

1. わが国における HBV 感染の疫学

査、数理疫学手法などを用いて試みている。

まず、前項に示した2つの大規模集団から得られた年齢階級別 HBV キャリア率を用いて、HBV キャリア数の推計を行ったところ、2005年時点では、90万3,145人(95%CI: 83.7-97.0万人)と推計された。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をもとにした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と考えられる。この集団に対しては、肝炎ウイルス検査受検の機会を設け、自覚症状がなくても一度は肝炎ウイルス検査を受けることを勧めることが望ましい。

一方、この数値は、1990年代後半の同様の大規模からなる初回供血者集団を用い、同様の方法で行った2000年時点推計値(15～69歳; 96.8万人)¹²⁾と比較した場合、2005年時点の推計値(全年齢を対象)は減少していることが認められる⁹⁾。この理由としては、2000年以降に住民検診に組み込まれた形で開始された節目検診等により検査の機会が増えたことに加え、広報や報道などで肝炎ウイルス感染に関する知識が普及したことによると考えられる。

なお、肝炎ウイルス持続感染者数の全体把握には、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」と「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」、「新規感染によるキャリア」の把握が必要と考えられ、現在、様々なアプローチで検討が行われているところである¹³⁾。また、HBV キャリア数に関しては、特に、「感染を知ったが医療機関を受診しないでいる、あるいは継続的な医療機関受診には至っていないキャリア」が多いのではないかと推察される。

肝炎ウイルス検査の推進と同時に、感染が判明した場合には一度は肝臓専門医により診断を受け、その後の治療継続と定期的なフォローアップが重要であると考えられる。

5 HBV 母子感染予防対策とその効果

わが国の HBV 感染の主な感染経路は母子感染によるものであったことから、出生時の感染によるキャリア化阻止を目的として、1986年1月から HBe 抗

I. HBV とその感染症の基礎

原陽性の HBV キャリアの母親から出生する児を対象として、公費負担による HB ワクチンと HBIG (高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン) 投与による HBV 母子感染防止事業が全国規模で実施された。HBV 母子感染の防止を緊急かつ効果的に行うための、いわゆる selective vaccination である。

世界に先駆けて導入された HBV 母子感染防止事業の効果について検討するため、岩手県予防協会の成績¹⁴⁾から事業実施前・後に出生した集団における HBs 抗原陽性率の比較を行った。事業実施前 1978～1980 年に出生した集団 1 万 437 例では HBs 抗原陽性率は 0.75 % だったのに対し、治験時期 1981～1985 年の出生集団 2 万 812 例では 0.22 %、事業実施後 1986～1994 年の出生集団 5 万 6,212 例では 0.04 % と激減していることが明らかとなった。さらに、HBs 抗体陽性者に占める HBc 抗体陽性率を比較したところ、事業実施前の集団では 81.9 % を示したが、実施後の集団では 11.0 % であり、実施後の HBs 抗体獲得者のほとんどが HB ワクチン接種による抗体獲得であることが明らかとなった。これらの結果から、わが国の HBV 母子感染防止事業は、効果的に運用・実施されたといえる。なお、この HBV 母子感染防止事業は現在も継続して運用されている。

⑥ 妊婦集団および職域集団における HBV キャリア率ならびに HBV 既往感染率

ここでは妊婦集団および職域集団の HBV 感染状況について示す。

広島地域の産婦人科を有し分娩を行っている 41 施設(該当病医院は県内で全 58 施設：2010 年時点)で分娩をした 1 万 5,233 人(平均年齢：30.5 ± 5.1 歳，前年出生数 2 万 5,596 人の 60 % に相当) を解析対象とした¹⁵⁾ (図 5)。全体では HBs 抗原陽性率は 0.52% (95%CI : 0.40-0.63%) であった。年齢階級の高い集団で高い HBs 抗原陽性率を示す傾向があり、1970 年以前の出生集団では 1.84 % と高い値であった。一方、HBV 母子感染防止事業開始以後(1986 年以降)に出生した 24 歳以下の集団では 0.00～0.12 % と低い値を示し、HBs 抗原陽性者は僅か 2 例のみであった。

前項で示した初回供血者集団のうち、中国地方のみを抽出して 5 歳刻みの

1. わが国における HBV 感染の疫学

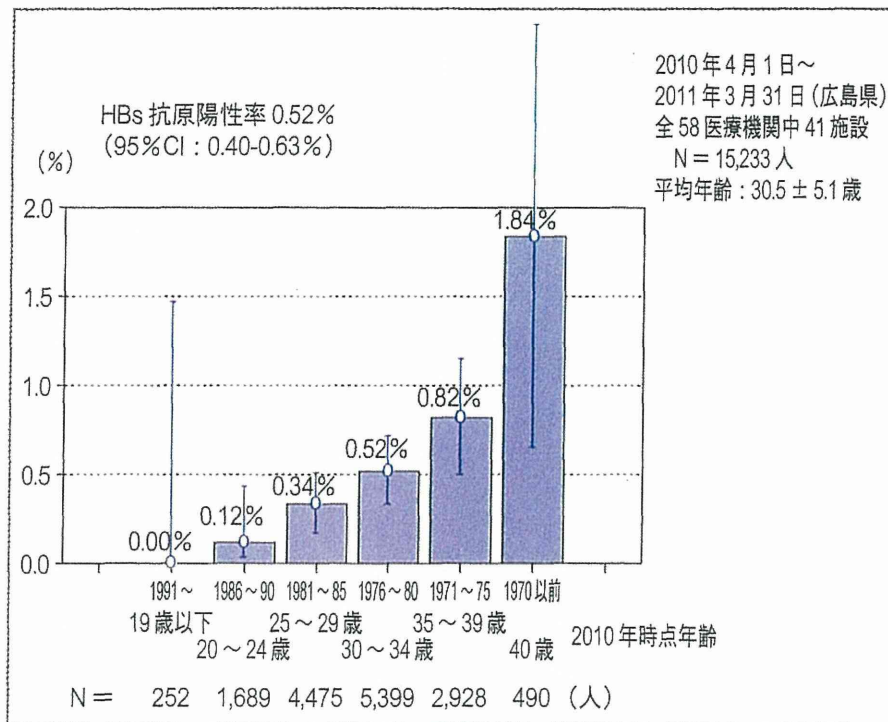


図5 妊婦集団における年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率

集団全体の HBs 抗原陽性率は 0.52 %，年齢階級が高くなるに従い，高い HBs 抗原陽性率を示した。

(「疫学班」より)

HBs 抗原陽性率を算出し比較すると，妊婦集団(40 歳以下の年齢層)の HBs 抗原陽性率とほぼ同様の値を示していた。

つぎに，広島県で行った職域への出前検査による肝炎ウイルス検診¹⁶⁾の成績を示す。対象者となったのはサービス業に属する 1,409 人(男性 1,211 人，女性 198 人；平均年齢：48.8 ± 14.1 歳〔19～80 歳〕)である。全体では，HBs 抗原陽性率は 1.1 % (95%CI : 0.58-1.69 %) であり，対象数が少なかった 70 歳代，陽性者が 0 であった 20 歳代を除くと，1.2～1.3 %を示している(図 6)。HBs 抗体陽性率と HBe 抗体陽性率は，年齢階級が高くなるに従い高い値を示しているが，全体で HBs 抗体陽性率は 15.5 % (95%CI : 13.7-17.4 %)，HBe 抗体陽性率は 19.2 % (95%CI : 17.1-21.2 %) であった。同集団での HBV 既往感染率を

I. HBV とその感染症の基礎

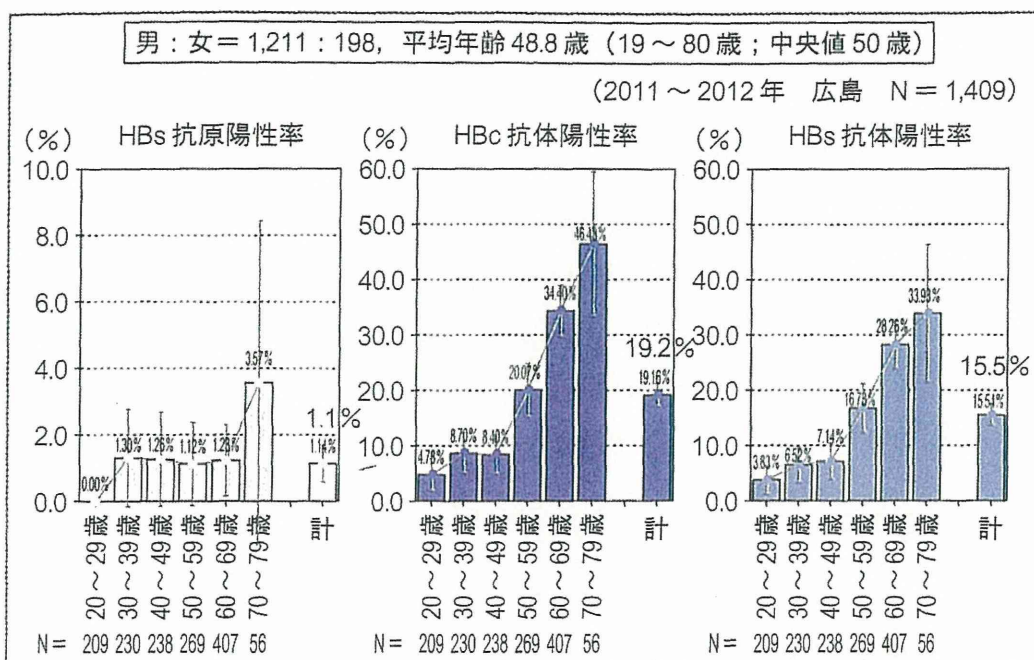


図 6 広島県における職域集団の年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率, HBc 抗体陽性率, HBs 抗体陽性率

HBs 抗原陽性率は 1.1 %, 年齢階級が高くなるに従い, HBc 抗体陽性率および HBs 抗体陽性率は高い値を示した。

(「疫学班」より)

HBs 抗体と HBc 抗体の組み合わせにより算出すると, 全体の 19.5 % (95%CI : 17.4-21.6 %) となった。

また, 厚生労働省疫学班(2012 年度)で報告された日本赤十字社中央血液研究所の資料によると, 2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの初回供血者 107 万 9,341 人(男性 61 万 9,582 人, 女性 45 万 9,759 人)の HBc 抗体陽性率は, 1941 ~ 1945 年出生年集団が最大値(男性約 23 %, 女性約 18 %)を示しているが, 職域集団と同様, 年齢が若くなるとともに低い値を示した¹⁷⁾。 サイドメモ 1

7 ベトナム社会主義共和国およびカンボジア王国における肝炎ウイルス調査の結果から

HBV 感染の高度浸淫地域とされているアジアの一国であるベトナム社会主

1. わが国における HBV 感染の疫学

義共和国、カンボジア王国において行った疫学調査から得られた HBV 感染状況の成績について述べる。

ベトナム社会主義共和国ビントン州の一般住民 509 人(男性 230 人, 女性 279 人; 平均年齢: 40.8 ± 12.8 歳 [20 ~ 81 歳]) を対象とした肝炎ウイルス感染状況調査結果を図 7 に示す。全体では HBs 抗原陽性率は 15.3 % (95%CI: 12.2-18.5 %), HBc 抗体陽性率は 71.5 % (95%CI: 67.6-75.4 %), HBs 抗体陽性率は 60.3 % (95%CI: 56.1-64.6 %) であった。HBc 抗体陽性率はいずれの年齢階級でも 60 % を超えて高く, HBV 感染既往率は高い値を示し, HBV 感染が高頻度に起こっていることが示唆された。HBV 遺伝子型 (genotype) は, genotype B が主である。

一方, カンボジア王国シェムリアップ州で実施した同様の疫学調査の成績をみると, 対象者となった一般住民 333 人 (男性 122 人, 女性 211 人; 平均年齢 34.0 ± 17.7 歳) のうち, 全体では HBs 抗原陽性率は 6.0 % (95%CI: 3.5-8.6 %) であり, HBc 抗体陽性率は 28.8 %, HBs 抗体陽性率は 32.4 % と, 当該対象となった住民集団ではベトナム住民の成績よりも低い値を示したが, HBV 感染予防対策の必要性が示唆される。なお, HBV genotype は全例 genotype C であった。

サイドメモ 1

わが国の HBV キャリア率と HBV 既往感染率

1986 年より実施された HBV 母子感染予防対策事業以降に出生した集団の HBV キャリア率は低く, 継続して適切に HBV 母子感染予防対策が講じられた場合, 次世代には垂直感染による HBV キャリアの発生はほぼ消滅すると推測される。乳幼児期の水平感染による HBV 感染の頻度調査は残された課題である。

グローバル化を迎えるアジア諸国のなかでは, わが国の HBV キャリア率は低く, かつ中・若年齢層における HBs 抗体保有率が低いことから, 2010 年代における成人一般集団およびハイリスク集団での HBV 新規感染の疫学調査は重要であり, 新たな感染予防対策の検討が求められている。

I. HBV とその感染症の基礎

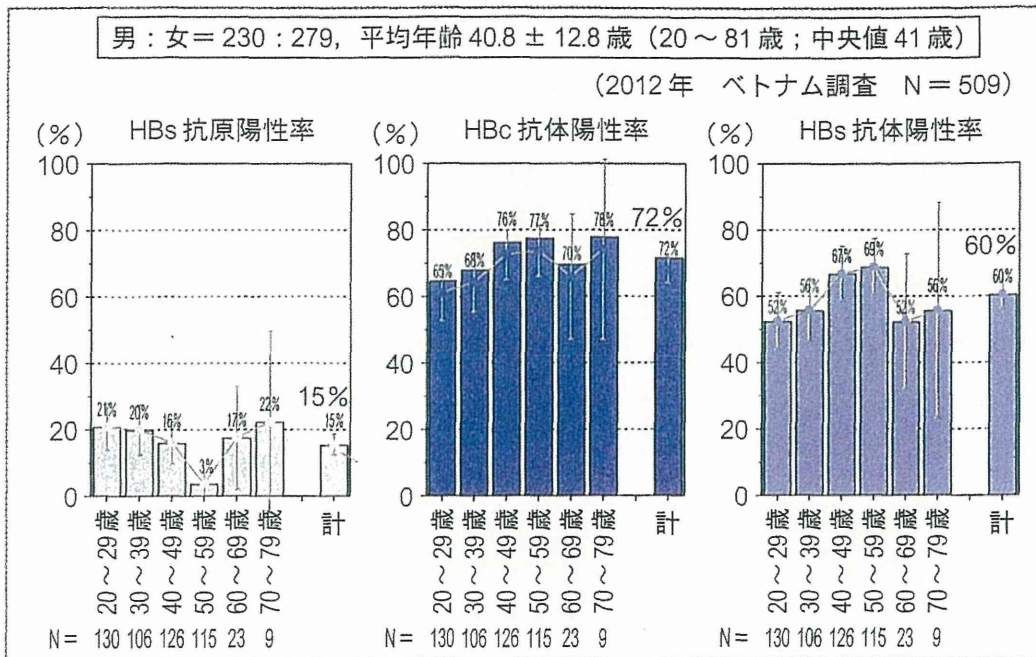


図7 ベトナム社会主義共和国における一般住民集団の年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率, HBc 抗体陽性率, HBs 抗体陽性率

HBs 抗原陽性率は 15.3 %, HBc 抗体陽性率は 71.5 %, HBs 抗体陽性率は 60.3 %であった。HBc 抗体陽性率はいずれの年齢階級でも 60 % を超えて高く, HBV 感染既往率は高い値を示した。 (「疫学班」より)

8 わが国の供血者集団における HBV genotype の分布

日本赤十字血液センターでは, 免疫血清学的スクリーニングで完全には捕捉できないウィンドウ期に献血された血液からのウイルス血症の検出を目的として, 1999 年から核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Test : NAT) を導入しており, 現在は 20 人分の血清をまとめて検査する「20 本プール NAT」が, すべての輸血用血液製剤と血漿分画製剤の原料血漿に対して行われている。

2006 年 10 月から 2007 年の全献血者 495 万 9,541 人のうち HBs 抗原陽性であった 1,979 人中, genotype の検討が可能であった 1,887 人について, 年齢階級別に HBV genotype の頻度を Yoshikawa らが報告している¹⁸⁾。1,887 人のうち HBV genotype C であったのは 62.6 %, genotype B が 30.8 %, genotype

1. わが国における HBV 感染の疫学

A は 5.6 % であり、B 型慢性肝炎症例における genotype A の割合とほぼ同一であった。また、IgM-HBc 抗体陽性は 1,887 人中 61 人 (3.23 %) であり、IgM-HBc 抗体陰性例および B 型慢性肝炎症例と比較して、感染早期例 61 人に占める genotype A の割合は 21.7 % と高いことが示されている。

さらに、同対象 1,887 人の HBV genotype の都道府県別の分布をみると genotype B が 60 % 以上を占めた県は、秋田・山形・新潟・沖縄であった¹⁹⁾。genotype B と genotype C の分布に明らかな差を認めなかった都道県は北海道・青森・岩手・宮城・茨城・栃木・埼玉・千葉・神奈川・東京であった。東日本においては一部日本海沿いで genotype B の優位な県がみられるほか、genotype C が優位な県、関東地方では genotype B と C の混在型の分布など多様性に富んでいた。西日本では genotype C が優位に分布しており、沖縄県のみ genotype B が優位であった。

この結果から、わが国の B 型慢性肝炎症例では HBV genotype C と B が大部分を占めているが、B 型急性肝炎症例では欧米に多いとされる genotype A による割合が 2006 ～ 2007 年では増加していることが示された。その後の動向についての調査結果が待たれるところである。

おわりに

わが国では 1986 年より実施された HBV 母子感染予防対策事業以降に出生した集団の HBV キャリア率は低く、引き続き適切に HBV 母子感染予防対策が講じられた場合には、垂直感染による HBV キャリアの発生は次世代でほぼ消滅すると推測される。

一方、乳幼児期の異世代からの水平感染率については未だ明らかでなく、大規模な疫学調査は必要であるとともに、成人における HBV genotype A を含む新規感染例が確認されたことから、一般集団およびハイリスク集団での genotype の分布を含めた新規感染状況調査を行い、感染予防対策を講じる必要性について検討することが重要である。

I. HBV とその感染症の基礎

アジア諸国と比較するとわが国ではHBV キャリア率は低く、また中・若年齢層におけるHBs抗体保有率が低いことから、グローバル化への対応を含め検討することも求められている。さらに、HBV再活性化の可能性のあるHBV既往感染者は、高年齢層になるに従い、その割合が高いことが示されており、肝炎ウイルス検査時のスクリーニング項目の見直しなど、今後の課題であることが示唆される。

▶ ここがポイント!

- ・全国市町村別の標準化死亡比（SMR）を地域別時期別にみると、その変遷は地域ごとに特性があり、異なっている。
- ・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。
- ・HBVに起因する肝癌死亡は、10万人あたり3～4人と、依然として減少していない。
- ・HBVキャリア率は、地域・年代により異なる。
 - ◆ HBVキャリア率は、団塊の世代でピーク（1.5～2.0%）。
 - ◆ 20歳以下の若い世代は0.05%と、極めて低い。
- ・地域ごと世代ごとのキャリア対策が必要。
- ・検査を推進する上でも地域ごと世代ごとの対策が必要。

文 献

- 1) World Health Organization Fact Sheet. July 2012.
- 2) Yang Baoping : International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008.
- 3) 田中純子, 三浦宜彦 : わが国における肝癌の疫学. 肝胆膵 : 65 (6) 985-992, 2012.
- 4) 厚生労働省 : 平成 23 年 (2011) 人口動態統計 (確定数) の概況. 統計情報・白書. 厚生労働省 HP : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/>
- 5) 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.
- 6) Hashimoto E, Tokushige K : Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis : Growing evidence of an epidemic? Hepatol Res 42 (1) : 1-14, 2012.

1. わが国における HBV 感染の疫学

- 7) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, *et al* : Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 26 (Suppl 1) : 153-162, 2011.
- 8) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, *et al* : Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 119 (1) : 71. e9-16, 2006.
- 9) 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. *Intervirolgy* 54 (4) : 185-195, 2011.
- 10) 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. 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究, 平成 21 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 研究報告書, 2010, p169-177.
- 11) 大規模集団の成績からみた, 地域別 HCV, HBV キャリア率と推計 HCV, HBV キャリア数. 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, 平成 22 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 研究報告書, 2011, p2-6.
- 12) 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. *Intervirolgy* 47 (1) : 32-40, 2004.
- 13) 田中純子 : わが国における B 型肝炎・C 型肝炎ウイルスキャリアの現状. *化学療法の領域* 28 : 18-27, 2012. (あるいは, 文献 11)
- 14) 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ー出生年コホート別にみた解析ー. 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究, 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 研究報告書, 2010, p179-198.
- 15) 妊婦集団における肝炎ウイルス感染 (HBV/HCV) 状況調査. 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, 平成 23 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 研究報告書, 2012, p35-38.
- 16) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況および検査普及状況. 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, 平成 24 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 研究報告書, 2013 (予定).
- 17) 初回献血者における HBV 曝露率. 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, 平成 24 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 研究報告書, 2013 (予定).
- 18) Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, *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.
- 19) 田中昌子, 鈴木雅治, 吉川 昭ほか : わが国の献血者における HBV genotype の都道府県別分布. *肝臓* 50 (6) : 320-323, 2009.

Annual Review 消化器 2013

2013年1月25日 発行

中外医学社

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¹⁾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²⁾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

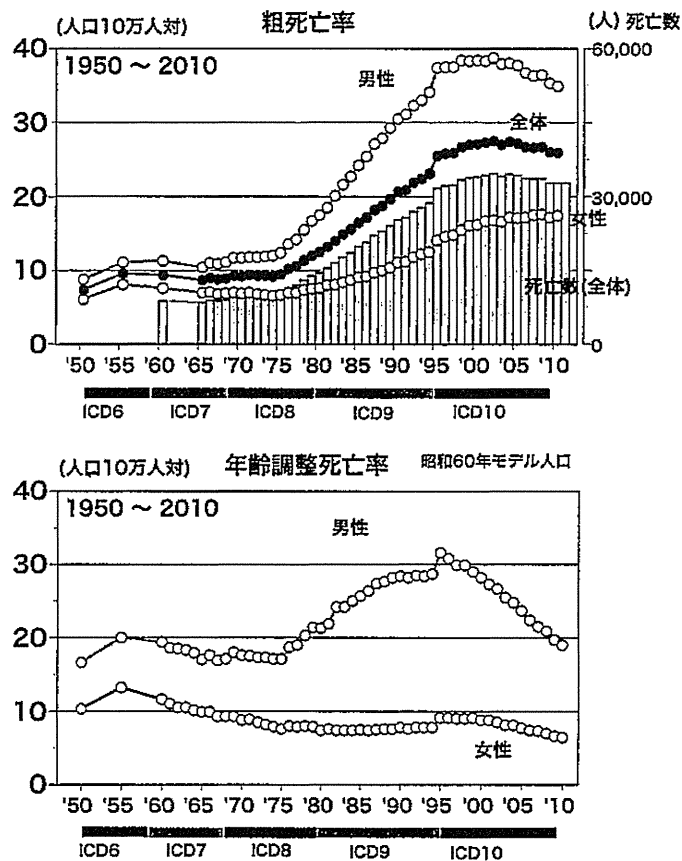


図1 わが国における肝癌による死亡の推移
(昭和50年～平成21年人口動態統計²⁾)

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年より減少傾向が認められている。また、女性は微減している³⁾。

肝癌の成因については、日本肝癌研究会調査成績⁴⁾と人口動態統計資料の肝癌死亡数とを用いた田中ら³⁾による病因別にみた肝癌死亡の推移を示す(図2)。HBVの持続感染に起因する肝癌の死亡割合は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)の効果により該世代の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癌死亡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発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

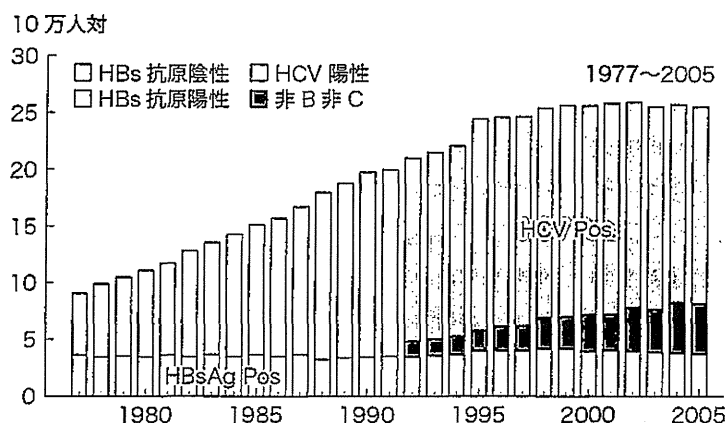


図2 肝癌による死亡数の経年的推移

(厚労省 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⁵⁻⁷⁾。Tokushigeら⁸⁾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-Serag⁹⁾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年）^{9,10)}。一方，国立がん研究センターの資料¹¹⁾（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¹⁰⁾。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）^{9,12)}。また，肝癌罹患率にはいずれも地域も男女差が認められるが，特に

高度疫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⁹⁾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¹³⁾、カナダ¹⁴⁾、ヨーロッパ¹⁵⁾）。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¹⁶⁾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ている、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。厚生省疫学研究班でも、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¹⁷⁾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^{18,19)}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²⁰⁾。

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²¹⁾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²²⁾。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²³⁾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²⁴⁾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²⁵⁾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²⁶⁻³⁰⁾。

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/kakutei1/>
- 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がん情報サービス」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, Kleven 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.

I 基本編～B型肝炎を診る前の基礎知識～

5 HBV 感染症のインパクト

要点

- 「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物, 2011年)による死亡は3.2万人, 人口10万人あたりの死亡は25.3人である.
- 1980年代以降, HBVの持続感染に起因する肝癌死亡は10万人対3~4人とほぼ一定の値を示している.
- 肝癌死亡の約15%がHBVの持続感染に起因すると推定される(2005年時点).
- 初回供血者集団におけるHBVキャリア率は, 1945~1950年出生集団で0.91%とピークを示し, 1986年以降出生集団では0.05%ときわめて低い値を示している.
- 「感染を知らないまま潜在している」HBVキャリア数は, 2005年時点903,145人(95%CI: 83.7~97.0万人)と推計された.
- 1986年以降の出生集団のHBs抗原陽性率, HBc抗体陽性率はきわめて低く, HBVの持続感染による肝癌は次世代から減少していくものと推察される.

はじめに

B型肝炎ウイルス(HBV)の感染者は世界で20億人存在し, そのうち長期にわたる慢性HBV持続感染者(HBVキャリア)は2.4億人, HBVの持続感染に起因した肝疾患(慢性活動性肝炎, 肝硬変や肝癌)による死亡は, 毎年約60万人に上る, とWHO(世界保健機関)は推計¹⁾している.

HBVキャリア率(HBs抗原陽性率)を地域別に

みると, 環太平洋地域(日本・オーストラリア・ニュージーランドを除く), 東南アジア, 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では8%を超える高い値を示しており²⁾, 人口分布を地域的にみると世界人口の3/4にあたる人がこれらの高度感染地域に居住している事実が指摘されている. 特に中国やアジアの国ではB型肝炎がendemicに広がっており, これらの国では, 幼児期に大多数がHBV曝露を受け, 成人の8~10%が持続感染者であるとも報告している.

世界肝炎デー(7月28日)は今年で3回目を迎える. わが国も5月に行われてきた肝臓週間を変更し, 2012年から同日が**日本肝炎デー**と定められた. 世界レベルでのウイルス肝炎の対策, 肝炎ウイルス検査の受検観奨, 感染予防対策, 新規治療の推進と研究, 患者や感染者に対する差別や偏見の解消などが, 世界規模でさらに進むものと期待されている.

本稿では, 本邦のHBV感染についてこれまでに得られている疫学調査成績をもとに, わが国のHBV感染の疫学と今後の動向について示してみたい.

I 肝癌死亡の推移とその成因

わが国の死因の第1位は昭和56年以降, 一貫して「悪性新生物」である. 第2位以下については, 最新の人口動態統計報告(2011年)によると³⁾, 2

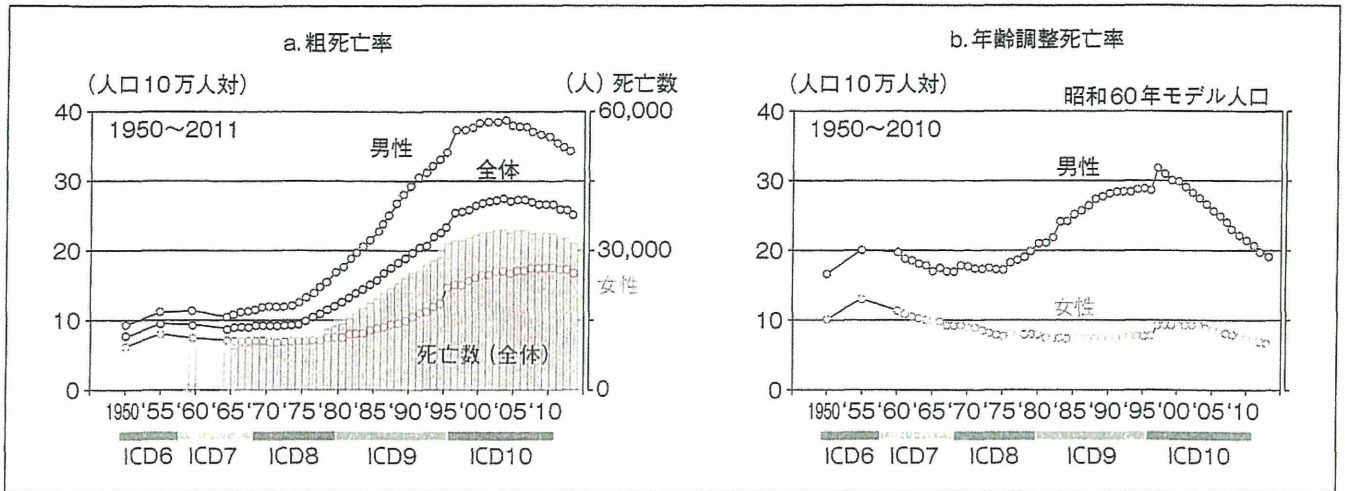


図1 わが国における肝臓による死亡の推移(人口動態統計より作成)

位：心疾患，3位：肺炎，4位：脳血管疾患と、わずかの差で今回3位と4位が入れ替わった。全死亡数1,253,066人のうち四大死因が65%を占めている。

一方，悪性新生物による死亡数を部位別にみると，「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物，2011年)による死亡は，3.2万人(男性20,972人，女性10,903人)と，肺(7.0万人)，胃(5.0万人)，大腸(4.5万人)に次いで4番目であり，人口10万人あたりの死亡は25.3人である。

肝臓による死亡の推移を図1a, bに示す。粗死亡率(図1a)は1950年代はじめから1970年代半ばまで人口10万人あたり10人前後(死亡実数は1万人以下)と横ばいであったが，その後2002年(人口10万対27.5)まで急増した。男性は女性の約2倍の死亡率を一貫して示し，男性では若干の減少，女性では横ばい状態を保っている。

昭和60年(1985年)モデル人口を基準集団として算出された年齢調整死亡率(図1b)をみると，現在では男女とも，他部位のほとんどの癌と同様に，減少傾向が認められている。医学・治療技術の進歩や検診など予防施策による肝発癌リスクの減少，肝臓治療の進歩による予後の改善あるいは肝臓のリスク集団の減少などが考えられる。肝硬変や肝疾患による死亡を含めた今後の肝臓死亡の動向が，肝臓をはじめとする肝疾患対策の効果と

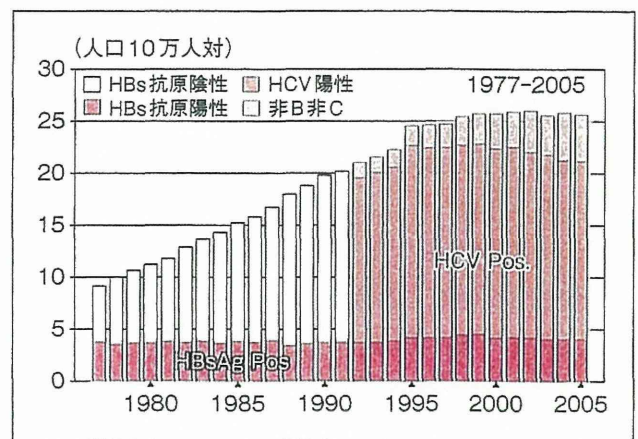


図2 病因別にみた肝細胞癌による死亡数の経年的推移

しては興味深い。

わが国の肝臓の成因について，病因ウイルス別の成績を図2に示す。人口動態統計資料と日本肝臓研究会の大規模調査成績⁴⁾を元に算出しているものである。1980年代から現在に至るまで，HBVの持続感染に起因する肝臓の死亡割合は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とがきわめて特徴的である。現在の半分以下である1977年の肝臓死亡のうち約41%がHBVに起因すると考えられたが，1985年には約25%，1995年には約17%，2005年には約15%と減少している。一方で，1980年代から2000年代にかけて肝臓による死亡が増加した原因は非

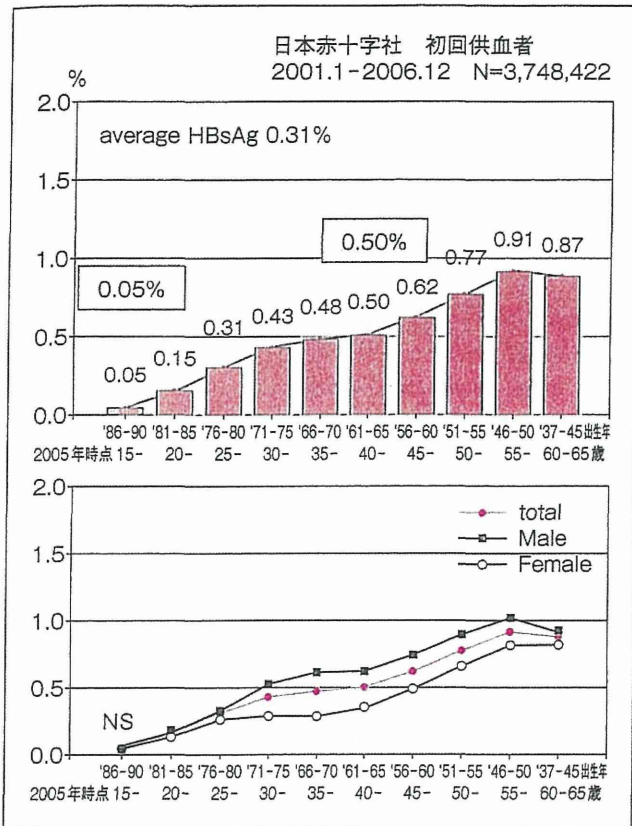


図3 初回供血者集団における年齢階級別みたHBVキャリア率

(文献5より改変)

A非B型に起因するものと推定でき、1992年以降そのほとんどが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。なお、1998年以降の動向をみると、非B非C型に由来する肝癌による死亡の割合が肝癌死亡全体の10~15%を占めて増加傾向にあることが見て取れる。その原因については今後の研究や調査が必要となっている。

次項では、2つの大規模集団を対象に、統一された測定方法、統一された判定基準により2000年以後に得られた成績を元に、一般集団の年齢階級別HBVキャリア率を示す。

II 初回供血者からみたHBVキャリア率

日本赤十字血液センターにおける2001~2006

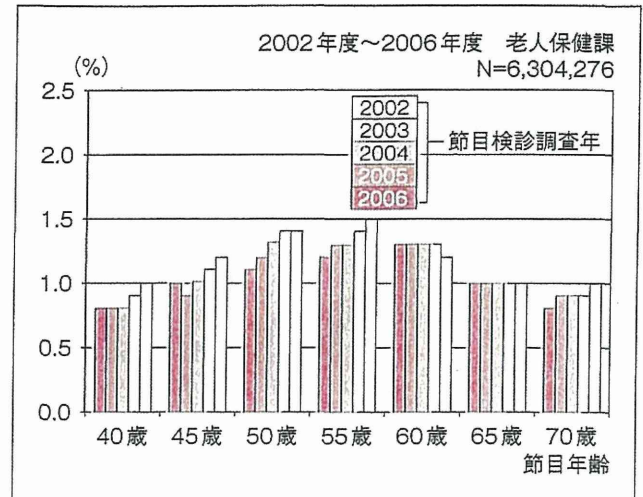


図4 節目検診受診者における受診時の年齢別みたHBVキャリア率

年の6年間の初回供血者集団3,748,422人の資料を基にしたHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)を2005年時点の年齢5歳階級別・性別に示す⁵⁾(図3)。

HBVキャリア率は1946年から1950年の間に出生した年齢集団(2005年の時点、55~59歳)では0.91%と、ピークを示し、20年若い世代で半減(0.48%)、さらに20年若い世代では、ちょうど母子感染防止事業が開始された1986年1月以降に出生した世代にあたるため、さらに1/10のきわめて低いHBVキャリア率(0.05%)を示している。年齢の高い集団では、男性が女性よりも有意に高いHBVキャリア率を示すが、1986年以後出生の集団では性差は認められていない。

III 肝炎ウイルス検診の成績からみたHBVキャリア率

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ヵ年計画で行われた。

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5年間に、40歳以上の870万4,587人がB型肝炎ウイルス検査を受

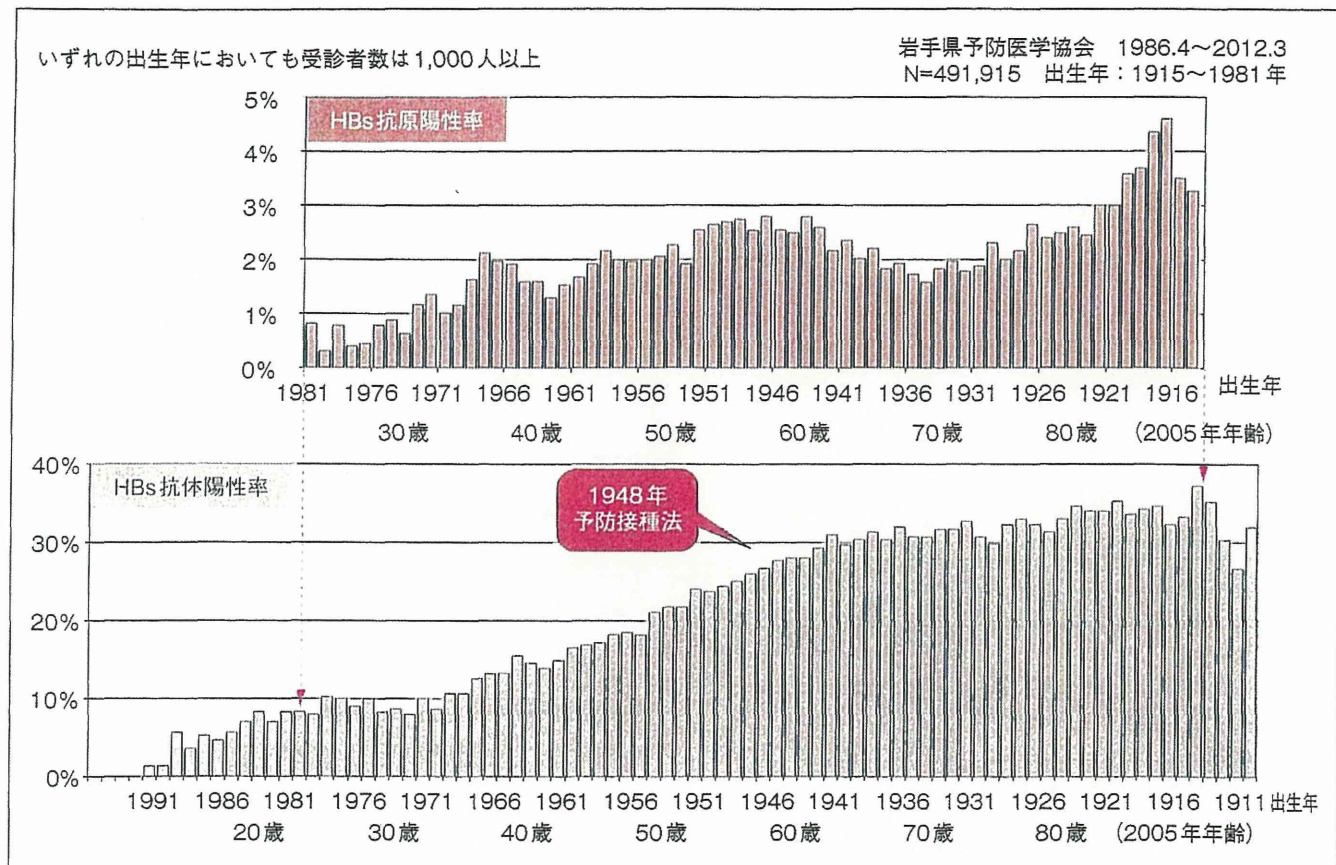


図5 岩手県検診受信者集団における出生年別にみたHBs抗原、HBs抗体陽性率 (文献6より引用)

け10万983(1.2%)のHBVキャリアが見出されている。

節目検診の受診者630万4,276人を抽出し、調査年2002~2006年の節目年齢別にHBVキャリア率を算出すると、50歳代、すなわち1947~1956年出生集団が1.3~1.5%のピークを示すことが明らかとなった(図4)。

一方、岩手県予防医学協会の住民検診・職域検診の血清疫学的成績から、1920年以前の出生集団においてHBVキャリア率のピークが再び認められることが示されている⁶⁾(図5)。このHBVキャリア率の二峰性に関しては、地域特性であるのか、全国的傾向であるのかについては、現在検証中である。

同集団におけるHBs抗体陽性率を2005年時点年齢換算で算出してみると、1985年出生以後(20歳前後)の集団では約10%、1945~55年出生集団(50歳前後)では約20%、1945年以前の出生

集団(60歳以上)では約30%、さらにさかのほり1925年以前の出生集団(80歳以上)の集団では35%と、出生年がさかのほるほど高い値を示すことが明らかとなっている。

IV 地域・年齢階級別のHBVキャリア率

前項に示した、二つの大規模集団の成績の特性を考慮して地域別年齢階級別にHBVキャリア率(HBs抗原陽性率⁵⁾)を図6に示す。

8地域ともに団塊の世代と考えられる50歳代前後の年齢層でHBVキャリア率は緩やかな一峰性を示していることが見て取れ、一峰性を示したピーク値は北海道、東北、九州地域では、全国平均(55~59歳前後:1.4%)の値よりもやや高い値を示している。一方、いずれの地域も、20歳以下の若い年齢層では0.04~0.05%のきわめて低いHBVキャリア率を示していることがわかる。