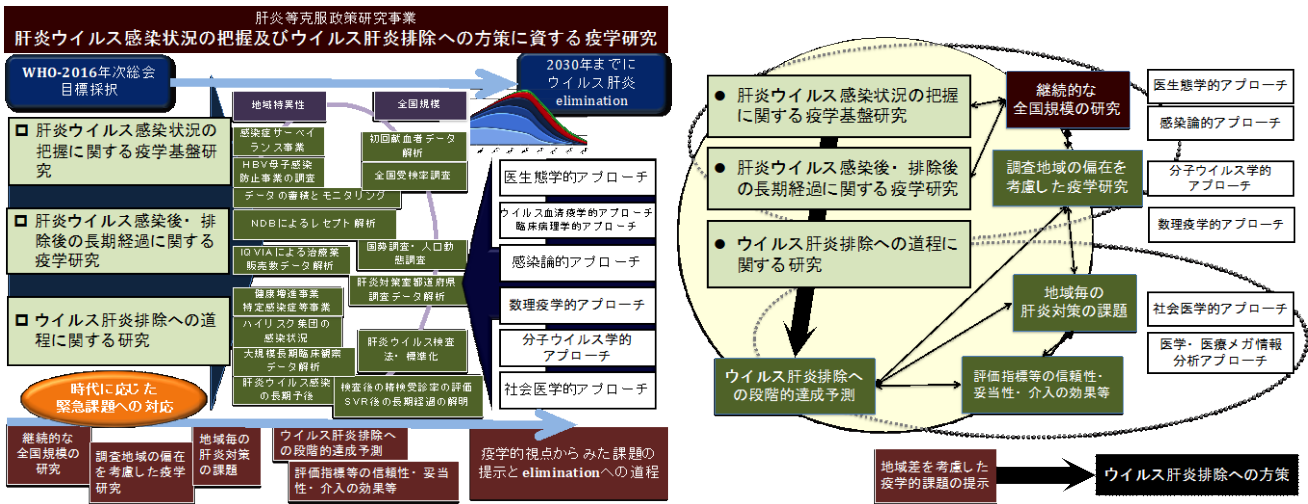


肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究

研究代表者 田中 純子 広島大学大学院 医科学研究所 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

本研究班は、わが国の肝炎状況に対処するために、肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究を実施し、政策の企画立案、基準策定のための基礎資料や、施策に科学的根拠を与えるための成果の獲得をめざし、ウイルス肝炎排除への方策を提示する。この目的のため、1) 肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究、2) 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究、3) ウイルス肝炎排除への道程に関する研究、の3つの研究の柱を掲げ、基礎、臨床、社会医学各分野の専門家の参加を得て組織的に実施する。



	2019/R1年度	2020/R2年度	2021/R3年度			
<p>肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究</p> <p>十時代に応じた緊急課題への対応</p>	<ul style="list-style-type: none"> 大規模集団における肝炎ウイルス持続感染率の推計 初回献血者200万人HBV・HCV感染状況：26年 健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者を対象としたHBV・HCV感染率 供血者集団におけるHBV新規感染率（全国） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療機関における輸血以外のHCV新規感染調査/全国HBV新規感染率調査 急性肝炎のサーベイランス解析および感染状況（全国）と要因解析 	<ul style="list-style-type: none"> 肝炎ウイルス感染者数・患者数、肝炎ウイルスの新規感染等 			
	<ul style="list-style-type: none"> NDBに基づく肝がん非代償性肝硬変患者数の実態と医療機関の把握、重症化予防施策の拡大に関わるエビデンス 全住民screeningにより形成された長期HBVコホート（1980-2017年）のウイルス遺伝子学的研究、発進との関連 	<ul style="list-style-type: none"> HAVワクチンの費用対効果 住民健診のHCV、HBV肝炎ウイルス検査のあり方・妥当性に関する研究 	<ul style="list-style-type: none"> 感染後、解除後の長期経過：NAFLD合併C型肝炎SVRも含む（多施設共同研究） 透析患者の新規HCV感染後の長期予測 血液透析患者におけるHBV、HCV有病率（全国） 			
	<ul style="list-style-type: none"> HBV陽性妊婦の治療実態調査（10県） HBV陽性妊婦の治療実態調査（全国） 医薬品販売実績のデータベース（IQVIA）に基づく各都道府県の肝炎治療の実態把握と課題の抽出（全国対象） 	<ul style="list-style-type: none"> 全国受検率：追加調査 自治体調査の解析と評価（指標と連携） 	<ul style="list-style-type: none"> eliminationへの方策提示と推測 			
<p>肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究</p>	<ul style="list-style-type: none"> NDBおよび大規模疫学資料に基づく、肝炎ウイルス持続感染者数の将来推計に関するシミュレーション：eliminationへの道程（全国規模） NDBおよび大規模疫学資料に基づく、肝炎ウイルス治療の医療費推計（医療経済） 					
<p>ウイルス肝炎排除への道程に関する研究</p>						
	<p>継続的な全国規模の研究</p>	<p>調査地域の偏在を考慮した疫学研究</p>	<p>地域毎の肝炎対策の課題</p>	<p>ウイルス肝炎排除への段階的達成予測</p>	<p>評価指標等の信頼性・妥当性・介入の効果等</p>	<p>地域差を考慮した疫学的課題の提示</p>

図.研究班の概要 令和元年度～令和3年度

研究組織

研究代表者

田中 純子 広島大学大学院 医系科学研究科 疫学・疾病制御学 教授

研究分担者

佐竹 正博 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所 所長
相崎 英樹 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長
芥田 憲夫 虎の門病院 肝臓内科 医長 (令和元年度)
保坂 哲也 虎の門病院 肝臓内科 医長 (令和2, 3年度)
鳥村 拓司 久留米大学 医学部内科学講座消化器内科部門 教授
山崎 一美 長崎医療センター 臨床研究センター臨床疫学研究室 室長
日野 啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授
宮坂 昭生 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科肝臓分野 准教授
島上 哲朗 金沢大学附属病院 地域医療教育センター 特任教授
菊地 勘 医療法人社団豊済会 下落合クリニック 理事長

研究協力者

池上 正 東京医科大学茨城医療センター 消化器内科 教授
豊田 秀徳 大垣市民病院 消化器内科 部長
清水 雅仁 岐阜大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 教授
高橋 和明 東京大学医科学研究所
小山 富子 広島大学大学院 医系科学研究科 疫学・疾病制御学
佐々木 純子 岩手県予防医学協会
高橋 文枝 岩手県予防医学協会
腰山 誠 岩手県予防医学協会
原川 貴之 広島県地域保健医療推進機構
佐古 通 広島県地域保健医療推進機構
土肥 博雄 日本赤十字社 血液事業本部 経営会議委員
山本 昌弘 広島県赤十字血液センター 所長
谷 慶彦 日本赤十字社 大阪府赤十字血液センター 所長

A. 研究目的

我が国は、B型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスの発見後、B型母子感染防止事業の実施、輸血用血液へのスクリーニングの導入等を世界に先駆けて講じ、新たな感染の抑制を目指してきた。また、住民を対象とした肝炎ウイルス検査により感染者の拾い上げを広範かつ効果的に行い、肝炎対策基本法に基づく治療導入施策を実施してきた。

しかし、肝がん死亡者数は3万人弱（世界2位）であり、その原因の半数以上は肝炎ウイルス持続感染に起因し、ウイルス肝炎対策は依然として我が国で重要である。

これまで多くの行政施策の立案には、ウイルス肝炎に関する疫学研究成果が生かされてきた。我々は、肝炎ウイルス検診の意義と効果的な検査法の検証、検査後の治療導入対策の現状把握、新規感染率の推定、ハイリスク集団の有病率と新規感染率の推定、キャリア数の年次的な推計値の提示、大規模疫学調査による肝炎施策の効果検証等を行い、時代に即応した肝炎・肝がん対策推進のための科学的根拠なるデータの提示と肝炎ウイルス関連事案に対応可能な疫学的資料を提示してきた。

しかし、一方、HBV持続感染者の長期予後、SVR後の肝がんを含む長期予後、若年・中高年女性の

HCV 新規感染の把握、肝炎検査陽性妊婦の治療導入の実態、歯科医療現場・透析医療施設における感染状況の把握などの疫学関連の新たな課題は未だ未解決でありその対応は急務である。

さらに、近年、効果の高い DAA 治療導入や HBV ワクチンの高い普及率などを背景に、ついに世界保健機構は 2030 年までにウイルス肝炎の elimination (新規感染率 90%および死亡率 65%の reduction) を採択した。我が国においても、現存する課題を明確にし、elimination への道程に関する研究が急務である。

すなわち、我々が明らかにしてきた、自治体地域毎に異なる、肝がん死亡・キャリア率・検査受検率・治療の現状を元に、地域の治療実態等の特性に応じた elimination への道程方策と対策の提示が、さらに急務かつ必要である。

B. 研究方法

所期の目的を達成するために、研究班の概要(図)に示した各方面からのアプローチを行った。研究班は研究代表者 1 名と研究分担者 9 名と、研究協力者の参加により組織し、それぞれの分担に従って調査、研究を実施した。

1. 肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究

1) 長崎県小離島における HCV キャリアの micro-elimination を目指した取組み (令和元～3年度 山崎一美)

長崎県小離島 (人口 2,291 人) において、全住民を対象に C 型肝炎ウイルス抗体を用いたスクリーニングを行った。1990 年から開始し受診者は実人数で 5,632 人に達しほぼ全住民のスクリーニングが行われた。このうち 80 名の C 型肝炎罹患患者を確認し、医療機関へ受領勧奨し、全例受診した。2021 年までの最終転帰について検討した。

2) 長崎県五島列島における全島スクリーニング・肝病態フォローされている HBV キャリア由来株の HBVDNA のゲノム学的解析(Full-sequence・系統樹・変異点等)による疫学的研究 (令和元～3年度 田中純子研究代表)

1980 年から 2017 年の期間に長崎県五島列島の上五島地域の医療機関・地域健診・職域健診を受診し、HBs 抗原陽性と判明した成人 951 名のうち、910 名 (男 523 名、女 387 名) の保存血清を対象に HBV DNA の部分配列および HBV genotype を解析した。また、臨床経過との関連性についても検討した。

3) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査 (令和元～3年度 佐竹正博)

【入院前後の HCV 抗体の計測】

西日本のある大規模医療機関を対象に、患者の入院日の 2 週間前から入院後 1 週間までの間で採取された検体をベースライン検体、退院後 2 カ月以上経過し、5 か月までの間に採取された検体を退院後検体として血液検体を採取し、退院後検体が HCV 陽性であった場合、ベースライン検体を調べ、両者の HCV 抗体のデータを比較し、新規感染を把握する。

【輸血後 HCV 感染疑い報告の現状の調査】

2015 年から 2020 年までの期間で、日本赤十字社に報告された、輸血後 HCV 感染疑い報告の現状を調査する。ドナーのフォロー調査により、完全に輸血感染が否定される例がどのくらいあるかを調べる。

【HBV 新規感染】

2014 年 7 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日までの 4 年 9 か月の間に複数回献血をしている人を対象とした、過去から見た前方視的コホート調査である。その中でエントリー対象としたのは、HBV NAT 陰性、かつ HBsAg 陰性、かつ HBcAb 陰性、かつ HBsAb 陰性の人である。HBV ワクチン接種者を除外するため HBsAb 陰性も対象とした。観察期間にエントリーした献血者は、男性 2,274,055 人、女性 1,060,028 人、合計 3,334,083 人であった。これらの献血者の HBV 関連検査データをフォローし、期間内での新規感染の有無を調べた。新規感染の定義は、HBV NAT 陽性、または HBsAg 陽性、または HBcAb/HBsAb 同時陽性とした。HBcAb 単独陽転も理論上新規感染となりうるが、HBcAb 検査は非特異反応が珍しくなく、それを除外するために、HBsAb が同時に陽転する場合を新規感染とした。

4) 感染症サーベイランスによる急性肝炎の発生状況とその感染経路の解析 (令和元～3 年度 相崎英樹)

自治体 A 県 O 市で、検査前同意を取得することで、全ての肝炎ウイルス検査陽性者に毎年調査票により受診・受療・通院勧奨を行い、B 型の受診、C 型の受診、受療率の解析を行い変化について検証した。自治体から「趣旨説明の手紙、アンケート用紙、個別受診勧奨の手紙、肝疾患相談室、肝疾患専門医療機関、肝臓学会専門医リスト、切手付き返信用封筒」を陽性者に送付する。陽性者からアンケート用紙は自治体に返送され、研究班とともに解析した。

5) 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— (令和元～3 年度 田中純子研究代表, 高橋文枝, 腰山誠)

HBs 抗原・抗体検査について 1986 年 4 月から 2021 年 3 月までとし、HCV 検査については 1996 年 4 月～2021 年 3 月までを調査期間とし、住民健診または一日人間ドックまたは職域健診で、肝炎ウイルス検査受診者のデータを 1 人 1 データとして、初回受診時データを解析した。

B 型肝炎ウイルス (HBV) 検診で HBs 抗原検査を受診し、出生年別受診者数が 1,000 人以上であった出生年 1914 年～1989 年の受診者合計 651,634 人について、出生年別にそれぞれの陽性率を算出した。同様に HBs 抗体検査を受診し、出生年別受診者数が 100 人以上であった出生年 1911 年～1999 年の受診者合計 263,988 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 263,988 人は、HB ワクチン接種の可能性がある職種を含む集団である医療職・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。

C 型肝炎ウイルス (HCV) 検診を受診し、出生年別受診者数が 1,000 人以上であった出生年 1922 年～1991 年の受診者合計 544,378 人について、出生年別にそれぞれの HCV キャリア率を算出した。

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

また HBc 抗体検査は、HBc 抗体 CLIA 法：アーキテクト・HBc II (アボットジャパン株式会社製) によった。

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

2002 年 4 月から 2013 年 3 月までは HCV 抗体の測定は AXSYM HCV・ダイナパック II (アボットジャパン株式会社製) により、HCV 抗原の測定はオーソ HCV 抗原 ELISA テスト (オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社製) によった。

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

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

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

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

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

研究班がすでに、「C 型肝炎ウイルス検査手順」HCV 抗体検査の推奨試薬として検討済のルミパルスプレストオーソ HCV を標準試薬とし、新たに開発された上市予定の Architect HCV

reformulation を検討試薬とした。この 2 試薬を用いて保存血清 1,458 件を測定した。

標準試薬のカットオフ値により対象検体を低力価、中力価、高力価に群別した。

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

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

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

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

- ・ HBV 検査受検者数 4,238,000 人
 - ・ HCV 検査受検者数 4,222,668 人
- 検査陽性の定義は以下の通りとした:

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

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

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

8) 検診受診者を対象とした B 型肝炎ウイルス暴露率の出生年別推移について (令和 2 年度 田中純子研究代表, 小山富子)

岩手県予防医学協会において 2012 年 4 月から 7 月に人間ドック・住民健診・職域検診を受診した 15,000 人の保存血清を対象とし、検体残量並びに性・出生年別に測定対象を選出した。2014 年に 4,449 人、2020 年に 4,982 人の計 9,431 人の

測定を行った。

HBV マーカー 3 項目の測定を測定機器 ARCHITECT による CLIA 法により行った。

HBs 抗原測定試薬 HBsAgQT

(アボット・ジャパン株式会社製)

HBs 抗体測定試薬 アーキテクト・オーサブ

(アボット・ジャパン株式会社製)

HBc 抗体測定試薬 アーキテクト・HBc II (アボット・ジャパン株式会社製)

9) 住民基本台帳から無作為抽出した一般集団におけるエコー検査と FibroScan 検査結果に基づく脂肪肝有病率と肝線維化ステージ分布 (令和 2、3 年度 田中純子研究代表)

広島県内の 2 地区、K 市 (人口 219,460 人)、O 市 (人口 137,480 人) の住民基本台帳を元に、性・年代別層化無作為抽出法により対象者をそれぞれ 3,000 人ずつ、計 6,000 人を対象とし、抽選で選ばれた 488 人に対して、肝臓エコー検査と Transient elastography (FibroScan) 検査を実施し、一般集団における脂肪肝および肝線維化ステージ分布を解析した。

10) 高齢者福祉施設職員および入所者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 (令和 3 年度 田中純子研究代表)

広島県内の高齢者福祉施設 (4 施設) の①入所者 合計 464 人、②職員 合計 255 人のうち、同意を得られた①入所者 255 人 (平均年齢 \pm SD85.8 \pm 7.8 歳、女性 74.9%)、②職員 551 人 (平均年齢 \pm SD44.6 \pm 13.7 歳、女性 76.6%)、合計 806 人を対象とし、C 型肝炎ウイルス検査、B 型肝炎ウイルス検査を実施し、高齢者施設における肝炎ウイルス感染状況を検討した。

11) 薬物乱用者集団における肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学調査研究 (令和 3 年度 田中純子研究代表)

広島県・広島市指定の精神科救急医療センターである S 病院は、全国でも有数の依存症専門病院のひとつであり、薬物関連精神疾患症例数が全国 7 位である。同院の外来または入院患者 (成人)、または同院に定期的に来院する支援者 (元患者) のうち、薬物乱用歴が確認できる者 35 人 (平均年齢 55.4 \pm 11.0 歳、男性 85.7%、医療・介護従事者

2.9%)、同院にて受療中の薬物乱用歴のない精神科患者45人(平均年齢48.2±14.9歳、男性71.1%、医療・介護従事者40.0%)合計80人より調査への参加同意を得て、採血(10ml)およびアンケート調査(無記名自記式)を行い、日本における薬物乱用者集団の肝炎ウイルス感染状況を検討した。

1 2) カンボジアにおける妊婦を対象とした肝炎ウイルス母子感染状況把握のための前向き血清疫学的研究 (令和3年度 田中純子研究代表)

カンボジア王国における妊婦のHIV・梅毒に続くHBVスクリーニングシステムの確立に寄与することを目的とし、同国第二の都市であるSiem Reap州の妊婦を対象に血清疫学的前向きコホート調査を実施した。

① Study1: 2020年2月~2020年9月にカンボジア王国シェムリアップ州の3医療機関(Mondule Mouy Health Center、Angkor Chhum Referral Hospital、Siem Reap Provincial Hospital)の産婦人科を受診し、本研究の参加に同意が得られた1,565人の妊婦を対象とした。妊婦検診時に静脈採血、Dried Blood Spot(DBS)検体採取、及びHBsAg Rapid Testを実施し、HBsAg Rapid Test陽性者及び系統抽出法で選択されたコントロール群に対してへの参加を呼び掛けた。

② Study-2: Study-1で参加を呼び掛けたもののうちHBsAg陽性群35人、コントロール群80人に対して、出産時の臍帯より採血を行った。その後、HBsAg陽性群とコントロール群両群に対して、児の6か月検診時に、児よりDBS検体を採取する調査を継続中である。

HBV感染高侵淫地域における母子感染の状況把握とワクチンによる効果、および、妊婦のスクリーニング体制の構築にむけた検討を行った。

1 3) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (令和3年度 田中純子研究代表)

わが国の市町村を対象に、1971年から2015年までの9つの期間(5年毎)別に肝癌死亡の疾病地図を作成し肝癌死亡の地理的分布の年次推移を明らかにしてきた。今回、2016-2020年における人口動態調査の調査票情報(「人口動態調査に係る調査票情報の提供」(統計法第33条))の肝癌死亡情報を追加し、計50年間の肝癌標準化死亡比SMR、ベイズ型標準化死亡比EBSMRを市区町村

別に推定・算出し、日本における肝がん死亡の変遷について地域毎に可視化し検討した。

2. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

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

広島県内の9つの血液透析医療機関の全血液透析患者のうち、調査期間内(1999年11月から2018年3月)の全対象者3,983名のうち、解析可能であった3,968名(男性2,397名、女性1,571名)を対象とした。

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

2018年3月時点における転帰を属性と10の調査項目により行った。

通常診察の検査時に、追加採血を行い、下記の項目について測定を行った。HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体を測定し、HCV RNAの検出を行った。さらにHBs抗原陽性例やHCV RNA陽性例についてはHBV DNAの検出、及びHBVとHCVの遺伝子の部分塩基配列を行い、遺伝子型の決定を行った。

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

HBV DNAの検出は、S region領域にプライマーを設定したnested PCR及びReal time PCRを行い、HCV RNAの検出は、5'NCあるいはcore領域にプライマーを設定したnested RT PCR及びReal time PCRにより行った。Direct Sequenceにより部分塩基配列を決定し、Genetyx®-Mac version18によりNJ法による系統樹解析を行った。

透析患者の生命予後に影響を与える要因について、ログランク検定およびCoxの比例ハザード回帰分析により検討した(有意水準0.05)。観察期間は、透析導入日~死亡日(または最終観察日)とし、

イベントは死亡(全死因)、説明変数は、性別:男性、女性(base)、出生年:1905-24年, 1925-44年, 1945年以降(base)、透析開始時年齢:49歳以下、50-59歳(base)、60-69歳、70歳以上、原疾患:慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症(base)、腎硬化症、その他、糖尿病:あり、なし(base)、B型肝炎ウイルス検査結果(HBsAg):陽性、陰性(base)、C型肝炎ウイルス検査結果(HCV RNA):陽性、陰性(base)、とした。

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

2) 慢性透析患者における HCV 新規感染後の長期予後および透析施設での肝炎ウイルス感染状況と検査・治療に関する研究 (令和元~3年度 菊地 勸)

1.慢性透析患者における HCV 新規感染率および新規感染後の長期予後に関する研究

対象:

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

上記の 78,470 人を最終の対象とした。

方法:

- ① 対象 78,470 人が 2006 年末から 2007 年末の 1 年間に HCV 抗体が陽転化した患者を、HCV 新規感染患者と定義する。
- ② 新規感染患者が未感染であった 2006 年末の時点で、新規感染患者とそれ以外の患者の 1:3 の PS マッチングを施行する。
- ③ マッチング後の患者を対象に、2007 年末から 2016 年末まで、新規感染後から 9 年間の

生命予後を、新規感染患者と非感染患者で比較する。

- ④ 新規感染患者と非感染患者の予後比較は、Kaplan-Meier 法を行い、Log-Rank test による検定を行う。また Cox 比例ハザードモデルを使用して生存分析を行う。

なお、マッチングに使用した項目は、2006 年末に調査および測定していた以下の 20 項目である。年齢、性別、透析歴、透析導入の原因疾患、透析時間、体重、心筋梗塞既往、脳出血既往、脳梗塞既往、四肢切断の既往、尿素窒素、クレアチニン、アルブミン、総コレステロール、カルシウム、リン、インタクト PTH、ヘモグロビン、フェリチン、Kt/V。

2.透析施設での肝炎ウイルス感染状況と検査・治療に関する研究

日本透析医学会施設会員名簿 (令和 3 年度版)に記載されている全 4,124 施設に「透析施設における肝炎ウイルス感染状況と感染対策に関するアンケート」を送付した。郵送または Web によりアンケートを回収して、結果を集計および解析した。

3) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討 ~HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価~ (令和元~3年度 日野啓輔, 仁科惣治)

これまでに当施設では、医療従事者に対する HB ワクチン接種を HBs 抗体が陽性化するまで繰り返行われている。しかし、HB ワクチン接種を繰り返すことのメリット (HBs 抗体陽性化率) については不明な点も多い。また、日本肝臓学会 HB ワクチンワーキンググループからは、HB ワクチン接種の数年後に HBs 抗体価が低下し、急性肝炎を発症した症例や急性肝炎からキャリア化した症例の報告もあることから、「HBs 抗体価 10mIU/mL 未満に低下した場合には HB ワクチン追加接種が望ましい」と考えられている。

(1) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討:

HB ワクチン接種を受けた当施設教職員 1070 名に対して、異なるジェノタイプ株から作成された HB ワクチン (ビームゲン、プタバックス) の効果に違いがあるか否かを検討した。

また、HB ワクチン繰り返し投与によるワクチン応答性の変化を検討した。

(2) HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価：

上記(1)で HBs 抗体陽性化 (10mIU/mL 以上) した当施設職員のうち、その後の感染事故の機会 (経過観察時) で HBs 抗体を測定された者 137 例に対して、HBs 抗体価低下 (10mIU/mL 未満) 及びその関連因子を解析した (二項ロジスティック解析)。さらには、HB ワクチン接種後の経過中に陰転化した 23 例に対して HB ワクチンブースター接種の有効性を検討した。

4) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討 (令和元~3年度 宮坂昭生)

(1) 当県における HCV elimination の現状については、①2010 年と 2019 年の HCV 陽性率について比較検討するとともに、②2009 年と 2019 年の 40~74 歳の年齢調整 HCV キャリア率、推定 HCV キャリア数について比較検討を行い、さらに、③県内の S 町の HCV 治療状況、HCV 抗体陽性率および肝がん死亡率の推移について検討した。

(2) また、さらなる elimination に向けて、「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における現状と課題について検討するため、当県での検診状況を検証するとともに、当県で構築している肝炎ウイルス検診体制下で、HCV 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行っているアンケート (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、血液検査値、画像所見等) による追跡調査を解析した。

当県の肝炎ウイルス検診体制とは、市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV キャリアを診断 (岩手県予医学協会実施) し、検査結果を受診者に通知する。その際に HCV キャリアと診断された検診者には、①医療機関への受診の勧奨のはがき、②肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の一覧、③HCV の冊子 (財団法人ウイルス肝炎研究財団編)、④医療機関受診時の返信用はがき、の郵送を行う。通知を受けた肝炎ウイルスキャリアはこれらの郵送された書類を持参して医療

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

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

そして、このような肝炎ウイルス検診体制下において、HCV 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 2001 年 4 月から 2020 年 3 月まで年 1 回アンケートによる追跡調査を行っている。

(3) さらに、「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における課題を抽出後、主な課題についてアプローチを試みた。

5) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討 (令和元~3年度 島上哲朗)

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

同連携参加者 1557 名中、HBs 抗原陽性 535 名、HCV 抗体陽性 494 名を対象とした。HBs 抗原陽性者の平均観察期間は 6.4 年であった。

6) 肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究 (令和元~3年度 池上正)

HCV 陽性者の治療導向上に繋げるため、最近になって受診・受療を開始した C 型肝炎ウイルス陽性者の行動変容の契機を明らかにする目的で、茨城県内の 7 医療機関にて、147 名の患者 (男性 62%, 女性 38%) を対象にアンケート調査を行った。

7) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学的実態把握大規模住民健診を用いた検討 (令和元、2年度 田中純子研究代表)

広島県と岩手県の大規模健診コホートを対象とした。

2013年4月から5年間に、公益財団法人広島県地域保健医療推進機構において健診を受けたのべ172,819人(重複を除く実人数58,652人)。および、2008年4月から11年間に、公益財団法人岩手県予防医学協会において健診を受けた住民のべ3,644,951人(重複を除く実人数797,644人)の合計856,296人分(実人数)の匿名化された健診データより、HBV、HCV感染者1,877人、飲酒量不明34,391人、健診エコー受診なし774,358人を除いた75,670人を対象とし、脂肪肝有病率を算出した。

また、FIB4-index算出可能な75,666人を対象とし、FIB4-indexの分布を年代別に明らかにした。

さらに、健診エコーを2回以上受け、かつ初回の健診エコー時の診断が脂肪肝ではなかった31,062人を対象とし、人年法を用いて脂肪肝罹患率を算出した。

一方、広島県の健診受診者集団のうち、健診エコーを受診した非飲酒者5,180人を対象とし、脂肪肝有無別にAST・ALTの分布を明らかにした。

- 1) 飲酒量の定義
- 2) 脂肪肝の定義
- 3) 脂肪肝有病率。
- 4) 脂肪肝罹患率
- 5) 脂肪肝有病、罹患に関するリスク因子の解析
- 6) 健診エコー受診者集団におけるFIB4-indexの分布
- 7) 健診エコー受診者集団におけるAST、ALT、AST/ALTの分布

8) C型肝炎DAAs治療後とNAFLDの長期観察に基づく研究 (令和元年度 芥田憲夫)

(研究1) 虎の門病院でC型肝炎に対してIFNフリーレジメンを導入してSustained virological response (SVR;治療終了後12週経過時点のHCV RNA陰性状態)を達成した肝癌既往歴のない2,476例を対象に、肝発癌率、肝疾患関連死亡率と肝発癌に寄与する要因を多変量解析でレトロスペクティブに検討した。

(研究2) 虎の門病院で肝生検で確定診断されたNAFLD 441例を対象に、肝疾患関連イベントとその他各種イベント(心血管系、悪性疾患、2型糖尿病)の新規発生頻度、生存率、死因をレトロスペクティブに検討した。更に糖尿病合併NAFLDの10例を対象に、腎臓での再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進作用を示すSGLT2阻害薬24週間投与の肝組織改善へのインパクトをレトロスペクティブに検討した。

9) B型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げに関する研究 (令和元2、3年度 保坂哲也)

(研究1) 当施設におけるB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ投与症例1077例の、治療開始時および治療中の背景因子および、HBVマーカー(HBcrAg、HBeAg、HBVDNA量等)の1年毎の経時的変化についてのデータベースを構築した。B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ投与症例における肝発癌率を算出し、肝癌発症に関係する因子を抽出した。作成したデータベースを学習用データセットと検証用データセットに1:1分割し、学習用データセットを用いて、どのタイミングでも評価可能な肝発癌予測モデルを作成した。作成したモデルを用いて、検証用データセットで妥当性を検証した。

(研究2) 当施設においてHBe抗原陰性無治療かつ非肝硬変症例1689例を対象に、まずHBVDNA量とALT値から現在の肝臓学会B型肝炎ガイドラインを基に治療対象例の層別化を行い、更にHBVDNA量またはALT値のどちらか一方のみ治療対象域に到達している症例をグレーゾーン(GZ)症例とし、GZ症例についてはHBcrAg(HBコア関連抗原)量による層別化を行い、肝発癌率の比較とリスク評価を行った。

(研究3) 当施設にて抗ウイルス療法無治療で肝生検を行ったHBeAg陽性例888例を対象とし、肝線維化ステージF3以上の予測モデルを作成した。モデル作成に使用した指標は、一般的な血液生化学検査およびHBVマーカーである。対象症例をランダムに6分割し、5つのデータセットをDerivation set(738例)、残り150例をValidation setとした。5分割したDerivation setはK-fold cross-validation(K=5)でモデル作成と交差検証を行った。作成したモデルにつ

いて Validation set にて予測精度を検証した。モデル作成のアルゴリズムには Lasso (Least absolute shrinkage and selection operator) 推定 Logistic 回帰を使用した。

10) 岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態に関する検討 (令和元~3年度 清水雅仁, 杉原潤一)

1. 岐阜県における肝炎ウイルス治療の実施状況について、ウイルス肝炎治療医療費助成制度など各種助成制度の申請状況に基づいて解析する。
2. 感染・医療安全対策の側面から県内医療機関に対し啓発活動を行い、肝炎ウイルス治療の実施状況と肝炎ウイルス陽性者拾い上げシステムの現状について調査する。

11) C型肝炎ウイルス駆除が肝発癌に及ぼす影響に関する検討 (令和元~3年度 鳥村拓司)

1. HCV に起因する非代償性肝硬変症に対するソフォスビル+ベルパタスビルの実臨床における治療効果、安全性、および肝予備能や臨床症状の改善に関する検討

a. 症例

久留米大学病院および関連の施設にてソフォスビル+ベルパタスビルの治療を行った32例を対象とした。

b. 背景因子の検討

治療効果、治療前および治療終了後の肝機能及び肝予備能の変化、Child-Pugh score の変化、胸・腹水、肝性脳症の変化、安全性・副作用の評価。

2. 高齢者における DAAs 治療による HCV 駆除後の肝発癌に関する多施設による後ろ向き検討 (SAKS Study)

a. 症例

久留米大学消化器内科、佐賀大学医療支援学講座江口有一郎教授、産業医科大学第三内科原田大教授との多施設共同研究(SAKS study)にて各々の大学病院と関連の60施設にて DAAs 治療を行った C 型慢性肝疾患患者 4,040 例のうち SVR12 が得られ、その後の追跡調査が可能であった 2,509 例を対象とした。

b. 検討項目

65 歳以上の高齢者における肝発癌率の DAAs による SVR 症例と HCV 陽性症例での比較。サブ解析として 65 歳から 69 歳と 70 歳か

ら 75 歳までの年齢別での肝発癌率の DAAs による SVR 症例と HCV 陽性症例での比較。慢性肝炎症例と肝硬変症例別の肝発癌率の DAAs による SVR 症例と HCV 陽性症例での比較。プロペンシティブスコア マッチ後の肝発癌率の DAAs による SVR 症例と HCV 陽性症例での比較。

3. DAAs による HCV 駆除後の発癌頻度の発癌危険因子による層別化に関する検討

a. 症例

SAKS study group(久留米大学消化器内科、産業医科大学第三内科、佐賀大学肝疾患医療支援学講座)で集積された HCV の SVR 症例 4,943 例のうち DAAs 終了後 6 カ月までの発がん無しで観察期間が 6 カ月以上の症例 2,539 例を対象とした。男性は 1,036 名、女性は 1,503 例であり、年齢は 67.5 ± 11.5 歳であった。肝発がんの危険因子である r-GTP は 48 ± 61 IU/L, FIB-4 index は 3.7 ± 2.9 であり、平均観察期間は 2.9 ± 1.5 年であった。

b. 検討項目

HCV 駆除後の HCC の経時的な発癌率。さらに、2018 年の本研究班において報告した、DAAs による HCV 駆除後の肝発がんの危険因子である高齢(62 歳以上)、男性、FIB-4 index ≥ 4.6 、r-GTP ≥ 44 の 4 つを各々 1 点とスコア化し、トータルのスコアが 0,1,2,3,4 点の症例における経時的肝発がん率を検討した。

4. HCC 根治治療後の DAAs による HCV 駆除が HCC 再発、予後延長に寄与するかに関する検討

a. 症例

対象はミラノ基準を満たす初発 HCC 症例のうち 2003 年から 2017 年までに久留米大学病院で肝切除術もしくはラジオ波焼灼療法で根治的治療を受けた症例 485 例。このうち、43 例は 1 回目の HCC 根治術後に DAAs 治療により HCV が駆除された。

b. 検討項目

全症例の累積再発率、生存率、HCC 根治術後の再発率、解析に用いた 485 例のうち根治術後に DAAs やインターフェロンで HCV を駆除していない症例と HCV 駆除療法を行うも駆除できなかった症例 442 例を対照とし、プロペンシティブスコア マッチにて背景因子をそろえたのちに、累積再発率、生存期間、HCC 根治術後の再発率を比較検討した。HCC 再発に関与す

る因子、DAAs により HCV が駆除された症例と HCV 感染が持続する症例での HCC 再発の比較について解析を行った。さらに、DAAs による HCV 駆除の有無による死亡原因別の予後の変化に関しても検討した。

1.2) C 型肝炎ウイルス排除後患者の生命予後、肝細胞癌発生後の予後、通院状況、再感染の評価 (令和元~3 年度 豊田秀徳)

大垣市民病院及び多施設共同研究により上記①~④のテーマにつきそれぞれ調査を行った。すなわち、

- ①SVR 各症例の背景・合併症他の情報と HCC 既往・非代償性肝硬変の有無・予後を調査し、HCC 既往・代償性肝硬変の有無と生存率の関係を解析した (多施設共同研究)。
- ②SVR 後に発生した初発の HCC 症例の患者情報・HCC 進行度・肝機能・病理所見・再発率・生存率を、HCV 持続感染中に発生した初発 HCC (いわゆる C 型肝炎) と比較した (多施設共同研究)。
- ③大垣市民病院における SVR 症例のその後の通院状況を調査した。また SVR 確定後測定した HCV RNA が採用性になっている頻度を調査した (大垣市民病院単施設研究)。
- ④SVR 後通院継続例にアンケート調査を施行し、SVR 達成以後に「C 型肝炎である」と誤認された経験の有無とその症例を調査した (多施設共同研究)。

3. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究 (班長研究)

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

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

疫学班はその後の同キャリア数の動向を明らかにする目的で、2011 年時点には、推定キャリア数は 209-284 万人と推計報告した。その際、2000 年推計値と比較して約 100 万人程度の減少が認め

られることを報告した。(J Viral Hepat. 2018、第 13 回肝炎対策推進協議会)。

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

肝炎ウイルス持続感染者を社会に存在する状態別に以下の 6 つに分類した:

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

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

以下の資料を推計に用いた。

1) 2000, 2011 年のキャリア数の算出の際に用いた資料

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

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

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

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

を抽出し、最終的に、用いたのは、医科レセプト259億件、DPC35億件、調剤レセプト98億件実患者数25,212,790人分

(2) 献血・住民検診を契機に見いだされたHCV・HBVキャリアの長期観察データに基づく性・年齢階級別肝病態推移確率(疫学班-Markov)(J Med Virol. 2003;70:378-386, J Med Virol. 2018;90:1800-1813.)。

(3) 2015年の全国初回供血者集団58,291人における性・年齢階級別HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率

(4) 2012-2017年の肝炎医療費助成に係る治療受給者証の交付実績(厚労省肝炎対策室)、

(5) 2010年の国勢調査人口、人口動態統計

2) 肝炎ウイルス検査の現状と治療実態把握のための全国調査—HBs抗原陽性、HCV抗体陽性妊婦の受診状況調査—(令和元年度 田中純子研究代表)

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

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

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

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

「分娩取扱医療機関」情報については、公益財団法人日本産婦人科学会医療改革委員会が運営す

るサイト「周産期医療の広場」(<http://shusanki.org/>)に掲載されている全2,258医療機関情報(施設名と住所)を抽出した(アクセス:2019.10.26)。

日本産科婦人科学会に協力を依頼し、日本産科婦人科学会専門医制度専攻医指導施設として全579医療機関情報(施設名と住所)をご提供いただいた。いずれも1)に含まれていた。

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

上記により得られた情報に基づき調査協力依頼先医療機関リスト(全4,109医療機関)を作成し調査対象とした。

各医療機関に調査協力依頼状と無記名自記式調査票および返信用封筒を送付し、産婦人科医師1名に代表者として調査票への回答を依頼した。

調査票に含まれる項目は、医療機関(産科)としての対応について2項目、回答した産婦人科医師自身の経験について4項目、合計6項目とした。

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

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

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

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

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

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

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

検討した項目と解析方法は以下の通りである。

1. 人口動態統計による肝臓死亡の状況

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

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

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

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

H23年と比較し H29年に肝炎ウイルス検査受検率が増加したあるいは増加しなかった、計 10 都道府県を選び、県民を対象とした無作為抽出調査を行った追加調査の結果をもとに、受検率の増減に関連する因子について検討した。
対象の 10 府県は以下の通りである：

 - ・ 増加した県（岩手、大阪、熊本）

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

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

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

4. 100 万人当たりの肝臓専門医数(2018 現在)

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

5. 都道府県別にみた肝炎対策取り組み等スコア（レーダーチャート）の提示

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

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

平成 23 年度に「肝炎検査受検状況実態把握調査」(国民調査) が実施され、B 型、C 型肝炎ウイルス検査の認識受検率はともに 17.6%、非認識受検も含めたトータル受検率はそれぞれ、B 型 58.4%、C 型 48.0%であった。その後の肝炎対策の取り組みや国民の肝炎対策に関する現状を把握するために、平成 29 年度に、同様の調査を行った結果、認識受検率は HBV では 20.1%(2011 年 17.6%)、HCV では 18.7%(同 17.6%)であり、微増傾向がみられた。一方、非認識受検も含めた受検率は HBV では 71.0%(同 57.4%)、HCV では 61.6%(同 48.0%)であり、増加傾向がみられた。しかし、47 都道府県別にみると、認識受検率が低下している都道府県や、トータル受検率がほとんど

変わらない都道府県も見られた。そこで、本研究では、2011年と比較して2017年に肝炎ウイルス検査受検率（認識受検、非認識を合わせたトータル受検率）が上昇した都道府県と低下した都道府県からいくつかを選び、無作為抽出調査を行い、受検率の増減に関連する因子について明らかにすることを目的とした。

平成23年度及び平成29年度の結果から、6年間で受検率が増加した府県（岩手、大阪、熊本）、増加しなかった府県（青森、茨城、佐賀）、および診療連携班の分担研究者の府県（神奈川、石川、広島、愛媛）の10府県を選択し調査の対象県とした。

各自治体の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法により選ばれた20歳～85歳の日本人11,000件（10地域×110件）を対象とし、郵送による調査票配布及び回収を行った。調査期間は平成31年1月～2月、白票等の無効票を除いた有効回収数は4,585枚（41.7%）であった。

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

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

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

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

5) 肝炎ウイルス検査に関する国民調査からみた全国一般住民のQOLに関連する解析（令和2年度田中純子研究代表）

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

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

1. 平成29年度肝炎検査受検状況実態把握調査（国民調査）の解析

- ・ 国民調査について

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

調査票が回収された10,203人のうち、EQ-5D-3L質問票の全てに回答した9,909人（男性4,283人、女性5,563人、性別不明63人）を解析対象とした。地域ブロックは、日本赤十字血液センターの旧ブロック区分とした。

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

EQ-5D-3L質問票の回答を基に、対象者のQOL値を換算表から算出した。

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

年齢構成が異なる地域間のQOL比較を可能にするため、またその地域の人口を反映した

QOL 値を算出するため、性・年齢調整 QOL 値を推定した。

(1)【全国】を基準集団としたブロック別 性・年齢調整 QOL 値

(2)【地域ブロック】を基準集団としたブロック別 性・年齢調整 QOL 値

(3) (2)を用いた全国の推定 QOL 値

(4)【全国】を基準集団とした、都道府県別 性・年齢調整 QOL 値

2. 平成 30 年度肝炎検査受検状況等実態把握調査(追加調査)の解析

・追加調査について

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

本調査は、全国 10 府県(青森、岩手、茨城、神奈川、石川、大阪、広島、愛媛、佐賀、熊本)の各自治体の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法により選ばれた 20～85 歳の日本人 11,000 人を対象に調査票を郵送した。11,000 人中 4,585 人の回答があり、有効回収率は 41.7%であった。

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

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

6) A 型肝炎ウイルス (HAV) ワクチン費用対効果に関する研究 (令和 2 年度 田中純子研究代表)

本研究では、HAV の感染モデルを構築し HAV ワクチンの費用対効果を評価した。2020 年の日本人推計人口 1 億 2,532 万 5 千人を分析対象集団とした。分析対象集団に、HAV ワクチン接種を導入した場合と、導入しなかった場合を比較し、増分費用対効果 (Increased cost-effectiveness ratio, ICER) を算出した。

集団アプローチによる HAV ワクチン接種とハ

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

ICER 算出方法について以下に示す。

$$ICER = IC/IE = (CA - CB) / (EA - EB)$$

IC: 増分費用、IE: 増分効果、CA: HAV ワクチン接種導入した場合の期待費用、CB: HAV ワクチン接種導入しなかった場合の期待費用、EA: HAV ワクチン接種導入した場合の期待効果、EB: HAV ワクチン接種導入しなかった場合の期待効果
期待効果については質調整生存年 (Quality-adjusted life year, QALY) を用いて評価した。

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

HAV 感染によって仕事や家事ができない結果生じる生産性損失などについては今回の分析には含めていない。費用対効果分析においては、将来に発生する(あるいは得られる)費用と効果を現在価値に換算するため、一定の率で割り引くことが一般的である。

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

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

本研究では、費用・効果ともに年率 2%で割引を行った。

分析期間は 5 年、10 年とした。

解析方法について以下に示す。

HAV 感染モデルは、1 年毎に健康状態が推移するとした。HAV ワクチン接種の対象者には初年度(2020 年)にワクチンを 2 回接種する設定とした。HAV ワクチンを接種した初年度の HAV 抗体獲得率は 100%とし、2 年目以降は HAV 抗体陰転化率を年率 1%とした(4-6)。HAV 感染モデルに用いた設定項目は、以下の通り。

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

7) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業 (広島県 pilot 対策) (2020 年度報告) (令和元、2 年度 田中純子研究代表)

広島県内のモデル地区（A 町、K 市、O 市）の住民（成人）を対象とした全数調査あるいは住民基本台帳を元にした層化無作為抽出法による調査を行い、ウイルス肝炎 Elimination 達成度の評価を行うとともに、陽性者への受診推奨などのモデルとなる方策を構築した。

選定したモデル地区（A 町、K 市、O 市）における肝炎ウイルス無料検査（血清疫学調査）と、同時に、希望者に対し肝臓エコー検査等のオプション検査（無料）を提供した。

希望者に対してのみ行ったオプション検査

i) ヘリコバクター・ピロリ抗体検査

ii) 肝臓エコー検査・FibroScan 検査

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

◆ 到達地域（on track）：

有病率 0.1%未満（絶対精度 0.2%）

▶ 新規感染の対策

◆ 准到達地域（working towards）：

有病率 0.1%～1.0%（絶対精度 0.2%）

▶ 課題の探索と協議

◆ 未到達地域（not on track）：

有病率 1.0%以上（絶対精度 0.2%）

▶ 基本的な広報、検査の推進、受診への確認、各種助成制度の周知

2. 肝炎に関する知識啓発活動の課題抽出

3. 陽性者の専門医療機関受療を促進するための取組（非専門医療機関向けの資料開発）

8) 医薬品販売実績データベース (IQVIA) に基づく肝炎治療の実態把握と課題の抽出 (令和元、2 年度田中純子研究代表)

国内の医薬品販売実績の全てが掌握されているデータベース (IQVIA) を解析対象とし、C 型肝炎用抗ウイルス剤に関する 30,470 件のデータを抽出した。

データ構造は販売月別、製品中分類別、47 都道府県・386 医療圏・1,341 市区群別、医療区分（病院・開業医・薬局）別、経営区分（国立・公立・準公立・その他）別、病床区分別に売り上げ錠数の情報を持つ構成である。

A'(製品区分・県圏群病床数)区分別、B'(県圏群病床数)の医療機関データの集計を行なった。

年度別薬剤投与患者数は次の式で算出した。

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

日本肝臓学会の C 型肝炎治療ガイドラインを参

考とした。

9) ウイルス肝炎排除への道程に関わる疫学指標：ブロック別にみた肝炎対策肝臓死亡の現状 (令和 2 年度 田中純子研究代表)

北海道・東北・関東・中部東海・近畿・中国・四国・九州の 8 ブロックについて、検討した項目と解析方法は以下の通りである。

1. 人口動態統計による肝臓死亡の状況

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

・ ブロック別にみた肝臓死亡率・肝臓死亡数の経年推移 (2000-2019 年)

・ 都道府県別にみた肝臓(粗)死亡率、年齢調整死亡率と肝臓死亡数の散布図 (2015-2019 年平均)

・ 肝臓死亡数および 75 歳未満年齢調整死亡率 (1958-2018 年)

・ 肝臓死亡数の年次推移 (1975-2015 年)

2. ブロック別にみた公的事業による肝炎ウイルス受検者数

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

・ 10 万人当たりの健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者数の推移 (2008-2017 年)

・ 10 万人当たりの特定感染症検査等事業による肝炎ウイルス検査受検者数の推移 (2008-2018 年)

3. 都道府県別にみた 10 万人当たりの肝臓専門医数(2020 年現在)

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

4. 肝炎対策取組状況の可視化 (レーダーチャート)

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

健康増進事業による肝炎ウイルス検査による受検スコア)、診療連携関連スコアを作成した。

10) NDBを用いたB型・C型肝炎ウイルスに起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある(受療中の)患者の実態解析(令和元、2年度 田中純子研究代表)

解析対象としたNDBの対象期間と抽出条件は、先行研究である厚生労働行政推進調査事業費補助金 肝炎等克服政策研究事業 B型・C型肝炎による肝硬変、肝がん患者における医療費等の実態調査(H28-肝政-指定-002)平成28年度 総括研究報告書(伊藤班)に概ね準じた。

NDBの対象期間は、2012年(平成24年)4月から2019年(平成31年)3月までの7年間。

抽出条件は、肝炎、肝硬変、肝がんに関連する傷病名(傷病名コード全238件)を1度でも有したことがある(疑い病名を除く)患者の全レセプトとした。

この条件で、提供を受けたNDBデータの総データ件数は約881.2億件、総データサイズは6.5TBであった。

レセプト件数は内科レセプト22.6億件、DPCレセプト0.3億件、調剤レセプト14.5億件で総レセプト件数37.5億件、入院・入院外別にみると、入院レセプト0.8億件、入院外レセプト36.7億件であった。実患者数は5,249万人分(ID1換算)であった。

NDBの申請は、2019年度の第1回審査(6月)の申請期限に従い、2019年4月26日までに行った。審査承認後、2019年10月11日に厚生労働省よりNDBデータを受領した。

なお、当初、抽出条件は、先行研究(伊藤班)と同条件で、患者の識別にID1のみを使用することとしていたが、ID1のみでは保険者が変更となった場合に追跡不可となるため、ID1、ID2の両方を使用するように条件を変更した。

特に、B型・C型肝炎患者は高齢者が多く、後期高齢者医療制度により保険者が変更となった場合もID2により追跡が可能となる。(NDBでは患者の識別に保険者番号に由来するID1と氏名に由来するID2が用意されている。)

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

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

解析方法は、提供されたNDBデータのCSVファイルより、解析用データベースを作成した。

内科レセプト、DPCレセプト、調剤レセプト間の紐づけは、患者を一意に識別可能な患者ID1または患者ID2により行った。解析用NDBデータベースを作成した後、B型・C型肝炎患者に関する情報を次の1~7の手順にて抽出した。

手順1:分析対象の抽出

手順2:分析対象をB型あるいはC型肝炎患者のいずれかに分類

手順3:B型肝炎患者のうちフェイク病名の可能性が高い患者を除外

手順4:抽出したB型あるいはC型肝炎患者の治療内容を分類

手順5:抽出したB型あるいはC型肝炎患者の肝病態を分類

手順6:検査目的の病名「肝がん」除外

手順7:患者数等算出【最終的に明らかにする解析集計項目】

2012~2018年度のNDBデータより、B型肝炎あるいはC型肝炎に起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある(受療中の)患者について、次の項目の解析および集計を行った。

- 1)【入院および入院外】肝病態別 受療中の患者数(2012~2018年度)
 - ① 全体
 - ② 男女別
 - ③ 年齢階級別
 - ④ 地域ブロック
 - ⑤ 都道府県別
- 2)【入院および入院外】2012~2018年度の年平均成長率から求めた2019~2021年度の患者推移(非代償性肝硬変・肝がん)
- 3)インターフェロン・インターフェロンフリー・核酸アナログ別肝炎治療受給者証交付実績とIQVIA医薬品処方患者数、NDB医薬品処方患者数の比較(都道府県別2014~2018年度)

4)厚生労働省肝炎対策室より依頼を受けた非
代償性肝硬変・肝がんに関する個別解析項目
(全23項目)

1.1) COVID-19 パンデミックが肝炎対策(受検・
受診・受療・フォロー)に与えた影響に関する実
態把握調査ーTask Force for Global Health 共
同企画・全国の肝臓専門医を対象としたWEBア
ンケート調査ー(令和3年度 田中純子研究代表)

日本肝臓学会の協力のもと、厚労省肝炎政策研
究事業3班(疫学班、拡充班、肝炎ICT班)と米
国Task Forceの共同企画として、日本肝臓学会
に所属する医師を対象としたWEBアンケート調
査を実施した。

調査項目は、米国Task Forceの調査票(Global
Survey of COVID-19 impact on hepatitis
prevention, care and treatment)を日本版にア
レンジしたが、ほぼ同じ項目を設定し、Task Force
が行った調査結果との比較を可能とした。本調査
は2021年8月24日から10月3日の期間に実施
し、日本肝臓学会に所属する医師196人から得た
回答より日本におけるCOVID-19パンデミックが
肝炎対策に与えてきた影響を評価した。

1.2) 令和2年度肝炎ウイルス検査受検状況等実態
把握調査(国民調査) <考藤班合同>(令和2、
3年度 田中純子研究代表)

20~85歳までの日本人20,000人を対象に、郵
送による肝炎ウイルス検査受検状況等実態把握調
査票配布及び回収を行った。対象者数20,000人
の設定は、各都道府県別の見込み受検率50%、絶
対精度10%、回収率30%で算出した。選挙人名簿
から層化二段階無作為抽出法により250自治体、
各自治体対象80人(計20,000人)を抽出した。

調査期間は令和3年3月3日(水)~令和3年
3月31日(水)、白票等の無効票を除いた有効回
収数は8,810件(回収率44.1%)であった。2011・
2017年度実施の「肝炎検査受検状況実態把握事業」
の結果と比較することにより、受検状況の経年的
変化だけでなく、受検を認識していない人の特徴
を覚えている人の特徴を明らかにし、今後の肝炎
ウイルス検査及び治療をさらに推進するための肝
炎対策の基礎資料として活用すること、また非認
識受検率の低下に繋がる方策について検討した。

1.3) NDB から算出した受療患者数に基づいた肝
炎ウイルス持続感染者数の将来予測
ー抗HBV薬の効果を加味したシナリオー(令和3
年度 田中純子研究代表)

HBV排除可能な新薬が2025年に開発・上市・
普及されたと仮定した場合、HBV持続感染者数に
与える影響について、次のケースについてシミュ
レーションを用いて検討した。

- ① 【HBV新薬の開発がないまま推移した場合】
2015年の治療実態・治療成績が維持されると
仮定(令和元年度報告書で報告済)
- ② 【2025年にHBV新薬が開発され治療成績が
改善する場合:基本設定】
 - (1) HBV新薬の治療適用:慢性肝炎
 - (2) HBV新薬のHBV排除率:60%
 - (3) HBV新薬の治療割合:50%
- ③ 【基本設定の各種パラメータを動かした場
合:感度分析】
基本設定のパラメータを以下の範囲で変化さ
せ、HBV持続感染者数の変化について感度分
析により、検討した。
 - (1) 新規診断(掘り起こし):2,500~7,500人
/年
 - (2) HBV新薬の治療適用:慢性肝炎と代償性肝
硬変
 - (3) HBV新薬のHBV排除率:20%~95%
 - (4) HBV新薬の治療割合:30%~95%

1.4) ウイルス肝炎 elimination の道程に関わる疫
学指標と目指すべき目標 <考藤班・金子班合同
>(令和3年度 田中純子研究代表)

WHOは、ウイルス肝炎のelimination(排除:
新規感染率90%および死亡率65%のreduction)
を2030年までに目指すことを世界の国々の目標
として掲げた。この目標の達成度を評価するため
に、特にC型ウイルス肝炎について、5つの疫学
指標(1.Overall:総合評価、2.Test:C型肝炎ウ
イルス検査受検、3.Treat:C型肝炎治療
(IFN/DAA)、4.Prescribe:DAAによるC型肝炎治
療、5.WHO:WHO指標達成度)を設け、疫学指
標別にC型肝炎ウイルス感染対策の評価項目より
対象を選定し、算出値を重要度に合わせて重みづ
けたスコア値に換算し評価を試みた。

C. 研究結果・考察

1. 肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究

1) 長崎県小離島における HCV キャリアの *micro-elimination* を目指した取組み (令和元~3 年度 山崎一美)

長崎県小離島 (人口 2,291 人) において、1990 年から開始したスクリーニングの受診者は実人数で 5,632 人に達しほぼ全住民のスクリーニングが行われた。このうち 80 名の C 型肝炎罹患患者を確認し、医療機関へ受領勧奨し、全例受診した。2021 年までの最終転帰について検討した結果、SVR に至ることなく死亡した症例は 53 例 (86.9%)、その内訳は、肝疾患関連死は 18 例 (34.0%)、他病死 35 例 (66.0%) であった。残りの 9 例は抗ウイルス療法で SVR 達成した。最終治療者の治療終了日は 2020 年 6 月に C 型肝炎ウイルスキャリア患者は撲滅したと思われる。

2) 長崎県五島列島における全島スクリーニング・肝病態フォローされている HBV キャリア由来株の HBVDNA のゲノム学的解析 (Full-sequence・系統樹・変異点等) による疫学的研究 (令和元~3 年度 田中純子研究代表)

- ・ 1980 年から 2017 年の期間に長崎県五島列島の上五島地域の医療機関・地域健診・職域健診を受診し、HBs 抗原陽性と判明した成人 951 名のうち、910 名 (男 523 名、女 387 名) の保存血清を対象とした。910 例の Real time PCR によるウイルス量は、 1.0×10^8 copy/ml 以上が 189 例と最も多く、中央値 4.35×10^4 copy/ml であった。
- ・ 910 例中、760 例の SP 領域、70 例は S 領域合計 830 例に対して Sequence 解析が可能であった。SP 領域における sequence 解析が可能であった 760 例において、734 例が genotype C、23 例が genotype B、3 例が genotype A に属した。系統樹では、Genotype C の株は C2 の中国由来の株の近くに集積が認められる他、C1-C14 に渡りサブタイプの多様性が認められた。S 領域における Sequence 解析が可能であった 70 例において、69 例が genotype C、1 例が genotype A に属した。

- ・ 最終的に 910 例のうち Sequence 解析が可能であった 830 例 (SP 領域: 760 例、S 領域: 70 例) において、96.8% (803/830 例) が genotype C、2.8% (23/830 例) が genotype B、0.4% (4/830 例) が genotype A に属した。先行研究との比較では九州の内訳とほぼ同等であった。
- ・ SP 領域における sequence 解析が可能であった 760 例のうちウイルス量を考慮に入れて選出し、Full-Sequence 解析を試み、92 例の Full-Sequence が得られた。Genotype A の株はスペイン由来の株と最も近縁であり、欧州由来であることが示唆される。Genotype C の株は SP 領域の系統樹では C2 に集積がある他 C1-C14 まで多様に分布していたが、Full-Sequence の系統樹においては全例 Genotype C2 であり、中国、台湾、ホンコン由来の株と近縁であった。さらに、5 か所に明らかな集積が認められた。
- ・ Full-Sequence が得られた 92 例の変異の有無と最終観察時の肝病態 (AC, CH, LC, HCC) について集計した。G1613A の変異がある場合とない場合を比較して肝病態が進行 (LC, HCC) となるオッズ比 3.77 ($p=0.044$) と最終観察時に病態が進行していることを示す結果となった。C1653T の変異もオッズ比 2.45 であったが、有意差は認められなかった ($p=0.144$)。

3) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査 (令和元~3 年度 佐竹正博)

【HCV】

2018 年 5 月 8 日から、2021 年 11 月 4 日までの間に収集された検体は、ベースライン検体 2,190 本、退院後検体 1,583 本である。一人の患者から複数回採血した例があるので、患者数にすると、ベースライン検体は 2,069 人分、退院後検体は 1,254 人分、両者そろっているのは 1,182 人である。2020 年に入ると新型コロナウイルスの感染拡大により、当該医療機関での入院加療患者の減少と医療体制の変化があり、検体を収集することがほとんどできなくなり、目標とした 4,000 人に及ばなかった (達成率 31%)。

この医療機関では 16 の診療科の協力を得ているが、退院後検体については、消化器外科、呼吸器外科、乳腺外科、整形外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、移植外科などから多くの検体を得ることができた。男女比は、男性 645 人 (51.4%)、女性 609

人(48.6%)であった。その年齢分布は、予想されるように60歳代、70歳代の患者で過半数を占めている。

退院後検体のある1254人のうち、HCV抗体が陽性であったのは41人(男性33人5.1%、女性8人1.3%)で、有意に男性に多く、また高齢者に多い。これら41人すべてがベースライン検体もHCV抗体陽性であった。この中に、ベースライン検体が医療機関の検査で陰性と報告された患者が一人いたが、中央研究所で測定すると陽性であり、使用する検査法の感度の違いにより陽転と判定される恐れのある例であった。総じて、対象となった1254人中、入院加療中にHCV抗体が陽転した例はなかった。

この医療機関で入院治療した対象患者のHCV抗体陽性率は3.3%(41/1254)であった。消化器外科と呼吸器外科の患者でHCV抗体陽性率が高かった。

【輸血後HCV感染疑い報告の現状の調査】

次に、2015年から2020年までの6年間に、日赤に報告された輸血後HCV感染疑い例を調査した。報告は6年間に134例にのぼった。輸血された血液製剤数は患者一人あたり平均約9本で、9人のドナーからの血液を輸血されたことになる。輸血血液のNATが陰性であっても、理論的には、そのドナーがNATのウィンドウ期にあった可能性がわずかながら残る。そこで、そのドナーを当該献血後一定の期間において再検をし、そこでHCVに感染していないことが証明できれば(HCV抗体陰性)、ウィンドウ期の献血ではなかったことが示される。すなわちその感染例が、輸血によるHCV感染ではなかったことが確立される。このようにして、輸血された血液のすべてのドナーの事後調査が終了した患者は62例(62/134、46%)で、全員HCVマーカーの陽転はなかった。すなわち、これら62例については輸血によるHCV感染は完全に否定される。このうち、何らかの侵襲的手技を施された患者は29例、内視鏡を受けた患者が9例、透析患者が2例であった。62例の基礎疾患を下に示す。

いっぽう、関与した血液ドナーのうち一人でも調査が未了であれば、その症例については輸血感染の最終判定は保留となる。そのような例は44例ある。これらの例でもドナー数としては約80%が調査済みで、いずれもHCVの陽転はない。

輸血前検査が陽性であったり、輸血後の陽性反応が非特異反応であったなどの理由で、疑い報告が取り下げられた例が20例あった。その他、輸血前もHCV抗体陽性であったが、輸血により重感染が疑われる例などが8例ある。

【HBV】

観察期間にエントリーした献血者は、男性2,274,055人、女性1,060,028人、合計3,334,083人であった。このうち、NATのみの陽転化が79人、NAT+HBsAgの陽転化が63人、NAT+HBsAg+HBcAbの陽転化が52人であった。これら3者は新規感染者である。HBsAg単独陽転化が952人いたが、これはすべてNAT陰性であり、HBsAgの非特異反応とみなした。ただしここにはHBsAg抑制試験の結果は含まれていない。HBcAb陽転化は938人おり、理論上は感染後の状態とみなせるが、この中にHBsAbが陰性でHBcAbの抗体価が1.0と2.0を示す弱陽性がそれぞれ504人、117人いる。これらの抗体価の分布を年齢別にみると、どの年代でも1.0と2.0が高い頻度を示して全く同じパターンを示しており、これらがHBcAbの非特異反応であることを強く示唆している。したがってここでは、HBsAb陽転を伴わないHBcAb単独陽転者801人を除いて、HBs抗体も同時に陽転した137人だけを真の感染とした。総じて、新規感染者を合計331人(79+63+52+137)とした。ただしHBcAb単独弱陽性者の中に、実際にHBVに感染したがごく弱いHBcAbの免疫応答を起こし、検査で陽性とならないようなHBsAb産生に終わったような例が含まれる可能性はある。

69歳まで10歳ごとの新規感染率を男女別に人数比で示したのが粗陽転率である。予想されるように、20歳代が男女とも最も新規感染率が高く、10、30歳代がそれに続く。30歳代以後年齢を加えるにしたがってその頻度は低下する。どの年代でも男性が女性より高い感染率を示し、男女差は40、50歳代で大きくなる。さらに、各献血者の観察日数を総和し、10万観察人年あたりの新規感染率を出した。人数比による粗陽転率とほぼ同じ傾向を示したが、10歳代の男性の新規感染率が20代のそれとほぼ同じレベルとなる。

次に、各年代の日本の人口を厚生省資料より抽出し、それに10万人年あたりの感染率を乗じて、献血可能年齢域の各年代の1年間の新規感染数を推定した。10歳代から60歳代までの新規感染数

は全国で1年間に3,149人と見積もられた。20歳代で最も多く、以後加齢とともに漸減している。なお人口統計資料においては5歳区切りの数値を利用したため、献血で得られる16～19歳の感染率を15～19歳人口にそのまま当てはめて、15歳からの感染数とした。

4) 感染症サーベイランスによる急性肝炎の発生状況とその感染経路の解析 (令和元～3年度 相崎英樹)

2012年の受診勧奨開始前はB型C型肝炎ウイルス陽性者の肝疾患専門医療機関受診率はいずれも35%程度だったが、毎年手紙による受診勧奨を行ったところ、2019年にはB型肝炎ウイルス陽性者の約80%、C型肝炎ウイルス陽性者の約90%が専門医療機関を受診していた。通院勧奨は、2012年の勧奨開始前はB型C型肝炎ウイルス陽性者の肝疾患専門医療機関通院率はそれぞれ35%、55%程度だったが、2019年にはB型肝炎ウイルス陽性者の約60%、C型肝炎ウイルス陽性者の約70%が専門医療機関を通院していた。受療勧奨は、2012年の勧奨開始前はB型C型肝炎ウイルス陽性者の肝疾患専門医療機関通院率はそれぞれ5%、15%程度だったが、2019年にはB型肝炎ウイルス陽性者の約15%、C型肝炎ウイルス陽性者の約50%が治療を受けていた。受診勧奨開始後何年目に専門医療機関を受診したか調べたところ、B型肝炎、C型肝炎いずれも1年以内に約65%が受診しており、3年目までにいずれも95%が受診していた。陽性者を年齢別に分別したところ、B型肝炎、C型肝炎いずれも60歳以上が大部分を占め、特にC型肝炎ではほとんどが70歳以上と高齢化していた。

5) 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— (令和元～3年度 田中純子研究代表、高橋文枝、腰山誠)

岩手県において、1986年4月から2021年3月までの間に、HBs抗原検査を受診した651,634人(出生年1914年～1989年)のHBs抗原陽性率は、1.75%であった。出生年別に見ると、1917年出生群(4.51%)と団塊世代である1944年出生群(2.41%)にピークが認められた。1944年出生群以降HBs抗原陽性率は低下しつつあったが、

従来の2つのピークより低率ながら、1968年出生群(1.79%)に3つ目のピークが認められた。1968年出生群以降では再び減少に転じ、B型肝炎ウイルス母子感染防止対策事業を岩手県全県で実施した1986～1989年出生群のHBs抗原陽性率は0.06%(95%信頼区間 0.00%～0.12%)まで低下していることが明らかになった。

一方、HBs抗体検査を受診した263,988人(出生年1911年～1999年)のHBs抗体陽性率は、22.71%であった。1940年までの出生群では、30%以上のHBV感染既往者がいたが、その後減少し1981～1999年出生群のHBs抗体陽性者の内、感染既往と考えられるHBs抗体陽性率は0.51%と算出された。HBV水平感染の率は減少を続け現在は極めて低率であると推測された。

また、1996年4月から2021年3月までの間にHCV検査を受診した受診者総数は、544,378人(出生年1922年～1991年)でHCVキャリア率は0.55%であった。

1922～1930年出生群のHCVキャリア率は1.72%(95%信頼区間 1.56%～1.88%)であったが、その後減少を続け1981～1991年出生群のHCVキャリア率は0.01%(95%信頼区間 0.00%～0.02%)と、極めて低率であった。

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

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

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

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

標準試薬をゴールドスタンダードとしたところ、

検討試薬の感度は 94.6 (247/261)、特異度 99.5% (6/1197) であった。

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

相関係数(r) : 0.881、

一次回帰式 $y=0.85+0.28x$ であった。

また、対数目盛でみると、

相関係数 R : 0.957、

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

であった。

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

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

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

1. 出生年別にみた HBV キャリア率・HCV キャリア率

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

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

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

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

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

リア率は、ほぼ像時期の 2012-16 年初回供血者集団と同値であった。

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

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

8) 健診受診者を対象とした B 型肝炎ウイルス暴露率の出生年別推移について (令和 2 年度 田中純子研究代表, 小山富子)

人間ドックまたは住民健診または職域健診を受診した 9,431 人を対象として、HBs 抗原・HBs 抗体・HBc 抗体を測定した。

1. HBs 抗原測定結果

HBs 抗原陽性率は 1.28% (121 / 9,431 95% 信頼区間 1.06%~1.51%)、男性は 1.64% (80 / 4,881 95% 信頼区間 1.28%~1.51%)、女性は 0.90% (41 / 4,550 95% 信頼区間 0.63%~1.18%) で男性が有意に高率であり、すべての年代で男性の HBs 抗原陽性率が女性に比べ高率であった。HBs 抗原陽性率のピークは男女ともに出生年 1951 年~1960 年であった。

2. HBs 抗体測定結果

HBs 抗体陽性率は 17.01% (1,604 / 9,431 95% 信頼区間 16.25%~17.77%)、男性は 16.25% (793 / 4,881 95% 信頼区間 15.21%~17.28%)、女性は 17.82% (811 / 4,550 95% 信頼区間 16.71%~18.94%) と男性に比べ女性がやや高い陽性率であった。

出生年別・男女別にみると、出生年 1913 年~1930 年群の陽性率が最も高く、出生年が進むに従い陽性率は低下した。出生年 1913 年~1930 年群、出生年 1931 年~1940 年群は男性の陽性率が高かった。しかし、出生年 1941

年～1950 年以降群では女性の陽性率が男性より高率であった。

3. HBc 抗体測定結果

HBc 抗体陽性率は 17.45% (1,646 / 9,431 95%信頼区間 16.69%～18.22%)、男性は 18.40% (898 / 4,881 95%信頼区間 17.31%～19.48%)、女性は 16.44% (748 / 4,550 95%信頼区間 15.36%～17.52%) と男性が女性に比べ高率であった。

男女ともに出生年 1913 年～1930 年群の陽性率が最も高く、出生年が進むに従い陽性率は低下した。

4. HBV 暴露率

HBs 抗原陽性者中 2 名 (出生年 1959 年女性と 1962 年女性) が HBc 抗体陰性であったことから、HBs 抗原陽性または HBc 抗体陽性を HBV 暴露率として算出したところ、男性が女性に比べ高率であった。

5. 「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陽性群」と「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陰性群」

HBs 抗体陽性者について、HBV の感染既往である「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陽性率」と HBV ワクチンによる獲得抗体である可能性が高い「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陰性率」を求めた。男女間に差は認められなかった。

男女ともに出生年 1913 年～1930 年群の陽性率が最も高く、出生年が進むに従い陽性率は低下した。一方、「HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陰性群」をみると、女性が有意に高率であった。

出生年 1941 年～1950 年以降群で男性に比べ、女性の陽性率が高い傾向が認められた。また、女性は出生年 1941 年～1950 年以降群で出生年が進むに従い陽性率が上昇する傾向が認められた。

以上により、出生年 1961 年以降、男性より女性の HBs 抗体陽性率が高率であることが報告された。

岩手県において、出生年 1961 年以降の女性の感染の機会が増加しているか否かを明らかにすること目的として、HBs 抗原・抗体の測定に HBc 抗体の測定を加え、出生年 1913 年～1994 年の 9,431 人の集団における HBV 暴露率を男女別・出生年別に算出した。HBV 暴露率は男性が女性に比べ高率であった。また HBc 抗体陽性率は男女共に出生年が進むに従い HBV

の感染の機会が減少していることが確認できた。

HBs 抗体陽性率をみると、男女共に出生年が進むに従い陽性率が低下していることが確認できた。一方、女性の HBs 抗体陽性率が男性より高率となる出生年 1941 年～1950 年以降群で、HBV ワクチンによる獲得抗体である可能性が高く、その率が女性が男性に比べ高いことが分かった。

9) 住民基本台帳から無作為抽出した一般集団におけるエコー検査と FibroScan 検査結果に基づく脂肪肝有病率と肝線維化ステージ分布 (令和 2、3 年度 田中純子研究代表)

肝臓エコー検査と FibroScan 検査を 488 人に対し実施した結果、次のことが明らかとなった。

- ・ 肝臓エコー検査では、全体の 24.6%が脂肪肝、32.8%が軽度脂肪肝と判定された。FibroScan (CAP) では 27.5%が高度脂肪化、11.1%が中等度脂肪化、12.5%が軽度脂肪化と判定された。エコーで正常肝かつ FibroScan で肝脂肪化ありと判定されたのは 4.6%、エコーで脂肪肝かつ FibroScan で肝脂肪化なしと判定されたのは 10.6%であった。エコーによる脂肪肝診断と FibroScan (CAP) による脂肪肝診断はかなり一致していた (weighted kappa = 0.6; 95% CI, 0.57-0.67; P<0.0001)。軽度脂肪肝を含めると、エコーまたは FibroScan 判定による脂肪肝の有病率は 62.1% (303/488) となり、これまで報告されている一般集団 (健診受診者集団) の脂肪肝有病率の約 2 倍の水準であった。
- ・ 対象者 488 人中、肝硬変あり (FibroScan 肝硬度測定: 肝硬度 10.0kPa 以上) と判定されたのは 5 人 (1.0%、60 代男性 3 人・70 代男性 1 人・60 代女性 1 人) であった。肝硬変の成因については、2 人は HBV 感染 (+脂肪肝)、2 人は NAFLD/NASH、1 人は NAFLD/NASH 肝硬変 (+HBV 既往) と考えられた。
- ・ 対象者 488 人中、高度線維化あり (FibroScan 肝硬度測定: 肝硬度 8.0-9.9kPa) と判定されたのは 9 人 (1.8%) であった。肝線維化の成因については、1 人は HBV 感染 (+脂肪肝)、7 人は NAFLD/NASH、1 人は NAFLD/NASH (+HBV 既往) と考えられた。
- ・ 対象者 488 人の結果について多変量解析を行い、

肝硬度評価 [中等度以上の肝線維化] (FibroScan による肝硬度 6.6kPa 以上) に独立して有意に関連する因子は、60 代以上 (AOR3.2、95%CI: 1.5-6.9)、脂肪肝あり (AOR2.3、1.1-6.2)、HCV 抗体陽性 (AOR8.4、1.0-68.4) であった。

- ・一般集団に潜在する肝線維化症例を拾い上げるための非侵襲的方法として、肝線維化スコアリング指標 (FIB4-index) と血清線維化マーカー (IV型コラーゲン 7S) の有用性評価を試みた。その結果、IV型コラーゲン 7S の測定値分布 (中央値) は FibroScan による肝硬度評価に伴った分布を示したが、FIB4-index では正常・軽度線維化群と高度線維化群に有意差がなかった。FibroScan による肝硬度評価分類を Reference standard とした ROC 解析 (正常・軽度線維化 vs 中等度以上線維化) では、FIB4-index よりも IV型コラーゲン 7S の方が肝線維化初期の拾い上げに適している可能性が示唆された (AUROC: FIB4-index=0.675、IV型コラーゲン 7S=0.781)。

10) 高齢者福祉施設職員および入所者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 (令和元~3 年度 田中純子研究代表)

広島県内の高齢者福祉施設 (4 施設) の①入所者 255 人 (平均年齢±SD 85.8±7.8 歳、女性 74.9%)、②職員 551 人 (平均年齢±SD 44.6±13.7 歳、女性 76.6%)、合計 806 人を対象と血清疫学調査を行い次の結果が得られた。

- ・C 型肝炎ウイルス検査では、まず、健康増進事業に基づく住民検診において用いられている「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順 (平成 24 年度改訂)」に従った測定と判定を行った。次に、HCV 抗体陽性であった全検体について詳細なウイルス遺伝子解析 (RNA 抽出、RT-PCR による定量測定、Nested PCR、サンガーシーケンス法によるウイルスゲノム配列の決定と系統樹分析) を行った。その結果、全 806 人中、HCV 抗体陽性者は 8 人 (入所者 7 人、職員 1 人) であり、そのうち、「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順 (平成 24 年度改訂)」による「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」すなわち判定「1」および判定「2」と判定されたのは 4 人であった。ウイルス遺伝子解析 (Nested PCR) の

結果、HCV RNA 陽性と判定されたのはそのうち 3 人 (75.0%、いずれも入所者) であった。

- ・入所者集団における HCV 抗体陽性率は 2.7% (7/255、0.7-4.8%)、HCV RNA 陽性率は 1.2% (3/255、0-2.5%) であり、一般高齢者集団 (節目検診 2002-2006 年の大規模一般集団 HCV 陽性率成績: Intervilology 2011: 2020 年時点の 75-79 歳 0.8%、80-84 歳: 1.0%、85-89 歳: 1.7%) 1 と同程度と考えられた。一方、HBs 抗原陽性率は 0.4% (1/255、95%信頼区間: 0-1.2%) であり、一般高齢者集団 (同大規模集団成績: 2020 年時点の 75-79 歳 1.2%、80-84 歳: 1.0%、85-89 歳: 1.0%) 1 よりも低率であった。HBc 抗体陽性率は 43.9% (112/255、37.8-50.0%)、HBs 抗体陽性率は 38.0% (97/255、32.1-44.0%) であった。
- ・職員集団における HBs 抗原陽性者、HCV RNA 陽性者は、いずれも 0 人 (0%、0-0.7%) であった。HBc 抗体陽性率は 7.1% (39/551、4.9-9.2%)、HBs 抗体陽性率は 15.2% (84/551、12.2-18.2%)、HCV 抗体陽性率は 0.2% (1/551、0-0.5%) であった。
- ・介護職員には職員採用時に B 型肝炎ワクチンを接種することが推奨されているが、職員 (N=551) のうち HB ワクチン接種歴があると回答した人は 38 人 (6.9%) にとどまっていた。職員の職種別にみると、看護師 (N=71) では 32.4%、介護職 (N=277) では 2.2% であった。
- ・HB ワクチン接種歴があると回答した 38 人のうち、HBs 抗体陽性かつ HBc 抗体陰性でワクチン後獲得抗体陽性と考えられたのは 68.4% (26/38) であった。HBV 感染既往歴あり (HBc 抗体陽性) は 1 人 (2.6%) であった。一方、HB ワクチン接種歴なし又は不明と回答した職員 513 人のうち、HBV 感染既往歴あり (HBc 抗体陽性) は 7.4% (38/513) であった。
- ・本調査研究によって見出された HBs 抗原陽性者は 1 人、HCV RNA 陽性者は 3 人、計 4 人であり、いずれも高齢入所者であった。陽性者に対しては、広島県および厚労省肝炎疫学班が作成している陽性者向けの説明資料、フォローアップシステムの案内、専門医受診のための紹介状を提供し、受診勧奨を行った。
- ・ウイルスゲノム解析の結果、HCV RNA 陽性者 3 人について Genotype の判別が可能であり、2 人 (85 歳男性、96 歳女性) は Genotype 1b、

ウイルス量はそれぞれ 90,746copies/ml、506copies/ml、1人(79歳女性)は Genotype2a、ウイルス量は 497copies/ml であった。なお、Genotype1b の 2例は、入所施設は異なっている。HBs 抗原陽性者 1人(86歳、女性)については、HBV DNA は検出感度以下、HBs 抗体陰性、HBc 抗体陽性、HCV 抗体陰性、肝機能正常 (AST 18U/L、ALT 8 U/L) であった。

- ・ 職員へのアンケート調査の結果、過去に B 型・C 型肝炎ウイルス検査を受けたことがあると回答した人は 20.3% (112/551) であり、一般集団(国民調査 2017)の受検率(HBV 検査 20.1%、HCV 検査 18.7%)と同程度であった。受検歴がある人のうち、受検機会が職域検診であった割合は 39.3%であり、一般集団(国民調査 2017)における同割合(35.7%)と有意差がなかった ($p=0.4379$)。
- ・ 職員の B 型・C 型肝炎の知識を問うたところ、「B 型・C 型肝炎の具体的な症状や治療を知っている」割合は、19.6% (B 型肝炎)、20.5% (C 型肝炎)であり、いずれも一般集団の知識保有率(国民調査 2017、B 型肝炎: 10.9%、C 型肝炎: 11.5%)と比べて有意に高かった ($p<0.0001$)。
- ・ 感染対策に関連する研修会などに参加したことがある職員は 69.5%であった。感染予防対策としての手袋装着率は全体では 95.6%であったが、感染対策に関連する研修会などへの参加経験有無別にみると、参加経験がある場合の手袋装着率(98.1%)は、参加経験がない場合の手袋装着率(92.0%)より有意に高い傾向があった ($p=0.0018$)。

1.1) 薬物乱用者集団における肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学調査研究(令和元~3年度 田中純子研究代表)

- ・ C 型肝炎ウイルス検査では、全 80 人中、HCV 抗体陽性者は 22 人(薬物乱用歴あり 21 人、なし 1 人)であった。ウイルス遺伝子解析(Nested PCR)の結果、10 人(いずれも薬物乱用歴あり、HCV 治療歴あり 2 人含む)が HCV RNA 陽性と判定された。
- ・ 薬物乱用歴あり精神科患者集団(N=35、医療介護従事者 1 人含む)における HCV 抗体陽性率は 60.0%(21/35、95%信頼区間:43.8-76.2%)、

HCV RNA 陽性率は 28.6% (10/35、13.6-43.5%)、HBs 抗原陽性率は 2.9% (1/35、0-8.4%)、HBs 抗体陽性率は 22.9% (8/35、8.9-36.8%)、HBc 抗体陽性率は 34.9% (12/35、18.6-50.0%) であった。HBV と HCV の共感染を 1 例(78歳・男性)に認めた。

- ・ 薬物乱用歴なし精神科患者集団(N=45、医療・介護従事者 18 人含む)では、HCV 抗体陽性率は 2.2% (1/45、0-6.5%)、HCV RNA 陽性率は 0% (0/45、0-8.2%)、HBs 抗原陽性率は 2.2% (1/45、0-6.5%)、HBs 抗体陽性率は 31.1% (14/45、17.6-44.6%)、HBc 抗体陽性率は 17.8% (8/45、6.6-28.9%) であった。
- ・ 薬物乱用歴のある精神科患者集団では薬物乱用歴のない精神科患者集団と比較して、HCV 抗体陽性率および HCV RNA 陽性率はいずれも有意に高かった ($p<0.0001$ 、 $p=0.0001$)。
- ・ 両集団の HBs 抗原陽性率は 2.9%、2.2%と、有意差を認めなかった ($p=0.8568$) が、HBc 抗体陽性率は、薬物乱用歴のある精神科患者集団において薬物乱用歴のない精神科患者集団よりも高い傾向があった (34.3% vs 17.8%、 $p=0.0907$)。推定ワクチン接種率 (HBs 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性)については、薬物乱用歴のない精神科患者集団 (17.8%、8/45) は薬物乱用歴のある精神科患者集団 (0.0%、0/35) よりも有意に高値であった ($P=0.0086$)。ワクチン接種歴ありと推定された 8 人の精神科患者の職業は、全員医療・介護職であった。
- ・ 薬物乱用歴あり精神科患者集団における HCV 抗体陽性者 21 人中、治療歴不明かつ HCV RNA 陰性であり HCV 自然排除後と考えられた人は 7 人 (33.3%)、治療歴があり HCV RNA 陰性 (HCV 治癒後) であった人は 4 人 (19.0%)、治療歴なし/不明かつ HCV RNA 陽性であった人は 8 人 (38.1%)、治療歴があり HCV RNA 陽性であった人は 2 人 (9.5%、50 代男性・Genotype1b、60 代男性・Genotype 不明) であった。
- ・ 薬物乱用歴なし精神科患者集団における HCV 抗体陽性者 1 人は、治療歴があり HCV RNA 陰性 (HCV 治癒後) であった。
- ・ HCV RNA 陽性者 10 人(全例薬物乱用歴あり)のうち、6 人についてサンガーシーケンス法を用いてウイルスゲノム配列の決定を行った

(他 4 人については現在解析中)。HCV ウィルス Genotype は、1b 型 2 人 (43 歳男性、78 歳男性)、2a 型 2 人 (49 歳男性、51 歳女性)、2b 型 2 人 (54 歳男性、40 歳女性) であった。2b 型の 2 人については HCV ウィルス塩基配列の一致度は 98.8% であった。

- ・ 同 10 人のうち、6 人 (60.0%) に肝機能障害が認められた。
- ・ 同 10 人中 8 人 (80.0%) は「これまでに肝炎ウィルス検査を受検したことがある」と回答し、その受検機会はいずれも「病院受診中に行われた検査」であった。8 人のうち、「肝炎ウィルス検査後に精査を受けた」と答えた人は 3 人で、そのうち「治療を受けた」と回答した人は 2 人であった。「これまで肝炎ウィルス検査を受検したことがない」と回答した 2 人についても、手術歴・出産歴から非認識受検歴を確認できた。以上より、今回見出された HCV RNA 陽性者 10 人はいずれも、これまでの医療機関受診の際にすでに受検機会を得ていたが、70.0% の人は精査に繋がっておらず、80% の人は治療に繋がっていなかったことが明らかとなった。今回の検査結果通知の際には、主治医より専門医療機関受診を勧奨し、フォローアップシステムの案内資料もあわせて配布した。
- ・ 薬物乱用歴あり精神科患者集団 (N=35) のうち、「これまでに肝炎ウィルス検査を受けたことがある」と回答したのは 22 人 (62.9%) であり、受検機会「病院受診中に行われた検査」が最も多く 86.4%、職域健診や住民健診での受検率は 0% であった。一方、一般住民 (国民調査 2017) では、受検率 (HCV) は 18.7% であり、受検機会「職域健診」が 37.5% と最多である。このことから、薬物乱用歴のある患者に対する肝炎ウィルス検査が医療機関において行われている一方で、職域や住民健診での受検機会は利用されていない可能性が示唆され、医療機関にかかっていない場合の受検促進については課題と考えられた。これまで受検したことがないと回答した薬物乱用歴のある 11 人のうち、未受検の理由として最も多かったのは「自分の健康状態に自信があり、必要性を感じなかったから」(4/11、36.4%) であった。また、注射針共用に感染リスクがあることを知らない割合は、HBV 感染については 51.4%、HCV 感染については 28.6% であった。感染リスクの知識啓発とあわせて、受

検促進のための取組を強化する必要がある。印象に残っている「肝炎ウィルス検査に関する情報や広告」として最も回答が多かったのは「テレビ番組」・「テレビ CM」であり、情報発信ツールとして効果的と考えられた。

1.2) カンボジアにおける妊婦を対象とした肝炎ウィルス母子感染状況把握のための前向き血清疫学的研究 (令和元~3 年度 田中純子研究代表)

2020 年 2 月~2020 年 9 月にカンボジア王国シェムリアップ州の 3 医療機関 (Mondul Mouy Health Center, Angkor Chhum Referral Hospital, Siem Reap Provincial Hospital) の産婦人科を受診し、本研究の参加に同意が得られた 1,565 人 (平均年齢: 28.3±5.7 歳) の妊婦を対象とし血清疫学的前向きコホート調査を実施した結果、次のことが明らかとなった。

- ・ 妊婦集団 1,565 人の調査登録時の HBsAg 陽性は 67 例 (4.28%) であり、中程度 (Intermediate: WHO) の感染状況であることが明らかとなった。同集団調査登録時の HBsAb 陽性は 603 例 (38.5%)、HBcAb 陽性は 362 例 (23.1%) であった。HCV 抗体陽性者は 8 例 (0.51%) であった。また多変量解析により、HBV 持続感染のリスク低減に有意な項目は HB ワクチン接種であることが示唆された。
- ・ 妊婦集団 1,565 人のうち HBs 抗原陽性であった 67 例中、Full-Sequence が得られた 37 例を含む系統樹解析からは、当該地域において Genotype C1 が 26 例で dominant であることが示唆された。また、系統樹解析をみるといくつかのクラスターが掲載されており、地域内での連鎖感染の可能性が示唆された。また 11 例は Genotype B と判定され、全例 B/C リコンビナントであった。
- ・ 調査登録時の HBsAg 陽性 67 例のうち 28 例 (41.8%) が HBeAg 陽性であった。対象妊婦集団の平均年齢が 28.3 歳と低いことから、HBe 抗原陽性率が高いことが推測され、HBV 母子感染のリスクも高いことが示唆される。同国においては妊婦の HBV スクリーニングと感染予防的治療「National screening program and prophylaxis treatment among pregnant women」が母子感染予防のために必要であると考えられた。

- ・現在進行中の Study-2 において、HBsAg 陽性群 35 組の 1 組の母児より母の調査登録時 HBsAg 陽性かつ児の 6 か月検診時 HBsAg 陽性が認められた。母の登録時の血清の測定結果では、HBe 抗原陽性かつ高いウイルス量が認められた。今後、母児例から得られた臍帯血の測定等を通してさらに詳しい検討を行う予定としている。一方、コントロール群 80 組の児において、6 か月検診時 HBsAg は全例陰性であった。

1 3) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (令和3年度 田中純子研究代表)

2016-2020 年における人口動態調査の調査票情報(「人口動態調査に係る調査票情報の提供」(統計法第 33 条)) の肝癌死亡情報を基に EBSMR を市区町村別、性別に算出した。

2016-2020 年における肝癌死亡の疾病地図は 2011-2020 年と比べ地域差が減少していることが明らかとなった。また、以前と同様に西高東低の傾向であった。

2. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

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

1999 年から 2017 年にわたり最大 18 年余の長期間の追跡を行っている血液透析患者コホートを対象とした血清疫学調査及び転帰調査により、肝炎ウイルス感染状況の把握、同コホートにおける肝炎ウイルス持続感染者の HBV 及び HCV の遺伝子型の分布、血液透析患者の生命予後に関連する要因を明らかにすることを目的として本研究を行った。

- 1 調査期間内の全対象者 3,968 名を 3 群に分けた 1990 年以前の透析導入群 528 名の内訳は、男性 307 名、女性 221 名、透析導入時の年齢は中央値 40 歳(31.3-49)歳、透析導入期間は中央値 25.5(18.8-30.4)年であった。1991 年から 2001 年の透析導入群 2,003 名は男性 1,179 名、女性 824 名、透析導入時の年齢は同 61 歳(50-70)歳、透析導入期間は中央値 8.8(4.7-15)年、2002 年以降の透析導入群 1,437 名は、男性 911 名、女性 526 名、透析導入時の年齢は同 66 歳(57-75)

歳、透析導入期間は中央値 6.6(3.7-9.6)年であった。

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

以上により

1. 社会で様々な肝炎対策が実施された 2002 年以降に透析導入された血液透析患者集団において、

HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率及び HCV RNA 陽性率が、低くなっている傾向を認めており、社会及び透析医療機関における肝炎ウイルス感染予防対策の効果が認められることが示唆された。

- 2.しかし、低下傾向の HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率及び HCV RNA 陽性率は、一般集団の陽性率より依然高い値を示しており、引き続き同集団における感染予防が重要であると考えられた。
- 3.透析患者集団における生命予後解析により、性別、出生年、透析開始年齢、糖尿病が生命予後に関連していることが再度確認された。本研究の長期追跡による解析により、2002 年以降の透析導入群において、B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルスに持続感染していることが生命予後不良に有意に関連することが明らかとなり、透析患者に対する積極的な肝炎治療の必要性が示唆された。

2) 慢性透析患者における HCV 新規感染後の長期予後および透析施設での肝炎ウイルス感染状況と検査・治療に関する研究 (令和元~3 年度 菊地 勲)

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

2007 年末時点での透析施設における HCV の新規感染は存在しており、生命予後低下の要因となっていたことから、透析施設から HCV を撲滅するため、HCV 感染透析患者の生命予後改善のために抗ウイルス療法の施行が重要となる。

このことから、令和 2 年に日本透析医会より発行した、「透析医療における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン(五訂版)」の第 5 章各種感染症患者に対する感染予防とその治療 C 型肝炎ウイルス (HCV) のステートメントに、「透析施設での感染対策と HCV 感染患者の生命予後改善のために、DAA を使用した積極的な抗ウイルス療法の施行を推奨する。(Level 1A)」と記載し

て、透析患者に対する治療の推奨を行った。これにより、透析室での感染対策としての治療、透析患者の生命予後を改善させるための治療、透析領域ではこの 2 つの意義があることを啓発した。

このガイドラインの啓発の状況や肝炎の有病率およびこのガイドラインが感染対策や治療に与える影響を調査するため、全国の透析施設を対象にアンケート調査を行った。

そして、慢性透析患者における HBs 抗原陽性率は 1.2%、透析導入時の HBs 抗原陽性率は 0.9%であり、この 4 年間で減少していた。令和 2 年の透析患者の平均年齢 69.4 歳、透析導入患者の平均年齢 70.9 歳であることを勘案すると、慢性透析患者および透析導入患者の HBs 抗原陽性率は腎機能正常者と同程度までに低下していた。

また、慢性透析患者における HCV 抗体陽性率は 3.8%、透析導入時の HCV 抗体陽性率は 2.6%であった。4 年前である平成 29 年の、慢性透析患者における HCV 抗体陽性率は 6.2%、透析導入時の HCV 抗体陽性率は 3.4%であり、この 4 年間で著しく減少していた。ただし、慢性透析患者においても、透析導入患者においても、腎機能正常者と比較し、高い HCV 抗体陽性率である。特に透析導入時より、つまり保存期慢性腎臓病のころから、HCV 抗体陽性率は 2.6%と高率であることが分かった。このことから、透析導入前および透析導入後早期の DAA を用いた治療が非常に重要になると考えられた。

改訂したガイドラインの認知度は 96.1%と非常に高いことがわかった。このガイドラインの認知度が、患者への HBV および HCV 関連検査の結果説明を高率として、検査結果説明の徹底が患者の肝臓専門医受診の動機づけになると考えられた。そして、ガイドラインの啓発が、肝炎への意識を高めて、肝臓専門医への紹介に繋がっていることが分かった。このガイドラインを認知し活用している施設での肝臓専門医への紹介率は高く、この紹介が治療に繋がったと考えられた。今後は、更なるガイドラインの啓発を推進して、腎・透析専門医から肝臓専門医への紹介を促し、肝腎連携を進めることが透析患者での治療率を高める方法の 1 つと考えられた。

3) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討 ~HB ワクチンによる免疫獲得者に対する

る HBs 抗体低下リスク評価～ (令和元～3 年度
日野啓輔, 仁科惣治)

(1) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討:

HB ワクチン 1 回接種後の抗体反応性について、HBs 抗体価を 3 層 (<10mIU/mL, 10-100mIU/mL, 100mIU/mL \leq) に分けた比較の結果、ビームゲンの方が高い傾向にあった。

一方、ワクチン 1 回目接種後 HBs 抗体低値 (10mIU/mL 未満) 症例に対する 2 回目接種の HBs 抗体反応性は、ヘプタバックスの方が高い傾向にあった。ヘプタバックス 3 回接種者 (8 例) においては、大部分 (6 例) では 2 回目より 3 回目接種後の反応性が高い傾向であった。

(2) HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価:

HB ワクチン投与後の HBs 抗体価で 2 群 (① 10-100mIU/mL ; low-responder, ② 100mIU/mL 以上 : high-responder) に分けて比較を行った。その結果、経過観察時の HBs 抗体陰性化 (10mIU/mL 未満) 率は、①28% (22 例/78 例) に対して、②12% (7 例/59 例) であり、①群の方が②群より有意に高かった ($P<0.05$)。さらに、HBs 抗体価低下 (10mIU/mL 未満) に及ぼす関連因子について多変量解析を行った結果、独立した関連因子として“高齢”および“ワクチン接種後の HBs 抗体価 100IU/mL 未満”が挙げられた。尚、ワクチン接種後の経過中に陰転化した 23 例に対して HB ワクチンブースター接種を行い、全例 HBs 抗体が陽転化した。

4) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討 (令和元～3 年度 宮坂昭生)

治療法の進歩により抗ウイルス療法が提供された C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) キャリアのほとんどの症例で HCV の排除が可能となったが、医療機関を受診しなくては治療が受けられないため、医療機関を受診してもらう必要がある。そこで、今回、当県における HCV elimination の現状を把握し、さらなる elimination に向けて、「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における現状と課題につ

いて検討を行い、その課題についてアプローチを試みた。まず、当県における HCV elimination の状況についてみると、1) HCV 陽性率は 2010 年 0.74%、2019 年 0.58%であった。2) 40～74 歳の年齢調整 HCV キャリア率および推定 HCV キャリア数は 2009 年に比較して 2019 年は 9 医療圏すべてで減少していた。県全体でも 40～74 歳の年齢調整 HCV キャリア率は 2009 年 0.76%、2019 年 0.33%であった。また、推定 HCV キャリア数は 2009 年 4,735 人、2019 年 2,227 人であった。2009 年度から 2019 年度までに抗ウイルス療法を行い HCV が排除された 40～74 歳の HCV キャリア数は 2,313 人と推定された。3) S 町におけるアンケート調査で、抗ウイルス療法を受けた HCV キャリアは増加していた。また、S 町が新 40 歳に対して無料で行なっている HCV 検査の陽性率の推移は年々減少しており、さらに、肝がん死亡率の推移は対人口 10 万人あたりの死亡率、標準化死亡比ともに減少傾向にあった。さらなる elimination に向けた、現状と課題についての検討では、1) 40～74 歳の HCV 抗体検査未受検率は 42%で、2) 2012～2018 年度における肝炎検診後の HCV キャリアの初回医療機関受診状況は 39.3%が未受診であった。3) HCV キャリア追跡調査での通院状況の検討では年々「来院せず」が増えていた。そこで、通院中断者へアプローチを試みたが、通院中断者への受診勧奨は困難な面もあった。当県における HCV elimination は進みつつあるが、通院中断者へ受診を促す方法をさらに検討してゆく必要がある。

5) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討 (令和元～3 年度 島上哲朗)

フォローアップシステム「石川県肝炎診療連携」の参加同意者を対象に、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を特に抗ウイルス療法導入状況、肝発がんを中心に同連携参加者 1557 名中、HBs 抗原陽性 535 名、HCV 抗体陽性 494 名を対象とし解析した。HBs 抗原陽性者の平均観察期間は 6.4 年であった。2019 年 3 月末時点で、無症候性キャリア 384 名 (71.8%)、慢性肝炎 133 名 (24.9%)、肝硬変 18 名 (3.3%、代償性 15 名、非代償性 3 名)、16 名 (3%) に肝発がんを認め、死亡が 5 名 (肝がん死 2 名) であった。核酸アナログ製剤投与中が 90 名 (15.2%) であった。そのうち 78 名

(86.7%) が、少なくとも 1 回は肝炎治療費助成制度を利用していった。HCV 抗体陽性者の平均観察期間は 8.2 年で、2019 年 3 月末時点で、慢性肝炎は 427 名 (86.4%)、肝硬変 67 名 (13.6%、代償性 46 名、非代償性 21 名)、48 名 (9.7%) に肝発がんを認め、死亡が 29 名 (肝がん死 7 名、肝不全死 3 名) であった。また 378 名 (76.5%) が抗ウイルス療法を実施済みで、そのうち 239 名 (63.2%) が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。抗ウイルス療法が実施された患者と、未実施の患者の臨床背景を比較したところ、未実施の患者は、実施された患者に比べて、初診時、有意に高齢、FIB4 が高値、血小板数、トランスアミナーゼが低値であった。抗ウイルス療法が実施された 378 名中 270 名 (71.4%) が、少なくとも 1 回は肝炎治療費助成制度を利用していった。ウイルス駆除は、340 名 (68.8%) で達成され、非ウイルス駆除及びウイルス駆除不明が 154 名 (31.2%) であった。これらの結果は、今後の抗ウイルス療法の効果的な導入および肝炎治療費助成制度の有効利用を促進する上で重要と考えられた。また HBs 抗原陽性からの肝発がん症例と HCV 抗体陽性からの肝発がん症例の比較では、HCV 抗体陽性例の方が、HBs 抗原陽性例に比べて肝発がん率が有意に高値であった。HCV 抗体陽性の肝発がん症例の方が、HBs 抗原陽性の肝発がん症例に比べて、有意に初診時 APRI が高値、最終診断時の APRI、FIB4 が高値であった。HBs 抗原陽性例に関して肝発がんに関わる因子を解析したところ、経過で核酸アナログ製剤の投与あり、初診時および最終診察時 FIB4 高値 (3.25 以上) の症例で有意に肝発がんが多かった。HCV 抗体陽性例に関して肝発がんに関わる因子を解析したところ、男性、ウイルス駆除未達成 (未 SVR)、初診時および最終診察時 FIB4 高値) の症例で有意に肝発がんが多かった。さらに多変量解析では、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性ともに初診時 FIB4 高値が肝発がんに関わる因子として抽出された。検診での陽性判明時に FIB4 高値の症例、つまり肝線維化が進展した症例は、その後の肝発がんのリスクが高いため、より重点的な肝癌スクリーニングが必要と思われた。

HCV 陽性者の治療導入向上に繋げるため、最近になって受診・受療を開始した C 型肝炎ウイルス陽性者の行動変容の契機を明らかにする目的で、茨城県内の 7 医療機関にて、147 名の患者 (男性 62%, 女性 38%) を対象にアンケート調査を行った。回答者の約 8 割が感染認識後に複数年経過しており (56%が 10 年以上前)、約 7 割において、感染の認識は他の理由での医療機関受診の際であった。回答者の約 4 割が IFN-free 治療についての情報を知らなかった。一方、感染認識後の期間が長い患者ほど、IFN-free 治療について詳しく、その情報獲得源は、医療専門家 (39%)、知人や友人 (32%)、メディア (22%) の順で多かった。また、感染認識後期間の長い患者ほど、他者からの勧めやアドバイスが受療 (行動変容) に強く影響していた。入退院支援システム「Patient Flow Management (PFM)」に、入院前の肝炎ウイルス検査結果を適確に患者と主治医に通知する仕組みを導入し、陽性者の専門医受診率向上への効果を検証した結果、未受診率が 41%から 15%へ顕著に減少した。茨城県における肝炎治療医療費助成金を受給された HCV 陽性者 9,059 名を出生年齢別に集計した結果、受給者数は、概ね昭和 16~37 年出生の層で最も多く、200 件を超えていた。また、昭和 14~28 年出生において、推定 HCV 陽性者数と受給件数が概ね一致し、それよりも若年層では受給件数が推定数を上回り、より高齢層では推定者数に対して受給件数が大きく下回った。HCV 未治療患者の行動変容を促すための必要な要因 (患者の社会的背景や受診契機、臨床的背景、受診に至った理由など) について、北関東広域 (栃木・群馬・茨城) の 24 医療機関で多施設共同調査を行った。DAA 開始年齢は、開始期よりも普及期で低く、地域高齢化の影響が特に女性で強かった。8 割以上の患者が、HCV 治療歴が無い新規治療者であった。DAA 受療開始に至る経路として、他院から、自院他科からの紹介が多く、院内・地域医療連携が進んでいる一方で、検診結果を受けて自発的な受療は依然少なかった。HCV 感染認知から治療開始までの期間が、開始期よりも普及期で短く、DAA 治療に関する情報が普及していると推測された。

6) 肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究 (令和元~3 年度 池上正)

7) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学
の実態把握大規模住民健診を用いた検討 (令和元、
2年度 田中純子研究代表)

本研究では日本の大規模検診受診者コホートデータを解析し、①一般集団における飲酒量別にみた脂肪肝有病率・罹患率および関連するリスク因子 ②健診エコー受診者および NAFLD 集団における FIB4-index 値の分布 を明らかにした。

①脂肪肝有病率については、非飲酒者 (N=65,194) では 27.6%、中量飲酒者 (N=8,424) では 28.5%、多量飲酒者 (N=2,052) では 28.0%であった。多変量解析の結果、非飲酒群と多量飲酒群の脂肪肝有病頻度には有意差を認めず、肥満がもっとも強く脂肪肝有病に関連する独立因子であることが示された (AOR 6.3, 95%CI 6.0-6.5)。糖尿病合併例では 2.5 倍 (95%CI: 2.3-2.7)、性別では男性が女性の 2.0 倍 (95%CI: 1.9-2.0)、年代では 40-50 代が 40 歳未満の 1.5 倍 (95%CI: 1.4-1.6)、60 歳以上は 1.2 倍 (95%CI: 1.9-2.0)、脂肪肝有病リスクが高いことが示された。

一方、脂肪肝罹患率については、非飲酒者 3,084/10 万人年 (95%CI: 2,997-3,172)、中量飲酒者 3,754/10 万人年 (95%CI: 3,481-4,042)、多量飲酒者 3,861/10 万人年 (95%CI: 3,295-4,497)であることを明らかにした。

NAFLD の罹患率についての報告は少ない。アジアにおける NAFLD incidence に関するメタアナリシス解析では、52.34 per 1,000 (95%CI: 28.31-96.77)と報告されているが、大規模 Retrospective cohort study によって一般集団の脂肪肝罹患率を飲酒量別に示した報告はこれまでにない。

脂肪肝罹患リスク因子については、多変量解析の結果から、飲酒量は有意に関連する因子ではなく、肥満がもっとも強く関連する独立因子であることが明らかとなった (AOR 2.4, 95%CI 2.3-2.6)。糖尿病合併は 1.5 倍 (95%CI: 1.3-1.7)、男性は 1.5 倍 (95%CI: 1.4-1.6)、年代では 40-50 代が 40 歳未満の 1.3 倍 (95%CI: 1.2-1.4) 脂肪肝罹患リスクが高いことが示された。脂肪肝は可逆性のある疾患であるため、一般集団における治癒率についても今後検討していく必要がある。

多くの症例において、アルコール要素と肥満要素はオーバーラップすることから、両者を鑑

別することの意義については見直しの議論がある。本研究においても、多量飲酒者脂肪肝の実に 57.5%は肥満者であり、リスクがオーバーラップしていた。また、飲酒量で疾患を定義することについては、飲酒情報について過小自己申告しがちであるという問題や、過去の飲酒状況が反映されていないという問題がある。そのため、非飲酒者脂肪肝 (NAFLD) や中量飲酒脂肪肝に分類された人のなかには、過小自己申告した多量飲酒者や、過去多量飲酒者が含まれている可能性がある。また、non-alcoholic の定義はアルコールゼロではなく、男性 30g/日未満、女性 20g/日未満の飲酒は含まれていることから、NAFLD に分類された人においても脂肪肝発生にアルコール因子が寄与している可能性もある。飲酒量や他の肝疾患の有無は問わない包括的な疾患概念・定義として新たに提唱されている Metabolic dysfunction-associated fatty liver Disease (MAFLD) はより実態に合っていると考えられた。

疫学データをもとにモデリングにより推定された報告によると、肝線維化の進展した (ステージ 3 以上) NASH の日本国内患者数は、2016 年では 66 万人、2030 年には 99 万人にまで増加することが予測されている。アルコール性であっても非アルコール性 (obesity-based) であっても、脂肪肝に対する予防と治療の基本は生活習慣の見直しであり、そのための支援が重要である。

本研究では、健診エコー受診者を対象とし脂肪肝有病頻度を算出したが、エコー検診を受診している人は健診受診者全体の 1 割足らずであり、過去に脂肪肝を指摘された人はエコー検診を受けるという選択バイアスから、脂肪肝有病率が過大評価されている可能性もある。無作為抽出した一般集団を対象とした調査によって検証される必要がある。

②健診エコー受診者集団における FIB-4 index は高齢群ほど高値に分布し、60 代では 3.8%、70 代では 16.4%が肝線維化高リスクとされる 2.67 以上に該当した。一般集団における FIB4-index には、年齢因子が与える影響が大きいことが示唆された。FIB4-index の計算式には年齢が含まれているため、年齢に応じて診断率が変換することがこれまでも報告されている。FIB4-

index は、NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 (日本消化器病学会・日本肝臓学会) にも示されているとおり、肝疾患の診断がついた症例に対して用いるべき指標であり、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。

一方、健診エコー受診者のうち NAFLD 集団では、いずれの年代においても、非飲酒者・脂肪肝なし集団と比べ FIB4-index は有意に低値であった。その理由を探るため、FIB4-index の計算式に含まれる項目である AST、ALT の分布について評価した結果、非飲酒者・脂肪肝なし集団では AST 優位 (AST/ALT > 1.0 の割合 60.0%)、NAFLD 集団では ALT 優位 (AST/ALT > 1.0 の割合 14.8%) の分布を示した。FIB4-index 計算式の性質上、AST 優位の肝機能正常例では ALT 優位の軽度肝障害例よりむしろ Fib 4 が高値となる場合がある。AST は心、肺、肝、腎、筋肉、赤血球に分布し、肝特異性は低い。ALT は肝の細胞質に多く含まれ、肝特異性が高い。肝障害時には血清 AST、ALT ともに上昇するが、半減期の違いから、アルコール性肝障害や肝硬変では AST > ALT、慢性肝炎や脂肪肝では ALT > AST となることが知られている。肝線維化指標として設計された FIB4-index の計算式では、AST が分子、ALT が分母に含まれており、何らかの肝障害がある症例においては有用な指標である。

一方、一般集団に対する肝線維化一次スクリーニングに FIB4-index を用いることについては、一般集団でも AST > ALT であるという点からみても、適さないと考えられた。

8) C 型肝炎 DAAs 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究 (令和元年度 芥田憲夫)

C 型肝炎 DAAs 治療後で SVR を達成すると肝発癌率と肝疾患関連死亡率は減少し、肝発癌リスクが高い肝硬変症例に絞っても同様な結果が得られることが確認された。肝硬変症例における肝発癌リスク因子として治療終了後の肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標となることが示された。肝生検 NAFLD からの肝疾患関連イベント発生率は 4.17/千人年 (肝癌 3.67/千人年)、心血管系イベント 5.73/千人年、2 型糖尿病発生率 9.95/千人年。糖尿病発症は他のイベントよりも高率であった。

肝疾患イベントは心血管系と大きな差を認めず、肝疾患イベントの中では肝癌が高率であった。累積生存率は、10 年 91%、20 年 91%、30 年 91% であり、FIB-4 index は生存に寄与する予測因子として有用であった。死亡例では肝疾患関連イベントが最も生命予後に影響していた。SGLT2 阻害薬の肝組織改善効果の検討では、全例が肝細胞脂肪化と NAFLD activity score が改善し、肝線維化も 30% で改善が確認され、本薬剤の長期肝発癌抑制効果を示唆する所見が得られた。

9) B 型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げに関する研究 (令和元 2、3 年度 保坂哲也)

核酸アナログ製剤の長期投与により B 型肝癌の発症は抑制傾向となっているが一定数の肝発癌症例は存在している。よって B 型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げが重要となってくる。本研究 3 において、核酸アナログ投与症例の肝癌高リスク症例の囲い込みを目的として、肝硬変の有無、投与中の HBcAg 量、年齢の 3 因子を使用した簡便なスコアを作成できその予測能は良好であった。本研究 4 において、HBeAg 陰性非肝硬変症例を対象に、B 型肝炎ガイドラインを基に HBVDNA 量、ALT 値のどちらか一方のみ治療対象域に到達している症例をグレーゾーン (GZ) 症例とし、GZ 症例については HB コア関連抗原 (HBcAg) 量にて肝発癌リスクの層別化を行ったところ良好な層別化が得られ、肝発癌リスクの評価法の再構築が可能であった。本研究 5 においては、抗ウイルス療法無治療で肝生検を行った HBeAg 陽性例を対象に線維化進行予測モデルを構築した。年齢、血小板数、 γ GTP、AFP、HBs 抗原量の 5 因子を用いたモデルを作成し、線維化ステージ F3 以上の予測能は良好であった。

10) 岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態に関する検討 (令和元~3 年度 清水雅仁、杉原潤一)

1. 岐阜県における肝炎ウイルス診療の実施状況について

平成 28 年度に個別勧奨が終了し、健康増進事業の受検者数は減少傾向にある。特に県内で人口の多い岐阜市、大垣市、多治見市の受検者数が少ないため、これらの自治体を中心に個別勧奨を行うことは、県全体の受検者数を増やすことに繋が

る。今後は岐阜県に加え、岐阜市や大垣市等との連携をすすめ、県全体の肝炎ウイルス検査受診向上を図る必要がある。

一方、健康増進事業における肝炎ウイルス陽性率は非常に低いため(2019年、HCV 0.09%、HBV 0.47%)、肝炎ウイルス陽性者を効率よく拾い上げるためには、より陽性率が高いと考えられる対照群に注力して検査数を増やしていく必要がある。特定感染症検査等事業の陽性率は比較的高いため(2020年、HCV 0.3%、HBV 1.2%)、同事業を周知・拡充することは、肝炎ウイルス陽性者の発見増加に繋がる可能性がある。またアンケート調査の結果より、肝炎ウイルス検査受診の動機は、医療機関や薬局による情報探知が最も多いことが明らかになったため、引き続き医師会、病院協会、薬剤師会等と連携し、協力機関を拡充することで、特定感染症検査等事業の受検者数を増やす必要がある。同事業の肝炎ウイルス委託検査申込(問診)票兼結果票を変更し、問診票にフォローアップの同意欄を設けたことで、受診・受療へのstepが向上するか検討していく。

岐阜県のHBVに対する新規核酸アナログ製剤の導入件数は、190件/年前後で推移しているが、2020年、2021年はCOVID-19の蔓延による受診控えや検診機会の減少もありやや減少している。また同治療の導入件数は、全国と比較して岐阜県はやや多いが、この理由としてはまだ陽性者が残っている可能性、掘り起こし・治療介入が順調に進んでいる可能性、あるいは治療ガイドラインより積極的な治療が行われている可能性が考えられた。

岐阜県のHCVに対する新規DAA導入件数は、年々減少している。また同治療の導入件数は、全国と比較して岐阜県はやや少ないが、これに関しては陽性者数が速やかに減少しeliminationが順調に進んでいる可能性、あるいは掘り起こしがまだ不十分である可能性が考えられた。特に現在、DAA治療対象者の9割以上は初回治療症例であり、非代償性肝硬変も含め、フォローしていたHCV陽性者の治療はほぼ終了しつつある状況を考えて、初回治療患者の掘り起こしがさらに重要になると考えられた。

2.岐阜県内医療機関の肝炎ウイルス陽性者のフォローアップ・治療の実施状況

岐阜県病院協会に協力を依頼し、県内医療機関に対して感染対策、医療安全の側面から啓発活動を行った後のアンケート調査にて、肝臓専門医非常勤施設では、肝炎検査陽性患者に対する対応が主治医任せになりがちであること、また肝臓専門医非常勤施設においても、その対応は主治医任せであり病院として把握・管理していない施設があることが明らかになった。また、肝炎検査陽性患者に対する院内の取り組みが、不十分であると認識している施設の50%において、まだ受診・受療勧奨の実施準備が予定されていないことも明らかになった。これは、院内で判明した肝炎ウイルス陽性者に対する適切な受診・受療勧奨に関する問題意識が、院内スタッフ間で十分に共有されていない病院がまだ多いことを示すものであり、肝炎ウイルス陽性者をスルーせず確実に精査・治療に繋げるシステムの構築や、消化器・肝臓専門医が不在である医療施設へのきめ細やかなサポートが必要である現状が明らかになった。さらに同アンケートの要望として、岐阜大学肝疾患診療支援センター(拠点病院)に対し、受診・受療勧奨システムの構築支援を希望する施設があったため、現在、サポートを開始している。

1) C型肝炎ウイルス駆除が肝発癌に及ぼす影響に関する検討(令和元~3年度 鳥村拓司)

令和1度から3年度における「肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」において令和1年度は、高齢者におけるDirect acting antivirals(DAAs)治療によるC型肝炎ウイルス(HCV)駆除による肝発がん抑制効果を評価した。本研究では2014年から2017年までにDAAs治療を行い、SVRを達成した65歳から75歳までの症例と対照として1996年から2006年に登録した65歳から75歳までの症例でHCV持続陽性症例を用いてプロペンシティブスコアマッチにて背景を合わせて後ろ向きに肝発がん率を検討した。その結果DAAsにてSVRとなった症例からの1,2年発がん率は各々4.3%, 9.1%であったのに対し、対照群における1,2年発がん率は各々2.5%, 7.0%で有意な違いは認めなかった($p=0.07$)。以上の結果から、現時点では65歳以上の高齢者においてDAAsによるHCVの駆除は、その後の肝発がんを抑制しているとは言えなかった。ただし、初期に治療された症例には、

肝発がん高危険症例が多く含まれていた可能性があり、最終的な DAAs の肝発がん抑制効果の評価にはもう少しの経過観察が必要と考えられた。

令和 2 年度の HCV に起因する非代償性肝硬変症に対するソフォスブビル+ベルパタスビルの治療効果、安全性、および肝予備能や臨床症状の改善に関する検討では、ソフォスブビル+ベルパタスビルの治療で Child-Pugh class A:2 例、B:24 例、C:6 例、合計 32 例の治療症例のうち全例が SVR12 を達成した。肝予備能の改善に関しては、評価しえた 28 例中 10 例がスコアで 1 点、6 例が 2 点、2 例が 3 点の改善を認めた。しかし、9 例で改善がなく、1 例は悪化を認めた。患者背景をプロペンシティブスコア マッチにより合わせて肝細胞癌を根治したのちに DAAs を導入し HCV を駆除した症例における肝細胞癌の多中心性再発の頻度に関する検討では、根治術後に DAAs でウイルスを駆除された症例での肝癌再発率は、ウイルスを駆除されなかった症例に比べて優位に低かったことが明らかとなった。

令和 3 度の DAAs による HCV を駆除後の発癌頻度の発癌危険因子による層別化に関する検討では、肝発癌の危険因子である男性、年齢 62 歳以上、r-GTP44 以上、FIB-4 index 4.6 以上を各々 1 点とスコア化すると、HCV 駆除後の肝細胞癌の発生率は、危険因子スコアごとに層別化され、危険因子スコアが低い方が、発がん率が低かった。このため、危険因子スコア 0 点、1 点の症例のサーベイランスは 1 年に 1 回程度が妥当と考えられた。DAAs による初発肝細胞癌根治術後の予後延長効果に関する検討では、肝細胞癌根治後に DAAs で HCV を駆除することで予後の改善が認められ、肝癌死、肝不全死のみならず、肝疾患以外の死亡も抑制されることが明らかとなった。

1 2) C 型肝炎ウイルス排除後患者の生命予後、肝細胞癌発生後の予後、通院状況、再感染の評価 (令和元~3 年度 豊田秀徳)

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症は、経口抗 HCV 薬 (DAA) の登場により、飛躍的に HCV 排除達成例、いわゆる SVR 例が増加した。一方でこの増加した SVR 達成後の C 型肝炎患者の転帰についてはまだ不詳な点が多い。今回の研究で我々はまず SVR 症例のコホートを作成し、SVR 後の生存に対する SVR 前・HCV 持続感染時の肝細胞癌

(HCC) 根治治療施行既往の影響、肝硬変の影響を調査し、根治術後であっても HCC 既往は SVR 後の予後に大きく影響し生存率を下げることを示した。引き続き SVR 後に初発で発生した HCC 症例の声明予後を調査し、仮に SVR 後に HCC が発生しても、その予後は HCV 持続感染中 (SVR 前) に発生した HCC 症例の生命予後に比し著明に改善していることを示し、これは SVR による肝機能の改善が主要因であることを示した。

一方、我が国においては一旦 SVR が達成されれば、その後も定期通院している症例では HCV の再感染は生じないことを確認した。しかし、SVR 後の定期通院継続率は SVR 後 HCC の発生リスクにもかかわらず低下していくこと、特に感染要因がかつての医療行為や輸血ではなく、今後も感染リスクのある行為での感染が疑われる症例に SVR 後通院 drop out 症例が多いことを示し、HCV 完全撲滅のためにはこれら症例への対策の必要性があることを示した。さらに、一般の日常医療において、SVR 症例では HCV の排除にもかかわらず HCV 抗体陽性が持続するために HCV 感染例と誤認される事象を一定の頻度で経験していることが示された。

3. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究 (班長研究)

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

1. 2000 年時点および 2011 年時点の持続感染者と患者数

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

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

「② 医療機関に通院・入院している患者集団」数は 30.3 万人、52.1 万人、また「③ 感染を知ったが病院に行かない集団」数は 33.4-48.4 万人、16.8-76.8 万人と推定された。

2011年時点のキャリア数・患者数の合計は209-284万人と推定された。

また、HBV, HCV 別にみた⑥ 2000年以降の死亡は22.8万人、38.2万人、④ 新規感染はそれぞれ2.1万人(ただし、HBV持続感染者とは限らない)、3.3万人と推定された。⑤ IFN等による抗ウイルス治療により治癒(ウイルス排除)したHCVキャリアは約20-30万人と推定した。

2. 2015年時点の持続感染者と患者数

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

HBV持続感染者数及び患者数の内訳は、

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

と算出された。

また、HCV持続感染者数及び患者数の内訳は、

- ・ウイルス性肝疾患に対する薬物治療なしの患者18.1万人、
- ・ウイルス性肝疾患に対する薬物治療あり患者47.2万人、
- ・潜在キャリア22.5万人、未受診キャリア1.3 - 42.4万人

と算出された。

3. 2030・2035年時点の持続感染者と患者数

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

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

にそれぞれ減少すると推定された。

以上の結果から、NDB・大規模疫学データ・政府統計の資料に基づき、現時点の肝炎ウイルス検査の現状、医療機関受診率、抗ウイルス療法の治療成績を維持(新たな治療薬の開発は無し)すると仮定した肝炎ウイルスキャリア数の動向は、2000年301-366万人、2011年209-284万人、

200.1-248.8万人をベースとした場合、2030年99.1-130.2万人、2035年79.7-104.4万人と減少していくことが明らかになった。

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

2) 肝炎ウイルス検査の現状と治療実態把握のための全国調査—HBs抗原陽性、HCV抗体陽性妊婦の受診状況調査—(令和元年度 田中純子研究代表)

今回の調査対象となった全国の産婦人科医療機関は全4,109施設であった。そのうち1,664施設から回答を得た(回答率40.5%)。有効回答は1,657件であった。47都道府県中、最も回答率が高かったのは山口県(59.2%)、最も低かったのは埼玉県(26.8%)であった。

妊婦検診を行っている医療機関は全体の89.1%、産婦人科単科の医療機関は54.5%であった。複数診療科を有する医療機関(N=754)では、小児科を有する医療機関は79.7%、一般内科を有する医療機関は80.5%、消化器内科を有する医療機関は59.5%、肝臓内科を有する医療機関は30.9%であった。回答者(各医療機関当たり産婦人科医師1名)の年代は50-60歳代が全体の60.2%であった。性別は男性77.1%、女性22.1%であり、95.4%は産婦人科専門医資格を有していた。

【所属医療機関(産科)での対応】

1. 妊婦検診におけるHBs抗原、HCV抗体検査結果説明の実態

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

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

陽性妊婦に対し文書あるいは口頭により結果を説明している産科医療機関は全体の

99.4%であった(0.6%は無回答)。陰性妊婦に対しては98.4%の産科医療機関において口頭あるいは文書による説明を行っていた。

2. HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦に対する医療機関(産科)の対応

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

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

【産婦人科医師自身の経験】

1. HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦への対応を行った経験の有無(Q3)

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

2. HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦への対応経験のある産婦人科医師(N=1,318)において、内科紹介経験(複数回答可)としてもっとも多かったのは「妊娠中に消化器内科・肝臓内科紹介した」64.6%、次いで「すでに消化器内科・肝臓内科にかかっていたので紹介しなかった」31.9%であった。HBV・HCV別にみた妊娠中、分娩後の紹介経験には有意差を認めなかった。

一方、「産科で行った精査結果から、内科紹介は不要と判断し紹介しなかった」経験を有する産婦人科医師は23.4%であった。内科紹介不要と判断した理由(複数回答可)として最も多かったのはHCV RNA陰性(70.1%)であった。5年以内に経験を有する場合、判断根拠を「HCV RNA陰性」と回答した頻度は有意に高く($p=0.0250$)、「HBe抗体陽性」と回答した頻度は有意に低かった($p=0.0211$)。

3. 陽性妊婦に対する抗ウイルス治療の実施状況(Q5)に関する回答(複数回答可)として、もっとも多かったのは、「妊娠中も分娩後も抗ウイルス治療については把握していない」(47.1%)、次いで「妊娠中に抗ウイルス治療は行われず、分娩後の治療については把握していない」(25.5%)であった。妊娠中に抗ウイルス治療が行われたという回答頻度はHBVにおいて有意に高く、分娩後に抗ウイルス治療が行われたという回答頻度はHCVにおいて有意に高かった($p=0.0078$, $p=0.0007$)。陽性妊婦に対して抗ウイルス治療が行われなかった理由(Q6)については、「把握していない」(52.5%)が最も多く、次いで「紹介先で治療適応外と判断された」(32.1%)、「産科の精査から治療適応ではないと判断した」(10.3%)であった。HBV・HCV別にみた回答頻度には有意差を認めなかった。

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

1. 人口動態統計による肝臓死亡の状況

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

2. 公的事業による肝炎ウイルス受検者数(2008-2017年)

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

3. 平成30年度 肝炎検査受検状況等実態把握(追加調査)

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

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

肝炎ウイルス検査受検者の受検機会・場所に

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

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

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

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

4. 100 万人当たりの肝臓専門医数

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

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

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

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

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

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

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

1. 平成 29 年度肝炎検査受検状況実態把握調査（国民調査）の解析

1) 性・年齢階級別にみた粗 QOL 値

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

QOL 値の分布をみると、完全な健康である QOL 値「1」の割合は全体で 70.8%と高く、男性の 72.9%、女性の 69.2%を占めていた。年齢階級別にみると、粗 QOL 値が最も高い 30 歳代で QOL 値「1」の割合は 82.8%と高かったが、70 代では 60.3%、80 代で 37.3%と低値を示した。

2) 地域ブロック別、都道府県別にみた粗 QOL 値と性・年齢調整 QOL 値

地域ブロック別粗 QOL 値は近畿が最も高く、東北が最も低い値を示した。

- (1) 全国を基準集団とした地域ブロック別 性・年齢調整 QOL 値は、粗 QOL 値と比べて、全地域ブロックで高くなった。
- (2) 地域ブロックを基準集団とした地域ブロック別 性・年齢調整 QOL 値は、全ての地域ブロックにおいて粗 QOL 値に比べて高くなり、東海・北陸と近畿では、地域ブロックを基準集団として調整した時と、全国を基準集団とした場合の QOL 値が同じ値 0.928 であったが、関東・甲信越では、地域ブロックを基準集団として調整した QOL 値が、全国を基準集団として調整した時より高い値を示した。
- (3) (2)を用いた全国の推定 QOL 標準値は 0.922 であった。年齢調整により若年層の割合が増え、全国の粗 QOL 値より高くなった。
- (4) 全国を基準集団とした都道府県別 性・年齢調整 QOL 値では、沖縄県が 0.938 で最も高く、次いで和歌山県 0.931、栃木県 0.930 であり、最も低いのは宮城県で 0.859、次いで島根県 0.864、秋田県 0.865 であった。

3) QOL 値と背景要因（地域ブロック、肝炎検査結果、職種）との関連

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

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

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

2. 平成 30 年度肝炎検査受検状況等実態把握調査（追加調査）

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

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

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

1. 一般集団をワクチン接種対象とした場合：集団アプローチ

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

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

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

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

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

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

以上より、

本研究において算出した ICER は、HAV ワクチン接種を導入することによって得られる、国民 1 人の 1 QALY (=完全に健康な 1 年間) にかかる追加費用を意味する。一般的に、費用対効果分析に用いられる ICER の許容範囲 (上限) は国の経済状態により異なるが、日本を含めた先進国の多くでは 500-600 万円が目安とされており、これを下回れば費用対効果は良好といえる。また、ICER がマイナスの値をとるときは、ワクチンを導入する方が導入しないよりも国民 1 人の 1 QALY にかかる費用が安く済むということを意味する。

本研究では、日本国内において HAV 感染が重症化する可能性のある (ハイリスク) 集団をワクチン接種対象とした場合の費用対効果について、検討を試みた。その結果、ICER は「ハイリスク集団」が全体に占める割合には依存せず、一定となることが示された。すなわち、ワクチン接種の対象とするハイリスク集団を検討する際には、その集団の人数規模は費用対効果分析の結果には影響しない。

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

今回の検討の結果、一般住民より 0.1%医療費・QALY 損失の規模が大きい場合は、現状の日本の新規感染率でも費用対効果があると見込めることが示された。HAV 感染後に重症化する可能性のある（ハイリスク）集団としては糖尿病患者、HIV 患者などがこれまでに指摘されており、HIV 患者についてはすでに HAV ワクチン接種はガイドライン上推奨されている。

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

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

7) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業（広島県 pilot 対策）（2020 年度報告）（令和元、2 年度 田中純子研究代表）

1. コロナ禍における実施であったことから、会場内の密を回避するために 30 分毎の事前予約枠による人数調整を行い、検温やマスク着用、消毒・換気など感染防止対策を徹底した。結果として、A 町では 606 人（参加率 14.5%）、K 市では 584 人（19.5%）、O 市では 459 人（15.3%）、合計 1,649 人（14.5%）の参加を得られた。
2. HBs 抗原陽性者は A 町 3 人（0.5%）、K 市 5 人（0.9%）、O 市 9 人（2.0%）であった。HCV 持続感染者は A 町 3 人（0.5%）、K 市 0 人（0%）、O 市 0 人（0%）であった。
3. 見いだされた HBV 陽性者 17 人中 6 人（35.3%）は今回の検査で初めて感染が発覚した。そのうち 1 人には肝機能障害が認められ、FibroScan 検査では高度線維化が疑われた（肝硬度 8kPa）。
4. 見いだされた A 町の HCV 陽性者 3 人にはいずれも肝機能障害が認められ、うち 2 人は今回の検査で初めて感染が発覚した。
5. 見いだされた陽性者に対しては、広島県肝疾患フォローアップシステムの案内や専門医療機関の一覧等を個別に配布し医療機関受診を勧奨したところ、K 市の HBV 陽性者 5 人中 2 人、O 市の HBV 陽性者 9 人中 4 人が新たにフォローアップシステムに登録した（2021 年 4 月末現在）。

6. コロナ禍の影響もあり参加率が 2 割未満にとどまったため、有病率の絶対精度 0.2% を担保できなかったことを考慮し、A 町は HBV Elimination 准到達地域、K 市・O 市は未到達地域、HCV については A 町・K 市・O 市ともに Elimination 准到達地域と判定した。
7. 肝炎に関する知識啓発活動の課題抽出のため、「肝炎ウイルス検査に関する情報や広告などを見たことがない」人の特徴について多変量解析を用いて検討した結果、男性、年齢 40 歳未満、年齢 40-50 代、健康に関する情報に興味がない、非医療職がそれぞれ独立して有意に関連する因子であった。「肝炎ウイルス検査に関する情報や広告などをみたことがある」人（N=864）にとって、印象に残っている媒体としては、テレビ CM が最多（50.8%）、次いでテレビ番組（42.2%）、新聞記事（23.4%）の順であった。
8. これまで肝炎ウイルス検査を受検した認識がなかった人は 1,389 人（84.2%）であった。そのうち、未受検の理由（複数回答可）は「きっかけがなかったから」（44.4%）が多く、今回受検した理由としては「自分宛に案内状が届いたから」53.6% が最も多く、次いで「無料で検査を受けられるから」52.0%、「無料で肝臓エコー検査や血液検査などのオプション検査が受けられるから」44.6%、「案内状に書かれていた内容を読んで、自分の健康のために検査の必要性を感じたから」44.1% であった。
9. 陽性者の専門医療機関受療を促進するため、本事業の一環として、非専門医療機関向け資材（ウイルス検査実施後の手順書等）を開発した。計 1,290 部の申し込みがあり発送した。
10. オプション検査として実施した無料ヘリコバクターピロリ抗体検査では、オリジナルリーフレットを作成し、事前に対象者に配布した。陽性が判明した住民（計 634 人）に「ピロリ菌検査要精密検査者追跡票」を送付し、医療機関に対して精密検査結果のフィードバックを依頼したところ、2021 年 3 月 8 日までに、331 件（52.2%）の回答があった。ピロリ抗体陽性住民 331 人中、早期胃癌が 1 人（0.3%）、早期胃癌疑いが 2 人（0.6%）今回の検査をきっかけに見つかっている。

8) 医薬品販売実績データベース（IQVIA）に基づく

肝炎治療の実態把握と課題の抽出 (令和元、2 年度 田中純子研究代表)

1. 都道府県別 HCV-DAA 抗ウイルス剤別投与患者数の 2014-2019 年度推移の解析

全国では 2014 年度 24,008 人。

2015 年度 102,178 人。

2016 年度 69,069 人。

2017 年度 38,569 人。

2018 年度 27,716 人。

2019 年度 21,164 人。

2014-2019 年度の合計では 282,703 人であった。

全国では 2014-2019 年度において 10 万人あたりの HCV-DAA 抗ウイルス剤別投与患者数は 227.7 人、40 歳以上では 366.3 人であった。全国的に見ると全国平均の 10 万人あたりの投与患者数より多い都道府県は東日本より西日本が多い傾向にあった。

また、40 歳以上の人口 10 万人あたり HCV-DAA 抗ウイルス剤投与患者数(率)では、全国平均値をこえる都道府県が多いのは西日本地域である。

同地域の C 型肝炎ウイルス感染率および肝がん死亡率が相対的に高いことは疫学的調査等から既知であり、この状況を反映した投与患者数の成績といえる。

東日本地域ではあるが、青森、茨城、栃木、群馬、福井、山梨では投与患者数(率)が高く、広い上げと受療が効率よく運用され治療戦略と肝炎対策が進んだとも評価できる。

今回の成績では、40 歳以上の人口 10 万人あたり HCV-DAA 抗ウイルス剤投与患者数(率)が最も高かった佐賀県では、肝がん死亡率が高く住民検診の HCV キャリア率が高く、潜在的に患者数が多い背景があるものの、広い上げが適切に進み、治療に結びついていることが推察される。佐賀県では、肝がん死亡率が 2019 年全国 12 位まで下がったが、その効果の現れとも考えられる。

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

都道府県別受給者証交付件数は、2014 年度 30,955 人、2015 年度 89,810 人、2016 年度 49,388 人、2017 年度 31,507 人、2018 年度 24,913 人、2014-2018 年度全体では 226,591 人

であった。

2014-2018 年度の IQVIA データ(医薬品販売実績データ)から算出した薬剤投与患者数 261,540 人と受給者証交付件数 226,591 人を比較すると、その差分は 34,949 人であり、13.4% は交付を受けることなく投薬を受けたことが明らかとなった。

9) ウイルス肝炎排除への道程に関わる疫学指標: ブロック別にみた肝炎対策肝臓死亡の現状 (令和 2 年度 田中純子研究代表)

1. 人口動態統計による肝臓死亡の状況

全国的に肝臓死亡率は減少傾向がみられている。特にこれまで肝臓死亡率が全国 1 位であった佐賀では、2018 年には全国 2 位、2019 年には全国 19 位に下がっていた。肝臓死亡数は全国的に減少しつつあり、肝臓死亡数の多かった神奈川、福岡、広島での減少幅が大きい。

2000 年頃をピークに肝臓死亡者に占める 75 歳未満の割合が減っており、今後も減り続けていくことが予想される。

2. 公的事業による肝炎ウイルス受検者数

ブロック別にみた、40-74 歳人口当たりの健康増進事業による B 型・C 型肝炎ウイルス検査受検者数(2008~2017 年)、20~74 歳人口当たりの特定感染症検査等事業による B 型 C 型肝炎ウイルス検査受検者数(2010~2018 年)の推移を示した。

3. 10 万人当たりの肝臓専門医数

47 都道府県の人口 10 万人当たりの肝臓専門医数を示した。人口 10 万人当たりの肝臓専門医数は、中国地方が高く、石川、愛媛、福岡で多い。

4. 肝炎対策取組状況の可視化(レーダーチャート)

全国 8 ブロック別の肝炎対策の取り組みスコアの比較をレーダーチャートで示した。

10) NDB を用いた B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある(受療中の)患者の実態解析 (令和元、2 年度 田中純子研究代表)

2012~2018 年度の NDB データより B 型肝炎あるいは C 型肝炎に起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある(受療中の)患者について、次の項目の解析結果を以降に示す。

1) 【入院および入院外】肝病態別 受療中の患者数

- ① 全体
- ② 男女別
- ③ 年齢階級別
- ④ 地域ブロック別

1. C型肝炎患者（肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある受療中）

2012～2018年度にC型肝炎受療中の全体の患者数は、2012年度 507,062人、2013年度 500,799人、2014年度 482,110人、2015年度 467,715人、2016年度 397,697人、2017年度 338,094人、2018年度 304,225人であった。

2018年度の肝病態別受療中の患者数は、C型肝炎 213,493人、代償性肝硬変 22,904人、非代償性肝硬変 23,553人、肝臓 44,275人であった。受療中の患者数は2012年度より年々減少傾向であったが、2015年度から2018年度までの4年間で35.0%減とそれ以前より大きく受療中の患者数が減少した。肝病態別にみるとC型肝炎34.2%、代償性肝硬変35.4%、非代償性肝硬変41.4%、肝臓34.5%減少しており、特に非代償性肝硬変の減少率が高かった。男女別にみると、2015年度から2018年度までの4年間では、男性が35.0%、女性が34.9%減少しており、肝病態別においても同様の減少傾向がみられた。年齢階級別にみると、いずれの肝病態においても84歳以下の年齢階級で、2015年度から2018年度までの4年間に33%～52%減少している一方で、85歳以上ではC型肝炎0.7%、代償性肝硬変4.4%、非代償性肝硬変8.5%、肝臓1.8%と他の年齢階級のように減少していなかった。年齢階級別にみた受療中の患者数は2012年度ではいずれの肝病態においても75～79歳が最も多かったが、2018年度では肝臓以外：85歳以上、肝臓：80～84歳の受療中の患者数が最も多くなっており、受療中の患者数のピークがより高齢にシフトしていた。

2. B型肝炎患者（肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある受療中）

2012～2018年度にB型肝炎受療中の全体の患者数は、2012年度 149,893人、2013年度 161,312人、2014年度 169,232人、2015年度 178,265人、2016年度 182,856人、2017年度 186,581人、2018年度 187,529人であった。

2018年度の肝病態別の受療中の患者数は、B型肝炎 147,409人、代償性肝硬変 10,503人、非

代償性肝硬変 9,143人、肝臓 20,474人であった。

受療中の患者数は2012年度より年々増加傾向であるが、その伸び率は年々小さくなっており、2017年度から2018年度では0.5%の増加であった。肝病態別にみるとB型肝炎は0.8%の受療中の患者数の増加がみられるが、その他は、代償性肝硬変0.6%、非代償性肝硬変0.1%、肝臓0.7%と減少していた。男女別にみると、2017年度から2018年度の患者数は、男性が1.7%の減少、女性が3.4%の増加となっており、肝病態別では、男性はB型肝炎1.8%、代償性肝硬変3.6%、非代償性肝硬変1.5%、肝臓1.1%といずれの肝病態でも減少している一方で、女性はB型肝炎3.7%、代償性肝硬変2.8%、非代償性肝硬変2.1%、肝臓0.6%といずれの肝病態でも増加していた。年齢階級別に2017年度から2018年度の患者数をみると、いずれの肝病態においても69歳以下で0.5%～26.0%の減少がみられ、70歳以上では、4.6%～15.6%の患者数の増加がみられた。年齢階級別にみた患者数は、2012年度では肝臓以外：60～64歳、肝臓：65～69歳が最も多かったが、2018年度ではいずれの肝病態でも70～75歳が最も多くなっており、患者数のピークがより高齢へとシフトしていた。

3. 地域ブロック別にみたB型・C型肝炎に起因する患者（肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある受療中）

C型肝炎受療中の患者数の2012～2018年度7年間の推移は、いずれの地域ブロックにおいても年々減少傾向にあり、特に2015年度から2018年度の4年間に大きく減少していた。

8地域ブロック別に2015年度から2018年度の4年間の受療中の患者数をみると、北海道30.5%、東北35.4%、関東35.3%、中部東海35.7%、近畿34.4%、中国36.1%、四国33.8%、九州34.8%の減少がみられた。

B型肝炎受療中の患者数の2012～2018年度7年間の推移は、いずれの地域ブロックにおいても年々増加傾向にあるが、その伸び率は年々小さくなっており、2017年度から2018年度の受療中の患者数はほぼ横ばいであった。

8地域ブロック別に2017年度から2018年度の受療中の患者数をみると、北海道+1.3%、東北-1.9%、関東0.0%、中部東海+0.3%、近畿+2.1%、中国-0.4%、四国+2.0%、九州+0.7%と

軽微な増減がみられた。

1 1) COVID-19 パンデミックが肝炎対策(受検・受診・受療・フォロー)に与えた影響に関する実態把握調査—Task Force for Global Health 共同企画・全国の肝臓専門医を対象とした WEB アンケート調査—(令和3年度 田中純子研究代表)

コロナ禍における肝炎対策に関するアンケート調査の結果、日本肝臓学会に所属する医師 196 人から回答を得た。以下のことが明らかとなった。

- ・ 回答者の勤務する医療機関は大学病院が最も多く 52.6%、次いで公立病院が 27.6%、私立病院が 14.3%であった。回答者の 49.5%は、所属する施設において、科長・部長・医長・院長・教授・センター長などの立場であった。
- ・ 肝炎の診断・治療に関連する医薬品の供給制限はほとんどなかったにもかかわらず、HBV・HCV のスクリーニング検査、精密検査を受ける患者数は 1-25%減少したという回答が最も多かった。
- ・ Task Force が行った Global study の調査結果との比較では、日本では諸外国よりも COVID-19 パンデミックが HBV・HCV 検査、治療へ与えた影響は小さいと考えられた。また、スクリーニング検査、精密検査の減少影響に比べ、治療・フォローの減少影響は少ない傾向があった。このことは、診断を受けた患者がいったん治療につながると、そこからの脱落は少ないという日本の肝炎診療の特長を示唆しており、受検促進と、治療へのリンケージの重要性が浮き彫りとなった。
- ・ 医療サービスを COVID-19 以前のレベルに戻すために特に重要と思われる課題として、最も多かった回答は「患者の不安・恐怖」(67.4%)、次いで「COVID-19 に対応できるスタッフ不足」(49.0%)、「人手不足」(46.4%)であった
- ・ 遠隔診療の活用は COVID-19 パンデミックにより全世界的に加速したが、今回の調査の結果から、日本では遠隔診療が診療全体に占める割合が諸外国と比べて小さいことが明らかとなった。しかしながら、遠隔診療以外にも、「処方期間の延長(長期処方)」、「かかりつけ医への紹介(通院の負担軽減)」などの工夫が行われており、これらは、将来の新たな感染症危機においても役立つ対策と考えられる。

1 2) 令和 2 年度肝炎ウイルス検査受検状況等実態把握調査(国民調査) <考藤班合同>(令和2、3年度 田中純子研究代表)

肝炎ウイルス検査受検状況実態把握調査の結果から以下のことが明らかとなった。

- ・ 受検率については、H23 年度調査および H29 年度調査と同様の対象年齢(20 歳~79 歳)とした場合、2020 年度調査では、B 型肝炎ウイルス検査認識受検率は 17.1%(2011 年: 17.6%、2017 年: 20.1%)、C 型肝炎ウイルス検査認識受検率は 15.4%(2011 年 17.6%、2017 年 18.7%)であり、これまでの調査よりもやや低値となっていた。
- ・ 一方、検査受検経験率(認識受検+非認識受検)についても、B 型肝炎ウイルス検査受検経験率 71.1%(2011 年 57.4%、2017 年 71.0%)、C 型肝炎ウイルス検査受検経験率 59.8%(2011 年 48.0%、2017 年 61.6%)となり、前回 2017 年度調査とほぼ同じ値となった。
- ・ 検査結果を渡されるかについて、必ず渡されると回答したものは 77.2%であった。男女差はみられず、年齢階級別では高い年齢層のほうが、必ず渡されると回答した割合がやや高かった(20 歳代 71.7%、60-80 歳代 79.7-81.1%)。
- ・ かかりつけ医がいるかという質問について、いと回答したものは 60.8%であった。男女差はみられず、年齢階級別にみると高い年齢層になるにつれて、かかりつけ医がいると回答した割合が高くなる傾向がみられた(20 歳代 34.4%、70-80 歳代 83.1-91.2%)。
- ・ 健康診断で要精密検査となった場合の行動として、対象者全体では、高いほうから、かかりつけ医を受診(47.7%)、検診を実施した医療機関に問い合わせる(32.2%)、家族友人に相談(31.9%)、インターネットで情報収集(23.5%)であった。年齢階級別にみると、20 歳代や 30 歳代では家族友人に相談、インターネットで情報収集が高いのに対し、50 歳代以降はかかりつけ医を受診、検診を受診した機関に問い合わせるであり、年代によりその後の対応に違いがあることが明らかになった。
- ・ 肝炎ウイルス検査を受検して、その結果が陽性であると回答した 152 人のうち、医療機関を受診したものは 129 人(89%)であり、最初にか

かりつけ医を受診したものは 67 人（医療機関受診者のうち 52%）であった。最初にかかりつけ医を受診した 67 人のうち、かかりつけ医から肝臓専門医の紹介があったものは 31 人（47%）、かかりつけ医が肝臓専門医であったものは 18 人（27%）であった。

1.3) NDB から算出した受療患者数に基づいた肝炎ウイルス持続感染者数の将来予測

—抗 HBV 薬の効果を加味したシナリオ—（令和 3 年度 田中純子研究代表）

HBV 排除可能な新薬が 2025 年に開発・上市・普及されたと仮定した場合、HBV 持続感染者数に与える影響について、シミュレーションを用いて検討した結果、

①HBV 排除可能な新薬の開発がなく、現状の受診・受療状況のまま推移すると、2030 年の HBV キャリア総数は 771,463～825,898 人と推定される。（令和元年度報告書で報告済）

②2025 年に HBV 新薬（基本設定：慢性肝炎対象、HBV 排除率 60%、治療受療割合：50%）が導入されたと仮定すると、未導入の場合と比べて 10 万人程度減少する（661,701～716,196 人）と推定された。

③感度分析の結果から、治療適用を非代償性肝硬変まで広げると HBV キャリア総数は 2030 年にはさらに 2.5 万人減少、つまり、①と比べ計 12.5 万人減少すると推定された。

同様に③HBV 排除率が 95%に向上した場合には、1.3 万人、慢性肝炎患者の治療割合が 95%と仮定した場合 1.9 万人、それぞれ減少すると推定されたが、いずれも大きな減少は期待できない。その理由としては、2015 年の HBV キャリア 119 万人のうち 71%（84 万人）が無症候性キャリアであるが、仮定では、無症候性キャリアは新薬治療の対象外であるからと考えられた。

Elimination をめざすためには、治療対象を無症候性キャリアにまで拡大した新薬の開発が必要であると考えられた。

1.4) ウイルス肝炎 elimination の道程に関わる疫学指標と目指すべき目標 <考藤班・金子班合同>（令和 3 年度 田中純子研究代表）

C 型ウイルス肝炎対策の 5 つの疫学指標につい

て次の評価項目を設定した。（）は項目の重要度に合わせた重みづけ値を示す。

①Overall：総合評価

Metric1A：健康増進事業等による C 型肝炎ウイルス検査(40 歳以上)で見出だされた 2002～2019 年のべ HCV 陽性者をもとにした 2020 年人口 10 万人当たりの生存率調整 HCV 有病率 (1.0)

Metric1'：健康増進事業等による C 型肝炎ウイルス検査(40 歳以上)で見出だされた 2002～2019 年のべ HCV 陽性者と肝炎治療医療費助成受給者証交付実績(全年齢)をもとにした DAA/IFN 治療済患者除いた 2020 年人口 10 万人当たりの生存率調整有病率 (4.0)

Metric2：健康増進事業等による C 型肝炎ウイルス検査(40 歳以上)2002～2019 年のべ受検者数をもとにした 2020 年人口における C 型肝炎ウイルス検査未受検者の割合 (1.0)

Metric3：2014 年～2020 年の IQVIA 医薬品販売実績(全年齢)をもとにした 2020 年 DAA 処方患者数に対する DAA 以外(肝庇護等)の肝炎治療薬処方 HCV 患者数の割合 (1.0)

Metric5：2018 年人口 10 万人あたりの年齢調整肝がん罹患率：日本人口（総数） (1.0)

Metric6：2015 年から 2019 年の HCV 関連死亡数の減少率 (1.0)

②Test：C 型肝炎ウイルス検査受検

Metric2：健康増進事業等による C 型肝炎ウイルス検査(40 歳以上)2002～2019 年のべ受検者数をもとにした 2020 年人口における C 型肝炎ウイルス検査未受検者の割合 (1.0)

Metric4：2014～2019 年度の NDB オープンデータをもとにした外来における HCV 検査のべ算定回数の 2020 年人口あたりの割合 (0.5)

③Treat：C 型肝炎治療(IFN/DAA)

Metric1B'：健康増進事業等による C 型肝炎ウイルス検査(40 歳以上)で見出だされた 2002～2019 年のべ HCV 陽性者と肝炎治療医療費助成受給者証交付実績(全年齢)をもとにした 2020 年 HCV 陽性者における IFN/DAA 治療済率 (2.0)

Metric1'：健康増進事業等による C 型肝炎ウイルス検査(40 歳以上)で見出だされた 2002～2019 年のべ HCV 陽性者と肝炎治療医療費助成受給者証交付実績(全年齢)をもとにした

DAA/IFN 治療済患者除いた 2020 年人口 10 万人当たりの生存率調整有病率 (1.0)

④Prescribe : DAA による C 型肝炎治療

Metric1B: 健康増進事業等による C 型肝炎ウイルス検査(40 歳以上)で見出だされた 2002~2019 年のべ HCV 陽性者と IQVIA 医薬品販売実績(全年齢)をもとにした 2020 年 HCV 陽性者における DAA 治療済率 (2.0)

Metric1 : 健康増進事業等による C 型肝炎ウイルス検査(40 歳以上)で見出だされた 2002~2019 年のべ HCV 陽性者と IQVIA 医薬品販売実績(全年齢)をもとにした DAA 治療済患者除いた 2020 年人口 10 万人当たりの生存率調整有病率 (1.0)

⑤WHO : WHO 指標達成度

WHO1Aarr : Relative Target (Baseline 2015) Reduction in incidence of chronic HCV (80% reduction in incidence by 2030). 2015 年から 2019 年の HCV 有病率の減少率 (1.5)

WHO1B : Absolute target Annual incidence $\leq 5/100000 \leq 2/100$ (PWID) 人口 10 万人あたりの HCV 罹患率 (1.5)

WHO2A : Relative Target (Baseline 2015) Reduction in liver related deaths. (65% reduction in mortality by 2030) 2015 年から 2019 年の HCV 関連死亡数の減少率 (1.5)

WHO2B : Absolute target Annual mortality $\leq 2 / 100,000$ 2019 年の人口 10 万人あたりの HCV 関連死亡数 (1.5)

WHO3 : Diagnosis coverage of HCV-infected population. (90% of those infected to be diagnosed by 2030) 2015 年有病率をもとにした HCV キャリア数に対して、2015 年~2019 年に C 型肝炎ウイルス検査で陽性が見つかった割合 (1.0)

WHO4 : Treatment coverage of eligible HCV-infected population. (80% of those diagnosed to be treated by 2030) 2015 年有病率をもとにした HCV キャリア数に対して、2015 年~2019 年に DAA 治療済みの割合 (1.0)

D. 結論

1. 肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究

1) 長崎県小離島における HCV キャリアの *micro-elimination* を目指した取組み (令和元~3 年度 山崎一美)

長崎県小離島の C 型肝炎ウイルスは撲滅したと考えられる。

2) 長崎県五島列島における全島スクリーニング・肝病態フォローされている HBV キャリア由来株の HBVDNA のゲノム学的解析(Full-sequence・系統樹・変異点等)による疫学的研究 (令和元~3 年度 田中純子研究代表)

五島列島の全住民から拾いあげられた HBV 株の 96.8%が Genotype C であることが明らかとなり、さらに Full-Sequence 解析により Genotype C の株はサブタイプが C2 であること、島内という狭い地域で発生した感染集団であることが強く示唆された。変異の解析により、病態進行について、G1613A、C1653T の変異が関わっていることが示唆された。

3) 医療機関における C 型肝炎ウイルス感染の実態調査 (令和元~3 年度 佐竹正博)

【HCV】

COVID-19 の感染拡大により、検体の収集が困難になったことから、2021 年 10 月で研究を中止した。1254 人の入院治療患者の調査では、医療に関連した HCV 感染は認められなかった (95%CI: 0 - 0.29%)。日本では医療に関連する HCV 感染はまれであることが示された。いっぽう、検査法の感度の違いにより、感染の有無の判定に齟齬が生じている可能性が示された。医療に関連した HCV 感染に関する大規模調査は、当面必要ないと考えられた。院内感染対策などがあまり徹底していない中小規模医療機関での調査が望まれる。

【HBV】

HBV 感染リスクの高い行為をせず、肝炎の症状の自覚もなく、さらに HBV ワクチン接種もしていない人々の集団においては、20 歳代では男女とも HBV 感染率は 10 万人年あたり約 7 件、10 歳

台で5~6件、20歳代以後は漸減すると推定される。日本人が既知のHBV感染リスクに曝されていないと仮定すると、15歳から69歳の年齢層で1年間に約3千人の新規HBV感染が起きると推定される。

4) 感染症サーベイランスによる急性肝炎の発生状況とその感染経路の解析 (令和元~3年度 相崎英樹)

肝炎ウイルスに感染していることを知りながら肝疾患専門医療機関を受診しない陽性者が多く存在する。そこで、自治体A県O市で、検査前同意を取得することで、全ての肝炎ウイルス検査陽性者に毎年調査票により受診勧奨を行ったところ、2012年の受診勧奨開始前はB型C型肝炎ウイルス陽性者の肝疾患専門医療機関受診率はいずれも35%程度だったが、2019年にはB型肝炎ウイルス陽性者の約80%、C型肝炎ウイルス陽性者の約90%が専門医療機関を受診し、調査票による勧奨は有効であった。陽性者の高齢化が進んでいるものの、人数は減少しているため、自治体からの電話や訪問などの積極的な対応が可能になっている。

5) 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— (令和元~3年度 田中純子研究代表, 高橋文枝, 腰山誠)

1. 1914年~1989年に出生した受診者について、出生年別にHBs抗原陽性率を見ると、HBs抗原陽性率は減少を続ける中、出生年1917年(4.51%)と、出生年1944年(2.41%)と出生年1968年(1.79%)にピークが認められた。
2. B型肝炎ウイルス母子感染防止対策事業実施前後のHBs抗原陽性率を比較すると、岩手県において全県的にB型肝炎ウイルス母子感染防止対策事業が実施された1986~1989年出生群のHBs抗原陽性率は0.06%で、母子感染防止を部分的に実施した1981~1985年出生群の0.30%に比べ有意に低下していることが確認できた。
3. 30%以上存在したHBV感染既往者も1941年以降の出生群では自然減が認められた。1981~1999年出生群の感染既往と考えられるHBs抗体陽性かつHbc抗体陽性者の割合は、0.51%にまで低下しておりHBV水平感染の率は減少を続け、現在は極めて低率であると推測された。

4. HCVキャリア率は1922~1930年出生群において1.72%であったものが、1981~1991年出生群において0.01%まで自然減が認められ、現在は極めて低率であることが確認できた。

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

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

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

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

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

また、同時期の初回献血者集団の陽性率と同程度にあることも明らかになった。

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

8) 検診受診者を対象としたB型肝炎ウイルス暴露率の出生年別推移について (令和元年度 田中純子研究代表, 小山富子)

岩手県において男女共に出生年が進むに従いHBV感染の機会が減少していることが確認できた。また、出生年1941年~1950年以降群の女性は、男性に比べHBVワクチンによる獲得抗体であるHBs抗体を保有する率が高いことが分かった。

9) 住民基本台帳から無作為抽出した一般集団におけるエコー検査とFibroScan検査結果に基づく脂肪肝有病率と肝線維化ステージ分布 (令和2、3年度 田中純子研究代表)

無作為抽出した一般集団における脂肪肝有病率（エコー検査と FibroScan CAP の結果から判定）はこれまで報告されている健診受診者集団の脂肪肝有病率の約 2 倍の水準であり、対象者の約 3 分の 2 に脂肪肝を認めた。多変量解析の結果から、一般集団に潜在する肝線維化進展例を拾い上げには、60 代以上、脂肪肝（軽度脂肪肝を含む）を有する人、HCV 抗体陽性者をターゲットとすることが効果的と考えられたが、対象となる人口規模が大きいことから、肝線維化進展例を鑑別する非侵襲的方法の確立と普及が急がれる。今回、肝線維化初期の拾い上げに関して FIB4-index と IV 型コラーゲン 7S の評価を試みた結果、IV 型コラーゲン 7S の方が適している可能性が示唆された。今後、他の血清線維化マーカー（オートタキシン、M2BPGi 等）の測定も予定している。

1 0) 高齢者福祉施設職員および入所者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 (令和元～3 年度 田中純子研究代表)

広島県内の高齢者福祉施設（4 施設）の入所者および職員を対象とした血清疫学調査を実施し、806 人（入所者 255 人、職員 551 人：参加率 55.0%、78.2%）が参加した。入所者の HBs 抗原陽性率は 0.4%、HCV RNA 陽性率は 1.2%、職員に HBs 抗原陽性者、HCV RNA 陽性者はいなかった。入所者の排泄物・分泌物・血液処理時の手袋装着率が 95.6%であったことから、スタンダード・プリコーション（標準予防策）が遵守され、施設内の感染予防対策は適切に行われているものと推察された。標準予防策の実施率は、感染対策研修会への参加経験有無別に有意差があり、参加経験がある人の方が有意に高かったことから、研修会等の積極的な実施が望まれる。

1 1) 薬物乱用者集団における肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学調査研究 (令和元～3 年度 田中純子研究代表)

精神科専門病院である S 病院において、薬物乱用歴のある精神科患者集団（N=35）を対象とした血清疫学的調査を実施し、HCV RNA 陽性率が 28.6%ときわめて高い実態を明らかにした。

今回見出された HCV RNA 陽性者（N=10）はいずれも、これまでの医療機関受診の際にすでに受検機会を得ていたが、そのうちの 70.0%は精査

に繋がっていない、80.0%は治療へと繋がっていないことが明らかとなった。同集団における肝炎排除（micro-Elimination）実現に向けた課題と考えられた。

今回の検査結果通知の際には、主治医より専門医療機関受診を勧奨し、フォローアップシステムの案内資料もあわせて配布している。

薬物乱用歴のある集団において、注射針共用に肝炎ウイルスの感染リスクがあることを知らない割合は、HBV 感染については 51.4%、HCV 感染については 28.6%であった。また、同集団では、肝炎ウイルス検査受検機会が医療機関受診時に偏っており、職域や住民健診での受検機会利用率が低い可能性が示唆された。注射針共用による感染リスクに関する知識啓発とあわせて医療機関受検機会のない人への受検促進を進めていく必要があると考えられた。

1 2) カンボジアにおける妊婦を対象とした肝炎ウイルス母子感染状況把握のための前向き血清疫学的研究 (令和元～3 年度 田中純子研究代表)

カンボジア王国 Siem Reap 州の妊婦及びその新生児に対する血清疫学調査の結果、妊婦の感染状況及び母子感染の状況が明らかとなり、同国における HBV スクリーニングシステム確立の重要性が明らかとなった。

1 3) 日本における肝がん死亡の地理的分布に関する研究 (令和 3 年度 田中純子研究代表)

2016-2020 年の肝がんベイズ型標準化死亡比 EBSMR は 2011-2020 年と比べて地域差が減少していた。

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

2. 肝炎ウイルス感染後・排除後の長期経過に関する疫学研究

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

1. 血液透析集団における HBs 抗原陽性率は 1.9%、HCV 抗体陽性率 15.9%、HCV RNA

陽性率 12.0%と一般集団と比較して高い陽性率を示した。

- 2.透析導入時期別に比較すると、2002年以降になるにつれてHBsAg陽性率、HCV抗体陽性率及びHCV RNA陽性率は有意に低下する傾向を認めた。
- 3.肝炎ウイルス持続感染者のHBV遺伝子型はHBV Genotype C2、HCV遺伝子型はHCV genotype 1bが優位であった。
- 4.対象コホートの死因は、心不全、感染症、脳血管疾患が上位であり、肝細胞癌による死亡は、いずれの群も1%、肝硬変あるいは肝不全による死亡は1~2%であった。
- 5.長期にわたる透析コホートの生命予後の要因分析では、透析導入時期別にみた3群ともに性別、出生年、透析開始年齢、糖尿病が生命予後と関連を示した。
- 6.2002年以降に透析導入した群において、B型肝炎ウイルスあるいはC型肝炎ウイルスに持続感染していることが有意に生命予後に関連していた。

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

2) 慢性透析患者における HCV 新規感染後の長期予後および透析施設での肝炎ウイルス感染状況と検査・治療に関する研究 (令和元~3年度 菊地 勘)

- 1.透析施設での新規感染は存在しており、透析患者の生命予後低下の要因となっている。
- 2.新規感染後 10 年以内でも肝硬変・肝癌による死亡が高率である。
- 3.透析施設での HCV 感染対策、HCV 感染患者への DAA 療法が重要となる。
- 4.透析患者全体の HBs 陽性率は 1.2%に、透析導入患者の HBs 抗原陽性率は 0.9%に低下していた。
- 5.透析患者全体の HCV 抗体陽性率は 3.8%に、透析導入患者の HCV 抗体陽性率率は 2.6%に低下しているが、依然として高い。
- 6.透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドラインの改訂を行い、HCV 感染透析患者への DAA 治療を追加した。

7.ガイドラインの啓発を行い、専門医への紹介率や抗ウイルス療法の施行率の上昇に繋げたい。

3) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討 ~HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価~ (令和元~3年度 日野啓輔, 仁科惣治)

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

また、“高齢者”もしくは“ワクチン後の HBs 抗体 10-100mIU/mL (low-responder)”であった症例に対しては、HBs 抗体陰転化ハイリスク群と考え、定期的な HBs 抗体のモニタリングが必要と考えられた。さらには、HB ワクチン接種後の経過中に陰転化した症例に対しての HB ワクチンブースター接種の有効性を確認できた。

4) 検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討 (令和元~3年度 宮坂昭生)

- ・40~74歳の岩手県の年齢調整 HCV キャリア数は2009年4,735人、2019年2,227人と2009年に比較して2019年は明らかに減少していたが、引き続き、岩手県における elimination の状況についてみてゆく必要がある。
- ・「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における課題があるが、特に、受診後來院しなくなる HCV キャリアが増えていといった問題がある。
- ・通院中断者への受診勧奨は難しいと考えるが、再受診に向かわせる方策をさらに検討する必要がある。

5) 肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討 (令和元~3年度 島上哲朗)

肝炎ウイルス検診での肝炎ウイルス検査陽性者を対象とした今回の解析から、HBs 抗原陽性者、HCV 抗体陽性者共に共に、未だに抗ウイルス療法の導入が行われていない、あるいは肝炎治療費助成制度が十分に利用されていない可能性が示唆された。今後の抗ウイルス療法の効果的な導入および肝炎治療費助成制度の有効利用を促進する上で重要と考えられた。

また HBs 抗原陽性者、HCV 抗体陽性者共に、初診時の FIB4 高値が、その後の肝発がんの危険因子として抽出された。検診での陽性判明時に FIB4 高値の症例つまり肝線維化が進展した症例は、その後の肝発がんのリスクが高いため、より重点的な肝がんスクリーニングが必要と思われた。

6) 肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究 (令和元~3年度 池上正)

肝炎ウイルス新規治療患者の行動変容への契機を明らかにする目的で、茨城県ならびに北関東広域(茨城県、栃木県、群馬県の三県)の医療機関で DAA 治療を受療した HCV 陽性者の患者背景について調査した。

HCV 治療を決心する理由には、他者からの勧めが大きき要因である事に加え、感染認識後に治療行動には移っていなくても、治療への関心が高い患者も多い事が明らかとなった。DAA 治療が開始された時期に比べ、普及した時期では、若年層でも治療を開始する割合が増えており、DAA 治療に関する情報提供が進んでいる事や、地域の高齢化による違いがある事、その傾向は、女性で強い事が明らかとなった。また、院内連携の構築が受診率の向上に繋がっている。茨城県肝炎治療費助成金受給状況と推定 HCV 陽性者数を用いた検討では、感染者数の多い年齢集団では治療が進んでいることが明らかとなったが、高齢者や、若年者での active carrier の残留が elimination goal の達成のためには障害になりうる。

潜在性 HCV キャリアの治療導入対策には、地域の高齢化や性別を考慮し、広く一般住民に最新の肝炎治療法に関する啓発活動と陽性者が多い 50~60 歳代を中心に、院内・地域医療連携を活用しながら、治療に結び付ける取り組みが望まれる。

7) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の疫学的実態把握大規模住民健診を用いた検討 (令和元、2年度 田中純子研究代表)

大規模住民健診の資料 (N=75,670) を基に脂肪肝の実態把握に関する疫学研究を行った。その結果、

1. 健診エコー受診者集団における脂肪肝の有病率と罹患率には飲酒量は関連せず、肥満がもっとも強く関連する独立リスク因子であることを明らかにした。飲酒量や他の肝疾患の有無は

問わない包括的な疾患概念・定義として新たに提唱されている Metabolic dysfunction-associated fatty liver Disease (MAFLD) はより実態に合っていると考えられた。

2. FIB4-index は、肝疾患の診断がついた症例に対して用いる肝線維化指標として有用とされているが、年齢因子の影響や、AST/ALT 分布の特性から、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。

8) C 型肝炎 DAAs 治療後と NAFLD の長期観察に基づく研究 (令和元年度 芥田憲夫)

(研究 1) C 型肝炎 IFN フリーレジメンの SVR 例では肝発癌率と肝疾患関連死亡率が低下した。SVR 後肝発癌リスク因子として肝硬度と AFP が実臨床で有用な指標であることが確認された。(研究 2) 肝生検 NAFLD における肝疾患イベントの発生頻度は心血管系とほぼ同等で、糖尿病の発症も高率であった。SGLT2 阻害剤は糖尿病合併 NAFLD の肝組織改善を目指した食事・運動療法以外の内科的な一選択肢として期待される。

9) B 型慢性肝疾患における肝癌発症高リスク症例の拾い上げに関する研究 (令和元2、3年度 保坂哲也)

(研究 1) 本研究では核酸アナログ投与中症例の肝癌高リスク症例を囲い込める簡便なスコアを作成することができた。(研究 2) 本研究では、HBVDNA 量、ALT 値、HBcrAg 量を用いて、抗ウイルス療法無治療症例における肝発癌リスクの評価法の再構築が可能であった。今後は治療介入による、肝発癌リスクを軽減効果を検討する必要がある。(研究 3) 本研究で作成したモデルは肝生検などの肝線維化評価を実施する一つの判断材料となり得る。適切な肝線維化評価を行うことが肝癌高リスク症例の囲い込みにつながると期待される。

10) 岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態に関する検討 (令和元~3年度 清水雅仁、杉原潤一)

肝炎ウイルス検査の受検者数を増やすためには、引き続き検診・健診事業を拡充する必要がある。

特に人口の多い自治体（市町村）に働きかけ、健康増進事業の受検者数を増やすこと、また比較的陽性率が高い特定感染症検査等事業の受検者数を増やし、確実にフォローアップ事業（受診、受療）に繋げることが重要である。

一方、検診・健診事業と比較し、圧倒的に受検者数が多くまた陽性率が高い医療機関にて判明した肝炎ウイルス陽性者についても、適切なフォローアップを行うことが重要である。これに関しては、現場の主治医（消化器・肝臓専門医）のみならず、施設管理者や医療安全・感染対策部門（事務も含む）が肝炎ウイルス治療の重要性を認識し、施設全体の課題として取り組んでいく必要がある。肝炎ウイルス治療に関する受検者と医療従事者の理解を深め、助成制度を十分に活用し、行政、医師会、病院協会等の連携・協力を推進することが、岐阜県（地域）における HBV/HCV の「local elimination」に繋がる。

1 1) C 型肝炎ウイルス駆除が肝発癌に及ぼす影響に関する検討 (令和元~3年度 鳥村拓司)

HCV に起因する非代償性肝硬変症に対するソフォスブビル+ベルパタスビルの治療効果に関する検討では、HCV 駆除後も肝予備能の改善が認められない症例が存在するばかりでなく悪化する症例も存在することが実臨床においても明らかとなった。高齢者の DAAs 治療で HCV 駆除後の肝発癌に関する検討では、HCV 駆除後の発がん率は、HCV が駆除されなかった同世代の対照症例に比べ差が認められなかった。DAAs による HCV 駆除後の発癌頻度の発癌危険因子による層別化に関する検討では、危険因子スコア別の累積発がん率は危険因子スコアの高いコホートで有意に高かった。HCC 根治治療後の DAAs による HCV 駆除が HCC 再発、予後延長に寄与するかに関する検討では、HCC 根治術後に DAAs にて HCV を駆除した症例では、HCC の再発率が低く、生存率が良好であった。

1 2) C 型肝炎ウイルス排除後患者の生命予後、肝細胞癌発生後の予後、通院状況、再感染の評価 (令和元~3年度 豊田秀徳)

DAA 治療により SVR 症例は飛躍的に増えたが、その経過・転帰についてはまだ十分な知見が得られていない。今後の HCC 撲滅、HCV 感染症撲滅

を見据えて、さらに研究が必要と考えられる。

3. ウイルス肝炎排除への道程に関する研究（班長研究）

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

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

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

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

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

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

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

2) 肝炎ウイルス検査の現状と治療実態把握のための全国調査—HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性妊婦の受診状況調査— (令和元年度 田中純子研究代表)

全国 47 都道府県の「分娩あるいは妊婦健診を行っている全医療機関」を対象とする調査を実施した。

調査対象となった医療機関総数は全 4,109 施設であり、そのうち 1,664 施設（各医療機関当たり産婦人科医師 1 名）から回答を得た（回答率 40.5%）。

1. 先行して実施したパイロット（全国 10 都道府県対象、2018 年度）においても、検査結果は、産婦人科医から妊婦本人に対して 100%通知されていることが示されていたが、今回実施した全国調査においても、陽性妊婦に対し文書あるいは口頭により結果を説明している産科医療機関は全体の 99.4%、陰性妊婦に対しては 98.4%であった。検査結果は陽性、陰性にかかわらず産婦人科医から妊婦本人に通知されている実態が明らかとなった。
2. HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦への対応としては、「自科でウイルスマーカー等の精査を行い、内科受診を判断」する産科医療機関が最も多かった（57.1%）。パイロットでの結果（63.4%）とほぼ同程度であった。
3. 陽性妊婦の対応経験（複数回答可）として、最も多かったのは「妊娠中に消化器内科・肝臓内科に紹介」（64.6%）、次いで「すでに消化器内科・肝臓内科にかかっていたので紹介せず」（31.9%）であった。対応した陽性妊婦が専門医療機関受診に繋がった（あるいは繋がっていた）経験を有する産婦人科医師は、対応経験を有する 1,318 人中 78.5%であったことから、妊婦検診で拾い上げられた陽性者の多くは専門医療機関受診に繋がっているものと推察された。5 年以内に陽性妊婦の対応経験を有する場合には、その割合は 80.8%と、5 年以内の対応経験がない場合（72.7%）よりも有意に高く、近年肝臓専門医との連携が強化されている可能性が示唆された。
4. 一方で、「産科で行った精査結果から内科紹介は不要と判断し、紹介しなかった」経験を有する産婦人科医師は 23.4%であった。判断の根拠としては、HCV RNA 陰性が 70.1%と最も多かった。HBe 抗原陰性、HBe 抗体陽性、HBV DNA 陰性、肝機能正常のいずれかを判断の根拠に内科紹介を不要とした経験を有する産婦人科医師は、対応経験を有する 1,318 人中 17.5%であった。HBV 非活動性キャリアに対しては抗ウイルス治

療の適応はないが、非活動性キャリアと診断された後でも 6~12 か月ごとの経過観察が必要であり、経過中に ALT が上昇すれば治療適応となる 2 ことから、肝臓専門医に繋がることが望まれる。5 年以内の対応経験有無別にみた結果からは、HBe 抗原陰性、HBe 抗体陽性を内科紹介不要の判断根拠とする割合は近年減少傾向にあることが示唆された。

5. 陽性妊婦に対する分娩後の抗ウイルス治療状況については、約 7 割の産婦人科医師は把握していないと回答した。近年胎内感染高リスク HBV キャリア妊婦に対する妊娠中の抗ウイルス剤投与の有益性が報告 3 されているが、HBV キャリア妊婦に対し妊娠中に治療が行われた経験を有する産婦人科医師は 4.1%であった。
6. HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性妊婦に対して抗ウイルス療法が行われなかった理由として、「産科で肝機能検査等行った結果、抗ウイルス治療の適応ではないと判断した」という回答が 10.3%であった。この中には、治療の適応はないが、肝臓専門医による経過観察が望ましい症例が含まれていた可能性も考えられる。
以上の結果より、妊婦健診を契機に拾い上げられた陽性者の多くは、専門医療機関受診に繋がっており、近年その傾向は高まっていることが示唆された。一方、HBV 非活動性キャリアについては、専門医療機関に繋がっていない症例が一部に存在した可能性が示唆された。今後肝臓専門医からの情報発信強化、ならびに産科と肝臓専門医のさらなる連携強化が望まれる。

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

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

1. 肝癌死亡率をブロック別にみると、中国、九州、四国ではほかのブロックと比べて高い傾向があるが経年とともに低下傾向がみられた。一方、北海道、東北ブロックでは横ばいの状態にある。

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

6. 両県では、大々的に肝炎検査普及活動を行ったため、平成23年度の認識受検率が高かったため、相対的に平成29年度の認識受検率が増加しなかったと考えられた。

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

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

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

本研究では、受検率の増減に関連する因子について明らかにすることを目的に、平成23年度及び平成29年度の結果から、6年間で受検率が増加した府県(岩手、大阪、熊本)、増加しなかった

府県(青森、茨城、佐賀)、および診療連携班の分担研究者の府県(神奈川、石川、広島、愛媛)の10府県を選択し、各自治体の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法による質問票調査を行った。

以下のことが明らかになった。

1. 10府県の肝炎ウイルス検査受検率は19~35%で、全体では26%であった。佐賀県、茨城県は平成23年度と平成29年度の調査により、認識受検率が増加しなかった県とされたが、平成30年度の認識受検率は増加していた。両県では、大々的に肝炎検査普及活動を行ったため、平成23年度の認識受検率が高かったため、相対的に平成29年度の認識受検率が増加しなかったと考えられた。
2. 行政施策の認知度は、10府県全体で知って肝炎プロジェクト19.7%、無料肝炎ウイルス検査11.1%、初回精密検査・定期検査公費補助9.0%、抗ウイルス療法医療費助成12.2%、肝炎コーディネーター2.9%であり、10府県の中で佐賀県が最も高かった。
3. 知っている自治他の取り組みは、10府県全体でテレビ広報25%、広報誌(肝炎ウイルス検査)12%、医療機関へのチラシ・ポスター12%などであり、10府県の中で佐賀県ではテレビ広報49%、広報誌21%、医療機関へのチラシ・ポスター18%などいずれも高値であった。
4. 肝炎ウイルス検査受検者の受検機会・場所については、10府県全体では勤務先や健保組合の検診と答えたものが44%で最も高かった。府県ごとにみると、府県により受検機会は様々であり、岩手や佐賀のように住民検診と同等あるいは住民検診の方が高い府県もあった。
5. 一方、肝炎ウイルス検査未受検者の未受検理由は、10府県全体では定期検診のメニューにないから42%、きっかけがなかった37%、自分は感染していないと思うから32%がいずれの府県でも高かった。
6. 肝炎ウイルス検査受検に関連している要因についてのロジスティック回帰分析の結果のうち、「無料検査を知っている」、「医療費助成を知っている」、「身近に肝疾患患者がいる」の3要因について10府県ごとの調整オッズ比を表6に示した。「無料検査を知っている」の検査受検オッズ比は10府県中8府県で3.46~42.67と有意に高く、「医療費助成制度を

知っている」は5府県で2.93-4.84、「身近に肝疾患患者がいる」は9府県で2.05-4.75といずれも検査受検と関連していた。

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

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

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

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

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

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

しかし、HAVワクチン接種の推進については、ハイリスクアプローチを検討していく可能性があり、今回の検討から、重症化の可能性のある(ハイリスク)集団のHAV感染後の医療費・QALY損失規模が、一般住民より0.1%高い場合に

は、費用対効果があると見込めることが明らかになった。

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

7) 日本の肝炎排除に向けた調査研究事業(広島県 pilot 対策)(2020年度報告)(令和元、2年度 田中純子研究代表)

本研究事業では大学と行政が一体となって広島県における肝炎ウイルス無料検査等の調査を行い、ウイルス肝炎 Elimination 到達度を策定・評価するとともに、知識啓発・受検促進・陽性者の専門医療機関受診促進に対する具体的な方策を提示した。

コロナ禍の影響もあり住民の参加率が2割未満にとどまったため、有病率の絶対精度0.2%を担保できなかったことを考慮し、対象としたA町はHBV Elimination 准到達地域、K市・O市は未到達地域、HCVについてはA町・K市・O市ともに Elimination 准到達地域と判定した。

K市、O市ではHCV陽性者0人であったが、陽性者が受検しないという選択バイアスの影響と、同地区では感染に気付いていない陽性者の掘りおこしが進んでいる可能性が示唆された。

知識啓発については、多変量解析の結果から、男性、若年-中年層、健康に関心がない人へのアプローチが課題であることが明らかとなった。

また、A町はK市・O市と比べ肝炎ウイルス検査に関し知識が普及していることが明らかとなった。

肝炎ウイルス検査をこれまで受検しなかった理由と今回受検した理由の解析から、検査の必要性を説明したうえで無料検査を個別に案内する方法が受検促進に効果的と考えられた。

陽性者の専門医療機関受診促進については、陽性者に対し個別にフォローアップシステムの案内や専門医療機関の一覧等資料を配布したことにより、同システムへの新規登録に繋がった。

同システム未登録の陽性者に対する追加の働きかけについても現在検討中である。また、非専門医療機関に対し、専門医療機関との連携を強化するための資料を開発したところ、1,290部の申込がこれまでにあり、ニーズの高さが示唆された。

以上により、本研究事業では大学と行政が一体

となって広島県における調査地区（3 地区）を無作為に選び、無作為調査をして有病率を推定、ウイルス肝炎 Elimination 到達度を策定・評価した。

知識啓発・受検促進・陽性者の専門医療機関受診促進に対する具体的な方策についても提示した。

今後、全国の他府県・他地域での実施を検討し、elimination 到達度を確認していく予定である。

8) 医薬品販売実績データベース (IQVIA) に基づく 肝炎治療の実態把握と課題の抽出(令和元、2 年 度田中純子研究代表)

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

2014-2019 年度の合計では 282,703 人であった。2014-2018 年度の受給者交付証から算出した患者数は 226,591 人であった。

2014-2018 年度における都道府県別における医薬品販売実績データに基づく投与患者数 261,540 人と受給者証交付件数 226,591 人の差分は 34,949 人であり、13.4%は交付を受けることなく投薬を受けたことが明らかとなった。

受給者証交付件数には後期高齢医療制度で受療した患者が含まれていないため、この 34,949 人は受給者証交付件数では把握できない後期高齢医療制度で受療した患者数、あるいは、医療機関での保管・廃棄分であるとも考えられた。

また、本研究班による National Data Base (NDB)を用いた 2014-2018 年度の患者数の算出では 248,466 人となった。NDB は個人を特定せず同一人かどうかを判断できるが、IQVIA のデータでは同一人を判断できない。そのため IQVIA で算出した 261,540 人との差分の 13,074 人は年度をまたがった患者、あるいは、複数の薬剤が投与された患者と考えられた。

9) ウイルス肝炎排除への道程に関わる疫学指標： ブロック別にみた肝炎対策肝臓死亡の現状 (令 和2年度 田中純子研究代表)

8 ブロック（北海道・東北・関東・中部東海・近畿・中国・四国・九州）別にみた肝臓死亡の疫学的状況を把握するために、人口動態統計の肝臓死亡数の経年データを用いた解析を行った。

その結果以下のことが明らかになった。

1. 肝臓死亡数は経年とともに低下し、特に 64 歳以下の肝臓死亡数が急減している。
2. 1958-2018 年の人口動態統計のデータをもとに、一般化線形モデルによる 2030 年までの 75 歳未満年齢調整肝臓死亡率の将来推計を行った結果、全国および 8 ブロックで 75 歳未満年齢調整肝臓死亡率は 2020 年以降急激に低下し、2030 年にはいずれのブロックでも 75 歳未満人口 10 万人対～4 人程度に低下すると推定された。

「肝炎対策取組状況調査 (2018 実績)」から、受検・受診・受療・フォローアップ・診療連携に関する項目をスコア化し、肝臓死亡数・率、肝炎ウイルス検査受検率、肝臓専門医数の数値と併せて、レーダーチャートを作成した、その結果以下のことが明らかになった。

1. 受検・受診については、すでに多くの都道府県で高いスコアがみとめられた。
2. 一方、受療、フォローアップ・診療連携については、地域差が大きいことが明らかになった。
3. スコアが低い都道府県の中には、保健所や委託医療機関に任せているので都道府県では把握していないという回答も多くみられ、都道府県と保健所、委託医療機関、市町村での情報共有も必要であると考えられた。

以上から、肝炎対策をスコア化し、レーダーチャートで「見える化」することで対策の課題抽出として有用と考えられた。また、肝臓死亡率の将来推計は、日本のウイルス感染 Elimination に向けた基礎資料として使用可能であると考えられた。

10) NDB を用いた B 型・C 型肝炎ウイルスに起因 する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の 算定がある(受療中の)患者の実態解析 (令和元、 2年度 田中純子研究代表)

本研究では、2012～2018 年度の NDB データ（総データ件数は約 881.2 億件、レセプト件数は 37.5 億件）より、診療報酬記録を解析し、B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝疾患治療に関連する医薬品や診療行為の算定がある（受療中の）患者の実態について詳細を明らかにした。

C 型肝炎患者は、インターフェロンフリー治療薬の発売により 2015 年以降、大きく減少する傾向がみられた一方で、B 型肝炎患者は年々増加す

る傾向がみられたが、その伸び率は年々小さくなっていることが明らかになった。

本研究にて明らかとなった医療実態は、肝炎・肝癌の行政施策を検討する際の基礎資料として利用可能と考えられた。

1 1) COVID-19 パンデミックが肝炎対策（受検・受診・受療・フォロー）に与えた影響に関する実態把握調査 —Task Force for Global Health 共同企画・全国の肝臓専門医を対象とした WEB アンケート調査— (令和3年度 田中純子研究代表)

日本では、COVID-19 パンデミックによる肝炎対策への影響は、総合的に見ると、諸外国と比べると小さかった。しかし、日本の特徴として診断を受けた患者がいったん治療につながると、そこからの脱落は少ないことから、受検・受診への影響は受療・フォローへの影響よりも大きく、受検促進と、治療へのリンケージの重要性が示唆された。

2030年までの肝炎 Elimination 達成に向け、HBV・HCV のスクリーニング検査と精密検査の実施率を早急にパンデミック前のレベルに戻す必要があるが、そのためには、COVID-19 感染症に対する患者の不安と恐怖、そして COVID-19 の対応による医療スタッフの不足を克服することが課題と考えられた。

1 2) 令和2年度肝炎ウイルス検査受検状況等実態把握調査 (国民調査) <考藤班合同> (令和2、3年度 田中純子研究代表)

- ・ 認識受検率の低下は、検査を受検しても受検そのことを忘れていた受検者が多いことを意味している。また、肝炎ウイルス検査が陽性であったものについても、医療機関の受診・受療に至っていない可能性があることが示唆された。
- ・ そのため、検査を受けたことを忘れないよう、陽性と判定・通知を受けた後に医療機関を受診するよう、さらに持続的な啓発活動による意識の向上や「検査カード」の活用、コーディネーターの関与などが重要と考えられる。

1 3) NDB から算出した受療患者数に基づいた肝炎ウイルス持続感染者数の将来予測 —抗 HBV 薬の効果を加味したシナリオ— (令和3年度 田中純子研究代表)

WHO は、2030年までにウイルス肝炎 elimination をめざす戦略を採択し、2015年を基準年として2030年までにB型及びC型肝炎の新規感染90%削減、年間死亡率65%削減すること、また、診断件数90%以上、治療件数80%以上とする数値目標を掲げている。現在B型肝炎の治療は核酸アナログ、インターフェロンが中心で、治療成績も向上しているが、ウイルス排除が可能な治療はない。HBV の Elimination を加速するためには、ウイルス排除が可能な新薬の開発および治療適用の広さが大きく影響すると考えられる。本研究のシミュレーションの結果、Elimination をめざすためには、治療対象を無症候性キャリアにまで拡大した新薬の開発が必要であると考えられた。

1 4) ウイルス肝炎 elimination の道程に関わる疫学指標と目指すべき目標 <考藤班・金子班合同> (令和3年度 田中純子研究代表)

都道府県別に感染対策の状況を「スコア化」することで、WHO 目標の達成度の明示、レーダーチャートおよび地図分布による「見える化」を実現した。

本結果により、現状の都道府県別の治療実態等のC型肝炎ウイルスの感染状況を把握することを可能とし、地域の特性に応じた elimination への道程方策と対策のための基礎資料を提示した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

分担研究報告書、研究成果の刊行に関する一覧表に記載のため、ここでは省略する。

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