

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33.0	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37.7
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起こ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(ベイズ法によるSMR推定量の分布図⁸⁾)を示す。これは1971年から2000年までの30年間を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

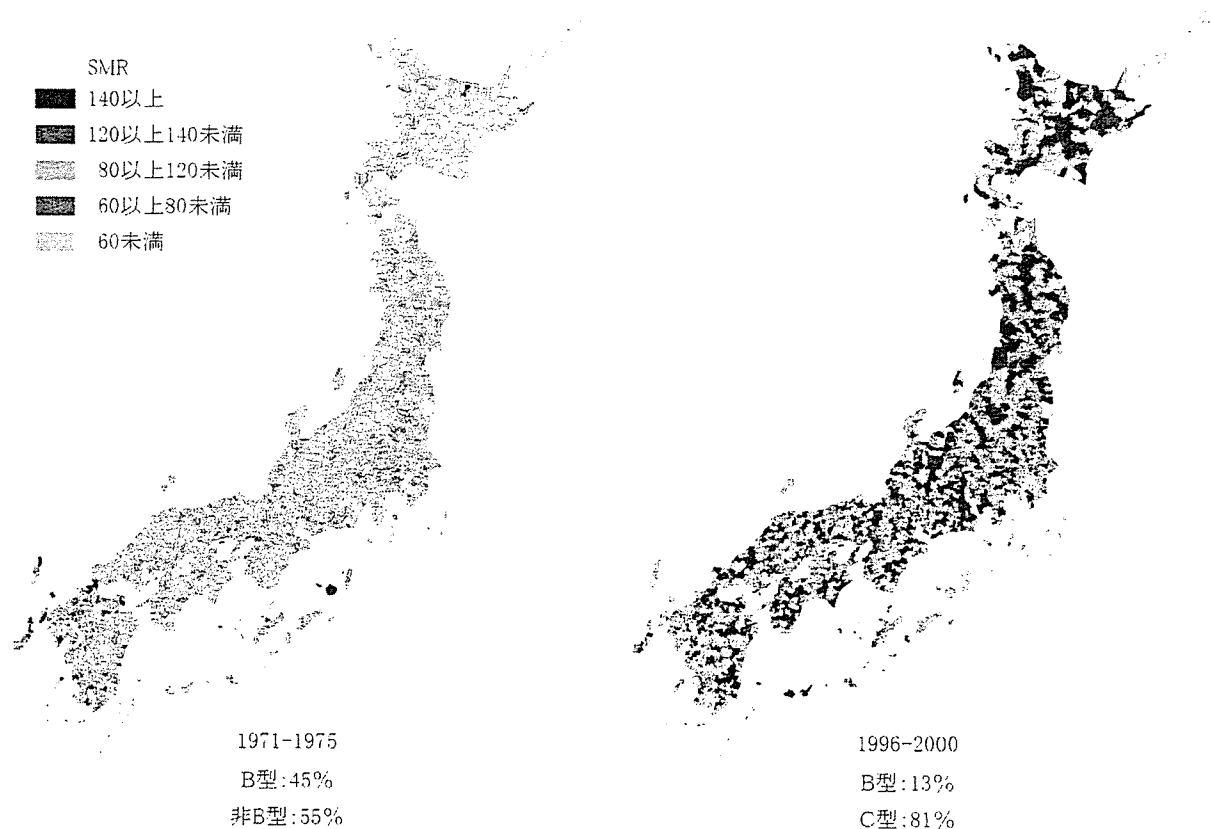


図3 市町村別にみた肝がん標準化死亡率(Bayes method)の推移

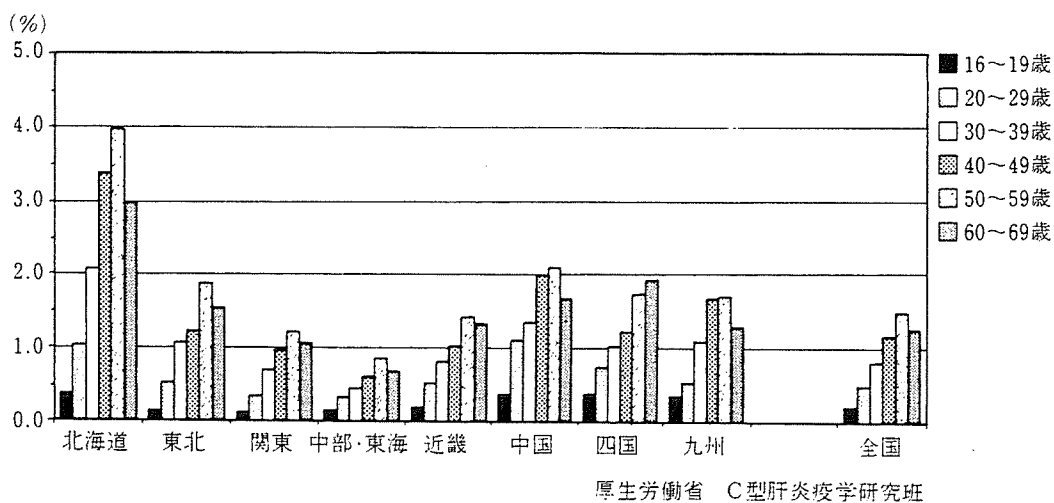


図4 8地域別、年齢階級別にみたHBs抗原陽性率
日本赤十字社 初回供血者
1995.1~2000.12 3,485,648人
2000年の時点の年齢に換算

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。

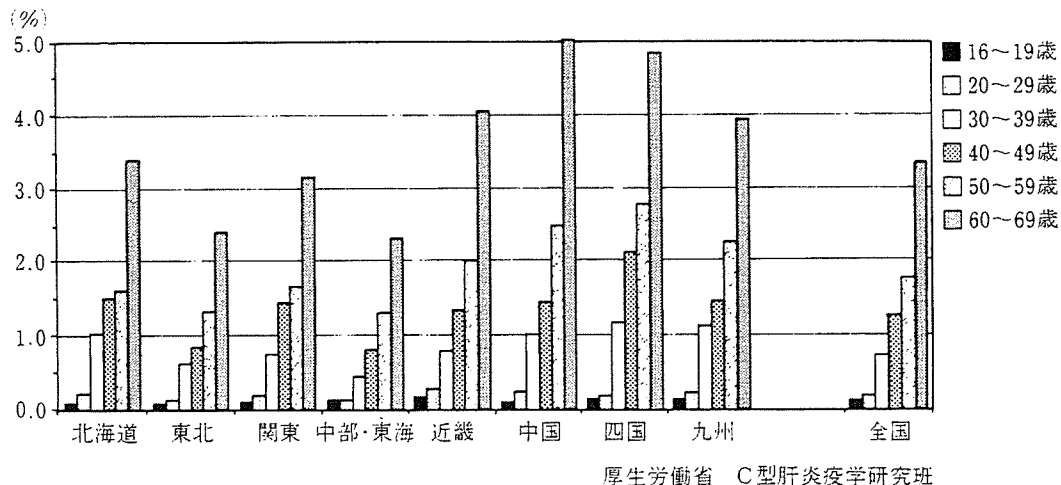


図5 8地域別、年齢階級別みたHCV抗体陽性率
 日本赤十字社 初回供血者
 1995.1~2000.12 3,485,648人
 2000年の時点の年齢に換算

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に社会に潜在している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⁹⁾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

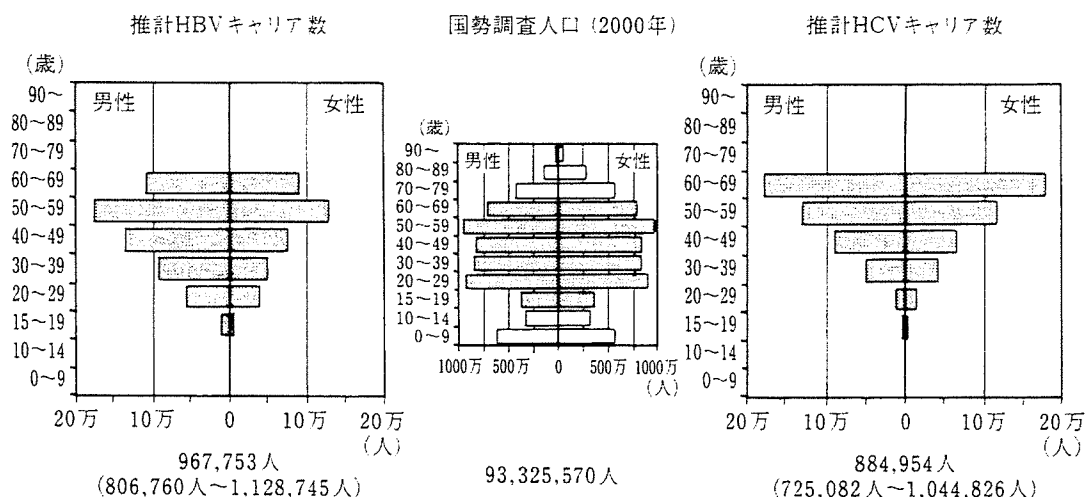


図6 わが国の人口ピラミッドと各年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数—15～69歳の年齢層における推計値—

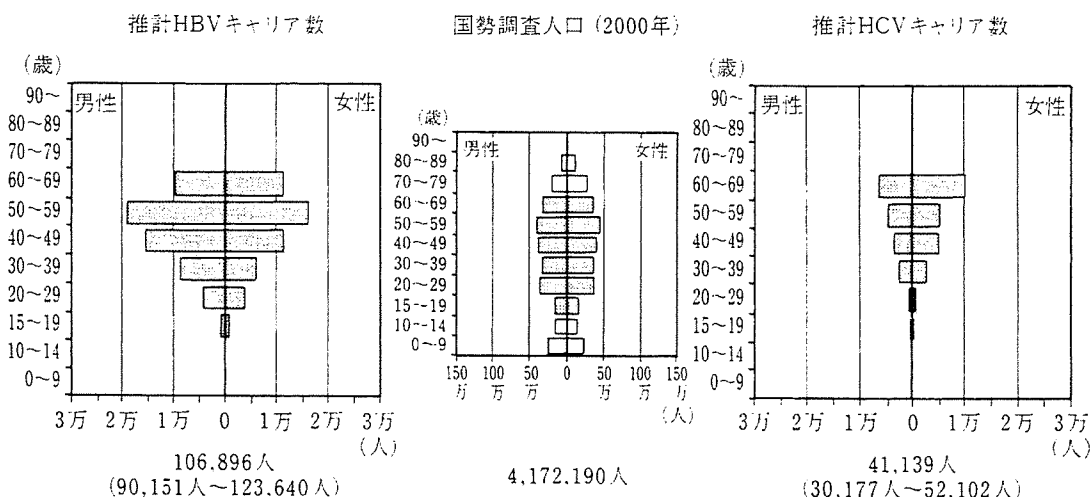


図7 北海道areaにおける人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計HBVキャリア数、HCVキャリア数—15～69歳の年齢層における推計値—

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。

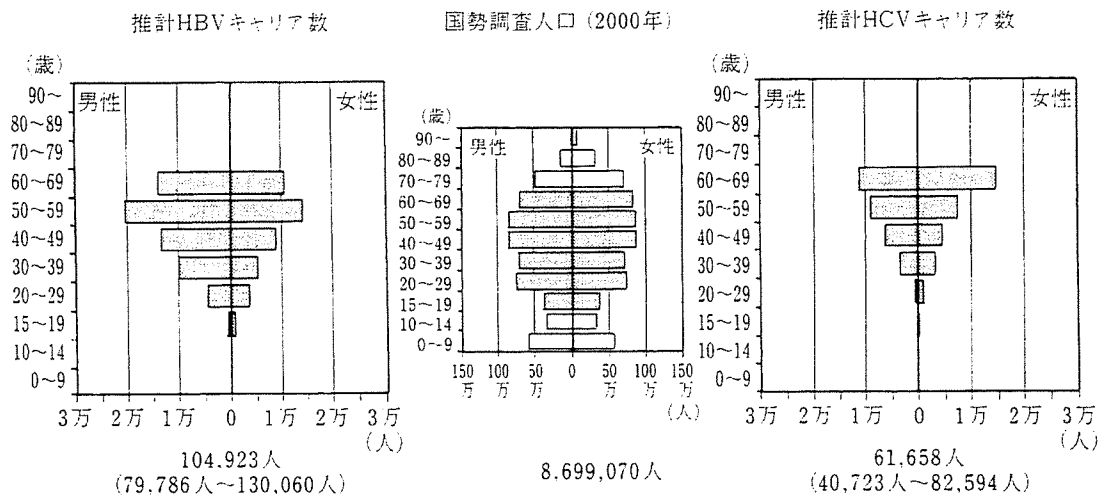


図8 東北 area における人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計 HBV キャリア数, HCV キャリア数-15~69 歳の年齢層における推計値-

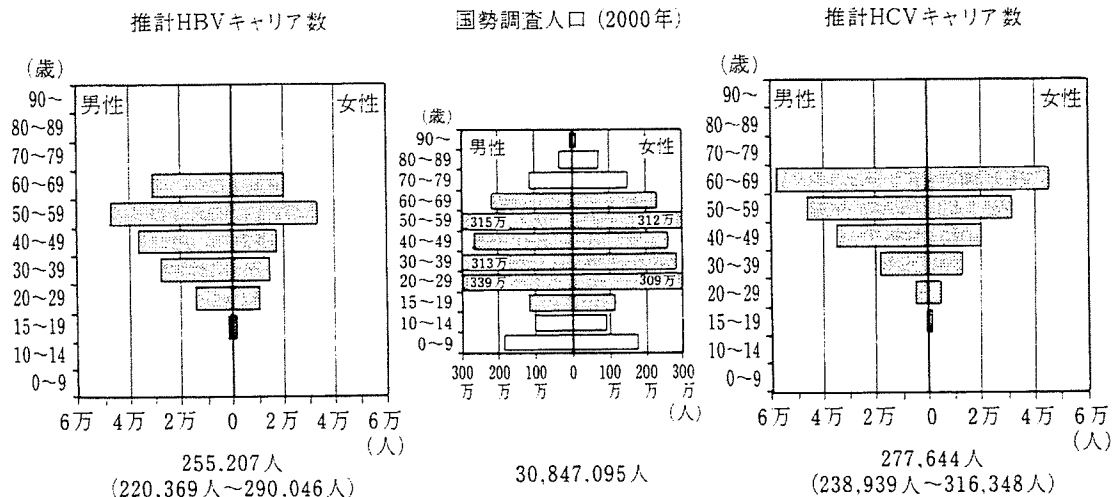


図9 関東 area における人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計 HBV キャリア数, HCV キャリア数-15~69 歳の年齢層における推計値-

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

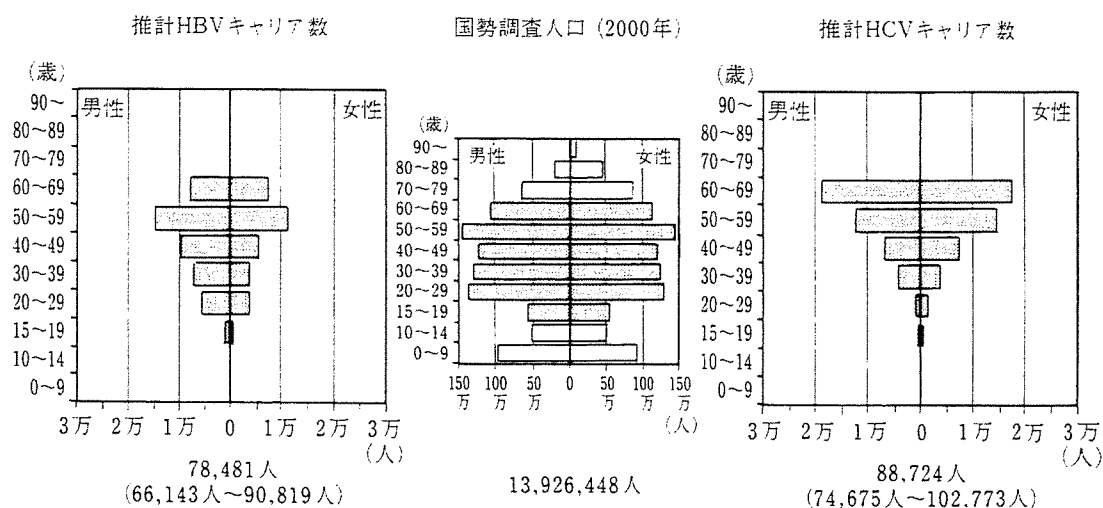


図10 中部・東海 area における人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計 HBV キャリア数、HCV キャリア数-15~69歳の年齢層における推計値-

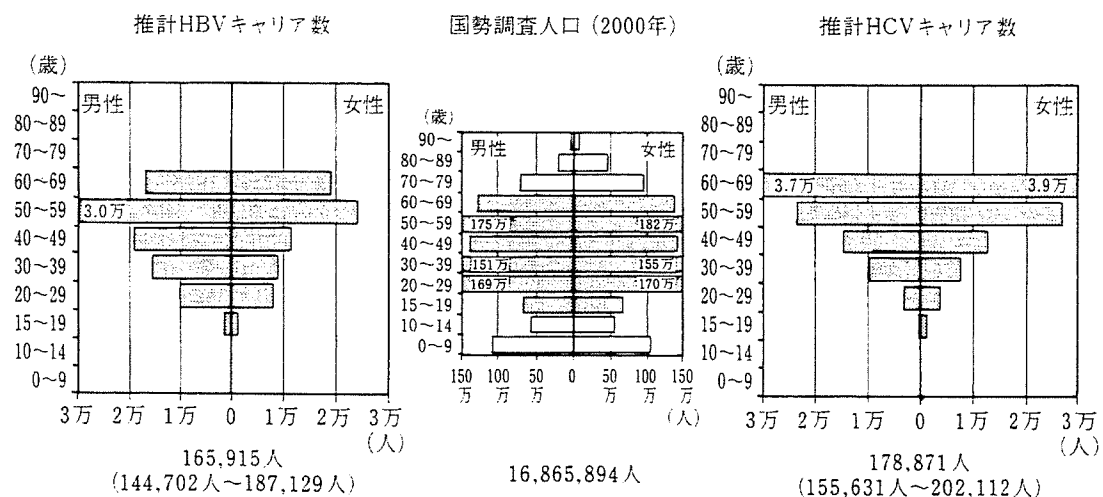


図11 近畿 area における人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計 HBV キャリア数、HCV キャリア数-15~69歳の年齢層における推計値-

(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

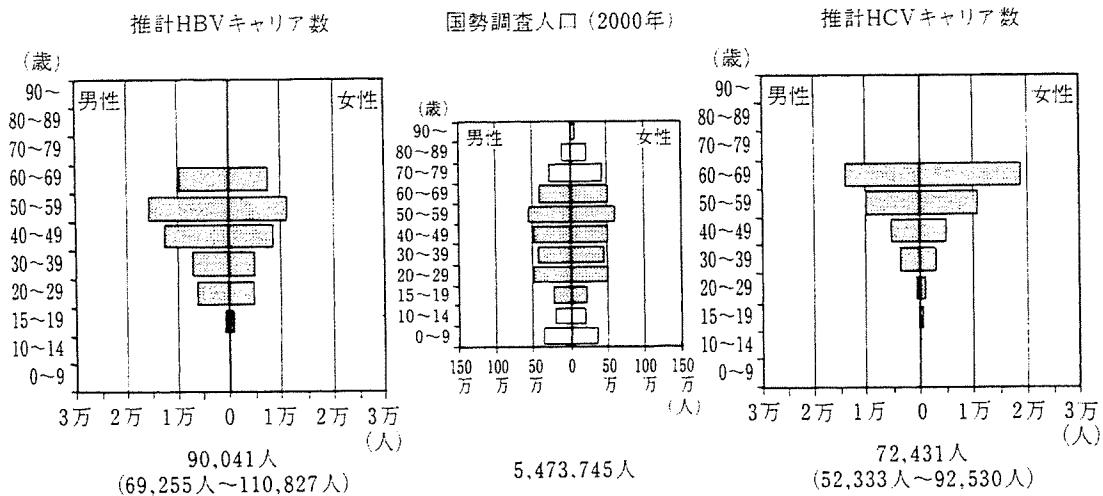


図12 中国 area における人口ピラミッドと年齢階級別みた推計 HBV キャリア数、HCV キャリア数—15～69 歳の年齢層における推計値—

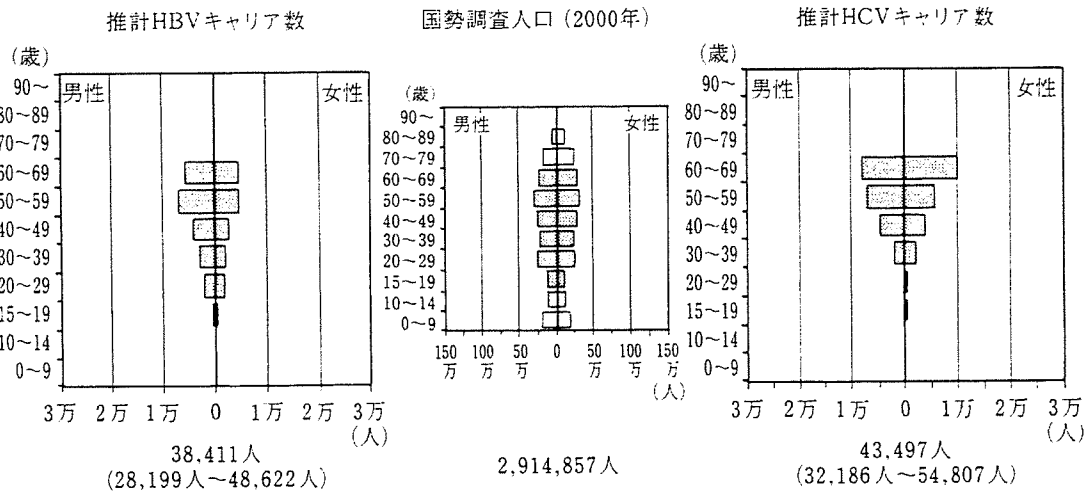


図13 四国 area における人口ピラミッドと年齢階級別みた推計 HBV キャリア数、HCV キャリア数—15～69 歳の年齢層における推計値—

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、わが国では肝発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

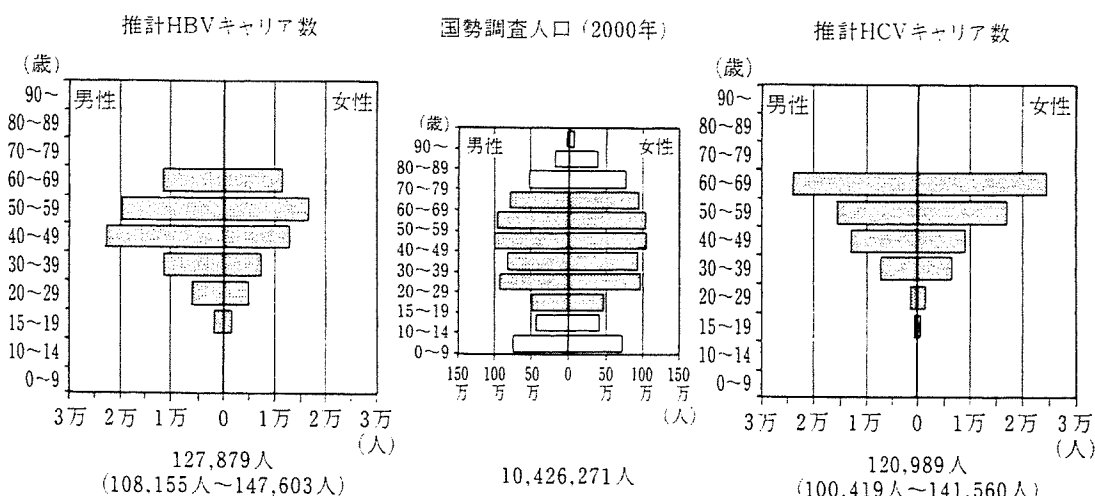


図14 九州 area における人口ピラミッドと年齢階級別にみた推計 HBV キャリア数、HCV キャリア数-15~69 歳の年齢層における推計値-

が認められた。

今後は、地域ごとに潜在・偏在するキャリアの分布を念頭において、さらなる肝炎ウイルス検診^{12)~14)}の受診率の向上を図ることが求められる。

また、同時に、検診により見い出されたキャリアの組織的な健康管理、治療体制¹⁵⁾の整備を急ぐことも求められていると言える。

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成13年 人口動態統計，2001.
- 2) 日本肝臓学会：第5回～第16回全国原発性肝臓追跡調査報告。日本肝臓学会事務局，2004.
- 3) Koyama T, Matsuda I, Sato S, et al：Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1922) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatology Research* 26：287-292, 2003.
- 4) Noto H, Terao T, Ryou S, et al：Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1997. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 18：943-949, 2003.
- 5) 田辺泰登, 佐々木富美子, 守屋 尚, 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.
- 6) Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, et al：Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *Journal of Epidemiology* 6：198-203, 1996.
- 7) Moriya T, Sasaki F, Mizui M, et al：Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants：its frequency and risk factors revisited.
- 8) 三浦宣彦：肝がん死亡の地理的分布 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，24-30, 2003.
- 9) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, 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* 47：1, 32-40, 2004.
- 10) 田中純子, 山中烈次, 片山恵子, 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 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, 11-23, 2003.
- 11) Watanabe J, Matsumoto C, Fujimura K, et al：Predictive Value of Screening Tests for Persistent Hepatitis C Virus Infection Evidenced by Viraemia. *Vox Sang* 65：199-203, 1993.
- 12) 田中純子, 片山恵子, 熊谷純子, ほか：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, 31-36, 2003.
- 13) 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, 15-19, 2003.
- 14) 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.
- 15) 熊田博光: C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究 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型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究 報告書, 2003.

■総合臨床・既刊特集一覧■

詳細はホームページ <http://www.nagaishoten.co.jp>でもご覧頂けます

2002年(平成14年)		10月号	外来で診る呼吸器感染症	定価2,415円/〒148円
2月号	急性肺動脈塞栓症	11月号	睡眠医学 -総合的な睡眠診療をめざして-	売 切
3月号	腎疾患臨床の新展開	12月号	専門医と家庭医	定価2,415円/〒148円
4月号	ここまで進んだ心不全治療	2004年(平成16年)		
5月号	ストレスのプライマリ・ケア -内科診療のために-	1月号	臨床超音波	定価2,415円/〒148円
6月号	現代の肝疾患	2月号	日本人の肥満症	定価2,415円/〒148円
7月号	膠原病と合併症	3月号	男性更年期	定価2,415円/〒148円
8月号	重症患者のモニタリング	4月号	高血圧合併糖尿病 -ビットフォールと対策-	定価2,415円/〒148円
9月号	増えたがん・減ったがん	5月号	かゆみ-愁訴の単位として-	定価2,415円/〒148円
10月号	医療従事者の危機管理	6月号	ワクチン	定価2,415円/〒148円
11月号	感染性胃腸炎	7月号	成人T細胞白血球/リンパ腫	定価2,415円/〒148円
12月号	脳卒中のリハビリテーション	8月号	健康推進・全身疾患予防	定価2,415円/〒148円
2003年(平成15年)		9月号	循環器系疾患-予防最前線	定価2,415円/〒148円
1月号	EBM時代の新しい臨床検査	10月号	感覚器官の異常と診療	定価2,415円/〒148円
2月号	高齢者の内分泌異常	11月号	個人診療所での緊急医療	定価2,415円/〒148円
3月号	環境アレルゲン	12月号	胃 痛	定価2,415円/〒148円
4月号	心筋梗塞予防の基本計画	2005年(平成17年)		
5月号	DICの病態・診断・対策	1月号	再生医学 クローン・幹細胞から医療へ	定価2,415円/〒148円
6月号	びまん性肺陰影を読む	2月号	インフルエンザ・ワクチン	定価2,415円/〒148円
7月号	老年症候群			
8月号	癌の疼痛制御			
9月号	インターフェロン			

1999年増刊	高齢者診療ガイド -介護保険に向けて-	定価8,400円/〒450円	2002年増刊	検査計画法	定価8,400円/〒450円
2000年増刊	処方計画2000	定価8,400円/〒450円	2003年増刊	理解して実践する 感染症診療・投薬ガイド	定価8,400円/〒450円
2001年増刊	循環器の 画像診断ガイド	定価8,400円/〒450円	2004年増刊	救急マニュアル2004	定価8,400円/〒450円

定価は税込の価格です

特集

ウイルス抗体価の診断基準と 問題点

〈今月のKey Word〉

肝炎ウイルス

- ⑬ B型肝炎ウイルス (HBV), HBc 抗体, HBV DNA, C型肝炎ウイルス (HCV), HCV 抗体, HCV RNA

麻疹, 風疹, ムンプス, 水痘・带状疱疹ウイルス

- ⑬ 麻疹, 風疹, ムンプス, 水痘, ELISA, 抗体

エコー, コクサッキー, エンテロウイルス

- ⑬ ウイルス抗体価測定法, エコーウイルス, エンテロウイルス, コクサッキーウイルス

EB ウイルス

- ⑬ Epstein-Barr ウイルス, 伝染性単核球症, 慢性活動性 EBV 感染症, EBV 関連腫瘍, Burkitt リンパ腫, 上咽頭癌

サイトメガロウイルス

- ⑬ サイトメガロウイルス, 先天性サイトメガロウイルス感染症, サイトメガロウイルス単核球症, サイトメガロウイルス肺炎, サイトメガロウイルス網膜炎

HHV-6

- ⑬ ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6), 間接蛍光抗体法 (IFA), PCR 診断, 突発性発疹, 再活性化

HIV

- ⑬ ウィンドウピリオド, 無症候期, スクリーニング検査, 確認検査, 迅速抗体検査

肝炎ウイルス (B 型, C 型)

広島大学大学院 疫学・疾病制御学教授
吉澤浩司

はじめに

B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の診断をする際の血清学的マーカーとして、下記の HBV 関連の抗原、抗体が用いられている。

- ・ HBs 抗原, HBs 抗体
- ・ HBc 抗原, HBc 抗体
- ・ HBe 抗原, HBe 抗体

これに加えて HBV の感染状態、経過などをより詳細に知るために核酸増幅検査 (nucleic acid amplification test, NAT) による HBV DNA の検出、測定も行われている。

一方、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の診断をする際の血清学的マーカーとしては、HCV 抗体と HCV コア抗原が用いられ、必要に応じて NAT による HCV RNA の検出、測定も行われている。

本稿では、HBV 感染、HCV 感染のウイルス、血清学的診断法と、診断するにあたっての留意点について述べてみたい。

B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の診断と留意点

1) B 型肝炎ウイルス (HBV) に感染した場合の長期経過: 「一過性の感染」と「持続感染」

B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染には「一過性の感染/急性感染」と「持続感染/キャリア状態」とがあることは古くから知られている。

一般に、成人が HBV にはじめて感染すると、一定の潜伏期間を経て HBV の関連マーカー、すなわち HBV DNA, HBs 抗原, HBe 抗原, HBc 抗体, HBe 抗体が順を追って消長し、HBs 抗原が検

出されなくなった後に HBs 抗体 (中和抗体) が出現して感染は終了する。経過中に、急性肝炎の発症がみられた場合を顕性感染、発症がみられなかった場合を不顕性感染とよぶ。いずれの場合も、HBs 抗体が出現した後は新たに HBV に感染 (再感染) することはなく、また本人の健康上とくに問題が生じることもないことから、(臨床的には) 完全に治癒したと解釈されてきた。以上のような経過をたどる感染を HBV の「一過性の感染/急性感染」とよび、「一過性の感染/急性感染」経過後の症例を「感染既往例」とよんできた。

しかし、近年、NAT が HBV 感染の診断にも広く応用されるようになった結果、一過性の感染を経過した後の症例の肝 (細胞) 内にはごく微量の HBV が感染し続けており¹⁾、末梢血中にもごく少量の HBV が間歇的に放出されていることがあることが明らかとなってきた。すなわち、従来「HBV の感染既往」とよばれてきた例は、ウイルス学的には非定型的な HBV の持続感染例 (HBs 抗原陰性、HBc 抗体中～低力価を示す「非定型的 HBV キャリア」) であるとの「概念の変更」が必要となってきたといえる (図 1-上段)。

一方、HBs 抗原が持続して検出される「定型的な」HBV キャリアは、主として出生時の母子感染 (垂直感染)、または乳幼児期の水平感染に由来し、一般に、高い HBs 抗原価、HBc 抗体価 (IgG 型 HBc 抗体) を示すことは周知の通りである (図 1-下段)。

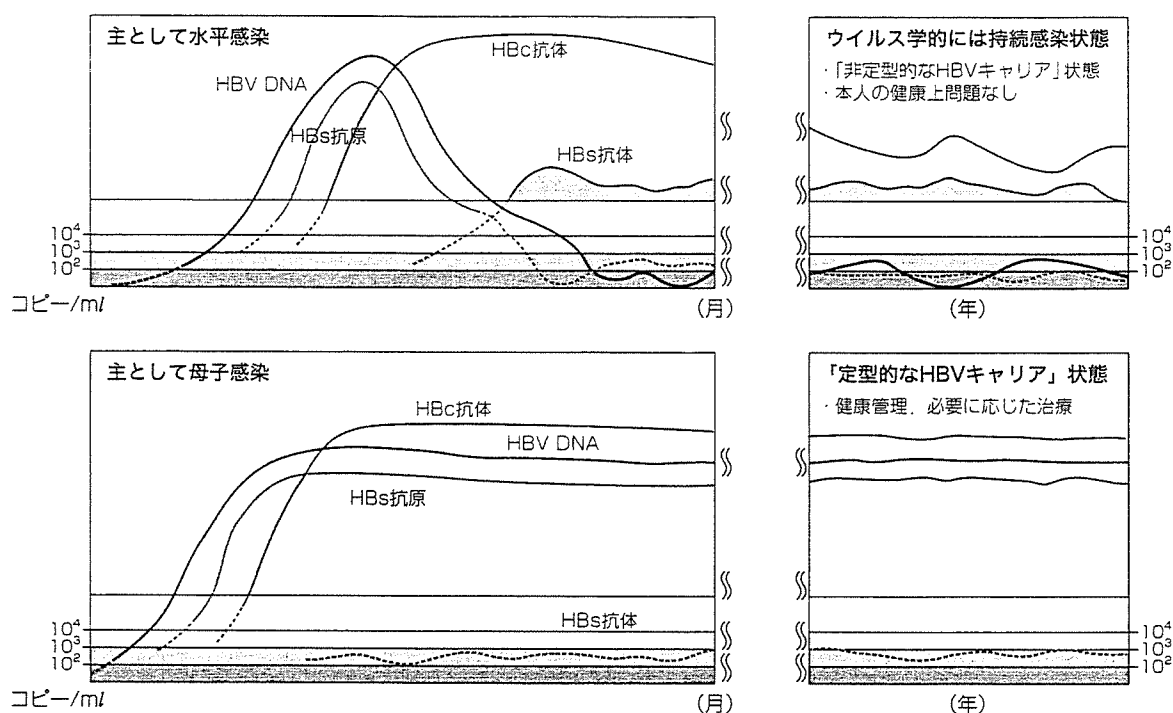


図 1 B 型肝炎ウイルスに感染した場合の長期経過
「一過性の感染」と「持続感染」

2) HBV 感染の診断：目的に応じた HBV 関連マーカーの選択と、診断にあたっての留意点

HBV 感染の診断にあたっては、その目的に応じた HBV 関連マーカー、および検出系の選択をすることが必要である。ここでは「一過性の感染/急性感染」と、「持続感染/キャリア状態」の診断法と診断にあたっての留意点について順を追って述べてみたい。

(1) HBV の「一過性の感染/急性感染」の診断

NAT の導入に伴って得られた知見を加味して作成した HBV の「一過性の感染/急性感染」の経過図(図 1-上段)を念頭において、目的に応じた診断のあり方について解説を加えてみたい。

① 急性 B 型肝炎(症例)の診断

一般に、急性 B 型肝炎の確定診断には、HBs 抗原と IgM 型 HBc 抗体を測定すれば目的を果たすことができる。ただし、まれに定型的な HBV キャ

リアからの急性肝炎様の発症(急性増悪)例で IgM 型 HBc 抗体が検出される場合があることに留意し、判断に迷う検査結果を得た場合には 1 週~10 日程度の間隔をおいて再採血し、HBs 抗原、IgM 型 HBc 抗体に加えて IgG 型 HBc 抗体価を測定して判定する。

なお、この場合、HBs 抗原、IgM 型 HBc 抗体、IgG 型 HBc 抗体の測定系は、その測定値から抗原、抗体価を知ることが可能なもの(定量性、もしくは半定量性のある検出系)を用いることが望ましい。なお、この目的のためには NAT による HBV DNA の検出、測定はかならずしも必要ではない。

② HBV 感染早期(HBs 抗原出現前)の診断

輸血用血液の安全性向上を目的として、HBV 感染早期(HBs 抗原出現前)のウイルス血症の血液を見出すために、NAT による HBV DNA の検出が行われている。

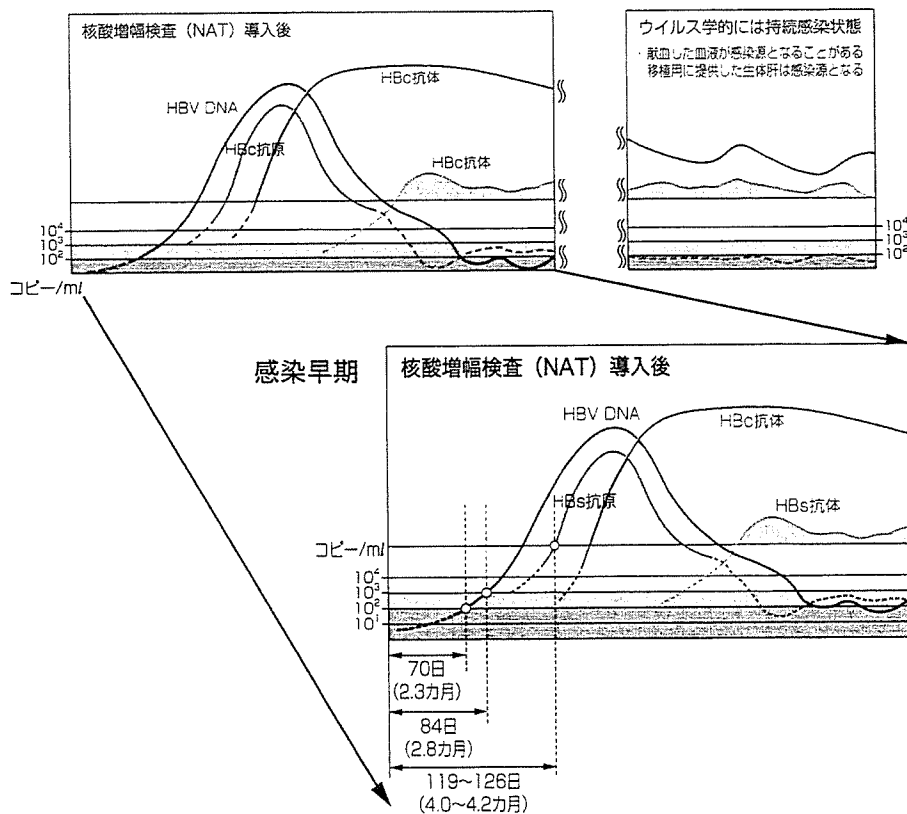


図 2 成人が B 型肝炎ウイルスに感染した場合の経過 (1)

現在、日本赤十字社での日常検査に用いられている NAT の HBV DNA の検出限界は、 10^2 コピー/ml とされている。献血者の血液 (HBs 抗原陰性、HBc 抗体 2^5 H1 価未満) を対象とした NAT による日常検査は、2004 年 8 月までは 50 人分を、また、それ以降は 20 人分をプールして 1 検体として HBV DNA の検出が行われ、今日に至っている。したがって、現行の方法では、(他の献血者由来の血清によって 20 倍に希釈されることから) HBV DNA 量が 10^3 コピー/ml 以上の濃度に達した献血者が混在する場合に「陽性」と判定されることになっている。一方、チンパンジーを用いたモデル実験から、感染成立に必要な最少 HBV 量 (絶対量) は *in vitro* での測定値として表示される HBV DNA 量に換算して 10 コピーオーダーであること、この条件で HBV を感染させた場合、末梢血中の HBV DNA 量が 10^2 コピー/ml、 10^3 コピー/ml

に達するまでの期間はそれぞれ 70 日、84 日であることが明らかとなっている²⁾。このことは、仮に 1 検体/1 NAT の条件で HBV DNA の検査を行った場合でも、HBV 感染後 84 日 (約 2.8 カ月) 以内に献血された感染早期の血液からの感染は予防できないことを示しているといえる (図 2)。

③ HBV 感染晚期 (一過性感染経過後のウイルス血症期) の診断

一過性感染経過後、年余の期間を経て HBc 抗体価が低下した場合 (従来は「HBV 感染既往」とよばれてきた状態)、大多数の例では図 3 の上段に示す状態、すなわち、低力価の HBs 抗体が力価の変動を伴いつつ共存し、HBV DNA は NAT による検出限界未満の値 (陰性の結果) を示す。しかし、日赤血液センターにおいて、献血者血液を対象とした NAT による HBV DNA の検出が広く行われた結果、まれに図 3 の下段、すなわち、HBs 抗

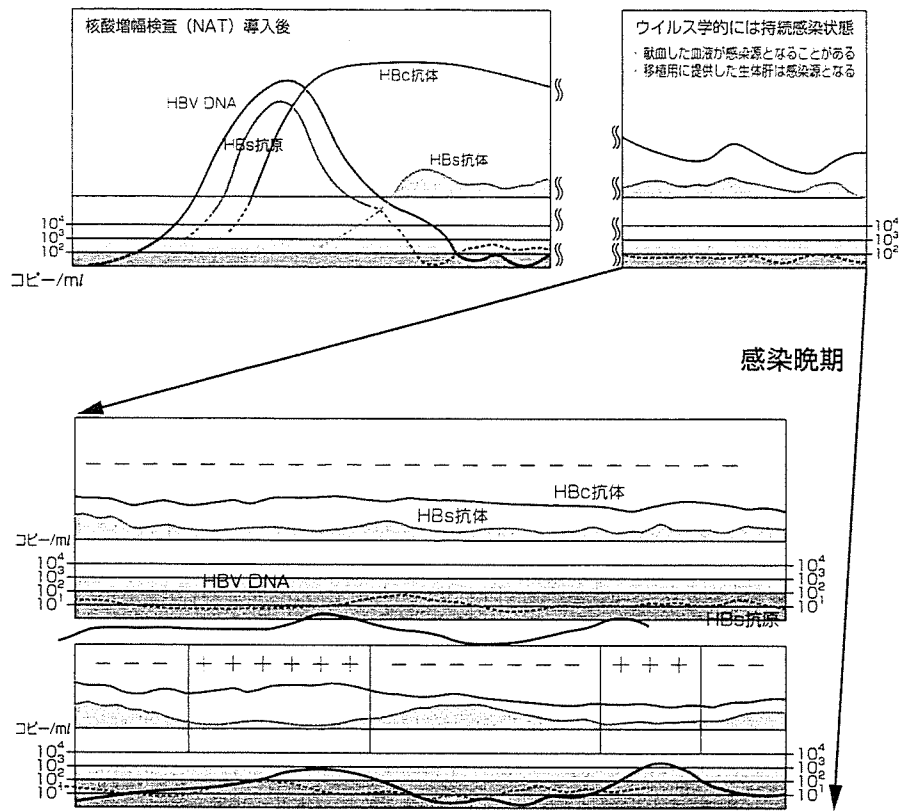


図 3 成人が B 型肝炎ウイルスに感染した場合の経過 (2)

体、および HBV DNA が出没する例が存在し、とくに、HBs 抗体価が低下し、末梢血中に放出される HBV DNA 量が 10^2 コピー/ml 前後にまで増加した時期の血液を輸血すると、受血者に HBV の感染を起こす場合があることも明らかになってきた (図 3)。しかし、このような場合でも、当の本人は感染既往状態 (臨床的には治癒後の状態) にあると理解してよく、とくに健康上の問題はない。この状態の診断には、NAT による HBV DNA の検出、および HBs 抗体、HBc 抗体の検出、測定が有効である。ただし、現在用いられている NAT の検出限界未満の HBV DNA 量 (10^2 コピー/ml 未満) であっても、HBs 抗体の共存状態によっては、その血液を輸血することにより受血者に感染を起こす場合があることに留意する必要がある。

④ 定型的な HBV の持続感染者 (HBV キャリア) の診断

検診受診時や献血時など、偶然の機会に HBs 抗原陽性であることがわかった人のほとんどは、(定型的な) HBV キャリアである可能性が高い。一般に、(定型的な) HBV キャリアでは HBs 抗原価、HBc 抗体価 (IgG 型 HBc 抗体) は高い値を示す (図 1-下段)。したがって、この状態の診断をするためには、HBs 抗原、HBc 抗体の検出、測定をすることにより、その目的を果たすことができる。なお、この場合、HBs 抗原検出系の感度は、取りたてて高い必要はない (凝集法: R-PHA 法で十分に目的に適う)。また、HBc 抗体測定系については測定値から HBc 抗体価を知る (「高力価」か「中～低力価」かを判別できる) ことができるものを選択することが望ましい。(定型的な) HBV キャリアであることが明らかとなった後に、必要に応

じて HBe 抗原/抗体の検査を追加して行う。

C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の診断と留意点

1) C 型肝炎ウイルス (HCV) に感染した場合の長期経過: 「一過性の感染」と「持続感染」

C 型肝炎ウイルス (HCV) に感染すると、70%前後の人ではウイルスを排除することができずに持続感染者 (HCV キャリア) となる。一方、残りの 30%前後の人では、月単位の経過の後にウイルスは完全に排除されて治癒する (一過性の感染/急性感染)。

一般に HCV キャリアでは、血液中に放出される HCV の免疫刺激に身体がさらされ続けていることから、HCV 抗体が多量に作られ、血液中に存在する (HCV 抗体「高力価」陽性者)。しかし、抗体産生能力には個人差があることから、ときに抗体をあまり作らない人 (HCV 抗体「中力価」陽性者) や、ごくまれに、少ししか作らない人 (HCV 抗体「低力価」陽性者) も存在する。

一方、HCV の「一過性の感染/急性感染」を経た後や、HCV キャリアであった人が抗ウイルス療法により HCV が身体から完全に排除されて治癒した場合 (HCV の感染既往者) には、年単位の時間をかけて血液中の HCV 抗体の量は徐々に低下する。その結果、HCV の感染既往者では一般に HCV 抗体は「中力価」～「低力価」陽性を示す。しかし、抗ウイルス療法により HCV が身体から排除されて間もない人では、HCV 抗体「高力価」陽性を示すことに留意する必要がある。

なお、ここでいう「HCV 抗体」とは、HCV 粒子を構成する、コアに対する抗体 (HCV コア抗体)、エンベロープに対する抗体 (E2/NS-1 抗体)、および HCV が感染した肝細胞のなかで増殖する過程で必要とされ、HCV の遺伝子の指令によって作られる蛋白 (非構造蛋白: NS 蛋白) に対する抗体 (NS 抗体: C100-3 抗体, C33-c 抗体, NS-5 抗体など) の総和を指している。なお、総和としての HCV 抗体には、「一般的な意味」での中和抗体/感染防御抗体としての働きはないことを付

記しておく。

2) C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の診断と留意点

HCV に感染すると、10 日～2 週間前後の潜伏期 (NAT のウインドウ期) を経て、末梢血中の HCV RNA 量が 10^3 コピー/ml オーダーに達し、HCV RNA が容易に検出できるようになる。これに遅れて、HCV 抗体は感染成立後約 3 カ月後に出現する。

一般に、HCV に感染すると、70%前後の人がキャリア化することはすでに述べた通りであるが、この場合には、HCV RNA と HCV 抗体 (通常は「高力価」の HCV 抗体) が同時に検出される状態が持続する。

これに対して、HCV の感染が一過性で終了した例では、いったん上昇した HCV 抗体は年単位の時間をかけて徐々に低下する (「高力価」抗体陽性から「中力価」～「低力価」抗体陽性の状態へと移行する)。この場合、HCV 抗体は量的に変化するだけであり、質的には HCV キャリアの血中に存在する HCV 抗体と区別できないことを留意しておくことが必要である。

(1) HCV 持続感染者 (HCV キャリア) を見出すための検査

HCV の感染、とくに HCV キャリアを見出すために、

- ・ HCV 抗体検査
- ・ HCV コア抗原検査
- ・ NAT による HCV RNA 検査

の 3 者が用いられている。

HCV 抗体検査に用いる検出系は、HCV 抗体陽性者を「高力価」、「中力価」、「低力価」陽性 3 群に群別できる定量性もしくは半定量性のあるものを選択することが必要である。

HCV 抗体陽性の献血者の血清を対象として、凝集法 (HCV PHA 法, HCV PA 法) により半定量的に測定した HCV 抗体価と NAT による HCV RNA の検出結果とを対比したところ、 2^{13} HCV PHA 価以上、または 2^{12} HCV PA 価以上を「高力価」群、 2^6 HCV PHA 価未満、または 2^5 HCV PA

表 1

「高力価」群	凝集法： 2^{10} HCV PHA 価以上， 2^{12} HCV PA 価以上の群 AxSYM [®] による測定値：100 以上の群 Lumipulse [®] による測定値：50 以上の群
「低力価」群	凝集法： 2^5 HCV PHA 価未満， 2^5 HCV PA 価未満の群 AxSYM [®] による測定値：15 未満の群 Lumipulse [®] による測定値：10 未満の群
「中力価」群	上記の中間の値を示す群

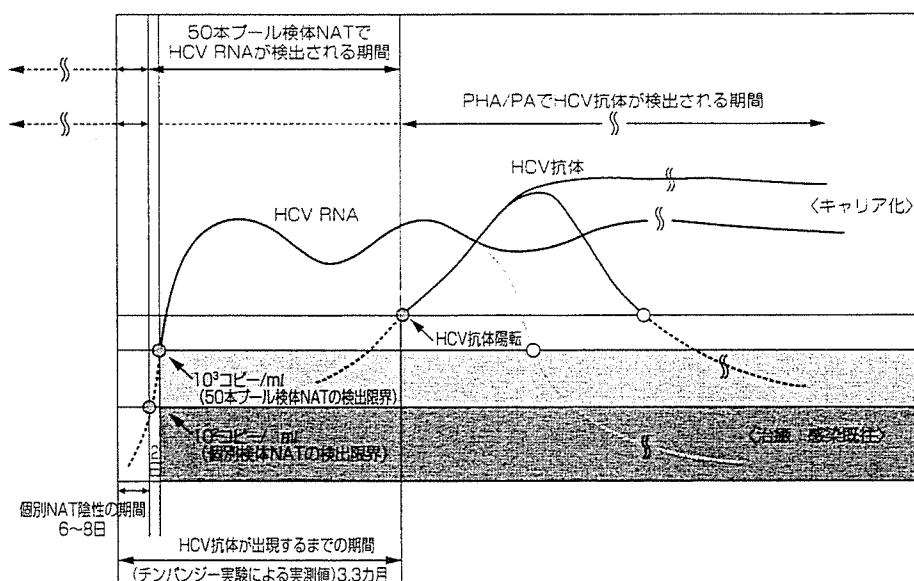


図 4 HCV 感染の経過

価未満を「低力価」群、この中間の値を示す群を「中力価」群とすると、「高力価」群では全例に HCV RNA が検出されるのに対して、「低力価」群では全例で HCV RNA は検出されず、「中力価」群のなかには HCV RNA 陽性者と陰性者とが混在することが明らかとなった。

その後、定量域の広い 2 つの HCV 抗体測定系 (AxSYM[®] と Lumipulse[®]) を用いて同様の検討を行い、表 1 にまとめて示した測定値で区切ることにより、HCV 抗体「高力価」「中力価」「低力価」の 3 群に群別できることが明らかとなったことから、2002 年 4 月から開始された「肝炎ウイルス検診」のうちの HCV キャリアを見出すための検

査手順に採用されている。

(2) HCV の一過性の感染/急性感染の診断

NAT の導入に伴って得られた知見を加味した HCV の「一過性の感染/急性感染」の経過 (図 4) を念頭において、診断法および留意点について解説を加えてみたい。

① 急性 C 型肝炎 (症例) の診断

急性 C 型肝炎の確定診断を目的とする場合には、HCV コア抗原、または HCV RNA の検出と HCV 抗体の検出、測定を同時に行う。

ただし、急性 C 型肝炎であっても極期を過ぎてから受診した場合は、真の急性 C 型肝炎例と HCV キャリアの急性増悪例との鑑別はかならず

しも容易でないことに留意し、診断に先立って、ときに発症前後の病歴を入念にチェックするなどの注意が必要である。

② HCV 感染早期 (HCV 抗体出現前) の診断

HCV の場合は、HCV RNA の出現から HCV 抗体の出現までの期間が約 3 カ月と短いため、NAT による HCV RNA の検出と、HCV 抗体測定との組み合わせにより、容易に診断が可能である。

これに加えて、HCV の場合、感染成立から末梢血中の HCV RNA が検出できるようになるまでの期間 (NAT のウインドウ期) が 10 日前後と短いこと、現在のわが国では HCV の新規感染はごくまれに発生するにすぎない (献血者全体でみた場合 10 万人年当り 4 人以下) ことから、NAT による HCV RNA の検出が導入された 1999 年 7 月以降、わが国では輸血を感染源とする C 型肝炎 (輸血後 C 型肝炎) はほぼ完全に駆逐された状態にあることを付記しておく。

おわりに

B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の診断法と留意点について、核酸増幅検査 (NAT) の導入によって得られた知見を加

味して作成した自然経過を交えて解説を試みた。HBV、HCV ともに、持続感染状態と一過性の感染/急性感染の 2 つの感染様式があるために、他のウイルス感染の診断法とは趣を異にする部分が多い。HBV、HCV 感染の診断をするにあたっては、病気の確定診断、肝炎、肝臓対策の一環としてのキャリアの発見、針刺し事故などの汚染事故発生時の対処、とくに迅速な感染源の認識、血液の安全性向上などの、目的に適った診断をするために、HBV、HCV 感染の自然経過、選択すべきマーカー、および検出系についての理解を日常から深めておくことが何よりも大切であるといえよう。

文献

- 1) Uemoto, S., et al. : Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation*, 65 : 494~499, 1998.
- 2) 吉澤浩司, 他 : 感染成立に必要な最少 HBV DNA 量の決定. 厚生労働省「B 型及び C 型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究」班. 平成 16 年度報告書. 93~96, 2005.
- 3) 田中純子, 他 : 感染初期のチンパンジーの末梢血中における HBV DNA の増加速度. 厚生労働省「B 型及び C 型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究」班. 平成 16 年度報告書. 97~99, 2005.

* * *

特集 肝炎診療を見直す

肝炎ウイルス検診の現状と今後の展望

吉 澤 浩 司

別 刷

日本医師会雑誌

第134巻・第4号

平成17(2005)年7月

肝炎ウイルス検診の現状と今後の展望

吉澤浩司*

キーワード C型肝炎ウイルス(HCV) B型肝炎ウイルス(HBV) 肝炎ウイルス検診 肝炎治療ネットワーク

はじめに

2002年4月から開始された「肝炎ウイルス検診」は、ほぼ順調に軌道に乗り、今日に至っているといえる。厚生労働省老人保健課の集計によれば、2002年度と2003年度の2年間に全国で375万3,750人が「C型肝炎ウイルス検診」を、また、377万2,238人が「B型肝炎ウイルス検診」を受診し、それぞれ5万4,884人のC型肝炎ウイルス持続感染者(HCVキャリア)、4万6,950人のB型肝炎ウイルス持続感染者(HBVキャリア)が見出されている。

5年計画で開始された「肝炎ウイルス検診」が本年(2005年)4月から4年目に入ったことを機に、「肝炎ウイルス検診」を開始するもとなつた疫学的背景、検診実施後2年間の成績のまとめ、および今後に残された課題などについて述べてみたい。

I. 今、なぜ「肝炎ウイルス検診」か

1. 肝癌による標準化死亡比の推移とその特徴

わが国では、1970年代の半ばから今日に至る

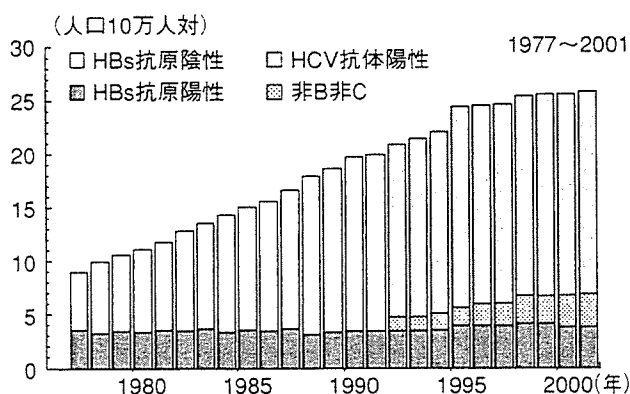


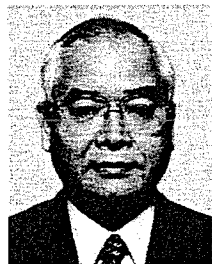
図1 わが国における成因別肝癌死亡の推移
(厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計/日本肝癌研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告)

まで、肝癌による死亡数は増加の一途をたどっている。人口動態統計資料によれば、2002年における肝癌による死亡実数は3万4,637人と、肺癌(5万6,405人)、胃癌(4万9,213人)に次いで部位別にみた悪性新生物による死亡の第3位の位置を占めるに至っている¹⁾。

図1は、成因別にみた肝癌死亡数(人口10万人対)の年次推移をまとめたものである^{2,3)}。

まず、B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝癌(B型の肝癌)による死亡は、1970年代から今日に至るまで増減がないまま推移しており、HBVの持続感染によらない肝癌(非B型の肝癌)が死亡数の増加に寄与していることが知られている。

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年以降の症例についてみると、かつて非B型の肝癌と診断されていた集団の90%以上はHCVの持続感染に起因する肝



*よしざわ・ひろし：広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授(疫学・疾病制御学)。
昭和46年金沢大学医学部卒業。
主研究領域/肝炎ウイルス感染の疫学。