

図1 成因別にみた肝細胞がん死亡の推移—推計値
(1977~2005年)

[厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計全国原発性肝癌追跡調査報告より推計]

とも報告している。HCV キャリア率の高い地域は、エジプト(22%)、パキスタン(4.8%)、中国(3.2%)などであり、日本は1.0~2.5%のゾーンに区分されている。

わが国の肝がん死亡者数は、約3.3万人(2010年)と、1995年以降、年間3万人を超えた数で推移し続けている。一方、肝がんと診断された患者を対象として2~3年ごとに実施されている全国調査の成績をもとに、肝がんの成因別死亡の年次推移を推計すると(図1)、わが国の肝がん死亡の約8~9割は、肝炎ウイルス〔B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus; HBV)あるいはHCV〕の持続感染に起因しており、その大半(80%)はHCVに起因することが明らかとなっている。すなわち、わが国の肝がん死亡全体の約7割はHCVの持続感染に起因すると推定される。

次項から、わが国における2000年以後に得られた疫学的成績をもとにHCV キャリア率の地域別分布、年齢分布などについて示してみたい。

II. 2000年以後に得られた大規模集団におけるHCV キャリアの分布

この項のポイント

- わが国において感染を知らずに潜在するHCV キャリア数の推計を行ったところ、2005年時点で807,903人(95% CI 679,886~974,292人)、5~74歳に限ると50.2万人(45.9万~54.5万人)と算出された。
- 適切な時期に適切な治療を行うためにも、肝炎ウイルス検査の推進はさらに必要と考えられる。

わが国の成人におけるC型肝炎ウイルス持続感染者(HCV 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(日赤)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節目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もとに窺い知ることができる。

1. 初回供血者からみたHCV抗体陽性率の分布

厚生労働省研究班(肝炎の疫学研究班)では日本赤十字社の全面的な協力を得て、2001年1月から2006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

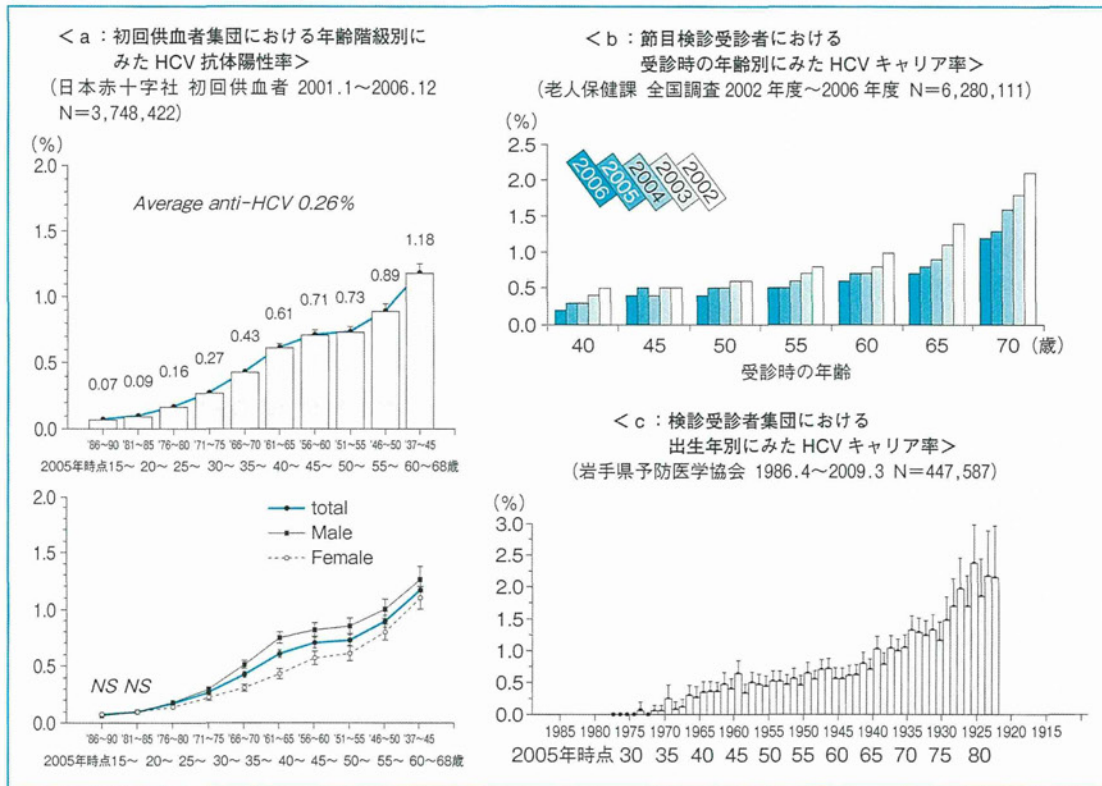


図 2

[文献 2), 3) より改変]

3,748,422 人分のデータをもとに、2005 年の時点の年齢に換算した年齢階級および出生年別に見た HCV 抗体陽性率を算出した²⁾(図 2a)。

年齢階級別に HCV 抗体陽性率をみると、年齢が高い集団が高い値を示す傾向が認められた。1937 年から 1945 年の間に出生した年齢集団(2005 年の時点、60~68 歳)における HCV 抗体陽性率をピーク(1.18%)に、年齢が若くなるにつれて低い値を示し、2005 年時点の年齢換算で 20 歳以下の集団では 0.07%と低く、低い値となっている。

2. 肝炎ウイルス検診の成績からみた HCV キャリアの分布

2002 年 4 月から 40 歳以上の住民を対象として開始された肝炎ウイルス検診(老人保健法に基づく節目・節目外検診)は 2007 年 3 月末までの 5 年計画で行われた。全国一律の検査手順により、最終的に HCV に感染している可能性が高い、すなわち HCV キャリアを判定することを目的とされた。まず、定量域の広い HCV 抗体測定を行い、中・低力価陽性と判定された場合に HCV 抗原測定を行い、対象を絞り込むことで核酸増幅検査(nucleic acid amplification test; NAT)数を必要最小限に抑えた HCV 検査

手順である。現在も厚生労働省推奨方式として健康増進事業や特定感染症事業の肝炎ウイルス検査で行われている手順である。

厚生労働省老人保健課がまとめた成績によれば、節目・節目外検診を合わせて、5年間に、863万4,509人(40歳以上)がC型肝炎ウイルス検査を受け、9万9,950人(1.2%)がHCVキャリアと判定されている。

このうち、受診時の年齢が判明している節目検診の受診者628万111人を抽出し、受診時の年齢別(40歳以上の5歳刻み)にHCVキャリア率を図に示すと、初回供血者の年齢階級別みた傾向と同様に、年齢階級が高い集団で高いHCVキャリア率を示すことが明らかとなった³⁾(図2b, 2c)。この傾向は、岩手県予防医学協会における検診受診者集団の資料からも明らかとなっており⁴⁾、わが国の一般集団における

年齢階級別みたHCVキャリア率は、少なくとも1922年出生の集団(2005年時点83歳)にまでさかのぼって高くなることが明らかとなっている。

3. 地域別年齢階級別みたHCVキャリア率の分布

次に、地域別・年齢階級別みたHCVキャリア率の分布をみるために、対象者の80%が40歳以下である初回供血者集団と、40歳以上を対象とした節目検診受診者集団の成績をもとに、全国を八つの地域に分割してHCVキャリア率を整理して示す(図3)。なお、1992年から日赤のスクリーニング検査に用いられていたHCV抗体測定系(凝集法:HCV PHA法、またはHCV PA法)では、この方法により陽性と判定された場合、その約70%がHCV RNA陽性

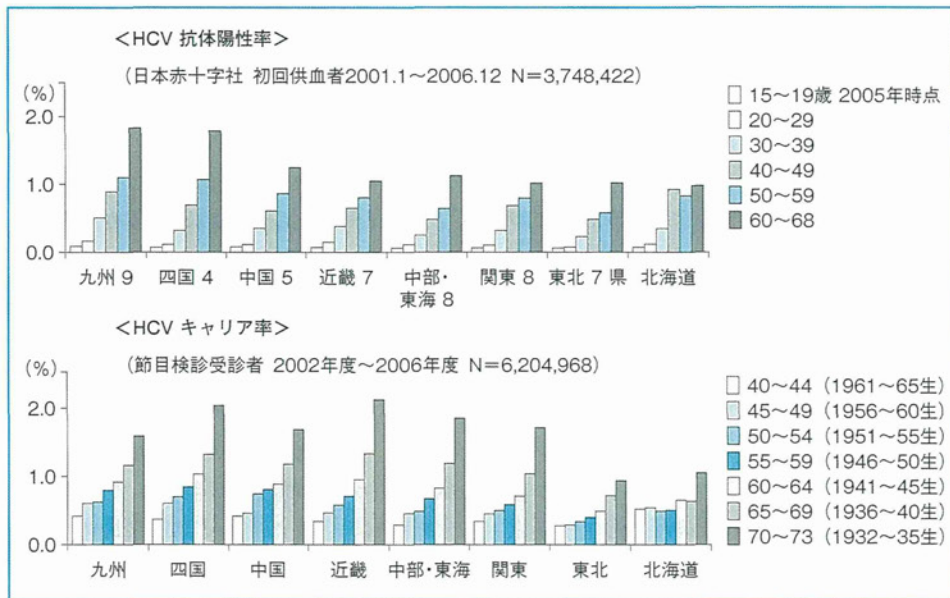


図3 初回供血者集団および節目検診受診者集団における地域別・出生年別みたHCV抗体陽性率およびHCVキャリア率
〔厚生労働省肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究班〕

(HCV キャリア)であることが過去に行った基礎的調査により明らかになっていることから、今回示した初回供血者集団の HCV 抗体陽性率は、その値に 70% を乗じた値を HCV キャリア率と換算してみることができる。

初回供血者集団の成績からみると、HCV 抗体陽性率は概ね近畿以西で高い値を示している。とくに、2005 年時点の年齢換算で 50 歳代・60 歳代の肝がん好発年齢における HCV 抗体陽性率が近畿以西で高く、西高東低の地域差を示していることがわかる。また、年齢の若い集団の HCV 抗体陽性率は 8 地域のいずれにおいても低く、とくに 19 歳以下(1986 年以降に出生)の集団ではきわめて低い(0.05~0.07%)という特徴が認められている。

一方、40 歳以上を対象とした節目検診受診者集団の成績からみると、8 地域のいずれにおいても 60 歳以上の年齢集団で他の年齢集団よりも高い HCV キャリア率を示すことが明らかであり、とくに近畿以西のこの年齢集団では、1.5~2% の高い値を示した。

4. 感染を知らないまま社会に潜在する HCV キャリアの推計数

感染を知らないまま潜在しているキャリア数の把握については、前項に示した 2000 年以後に得られた二つの大規模集団の年齢階級別 HCV キャリア率と国勢調査人口をもとに推計を行うことができる。この二つの集団の特性を考えると、自身が肝炎ウイルスに感染していることがわかっている場合は、通常、献血や検診の対象者にはならないと考えられることから、算出のもととした前項 2 集団における HCV キャリア率は、一般集団のなかで感染を知らずにいる者の割合を示していると想定される。

したがって、40 歳以上の年齢階級における HCV キャリア率は節目検診受診者の資料から、

40 歳以下の年齢階級別 HCV キャリア率は初回供血者資料から得た HCV 抗体陽性率から換算して用いることとし、わが国において感染を知らずに潜在する HCV キャリア数の推計を行ったところ、2005 年時点で 807,903 人(95% CI 679,886~974,292 人)、5~74 歳に限ると 50.2 万人(45.9 万~54.5 万人)と算出された²⁾。

この数値は、1990 年代後半の大規模集団(初回供血者集団)を用いて行った同様の推計数³⁾(15~69 歳:88.5 万人)と比較すると、減少していることが認められた。これは、とくに 2000 年以後、肝炎ウイルス感染に関する知識の普及や、2002 年から開始された節目・節目外検診等により、検査の機会がさまざまな場で増えたことから、未だ感染を知らないままの HCV キャリアの数は減少したものと考えられる。

しかし、74 歳以下の年齢に限定すると、2005 年時点で約 50 万人の HCV キャリアが感染を知らないまま潜在していると推定されることから、適切な時期に適切な治療を行うためにも、肝炎ウイルス検査の推進はさらに必要と考えられる。

Ⅲ. HCV の新規感染率と、感染症法(1999 年 4 月)施行後の C 型急性肝炎の発生状況

この項のポイント

- HCV 感染の原因は特定しにくいことが明らかとなった。

1. HCV の新規発生率

HCV の新規発生の有無に関する前向き調査を行った成績を表 1 に示す。

供血者集団を対象とした調査では、広島県赤十字血液センターにおける 1994 年 6 月から 2004 年 4 月までの供血者 418,269 人(総献血本数 1,409,465 本)を対象として前向きに観察し⁶⁾、新たな感染の有無について解析を行った

表1 HCV感染の新規発生率(1988~2004年)

	対象者	新規感染例	観察人年	新規感染率(95% CI)
供血者(広島)	1992~1995 114,266	3	168,726	1.8/10万人年 (0.4~5.2/10万人年)
	1994~2004 218,797	16	861,842	1.9/10万人年 (1.1~3.0/10万人年)
供血者(大阪)	1992~1997 448,020	59* *抗体陽転	1,095,668	5.4/10万人年 (4.1~7.0/10万人年)
定期健康診断 受診者(広島)	1992~1995 3,079	3	5,786	0/10万人年 (0~0.6/10万人年)
障害者・老人福祉 施設入所者(静岡)	1988~1992 678	0	2,712	0/10万人年 (0~1.3/10万人年)
血液透析施設 (広島)	1999~2003 2,114	16	4,893	3.3/1,000人年 (1.7~4.9/1,000人年)

ところ、期間内に複数回献血をした218,797人(861,842人年)のうち新たなHCV感染が確認されたのは16例であり、人年法による解析でHCV新規発生率は10万人年当たり1.9人(95%CI:1.1~3.0人/10万人年)と示された。この成績は、1992年から3年間の観察期間で行った同様の調査⁷⁾(1.8/10万人年、95%CI:0.4~5.2人/10万人年)とほぼ同じ値となった。性別にみると統計学的な有意差は認められていないが女性(2.77人/10万人年)は男性(1.08人/10万人年)よりやや高い値を示し、女性の20歳代(3.21人/10万人年)と50歳代(6.02人/10万人年)が他の世代と比較してやや高い傾向があったが、その理由については不明である。大阪の供血者集団を対象とした1990年代前半の調査では、HCV抗体陽転率⁸⁾は5.4人/10万人年(4.1~7.0人/10万人年)であり、抗体陽性の70%をHCVキャリアと換算しても、広島と同集団と比較してやや高い値となり、地域によって新規感染率の多寡には相違がある可能性が示唆される。

さらに1990年代の同時期に行われた定期健康診断受診集団や障害者・老人福祉施設入所者

集団を対象とした血清疫学的調査からは、新規感染者は見出されていない⁷⁾。

一方、観血的処置を頻回に受ける血液透析患者を対象とした多施設前向き調査を行った成績⁹⁾では、3カ月以上の観察が可能であった2,114人のうちHCVキャリアの新規発生数は16例あり、これを人年法により推計すると、HCV新規感染率は1,000人年当たり3.3人(95%CI:1.7~4.9人/1,000人年)と、供血者集団と比較して10²倍程度高い値を示している。

これらの成績は、現在のわが国の一般集団においてはHCV感染の新規発生はごくまれであることを示している一方、血液を介した感染の可能性のある集団における新規発生のリスクは10²倍程度高いことも示されており、引き続きHCV感染防止対策は重要であるといえる。

2. C型急性肝炎の発生状況

次に、C型急性肝炎の発生状況について紹介する。わが国では1999年4月に施行された感染症法により、五類感染症に分類されたC型急性肝炎を診断した医師は、全例保健所への届け出義務がある。

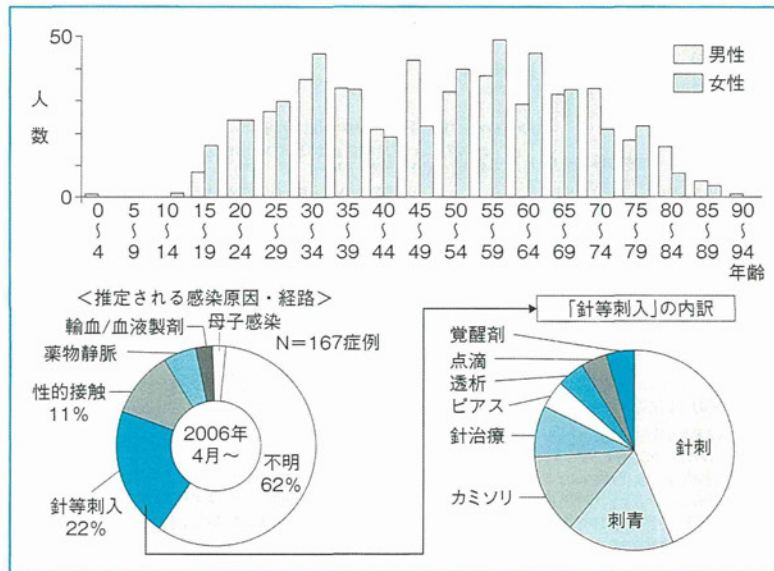


図4 感染症法施行後の全数届け出によるC型急性肝炎723例の年齢・性別分布 (1999.4~2009.12)

1999年4月~2009年12月までに届け出されたC型急性肝炎723例について国立感染症研究所がまとめた報告¹⁰⁾を示す。1999年以来、急性C型肝炎と診断され届け出があった患者数は、1999年136例、2000年119例、2001年65例と減少傾向が認められたが、それ以降2009年まで年間約30~70例でほぼ横ばいで推移している。年齢階級別にみた届け出数は(図4)、30歳代前半および50歳代後半の二つのピークがあり、とくに女性にこの傾向が顕著にみられ、背景に感染の要因が潜在する可能性が推察される。14歳以下の小児または90歳以上の高齢者の症例はきわめて少ない。

推定される感染原因と経路について、2006年4月以降に届け出された167例を解析したところ、「原因不明」が全体の62%を占め、HCV感染の原因は特定しにくいことが明らかとなった。次いで届け出があった原因としては、針等刺入(22%)、性的接触(11%)であった。症例数

は少ないが「針等刺入」の内訳をみると、針刺事故など医療行為に伴う感染以外に、ピアス、刺青、カミソリの共用などが報告されている(図4)。

都道府県別にみた届け出数は、都市部の大阪(126例)、東京都(55例)が多く、届け出の履行状況が地域ごとに異なる可能性もあり、医師の届け出義務の周知を広く徹底するとともに、得られる情報を適切に予防対策や啓蒙活動に取り入れることが求められている。

IV. 輸血後肝炎発生率の推移

WHOは、HCV抗体検査が輸血用血液のスクリーニングとして導入・普及し始めた1992年以前には、世界中の輸血後肝炎のおもな原因はHCVであったこと、米国における輸血後肝炎の90%はHCVによるものであったことを報告^{参考URL²⁾}している。

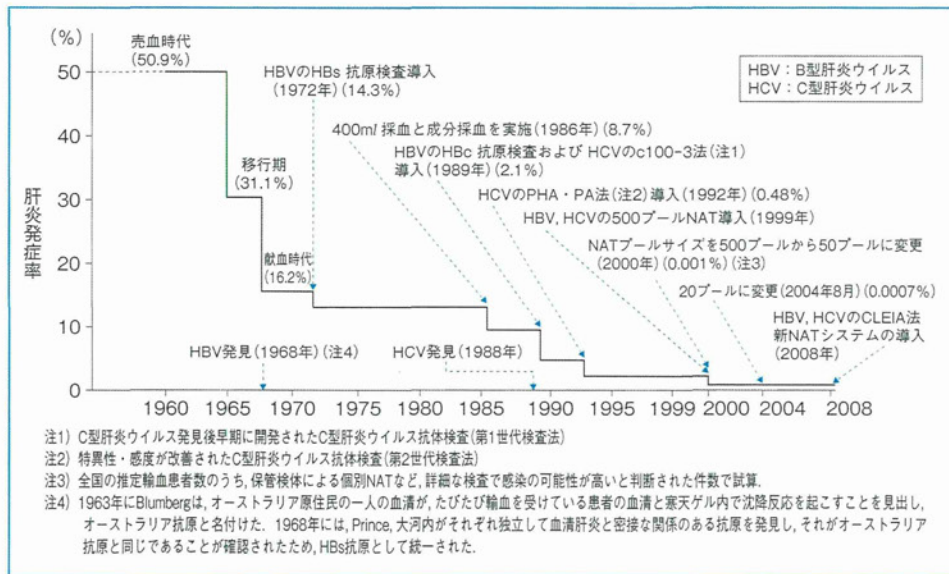


図5 日本における輸血後肝炎発症率の推移
 [「日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班」研究報告書(1993.4～1996.3)一部改変を基に厚生労働省作成]

わが国の輸血後肝炎発症率の推移¹¹⁾をみると(図5)、1960年代の半ばまで、全受血者の50%以上に発生していた輸血後肝炎は、売血から献血制度への切り換えが完了した1968年には16.2%にまで激減し、その後、各種スクリーニング検査の導入により1990年までには全受血者の2～3%にみられるにすぎない状態にまで改善されている。

HCVの発見(クローニング)後、世界に先駆けて導入されたHCV抗体測定系(第一世代)に続き、1992年には感度、特異度ともに優れた第二世代のHCV抗体測定系が導入され、1999年10月にはNATが開始されたことにより、現在では輸血に伴うHCV感染はほぼ駆逐されたといえる状況となっている(20本プールNATが導入された2004年8月以降、輸血後HCV感染は1例)。

V. 肝炎ウイルスキャリア対策

わが国の一般集団では、全国いずれの地域でも年齢階級が高い集団のHCVキャリア率が高いという傾向が認められること、1940年代以前に出生の集団、すなわち2005年時点の年齢換算で60歳以上の集団におけるHCVキャリア率は西高東低の傾向を示すこと、現在のわが国の一般集団においてはHCV感染の新規発生はごくまれであること、しかし、観血的処置を行う頻度の多い医療施設や感染のハイリスク集団における新規感染については感染予防対策が必須であることなどが、初回供血者集団、節目検診受診者集団、血液透析集団等の疫学調査から明らかになった。

これまでのC型肝炎に関する疫学的状況からみると、わが国は経済力の向上とともに、輸血によるHCV感染の制圧を含む医療環境全般

表2 肝炎ウイルスキャリア対策

A : (感染を知らないまま)潜在しているキャリア	
<ul style="list-style-type: none"> ・肝炎ウイルス検査 	<ul style="list-style-type: none"> ●検査の必要性 ●検査の機会の拡大(無料検査・出前検査) ●対象者の拡大
B : 患者としてすでに通院・入院しているキャリア	
<ul style="list-style-type: none"> ・治療 ・治療効果等の情報提供 ・治療連携 	<ul style="list-style-type: none"> ●医療費補助の運用 ●適切な治療への導入 ●専門医への受診 ●肝がん早期発見・治療プロトコル
C : (感染を知ったが)継続的な受診をしないままにいるキャリア	
<ul style="list-style-type: none"> ・受診への動機付け ・継続受診の必要性 ・公費助成により見出されたキャリアの健康管理 	<ul style="list-style-type: none"> ●現状把握と要因分析 ●医療機関受診率の把握 ●肝炎診療ネットワークへの連携
D : 感染予防：キャリアの新規発生状況の把握と対策	
<ul style="list-style-type: none"> ・感染予防対策 	

の整備が大幅に推進されたこと、HCVに関する知識が広く普及したこと等により、HCV感染予防対策から、患者を含むHCVキャリア対策へとその重点を移してきた。

患者を含むHCVキャリア対策(表2)は、「A. 感染を知らないまま潜在しているキャリア」への対策、「B. 患者としてすでに通院・入院しているキャリア」への対策、「C. 感染を知ったが継続的な受診をしないままにいるキャリア」への対策、と分類することができ、それぞれの課題を掲げて具体的に推進することが効果的であると考えられる。

本稿で推計値を示した表2AのHCVキャリアに対しては、肝炎ウイルス検査の推進と検診受診率の向上が必要である。また、検査後の医療機関受診率が低いことからその対策が必要とされつつある表2CのHCVキャリアに対しては、現状把握とフォローアップ率の向上、治療導入のための方策の検討、などが緊急課題としてあげられている。

文 献

- 1) Lavanchy, D. : The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 29(Suppl. 1) ; 74-81, 2009
- 2) 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* 54 ; 185-195, 2011
- 3) 田中純子, 厚生労働省老人保健課, 他 : 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」班報告書. p.196, 2008
- 4) 小山富子, 佐々木純子, 内田茂治 : 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について—出生年コホート別にみた解析. 平成21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」班報告書. 2010
- 5) 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* 47 ; 32-40, 2004
- 6) Tanaka, J., Mizui, M., Nagakami, H., et al. : Inci-

dence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 51 ; 33-41, 2008

- 7) 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.* 6 ; 198-203, 1996
- 8) Tanaka, H., Tsukuma, H., Hori, Y., et al. : The risk of hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. *J. Epidemiol.* 8 ; 292-296, 1998
- 9) 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.* 76 ; 498-502, 2005
- 10) 相崎英樹 : 1999年から2009年における日本のC型急性肝炎の発生状況. 厚生労働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」(研究代表者 田中純子) 平成22年度研究報告書. 28-31, 2011
- 11) 厚生労働省医薬食品局血液対策課 : 平成23年度版血液事業報告

参考 URL (2012年8月現在)

- 1) Media centre, hepatitis C (Fact sheet N°164 July 2012). Geneva, Switzerland : World Health Organization ; 2012.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
- 2) World Health Organization. Hepatitis C. (Global Alert and Response, 2002). Geneva, Switzerland : World Health Organization ; 2002.
<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whodcscsrlyo2003/en/index.html>

Summary

Epidemiological Topics Concerning Hepatitis C in Japan

Junko Tanaka*

Epidemiological studies concerning HCV derived from large research studies conducted after 2000 are examined. These studies were conducted by the Hepatitis Epidemiological Research Group (Chairman : J. Tanaka) with the support of the Ministry of Health, Labor and Welfare. According to the results obtained HCV carrier rates in the Japanese general population exhibit various features. The farther back we check to the birth of the group in 1922 (83 years as of 2005), the higher HCV carrier rates are. High HCV carrier rates were observed in the Kinki region and further west. There was a high HCV carrier rate, especially in the peak age HCC onset group. Very low HCV carrier rates were observed in the generations born after 1986. An extremely low incidence rate of HCV infection was seen in the general population. A 10² fold greater risk of HCV infection was noted in medical institutions which provided frequent invasive treatment, as well as in the high risk infection group. In conclusion, there are two urgent countermeasures to combat HCV. One is to promote examinations for undetected HCV carriers who are estimated to number 808,000. The other is to take measures to detect HCV carriers who are not receiving treatment, giving them detailed examinations and providing them with appropriate therapy.

Key words : epidemiology, HCV carriers, prevalence, incidence of post-transfusion hepatitis

* *Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 734-8553, Japan*

わが国における肝癌の疫学

田中純子* 三浦宜彦**

索引用語：肝癌，疫学，B型肝炎ウイルス，C型肝炎ウイルス，肝炎ウイルスキャリア数

1 はじめに

わが国では、1981年以降現在に至るまで30年にわたり悪性新生物による死因が第1位を占めている。最新の人口動態統計資料¹⁾によると、2011年総死亡数1,253,066人のうち、死因の1位は悪性新生物357,305人(28.5%)、2位：心疾患194,926人(15.6%)、3位：肺炎124,749人(10.0%)、4位：脳血管疾患123,867人(9.9%)であり、肺炎による死亡数が脳血管疾患を若干上回り、今回、死因順位が入れ替わった。四大死因により全死亡数の65%を占めていることがわかる。

悪性新生物による人口あたりの粗死亡率は、高齢化の影響により、男女とも一貫して増加傾向にあるが、1985年モデル人口を標準集団とした年齢調整死亡率をみると、男女とも部位別による相異はあるが、総じて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、検診の推進による発癌ハイリスク集団の減少などによるものと考え

られる。

悪性新生物による死亡のうち、部位別にみた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、肝の順を示している。悪性新生物による死亡総数約35.7万人の内訳、男女合計数では、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)であり、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数は、依然として上位から4番目に位置している。

本稿では、人口動態統計からみた肝癌死亡の推移、その成因の動向、年齢調整肝癌死亡の地理的分布、年齢階級別にみた肝炎ウイルスキャリア率などについて示していきたい。

2 肝癌死亡とその成因

毎年集計報告されている人口動態統計資料²⁾を元にしたわが国の肝癌による死亡の推移を図1に示す。

Junko TANAKA et al: Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan

*広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 [〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3]

**埼玉県立大学

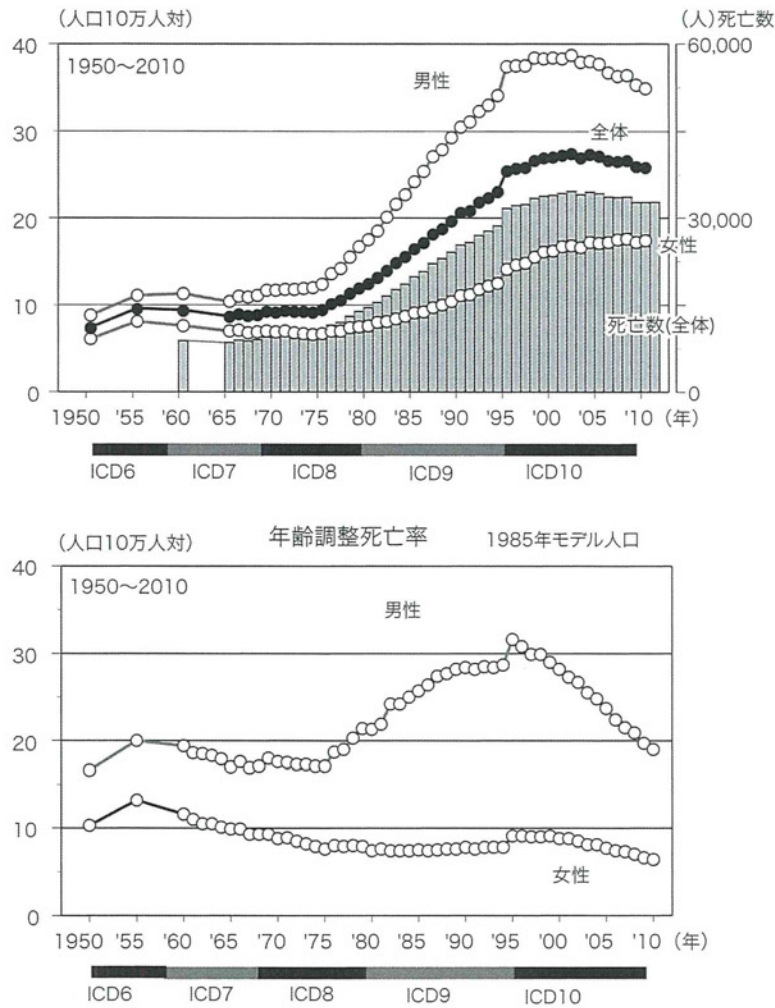
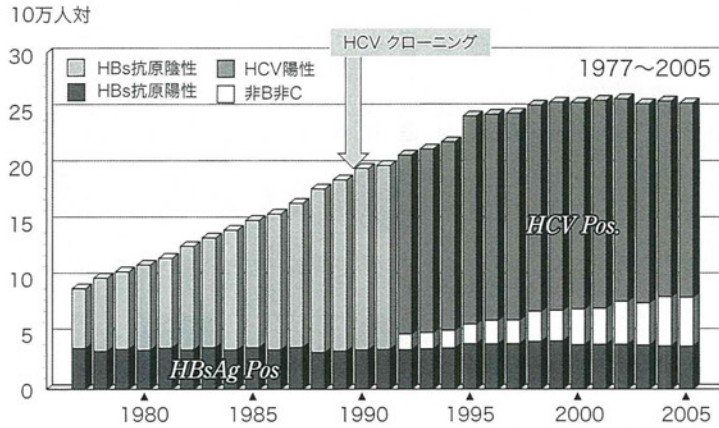


図1 わが国における肝癌による死亡の推移
人口動態統計より作成：2012.5

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、男性の肝癌死亡は女性の約2倍の高値を示してきたが、2002年より男性では減少傾向が

認められている。しかし、女性では依然として現在に至るまで微増状態にあることがわかる。

なお、肝癌罹患患者数については、国立がん研究センターの資料(2005年)³⁾によると、男性では28,729人、女性では13,465人、合計4.2万人であった。肝癌死亡は罹患数よりもやや少ない値を示しているが、男性は女性の2倍



厚生労働省 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

図2 病因別にみた肝臓による死亡数の経年的推移
下記の資料より、試算：May, 2011 J.Tanaka
厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計
日本肝癌研究会：全国原発性肝臓追跡調査報告

の肝臓罹患(発生)が認められており、肝臓死亡の性別状況と同様の傾向である。

一方、1985年モデル人口を基準集団とした年齢調整死亡率の年次推移をみると、1995年にICD10への移行に伴う段差増があるものの、男女とも減少傾向が認められる。

他の癌と同様に治療の進歩に伴う延命効果や肝臓リスク集団の減少などが考えられる。肝臓死亡のリスクは減少しているともいえるが、死亡実数は依然として毎年3万人を超え、わが国の疾病対策上、重要な疾患のひとつといえる。

肝臓の成因については、2年に一度の大規模調査を行ってきた日本肝癌研究会の調査成績⁴⁾を元に、人口動態統計資料を用いて病因ウイルス別の肝臓死亡の推定推移を示す(図2)。

B型肝炎ウイルス(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。これまでのわが国の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、1986年より公費負担により実施にうつされた全国規模のHBV母子感染防止事業の効果は、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15~20年後(2027年~、1986年出生集団が40歳を超える)にあらわれ、徐々に減少すると考えられる。

一方、1970~2000年代にかけて肝臓による死亡が増加した原因は非A非B型によるものと考えられるが、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、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。また、1998年以降、非B非C型に由来する肝臓による死亡の割合が肝臓の10~15%を占め徐々に増加傾向にあり、その原因についてはNASH(Non-alcoholic steatohepatitis)など非感染性肝疾患との関連とも示唆され^{5,6)}研究が進ん

表1 肝癌(肝および肝内胆管の悪性新生物)による死亡(人口10万人対)の高い都道府県

人口動態統計 1993～2010

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
1位	佐賀	福岡	佐賀	和歌山	佐賀	福岡	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀
	37.3	38.3	42.4	41.8	43.3	42.9	41.7	44.3	43.1	47.5	45	49.8	46.9	47.6	46.1	45.9	45.7	41.1
2位	福岡	佐賀	福岡	佐賀	福岡	佐賀	福岡	鳥根	和歌山	山口	和歌山	和歌山	福岡	福岡	和歌山	福岡	和歌山	広島
	35.6	37.4	41	39.9	41.4	41.4	41.4	40.6	42.6	41.6	43.9	41.7	41.5	40.4	41.2	40.1	39.3	38.4
3位	大阪	広島	広島	広島	和歌山	和歌山	広島	福岡	徳島	和歌山	福岡	福岡	山口	徳島	福岡	愛媛	高知	和歌山
	34.2	33.8	38	39.8	40.5	40.6	39.9	40.5	40.3	41.6	43	40.1	41.4	39.8	40.2	37.7	38.1	37.1
4位	和歌山	大阪	大阪	福岡	徳島	広島	和歌山	広島	福岡	福岡	山口	広島	和歌山	山口	広島	長崎	長崎	愛媛
	33.8	33.2	37.8	38.7	39.5	40.3	39.6	39.2	39.8	41.4	38.3	39.9	39.9	39.4	38.2	37.1	37.5	37
5位	広島	和歌山	和歌山	鳥根	広島	大阪	山口	山口	広島	広島	大阪	山口	山梨	広島	鳥取	広島	福岡	福岡
	33	32.3	36.6	38.5	39.4	39	38.4	38.9	39.6	39.9	37.7	39.7	38.2	37.7	37.2	36.9	37.3	36.8
6位	徳島	鳥取	山口	大阪	大阪	徳島	大阪	愛媛	愛媛	長崎	広島	鳥取	鳥根	和歌山	大分	鳥根	愛媛	鳥根,大分
	31.4	31.6	36.3	37.4	37.4	37.9	37.6	38.9	38.8	38.9	37.6	38.9	38.1	37.6	36.9	36.8	36.7	36.6
7位	高知	愛媛	長崎	山口	鳥根	愛媛	大分	大阪	大阪	愛媛	山梨	徳島	広島	高知	鳥根,徳島	和歌山	山口	高知
	30.6	31.6	35.4	36.6	35.7	37.8	37.3	38.4	38	37.9	37.1	37.7	38.1	36.2	36.2	35.9	36.1	35.6
8位	鳥取	兵庫	兵庫	徳島	山口	兵庫	愛媛	徳島	高知	高知	徳島	大分	愛媛	大阪	高知	高知	徳島	鳥取
	30.5	31.2	34.5	35.7	35.7	36.1	36.8	37.9	36.4	37.7	36.4	37.7	37.4	34.9	35.8	35.5	35.9	35
9位	山口	山口	山梨	高知	兵庫	鳥根	山梨	和歌山	兵庫	大阪	大分	山梨	徳島	愛媛	山口	山口	鳥根	山梨,長崎
	30.4	31.2	33.9	35.7	34.7	36	36.4	35.8	35.5	37.2	36.3	37.1	37	34.8	35.7	34.8	35.1	33.5
10位	兵庫	山梨	岡山	兵庫	大分	山口	鳥根	大分	鳥根	徳島	高知	鳥根	熊本	山梨,鳥根,熊本	愛媛	大阪	大分	山口
	29.6	30.7	33.6	34	33.3	34.8	36.2	35.6	35.3	36.6	35.9	37	36.7	34.6	35.6	34.6	33.8	32.9

～1994年：ICD9

1995年～：ICD10

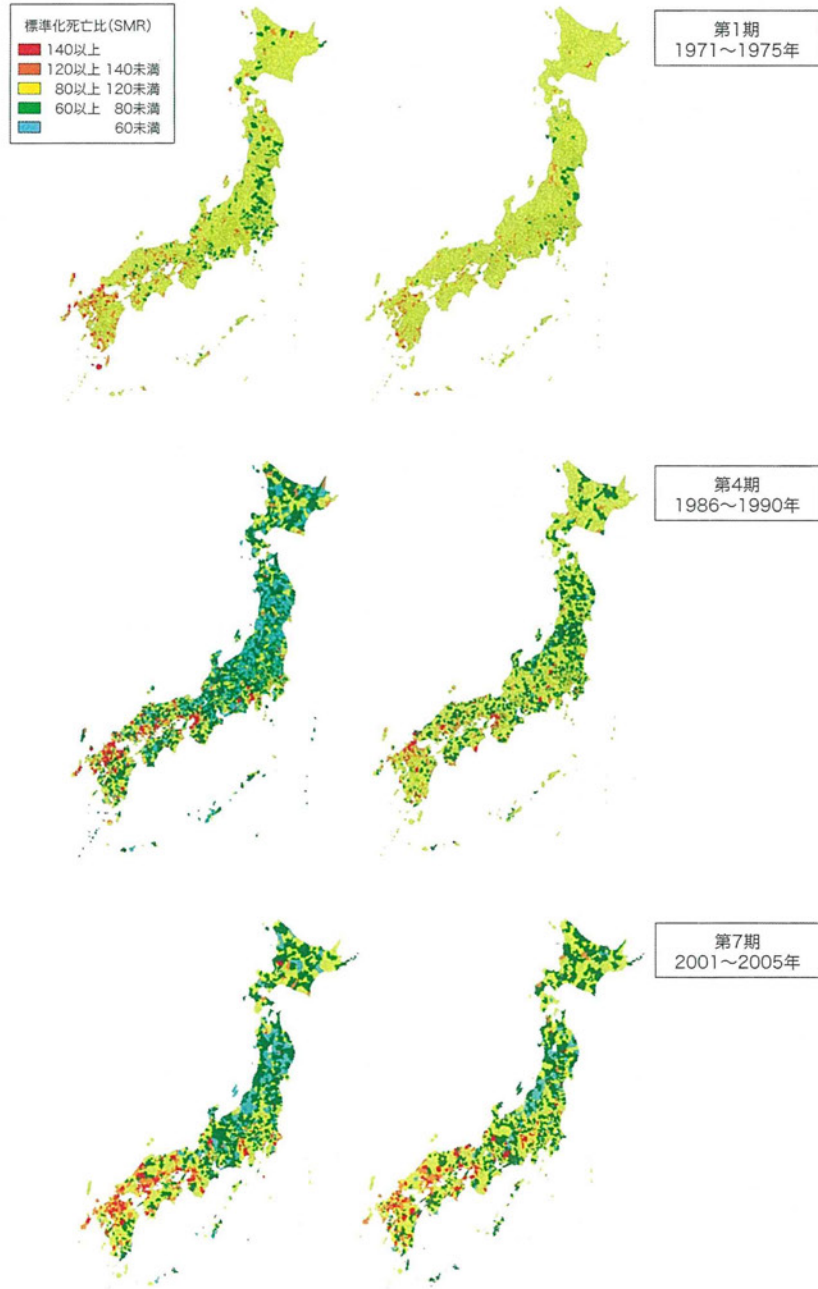


図3 市町村別にみた肝癌年齢調整死亡率(Bayesian method)の経年推移
左：男性 右：女性

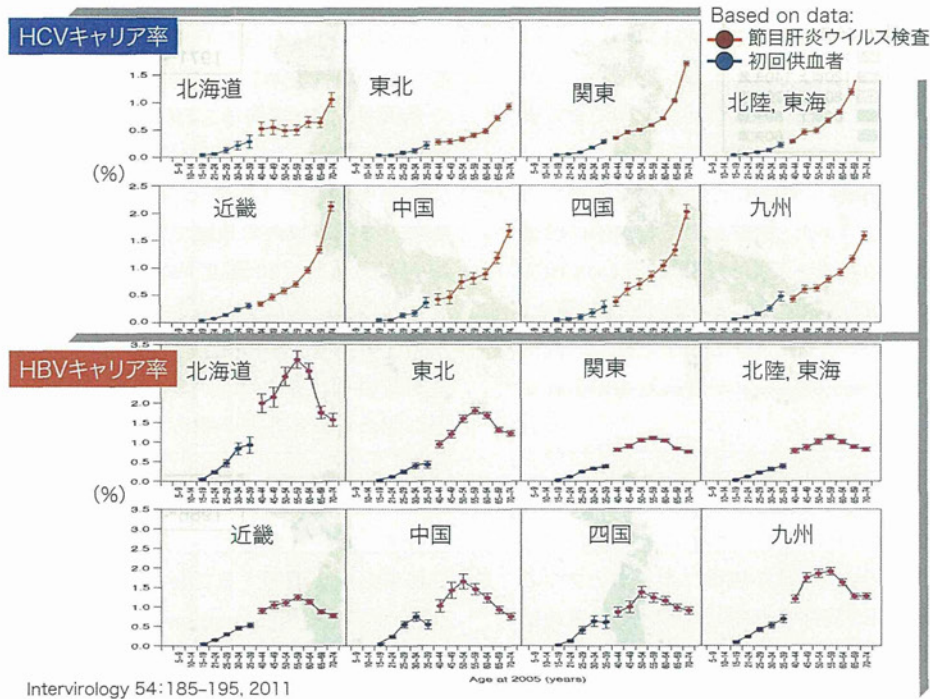


図4 地域別年齢階級別にみたHCV・HBVキャリア率

でいる。

3 肝癌死亡の地理的分布

肝癌(肝および肝内胆管の悪性新生物)による死亡(人口10万人対)の高い都道府県を1993年から上位10県を表1に示す。

肝癌死亡の高い県としては佐賀県、福岡県、和歌山県などが上位に位置し、表にあげられた県の約4分の3が中国・四国・九州地域を占めている。広島県と大阪府を比較してみると、広島県では2000年代に入り依然として上位を保っている一方、大阪府は死亡率が減少傾向となり2009年からは表外となっている。

さらに、1970年以後の全国市町村別にみた肝癌死亡の状況および推移を、市町村ごと

の年齢を調整したうえで把握をすることを目的として、厚生労働省疫学研究班では、指定統計調査調査票の使用の承認を得て、肝癌標準化死亡比(Standard Mortality Ratio: SMR, Bayes推定量による)を1971～2005年までの7期別に算出している⁷⁾。図3に、第1期1971～1975年、第4期1986～1990年、第7期2001～2005年について男女別に示す。

肝癌標準化死亡比は全国平均を100として市町村別にその高低を示すが、1971～1975年(第1期)では肝癌死亡の地理的に顕著な地域差は認められない。一方、2001年～2005年(第7期)では、西日本地域を中心に標準化死亡比の高い地域が認められており、年齢調整済みの値による比較でも、表1に示した都道府県の肝癌死亡が高いことがわかる。また、

わが国で肝臓死亡の著しい増加が観察された時期、1986～1990年(第4期)にはすでに同様の傾向があることがわかる。

このようにわが国では地域と時期により異なった肝臓死亡変遷が観察される。

近年、NASHに関連した肝硬変や肝臓が増加しているものの、依然としてわが国の肝細胞癌死亡の約8～9割はHBVあるいはHCVの持続感染に起因することから、肝臓対策上、肝炎ウイルスキャリア率と数を把握し、社会に及ぼす規模を測ることが肝臓対策の根幹となる。

4 肝炎ウイルスキャリア率

一般集団における肝炎ウイルス感染状況を把握するため、2000年以後に得られた2つの大規模集団の特性を考慮して算出した8地域別年齢階級別にみた肝炎ウイルスキャリア率(HBVキャリア率およびHCVキャリア率)を示す(図4)⁸⁾。

2つの大規模集団とは、日本赤十字血液センターにおける2001年から2006年の6年間の初回供血者3,748,422人、もうひとつは、2002年から5カ年計画で実施された肝炎ウイルス検診の節目検診受診者のうち、HBV検診受診者の6,280,111人、HCV検診受診者6,304,276人である。

初回供血者集団は40歳未満が全体集団の多くを占める特性から、40歳以下(2005年時点の年齢換算)のHBs抗原陽性率およびHCV抗体陽性率を用いて図4に示している。もうひとつの集団、肝炎ウイルス検診節目検診受診者集団については、40歳以上の住民が対象であったことから、40～74歳(2005年時点の年齢換算)のHBVキャリア率およびHCVキャリア率を用いて同様に図4に示している。

HBs抗原陽性率(HBVキャリア率)をみる

と8地域ともに団塊の世代と考えられる60歳前後の年齢層(2005年時点の年齢換算)で緩やかな一峰性を示し、北海道および九州地域で全国平均(60歳前後1.4%)よりも高い値が認められている。一方、HCVキャリア率は、肝臓癌年齢と考えられる60歳以上の高年齢集団では関東以西の地域で特に高い値を示す傾向があった。20歳以下の若い集団ではいずれの地域ともに低い値を示している。年齢階級とキャリア率の関係は、地域により高低差が認められるものの、その傾向は全国で共通に認められることが明らかとなっている。

5 肝炎ウイルスキャリア数

肝炎ウイルスに感染している人がどのくらい居るのかを把握することは、社会に対して疾病が与える規模(burden)を測るうえでも重要な項目である。また、肝臓へ進行する可能性のある人数規模や地域年齢偏在を把握することは、癌対策の基礎資料になる。

しかし、肝炎ウイルスに感染している人のほとんどは自覚症状がない、肝臓の状態が進行しても自覚症状が現われにくい、という特性を持っているため、なかなかその数を把握することは難しい。厚生労働省疫学班では、社会の存在状態別に肝炎ウイルスに持続感染している人数の把握を、これまでの疫学的調査成績や患者調査、数理疫学手法などを用いて試みている。

前項の2つの大規模集団から得られた年齢階級別肝炎ウイルスキャリア率を用いて、肝炎ウイルスキャリア数の推計を行ったところ、2005年時点の全年齢層において、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)となった。この値は、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全体把握には、さらに「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、「新規感染によるキャリア」数の把握が必要となる。同研究班での中間報告によると、前者は50～100万人と推定されている⁹⁾。

6 肝臓対策

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が、「肝臓対策基本法」(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などが積極的に進められている。

わが国では、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・肝臓対策が実施されてきているといえる。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・規模別の対策を推進することが重要といえる。

一方、キャリア率やキャリア数の把握をさらに進め、治療導入や施策による効果の有無についての評価をする時期にきているといえる。肝炎対策の先進国であるわが国は、肝臓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) 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>
- 4) 日本肝臓研究会: 第5回～第18回全国原発性肝臓追跡調査報告, 日本肝臓研究会事務局, 1982-2009
- 5) Hashimoto E, Tokushige K: Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepatology* 42: 1-14, 2012
- 6) Okanoue T, Umemura A, Yasui K et al: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 26: 153-162, 2011
- 7) 厚生労働省, 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 2010年研究報告より
- 8) 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* 54: 185-195, 2011
- 9) 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, p1-29

* * *

《疫学・病態》 肝癌の疫学と対策

田中純子*

要 旨

- 2009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3.3万人と、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。
- わが国の肝細胞癌死亡の約8~9割は肝炎ウイルス感染、HBVあるいは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。
- 全国市町村別の肝癌標準化死亡比を全国地域別、時期別にみると、地域ごとに特性があり、肝癌標準化死亡比の時代変遷が異なる。
- 肝炎ウイルスキャリアを社会における存在状態別に検討し、その具体策を講じることが肝癌対策にも通じる。

はじめに○

わが国の死因の上位を占める疾病は、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患であり、脳血管疾患と心疾患の順位が入れ替わった1995年と1996年を除くと、1981年以降ほぼ30年にわたり悪性新生物が死因第1位を占めてきた。2009年の人口動態統計¹⁾によると、総死亡数1,141,865人のうち、悪性新生物344,105人(30.1%)、心疾患180,745人(15.8%)、脳血管疾患122,350人(10.7%)であり、三大死因により全死亡数の約6割を占めている。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、1985年人口を標準集団とした年齢調整死亡率をみると、男女とも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ている。

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、膵であり、女性では大腸、肺、胃、膵、乳房、肝となるが、死亡総数約34.4万人のうち、肺6.6万人、胃4.9万人、大腸4.2万人に次いで多いのは、肝3.3万人である。

本稿では、死因の上位に位置し、その対策を講

キーワード：肝癌、肝炎ウイルス持続感染、キャリア数、疫学。

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

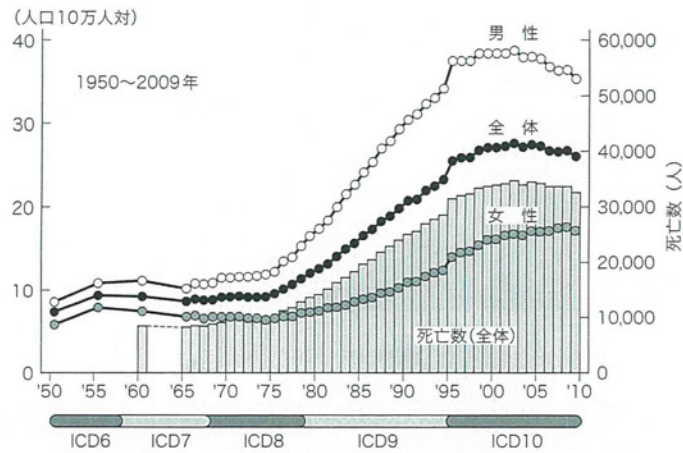


Fig. 1. わが国における肝癌による死亡の推移

じるべき疾患の一つである肝癌について、わが国における肝癌の成因の動向や、年代・地域別にみた肝炎ウイルス感染状況の推移を示す。また、肝炎・肝癌対策の現状について疫学的視点から述べる。

わが国における肝癌死亡の推移とその成因について●

毎年集計報告されている人口動態統計を元に、肝癌による死亡の推移を Fig. 1 に示す。

悪性新生物「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物、人口動態統計、2009 年)による死亡実数は 32,725 人(26.0/人口 10 万人対)と前年 2008 年(33,665 人、26.7/人口 10 万人対)と比べやや死亡数は微減したが依然として 3 万人を超えている (Fig. 1)。

肝癌による死亡の推移をみると、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、その後増加し、2002 年に人口 10 万人対 27.5 のピークを示した後、漸く横ばいの状態を保っている。男女別にみると、男性の肝癌死亡は、女性の約 2 倍を示す高値(男性 35.3、女性 17.2/人口 10 万人

対)であり、2002 年以後には若干の減少傾向が認められているが、女性では依然として現在にいたるまで微増状態にあることがわかる。

肝癌死亡の成因について、日本肝癌研究会調査成績(1982~2009 年)²⁾と人口動態統計資料の肝癌死亡数とを用いて病因別に推計して、Fig. 2 に示す。この推計によると、B 型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝細胞癌死亡の割合は、1980 年代から現在にいたるまで 10 万人対 3~4 人と増減がなくほぼ一定の値を示していることがわかる。これまでわが国の 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、わが国では 1986 年以後出生のすべての児を対象として公費負担による HBV 母子感染防止事業が実施に移された。この事業の効果により該世代の HBs 抗原陽性率が低下したことを考えると、Fig. 2 に示した HBV の持続感染に起因する肝癌死亡の割合は、1986 年以後出生の世代が肝発癌年齢を迎え始める 10~20 年後から徐々に減少するものと考えられる。一方、1970 年代~2000 年代に肝細胞癌による死亡が増加した原因は非 A 非 B 型によるものであったことがわかる。1992 年以降、C 型肝炎ウイルス(HCV)関連抗体の測定系が開発

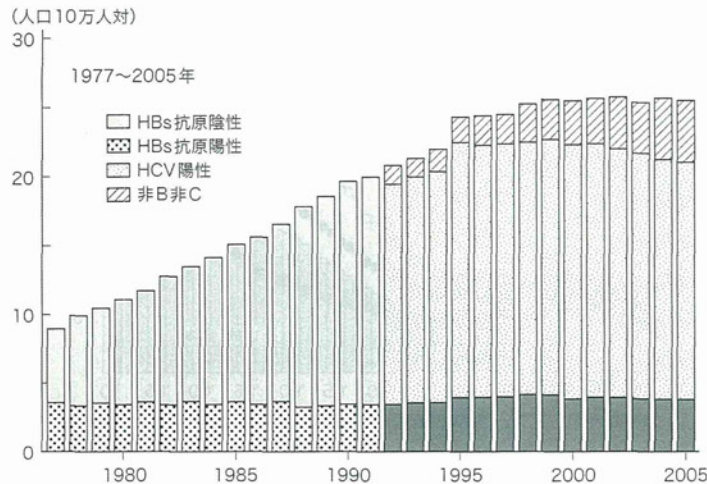


Fig. 2. 成因別に見た肝細胞癌死亡の推移(推計値)

[人口動態統計および全国原発性肝癌追跡調査報告の資料を元に推計(J. Tanaka)]

され HCV 感染の診断が可能となったことから、増加していた肝癌死亡のほとんどが HCV の持続感染に起因するものであることが明らかとなった。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非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)との関連性が示唆されている。

以上より、わが国の肝細胞癌死亡の約 8~9 割は肝炎ウイルス感染、HBV あるいは HCV の持続感染に起因すると考えられると同時に、そのうちの 8 割、すなわち肝細胞癌死亡全体の約 7 割は HCV の持続感染に起因するものであり、肝癌対策を構築するうえでも、HCV 持続感染者(HCV キャリア)の規模の把握や治療を含むキャリア対策、感染予防対策が効果的であると考えられる。

肝癌死亡の地理的分布と肝炎ウイルスキャリア率

肝癌死亡の地域別分布について検討するために、全国市町村別の肝癌標準化死亡比(SMR; Bayes 推定量分布図)を 1971 年から 5 年刻みに 2005 年まで 7 期別に算出した。そのうち全国の

2 つの期、広島県と大阪府の 3 つの期について Fig. 3 に示す。肝癌標準化死亡比は全国平均を 100 として市町村別にその高低が示されるが、1971~1975 年(第 1 期)では肝癌死亡の地理的に顕著な地域差は認められない。一方、2001~2005 年(第 7 期)では、西日本地域を中心に標準化死亡比の高い地域が認められる。広島県と大阪府における市町村別に見た肝癌死亡比の地図を例として示すと、前者は県東部沿岸を中心に 2000 年代に入り依然として標準化死亡比の経年的増加が認められる一方、後者は 1990 年代にピークを迎え減少傾向にあると考えられる。このようにわが国では、地域と時期により異なった肝癌標準化死亡比の変遷が観察できる。

肝癌死亡の主な病因は肝炎ウイルスの持続感染に起因することが明らかとなったが、わが国の年代別に見た肝炎ウイルス感染の状況を知るために、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うえで算出した年齢階級別の肝炎ウイルスキャリア率を全国 8 地域に分けて Fig. 4 に示す。2 つの大規模集団のうち、一つは日本赤十字血液センターにおける 2001~2006 年の 6 年