

特集 透析患者におけるウイルス肝炎への新しい対応

Ⅴ 透析患者のウイルス肝炎の起源

(2) 院内感染とその予防策

片山 恵子* 田中 純子*

要旨 血液透析医療施設における肝炎ウイルス感染のリスクは、一般健常者集団より高いことが明らかになっている。血液透析医療施設における肝炎ウイルスの感染防止対策として、「血液による汚染が起こる可能性のあるすべての感染経路を遮断すること」が基本となる。具体的には、「透析室環境、設備の見直しと改善」と「スタッフへの教育、訓練の実施」である。とくに、透析医療の現場では、感染防止対策が軌道に乗った後にも、新たなスタッフを透析現場の業務に参加させる前には、必ず感染予防のための教育、訓練を施すこと、さらに、すべての医療スタッフに対しても、定期的に繰り返して行うことが肝要である。

はじめに

〈key point〉

血液を介して感染する肝炎ウイルスのうち、C型肝炎ウイルス(HCV)とB型肝炎ウイルス(HBV)についてはその持続感染と肝癌との関連性があることが知られている^{1,2)}。わが国ではウイルス持続感染者(肝炎ウイルスキャリア)が多く存在していることから、現在、国家規模でその対策が進められているところである。今日のわが国では、献血者を対象とした大規模前向き調査や職域集団での調査により、一般集団におけるHCVの新たな感染はごくまれに起こるにすぎないことが明らかになっている^{3,4)}。また、HBVの感染については、性交渉に伴う感染がわずかに増加傾向にあり、キャリア化率が高いとされる欧米型遺伝子(genotype A)によるHBV感染の報告^{5,6)}が問題となっている。

一方、日常的に観血的処置を行う透析医療施設などをはじめとする医

Key words C型肝炎ウイルス感染; 血液透析医療施設, 感染経路, スタッフへの教育と訓練

* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学

療現場における肝炎ウイルス感染のリスクは未だ高いことが知られており⁷⁾、感染予防対策を十分に行うことが必要と考えられる。

本稿では、透析医療施設における肝炎ウイルス感染の実態を把握し、その感染予防対策を構築することを目的に行った前向き調査成績と、得られた結果をもとに行った対策、その効果について紹介する。

I. 血液透析患者集団における肝炎ウイルス感染の前向き追跡調査

ここで重要なポイント

- 血液透析患者集団では、HCV キャリア率は、40 歳以上の群では 9~14 %と、40 歳未満の群に比べて高い値を示した。
- 血液透析患者集団では、一般健常者集団に比べて、HCV 感染のリスクは高いことが明らかとなった。

1. 血液透析患者集団における HCV キャリア率

広島県内の九つの幹事透析医療施設との協力のもとに、全血液透析患者を対象として、調査期間内（1999 年 11 月～2003 年 2 月）の通常診療における検査のうち 3 カ月ごとの計 14 回にわたる調査を行った。対

表 1 調査時期および対象者数（男女別）

調 査	調査時期	全 体 対象者数	男 性			女 性		
			対象者数	年齢(歳)	透析歴(年)	対象者数	年齢(歳)	透析歴(年)
1	1999 年 11 月	1,664	989	59.3±12.9	6.1±6.5	675	61.8±12.7	6.4±6.2
2	2000 年 2 月	1,677	993	59.4±12.9	6.3±6.6	684	61.8±12.7	6.5±6.3
3	5 月	1,712	1,019	59.5±13.0	6.3±6.5	693	61.9±12.8	6.6±6.4
4	8 月	1,736	1,027	59.8±13.0	6.3±6.5	709	62.0±12.7	6.6±6.3
5	11 月	1,775	1,044	60.0±13.0	6.3±6.5	731	62.3±12.7	6.5±6.4
6	2001 年 2 月	1,808	1,071	60.4±13.0	6.3±6.5	737	62.6±12.7	6.6±6.4
7	5 月	1,820	1,080	60.6±12.8	6.4±6.6	740	62.6±12.9	6.6±6.3
8	8 月	1,758	1,046	60.5±12.7	6.6±6.6	712	62.7±12.8	6.8±6.4
9	11 月	1,774	1,051	60.7±12.8	6.5±6.6	723	63.0±12.6	6.8±6.4
10	2002 年 2 月	1,805	1,060	61.0±12.9	6.6±6.6	745	63.2±12.7	6.8±6.4
11	5 月	1,842	1,082	61.2±12.8	6.6±6.7	760	63.3±12.8	6.8±6.4
12	8 月	1,859	1,091	61.4±12.7	6.7±6.7	768	63.3±12.8	6.9±6.4
13	11 月	1,870	1,094	61.7±12.7	6.7±6.7	776	63.4±12.9	6.8±6.5
14	2003 年 2 月	1,882	1,103	61.7±12.7	6.8±6.8	779	63.6±13.0	6.9±6.6
全調査期間を通じた対象者数		2,744	1,613	63.3±13.1	6.7±6.4	1,131	65.7±13.2	6.7±6.5

〔田中純子：平成 15 年度 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班分担研究報告書、58-67¹²⁾ より引用〕

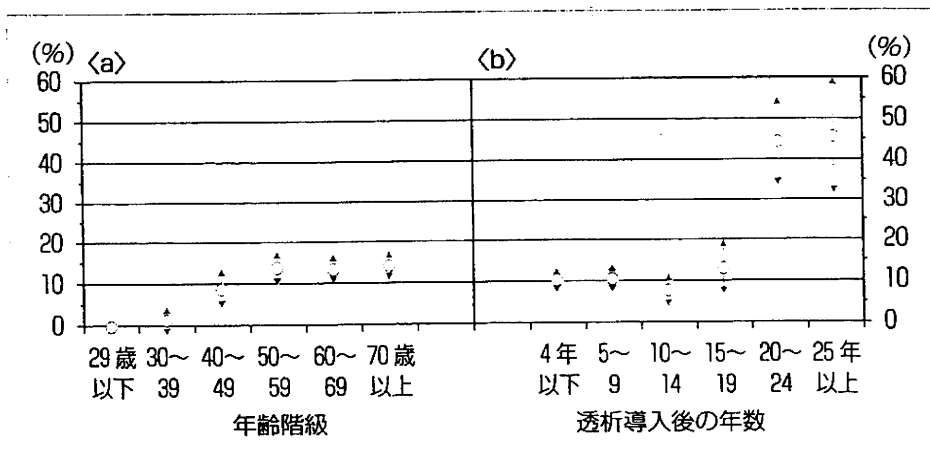


図1 年齢階級別および透析導入後の年数別に見た HCV キャリア率

表2 透析導入後の期間別に見た HCV RNA 陽性率および背景—調査 14 (2003 年 2 月, 1,882 例)

透析導入後の期間 (年)	例数	HCV RNA 陽性者数 (%)	年齢 (歳)	透析導入時期 (年)	輸血後肝炎発生率 (%)
30~	5	3 (60.0)	56.0±6.4	1968~1972	16.2
25~29	45	20 (44.4)	58.4±6.9	1973~1977	9.6
20~24	92	41 (44.6)	56.9±9.3	1978~1982	19.3
15~19	123	16 (13.0)	60.1±10.9	1983~1987	12.3
10~14	224	17 (7.6)	58.7±11.1	1988~1992	3.1
5~9	492	51 (10.4)	62.0±13.3	1993~1997	およそ 0
0~4	901	94 (10.4)	64.8±13.3	1998~2002	およそ 0

1989 年：輸血用血液の HCV C100-3 抗体スクリーニング導入
 1990 年：rHuEPO 健康保険適応
 1992 年：輸血用血液の HCV 抗体検査（第二世代）スクリーニング導入

〔田中純子：平成 15 年度 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班 分担研究報告書, 58-67¹²⁾ より引用〕

対象者数, 平均年齢, 平均透析期間を表 1 に示す。新規参入と転院, 死亡などによる離脱があるため, 調査回ごとに対象者数は異なっている。調査の経過とともに高齢化, 透析期間が長期化している。

HCV キャリア率
年齢階級別

最終調査である第 14 回時点における HCV RNA 陽性者 (HCV キャリア) 率を年齢階級別に図 1 a に示す。HCV キャリア率は 40 歳未満の群と比べ, 40 歳以上の群では 9~14% と高い値を示している。この値は, 40 歳以上の献血者集団における HCV キャリア率と比べて, やや高い値を示している。

透析導入後の年数別

一方, 透析導入後の年数別に見た HCV キャリア率を図 1 b に示す。透析導入後 20 年以上経過した群では, HCV キャリア率は 40% 以上と

きわめて高い値を示した。しかし、透析導入後 20 年未満の群においても、HCV キャリア率は 10 % 前後の値を示しており、これまでに得られている肝炎ウイルス検診受診者群や献血者集団における年齢階級別にみた HCV キャリア率^{2), 8), 9)}と比較すると、高いことが明らかとなった。

透析導入後の年数別にみた HCV キャリア率と、逆算した透析導入時期（西暦）を列記し、対応する時期における輸血後肝炎発生率^{10), 11)}を対比し表 2¹²⁾に示す。

それまでの売血制度が廃止され全面的な献血制度へと一本化された 1968～1970 年の時期には、輸血後肝炎の発症率はそれまでの 50.9 % から 16.2 % へと激減した^{10), 11), 13)}。その後、HBs 抗原検査の導入（1972 年）、400 ml および成分献血の導入（1986 年）、HBc 抗体検査の導入（1989 年 11 月）により、現在では輸血に伴う HBV の感染はごくまれにみられるにすぎなくなっている。

HCV 抗体
検査導入

一方、1989 年 11 月より世界に先駆けて輸血用血液のスクリーニングに HCV 抗体検査（C100-3 抗体）が導入されたことによって、わが国の輸血後肝炎はさらに減少し、それまでの輸血後非 A 非 B 型肝炎のほとんどが C 型肝炎によるものであったことが判明した。1992 年 2 月からの第二世代の HCV 抗体検査の導入に加えて、1999 年 11 月からの核酸増幅検査（nucleic acid amplification test ; NAT）の開始により、現時点では輸血に伴う HCV の感染もほぼ駆逐されたといえる状況となっている^{11), 14)}。なお、1990 年からは、腎性貧血を改善するための遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）が保険適用となっており、輸血をする頻度が大きく減少している。

NAT

遺伝子組換
えヒトエリ
スロポエチ
ン

以上の背景をもとに併せて考えると、透析導入後 20 年を超える患者集団では、輸血に伴う HCV 感染のリスクに長期間にわたってさらされ続けていたことが HCV キャリア率に反映していると理解することができる。しかし、輸血に伴う HCV 感染のリスクがほとんどゼロに近い状態となり、かつ rHuEPO の導入により、輸血を受ける機会も減少した 1990 年以降に透析を開始した患者集団においても、HCV キャリア率が 10 % 前後を示すことから、輸血以外の経路による HCV 感染がその後も起こり続けていたことを示唆されるものと推察できる。

2. 血液透析患者集団における HCV キャリアの新規発生率

日本、アメリカ、イギリス、スペイン、フランス、イタリア、ドイツの 7 カ国が参加する血液透析と患者の予後との関係を明らかにする共同研究（Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study ; DOPPS）の成績から、血液透析患者集団における HCV 感染の新規発生に関する成績をみると、HCV 抗体陽転率（1 年間）は、日本は 3.6 %（日本透析医学

HCV 抗体
陽転率

会全国調査による)と、イタリア(3.9%)に次いで第2位の位置を占めるとされている⁷⁾。

協力医療施設における本調査においても、HCV感染の頻度を明らかにし、その対策を構築することを目的とした前向きコホート調査を行った。その結果、HCVキャリアの新規発生率は、0.33/100人年と低率であることが明らかとなった¹³⁾。しかし、この値は、献血者集団や職域集団を対象として得られたHCVキャリアの新規発生率^{3),4)}の値と比べると依然として高く、一般健常者集団内におけるHCV感染のリスクと比べ、透析医療施設における感染のリスクはやはり高いことが明らかとなっている。

透析医療施設における感染のリスク

3. 血液透析患者集団におけるHBVキャリア率

HCV感染状況調査と同様に、HBV感染の状況についての成績を示す¹⁴⁾。対象者の転入や転出に伴って各調査時点の調査対象者数、陽性率に多少の差はみられたが、計3回の調査の結果、HBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は2.6%、HBs抗体陽性率は12.3%、HBc抗体陽性率は20.3%であった。この成績は、献血者集団における該当年齢(50~69歳)のHBVキャリア率⁹⁾1.3~1.5%と比べて若干高い値を示しているものの、それほど高くない状態にあるといえる。これは、HBVに感染した場合にはそのほとんどが一過性感染であるのに対して、HCVに感染した場合には、約70%がキャリア化するといわれるHBVとHCVの感染様式の違いがそのキャリア率に反映されたものと解釈される。しかしながら、今後、HBV genotype Aによる感染事例も視野に入れた対策も必要であると考えられる。

HBVキャリア率

HBV genotype Aによる感染事例

II. 血液透析医療施設における介入と効果評価

ここでの重要なポイント

- HCV感染防止対策の基本は、「透析環境の整備」「スタッフへの教育、訓練」であることが改めて明らかとなった。
- 年度途中に採用されたスタッフに対しては、必ずそのつど、HCV感染防止対策の教育、訓練を行うことが重要である。

協力医療施設における本調査終了後、HCV感染に関する検討会を実施し、透析環境の整備や改善、再確認を行った。また、ビデオやパンフレット¹⁵⁾を用いて、器具・機械の取り扱い、清潔域・不潔域の区分の認識と周知、手洗いや手袋着脱の手順と方法の認識と徹底などを含むスタッフへの教育、訓練(表3)を実施した。

「透析室環境、設備の見直しと改善」としては、透析室の区域化、患者グループごとの使用ベッドの固定、ベッド間隔の確保、手洗い場の改

表3 血液透析医療施設における HCV 感染防止のための指針

<p>1. 設備、環境などの見直しと改善</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 透析室の区域化 2) 患者グループごとの使用ベッドの固定 3) ベッド間隔の確保 4) 手洗い場の改善 <ul style="list-style-type: none"> ・手洗い場の増設 ・手動式カランから足踏み式、自動式カランへの変更 ・ペーパータオルの設置 5) 廃棄物置き場の改善 <ul style="list-style-type: none"> ・廃棄物運搬の動線距離の短縮 ・清潔域と不潔域の区分の徹底 6) 器具、機材の改善 <ul style="list-style-type: none"> ・透析回路をニードルレスタイプとする ・鉗子（コッヘル）、駆血帯の適正配備 7) 消耗品のセット化 <ul style="list-style-type: none"> ・透析開始時、終了時の消耗品のセット化 	<p>2. スタッフへの教育、訓練</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 清潔域、不潔域の区分の徹底 <ul style="list-style-type: none"> ・清潔物と不潔物との扱い方の習得 ・清潔域、不潔域での各種操作手順の習得 2) 手洗いの意味とタイミングの習得 3) 手袋着脱の意味とタイミングの習得 4) 予防衣着脱の意味とタイミングの習得 5) 環境、機械、器具、用具を介した汚染拡大の防止法の習得 <ul style="list-style-type: none"> ・床、テーブルなどの適宜清拭 ・透析終了後ごとのコンソールの清拭 ・記録用紙、ペンなどを介した汚染拡大の防止 6) 写真集を用いた繰り返し講習の実施 <ul style="list-style-type: none"> ・無菌操作の実際を習得
--	---

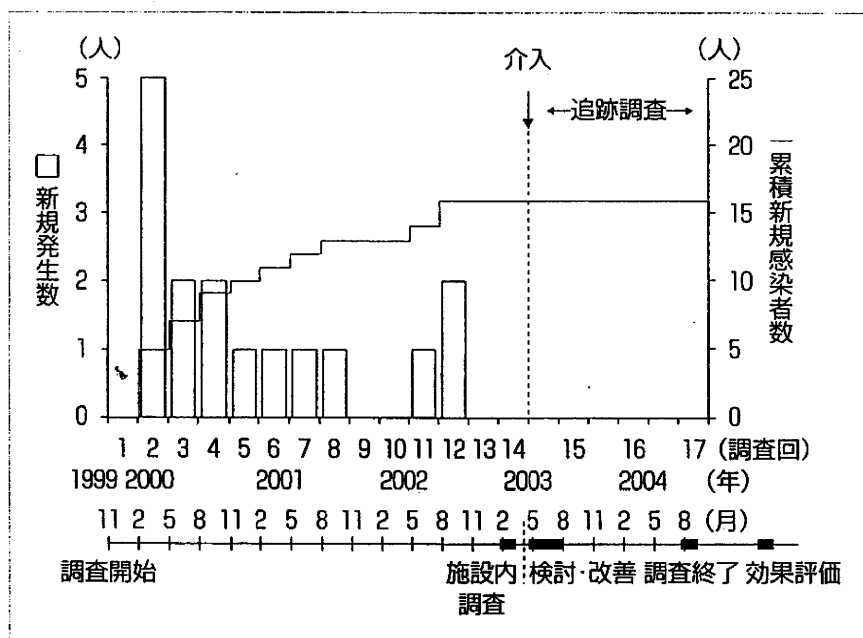


図2 血液透析患者集団における HCV キャリアの新規発生数および感染防止のための改善とその効果評価（1999.11～2004.8）

〔田中純子：平成 17 年度 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 分担研究報告書. 13-16¹⁷⁾より引用〕

善、廃棄物置き場の改善、コッヘルや駆血帯などの適正な配備、透析開始時・終了時に使用する消耗品類のセット化など、各医療現場の実情に合わせた対応が対策の柱である。

また、「スタッフへの教育、訓練」は、手指、器具、機材、およびカルテや筆記用具などを介した汚染が広がらないようにするための教育や訓練を、短時間でわかりやすいビデオやパンフレットを用いて行うことが大切である¹⁵⁾。

その後、改善効果をみるための追跡調査を1年間にわたり3回行い、感染事例は1例もみられないこと^{16),17)}を確認した(新規感染率:0)ことにより、「透析環境の整備」「スタッフへの教育、訓練」が、HCV感染防止対策の基本であることが改めて明らかとなった(図2)。

なお、検討会への追跡調査後の報告から、通常の採用時に行う教育、訓練と同じように、年度途中に採用された看護師に対しても必ずそのつど、教育、訓練を行うことが重要であることも明らかとなっている。

おわりに

HCVまた、HBVの感染成立に必要なウイルス量については、チンパンジーを用いた感染実験^{18),19)}から、感染早期のウイルス量換算でいずれも絶対量10 copy相当と微量であることが明らかとなっており、これらの概数を念頭においた対策が必要となる。

感染防止対策としては、「血液による汚染が起こる可能性のあるすべての経路を遮断すること」が基本となる。まず、その一つは、「透析室環境、設備の見直しと改善」、次に、「スタッフへの教育、訓練の実施」である。

とくに、透析医療の現場では、感染防止対策が軌道に乗った後にも、新たなスタッフを透析現場の業務に参加させる前には、必ず感染予防のための教育、訓練を施すこと、さらに、すべての医療スタッフに対しても、定期的に繰り返して行うことが肝要である。

文 献

- 1) Yoshizawa, H. : Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan : projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002 ; 62(Suppl. 1) : 8-17
- 2) 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* 2004 ; 47 : 32-40
- 3) 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. *J. Epidemiol.* 1996 ; 6 : 198-203
- 4) Tanaka, J., Mizui, M., Nagakami, H., et al. : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 2008 ; 51 : 31-41
- 5) Kobayashi, M., Ikeda, K., Arase, Y., et al. : Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. *J. Med. Virol.* 2008 ; 80 : 1880-1884
- 6) 柚木久雄 : 核酸増幅検査 (NAT) により見出された HBV DNA 陽性献血者の特性—795 例の献血者の血清を対象とした分子ウイルス学的解析. 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 平成 19 年度 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究班 分担研究報告書. 59-62
- 7) 秋葉 隆, 丸茂文昭, 山崎親雄, 他 : 欧州・米国・日本の血液透析患者における

- C型ウイルス肝炎感染の現況と解析—DOPPS研究より, 第44回日本腎臓学会総会プログラム, 2001, 75
- 8) 田中純子: 肝炎ウイルス検診受診者(2002.4-2007.3受診群)を対象とした解析. 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 平成19年度 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究班 分担研究報告書. 1-6
 - 9) 田中純子: 初回供血者集団(1995~2000年献血群, 2001~2006年献血群)を対象とした解析. 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 平成19年度 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究班 分担研究報告書. 7-9
 - 10) 片山 透, 上沼優子: 輸血後肝炎発症調査及び供血者S-GPT非A非B型肝炎の関係. 日赤輸血後肝炎に関する特定研究班 昭和62年度研究報告書, 1987, 39-44
 - 11) 日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班: 輸血後ウイルス肝炎の現状1993-1995. 研究報告書. 1993-1995, 7-14
 - 12) 田中純子: 血液透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染の実態. 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)平成15年度 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班 分担研究報告書. 58-67
 - 13) Kumagai, J., Komiya, Y., Tanaka, J., et al.: Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J. Med. Virol.* 2005; 76: 498-502
 - 14) 西口修平, 阿部弘一, 柚木久雄, 他: 輸血に伴う(HBV, HCV, HIV)感染発生の実態調査—モデル地区(岩手県, 大阪市, 松山市)を設定した受血者の全数調査. 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 平成18年度 B型および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 分担研究報告書. 1-5
 - 15) ウイルス肝炎研究財団 編: 透析施設における肝炎ウイルス感染防止のてびき. 2007, 文光堂, 東京
 - 16) 田中純子: 血液透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染防止のため介入とその効果の検証. 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). 平成16年度 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 分担研究報告書. 35-42
 - 17) 田中純子: 透析医療施設におけるHBV, HCV感染の血清疫学的調査. 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 平成17年度 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 分担研究報告書. 13-16
 - 18) Katayama, K., Kumagai, J., Komiya, Y., et al.: Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission. *Intervirology* 2004; 47: 57-64
 - 19) Komiya, Y., Katayama, K., Yugi, H., et al.: Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion* 2008; 48: 286-294

Summary

Viral hepatitis infections in patients in hemodialysis medical facilities

Keiko Katayama* and Junko Tanaka*

It is clear that the risk of viral hepatitis infections in patients in hemodialysis facilities is higher than that in the general population. Blocking the routes of infection through blood born transmission is the most important factor in preventing the viral hepatitis infections in hemodialysis facilities. It is important we improve the environment of dialysis facilities and fully educate staff members, especially new staff members.

Key words: hepatitis C viral infection, hemodialysis medical facilities, the route of infection, education and training for staffs

* *Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences*

《疫学》 肝癌発生の疫学

田中純子 片山恵子*

要 旨

- わが国の肝癌は、肝炎ウイルスの持続感染、とくに C 型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染を母地として発生するものがその大部分を占めてきたことが明らかとなっている。
- したがって、肝炎ウイルスキャリアの対策を講じることは、ひいては肝癌の発生を抑制する対策であるといえる。
- 戦略的に肝炎・肝癌の発生を制御するためには、地域や年齢でその分布が異なるキャリア率およびキャリア数を疫学的視点で把握するとともに、潜在しているキャリアの対策、患者としてすでに通院・入院しているキャリアの対策、(感染を知ったが)受診しないでいるキャリアの対策、そして、ハイリスク集団および次世代のキャリアの新規発生予防対策、を地域ごとに講じることが、大切である。

はじめに

わが国の肝癌の成因については、そのほとんどが肝炎ウイルスの持続感染に起因すること、とくに C 型肝炎ウイルス (HCV) がその大半を占めることが、これまで 1990 年代はじめから今日にいたるまで蓄積されてきた臨床病理学的、血清疫学的成果などから明らかとなっている。また、肝癌の撲滅を目指して 2002 年から 5 年計画で実施に移された肝炎ウイルス検診は、病因論に基づいた肝炎、肝癌対策の一つとして位置づけることができる。

本稿では、肝癌死亡の推移およびその成因、肝炎ウイルスの感染状況などを示し、肝癌発生の疫

学的背景について述べてみたい。

わが国における肝癌死亡の年次推移とその成因

毎年、厚生労働省で集計・報告されている人口動態統計をもとに、わが国の肝癌による死亡の推移¹⁾を Fig. 1 に示す。ICD 分類 (国際疾病分類: International Classification of Diseases) の変更による誤差は多少みられるが、1975 年以降から現在にいたるまで、肝癌による死亡 (人口 10 万人対) は増加し続け、2002 年には 10 万人対 27.5 人とピークを示したのち、2007 年では同 26.6 人と、やや減少した値を示すにいたっている。男性における死亡数は、女性に比して約 2 倍に上るという特徴がみられる。男性では、2002 年をピークに減少傾向が認められる一方、女性では、依然として増加

* J. Tanaka (教授), K. Katayama: 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学。

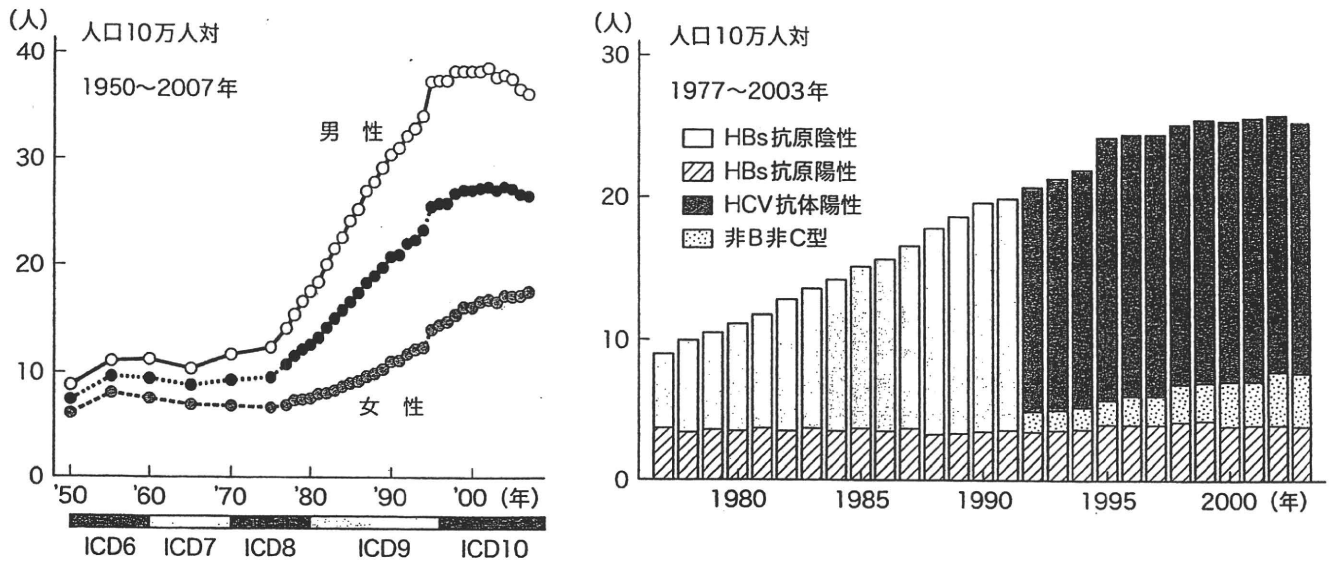


Fig. 1. わが国における肝癌による死亡の推移およびその成因別の推移

傾向にあることがわかる。

日本肝癌研究会から報告された肝癌患者における HBs 抗原陽性率の年次推移をもとに、肝癌の成因について、その割合を死亡率に換算して示す (Fig. 1)。1970 年代以降 1990 年代後半まで、B 型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染に起因する肝癌死亡の増減はみられず、人口 10 万人対 3~5 人の値を示していることから、1975 年代後半から増加した肝癌死亡に寄与しているのは HBV の持続感染によらない (HBs 抗原陰性、非 A 非 B 型の) 肝癌であることが明らかとなっている。

HCV 感染の特異的な診断が可能になった 1992 年以降については、非 A 非 B 型肝炎のほとんどは HCV の持続感染に起因する肝癌であることがわかる。1990 年代 (1994~1995 年²⁾) における集計結果では、肝癌の 96% は肝細胞由来の癌であり、その原因の 17% は HBV の持続感染に由来し、また、76% は HCV の持続感染に由来していた。

しかし 2000 年代 (2002~2003 年²⁾) に入り、HBV 由来の割合には変化がないものの、HCV 由来の割合がやや減少し (70%)、不明の原因 (非 A 非 B 非 C 型) に由来する割合が微増傾向にある。その理由については、現在のところ不明である。

地域別にみた肝癌死亡の推移

1993 年から 2006 年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¹⁾が高い順に 10 位までの県をみると、14 年間に 10 位以内にランクされる県全体の 7 割を、中国・四国・九州に位置する県が占め、近畿を含めると、ほとんどすべてを占める。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、肝癌による死亡が高頻度に行っている地域が西日本に偏在していることを示している。

三浦らによる全国市町村別のベイズ法による肝癌標準化死亡比の推移³⁾から、二つの時期の分布図を並べて示す (Fig. 2)。

男性について人口 10 万人あたりの肝癌死亡が 12 人程度にとどまり、HBV 由来の肝癌が約半数を占めていた時期 (1971~1975 年) の分布図と、HCV 由来の肝癌が全体の 70% を占めるにいたった時期 (1996~2000 年) の分布図とを比較すると、肝癌死亡の高い地域は駿河湾沿岸、大阪湾沿岸、中国地方の瀬戸内海沿岸、そして九州北部に顕在化していることがわかる。

一方、肝発癌の年齢について、11,326 人の原発性肝癌の診断時の年齢を集計したもの⁴⁾による

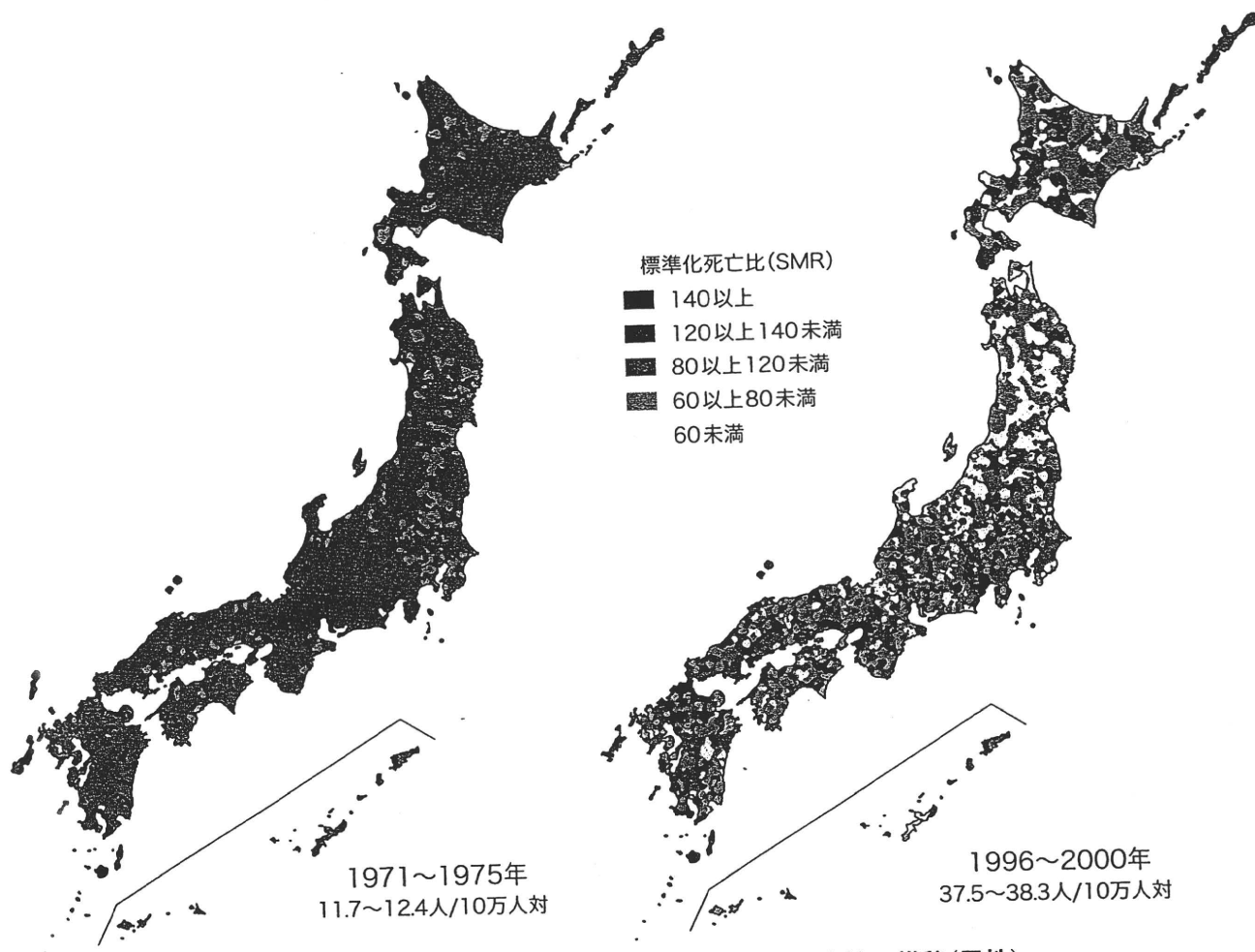


Fig. 2. 市町村別に見た肝癌標準化死亡比(ベイズ法)の推移(男性)

と、男性では45歳を過ぎる年齢から、女性では男性より5~10年遅れた年齢から、肝発癌と診断される患者数の急激な増加がみられる。また、6年間分の死亡小票をもとにした調査⁵⁾から、慢性肝疾患(肝硬変、肝癌)による死亡率は男性では50歳代以降から、女性では60歳代以降から高くなっていることが明らかとなっている。

さらに、臨床診断の基準を揃えたHCVキャリア942人を対象とし、マルコフ過程モデルを用いて40歳を起点とした肝発癌率を推計すると、男性では50歳を過ぎるころから、女性では60歳を過ぎるころから肝発癌率が上昇しはじめ、70歳の時点における肝発癌率は男性では約38%、女性では約20%に上る成績が得られている⁶⁾(Fig. 3)。

性、年齢、地域別に見た肝炎ウイルス(HBV, HCV)の感染率^⑦

わが国の一般集団における肝炎ウイルス感染率は、日本赤十字社血液センターの初回供血者の資料をもとにして算出することができる。全国の初回献血者3,485,648人(1995~2000年)を対象とした、8地域別(基幹血液センターの所在地を中心に分割)、出生年別(2000年時点の年齢換算)HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率の成績⁷⁾をFig. 4に示す。

HBs抗原陽性率を全体でみると0.6%であり、50歳代を中心とした前後の年齢層では1.5%と高い値を示している。8地域のいずれも同じ傾向が認められ、とくに北海道は、30~50歳代の集団では2~4%と、高い値を示している。

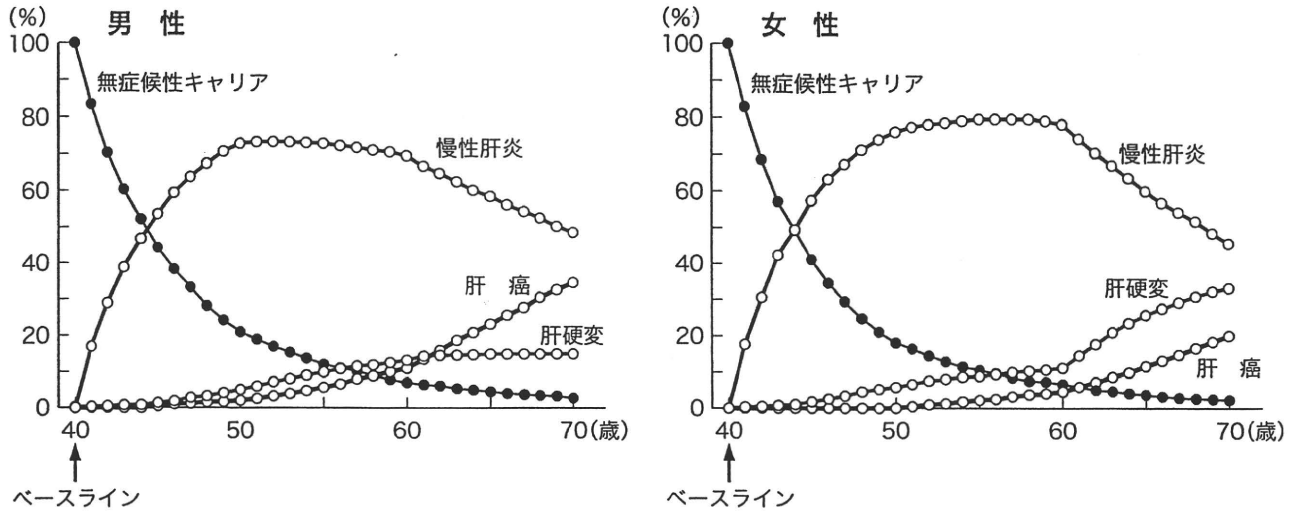


Fig. 3. HCV キャリアの生涯肝発癌率——各病態への累積罹患率(抗ウイルス療法を行わない場合)

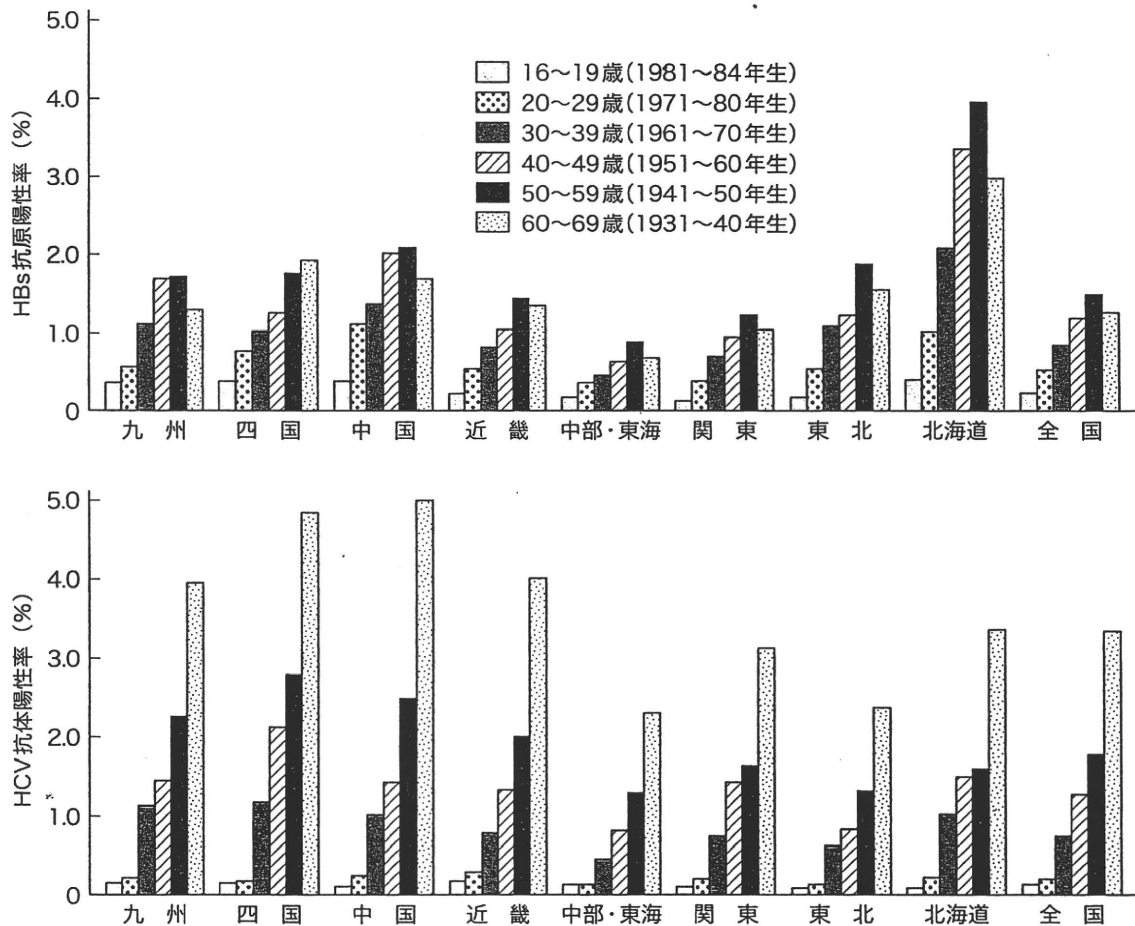


Fig. 4. 初回供血者集団における地域別、年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率
 「日本赤十字社 初回供血者」
 1995.1-2000.12 3,485,648 人
 2000年の時点の年齢に換算

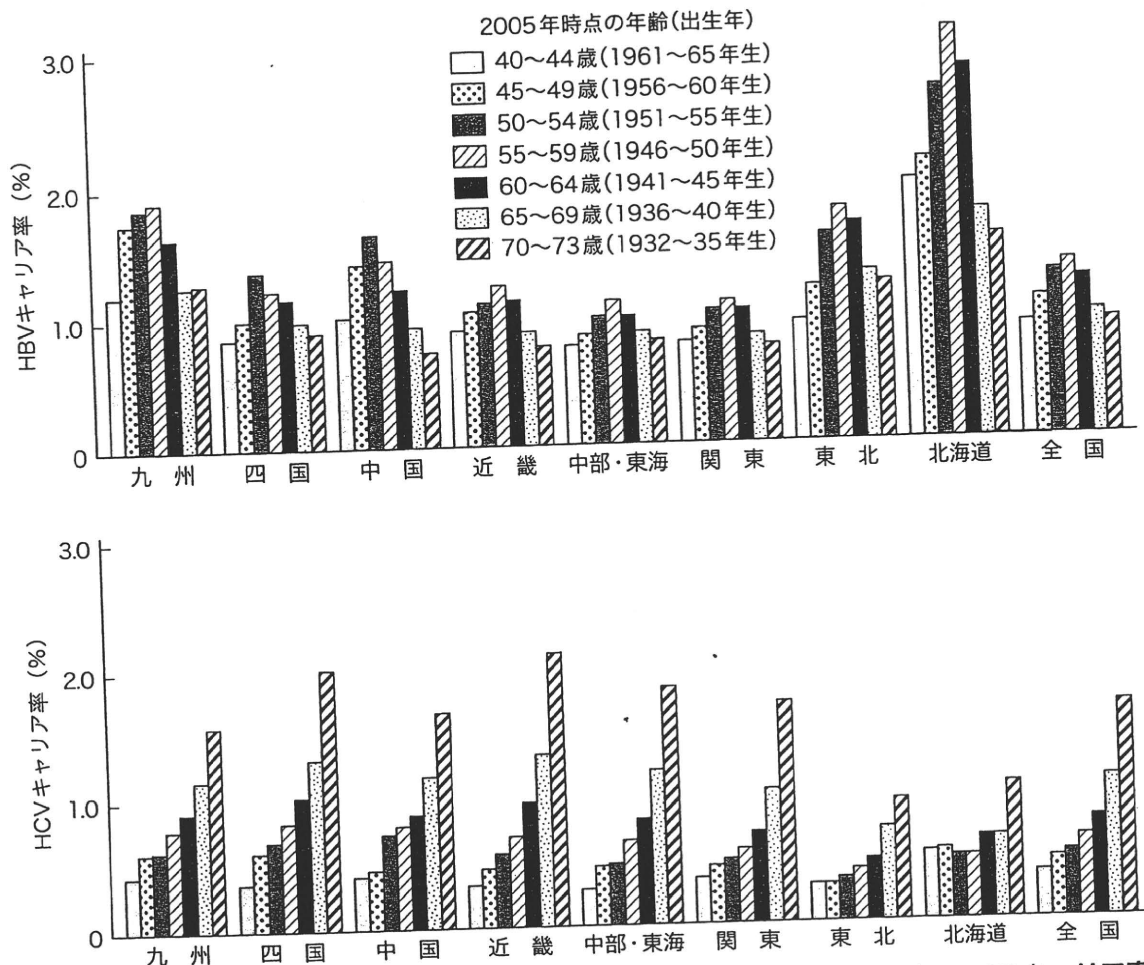


Fig. 5. 節目検診受診者における地域別、年齢階級別に見た HBV キャリア率, HCV キャリア率
[肝炎ウイルス検診 2002-2006 年度]

HCV 抗体陽性率を全体で見ると 0.5% であるが、年齢が高い集団で高い値を示す傾向がみられる。すなわち 20 歳代以下(1980 年以降の出生群)では 0.2% 以下ときわめて低い値を示すが、60 歳以上の年齢集団では 3% を超える高い値を示している。この傾向はいずれの地域にも認められ、とくに肝癌多発地域である西日本では、50 歳以上の年齢層における HCV 抗体陽性率が 2% を超えており、他の地域・年齢層に比べて高い値を示している。

これまで述べてきたことから、肝癌好発年齢を迎える 40 歳代を超える高年齢層における HCV キャリア率が他の年齢層よりも高い値を示していることが、肝癌死亡が増加したことの原因の一つと考えられる。一方、40 歳以下の若い年齢集団に

おけるキャリア率は、高い年齢集団と比べ低い値を示しており、加えて、一般集団における HCV の新規感染率は低率にとどまっている^{8,9)}ことから、わが国における肝癌発生の主な成因は縮小してきていると理解できる。また、女性の肝発癌年齢は、男性より数年遅いことから、男性が 2002 年に肝癌による死亡のピークを迎えたあとも、女性に関してはまだ増加傾向を示していると現時点では考えられる。

病因論に基づいた肝癌対策

「肝炎ウイルス検診」(節目検診, 節目外検診)は、自覚症状がないまま社会に潜在している肝癌のリスク集団としての HBV キャリア, および HCV キャリアを組織的にみつけだし、それぞれの地域

単位で健康管理と適切な治療を行うことにより、肝癌による死亡を減らすことを目的としたものである¹⁰⁾。

厚生労働省がまとめた結果によれば、2002年から実施された節目、節目外検診の両者を併せ5年のあいだに、HBV キャリア 100,983 人(受診者計 8,704,587 人、キャリア率 1.2%：ただし 40~74 歳)、HCV キャリア 99,950 人(同 8,634,509 人、1.2%)が見出されたことが明らかとなっている。このうち、節目検診受診者のキャリア率について、2005 年時点における 5 歳刻みの年齢と地域別に再集計¹¹⁾し、Fig. 5 に示す。

対象者の年齢が 40~73 歳であり、2005 年時点の年齢換算により示しているが、節目検診受診者集団の年齢階級および地域別にみた感染率の傾向は、初回供血者集団の資料と同様に認められている。すなわち、HBs 抗原陽性率をみると、2005 年時点の年齢換算で 50 歳後半から 60 歳代前半の年齢層で高い値を示していること、北海道では他の地域と比べて、いずれの年齢層においても HBs 抗原陽性率が高い値を示すことである。一方、HCV キャリア率については、いずれの地域においても、高年齢層で高い値を示し、とくに、近畿以西の西日本の高年齢層では高い値を示す傾向がある。

これらの成績は、統一された測定法、判定基準により得られた、大規模な集団における貴重な資料といえる。また、初回供血者集団と併せ、この二つの成績から、わが国の一般集団における肝炎ウイルス感染率の全体像が明らかになったものと考えられる。地域や年齢で異なるキャリア率を背景に、医療や行政の実情に応じたキャリア対策を地域ごとに講じることが、戦略的な肝炎・肝癌の撲滅に肝要であるといえる。

おわりに○

わが国の肝癌は、肝炎ウイルスの持続感染を母地として発生するものが大部分を占めることから、肝炎ウイルスキャリアの対策は、ひいては肝

癌の発生を抑制する対策といえる。キャリア対策は大きく四つに分けられる。

- ① (感染を知らないまま)潜在しているキャリア対策。
- ② 患者として、すでに通院・入院しているキャリア対策。
- ③ (感染を知ったが)受診しないでいるキャリア対策。
- ④ 感染予防対策：ハイリスク集団および、次世代キャリアの新規発生の予防。

対象を拡大した肝炎ウイルス検査の推進(職域および家族など)や検査機会の拡大(①)、また、治療状況の把握と早期発見のプロトコール作成および医療費助成の運用や効果の検証が望まれる(②)。また、検診や献血、医療機関受診時の検査などで感染していることを知ったが、受診しないままにしているキャリアに対しては、早急に現状把握を行い、その問題点の解明が急がれる(③)。最後に、次世代のキャリアの新規発生を予防するための対策は、将来の肝癌撲滅をめざすうえで重要である(④)。

わが国における肝癌の成因の動向や年代別感染率の推移など、疫学的背景をもとにした、近未来を見据えた対策が引き続き求められている。

文 献○

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成 18 年人口動態統計，上巻，2006
- 2) 日本肝癌研究会：第 5 回～第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告，日本肝癌研究会事務局
- 3) 三浦宜彦：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 型肝炎の自然経過及び介入による影響等の評価を含む疫学的研究，分担研究報告書，p24-30，2003
- 4) 各務伸一：日本肝癌研究会の調査による肝がんの動向，肝がん白書，日本肝臓学会，p18-22，1999
- 5) 田中純子：肝炎ウイルス持続感染と慢性肝炎患死亡との関連：死亡小票に基づいた調査，厚生指針 45：p8-12，1998
- 6) Tanaka J et al：Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model，J Med Virol 70：378，2003
- 7) Tanaka J et al：Sex-and age-specific carriers of hepati-

- tis 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, 2004
- 8) Sasaki F et al : Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. J Epidemiol 6 : 198, 1996
- 9) Tanaka J et al : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004 Intervirology 51 : 33, 2008
- 10) 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
- 11) 田中純子 : 肝炎ウイルス検診受診者 (2002.4~2007.3 受診群) を対象とした解析, 平成 19 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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究, 分担研究報告書, p1-6, 2008

INFORMATION

東京臨床糖尿病医会 第 125 回特別例会

日時 2009 年 10 月 17 日 (土) 午後 3 時~午後 6 時 50 分まで

会場 池袋メトロポリタンプラザ (オフィースタワー 12 階 第 2 会議室)
(東京都豊島区西池袋 1-11-1 Tel 03-5954-1030)

テーマ 「糖尿病網膜症: インフォームド・コンセントとロービジョン・ケア (低視力患者のケア)」
司会 福田敏雅 (福田眼科医院, 中野区)

会長 相磯嘉孝 (あいそ内科, 板橋区)

参加申込 官製ハガキに住所・氏名・電話番号・勤務先・職種を記入のうえ, 下記事務局まで郵送下さい。または, E-mail でも結構です。おって郵便振替用紙, 会場案内図等を送付させていただきます。

〒150-0031 東京都渋谷区桜丘町 9-17 親和ビル 103

東京臨床糖尿病医会事務局 : 深堀幸次

Tel 03-5458-5035 Fax 03-5458-6242 E-mail : ammc@jeans.ocn.ne.jp

参加費 会員ドクター 2,000 円, 会員コメディカル 1,000 円, 一般 (医療従事者) 3,000 円

その他 本例会は日本糖尿病療養指導士「認定更新」のための単位 (2 群 1 単位) を申請中です。

当医会は社団法人日本糖尿病学会「専門医」としての更新単位 (1 単位) を取得することができます。

本例会は日本医師会生涯教育制度「参加証明書」を配布いたします。

本例会は日本糖尿病協会の「療養指導医更新」のための「講習会」に認定されています。

がん予防に関する感染症学的アプローチ ②

肝がん予防策としての ウイルス性肝炎対策の効果

田中 純子

肝がん死亡の年次推移とその成因

わが国における悪性新生物による死亡を部位別に見ると、「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物, 人口動態統計¹⁾)による死亡は, 1975年より増加の一途をたどり, 1995年に初めて年間3万人を上回った。肝がんによる死亡は, 2002年には人口10万人対27.5人とピークを示したのち, 2007年ではやや減少し, 人口10万人対26.6人となった。日本肝癌研究会による調査成績²⁾および人口動態統計資料をもとに算出した成因別に見た肝がん死亡の推移を見ると, 1975年以降, 現在に至るまでB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝がんは増減がないままで推移しており, 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。C型肝炎ウイルス(HCV)感染の診断が可能となった1992年以降について見ると, 非A非B型の肝がんの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³⁾。

しかし2000年代(2002~2003年²⁾)に入り, HBV由来の肝がん死亡割合には変化がないものの, HCV由来の割合がやや減少し(70%), 不明の原因(非A非B非C型)に由来する肝がん死亡の割合が微増傾向にあるが, その理由については現在のところ不明である。

わが国の肝炎ウイルスの新規感染状況

HBV感染については, その主な感染経路である母子感染の予防が1986年出生の児より全国規模で実施されたことにより, 1986年出生以降の若年齢層におけるHBVキャリア率は極めて低い値を示している。

一方, HCV感染の新規発生について見ると, これまでの血清疫学的調査より, わが国での水平感染および母子感染による新たなHCVキャリアの発生は特別な場合を除き, ほとんど認められない状態にあることが明らかとなっている^{4,5)}。

しかし, 日本赤十字社HBV genotype研究グループによると⁶⁾, 献血時の検査により見いだされたHBV陽性者の特性についての解析結果から, 慢性化率の高いと考えられているHBV genotype Aによる感染例が都市部を中心に広がっていることが指摘されていること, また, 血液透析施設等の観血的処置を日常的に行う医療現場では, HCVの感染のリスクは一般集団の数~数十倍であると報告⁵⁾されていることから, HBV, HCVともに感染動向調査および感染予防対策は引き続き十分に行っていく必要がある。

HCVキャリアの肝臓の病態とその推移, 生涯肝発がん率

広島県赤十字血液センターにおいて, 献血時の

たなか じゅんこ: 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学教授
連絡先: ☎ 734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3

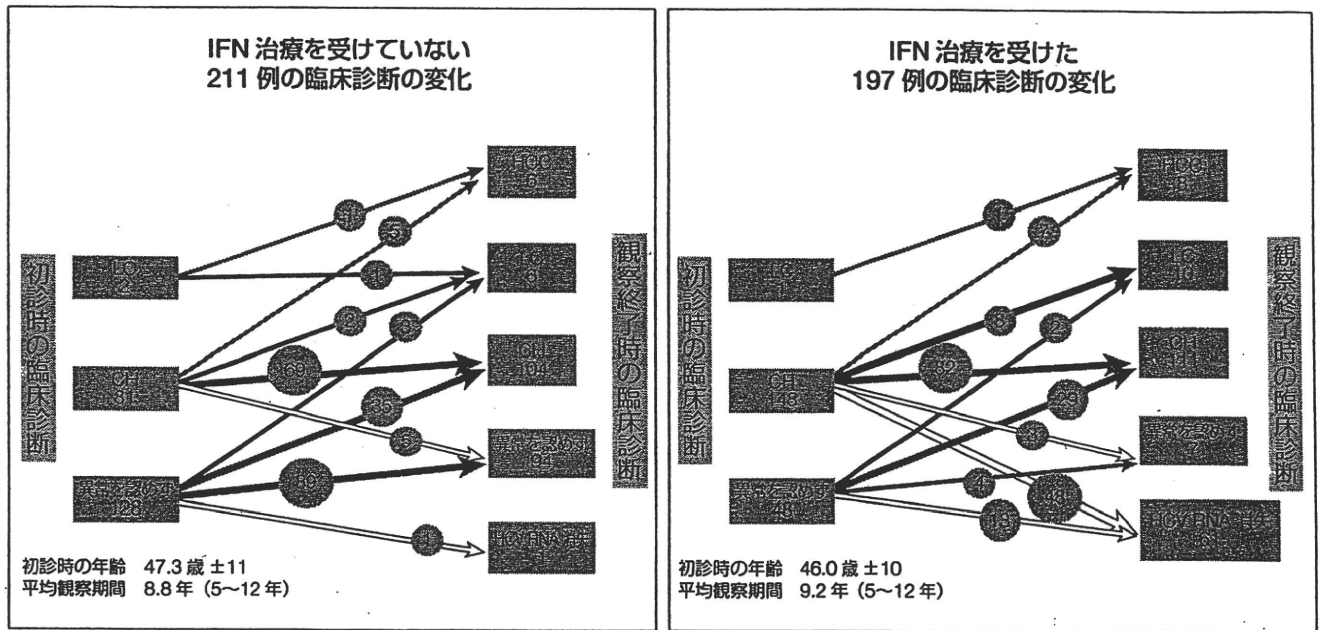


図1 5年以上の追跡が可能であった408例の病態推移
 INF：インターフェロン，LC：肝がん，CH：慢性肝炎，HCC：肝細胞がん

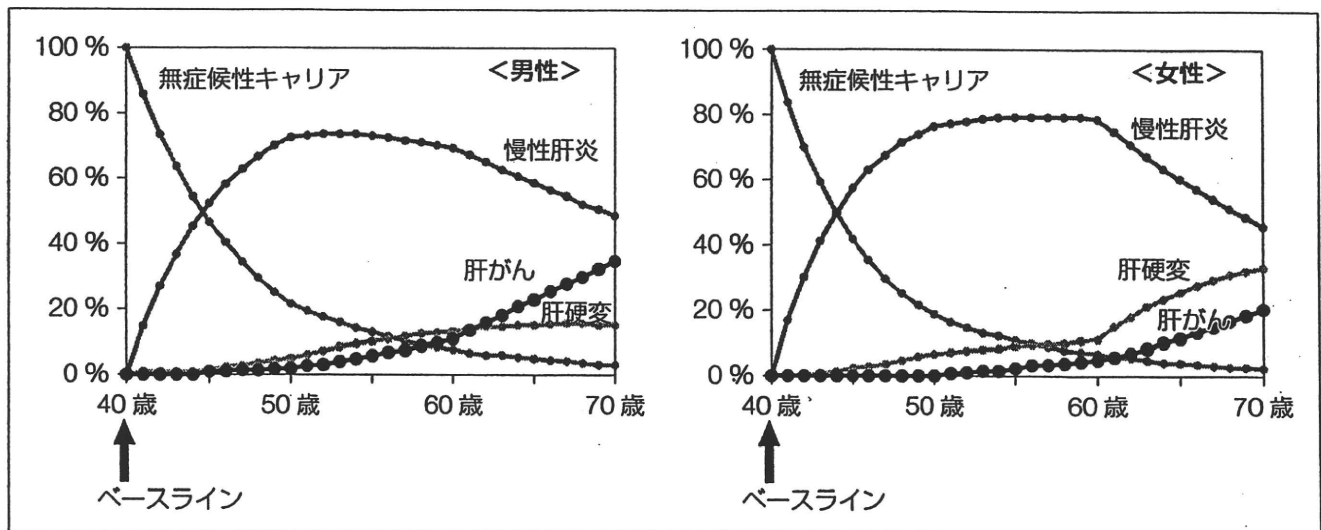


図2 HCVキャリアの生涯肝発癌率—各病態への累積罹患率(抗ウイルス療法を行わない場合)

検査を契機に発見されたHCVキャリア1,019例の前方視的追跡調査で得られた集計結果⁷⁾を見ると、病院初診時の臨床診断は、529人(51.9%)が慢性肝炎と診断され、肝硬変が5人(0.5%)、肝がんが1人(0.1%)と診断されていた。すなわち、自覚症状がなく献血により感染が判明したキャリアのうち、初診の段階で異常を認められないと診断された人は483人(47.4%)に過ぎなかった。

一方、5年以上の追跡ができた408人のうち、インターフェロン治療を受けていない211人(平

均観察期間8.8年)の病態の変化をまとめると、初診時に慢性肝炎と診断された81人のうち2人が肝硬変へ、5人が肝がんへ進展していた。また、インターフェロン治療を受けた197人の病態の変化では、インターフェロン治療効果が今日ほど望めなかった1990年代後半においても、61人が治癒(キャリア状態から離脱)していることが判明した(図1)。

一方、臨床診断の基準を揃えたHCVキャリア942人を対象としてマルコフ過程モデルを用いた

数理モデルを当てはめ、40歳を起点とした肝発がん率を推計すると、抗ウイルス療法などの積極的治療を行わない場合には、男性では50歳を過ぎる頃から、女性では60歳を過ぎる頃から肝発がん率が上昇し始め、70歳時点における肝発がん率は、それぞれ男性では38%、女性では約20%に達するという成績が得られた⁸⁾(図2)。

これらの結果は、自覚症状がないまま、社会に潜在するHCVキャリアを組織的に見つけ出し、適切な健康管理や必要に応じた治療を行うことにより、肝がんによる死亡のリスクを減らすことが可能となることを示している。

肝炎ウイルス(HBV, HCV)キャリア率と 肝炎ウイルスキャリアの推計数

一般集団における肝炎ウイルスキャリア率は、日本赤十字血液センターの初回供血者の資料を基にして算出することができる。1995年1月から2000年12月までの6年間の全国の初回供血者348万5,648人の資料から見ると⁹⁾、HBs抗原陽性率は全体では0.6%であるが、50歳代を中心とした前後の年齢層で一峰性のピークを示し、1.5%の値を示している。また、HCV抗体陽性率は、全体では0.5%であるが、20歳代以下(1980年以降の出生群)では、0.2%以下と極めて低い値を示し、60歳以上の年齢集団では3%を超える高い値を示すという、年齢が高い集団で高い値を示す傾向が見られている。

初回供血者の資料をもとに、2000年時点の年齢に換算した年齢階級別のHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率(HCV抗体陽性者の中に占めるHCVキャリア率)と、国勢調査人口(2000年)を元に、キャリア数の推計を行った⁹⁾。その結果、15歳から69歳の人口約9,332万人の中に「自覚症状がないまま社会に潜在している」HBVキャリア数は、2000年時点で96.8万人(95%信頼区間:80.7-112.9万人)、HCVキャリア数は、88.5万人(同:72.5-104.5万人)と推計された。

なお、この中には、病・医院に通院もしくは入院しているキャリアや献血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は予め除外されている。

病因論に基づいた「肝炎ウイルス検診」の 実施と見出されたキャリア数

これまでに示した疫学的背景より、HBVキャリアあるいはHCVキャリアを見出し、早期に適切な治療をすれば、肝炎の病期の進展を遅延、阻止でき、肝がんによる死亡を減らすことができると見込まれることが明らかとなったことから、2002年度より全国の40歳以上の住民検診受診者を対象とした「肝炎ウイルス検診」が5か年計画で実施に移された。

「肝炎ウイルス検診」は、40~70歳までの5歳刻みの節目の年齢にあたる人を対象とした「節目検診」と、一般の人に比べて肝炎ウイルスに感染しているリスクが高いと考えられる人を対象とした「節目外検診」とから成っており、HBVキャリアを見出すためのHBs抗原検査と、HCVキャリアを見出すためのHCV抗体検査、HCVコア抗原検査、HCV RNA検査の組み合わせによる検査が行われた。

厚生労働省から公表されている成績¹⁰⁾によれば、2002年度から2006年度末までの5年間に、HBVについては870万4,587人が、HCVについては863万4,509人が検査を受け、それぞれHBVキャリアは10万983人(キャリア率1.2%)、HCVキャリアは9万9,950人(キャリア率1.2%)が見出されている。検診受診時の実施年度別、受診時年齢別にキャリア率を見ると、HBVキャリア率は50歳代を中心に高い値を示すのに対して、HCVキャリア率は70歳代をピークとした高齢年齢層で高い値を示すという特徴が見られ、前項初回供血者集団の成績から示した年齢階級別のキャリア率と同様の傾向を示すことが明らかとなった(図3)。

5年間の「肝炎ウイルス検診」受診者は、約870万人であったが、これは40~74歳の年齢人口の約15%を占めるに過ぎず、今後は、職域およびその家族を含めた検診対象集団の拡大も視野

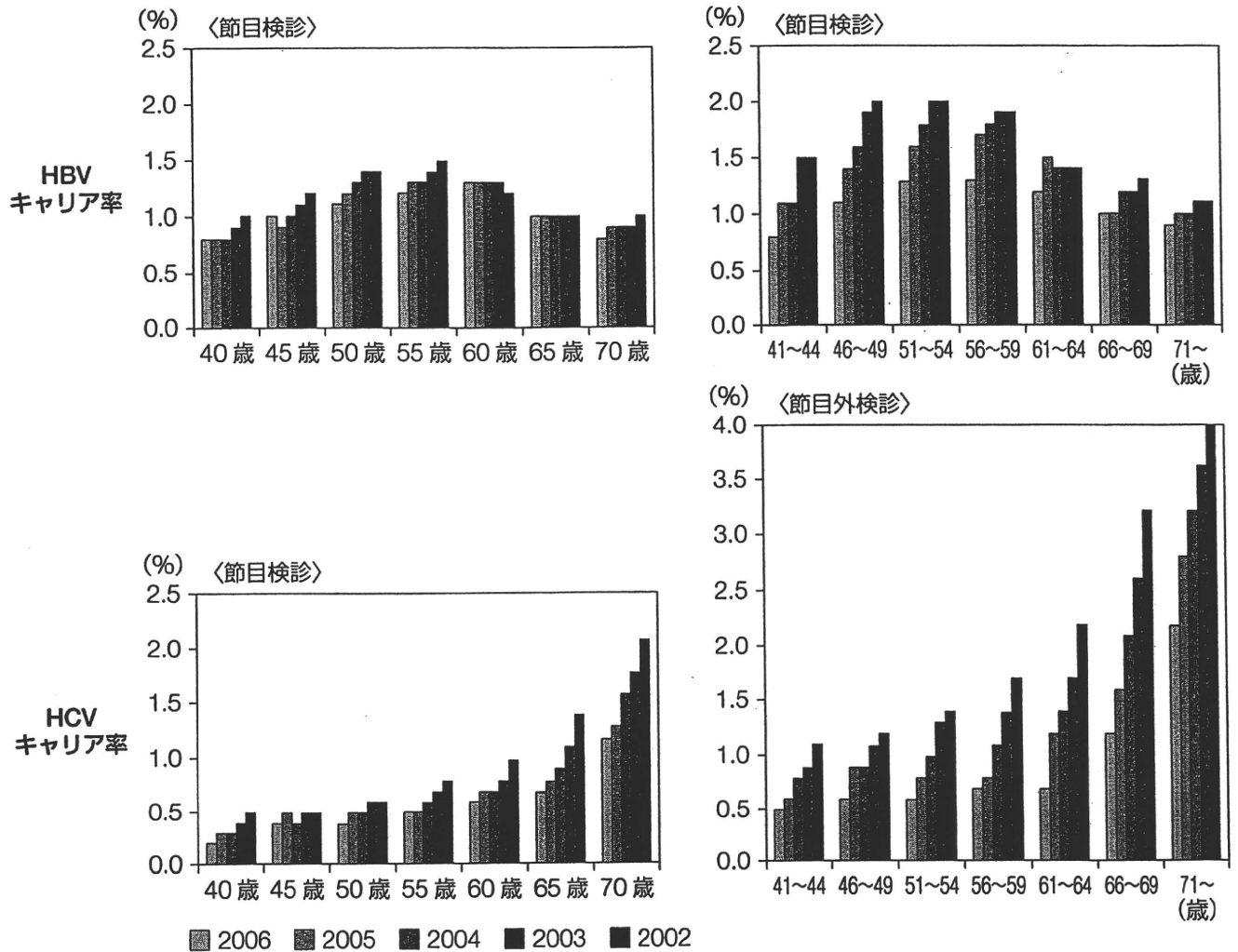


図3 節目・節目外別に見たHBVキャリア率, HCVキャリア率

に入れた検査を勧奨する対策が望まれている。

一方、「肝炎ウイルス検診」実施後の、社会に潜在するキャリア数をあらためて推測する目的で、2000年以後に得られた「節目検診受診者」集団と「初回供血者」集団(2001~2006年)の2つの大規模集団における年齢階級別のHBVキャリア率とHCVキャリア率を用いて(図4)、2005年時点の「社会に潜在しているHBVキャリアとHCVキャリア」数について推計を行った¹¹⁾。

その結果、HBVキャリアの推計数は、90万3,145人(95%CI:83.7-97.0万人)、HCVキャリアの推計数は、80万7,903人(95%CI:68.0-97.4万人)となった(全年齢層)。この「社会に潜在しているHBVキャリアとHCVキャリア」数の推計値は、2000年時点における推計数(40~74歳)と比べ、推計の対象とした年齢層が広がったことか

ら考えると、減少した値となった。その理由の背景としては、1990年代後半から行政・医師会等による啓発活動により急速にHCV感染等の知識が浸透したこと、そのため様々な検査の機会(診療、手術時における肝炎ウイルス検査、各地域における肝炎ウイルス検査など)が増えたこと、また、1990年代後半から2000年にかけて、C型肝炎ウイルスやB型肝炎ウイルスによる感染事例が報道に取り上げられたこと、全国の血液センターで一斉に(1999年10月より)輸血用血液の安全性確保のためのNAT(Nucleic acid amplification test)が導入されたことなどが契機となり、一般集団においても肝炎ウイルス検査に対する認識や知識が高まったことが考えられ、「肝炎ウイルス検診」とともに、肝炎ウイルス検査を様々な機会を受けた人が増えたことが、その理由

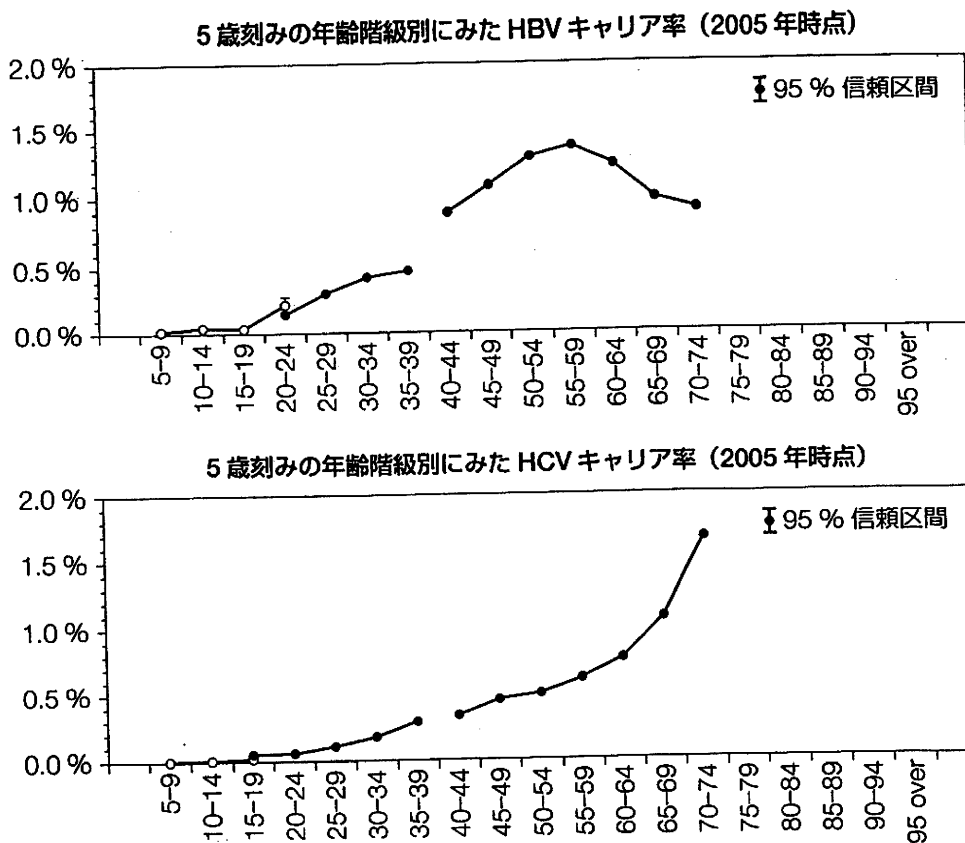


図4 大規模集団の成績を元に得られた年齢階級別に見た HBV キャリア率と HCV キャリア率

として挙げられる。

「肝炎ウイルス検診」実施後の 今後の肝がん予防対策

2008年度からは、健康増進法に基づく個別検診の形で「肝炎ウイルス検査」が存続されており、対象者も住民検診対象者だけでなく、職域集団、その家族など検査の機会の拡大を図って、行政(各都道府県)側の積極的な広報、啓発により、肝炎ウイルスキャリアの拾い上げが行われている。

また、「肝炎ウイルス検診」や現在進行中の「肝炎ウイルス検査」で見出された肝炎ウイルスキャリアに対して治療を推進するシステムとして、全国の各都道府県で肝炎対策協議会が設置され、肝炎拠点病院を中心とした治療ネットワークの構築が進行している¹²⁾。2008年度からは、7年間の時限的ではあるが、医療費助成制度が実施されており、見出されたキャリアの専門医療機関へ

の受診率、適切な治療の受療率の向上を、地域の実情にあわせてさらに推進していくことが、わが国の肝がんによる死亡の減少に導くことになると考えられる。

おわりに

今後の肝炎ウイルスキャリア対策としては、わが国における肝炎ウイルスの新規感染の動向調査・従来の感染防止対策を継続しつつ、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」への対策、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」への対策、「感染を知ったが受診しないままでいるキャリア」への対策、という4つが考えられる。

わが国の肝がん対策をその病因論的視点、また疫学的視点から捉えると、これらの対策を推進することが、近未来のわが国の肝がん死亡の減少を目指す上で重要であると言える。