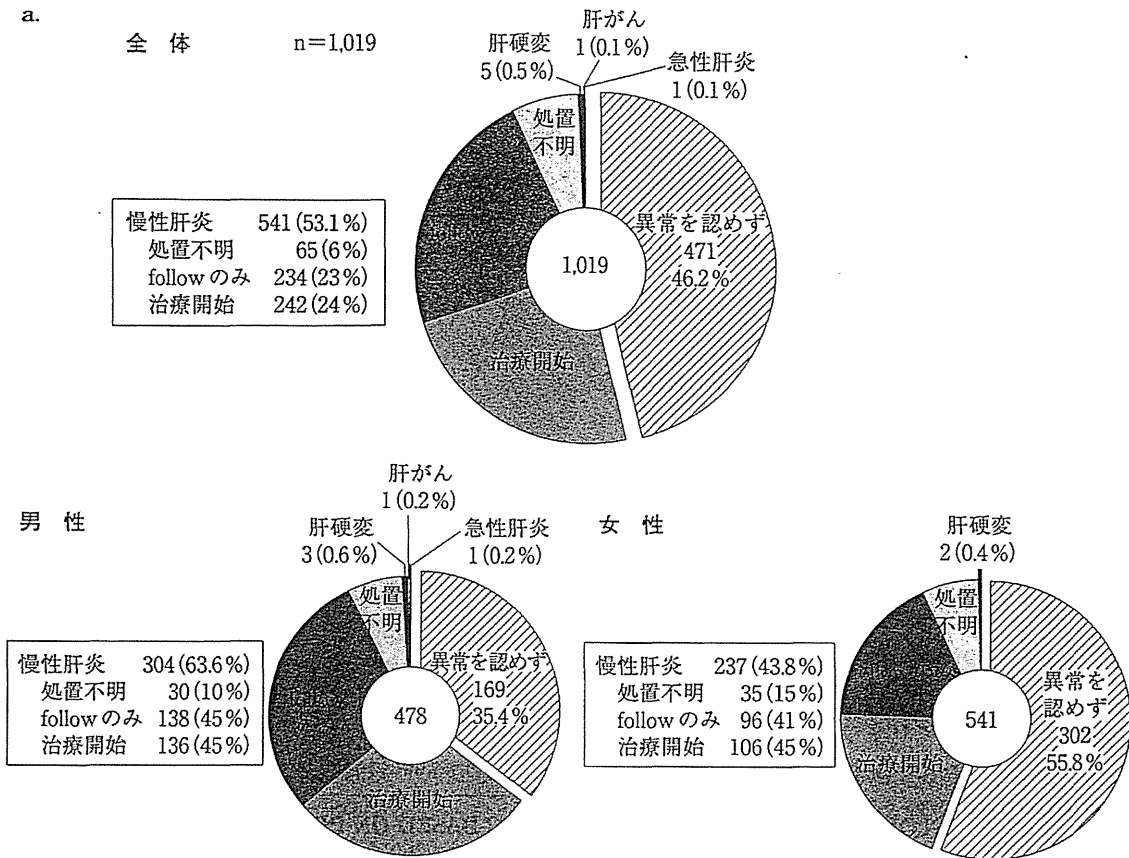


C型肝炎

a.



b.

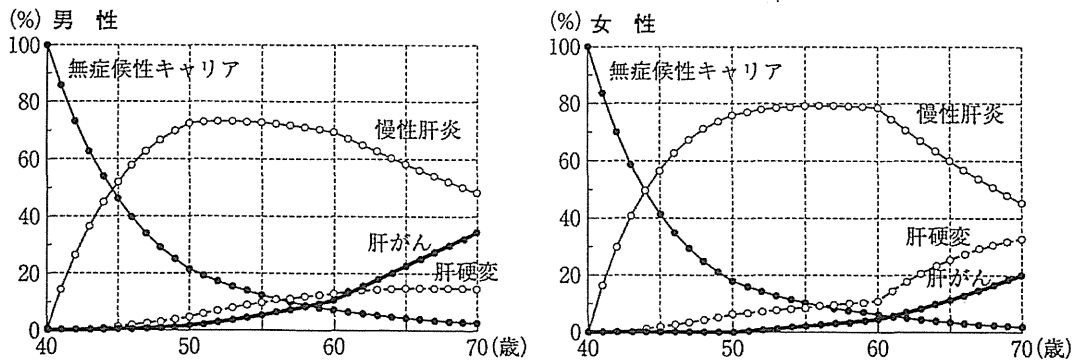


図3-a HCVキャリアの初診時の臨床診断

-b HCVキャリアの肝発がん率—各病態の累積罹患率 (抗ウイルス療法を行わない場合)

た(64.4%, 女性44.1%; $p < 0.01$).

図3-bには、HCVキャリアの推計生涯肝発がん率を示す¹⁴⁾。抗ウイルス療法などの積極的治療が行われていなかった1990年代に通院したC型慢性肝疾患患者942人(診断情報総数

2,251件)について、病態年推移確率をマルコフ過程モデルに当てはめたものである。積極的治療を行わない場合には、男性では50歳、女性では60歳を過ぎる頃から肝発がん率が上昇し始め、60歳時点の男性の約10%、女性の7-

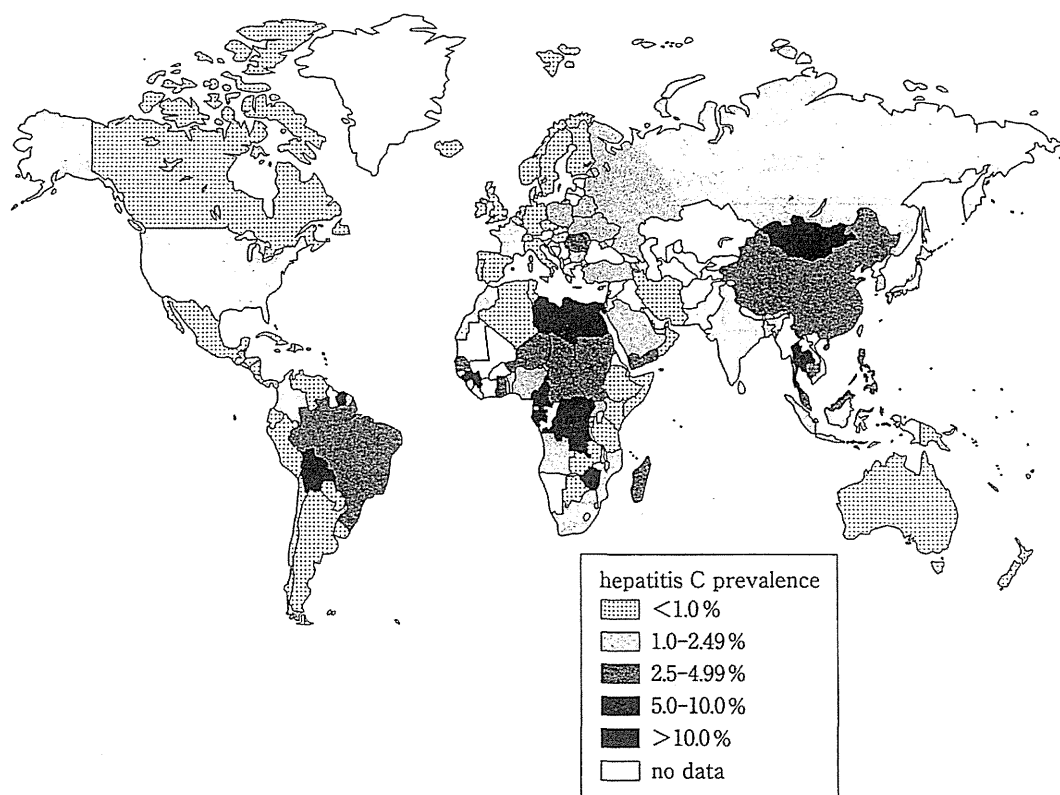


図4 GLOBAL PREVALENCE OF HEPATITIS C BASED ON PUBLISHED DATA, UPDATE JUNE 1999(文献⁷⁾より引用)

8%が、また、70歳時点の男性の約38%、女性の約20%が肝がんに進展すると考えられた。

検査などで見つかった自覚症状のほとんどない無症候性キャリアについては、まず医療機関に受診することが大事であり、専門医との連携が構築されている治療ネットワーク内での継続的な通院の必要性が示唆される。

5. 世界の各地域におけるHCVキャリア率

各国のHCV感染に関する報告の対象者は、地域住民や供血者、ハイリスク集団(麻薬常習者や性産業従事者など)など、多岐にわたる。また、検査法の感度や社会経済状況が異なることから、統一された対象集団や検査法による国や地域比較は困難となる。HCV感染は周知のとおり、同一国内においても時代や地域、年齢や性別あるいは集団ごとに感染リスクが異なることから、HCVキャリア率の平均した値を国の代表値として示す際には注意が必要である。

WHO(2002年 updated)⁷⁾が、一定の手順に従ってまとめた報告・推計によると、世界の人口の3%がHCVに感染し、肝がんや肝硬変に進展するリスクのあるHCVキャリアは、1.7億人であると推定している。HCVキャリア率の高い地域は、極東アジア、地中海沿岸地域、アフリカの一部、東ヨーロッパであり(図4)、我が国は1.0-2.49%のゾーンに区分されている。一方、WHOのLavanchy¹⁵⁾(2009年)によれば、世界のHCVキャリア率は2.2-3.0%、HCVキャリア数は、1.3億-1.7億人と推定している。依然として地中海沿岸地域、アフリカの一部がHCVキャリア率の高い地域としているが、我が国は2.5-10%の高いゾーンに区分されている。我が国における疫学的成績からみると、実際よりもやや高い値に区分されていると考えられる。WHOによる2002年以後のupdated dataを待ちたい。

[1990年代後半の初回供血者集団(1995-2000

年)3,485,648人¹²⁾では、HCV抗体陽性率は0.49% (男性0.48%, 女性0.50%)。2000年代の初回供血者集団(2001-06年)3,748,422人では、HCV抗体陽性率0.26% (男性0.29%, 女性0.23%)¹⁰⁾、節目検診受診者集団(2002-06年, 40歳以上)6,280,111人¹⁰⁾ではHCVキャリア率は0.90%。一方、血液透析患者集団2,744人(1999-2003年)(表1の文献d)では、HCVキャリア率は15.7-12.9%.]

6. HCVキャリアの対策

これまでの疫学的状況をみると、我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などにより、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. 患者として既に通院・入院しているキャリア'への対策、'c. 感染を知ったが受診しないまま潜んでいるキャリア'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。

(a.)に対しては、検査未受診者の特性に応じた肝炎ウイルス検査の推進と検診受診率の向上。(b.)に対しては、肝炎の活動度や病期に応じた治療を組織的に行う診療連携ネットワークを更に整備し、それぞれの地域の実情に合わせた形で運用すること。最新の治療情報の提供システムや肝がん発見のための手順を構築すること。(c.)に対しては、医療機関未受診者の現状把握と医療機関受診率やフォローアップ率の向上、治療導入のための方策の検討、などが考えられている。

おわりに

C型肝炎を疫学的視点からとらえて述べた。すなわち、肝炎ウイルス感染の大きさや広がりとしてHCVのキャリア率(prevalence)と新規発生率(incidence)を、社会への負荷(burden)の大きさとしてHCVキャリア推計数を、また、HCVキャリアの自然経過を示し、世界各地域におけるC型肝炎ウイルス感染状況を紹介した。基礎・臨床・社会医学分野における総合的な研究を基盤とした疫学的背景に基づいた肝炎肝がん対策が必要とされている。

■ 文 献

- 1) Choo QL, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362, 1989.
- 2) Kuo G, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364, 1989.
- 3) Weiner A J, et al: Detection of hepatitis C virus sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 335: 1-3, 1990.
- 4) Okamoto H, et al: Detection of hepatitis C virus RNA by two-stage polymerase chain reaction with two pairs of primers deduced from the 5' non-coding region. *Jpn J Exp Med* 60: 215-222, 1990.
- 5) Watanabe J, et al: Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia. Japanese experience. *Vox Sang* 65: 199-203, 1993.
- 6) 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, p7-14, 1996.
- 7) World Health Organization: Hepatitis C(Global Alert and Response, 2002), World Health Organization, Geneva, 2002. (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>)
- 8) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成20年人口動態統計, 上巻, 財団法人厚生統計協会, 2008.
- 9) 日本肝臓研究会: 第5回~第18回全国原発性肝臓癌追跡調査報告, 日本肝臓研究会事務局, 1982-2009.
- 10) 田中純子ほか: 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. 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



C
型
肝
炎

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 報告書, p1-9, 2008.

- 11) Tanaka J, 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, (in press).
- 12) 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* 47: 32-40, 2004.
- 13) Mizui M, et al: Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5-10 years. *Hepatol Res* 37: 994-1001, 2007.
- 14) Tanaka J, et al: Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol* 70: 378-386, 2003.
- 15) Lavanchy D: The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 29(Suppl 1): 74-81, 2009.

日本臨牀 69 卷 増刊号 4 (2011 年 5 月 20 日発行) 別刷

新時代のウイルス性肝炎学

—基礎・臨床研究の進歩—

III. B 型肝炎

我が国における B 型肝炎の疫学

—国際比較を含めて—

田中純子 松尾順子

III. B 型肝炎

我が国における B 型肝炎の疫学—国際比較を含めて—

Hepatitis B virus infection in Japan—epidemiology—

田中純子 松尾順子

Key words : HBV キャリア率, HBV キャリア数, 初回供血者, 節目検診受診者, 母子感染予防対策B
型
肝
炎

1. 肝がん死亡の年次推移とその成因

我が国の悪性新生物‘肝’（肝および肝内胆管の悪性新生物）による死亡は、肺がん、胃がんについて、第3位（26.7/人口10万人対、人口動態統計¹⁾、2008年）と上位を占め、年間約3万人の死亡数に上っている（死亡実数33,665人）。肝がん死亡率および死亡数の経年推移を示す（図1）。人口10万人当たり10人前後であった肝がん死亡率は、1975年以後増加の一途を辿り、2002年にピークとなった。男性では女性の約2倍の肝がん死亡を示しやや減少傾向にあるが、女性は依然として2002年以後も微増を示している。一方、昭和60年モデル人口を基準集団とした年齢調整による死亡率、すなわち高齢化の影響を調整した肝がん死亡をみると、ICD10への移行に伴う段差増があるが減少傾向を示している。治療効果などによる肝がん死亡のリスク減少が考えられるが、肝がん死亡の実数は依然として3万人を超え、我が国の疾病対策上、重要な疾患の一つである。

全国市町村別の肝がん死亡の状況については、2001–05年の5年間をまとめた市町村別肝がん標準化死亡比（SMR ベイズ推定量分布図）を示す（埼玉県立大学の三浦先生ら²⁾による）（図2）。西日本地域を中心に肝がん死亡の高い地域が偏在していることがみてとれる。

病因別の肝がん死亡については、別稿（我が国におけるC型肝炎の疫学）で図に示したが、B型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染に起因する肝がん死亡の割合は、現在に至るまで10万人対5以下の一定値を示している³⁾。我が国の肝がん死亡が1970年以後30年間に約3倍に増加したものの、HBVの持続感染に起因すると考えられる肝がん死亡の割合は一定であったことを示している。

2. 我が国における HBV キャリア率

我が国で2000年以後に得られた2つの大規模集団（‘初回供血者’、2002年度から5カ年計画で実施された‘節目検診受診者’）の特性を考慮したうえで算出した年齢階級別のB型肝炎ウイルスキャリア率を示す⁴⁾（図3-a）。用いた成績は、2001–06年の6年間の日本赤十字血液センターの初回供血者3,748,422人の資料から、日本赤十字社との協力のもとに厚生労働省疫学班が集計した20–39歳（2005年時点の年齢換算）の5歳刻みの年齢階級別HBs抗原陽性率と、厚生労働省から公表されている‘肝炎ウイルス検診’の成績のうち、‘節目検診’（40–70歳の5歳刻みの節目の年齢に当たる人を対象とした検診）の成績から得た年齢階級別HBs抗原陽性率の成績である。

2つの集団のHBs抗原陽性率（HBVキャリア

Junko Tanaka, Junko Matsuo: Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学

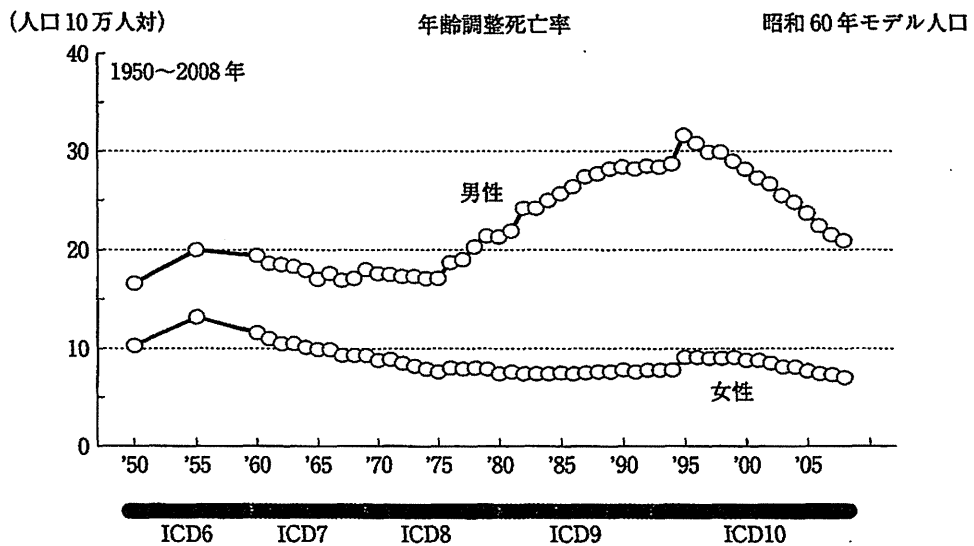
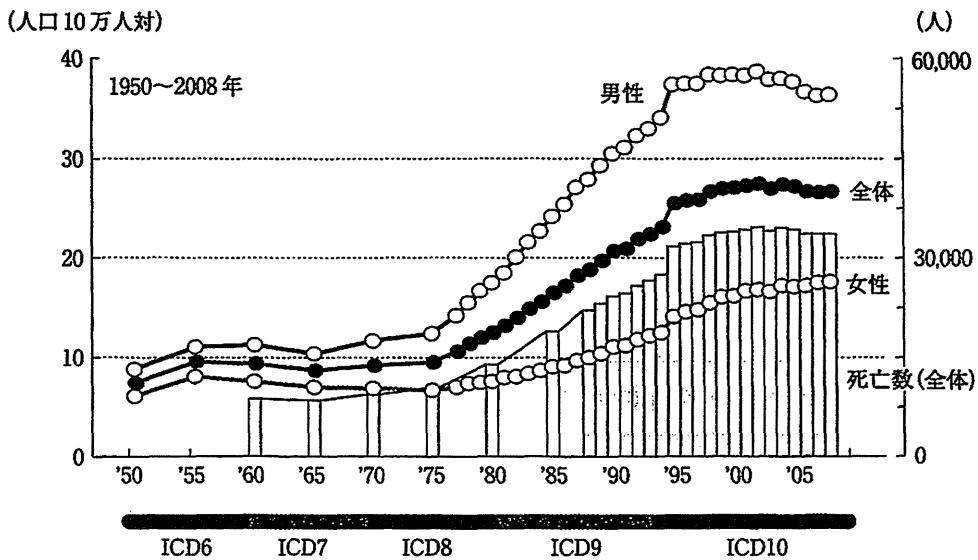


図1 我が国における肝がん*による死亡率および死亡実数の推移
 *肝および肝内胆管の悪性新生物(死因簡単分類：02106)
 人口動態統計より：2010.5

率)を比較すると、節目検診受診者集団においてやや高い値を示しているが、いずれも、団塊の世代と考えられる2005年時点の年齢換算で60歳前後の年齢層で緩やかな一峰性を示している。最も高い値は1.5%である一方、20歳以下の若い集団では0.1%以下の低いHBVキャリア率を示している。

初回供血者集団はその約84%が40歳以下に偏り、逆に節目検診受診者は40歳以上74歳ま

での集団であるため、その多寡により40歳以下の年齢層のHBVキャリア率としては初回供血者集団の、40歳以上については節目検診受診者の値を用いることとした。全国を8地域に分割して年齢とHBVキャリア率の関係についてみると(図3-b)、いずれの地域もいわゆる団塊の世代では高いHBVキャリア率を示し、特に北海道、九州、中国、東北地域が全国値と比較して高い傾向であることがわかる。

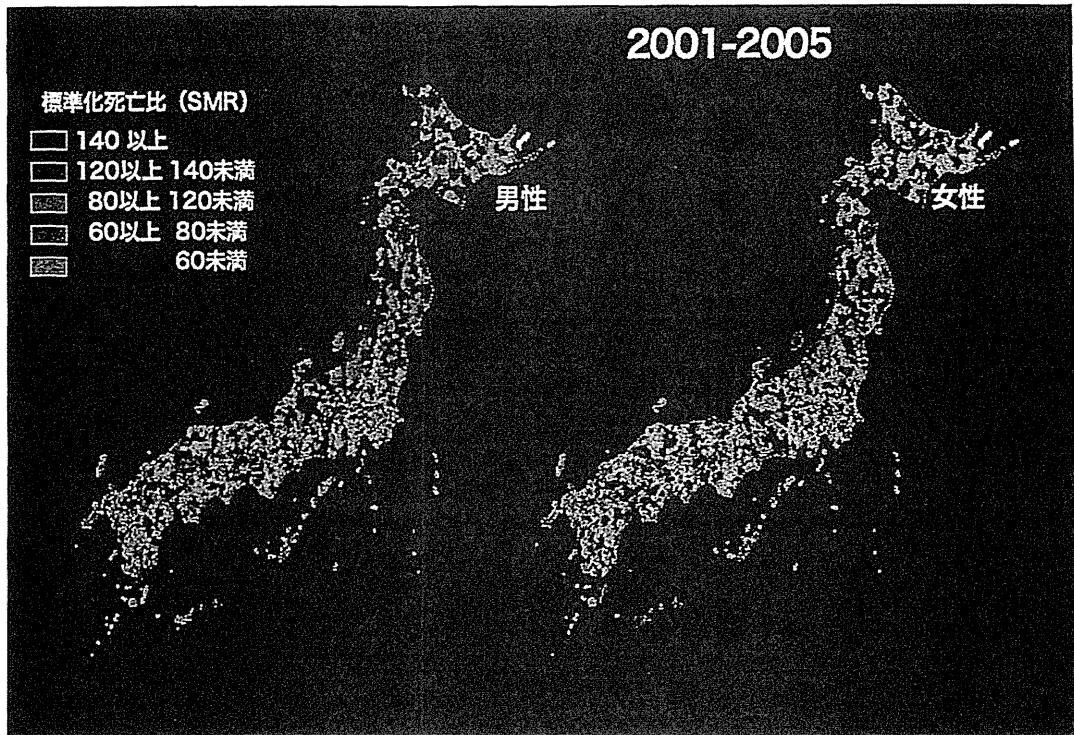


図2 市町村別に見た肝がん標準化死亡率(Bayesian method) (2001-2005)

3. 我が国におけるHBVキャリアの推計数

前述2つの大規模集団におけるHBs抗原陽性率を元に、国勢調査人口(2005年)を用いて8地域別に見たHBVキャリア数の推計を試みた⁹⁾。19歳以下については、岩手県における若年者集団の成績を用いている。2005年時点のHBVキャリアの推計数は、903,145人(95%信頼区間(CI): 83.7万-97.0万人)となった。この数値は、算出の対象となった初回供血者集団と検診受診者の特性を考えると、無症状のHBs抗原陽性のHBVキャリア数と考えられる。このうちの41%(約37万人)は、50-64歳の年齢集団であり、職域を含めた検査や健康管理体制の推進が望まれる。

4. HBV母子感染予防対策とその効果

我が国のHBV感染の主な感染経路は母子感染であったが、出生時の感染によるキャリア化阻止を目的として、1986年から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公費による母子感染予防対策事業が全国規模で実施された。

HBV母子感染予防開始前(1980年まで)、治療による予防開始から事業開始直前(1981-85年まで)、事業開始後(1986年以降)に出生した集団を3群に分けて、HBs抗原、HBs抗体陽性率の推移を示す(表1)。

事業実施前に出生した集団(1978-80年出生)ではHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は0.75%を示したが、1986年以後出生した集団では0.04%と激減している。一方、HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率を比較する⁹⁾と、実施前の集団では81.9%と高い数値を示したが、実施後では11.0%を示し、実施後の抗体獲得者の89%以上がワクチンによるものであることが明らかとなった。

なお、1995年4月1日からは、当初の事業の対象外とされていた児(HBe抗原陰性のHBVキャリアの母親から出生する児)であっても、HBVキャリアの母親から生まれるすべての児

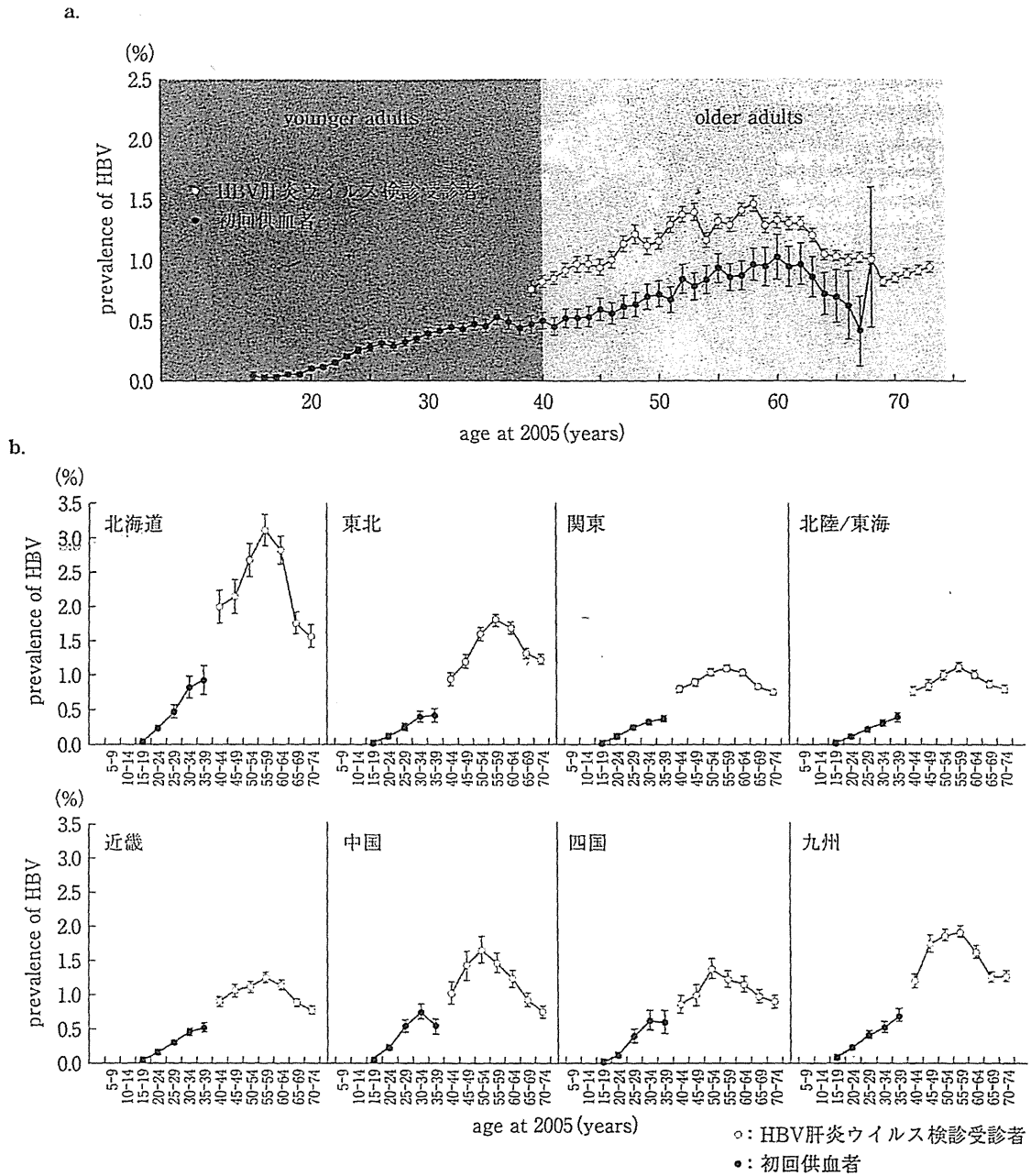


図3-a 初回献血者集団とHBV肝炎ウイルス検診(節目検診)受診者集団からみたHBVキャリア率

-b 8地域別・5歳刻みの年齢階級別にみたHBVキャリア率

を対象とした、保険医療による予防に切り換えられている。

HBV母子感染予防対策実施プロトコルを遵守したHBV母子感染予防が90%以上のキャリア化阻止率で実施されることを仮定すれ

ば、1986年以後出生のコホート集団、すなわち2011年時点25歳以下のコホート集団におけるHBVの持続感染に起因する肝がんは将来激減することが期待される。

表1 HBV母子感染予防実施前・後に出生した年齢集団(1978-94年度)におけるHBs抗原・抗体陽性率の推移(文献⁹⁾より改変)

	出生年	検査数	HBs抗原陽性(%)	HBs抗体陽性(%)
実施前	1978-80	10,437	78(0.75)	159(1.52)
治験期間	1981-85	20,812	46(0.22)	165(0.79)
全面实施	1986-90	32,049	12(0.04)	292(0.91)

*HBs抗体陽性者の中に占めるHBc抗体陽性者の頻度の推移

	出生年	検査数 (HBs抗体陽性)	HBc抗体陽性(%)
実施前	1978-80	155	127(81.9)
治験期間	1981-85	157	68(43.3)
全面实施	1986-94	536	59(11.0)

5. 献血を契機に見いだされたHBV DNA陽性, HBs抗原陽性者の特性

日本赤十字血液センターでは輸血用血液に対して、免疫血清学的スクリーニングでは完全には捕捉できないウインドウ期に献血された血液を検出することを目的に、1999年から核酸増幅検査(nucleic acid amplification test: NAT)を導入した。7月から首都圏において試験的に導入後、10月には対象地域を全国に拡大して開始した。2000年2月には、それまでの500人分の血清をプールして検査する方式(500本pool NAT)から、50本pool NAT検査へ、2004年8月には更に20本pool NAT検査への切り換えが行われ、すべての輸血用血液製剤、血漿分画製剤の原料血漿に適用されることで我が国の輸血用血液製剤の安全性は更に高まっている。

NATにより捕捉されたHBV DNA陽性者は、HBV感染の初期ウインドウ期あるいは感染晩期の一時点をとらえていると考えられている⁷⁾。

1999年7月から2007年12月の8年間にNATにより捕捉されたHBV DNA陽性献血者797例についての報告を紹介する⁸⁾。この797例についての年齢別HBV genotype別分布をみると(表2)、我が国で多いとされるgenotype Cは536例(67.3%)であるが、genotype Aは134例(16.8%)であり、20歳代を中心に30歳代、40

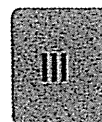
歳代の男性に見いだされるという特徴がみられている。特に、20-30歳代のHBV DNA陽性者522例では、HBV genotype Aは112例(21.5%)に検出され、そのうち97%(109例)が男性である点が注目される。また、HBV DNA陽性者のうち、HBc抗体陰性であった群におけるHBV genotypeの分布の経年変化をみるとHBV genotype Aの占める比率は、2000年には2.3%であったものが、2003年以降は20%超の比率を占めるようになってきている点が注目されている。

また、2006年10月から2007年9月の1年間の全献血者4,959,541人の内HBs抗原陽性献血者1,979例(HBV genotypeの検討が可能であったのは1,887例)を解析した結果⁹⁾を紹介すると、HBV genotype Cは62.6%、genotype Bは30.8%、genotype Aは5.6%であり、慢性B型肝炎例におけるgenotype Aの割合^{10,11)}とほぼ同等である。一方、1,887例のうちIgM HBc抗体陽性、すなわち感染早期と考えられる61例に占めるgenotype Aの割合は21.7%と高く、急性B型肝炎例に占める割合に関する報告¹¹⁾とほぼ同等であった。

我が国の慢性B型肝炎例ではHBV genotype CとBが大部分を占めているが、急性B型肝炎例では、欧米に多いとされるHBV genotype Aによる感染症例の割合が増え、これまでとは異なるルートによる感染が起こっていることが示唆されている。今後、感染予防対策を講じるかどうかについては、一般集団におけるHBV感染の広がりや速度とその大きさ(prevalence, incidence)、genotype別にみたHBVキャリアの自然病態に関する疫学調査が必要とされている。

6. 世界の地域におけるHBVキャリア率

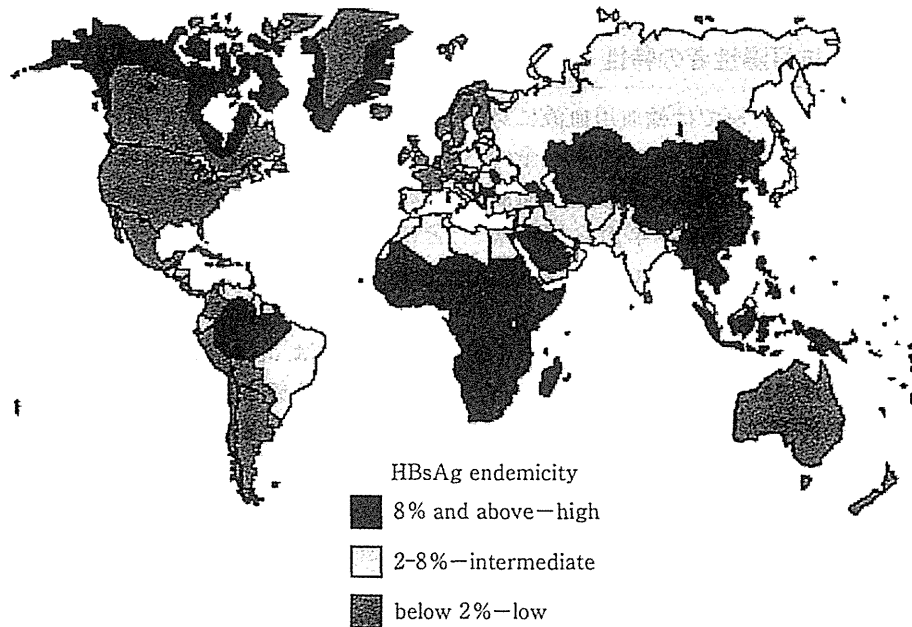
WHO(World Health Organization, 2002年)が、一定の手順に従ってまとめた報告・推計^{12,13)}によると、20億人以上とも考えられる一過性感染を含むHBV感染者のうち3億5千万人は持続感染者であると推定されている。また世界人口の3/4は高度感染地域に居住し、1年間に60万-100万人がB型肝炎に起因する疾病



B型肝炎

表2 HBV DNA 陽性献血者 797 例における genotype 別に見た分布
(文献⁹⁾より引用)

年齢	genotype													
	A		B		C		D		E		H		計	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
10 歳代	4		1	5	19	41	1						25	46
20 歳代	68	1	19	18	121	105	1	3		1			209	128
30 歳代	41	2	14	4	78	43	2				1		136	49
40 歳代	13		15	3	35	12		1			1		64	16
50 歳代	5		19	5	34	15	1				1		60	20
60 歳代			8	3	28	5							36	8
計	131	3	76	38	315	221	5	4	0	1	3	0	530	267
	134		114		536		9		1		3		797	



From: World Health Organization. *Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services, 2001*, Geneva, WHO, WHO/V&B/01.31

Geographical distribution of chronic hepatitis B virus infection. (Note: The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.)

図4 World distribution map(文献¹²⁾より引用)

(慢性活動性肝炎, 肝硬変や肝がん)で死亡していると推定されている。

HBVキャリア率の高い地域は, 東南アジア, 日本・オーストラリア・ニュージーランドを除く環太平洋地域, サハラ砂漠以南のアフリカ諸国, アマゾン地域, 中東・中央アジア, 東ヨーロッパの一部の地域である(図4)。これらの地域では, 40歳になる前に人口の70-90%が感染し, HBVキャリア率は8-20%と推定されている。

我が国はHBVキャリア率が2-8%の中程度のゾーンに区分されたが, 前述のとおり, 我が国における疫学的成績からみると2%以下であることは明らかであり, 実際よりも高い値に区分されていると考えられる。次回の updated reportを待ちたい。

おわりに

我が国におけるB型肝炎ウイルス感染をHBs

抗原陽性率の地域別年齢別分布からとらえて述べた。

また, 目に見える形での効果にはまだ時間がかかると考えられるが, 実施から25年経過したHBV母子感染予防対策について紹介した。また, 欧米型のHBV感染症例の増加などについても紹介した。

近年, 話題になっているHBVユニバーサルワクチネーションについては, 多岐にわたる専門家による研究が行われ, 導入に対する議論がなされている。社会医学的, 疫学的観点からみると, 他国とは異なる年齢別HBV感染率やこれまで実施されてきた対策, また, 妊婦の受療行動や保険医療制度, 検査体制や日本人特有のワクチン施策への反応などを考慮し, 我が国特有のHBV感染予防としてのワクチン施策を考える時期に来ていると考えられる。



B
型
肝
炎

文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部:平成20年人口動態統計, 上巻, 2008.
- 2) 三浦宣彦:肝がん死亡の地理的分布. 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 報告書, p 41-153, 2010.
- 3) 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.
- 4) 田中純子ほか: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. 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 報告書, p 1-9, 2008.
- 5) Tanaka J, 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. (in press)
- 6) Koyama T, et al: Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. In: Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn, p 141-151, Elsevier Science, Oxford, 2007.
- 7) Murokawa H, et al: Epidemiology of blood donors in Japan, positive for hepatitis B virus and hepatitis C virus by nucleic acid amplification testing. Vox Sang 88(1): 10-16, 2005.
- 8) 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 分担研究報告書, p 59-62, 2008.
- 9) Yoshikawa A, et al: Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus(HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. Transfusion 49(7): 1314-1320, 2009.
- 10) Kobayashi M, et al: Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. J Gastroenterol 37: 35-39, 2002.
- 11) Hayashi K, et al: Comparison of hepatitis B virus subgenotypes in patients with acute and chronic hepatitis B and absence of lamivudine-resistant strains in acute hepatitis B in Japan. J Med Virol 79: 366-373, 2007.
- 12) World Health Organization Department of Communicable Diseases Surveillance and Response:

- Hepatitis B (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2: Hepatitis B). World Health Organization, Geneva, 2002. (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html>)
- 13) Media Centre: Hepatitis B (Fact sheet N° 204 Revised August 2008). World Health Organization, Geneva, 2008. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>)

質問応答

questions and answers

理 頂

質 問
送 付 先

- 質問は「質疑応答係」宛に
①FAX(03-3292-1550) ②はがき(綴込はがき利用可)
③封書 ④メール(shitugi@jmedj.co.jp)
のいずれかをお願いします。

- 質問は誌上掲載が前提です。
- 誌上匿名の取り扱いを致しますが、連絡の必要がありますので、住所・氏名・電話番号・FAX番号を必ず明記してください。
- 質問の採否はご一任ください。
- 質問は無料ですが、誌上に掲載される前に回答をご覧になりたい場合は、1件につき送付手数料1,000円を切手同封か現金書留等を利用してお送りください。
なお、普通郵便に現金を同封することは絶対にお止めください。

〒101-8718
東京都千代田区神田駿河台2-9 日本医事新報社
質疑応答係
FAX: 03-3292-1550

内科

Q

C型肝炎ウイルスキャリアの慢性肝炎発症率

C型肝炎ウイルスの無症候性キャリアが慢性C型肝炎を発症する率は、どの程度か。

(京都府 N)

A

観察を続けると高率に慢性肝炎へ進展していく。
定期的なフォローアップを心がける

肝臓は「沈黙の臓器」と言われ、肝炎ウイルスに感染していても自覚症状が乏しいため、感染していることが分かった時点ですでに肝疾患が進んだ状態であることも多い¹⁾。ASTやALTが正常でも、実際には肝組織での炎症がすでに起こっており、肝臓の線維化を認めることがある。そのため、一般的な血液検査が正常であるだけで簡単に無症候性キャリア(asymptomatic carrier; ASC)とすることは、実際の肝疾患の状態と異なり、予後の判断を誤ることがある。

献血を契機にC型肝炎ウイルスに感染していることが判明した供血者(自覚症状はない)を対象に行った前向き研究では、献血後の初診時にすでに52%が慢性肝炎の状態と診断

された¹⁾。特に男性では、慢性肝炎を指摘された者が62.6%と女性に比べ有意に多く、性差が認められた。

ご質問の「無症候性キャリア」を、ここでは一般的に解釈して、血液検査や腹部超音波検査など侵襲性の少ない検査で特に異常が認められない者とする。

筆者らは、インターフェロン(IFN)治療を受けていないC型肝炎ウイルス持続感染者の1年ごとの病態推移を集計し、Markovモデルを用いて自然経過での肝疾患の進行を予測した(図1)²⁾。各病態からの年間移行率を求めると、男性の40代ASCの14.3%が1年間で慢性肝炎に移行する。慢性肝炎は年率1.1%が肝硬変に移行する。すると表1に示すよう

表1 ASCからの肝疾患移行率

	年齢					
	40	41	45	50	60	70
男性						
ASC	100.00	85.71	46.27	21.41	7.13	2.62
CH	0.00	14.29	51.99	72.44	69.39	48.38
LC	0.00	0.00	1.31	4.62	12.94	14.62
HCC	0.00	0.00	0.44	1.54	10.55	34.38
女性						
ASC	100.00	83.61	41.35	17.96	6.22	1.85
CH	0.00	16.39	56.85	75.88	78.49	45.37
LC	0.00	0.00	1.80	6.16	10.84	32.79
HCC	0.00	0.00	0.00	0.00	4.45	20.00

*ASC：無症候性キャリア、CH：慢性肝炎、LC：肝硬変、HCC：肝がん

(文献²⁾より)

に、40歳男性のASCは5年後に52%が慢性C型肝炎を発症、10年後までASCのままでは約21%で、慢性肝炎を発症しているのは約72%となる。この時さらに肝硬変への進行は4.6%、肝がんへの進行は1.5%となる。40歳女性では1年後の慢性肝炎の移行確率は男性より高いが、20～30年後の肝がんへの進展率は男性より低い。

以前はトランスアミナーゼの上昇を伴わないASCの場合、特に治療対象とみなされず、通院の必要性も重要視されていない時代があった。しかし、現在ではASCは経過観察中に高率にトランスアミナーゼが変動し始め、慢性肝炎へ移行することが指摘されているため、「通院の必要はありません」と説明できなくなっている。定期的な経過観察が重要であり、早期に治療を開始することも選択肢として考える必要がある。近年は、IFN治療効果が事前に予測できる遺伝子診断もあることから、抗ウイルス療法については専門医に相談し、連携をとりながら肝がんへの進展の阻止へ向けた治療を進めていただくと幸いである。

▶文献

- 1) Mizui M, et al : Hepatol Res 37 : 994, 2007.
- 2) Tanaka J, et al : J Med Virol 70 : 378, 2003.

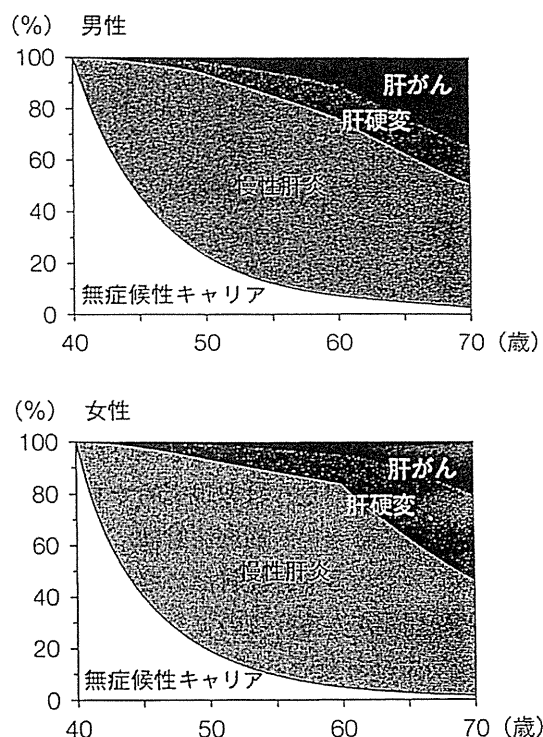


図1 ASCからの肝病態の推移 (無治療の場合、Markovモデルによる推計)

▶回答

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
松尾順子 *田中純子

ウイルス肝炎の動向

B型肝炎, C型肝炎の疫学

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/たなか・じゅんこ かたやま・けいこ

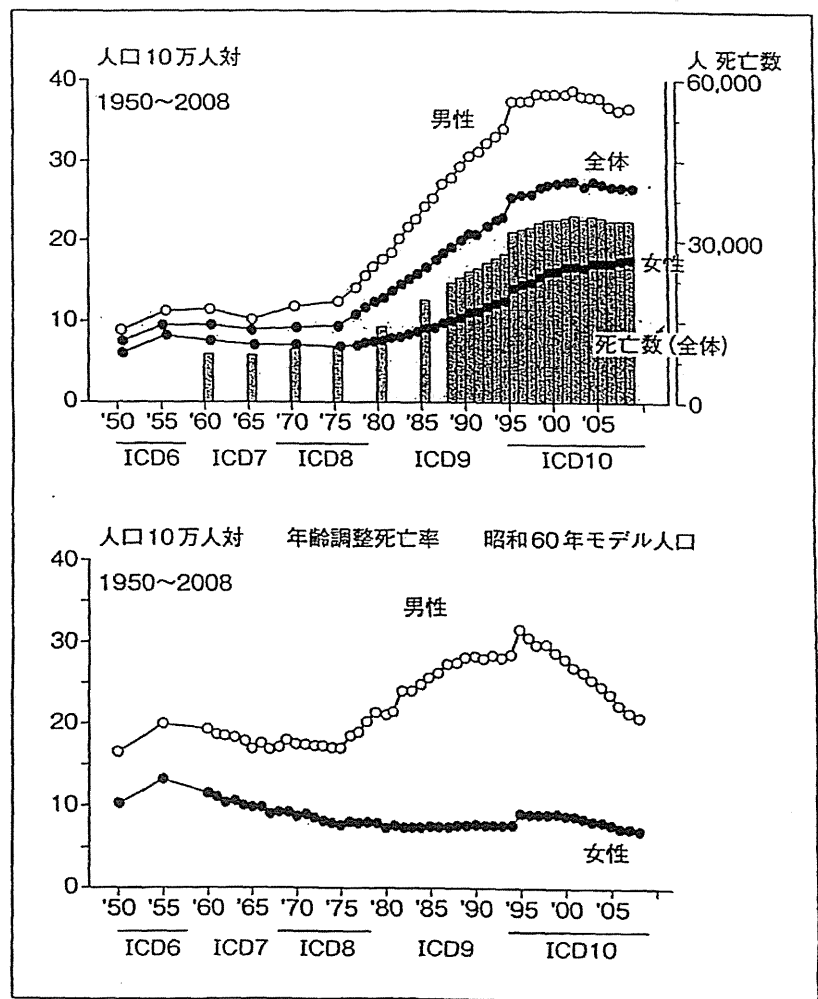
わが国における肝癌による死亡●

わが国における年間死亡数は114.3万人, うち「悪性新生物」による死亡は, 約30% (約34.3万人, 2008年人口動態統計) を占めており, 1981年以降死因の1位を持続している。その内訳を臓器部位別にみると, 「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡は3.4万人(2008年)と, 肺, 胃, 大腸について4位である。

「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による

死亡の経年推移をみると(図1), 1975年以後に増加をはじめ, それまで人口10万人あたり10人前後であった肝癌死亡率は, 2002年に28人/10万人とピークを示した。男性では女性の約2倍の肝癌死亡を示しながら2002年以後, ややとどまり傾向にあるが, 女性は依然として微増を示している。いわゆる高齢化の影響を調整した, 昭和60年モデル人口を基準集団とした年齢調整死亡率をみると(図1), ICD10(国際疾病, 傷害および死

図1 わが国における肝癌による死亡の推移



- 2008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3.4万人である。
- 肝細胞癌死亡の約8割はHBVあるいはHCVの持続感染に起因すると考えられる(2005年)。
- 肝炎ウイルス感染予防とキャリア対策, 特にHCVキャリア対策が重要である。

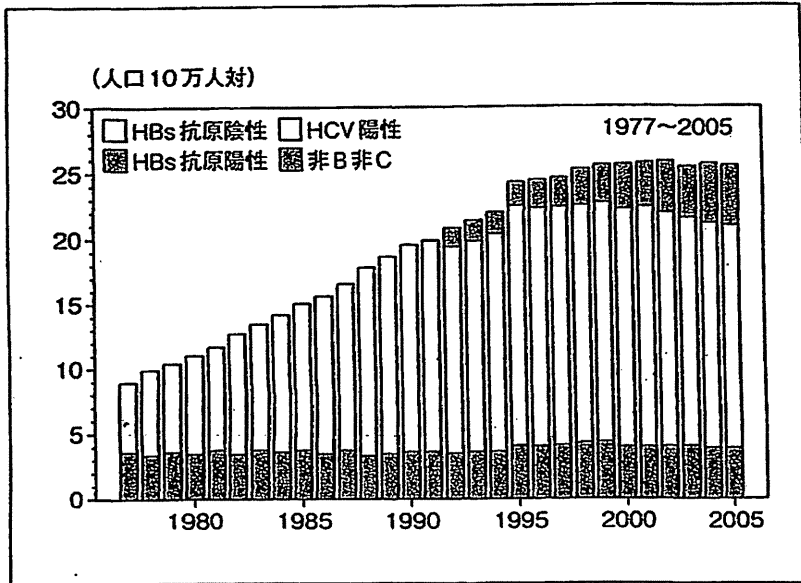


図2 成因別にみた肝細胞癌死亡の推移(推計値)

(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:全国原発性肝癌追跡調査報告を用いて算出(2010))

因統計分類: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)の移行に伴う段差増が1995年にみられるが, 減少傾向を示している。この減少傾向については, 特に1990年代後半からの治療による延命効果, 肝癌リスク集団の減少などが考えられ, 全体として肝癌死亡のリスクは減少している傾向がみられる。しかしながら, 死亡実数は1995年以後毎年3万人を超えており, わが国の疾病対策上, 重要な疾患のひとつといえる。

肝細胞癌による死亡の推移について, 日本肝癌研究会による調査成績(1982~2009)と人口動態統計資料とを用いて病因別に推計したものを図2に示す。

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, 現在に至るまで10万人対3~4人と一定の値を示していることがわかる。これまでHBV感染の感染経路は主に乳幼児期における感染であり, 母子感染の比重が大き

かったことから, わが国では1986年以後に出生した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された。その後, 1995年からは妊婦のHBs抗原検査以外の検査や処置が保険適応となり, 現在も継続されている。この事業による若年齢層におけるHBs抗原陽性率の低下(後述)を考えると, 図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はじめる十数年後から徐々に減少するものと考えられる。一方, 肝細胞癌死亡の約7割がC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染に起因していること, 2000年以後は非B非C型に由来する肝癌の割合が全体の10~15%を占め, かつ増加傾向にあること, が特徴的である。

2005年現在, 肝細胞癌死亡の約8割はHBVあるいはHCVの持続感染によるものであり, そのうちHCVは8割を占めており, 肝癌死亡の成績からみると, 肝炎ウイルス感染予防とキャリア対策, 特にHCVキャリア対策が重要といえる。

●全国市町村別の肝臓標準化死亡比を地域別時期別にみると、地域ごとに特性があり、肝臓標準化死亡比の変遷が異なる。

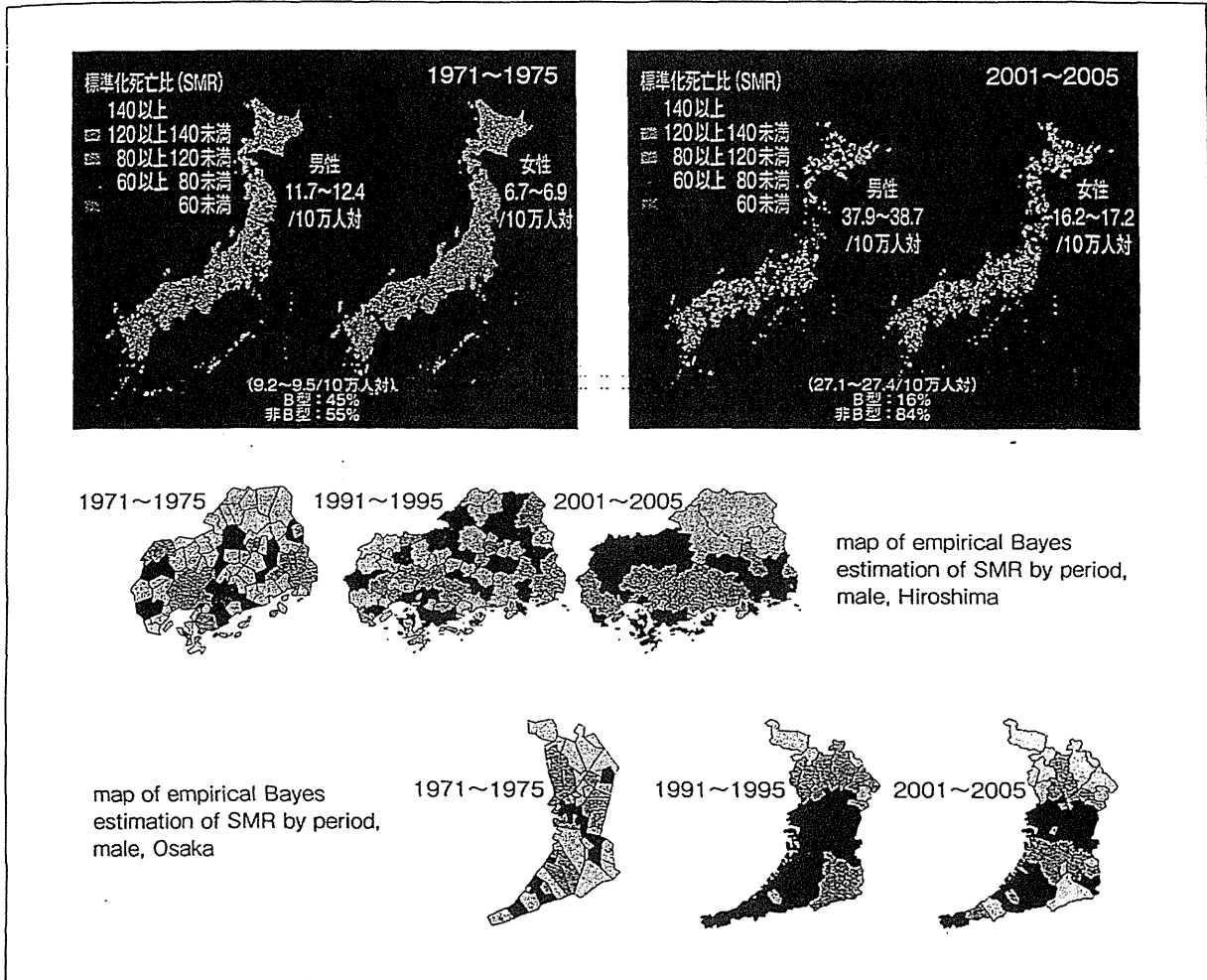


図3 市町村別に見た肝臓標準化死亡比(Bayesian method)の経年推移, 1971~2005

(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, 三浦宜彦班員報告より引用)

肝臓死亡の地理的分布とキャリア率●

肝臓死亡の地域別分布について、全国市町村別の肝臓標準化死亡比(SMR ベイズ推定量分布図)を1971年から5年刻みに2005年まで7期別に算出し、二つの期について図3に示す(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, 三浦宜彦班

員報告より)。肝臓標準化死亡比は全国平均を100としているが、1971~1975年(第1期)では顕著な地域差は認められない。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。広島県と大阪府を例として抽出すると、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

- 死亡小票調査からみると、男性では50歳代以降、女性では60歳代以降から慢性肝疾患による死亡率が上昇しはじめる。
- 肝炎ウイルス検査推進とともに検査後の継続的な医療機関受診の推進が重要な課題となっている。

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。このように地域と時期により肝癌標準化死亡比の変遷がわかる。

2000年以後に得られた二つの大規模集団(「初回供血者」、2002年度から5ヵ年計画で実施された「節目検診受診者」)の特性を考慮した上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地域に分けて図4に示す¹⁾。

日本赤十字血液センターの2001年から2006年の6年間の「初回供血者」3,748,422人の資料から、15～39歳までの5歳刻みの年齢階級別HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率およびHCVキャリア率を算出した。さらに厚生労働省から公表されている「肝炎ウイルス検診」の成績のうち、「節目検診受診者」の資料(HBV検診6,280,111人、HCV検診6,304,276人)から、40～70歳までの5歳刻みの年齢階級別HBs抗原陽性率、HCVキャリア率を算出した(年齢はいずれも、2005年時点の年齢換算)。

全国8地域別に全年齢平均でみたHBVキャリア率、HCVキャリア率の多寡はあるものの、全体として、HCVキャリア率は年齢が高い集団で高い値を示し、24歳以下の若年層ではいずれの地域も低い値を示す傾向が認められた。また、HBVキャリア率は団塊の世代と考えられる2005年時点の年齢換算で60歳前後の世代を中心に緩やかな一峰性を示すが、10歳代ではいずれの地域も0.1%以下の低い値を示している。

肝癌の年齢については、原発性肝癌11,326例の診断時年齢を集計すると、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50～55歳過ぎから、患者数の急激な増加がみられている(肝癌白書1999)。広島県A市6年分の死亡小票調査(厚生指標1998)からは、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報告されている。一方、ウイルスの持続感染による肝発癌については、臨床診断の基準をそろえたHCVキャリア942例(抗ウイルス療法などの積極的治療が行われていなかった1990年代に通院)を対象とし、マルコフ過程モデルを用いて40歳を起点として推計した成績を図5に示す。治療介入のない場合、男性では55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歳時点の累積肝発癌率は男性の約38%、女性の約20%に達する成績が得られたことから、肝炎ウイルス検査の推進と同時に、検査後の継続的な医療機関受診の必要性が強く示唆されている。

これまでに示した肝癌死亡率と年齢別肝炎ウイルスキャリア率、および肝癌好発年齢との関連を考えると、肝癌好発年齢にあたる世代のキャリア率、特にHCVキャリア率が高い値を示していることが、わが国の肝癌死亡が高い理由であること、また、地域ごとに肝癌死亡の経年推移が異なることを理解することができる。

一般集団におけるHCVの新規感染率、HBV母子感染防止事業実施前後の集団におけるHBs抗原陽性率、献血時のスクリーニングにより見出された

●HBV-DNA陽性者のHBVgenotypeの分布

新規感染の有無やその頻度を知るためには、ある集団(コホート)を長期間経年的に観察し、観察期間内の感染の有無を同一の測定法により確認する必要がある。HCVの新規感染率調査による1988～2000年代に得られた成績を表1に示す。供血者集団、職域の定期健康診断受診者集団などでは、信頼区間を加味しても10万人あたり5以下を示しており、現在のわが国における一般集団での新規のHCV感染はほとんどないことが示さ

●HCV キャリア率は、いずれの地域も、40 歳以上の年齢が高い集団で高い値を示している。

●HBV キャリア率は、いずれの地域も、団塊の世代で緩やかな一峰性を示すが 10 歳代では 0.1% 以下の低い値を示している。

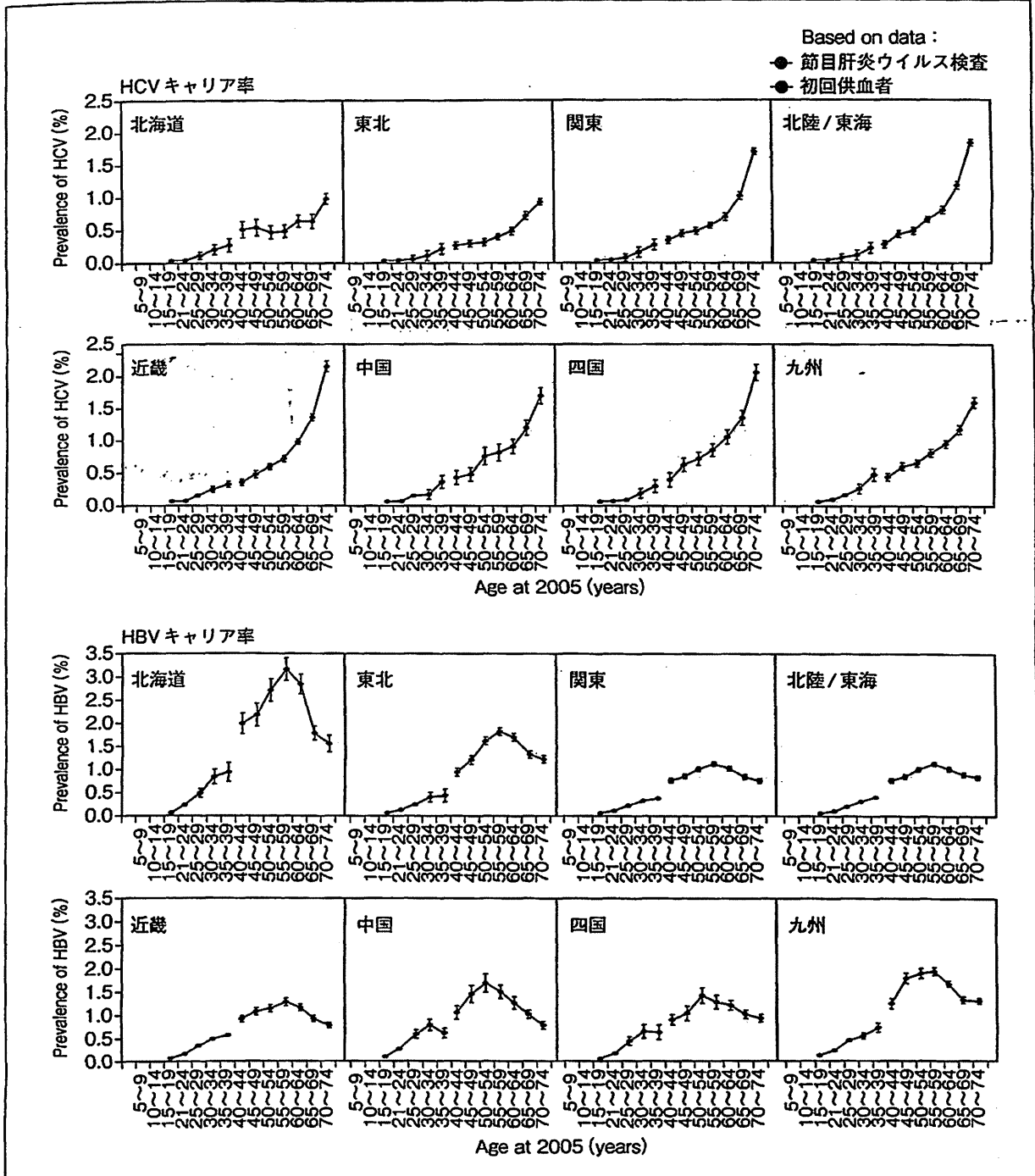


図4 地域別年齢階級別に応じた HCV・HBV キャリア率