響によるものである。女性での陽性率は、男性よりずっと少ないが、中高年で特異的に高いパターンを取っている。これが何によるものかはわからない。

研究代表者と共同研究者で行った新規発生率（incidence）調査の結果を適用すると、献血可能年齢の人口で、年間600人あまりが新たにHCVに感染していると推定された。実際、今回の献血者の調査では1年間に55人が新たに感染しており、献血者と総人口の比から見ると、推定に近い値であった。

HCV-NATが導入された2000年以降に、HCV-NAT陽性/HCV抗体陰性のドナーの数、すなわち感染して2,3か月以内のドナーの数は、漸減してきている。このことは、輸血用血液の安全性に関しては、NATウィンドウ期の献血も少なくなっていることを推定させ、歓迎すべき状況である。実際に一般人の中でもHCVに感染するリスクのある施術（例えば民間で行われる観血的な治療・美容手技など）が衛生的になってきたことが考えられる。

5) ベトナムのHBV高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察

- 1) family 1で母親がHBVキャリアであったが母子感染が捉えられなかった。family 3の母親はHBsAg陰性HBV DNA陽性のoccult HBであった。
- 2) polymerase領域の塩基配列による系統樹解析でgenotypeはB4が91.7% (44/48)、18.3% (4/48)と判明した。各家族で1つのクラスターを形成していたが、違う家族(family 4)の枝に入っているF3-5 (family 3の母)を認めた。また、家族のクラスターの中に住民株が混在していることを認めた。

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

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

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV検査手順

1) 新たなC型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

2013年4月～2016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87,198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。

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 0.27%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 17 例認められたが、問診等により把握できる範囲では、その多くが医療機関の管理下にある方であった。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われた。

2) 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

1915 年～1986 年に出生した受診者、総計 570,504 人について、出生年別に HBs 抗原陽性率を見ると、従来指摘されていた通り、いわゆる団塊の世代である 1947 年出生群に陽性率のピークが認められた。また過去にさかのぼってみると 1917 年の出生群にもピーク (4.57%) が認められた。また 1947 年出生群以降 HBs 抗原陽性率は低下しつつあったが、従来の 2 つのピークより低率ながら、1968 年出生群 (1.84%) に 3 つ目のピークが認められた。

1968 年以降の出生群では HBs 抗原陽性率は再び低下しており、1973 年出生群からは HBs 抗原陽性率が 1.0%未満に低下し、

1981～1986 年出生群の HBs 抗原陽性率は平均 0.35%であった。

1911 年～1995 年の出生群について、HBs 抗体陽性率の推移をみると、HBV の水平感染は減少していることが明らかとなった。

すなわち 1940 年までの出生群では、30%以上の HBV 感染既往者がいたが、1941 年以降の出生群では明らかな減少を示し、1971 年以降に出生した群では 10%未満までに低下していることが明らかとなった。

HBs 抗体陽性率が 10%未満に低下した出生年 1971 年～1990 年群の HBs 抗体陽性率は、出生年 1941 年～1970 年の直線的な減少に比べ、緩慢な低下を示した。しかし出生年 1976 年以降に出生した群の HBs 抗体陽性者に占める HBc 抗体陽性率は 18.42%～4.76%と、明らかな低下が認められた。出生年 1976 年以降に出生した群の HBs 抗体陽性者には HB ワクチンによる HBs 抗体獲得者が含まれているものと推測された。

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

また、岩手県における HCV キャリア率は 1923 年出生年群が 1.99%であったものが、自然減が認められ、1971 年～1980 年出生群においては、0.05%、1981 年～1985 年出生群においては、0.02%、と極めて低率を保っていることが明らかになった。

3) 小児健診受診集団における肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学的研究

現在、測定結果の評価を行っているところであり、再測定を含め来年度報告する予定である。

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

職場の定期健診に合わせて、肝炎ウイルス検査の受検を呼び掛けたところ、従業員の 80.3% が検査を受けることを希望し本調査に参加した。職種別にみると、建設・製造業の参加率はサービス業・社会福祉法人よりも有意に低かった ($p < 0.0001$)。

1. 2011 年~2016 年に実施した職域集団 2,420 人の肝炎ウイルス検査受検率は 13.8% であった。2009 年に行った職域集団におけるパイロット調査での受検率 7.2% より高い値であるが、広島県一般住民を対象とした聞き取り調査での肝炎ウイルス検査受検率 26.6% (2008 年度)、33.6% (2015 年度) と比較すると低い値であった。職種別には、社会福祉法人における受検率 (11.0%) がやや低い傾向があった。
2. HBV キャリア率 0.95%、HBc 抗体陽性率 15.2% (60 代: 31.5%、70 歳以上: 41.5%)、HCV キャリア率 0.45% であった。
3. 多変量解析の結果、職種間の HBV、HCV 感染率に有意差は認めなかったが、サービス業においてやや高い傾向があった。また、HBc 抗体、HBs 抗体陽性率はいずれも年齢が高い集団でリスクが高く、HBc 抗体は男

性が女性よりリスクが高い結果となった。

4. 紹介状による受診勧奨によって、今回初めて感染が判明した HBV キャリア 10 人中 7 人、HCV キャリア 5 人中 1 人が受診し、治療または定期経過観察が開始された。また、感染を知らずとも受診していなかった HBV キャリア 3 人中 3 人が受診し、2 人に定期経過観察が開始された。「治癒した」と認識していた HBV キャリア 3 人のうち 2 人が医療機関を受診し、いずれも定期経過観察が開始された。

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

1. 全体 1,200 人のうち、HBs 抗原陽性率は 0.83%、39 歳以下では 0% であった。HBc 抗体陽性率は全体で 16.7%、HBs 抗体陽性率は 19.0% であった。
2. HCV 抗体陽性率は、全体で 0.9%、70 歳代では 2.5% (95%CI: 0.3-4.7%) と高い値を示した。
3. HAV 抗体陽性率は 16.8% (95%CI: 14.7-19.0%)、若年層で低く、年齢が高いと高い傾向があり、70 歳代で 70.5% を示した。
4. 年齢階級別の HAV 抗体陽性率について、全国における過去の報告と本研究の結果を重ねて比較した。HAV 抗体陽性率は 50 歳代以下の集団ではほぼ 0% であった。
5. 以上により、20~30 歳代で HBV 水平

感染がみられること、30～60歳代集団のHCV抗体は0.5～1%程度認められること、50歳代以下の集団ではHAV防御抗体がほぼ0%であることが明らかになった。

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

1) B型持続性肝炎のHBs抗原自然消失後の予後についての研究

本研究では、HBs抗原消失率について検討した。B型持続性肝炎症例において、年率約1%の割合でHBs抗原が消失するといわれている。その後の予後について検討した。209例のHBs抗原自然消失例209例において肝癌は、1例のみで16年目の発癌であった。HBs抗原消失後の肝癌は基本的にはまれであり、本研究の209例においても10年累積発癌率は0%であり、16年目で2.2%となる。本症例はHBs抗原消失前後の経過において血清が凍結保存されているのでウイルス学的検討を今後行っていく。

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

1. 累積HBe抗原陰転率の算出

全体862例では観察開始時点の年齢は45.2歳、HBe抗原陰性率は71.6%であったが、32年経過後でもHBe抗原陰性率は

約86%、すなわちHBe抗原陽性率は約14%であった。

2. HBV持続感染者の年推移確率を用いた病態推移の推定

20歳時点無症候性キャリア集団の病態推移(推定累積罹患率)

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

女性は男性と比べ累積肝発がん率が低く病態推移がやや緩やかである。女性60歳時点では、無症候性キャリア61.6%、慢性肝炎8.0%、肝硬変1.3%、肝癌0.8%、HBs抗原消失28.3%となった。

B群(HBe抗原陽性群)では、20歳時点に無症候性キャリアであったHBV持続感染者は、慢性肝炎への推移が全体、A群(HBe抗原陰性群)と比べ急速に進み、40歳時点で無症候性キャリアに留まっているのは約40%であり、50歳を過ぎると累積肝発がん率が高くなった。

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

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

い。

40歳時点慢性肝炎集団の病態推移(推定累積罹患率)

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

全体862例では、40歳時点に慢性肝炎を起点とした病態の推移は、時間の経過と共に肝硬変に進展するもの、無症候性キャリアへ改善するもの、肝がんを発症するもの、HBs抗原陰性化するものと、多岐にわたる。70歳時点で男性では無症候性キャリア26.2%、慢性肝炎13.7%、肝硬変6.1%、肝癌31.7%、HBs抗原消失22.3%となったが、女性では、男性と比べて肝硬変および肝がん罹患率はやや緩やかであり、無症候性キャリア32.6%、慢性肝炎24.4%、肝硬変4.5%、肝癌16.4%、HBs抗原消失22.1%となった。

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

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

3) 広島県のB型・C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討

1) IFN治療費助成開始時の年齢・診断・

線維化・使用薬剤

(1) HBVキャリア

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

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

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

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

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

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

(2) HCVキャリア

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

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

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

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

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

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

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

治療歴別にみると、Genotype1 型では、初回治療例 (N=950) の SVR 率 57.7%、再治療例 (N=662) の SVR 率 59.2%に有意差は認めなかった ($p=0.4632$)。一方、Genotype2 型では、初回治療例 (N=676) の SVR 率 80.8%は、再治療例 (N=183) の SVR 率 61.2%よりも有意に高かった ($p<0.0001$)。

4) 肝癌根治治療後に行う C 型肝炎ウイルス治療の意義

() .C 型肝炎ウイルス排除後発がん例の予後

C 型慢性肝疾患に対してインターフェロンでウイルスを排除すると肝癌発癌率が低下することが知られている。ウイルス排除後 (SVR) となると肝癌が発生しても再発率が低下することが期待されていた。今回、SVR 後に発癌した症例とウイルス陽性の通常の発癌症例との間に、再発率に差があるかどうかを、背景をそろえた対照症例を使用して比較した。

SVR 後に発癌した 40 例の肝癌症例では、再発率が有意に低く、また生存率も有意に高いことが示された。しかし、SVR 後発癌した肝癌症例では、10 年経過しても肝癌再発がみられ、再発率曲線が RNA 陽性症例に近づく状態が見られた。

() .肝癌治療後直接型抗ウイルス薬内服を行った C 型肝炎の予後

177 例全体の肝癌再発率は、1 年 30.1%、2 年 38.9%であった。

肝癌治療回数別に肝癌再発率をみると、初回肝癌治療後 (N=89) 2~3 回 (N=49) 4 回以上 (N=39) の 1 年再発率は、それぞれ 18.1%、28.2%、60.2%、2 年再発率は 22.1%、41.6%、74.5%であった。DAA 治療前の肝癌治療回数が多くなればなるほど肝癌再発率は高率であった ($P<0.0001$)。

次に、初回肝癌治療後 DAA を行った 89 例と、年齢・性別・治療法を一致させた

HCV-RNA 陽性肝癌 178 例の肝癌再発率を比較した。

肝癌初回再発率は DAA 施行群・非施行群では、1 年再発率はそれぞれ 18.1%、26.4%、2 年再発率は 22.1%、50.4%で、前者の再発率は有意に低率であった (P=0.0004)。

以上により、2016 年 4 月以後、肝癌治療後に DAA 治療を行って C 型肝炎ウイルスを消失させる意義についての報告がされているが、再発率は変わらないという報告と再発率が高まるとの報告がされている。本研究では、初回肝癌治療後の DAA 治療では粗再発率が低下する結果であった。

5) C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する背景因子の検討

インターフェロン治療後での C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する検討では、9 例を対象とした。669 例の中から肝細胞癌の発生を認めたものは、19 例 (2.8%) であった。肝細胞癌発症時の年齢が 65 歳以上が 8 例、65 歳以下が 11 例で、高齢者では女性からの発癌が多いようであった。

65 歳以下における C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌には、生活習慣に伴う肝発癌因子が複数関与して、C 型肝炎ウイルス駆除後も肝線維化が進行し発癌に繋がることが考えられた。

肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴に関する検討では、DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除さ

れた群ではインターフェロンにて駆除された群に比べ高齢者、女性が多く、肝硬変症例、血小板低値症例、FIB4 index 高値例が多かった。

C 型肝炎ウイルス駆除後の無再発生存期間は、DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群とインターフェロンにて駆除された群間に有意な差は認めなかった。DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群の 1 年間の無再発生存率は 86%であり、インターフェロンにて駆除された群では 75%であった。

肝細胞癌根治術後に DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された後に肝細胞癌が再発した 21 例のうち、局所再発症例は 3 例で、残りの 18 例は多中心性再発と考えられた。

次に、肝細胞癌根治術後に DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された後に 1 年以上経過観察しえた 38 例について、肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間と肝細胞癌の再発との関連について検討した。その結果、38 例のうち 10 例が DAAs 導入後に肝細胞癌の再発を認めた。この 10 例のうち、最終の肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間が 3 年以上経過している症例からの DAAs 導入後の肝細胞癌再発は、わずか 1 例であり、残りの 9 例は最終の肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間が 3 年以内であった。

6) C 型肝炎に対する IFN フリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討

治療開始前の非濃染結節の頻度

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

治療開始前に非濃染結節を認めなかった症例の経過 (clean liver)

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

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

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

日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、FIB-4 や APRI からみた肝線維化の進行は認められないことが分かった。

ただし、高齢者もしくは、自然経過中に HBV-DNA 測定感度以下もしくは HBsAg 低値となった症例において、FIB-4 高値の症例がしばしば存在していることも明らかとなった。そのため、これらの症例に対しては、たとえ HBV-DNA や

HBsAg 陰性化したとしても、線維化進展リスク、ひいては肝発癌リスクを念頭に、嚴重な画像 follow を受けるよう指導する必要であろうと考える。

(2) キャリア対策と治療導入対策

1) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診と治療導入の検討

肝炎ウイルスキャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い以下の結果を得た。

- 1) 医療機関を受診した HCV キャリアの 42.3%、HBV キャリアの 56.7% が通院を中断していた。
- 2) 受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。
- 3) HCV の集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。
- 4) 2014 年 9 月から経口のみ DAA が使用可能となったことより、2015 年から 2016 年の保健師によるアンケート調査では HCV キャリアの 76% が IFN もしくは DAA 治療を受けていた。
- 5) HCV の個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。
- 6) 岩手県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝疾患アドバイザー」として 2011 年度から 2016 年度までに 199 名のアドバイザーを養成してきた。

以上より今後もこれらの地域でさらに詳しく検討を行い、肝炎ウイルス検診で発見された HCV キャリアの多くが適切な治療を受けられるような対策を検討するとともに病態および予後についても検討をくわえてゆきたい。

また、今回、HBV キャリアの追跡調査についても検討を行ったが、HBV キャリアは 56.7%が通院を中断していたため、今後、肝炎キャリアの受診勧奨やフォローアップに関して、肝炎に正しい知識を習得した地域肝疾患アドバイザーの活用も必要であると考えられた。

2) 岐阜県における肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況および肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

平成 20 年 4 月から 28 年 12 月にかけてのインターフェロン治療助成件数は 2519 件 (B 型肝炎 83 件、C 型肝炎 2436 件)、また 22 年 4 月から開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療助成件数は 28 年 12 月までに 2168 件であった。B 型肝炎治療においては、インターフェロン治療は 39 歳以下が 80.7%を占めており、一方核酸アナログ製剤治療は 40 歳以上が 88.4%を占めており、いずれも「治療ガイドライン」に沿って治療されていると思われる。

さらに、C 型肝炎に対して 26 年 9 月から治療が可能となったインターフェロンフリー治療のなかでダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の 28 年 12 月までの約 2 年 3 カ月間の件数は 815 件で、70 歳以上の高齢者が半数以上(52.7%

)を占めており、80 歳以上も 11.0%みられた。病型は慢性肝炎 80.6%、代償性肝硬変症 19.4%であった。

次に岐阜県においては、平成 26 年 11 月から肝炎ウイルス陽性者等の重症化予防推進事業すなわち初回精密検査費用助成事業と定期検査費用助成事業が開始され、すでに 38 市町村で実施されている。初回精密検査費用助成件数は、平成 26 年度 14 件であったが、27 年度は 30 件と増加傾向となっており、またフォローアップ事業登録者数も平成 28 年 1 月までに 64 人となっている。しかしながら、このフォローアップ事業は肝炎ウイルス陽性者や医療従事者に十分に周知されているとは言い難く、今後もパンフレットの配布、さらに県民セミナーや市民公開講座、医療従事者に対する講習会などの機会をとらえて情報の提供が必要であろう。

3) 茨城県の職域健診における肝炎ウイルス感染者掘り起こし対策

本研究では、茨城県内の歯科領域における職員の肝炎検査受検状況、ならびに、肝炎感染に関する知識習得などの状況を把握するため、茨城県内一地域の歯科医師会を対象としたパイロット調査として、茨城県土浦歯科医師会の会員施設に勤務する職員を対象に、アンケート調査を行った。

今回、対象の 110 施設にアンケート用紙を 5 部配布し(1 施設あたり職員 5 人との見積もり)、158 名より回答があった(一施設あたり平均 1 名以上)。その結果、健康診断を職場健診にて受診してい

る比率は、71%であった。その職場健診受診者の内、91%が常勤勤務者であり、一方、非常勤勤務者の半数は、家族健診や行政の健診を受診していた。さらに、回答者の9%が健康診断を受診しておらず、常勤勤務者では5% (6/117名)、非常勤勤務者では、24% (10/41名)であり、肝炎検査受検はもとより、健康診断の受診も徹底されていない事が明らかとなった。

肝炎検診受検率は、回答者全員では61%であった(常勤69%, 非常勤39%)。受検者内では、常勤者勤務者が84%、非常勤勤務者が16%で歯科領域において、常勤か非常勤かの勤務形態が、肝炎検査受検率に関与する大きな要因であると言える。

茨城県の肝炎ウイルス陽性者掘り起こし、治療導入、治療後フォローアップの充実や県内地域医療格差解消を目的に行っている地域肝炎治療コーディネーター養成事業では、今年度までの3年間で、321名が認定を受けた。その結果、茨城県44自治体のうち、31自治体においてコーディネーターが在籍する事となった。コーディネーター養成事業目的の1つに、茨城県内の人口当たりの医師数が少なく、且つ、肝臓専門医の地域偏在による県内地域医療格差を解消し、肝炎ウイルス陽性者の掘り起こしや治療導入、治療後フォローアップの充実化を図る事がある。コーディネーターが不在の地域(13自治体)は、山間部や沿岸部に位置し、殆どが肝臓専門医の勤務がない地域(9自治体)である。専門医を含めた医師の多くは、県内都市部に集中

し、コーディネーターの大多数を構成する看護師や薬剤師が勤務する医療機関も、同じ地域に集中している。今後は、コーディネーター不在の地域の自治体などと協力して、肝炎治療格差の是正を図る必要がある。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(石川)

肝炎ウイルス検診において、HCV抗体陽性判明時の肝病態の進行度に関する解析は今まで十分になされてこなかった。近年、早急に肝炎ウイルス感染者において早急に抗ウイルス療法が必要とされるlate presentationの概念が提唱されつつある。このlate presentationは、肝硬変のみならず肝線維化グレード3といった慢性肝炎の一部の含んだ概念である。今回、肝炎ウイルス検診においてHCV抗体陽性判明時のARPI、FIB-4値を算出し、late presentationの基準を満たす症例の割合を検討した。その他結果16.4%~25.4%がlate presentationの定義を満たしていた。

石川県では、平成14年度より自治体が肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを行ってきた。さらに平成22年度からは、参加同意を得られた陽性者に関しては、肝疾患拠点病院である金沢大学附属病院が肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを行う石川県肝炎診療連携を開始した。そのため、肝炎ウイルス検診陽性者の病態の進行度や治療導入状況の把握が可能である。

次年度以降は、HBs抗原陽性者においても同様の検討を行う。またフォローア

ップデータを用いて、検診での感染判明後の病態の進行度や治療導入状況の解析を行う。

・対策の効果評価および効果測定指標に関する研究（代表研究者報告）

1) 肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 広島県&全国調査

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

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

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

全国の調査から、医療従事者における肝炎コーディネーター養成事業の認知度は3-4割程度と低い一方で、肝炎コーディネーターと接する機会のある医療従事者からはその活動が期待されてい

るという結果が示されたが、活動にいたっておらず課題であることが示唆された。

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

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

1. 対象妊婦の年齢分布

広島県を対象地域として先行調査を行い、23市町中22市町より回答を得た。

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

- 1) 妊婦におけるHBs抗原陽性率は、全体で0.62%(0.52~.72%)であった。
- 2) HBs抗原陽性率を出生年別にみると、1986年以降に出生した集団では0~0.3%の低い値を示した。
- 3) HBs抗原陽性妊婦から出生した児147人中、市町によりHBワクチンの接種が確認されたのは68.7%であった。そのうち感染防御（HBs抗原陰性、HBs抗体陽性）まで確認されたのは6.1%にとどまった。また、23.1%は、HBワクチンの接種も確認されていなかった。
- 4) 妊婦におけるHCV抗体陽性率は、全体では0.24%(0.18~0.30%)であった。1995

年以降に出生した集団では陽性者 0 例であった。

- 5) 日本赤十字血液センター2007-2011年の全初回供血者集団と比較すると、全体の HBs 抗原陽性率 0.20%であり、本調査妊婦 0.62%はやや高い値を示した。
- 6) HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防御確認の実施率が低く、監視システムが十分整備されているとは言えない現状が明らかになった。

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

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

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

2000年以後、老人保健事業や健康増進事業による住民を対象とした肝炎ウイルス検査の導入により検査が推進され、特に、広島県では検査受検の推奨が進み、

潜在キャリア数は 15年間で大きく減少したと考えられた。

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

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

今後、希望のある地域から、各都道府県を対象に同様の解析を行う予定である。

4) 大規模集団における 2011年時点の地域別年齢別にみた肝炎ウイルスキャリア率の動向について -肝炎ウイルス検査受検者集団および初回供血者集団-

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

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

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

5) 肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数
およびキャリア数の動向について
(2011年時点)

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

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

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

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

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

D. 結論

. 新規感染も含めた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) 肝がん死亡の地理的分布の経年推移

2011-15年のSMRおよびSMRベイズ推定量を算出し、SMRベイズ推定量分布地図を作成した。

2) 感染症サーベイランスの現状把握、新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路

B型急性肝炎の発生動向の全数把握は予防対策、啓発活動に大変有効であると考えられた。感染予防対策を構築する上でも、医療関係者に届出義務を周知する必要があると考えられる。

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

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

1. HBワクチン2回目接種の5カ月後(3回目接種の直前)ではHBs抗体陽性率47.9%であったが、3回目接種した1カ月後には95.9%になり、5カ月後には89.0%になった。
2. HBワクチン3回目接種1か月後から5か月後までのHBs抗体推移は、1カ月後にHBs抗体陽性であったものの9.0%が5カ月後に弱陽性となり4.3%が陰性になった。1か月後にHBs抗

体弱陽性であったものはその57.1%が5カ月後に陰性となった。

3. HBs抗体価の値は、3-doseHBワクチン接種後4ヵ月で、平均約2割程度減少した。
4. HBs抗体価の値が十分高くない場合には、高率にHBs抗体陰転化が認められたことから、3-doseHBワクチン接種後も定期的にHBs抗体検査を行うことの必要性が示唆された。

4) 献血者の個別NATスクリーニングから見たHCVの感染状況

献血者集団においては

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

5) ベトナムのHBV高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた感染経路に関する考察

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

(2) 肝炎ウイルス感染状況、キャリア数患者数、HCV 検査手順

1) 新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

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。

2) 岩手県における B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスの感染状況について 出生年コホート別に見た解析

1. 1915 年～1984 年に出生した受診者について、出生年別に HBs 抗原陽性率を見ると、HBs 抗原陽性率は減少を続ける中、出生年 1917 年 (4.57%) と、出生年 1947 年 (2.55%) と出生年 1968 年 (1.85%) にピークが認められた。
2. 1968 年以降の出生群の HBs 抗原陽性率は再び低下しており、1973 年以降の出生群では 1%未満にまで減少していた。
3. 30%以上存在した HBs 抗体陽性者も 1941 年以降の出生群では自然減が認められ、1971 年以降の出生群では 10%未満の陽性率になった。
4. 出生年 1976 年以降の出生群の HBs 抗体陽性者には HB ワクチンによる HBs 抗体獲得者が含まれており、HBV 水平感染の率は減少を続け、極めて低率であると推測された。
5. HCV キャリア率は 1922 年～1930 年出生群において 1.73 %であったものが、1981～1985 年出生群において 0.02%まで自然減が認められた。

3) 小児健診受診集団における肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学的研究

現在、測定結果の評価を行っている。

4) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

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

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

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

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

1) 一般住民・職域健診受検者集団 7,682 例をもとに性・年齢による層化無作為抽出を行い、20 歳から 79 歳の 1200 例を対象に HBV、HCV、HAV の感染状況を明らかにした。

2) 20-30 歳代では HBV 感染が認められ、30～60 歳代集団の HCV 抗体陽性率は 0.5-1.0%であり、50 代以下の集団では HAV 防御抗体陽性率がほぼ 0%であった。

・感染後の長期経過と治療導入対策に関する

研究

(1) B型肝炎、C型肝炎の自然経過、長期予後

1) B型持続性肝炎のHBs抗原自然消失後の予後についての研究

B型肝炎のHBs抗原消失後の発癌率は10年0%、16年2.2%であった。

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

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

1. その結果、40歳時点慢性肝炎を起点とした場合、HBe抗原陽性慢性肝炎群とHBe抗原陰性慢性肝炎群の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率を比較すると、HBe抗原陽性慢性肝炎群の予後は不良、すなわち70歳時点推定の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率が高いことが明らかとなった。

2. さらに、比較する二つの集団の年齢を調整するため、862例のHBV持続感染者集団から、観察開始時に30-49歳かつ慢性肝炎であったものを抽出し(年齢集団を特定)カプランマイヤー法による累積罹患率を観察開始時HBe抗原陽性群と陰性群に累積罹患率、すなわち予後を比較した。累積肝硬変罹患率は有意に観察開始時HBe抗原陽性の慢性肝炎群が高い値を示すことが明らかとなった。

3) HBe抗原陽性慢性肝炎とHBe抗原陰性慢性肝炎を比較する場合、HBV持続感染者を対象とした研究では、その病態を有する年齢の影響が、

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

3) 広島県のB型・C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療の効果に関する検討

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

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

HBe抗原陽性慢性肝炎患者において、治療終了6ヶ月後HBe抗原陰性化は23.3%に認められ、治療開始時HBVDNA4.0Logcopies/ml以上であった人のうち治療終了6ヶ月後にHBVDNA4.0Logcopies/ml未満であった人は21.4%であった。

HBe抗原陰性慢性肝炎患者において、治療開始時HBVDNA4.0Logcopies/ml以上であった人のうち治療終了6ヶ月後にHBVDNA4.0Logcopies/ml未満であった人は36.4%であった。

HBVキャリアに対するIFN治療効果が得られる症例はHBe抗原陽性の場合20-30%、HBe抗原陰性の場合20-40%と報告されており¹⁾、広島県における医療費助成を受けたIFN治療の成績は従来の報告と同程度であった。

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

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

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

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

4) 肝癌根治治療後に行う C 型肝炎ウイルス治療の意義

.C 型肝炎ウイルス排除発癌例の予後

SVR 後発癌症例では肝癌治療後の再発率が有意に低下するが、SVR 後症例では 10 年後も再発率が上昇していく事実、病態の解明が残されている。

.肝癌治療後直接型抗ウイルス薬内服を行った C 型肝炎の予後

初回肝癌治療後に DAA で HCV を排除すると再発率が低下する傾向が、レトロスペクティブな検討でみられたが、多施設または前向き試験で検証する必要がある。

5) C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する背景因子の検討

インターフェロン療法による C 型肝炎ウイルス駆除後の肝細胞癌発生に関しては、高齢、糖尿病、肥満、アルコール摂取などの因子が複数絡み合っただけで発癌に至ることが示唆された。また、肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度は、インターフェロンによる C 型肝炎ウイルス駆除後の再発頻度と差がなく、肝細胞癌根治術後長期間たっている症例からの発癌頻度は低かった。

6) C 型肝炎に対する IFN フリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討

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

治療開始前に非濃染結節を認めない症例 (clean liver) での非濃染結節の出現率は 2 年で 8.1%であった。2 年間の経過観察で多血化例は認めておらず、HCC の発生のリスクは比較的低い集団と考えられる。非濃染結節の検出のための EOB-MRI の間隔は 1 年に 1 回で良いと思われる。しかし、非濃染結節出現後はその間隔を後述するように短くする必要がある。

治療開始前に非濃染結節を認める症例 (non-clean liver) は、結節の多血化率は 2 年後で 25.4%と高率であり HCC の発生のリスクが極めて高い集団と言える。EOB-MRI なら半年に 1 回、結節が超音波で同定可能なら造影超音波を同様に半年に 1 回行うことが望ましいと考えられている。

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

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

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

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

(2) キャリア対策と治療導入対策

1) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診と治療導入の検討(岩手)

肝炎ウイルスキャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い以下の結果を得た。

- 7) 医療機関を受診した HCV キャリアの 42.3%、HBV キャリアの 56.7%が通院を中断していた。
- 8) 受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。
- 9) HCV の集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。
- 10) 2014年9月から経口のみ DAA が使用可能となったことより、2015年から2016年の保健師によるアンケート調査では HCV キャリアの 76%が IFN もしくは DAA 治療を受けていた。
- 11) HCV の個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。

- 12) 岩手県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝疾患アドバイザー」として 2011 年度から 2016 年度までに 199 名のアドバイザーを養成してきた。

今後、医療機関受診が確認されていない肝炎ウイルスキャリアに対する調査方法や受診を促す方法を検討するとともに病態および予後の検討も必要であると考えられた。

2) 岐阜県における肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況および肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

岐阜県における平成 20 年 4 月から 28 年 12 月にかけてのインターフェロン治療助成件数は 2519 件 (B 型肝炎 83 件、C 型肝炎 2436 件) であった。また 22 年 4 月から助成が開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤助成件数は 28 年 12 月までに 2168 件であった。C 型肝炎に対して 26 年 9 月から可能となったインターフェロンフリー治療の 28 年 12 月までの約 2 年 3 カ月間の助成件数は 2427 件であり、インターフェロンを用いた治療が主体であった時期と比較すると、月平均にして約 3.1 倍のハイペースで治療が導入されている。

とくに C 型肝炎については今後もさらに新たなインターフェロンフリー治療が登場してくる見込みであり、治療患者の背景因子や今後の治療薬剤の変遷を把握するためにも、ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査を継続していくことは重要と思われた。

岐阜県では今までも県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関における肝臓病教室、新聞やラジオ放送などで定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の必要性が啓蒙されてきている。とくに C 型肝炎についてはインターフェロンフリー治療の登場で治療成績が著しく向上してきており、ウイルス肝炎撲滅のためには肝炎ウイルスに対する抗ウ

ウイルス治療の推進が極めて重要である。この抗ウイルス治療の推進のためには、今後も各行政機関や医師会などと連携をとりながら、医師や肝疾患治療コーディネーターを中心として肝炎ウイルス検査の推奨、肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診や、最新の抗ウイルス治療の受療を勧奨していくこと、またすでに県内で開始されている「肝炎ウイルス陽性者に対するフォローアップシステム」の充実および活用が重要である。

3) 茨城県の職域健診における肝炎ウイルス感染者掘り起こし対策

茨城県歯科領域従事者における肝炎検査受検状況について、アンケートにてパイロット調査した結果、受検率は61%で、非常勤勤務者の受検率が低く、勤務形態の違いが職場健診における肝炎検査受検状況に関わる要因である事が明らかとなり、非常勤勤務者にも職場健診での肝炎検査の受検が推奨される。

特に、肝炎ウイルス感染リスクが高い業務を担う事が推測される歯科衛生士や歯科技工士、歯科助手を対象にした肝炎検査受検率向上対策が急がれる。さらに、歯科医師に対しても、肝炎検査の受検勧奨や肝炎ウイルス感染経路や予防に関する知識等の啓蒙が必要である事が明らかとなった。

茨城県44自治体内で、地域肝炎治療コーディネーターが31自治体で在籍する事となったが、依然として、山間部や沿岸部における肝臓専門医の勤務がない自治体でコーディネーターが不在であるとの問題が解消できていない。各自治体との協力を得て、抗ウイルス効果の高い新規肝炎治療薬による治療法の成果と共に、肝炎ウイルス陽性者掘り起こしと治療、フォローアップの向上に繋げる事が期待される。

4) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討

検診データを用いたHCV抗体陽性者の診断時の解析から以下が明らかになった。

1. HCV抗体陽性判明時にLate presentationに分類される肝線維化進展例は、APRI>1.5では16.4%、FIB-4>3.25では25.4%であった。
2. これらの16.4-25.4%の症例は特に早急な抗ウイルス療法の導入が必要と考えられる。

・対策の効果評価および効果測定指標に関する研究(代表研究者報告)

1) 肝炎コーディネーターの活動実態調査研究 広島県&全国調査

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

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

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

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

っておらず課題であることが示唆された。

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

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

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

3) 都道府県別の社会に存在する状態別にみた肝炎ウイルスキャリア数の推移 2000 年と 2011・2015 年の比較

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

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

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

2000 年以後、老人保健事業や健康増進事業に

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

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

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

今後、希望のある地域から、各都道府県を対象に同様の解析を行う予定である。

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

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

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

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

5) 肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について (2011 年時点)

2011 年時点の社会に存在する 4 分類別および肝病態 (AC, CH, LC, HCC) 別キャリア数の推定を行った。

2000 年時点 300-370 万人と推定されていた肝

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

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

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

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

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

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

<書籍>

- 1) 川上由育、茶山一彰、田中純子、西田ルリコ
各都道府県における肝疾患対策取り組みの現状「広島県における肝炎、肝癌対策に対する取り組み」
肝臓クリニカルアップデート
医学図書出版株式会社, 東京, 2016, 2(1), 101-105
- 2) 相崎英樹、脇田隆字
C型肝炎ウイルスの複製・増殖のメカニズム
医薬ジャーナル
医薬ジャーナル社, 大阪, 2016, 67-70
- 3) 相崎英樹、脇田隆字
肝炎ウイルス検査のすすめ
くらしの豆知識
国民生活センター, 東京, 2016, 200-201
- 4) 相崎英樹、和気健二郎、脇田隆字
ここまでわかったC型肝炎ウイルスの感染・複製機構
Mebio
メジカルビュー社, 東京, 2016, 4-13
- 5) 島上哲朗、金子周一
C型慢性肝疾患の薬剤治療
消化器の臨床
ヴァンメディカル, 東京, 2016, vol19(6)
- 6) 松崎靖司
薬物性肝障害・病気とくすり2016
薬局2016年増刊号
南山堂, 東京, 2016, 754-758
- 7) 池上正, 屋良昭一郎, 松崎靖司, 本多彰, 宮崎照雄
消化器生活習慣病における酸化ステロールの意義・特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指して-
肝胆膵
アークメディア
東京, 2016, 72(5):815-822
- 8) 岩本淳一, 本多彰, 村上昌, 池上正, 松崎靖司
炎症性腸疾患における脂質・胆汁酸代謝と腸管吸収障害・特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指して-
肝胆膵
アークメディア
東京, 2016, 72(5):827-831
- 9) 市田隆文, 渡辺光博, 加川建弘, 松崎靖司
座談会・胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指して- . 特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからのbreakthroughを目指して-
肝胆膵
アークメディア

<雑誌>

- 1) Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, Kan H, Uchida T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Miki D, Kawaoka T, Abe H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Akita T, Tanaka J, Chayama K.
Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones.
Journal of Infection, 72(1), 91-102, 2016
- 2) Asao T, Oki K, Yoneda M, Tanaka J, Kohno N.
Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients.
ENDOCRINE JOURNAL, 63(2), 119-126, 2016
- 3) Matsumoto M, Takeuchi K, Tanaka J, Tazuma S, Inoue K, Owaki T, Iguchi S, Maeda T.
Follow-up study of the regional quota system of Japanese medical schools and prefecture scholarship programmes: a study protocol.
BMJ Open, 6, e011165, 2016
- 4) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index.
Journal of Gastroenterology, 51(4), 380-389, 2016
- 5) Morimoto H, Ide K, Tanaka Y, Ishiyama K, Ohira M, Tahara H, Akita T, Tanaka J, Ohdan H.
Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation.
Human Immunology, 77(6), 456-63, 2016
- 6) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kirishima S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yamada T, Tanaka J.
HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics.
Journal of Hepatology, 65(1), 48-56, 2016
- 7) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis.
Liver International, 36(6), 817-816, 2016
- 8) Hosoi T, Kohda T, Matsuzaki S, Ishiguchi M, Kuwamura A, Akita T, Tanaka J, Ozawa K.
Key role of HSP90 in leptin-induced STAT3 activation and feeding regulation.
British Journal of Pharmacology, 173(15), 2434-2445, 2016
- 9) Harada Y, Akita T, Takenaka J, Nakamura-Kadohiro

- Y, Tanaka J, Kiuchi Y.
 Reproducibility of optic disk evaluation in supine subjects with a Heidelberg Retina Tomograph II laser tomographic scanner. *Clinical Ophthalmology*, 24(10), 1617-1622, 2016
- 10) Muzembo BA, Akita T, Matsuoka T, Tanaka J.
 Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection in the Democratic Republic of Congo. *Public Health*, 139, 13-21, 2016
- 11) Matsuoka T, Sato T, Akita T, Yanagida J, Ohge H, Kuwabara M, Tanaka J.
 High Vaccination Coverage among Children during Influenza A(H1N1)pdm09 as a Potential Factor of Herd Immunity. *International Journal of Environmental Research Public Health*, 13(10), 1017, 2016
- 12) Shimomura M, Shinozaki K, Hinoi T, Yoshimitsu M, Kurayoshi M, Sumitani D, Ishizaki Y, Oshiro T, Kodama S, Shimizu Y, Arita M, Tokunaga M, Yoshida M, Tanaka J, Ohdan H; Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO).
 A multi-institutional feasibility study of S-1/oxaliplatin plus bevacizumab in patients with advanced/metastatic colorectal cancer: the HiSCO-02 prospective phase II study. *Springerplus*, 5(1), 1800, 2016
- 13) Akita T, Tanaka J, Ohisa M, Sugiyama A, Nishida K, Inoue S, Shirasaka T.
 Predicting future blood supply and demand in Japan with a Markov model: application to the sex-age specific probability of blood donation. *Transfusion*, 56(11), 2750-2759, 2016
- 14) Mukaida K, Hattori N, Iwamoto H, Onari Y, Nishimura Y, Kondoh K, Akita T, Tanaka J, Kohno N.
 Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: A 57-year follow-up cohort study. *Occupational and Environmental Medicine*, 74, 321-327, 2017
- 15) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J.
 Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 32(2), 451-458, 2017
- 16) Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. (Tanaka J, 222人中202番目).
 Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The LANCET Gastroenterology & Hepatology*, 2(3), 161-176, 2017
- 17) Yoshimura M, Ohura N, Tanaka J, Ichimura S, Kasuya Y, Hotta O, Kagaya Y, Sekiyama T, Tannba M, Suzuki N.
 Soft silicone foam dressing is more effective than polyurethane film dressing for preventing intraoperatively acquired pressure ulcers in spinal surgery patients: the Border Operating room Spinal Surgery (BOSS) trial in Japan. *International Wound Journal*, In press, doi: 10.1111/iwj.12696, 2017
- 18) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
 Post-treatment levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C. *Hepatology Research*, in press, doi:10.1111/hepr.12839, 2017
- 19) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
 Viral Eradication reduces all-Cause Mortality, Including non-Liver-Related Disease, in Patients With Progressive Hepatitis C Virus-Related Fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*, in press, doi:10.1111/jgh.13589, 2017
- 20) Sugiyama A, Ohisa M, Nagashima S, Yamamoto C, Channarena C, Fujii T, Akita T, Katayama K, Kudo Y, Tanaka J.
 Reduced prevalence of hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women born after the national implementation of immunoprophylaxis for babies born to hepatitis B virus-carrier mothers in Japan. *Hepatology Research*, in press, 2017
- 21) 海嶋照美、藤井紀子、永島慎太郎、片山恵子、神山道信、大熊博、田中純子。
 高感度 HBs 抗原測定試薬 (BLEIA 法) を用いた検出性能に関する評価。
肝臓, 57(1), 42-44, 2016
- 22) 海嶋照美、藤井紀子、松岡俊彦、坂宗和明、永島慎太郎、山本周子、Chuon Channarena、山下真未、大和昌代、藤井紘子、Muzembo Basilia Andre、杉山文、大久真幸、秋田智之、片山恵子、田中純子。
 肝炎ウイルス検査受検状況と検査後の医療機関受診率の検討-都道府県別にみた認識受検率と非認識受検率-。
肝臓, 57(12), 634-648, 2016
- 23) 田中純子。
 初回献血者および健診受診者集団における HBs 抗原陽性率の現状。
病原微生物検出情報 (月報), 37(8), 2-5, 2016
- 24) 田中純子。
 ウイルス肝炎の最新疫学~肝炎対策と患者数の動向

- ~.
- Pharma Medica, 34(2), 9-13, 2016
- 25) 田中純子.
わが国における HBV 感染の疫学.
臨床消化器内科, 31(3), 261-268, 2016
- 26) 田中純子, 杉山文, 大久真幸, 秋田智之.
疫学的視点からみた肝炎ウイルス患者に関する現状と対策.
臨床病理, 64(4), 465-470, 2016
- 27) 田中純子, 大久真幸.
わが国の HCV 感染の変遷と現状.
臨床消化器内科, 31(11), 1431-1436, 2016
- 28) 田中純子.
わが国の HCV 感染症の現状と展望.
Mebio, 34(1), 14-22, 2017
- 29) 田中純子, 片山恵子.
C 型肝炎の疫学-最近の動向.
消化器・肝臓内科, 34(1), 59-65, 2017
- 30) Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H.
Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B.
J Virol, 90, 3093-111, 2016
- 31) Nakajima S, Watashi K, Ohashi H, Kamisuki S, Izaguirre-Carbonell J, Kwon AT, Suzuki H, Kataoka M, Tsukuda S, Okada M, Moi ML, Takeuchi T, Arita M, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Hasegawa H, Takasaki T, Sugawara F, Wakita T.
Fungus-Derived Neoechinulin B as a Novel Antagonist of Liver X Receptor, Identified by Chemical Genetics Using a Hepatitis C Virus Cell Culture System.
J Virol, 90, 9058-74, 2016
- 32) Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T, Okamoto T, Aizaki H, Matsuura Y.
Human Cathelicidin Compensates for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation.
J Virol, 90, 8464-77, 2016
- 33) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Tajima S, Takasaki T, Konishi E, Kato T, Kohara M, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R.
Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicits neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus.
Sci Rep, 27, 28688, 2016
- 34) Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T.
Single-domain intrabodies against HCV Core inhibit viral propagation and Core-induced NF- B Activation.
J Gen Virol, 97, 887-92, 2016
- 35) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T.
A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins.
Hepatology, in press
- 36) Kunimoto H, Ikeda K, Sorin Y, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Long-term outcomes of hepatitis-C-infected patients achieving a sustained virological response and undergoing radical treatment for hepatocellular carcinoma.
Oncology, 90, 167-175, 2016
- 37) Kawamura Y, Ikeda K, Fujiyama S, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Potential of a no-touch pincer ablation procedure that uses a multipolar radiofrequency ablation system to prevent intrasubsegmental recurrence of small and single hepatocellular carcinomas.
Hepatol Res, doi: 10.1111/hepr.12838, 2016
- 38) Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, Ikeda M, Okusaka T, Tamai T, Suzuki T, Hisai T, Hayato S, Okita K, Kumada H.
Phase 2 study lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma.
J Gastroenterol, doi: 10.1007/s00535-016-1263-4, 2016
- 39) Ikeda K, Kawamura Y, Kobayashi M, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Beneficial effect of arterial embolization with warmed miriplatin for multiple hepatocellular carcinoma.
Hepatol Res, doi: 10.1111/hepr.12782, 2016
- 40) Kawamura Y, Ikeda K, Fujiyama S, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H.
Usefulness and limitations of balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization using miriplatin for patients with four or fewer hepatocellular carcinoma nodules.
Hepatol Res, doi: 10.1111/hepr.12754, 2016
- 41) Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Satani M, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Koga H, Torimura T.
Alternative treatments in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease after sorafenib treatment: a

- prospective multicenter cohort study.
Oncotarget, 7, 64400-64409, 2016
- 42) Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Sakaue T, Masuda H, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H.
Antiangiogenic and antitumor activities of aflibercept, a soluble VEGF receptor-1 and -2, in a mouse model of hepatocellular carcinoma.
Neoplasia, 18, 413-424, 2016
- 43) Okamura S, Sumie S, Tonan T, Nakano M, Satani M, Shimose S, Shirono T, Iwamoto H, Aino H, Niizeki T, Tajiri N, Kuromatsu R, Okuda K, Nakashima O, Torimura T.
Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma.
Dig Liver Dis, 48, 945-952, 2016
- 44) Ide T, Eguchi Y, Harada M, Ishii K, Morita M, Morita Y, Sugiyama G, Fukushima H, Yano Y, Noguchi K, Nakamura H, Hisatomi J, Kumemura H, Shirachi M, Iwane S, Okada M, Honma Y, Arinaga-Hino T, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Amano K, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Torimura T; DAAs Multicenter Study Group.
Evaluation of resistance-associated substitutions in NS5A using direct sequence and cycleave method and treatment outcome with Daclatasvir and Asunaprevir for chronic hepatitis C genotype 1.
PLoS One, 11, e0163884 (page 1-11), 2016
- 45) Okamoto K, Koda M, Okamoto T, Onoyama T, Miyoshi K, Kishina M, Kato J, Tokunaga S, Sugihara TA, Hara Y, Hino K. Murawaki Y.
A series of microRNA in the chromosome 14q32.2 maternally imprinted region related to progression of non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model.
PLoS One, 11, e0154676, 2016
- 46) Tamada T, Korenaga M, Yamamoto A, Higaki A, Kanki A, Nishina S, Hino K, Ito K.
Assessment of clinical and MRI features of de novo hypervascular HCC using gadoxetic acid enhanced MRI.
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2016
- 47) Koyama N, Hata J, Sato T, Tomiyama Y, Hino K.
Assessment of hepatic fibrosis with superb microvascular imaging in hepatitis C virus-associated chronic liver diseases.
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2016
- 48) Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S.
JSH guidelines for sarcopenia in liver disease (first edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria in the JSH.
Hepatol Res, 46, 951-63, 2016
- 49) Nakamura M, Matsumoto H, Nakashima H, Ando Y, Hirai T, Yoshida K, Hino K.
L-carnitine supplementation improved hepatic steatosis after pancreatectomy.
Pancreas, 45, e7-9, 2016
- 50) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanak E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunag K, Mizokami M.
Understanding of HLA-conferred susceptibility to hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis.
Sci Rep, 6, 24767, 2016
- 51) Nakamura M, Nakata K, Matsumoto H, Ohtsuka T, Yoshida K, Tokunaga S, Hino K.
Acyl/free carnitine ratio is a risk factor for hepatic steatosis after pancreatoduodenectomy and total pancreatectomy.
Pancreatology, Epub ahead of print, 2016
- 52) Liu F, Shimakami T, Murai K, Shirasaki T, Funaki M, Honda M, Murakami S, Yi M, Tang H, Kaneko S. Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems.
Sci Rep, 6, 30939, 2016
- 53) Yamane D, Selitsky SR, Shimakami T, Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lemon SM.
Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants.
Nucleic Acids Res, in press, 2017
- 54) Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Abe H, Asano T, Ohkubo Y, Arak M, Ikegami T, Okubo T, Kondo C, Osada Y, Nakatsuka K, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K, Aizawa Y.
Effect of native vitamin D3 supplementation on refractory chronic hepatitis C patients in simeprevir with pegylated interferon/ribavirin.
Hepatol Res, 46, 450-458, 2016
- 55) Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Ushiroda C, Ohnogi H, Kudo Y, Yasui M, Inui S, Hisada T, Honda A, Matsuzaki Y, Yoshikawa T.
Protective effect of agaro-oligosaccharides on gut dysbiosis and colon tumorigenesis in high-fat diet-fed mice.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 310, G367-G375, 2016
- 56) Miyazaki T, Nakamura Y, Ebina K, Mizushima T, Ra SG, Ishikura K, Matsuzaki Y, Ohmori H, Honda A.

- Increased N-acetyltaurine in the skeletal muscle after endurance exercise in rat. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, in press, 2016
- 57) Kaneko S, Ikeda K, Matsuzaki Y, Furuse J, Minami H, Okayama Y, Sunaya T, Ito Y, Inuyama L, Okita K. Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma in daily medical practice: interim analysis of a prospective postmarketing all-patient surveillance study. *J Gastroenterol*, 51(10), 1011-21, 2016
- 58) 滝川一, 松崎靖司. シンポジウム 2: 胆道疾患と脂質代謝異常. *胆道*, 30, 52, 2016
- 59) 門馬匡邦, 齋藤吉史, 屋良昭一郎, 村上昌, 平山剛, 岩本淳一, 池上正, 松崎靖司. 画像を診る 鑑別診断のポイント 肝偽腫瘍の1例. *消化器の臨床*, 19, 67-70, 2016
- 60) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Korenaga M, Mizokami M, Narimatsu H. Serum WFA+ -M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection. *Liver Int*, 36(2), 293-301, 2016
- 61) Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ishikawa T, Itobayashi E, Shimada N, Takaguchi K, Takizawa D, Tsuji K; Hiroaki Nagamatsu, on behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group. Is there a survival benefit in interventional radiology for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh C liver cirrhosis?: A multicenter study. *Hepatol Res*, 46(6), 521-8, 2016
- 62) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index. *J Gastroenterol*, 51(4), 380-9, 2016
- 63) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Takahashi K. Utility of Contrast-enhanced Ultrasonography with Perflubutane for Determining Histologic Grade in Hepatocellular Carcinoma. *Ultrasound Med Biol*. 41(12), 3070-78, 2016
- 64) Toyoda H, Tada T, Tsuji K, Hiraoka A, Tachi Y, Itobayashi E, Takaguchi K, Senoh T, Takizawa D, Ishikawa T, Kumada T. Characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma detected in patients with chronic hepatitis C after the eradication of hepatitis C virus: A multicenter study from Japan. *Hepatol Res*, 46(8), 734-42, 2016
- 65) Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ueki H, Kaneto M, Aibiki T, Okudaira T, Kawakami T, Kawamura T, Yamago H, Suga Y, Miyamoto Y, Tomida H, Azemoto N, Mori K, Miyata H, Ninomiya T, Kawasaki H. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of prognosis of 2584 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 31(5), 1031-6, 2016
- 66) Terashita K, Chuma M, Hatanaka Y, Hatanaka K, Mitsuhashi T, Yokoo H, Ohmura T, Ishizu H, Muraoka S, Nagasaka A, Tsuji T, Yamamoto Y, Kurauchi N, Shimoyama N, Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A, Ogawa K, Natsuizaka M, Kamachi H, Kakisaka T, Kamiyama T, Taketomi A, Matsuno Y, Sakamoto N. ZEB1 expression is associated with prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Pathol*, 69(7), 593-9, 2016
- 67) Chan AW, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Chong CC, Mo FK, Yeo W, Johnson PJ, Lai PB, Chan AT, To KF, Chan SL. Integration of albumin-bilirubin (ALBI) score into Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 31(7), 1300-6, 2016
- 68) Berhane S, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Schweitzer N, Vogel A, Manns MP, Benckert J, Berg T, Ebker M, Best J, Dech?ne A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, W?rns MA, Galle P, Yeo W, Mo F, Chan SL, Reeves H, Cox T, Johnson P. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(6), 875-886, 2016
- 69) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. *Liver Int*, 36(6), 817-26, 2016
- 70) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Tsuji N. Utility of combined gray-scale and perflubutane contrast-enhanced ultrasound for diagnosing early hepatocellular carcinomas: Comparison of well differentiated and distinctly nodular types. *Hepatol Res*, 46(12), 1214-1225, 2016
- 71) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Zeniya M, Iio E, Tanaka Y. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1

- infection in patients on hemodialysis.
J Gastroenterol, 51(7), 741-7, 2016
- 72) Toyoda H, Kumada T, Tada T.
Response to 'WFA(+)-M2BP: a novel biomarker with diagnostic and therapeutic implications in liver diseases'.
Liver Int, 36(4), 613, 2016
- 73) Toyoda H, Lai PB, O'Beirne J, Chong CC, Berhane S, Reeves H, Manas D, Fox RP, Yeo W, Mo F, Chan AW, Tada T, I?arrairaegui M, Vogel A, Schweitzer N, Chan SL, Sangro B, Kumada T, Johnson PJ.
Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade.
Br J Cancer, 114(7), 744-50, 2016
- 74) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics.
J Hepatol, 65(1), 48-56, 2016
- 75) Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Nagasawa T, Yasuda E, Chiba N, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Kumada T, Kozawa O.
Phosphorylated Heat Shock Protein 20 (HSPB6) Regulates Transforming Growth Factor- -Induced Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells.
PLoS One, 11(4), e0151907, 2016
- 76) Lin SY, Toyoda H, Kumada T, Liu HF. Molecular Evolution and Phylodynamics of Acute Hepatitis B Virus in Japan.
Molecular Evolution and Phylodynamics of Acute Hepatitis B Virus in Japan.
PLoS One, 11(6), e0157103, 2016
- 77) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J.
Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC.
J Gastroenterol Hepatol, Epub ahead of print, 2016
- 78) Hiraoka A, Kumada T, Nouso K, Tsuji K, Itobayashi E, Hirooka M, Kariyama K, Ishikawa T, Tada T, Toyoda H, Kawasaki H, Hiasa Y, Michitaka K.
Proposed New Sub-Grouping for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Using Albumin-Bilirubin Grade.
Oncology, 91(3), 153-61, 2016
- 79) Takada K, Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Endo T, Tanaka K, Kitagawa H, Ichikawa K.
Extra-hepatic feeding arteries of hepatocellular carcinoma: An investigation based on intra-arterial CT aortography images using an angio-MDCT system.
Eur J Radiol, 85(8), 1400-6, 2016
- 80) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
Viral Eradication reduces all-Cause Mortality, Including non-Liver-Related Disease, in Patients With Progressive Hepatitis C Virus-Related Fibrosis.
J Gastroenterol Hepatol, Epub ahead of print, 2016
- 81) Toyoda H, Tada T, Tachi Y, Hirai T, Yasuda S, Honda T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H, Kumada T.
Liver fibrosis indices for identifying patients at low risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of HCV.
Antivir Ther, Epub ahead of print, 2016
- 82) Toyoda H, Kumada T, Tada T.
Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV.
Hepatology, 64(5), 1818-1819, 2016
- 83) Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Tachi Y, Ishikawa T, Katano Y, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H, Hirooka Y.
Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy.
J Gastroenterol, 51(11), 1081-1089, 2016
- 84) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J.
Post-treatment levels of -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C.
Hepatol Res, Epub ahead of print, 2016
- 85) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Shimada N, Takaguchi K, Senoh T, Tsuji K, Tachi Y, Hiraoka A, Ishikawa T, Shima T, Okanoue T.
Efficacy and tolerability of an IFN-free regimen with DCV/ASV for elderly patients infected with HCV genotype 1B.
J Hepatol, Epub ahead of print, 2016
- 86) Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Senoh T, Shimada N, Hiraoka A, Michitaka K, Ishikawa T, Kumada T.
Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan.
J Viral Hepat, Epub ahead of print, 2016

- 87) Honda T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishikawa T, Murakami Y, Iwadate M, Umeiyama H, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H, Hirooka Y. The Core 197L mutation in conjunction with P79Q is associated with persistent low HBVDNA and HBs antigen clearance in chronic hepatitis B patients. Clin Microbiol Infect, Epub ahead of print, 2016
- 88) Aoki T, Iijima H, Tada T, Kumada T, Nishimura T, Nakano C, Kishino K, Shimono Y, Yoh K, Takata R, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Nishikawa H, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. Prediction of development of hepatocellular carcinoma using a new scoring system involving virtual touch quantification in patients with chronic liver diseases. J Gastroenterol, 52(1), 104-112, 2017
- 89) Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R, Yeo W, Mo F, Lai P, Chan SL, Tada T, Toyoda H, Kumada T. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance. Br J Cancer, Epub ahead of print, 2017
- 90) 豊田 秀徳, 熊田 卓, 多田 俊史. 目指せ!C 型肝炎ウイルスの克服-肝がん制圧に向けての更なる挑戦-【あくなき議論!高齢者は何歳まで治療すべきか? 発癌リスク・生命予後・費用対効果の観点から. 肝臓クリニカルアップデート, 2 巻 1 号, Page45-50, 2016
- 91) 多田 俊史, 熊田 卓, 豊田 秀徳, 水野 和幸.肝硬変のマネージメント-その進歩と課題-【C 型肝炎に対する抗ウイルス療法 肝不全・肝癌への進展をどう抑制するか、消化器の臨床, 19 巻 3 号, Page209-215, 2016
- 92) 熊田 卓. 【こむら返りと漢方】こむら返りに対する芍薬甘草湯の効果. 漢方と最新治療, 25 巻 2 号, Page91-95,2016
- 93) 平岡 淳, 熊田 卓, 糸林 詠, 辻 邦彦, 石川 達, 広岡 昌史, 狩山 和也, 能祖 一裕, 多田 俊史, 豊田 秀徳, 日浅 陽一, 道堯 浩二郎. 新しい肝予備能評価・albumin-bilirubin(ALBI)-grade を用いた肝癌ラジオ波治療における予後予測 JIS スコア変法・ALBI-T スコアの有用性. 肝臓, 57 巻 7 号, Page312-319, 2016
- 94) 豊田 秀徳, 熊田 卓. 【C 型肝炎 SVR 後の肝発癌】C 型肝炎 SVR 症例の長期予後. 医学のあゆみ, 259 巻 4 号, Page287-291, 2016

肝がん死亡の地理的分布の経年推移

研究分担者 三浦宜彦 埼玉県立大学

研究要旨

本研究等がこれまでに作成した1971～2010年の肝がんの期間別（5年ごと）・市町村別・性別SMR数値表および全国市町村別肝がん死亡分布図に加えて、2011年から2015年の5年間の性別・市町村別・性別SMRベイズ推定量を算出して、市区町村別・性別SMR数値表および肝がん死亡分布図を作成した。

研究協力者

延原 弘章 埼玉県立大学

A．研究目的

本研究は、肝がんを肝炎の終末疾病として捉え、肝がん死亡の地理的分布およびその年次推移を明らかにすることを目的とした。

本年度の目的は2011-15年の市町村別・性別SMR数値表と肝がんSMRベイズ推定量分布地図を作成することである。

B．研究方法

厚生労働省の人口動態統計保管統計道府県編(報告書非掲載表)から2011年から2015年の5年分の市町村別・性別肝がん死亡数および総務省統計局の国勢調査から2010年、2015年の市町村別・年齢別・性別日本人人口を、ポータルサイト「政府統計の総合窓口(e-Stat)」から得た。

これらのデータを用いて、市町村別・性別SMRを算出し、さらに、これまでと同様にモーメント法によって市町村別・性別SMRベイズ推定量を算出した。これらの演算にはSAS ver.9.4を用いた。さらに、ArcGIS(ESRI社)を用いてSMRベイズ推定量分布地図を作成した。

(倫理面への配慮)

データは統計資料にもとづいているので、倫理面の問題は生じない。

C．研究結果

1．肝がんの基準死亡率

1) 全国死亡率

死亡データは選択死亡分類Se07の「肝及び肝内胆管の悪性新生物」を用いた。

SMRを算出した9期間（1971-75年，1976-80年，1981-85年，1986-90年，1991-95年，1996-00年，2001-05年，2006-10年，2011-15年）の粗死亡率をみると、男では1971-75年に11.7（人口10万対：以下同様）の死亡率が年々増加して、2001-2005年には

38.3と3.3倍に増加し、その後は減少傾向にあった。女では1971-75年から2006-10年にかけて6.6から17.3へと2.62倍の増加が認められ、その後の2011-15年には16.4に減少した（表1）。

表1 期間別粗死亡率
(人口10万対：5年平均)

期間	男	女
1971-75	11.7	6.6
1976-80	15.2	7.0
1981-85	21.0	8.0
1986-90	27.5	9.5
1991-95	33.0	11.7
1996-00	38.2	15.4
2001-05	38.3	16.9
2006-10	36.0	17.3
2011-15	32.9	16.4

2) 年齢階級別死亡率の年次推移

図1は2001-05年、2006-10年、2011-15年の3期間について年齢階級別死亡率を示したものである。

男についてみると、2001-05年では死亡率が加齢とともに70-74歳まで上昇しその後は減少していたが、2011-15年では、80歳以上まで上昇していた。

女については、この3期間ではすべて80歳以上まで上昇していた（図1）。

3) 年齢階級別死亡率の年次推移

これを年齢階級別死亡率(基準死亡率)の年次推移(9期間)でみると、男では80歳以上の年齢階級のみがこの40年を通して増加を示していたが、40-44歳以下の年齢階級では、横ばいないし減少傾向を示していた。

また、75-79歳では2006-10年に、70-74歳では2001-05年に、65-69歳では1996-00年に、60-64歳では1991-1995年に、55-59歳では1986-1990年に、50

-54歳では1981-1985年にピークを形成した後、減少に転じていた(図2)。このピークを形成した年次をそれぞれの期間の中央年次として(例えば2006-2011年を2008年とする)出生年を求めてみると、すべて1929年から1933年に出生した世代に属していた。

女では60-64歳以上の年齢階級では男と同様のピークが認められたが男ほど顕著ではなかった。また30-34歳から55-59歳の年齢階級では減少傾向を示していた(図3)。

2. SMR数値表

図4は今回算出した2011-2015年のSMR数値表である。この表の検定の列は「+**、-**」は有意水準1%で有意を、「+、-」は有意水準5%での有意を示し、階級(5段階)1から5はそれぞれSMRが140以上、120-140、80-120、60-80、60未満を示している(図4)。

3. SMRベイズ推定量分布地図

図5から図10はSMRベイズ推定量分布地図を2001-05年、2006-10年、2011-15年の3期間について示した図である。

1) 2001-05年の分布図

男については、死亡率の高い地域は、富士川流域、大阪湾沿岸、中国地方の瀬戸内沿岸、北九州に集積していて、中部地方から北海道にかけての市町村は死亡率が低かった。特に東北地方はSMRが60未満の市町村が多く認められた。この西高東低のパターンは女についても認められたが、男よりは傾向が弱かった(図5, 6)。

2) 2006-10年の分布図

男女とも2001-05年の分布に類似していたが、SMRベイズ推定量の140以上と60未満の市町村が減少していた(図7, 8)。

3) 2011-15年の分布図

男女とも2006-10年の分布に類似していたが、SMRベイズ推定量の140以上と60未満の市町村数がさらに減少していた(図9, 10)。

D. 考察

1. これまでに作成した1971年から2010年の40年間を8期間に分けた市町村別・性別SMR数値表およびSMRベイズ推定量分布地図に加えて、2011-15年のSMR数値表とSMRベイズ推定量分布地図を作成した。

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

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

さらにこの3期間10年の推移をみると、男では近年になるほど、SMRベイズ推定量が140以上および60未満の市町村数が減少して、80-120の市町村数が増加していた。すなわち、地域差が小さくなってきたと考えられる。女でもその傾向は認められたが男ほど顕著ではなかった。

E. 結論

2011-15年のSMRおよびSMRベイズ推定量を算出し、SMRベイズ推定量分布地図を作成した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

图1 期间别年龄阶段别死亡率

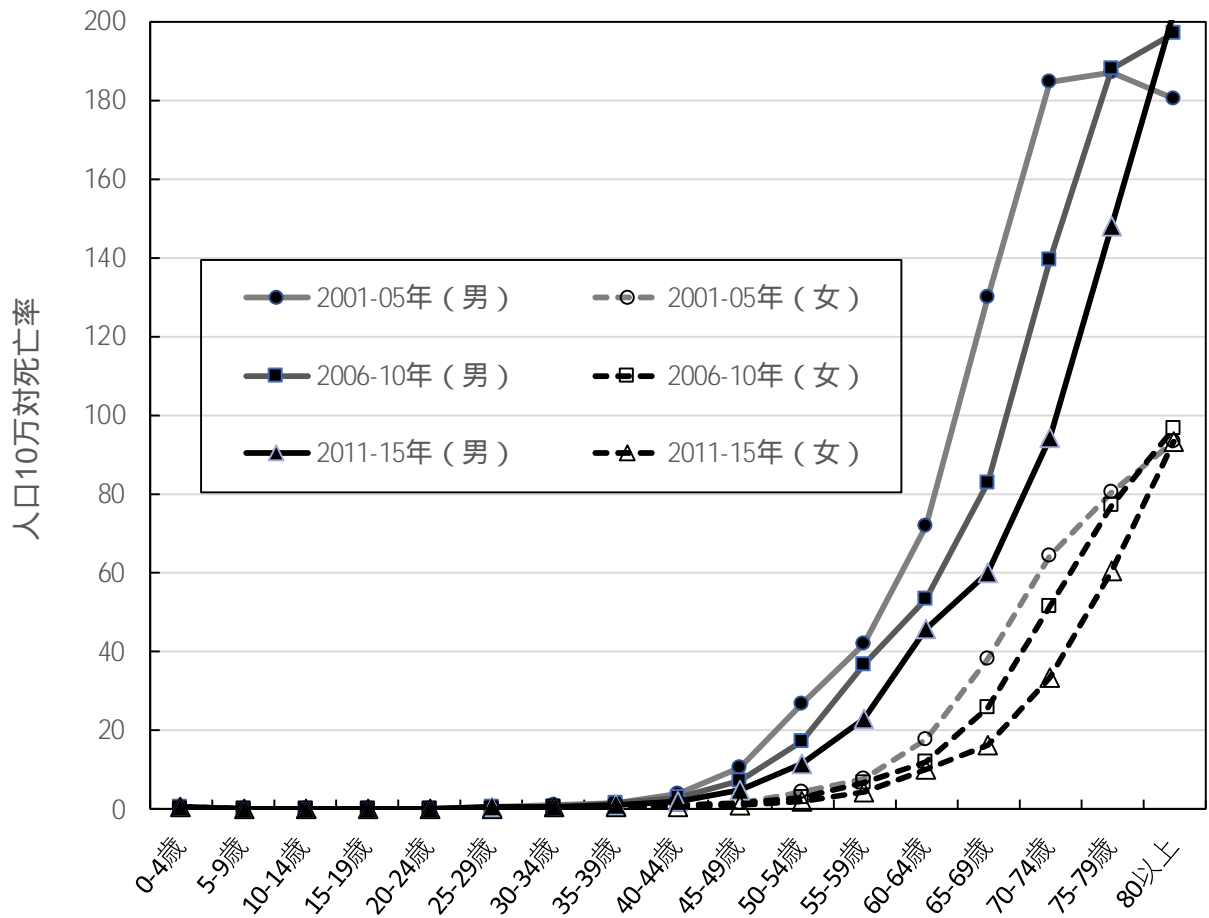


図2 年齢階級別死亡率の推移（5年平均：男）

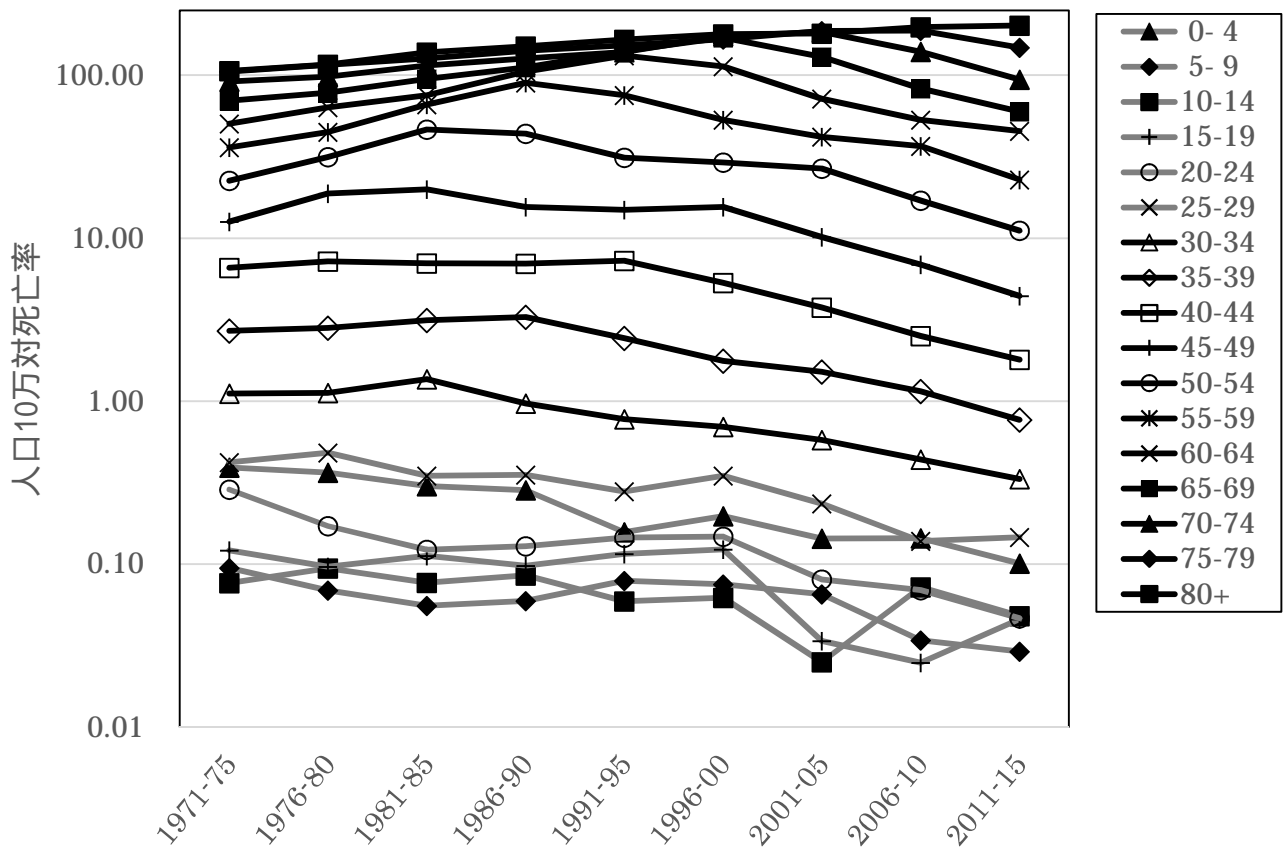


図3 年齢階級別死亡率の推移（5年平均：女）

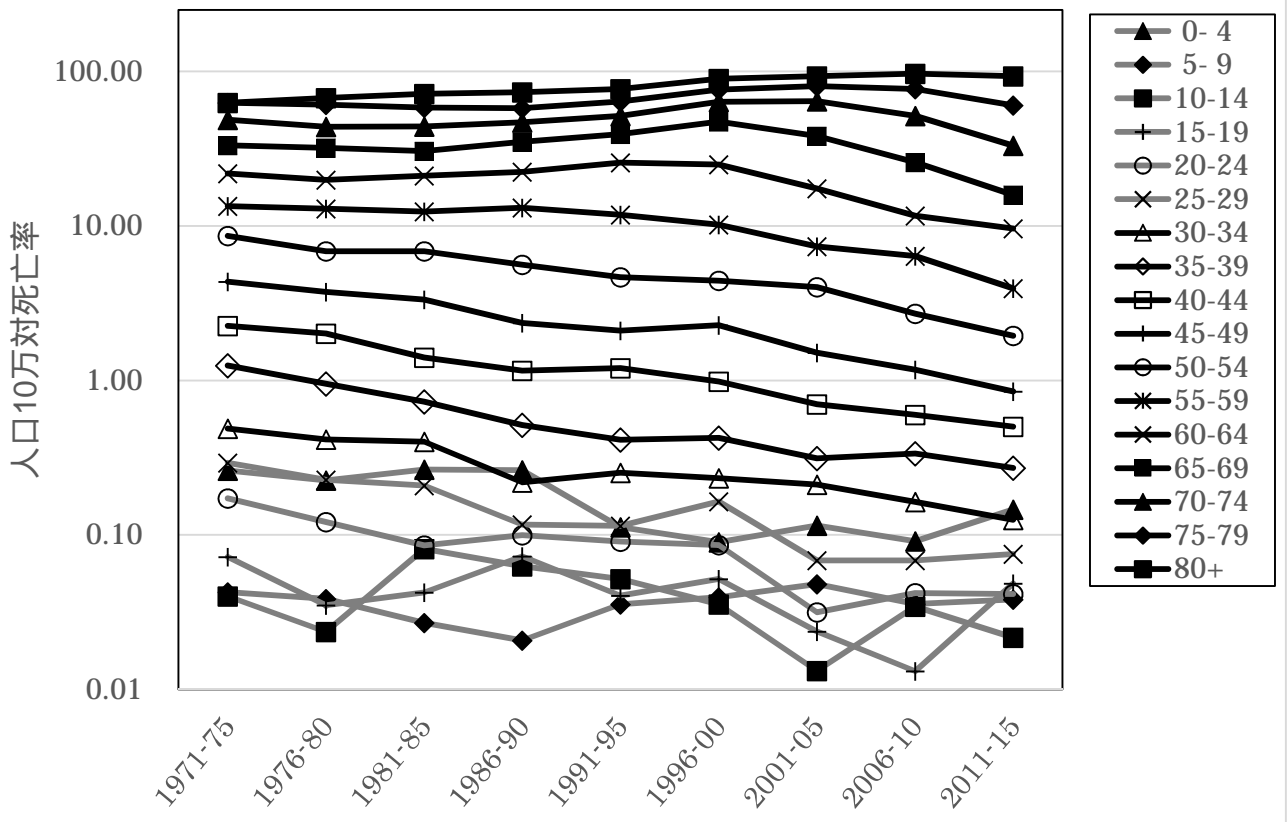


図4 SMR数値表(サンプル) : 2011-2015年

性	市町村コード	市町村名	観測 死亡数	期待 死亡数	SMR	検定	階級 (5段階)	SMR ベイズ推定量	階級 (5段階)
M	01000	北海道	4300	4567.642	94.1	-**	3	-	-
M	01101	中央区	151	139.626	108.1		3	107.5	3
M	01102	北区	196	195.713	100.1		3	100.1	3
M	01103	東区	144	174.876	82.3	-*	3	83.4	3
M	01104	白石区	143	136.386	104.8		3	104.5	3
M	01105	豊平区	131	145.709	89.9		3	90.6	3
M	01106	南区	115	129.36	88.9		3	89.8	3
M	01107	西区	163	156.76	104		3	103.7	3
M	01108	厚別区	86	99.883	86.1		3	87.5	3
M	01109	手稲区	101	108.677	92.9		3	93.6	3
M	01110	清田区	68	85.293	79.7		4	82.1	3
M	01202	函館市	254	235.874	107.7		3	107.3	3
M	01203	小樽市	130	125.131	103.9		3	103.6	3
∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴
F	47000	沖縄県	320	453.734	70.5	-**	4	-	-
F	47201	那覇市	92	104.097	88.4		3	89.3	3
F	47205	宜野湾市	11	24.45	45	-**	5	59.4	5
F	47207	石垣市	14	15.308	91.5		3	94.5	3
F	47208	浦添市	15	29.33	51.1	-**	5	62.3	4
F	47209	名護市	7	19.282	36.3	-**	5	56.1	5
F	47210	糸満市	20	17.74	112.7		3	108.6	3
F	47211	沖縄市	36	39.073	92.1		3	93.6	3
F	47212	豊見城市	13	15.743	82.6		3	88.8	3
F	47213	うるま市	29	38.619	75.1		4	79.7	4
F	47214	宮古島市	14	22.803	61.4		4	72	4
F	47215	南城市	7	15.771	44.4	-*	5	64.1	4
F	47301	国頭村	1	2.936	34.1		5	83.3	3
∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴	∴
F	47375	多良間村	0	0.537	0		5	94.2	3
F	47381	竹富町	1	1.556	64.3		4	94.6	3
F	47382	与那国町	0	0.557	0		5	94	3

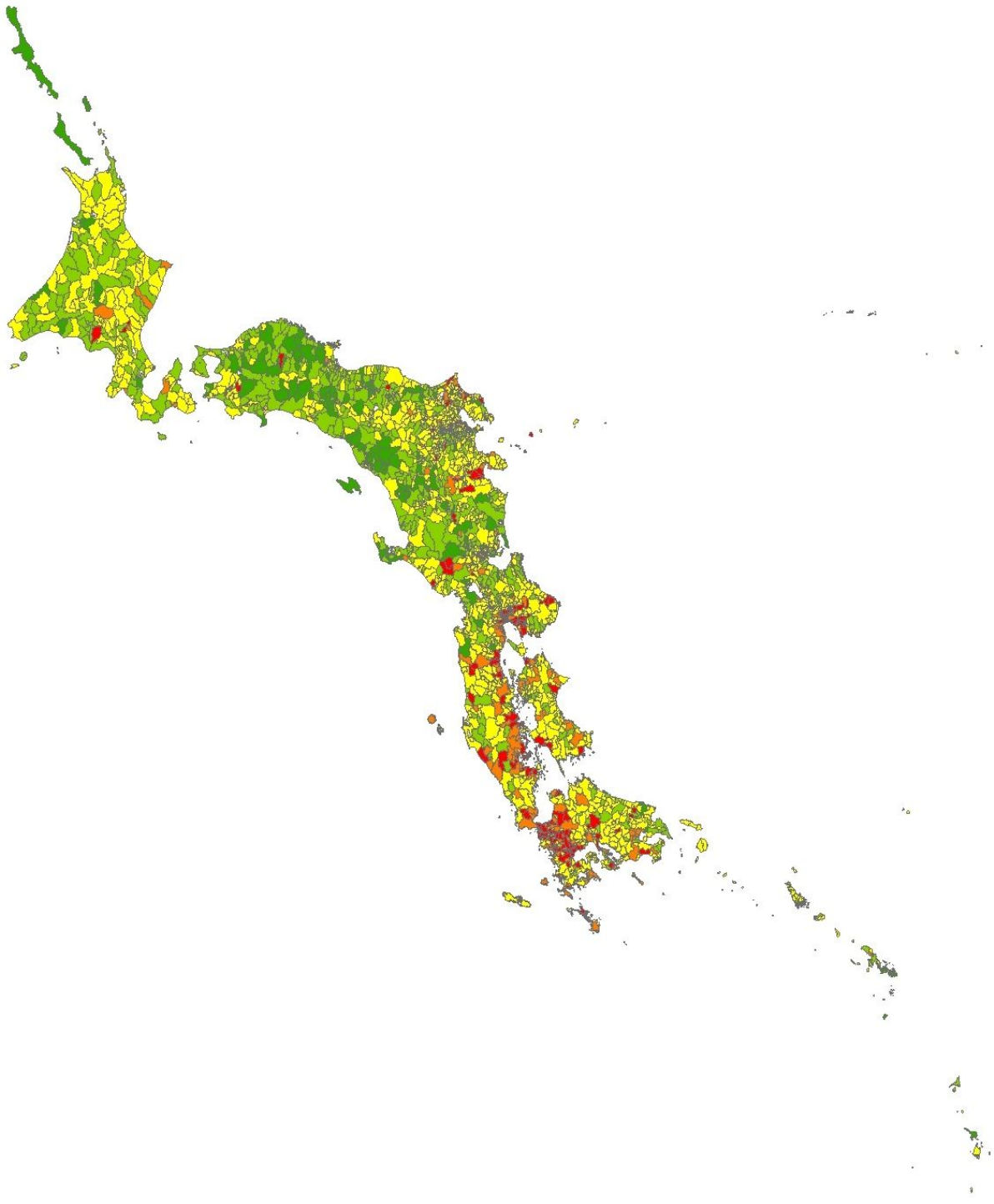


図5 SMR ベイズ推定量分布地図 (2001-05, 男)

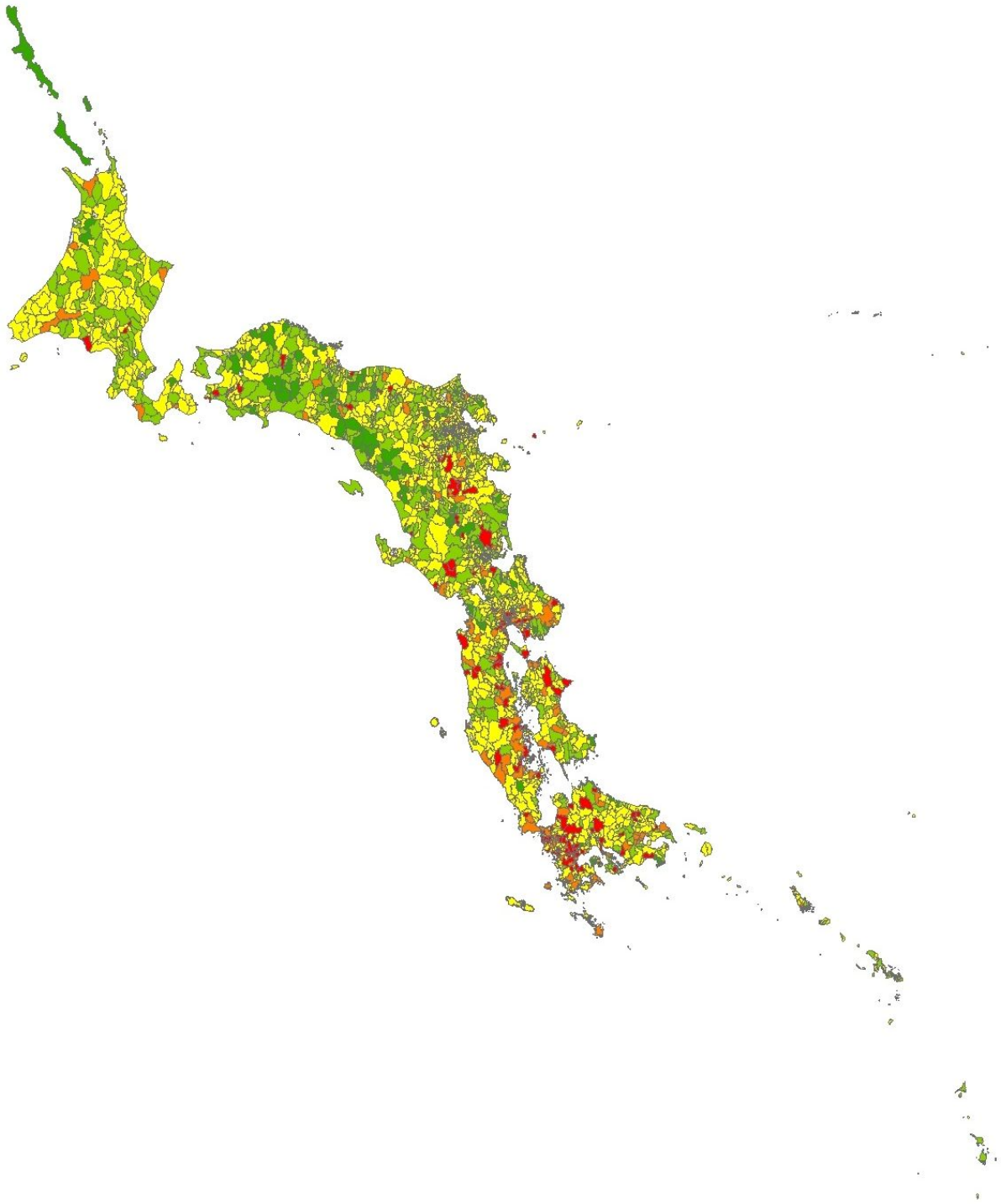


図6 SMR ベイズ推定量分布地図 (2001-05, 女)

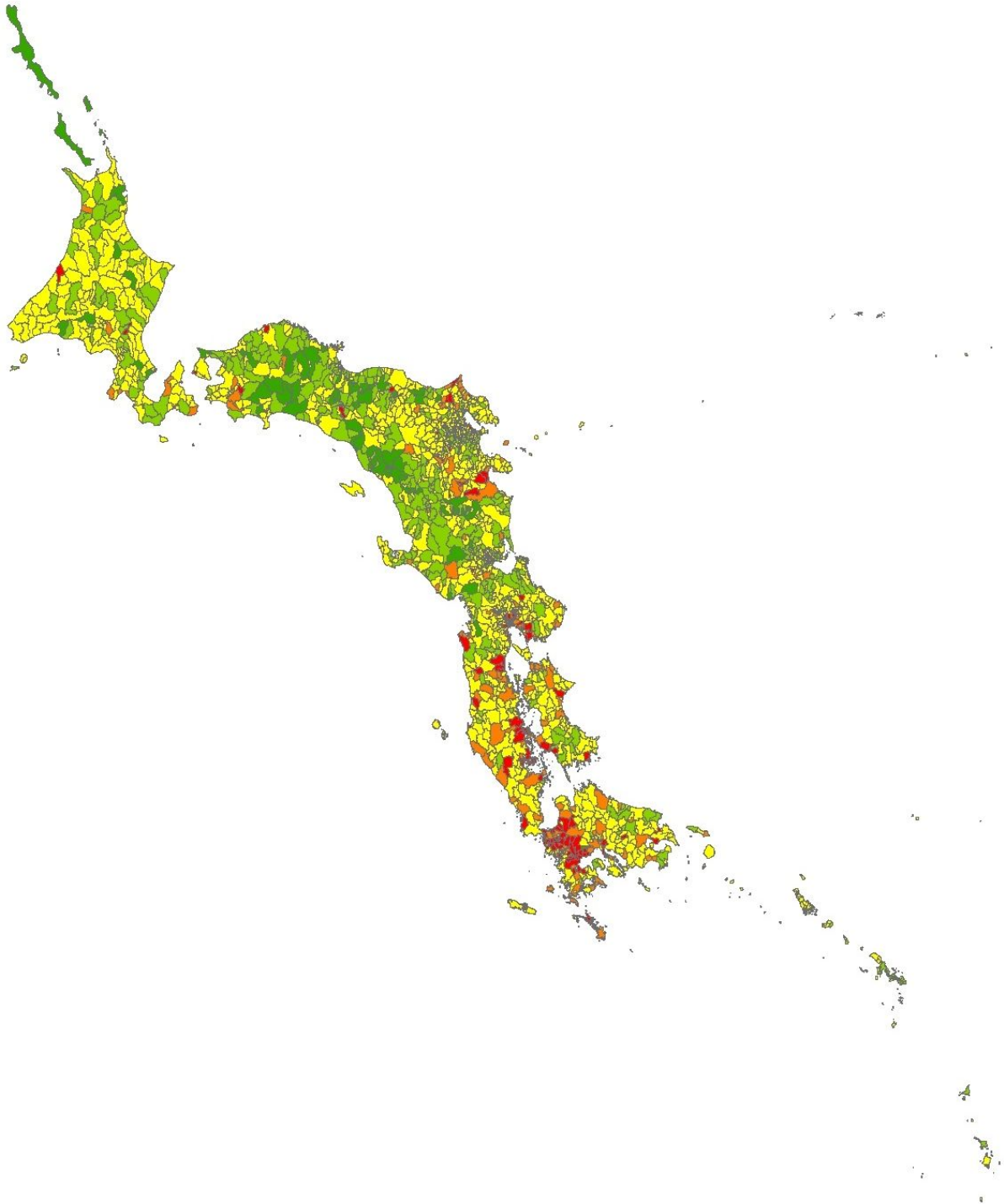


図7 SMR ベイズ推定量分布地図 (2006-10, 男)

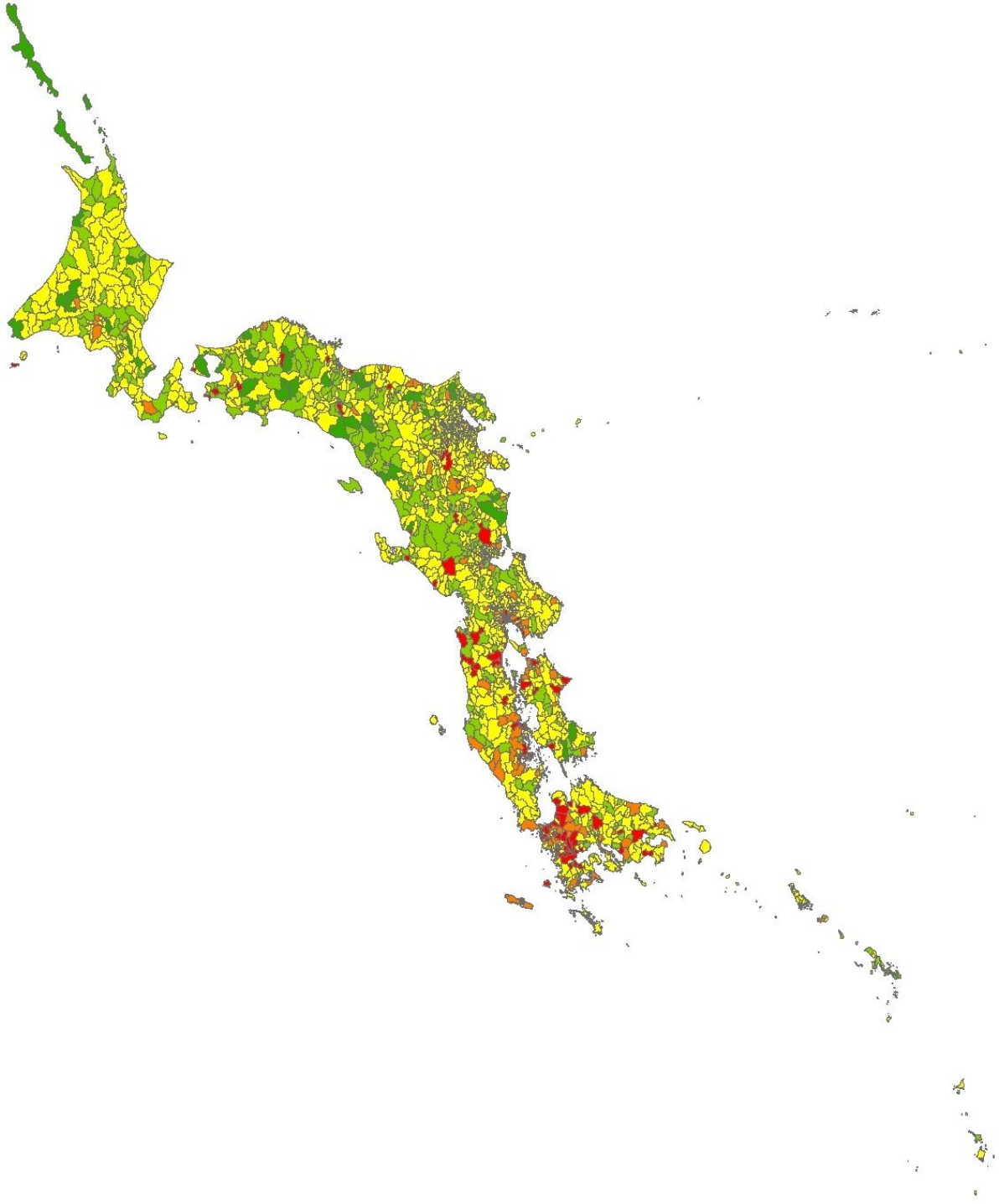


図8 SMR ベイズ推定量分布地図 (2006-10, 女)

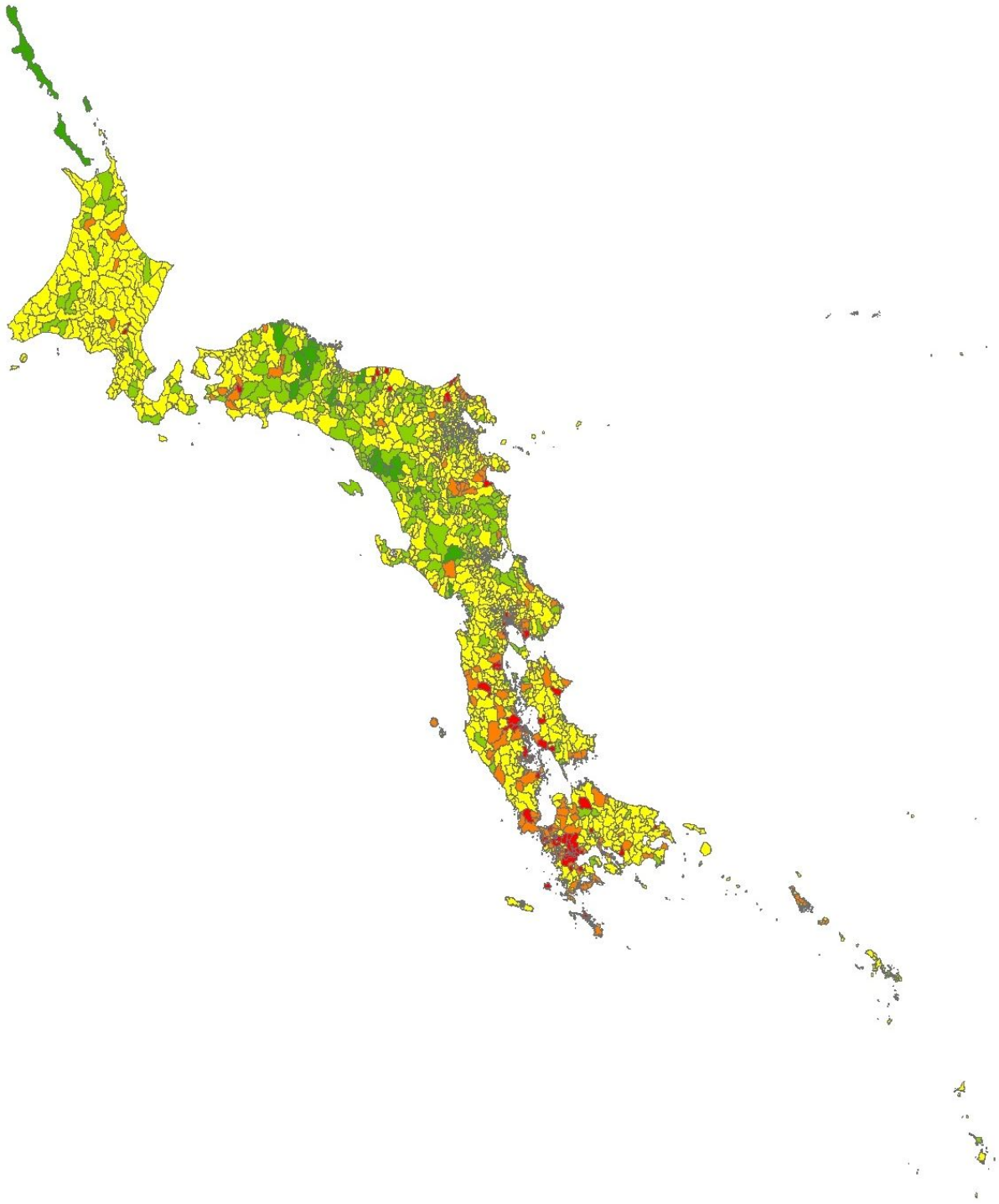


図9 SMR ベイズ推定量分布地図 (2011-15, 男)

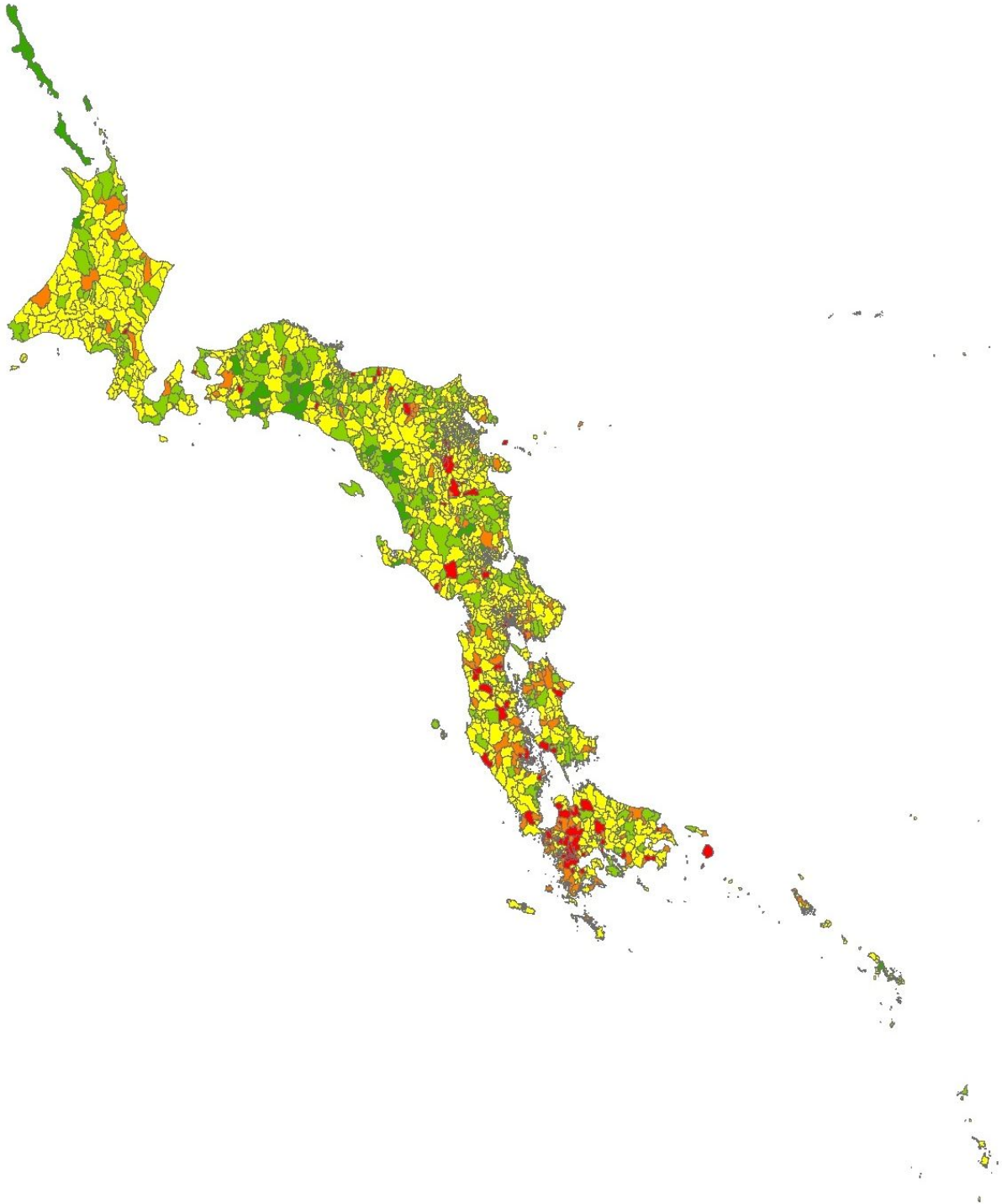


図 10 SMR ベイズ推定量分布地図 (2011-15, 女)

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

感染症サーベイランスの現状把握、
新規感染・急性肝炎の発生状況とその感染経路

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長

研究要旨

本邦には約 150 万人の B 型肝炎感染者が存在すると推定されている。一方、B 型肝炎に関する疫学情報は少ない。本研究では、1999 年 4 月から 2015 年 12 月までの間に感染症法に基感染症サーベイランス事業で届け出された B 型肝炎 4273 症例について報告する。近年、B 型肝炎の報告数に減少傾向は見られなかった。感染経路の検討から、B 型肝炎には性的接触の対策が重要と考えられた。一方、感染経路が不明な症例が多く、また自覚症状が無く、感染に気がついていない症例が多い可能性が示唆された。
(本研究は感染研疫学センターと共同で行われた)

A. 研究目的

B 型肝炎の発生動向の把握は、1987 年に感染症サーベイランス事業の対象に加えられ、全国約 500 カ所の定点病院からの調査として開始された。その後、1999 年 4 月の感染症法施行により、四類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり、さらに 2003 年 11 月の感染症法の改正に伴い五類感染症の「ウイルス性肝炎（E 型肝炎及び A 型肝炎を除く）」に分類され、その発生動向が監視されている。届出基準に基づき診断したすべての医師に、診断後 7 日以内に保健所への届出が義務付けられている。本研究では、感染症法のもとで、診断・報告された急性肝炎について報告する。

B. 研究方法

(1) B 型肝炎の疫学

現在、日本には約 150 万人の B 型肝炎感染者が存在すると推定されている。一方、B 型肝炎に関する疫学情報は少ない。本邦での感染症法に基づく感染症サーベイランスは感染源の発生や流行を探知することができ、蔓延を防ぐための対策や医療従事者、国民への情報提供に役立っている。本研究では、1999 年 4 月から 2015 年 12 月までの間に届け出された B 型肝炎 4273 症例の年別発生状況、年齢別分布、都道府県別報告状況、症状、感染経路等について解析した。

(倫理面への配慮)

情報については匿名化し、研究班では個人情報を持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

C. 研究結果

(1) B 型肝炎の疫学

B 型肝炎患者の年別発生症例数は、1999 年から 2003 年まで減少傾向(502 症例から 249 症例)であったが、その後ほぼ横ばいに転じている(243 症例から 178 症例)。年齢別の報告数は、男性では 25～29 歳にピークが認められ、女性では 20～24 歳にピークが認められた。14 歳以下の小児及び 70 歳以上の高齢者の報告は少なかった。報告された B 型肝炎 4273 症例は、男性 3162 例、女性 1111 例で、男女比(男/女)が 2.8 であった。都道府県別の人口 100 万人あたりの報告症例数は、宮崎県(38.2 例)、岡山県(37.5 例)また広島県(33.1 例)に多く、一方、B 型肝炎の報告が 5 例以下の県もあり、地域によって大きな偏りがあった。2006 年 4 月以降に報告された B 型肝炎 1934 症例の初発症状について調べたところ、肝機能異常は 1493 症例(77%)、全身倦怠感 1412 症例(73%)、黄疸は 1163 症例(60%)に認められ、他の症状には褐色尿、発熱、嘔吐などが観察された。感染経路別(複数回答含む)に分類したところ、性的接触 2526 例(59%)、血液または血液製剤 35 例、母子感染 24 例、静脈注射使用 9 例であった。また、原因不明は 1690 例(39%)であった。性的接触のうち、男性の異性間接触は 1501 例(76%)、男性の同性間接触は 303 例(15%)であり、女性の異性間接触は 545 例(95%)であった。

D. 考察

近年、B 型肝炎の報告数に減少傾向は見られなかった。感染経路の検討から、B 型肝炎には性的接触の対策が重要と考えられた。一方、感染経路が不明な症例が多く、また自覚症状が無く、感染に気がついていない症例が多い可能性が示唆された。

E. 結論

B 型肝炎の発生動向の全数把握は予防対策、

啓発活動に大変有効であると考えられた。感染予防対策を構築する上でも、医療関係者に届出義務を周知する必要があると考えられる。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) 論文発表

- (1) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins. *Hepatology*. 2016 in press
- (2) Nakajima S, Watashi K, Ohashi H, Kamisuki S, Izaguirre-Carbonell J, Kwon AT, Suzuki H, Kataoka M, Tsukuda S, Okada M, Moi ML, Takeuchi T, Arita M, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Hasegawa H, Takasaki T, Sugawara F, Wakita T. Fungus-Derived Neoechinulin B as a Novel Antagonist of Liver X Receptor, Identified by Chemical Genetics Using a Hepatitis C Virus Cell Culture System. *J Virol*. 2016 Sep 29;90(20):9058-74.
- (3) Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T, Okamoto T, Aizaki H, Matsuura Y. Human Cathelicidin Compensates for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation. *J Virol*. 2016 Sep 12;90(19):8464-77.
- (4) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Tajima S, Takasaki T, Konishi E, Kato T, Kohara M, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicits neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6:28688.
- (5) Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Single-domain intrabodies against HCV Core inhibit viral propagation and Core-induced NF- B Activation. *J Gen Virol*. 2016 97(4):887-92.
- (6) Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Prolactin regulatory element binding

protein is involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. *J Virol*. 2016 90(6):3093-111.

2) 総説発表

- 1) 相崎英樹, 和気健二郎, 脇田隆字, ここまでわかったC型肝炎ウイルスの感染・複製機構、目覚しく治療効果を発揮するC型肝炎治療、Mebio、メジカルビュー社、東京、2017;34(1);4-13.
- 2) 相崎英樹, 脇田隆字、肝炎ウイルス検査のすすめ、くらしの豆知識、国民生活センター、東京、2016、200-201.
- 3) 相崎英樹, 脇田隆字、C型肝炎治療における新時代の幕開け、C型肝炎ウイルスの複製・増殖のメカニズム、医薬ジャーナル、医薬ジャーナル社、大阪2016;52;67-70.

2 . 学会発表

1) 国際学会

- (1) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Bivalent vaccine antigen for Japanese encephalitis virus and Hepatitis C virus. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Tokyo, Japan 2016. 2. 20-24.
- (2) Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Prolactin regulatory element binding protein and Surfeit 4 are involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Tokyo, Japan 2016. 2. 20-24.
- (3) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Zheng X, Kao YT, Hossam GE, Zaitso T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Japan. 2016.9.6-9.
- (4) Watashi K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without affecting bile acid transport. 2016 International HBV Meeting Seoul, Korea. 2016. 9.21-24.
- (5) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S,

- Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Proanthocyanidin and its analogs are new class of HBV and HDV entry inhibitors that target the viral preS1 region. 2016 International HBV Meeting Seoul, Korea. 2016. 9.21-24.
- (6) Gewaid HE, Aoyagi H, Watashi K, Suzuki R, Aly H, Kumagai K, Yamaji T, Fukasawa M, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Hanada K, Wakita T, Aizaki H. Sphingomyelin is a component in the membranous replication factories. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (7) Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Iwamoto M, Tsukuda S, Ohashi H, Kawai F, Mizokami M, Park SY, Tanaka Y, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Otani N, Wakita T. Vanitaracin A is a novel entry inhibitor of hepatitis B and D viruses through targeting NTCP. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (8) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Retinoid inhibitors abolish the host permissiveness to hepatitis B virus infection by modulating the expression of NTCP. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (9) Watashi K, Nakajima S, Ohashi H, Kamisuki S, Kwon ATJ, Suzuki H, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Kato T, Sugawara F, Wakita T. The HCV cell culture system identified fungal-derived neochinin B as a novel antagonist of liver X receptor. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (10) Iwamoto M, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Tanaka Y, Mizokami M, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Hepatitis B virus capsid formation is regulated by microtubules and their posttranslational modification. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (11) Zaitso T, Aoyagi H, Matsuda M, Watanabe N, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Fukuhara T, Matsuura Y, Wake K, Suzuki T, Matsuura T, Tamura K, Wakita T, Aizaki H. Human hepatic stellate cells are permissive for hepatitis C virus infection/replication and play important roles in fibrosis. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (12) Suzuki R, Matsuda M, Shimoike T, Watashi K, Aizaki H, Kato T, Suzuki T, Wakita T. Activation of protein kinase R by hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (13) Matsuda M, Yamanaka A, Yoshii K, Watashi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Wakita T, Suzuki R. Multiple flaviviruses neutralization assay based on single-round infectious particles. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (14) Ohashi H, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Role of lipid droplets in the emergence of drug resistant virus against direct acting antivirals. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (15) Fukano K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Park SY, Wakita T, Ogasawara Y, Watashi K. Establishment of the method for evaluating molecular interaction between hepatitis B virus entry inhibitors and sodium taurocholate cotransporting polypeptide. 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Kyoto, Japan. 2016. 10. 11-15.
- (16) Lingbao Kong L, Aoyagi H, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Surfeit 4 is involved in HCV replication by interacting with NS4B. Positive-strand RNA viruses, Austin, TX, 2016. 5. 2-5.
- (17) Xin Z, Aoyagi H, Puig-Basagoiti F, Kao YT, Watashi K, Suzuki R, Takahashi T, Sunagawa T, Ohnishi M, Wakita T, Aizaki H. Acute Hepatitis B in Japan, April 1999 -December 2015. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Shanghai, China, 2017. 2. 16-19.
- (18) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Zheng X, Kao YT, Hossain GE, Zaitso T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki S, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained

virological response. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver, Shanghai, China, 2017. 2. 16-19.

2) 国内学会

- (1) 鈴木亮介、松田麻未、山中敦史、好井健太郎、渡士幸一、相崎英樹、小西英二、高崎智彦、脇田隆字. デングウイルスレプリコンを用いたフラビウイルス網羅的中和抗体アッセイ系の開発. 第51回日本脳炎ウイルス生態学研究会、福島、2016年5月13-14日.
- (2) 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、坂巻有里子、市野瀬志津子、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹. HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の肝細胞の超微細構造の変化. 第26回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016年5月13-15日.
- (3) 九十田千子、渡士幸一、濱田義知、齊藤安貴子、五十川正記、田中義正、鈴木亮介、相崎英樹、小嶋聡一、杉山真也、田中靖人、溝上雅史、脇田隆字. B型肝炎ウイルス粒子を直接標的とする侵入阻害剤 proanthocyanidin. 第26回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016年5月13-15日.
- (4) 小嶋聡一、掛谷秀昭、古谷裕、相崎英樹、松浦知和, 次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究. 第26回抗ウイルス療法学会総会、名古屋、2016年5月13-15日.
- (5) ホッサムゲワイド、青柳東代、渡士幸一、鈴木亮介、熊谷圭悟、山地俊之、深澤征義、酒巻有里子、市野瀬志津子、花田賢太郎、脇田隆字、相崎英樹. スフィンゴ脂質のC型肝炎ウイルス複製における役割の解析. 第58回日本脂質生化学学会 秋田、2016年6月9-10日.
- (6) Iwamoto M, Kaneko M, Ohashi H, Kawai F, Suzuki R, Aizaki H, Park SY, Ryo A, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Protein kinase C triggers the internalization of hepatitis B and D viruses into hepatocytes. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.
- (7) Watashi K, Shimura S, Peel M, Sluder A, Kawai F, Iwamoto M, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Strategy for hepatitis B and D virus entry inhibition without impairing NTCP-mediated bile acid uptake. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.
- (8) Matsuda M, Yamanaka A, Yoshii K, Watashi K, Aizaki H, Konishi E, Takasaki T, Wakita T, Suzuki R. Development of a neutralization assay for multiple flaviviruses based on single-round infectious particles. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.
- (9) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Characterization of origomeric flavivirus as a novel class of anti-HBV entry inhibitors that directly target viral envelope protein. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.
- (10) Ohashi H, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T, Watashi K. Aryl hydrocarbon receptor regulates the assembly of hepatitis C virus and affects the emergence of drug resistant virus against DAAs. 日本ウイルス学会第64回学術集会, 札幌, 2016年10月23-25日.
- (11) 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、政木隆博、三又絢子、酒巻有里子、市野瀬志津子、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹. HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の肝細胞の超微細構造の変化、広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム、広島、2016年6月25日.
- (12) 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、渡士幸一、鈴木亮介、會澤信弘、政木隆博、坪田昭人、和氣健二郎、脇田隆字、相崎英樹. HCVに対する抗ウイルス治療後、SVR後の肝細胞の超微細構造の変化, 第41回日本肝臓学会東部会、東京、2016年12月8-9日.
- (13) 相崎英樹、吉岡健太郎、脇田隆字, 自治体における肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの構築, 第41回日本肝臓学会東部会、東京、2016年12月8-9日.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

医歯学生における
3-doseB型肝炎ワクチン接種後のHBs抗体陽性率および抗体推移に関する研究

研究代表者：田中 純子¹⁾

研究協力者：永島 慎太郎¹⁾、吉原正治²⁾、山本 周子¹⁾、片山 恵子¹⁾、杉山 文¹⁾、Muzembo Basilia
Andre¹⁾、Chuon Channarena¹⁾

- 1) 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学
2) 広島大学 保健管理センター

研究要旨

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

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

A. 研究目的

医療従事者は針刺し事故をはじめとする血液汚染事故による感染、その中でも HBV の感染のリスクが高い。HBV 感染予防のためには感染防御抗体である HBs 抗体を保有していることが望ましい。

医学部医学科、歯学部歯学科の学生は臨床実習の前に HB ワクチンの接種が推奨されている。3 回目のワクチン接種前後の HBs 抗体を測定し、HBs 抗体獲得率、HBs 抗体価の動態を明らかにすることを目的とした。

種を 3 回ともすべて受けた学生は 832 名であった。このうち、文書により本研究の参加に同意し本研究の 3 回採血（HBs 抗体検査）調査に全て協力した学生 491 名(59.0%，平均年齢：22.7±2.8 歳)を解析対象とした。内訳は、男性 289 人(22.6±2.6 歳)、女性 202 人(22.8±3.0 歳)であった。(表 1)

調査開始時 年齢	全体(人)	男性(人)	女性(人)
18～20歳	66	40	26
21～25歳	377	220	157
26～41歳	48	29	19
計	491	289	202

表 1 調査開始時年齢別にみた解析対象者数

B. 研究方法

1. 対象

広島大学医学部医学科・歯学部歯学科の学生は臨床実習を開始する前に HB ワクチンを 3 回接種することが定められている。

2011 年から 2016 年 4 月において HB ワクチン接

2. 方法

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

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

HBs 抗体陽性率は、陽性と弱陽性を併せて算出した。

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

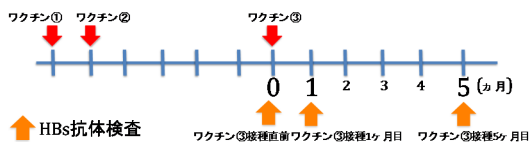


図 1 HB ワクチン接種、HBs 抗体検査のスケジュール

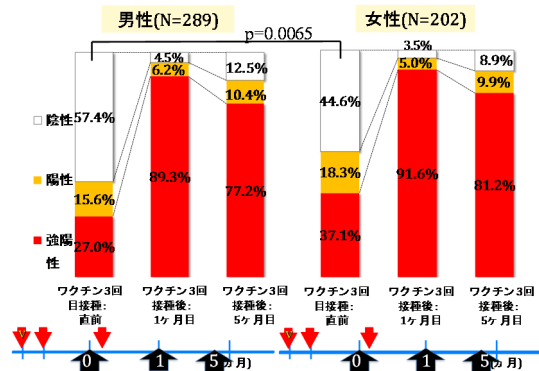


図 3 男女別にみた HBs 抗体検査結果の変動

C. 研究結果

491 名の HBs 抗体陽性率は、HB ワクチン 3 回接種直前で 47.9%であり、HB ワクチン 3 回接種 1 ヶ月後には 95.9%に上昇し、その 4 か月後である HB ワクチン 3 回接種 5 ヶ月後には 89.0%に低下した(図 2)。また、2 回目ワクチン接種後 5 カ月後と 3 回目ワクチン接種後 5 カ月後を比較すると、47.9%から 89.0%に上昇した。

男女別にみると、HBs 抗体陽性率は 3 回目ワクチン直前において、女性が有意に高い値を示したが、1 カ月後と 5 カ月後では有意差は認められなかった。(図 3)

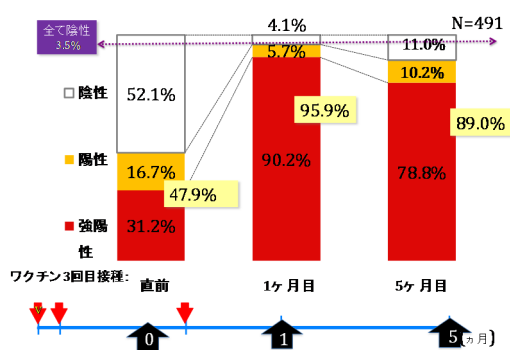


図 2 医学部生、歯学部生 491 名の HBs 抗体検査結果の変動

ワクチン 3 回接種 1 カ月後からワクチン 3 回接種 5 か月目までの結果の推移をみると、1 カ月後で陽性であった 443 例は 3 回接種 5 か月後には 9.0%が弱陽性となり 4.3%が陰転した。

また、3 回接種 1 カ月後に陽性であった 28 例のうち 57.1%が陰転した(表 2)。

次に、ワクチン 3 回接種の 1 カ月後の抗体価を横軸に、ワクチン 3 回接種 5 か月後の抗体価を縦軸にした散布図を図 4 に示す。

4 ヶ月の時間経過により HBs 抗体価が低下しており、HBs 抗体価は約 2 割の減少が示された。

		ワクチン3回接種の5カ月目		
		強陽性	陽性	陰性
ワクチン 3回接種 1カ月目	強陽性 443例	384 (86.7%)	40 (9.0%)	19 (4.3%)
	陽性 28例	3 (10.7%)	9 (32.1%)	16 (57.1%)
	陰性 20例	0 (0%)	1 (5.0%)	19 (95.0%)

表 2 ワクチン3回接種1カ月目と5カ月目のHBs抗体検査結果推移の内訳

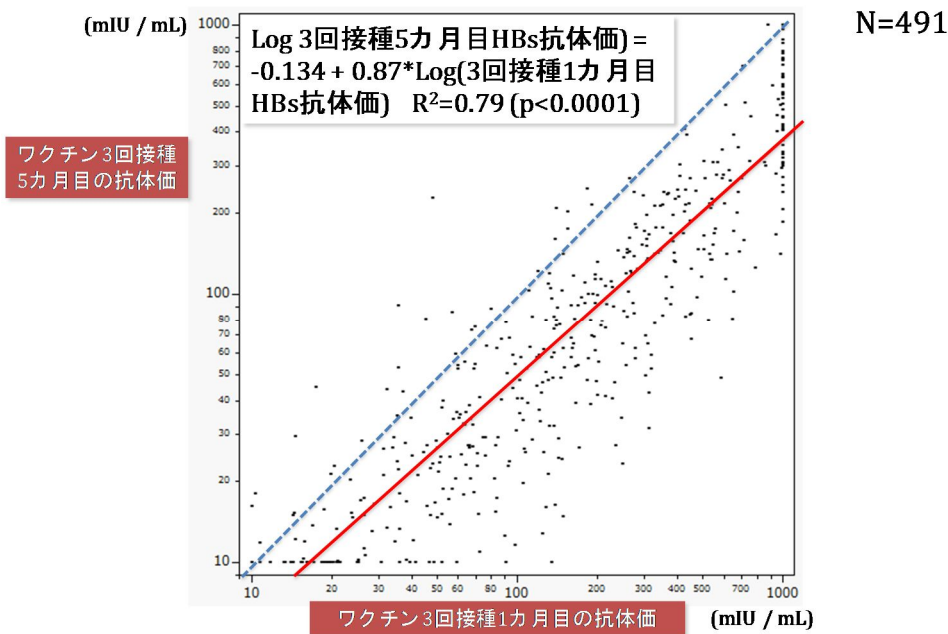


図 4 ワクチン3回接種1カ月目と5カ月目のHBs抗体価の比較

D. 考察および結論

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

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

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

献血者の個別 NAT スクリーニングから見た HCV の感染状況

研究分担者 氏名 佐竹正博 所属 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

研究要旨

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

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

A．研究目的

HCV感染者を早期に見だし、診療に誘導する施策が進められている。それを実行するとともにその効果を判定・分析し、結果を新たな政策に反映させなければならない。そのためには、適切な集団を選んでそこでのHCV感染の実態を詳細に解析する必要がある。献血者集団はその大きなサイズとスクリーニング検査が実施されていることから、最適な集団のひとつである。この解析は、4年ごとに行っており、過去のデータとの比較も可能である。

B．研究方法

2014年8月から2015年7月までの全国の総献血者4,953,084人を対象にHCVに関するデータを集計した。このうち初回献血者は2,986,175人である。以前の報告と異なり、現在血液センターでは全例HCV抗体検査と個別サンプルNAT検査を施行しており、HCV抗体陽性者のうち、真の感染者を特定することができる。

このような条件の下で、初回献血者でのHCV感染率、献血者集団内で1年間に起きたHCV新規感染などを、年齢・地域・遺伝子型別に解析した。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

この1年間に、HCV-NATが陽性と判定された献血者は合計375人、男女比は7.8:2.2であった。このうち初回献血者は274人、以前にも陽性の履歴があるにもかかわらず献血を継続している持続陽性者は46人、これまで陰性であったがこの1年間の間に陽性となった陽転者が55人であった。

初回献血者中の粗 HCV 陽性率は 0.075% であった。これを年齢別にみると、男性では高齢であるほど陽性率は高いが、50 代から急に高くなり 0.68%、60 代では 0.89% となる（図 1）。これに対し、女性では 40 代から 60 代にかけて 0.11~0.17% の間にとどまっている。これらの人々は自分が HCV に感染していることを知らない人々であると思えることができる。よってこの陽性率を 2014 年の構成人口に乗じてみると、献血者年齢（16~69 歳）においては、全国で 16 万 6 千人の男性が、また 4 万 7 千人の女性がまだ自分の HCV 感染を知らないという結果になった（図 2）。

2014 年の初回献血者での年代別陽性率を 2010 年のそれと比較した（図 3）。どの年代においても 2014 年の陽性率は 2010 年のそれより低くなっているが、10 年前の陽性率から予想される 1 世代（10 年）あとの陽性率よりも低い。しかも実際には 4 年しか経過していない。この陽性率の低下は出生コホート効果のみで説明することは不可能である。

初回献血者の陽性率を地域別に見たものが図 4 である。北海道・近畿・九州・沖縄での陽性率が高いことがわかる。

前年の研究報告において、過去から見た前方視コホートスタディを行い、複数回献血者での新規 HCV 感染率を計算した。その結果は、男性は 619 万人年中 46 人が HCV 陽転し、女性は 291 万人年中 20 人が陽転し、ともに 10 万人年あたり 0.7 の新規 HCV 感染率であった。この数値を 2014 年の 15~69 歳の日本の全人口に乗じて、HCV 感染の期待値を計算すると、この年齢人口では 1 年に 614 人が新たに HCV に感染するという結果が得られた。

HCV-NAT 陽性 / HCV 抗体陰性のドナーは、感染が起きてから 2, 3 か月の状態にあると考えられるので、その数は長期経過したキャリアではなく、現在起き

ている感染の状況を反映するものである。その数は2000年のNAT開始時から順調に下降しており、ここ5年間は毎年4人以下である(図5)。また、これら新規感染のHCVの遺伝子型を見ると、1bが27%、2aが44%、2bが28%(図6)と、医療機関で加療を受けている慢性C型肝炎患者での比率(1bが70%、2aが20%、2bが10%)と大きく異なっている。

また、陽転者(新規感染者)55名の年代・地域とHCVの遺伝子型を調べた(表1,2)。年代では30歳代が最も多く47%、次に40歳代が25%であった。遺伝子型は2bが40%、2aが35%であった。陽転者が多く認められた都道府県は、大阪、北海道、兵庫、千葉、東京などであった。

最後に、初回献血者(ほとんどがキャリア)、持続陽性者(キャリア)、陽転者別に、献血時のALT値をHCV遺伝子型別に平均値を出した(表3)。初回献血者と持続陽性者では、ALT値は60U/L前後で変わらないが、陽転者ではどのHCV遺伝子型においても高かった。また、1bの群は、2a,2bに比べてALT値が高い傾向があった。

D. 考察

献血者の感染症に関するデータは、その国民全体の感染状況をよく反映すると考えられているが、輸血用血液製剤として受け入れることのできないマーカーが陽性の場合、そのドナーにデータを告知するため、そのドナーは次回からは献血には来ない。したがって複数回献血者が5分の4を占める日本の献血者は、いわばクリーンにされた集団のそれであり、国民全体の真の陽性率を示さない。これに対し、初回献血者から得られる感染症のデータは、そのようなバイアスがかかっていないので、一般の健康人の感染状況をよく反映すると考えられている。

今回得られたHCV-RNAの男女別・年齢別陽性率はこれまでの調査結果とほぼ同じパターンを示した。男性での高年齢ほど顕著に高くなる陽性率は、性感染症(HBVなど)のそれとは全く別のもので、出生コホートの影響によるものである。女性での陽性率は、男性よりずっと少ないが、中高年で特異的に高いパターンを取っている。これが何によるものかはわからない。

自分がHCVに感染していることを知らない人口が、献血可能年齢(16~69歳)に男女合わせて少なくとも20万人いることが示された。また、2010年の陽性率と比べると、2014年の陽性率はコホートの追跡から予想されるよりも低い値を示していた。日常生活においてHCV感染のリスクを自覚することは、一般の人々には困難と思われるので、「自分の健康に心当たりのある人は献血に来ないでほしい」という血液センターのキャンペーンが奏功しているとは考えにくい。むしろこれらは、国が進めるHCV感染者の掘り起こしと治療への早期誘導などの施策により、検診などでHCV感染が判明して献血には来ない人が増えたため、初回献血者での比率が下がったものと思われる。

過去から見た前方視コホースタディの結果を適用すると、献血可能年齢の人口で、年間600人あまりが新たにHCVに感染していると推定された。実際、今回の献血者の調査では1年間に55人が新たに感染しており、献血者と総人口の比から見ると、推定に近い値であった。

HCV-NATが導入された2000年以降に、HCV-NAT陽性/HCV抗体陰性のドナーの数、すなわち感染して2,3か月以内のドナーの数は、漸減してきている。このことは、輸血用血液の安全性に関しては、NATウィンドウ期の献血も少なくなっていることを推定させ、歓迎すべき状況である。実際に一般人の中でもHCVに感染するリスクのある施術(例えば民間で行われる観血的な治療・美容手技など)が衛生的になってきたことが考えられる。

このような、現在感染を起こしているHCVの遺伝子型を見ると、肝炎の臨床で従来言われてきた「日本に特に多い強い病勢の1b型」という定義は当てはまらず、むしろ2a,2bが多い。このことは、実際に日本の新規感染では1bが少なくなっているのか、あるいは1bは病原性が強いのでより重症の慢性肝炎となり、臨床的に治療の対象となる例数が増えるためであるのか不明である。しかし、2a,2bも昔から日本には存在して今と同様に感染を起こしていたと考える方が自然であろう。

新たな陽転者は、男性が43人と女性(12人)の3.6倍である。これは献血者の男女比(2.4:1)と比べても現行の感染がやはり男性が多いことがわかる。陽転者は30代と40代に多く、HBVなどの性感染症よりも高年齢によっている。

思いがけないことに、陽転の時期が不明であるにもかかわらず、新たな陽転者のALT値はキャリアよりも高かった。C型肝炎は、感染後かなり長期にわたって肝障害が続き、時間をかけて60U/L前後のキャリアに落ち着いてくるものと思われる。しかも初感染の時から遺伝子型1bは2a,2bに比べてALT値が高い傾向があることが分かった。

E. 結論

献血者集団においては

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

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1．論文発表

無し。

2．学会発表

第52回日本肝臓学会総会 2016年5月20日 千葉市
口演「輸血によるHCV感染と院内HCV感染」

H．知的所有権の出願・取得状況

無し。

図1 初回献血者の HCV-RNA 陽性率

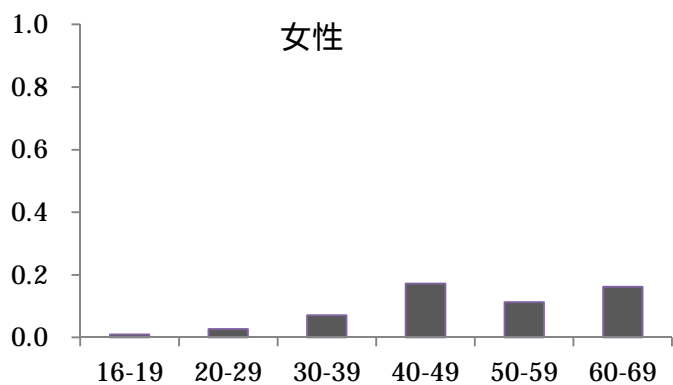
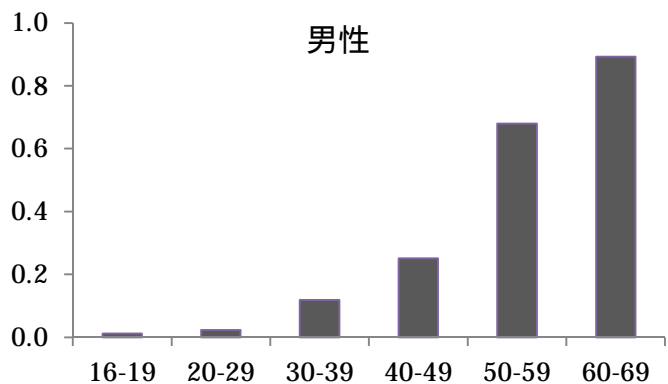


図2 HCV 感染を知らない人口 (推定)

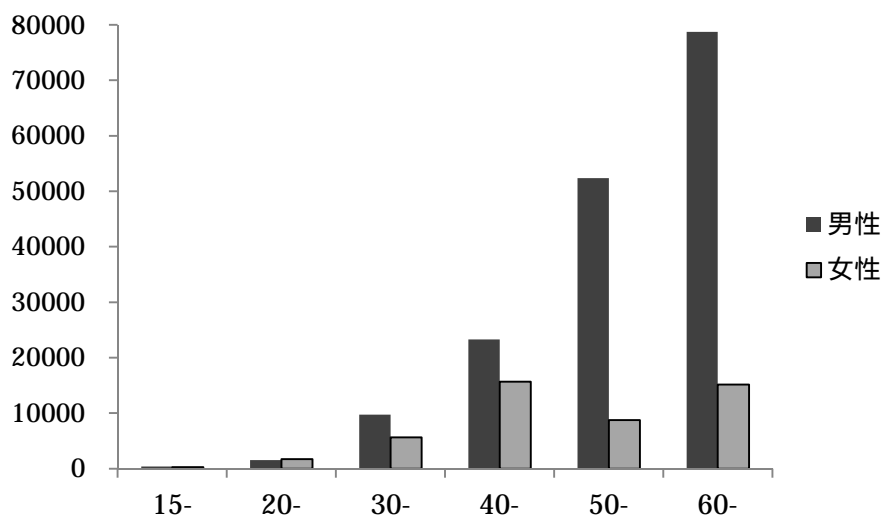


図3 初回献血者の HCV-RNA 陽性率 [2010 と 2014 の比較]

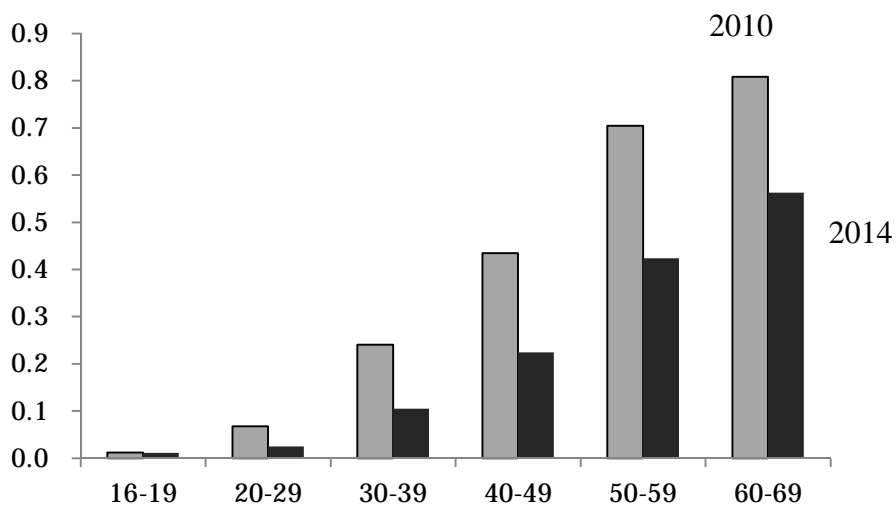


図4 地域別初回献血者 HCV RNA 陽性率 (%)

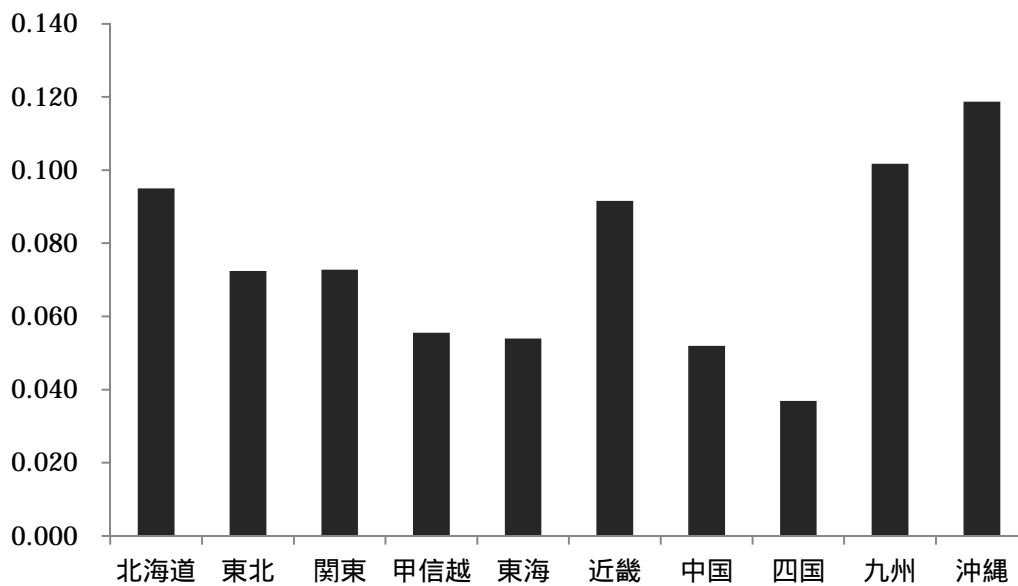


図5 HCV-RNA 陽性 / HCVAb 陰性の献血者数の推移

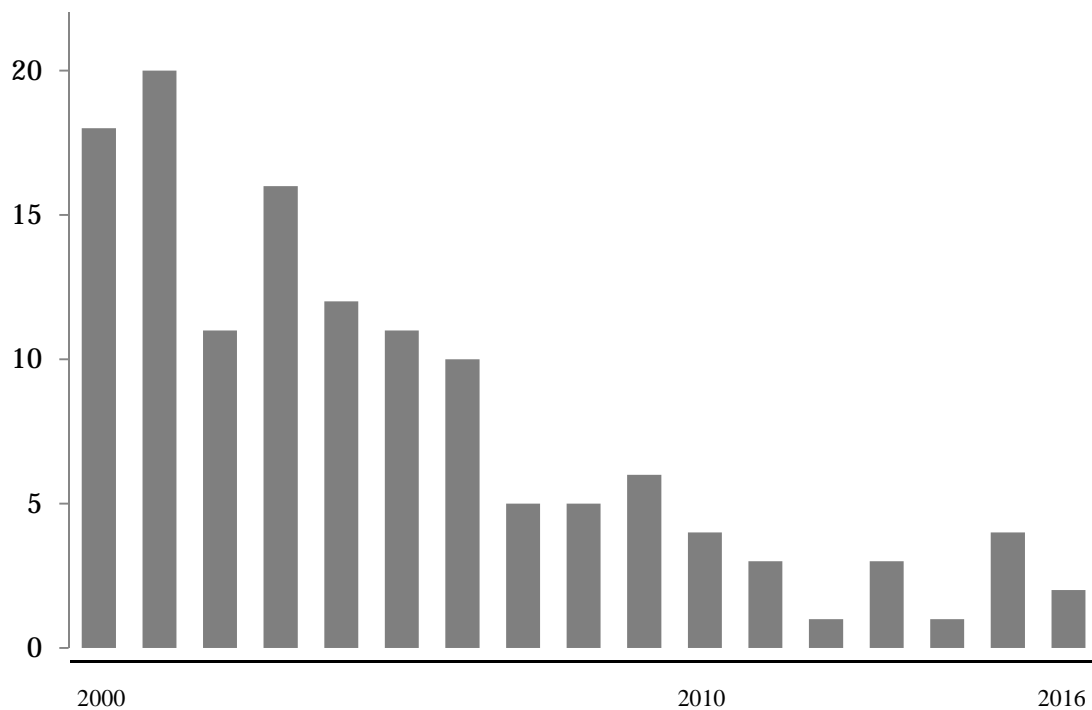


図6 HCV-RNA 陽性 / HCVAb 陰性ドナーの HCV の遺伝子型

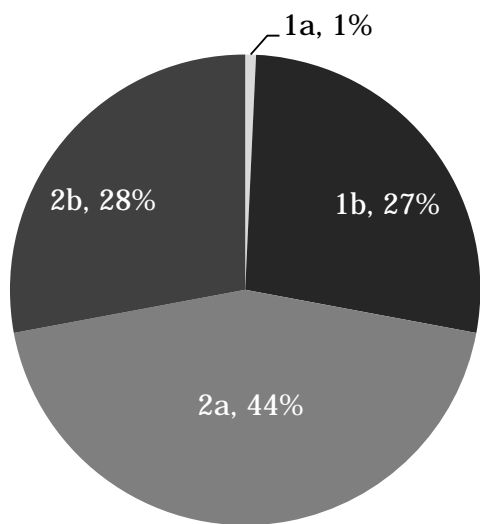


表1 陽転者の HCV 遺伝子型

年代	1a	1b	2a	2b	N.T	Total
16-19	0	0	0	0	0	0
20-29	0	0	3	2	1	6
30-39	0	5	8	13	0	26 (47 %)
40-49	1	4	6	3	0	14 (25 %)
50-59	0	3	2	3	0	8
60-69	0	0	0	1	0	1
	1	12 (22 %)	19 (35 %)	22 (40 %)	1	55

表2 陽転者が多く認められた都道府県

	男性(43)		女性(12)	
大阪	11	9	2	
北海道	7	7	0	
兵庫	6	5	1	
千葉	3	2	1	
東京	3	1	2	
神奈川	3	3	0	
広島	3	3	0	
沖縄	3	2	1	

表3 HCV 陽性者の平均 ALT 値 (U/L)

	1b	2a	2b	Total
初回献血者	72.5	66.5	66.0	69.1
持続陽性者	64.2	50.1	43.1	52.3
陽転者	193.2	104.8	122.6	129.7

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

ベトナムの HBV 高感染地域におけるウイルス遺伝子学的検討からみた
感染経路に関する考察

松尾 順子、片山 恵子、Son Huy Do、Channarena Chuon、高橋 和明、田中 純子
広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学

研究要旨

東南アジアではまだ、HBV キャリア率が高く、ベトナムも高感染地域と知られている。2012 年にベトナム南部、Ho Chi Min City から約 200km 離れた海岸沿い地域で無作為に選んだ 1 万人規模の 3 つの地域から、住民台帳に基づき無作為抽出された一般住民 170 人ずつ計 510 人について population-based の肝炎に関する survey と 4 人の HBsAg 陽性持続感染者の家族を対象とした肝炎調査（family survey）を行った。HBsAg 陽性率は 15.3%であった。

HBV の感染経路と特徴について明らかにすることを目的とし、前回の調査で HBV キャリアと判明した一般住民とその家族の HBV について遺伝子学的解析手法を用い検討を行った。

保存血清より HBV DNA を抽出しえた 48 人の polymerase 領域の direct sequence を行った。系統樹解析を行い、さらに家族を中心とした近親株 21 人のフルシーケンスを行った。

polymerase 領域の系統樹解析で、ゲノタイプは B4 が 91.7% (44/48)、C1 が 18.3% (4/48) と判明した。家族同士で 1 つのクラスターを作る傾向があったが、違う家族の枝に入り込んでいる株や、住民株が家族のクラスターに入っていることを認めた。フルシーケンスでの系統樹解析にても、家族同士でのクラスター内に住民株が混在し、兄弟での homology が高いだけでなく、同年齢同性の homology の高いペアを 4 組認めた。

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

A . 研究目的

我々はこれまで、HBV キャリア率が高い東南アジアのカンボジアとベトナムについて住民を対象とした調査を行い、そのキャリア率を報告してきた。今回はベトナムで行った住民対象の肝炎調査で高い HBsAg 陽性率が判明しており、その感染経路と特徴について明らかにすることを目的として HBV の遺伝子解析の研究を行った。

B . 研究方法

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

今回の調査：上記調査で HBsAg 陽性 と判明した一般住民 77 人のうち、同意の得られた 4 人の HBsAg 陽

性 index person とその家族 26 名(図 1-4) と、それ以外の HBsAg 陽性 住民 35 人のうち HBV DNA が検出できた 48 人を解析対象とした。

- 1) 保存血清より HBV DNA を抽出し polymerase 領域の direct sequence を行い、得られた塩基配列から Genetyx-Mac version 17 で NJ 法により系統樹解析を行った
- 2) HBV DNA 陽性の家族と、近親株を持つと考えられる住民について HBV の full sequence を行い、再度 NJ 法により系統樹解析と homology 解析を行った。

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

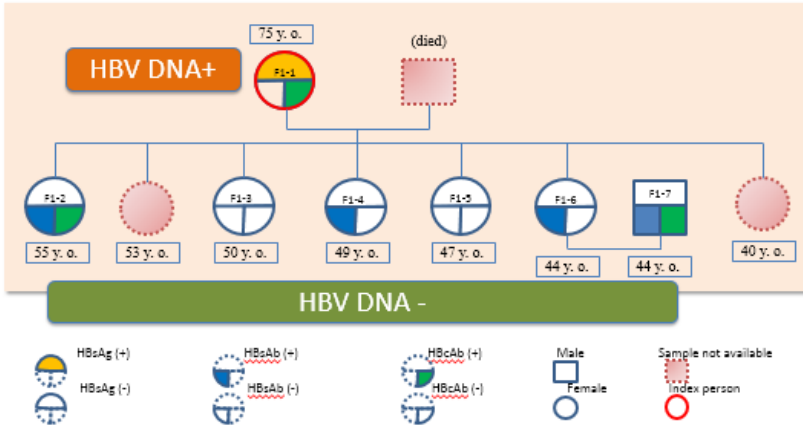


図 1. Family 1 の家系図

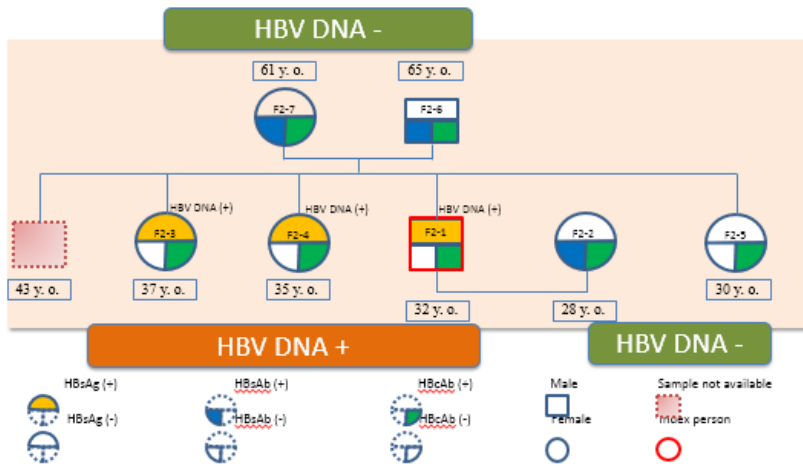


図 2. Family 2 の家系図

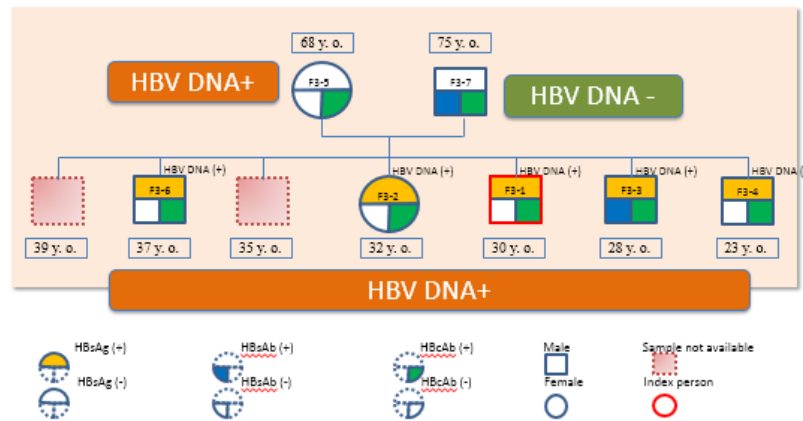


図 3. Family3 の家系図

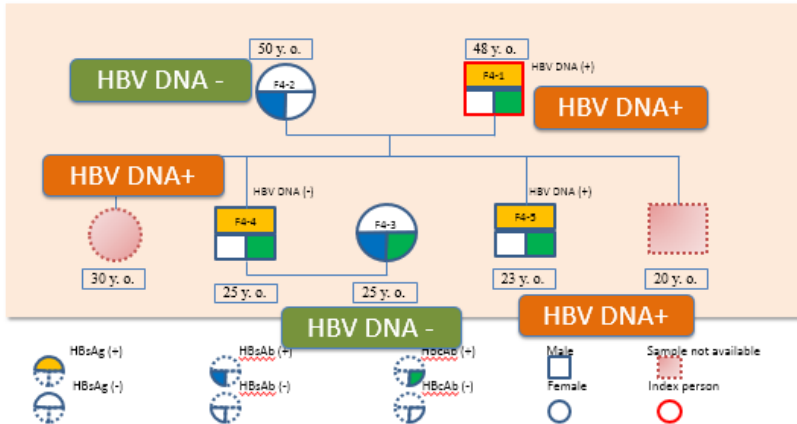


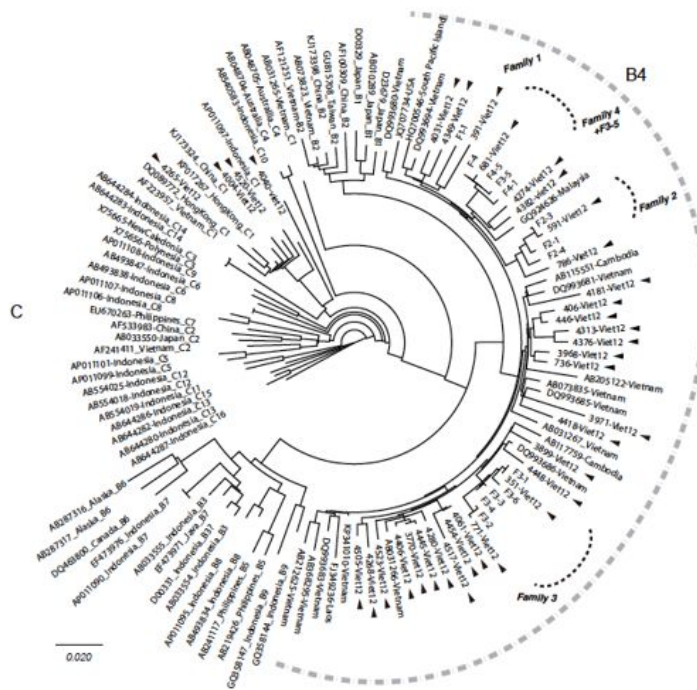
図4. Family 4 の家系図

C. 研究結果

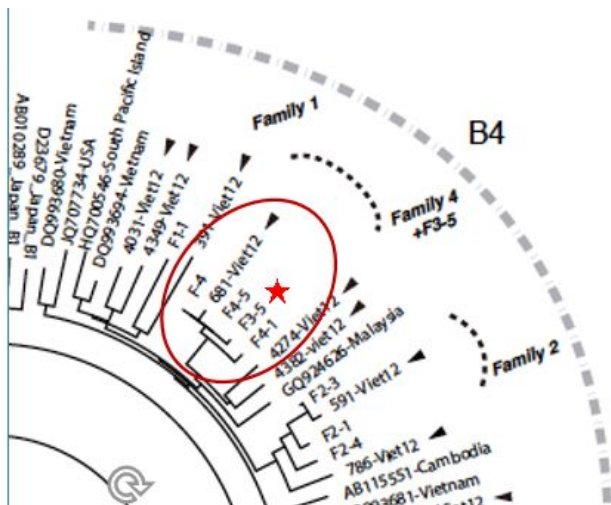
- 1) family 1 で母親が HBV キャリアであったが、複数の子供はキャリアではなく母子感染が捉えられなかった。family 3 の母親は HBsAg 陰性 HBV DNA 陽性の occult HB であった。
- 2) polymerase 領域の塩基配列によるの系統樹解析 (図 5-1) で genotype は B4 が 91.7% (44/48)、18.3% (4/48) と判明した。各家族で 1 つのクラスターを形成していたが、違う家族 (family 4)

- の枝に入っている F3-5 (family 3 の母) を認めた (図 5-2)。また、家族のクラスターの中に住民株が混在していることを認めた (図 5-3)。
- 3) これらの近隣株について full sequence を行った結果、家族のクラスターに入り込んでいる 4 つの住民株を認め (図 6)。一番近い株をもつ家族の member はその住人と同年齢、同性であることが確認された。

5-1)



5-2)



5-3)

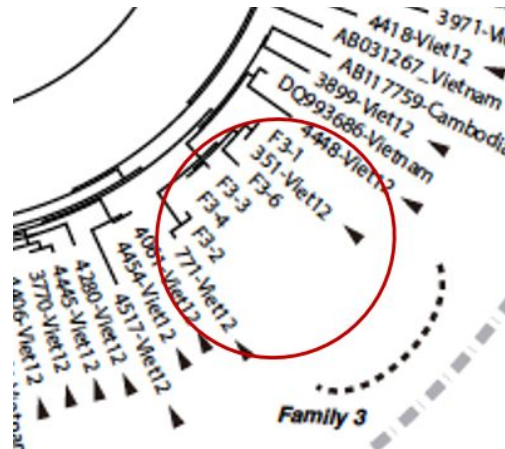


図 5. polymerase 領域の塩基配列による系統樹

5-1) 住民と家族の株の 44 株が genotype B4 で、4 株が C1 であった。5-2) family4 のクラスターに F3-5 (family3 の母) が存在している。5-3) family3 の子供同士でクラスターを形成しているが、351-Viet, 771-Viet が近親株として同じクラスターに存在している。

← : family member の株, ◀ : 住民株

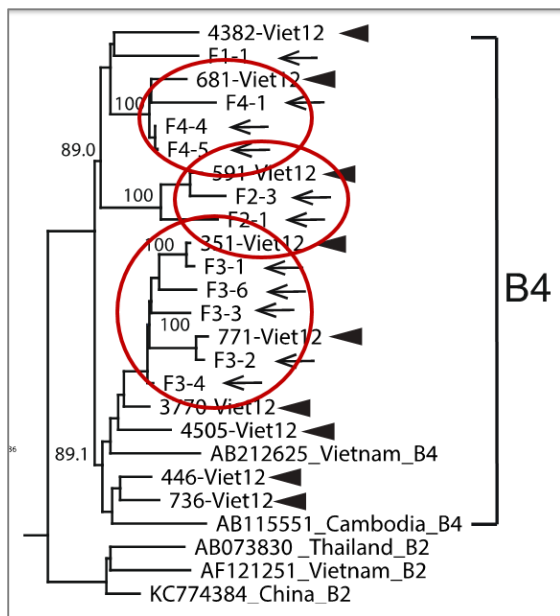


図 6 full sequence による近隣株の系統樹解析

(F4-4 と 681-Viet は 30 歳男性同士、F2-3 と 591-Viet は 37 歳女性同士、F3-1 と 351-Viet は 30 歳男性同士、F3-2 と 771-Viet は 32 歳女性同士の 4 組)

← : family member の株, ◀ : 住民株

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

E . 健康危険情報

該当なし

F . 研究発表

該当なし

G . 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

D . 考察

本研究では文化風習や医療水準の違う外国の調査であって、家族調査に協力をえられたのはわずか

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検証について

研究協力者 小山 富子 財団法人岩手県予防医学協会シニアアドバイザー
研究協力者 佐々木純子 財団法人岩手県予防医学協会施設健診課長
高橋 文枝 財団法人岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課

研究要旨

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

「新たな HCV キャリアを見出すための検査手順」において、一次スクリーニングの「HCV 抗体検査」試薬として、2 社 3 試薬が推奨された。その中の一つである Lumipulse Presuto について、HCV 検査を受診した 87,198 例の判定振り分けにより検証したところ、HCV 抗体陽性率は 0.43%、HCV 抗体「高力価群」（判定理由 ）の 155 例と「中・低力価群」の中で HCV-RNA が陽性であった（判定理由 ）31 例、の計 186 例（0.21% 186/87,198）が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された。NAT 実施率は 0.26% であった。

HCV 抗体高力価群において HCV-RNA 陰性例が 17 例認められたが、問診等により把握できる範囲では、その多くが医療機関の管理下にある方であった。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われた。

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

A．研究目的

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スタートした。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、Lumipulse Presuto 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。

B．研究方法

(1) 対象と方法

2013 年 4 月～2016 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 87,198 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。

C．研究結果

2013 年 4 月～2016 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 87,198 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、その解析結果を図 1 に示した。

87,198 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 379 例（0.43% 379 / 87,198）であった。HCV 抗体陽性例を HCV 抗体測定値により群別したところ、測定値 50COI 以上を示し「高力価群」と判定されたのは 155 例（0.18% 155 / 87,198）、測定値 5～50 COI 未満を示し「中力価群」と判定されたのは 113 例（0.13% 113 / 87,198）、測定値 1～5 COI 未満を示し「低力価群」と判定されたのは 111 例（0.13% 111 / 87,198）であった。

「中力価群」及び「低力価群」計 224 例中 NAT により HCV-RNA が陽性であった者は 31 例（0.04% 31 / 87,198）であった。HCV-RNA が陽性であった 31 例は全例 HCV 抗体「中力価群」であった。

これにより HCV 抗体「高力価群」（判定理由 ）の 155 例と「中・低力価群」の中で HCV-RNA が陽性であった（判定理由 ）31 例、の計 186 例（0.22% 186 / 87,198）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、87,198 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」に対する NAT 実施率は 0.26 % であった。

また、「高力価群」155 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 138 例、HCV-RNA が陰性であった者は 17 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186例中、HCV-RNAが陽性であった者は169例(90.8%、169/186)、HCV-RNAが陰性であった者は17例であった。

HCV抗体「高力価群」でHCV-RNAが陰性であった17例中、14例は自記式の間診が行われ、内8例に慢性肝炎の、2例に肝障害の既往があった。慢性肝炎の8例は、受診した医療機関への追跡調査の回答から、6例にインターフェロン治療が行われていたことが報告されている。うち4例は著効と判定された後の受診であった。

D. 考察

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0.27%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。

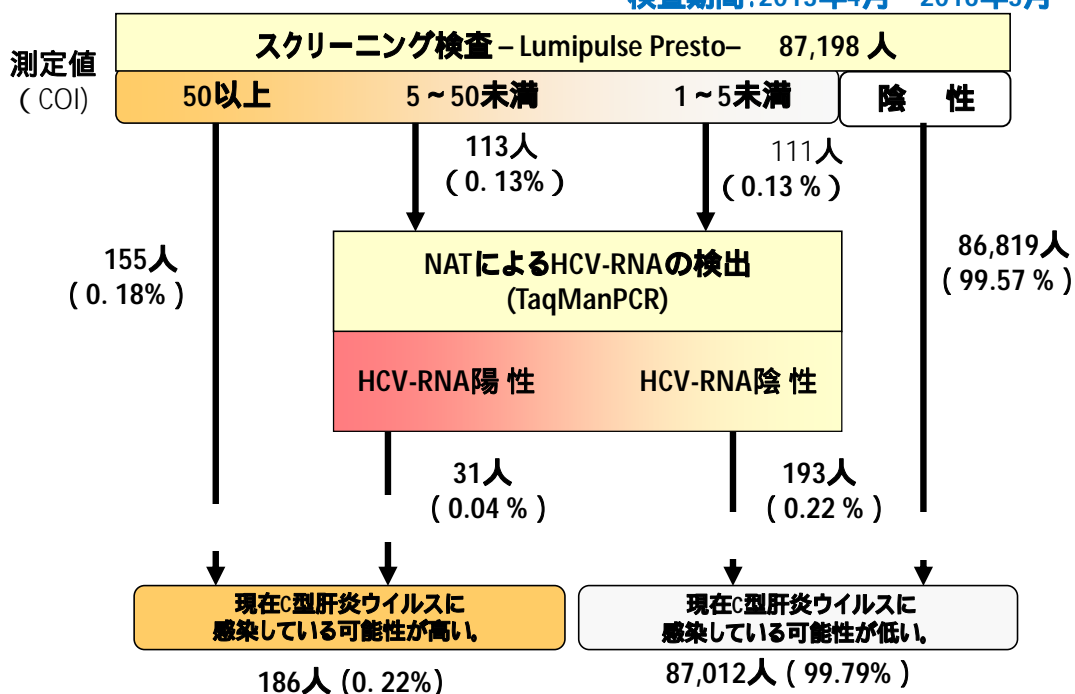
また、HCV抗体高力価群においてHCV-RNA陰性例が17例認められたが、問診等により把握できる範囲では、その多くが医療機関の管理下にある方であった。本来の検診対象者ではないものの、肝炎検診の判定としては「医療機関受診を要する」と判定することが妥当であると思われた。

E. 結論

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HCV検査手順の検証について

検査期間:2013年4月~2016年3月



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

研究協力者 小山 富子 財団法人岩手県予防医学協会シニアアドバイザー
研究協力者 佐々木純子 財団法人岩手県予防医学協会施設健診課長
高橋 文枝 財団法人岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課

研究要旨

岩手県において、1986 年 4 月から 2016 年 3 月までの間に、HBs 抗原検査を受診した、570,504 人（出生年 1915 年～1986 年）の HBs 抗原陽性率は、1.93 %であった。出生年別に見ると、1917 年出生群（4.57 %）と団塊世代である 1947 年出生群（2.51 %）にピークが認められた。1947 年出生群以降 HBs 抗原陽性率は低下しつつあったが、従来の 2 つのピークより低率ながら、1968 年出生群（1.84%）に 3 つ目のピークが認められた。しかし 1968 年以降の出生群では再び減少に転じ、1981～1986 年出生群の HBs 抗原陽性率は 0.35% に低下した。

一方、1986 年 4 月から 2016 年 3 月までの間に、HBs 抗体検査を受診した、248,247 人（出生年 1911 年～1996 年）の HBs 抗体陽性率は、23.46 %であった。HBs 抗体陽性率は、出生年 1940 年までの群では 30%以上の高い値を示していたが、1941 年以降の出生群では HBs 抗体陽性率は 30%を切り、1970 年出生群の HBs 抗体陽性率 8.78%まで直線的な減少が認められた。その後 1971 年以降の出生群の HBs 抗体陽性率は緩やかな減少に転じた。

HBs 抗体陽性者に占める HBc 抗体陽性率を見ると（出生年 1913 年～1994 年）、出生年 1976 年以降の出生群でその率に明らかな低下が認められたことから、出生年 1976 年以降の出生群の HBs 抗体陽性者には HB ワクチンによる HBs 抗体獲得者が多く含まれているものと推測された。

このことから、出生年 1971 年以降の出生群においても HBV 水平感染の率は減少を続け、極めて低率であると推測された。

また、1996 年 4 月から 2016 年 3 月までの間に HCV 検査を受診した受診者総数は、460,449 人（出生年 1922 年～1985 年）で HCV キャリア率は 0.63%であった。

1922～1930 年出生群の HCV キャリア率は 1.73%であったが、減少を続け 1971～1980 年出生群は 0.05%、1981～1986 年出生群は 0.02%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。

A．研究目的

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。

B．研究方法

調査期間：HBs 抗原・抗体について 1986 年 4 月から 2016 年 3 月までとし、HCV 検査については 1996 年 4 月～2016 年 3 月までとした。

対象と方法：住民健診または一日人間ドックまたは職域健診において HBs 抗原検査を受診し、出生年別受診者数が 1,000 人以上であった出生年 1915 年～1986 年の受診者合計 570,504 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～1996 年の受診者合計 248,247 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 248,247 人は、HB ワクチン接種の可能性のある集団である医療職・消防署職員・警察署職員・市町村共済職員を除いた受診者合計である。

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

HCV キャリア率は、HCV 検査を受診し、出生年別受診者数が 1,000 人以上であった出生年 1922 年～1985 年の受診者合計 460,449 人について、出生年別にそれぞれのキャリア率を算出した。

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

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

C. 研究結果

1) 出生年コホート別に見た HBs 抗原・抗体陽性率

HBs 抗原検査成績

1986 年 4 月から 2016 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、570,504 人であった。受診者の出生年は 1915 年～1986 年であった。

HBs 抗原検査受診者 570,504 人のうち、10,983 人 (1.93%) が HBs 抗原陽性であった。

男性の HBs 抗原陽性率は 2.27% (5,766 / 253,950)、女性の HBs 抗原陽性率は 1.65% (5,217 / 316,554) と、男性の方が高率であった。(p<0.0001)

出生年別に見た受診者数及び HBs 抗原陽性率を表 1 に示した。また、図 1 に出生年別に見た HBs 抗原陽性率と 95%信頼区間を示した。

出生年 10 年毎の小計を見ると、1915～1920 年出生群の HBs 抗原陽性率は 3.80% (475 / 12,493)、1921～1930 年出生群は 2.36% (1,598 / 67,717)、1931

～1940 年出生群は 1.78% (2,219 / 124,671)、1941～1950 年出生群は 2.32% (3,145 / 135,422)、1951～1960 年出生群は 1.92% (2,140 / 111,544)、1961～1970 年出生群は 1.49% (1,080 / 72,354)、1971～1980 年出生群は 0.77% (301 / 39,141)、1981～1986 年出生群は 0.35% (25 / 7,162) であった。

1915～1920 年出生群 (3.80%) と 1941～1950 年出生群 (2.32%) にピークが認められた。2 つの HBs 抗原陽性率のピークを出生年別に見ると、1917 年出生群の 4.57% (86 / 1,883) と 1947 年出生群の 2.51% (393 / 15,644) であった。

また、出生年 10 年毎の小計としては減少しているものの、1961～1970 年出生群を出生年別に見ると、1968 年出生群に 3 つ目のピーク、HBs 抗原陽性率 1.84% (123 / 6,686) が認められた。1968 年出生年以降は再び減少に転じ、1973 年出生群からは HBs 抗原陽性率が 1.0%未満に低下し、1981～1986 年出生群は 0.35% であった。

ほぼすべての出生年で男性の陽性率が女性の陽性率に比べ高率であった。

HBs 抗体検査成績

1986 年 4 月から 2016 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、248,247 人であった。受診者の出生年は 1911 年～1996 年であった。

248,247 人の受診者のうち、HBs 抗体陽性者は 58,243 人 (23.46%) であった。

男性の HBs 抗体陽性率は 23.24% (26,640 / 114,622)、女性の HBs 抗体陽性率は 23.65% (31,603 / 133,625) であった。

出生年別に見た受診者数及び HBs 抗体陽性率を表 2 に示した。また、図 3 に出生年別に見た HBs 抗体陽性率と 95%信頼区間を示した。

出生年 10 年毎の小計を見ると、HBs 抗体陽性率は 1911 年～1920 年出生群において 33.52% (1,332 / 3,974)、1921～1930 年出生群は 32.38% (9,359 / 28,901)、1931～1940 年出生群は 31.16% (17,638 / 56,607)、1941～1950 年出生群は 26.82% (15,450 / 57,609)、1951～1960 年出生群は 19.62% (9,575 / 48,798)、1961～1970 年出生群は 11.96% (3,403 / 28,462)、1971～1980 年出生群は 6.61% (1,097 / 16,597)、1981～1990 年出生群は 6.42% (332 / 5,174)、1991～1996 年出生群は 2.68% (57 / 2,125) であった。

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 8.78%まで直線的に減少した。

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

HBs 抗体陽性者に占める HBc 抗体陽性率

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

出生年別に見た HBs 抗体陽性者に占める HBc 抗体陽性者数を表 3 に示した。

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

2) 出生年コホート別に見た HCV キャリア率

1996 年 4 月から 2016 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、460,449 人であった。受診者の出生年は 1922 年～1985 年であった。

HCV 検査受診者 460,449 人のうち、2,883 人 (0.63%) の HCV キャリアを検出した。

男性の HCV キャリア率は 0.64% (1,316 / 207,008) 女性の HCV キャリア率は 0.62% (1,567 / 253,441) であった。

出生年別にみた受診者数及び HCV キャリア率を表 4 に示した。また、図 3 に出生年別にみた HCV キャリア率と 95%信頼区間を示した。

出生年 10 年毎の小計を見ると、1922～1930 年出生群の HCV キャリア率は 1.73% (447 / 25,858) 1931～1940 年出生群は 1.11% (1,060 / 95,852) 1941～1950 年出生群は 0.60% (698 / 115,502) 1951～1960 年出生群は、0.44% (447 / 102,437) 1961～1970 年出生群は、0.28% (212 / 74,719) 1971～1980 年出生群は 0.05% (18 / 39,830) 1981～1986 年出生群は 0.02% (1 / 6,251) 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。

D . 考察

1915 年～1986 年に出生した受診者、総計 570,504 人について、出生年別に HBs 抗原陽性率を見ると、従来指摘されていた通り、いわゆる団塊の世代である 1947 年出生群に陽性率のピークが認められた¹⁾。また過去にさかのぼってみると 1917 年の出生群にもピーク (4.57%) が認められた。また 1947 年出生群以降 HBs 抗原陽性率は低下しつつあったが、従来の 2 つのピークより低率ながら、1968 年出生群 (1.84%) に 3 つ目のピークが認められた。

1968 年以降の出生群では HBs 抗原陽性率は再び低下しており、1973 年出生群からは HBs 抗原陽性率が

1.0%未満に低下し、1981～1986 年出生群の HBs 抗原陽性率は平均 0.35% であった。

1911 年～1995 年の出生群について、HBs 抗体陽性率の推移をみると、HBV の水平感染は減少していることが明らかとなった。

すなわち 1940 年までの出生群では、30%以上の HBV 感染既往者がいたが、1941 年以降の出生群では明らかな減少を示し、1971 年以降に出生した群では 10%未満までに低下していることが明らかとなった。

HBs 抗体陽性率が 10%未満に低下した出生年 1971 年～1990 年群の HBs 抗体陽性率は、出生年 1941 年～1970 年の直線的な減少に比べ、緩やかな低下を示した。しかし出生年 1976 年以降に出生した群の HBs 抗体陽性者に占める HBc 抗体陽性率は 18.42%～4.76%と、明らかな低下が認められた。出生年 1976 年以降に出生した群の HBs 抗体陽性者には HB ワクチンによる HBs 抗体獲得者が含まれているものと推測された。

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

また、岩手県における HCV キャリア率は 1923 年出生年群が 1.99%であったものが、自然減が認められ、1971 年～1980 年出生群においては、0.05%、1981 年～1985 年出生群においては、0.02%、と極めて低率を保っていることが明らかになった。

E . 結論

1. 1915 年～1984 年に出生した受診者について、出生年別に HBs 抗原陽性率を見ると、HBs 抗原陽性率は減少を続ける中、出生年 1917 年 (4.57%) と、出生年 1947 年 (2.55%) と出生年 1968 年 (1.85%) にピークが認められた。
2. 1968 年以降の出生群の HBs 抗原陽性率は再び低下しており、1973 年以降の出生群では 1%未満にまで減少していた。
3. 30%以上存在した HBs 抗体陽性者も 1941 年以降の出生群では自然減が認められ、1971 年以降の出生群では 10%未満の陽性率になった。
4. 出生年 1976 年以降の出生群の HBs 抗体陽性者には HB ワクチンによる HBs 抗体獲得者が含まれており、HBV 水平感染の率は減少を続け、極めて低率であると推測された。
5. HCV キャリア率は 1922 年～1930 年出生群において 1.73%であったものが、1981～1985 年出生群において 0.02%まで自然減が認められた。

参考文献

- 1) 田中純子：B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の疫学-年齢別、地域別に見た HBV キャリアの分布-.Expert Opinion on Hepatitis B. 2007 vol.4 : 6-9.

表1a出生年コホート別HBs抗原陽性率 (R-PHA法)

出生年	合計			男			女		
	検査数	HBs抗原陽性		検査数	HBs抗原陽性		検査数	HBs抗原陽性	
		n	%		n	%		n	%
1915	1,210	39	3.22%	580	16	2.76%	630	23	3.65%
1916	1,516	53	3.50%	683	21	3.07%	833	32	3.84%
1917	1,883	86	4.57%	869	50	5.75%	1,014	36	3.55%
1918	2,067	88	4.26%	917	40	4.36%	1,150	48	4.17%
1919	2,429	89	3.66%	1,072	45	4.20%	1,357	44	3.24%
1920	3,388	120	3.54%	1,441	51	3.54%	1,947	69	3.54%
	12,493	475	3.80%	5,562	223	4.01%	6,931	252	3.64%
1921	3,370	98	2.91%	1,326	50	3.77%	2,044	48	2.35%
1922	4,004	118	2.95%	1,606	53	3.30%	2,398	65	2.71%
1923	4,898	117	2.39%	2,123	56	2.64%	2,775	61	2.20%
1924	5,735	145	2.53%	2,525	72	2.85%	3,210	73	2.27%
1925	6,678	163	2.44%	2,924	85	2.91%	3,754	78	2.08%
1926	7,749	180	2.32%	3,399	84	2.47%	4,350	96	2.21%
1927	8,035	208	2.59%	3,509	101	2.88%	4,526	107	2.36%
1928	8,592	179	2.08%	3,834	91	2.37%	4,758	88	1.85%
1929	8,937	173	1.94%	3,912	94	2.40%	5,025	79	1.57%
1930	9,719	217	2.23%	4,172	87	2.09%	5,547	130	2.34%
	67,717	1,598	2.36%	29,330	773	2.64%	38,387	825	2.15%
1931	10,066	178	1.77%	4,283	82	1.91%	5,783	96	1.66%
1932	12,880	223	1.73%	5,410	118	2.18%	7,470	105	1.41%
1933	12,349	233	1.89%	5,324	120	2.25%	7,025	113	1.61%
1934	12,833	225	1.75%	5,401	122	2.26%	7,432	103	1.39%
1935	13,120	201	1.53%	5,557	93	1.67%	7,563	108	1.43%
1936	13,048	217	1.66%	5,558	103	1.85%	7,490	114	1.52%
1937	13,402	242	1.81%	5,721	125	2.18%	7,681	117	1.52%
1938	12,595	222	1.76%	5,311	129	2.43%	7,284	93	1.28%
1939	11,660	242	2.08%	5,031	123	2.44%	6,629	119	1.80%
1940	12,718	236	1.86%	5,471	129	2.36%	7,247	107	1.48%
	124,671	2,219	1.78%	53,067	1,144	2.16%	71,604	1,075	1.50%
1941	13,088	290	2.22%	5,667	152	2.68%	7,421	138	1.86%
1942	12,903	253	1.96%	5,575	131	2.35%	7,328	122	1.66%
1943	13,381	309	2.31%	5,856	168	2.87%	7,525	141	1.87%
1944	12,475	313	2.51%	5,603	174	3.11%	6,872	139	2.02%
1945	9,377	212	2.26%	4,273	112	2.62%	5,104	100	1.96%
1946	10,920	248	2.27%	5,085	149	2.93%	5,835	99	1.70%
1947	15,644	393	2.51%	7,430	215	2.89%	8,214	178	2.17%
1948	16,005	373	2.33%	7,428	194	2.61%	8,577	179	2.09%
1949	16,344	395	2.42%	7,687	216	2.81%	8,657	179	2.07%
1950	15,285	359	2.35%	7,152	172	2.40%	8,133	187	2.30%
小計	135,422	3,145	2.32%	61,756	1,683	2.73%	73,666	1,462	1.98%

表1b 出生年コホート別HBs抗原陽性率 (R-PHA法)

出生年	合計			男			女		
	検査数	HBs抗原陽性		検査数	HBs抗原陽性		検査数	HBs抗原陽性	
		n	%		n	%		n	%
1951	13,557	309	2.28%	6,281	159	2.53%	7,276	150	2.06%
1952	13,936	306	2.20%	6,391	171	2.68%	7,545	135	1.79%
1953	12,886	216	1.68%	5,907	107	1.81%	6,979	109	1.56%
1954	12,345	248	2.01%	5,638	152	2.70%	6,707	96	1.43%
1955	11,129	211	1.90%	5,234	121	2.31%	5,895	90	1.53%
1956	10,033	186	1.85%	4,600	95	2.07%	5,433	91	1.67%
1957	9,262	160	1.73%	4,226	102	2.41%	5,036	58	1.15%
1958	10,203	182	1.78%	4,657	108	2.32%	5,546	74	1.33%
1959	9,434	170	1.80%	4,233	95	2.24%	5,201	75	1.44%
1960	8,759	152	1.74%	4,007	76	1.90%	4,752	76	1.60%
	111,544	2,140	1.92%	51,174	1,186	2.32%	60,370	954	1.58%
1961	8,330	124	1.49%	3,758	54	1.44%	4,572	70	1.53%
1962	8,269	120	1.45%	3,577	53	1.48%	4,692	67	1.43%
1963	8,534	98	1.15%	3,632	53	1.46%	4,902	45	0.92%
1964	8,062	116	1.44%	3,540	61	1.72%	4,522	55	1.22%
1965	7,406	108	1.46%	3,160	53	1.68%	4,246	55	1.30%
1966	5,397	98	1.82%	2,383	61	2.56%	3,014	37	1.23%
1967	7,301	128	1.75%	3,172	75	2.36%	4,129	53	1.28%
1968	6,686	123	1.84%	2,964	68	2.29%	3,722	55	1.48%
1969	6,476	105	1.62%	2,974	53	1.78%	3,502	52	1.48%
1970	5,893	60	1.02%	2,751	28	1.02%	3,142	32	1.02%
	72,354	1,080	1.49%	31,911	559	1.75%	40,443	521	1.29%
1971	5,883	53	0.90%	2,744	34	1.24%	3,139	19	0.61%
1972	6,063	74	1.22%	2,704	48	1.78%	3,359	26	0.77%
1973	5,921	56	0.95%	2,694	41	1.52%	3,227	15	0.46%
1974	5,602	30	0.54%	2,463	14	0.57%	3,139	16	0.51%
1975	4,613	30	0.65%	2,083	16	0.77%	2,530	14	0.55%
1976	2,939	20	0.68%	1,416	14	0.99%	1,523	6	0.39%
1977	2,355	11	0.47%	1,166	6	0.51%	1,189	5	0.42%
1978	2,143	8	0.37%	1,066	3	0.28%	1,077	5	0.46%
1979	1,961	14	0.71%	967	6	0.62%	994	8	0.80%
1980	1,661	5	0.30%	789	4	0.51%	872	1	0.11%
	39,141	301	0.77%	18,092	186	1.03%	21,049	115	0.55%
1981	1,433	10	0.70%	616	5	0.81%	817	5	0.61%
1982	1,249	2	0.16%	578	0	0.00%	671	2	0.30%
1983	1,264	1	0.08%	506	0	0.00%	758	1	0.13%
1984	1,154	9	0.78%	495	5	1.01%	659	4	0.61%
1985	1,059	1	0.09%	455	1	0.22%	604	0	0.00%
1986	1,003	2	0.20%	408	1	0.25%	595	1	0.17%
	7,162	25	0.35%	3,058	12	0.39%	4,104	13	0.32%
合計	570,504	10,983	1.93%	253,950	5,766	2.27%	316,554	5,217	1.65%

図1 出生年別に見た HBs 抗原陽性率

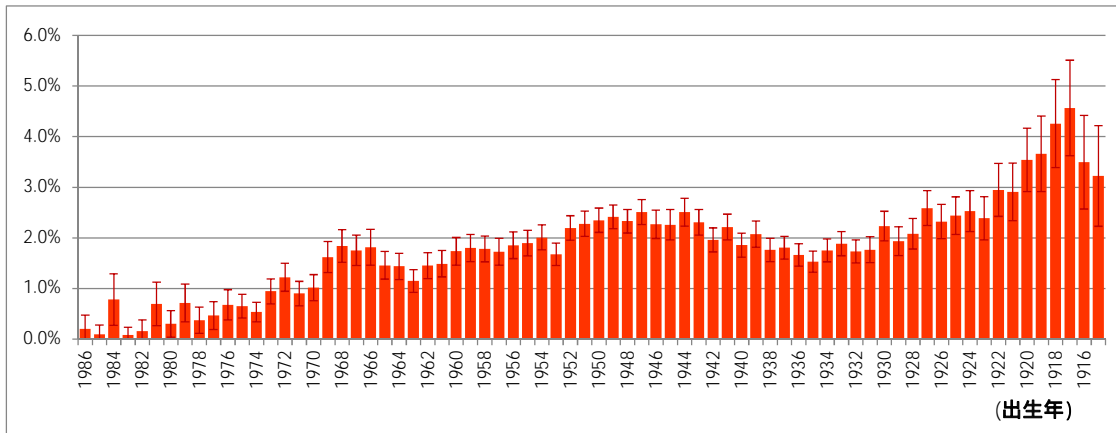


表2a 出生年別に見たHBs抗体陽性率 (PHA)

出生年	男女計			男			女		
	N	HBs抗体陽性	%	N	HBs抗体陽性	%	N	HBs抗体陽性	%
1911	103	33	32.04%	52	14	26.92%	51	19	37.25%
1912	101	27	26.73%	55	19	34.55%	46	8	17.39%
1913	190	56	29.47%	93	31	33.33%	97	25	25.77%
1914	224	80	35.71%	128	48	37.50%	96	32	33.33%
1915	285	105	36.84%	142	63	44.37%	143	42	29.37%
1916	363	121	33.33%	172	57	33.14%	191	64	33.51%
1917	485	156	32.16%	247	90	36.44%	238	66	27.73%
1918	539	187	34.69%	263	97	36.88%	276	90	32.61%
1919	692	235	33.96%	328	126	38.41%	364	109	29.95%
1920	992	332	33.47%	430	156	36.28%	562	176	31.32%
小計	3,974	1,332	33.52%	1,910	701	36.70%	2,064	631	30.57%
1921	1,152	411	35.68%	493	200	40.57%	659	211	32.02%
1922	1,362	461	33.85%	562	214	38.08%	800	247	30.88%
1923	1,694	572	33.77%	762	281	36.88%	932	291	31.22%
1924	2,119	736	34.73%	940	362	38.51%	1,179	374	31.72%
1925	2,533	842	33.24%	1,104	404	36.59%	1,429	438	30.65%
1926	3,017	948	31.42%	1,316	413	31.38%	1,701	535	31.45%
1927	3,642	1,180	32.40%	1,613	536	33.23%	2,029	644	31.74%
1928	4,111	1,359	33.06%	1,847	620	33.57%	2,264	739	32.64%
1929	4,330	1,391	32.12%	1,861	639	34.34%	2,469	752	30.46%
1930	4,941	1,459	29.53%	2,150	667	31.02%	2,791	792	28.38%
小計	28,901	9,359	32.38%	12,648	4,336	34.28%	16,253	5,023	30.91%

表2b 出生年別に見たHBs抗体陽性率(PHA)

出生年	男女計			男			女		
	N	HBs抗体陽性	%	N	HBs抗体陽性	%	N	HBs抗体陽性	%
1931	4,828	1,487	30.80%	2,040	644	31.57%	2,788	843	30.24%
1932	6,155	2,008	32.62%	2,565	869	33.88%	3,590	1,139	31.73%
1933	5,665	1,786	31.53%	2,401	795	33.11%	3,264	991	30.36%
1934	5,669	1,792	31.61%	2,340	777	33.21%	3,329	1,015	30.49%
1935	5,788	1,765	30.49%	2,378	756	31.79%	3,410	1,009	29.59%
1936	5,791	1,779	30.72%	2,389	784	32.82%	3,402	995	29.25%
1937	6,353	2,031	31.97%	2,618	889	33.96%	3,735	1,142	30.58%
1938	5,689	1,712	30.09%	2,363	746	31.57%	3,326	966	29.04%
1939	5,137	1,604	31.22%	2,155	691	32.06%	2,982	913	30.62%
1940	5,532	1,674	30.26%	2,327	729	31.33%	3,205	945	29.49%
小計	56,607	17,638	31.16%	23,576	7,680	32.58%	33,031	9,958	30.15%
1941	5,552	1,631	29.38%	2,344	702	29.95%	3,208	929	28.96%
1942	5,721	1,749	30.57%	2,401	740	30.82%	3,320	1,009	30.39%
1943	5,429	1,564	28.81%	2,305	707	30.67%	3,124	857	27.43%
1944	5,090	1,401	27.52%	2,276	620	27.24%	2,814	781	27.75%
1945	3,822	1,050	27.47%	1,738	508	29.23%	2,084	542	26.01%
1946	4,553	1,230	27.02%	2,144	599	27.94%	2,409	631	26.19%
1947	6,912	1,795	25.97%	3,259	847	25.99%	3,653	948	25.95%
1948	6,977	1,771	25.38%	3,284	848	25.82%	3,693	923	24.99%
1949	6,992	1,698	24.28%	3,318	822	24.77%	3,674	876	23.84%
1950	6,561	1,561	23.79%	3,092	726	23.48%	3,469	835	24.07%
小計	57,609	15,450	26.82%	26,161	7,119	27.21%	31,448	8,331	26.49%
1951	5,813	1,351	23.24%	2,774	679	24.48%	3,039	672	22.11%
1952	6,000	1,401	23.35%	2,819	656	23.27%	3,181	745	23.42%
1953	5,494	1,168	21.26%	2,555	570	22.31%	2,939	598	20.35%
1954	5,172	1,100	21.27%	2,497	546	21.87%	2,675	554	20.71%
1955	4,896	990	20.22%	2,438	515	21.12%	2,458	475	19.32%
1956	4,623	794	17.17%	2,291	379	16.54%	2,332	415	17.80%
1957	4,267	737	17.27%	2,085	352	16.88%	2,182	385	17.64%
1958	4,577	779	17.02%	2,297	376	16.37%	2,280	403	17.68%
1959	4,034	671	16.63%	2,035	337	16.56%	1,999	334	16.71%
1960	3,922	584	14.89%	1,962	268	13.66%	1,960	316	16.12%
小計	48,798	9,575	19.62%	23,753	4,678	19.69%	25,045	4,897	19.55%

表2c 出生年別に見たHBs抗体陽性率 (PHA)

出生年	男女計			男			女		
	N	HBs抗体陽性	%	N	HBs抗体陽性	%	N	HBs抗体陽性	%
1961	3,679	544	14.79%	1,909	268	14.04%	1,770	276	15.59%
1962	3,511	480	13.67%	1,772	214	12.08%	1,739	266	15.30%
1963	3,305	413	12.50%	1,666	190	11.40%	1,639	223	13.61%
1964	3,079	393	12.76%	1,586	189	11.92%	1,493	204	13.66%
1965	2,922	373	12.77%	1,468	162	11.04%	1,454	211	14.51%
1966	2,111	246	11.65%	1,093	99	9.06%	1,018	147	14.44%
1967	2,778	322	11.59%	1,472	138	9.38%	1,306	184	14.09%
1968	2,472	240	9.71%	1,352	124	9.17%	1,120	116	10.36%
1969	2,351	194	8.25%	1,261	87	6.90%	1,090	107	9.82%
1970	2,254	198	8.78%	1,229	95	7.73%	1,025	103	10.05%
小計	28,462	3,403	11.96%	14,808	1,566	10.58%	13,654	1,837	13.45%
1971	2,165	161	7.44%	1,179	65	5.51%	986	96	9.74%
1972	2,265	170	7.51%	1,215	82	6.75%	1,050	88	8.38%
1973	2,256	125	5.54%	1,227	55	4.48%	1,029	70	6.80%
1974	2,182	113	5.18%	1,150	47	4.09%	1,032	66	6.40%
1975	1,884	116	6.16%	987	44	4.46%	897	72	8.03%
1976	1,438	105	7.30%	736	39	5.30%	702	66	9.40%
1977	1,221	69	5.65%	634	27	4.26%	587	42	7.16%
1978	1,173	84	7.16%	654	21	3.21%	519	63	12.14%
1979	1,103	93	8.43%	583	37	6.35%	520	56	10.77%
1980	910	61	6.70%	489	18	3.68%	421	43	10.21%
小計	16,597	1,097	6.61%	8,854	435	4.91%	7,743	662	8.55%
1981	765	53	6.93%	376	20	5.32%	389	33	8.48%
1982	674	44	6.53%	342	11	3.22%	332	33	9.94%
1983	692	41	5.92%	310	15	4.84%	382	26	6.81%
1984	628	46	7.32%	293	15	5.12%	335	31	9.25%
1985	567	40	7.05%	267	18	6.74%	300	22	7.33%
1986	466	23	4.94%	207	5	2.42%	259	18	6.95%
1987	395	23	5.82%	193	6	3.11%	202	17	8.42%
1988	349	23	6.59%	169	8	4.73%	180	15	8.33%
1989	345	16	4.64%	125	6	4.80%	220	10	4.55%
1990	293	23	7.85%	110	11	10.00%	183	12	6.56%
小計	5,174	332	6.42%	2,392	115	4.81%	2,782	217	7.80%
1991	356	13	3.65%	104	5	4.81%	252	8	3.17%
1992	391	17	4.35%	101	1	0.99%	290	16	5.52%
1993	376	7	1.86%	88	1	1.14%	288	6	2.08%
1994	380	5	1.32%	87	2	2.30%	293	3	1.02%
1995	337	8	2.37%	80	1	1.25%	257	7	2.72%
1996	285	7	2.46%	60	0	0.00%	225	7	3.11%
小計	2,125	57	2.68%	520	10	1.92%	1,605	47	2.93%
計	248,247	58,243	23.46%	114,622	26,640	23.24%	133,625	31,603	23.65%

図2 出生年別に見た HBs 抗体陽性率

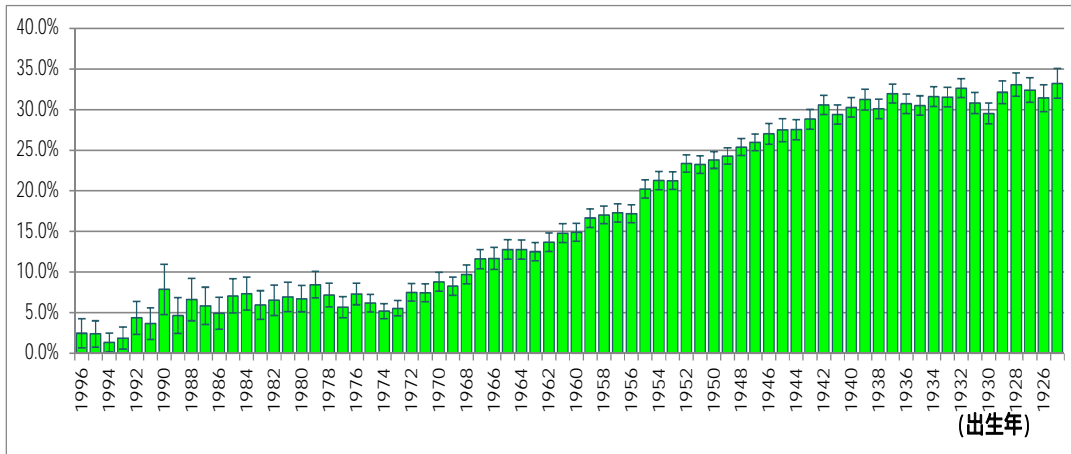


表3 HBs抗体陽性者中のHBc抗体陽性率

出生年区分	検査数	HBc抗体	
		陽性数	陽性率
1913 ~ 1925	33	27	81.82%
1926 ~ 1930	58	52	89.66%
1931 ~ 1935	63	60	95.24%
1936 ~ 1940	83	76	91.57%
1941 ~ 1945	93	81	87.10%
1946 ~ 1950	139	121	87.05%
1951 ~ 1955	89	80	89.89%
1956 ~ 1960	79	62	78.48%
1961 ~ 1965	63	42	66.67%
1966 ~ 1970	41	30	73.17%
1971 ~ 1975	38	29	76.32%
1976 ~ 1980	38	7	18.42%
1981 ~ 1985	42	2	4.76%
1986 ~ 1994	47	3	6.38%
合計	906	672	74.17%

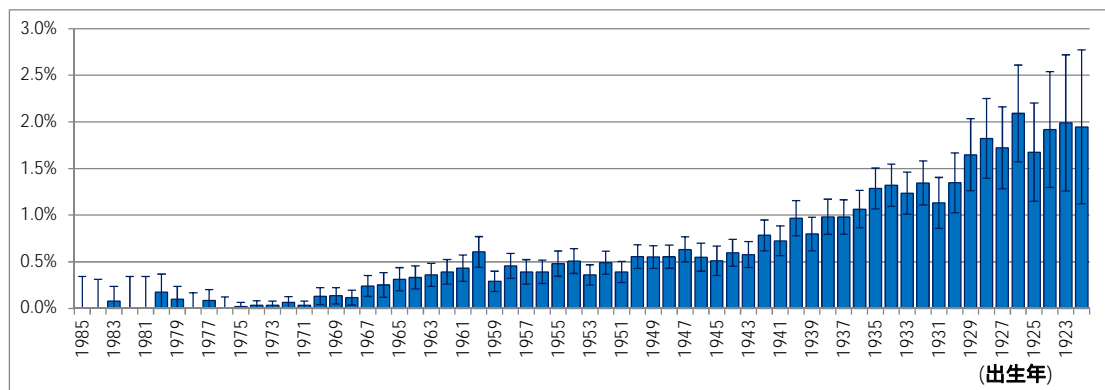
表4a 出生年コホート別 HCV キャリア率

出生年	男女計			男			女		
	N	HCVキャリア	%	N	HCVキャリア	%	N	HCVキャリア	%
1922	1,079	21	1.95%	455	11	2.42%	624	10	1.60%
1923	1,408	28	1.99%	637	11	1.73%	771	17	2.20%
1924	1,878	36	1.92%	838	15	1.79%	1,040	21	2.02%
1925	2,268	38	1.68%	1,021	17	1.67%	1,247	21	1.68%
1926	2,917	61	2.09%	1,281	27	2.11%	1,636	34	2.08%
1927	3,368	58	1.72%	1,478	22	1.49%	1,890	36	1.90%
1928	3,784	69	1.82%	1,759	24	1.36%	2,025	45	2.22%
1929	4,187	69	1.65%	1,855	27	1.46%	2,332	42	1.80%
1930	4,969	67	1.35%	2,202	21	0.95%	2,767	46	1.66%
	25,858	447	1.73%	11,526	175	1.52%	14,332	272	1.90%
1931	5,744	65	1.13%	2,473	26	1.05%	3,271	39	1.19%
1932	9,141	123	1.35%	3,851	49	1.27%	5,290	74	1.40%
1933	9,223	114	1.24%	3,968	50	1.26%	5,255	64	1.22%
1934	9,760	129	1.32%	4,066	52	1.28%	5,694	77	1.35%
1935	10,190	131	1.29%	4,297	51	1.19%	5,893	80	1.36%
1936	10,233	109	1.07%	4,317	30	0.69%	5,916	79	1.34%
1937	11,018	108	0.98%	4,609	32	0.69%	6,409	76	1.19%
1938	10,481	103	0.98%	4,391	31	0.71%	6,090	72	1.18%
1939	9,525	76	0.80%	4,031	26	0.65%	5,494	50	0.91%
1940	10,537	102	0.97%	4,518	45	1.00%	6,019	57	0.95%
	95,852	1,060	1.11%	40,521	392	0.97%	55,331	668	1.21%
1941	10,893	79	0.73%	4,648	40	0.86%	6,245	39	0.62%
1942	10,976	86	0.78%	4,689	38	0.81%	6,287	48	0.76%
1943	11,409	66	0.58%	4,902	29	0.59%	6,507	37	0.57%
1944	10,722	64	0.60%	4,791	27	0.56%	5,931	37	0.62%
1945	8,006	41	0.51%	3,619	20	0.55%	4,387	21	0.48%
1946	9,292	51	0.55%	4,368	22	0.50%	4,924	29	0.59%
1947	13,413	85	0.63%	6,333	55	0.87%	7,080	30	0.42%
1948	13,701	76	0.55%	6,328	40	0.63%	7,373	36	0.49%
1949	13,970	77	0.55%	6,584	44	0.67%	7,386	33	0.45%
1950	13,120	73	0.56%	6,177	31	0.50%	6,943	42	0.60%
	115,502	698	0.60%	52,439	346	0.66%	63,063	352	0.56%
1951	11,729	46	0.39%	5,411	24	0.44%	6,318	22	0.35%
1952	12,243	60	0.49%	5,587	31	0.55%	6,656	29	0.44%
1953	11,426	41	0.36%	5,195	27	0.52%	6,231	14	0.22%
1954	10,998	56	0.51%	5,007	28	0.56%	5,991	28	0.47%
1955	9,974	48	0.48%	4,726	36	0.76%	5,248	12	0.23%
1956	9,429	37	0.39%	4,369	23	0.53%	5,060	14	0.28%
1957	8,918	35	0.39%	4,121	24	0.58%	4,797	11	0.23%
1958	9,871	45	0.46%	4,534	26	0.57%	5,337	19	0.36%
1959	9,274	27	0.29%	4,217	19	0.45%	5,057	8	0.16%
1960	8,575	52	0.61%	3,978	33	0.83%	4,597	19	0.41%
	102,437	447	0.44%	47,145	271	0.57%	55,292	176	0.32%

表 4 b 出生年コホート別 HCV キャリア率

出生年	男女計			男			女		
	N	HCVキャリア	%	N	HCVキャリア	%	N	HCVキャリア	%
1961	8,540	37	0.43%	4,004	25	0.62%	4,536	12	0.26%
1962	8,651	34	0.39%	3,864	19	0.49%	4,787	15	0.31%
1963	8,858	32	0.36%	3,948	18	0.46%	4,910	14	0.29%
1964	8,390	28	0.33%	3,864	16	0.41%	4,526	12	0.27%
1965	7,677	24	0.31%	3,415	12	0.35%	4,262	12	0.28%
1966	5,562	14	0.25%	2,516	8	0.32%	3,046	6	0.20%
1967	7,476	18	0.24%	3,317	11	0.33%	4,159	7	0.17%
1968	6,892	8	0.12%	3,137	3	0.10%	3,755	5	0.13%
1969	6,633	9	0.14%	3,115	5	0.16%	3,518	4	0.11%
1970	6,040	8	0.13%	2,865	5	0.17%	3,175	3	0.09%
	74,719	212	0.28%	34,045	122	0.36%	40,674	90	0.22%
1971	6,041	2	0.03%	2,857	2	0.07%	3,184	0	0.00%
1972	6,213	4	0.06%	2,835	1	0.04%	3,378	3	0.09%
1973	6,068	2	0.03%	2,781	0	0.00%	3,287	2	0.06%
1974	5,747	2	0.03%	2,570	2	0.08%	3,177	0	0.00%
1975	4,547	1	0.02%	2,074	1	0.05%	2,473	0	0.00%
1976	2,945	0	0.00%	1,412	0	0.00%	1,533	0	0.00%
1977	2,343	2	0.09%	1,158	1	0.09%	1,185	1	0.08%
1978	2,194	0	0.00%	1,102	0	0.00%	1,092	0	0.00%
1979	1,999	2	0.10%	989	0	0.00%	1,010	2	0.20%
1980	1,733	3	0.17%	844	3	0.36%	889	0	0.00%
	39,830	18	0.05%	18,622	10	0.05%	21,208	8	0.04%
1981	1,430	0	0.00%	624	0	0.00%	806	0	0.00%
1982	1,318	0	0.00%	603	0	0.00%	715	0	0.00%
1983	1,247	1	0.08%	514	0	0.00%	733	1	0.14%
1984	1,182	0	0.00%	508	0	0.00%	674	0	0.00%
1985	1,074	0	0.00%	461	0	0.00%	613	0	0.00%
	6,251	1	0.02%	2,710	0	0.00%	3,541	1	0.03%
合計	460,449	2,883	0.63%	207,008	1,316	0.64%	253,441	1,567	0.62%

図 3 出生年別に見た HCV 陽性率



厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

小児健診受診集団における
肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学的研究

研究代表者： 田中 純子¹⁾
研究分担および協力者： 小山 富子²⁾、高橋 文枝³⁾

- 1) 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学
2) 公益財団法人岩手県 予防医学協会 事業推進部 産業健診課
3) 公益財団法人岩手県 予防医学協会 医療技術部 臨床検査課

研究要旨

2016 年 10 月から HBV 水平感染予防のために WHO 基準に沿ったユニバーサルワクチン(生後 1 年以内に HB ワクチンを 3 回接種)が開始されることとなった。1986 年から実施されている HBV 母子感染予防対策の効果の再評価とともに、universal vaccination 導入前の現在の小児の HBV 感染状況を把握することを目的として本研究を行った。

A . 研究目的

2016 年 10 月から HBV 水平感染予防のために WHO 基準に沿ったユニバーサルワクチン(生後 1 年以内に HB ワクチンを 3 回接種)が開始されることとなった。

今後、わが国の HBV 感染状況が変化することが予想され、現在の小児における HBV 感染状況を確認しておく必要がある。

1986 年から実施されている HBV 母子感染予防対策の効果の再評価とともに、universal vaccination 導入前の小児の HBV 感染状況を把握することを目的として本研究を行った。

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

B . 研究方法

【対象】2016 年 5 月から 2016 年 10 月の期間に岩手県予防医学協会が行った小児生活習慣病予防健診を受診し、受診時の血清が保存されている小学 4 年生、3,774 名を対象とした。

【方法】保存血清を用いて HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。測定項目及び測定試薬は、HBs 抗原は CLEIA 法(ルミパルスプレスト®HBsAg-HQ (富士レビオ)及び HISCL™ HBs 抗原(シスメックス))、と凝集法(マイセル HBsAg(特殊免疫研究所))の 3 試薬、HBs 抗体は CLEIA 法(ルミパルスプレスト®HBsAb-N (富士レビオ)、及び

HISCL™ HBs 抗体(シスメックス)、凝集法(マイセル anti i-HBs (特殊免疫研究所))の 3 試薬により測定した。

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

E . 結論

現在、測定結果の評価を行っている。

F . 健康危険情報

特記すべきことなし

G . 研究発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

研究代表者： 田中 純子¹⁾
研究協力者： 杉山 文¹⁾、坂宗 和明¹⁾、藤井紀子¹⁾²⁾、海嶋 照美¹⁾³⁾、新宅 慶和²⁾、
佐古 通²⁾

- 1)広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学
- 2)公益財団法人広島県地域保健医療推進機構
- 3)広島県 健康福祉局 薬務課

研究要旨

2011 年度から 2016 年度にわたり、職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況及び肝炎ウイルス感染率を明らかにすることを目的として、職域集団での定期職員健診時に肝炎ウイルス検査を行う「出前検診」をパイロット調査として行った。

広島県内の協力の得られた 15 事業所にて定期職員健診時に、肝炎ウイルス検査受診状況などについて質問票による調査と肝炎ウイルス検査を実施した。調査に同意を得られた 2,420 人（男性 1,765 人、女性 654 人、平均年齢 47.0±14.4 歳、18-80 歳）について解析を行い、以下の結果を得た。

1. 職場の定期健診に合わせて、肝炎ウイルス検査の受検を呼び掛けたところ、従業員の 80.3% が検査を受けることを希望し本調査に参加した。
2. これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と回答したのは対象者 2,420 人中 335 人、受検率は 13.7% (95%CI : 12.5-15.2%) であった。2009 年に行った職域集団におけるパイロット調査での受検率 7.2% より高い値であるが、広島県一般住民を対象とした聞き取り調査での肝炎ウイルス検査受検率 26.6% (2008 年度)、33.6% (2015 年度) と比較すると低い値であった。
3. 職種別にみると、社会福祉法人における肝炎ウイルス検査受検率 (11.0%) がやや低い傾向があった。
4. HBV キャリア率 0.95% (95%CI : 0.56-1.34%)、HBc 抗体陽性率 15.2% (95%CI : 13.7- 16.7%) (60 代 : 31.5%、70 歳以上 : 41.5%)、HCV キャリア率 0.45% (95%CI : 0.19-0.72%) であった。
5. 多変量解析の結果、職種間の HBV/HCV 感染率に有意差は認めなかったが、サービス業においてやや高い傾向があった。また、HBc 抗体、HBs 抗体陽性率はいずれも、年齢が高い集団でリスクが高く、HBc 抗体は男性が女性よりリスクが高い結果となった。
6. 今回の調査で肝炎ウイルス陽性と判定されたのは、HBV キャリア 23 人、HCV キャリア 11 人の計 34 人であった。34 人中、今回の検査で初めて感染が判明したのは 15 人 (44%、HBV キャリア 10 人、HCV キャリア 5 人) であった。

7. 紹介状による受診勧奨によって、今回初めて感染が判明した HBV キャリア 10 人中 7 人、HCV キャリア 5 人中 1 人が医療機関を受診し、治療または定期経過観察が開始された。また、感染を知っても受診していなかった HBV キャリア 3 人中 3 人が受診し、2 人に定期経過観察が開始された。「治癒した」と認識していた HBV キャリア 3 人のうち 2 人が医療機関を受診し、いずれも定期経過観察が開始された。

以上より、職域集団における受検率は一般集団と比べ低い、「検査に関する情報」と「検査の機会」を提供されることによって、約 8 割の従業員は肝炎ウイルス検査の受検を希望し、その中から感染に気づいていないキャリアが新たに見いだされた結果から、職域における肝炎ウイルス検査推進の必要性が示唆された。また肝炎ウイルス検査陽性者に対する紹介状による受診勧奨は、初めて見いだされたキャリアだけでなく、これまで感染を知っていても受診していなかったキャリア、経過観察が必要な状態であるのに「治癒した」と認識していたキャリアの医療機関受診をも促し、

治療や経過観察開始につながった。

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

A. 研究目的

我が国では肝臓対策として「自覚症状がなく社会に潜在する肝炎ウイルスキャリア」を見出すために肝炎ウイルス検査の受検を推進し、肝炎ウイルス検査で見いだされた肝炎ウイルスキャリアに対して、医療機関への受診を勧奨している。

肝臓対策として2002年から全国規模で5年間実施された肝炎ウイルス検診の対象者は、国民健康保険加入者であった。われわれは2009年に職域集団でのパイロット調査を行い、肝炎ウイルス検査受検率が低いことを報告した¹⁾。

職域集団における肝炎ウイルス感染状況及び肝炎ウイルス検査受検状況を明らかにすることを目的として、2011年から2016年にわたって実施した職域での肝炎ウイルス感染状況調査の結果を職種別に検討した。

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている。

B. 研究方法

1. 対象

広島県において、協力を得られた15事業所で職場健診の対象となる従業員のうち調査に同意の得られた2,420人(男性1,765人、女性654人)を解析対象とした(図1)。平均年齢は、47.0±14.4歳、18歳~80歳(検査時点年齢)であった。

15事業所は、事業所A(タクシー業)、事業所B(タクシー業)、事業所C(ホテル業)、事業所D(製造業・鉄工所)、事業所E(ホテル業)、事業所F(化学工業)、事業所G(建設業)、事業所H(製造業・鉄工所)、事業所I(装飾業)、事業所J(社会福祉法人)、事業所K(社会福祉法人)、事業所L(製造業)、事業所M(化学工業)、事業所N(社会福祉法人)、事業所O(教育関連施設)であった。対象事業所の職種をサービス業(事業所A、B、C、E)、建設・製造業(事業所D、F、G、H、I、L、M)、社会福祉法人(事業所J、K、N)、教育関連事業(事業所O)に分類した。

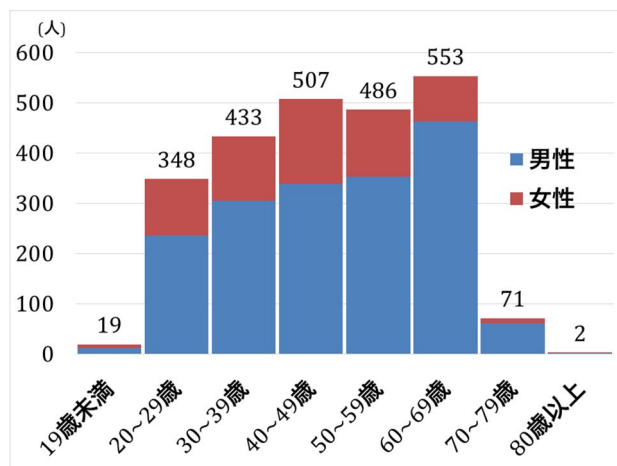


図1. 性別・年齢階級別分布 n=2,420人

2. 研究方法

- 1) 質問票により、現在に至るまでの肝炎ウイルス検査受検状況、肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診の有無、抗ウイルス療法受療状況などのアンケート調査を行った。
- 2) 同意を得られた対象者に、職場の定期職員健診時に肝炎ウイルス検査を行う「出前検診」を行った。
- 3) 肝炎ウイルス検査結果は他の職場健診結果と共に個別に通知した。
- 4) 検査結果送付時に、われわれが作成し広島県等が利用している「肝炎ウイルス検査の記録カード」(図2)を送付した。



図2. 「肝炎ウイルス検査の記録カード」

3. 測定方法

- 1) HBsAg:アーキテクト HBsAg QT[®]
- 2) HBs抗体:アーキテクト オーサブ[®]
- 3) HBe抗体:アーキテクト HBe-II[®]
- 4) HCV Ab:ルミパルス オーソ HCV 抗体[®]

- 5) HCV コア抗原:ルミパルス オーソ HCV 抗原*
- 6) HCV RNA: コバス TaqMan HCV オート*

4. 判定方法

- 1) HBV キャリア:HBsAg 陽性者
- 2) HCV キャリア:平成24年度に改訂された「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」に準じた(厚生労働省方式の判定「1」から判定「2」)

5. 受診勧奨とフィードバック

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

C. 研究結果

職場の定期健診に合わせて、肝炎ウイルス検査の受検を呼び掛けたところ、従業員の80.3%が検査を受けることを希望し本調査に参加した。

職種別にみると、本調査への参加率は、サービス業84.4%、建設・製造業73.3%、社会福祉施設87.8%、教育関連施設81.3%であった(図3)。建設・製造業の参加率はサービス業・社会福祉法人よりも有意に低かった(p<0.0001, カイ二乗検定)。

1. 肝炎ウイルス検査受検状況調査(図3)

調査に同意の得られた2,420人中、今までに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と答えたのは335人、受検率は13.7%(95%CI: 12.5-15.2%)であった。

今までに肝炎ウイルス検査を受けたことがなかった2,072人の未受検理由は、「検査の機会がなかった」(36.2%)、「検査のことを知らなかった」(34.8%)、「受ける必要がないと思っていた」(16.1%)であった。

肝炎ウイルス検査受検率を職種別にみると、サービス業13.4%(11.1-15.7%)、建設・製造業15.4%(13.1-17.7%)、社会福祉法人11.1%(8.3-13.7%)、教育関連事業17.0%(12.5-15.2%)であった。職種間で受検率に有意差は認めなかった(p=0.0846、カイ二乗検定)。

2. 肝炎ウイルス検査

a) HBV キャリア率

HBV キャリア率(HBs 抗原陽性率)は0.95%(95%CI: 0.56-1.34%)であり、HBV キャリアを23人(男性20人、女性3人)認めた(図4)。GenotypeはgenotypeCが最も多く19人(82.6%)

genotypeA、Bがそれぞれ1人、判定保留2人であった。

HbC 抗体陽性率は15.2%(95%CI: 13.7-16.7%)、HBs 抗体陽性率は13.7%(95%CI: 12.2-15.1%)であった。年齢階級別に見ると、HbC 抗体は高い年齢階級において高率に陽性であり、60歳代では31.5%(95%CI: 27.3-35.6%)、70歳以上では41.5%(95%CI: 32.9-50.1%)で陽性であった。HBs 抗体陽性率も高い年齢階級において高率に陽性であった。

職種	対象数(人)	男性(人)	女性(人)	肝炎ウイルス検査受検率(95%CI)	従業員総数(人)	本調査への参加率
サービス業 (ホテル・ブティック)	4事業所	836	701	13.4%(11.1-15.7)	990	84.4%
建設・製造業 (建設業・鉄工所・化学工業・装飾業)	7事業所	923	753	15.4%(13.1-17.7)	1,260	73.3%
社会福祉法人	3事業所	526	296	11.0%(8.3-13.7)	599	87.8%
教育関連事業	1事業所	135	15	17.0%(10.7-23.4)	166	81.3%
Total	15事業所	2,420	1,765	13.8%(12.5-15.2)	3,015	80.3%

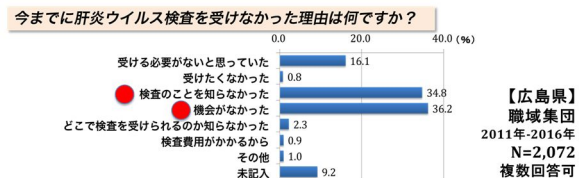


図3. 職種別にみた肝炎ウイルス検査受検状況

職域集団における年齢階級別にみたB型肝炎ウイルス感染状況

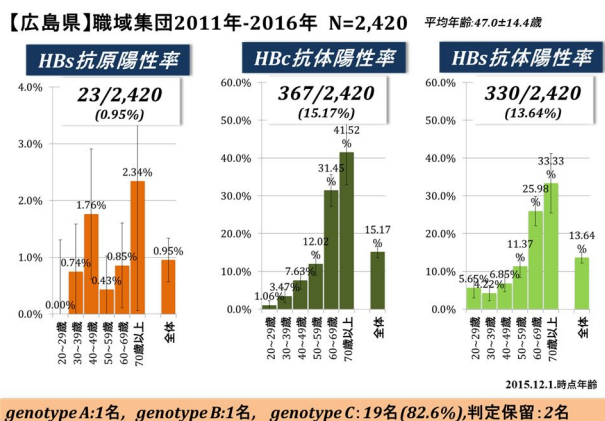


図4. 年齢階級別にみたB型肝炎ウイルスマーカー陽性率

職種別にみると、HBV キャリア率(HBs 抗原陽性率)はサービス業(N=836)では1.44%(95%CI: 0.63-2.24%)、建設・製造業(N=923)では0.65%(95%CI: 0.13-1.17%)、社会福祉法人(N=526)では0.95%(95%CI: 0.12-1.78%)、教育関連事業(N=135)では0.00%(95%CI: 0.00-0.00%)であった。

0.00-2.73%)であった(図5)

HBc 抗体陽性率はサービス業 (N=836) では 23.3% (95% C.I. 20.3-26.4%)、建設・製造業 (N=923)では 11.81%(95% C.I. 9.66-13.96%)、社会福祉法人 (N=526) では 10.27% (95% C.I. 7.60-12.93%)、教育関連事業 (N=135) では 6.67% (95% C.I. 2.28-10.95%) であった(図6)

HBs 抗体陽性率はサービス業 (N=836) では 19.3% (95% C.I. 16.4-22.1%)、建設・製造業 (N=923)では 9.97%(95% C.I. 7.98-11.95%)、社会福祉法人 (N=526) では 12.55% (95% C.I. 9.62-15.48%)、教育関連事業 (N=135) では 8.15% (95% C.I. 3.43-12.86%) であった(図7)

HBc 抗体陽性率、HBs 抗体陽性率はいずれの職種においても、高い年齢階級において高率に陽性であった。

職種別にみた年齢階級別 HBs抗体陽性率

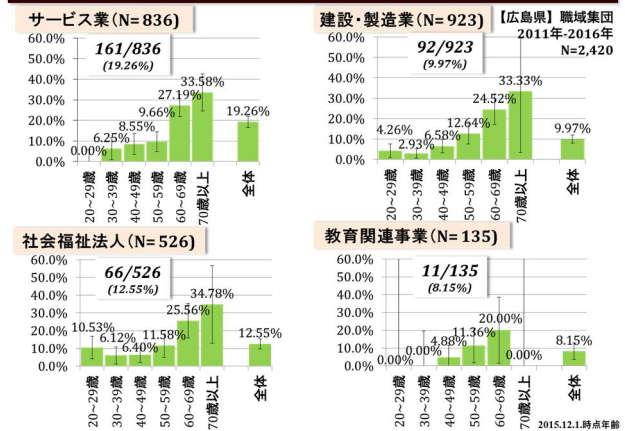


図7. 職種別にみた年齢階級別 HBs 抗体陽性率

b) HCV キャリア率

HCV 抗体検査では、2,420 人中、9 人 (0.37%) は高力価陽性、16 人 (0.66%) は中・低力価陽性、2,395 人 (99.0%) は陰性であった。HCV 抗体陽性率は 1.03%(95% C.I.: 0.63-1.44%) であった。

HCV 抗体高力価陽性者 9 人は全例 HCV RNA 陽性であった。HCV 抗体中・低力価陽性者 16 人のうち 2 人 (0.08%) は HCV RNA 陽性、14 人 (0.58%) は HCV RNA 陰性であった(図8)。以上より、HCV 抗体陽性者 25 人中、11 人 (男性 9 人、女性 2 人) が HCV キャリアと判定された (HCV キャリア率 0.45%、95% CI : 0.19-0.72%)

年齢階級別にみると、HCV キャリア率は 50 代では 0.43%(95% C.I. 0.00- 1.02%)、60 代では 1.54%(95% C.I. 0.54- 2.54%) であった。50 歳未満および 70 歳以上では HCV キャリアを認めなかった(図9)

HCV キャリア 11 人のうち、HCV genotype は 1b が 5 人 (45.5%)、2a が 2 人 (18.2%)、2b が 4 人 (36.4%) であった。

職種別にみた年齢階級別 HBs抗原陽性率

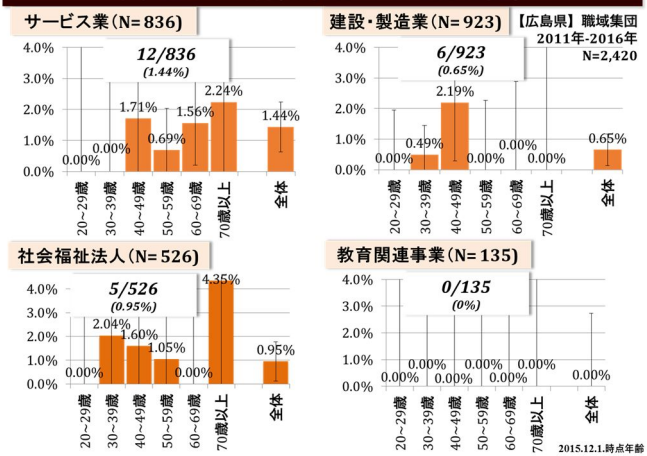


図5. 職種別にみた年齢階級別 HBs 抗原陽性率

職種別にみた年齢階級別 HBc抗体陽性率

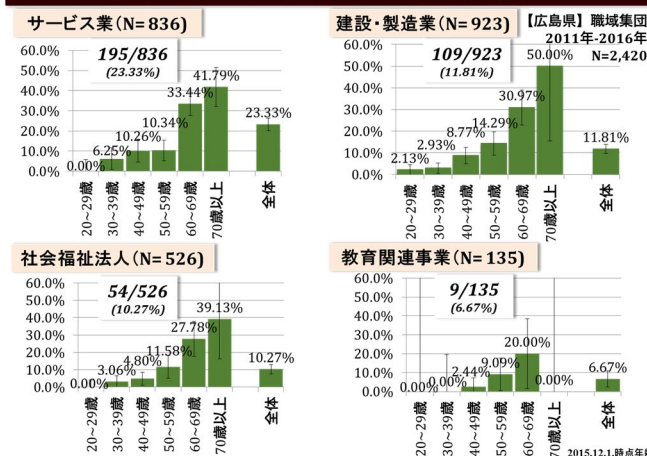


図6. 職種別にみた年齢階級別 HBc 抗体陽性率

肝炎ウイルス検査手順2012 職域集団2,420検体(2011-2016)

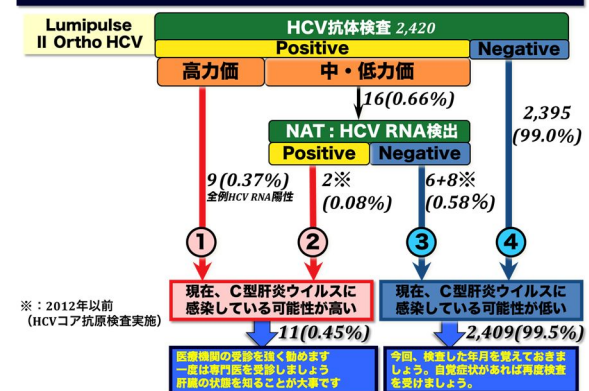


図8. 肝炎ウイルス検査手順 2012 による検査結果

職域集団における年齢階級別にみたC型肝炎ウイルス感染状況

【広島県】職域集団2011年-2016年 N=2,420 平均年齢47.0±14.4歳

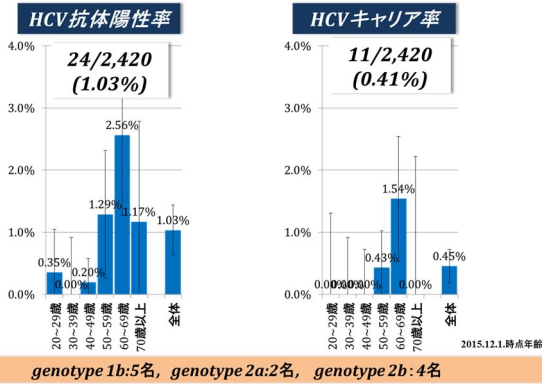


図9. 年齢階級別にみたHCV抗体陽性率およびHCVキャリア率

職種別にみた年齢階級別HCVキャリア率

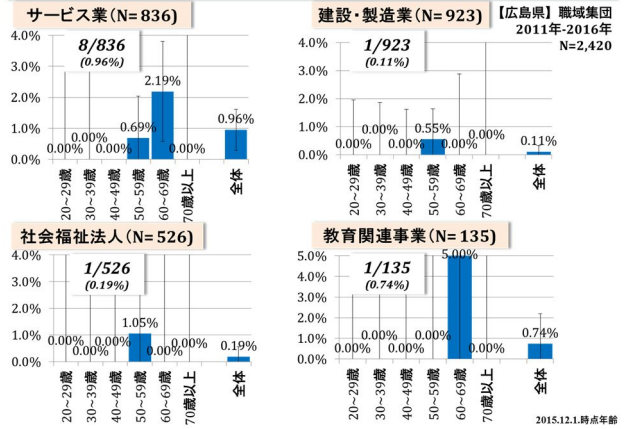


図11. 職種別にみた年齢階級別HCVキャリア率

c) HBV・HCV感染率に関連する因子(図12)

HBV・HCV感染率に関する検討を、多変量解析を用いて行った。HBs抗原陽性、HBc抗体陽性、HBs抗体陽性、HCV抗体陽性、HCVキャリア、をそれぞれ目的変数、「職種(サービス業/建設・製造業/社会福祉法人/教育関連事業)」「年齢階級(40代以下/50代/60代以上)」「性別(男性/女性)」を説明変数とした。ただし、教育関連事業はHBVキャリアが0人であったため、HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体の解析対象から除外した。

多変量解析の結果、職種間のHBV・HCV感染率に有意差は認めなかったが、サービス業においてやや高い傾向があった。また、HBc抗体、HBs抗体陽性率はいずれも、年齢が高い集団でリスクが高く、HBc抗体は男性が女性よりリスクが高い結果となった。

職種別にみると、HCV抗体陽性率はサービス業(N=836)では1.79%(95%CI: 0.89-2.70%)、建設・製造業(N=923)では0.54%(95%CI: 0.07-1.02%)、社会福祉法人(N=526)では0.57%(95%CI: 0.00-1.21%)、教育関連事業(N=135)では1.48%(95%CI: 0.00-3.53%)であった(図10)。

HCVキャリア率はサービス業(N=836)では0.96%(95%CI: 0.30-1.62%)、建設・製造業(N=923)では0.11%(95%CI: 0.00-0.32%)、社会福祉法人(N=526)では0.19%(95%CI: 0.00-0.56%)、教育関連事業(N=135)では0.74%(95%CI: 0.00-2.19%)であった(図11)。

HBV・HCV感染率に関連する因子<多変量解析結果>

【広島県】職域集団2011年-2016年 N=2,420

Factor	HBsAg		HBcAb		HBsAb		HCVAb		HCVキャリア	
	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p
職業										
サービス業(N=836)	1		1		1		1		1	
建設・製造業(N=923)	0.4 [0.1-1.2]	0.0926	0.9 [0.7-1.2]	0.3540	0.8 [0.6-1.1]	0.1575	0.5 [0.2-1.3]	0.1920	0.2 [0.0-1.1]	0.0603
社会福祉法人(N=526)	0.7 [0.2-2.1]	0.5627	0.7 [0.5-1.0]	0.0702	0.9 [0.7-1.4]	0.8692	0.5 [0.1-1.8]	0.3693	0.3 [0.0-2.0]	0.2462
教育関連事業(N=135)							0.5 [0.1-1.8]	0.6542		0.9731
年齢階級										
40代以下(N=1,307)	1		1		1		1		1	
50代(N=486)	0.7 [0.2-2.2]	0.5896	4.3 [3.0-6.2]	<0.0001	3.2 [2.2-4.5]	<0.0001	4.9 [1.6-18.7]	0.0097	9.6 [1.5-187.9]	0.0171
60代以上(N=627)	0.8 [0.3-2.2]	0.6916	8.9 [6.5-12.4]	<0.0001	6.0 [4.4-8.3]	<0.0001	4.6 [1.5-17.4]	0.0121	6.3 [0.9-125.4]	0.0624
性別										
女性(N=654)	1		1		1		1		1	
男性(N=1,765)	2.2 [0.7-9.5]	0.1963	1.6 [1.1-2.3]	0.0131	1.1 [0.8-1.5]	0.6715	1.7 [0.5-7.3]	0.4370	1.1 [0.2-10.8]	0.9297

教育関連施設(N=135)はHBV=0であったため、HBsAg, HBcAb, HBsAbの解析対象から除外した

図12. HBV・HCV感染率に関連する因子

職種別にみた年齢階級別HCV抗体抗体陽性率

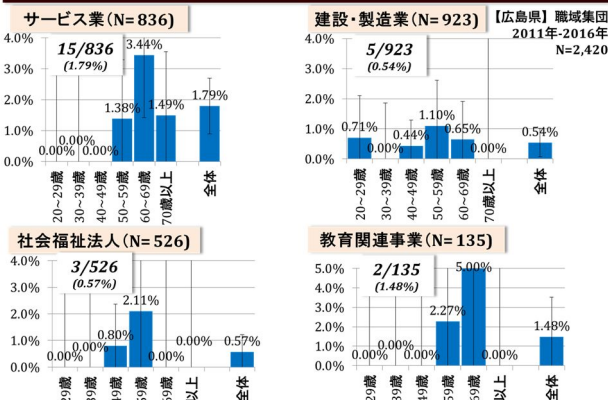


図10. 職種別にみた年齢階級別HCV抗体陽性率

3. 紹介状による受診勧奨とフィードバック調査

a) 今回の検査で初めて感染が判明した肝炎ウイルスキャリア

今回の調査で肝炎ウイルス陽性と判定されたのは、HBV キャリア 23 人、HCV キャリア 11 人の計 34 人であった。

質問票によると、34 人中、今回の検査で初めて感染が判明したのは 15 人（44%、HBV キャリア 10 人、HCV キャリア 5 人）であった（図 13）。

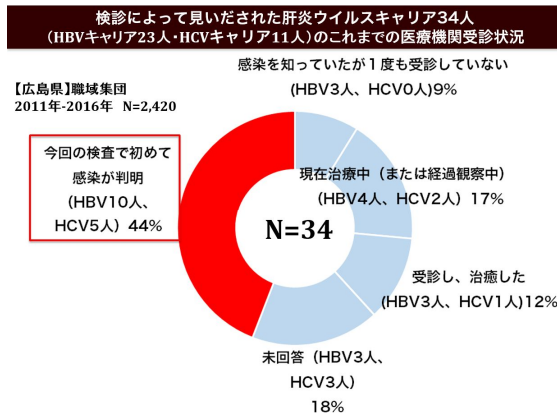


図 13. 検診によって見いだされた肝炎ウイルスキャリア 34 人

今回初めて見いだされた HBV キャリア 10 人中 7 人、HCV キャリア 5 人中 1 人が、検査後に紹介状をもって医療機関を受診し、治療または定期経過観察が開始された。

これまで肝炎ウイルス検査を受けて来なかった理由は、「機会がなかった」、または「検査のことを知らなかった」ためであった。

肝炎の治療や、医療費助成制度についての知識をもつ人は 11 人中 1 人だけだった（図 14）。

今回の検査で初めて感染が判明したHBVキャリア10人・HCVキャリア5人の医療機関受診状況

【広島県】職域集団
2011年-2016年 N=2,420

年齢(歳)	性別	職種	職種(詳細)	紹介状をもって医療機関を受診	臨床診断	今後の方針	これまでに肝炎ウイルス検査を受けた理由	肝炎の治療を知っているか	医療費助成制度を知っているか
HBV	64	男	タクシー会社B	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	機会がなかった	知らない	知らない
	59	男		受診なし			検査のことを知らなかった	知らない	知らない
	69	男		受診なし			無回答	知らない	知らない
	55	男		受診あり	慢性肝炎	定期経過観察	無回答	知らない	知らない
	69	男	サービス業	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	検査のことを知らなかった	知らない	知らない
	39	男	タクシー会社A	受診あり	慢性肝炎	定期経過観察	機会がなかった	知らない	知らない
HCV	77	男		受診あり			検査のことを知らなかった	知らない	知らない
	46	女	ホテルE	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	機会がなかった	知らない	知らない
	37	男	建設・製造業	受診あり			機会がなかった	知らない	知らない
	59	女	社会福祉法人	受診なし			機会がなかった	知らない	知らない
	62	女	教育関連事業	受診なし			機会がなかった	知らない	知らない
	57	男	建設・製造業	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	検査のことを知らなかった	知らない	知らない
	49	男		受診なし			無回答	知っている	知っている
61	男	サービス業	受診なし			受ける必要がないと思っていた	知らない	知らない	
63	男		受診なし			機会がなかった	知らない	知らない	

図 14. 今回の検診で初めて感染が判明した肝炎ウイルスキャリア 15 人

b) 感染を知っていても受診していなかった肝炎ウイルスキャリア

感染していることを知っていたが、医療機関をこれまで 1 度も受診していなかった HBV キャリア 3 人中 3 人が今回の検査後に紹介状をもって医療機関を受診し、2 人に定期経過観察が開始された。これまで受診しなかった理由は「機会がなかった」、「必要がないと思っていた」ためであった。肝炎の治療について知っていた人は 3 人中 1 人、医療費助成制度については 3 人中 3 人が知らなかった（図 15）。

感染を知っていても受診していなかったHBVキャリア3人の医療機関受診状況

【広島県】職域集団
2011年-2016年 N=2,420

年齢	性別	職種	職種(詳細)	紹介状をもって医療機関を受診	臨床診断	今後の方針	これまで受診しなかった理由	肝炎の治療を知っているか	医療費助成制度を知っているか	
HBV	46	男	建設・製造業	建設業H	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	機会がなかった	知らない	知らない
	63	男	サービス業	タクシー会社A	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	必要がないと思った	知っている	知らない

図 15. 感染を知っていても受診していなかった HBV キャリア 3 人

c) 治療中(または経過観察中)であった肝炎ウイルスキャリア

今回の調査で見いだされたキャリア 34 人のうち、今回の検査を受ける前から医療機関で治療(または経過観察)中であった肝炎ウイルスキャリアは HBV キャリア 4 人、HCV キャリア 2 人であった。

HBV キャリア 4 人中、2 人は肝炎の治療について知らず、3 人は医療費助成制度について知らなかった。HCV キャリア 2 人はいずれも治療についても医療費助成制度についても知っていた。（図 16）。

現在すでに治療中(または経過観察中)のHBVキャリア4人・HCVキャリア2人の医療機関受診状況

【広島県】職域集団
2011年-2016年 N=2,420

年齢	性別	職種	職種(詳細)	紹介状をもって医療機関を受診	臨床診断	今後の方針	肝炎の治療を知っているか	医療費助成制度を知っているか	
HBV	37	男	社会福祉法人	社会福祉施設K	受診なし		治療を受けた	申請済み	
	42	男	社会福祉法人	社会福祉施設K	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	知らない	知らない
	34	男	建設・製造業	製造業F	受診なし			知っている	知らない
	42	男	建設・製造業	製造業D	受診なし			知らない	知らない
HCV	59	男	サービス業	タクシー会社A	受診なし			知っている	知っている
	60	男	サービス業	タクシー会社B	受診なし			知っている	知っている

図 16. 治療(または経過観察)中であった肝炎ウイルスキャリア 6 人

d) 「すでに治癒した」と認識していた肝炎ウイルスキャリア

「すでに治癒した」と認識していた肝炎ウイルスキャリアはHBVキャリア3人、HCVキャリア1人であった。

HBVキャリア3人のうち2人は今回の検査後に紹介状をもって医療機関を受診し、いずれも定期経過観察が開始された。3人中2人は肝炎治療について知らず、3人中3人が医療費助成制度を知らなかった。

HCVキャリア1人については、治療をすでに受け医療費助成制度も申請済みであった(図17)。

年齢	性別	職種	職種(詳細)	紹介状をもって医療機関を受診	臨床診断	今後の方針	肝炎の治療を知っているか	医療費助成制度を知っているか
35	男	社会福祉法人	社会福祉施設K	受診なし			知らない	知らない
67	男	サービス業	タクシー会社A	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	知らない	知らない
46	男	建設・製造業	製造業F	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	治療を受けた	知らない
63	男	サービス業	タクシー会社A	受診なし			治療を受けた	申請済み

図17. 「すでに治癒した」と認識していた肝炎ウイルスキャリア4人

e) 過去の受診状況不明の肝炎ウイルスキャリア

過去の受診状況について不明の肝炎ウイルスキャリアはHBVキャリア3人、HCVキャリア3人であった。

HBVキャリア3人中3人が紹介状をもって医療機関を受診し、それぞれ定期経過観察が開始された。3人中1人は肝炎の治療について知識がなく、3人中3人が医療費助成制度を知らなかった。

HCVキャリア3人中2人が紹介状を持って医療機関を受診した。そのうち1人は慢性肝炎の診断にてあらたに抗ウイルス療法が開始された。1人はすでに肝硬変および肝臓(再発)に対して治療中であった。3人中3人が、肝炎の治療の知識があり、3人中2人が医療費助成制度を知っていた(図18)。

年齢	性別	職種	職種(詳細)	紹介状をもって医療機関を受診	臨床診断	今後の方針	肝炎の治療を知っているか	医療費助成制度を知っているか
45	女	社会福祉法人	社会福祉施設K	受診あり	慢性肝炎	定期経過観察中	知らない	知らない
47	男	建設・製造業	内装業I	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	知っている	知らない
61	男	サービス業	タクシー会社A	受診あり	無症候性キャリア	定期経過観察	知っている	知らない
52	女	社会福祉法人	社会福祉施設J	受診あり	慢性肝炎	抗ウイルス療法	知っている	知らない
57	男	サービス業	タクシー会社A	受診なし			知っている	知っている
57	男	サービス業	タクシー会社B	受診あり	肝硬変 肝臓(再発)	治療中	治療を受けた	知っている

図18. 過去の受診状況不明の肝炎ウイルスキャリア6人

D. 考察

- 2011年~2016年に実施した職域集団2,420人の肝炎ウイルス検査受検率は13.8%であった。2009年に行った職域集団におけるパイロット調査¹での受検率7.2%より高い値であるが、広島県一般住民を対象とした聞き取り調査での肝炎ウイルス検査受検率26.6%(2008年度)、33.6%(2015年度)²と比較すると低い値であった。

職種別には、社会福祉法人における受検率(11.0%)がやや低い傾向があった。

- HBVキャリア率0.95%、HbC抗体陽性率15.2%(60代:31.5%、70歳以上:41.5%)、HCVキャリア率0.45%であった。
- 多変量解析の結果、職種間のHBV/HCV感染率に有意差は認めなかったが、サービス業においてやや高い傾向があった。また、HbC抗体、HBs抗体陽性率はいずれも、年齢が高い集団でリスクが高く、HbC抗体は男性が女性よりリスクが高い結果となった。
- 紹介状による受診勧奨によって、今回初めて感染が判明したHBVキャリア10人中7人、HCVキャリア5人中1人が受診し、治療または定期経過観察が開始された。また、感染を知っても受診していなかったHBVキャリア3人中3人が受診し、2人に定期経過観察が開始された。「治癒した」と認識していたHBVキャリア3人のうち2人が医療機関を受診し、いずれも定期経過観察が開始された。

E. 結論

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

また肝炎ウイルス検査陽性者に対する紹介状による受診勧奨は、初めて見いだされたキャリアだけでな

く、これまで感染を知っていても受診していなかったキャリア、経過観察が必要な状態であるのに「治癒した」と認識していたキャリアの医療機関受診をも促し、治療や経過観察開始につながった。

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

【参考文献】

- 1 片山恵子、松尾順子、秋田智之他. : 肝炎ウイルス検査の受診状況等に関する聞き取り調査報告. 肝臓 2012, 53(11):707-20..
- 2 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服政策研究事業 急性肝炎も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究. 平成 27 年度研究報告書. 広島県における肝炎ウイルス検査と治療に関する啓発活動と効果の検証【2008 年度, 2013 年度, 2015 年度の比較】 & Web 調査による肝炎ウイルス検査受検の現状. 研究代表者: 田中純子

F . 健康危険情報

特記すべきことなし

G . 研究発表

1 . 学会発表

1. 海嶋照美、松岡俊彦、藤井紀子、山田裕子、片山恵子、田中純子. 職域集団における肝炎ウイルス感染状況及び検査普及状況. 第 73 回日本公衆衛生学会総会 栃木 2014.11.5
2. 海嶋照美、松岡俊彦、藤井紀子、山田裕子、浅生貴子、片山恵子、田中純子. 職域集団における肝炎ウイルス検査の普及状況と肝炎ウイルス感染状況調査結果について. 第 72 回日本公衆衛生学会総会 三重 2013.10.24
3. 木村友希、片山恵子、松尾順子、Don Huy Son、山田裕子、海嶋照美、田中純子. 職域集団の健診でみいだされた B 型肝炎ウイルス感染状況についての検討 -occult HBV 感染率及び HBV genotype- 第 40 回日本肝臓学会西部会 岐阜 2013.12.06
4. 海嶋照美、片山恵子、木村友希、松尾順子、山田裕子、Son Do Huy、田中純子. 「肝炎ウイルス検査後の意識動向調査」の結果報告-2012 版-. 第 40 回日本肝臓学会西部会 岐阜 2013.12.06
5. Yamamoto C, Fujii T, Kaishima T, Nagashima S, Shintaku Y, Sako T, Yamato M, Sugiyama A, Katayama K, Tanaka J. Sero-epidemiological study of viral hepatitis infections among 2,285 employees in Hiroshima, Japan. APASL(Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2016) Tokyo 2016.2.22

6. 杉山 文, 坂宗 和明, 大和 昌代, 藤井 紀子, 松岡 俊彦, Basilua Andre Muzenbo, Chuon Channarena, 片山 恵子, 田中 純子. 職域における肝炎ウイルス感染状況. 第 52 回日本肝臓学会総会 千葉 2016.5.19-20

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

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

研究代表者：田中純子¹⁾

研究分担者：山本周子¹⁾、山下真未¹⁾、永島慎太郎¹⁾、藤井紀子¹⁾²⁾、杉山文¹⁾、
大久真幸¹⁾、秋田智之¹⁾、片山恵子¹⁾

- 1) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学
- 2) 広島県地域保健医療推進機構

研究要旨

2013 年から 2015 年にわたり、広島県地域保健医療推進機構の一般住民・職域健診受検者の保存血清 7682 例を対象に性別・10 歳刻み年齢別（各 100 人）による層化無作為抽出（1200 人）を行い、性別・年齢別の HBV、HCV、HAV 陽性率を明らかにすることを目的として免疫血清学的測定を実施した。対象者からはすでに同意を得ており、また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 第疫-E3 号）。以下の結果を得た。

1. 全体 1200 人（男 597 人、女 603 人）のうち、HBs 抗原陽性率は 0.83% であり、39 歳以下では 0% であった。HBc 抗体陽性率は全体で 16.7%、HBs 抗体陽性率は 19.0% であった。
2. HCV 抗体陽性率は、全体で 0.9% であり、70 歳代では 2.5%（95%CI:0.3-4.7%）と高い値を示した。
3. HAV 抗体陽性率は、全体で 16.8%（95%CI:14.7-19.0%）であった。若年層で低く、年齢が高いと HAV 抗体陽性率は高い傾向があり、70 歳代で 70.5% を示した。
4. 年齢階級別の HAV 抗体陽性率について、全国における過去の報告と本研究の結果を重ねて比較したところ、HAV 抗体陽性率は 50 歳代以下の集団ではほぼ 0% であった。
5. 以上により、20～30 代で HBV 水平感染がみられること、30～60 代集団の HCV 抗体は 0.5～1% 程度認められること、50 歳代以下の集団では HAV 防御抗体がほぼ 0% であることが明らかになった。

A. 研究目的

わが国における B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）の陽性率についての報告は多くあるが、供血者集団等では対象年齢などの偏りがあることから、集団から得られた平均陽性率の値の解釈には留意する必要がある。また、A 型肝炎ウイルス（HAV）に関する年齢別感染状況についての疫学的報告は極めて少ない。

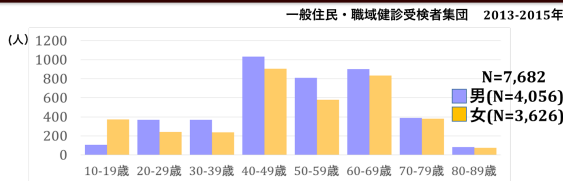
本研究では一般住民及び職域健診受検者を対象に、性別・年齢別の HBV、HCV、HAV 陽性率を明らかにすることを目的として、性別と年齢を層化した無作為抽出を行い、HBV、HCV、HAV の感染状況を明らかにした。

B. 対象と方法

1. 対象

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

一般住民・職域健診を受けた7,682名の性・年齢別分布



層化無作為抽出1,200名における性・年齢別分布

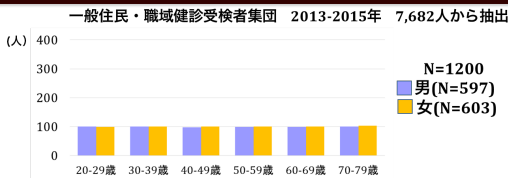


図1. 一般住民・職域健診受診者 7,682 名から層化無作為抽出した 1,200 名の性・年齢別分布

2. 研究方法

各症例の保存血清を用いて肝炎ウイルス検査を行った。

3. 測定方法

- 1) HBs 抗原: ルミパルス R HBsAg
- 2) HBc 抗体: ルミパルス R HBcAb-N
- 3) HBs 抗体: ルミパルス R HBsAb-N
- 4) HCV 抗体: ルミパルス R オーツ R HCV
- 5) HAV 抗体: ルミパルス R HAVAb

(倫理面への配慮) この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った(広島大学 第疫-E3号)

C. 研究結果

1 層化無作為抽出による 1200 例を対象とした HBV、HCV、HAV 感染状況

- a) 全体で HBs 抗原陽性率は 0.83%、HBc 抗体陽性率は 16.7%、HBs 抗体陽性率は 19.0%であった。39 歳以下の HBs 抗原陽性率は 0%だが、HBc 抗体陽性率は 20 代で 2.0%、30 代で 5.5%であった(図2)。

層化無作為抽出による1200例を対象とした B型肝炎ウイルス感染状況

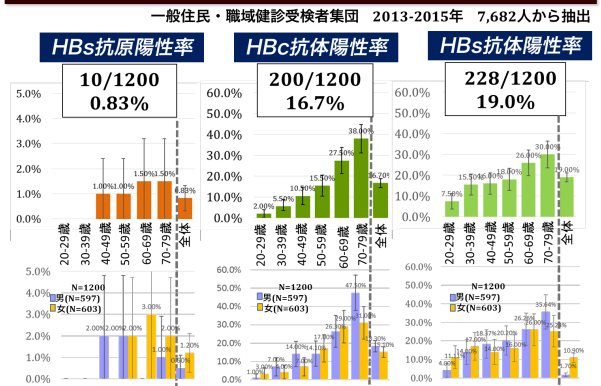


図2. B型肝炎ウイルス感染状況

- b) HCV 抗体陽性率は全体で 0.9%であり、70 代で 2.5%と高い抗体陽性率を示した(図3)。

層化無作為抽出による1200例を対象とした C型肝炎ウイルス感染状況

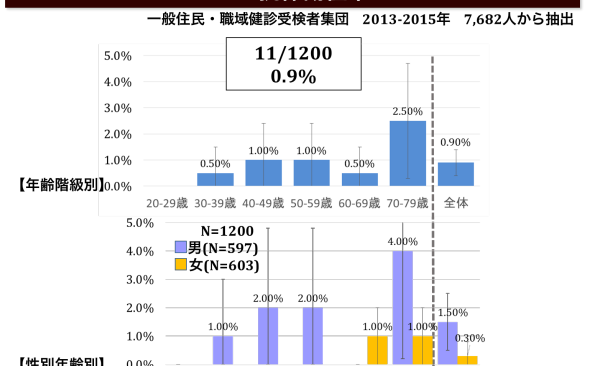


図3. C型肝炎ウイルス感染状況

- c) HAV 抗体陽性率は全体で 16.8%であり、若年層で低く、70 代で 70.5%と最も高い値を示した(図4)。

層化無作為抽出による1200例を対象とした A型肝炎ウイルス感染状況

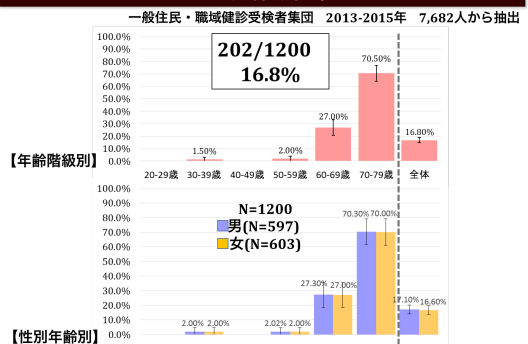


図4. A型肝炎ウイルス感染状況

- d) 黒線は国立感染症研究所が 10 年毎に測定した日本における A 型抗体陽性率の推移

であり、赤線は本研究の結果である。本研究の結果、50代以下の集団におけるHAV 防御抗体陽性率はほぼ0%であった(図5)。

代集団の HCV 抗体陽性率は 0.5-1.0%であり、50代以下の集団ではHAV 防御抗体陽性率がほぼ0%であった。

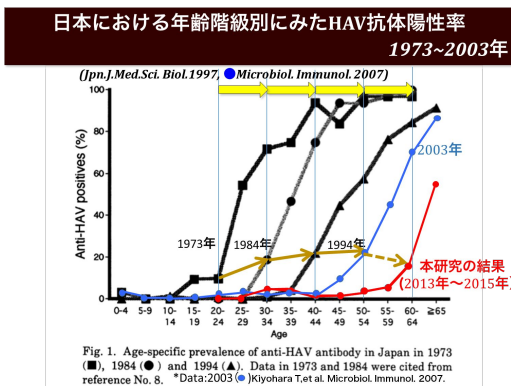


図5 . 年齢階級別 HAV 抗体陽性率

D. 考察

2013年から2015年にわたり、広島県地域保健医療推進機構の一般住民・職域健診受検者の保存血清7682例を対象に性別・10歳刻み年齢別(各100人)による層化無作為抽出(1200人)を行い、性別・年齢別のHBV、HCV、HAV陽性率を明らかにすることを目的として免疫血清学的測定を実施した。

1. 全体1200人(男597人、女603人)のうち、HBs抗原陽性率は0.83%であり、39歳以下では0%であった。HBc抗体陽性率は全体で16.7%、HBs抗体陽性率は19.0%であった。
2. HCV抗体陽性率は、全体で0.9%であり、70歳代では2.5%(95%CI:0.3-4.7%)と高い値を示した。
3. HAV抗体陽性率は、全体で16.8%(95%CI:14.7-19.0%)であった。若年層で低く、年齢が高いとHAV抗体陽性率は高い傾向があり、70歳代で70.5%を示した。
4. 年齢階級別のHAV抗体陽性率について、全国における過去の報告と本研究の結果を重ねて比較したところ、HAV抗体陽性率は50歳代以下の集団ではほぼ0%であった。
5. 以上により、20~30歳代でHBV水平感染がみられること、30~60歳代集団のHCV抗体は0.5~1%程度認められること、50歳代以下の集団ではHAV防御抗体がほぼ0%であることが明らかになった。

E. 結論

- 1) 一般住民・職域健診受検者集団7,682例をもとに性・年齢による層化無作為抽出を行い、20歳から79歳の1200例を対象にHBV、HCV、HAVの感染状況を明らかにした。
- 2) 20-30歳代ではHBV感染が認められ、30~60歳

F. 健康危険情報 特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) C Yamamoto, M Yamashita, S Nagashima, T Fujii, A Sugiyama, M Ohisa, T Akita, K Katayama, J Tanaka.

Epidemiological study on age-sex Stratified prevalence of HBV, HCV and HAV in 1200 random samples from general population and employees. APASL Single Topic Conference (2017年4月 長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

B 型持続性肝炎の HBs 抗原自然消失後の予後についての研究

研究分担者 山崎一美 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・臨床疫学研究室長

研究要旨

B 型肝炎の病態別の生命予後を、community based study に基づいて検討した。1977 年より HBs 抗原スクリーニングを行い、B 型肝炎持続感染症と診断された 944 例のうち HBs 抗原の自然消失例は 209 例であった。HBs 抗原消失後、平均観察期間は 8.7 年、最大 28 年。発癌例は 1 例であった。発癌例は 51 才で HBs 抗原は陰性化し、HBVDNA も検出感度以下となり、その時の AFP 1 ng/mL であった。その後 16 年経過した 67 才で肝癌が確認された。B 型肝炎の HBs 抗原消失後の発癌率は 10 年 0%、16 年 2.2% であった。

研究協力者 長崎県上五島病院 院長 八坂貴宏
長崎県上五島病院名誉院長 白濱敏
上五島病院 検査室技師長 平瀬和廣
上五島病院付属有川医療センター 前田路子

A . 研究目的

Community based study による B 型慢性肝疾患の病態進展様式について検討した。

B . 研究方法

日本西端の長崎県・五島列島の北部の離島住民（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である上五島病院初診時に行った。検査費用は上五島病院が負担した。2008年までに34,517名が受診し、受診者数が現在の人口2万人を超えている。

受診者のうちHBs抗原陽性例は1,474例(4.3%)であった。このうち受診1回のみまたは記録不詳者を除いた持続感染例944名のうち、2015年12月までにHBs抗原(CLEA法)が陰性化した209例を対象とした。

HBe抗原陰性非活動性キャリアは、HBe抗原陰性かつHBVDNA<4logcopy/mLとした。

最終観察日は2016年8月31日とした。

C . 研究結果

1) 対象の背景

対象例の背景を表 1 に示す。HBs 抗原消失時の年齢は 61 才 (13-96 才) であった。肝硬変であ

ったのは 21 例 (10%)、HBe 抗原陰性無症候性キャリアであったのは 188 例 (90%) であった。HBs 抗原消失前に肝癌既往があったのは 2 例 (1.0%)

(表1)患者背景

症例	209例
男性	131例(62.7%)
年齢中央値(才)	61.3 (13.4-96.7)
消失時肝病態	
肝硬変	21例(10.0%)
HBe抗原陰性無症候性キャリア	188例(90.0%)
消失前、肝癌合併	2例(1.0%)
核酸アナログ介入	1例(0.5%)*
平均観察期間(年)	8.7 (~28)

*無症候性キャリアであったが白血球発症にてNA導入

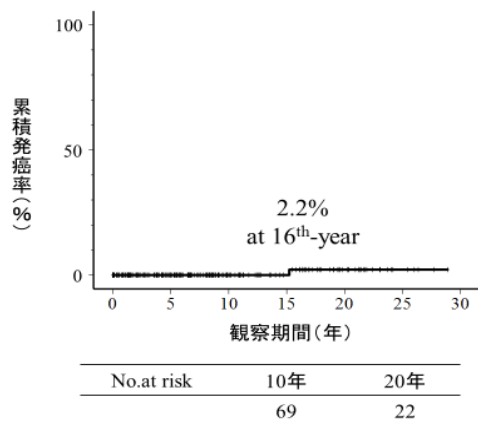
であった。核酸アナログ導入例であったのは 1 例 (0.5%) であったが、この症例は HBe 抗原陰性無症候性キャリアであったが、白血病を発症し、これに伴う化学療法を行うにあたり予防的に投与された経過である。

2) HBs 抗原消失後の肝癌

HBs 抗原消失後に発癌したのは 1 例 (0.5%) であった。症例は男性、43 才初診で、すでに HBe 抗原陰性、HBe 抗体 99%の無症候性キャリアであ

った。51 才で HBs 抗原は陰性となった。HBVDNA も検出感度以下で、AFP 1 ng/mL であった。58 才時にも HBVDNA 検出感度以下であった。67 才で肝癌を診断。HBs 抗原消失後 15 年目の発癌であった。

累積発癌率を図 1 にしめす。10 年 0%、15 年 0%、16 年目で 2.2% であった。



(図1)HBs抗原消失後の発癌率

D. 考察

本研究では、HBs 抗原消失率について検討した。B 型持続性肝炎症例において、年率約 1% の割合で HBs 抗原が消失するといわれている。その

後の予後について検討した。209 例の HBs 抗原自然消失例 209 例において肝癌は、1 例のみで 16 年目の発癌であった。HBs 抗原消失後の肝癌は基本的にはまれであり、本研究の 209 例においても 10 年累積発癌率は 0% であり、16 年目で 2.2% となる。本症例は HBs 抗原消失前後の経過において血清が凍結保存されているのでウイルス学的検討を今後行っていく。

E. 結論

B 型肝炎の HBs 抗原消失後の発癌率は 10 年 0%、16 年 2.2% であった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容について特になし。

住民検診で発見された HBV キャリアの病態推移に関する考察
【HBe 抗原陽性 HBV 持続感染と HBe 抗原陰性 HBV 持続感染の肝病態推移率の Markov モデル
による数理疫学的推定】

田中純子¹⁾、山崎一美²⁾、大久真幸¹⁾、松尾順子¹⁾、秋田智之¹⁾、栗栖あけみ¹⁾、坂宗 和明¹⁾

¹⁾ 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学
²⁾ 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター・臨床疫学研究室

研究要旨

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

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

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

(B 群)：189 例：観察開始時および観察期間内 HBe 抗原陽性例

その結果、

- 1) HBe 抗原陽性慢性肝炎と HBe 抗原陰性慢性肝炎を比較する場合、HBV 持続感染者を対象とした研究では、その病態を有する年齢の影響が、病態の進展や予後に交絡する。そのため、単純比較による結果は、HBe 抗原陽性・陰性の相違だけではなく、年齢、性別などの影響が含まれており、その解釈は難しい。
- 2) 今回用いたマルコフモデルによる解析では、本邦の住民から見いだされた HBV 持続感染者を対象とした長期観察に基づくデータをもとに 1 年推移確率を算出し、仮想的に性別・年齢を揃えることにより、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の予後の推定と比較を試みた。
- 3) その結果、40 歳時点慢性肝炎を起点とした場合、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率を比較すると、HBe 抗原陽性慢性肝炎群の予後は不良、すなわち 70 歳時点推定の累積肝発がん率および累積肝硬変罹患率が高いことが明らかとなった。
- 4) さらに、比較する二つの集団の年齢を調整するため、862 例の HBV 持続感染者集団から、観察開始時に 30-49 歳かつ慢性肝炎であったものを抽出し（年齢集団を特定）、 Kaplan-Meier 法による累積罹患率を観察開始時 HBe 抗原陽性群と陰性群に累積罹患率、すなわち予後を比較した。累積肝硬変罹患率は有意に観察開始時 HBe 抗原陽性の慢性肝炎群が高い値を示すことが明らかとなった。
- 5) 以上により、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性肝炎群の予後を年齢調整して検討した結果、HBe 抗原陰性慢性肝炎群は過去に「HBe 抗原陽性 HBV 持続感染の時期を経験したという《持ち越し効果》」を有しているにもかかわらず、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と比較して不良とはいえない、と推察された。

A. 研究目的

肝炎ウイルスの持続感染による肝病態の推移を明らかにすることは、治療介入の必要性や治療の効果を推定する上でも重要である。本研究では Markov 過程（離散時間有限 Markov）に基づいた肝病態間の年推移確率をもとに、sero conversion の有無別による肝病態の推移の比較を行った。

B. 研究方法

1. 対象

九州地方のある地域の全住民を対象とした住民検診において見いだされた HBV 持続感染者を長期間（1977-2013 年）観察した 862 例（男性：495 例、女性：367 例）を解析対象とした（図 1）。

解析対象 862 例の観察開始時の年齢分布を図 2 に平均観察期間を表 1 に示す。

観察開始時の年齢が 0-10 歳は 17 例、10-19 歳 45 例、20-29 歳 100 例、30-39 歳 184 例、40-49 歳 169 例、50-59 歳 166 例、60-69 歳 113 例、70-79 歳 54 例、80 歳以上 14 例であった。

平均観察期間は 15.7 年（範囲：0.6-34.8 年）であった。平均観察期間の（min-max）は観察期間の最小値から最大値までの範囲を示す。なお、抗ウイルス治療を受けた症例の治療後の病態推移は解析に用いていない。

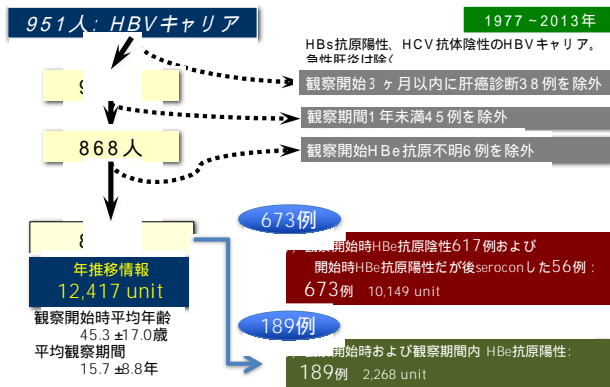


図 1：解析対象

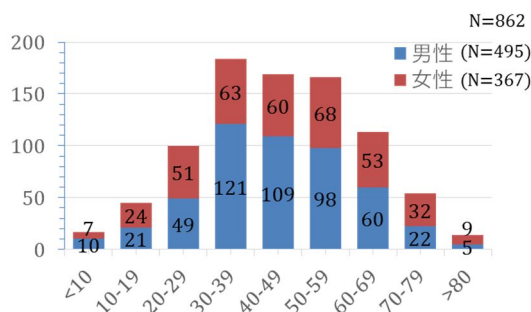


図 2：解析対象 862 例の観察開始時の年齢分布

表 1：解析対象 862 例の観察開始時の病態と平均観察期間

	人数	観察開始時の年齢		観察期間 (year)		治療開始までの期間 平均値 (min-max)
		平均値 / 中央値	平均値 (min-max) / 中央値			
全体	862	45.2 / 43.3	15.7 (0.6-34.8) / 16.0			
抗ウイルス治療有	34	40.3 / 38.7	20.5 (2.8-34.8) / 22.7	15.0 (0.8-30.9)		
抗ウイルス治療無	828	45.4 / 43.7	15.5 (0.6-34.6) / 15.8	-		
男性	495	44.6 / 43.3	15.4 (0.6-34.8) / 16.4			
抗ウイルス治療有	23	37.8 / 38.2	20.1 (5.9-34.8) / 23.4	14.1 (0.8-26.3)		
抗ウイルス治療無	472	44.9 / 43.8	15.2 (0.6-32.6) / 16.3	-		
女性	367	46.1 / 45.9	16.2 (1.0-34.6) / 17.3			
抗ウイルス治療有	11	45.4 / 44.6	21.4 (2.8-32.6) / 22.0	16.9 (1.5-30.9)		
抗ウイルス治療無	356	46.2 / 46.0	16.0 (1.0-34.6) / 17.0	-		

2. 解析方法

1) 離散時間有限 Markov 確率モデルを用いた肝病態の年推移確率の算出

肝病態の推移年病態変化は Markov 過程に従うと仮定した。以下に説明を記載する。

- ▶ Markov モデルの肝病態への適用として 5 つの肝病態を設定した（無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、HBs 抗原陰性）。肝癌、あるいは、HBs 抗原陰性に推移すると病態は止まると仮定した（吸収）。
- ▶ なお、5 つの病態は、相互に年単位で推移とした。
 - 無症候性キャリアから慢性肝炎
 - 無症候性キャリア or 慢性肝炎から肝硬変
 - 無症候性キャリア or 慢性肝炎 or 肝硬変から肝がん
 - 無症候性キャリア or 慢性肝炎から HBs 抗原陰性
- ▶ なお、肝硬変、慢性肝炎、無症候性キャリアの各病態の診断定義は次の通りとした。
 - ▶ 肝硬変「LC」： APRI 1.4 以上（AST は 80IU/L 以下）、FIB-4 index 3.6 以上、血小板 13 万以下のいずれかを満たすもの
 - ▶ 慢性肝炎「CH」：肝硬変の条件に入らず、ALT が 35IU/L 以上のもの。
 - ▶ 無症候性キャリア「AC」：ALT が 35IU/L 未満。
 - ▶ 臨床診断があるものはこれを優先した
- ▶ 病態は前年の病態だけに依存する（Markov 性）
- ▶ 病態推移確率は 1 年ごとに算出
- ▶ 性、年代（10 歳刻み）、HBe 抗原陽性/陰性別に病態推移確率を推定

上記の病態間の年推移確率を用いて、20 歳無症候性キャリアを起点とした場合の予後の病態推移や 40 歳慢性肝炎を起点とした場合の予後の病態推移を数理モデルとして推定し、予測した。時間の経過と共に変化する生存率や累積罹患率を推定した。

解析は、次の2群別に検討を行った。

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

(B群): 189例: 観察開始時および観察期間内 HBe 抗原陽性例

A群 B群別観察開始時の年齢分布と sero conversion した56例の年齢分布を図3に示す。

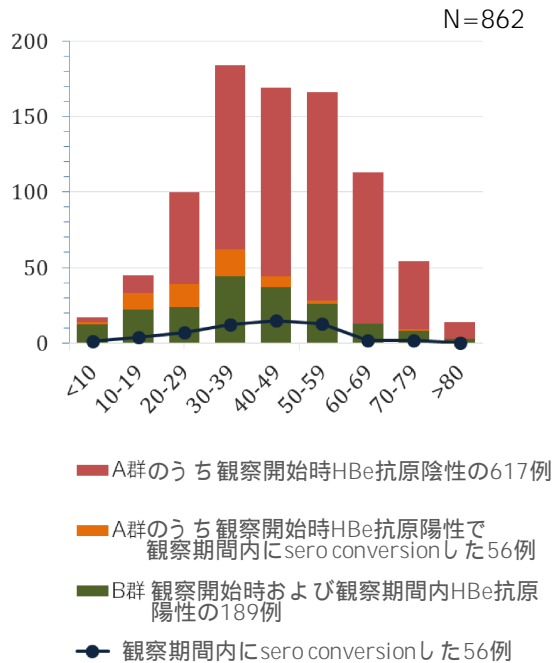


図3: A・B群別観察開始時の年齢分布と sero conversion した56例の年齢

(倫理面への配慮)

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

2) 累積 HBe 抗原陰転率の算出

解析対象 862 例の HBe 抗原陰転 (sero conversion 有無) について、 Kaplan-Meier 法を用いて、累積 HBe 抗原陰転率を性別、10 歳刻み年齢別に算出した。

C. 研究結果

1. 累積 HBe 抗原陰転率の算出

累積 HBe 抗原陰転率を性別、年齢群別に図4に示す。

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

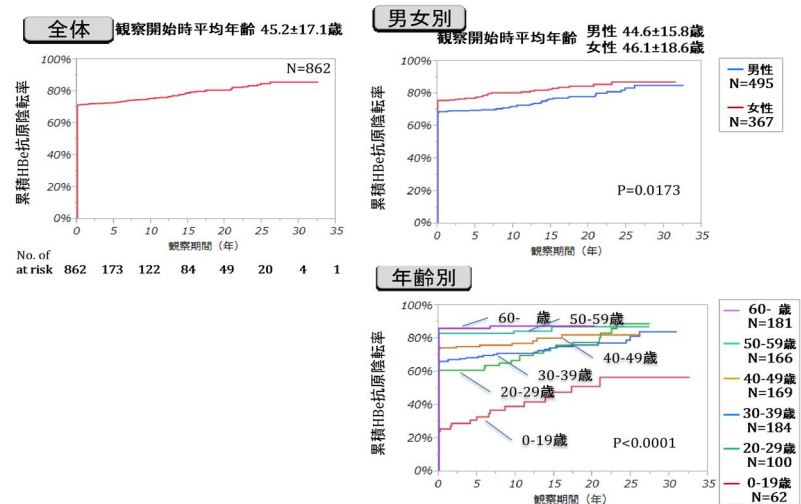


図4: 初診時 AC、CH、LC であった 862 例の累積 HBe 抗原陰転率

2. HBV 持続感染者の年推移確率を用いた病態推移の推定

20 歳時点無症候性キャリア集団の病態推移（推定累積罹患率）

20 歳時点に無症候性キャリアであった HBV 持続感染者の病態推移（推定累積罹患率）を、全体 862 例、A 群（HBe 抗原陰性群）673 例、B 群（HBe 抗原陽性群）189 例別に、40 年後までを図 5 に示す。

以後、図中、薄水色は「無症候性キャリア」、薄紫色は「慢性肝炎」、オレンジ色は「肝硬変」、赤色は「肝癌」を示す。また薄緑色は「HBs 抗原消失例」を示す。

全体では、20 歳時点に無症候性キャリア（薄水色）であった HBV 持続感染者は、時間の経過と共に慢性肝炎（薄紫色）へ年々徐々に推移し、男性では 40 歳を過ぎる頃から肝硬変（オレンジ色）肝癌（赤色）へと推移した。60 歳時点で男性で

は無症候性キャリア 48.1%、慢性肝炎 6.9%、肝硬変 2.6%、肝癌 6.7%、HBs 抗原消失 35.7%となった。

女性は男性と比べ累積肝発がん率が低く病態推移がやや緩やかである。女性 60 歳時点では、無症候性キャリア 61.6%、慢性肝炎 8.0%、肝硬変 1.3%、肝癌 0.8%、HBs 抗原消失 28.3%となった。

B 群（HBe 抗原陽性群）では、20 歳時点に無症候性キャリアであった HBV 持続感染者は、慢性肝炎への推移が全体、A 群（HBe 抗原陰性群）と比べ急速に進み、40 歳時点で無症候性キャリアに留まっているのは約 40%であり、50 歳を過ぎると累積肝発がん率が高くなるのがわかる。

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

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

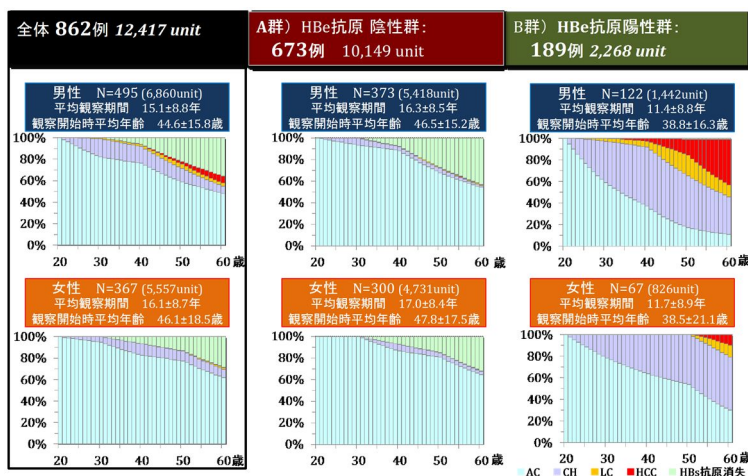


図 5：20 歳時点 HBV 無症候性キャリア集団の推定累積罹患率

40 歳時点慢性肝炎集団の病態推移（推定累積罹患率）

40 歳時点慢性肝炎集団の病態推移（推定累積罹患率）を全体、A 群（HBe 抗原陰性群）、B 群（HBe 抗原陽性群）別に 30 年後までを図 6 に示す。

全体 862 例では、40 歳時点に慢性肝炎（薄紫色）を起点とした病態の推移は、時間の経過と共に肝硬変（オレンジ色）に進展するもの、無症候性キャリア（薄水色）へ改善するもの、肝がん（赤色）を発症するもの、HBs 抗原陰性化（薄緑色）するものと、多岐にわたる。70 歳時点で男性では無症候性キャリア 26.2%、慢性肝炎 13.7%、肝硬変 6.1%、肝癌 31.7%、HBs 抗原消失 22.3%とな

ったが、女性では、男性と比べて肝硬変および肝がん罹患率はやや緩やかであり、無症候性キャリア 32.6%、慢性肝炎 24.4%、肝硬変 4.5%、肝癌 16.4%、HBs 抗原消失 22.1%となった。

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

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

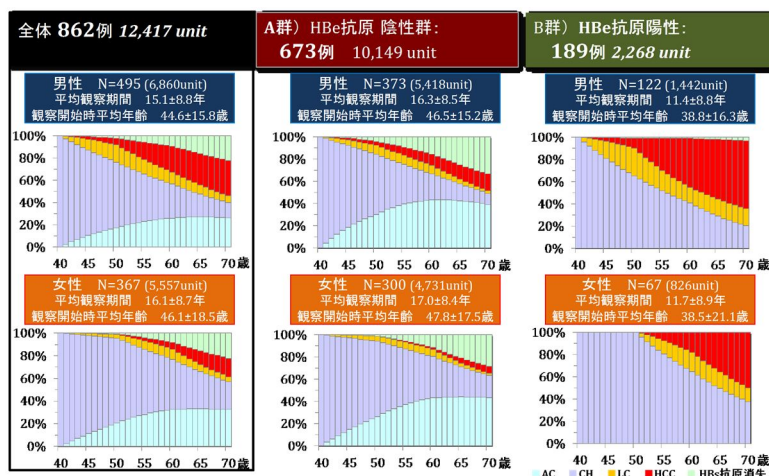


図 6：40 歳時点慢性肝炎集団の推定累積罹患率

観察開始時慢性肝炎の HBe 抗原陽性群、陰性群別にみた肝硬変進展率と肝癌進展率

HBV 持続感染者 862 例のうち、観察開始時慢性肝炎と診断された 220 例を HBe 抗原陽性群、陰性群別に肝硬変進展率と肝癌進展率を推定した (表 2)。

観察開始時平均年齢は HBe 抗原陽性群が 35.4 歳と同 HBe 抗原陰性群 43.6 歳よりも低いにもかかわらず、10 年以上の観察期間後の肝硬変進展率は 27.1%と、同陰性群 12.1%よりも有意に高い値を示した ($P<0.05$)。肝癌進展率についても、HBe 抗原陽性群は 14.7%と同陰性群 (8.8%) よりもやや高い傾向があったが有意差は認められなかった。

表 2：観察開始時慢性肝炎の HBe 抗原陽性・陰性群別にみた肝硬変進展率と肝癌進展率 N=220

肝硬変進展率					
観察開始時	対象	観察開始時平均年齢	平均観察期間 (年)	LC進展数	LC進展率
HBeAg 陽性	129	35.4 ± 15.6	14.6 ± 9.2	35	27.1%
HBeAg 陰性	91	43.6 ± 13.2	15.5 ± 8.9	11	12.1%
全体	220	38.8 ± 15.2	15.0 ± 9.0	46	20.9%

Z = 2.53397649 p < 0.05

肝癌進展率					
観察開始時	対象	観察開始時平均年齢	平均観察期間 (年)	HCC進展数	HCC進展率
HBeAg 陽性	129	35.4 ± 15.6	15.6 ± 9.0	19	14.7%
HBeAg 陰性	91	43.6 ± 13.2	16.0 ± 8.6	8	8.8%
全体	220	38.8 ± 15.2	15.8 ± 8.8	27	12.3%

Z = 1.1132004 NS

年齢集団を特定 (観察開始時 30 ~ 49 歳) し、かつ慢性肝炎であった 115 例のみを解析対象とした場合にも同様の傾向が見られ (表 3) 肝硬変進展率は HBe 抗原陽性群が有意に高い値と推定された ($P<0.01$)。

表 3：観察開始時慢性肝炎 (観察開始時 30 ~ 49 歳) の HBe 抗原陽性・陰性群別にみた肝硬変進展率と肝癌進展率 N=115

肝硬変進展率					
観察開始時	対象	観察開始時平均年齢	平均観察期間 (年)	LC進展数	LC進展率
HBeAg 陽性	64	38.8 ± 5.7	14.5 ± 9.3	23	35.9%
HBeAg 陰性	51	39.1 ± 5.6	16.5 ± 9.2	6	11.8%
全体	115	38.9 ± 5.7	15.4 ± 9.3	29	25.2%

Z = 2.74941281 p < 0.01

肝癌進展率					
観察開始時	対象	観察開始時平均年齢	平均観察期間 (年)	HCC進展数	HCC進展率
HBeAg 陽性	64	38.8 ± 5.7	15.8 ± 9.2	13	20.3%
HBeAg 陰性	51	39.1 ± 5.6	17.0 ± 9.0	4	7.8%
全体	115	38.9 ± 5.7	16.3 ± 9.1	17	14.8%

Z = 1.60725031 NS

観察開始時 HBe 抗原陽性群、陰性群別にみた累積肝硬変進展率 (カプランマイヤー法)

カプランマイヤー法による累積肝硬変進展率を観察開始時 HBe 抗原陽性群、陰性群別に全体 862 例のうち観察開始時 LC を除く 787 例を対象に検討した (図 7)。

全体、男性、女性とも、観察開始時 HBe 抗原陽性群の累積肝硬変進展率は同 HBe 抗原陰性群と比べ有意に高い値を示している ($P<0.001$)。

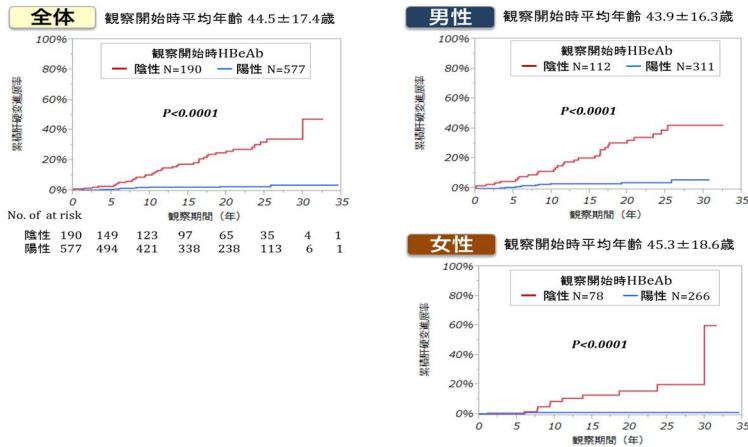


図 7: 観察開始時 HBe 抗原陽性、陰性別にみた累積肝硬変進展率 N=767

次に、HBV 持続感染者 767 例のうち、観察開始時慢性肝炎と診断された 220 例を HBe 抗原陽性群、陰性群別に累積肝硬変進展率を推定し図 8 に示す。

全体、男性では、観察開始時 HBe 抗原陽性群の累積肝硬変進展率は同陰性群と比べ有意に高い値を示した ($P < 0.01$, $P < 0.05$) が、女性では統計学的な有意差は認められなかった。

さらに、比較する二つの集団の年齢を調整するため、年齢集団を特定 (30 ~ 49 歳) し、 Kaplan-Meier 法による累積罹患率を算出した。

観察開始時 30 ~ 49 歳かつ慢性肝炎であった 115 例を解析対象とし 2 群別に推定したものを図 9 に示す。

累積肝硬変進展率は、全体、男性では、観察開始時 HBe 抗原陽性群が、同陰性群と比べ有意に高い値を示した ($P < 0.05$) が、女性では統計学的な有意差は認められなかった。

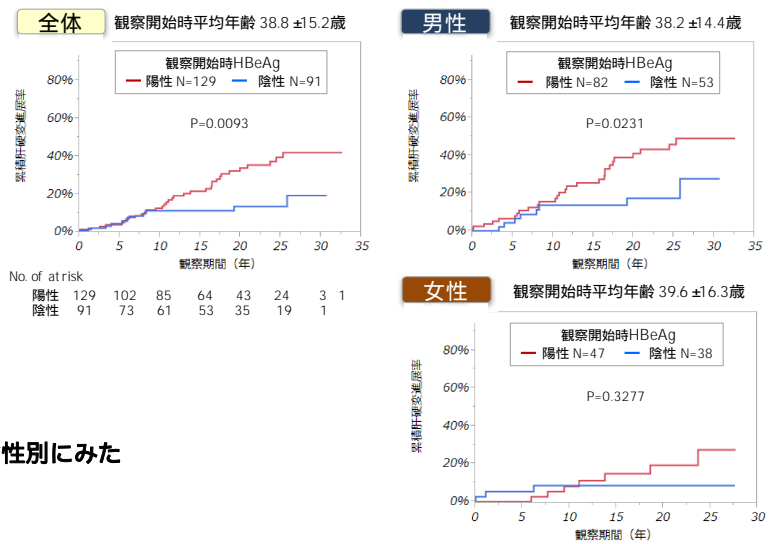


図 8: 観察開始時慢性肝炎の HBe 抗原陽性、陰性別にみた累積肝硬変進展率 N=220

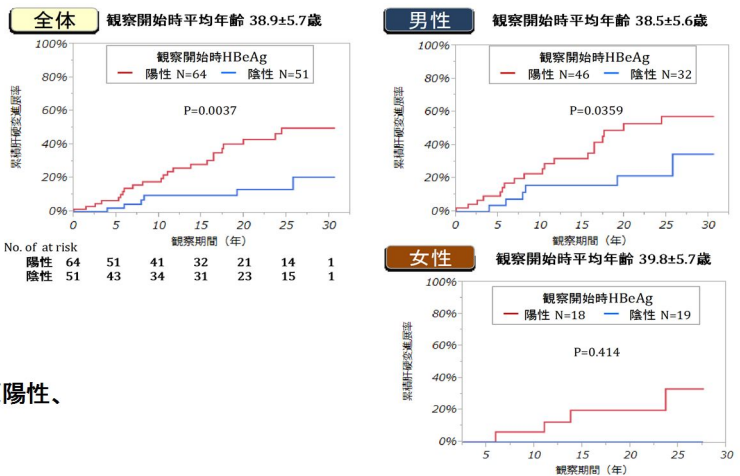


図 9：観察開始時 30～49 歳かつ慢性肝炎の HBe 抗原陽性、陰性別にみた累積肝硬変進展率 N=115

観察開始時 HBe 抗原陽性群、陰性群別にみた累積肝硬変進展率（カプランマイヤー法）

肝硬変進展率と同様に肝癌進展率についても、カプランマイヤー法により観察開始時 HBe 抗原陽性群、陰性群別に全体 862 例を対象に検討した（図 10）。

全体、男性、女性とも、観察開始時 HBe 抗原陽性群の累積肝がん進展率は同陰性群と比べ有意に高い値を示している（ $P<0.001$ ）。

次に、862 例のうち、観察開始時慢性肝炎と診断された 220 例を HBe 抗原陽性群、陰性群別に累積肝硬変進展率を推定し図 11 に示す。

観察開始時 HBe 抗原陽性群の累積肝硬変進展率は同陰性群と比べやや高い傾向を示したがいずれも統計学的な有意差は認められなかった。

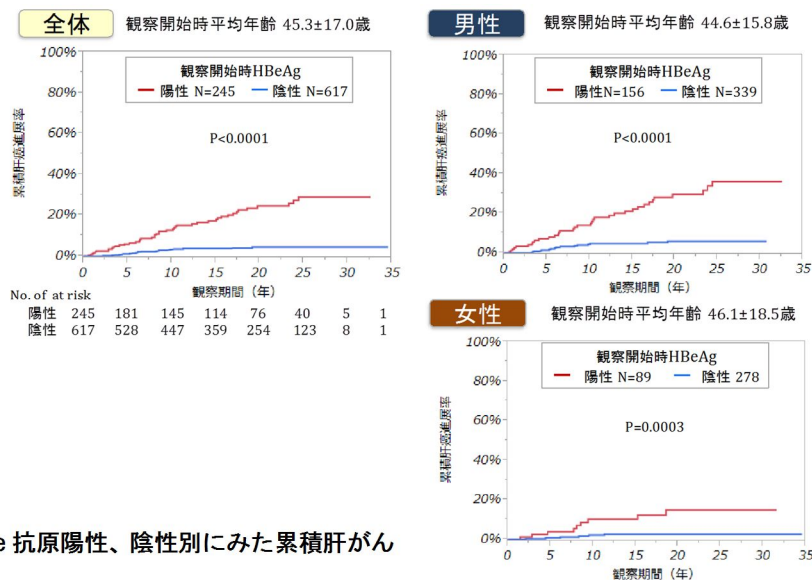


図 10：観察開始時 HBe 抗原陽性、陰性別にみた累積肝がん進展率 N=862

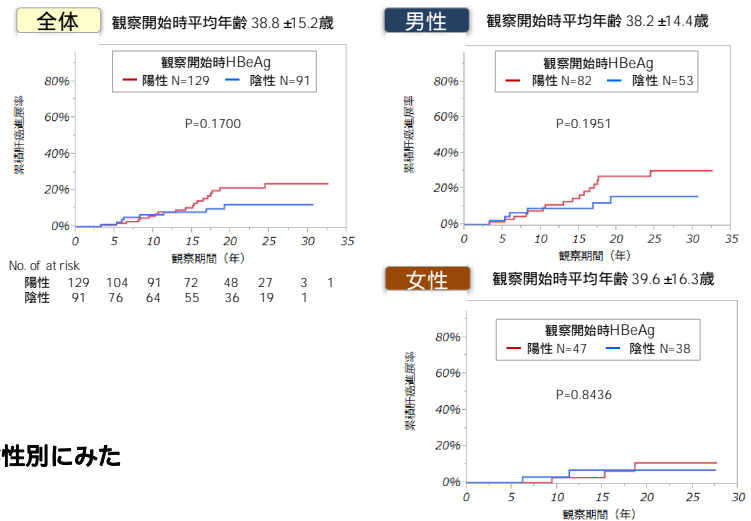


図 11：観察開始時慢性肝炎の HBe 抗原陽性、陰性別にみた累積肝がん進展率 N=220

前項と同様に、比較する二つの集団の年齢を調整するため、年齢集団を特定(観察開始時 30~49 歳)し、かつ慢性肝炎であった 115 例のみを解析対象とした場合の累積肝がん進展率は、全体、男性、女性、いずれも観察開始時 HBe 抗原陽性群が同 HBe 抗原陰性群と比べやや高い傾向を示したが、統計学的には有意とはいえなかった(図 12)。

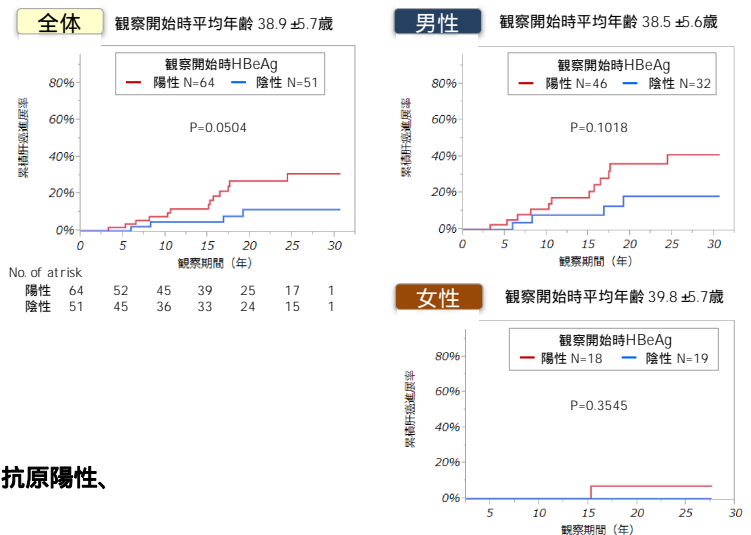


図 12：観察開始時 30~49 歳かつ慢性肝炎の HBe 抗原陽性、陰性別にみた累積肝がん進展率 N=115

D. 結論と考察

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

- 1) その結果、40 歳時点慢性肝炎を起点とした場合、HBe 抗原陽性慢性肝炎群と HBe 抗原陰性慢性

性肝炎群の累積肝がん率および累積肝硬変罹患率を比較すると、HBe 抗原陽性慢性肝炎群の予後は不良、すなわち 70 歳時点推定の累積肝がん率および累積肝硬変罹患率が高いことが明らかとなった。

- 2) さらに、比較する二つの集団の年齢を調整するため、862 例の HBV 持続感染者集団から、観察開始時に 30-49 歳かつ慢性肝炎であったものを抽出し(年齢集団を特定)、 Kaplan-Meier

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

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

E. 研究発表
該当なし

F. 健康危険情報
該当なし

G. 知的財産権の出現・登録状況
該当なし

HBVキャリアの病態推移確率

全体 862例 12,417 unit

	男性					女性					
	AC	CH	LC	HCC	HBs 抗原消失	AC	CH	LC	HCC	HBs 抗原消失	
20-29歳	AC	97.96	2.04	0.00	0.00	0.00	99.35	0.65	0.00	0.00	0.00
	CH	0.65	98.04	1.31	0.00	0.00	4.72	95.28	0.00	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
30-39歳	AC	98.70	0.56	0.00	0.00	0.74	98.35	0.91	0.00	0.00	0.73
	CH	2.87	96.41	0.48	0.24	0.00	3.14	96.86	0.00	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	99.08	0.00	0.92	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
40-49歳	AC	96.89	0.64	0.00	0.11	2.36	99.05	0.14	0.00	0.00	0.81
	CH	2.48	94.82	2.28	0.41	0.00	2.43	97.17	0.40	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	96.83	2.78	0.40	0.00	0.00	97.22	2.78	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
50-59歳	AC	97.46	0.11	0.00	0.00	2.43	97.34	0.51	0.00	0.00	2.15
	CH	3.23	93.55	1.17	2.05	0.00	3.24	94.60	1.80	0.36	0.00
	LC	0.00	0.00	92.40	6.40	1.20	0.00	0.00	92.41	5.06	2.53
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
60-69歳	AC	95.66	0.62	0.00	0.25	3.47	97.88	0.26	0.13	0.00	1.72
	CH	5.49	91.46	1.22	1.83	0.00	2.01	93.96	0.67	2.01	1.34
	LC	0.00	0.00	91.49	4.26	4.26	0.00	0.00	89.29	5.36	5.36
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00

HBVキャリアの病態推移確率

A群) HBe抗原陰性群: 673例 10,149 unit

		男性					女性				
		AC	CH	LC	HCC	HBs 抗原消失	AC	CH	LC	HCC	HBs 抗原消失
20-29歳	AC	99.28	0.72	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	CH	1.18	97.65	1.18	0.00	0.00	10.42	89.58	0.00	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
30-39歳	AC	99.15	0.00	0.00	0.00	0.85	98.39	0.80	0.00	0.00	0.80
	CH	5.04	94.54	0.42	0.00	0.00	4.72	95.28	0.00	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	98.15	0.00	1.85	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
40-49歳	AC	97.16	0.34	0.00	0.00	2.50	99.12	0.00	0.00	0.00	0.88
	CH	4.49	94.01	1.12	0.37	0.00	3.24	96.22	0.54	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	98.32	1.68	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
50-59歳	AC	97.51	0.00	0.00	0.00	2.49	97.55	0.14	0.00	0.00	2.31
	CH	5.88	91.98	1.07	1.07	0.00	4.89	94.02	1.09	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	94.31	3.25	2.44	0.00	0.00	92.98	3.51	3.51
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
60-69歳	AC	95.76	0.50	0.00	0.25	3.50	97.96	0.27	0.00	0.00	1.76
	CH	8.57	90.48	0.00	0.95	0.00	3.26	93.48	0.00	1.09	2.17
	LC	0.00	0.00	88.89	4.17	6.94	0.00	0.00	88.24	2.94	8.82
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00

HBVキャリアの病態推移確率

B群) HBe抗原陽性群: 189例 2,268 unit

		男性					女性				
		AC	CH	LC	HCC	HBs 抗原消失	AC	CH	LC	HCC	HBs 抗原消失
20-29歳	AC	94.83	5.17	0.00	0.00	0.00	97.56	2.44	0.00	0.00	0.00
	CH	0.00	98.53	1.47	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
30-39歳	AC	95.52	4.48	0.00	0.00	0.00	97.96	2.04	0.00	0.00	0.00
	CH	0.00	98.89	0.56	0.56	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
40-49歳	AC	92.45	5.66	0.00	1.89	0.00	98.36	1.64	0.00	0.00	0.00
	CH	0.00	95.83	3.70	0.46	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	95.49	3.76	0.75	0.00	0.00	91.67	8.33	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
50-59歳	AC	95.45	4.55	0.00	0.00	0.00	94.34	5.66	0.00	0.00	0.00
	CH	0.00	95.45	1.30	3.25	0.00	0.00	95.74	3.19	1.06	0.00
	LC	0.00	0.00	90.55	9.45	0.00	0.00	0.00	90.91	9.09	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00
60-69歳	AC	80.00	20.00	0.00	0.00	0.00	94.44	0.00	5.56	0.00	0.00
	CH	0.00	93.22	3.39	3.39	0.00	0.00	94.74	1.75	3.51	0.00
	LC	0.00	0.00	94.20	4.35	1.45	0.00	0.00	90.91	9.09	0.00
	HCC	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HBs抗原消失	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100.00

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

広島県の B 型・C 型慢性肝疾患に対する
インターフェロン治療の効果に関する検討

研究代表者：田中 純子¹⁾

研究協力者：杉山 文¹⁾、海嶋照美¹⁾²⁾、西田ルリコ²⁾、栗栖あけみ¹⁾

1)広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学

2)広島県健康福祉局薬務課

研究要旨

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

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

1. 広島県における肝炎医療費助成のうち IFN 治療に対する助成を 2008 年から 2014 年度までに受け、治療終了 6 ヶ月後以降に治療効果報告書が提出された HBV キャリア 114 人・HCV キャリア 2,673 人を集計・解析対象とした。
2. 医療費助成申請時の平均年齢は HBV キャリアでは 35.9 (±9.3) 歳、HCV キャリアでは、59.3 (±12.0) 歳であり、HBV キャリア・HCV キャリアともに約 7 割が初回治療であった。
3. HBV キャリアの 85.1%、HCV キャリアの 83.9%が IFN 治療を完遂した。
4. HBe 抗原陽性慢性肝炎患者において、治療終了 6 ヶ月後 HBe 抗原陰性化は 23.3%に認められ、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 21.4%であった。HBe 抗原陰性慢性肝炎患者においては、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 36.4%であった。
5. HCV キャリアにおける SVR 率は 64.6%であり、2008 年から 2014 年度の期間中広島県において医療費助成を受けた 2,673 人中 1,726 人が治療終了 6 か月後 SVR と判定された。
6. HCV genotype1 型、2 型ともに初回治療例では若年者と比べ高齢者の SVR 率は有意に低かった。また、高齢者は若年者と比べ IFN 治療が中止された割合が有意に高かった。

広島県において医療費助成を受けた B 型・C 型慢性肝疾患患者の患者背景、治療効果の現状を明らかにした。今後は Direct Acting Antivirals (DAAs) による治療成績との比較や、医療費助成制度の費用対効果についても検討していく必要がある。

A．研究目的

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

本研究では広島県において IFN 治療に対する医療費助成を受けた B 型・C 型慢性肝疾患患者の患者背景、治療効果の現状について明らかにすることを目的とし、広島県に提出された「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」の集計・解析を行った。

B．研究方法

広島県において肝炎医療費助成を 2008 年から 2014 年の期間中に受給した B 型慢性肝疾患患者は 3,674 人、C 型慢性肝疾患患者は 6,711 人であった。そのうち「IFN 治療」に対する助成を受けたのは、HBV キャリア 265 人、HCV キャリア 5,825 人であった。

「IFN 治療」に対する医療費助成を受けた者のうち、治療終了 6 ヶ月後以降に「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」が主治医から広島県に提出された HBV キャリア 114 人、HCV キャリア 2,673 人、合計 2,787 人を集計対象とした。

尚、対象者に HBV、HCV の重複治療はなかった。

広島県健康福祉局薬務課が保管している「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」を連結不可能匿名化し、厚生省肝炎疫学研究班（広島大学）においてデータの集計・解析を行った。

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

なお、本研究は広島大学の疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている（E-13 号）。

C．研究結果

1) IFN 治療費助成開始時の年齢・診断・線維化・使用薬剤

(1) HBV キャリア

HBV キャリア 114 人中、男性は 79 人（69.3%）、女性は 35 人（30.7%）であった。

IFN 治療費助成開始時の平均年齢は 35.9 ± 9.3 歳（17-66 歳）であった。男女別では、男性 35.0 ± 8.9 歳（17-66 歳）、女性 37.9 ± 9.8 歳（19-61

歳）であった（図 1）。

IFN 治療開始時の診断は全例慢性肝炎であり、HBe 抗原陽性慢性肝炎は 75.4%（86 人、男性 59 人、女性 27 人）、HBe 抗原陰性慢性肝炎は 24.6%（28 人、男性 20 人、女性 8 人）であった。線維化については F2 が 25.4% ともっとも多く、次いで F1 が 8.8%、F3 が 3.5% であり、62.3% は不明であった（図 2）

(2) HCV キャリア

HCV キャリア 2,673 人中、男性は 1,333 人（49.9%）、女性は 1,340 人（50.1%）であった。

IFN 治療費助成開始時の平均年齢は 59.3 ± 12.0 歳（18-84 歳）であった。男女別では、男性 58.4 ± 11.5 歳（18-84 歳）、女性 60.2 ± 10.6 歳（18-84 歳）であった（図 1）。

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

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

使用薬剤は IFN/RBV がもっとも多く 72.1%、次いで IFN/RBV/TVR が 15.7% であった（図 2）

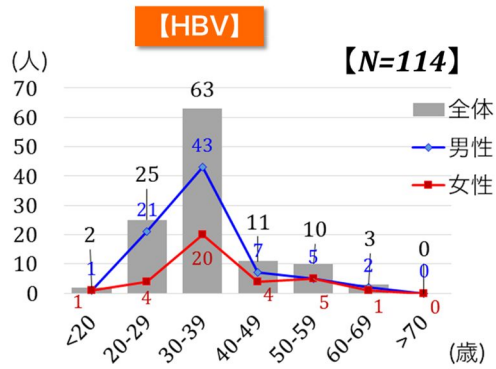
2) IFN 等、これまでの抗ウイルス治療歴

(1) HBV キャリア

HBV キャリア 114 人中、初回治療は 72.8%、これまでに抗ウイルス治療歴がある人（再治療）は 25.4% であった。これまでの治療歴について男女に有意差は認めず（ $p=1.000$ ）、性別年齢階級別にも有意差は認めなかった（男性 $p=0.1593$ 、女性 $p=0.3937$ ）。

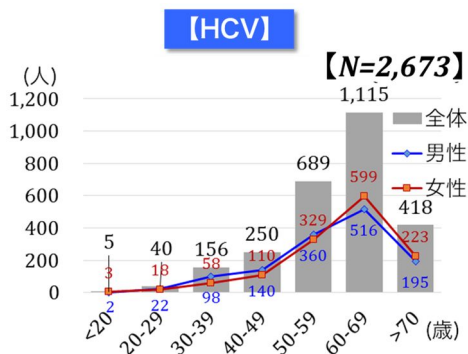
(2) HCV キャリア

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



平均年齢 (min~max)

全体 (N=114)	35.9歳 ±9.3 (17歳~66歳)
男性 (N=79)	35.0歳 ±8.9 (17歳~66歳)
女性 (N=35)	37.9歳 ±9.8 (19歳~61歳)



平均年齢 (min~max)

全体 (N=2,673)	59.3歳 ±12.0 (18歳~84歳)
男性 (N=1,333)	58.4歳 ±11.5 (18歳~84歳)
女性 (N=1,340)	60.2歳 ±10.6 (18歳~84歳)

図1. IFN 治療費助成開始時の年齢 (広島県 2008年-2014年) HBV キャリア 114人、HCV キャリア 2,673人

3) 性別年齢階級別にみた IFN 治療完遂率 (図3)

(1) HBV キャリア

HBV キャリア 114人中、IFN 治療を完遂したのは、85.1%であった。IFN 治療完遂率について、男女に有意差は認めず (p=0.9005) 性別年齢階級別にも有意差は認めなかった (男性 p=0.1052、女性 p=0.8408)。

(2) HCV キャリア

HCV キャリア 2,673人中、IFN 治療を完遂したのは 83.9%であった。IFN 治療完遂率について男女に有意差は認めなかったが (p=0.6110) 性別年齢階級別にみると、男女ともに高齢者ほど IFN 治療中止の割合が有意に高かった (男性 trend p<0.0001、女性 trend p<0.0001)。60歳代では男性 16.9%、女性 18.4%、70歳以上では男性 25.6%、女性 22.9%が IFN 治療を中止した。

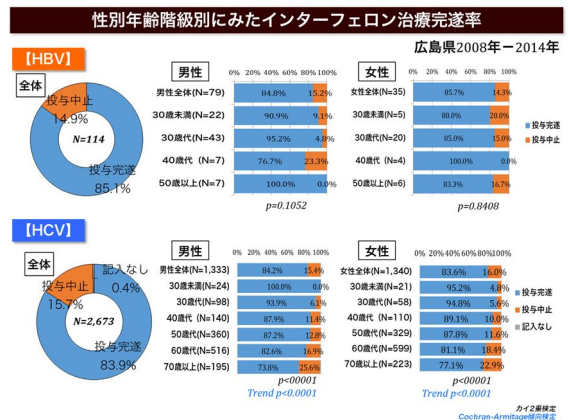


図3. 性別年齢階級別にみた IFN 治療完遂率 (広島県 2008年-2014年)

HBV キャリア 114人、HCV キャリア 2,673人

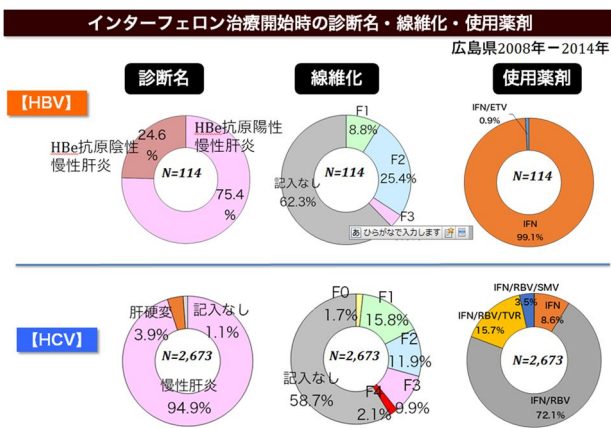


図2. IFN 治療開始時の診断、線維化、使用薬剤 (広島県 2008年-2014年) HBV キャリア 114人、HCV キャリア 2,673人

4) IFN 治療効果

(1) HBV キャリア

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

HBe 抗原陰性慢性肝炎患者 28人中、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人は 11人であり、そのうちが治療終了6ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満となっていた人は 4

人 (36.4%) であった。

(2) HCV キャリア

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

年齢階級別にみると、高齢者において SVR 率が低い傾向を認め (trend $p < 0.0001$) 30 代以下では SVR 率 91.0% であるが 60 代では 60.5%、70 代以上では 53.1% であった。また、60 代では 19.2%、70 代以上では 20.1% の HCV キャリアにおいて、治療終了時には陰性化した血中 RNA が治療効果判定時 (治療終了 6 か月後) に再び陽性化 (再燃) した (図 4)。

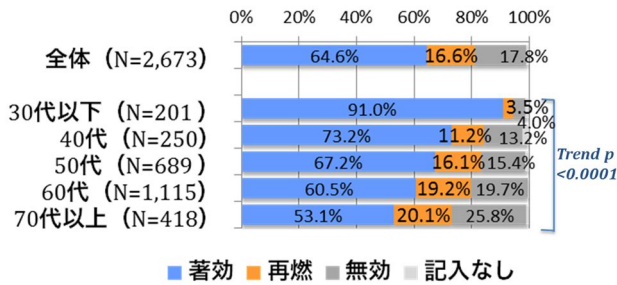


図 4 . 年齢階級別にみた IFN 治療 6 ヶ月後 SVR 率 (広島県 2008 年-2014 年) HCV キャリア 2,673 人

治療歴別にみると、Genotype1 型では、初回治療例 (N=950) の SVR 率 57.7%、再治療例 (N=662) の SVR 率 59.2% に有意差は認めなかった ($p=0.4632$)。一方、Genotype2 型では、初回治療例 (N=676) の SVR 率 80.8% は、再治療例 (N=183) の SVR 率 61.2% よりも有意に高かった ($p < 0.0001$)。

年齢階級別にみると、Genotype1 型・2 型とも、初回治療においては、高齢者の SVR 率が有意に低かった (trend $p < 0.0001$)。再治療例においては genotype1 型では年齢と SVR 率に有意差を認めなかったが ($p=0.2896$)、Genotype2 型では年齢階級別 SVR 率に有意差を認めた ($p=0.0364$) (図 5)。

治療法別にみると、HCV genotype1 型・初回治療では、IFN 単剤治療 (N=64) による SVR 率 76%、IFN/RBV 治療 (N=703) による SVR 率 49%、IFN/RBV/TVR (or SMV) 治療 (N=182) による SVR 率 83% であった。IFN/RBV 治療および IFN/RBV/TVR (or SMV) 治療では初回治療の方が再治療よりも有意に SVR 率が高かった ($p=0.0373$, $p=0.0462$)。

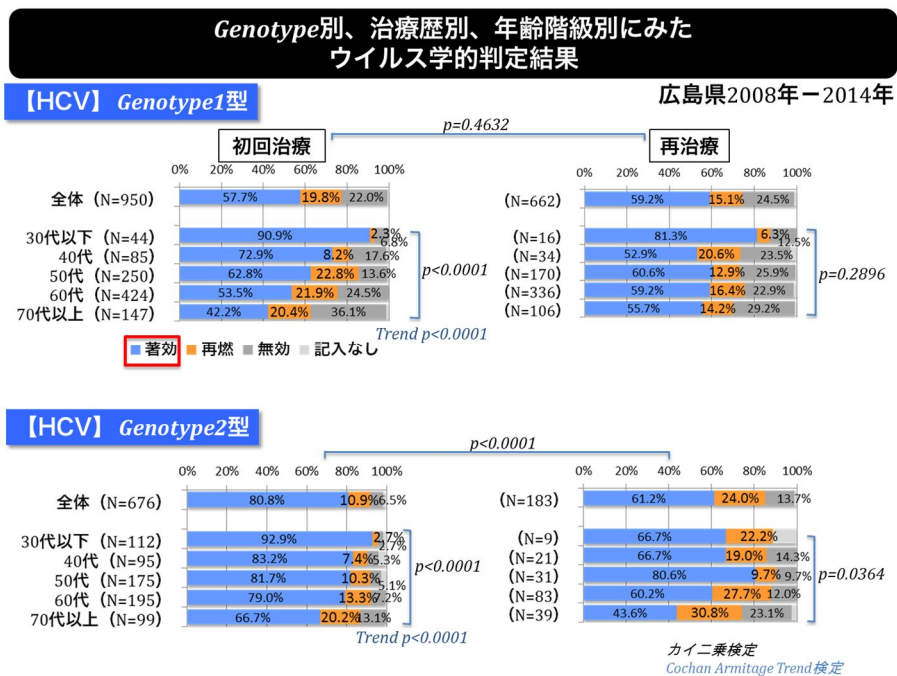


図 5 . Genotype 別・治療歴別・年齢階級別にみた IFN 治療 6 ヶ月後 SVR 率 (広島県 2008 年-2014 年) HCV キャリア 2,673 人

HCV genotype2 型・初回治療では IFN 単剤治療 (N=123) による SVR 率は 83%、IFN/RBV 治療 (N=553) による SVR 率は 80%であった。IFN/RBV 治療では

初回治療の方が再治療よりも有意に SVR 率が高かった (p<0.0001) (図 6)。

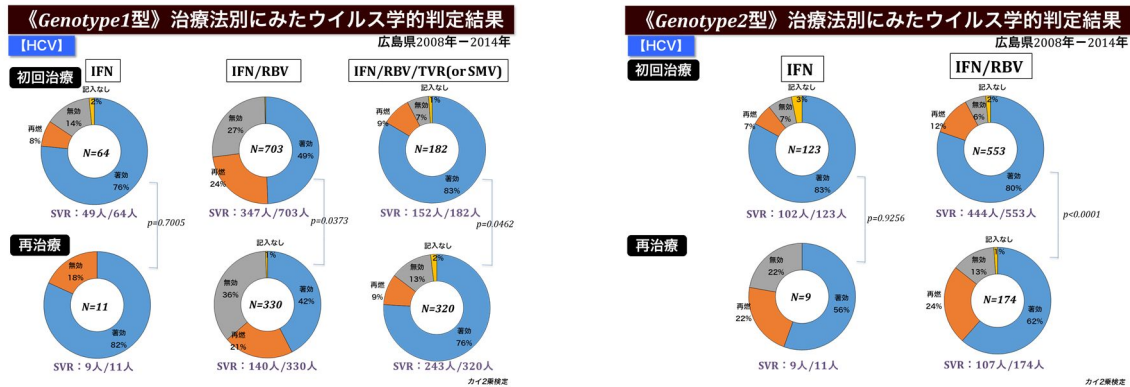


図 6 . Genotype 別・治療法別にみた IFN 治療 6 ヶ月後 SVR 率 (広島県 2008 年-2014 年) HCV キャリア 2,673 人

D . 考察および E . 結論

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

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

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

HBe 抗原陰性慢性肝炎患者において、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 36.4% であった。

HBV キャリアに対する IFN 治療効果が得られる症例は HBe 抗原陽性の場合 20-30%、HBe 抗原陰性の場合 20-40% と報告されており¹、広島県における医療費助成を受けた IFN 治療の成績は従来の報告と同程度であった。

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

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

った。

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

今後は Direct Acting Antivirals (DAAs) による治療成績との比較や、医療費助成制度の費用対効果についても検討していく必要がある。

(参考資料)

- 1 B 型肝炎治療ガイドライン第 2.2 版
- 2 C 型肝炎治療ガイドライン第 1 版

F . 健康危険情報

特記すべきことなし

G . 研究発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

肝癌根治治療後に行うC型肝炎ウイルス治療の意義

池田健次、熊田博光
虎の門病院肝臓センター

研究要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）は肝癌発癌の原因となり、ウイルス排除（SVR）が肝癌発癌・発癌後の再発抑制に寄与すると期待されている。SVR後に肝癌が発生した40例について、背景病態を一致させた80例を対照として再発率を比較したところ、5年再発率はそれぞれ42%、77%、10年再発率は53%、90%で、SVR後に肝癌が発生した症例では再発率が低かったが、10年以後も再発症例が見られた。C型肝炎関連肝細胞癌を初回根治治療したあと、内服直接作用型抗ウイルス薬（DAA）を投与した89例を、背景病態を一致させた178例と比較して再発率を検討したところ、1年再発率はそれぞれ18.1%、26.4%、2年再発率は22.1%、50.4%で、粗再発率はDAA投与群で有意に再発率が低かった。肝癌初回治療後にDAA投与すれば、予後改善に寄与する可能性があると考えられた。

1. C型肝炎ウイルス排除発癌例の予後

A. 研究目的

C型肝炎関連肝癌では、C型肝炎ウイルス（HCV）持続感染状態では再発率が高率で、5年再発率が約80%とされている。一方、C型慢性肝疾患のうちにインターフェロンでHCVの排除（SVR）が行えた症例では発癌率が低いことが知られているが、SVRとなった症例からも数%の確率で肝癌が発癌することが知られている。

発癌リスクが低くなっている状態で肝癌発癌に至った「SVRからの発癌例」について、その後の再発率・生存率の予後について検討した。

B. 研究方法

1996年から2014年までの間に、C型慢性肝疾患に対してインターフェロン治療でSVRとなった75例のうち、インターフェロン終了12か月以内に肝細胞癌発生をみた25例を除いた50例。この50例中肝動脈化学塞栓療法など非根治的な治療を施行した10例を除き、肝切除またはラジオ波凝固療法による根治的治療を行った40例の予後を検討した。

SVR後発癌で肝癌に対して根治治療が行えた40例に対して、同観察期間にHCV-RNA陽性のC型肝炎肝細胞癌症例に対して肝切除を行った80例（年齢・性別・肝硬変合併率を一致）を対照群とした。

SVR群40例の観察期間中央値は61.0か月、HCV-RNA陽性の対照群は60.1か月であった。

C. 研究結果

1. SVR後に発癌した75例の背景

SVRと判定されたのち平均3.48年後に肝癌と診断されているが、9例ではSVR判定10年以上経過後に発癌に至っていた。肝癌診断時の肝癌は中央

値24mmで、70例は単発であった。

2. 肝癌根治治療後の再発率

SVR群40例とHCV-RNA陽性群80例の肝癌治療後の再発率はそれぞれ、3年再発率23%、56%、5年再発率42%、77%、10年再発率53%、90%で、SVR群での再発率は有意に低率であった（ $P=0.001$ ）。

SVR群での肝癌治療後の再発率は低かったが、10年以上経過しても再発率曲線は上昇を続けた。

3. 肝癌根治治療後の生存率

SVR群40例とHCV-RNA陽性群80例の肝癌治療後の粗生存率はそれぞれ、5年生存率93%、68%、10年生存率88%、34%、15年生存率53%、21%で、SVR群での生存率は有意に高率であった（ $P=0.001$ ）。

D. 考察

C型慢性肝疾患に対してインターフェロンでウイルスを排除すると肝癌発癌率が低下することが知られている。ウイルス排除後（SVR）となると肝癌が発生しても再発率が低下することが期待されていた。今回、SVR後に発癌した症例とウイルス陽性の通常発癌症例との間に、再発率に差があるかどうかを、背景をそろえた対照症例を使用して比較した。

SVR後に発癌した40例の肝癌症例では、再発率が有意に低く、また生存率も有意に高いことが示された。しかし、SVR後発癌した肝癌症例では、10年経過しても肝癌再発がみられ、再発率曲線がRNA陽性症例に近づく状態が見られた。

E. 結論

SVR後発癌症例では肝癌治療後の再発率が有意に低下するが、SVR後症例では10年後も再発率が上昇していく事実、病態の解明が残されている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kunimoto H, Ikeda K, Kumada H, et al.
Long-term Outcomes of Hepatitis C-Infected Patients Achieving a Sustained Virological Response and Then Undergoing Radical Treatment for Hepatocellular Carcinoma
Oncology 2016 : 90: 167-75

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肝癌治療後直接型抗ウイルス薬内服を行った C 型肝癌の予後

A. 研究目的

直接作用型抗ウイルス薬 (Direct acting antivirals : DAA) は C 型慢性肝疾患に対して高率に HCV を陰性化させ、臨床的に発癌抑制的に働くことが期待されている。ここでは、肝癌発癌が見られた C 型慢性肝疾患で、肝癌の治療を行った後に、内服 DAA で治療すれば、再発率が低下するかについて検討した。

B. 研究方法

症例は 2014 年 9 月以後に、肝癌と診断され根治的治療が行われた C 型肝炎関連肝細胞癌 207 例。このうち、他院で治療した肝細胞癌・不十分な画像診断・多血性ではない高分化型肝癌・混合型肝癌を除外した 177 例について検討した。

177 例の肝癌症例のうち、89 例は初回肝癌治療後に DAA 導入が行われ、88 例は 2 回以上の肝癌治療が行われた後に DAA 治療となった。肝癌再発率は前者 89 例について行った。2000 年から 2013 年に根治治療が行われた肝癌症例は 511 例あり、この 89 例と年齢・性別・肝癌治療法を一致させた 178 例を 1:2 の比率で無作為化抽出を行った。

C. 研究結果

1. 肝癌治療後 DAA 治療を行った 177 例の背景

男性 107 例・女性 70 例で、年齢の中央値は 72 歳 (39 ~ 87 歳) で、C 型肝炎ウイルスは 1 型 165 例、2 型 12 例。肝癌腫瘍径の中央値は 16 mm (6 ~ 66 mm) で多発症例は 42 例。

初回肝癌治療は 89 例、2 ~ 3 回の治療例は 49 例、4 回以上は 39 例であった。

2. 肝癌治療後の再発率

177 例全体の肝癌再発率は、1 年 30.1%、2 年 38.9%であった。

肝癌治療回数別に肝癌再発率をみると、初回肝癌治療後 (N=89)、2 ~ 3 回 (N=49)、4 回以上 (N=39) の 1 年再発率は、それぞれ 18.1%、28.2%、60.2%、2 年再発率は 22.1%、41.6%、74.5%であった。DAA 治療前の肝癌治療回数が多くなればなるほど肝癌再発率は高率であった (P<0.0001)。

3. 初発肝癌治療後の再発率

初回肝癌治療後 DAA を行った 89 例と、年齢・性別・治療法を一致させた HCV-RNA 陽性肝癌 178 例の肝癌再発率を比較した。

肝癌初回再発率は DAA 施行群・非施行群では、1 年再発率はそれぞれ 18.1%、26.4%、2 年再発率は 22.1%、50.4%で、前者の再発率は有意に低率であった (P=0.0004)。

D. 考察

2016 年 4 月以後、肝癌治療後に DAA 治療を行っ

てC型肝炎ウイルスを消失させる意義についての報告がされているが、再発率は変わらないという報告と再発率が高まるとの報告がされている。本研究では、初回肝癌治療後のDAA治療では粗再発率が低下する結果であった。

E. 結論

初回肝癌治療後にDAAでHCVを排除すると再発率が低下する傾向が、レトロスペクティブな検討でみられたが、多施設または前向き試験で検証する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿中
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

C型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する背景因子の検討

研究分担者 鳥村拓司

研究要旨

我々は、インターフェロン治療にて著効後、肝細胞癌を発症した症例についての特徴に関し検討を行った。治療後に肝発癌が認められたのは 669 例中 19 例であった。男性 12 例、女性 7 例で、肝発癌に関与する因子として、インターフェロン開始時の F3 相当以上（画像診断も含む）は 10 例で、うち 5 例は肝硬変であった。65 歳未満では、肥満、糖尿病、肝機能異常を多く認めた。また肝癌切除時の背景肝の線維化は、F1, 3 例、F2, 3 例、F3, 2 例、F4, 4 例であった。治療前の肝生検と比較できた 7 例では、改善が 3 例、不変が 1 例、増悪が 3 例であり、この 7 例のうち 65 歳以上の高齢者では 4 例中 3 例で改善しているのに対し、65 歳未満で改善例はなかった。以上の結果から、著効後の発癌には高齢、線維化進展例、男性の因子も重要であるが、若年者での発癌は肥満、糖尿病、肝機能異常なども重要な因子であると考えられた。次に、肝細胞癌根治術後に Direct-acting antivirals (DAAs) によりウイルスが駆除された症例での無再発生存期間に関する検討では、肝細胞癌根治術後にインターフェロンでウイルスが駆除された症例の無再発生存期間と差がなかった。さらに、DAAs でウイルス駆除後 1 年以上経過観察できた 38 症例での再発は 10 例であり、このうち肝癌根治術後 3 年以上無再発で DAAs にてウイルス駆除した症例からの再発は僅か 1 例であった。

A．研究目的

本邦における肝細胞癌の特徴としては、2002 年をピークに男女ともに徐々に減少傾向にあること。近年は、HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性の症例からの肝発癌が増加傾向にあることが挙げられる。しかしながら、依然として C 型肝炎ウイルス由来の慢性肝疾患からの発癌が最も多いのも事実である。本邦では、C 型肝炎ウイルスを駆除することが肝細胞癌を減少させることに繋がるとして、1980 年代後半からインターフェロン治療による C 型肝炎ウイルス駆除に取り組んできた。その結果、C 型肝炎ウイルスを駆除することができた症例からの肝発癌は抑制された。しかし、少数症例ながら C 型肝炎ウイルス駆除後に肝発癌を来す症例が存在することも事実である。

近年、直接 C 型肝炎ウイルスの増殖を抑制する Direct-acting antivirals (DAAs) の導入により、極めて高率にしかも短期間で C 型肝炎ウイルスを駆除できるようになった。その結果、今後、C 型肝炎ウイルスに起因する肝細胞癌は急速に減少していくことが予想される。しかし、一方ではインターフェロン治療による C 型肝炎ウイルス駆除と同様にウイルス駆除後に発癌する症例も存在する。

今後、DAAs による C 型肝炎ウイルス駆除が実際にどの程度肝発癌抑制効果があるのか。さらに、どのような症例からどのような肝細胞癌が発生するのかを明らかにしていくことが重要となってくる。

本研究において我々はまず、インターフェロン治療において C 型肝炎ウイルスを駆除した後に発癌した症例を解析し、どのような特徴があるかを明らか

にするとともに、現在まで集積された肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴についても検討した。

B．研究方法

1. インターフェロン治療後での C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する検討

a. 症例

当院にて、インターフェロン治療を行った C 型慢性肝疾患患者のうちウイルス学的著効が得られた 669 例である。インターフェロン治療前に肝癌治療歴のある例と治療後 1 年以内発癌例は除外した。

b. 背景因子の検討

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

2. 肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴に関する検討

a. 症例

肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例 63 例、対照としてインターフェロン治療にて C 型肝炎ウイルスが駆除された症例 41 例。肝癌根治術後に DAAs にてウイルスが駆除された後の肝がん再発に関する特徴に関する検討では、ウイルス駆除後 1 年以上経過観察できた症例 38 例を用いた。

b. 肝細胞がん再発症例の特徴の検討

38 症例のうち最終の肝癌根治術後から DAAs 導入

までの期間と再発との関連を検討した。

倫理面での配慮

久留米大学の倫理委員会の承認を受けて検討を行った。

C. 研究結果

1. インターフェロン治療後の C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に関する検討

当院ですべてのインターフェロン療法を施行した症例のうち、C型肝炎ウイルスが駆除されたなかで、インターフェロン療法施工後 1 年以内に発癌した症例を除いた 669 例を対象とした。669 例の中から肝細胞癌の発生を認めたものは、19 例(2.8%)であった。19 症例の内訳は、男性が 12 例、女性が 7 例であり、インターフェロン療法開始時の年齢は 57.4 ± 8.2 歳、肝細胞癌発症時の年齢は 62.3 ± 7.7 歳であった。65 歳以上が 8 例(男性:4 例,女性:4 例)、65 歳以下が 11 例(男性:7 例,女性:4 例)で、高齢者では女性からの発癌が多いようであった。背景肝病変に関しては、インターフェロン療法開始時の肝生検において、F3 以上の症例が 10 例であり、このうち 5 例が肝硬変症例であった。肝細胞癌治療として肝切除を行い、インターフェロン療法開始時との背景肝が比較可能であった 7 例の検討では、改善が 3 例、不変が 1 例、増悪が 3 例であり、この 7 例のうち 65 歳以上の高齢者では 4 例中 3 例で改善しているのに対し、65 歳未満で改善例はなかった。背景因子として、BMI、糖尿病の有無、アルコールの多飲、ALT や γ -GTP 異常の有無と肝発癌との関係について調べてみた。65 歳以上においては BMI が 25 以上の症例は 1 例もなく、糖尿病合併例が 2 例、アルコール多飲者が 1 例のみであった。ALT や γ -GTP の異常を認める症例はなかった。症例ごとに見てみると、BMI、糖尿病、アルコール多飲、ALT、 γ -GTP 異常のうち 2 項目を有している症例は 1 例、1 項目を有している症例 1 例で、他の 6 症例は何れの背景因子も有していなかった。65 歳以上の高齢者においては、BMI、糖尿病、アルコール多飲、ALT、 γ -GTP 異常を伴う症例が少なく、インターフェロン療法による C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌に、高齢という因子が強く関与していることが示唆された。一方、65 歳以下の肝発癌症例に関しては、BMI が 25 以上の症例が 8 例、糖尿病合併例が 7 例、アルコール多飲者が 3 例、ALT 異常が 4 例、 γ -GTP 異常が 7 例であった。症例ごとに見てみると、5 個の背景因子のうち 4 項目を有している症例が 4 例、3 項目が 4 例、いずれも有していないのが 2 例であった。以上の結果から、65 歳以下における C 型肝炎ウイルス駆除後の肝発癌には、生活習慣に伴う肝発癌因子が複数関与して、C 型肝炎ウイルス駆除後も肝線維化が進行し発癌に繋がるのが考えられた。

2. 肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴に

関する検討

肝細胞癌根治術後に DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された症例の、その後の肝細胞癌の再発頻度をレトロスペクティブに肝細胞癌根治術後にインターフェロンにて C 型肝炎ウイルスが駆除された症例の、その後の肝細胞癌の再発頻度と比較した。症例数は DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群が 63 例、インターフェロンにて C 型肝炎ウイルスが駆除された群が 41 例であった。表 1. に示すように DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群ではインターフェロンにて駆除された群に比べ高齢者、女性が多く、肝硬変症例、血小板低値症例、FIB4 index 高値例が多かった。

表 1. 肝細胞癌根治術後にインターフェロン(IFN)にて SVR になった症例と DAAs にて SVR になった症例との背景因子の比較

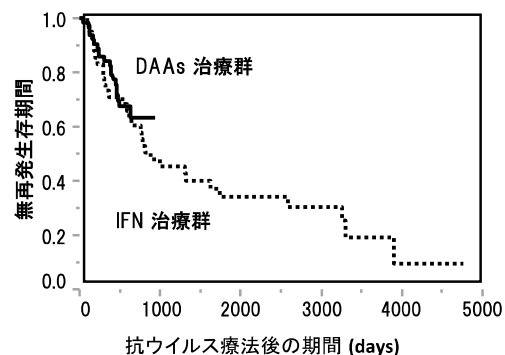
表 1.

		IFN 群 (n=41)	DAAs 群 (n=63)	P value
年齢	Median (range)	63 (44-82)	70 (54-86)	<0.0001
性別	Male/Female	36/5	38/25	0.0025
背景肝疾患	CH/LC	18/23	15/48	0.0314
DM	yes/no	11/29	19/42	0.6948
BMI	$\leq 25 / > 25$	36/4	55/8	0.7619
Alb (g/dl)	$\geq 3.5 / < 3.5$	11/29	28/35	0.0840
PLT (x10 ⁴ /ul)	$\geq 13 / < 13$	22/18	49/14	0.0149
ALT (IU/L)	$\leq 30 / > 30$	6/34	20/43	0.0566
FIB4 index	$\leq 3.25 / > 3.25$ (F1-2/F3-4)	15/25	8/55	0.0032

C 型肝炎ウイルス駆除後の無再発生存期間は、DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群とインターフェロンにて駆除された群間に有意な差は認めなかった。DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群の 1 年間の無再発生存率は 83%であり、インターフェロンにて駆除された群では 79%であった。さらに、多中心性再発に限っての C 型肝炎ウイルス駆除後の無再発生存期間は、DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群とインターフェロンにて駆除された群間に有意な差は認めなかった。DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群の 1 年間の無再発生存率は 86%であり、インターフェロンにて駆除された群では 75%であった(図 1.)。

図 1. 肝細胞癌根治術後にインターフェロン(IFN)にて SVR になった症例と DAAs にて SVR になった症例との無再発生存期間の比較

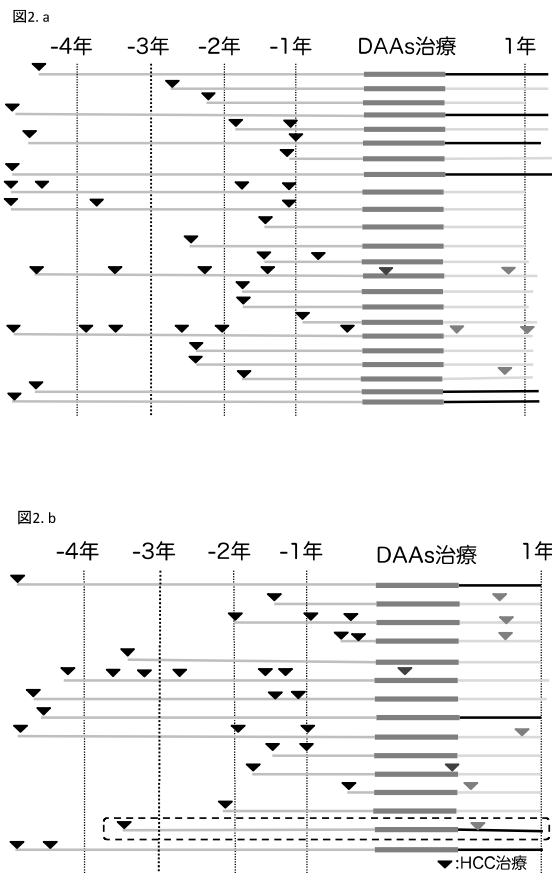
図 1.



肝細胞癌根治術後に DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された後に肝細胞癌が再発した 21 例のうち、局所再発症例は 3 例で、残りの 18 例は多中心性再発と考えられた。

次に、肝細胞癌根治術後に DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された後に 1 年以上経過観察しえた 38 例について、肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間と肝細胞癌の再発との関連について検討した。その結果、38 例のうち 10 例が DAAs 導入後に肝細胞癌の再発を認めた。この 10 例のうち、最終の肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間が 3 年以上経過している症例からの DAAs 導入後の肝細胞癌再発は、わずか 1 例であり、残りの 9 例は最終の肝細胞癌根治術から DAAs 導入までの期間が 3 年以内であった(図 2.)。

図 2. 肝細胞癌根治術後から DAAs 導入までの期間と再発との関係



D. 考察

肝細胞癌発症の最大の原因となる C 型肝炎ウイルスを駆除することで、肝細胞癌の発生は確実に減少できることが、インターフェロン療法による C 型肝炎ウイルスを駆除により明らかとなった。しかし、一方ではインターフェロンにより C 型肝炎ウイルスが駆除された後に肝細胞癌の発生が観察されることも事実である。近年、インターフェロンに変わり DAAs による C 型肝炎ウイルス駆除がより高率に、副作用

も少なく行うことが可能となった。これにより、インターフェロン療法が行えなかった高齢者や Child-Pugh class A の肝硬変症例でも C 型肝炎ウイルスの駆除が可能となり、その結果、多数の C 型肝炎ウイルス陰性の症例が発生した。今後そのような症例から、肝細胞癌の発症がどの程度みられるのか。さらに、どのような症例から肝細胞癌の発症がみられるのかを明らかにしていくことが今後の大きな課題である。今回の検討において、インターフェロン治療後に肝発癌が認められたのは C 型肝炎ウイルスが駆除された 669 例中 19 例(2.8%)であった。肝発癌に關与する因子として、65 歳未満では、肥満、糖尿病、肝機能異常を多く認めた。治療前の肝生検と比較できた 7 例のうち 65 歳以上の高齢者では 4 例中 3 例で改善しているのに対し、65 歳未満で改善例はなかった。以上の結果から、インターフェロン著効後の肝発癌には高齢、線維化進展例、男性の因子も重要であるが、若年者での発癌は特に、肥満、糖尿病、アルコール摂取、肝機能異常なども重要な因子であると考えられた。以上の結果から、インターフェロン療法にて C 型肝炎ウイルスが駆除されるまでに何十年もの間障害を受け続けてきた肝細胞は、C 型肝炎ウイルス消失により、ウイルスに關連した機序での肝細胞障害はなくなるものの、その後の加齢、肥満、糖尿病、アルコール摂取などによる障害が複合して加わることで肝発癌に至る可能性が示唆された。

次に、肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度と特徴に関する検討においては、DAAs にて C 型肝炎ウイルスが駆除された群ではインターフェロンにて駆除された群に比べ高齢者、肝硬変症例が多かったが、今回の単純な比較においても、現時点では両群間において C 型肝炎ウイルス駆除後の肝細胞癌の再発に關し差は認められなかった。しかしながら、海外での報告では、DAAs による治療後に肝細胞癌の再発が増加したという報告も散見され、我々の検討はまだ観察期間が短いため今後経過を見ていく必要がある。

C 型肝炎ウイルス駆除後 1 年以上経過を観察しえた症例での検討において、最終の肝細胞癌に対する根治術後 3 年以上経過して DAAs を導入した 9 症例では C 型肝炎ウイルス駆除後に肝細胞癌が再発した症例は僅か 1 例であった。根治術後無再発期間が長い症例では DAAs 後の肝発癌の可能性が低いことが示唆された。

E. 結論

インターフェロン療法による C 型肝炎ウイルス駆除後の肝細胞癌発生に關しては、高齢、糖尿病、肥満、アルコール摂取などの因子が複数絡み合っ て発癌に至ることが示唆された。また、肝癌根治術後に DAAs を導入し C 型肝炎ウイルスが駆除された症例での肝細胞癌再発の頻度は、インターフェロンによる C

型肝炎ウイルス駆除後の再発頻度と差がなく、肝細胞癌根治術後長期間たっている症例からの発癌頻度は低かった。

F . 健康危険情報
特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Satani M, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Koga H, Torimura T. Alternative treatments in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease after sorafenib treatment: a prospective multicenter cohort study. *Oncotarget* 2016; 7: 64400-64409.
 2. Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Sakaue T, Masuda H, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H. Antiangiogenic and antitumor activities of aflibercept, a soluble VEGF receptor-1 and -2, in a mouse model of hepatocellular carcinoma. *Neoplasia* 2016; 18: 413-424.
 3. Okamura S, Sumie S, Tonan T, Nakano M, Satani M, Shimose S, Shirono T, Iwamoto H, Aino H, Niizeki T, Tajiri N, Kuromatsu R, Okuda K, Nakashima O, Torimura T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 945-952.
 4. Ide T, Eguchi Y, Harada M, Ishii K, Morita M, Morita Y, Sugiyama G, Fukushima H, Yano Y, Noguchi K, Nakamura H, Hisatomi J, Kumemura H, Shirachi M, Iwane S, Okada M, Honma Y, Arinaga-Hino T, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Amano K, Kawaguchi T, Kuromatsu R, Torimura T; DAAs Multicenter Study Group. Evaluation of resistance-associated substitutions in NS5A using direct sequence and cycleleave method and treatment outcome with Daclatasvir and Asunaprevir for chronic hepatitis C genotype 1. *PLoS One* 2016; 11: e0163884(page 1-11).
2. 学会発表
1. 井出達也、有永照子、鳥村拓司. 薬剤耐性変異からみた Daclatasvir/Asunaprevir 併用療法の治療効果. 第 102 回日本消化器病学会総会(東京) 2016 (PD2-9); 113(Suppl.):A76.
 2. 永松洋明、新関 敬、鳥村拓司. 進行肝細胞癌に対する New FP 療法を中心とした集学的治療の検討:延命から治癒への挑戦. 第 102 回日本消化器病学会総会(東京) 2016 (PD9-13); 113(Suppl.):A109.

3. 永松洋明、新関 敬、鳥村拓司. 脈管侵襲を有する進行肝細胞癌に対する New FP 療法:長期生存を目標とした Cancer -Free への条件. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉) 2016 (SY2-15); 57(Suppl.1):A39.
4. 井出達也、江口有一郎、鳥村拓司. C 型肝炎患者の重度の合併症を有する例・高度肝線維化親展例への DAAs 治療の現況. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉) 2016 (WS9-13); 57(Suppl.1):A156.
5. 中野聖士、田中正俊、黒松亮子、永松洋明、古賀浩徳、鳥村拓司. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の予後予測における Inflammation-based prognostic score (Glasgow prognostic score: GPS)の有用性. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉) 2016 (O-11); 57(Suppl.1):A163.
6. 新関 敬、相野 一、岩本英希、下瀬茂男、城野智毅、黒松亮子、鳥村拓司. 切除不能肝内胆管癌に対するジェムザール(GEM)+シスプラチン(CDDP)療法のセカンドライン治療としての GEM 全身投与と CDDP+5-FU 肝動注併用療法の検討. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉) 2016(O-287); 57(Suppl.1):A301.
7. 黒松亮子、中野聖士、佐谷 学、岡村修祐、井出達也、鳥村拓司. C 型慢性肝疾患症例における IFN にて SVR 後の肝細胞癌の再発、予後の検討. 第 52 回日本肝臓学会総会(千葉) 2016 (O-301); 57(Suppl.1):A308.
8. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、桑原礼一郎、天野恵介、鳥村拓司. 当院における C 型慢性肝疾患に対する Direct Acting Antivirals(DAAs)療法の検討. 第 107 回日本消化器病学会九州支部例会、第 101 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同(佐賀) 2016 (W3-05(消)); p. 92.
9. 石井邦英、田口 順、則松 宏、中根智幸、馬場真二、上野隆登、鳥村拓司. C 型慢性肝炎、肝硬変に対するハーボニー配合錠の治療効果について. 第 107 回日本消化器病学会九州支部例会、第 101 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同(佐賀) 2016 (W3-07(消)); p. 92.
10. 森田 俊、永松洋明、小岡洋平、徳重貴彦、堤 翼、平井真吾、立石秀夫、鳥村拓司. HCV に対するインターフェロン・フリー経口剤治療経過中に肝細胞癌を発症した症例の検討. 第 107 回日本消化器病学会九州支部例会、第 101 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 合同(佐賀) 2016 (W3-14(消)); p. 94.
11. 黒松亮子、井出達也、鳥村拓司. 肝癌根治後に DAA にて SVR を達成した患者の特徴: IFN-SVR, 肝癌のない DAA-SVR との比較. 24th JDDW (第 20 回日本肝臓学会大会、第 58 回日本消化器病学会大会、第 14 回日本消化器外科学会大会 合同)

(兵庫) 2016(肝:統合 5-5); 57(Suppl.2):A453

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

C 型肝炎に対する IFN フリー治療ウイルス除去後の肝発癌の検討

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 副院長

研究要旨

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

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

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器内科 医長
多田俊史 大垣市民病院消化器内科 医長
高口浩一 香川県立中央病院肝臓内科 部長

A . 研究目的

我が国において 2008 年から MRI の肝細胞特異性 Gd 造影剤（Gd-EOB-DTPA、以下 EOB）の使用が可能となった。EOB は静脈内に投与された後アニオントランスポーターを介して正常肝細胞に取り込まれ、肝細胞造影相では高信号を呈する。多くの腫瘍では取り込みがなく相対的に低信号を示す。特に肝細胞癌（HCC）では進行 HCC はもちろん、乏血性である異型結節、早期 HCC では低信号を示し、動脈血流の評価と合わせて多段階発癌の観察が容易となる。われわれは発売当初からその特性に注目し、肝細胞造影相の非濃染結節が高率に多血化することから、その有用性を発表してきた（Kumada T, et al. AJR, 2011）。

一方、Direct acting antivirals（DAAs）の出現により、C 型肝炎ウイルス（HCV）は副作用も少なくほぼ全例でウイルスの駆除（SVR）が可能となった。インターフェロン（IFN）をベースとした治療では SVR が得られると肝発癌は抑制されることは知られているが、DAAs 用いた IFN フリー治療の肝発癌に関する効果は明らかになっていない。

今回われわれは IFN フリー治療前後に EOB-MRI を

撮像し非濃染結節の存在頻度、出現率、多血化率について検討した。

B . 研究方法

2014 年 9 月から 2015 年 8 月までの 1 年間に HCV キャリア 515 例に対して IFN フリー治療を行った。これらの患者の内、MRI の同意の得られた患者、ペースメーカー、人工弁などの金属の留置されていない患者、HCC 患者では病巣のコントロールされている患者、腎不全・閉所恐怖症の無い患者を満たす 470 例に対して抗ウイルス療法開始前、治療終了後に EOB-MRI を行った。

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

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

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

C . 研究結果

治療開始前の非濃染結節の頻度

治療開始前に470例中54例(11.5%)に非濃染結節を認めた。HCCの既往の無い1401例では38例(9.5%)に非濃染結節を認め、HCC既往例では69例中16例(23.2%)に非濃染結節を認め後者で高率であった。HCCの既往の無い症例(n=401)で非濃染結節の有無

表1 非濃染結節の有無と背景因子(肝細胞癌既往なし例 n=401)

	非濃染結節なし (n=363)	非濃染結節あり (n=38)	P値
年齢(歳)	72(64-78)	75(65-80)	0.1550
性別(男/女)	152/211	20/18	0.1564
血小板(万/ μ L)	16.2(12.7-19.9)	11.5(8.4-16.2)	<0.0001
AST(IU/L)	37(27-60)	48(31-63)	0.0785
ALT(IU/L)	32(22-55)	38(26-70)	0.1205
T-Bil(mg/dL)	0.6(0.5-0.8)	0.6(0.5-0.9)	0.4552
ALB(g/dL)	4.3(4.0-4.5)	4.1(3.6-4.4)	0.0001
FIB-4 index	3.0(2.1-4.4)	4.9(3.4-7.4)	<0.0001
AFP(ng/mL)	3.6(2.1-7.7)	10.2(3.2-24.7)	0.0003
ALBI score	-2.97(-3.17~-2.76)	-2.63(-3.05~-2.32)	0.0002
肝硬度(kPa)	8.25(6.50-12.21)	12.36(9.42-22.00)	<0.0001
肝硬変(有/無)	89/274	23/15	<0.0001

で背景を見たものが表1である。非濃染結節を認める38例は、認めない1363例に比して血小板とアルブミンとALBI scoreは有意に低く(P<0.0001~0.0002)、FIB-4 indexとAFPと肝硬度は有意に高値であった(P<0.0001~0.0003)。また、非濃染結節を認める例で有意に肝硬変の比率が高かった(P<0.0001)。有意であった因子で多変量解析を行うと肝硬度のみが選択された(P=0.0127、表2)。

表2 非濃染結節存在にに關与する因子(多変量解析)(肝細胞癌既往なし例 n=401)

	オッズ比	95% C.I.	P値
血小板(万/ μ L)	1.05	0.95-1.18	0.3207
ALB(g/dL)	1.78	0.55-5.89	0.3351
FIB-4 index	1.03	0.86-1.26	0.7858
AFP(ng/mL)	1.00	0.99-1.01	0.7974
肝硬度(kPa)	0.92	0.85-0.98	0.0127

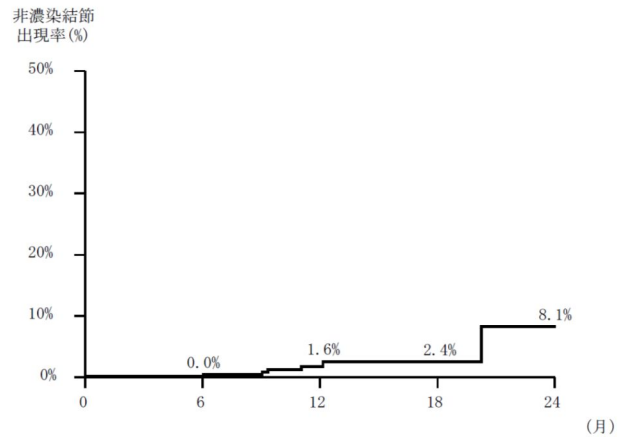
治療開始前に非濃染結節を認めなかった症例の経過(clean liver)

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

Kaplan-Meier法で出現率を計算すると(図1)、6か月0.0%、12か月1.6%、18か月2.4%、24か月8.1%であった。典型的なHCCと判断される多血化例は今の

ところ見られていない。

図1 非濃染結節の出現(n=326)



非濃染結節の出現した7例の背景を見たものが表3である。高齢で肝硬変有りの症例が多く、血小板も低くFIB-4 indexと肝硬度も高く、いわゆる線維化の進行症例であった。

表3 非濃染結節出現例の背景因子(n=7)

年齢	性	遺伝子型	肝硬変	血小板	ALBI grade	FIB-4 index	肝硬度
70歳	女性	1B	無し	15.0万	1	3.38	8.96
76歳	男性	1B	有り	12.1万	2	6.20	14.80
81歳	男性	2A	有り	11.7万	1	6.30	7.38
72歳	女性	1B	有り	7.6万	1	7.88	16.00
60歳	男性	1B	有り	13.9万	1	3.19	12.06
79歳	女性	1B	無し	17.5万	1	2.80	6.60
85歳	女性	1B	有り	13.0万	1	5.00	10.66

治療開始前に非濃染結節を認めた症例の経過(non-clean liver)

治療前に非濃染結節を認めウイルスの除去が得られた症例は34例であった。このうち33例で治療後に経過観察のEOB-MRIが撮像された。

非濃染結節の多血化率を図2に示す。6か月後に0.0%、12か月後に11.8%、16か月後に25.4%、24か月後に25.4%だった。これらの症例の背景因子を見たものが表4である。男性が多く全例に肝硬変があり、血小板低値、FIB-4 indexと肝硬度も高く、同様に線維化進行例であった。

図2 非濃染結節の多血化(n=33)

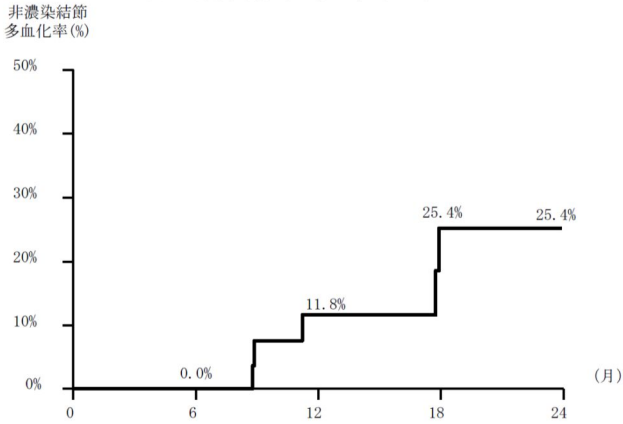


表4 多血化例の背景因子(n=5)

年齢	性	遺伝子型	肝硬変	血小板	FIB 4 index	肝硬度	結節サイズ	結節個数	多血化期間(月)
72	男性	2A	有り	21.1万	2.52	11.80	3mm	1	8.8
73	男性	1B	有り	6.6万	9.40	24.70	16mm	1	17.8
81	男性	2A	有り	8.4万	10.00	12.36	14mm	2	11.2
52	女性	1B	有り	10.7万	6.83	21.16	11mm	1	9.1
56	男性	1B	有り	3.5万	16.1	19.96	7mm	1	17.7

D. 結論

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

治療開始前に非濃染結節を認めない症例(clean liver)での非濃染結節の出現率は2年で8.1%であった。2年間の経過観察で多血化例は認めておらず、HCCの発生のリスクは比較的低い集団と考えられる。非濃染結節の検出のためのEOB-MRIの間隔は1年に1回で良いと思われる。しかし、非濃染結節出現後はその間隔を後述するように短くする必要がある。

治療開始前に非濃染結節を認める症例

(non-clean liver)は、結節の多血化率は2年後で25.4%と高率でありHCCの発生のリスクが極めて高い集団と言える。EOB-MRIなら半年に1回、結節が超音波で同定可能なら造影超音波を同様に半年に1回行うことが望ましいと考えられている。

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

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Korenaga M, Mizokami M, Narimatsu H. Serum WFA+ -M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma

undergoing curative resection. Liver Int. 2016 Feb; 36(2):293-301.

2. Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ishikawa T, Itobayashi E, Shimada N, Takaguchi K, Takizawa D, Tsuji K; Hiroaki Nagamatsu, on behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group. Is there a survival benefit in interventional radiology for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh C liver cirrhosis? : A multicenter study. Hepatol Res. 2016 May; 46(6):521-8.
3. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index. J Gastroenterol. 2016 Apr; 51 (4):380-9.
4. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Takahashi K. Utility of Contrast-enhanced Ultrasonography with Perflubutane for Determining Histologic Grade in Hepatocellular Carcinoma. Ultrasound Med Biol. 2015 Dec; 41(12):3070-8.
5. Toyoda H, Tada T, Tsuji K, Hiraoka A, Tachi Y, Itobayashi E, Takaguchi K, Senoh T, Takizawa D, Ishikawa T, Kumada T. Characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma detected in patients with chronic hepatitis C after the eradication of hepatitis C virus: A multicenter study from Japan. Hepatol Res. 2016 Jul; 46(8):734-42.
6. Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ueki H, Kaneto M, Aibiki T, Okudaira T, Kawakami T, Kawamura T, Yamago H, Suga Y, Miyamoto Y, Tomida H, Azemoto N, Mori K, Miyata H, Ninomiya T, Kawasaki H. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of prognosis of 2584 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2016 May; 31(5):1031-6.
7. Terashita K, Chuma M, Hatanaka Y, Hatanaka K, Mitsuhashi T, Yokoo H, Ohmura T, Ishizu H, Muraoka S, Nagasaka A, Tsuji T, Yamamoto Y, Kurauchi N, Shimoyama N, Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A, Ogawa K, Natsuizaka M, Kamachi H, Kakisaka T, Kamiyama T, Taketomi A, Matsuno Y, Sakamoto N. ZEB1 expression is associated with prognosis of intrahepatic

- cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2016 Jul; 69(7):593-9.
8. Chan AW, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Chong CC, Mo FK, Yeo W, Johnson PJ, Lai PB, Chan AT, To KF, Chan SL. Integration of albumin-bilirubin (ALBI) score into Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jul; 31(7):1300-6.
 9. Berhane S, Toyoda H, Tada T, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Schweitzer N, Vogel A, Manns MP, Benckert J, Berg T, Ebker M, Best J, Dechêne A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, Wörns MA, Galle P, Yeo W, Mo F, Chan SL, Reeves H, Cox T, Johnson P. Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun; 14(6):875-886.
 10. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. *Liver Int*. 2016 Jun; 36(6):817-26.
 11. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Tsuji N. Utility of combined gray-scale and perflubutane contrast-enhanced ultrasound for diagnosing early hepatocellular carcinomas: Comparison of well differentiated and distinctly nodular types. *Hepatol Res*. 2016 Nov; 46(12):1214-1225.
 12. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Zeniya M, Iio E, Tanaka Y. Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis. *J Gastroenterol*. 2016 Jul; 51(7):741-7.
 13. Toyoda H, Kumada T, Tada T. Response to 'WFA(+)-M2BP: a novel biomarker with diagnostic and therapeutic implications in liver diseases'. *Liver Int*. 2016 Apr; 36(4):613.
 14. Toyoda H, Lai PB, O'Beirne J, Chong CC, Berhane S, Reeves H, Manas D, Fox RP, Yeo W, Mo F, Chan AW, Tada T, Iñarrairaegui M, Vogel A, Schweitzer N, Chan SL, Sangro B, Kumada T, Johnson PJ. Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade. *Br J Cancer*. 2016 Mar 29; 114(7):744-50.
 15. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics. *J Hepatol*. 2016 Jul; 65(1):48-56.
 16. Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Nagasawa T, Yasuda E, Chiba N, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Kumada T, Kozawa O. Phosphorylated Heat Shock Protein 20 (HSPB6) Regulates Transforming Growth Factor- β -Induced Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells. *PLoS One*. 2016 Apr 5; 11(4):e0151907.
 17. Lin SY, Toyoda H, Kumada T, Liu HF. Molecular Evolution and Phylodynamics of Acute Hepatitis B Virus in Japan. *PLoS One*. 2016 Jun 9; 11(6):e0157103.
 18. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J. Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jun 11.
 19. Hiraoka A, Kumada T, Nouse K, Tsuji K, Itobayashi E, Hirooka M, Kariyama K, Ishikawa T, Tada T, Toyoda H, Kawasaki H, Hiasa Y, Michitaka K. Proposed New Sub-Grouping for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Using Albumin-Bilirubin Grade. *Oncology*. 2016; 91(3):153-61.
 20. Takada K, Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Sone Y, Endo T, Tanaka K, Kitagawa H, Ichikawa K. Extra-hepatic feeding arteries of hepatocellular carcinoma: An investigation based on intra-arterial CT aortography images using an angio-MDCT system. *Eur J Radiol*. 2016 Aug; 85(8):1400-6.
 21. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Viral Eradication reduces all-Cause Mortality, Including non-Liver-Related Disease, in Patients With Progressive Hepatitis C Virus-Related Fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Aug 30.

22. Toyoda H, Tada T, Tachi Y, Hirai T, Yasuda S, Honda T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H, Kumada T. Liver fibrosis indices for identifying patients at low risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of HCV. *Antivir Ther*. 2016 Sep 2.
23. Toyoda H, Kumada T, Tada T. Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV. *Hepatology*. 2016 Nov; 64(5):1818-1819.
24. Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Tachi Y, Ishikawa T, Katano Y, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H, Hirooka Y. Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy. *J Gastroenterol*. 2016 Nov; 51(11):1081-1089.
25. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J. Post-treatment levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C. *Hepatol Res*. 2016 Nov 10.
26. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Shimada N, Takaguchi K, Senoh T, Tsuji K, Tachi Y, Hiraoka A, Ishikawa T, Shima T, Okanoue T. Efficacy and tolerability of an IFN-free regimen with DCV/ASV for elderly patients infected with HCV genotype 1B. *J Hepatol*. 2016 Nov 25. pii: S0168-8278(16)30686-9
27. Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Senoh T, Shimada N, Hiraoka A, Michitaka K, Ishikawa T, Kumada T. Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan. *J Viral Hepat*. 2016 Dec 16.
28. Honda T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishikawa T, Murakami Y, Iwadate M, Umeyama H, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H, Hirooka Y. The Core I97L mutation in conjunction with P79Q is associated with persistent low HBVDNA and HBs antigen clearance in chronic hepatitis B patients. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Dec 17. pii: S1198-743X(16)30627-9.
29. Aoki T, Iijima H, Tada T, Kumada T, Nishimura T, Nakano C, Kishino K, Shimono Y, Yoh K, Takata R, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Nishikawa H, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S. Prediction of development of hepatocellular carcinoma using a new scoring system involving virtual touch quantification in patients with chronic liver diseases. *J Gastroenterol*. 2017 Jan; 52(1):104-112.
30. Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R, Yeo W, Mo F, Lai P, Chan SL, Tada T, Toyoda H, Kumada T. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance. *Br J Cancer*. 2017 Jan 12.
31. 豊田 秀徳, 熊田 卓, 多田 俊史【目指せ!C型肝炎ウイルスの克服-肝がん制圧に向けての更なる挑戦-】あくなき議論!高齢者は何歳まで治療すべきか? 発癌リスク・生命予後・費用対効果の観点から、肝臓クリニカルアップデート (2189-4469)2巻1号 Page45-50(2016.05)
32. 多田 俊史, 熊田 卓, 豊田 秀徳, 水野 和幸, 【肝硬変のマネージメント-その進歩と課題-】C型肝硬変に対する抗ウイルス療法 肝不全・肝癌への進展をどう抑制するか、消化器の臨床 (1344-3070)19巻3号 Page209-215(2016.06)
33. 熊田 卓, 【こむら返りと漢方】こむら返りに対する芍薬甘草湯の効果、漢方と最新治療 25巻2号 Page91-95(2016.05)
34. 平岡 淳, 熊田 卓, 糸林 詠, 辻 邦彦, 石川 達, 広岡 昌史, 狩山 和也, 能祖 一裕, 多田 俊史, 豊田 秀徳, 日浅 陽一, 道堯 浩二郎, 新しい肝予備能評価・albumin-bilirubin(ALBI)-gradeを用いた肝癌ラジオ波治療における予後予測 JISスコア変法・ALBI-Tスコアの有用性 肝臓(0451-4203)57巻7号 Page312-319(2016.07)
35. 豊田 秀徳, 熊田 卓, 【C型肝炎 SVR 後の肝発癌】C型肝炎 SVR 症例の長期予後、医学のあゆみ(0039-2359)259巻4号 Page287-291(2016.10)

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

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

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授
研究協力者 仁科惣治 川崎医科大学 肝胆膵内科学

研究要旨

【目的】HBV 関連肝発癌は線維化進展例に多くみられる。非活動性 HBV キャリアに対する自然経過観察による肝線維化進展の有無についての報告は少ない。そこで、当院において自然経過観察中の B 型肝炎患者の長期経過について、肝線維化進展などの関連から比較検討した。【方法】2006-2016 年の間に当院を受診し、抗ウイルス療法なく 1 年以上経過観察をし得た非活動性 HBV キャリア 99 例に対して初診時と最終受診日の間の非侵襲的肝線維化マーカー（FIB-4, APRI）の変動等について検討した。【結果】追跡経過観察期間の中央値は 5.1 年（1-11.6 年）であった。全症例中 95 例（96%）は、日本肝臓学会「B 型肝炎治療ガイドライン」の抗ウイルス治療適応外であった。全症例において、初診時に対する最終受診日の FIB-4, APRI の変化量はそれぞれ平均値で 0.18 ± 0.5 , 0.00 ± 0.1 であり、肝線維化マーカーは全経過中著変を認めなかった。最終受診時の HBV-DNA < 2.1 Log copies/mL の 12 例（41%）が FIB-4 2 と高値であった。これらの症例はほとんど HBsAg も低値であったが、高齢者が多かった。

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

【結語】日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性 HBV キャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、肝線維化の進行はほとんど認められない。ただし、例えば自然経過中に HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、FIB-4 高値からみた線維化進展リスク群も存在しており、それらの症例に対して肝発癌リスクを念頭に、厳重な画像 follow を受けるよう指導すべきと考える。

A．研究目的

現在 B 型肝炎の抗ウイルス治療対象は、日本肝臓学会の「B 型肝炎治療ガイドライン」に準じて、HBe 抗原の有無にかかわらず、ALT 31 IU/L 以上かつ HBV-DNA 4 Log copies/ml 以上となっている。

一方、HBe 抗原陽性無症候性キャリア、および HBe 抗原陰性非活動性キャリアには治療適応がない。

医療機関においては基本的にはガイドラインに準じた治療が行われているが、無症候性キャリアや非活動性キャリアに加えて種々の要因により抗ウイルス剤による治療は行わず経過観察されている症例も存在する。しかし、自然経過観察となっている上記患者の長期経過が抗ウイルス剤受療群と差がないの可否については不明の点も多い。

そこで、医療機関において自然経過観察となっている B 型肝炎患者の長期経過について、非侵襲

的肝線維化マーカーを用いて肝線維化進行の観点から検討した。

B．研究方法

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

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

C．研究結果

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

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

全症例において、初診時に対する最終受診日のFIB-4、APRIの変化量はそれぞれ平均値で0.18±0.5、0.00±0.1であり、肝線維化マーカーは全経過中著変を認めなかった(表1)。

(表1)

Factors	初診時	最終受診時	P-value
AST (IU/L)	23.3 ± 9.2	23.6 ± 7.5	0.57
ALT (IU/L)	20.8 ± 8.8	19.4 ± 8.5	0.19
γ-GTP (IU/L)	26.8 ± 26.7	23.3 ± 19.0	0.43
T-Bil (mg/dL)	0.84 ± 1.5	0.72 ± 0.3	0.83
Alb (g/dL)	4.32 ± 0.3	4.30 ± 0.3	0.80
PLT (×10 ⁴ /μL)	20.9 ± 5.1	21.6 ± 5.4	0.39
AFP (mg/dL)	3.25 ± 2.2	3.17 ± 1.7	0.90
PIVKA II (mAU/dL)	20.6 ± 6.4	18.6 ± 5.3	0.08
FIB-4	1.44 ± 0.7	1.62 ± 0.8	0.09
APRI	0.34 ± 0.16	0.34 ± 0.15	0.95

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

さらに、初診時年齢60歳以上の群におけるFIB-4、APRIは1.99±0.6、0.38±0.1であり、60歳未満群の1.11±0.6、0.33±0.2と比べそれぞれ有意に高値を示したが、これらの2群間ではFIB-4、

APRIの変化量に有意差は認められなかった(表3)。

(表2)

Factors	△FIB-4 増加群(0.10以上)	△FIB-4 非増加群(0.10未満)	P-value
症例数(n)	54	45	-
性別(男/女)	33/21	24/21	0.44
平均観察期間(M)	68.7 ± 31.6	57.2 ± 27.1	0.07
初診時BMI (kg/m ²)	22.2 ± 3.3	23.1 ± 3.2	0.20
△AST (IU/L)	3.19 ± 5.2	-3.16 ± 7.9	<0.001
△ALT (IU/L)	-0.83 ± 7.0	-1.98 ± 10.1	0.58
△γ-GTP (IU/L)	-1.61 ± 15.3	-5.69 ± 16.8	0.29
△T-Bil (mg/dL)	0.04 ± 0.3	-0.32 ± 2.2	0.20
△Alb (g/dL)	0.04 ± 0.7	0.20 ± 0.9	0.20
△PLT (×10 ⁴ /μL)	-1.15 ± 3.1	2.78 ± 3.1	<0.001
△APRI	0.06 ± 0.1	-0.08 ± 0.1	<0.001

(表3)

Factors	60歳以上	60歳未満	P-value
初診時FIB-4	1.99 ± 0.6	1.11 ± 0.6	<0.01
初診時APRI	0.38 ± 0.1	0.33 ± 0.2	<0.01
初診時PLT	19.5 ± 5.3	21.8 ± 4.8	<0.01
最終受診時FIB-4	2.15 ± 0.7	1.29 ± 0.61	<0.001
最終受診時APRI	0.37 ± 0.1	0.32 ± 0.2	<0.01
最終受診時PLT	20.5 ± 4.9	22.1 ± 5.6	0.19
△FIB-4	0.16 ± 0.4	0.18 ± 0.5	0.85
△APRI	-0.004 ± 0.2	-0.010 ± 0.2	0.97
△PLT	1.00 ± 2.6	0.26 ± 4.3	0.22

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

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

(表4)

Factors	HBsAg 高値群(2000IU/mL以上)	HBsAg 低値群(2000IU/mL未満)	P-value
症例数(n)	25	29	-
最終時年齢(歳)	49.3 ± 14.9	55.8 ± 13.2	<0.01
性別(男/女)	8/17	15/14	0.14
初診時BMI (kg/m ²)	21.6 ± 2.8	22.7 ± 3.0	0.20
最終時AST (IU/L)	20.0 ± 4.9	24.2 ± 8.5	0.04
最終時ALT (IU/L)	16.4 ± 6.5	20.6 ± 9.3	0.12
最終時γ-GTP (IU/L)	20.5 ± 20.5	25.5 ± 23.1	0.06
最終時T-Bil (mg/dL)	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.09
最終時Alb (g/dL)	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.3	0.95
最終時PLT (×10 ⁴ /μL)	22.5 ± 5.5	21.4 ± 5.2	0.58
最終時AFP (mg/dL)	3.1 ± 1.3	3.4 ± 2.4	0.66
最終時FIB-4	1.2 ± 0.7	1.7 ± 0.7	<0.01
FIB-4 ≥2/<2	2/23	9/20	0.04
最終時APRI	0.27 ± 0.1	0.34 ± 0.1	0.05

D . 考察

日本肝臓学会ガイドラインで抗ウイルス療法の治療適応がない非活動性HBVキャリアが、ガイドライン通りの自然経過観察により、FIB-4 やAPRI からみた肝線維化の進行は認められないことが分かった。

ただし、高齢者もしくは、自然経過中に HBV-DNA 測定感度以下もしくは HBsAg 低値となった症例において、FIB-4 高値の症例がしばしば存在していることも明らかとなった。そのため、これらの症例に対しては、たとえ HBV-DNA や HBsAg 陰性化したとしても、線維化進展リスク、ひいては肝発癌リスクを念頭に、厳重な画像 follow を受けるよう指導する必要であろうと考える。

E . 結論

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

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

F . 健康危険情報 特になし

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Okamoto K, Koda M, Okamoto T, Onoyama T, Miyoshi K, Kishina M, Kato J, Tokunaga S, Sugihara TA, Hara Y, Hino K, Murawaki Y. A series of microRNA in the chromosome 14q32.2 maternally imprinted region related to progression of non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model. *PLoS One* 11:e0154676;2016.
2. Tamada T, Korenaga M, Yamamoto A, Higaki A, Kanki A, Nishina S, Hino K, Ito K. Assessment of clinical and MRI features of de novo hypervascular HCC using gadoxetic acid enhanced MRI. *Hepatol Res* 2016. [Epub ahead of print]
3. Koyama N, Hata J, Sato T, Tomiyama Y, Hino K. Assessment of hepatic fibrosis with superb microvascular imaging in hepatitis C virus-associated chronic liver diseases.

Hepatol Res 2016. [Epub ahead of print]

4. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S. JSH guidelines for sarcopenia in liver disease (first edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria in the JSH. *Hepatol Res* 46:951-63;2016.
5. Nakamura M, Matsumoto H, Nakashima H, Ando Y, Hirai T, Yoshida K, Hino K. L-carnitine supplementation improved hepatic steatosis after pancreatectomy. *Pancreas* 45:e7-9;2016.
6. Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanak E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunag K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep* 6:24767;2016. doi: 10.1007/s00595-015-1173-8
7. Hino K, Harada M. Metal metabolism and liver. In: Ohira H, ed. *The liver in systemic diseases*. Tokyo: Springer, 2016:123-46.

2 . 学会発表

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1 . 特許取得 特になし

2 . 実用新案登録 特になし

3 . その他 特になし

最終受診時の HBV-DNA <2.1 Log copies/mL の 12 例 (41%) が FIB-4 2 と高値であった。これらの症例はほとんど HBsAg も低値であったが、高齢者が多かった。

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

検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診と治療導入の検討

研究分担者	宮坂昭生	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
研究協力者	滝川康裕	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	阿部弘一	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	吉田雄一	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	鈴木彰子	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	小山富子	岩手県予防医学協会医療技術部
	佐々木純子	岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課

研究要旨

治療法の飛躍的な進歩により C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) キャリアの 80~90% が治療可能となった。また、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) キャリアについても慢性肝炎、肝硬変例に対して持続的に HBV DNA を抑える抗ウイルス療法がある。しかし、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や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、肝炎キャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い、以下の結果を得た。1) 医療機関を受診した HCV キャリアの 42.3%、HBV キャリアの 56.7% が通院を中断していた。2) 受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。3) HCV の集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。4) 2014 年 9 月から経口のみ直接作用型抗ウイルス薬 (Direct acting antivirals: DAAs) が使用可能となったことより、2015 年から 2016 年の保健師によるアンケート調査では HCV キャリアの 76% がインターフェロン (Interferon: IFN) もしくは DAAs 治療を受けていた。5) HCV の個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。6) 岩手県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝疾患アドバイザー」として 2011 年度から 2016 年度までに 199 名のアドバイザーを養成してきた。今後、医療機関受診が確認されていない肝炎ウイルスキャリアに対する調査方法や受診を促す方法を検討するとともに病態および予後の検討も必要である。

A. 研究目的

治療法の飛躍的な進歩により C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) の遺伝子型にかかわらず 80~90% が治療可能となり、検診で発見された HCV キャリアのほとんどに肝炎の沈静化治療あるいは抗ウイルス療法を提供できるようになっている。一方、肝炎ウイルス検診施行により、無症状の HCV キャリアを発見するという目的は達成されつつあるが、発見された HCV キャリアの医療機関受診率は低く、治療に結びついていない例が多く認められる。また、医療機関を受診しても、通院を中断して有効な治療を受けない HCV キャリアや通院を継続していても抗ウイルス療法を受けていない HCV キャリアも存在する。さらに、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) キャリアにおいても慢性肝炎、肝硬変例に対して持続的に HBV DNA を抑える抗ウイルス療法があるが、HCV キャリアと同様に検診で発見されても医療機関を受診しない HBV キャリアや、受診しても通院を中断してしまう HBV キャリアも存在する。そこで今年度は、肝炎ウイルス検診後の肝炎キャリ

アの追跡調査により医療機関への受診状況や治療状況の検討を行うとともに、岩手県で肝炎ウイルスキャリアのフォローアップの充実を図るため、平成 23 年度より開始された地域肝疾患アドバイザー事業の現状調査について報告する。

B. 研究方法

岩手県においては HCV および HBV キャリアの検診と医療機関受診確認、その後の病態、治療内容についてのアンケート調査を行う肝炎ウイルス検診体制を構築している (図 1)。その体制とは市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予防医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV および HBV キャリアを診断 (岩手県予防医学協会実施) し、検査結果を受診者に通知する。その際に HCV および HBV キャリアと診断された検診者には、医療機関への受診の勧奨のはがき、肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の紹介書、冊子 (財団法人ウイルス肝炎研究財団編) 医療機関受診時の返信用はがき、の郵送を行う。通知を受けた肝炎ウイ

ルスキャリアはこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診するようになっている。

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

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

このような肝炎ウイルス検診体制下において、HCVおよびHBVキャリアが受診したことが確認できた医療機関に対してアンケートによる追跡調査を行っている。アンケートの内容は最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、受診の状況、治療内容（抗ウイルス薬未治療治療理由を含む）、血液検査値、画像所見等の項目である。これらの内容によるアンケートは2001年4月から2015年3月まで年1回行い、医療機関受診状況の推移と通院・治療状況の検討を行った。

また、現在、肝炎ウイルス検診の受検機会は人間ドック、職域検診と健康増進法に基づく市町村検診があり、市町村検診はさらに集団検診と個別検診に分けられ、岩手県では30市町村が集団検診を、2市1村が個別検診を行っている。そして、人間ドックでは文書、職場検診では文書と一部保健師、市町村検診のうち集団検診では保健師、個別検診では医師による医療機関への受診勧奨を行っている（図2）。今回、受検機会別HCV陽性者数およびHBs抗原陽性者数と医療機関受診率を検討するとともに、HCVキャリアについては集団検診を行い、その後、保健師が直接面談を行い医療機関受診状況の確認が可能なS町および個別検診を行い、その後、直接一次検査施行医療機関に受診状況の問い合わせの可能なM市について医療機関受診状況、通院・治療状況について検討を行った。なお、S町ではHCVキャリアの個別面談を3-4年毎に行っており、その際に医療機関受診状況、治療状況についてもアンケート調査を行っているのもその結果についても検討した。

さらに、肝炎ウイルス感染者の掘り起こしやフォローアップの充実を図るため、岩手県では地域肝疾患コーディネーター事業の名称を「地域肝疾患アドバイザー」として2011年度より毎年アドバイザーを養成し、3年毎に更新の講習会を行っている。本研究では、アンケートを行い、養成されたアドバイザーの活動状況について調査を行った。

C. 研究結果

(1) 医療機関受診状況の経年的推移（図3、図4）

2002年度から2015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2015年度は抗ウイルス治療により著効となっ

た6.1%を含め42.3%であった。一方、来院しなくなる割合が年々増加し、2015年度は抗ウイルス治療により著効となり来院しなくなった2.6%を含め43.6%が来院しなくなっていた。

2002年度から2015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2015年は30.1%であった。一方、来院しなくなる割合は2008年度よりほぼ横ばいで、2015年度は56.7%が来院しなくなっていた。

(2) 通院・治療状況についての検討（医療機関へのアンケートによる追跡調査）（図5、図6）

医療機関受診が確認されたHCVキャリア2,080人に追跡調査の目的でアンケート調査をおこなって（333施設の医療機関に送付）1,591例のアンケートの回答が得られた（回収率76.5%）。アンケートによる平均観察期間は7.2年±6.5年であった。インターフェロン（Interferon: IFN）・直接作用型抗ウイルス薬（Direct acting antivirals: DAAs）治療を受けたのは274人（17.3%）、医療機関継続受診しているもIFN・DAAs未治療は255人（16.1%）、通院中断等により、追跡不能となり医療機関を受診しなくなったのは790人（49.7%）であった。

一方、医療機関受診が確認されたHBVキャリア1,171人に追跡調査の目的でアンケート調査をおこなって（181施設の医療機関に送付）942例のアンケートの回答が得られた（回収率80.4%）。アンケートによる平均観察期間は3.4年±4.7年であった。抗ウイルス療法を受けたのは22人（2.3%）、医療機関継続受診しているも抗ウイルス療法を受けていないのは277人（29.3%）、通院中断等により、追跡不能となり医療機関を受診しなくなったのは562人（59.7%）であった。

(4) 受検機会別HCVおよびHBs抗原陽性者数と医療機関受診率（図7、図8）

HCV陽性者数は人間ドック538人、職域検診317人、集団検診1,697人、個別検診324人であった。これらのHCVキャリアの受検機会別の医療機関受診率は人間ドック55.9%、職域検診54.3%、集団検診65.5%、個別検診87.3%と個別検診、集団検診、職域検診人間ドックの順で医療機関受診率が高かった。

HBs抗原陽性者数は人間ドック1,767人、職域検診2,214人、集団検診4,710人、個別検診366人であった。これらのHBVキャリアの受検機会別の医療機関受診率は集団検診61.1%、個別検診84.5%であった（人間ドック、職域検診については未集計）。

(5) S町の医療機関受診、治療状況（図9）

集団検診を行っている岩手県S町の1996年度から2015年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は13,732人でHCV陽性者数は789人（HCV陽性率5.84%）であった。医療機関受診者は242人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、177例の回答を得た（回収率73.1%）。その結果、IFN・DAAs治療を受けたのは30人、医療機関継続受診しているもIFN・DAAs未治

療は 24 人、医療機関を受診しなくなったのは 86 人であった。検診後に医療機関未受診者が 547 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 633 人であった。

(6) S 町における HCV キャリアに対する訪問調査(図 10)

S 町でのアンケート調査は 2014 年に 80 歳未満の HCV キャリアに対して行われ、171 名が回答している。21.7%が IFN 治療により HCV が排除され、IFN 治療を受けている HCV キャリアは 2.9%、IFN 未治療・医療機関継続受診している HCV キャリアは 79.9%であったが、未受診および通院中断している HCV キャリアは 17.2%であった。

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

(7) M 市の医療機関受診、治療状況(図 10)

個別検診を行っている岩手県 M 市の 2002 年度から 2015 年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は 51,086 人で HCV 陽性者数は 290 人(HCV 陽性率 0.58%)であった。医療機関受診者は 246 人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、222 例の回答を得ている(回収率 90.2%)。その結果、IFN・DAAs 治療を受けたのは 53 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAAs 未治療は 49 人、医療機関を受診しなくなったのは 93 人であった。検診後に医療機関未受診者が 31 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 137 人であった。

(8) 地域肝炎患コーディネーター事業(図 11)

岩手県では、2011 年度より 2016 年度まで 199 名の地域肝炎患アドバイザーを養成してきた。その活動について 32 名にアンケート調査を行った。その結果、実際に活動しているアドバイザーは約 2/3 であった。

D. 考察

2014 年 9 月より IFN を用いない経口薬のみでの抗ウイルス療法、DAAs 治療が遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変で高齢者を含めた IFN 治療不適格例、IFN 治療不耐例、IFN 治療で効果が不十分であった例に、2015 年 3 月よりすべての遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対して使用可能となった。また、2015 年 5 月から遺伝子型 2 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変のすべてに対して 12 週間の DAAs 治療が上市された。そして、2015 年 9 月より遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変のすべてに対して 12 週間の治療も可能となった。経口の DAAs 治療により、IFN 未治療の理由として上位に挙げられていた高齢、合併症等で今まで IFN 治療ができなかった HCV キャリアも治療が可能となり、70 歳代から 80 歳代も十分抗

ウイルス療法の治療対象となり得、DAAs 治療による抗ウイルス療法を受ける HCV キャリアが明らかに増えていることが、2015 年の S 町のアンケート調査でも示されていた。このことから、今後、HCV キャリアの病態は大きく改善すると考えられる。また、副作用の面や医療機関への通院回数の減少が期待されるため労働の中心となる 30 歳代から 50 歳代でも治療可能である。IFN・DAAs 未治療で通院を継続している HCV キャリアやこれからの肝炎ウイルス検診で発見される HCV キャリアのほとんどが原因療法の対象者となると考えられる。

一方、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や受診中断の HCV キャリアの対策が必要となるが、医療機関未受診者や受診中断例の追跡調査は難しい。県内で HCV キャリア率の最も高い S 町では保健師による医療機関受診確認が高率に実行されており、3~4 年に一回保健師による個別面談でのアンケート調査を HCV キャリアに実施している。HCV キャリア側からの視点での問題点の検討が可能である。

また、県内で最も人口が多く検診受診者数も多い M 市では医療機関における個別検診を実施しており、肝炎ウイルス検診受診者が一度は医療機関を受診して結果の説明を受けている。そのため、医療機関へのアンケート調査により受診状況の把握ができるとともに、医師からの視点での問題点の検討が可能である。

今後もこれらの地域でさらに詳しく検討を行い、肝炎ウイルス検診で発見された HCV キャリアの多くが適切な治療を受けられるような対策を検討するとともに病態および予後についても検討をくわえてゆきたい。

また、今回、HBV キャリアの追跡調査についても検討を行ったが、HBV キャリアは 56.7%が通院を中断していたため、今後、肝炎キャリアの受診勧奨やフォローアップに関して、肝炎に正しい知識を習得した地域肝炎患アドバイザーの活用も必要であると考えられた。

E. 結論

肝炎ウイルスキャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い以下の結果を得た。

- 1) 医療機関を受診した HCV キャリアの 42.3%、HBV キャリアの 56.7%が通院を中断していた。
- 2) 受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。
- 3) HCV の集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。
- 4) 2014 年 9 月から経口のみでの DAAs が使用可能となったことより、2015 年から 2016 年の保健師によるアンケート調査では HCV キャリアの 76%が IFN もしくは

DAAs 治療を受けていた。

5) HCV の個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。

6) 岩手県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝炎アドバイザー」として 2011 年度から 2016 年度までに 199 名のアドバイザーを養成してきた。

今後、医療機関受診が確認されていない肝炎ウイルスキャリアに対する調査方法や受診を促す方法を検討するとともに病態および予後の検討も必要であると考えられた。

F．健康危険情報

特記事項なし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

- (1) 吉田雄一，宮坂昭生，小野寺美緒，肥田憲彦，近藤公亮，星野孝男，三浦達也，八木千栄，渡辺大亮，小岡文志，滝川康裕 .C 型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法による肝障害の検討．第 102 回日本消化器病学会総会（東京）2016 年 4 月．
- (2) 吉田雄一，宮坂昭生，渡辺大亮，小野寺美緒，近藤公亮，星野孝男，三浦達也，滝川康裕 .C 型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の現状．第 25 回日本肝臓学会総会（東京）2016 年 5 月．
- (3) 吉田雄一，岡田洋平，宮坂昭生，滝川康裕 .高年齢 C 型慢性肝疾患患者に対するインターフェロンフリー治療の現況．第 19 回日本高齢消化器病学会（東京）2016 年 7 月．
- (4) 吉田雄一，阿部珠美，黒田英克，宮坂昭生，滝川康裕 .C 型慢性肝疾患における 2D shear wave elastography を含む非侵襲的肝線維化指標の有用性についての検討．第 19 回日本肝臓学会大会（神戸）2016 年 11 月．
- (5) 吉田雄一，宮坂昭生，滝川康裕 .C 型肝炎未受診者の受療に向けた透析施設との連携の取り組み．第 41 回日本肝臓学会東部会（東京）2016 年 12 月．

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特記事項なし。

2．実用新案登録

特記事項なし。

3．その他

特記事項なし。

図1. ウイルス肝炎に対する検診・治療体制

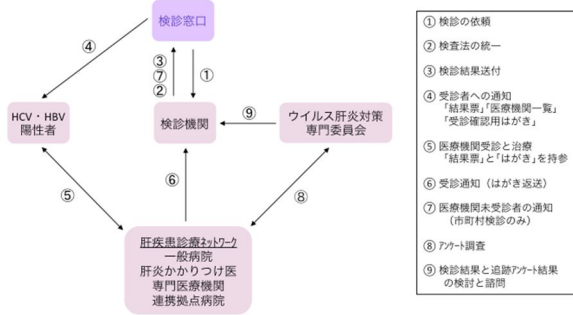


図4. HBVキャリア 医療機関受診状況の推移 (ネットワーク以外医療機関を含む)

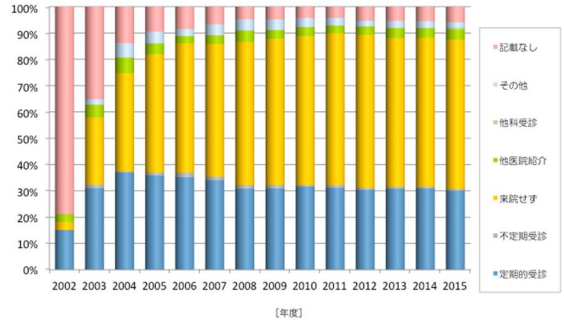


図2. 肝炎ウイルス検診から医療機関受診まで

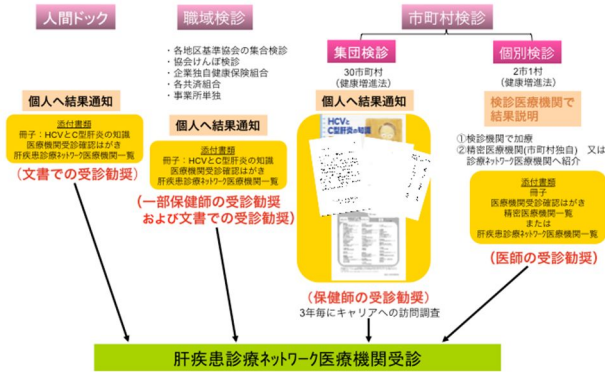


図5. HCVキャリア 通院・治療状況の検討

【目的】 現在の検診で発見されたHCVキャリアの通院・治療状況を肝炎診療ネットワーク医療機関へのアンケート調査を中心に検討
 【調査対象者】 2,080人 (アンケート医療機関数: 333施設) (2,080人/3,248人)
 【調査人数】 1,591人 (回収率76.5%)

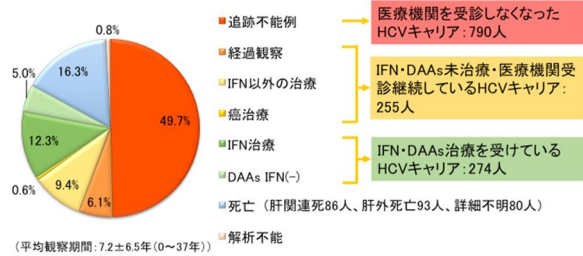


図3. HCVキャリア 医療機関受診状況の推移 (ネットワーク以外医療機関を含む)

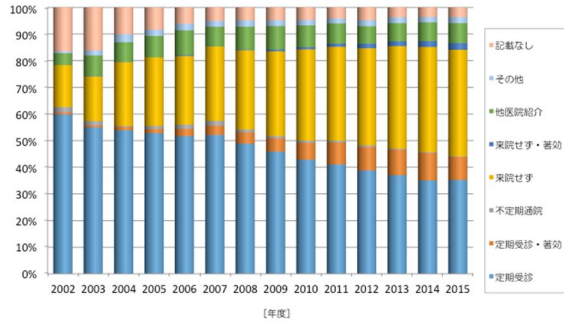


図6. HBVキャリア 通院・治療状況の検討

【目的】 現在の検診で発見されたHBVキャリアの通院・治療状況を肝炎診療ネットワーク医療機関へのアンケート調査を中心に検討
 【調査対象者】 1,171人 (アンケート医療機関数: 181施設) (1,171人/1,756人)
 【調査人数】 942人 (回収率80.4%)

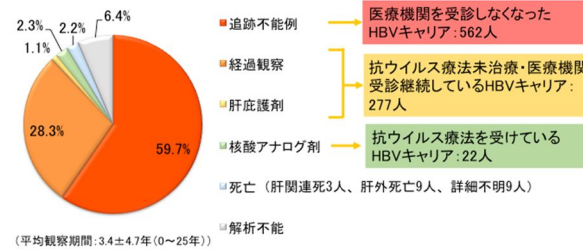


図7. 受診機会別HCV陽性者数と医療機関受診率

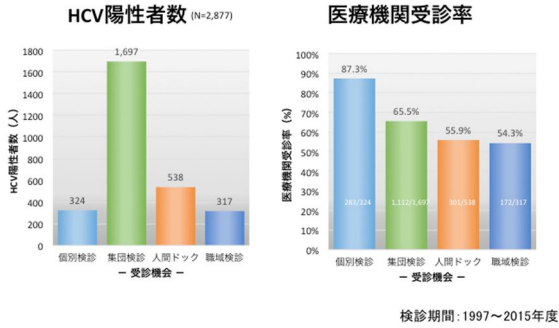


図10. S町におけるHCVキャリアに対するアンケート調査

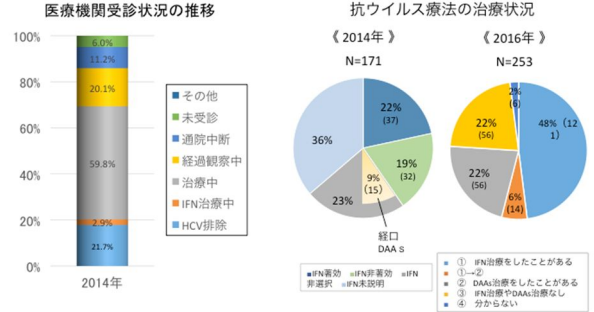


図8. 受診機会別 HBV陽性者数と医療機関受診率

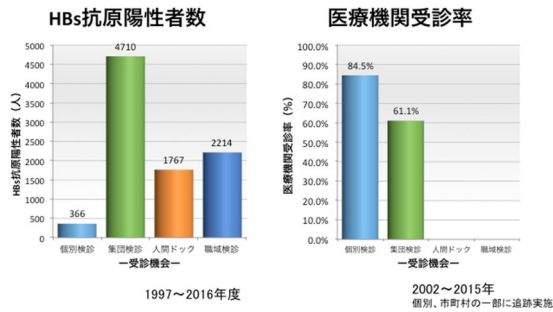


図11. M市個別検診

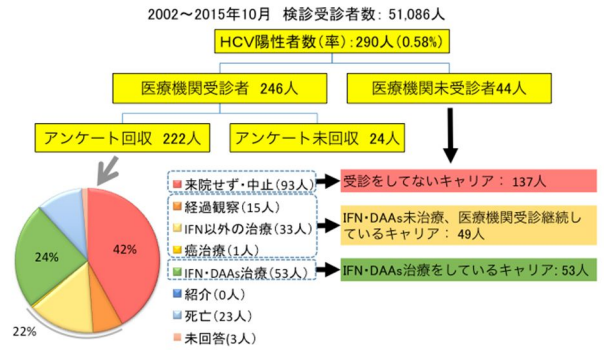


図9. S町集団検診

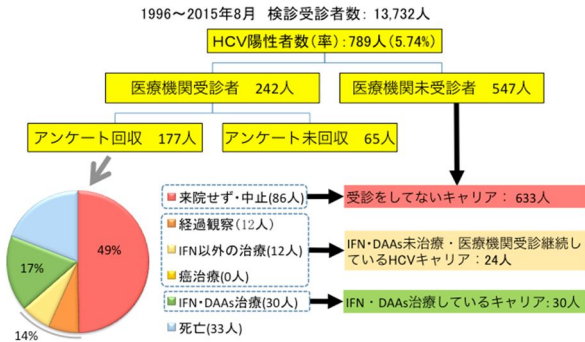
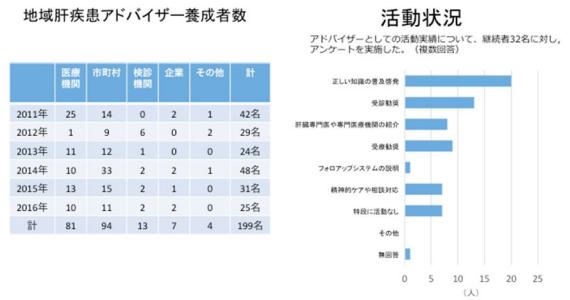


図12. 地域肝疾患アドバイザー事業



厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

岐阜県における肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況
および肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

研究協力者 杉原潤一 岐阜県総合医療センター 副院長

研究要旨

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、平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 28 年 12 月までの岐阜県における 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、治療内容などについて調査を継続している。B 型肝炎は核酸アナログ製剤によるウイルス量の制御、C 型肝炎は最新のインターフェロンフリー治療によるウイルス排除により、その治療成績は飛躍的に向上してきている。とくに C 型肝炎に対するインターフェロンフリー治療は、インターフェロンを用いた治療が主体であった時期に比較すると約 3.1 倍のハイペースで治療導入されてきている。従って今後は行政機関や医師会、肝疾患診療拠点病院や肝疾患専門医療機関、各人間ドック・健診施設や医療機関、さらには肝疾患治療コーディネーターなどが連携しながら、肝炎ウイルス検査の推進、肝炎ウイルス陽性者に対する専門医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療を勧奨していく対策が重要となってくる。

A．研究目的

岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態を把握する目的で、平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 28 年 12 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、治療内容などについて調査を継続している。ウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の進歩、とくに C 型肝炎ではインターフェロンフリー治療の登場により、その治療成績は飛躍的に向上してきている。従って今後は、行政機関、医師会、肝疾患診療拠点病院や肝疾患専門医療機関、各人間ドック・健診施設や医療機関、さらには肝疾患治療コーディネーターなどが連携しながら、感染を知らずに潜在しているキャリア発見のための肝炎ウイルス検査（受検）の促進、継続的な受診をしないままにいる肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診、すでに通院している肝炎ウイルス陽性者に対して最新の抗ウイルス治療（受療）を勧奨していくことを目的とする。

B．研究方法

1. 肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況

平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 28 年 12 月までの B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況の推移や、患者の背景因子（年齢、性別、診断名など）、ウイルス側因子、治療内容などについて調査を継続した。

2. 肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進

対策

岐阜県では今までも県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関における肝臓病教室、新聞やラジオ放送などで定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の必要性を啓蒙してきている。前回の「人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者を対象とした追跡調査」でも、ウイルス肝炎治療に関する最新情報を提供することにより、最新治療に対して意欲が向上した人が約 4 割にのぼっており、今後も引き続き肝炎ウイルス陽性者に対する最新抗ウイルス治療の啓蒙は重要と思われる。一方で、この追跡調査において通院を継続している肝炎ウイルス陽性者が抗ウイルス治療を受けていない理由として、医療従事者から治療を積極的に勧められていない場合がかなりみられたことから、医師をはじめとした医療従事者に対する最新の抗ウイルス治療の情報提供も重要である。とくに C 型肝炎に対する抗ウイルス治療成績は最近飛躍的に向上してきており、平成 28 年も岐阜県、県医師会、肝疾患診療拠点病院（肝疾患診療支援センター）、肝疾患専門医療機関を中心に、一般住民、医師をはじめとした医療従事者に対して多くの啓蒙活動や情報提供を行った。

1) 一般住民に対する肝炎ウイルス検査および受診・受療の啓蒙活動

・肝炎ウイルス検査推奨チラシを調剤薬局やコンビニに配置（岐阜県）

平成 26 年 12 月 部数 29260 部

平成 28 年 3 月 部数 15330 部（店

舗数 1734 店）

- ・「C型肝炎に対するインターフェロンフリー治療」全国TV放送(平成28年1月)
- ・「C型肝炎最新治療情報」の新聞チラシ配布(平成28年4月)
- ・「肝臓病医療講演会および個別相談会」(平成28年6月)
- ・「C型肝炎受診・受療啓蒙番組」の岐阜県TV放送(平成28年6月~8月)
- ・「C型肝炎に対するインターフェロンフリー治療」全国TV放送(平成28年9月~)
- ・「ぎふ市民健康まつり」での啓蒙活動、および地元新聞の報道(平成28年11月)
- ・「県民健康セミナー ウイルス肝炎の撲滅を目指して」(平成28年12月)

2) 医師に対するウイルス肝炎の病態理解と最新の抗ウイルス治療の情報提供

- ・動く県医「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」(平成27年9月~10月) 5医療圏における講演および県医師会全員に対する「マニュアル」配布
- ・医師を対象とした「ウイルス肝炎講習会」(平成28年1月)
- ・Medical Tribune「C型肝炎座談会」パンフレット送付(平成28年4月)
- ・医療従事者を対象とした「ウイルス肝炎講習会」(平成28年5月)
- ・その他多くの「ウイルス肝炎」に関する研究会や講演会

3) 医療従事者に対するウイルス肝炎の病態理解と最新の抗ウイルス治療の情報提供

- ・肝疾患治療コーディネーター養成講習会(平成28年1月、5月)
- ・医療従事者を対象とした「ウイルス肝炎講習会」(平成28年5月)

4) 肝疾患治療コーディネーターの養成

- ・肝疾患治療コーディネーター養成講習会(平成28年1月、5月)

C. 研究結果

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28年12月にかけてのインターフェロン治療助成件数は2519件(B型肝炎83件、C型肝炎2436件)であり、21年4月から開始されたC型肝炎に対するペグインターフェロン治療のうち、72週延長治療件数は276件、副作用中断による延長治療件数は49件、さらに22年4月から開始されたC型肝炎に対するペグインターフェロン再治療件数は74件であった。このなかでペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル3剤併用治療件数は217件、ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル3剤併用治療件数は196件であった。一方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

製剤治療新規助成件数は28年12月までに2168件であり、28年度の新規件数は月平均約19件で推移しており大きな変動はみられていない。

1) B型肝炎に対する抗ウイルス治療

インターフェロン治療(83件)は男性58件、女性25件で、年齢は39歳以下80.7%、40歳以上19.3%であった。また核アナログ製剤治療(2168件)については、男性1366件、女性802件、年齢は39歳以下11.6%、40歳以上88.4%であり、病型は慢性肝炎85.2%、代償性肝硬変症12.3%、非代償性肝硬変症2.5%であった。

2) C型肝炎に対する抗ウイルス治療(インターフェロンフリー治療)

26年9月から可能となったインターフェロンフリー治療は、ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療件数(約2年3カ月間)は815件で、性別は男性392件、女性423件、年齢は59歳以下13.4%、60~69歳33.9%、70~79歳41.7%、80歳以上11.0%であり、病型は慢性肝炎80.6%、代償性肝硬変症19.4%であった。また27年6月から開始されたソフォスブビル+リバビリン併用治療の28年12月までの件数は678件で、性別は男性355件、女性323件、年齢は59歳以下31.7%、60~69歳25.2%、70~79歳31.3%、80歳以上11.8%であり、病型は慢性肝炎88.6%、代償性肝硬変症11.4%であった。さらに27年9月から可能となったソフォスブビル+レディパスビル併用治療の28年12月までの件数は702件で、性別は男性303件、女性399件、年齢は59歳以下20.2%、60~69歳31.6%、70~79歳38.0%、80歳以上10.1%であり、病型は慢性肝炎85.2%、代償性肝硬変症14.8%であった。一方、27年12月から開始されたオムビタスビル+パリタプレビル併用治療の28年12月までの件数は218件で、性別は男性107件、女性111件、年齢は59歳以下24.3%、60~69歳29.4%、70~79歳33.0%、80歳以上13.3%であり、病型は慢性肝炎90.8%、代償性肝硬変症9.2%であった。さらに最新の治療法であるオムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン併用治療が11件、エルバスビル+グラゾプレビル併用治療が3件であった。従ってインターフェロンフリー治療(ダクラタスビル+アスナプレビル、ソフォスブビル+リバビリン、ソフォスブビル+レディパスビル、オムビタスビル+パリタプレビル、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、エルバスビル+グラゾプレビル併用治療)の合計件数は2427件で、性別は男性1165件、女性1262件、年齢は59歳以下21.6%、60~69歳30.4%、70~79歳36.8%、80歳以上11.2%であり、病型は慢性肝炎85.2%、代償性肝硬変症14.8%であった。

インターフェロンを用いた治療(インターフェロン単独治療、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療、ペグインターフェロン+リバビリン+

Protease inhibitor 3 剤併用治療) が主体であった約 7 年間の総件数は 2436 件であり、月平均約 29 件が治療導入されていたことになる。一方、26 年 9 月から開始されたインターフェロンフリー治療(ダクラタスビル+アスナブレビル、ソフォスブビル+リバビリン、ソフォスブビル+レディパスビル、オムビタスビル+パリタプレビル、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、エルバスビル+グラゾプレビル併用治療)の約 2 年 3 カ月間の総件数は 2427 件で、月平均約 90 件が治療導入されてきており、インターフェロンを用いた治療が主体であった時期に比較すると約 3.1 倍のペースで治療導入されている。とくにセロタイプ 2 型では、インターフェロンを用いた治療(インターフェロン単独治療、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療)が主体であった約 7 年間の総件数は 829 件(月平均約 10 件)であったのに対し、インターフェロンフリー治療(ソフォスブビル+リバビリン、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン併用治療)の約 1 年 6 カ月間の総件数は 689 件(月平均約 38 件)であり、約 3.8 倍のハイペースで治療が導入されている。

2. 肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

1) 肝炎ウイルス検査受検者数の年度別推移および見出された肝炎ウイルス陽性者数

岐阜県においては、平成 14 年～18 年にかけて施行された住民検診(節目検診、節目外検診)において、すでに HBV 感染者 1854 人(陽性率 0.96%)、HCV 感染者 2790 人(陽性率 1.48%)が見出されている。その後継続されている老人保健法・健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者数は、平成 20 年度 10063 人、21 年度 8687 人、22 年度 6378 人、23 年度 11094 人、24 年度 13032 人、25 年度 13463 人、26 年度 12204 人、合計で 74921 人であり、23 年度以降はおおむね増加傾向となっている。この事業により HBV 感染者 515 人(陽性率 0.69%)、HCV 感染者 266 人(陽性率 0.36%)が見出されている。一方、特定感染症事業等による肝炎ウイルス検査受検者数は、22 年度 226 人、23 年度 219 人、24 年度 184 人、25 年度 476 人、26 年度 701 人、27 年度 605 人、28 年度(～9 月)286 人、合計で 2697 人であり、25 年度以降は増加している。これにより HBV 感染者 40 人(陽性率 1.48%)、HCV 感染者 28 人(陽性率 1.04%)が見出されており、その感染陽性率は健康増進事業より高率となっている。これらの検診結果を合計すると、これまでに HBV 感染者が 2409 人、HCV 感染者が 3084 人、合計で 5493 人の肝炎ウイルス陽性者が見出されている。さらに今年度は 11 月 6 日に岐阜市で開催された「第 37 回ぎふ市民健康まつり」(来場者約 16500 人)に、「B 型・C 型肝炎コーナー」を初出展した。肝疾患診療支援センターおよび肝疾患専門医療機関の医師や肝疾患治療コーディネーターがコーナーのポスターでウ

イルス肝炎の説明を行い、また肝炎ウイルス検査の重要性を呼び掛けた。

2) 肝炎ウイルス陽性者フォローアップ事業助成件数の推移(岐阜県)

岐阜県においては、平成 26 年 11 月から肝炎ウイルス陽性者等の重症化予防推進事業すなわち初回精密検査費用助成事業と定期検査費用助成事業が開始され、38 市町村で実施されている。

初回精密検査費用助成件数は、平成 26 年度 14 件であったが、27 年度は 30 件と増加傾向となっており、またフォローアップ事業登録者数は平成 28 年 1 月までに 64 人となっている。

3) 医師に対するウイルス肝炎の病態理解と最新の抗ウイルス治療の情報提供

平成 27 年に県ウイルス肝炎対策研究部会と県医師会との共同で、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」を作成した。このマニュアルからのメッセージとしては、潜在肝炎ウイルスキャリアの存在(一生に一度は肝炎ウイルス検査)、C 型肝炎の最新治療は驚くべき進歩を遂げ全治癒時代の到来、肝発癌リスクを踏まえた病診連携である。そして平成 27 年 9 月から 10 月にかけて県医師会が 5 つの 2 次医療圏でそれぞれ開催した「動く県医」において、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」を配布し説明させていただいた。5 医療圏における「動く県医」参加合計医師数は 1312 名にのぼり、全県医師会員の約半数に達した。「動く県医」に参加できなかった医師に対しては、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」が送付されている。この後に岐阜県総合医療センター消化器内科における初診患者の内訳をみると、平成 27 年 10 月から 12 月にかけて、かかりつけ医からのウイルス肝炎初診紹介患者数が増加傾向となった。

4) 肝疾患治療コーディネーターの養成

岐阜県と肝疾患診療支援センターの共催で、平成 24 年度から年 1～2 回程度「肝疾患治療コーディネーター養成講習会」が開催されている。平成 27 年度までに 264 人のコーディネーターが養成されており、その職種は看護師 45.5%、保健師 28.8%、MSW 8.3%、医療クランク 5.7%の順となっている。今年度は昨年 11 月 6 日に開催された「第 37 回ぎふ市民健康まつり」に、「B 型・C 型肝炎コーナー」を初出展したが、肝疾患診療支援センターおよび肝疾患専門医療機関の肝疾患治療コーディネーターも多数参加し、コーナーのポスターでウイルス肝炎の説明を行い、肝炎ウイルス検査の重要性を呼び掛けた。

D. 考察

平成 20 年 4 月から 28 年 12 月にかけてのインターフェロン治療助成件数は 2519 件(B 型肝炎 83 件、C

型肝炎 2436 件) また 22 年 4 月から開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療助成件数は 28 年 12 月までに 2168 件であった。B 型肝炎治療においては、インターフェロン治療は 39 歳以下が 80.7% を占めており、一方核酸アナログ製剤治療は 40 歳以上が 88.4% を占めており、いずれも「治療ガイドライン」に沿って治療されていると思われる。

さらに、C 型肝炎に対して 26 年 9 月から治療が可能となったインターフェロンフリー治療のなかでダクラタスビル+アスナプレビル併用治療の 28 年 12 月までの約 2 年 3 カ月間の件数は 815 件で、70 歳以上の高齢者が半数以上 (52.7%) を占めており、80 歳以上も 11.0% みられた。病型は慢性肝炎 80.6%、代償性肝硬変症 19.4% であった。27 年 6 月から開始されたソフォスブビル+リバビリン併用治療件数は 678 件で、年齢は 70~79 歳 31.3%、80 歳以上 11.8% であり、70 歳以上の高齢者が半数近くを占めている。また 27 年 9 月から可能となったソフォスブビル+レディパスビル併用治療件数は 702 件で、年齢は 70~79 歳 38.0%、80 歳以上 10.1% であり、やはり 70 歳以上の高齢者が約半数を占めている。一方、27 年 12 月から開始されたオムビタスビル+パリタプレビル併用治療件数は 218 件で、年齢は 70~79 歳 33.0%、80 歳以上 13.3% であり、やはり 70 歳以上の高齢者が約半数を占めている。そしてインターフェロンフリー全治療 (ダクラタスビル+アスナプレビル、ソフォスブビル+リバビリン、ソフォスブビル+レディパスビル、オムビタスビル+パリタプレビル、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、エルバスビル+グラゾプレビル併用治療) の合計件数は 2427 件で、年齢は 70~79 歳 36.8%、80 歳以上 11.2% であり、70 歳以上の高齢者が 48.0% と約半数を占めており、また病型では慢性肝炎が約 85%、代償性肝硬変症が約 15% であり、代償性肝硬変症の占める比率も高くなっている。

C 型肝炎に対する抗ウイルス治療については、インターフェロンを用いた治療が主体であった約 7 年間の総件数は 2436 件で、月平均にすると約 29 件が治療導入されていたことになるが、一方 26 年 9 月から開始されたインターフェロンフリー全治療 (ダクラタスビル+アスナプレビル、ソフォスブビル+リバビリン、ソフォスブビル+レディパスビル、オムビタスビル+パリタプレビル、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、エルバスビル+グラゾプレビル併用治療) の約 2 年 3 カ月間の総件数は 2427 件で、月平均約 90 件が導入されており、インターフェロン治療が主体であった時期に比較すると約 3.1 倍のハイペースで治療導入されている。そのなかでもとくにセロタイプ 2 型では、最近まで長い間主たる治療法がペグインターフェロン+リバビリン併用治療のみであったこともあり、インターフェロン治療が主体であった約 7 年間の総件数は 829 件 (月平均約 10 件) であったのに対し、インターフェロンフリー

治療 (ソフォスブビル+リバビリン、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン併用治療) の約 1 年 6 カ月間の総件数は 689 件 (月平均約 38 件) であり、約 3.8 倍のハイペースで治療導入されている。

岐阜県では今までも県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関での肝臓病教室、新聞やラジオ放送などで定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の必要性が啓蒙されてきている。前回の課題であった「人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者を対象とした追跡調査」においても、最新の抗ウイルス治療に消極的ないしよくわからないと回答した陽性者の理由としては肝機能や体調に異常がなく経過観察中である、副作用が心配、担当医に治療判断を任せているなどであり、また調査時におけるウイルス肝炎治療に関する最新情報の提供により最新治療に対して意欲が向上したと回答した人が約 4 割にのぼっていたことから、今後も引き続き肝炎ウイルス陽性者に対する最新抗ウイルス治療の啓蒙を継続していくことは重要と考えられる。一方で、この追跡調査において通院継続している肝炎ウイルス陽性者が抗ウイルス治療を受けていない理由としては、担当医に治療判断を任せているや治療を積極的に勧められていないとの回答がかなりみられており、医師をはじめとした医療従事者に対しても最新の抗ウイルス治療情報を提供していくことも重要であろう。

肝炎ウイルス検査は、平成 14 年~18 年にかけて施行された住民検診 (節目検診、節目外検診) により、岐阜県ではすでに HBV 感染者 1854 人 (陽性率 0.96%)、HCV 感染者 2790 人 (陽性率 1.48%) が見出されている。その後継続されている健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者数は、23 年度以降はおおむね増加傾向で 26 年度までに合計 74921 人に達しており、この事業により HBV 感染者 515 人 (陽性率 0.69%)、HCV 感染者 266 人 (陽性率 0.36%) が見出されている。一方、特定感染症事業等による肝炎ウイルス検査受検者数は、24 年度までは保健所での検査のみのためか年 200 人程度であったが、25 年度は検査が医療機関でも可能となり年 476 人に増加した。その後平成 26 年 12 月に県内の多くの調剤薬局やコンビニに肝炎ウイルス検査推奨チラシを配布したが、26 年度と 27 年度はさらに年 600~700 人に増加した。調剤薬局やコンビニに肝炎ウイルス検査推奨チラシを配布することは、検査件数の増加をめざす上で有効と考えられる。平成 28 年は、3 月に再度県内の多くの調剤薬局やコンビニに肝炎ウイルス検査推奨チラシを配布し、6 月~8 月には「C 型肝炎受診・受療啓蒙番組」が岐阜県内で TV 放送され、さらに 11 月には約 16500 人の来場者があった「第 37 回ぎふ市民健康まつり」に、「B 型・C 型肝炎コーナー」を初出展し、肝疾患診療支援センターおよび肝疾患専門医療機関の医師や肝疾患治療コーディネーターが肝炎ウイルス検査の重要性を呼び掛けた。28 年度は 9 月までの検査件

数は286人であるが、今後の増加が期待される。これまでの検査件数は合計で2697人であり、健康増進事業による肝炎ウイルス検査件数と比較するとはるかに少数ではあるが、HBV感染者40人(陽性率1.48%)、HCV感染者28人(陽性率1.04%)が見出されており、その感染陽性率は健康増進事業における陽性率と比較するとかなり高率となっている。特定感染症事業等による肝炎ウイルス検査の受検者はハイリスクの人が多く見出されるため、肝炎ウイルスキャリアを新たに発見するためには、今後さらに特定感染症事業等による肝炎ウイルス検査受検者数を増やしていくことも重要と思われる。これらの検診結果を合計すると、岐阜県ではこれまでにHBV感染者が2409人、HCV感染者が3084人、合計で5493人の肝炎ウイルス陽性者が見出されている。

岐阜県においては、平成26年11月から肝炎ウイルス陽性者等の重症化予防推進事業すなわち初回精密検査費用助成事業と定期検査費用助成事業が開始され、すでに38市町村で実施されている。初回精密検査費用助成件数は、平成26年度14件であったが、27年度は30件と増加傾向となっており、またフォローアップ事業登録者数も平成28年1月までに64人となっている。しかしながら、このフォローアップ事業は肝炎ウイルス陽性者や医療従事者に十分に周知されているとは言い難く、今後もパンフレットの配布、さらに県民セミナーや市民公開講座、医療従事者に対する講習会などの機会をとらえて情報の提供が必要であろう。

医師に対してウイルス肝炎の病態理解と最新の抗ウイルス治療の情報を提供する目的で、平成27年に県ウイルス肝炎対策研究部会と県医師会との共同で、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」を作成した。そして平成27年9月から10月にかけて県医師会が県内5つの2次医療圏でそれぞれ開催した「動く県医」において、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」を配布し説明させていただいた。この「動く県医」に参加した合計医師数は全県医師会員の約半数に達し、また「動く県医」に参加できなかった医師に対しても、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」が送付されており、県医師会員である医師に対してウイルス肝炎の病態と最新治療の情報を広く提供できたものと考えている。この後の岐阜県総合医療センター消化器内科における初診患者の内訳をみると、平成27年10月から12月にかけて、かかりつけ医からのウイルス肝炎初診紹介患者数が増加傾向となった。今後も引き続き医師に対して、種々の講習会などを通じて最新の治療情報を提供していくことが重要である。

以前に県下42市町村に対して調査を施行した結果では、ほとんどの市町村(34~38市町村)は肝炎ウイルス検査陽性者に対して医療機関への受診を勧奨しており、受診勧奨担当者は保健師が大部分であっ

た。地域の保健師には、住民に対する肝炎ウイルス検診の促進および、肝炎ウイルス陽性者に対する医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療受療の推奨などの活動が期待される。岐阜県では、平成24年度から「肝疾患治療コーディネーター養成講習会」が定期的に行われており、平成27年度までに計264人のコーディネーターが養成されているが、職種としては看護師や保健師が多くを占めている。今年度は昨年11月に開催された「第37回ぎふ市民健康まつり」に、「B型・C型肝炎コーナー」が初出展されたが、肝疾患診療支援センターおよび肝疾患専門医療機関の肝疾患治療コーディネーターも多数参加し、コーナーにおいてポスターでウイルス肝炎の説明を行い、また肝炎ウイルス検査の重要性を呼び掛けた。今後も肝疾患治療コーディネーターをさらに養成するとともに、コーディネーターには肝炎ウイルス検査の促進および、肝炎ウイルス陽性者に対する医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療受療の推奨などの活動が期待される。また肝疾患治療コーディネーターの現在の活動状況に関するアンケート調査も必要であろう。

E. 結論

岐阜県における平成20年4月から28年12月にかけてのインターフェロン治療助成件数は2519件(B型肝炎83件、C型肝炎2436件)であった。また22年4月から助成が開始されたB型肝炎に対する核酸アナログ製剤助成件数は28年12月までに2168件であった。C型肝炎に対して26年9月から可能となったインターフェロンフリー治療(ダクラタスビル+アスナプレビル、ソフォスブビル+リバビリン、ソフォスブビル+レディパスビル、オムビタスビル+パリタプレビル、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、エルバスビル+グラゾプレビル併用治療)の28年12月までの約2年3カ月間の助成件数は2427件であり、インターフェロンを用いた治療が主体であった時期と比較すると、月平均にして約3.1倍のハイペースで治療が導入されている。とくにC型肝炎については今後もさらに新たなインターフェロンフリー治療が登場してくる見込みであり、治療患者の背景因子や今後の治療薬剤の変遷を把握するためにも、ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査を継続していくことは重要と思われる。

岐阜県では今までも県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関における肝臓病教室、新聞やラジオ放送などで定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の必要性が啓蒙されてきている。とくにC型肝炎についてはインターフェロンフリー治療の登場で治療成績が著しく向上してきており、ウイルス肝炎撲滅のためには肝炎ウイルスに対する抗ウイルス治療の推進が極めて重要である。この抗ウイルス治療の推進のためには、今後も各行政機関や医師会などと連携をとりながら、医師

や肝疾患治療コーディネーターを中心として肝炎ウイルス検査の推奨、肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診や、最新の抗ウイルス治療の受療を勧奨していくこと、またすでに県内で開始されている「肝炎ウイルス陽性者に対するフォローアップシステム」の充実および活用が重要である。

F．健康危険情報

G．研究発表

1．論文発表

2．学会発表

- 1) 第 41 回日本肝臓学会西部会
2015年12月3日
ワークショップ「ウイルス肝炎患者の受検・受診率の向上を目指して」
人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者の治療状況に関する追跡アンケート調査
杉原潤一、坂宗和明、田中純子
- 2) 第 41 回日本肝臓学会西部会
2015年12月4日
C型慢性肝炎に対する Asunaprevir + Daclatasvir 2 剤併用療法の治療成績 - Telaprevir、Simeprevir 3 剤併用療法との比較

杉原潤一、清水省吾、佐藤寛之、市川広直、三田直樹、岩佐悠平、大西雅也、中西孝之、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄
- 3) 第 102 回日本消化器病学会総会 2016年4月21日
C型慢性肝炎に対する Asunaprevir + Daclatasvir 併用療法の治療成績 - 薬剤耐性変異およびウイルス陰性化時期の面から
杉原潤一、清水省吾、佐藤寛之、市川広直、三田直樹、岩佐悠平、大西雅也、中西孝之、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄
- 4) 第 52 回日本肝臓学会総会 2016年5月20日
C型肝炎に対する Asunaprevir + Daclatasvir 併用療法の治療成績 - 薬剤耐性変異およびウイルス陰性化時期の面から
杉原潤一、清水省吾、佐藤寛之、市川広直、三田直樹、佐竹智行、大西雅也、中西孝之、永野淳二、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄

5) 第 20 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2016) 2016年11月4日

C型肝炎に対する Sofosbuvir + Ribavirin 併用療法の治療成績 - ウイルス陰性化時期の面から

杉原潤一、清水省吾、永野淳二、佐藤寛之、市川広直、三田直樹、佐竹智行、大西雅也、中西孝之、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄

H．知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

茨城県の職域健診における肝炎ウイルス感染者掘り起こし対策

研究協力者 松崎 靖司 東京医科大学茨城医療センター 消化器内科 教授

研究要旨

1) 茨城県歯科領域の肝炎検査受検状況をアンケート調査した結果、肝炎検査受検率は61%であった。2) 肝炎検査受検率は、勤務形態による要因が大きく、非常勤勤務者で低かった(常勤69%、非常勤39%)。3) 非常勤勤務している歯科衛生士と歯科助手の肝炎検査受検率が、常勤勤務者の1/2~1/3と低かった。4) 歯科医師の肝炎検査受検率は69%であった。5) 歯科医師の肝炎ウイルス感染自己認識率、肝炎検査受検経験率、肝炎ウイルス感染経路・予防法の知識習得率が100%に満たなかった。6) 地域肝炎治療コーディネーターが、茨城県44自治体中31自治体で在籍する事となった。7) 新規抗C型肝炎ウイルス薬(経口薬)による治療開始に伴い肝炎治療費助成支給件数が増加し、C型肝炎患者へのIFN治療への受給がなくなった。

共同研究者

宮崎 照雄

東京医科大学茨城医療センター共同研究センター
講師

池上 正

東京医科大学茨城医療センター消化器内科 教授

本多 彰

東京医科大学茨城医療センター共同研究センター
教授

松尾 朗

東京医科大学茨城医療センター歯科口腔外科 教授

会員の施設職員を対象に、パイロット調査としてアンケートを行った。

茨城県での肝炎ウイルス感染者の掘り起こしやフォローアップ充実化の一環として実施している地域肝炎治療コーディネーター養成事業や肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップ事業が行われている。これまで認定された肝炎治療コーディネーターの県内分布状況や県内の肝炎検査受検者数の推移との関係、さらに、新規抗C型肝炎ウイルス治療薬開始時期と肝炎ウイルス治療費受給状況との関連について報告する。

A. 研究目的

肝炎ウイルス感染者の掘り起こし対策において、職域健診での肝炎健診の実態把握と受検率向上が課題となっている。平成16-20年度に、霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにて職場健診を受診した33,680人を対象に、HCV抗体検査の受検率を算出したところ、一般企業の受検率が低い(14%)との結果が得られた(厚生労働省「肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」班平成22年度 研究報告書「茨城県におけるHCVキャリア対策の状況」)。その内、派遣社員やパート従業員では、1%ほどとさらに低く、職種の要因に加え、勤務形態も職場健診での肝炎検査受検率に関わる大きな要因である事が明らかとなっている。

一方、医療関係者の受検率は、他業種と比較して最も高いが、医療業種内では、歯科領域での受検率が低く(13%)、特に、女性の受検率が顕著に低かった(男性86%、女性7%)。そこで、茨城県内における歯科領域従事者の肝炎検査受検状況や肝炎感染に関わる知識などについての実態を把握する事を目的に、今年度は、茨城県土浦歯科医師会

B. 研究方法

B.1. 歯科領域従事者に対する肝炎検査受検状況に関するアンケート調査

歯科領域従事者の肝炎検査受検状況を調査する目的で、茨城県土浦歯科医師会(土浦市、阿見町)会員の所属する110の歯科施設(歯科医院、病院)に勤務する職員(歯科医師、看護師、歯科衛生士、歯科技工士、歯科助手、事務職員など)を対象に、平成28年11月14日~12月14日の期間、書面によるアンケート調査を行った。各歯科施設にアンケート調査票を5通(病院の場合は10通)と返信用封筒(切手貼付済み)を送付した。アンケート記入後、返信用封筒にて、返送をお願いした。アンケート調査は、無記名による連結不可能な匿名方式で行った。

アンケートでは、「職種(歯科医、衛生士、技工士、助手、事務職員、その他)」、「勤務形態(常勤・非常勤)」、「受診している健康診断(職場健診、行政健診、家族健診など)」、「現在の肝炎検査受検の

有無」,「自身の肝炎ウイルス感染の把握状況」,「肝炎検査受検の経験」,「肝炎ウイルス感染経路に関する知識」,「肝炎ウイルス感染予防の知識」,「歯科受診患者の肝炎ウイルス感染の把握状況・把握法」について、質問した。

B.2. 地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

茨城県では、平成26年度より「検査の受検勧奨方法や要診療者に対する受診勧奨方法、肝炎に関する既存制度の地域について習得させ、肝炎患者等に対してコーディネートができる者を養成する」ことを目的に、養成講習会を実施して、茨城県地域肝炎治療コーディネーターを認定している。昨年度までに、265名のコーディネーターが認定を受けている。今年度は、平成28年7月24日に阿見町にてコーディネーター養成講習会を実施し、49名を認定した。また、前年度までに認定されている地域肝炎治療コーディネーター向けにスキルアップセミナー（研修）を開催した（水戸市、平成28年11月27日）。

B.3. 茨城県肝炎ウイルス治療費助成状況

茨城県における平成22年度から平成28年度（10月までの集計）までの肝炎ウイルス治療費助成制度による治療費受給件数について集計した。さらに、B型肝炎、C型肝炎治療法毎における治療費受給件数も集計した。

（倫理面への配慮）

アンケート調査は、無記名の匿名方式で行い、返送をもって参加の同意を確認し、個人に関する情報が保護されるように配慮した。

C. 研究結果

C.1. 歯科領域従事者に対する肝炎検査受検状況に関するアンケート調査

茨城県土浦歯科医師会会員の所属する歯科施設に勤務する職員を対象に、肝炎検査受検状況について、アンケート調査を行った結果、158名（男性40名、女性118名）より回答があった。回答者の年齢は、20歳代から60歳代までが94%で、勤労年齢層からの回答で主であった。職種は、歯科医師48名（30%）、看護師3名（2%）、歯科衛生士42名（26%）、歯科技工士1名（1%）、歯科助手50名（32%）、事務職員12名（8%）、その他2名（1%）であった（表1）。

表1 アンケート回答者職種内訳

職種	回答者数(人)	比率
歯科医師	48	30%
看護師	3	2%

歯科助手	50	32%
歯科衛生士	42	27%
歯科技工士	1	1%
事務職員	12	8%
その他	2	1%
合計	158	100%

健康診断の受診率は、全体（常勤+非常勤）で90%、常勤勤務者で95%、非常勤勤務者で76%であった。受診している健康診断の全体の内訳は、職場健診が71%、行政の健診が10%、家族健診が9%、未受診が9%、未回答1%であった（図1）。

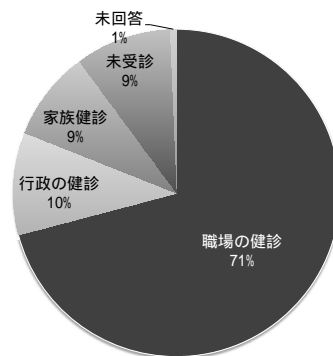


図1 受診している健康診断の内訳

肝炎検査受検率は、回答者全体で61%（97/158名）であった（常勤：非常勤=84%：16%）。常勤勤務者での受検率は、69%（81/117名）、非常勤勤務者では39%（16/41名）だった（表2）。

職場健診受診者の肝炎検査受検率は、75%（84/112名）であった（常勤：非常勤=92%：8%）。常勤勤務者で職場健診における肝炎検査受検率は75%（77/102名）、非常勤勤務者では70%（7/10名）であった。一方、常勤勤務者で職場健診以外の健診（家族健診や行政の健診など）の受診者の肝炎検査受診率は49%（4/9名）、非常勤勤務者では43%（9/21名）であった。

表2 肝炎検査受検率

	全勤務形態	勤務形態別	
		常勤 (117人)	非常勤 (41人)
回答者全員 (158人)	61% (97/158人)	69% (81/117人)	39% (16/41人)
受診健診別 (内訳)	職場健診 (112人)	75% (84/112人)	70% (7/10人)
	他の健診 (30人)	31% (4/9人)	69% (9/21人)
	未受診・未回答 (16人)	0% (0/16人)	0% (0/10人)

業種による勤務形態別（常勤・非常勤）ならびに、受診している健康診断別の肝炎検査受検率を、表3

に示した。業種別の肝炎検査受診率は、歯科医師 69%、看護師 100%、歯科衛生士+歯科技工士 51%、歯科助手 58%、事務職員 75%であった。歯科医師と看護師では、勤務形態による肝炎検査受診率に違いは見られなかったが、歯科衛生士+歯科技工士と歯科助手においては、常勤勤務者より非常勤勤務者の受診率が低く、それぞれ 31%、25%であった。一方、事務職員では、非常勤勤務者の方が高く、受診率 100%であった。

また、職場健診受診者の肝炎検査受診率は、歯科医師 74%、歯科衛生士+歯科技工士 38%、歯科助手 46%、事務職員 67%と、同業種の職場健診受診者と比較して、低い受診率であった。他の健診(行政健診、家族健診など)の受診者では、歯科医師 60%、看護師 100%、歯科衛生士+歯科技工士 68%、歯科助手 79%、事務職員 78%であった。

表3 業種による勤務形態別、健康診断別の肝炎検査受診率

	全体	勤務形態別		健診別		
		常勤	非常勤	職場健診	他の健診	未受診
歯科医師	69% (33/48)	69% (31/45)	67% (2/3)	74% (31/42)	60% (3/5)	0% (0/1)
看護師	100% (3/3)	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (3/3)		
歯科衛生士*	51% (22/43)	63% (17/27)	31% (5/16)	68% (19/28)	38% (3/8人)	0% (0/7)
歯科助手	58% (29/50)	74% (25/34)	25% (4/16)	79% (23/29)	46% (6/13)	0% (0/8)
事務職員	75% (9/12)	67% (6/9人)	100% (3/3)	78% (7/9)	67% (2/3)	
その他	50% (1/2)		50% (1/2)	100% (1/1)	0% (0/1)	

*歯科衛生士は、歯科技工を含む

C.2. 歯科領域従事者における肝炎ウイルス感染認識、感染知識に関するアンケート調査結果

アンケート回答者における自己の肝炎ウイルス感染認識率は、看護師は 100% (3/3) であったが、医師、歯科衛生士+歯科技工士で、それぞれ 85% (41/48)、87% (34/39) であった(図2A)。また、歯科助手では 64% (32/50)、事務職員は 75% (9/12) であった。

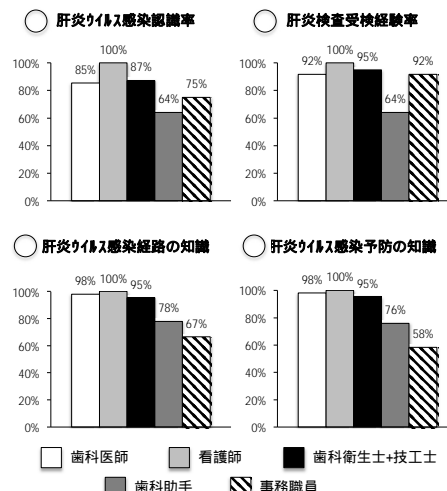


図2 肝炎ウイルス感染自己認識率、肝炎検査受診経験率、感染に関する知識

肝炎検査受診経験率も、看護師では 100% (3/3) であった(図2B)。歯科医師と歯科衛生士+歯科技工士は、それぞれ 92% (44/48)、95% (37/39) であった。肝炎ウイルス感染認識率と同様に、肝炎検査受診経験率は歯科助手において最も低く、64% (32/50) であった。事務職員では、92% であった(11/12)。

肝炎検査を受診した経験がある回答者のうち、どのような機会にて受診したかについてのアンケート結果を図3に示した(重複回答があるため、述べ人数による結果である)。常勤勤務者では、80%が職場健診での受診経験があった(図3A)。その他、行政の健診や出産時、他疾患での病院受診時などがあつたが、4-6%であった。一方、非常勤勤務者においては、職場健診での受診経験は 40% であった。出産時や他疾患での病院受診時での受診経験が、それぞれ 21%、18% であった。

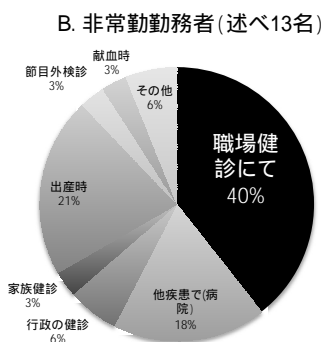
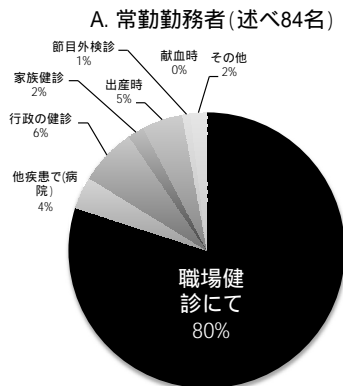


図3 肝炎検査の受検機会内訳(述べ数)

肝炎ウイルス感染経路に関する知識について、「知っている」との回答は、全体で88%であった。また、肝炎ウイルス感染の予防に関する知識は、「よく知っている」が全体で30%、「大体知っている」が全体で58%であった。それぞれ、「よく知っている」と「大体知っている」を合わせた比率を、業種別に図2C、Dに示した。肝炎ウイルス感染経路と感染予防の知識の習得率は、歯科医師、看護師、歯科衛生士+技工士では、それぞれ98%、100%、95%(両習得率とも)であり、看護師での習得率100%に対し、歯科医師では100%未満であった。一方、歯科助手、ならびに事務職員では、歯科医師や看護師と比べ、低い習得率であった(図2C、2D)。

歯科への受診患者が肝炎ウイルスへ感染しているかを把握している割合と把握方法についてのアンケート結果を表4に示した。受診患者の肝炎ウイルス感染の有無を把握しているとの回答者は127名(80.4%)、把握していないが31名(19.6%)であった。把握している手段は、問診が最も多く50名、その次ぎが問診票による把握が36名であった。また、患者からの申し出(自己申告)が35名、お薬手帳や服用薬からの把握が5名であった。把握手段のうち、問診と問診票による能動的な把握手段が68%、自己申告や服用薬などによる受動的な把握手段が(問診と問診票)が32%であった。

表4 歯科受診患者における肝炎ウイルス感染の把握状況と方法

感染の有無を把握している				
127名(80.4%)				
把握方法の内訳(述べ数)				
問診	問診票	自己申告	服用薬	無回答
50	36	35	5	12
能動的把握		受動的把握		
68%		32%		

C.3. 茨城県地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

平成26年度より開始した「地域肝炎治療コーディネーター養成事業」にて、3年間の合計で321名の地域肝炎治療コーディネーターを認定した。その内訳は、看護師が最も多く123名、次いで、薬剤師75名、保健師35名、病院事務員24名、栄養士23名、臨床検査技師17名、診療放射線技師6名、製薬会社社員(MR,相談窓口)6名であった。その他、助産師(以下1名ずつ)、ケアマネージャー、社会福祉士、相談員、衛生検査技師、作業療法士、社会福祉士、ソーシャルワーカー、養護教諭、不明(3名)であった。

コーディネーターが在籍する自治体数は、茨城県44自治体中、平成26年度で26、平成27年度までに29、さらに、今年度までに31となった(表5)。今年度の認定まで、茨城県内44自治体のうち、コーディネーターが不在の自治体が13となった。

表5 地域肝炎治療コーディネーター認定数

実施年度	講習会実施回数	認定者数	在籍自治体数(累計)
平成26年度	3	216名	26
平成27年度	1	49名	29
平成28年度	1	56名	31

図4に、茨城県12保健所で実施している無料・匿名による肝炎検査受検者数(抗体・抗原・核酸増幅検査)の平成24年1月から平成28年9月までの月別推移、ならびに、地域肝炎治療コーディネーター養成事業講習会の時期と認定数を示した。平成26年8月より開始されたコーディネーター養成事業より以前の肝炎検査受検者数は、19ヶ月で4,633名、月平均244名であった。コーディネーター養成事業の開始から、平成28年9月までの26ヶ月間での肝炎検査受検者数は、6,760名で、

月平均260名に増加した。

C.4. 茨城県肝炎ウイルス治療費助成件数の推移

平成22年度から平成28年度（10月までの集計）の茨城県における肝炎ウイルス治療費助成制度

表6 茨城県肝炎ウイルス治療費助成制度
治療費受給件数

年度	B型 IFN	B型核酸 アナログ製剤	C型 IFN	C型 IFN-Free	計 (年度)
平成22	10	583	792	0	1,385
平成23	13	592	487	0	1,092

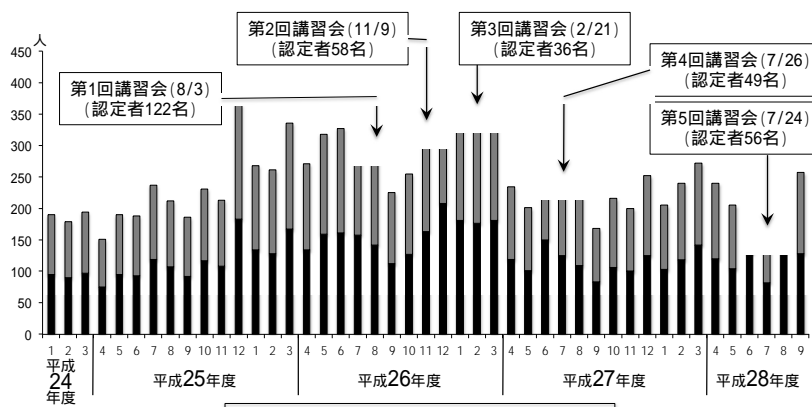


図4 茨城県保健所による肝炎検査受検者数の推移と地域肝炎治療コーディネーター認定数

による治療費受給件数を、表6に示した。平成25年まで、年間約1,300件であった助成件数は、平成26年以後は増加し、平成27年では、約3,500件に達した。平成28年度は、10月までの集計であるが、1,620件で、平成27年度10月までの助成件数（1,677件）と同じ受給数であり、平成28年度の助成件数は、平成27年度と同等数が見込まれる。

平成24	16	748	586	0	1,350
平成25	12	785	504	0	1,301
平成26	6	860	515	380	1,761
平成27	4	976	68	2,446	3,494
平成28 (10月まで)	2	598	2	1,018	1,620
合計	63	5,142	2,954	3,844	12,003

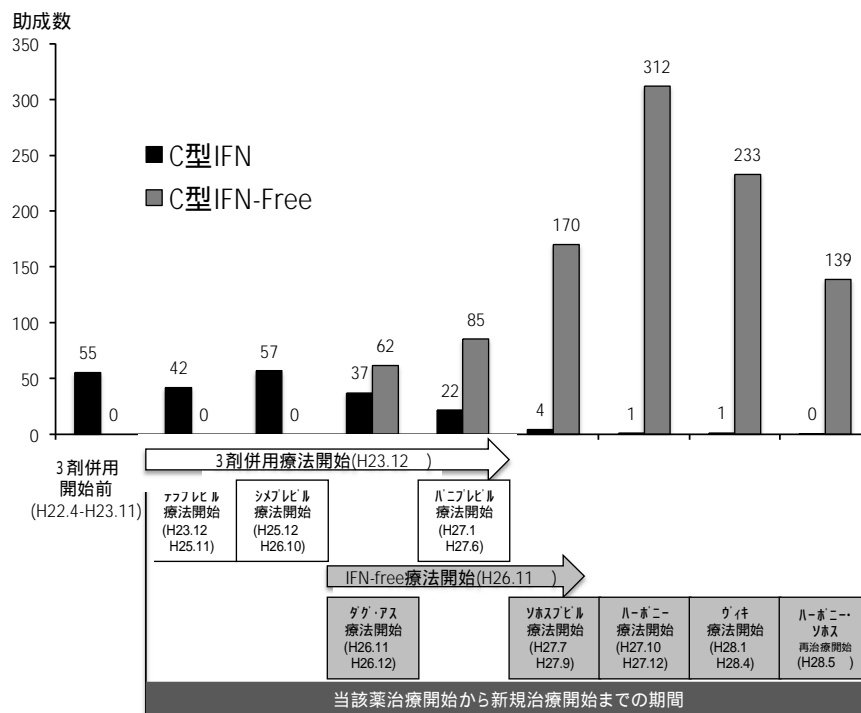


図5 新規C型肝炎治療薬の開始時期と月あたり肝炎治療費助成支給件数の推移

図5に、C型肝炎治療法の変化と茨城県におけるC型肝炎ウイルス治療費受給件数（平成22年4月～平成28年10月）の推移を示した。助成件数は、治療法の開始から次ぎの新しい治療法の開始までの期間において、月別に示している。平成23年12月から、3剤併用療法（ペグインターフェロン・リバビリン及びプロテアーゼ阻害剤）が開始され、さらに、平成26年11月からはインターフェロンフリー経口薬療法が開始された。3剤併用療法開始前のインターフェロン治療費助成件数は月平均55件であり、テラプレビル、シメプレビルによる3剤併用療法開始後も、同様に、それぞれ月平均42件、57件と大きな変化はなかった。平成26年11月から経口薬によるインターフェロンフリー療法（アスナプレビルとダクラタスビル）が開始された後は、インターフェロンフリー経口薬療法に対する治療費助成件数は増加し、ハーボニー配合錠による治療法開始後、300件/月にまで増加した。一方で、インターフェロン治療費助成件数は減少し始め、その後の相次ぐ新規経口薬の治療が開始されるに従い、顕著に減少し、平成28年10月現在、月間助成件数は、0.4件にまで減少した。

D. 考察

本研究では、茨城県内の歯科領域における職員の肝炎検査受検状況、ならびに、肝炎感染に関する知識習得などの状況を把握するため、茨城県内一地域の歯科医師会を対象としたパイロット調査として、茨城県土浦歯科医師会の会員施設に勤務する職員を対象に、アンケート調査を行った。

今回、対象の110施設にアンケート用紙を5部配布し（1施設あたり職員5人との見積もり）、158名より回答があった（一施設あたり平均1名以上）。その結果、健康診断を職場健診にて受診している比率は、71%であった。その職場健診受診者の内、91%が常勤勤務者であり、一方、非常勤勤務者の半数は、家族健診や行政の健診を受診していた。さらに、回答者の9%が健康診断を受診しておらず、常勤勤務者では5%（6/117名）、非常勤勤務者では、24%（10/41名）であり、肝炎検査受検はもとより、健康診断の受診も徹底されていない事が明らかとなった。

肝炎検診受検率は、回答者全員では61%であった（常勤69%、非常勤39%）。受検者内では、常勤者勤務者が84%、非常勤勤務者が16%で歯科領域において、常勤か非常勤かの勤務形態が、肝炎検査受検率に関与する大きな要因であると言える。

職種別でみると、歯科医師と看護師では、勤務形態の違いで肝炎検査受検率に差はないが、歯科衛生

士+歯科技工士と歯科助手では、常勤勤務者に比べて、非常勤勤務者の受検率が1/3～1/2と低かった。非常勤勤務者における肝炎検査受検率の低さは、非常勤勤務している歯科衛生士+歯科技工士と歯科助手での受検率の低さを反映している。歯科医師や看護師に限らず、歯科衛生士や歯科助手でも、勤務内容上、肝炎ウイルス感染のリスクが高い事が考えられるため、今後、歯科領域における非常勤勤務者、特に、歯科衛生士や歯科助手に職場健診での肝炎検査を実施できるシステムや啓蒙が必要であろう。

今回のアンケート調査では、歯科医師の肝炎検査受検率が69%であった。肝炎検査受検率の低さに加え、肝炎ウイルス感染認識率(85%)、肝炎検査経験率(92%)、肝炎ウイルス感染経路の知識習得率(98%)、肝炎ウイルス感染予防の知識習得率(98%)が、100%に満たなかった。この現状は、医療従事者として大きな問題であると考えられ、今後、歯科医師も対象としたウイルス性肝炎に関する啓蒙を行う事が重要である。

今回の調査は、茨城県内一地域の歯科医師会会員施設を対象に行ったため、回答者158名での結果である。そのため、勤務形態や職種での偏りや母集団の少なさなど、データに不十分なところがある。今後、茨城県内約1,300の歯科施設を対象に、同様のアンケート調査を実施し、県内全域の実態を把握する予定である。

茨城県の肝炎ウイルス陽性者掘り起こし、治療導入、治療後フォローアップの充実や県内地域医療格差解消を目的に行っている地域肝炎治療コーディネーター養成事業では、今年度までの3年間で、321名が認定を受けた。その結果、茨城県44自治体のうち、31自治体においてコーディネーターが在籍する事となった。コーディネーター養成事業目的の1つに、茨城県内の人口当たりの医師数が少なく、且つ、肝臓専門医の地域偏在による県内地域医療格差を解消し、肝炎ウイルス陽性者の掘り起こしや治療導入、治療後フォローアップの充実化を図る事がある。コーディネーターが不在の地域(13自治体)は、山間部や沿岸部に位置し、殆どが肝臓専門医の勤務がない地域(9自治体)である。専門医を含めた医師の多くは、県内都市部に集中し、コーディネーターの大多数を構成する看護師や薬剤師が勤務する医療機関も、同じ地域に集中している。今後は、コーディネーター不在の地域の自治体などと協力して、肝炎治療格差の是正を図る必要がある。

ウイルス性肝炎の治療法が、近年、大きく変わり、特に、C型ウイルス性肝炎の経口の抗ウイルス薬を用いた治療が開始された事で、茨城県での肝炎治療費助成費支給にも状況の変化がみられている。平成23年12月から3剤併用療法が開始されたが、それまでの助成数(55件/月)と大きな増減はみられなかった(テラプレビル療法開始以後42件/月、

シメプレビル療法開始以後57件/月)。しかし、IFN-free療法が開始された平成26年11月以降、助成件数が増加した(ダグ・アス療法開始以後99件/月)。以降、新しい経口薬治療の開始毎に、月支給額は増加し、ハーボーニー治療開始以後、IFN-free療法のみで312件/月まで増加し、一方で、IFN療法は、平成28年5月のハーボーニー・ソホス再治療開始以後、0件まで減少肝炎治療費助成費支給件数の増加は、新規治療薬によるC型肝炎ウイルス駆除率の上昇によるものである。経口薬により、高いウイルス駆除率が得られる新規治療法を広く周知する事で、多くの肝炎ウイルス陽性者はもとより、肝炎陽性者掘り起こし対策にも活用していく事が望まれる。

E. 結論

茨城県歯科領域従事者における肝炎検査受検状況について、アンケートにてパイロット調査した結果、受検率は61%で、非常勤勤務者の受検率が低く、勤務形態の違いが職場健診における肝炎検査受検状況に関わる要因である事が明らかとなり、非常勤勤務者にも職場健診での肝炎検査の受検が推奨される。特に、肝炎ウイルス感染リスクが高い業務を担う事が推測される歯科衛生士や歯科技工士、歯科助手を対象にした肝炎検査受検率向上対策が急がれる。さらに、歯科医師に対しても、肝炎検査の受検勧奨や肝炎ウイルス感染経路や予防に関する知識等の啓蒙が必要である事が明らかとなった。

茨城県44自治体内で、地域肝炎治療コーディネーターが31自治体で在籍する事となったが、依然として、山間部や沿岸部における肝臓専門医の勤務がない自治体でコーディネーターが不在であるとの問題が解消できていない。各自治体との協力を得て、抗ウイルス効果の高い新規肝炎治療薬による治療法の成果と共に、肝炎ウイルス陽性者掘り起こしと治療、フォローアップの向上に繋げる事が期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 謝辞

アンケート調査にご協力頂いた茨城県土浦歯科医師会会員ならびに会員の歯科施設に勤務されている職員の皆様に感謝申し上げます。また、アンケートの実施にご尽力頂きました公益社団法人茨城県歯科医師会会長森永和男先生、社団法人土浦市歯科

医師会会長長谷川周先生に深謝いたします。

H. 研究発表

1. 著書
 1. 松崎靖司. 薬物性肝障害. 病気とくすり 2016. 薬局2016年増刊号 67(4) 南山堂 754-758, 2016
 2. 池上正, 屋良昭一郎, 松崎靖司, 本多彰, 宮崎照雄. 消化器生活習慣病における酸化ステロールの意義. 特集/ 胆汁酸研究の進歩と展望-これからの breakthrough を目指して-. 肝胆膵. アークメディア, 72(5): 815-822, 2016
 3. 岩本淳一, 本多彰, 村上昌, 池上正, 松崎靖司. 炎症性腸疾患における脂質-胆汁酸代謝と腸管吸収障害. 特集/ 胆汁酸研究の進歩と展望-これからの breakthrough を目指して-. 肝胆膵. アークメディア, 72(5): 827-831, 2016
 4. 市田隆文, 渡辺光博, 加川建弘, 松崎靖司. 座談会. 胆汁酸研究の進歩と展望-これからの breakthrough を目指して-. 特集/ 胆汁酸研究の進歩と展望-これからの breakthrough を目指して-. 肝胆膵. アークメディア, 72(5): 935-950, 2016
2. 論文発表
 1. Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Abe H, Asano T, Ohkubo Y, Arak M, Ikegami T, Okubo T, Kondo C, Osada Y, Nakatsuka K, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K, Aizawa Y. Effect of native vitamin D3 supplementation on refractory chronic hepatitis C patients in simeprevir with pegylated interferon/ribavirin. *Hepatol Res* 46: 450-458, 2016
 2. Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Ushiroda C, Ohnogi H, Kudo Y, Yasui M, Inui S, Hisada T, Honda A, Matsuzaki Y, Yoshikawa T. Protective effect of agaro-oligosaccharides on gut dysbiosis and colon tumorigenesis in high-fat diet-fed mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 310: G367-G375, 2016
 3. Miyazaki T, Nakamura Y, Ebina K, Mizushima T, Ra SG, Ishikura K, Matsuzaki Y, Ohmori H, Honda A. Increased N-acetyltaurine in the skeletal muscle after endurance exercise in rat. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016. (in press)
 4. Kaneko S, Ikeda K, Matsuzaki Y, Furuse J, Minami H, Okayama Y, Sunaya T, Ito Y, Inuyama L, Okita K. Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma in daily medical practice: interim analysis of a prospective postmarketing all-patient surveillance study. *J Gastroenterol*. 51(10):1011-21, 2016
 5. 滝川一, 松崎靖司. シンポジウム 2: 胆道疾患と脂質代謝異常. 第 51 回日本胆道学会学術集会記録(各主題司会者による総括).胆道 30: 52, 2016
 6. 門馬匡邦, 齋藤吉史, 屋良昭一郎, 村上昌, 平山剛, 岩本淳一, 池上正, 松崎靖司. 画像を診る 鑑別診断のポイント 肝偽腫瘍の 1 例. 消化器の臨床 19: 67-70, 2016
3. 学会発表等
 1. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. 唾液サンプルによる栄養代謝状態の評価. 第 8 回三大学交流セミナー(阿見), 1 月, 2016
 2. Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y. Serum 3-hydroxyisobutyrate as a biomarker of muscular BCAA catabolism in liver cirrhosis patients. The 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Tokyo), February, 2016
 3. Yara S, Ikegami T, Honda A, Miyazaki T, Monma T, Murakami M, Konishi N, Iwamoto J, Saito Y, Matsuzaki Y. Dysregulation of hepatic 27-hydroxycholesterol in steatohepatitis model mice with hyperglycemia. The 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Tokyo), February, 2016
 4. 岩本淳一, 村上昌, 門馬匡邦, 小西直樹, 屋良昭一郎, 平山剛, 齋藤吉史, 池上正, 本多彰, 松崎靖司. 高齢者胃十二指腸潰瘍の臨床的特徴についての検討. 第 12 回消化管学会総学術集会(東京), 2 月, 2016
 5. 上田元, 池上正, 屋良昭一郎, 小西直樹, 平山剛, 村上昌, 門馬匡邦, 岩本淳一, 齋藤吉史, 本多彰, 竹村晃, 後藤悦久, 梶山英樹, 鈴木修司, 松崎靖司. 肝細胞癌に対する肝切除後難治性腹水の一例. 第 25 回茨城がん学会(水戸), 2 月, 2016
 6. 中村優歩, 宮崎照雄, 大野貴弘, 羅成圭, 海老名慧, 菅澤威仁, 竹越一博, 本多彰, 松崎靖司, 大森肇. 高強度持久性運動による骨格筋 N-アセチルタウリンの増加. 第 2 回国際タウリン研究会日本部会(福井), 3 月, 2016
 7. 池上正, 屋良昭一郎, 本多彰, 松崎靖司. 慢性肝疾患における酸化ステロールの役割. 第 113 回日本内科学会(東京), 4 月, 2016
 8. 岩本淳一, 村上昌, 齋藤吉史, 門馬匡邦, 小西直樹, 屋良昭一郎, 平山剛, 池上正, 本多彰, 松崎靖司. pH 依存性メサラジン放出調節剤の治療効果についての検討. 第 102 回日本消化器病学会総会(東京), 4 月, 2016
 9. 松崎靖司. 消化器病研究におけるキャリア支援-若手研究者支援の道-(日本消化器病学会キャ

リア支援委員会特別企画) . 第 102 回日本消化器病学会総会 (東京) , 4 月 , 2016

10. 池上正 . 本多彰 , 松崎靖司 . 慢性 C 型肝炎患者血清中 4 -hydroxycholesterol 測定の意義 . 第 52 回日本肝臓学会総会 (千葉) , 5 月 , 2016
11. 宮崎照雄 . 本多彰 , 松崎靖司 . 核内受容体を介した胆汁酸の脂質代謝制御による脂肪肝改善作用 . 第 52 回日本肝臓学会総会 (千葉) , 5 月 , 2016
12. 岩本淳一 , 村上昌 , 松崎靖司 . 薬剤性小腸粘膜傷害の臨床像および長期臨床経過について . 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会 (東京) , 5 月 , 2016
13. 松崎靖司 . 臨床活動におけるコンプライアンスとガバナンス . 第 16 回日本抗加齢医学会総会 (横浜) , 6 月 , 2016
14. Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y. TGR5 activation inhibits muscular BCAA catabolism via thyroid hormone activation Falk Symposium 203. XXIV International Bile Acid Meeting: Bile Acids in Health and Disease, (Freiburg), June 17-19, 2016
15. Miyazaki T, Nakamura Y, Ebina K, Mizushima T, Ra SG, Ishikura K, Matsuzaki Y, Ohmori H, Honda A. The role of N-acetyltaurine on the normalization of energy metabolism balance in the skeletal muscle after endurance exercise. 20th international taurine meeting, (Seoul), May 23-27, 2016
16. 宮崎照雄 , 羅成圭 , 石倉恵介 , 宮川俊平 , 松崎靖司 , 本多彰 , 大森肇 . 分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 摂取後の運動による血中 -hydroxy- -methylbutyrate (3HMB) 濃度の上昇 . 第 71 回日本体力医学会大会 (盛岡市) . 9 月 23-25 日 , 2016 年
17. Yara S, Ikegami T, Honda A, Miyazaki T, Murakami M, Iwamoto J, Matsuzaki Y. Difference of serum 4 -hydroxycholesterol level, a surrogate marker of CYP3A activity, among patients with chronic HCV infection. AASLD The Liver Meeting 2106 (Boston). November 11-15, 2016.
18. Ikegami T, Honda A, Yara S, Konishi N, Murakami M, Monma T, Hirayama T, Iwamoto J, Miyazaki T, Matsuzaki Y. Impact of inter-Individual difference of CYP3A activity in DAA treatments. The 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (HCV2016). Kyoto. October 11-15, 2016
19. 本多彰 , 宮崎照雄 , 平山剛 , 池上正 , 松崎靖司 . マウスにおけるデオキシコール酸 7 -hydroxylase の探索 第 38 回胆

汁酸研究会 (久留米市) . 11 月 26 日 , 2016 年 .

I . 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

金沢大学附属病院地域医療教育センター 特任教授

研究要旨

近年肝炎ウイルス感染者において早急に抗ウイルス療法を行うことが推奨される late presentation の概念が推奨された。late presentation とは、肝硬変のみならず肝線維化グレード 3 といった線維化進展した慢性肝炎例の一部も含んだ概念である。また肝線維化の評価法として、侵襲的検査法である肝生検に加えて、採血データを用いて非侵襲的に肝線維化の評価する APRI や FIB-4 の有用性が近年認識されつつある。

今回、平成 12 年度～平成 19 年度に金沢市が実施した肝炎ウイルス健診において HCV 抗体が陽性であった 1289 名を対象に、APRI、FIB-4 index を算出し、発見時の肝疾患の進行度を解析した。その結果 late presentation の基準である APRI>1.5 は 16.4%、FIB-4>3.25 は 25.2%であった。また検診時の精密検査では 9.5%が肝硬変、1.5%が肝癌であり、これら精密検査で肝硬変と診断された症例の 90%は APRI における肝硬変の基準である APRI>2 を満たしていた。

今後は、HBs 抗原陽性者においても同様の検討を行う。またフォローアップデータを用いて、検診での感染判明後の病態の進行度や治療導入状況の解析を行う。

A．研究目的

肝炎ウイルス検診で発見される B 型肝炎ウイルス（以下 HBV）及び C 型肝炎ウイルス（以下 HCV）感染者に関する性別、年齢などの解析は今まで十分に行われてきた。しかしながら、肝炎ウイルス検診受検時の肝病態の進行度、さらに肝炎ウイルス検診での感染判明後の肝病態の進行度や治療導入の状況に関する解析は十分になされてこなかった。

近年、肝線維化の評価方法として、侵襲的検査で gold standard である肝生検検査のみならず APRI、FIB-4、Fibro test などの換算式や Fibroscan などの非侵襲的な検査での判定が一般的になりつつある。

また最近、肝炎ウイルス感染者の中で肝線維化進展例や肝癌を合併した一群を late presentation と分類することが提唱されつつある。これはヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者で提唱された概念で、HIV 感染者の場合は CD4 陽性リンパ球数 350/μl 未満あるいは AIDS 症状を認めるものと定義され、早急に抗ウイルス療法を行うことが推奨されている。2015 年ヨーロッパ肝臓学会から、HBV・HCV 感染者に対する late presentation の定義が発表された。すなわち、APRI>1.5、FIB4>3.25、Fibro test 0.59、Fibroscan>9.5kPa を肝線維化グレード 3 と考え、早急に抗ウイルス療法を導入されるべきとした。さらに late presentation の中でも、非代償性肝硬変と肝癌を合併した群を presentation with advanced disease と定義した。

今年度の検討では、金沢市の肝炎ウイルス検診で HCV 抗体陽性とされた者を対象に、検診受診時の late

presentation、presentation with advanced disease を示した者の割合、特徴などを解析した。この解析から、肝炎ウイルス検診による HCV 感染判明時の肝の病態進行度が明らかになることが期待できる。

B．研究方法

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

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

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

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

1) APRI での検討（表 1）

全体では有意に男性の方が女性に比べて APRI が高値であった。また late presentation の定義を満たし、高度線維化を示唆する APRI 1.5 超は全体で 16.4%、肝硬変を示唆する 2 超は 10.6%であった。

表 1

	全体	男性	女性
APRI	1289名	1.22±1.21	0.89±1.08 *
APRI>1.5	212名 (16.4%)	77 (24.8%)	135 (13.7%)
APRI>2	137名 (10.6%)	46 (14.8%)	91 (9.2%)

* t検定 P<0.0001

2) FIB-4 での検討 (表 2)

全体では有意に男性の方が女性に比べて FIB-4 が高値であった。また late presentation の定義を満たし、高度線維化を示唆する FIB-4 3.25 超は全体で 25.2%であった。

表 2

	全体	男性	女性
FIB-4	1289	3.18±2.21	2.78±2.28 *
FIB-4>3.25	326 (25.2%)	107 (34.5%)	219 (22.4%)

* t検定 P<0.05

3) 精密検査における診断 (表 3)

肝炎ウイルス検査で HCV 抗体判明後に引き続き実施された精密検査において、9.5%が肝硬変、1.5%が肝癌と診断された。

表 3

精密検査診断	全体	男	女
	1291名	311名	980名
非肝硬変・肝癌	1168名 (90.5%)	274名 (88.1%)	894名 (91.2%)
肝硬変	123名 (9.5%)	37名 (11.9%)	86名 (8.8%)
肝癌	19 (1.5%)	8名 (2.6%)	11名 (1.1%)

4) 精密検査診断結果を基準とした APRI による肝硬変診断の一致率

精密検査で肝硬変と診断された者のうち 90.4%が APRI>2 を示した。

D . 考察

肝炎ウイルス検診において、HCV 抗体陽性判明時の肝病態の進行度に関する解析は今まで十分になされてこなかった。近年、早急に肝炎ウイルス感染者において早急に抗ウイルス療法が必要とされる late presentation の概念が提唱されつつある。この late presentation は、肝硬変のみならず肝線維化グレード 3 といった慢性肝炎の一部の含んだ概念である。今回、肝炎ウイルス検診において HCV 抗体陽性判明時の APRI、FIB-4 値を算出し、late presentation の基準を満たす症例の割合を検討した。その他結果 16.4%~25.4%が late presentation の定義を満たしていた。

石川県では、平成 14 年度より自治体が肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを行ってきた。さらに平成 22 年度からは、参加同意を得られた陽性者に関しては、肝疾患拠点病院である金沢大学附属病院が肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを行う石川県肝炎診療連携を開始した。そのため、肝炎ウイルス検診陽性者の病態の進行度や治療導入状況の把握が可能である。

次年度以降は、HBs 抗原陽性者においても同様の検討を行う。またフォローアップデータを用いて、検診での感染判明後の病態の進行度や治療導入状況の解析を行う。

E . 結論

検診データを用いた HCV 抗体陽性者の診断時の解析から以下が明らかになった。

1. HCV 抗体陽性判明時に Late presentation に分類される肝線維化進展例は、APRI>1.5 では 16.4%、FIB-4>3.25 では 25.4%であった。
2. これらの 16.4-25.4%の症例は特に早急な抗ウイルス療法の導入が必要と考えられる。

F . 研究発表

雑誌

1. Liu F, Shimakami T, Murai K, Shirasaki T, Funaki M, Honda M, Murakami S, Yi M, Tang H, Kaneko S. Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems. Sci Rep. 2016 Aug 3;6:30939.
2. Yamane D, Selitsky SR, Shimakami T, Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lemon SM. Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants. Nucleic Acids Res. 2017 Jan 12. (in press)

書籍

1. 島上哲朗、金子周一 C型慢性肝疾患の薬物治療
消化器の臨床 19(6)412-418 . 2016

G . 知的所有権の出願・取得状況

特記すべきものなし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

肝炎コーディネーターの活動実態調査研究
広島県 & 全国調査

研究代表者：田中 純子¹⁾

研究協力者：杉山 文¹⁾、西田 ルリコ²⁾、海嶋 照美¹⁾²⁾、坂宗 和明¹⁾

1) 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学

2) 広島県 健康福祉局

研究要旨

肝疾患コーディネーター養成事業は近年全国に急速に広がりつつある。

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

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

1) 広島県における調査

2014 年度までに認定された「ひろしま肝疾患コーディネーター」589 人を対象とし、活動実態に関する無記名自記式アンケート調査票を送付、同意後返送があった 257 人（回答率 43.6%）について集計を行った。回答者は看護師 6 割、保健師 3 割、その他 1 割であった。

広島県の肝炎コーディネーターが接する肝炎ウイルスキャリアを社会の存在状態別にみると、【（感染を知らないまま）潜在しているキャリア】36.2%、【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】73.2%、【（感染を知ったが）継続的な受診をしないままにいるキャリア】50.6%、【新規感染への対応】31.9%であった。

肝炎コーディネーターの職種別にみると、看護師は【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】に接することが最も多く、「治療に関する情報提供」「患者や家族への精神的ケア」を主に行っていた。保健師は【感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に接することが最も多く、受診動機づけ支援活動を 7 割以上が行っていた。

2) 全国における調査

(1) 全国の医療従事者における肝炎コーディネーターに対する意識調査

肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国 28 道県の一般内科医師 (N=4,300)、看護師 (N=700) における肝炎コーディネーター認知度は、3-4 割程度であった。

肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国 28 道県の一般医療従事者のうち、「肝炎コーディネーターと接する機会があり、かつ肝炎コーディネーターの資格を持たない」医療従事者 117 人（一般内科医師 77 人/看護師 40 人、）を対象とし、肝炎コーディネーターに対する意識調査を行った結果、肝炎コーディネーターによる活動を有効と回答した人は 4 割程度であった。

(2) 全国の肝炎コーディネーターの活動実態調査

協力を得られた 22 県の自治体担当者が選出した各県の肝炎コーディネーター 1,718 人を対象とし、活動実態に関する無記名自記式アンケート調査票を送付、420 人（医療機関所属 212 人、自治体所属 208 人）から回答を得た（回答率 24.4%）。

肝炎コーディネーターとして実際に活動をしている人の割合は、所属機関別に、拠点病院 45%、専門医療機関 45%、診療所 38%、県・市庁 51%、保健所 61%であった。肝炎コーディネーター自身による自己評価では、「キャリアへの働きかけ」を効果的に実施していると回答した人は、医療機関所属肝炎コーディネーターでは 11%、自治体所属肝炎コーディネーターでは 26%であった。

肝炎コーディネーターの活動環境は今後さらに整備していく必要がある。本人の持つ職種に応じて接するキャリアの求める情報や課題が異なるため、自治体所属の肝炎コーディネーターは、「受検促進・相談・

フォローアップ」、医療機関所属の肝炎コーディネーターは「医療の相談」など活動内容を分離し、周知することが効果的と考えられる。

A．研究目的

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

広島県では 2011 年度より肝炎コーディネーター養成事業を開始した。

広島県の実施する「ひろしま肝疾患コーディネーター養成講座」は、広島県東部地区と西部地区の 2 カ所で開催され、疫学、基礎、臨床（B 型肝炎、C 型肝炎、NAFLD）、公的施策概要（無料検査、医療費助成、フォローアップシステムなど）からなる 2 日間の受講と終了時の確認試験から構成されている。

2015 年度までに、806 人が「ひろしま肝疾患コーディネーター」として広島県知事からの認定証を受理し、次年度以降には、「ウイルス性肝炎の治療に関する最新の知見」に関する講義の他、臨床心理士を講師とした相談対応の講義や相談事例をテーマとしたグループ討議など、年度によって内容の異なる継続研修を受講している。

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

B．研究方法

1) 広島県における調査

広島県における調査は広島県健康福祉局薬務課の協力を得て実施した。

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

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

2) 全国における調査

全国における調査では、コンサルティング（PwC Japan）を介した調査行いその結果を解析した。

(1) 全国の一般医療従事者を対象とした調査

肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国 28 道県（北海道、岩手県、宮城県、秋田県、茨城県、栃木県、群馬県、埼玉県、新潟県、千葉県、富山県、福井県、山梨県、静岡県、静岡県、兵庫県、鳥取県、岡山県、広島県、山口県、徳島県、愛媛県、高知県、福岡県、佐賀県、大分県、宮崎県、鹿児島県）の一般内科医師 4,300 人・看護師 700 人を対象とした Web による無記名自記式アンケート調査を実施し、医療従事者における肝炎コーディネーターの認知度を調査した。

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

(2) 全国の肝炎コーディネーターを対象とした調査

全国の肝炎コーディネーターの活動実態を調査するために、肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国 28 道県のうち、協力を得られた 22 県（秋田県、茨城県、栃木県、群馬県、埼玉県、新潟県、千葉県、富山県、福井県、山梨県、静岡県、鳥取県、岡山県、広島県、山口県、徳島県、愛媛県、高知県、佐賀県、大分県、宮崎県、鹿児島県）の自治体担当者が選出した各県の肝炎コーディネーター 1,718 人を対象とし、活動実態に関する無記名自記式アンケ

ート調査票を送付した。同意後返送があった420人(医療機関所属212人、自治体所属208人)(回答率24.4%)について集計を行った。

C. 研究結果

1) 広島県における調査

今回の調査解析対象となった広島県の肝炎コーディネーター257人中、61.5%(N=158)は看護師、30.7%(N=79)は保健師であった。年代は40歳代が最も多く(33.9%)、96%は女性であった(図1)。

肝炎コーディネーターが接する肝炎ウイルスキャリア(社会での存在状態別)

広島県の肝炎コーディネーター(N=257)が接する肝炎ウイルスキャリアを社会の存在状態別にみると、【(感染を知らないまま)潜在しているキャリア】36.2%、【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】73.2%、【(感染を知ったが)継続的な受診をしないままにいるキャリア】50.6%、【新規感染への対応】31.9%であった(図2)。

肝炎コーディネーターの職種別(看護師、保健師別)にみると、看護師は【患者としてすでに通院・入院しているキャリア】に接する機会が最も多く(看護師77.2% vs 保健師59.5%、 $p=0.0045$)、保健師は、【感染を知っても継続受診をしていないキャリア】に接する機会が最も多かった(看護師38.0% vs 保健師70.9%、 $p<0.0001$)。

【(感染を知らないまま)潜在しているキャリア】に接する機会が保健師の方が看護師よりも有意に多かった(看護師29.1% vs 保健師46.8%、 $p=0.0070$)。【新規感染への対応】は、看護師と保健師で有意差を認めなかった(看護師27.2% vs 保健師39.2%、 $p=0.0597$)。

社会での存在状態別にみたキャリアへの働きかけ内容(図3)

(感染を知らないまま)潜在しているキャリアに対する働きかけ内容としては、「肝炎ウイルス検査の受検促進啓発」が48.6%と最も多かった。

看護師と保健師別にみると、保健師では69.6%の人が「肝炎ウイルス検査の受検促進啓発」を実施しており、看護師(41.1%)と比較し有意に実施率が高かった($p<0.0001$)。

患者としてすでに通院・入院しているキャリアに対する働きかけ内容としては、「医療費助成制度の情報提供」が47.9%と最も多かった。

看護師と保健師別にみると、「医療費助成制度の情報提供」については看護師(45.6%)と保健師

(49.4%)では有意差を認めなかったが($p=0.5808$)、「適切な治療への導入(看護師41.8% vs 保健師20.3%、 $p=0.0010$)」、「治療方法、治療効果等の情報提供(看護師39.9%、vs 保健師24.1%、 $p=0.0158$)」、「患者や家族に対する精神的ケア(看護師32.9% vs 保健師20.3%、 $p=0.0423$)」は、看護師の方が保健師よりも有意に実施率が高かった。一方、「フォローアップシステムへの登録勧奨」については、保健師の方が看護師よりも有意に実施率が高かった(看護師12.7% vs 保健師22.8%、 $p=0.0452$)。

(感染を知ったが)継続的な受診をしないままにいるキャリアに対する働きかけ内容としては、「受診への動機付け支援」が最も多かった(41.6%)。

看護師と保健師別にみると、保健師では70.9%が「受診への動機付け支援」を実施しており、看護師(28.5%)よりも有意時に実施率が高かった($p<0.0001$)。

新規感染への対応については、全体の63.0%が無記入であった。

「サーベイランス届け出義務の徹底(看護師2.5% vs 保健師2.5%、 $p=1.0000$)」、「感染予防対策の徹底(看護師22.8% vs 保健師22.8%、 $p=1.0000$)」、「家族等に対するHBワクチンの接種促進(看護師26.6% vs 保健師22.2%、 $p=0.4491$)」の実施率はいずれも看護師・保健師間に有意差を認めなかった。

肝炎コーディネーターへの問い合わせの実態

住民(社員、患者)からの問い合わせを受けたことがある肝炎コーディネーターは全体の75.5%であり、最も多かった問い合わせ内容は「肝疾患の検査(肝炎ウイルス検査)について」(40.9%)であり、次いで「医療費助成制度について」(38.1%)であった(図4)。

HCV経口薬による治療方法開始後の変化

HCVの経口薬による治療法が開始されたことで何らかの変化を感じると回答した肝炎コーディネーターは全体の35.8%であった。

具体的には、通院する患者の傾向に変化(高齢者層や再受診患者が増加した、治療に意欲的な患者が増加した)患者負担が軽減した(副作用の少なさ、治療期間の短さ、入院・通院の減少など)などが挙げられた。

肝炎コーディネーターが所属する施設の活動実態

住民(社員、患者)から肝臓病についての相談を受ける部署や制度がある施設に所属する肝炎コーディネーターは全体の32.7%であり、肝臓病

の情報や肝炎ウイルス検査法・治療法・治療費助成制度等の情報発信をしている施設に所属する肝炎コーディネーターは全体の 58.8%であった。肝臓病をテーマにした講演会、勉強会、相談会を開催している施設に所属する肝炎コーディネーターは全体の 31.5%であった。

）肝炎コーディネーターになった動機、肝炎コーディネーター認定後の変化

肝炎コーディネーターに認定された後に新たに始めた活動や仕事がある人は全体の 15.2%であり、具体的には「キャリアのフォロー体制の整備」「事業所の定期健診項目に肝炎検査を追加」、「フォローアップシステムへの登録勧奨」などが挙げられた。

肝炎コーディネーターになった動機(複数回答可)として最も多かったのは「肝疾患について知識を深めたかった」(80.9%)、次いで「職場の上司や同僚などに勧められた」(38.1%)であった(図5)。

肝炎コーディネーターに認定された後の変化としては「肝疾患について知識が深まった」(86.0%)が最も多かった。

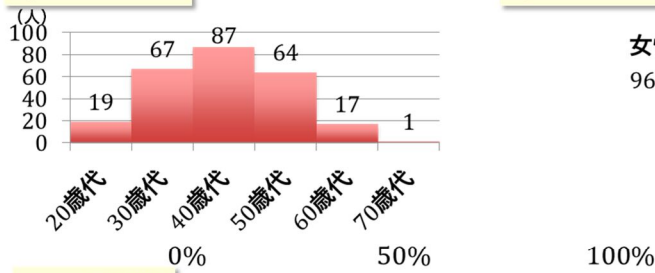
）肝炎コーディネーター継続研修受講状況

肝炎コーディネーター認定後に継続研修を受講したことがある人は全体の 67.7%であった。

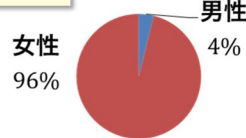
広島県における調査結果: 対象者の基本情報

2011年度から2014年度までに広島県の肝炎コーディネーター養成講座を受講し肝炎コーディネーターの認定を受けた589名のうち、回答のあった257名（回答率43.6%）

Q1-1. 年齢 N=257



Q1-2. 性別 N=257



Q2. 職業 N=257



職業	回答数	割合
1. 保健師	79	30.7%
2. 看護師	158	61.5%
3. 医師	0	0.0%
4. 臨床検査技師	2	0.8%
5. 薬剤師	2	0.8%
6. 栄養士	4	1.6%
7. 健康管理担当者	2	0.8%
8. ソーシャル・ワーカー	1	0.4%
9. 事務担当	8	3.1%
10. その他	1	0.4%
無記入	0	0.0%
合計	257	100.0%

図1. 広島県における調査対象の基本情報

広島県において2014年度までに認定された肝炎コーディネーター N=257 肝炎コーディネーターが接するキャリア（社会での存在状態別）

Q. あなたが肝炎コーディネーターとして接するキャリアは次のうちどれですか？（複数回答可）

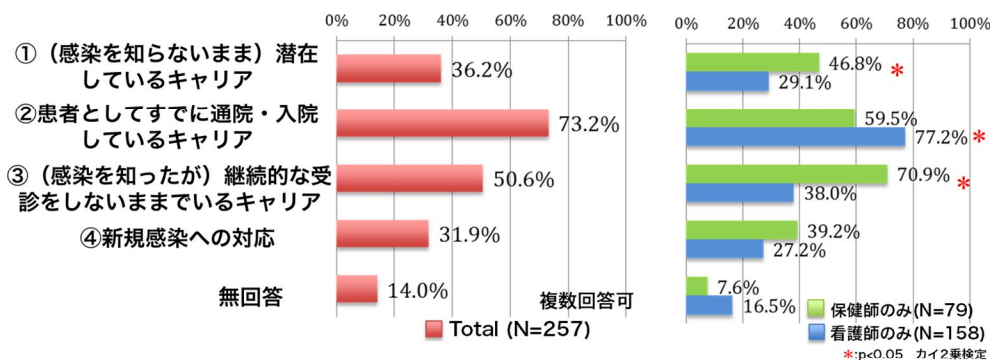
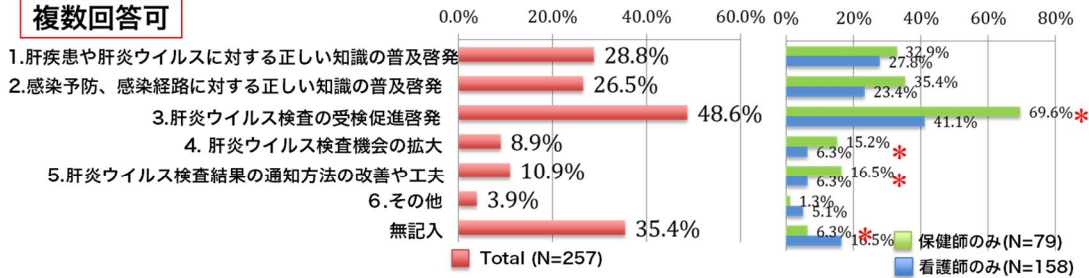


図2. 広島県における調査結果：肝炎コーディネーターとして接するキャリア（社会での存在状態別）

広島県において2014年度までに認定された肝炎コーディネーター N=257
社会での存在状態別にみたキャリアへの働きかけ内容

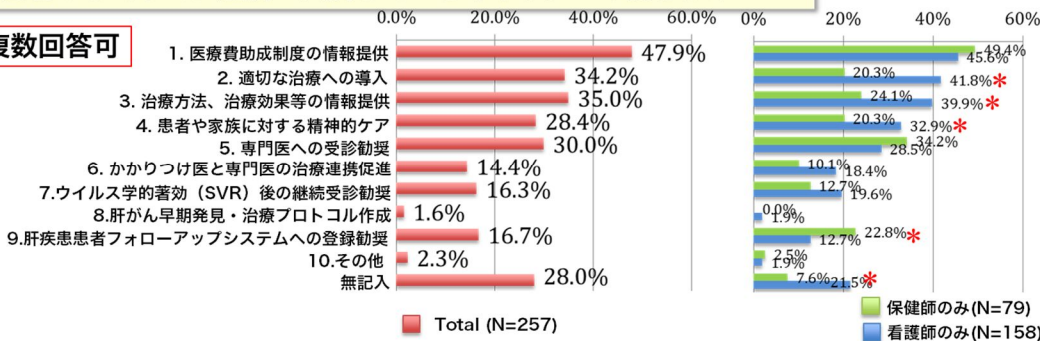
①感染を知らないまま潜在しているキャリアへの働きかけ

複数回答可



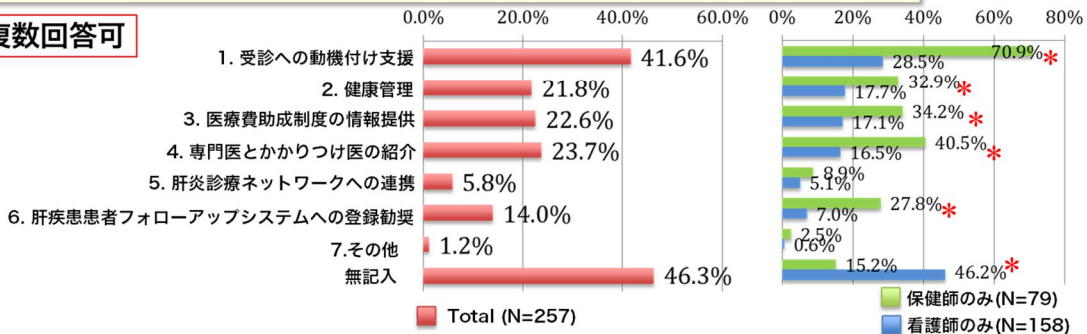
②患者としてすでに通院・入院しているキャリアへの働きかけ

複数回答可



③感染を知ったが継続的な受診をしないままにいるキャリアへの働きかけ

複数回答可



④新規感染への対応

複数回答可

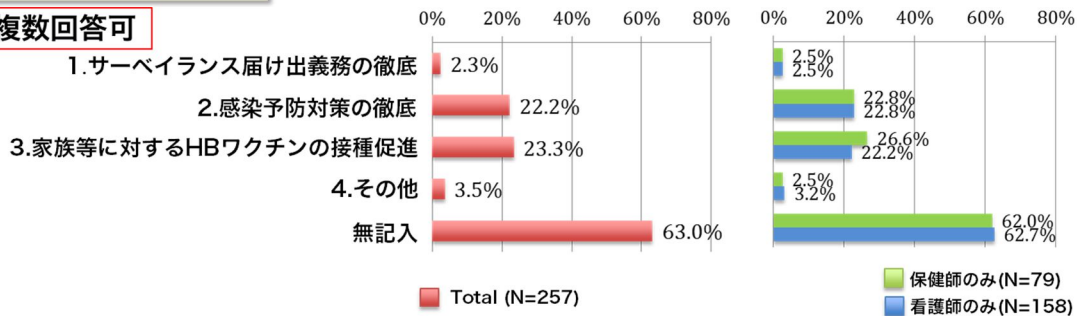


図3. 広島県における調査結果：社会での存在状態別にみたキャリアへの働きかけ内容

広島県において2014年度までに認定された肝炎コーディネーター N=257
住民（社員、患者）から問い合わせを受けた内容（複数回答可）

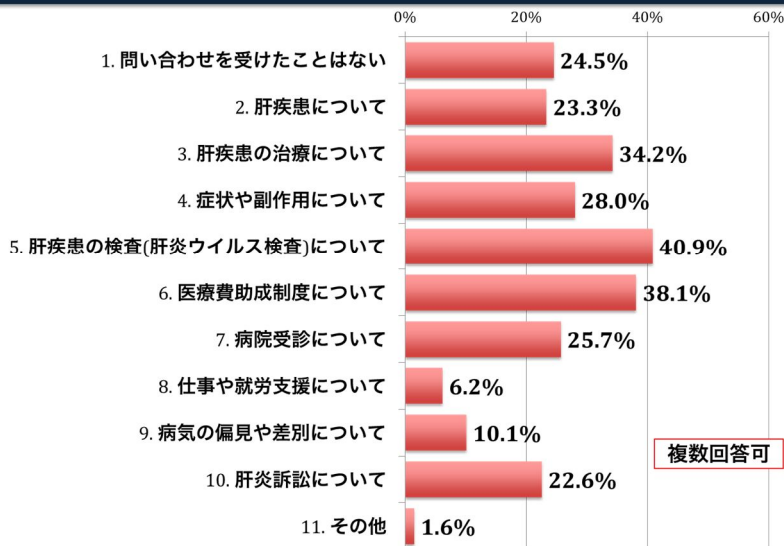


図4. 広島県における調査結果：肝炎コーディネーターとして問い合わせを受けた内容

広島県において2014年度までに認定された肝炎コーディネーター N=257
肝炎コーディネーターになった動機と認定後の変化（複数回答可）

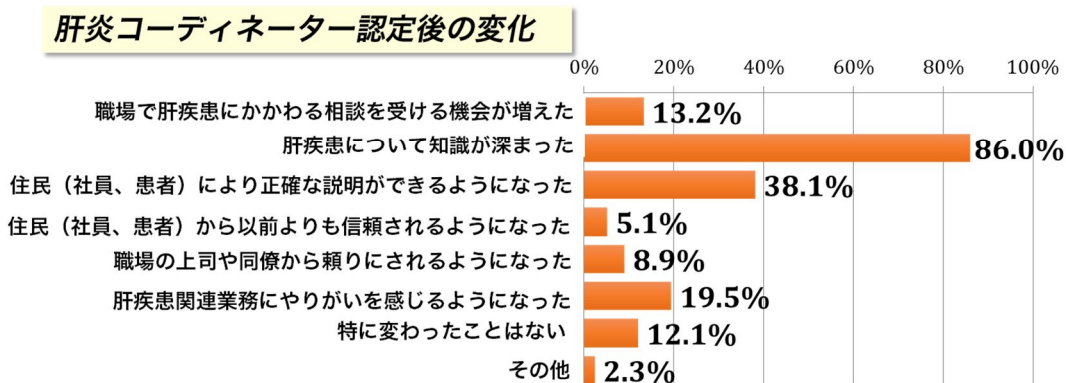
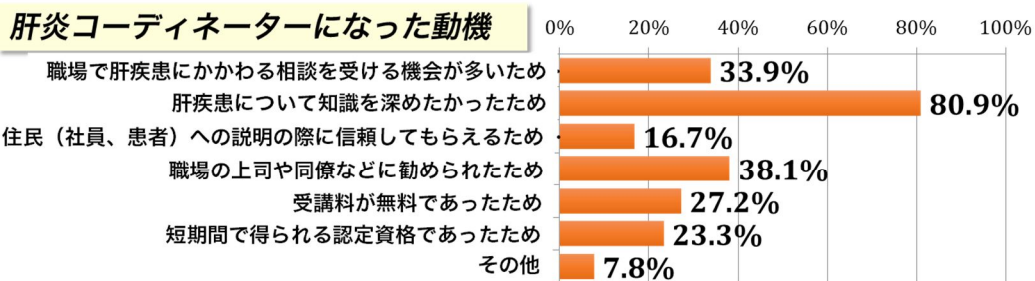


図5. 広島県における調査結果：肝炎コーディネーターになった動機と認定後の変化

2) 全国における調査

(1) 全国の一般医療従事者を対象とした調査

肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国 28 道県の一般内科医師 (N=4,300) における肝炎コーディネーター認知度は、所属医療機関別に、肝疾患連携拠点病院(以下、拠点病院)所属医師 400 人中 33.8%、厚生省が公表している肝疾患に関する専門医療機関(以下、専門医療機関)所属医師 1,500 人中 35.6%、診療所所属医師 2,400 人中 40.1%であった。看護師 (N=700) における肝炎コーディネーター認知度は、拠点病院所属看護師 200 人中 32.8%、専門医療機関所属看護師 300 人中 27.0%、診療所所属看護師 200 人中 32.8%であった(図 6)。

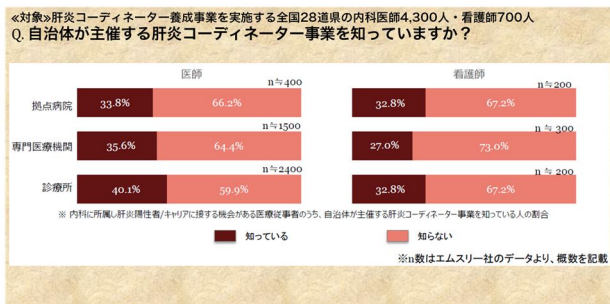


図 6. 全国における調査結果：一般医療従事者における肝炎コーディネーター認知度

肝炎コーディネーター養成事業を行っている全国 28 道県の一般医療従事者のうち、「肝炎コーディネーターと接する機会があり、かつ肝炎コーディネーターの資格を持たない」医療従事者 117 人(一般内科医師 77 人/看護師 40 人)を対象とし、肝炎コーディネーターに対する意識調査を行った。対象者の所属医療機関は、拠点病院 29.1%、専門医療機関 36.8%、診療所 34.2%であった。

肝炎コーディネーターによる「キャリアへの働きかけ」については 45%の一般医療従事者が、

職種	医療機関所属肝炎コーディネーター (N=212)		自治体所属肝炎コーディネーター (N=208)	
	N	%	N	%
看護師	109	51.4%	9	4.3%
薬剤師	30	14.2%	3	1.4%
保健師	15	7.1%	152	73.1%
栄養士	12	5.7%	2	1.0%
医師	11	5.2%	1	0.5%
臨床検査技師	8	3.8%	9	4.3%
放射線技師	0	0.0%	3	1.4%
獣医師	0	0.0%	2	1.0%
事務	4	1.9%	15	7.2%
その他	23	10.8%	12	5.8%
合計	212	100.0%	208	100.0%
所属施設				
拠点病院	29	13.7%	0	0.0%
専門医療機関	98	46.2%	0	0.0%
診療所	58	27.4%	0	0.0%

表 1. 全国における調査結果：肝炎コーディネーターの職種・所属施設

有効であると回答した。「キャリアへの相談応需」については 41%、「医療従事者への働きかけ」については 37%、「家族・職域への働きかけ」については 37%の一般医療従事者が、肝炎コーディネーターによる活動が有効であると回答した(図 7)。

(2) 全国の肝炎コーディネーターを対象とした調査

集計対象とした全国(22 県)の肝炎コーディネーター 420 人(医療機関所属 212 人、自治体所属 208 人)の職種と所属施設を表 1 に示す。

肝炎コーディネーター自身による自己評価では、「キャリアへの働きかけ」を効果的に実施していると回答した人は、医療機関所属肝炎コーディネーターでは 11%、自治体所属肝炎コーディネーターでは 26%であった。「キャリアへの相談応需」については医療機関所属肝炎コーディネーターの 9%、自治体所属肝炎コーディネーターの 25%、「医療従事者への働きかけ」については医療機関所属肝炎コーディネーターの 8%、自治体所属肝炎コーディネーターの 7%、「家族・職域への働きかけ」については医療機関所属肝炎コーディネーターの 7%、自治体所属肝炎コーディネーターの 14%が、効果的に実施できていると回答した(図 7)。

全国の肝炎コーディネーターが肝炎ウイルス検査陽性者、キャリアに接する頻度について図 8 に示す。

自治体所属肝炎コーディネーターは医療機関所属肝炎コーディネーターよりも肝炎ウイルス検査陽性者、キャリアに接する頻度が低かった。また、診療所および自治体では肝炎ウイルス検査陽性者に接する機会がキャリアに接する機会よりも多かった。

全国の肝炎コーディネーターの活動時間(直近 3 ヶ月)について図 9 に示す。所属機関別に、活動をしている肝炎コーディネーターの割合は、拠点病院 45%、専門医療機関 45%、診療所 38%、県・市庁 51%、保健所 61%であった。活動時間については拠点病院および保健所では週 2 時間以上 10 時間未満が最も多く(21%、24%)、専門医療機関および診療所では週 1 時間以上 2 時間未満が最も多く(20%、19%)、県・市庁では 1 時間未満が 25%であった。(図 9)。

全国の一般医療従事者 (N=117)、肝炎コーディネーター (N=420)
肝炎コーディネーターへの期待と肝炎コーディネーターの自己評価

Q. 医師・看護師からみた受診・受療促進活動における肝炎コーディネーターの有用性

Q. 肝炎コーディネーター自身による受診・受療促進活動に対する自己評価

a) 肝炎コーディネーターの資格を持たない医師・看護師 (N=117)

b) 全国肝炎コーディネーター

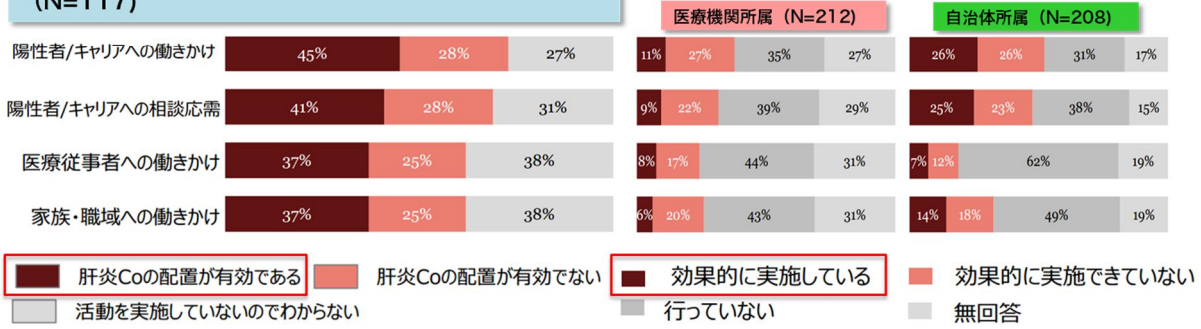


図7. 全国における調査結果：肝炎コーディネーターへの期待と肝炎コーディネーターの自己評価

全国22県の自治体担当者が選出した肝炎コーディネーターのうち協力を得られたN=420（医療機関所属212人、自治体所属208人）
所属機関別にみた全国の肝炎コーディネーターの肝炎ウイルスキャリアに接する頻度

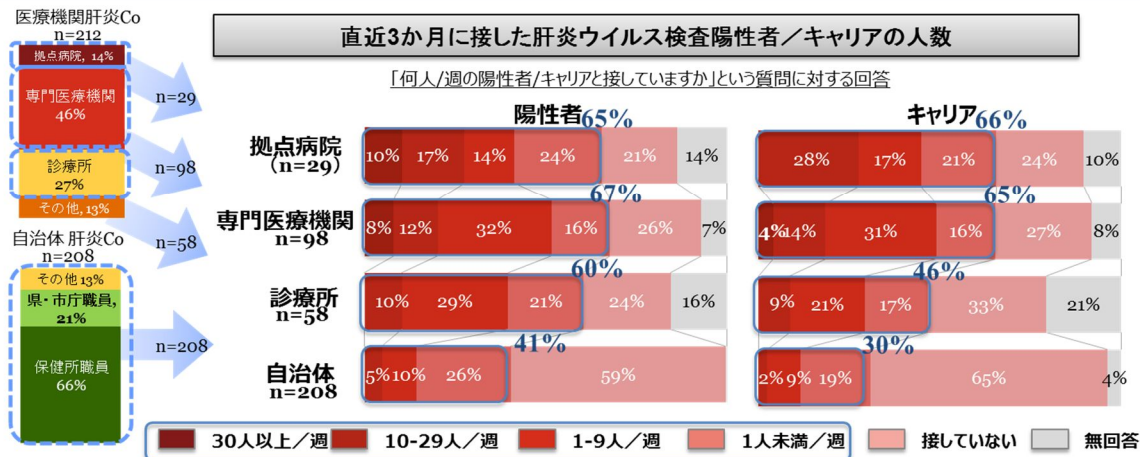


図8．全国における調査結果：全国の肝炎コーディネーターがキャリアに接する頻度

全国22県の自治体担当者が選出した肝炎コーディネーターのうち協力を得られたN=420（医療機関所属212人、自治体所属208人）
所属機関別にみた全国の肝炎コーディネーターの活動時間

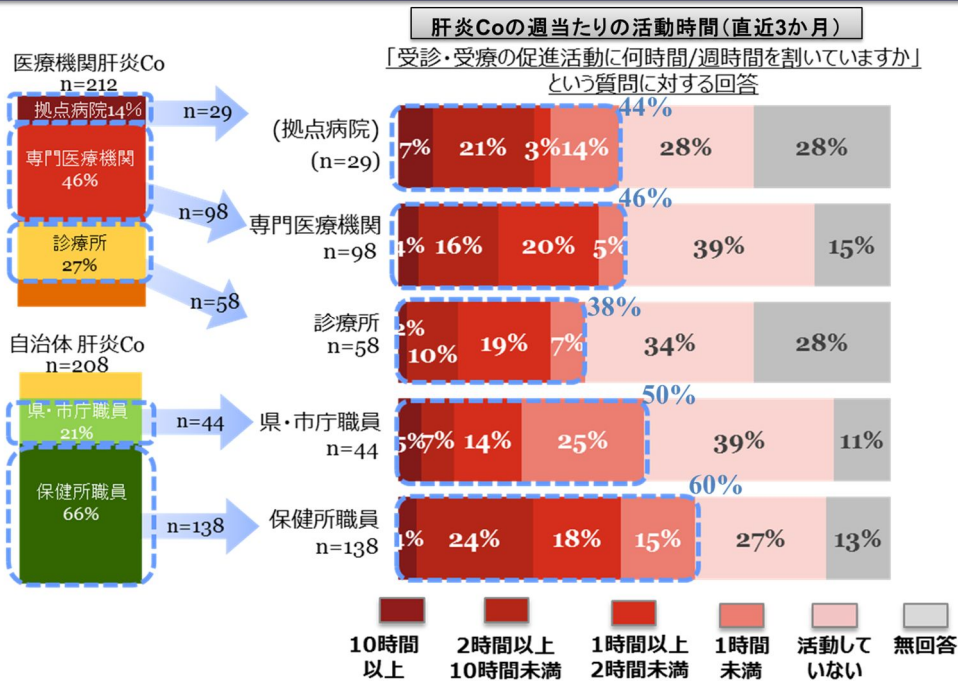


図9．全国における調査結果：全国の肝炎コーディネーターによる活動時間

D．考察およびE．結論

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

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

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

全国の調査では、医療従事者における肝炎コーディネーター養成事業の認知度は 3-4 割程度と低い一方で、肝炎コーディネーターと接する機会のある医療従事者からはその活動が期待されているという結果が示された。

しかしながら、今回の調査に回答した全国の肝炎コーディネーターのうち、何らかの活動を行っている人は半数程度であり、肝炎コーディネーター自身の自己評価も低いことから、今後さらに活動環境を整備していく必要性が示唆された。

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

F．健康危険情報

特記すべきことなし

G．研究発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

HBV 母子感染防止事業による妊婦を対象とした HBV 検査に関する全国調査
中間報告：広島県

研究代表者：田中 純子
研究協力者：山下 真未、山本 周子

広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学

研究要旨

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

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

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

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

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

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

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

A . 研究目的

わが国では 1986 年から HBV 母子感染防止事業、すなわち、全妊婦に対して HBs 抗原検査を実施し、HBV キャリアの母から出生した児を対象に抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG) および B 型肝炎 (HB) ワクチンを接種する「selective vaccination」が実施されている。

HBV 母子感染防止事業の効果として、供血者集団¹⁾や検診受診者集団²⁾における報告がある他、我々も 2010 年度に広島県域で分娩をした妊産婦集団を対象に調査を行い、予防対策実施後の HBs 抗原陽性率減少を示してきた³⁾。しかし、妊産婦集団を対象とした全国規模の肝炎ウイルス感染に関する疫学的資料は乏しく、また、対象児に対する感染防止対策の実施状況は把握されていない。

HBV 母子感染防止事業による妊婦の HBs 抗原陽性率および母子感染防止対策の実施状況を明らかにするため、市区町村に保管されている HBV 母子感染防

止事業の結果をもとに全国調査を行った。

この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている。

B . 研究方法

1 . 対象

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

2 . 調査方法 (図 1)

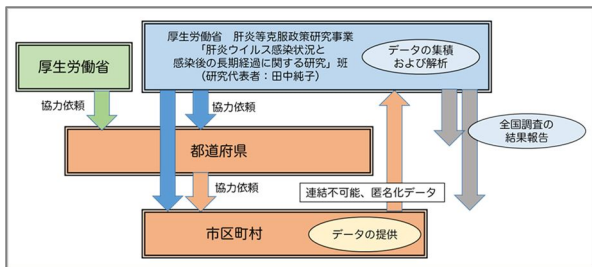


図 1. 調査方法の流れ

1) 研究班および厚生労働省を通じて、都道府県に協力依頼を行い、都道府県より各市区町村へ調査資料および調査票 (Excel ファイル、図 2) を配布した。

HBV母子感染防止事業による妊婦を対象としたHBV検査に関する全国調査 【入カシート①】妊婦の肝炎ウイルス検査について 対象 2014年4月1日～2016年3月31日に妊婦一般健康診査を受診した全ての妊婦						
都道府県名		市区町村名				
外国籍妊婦	平成26年度	名(うちHBs抗原陽性者	名)	平成27年度	名(うちHBs抗原陽性者	名)
番号	生年月日 (生年月)	検査結果 (生年月日または検査日が不明の場合)	検査日	HBs抗原	HCV抗体	外国籍の有無 (氏名からの推定でも可)
(例1)	1986/1/1		2016.5.5	1陽性	1陽性	1外国籍あり
(例2)	1986/1		2016.5	1陽性	1陽性	
(例3)	S5111		H28.5.5	0陰性	0陰性	1外国籍あり
(例4)	S511		H28.5	0陰性	0陰性	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

図 2-1. 調査票 (妊婦)

HBV母子感染防止事業による妊婦を対象としたHBV検査に関する全国調査 【入カシート②】妊婦の感染肝炎ウイルス検査について 対象 2014年4月1日～2016年3月31日にHBs抗原陽性の妊婦から出生した全ての児						
都道府県名		市区町村名				
番号	母の 生年月日	母の 検査結果	母子感染防止事業実施状況について (母子感染防止事業実施が完了した妊婦をすべてマークしてください)	スクリーン検査で検出された場合の実施状況	感染防御(HBs抗原陰性、HbS抗体陽性)の理由	その他(自由記載)
(例1)	1996/1	1陽性	完了	スクリーン検査実施済み	1陽性	
(例2)	1996/1	1陽性	完了	スクリーン検査実施済み	1陽性	
(例3)	1996/1	0陰性	完了	スクリーン検査実施済み	0陰性	
(例4)	1996/1	0陰性	完了	スクリーン検査実施済み	0陰性	
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

図 2-2. 調査票 (児)

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

3) 研究班においてデータの集計を行う。

3. 解析

妊婦の出生年別に、HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を算出した。

市区町村における、HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防止対策および感染防御確認の実施率を算出した。

C. 研究結果

1. 対象妊婦の年齢分布

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

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

HBs 抗原検査の解析対象者 24,937 人の 2015 年時点の年齢は 14 歳から 46 歳に分布し、平均年齢は 30.8 ± 5.3 歳であり、30 歳代前半が最も多く 34.8% を占め、20 歳代前半 10.3%、後半 28.6%、30 歳代後半 19.7% であった (図 3)。

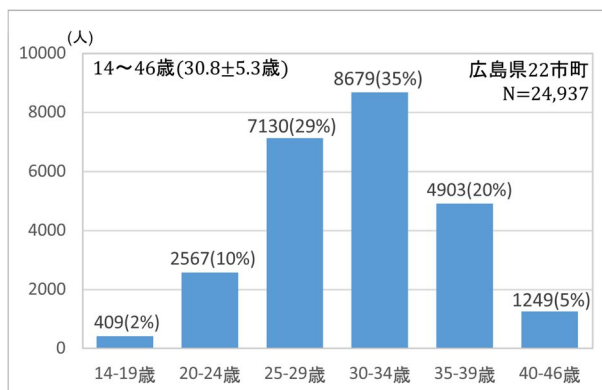


図 3. 解析対象者の年齢分布 (2015 年時点)

2. 妊婦集団における HBs 抗原陽性率

HBs 抗原陽性率は、解析対象となった 24,937 人中 155 人 0.62% (0.52~.72%) であった。

HBs 抗原陽性率を出生年別にみると、1986 年以降に出生した集団、すなわち、2015 年時点で 29 歳以下の年齢集団では 0~0.3% の低い値を示した (図 4)。

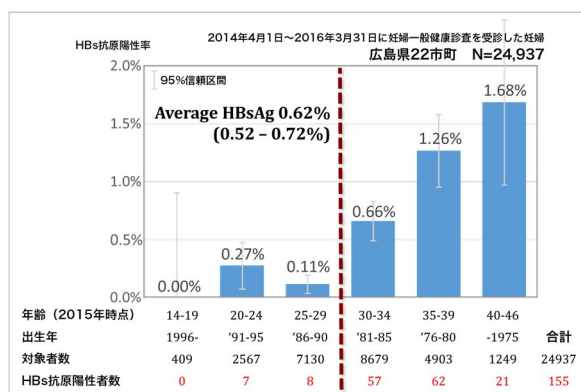


図 4. 広島県における妊婦集団の年齢階級別みた HBs 抗原陽性率

3. HBs 抗原陽性妊婦より出生した児の感染防止状況
HBs 抗原陽性妊婦 155 人から出生した児のうち、調査票による回答を得た 147 人を解析対象とした。

147 人のうち、市町により HB ワクチンの接種が確認されたのは 101 人(68.7%)であったが、そのうち感染防御 (HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性)まで確認されたのは 9 人(6.1%)にとどまった。また、転出や流産などで期間中に広島市町で出産に至らなかったものが 12 人あったが、残りの 34 人(23.1%)については、HB ワクチン接種も確認されていない(図 5)。

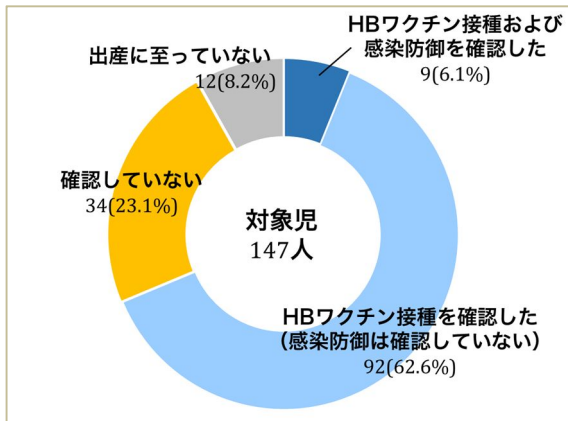


図 5 広島県の HBs 抗原陽性妊婦 147 例より出生した児の感染防止状況

4. 妊婦集団における HCV 抗体陽性率

HCV 抗体陽性率は解析対象となった 24,046 人中 58 人全体では 0.24%(0.18~0.30%)であった(図 6)。1995 年以降に出生した集団では陽性者 0 例であった。

なお、HBV と HCV の重複感染例は 22 歳、31 歳 2 例、33 歳の合計 4 例であった。

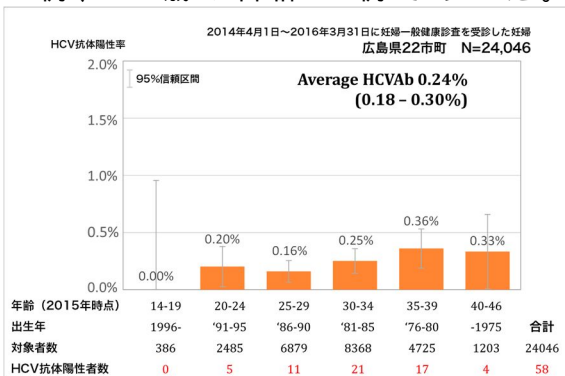


図 6 広島県における妊婦集団の年齢階級別みた HCV 抗体陽性率

D. 考察

- 1) 妊婦における HBs 抗原陽性率は、全体で 0.62%(0.52~.72%)であった。
- 2) HBs 抗原陽性率を出生年別にみると、1986 年以降に出生した集団では 0~0.3%の低い値を示した。
- 3) HBs 抗原陽性妊婦から出生した児 147 人中、市

町により HB ワクチンの接種が確認されたのは 68.7%であった。そのうち感染防御 (HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性)まで確認されたのは 6.1%にとどまった。また、23.1%は、HB ワクチンの接種も確認されていない。

- 4) 妊婦における HCV 抗体陽性率は、全体では 0.24%(0.18~0.30%)であった。1995 年以降に出生した集団では陽性者 0 例であった。
- 5) 日本赤十字血液センター 2007-2011 年の全初回供血者集団と比較すると、全体の HBs 抗原陽性率 0.20%であり、本調査妊婦 0.62%はやや高い値を示した。
- 6) HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対する感染防御確認の実施率が低く、監視システムが十分整備されているとは言えない現状が明らかになった。

E. 結論

本報告は、全国調査の広島地域を対象とした先行調査結果である。2016 年より全出生児を対象とした HB ワクチン接種が開始されたが、HBV 母子感染防止事業による垂直感染の防止は引き続き重要であり、今後も全国データを収集し集計する予定である。

【参考文献】

- 1) Tanaka. J. et al.: Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. Intervirology. 54 : 185-195. 2011
- 2) 小山富子・他: 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みた解析. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」班報告書. 2010.
- 3) 田中純子・他: 妊婦における肝炎ウイルス感染 (HBV/HCV) 状況調査. 厚生労働省「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」班, 平成 23 年度総括・分担研究報告書. 2012:35-37.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 分担研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

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

研究代表者：田中 純子¹⁾

研究協力者：秋田智之¹⁾、大久 真幸¹⁾、西田ルリコ²⁾、半田竹識²⁾

1) 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学

2) 広島県 健康福祉局 薬務課

研究要旨

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

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

広島県における肝炎ウイルスキャリア数は、2000 年 111,793 人、2011 年 90,328 人、2015 年 80,524 人と推定された（以下、2000 年、2011 年、2015 年の順で示す）。2000～2015 年の 16 年間にウイルス排除された HCV キャリア数は 8,580 人と推定された。4 分類の内訳は、1) 潜在キャリアは 83,883 人、18,583 人、16,465 人、2) 患者数は 27,910 人、24,249 人、19,222 人に減少すると推定された。一方、3) 未受診キャリアは 2011 年 47,496 人、2015 年 44,837 人と推定された。一方、2000 年以降の累積死亡者数は 2011 年までに 17,108 人、2015 年までに 22,689 人と推定された。なお、推定した累積死亡数には、肝疾患による死亡とともに、肝以外の全死因による死亡も含まれている。

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

A．研究目的

我々はこれまで、患者を含めた肝炎ウイルスキャリア数は、2000 年から 2011 年の期間に 300～370 万人から 209～284 万人に減少したものと推定し、社会に存在するキャリアの状態分類別に報告してきた。

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

そこで、今回、都道府県別に肝炎ウイルスキャリア

数の経年推移（2000、2011、2015 年）の推定を試み、まず、【広島県を例として】算出したので報告する。

B．研究方法

1) 肝炎ウイルスキャリアの 4 状態の定義

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

2) 推計に用いた資料および仮定

推計に用いた資料(表1)は、年齢別 HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率(1995~2000年、2007~2011年: 初回献血者集団)、患者調査(2002、2011、2014年)、新規感染率(1994~2004年献血者集団(広島)、2008~2013年献血者集団(全国))、レセプト推計による肝

疾患有病率(2010年)、肝炎治療受給者証交付申請件数、人口動態統計(2000、2005年)とした。なお、抗ウイルス療法種類別にみた SVR 率は、IFN では、40%(2011年以前)、65%(2012年以降)、テラクレビル・シメプレビル・パニプレビルでは70%、ダクラタスビル・アスナプレビル併用では80%、DAA では90%と仮定した。

表1. 推計に用いた資料一覧

項目	年度	出典
1 人口	2000, 2005, 2010	国勢調査【広島県分】
2 死亡数	2000, 2005	人口動態統計【広島県分】
3 HBs抗原陽性率・ HCV抗体陽性率	1995~2000	Intervirolgy. 2004;47(1):32-40.
	2001~2006	Intervirolgy. 2011;54(4):185-95.
	2007~2011	unpublished data
4 HBV・HCV新規感染率	1994~2004	Intervirolgy. 2008;51(1):33-41
	2008~2013	厚労省肝炎疫学班報告書 2015
5 患者数	2002, 2011, 2014	患者調査【広島県分】
6 肝疾患有病率 (レセプトによる推計)	2015	Hepatol Res. 2015;45(12):1228-40.
7 肝炎治療受給者証交付申請 件数	2008-2015	厚労省肝炎対策推進室 【広島県分】
8 肝炎ウイルス検査受検者数	2012-2015	特定感染症検査等事業、老人保健 事業、健康増進事業【広島県分】

3) 推計方法

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

年齢階級別にみた肝疾患有病率(レセプト推計による)に人口を掛けて算出した

【2011年・2015年65歳以上】患者調査の65歳以上総患者数をHBV・HCVで按分して算出した。

2000・2011・2015年の(感染を知らないまま)潜在しているキャリア数

2000年、2010年の性・年齢階級(5歳階級)別人口に、それぞれ1995~2000年、2001~2006年のHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を積和して2000年、2011年におけるHBVキャリア数、HCV抗体陽性者数を推定した。また、HCVキャリア数はHCV抗体陽性者数の70%と仮定し、HCVキャリア数を推定した。

2015年におけるキャリア数は、2011年時点の性・出生年別キャリア率に2015年の性・年齢階級別人口を積和した数から、公的検査による肝炎ウイルス検査陽性者数を減じて推定した。

2000・2011・2015年の患者としてすでに通院・入院しているキャリア数

【2000年】2002年患者調査の総患者数(B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、慢性肝炎(アルコール性を除く)、肝硬変(アルコール性を除く)、肝及び肝内胆管の悪性新生物)をHBV・HCVで按分して算出した。

【2011年・2015年64歳以下】2010年の性・

表2. 疾患別にみた病因(HBV:HCV)の割合

	2000年	2011・2015年
B型肝炎ウイルス	100 : 0	100 : 0
C型肝炎ウイルス	0 : 100	0 : 100
慢性肝炎	13 : 65	14 : 71
肝硬変	13 : 65	14 : 71
肝及び肝内胆管の 悪性新生物	17 : 72	17 : 72

2000~2015年の新規感染数

2000年、2010年の性・年齢階級別人口に、献血者集団のHBV新規感染率、HCV新規感染率を乗じて2000年以降の新規感染数を推定した。

2000~2015年の累積治療数

肝炎治療受給者証発行枚数に治療別SVR率を乗じて推定した。ただし、2000~2007年の治療数は2008~2011年の平均年間治療数から推定した。

2000~2015年の累積死亡者数(全死因)

2000年の潜在キャリア数、患者数、に累積死亡率を乗じて2000年以降の累積死亡者数

を推定した。なお、本推計では、肝疾患による死亡とともに、肝以外の全死因による死亡も含まれている。

2011年、2015年未受診キャリア数

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

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

C . 研究結果

表 2. 広島県における 2000 年・2011 年・2015 年の肝炎ウイルス持続感染者数の動向

肝炎ウイルス持続感染者数の動向について			
	Total	HBV	HCV
2000年 (①・②)	111,793	53,014	58,779
①潜在キャリア	83,883 (54,070 - 113,739)	47,464 (30,695 - 64,234)	36,419 (23,375 - 49,505)
②患者	27,910	5,550	22,360
2011年 (①・②・③)	90,328	47,079	43,249
①潜在キャリア	18,583 (8,168 - 29,432)	12,441 (5,800 - 19,133)	6,142 (2,368 - 10,298)
②患者	24,249	7,855	16,672
③未受診キャリア	47,496	26,783	20,435
④新規感染(2000-2011)	1,232 (248 - 9,262)	466 (131 - 4,331)	767 (117 - 4,931)
⑤治癒(2000-2011)	4,357	0	4,357
⑥死亡(2000-2011)	17,108	5,935	11,173
2015年 (①・②・③)	80,524	45,126	35,398
①潜在キャリア	16,465 (6,035 - 27,377)	11,019 (4,372 - 17,737)	5,446 (1,663 - 9,640)
②患者	19,222	5,827	13,589
③未受診キャリア	44,837	28,281	16,362
④新規感染(2000-2015)	1,652 (498 - 10,012)	874 (377 - 5,047)	777 (121 - 4,965)
⑤治癒(2000-2015)	8,580	0	8,580
⑥死亡(2000-2015)	22,689	7,888	14,801

注：③未受診キャリアには、他疾患との重複有症者などを含む

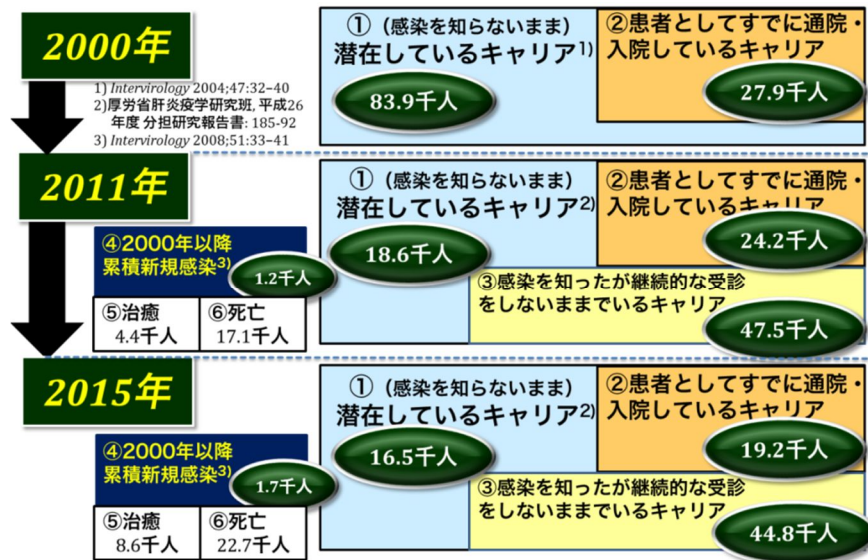


図 1. 広島県における 2000 年・2011 年・2015 年の肝炎ウイルス持続感染者数の動向

D. 考察

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

一方、2000年以降の累積死亡者数は2011年まで

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

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

一方、検査後陽性と判定されたが医療機関を未受診の者の中には、高齢や他疾患との合併により治療

対象とはならないキャリアも相当数含まれると考えられる。引き続き検査陽性者への受療勧奨やフォローアップ制度の活用が重要と考えられた。

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

今後、希望のある地域から、各都道府県を対象に同様の解析を行う予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1) 著書

1. 川上由育、茶山一彰、田中純子、西田ルリコ、各都道府県における肝疾患対策取り組みの現状「広島県における肝炎、肝臓対策に対する取り組み」、肝臓クリニックアップデート、医学図書出版株式会社、2016;2(1):101-105.
2. 田中純子、片山恵子、日本における肝臓の疫学的動向・概論、日本臨牀 増刊号 最新肝臓学、日本臨牀社、2015;73(1):51-58.
3. 田中純子、日本におけるB型肝炎の疫学—国際比較—、日本臨牀 増刊号 新ウイルス性肝炎学、, 2015;73(9):321-329.
4. 田中純子、相崎秀樹、内田茂治、日本におけるC型肝炎の疫学—国際比較—、日本臨牀 増刊号 新ウイルス性肝炎学、, 2015;73(9):89-97.
5. 田中純子、秋田智之、肝がんの疫学、肝がん、最新医学社、2015;103:21-29.
6. 田中純子、わが国における肝臓の動向、肝がん白書、一般社団法人 日本肝臓学会、2015;.
7. 田中純子、HCV 感染の疫学・感染経路、HEPATOLOGY PRACTICE、文光堂、2014;3:15-22.
8. 田中純子、HCV 感染の疫学の現況と今後、肝疾患 2014-2015 Review、日本メディカルセンター、2014;:27-33.
9. 田中純子、疫学的視点からみた肝炎対策-肝炎の地域連携、公費助成制度-、診断と治療、診断と治療社、2014;102(11):1681-1688.

2) 原著論文

1. Sugiyama A, Ohisa M, Nagashima S, Yamamoto C, Channarena C, Fujii T, Akita T, Katayama K, Kudo Y, Tanaka J, Reduced prevalence of hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women born after the national implementation of immunoprophylaxis for babies born to hepatitis B virus-carrier mothers in Japan, Hepatology Research, 2016, in press.

2. Mukaida K, Hattori N, Iwamoto H, Onari Y, Nishimura Y, Kondoh K, Akita T, Tanaka J, Kohno N, Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: A 57-year follow-up cohort study, Occupational and Environmental Medicine, 2016;in press.
3. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, Tanaka J, Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2016;in press.
4. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J, Post-treatment levels of α -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C, Hepatology Research, 2016;in press.
5. Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al (Tanaka J. 222 人中 202 番目), Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study, The LANCET Gastroenterology & Hepatology, 2016;in press.
6. Akita T, Tanaka J, Ohisa M, Sugiyama A, Nishida K, Inoue S, Shirasaka T, Predicting future blood supply and demand in Japan with a Markov model: application to the sex-age specific probability of blood donation. , Transfusion, 2016;56(11):2750-2759.
7. Muzembo BA, Akita T, Matsuoka T, Tanaka J, Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection in the Democratic Republic of Congo., Public Health, 2016;139:13-21.
8. Asao T, Oki K, Yoneda M, Tanaka J, Kohno N, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients, ENDOCRINE JOURNAL, 2016;63(2):119-126.
9. Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, Kan H, Uchida T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Miki D, Kawaoka T, Abe H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Akita T, Tanaka J, Chayama K, Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones, Journal of Infection, 2016;72(1):91-102.
10. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S,

- Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J, Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis, *Liver International*, 2016;36(6):817-26.
11. Matsumoto M, Takeuchi K, Tanaka J, Tazuma S, Inoue K, Owaki T, Iguchi S, Maeda T, Follow-up study of the regional quota system of Japanese medical schools and prefecture scholarship programmes: a study protocol, *BMJ Open*, 2016;6:e011165.
 12. Morimoto H, Ide K, Tanaka Y, Ishiyama K, Ohira M, Tahara H, Akita T, Tanaka J, Ohdan H, Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation, *Human Immunology*, 2016;77(6):456-63.
 13. Hosoi T, Kohda T, Matsuzaki S, Ishiguchi M, Kuwamura A, Akita T, Tanaka J, Ozawa K, Key role of HSP90 in leptin-induced STAT3 activation and feeding regulation, *British Journal of Pharmacology*, 2016;173(15):2434-2445.
 14. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kirishima S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yamada T, Tanaka J, HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics, *Journal of Hepatology*, 2016;65(1):48-56.
 15. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, Tanaka J, Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index, *Journal of Gastroenterology*, 2016;51(4):380-389.
 16. Harada Y, Akita T, Takenaka J, Nakamura-Kadohiro Y, Tanaka J, Kiuchi Y, Reproducibility of optic disk evaluation in supine subjects with a Heidelberg Retina Tomograph II laser tomographic scanner, *Clinical Ophthalmology*, 2016;24(10):1617-1622.
 17. Shimomura M, Shinozaki K, Hinoi T, Yoshimitsu M, Kurayoshi M, Sumitani D, Ishizaki Y, Oshiro T, Kodama S, Shimizu Y, Arita M, Tokunaga M, Yoshida M, Tanaka J, Ohdan H; Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO), A multi-institutional feasibility study of S-1/oxaliplatin plus bevacizumab in patients with advanced/metastatic colorectal cancer: the HiSCO-02 prospective phase II study, *Springerplus*, 2016;5(1):1800.
 18. Matsuoka T, Sato T, Akita T, Yanagida J, Ohge H, Kuwabara M, Tanaka J, High Vaccination Coverage among Children during Influenza A(H1N1)pdm09 as a Potential Factor of Herd Immunity, *International Journal of Environmental Research Public Health*, 2016;13(10):1017.
 19. 海嶋照美、藤井紀子、松岡俊彦、坂宗和明、永島慎太郎、山本周子、Chuon Channarena、山下真未、大和昌代、藤井紘子、Muzembo Basilia Andre、杉山文、大久真幸、秋田智之、片山恵子、田中純子、肝炎ウイルス検査受検状況と検査後の医療機関受診率の検討 都道府県別にみた認識受検率と非認識受検率, *肝臓*, 2016;57(12):634-648.
 20. 海嶋照美、藤井紀子、永島慎太郎、片山恵子、神山道信、大熊博、田中純子、高感度 HBs 抗原測定試薬(BLEIA 法)を用いた検出性能に関する評価, *肝臓*, 2016;57(1):42-44.
- ### 3) 総説
1. 田中純子, 初回献血者および健診受診者集団における HBs 抗原陽性率の現状, 病原微生物検出情報(月報), 2016;37(8):2-5.
 2. 田中純子, ウイルス肝炎の最新疫学~肝炎対策と患者数の動向~, *Pharma Medica*, 2016;34(2):9-13.
 3. 田中純子, わが国における HBV 感染の疫学, *臨床消化器内科*, 2016;31(3):261-268.
 4. 田中純子、杉山文、大久真幸、秋田智之, 疫学的視点からみた肝炎ウイルス患者に関する現状と対策, *臨床病理*, 2016;64(4):465-470.
 5. 田中純子、大久真幸, わが国の HCV 感染の変遷と現状, *臨床消化器内科*, 2016;31(11):1431-1436.
- ### H. 知的財産権の出願・登録状況
- 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 28 年度 研究報告書
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

大規模集団における 2011 年時点の地域別年齢別にみた
肝炎ウイルスキャリア率の動向について
-肝炎ウイルス検査受検者集団および初回供血者集団-

田中 純子¹⁾、内田 茂治²⁾、佐竹正博²⁾
秋田 智之¹⁾、大久 真幸¹⁾

1) 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学
2) 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

研究要旨

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

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

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

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

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

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

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いる。

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

B. 研究方法

1. 対象

1) 初回供血者集団

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

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

なお、日本赤十字社血液センターにおいて HBs 抗原スクリーニングの検査法は、2007 年までは凝集法（R PHA、日赤製）により、2008 年からは CLEIA 法（化学発光酵素免疫法、ルミバルスプレ

スト HBs Ag-N、富士レピオ(株)) により行われている。

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

2) 健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団

2008~2012 年度に健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団を対象とした¹⁾。B 型肝炎ウイルス検査受検者は 2,674,373 人、C 型肝炎ウイルス検査受検者は 2,665,011 人であった。

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

2013 年度から C 型肝炎ウイルス検査手順は改定されたが、今回の解析対象となった期間は改定前の検査手順である。参考のため、改定前 (2003.4~2013.3)、改定後 (2013.4~) の手順を図 1 と図 2 に示す。

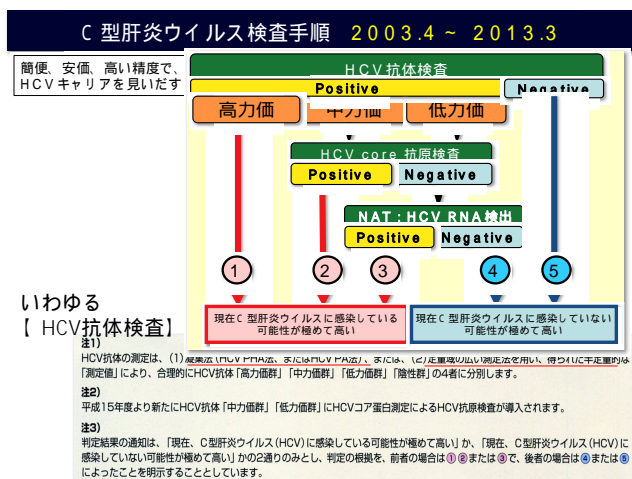


図 1. C型肝炎ウイルス検査手順 2003.4-2013.3

1 厚生労働省政策統括官編：平成 20～24 年度 地域保健・健康増進事業報告 (地域保健編)，厚生労働統計協会

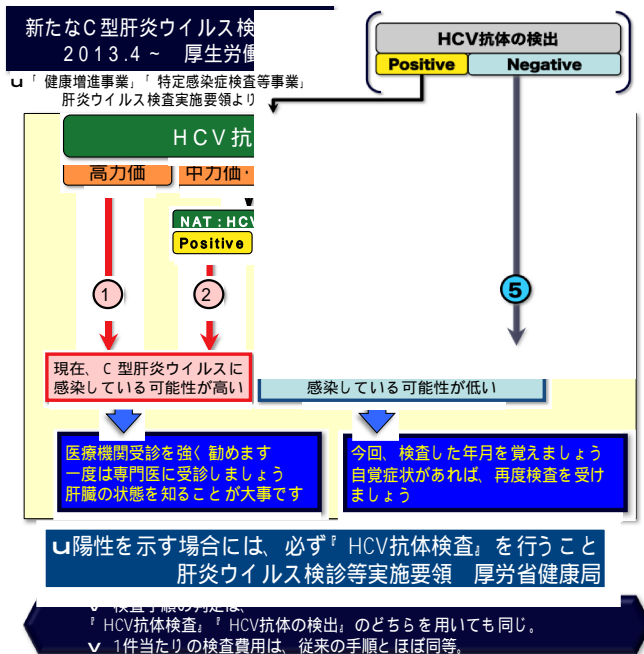


図 2. 新たな C 型肝炎ウイルス検査手順 2013.4 -

2. 方法

1) 初回供血者集団

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

2) 健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団

B 型肝炎ウイルス検査数、B 型肝炎ウイルス検査陽性者数、C 型肝炎ウイルス検査数、現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高いと判定された者の人数を用いた (都道府県、年齢階級別)。但し、年齢階級は、40 歳、41~44 歳、45~49 歳、50~54 歳、55~59 歳、60~64 歳、65~69 歳、70 歳以上の 8 区分である。

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

都道府県別に、2008-2012 年の各年度における各歳の受検者数、陽性者数を算出した。すなわち、「肝炎ウイルス検査受検者数」、「B 型肝炎ウイルス検査陽性者数」、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高いと判定された者の人数」を「各年齢階級で、各歳の人数が等しい」と仮定し、5 等分 (41~44 歳は 4 等分) に按分した。

上記 の都道府県別にみた検査受検者数、陽性者数を 8 ブロック別に再集計し、各年度の各

歳検査受検者数、陽性者数を算出した。
 2011年時点の年齢階級別に、各年度の検査受検者数、陽性者数を合算した。
 「B型肝炎ウイルス検査陽性者数」を検査受検者数で除することによりB型肝炎ウイルス検査陽性率を算出した。また、「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高いと判定された者の人数」を受検者数で除することによりC型肝炎ウイルスキャリア率を算出した。

C. 研究結果

1. 初回献血者集団における出生年別にみたHBs抗原陽性率の分布

一般集団におけるHBs抗原陽性率の分布状況、特に自身が感染に気づいていないHBs抗原陽性者の多寡を把握するために、1995年から2011年を3期（【BD-a】：1995～2000年3,485,648人、【BD-b】：2001～2006年3,748,422人、【BD-c】：2007～2011年2,720,727人）に区切った全初回献血者の成績を図3に示す。

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

1995～2000年【BD-a】の初回献血者集団全体のHBs抗原陽性率は0.63%(95%信頼区間(以下、95%CI)0.62～0.64%、男性：0.73%、女性：0.53%)、2001-2006

年【BD-b】の同HBs抗原陽性率は0.31%(95%CI:0.30～0.31%、男性：0.36%、女性：0.24%)、2007-2011年【BD-c】では0.20%(95%CI:0.20～0.21%、男性：0.23%、女性：0.15%)と、後者が低い値を示してきた。17年間のコホート効果により低年齢集団の保有する低いHBs抗原陽性率がスライドすることにより、初回献血者全体でのHBs抗原陽性率が低下したと考えられる。

なお、初回献血者集団では40歳以下が全体の80%を占める若年齢層に偏った集団であることから、算出された平均HBs抗原陽性率は、少子高齢化が進行している日本全体を代表する値ではないことに留意する必要がある。

年齢階級あるいは出生年別のHBs抗原陽性率をみると、【BD-a】【BD-b】【BD-c】のいずれの時期においても1945年出生前後(いわゆる団塊)の集団では他の出生年集団と比べ高いHBs抗原陽性率を示す傾向が認められる。また、同じ出生年のHBs抗原陽性率を三つの時期で比較すると、【BD-c】の時期で低い値を示すことがわかる。

同じ出生年で比べても1995-2000年よりも2007-2011年に初めて献血をした集団がより低いHBs抗原陽性率を示す理由は、この間に肝炎ウイルス検査を受ける機会があり感染が判明した者は献血には来ないこと、献血時の問診が強化し感染リスクの高い場合は献血できない等が考えられる。いずれにしても感染を知る機会は増加したことが窺える。

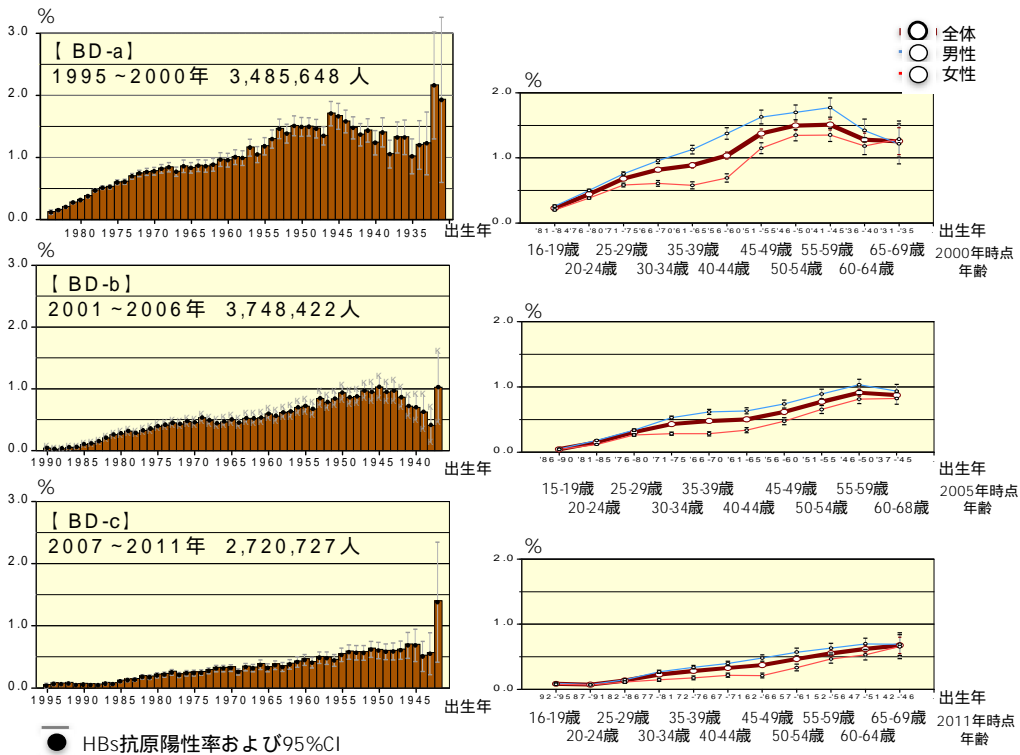


図3. 初回献血者集団における出生年別にみたHBs抗原陽性率 1995-2011

男女別にみると、【BD-a】【BD-b】【BD-c】いずれの時期においても 1976 年以降に出生した集団あるいは 29 歳以下の集団では男女差は認められないが、そのほかの年代では男性の HBs 抗原陽性率は女性よりも高い値を示している。女性は妊娠等を契機に肝炎ウイルス検査を受ける機会があり、陽性者が選択的に献血者になっていない可能性もあるが、出生年・年齢別 HBs 抗原陽性率の分布からは明らかな傾向は見て取れない。

一方、【BD-b】【BD-c】の結果を疫学的視点からみると、HBV 母子感染防止事業が開始された 1986 年以後に出生した集団においても、HBs 抗原陽性率が 0 にはならず、0.04~0.1%の値を依然として保っていることに注視すべきである。HBV 母子感染が抑えられている一方、水平感染による HBV 感染が依然として存在している可能性も否定できない。

2. 肝炎ウイルス検査受診者集団における出生年別にみた HBs 抗原陽性率の分布

2002 年から老人保健事業の一環として 40 歳以上のすべての住民を対象に 5 年計画で肝炎ウイルス検査（節目・節目外検査）が開始された。節目検診受診者 6,228,967 人（2002-2006 年）と、その後健康増進事業で開始された肝炎ウイルス検査受診者 2,674,373 人（2008-2012 年を基にした HBs 抗原陽性率を図 4 に示す。いずれも 40 歳以上の住民が対象である。

図 3 の初回献血者集団と同様、1945 年出生前後（いわゆる団塊）の集団は他の出生年集団と比べやや高い HBs 抗原陽性率を示す傾向が認められる。なお、健康増進事業による出生年別 HBs 抗原陽性率の推定は、肝炎ウイルス検査報告（2008~2012 年）から得た 5 歳年齢階級別の受診者数・陽性者数を基に出生年に按分し推定・算出している。

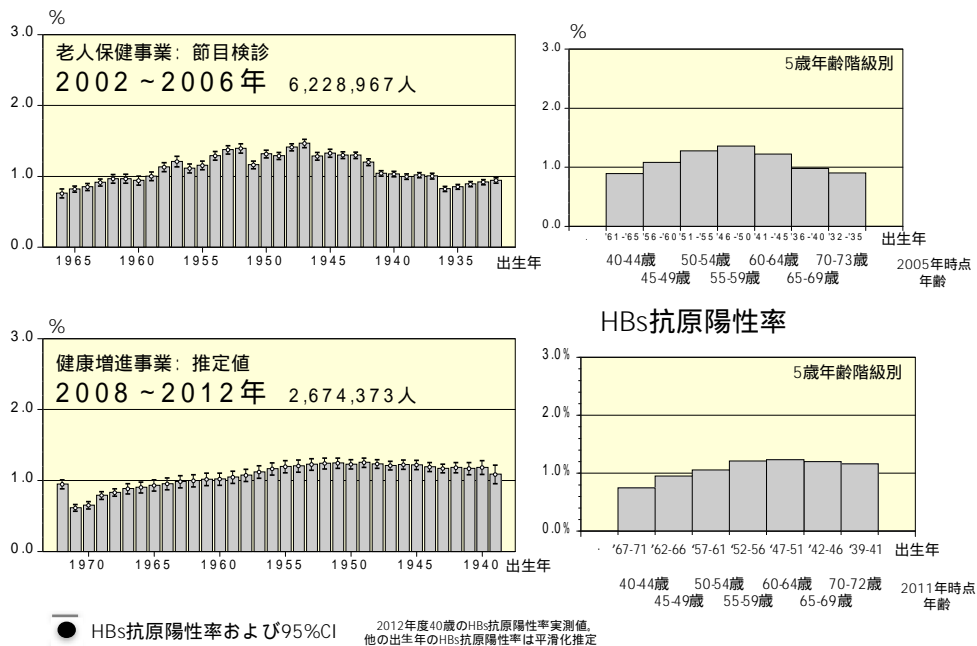


図 4. 肝炎ウイルス検査受診者集団における出生年別にみた HBs 抗原陽性率
- 老人保健事業（節目検診）および健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査 -

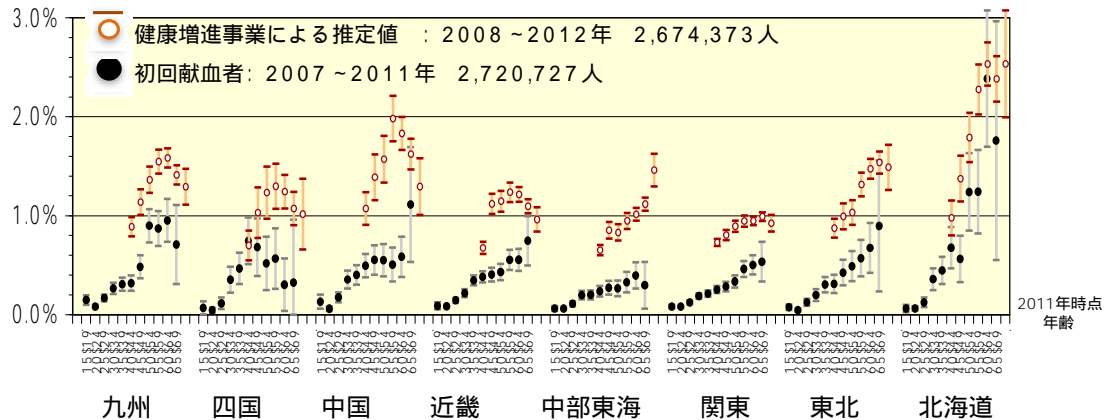
3. 肝炎ウイルス検査受診者集団と初回献血者集団の資料を基にした 2011 年時点地域別年齢別 HBs 抗原陽性率の推定

最後に、【BD-c】2007~2011 年の初回献血者集団と、同時期である 2008~2012 年の健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受診者集団の 2011 年時点

の 5 歳年齢階級別 HBs 抗原陽性率を全国 8 ブロック別に図 5 にまとめて示す。

これまで指摘してきたとおり、いずれの地域、集団においても 1945 年出生前後あるいは高年齢集団で HBs 抗原陽性率が高い傾向があり、検診受診集団は初回献血者集団よりも HBs 抗原陽性率は高いことが示されている。

HBs抗原陽性率



健康増進事業による肝炎ウイルス検査報告(2008~2012年:平成20~24年:5年間)から得た、5歳年齢階級別の受診者数・陽性者数を元に、2011年時点のHBs抗原陽性率を推定・算出した。

図5. 初回献血者集団 BD-c および健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団における2011年時点の5歳年齢階級別に見たHBs抗原陽性率

4. 初回献血者集団における出生年別に見たHCV抗体陽性率あるいはHCVキャリア率の分布

HCV抗体陽性率あるいはHCVキャリア率についても前項と同様に算出した。

1995年から2011年を3期【BD-a】【BD-b】【BD-c】に区切った全初回献血者の成績を図6に示す。

1995~2000年【BD-a】の初回献血者集団全体のHCV抗体陽性率は0.49%(95%信頼区間(以下、95%CI)0.48~0.50%)、2001-2006年【BD-b】の同HCV抗体陽性率は0.26%(95%CI:0.26~0.27%)、2007-2011年【BD-c】では0.16%(95%CI:0.16~0.17%)と、後者が低い値を示してきた。

17年間のコホート効果により低年齢集団の保有する低いHCV抗体陽性率がスライドすることにより、初回献血者全体でのHCV抗体陽性率が低下したと考えられる。

なお、HBs抗原陽性率と同様、初回献血者集団では40歳以下が全体の80%を占める若年齢層に偏った集団であることから、算出された平均HCV抗体陽性率は、少子高齢化が進行している日本全体を代表する値ではないことに留意する必要がある。

年齢階級あるいは出生年別のHCV抗体陽性率をみると、【BD-a】【BD-b】【BD-c】のいずれの時期においても高齢の集団では他の出生年齢集団と比べ高いHCV抗体陽性率を示している。また、同じ出生年のHCV抗体陽性率を三つの時期で比較すると、【BD-c】の時期で低い値を示しており、特に、検診年齢である40歳を過ぎる頃から特に低い値を示していた。肝炎ウイルス検査を受ける機会があり感染が判明した者は献血には来ないこと、献血時の問診

が強化し感染リスクの高い場合は献血できない等が考えられる。いずれにしても感染を知る機会は増加したことが窺える。

男女別にみると、【BD-a】の時期においては、HCV抗体陽性率に男女差は認められないが、【BD-b】【BD-c】の時期では特に40歳を超えるあたりから男性は女性よりも高いHCV抗体陽性率を示す傾向が認められる。女性がより肝炎ウイルス検査を受ける機会があった可能性が考えられた。

5. 肝炎ウイルス検査受診者集団における出生年別に見たHCVキャリア率の分布

2002年から老人保健事業の一環として40歳以上のすべての住民を対象に5年計画で肝炎ウイルス検査(節目・節目外検査)が開始された。節目検診受診者6,204,968人(2002-2006年)と、その後健康増進事業で開始された肝炎ウイルス検査受検者2,665,012人(2008-2012年)を基にしたHCVキャリア率(C型肝炎ウイルス検査手順に基づく)を図7に示す。いずれも40歳以上の住民が対象である。

図6の初回献血者集団と同様、高年齢集団は他の出生年齢集団と比べ高いHCVキャリア率を示す傾向が認められるが、コホート効果により1940年以前に出生した集団が検診対象者から外れたため、2008-2012年の資料ではその傾向が緩やかになってきている。なお、健康増進事業による出生年別HCVキャリア率の推定は、平滑化平均法を用いて推定・算出している。

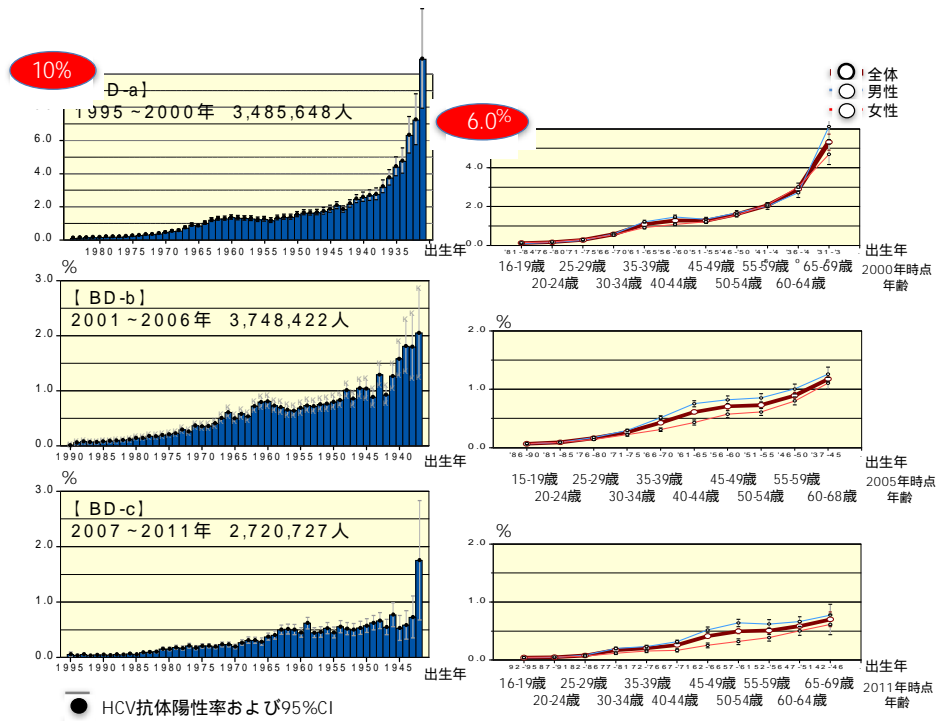


図 6 . 初回献血者集団における出生年別に見た HCV 抗体陽性率 1995-2011

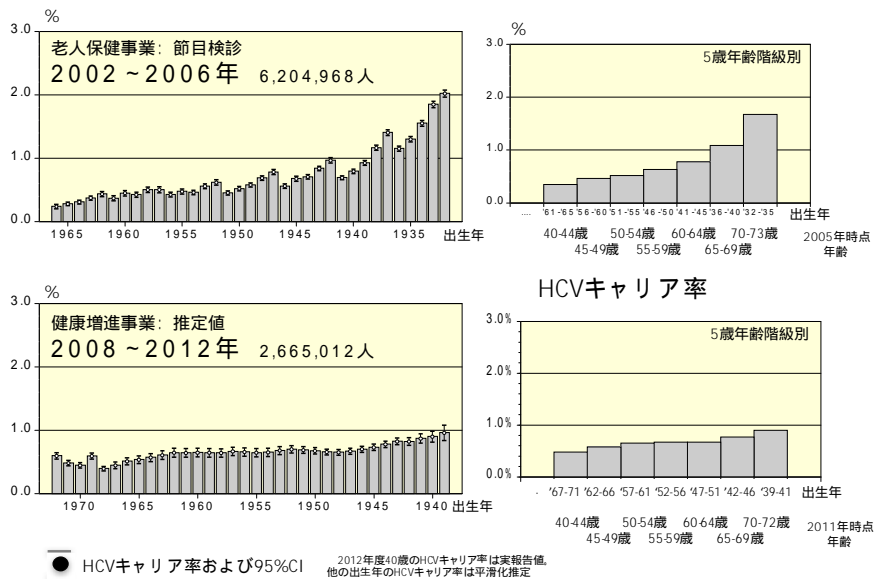


図 7 . 肝炎ウイルス検査受診者集団における出生年別に見た HCV キャリア率
- 老人保健事業（節目検診）および健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査 -

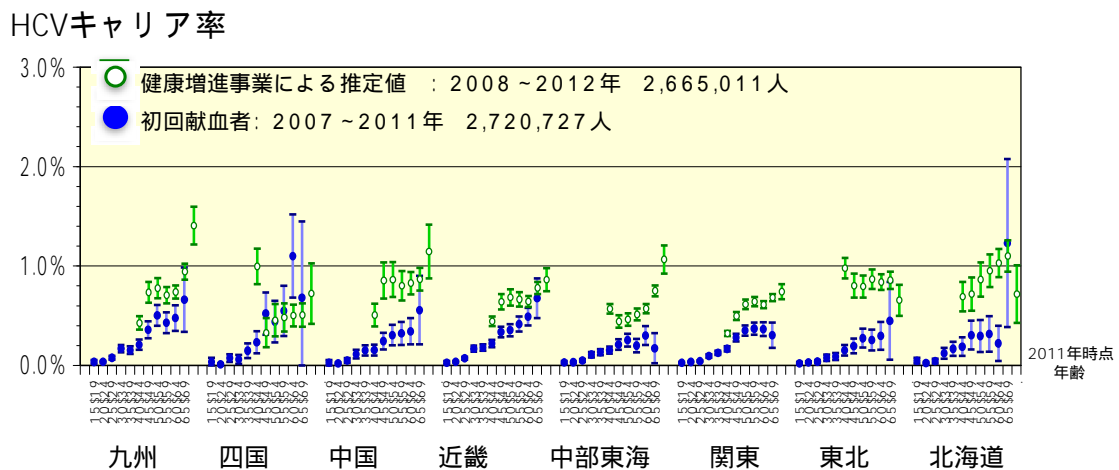
6 . 肝炎ウイルス検査受診者集団と初回献血者集団の資料を基にした 2011 年時点地域別年齢別 HCV キャリア率の推定

40 歳以上の住民を対象にした肝炎ウイルス検査（節目・節目外検査）が老人保健事業の一環として 2002 年から 5 年計画で実施され、計約 800 万人が受検した。以後、住民を対象とした肝炎ウイルス検査は、健康増進事業に継続され、現在に至っている。2008～2012 年の期間に健康増進事業による肝炎ウイルス検査を受けた 40 歳以上の住民 2,665,012 人の資料を基に、平滑化平均推定を行って算出した年齢

別 HCV キャリア率を図 8 に示す。

また、比較のために、ほぼ同時期の 2007～2011 年に初めて献血をした集団（【BD-c】）の HCV 抗体陽性率の値に 70% を乗じた値を HCV キャリア率と仮定し図に重ねて示す。

献血者集団は自身が健康であると認識している健康者集団と考えられるため、年齢別にみた HCV キャリア率は、地域差はみられるもののいずれの地域においても極めて低率を示している。しかし、健康増進事業による肝炎ウイルス検査の結果は、献血者集団よりもやや高く、1% 程度の HCV キャリア率を示す地域がまだ認められている。



健康増進事業による肝炎ウイルス検査報告（2008～2012年；平成20～24年；5年間）から得た、5歳年齢階級別の受診者数・陽性者数を元に、2011年時点のHCVキャリア率を推定・算出した。
献血者集団におけるHCV抗体陽性率は70%を乗じてHCVキャリア率とした。

図 8 . 初回献血者集団 BD-c および健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団における 2011 年時点の 5 歳年齢階級別にみた HCV キャリア率

D. 考察

大規模集団における資料を用いて 2011 年時点の地域別年齢別感染状況、すなわち HBs 抗原陽性率および HCV 抗体陽性率、HCV キャリア率の経年推移と分布を示した。

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

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

認められた。

肝炎ウイルス由来の肝疾患関連患者数およびキャリア数の動向について

研究代表者：田中 純子
研究協力者：秋田 智之、大久 真幸

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

研究要旨

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

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

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

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

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

A. 研究目的

肝臓による死亡者数は 1975 年から増加傾向を示し、2002 年には 34,637 人に達した。その後減少に転じ 2014 年にはじめて 3 万人を下回った。

肝がんの原因の約 80%を占める B 型および C 型肝炎ウイルスの持続感染者を拾い上げ、適切な治療導入を進めるといった病因論に基づいた肝炎・肝がん対策がわが国では進んできた。

本研究では、当該研究班が推計・提示した「a 感染を自覚していない潜在キャリア数の推計値」を元に、算出・公表された、2000 年時点 300-370 万人にのぼる肝炎ウイルスキャリア数が、2011 年時点にどの程度変化したのかについて、これまでの疫学調査によって得られた成績や資料を基に再度推計し、現

時点の肝炎肝臓対策を構築する上での問題点を提示する。

B. 研究方法

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

1) 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態の定義（6 つの状態）

(a)：感染を未だ自覚していない社会に潜在するキャリア（潜在キャリア）

- (b): 通・入院しているキャリア（患者）
- (c): 感染に気付いているが継続受診に至っていないキャリア
- (d): 新規感染
- (e): 治癒
- (f): 死亡（全死亡）

2) 推計に用いた資料

- (1) 大規模集団における性・年齢階級別の肝炎ウイルスキャリア率^{1,2}
初回供血者集団：
 - (i) 1995-2000年：3,485,648人
 - (ii) 2007-2011年：2,720,727人
- (2) HBV・HCV 新規感染率^{3,4}
供血者集団
 - (i) 1994-2004年：218,797人
- (3) 厚労省肝炎疫学班報告書（研究代表者：田中純子、平成23, 24, 25年度）
健康保険加入者集団の診療報酬記録から推計した肝疾患関連患者数（2008-2010年）^{5,6}
1977-2011年に奈良尾病院において、経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア938例から推定した年齢階級別 HBV 持続感染者の病態推移確率
広島県で献血を契機に見出された HCV キャリアから推定した HCV 持続感染者の病態推移確率
- (4) 献血を契機に見出された HCV キャリアの初診時の臨床診断の内訳
文部科研基盤研究(C)報告書（研究代表者：田中純子、2003-2004年）
Mizui M et al. Hepatology Res. 2007, 37: 994-1001⁷
- (5) 政府統計、その他

患者調査（2002, 2011年）^{8,9}

- 肝および肝内胆管の悪性新生物 C22
- 肝硬変 K74.3-74.6
- 慢性肝炎（アルコール性除く）K73
- B型肝炎ウイルス B16, B17.0, B18.0-18.1
- C型肝炎ウイルス B17.1, B18.2

人口動態統計（2000-2011）¹⁰

年齢階級別人口、死亡数

肝炎（インターフェロン）医療費助成に係る治療受給者証の交付実績（2008-2011）¹¹

（倫理面への配慮）

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

3) 推計方法

6つの存在状態別(a)～(f)に推計方法を記載する。

(a) 感染を未だ自覚していない社会に潜在するキャリア（潜在キャリア）

地域ごとに性・年齢階級別 HBV キャリア率・HCV キャリア率に人口を積和して推定した。但し、70歳以上のキャリア率は60-69歳と同一と仮定した。

{(地域・性・年齢階級別キャリア率) × (地域・性・年齢階級別人口)}

潜在キャリアの病態（無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌）別の人数は、それぞれの年度・ウイルス別に、潜在キャリア数を以下で示す病態分布（病態割合）で按分することにより、推定した。

2000年時点の潜在 HCV キャリアの病態分布
広島県赤十字センターにおいて献血を契機に見出された HCV キャリアの初診時の臨床診断の分布（表1）。

1 J.Tanaka, et.al., Intervirology, 2004; 47:32-40,
2 J.Tanaka, et.al., Intervirology, 2011; 54:185-95
3 F.Sasaki, et.al., J. Epi, 1996;6:198-203,
4 J.Tanaka, et.al., Intervirology, 2008, 51:33-41
5 「診療報酬記録から見た肝疾患関連患者数の推計の試み」平成24年度 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究 研究報告書 115-120, 2013
6 M.Ohisa, et.al., Estimation number of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from the medial claim from 2008 to 2010 in Japan, Hepatology Research, doi: 10.1111/hepr.12497, 2015
7 Mizui M et al. Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5-10 years,

⁸厚生労働大臣官房統計情報部編：平成14年患者調査（全国編）上巻、財団法人 厚生統計協会、2004

⁹厚生労働大臣官房統計情報部編：平成23年患者調査（全国編）上巻、一般財団法人 厚生労働統計協会、2013

¹⁰平成12-23年人口動態統計上巻、（一般）財団法人厚生（労働）統計協会

¹¹2008-2011：厚生労働省

表 1. 献血を契機に見出された HCV キャリアの
初診時の臨床診断の内訳（臨床診断の分布）

	AC	CH	LC	HCC
39 歳以下	40.4%	59.5%	0.0%	0.0%
40-59 歳	38.0%	61.4%	0.5%	0.0%
60 歳以上	41.6%	55.1%	2.2%	1.1%

2011 年時点の潜在 HCV キャリアの病態分布
2000 年の病態分布(表 1)を初期分布として、
献血を契機に見出された HCV キャリアから推
定した推移確率を用いたマルコフモデルにより、
2011 年の病態分布を推定した。

2000 年時点の潜在 HBV キャリアの病態分布
1977-2011 年に奈良尾病院において、肝炎ウイ
ルス検査を行った住民のうち、経過観察中の B
型肝炎ウイルスキャリア 938 例から推定した年
齢階級別推移確率を推定した。推移確率を基に、
20 歳の無症候性キャリア集団の病態推移をマ
ルコフモデルにより推定し、39 歳、50 歳、65
歳における推定病態分布を用いた(表 2)。

表 2. マルコフモデルにより推定した HBV 潜在キャリ
アの推定病態分布

	AC	CH	LC	HCC
39 歳以下	87.8%	7.7%	0.4%	0.0%
40-59 歳	74.0%	5.9%	1.6%	0.2%
60 歳以上	54.2%	2.7%	1.3%	0.5%

2011 年時点の潜在 HBV キャリアの病態分布
表 2 の臨床診断分布を初期分布として、年齢
階級別にみた推移確率を基に 2011 年時点の臨
床診断分布をマルコフモデルによる推定を行っ
た。2011 年の潜在キャリア数を 2011 年の臨床
診断分布で按分した。

(b) 通・入院しているキャリア(患者)

(1) . 2000 年時点の患者

2002 年患者調査に掲載されている下記の疾
病名の患者数を抽出した。

- 1) 肝および肝内胆管の悪性新生物
C22

- 2) 肝硬変(アルコール性除く)
K74.3-74.6
- 3) 慢性肝炎(アルコール性除く)
K73
- 4) B 型肝炎ウイルス
B16, B17.0, B18.0-18.1
- 5) C 型肝炎ウイルス
B17.1, B18.2

上記 5 疾患の患者数を以下の方法により HBV
に起因する肝疾患患者数と HCV に起因する肝
疾患患者数に按分し、HBV・HCV それぞれの総
患者数を総和した。

1), 2) 3)については総患者数を以下の仮定
により HBV 起因・HCV 起因に按分した。按分の
割合は、慢性肝炎と肝硬変が HBV:HCV=13:65、
肝及び肝内胆管の悪性新生物は 17:72 とした。

4)については全例 HBV 慢性肝炎、5)につい
ては全例 HCV 慢性肝炎とした。

(2)2011 年時点の患者

64 歳以下

- (i)健康保険組合に加入している 20 の大規模事
業所に属する本人及び家族約 60-79 万人
(2008-2010 年)の全レセプトのうち、肝疾患
関連標準病名を有するレセプトを抽出し、疑
診例・検査目的等を除外。個人 ID 毎に時系列
に並べ、一年に一疾患となるように再分類し
た肝疾患名(HBV, HCV, NBNC 別)を決定した。
- (ii)再分類した肝疾患名ごとに 1 年期間有病
率を算出し、性・年齢階級別人口に乗じて、
64 歳以下の推定肝疾患患者数を算出した
(図 1、図 2)。

65 歳以上

- (i)2011 年患者調査に掲載されている下記の
疾患の総患者数を抽出した。

- 1) 肝および肝内胆管の悪性新生物
C22
- 2) 肝硬変(アルコール性除く)
K74.3-74.6
- 3) 慢性肝炎(アルコール性除く)
K73
- 4) B 型肝炎ウイルス
B16, B17.0, B18.0-18.1
- 5) C 型肝炎ウイルス
B17.1, B18.2

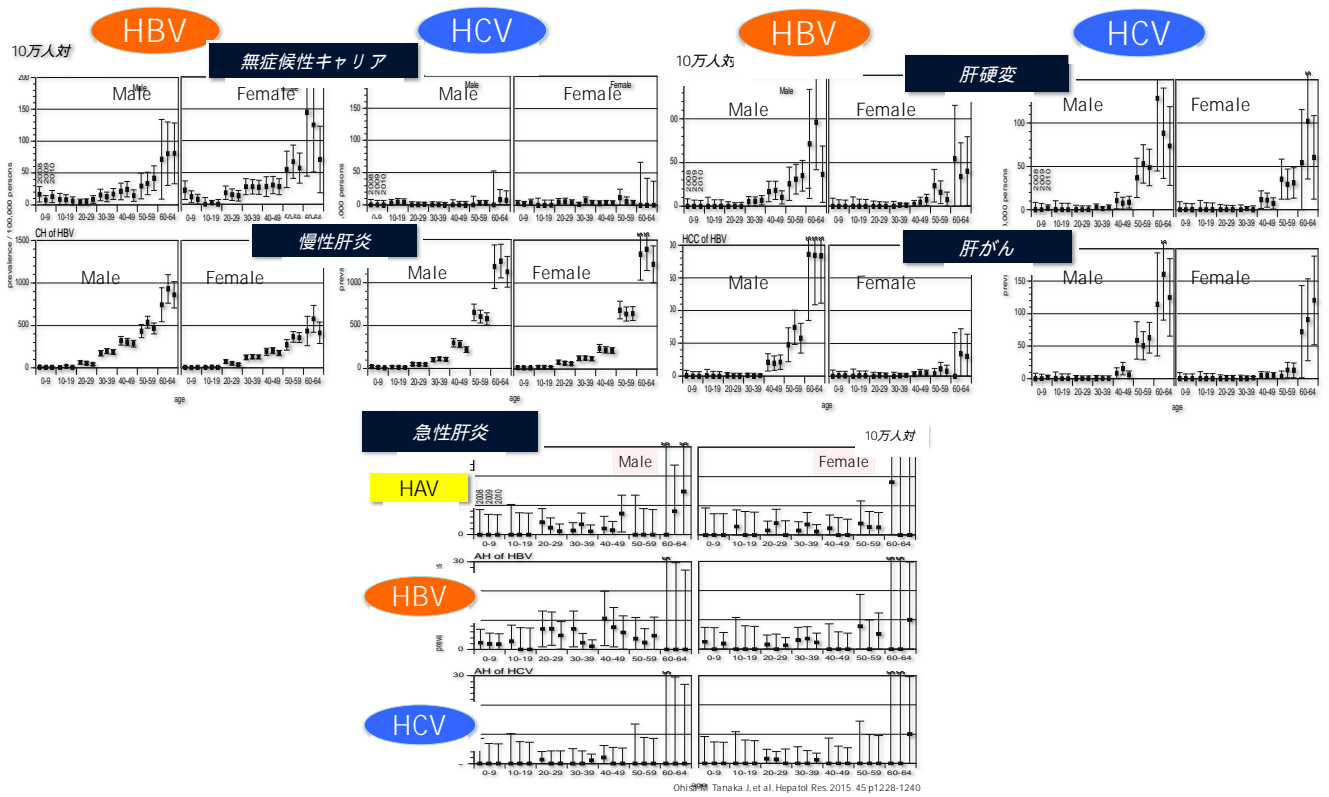


図 1 年齢性別にみたレセプト解析による推定有病率 2008-2010 年度

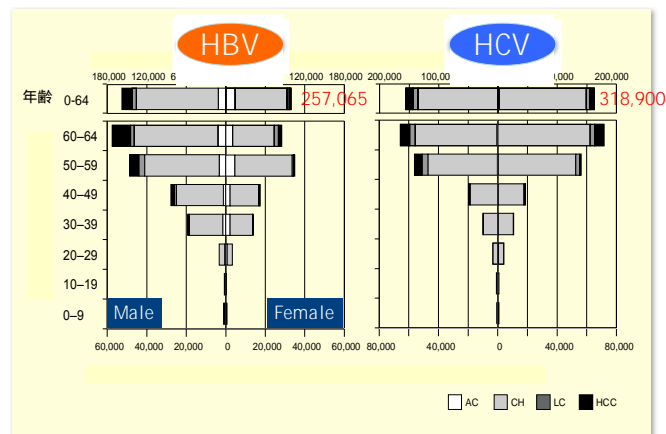


図 2 肝疾患態別、2010 年度推定患者

(ii)上記 5 疾患の患者数を以下の方法により HBV に起因する肝疾患患者数と HCV に起因する肝疾患患者数に按分し、HBV・HCV それぞれの 65 歳以上の総患者数を集計した。

1), 2) 3)についてはそれぞれの疾患の 65 歳以上の患者数を以下の仮定により HBV 起因・HCV 起因のものに按分した。按分の割合は、慢性肝炎と肝硬変が HBV:HCV=14:71、肝及び肝内胆管の悪性新生物は 17:72 とした。

4)については、B 型肝炎ウイルスのうち「慢性 B 型肝炎ウイルス(B18.0-18.1)」を HBV 慢性肝炎、5) C 型肝炎ウイルスのうち「慢性 C 型肝炎ウイルス(B18.2)」を HCV 慢性肝炎とした。ただし、「慢性 B 型肝炎ウイルス」、「慢性 C 型肝炎ウイルス」は年齢階級別の患者数が公表されていないので、65 歳以上の患者数は慢性肝炎の比率と同じ比率(64 歳以下:65 歳以上=42:74)で按分し、推定した

(c) 感染に気付いているが継続受診に至っていないキャリア【全体からの差分による推計】

2000 年における推定キャリア・患者数から(a), (b), (e), (f) を減じて算出した。

研究班で行った調査すなわち、肝炎ウイルス検査受検後陽性と判定されたキャリアの医療機関受療動向全国調査の結果¹²¹³、と併せて検証した。

(d) 2000-2011 年の新規感染者数の推定

肝炎ウイルス新規感染率¹⁴を元に性・年齢階級別に推定した。

性・年齢階級別にみた HBV・HCV 新規感染率に 2010 年国勢調査人口(性・10 歳階級別)を積和して推定した。

性・年齢階級別新規感染率 × (性・年齢階級別人口)

¹² 海嶋照美、田中純子、他：肝炎ウイルス検査受検状況と検査後の医療機関受診率の検討 都道府県別にみた認識受検率と非認識受検率，肝臓 57: 634-648, 2016

¹³ 海嶋照美、田中純子：肝炎ウイルス検査後意識動向調査の結果報告 2013 年度版，平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究 総括・分担研究報告書: 197-202, 2014

¹⁴ 脚注 3, 4 と同様

(e) 2000-2011 年の推定治癒した数

HBV では治癒はしないことを仮定した。

HCV では、公費助成による医療費助成交付数¹⁵のうち、抗ウイルス療法治療による著効率を 60%と仮定して算出した(我が国の HCV キャリア集団では genotype 1b 型が 7 割、2 型が 3 割を占めると仮定。抗ウイルス治療による著効率は、前者が 50%、後者が 80%と仮定すると、著効率は全体で約 60%となる)。

4 年間の交付実績数(2008-2011 年)を(11/4)倍して 2000-2011 年における交付数を推定した。2000-2011 年の交付数のうち、著効率 60%として、2000-2011 年の治療受給者における治癒数を推定した。

治療受給者における治癒数を 1.0~1.5 倍乗じて、(後期高齢者医療制度による利用者の割合を全体の 1/3 と仮定した)治癒数を推定した。

(f) 2000-2011 年の死亡

5 歳年齢階級別人口および死亡数を元に、2000 年から 11 年生存率を算出。2000 年時点のキャリアを年齢 3 区分、患者はすべて 40 歳以上と仮定し、人口動態調査(2000-2011)¹⁶による全死因による死亡率(1 年あたり)を元に 2011 年末時点までの死亡数を推定した。

肝炎ウイルス感染による他死因のリスク odds は 1 と仮定(過小推定となっている)。

C. 研究結果

HBV 及び HCV 別にみた「a: 感染を未だ自覚していない社会に潜在するキャリア」の推定数は、2011 年時点では 48.1 万人、29.5 万人と算出された(図 3)。

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

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

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

¹⁵ 脚注 14, 15 と同様

¹⁶ 脚注 12 と同様

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

計した。2000年時点、2011年時点の推計値をまとめて図4に示す。

さらに、2011年時点の推計値を病態別に算出を試みたので、表3に示す。

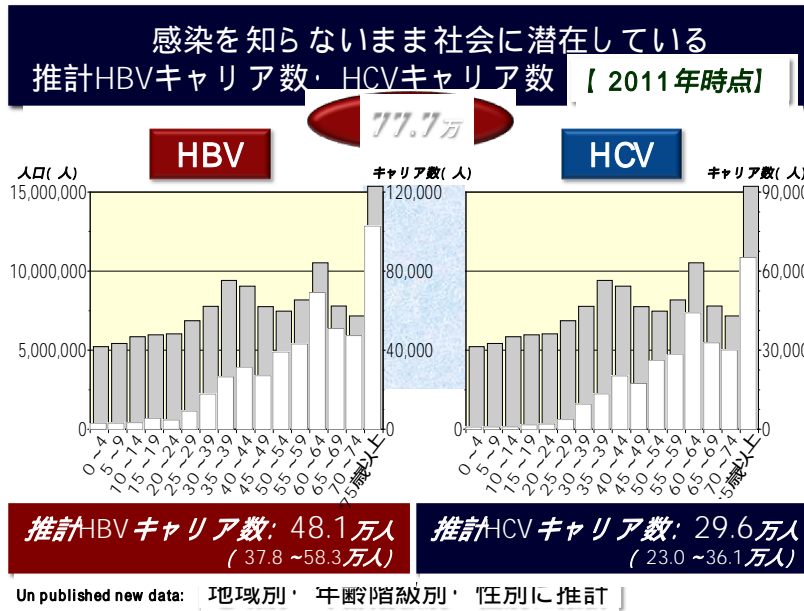


図 3 感染を知らないまま潜在するキャリア数推計値 2011年時点

肝炎ウイルス持続感染者数の動向について 2000年-2011年：肝炎ウイルス関連患者数及びキャリア数の動向			
	Total	HBV	HCV
2000年	301-366	131.8-146.8	169.8-219.5
①潜在キャリア	240-305	121.8-136.8	118.5-168.5
②患者	61	10	51
2011年	209-284	112-127	98-158
①潜在キャリア	77.7	48.1	29.5
②患者	30.9 (21-39) (患者調査特別集計) ▶81.2 ^{(64歳以下レセプト 56.4(重複除)/65歳以上患者調査 24.8)}	6.1 (4.0-6.6)	24.8 (16.9-32.6)
③継続受診せず	50.2-125.2	33.4-48.4	16.8-76.8
④新規感染	5.5	2.1	3.3
⑤治癒	20-30	-	20-30
⑥死亡※	37.6-61.0	14.5-19.9	23.1-41.1

※全死因による死亡 2011年③の推計=2000年①②-2011年①②⑤⑥

図 4 社会における6分類存在状態別の肝炎ウイルスキャリア数の推定値：2000年、2011年時点の推計値

2011年における推定肝炎ウイルス持続感染者数

Table*. Estimated number of persons infected with HCV or HBV persistently at 2011 and estimated number of deaths, cured and newly infected since 2000

	Total	AC	CH	LC	HCC
HBV (L-U)	1,118,627-1,268,627	470,156+α1	260,596+α2	21,167+α3	32,916+α4
① Undiagnosed	481,470	444,206	23,318	6,369	7,576
Under 39 years	71,774	65,869	5,547	301	57
40 - 64 years	209,227	191,945	12,426	3,395	1,460
Over 65 years	200,469	186,392	5,345	2,673	6,059
② Patients	303,366	25,950	237,278	14,798	25,340
under 64 years	257,066	25,950	203,278	9,498	18,340
over 65 years	46,300	0	34,000	5,300	7,000
③ unconsulted or ceased(L-U)	333,791-483,791	α 1	α 2	α 3	α 4
HCV (L-U)	983,879-1,583,879	119,741+β1	600,134+β2	45,521+β3	50,560+β4
① Undiagnosed	295,356	117,637	172,696	3,591	1,432
Under 39 years	32,322	13,080	19,242	0	0
40 - 64 years	135,544	51,555	83,263	726	0
Over 65 years	127,490	53,002	70,191	2,865	1,432
② Patients	520,600	2,104	427,438	41,930	49,128
under 64 years	319,000	2,104	282,438	14,930	19,528
over 65 years	201,600	0	145,000	27,000	29,600
③ unconsulted or ceased(L-U)	167,923-767,923	β 1	β 2	β 3	β 4
Total(L-U)	2,090,128-2,840,128	589,687+γ1	850,554+γ2	65,780+γ3	82,392+γ4
① Undiagnosed	776,826	561,843	196,014	9,960	9,008
Under 39 years	104,096	78,949	24,789	301	57
40 - 64 years	344,771	243,500	95,689	4,121	1,460
Over 65 years	327,959	239,394	75,536	5,538	7,491
② Patients*	811,588	27,844	654,540	55,820	73,384
under 64 years	563,688	27,844	475,540	23,520	36,784
over 65 years	247,900	0	179,000	32,300	36,600
③ unconsulted or ceased(L-U)	501,714-1,251,714	γ 1	γ 2	γ 3	γ 4
Since 2000					
④ Newly infected	54,645	54,645			
HBV	21,184	21,184			
HCV	33,460	33,460			
⑤ Cured HCV	200,000-300,000				
⑥ Death	375,777-610,200				
HBV	145,027-199,125				
HCV	230,750-411,075				

(L-U): range from lower estimated to upper estimated
 Patient*: except patients duplicated-infected with HCV and HBV

表3 肝炎ウイルス持続感染者の肝病態別にみた推定値 2011年時点

D. 考察

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

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

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

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

E. 結語

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

本研究の一部の内容は、平成26年9月にニューヨークで行われたAASLD/EASL Special Conference on Hepatitis Cにおいてポスター発表を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

平成 28 (2016) 年度 研究成果の刊行に関する一覧表 【書籍】

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版 地	出版 年	ページ	関 連
1)	川上由育、茶山一彰、田中純子、西田ルリコ	各都道府県における肝疾患対策取り組みの現状「広島県における肝炎、肝癌対策に対する取り組み」		肝臓クリニカルアップデート	医学図書出版株式会社	東京	2016	2(1), 101-105	
2)	相崎英樹、脇田隆字	C 型肝炎ウイルスの複製・増殖のメカニズム		医薬ジャーナル	医薬ジャーナル社	大阪	2016	67-70	
3)	相崎英樹、脇田隆字	肝炎ウイルス検査のすすめ		くらしの豆知識	国民生活センター	東京	2016	200-201	
4)	相崎英樹、和気健二郎、脇田隆字	ここまでわかった C 型肝炎ウイルスの感染・複製機構		Mebio	メジカルビュー社	東京	2016	4-13	
5)	島上哲朗、金子周一	C 型慢性肝疾患の薬剤治療	桑山肇	消化器の臨床	ヴァンメディカル	東京	2016	vol 19(6)	
6)	松崎靖司	薬物性肝障害・病気とくすり 2016		薬局 2016 年増刊号	南山堂	東京	2016	754-758	
7)	池上正、屋良昭一郎、松崎靖司、本多彰、宮崎照雄	消化器生活習慣病における酸化ステロールの意義・特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからの breakthrough を目指して-		肝胆膵	アークメディア	東京	2016	72(5): 815-822	
8)	岩本淳一、本多彰、村上昌、池上正、松崎靖司	炎症性腸疾患における脂質・胆汁酸代謝と腸管吸収障害・特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからの breakthrough を目指して-		肝胆膵	アークメディア	東京	2016	72(5): 827-831	
9)	市田隆文、渡辺光博、加川建弘、松崎靖司	座談会・胆汁酸研究の進歩と展望-これからの breakthrough を目指して-。特集/胆汁酸研究の進歩と展望-これからの breakthrough を目指して-		肝胆膵	アークメディア	東京	2016	72(5): 935-950	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
1) Murakami E, Tsuge M, Hiraga N, Kan H, Uchida T, Masaki K, Nakahara T, Ono A, Miki D, Kawaoka T, Abe H, Imamura M, Aikata H, Ochi H, Hayes CN, Akita T, <u>Tanaka J</u> , Chayama K.	Effect of tenofovir disoproxil fumarate on drug-resistant HBV clones	Journal of Infection	72(1)	91-102	2016	
2) Asao T, Oki K, Yoneda M, <u>Tanaka J</u> , Kohno N.	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with the prevalence of chronic kidney disease in diabetic patients	ENDOCRINE JOURNAL	63(2)	119-126	2016	
3) Matsumoto M, Takeuchi K, <u>Tanaka J</u> , Tazuma S, Inoue K, Owaki T, Iguchi S, Maeda T.	Follow-up study of the regional quota system of Japanese medical schools and prefecture scholarship programmes: a study protocol	BMJ Open	6	e011165	2016	
4) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, <u>Tanaka J</u> .	Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index	Journal of Gastroenterology	51(4)	380-389	2016	
5) Morimoto H, Ide K, Tanaka Y, Ishiyama K, Ohira M, Tahara H, Akita T, <u>Tanaka J</u> , Ohdan H.	Different sensitivity of rituximab-treatment to B-cells between ABO-incompatible kidney and liver transplantation	Human Immunology	77(6)	456-63	2016	
6) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kirishima S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yamada T, <u>Tanaka J</u> .	HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics	Journal of Hepatology	65(1)	48-56	2016	
7) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, <u>Tanaka J</u>	Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis	Liver International	36(6)	817-816	2016	

発表者氏名		論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
8)	Hosoi T, Kohda T, Matsuzaki S, Ishiguchi M, Kuwamura A, Akita T, <u>Tanaka J</u> , Ozawa K.	Key role of HSP90 in leptin-induced STAT3 activation and feeding regulation	British Journal of Pharmacology	173(15)	2434-2445	2016	
9)	Harada Y, Akita T, Takenaka J, Nakamura-Kadohiro Y, <u>Tanaka J</u> , Kiuchi Y.	Reproducibility of optic disk evaluation in supine subjects with a Heidelberg Retina Tomograph II laser tomographic scanner	Clinical Ophthalmology	24(10)	1617-1622	2016	
10)	Muzembo BA, Akita T, Matsuoka T, <u>Tanaka J</u> .	Systematic review and meta-analysis of hepatitis C virus infection in the Democratic Republic of Congo.	Public Health	139	13-21	2016	
11)	Matsuoka T, Sato T, Akita T, Yanagida J, Ohge H, Kuwabara M, <u>Tanaka J</u> .	High Vaccination Coverage among Children during Influenza A(H1N1)pdm09 as a Potential Factor of Herd Immunity	International Journal of Environmental Research Public Health	13(10)	1017	2016	
12)	Shimomura M, Shinozaki K, Hinoi T, Yoshimitsu M, Kurayoshi M, Sumitani D, Ishizaki Y, Oshiro T, Kodama S, Shimizu Y, Arita M, Tokunaga M, Yoshida M, <u>Tanaka J</u> , Ohdan H; Hiroshima Surgical study group of Clinical Oncology (HiSCO).	A multi-institutional feasibility study of S-1/oxaliplatin plus bevacizumab in patients with advanced/metastatic colorectal cancer: the HiSCO-02 prospective phase II study	Springer plus	5(1)	1800	2016	
13)	Akita T, <u>Tanaka J</u> , Ohisa M, Sugiyama A, Nishida K, Inoue S, Shirasaka T.	Predicting future blood supply and demand in Japan with a Markov model: application to the sex-age specific probability of blood donation.	Transfusion	56(11)	2750-2759	2016	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
14)	Mukaida K, Hattori N, Iwamoto H, Onari Y, Nishimura Y, Kondoh K, Akita T, <u>Tanaka J</u> , Kohno N.	Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: A 57-year follow-up cohort study.	Occupational and Environmental Medicine	74	321-327	2017	
15)	Tada T, Kumada T, Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, <u>Tanaka J</u> .	Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC	Journal of Gastroenterology and Hepatology	32(2)	451-458	2017	
16)	Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al. (<u>Tanaka J</u> , 222人中202番目)	Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study	The LANCET Gastroenterology & Hepatology	2(3)	161-176	2017	
17)	Yoshimura M, Ohura N, <u>Tanaka J</u> , Ichimura S, Kasuya Y, Hotta O, Kagaya Y, Sekiyama T, Tannba M, Suzuki N.	Soft silicone foam dressing is more effective than polyurethane film dressing for preventing intraoperatively acquired pressure ulcers in spinal surgery patients: the Border Operating room Spinal Surgery (BOSS) trial in Japan	International Wound Journal	In press	doi: 10.1111/iwj.12696	2017	
18)	Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, <u>Tanaka J</u> .	Post-treatment levels of -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C	Hepatology Research	in press	doi:10.1111/hepr.12839	2017	
19)	Tada T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, <u>Tanaka J</u> .	Viral Eradication reduces all-Cause Mortality, Including non-Liver-Related Disease, in Patients With Progressive Hepatitis C Virus-Related Fibrosis.	J Gastroenterol Hepatol.	in press	doi:10.1111/jgh.13589	2017	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
20)	Sugiyama A, Ohisa M, Nagashima S, Yamamoto C, Channarena C, Fujii T, Akita T, Katayama K, Kudo Y, Tanaka J	Reduced prevalence of hepatitis B surface antigen positivity among pregnant women born after the national implementation of immunoprophylaxis for babies born to hepatitis B virus-carrier mothers in Japan	Hepatology Research	in press		2017	
21)	海嶋照美、藤井紀子、永島慎太郎、片山恵子、神山道信、大熊博、田中純子	高感度 HBs 抗原測定試薬 (BLEIA 法) を用いた検出性能に関する評価	肝臓	57(1)	42-44	2016	
22)	海嶋照美、藤井紀子、松岡俊彦、坂宗和明、永島慎太郎、山本周子、Chun Channarena、山下真未、大和昌代、藤井紘子、Muzembo Basilia Andre、杉山文、大久真幸、秋田智之、片山恵子、田中純子	肝炎ウイルス検査受検状況と検査後の医療機関受診率の検討 都道府県別にみた認識受検率と非認識受検率	肝臓	57(12)	634-648	2016	
23)	田中純子	初回献血者および健診受診者集団における HBs 抗原陽性率の現状	病原微生物検出情報 (月報)	37(8)	2-5	2016	
24)	田中純子	ウイルス肝炎の最新疫学～肝炎対策と患者数の動向～	Pharma Medica	34(2)	9-13	2016	
25)	田中純子	わが国における HBV 感染の疫学	臨床消化器内科	31(3)	261-268	2016	
26)	田中純子、杉山文、大久真幸、秋田智之	疫学的視点からみた肝炎ウイルス患者に関する現状と対策	臨床病理	64(4)	465-470	2016	
27)	田中純子、大久真幸	わが国の HCV 感染の変遷と現状	臨床消化器内科	31(11)	1431-1436	2016	
28)	田中純子	わが国の HCV 感染症の現状と展望	Mebio	34(1)	14-22	2017	
29)	田中純子、片山恵子	C 型肝炎の疫学 - 最近の動向	消化器・肝臓内科	34(1)	59-65	2017	
30)	Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H.	Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B.	J Virol.	90	3093-111	2016	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
31)	Nakajima S, Watashi K, Ohashi H, Kamisuki S, Izaguirre-Carbonell J, Kwon AT, Suzuki H, Kataoka M, Tsukuda S, Okada M, Moi ML, Takeuchi T, Arita M, Suzuki R, <u>Aizaki H</u> , Kato T, Suzuki T, Hasegawa H, Takasaki T, Sugawara F, Wakita T.	Fungus-Derived Neoechinulin B as a Novel Antagonist of Liver X Receptor, Identified by Chemical Genetics Using a Hepatitis C Virus Cell Culture System.	J Virol.	90	9058-74	2016	
32)	Puig-Basagoiti F, Fukuhara T, Tamura T, Ono C, Uemura K, Kawachi Y, Yamamoto S, Mori H, Kurihara T, Okamoto T, <u>Aizaki H</u> , Matsuura Y.	Human Cathelicidin Compensates for the Role of Apolipoproteins in Hepatitis C Virus Infectious Particle Formation.	J Virol.	90	8464-77	2016	
33)	Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, <u>Aizaki H</u> , Nakamura N, Tajima S, Takasaki T, Konishi E, Kato T, Kohara M, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R.	Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicits neutralizing antibodies against JEV and hepatitis C virus.	Sci Rep.	27	28688	2016	
34)	Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Shi G, Watashi K, <u>Aizaki H</u> , Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T.	Single-domain intrabodies against HCV Core inhibit viral propagation and Core-induced NF- B Activation.	J Gen Virol.	97	887-92	2016	
35)	Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, <u>Aizaki H</u> , Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T.	A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins.	Hepatology			in press	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
36)	Kunimoto H, <u>Ikeda K</u> , Sorin Y, Fujiyama S, Kawamura Y, Kobayashi M, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H	Long-term outcomes of hepatitis-C-infected patients achieving a sustained virological response and undergoing radical treatment for hepatocellular carcinoma.	Oncology	90	167-175	2016	
37)	Kawamura Y, <u>Ikeda K</u> , Fujiyama S, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H	Potential of a no-touch pincer ablation procedure that uses a multipolar radiofrequency ablation system to prevent intrasubsegmental recurrence of small and single hepatocellular carcinomas.	Hepatol Res		doi : 10.1111/hepr.12838	2016	
38)	<u>Ikeda K</u> , Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, Ikeda M, Okusaka T, Tamai T, Suzuki T, Hisai T, Hayato S, Okita K, Kumada H	Phase 2 study lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol		doi : 10.1007/s00535-016-1263-4	2016	
39)	<u>Ikeda K</u> , Kawamura Y, Kobayashi M, Fujiyama S, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Saitoh S, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H	Beneficial effect of arterial embolization with warmed miriplatin for multiple hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res		doi : 10.1111/hepr.12782	2016	
40)	Kawamura Y, <u>Ikeda K</u> , Fujiyama S, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Arase Y, Kumada H	Usefulness and limitations of balloon-occluded transcatheter arterial chemoembolization using miriplatin for patients with four or fewer hepatocellular carcinoma nodules.	Hepatol Res		doi : 10.1111/hepr.12754	2016	
41)	Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Satani M, Niizeki T, Okamura S, Iwamoto H, Shimose S, Shirono T, Noda Y, Koga H, <u>Torimura T</u>	Alternative treatments in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease after sorafenib treatment: a prospective multicenter cohort study	Oncotarget	7	64400-64409	2016	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
42)	Torimura T, Iwamoto H, Nakamura T, Abe M, Ikezono Y, Wada F, Sakaue T, Masuda H, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H	Antiangiogenic and antitumor activities of aflibercept, a soluble VEGF receptor-1 and -2, in a mouse model of hepatocellular carcinoma	Neoplasia	18	413-424	2016	
43)	Okamura S, Sumie S, Tonan T, Nakano M, Satani M, Shimose S, Shirono T, Iwamoto H, Aino H, Niizeki T, Tajiri N, Kuromatsu R, Okuda K, Nakashima O, <u>Torimura T</u>	Diffusion-weighted magnetic resonance imaging predicts malignant potential in small hepatocellular carcinoma	Dig Liver Dis	48	945-952	2016	
44)	Ide T, Eguchi Y, Harada M, Ishii K, Morita M, Morita Y, Sugiyama G, Fukushima H, Yano Y, Noguchi K, Nakamura H, Hisatomi J, Kumemura H, Shirachi M, Iwane S, Okada M, Honma Y, Arinaga-Hino T, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Amano K, Kawaguchi T, Kuromatsu R, <u>Torimura T</u> ; DAAs Multicenter Study Group	Evaluation of resistance-associated substitutions in NS5A using direct sequence and cycleleave method and treatment outcome with Daclatasvir and Asunaprevir for chronic hepatitis C genotype 1	PLoS One	11	e0163884 (page 1-11)	2016	
45)	Okamoto K, Koda M, Okamoto T, Onoyama T, Miyoshi K, Kishina M, Kato J, Tokunaga S, Sugihara TA, Hara Y, <u>Hino K</u> , Murawaki Y.	A series of microRNA in the chromosome 14q32.2 maternally imprinted region related to progression of non-alcoholic fatty liver disease in a mouse model	PLoS One	11	e0154676	2016	
46)	Tamada T, Korenaga M, Yamamoto A, Higaki A, Kanki A, Nishina S, <u>Hino K</u> , Ito K.	Assessment of clinical and MRI features of de novo hypervascular HCC using gadoxetic acid enhanced MRI	Hepatology Res	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2016	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
47)	Koyama N, Hata J, Sato T, Tomiyama Y, <u>Hino K</u>	Assessment of hepatic fibrosis with superb microvascular imaging in hepatitis C virus-associated chronic liver diseases	Hepatol Res	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2016	
48)	Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, <u>Hino K</u> , Nishiguchi S	JSH guidelines for sarcopenia in liver disease (first edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria in the JSH	Hepatol Res	46	951-63	2016	
49)	Nakamura M, Matsumoto H, Nakashima H, Ando Y, Hirai T, Yoshida K, <u>Hino K</u>	L-carnitine supplementation improved hepatic steatosis after pancreatectomy	Pancreas	45	e7-9	2016	
50)	Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, <u>Hino K</u> , Honda M, Kaneko S, Yatsunashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanak E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunag K, Mizokami M	Understanding of HLA-conferred susceptibility to hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis	Sci Rep	6	24767	2016	
51)	Nakamura M, Nakata K, Matsumoto H, Ohtsuka T, Yoshida K, Tokunaga S, <u>Hino K</u>	Acyl/free carnitine ratio is a risk factor for hepatic steatosis after pancreatoduodenectomy and total pancreatectomy	Pancreatology	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2016	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連	
52)	Liu F, <u>Shimakami T</u> , Murai K, Shirasaki T, Funaki M, Honda M, Murakami S, Yi M, Tang H, Kaneko S.	Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems	Sci Rep	6	30939	2016	
53)	Yamane D, Selitsky SR, <u>Shimakami T</u> , Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lemon SM.	Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants	Nucleic Acids Res	in press	in press	2017	
54)	Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Abe H, Asano T, Ohkubo Y, Arak M, Ikegami T, Okubo T, Kondo C, Osada Y, Nakatsuka K, Chuganji Y, <u>Matsuzaki Y</u> , Iwakiri K, Aizawa Y	Effect of native vitamin D3 supplementation on refractory chronic hepatitis C patients in simeprevir with pegylated interferon/ribavirin	Hepatol Res	46	450-458	2016	
55)	Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Ushiroda C, Ohnogi H, Kudo Y, Yasui M, Inui S, Hisada T, Honda A, <u>Matsuzaki Y</u> , Yoshikawa T	Protective effect of agaro-oligosaccharides on gut dysbiosis and colon tumorigenesis in high-fat diet-fed mice.	Am J Physiol Gastroin test Liver Physiol	310	G367-G375	2016	
56)	Miyazaki T, Nakamura Y, Ebina K, Mizushima T, Ra SG, Ishikura K, <u>Matsuzaki Y</u> , Ohmori H, Honda A	Increased N-acetyltaurine in the skeletal muscle after endurance exercise in rat	Advances in Experimental Medicine and Biology		in press	2016	
57)	Kaneko S, Ikeda K, <u>Matsuzaki Y</u> , Furuse J, Minami H, Okayama Y, Sunaya T, Ito Y, Inuyama L, Okita K	Safety and effectiveness of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma in daily medical practice: interim analysis of a prospective postmarketing all-patient surveillance study	J Gastroenterol.	51(10)	1011-21	2016	

発表者氏名		論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
58)	滝川一, <u>松崎靖司</u>	シンポジウム 2: 胆道疾患と脂質代謝異常	胆道	30	52	2016	
59)	門馬匡邦, 齋藤吉史, 屋良昭一郎, 村上昌, 平山剛, 岩本淳一, 池上正, <u>松崎靖司</u>	画像を診る 鑑別診断のポイント 肝偽腫瘍の1例	消化器の臨床	19	67-70	2016	
60)	Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Korenaga M, Mizokami M, Narimatsu H.	Serum WFA+ -M2BP levels as a prognostic factor in patients with early hepatocellular carcinoma undergoing curative resection.	Liver Int.	36(2)	293-301	2016	
61)	Hiraoka A, <u>Kumada T</u> , Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ishikawa T, Itobayashi E, Shimada N, Takaguchi K, Takizawa D, Tsuji K; Hiroaki Nagamatsu, on behalf of the Real-life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group.	Is there a survival benefit in interventional radiology for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh C liver cirrhosis?: A multicenter study.	Hepatol Res.	46(6)	521-8	2016	
62)	Tada T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, <u>Tanaka J</u> .	Long-term prognosis of patients with chronic hepatitis C who did not receive interferon-based therapy: causes of death and analysis based on the FIB-4 index.	J Gastroenterol.	51(4)	380-9	2016	
63)	Tada T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Takahashi K.	Utility of Contrast-enhanced Ultrasonography with Perflubutane for Determining Histologic Grade in Hepatocellular Carcinoma.	Ultrasound Med Biol.	41(12)	3070-78	2016	
64)	Toyoda H, Tada T, Tsuji K, Hiraoka A, Tachi Y, Itobayashi E, Takaguchi K, Senoh T, Takizawa D, Ishikawa T, <u>Kumada T</u> .	Characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma detected in patients with chronic hepatitis C after the eradication of hepatitis C virus: A multicenter study from Japan.	Hepatol Res.	46(8)	734-42	2016	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
65)	Hiraoka A, <u>Kumada I</u> , Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ueki H, Kaneto M, Aibiki T, Okudaira T, Kawakami T, Kawamura T, Yamago H, Suga Y, Miyamoto Y, Tomida H, Azemoto N, Mori K, Miyata H, Ninomiya T, Kawasaki H.	Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of prognosis of 2584 Japanese patients with hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol.	31(5)	1031-6.	2016	
66)	Terashita K, Chuma M, Hatanaka Y, Hatanaka K, Mitsuhashi T, Yokoo H, Ohmura T, Ishizu H, Muraoka S, Nagasaka A, Tsuji T, Yamamoto Y, Kurauchi N, Shimoyama N, Toyoda H, <u>Kumada I</u> , Kaneoka Y, Maeda A, Ogawa K, Natsuizaka M, Kamachi H, Kakisaka T, Kamiyama T, Taketomi A, Matsuno Y, Sakamoto N.	ZEB1 expression is associated with prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma.	Clin Pathol.	69(7)	593-9	2016	
67)	Chan AW, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Tada T, Chong CC, Mo FK, Yeo W, Johnson PJ, Lai PB, Chan AT, To KF, Chan SL.	Integration of albumin-bilirubin (ALBI) score into Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system for hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol.	31(7)	1300-6.	2016	
68)	Berhane S, Toyoda H, Tada T, <u>Kumada I</u> , Kagebayashi C, Satomura S, Schweitzer N, Vogel A, Manns MP, Benckert J, Berg T, Ebker M, Best J, Dechêne A, Gerken G, Schlaak JF, Weinmann A, Wörns MA, Galle P, Yeo W, Mo F, Chan SL, Reeves H, Cox T, Johnson P	Role of the GALAD and BALAD-2 Serologic Models in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma and Prediction of Survival in Patients.	Clin Gastroenterol Hepatol.	14(6)	875-886	2016	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
69)	Tada T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, <u>Tanaka J</u> .	Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis.	Liver Int.	36(6)	817-26	2016	
70)	Tada T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otobe K, Tsuji N.	Utility of combined gray-scale and perflubutane contrast-enhanced ultrasound for diagnosing early hepatocellular carcinomas: Comparison of well differentiated and distinctly nodular types.	Hepatol Res.	46(12)	1214-1225.	2016	
71)	Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Tada T, Takaguchi K, Ishikawa T, Tsuji K, Zeniya M, Iio E, Tanaka Y.	Safety and efficacy of dual direct-acting antiviral therapy (daclatasvir and asunaprevir) for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients on hemodialysis.	J Gastroenterol.	51(7)	741-7.	2016	
72)	Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Tada T.	Response to 'WFA(+)-M2BP: a novel biomarker with diagnostic and therapeutic implications in liver diseases'.	Liver Int.	36(4)	613	2016	
73)	Toyoda H, Lai PB, O'Beirne J, Chong CC, Berhane S, Reeves H, Manas D, Fox RP, Yeo W, Mo F, Chan AW, Tada T, Iñarrairaegui M, Vogel A, Schweitzer N, Chan SL, Sangro B, <u>Kumada T</u> , Johnson PJ.	Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade.	Br J Cancer.	114(7)	744-50	2016	
74)	Tada T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, <u>Tanaka J</u> .	HBcrAg predicts hepatocellular carcinoma development: An analysis using time-dependent receiver operating characteristics.	J Hepatol.	65(1)	48-56.	2016	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
75)	Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Nagasawa T, Yasuda E, Chiba N, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, <u>Kumada T</u> , Kozawa O.	Phosphorylated Heat Shock Protein 20 (HSPB6) Regulates Transforming Growth Factor- β -Induced Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells.	PLoS One.	11(4)	e0151907	2016	
76)	Lin SY, Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Liu HF. Molecular Evolution and Phylodynamics of Acute Hepatitis B Virus in Japan.	Molecular Evolution and Phylodynamics of Acute Hepatitis B Virus in Japan.	PLoS One.	11(6)	e0157103.	2016	
77)	Tada T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Tsuji K, Hiraoka A, <u>Tanaka J</u> .	Impact of FIB-4 index on HCC incidence during nucleos(t)ide analogue therapy in CHB patients: an analysis using time-dependent ROC.	J Gastroenterol Hepatol.	Epub ahead of print		2016	
78)	Hiraoka A, <u>Kumada T</u> , Nouse K, Tsuji K, Itobayashi E, Hirooka M, Kariyama K, Ishikawa T, Tada T, Toyoda H, Kawasaki H, Hiasa Y, Michitaka K.	Proposed New Sub-Grouping for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Using Albumin-Bilirubin Grade.	Oncology	91(3)	153-61.	2016	
79)	Takada K, Ito T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Tada T, Sone Y, Endo T, Tanaka K, Kitagawa H, Ichikawa K.	Extra-hepatic feeding arteries of hepatocellular carcinoma: An investigation based on intra-arterial CT aortography images using an angio-MDCT system.	Eur J Radiol.	85(8)	1400-6.	2016	
80)	Tada T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, <u>Tanaka J</u> .	Viral Eradication reduces all-Cause Mortality, Including non-Liver-Related Disease, in Patients With Progressive Hepatitis C Virus-Related Fibrosis.	J Gastroenterol Hepatol.	Epub ahead of print		2016	
81)	Toyoda H, Tada T, Tachi Y, Hirai T, Yasuda S, Honda T, Hayashi K, Ishigami M, Goto H, <u>Kumada T</u>	Liver fibrosis indices for identifying patients at low risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of HCV.	Antivir Ther.	Epub ahead of print		2016	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
82)	Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Tada T.	Changes in patient backgrounds may increase the incidence of HCC after SVR in the era of IFN-free therapy for HCV.	Hepatol gy.	64(5)	1818- 1819.	2016	
83)	Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Tachi Y, Ishikawa T, Katano Y, Yoshioka K, Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Goto H, Hirooka Y.	Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy.	J Gastroen terol.	51(11)	1081- 1089	2016	
84)	Tada T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Yama T, <u>Tanaka J</u> .	Post-treatment levels of -fetoprotein predict long-term hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with hepatitis C.	Hepatol Res.	Epub ahead of print		2016	
85)	Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Tada T, Shimada N, Takaguchi K, Senoh T, Tsuji K, Tachi Y, Hiraoka A, Ishikawa T, Shima T, Okanoue T.	Efficacy and tolerability of an IFN-free regimen with DCV/ASV for elderly patients infected with HCV genotype 1B.	J Hepatol.	Epub ahead of print		2016	
86)	Toyoda H, Tada T, Takaguchi K, Senoh T, Shimada N, Hiraoka A, Michitaka K, Ishikawa T, <u>Kumada T</u> .	Differences in background characteristics of patients with chronic hepatitis C who achieved sustained virologic response with interferon-free versus interferon-based therapy and the risk of developing hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus in Japan.	J Viral Hepat.	Epub ahead of print		2016	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
87)	Honda T, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishikawa T, Murakami Y, Iwadate M, Umeyama H, Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Katano Y, Goto H, Hirooka Y.	The Core I97L mutation in conjunction with P79Q is associated with persistent low HBVDNA and HBs antigen clearance in chronic hepatitis B patients.	Clin Microbiol Infect.	Epub ahead of print		2016	
88)	Aoki T, Iijima H, Tada T, <u>Kumada T</u> , Nishimura T, Nakano C, Kishino K, Shimono Y, Yoh K, Takata R, Ishii A, Takashima T, Sakai Y, Aizawa N, Nishikawa H, Ikeda N, Iwata Y, Enomoto H, Hirota S, Fujimoto J, Nishiguchi S.	Prediction of development of hepatocellular carcinoma using a new scoring system involving virtual touch quantification in patients with chronic liver diseases.	J Gastroenterol.	52(1)	104-112	2017	
89)	Johnson P, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Fox R, Yeo W, Mo F, Lai P, Chan SL, Tada T, Toyoda H, <u>Kumada T</u> .	Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance.	Br J Cancer.	Epub ahead of print		2017	
90)	豊田 秀徳, <u>熊田 卓</u> , 多田 俊史	目指せ!C型肝炎ウイルスの克服-肝がん制圧に向けての更なる挑戦-】あくなき議論!高齢者は何歳まで治療すべきか? 発癌リスク・生命予後・費用対効果の観点から、	肝臓クリニカルアップデート	2巻1号	Page45-50	2016	
91)	多田 俊史, <u>熊田 卓</u> , 豊田 秀徳, 水野 和幸	肝硬変のマネジメント-その進歩と課題-】C型肝炎硬変に対する抗ウイルス療法 肝不全・肝癌への進展をどう抑制するか、	消化器の臨床	19巻3号	Page209-215	2016	
92)	<u>熊田 卓</u>	【こむら返りと漢方】こむら返りに対する芍薬甘草湯の効果	漢方と最新治療	25巻2号	Page91-95	2016	
93)	平岡 淳, <u>熊田 卓</u> , 系林 詠, 辻 邦彦, 石川 達, 広岡 昌史, 狩山 和也, 能祖 一裕, 多田 俊史, 豊田 秀徳, 日浅 陽一, 道堯 浩二郎	新しい肝予備能評価・albumin-bilirubin(ALBI)-gradeを用いた肝癌ラジオ波治療における予後予測 JISスコア変法・ALBI-Tスコアの有用性	肝臓	57巻7号	Page312-319	2016	

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
94)	豊田 秀徳, 熊田 卓	【C型肝炎 SVR 後の肝発 癌】 C型肝炎 SVR 症例の 長期予後	医学のあ ゆみ	259 巻 4 号	Page28 7-291	2016	