

A. 研究目的

中国衛生部などによって 1992 に実施された全国肝炎血清疫学調査結果における中国国内の B 型肝炎の感染状況は、キャリア割合が 9.75%、既感染者割合が 57.6%であり、6.9 億人が感染を経験しており（うち 1.2 億人がキャリア）、2000 万人の慢性肝炎患者がいるとされている。衛生部による 2006-2010 年中国 B 型肝炎予防治療計画によると、「B 型肝炎は患者だけでなく、その家庭や社会全体にも大きな影響を及ぼし、貧困の原因にもなり、解決すべき健康課題の第一である」とされている。中国において B 型肝炎は、その罹患率と疾病負担全体において、結核などと並んで国内最大の慢性感染症の一つであり、がんのなかでは罹患率第 2 位の肝癌の最大の原因にもなっている。また、HCV ウイルス感染の状況は必ずしも十分には把握されていないが、上記調査結果においては一般国民における抗体保有者割合の全国推計は 3.2%とされており、大きな地域差があると思われるものの、わが国における推計より高率になっている。

わが国と中国は、ともに肝炎・肝癌罹患率が世界的みても高率の地域であり、かつ人種・生活習慣が類似していることから、肝炎・肝癌の比較研究を行うには興味深いフィールドとなる。しかしながら、中国における肝炎・肝癌の罹患状況やその対策は、わが国においてはあまり知られていないのが現状である。本稿においては、過去に発表された中国における肝炎・肝癌に関する研究・報告の記述レビューを行い、その現状についての概要を把握し、今後の比較研究につなげることを目的とする。

B. 研究方法

PUBMED 掲載の論文のうち、1) 「china ×

(hepatitis or hepatocellular carcinoma or hepatic cancer or liver cancer)」の key words と、さらに 2) 1980-2009 年に発表されたこと、かつ 3) ヒトを対象とした英語の報告であることで絞り込んだ 955 編を選定した。さらにそのうち、肝炎・肝癌の予防、対策および risk factors に関する報告（臨床研究及び分子疫学研究を主とした報告を除く）であり、かつ、方法論が十分記述されている論文の中から、重要と思われるものの概要を要約した。また、中国衛生部発表の統計および中国国内のがん登録報告、そして中国語論文の英文サマリーの内容も必要に応じて把握した。

（倫理面での配慮）

一般に広く公開されておりかつ個人情報を含まない文献のみの利用であり、倫理面での問題はない。

（本報告書で使用する略語）

HBV: B 型肝炎ウイルス、HCV: C 型肝炎ウイルス、OR: オッズ比、aOR: 調整オッズ比、mOR: メタアナリシスによる統合オッズ比、CI: 信頼区間（本稿では 95%とする）、IARC: International Agency for Research in Cancer

C. 研究結果・進捗

1. 中国における肝炎・肝癌に関する学術研究の発表に関する傾向

前述の key words の検索結果 955 編を見ると、1980 年代については少なく（74 編）かつ外国人が筆頭著者となっている報告が多かった。1990 年代に入ってから報告数は増えており（249 編）、中国人が筆頭となりそれに外国人が共著となっているものが増えていた。さらに 2000 年以降に

は急増（632編）しており、特に著者が中国人研究者のみの論文の増加が著しい。これらの報告のなかの疫学研究の内容について見ると、国内の限定した地域における肝炎・肝臓の罹患状況、B型肝炎予防接種事業を含めた肝炎対策の概要および評価に関するものが多数であり、肝炎感染・肝臓罹患の risk factors の評価、感染経路や他の疾患との関連などの分析疫学研究の報告は比較的少なかった。また、2000年以降は特定の英文雑誌（World J of Gastroenterology, Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International）からの報告が多数あるが、これらについては方法論の記述が十分でないものも少なくなかった。また、中国語雑誌における発表論文については、肝炎・肝臓の疾病負担についての特定の地域における報告が多数を占めていた。

2. 中国における肝炎ウイルスの感染状況（疾病負担）についての報告

(1) 1980年代までの調査

HBV感染に関する初の全国調査は1979年に実施されており(Qu et. al. Chin J MicroBiol Immunol 1986)、B型肝炎キャリア割合は8.8%とされた。ただし、HBs抗原はRPHA方法で測定しており感度は低かった可能性がある。その後1980年(Hu et. al. Chin J MicroBiol Immunol 1986)および1984-87年(Liu et. al. Chin J Virology 1991)にも、それぞれ5省、4省に限定した調査が行われており、キャリア割合とHBV感染割合については、前者で10.3%、42.6%(RIA法測定)、後者で10.1%、58.2%とされている。

(2) 1992年の全国肝炎血清疫学調査

(Xia et. al. Int Hepatology Communications

1996)

世界銀行などからの資金に基づき、A型からE型までの肝炎ウイルスの感染状況についての全国調査が1992年に行われた。この調査においては、全国30の省・自治区・市を代表するように無作為に選ばれたサーベイランス対象地区145か所において、それぞれ3か所のsub clusterが無作為にえられ、それぞれから35世帯が対象となり、その住人のうち1-59歳の68,000人が対象として選ばれた。検査方法としては、HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体の測定にはsolid-phase radioimmunoassay法が、HBe抗原とHCV抗体の測定にはEIA法が用られた。

HBVキャリア割合の全国推計値は9.75%(省・自治区・市により4.49-17.85%)であり、過去3回の調査結果とほぼ同程度であった。HBVキャリア割合を年齢別に見ると、1-4歳(9.67%)と5-9歳(10.22%)から10-14歳にかけて増加してピークとなり(11.27%)、その後30-34歳(10.64%)の年齢層を除いてほぼ同程度であり(9.22-10.35%)、50-59歳(7.58%)で有意に低くなっていた。性別にみると男性(11.3%)より女性(8.2%)で有意に低かった。HBs抗体保有割合、HBc抗体保有割合、HBV感染割合は、それぞれ27.42%、49.81%、57.63%で、年齢別のHBV感染割合は、1-4歳の38.47%から50-59歳の70.69%まで年齢により増加していた。キャリア中のHBe抗原陽性割合は31.94%であり、1-14歳の53.32%から40-59歳の12.30%まで年齢により低下していた。

地理的特性により比較すると、全国を6地域にわける行政管区により差がみられ、中南部地域で高く(12.7%)、北部地域(5.5%)で低くなっていた。また揚子江北部より南部(8.54% vs. 10.85%)で、西部経済圏より東部経済圏(8.71%

vs. 11.12%) で、都市部より農村部 (8.08% vs. 10.49%) で、2ポイント程度の差ではあるがそれぞれ有意にキャリア割合が高かった。また、30の省・自治区・市をキャリア割合によって高キャリア地域 (キャリア割合>11%:10省)、中キャリア地域 (同 7-11%:11省)、低キャリア地域 (<7%:9省) に分けて見ると、高キャリア地域のみで1歳から5歳になるまでに年々キャリア割合が増加する傾向がみられるとしている。(この年齢におけるサンプルが少ないのでこの点は疑問であるが、いずれの地域においても1歳からの数年でキャリア割合が増加する傾向は確認された。)

HCV抗体保有割合の全国推計は3.2%(省・自治区・市により0.9-5.1%)であり、性差に有意差はなく、行政管区間で有意の差(管東北部(4.55%)、中南部(3.77%)で高く、南西部(2.53%)と東部(2.66%)で低い)が見られた。また、揚子江南部地域(2.90%)より北部地域(3.58%)で、東部(2.69%)、西部(3.08%)、中部(3.68%)経済圏の順に、それぞれ有意に抗体保有割合が高く、また都市部と農村部の有意差はなかった。省・自治区ごとに、高感染地域(15省:0.9-2.9%)、低感染地域(15省:3.0-6.0%)に分けてみると、いずれの地域でも年齢の上昇に伴って抗体保有割合が有意に高くなる傾向が見られた(1-4 age group 2.08%; 50-59 age group 3.96%)。

(3) 2006年のB型肝炎ウイルス血清疫学全国調査 (Liang XF et. al. Vaccine 2009)

1988年からのB型肝炎予防接種の漸次導入(後述)をふまえて、HBVの罹患状況、risk factors、予防接種事業の効果などを評価するために、中国政府衛生部は2006年に再度全国調査を行った。調査方法としては、全国31の省・自治

区におけるサーベイランス対象160地区から、369か所の郷(township:県のすぐ下位の行政区画)が無作為に選ばれ、それぞれの人口構成に基づいて82,078人の対象者が選択された。対象者の背景(年齢、性、職業、教育背景、人種、予防接種の有無など)も同時に聞き取り調査され、検体が採取された。検査方法はELISAであり、検査は中国CDCで行われた。キャリア割合は、1-4歳1.0%(CI:0.8-1.2)、5-9歳1.4%(CI:1.2-1.7)、10-14歳3.2%(CI:2.6-3.8)、15-19歳5.4%(CI:4.4-6.4)、20歳以上で8.5-10.5%となっており、1992年に全国的に導入された予防接種事業(後述)の対象となった14歳未満で著しく減少していた。また、1988年からの予防接種の対象となった15-19歳でも減少が見られた。多変量解析による、15-59歳の人口におけるキャリア状態のrisk factorsは、ワクチン未接種(OR:2.5)、男性(OR:1.7)、西部管区居住(OR:1.4)、公務員(OR:3.8)などで有意($p<0.01$)に高くなっていた。同様に、多変量解析による1-14歳の人口におけるキャリア状態のrisk factorsは、ワクチン未接種(OR:2.5)であること、年齢が10-14歳(OR:1.9)であること、出生場所が郷病院(OR:2.1)または自宅(OR:4.0)であること、などで有意($p<0.01$)に高くなっており、また西部管区の居住者のORは15-59歳の人口とは対照的に0.6(0.4-0.8)と低くなっていた。これらの結果から、予防接種事業の効果が確認され、また、キャリア割合の減少には予防接種以外にも水平感染の予防や安全な注射の促進などの効果も考えられるとしている。

上記の2006年全国調査報告と同じ著者による、HBVワクチン効果を評価した別の報告(Liang et. al. JID 2009)によると、ワクチンの不完全接種(B型肝炎ワクチンの3回接種されてない、また

は出生時すぐに接種できていないこと)の risk factors は、人種がチベット人またはウイグル人、居住地が農村部または西部地域、出生場所が郷病院または自宅であることなどであった。接種率については、3回接種を受けた者、出生後24時間以内接種者の割合は、1992年にそれぞれ30.0%、22.2%であったものが、2005年には93.4%、82.6%に上昇したとされている。ワクチン事業導入後のキャリア割合の変化については、浙江省において2007年に実施した調査報告(Dong et. al. J Med Virology 2009)もあり、0-8歳の人口5047人におけるキャリア割合は1.52%(HBs抗体保有割合65%)と、2006年全国調査とほぼ同様の結果が報告されている。

(4) B型・C型肝炎のキャリア割合についてのその他の報告

1992年調査報告以外にも、B・C型肝炎のキャリア割合については特定の限定された地域からの単発報告が、1990年代までに複数みられるが、

HBV キャリア割合は1992年調査報告の結果とほぼ類似した値となっている。ただし、チベット自治区および広西省における調査報告(Zhao SM et. al. Asian Pac J Cancer Prevention. 2001, Zuo J et. al. J Hepatol 2000)ではキャリア割合が共に19%(N数=それぞれ262、2,132)と非常に高い値も報告されている。B型肝炎に比べるとC型肝炎キャリア割合についての報告は限定的である。特定の地域におけるC型肝炎の感染割合について、検体数が比較的多いものの結果の概要を下記表にまとめた。

3. B型肝炎、HBVの特性についての疫学研究

(1) Genotypeの分布

日本におけるHBVのGenotypeの分布は、おおむねC型>80%、B型約10%、他型数%(A型増加傾向)とされているが、中国においてはB型が主であるとされている。ただし、わが国でも東北・沖縄とその他の地域で地域差があることが知られているように、中国国内でも北部はC型優位、

表. 特定の地域におけるC型肝炎の感染割合

地域(報告者)	報告年	対象者	対象者数	HCV抗体保有割合	検査方法
北京(Sherlock)	1993	健康人	164	6%	第1世代抗体検査
江蘇省(Ito)	1994	献血者	-	0.70%	第2世代抗体検査 HCVRNA
甘肅省(Wu, Mizokami)	1995	献血者	-	Volunteer donor: 2.5%; Paid donor: 35%	
広西省(Yuan)	1996	病院患者(非肝疾患)	141	0.70%	第2世代抗体検査
河南省(Zhang, Qiao)	2005	55歳以上の地域住民(介入研究参加者)	500	9.60%	
四川省重慶(Zhao)	2008	初回献血者	13,620	0.49% (0.86%:40-49歳)	
河南省(Liu)	2009	食道がん検診参加者(25-65歳)	8,226	0.90%	

南部は B 型優位であるとのレビュー報告がある (Chang et al. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*2009)。中国および台湾における B 型は日本の同型より発がん性が高く、その点でわが国の C 型に近いとされている (Sugauchi et al., *J Gen Virol*, 2002; Sugauchi et al., *Gastroenterology*, 2003)。

(2) 水平感染

子供における HBV の水平感染は一般的であるとされている (Yao et al. *Gut* 1996)。水平感染の頻度については、1992 年の広西省の調査では、両親が HBs 抗原陰性の 289 人の子供 (1-10 歳) について、16%がキャリアであり、36%が既感染者であったとしている。四川省における報告では、未感染児童の幼稚園における年間 HBV 感染率は 13%としている (Liu et al. *J Virology* 1991)。成人における急性 B 型肝炎の risk factors としては、夫婦間・家族間の感染がある。配偶者の一方がキャリアで他方が未感染者である 57 組の夫婦に対して、平均 27 ヶ月追跡した調査では 62%で感染が起こった (夫婦のいずれもが未感染者である対照群 61 組では 16%のみ) との報告もある (Fang et al. *Chinese J Virology* 1991)。上記以外の感染経路と risk factors はあまり知られていない (Liu J et al. *Lancet* 2007)。上海における症例対象研究 (Zhang HW et al. *Gut* 2008) によると、急性肝炎の risk factors として、「ワクチン未接種」、「B 型肝炎キャリアとの家庭での接触」以外に、「美容サービスの利用」が独立した要因とされている。また genotype C2 が慢性肝炎化の独立した risk factors とされている。

(3) 水平感染からのキャリア化

1992 年全国調査の結果からみると、水平感染

がキャリア化に与える影響は明らかでないものの、1979 年の全国調査によるキャリア割合は、0 歳 3.2%、1-4 歳 8.9%、5-9 歳 >10%と増加する傾向が見られた。1984-87 年に 4 省で行われた調査においても、キャリア割合は 0 歳 3.8%、1 歳 8.7%、2-9 歳 9.4-12.6%と、加齢により増加する傾向が見られた。他にも、垂直感染によるキャリア化の寄与危険度は 13-19%であり、キャリアの子供のうち母親がキャリアである割合は 32%のみであるとする報告 (Xi et al. *Chinese J Virology* 1991, Xu et al. *Shanghai J of Preventionentive Medicine* 1989) もあり、水平感染はキャリア化に重要であるとされている。水平感染のキャリア化への影響には、地域性および社会階層による違いが大きいことも予測される。

(4) 医原性の感染

世界保健機関は、1990 年代から途上国における医療器具の再利用による肝炎ウイルス感染リスクに注目し対策を呼びかけている (Simonsen et al. *WHO Bulletin* 1999)。中国では予防接種および治療的注射が広く行われているが、その接種状況の安全性には問題を指摘する報告があり (中華流行病学雑誌 Yu et al. 2003)、医原性の水平感染は大きな問題となりうるとの報告もある (Yan et al. *Singapore Med J* 2007, Yan et al. *Indian J of Med Science*)。しかしながら、医原性の B 型肝炎ウイルス感染の疾病負担に関する推計に関する報告は限定的である。予防接種に従事するワーカーを対象にした安全な注射の実施に関する KAP 調査結果と感染モデルに基づいた調査では、子供対象の定期予防接種を受けることによる B 型肝炎ウイルスの年間感染率は、10 万人あたり 135-3,120 人との推計している (Murakami et al. *Social Science and Medicine* 2003)。

(5) 他

上海近郊の海門におけるコホート研究（10年間の追跡）では、キャリアが肝疾患以外の原因によって死亡する相対危険（年齢、喫煙状況などで調整）は、非キャリアと比較して男性で 1.2（CI:1.1-1.3）女性で 1.4（1.1-1.7）、そしてキャリアが肝癌以外のがんによって死亡する相対危険は男性で 1.2（1.0-1.4）、女性で 1.7（1.2-2.3）としている（Chen et. al. Int J Epidemiology 2005）。これには、幼少期・成人期の水平感染は社会階層と関連することなどとの関連が考えられる。

4. C 型肝炎、HCV の特性についての疫学研究

Genotype としては日本と同様に I b が最も一般的であるとされている（Nakano et al. J of General Virology 2006, Chen et al. Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International 2002, Ding et al. Chinese Medical J 1998）

疫学研究としては、患者または無症候者における感染割合の調査以外の報告は、B型肝炎に比べると著しく少ない。community Based の感染リスク研究としては、河南省 Anyang における 25-65 歳の 8,226 人を対象にした断面調査があり（Liu et. al. Emerging Infectious Diseases 2009）、感染割合は 0.9%で、感染 risk factors としては、輸血（OR4.5;CI1.3-15）、静脈注射（OR5.8;CI:2.6-12）、食道バルーン検査（OR3.7;CI1.3-10）としており、医原性の感染が示唆されている。

HCV の感染経路についての他の研究には、STD や注射麻薬使用との関連報告がある。また、広西省におけるヘロイン常用者を追跡した研究では、100 人年あたりの HCV 感染の罹患率は

37.6 と非常に高いとの報告がある（Garten et. al. Int J Epidemiology 2004）。注射麻薬使用者における HCV 感染割合については、広西省で 72%（N=597、Garten et al. Int J Epidemiology 2004）、山西省で 11%、湖北省で 90%（Bao et al. Int J STD AIDS 2009）との報告があり、著しい地域差がみられる。注射麻薬使用者における HCV 感染に関するメタアナリシス論文（Xia et al. Public Health 2008）では、統合した HCV 感染割合は 61%（CI:55-67%）、地域では湖北省、湖南省、雲南省、広西省、新疆ウイグル地区での感染がもっとも深刻であり、少数民族における感染リスクが高いとしている。

5. 肝癌についての疫学研究

(1) 肝癌の罹患と死亡

中国衛生部の統計（「中国衛生統計提要 2009 年」）によると、2004-2005 年における部位別がん死亡率で肝癌は人口 10 万人当たり 26.1 であり、肺癌（30.6）についてがん死因の第 2 位となっている（性別で見ると、男性では肺癌について 2 位、女性では肺癌、胃癌に次ぐ 3 位）。また都市部と農村部の比較では、都市部における肝癌の死亡率は 24.4 と肺癌（39.9）に次いでおり、農村部ではがん死亡の第 1 位（26.9）となっている。罹患においては全国的な統計はないものの、Yang らによる推計（2000-5 年の全国死亡推計データおよび IARC の「5 大陸のがん罹患 vol.8」掲載の 7 地域のがん登録データに基づく）では、2005 年における世界標準人口 10 万人あたりの肝癌罹患は、男性および女性でそれぞれ 40.0、15.3 と、肺癌（同 49.0、22.9）に続いて第 2 位となっている（Yang et. al. BJC 2004）。

(2) 肝癌の罹患と死亡の経時的変化

肝癌の罹患率の経時的変化についての報告は、「5大陸のがん罹患」に参加している4つのがん登録からの報告がある。肝癌の年齢調整罹患率は、上海では1970年代から、天津、香港では1980年から減少傾向にあると報告されている（「上海市悪性腫瘍発病率・死亡率・生存率1973-2000」、Jin F et al. *Int J Cancer* 1999, Hao et al. *Eur J Cancer Prevention* 2003、Law. *HongKong Medical Diary* 2007）。上海近郊の啓東（チートン）では1978年以降著明な変化はないものの、15-34歳の年齢では男女ともに1990年代以降減少がみられている（Chen et al. *Int J Cancer* 2006）。またそれ以外にも、1970年代以降の罹患・死亡の変化について河南省、福建省、河北省などからの報告もあるが、その経時的変化には地域または性別で違いがあり、一定の傾向はみられなかった。

(3) 肝癌の risk factors

1) HBV ウイルス感染

肝疾患患者におけるHBs抗原の陽性割合の報告は多数ある。広西省における肝癌患者で86%（N=50, Yhe et al. *Cancer Research* 1985）および70%（N=186, Okuno et al. *Cancer* 1993）、北京など7都市の急性肝炎患者の33%および慢性肝疾患患者の74%（N=435, 1668; Wang, Okamoto et al. *J Med Virology* 1993）、上海における肝癌患者の81%（N=3,250, Yang et al. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004; N=450 男性のみ）および70%（Cong et al. *Cancer* 1993）、北京腫瘍院における肝癌患者の82%（N=119, Gao et al. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005）などであり、いずれも肝癌患者の7割以上で陽性となっている。

肝癌発癌に関するHBVキャリア状態の相対危険を評価した英文研究では、Haimen (aRR: 男性 18.8 (CI:15.7-22.5)、女性 33.5 (CI:17.1-65.5); Evans AA et al. *Cancer Epidemiol Bio Mark Prevention* 2002)、Henan (aOR:44.59(CI:12-158); Zhang et al. *Am J Med Hyg* 1998)、Henan (OR:28.82;95%CI:11.18-78.78; Zhang JY et al. *Int J Epidemiol* 1998) などがある。中国語による症例対照研究の報告はさらに多数あり、32論文のメタアナリシスを行った報告(Shi et al. *BJC* 2005)によると、HBV単独感染の場合そのmORは15.6(95%CI:11.5-21.3)、HCVとの重感染の場合は35.7(26.2-48.5)になっている。ただし、引用された各報告のORには3.8-103と大きな範囲がみられた。

2)HCV ウイルス感染

肝疾患患者におけるHCVの感染割合の報告は複数あり、広西省における肝癌患者で0%（N=39, Yuan et al. *BJC* 1996）および5.4%（N=186, Okuno et al. *Cancer* 1993）、西安における非A非B型肝炎患者の14%（N=179, Li et al. *J of Medical Virology* 1993）、北京など7都市の急性肝炎患者の11%および慢性肝疾患患者の14%（N=435, 1668; Wang, Okamoto et al. *J Med Virology* 1993）、南京における慢性肝疾患患者の5%（N=398, Suzuki et al. *Eur J Epidemiology* 1997）、上海における肝癌患者の13%（N=3250, Yang et al. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004）などであり地域差が大きい（検査方法は抗体、HCV-RNAなどと報告により異なっている）。

肝癌罹患におけるHCV感染の相対危険を評価した英文研究は少ないが、江蘇省海門

(aOR:0.77(0.19-3.18); Yu et. al. Japanese J Cancer Res 2002)、河南省 (OR:2.57; CI:0.57-12.03; Zhang et. al. Int J Epidemiology 1998)、などの報告があり、Shiらによる (BJC 2005) 32 編の症例対照研究のメタアナリシスを行った報告によると、HCV 単独感染の場合その mOR は 8.1(95%CI:5.0-13.0)となっていた。

3)アルコール摂取

キャリア状態などを調整した症例対照研究では、risk factors であるとの報告 (aOR:1.06; $p < 0.05$; Zhang et. al. Am J Med Hyg 1998)、そうではないとの報告 (aOR:1.38; 有意差なし; Yu et. al. Jpn J Cancer Res 2002) (aRR: 男性 0.57/女性 0.9; 有意差なし; Evans et. al. Cancer Epidemiol Bio Mark Prevention 2002)の双方がある。コホート研究では、145 人の男性 HBV キャリア人口を 10 年間観察した結果 (Sun et al. Hepatology 1999)、アルコール摂取は有意な risk factors ではなかったとしている。

4)喫煙

喫煙と肝臓についての報告は比較的最近の報告に限定されるが、上海近郊の海門における症例対照研究 (キャリア状態、アルコール摂取などで調整。Yu et. al. Jpn J Cancer Res 2002) および、HBV キャリアにおけるコホート研究では、喫煙と発癌の関連がないとしている (Ming et. al. Hepatology 2002)。また、上海における 18,000 人の男性を対象にしたコホートにおいては、喫煙者 (一日 20 本以上喫煙:アルコール摂取で調整) は生涯非喫煙者に比べると肝臓罹患リスクが 1.8 倍 ($p < 0.05$) になると

報告している。また、中国の広い地域差を反映できるように選定した大規模な症例対照研究では、24 市と 74 県における肝臓死亡者 36,000 人を症例とし、また肝臓変死亡者 17,000 を対照群として、肝臓死亡における喫煙の相対危険を男性では 1.36 (CI:1.29-1.43: 寄与危険割合 18%)、女性では 1.17 (CI:1.06-1.29 寄与危険割合 3%) と報告し、中国全土での喫煙による肝臓死亡は毎年 5 万人に上ると推計している。

5)アフラトキシン

IARC は動物実験による研究結果をもとに、アフラトキシンは肝臓の強力かつ確定的な発癌物質であると結論付けている。中国においてアフラトキシンは、肝炎ウイルスについて詳細に研究されている risk factors であるといえよう。香港、シンガポールにおける、近年の肝臓罹患率の減少は、アフラトキシンの暴露が減少した結果とする仮説もある (Yu et. al. Gastroenterology 2004)。アフラトキシンについては、1980 年代から ecological study があるが、その結果には肯定的なものと、否定的なもの双方があり確定的ではなかった (Yeh et al. Cancer Research 1989, Campbell et al. Cancer research 1990, Hsing et al. Int J Epidemiology 1991)。症例対照研究においては、アフラトキシンの汚染度が高いとされている、ピーナッツ、トウモロコシの摂取と肝臓の罹患の有意の関係を示す報告がある (Zhang et. al. Am J Med Hyg 1998, Yu SZ et. al. Jpn J Cancer Res 2002)。しかし、その後に行われた、尿中のアフラトキシン代謝物を暴露の証拠として行った上海における症例対照研究においては、それまで行われていた記憶想起によるアフラトキシンの摂取量の評価は信頼性が疑問

であるとしている (Qian et al. *Cancer Epidemiology Biomarker Prevention* 1994)。この Qian の研究では、HBs 抗原陰性かつアフラトキシン暴露陰性の固体を基準としたときの、HBs 抗原陰性かつ暴露陽性者、HBs 抗原陽性かつ暴露陰性者、HBs 抗原陽性かつ暴露陽性者の発がんリスクは、それぞれ 3.4 (CI:1.1-10.0)、7.3 (CI:2.2-24.4)、59.4 (CI:16.6-212.0) としており、キャリアと非キャリアともにアフラトキシン暴露は肝癌発癌の risk factors であり、かつ HBs 抗原・アフラトキシン暴露には相乗効果が見られたとしている。また、上海近郊の啓東における、HBV キャリアに限定して行われた 2 つの独立したコホート研究においては、アフラトキシン暴露 (尿中代謝物または 249ser-p53mutation の存在で確認) により肝癌発癌の相対危険はそれぞれ 3.3 (CI:1.2-8.7; 寄与危険度 0.553)、3.5(CI:1.5-8.1)であるとしている (Sun et al. *Hepatology* 1999, Ming et. al. *Hepatology* 2002)。

6)その他

肝癌の家族集積性についての症例対照研究によると、肝癌患者の家族はそうでない患者の家族より有意に (OR:3.06) 肝癌罹患リスクが高く、HBVs 抗原を考慮するとこれは有意ではなくなったとしている (Gao YH et. al. *cancer causes and control* 2004)。これに対して、家族に肝疾患患者がいることは、HBV キャリア状態からは独立した肝癌の risk factors であるとの報告も複数ある (aOR:5.07: p<0.05; Zhang et. al. *Am J Med Hyg* 1998) (aRR:2.3:p<0.05; Evans AA et. al. *Cancer Epidemiol Bio Mark Prevention* 2002)。ただ

し、このことが患者の生活習慣や遺伝的素因と関するかどうかについてはこれらの研究では明らかではなかった。

肝炎ウイルス感染率の低い先進国においては、NASH(Non-alcoholic Steatohepatitis)が肝硬変・肝癌の risk factors として近年注目されている。中国における NASH と肝癌の関連についての研究報告は、PubMed 掲載論文においては見当たらなかった。

汚染された水の飲用が肝癌の risk factors であるとの複数の報告が中国語文献ではみられるが (Yu. *J Gastroenterol Hepatol* 1995, Luo et. al. *World J Gastroenterol* 2005) が、他の報告 (Yu et. al. *Jpn J Cancer Res* 2002) では確認されていない。この原因を、藻の産生する発癌物質 microcystin であるとの報告もあるが、この要因と肝癌の関連が他の risk factors との交絡によるかどうかについては明らかではない。また、肝癌のリスクをさげる食習慣として、(保存食ではない)新鮮な魚の摂取 (aOR:0.32: p<0.05; Yu et. al. *Jpn J Cancer Res* 2002) もあるが、症例対照研究であり因果の逆転の可能性が考えられるとしている。

揚子江流域は日本住血吸虫症の罹患率が高い地域であり、同疾患は肝硬変の原因となることで知られている。同感染症と肝癌罹患の関連については、四川省における症例対照研究があり、肝癌罹患における同感染症の既往の相対危険は 3.7 (CI:1.0-13) と報告している。ただし、わが国における研究では同感染症と肝癌との関連は肝炎ウイルス感染との交絡によるものと理解されており、また日本住血吸虫症は肝炎ウイルスにくらべると肝実質の炎症を起こしにくいためにその関係は近年否定的に考えられている (Ohmae. *GI research* 2006)。

肝癌の罹患率・死亡率については、中国でもわが国と同様に男性で女性より高くなっているが、HBV キャリアの肝癌死亡における性差の影響についての研究では、喫煙・アルコール摂取を調整して評価した結果、男性キャリアにおける肝癌死亡の約6割は、ウイルス感染単独の影響とは別に、「男性であることとウイルス感染の相乗効果」によるものと推計している (Wang et al. *Am J Epidemiology* 2009)。

なお、肝癌の risk factors については、中国語の論文のメタアナリシス論文 (Luo RH et al. *World J Gastroenterol* 2005) もあるが、引用がなく方法論の記述が不十分であるために、有用性は疑問がある。

6. 肝炎対策

(1) 予防接種による B 型肝炎対策

中国において B 型肝炎は大きな疾病負担を抱えており、予防接種事業の導入は大きな課題であったが、ワクチンの開発および膨大な接種対象人口による予算の問題などの障害があった。1986年には国産の血清由来のワクチンがはじめて生産され (Zhou et al. *Chinese Med J* 2008)、1988年には B 型肝炎ワクチン予防接種が漸次導入された (Yao et al. *Gut* 1996)。この結果、北京における 1980 年と 1990 年の調査結果を比較すると、キャリア割合の減少がみられたとしている (Yao et al. *Gut* 1996)。その後国産の recombinant ワクチンの生産が始まり、1991年には国産ワクチンの母子感染予防への有効性を示す報告がなされた (Zhang Q et al. *Chinese J Virology* 1991)。1992年に中国保健省は、すべての乳児に B 型肝炎ワクチンを接種することを提言したが、接種費用は保護者負担としたために、都市部などでは接種率が上がったものの、農村部

などでは低いままであった (Liang XF et al. *Vaccine* 2009)。1999年に行われた予防接種事業評価においては、B型肝炎ワクチン3回の接種率は全国では70.7%であったが、北京では99%、チベットでは7.8%と地域により大きな差が見られた (Liang XF et al. *Vaccine* 2009)。2001年の保健省の調査によると、同年に生まれたこどもの接種率は82.4%であったが、西部と農村部における低さは同様であった (衛生部報告 2005)。このために、2002年に衛生部は「全国 B 型肝炎ワクチン予防接種実施方案」を策定し、これによってすべての子供が接種対象となり、ワクチン自体の費用は無料 (手技料は有料: 1回接種あたり1.1ドル) になり、2005年からは接種手技料も含めて無料となった (Liang XF et al. *Vaccine* 2009)。

現在のワクチン接種のスケジュールは、世界保健機関のスケジュールに準じており、出生後24時間に初回接種、1か月後に2回目の接種、6か月後に3回目の接種となっている。このスケジュールは、新生児に出生後24時間以内にHBVワクチンを接種すると、垂直感染の約9割が予防できるとの報告 (WHO. *Weekly Epidemiol Rec* 2004) に基づいており、高価なガンマグロブリンを使用せずに垂直感染を予防できる点で、極めて費用対効果が高いキャリア予防法となっている。

(2) 「2006～2010年全国B型病毒性肝炎防治規画 (全国B型肝炎予防治療計画)」

中国衛生部は、B型肝炎予防接種事業は成功を収めているものの、B型肝炎対策そのものはまだ不十分であるとの認識のもとに、予防接種事業を中心としながら、水平感染・医原性感染予防、検査・サーベイランスの強化も含めた総合的な5カ年計画である「2006-2010年全国B型肝炎予防治療

療計画」を2006年初頭に策定した(参考資料)。本案においては、3つの具体的数値目標(①5歳以下児童のHBs抗原陽性率を1%以下にする。②全国民のHBs抗原陽性率を7%以下にする。③全住民のHBs抗原陽性率が既に7%以下の省においては更に1%以上上げる。)を掲げて、その目標の下に、ワクチン接種率、住民の肝炎についての知識の向上と保健従事者のトレーニング、肝炎サーベイランスの確立、医療行為および予防接種における安全注射の実施について、具体的な活動指標を設定している。また、この計画は毎年その進展状況を評価し、それに基づいて活動を改善することとしている。

(3) 水平感染予防を目的にした肝炎対策

1) 家庭における水平感染への対策としては、

「2006-2010年中国B型肝炎予防治療計画」において、婚前HBs抗原検査を奨励し、陽性者の配偶者にはB型肝炎ワクチンを接種すること、HBs抗原陽性患者が家庭内にいる場合、その他の家族にB型肝炎ワクチンを接種し、家庭内感染を防ぐこと、HBs抗原陽性者にはコンドームを積極的に奨励し、性的感染を予防するなど具体的な対策が挙げられている。安全注射の実施に関する報告・研究は極めて少ないが、医療従事者に対する教育と注射機材の供与により、キャリアでない乳児のキャリア化が1歳と2歳においてそれぞれ15.4%から3.3%に減少したとの報告がある(Ma et al. Chinese J Virology 1991)。

2) 安全な血液の供給

中国輸血協会によると、1999年の中国全体の全血献血者におけるHBsAg、HCV抗体陽性割合は、それぞれ3.1%、1.1%であったとして

おり、安全な血液の供給は重要な課題である。中国の血液供給制度に関する英文報告は極めて限定的であるが、その概要は以下のようである。

日本と同様に、中国においても過去には血液供給は各医療機関などにおける売血に依っていたが、1978年には公民義務献血制度が導入され、血液供給源・献血の実施基準・供血者についての全国的な統一が初めてなされた(Yin et al. Japanese J of Transfusion Med 2003)。しかし、職場における献血量の割り当てや報奨金制度により、その後同制度は有償献血制度の側面をもって維持され、また1990年度以降の経済の改革開放政策とともに無免許の売血施設も多数運営されるようになっていた(Shan et al. Lancet 2002)。これらの施設で献血された血液は安全検査が十分になされず、このために中国のHIV感染は主に輸血から広がったとされている(Yin et al. Japanese J of Transfusion Med 2003, Adams et al. Social Science and Med. 2009)。また、無許可の売血施設においては献血者間のHIV、HCV感染も広がった(Shan et al. Lancet 2002)。このために1990年代から中国政府は血液供給の管理のための法整備に乗り出し、1998年には「医療用血液の安定供給と献血者の安全の確保」を目的として、無償かつ自発的な献血を奨励するための献血法が成立した。同法に基づいて、血液事業は衛生行政部局の主管となり、省・市・県ごとに血液センター、中央血液センター、血液保管センターなどが設置されることになった。2000年までに全国の市以上の中央血液ステーションは325カ所があり、設定した行政区の95%に設置されたとされているが、農村地域でまだ整備は不十分であるところもある。献

血者は18～55歳の健康人とされ、献血された血液に対してHBsAg、HIV抗体、梅毒検査など7項目の検査を行うこととしている。献血法の施行により、自発的献血の割合は1996年の11%から2000年の67%に増加したとされる(Shan et al. Lancet 2002)。(なお、最近の人民網の報告によると、都市部ではその後も無償献血率は増加していると報告されている。たとえば2007年の上海では9割程度)。また、上海においては、血液製剤による健康被害(2005年時点ではHCV感染のみ)が生じた際の被害救済制度が1996年から運営されている(Qu et al. Japanese J of Transfusion Med 2006)。

D. 考察

中国は世界最大の人口と広大な国土、多様な人種と生活習慣を持つ国であり、肝炎・肝癌の罹患状況と疫学特性についても極めて大きな地域差があると考えられる。よって、その現状を一部の地域の結果で代表することは適当ではない。このために、疾病負担および病因についての研究結果の解釈においては、同国国内におけるその普遍性について考慮する必要がある。また、近年導入されたB型肝炎予防接種事業、献血事業などに関連した研究報告は、それを肯定的に記述するだけにとどまるものが多く、事業の問題点や今後の課題を検討した報告は限定的である。この点は中央集権的な社会体制が研究発表にも影響していると考えられる。中国からの研究報告を解釈するにおいては以上の点に留意する必要があると思われる。

1992年の全国血清疫学調査の報告においては、調査方法、結果の信頼区間および引用文献が必ずしも十分示されていないなど、その記述に不明確

なところがあること、そして、その結果については、1988年から漸次導入されたとされているB型肝炎ワクチン予防接種の効果が明確に認められないなどの疑問もあり、また、5歳未満の対象者数が相対的に少なく、この年齢層における対象者には偏りのある可能性も考えられる。よって、その結果の解釈には留意が必要である。ただし、1) キャリア割合については、国内の特定の地域からの過去の複数の単発調査でも数%から20%程度であり、本調査のsubgroup分析でみられた範囲にほぼ一致していること、2) 台湾において大陸出身者の公務員22707人を検査(RIA)した結果、その15.2%がキャリアであり、出身省により違いがあり、揚子江南部の地域の出身者での割合が高かったこと(Beasley et. al. Hepatology 1982)などは、1992年の調査結果にほぼ一致していることから考えると、同調査結果は中国における罹患状態の概要を把握するには参考になる資料であると思われる。

特定の地域からのキャリア割合の単発報告においては、HBV、HCVともに地域較差があり、特にC型肝炎の感染割合の報告の中には、わが国の割合からみるとかなり高い値の報告もみられていた。これは真の地域差だけでなく、サンプルの偏り、検査方法の差などを反映していると思われる。しかしながら、わが国と同様に中国でもHCVの主な感染源は医原性であると考えられ、感染原となりうるハイリスク者の割合および感染原因となりうる医療行為の分布にも地域差があるために、真のキャリア割合にも大きな地域差があることは妥当と思われる。過去において、中国と政治・医療体制が類似していたモンゴルにおいても、高いHCV感染率が報告されている。

肝癌発癌に関する HBV キャリア状態の相対危険を評価した報告においては、OR には 4-103 と大きな範囲がみられた。1980-90 年代の日本の研究においては OR は 6-46 程度（女性に限定した meta-analysis 論文では 42）であり、この OR の範囲のみからみるとほぼ同程度のリスクとなっている。ただし、ここにおいては研究対象症例数や HCV 抗体の有無等の調整要因も考慮して今後検討比較する必要がある。また、肝癌発癌に関する HCV 感染の相対危険についての報告においては、いずれも日本からの過去の報告（症例対照研究では 20-100 程度）よりはかなり低い値になっていた。この理由としては、Genotype 分布や調整因子の違い、また喫煙やアフラトキシン暴露などベースラインの肝癌リスクの違い、平均余命などの違いなどがありうる。HBV 感染における相対危険との比較も含めて、その詳細については今後の検討が必要である。

HBV は中国において最も重要な肝癌の risk factors であるが、1992 年において人口の 10% 近くに上ると推定されたキャリアのうち、肝癌になるものは限定的である。よってキャリアにおける肝癌の予防においては、キャリア状態以外の risk factors の同定と可能な場合はそのリスクの予防が必要である。今回レビューを行った文献では予防可能な risk factors としてはアフラトキシン暴露や喫煙があるが、罹患におけるその意義に関しては今後もエビデンスの蓄積が必要である。

特にアフラトキシンと肝癌罹患の関連についての研究では、肝炎ウイルスとアフラトキシンの暴露のリスクの非常に高い地域のある中国は、貴重な研究フィールドとなっている。上述した研究などからみると、少なくともキャリアにおいてはアフラトキシンと発癌には関連があると考えら

れる。ただし、アフラトキシンの汚染は中国南東部の沿岸部に広がっているとされているものの、その汚染を実際に定量的に評価した調査は穀物が主であり、ヒトを対象にモニタリングした研究はいまだ限定であり (Qiao YL, Chen JG: personal communication)、汚染地域とされている地域で実際にどれほどの人口が暴露されているかについては、必ずしも明らかではないと考えられる。よって、肝癌罹患においてアフラトキシンがもたらす疾病負担の評価においては、今後も疫学エビデンスの蓄積が必要である。

また、キャリアにおける肝癌の risk factors としては、ウイルス側の要因としての genotype が近年知られてきているが、医療機関における患者対象研究以外の疫学研究においては、情報の入手が困難であるため、Genotype の違いを考慮した報告は限定的である。この点もデータの解釈時には留意が必要である。

予防接種事業の導入により、中国全土において B 型肝炎対策は大きく進みつつあり、将来的に B 型肝炎の疾病負担は大幅に減少することが期待できる。しかしながら、HCV 抗体保有割合の全国推計は 3.2% とされ、わが国の推定値より高い値になっている。HCV 感染割合は、地域によって非常に高いところも見られており、B 型肝炎対策がすすむにつれ、肝炎・肝癌対策における課題は C 型肝炎対策に移行することが予測される。HCV 感染については、ワクチンのような安価かつ有効性の高い予防方法がなく、また治療も非常に高価であるために、将来の疾病負担の予防には現在の対策が不可欠であり、そのためには医原性感染の予防の強化が急務である。また、中国においては HCV 感染についての疫学的研究自体が希少であり、この分野での研究の蓄積の多いわが国

との協力が行われながら、今後の研究が進展することが希望される。

E. 結論

B 型肝炎は中国において最も重要な肝癌の risk factor であるが、キャリアのうち肝癌になるものは限定的であり、キャリアにおける肝癌の予防においては、キャリア状態以外の risk factor の同定とそのリスクの予防が必要である。予防可能な risk factor としてはアフラトキシン暴露や喫煙が知られているが、罹患におけるその意義に関しては今後も疫学的エビデンスの蓄積が必要である。また、予防接種事業の導入により中国全土において B 型肝炎対策は大きく進みつつあり、今後肝炎・肝癌対策における課題は C 型肝炎対策に移行することが考えられる。HCV 感染については医原性感染の予防の強化が急務である。また、中国においては HCV 感染についての疫学的研究自体が希少であり、この分野での研究の蓄積の多いわが国との協力が行われながら、今後の研究が進展することが希望される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

Masahiro TANAKA , Hideo TANAKA, Hideaki TSUKUMA, Akiko IOKA, Akira OSHIMA, Toshitaka NAKAHARA. *Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: A possible role of hepatitis B virus.* Journal of Viral Hepatitis 2009 (on line publication)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞

中国における B 型肝炎予防接種事業に関しては、国立国際医療センターの蜂矢正彦博士、世界保健機関西太平洋事務局の高島義裕博士、からの資料の提供を受けた。ここで謝辞を捧げる。

資料：2006～2010年全国B型肝炎ウイルス感染予防計画（2006年1月）

中華人民共和国衛生部

（2006-2010年中国B型肝炎予防治療計画：抄訳）

I. 現状

《全国B型肝炎ワクチン免疫接種実施方案》により、2002年にB型肝炎ワクチンは予防接種拡大計画(EPI)に組み込まれた。1992-1995年の全国肝炎血清疫学調査によると、B型肝炎の感染率は57.6%、キャリア率は9.75%であり、全国6.9億人が感染を経験しており、その中で1.2億人がキャリアであり、現在2000万人の慢性肝炎患者がいると推計されている。B型肝炎は患者だけでなく、家庭・社会にも影響を及ぼし、貧困の原因にもなっている。解決すべき健康課題の第一である。

しかし要求と現実には大きな差がある。原因として、政府・関係部門指導者の、B型肝炎予防対策の重要性、切迫性に対する認識不足があり、長期的展望、政策保証がなかった。B型肝炎予防対策への経費も不足であり、成果に影響が出ている。B型肝炎予防対策は、国民の健康、社会経済発展、小康社会実現に意義があるものとして本計画を定める。

II. 目標・活動指標

(ア) 総合目標：予防を主とし、治療を合わせた総合政策をとる。新生児とハイリスク群を優先し、2010年までにB型肝炎発病率、キャリア率を低下させ、よって肝硬変・肝癌死亡を減少させる。

(イ) 具体的目標

- 1、5歳以下児童のHBs抗原陽性率を1%以下にする。
- 2、国民のHBs抗原陽性率を7%以下にする。
- 3、全住民のHBs抗原陽性率が既に7%以下の省は、もとのキャリア率から更に1%以上上げる。

(ウ) 活動指標

2010年までに：

- 1、新生児B型肝炎ワクチン3回接種率を、郷単位で90%以上にする。
- 2、新生児生後24時間以内B型肝炎ワクチン初回接種率を、東部省区、中部省区、西部省区でそれぞれ90%、80%、75%とする。
- 3、2002年後出生のB型肝炎ワクチン未接種児童への補充接種率を95%以上にする。
- 4、住民のB型肝炎予防治療知識正答率を80%以上にする。
- 5、B型肝炎予防治療に従事する、医療機構や人員資質の認証・評価制度を建設し、B型肝炎予防治療従事医療スタッフ全員にトレーニングを行なう。
- 6、B型肝炎疫学サーベイランス、実験室検査ネットワークを完成する。
- 7、安全注射を実施する。予防接種及び医療注射では、全てディスポ注射器を使用する。拡大予防接種計画(EPI)に組み込まれた予防接種には、再利用ができない注射器を使用する。

III. 予防治療戦略・政策

(ア) B型肝炎ワクチン予防接種の強化

- 1、EPIによるB型肝炎ワクチン接種に成果を上げる。

B型肝炎ワクチン接種率の向上を目的として、合理的な予防接種サービスの形式と接種スケジュールを確定する。流動人口や計画外出生児の管理を徹底し、有効な対策を制定実施する。

農村地区での施設分娩率を上げて、生後24時間以内B型肝炎ワクチン初回接種率も向上させる。県級CDC・母子保健機構は、郷村医へのトレーニングを強化し、妊産婦への宣伝を行い、B型肝炎ワクチン初回及時接種の正確な知識を広め、参加意識を高める。各地域では、家庭出産新生児への及時接種を行なう郷村医に対して、妥当な奨励を与えなければならない。

予防接種証制度を真剣に完成する。CDC及び各レベルの接種単位は、出生児童接種証活動を成功させる必要があり、自ら、あるいは教育部門と協力して、入学・入園時予防接種証検査制度を確立し、またB型肝炎ワクチン3回接種を終えていない児童に対し、補充接種を行なう。

2002年以後出生児童へのB型肝炎ワクチン接種漏れ補充接種活動を行なう。自己請願を前提として、小児以外の重点住民、ハイリスク人口層へB型肝炎ワクチンを接種する。

(イ) HBV伝播の抑制

HBVの血液由来伝播経路を断つ。

- 1、《伝染病防治法》・《献血法》を正しく執行する。
- 2、診療中の血液由来感染の予防・抑制対策を実施し、安全医療を保証する。
- 3、人体に使用する医療機器管理を強化する。ディスポ医療機材の重複使用を禁止する。使用済みディスポ医療機材は、《医療廃棄物管理条例》、《医療衛生機構医療廃棄物管理弁法》に従い処理する。
- 4、医療及び予防注射は、必ずディスポ注射器、AD注射器を使用する。
- 5、医療衛生スタッフの職業曝露感染を予防する。
- 6、理髪、美容、マッサージなど公共的場所の消毒管理を強化する。
- 7、重点住民層へのB型肝炎予防治療活動を強化する。婚前HBs抗原検査を奨励し、陽性者の配偶者にはB型肝炎ワクチンを接種する。妊産婦にHBs抗原検査を奨励し、陽性妊産婦には、その新生児に出生24時間内B型肝炎ワクチン初回接種を行なうこと、母乳を止めることを要求し、母子感染を断つ。HBs抗原陽性患者が家庭内にいる場合、その他の家族にB型肝炎ワクチンを接種し、家庭内感染を防ぐ。HIV/AIDS予防治療活動と連携して、HBs抗原陽性者にはコンドームを積極的に奨励し、性的感染を予防する。

(ウ) 法に基づき、基準や監督管理を強化し、診療サービスの規範化を行なう。

(エ) B型肝炎サーベイランスシステムの建設

1、血清疫学調査の実施。

全国統一血清疫学調査方案を制定し、ベースライン及び接種プログラム実施後の全国疫学調査を実施し、B型肝炎の感染状況、流行状況を把握し、具体的対策を制定し、政策やプログラムの効果評価の基礎とする。

2、全国B型肝炎サーベイランス定時報告システム建設。

(1) B型肝炎サーベイランス診断基準を改善し、全国B型肝炎サーベイランス方案を制定する。各レベル医療機構は、B型肝炎診断基準・サーベイランス方案の具体的内容や要求に基づき、サーベイランス症例の基本情報報告を行なう。

(2) B型肝炎実験室検査ネットワークを建設する。《全国 B型肝炎実験室検査工作技術規範》を制定し、実験室ネットワークのスタッフトレーニングを強化し、B型肝炎実験室診断の水準を高める。

(3) 定期的に、サーベイランス症例診断や全国 B型肝炎実験室検査工作の質を評価する。中国 CDC は、各種 HBV 検査試薬の評価・選択を行い、サーベイランス活動の指導・規範化を行なう。

3、重点住民層の B型肝炎感染状況サーベイランス。

中国 CDC は全国重点人群 B型肝炎感染状況サーベイランス方案を制定し、15 歳以下の B型肝炎症例に疫学調査・実験室検査を行い、同時に妊産婦や医療スタッフなどの人口層の HBV 感染状況サーベイランスも実施し、それを基にハイリスク人口層への予防戦略・政策を制定する。

4、新生児生後 24 時間内初回接種率サーベイランス。

各レベルの CDC は予防接種工作規範の要求を参照し、定期的に新生児生後 24 時間内初回接種率と 3 回接種率の、無作為抜き取り調査を行い、新生児 B型肝炎ワクチン接種活動の発展評価の基礎データとする。

(オ) 宣伝教育を強化し、全住民の B型肝炎予防治療意識を高める。

(カ) 衛生監督関係の法律執行を強化する。

IV. 保障措置

(ア) 本政策への、政府の重視度を高め、リーダーシップを強化する。

(イ) B型肝炎予防治療チームを組織し、専門スタッフの資質を高める。

(ウ) 関連部門の連携を強化し、健康教育を推進し、全社会の動員と参加を実現する。

(エ) 国際交流、協力を強化する。B型肝炎抑制の先進技術や成功経験を吸収、参照、拡張普及する。

国際機関や外国政府との資金や技術面の交流、協力、援助を積極的に推進し、B型肝炎制御活動を促進する。

(オ) B型肝炎予防治療の応用研究を推進する。：国でも地方でも積極的に B型肝炎予防治療研究を推進し、鍵となる技術的問題を解決する。現在の研究重点は、全国 B型肝炎疫学調査であり、急性・慢性 B型肝炎の鑑別診断方法の研究であり、B型肝炎診断試薬の臨床応用への効果の持続性評価・質の維持であり、B型肝炎ワクチンの免疫効果・免疫持続性の評価と新型 B型肝炎ワクチンの研究であり、成人への B型肝炎免疫戦略であり、HBV キャリアの自然陽転とその治療の研究と HBV 治療薬の開発である。

V. 各地域は毎年必ず、プログラム実施状況を調査し、問題を発見したらすぐに解決を図る。プログラム実施効果の評価レビューを定期的に行なう。衛生部は各地域のプログラム実施状況を監督検査指導する。

厚生労働科学研究費補助金(第3次対がん総合戦略研究事業)
分担研究報告書

環境発がん物質における日中間の研究連携に関する研究

研究分担者 戸塚ゆ加里 国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト 室長

研究要旨

白菜などに含まれるインドール-3-アセトニトリル(IAN)のニトロソ化合物であるニトロソインドール-3-アセトニトリル(NIAN)は、サルモネラ菌に対して代謝活性化酵素非存在下で変異原性を示す。NIAN をスナネズミに胃内投与したのち、*H. pylori*を感染させると、約3割の動物の腺胃に分化型腺がんが発生する事が知られている。白菜等のアブラナ科の野菜には IAN 等のインドール化合物を多く含み、日本のみならず中国においても頻繁に摂取されていると思われ、これらのインドール化合物がアジア地域における胃発がんに関わっている可能性が示唆された。一方、中国のタクシー運転手を対象として、尿中1-ニトロピレン(1-NP)代謝物を測定したところ、運転手の尿中代謝物濃度が日本人と比べて15倍以上高いことが報告されている。また、日本国内における粉塵の濃度と変異原性についても測定してみた所、中国大陸からの気塊の流入と相関する傾向があることがわかった。以上のような日本と中国に共通した環境発がん物質のヒト発がんへの関与に関して研究連携を進める予定である。

研究協力者

鳥羽 陽・金沢大学 准教授

渡辺 徹志・京都薬科大学 教授

A. 研究目的

中国、日本等のアジア地域に共通して高い罹患率を示す胃がんを含む上部消化管がんの要因の探索と、両国民が共通して曝露している環境発がん物質の曝露レベルの評価およびヒト発がんへの関与に関して研究の連携を進めることを目的とした。

B. 研究方法

①NIAN をスナネズミに 100 mg/kg の容量で週 2 回、3 週間にわたり胃内投与したのち、*H. pylori*を感染させ一年半程飼育し、胃発がん率について検討し

た。

②中国遼寧省瀋陽市においてタクシー運転手 10 人の協力を得て採尿し、尿中 1-NP 代謝物を LC-MS/MS 法により分析した。また、タクシーの車内及び車外にはパーソナルエアサンプラーを設置して粉塵を捕集し、尿中 OHNPs との関係について検討するために PM2.5 中 1-NP 濃度レベルを測定した。

③日本国内13カ所で粉塵捕集を行い、粉塵濃度と変異原性活性について Ames test を用いて調べた。

(倫理面での配慮)

動物実験を実施する場合やヒト由来試料等を使用する場合には、各班員が所属する研究機関の倫理委員会の承認を得たのちに行う。特に被験者の人権

の擁護、個人情報保護に十分配慮し、得られた試料は目的とする項目のみの測定に使用し、被験者の個人情報は調査以外の目的には用いないこととする。組換えDNA実験を行う場合には、各班員の所属する研究機関の委員会の許可を得たのち規定に従い実施する。また、本研究では、変異原物質や発がん性が予想される化合物を扱うことから、それらによる環境汚染を起ささないよう、取扱いに十分注意して実験を行う。

C. 研究結果

①NIAN は、サルモネラ菌に対して代謝活性化酵素非存在下で変異原性を示す。NIAN をスナネズミに 100 mg/kg の容量で週 2 回、3 週間にわたり胃内投与したのち、*H. pylori* を感染させ一年半程飼育すると、約3割の動物の腺胃にがんが発生する事がわかった。

②中国のタクシー運転手から得た試料を用いて尿中 1-NP 代謝物を測定したところ、運転手の尿中代謝物濃度が日本人と比べて 15 倍以上高かった。また冬季の車内の 1-NP 濃度が低いにも関わらず、尿中代謝物濃度が高い傾向にあり、乗車中の自動車排ガス曝露に加えて、石炭暖房のような他の発生源の影響も示唆された。

③日本国内における粉塵の濃度と変異原性についても測定してみた所、春期において、粉塵濃度および変異原性が高い日と低い日があることがわかった。また、粉塵濃度および変異原性が高い日には、後方流跡線解析により中国大陸からの気塊が日本国内に流入している傾向があることがわかった。

D. 考察

胃がんは、中国、日本等のアジア地域に共通して高い罹患率を示す。白菜等のアブラナ科の野菜には IAN 等のインドール化合物を多く含み、日本のみ

ならず中国においても頻繁に摂取されていると思われる、これらのインドール化合物がアジア地域における胃発がんに関わっている可能性が示唆された。また、1-NP 等の芳香族炭化水素化合物は、両国民が共通して曝露している環境発がん物質である。これら化合物は肺がんを始めとする様々なヒトのがんへの関与が示唆されているものであり、今後は、これら化合物の曝露レベルの評価およびヒト発がんへの関与に関して日中間で研究の連携を進めることが必要だと思われる。

E. 結論

日本と中国に共通した環境発がん物質のヒト発がんへの関与に関して研究連携を進めることが必要である。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Ohe T, Suzuki A, Watanabe T, Hasei T, Nukaya H, Totsuka Y, Wakabayashi K. Induction of SCEs in CHL cells by dichlorobiphenyl derivative water pollutants, 2-phenylbenzotriazole (PBTA) congeners and river water concentrates. *Mutat Res.* 678; 38-42, 2009.
- 2) Nishigaki R, Watanabe T, Kajimoto T, Tada A, Takamura-Enya T, Enomoto S, Nukaya H, Terao Y, Muroyama A, Ozeki M, Node M, Hasei T, Totsuka Y, Wakabayashi K. Isolation and Identification of a Novel Aromatic Amine Mutagen Produced by the Maillard Reaction. *Chem Res Toxicol.* 22; 1588-1593, 2009.
- 3) Totsuka Y, Higuchi T, Imai T, Nishikawa A, Nohmi T, Kato T, Masuda S, Kinoshita N, Hiyoshi K, Ogo S, Kawanishi M, Yagi T, Ichinose T, Fukumori N, Watanabe M, Sugimura T, Wakabayashi K.

Genotoxicity of nano/microparticles in in vitro micronuclei, in vivo comet and mutation assay systems. Part Fibre Toxicol. 6(1);23, 2009.

4) Nishimura K, Totsuka Y, Higuchi T, Kawahara N, Sugimura T, Wakabayashi K. Analysis of an RNA adduct formed from aminophenylnorharman. Nucleic Acids Symp Ser (Oxf). 53; 211-2, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし