

血液透析患者における肝炎ウイルス感染率と生命予後

松尾順子*¹ 片山恵子*¹ 中島 歩*² 頼岡徳在*³ 田中純子*¹

広島透析患者肝炎 Study Group

*1 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 *2 広島大学病院再生医療部 *3 一般社団法人広島腎臓機構

key words : 生命予後, 血液透析, 肝疾患, C型肝炎ウイルス, B型肝炎ウイルス

要 旨

血液透析患者集団では、肝炎ウイルス陽性率が高いことが以前より知られているが、肝発がん予防まで考慮した積極的な抗ウイルス治療は現実には進んでいない。肝炎ウイルスキャリアへの抗ウイルス療法に対して公費助成金制度が2008年より開始され、また2011年には透析患者におけるC型肝炎治療ガイドラインが策定されている。我々は、血液透析患者における肝炎ウイルスの感染とその予後との関連についての検討を行った。

広島県内9透析施設で行った肝炎ウイルス感染状況調査(1999年から2004年)に登録された3,096例を対象として、2010年に転帰、合併症の有無、原疾患などを調査するとともに、採血によるB型肝炎ウイルス(HBV)検査、C型肝炎ウイルス(HCV)検査を行い、関連性について検討した。

解析対象とした3,087例中、HBs抗原単独陽性は2.2%(68例)、HCV RNA単独陽性は13.8%(425例)、重複感染は0.2%(7例)、両方陰性は83.8%(2,587例)であった。観察期間中の累積死亡率はそれぞれのグループで45.6%、60.2%、57.1%、47.2%であり、HCV感染で有意に高くなっていった($p < 0.001$)。また肝疾患関連死はそれぞれ死亡の9.7%、8.6%、0%、1.3%であった。

転帰日の明らかな3,064例について、死亡をエンド

ポイントとした生存分析により、HBVとHCV共に感染の有無による生存率の差は認められなかった。一方、原疾患が「糖尿病性腎症」、あるいは「糖尿病を合併している」と有意に生存率が低い結果であった($p < 0.0001$)。

血液透析患者では一般住民集団よりも肝炎ウイルス陽性率が高いにもかかわらず、肝疾患関連死は少ないことが示された。肝炎ウイルス感染は生存率との関連性は認められなかった。

1 はじめに

血液透析患者では、頻回の観血的処置により肝炎ウイルス感染のハイリスク集団であることがよく知られている。現在では透析施設にて院内感染防止の措置がとられ、新規の感染予防対策が行われているが、いまだに肝炎ウイルス陽性率(有病率・キャリア率)は高いままの状態である¹⁾。

我が国では、ウイルス性肝炎患者に対する公費医療助成が2008年より開始され、肝炎ウイルス感染者の新規受療が促進されている。血液透析患者に対しても、慢性に感染が持続するいわゆるキャリアの状態にある者に、定期的検査や抗ウイルス療法介入の推奨がなされている。2011年には、透析患者におけるC型肝炎治療ガイドラインも発表された²⁾。

我々は、1999年から行っている広島県下の血液透析患者集団のコホート調査にて、肝炎ウイルス陽性率、

HCV罹患率、院内感染に対する予防策などについて報告してきた³⁾。今回の研究は、肝炎ウイルス感染のある血液透析患者の生命予後について検討するため、1999年からの血液透析患者集団コホートにて、肝炎ウイルス感染とその生命予後に関する調査を行った。

2 対象と方法

広島県内の九つの透析施設(表1)において、1999年11月から2004年8月まで行った、肝炎ウイルス感染状況調査のさいに、登録された3,096例を対象とした。男性1,818例、女性1,278例、1999年時の平均年齢は61.3±13.2歳であった。

2-1 転帰調査

2010年に各施設にて3,096例の転帰調査を行った。予後に関する項目として、臨床経過、転帰、転帰日、死亡の場合は死因、各施設での肝炎ウイルス検査の結果、肝疾患の有無と、透析開始日、透析に至った原疾患、糖尿病の有無などについて調査を行った。

2-2 肝炎ウイルス検査

今回の調査で、採血可能な症例は同意を得て新規採血を行い、行えなかった症例では保存血清にて肝炎ウイルス検査を行った。HBV検査について、HBs抗原検出のためマイセルII HBsAg検査(凝集法)を行った。HCV検査については、HCV RNAの5'NC領域のnested PCR検査³⁾にて検出を行った。観察期間中に一度でもHBs抗原が陽性、あるいはHCV RNAが陽性であるものをそれぞれ「陽性」と判定した。

2-3 予後の解析

肝炎ウイルス感染と予後の関連を見るための解析として、HBs抗原の有無、HCV RNAの有無の肝炎ウイ

ルス感染別にみた、肝疾患関連死亡率を算出した。各群の比較は二元配置分散分析にて行った。また Kaplan-Meier法による生存分析を、肝炎ウイルス感染別: HBs抗原、HCV RNAの有無、原疾患別: 糸球体腎炎・糖尿病性腎症・その他、糖尿病合併の有無別で行った。

なお、この調査は連結可能匿名化データの調査として、広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

3 結果

調査対象3,096例から臨時透析2例、転帰不明3例、透析導入日不明3例、肝炎ウイルス検査結果不明1例の9例を除き、3,087例を解析対象とした。男性1,815例、女性1,272例、観察終了までの平均透析期間は10.2±7.5年であった。

全体の肝炎ウイルスの感染状況(図1)は、HBs抗原単独陽性2.2%(68/3,087)、HCV RNA単独陽性13.8%(425/3,087)、重複感染0.2%(7/3,087)、両方陰性83.8%(2,587/3,087)であった。

3-1 肝炎ウイルス感染の有無別転帰

観察開始の1999年11月から2010年12月までの転帰をまとめると、観察期間中の死亡は対象の約半数の48.9%(1,511/3,087)であった(図2)。肝炎ウイルス感染状況別にそれぞれ転帰をみると、HCV RNA単独陽性グループの死亡率は60.2%(256/425)であった。各4群の死亡率を比較すると、二元配置分散分析ではHCVの感染により死亡率が高いことが明らかとなった(図3, $p<0.001$)。

また、全体での肝疾患関連死は、肝不全・肝硬変が1.9%、肝細胞がんが0.9%であった(図4)。肝炎ウイルス感染状況別での肝疾患関連死は、HBs抗原単独

表1 調査対象施設

特定医療法人あかね会	土谷総合病院
医療法人一陽会	原田病院, 同一陽会クリニック, 同一イーストクリニック
医療法人社団仁友会	尾道クリニック
医療法人社団スマイル	博愛クリニック
医療法人辰川会	山陽病院
医療法人	中央内科クリニック
医療法人社団博寿会	山下医院
医療法人社団	博美医院
医療法人社団光仁会	フェニックスクリニック

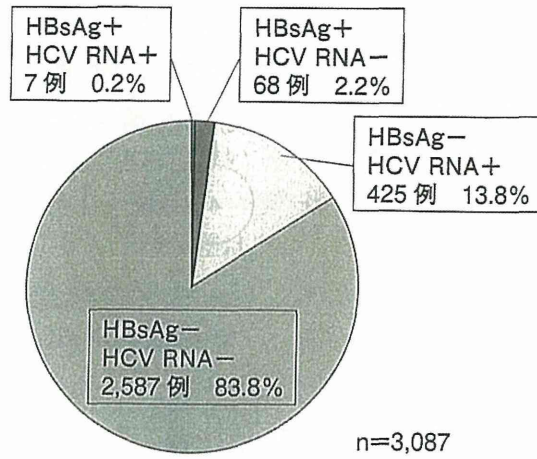


図1 透析患者 3,087 例の肝炎ウイルス感染状況の内訳

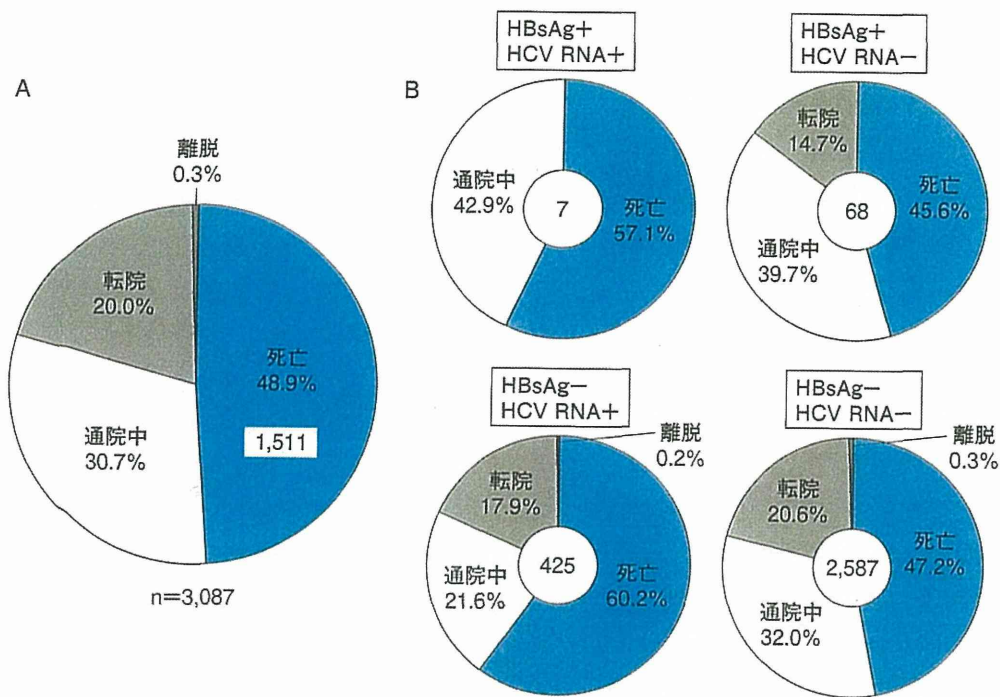


図2 観察した 3,087 例の転帰の内訳

(A) 全体では 1,511 例が死亡した。(B) 肝炎ウイルスの感染状況別に見た転帰の内訳とその割合を示す。

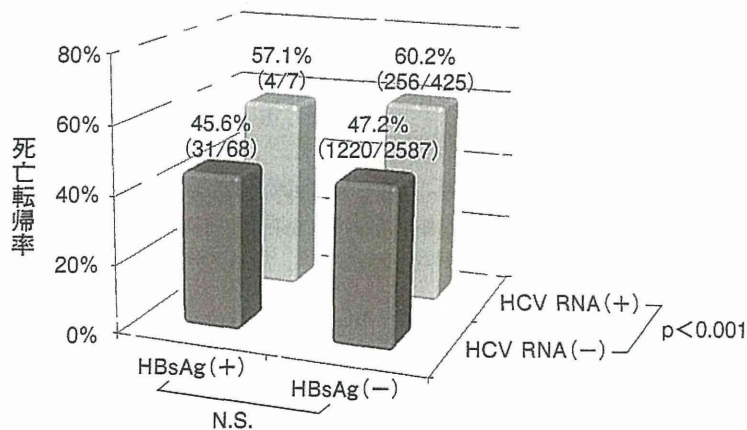


図3 肝炎ウイルス感染状況別に見た死亡転帰の割合

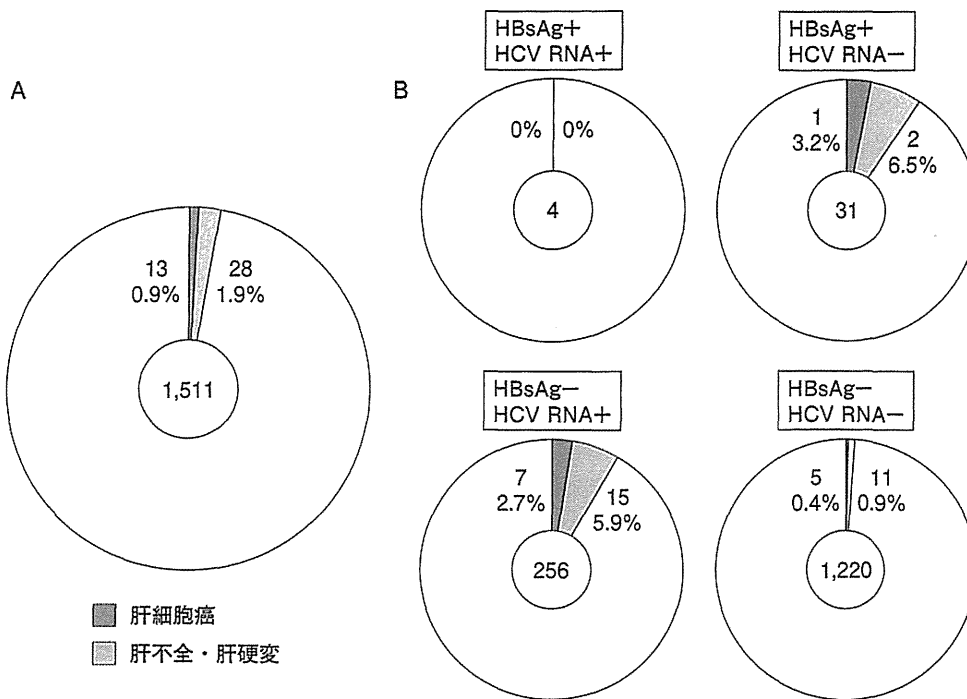


図4 観察期間中に死亡した1,511例の肝疾患関連死亡
 (A) 全体と (B) 肝炎ウイルスの感染状況別を示す。死亡時の平均年齢は72.2±11.2歳 (24~99歳)。

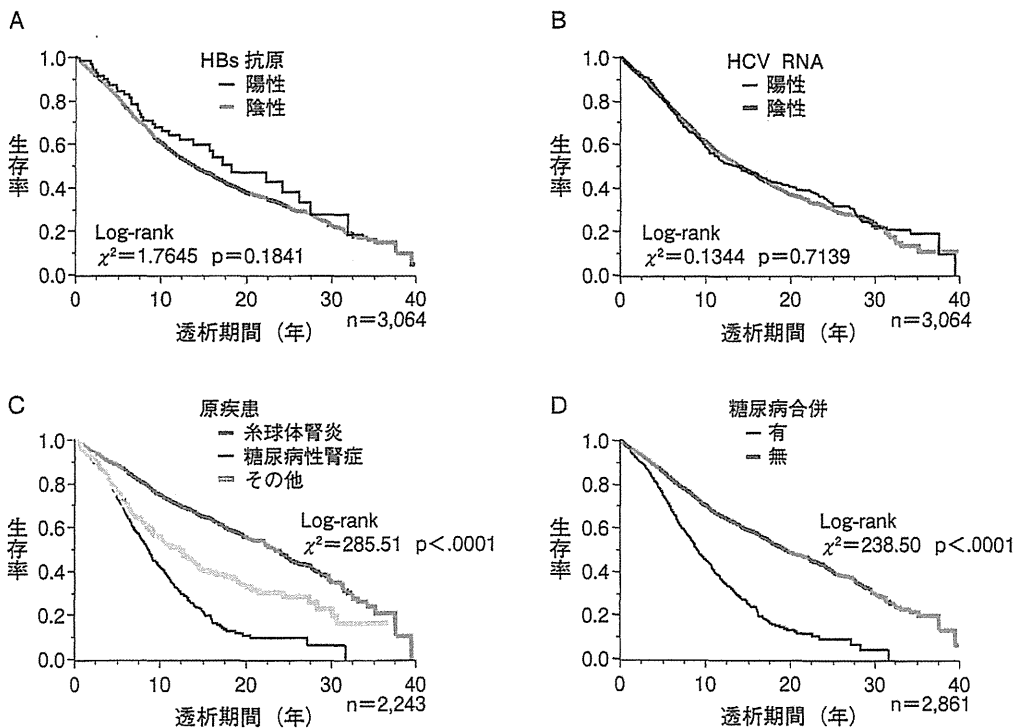


図5 カプランマイヤー法による各因子での生存時間分析
 (A) HBV感染の有無, (B) HCV感染の有無では生存率に違いは無く (p=0.1841, p=0.7139), (C) (D) 糖尿病性腎症, 糖尿病の合併有で, 生存率が低くなった (p<.0001)。

陽性グループで9.7% (3/31人, 肝不全・肝硬変6.5%, 肝細胞がん3.2%), HCV RNA単独陽性グループで8.6% (22/256人, 5.9%, 2.7%), 重複感染のグループ0%, 両方陰性のグループで1.3% (16/1,220人,

0.9%, 0.4%)であった。

3-2 生存分析

解析対象3,087例中, 転帰日の明らかな3,064例に

ついて、死亡をエンドポイントとして、生存分析を行った(図5)。各因子に関する情報が得られなかった対象を除外すると、肝炎ウイルス感染の有無については3,064例、原疾患について2,243例、糖尿病について2,861例で解析が行えた。

HBV, HCVともに感染の有無での生命予後の差は認められず、一方「原疾患が糖尿病性腎症である」こと、「糖尿病を合併している」ことで有意に生存率が低くなっていた。

4 考察

肝炎ウイルスの感染は一般に肝発がんの大きなリスクファクターであり、また発がんしなくても、肝硬変、肝不全への肝疾患の進展もあるため、大きく死亡リスクと関与している。そのため、感染に終止符を打つ事を目的とした抗ウイルス療法が現在の肝炎治療の大きな柱となっている。

血液透析患者にとっても同様に、抗ウイルス療法に言及した、「透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン」が2011年、日本透析医学会より発表された²⁾。それによると、C型慢性肝炎に対しては、

- ① 生命予後の期待できるHCV感染透析患者に対しては積極的に抗ウイルス療法を推奨
- ② 腎移植が予定されているHCV感染透析患者にも抗ウイルス療法が推奨

とされている。

ガイドラインにも示されているが、副作用の発現頻度がやや高いこと、血液透析患者では元々ALTが低いので、肝炎が起こっていてもALTが正常値に近く重篤感に欠け、透析病院以外への受診が患者に受け入れられにくく、肝臓専門医への紹介が困難なことなどより、実際には抗ウイルス療法はまだ血液透析患者に普及しているとはいえ、これからも急速に普及が進むとは考えにくい。

血液透析患者集団のHCV抗体陽性者について、その予後はHCV抗体陰性者に比べ悪いとの報告がある⁴⁾。しかし、本研究では、二次元配置による解析ではHCV感染で死亡率が高いことが示されたが、生存分析を行ったところ、血液透析患者における肝炎ウイルス感染とその生存率に関連は認められず、血液透析患者の予後を大きく左右しているのではないことが示された。その報告との大きな違いは、我々はHCV抗

体ではなく、HCV RNAの検出を用い、C型肝炎ウイルスの感染を確定して解析したことである。そのため、HCV抗体陽性かつHCV RNA陰性の、いわゆる感染既往者を解析から除外できているため、結果に相違が出た可能性がある。

我々も以前報告したように³⁾、血液透析患者のHCV感染は、院内感染として高率に起こっており、いまだに肝炎ウイルス感染のハイリスクグループとしてとらえられている。近年、一般住民検診や、初回献血者での肝炎ウイルス陽性率(キャリア率)は大変低く、HBVは0.71%、HCVは0.63%である⁵⁾。一方、血液透析患者のHCV陽性率はこのコホートグループで2003年に報告したものでは12.9%³⁾、安藤等の血液透析施設における2006年調査の報告でもHBV陽性率は2.39%、HCV陽性率は11.27%¹⁾と大変高くなっている。

血液透析患者の高い肝炎ウイルス陽性率(キャリア率)より、それらの死因、生命予後には肝疾患が関連するのではという仮説を考えた。しかし、肝炎ウイルスの感染状況別での死因の内訳をみると、約10年間の累積肝疾患関連死はHBV陽性のグループで9.7%、HCV陽性のグループで8.6%であった。血液透析患者集団では一般集団よりも大変キャリア率が高いにもかかわらず、肝疾患関連死は予想に反して、少ないことが特徴であることが今回の研究で示された。

この集団では、約10年間の観察期間中の累積死亡率は約50%と高く、おそらく「肝疾患を長く患う」前に、全身状態が悪化し死亡する経過と推測される。血液透析患者の死因として、2010年死亡をみると、心血管疾患である心不全、脳血管疾患、心筋梗塞と感染症、悪性腫瘍が多かった⁶⁾。糖尿病は、動脈硬化を進展させ、易感染性を増大させるため、これら死因の上位に占める疾患に直結したものであるため、今回明らかとなった、原疾患が「糖尿病性腎症」あるいは「糖尿病の合併がある」ということが、生存率の低下と関連していたという結果は矛盾しないと考えられる。

我々が観察した血液透析患者集団において、「肝炎ウイルス感染」はHBVにしても、HCVにしても、感染の存在自体に生存率との関連性は認められなかった。さらに詳しく死因や生命予後に関連する因子についての検討が必要と考えた。

実際には血液透析患者においても肝疾患関連死が存

在する。「基本的にすべての症例に」ではなく、それぞれの症例でガイドラインに示されたように、生命予後の改善が期待できるかどうかの判断のうえでの積極的な抗ウイルス療法が必要と考えられる。

謝 辞

この研究は、日本透析医学会平成22年度学術研究助成事業、科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）、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によって行った。また、広島透析患者肝炎 Study Group の協力により調査研究が行われたことを深謝する。なお、広島透析患者肝炎 Study Group のメンバーは、表1の透析医療施設と吉澤浩司（広島大学名誉教授）、頼岡徳在（広島腎臓機構代表）、田中純子（広島大学教授）、広島大学疫学・疾病制御学である。

文 献

- 1) 安藤亮一, 秋葉 隆: 血液透析施設におけるウイルス性肝

炎に対する院内感染防止対策の現況. 透析会誌, 42; 423-433, 2009.

- 2) 透析患者におけるC型肝炎治療ガイドライン作成委員会: 透析患者のC型肝炎ウイルス治療ガイドライン. 透析会誌, 44; 481-531, 2011.
- 3) 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.
- 4) Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al.: Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol*, 11; 1896-1902, 2000.
- 5) 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.
- 6) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2010年12月31日現在; (社)日本透析医学会, 東京, pp. 1-53, 2011.

HCV感染の疫学の変化

田中純子* 片山恵子*

索引用語：C型肝炎ウイルスキャリア率，累積肝癌死亡率，病態移行確率

1 はじめに

WHO(世界保健機関)の推計では，世界全体のC型肝炎ウイルス(HCV: Hepatitis C virus)キャリア率は平均約2%であり，毎年300～400万人がHCVに新規感染し，持続感染している人は約1.5億人，年間35万人以上がHCV関連の疾患で死亡していると試算している。

さらに，世界全体のHCV抗体陽性率は1990年から2005年に2.3%から2.8%に増加したと最新のシステムティックレビュー²⁾では報告されているが，日本でのHCV抗体陽性率は減少傾向にあると推定される。

WHOは2011年に7月28日を世界肝炎デーと定め，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勧奨，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を進めている。

特にC型肝炎の治療は，2011年に発売されたウイルスの酵素活性に直接作用する直接作用型抗ウイルス薬(DAA: Direct acting

agents)であるプロテアーゼ阻害薬に続いて，複数のDAAの新薬が臨床試験進行中あるいは認可を迎えており，これらのDAAが治療導入された後には，難治性の遺伝子型1b，高ウイルス量のキャリアに対する著効率は高く，治療成績は格段の改善を認めることとなる。

本稿では，これまで得られている調査および研究成績をもとにHCV感染の疫学の変化について示したい。

2 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」であり，最新の人口動態統計報告(2011年)によると³⁾，死因の2位は心疾患，3位肺炎，4位脳血管疾患である。全死亡数1,253,066人のうち65%は，これらの四大死因が占めている。

一方，悪性新生物による死亡数を部位別にみると，肺(7.0万人)，胃(5.0万人)，大腸(4.5万人)に次いで，「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

Junko TANAKA et al: Epidemiology of hepatitis C virus infection: Present and past

*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]

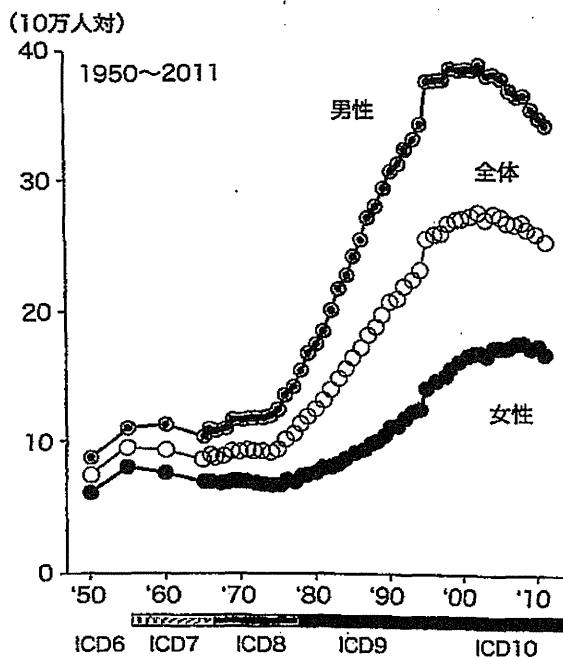


図1 わが国における肝癌による死亡の推移
(人口動態統計より：2013.5)

(男性20,972人、女性10,903人)と4番目であり、人口10万人あたりの死亡は25.3人となっている。

肝癌による死亡の推移をみると、粗死亡率(図1)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)まで急増している。また、男性は女性の約2倍の死亡率を示すことが特徴的である。

わが国の肝癌の成因について、1995年から10年間の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癌研究会の大規模調査成績を元に推定算出したものである。2005年時点で肝癌死亡のうち約68%がHCVの持続感染に起因し、約15%がB型肝炎ウイルス(HBV: Hepatitis B Virus)に起因すると考えられた。一方で、非B非C型に由来する肝癌による死亡の割合が10~17%を

占め増加傾向にあることが見てとれ、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。

わが国の肝細胞癌死亡の約8~9割はHCVあるいはHBVの持続感染に起因し、その多くはHCVによる持続感染であることから、肝癌死亡の減少を目指すには肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルス持続感染者(キャリア)対策が重要である。肝炎および肝癌の治療の推進と開発と同時に、疫学的視点からみたキャリア率と数を把握することが柱となる。

3 大規模集団からみたHCVキャリア率の変化—初回供血者集団—

全国の血液センターでは統一された試薬と診断基準により判定されている。2000年以前と以後の大規模初回供血者集団におけるHCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率を比較して示す。

日本赤十字血液センターにおける1995~2000年の6年間の初回供血者集団3,485,648人の資料から算出したHCV抗体陽性率⁴⁾を2000年時点の年齢階級別に図3-1に示す。また、同様に2001~2006年の6年間の初回供血者集団3,748,422人の資料から算出したHCV抗体陽性率⁵⁾を2005年時点の年齢階級別に図3-2に示す。

この二つの集団を比較すると、いずれにおいてもHCV抗体陽性率は年齢が高い集団ではHCV抗体陽性率が高い値を示す傾向がみられ、HBs抗原陽性率は1945年前後の集団をピークとする一峰性を示していることがわかる。

初回供血者集団の約80%は40歳以下の若い年齢集団であることから、平均したHCV抗体陽性率とHBs抗原陽性率の値は2000年以前の集団ではそれぞれ0.49%、0.63%、ま

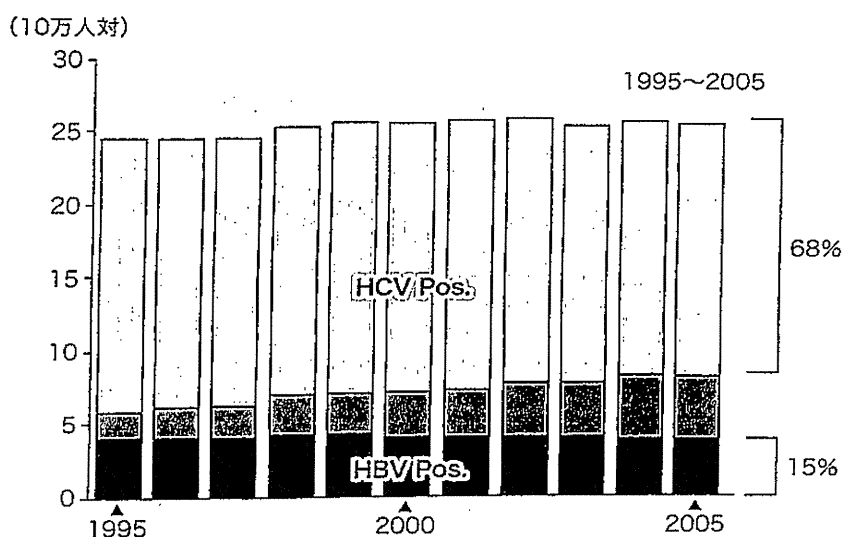


図2 病因別にみた肝臓による死亡数の経年的推移

(厚労省肝炎等克服緊急対策研究事業

「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班)

た、2000年以後の集団では0.31%、0.26%と低い陽性率を示しているが、高年齢層集団ではそれぞれ1.2%を超える高い値を示している。

2000年以前(図3-1)において1945年前後に出生した集団ではHCV抗体陽性率は約2.0%、HBs抗原陽性率は約1.5%を示しているのに対して、2000年以後(図3-2)の同出生集団では、それぞれ1.0%、1.0%と低下していることが明らかとなっている。

4 感染を知らないまま社会に潜在するHCVキャリア数の推計

C型肝炎ウイルスに持続感染している人(キャリア)がどのくらいい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であり、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、治療戦略や肝臓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く、肝臓の状態が進行してもなかなか自覚症状が現われないという特性を持っているため、その数を正確に把握することは困難と考えられる。厚労省研究班⁹⁾では、肝炎ウイルスに持続感染している人の社会での存在状態別の人数の把握を、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。

前項に示した二つの時期の大規模集団から得られた地域別・年齢階級別HCVキャリア率を用いて、HCVキャリア数の推計を行ったところ、2000年時点15～69歳の年齢では884,954人(95% CI: 72.5～104.5万人)と推定・算出され、2005年時点全年齢では、807,903人(95% CI: 68.0～97.4万人)と推定・算出された。

これらの値は、初回供血者集団を元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、

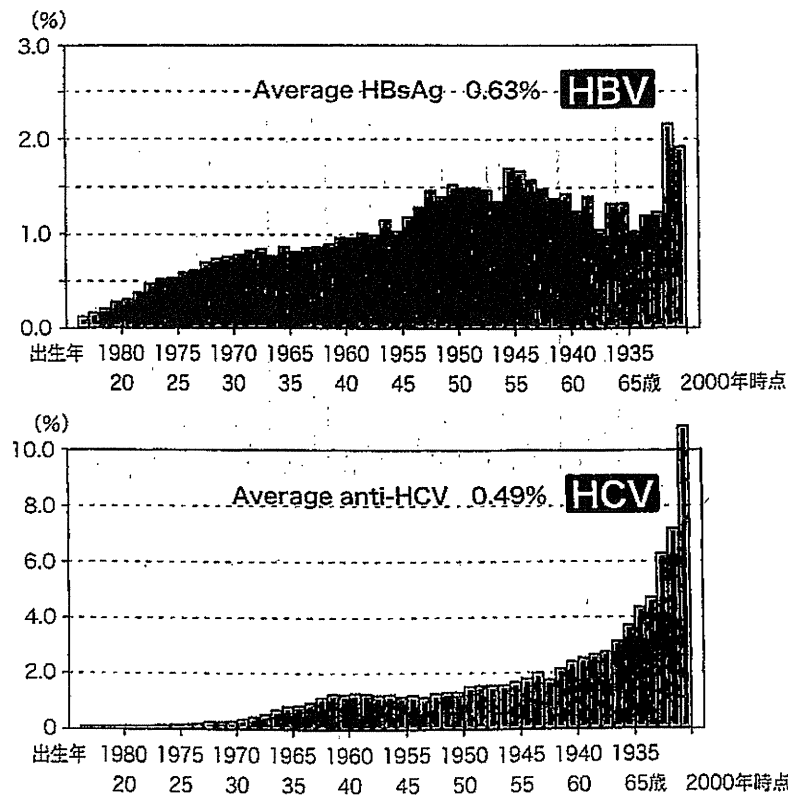


図3-1 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBs抗原陽性率とHCV抗体陽性率(2000年以前)
日本赤十字社 初回供血者 1995.1~2000.12 N=3,485,648 (Intervirolgy 2004; 47: 32-40)

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。また2000年以後(2001~2006年)の初回供血者集団の資料を用いて行った推計値は、2000年以前(1995~2000年)の資料から推定した推計値よりも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、そのためさまざまな検査の機会(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)がさらに増え、結果的に「感染を知らない」HCVキャリアが減少したと考えられている。

肝炎ウイルス持続感染者数の全体把握に

は、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」数の他に、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」と「受診しないている、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、さまざまなアプローチで検討が行われているところである。

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必ず肝臓専門医により宿主側とウイルス側の特性を元にした診断を定期的に受け、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. HCV新規感染率の成績について

輸血用血液のスクリーニングとしてHCV抗体検査が導入される1992年以前には、世

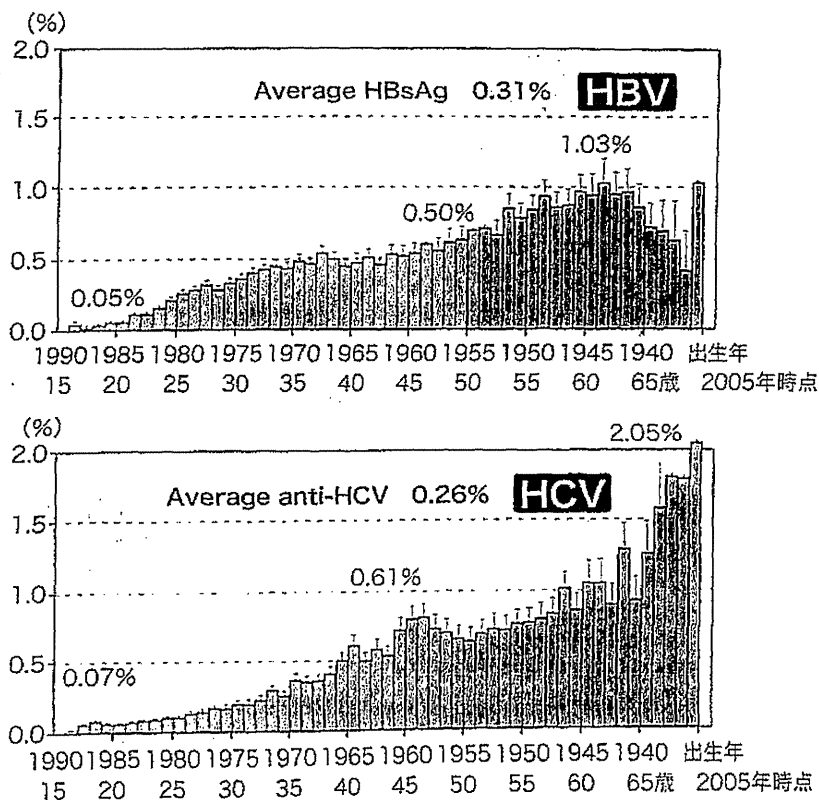


図3-2 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBs抗原陽性率とHCV抗体陽性率(2000年以後)
日本赤十字社 初回供血者 2001.1~2006.12 N=3,748,422 (Intervirology 2011; 54: 185-195)

界中の輸血後肝炎の主な原因はC型肝炎ウイルスであったこと、特に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WHOは報告⁷⁾している。わが国においても同様の状況であったと推定され、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ている⁸⁾。

輸血以外の水平感染によるHCV新規感染についてこれまでに得られた疫学的調査結果を示す。

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)を対象とした前向き調査⁹⁾では、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、HCV新規発生率は10万人年あたり1.86人(95% CI: 1.06~3.01人/10万人年)と推定された。女性のHCV新規発生率は10万人年あたり2.77人(男性: 同1.08人)と、統計学的な有意差は認められないものの、高い値を示す傾向が認められ、さらに20歳代と50歳代(3.21人/10万人年、6.02人/10万人年)でも高い傾向が認められている。

また、血液透析患者を対象とした多施設前向き調査成績¹⁰⁾では、3カ月以上の観察が可能であった2,114人の血液透析患者のうちHCV感染の新規発生数は16例であり、人年法によるHCV新規感染率は1,000人年あたり3.3人(95% CI: 1.7~4.9人/1,000人年)と推

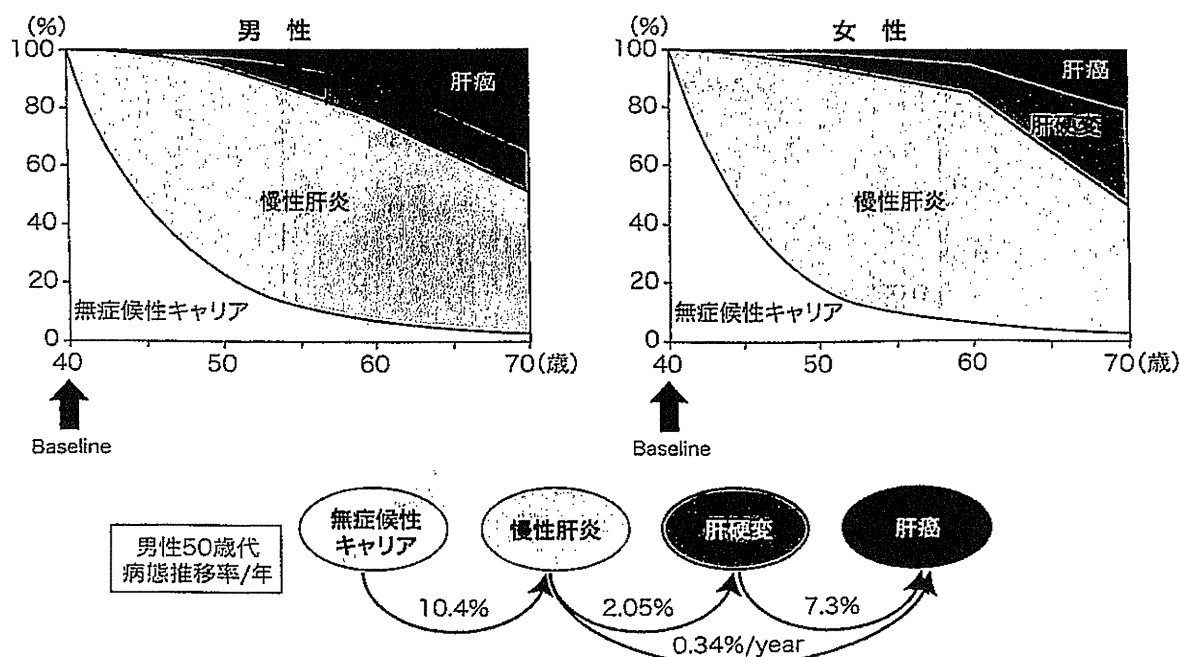


図4-1 HCVキャリアの自然史(natural course)生涯肝発癌率 Markovモデルによる推定
各病態への累積罹患率—抗ウイルス療法を行わない場合—(J Med Virol 70 : 378-386, 2003)

計された。

一般集団ではHCV感染の新規発生はごく稀であるが、血液を介する感染の可能性のあるハイリスク集団におけるHCV発生率は供血者集団と比較して10²倍程度高い頻度を示すことが明らかとなっている。女性の中高年齢層の新規感染確認調査、ハイリスクと考えられる集団のHCV感染防止対策は引き続き重要と考えられる。

一方、HCVの母子感染に関する1990年代の調査から報告された新規発生率は2～10%^{11,12)}と幅が大きく、調査地域や対象妊婦の背景因子の相異などにより異なることが明らかとなっている。感染成立には、分娩方法や児の免疫能、出産時の母体のHCV RNA量などが関与していることが示唆されるが、一般にはHCVの母子感染率は低率と考えられている。

6 肝炎ウイルス感染の病態の推移 —マルコフモデルによる推定—

HCVキャリアの病態推移について、長期臨床経過のデータをもとに数理疫学的手法(マルコフ確率モデル)を用いて治療介入の有無別に検討した結果を図4に示す。

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年代に通院していたHCVキャリア942例を対象に40歳を起点として推計した結果、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歳を過ぎる頃から肝発癌率が上昇し始め、70歳時点の累積肝発癌率は男性では約38%、女性では約20%に達することが明らかとなった(図4-1)¹³⁾。

さらに1991～2001年に献血を契機に見いだされ医療機関を受診したHCVキャリア1,018例について40歳を起点として推計

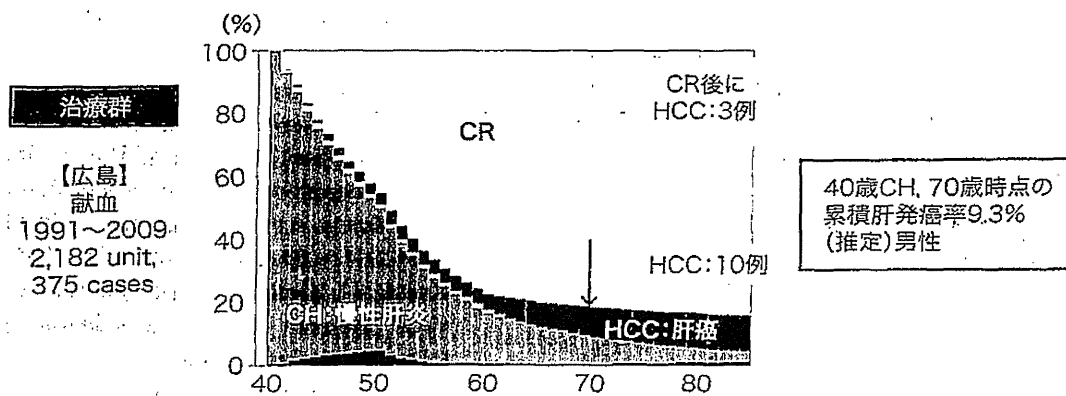


図4-2 献血を契機にみつかったHCVキャリアの病態推移
Markovモデルによる数理疫学的推定(男性)

(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)

した結果、抗ウイルス治療介入を施行した375例では、70歳時点には累積CR (complete response)率は82.1%、累積肝発癌率は9.3%となった(図4-2)。CR後に肝発癌例が3例見いだされているものの、現在、臨床試験が進行中あるいは認可申請中のDAAが広く適用されることにより、著効率がさらに上がることから累積肝発癌の割合は減少すると予測される。

7 今後の課題

わが国では、本項で述べてきたようにHCVキャリア率あるいはキャリア数の増加は認められていない。その原因としてはわが国の一般集団におけるHCV新規感染が低率であることに加え、コホート効果により高年齢層のHCVキャリア率がより低い年齢層の値にスライドすることにより、全体でのHCVキャリア率が低下したことが考えられる。しかし一方、アメリカでは20~30歳代を中心としたHCV新規感染率の上昇が報告されていることや、わが国においても女性20歳代50歳代の新規感染率が高い報告があ

ることから、2010年代の各種集団における新規感染率調査を行う必要性があると推察される。

わが国の肝炎・肝癌対策としては、すでに感染しているHCVキャリアを見いだし、適切な治療へ導入するための肝炎ウイルス検診の推進、未検査率の高い職域集団への介入が求められており、加えて、治療に至っていないキャリアへの対策が急務である。治療効果の高い新薬の導入を見据えた、組織的なHCVキャリアの掘り起こしとフォローアップ事業等の新たな治療導入対策への取り組みが必要とされている。

文献

- 1) World Health Organization. Hepatitis C (Fact sheet N164. Updated June 2013 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>))
- 2) Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD et al: Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 57: 1333-1342. 2013
- 3) 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/

- 4) 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
- 5) 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
- 6) 大規模集団のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み 平成21,22年度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 研究報告書, 2010, 2011.
- 7) World Health Organization : Hepatitis C (Global Alert and Response, 2002). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002 (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>)
- 8) Tani Y, Aso H, Matsukura H et al and JRC NAT Screening Research Group : Significant background rates of HBV and HCV infections in patients and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan: a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections. *Vox Sang* 102 : 285–293, 2012
- 9) Tanaka J, Mizui M, Nagakami H et al : Incidence 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
- 10) 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
- 11) Moriya T, Sasaki F, Mizui M et al : Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother* 49 : 59–64, 1995
- 12) 白木和夫 : HCV母子感染に関する研究, 厚生省非A非B型肝炎研究班, 平成7年度報告書, pp33–36, 1995
- 13) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K 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

* * *

B 型肝炎の疫学

— キャリア率, キャリア数について —

田中純子** 片山恵子*

要 旨

HBV 母子感染予防対策事業により, 1986 年以降に出生した集団の HBV キャリア率は極めて低い値を示している. 2つの大規模集団の資料をもとに算出した HBs 抗原陽性率を見ると, 全国いずれの地域も, 団塊の世代と考えられる 2005 年時点年齢換算で 55~59 歳前後の集団で緩やかな一峰性を示している. 「感染を知らないまま潜在している HBV キャリア」数は 903,145 人 (95%CI 83.7~97.0 万人) と推計されるが, さらに「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」と「受診, あるいは継続受診に至っていないキャリア」の把握が必要である. HBV 再活性化の可能性のある HBV 感染既往者は, 高年齢層になるに従いその割合が高いことが示された.

はじめに

世界保健機関 (WHO) の推計¹⁾では, B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染者は 20 億人, HBV 持続感染者 (HBV キャリア) は 3.5 億人, 約 60~100 万人の人々が HBV 関連肝疾患 (慢性活動性肝炎, 肝硬変や肝がん) により毎年死亡すると報告されている. また, HBV キャリア率 (HBs 抗原陽性率) が 8% を超えて高い値を示す地域は, 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とされ²⁾, 日本は 2% 以下の地域に属している.

我が国では社会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, 若い世代における肝炎ウイルスキャリア率は低い値を示すに至っており, 現在では 2009 年に施行された「肝炎対策基本法」を基盤とした肝炎ウイルスキャリアに対する種々の対策が進められている. 本稿では, 我が国の B 型肝炎に関する疫学調査成績をもとに, 現況と課題について示したい.

肝がん死亡とその成因

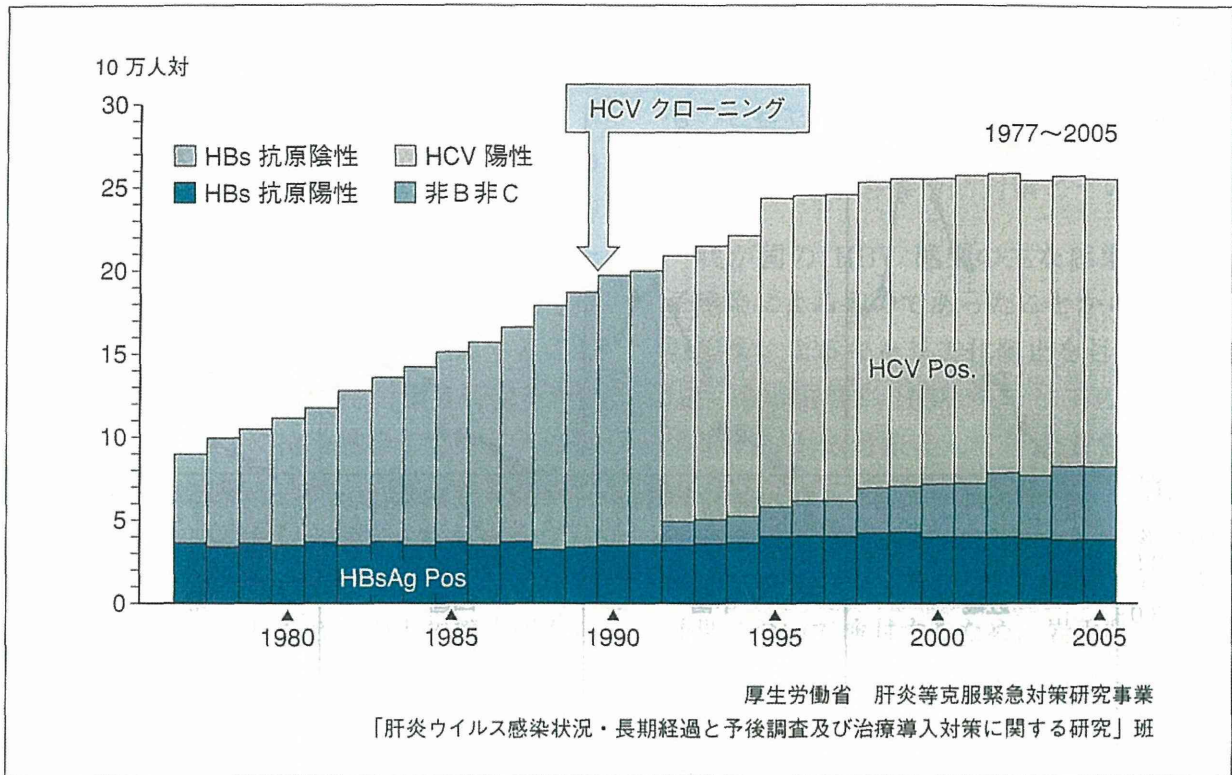
我が国における悪性新生物による死亡総数約 35.7 万人のうち, 「肝」(肝および肝内胆管) の悪性新生物による死亡は, 3.2 万人 (男性

* 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

** 同 教授

キーワード: 肝がん, HBV キャリア数,
HBs 抗原陽性率, HBV 感染既往者

図1 病因別に見た肝がんによる死亡数の経年的推移



HBV の持続感染に起因する肝がん死亡は、10 万人対 3～4 人と増減なく推移してきている。1970 年代から増加傾向であった肝がん死亡の大部分は、HCV の持続感染に起因するものである。

20,972 人、女性 10,903 人) と前年に比べてやや減少したが、肺 7.0 万人、胃 5.0 万人、大腸 4.5 万人に次いで、死亡数の上位から依然として 4 番目に位置している (人口動態統計 2011 年)。

我が国の肝がんの成因については、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³⁾をもとに、人口動態統計資料を用いて病因ウイルス別に推定した肝がん死亡の推移を示す (図 1)。

HBV の持続感染に起因する肝がんの死亡割合は、1980 年代から現在に至るまで 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とが特徴的である。一方で、1970 年代から 2000 年代にかけて肝がん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) の感染の診断が可能となった 1992 年以降、そ

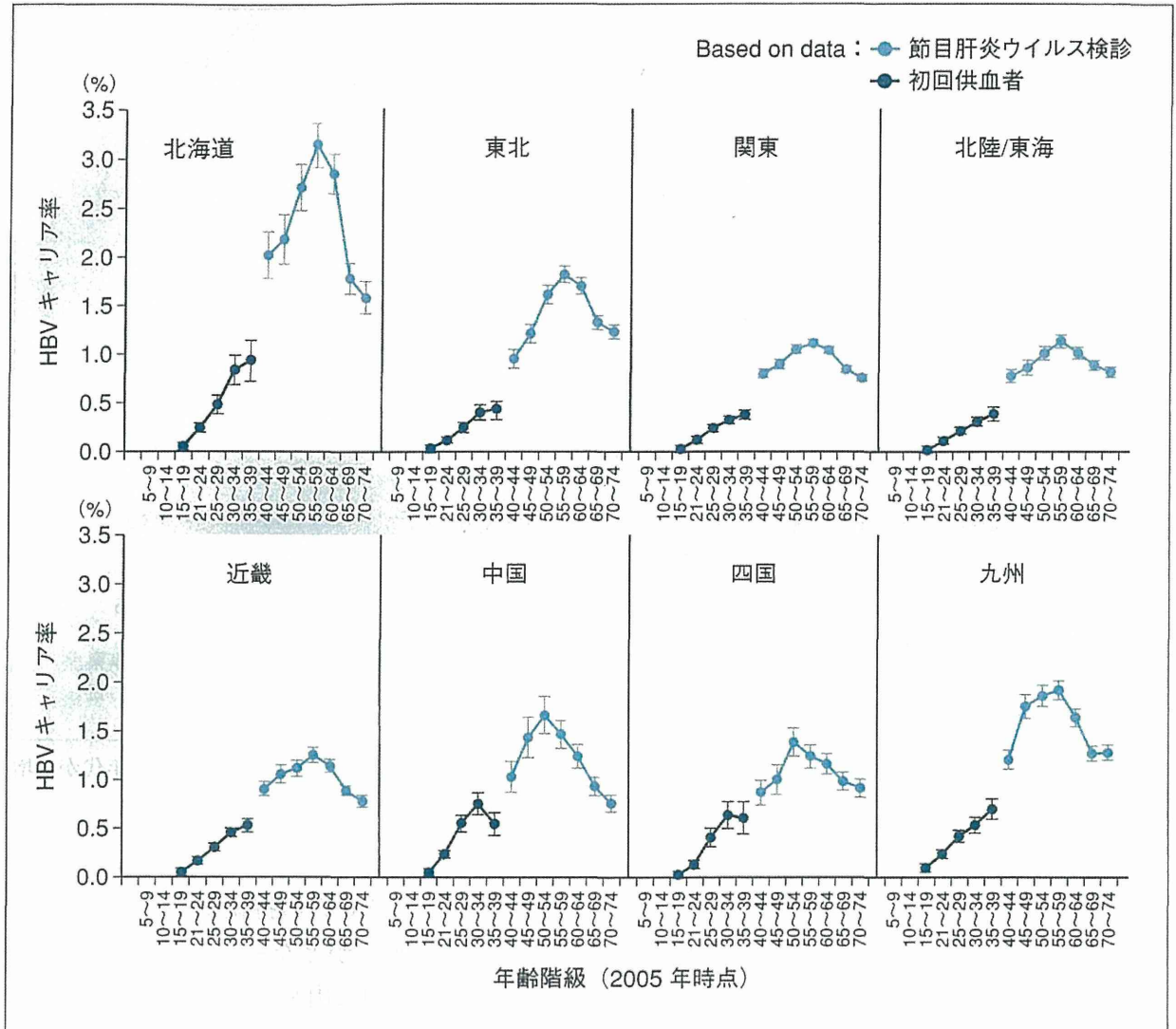
のほとんどが HCV の持続感染によるものであることが明らかとなった。また 1998 年以降、非 B 非 C 型に由来する肝がんによる死亡の割合が肝がんの 10～15% を占め、徐々に増加傾向にあり、その原因については非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) との関連⁴⁾⁵⁾や、自然経過の HBs 抗原消失例との関連も考えられる。

大規模集団から推定される地域・年齢階級別の HBV 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・年齢階級別に見た HBV キャリア率 (HBs 抗原陽性率) を示す⁶⁾ (図 2)。

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

図2 地域別・年齢階級別に見た HBV キャリア率 (文献⁶⁾より改変引用)



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している。

の初回供血者 3,748,422 人, もう1つは, 2002年から5ヵ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 人である。

図に示した 2005 年時点の年齢換算 40 歳以下の HBV キャリア率は初回供血者集団から得た値を, また 40 歳以上の HBV キャリア率は節目検診受診者集団から得た値を用いている。

HBV キャリア率は, 8 地域ともに団塊の世代と考えられる 55~59 歳前後の年齢層で緩やかな一峰性を示している。北海道, 東北, 九州, 中国地域では, 全国平均 (55~59 歳

前後 1.4%) よりもやや高い値が認められている。年齢階級とキャリア率の関係は, 地域によって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。いずれの地域も, 2005 年時点年齢換算で 19 歳以下では極めて低い HBV キャリア率を示していることが分かる。

感染を知らないまま社会に潜在する HBV キャリア数の推計

肝炎ウイルスに持続感染している人 (キャリア) がどのくらいい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 (bur-

den) を測るうえでも重要であり、また、肝がんへ進行する可能性のある人数の規模や地域・年齢偏在を把握することは、治療戦略や肝がん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く、特に HBV の持続感染者の場合は肝臓の状態が進行してもなかなか自覚症状が現われないという特性を持っているため、その数を正確に把握することは困難と考えられる。厚生労働省研究班⁷⁾では、肝炎ウイルスに持続感染している人の社会での存在状態別の人数の把握を、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。

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903,145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。一方、この数値は、1990年代後半の初回供血者大規模集団を用いて同様の方法で行った推計値(15～69歳；96.8万人)⁸⁾と比較すると少ないことが認められる。2000年以降に開始された肝炎ウイルス検診など、さまざまな場所での検査の機会が増えたことに加え、肝炎ウイルス感染についての知識が普及したことにより、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」数が減少したと考えられる。

なお、社会に存在する肝炎ウイルスキャリアの全体数の把握には、さらに「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」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」、「新規感染によるキャリア」の把握が必要であり、さまざまなアプローチで検討が行われているとこ

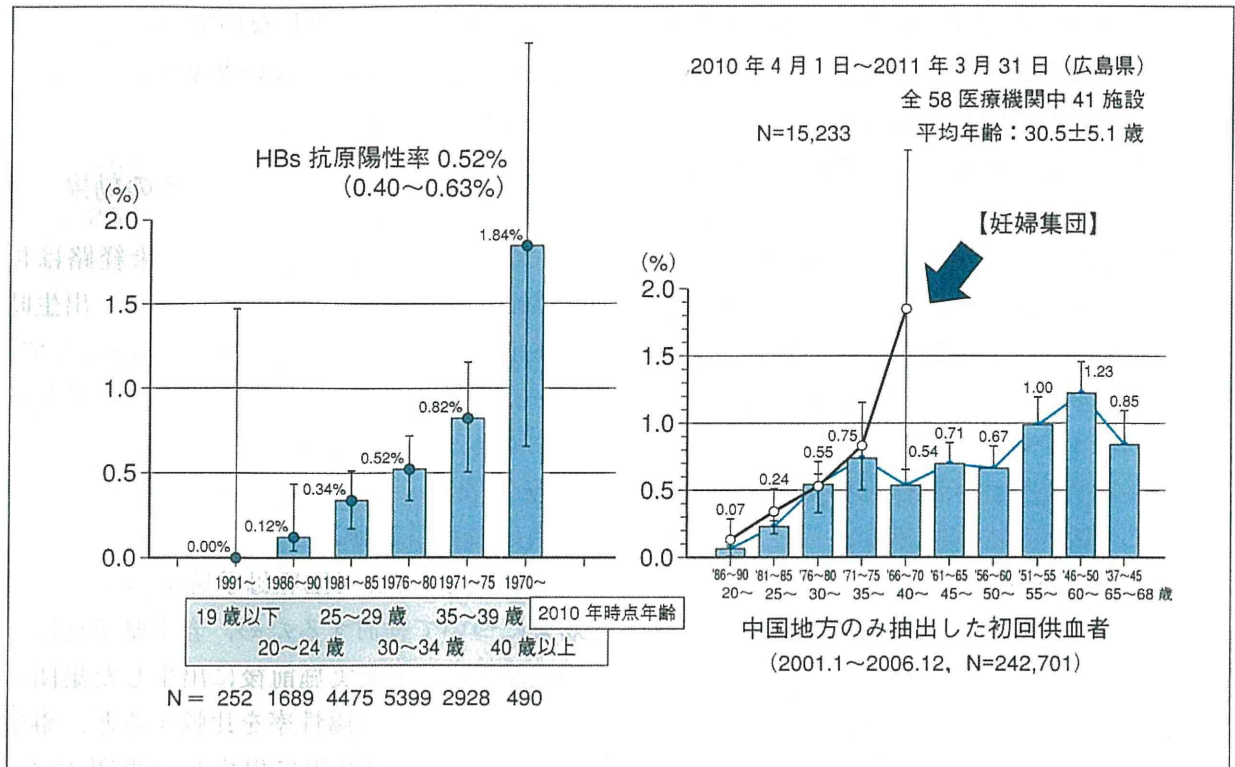
ろである。HBV キャリアに関しては、特に「感染を知ったが受診しないでいる、あるいは継続受診に至っていないキャリア」が多いものと推察されている。

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、HBe 抗原陽性の 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 HBV ワクチンと HBIG 投与による HBV 母子感染防止事業が、1986年1月から全国規模で実施された。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⁹⁾から事業実施前後に出生した集団における HBs 抗原陽性率を比較すると、事業実施前1978～1980年に出生した集団10,437例では0.75%であるのに対し、治験開始から事業開始直前1981～1985年までに出生した集団20,812例では0.22%、事業開始後の1986～1994年に出生した集団56,212例では0.04%と激減していることが明らかとなっている。また、この集団別に HBs 抗体陽性者に占める HBc 抗体陽性率を比較すると、HBV 母子感染防止事業実施前の集団では81.9%と高い値を示したが、実施後では11.0%を示しており、実施後の HBs 抗体獲得者のほとんどがワクチン接種によるものであることが明らかとなった。この結果と HBs 抗原陽性率の減少と併せて、HBV 母子感染防止事業が効果的に実施されたことが示されている。

事業の対象となった1986年以降に出生した集団は最年長で26歳を迎えており、この世代が肝発がん年齢を迎える今から15年(1986年出生集団が40歳を超える2027年～)前後から、HBV の持続感染による肝がんは減少していくと推察される。

図3 妊婦集団における年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率



平均年齢 30.5 歳の妊婦集団における HBs 抗原陽性率は 0.52% であり、年齢階級が高い集団ではより高い値を示し、年齢が若い集団では極めて低い HBs 抗原陽性率を示している。

妊婦集団および職域集団における HBV キャリア率および HBV 感染既往率

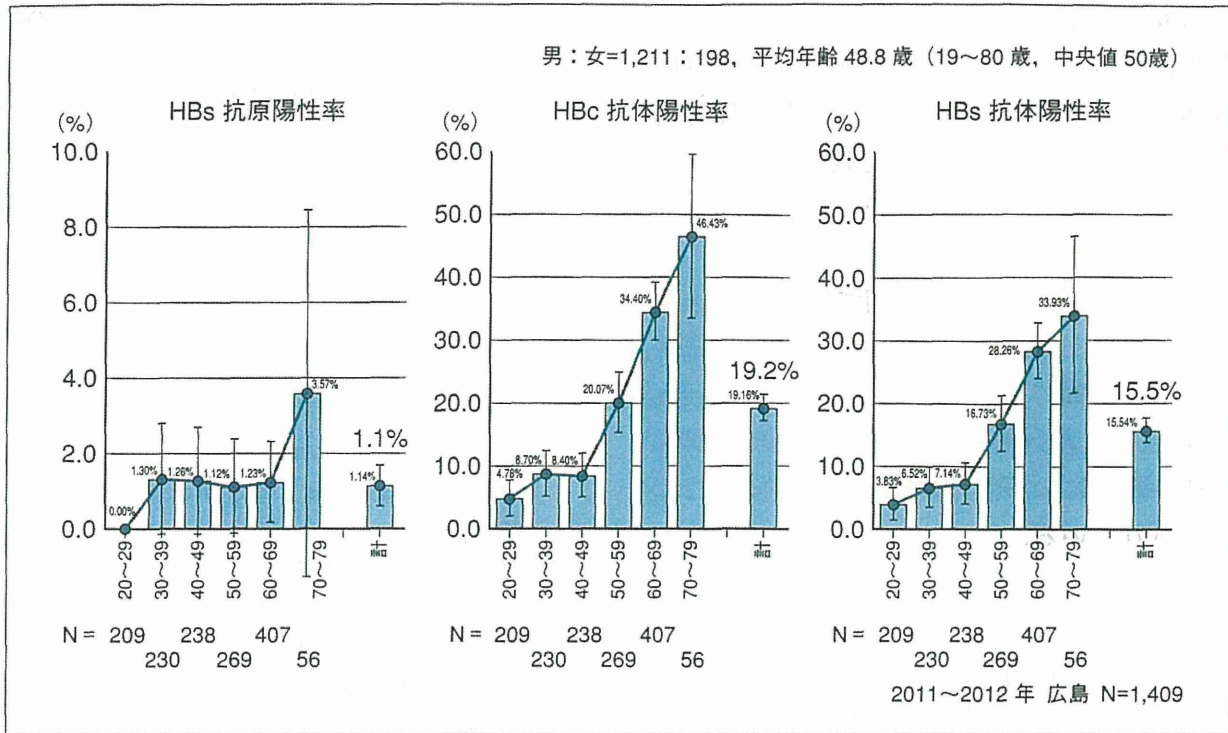
本項では妊婦集団および職域集団における HBV 感染状況を示す。

広島県域の産婦人科を有し分娩を行っている 41 施設（該当病医院は全 58 施設）で分娩をした 15,233 人（平均年齢 30.5 ± 5.1 歳、前年 2009 年の出生数 25,596 人の 60% に相当）を解析対象とした（2010 年度）¹⁰⁾（図 3）。HBs 抗原陽性率は、全体では 0.52%（95%CI 0.40～0.63%）であるが、年齢階級の高い集団で高い値を示す傾向があり、1986 年以降に出生した年齢の若い集団では HBs 抗原陽性率は 0.0～0.12% と低く、わずか 2 例であった。一方、日本赤十字血液センター 2001～2006 年の初回供血者集団から中国地方のみ抽出して HBs 抗原陽性率を算出すると、5 歳刻みの出生年別にはほぼ同等の値を示してい

ることが分かる。これらのことから、若い世代における女性の HBV キャリア率は低率であることが明らかとなった。

一方、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¹¹⁾では、対象者となった 1,409 人（男性 1,211 人、女性 198 人；平均年齢 48.8 ± 14.1 歳、19～80 歳）において、HBs 抗原陽性率は 1.1%（95%CI 0.58～1.69%）であった。年齢階級別に見ると、20～29 歳では 0.0%，70～79 歳では 3.6% であったが、年齢階級別に差は認められなかった（図 4）。HBs 抗体陽性率は 15.5%（95%CI 13.7～17.4%）、HBc 抗体陽性率は 19.2%（95%CI 17.1～21.2%）であり、HBs 抗体陽性率および HBc 抗体陽性率ともに年齢階級が高くなるに従って高い値を示した。同集団での HBV 曝露率を HBs 抗体と HBc 抗体の組み合わせによりみると、感染既往の可能性のあるのは対象全体の 19.5%（95%CI 17.4～21.6%）であった。

図4 職域集団における年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率、HBc 抗体陽性率、HBs 抗体陽性率



平均年齢 48.8 歳の職域集団における HBs 抗原陽性率は 1.1% であり、HBc 抗体陽性率は 19.2%、HBs 抗体陽性率は 15.5% であった。HBc 抗体および HBs 抗体陽性率は、年齢階級が高い集団ではより高い値を示している。

また、厚生労働省疫学班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、平成 22 年 4 月から 24 年 3 月までの初回供血者 1,079,341 人（男性 619,582 人，女性 459,759 人）の HBc 抗体陽性率は 1941～1945 年出生集団が最大値を示しており（男性約 23%，女性約 18%），出生年が若くなるとともに低い値を示している¹²⁾。

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検出を目的として、1999 年から核酸増幅検査 (NAT) を導入している。現在は 20 人分の血清をまとめて検査する「20 本プール NAT 検査」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。

Yoshikawa らの報告¹³⁾によると、2006 年

10 月から 2007 年の全献血者 4,959,541 人のうち、HBs 抗原陽性であった 1,979 例中 genotype の検討が可能であった 1,887 例について HBV genotype の頻度と分布を調べている。HBV genotype C であったのは 62.6%，genotype B が 30.8%，genotype A が 5.6% であり、慢性 B 型肝炎症例における genotype A の割合とほぼ同一であった。

さらに、同対象 1,887 例の HBV genotype の都道府県別の分布を見ると¹⁴⁾，genotype B が 60% 以上を占めた県は秋田，山形，新潟，沖縄であった。genotype B と genotype C の分布に明らかな差を認めなかった都道府県は北海道，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 が優位な県が見られるほか，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