

Fuchimoto Y, Mori M, Takasato F, Tomita H, Yamamoto Y, Shimojima N, Hoshino K, Koinuma G, Morikawa Y.	A long-term survival case of tracheal agenesis: management for tracheoesophageal fistula and esophageal reconstruction.	Pediatr Surg Int.	27(1)	103-6	2011
Fuchimoto Y, Tomita H, Takasato F, Yamamoto Y, Mori M, Shimojima N, Hoshino K, Hokuto I, Ikeda K, Morikawa Y.	Survival of a congenital ileal atresia infant weighing 359g at birth after laparotomy.	Pediatric Int.	53(1)	127-8	2011
Yamada Y, Hoshino K, Shimojima N, Shinoda M, Obara H, Kawachi S, Fuchimoto Y, Tanabe M, Kitagawa Y, Morikawa Y.	Idiopathic hypereosinophilic syndrome in a case with ABO-incompatible liver transplantation for biliary atresia complicated by portal vein thrombosis.	Pediatr Transplant.	14(5)	e49-53	2010

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

Annual Review

# 消化器

編集 | 林 紀夫 関西労災病院病院長  
日比 紀文 慶應義塾大学教授  
上西 紀夫 公立昭和病院院長  
下瀬川 徹 東北大学教授

Ann Intern Med  
New Engl J Med  
Circulation JAMA  
Lancet Endocr Rev Science  
Ann Neurol  
Ann Rev Biochem  
Ann Surg Gastroenterology  
Cell J Natl Cancer I  
Nature Annu Rev Neurosci  
Annu Rev Immunol

中外医学社

2013

## 1. 肝炎・肝癌の疫学

広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学講師 片山恵子  
同 教授 田中純子

**key words** liver cancer, HBV carrier, HCV carrier, hepatitis virus screening test

### 動 向

平成23年時点のわが国における「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡は31,875人と、前年に比べ約900人減少したが、依然として部位別にみた悪性新生物による死亡数の上位から4番目に位置している。男性の肝癌死亡は女性の約2倍高値であり、2002年以後に若干の減少傾向が認められるが、女性は微減している。

わが国の肝細胞癌死亡の約8～9割は、B型肝炎ウイルス(HBV)あるいはC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染に起因し、肝細胞癌死亡全体の約7割はHCVの持続感染に起因する。一方、2000年以後、非B非C型に由来する肝癌の割合が全体の10～15%を占め徐々に増加傾向にあり、その原因や動向についてNASH(non-alcoholic steatohepatitis)との関連性が示唆されている。

### A. 肝癌発生数と肝癌のetiology

わが国の死因の上位を占める疾病は昭和56年以降ほぼ30年にわたり悪性新生物が死因第1位を占めているが、最新の平成23年人口動態統計資料<sup>1)</sup>によると、1位悪性新生物、2位心疾患、3位肺炎、4位脳血管疾患となり、脳血管疾患が

肺炎とわずかの差で順位が入れ替わった。総死亡数1,253,066人のうち、悪性新生物357,305人(28.5%)、心疾患194,926人(15.6%)、肺炎124,749人(10.0%)、脳血管疾患123,867人(9.9%)であり、四大死因により全死亡数の65%を占めている。

悪性新生物による死亡は、高齢化の影響を受けているため、粗死亡率では男女とも一貫して増加傾向にあるが、昭和60年人口を標準集団とした年齢調整死亡率では、男女とも、部位による相異はあるが減少傾向が認められている。医学・医療技術の進歩や種々の予防政策による発癌ハイリスク集団の減少などが考えられる。

部位別にみた悪性新生物による死亡の順位をみると、男性では肺、胃、大腸(結腸と直腸S状結腸移行部および直腸)、肝、膵の順であり、女性では大腸、肺、胃、膵、乳房、肝である。悪性新生物による死亡総数約35.7万人のうち、肺7.0万人、胃5.0万人、大腸4.5万人、肝3.2万人(男性20,972人、女性10,903人)である。

図1に、毎年集計報告されている人口動態統計<sup>2)</sup>を基にした肝癌による死亡の推移を示す。

日本における肝癌死亡は1950年代はじめから1970年代半ばまでは人口10万人あたり10人前後(死亡実数は1万人以下)であったが、その後

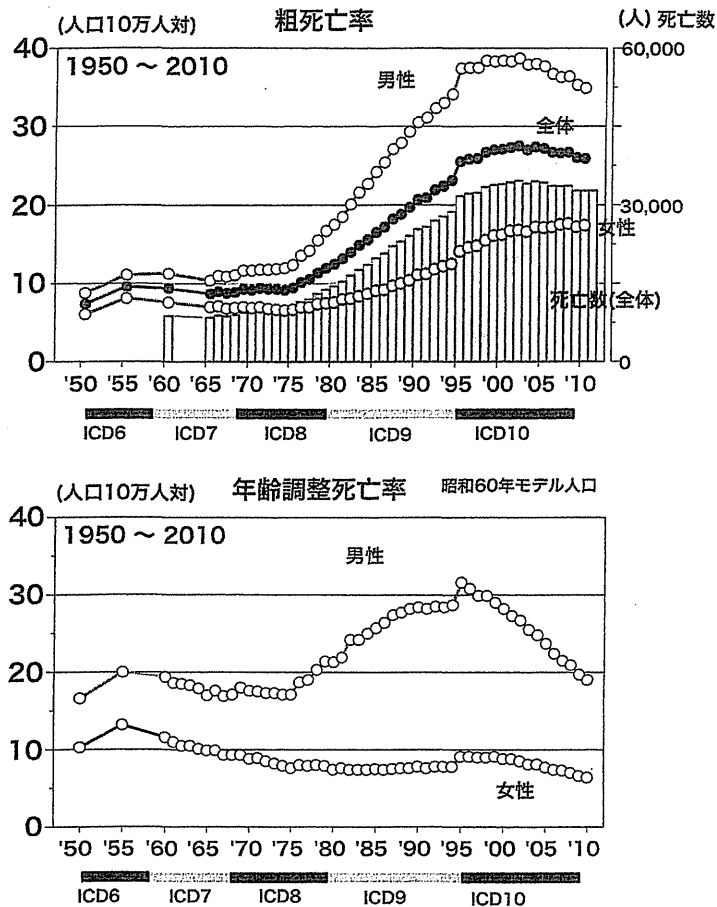


図1 わが国における肝臓による死亡の推移  
(昭和50年～平成21年人口動態統計<sup>2)</sup>)

増加し、2002年に人口10万対27.5のピークを示した後、若干の減少あるいは横ばい状態を保っている。男女別にみると、男性の肝臓死亡は女性の約2倍の高値を示してきたが、2002年より減少傾向が認められている。また、女性は微減している<sup>3)</sup>。

肝臓の成因については、日本肝臓研究会調査成績<sup>4)</sup>と人口動態統計資料の肝臓死亡数とを用いた田中ら<sup>3)</sup>による病因別にみた肝臓死亡の推移を示す(図2)。HBVの持続感染に起因する肝臓の死亡割合は1980年代から現在にいたるまで10万人対3～4人と増減なくほぼ一定の値を示している。これまでのHBV感染の主な感染経路は母子感染の比重が大きかったことから、HBV母子

感染防止事業(1986年以後出生のすべての児を対象とした公費負担によるHBV母子感染防止事業)の効果により該当代のHBs抗原陽性率が低下したことを考えると、図2に示したHBVの持続感染に起因する肝臓死亡10万人対3～4人は、当該防止事業開始以後に出生した世代が肝臓癌年齢を迎える今から10～20年後から徐々に減少すると推察できる。

一方、1970年代から2000年代にかけて肝細胞癌による死亡が増加した原因は非A非B型によるものであるが、HCV感染の診断が可能となった1992年以降の状況から、そのほとんどがHCVの持続感染によるものであることが明らかとなった。なお、2000年以降、非B非C型に由来する

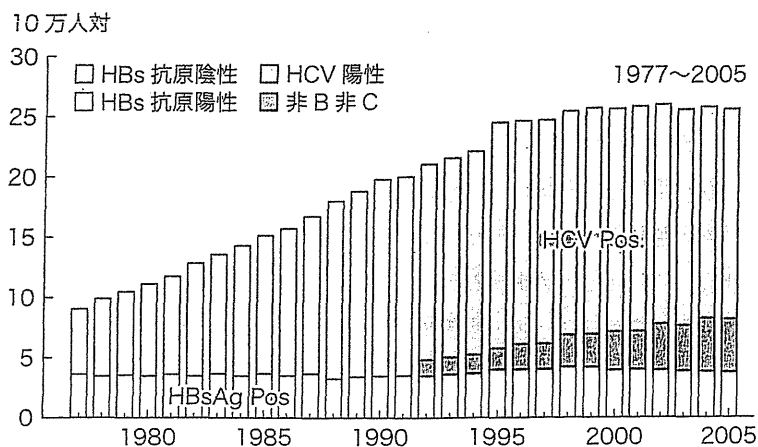


図2 肝癌による死亡数の経年的推移

(厚生省 肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」班より、試算：May, 2011 J.Tanaka)

肝癌による死亡の割合が徐々に増加の傾向にあり、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NASLD) など非感染性肝疾患との関連が示唆されている<sup>5-7)</sup>。Tokushigeら<sup>8)</sup>の調査による14,530例の肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) の内訳は、HBV14.1%、HCV66.3%、HBVとHCVの重複感染は3.7%、アルコール性7.2%、NAFLD2.0%と報告されている。

このように近年日本においてもNASHに関連した肝硬変や肝癌が増加しているものの、依然として肝癌死亡の14%がHBVの、約70%がHCVの持続感染に起因すると考えられることから、肝癌対策を構築する上でも、肝炎ウイルス持続感染者 (肝炎ウイルスキャリア) の規模の把握や治療を含む対策および感染予防対策が効果的であると考えられる。

世界における肝癌の罹患状況をみると、El-Serag<sup>9)</sup>は、悪性新生物に罹患した患者のうち、肝癌は男性では5位52万3千人 (7.9%)、女性では7位22万6千人 (6.5%)と推計している (2008)<sup>9,10)</sup>。一方、国立がん研究センターの資料<sup>11)</sup> (2005年)によると日本の肝癌罹患患者数は、

癌罹患症例のうち男性では28,729人 (7.4%)、女性では、13,465人 (5.5%)であり、男性は女性の2倍の肝癌罹患 (発生) が認められている。

肝癌の生存率を高く維持するためには多岐にわたる診療科を含めた高度な医療技術と共に充実した保険医療制度などが必要となるため、一部の先進国を除くと、世界の地域別にみた肝癌死亡率はその地域の肝癌の罹患率 (発生率) と類似した値を示している。また、肝癌の発生リスクは、食物やアルコールのリスクと比べて、肝炎ウイルスの持続感染によるリスクが大きく占めるので、地域別にみた肝癌罹患状況は肝炎ウイルス感染率 (罹患率および有病率) にも関連しているといえる。肝癌は世界的にみると85%が発展途上国に集積し、特に、サハラ砂漠以南のアフリカと東アジアで多く認められている<sup>10)</sup>。年齢調整した肝癌罹患率は、東アジアでは10万人年対30以上、南ヨーロッパでは10万人年対10~20と推定されているが、北アメリカ、南アメリカ、北ヨーロッパおよびオセアニアでは10万人年対5以下の低い値となっている (2008年)<sup>9,12)</sup>。また、肝癌罹患率にはいづれも地域も男女差が認められるが、特に

高度侵淫地区において著しいとの指摘もある。

肝癌の成因については、肝癌症例に占めるHBs抗原陽性率（HBVキャリア率）を比較した報告<sup>9)</sup>があり、スウェーデンでは3%、アメリカでは10%、日本では10～15%、ギリシアでは55%、韓国では70%と推計されている。また、これまで肝癌罹患率が低いとされていた地域でも近年、肝癌の罹患率が増加しているという報告がある（アメリカ<sup>13)</sup>、カナダ<sup>14)</sup>、ヨーロッパ<sup>15)</sup>）。なお、肝癌と診断される年齢は、中国では平均して55～59歳に、欧米では63～65歳との報告があるが、これは病因ウイルスの相異（HBV, HCV）や genotype の相異と共に他のリスクファクターの存在も関与していると考えられる。

## B. 肝炎ウイルスキャリア数

わが国では、肝炎ウイルスの持続感染に起因する肝癌死亡が8割を占めることから、肝炎ウイルス持続感染者数（肝炎ウイルスキャリア数）を把握し社会に及ぼす規模を測ることが肝癌対策の根幹となる。

肝炎ウイルスキャリア数の把握は、2000年以後に得られた2つの大規模集団の特性を考慮した上で算出したHBs抗原陽性率およびHCVキャリア率を用いてTanakaら<sup>16)</sup>がHBVキャリア数およびHCVキャリア数を推計している。二つの大規模集団とは、日本赤十字血液センターにおける初回供血者3,748,422人、および肝炎ウイルス検診の節目検診受診者；HBV検診6,280,111人、HCV検診：6,304,276人である。

その結果をみると、HBVキャリア数は903,145人（95%CI: 83.7～97.0万人）、HCVキャリア数は807,903人（95%CI: 68.0～97.4万人）と推計されている。これらの値は、初回供血者集団および肝炎ウイルス検診受診者集団におけるキャリア率からの推計値であることから、自

身が感染を知らないまま潜在しているキャリアの推計数に相当している。

社会に存在する肝炎ウイルスキャリア数の把握には、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」数と、「感染を知ったが受診しないでいる、あるいは継続受診に至っていないキャリア」数の算出が残されている。厚労省疫学研究班でも、患者調査および他の調査を併せ用いた推定研究を行っているところであるが、前者は50～100万人と中間報告<sup>17)</sup>がある。

一方、国外における肝炎ウイルスキャリア数、キャリア率についてみると、近年、HCV感染に起因した肝癌が増加傾向<sup>18,19)</sup>にあるとの報告が多いアメリカでは、1945～1965年出生コホート集団のHCV抗体陽性率が3.25%（95% CI: 2.80～3.76）と高値であり、この集団が肝発癌年齢にさしかかっていることが報告されている<sup>20)</sup>。

また、アメリカでは全人口の1～2%に相当する肝炎ウイルスキャリアが存在し、80万人から140万人がHBVキャリアであること、270万人から390万人がHCVキャリアであると見積もられ<sup>21)</sup>ているが、多くは自身の感染を知らずに社会に潜在している<sup>22)</sup>。Spradlingは、The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)の結果と125万人の検診受診者のデータを比較し、半数のHCVキャリア、20%のHBVキャリアが未だ感染を知らずに社会に潜在している状態であると推定<sup>23)</sup>した。アメリカではCenters for Disease Control (CDC, Atlanta)が中心となって肝癌のリスク集団の拾い上げの方策<sup>24)</sup>として1945～1965年出生の年齢層 (baby-boomer generation) を対象として2012年5月から肝炎ウイルス検査を開始している。これは、世界に先駆けて2002年から住民を対象に実施された節目・節目外肝炎ウイルス検診の目的と一致している。

WHOの推計<sup>25)</sup>によると、毎年300～400万

人が新たにHCVに感染し、地域によって感染率は異なるものの、全体では2%程度、約1億5千万人がHCVの持続感染状態であると見積もられている。一方、HBVの感染者は20億人にのぼり、HBV持続感染者は3.5億人、世界人口の4分の3は高度感染地に居住している。毎年、35万人以上の人々がHCV関連肝疾患により、約60～100万人以上の人々がHBV関連肝疾患により死亡していると推定されている。

### C. 肝炎・肝癌対策

わが国の社会生活全般における肝炎ウイルス感染の発生要因が徐々に減少し、若い世代におけるHBVキャリア率やHCVキャリア率は低い値を示すに至っている。「肝炎対策基本法」(2009年12月)を基盤として、すでに感染しているキャリアへの対策、具体的には、肝炎ウイルス検査の推進、肝疾患診療ネットワークの構築、新規治療法の開発に加え、肝炎患者の経済的負担の軽減や抗ウイルス療法の受療推進のための医療費助成制度等の事業等が積極的に進められている。このように日本では、世界に先駆けて肝炎ウイルス持続感染者の規模の把握や治療を含めた肝炎ウイルスキャリア対策が実施されてきているといえる。

エジプトは15歳から59歳の年齢層でのHCVキャリア率が10%を超え世界中で最も高いことが知られている。一般集団でのHCV新規感染率は1000人年あたり2.4人、年間165,000人のHCVキャリアが新たに発生している状況の中で、透析患者でのHCV新規感染率を現状28%から6%にまで減らすこと、2012年6月までにはHCVキャリアに対して肝炎治療を行うことができる約19万人規模の医療施設を整備すること等、2008年より国を挙げた対策が進められている<sup>26-30)</sup>。

肝炎・肝癌対策をその病因論的また疫学的視点

から捉えた場合、その地域のprevalence, incidenceの状況や診療ネットワーク・医療環境を把握した上で、適切な対策が求められる。

わが国がこれまで行ってきた肝炎ウイルス感染の動向調査・感染防止対策を継続しつつ、社会における肝炎ウイルスキャリアの存在状態別にそれぞれの課題を掲げて具体的な対策を推進することが肝癌対策にとっても重要であるといえる。

肝炎対策の先進国であるわが国は、肝癌対策の新たな局面を迎えていると考えられる。

### 文献

- 1) 平成23年(2011)人口動態統計(確定数)の概況 厚生労働省 統計情報・白書  
厚生労働省HP: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/>
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 昭和50年～平成21年人口動態統計。
- 3) 田中純子. 肝癌の疫学と対策. 内科 特集 肝癌診療の最前線. 2012; 109(3): 386-692.
- 4) 日本肝癌研究会: 第5回～第18回全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会事務局. 1982-2009.
- 5) Hashimoto E, Tokushige K. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepatol Res.* 2012; 42(1): 1-14.
- 6) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26 Suppl 1: 153-62. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06547.x.
- 7) Yang JD, Roberts LR. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(4): 899-919.
- 8) Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, et al. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2011; 46(10): 1230-7.
- 9) El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012; 142(6): 1264-73.
- 10) International Agency for Research on Can-



- cer(IARC), Liver cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008. Lyon: GLOBOCAN; 2008.
- 11) 独立行政法人国立がん研究センター「がん対策情報センター 癌情報サービス」最新がん統計<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>
  - 12) Wild CP. The role of cancer research in noncommunicable disease control. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(14): 1051-8.
  - 13) Tangutur NK, Medvedev SF, Regenstein F, et al. Hepatocellular carcinoma, a rapidly increasing public health problem: the Tulane experience 2003-2009. *J La State Med Soc.* 2011; 163(4): 185-90.
  - 14) Sherman M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2010; 78 Suppl 1: 7-10.
  - 15) Witjes CD, Karim-Kos HE, Visser O, et al. Hepatocellular carcinoma in a low-endemic area: rising incidence and improved survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24(4): 450-7.
  - 16) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, et al. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology.* 2011; 54(4): 185-95.
  - 17) 田中純子. 平成23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 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究, 総括研究報告書. 2012; p.1-29.
  - 18) Ly KN, Xing J, Klevens RM, et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med.* 2012; 156(4): 271-8.
  - 19) CDC. Viral hepatitis surveillance, United States, 2009-2011. Available at <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2010Surveillance/index.htm>. Accessed June 18, 2012.
  - 20) Smith BD, Patel N, Beckett GA, et al. Hepatitis C virus antibody prevalence, correlates and predictors among persons born from 1945 through 1965, United States, 1999-2008. *American Association for the Study of Liver Disease;* 2011.
  - 21) CDC. Viral hepatitis: statistics and surveillance, 2009. Available at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics.htm>. Accessed 19 May 2011.
  - 22) Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA, et al. Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology.* 2009; 137(5): 1680-6.
  - 23) Spradling PR, Rupp L, Moorman AC, et al. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: Factors associated with testing and infection prevalence. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(8): 1047-55.
  - 24) Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al. Centers for disease control and prevention recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. *MMWR Recomm Rep.* 2012; 61(RR-4): 1-32.
  - 25) World Health Organization Fact Sheet. July 2012.
  - 26) El-Zanaty F, Way A. Egypt demographic and health survey 2008. Cairo, Egypt: Ministry of Health, El-Zanaty and Associates, and Macro International; 2009. Available at <http://www.measuredhs.com/pubs/pdf/fr220/fr220>
  - 27) MacroInternational; 2009. Available at <http://www.measuredhs.com/pubs/pdf/fr220/fr220>.
  - 28) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward prevention and control of hepatitis C virus infection--Egypt, 2001-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61(29): 545-9.
  - 29) Paez Jimenez A, Mohamed MK, Sharaf Eldin N, et al. Injection drug use is a risk factor for HCV infection in urban Egypt. *PloS One* 2009; 4: e7193.
  - 30) Mostafa A, Taylor S, El-Daly M, et al. Is the hepatitis C virus epidemic over in Egypt? Incidence and risk factors of new hepatitis C virus infections. *Liver Int.* 2010; 31: 560-6.

ガイドライン/ガイドブック

# 慢性肝炎

こう診る・こう考える

武蔵野赤十字病院 副院長

泉 並木 編



日本医事新報社

## ▶ Guideline / Guidance ガイドラインの考え方

(1) 肝炎ウイルスの感染予防上考えるべき項目は以下の通りです。

① 肝炎ウイルスの種類と感染経路

▶ 経口感染による伝染性肝炎と血清肝炎

② 感染と予防

▶ 日常生活の場における感染と予防対策：A型肝炎ウイルス (HAV) とE型肝炎ウイルス (HEV)、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)

▶ 医療施設の場における感染と予防対策：HBVおよびHCV感染予防

(2) 肝炎ウイルスの感染予防を読み解く

① 肝炎ウイルスの種類と感染経路 (経口感染による伝染性肝炎と血清肝炎)

▶ ウイルス肝炎の病因ウイルスとして、現在確認されている種類と、その感染経路による分類を表1に示します。ウイルス肝炎は、「経口感染による伝染性肝炎」と、「血液を介して感染する血清肝炎」とに分けられ、現在5種類が見出されています。

▶ 経口感染による伝染性肝炎(あるいは流行性肝炎)の病因ウイルスには、A型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, 以下HAV) およびE型肝炎ウイルス (HEV) があり、感染したヒトの糞便中に見出されます。汚染された飲料水・食物を摂取することによって感染します。

▶ 血清肝炎の病因ウイルスとしては、B型肝炎ウイルス (HBV)、C型肝炎ウイルス (HCV)、D型肝炎ウイルス (HDV) の3種類があり、感染したヒトの血液中に見出されます。微量の血液が混じった体液にも見出されます。これらの血液や体液が他のヒトの血液に入ることによって感染が起こります。

表1 ウイルス肝炎の種類と病原ウイルス

病型 (病名)	ウイルス	感染 経路	慢性化の有無 (持続感染)	肝臓との 関係の有無
伝染性肝炎 (流行性肝炎)	A型 (HAV)	経口	無	無
	E型 (HEV)	経口	無	無
血清肝炎	B型 (HBV)	血液	有	有
	C型 (HCV)	血液	有	有
デルタ肝炎	D型 (HDV)	血液	有	

▶ HDVはHBVをヘルパーウイルスとして増殖する特殊なウイルス(不完全ウイルス, defective virus)であり, HBV感染との同時感染あるいはHBVキャリアへの重複感染がありますが, HDV単独での感染はないことが知られています。また, D型肝炎の症例は日本では稀です。

## ②感染と予防

▶ 日常生活の場における感染と予防対策: 「A型肝炎ウイルス」と「E型肝炎ウイルス」(経口感染)では, 生水, 生ものの摂取に留意し, 手洗い, うがいを励行します。また患者排泄物や下着(衣類)の取り扱いに注意します。HEVは人畜共通感染症であることから, 生肉(イノシシ, シカ, ブタ等)は十分加熱します。「B型肝炎ウイルス(血液を介した感染)」は, 入浴, 食事などの日常生活では感染しません。患者の血液や体液が, 生活の場に付着しないよう取り扱いには注意が必要です。HBワクチンは, HBVキャリアの家族, 医療従事者が対象となります。近年, 成人でのHBV感染例(水平感染)は, 性感染症がほとんどを占め, 輸血など医療行為によるものは稀となりました。「C型肝炎ウイルス(血液を介した感染)」は, 入浴, 食事などの通常の日常生活では感染しません。患者の血液や体液が, 生活の場に付着しないよう取り扱いには注意が必要です。

▶ 医療施設における感染と予防対策: 医療施設では, 採血後の注射針による針刺し事故による感染が最も多くみられます。また, 医療や医療器具を介した, 患者から患者への感染例の報告があります。手袋の使用, リキャップの禁止, 安全装置付き注射針の使用などの対策を講じること, 特に, 観血的処置を行う頻度が高い医療施設では十分な対策が望まれます。

## ▶ Case Variation 臨床でしばしば遭遇する状況

▶ 肝炎ウイルスの感染予防を考えるには, 肝炎ウイルスの種類とその感染経路を理解する必要があります。

▶ HBVキャリアやHCVキャリアである患者から, 結婚や出産の際の感染リスクや, 日常生活での感染予防対策について説明を求められる場合があります。また, 家族から相談を受けることもあります。

▶ 医療従事者から, HBVやHCVの針刺し事故後に相談を受けることがあります。

① 肝炎ウイルスの種類を理解する

② 日常生活での感染予防対策

③ 肝炎ウイルス感染後の対応

▶医療施設における肝炎ウイルス感染予防のための具体的な対策方法を知っておく必要があります。

▶海外渡航に際して肝炎ウイルス感染のリスクや予防接種の相談を受けることがあります。

④医療施設における感染予防対策

⑤海外渡航に際して

▶ Method Approach 解法・診療の進め方

① 肝炎ウイルスの種類を理解する (表1)

▶ウイルス肝炎の病因ウイルスの種類と、その感染経路による分類は、表1の通りです。HAVやHEVは感染後、持続感染状態(キャリア化)になることはほとんどありません。一方、HBVとHCVは感染後、持続感染する場合があります、肝癌との関係があります。日本の肝細胞癌の原因の80%以上はHBVあるいはHCVの持続感染に起因することが明らかとなっています(図1)。

▶前述の通り、HBV感染は、感染者の血液(稀に血液が混入した滲出液や体液など)を介して起こります。出生時の母子感染(垂直感染)や、3歳以下の乳幼児期の感染(水平感染)により、持続感染状態(キャリア化)になることがあります。近年、東京など都市部ではHBV genotype Aによる急性肝炎患者が増加しており、成人における感染後のキャリア化が懸念されています。

genotype Aは欧米に多い遺伝子型。わが国ではHBV genotype Bとgenotype Cが多くを占めています。

▶HCV感染も、感染者の血液を介して起こります。稀に血液が混入した滲出液などを介した感染が起こります。HCVに感染すると、約30%は一過性の感染で治癒しますが、約70%が持続

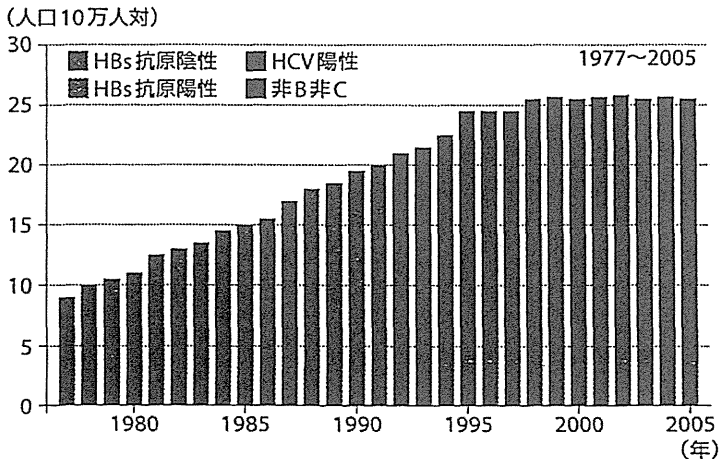


図1 病因別にみた肝臓による死亡数の経年的推移  
(厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計、および日本肝癌研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告より試算。2010年5月)

感染状態(キャリア化)になります。したがって、特定の集団の中で、感染リスクの高い行為が繰り返されると、HCVキャリアの累積が起こり、その集団におけるHCVキャリア率がきわめて高くなる可能性があります。

## ② 日常生活での感染予防対策

▶ HBVキャリアの配偶者、特にHBe抗原陽性のHBVキャリアの配偶者では、HBVに感染する場合があります。結婚等に際してはHBVキャリアの配偶者となる人は、あらかじめB型肝炎ワクチン(HBワクチン)を接種しておくことが望ましいと考えられます。ただし、配偶者が既にHBs抗体陽性である場合、感染は起こりません。

▶ HBVキャリアの母親から生まれた子に対して、分娩直後に適切なHBV母子感染予防措置を行うことにより、その95～97%についてキャリア化を阻止することができます。

▶ 公費負担によるHBV母子感染予防対策が全面実施となった1986年以降、出産時のHBV感染の予防は確実に効果を上げ、2005年時点19歳以下の年齢層におけるHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は、0.1%以下<sup>1)</sup>と、きわめて低い値を示しています。

▶ HCVキャリアの性的交渉による感染については、通常、感染が起こることはほとんどないと考えられています。また、HCV母子感染の頻度は低いことがわかっています。

▶ 家庭内あるいは職場内では、下記の項目に気をつければ、HBVおよびHCV感染のおそれはほとんどありません。

・血液や体液が付着したものは、むき出しにならないように捨てるか、十分な水で洗い流します。

・外傷時の出血や鼻血などは、できるだけ自分で処置をします。

・カミソリ、歯ブラシなどは個人専用とし、他人と共用しないようにします。

・乳幼児には口移しで食べ物を与えないようにします。

▶ また、上記の注意事項<sup>2)</sup>は、感染しているかどうかにかかわらず、日常的に行うことが望まれます。

分娩直後に予防措置を行わない場合、特にHBe抗原陽性のHBVキャリアの母親から生まれた子はほぼ100%にHBV感染が起こり、このうち85～90%が持続感染状態(キャリア化)になることがわかっています。

## ③ 肝炎ウイルス感染後の対応

▶ 医療従事者に対する基本的な事前事後の対応を記載します。なお、事故後の対応については各施設の医療事故あるいは院内感染に関するマニュアルに準拠することが望まれます。

### ① HBV感染予防

▶ 事前の感染予防：HBs抗原・抗体検査を行い、両者とも有していない場合には、HBワクチンを接種し、HBVに対する免疫(HBs抗体)を獲得しておくことが必要です。

▶事後の感染予防：まず、感染事故の状況(量、部位)に応じて、すみやかに流水で洗浄し、血液を絞り出して消毒する等の適切な応急措置を行います。次に、被曝露者がHBs抗原・抗体を有していない場合には、少なくとも48時間以内(できれば24時間以内が望ましい)に、抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)を注射、加えてHBワクチンを接種します。その後、1カ月後と6カ月後、HBワクチンを接種します。感染の有無を確認するために、6カ月間は毎月HBs抗原・抗体の検査を行い、1年後に再度検査をします。

## ② HCV感染予防

▶事前の感染予防：現在HCVワクチンはありません。

▶事後の感染予防：まず、感染事故の状況(量、部位)に応じて、流水下での洗浄等の応急措置を行います。現時点では、確立した有効な予防対策はありません。γ-グロブリンの有効性も明らかではありません。感染の有無を確認するために、曝露後および6カ月間は毎月肝機能検査とHCVコア抗原あるいはHCV RNA測定(HCV抗体に先行してHCV RNAが検出されるため)を行い、1年後にはHCV抗体を含めた検査を行います。感染が確認された場合には、抗ウイルス療法などの選択について専門医を受診して下さい。

## 4 医療施設における感染予防対策

▶各施設における院内感染予防対策マニュアルに準拠し、器具・機材等を取り扱うことが必要です。しかし、観血的処置を日常的に行う施設(透析医療施設など)の場合には、HBVおよびHCV感染予防に関して、特に注意が必要です(表2)。

## 5 海外渡航に際して

▶予防接種については「厚生労働省検疫所FORTH海外旅行者のための感染症情報」(<http://www.forth.go.jp>)を参考に、渡航地域、滞在日数、渡航までの期間を加味して検討することが大切です。

### ① HAV, HEV

▶HAVやHEV常在地では、生水、生野菜(サラダ)、生あるいは生煮えの魚介類は飲食しないよう注意することが大切です。ジュースやオンザロック、カクテルなどに用いる氷も、もとは生水である(未煮沸)場合が多いので注意が必要です。また、食事やおむつの交換、トイレ使用の前後には手を洗う等の基本的な衛生習慣を行います。なお、海外での生食品、水の摂取の際にはその国の文化を傷つけないように配慮することも大事です。日本では60歳以下の方はHAV抗体保有率が低いことから、アジア、アフリカ、中南米へ1カ月以上滞在する場合、特に40歳以下の方は予防接種を受けることが望まれます。なお、HEVワクチンの開発は現在、最終段階を迎えています。

### ② HBV, HCV

▶現地で医療行為に従事するなどHBVに感染する危険性が高いと予想される場合にはHBワク

表2 血液透析施設におけるHBV・HCV感染防止のための指針

1. 設備、環境などの見直しと改善
  - 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
    - ・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
    - ・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
    - ・透析回路をニードルレスタイプとする
    - ・鉗子(コックヘル)、駆血帯の適正配備
  - ⑦消耗品のセット化
    - ・透析開始時、終了時の消耗品のセット化
2. スタッフへの教育、訓練
  - ①清潔域、不潔域の区分の徹底
    - ・清潔物と不潔物の扱いの習得
    - ・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
    - ・床、テーブル等の適宜清拭
    - ・透析終了後ごとのコンソールの清拭
    - ・記録用紙、ペン等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
    - ・無菌操作の実際を習得

(田中純子, 熊谷純子, 小宮 裕, 他: 透析医療施設におけるHCV感染対策. 感染制御The Journal of Infection Control and Prevention vol4: 464-470. 2008より引用)

チン接種を行い、HBs抗体が上昇したことを事前に確認することをお勧めします。また、性感染症としてのHBV感染には十分気をつける必要があります。HCVについてはワクチンは開発されていないため、一般に、血液を介して感染する感染症の予防のために掲げた注意事項(前述)を厳守する必要があります。

#### ■文献

- 1) 田中純子, 小山富子: 大規模集団における出生年別のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み (2) HBVキャリアについて. 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 平成21年度報告, 2010, p169-178.
- 2) 厚生労働省: 「肝炎総合対策の推進」—B型肝炎について(一般的なQ & A), C型肝炎について(一般的なQ & A), 平成20年4月改訂. ([http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/hepatitis\\_about.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/hepatitis_about.html))

田中純子



*series* **モデル動物利用マニュアル**

# **生物機能モデルと 新しいリソース・ リサーチツール**

● 編集委員 ●

小幡裕一／城石俊彦／芹川忠夫／田中啓二／米川博通

LIFE-SCIENCE INFORMATION CENTER

第1節 マウス  
第2項 ヒト型マウス

### (3) ヒト肝臓置換ヒト型マウス

#### 1. はじめに

人間が健康的な生活を維持するためには疾病の治療・克服が必要であり、現代においても既知疾患や新規感染症に対して、より効果的でより安全な新薬の開発が途切れることなく続けられている。このような新薬の開発には、ヒトでの有効性や安全性を推測するための実験データが必要であり、多くの場合には実験動物を利用して得られた結果より外挿されている。しかし、実験動物から得られた結果には、種の違いから生じる様々な“差”が含まれており、この差が原因となって新薬開発に遅延が生じるケースは数多く、新薬を待望する人々にとっての障害となっている。このような新薬開発の遅延を防ぐためには、可能な限り早い時点でヒトまたはヒトに限りなく近い環境での実験データを得ることが必要と考えられる。(株)フェニックスバイオ(広島県東広島市)が生産するヒト肝細胞キメラマウスは、ヒト肝細胞がマウス肝臓内で持続的かつ機能的に存在している点で、肝臓に関して限りなくヒトに近い環境を提供するモデル動物である。

このヒト肝細胞キメラマウスの作製には、現在までに少なくとも8つの研究団体が成功している。Dandri<sup>1)</sup>らドイツのグループおよびMercer<sup>2)</sup>らカナダのグループ(2001年)、我々のグループ<sup>3)</sup>(2004年)、Meuleman<sup>4)</sup>らベルギーのグループ(2005年)、Morosan<sup>5)</sup>らフランスのグループ(2006年)、Azuma<sup>6)</sup>ら米国のグループ(2007年)およびSuemizu<sup>7)</sup>ら日本のグループ(2008年)である。これらの団体が生産するヒト肝細胞キメラマウスに

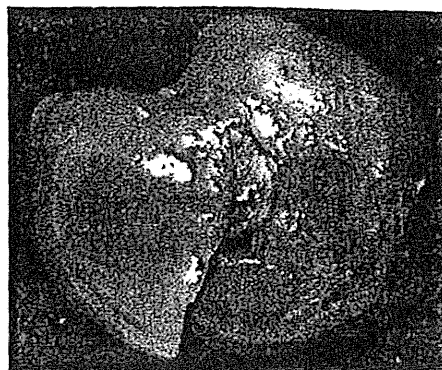


図1 PXBマウス肝臓(13週齢)

70%以上のマウス肝細胞がヒト肝細胞に置換されている。

は、肝障害と免疫不全の形質を併せ持つホストマウスを用いている点とヒト肝細胞を注入移植している点が共通している。我々は、2004年よりヒト肝細胞キメラマウスの生産を開始している。

我々が生産するヒト肝細胞キメラマウスの特徴は、ヒト肝細胞によるマウス肝細胞の置換率が70%以上という基準を満たしている点である(図1)。この基準を満たしたヒト肝細胞キメラマウスを、フェニックスバイオではPXBマウス<sup>®</sup>と称し、ヒト肝細胞に関連する様々な研究を目的とした受託試験に利用可能なリソースとして生産する体制を築いてきた。現在では、1ヵ月あたりのPXBマウスの生産数が150~200匹、総移植動物数に占めるPXBマウスの歩留りがおよそ60%であり、同一のヒト肝細胞ロットによるPXBマウスの供給期間は1年以上という体制が整っている。

本稿では、ヒト肝細胞に関連する研究分野におけるPXBマウスの有用性についてまとめる。

## 2. PXB マウスの生産

PXB マウスの生産には、ヒト肝細胞とホストマウスが必要となる。我々が PXB マウスの生産に利用しているヒト肝細胞は、インフォームドコンセントに基づいてドナーから提供された米国からの輸入凍結ヒト肝細胞である。

我々が PXB マウスの生産用に用いているホストマウスは、urokinase-type plasminogen activator (uPA) の過剰発現に由来する肝障害の形質を持つマウス (B6SJL-TgN (Alb1Plau) 144Bri, 遺伝子型:  $uPA^{+/+}$ ) と、機能的な T および B リンパ球欠失に由来する重症複合免疫不全の形質を持つマウス (Fox Chase SCID C.B-17/1cr-*scid/scid* Jcl, 遺伝子型: SCID) の 2 つの系統を交配させることによって得られたマウスであり、遺伝子型は  $uPA^{+/+}$ /SCID である。

$uPA^{+/+}$  マウスは, Heckel<sup>9)</sup> らによって作製されたトランスジェニックマウスであり, 導入遺伝子には, 直列に並んだ 5 つの mouse uPA 遺伝子と albumin enhancer/promoter, さらに human growth hormone (hGH) の配列の一部が含まれている。uPA は生体内において, セリンプロテアーゼ活性によりプラスミノゲンをプラスミンに変換し, フィブリンを溶解する役割を担っている。通常, 野生型マウス体内での血漿中 uPA 濃度は 0.5 ng/mL 以下 (ELISA を用いた uPA 濃度測定による) であるが,  $uPA^{+/+}$  マウスでは, 胎仔肝細胞でアルブミン産生が開始されると同時に albumin enhancer/promoter によって肝細胞特異的に uPA の産生が誘導されて細胞外に分泌されるため, 出生時には uPA が高発現した状態にある。血漿中 uPA 濃度は, 出生後にピーク値 5.0 ng/mL と野生型マウスの 10 倍高値を示した後に少しずつ低下する推移を示す<sup>9)</sup>。このような胎仔期～新生仔期の uPA 過剰生産によって,  $uPA^{+/+}$  マウスの肝臓は, 肉眼的に白色 (図 2) を呈しており, 組織学的には肝細胞の細胞

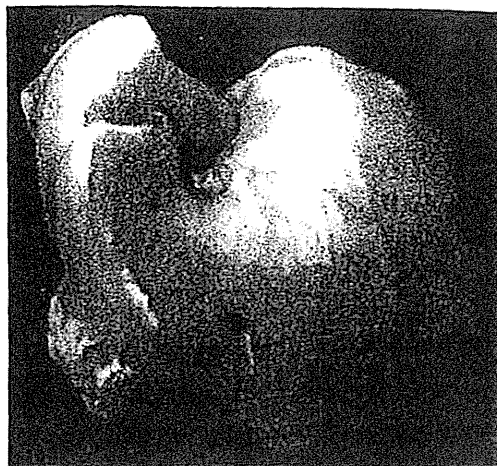


図 2 ホストマウス肝臓(4週齢)  
ヒト肝細胞移植前

質に微細な顆粒に取り囲まれた小胞が蓄積している像が確認される<sup>9)</sup>。肝機能の指標となる ALT は高値を示しており<sup>9)</sup>, 肝障害の形質が発現していることが確認できる。また, 細胞の有糸分裂機能は正常であるものの, 細胞内で発現する uPA によって細胞増殖が抑制され, 細胞増殖頻度が低下している<sup>9)</sup>。これらの現象が, 移植されたヒト肝細胞の増殖に適した生体内環境を提供していると考えられている。一方,  $uPA^{+/+}$  マウスでは, 少ない頻度ながらも細胞増殖が成立する過程において, uPA 遺伝子の欠失が起ることが報告されている<sup>9)</sup>。本来, 直列に 5 つ導入された uPA 遺伝子うちのいくつか欠失すると, 肝細胞内での uPA 発現量が低下し, マウス肝細胞は本来の性状を取り戻して活発な増殖を開始して肉眼的に正常な肝細胞の色調 (小豆色または赤色) を呈する斑状の領域を形成する。この uPA 遺伝子欠失領域は,  $uPA^{+/+}$  マウスにおいて 10 週齢以降に発生することが報告されており<sup>9)</sup>, 当所におけるホストマウスにおいても同様に確認されている。

ホストマウスに必要な免疫不全の形質を持つ SCID マウスは, Bosma らによって発見された点突然変異体であり, その変異は, DNA 依存性タン

パク質リン酸化酵素のサブユニット P350 に発生している<sup>10)</sup>。SCID マウスは、機能的な T および B リンパ球を欠くことで重度の免疫不全状態を示し、多くの異種動物間移植実験において利用されている。PXB マウスの生産においても、SCID の形質はヒト肝細胞を寛容するため必須の役割を果たしている。

ヒト肝細胞とホストマウスを利用する移植作業と移植後のモニタリングの内容は、次の通りである。ヒト肝細胞は、移植当日に融解し、浮遊した状態に調製した後に移植に利用する。また、ホストマウスには、週齢 2~4 かつ体重 6~8 g の仔動物を選択している。ホストマウスに麻酔を施した状態で右横臥位に保定し、左側腹部を開腹した後に脾臓を露出させる。その後、ヒト肝細胞をマウス 1 匹あたりおよそ  $0.2 \sim 1.0 \times 10^6$  cells の細胞数で脾臓内に注入移植し、切開部を縫合する。

脾臓内に注入移植されたヒト肝細胞は、門脈を経由して肝臓に達した後に類洞からディッセ腔へと移動し、その後生着した部位で増殖・分化のサイクルを繰り返すと考えられている。ヒト肝細胞が、ディッセ腔へと到達する詳細なメカニズムは明らかになっていないが、我々は、セリンプロテアーゼ活性を持つ uPA による影響ではないかと考えている。

ディッセ腔に生着・増殖・分化したヒト肝細胞では機能的な細胞活動が営まれるため、主要な遺伝子の発現やタンパク質合成・分泌が観察される。我々は、マウス肝臓組織内に占めるヒト肝細胞の割合の増加に伴って、マウス血液中に分泌されるヒト肝細胞由来タンパク質の濃度が増加することを利用してヒト肝細胞による置換率を予想している。予想に利用しているタンパク質は、ヒトアルブミン (h-Alb) であり、移植後 3 週間以降、血液をサンプルとして免疫比濁法により血中 h-Alb 濃度測定を実施している。図 3 には、PXB マウスの規格 (ヒト肝細胞による予想置換率: 70% 以上、週齢: 10~14, 体重: 12 g 以上) を満たす個体群

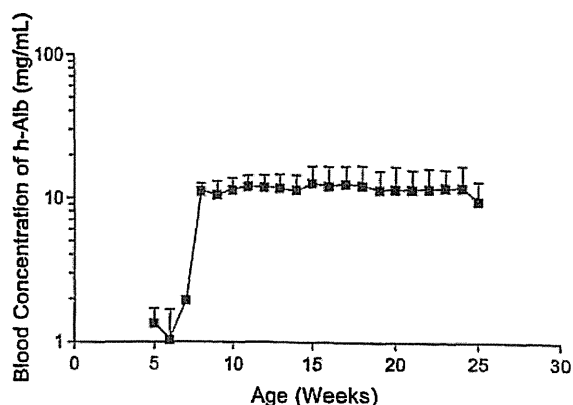


図 3 PXB マウスの血中ヒトアルブミン濃度推移

10 週齢を経過すると血中 h-Alb 濃度は安定して推移する。

での血中 h-Alb 濃度推移を示した。5~9 週齢 (移植後 2~6 週間) にかけて顕著な h-Alb 濃度の上昇が確認される。この時期は PXB マウスの肝臓内でヒト肝細胞が対数増殖期にあると考えている。10 週齢を経過すると、血中 h-Alb 濃度はプラトーに達する。

ヒト肝細胞による置換率の予測は、血中 h-Alb 濃度測定結果とヒト肝細胞置換率測定結果との相関曲線に基づいて実施される。相関曲線を求めるために、ヒト肝細胞に特異的に結合する抗ヒトサイトケラチン 8/18 (hCK8/18) 抗体を用いた免疫組織化学染色によってヒト肝細胞置換率を求めている (図 4)。染色に用いる肝組織片は、1 個体の肝臓につき 7 つの葉から 1 ヶ所ずつ採取しており、各々の試料について hCK8/18 免疫染色を施した後、画像解析によって組織断面積に占めるヒト肝細胞の割合を算出している。図 5 には、5 才、男児、黒人ドナーの肝細胞を用いて作製した PXB マウスの血中 h-Alb 濃度測定結果とヒト肝細胞置換率測定結果との相関曲線を示す。血中 h-Alb 濃度がヒト肝細胞置換率と高い相関関係にあることが明らかであり、その関係が指数関数で示されていることが確認できる。このようなりファレンスデータの収集は、PXB マウス生産用に採用される