

図4 初回献血者における年齢階級別にみたHCV抗体陽性率の推移

広島県赤十字血液センター 1992年2月-2001年6月。
初回献血者: 160,084人, 総献血本数: 1,477,907本

に曝露されたが、その差が現在の感染率の差と
なるで現れていると解釈される。この現象は我
が国の社会経済・医療環境などが安定した状態
で持続するかぎり続くものと考えられる問題だ
が、図4-aに示した、広島血液センターに
おける初回献血者の資料を基に2000年時点の
年齢に換算して表示した年齢階級別にみたHCV
抗体陽性率は、10年後には図4-bのように右
方へ移動すると予測される。

なお、覚醒剤濫用者集団におけるHCV感染
率(HCV抗体陽性率)は78.9%と高い値を示し
た²⁾(1992年)ことなどから、HCV感染のハイリ
スク集団における感染率は現時点においても依
然として高い値を維持していると考えられる。

2. HCVキャリア数の推計

現在、社会に存在しているC型肝炎ウイルス
持続感染者(HCVキャリア)は、「既に患者とし
て入院、または通院しているHCVキャリア」と、
「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCV
キャリア」とに分けることができる。前者につ
いては、現時点における我が国では、各種の患

者調査成績を基に患者数の概数を推計しても、
実際の慢性肝疾患患者数の近似値を得ることは
困難と考えられる。

一方、後者については、前項で示した日赤血
液センターにおける献血者からみた年齢階級別
のHCV抗体陽性率と、HCV抗体陽性者の中に
占めるHCVキャリア率および、国勢調査資料
から得られる年齢階級別人口から算出が可能で
ある。以上のことから、本稿では、後者、すな
わち「自覚症状がないまま社会に潜在している
HCVキャリア」数について算出した成績を紹介
したい。

HCVキャリア数は、8地域別・性別・年齢階
級別のHCV抗体陽性率および人口を用い、

$$\sum_{\text{年齢階級}} \text{人口} \times \text{HCV抗体陽性率} \times 0.7^*$$

(*HCV抗体陽性者に占めるHCVキャリア
の割合を一律70%と仮定)

により、8地域別にHCVキャリア数を推計し、
合計した。その結果、我が国の15-69歳の人
口93,325,570人の中に、自覚症状がないまま

社会に潜在する HCV キャリア数は 884,954 人 (95% 信頼区間: 72.5-104.4 万人) 存在すると推計された。このうち、男性では 46,638,636 人中、464,363 人 (同: 37.8-55.1 万人)、女性では 46,686,934 人中、420,591 人 (同: 34.7-49.4 万人) と推計された。

8 地域の中で人口の多い関東、近畿地域における HCV キャリアの絶対数はそれぞれ 27.8 万人、17.9 万人と、他の地域と比べて多い。また、近畿以西の地域では、HCV キャリア率が高く、かつ人口が多い九州地域における HCV キャリア数は 12.1 万人と推計された。

なお、40-69 歳の年齢層における HCV キャリア数は合計 75.9 万人であり、全体 (15-69 歳) の年齢層で推計された 88.5 万人の約 86% を占めていることが明らかとなった。

おわりに

我が国の 2000 年の時点における 15-69 歳までの年齢層には、約 88.5 万人の HCV キャリアが本人が気づかないままの状態に社会に潜在していることが明らかとなった。

また、このうちの 86% (75.9 万人) は 40-69 歳の年齢層に偏在することも明らかとなった。

このことは、2002 年 4 月から 5 年間の計画で開始された肝炎ウイルス検診の受診率の向上を図ることにより、我が国における HCV キャリアの大半を見いだすことができることを示しているといえる^{**}。肝炎ウイルス検診開始後 3 年目を迎えた現在、正しい知識の普及を行い、受診率の向上を図る努力を継続することはもとより、今後は検診により見いだされたキャリアの事後の健康管理や必要に応じた治療のネットワークを地域単位で構築することが急務である^{7,8)}といえる。

^{**}肝炎ウイルス検診の対象者は老人保健法による基本健康診査受診者および政府管掌健康保険による生活習慣病予防健診受診者のうちの希望者で、40 歳以上 (政府管掌健康保険では 35 歳以上) 5 歳刻みの年齢にあたる節目検診としていることから、5 年経過 (2008 年度終了) すると、40 歳以上の上記検診受診者のうち、潜在する HBV キャリア、HCV キャリアの大半を見いだすことができると期待されている。

■文 献

- 1) 日本肝癌研究会: 第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1998-1999), 2002.
- 2) 田辺泰登ほか: 覚醒剤常用者における B 型肝炎ウイルスおよび C 型肝炎ウイルスの感染状況についての検討. 肝臓 34 (4): 349, 1993.
- 3) Sasaki F, et al: Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. J Epidemiol 6: 198-203, 1996.
- 4) Moriya T, et al: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. Biomed Pharmacother 49: 59-64, 1995.
- 5) 田中純子ほか: わが国の健常者集団における HCV キャリア, HBV キャリアの推計数. 厚生労働省新興再興感染症研究事業 C 型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究, 平成 14 年度報告書, 2003.
- 6) Tanaka J, et al: Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. Intervirology 47: 32-40, 2004.
- 7) 吉澤浩司, 飯野四郎: ウイルス肝炎—診断, 予防, 治療, 第 2 版, p57-95, 文光堂, 2002.
- 8) 吉澤浩司: C 型肝炎検診の実施方法の確立に向けた検討. 厚生労働省 21 世紀型医療開拓推進事業 肝がん発生予防に資する C 型肝炎検診の効果的な実施に関する研究班中間報告書, 平成 13 年 12 月.

I. C型肝炎ウイルス(HCV)

老人保健法に基づく住民検診へのHCV検査導入の意義

Significance of medical examination for HCV infection as the national project for prevention of hepatocellular carcinoma in Japan

片山恵子 田中純子 小宮 裕 熊谷純子 吉澤浩司

Key words : 基本健康診査, 肝炎ウイルス検診, C型肝炎ウイルス持続感染者(キャリア), HCV抗体, 肝癌

はじめに

2002年4月から、国の‘C型肝炎等緊急総合対策’の一環として、地域住民を対象としたC型肝炎ウイルス(HCV)検診が開始されている。この検診は、肝発癌のリスク集団としての肝炎ウイルス持続感染者(キャリア)を組織的に見つけ出して、健康管理および、適切な治療を行うことにより、我が国から肝癌による死亡を人為的に減らすことを目的としている。

本稿では、対策実施の基となった疫学的背景、およびC型肝炎ウイルス(HCV)検診の実際と意義について述べる。

1. 我が国における肝癌死亡と年齢層別にみたHCV抗体陽性率

我が国の肝癌死亡は、1975年を境に現在に至るまで増加している¹⁾。1970年代における人口10万人あたりの肝癌死亡は約8-9人であり、肝癌の原因はB型、C型がほぼ半々であった²⁾。B型の肝癌死亡は、1970年代から今日に至るまで増減がないまま推移したのに対して、C型の肝癌のみが増加し、90年代終わりには、人口10万人あたりの肝癌死亡数は26人を超え、C型の肝癌はそのうちの81%を占めるに至っている。

Keiko Katayama, Junko Tanaka, Yutaka Komiya, Junko Kumagai, Hiroshi Yoshizawa: Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学

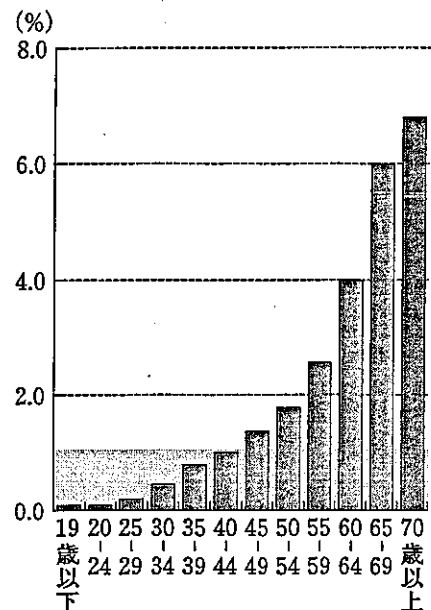


図1 年齢層別にみた献血者のHCV抗体陽性率(広島県赤十字血液センター, 1992.2-2000.6)

n=275,868(1献血者1資料 & 初回献血者)
全1,324,681 unitsより抽出

広島県赤十字血液センターにおいて、1992年2月から2000年6月までの間に献血した275,868人の献血者のデータ(1献血者あたり1データ)をまとめてみると(図1)³⁾、HCV抗体陽性率は、全体では1.05%であるが、若い年齢層では極めて低率にとどまるのに対して、40歳以上の年

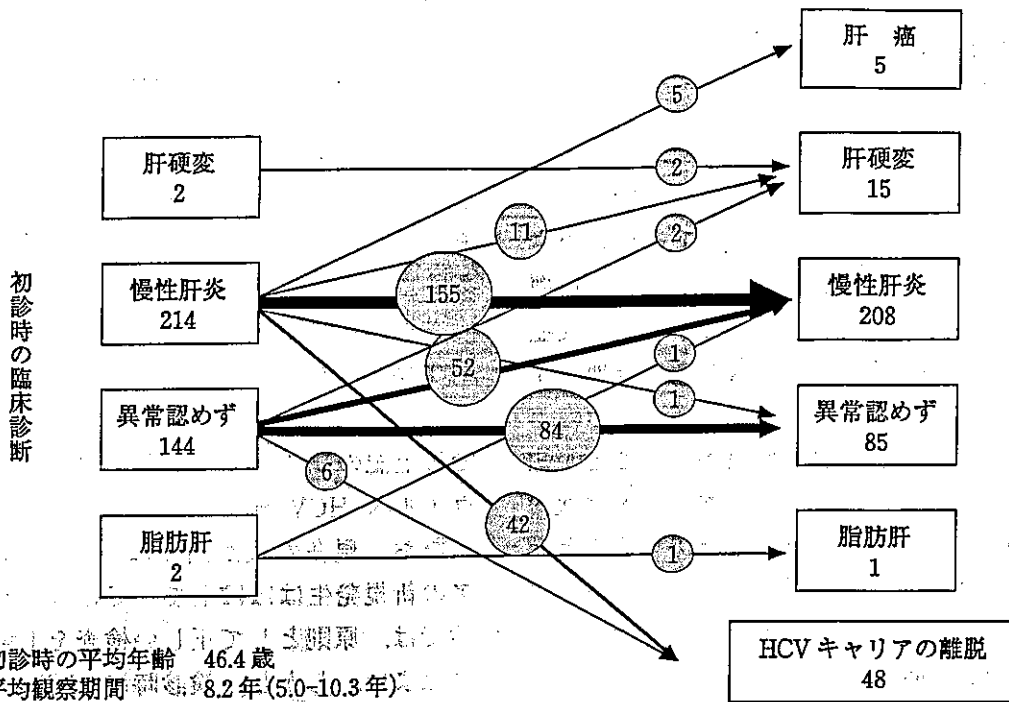


図2 5年以上の経過観察が可能であった362例の臨床診断の変化(平均観察期間8.2年)

年齢層では平均値を上回り、65歳以上の年齢層では6%を上回る高い値を示している。

また、これまでの調査⁹⁾により、HCVキャリアの新規発生率は、献血者群では10万人年あたり2-4人程度であり、一般の会社員、福祉施設の長期入所者についてみるとゼロという結果が得られている。つまり、現在の日本では、HCVに感染している人(HCVキャリア)のほとんどは過去に感染して、今日に至っている高年齢層に多いことがわかる。肝臓の好発年齢層である60歳代以降の高年齢層にHCVキャリアが多くみられること、また、現在の我が国ではHCVキャリアの新規発生はごくまれにみられるにすぎなくなっていること、更に輸血後C型肝炎の発生がほぼ消滅したこと¹⁰⁾などを考慮すると、C型肝炎対策は‘予防’から‘キャリア対策’へ重点を移すべき時期を迎えたといえる。

2. HCVキャリアの肝臓の病態とその推移

広島県赤十字血液センターにおいて、献血時の検査を契機に発見された912人のHCVキャ

リアの病院初診時の臨床診断を集計した結果をみると⁹⁾、547人(60.0%)が‘慢性肝炎’と診断され、‘肝硬変’が4人(0.4%)、‘肝臓’が1人(0.1%)と診断されている。一方、初診の段階で‘異常が認められない’と診断された人は、354人(38.8%)であった。912人のうち、5年以上の追跡ができた362人(平均観察期間8.2年)の病態の変化をまとめると(図2)、初診時に‘慢性肝炎’と診断された214人のうち、11人が‘肝硬変’へ、5人が‘肝臓’へ進展していた。なお、‘肝臓’へ進展した5人の肝臓発見時の年齢は、いずれも60歳代の前半であった。一方、インターフェロン治療により47人が完全治癒(キャリア状態から離脱)しており、1例は、自然経過で治癒していることがわかっている。これらの結果は、自覚症状がないまま、社会に潜在するHCVキャリアを組織的に見つけ出し、適切な健康管理や必要に応じた治療を行うことにより、肝臓による死亡のリスクを減らすことができることを示している。

3. 病因論に基づいた肝炎・肝癌対策の考え方

肝癌は他臓器の癌と異なり、そのほとんどがウイルス発癌であることから、肝癌発生のリスク集団である肝炎ウイルスキャリアを見いだすことが、肝炎・肝癌対策の第一歩となる。C型の肝癌は、HCVの持続感染による、慢性の炎症が進んだ(線維化が進んだ)肝臓を発生母地とすること、50歳代の終わりから60歳代初めの年齢層に好発することなどの特徴があることが知られている。このことから、C型の肝癌は次の3つの手順により、その発生を予防することが可能になると考えられる。

まず第1に、インターフェロン治療の適応がある場合は、治療を行い、HCVキャリアからの離脱を図る。しかし、インターフェロン無効例や、肝炎の活動度が高い場合には、第2の選択肢として、薬物による抗炎症療法を行い、肝病態(病期)の進展の遅延を図る。また、既に慢性肝疾患が進行していたり、肝発癌の好発年齢に到達している場合は、定期的な画像診断と腫瘍マーカーの検査により肝癌を早期に発見し、早期に治療を行い延命を図ることが第3の選択肢となる。

肝癌対策を実効あるものにするために最も大切なことは、HCVキャリアを見つけ出すための合理的なシステムを作り上げること、見つけたキャリアを組織的、かつ合理的に健康管理および必要に応じた治療に持ち込むことの2点に集約されるといえる。

4. C型肝炎ウイルス(HCV)検診

a. '節目検診' と '節目外検診'

2002年4月からスタートした「肝炎ウイルス検診」は、「節目検診」と「節目外検診」とからなり、5年計画で実施されている。

「節目検診」は、老人保健法による基本健康診査対象者のうち、40-70歳までの5歳刻みの年齢、つまり40歳、45歳、50歳、55歳、60歳、65歳、70歳の人を対象として開始されている。したがって、2002年4月の時点で35歳以上の

対象者は、全員この5年間で一度は受診する機会をもてることになる。

一方、「節目外検診」は、上記の節目の年齢以外の地域住民のうち、①過去に肝機能異常を指摘されたことのある人、②広汎な外科手術を受けたことのある人、または妊娠・分娩時に多量に出血したことのある人で定期的に肝機能検査を受けていない人、③基本健康診査時にALT値(GPT値)の異常により「要指導」とされた人を対象としている。なお、70歳を過ぎた人でも上記のリスク要因がある場合にはC型肝炎ウイルス(HCV)検診を受診することができる。

なお、現在の我が国では一般にHCVキャリアの新規発生はほぼ止まっていることから、検診では、原則として正しい検査を1回だけ受ければよい。しかし、検診時に「HCVに感染していない」と判定された場合でも、その後肝機能検査上異常が認められた場合や、肝炎が疑われた場合などには、医師に相談して、検査を受けることが望ましい。

b. C型肝炎ウイルス(HCV)検診の検査手順

図3に、簡便、安価、かつ高い精度でHCVキャリアを見いだすための検査手順を示す。まず、HCV抗体価を半定量的に測定することができる凝集法(HCV PHA法、HCV PA法)、または、抗体の定量域が広い測定系(CLIA法、マイクロパーティクルEIA法)を用いた検査により第一次のスクリーニング検査を行う。「HCV抗体陽性」と判断されたものを「高力価群」「中力価群」「低力価群」の3群に分け、「中力価群」および「低力価群」についてHCVコア抗原検査を行い、「陰性」と判定された場合には核酸増幅検査(nucleic amplification test: NAT)を行ってHCV-RNA陽性群とHCV-RNA陰性群に分ける^{7,8)}。なお、まれにHCV抗体「高力価群」の中にHCV-RNA陰性者(インターフェロンなどによる治療などによりHCVキャリア状態から離脱後間もない場合)や、HCV抗体「陰性」の中にHCV-RNA陽性者が存在すること(感染直後のためウイルスがいても抗体価が低値を示す場合や陰性の場合)があるので注意を必要とする⁹⁾。

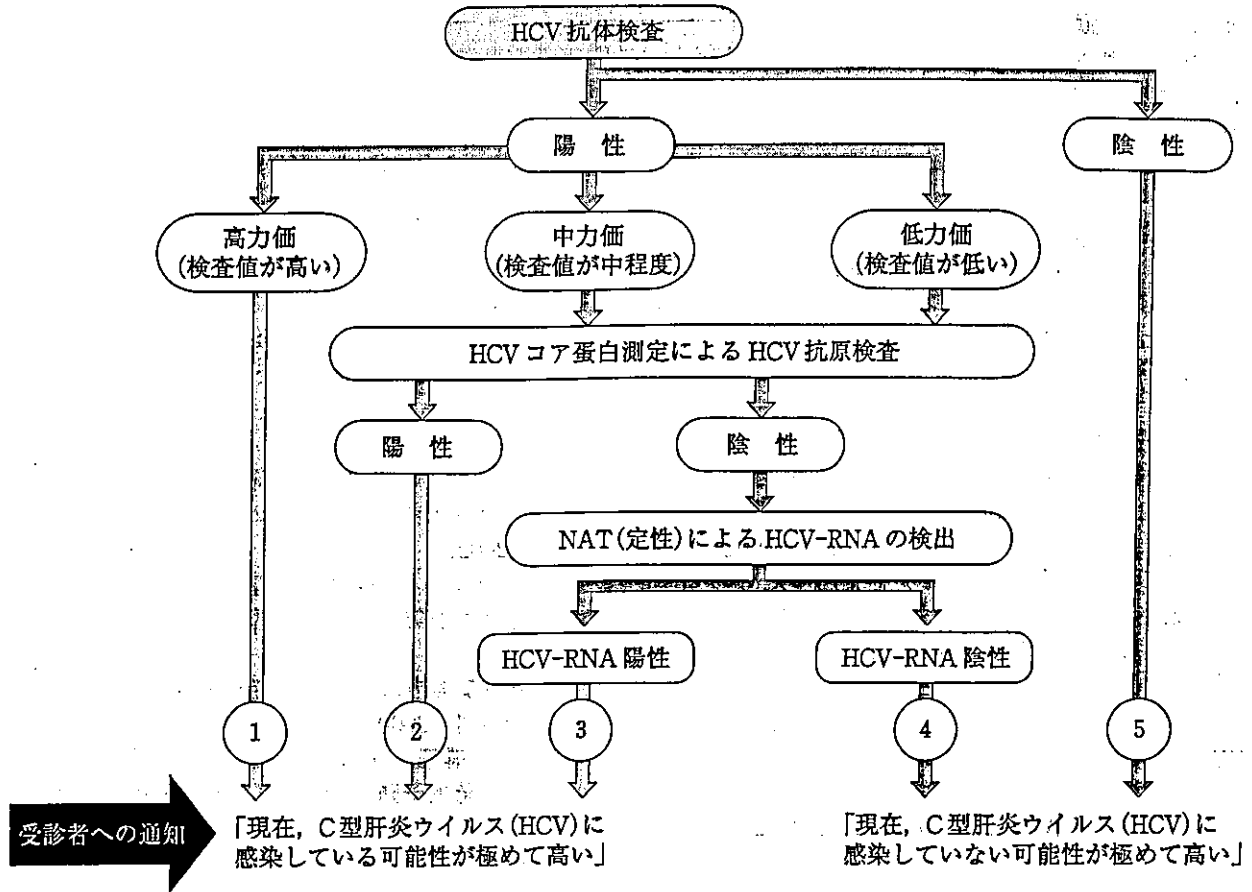


図3 C型肝炎ウイルス検査の指針(2003.4改訂)

c. C型肝炎ウイルス(HCV)検診の実施状況

厚生労働省老人保健課の調査によれば、2002年度には、全国の3,212市町村のうち、99.5%にあたる3,197市町村が節目検診を、93.3%にあたる2,997市町村が節目外検診を実施したと答えており、開始1年目にしてこの検診は、ほぼ順調に稼働し始めているといえる。老人保健課が行った2002年4月から2003年3月までの1年間の都道府県における受診者の集計結果をみると、この間に合計1,923,480人が受診し、31,393人(1.6%)がHCVキャリアと診断されている。このうち、節目検診受診者、節目外検診受診者はそれぞれ1,298,746人、624,734人でHCVキャリアは、前者では14,672人(1.1%)であったのに対して、後者では16,721人(2.7%)と2倍以上の発見率となっており、各市町村に

おいて節目外検診の主旨が徹底していることをうかがわせる結果が得られている。

おわりに

過去10年以上にわたって蓄積してきたウイルス肝炎、肝癌の疫学的データを基に、肝炎ウイルス検診が5年計画で実施に移された。今後は、この検診を実効あるものにするために、正しい検査の普及、検診受診率の向上を図り、検診により発見されたHCVキャリアの医療機関受診率の向上とフォローアップ率の向上を図ること、更に肝炎の活動度や病期に応じた治療を組織的に行うことができるネットワークを地域の実情に応じて構築することにより¹⁰⁾、肝炎検診の目的である日本における肝癌死亡の減少を図ることができると期待されている。

■ 文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成 14 年人口動態統計，上巻，2002.
- 2) 日本肝癌研究会：第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998-1999)，2002.
- 3) 吉澤浩司：肝炎ウイルス検診の実施と今後の肝炎・肝がん対策—地域単位での肝炎治療ネットワークの構築—，第 39 回日本肝臓学会総会・サテライトシンポジウム，Ortho HCV Frontier, No. 5, 2004.
- 4) Sasaki F, et al: Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. J Epidemiol 6: 198-203, 1996.
- 5) 輸血後ウイルス肝炎の現状 1993-1995—日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班総括報告—，日本赤十字社 輸血後肝炎の防止に関する特定研究班研究報告書，p7-14, 1993-1995.
- 6) 田中純子：献血を契機に見出された HCV キャリアの病態解明に関する追跡調査。平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) C 型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究報告書，p31-36, 2003.
- 7) 田中純子：簡便，安価，かつ高い精度で HCV キャリアを見出すための検査手順確立のための基礎的検討。平成 13 年度厚生科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業 C 型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究報告書，p33-37, 2002.
- 8) 阿部弘一：HCV キャリアを見出すための効率的な検診システム。平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) 肝がんの発生予防に資する C 型肝炎検診の効率的な実施に関する研究報告書，p15-19, 2003.
- 9) 吉澤浩司：肝がんの発生予防に資する C 型肝炎検診の効果的な実施に関する研究，平成 13 年度厚生科学研究費補助金(21 世紀型医療開拓推進研究事業) 中間報告書，2000.
- 10) 吉澤浩司：広島県全域をカバーする肝炎治療ネットワークの構築。平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) 肝がんの発生予防に資する C 型肝炎検診の効率的な実施に関する研究報告書，p20-22, 2003.

輸血後肝炎の現況と対策

熊谷 純子* 片山 恵子* 小宮 裕*
田中 純子* 柚木 久雄** 吉澤 浩司*

はじめに

1960年代の半ばまで全受血者の50%以上に発生していたわが国の輸血後肝炎は、1968年に献血制度が確立された段階では16.2%にまで激減した。その後、B型肝炎ウイルス (HBV) やC型肝炎ウイルス (HCV) 感染に特異的な免疫血清学的検査が、さらに、1999年10月からは核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Test: NAT) が世界に先駆けてスクリーニング検査に導入されたことにより、わが国における輸血後肝炎の発生は、ほとんどみられない状態にまで改善された。しかし、NAT導入後の様々なデータが蓄積されるに伴って、ごく稀にはあるものの輸血後B型肝炎の発生は依然としてみられ、わが国の輸血後肝炎は未だ根絶されるには至っていないことが明らかになってきている。

本稿では、輸血後肝炎の現状と残された課題について述べる。

I. 各種スクリーニング検査の導入と輸血後肝炎発生率の推移

1960年代の半ばまで、全受血者の50%以上に発生していたわが国の輸血後肝炎は、売血から献血制度への切り換えが完了した1968年には16.2%にまで激減した (図1)¹⁾。

1973年にはHBs抗原検査がスクリーニングに導入され、1977年からは逆受身赤血球凝集法 (reversed passive hemagglutination: R-PHA法) に変更されたことにより、輸血後B型肝炎の発生は著明に減少したものの、輸血に伴うB型劇症肝炎はごく少数ながら発生し続け、大きな問題

となっていた。その後、1989年11月からはHCV C100-3抗体検査によるスクリーニングと同時にHBc抗体測定によるスクリーニングが導入されたことにより、輸血後B型肝炎、特に輸血後のB型劇症肝炎はほとんどみられなくなり、輸血後C型肝炎の発生も全受血者の2~3%にみられるにすぎない状態にまで改善された。その後の研究の進捗に従って1992年2月からは感度、特異度ともに優れたHCV抗体測定によるスクリーニングに変更されたことから、わが国における輸血後肝炎の発生はごく例外的にみられる輸血後B型肝炎を除いてほぼ消滅するに至った。

II. 核酸増幅検査 (NAT) の導入と NATにより検出されたHBV DNA陽性者の特性

日赤血液センターでは1999年7月から核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Test: NAT) を首都圏において試験的に導入し、検査を開始した。

同年10月には対象地域を全国に拡大し、2000年

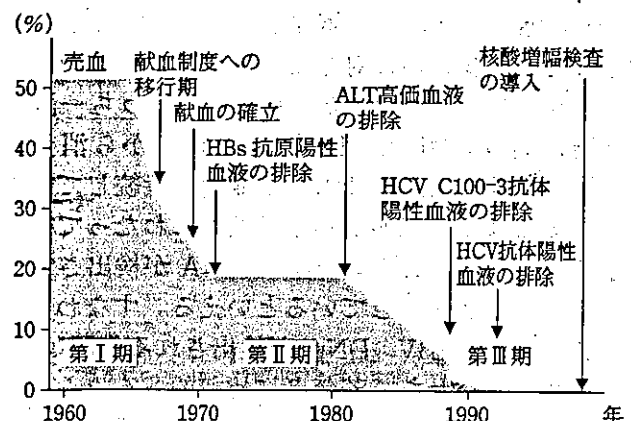


図1 輸血後肝炎発症率の推移

*広島大学大学院疫学・疾病制御学

**日赤中央血液センター東京NAT部

表 1 核酸増幅検査 (NAT) による HBV DNA, HCV RNA, HIV RNA 検出数
—日赤血液事業部 1997. 7～2003. 12—

| 期 間 | 検体の プールサイズ | 検査数 | 陽 性 数 | | |
|------------------|---------------|------------|---------|---------|---------|
| | | | HBV DNA | HCV RNA | HIV RNA |
| 1999. 7～2000. 1 | 500 | 2,140,207 | 19 | 8 | 0 |
| 2000. 2～2003. 12 | 50 | 21,357,806 | 422 | 62 | 8 |
| 合 計 | | 23,498,013 | 441 | 70 | 8 |

2月からは、それまでの500人分の血清をプールして検査する方式 (500pool NAT) から、50人分の血清をプールして検査する方式 (50pool NAT) への切り換えが行われ、同年7月からは検体の搬送から検査結果の報告までの時間を短縮することにより、有効期限の短い血小板製剤を含めた全ての輸血用血液製剤、血漿分画製剤の原料血漿にまで適用が拡大され、今日に至っている。

1999年7月から2000年1月までの間に500pool NATによりHBV DNA, HCV RNA, HIV RNAが検出された血液は、それぞれ19本、8本、0本 (対象血液2,140,207本中) であった。

また、2000年2月から2003年12月までの間に50pool NATによりHBV DNA, HCV RNA, HIV RNAが検出された血液は、それぞれ422本、62本、8本 (対象血液21,357,806本中) であった (表1)²⁾。

NATによりHBV DNA陽性と判定された441人を年齢別に分けてみると、30歳代以下の年齢層では362人、40歳代以上の年齢層では79人と若い年齢層への偏りが目立っている。また、HBc抗体が共存する例は、30歳代以下の年齢層では362人中4人 (1.1%) であったのに対して、40歳代以上の年齢層では79人中29人 (36.7%) であった。

この結果は、30歳代以下の若い年齢層では主としてHBVに感染し、HBs抗原が出現する前 (HBV感染の初期) に献血し、HBV DNAが検出された人が多いのに対して、40歳代以上の中～高齢年齢層では、HBV感染の晩期、すなわち一過性感染経過後の例で、HBs抗原が血中から消失した後に微量のHBV DNAが血中に持続していた人、またはこの状態が年余の期間にわたって持続していた人が献血し、HBV DNAが検出された率が高いことを示しているといえる。すなわち、NATによりHBV DNAが検出される集団は、2つの群、すなわち、若年者に比較的多くみられる「HBV感染のごく初期」の群と、熟年者ないし高齢者に比較的多くみられる「HBV感染の晩期」

の群とに分けることができることが明らかとなってきた²⁾。

Ⅲ. 50pool NATのウィンドウ期間とNAT

HBVに感染してから、NATによりHBV DNAが検出できるようになるまでの期間を「NATのウィンドウ期」と呼ぶ。一方、HBs抗原が検出できるようになるまでの期間を「血清学的検査のウィンドウ期」と呼ぶ。

HCVの場合、チンパンジーを用いた感染実験から、感染初期のチンパンジーの末梢血中で検出されるHCV RNAが2倍に増えるために要する時間 (doubling time) は6～8時間、10倍に増えるために要する時間 (log time) は1.3～1.8日と、感染成立後のHCVの増殖スピードは極めて早いことから、感染してから50pool NATでHCV RNAが検出可能となる (末梢血中のHCV RNA量が 10^3 コピー/mlに到達する) までの期間は10日前後であることが明らかとなっている (図2)。一方、感染成立に必要な最少のウイルス量は10コピー相当であることから、50pool NATで検出可能な最少コピー数である 10^3 コピー/mlを大幅に下回ることが明らかとなっている (図2)³⁾。

HBVについては現在実施中の感染実験の結果を待たなければ確定的なことは言い難いが、Schreiberらの報告によればHBV感染の場合、50pool NATのウィンドウ期間は44日とされており、HCVに比べて長いことが知られている (図3)⁴⁾。つまり、「感染のごく初期」の献血者の血液がNATのウィンドウ期に該当してしまう確率が、HCVよりもHBVの方が高いことを示しているといえる。

このことは、NATによるスクリーニング検査が導入された後に輸血後C型肝炎の発生はほとんど消滅したのに対して、輸血後B型肝炎はごく稀ながら発生し、根絶されるには至っていない

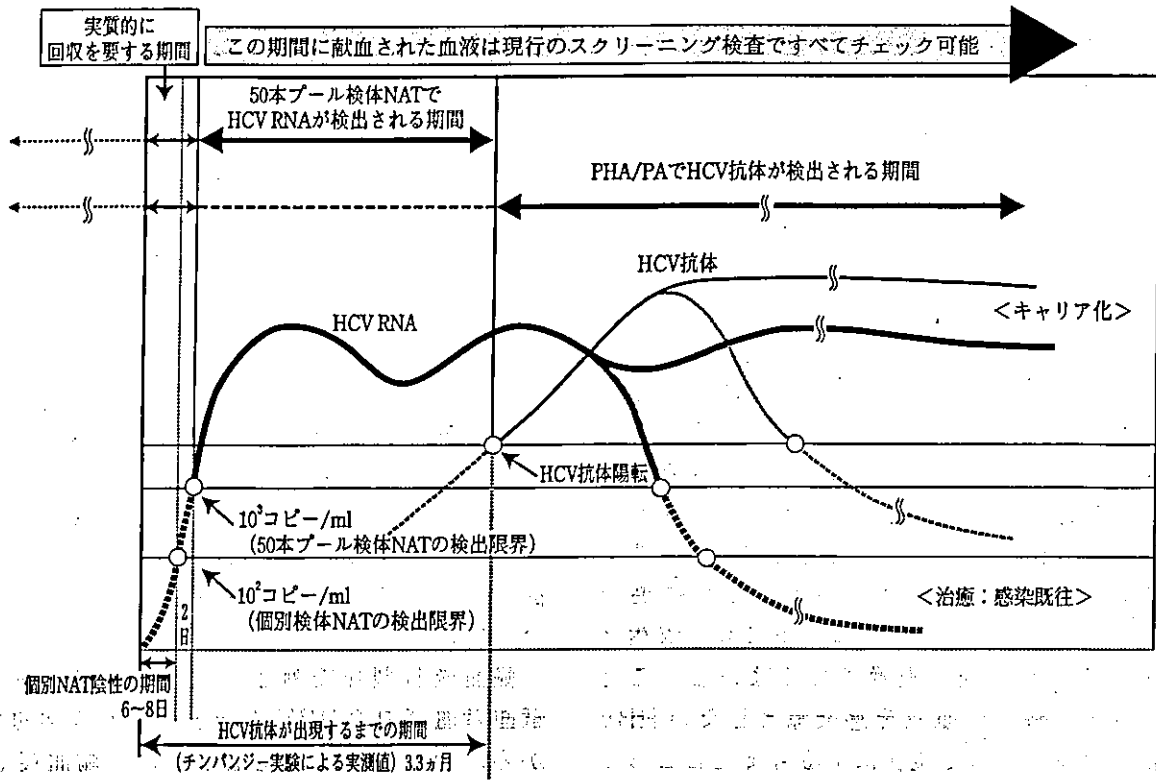
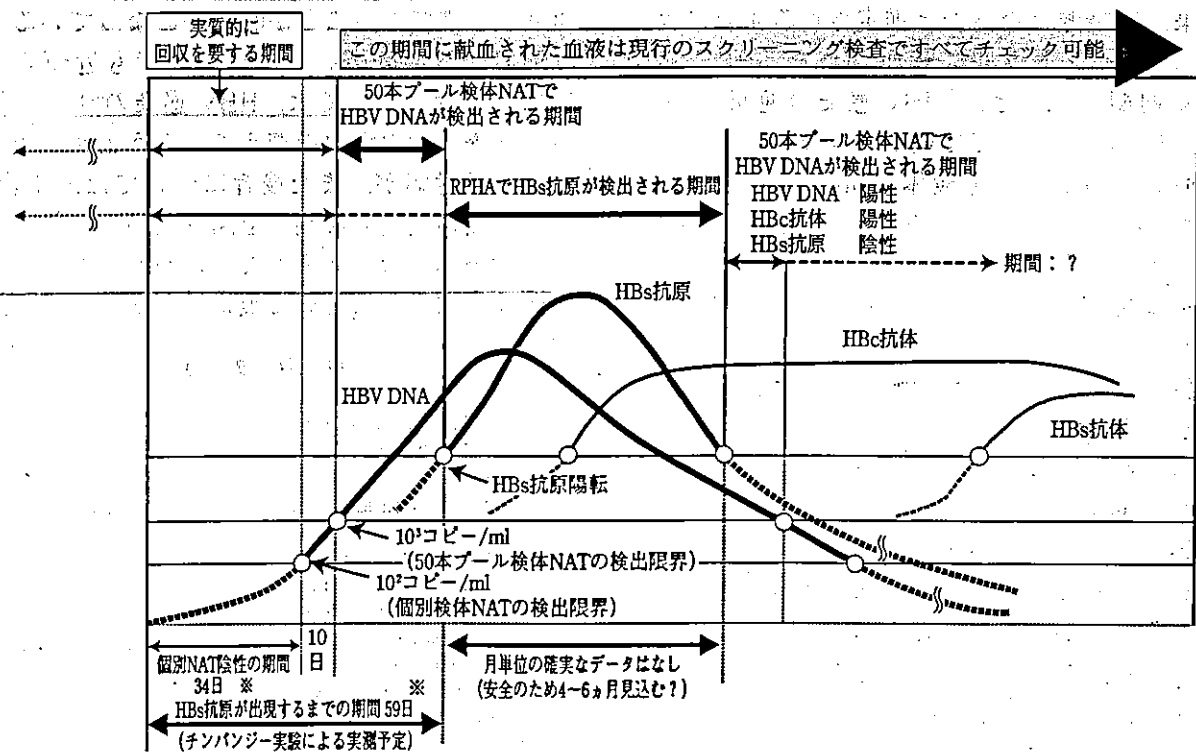


図 2 HCV急性感染の経過図



※: HBs抗原検査により検出されるまでの期間 59日
 NATによりHBV DNAが検出されるまでの期間 34日
 Schreiber, G.B. et al. N.Engl.J.Med, 1996.

<参考>
 昭和51年度特別研究班報告書 (P13~18, 志方俊夫ほか)
 最少感染価のHBs抗原出現までの期間 13週

図 3 HBV急性感染の経過図

ことによっても裏付けられているといえる(後述)。

IV. NAT 導入後の輸血後肝炎の 現状と今後の課題

日赤血液センターの医薬情報部が収集、解析した結果をみると、各地の病院から報告されたHBVの「感染疑い」例は1999年7月から2002年末までの間、各年ごとに、それぞれ14例、41例、49例、65例となっている。しかし、このうち輸血用血液が感染源となったと推定された例は、それぞれ3例、5例、7例、8例にすぎないことになっている。これらのすべての例について感染源となったと推定される献血者の血中HBV DNAと、受血者の血中HBV DNAの塩基配列の相同性が確認されているわけではないが、この結果はNATによるスクリーニング導入後にも、依然として輸血後B型肝炎は根絶されてはいないことを示す一方、輸血用血液を感染源としないHBVの感染が医療の現場で現在に至るもまだおこっていることを示唆しているといえる。

献血者の血中のHBV DNAと受血者の血中のHBV DNAの塩基配列が一致した輸血後B型肝炎例をレトロスペクティブ(後方視的)に検証した結果、感染源となったと推定される血液には、NATのウインドウ期に献血された「HBV感染のごく初期」の例と、「HBV感染の晩期」、すなわち、50pool NATでは検出できないものの、当該献血者の血清一本を検体(individual NAT)とした場合にはHBV DNAが検出され(HBV DNA量が 10^2 コピー/ml以上 10^3 コピー/ml未満のウイルス量に相当)、かつHBe抗体価が現行のスクリーニングレベルを下回る(2^5 HI価未満の低力価のHBe抗体陽性)例との両者が存在することが明らかとなった。

HCV感染の場合、NATのウインドウ期、すなわち「感染ごく初期」の、宿主による抗体産生が開始される前の血液と、キャリア期の血液では、感染成立に必要な最少ウイルス量が異なるとの報告がある⁹⁾。このことを念頭において考えると、HBVの感染についても、感染ごく初期の献血者の血液と、HBV感染の晩期、すなわちindividual NATで、HBV DNAが検出できるもののHBe抗体価が 2^5 HI価未満と低力価ながらも共存する

時期の血液とでは、感染成立に必要な最少ウイルス量は異なると考えられる。従って、HBV感染のごく初期、すなわちNATのウインドウ期に献血された血液については、検出感度の向上を図っても対処はできないものの、HBV感染の晩期に献血された血液については、今後、NATの「実質的な」検出感度の向上を図ることによって十分に対処できる可能性があると考えられる。

お わ り に

わが国における輸血後肝炎の発生は、現在ではほとんどみられない状態まで改善されている。しかし、NATによるスクリーニング検査が定着した今日においても、輸血後B型肝炎の発生は、依然としてごく稀ながら発生し、根絶するには至っていない。

輸血後B型肝炎例とそれぞれの例に該当する献血者血液中のHBVの分子ウイルス学的な検証から、今日に至るも発生している輸血後B型肝炎の感染源はindividual NATによっても検出不能の「HBV感染のごく初期」の献血者の血液、および、低力価(HBe抗体価 2^5 HI価未満)のHBe抗体が共存する「HBV感染の晩期」の献血者の血液の一部であることが明らかとなっている。

輸血後B型肝炎の根絶に一步でも近づくためには、前者については、HBV感染のリスク行為後の検査目的の献血を控えてもらう広報の徹底などの社会対応が、また後者については、NATの検出感度の実質的な向上を図るための技術の開発、日常検査への取り込み、などの努力を継続することが強く求められている現状にあるといえる。

引用文献

- 1) 片山透ほか: B型肝炎及び非B型肝炎症例の追跡、厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班昭和59年度研究報告, 78-87.
- 2) 日野学: 「献血血液: 安全性向上の軌跡」を企画するにあたって、第27回日本血液事業学会総会公開特別シンポジウム, 京都, 2003.
- 3) Katayama, K. et al.: Titration of Hepatitis C Virus in Chimpanzees for Detecting the Copy Number Required for Transmission. *Intervirology*, 47: 57-64, 2004.
- 4) Schreiber, G. B. et al.: The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med*, 334: 1685-1690, 1996.
- 5) Hijikata, M. et al.: Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: evidence for circulating immune complexes. *J Virol*, 67(4): 1953-1958, 1993.

本邦における地域別にみた肝炎ウイルス罹患状況と肝臓がん

Relationship of persistent infection of hepatitis viruses and HCC in Japan

田中 純子
TANAKA Junho

吉澤 浩司*
YOSHIZAWA Hiroshi

特集

肝臓の臨床最前線

Key words: HBV, HCV, キャンジラ率, 推計キヤリラ数, 肝臓がん

わが国における悪性新生物による死亡を部位別にみると「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物, 人口動態統計¹⁾)による死亡実数は, 1995年に初めて年間3万人を上回り, 2002年には死亡数34,637人と, 肺がん(56,405人), 胃癌(49,213人)に次いで第3位の位置を占めるに至っている。また, 人口10万人あたりの肝がんによる死亡率の推移をみると, 1975年から増加の一途を辿り, 2002年には全体では27.5人となり, 特に男性では38.7人と女性(16.8人)に比べ2倍以上の高い値を示している(図1)。

日本肝癌研究会による調査成績²⁾および人口動態統計資料¹⁾をもとに算出した, 成因別にみた肝がん死亡の推移をみると, 1978年以降, 現在に至るま

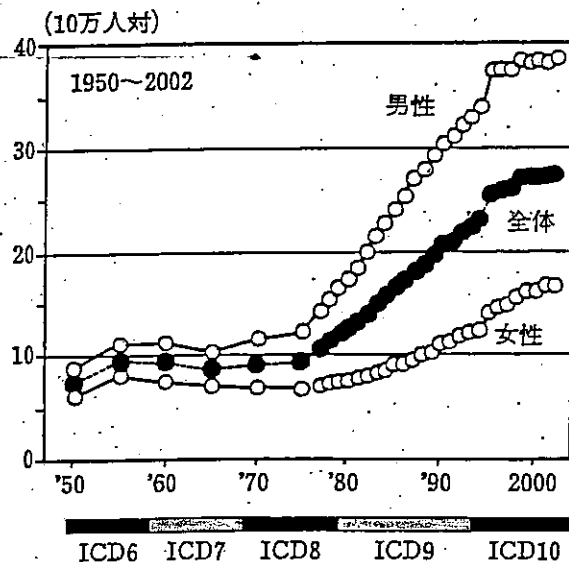
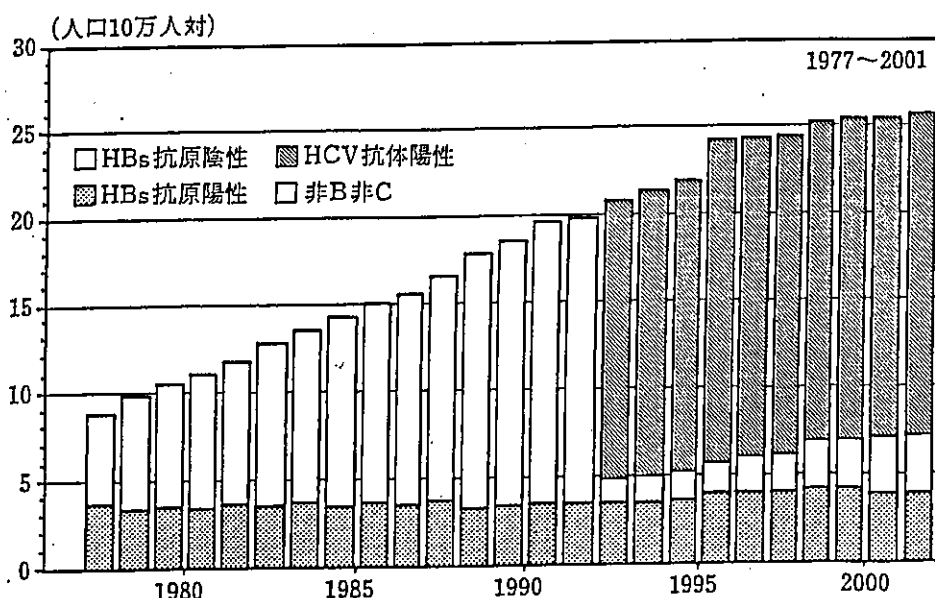


図1 わが国における肝がんによる死亡の推移



厚生労働省大臣官房統計情報部: 人口動態統計
日本肝癌研究会: 全国原発性肝癌追跡調査報告

図2 わが国における成因別肝細胞がん死亡の推移

で、B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝がん(B型の肝がん)は増減がないままで(人口10万人対3~4人)推移しており、わが国で増え続けている肝がんはHBVの持続感染によらない(非A非B型の)肝がんであることが明らかとなっている(図2)。C型肝炎ウイルス(HCV)感染の特異的な診断が可能になった1992年以降についてみると、非A非B型肝がんの95%以上はHCVの持続感染に起因する肝がん(C型の肝がん)であることが明らかになっている。

HBV感染については、その主な感染経路であった母子感染の予防が、1986年出生の児から全国規模で実施に移されたことにより、今年19歳を迎える集団を筆頭とする若年齢層におけるHBVキャリア率はきわめて低い値を示すに至っている³⁾⁴⁾。

HCV感染については、過去10年余にわたる広汎な血清疫学的調査の結果、新たな感染によるHCVキャリアの発生は特別な場合⁵⁾を除きほぼ止まっている状態にあること⁶⁾、HCVキャリアの母親から出生した児への母子感染率は2.3%程度の低率に止まること⁷⁾等も明らかとなっている。

これらの疫学的背景と近年の肝炎、肝がん治療の急速な進歩を背景に、わが国における肝がん死亡の減少を図る目的で、2002年4月から5年計画で地域住民を対象とした肝炎ウイルス検診(HBV, HCV)が全国規模で開始された。

I. 地域別にみた肝がん死亡の推移

1993年から2002年までの10年間における悪性新

生物の「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物)による死亡率が高い順に10位までの県を表1に示す。

中国・四国・九州地域に位置する県が、10位以内にランクされる地域の7割を占め、近畿以西の

表1 肝がん*による死亡率(人口10万人対)の高い都道府県

| | 1993 平成5年 | 1994 6年 | 1995 7年 | 1996 8年 | 1997 9年 | 1998 10年 | 1999 11年 | 2000 12年 | 2001 13年 | 2002 14年 |
|-----|--------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1位 | 佐賀37.3 | 福岡38.3 | 佐賀42.4 | 和歌山41.8 | 佐賀43.3 | 福岡42.9 | 佐賀41.7 | 佐賀44.3 | 佐賀43.1 | 佐賀47.5 |
| 2位 | 福岡35.6 | 佐賀37.4 | 福岡41.0 | 佐賀39.9 | 福岡41.4 | 佐賀41.4 | 福岡41.4 | 島根40.6 | 和歌山42.6 | 山口41.6 |
| 3位 | 大阪34.2 | 広島33.8 | 広島38.0 | 広島39.8 | 和歌山40.5 | 和歌山40.6 | 広島39.9 | 福岡40.5 | 徳島40.3 | 和歌山41.6 |
| 4位 | 和歌山33.8 | 大阪33.2 | 大阪37.8 | 福岡38.7 | 徳島39.5 | 広島40.3 | 和歌山39.6 | 広島39.2 | 福岡39.8 | 福岡41.4 |
| 5位 | 広島39.0 | 和歌山32.3 | 和歌山36.6 | 島根38.5 | 広島39.4 | 大阪39.0 | 山口38.4 | 山口38.9 | 広島39.6 | 広島39.9 |
| 6位 | 徳島31.4 | 鳥取31.6 | 山口36.3 | 大阪37.4 | 大阪37.1 | 徳島37.9 | 大阪37.6 | 愛媛38.9 | 愛媛38.8 | 長崎38.9 |
| 7位 | 高知30.6 | 愛媛31.6 | 長崎35.4 | 山口36.6 | 島根35.7 | 愛媛37.8 | 大分37.3 | 大阪38.4 | 大阪38.0 | 愛媛37.9 |
| 8位 | 鳥取30.5 | 兵庫31.2 | 兵庫34.5 | 徳島35.7 | 山口35.7 | 兵庫36.1 | 愛媛36.8 | 徳島37.9 | 高知36.4 | 高知37.2 |
| 9位 | 山口30.4 | 山口31.2 | 山梨33.9 | 高知35.7 | 兵庫34.7 | 島根36.0 | 山梨36.4 | 和歌山35.8 | 兵庫35.5 | 大阪37.2 |
| 10位 | 兵庫29.6 | 山梨30.7 | 岡山33.6 | 兵庫34.0 | 大分33.3 | 山口34.8 | 島根36.2 | 大分35.6 | 島根35.3 | 徳島36.6 |

* : 肝および肝内胆管の悪性新生物

■ : 中国・四国・九州地域

人口動態統計1993~2002

~1994年: ICD9

1995年~: ICD10

地域に拡大するとそのほとんどすべてを占めることがわかる。県ごとの年齢構成を調整していない粗死亡率での比較ではあるが、西日本地域に肝がんによる死亡が高頻度に行っている地域が偏在していることがわかる。

図3に、埼玉県立大学の三浦らによる全国市町村別の肝がん標準化死亡比の推移(ペイズ法によるSMR推定量の分布図⁹⁾)を示す。これは1971年から2000年までの30年を5年ごと、6期に分けて作成したものの中から肝がん死亡数の増加が著しい男性について、代表的な2つの時期の分布図を並べたものである。

人口10万人あたりの肝がん死亡数が8~9人程度に止まり、B型の肝がんが全体の約半数を占めていた30年前の時期(1971年から75年までの5年間)の地図と、人口10万人あたりの肝がん死亡数が26人を超え、C型の肝がんが全体の81%を占めるに至った時期(1996年から2000年までの5年間)の地図とを比較し、時間の経過に伴うC型の肝がん死亡の増加による変化を重ねてみると、肝がん死亡の多発地域は駿河湾沿岸、大阪湾沿岸、中

国地方の瀬戸内沿岸、そして九州北部を中心とした市町村への偏り顕在化していることがわかる。

II. 性、年齢、地域別にみたHBs抗原陽性率とHCV抗体陽性率

わが国の一般集団における肝炎ウイルス(HBV, HCV)の感染率は、唯一、日本赤十字社血液センターの献血者の資料を元にして算出することができる。血液センターでは、毎年約600万本の献血された血液が輸血用血液の安全性を確保する目的で、統一された基準により、検査されている。

1995年から2000年までの6年間に全国の血液センターで初めて献血した3,485,648人(初回献血者)を対象として、地域別(全国を日赤の基幹血液センターの所在地を中心に8つに分けたもの)、年齢階級別にHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を算出した成績を図4, 5に示す。

HBs抗原陽性率を全体で見ると、年齢が高い集団で高い値を示す傾向が見られるが、50歳代の年齢層で特に高い値を示している。地域別にみる

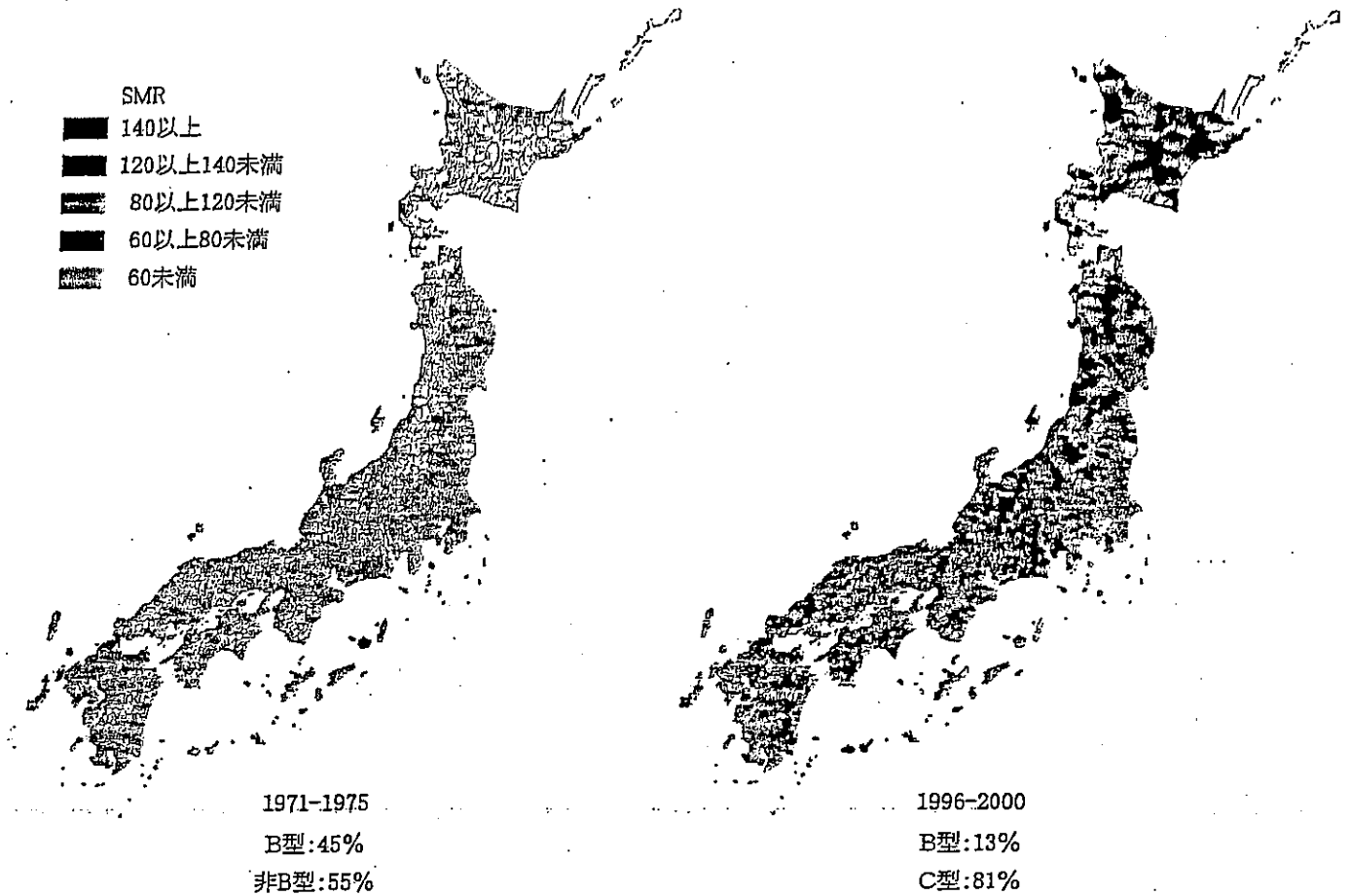


図3 市町村別にみた肝がん標準化死亡比(Bayes method)の推移

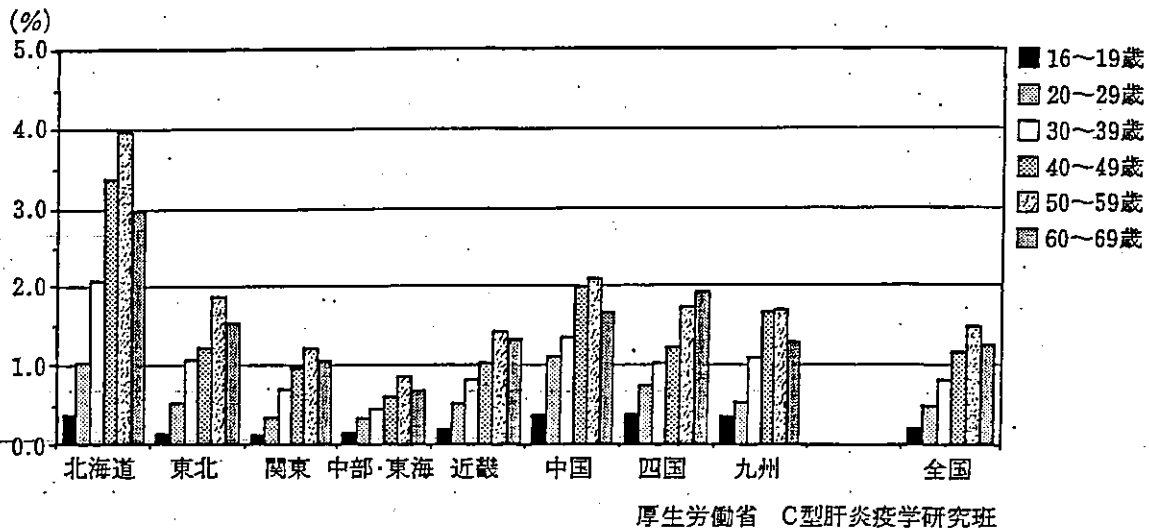


図4 8地域別、年齢階級別にみたHBs抗原陽性率
日本赤十字社 初回供血者
1995.1~2000.12 3,485,648人
2000年の時点の年齢に換算

と、いずれの年齢層においても北海道地区では他の地域と比べてHBs抗原陽性率が高い値を示している。また、関東・中部地域と比べ、西日本地

区ではいずれの年齢層もやや高い値を示し、50歳代のみならず40歳代においてもHBs抗原陽性率が高値を示す傾向がみられる。

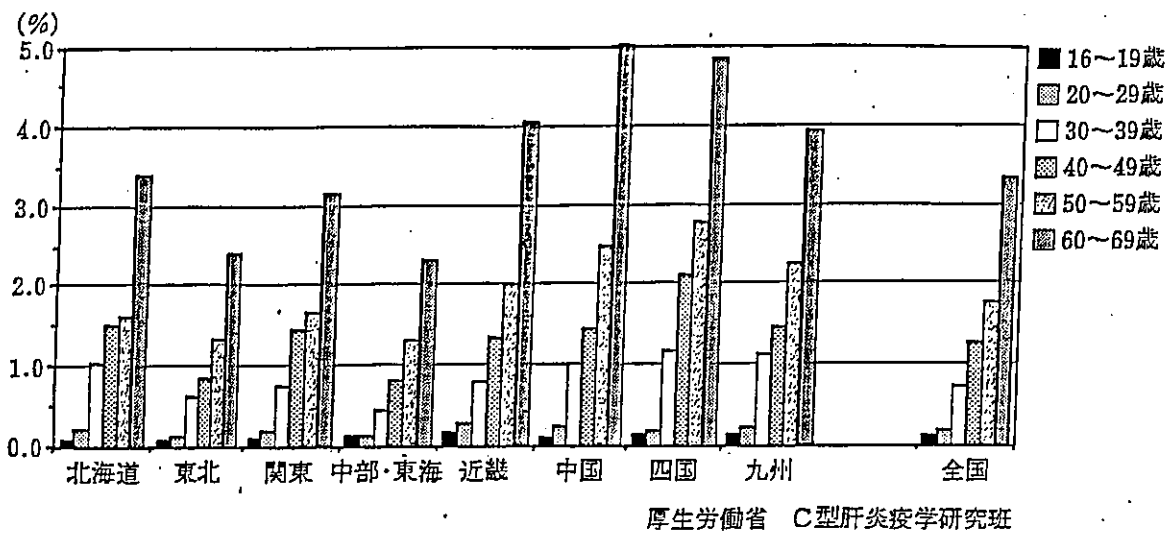


図5 8地域別、年齢階級別にみたHCV抗体陽性率
日本赤十字社 初回供血者
1995.1~2000.12 3,485,648人
2000年の時点の年齢に換算

HCV抗体陽性率は全体で見ると、40歳代以上、特に50歳代後半から69歳までの年齢層で高い値を示している。地域別にみると、肝がん多発地域である西日本の各地域、すなわち九州、中国・四国、近畿地方の40歳以上の年齢層におけるHCV抗体陽性率が他の地域に比べて高い値を示す傾向がみられる。

III. 性、年齢、地域別にみたHBVキャリア数(推計)と、HCVキャリア数(推計)

前項に示した、性・年齢階級・地域別にみたHBs抗原陽性率およびHCV抗体陽性率と、2000年の国勢調査に基づいた性・年齢階級・地域別の人口とを基にHBVキャリア数およびHCVキャリア数を推計した⁹⁾¹⁰⁾。なお、HCVについては、HCV抗体陽性者の70%をキャリアとして換算¹¹⁾している。

2000年の時点におけるわが国の人口ピラミッドと、年齢階級別にみたHBVキャリア数およびHCVキャリア数の推計値をまとめて図6に示す。

わが国の15歳から69歳の人口約9,332万人の中に、本人が自覚しないままの状態ですべてに潜在しているHBVキャリア数は96.8万人(80.7~112.9

万人:95%信頼区間)、HCVキャリア数は88.5万人(72.5~104.5万人:95%信頼区間)と推計された。なお、この中には病・医院へ通院もしくは入院しているウイルス肝炎の患者は含まれていない。また、調査対象が献血者であり、受診時の問診で、肝炎ウイルスに感染しているリスクのある人などはあらかじめ除外されていることから、ここに示したキャリア数は実態よりもやや低め(under estimated)となっている可能性がある。

また、40歳から69歳に限った人口約5,100万人の中に潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは71.4万人、HCVキャリアは75.9万人となり、キャリア全体のそれぞれ、約74%、約86%が、この年齢層に偏在している⁸⁾¹¹⁾ことが明らかとなっている。

次に、8地域別に算出したHBVキャリア数、HCVキャリア数およびその95%信頼区間、該当人口を図7~14に示す。

北海道地域(図7)では15歳から69歳の人口約417万人の中にHBVキャリア数は10.7万人(9.0~12.4万人)、HCVキャリア数は4.1万人(3.0~5.2万人)が潜在すると推計された。このうち、40~69歳の人口に限った人口236万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは8.3万

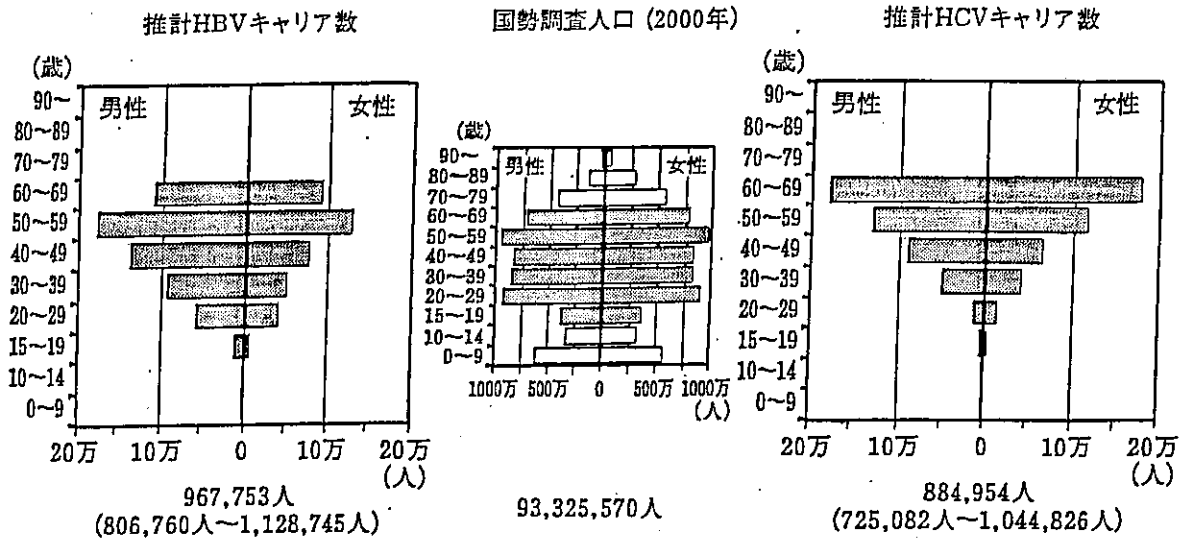


図6 わが国の人口ピラミッドと各年齢階級別にみた推計HBVキャリア数, HCVキャリア数—15~69歳の年齢層における推計値—

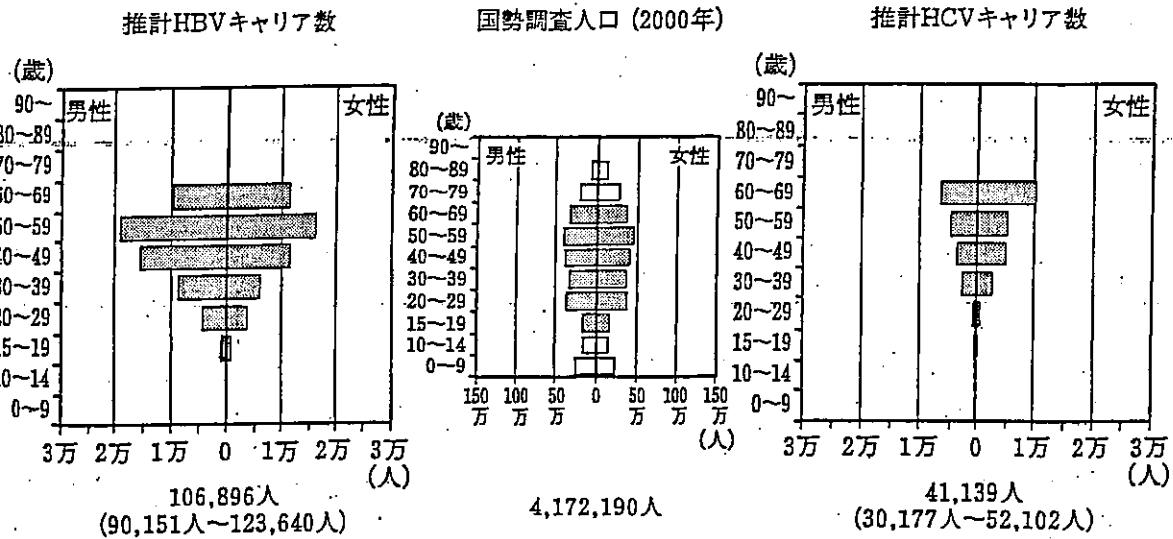


図7 北海道areaにおける人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計HBVキャリア数, HCVキャリア数—15~69歳の年齢層における推計値—

人, HCVキャリアは3.5万人となり, キャリア全体のそれぞれ77.7%, 84.0%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

東北地域(7県)(図8)では, 15歳から69歳の人口約870万人の中にHBVキャリア数は10.5万人(8.0~13.0万人), HCVキャリア数は6.2万人(4.1~8.3万人)が潜在すると推計された。このうち, 40~69歳の人口に限った人口500万人の中に, 潜在するキャリア数を算出すると, HBVキャリアは8.0万人, HCVキャリアは5.3万人となり, キャリア全体のそれぞれ76.6%, 86.1%がこの年齢層

に潜在していることが明らかとなった。

関東地域(1都6県)(図9)では, 15歳から69歳の人口約3,085万人の中のHBVキャリア数は25.5万人(22.0~29.0万人), HCVキャリア数は27.8万人(23.9~31.6万人)が潜在すると推計された。このうち, 40~69歳の人口に限った人口1,606万人の中に, 潜在するキャリア数を算出すると, HBVキャリアは18.6万人, HCVキャリアは23.5万人となり, キャリア全体のそれぞれ72.9%, 84.8%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

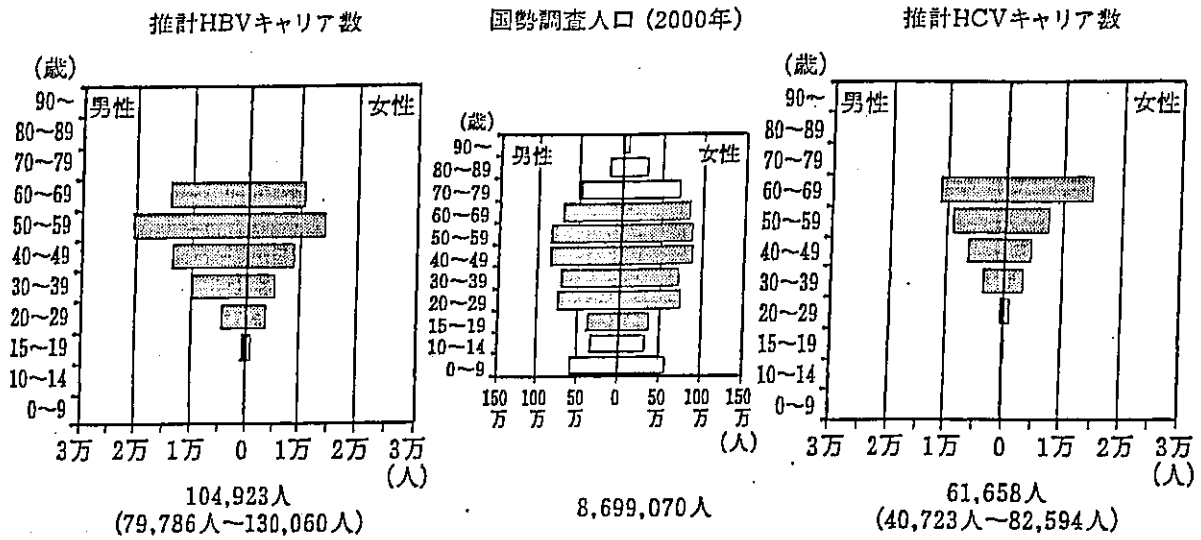


図8 東北 area における人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計 HBV キャリア数、HCV キャリア数—15~69 歳の年齢層における推計値—

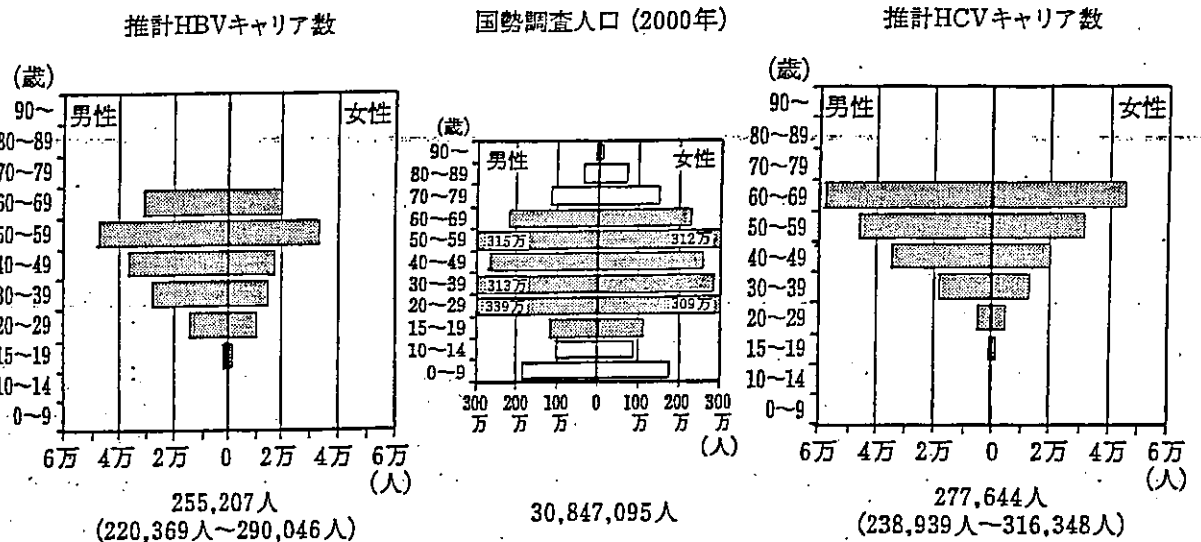


図9 関東 area における人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計 HBV キャリア数、HCV キャリア数—15~69 歳の年齢層における推計値—

中部・東海地域(8県)(図10)では、15歳から69歳の人口約1,393万人の中のHBVキャリア数は7.8万人(6.6~9.1万人)、HCVキャリア数は8.9万人(7.5~10.3万人)が潜在すると推計された。このうち、40~69歳の人口に限った人口759万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは5.6万人、HCVキャリアは7.7万人となり、キャリア全体のそれぞれ71.4%、87.1%がこの年齢層に潜在しており、8地域中最も低い割合を示していることが明らかとなった。

近畿地域(2府5県)(図11)では、15歳から69歳

の人口約1,687万人の中のHBVキャリア数は16.6万人(14.5~18.7万人)、HCVキャリア数は17.9万人(15.6~20.2万人)が潜在すると推計された。このうち、40~69歳の人口に限った人口907万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBVキャリアは12.0万人、HCVキャリアは9.1万人となり、キャリア全体のそれぞれ72.4%、85.8%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

中国地域(5県)(図12)では、15歳から69歳の人口約547万人の中のHBVキャリア数は9.0万人

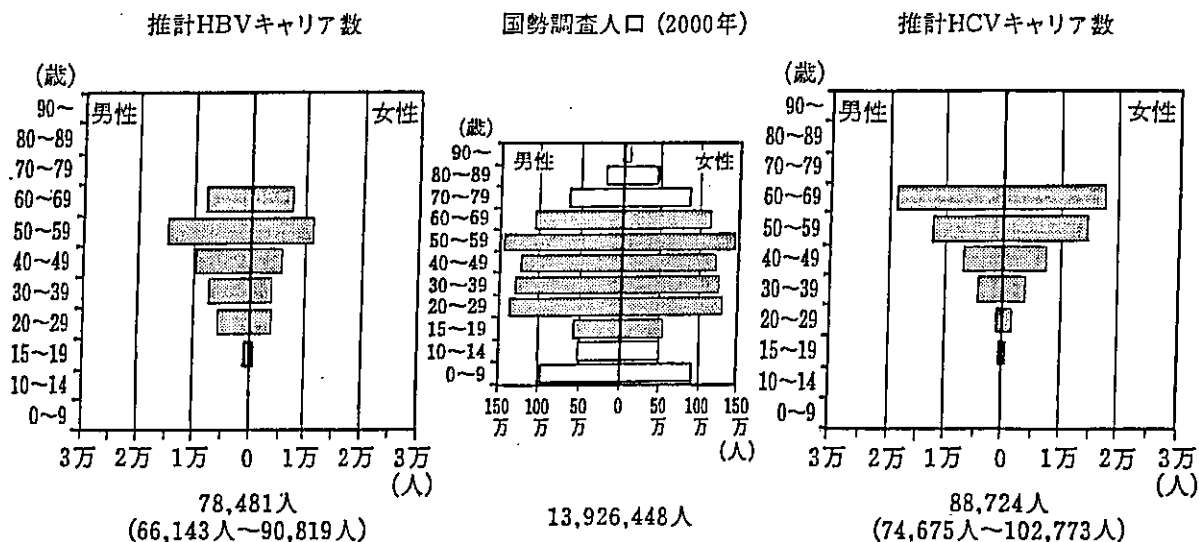


図10 中部・東海 area における人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計 HBV キャリア数, HCV キャリア数—15~69 歳の年齢層における推計値—

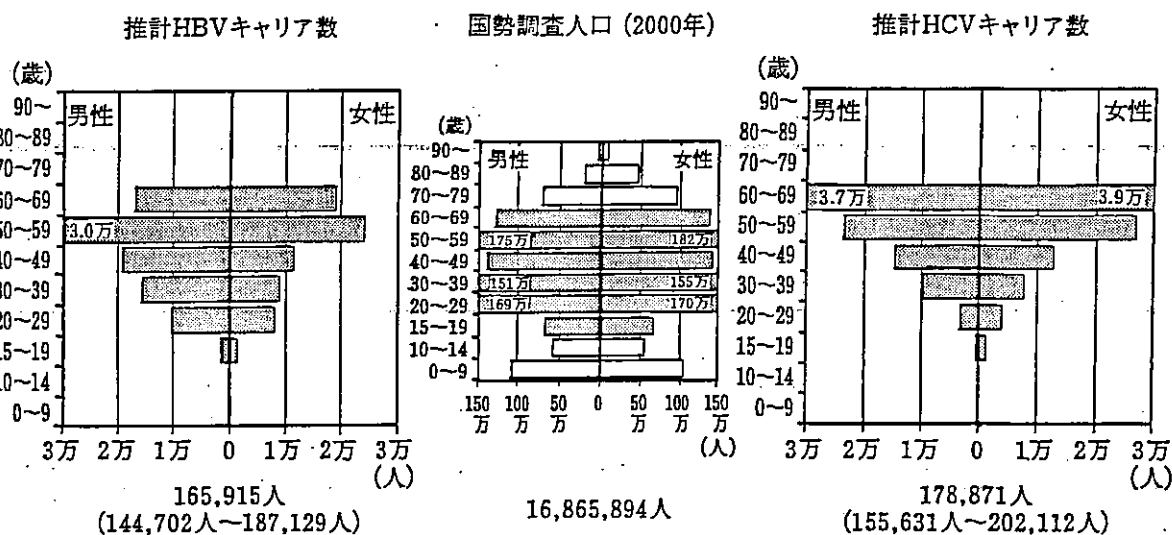


図11 近畿 area における人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計 HBV キャリア数, HCV キャリア数—15~69 歳の年齢層における推計値—

(6.9~11.1万人), HCV キャリア数は7.2万人(5.2~9.3万人)が潜在すると推計された。このうち、40~69歳の人口に限った人口312万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBV キャリアは6.5万人, HCV キャリアは6.4万人となり、キャリア全体のそれぞれ72.0%, 88.2%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

四国地域(4県)(図13)では、15歳から69歳の人口約291万人の中のHBV キャリア数は3.8万人(2.8~4.9万人), HCV キャリア数は4.3万人(3.2~5.5万人)が潜在すると推計された。このうち、

40~69歳の人口に限った人口170万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBV キャリアは2.9万人, HCV キャリアは3.9万人となり、キャリア全体のそれぞれ75.0%, 88.8%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

九州地域(8県)(図14)では、15歳から69歳の人口約1,043万人の中のHBV キャリア数は12.8万人(10.8~14.8万人), HCV キャリア数は12.1万人(10.0~14.2万人)が潜在すると推計された。このうち、40~69歳の人口に限った人口583万人の中に、潜在するキャリア数を算出すると、HBV

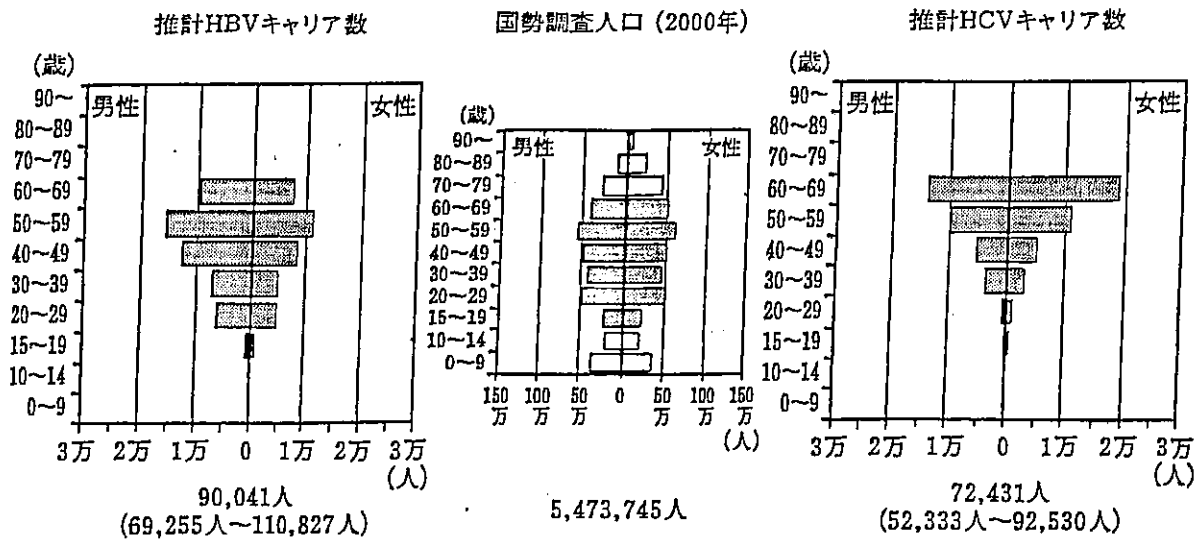


図12 中国areaにおける人口ピラミッドと年齢階級別に見た推計HBVキャリア数, HCVキャリア数—15~69歳の年齢層における推計値—

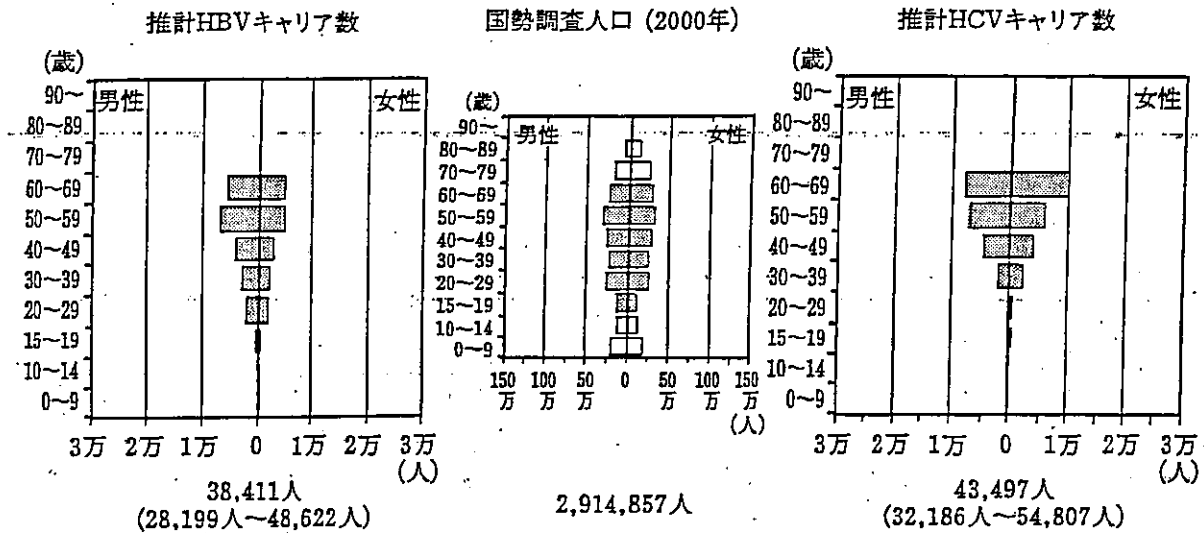


図13 四国areaにおける人口ピラミッドと年齢階級別に見た推計HBVキャリア数, HCVキャリア数—15~69歳の年齢層における推計値—

キャリアは9.5万人, HCVキャリアは10.3万人となり, キャリア全体のそれぞれ74.2%, 85.2%がこの年齢層に潜在していることが明らかとなった。

おわりに

本人が自覚しないままの状態に社会に潜在しているHBVキャリア, HCVキャリアは, それぞれ96.8万人, 88.5万人であり, このうち, 40~69歳の年齢層に潜在するHBVキャリアは71.4万人(全体の73.8%), HCVキャリアは75.9万人(全体

の85.8%)と, わが国では肝がんの好発年齢に近づく40歳以上の年齢層に偏在していることが明らかとなった。

全国を8つの地区に分けて, その人数を算出すると, HBVキャリア, HCVキャリアは, ともに首都圏, 中部地区, 近畿地区に偏在していることが明らかとなった。

一方, 肝がんによる粗死亡率は, 中国, 四国, 九州および近畿地区で高い値を示すことはよく知られているが, 特にこの地区の40歳以上の年齢層ではHCVキャリア率が高い値を示すという特徴