

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	関連
86) 熊田 卓, 多田 俊史, 金森 明, 豊田 秀徳, 乙部 克彦, 川島 望, 今吉 由美, 竹島 賢治	【CEUS Trend View 2013 造影超音波検査の有用性と適応のひろがり-肝腫瘍、乳腺腫瘍診断を中心に:他の領域への臨床応用の可能性も含めて-】 肝腫瘍の造影超音波 肝腫瘍の造影超音波診断 鑑別診断	INNERVISION	28(3)	6-10	2013	

IV. 研究成果の刊行物

平成25年度

【書 籍】

□ II. 肝臓

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

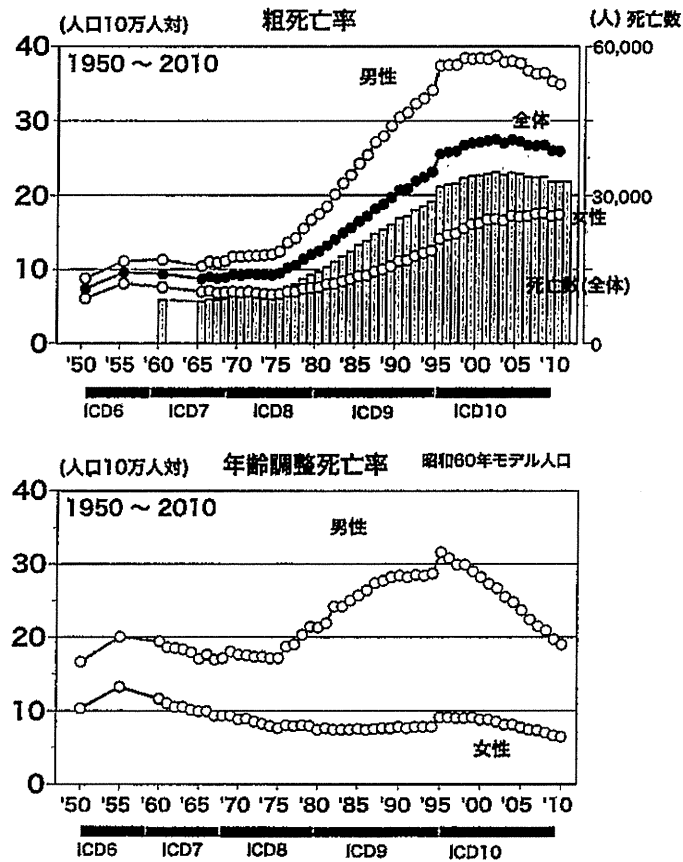


図1 わが国における肝臓による死亡の推移
(昭和50年～平成21年人口動態統計²⁾)

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、男性の肝臓死亡は女性の約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⁾。

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

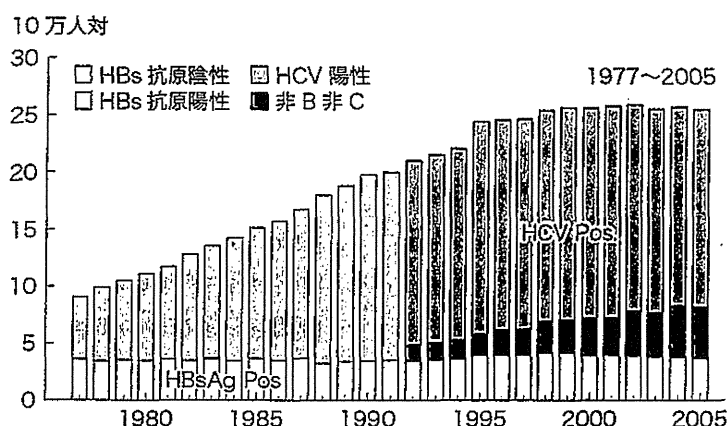


図2 肝臓による死亡数の経年的推移

(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」班より、試算：May, 2011 J.Tanaka)

肝臓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臓が増加しているものの、依然として肝臓死亡の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、肝臓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。

世界における肝臓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、肝臓は男性では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)^{9,10)}。一方、国立がん研究センターの資料¹¹⁾ (2005年)によると日本の肝臓罹患患者数は、

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倍の肝臓罹患 (発生) が認められている。

肝臓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臓死亡率はその地域の肝臓の罹患率 (発生率) と類似した値を示している。また、肝臓の発生リスクは、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、地域別にみた肝臓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。肝臓は世界的にみると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⁾。年齢調整した肝臓罹患率は、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、肝臓罹患率にはいずれも地域も男女差が認められるが、特に

高度疫症地区において著しいとの指摘もある。

肝臓の成因については、肝臓症例に占める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、これまで肝臓罹患率が低いとされていた地域でも近年、肝臓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、肝臓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臓死亡が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臓対策の根幹となる。

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でいる、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感染に起因した肝臓が増加傾向^{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、この集団が肝臓発症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)が中心となって肝臓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/kakutei11/>
- 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癌情報サービス」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 Organisation 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.

B型肝炎に関する疫学調査の最新情報

Morbidity surveys on hepatitis B virus in Japan



田中純子

Junko TANAKA

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

◎厚生労働省研究班(肝炎の疫学研究班)が行ってきた調査研究を中心に、B型肝炎に関する疫学調査の最新情報を紹介する。わが国の成人におけるB型肝炎ウイルス持続感染者(HBVキャリア)の年齢階級別、地域別にみた分布は、団塊の世代に1~2%のピークをもつこと、近畿以西および東北、北海道で高く、東海~関東以北で低い値を示すこと、全体では2%を超えないことが明らかとなった。HBV母子感染防止事業実施以後に出生した集団におけるHBVキャリア率は、初回供血者集団では0.05%、岩手県における調査では0.02~0.04%、広島県妊婦調査では0~0.12%ときわめて低いことが明らかとなった。感染を知らないまま潜在しているHBVキャリア数は全国推計で90.3万人と算出され、適切な時期に適切な治療を行うためにも肝炎ウイルス検査の推進と、検査後の医療機関への受診促進は必要と考えられる。



疫学、B型肝炎ウイルス(HBV)、HBVキャリア

WHO(World Health Organization, 2002年)が一定の手順に従ってまとめた報告・推計^{1,2)}によると、20億人以上とも考えられる一過性感染を含むB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: 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ており、1年間に60~100万人がB型肝炎に起因する疾病(慢性活動性肝炎、肝硬変や肝癌)で死亡していると推定、報告されている。

HBVキャリア率(HBs抗原陽性率)が8%を超える地域は、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、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、である。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^{1,2)}。

日本はHBVキャリア率が2~8%の中程度のゾーンに区分されている。2000年以後に得られている疫学調査成績から考えると、現時点では、HBVキャリア率に関するこの区分は高めに分類

されていると考えられる。本稿ではこれらの疫学調査成績を示していきたい。



2000年以後に得られた

大規模集団におけるHBVキャリアの分布

わが国の成人におけるB型肝炎ウイルス持続感染者(HBVキャリア)を年齢階級別、地域別にみた分布は、日赤血液センターにおける初回供血者集団から得られるデータと、2002年から全国規模で行われた肝炎ウイルス検診を受けた地域住民集団から得られるデータを介して知ることができる。

1. 初回供血者からみたHBVキャリアの分布

厚生労働省研究班(肝炎の疫学研究班)では日本赤十字社の全面的な協力を得て、2001年1月~2006年12月の6年間に全国の都道府県ではじめて献血した人(初回供血者)計3,748,422人分のデータをもとに、2005年の時点の年齢に換算した年齢階級別および出生年別にみたHBs抗原陽性率(HBVキャリア率)を算出した³⁾(図1)。初回供血者の年齢階級別分布をみると、その80%は40歳以下の年齢層であることがわかる。

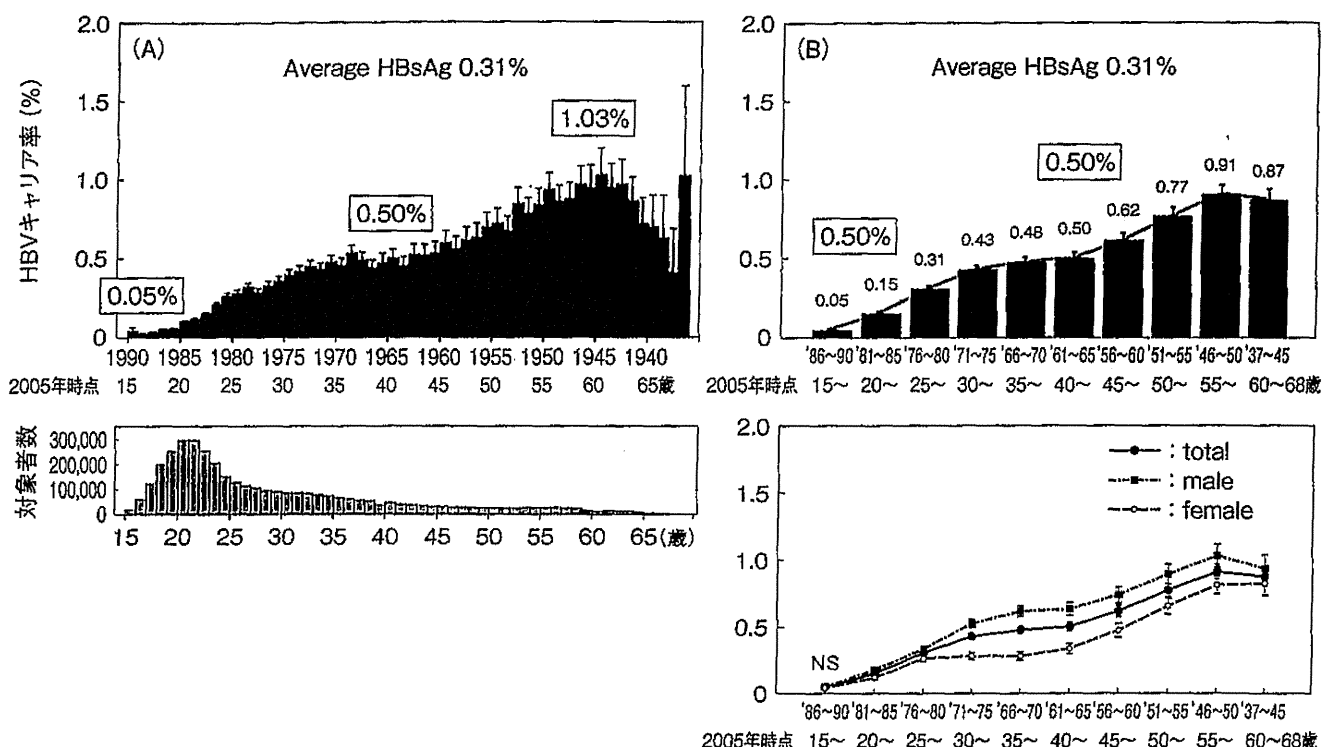


図 1 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBVキャリア率³⁾

A : 1 歳きざみ, B : 5 歳きざみ.

日本赤十字社, 2001.1~2006.12, $n=3,748,422$.

1943~1950 年の間に出生した年齢集団 (2005 年の時点では 55~62 歳) における HBV キャリア率 はもっとも高い値で 1.0% と、ほかの年齢集団と 比較すると高い傾向がみられる。また、1985 年 以前の出生集団では男性の HBV キャリア率は女性 と比べ有意に高い値を示している。

2. 肝炎ウイルス検診の成績からみた

HBV キャリアの分布

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 カ年計画で行われた。

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 け、10 万 983 人 (1.2%) の HBV キャリアがみつ かつている。

節目検診の受診者 630 万 4,276 人を抽出し、受 診時の年齢別 (40 歳以上の 5 歳刻み) に HBV キャ リア率を示すと 50 歳代、すなわち 1947~1956 年 前後に出生した集団では他の年齢集団に比べて高 い値を示すことが明らかとなった⁴⁾ (図 2-A)。こ

の傾向は岩手県予防医学協会の資料からも明らか となっている⁵⁾ (図 2-B, C)。一方、同協会でき らに出生年をさかのぼった血清疫学的解析を行 い、1920 年以前の出生集団において HBV キャリ ア率の高いピークがふたたび認められることがは じめて明らかとなった。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。

また、同集団における HBs 抗体陽性率は 2005 年時点年齢換算で 20 歳前後では約 10%、50 歳 前後では約 20%、60 歳以上で約 30%、80 歳前後で は 35% と出生年がさかのぼるほど高い値を示す ことが明らかとなっている。

3. 地域別年齢階級別にみた

HBV キャリア率の分布

つぎに、地域別の HBV キャリア率の分布をみ るために、対象者の 80% が 40 歳以下である初回 供血者集団と、40 歳以上を対象とした節目検診受 診者集団の成績をもとに、全国を 8 つの地域に分 割して HBV キャリア率を整理した (図 3)。

初回供血者の成績では HBV キャリア率は近畿 以西および東北、北海道で高く、東海~関東以北

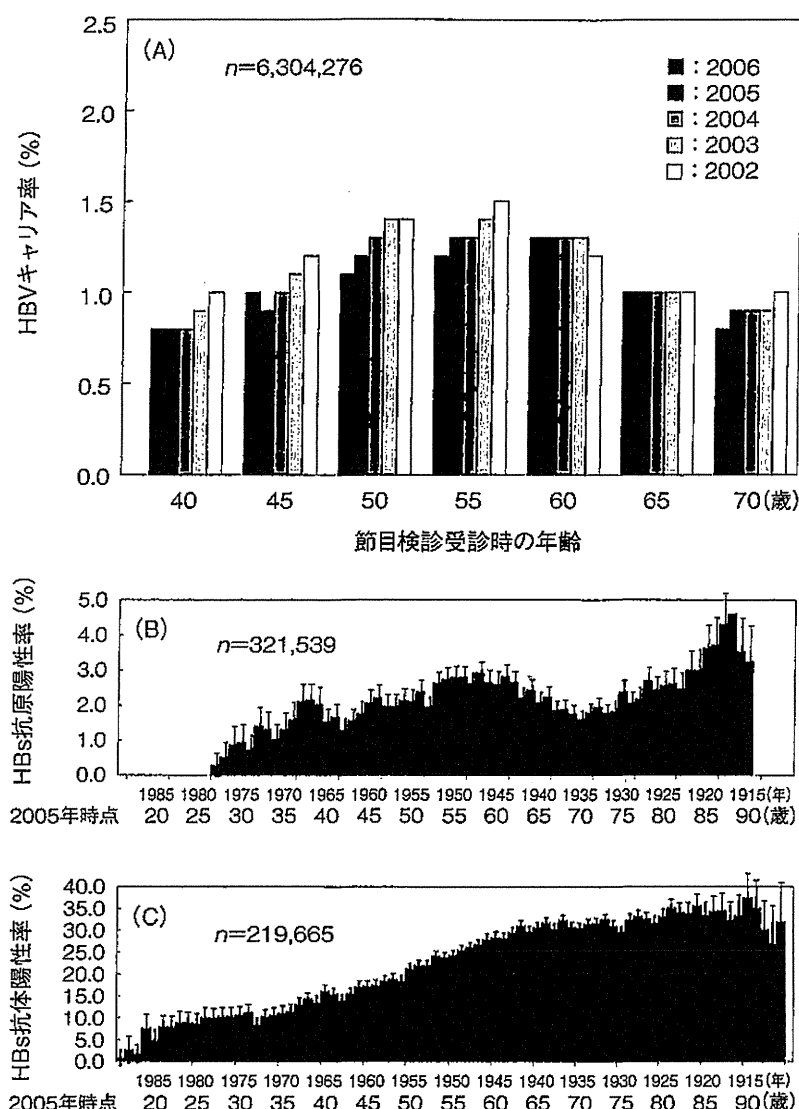


図 2 節目検診受診者におけるHBVキャリア率(A), 岩手県予防医学協会の検診受診者におけるHBs抗原陽性率(B), HBs抗体陽性率(C)

で低い値を示している。8つのいずれの地域においても、2005年時点年齢換算で50歳代、60歳代でHBVキャリア率は高い値を、また、19歳以下(1986年以降に出生)の集団ではきわめて低い値を示すという特徴が認められている(図3-A)。

一方、40歳以上を対象とした節目検診受診者の成績では、8ついずれの地域においても50歳代(1945～1955年出生)でピーク値を示すことが明らかとなっている(図3-B)。地域別には、中部・東海、関東の2地区を除く他の地区において平均HBVキャリア率が1%を超えた値を示し、とくに北海道地域では平均2.3%と高い値を示した。しかし、全年齢におけるHBVキャリア率を考えた場合、いずれの地域においても2%を超えることはないと推察される。

なお、いわゆる団塊の世代(1945～1955年出生)では第二次世界大戦敗戦後の混乱期に乳幼児期をすごしており、このことと、この年齢前後の集団におけるHBVキャリア率が高いこととの間には何らかの関連があること(たとえば、この年齢集団では他の年齢集団に比べて水平感染由来のHBVキャリアが相対的に多いことなど)が推測される。一方、他の地域に比べてとくに北海道でHBVキャリア率が高い値を示すことは、ここに紹介した2つの調査を通して明らかとなったものであり、その理由についてはこれまでのところ明らかになってはいない。

4. 感染を知らないまま社会に潜在する

HBVキャリアの推計数

感染を知らないまま潜在しているキャリア数の

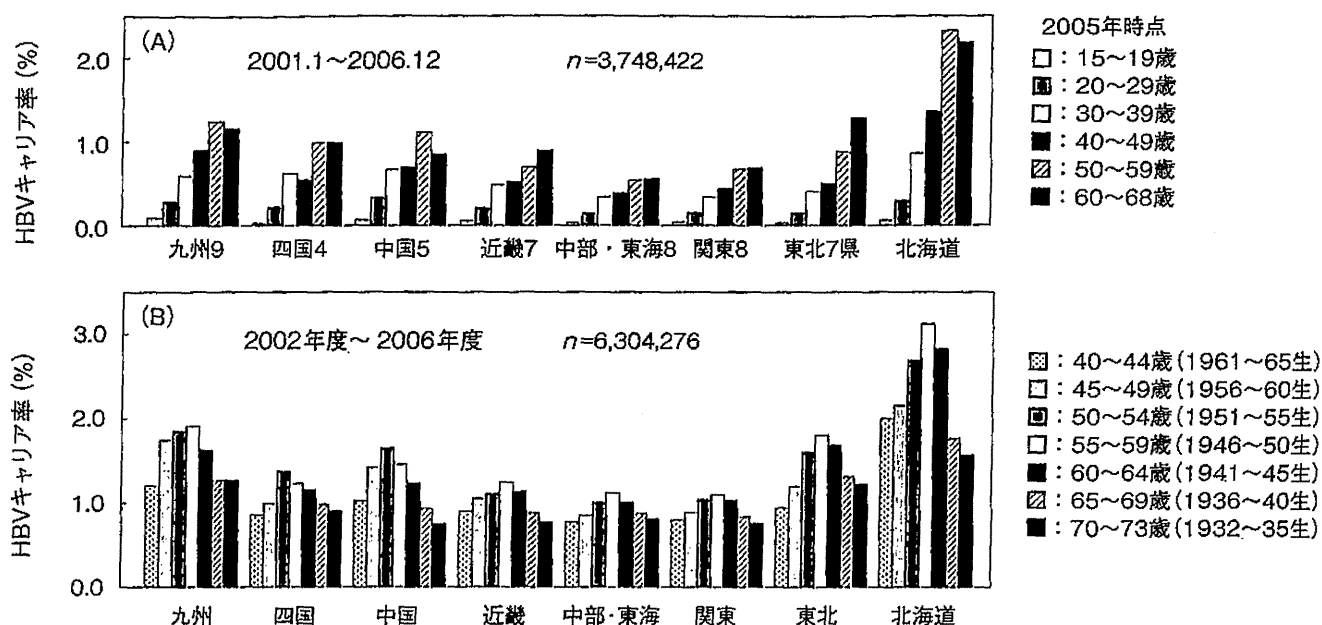


図3 初回献血者集団(A)および節目検診受診者集団(B)における地域別・出生年別に応じたHBVキャリア率

把握については前項に示した2000年以後に得られた2つの大規模集団の年齢階級別HBVキャリア率と国勢調査人口をもとに推計を行うことができる。この2つの集団の特性を考えると、自身が肝炎ウイルスに感染していることがわかっている場合は通常、献血や検診の対象者にはならないと考えられることから、算出の元とした前項2集団におけるHBVキャリア率は一般集団のなかで感染を知らずにいる者の割合を示していると想定される。

したがって、40歳以上の年齢階級におけるHBVキャリア率は節目検診受診者の資料から、40歳以下の年齢階級別HBVキャリア率は初回献血者資料から得たものをもとに、感染を知らずに潜在するHBVキャリア数の推計を行ったところ、2005年時点で903,145人(95%CI: 83.7~97.0万人)と算出され、5~74歳に限ると79.4万人(73.5~85.3万人)と算出された³⁾。

この数値は1990年代後半の大規模集団(初回献血者集団)を用いて行った同様の推計数⁶⁾(15~69歳: 96.8万人)と比較すると、減少していることが認められた。これは、とくに2000年以後、肝炎ウイルス感染に関する知識の普及や、2002年から開始された節目・節目外検診により検査の機会がさまざまな場で急速に増えたことから、いまだ感染を知らないままのHBVキャリアの数は減少した

と考えられる。

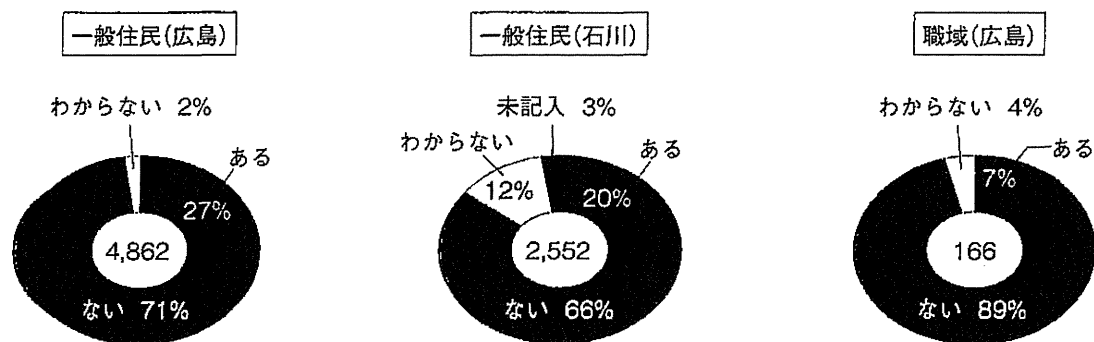
しかし、74歳以下の年齢に限定しても2005年時点で約80万人のHBVキャリアが感染を知らないまま潜在していると推定されることから、適切な時期に適切な治療を行うためにも肝炎ウイルス検査の推進は必要であると考えられる。

● 肝炎ウイルス受検率に関する聞き取り調査および職域集団における調査

肝炎ウイルス検査がどの程度普及しているのか、肝炎ウイルス検査を受けたことを認識している者の割合(検査受検率)がどのくらいであるのかを知るために、一般集団(広島県、石川県)と職域集団(広島県)において肝炎ウイルス検査に関するパイロット調査(2008年度)を行ったので紹介する⁷⁻⁹⁾(図4)。

広島県の一般集団(県主催の80万人規模のイベント参加者)を対象とした聞き取り調査では、「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」のは26.6%(解析対象者4,862人)、石川県のK町の全成人4,543人を対象とした全数調査では19.5%(解析対象者2,552人)であり、いずれの調査においても女性が男性よりも“受けた”と答えた割合が多く、女性40・50・60歳代では3割程度(広島県33~38%, 石川県27~35%)に対し男性20・30歳代では1割以下(広島県13~14%, 石川県3~5%)と、

(A) 肝炎ウイルス検査を受けたことがありますか？



(B) 肝炎ウイルス検査を受けなかった理由は？

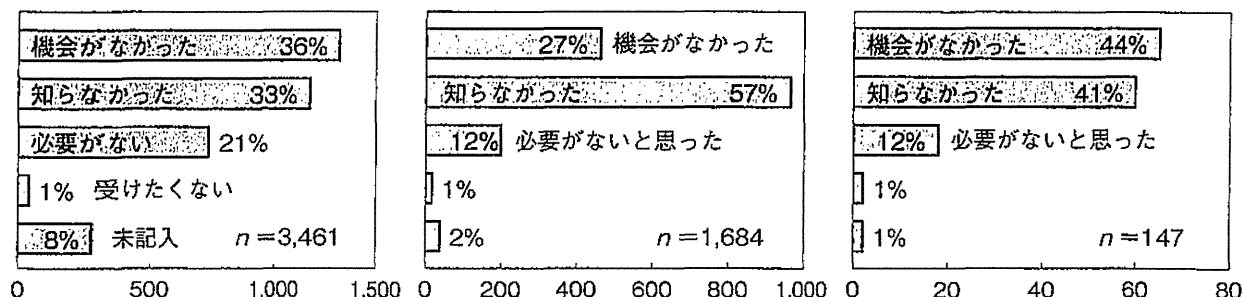


図 4 肝炎ウイルス検査の受診状況(2008.10~2009.3)

性別・年代別に検査を受けたという認識の割合が異なっていることが明らかとなった。また、肝炎ウイルス検査を受けていない理由としては、「知らなかった」(広島県 33%, 石川県 57%), 「機会がなかった」(広島県 36%, 石川県 28%)が多く、「受ける必要がないと思った」(広島県 21%, 石川県 12%)者も相当数存在していることが明らかとなっている。

さらに、職域集団においては、パイロット調査対象数が166人と少ないものの、「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」のは7%と極端に少なく、「知らなかった」「機会がなかった」ために検査を受けていないものが85%にもものぼっていることから、職域における肝炎ウイルス検査の周知普及が進んでないことがうかがえる。

一方、同研究班では2011年度に職域における肝炎ウイルス検査の普及の一環として、健康診査時に合わせた出前肝炎ウイルス検査を行った。サービス業に属する3事業所 691人(男女の割合は 605:86, 平均年齢 56.1 ± 12.5 歳)のうち、「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」のは13%とやは

り低率であった。

この集団における HBs 抗原陽性率は 1.6%, HBc 抗体陽性率は 27.5%, HBs 抗体陽性率は 22.3%であり、いずれのマーカーも年齢階級が高いほど高い保有率を示していた(図5)。また、HBV 感染の既往がないと考えられる者は全体の 70.2%であるが、ワクチン接種による抗体獲得率は 2.3%と低いことが明らかとなった。また、HBV キャリアであると判定された場合は医療機関への紹介状とともに本人に結果を通知しており、現時点で全例が医療機関へ受診したことが確認されている。

職域における肝炎ウイルス検査の導入、職域集団への検査の必要性の普及と情報提供と同時に、検査後に確実に医療機関へ受診し治療へと結びつける体制を、地域ごとの肝炎診療ネットワークと連携して構築していく必要があると考えられる。

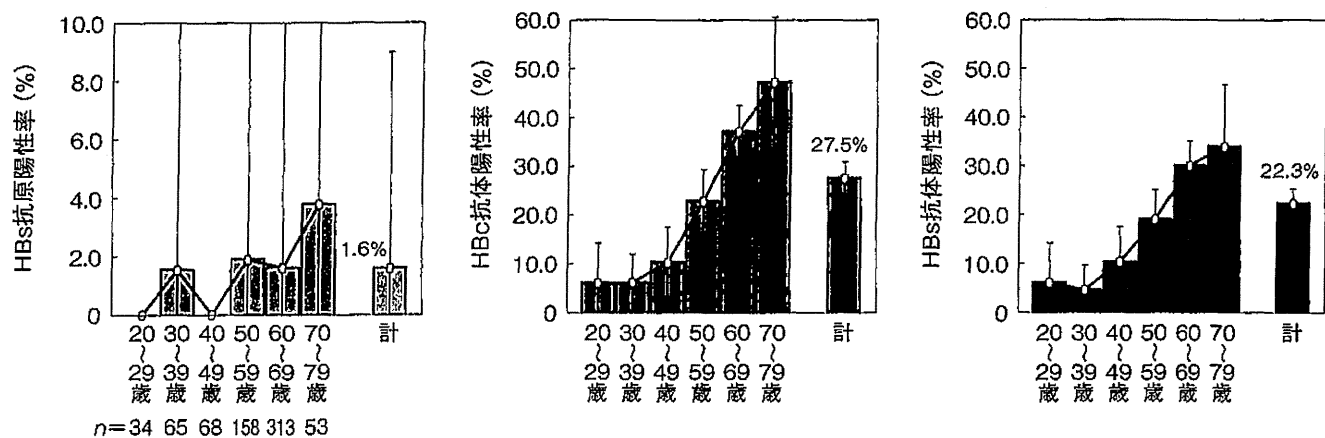


図 5 職域集団における年齢階級別にみたHBV感染率
A : HBs 抗原陽性率, B : HBc 抗体陽性率, C : HBs 抗体陽性率
広島, n=691 人

HBV母子感染防止事業実施以後に出生した集団におけるHBVキャリア率およびHBV母子感染防止事業における妊婦を対象とした調査

わが国のHBV感染のおもな感染経路は長い間母子感染であったが、母子感染予防対策事業が1986年から全国規模で実施されて後に出生した若年世代におけるHBVキャリア率は、前項初回供血者集団におけるHBVキャリア率を示したとおり、きわめて低い値を示している。

岩手県においては、対策事業実施前に出生した集団(1978~1980年出生)ではHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は0.75%を示していたが、1986年以後出生した集団では0.02~0.04%と激減したことが示されている⁵⁾。また、予防対策事業実施前後のHBs抗体獲得例のうち、感染既往とワクチンによる抗体獲得の割合を比較区別するため、HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率を比較する⁵⁾と、予防対策事業実施前の集団では81.9%と高い数値を示したが、実施後では3.4~11.0%を示していた。これは予防対策事業実施後のHBs抗体獲得者の89%以上がワクチンによるものであることを示しており、この事業が効果的に実施されていることが明らかとなった。2010年代に入り、1986年出生児は出産年齢を迎えることから、第二世代の母子感染防止対策が引き続き効果的に講じられれば次世代の母子感染によるHBVキャリアはごくわずかになることが予想される。

一方、1986年前後に出生した集団における

HBVキャリア率を明らかにするために、妊婦を対象としたHBV母子感染防止事業の調査を行ったので紹介する¹⁰⁾(図6)。広島県域の産婦人科を有し分娩を行っている41施設(同県の該当病医院は全58施設)において、2010年度に分娩をした15,233人が解析対象である(平均年齢;30.5±5.1歳)。これは前年2009年の出生数25,596人の60%に相当している。

HBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は全体では0.52%(95%CI:0.40~0.63%)であるが、5歳刻みの出生年別にみると、年齢階級が高い集団では高いHBVキャリア率を示す傾向が認められる。1986年以後に出生した集団では0~0.12%の低い値を示し、HBVキャリア数はわずか2例であった。

つぎに、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資料(男女計)のみ抽出し、上記得られた妊婦集団におけるHBVキャリア率を5歳刻みの出生年別に比較して示すと、精度があり比較できる2010年時点40歳以下の集団については年齢階級ごとにみるとほぼ同等のHBVキャリア率を示していた。

以上のことから、若い世代における女性のHBVキャリア率が低率であること、初回供血者集団においても若い世代では妊婦調査とほぼ同等のHBVキャリア率を示すことが明らかとなった。

おわりに

わが国の一般集団におけるHBVキャリア率は

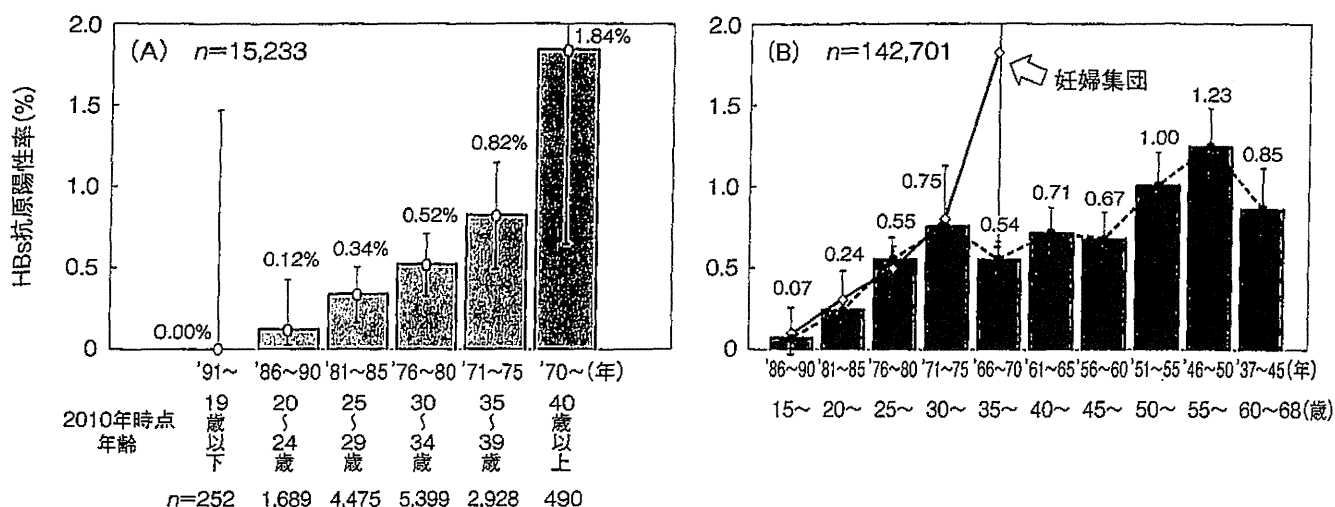


図 6 妊婦集団におけるHBs抗原陽性率と初回献血者におけるHBs抗原陽性率との比較
妊婦集団(広島県)におけるHBsAg陽性率0.52%(0.40~0.63%)(A)と、中国地方のみ抽出した初回献血者と妊婦集団のHBs抗原陽性率(B)。

年齢階級ごとに相違があるもののおおむね2%以下であることが、初回献血者集団、節制検診受診者集団、妊婦集団、職域集団などの疫学調査から明らかになってきた。

HBVの主な感染経路であった母子感染は感染防止事業によりその頻度を下げ、さらに、高度成長期に伴う医療環境・生活環境の整備と向上により水平感染が減少した結果、若い世代におけるHBVキャリア率がきわめて低率を示すに至っている。

しかし、観血的処置を行う頻度の多い医療施設や感染のハイリスク集団における新規感染については、その集団におけるキャリア率の多寡により新規感染の頻度が異なることが推察されることから、効果的な感染予防対策が望まれる。

一方、HBVキャリア率(HBs抗原陽性率)の減少とともに、HBs抗体陽性率も世代とともに低い値を示していることが明らかとなっている。カンボジア王国、ベトナム社会主義共和国における一般住民を対象とした肝炎ウイルス疫学調査(2009~2011年)からHBs抗原陽性率6~16%、HBc抗体陽性率29~72%、HBs抗体陽性率27~63%などの成績が得られている。HBV高度感染地域に属するアジアに位置するわが国では、人口減少とともにさらにグローバル化が進むことも見込まれており、将来を見据えたHBV感染防御態勢を考える時期にきていると考えられる。

文献/URL

- 1) 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>)
- 2) 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>)
- 3) 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*, **54**: 185-195, 2011.
- 4) 田中純子・他: 出生年別にみたわが国のHCV, HBVキャリア率. 平成18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「B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究」班報告書. 2007, pp.7-12.
- 5) 小山富子・他: 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一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」班報告書. 2010.
- 6) 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.
- 7) 田中純子・他: 広島県における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査. 平成20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班報告書. 2009, pp.95-99.
- 8) 田中純子・他: 石川県における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する調査及び肝炎ウイルス検査の検討一住民基本台帳を用いた全数調査. 平成20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．2009, pp.101-107.
- 9) 田中純子・他：職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査及び肝炎ウイルス検査—パイロット study. 平成 20 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．2009, pp.89-93.
- 10) 田中純子・他：妊婦における肝炎ウイルス感染 (HBV/HCV) 状況調査，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，平成 23 年度総括・分担研究報告書，2012, pp.35-37.

* * *

I. HBV とその感染症の基礎

1. わが国における HBV 感染の疫学

【田中 純子・片山 恵子・松尾 順子】

はじめに

WHO (世界保健機関) の推計¹⁾によると, B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) の感染者は 20 億人, HBV 持続感染者 (HBV キャリア) は 3.5 億人とされ, 毎年約 60 ～ 100 万人の人々が HBV 関連肝疾患 (慢性活動性肝炎, 肝硬変や肝癌) により死亡すると報告されている。また, 地域別にみた HBV キャリア率 (HBs 抗原陽性率) では, 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が 8 % を超えて高い値を示す地域であり²⁾, 世界人口の 4 分の 3 はこれらの高度感染地域に居住していることを警告している。WHO が認定する啓発活動のひとつとして世界肝炎デー (7 月 28 日) が制定されたことから, 世界レベルでのウイルス肝炎の対策, 患者や感染者に対する差別や偏見の解消, 感染予防の推進・研究がさらに進むものと期待されている。

わが国では, 経済成長と近代化とともに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てきた。特に HBV 母子感染防止事業の効果により, 1986 年以後に出生した若い世代における B 型肝炎ウイルスキャリア率は低い値を示すに至っており, WHO の資料では, 日本の HBV キャリア率の区分は 2 % 以下となった。今後さらに低下するものと考えられる。

また, 肝炎ウイルス感染者に対する種々の対策を講じるために, 2009 年に施行された「肝炎対策基本法」を基盤に, 肝炎ウイルス検査の推進, 肝疾患診療

1. わが国における HBV 感染の疫学

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などが積極的に進められている³⁾。

ここでは、これまで得られている疫学調査成績をもとに、HBV 感染の現況について示してみたい。

1 肝癌死亡とその成因

わが国では 1981 (昭和 56) 年以降、「悪性新生物」は死因の第 1 位を占めている。2011 (平成 23) 年人口動態統計資料⁴⁾ では、脳血管疾患は肺炎と僅かの差で今回順位が入れ替わり、2 位が心疾患、3 位が肺炎、4 位が脳血管疾患となった。全死亡数 (125 万 3,066 人) の 65 % はこの四大死因が占めている (悪性新生物 35 万 7,305 人 [28.5 %], 心疾患 19 万 4,926 人 [15.6 %], 肺炎 12 万 4,749 人 [10.0 %], 脳血管疾患 12 万 3,867 人 [9.9 %])。

また、部位別にみた悪性新生物による死亡の順位では、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) の悪性新生物による死亡数は 3.2 万人 (男性 2 万 972 人、女性 1 万 903 人) と、4 番目に位置している。

毎年集計報告されている人口動態統計をもとに、肝癌による死亡の推移を図 1A, B に示す。粗死亡率 (図 1A) では 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 年は人口 10 万対 27.5 まで急増した。男性は女性の約 2 倍の死亡率を示しており、現在は若干の減少あるいは横ばい状態を保っている。1985 (昭和 60) 年人口を基準集団とした年齢調整死亡率 (図 1B) をみると、現在では男女とも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集団の減少などが考えられる。肝硬変による死亡を含めた今後の肝癌死亡の動向が、肝炎対策の効果として興味深い。

わが国の肝癌の成因については、人口動態統計資料と日本肝癌研究会の大規模調査成績⁵⁾ をもとに、これまで病因ウイルス別に推定してきた研究班の成績

I. HBV とその感染症の基礎

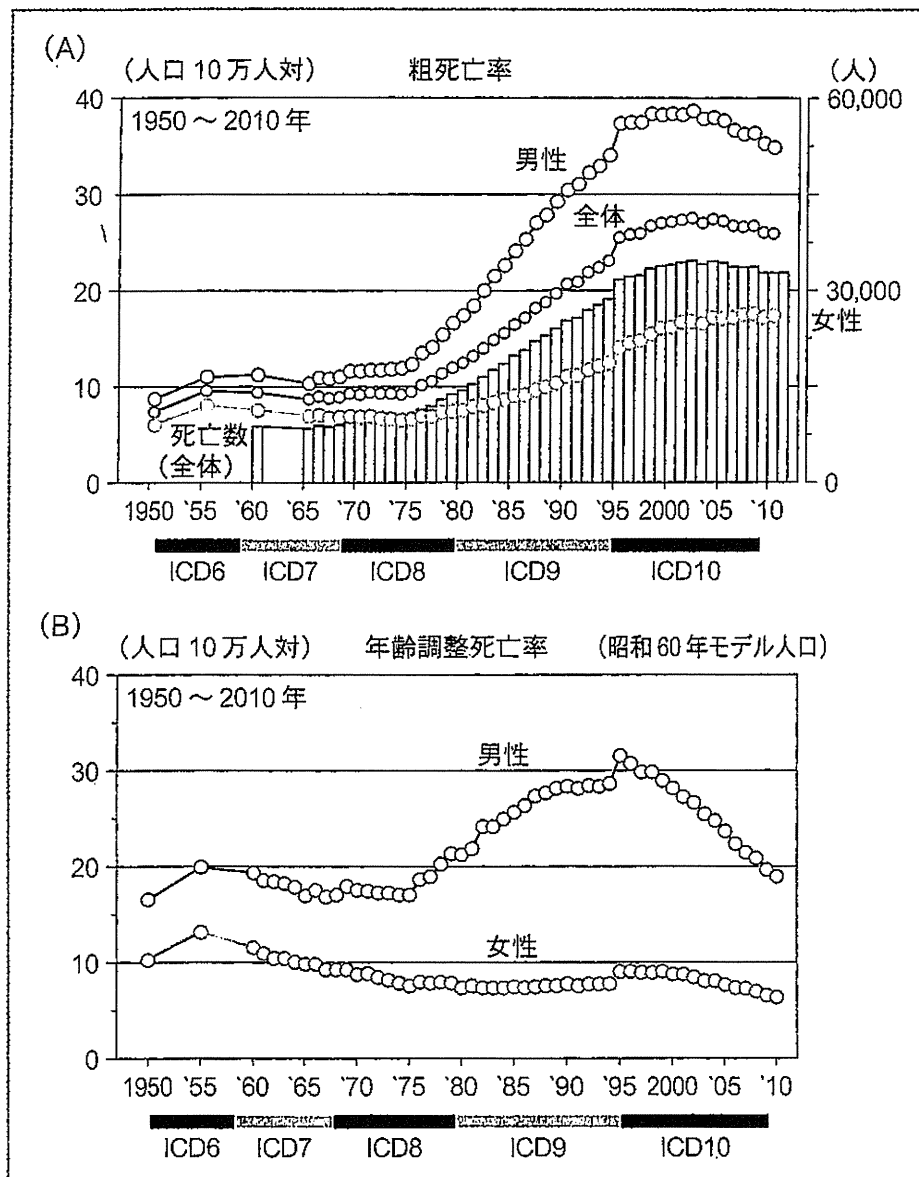


図 1 わが国における肝臓による死亡の推移

日本の肝臓死亡は 1970 年代半ばから増加し、2002 年のピーク後、若干の減少あるいは横ばい状態を保っている。男女別には男性の肝臓死亡は女性の約 2 倍の高値を示してきたが、2002 年より減少傾向で、女性では依然として微増状態にある。

(文献 4 より筆者作成)