

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

令和4年度 総括研究報告書

全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及び
ウイルス性肝炎 elimination に向けた方策の確立に資する疫学研究

研究代表者 田中 純子

広島大学大学院 医系科学研究科 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、全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及び B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する臨床疫学研究を実施し、政策の企画立案、基準策定のため基礎資料や、施策に科学的根拠を与えるための成果の獲得をめざし、地域レベルを含む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. 全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究、2. B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する臨床疫学研究、3. 地域レベルを含むウイルス肝炎排除への方策および可視化に関する研究、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。

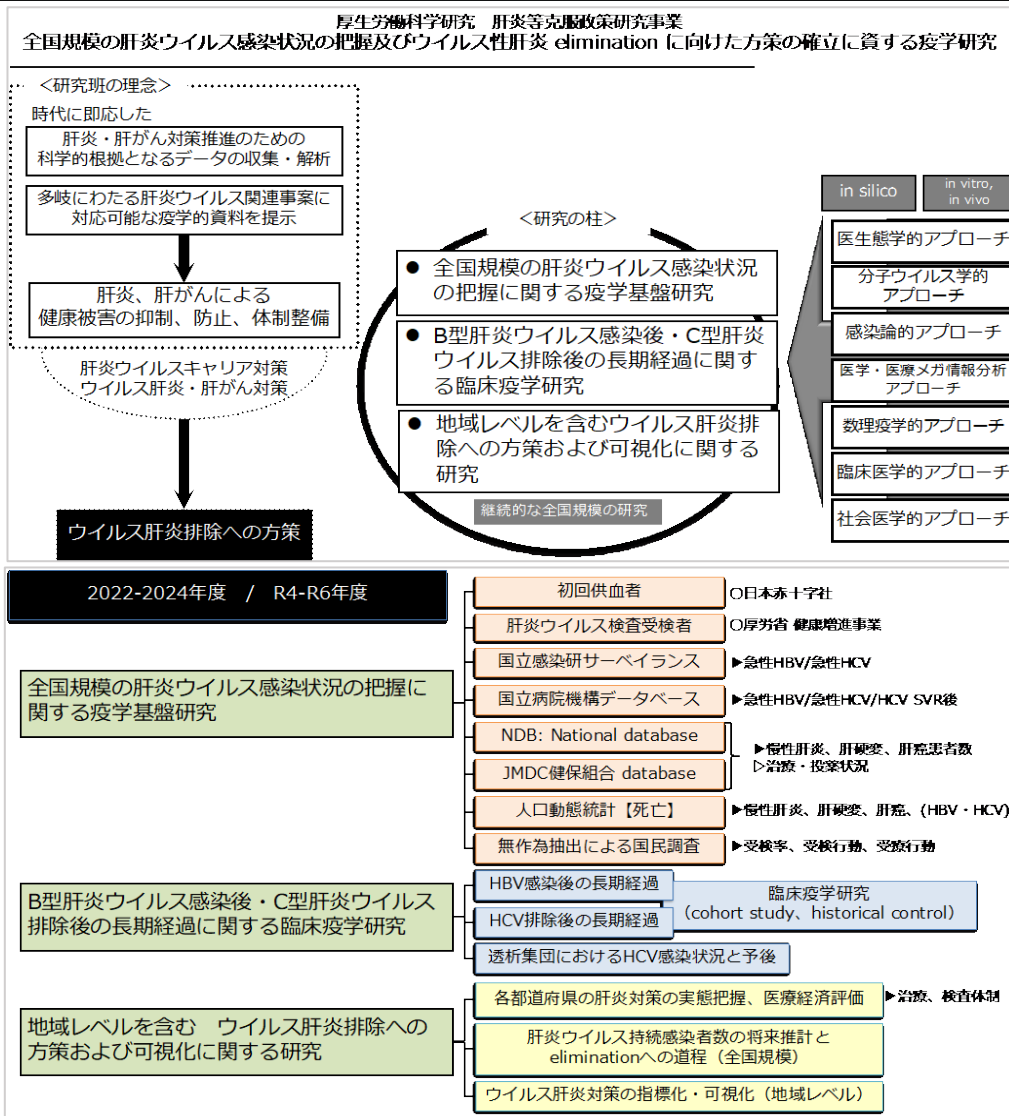


図.研究班の概要 令和4年度

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
保坂 哲也 虎の門病院 肝臓内科 医長
古賀 浩徳 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
豊田 秀徳 大垣市民病院 消化器内科 部長
宮坂 昭生 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科肝臓分野 准教授
島上 哲朗 金沢大学附属病院 地域医療教育センター 特任教授
菊地 勘 医療法人社団豊済会 下落合クリニック 理事長

班長研究協力者

清水 雅仁 岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍制御学講座 消化器病態学分野 教授
池上 正 東京医科大学 茨城医療センター 内科（消化器） 教授
厚川 正則 日本医科大学 消化器内科 准教授
仁科 惣治 川崎医科大学 消化器内科学 講師
杉山 文 広島大学疫学・疾病制御学 学部内講師
栗栖 あけみ 広島大学疫学・疾病制御学 特任助教
高橋 和明 広島大学 疫学・疾病制御学 研究員
原川 貴之 広島県地域保健医療推進機構 情報管理課 課長代理
岡田 史恵 広島県健康福祉局薬務課

広島大学肝炎肝癌対策プロジェクト研究センター：（肝炎肝癌PRC）

公益財団法人岩手県予防医学協会

広島県地域保健医療推進機構

班長研究協力者 兼 オブザーバー

日野 啓輔 社会医療法人同仁会 周南記念病院 消化器病センター長
熊田 卓 岐阜協立大学 看護学部 看護学科 教授
鳥村 拓司 地方独立行政法人 大牟田市立病院 理事長／病院長
八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター
佐古 通 広島県地域保健医療推進機構
谷 慶彦 大阪府赤十字血液センター

A. 研究目的

本研究班は、わが国の肝炎状況に対処するために、全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及び B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する臨床疫学研究を実施し、政策の企画立案、基準策定のため基礎資料や、施策に科学的根拠を与えるための成果の獲得をめざし、地域レベルを含むウイルス肝炎排除への方策を提示する。この目的のため、以下の 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。

- pillar 1) 全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究、
- pillar 2) B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する臨床疫学研究、
- pillar 3) 地域レベルを含むウイルス肝炎排除への方策および可視化に関する研究、

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広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。

近年減少傾向にあるものの肝がん死亡数は 2.5 万人と多く、その半数以上は肝炎ウイルス持続感染に起因しており、ウイルス肝炎対策は我が国で重要である。

これまで、「肝炎ウイルス感染状況の把握および肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」班(令和元～3 年度)では、NDB・JMDC データベース・IQVIA データベース・初回供血者集団・健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検査受検者集団等のビッグデータを活用した全国規模の肝炎ウイルス感染者数や患者数等の推計を行い、様々な行政施策の立案に活かされてきた。

しかしながら、肝炎ウイルスの感染状況や受検率、肝がん死亡率や治療の現状は、地域毎の差異がある

ために、その実情に応じた肝炎対策が求められている。

そのため、これまで示してきた全国規模での調査を継続的に行い、精度の高い疫学データを得るとともに、地域毎の肝炎ウイルス感染者の動向、すなわち肝がん死亡・キャリア率・検査受検率・治療の現状等を把握することが重要である。

肝炎対策の効果検証と現存する課題の提示、地域毎 elimination 到達度の可視化など、地域の実情に応じたより細やかな政策の企画立案に資する研究が急務かつ必要である。

B. 研究方法

所期の目的を達成するために、図.研究班の概要令和4年度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。

pillar 1. 全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究

1) 国立病院機構におけるB型およびC型急性肝炎の発生状況に関する研究 (山崎一美)

国立病院機構肝疾患ネットワーク参加36施設と国立国際医療研究センター病院において1980年から2022年12月までのB型およびC型急性肝炎の発生状況について集計し、抗ウイルス剤の薬剤の変遷と対比し、肝炎の発生動向と関連があるか検討した。

2) 献血者におけるHBs抗体価とHBV新規感染に関する研究 (佐竹正博)

観察対象は全国の複数回献血者のうち、HBsAg陰性、HBV NAT陰性、HBcAb 0.1~0.9のデータを示す者とした。同一の検査精度で追跡することが重要であるので、エントリーと追跡の期間は、富士レビオ社CL4800が日赤血液センターで稼働した2014年7月1日から2019年3月31日までの4年9か月とした。

コホートは、献血者のエントリー時のHBs抗体とHBc抗体の力価別に分け、各コホートの追跡期間での感染者、非感染者の人数と観察日数を出し、最終的に「陽転/人年」のデータで表した。

感染の定義については、HBs抗原は今日でも非特異反応が少なくなく、それを避けるためにHBV NATの陽転のみとした。

HBs抗体は、S/COの値が0.1~9.9と10.0以上の2群に分けた。HBc抗体価の0.1~0.9の範囲は「陰性」に入るが、当該試薬はHBc抗体につ

いてやや感度が低く、これまでの日赤のデータの蓄積から、0.1と0.2が本来陰性と考えられ、0.3以上は陽性で感染既往者とみなして処理する。

(倫理面への配慮)

献血血液の検査データを研究に使用することは、すべての献血者から書面での同意を得ている。またこの研究計画は日本赤十字社の研究倫理審査委員会で承認を得ている。さらに、肝炎のデータをこの研究に使用することについては、オプトアウトの形式で全献血者に開示しており、期間中不同意の申し出はなかった。

3) 感染症サーベイランスによる急性肝炎の疫学研究 (相崎英樹)

病原微生物検出情報IASR (国立感染症研究所)より1999-2020年の急性C型肝炎発生届のデータを抽出・解析した。

毎年の報告数および症例の年齢、性別、居住地域、感染経路等を解析することで、HCV新規感染報告の経時的変化を明らかにし、感染経路と年齢、性別、居住地域の関連を解析することで、HCV感染のリスク因子の同定を行った。

(倫理面への配慮)

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

4) ベトナムにおける住民多段階無作為抽出調査(2012年)保存血清を用いたHAV抗体・HEV抗体保有状況把握等を目的とした疫学的研究 (NIID共同) (田中純子研究代表)

本研究は、国立感染症研究所(NIID)からの共同研究の申し出により、班長研究室で保存していた過去の疫学調査の血清を用いて行うものである。

2012年にベトナム・ビントン省の多段階無作為抽出された一般住民509人を対象に実施したHBVおよびHCV感染状況把握のための血清疫学調査で得られた保存血清(広島大学 田中純子教授保有)を用いて実施した。

NIIDで開発されたELISA法を用いて総HAV抗

体および HEV IgG 抗体を検出し、すべての陽性検体は、広島大学において特異的なユニバーサルプライマーを用いたネステッドポリメラーゼ連鎖反応ベースの増幅により HAV RNA および HEV RNA を検出し、増幅を電気泳動で可視化した。

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会 (E-2714) および NIID ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会 (No. 1298) の承認を得ている。

5) HCV 撲滅に向けた薬物使用者および MSM における HCV 感染の疫学的分子生物学的検討 (中間報告) (田中純子研究代表/大阪医療センター消化器内科)

PWID と MSM を含めた HCV の感染伝播の実態を明らかにするため、国立病院機構大阪医療センター消化器内科との共同で、同科受診歴のある HCV 感染者の保存血清を用いて研究を実施し検討した。

対象は 2009 年 1 月から 2023 年 2 月までの期間中に、国立病院機構大阪医療センター消化器内科で診療を受けた HCV 感染者とした。

① 2022 年 6 月から 2023 年 2 月までの期間中に同科を受診した HCV 患者から、文書による研究への参加同意を得て HCV 治療開始前の血清を採取した。

② 2022 年 6 月時点で継続受診していないが過去の血清が保存されている HCV 患者については、オプトアウト手続きにより、HCV 治療開始前の保存血清を本研究のために用い手検討を行った。

①②の対象者のうち、PWID・MSM のいずれか、あるいは両方に該当する HCV 患者については、全例リクルートし、62 人が登録された。PWID・MSM のいずれにも該当しない HCV 患者については、42 人を無作為にリクルートし、合計 104 人の HCV 治療開始前の血清試料および臨床情報を収集した。

対象者は、以下の 4 群に分類した。

Non-MSM & PWID 群	N=26
MSM & PWID 群	N=14
MSM & Non-PWID 群	N=22
Non-MSM & Non-PWID 群	N=42

広島大学において、保存血清から HCV を抽出し、HCV-Core 領域 (576 塩基) の塩基配列をダイレクトシーケンス法で決定し、系統樹解析により HCV 感染の疫学的分子生物学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、広島大学疫学倫理審査委員会および国立病院機構大阪医療センター倫理審査委員会の承認を得て行った (第 E-2634、E2022、21121)。

6) ブルキナファソにおける 1622 例の妊婦を対象とした HBV 治療と母子感染防止効果の把握のための前向き血清疫学研究 (田中純子研究代表)

2021 年 2 月~同年 11 月の期間中に妊婦健診のために 3 つのヘルスセンターを訪れたすべての妊婦を対象とし、同意を得られた 1,622 人 (平均年齢 25.1 ± 6.0 歳) に対して HBs 抗原迅速検査を行った。HBs 抗原陽性者からは乾燥濾紙血法 (Dried Blood Spot: DBS) により血液サンプルを採取した。DBS 検体は日本に輸送し、血清学的 (HBsAg、HBeAg、HBeAb) および遺伝子学的 (HBV DNA 定量、genotype) 分析を実施した

(倫理面への配慮)

本研究は、広島大学疫学倫理審査委員会およびブルキナファソ国立倫理審査委員会の承認を得て実施した (approval number: E2020-2137, 2020-8-145)

7) カンボジアにおける 1565 例の妊婦及びその新生児を対象とした母子感染状況に関する前向き血清疫学研究 (田中純子研究代表)

HBV 母子感染のリスクと有効な予防策を検討するため、カンボジア保健省国立母子保健センターと共同で、カンボジアの妊婦および新生児を対象とした HBV 母子感染状況に関する前向き血清疫学調査研究を実施した。

本研究は、2020 年 2 月~2021 年 12 月の間にシムリアップの 3 産科医療機関で妊婦検診を受けた全妊婦のうち同意を得た 1,565 人 (平均年齢 28.3 ± 5.7 歳) を対象とした【study 1】と、出生した児を対象とした【study 2】からなっている。

study-1 では、妊婦の HBsAg 検査を行った。
study-2 では、HBsAg 陽性の母親全員と HBsAg 陰性の母親の 4 分の 1 から生まれた児を対象にフォローアップを行い、出産時と 6 ヶ月後に、血清または DBS (HemaSpotTM) を採取した。

(倫理面への配慮)

本研究は、広島大学疫学倫理審査委員会およびカンボジア保健省倫理審査委員会の承認を得て実施した (approval number: E-1693, 223-NECHR)

8) 核酸抽出操作を必要としない簡便な HBV DNA 力価検出法の開発 (田中純子研究代表)

PCR 検査において、自動核酸抽出装置がない施設と地域では、核酸抽出操作に時間がかかり、コンタミネーションの機会も多くある。そこで、抽出操作を必要としない簡便な方法として、HBsAg 陽性の血清に直接 SDS を添加し、HBV DNA を抽出する方法を検討した。

Hepatitis B virus の Dane 粒子の Core 粒子をプロナーゼまたは SDS で処理すると粒子が壊れ、可溶化して HBeAg ポリペプチドが溶出された。

(Takahashi K, et al, 1979; J. Immunol. 122:275)。SDS により粒子が破壊されてウイルス中の HBV DNA が露出すると想定し、HBsAg 陽性血清に直接 SDS を加えて HBV DNA の抽出を行った。

9) B 型肝炎ウイルスの中空粒子は PreC/p22cr でなく HBc/p21 である (田中純子研究代表/高橋和明)

これまで B 型肝炎ウイルスの中空粒子のタンパク質は p22cr であると結論づけられ、多くの臨床検体が HBcAg キットで測定されてきたが、Hong 等が p22cr は中空粒子には存在しないと報告しており、HBcAg の組成について、これまでに発表した HBcAg に関連するデータをまとめて検証した。

10) 2017-2021 年における初回献血者集団における HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率 (田中純子研究代表)

本研究班では、これまで、統一した測定系および判定基準により検査が行われている大規模一般集団として初回献血者集団における HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を 1995~2000 年、2001~2006 年、2007~2011 年、2012~2016 年の 4 期合計 22 年にわたり、明らかにしてきた。今回 2017-2021 年 5 年分の初回献血者集団 1,751,210 人の資料を追加した。HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を性・出生年・地域別に算出・検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は日本赤十字社血液事業研究倫理審査委員会 (2022-015) の承認を得て実施した。

pillar 2. B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する臨床疫学研究

1) 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の改訂および県単位での透析施設からの HCV 撲滅への取り組み (菊地勤)

1. 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改訂に向けたワーキンググループの設置

令和 4 年 11 月 11 日より、日本透析医会の発行する「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(五訂版)」の改訂ワーキンググループ (委員長: 菊地勤) が発足した。日本透析医会、日本透析医学会、日本腎臓学会、日本環境感染学会、日本臨床工学技士会、日本腎不全看護学会の 6 団体の協力で改訂作業が行われており、令和 5 年 12 月に六訂版のガイドラインが発行される予定である。

2. 県単位での HCV 撲滅に向けた取り組み (山梨県)

令和 4 年 7 月に Web 回答方式で、山梨県内の全透析施設 (34 施設) を対象にアンケートを行い、「透析患者における感染症に関する実態調査」を実施した。調査結果は令和 4 年年 9 月に、山梨県内の臨床工学技士、透析医および肝臓専門医が参加した研究会を開催して公開、この中で山梨県内

での透析患者における HCV 撲滅のためのディスカッションを行った。

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

2008 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、2022 年 9 月までの岐阜県における B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況の推移や、患者の背景因子、ウイルス側因子、治療内容などについて継続調査を行った。

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

1. 当県における HCV elimination の現状については、①2010 年と 2019 年、2020 年の HCV 陽性率について比較検討するとともに、②2009 年と 2021 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以前 HCV 高浸淫地域であった県内の S 町の 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. 岩手県肝疾患ネットワーク参加施設に対して、①直近 1 年の間に DAAs 治療を実施した HCV キャリアの治療に至った経緯、②DAAs 治療未実施者数およびその理由についてアンケート調査を行うことにより、未治療の HCV キャリアの所在について検討した。

4) ICT を用いた肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

ICT を用いた拠点病院と肝疾患専門医療機関の診療連携体制の構築：石川県及び石川県医師会が県内で運用している「いしかわ診療情報共有ネットワーク」(ID リンクシステムを利用)を用いて、拠点病院と専門医療機関間の診療情報共有を開始した。対象者は、拠点病院によるフォローアップ事業である「石川県肝炎診療連携」に参加同意し

た者とした。石川県、石川県医師会、専門医療機関と合意形成・運用法の調整を行い、運営母体である「いしかわ診療情報共有ネットワーク協議会」で承諾を得て、平成 30 年 11 月末から運用を開始した。「いしかわ診療情報共有ネットワーク」を使用した診療情報共有に関しては、「いしかわ診療情報共有ネットワーク同意書」を用いて対象者から同意を取得した。

平成 30 年 11 月から開始した ID リンクを用いた拠点病院と専門医療機関による診療情報共有は、拠点病院と専門医療機関の両方に ID を有する(両方の医療機関に受診歴がある)者を対象としていた。拠点病院の ID を有しない患者に関しても拠点病院から、専門医療機関の診療情報を ID リンクにより閲覧を可能にするために、拠点病院内に仮想の医療機関「金沢大学附属病院肝疾患相談センター」を設置した。金沢大学附属病院肝疾患相談センターの設置に関しては、「いしかわ診療情報共有ネットワーク協議会」で承諾を得た。金沢大学附属病院肝疾患相談センターと専門医療機関の間で ID リンクの紐付けを令和 4 年 1 月から開始した。

(倫理面への配慮)

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

5) 中核都市の病院受診患者における肝炎ウイルスキャリア・感染既往者診療の実態調査 ~当院における HCV 抗体患者の拾い上げの実態調査~ (仁科惣治)

2017 年より当院検査科では HCV 抗体陽性症例に対して、電子カルテおよび直接電話で検査施行医に肝臓内科受診勧奨を促す肝炎アラートシステムを導入した。システム導入前(2016 年)および導入後(2017 年~2021 年)の期間に当院の肝臓内科以外の診療科における HCV 抗体測定症例を対象に HCV 抗体陽性率を調査し、その後の適切な肝臓専門医への紹介の有無等についても調査した。

6) 茨城県におけるウイルス肝炎の *elimination* に向けた地域別方策の確立のための研究 (池上正)

1. 茨城県の二次医療圏と管轄保健所の分類

茨城県内の二次医療圏として、県内の保健所が管轄する自治体を9地域に分類した(日立医療圏, 常陸太田・ひたちなか医療圏, 水戸医療圏, つくば医療圏, 土浦医療圏, 取手・龍ヶ崎医療圏, 筑西・下妻医療圏, 古河・板東医療圏, 鹿行医療圏)。

2. HCV 治療費助成認定率の算出

平成 21 年度から令和 3 年度の期間で、HCV 治療費助成金受給者数のうち、初回治療のみ(2 回目治療や再治療を除く)に対する助成数を認定数とした。

また、平成 21 年度～令和元年度に健康増進事業にて行われた 40 歳節目検診において判明した HCV 陽性率を元に、国勢調査人口統計を用いて各年度の 40 歳住民人口から、40 歳時点の陽性者数を推定した。さらに、平成 21 年度～平成 27 年度の期間に実施した節目外検診の結果から、各年度の陽性率と人口から陽性者数を算出した。算出した値において、節目外検診では、重複受検者が多いため、期間中の最大数を節目外検診推定 HCV 陽性者数とした。得られた節目検診と節目外検診の推定陽性者数を合算し、推定 HCV 陽性者数とした。

この推定 HCV 陽性者数に対する上記の HCV 治療費助成受給者認定数の割合を、HCV 治療費助成認定率とした。

この認定率の結果から、認定率 40%以上を「治療普及が進んでいる地域」、20%以上を「治療普及中途の地域」、20%未満を「治療がまだ普及していない地域」とした。

3. 地域医療充足率の算出

茨城県各医療圏・市町村の医療充足度として、各地域に勤務している医師数を地域人口千人あたりで除して、地域医療充足率を算出した。

7) B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する研究 (保坂哲也)

(研究 1) 当施設でフォローを開始した HBV 慢性感染例のうち、HBs 抗原陰性化(< 0.05 IU/mL)を達成した 620 例を対象とした。これらの対象症例について、HBs 抗原陰性化後の肝発癌因子の検証と、年齢、性別、血小板数を用いた PAGE-B スコアを用いた肝発癌リスクの層別化とその有用性の検討を、Cox 比例ハザード回帰を用いて行った。

(研究 2) 当施設で C 型慢性肝炎に対して IFN および経口抗ウイルス薬 (DAAs) 治療を行った症例の内、治療前に肝癌の既往なく、5 年以上経過観察可能な SVR 症例 2728 例とした。開始時と治療終了後 5 年時点のデータから Cox 比例ハザード回帰を用いて 5 年以上経過後肝発癌に寄与するリスク因子を抽出した。さらに、治療終了後 5 年以上経過後発癌した 47 例を性別、飲酒歴、DM の有無、肝硬変の有無、開始時及び発癌時の年齢、BMI、肝胆道系酵素、アルブミン、血小板、FIB-4 を用いて k-means 法によりクラスタリングし、各クラスターの特徴を検討した。(倫理面の配慮)

本研究は虎の門病院研究倫理審査委員会で承認された臨床研究である(承認番号 1530-H/B、2262-H/B)。

8) DAA による HCV 駆除後肝発癌の実態と脂肪性肝疾患との関わり、および肝癌根治後 HCV-SVR 症例における肝癌再発・再々発危険因子の検討 (古賀浩徳)

1)九州肝癌研究会の参加施設に調査票を統計解析し、25 年間の追跡調査結果を論文化した。

2) 当院における HCC 根治術後の症例を後方視的に解析 DAA 治療の HCC 再々発への抑制効果を検討した。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(久留米大学)の倫理委員会で承認されている。

9) C型肝炎ウイルス排除後肝細胞癌発生予測最適モデルの作成を目指した画像所見の導入 (豊田秀徳)

①SVR 後 HCC 発生のリスク評価における各種 HCC 発生リスクモデルの検証

多施設共同研究 (旭中央病院、愛媛県立中央病院、大垣市民病院、おたかの森病院、香川県立中央病院、北里大学病院、キッコーマン総合病院、国立病院機構九州医療センター、済生会新潟病院、新松戸中央総合病院、聖マリアンナ医科大学病院、千葉徳洲会病院、手稲溪仁会病院、名古屋私立大学病院、日本医科大学病院、日本医科大学千葉北総病院、姫路赤十字病院、双和病院、横浜市立大学市民医療センター) により、各施設で DAA 治療により SVR を確認された HCC の既往のない C 型慢性肝炎・肝硬変症例 6048 例において、既報の 6 つの HCC 発生リスクモデル (aMAP score・FIB-4 index・Tahata model・GAF4 model・GES score・ADRES score) についてそれぞれ DAA 治療前・治療終了後 12 週 (SVR12)・治療終了後 24 週 (SVR24) のデータからリスクを計算してリスク群を決定し、その後の HCC 発生頻度からリスク層別能を評価した。

②画像所見を加味した新しい SVR 後 HCC 発生リスクモデルの評価

大垣市民病院で SVR 達成後、通院継続をしていた 449 例において、DAA 治療前の根治 HCC 既往・Gd-EOB-DTPA 造影 MRI (EOB-MRI) 肝細胞相における非濃染結節の有無・FIB-4 index 値を組み合わせた SVR 後 HCC の発生リスクモデルを構築し、そのリスク層別能を評価した。

(倫理面の配慮)

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会 (E2021-2725) の承認を得ている。

CCI4 誘導性肝硬変モデルマウスにおける肝臓の BMP9 発現抑制の分子機構、BMP9 補充による治療効果を解明する。また、日本人の PoPH 症例における血清 BMP9 値の臨床的意義を明らかにする。

(倫理面への配慮)

現在は動物実験のみ

1 1) 非侵襲的肝線維化指標動態からみた肝病態推移に関する研究-マルコフモデルによる肝病態推移- (田中純子研究代表)

2012 年 1 月~2021 年 5 月に武蔵野赤十字病院に通院歴のある患者で、HCV 抗体陽性、または HBs 抗原陽性の 1 年以上経過を迫えた患者のうち、BC 重複疾患、他の肝疾患の併発、観察開始時肝癌の例を除いた C 型肝炎: 618 例、B 型肝炎 869 例を対象とした。

臨床診断による肝病態 (無症候性キャリア (B 型のみ)、慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝癌) と FIB-4 および APRI の非侵襲性肝線維化指標による病態 (低値: Cutoff 値未満、高値: Cutoff 値以上) を設定し、年病態変化はマルコフ過程に従うと仮定した。肝硬変 (F4) 診断の Cutoff 値は、拡充班の先行研究の結果に従い、C 型肝炎は APRI:0.78、FIB-4 Index:3.61、B 型肝炎は APRI:0.53、FIB-4 Index:2.25 とした。治療介入有無による病態推移の差を明らかにするため、①全期間、②治療なし期間、③治療あり期間、④治療あり SVR 前、⑤治療あり SVR 後、⑥Non SVR (④⑤⑥は C 型のみ) を設定し、1 年毎の病態を 10 歳年齢階級別に集計し、各病態間の年推移確率を算出した。

(倫理面の配慮)

本研究は、広島大学 疫学研究倫理審査委員会 (許可番号: 第 E-2537 号)、武蔵野赤十字病院 臨床研究倫理審査委員会 (許可番号: 武病総第 530 号 研究課題番号 3027) において人を対象とする医学系研究 (疫学) 倫理審査受け、許可を得て行われた。

1 0) 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PoPH) とウイルス性肝疾患の関連の調査に関する研究 (中間報告) (厚川正則)

pillar 3. 地域レベルを含むウイルス肝炎排除への 方策および可視化に関する研究 (班長研究)

1) 非認識受検の実態把握のこころみ；検診機関で 肝炎ウイルス検査を受検した者を対象にした受検 状況調査(田中純子研究代表)

国民調査における、「認識受検」「非認識受検」「未受検」分類アルゴリズムでは、検査受検経験率を過小評価している可能性がある。すなわち、「住民検診・人間ドックなどで肝炎ウイルス検査を受検したが、そのことを忘れ、かつ非認識受検の条件である手術・妊娠・献血の経験がない人」を識別できず、「未受検者」として分類している可能性があるためである。

そこで、住民検診で肝炎ウイルス検査を受検したことがある人を対象に郵送によるアンケート調査を行い、「未受検者」と分類される割合を把握することを目的とした。この割合を元に、2020年度国民調査の検査受検経験率の補正をこころみた。

県内の検診事業受託事業者の協力のもと、調査への協力を得られた広島県内 8 市町において、2020-2021 年度の 2 年間に住民検診を受診した約 20,000 人のうち以下の 2 グループを対象とした。

① 2020-2021 年度の住民検診で肝炎ウイルス検査を受検した全員(検査陽性者および陰性者) 1,916 人

② 2020-2021 年度の住民検診では肝炎ウイルス検査を受検していない人から、無作為抽出した 2,200 人

(倫理面の配慮)

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会 (E2018-1480) の承認を得ている。

2) 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 (中間報告) (田中純子研究代表)

これまで、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 HCV-DAA 抗ウイルス薬剤に関する販売実績を抽出し、2014-2019 年度に

おける地域毎の専門医療機関数、キャリア率・数、患者数との関連性を解析してきた。今年度はあらたに 2020-2021 年を追加し医薬品販売実績の解析を行った。HCV-DAA 抗ウイルス薬剤だけでなく HBV 核酸アナログ製剤に関する販売実績も抽出し、同様に解析を行った。また、厚生労働省肝炎対策室から提供を受けたインターフェロン治療及びインターフェロンフリー治療並びに核酸アナログ製剤治療の医療費助成の受給者証交付件数に基づく患者数との比較を行った。

(倫理面の配慮)

本研究は、医薬品販売実績データを用いているが、提供されたデータに個人を識別できる情報は含まれていない。

3) NDB を用いた B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する 肝疾患の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(2012-2021 年度) (中間報告) (田中純子研究代表)

レセプト情報・特定健診等情報データベース (National Data Base (NDB)) を用いた我々の先行研究において、2012~2018 年度の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患者の実態を明らかにしてきた。今年度の研究では、2022 年より新たに提供可能となった公費負担医療に関する情報を含めた 2012~2021 年度の NDB 利用の申請許可を得て、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患者の実態について明らかにする。NDB データは、2022 年 4 月に厚生労働省に申請し、6 月審査で利用許可を得た。抽出条件は、2012 年 4 月から 2022 年 3 月までの 10 年間に、肝炎、肝硬変、肝がんに関連する傷病名 (254 傷病) を 1 度でも有したことがある患者の全レセプトとした。

2023 年 3 月に提供された NDB データの総データ件数は約 1,524.0 億件、レセプト件数は 64.5 億件 (医科レセプト 38.7 億件、DPC レセプト 0.7 億件、調剤レセプト 25.1 億件)、実患者数は 7,786 万人分であった。

2022年3月現在解析中のため、詳細な方法、結果については令和5年度に報告する。

(倫理面の配慮)

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会(E2019-1615)の承認を得ている。

4) 令和3年度自治体調査(令和2年度実績)からみた肝炎対策・肝臓死亡の現状(田中純子研究代表)

次に記載するデータ資料、厚生労働省肝炎対策室が毎年行っている調査結果を用いて、肝炎対策の実施状況の指標について可視化した。

1. 人口動態統計：都道府県別にみた肝臓死亡数、粗肝臓死亡率、
2. 日本肝臓学会：都道府県別にみた肝疾患専門医数、
3. 厚生労働省健康局がん・疾病対策課肝炎対策推進室：各自治体における肝炎ウイルス検査の実績、
4. 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)、5) 令和2年度 都道府県肝炎対策取組状況調査(自治体調査)

(倫理面の配慮)

本研究は、公表された資料を用いており、提供されたデータに個人を識別できる情報は含まれていない。

5) C型ウイルス肝炎 elimination の道程に関わる疫学指標と目指すべき目標 都道府県別の肝炎・肝臓対策取り組み状況の見える化(2021年度)(田中純子研究代表)

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ための基礎資料を提示することを目的に、特にC型ウイルス肝炎に関して、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)を設けた。公開されている統計データ、我々がこれまでに明らかにした数値等を用いて、都道府県別に肝炎対策の状況を「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」をすることを試みた。令和3年度に2019年度までのデータを用いた解析結果を報告したが、今年度は2021年度までのデータを用い、新たに特定感染症検査等事業の検査数および陽性者数を加えて再解析した。

(倫理面の配慮)

本研究は、公表された資料を用いており、提供されたデータに個人を識別できる情報は含まれていない。

C. 研究結果・考察

pillar 1. 全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究

1) 国立病院機構における B 型および C 型急性肝炎の発生状況に関する研究 (山崎一美)

1. NHO 肝疾患ネットワークにおいて 1980 年から 2022 年において輸血と関連しない急性肝炎（散発性急性肝炎）は B 型 1,582 例、C 型 447 例であった。
2. B 型肝炎：B 型肝炎の各年の発生数の動向は、1984 年に最初のピークを認めた。1996 年厚生省の母時間感染防止事業が開始され、その後 1996 年まで漸減傾向が見られた。1998 年から 2010 年に第 2 のピークが観察された。2015 年以降は年間 30 例以下が継続 2021 年、22 年は初めて 10 例以下となった。
3. C 型肝炎：献血で HCV 抗体スクリーニングが始まる 1989 年以降、輸血と関連しない散発性急性肝炎の発生数に明らかな減少傾向は認められなかったが、2015 年より減少傾向が見られ年間 10 例を超えることがなくなり、2019 年、2021 年は登録例は 0 例であった。
4. B 型および C 型肝炎に対する治療薬の変遷と急性肝炎患者の発生動向：B 型急性肝炎においては 1984-1986 年のピーク時に母児間感染防止事業が開始、1998-2010 年のピーク中に LAM、ETV が開始、2014、2017 年の TDA、TAF の開始以降に発生数の減少、COVID-19 の感染拡大時期の 2021-2022 年の発生数は著しく減少した。C 型急性肝炎においては、DAA が開始以降明らかな発生数の減少が認められた。いずれも因果関係は明らかではない

2) 献血者における HBs 抗体価と HBV 新規感染に関する研究 (佐竹正博)

1. 粗陽転率

エントリーできた献血者は 340 万人余りであった。それぞれのコホートの構成と HBV DNA 陽転者数、さらにその粗陽転率を群別にみると、HBc 抗体が 0.1-0.2 の群では、HBs 抗体が高いほうで陽転率が低いと顕著なものではない。また HBc 抗体が 0.3-0.9 の群では、HBs 抗体が高いほうが却って陽転率が高い。これは、これらの粗陽転率をそのまま解釈することの危険性を示唆している。むしろ、それぞれのコホートが多様な感染ステージの献血者を含んでおり、それぞれ固有の自然経過をたどっていて、一緒にまとめることができないことを示している。

以下は、それぞれのコホートに対しての結果を順に示す（詳細は本文を参照）。

2. HBc 抗体陰性 (0.1-0.2)、HBs 抗体陰性 (0.1-9.9) 群

これは未感染者とされる群で、3,141,997 人がエントリーされた。

HBV NAT 陽転者は合計 199 名であった。その内訳は以下のとおりである。

古典的な HBs 抗原陽転者は 115 例、HBs 抗原の陽転を伴わない NAT 陽転は 84 例で全体の 40%強を占める。そのうちいわゆる血清学的ウィンドウ期にあったものは 64 例であった。

HBc 抗体陽転の 16 例は、HBs 抗原が陰転化した直後の時期に当たると思われる。

HBs 抗体の陽転は抗体価が 4 倍以上上昇したものを有意としたが、その単独陽転 4 例は、陰性ながらも低力価であった HBs 抗体が、HBV のチャレンジを受け二次反応を起こしている群と考えられる。

3. HBcAb 陰性 (0.1-0.2)、HBsAb 陽性 (≥ 10.0 mIU/mL) 群

これは定義上、HBV ワクチン接種群にあたり、256,358 人がエントリーしている。

この群では、11 名が NAT のみ陽転した。

9 例は NAT が陽性であるから、定義上ワクチンブレイクスルーといえるが、この後 HBc 抗体陽性の感染が成立したかどうかは不明である。

4. HBcAb 陽性者 (HBcAb 0.3-0.9)群

この群はもともと HBs 抗体の有無により 2 群に分けていたが、結果的に内容が本質的に変わらなかったので統合し、感染既往者群とした。対象は 37,298 人であった。

NAT の陽転した 22 例のうち 21 例は、HBc 抗体価、HBs 抗体価とも基本的に不変であり、新たな感染というよりは OBI としての一時的な viremia の反映であろう。残りの 1 例は、HBc 抗体が不変で HBs 抗体価が減少 (373→96) しており、HBV のチャレンジを受けて既存の HBs 抗体が中和に動員されているステージにあったと考えられる。

5. HBcAb ≥ 1.0 の HBcAb 陽性者

この研究の本来の趣旨とは異なるが、HBcAb が 1.0 以上の感染既往者に再感染が起こるのかどうかについて検討した。対象となったのは HBcAb が 1.0 以上の 83,229 人、陽転者は 52 人であった。

基本的に、52 名全員に HBcAb に変動は見られない。

6. HBs 抗原による評価

HBV 感染防御が可能な HBs 抗体価が 10mIU/mL 付近であることが提唱されたのは、NAT が普及する以前の時期であった。それを検証するため、今回のコホートを HBs 抗原の陽転を指標として整理した。対象は 3,518,882 人である。

HBs 抗原陽性の新規感染は HBsAb が 10mIU/mL 未満の HBV 未感染の集団に限られている。

7. HBV NAT 陽転者の年齢と ALT 値

NAT 陽転者の HBc 抗体別のエントリー時年齢と陽転時 ALT の分布においては、HBc 抗体が陽性 (≥ 0.3) の群の DNA 陽転者 74 人の年齢は中高年に偏っており、ALT もほとんどが 60 以下である。

これらのデータは、HBs 抗体価の変動した 3 人を除いた少なくとも 71 人は、OBI の状態にあって一時的なウイルス血症を示したものであることを強く示唆する。

3) 感染症サーベイランスによる急性肝炎の疫学研究 (相崎英樹)

2006-2020 年に急性 C 型肝炎を届けた医療機関 519 にのぼった。

1999-2020 年の全報告数は 1,073 例 (男性 622 例、女性 451 例、男女比 1.38) であった。

毎年の報告数は 2000 年代後半までに 100 例以上から約 50 例に減少したが、2010 年以降は約 30 例で横ばいであった。

男女比は経年的に上昇した (1999 年: 0.92, 2020 年: 3.6)。男性は 30 代前半、女性は 50 代後半にピークがみられ、時間経過に伴い、男性の割合が増えている。都道府県別報告数は大阪府、東京都、福岡県の順に多く、東京都のみ 2005 年以降に数が上昇していた。

人口 10 万対では西日本で多い傾向があった。初発症状は全身倦怠感、黄疸、肝機能検査異常等が現れるが、特に肝機能検査異常で見出される症例が 2006 年以降増加していた。感染経路は性的接触 188 例 (17.1%)、針等の鋭利なものの刺入 84 例 (7.6%)、静注薬物常用 56 例 (5.1%)、輸血・血液製剤 46 例 (4.2%)、母子感染 5 例 (0.5%)、不明 572 例 (52.0%)、その他 148 例 (13.5%) であった。

性的接触は 2010 年代に増加しており、性的接触は男性が 146 例、女性が 42 例で、30-40 代の男性に多かった。

急性 C 型肝炎サーベイランス届け出数に占める Heterosexual contact の割合とその要因分析 (Poisson regression) を行った。

異性間性的接触感染は近畿に比べて、以前は東海、九州で少なく、最近では北海道、東北、東海、四国で少なかった。

年齢について最近では 70 歳以上の高齢者で少なかった。

急性 C 型肝炎サーベイランス届け出数に占める Homosexual contact の割合とその要因分析では、最近では関東の男性に多く、50 歳以上では少なかった。

急性 C 型肝炎サーベイランス届け出数に占める Blood transfusion/Blood product の割合とその要

因分析では、以前は四国で少なく、最近は70歳以上の高齢者で多かった。

急性C型肝炎サーベイランス届け出数に占める Injury by sharp tools の割合とその要因分析では、以前は女性に多く、関東、四国、九州で少なかった。最近では29歳未満で多く、東北、中国、九州で少なかった。男性は刺青による感染が多かった。女性は針刺し事故による感染が多かった。

4) ベトナムにおける住民多段階無作為抽出調査 (2012年) 保存血清を用いた HAV 抗体・HEV 抗体保有状況把握等を目的とした疫学的研究 (NIID 共同) (田中純子研究代表)

住民509人のうち、血清量が十分であった504検体を対象とした。総 HAV IgG 抗体陽性率は93.8%、HEV IgG 抗体陽性率は31.9%であった。

30歳以上の住民ではほぼ100%のHAV抗体陽性である一方、40歳未満の住民ではHEV抗体陽性は25%未満であった。

HAV、HEVともに、性別、年齢層、HBsAg、HCV抗体と有意な関連は認められなかった。

5) HCV撲滅に向けた薬物使用者およびMSMにおけるHCV感染の疫学的分子生物学的検討 (中間報告) (田中純子研究代表/大阪医療センター消化器内科)

1. 104検体中、94検体のGenotypeを決定した。Non-MSM & PWID 群 (N=26) では、HCV genotype 2a (58%) が最も多く、次いで 2b (23%)、1b (19%) であった。MSM & PWID 群 (N=11)、MSM & Non-PWID 群 (N=17)、Non-MSM & Non-PWID 群 (N=40) では、いずれも 1b の頻度が最も高く、それぞれ 82%、53%、73% であった。HCV genotype 2c は、MSM 集団にのみ確認され 10.7% を占めた (MSM & PWID 群では 9%、MSM & Non-PWID 群では 12%)。
2. 系統樹解析の結果、Genotype 1b において、MSM & Non-PWID 群と Non-MSM & Non-PWID 群から分離された HCV の塩基配列は、相

対的に一致度が低かった。一方で、MSM & PWID 群と MSM & Non-PWID 群、すなわち静脈薬物使用の有無に関わらず MSM 集団では、感染クラスターを形成したと考えられた。

3. PWID 集団では、Non-MSM & PWID 群において genotype 2a、2b の頻度が他群より高いことが特徴的であったが、MSM か否かに関わらず形成されたクラスターはいずれの Genotype 内にも認められなかった。

6) ブルキナファソにおける1622例の妊婦を対象としたHBV治療と母子感染防止効果の把握のための前向き血清疫学研究 (田中純子研究代表)

1. 妊婦1,622人のうち、HBs抗原迅速検査陽性は106人(6.5%、平均年齢25.9±6.0歳)であった。DBS検体を採取できた105人のうち、102人の検体でHBeAgとHBeAbを測定できた。その結果、HBs抗原陽性妊婦のうち、HBeAg陽性率は22.6%(23/102)、HBeAb陽性率66.7%(68/102)であった。94検体でHBV DNAを定量化でき、19.1%(18/94)の妊婦は、WHOが抗ウイルス剤予防投与を推奨するカットオフ値である20万IU/mL以上の高ウイルス量を有していた。
2. HBVのgenotypeは63検体で特定できた。Genotype Eが最も多く58.7%(37/63)、次いでGenotype A 36.5%(23/63)、Genotype B 3.2%(2/63)、Genotype C 1.6%(1/63)であった。HBVウイルス量の平均値については、genotype E (76,233 IU/mL) では genotype A (23,201 IU/mL) と比較して高く、ウイルス量 \geq 20万IU/mLである割合は、genotype E では35.1%(13/37)であり、genotype A では8.7%(2/23)であった。
3. WHOが定めた抗ウイルス剤投与のカットオフ値である20万IU/mL以上の高ウイルス量を判定するためにHBeAg測定系を代替で用いた場合の精度については、genotype Eでは、感度53.8%、特異度91.7%、genotype Aでは感度100%、特異度66.7%であった。

7) カンボジアにおける 1565 例の妊婦及びその新生児を対象とした母子感染状況に関する前向き血清疫学研究 (田中純子研究代表)

1. 1,565 人の妊婦のうち、4.3% (67/1565 人) が HBsAg 陽性であった。
2. 67 人 (平均年齢 29.4±5.4 歳) の HBsAg 陽性者のうち HBeAg 陽性者は 41.8% であり、HBeAg 陽性者では HBeAg 陰性者と比較して有意に HBV DNA 量が高値であった。
3. 116 人の妊婦 (HBsAg 陽性 35 人、HBsAg 陰性 81 人) とその児が、生後 6 か月のフォローアップを完遂した。
4. HBsAg 陽性の母親から生まれた 35 人の児は全員、出生 24 時間以内に Hep B ワクチンを投与され、その後追加 3 回の Hep B ワクチンを投与された。個人負担により出生時に HBIG を投与されたのは 35 人中 3 人であった。3 人のうち 1 人は、母親の妊娠中血中 HBV ウイルス量が WHO 基準よりも多く (1.2×10^9 copies /mL)、2 人は同基準よりも低かった (8.6×10^3 copies /mL, 2.0×10^2 copies /mL)。
5. 出産後 6 か月のフォローアップを完遂した HBsAg 陽性妊婦 35 人のうち、臍帯血を採取できた 17 人について、HBsAg 陽性は 8 人 (HBe 抗原陽性 5 人、陰性 3 人) であった。臍帯血中に HBV DNA が検出されたのは 3 人で、そのうち 2 人については、Hep B ワクチンにより感染成立を阻止できたものと考えられた。一方、別の 1 人については、生後 6 か月時点においても児血中 HBsAg は陽性であり、HBV DNA が検出され (1.2×10^9 copies /mL)、胎内感染であった可能性が示唆された。同ケースの母親は HBeAg 陽性で、HBV ウイルス量は高く (1.2×10^9 copies /mL)、児は Hep B ワクチン (出生時+3 回) に加えて HBIG も投与されたケースであったが、HBIG の質など詳細は不明である。
6. HBsAg 陽性の母親から生まれた 35 人の児のうち、生後 6 か月に HBsAg 陽性が確認されたのは上記の 1 人のみであった (母子感染成立率: 1/35, 2.9%)。Hep B ワクチン (出生時+3 回) により、35 人中 34 人 (97.1%) は母子感染を予

防できた。

7. なお、HBsAg 陰性の母親からの児 (81 人) に、生後 6 か月時点での HBV 感染例はなかった。

8) 核酸抽出操作を必要としない簡便な HBV DNA 力価検出法の開発 (田中純子研究代表)

PCR チューブを用いて、HBsAg 陽性血清に等量の 0.2-0.6% SDS を加え、95°C で 5 分間、HBV DNA を抽出した。0.4% 前後の SDS が抽出に効率的であった。HBsAg 陽性血清に直接 SDS を添加することで、HBV DNA を抽出することができた。現時点では、従来の抽出法で得られたサンプルに比べ、感度は 10~100 倍程度低いが、高力価と中力価のサンプルはすべて検出することが可能である。

9) B 型肝炎ウイルスの中空粒子は PreC/p22cr ではなく HBc/p21 である (田中純子研究代表/高橋和明)

1. 本研究班では、B 型肝炎研究の初期から、日本赤十字社血液センターから提供して頂いた HBV 無症状キャリアの血液を用いて、Dane 粒子と HBeAg の免疫化学的性質を解析してきた。ウイルスの本態である Dane 粒子粒子については、大量の材料を用いて様々な精製方法を試みた結果、CsCl を用いた遠心分離により DNA 含有 Dane 粒子 (当時は DNA ポリメラーゼを測定) と DNA フリー Dane 粒子粒子を分離することができた。但し、DNA 含有 Dane 粒子粒子については微量しか含まれておらず、免疫化学的性質を示す量を得ることが困難であった。Hong 等も、血清中に存在する HBc の量は、ほとんどが空ビリオンによるもので、DNA ビリオンは 109 粒子/ml、空ビリオンは 1011 粒子/ml であると報告している。
2. Dane 粒子 (DNA ポリメラーゼ陰性画分を用いていた) のキャプシドから精製した p21 のアミノ酸組成は、HBcAg をコードする B 型肝炎ウイルス DNA の配列から推定される

183 アミノ酸配列の組成と驚くほど類似していた。

3. また、p21 と各種抗体との結合試験において、アルギニンリッチの C 末端ドメインを認識する抗 p21 (mAb2212) とは結合したが、PreC 抗体とは結合しないことがわかった。
4. これらのデータから、B 型肝炎ウイルスの中空粒子は p22cr ではなく HBc/p21 であることが明らかであった。
5. 血清中の HBeAg をアフィニティークロマトグラフィーで精製したところ、HBeAg/pl7 よりかなり大きな HBeAg ポリペプチドが予想外に見つかり、SDS-PAGE 上の移動位置から p20e と名付けた。p20e は、N 末端に MQLFHLXLII (X 未知) の配列を持ち、PreC 領域生成物のアミノ酸 1~10 に相当した。抗体との結合試験では、p20e は PreC 抗体と結合するが、抗 p21 とは結合しないことが確認された。
6. 血清中からの PreC 由来のタンパク質 p20e は中空粒子のタンパク質"p22cr"と類似していた。血清中の Dane 粒子 (DNA ポリメラーゼ陰性画分) は、ペレット化、CsCl による浮上遠心分離、レートゾーン遠心分離を含む一連のステップで比重は約 1.23-1.24 の分画に分離された。

HBcrAg キットでは、HBc (core 粒子を破壊するので主に HBeAg)、HBeAg、シグナルペプチド含有 PreC 由来タンパク質 p20e/"p22cr"の複合抗原を検出すると推測しているが、将来的には、HBcAg (core 粒子)、シグナルペプチド含有 PreC 由来タンパク質を別々に測定するキットも必要になると考える。

10) 2017-2021 年における初回献血者集団における HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率 (田中純子研究代表)

1. 期間全体 (2017-2021 年) の初回供血者では、HBs 抗原陽性率 0.13、HCV 抗体陽性率 0.16% であった。

2. 2019 年度中に日赤スクリーニング法が富士レビオ CLEIA からアボット アーキテクトに変更された。2017-2018 年 (富士レビオ) と 2020-2021 年 (アボット) で分けると HBs 抗原陽性率はそれぞれ 0.11%、0.15%、HCV 抗体陽性率はそれぞれ 0.11%、0.22%と、試薬の違いにより、結果が大きく異なることが示された。
3. 地域別に陽性率を見ると高齢層で少し違いがあるものの、大きな地域ブロック差は見られなかった。

pillar 2. B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する臨床疫学研究

1) 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の改訂および県単位での透析施設からの HCV 撲滅への取り組み (菊地勤)

1. 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改訂の計画
 - ・ 令和 4 年 11 月 11 日に、日本透析医会の発行する「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(五訂版)」の改訂ワーキンググループが発足した。
 - ・ 令和 5 年 3 月 3 日に第 2 回、4 月 28 日に第 3 回の改訂ワーキンググループ会議を開催予定である。また、令和 5 年 6 月 16 日-18 日に開催される第 68 回日本透析医学会学術集会・総会で、「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改訂の方向性」についての感染対策委員会企画を開催する予定である。
 - ・ 令和 5 年 6 月 30 日に開催予定の第 4 回の改訂ワーキンググループ会議でガイドラインの内容を確定して、12 月中に六訂版のガイドラインを発行する予定としている。
2. 山梨県における「透析患者における感染症に関する実態調査」
山梨県のすべての透析施設である 34 施設から

回答を得た（回答率 100%）。山梨県の維持透析患者は 2,414 人であった。

① 透析患者に対する透析導入時や転入時の肝炎ウイルスのスクリーニング検査

- ・ Hbs 抗原
必ず施行している 33 施設 (97.1%)
施行していない 1 施設 (2.9%)
- ・ HCV 抗体検査
必ず施行している 32 施設 (94.1%)
施行していない 2 施設 (5.9%)

② 維持透析患者に対する肝炎ウイルスの新規感染のスクリーニング検査

- ・ Hbs 抗原
6 か月に 1 回以上の頻度で施行している 12 施設 (35.3%)
7 か月から 12 か月に 1 回の頻度で施行している 17 施設 (50.0%)
感染が疑われた際に施行している 4 施設 (11.8%)
施行していない 1 施設 (2.9%)
- ・ HCV 抗体検査
6 か月に 1 回以上の頻度で施行している 12 施設 (35.3%)
7 か月から 12 か月に 1 回の頻度で施行している 16 施設 (47.1%)
感染が疑われた際に施行している 4 施設 (11.8%)
施行していない 2 施設 (5.9%)
- ・ HCV RNA 検査
全透析患者に実施している 2 施設 (5.9%)
HCV 抗体陽性者にのみ施行している 18 施設 (52.9%)
DAAs 治療後以外の HCV 抗体陽性者にのみ施行している 4 施設 (11.8%)
施行していない 10 施設 (29.4%)
肝炎ウイルス検査の結果およびフォローアップについて
- ・ HBs 抗原陽性または HBV DNA 陽性の透析患者数
21 人 (陽性率 0.87% 21/2,414)
- ・ HCV 抗体陽性の透析患者数：99 人 (陽性

率 4.1% 99/2,414)

- ・ HCV RNA 陽性の透析患者数：29 人 (陽性率 1.2% 29/2,414、HCV 抗体陽性者内の HCV RNA 陽性率 29.3% 29/99)
- ・ DAAs 治療後透析患者数：6 人 (治療率 46.5% 46/99)
- ・ HCV RNA 陽性者を全例専門医へ紹介している施設：11 施設 (32.4%)
- ・ DAAs 治療後の SVR 症例にて肝臓専門医への定期的なエコー検査など肝臓のフォローアップを依頼している施設：8 施設 (23.5%)
- ・ HCV RNA 陽性者の未治療の理由は何か※
HCV RNA 陽性者の未治療者がいる 14 施設対象の回答 (複数回答可)

患者が治療を希望していない：12 施設
過去に肝臓専門医を紹介したが未治療で経過している：5 施設

高齢のため治療対象外としている：4 施設
肝臓専門医に紹介していない：2 施設

過去に治療を行ったが SVR となっていない：2 施設

患者の状態と合併症から治療対象外としている：1 施設

3. 「透析患者における感染症に関する実態調査」

のアンケート結果報告および「透析室からの C 型肝炎の撲滅を目指して」に関する研究会 (120 人参加)

日時：令和 4 年 9 月 30 日 (金) 18:50-20:30

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の改訂を契機とした啓発活動により、ガイドラインの認知度の向上に努め、HCV 感染患者の肝臓専門医への紹介率の向上と治療推進に繋げ、透析施設から HCV を撲滅することが重要と考えられた。

調査方法や調査時期が異なるため、全国調査との単純な比較は難しいが、山梨県の「透析患者における感染症に関する実態調査」では、県内 34 施設のうち未治療の HCV 感染透析患者がいない施設は 20 施設 (58.8%) であり、未治療患者の存在

する施設は少なかった。一方で、HCV 抗体陽性患者 99 人の HCV RNA 陽性者は 29 人、29.3%であり、全国調査 (23.7%) と比較して、HCV 抗体陽性患者中の HCV RNA 陽性は高率となっている。これは、未治療患者の存在する 14 施設に、多くの HCV RNA 陽性者が集中しているためと考えられた。

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

2008 年 4 月から 2022 年 9 月にかけてのインターフェロン (IFN) 治療助成件数は、2537 件 (B 型肝炎 101 件、C 型肝炎 2436 件) であった。

2021 年 10 月から 2022 年 9 月までの 1 年間における新規の申請は、B 型肝炎が 1 件 (前々年は 3 件、前年は 1 件)、C 型肝炎が 0 件 (前々年、前年とも 0 件) であった。

2010 年 4 月から開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療の新規助成件数は、2022 年 9 月までに 3207 件であり、高齢者も含め全ての年代で投与されていた。直近 4 年間の新規助成件数は、2022 年 (9 月まで) が 17.3 件/月であり、2020 年に落ち込んだ助成件数は本来の水準 (約 16~18 件/月) に回復していた。

2014 年 10 月から開始された C 型肝炎に対する IFN フリー (DAA) 治療の累積助成件数は、2022 年 9 月までに 3944 件あり、IFN の助成件数を大きく上回っていた。一方、DAA 治療の新規申請件数は、2015 年の 126.8 件/月をピークに年々低下傾向を示していたが、2022 年の 9 月までの件数は 12.7 件/月であり減少傾向は緩やかになっていた。

DAA 治療を受けた年齢は、70~79 歳が 33.0%、80 歳以上が 12.7%を占めており、高齢者でも多く投与されていた。DAA 治療を受けた C 型肝炎の前治療歴は、74.8%が初回例、22.5%が IFN failure であったが、その年次推移をみると、2014 年に対し、2022 年大きく変化していた。ソフォスブビル+ペルパタスビル併用治療の申請件数は 41 件であり、90.2%が非代償性肝硬変に、9.8%が DAA 非治療再治療に用いられていた。

B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤の新規申請件数は 2020 年に落ち込んだが、この理由としては COVID-19 の蔓延による受診控えや検診機会の減少が考えられた。2021 年、2022 年の助成件数は横ばいであり、常に一定数の新規治療対象患者が存在することが明らかになった。

一方、C 型肝炎に対する DAA 製剤の新規申請件数は減少傾向を認めるが、そのスピードはやや緩徐になってきていることも観察された

次に岐阜県 (令和 4 年推計人口: 約 195 万人) と全国における、B 型肝炎に対する核酸アナログ治療および C 型肝炎に対する DAA 治療の医療費助成の比較を示す。

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全国と比較してやや多いことより、岐阜県では①まだ陽性者が残っている可能性、②掘り起こし・治療介入が順調に進んでいる可能性、③ガイドラインの相対的治療対象症例に対しても、積極的に治療を行っている可能性が示唆された。一方、岐阜県の HCV に対する新規 DAA 導入件数は全国と比較してやや少ないことより、岐阜県では①治療を積極的に行い陽性者が減った可能性と、②いまだ掘り起こしが不十分である可能性が示唆された。HCV に対する DAA 治療対象者の 9 割以上は初回治療症例であること、また非代償性肝硬変も含め follow していた HCV 陽性者の治療はほぼ終了しつつあることより、初回治療患者の掘り起こしや、受検者を確実に専門医療機関に受診させるフレーム作りが重要であると考えられた。

初回治療例の掘り起こしと、特に消化器病・肝臓病非専門医療機関における HBV/HCV 陽性者の受診勧奨を促進するために、2022 年は岐阜県眼科医会と連携し、県内の眼科診療機関を対象にした肝炎ウイルス検査結果の実施・伝達に関する実態調査を行った。その結果、「肝炎ウイルス陽性の場合の対応がわからない」、「本人が把握していない陽性症例は全例消化器内科受診をすすめるべきなのか迷う」等の回答が散見されたため、専門機関への紹介にあたり困っている施設があることが明らかになった。このため、岐阜県健康福祉部感染

症対策と岐阜県ウイルス肝炎対策研究部会と連携し、ウイルス性肝炎専門診療情報提供書（診療報酬請求が可能）を作製し、医師会 HP から自由にダウンロードが可能となるようにした
今後広く使用されることが期待されている。

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

(1)-① 岩手県の年代別 HCV 陽性率の推移

岩手県の HCV 陽性率は 2010 年 0.74%、2019 年 0.58%、2020 年 0.36%であった。年代別にみても 2010 年に比較して 2019 年、2020 年は各年代で減少していた。

(1)-② 医療圏別、年齢調整 HCV キャリア率および推定 HCV キャリア数の推移 - 40~74 歳 -

40~74 歳の岩手県の年齢調整 HCV キャリア率は 2009 年 0.76%、2021 年 0.31%であった。県内のすべての医療圏で 2009 年に比べて 2021 年の年齢調整 HCV キャリア率は低率となっていた。

また、40~74 歳の医療圏別、推定 HCV キャリア数は、県内の 9 医療圏すべてで 2009 年に比べて 2021 年の推定 HCV キャリア数は低下していた。

県全体でも 2009 年 4,735 人、2021 年 1,871 人と 2009 年に比べて 2021 年の推定 HCV キャリア数は 2,864 人低下していた。

(1)-③ 県内の S 町の HCV 陽性率および肝がん死亡率の推移

S 町では新 40 歳に対して無料で HCV 検査を行っているが、HCV 陽性率の推移は年々減少しており、2021 年は 0.52%であった。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についてみると S 町は 1997 年から 2013 年まで 30~57 で推移していたが、2014 年から 2019 年は 2017-18 を時期を除き 30 を下回り、2020 年は 15.6 と岩手県全体の 20.4 をしたまわっていた。肝がん標準化死亡比においても、S 町では 2001-2005 年は男女ともに 140 以上であったが、2016-2020 年は男性 80-120、女性 120-140 と低下していた。

(2) 未治療の HCV キャリアの所在を明らかにするため、岩手県肝疾患ネットワーク参加施設 80 施設に対してアンケート調査を行った。回答率は 88% (70/80 施設) で、専門医療機関 94%、肝炎かかりつけ医 86%であった。

(2)-① 直近 1 年の間に DAAs 治療を実施した HCV キャリアの治療に至った経緯

「他施設からの紹介」が 64%、「今まで経過をみていた」が 16%、「健康診断の精密検査結果から」が 9%、「その他」が 11%であった。最も多かった他施設からの紹介の紹介元は岩手県肝疾患ネットワーク参加施設以外の「一般医療機関」からの紹介が最も多く、次いで「院内紹介」であった。

(2)-② DAAs 未治療の有無とその理由

DAAs 未治療者有りの施設は約半数の 37 施設であり、165 人であった。DAAs 未治療の理由は「高齢のため」が最も多く、次いで「本人拒否」であった。

今年度は岩手県における HCV elimination の状況について検討を行った。その結果、岩手県における HCV 陽性率は、年々減少傾向にあり、2020 年は 0.36%であった。また、年代別 HCV 陽性率も年々減少傾向にある。そして、40~74 歳の推定 HCV キャリア率、推定 HCV キャリア数も県全体でも、医療圏別でも減少傾向にあることより HCV elimination 達成に向けて順調に進んでいるが、引き続き、動向をみてゆく必要があると考えられた。

以前 HCV 高浸淫地域であった S 町においても 40 歳の HCV 抗体陽性率も年々低下してきており、肝がん標準死亡比は 2001-2005 年に比べ 2016-2020 年は男女とも低下していた。また、人口対 10 万人あたりの肝がん死亡率は徐々に低下し、2020 年は県平均を下回った。

また未治療の HCV キャリアの所在を探るため、当県の肝疾患診療ネットワークに対してアンケート調査を行った。直近 1 年の間に DAAs 治療を実施した HCV キャリアの治療に至った経緯を検討したところ、肝疾患診療ネットワーク以外の一般医療機関と院内からの紹介が多かった。また、DAAs 未治療の理由では「高齢」「本人拒否」が多かった。

今後、肝疾患診療ネットワーク以外の一般医療機関での HCV キャリアの掘り起こしや院内からの紹介を促進する必要があるとともに、治療を推進するためには「高齢」や「本人拒否」といったことで治療に結びつかないことがないように一般医療機関や他科への啓蒙が必要であると思われた。

4) ICT を用いた肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

1) ID リンクによる専門医療機関受診確認の有用性の検証：

各年度、従来の紙ベースの調査票と ID リンクによる受診確認を併用し、石川県肝炎診療連携参加同意者の専門医療機関受診状況を確認した。調査票の返送率は、43.5～50.7%と低率だった。しかし、調査票の未返送者に関して、ID リンクにより専門医療機関の受診状況を確認したところ、71.8～83.8%は実際には、専門医療機関を受診していたことが明らかになった。調査票と ID リンクを併用することで、実際には専門医療機関受診率は、86.1～90.8%と高率だった。

2) 仮想医療機関「金沢大学附属病院肝疾患相談センター」の設置と石川県肝炎診療連携への応用：

令和 2 年度から開始した ID リンクの肝炎診療連携への応用は、拠点病院と専門医療機関の両方に ID を有する(=両方の医療機関に受診歴がある)患者だけが、実施可能であったが参加同意者の約 75%は拠点病院の ID を有していないため、閲覧専用の仮想の医療機関「金沢大学附属病院肝疾患相談センター」を設置し、専門医療機関と「金沢大学附属病院肝疾患相談センター」間での情報共有を行うこととした。令和 5 年度 2 月末時点で、この方式で計 186 名に関して紐付けを行った。

- ・ ID リンクにより専門医療機関の受診状況確認により、専門医療機関をせっかく受診しているにもかかわらず、肝臓・消化器病専門医を受診し

ていない患者が存在していた。ID リンクのメール機能等を利用して、拠点病院から専門医療機関の肝炎担当医へ肝臓・消化器病専門医未受診者の情報をフィードバックし、専門医療機関内での院内連携を依頼する、といった取組が必要と考えられた。

5) 中核都市の病院受診患者における肝炎ウイルスキャリア・感染既往者診療の実態調査～当院における HCV 抗体患者の拾い上げの実態調査～(仁科悠治)

2016～2021 年に肝炎ウイルス検査を受けた川崎医科大学附属病院における HCV 抗体検査数および HCV 抗体陽性率の年次推移を調査した。

アラートシステム導入前(2016 年)の時点において、HCV 抗体陽性にもかかわらず専門医紹介等の適切な対応がされなかった症例のうち約 20%に肝線維化/肝発癌高リスク群(ALT 30U/L 以上かつ PLT 15 万未満)を認めた。

2017 年より HCV 抗体陽性症例に対して電子カルテ/直接電話で検査施行医に肝臓内科(専門医)受診勧奨を促す肝炎アラートシステムを導入した。HCV 抗体陽性症例に対して適切に肝臓内科への紹介がされなかった割合は、導入前(2016 年)の 48.6%と比べて、システム導入後の 2017 年は 25.8%とほぼ半減し、それ以降も 2020 年 20%、2021 年 17.6%と増加無く、アラートシステムによる一定の効果が維持されていた。

また、各科別の肝臓内科紹介率についても、大部分の診療科では明らかに向上していたが、ごく一部の診療科では依然として低率であった。

肝臓内科へ紹介された症例のうち、HCV-RNA 陽性で抗ウイルス治療適応症例に対しては、自己判断で drop out した症例を除いては全例で DAAs 治療の実施に至った。

尚、2020 年および 2021 年の 2 年間での評価のみではあるが、HCV 抗体陽性者に占める HCV キャリア率は約 30%であり、残りの約 70%は感染既往者{うち抗ウイルス治療による HCV 排除(SVR)後が大半}であった。

2020年以降のコロナ感染状況下ではHCV抗体検査数は減少したものの、調査期間全体を通じてHCV抗体陽性率は2%台と著変なく、一定のHCV抗体陽性者の存在が確認された。

HCV排除後患者のうち、SVR後肝がんスクリーニング目的の画像followがされていない患者も多く存在することが分かり、本アラートシステムにてHCVキャリアのみならずHCV感染既往者も拾い上げることは、意義深いことであろうと考えられた。

6) 茨城県におけるウイルス肝炎の elimination に向けた地域別方策の確立のための研究 (池上正)

1. 二次医療圏別 HCV 感染者認定率の推移

茨城県二次医療圏別の平成 21 年度から令和 3 年度までの累積 HCV 感染排除状況は、各医療圏に共通して、平成 26 年度までの認定率の蓄積傾向が、27 年度を境に増加していた。これは、平成 27 年にハーボニーが治療薬として使用可能になった事が反映しており、以降、DAA 薬の治療普及が、HCV 陽性者の受療契機に大きな要因となっている事が改めて確認された。

令和 3 年度までの累計 HCV 治療費助成認定率の算出結果から、「治療普及が進んでいる地域」(認定率 40%以上)には 4 医療圏、「治療普及中途の地域」(認定率 20%以上)には、3 医療圏、「治療がまだ普及していない地域」(認定率 20%未満)には、2 医療圏が該当した。

2. 二次医療圏別 C 型肝炎ウイルス感染者認定率と地域医療充足度との関係

令和 3 年度までの各二次医療圏別の累計 HCV 治療費助成認定率と医療充足率との関係を、累計 HCV 治療費助成認定率の中央値 27%を境に、Elimination (HCV 排除)が進んでいる地域と進みが遅い地域にわけ、医療充足度の中央値 1.79 を境に、医療リソースが高い医療圏と低い医療圏を分類した。その結果、「治療普及が進んでいる地域」に該当した 4 医療圏において、県南地域に位置するつくば医療圏と土浦医療圏では医療リソースが高く、Elimination が進んでいる地域であり、県西

地域に位置する筑西・下妻医療圏と古河・坂東医療圏では、医療リソースが低いながら、Elimination が進んでいた。一方、「治療普及が進んでいる地域」に該当した 3 医療圏では、Elimination 状況は概ね等しいが、水戸医療圏では医療リソースが高く、鹿行医療圏の医療リソースは低い事が分かった。

「治療がまだ普及していない地域」に該当する常陸太田・ひたちなか医療圏では医療リソースが低かったが、日立医療圏は、医療リソースは茨城県内では平均的であった。この地域差は、医療アクセスの違いが大きく影響していると考えられる。

3. 市町村別 HCV 感染者認定率と地域医療充足度との関係

各医療圏に含まれる市町村別の認定率と医療充足度との関係は、認定率と医療充足度が共に高いつくば医療圏と土浦医療圏において、認定率と医療充足度共に中央値よりも低い市町村が含まれていた。一方、二認定率と医療充足度が共に低い県北地域の 2 医療圏において、医療充足度が高いが認定率が低い自治体が含まれていた。

また、HCV 治療費助成認定率は、肝炎ウイルス治療費助成受給者数をもとに算出しており、認定率が低い地域では、治療費助成制度に申請していない高齢者が多いと推測される。

7) B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する研究 (保坂哲也)

(研究 1) HBs 抗原陰性化後の肝発癌は 19 例 (3.8 千人年) で認め、累積肝発癌率は 5 年 2.9%、10 年 4.2%、15 年 5.1%、20 年 8.4%であった。HBs 抗原陰性化後から肝発癌までの最長期間は 19.5 年であった。肝発癌に関連する因子について多変量解析を行ったところ、HBs 抗原陰性化前肝硬変進行あり (ハザード比 8.34) のみが有意な独立因子として抽出された。HBs 抗原陰性時の因子のみで解析したところ、HBs 抗原陰性時高年齢 (ハザード比 1.05)、血小板低値 (ハザード比 0.89) の 2 因子が肝発癌に寄与する因子として抽出された。

次に年齢、性別、血小板数のみを用いる PAGE-B スコアを元に 3 群に対象を層別化したところ、低危険群に 26.3%、中危険群に 29.0%、高危険群に 44.7%が分類された。累積 10 年肝発癌率は低危険群 0%、中危険群 2.2%、高危険群 7.9%と高危険群で有意に肝発癌率が他の群と比べて高率であった (P < 0.001)。PAGE-B 高危険群は多変量解析にて「HBs 抗原陰性化前肝硬変進行あり」で調整しても有意な肝発癌関連因子として抽出された (ハザード比 8.69)。

以上の結果から HBs 抗原陰性症例のフォローアップにおいて、HBs 抗原陰性化時年齢や血小板数が重要であることが判明した。PAGE-B スコアによる肝癌リスクの層別化は、HBs 抗原陰性化後の肝癌サーベイランスにおいて有用なツールとなり得る。これらの知見は、今後 B 型肝炎ガイドラインにおける、HBs 抗原陰性化例におけるフォローアップ方法の提言に必要な資料となり得ると考える。

(研究 2) SVR5 年以降の肝癌発生を 47 例で認めた。肝発癌に寄与する要因を多変量解析で検討すると SVR5 年時点の年齢 60 歳以上、GGT24 IU/L 以上、血小板数 15 万/ μ L 未満が独立因子として抽出された。次に、教師なし学習の機械学習手法である k-means 法を用いて SVR5 年以降に発癌した 47 例を 3 つのクラスターに分類した。各クラスターにおける、検討因子の特徴量から代謝要因群 16 例(A 群)、高 BMI 群 18 例(B 群)、線維化進行群 13 例(C 群)と定めた。それぞれの群(A、B、C 群順)の発癌時の肝硬変症例の割合は 37.5%、33.3%、100%、DM 合併は 56.3%、11.1%、0%、多飲酒歴は 62.5%、5.6%、0%であった。

以上の結果を元に、非発癌例を含めた 2728 例についてリスククラスターを定義し、累積肝発癌率の比較を行った。累積肝発癌率は線維化進行群 > 代謝要因群 > 高 BMI 群 > リスク因子なし群の順に肝発癌率が高率であった (P<0.001)。これらの知見は C 型肝炎ガイドラインにおける、SVR 達成症例に対する経過

観察方法の再構築に必要な資料となり得ると考える。

8) DAA による HCV 駆除後肝発癌の実態と脂肪性肝疾患との関わり, および肝癌根治後 HCV-SVR 症例における肝癌再発・再々発危険因子の検討 (古賀浩徳)

2009 年をピークに新規肝癌患者数は徐々に減少しているが、2021 年は若干増加した。非 B 非 C 型肝炎患者数が増加していることが一因かもしれない。今後も注目すべき点である (Sci Rep 2022;12:1517)。2) HCC 根治術後に DAA で HCV を駆除した症例群と駆除しなかった症例群とを、propensity score matching、多変量解析を用いて比較した。その結果、DAA 治療による HCC 再々発に対する持続的抑制効果もあることがわかり、担癌患者においても HCV 排除の重要性が示唆された (Cancers 2022;14:2295)。

HCV elimination の成果が、HCV 関連肝癌の発生減少として現れていると考えられた。

DAA による HCV 駆除には HCC 再発のみならず再々発を低減させる持続的な肝発癌抑制効果あると考えられ、引き続き HCV elimination を推し進めていくことが国民全体の医療として重要であると考えられた。

9) C 型肝炎ウイルス排除後肝細胞癌発生予測最適モデルの作成を目指した画像所見の導入 (豊田秀徳)

①SVR 後 HCC 発生のリスク評価における各種 HCC 発生リスクモデルの検証

SVR 症例 6048 例の SVR 後 follow-up (中央値 4.0 年・IQR2.1-5.0 年)において、332 例 (5.5%) に SVR 後 HCC が発生した。6 つのモデルのリスク群別の HCC 発生頻度を解析すると、各リスクモデルともに SVR 後の HCC 発生リスクをよく層別化していたが、層別能の指標となる C-index は 0.66 (GAF4 criteria)

～0.75 (ADRES score) と十分ではなかった。

②画像所見を加味した新しい SVR 後 HCC 発生リスクモデルの評価

DAA 治療前の根治 HCC 既往(あり/なし)、EOB-MRI 肝細胞相における非濃染結節の有無(あり/なし) および FIB-4 index 値 (≥ 1.45 / < 1.45) の要素により SVR 症例を 4 群 (A 群: 根治 HCC 既往あり・B 群: HCC 既往なし + 非濃染結節あり・C 群: HCC 既往なし + 非濃染結節なし + FIB-4 index ≥ 1.45 ・D 群: HCC 既往なし + 非濃染結節なし + FIB-4 index < 1.45) に分類し、大垣市民病院の DAA による SVR 症例 449 例においてその後の HCC 発生率を比較すると、HCC 発生率は A・B・C・D 群の順によく層別化され、C 群での HCC 発生率は非常に低率であり、D 群においては 5 年間の follow-up で HCC 発生例は見られなかった。

C-index は 0.949 と高く、同じコホートにおける検討①の各モデルの C-index (aMAP score: 0.658・FIB-4 index: 0.669・Tahata model: 0.641・GAF4 criteria: 0.662・GES score: 0.688・ADRES score: 0.629) と比較して著名に高かった。これを根治 HCC 既往のない症例に限定しても、C-index は 0.726 で他の 6 スコア (aMAP score: 0.664・FIB-4 index: 0.673・Tahata model: 0.649・GAF4 criteria: 0.661・GES score: 0.675・ADRES score: 0.661) に比し高かった。

10) 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PoPH) とウイルス性肝疾患の関連の調査に関する研究 (中間報告) (厚川正則)

ウイルス性肝疾患を含む肝硬変患者における PoPH の存在を高い感度や特異度で予測しうるバイオマーカーを解明して、臨床上の PoPH のスクリーニングがより簡便に駆ることを期待したい。

11) 非侵襲的肝線維化指標動態からみた肝病態推移に関する研究-マルコフモデルによる肝病態推移- (田中純子研究代表)

- 1.C 型慢性肝疾患におけるマルコフモデルによる肝病態推移予測では、治療あり SVR 後の代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝癌への推移確率が最も低く、肝線維化マーカー (FIB-4, APRI) による肝硬変推移予測では、治療なし期間よりも治療あり期間 (SVR 前 SVR 後は大差なし) の方が高値 (肝硬変) への推移確率が低い結果となり、肝炎治療により、肝線維化、肝病態進行、肝発癌が抑制されることが示された。さらに肝病態および FIB-4 を組み合わせた検討では慢性肝炎 > 代償性肝硬変 > 非代償性肝硬変の順に治療による線維化マーカー抑制へのインパクトがあることが示唆された。
- 2.B 型慢性肝疾患におけるマルコフモデルによる肝病態推移予測では、治療なし期間よりも治療あり期間の方が肝硬変、肝癌の推移確率が高く、肝線維化マーカー (FIB-4, APRI) による肝硬変推移予測でも、治療あり期間の方が肝線維化マーカー高値 (肝硬変) への推移確率が高い結果となり、治療介入の背景の差を示す結果となった。抗ウイルス療法介入群でも肝炎の phase やウイルス側の因子も関わるため、今後の検討が必要である。

pillar 3. 地域レベルを含むウイルス肝炎排除への方策および可視化に関する研究 (班長研究)

1) 非認識受検の実態把握のこころみ; 検診機関で肝炎ウイルス検査を受検した者を対象にした受検状況調査(田中純子研究代表)

1. 2020-2021 年度の住民検診で肝炎ウイルス検査を受検した全員 (検査陽性者および陰性者) 1,916 人のうち、993 人 (年齢中央値 71 歳、女性 58%) から回答を得た (回答率 51.8%)。
2. 993 人中、半数以上 (52.7%) は、受検歴を忘れていた。受検歴を忘れ、かつ手術・妊娠・献血の経験もないために、「未受検者」と誤分類され

る既受検者は、HBV では既受検者全体の 28.0%、HCV では 33.4%にのぼった。この割合をもとに、検査受検経験率を補正したところ、B 型肝炎ウイルス検査受検経験率は 71.1%から 85.5%に、C 型肝炎ウイルス検査受検経験率は 59.8%から 76.4%となった。

3. 2020-2021 年度に実施された 8 市町の住民検診における肝炎ウイルス検査にて、HBs 抗原陽性であった全 10 人中 4 人、HCV 陽性であった全 3 人中 2 人は、医療機関受診歴を確認できなかった。
4. 2020-2021 年度の住民検診では肝炎ウイルス検査を受検していない人から、無作為抽出した 2,200 人のうち、1,201 人（年齢中央値 71 歳、女性 51%）から回答を得た（回答率 54.6%）。1,201 人中、肝炎ウイルス検査を受検したことがあると回答した人は 393 人(32.7%)であり、その中で HBV に感染していると回答した人は 22 人、HCV に感染していると回答した人は 16 人であった。受療状況については、HBV 感染者 22 人中、3 人はこれまでに 1 度も医療機関を受診したことがないと回答し、1 人は受診を自己中断していると回答した。HCV 感染者 16 人の中には未受診者・受診自己中断者はいなかった。

2) 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 (中間報告) (田中純子研究代表)

1. 2014-2021 年度の IQVIA データから算出した HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数は 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 18,966 人、2020 年度 13,576 人、2021 年度 11,774 人と大きく減少傾向であった。
2. 2019-2021 年度の IQVIA データから算出した HBV 核酸アナログ製剤投与患者数は 2019 年度 109,312 人、2020 年度 121,404 人、2021 年度 127,882 人と増加傾向であった。
3. 2014-2021 年度の IQVIA データから算出した

HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数は、計 305,856 人で同期間の医療費助成の受給者証交付件数から算出した患者数は計 271,578 人であった。その差分は 34,278 人であり、11.2%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。

4. 2019-2021 年度の IQVIA データから算出した HBV 核酸アナログ製剤投与患者数は、計 358,598 人で同期間の医療費助成の受給者証交付件数から算出した患者数は計 253,724 人であった。その差分は 104,874 人であり、29.25%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などの公費で受療した患者が含まれていないため、この差分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などの公費で受療した患者数、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。

3) NDB を用いた B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝疾患の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 (2012-2021 年度) (中間報告) (田中純子研究代表)

2022 年 3 月現在解析中のため、詳細な方法、結果については令和 5 年度に報告する。

4) 令和 3 年度自治体調査(令和 2 年度実績)からみた肝炎対策・肝癌死亡の現状 (田中純子研究代表)

1. 近年、肝癌死亡率・死亡数は全国的に低下傾向が認められ、いずれのブロックも肝癌死亡率 30/10 万人対を割っている。
2. 人口 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】(保健所・委託医療機関実施分)数について、8 ブロックで比較したところ、中国、四国、九州で 200 人/人口 10 万人対を超えており、他のブロック(100 人未満/人口 10 万対)と比較して多い傾向がみられた。

3. ブロック別にみた肝炎対策の取り組み状況についてレーダーチャートによる視覚化を試みたところ、受検・受診・受療・フォローアップについては、概ね平均 70 点前後(100 点満点換算)で高いスコアがみとめられた。診療連携については 5~68 点に分布し地域差が大きいことが明らかになった。診療連携関連スコアは近年低下傾向(2019 年 45 点、2020 年 38 点)がみられ、これは COVID-19 の影響があると考えられる。
4. スコアが低い都道府県の中には、アンケートの記載に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、市町村における情報共有も必要であると考えられた。

5) C 型肝炎ウイルス肝炎 *elimination* の道程に関わる疫学指標と目指すべき目標 都道府県別の肝炎・肝癌対策取り組み状況の見える化 (2021 年度) (田中純子研究代表)

C 型肝炎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)

①Test：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)

②Treat：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)

③Prescribe：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)

④WHO : 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

pillar 1. 全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握に関する疫学基盤研究

1) 国立病院機構におけるB型およびC型急性肝炎の発生状況に関する研究 (山崎一美)

2015年以降B型、C型急性肝炎の発生数は減少傾向にある。今後も観測を継続して抗ウイルス剤との関係について検討をする。

2) 献血者におけるHBs抗体価とHBV新規感染に関する研究 (佐竹正博)

HBVの核酸増幅検査の導入後においても、HBVの感染を防御する最低必要HBs抗体価は、10mIU/mLである。

3) 感染症サーベイランスによる急性肝炎の疫学研究 (相崎英樹)

急性C型肝炎サーベイランス報告の年齢・性別・居住地域と感染経路の関連を含めた解析により、本邦における21年間の新規HCV感染の実態把握が可能となり、現代における感染経路ごとの課題が明らかとなった。急性肝炎を診断された先生には届出をお願いしたい。

急性C型肝炎は減少してきている。最近では性的接触が感染ルートとして割合が増加しており、梅毒等の他の性感染症とともに啓発が必要である。

4) ベトナムにおける住民多段階無作為抽出調査(2012年)保存血清を用いたHAV抗体・HEV抗体保有状況把握等を目的とした疫学的研究 (NIID共同) (田中純子研究代表)

ベトナムにおけるHAV抗体およびHEV抗体の陽性率が高く、ベトナムで将来起こりうるアウトブレイクを防ぐ集団免疫としての役割が期待される。一方で、食品と水の安全、衛生、個人衛生、および健康教育の改善が急務であると考えられた。

5) HCV撲滅に向けた薬物使用者およびMSMにおけるHCV感染の疫学的分子生物学的検討(中間報告) (田中純子研究代表/大阪医療センター消化器内科)

MSM集団では、静脈薬物使用の有無に関わらず同一クラスターを形成した一方で、PWID集団ではMSMか否かに関わらず形成されたクラスターは認められなかったことから、HCVの感染経路を決定づける因子として「MSMか否か」は「静脈薬物使用有無」よりも優先される因子と考えられた。

今回の調査は限られた地域、対象数ではあるものの、我が国ではMSMの静脈薬物使用者集団と、Non-MSMの静脈薬物使用者集団では、異なるHCV感染伝播ルートを共有しているものと推察された。HCV撲滅に向け、PWIDのみならず、MSM集団をキー集団として、新規感染予防対策を講じていく必要があると考えられた。

6) ブルキナファソにおける1622例の妊婦を対象としたHBV治療と母子感染防止効果の把握のための前向き血清疫学研究 (田中純子研究代表)

妊婦1,622人を対象としたブルキナファソとの国際共同研究により、HBV genotype Eはgenotype Aよりもウイルス量が多く、感染力が強い可能性が示された。

また、HBeAgはgenotype Eの高ウイルス量を正確に予測することはできず、genotype Eに感染した妊婦の母子感染リスクを評価する際には、HBeAgだけでなくウイルス量を定量測定すべきことが示唆された。HBV genotype Eが主要なアフリカ地域等において、WHOガイドラインにより母子感染防止のための治療対象とするHBV陽性妊婦の基準をHBe抗原測定陽性のみとした場合には、治療対象とすべきウイルス量の多い妊婦を除外する可能性があることが示唆された。

7) *カンボジアにおける 1565 例の妊婦及びその新生児を対象とした母子感染状況に関する前向き血清疫学研究(田中純子研究代表)*

1,565 人の妊婦のうち、4.3% (67/1565 人) が HBsAg 陽性。67 人の HBsAg 陽性者のうち HBeAg 陽性者は 41.8% であり、HBeAg 陽性者では HBeAg 陰性者と比較して有意に HBV DNA 量が高値であった。Hep B ワクチン (出生時+3 回) により、HBsAg 陽性の母親から生まれた 35 人中 34 人 (97.1%) は生後 6 ヶ月の段階では HBV 母子感染を予防したと考えられた。生後 6 ヶ月に HBV 感染が確認された 1 人については、妊婦血中ウイルス量が多く (1.2×10^9 copies/mL)、臍帯血中にも HBV DNA が検出されたことから、胎内 HBV 感染であった可能性が示唆された。

8) *核酸抽出操作を必要としない簡便な HBV DNA 力価検出法の開発 (田中純子研究代表)*

現時点では、従来の抽出法で得られたサンプルと比較して感度が低い、SDS を用いた簡易的な HBV DNA の核酸抽出が可能となった。今後は、SDS の濃度を詳細に検討し、SDS に代わる他の抽出試薬検索し、感度を上げるために Taq ポリメラーゼを検討する予定である。また、他の DNA ウィルスについても検討する予定である。

9) *B 型肝炎ウイルスの中空粒子は PreC/p22cr ではなく HBc/p21 である (田中純子研究代表/高橋和明)*

B 型肝炎ウイルスの中空粒子の主要タンパク質は p21 である。

10) *2017-2021 年における初回献血者集団における HBs 抗原陽性率・HCV 抗体陽性率 (田中純子研究代表)*

これまでの 1995-2000 年、2001-2006 年、2007-2011 年、2012-2016 年の出生年別 HBs 抗原・HCV 抗体陽性率と今回の 2012-2016 年と比較すると、

今回の HBs 抗原陽性率陽性率は他の 4 期よりも低値であった。一方、HCV 抗体陽性率については 1980 年代以降出生群で過去 4 期よりも高値を示したが、試薬の違いが影響したためと考えられた今後、その動向をフォローしていく必要がある。

pillar 2. B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する臨床疫学研究

1) *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 (菊地勤)*

1. 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改訂により、HCV 感染透析患者の治療をより強く推奨して、全国の透析施設からの HCV 撲滅を目指していきたい。
2. 令和 5 年度中に、山梨県の透析施設から HCV 撲滅を目指し、この成功事例を各地域に啓発するとともに、更なる治療に結び付けていきたい。

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

COVID-19 によって減少したと考えられた HBV の核酸アナログ治療の導入件数は、一定水準に回復した。また HCV に対する DAA の導入件数も、低下傾向であるが横ばいになってきていることが示された。これらの結果は、HBV および HCV の治療対象患者 (潜在性の感染者) は、常に一定数存在することを示唆するものである。岐阜県における HBV/HCV の「local elimination」を達成するためには、引き続き行政、医師会、病院協会、県医会等と協力することで、受検、受診、受療の流れを適切に進めていく必要がある。

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

岩手県の HCV elimination はすすみつつあるが、引き続き、動向をみてゆく必要がある。

DAA 未治療の HCV キャリアは肝疾患診療ネットワーク以外の一般医療機関と院内の他科に存在している可能性が高く、DAA 未治療の理由として「高齢」「本人拒否」が多かった。今後、肝疾患診療ネットワーク以外の一般医療機関での HCV キャリアの掘り起こしや院内からの紹介を促進する必要があるとともに、一般医療機関や他科への啓蒙が必要であると思われた

4) ICT を用いた肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討(島上哲朗)

ICT を肝炎ウイルス陽性者のフォローアップ事業に併用することで、フォローアップ事業事態の効率化および質の高いフォローアップ、より正確な長期経過の把握が可能になると考えられた。

5) 中核都市の病院受診患者における肝炎ウイルスキャリア・感染既往者診療の実態調査～当院における HCV 抗体患者の拾い上げの実態調査～(仁科惣治)

当院にて肝炎アラートシステム導入後 5 年経過した時点においても一定の効果は持続していることが明らかとなり、当院全体的には C 型肝炎に対する認識の高さが確認された。その一方で、依然として対応不十分な診療科も存在していた。そのため、定期的に病院全体のみならず対応不十分な診療科に焦点を絞った個別の啓発活動を行い HCV の根絶に一層努める必要がある。

6) 茨城県におけるウイルス肝炎の elimination に向けた地域別方策の確立のための研究(池上正)

茨城県内の HCV の Elimination の状況を把握する目的で、二次医療圏と各自治体における HCV 治療費助成認定率と医療充足率との関係性を評価した。HCV 治療費助成認定率での評価では、県南地域や県西地域で治療普及が進んでおり、県央地域

と鹿行地域は、治療普及が途中で、県北地域は治療がまだ普及していない地域に該当した。県南地域では認定率と医療充足率が共に高く、県西地域では医療充足率は低いが他県へのアクセスが良い事で Elimination が比較的進んでいた。山間部や沿岸部の県北や鹿行地域では、医療充足率が低く治療とのミスマッチが生じていた。同じ二次医療圏に含まれる自治体の間でも医療充足率に地域格差が認められ、Elimination に影響していた。医療リソースが低い自治体では、医療充足度の向上が認定率を向上させる可能性が残っていると考えられる。一方で、医療リソースが高いにも関わらず、認定率が低い地域では、高い医療リソースを活かす対策が必要である。

7) B 型肝炎ウイルス感染後・C 型肝炎ウイルス排除後の長期経過に関する研究(保坂哲也)

(研究 1) 今回の検討で HBs 抗原陰性化後の肝発癌因子の検証と肝癌リスクの層別化することでき、HBsAg 陰性化後のフォローアップの新たなストラテジーを提言できるエビデンスを構築することができた。

(研究 2) C 型慢性肝炎 SVR 後長期経過後肝発癌率について k-means 法を用いてクラスターリングを行ったところ、線維化進行群、代謝要因群、高 BMI 群の 3 群のリスククラスターを同定した。このクラスターリングを用いて SVR 後肝発癌高リスク症例を簡便に囲い込むことが可能となった。

8) DAA による HCV 駆除後肝発癌の実態と脂肪性肝疾患との関わり、および肝癌根治後 HCV-SVR 症例における肝癌再発・再々発危険因子の検討(古賀浩徳)

肝癌新規患者数の動向を注視し、HCV elimination の効果を評価していくことは重要である。

9) C 型肝炎ウイルス排除後肝細胞癌発生予測最適モデルの作成を目指した画像所見の導入 (豊田秀徳)

HCC 発生、特に C 型肝炎 SVR 症例における HCC 発生予測・リスク層別化を目的としてさまざまな予測モデルが提唱されているが、わが国の SVR 症例において適切と考えられるモデルはまだ定まっていないと思われる。今後の SVR 症例の効率的な HCC サーベイランスのためにはより精確なモデルが望まれる。今回の検討で、採血データなどによる現在のモデルに画像所見を口に入れることは SVR 症例における HCC 発生予測・リスク層別化の向上に資する可能性が示された。画像検査へのアクセスのよいわが国において、これらをミックスしたモデルの構築が期待された。

10) 門脈圧亢進症に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PoPH) とウイルス性肝疾患の関連の調査に関する研究 (中間報告) (厚川正則)

R5 年度継続のため、未到達。

11) 非侵襲的肝線維化指標動態からみた肝病態推移に関する研究-マルコフモデルによる肝病態推移- (田中純子研究代表)

1.C 型慢性肝疾患におけるマルコフモデルによる肝病態推移予測では、肝炎治療により、肝線維化、肝病態進行、肝発癌が抑制されることが示された。さらに、肝病態および FIB-4 を組み合わせた検討では慢性肝炎 > 代償性肝硬変 > 非代償性肝硬変の順に治療による線維化マーカー抑制へのインパクトがあることが示唆された。

2.B 型慢性肝疾患におけるマルコフモデルによる肝病態推移予測では、治療なし期間よりも治療あり期間の方が予後が悪く、治療介入の背景の差を示す結果となった。抗ウイルス療法介入群でも肝炎の phase やウイルス側の因子も関わるため、今後の検討が必要である。

pillar3. 地域レベルを含むウイルス肝炎排除への方策および可視化に関する研究 (班長研究)

1) 非認識受検の実態把握のこころみ; 検診機関で肝炎ウイルス検査を受検した者を対象にした受検状況調査(田中純子研究代表)

厚労省肝炎等克服政策研究事業の二つの研究班の共同で、肝炎ウイルス検査受検状況の把握を全国規模で 2011 年度、2017 年度、2020 年度に実施してきた。

その課題として本年度は、住民検診にて肝炎ウイルス検査を受検した人のうち、受検したことを忘れ、かつ非認識受検の条件(手術・妊娠・献血)に該当せず「未受検者」として誤分類されているものの割合を把握した。また、その割合を元に 2020 年度国民調査で得られた検査受検経験率の補正をこころみた。その結果、B 型肝炎ウイルス検査受検経験率は 71.1% から 85.5% に、C 型肝炎ウイルス検査受検経験率は 59.8% から 76.4% に、それぞれ補正された。

近年の肝炎対策の積極的な推進により、検査でみつかった陽性者の受療促進では関係機関の努力は続けられている。しかし、今回の調査により、依然として受療に結びついていないケースが存在することが明らかとなった。住民検診でみつける陽性者数は限られており、確実に受療に結びつくよう関係機関からの支援強化が望まれる。

2) 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 (中間報告) (田中純子研究代表)

IQVIA データから算出した HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者数は減少傾向にあり、2021 年度は 11,774 人であった。また、HBV 核酸アナログ製剤投与患者数は 2019 年度 109,312 人、2020 年度 121,404 人、2021 年度 127,882 人と増加傾向であった。

IQVIA データから算出した患者数と医療費助成の受給者証交付件数から算出した患者数を比較した差分より、HCV-DAA 抗ウイルス薬剤投与患者

数では 11.2%、HBV 核酸アナログ製剤投与患者数では 29.25%が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などの公費で受療した患者が含まれていないため、この差分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などの公費で受療した患者数、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。

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。

3) NDB を用いた B 型・C 型肝炎ウイルスに起因する肝疾患の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（2012-2021 年度）（中間報告）（田中純子研究代表）

2022 年 3 月現在解析中のため、詳細な方法、結果については令和 5 年度に報告する。

4) 令和 3 年度自治体調査（令和 2 年度実績）からみた肝炎対策・肝癌死亡の現状（田中純子研究代表）

肝炎・肝がんの疫学と自治体調査からみた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。

特に、診療連携についてスコアが 5～68 点と広く分布し地域差が認められたことから、地域の現状に応じた診療連携の構築が必要であると考えられた。

今回示した指標は、毎年継続して更新提示し、PDCA サイクルを都道府県で実行することが肝炎対策を進める上で必要である。

5) C 型肝炎ウイルス肝炎 elimination の道程に関わる疫学指標と目指すべき目標 都道府県別の肝炎・肝癌対策取り組み状況の見える化（2021 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」をすることを実現した。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugiyama A, Kurisu A, Akita T, Tanaka J, Authors' response to "prevalence and incidence of fatty liver for people who took part in a health checkup in 2008-2019 in Japan", *Liver International*, 2022; 42(6): 1478.
- 2) E B, Ou P, Ouoba S, Hussain Md RA, Ko K, Nagashima S, Sugiyama A, Akita T, Tanaka J, Prevalence and genotype distribution of viral hepatitis B in Cambodia between 1990 and 2020: A Systematic Review and Meta-analysis, *Archives of Public Health*, 2022; 80(1): 119.
- 3) Sugiyama A, Kurisu A, E B, Ouoba S, Ko K, Rakhimov A, Akita T, Harakawa T, Sako T, Koshiyama M, Kumada T, Tanaka J, Distribution of FIB-4 index in the general population -Analysis of 75,666 residents who underwent health checkups-, *BMC gastroenterology*, 2022; 22(1): 241.
- 4) Toyoda H, Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Hiraoka A, Itobayashi E, Watanabe T, Matsuura K, Shimada N, Abe H, Tsuji K, Itokawa N, Mikami S, Ishikawa T, Oikawa T, Yasuda S, Chuma M, Tanaka J, The Impact of cirrhosis and history of hepatocellular carcinoma on all-cause mortality after eradication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C, *Gastro Hep Advances*, 2022; 1(4): 508.
- 5) Blach S, Terrault NA, Tacke F, Gamkrelidze I, Craxi A, Tanaka J, (259 人), Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study, *The LANCET Gastroenterology and Hepatology*, 2022; 7(5): 396-415.
- 6) Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Kumada T, Tanaka J, Adherence to regular surveillance visits for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection who achieved sustained virologic response, *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2022; 34(6): 693-697.
- 7) Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Sone Y, Maeda A, Kaneoka Y, Kumada T, Tanaka J, Identification of the suitable candidates for EOB-MRI with the high risk of the presence of non-hypervascular hypointense nodules in patients with HCV infection, *European Radiology*, 2022; 32(7): 5016-5023.
- 8) Tada T, Kumada T, Matono T, Nakamura S, Sue M, Matuo Y, Masahiro T, Iijima H, Tanaka J, Characteristics of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response: The impact of a hepatologist on surveillance, *Journal of gastroenterology and hepatology open*, 2022; 6(7): 462-469.
- 9) Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Ito T, Tsuji K, Fujioka S, Hiraoka A, Kariyama K, Nouse K, Ishikawa T, Tamai T, Tada T, Tanaka J, Factors linked to hepatocellular carcinoma development beyond 10 years after viral eradication in patients with hepatitis C virus, *Journal of Viral Hepatitis*, 2022; 29(10): 919-929.
- 10) Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Ogawa S, Gotoh T, Tada T, Ito T, Sumida Y, Tanaka J, Combined ultrasound and magnetic resonance elastography predict hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication. *Hepatol Res*, 2022; 52: 957-967.
- 11) Hayes NC, Imamura M, Tanaka J, Chayama K, Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management, *Liver International*, 2022; 42(9): 1935-1944.
- 12) El-Ekiaby M, Tanaka J, van Drimmelen H, Allain JP, Lelie N, Infectivity of hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) positive plasma with undetectable HBV-DNA: Can HBsAg screening be discontinued in Egyptian blood donors?, *Journal of Viral Hepatitis*, 2022; 29(5): 330-339.
- 13) Kaneko S, Kurosaki M, Kurisu A, Akita T, Tanaka J, Kanto T, Impact of antiviral therapy for disease progression and non-invasive liver fibrosis index in patients with chronic hepatitis C: Markov chain model analysis, *Hepatology Research*, 2022; 52(8): 665-676.
- 14) Ichikawa H, Yasuda E, Kumada T, Takeshima K, Ogawa S, Tsunekawa A, Goto T, Nakaya K, Akita T, Tanaka J, Intra-individual comparison of liver stiffness measurements by magnetic resonance elastography and two-dimensional shear-wave elastography in 888 patients, *Ultrasonography*, 42(1), 65-77, 2023
- 15) Hussain Md RA, Hiebert L, Sugiyama A, Ouoba S, Bunthen E, Ko K, Akita T, Kaneko S, Kanto T, Ward JW, Tanaka J, Effect of COVID-19 on hepatitis B and C virus countermeasures: Hepatologist responses from nationwide survey in Japan, *Hepatology Research*, 52(11), 899-907, 2022
- 16) Kumada T, Toyoda H, Yasuda S, Ogawa S, Gotoh T, Ito T, Tada T, Tanaka J, Liver stiffness measurements by 2D shear-wave elastography: Effect of steatosis on fibrosis evaluation, *American journal of roentgenology*, 219(4), 604-612, 2022
- 17) Nagaoki Y, Sugiyama A, Mino M, Kodama H, Abe K, Imada H, Ouoba S, E B, Ko K, Akita T, Sako T, Kumada T, Chayama K, Tanaka J, Prevalence of fatty liver and advanced fibrosis by ultrasonography and FibroScan in a general population random sample, *Hepatology Research*, 52(11), 908-918, 2022
- 18) Toyoda H, Yasuda S, Moriya A, Itobayashi E, Uojima H, Watanabe T, Atsukawa M, Arai T, Ishikawa T, Mikami S, Hiraoka A, Tsuji K, Oikawa T, Shibuta A, Nozaki A, Chuma M, Abe H, Shima T, Kumada T, Tanaka J, Misunderstanding of hepatitis C virus (HCV) infection status by non-specialized medical doctors in patients who achieved sustained virologic response to anti-HCV therapy, *Journal of Infection and Chemotherapy*, 28(9), 1231-1234, 2022
- 19) 田中純子, わが国における肝癌の動向, *肝がん白書*, 45152, 2022
- 20) 杉山文, 栗栖あけみ, 熊田卓, 田中純子, 大規模レセプトデータ解析による NASH 診断前生検実施割合の実態把握, *肝臓*, 63(4), 211-213, 2022
- 21) 田中純子, 秋田智之, 杉山文, SDGs 目標のウイルス肝炎排除を目指したアジア・アフリカ地域の国際共同疫学研究: HBV に焦点を当てて, 月刊「アグリバイオ」編集委員会, *アグリバイオ*, 北隆館, 東京

- 22) 田中純子,わが国における HCV 感染症の疫学-最近の疫学と HCV elimination の見通し,,臨牀消化器内科,**日本メディカルセンター**,東京
- 23) 田中純子、小山富子,肝炎ウイルス検診におけるアキュラシード HCV[II]の有用性評価,,医学と薬学,自然科学出版,東京
- 24) 田中純子、Ouoba Serge、E Bunthen,SDGs 目標のウイルス肝炎排除を目指したアジア・アフリカ地域の国際共同疫学研究：HBV に焦点を当てて,月刊「アグリバイオ」編集委員会,**アグリバイオ**,北隆館,東京
- 25) Norio Akuta, Hitomi Sezaki, Shunichiro Fujiyama, Yusuke Kawamura, Tetsuya Hosaka, Mariko Kobayashi, Satoshi Saitoh, Yasuji Arase, Kenji Ikeda, Yoshiyuki Suzuki, Fumitaka Suzuki, Hiromitsu Kumada, Simple Predictive Markers and Clinicopathological Features of Primary Liver Cancer following HCV Clearance with Direct-Acting Antivirals,**Oncology**,,2023
- 26) Toyoda H,Low surveillance receipt in cirrhotic patients with cured HCV: where are the barriers?,**Liver Int**,,in press
- 27) Korenaga M, Murata K, Izumi N, Tamaki N, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Suda G, Nishiguchi S, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsuhashi H, Yamasaki K, Ide T, Toda N, Kanda T, Nirei K, Ueno Y, Haga H, Nishigaki Y, Nakane K, Omata M, Mochizuki H, Aoki Y, Imamura M, Kanto T, Mizokami M, No increased risk of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus by direct-acting antivirals, compared with interferon-based therapy,**Global Health Med**,4,216-224,2022
- 28) Sapena V, Enea M, Torres F, Celsa C, Rios J, Rizzo GEM, Nahon P, Marino Z, Tateishi R, Minami T, Sangiovanni A, Fornis X, Toyoda H, Brillanti S, Conti F, Degasperis E, Yu ML, Tsai PC, Jean K, El Kassas M, Shousha HI, Abdelaziz AO, Zavaglia C, Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, Singal AG, Murphy CC, Kohla M, Masetti C, Dufour JF, Merchante N, Cavalletto L, Chemello L, Pol S, Crespo J, Calleja JL, Villani R, Serviddio G, Zanetto A, Shalaby S, Russo FP, Bielen R, Trevisani F, Camma C, Bruix J, Cabibbo G, Reig M, Hepatocellular carcinoma recurrence after direct-acting antiviral therapy: an individual patient data meta-analysis.,**Gut**,71,593-604,2022
- 29) Tamaki N, Kurosaki M, Yasui Y, Mori N, Tsuji K, Hasebe C, Joko K, Akahane T, Furuta K, Kobashi H, Kimura H, Yagisawa H, Marusawa H, Kondo M, Kojima Y, Yoshida H, Uchida Y, Tada T, Nakamura S, Yasuda S, Toyoda H, Loomba R, Izumi N, Hepatocellular carcinoma risk assessment for patients with advanced fibrosis after eradication of hepatitis C virus.,**Hepatology Commun**,6,461-472,2022
- 30) Kawata K, Atsukawa M, Ohta K, Chida T, Noritake H, Arai T, Iwakiri K, Yasuda S, Toyoda H, Okubo T, Hiraoka A, Watanabe T, Uojima H, Nozaki A, Tani J, Morishita A, Kageyama F, Sasada Y, Nagasawa M, Matsushita M, Oyaizu T, Mikami S, Ikegami T, Abe H, Matsuura K, Tanaka Y, Tsubota A, Mac-2-binding protein glycan isomer predicts all malignancies post-sustained virological response in chronic hepatitis C.,**Hepatology Commun**,6,1855-1869,2022
- 31) Toyoda H, Atsukawa M, The best predictive model for post-SVR HCC: can it be universal?,**Hepatology Int**,16,728,2022
- 32) Toyoda H, Yasuda S, Shiota S, Kumada T, Long-term persistence of hepatocarcinogenic potential of a non-hypervascular hypointense nodule on EOB-MRI after the eradication of hepatitis C virus.,**Hepatology Res**,52,128-132,2022
- 33) Shiha G, Soliman R, Mikhail NNH, Alswat K, Abdo AA, Sanai FM, Derbala MFM, Ormeci N, Dalekos GN, Al-Busafi SA, Hamoudi W, Sharara AI, Zaky S, El-Raey F, Mabrouk MS, Marzouk SY, Toyoda H, Development and multicenter validation of FIB-6; a novel, machine-learning, simple bedside score to rule out liver cirrhosis and compensated advanced chronic liver disease in CHC patients.,**Hepatology Res**,52,165-175,2022
- 34) Toyoda H, Sofosbuvir/velpatasvir and glecaprevir/pibrentasvir: how should we choose among these two last regimens?,**Hepatology Res**,52,815-816,2022
- 35) Shiha G, Soliman R, Mikhail NNH, Carrat F, Azzi J, Ganne-Carrie N, Toyoda H, Uojima H, Nozaki A, Takaguchi K, Hiraoka A, Atsukawa M, Abe H, Matsuura K, Mikami S, Watanabe T, Tsuji K, Ishikawa T, Suri V, Osinusi A, Ni L, Zou J, Sarin S, Kumar M, Jalal PK, Hashim MA, Hassan M, Lopez SA, Banares R, Ahumada AM, Mousa N, Eslam M, Waked I, International multicenter validation of GES score for HCC risk stratification in chronic hepatitis C patients.,**J Viral Hepat**,29,807-816,2022
- 36) Shimakami T, Setoyama H, Oza N, Itakura J, Kaneko S, Korenaga M, Toyama T, Tanaka J, Kanto T, Development of performance indicators for hepatitis countermeasures as a tool for the assessment and promotion of liver cancer prevention in Japan.,**J Gastroenterol**,,2023
- 37) Hanai T, Nishimura K, Miwa T, Maeda T, Nakahata Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, A shortened stroop test to identify covert hepatic encephalopathy and predict overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis.,**J Gastroenterol**,57,981-989,2022
- 38) Miwa T, Hanai T, Nishimura K, Maeda T, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Shimizu M, Handgrip strength stratifies the risk of covert and overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis.,**J Parenter Enteral Nutr**,46,858-866,2022
- 39) Miwa T, Hanai T, Nishimura K, Sakai Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Katsumura N, Shimizu M, Survival benefit of l-carnitine supplementation in patients with cirrhosis.,**J Parenter Enteral Nutr**,46,1326-1334,2022
- 40) Miwa T, Hanai T, Sakai Y, Kochi T, Katsumura N, Shimizu M, Mac-2-binding protein glycosylation isomer is useful to predict muscle cramps in patients with chronic liver disease.,**Medicine (Baltimore)**,101,e31145,2022
- 41) Miwa T, Hanai T, Nishimura K, Unome S, Maeda T, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Usefulness of the Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria to predict sarcopenia and mortality in patients with chronic liver disease.,**Hepatology Res**,52,928-936,2022
- 42) Miwa T, Hanai T, Nishimura K, Maeda T, Tajirika S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Yamamoto M, Shimizu M, A simple covert hepatic encephalopathy screening model based on blood biochemical parameters in patients with cirrhosis.,**PLoS One**,17,e0277829,2022
- 43) 清水雅仁、今井健二、末次 淳、杉原潤一、富田栄一、各都道府県における肝疾患対策取り組みの現状,**肝臓学 クリニカルアップデート**(別冊),8,221-224,2022
- 44) 井上淳、柿崎暁、戸島洋貴、戸所大輔、小川浩司、池

上正, 西村知久, 國方彦志, 是永匡紹, 眼科医に対する
肝炎ウイルス検査に関するアンケート調査, 肝
臓, 63(2), 32021, 2022

- 45) 相崎英樹, 日本の感染症の発生状況, 菅又昌実, 日本の
感染症—明らかにされたこと残された課題—, 南山堂,
東京
- 46) 保坂哲也, HBV 増殖制御下の B 型肝炎における肝癌発
生の現状とリスク因子, 小池和彦, 臨床消化器内科 8 月
号, 日本メディカルセンター, 東京
- 47) 保坂哲也, 高感度 HB コア関連抗原測定 of 臨床的意義,
消化器・肝臓内科編集委員会, 消化器・肝臓内科 12 月
号, 科学評論社, 東京
- 48) 保坂哲也, B 型肝炎核酸アナログ治療下の発癌リスク
評価, 「肝胆膵」編集委員会, 肝胆膵, アークメディア, 東
京

2. 学会発表

- 1) Tanaka J, Kurisu A, Akita T, Kawakami T, HEAT MAP for
current progress situation toward HCV elimination, AASLD
The Liver Meeting 2022, 2022.11.04, Washington D.C.
- 2) マルコフモデルによる非侵襲的肝繊維化指標および C
型肝炎管病態推移に関する検討, 金子俊、黒崎雅之、栗
栖あけみ、秋田智之、田中純子、考藤達哉, 第 58 回 日本
肝臓学会総会, 2022.06.03
- 3) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Minami Kikuchi, Mami
Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki,
Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako
Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Masamichi
Muramatsu, Kenjiro Wake, Masaya Sugiyama, Masashi
Mizokami, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Hepatocellular
organellar abnormalities following elimination of hepatitis
C virus. 28th International Symposium on Hepatitis C Virus,
Flaviviruses, and Related Viruses. Belgium, 2022. 6. 6-9
- 4) Kaho Shionoya, Shyosi Iwamoto, Kousho Wakae, Hideki
Aizaki, Masamichi Muramatsu, Koichi Watashi, Role of
post-translational modification of epidermal growth factor
receptor in hepatitis B virus trafficking and infection,
International HBV meeting 2022, Paris in France, 2022 年
9 月 18 日-22 日
- 5) Guang Yang, Yutaka Furutani, Haruyo Aoyagi, Ryuda Ueda,
Madoka Sonobe, Kousho Wakae, Kenji Ogawa, Takashi Niwa,
Kaoru Kobayashi, Takamitsu Hosoya, Yousuke Kanayama,
Yasuyoshi Watanabe, Sumiko Nagoshi, Tomokazu Matsuura,
Koichi Watashi, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita,
Hideki Aizaki, Construction of an animal model
transplanted with HBV-producing cells for hepatitis B drug
discovery, International HBV meeting 2022, Paris in
France, 2022 年 9 月 18 日-22 日
- 6) Kento Fukano, Kousho Wakae, Naganori Nao, Masumichi
Saito, Takae Toyoshima, Akihito Tsubota, Hideki Aizaki,
Takahiro Matsudaira, Moto Kimura, Koichi Watashi, Wataru
Sugiura, Masamichi Muramatsu, Establishment of a novel
method for analyzing hepatitis B virus DNA integration,

International HBV meeting 2022, Novotel Paris Center Tour
Eiffel, France 2022 Sep18-22

- 7) Kaho Shionoya, Shyosi Iwamoto, Kousho Wakae, Hideki
Aizaki, Masamichi Muramatsu, Koichi Watashi, Role of
post-translational modification of epidermal growth factor
receptor in hepatitis B virus trafficking and infection, 第 9
回日台韓 HBV 研究シンポジウム、熊本、2023 年 3 月 31
日-4 月 2 日
- 8) Kento Fukano, Kousho Wakae, Naganori Nao, Masumichi
Saito, Takae Toyoshima, Akihito Tsubota, Hideki Aizaki,
Takahiro Matsudaira, Moto Kimura, Koichi
Watashi, Wataru Sugiura, Masamichi Muramatsu, RAISING
sequencing is a high-performance method for analyzing
HBV DNA integration, 第 9 回日台韓 HBV 研究シンポジ
ウム、熊本、2023 年 3 月 31 日-4 月 2 日
- 9) Guang Yang, Yutaka Furutani, Haruyo Aoyagi, Ryuda Ueda,
Madoka Sonobe, Kousho Wakae, Kenji Ogawa, Takashi Niwa,
Kaoru Kobayashi, Takamitsu Hosoya, Yousuke Kanayama,
Yasuyoshi Watanabe, Sumiko Nagoshi, Tomokazu Matsuura,
Hiroshi Suemizu, Yuichiro Higuchi, Koichi Watashi,
Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki,
Construction and application of an animal model
transplanted with HBV-producing cells for drug discovery,
第 9 回日台韓 HBV 研究シンポジウム、熊本、2023 年 3
月 31 日-4 月 2 日
- 10) 楊光、相崎英樹、古谷裕、松浦知和、丹羽節、細
谷孝充、渡辺恭良、小林カオル、名越澄子、HBV 産生細
胞を用いた B 型肝炎創薬のための動物モデルの構築と応
用、第 29 回肝細胞研究会、東京、2022 年 8 月 25-26 日
- 11) 青柳東代、飯島尋子、松田麻未、若江亨祥、渡士
幸一、鈴木亮介、政木隆博、杉山真也、坪田昭人、島田
紀朋、加藤慶三、林和彦、榎本大、三又絢子、酒巻有里
子、市野瀬志津子、村松正道、溝上雅史、和氣健二郎、
脇田隆字、相崎英樹。C 型肝炎ウイルス除去後のオルガ
ネラ異常。第 69 回日本ウイルス学会学術集会。長崎。2022
年 11 月 12 日-15 日
- 12) 塩野谷果歩、岩本将士、若江亨祥、相崎英樹、村
松正道、渡士幸一、Role of post-translational modification
of epidermal growth factor receptor in hepatitis B virus
trafficking and infection, 第 69 回日本ウイルス学会学術
会議、長崎、2022 年 11 月 12 日-15 日
- 13) 楊光、古谷裕、青柳春代、上田竜大、園部円、小
川健司、丹羽節、小林カオル、細谷孝充、金山洋介、渡
辺恭良、名越澄子、松浦知和、若江亨祥、渡士幸一、村
松正道、脇田隆字、相崎英樹、HBV 産生細胞を用いた B
型肝炎創薬のための動物モデルの構築と応用、第 69 回
日本ウイルス学会学術会議、長崎、2022 年 11 月 12 日-
15 日
- 14) 深野 顕人, 若江 亨祥, 直 亨則, 斎藤 益満, 豊
嶋 孝恵, 坪田 昭人, 相崎 英樹, 松平 崇弘, 木村 基,
渡士 幸一, 杉浦 互, 村松 正道, B 型肝炎ウイルスゲノ
ム挿入の新規検出法の確立、第 69 回日本ウイルス学会、

- 出島メッセ長崎、2022年11月13-15日
- 15) 園部円、渡邊則幸、鈴木貴也、小柳円、有村裕、相崎英樹、村松正道、脇田隆字、RHV RNA 複製の高い cured 細胞の樹立とその評価、第69回日本ウイルス学会学術集会 長崎 2022年11月13-15日
- 16) 渡邊則幸、園部円、鈴木貴也、李天成、須崎百合子、網康至、花木賢一、小柳円、有村裕、鈴木亮介、相崎英樹、村松正道、脇田隆字、ラット肝炎ウイルス感染動物モデルを用いたC型肝炎ウイルスワクチン開発、第26回日本ワクチン学会学術集会 高松 2022年11月26-27日
- 17) 深野 顕人、若江 亨祥、直 亨則、斎藤 益満、豊嶋 孝恵、坪田 昭人、相崎 英樹、松平 崇弘、木村 基、渡士 幸一、杉浦 互、村松 正道、肝発癌へ寄与するB型肝炎ウイルスゲノム挿入の新規検出法の確立、日本薬学会第143年会、札幌、2023年3月25日～28日
- 18) 三輪貴生、華井竜徳、清水雅仁、肝硬変患者に合併する不顕性肝性脳症拾い上げにおける握力測定の意義、シンポジウム14「非代償性肝硬変の病態解明と診療の進歩」第108回日本消化器病学会総会、2022年4月23日 東京
- 19) 三輪貴生、華井竜徳、西村佳代子、清水雅仁、GLIM criteria は慢性肝疾患患者におけるサルコペニアおよび予後予測に有用である、シンポジウム1「栄養評価のニューノーマル and MIRAI -GLIM criteria の活用-」第37回日本臨床栄養代謝学術集会、2022年5月31日 横浜
- 20) 華井竜徳、三輪貴生、清水雅仁、肝硬変診療ガイドライン2020における栄養療法フローチャートの有用性について、シンポジウム4「急性・慢性肝不全のマネジメントー予防・診断・治療」、第58回日本肝臓学会総会2022年6月3日 横浜
- 21) 華井竜徳、三輪貴生、清水雅仁、ストルーベテストは不顕性肝性脳症の診断および顕性肝性脳症の発症予測に有用性である、シンポジウム肝5-4「肝硬変診療ガイドライン改定後の診療と研究」、JDDW2022、2022年10月27日 福岡
- 22) 吉田雄一、宮坂昭生、滝川康裕、C型肝炎：今後の課題と対策 C型肝炎の検査結果の説明と治療導入に関する医療機関へのアンケート調査、第108回日本消化器病学会総会（東京）2022年4月、抄録集：A73.
- 23) 吉田雄一、宮坂昭生、滝川康裕、日本の肝がん死の減少を目指してー受検・受診・受療・フォローのCascade of care（疫学・政策）透析患者における micro-elimination of HCV の現状と課題、第58回日本肝臓学会総会（横浜）2022年6月、抄録集：A182.
- 24) 阿部珠美、黒田英克、中屋一碧、渡辺拓也、遊佐健二、佐藤寛毅、小岡洋平、遠藤啓、吉田雄一、及川隆喜、宮坂昭生、松本主之、門脈圧亢進症と癌 C型非代償性肝硬変に対するソホスブビル/ベルパタスビル治療効果 SVR 後の門脈圧亢進症と肝発癌、第29回日本門脈圧亢進症学会総会（大阪）2022年9月、抄録集：62.
- 25) 吉田雄一、宮坂昭生、鈴木彰子、滝川康裕、DAAs治療SVR後のC型肝炎患者のインスリン抵抗性の推移についての検討、第26回日本肝臓学会大会（福岡）2021年10月、抄録集：A553.
- 26) 吉田雄一、宮坂昭生、松本主之、C型肝炎 Post-SVR のフォローアップ最適化をめぐる取り組み ウイルス学的著効後C型肝炎患者に合併する生活習慣病の検討、第44回日本肝臓学会東部会（仙台）2022年11月、抄録集：A736.
- 27) 島上哲朗、堀井里和、金子周一、眼科医会と連携した術前検査での肝炎ウイルス検査陽性者のフォローアップの取り組み第58回日本肝臓学会総会、2022年6月 特別企画2 HCV Elimination Summit 肝炎医療コーディネーターの現在と未来
- 28) 宮崎照雄、佐々木誠一、豊田淳、白井睦、森下由紀雄、池上正、本多彰、タウリン欠乏によるアミロイドーシスの発症、第8回国際タウリン研究会日本部会（あわら市）、2022年3月7-8日
- 29) 宮崎照雄、池上正、本多彰、ビタミンD受容体（VDR）を介した胆汁酸の骨格筋症状に及ぼす影響-胆汁酸ヒト化マウスを用いた検討-、第58回日本肝臓学会総会（横浜市）、2022年6月2-3日
- 30) 宮崎照雄、上田元、池上正、本多彰、胆汁酸の骨格筋エネルギー代謝に及ぼす影響-ヒト型胆汁酸マウスを用いた検討-、第77回日本体力医学会大会（WEB開催）、2022年9月21-23日
- 31) 岩本淳一、門馬匡邦、柿崎文郎、玉虫惇、上田元、宮崎照雄、池上正、本多彰、西欧食による腸内細菌叢と胆汁酸代謝の変化と関連性-胆汁酸ヒト化マウスを用いた検討-、第53回日本消化吸収学会（千代田区）、2022年10月22日
- 32) 上田元、本多彰、宮崎照雄、池上正、ヒト型の胆汁酸組成を有するマウスモデルにおけるウルソデオキシコール酸投与による疎水性胆汁酸組成の変化、第26回日本肝臓学会大会 2022年10月27-28日
- 33) 小西直樹、本多彰、宮崎照雄、下田貢、池上正、鈴木修司、胆汁中の酸化コレステロールによる胆道癌増殖メカニズム、第64回日本消化器病学会大会（福岡市）、2022年10月27-28日
- 34) 池上正、宮崎照雄、畑中健、田原利行、荒木眞裕、柿崎暁、森本直樹、治療普及後のHCV患者背景の変化～北関東でEliminationは進んでいるか？第26回日本肝臓学会大会（福岡市）、2022年10月27-28日
- 35) Miyazaki T, Ueda H, Ikegami T, Honda A.

Involvements of bile acids on sarcopenia by regulations of muscular TGR5 and VDR activities in the double knockout mice with human-like bile acid composition. AASLD The Liver Meeting 2022 (Washington DC). 2022 年 11 月 4-8 日

- 36) 上田元, 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 西欧食投与による NASH/HCC モデルマウスの作成 (その 1): 胆汁酸組成の違いによる病態進展への影響. 第 43 回胆汁酸研究会 (つくば市), 2022 年 12 月 10 日
- 37) 宮崎照雄, 上田元, 岩本淳一, 池上正, 本多彰. 血中リトコール酸濃度の増加がサルコペニア発症に及ぼす影響. 第 43 回胆汁酸研究会 (つくば市), 2022 年 12 月 10 日
- 38) 保坂哲也, 鈴木文孝, 熊田博光. HBs 抗原陰性化後の肝発癌関連因子と肝癌サーベイランス. 第 58 回

日本肝癌研究会 (SY1: 新たな肝癌サーベイランスモデルの構築) (東京) 2022.5.12

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