

Figure 2. Topography of the oral mucosa modified from Roed-Petersen *et al.* (12). The numbered locations are referred to in Table II.

Table II. Site involvement and clinical form of oral lichen planus (OLP) in subjects with HCV infection.

No.	Sex	Type	Smoking history	2000	2001	2002	2003	Course of OLP
1	F	Reticular	Negative	30	30	24, 30	24, 30	No change
2	M	Reticular	Negative	20	20	20	20	No change
3	F	Erosive	Negative	15, 16, 19-21, 23, 25, 27, 28, 31, 33, 34, 37, 39, 40, 46, 47	15, 16, 19-21, 23, 25, 27, 28, 31, 33, 34, 37, 39, 40, 46, 47	Not screened	Liver cirrhosis death	Unknown
4	F	Erosive	Negative	14, 19, 20	Not screened	Not screened	14, 19, 20	Exacerbation
5	F	Erosive	Negative	20, 45	Not screened	20, 45	Not screened	Unknown
6	F	Erosive	Negative	Not screened	19, 20, 47	Not screened	14, 19, 20, 46, 47, 51	Exacerbation
7	F	Reticular	Negative	ND	19, 55	Not screened	19, 55	No change
8	F	Reticular	Negative	Not screened	20, 26, 30	20, 26, 30	20, 26, 30	No change
9	M	Reticular	Negative	ND	46	29, 30, 35, 36, 46	29, 30, 35, 36, 46	No change
10	F	Reticular	Negative	Not screened	26, 30	26, 30	26, 30	No change
11	F	Erosive	Negative	ND	ND	14	14	No change
12	F	Erosive	Negative	Not screened	Not screened	17	17	Alleviation
13	F	Reticular	Negative	ND	Not screened	30	30	No change
14	F	Reticular	Negative	ND	ND	29	29	No change
15	F	Erosive	Positive	Not screened	Not screened	14-16, 19, 20, 24, 26, 32, 44, 45, 51, 52	Not screened	Unknown

ND, not detected. The numbers below the dates refer to locations in the oral mucosa as seen in Fig. 2.



Figure 3. A representative oral erosive lichen planus on the right buccal mucosa.

We conducted an epidemiological investigation to ascertain the possible correlation between OLP and HCV infection in patients living in Western Japan (9-11,18), where the prevalence of HCV infection is the highest in the country (15,19). We found the incidence of OLP in our patients to be higher than in the general population. OLP aside, the prevalence of other extrahepatic manifestations in subjects with anti-HCV was also higher than in those without HCV (10).

We previously reported a study on an HCV hyperendemic area, O town, with a population of approximately 3,900 in the northwest region of the Hiroshima prefecture in Honshu, Japan (11). The incidence there of subjects with 1 or more extrahepatic manifestations of HCV was 66.1%. In the present investigation, we examined extrahepatic manifestations in the same place over a 4-year period. Inhabitants with HCV infection had various extrahepatic manifestations, including OLP. The prevalence of OLP increased with the age of the subjects. This is consistent with an earlier study of inhabitants of the Fukuoka prefecture (20).

Patients with HCV-associated HCC in Japan are aging. People with chronic HCV infection should be monitored and followed carefully for extrahepatic manifestations. It is necessary for physicians and dentists to have an increased awareness of OLP in order for it to be detected at an early stage and treated promptly.

#### Acknowledgments

As a project for establishing new high technology research centers, this study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) (No.18592213) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan and by the Second Award Fukuoka Field of Medicine from the Medical Care Education Research Foundation.

#### References

- Gumber SC and Chopra S: Hepatitis C. A multifaceted disease. *Ann Intern Med* 123: 615-620, 1995.
- Zignego AL and Brechot C: Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 31: 369-376, 1999.
- Jubert C, Pawlotsky JM, Pouget F, *et al*: Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 130: 73-76, 1994.
- Pawlotsky JM, Dhumeaux D and Bagot M: Hepatitis C virus in dermatology. A review. *Arch Dermatol* 131: 1185-1193, 1995.
- Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, *et al*: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 328: 465-470, 1993.
- Huang MJ, Wu SS and Liaw YF: Thyroid abnormalities in patients with chronic viral hepatitis. *Hepatology* 20: 1651-1652, 1994.
- Piperno A, D'Alba R, Roffi L, Pozzi M, Farina A, Vecchi L and Fiorelli G: Hepatitis C virus infection in patients with idiopathic hemochromatosis (IH) and porphyria cutanea tarda (PCT). *Arch Virol (Suppl. 4)*: S215-S216, 1992.
- Petit JM, Bour JB, Galland-Jos C, *et al*: Risk factors for diabetes mellitus and early insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 35: 279-283, 2001.
- Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, Tanikawa K and Kameyama T: High incidence of oral precancerous lesions in a hyperendemic area of hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 8: 173-177, 1997.
- Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, Ryu F and Ueno T: High incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 119: 882-883, 2000.
- Nagao Y, Tanaka J, Nakanishi T, *et al*: High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area. *Hepatol Res* 22: 27-36, 2002.
- Roed-Petersen B and Renstrup: A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing. Its application to 560 leukoplakias. *Acta Odontol Scand* 27: 681-695, 1969.
- Higuchi M, Tanaka E and Kiyosawa K: Epidemiology and clinical aspects on hepatitis C. *Jpn J Infect Dis* 55: 69-77, 2002.
- Niederer C, Lange S, Heintges T, *et al*: Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 28: 1687-1695, 1998.
- Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A and Tanaka E: Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 127 (Suppl. 1): S17-S26, 2004.
- Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P and Bianchi FB for the Italian Association of the Study of Liver (A.I.S.F.) Commission on Extrahepatic Manifestations of HCV Infection: Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Dig Liver Dis* 39: 2-17, 2007.
- Nagao Y, Ikeda N, Fukano H, Hashimoto S, Shimozato K and Warnakulasuriya S: Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. *J Oral Pathol Med* 34: 532-539, 2005.
- Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, Itoh K and Kameyama T: Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 25: 910-914, 1995.
- Hayashi J, Yoshimura E, Nabeshima A, *et al*: Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients and the general population in Fukuoka and Okinawa, Japan. *J Gastroentol* 29: 276-281, 1994.
- Nagao Y, Kawaguchi T, Tanaka K, Kumashiro R and Sata M: Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area. *Int J Mol Med* 16: 291-296, 2005.

医療の新しいパラダイム

# EBMジャーナル

2007年 [隔月刊]

Vol.8 No.2

特大号

3月号

特集

# 検診 エビデンスと論争点

## ●ガイドラインの現状

- 癌検診の有効性評価ガイドライン
- 基本健診の系統的評価(福井班)
- 検診ガイドラインとリスクコミュニケーション
- 医療制度改革のなかの検診

## ●癌検診のエビデンス

- 胃癌検診
- 大腸がん検診
- 肺癌検診の有効性評価に関わる現況
- 乳癌検診
- 前立腺癌検診
- 子宮頸癌検診
- 肝炎ウイルス検診(肝炎・肝癌検診)

## ●各種疾患に対する検診のエビデンス

- 循環器検診
- 2型糖尿病のスクリーニングの有用性
- 骨粗鬆症検診
- 高齢者総合機能評価(CGA)
- 認知症検診
- 一般診療・プライマリケア場面におけるうつ病のスクリーニングテストの有用性は確立されていない
- 脳ドック
- 腎疾患検診
- 緑内障検診

## ●検診の場での生活習慣改善のエビデンス

- 高コレステロール血症・高血圧・耐糖能異常に対する生活指導のエビデンス
- 禁煙治療
- 運動指導

## 連載

- はじめて! ひはんてき ぎんみ⑦
- EBMラウンド②③
- リレーエッセー「EBM千夜一夜」⑦
- 英語文献なんてこわくない!⑭



## 癌検診のエビデンス

# 肝炎ウイルス検診 (肝炎・肝癌検診)

田中純子, 片山恵子 ◎広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学  
Tanaka Junko Katayama Keiko

- Point**
- わが国の肝癌の予防を最終的な目標とする「肝炎ウイルス検診」は、2002年4月の開始から4年余りを経て、ようやくその意義が浸透し始めたといえる。
  - これまでに蓄積されてきた疫学的、臨床病理学的成績を元に、肝炎ウイルスキャリアの拾い上げから適切な治療に至る組織的な対応策を地域単位で確立し、実施に移していけば、肝炎ウイルスキャリアのQOLの向上、肝発癌の予防、ひいては人為による肝癌死亡数の減少がもたらされることは明白であるといえる。

1970年代の半ばから増加の一途をたどってきた肝癌による死亡者数は2000年代に入って年間3万人を超え、臓器別にみた悪性新生物の死亡順位では肺癌、胃癌に次いで第三位の位置を占めるに至っている<sup>1)</sup>。ほかの臓器の癌とは異なり、肝癌はそのほとんどが肝炎ウイルス〔B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)〕の持続感染に起因することが知られている<sup>2)</sup>。したがって、HBV・HCV持続感染者(HBV・HCVキャリア)対策がすなわち肝癌対策であるといえることができる。

肝炎ウイルスキャリア対策は、感染の予防によるキャリアの新規発生の予防と、自覚しないままの状態に潜在し続けてきたキャリアの拾い出しから治療に至る一連の組織的な対応による肝炎、肝癌対策、の2つに大別することができる。

まず、HBVキャリア新規発生の予防については、その主たる成因であったHBV母子感染予防<sup>3-8)</sup>が1986年から全国規模で実施に移され、ほぼその目的を達成している。

一方、HCVキャリア新規発生の予防については、HCVの発見・同定と、これに続く、特異的な診断法の開発<sup>9, 10)</sup>に伴い、永年にわたって未解決のまま残されてきた輸血に伴うHCVの感染はほ

ぼ克服された<sup>11, 12)</sup>。また、広範な血清疫学調査が行われた結果、1990年代以降のわが国では水平感染および母子感染によるHCVキャリアの新規発生はほとんどみられないといつてよい状態になっていることが確かめられている(Level 3)<sup>13, 14)</sup>。

これらのことから、わが国の肝炎ウイルスキャリア対策は新規感染の予防から、すでにキャリアとして社会に潜在している集団を対象とした肝炎、肝癌対策へとその重点を移し、2002年4月から肝癌の予防を最終的な目的とする「肝炎ウイルス検診」<sup>15-19)</sup>が開始され今日に至っている。

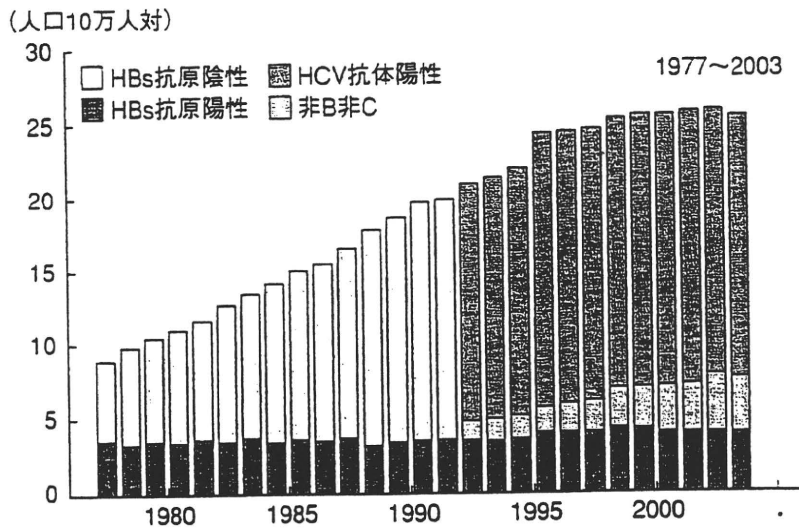
### 肝炎、肝癌検診の疫学的、臨床病理学的背景

#### 成因別にみた肝癌死亡者数の年次推移

成因別にみた肝癌死亡者数(人口10万人対)を①に示す。

肝癌死亡数全体では1970年代半ばから1990年代の終わりまで増加の一途をたどってきたが、2000年代に入りようやく頭打ちの状態となった。成因別にみると、HBVの持続感染に起因する肝癌(B型の肝癌)による死亡数は1970年代後半から





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, 平成16年人口動態統計, 上巻, 2004<sup>1)</sup>より)  
 (日本肝癌研究会, 第9回~第17回全国原発性肝癌追跡調査報告, 1986-2003<sup>20)</sup>より)

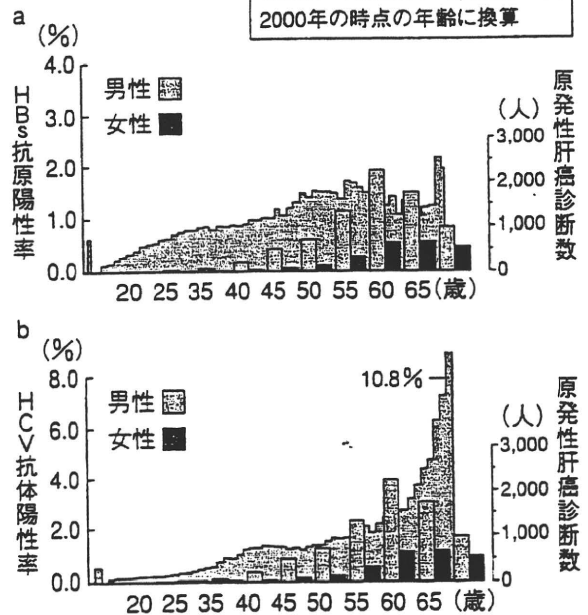
2003年に至るまで増減がないまま推移しており, B型以外の(非B型の)肝癌がこの間の死亡数の増加に寄与していることがわかる。1992年以降HCV感染の特異的な診断が可能となつてからは, かつて非B型の肝癌といわれてきた集団の約90%がHCVの持続感染に起因する肝癌(C型の肝癌)によって占められていることが明らかとなっている。なお, 人口動態統計資料を元に算出すると, 1996~2000年の5年間における肝癌による年平均の死亡数は33,153人であり, このうちの13%はB型の, 81%はC型の, そして残りの6%が非B非C型の肝癌によって占められていることが明らかとなっている<sup>1, 19, 20)</sup>。

肝癌の好発年齢と年齢階級別みた  
 肝炎ウイルス(HBV, HCV)キャリア率との関係

②-a, bは, 厚生労働省のB型・C型肝炎に関する疫学研究班が日本赤十字社との協力の下に算出した年齢階級別みたHBs抗原陽性率・HCV抗体陽性率(Level 4)<sup>21)</sup>と肝癌の好発年齢のヒストグラム<sup>22)</sup>とを重ね合わせたものである。

②-aについてはHBs抗原陽性率をHBVキャ

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



② 年齢階級別みたHBs抗原陽性率・HCV抗体陽性率と肝癌の好発年齢との関係

(厚生労働省, C型肝炎疫学研究班.)

\*: 原発性肝癌診断数<sup>20)</sup>

リア率と読み換えればよく, また, ②-bについては日赤血液センターでは凝集法(HCV PHA法, HCV PA法)を用いてHCV抗体の検査を行って

いることから、それぞれの年齢ごとのHCV抗体陽性率に70%を掛けた値をHCVキャリア率と読み換えればよい（HCVキャリア率はHBVキャリア率の2倍のスケールで表示）。

なお、HBVの持続感染に起因する肝癌（B型の肝癌）はHCVの持続感染に起因する肝癌（C型の肝癌）に比べて6~7歳若い年齢層（50歳代前半）に好発することが知られている。したがって、②-aに示した肝癌の好発年齢のヒストグラムは、やや左方に、また②-bでは、やや右に移動させるとそれぞれHBV・HCVキャリア率と肝発癌との関係をより実態に近いものとして理解することができる。

②-aからは、HBVキャリア率の高い年齢集団が肝発癌の好発年齢のピークと重なり始めたところであり、これから10年余の間、B型の肝癌の新規発生はほぼ増減がない状態が続くことを読み取ることができる。一方、②-bからはC型の肝癌の新規発生はすでにそのピークは通り過ぎたものの、当分の間はB型の肝癌よりは高いレベルでその発生が続くことを読み取ることができる。

なお、広島県内の人口約20万人の肝癌多発地域において行った死亡小票に遡った調査（Level 4）<sup>23, 24</sup>から、肝癌による死亡者の年齢分布のピークは60歳代の終わりから70歳代前半にあることが明らかとなっている。このことと、わが国の肝癌の80%以上はHCVの持続感染に起因すること、数理モデルを用いた解析からHCVキャリアの生涯肝発癌率は男性で34.4%、女性で20.0%と推計されていること<sup>25</sup>、を併せて考えると、近い将来わが国における肝癌死亡の数は徐々にではあるものの減少に向かい始めることを容易に予測することができる。

## 肝炎ウイルス検診の実際

### 目的、対象年齢、検査方法など

肝炎ウイルス検診の最終的な目的は、自覚しないままの状態に社会に潜在する肝炎ウイルスキャリアを検査により見出し、地域単位で組織的、かつ適切な健康管理、治療を行うことにより、肝癌を予防し肝癌による死亡者数を人為的に減らすことにある。

肝癌のほとんどはHBVあるいはHCVの持続感染に起因し、50歳代以降に発生すること、HBVキャリアの約74%、HCVキャリアの約86%は40~69歳の年齢層に偏在している<sup>21</sup>こと、40歳を超える年齢層を対象として検査を行い、見出されたHBV・HCVキャリア集団を適切に治療することにより肝臓の病期（stage）の進展を遅延させること、あるいは阻止できることが明らかになっていること、特に近年ではHCVキャリアに対する治療法が急速に進歩していること、などを背景に、わが国では世界に先駆けて40歳以上の地域住民を主たる対象とした公費負担による「肝炎ウイルス検診」が開始され<sup>17</sup>、2006年度はちょうど5年目を迎えたところである。

「肝炎ウイルス検診」は、節目検診と節目外検診からなり、肝癌のリスク集団を見出すことを目的としているため、キャリアであることが確実に判定できる検査を行う必要がある。このため、HBVキャリアを見出すためには、HBs抗原検査が、またHCVキャリアを見出すためには、HCV抗体検査と、HCVコア抗原検査、およびHCV RNA検査の3者の組み合わせによるスクリーニング法が推奨されている<sup>17, 18, 26-28</sup>。

なお、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まれに起こるにすぎない（献血者集団でみた場合、10万人年当たり2~4人以下）ことから（Level 3）<sup>7, 8, 13</sup>、肝炎

④ 肝炎ウイルス検診—節目、節目外検診により見出されたHBV・HCVキャリア数(2002.4~2006.3)

	節目・節目外検診合計		節目検診		節目外検診	
	受診者数	HBVキャリア数(%)	受診者数	HBVキャリア数(%)	受診者数	HBVキャリア数(%)
2002	1,923,113	24,430 (1.3)	1,291,195	15,239 (1.2)	631,918	9,191 (1.5)
2003	1,849,125	22,520 (1.2)	1,382,663	15,842 (1.1)	466,462	6,678 (1.4)
2004	1,635,934	18,754 (1.1)	1,279,704	13,950 (1.1)	356,230	4,804 (1.3)
2005	1,546,823	17,130 (1.1)	1,205,423	12,735 (1.1)	341,400	4,395 (1.3)
合計	6,954,995	82,834 (1.2)				

	HCVキャリア数(%)		HCVキャリア数(%)		HCVキャリア数(%)	
	受診者数	HCVキャリア数(%)	受診者数	HCVキャリア数(%)	受診者数	HCVキャリア数(%)
2002	1,923,480	31,393 (1.6)	1,298,746	14,672 (1.1)	624,734	16,721 (2.7)
2003	1,830,270	23,491 (1.3)	1,375,583	13,324 (1.0)	454,687	10,167 (2.2)
2004	1,618,751	16,831 (1.0)	1,271,320	10,385 (0.8)	347,431	6,446 (1.9)
2005	1,527,813	13,976 (0.9)	1,196,457	8,909 (0.7)	331,356	5,067 (1.5)
合計	6,900,314	85,691 (1.2)				

ウイルス検診は原則として正しい検査（現在肝炎ウイルスに感染しているかどうかを正しく知ることができる検査）を1回受ければよいことになっている。ただし、その後、肝機能検査上の異常が認められたり、肝炎が疑われるような症状が認められた場合には医師に相談して自主的に検査を受けることが必要である。

### 肝炎ウイルス検診開始後4年目までの成績

厚生労働省がまとめた結果によれば、2002~05年度の4年間に節目、節目外の検診を合わせて、HBVについては695万4,995人が検査を受け、合計8万2,834人(1.2%)のHBVキャリアが見出されている(④)。これに対して、HCVについては690万314人が検査を受け、合計8万5,691人(1.2%)のHCVキャリアが見出されている。節目外検診で見出されたHCVキャリア率は節目検診で見出されたそれと比べて2倍以上の値を示しているが、これは、HCV感染病態の特性（成人が初めてHCVに感染した場合でもその70%前後はキャリア化すること）によること、および市町村の担当者が節目外検診の対象者を適切に選別していること、によると考えられる。

### 対象年齢集団のなかに未発見のまま潜在しているHBV・HCVキャリア数(推計)

2002年度の検診開始から4年の間に肝炎ウイルス検診により把握できたHBV・HCVキャリア数(実数)と、未発見のまま潜在しているHBV・HCVキャリア数(推計数)とを④にまとめて示す。

2006年3月末現在の集計では、わが国の40~75歳(肝炎ウイルス検診の対象年齢)の人口(5,736万人:2006年3月時点)のうちの約12%が検診を受診しているにすぎず、また、自覚症状がないまま社会に潜在する肝炎ウイルスキャリアの約12%が把握されているにすぎないことが明らかとなっている。この成績は、開始後5年目にあたる2007年3月までの数値を加算しても不十分であることは明白であり、今後、さらに肝炎ウイルス検診受診率の向上のために、社会体制を整えるなどの努力が必要であることを示しているといえる。

すなわち、医療保険加入者の約6割<sup>29)</sup>を占める被用者保険加入者(労働者)が肝炎ウイルス検診を受けやすくするための社会のしくみをつくり上げ、職域の働き盛りの年齢集団を対象とした肝炎、肝臓対策をさらに推進することが必要である

④ 肝炎ウイルス検診による把握数と未発見のまま潜在しているHBV・HCVキャリア数(推計)

属性	HBV	HCV
肝炎ウイルス検診 2002～2005年【受診者数】 把握されたキャリア数(%)	[695.5万人] 8.3万人(1.2%)	[690.0万人] 8.6万人(1.2%)
対象年齢集団の人口 【40～75歳, 2006.3現在】 潜在するキャリア総数	[5,736万人] 68.8万人 (5,736万人×1.2%)	[5,736万人] 68.8万人 (5,736万人×1.2%)
把握されないまま潜在しているキャリア数	60.5万人 (68.8万人-8.3万人)	60.2万人 (68.8万人-8.6万人)

ことを示しているといえる。

一方、肝発癌のリスク集団としてのHBV・HCVキャリアはそのほとんどが、無症状のまま病期が進行するという特徴があることから、検診により見出されたキャリアは、症状の有無にかかわらず、早い時期に一度は肝臓専門医による肝病態の進展度(病期)、活動度の診断を受け、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。

「肝炎ウイルス検診」を有効に稼働させるためには、かかりつけ医と肝臓専門医の協力のもとに適切な診断、および治療を行うことが最も重要である。このことから、厚生労働省の研究班の活動の一環として、岩手県、茨城県、石川県、久留米市、広島県などいくつかの地域において、それぞれの地域の特性を生かした形での肝炎ウイルスキャリアの治療ネットワークの構築が試みられている<sup>30-34)</sup>。しかし、このシステムはようやく動き出したところであり、その成果を、具体的な数字をもって示すことができるようになるためには数年の歳月が必要である。なお、これまでに集積された臨床病理学的知見から、肝発癌のリスク集団であることが明白となっている肝炎ウイルスキャリアを治療群と対照群とに分けて追跡し、その有効性を対比、検証することは困難であるといえる。

これまでに述べてきたことをまとめると、肝炎、肝発癌対策に限定すれば、これまでに蓄積された疫学的、臨床病理学的成績をもとに考えれば、肝炎

ウイルスキャリアの拾い上げから適切な治療に至る組織的な対策を地域単位で確立、実施に移していけば、肝炎ウイルスキャリアのQOLの向上、肝発癌の予防、ひいては肝癌による死亡の減少がもたらされることは明白であるといえよう。

文献リスト

検診による死亡率減少効果

一般健常者を対象として実施した肝臓検診による死亡率減少効果をoutcomeとした文献はない。

地域住民を対象としたHCVキャリア対策の推進

- 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* 2006; 49: 7-17. (Level 4)

囲い込みによるHCCの早期発見、延命効果

- Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, et al. Impact of surveillance on survival of patients with initial hepatocellular carcinoma: a study from Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1170-6. (Level 4)

肝炎ウイルスの持続感染と死亡率

- Silini E, Bottelli R, Asti MB, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case-control study. *Gastroenterology* 1996; 111: 199-205. (Level 3)
- Verbaan H, Widell A, Lindgren S, et al. Hepatitis C in chronic liver disease: an epidemiological study based on 566 consecutive patients undergoing liver biopsy during a 10-year period. *J Intern Med* 1992; 232: 33-42. (Level 3)

HCVキャリアか否かの判定

- Watanabe J, Matsumoto M, Fujimura K, et al. Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viremia. *Vox Sang* 1993; 65:

199-203. (Level 4)

### 慢性肝炎から肝硬変への進行, 慢性肝炎・肝硬変からの肝癌発生

- Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-11. (Level 3)
- De Jongh FE, Janssen HLA, De Man RA, et al. Survival and prognostic indication in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-5. (Level 4)
- Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, et al. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 240-3. (Level 4)
- Sherman M, Pettekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995; 22: 432-8. (Level 3)
- Curley SA, Izzo F, Gallipoli A, et al. Identification and screening of 416 patients with chronic hepatitis at high risk to develop hepatocellular cancer. *Ann Surg* 1995; 222: 375-83. (Level 4)
- Tong MJ, EL Farra NS, Reikers AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-6. (Level 4)
- Sun CA, Farzadegan H, You SL, et al. Mutual confounding and interactive effects between hepatitis C and hepatitis B viral infections in hepatocellular carcinogenesis: a population-based case-control study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 173-8. (Level 3)
- Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 977-85. (Level 4)
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32. (Level 4)
- Yatsuhashi H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (Suppl): E111-6. (Level 3)

### 無症候性HCVキャリアからの肝硬変, 肝癌罹患率

- Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, et al. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated

by the Markov model. *Journal of Medical Virology* 2003; 70: 378-86. (Level 4)

### インターフェロンなどの治療による肝細胞癌発生の減少効果

- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakayani S, et al. Randomized trial of effects of interferon-alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5. (Level 1)
- Sata M, Ide T, Akiyoshi F, et al. Effects of interferon  $\alpha$  3a of incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis without cirrhosis. *Kurume Medical Journal* 1997; 44: 171-7. (Level 3)
- Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factor for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394-402. (Level 2)
- Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741-9. (Level 3)
- Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Long-term interferon therapy for 1 year or longer reduces the hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 406-15. (Level 4)
- Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 483-91. (Level 3)
- Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, et al. Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology* 2003; 38: 493-502. (Level 3)
- Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Recurrence rate and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma that developed after elimination of hepatitis C virus RNA by interferon therapy. A closed cohort study including matched control patients. *Oncology* 2003; 65: 204-10. (Level 3)
- Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al, and Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005; 142: 105-14. (Level 3)

#### ◎文献

1. 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成16年人口動態統計. 上巻. 2004.
2. Ohbayashi A, Ohkochi K, Mayumi M. Familial clustering of asymptomatic carriers of Australia antigen and patients with chronic liver disease or primary liver cancer. *Gastroenterology* 1992; 62: 618-25.
3. Okada K, Yamada T, Miyakawa Y, et al. Hepatitis B surface antigen in serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers. *J Pediatr* 1975; 87: 360-3.
4. Tada H, Yanagida M, Misina J, et al. Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Pediatrics* 1982; 70: 613-9.
5. 厚生省児童家庭局母子衛生課. B型肝炎母子感染対策事業実施の手引き. 1986.
6. 白木和夫. 母子感染防止に関する研究. 厚生省肝炎研究連絡協議会 平成6年度 研究報告. 1995. p.22-5.
7. Koyama T, Matsuda I, Sato S, et al. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by



- combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hematology Research* 2003; 26: 287-92.
8. 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* 2003; 18: 943-9.
  9. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
  10. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4.
  11. Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1991; 338: 1040-1.
  12. The Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group, Watanabe J, Matsumoto C, Fujimura K, et al. Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia. Japanese experience. *Vox Sang* 1993; 65: 199-203.
  13. Moriya T, Sasaki F, Mizui M, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed & Pharmacother* 1995; 49: 545-8.
  14. 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* 1996; 6 (26) (27) : 4, 198-203.
  15. 平成9年度 (老人保健事業)「肝炎、肝がん検診の有効性評価に関する研究 (吉澤浩司)」.
  16. 平成10年度 (老人保健事業)「がんの原因となる微生物などを発見する検診の有効性に関する研究についての文献的調査 (久道 茂)」. 平成12年度 (老人保健事業)「新たながん検診手法の有効性の評価 (久道 茂)」.
  17. 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.
  18. 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. 2003. p.20-22.
  19. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan; Projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002; 62 (suppl) : 8-17.
  20. 日本肝癌研究会. 第9回~第17回全国原発性肝癌追跡調査報告. 1986-2003.
  21. Tanaka J, et al. Sex-and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirolgy* 2004; 47: 32-40.
  22. 日本肝臓学会編. 肝がん白書. 1999. p.18-22.
  23. 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 の指標 1998 : 45 : 8-12.
  24. 田中純子ほか. 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 1997 ; 50 : 1059-64.
  25. Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, et al. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol* 2003; 70: 378-86.
  26. Yoshizawa H, Tanaka J. A National project for the management of viral hepatitis toward prevention of hepatocellular carcinoma in Japan. In: Morrissey RF, editor. *International Kilmer Conference Proceedings. vol.VIII. Laval, Canada: Polyscience Publications, Inc; 2004. p.247-64.*
  27. B型肝炎について (一般的なQ&A).  
厚生労働省 平成18年3月更新 (改訂第2版). <http://www.mhlw.go.jp>  
(財) ウイルス肝炎研究財団 <http://www.vhfj.or.jp/> (社) 日本医師会 <http://www.med.or.jp/>
  28. C型肝炎について (一般的なQ&A).  
厚生労働省 平成18年3月更新 (改訂第6版). <http://www.mhlw.go.jp/>  
(財) ウイルス肝炎研究財団 <http://www.vhfj.or.jp/> (社) 日本医師会 <http://www.med.or.jp/>
  29. 厚生統計協会. 保険と年金の動向2005. 厚生 の指標 (臨時増刊) 2005 : 52 : 14.
  30. 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.
  31. 松崎靖司, 宮崎照雄, 原 孝ほか. 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.
  32. 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.
  33. 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.
34. 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.

# 医療スタッフのための ストレスマネジメント

# OWN・メンタルヘルス

編 坪井康次 (東邦大学医学部心療内科)



医師、看護師はじめ医療に携わるスタッフは、人の命にかかわる責任の重さによって、いつもストレスにさらされています。特に患者が助からなかった後は極度のストレスにさらされます。本書は、そんな医療スタッフ自身のために、自己診断のポイントやストレスマネジメントの方法、医療機関の利用法などを、心療内科や心理学・精神医学の専門家が丁寧に解説しています。

CONTENTS

ストレスに強くなるために・ストレスの原因を明らかにする・身体に現れる疾患とその徴候を知る・こころに現れる疾患とその徴候を知る・行動に現れる疾患とその徴候を知る・ストレス対処のわざを身につける・予防法と自己管理法を身につける・相談先を見極める・心理療法を知る・薬物療法を知る〔巻末資料〕メンタルヘルスケア関連施設の連絡先

A5 判 / 214 頁 / 定価 3,360 円 (本体 3,200 円)

中山書店 〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14 TEL 03-3813-1100 FAX 03-3816-1015  
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

# Expert Opinion Hepatitis

# on

# B

**特集**

B型肝炎疫学の  
今昔

2007  
**Vol.4**

座談会：「わが国のB型肝炎の疫学  
—その現状を踏まえた治療」

B型肝炎ウイルス(HBV)感染の疫学

広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学准教授 田中純子

B型急性肝炎の今昔

虎の門病院肝臓研究室室長 小林万利子

# B型肝炎ウイルス(HBV)感染の疫学

田中 純子

-年齢別、地域別にみたHBVキャリアの分布-

広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学准教授

## はじめに

わが国の成人におけるB型肝炎ウイルス持続感染者(HBVキャリア)の年齢階級別、地域別にみた分布は、日本赤十字社血液センターにおける初回供血者集団から得られるデータと、2002年から全国規模で行われた肝炎ウイルス検診を受けた地域住民集団から得られるデータを介して知ることができる。

また、20歳以下の若い年齢層におけるHBV感染の実態は、HBV母子感染防止事業が開始された1986年前後に出生した世代を対象として行った、静岡県と岩手県における調査成績を介して知ることができる。

## ■初回供血者からみたHBVキャリアの分布

厚生労働省「B型・C型肝炎に関する疫学研究」班は日本赤十字社の全面的な協力を得て、1995年1月から2000年12月までの6年間に全国の都道府県で初めて献血した人(初回供血者)、計3,485,648人分のデータをもとに、出生年別、および2005年時点の年齢に換算した1歳きざみの年齢階級別にみたHBs抗原陽性率(HBVキャリア率)を算出した(図1)<sup>1)</sup>。

その結果、1945年から1955年の間に出生した年齢集団(2005年時点に

おける50歳から59歳の年齢集団)におけるHBVキャリア率は1.5%と、他の年齢集団と比較して高い値を示すという特徴がみられた。

一方、全国を8つの地域に分割して整理してみると、HBVキャリア率は近畿以西で高く、東海から関東以北で低い値を示す(西高東低)が、例外的に北海道で高い値を示すという特徴が認められた。なお、上記の8つのいずれの地域においても、HBVキャリア率は1945年から1955年の間に出生した年齢集団で高い値を、また、1980年以降に出生した年齢集団では低い値を示すという特徴が認められることも明らかとなった(図2)。

## ■肝炎ウイルス検診の成績からみたHBVキャリアの分布

2002年(平成14年)4月から開始された老人保健法に基づく肝炎ウイルス検診<sup>2)</sup>は2007年(平成19年)3月末で当初の5か年計画が終了した。

厚生労働省老人保健課がまとめた成績によれば、2002年4月から2006年3月までの4年間に、全国で515万8,985人が節目検診による検査を受け、5万7,766人(1.1%)のHBVキャリアが、また、179万6,010人が節目外検診による検査を受け、2万5,068人(1.4%)

のHBVキャリアの存在が分かっている(5年目の成績は現在集計中)。

肝炎ウイルス検診を契機に見出されたHBVキャリアを検診受診時の年齢別に分けて表示すると、節目、節目外検診受診者共に50歳代を中心に高い値を示すこと、いずれの年齢集団においてもHBVキャリア率は節目外検診受診者で高い値を示すという特徴がみられた(図3)<sup>3)</sup>。

ここで、初回供血者集団から得た成績をもとに算出した1歳きざみの年齢階級別にみたHBVキャリア率と、節目検診受診者集団から得た年齢階級別にみたHBVキャリア率とを出生年をもとにして重ね合わせて図示すると、両者とも1945年から1955年に出生した年齢集団では他の年齢集団に比べて高い値を示すことがわかる(図4)。

また、節目検診受診者集団から得た成績をもとに全国を8つの地域に分けて、出生年別にHBVキャリア率をプロットしてみると、いずれの地域においても1945~55年生まれの集団(2005年時点における50歳代)で高い値を示すこと、地域別にみるとHBVキャリア率は東海、関東地区を除くすべての地区で平均1%以上と、相対的に高い値を示し、特に北海道地域では2.3%と高い値を示しており、この成績は、初回供血

図1 出生年・年齢別にみたHBs抗原陽性率

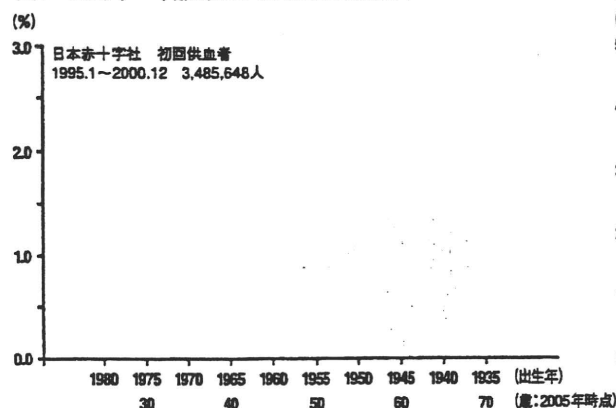


図2 年齢別および地域別にみたHBs抗原陽性率

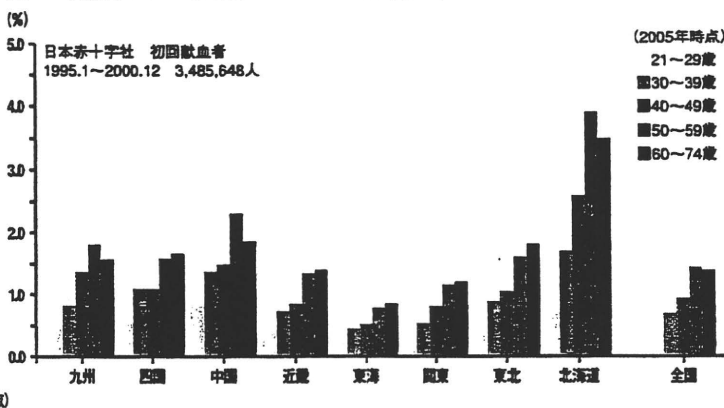


図3 節目・節目外検診により見出されたHBVキャリア

節目検診			節目外検診		
年度	受診者数	HBVキャリア数 (%)	年度	受診者数	HBVキャリア数 (%)
2002年度	1,291,185	15,239 (1.2)	2002年度	631,918	9,191 (1.5)
2003年度	1,382,663	15,842 (1.1)	2003年度	466,462	6,678 (1.4)
2004年度	1,279,704	13,950 (1.1)	2004年度	356,230	4,804 (1.4)
2005年度	1,205,423	12,735 (1.1)	2005年度	341,400	4,395 (1.3)
Total	5,158,985	57,766 (1.1)	Total	1,796,010	25,068 (1.4)

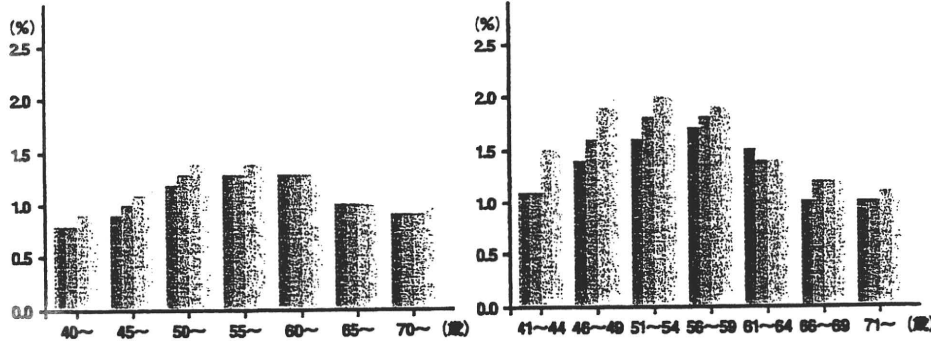
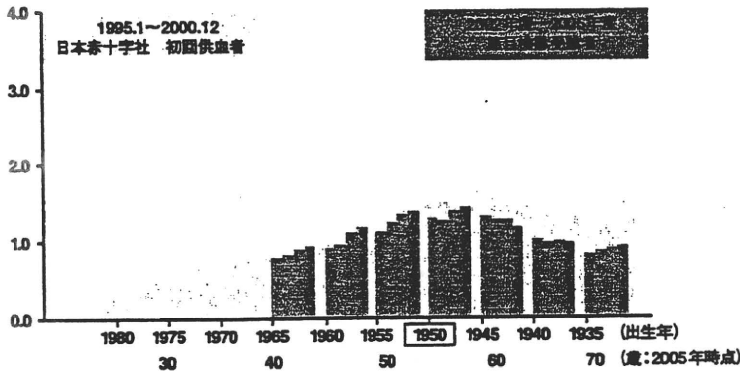


図4 出生年別にみたHBVキャリア率  
 (初回献血者およびB型肝炎ウイルス検診節目検診受診者を対象として)



者集団から得られたHBVキャリア率の地理的分布の傾向にほぼ合致するものであった(図5)。

なお、1945年から1955年生まれの集団は、第二次世界大戦敗戦後の混乱期に乳幼児期を過ごしており、このことと、この年齢集団におけるHBVキャリア率が高いこととの間には何らかの関連があること(例えば、この年齢集団では他の年齢集団に比べて水平感染由来のHBVキャリアが相対的に多いことなど)が推測される。

一方、他の地域に比べて特に北海道でHBVキャリア率が高い値を示すことは、ここに紹介した2つの調査を通してはじめて明らかとなったものであり、

その理由については、これまでのところ明らかになってはいない。

**■HBV母子感染防止事業実施以後(1986年以降)に出生した集団におけるHBVキャリア率**

2005年の時点における年齢が20歳以下の若い年齢層におけるHBVキャリア率は、1986年から全国規模で開始されたHBV母子感染防止事業開始前後(HBV母子感染予防開始前、治療による予防開始から事業開始直前、事業開始後)に出生した集団におけるHBs抗原、抗体陽性率の経年的推移を、岩手県と静岡県において調査した成績を介してのみ知ることがで

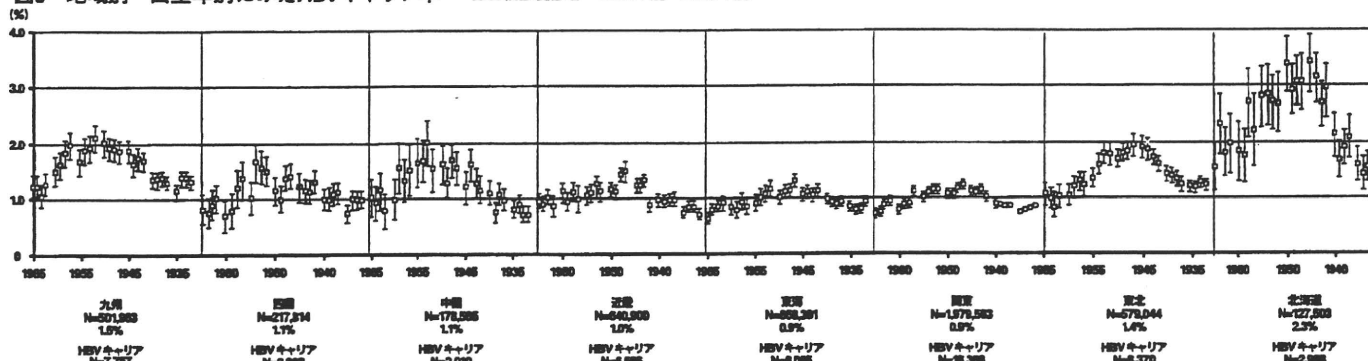
きる(表1)<sup>4,5)</sup>。

岩手県における調査結果を見ると、前記の3つの集団におけるHBs抗原陽性率(HBVキャリア率)はそれぞれ0.75%、0.22%、0.04%と、HBV母子感染防止事業が全面的に実施に移された後に出生した群では、実施前に出生した群に比べ、約1/20にまで激減している。

一方、HBs抗体陽性率は、順に1.52%、0.79%、0.91%と減少してはいるものの、HBs抗原陽性率のような劇的な減少は認められない。その理由を知るために、この3つの集団からHBs抗体陽性例を抽出して(測定可能な血清量が残されていたすべての例を対象として)、



図5 地域別・出生年別にみたHBVキャリア率 -節目検診受診者 2002年度～2005年度-



それぞれの集団におけるHBc抗体の有無を検出、測定した(表2)。その結果、前記の3つの集団から抽出したHBs抗体陽性例の中に占めるHBc抗体陽性率は、それぞれ81.9%、43.3%、11.0%と急激に減少していたことが明らかとなった(特に1992年以降に出生した群のみをみると、2.8~7.9%にまで激減)。すなわち、この調査からHBV母子感染防止事業の実施による母子感染(垂直感染)由来のHBVキャリアの減少に伴って、二次的にその前後の世代間でのHBVの水平感染が減少した結果、HBs抗体陽性者それぞれ自体が減少し、しかもHBs抗体陽性例の大半はHBVの自然感染にはよらない、HBワクチンによる抗体獲得例に置き換わっていた。静岡県においても、HBV母子感染防止事業の実施に伴って、それ以降に出生した世代ではHBVキャリア率およびHBs抗体陽性率が激減している<sup>6)</sup>。

### ■献血者集団におけるHBV感染の新規発生率

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感染の新規発生率を調査した(図6)<sup>7)</sup>。

HBV感染の「確診」(調査期間内にHBs抗原の陽転がとらえられ、かつ、HBc抗体価、HBs抗体価の推移、およびALT値の変動などから総合的に新規感染と判定可能であった)11例のみを新規感染例とみなした場合、HBV感染の新規発生率は10万人あたり年1.3人(95%CI:0.6~2.3人/10万人/年)となり、これに「疑診」(HBs抗原の陽転はとらえられたものの、その後の追跡ができておらず、HBc抗体価の推移も経時的に追うことができなかった)11例を含めた計22例を新規感染例とみなした場合でも、10万人あたり年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。なお、これらの22例の内訳をみると、男性は15例、女性は7例であり、感染時の年齢は22例中12例は20~29歳であった。

HBVの新規感染に関する調査を行う場合、検査の間隔が長い場合にはHBs抗原陽転の時期をとらえることができないことから、元来は上記の調査にHBs抗体陽転例、HBc抗体陽転例も加えて新規感染例であるか否かを確定するための検査を追加して行った上で、集計する必要があることはいうまでもないことである。しかし、調査対象集団が献血者であることから上述の調査方法に頼った。したがって、ここに述べた「HBVの新規感染」数は実態よりも低く推計されている可能性があること

を付記しておく。

### おわりに

初回献血者集団、および肝炎ウイルス検診を受診した集団を対象として、年齢階級別、地域別にみたHBVキャリア率を解析した。その結果、現在のわが国では肝がんの好発年齢にあたる50歳から60歳(1945~1955年生まれの年齢層)におけるHBVキャリア率が他の年齢に比べて高い値を示すこと、地理的には東海、関東地区を除くすべての地区の40歳以上の年齢集団では単純平均が1%以上の比較的高い値を示すこと、特に北海道では2.3%と、とりわけ高い値を示す。

また、30歳から40歳(1965~1975年生まれ)の年齢層までは、いずれの地域においてもHBVキャリア率の大幅な減少はみられない。

一方、HBVの新規感染に関する調査、およびHBV母子感染防止事業実施前後に出生した児童を対象とした調査から、近年のわが国ではHBVの新たな感染は極めて低率にとどまっていること、とりわけ1986年からの母子感染防止事業の全面実施以降に出生した集団では、母子感染由来のHBVキャリアの減少に伴い、二次的に幼児期におけるHBV水平感染それ自体も激減していることが明らかとなった。

図6 献血者集団におけるHBV感染の新規発生率

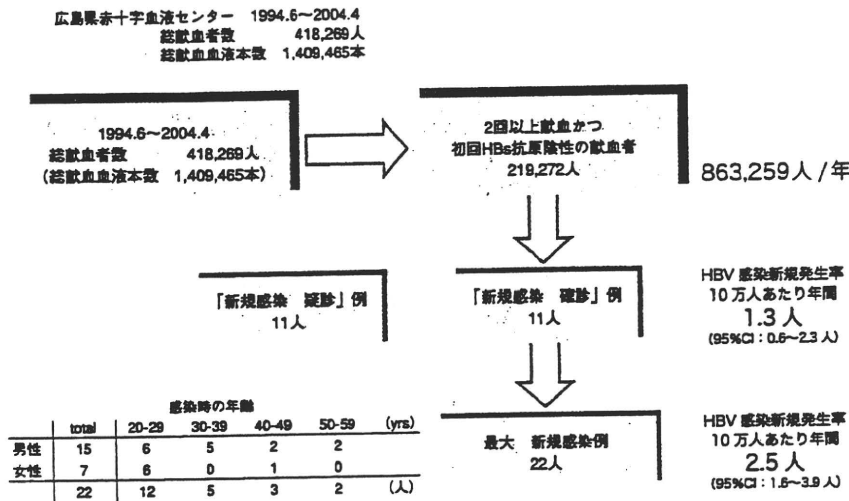


表1 HBV母子感染防止事業実施前後に出生した児童におけるHBs抗原、HBs抗体陽性率  
 —岩手県予防医学協会—

出生年	児童数 (人)	HBs抗原陽性率 (%)	HBs抗体陽性率 (%)
実施前 (1978-1980)			
1978	2,666	26 (0.94)	52 (1.95)
1979	4,212	27 (0.64)	72 (1.71)
1980	3,559	25 (0.70)	35 (0.98)
小計	10,437	78 (0.75)	159 (1.52)
治療による予防 (1981-1985)			
1981	2,541	12 (0.47)	30 (1.18)
1982	1,594	4 (0.25)	12 (0.75)
1983	3,847	6 (0.16)	17 (0.44)
1984	6,206	11 (0.18)	58 (0.93)
1985	6,624	13 (0.20)	48 (0.72)
小計	20,812	46 (0.22)	165 (0.79)
事業開始以降 (1986-1990)			
1986	6,775	3 (0.04)	41 (0.61)
1987	6,505	4 (0.06)	62 (0.95)
1988	6,310	2 (0.03)	58 (0.92)
1989	6,436	2 (0.03)	64 (0.71)
1990	6,023	1 (0.02)	67 (1.11)
小計	32,049	12 (0.04)	292 (0.91)

調査年: 1985-2000

表2 HBs抗体陽性の児童におけるHBc抗体陽性率 —岩手県予防医学協会—

出生年	HBs抗体陽性の児童数 (人)	HBc抗体陽性率 (%)
実施前 (1978-1980)		
1978	49	40 (81.6)
1979	72	64 (88.9)
1980	34	23 (76.7)
小計	155	127 (81.9)
治療による予防 (1981-1985)		
1981	30	23 (76.7)
1982	12	9 (75.0)
1983	14	6 (42.9)
1984	58	18 (31.0)
1985	43	12 (27.9)
小計	157	68 (43.3)
事業開始以降 (1986-1990)		
1986	41	10 (24.4)
1987	61	11 (18.0)
1988	58	9 (15.5)
1989	46	6 (13.0)
1990	67	6 (8.0)
1991	62	7 (11.3)
1992	72	2 (2.8)
1993	63	5 (7.9)
1994	66	3 (4.5)
小計	536	59 (11.0)

調査年: 1985-2002

参考文献

- 1) Tanaka J, et al. Sex and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 2004;47(1):32-40.
- 2) 吉澤浩司: 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 平成13年度厚生科学研究費補助金 (21世紀医療開拓推進研究事業) 中間報告書 2000.
- 3) 田中純子, ほか. 出生年別にみたわが国のHBV、HCVキャリア率. 平成18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「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」 報告書 2007: 7-12.
- 4) Koyama T, et al. Perinatal Hepatitis B Virus Infection in Japan. *Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn*. Isa K. Mushahwar edited. 2007:141-151, Elsevier.
- 5) Koyama T, et al. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatal Res* 2003;26:287-292.
- 6) Noto H, et al. Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1994. *J Gastroenterol Hepat* 2003; 18: 943-949.
- 7) 田中純子, 他. 献血者集団におけるHBV感染・HCV感染の新規発生率 平成18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「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」 報告書. 2007:13-18.

## 肝炎ウイルス (HBVとHCV) の母子感染と対策

吉澤浩司\*

索引用語：HBV, HCV, 母子感染, HBIG, HBワクチン

### 1 はじめに

B型肝炎ウイルス(HBV)のキャリア化阻止を目的とした出生時の母子感染予防法は、ほぼ完成の域に達している<sup>1-6)</sup>。

一方、C型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染については、HCVキャリアの母親から出生する児への感染の発生頻度それ自体が高くないことに加えて<sup>7)</sup>、仮に感染が起こった場合でも、早期(乳幼児期)に、比較的高い頻度でキャリア状態からの離脱が起こること<sup>8)</sup>、HCV感染予防のためのワクチン、および免疫グロブリンはいまだ実用化の目処が立っていないこと、などの理由から、出生時の母子感染予防は行われないうまま、今日に至っている。

### 2 B型肝炎ウイルス (HBV) の母子感染とその予防

わが国では、1986年から公費によるHBV母子感染防止事業が全国規模で実施に移された。

この事業は、それまでに国内・外において行われた治験研究を通じて出生時のB型肝炎ウイルス(HBV)母子感染予防の方法とその効果に関する知見が十分に蓄積されていたことと<sup>1,2,9,10)</sup>、この年にわが国において抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)、およびB型肝炎ワクチン(HBワクチン)の使用が認可されたことから実施に移されることとなったものである<sup>11,12)</sup>。

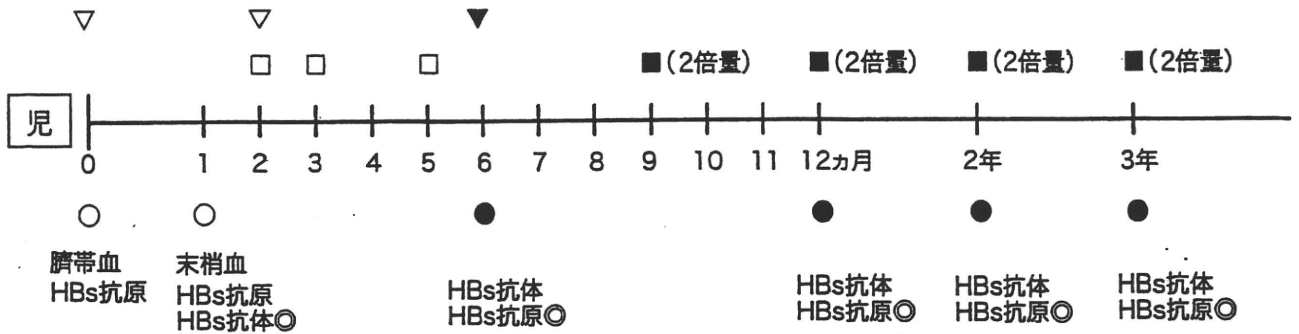
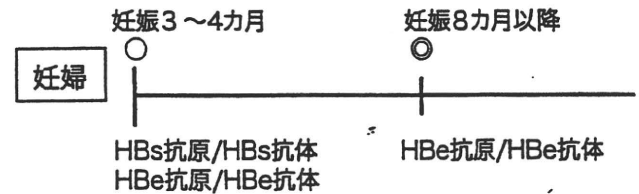
公費による出生時のHBV母子感染防止事業は、出生時の感染によるキャリア化阻止を目的として、HBe抗原陽性のHBVキャリアの母親から出生する児のみを対象として実施に移された。

これは、出生時のHBV母子感染によるキャリア化は、主としてHBe抗原陽性のHBVキャリアの母親から出生した児のみにみられ、HBe抗原陰性(またはHBe抗体陽性)のHBVキャリアの母親から出生した児では、HBVの一過性の感染がみられる場合はあるものの、キャリア化することは極めて稀であることが、1970年代に行われた産科医の丹

Hiroshi YOSHIZAWA : Perinatal hepatitis virus (B & C) infection and its prevention in Japan

\* 広島大学大学院疫学・疾病制御学 [〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3]

記号の凡例	公費分	県市費分	自己負担分
検査	○	●	◎
HBIG	▽	▼	
HBワクチン	□	■	



※生後6カ月目、12カ月、2年および3年時においてHBs抗体価を測定し、 $2^3$ PHA 価未満の場合は、それぞれ追加免疫を行う。  
○・●印：各病院で検査、残余の血清を保存し統一検査を行う。

図1 HBV母子感染防止のためのプロトコール

念な前向き調査によってすでに明らかにされていた<sup>13)</sup>ことが根拠となっていた。

後述するように、この方式を着実に実施に移していけばその目的は十分に達成され、母子感染(垂直感染)由来のHBVキャリアの激減に伴い、同世代間でのHBVの水平感染(垂直感染以外の経路による感染)もほとんどなくなってしまうことが血清疫学的調査により立証されている。

### 1. 公費によるHBV母子感染防止事業とその効果—1986.1～

公費によるHBV母子感染防止事業が実施に移されたことにより、予防の実施状況からその効果(対象児のキャリア化阻止率、予防開始後に出生した世代におけるHBVキャリアの減少、およびHBV曝露率の減少)の実態を各自治体単位で把握することが可能となった。

本稿では、筆者自身も深く関わった静岡

県<sup>3-5)</sup>と岩手県<sup>6,14)</sup>における成績の紹介から始めてみたい。

### 1) HBV母子感染予防のためのプロトコールと予防の実施

静岡県では、1980年代の初めから行ってきた治験研究によるキャリア化阻止率を維持した状態で公費によるHBV母子感染防止事業へ移行させるために、独自のプロトコールを作成した(図1)<sup>3)</sup>。すなわち、出生後48時間以内と、生後2カ月目に行う計2回のHBIGの投与と、生後2カ月、3カ月、5カ月目に行う計3回のHBワクチンの接種という標準的な予防プログラムに加えて、生後3年目までの経過観察中にHBs抗体価が $2^3$ PHA 価(200 mIU/mlに相当)未満に低下した場合には、県が独自に予算(県費)を準備して、HBIGとHBワクチン(生後10カ月以降は2倍量)の追加投与、またはHBワクチンの追加接種を主治医の判断により適宜行えるように

表1 1年以上の経過観察が可能であった494例の乳児の免疫予防の効果とHBVキャリア化した症例の生後月齢

年	乳児数(人)	防御数(%)	HBsAgキャリア化した症例数(月齢)
1986	85	76 (89.4%)	9 (0,0,0,0,1,2,9,9,12)
1987	83	78 (94.0%)	5 (0,0,0,0,2)
1988	78	76 (97.4%)	2 (0,17)
1989	88	85 (97.6%)	3 (0,1,1)
1990	89	84 (94.4%)	5 (1,2,2,5,10)
1991	71	63 (88.7%)	8 (1,1,1,6,6,8,8,12)
Total	494	462 (93.5%)	32 (6.5%)

\*最初に末梢血中でHBsAgが検出された時の出生後の月齢

した。

なお、経過観察中にHBs抗原の出現が確認された場合には、その時点において直ちに予防プログラムを中止し、その後は経過観察に切り換えることとした。

岩手県では、1981年に治験研究による第1例目のHBV母子感染の予防が行われ、1985年末には県下で出生する対象児の80%以上が予防されるに至っていた。そして1986年からは、図1に示したプロトコルを導入して県下全域での予防が開始された<sup>6)</sup>。

なお、両県とも行政(県)が中心となってHBV母子感染予防のための専門委員会を組織して、妊婦検査から予防の実施、および予防効果の把握までを行える体制を整えた。

また、対象妊婦、経過観察中の児の血清の収集と保存、HBVマーカー(HBs抗原・抗体、HBe抗原・抗体)の統一測定(必要に応じて同時測定)は、両県ともそれぞれの県の予防医学協会が担当した。

## 2) HBV母子感染予防による対象児のキャリア化阻止率

静岡県では、1986年から1991年までの5年間に予防を受けた合計494例の対象児が生後1年以上の経過観察を終了している(表1)。

全体をまとめてみると、494例中462例

(93.5%)はキャリア化阻止に成功し、残りの32例(6.5%)はキャリア化している。

この32例中10例は、生後6カ月以降にHBs抗原が出現していることから、経過中のHBs抗体価を適切に維持すればキャリア化を阻止することが可能な例であったと解釈された。

特に、事業を開始した1986年におけるキャリア化阻止率は89.4%と低く、生後9カ月目以降にHBs抗原が出現してキャリア化した3例ではいずれも経過中のHBs抗体価の維持が十分ではなかったためにキャリア化を免れることができなかったことが明らかとなった。このため、この事業に参加したすべての病院の担当医師が出席する症例検討会においてこれらの症例の経過を提示し、再度図1に示した予防プロトコルの周知を図った。その結果、翌1987年から1989年までのキャリア化阻止率は治験研究時代の94~97%にまで回復した。

しかし、その後諸般の事情により定期的な症例検討会を開くことができなくなった1991年には、再びキャリア化阻止率は90%を割るに至っている。

この結果は、子宮内感染以外のすべての対象児についてキャリア化阻止を成功させるた



表2 HBV母子感染防止事業開始前後に出生した児童におけるHBs抗原、抗体陽性率の推移

出生年	児童数(人)	HBs抗原陽性数(%)	HBs抗体陽性数(%)
実施前(1978-1980)			
1978	2,666	26 (0.94)	52 (1.95)
1979	4,212	27 (0.64)	72 (1.71)
1980	3,559	25 (0.70)	35 (0.98)
小計	10,437	78 (0.75)	159 (1.52)
治験による予防(1981-1985)			
1981	2,541	12 (0.47)	30 (1.18)
1982	1,594	4 (0.25)	12 (0.75)
1983	3,847	6 (0.16)	17 (0.44)
1984	6,206	11 (0.18)	58 (0.93)
1985	6,624	13 (0.20)	48 (0.72)
小計	20,812	46 (0.22)	165 (0.79)
事業開始以降(1986-1990)			
1986	6,775	3 (0.04)	41 (0.61)
1987	6,505	4 (0.06)	62 (0.95)
1988	6,310	2 (0.03)	58 (0.92)
1989	6,436	2 (0.03)	64 (0.71)
1990	6,023	1 (0.02)	67 (1.11)
小計	32,049	12 (0.04)	292 (0.91)

めには、細心の注意を払って経過中のHBs抗体価を測定しつつ追跡し、適宜HBIGの追加投与、HBワクチンの追加接種を行って、少なくとも2<sup>nd</sup>PHA価(200 mIU/ml)以上の値を維持することが重要であることを示していると言える。

### 3) HBV感染率(HBVキャリア率、一過性感染率)の推移からみたHBV母子感染防止事業の効果評価

HBV母子感染予防開始前(1980年まで)、治験による予防開始から事業開始直前(1981～1985年まで)、事業開始後(1986年以降)に出生した3群に分けて、岩手県下の児童のHBs抗原、抗体陽性率の推移をもとにHBVの母子感染防止事業の効果を検証した<sup>14,15)</sup>(表2)。

その結果、それぞれの群におけるHBs抗原陽性率(HBVキャリア率)は0.75%

、0.22%、0.04%と着実に、かつ劇的に減少していることが明らかとなった。一方、HBs抗体陽性率は、1.52%、0.79%、0.91%と、HBs抗原陽性率のようには一方通行的な減少傾向は認められない。

そこで、HBs抗体陽性例の中から、追加の検査が可能なすべての血清検体を抽出してHBc抗体を測定したところ、1980年までに出生した群では81.9%、1981年から1985年までの間に出生した群では43.3%、1986年に以降に出生した群では11.0%と大幅に減少していたことが明らかとなった(表3)。

この結果は、HBV母子感染防止事業による母子感染(垂直感染)由来のHBVキャリアの減少に伴って、2次的に同世代間でのHBVの水平感染が減少し、HBs抗体陽性者は、その大半がHBワクチンによる抗体獲得例に置き変わってしまったことを示している