

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。

また、IgM HBc 抗体陽性例は 1,887 例中 61 例 (3.23%) であり、IgM HBc 抗体陰性例および慢性 B 型肝炎症例と比較して感染早期例 61 例に占める genotype A の割合は 21.7% と高いことが示されている。

我が国の慢性 B 型肝炎症例では HBV genotype C と B が大部分を占めているが、急性 B 型肝炎症例では欧米に多いとされる genotype A による割合が増え、これまでと異なる感染経路による感染が起こっていることが示唆されている。

おわりに

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 キャリア率は低いことから、引き続き HBV 母子感染予防対策が講じられた場合、我が国の垂直感染による 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の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ていることから、一般集団および高リスク集団での HBV 感染予防対策を行っていく必要がある。また、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。

文 献

- World Health Organization Fact Sheet, July 2012.
- Yang B: International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008.
- 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.
- Hashimoto E, et al: Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepatol Res* 42 (1): 1-14, 2012.
- Okanoue T, et al: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 26 (Suppl 1): 153-162, 2011.
- 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. *Intervirolgy* 54 (4): 185-195, 2011.
- 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. 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 研究報告書, p169-177, 2010.
- 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. *Intervirolgy* 47 (1): 32-40, 2004.
- 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 研究報告書, p179-198, 2010.
- 妊婦集団における肝炎ウイルス感染 (HBV/HCV) 状況調査. 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 研究報告書, p35-38, 2012.
- 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. 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 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, 2013. (予定)
- 初回献血者における HBV 曝露率. 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 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, 2013. (予定) Transfusion 49 (7): 1314-1320, 2009.
- 13) Yoshikawa A, et al: Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. 14) 田中昌子, 他: 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.
-

Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in Japan

Junko Tanaka, Keiko Katayama

Department of Epidemiology Infectious Disease Control and Prevention,
Hiroshima University Institute of Biomedical and Health Sciences

ウイルス肝炎と肝癌の撲滅を目指した実地診療のすすめかた

C型肝炎はどのように日本で蔓延し肝癌をもたらしたのか—肝癌抑制の実地診療のすすめかた—

田中純子

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 / たなか・じゅんこ

はじめに

ウイルス性肝炎の病因ウイルスの一つであるC型肝炎ウイルス(HCV)は1989年になってHCV遺伝子の一部がクローニングされた、肝炎ウイルスの中では新しいウイルスである。その後、世界中で急速にその測定系の開発と普及が推進された。

World Health Organization (WHO) は、HCV関連抗体検査が輸血用血液のスクリーニングとして広く導入されはじめる1992年以前には、世界中の輸血後肝炎の主な原因はHCVであり、特にアメリカ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¹⁾している。1990年代に入ると、肝炎ウイルスの検査や調査などが広く行われ、徐々に社会におけるC型肝炎ウイルスの感染状況が明らかとなってきた。

C型肝炎ウイルスは、HCVに感染しているヒトの血液に感受性のある個体が曝露することにより感染が起こる。HCVに感染すると、約30%は一過性の感染で治癒するが、約70%が持続感染状態(キャリア化)になるといわれている。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その集団におけるHCVキャリアの累積が起こり、HCVキャリア率がきわめて高くなる可能性があると考えられる。

世界全体ではHCVキャリア率は平均約2%、毎年300~400万人が新規にHCVに感染し、

HCVに持続感染している人は約1.5億人と試算²⁾され、年間35万人以上がHCV関連の疾患で死亡していると推定されている。

本稿では、わが国におけるC型肝炎ウイルスによる感染状況を示すとともに、輸血後肝炎発生率、HCV新規感染率、HCVキャリア数の状況、対策について述べてみたい。

肝癌死亡とその成因—日本と世界の状況—

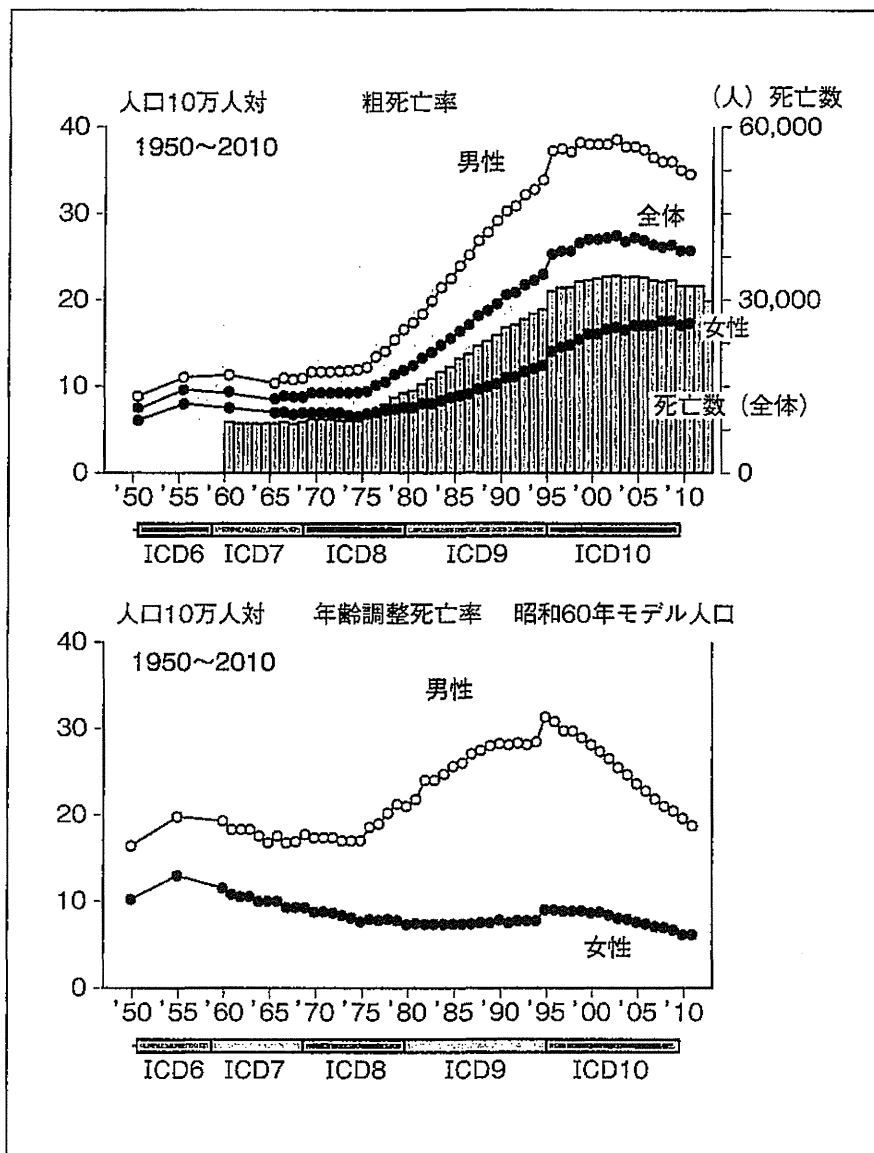
わが国における死因は、1981年以降ほぼ30年にわたり悪性新生物が第1位を占めている。最新(2011年)の人口動態統計資料によると総死亡数1,253,066人のうち、1位：悪性新生物357,305人(28.5%)、2位：心疾患194,926人(15.6%)、3位：肺炎124,749人(10.0%)、4位脳血管疾患123,867人(9.9%)となり、脳血管疾患と肺炎の順位が入れ替わった。

悪性新生物による死亡を部位別にみると、「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡は、前年に比べやや減少し3.2万人(男性20,972人、女性10,903人)であったが、依然として部位別にみた同死亡数の上位から4番目(肺7.0万人、胃5.0万人、大腸4.5万人)に位置している。

わが国の肝癌による死亡の年次推移を図1に示す。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)であった死亡数は、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、

- 1992年以前には、世界中の輸血後肝炎の主な原因はHCVであり、特にアメリカにおける輸血後肝炎の90%はHCVによるものであった。
- 世界全体ではHCVキャリア率は平均約2%、毎年300~400万人が新規にHCVに感染し、HCVに持続感染している人は約1.5億人。
- わが国の肝臓による死亡数：男性の肝臓死亡は女性の約2倍の高値を示すが、2002年以後、男性では減少傾向が、女性では依然として微増状態。
- 肝臓死亡の年齢調整死亡率は、男女とも減少傾向。

図1 わが国における肝臓による死亡の推移



若干の減少あるいは横ばい状態を保っている。男性の肝臓死亡は女性の約2倍の高値を示すが、2002年以後、男性では減少傾向が、女性では依然として微増状態にある。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。

なお、国立がん研究センターの資料(がん対策情報センター癌情報サービス)によると、

- B型肝炎ウイルス(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。
- 現在でも肝癌死亡の約7割がHCVの持続感染に起因している。
- 1998年以降、非B非C型に由来する肝癌による死亡の割合が肝癌の10~15%を占める。

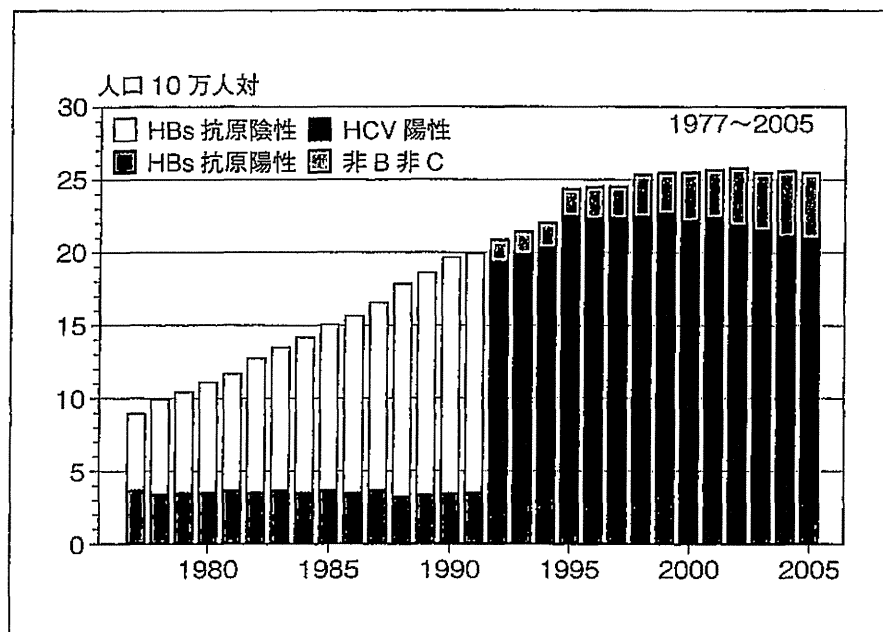


図2 成因別にみた肝細胞癌死亡の推移—推計値—
(厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計全国原発性肝癌追跡調査報告より推計)

2005年の肝癌罹患者数は男性では28,729人、女性では13,465人、計約4.2万人と、肝癌実死亡数よりもやや多い値を示している。男性は女性の2倍多い肝癌罹患(発生)がみられ、この傾向は世界においても同様である³⁾。

次に、病因ウイルス別にみた肝癌死亡の推移について、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(1982~2009)と人口動態統計資料を用いて推定したものを示す(図2)。

B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝癌の死亡割合は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。一方、1970年代から2000年代にかけて肝癌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、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みてとれる。すなわち、現在でも肝癌死亡の約7割がHCVの持続感染に起因していることがわかる。また、1998年以降、非B非C型に由来する肝癌による死亡の割合が肝癌の10~15%を占め徐々に増加傾向にあり、その原因についてはnon-alcoholic steatohepatitis (NASH)との関連も示唆されている^{4,5)}。

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)による死亡の地理的分布状況および経年推移の把握を目的として、厚生労働省疫学研究班では、指定統計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

- 2001～2005年では、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、特に中国・四国・九州地域の肝癌死亡が高い傾向がある。
- わが国では地域と時期により異なった肝癌死亡の変遷が観察される。
- 1975年代以後、肝癌死亡の増加がみられたのはHCVの持続感染に起因する肝癌が増加したことが原因であると推測できる。

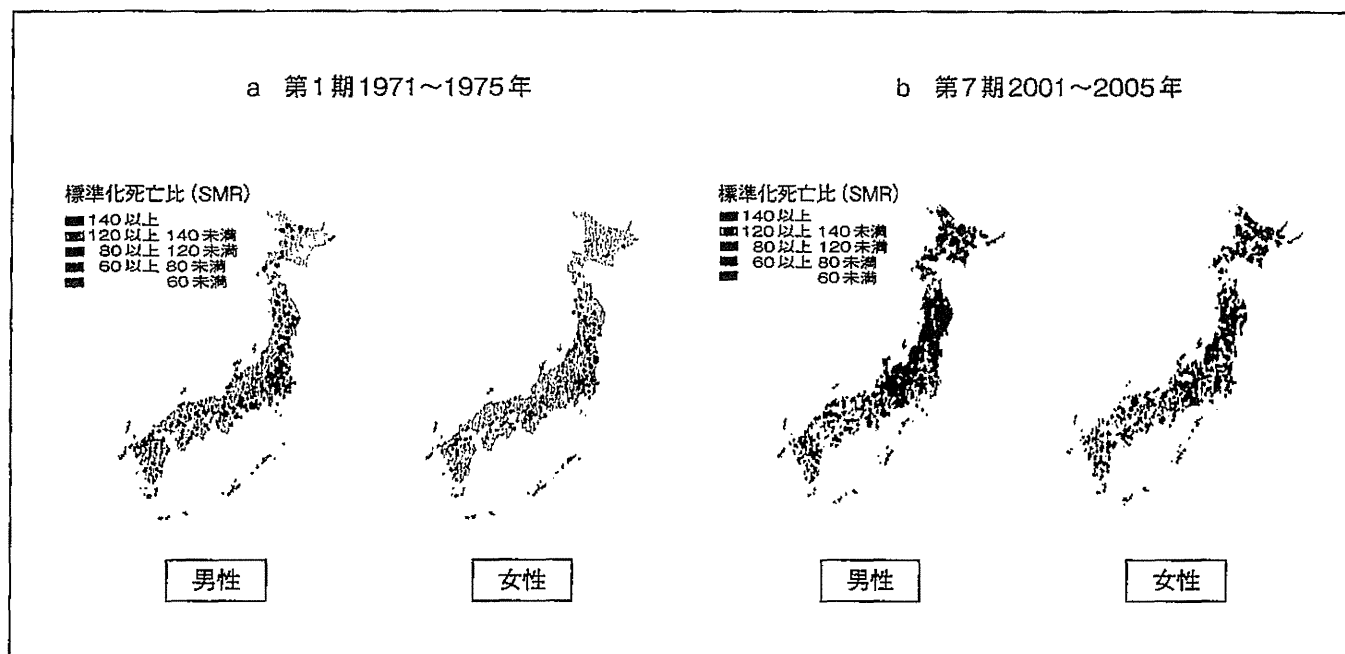


図3 市町村別にみた肝癌年齢調整死亡比(Bayesian method)の経年推移

定量による)を1971年から2005年までの7期別に算出している。図3に、第1期1971～1975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しているが、1971～1975年(第1期)では肝癌死亡の顕著な地域差は認められない。この時期は、図1および図2を参考にすると、肝癌死亡は人口10万人あたり10程度と低く、その成因はHBVの持続感染に起因するものが約4割と多くを占めていることがわかる。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ており、特に中国・四国・九州地域の肝癌死亡が高い傾向がある。この時期の

肝癌死亡は人口10万人あたり27程度と高く、HBVの持続感染に起因するものが約1.5割すなわちHCVの持続感染に起因するものが約7割と多いことがわかる。

このようにわが国では地域と時期により異なった肝癌死亡の変遷が観察され、1975年代以後、肝癌死亡の増加がみられたのはHCVの持続感染に起因する肝癌が増加したことが原因であると推測することができる。

一般集団におけるC型肝炎ウイルス感染状況

一般集団におけるC型肝炎ウイルスの感染状況を把握するため、2000年以後に得られた二

- 40歳以下の年齢集団のHCVキャリア率は初回供血者集団を元に、40歳以上の年齢集団のHCVキャリア率は節目検診受診者集団の資料を元に算出。
- HCVキャリア率は、8地域ともに高年齢層において高い値を示す。

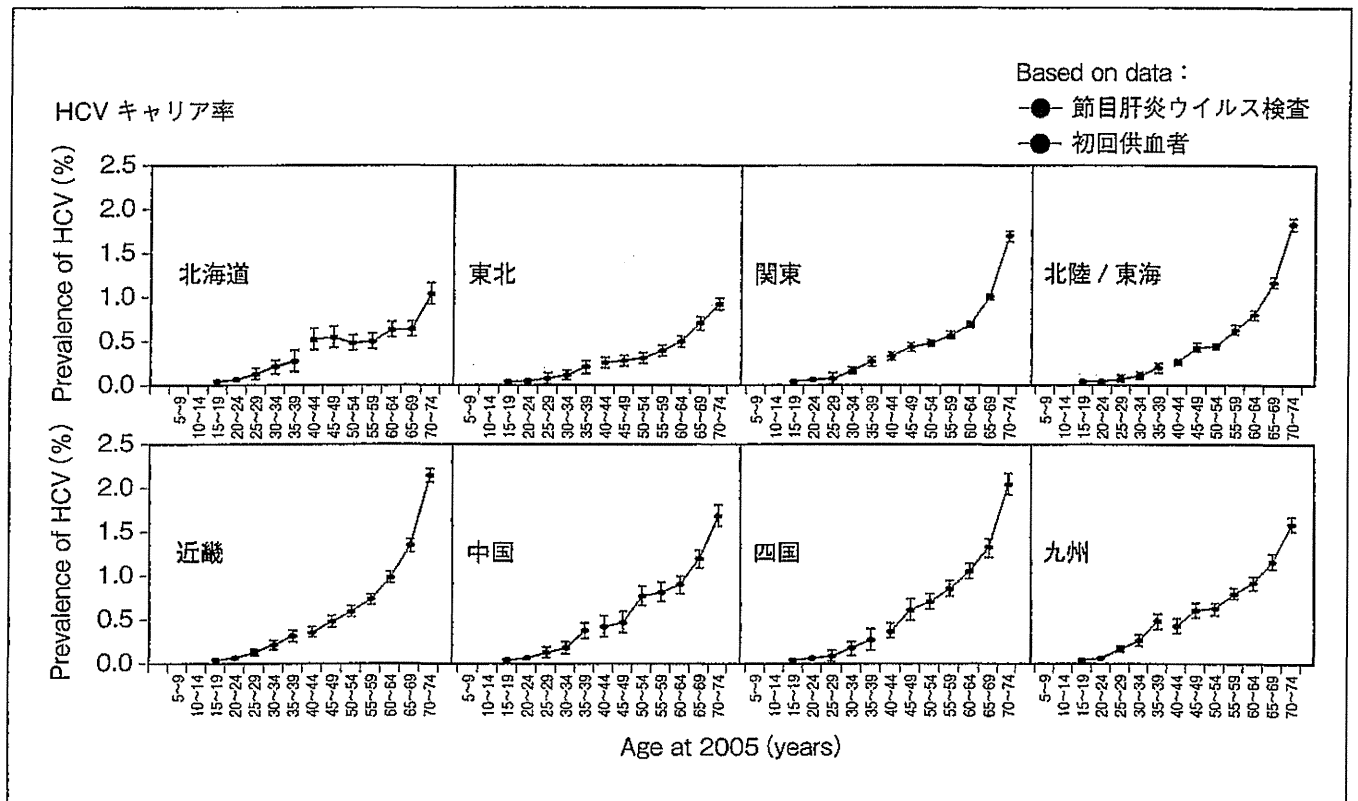


図4 8地域別年齢階級別にみたHCVキャリア率
(文献6)より引用)

つの大規模集団の特性を考慮して算出・推計した8地域別5歳刻みの年齢階級別にみた肝炎ウイルスキャリア率(HCVキャリア率)を示す⁶⁾(図4)。

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2001年から2006年の6年間の初回供血者3,748,422人、もう一つは、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、HCV検診受診者6,304,276人である。

日本赤十字血液センターの献血時のスクリー

ニング検査は、輸血用血液の安全性確保のために行われるものであり、全国一律の基準、同一の試薬を用いて精度を維持し判定されている。また、節目・節目外検診は、老人保健法の住民検診に組み込まれた形で、公的補助により肝炎ウイルス検査(C型肝炎ウイルス検査、B型肝炎ウイルス検査)が行われたものであり、全国統一の検査手順に従って判定されたものである。図4に示した40歳以下の年齢集団のHCVキャリア率は初回供血者集団の資料を元に、また、40歳以上の年齢集団のHCVキャリア率は、

- 1992年以前には、HCV感染の主な感染経路は輸血によるものであった。
- 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。
- 地域によってHCVの新規感染率の多寡には相違がある可能性が示唆される。

節目検診受診者集団の資料を元に算出している。

HCVキャリア率は、8地域ともに高年齢層において高い値を示すが、特に、肝発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、すなわち近畿、中国、四国の地域では約2%と、北海道や東北地域の1%程度と比較して特に高い値を示しており、前項で示した肝癌死亡の高い地域と合致していることがわかる。

輸血後肝炎発生率の推移について

HCV感染の経路は、HCVに感染している血液や血液製剤、臓器の提供を受けること、HCVに汚染された注射筒や針を用いて点滴など処置をされること、静注の覚醒剤を用いることなどであるとWHOにより指摘されている。冒頭に記述したように、HCV抗体検査が輸血用血液のスクリーニングとして導入・普及しはじめる1992年以前には、HCV感染の主な感染経路は輸血によるものであったことが容易に推察される。

わが国の輸血後肝炎発症率の推移を示す(図5)。1960年代半ばまで、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に切り替えが完了した1968年には16.2%までに減少し、その後各種スクリーニング検査の導入により1990年までには全血の2~3%にみられるにすぎない状態にまで改善されている。さらに、世界に先がけて導入されたHCV抗体測定系(第一世代)に続き、1992年には感度、特異度ともにすぐれた第二世代のHCV抗

体測定系が導入され、1999年には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。この40数年の間に、HCVの主な感染経路であった輸血による感染は急激に減少・ほぼ消滅したといえる。

HCVの新規感染率について

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。

広島県赤十字血液センターにおける1994年から2004年までの供血者418,269人(総献血本数1,409,465本)を対象として、期間内に複数回献血をした218,797人のうち、新たなHCV感染が確認されたのは16例であり、新規発生率は10万人年あたり1.86人(95%CI:1.06~3.01人)⁷⁾であった。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⁸⁾(1.8/10万人年、95%CI:0.4~5.2人)とほぼ同等の値であった。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ていた。大阪の供血者集団を対象とした1990年代前半の調査では、広島と同集団と比較してやや高い値を示しており、地域によってHCVの新規感染率の多寡には相違がある可能性が示唆されている。

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ヵ月以上の観察が可能であった

- 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。
- 血液を介する感染の可能性のある集団などにおける新規発生のリスクは 10^2 倍程度高い。

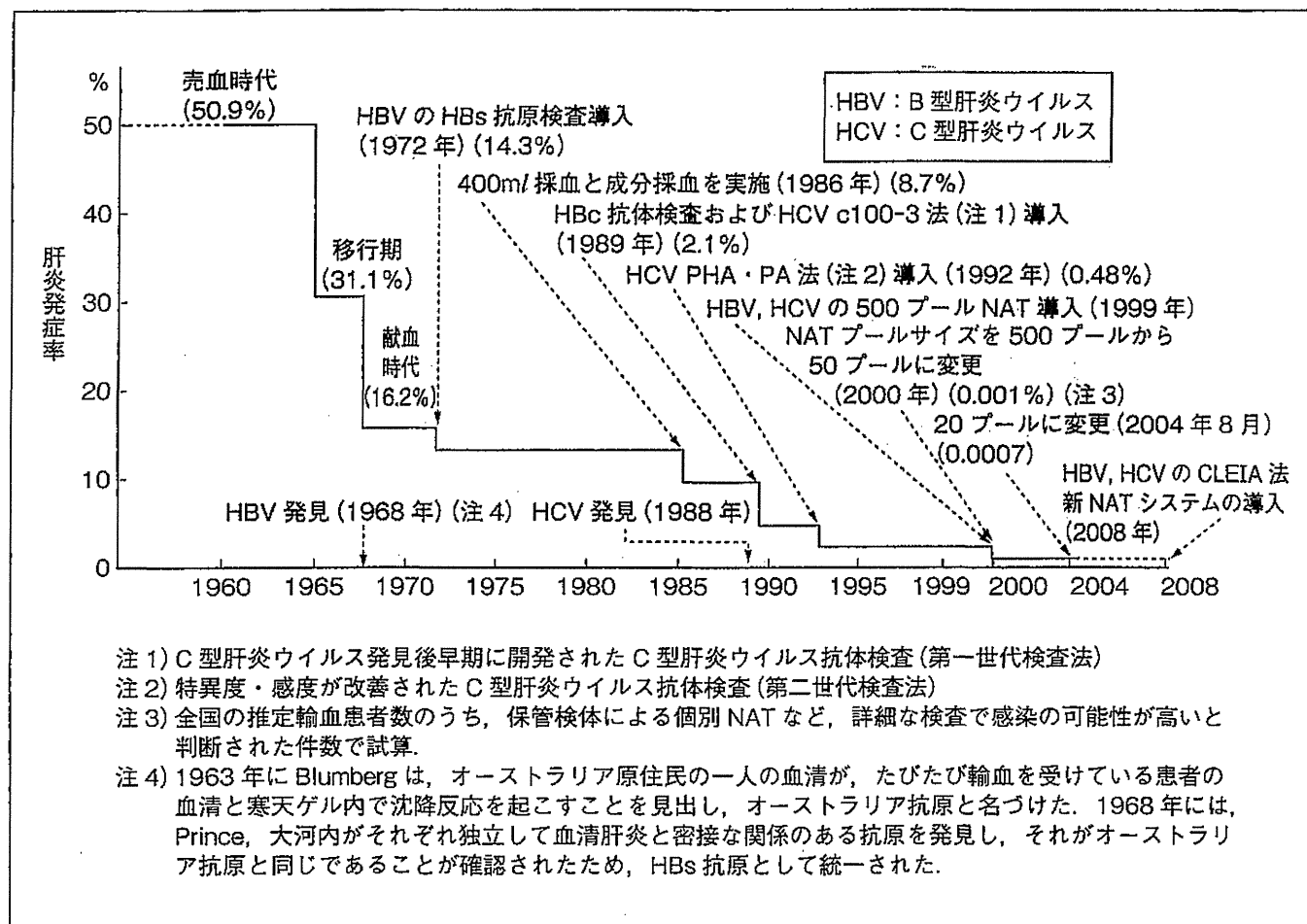


図5 日本における輸血後肝炎発症率の推移

(「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)

2,114人中 HCV キャリアの新規発生数は16例であり、HCV 新規感染率は3.3人/1,000人年(95% CI: 1.7~4.9人)であった。

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一方、血液を介する感染の可能性のある集団などにおける新規発生のリスクは 10^2 倍程度高いことが示されていることから、引き続き

HCV 感染防止対策は重要であるといえる。

HCV キャリア数の把握

HCV 持続感染者(HCV キャリア)がどのくらいの規模で社会に存在するのかについて人数規模や地域年齢偏在を把握することは、社会に対して疾病が与える規模(burden)を測るうえでも、また、対策を講じるうえでも重要である。

- 検診などで陽性と判定されても、医療機関を受診する割合が低いことが現時点の問題点。
- 「感染を知らないまま潜在している HCV キャリア」に対して積極的に肝炎ウイルス検査を推進することが重要であるが、検査後「陽性」と判定された場合、肝臓専門医による診断と医療機関への継続受診が重要。
- マルコフの過程モデルによる推定では、治療介入を行わない場合、男性では 50 歳、女性では 60 歳を過ぎるころから肝発癌率が上昇する。

表 1 HCV 感染の新規発生率(1988～2004)

	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 ※抗体陽転	59	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)

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れにくい、という特性を持っているため、なかなか肝病態別の数を把握することはむずかしい。

既述した二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、HCV キャリア数は 807,903 人(95% CI: 68.0～97.4 万人)と算出⁶⁾される。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。

「感染を知らないまま潜在しているキャリア」に対しては、積極的に肝炎ウイルス検査を推進することが重要であると同時に、検査後に陽性と判定された場合の医療機関受診へのシエマを構築することも大事である。検診などで陽性と判定されても、医療機関を受診する割合が低いことが現時点の問題点として指摘¹⁰⁾されている。

献血を契機に偶然に発見された HCV キャリアのうち医療機関へ受診した 1,019 例(平均年齢 45.3 歳)の初診時の肝病態の内訳¹¹⁾をみると、肝病態が慢性肝炎以降に進展していたのは肝癌症例も含み 54% と半数を超えていたこと、また、治療介入を行わない場合には、マルコフ過