

4. 肝発がんリスク集団に対象を絞り込んだ フォローアップとその有効性の検証

1) 久留米大学において確定診断された肝 がん、574例を対象とした解析

574例を、大学病院での定期的観察中に発見された91例（A群）、他院での定期的観察中に発見された301例（B群）、慢性肝疾患に対しての定期的観察がなされておらず、偶発的に発見された182例（C群）の3群に分けて、診断時の腫瘍径、根治的治療施行率、および予後について解析した。その結果、診断時の最大腫瘍径の平均値はA群20.4mm、B群27.1mm、C群57.8mmであり、初回根治的治療（肝切除術または経皮的局所療法）施行率は、A群73%、B群52%、C群26%、また、累積5年生存率は、A群52%、B群40%、C群23%であった。

この成績は、肝臓専門病院において、肝発がんのリスク集団であるC型慢性肝疾患患者集団を囲い込み、3~4ヵ月毎の腫瘍マーカー（AFP、PIVKAI、AFP-L3）のチェックとUS、optionとして6ヵ月毎のCTもしくはMRIによる検査を行なうことにより、肝がんの早期発見と根治治療が可能となり、予後の改善に役立つことを示すものであると言える（佐田研究協力者）。

2) 大垣市民病院において確定診断された 肝がん1,641例を対象とした解析

1968年から2004年までの間に肝がんと診断された1,641例を時期別（1968~1980年：n=151、1981~1990年：n=409、1991~2000年：n=757、2001~2004年：n=324の4群）、およびフォローアップの形

態別、すなわち、分担研究者らの病院でフォローアップし、診断した群（グループA：n=565）、プライマリケア医によりフォローアップされ、肝がんの疑いで紹介された群（グループB：n=485）、フォローアップを受けていなかった、いわゆる「飛び込み群」（グループC：n=591）の3群に分けて生存率、stage分類などについて対比、解析した。

その結果、（1）グループAとグループBの患者の占める割合が年代と共に増加していること、（2）早期の肝がんが占める割合はグループCに比べてグループAとBで有意に多く、年代と共に増加していること、

（3）患者の生存率は、グループAで最も長く、次いでグループB、Cの順となっており、また、年代と共に増加していること、が明らかとなった。

分担研究者らの病院におけるフォローアップ形態の推移を過去に遡ってまとめると次のようになるという。すなわち、（1）1968~1980年：腹痛、肝腫大、脾腫、腹水などの症状がある場合には、肝シンチグラフィ、US、CTを6ヵ月に1回程度の頻度で施行。（2）1981~1990年：慢性肝炎、肝硬変の患者は全て3~6ヵ月毎にUS又はCTを施行。（3）1991年以降：USによる見逃しを防ぐために6ヵ月に1回の頻度でダイナミックCTもしくはMRIを追加して施行。さらに α fetoprotein(AFP)、AFPレクチン分画(AFP-L3)およびdes-gammacarboxy prothrombin(DCP)等腫瘍マーカーの定期的な検査を追加、もし上昇が認められればCTもしくはMRIを追加して施行。

肝発がんのリスクグループである慢性肝疾患患者の囲い込みと、上記の合理的なフォローアップシステムの導入が肝がんの早期発見と予後の改善をもたらしたことは明白であると言える（熊田研究協力者）。

5. 肝炎ウイルスキャリアの拾い出しを出発点とする肝がん対策の有効性評価に関する文献的考察

文献的考察を行なうにあたっては、文献に記載された結果（evidence）の質的分類を行なうことが先ず求められる。一般に evidence の質的分類は、Level 1～Level 4 の4段階に分けて行われている。すなわち、Level 1 が最も上位にランクされているが、これには、ランダム化した比較対照試験により、死亡率減少効果の有無が示されていること、メタアナリシスによる系統的総括が行われていることが求められる。また、Level 2 では症例対照研究、コホート研究という方法論により死亡率減少効果を示すことが求められる。以下、Level 3 は横断的な研究、発見率の報告、症例報告などによる evidence の提示、Level 4 は専門家の「意見」へと続く。

ふり返って、肝炎ウイルスキャリアの拾い出しを出発点とする肝がん対策の有効性について考えてみると、3、4、で述べてきたように、肝がん対策はがんそれ自体を見出すのではなく、原因ウイルスの有無の検査を行ない、陽性者を対象として抗ウイルス療法に

よりウイルスの駆除（介入）を行なうというものであることから、臨床病理学的見地からは、「有効」であることは明白であると言える。しかし、この方法による組織だった対策は、わが国において2002年から世界に先駆けて開始されたところであり、国外はもとより、国内においても上記の Level 2 以上の質を有する文献を見出すことは、きわめて困難であることがわかった。また、これまで述べてきた「肝がんの特性」を考慮すれば治療を施行しない「対照」群を設定して治療施行群との対比により「効果」を判定しようとするプロトコールの設定自体が非現実的であるとさえ言えよう。このような状況を踏まえた上で、可能な限りの文献を収集し、それぞれの文献の重みづけの分類を試みた（田中班員、片山研究協力者）。

D 結論

1. 肝炎ウイルス検診の現状把握

1) 出生年、地域別にみた HCV キャリア率と HBV キャリア率

HCV キャリア率：1935 年以前に出生した年齢集団では、近畿、四国地区で最も高い値を示し、関東、東海、中国地区がこれに次いで高い値を示していた。これに対して、1940 年以降に出生した年齢集団では、北海道と東北を除く全ての地区においてほぼ同じ値を示していたことが明らかとなった。

この結果は近い将来、少なくとも北海道と東北を除いた関東以西の地区における肝がんによる標準化死亡比 (SMR) が均等化され始めることを意味するものであると言える。

HBV キャリア率：1945 年～1955 年生まれの子孫 (いわゆる団塊の世代) における HBV キャリア率が高い値を示すという特徴が見られた。

この結果は、B 型肝炎による標準化死亡比 (SMR) は、当面の間は従来通り西高東低の傾向が続き、増減についてはここ 5～10 年の間はむしろ微増の傾向を辿ることを意味するものであると言える。

提言：大都市では対象人口が大きいことから、たとえキャリア率は低い値であっても潜在する HCV・HBV キャリアの実数は多く、今後はこれまでむしろ手薄であった都市部にも重点を置いて肝炎ウイルス検診を推進することが重要であると考えられた。

2) 献血者集団における HCV、HBV 感染の新規発生率

献血者を対象として、人年法により HCV 感染、HBV 感染の新規発生率を算出した結果、HCV 感染の新規発生率は 10 万人年あたり 1.6 人、HBV 感染の新規発生率は 2.5 人と、極めて低率に止まっていることが明らかとなった。

この成績は、原則として肝炎ウイルス検診は、現在ウイルスに感染しているか否かまでを確認できる「正しい検査」を生涯に 1 回受診すればよいというこれまでの指針の妥当性を改めて裏付けたものであると言える。

提言：肝炎ウイルス検診は、「現在ウイルスに感染しているか、否か」が確定できる正しい検査を 1 回受ければ原則としてその目的を達することができることを周知することが大切である。

3) 肝炎ウイルス検診受診の実態

(1) 全国調査

2002 年 4 月から 2006 年 3 月までの 4 年間における受診率 (対 節目検診対象集団) は、HCV、HBV 共に 27% に止まっていたことが明らかとなった。

(2) モデル地区 (岩手県) における調査

岩手県内における 40 歳～74 歳の受診率は対象人口の 35.1% に止まっていることが明らかとなった。

特に男性の 40 歳～54 歳の年齢層では受診率が低く、かつ、その 70% 以上が職域健診、又は 1 日人間ドックに依存している点が注目された。

提言：今後、特にこれまで対象外とされてきた職域の働き盛りの集団に重点を置いた受診推進のための機構の整備と、普及・啓発が重要であると考えられた。

4) 保健所における肝炎検査と問題点

今回の調査から、a) 老健法に基づく肝炎検診との整合を図るための費用負担、b) 原則として電話による予約制をとらざるを得ないこと、c) 平日、日中にみの受け付けとせざるを得ないこと、d) 保健所の医師、保健師による説明の必要性とタイミング、e) 医療機関への受診勧奨とその紹介の方法、等々、数多くの解決すべき問題点の存在が明らかとなった。

提言：行政（都道府県）の出先機関としての保健所がそれぞれの地域の医療機関に対してHCV、HBVキャリア拾い上げの検査を委託して、分業化を図るなどの現実的な方法を考える必要があると考えられた。

5) 「肝炎ウイルス検診」により見出されたHBV、HCVキャリアの医療機関受診率と残された問題点

(1) 人口約20万人の1地方都市において、基本健康診査受診者の80%以上が肝炎ウイルス検査を受診し、検査により見出されたHBV、HCVキャリアの82~94%が医療機関を受診するに到ったこれまでの経緯についてまとめた。

(2) 島嶼部（上五島地区）における肝炎対策

HCVキャリア集団を対象として経過観察中に肝発がんをみた群と、初診の段階で肝がんが認められた群とに分けて比較した結果、腫瘍が単発かつ3cm未満であった率は前者で48%、後者で15%と、前者では明らかに早期に発見されていることが明らかとなった。

また、3年生存率を比較すると、前者では65%、後者では37%と差が認められた。

6) 自治体単位での肝炎、肝がん対策の枠組みの構築

(1) 兵庫県西播磨地区における肝がん対策

関係市町、地元医師会、医療機関等から成る「肝がん対策協議会」による対策は、専門的医療機関等の社会資源が充実しているとはいえない地域なりの工夫による、肝炎ウイルスキャリアの拾い上げからフォローアップまでの一連の対策のモデルを紹介した。

(2) 東京都における今後のウイルス肝炎対策

東京都が作成した平成19年度（2007年4月）から実施する予定の「東京都ウイルス肝炎受療促進集中戦略」を紹介した。

その骨子は、a) 潜在する感染者の発見、b) 感染者を確実に医療につなぐ体制の整備、c) IFN治療の促進による肝硬変、肝がんへの進行防止、d) 患者支援、の4つから成り立っている。

なお、戦略全体の進行管理のための中枢機関として「東京都肝炎対策協議会」を設けるとしている。

2. 検査により見出されたHCVキャリアの初診時の肝病態と経年的推移、及び合目的な治療受療状況

1) HCV検査を契機に見出されたHCVキャリアの肝病態とその経年的推移

(1) 献血を契機に見出されたHCVキャリア、1,020例中530例(52.0%)が慢性肝炎、5例(0.5%)が肝硬変、1例が肝がん、1例が急性肝炎と診断されていた。なお、5年以上の経過観察が可能であった408例のうちIFN治療を受けた197例中62例(32.3%)がHCVキャリア状態から離脱していた。

(2) HCV検査を契機に見出されたHCVキャリアのうち初診時と最終受診時の診断が明確で、観察期間が1年以上(平均観察期間は5年9か月)であったHCVキャリア668例中56例(8.4%)で病態の改善が認められた。その内訳は、「IFN著効例」が10例、「慢性肝炎」から「無症候性キャリア」の診断名の移行が44例、「肝硬変」から「慢性肝炎」への診断名の移行が2例であった。

一方、121例(18.1%)では病態の進展が認められた。特に、「無症候性キャリア」からは、「肝硬変+肝がん」へ1例、「慢性肝炎」からは、「肝硬変+肝がん」へ5例、「肝がん」へ11例移行していた。なお、「肝硬変」からの肝発がん例は8例であった。

2) HCV検査を契機に見出されたHCVキャリアの治療状況

(1) 岩手県における状況

705例の治療状況について調査した結果、経過観察例は443例(62.8

%)、IFN治療例は27例(3.8%)、肝庇護療法例は225例(33.3%)であった。IFN未投与の理由を調査した結果、男性では高齢のため、女性では肝機能正常のためとするものが多いことが明らかとなった。

(2) 石川県における状況

平成14、15、16年(2002、2003、2004年)におけるIFN治療施行率は、それぞれ3.8%(5/131)、8.5%(14/168)、23.5%(24/102)と年を追う毎に向上していることが明らかとなった。

(3) 久留米地区における状況

病院と診療所におけるIFN治療施行率には大きな差がみられ、前者では78.2%(79/101)であったのに対して、後者では15.7%(24/153)にすぎなかった。

提言：合目的なIFN治療の施行率を向上させるためには、専門医による適切な適応症例の選択と、十分な説明が重要であることが改めて明らかとなったと言える。

3. 現時点におけるウイルス肝炎治療の到達点の総括

熊田班によって総括された内容は、1) B型及びC型慢性肝炎に対する治療の標準化に関する指針、2) B型肝炎硬変に対するインターフェロンの肝がん抑制効果、3) C型慢性肝炎に対するインターフェロンの肝発がん抑制効果、4) インターフェロン無効C型慢性肝炎に対するグリチルリチンの肝発がん抑制効果、の4項目から成る。

4. 肝発がんリスク集団に対象を絞り込んだ フォローアップとその有効性の検証

1) 久留米大学において確定診断された肝 がん、574例を対象とした解析

大学病院での定期的観察中に発見された91例（A群）、では、他院での定期的観察中に発見された301例（B群）、偶発的に発見された182例（C群）に比べて診断時の最大腫瘍径の平均値は20.4mmと、B群の27.1mm、C群57.8mmより小さく、また、初回根治的治療施行率は、73%と、B群の52%、C群の26%、に比べて高く、さらに、累積5年生存率は、52%と、B群の40%、C群の23%よりも高いことが明らかとなった。

2) 大垣市民病院において確定診断された 肝がん1,641例を対象とした解析

市民病院で診断した1,641例を対象として診断時期、フォローアップの形態別に分けて、生存率、発見時のstage分類などについて対比、解析した結果、肝発がんのリスクグループである慢性肝疾患患者の囲い込みと、腫瘍マーカーと画像診断による定期的、かつ合理的なフォローアップシステムの導入が肝がんの早期発見と予後の改善をもたらしていることが明らかとなった。

提言：それぞれの地域の中核病院を中心とするリスク集団の囲い込みと組織的なフォローアップ体制の構築を急ぐ必要がある。

5. 肝炎ウイルスキャリアの拾い出しを出発点とする肝がん対策の有効性評価に関する文献的考察

「肝がんの特性」から、対照を設定して死亡率減少効果を提示できる論文はほとんどみられない現状にある。このような現状をふまえた上で、可能な限りの文献を収集し、それぞれの文献の重みづけの分類を試みた。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 文献

〈書籍〉

- 1) Koyama T, Mito H, Takahashi K, Tanaka J, Isa K, Mushahwar, Yoshizawa H:
Perinatal Hepatitis B Virus Infection in Japan.
Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn,
Elsevier B. V., 2007,141-151
- 2) 田中純子:
我が国における肝硬変の疫学,
最新医学別冊 新しい診断と治療の
ABC44 消化器6 肝硬変,
最新医学社,東京, 2007,14-20
- 3) 吉澤浩司:
輸血後B型肝炎は何故未だに起こるのか,
平成17年度肝炎等克服緊急対策研究推進
事業公開報告会シンポジウムの記録,
ウイルス肝炎研究財団,東京, 2006,1-32

〈雑誌〉

- 1) Yoshizawa H, Tanaka J, Miyakawa Y.
National prevention of hepatocellular carcinoma in Japan based on epidemiology of hepatitis C virus infection in the general population.
Intervirology. 49(1-2). 7-17, 2006.
- 2) Yugi H, Mizui M, Tanaka J, Yoshizawa H.
Hepatitis B virus (HBV) screening strategy to ensure the safety of blood for transfusion through a combination of immunological testing and nucleic acid amplification testing Japanese experience.
Journal of Clinical Virology. 36(1). S56-S64, 2006.
- 3) Miyakawa Y, Yoshizawa H.
Immunoprophylaxis of perinatal infection with hepatitis B virus on the national scale (Editorial).
Hepatology Research. 36(1). 255-258, 2006.
- 4) 田中純子, 吉澤浩司.

肝疾患治療における病診連携のありかた
—HCVをモデルとして—.

Medical Practice. 23(1). 103-112, 2006.

- 5) 吉澤浩司.
わが国における肝炎ウイルス感染の実態と
肝炎, 肝がん対策.
日本臨床内科医会誌. 21(1). 12-18, 2006.
- 6) 阿部弘一, 鈴木一幸.
C型肝炎の最近の感染経路の動向.
肝臓. 47(2). 48-54, 2006.
- 7) 阿部弘一, 鈴木一幸.
まず、肝炎から肝がんへの進行を抑止する
ために.
臨床腫瘍プラクティス. 2(4). 336 -340,
2006.
- 8) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y,
Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S,
Watahiki S, Sato J, Kobayashi M, Arase Y,
Ikeda K, Kumada H
Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load.
J Med Virol. 78(1). 83-90, 2006.
- 9) Uka K, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H,
Suzuki Y, Hosaka T, Someya T,
Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K,
Kumada H
Efficacy of interferon monotherapy in young adult patients with chronic hepatitis C virus infection
J Gastroenterol. 41(5). 470-475, 2006.
- 10) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Sezaki H,
Arase Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M,
Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M,
Matsuda M, Satoh J, Watahiki S, Kumada H
Clinical and virological features of non-breakthrough and severe exacerbation due to lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants.
J Med Virol. 78. 341-352, 2006.
- 11) Suzuki F, Kumada H, Nakamura H
Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants and evolution of HBV sequences during

- adefovir dipivoxil therapy.
J Med Virol. 78. 1025-1034, 2006.
- 12) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Iwasaki S, Sato J, Watahiki S, Miyakawa Y, Kumada H
Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C
J Med Virol. 78. 1276-1283, 2006.
- 13) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, Saitoh S, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta, N, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H
A long term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C : A cohort study of 1249 patients
Dig Dis Sci. 51. 603-609, 2006.
- 14) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y, Kumada H
Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C : A large-scale long-term study in a single center
Intervirol. 49. 82-90, 2006.
- 15) 池田健次、熊田博光
慢性肝疾患 (B型・C型) の高齢化の病態と対策
肝胆膵. 53(1). 101-106, 2006.
- 16) 田中純子
わが国の HCV 感染の疫学
肝胆膵. 52(1). 7-13, 2006.
- 17) 田中純子
肝癌の制圧を目指した肝炎ウイルス検診の現状と残された問題点
Clinical Practice. 25(4). 274-277, 2006.
- 18) 田中純子、片山恵子
肝炎ウイルス検診 (肝炎・肝癌検診)
EBM ジャーナル. 8(2). 74-81, 2007.
- 19) Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, Sata M.
Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected persons: a 12-year prospective study.
Int J Mol Med . 17. 827-832, 2006.
- 20) Murashima S, Tanaka M, Haramaki M, Yutani S, Nakashima Y, Harada K, Ide T, Kumashiro R, Sata M
A decrease in AFP level related to administration of interferon in patients with chronic hepatitis C and a high level of AFP.
Dig Dis Sci. 51(4). 808-812, 2006.
- 21) 長尾由実子, 佐田通夫.
肝癌の発症予防—その対策と治療—. 筑紫医師会報. 30(3). 41-45, 2006.
- 22) 長尾由実子, 佐田通夫, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上裕
C型肝炎ウイルス持続感染者に対する薬物療法-インターフェロン療法の普及とその現状-. 政策研ニュース. 19. 21-23, 2006.
- 23) 長尾由実子, 佐田通夫, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上裕
優れた薬物療法のさらなる普及をめざして—C型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法の受療の現状と考察—. リサーチペーパーシリーズ. 32. 1-81, 2006

II. 分担研究報告

平成18年度

厚生労働省 厚生労働科学特別研究事業
肝炎ウイルス検診の現状把握と評価及び今後のあり方に関する研究
平成 18 年度 分担研究報告

出生年別にみたわが国の HCV、HBV キャリア率

分担研究者 田中 純子¹⁾

研究協力者 厚生労働省 老人保健課、片山 恵子¹⁾、田淵 文子¹⁾、
水井 正明²⁾、山中 烈次³⁾、吉澤 浩司¹⁾

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

2) 広島県赤十字血液センター

3) 日本赤十字社 血液事業部 (当時)

研究要旨

2002 年度から 2005 年度までの 4 年間に全国 47 都道府県で実施した肝炎ウイルス検診の成績をもとに、出生年別にみた HCV キャリア率、HBV キャリア率を、出生年別に算出した。

節目検診受診者における HCV・HBV キャリア率は、別途出生年別に再集計した初回献血者集団における HCV・HBV キャリア率とほぼ同様の分布、および値を示すことが明らかとなった。

全国を 8 つの地域に分けてキャリア率を算出した結果、HCV キャリア率は、関東以西の地域では全体では約 1% と、東北・北海道地域に比べてやや高い値を示し、また、関東以西の地域では特に年齢が高い集団に高い値を示すという傾向が顕著であった。

HBV キャリア率は、北海道地域で 2% を超える高い値を示していた。また 1945 年～1955 年生まれの集団 (いわゆる団塊の世代) における HBV キャリア率がいずれの地域においても高い値を示すという特徴が見られた。

A. 研究目的

わが国の一般健常者集団における HCV 感染・HBV 感染の状況を明らかにするために、2002 年 4 月から開始された肝炎ウイルス検診の節目、節目外検診受診者における出生年別にみた HCV・HBV キャリア率を算出し、すでに報告した初回献血者における出生年別にみた HCV・HBV キャリア率 (再集計した成績) と対比した。

B. 対象と方法

2002 年度から 2005 年度までの 4 年間に全国 47 都道府県で実施した肝炎ウイルス検診における節目検診受診者、HCV : 5,067,031 人、HBV : 5,083,743 人を対象として、HCV キャリア率、HBV キャリア率を算出した。

同様に、節目外検診受診者、HCV : 1,716,995 人、HBV : 1,754,792 人を対象として、出生年別 (5 年毎) の HCV キャリア率、HBV キャリア率を算出した。

また、全国の血液センターにおける1995年1月から2000年12月までの6年間の初回献血者3,485,648人分のHCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率（既に報告済み）を出生年別に再集計し、肝炎ウイルス検診に伴って得られた成績と対比した。

C. 結果

1. 出生年別にみたHCVキャリア率およびHCV抗体陽性率

節目検診受診者におけるHCVキャリア率は、年齢が高い集団（特に、1945年以前に出生した集団）で高い値を示しているが、この特性は献血者集団におけるHCV抗体陽性率と同様であった（図1）。一般に、HCV抗体陽性者の約70%にHCV RNAが検出されることが知られている。従って、献血者集団の出生年別にみたHCV抗体陽性率にそれぞれ0.7を乗じることにより、HCVキャリア率の近似値を得ることができる。このことをもとに考えると、出生年別にみた節目検診受診者のHCVキャリア率は初回献血者の値とほぼ同じ値を示していると見て良いことがわかる。

一方、節目外検診受診者は、5歳刻みの受診年齢の区間の4歳分であるため、得られた成績を4年間の幅で示している。節目

外検診受診者におけるHCVキャリア率は、いずれの出生年においても、節目検診受診者の値より高いHCVキャリア率を示している。これは節目外検診はHCV感染のリスクが高いと考えられる集団（過去に肝機能異常を指摘されたことのある者。外科的処置を受けたことのある者又は妊娠・分娩時に多量に出血したことのある者であって定期的に肝機能検査を受けていない者。基本健康診査においてALT（GPT）値により要指導とされた者）が適切に選別されていること、およびこの集団の中の一部に既に通院中のC型肝炎患者が紛れ込んできている可能性があるために起こった現象であると考えられる。

2. 出生年別にみたHBVキャリア率

節目検診受診者におけるHBVキャリア率は、1945～1955年出生の集団において高い値を示し、献血者集団と同じ傾向を示していることがわかる（図2）。

節目外検診受診者における出生年別にみたHBVキャリア率は、初回献血者集団、節目検診受診者のそれに比べて高い値を示している。これは特に節目外検診受診者の中一部に既にすでに通院中のB型肝炎患者が紛れ込んできているために起こった現象であると考えられた。

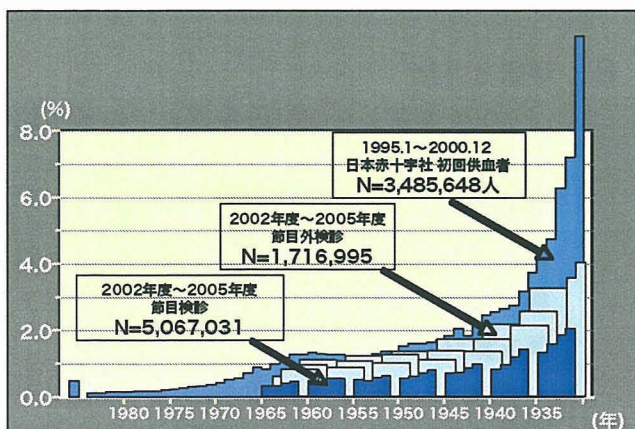


図1. 出生年別にみたHCVキャリア率およびHCV抗体陽性率

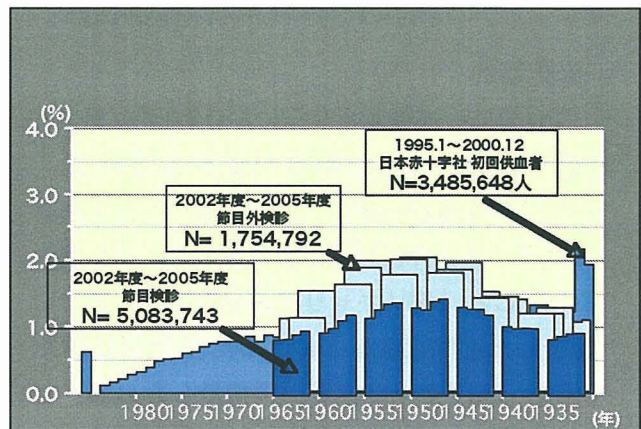


図2. 出生年別にみたHBVキャリア率およびHBs抗原陽性率

3. 地域別出生年別にみたHCV・HBVキャリア率

全国を8つの地域に分けて節目検診受診者における出生年別にみたHCVキャリア率、HBVキャリア率を算出し、提示した(図3)。

HCVキャリア率は、関東以西の地域では全体では約1%と、東北・北海道地域に比べやや高い値を示し、また、関東以西の地域では特に年齢が高い集団で高い値を示すという傾向が顕著であった。

HBVキャリア率は、北海道地域で2%を超える高い値を示していた。またいずれの地域においても1945年～1955年生まれの集団(いわゆる団塊の世代)におけるHBVキャリア率が高い値を示すという特徴が見られた。

HCV・HBVキャリア率の95%信頼区間から判断すると、北海道、中国、四国地域における解析対象者数が他の地域と比較してやや少ないことがわかる。

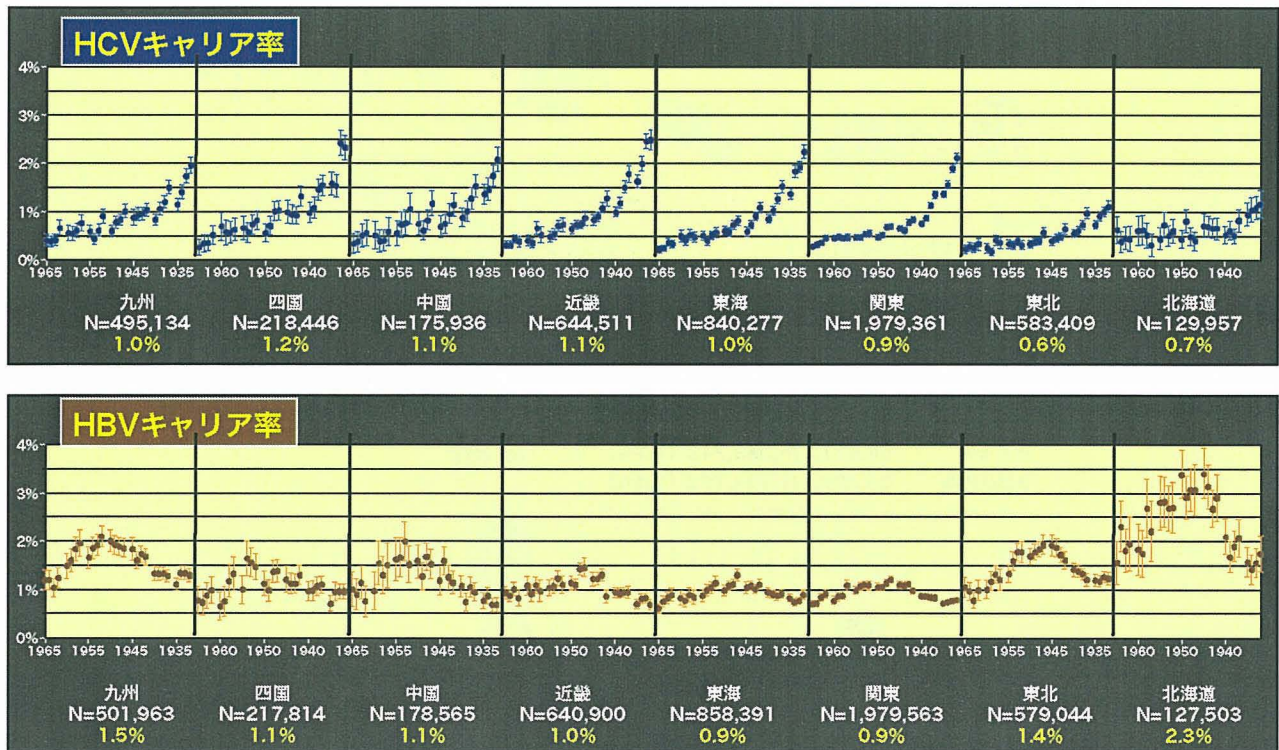


図3. 地域別・出生年別にみたHCV・HBVキャリア率

4. 肝炎ウイルス検診により見出された HCV・HBV キャリア数

節目検診・節目外検診により見出された HCV キャリア数、HBV キャリア数を、8つの地域別に集計し、提示した(図4、図5)。

2002年度から4年の間に節目検診において見出された HCV キャリア数は、46,411人(0.9%：受診者数 5,067,031人)、節目外検診では、37,437人(2.2%：受診者数 1,716,995人)、合計 83,848人であった。

地域別にみると、大都市が集中している関東地域で見出された HCV キャリア数が多く(合計 29,807人、節目 17,318人、節目外 12,489人)、次いで東海地域(合計 13,914人、節目 8,271人、節目外 5,643人)、近畿地域(合計 13,024人、節目 7,097人、節目外 5,927人)であった。

北海道地域は、HCV キャリア率が低いこともあり、節目検診では 875人、節目外検診では 629人、合計 1,504人が見出されたにすぎないことが明らかとなった。

図4. 肝炎ウイルス検診により見出された HCV キャリア- 2002.4~2006.3 -

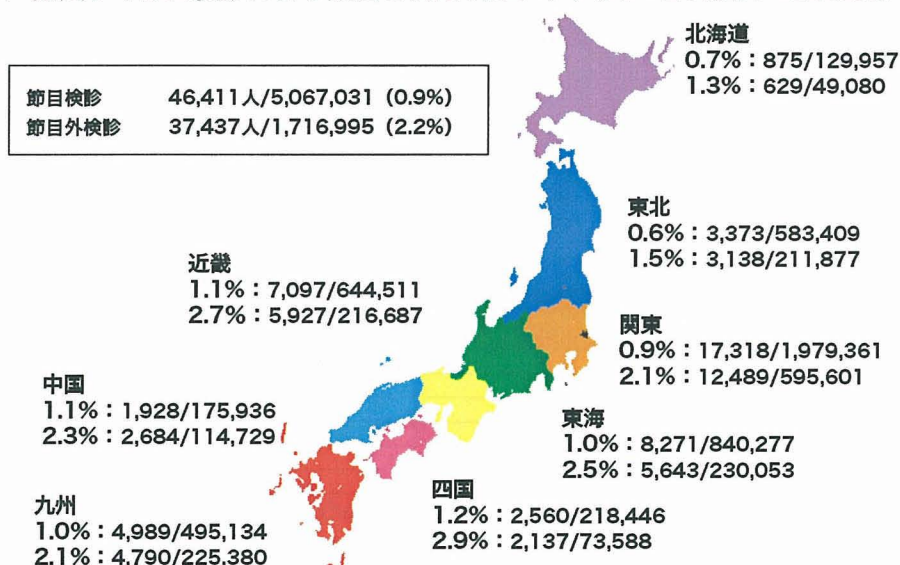
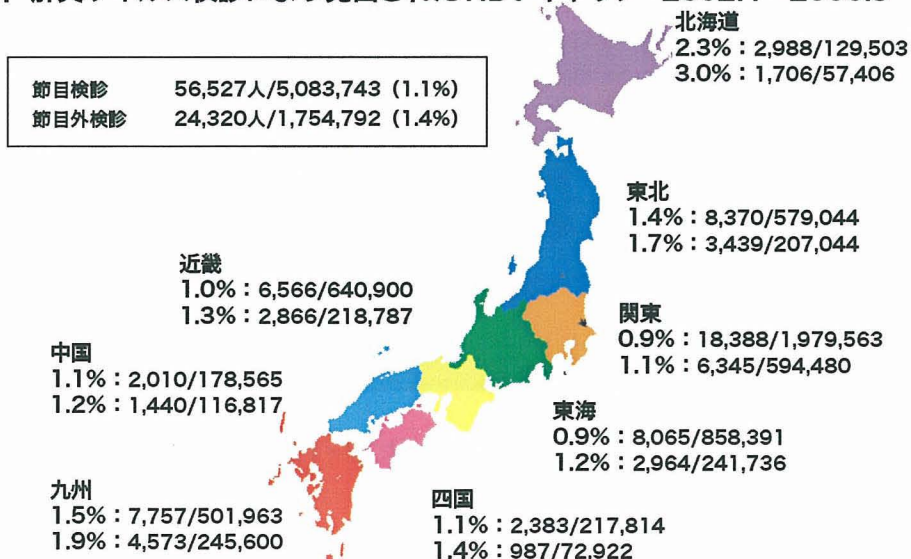


図5. 肝炎ウイルス検診により見出された HBV キャリア- 2002.4~2006.3 -



HBVキャリアについては、節目検診では56,527人(1.1%：受診者数5,083,743人)、節目外検診では、24,320人(1.4%：受診者数1,754,792人)、合計80,847人が見出されている。

地域別にみると、見出されたHBVキャリア数は、やはり大都市が集中している関東地域が多く(合計24,733人、節目18,388人、節目外6,345人)、次いで九州地域(合計12,330人、節目7,757人、節目外4,573人)、東北地域(合計11,809人、節目8,370人、節目外3,439人)、東海地域(合計11,029人、節目8,065人、節目外2,964人)であった。

中国地域は、節目、節目外検診を併せてもHBVキャリアは3,450人が見出されたにすぎないことが明らかとなった。

D. 結論と考察

2002年度から2005年度までの4年間に全国の47都道府県で実施した肝炎ウイルス検診の成績をもとに、出生年別にみたHCVキャリア率、HBVキャリア率を集計した。

節目検診受診者におけるHCV・HBVキャリア率は、既に報告した、献血者集団におけるHCV・HBVキャリア率の年齢別分布とほぼ同じ分布、および値を示すことが明らかとなった。

全国を8つの地域に分けてキャリア率を算出した結果、HCVキャリア率は、関東以西の地域では全体では約1%と、東北・北海道地域に比べてやや高い値を示し、また、関東以西の地域では、特に年齢が高い集団で高い値を示す傾向が顕著であった。

HBVキャリア率は、北海道地域で2%を超える高い値を示していた。またいずれの地域においても(いわゆる団塊の世代)1945年~1955年生まれの集団におけるHBVキャリア率が高い値を示すという特徴が見られた。

また、大都市では対象人口が大きいことから、キャリア率は低い値であっても見出されるHCV・HBVキャリア数の実数は多いことから、この地域での検診を効果的にすすめる必要があることが明らかとなった。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働省 厚生労働科学特別研究事業
肝炎ウイルス検診の現状把握と評価及び今後のあり方に関する研究
平成18年度 分担研究報告

献血者集団における HBV 感染・HCV 感染の新規発生率

分担研究者 田中 純子¹⁾
研究協力者 片山 恵子¹⁾、田淵 文子¹⁾、水井 正明²⁾、長神 英聖²⁾
吉澤 浩司¹⁾
1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学
2) 広島県赤十字血液センター

研究要旨

1994年6月から2004年4月までの間に、広島県赤十字血液センターにおいて献血した418,269人（総献血血液本数1,409,465本）を対象として調査を行った結果、HBV感染の新規発生率は、最大限に見積もっても10万人年あたり、2.5人（95%CI, 1.6人～3.9人/10万人年）、HCV感染の新規発生率は、最大限に見積もっても10万人年あたり、1.6人（95%CI, 0.9人～2.7人/10万人年）となり、この数値に2000年2月から開始された核酸増幅検査（NAT）により見いだされたHBV、HCVの新規感染例それぞれ2例づつを加えても、一般健常者集団でのHBV感染・HCV感染の新規発生はごく稀にしか起こっていないことが明らかとなった。

A. 研究目的

わが国の一般健常者集団におけるHBV感染・HCV感染の新規発生率を明らかにすることを目的とする。

B. 対象と方法

1. 対象

1994年6月から2004年4月までの間に、広島県赤十字血液センターにおいて献血した418,269人（総献血血液本数1,409,465本）のうち、初回献血時のHBs抗原が陰性であり、かつ、調査期間内に2回以上献血した219,272人を対象としてHBV感染の新規発生率に関する調査を行なった。

また、初回献血時のHCV抗体が陰性であり、かつ、調査期間内に2回以上献血した218,953人を対象としてHCV感染に関する同様の調査を行なった。

2. 新規感染「確診」例と「疑診」例の定

義

(1) HBV感染の「確診」「疑診」

調査期間内に明らかにHBs抗原が陽転し、かつ、HBVマーカー（HBc抗体、HBs抗体、HBe抗原、HBe抗体）の推移およびHBs抗原陽転前後のALT値の変動などから総合的に「新規感染」と判定する事が可能であった例をHBV感染の「確診」例と定義した。また、献血時のスクリーニング検査により、HBs抗原が「陽性」と判定されたものの、「陽転」時のHBs抗原価が不明、かつ、その後のHBc抗体が陽転する時期までの追跡がない例をHBV感染の「疑診」例と定義した。

(2) HCV感染の「確診」「疑診」

調査期間内に明らかにHCV抗体が陽転し、かつ、その時点でのHCV RNAの検出およびHCV抗体陽転前後のALT値の変動などから総合的に「新規感染」と判定する事が可能であった例をHCV感染の「確診」例と

定義した。献血時のスクリーニング検査により、HCV抗体が「陽性」と判定され、かつその時点におけるHCV抗体価の上昇も確認されているものの、血清検体が確保できなかったためにHCV RNAの有無を確定し得なかった例をHCV感染の「疑診」例と定義した。

C. 結果

1. HBV感染

1) HBV感染の「確診」「疑診」および「HBV感染晩期のHBs抗原出沒」例

調査期間内にHBV感染の「確診」と判定した例は11例、「疑診」例と判定した例は11例見いだされた。

「確診」と判定した11例の中から

典型例2例を選び出して図1に示した。これらの例ではHBs抗原の陽転が確認されると同時にHBc抗体が検出され、ALT値の上昇も認められている。

「疑診」と判定した11例の中から2例を選び出して図2に示した。HBs抗原の陽転は認められたものの、他のHBVマーカー（HBc抗体）の陽転は認められず、かつALT値の上昇も認められないことから確定診断には至っていない。

図3に「新規感染ではない」と考えられた例を示す。HBs抗原陽転以前からHBc抗体等HBV関連マーカーが検出されており、HBV感染晩期に低力価のHBs抗原が出沒している一断面をとらえたものと考えられる。

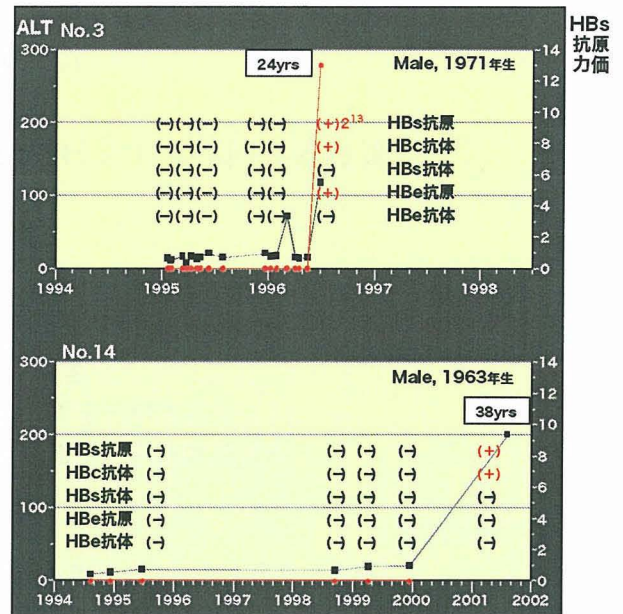


図1. HBV感染の「確診」例

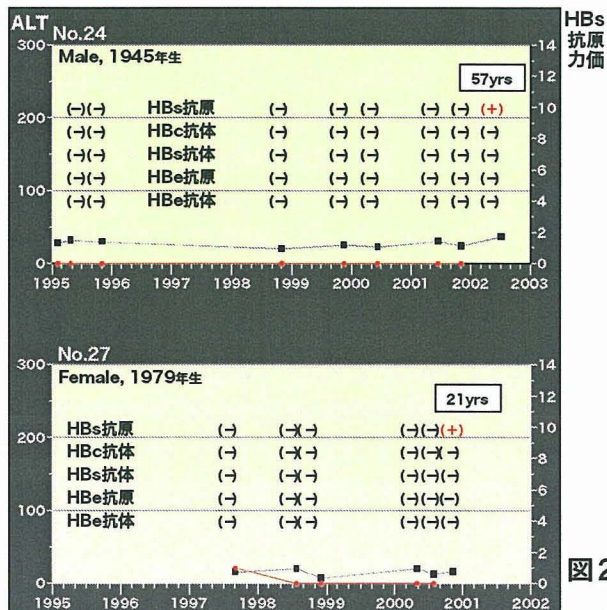


図2. HBV感染の「疑診」例

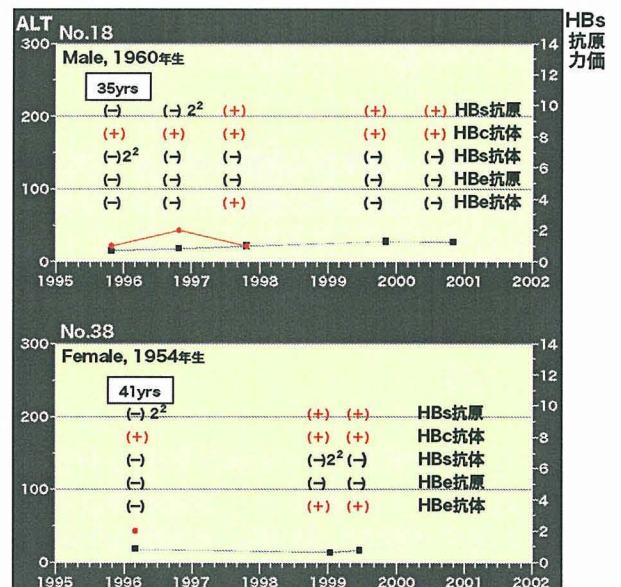


図3. HBVの「新規感染ではない」と判定した例

2) HBV 感染の新規発生率

HBV 感染の「確診」11 例のみを新規感染例とみなした場合、献血者集団における HBV 感染の新規発生率は 10 万人年あたり 1.3 人 (95%CI: 0.6~2.3 人/10 万人年)、「疑診」11 例も含めた計 22 例を新規感染例とみなした場合でも 10 万人年あたり 2.5 人 (95%CI: 1.6~3.9 人/10 万人年) と極めて低率に止まっている事が明らかとなった (図 4)。

上記の計 22 例を出生年別に並べてみると、1965 年出生以降の若い年齢層 (2006 年時点の年齢に換算して 40 歳以下) に多く認められている (表 1)。

また、性別、および新規感染と判定された時点の年齢別に並べてみると、まず性別では 22 例中、男性は 15 例、女性は 7 例であり、両者とも 20 歳代での感染例が多いことが明らかとなった (表 2)。

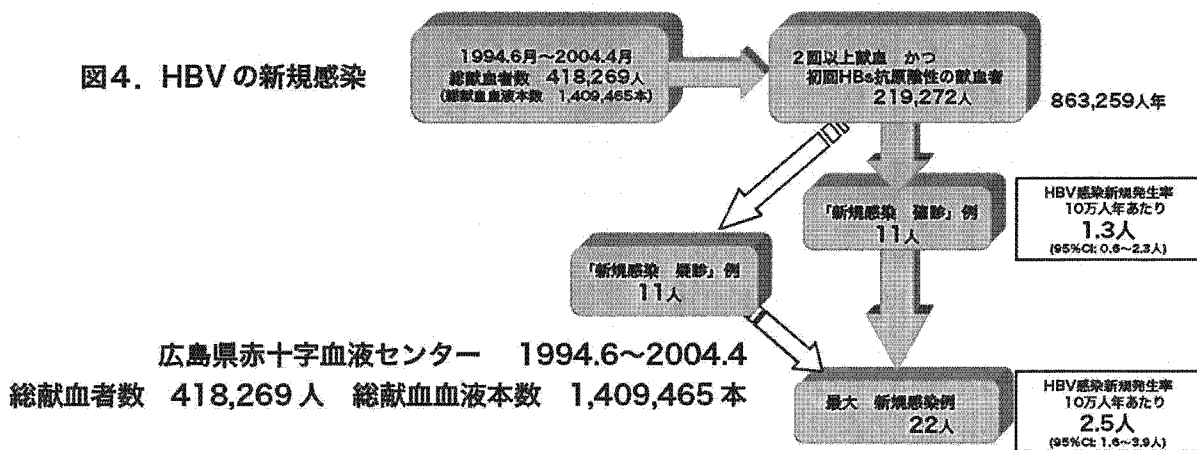


表 1. 出生年別にみた HBV 感染の新規発生率

出生年	対象数	対象年	新規感染 確診例 (対10万人年)	疑診例 (対10万人年)	新規感染例 (max) (対10万人年)(95%CI)
1976以後 生まれ	42,587	104,401	1(1.0)	3(2.9)	4(3.8) (1.0~9.8)
'66-'75 生まれ	63,315	245,151	5(2.0)	5(2.0)	10(4.1) (2.0~7.5)
'56-'65 生まれ	45,394	207,293	3(1.5)	2(1.0)	5(2.4) (0.8~5.6)
'46-'55 生まれ	41,660	194,520	2(1.0)	0(0.0)	2(1.0) (0.1~3.7)
'36-'45 生まれ	22,514	98,124	0(0.0)	1(1.0)	1(1.0) (0.0~5.7)
1935以前 生まれ	3,802	13,770	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)(0.0~26.8)
全 体	219,272	863,259	11(1.3)	11(1.3)	22(2.5) (1.6~3.9)

表 2. HBV 感染時の年齢

出生年	対象数	新規感染例 (max) (対10万人年)(95%CI)	HBV 新規感染 確認時 年齢
1976以後 生まれ	42,587	4 (3.8) (1.0~9.8)	21,21,21,22
'66-'75 生まれ	63,315	10 (4.1) (2.0~7.5)	22,23,24,24,27,27,28,29,32,36
'56-'65 生まれ	45,394	5 (2.4) (0.8~5.6)	37,38,38,41,44
'46-'55 生まれ	41,660	2 (1.0) (0.1~3.7)	44,52
'36-'45 生まれ	22,514	1 (1.0) (0.0~5.7)	57
1935以前 生まれ	3,802	0 (0.0) (0.0~26.8)	
全 体	219,272	22 (2.5) (1.6~3.9)	

下線：女性

2. HCV 感染

1) HCV 感染の「確診」「疑診」例

調査期間内に HCV 感染の「確診」と判定した例は 10 例、「疑診」と判定した例は 4 例見いだされた。

「確診」と判定した 10 例の中から典型例 2 例を選び出して図 5 に示した。いずれも HCV 抗体陽転時の抗体価の上昇と、血清中への HCV RNA の出現が確認されている。

「疑診」と判定した 4 例の中から 2 例を選び出して図 6 に示した。HCV 抗体の陽転、および抗体価の上昇は認められるものの、陽転時の血清中の HCV RNA が確認できないため、新規感染の「疑診」と判定した。

2) HCV 感染の新規発生率

HCV 感染の「確診」10 例のみを新規感染例とみなした場合、献血者集団における HCV 感染の新規発生率は 10 万人年あたり 1.2 人 (95%CI: 0.6~2.1 人/10 万人年)、「疑診」4 例も含めた 14 例を新規感染例とみなした場合でも 10 万人年あたり 1.6 人 (95%CI: 0.9~2.7 人/10 万人年) と、HBV と同様に極めて低率に止まっている事が明らかとなった。

上記の計 14 例を性別および新規感染と判定された時点の年齢別に並びかえてみると、まず、性別では 14 例中男性は 4 例、女性は 10 例であり、HBV に比べて相対的に高い年齢層における感染例 (14 例中 8 例は 40 歳以上) が多く認められるという特徴があることが明らかとなった (表 3)。

なお、1992-1995 年の 3 年間にわたって献血者集団 (広島県赤十字血液センター) を対象に行った HCV 感染の新規発生率調査 (既に報告済み) では、新規感染者は 3 名 (♂28yo, ♀23yo, ♀40yo: 3 名中 2 人が女性) であり、新規発生率は 10 万人年あたり 1.78 人であった。

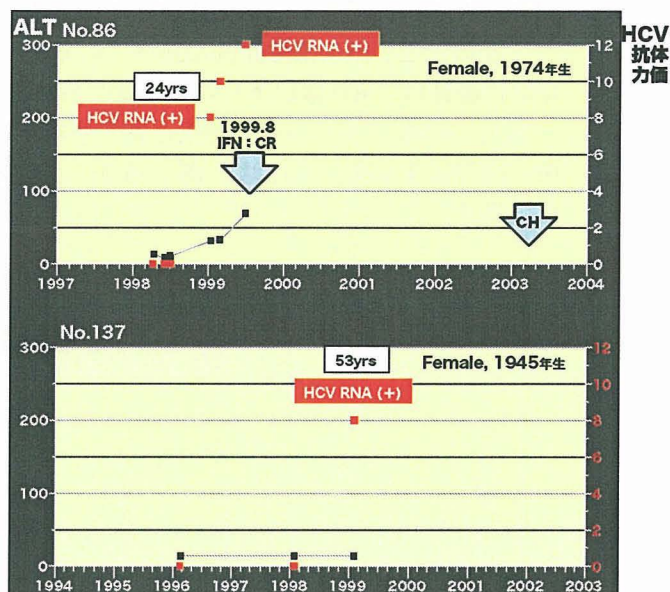


図 5. HCV の「新規感染 確診」例

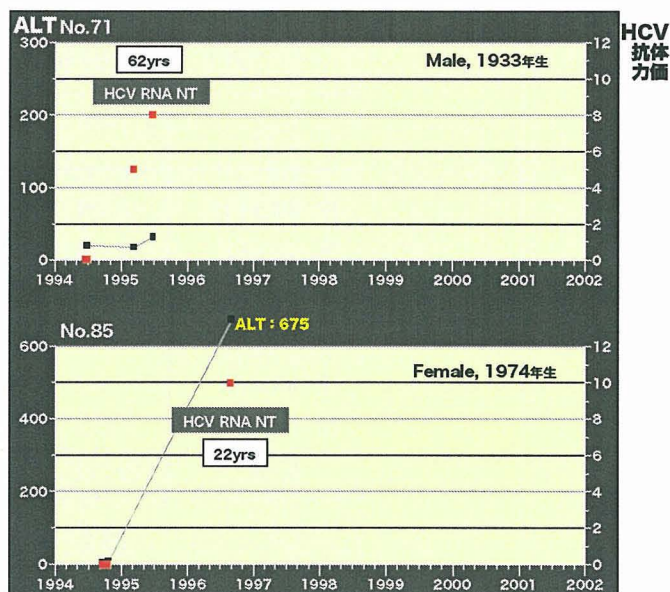


図 6. HCV の「新規感染 疑診」例

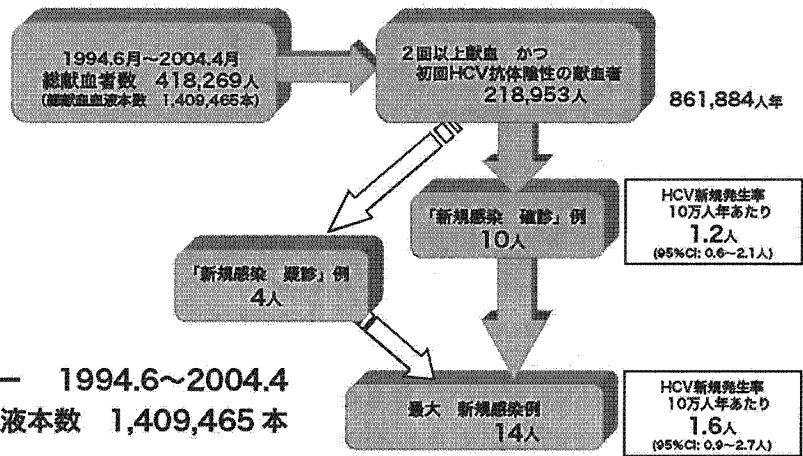


図7. HCVの新規感染

広島県赤十字血液センター 1994.6~2004.4
 総献血者数 418,269人 総献血血液本数 1,409,465本

表3. HCV感染時の年齢

出生年	対象数	新規感染例 (max) (対10万人年)(95%CI)	新規感染 確認時 年齢
1976以後 生まれ	42,618	1 (1.0) (0.0~5.3)	28
'66-'75 生まれ	63,349	4 (1.6) (0.4~4.2)	22,25,28,29
'56-'65 生まれ	45,375	1 (0.5) (0.0~2.7)	35
'46-'55 生まれ	41,555	5 (2.6) (0.8~6.0)	46,49,50,52,52
'36-'45 生まれ	22,333	2 (2.1) (0.3~7.4)	53,54
1935以前 生まれ	3,723	1 (7.4) (0.2~41.2)	62
全体	219,028	14 (1.6) (0.9~2.7)	

下線：女性

D. 結論と考察

HBV感染の新規発生率について

1994年から2004年までの調査期間内に、11人のHBVの「新規感染 確認」例が見出された。この数値をもとに算出すると、献血者集団におけるHBVの新規感染発生率は10万人年あたり、1.3人(95%CI, 0.6人~2.3人/10万人年)となる。なお、この11人のうち、男性は8人(1.7人/10万人年)、女性は3人(0.8人/10万人年)であった。

上記の「確認」例にHBVの「新規感染 疑診」例11人を加えた計22人をもとに計算すると、HBV感染の新規発生率は、10万人年あたり、2.5人(95%CI, 1.6人~3.9人/10万人年)となり、最大限に見積もっても極めて低率に止まっている事が明らかとなった。この22例のうち、男性は15人(3.2人/10万人年)、女性は7人(1.8人/10

万人年)であり、いじれも若い年齢層に偏在していた。

なお、2000年2月から開始された核酸増幅検査(NAT)により、広島県赤十字血液センターでは上記の22人の他にHBV DNA陽転例が2例見出されている。

HCV感染の新規発生率について

上記の調査期間内に、10人のHCVの「新規感染 確認」例が見出された。この数値をもとに算出すると、献血者集団におけるHCVの新規感染率は10万人年あたり、1.2人(95%CI, 0.6人~2.1人/10万人年)となる。なお、この10人のうち、男性は2人(0.4人/10万人年)、女性は8人(2.0人/10万人年)であった。

HCVの「新規感染 疑診」例4人を加えた14人をもとに計算すると、HCV感染の新規発生率は、10万人年あたり、1.6人

(95%CI, 0.9人～2.7人/10万人年) となり、最大限に見積もってもHBVのそれよりも更に低率に止まっている事が明らかとなった。この14例のうち、男性は4人(0.9人/10万人年)、女性は10人(2.5人/10万人年)であり、新規感染と判定された時点の年齢は14例中8例が40歳以上と、HBVのそれと比べると相対的に高い年齢層に偏在している点が注目された。

なお、2000年2月から開始された核酸増幅検査(NAT)により、広島県赤十字血液センターでは上記の14人の他にHCV RNA陽転例が2例見出されている

以上をまとめると、我が国の健常者集団におけるHBV感染およびHCV感染の新規発生率は最大限に見積もっても10万人年あたり、それぞれ、2.5人および1.6人と算出され、NATにより見いだされたウインドウ期の新規感染例を加えても、一般健常者集団でのHBV感染・HCV感染の新規発生はごく稀にしか起こっていないことが明らかとなった。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 知的財産の出願・登録状況

なし