

### 1. C型肝炎ウイルス抗体(HCV抗体)陽性者は？

HCV抗体慢性者は、過去にHCVに感染して治癒した後の人(感染既往者)と、現在HCVに感染している人(そのほとんどはHCVキャリア)とに分けられます。  
今回の検診は、HCVキャリアを発見するための検査が行われています。したがって、今回の検診の結果をもとに「健康管理手帳」を持参して受診される患者さんのほとんどはHCVキャリアです。

### 2. C型肝炎ウイルス持続感染者(HCVキャリア)とは？

C型肝炎ウイルス(HCV)が肝臓の中に住みついている(持続感染している)人をHCVキャリアと呼びます。  
検診などの機会に「HCVに感染している」ことがはじめてわかった人のほとんどはHCVキャリアであることがわかっています。  
HCVキャリアを放置した場合、肝がんに進展する場合もあるので注意が必要です。

### 3. HCVキャリアとC型慢性肝炎との関係は？

HCVキャリアの肝生検組織を調べてみると、程度の差はあるものの、ほとんどすべての例の肝臓に慢性的炎症(慢性肝炎)が認められます。  
HCVキャリアは、慢性的炎症(慢性肝炎)の程度により、定期的に検査を行い、経過を診ることから始めてよい人と、直ちに治療を始める必要がある人とに分けられます。

### 4. HCVキャリアの経過観察の手順は？

初診時の理学的所見、検査値等に異常を認めない場合でも、引き続き1ヶ月に1回の頻度で2~3回検査を行ない、検査結果を受診者が持参する「健康管理手帳」に記入の上、二次医療機関へ紹介して下さい。  
紹介先の二次医療機関から、「定期的な検査による経過観察」の返事を得た場合は、以後の検査は2ヶ月に1回程度とし、検査結果をその都度「健康管理手帳」に記入して、患者さんを少なくとも年に1回程度は二次医療機関へ紹介するなどして、精査を勤めて下さい。  
初診時の理学的所見、検査値などに異常を認めた場合は、検査結果等を「健康管理手帳」に記入の上、患者さんを直ちに二次医療機関へ紹介し、以後は二次医療機関との連携の下に治療、経過の観察等を行ない、定期的に病期の判定、治療方針の決定等を行なって下さい。

### 5. HCVキャリアの初診時の検査項目は？

初診時、および経過観察時に、最低限下記の項目を検査して下さい。

1. ALT (GPT)、AST (GDT)
2. ZTT
3. LDH
4. ALP
5.  $\gamma$ -GTP
6. 末梢血検査、(血算、血小板)
7. HCV RHA 量の測定(アンプリコアモニター)\*1
8. HCVのセロタイプの決定\*2

\*1 この方法により、HCV RNAが陰性と判定された場合でも、HCV RNA量は変動することが多く、この方法による検出感度未達のHCV RNAが存在する場合がありますので、経過観察は続行して下さい。  
HCVキャリア状態からの離脱(完全治癒)が起こっているか否かの判断は、二次医療機関の判定にゆだねて下さい。

\*2 インターフェロン治療の適応を決める等の際に必要な感染ウイルス株を決める簡便検査法ですので、初診時に1回だけ検査して下さい。

### 6. 市町村との連携は？

「肝炎ウイルス検診」は、各市町村を実施主体とする公費負担による事業であることから、検診等を契機に発見されたHCVキャリアの医療機関への受診の有無を把握するなど、各市町村は検診受診者に対する事後の保健指導を行なうことが義務づけられています。患者さんが受診した場合には、下記の要領で連絡をしてください。  
HCVキャリアの方が受診した際には、「健康管理手帳」に添付の返信用はがきに、受診日、担当医氏名を御記入の上投函するか、患者さんに投函してもらうようにして下さい(患者さんの氏名を記入する必要はありません)。

(広島県地对協 慢性肝炎患対策専門委員会)

図3 C型肝炎ウイルスキャリア診療の手引き「一次医療機関」用

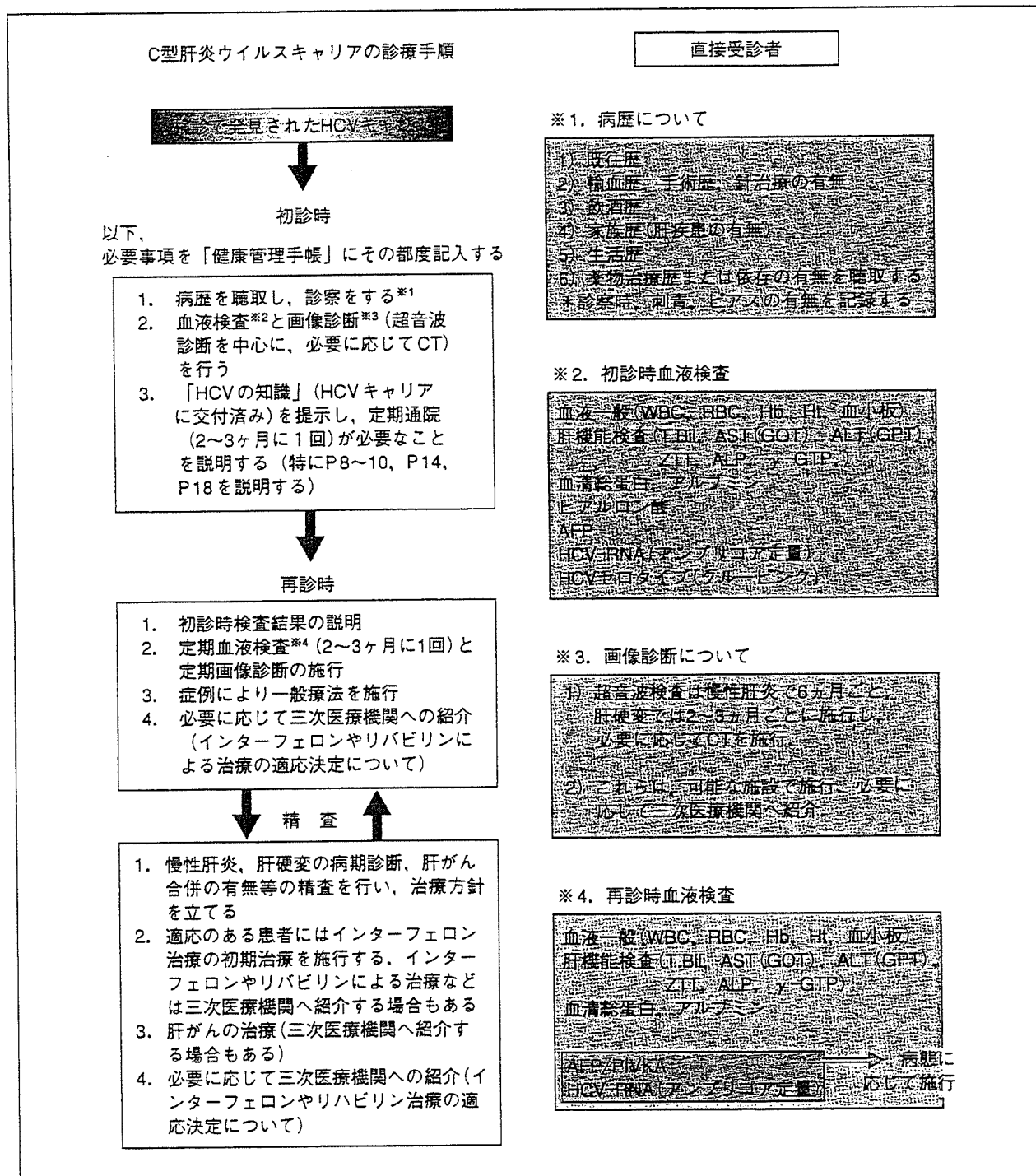


図4 C型肝炎ウイルスキャリア診療の手引き「二次医療機関」用

C型肝炎ウイルスキャリアの診療手順

一次医療機関からの紹介者

「健康管理手帳」持参のHCVキャリア

初診時

1. 「健康管理手帳」記載事項を確認、カルテに添付\*1
2. 改めて病歴を聴取、診察する
3. 血液検査
4. 精査日程の予約

精査目的

1. 慢性肝炎の病期、活動度の診断
2. 今後の治療、経過観察指針の決定
3. インターフェロンやリバビリンによる治療等、抗ウイルス療法適応の有無の診断
4. 肝がん合併の有無の診断

必要に応じて、精査途上のデータを付して、三次医療機関へ紹介、決定する

一次医療機関への返書  
(必要な記載項目)

1. 精査結果とその説明を付し、今後の治療、経過観察の方針を明示  
インターフェロンやリバビリンによる治療、肝がん治療の必要がある場合には、その旨を、また、以後の見通し(患者を返すことの有無なども含む)を明示
3. 次回の「定期精査日程」を明示
4. その他、一次医療機関において経過観察を行う上で気づいた点についてのアドバイスを明示

一次医療機関からの紹介患者への対応上の注意

1. 精査終了後必ず返書を付して患者さんへ、一次医療機関へ返し、日帰的な経過観察を依頼する。
2. 返書には、精査の結果得られたデータとその説明を記し、日帰的な経過観察を行う上で、必要な注意事項などのポイントを必ず追加する。
3. インターフェロンやリバビリンなどの治療、肝がんの治療などが必要な場合は、その旨と、今後の見通しの概要を返書に記す。
4. 「次回の定期精査日程」を返書に記す。

平成14年度(2002年度)から始められた「肝炎ウイルス検診」は各市町村を実施主体とする公費負担による事業であることから、各市町村の保健担当者は検診により見いだされたHCVキャリアの医療機関への受診の有無を把握することや、事後の保健指導を行うことが義務づけられています。

広島県地对協 慢性肝疾患対策専門委員会では、平成14年度以前の検診で見出され、既に通院、加療中の患者さんも含めて「健康管理手帳」を交付し、受診状況、経過等を把握し、今後の県域における肝炎対策に役立てたいと考えております。

つきましては、「健康管理手帳」を持参したHCVキャリアの方、または患者さんが受診した際には、添付の返信用はがきに、受診日、担当医師名をご記入の上投函していただくか、患者さんに投函を依頼して下さるようお願いいたします。(患者さんの氏名を記入する必要はありません)

本委員会の趣旨をご理解の上、ご協力下さいますよう、お願い申し上げます。

図4 つづき (広島県地对協 慢性肝疾患対策専門委員会)

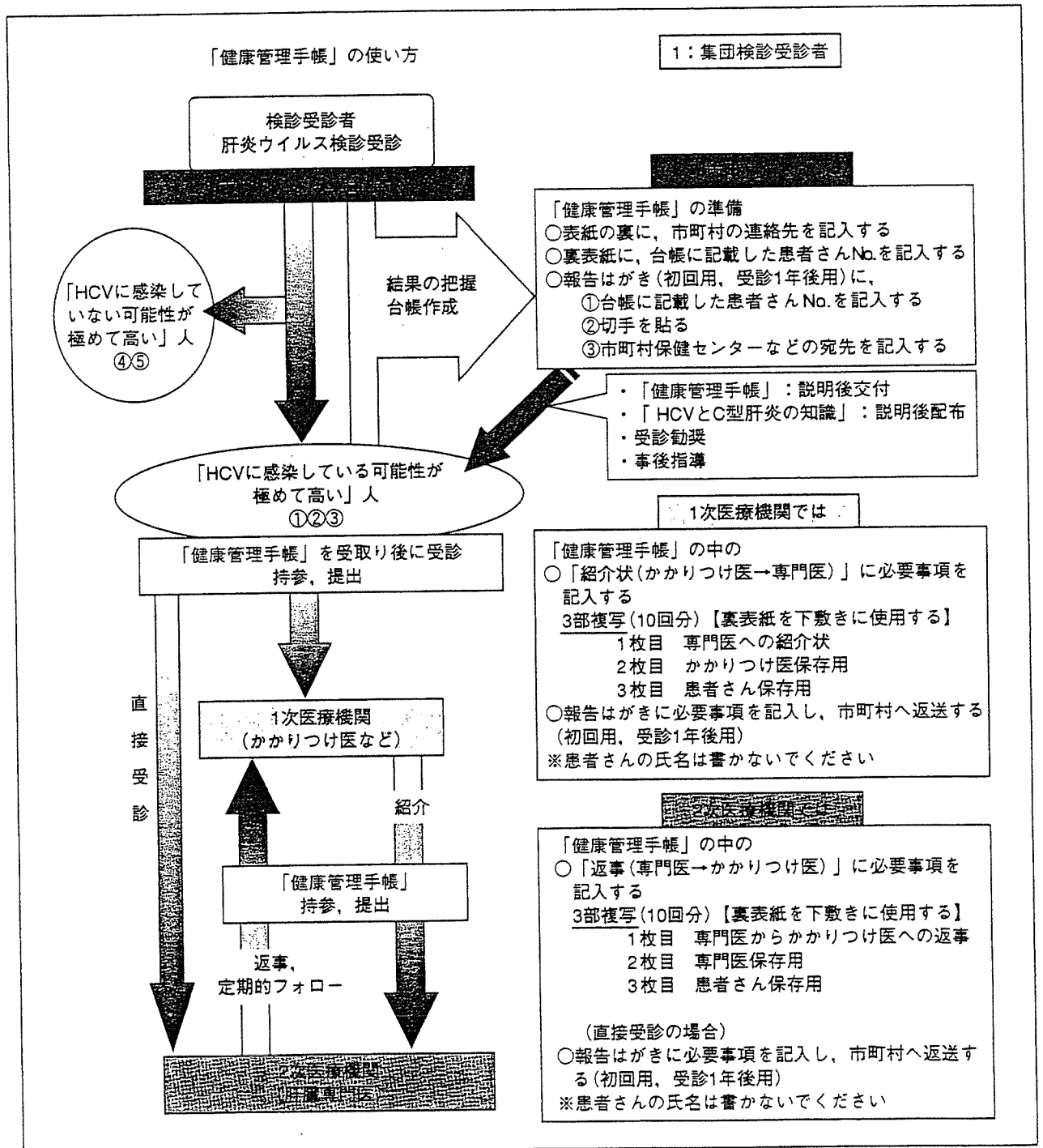


図5 「健康管理手帳」の使い方

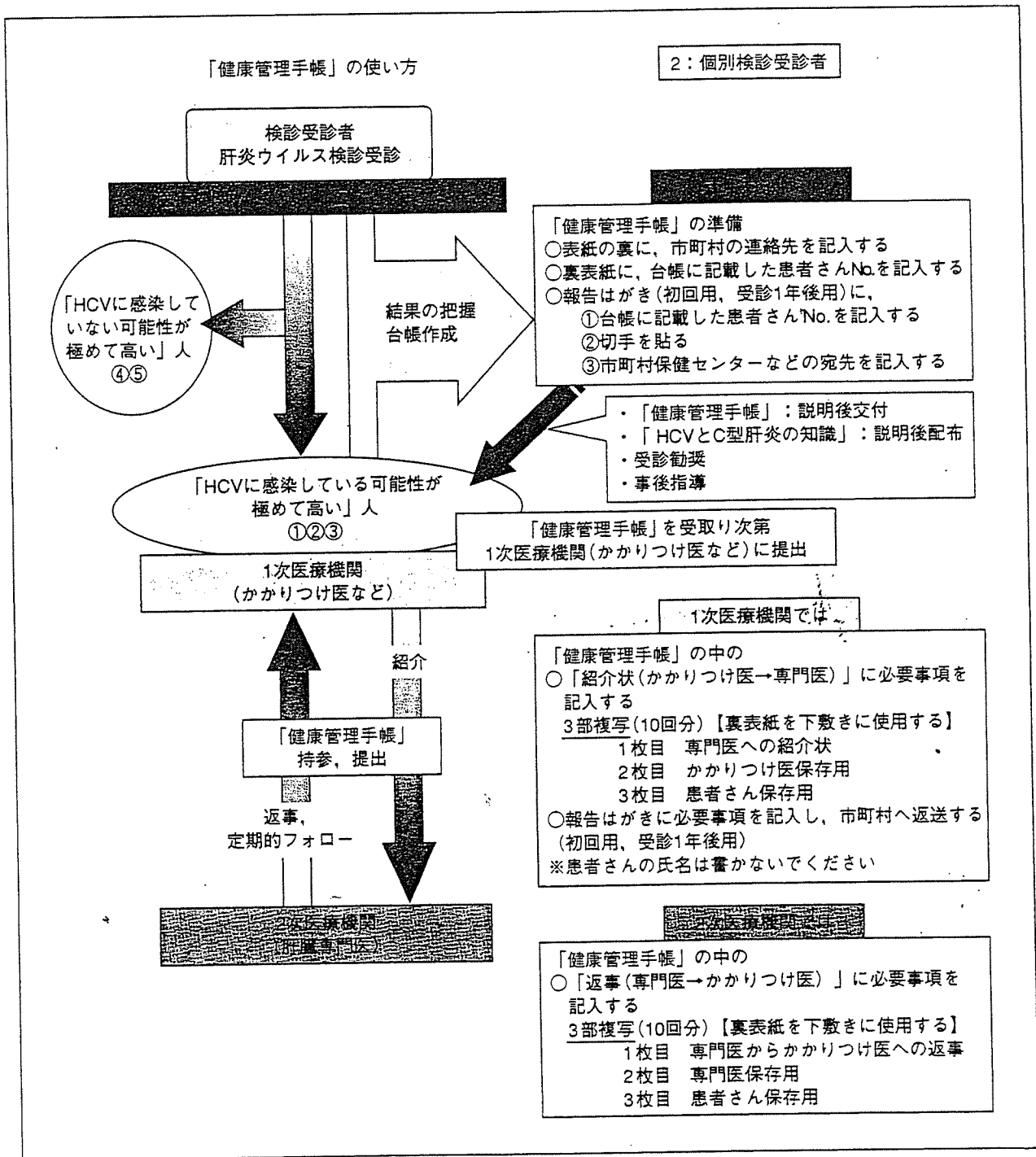


図5 つづき

(広島県地对協 慢性肝疾患対策専門委員会)

- 肝炎治療支援ネットワークを作るにあたっては、かかりつけ医と肝臓専門医との役割分担を相互に認識することが大切である。
- 肝炎ウイルスキャリアの健康管理、治療を行うにあたっては、かかりつけ医、患者、肝臓専門医の三者が情報を共有することが大切である。

した返書とともに、必ず元の一次医療機関へ返すことを記載し、検査、治療のために一時的に入院を必要とするなどの際には、その旨をあらかじめ一次医療機関に返書し、患者を返さないとの誤解が生じないようにしておくべきであることを強調した(図4)。

なお、手引きの末尾には、二次医療を担当する病・医院名および肝臓専門医の氏名を記載し医師の異動、その他の諸般の事情にあわせて1年ごとに改訂する旨を明記した。

また、作業部会のメンバーによる講習会を、行政担当者と医師会員とを対象として、県下の7つの二次医療圏ごとに行い、肝炎治療支援ネットワークの理解に努めている。

## 2. 肝炎治療支援ネットワークと行政との連携—健康管理手帳とその活用を通じた病診連携—

作業部会では、かかりつけ医である「一次医療機関」、患者本人、肝臓専門医のいる「二次医療機関」の三者の連携を円滑にすることを目的とした「健康管理手帳」(広島県内版、以下、手帳と記す)を作成した。この手帳は、患者にとっては、自身の病歴・治療記録ともなり、病気や病期を理解し自己の健康管理に役立てることができる。

肝炎治療支援ネットワークがスムーズに稼働するためには、行政との連携が不可欠である。以下にその具体的な流れを述べる(図5)。

HCVキャリアであることがわかったら、検診の実施主体である市町村は、受診者の台帳を元に、手帳にとじ込まれた「ハガキ」(2枚:初回用、受診1年後用)に受取人の氏名(市町村担当者の住所と氏名)と市町村が管理する台帳の当該HCVキャリアの番号を、前もって記入する(HCVキャリアのプライバシー保護のため「ハガキ」にはHCVキャリアの氏名は記入しない)。

この手帳を、検診によりHCVキャリアであることがはじめてわかった受診者に、市町村の保健担当者から直接交付する。なお、手帳を交付する際には、その内容を口頭で説明した上で「HCVとC型肝炎の知識」<sup>6)</sup>と一緒に渡し、医療機関への受診を勧めている。

手帳を受け取ったHCVキャリアは、その後、「HCVとC型肝炎の知識」をよく読んだ上で、手帳を持参して医療機関へ受診することとなる。

このようなHCVキャリアを診察した場合、かかりつけ医は手帳の中の1枚目の「ハガキ」に自身の病・医院名と自分の氏名を記入して投函し、市町村の保健担当者に当該HCVキャリアが受診したことを報告する。2枚目のハガキは1年後に投函することとなっており、この1年後の「ハガキ」を通じて、市町村担当者は継続受診の有無を把握することができる。なお、受診が中断していることがわかった場合には再度健康指導を行った上で、受診を勧める。

かかりつけ医は初診時の理学的所見、検査値などに特に異常が認められない場合でも、当初は1ヵ月に1回程度の頻度で2、3回検査を行い、初診時に聴取した病歴、理学的所見、検査結果などを手帳の所定の欄に記載して、「二次医療機関」へ紹介する。なお、記入する所定の欄は感圧紙による3枚綴りとなっていることから、1枚はかかりつけ医の手元に、1枚は二次医療機関への紹介状として利用し、残りの1枚は患者自身の手元に記録として残るよう工夫してある。

二次医療機関の肝臓専門医は、患者が持参した手帳に記載された紹介状をカルテに添付するとともに、これをもとに精査を行う。精査の結果、直ちに積極的な治療を開始する必要があると判断された場合には、あらかじめその旨と、今後の見通し(どのくらいの期間で患者をかかりつけ医に返

- 肝炎ウイルス検診を実効あるものにするためには、検診の受診率をさらに向上させる必要がある。
- 肝炎ウイルス検診を実効あるものにするためには、検診により見出された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診率の向上を図ることが大切である。
- 肝炎ウイルス検診をより実効あるものにするためには、行政の保健担当者によるフォローが大切である。

せるかなど)を紹介元のかかりつけ医に連絡の上、治療を開始する。また、必要に応じて三次医療機関へ紹介することも考慮する。なお、精査の結果は手帳の「返事」の欄(感圧紙)に記入後、3枚綴りの1枚を手元に残す。当面、かかりつけ医で経過観察を行うだけでよいと判断される場合には、その旨と、次回の精査予定日を手帳に記入し、必ず、患者とともに、かかりつけ医に返すこととなっている。

かかりつけ医は、二次医療機関からのアドバイスを受けた場合、アドバイスに従って日常の経過観察を行い、検査値などに異常を認めない場合には、1年に1~2回の頻度で二次医療機関に紹介して精査を依頼する。なお、経過観察中に、検査値などに異常を認めた場合は直ちに二次医療機関に紹介して精査を依頼する。

手帳には、患者に正しい知識を身につけてもらうことを目的として、C型肝炎の自然経過や治療などの情報を記載し、次回受診日などを記載するためのメモ欄もつけている。

なお、広島県内版として作成した手帳をもとに肝臓学会の専門家有志による校閲を加えて、全国版の「健康管理手帳」を出版した<sup>6)</sup>。

### 3. HCV キャリアへの支援

肝発癌のリスク集団としてのHCVキャリアはそのほとんどが、無症状のまま病態が進行することが特徴であることから、検診によりはじめてHCVキャリアであることがわかった受診者は、症状の有無にかかわらず、一度肝臓専門医の精査診断を受け、以後の健康管理、治療の方針を決定しておくことが重要である。

そのために市町村の保健担当者は、検診により見出されたHCVキャリアに対して、出版物<sup>6)</sup>やC型肝炎についてのQ & A<sup>7)</sup>などを活用して、健康管理や治療の必要性を説明している。しかし、

さらに、住民に対して肝炎ウイルス検診受診を促すための知識の普及、検診実施後のフォローアップ、健康相談も行っている。

### おわりに●

2002年度から全国規模で実施に移された「肝炎ウイルス検診」は、ほぼ軌道に乗りつつあるといえる。しかし、検診の受診率、および検診により見出されたHCVキャリアの病・医院受診率は未だ必ずしも満足できるものではないことから、今後もさらに努力して、正しい検査の普及を図ること、検診により発見された肝炎ウイルス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が求められているといえる。さらに、今後は、肝炎の活動度、病期に応じた健康管理、治療を組織的に行うことができる医療ネットワークを、それぞれの地域の实情に合わせた形で作り上げ、稼働させることが急務であるといえる。

なお、B型肝炎ウイルス検診もC型肝炎ウイルス検診と同時に開始されており、ここで紹介したC型肝炎ウイルス検診に関連する資料はすべて同様の形式でB型肝炎ウイルス検診についても揃えていることを付記する。

### 文 献

- 1) 阿部弘一、鈴木一幸、宮坂昭生ほか：岩手県のHCV検診における診療体制とHCVキャリアの追跡について。厚生労働省「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」班、平成14年度研究報告書、2003年3月
- 2) 松崎靖司、宮崎照雄、原 幸ほか：茨城県におけるHCV高浸透地域における肝癌制圧モデル事業。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年度研究報告書、2005年3月
- 3) 金子周一：石川県における肝炎ウイルス検診の現況。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 年度研究報告書，2005 年 3 月

- 4) 佐田通夫，長尾由美子，川口 巧：久留米医療圏の肝炎ウイルス検診の状況。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 年度研究報告書，2005 年 3 月
- 5) 茶山一彰，吉田智郎，田丸隆二ほか：広島県全域をカバーする肝炎治療ネットワークの構築。厚生労働省「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」班，平成 14 年度研究報告書，2003 年 3 月


- 6) (財)ウイルス肝炎研究財団：HCV と C 型肝炎の知識，第 3 版，文光堂，東京，2003
- 7) C 型肝炎について(一般的な Q & A)：厚生労働省，平成 15 年 8 月更新，厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/>，(財)ウイルス肝炎研究財団 <http://www.vhjf.or.jp/>，(社)日本医師会 <http://www.med.or.jp/>

今、臨床が面白い！  
非常にわかりやすいと定評のある臨床雑誌

月刊 **Modern Physician** 25 巻 12 号

## 消化器心身医学

### エビデンスとナラティブからのアプローチ



編集：齊藤 清二 定価 2,625 円 (本体 2,500 円 + 税 5%)


トピックス ● エビデンスとナラティブ  
 ● 新しいパースペクティブ  
 各 論 ● 各病態へのアプローチ  
 ● 診断と治療へのアプローチ

患者のニーズに応えるためには、EBM だけでは不十分です。本特集では、ナラティブな視点を取り入れた最良の医療の構築を模索します。

**バックナンバーのご案内**

25 巻 2 号	管理不良高血圧 / 治療抵抗性高血圧へのアプローチ
25 巻 3 号	管理不良糖尿病へのアプローチ
25 巻 4 号	性同一性障害の診かたと治療
25 巻 5 号	これだけは知っておきたい国際感染症
25 巻 6 号	管理不良関節リウマチのコントロール
25 巻 7 号	胃粘膜下腫瘍—診断と治療の最前線
25 巻 8 号	今日のパーキンソン病の診療
25 巻 9 号	アルツハイマー病の危険因子と予防、治療
25 巻 10 号	腫瘍内科 —日本の新しいがん診療の体制を目指して
25 巻 11 号	骨粗鬆症—最新の診断と治療

月刊 毎月 15 日発売 2 色刷  
 一部 定価 2,625 円 (本体 2,500 円) × 11 冊  
 特大号 定価 5,775 円 (本体 5,500 円) × 1 冊  
 年間予約購読料 33,000 円 (税込)



**新興医学出版社**

〒113-0033 東京都文京区本郷 6-26-8  
 TEL03-3816-2853 FAX03-3816-2895 shinkoh@viola.ocn.ne.jp  
 URL <http://www3.vc-net.ne.jp/~shinkoh>



# 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

吉澤 浩司（広島大学大学院 疫学・疾病制御学教授）

日本臨床内科医会会誌第 21 巻第 1 号 別刷

（平成 18 年 6 月 10 日 発行）

# 総説

## 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

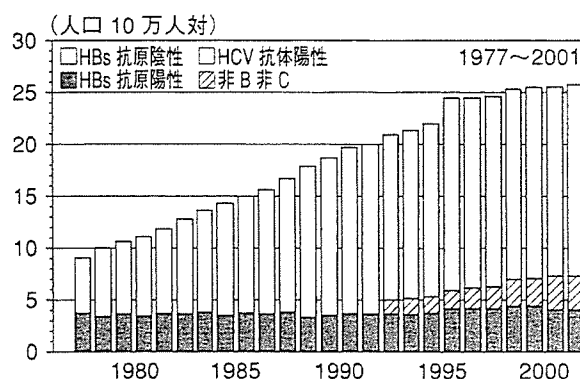
吉澤 浩司 (広島大学大学院 疫学・疾病制御学教授)

### はじめに

1970年代の半ばから増加の一途を辿ってきたわが国の肝がんによる死亡者数は、2002年に至ってようやく頭打ちの状態となった(死亡実数：2002年3万4637人、2003年3万4089人)<sup>1)</sup>。

1996～2000年までの5年分を抽出してみると、この5年間における肝がんによる年平均の死亡者数は3万3153人であり、このうちの13%が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)、81%がC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染に起因する肝がん(C型の肝がん)、そして、残りの6%が非B非C型の肝がん(原因ウイルス不明の肝がん)であることが明らかとなっている<sup>2)</sup>。

本稿では、成因(原因ウイルス)別にみたわが国の肝がんによる死亡者数(人口10万対)の年次推移、年齢別にみたB型肝炎ウイルス持続感染者(HBVキャリア)、C型肝炎ウイルス持続感染者(HCVキャリア)の比率、献血を契機に見出されたHCVキャリアの肝臓の病態とその経年的推移



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1 わが国における成因別肝細胞がん死亡の推移

について順を追って述べ、おわりに開始後5年目を迎えた「肝炎ウイルス検診」の現状と今後に残された課題について述べてみたい。

### 1. 成因別にみたわが国の肝がん死亡者数の年次推移

図1は、成因別にみたわが国の肝がん死亡者数(人口10万対)の年次推移をまとめたものである<sup>1,3)</sup>。

まず、HBVの持続感染に起因する肝がん(B型の肝がん)による死亡者数は、1970年代から今日に至るまでほぼ増減がないままの状態推移しており、HBVの持続感染によらない肝がん(非B型の肝がん)による死亡が肝がんによる死亡者数の増加に寄与していることがわかる。

HCV感染の確定診断が可能になった1992年以降の症例についてみると、それまで非B型の肝がんとされてきた集団の約90%はHCVの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となっている<sup>2)</sup>。

吉澤 浩司 (よしざわ ひろし)



1971年3月 金沢大学医学部卒業  
1976年～10年間 東京都臨床医学総合研究所肝炎研究室  
1985年1月 浜松医科大学公衆衛生学助教授  
1990年5月 広島大学医学部衛生学教授  
2002年4月 広島大学大学院疫学・疾病制御学教授 現在に至る  
日本肝臓学会 評議員, 財団法人肝炎研究財団評議員, 厚生労働省ウイルス肝炎の疫学に関する研究班班長

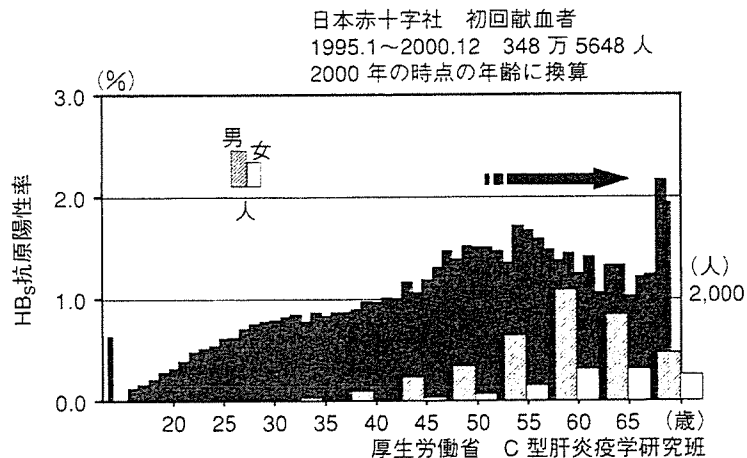


図2 年齢階級別にみたHBs抗原陽性率と肝がんの好発年齢との関係

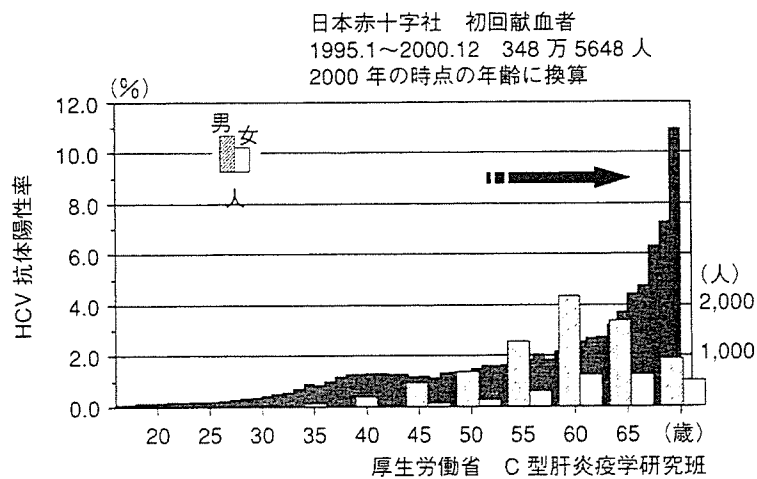


図3 年齢階級別にみたHCV抗体陽性率と肝がんの好発年齢との関係

## 2. 年齢階級別にみたHBVキャリア率と肝がんの好発年齢との関係

図2は、1995年1月～2000年12月までの6年間に、それぞれの年ごとに初めて献血した人（初回献血者）計348万5648人分のデータを抽出し、それぞれの献血者の出生年をもとに2000年の時点の年齢に換算して整理し、1歳きざみの年齢階級別にHBs抗原陽性率（HBVキャリア率）を算出したものである<sup>4)</sup>。

HBVキャリア率は、40～49歳の集団では1.2%、50～59歳の集団では1.5%と、他の年齢集

団に比べて高い値を示している。10歳きざみの年齢集団ごとのHBVキャリア率と当該人口とをもとに、HBVキャリア数を算出すると、2000年の時点におけるわが国の16～69歳までの人口、約9200万人の中に約96.8万人（80.7～112.9万人：95%信頼区間）のHBVキャリアが、本人が自覚しないままの状態で潜在していると考えられた。特に、このうちの74%（約71.4万人）は、40～69歳、すなわち、B型の肝がんの好発年齢、もしくはこれに近付きつつある年齢層に偏在していると推定されている<sup>4)</sup>。

年齢階級別にみたHBVキャリア率に、初めて肝がんと診断された時点の年齢ごとの患者数を<sup>5)</sup>

ヒストグラムにして重ねてみると、2000年の時点は、HBV キャリア率の高い年齢集団が肝がんの好発年齢のピークと重なり始めたところであり、この後10年余りの間は、新たなB型の肝がんの実数は微増しながら推移するであろうことを容易に読み取ることができる。なお、年齢ごとの肝がんの患者数のデータはB型とC型の肝がんを区別せずに収集、記載されていること、B型の肝がんは全体の約13%を占めるにすぎないこと、B型の肝がんの好発年齢はC型の肝がんに比べて平均6~7歳若い年齢に偏っていること、などから、B型の肝がんに限った場合には、図2のヒストグラムはわずかに若いほうへシフトしておく必要があることを付記しておく。

### 3. 年齢階級別にみたHCVキャリア率と肝がんの好発年齢との関係

図3は、前出のHBVキャリア率を算出した場合と同様の方法で算出した年齢階級別にみた凝集法(HCV PHA法、またはHCV PA法)によるHCV抗体陽性率である。

著者らが過去に行った抽出調査から、凝集法によりHCV抗体陽性と判定された集団の約70%では核酸増幅検査(Nucleic acid Amplification Test: NAT)によりHCV RNAが検出される(HCVキャリアと判定される)のに対して、残りの約30%ではHCV RNAは検出されない(HCV感染既往者と判定される)ことが明らかとなっている。なお、この比率は、年齢、性によって左右されないことも明らかとなっている。以上のことをもとに算出した10歳きざみの年齢集団ごとのHCVキャリア率と当該人口をもとにHCVキャリア数を算出すると、2000年の時点におけるわが国の16~69歳までの人口、約9200万人の中に、約88.5万人(72.5~104.5万人:95%信頼区間)のHCVキャリアが、本人が自覚しないままの状態と潜在していると考えられた。特に、このうちの86%(約75.9万人)は40~69歳、すなわちC型の肝がんの好発年齢、もしくは、これに近付き

つつある年齢層に偏在していると推定されている<sup>4)</sup>。

年齢階級別にみたHCV抗体陽性率(このうちの約70%はHCVキャリア)に、初めて肝がんと診断された時点の年齢ごとの患者数<sup>5)</sup>をヒストグラムにして重ねてみると、2000年の時点は、HCVキャリア率の高い年齢集団が肝がんの好発年齢のピークを通過してから約10年を経過した後の時期にあたることを読み取ることができる。

一方、広島県下のある肝がん多発地域において、死亡小票に遡って行った「慢性肝疾患関連の死亡」(肝硬変、肝がんによる死亡)者数の年齢分布から、肝がんによるもののみを抽出した場合の死亡者数のピークは60歳代の終わりから70歳代の前半にあることが明らかとなっている<sup>6,7)</sup>。

これらのことと、近年(1996~2000年までの5年分)の肝がんの成因の約81%がC型の肝がんであることを併せて考えると、わが国における肝がん(B型とC型および不明のものを含めた肝がん全体)による死亡者数が2002年に頭打ちの状態になり、これ以降は、ゆるやかな減少の傾向を辿るであろうことは容易に推測することが可能である。

### 4. HCVキャリアの肝臓の病態とその経年的推移

図4は、広島県赤十字血液センターにおいて献血を契機に発見されたHCVキャリア1020例の病院初診時の臨床診断をまとめたものである。1020例中530例(52.0%)が「慢性肝炎」、5例(0.5%)が「肝硬変」と診断されており、「肝がん」も1例(0.1%)見出されている。

一方、483例(47.4%)が初診の段階で血液生化学検査上、および画像診断上「異常が認められない」と診断されている。

1020例のうち、5年以上の経過観察が可能であり、最終受診日における確定診断を確認し得た408例を、この間にインターフェロン治療を受けていなかった211例と、治療を受けていた197例とに分けて、肝臓の病態の経年的推移を整理し、

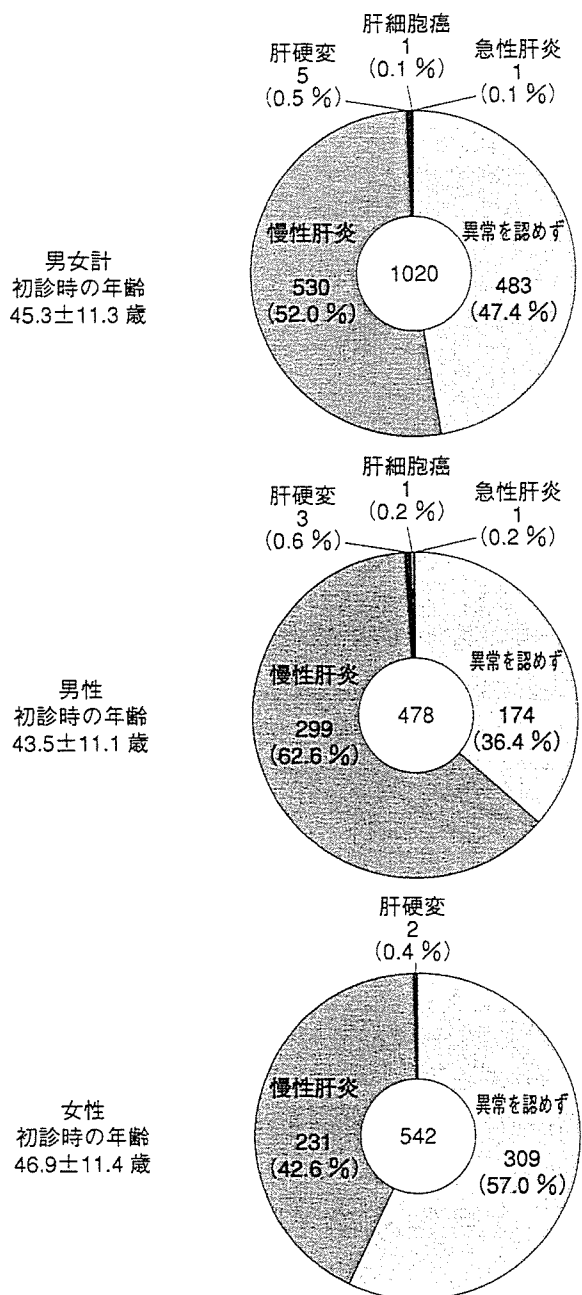


図 4 献血を契機に見出された HCV キャリアの初診時の臨床診断の内訳  
 <広島肝炎調査研究会> 1992~2003  
 N=1020 例

対比した。

まず、インターフェロン治療を受けていなかった 211 例の経過をみると (図 5 a), 初診時に「慢性肝炎」と診断された 82 例, 「肝硬変」と診断された 2 例の中から, それぞれ 4 例, 1 例の計 5 例が

「肝がん」へ進展していた。

なお, 1 例で HCV RNA の消失が認められているが, この例が HCV に感染した時期は特定されていない。

一方, 経過観察期間内にインターフェロン治療を受けていた 197 例の経過をみると (図 5 b), 62 例 (31.5%) で HCV RNA の消失が認められている。しかし, この集団においても, 初診時に「慢性肝炎」と診断された 148 例, 「肝硬変」と診断された 1 例の中から, それぞれ 6 例, 1 例の計 7 例が「肝がん」へ進展している。なお, 肝がんへ進展した 7 例は, いずれもインターフェロン治療に対する non-responder であったことが明らかとなっている。これらの例の多くは, 再治療が認められていなかった時代にインターフェロン治療を受けた例であることから, 今日行われている治療を受けることができれば, その多くの例で肝臓の病態の進展の遅延もしくは阻止を期待できると考えられる。

### 5. HCV キャリアの生涯肝発がん率と肝炎, 肝がん対策

献血を契機に見出された HCV キャリアと, インターフェロン治療等の積極的治療を受ける機会がなかった C 型慢性肝疾患患者, 計 1428 例の 1 年ごとの診断結果の変化を数理モデル (マルコフの過程モデル) にあてはめ, 70 歳を終着点とした肝発がん率を推計した<sup>6)</sup>。

その結果, 男性の場合, 肝発がんは 50 歳を過ぎる時点から徐々に始まり, 60 歳を過ぎる時点から増加率はやや急峻となり, 70 歳の時点における肝発がん率 (累計) は, 約 38% となると推計された。これに対して, 女性の場合, 肝発がんは男性に比して 10 歳程度遅れて始まり, 70 歳の時点における肝発がん率 (累計) は, 約 20% となると推計された。

この成績と, わが国における HCV キャリアの 86% は (2000 年の時点における) 40 歳以上の年齢層に偏在すること, 近年の肝炎, 肝がん治療の急速な進歩などを背景に, わが国では世界に先駆け

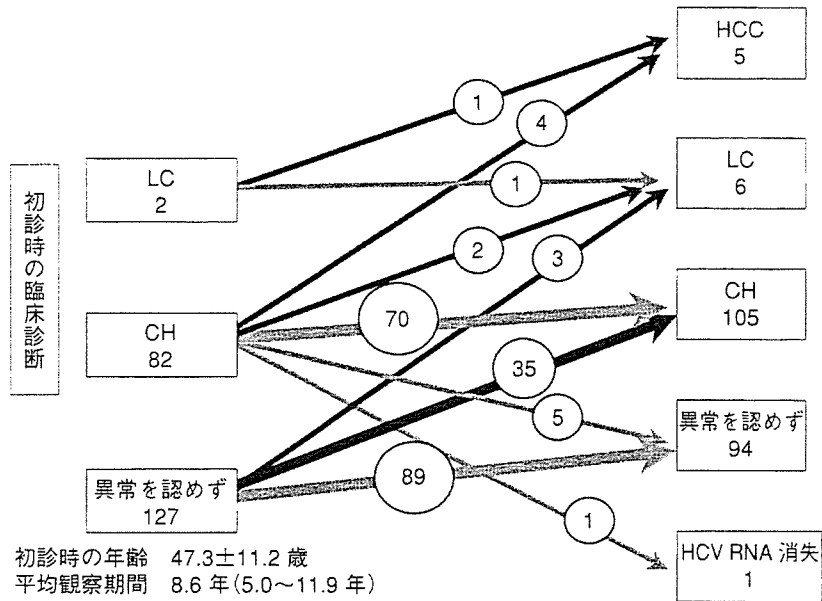


図 5a 5年以上の経過観察が可能であった408例のうちIFN治療を受けていない211例の臨床診断の変化

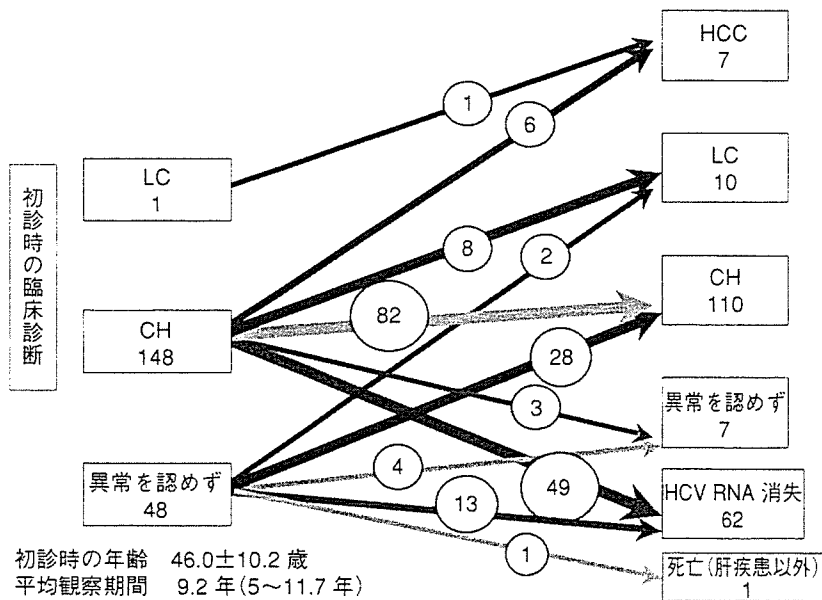


図 5b 5年以上の経過観察が可能であった408例のうちIFN治療を受けた197例の臨床診断の変化

て公費負担による「肝炎ウイルス」検診が5年計画で開始された。

「肝炎ウイルス検診」は、節目検診と節目外検診とから成っている。節目検診は、40歳以上の地域住民のうち、5歳きざみの年齢(45歳、50歳…65歳、70歳)の人を対象として5年かけて実施する

ことになっている。したがって、2002年4月の時点での年齢が35歳以上、70歳までの地域住民は、2007年3月までの間に各1回ずつ受診の機会をもつことができるように企画されている。

一方、節目外検診は、①過去に肝機能異常を指摘されたことがある人、②広汎な外科手術を受け

表1 肝炎ウイルス検診によるHBV, HCVキャリアの把握率

属性	HBV	HCV
肝炎ウイルス検診(把握数) (2002~2004年)	6.6万人 (540.8万人)	7.2万人 (537.3万人)
40~69歳人口(推計数) (2000年時点の年齢)	71.4万人 (5073.4万人)	76.0万人 (5073.4万人)

(母数)

たことがある人で、定期的に肝機能検査を受けていない人、③基本健康診査受診時ALT値(GPT値)の異常により「要指導」とされた人、を対象として節目の年齢に至る前の早い時期に受診することができるように企画されている<sup>9)</sup>。なお、これらのリスク要因がある場合には、70歳以上であっても希望者には受診の機会が提供されている。また、現在のわが国では、HBVキャリア、HCVキャリアの新規発生はきわめて稀に起こるにすぎないことから、「肝炎ウイルス検診」は指定された手順に従った正しい検査を1回だけ受ければよいこととなっている<sup>10)</sup>。

ただし、検診よりHBV、および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り、肝炎が疑われる症状を認めた場合には、個別に医師に相談し、自主的に検査を受けるようにすることが大切である。

厚生労働省老人保健課がまとめた成績によれば、2002~2004年度までの3年間に、節目、節目外検診を併せて、計537万2501人がHCV検査を受け7万1715人のHCVキャリア(1.3%)が見出されている。また、HBs抗原検査(HBV検査)については、計540万8172人が受診し、6万5704人のHBVキャリア(1.2%)が見出されている。

これらの数字を、わが国の2000年の時点における40~69歳の人口と、この年齢層に本人が自覚しないままの状態と推計されるHCVキャリア、HBVキャリア数にあてはめて対比すると、2002~2004年度までの3年間における肝炎ウイルス検診受診者数は、当該年齢人口の約10%であり、見出された肝炎ウイルスキャリア数もこの年齢層に潜在する肝炎ウイルスキャリアの

約10%に相当することが明らかとなった(表1)。

## ○ おわりに

1970年代の半ばから、増加の一途を辿ってきた肝がんによる死亡者数は、2002年に至ってようやくプラトーに達し、これ以降はゆるやかな減少に転じ始めると推測された。しかし、わが国における臓器別にみた悪性新生物(がん)による死亡順位では、肝がんは依然として肺がん、胃がんに次いで第3位の位置を占めており、この順位は当分の間動かないものと考えられている。

わが国では、肝がんによる死亡者数の減少を目的とした肝炎ウイルス検診が2002年度から5ヵ年計画で実施に移され、本年度は5年目を迎えるに至っているが、肝炎ウイルス検診の受診率、検診により見出されたHCVキャリア(HBVキャリアも含めて)の病・医院への受診率は必ずしも十分ではない状況にある。しかし、一方では全国各地の郡市単位の医師会の会員、保健医療行政の担当者の方々にも、ようやく肝炎ウイルス検診の実際についての理解が深まり始めたところであるといえる。

これまで、公費負担による「肝炎ウイルス検診」の「対象外」とされてきた各種組合の健康保険加入者(主として都市部の労働者)にまで対象を拡大して、「肝炎ウイルス検診」を起点とした肝炎、肝がん対策を進めることの重要性はますます高まってきているといえる。

## 文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成15年人口動態統計、上巻、2003
- 2) Yoshizawa H: Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan; Projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology*. 62 (suppl. 1): 8-17. 2002
- 3) 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
- 4) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y.

Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H : 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

- 5) 日本肝臓学会編：肝がん白書，pp 18-22, 1999
- 6) 田中純子：肝炎ウイルス持続感染と慢性肝疾患との関連—死亡小票に基づいた調査—厚生指標, 45 : 8-12, 1998
- 7) 田中純子, 山内雅弥, 守屋 尚, 佐々木富美子, 片山惠子, 濱本嘉昭, 香川治子, 水井正明, 吉澤浩司：肝がん多発地域における死亡数の推移に関する実態調査. 広島医学, 50 : 1059-1064, 1997
- 8) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, Chayama K, Mizui M, Hino K, Katayama K, Kumagai J, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H : Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. Journal of Medical Virology, 70 : 3, 378-386, 2003
- 9) 厚生労働省：肝がんの予防に資するC型肝炎検診の効果的な実施に関する研究班（平成13年度）中間報告書, 2001
- 10) 厚生労働省：肝がんの予防に資するC型肝炎検診の効果的な実施に関する研究班（平成14年度）報告書, pp 20-22, 2003

### セルフアセスメントテスト

[第1問] 下記の文章で誤りはどれでしょう。2つ選びなさい。

- a. 肝がんの90%以上は、肝炎ウイルスの持続感染による。
- b. 肝がんの90%以上は、アルコールの多飲による。
- c. 肝がんの好発年齢は、50～60歳である。
- d. B型肝炎ウイルスの持続感染者（HBVキャリア）は思春期前後の若い年齢層に多い。

- e. C型肝炎ウイルスの持続感染者（HCVキャリア）は60～70歳の高齢者に多い。

[第2問] 下記の文章で正しいものはどれでしょう。2つ選びなさい。

- a. 肝がんによる死亡は、今後も増加の一途を辿る。
- b. わが国の肝がんによる死亡数の増加は、2000年代に入ってようやく頭打ちの状態となった。
- c. 肝がんによる死亡数のピークは、60～70歳代にみられる。
- d. 肝がんによる死亡数のピークは、50～60歳代にみられる。
- e. わが国の肝がんは、HCVの持続感染によるもの（C型の肝がん）に比べて、HBVの持続感染によるもの（B型の肝がん）のほうが多い。

この総説は“日臨内認定医制度単位取得企画”です。

上記の設問にお答えください。その解答を会誌の前方に綴じ込まれている履修単位取得用郵便振込用紙のオモテ面に記入し、ご提出ください。正解の場合は履修単位を取得できます。

詳細につきましては郵便振込用紙のページをご覧ください。

なお、正解は次号の編集後記の頁に掲載されません。



## 《ウイルス肝炎の抗ウイルス療法》 B型肝炎重症化例の治療

阿部 弘一      熊谷 一郎      遠藤 龍人  
滝川 康裕      鈴木 一幸\*

### はじめに●

B型肝炎ウイルス(HBV)は、わが国における肝炎の成因ウイルスとして今なお重視されている。B型急性肝炎のほとんどは散発性の発症であり、その予後は良好であるが、まれに重症化あるいは劇症化をきたすことがある。実際に、わが国の劇症肝炎においては成因の約40%をHBVが占めており、その対策はきわめて重要である<sup>1)</sup>。

HBVによる重症化例(劇症化例も含む)は、①HBVの初感染による重症化例と、②HBVキャリアからの急性増悪による重症化例、に分かれるが、後者には、他疾患の治療のために用いる抗癌薬や免疫抑制薬などの使用によりHBVの再増殖をきたし、肝障害の増悪をきたした例も少なからず認められる。また、劇症肝炎においてはHBVの初感染例とHBVキャリアからの発症例では、後者は亜急性型の経過をたどることが多く予後が不良であることも知られている<sup>2)</sup>。しかし、最近、抗ウイルス療法においてはインターフェロン(IFN)だけではなく、強力な抗ウイルス作用を有する経口の抗ウイルス薬(lamivudineなど)の登場によって、HBVによる重症化例の治療の向上が期待されている<sup>3,4)</sup>。

本稿では、B型肝炎の重症化例(プロトロンビン時間(PT)が入院時または経過中に40%以下を示した例)および劇症化例(昏睡II度以上の肝性脳症を伴う例)の治療について、最近の動向をふまえて解説する。

### 肝炎重症化(劇症化)の頻度とその誘因●

肝炎ウイルス別にみた急性肝炎の劇症化率は0.14~4.7%であり、成因によっても異なる<sup>5-7)</sup>。過去5年間(1998~2002年)に当科で経験したHBVの初感染による急性肝炎は24例であるが、そのうち重症化例は10例(42%)であった。一方、同時期におけるHBVキャリアからの肝機能急性増悪例は18例あり、うち14例が重症化例であった。われわれの施設での重症化率はきわめて高いが、この原因としては、われわれの施設がとくに重症肝炎の治療センターとして位置付けられているためと考えられる。

肝機能の急性増悪による重症化または劇症化をきたした誘因は多岐にわたる。多くはHBVキャリアの自然発症例であるが、副腎皮質ステロイドや抗癌薬などの使用によってHBVのreactivationが生じ肝炎の急性増悪をきたした例も少なからずみられる。治療を行ううえでは、肝炎の急性増悪の原因がHBVのreactivationによるものか否かを判定することがきわめて重要であるが、肝機能増悪前のHBVのウイルス量が把握されていないことも多く、重症化した時点ではすでにウイルス量が低値であることもしばしば観察されるので、HBVのreactivationによるものかを判断することがむずかしい場合もある<sup>8)</sup>。

### B型肝炎重症化時の治療●

#### 1. 一般的治療

重症例に対しては、強力ネオミノファーゲンCの大量静注(80~100 m<sup>l</sup>)療法とともに、肝再生を

\* K. Abe(講師), I. Kumagai, T. Endo, Y. Takikawa(講師), K. Suzuki(教授): 岩手医科大学第一内科。

期待したグルカゴン-インスリン(G-I)療法, 血液凝固線溶異常(DICを含む)に対する抗凝固線溶療法(gabexate mesilate, アンチトロンビンIII(AT-III)製剤), 抗炎症および過剰な免疫反応を抑えるステロイドパルス療法が行われている。さらに劇症化例に対しては, 血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法とともに, 全身管理や合併症対策を含めた集学的治療が必要となる。最近ではプロスタグランジン製剤(肝細胞保護, 微小循環調節, 炎症性サイトカインの産生抑制を期待)や, 免疫抑制薬である cyclosporin の使用も試みられている<sup>3,9)</sup>。

## 2. 抗ウイルス療法

抗ウイルス療法は一般的には HBV キャリアからの重症化例に対して適応があると考えられ, ウイルスの増殖を抑制することにより持続的な肝細胞壊死の進展を阻止することが目的である。一方, HBV の初感染による重症化例や劇症化例においては, 広範な肝細胞壊死が生じた時点ではすでに血中より HBV がクリアされており, 血中ウイルス量も低下していることが多いことより, 抗ウイルス療法の適応となることは少ないと考えられている。しかし, HBV の初感染による重症化例や劇症化例に対する抗ウイルス療法の適応についてのコンセンサスはいまだ得られていないので, 肝機能の経過ならびに血中ウイルス量をみながら, 個々の症例ごとに対応すべきと考えられる。最近, われわれも初感染による急性肝炎例で HBV DNA 量が高く, 黄疸および肝機能異常が持続する例に対して抗ウイルス薬である lamivudine を使用し, 良好な経過をたどった 1 例を経験している。

1) IFN 療法: 重症化例または劇症化例に対する IFN の使用法に関しては厳密な意味では統一されてはいない。通常, 慢性肝炎例に対する治療方法と同様に IFN- $\alpha$  あるいは  $\beta$  製剤 1 日 300~600 万単位を連日筋注または静注し, HBV DNA 量を経時的に測定しながら減量または隔日投与する。

2) lamivudine: lamivudine はヒト免疫不全ウイルス(HIV)の治療薬として開発されたヌクレオシド誘導体の抗ウイルス薬であるが, HBV に対しても増殖抑制効果を示すことから, わが国では 2000 年秋より B 型慢性肝炎例に対して使用が可能となった薬剤である。B 型慢性肝炎に対する臨床試験成績では血中 HBV DNA 量の速やかな減少が認められており, 副作用も少ないことが報告されている<sup>10)</sup>。

HBV キャリアの肝炎重症化例に対しても, 早期から本剤を投与することにより劇症肝炎への移行を阻止できる可能性が, また劇症化例に対しては救命率の向上が期待されている<sup>3,9)</sup>。さらに, 副腎皮質ステロイドや抗癌薬投与によって HBV の reactivation が予想される症例においては, これらの薬剤投与初期より定期的に HBV DNA 量を測定し, 増加傾向を認めた場合は lamivudine を投与して肝機能の悪化を防止する試みも行われている。実際に, 当科における治療成績でも重症化にいたる前に lamivudine を投与した症例については肝炎の急性増悪を認めていない。

現在, HBV による肝炎重症化例および劇症化例に対する本剤の効果については, 難治性の肝疾患調査研究班(班長: 埼玉医科大学 藤原研司先生)において全国的な prospective study が行われており, その評価が待たれるところである。

lamivudine の至適投与量については慢性肝炎例と同様に 1 日 100 mg を経口投与するのが一般的である。しかし, 本剤が効果を発揮するためにはある程度の時間が必要であるため, HBV DNA 量の多い例では, 初期には投与量を増量したり, あるいは IFN との併用も考慮すべきと考えられる。lamivudine の使用期間あるいは中止時期については, 慢性肝炎では e 抗原から e 抗体への seroconversion が起こり, 6 ヶ月以上 HBV DNA が陰性であれば中止可能としているが, seroconversion がみられない例ではいつまで投与を継続するかの判断がむずかしい場合が多く, 重症化例または劇症化例についても今後の検討事項となって

Table 1. Lamivudine 使用例の内訳(岩手医科大学第一内科)

No.	性, 年齢	発症前 肝病変	急性増悪 の誘因	lamivudine 併用の有無	IFN 併用 の有無	転 帰
1	女, 54	CH	化学療法 (悪性リンパ腫)	+	+	劇症化 (死亡)
2	男, 56	ASC	自然発症	+	+	劇症化 (死亡)
3	女, 47	CH	自然発症	+	+	改善 (生存)
4	女, 25	CH	自然発症	+	+	改善 (生存)
5	女, 37	CH	自然発症	+	-	改善 (生存)
6	男, 46	CH	自然発症	+	-	改善 (生存)
7	男, 27	ASC	自然発症	+	+	改善 (生存)
8	男, 73	AH	(初感染)	+	-	改善 (生存)
9	男, 53	AH	(初感染)	+	-	劇症化 (死亡)
10	女, 43	FH	(初感染)	+	+	改善 (生存)
11	男, 64	CH	自然発症	-	+	FH (死亡)
12	女, 24	CH	自然発症	-	+	FH (改善)
13	男, 27	CH	自然発症	-	+	LOHF (死亡)
14	男, 66	CH	ステロイド (ネフローゼ)	-	+	改善後死亡 (脳出血)
15	男, 26	CH	自然発症	-	-	改善
16	男, 51	CH	自然発症	-	-	改善
17	男, 29	ASC	自然発症	-	-	改善
18	男, 51	ASC	ステロイド (悪性リンパ腫)	-	+	改善

CH:慢性肝炎, ASC:無症候性キャリア, AH:急性肝炎, FH:劇症肝炎,  
LOHF:遅発性肝不全

いる。

さらに, lamivudine 投与の問題点として, 投与期間が長期になればなるほど高率に YMDDモチーフの変異を生じ, 肝炎の再燃を起こす可能性があることである<sup>9,10)</sup>。変異株が出現し肝炎が再燃したときの対策としては, 通常は lamivudine を継続投与し IFN を併用する方法がとられる。急性増悪による重症化例では, 肝予備能の改善が得られ重症肝炎より離脱しえたと判断できれば, いったん本剤を中止して経過をみるという考え方もあ

る。lamivudine の使用に際しては今後, どのような例が変異を起こしやすいのか, その頻度はどのくらいなのかなどについて症例を積み重ねて明らかにする必要がある, 耐性株の出現時の対応についてもさらに検討が必要である。

最近, lamivudine に代わる抗ウイルス薬が開発されてきており, 米国では 2002 年 9 月より adefovir (ヘブセラ, Gilead 社) の使用が可能となっている。わが国においても lamivudine に代わる抗ウイルス薬の使用が可能になれば, B 型肝炎によ

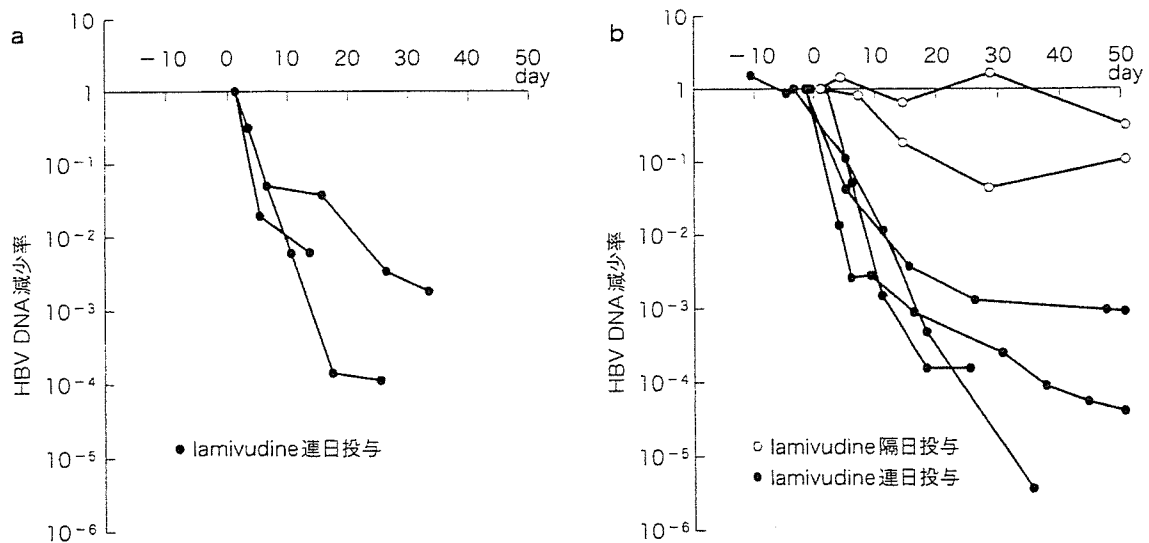


Fig. 1. 抗ウイルス療法施行例のHBV DNA量の推移  
 a : lamivudine と IFN 併用療法例  
 b : lamivudine 単独療法例

る重症化例あるいは劇症化例に対する対処法にも進展がみられるものと期待される。

### 3. 抗ウイルス療法の実際(自験例)

重症化例または劇症化例に対する lamivudine 治療を行った自験例での成績 (Table 1) を示す。lamivudine 投与を受けた 10 例のうち初感染例は 3 例 (うち 1 例は PT は 40% 以上であったが、黄疸が持続し肝機能の改善が認められなかったため使用)、他の 7 例は HBV キャリアからの急性増悪例である。IFN は 6 例に併用した。発症から lamivudine 投与までの日数は 6~45 日であり、入院直後より使用した例が多いが、重症化時には他の治療を行い、PT が改善 (>60%) したのちに肝炎の再燃防止を目的に使用した例もある。一方、lamivudine 非投与 8 例はいずれも HBV キャリアからの急性増悪例であり、lamivudine が市販される以前に経験した例である。5 例に IFN を使用している。なお、その他の併用療法はさまざまであったが、lamivudine 投与例と非投与例のあいだには大きな差を認めていない。

lamivudine 投与例と非投与例の肝機能および血中 HBV DNA 量の推移を検討すると、lamivu-

dine 投与例、非投与例とも T-Bil の推移には差異を認めなかった。血清 ALT は lamivudine 投与例で非投与例に比べてその低下が速やかな傾向が認められたが、各種治療を併用しているためその評価は困難であった。血中 HBV DNA 量は抗ウイルス療法施行例で減少が認められたが、lamivudine 単独療法例と IFN 併用療法例とに分けて検討すると、両者間には明らかな差異は認められなかった (Fig. 1)。したがって、抗ウイルス効果は lamivudine によるものと推定され、重症化例に対しては現時点では lamivudine を第一選択薬として投与するのが望ましいと考えられる。

抗ウイルス療法と予後を検討すると、lamivudine あるいは IFN 投与にかかわらず劇症化した例では 1 例を除いて死亡しており、大部分が HBV キャリアからの発症例である。いずれにしても高度の黄疸 (T-Bil > 10 mg/dl) や PT の低下 (<40%) をきたす前に lamivudine の投与を考慮する必要があると思われる。

代表的な例 (27 歳、男性、症例 No. 7) の臨床経過を Fig. 2 に示す。母親および弟も HBV キャリアである。16 歳時にはじめて HBV キャリアと指摘