

うちで最も高く、特異性も優れていた。しかし、早期肝細胞癌での陽性率は高いとは言えない。なお、PIVKA-IIは黄疸が長期続いてビタミンK欠乏をきたした時（閉塞性黄疸、肝内胆汁うっ滞など）やビタミンKサイクルを阻害するワルファリンや広域スペクトラムの抗生物質（セフェム系）を投与された時に上昇することがあり、その解釈には注意を要する。

図6にAFP、AFP-L3分画、PIVKA-IIの同時測定を行った肝細胞癌712例の進行度別の各種癌マーカーの陽性率を示した。AFPでのStage IとIIを除き、各種癌マーカーの陽性率は進行とともに上昇した。

2. 腫瘍マーカーの組み合わせによる診断の有用性

前述のように、単独での腫瘍マーカー測定での肝細胞癌診断には限界がある。各々の腫瘍マーカーの相関は弱いかもしれないため、組み合わせでの測定が勧められる⁸⁾。3 cm以下の肝細胞癌での組み合わせ診断の結果を表2に示す。AFP-L3分画とPIVKA-IIの組み合わせ測定が感度46.9%、特異度98.3%、陽性的中率93.8%、陰性的中率77.0%と最も良好であった。

なお、前述の高感度AFP-L3分画ではAFPが20 ng/mL未満で、Child-Pugh AもしくはBの肝細胞癌270例の検討ではカットオフ値を5%とした場合、PIVKA-IIと組み合わせることにより感度63.7%、特異度77.3%、陽性的中率65.6%、陰性的中率75.7%であった。さらにStage別の感度ではStage I (n=89) 44.9%、Stage II (n=127) 71.7%であった(表1)⁷⁾。

おわりに

肝細胞癌の診断は、危険群の設定と定期ス

クリーニングにより早期発見が可能になった。多血性の典型的な肝細胞癌の治療はもちろんであるが、今後、乏血性肝細胞癌の治療適応について、治療の必要度やタイミング、そして治療方法などについてのさらなる検討が必要になると思われる。

文 献

- 1) 日本肝臓学会編：肝臓診療マニュアル 第2版。医学書院、東京 (2010)
- 2) Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V *et al* : Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 54 : 1987-97 (2011)
- 3) Kumada T, Toyoda H, Tada T *et al* : Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase of gadoxetate disodium-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 197 : 58-63 (2011)
- 4) Taketa K : α -Fetoprotein : Reevaluation in hepatology. *Hepatology* 12 : 1420-1432 (1990)
- 5) Shimizu K, Kato H, Yamashita F *et al* : Comparison of carbohydrate structures of serum α -fetoprotein by sequential glycosidase digestion and lectin affinity electrophoresis. *Clinica Chimica Acta* 254 : 23-40 (1996)
- 6) Kumada T, Nakano S, Takeda I *et al* : Clinical utility of lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein in small hepatocellular carcinoma : special reference to imaging diagnosis. *J Hepatol* 30 : 125-130 (1999)
- 7) Toyoda H, Kumada T, Tada T *et al* : Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with α -fetoprotein <20 ng/mL. *Cancer Sci* 102 : 1025-31 (2011)
- 8) Sassa T, Kumada T, Nakano S *et al* : Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-gamma-carboxy prothrombin and lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11 : 1387-1392 (1999)

III. 研究成果の刊行物・別刷

平成23年度

【書 籍】

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

肝炎の種類	病原ウイルス	感染経路	血液の有無 (感染源)	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。

▶ 医療施設の場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 臨床でしばしば習得する状況

▶ 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。

①肝炎ウイルスの種類を理解する

▶ 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。

②日常生活での感染予防対策

▶ 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。

③肝炎ウイルス感染後の対応

- ▶ 肝臓病に起因する肝臓がんの発生率の増加の具体的な原因は、HBVやHCVの感染の増加によるものであると考えられています。
- ▶ 海外渡航者に対して肝炎ウイルス感染のリスクを告知する際の相談を、保健所や医師に依頼することがあります。

I> Method Approach 肝臓病の進め方

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。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

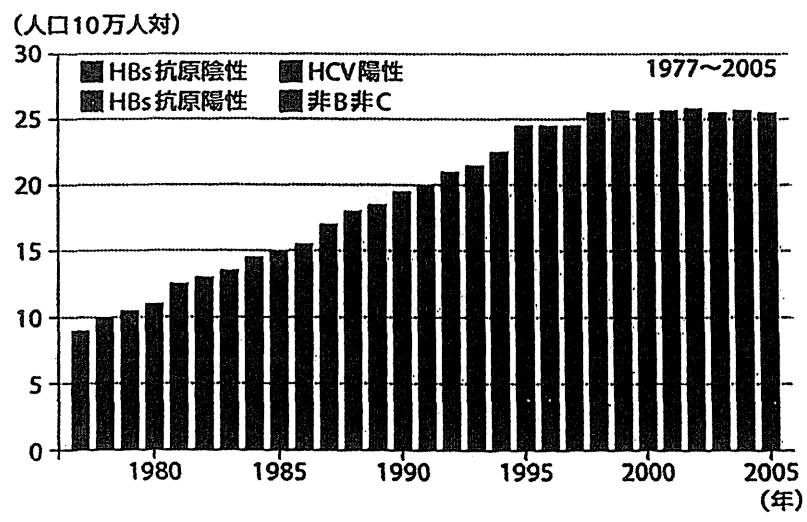


図1 病因別にみた肝臓による死亡数の経年的推移
 (厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計、および日本肝癌研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告より試算。2010年5月)

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。

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。

▶ 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¹⁾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²⁾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。

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水も、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切です。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別の徹底
 - 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（コップル）、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、不潔域の区別の徹底
 - ・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
 - ・透析終了後ごとのゴソソールの清拭
 - ・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)

田中純子

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—

II. C 型肝炎

我が国における C 型肝炎の疫学

—国際比較を含めて—

田中純子 片山恵子

我が国におけるC型肝炎の疫学—国際比較を含めて—

Hepatitis C virus infection in Japan—epidemiology—

田中純子 片山恵子

C
型
肝
炎**Key words** : HCVキャリア率, HCVキャリア数, 初回供血者, 節目検診受診者, キャリア対策

はじめに, および背景

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5種類のうち, 最後に見つかったのは, C型肝炎ウイルス(HCV)である. HCVは感染したヒトの血液中に見いだされることから, 血液を介して感染し, 持続感染を起因として肝発がんとの関連が知られている.

1989年に米国のHoughtonらによりHCV遺伝子の一部がクローニング¹⁾された後, 同年12月には, 我が国では世界に先駆けて輸血用血液のスクリーニングとしてC100-3抗体²⁾による検査を開始した. その後, PCR(polymerase chain reaction)法によるHCV RNAの検出法の確立^{3,4)}, 第二世代のHCV関連抗体検出系の開発が進み, HCVに関する診断能力は飛躍的な進歩をとげた.

輸血用血液のスクリーニングとしては, より精度の高い⁵⁾第二世代のHCV抗体測定系(HCV passive hemagglutination: HCV PHA法)が1992年2月から導入され(1993年9月以後, PA法(particle agglutination)も追加導入), 輸血後肝炎の発生率は大幅に減少した⁶⁾.

WHO(World Health Organization)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主な原因は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⁷⁾している. 我が国では, 1999年10月から導入された核酸増幅検査(nucleic acid amplification test: NAT)により, 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た⁸⁾(なお, 2008年以後はCLEIA法によるHCV抗体検査および新NAT検査が行われている).

このように1990年代はHCV関連抗体の検出系の開発と普及が進み, 献血者集団だけでなく地域住民を対象とした肝炎ウイルス検査や調査, また病医院における検査などが広く行われるようになり, 徐々に肝炎ウイルス感染状況が明らかになってきたといえる.

2000年代に入ると, 検査方法や検査手順が整理されたこと, 抗ウイルス療法などの治療法や診断技術が進歩したことなどを背景に, 病因論に基づく肝炎肝がん対策として, 40歳以上の住民を対象とした肝炎ウイルス検査(節目・節目外検診)が2002年度から5カ年計画で実施された. 5年の間に約800万人がC型肝炎ウイルス検査を受けたが, 2007年度以後も引き続き保健所での検査や健康増進法による検査など, 公費補助を伴った検査が行われている.

本稿では20年にわたるこれらの状況を背景に, 供血者集団をはじめとする幾つかの大規模集団を対象として得られた成績をもとに, C型

Junko Tanaka, Keiko Katayama: 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

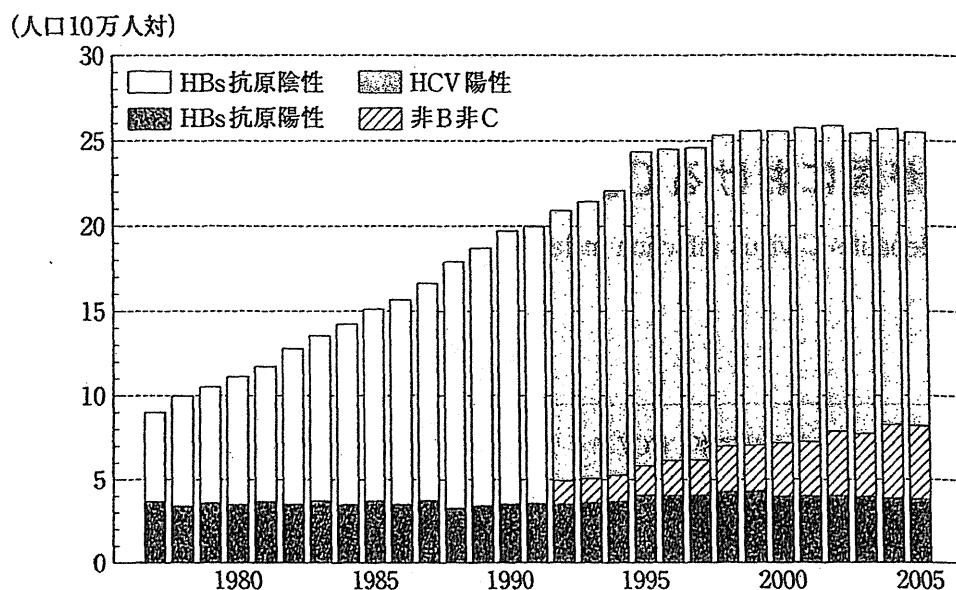


図1 病因別にみた肝がんによる死亡数の経年的推移(1977-2005年)

下記の資料(1977-2005)より試算:2010.5

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

肝炎の疫学を紹介したい。

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, 人口動態統計⁸⁾, 2008年)による死亡は, 肺がん, 胃がんについて, 第3位(死亡実数33,665人, 26.7/人口10万人対)と上位である。1975年までは人口10万人あたり10人前後であった肝がん死亡率は, 増加の一途をたどったが, 2002年からしばらく横ばいの状態で推移している。男性の肝がん死亡率は, 女性の約2倍の高値を示し, 女性では2002年以後も微増の状態である。

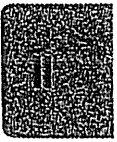
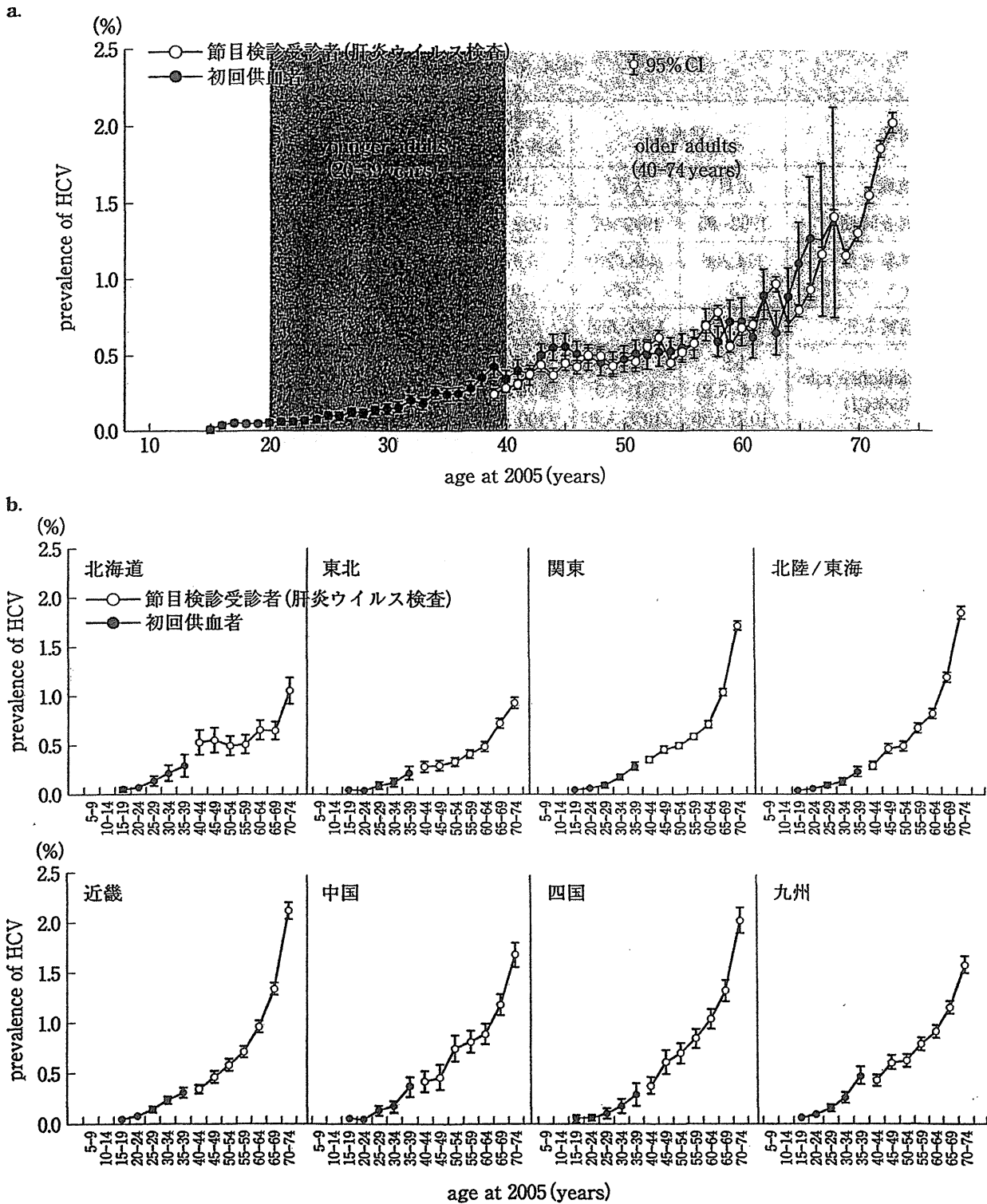
肝がん死亡の病因別内訳について, 日本肝癌研究会による調査成績⁹⁾と人口動態統計資料⁸⁾とを用いて推計したものを図1に示す。人口10万人あたりの肝がん死亡のうち, B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝がん死亡の割合は, 1977年から現在に至るまで5以下の一定値を示している。HCV感染の診断が可能となった1992年以後, 肝がんの約9割がHBVあるいはHCVの持続感染に起因し, そのうちの80%がHCVによることが明らかとなった。しかし近年特に2000年以後, 非B非C型に由

来する肝がんの割合が10%を超え更に増加傾向にある。その原因や将来動向については, nonalcoholic steatohepatitis/nonalcoholic fatty liver disease(NASH/NAFLD)との関連性の解明とともに課題といえる。

2. 我が国におけるHCVキャリア率

我が国で2000年以後に得られた大規模集団におけるHCVキャリア率を図2-aに示す。まず, 2001年から6年間の日本赤十字血液センター初回供血者3,748,422人の資料から, 日本赤十字社の協力のもとに厚生省疫学班として算出した^{10,11)}HCVキャリア率である。なお, HCV抗体陽性率に70%を乗じた値をHCVキャリア率と読みかえている。次に, 2002年度から5カ年計画で実施された‘肝炎ウイルス検査’について厚生労働省から公表されている成績のうち, ‘節目検診’(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検診)の成績から得たHCVキャリア率¹⁰⁾である。

2つの集団のHCVキャリア率の値はほぼ近似しているが, 初回供血者集団はその約84%が40歳以下の年齢に偏っている。40歳以下の年齢層は初回供血者集団の, 40歳以上の年齢



C型肝炎

図2-a 初回供血者集団と節目検診受診者集団からみたHCVキャリア率

-b 8地域別・5歳刻みの年齢階級別にみたHCVキャリア率

層については節目検診受診者のHCVキャリア率を用いるのが妥当と考えられる(図2-a)。

年齢とHCVキャリア率の関係について全国を8地域に分割して図2-bに示す。HCVキャ

リア率の高低差は認められるものの、いずれの地域も高年齢集団ではHCVキャリア率が高い値を示し若年齢層では低い値を示す傾向であることがわかる。

表 1 各種集団における HCV 感染の新規発生率

対象	1988-97				1994-2004	
	供血者		定期健康 診断受診者	障害者・老人 福祉施設入所者	供血者	血液透析患者
地域	広島 ^a	大阪 ^b	広島 ^a	静岡 ^a	広島 ^c	広島 ^d
調査時期	1992-95	1992-97	1992-95	1988-92	1994-2004	1999-2003
対象者数	114,266	448,020	3,079	678	218,953	2,114
キャリア化	3	59 [*]	0	0	16	16
観察人年	168,726	1,095,668	5,786	2,712	861,884	4,893
incidence rate (95%CI)	1.8 (0.4-5.2) /10 万人年	5.4 [*] (4.1-7.0) /10 万人年	0 (0-0.006) /100 人年	0 (0-0.013) /100 人年	1.9 (1.1-3.0) /10 万人年	3.3 (1.7-4.7) /1000 人年

*抗体陽性

^aJ Epidemiol 6: 198-203, 1996. ^bJ Epidemiol 8: 292-296, 1998. ^cIntervirol 51: 33-41, 2008.
^dJ Med Virol 76: 498-502, 2005.

3. 我が国における HCV キャリアの推計数

40 歳を境にした前述 2 つの大規模集団における HCV キャリア率をもとに、国勢調査人口 (2005 年) を用いて 8 地域別 HCV キャリア数の推計を試みた。

その結果、2000 年以後の資料をもとにした '感染を知らないまま潜在している' HCV キャリアの推計数は、全国で 807,903 人 (95% 信頼区間: 68.0-97.4 万人, 2005 年時点) となった¹¹⁾。2000 年以前 (1996-2000 年) の初回供血者集団の資料を用いた推計値¹²⁾ '15-69 歳の年齢集団で 88.5 万人' と比べ、'感染を知らないまま潜在している' HCV キャリア数は減少していることが明らかとなった。その理由の一つとして、1990 年代後半から、行政・医師会などによる啓発活動の普及や感染事例の報道などにより急速に HCV 感染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、結果的に '感染を知らないまま社会に潜在する' HCV キャリアが減少したと考えられる。

なお、これまでの血清疫学的調査より、我が国での水平感染および母子感染による HCV キ

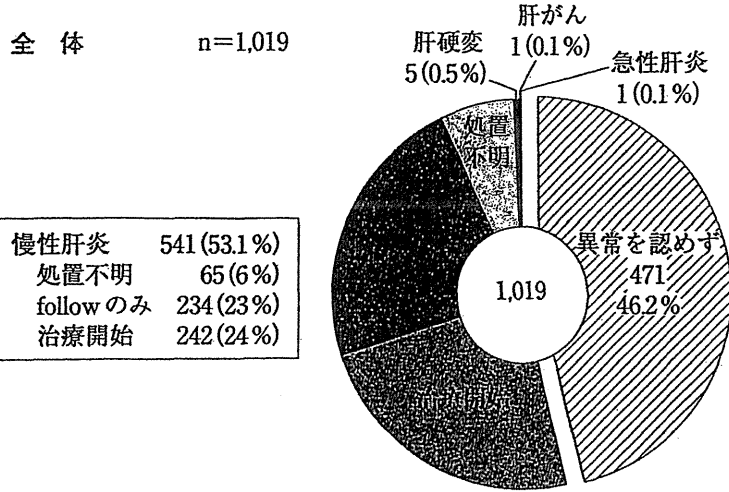
ャリアの新たな発生は、特別な場合を除きほとんど認められないこと (表 1) から、HCV キャリア数は更に減少していくことが推察される。しかし、血液透析患者集団など感染のリスクが一般集団の数倍～10² 倍高いと考えられる場合には定期的な感染動向調査および感染予防対策は引き続き十分に行っていく必要があることは言うまでもない。

4. HCV キャリアの自然病態

疫学的な視点から、疾患の自然経過と予後を明らかにすることは有用である。経過が急激で致命的であるのか、あるいは経過が緩やかで生存期間が長いものであるのかを知ることは、予防対策や治療介入を行った際の効果判定に役立つからである。

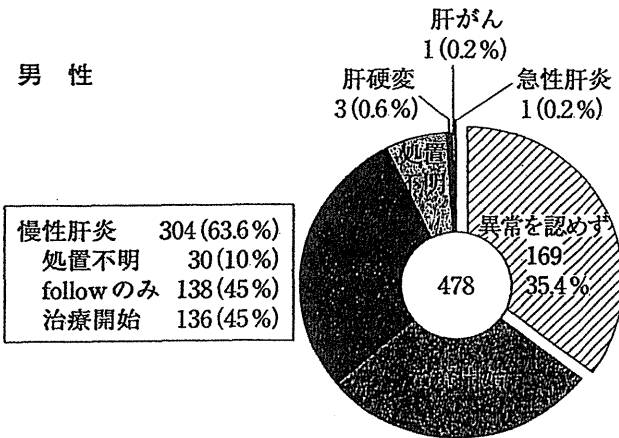
図 3-a に、広島県赤十字血液センターにおいて、献血時の検査を契機に偶然に発見された HCV キャリア 1,019 例 (平均年齢 45.3 歳) が医療機関へ受診した時点の肝病態の内訳を示す。後方視的追跡調査で得られた集計結果¹³⁾ である。病院初診時に、'異常を認められない' と診断された人は 46.2% (471 例) にすぎず、自覚症状がないまま肝病態が慢性肝炎以降に進展していた例は、肝がん症例も含み半数を超えており (53.7%)、特に男性に多いことが明らかとなっ

a.

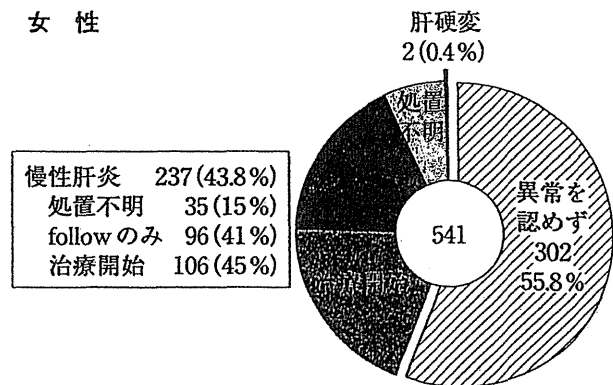


C型肝炎

男性



女性



b.

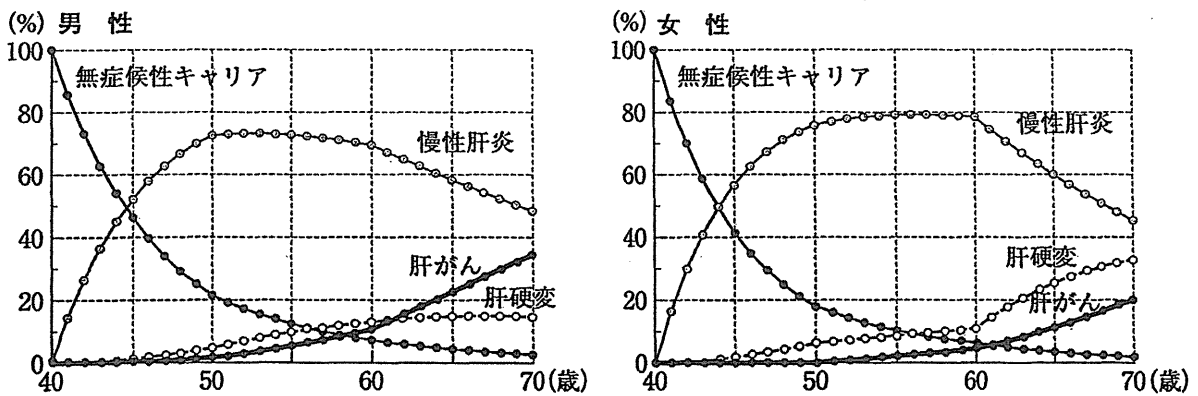


図3-a HCVキャリアの初診時の臨床診断

-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-

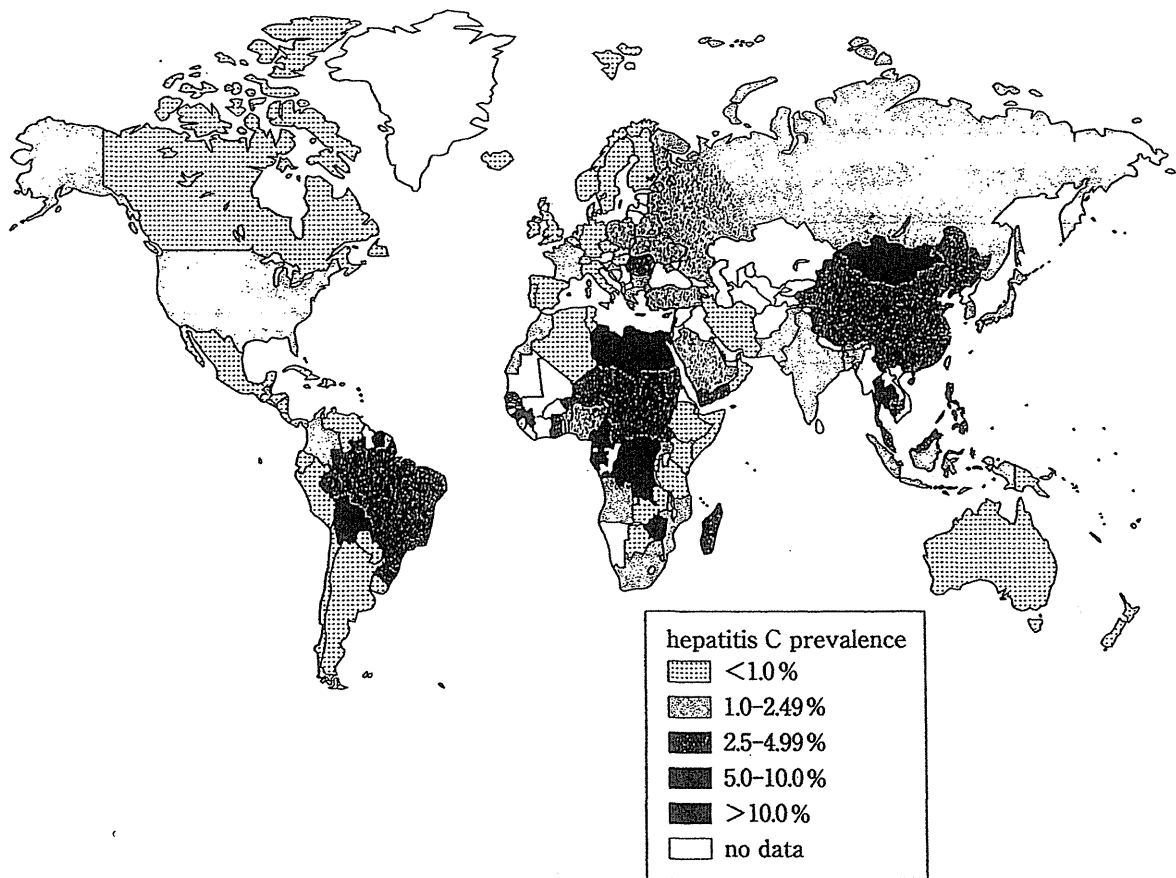


図4 GLOBAL PREVALENCE OF HEPATITIS C BASED ON PUBLISHED DATA, UPDATE JUNE 1999(文献⁷⁾より引用)

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。

(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。



C型肝炎

■ 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.
- 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究

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