

を図 2 に示す。

1980 年代から現在に至るまで、HBV の持続感染に起因する肝癌の死亡割合は 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極めて特徴的である。一方で、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 型に起因するものと推定できるが、そのほとんどが C 型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染に起因するものであることが、1992 年以降に明らかとなった。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 NASH (non-alcoholic steatohepatitis : 非アルコール性脂肪性肝炎) との関連^{6, 7)}や、自然経過の HBs 抗原消失例⁸⁾との関連も考えられるが、今後の調査が期待されている。

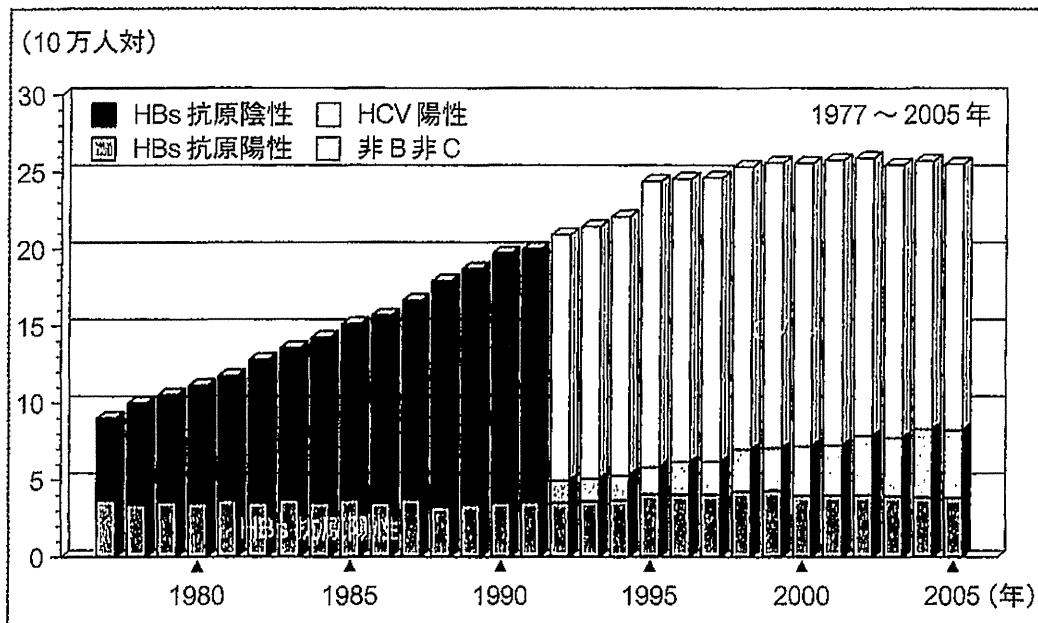


図 2 病因別にみた肝癌による死亡数の経年的推移

HBs 抗原陽性の HBV の持続感染に由来する肝癌死亡は 10 万人対 3 ～ 4 人と増減なく推移し、1970 年代から増加傾向の非 B 型によるものは 1992 年以降 HCV の持続感染による肝癌死亡であり、近年は非 B 非 C 型が増加傾向にある。

(厚生労働省 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〔以下、「疫学班」一代表・田中純子〕より)

I. HBV とその感染症の基礎

2 肝癌死亡の地理的分布と肝炎ウイルスキャリア率

全国市町村別の肝癌標準化死亡比(standardized mortality ratio : SMR)を, Bayes 推定量により 1971 年から 2005 年までを 5 年刻み 7 期別・男女別に推定し, 1971～1975 年(第 1 期)と 2001～2005 年(第 7 期)を図 3 に示した。肝癌標準化死亡比は全国平均を 100 として標準化したもので, その高低を市町村別に示したが, 1971～1975 年(第 1 期)では肝癌死亡の高低に顕著な地理的差は認められない。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る。

県別市町村別に同様に作成した肝癌 SMR の地図を 7 期別の経年推移でみると, 例えば広島県では県東部沿岸を中心に 2000 年代に入っても依然として肝癌 SMR の経年的増加が認められる一方, 大阪府では 1990 年代に全国平均より極めて高い肝癌 SMR を示した後, 現在では減少傾向にあることがわかる。この

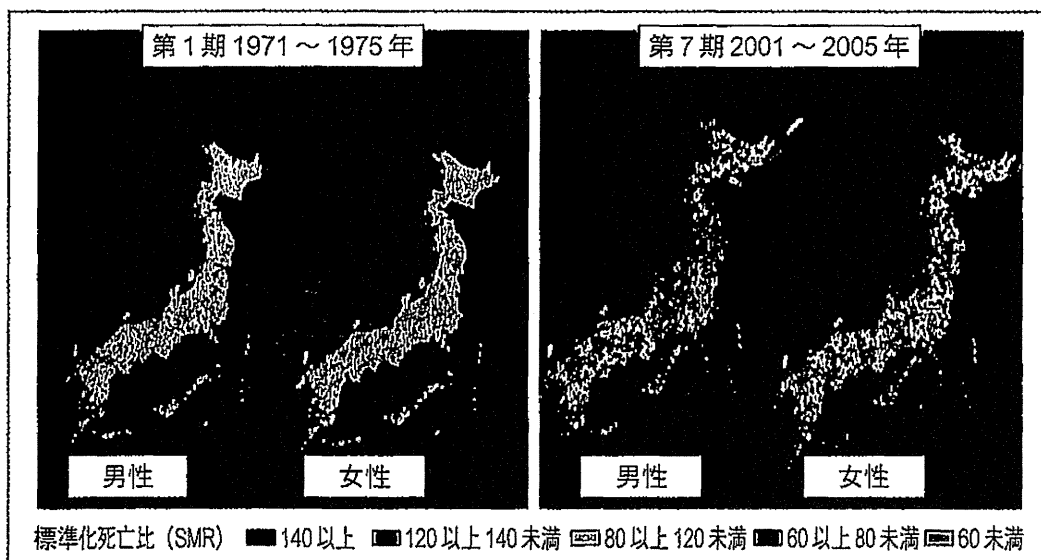


図 3 市町村別にみた肝癌年齢調整死亡比 (Bayesian method) の経年推移

全国平均を 100 として標準化し, 1971 年から 2005 年までの 7 期別・男女別に推定。1971～1975 年(第 1 期)では肝癌死亡に顕著な地理的差は認められないが, 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た。

(「疫学班」[分担・三浦宜彦]より)

ようにわが国では地域と時期により、異なった肝癌 SMR の変遷が観察される。

近年、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、また約 70 % が HCV の持続感染に起因するものであることから、肝炎ウイルス感染状況の把握が肝癌対策の根幹となる。次項では、2000 年以後に得られた 2 つの大規模集団の年齢階級別 HBV キャリア率を示す。

3 地域・年齢階級別の HBV キャリア率

2000 年以後に得られた 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 ～ 2006 年の 6 年間の初回供血者 374 万 8,422 人、もう一つは、2002 年から 5 カ年計画で実施された肝炎ウイルス検診（節目検診）受診者のうち、HBV 検診受診者の 628 万 111 人の集団である。これら 2 つの集団の地域別年齢階級別にみた HBV キャリア率（HBs 抗原陽性率）を図 4 に示す⁹⁾。初回供血者集団では、2005 年時点の年齢換算で 10 歳刻み、節目検診受診者は同 5 歳刻みで示している。

HBV キャリア率は 8 地域ともに、団塊の世代と考えられる 50 歳代前後の年齢層で緩やかな一峰性を示していることが見て取れ、年齢とキャリア率の関係は地域により高低差がみられるものの、全国で共通に認められる傾向であるといえる。一峰性を示した年齢層の HBV キャリア率は北海道、東北、九州地域で全国平均（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極めて低い HBV キャリア率を示していることがわかる。

4 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

B 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）を測る上でも重要であり、また、肝癌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

I. HBV とその感染症の基礎

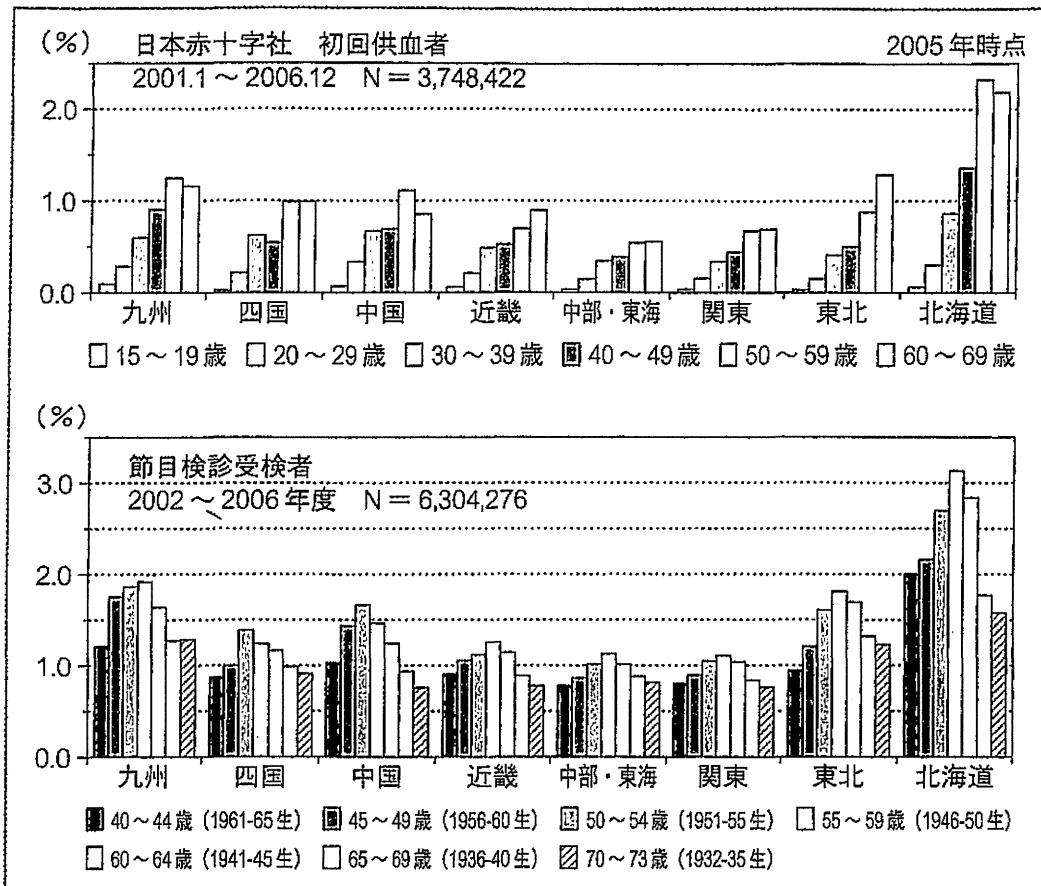


図 4 初回供血者集団および節目検診受検者集団における地域別・出生年別にみた HBV キャリア率

8 地域ともに 50 歳代前後の年齢層で緩やかな一峰性が認められた。北海道、東北、九州地域で全国平均の値よりもやや高い値を示している。いずれの地域も、20 歳以下の若い年齢層では極めて低い HBV キャリア率を示した。

(「疫学班」より)

ることは、治療戦略や肝癌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もっているため、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^{10, 11)}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

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

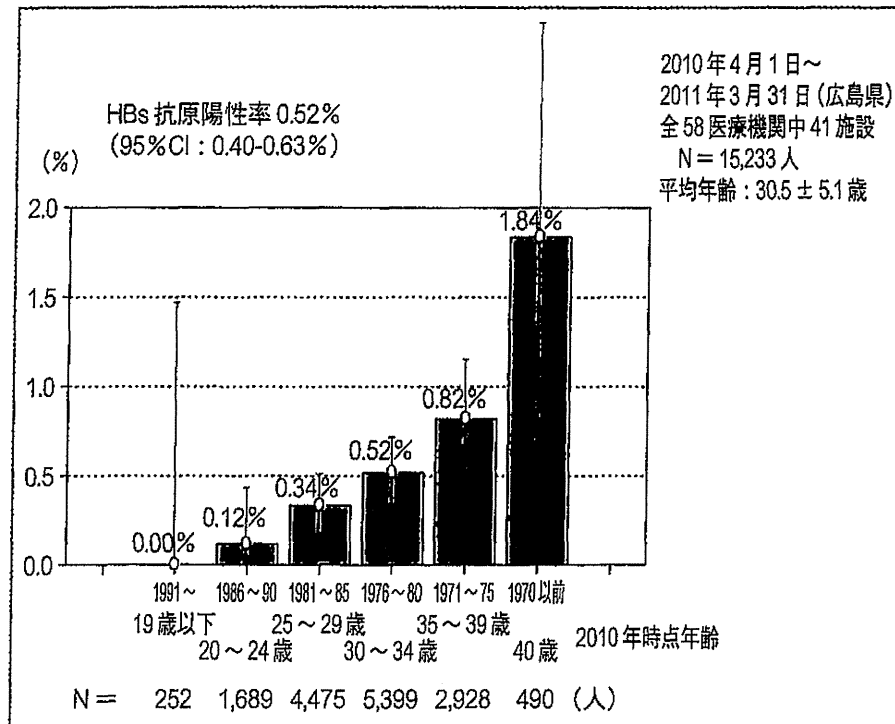


図5 妊婦集団における年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率

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¹⁰⁾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 HBc 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 %)，HBc 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

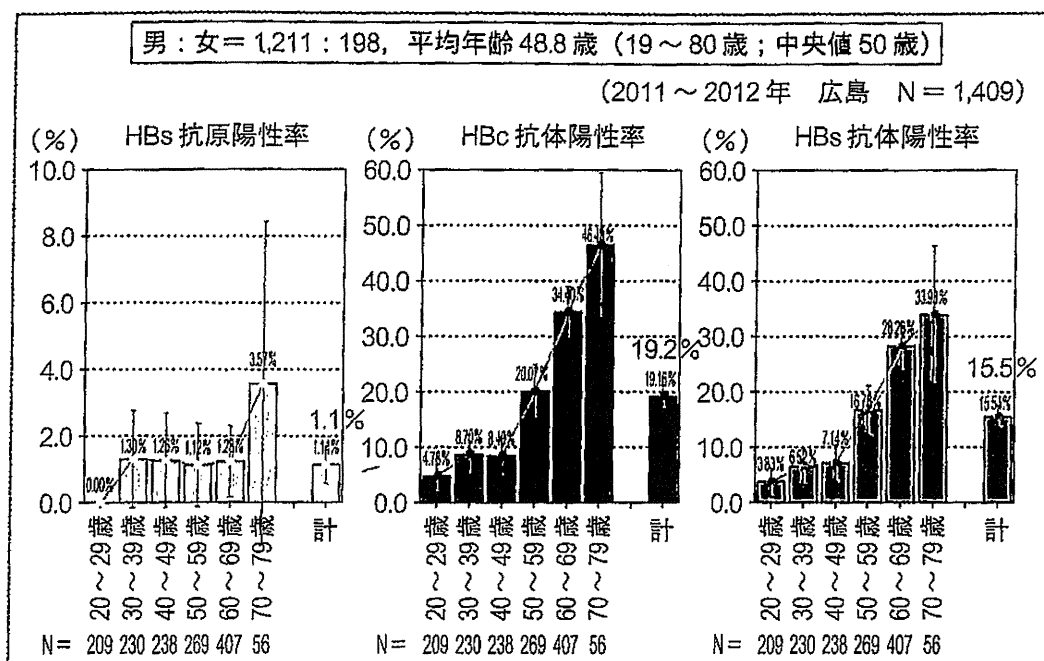


図6 広島県における職域集団の年齢階級別にみたHBs抗原陽性率，HBc抗体陽性率，HBs抗体陽性率

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 感染が高頻度に行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

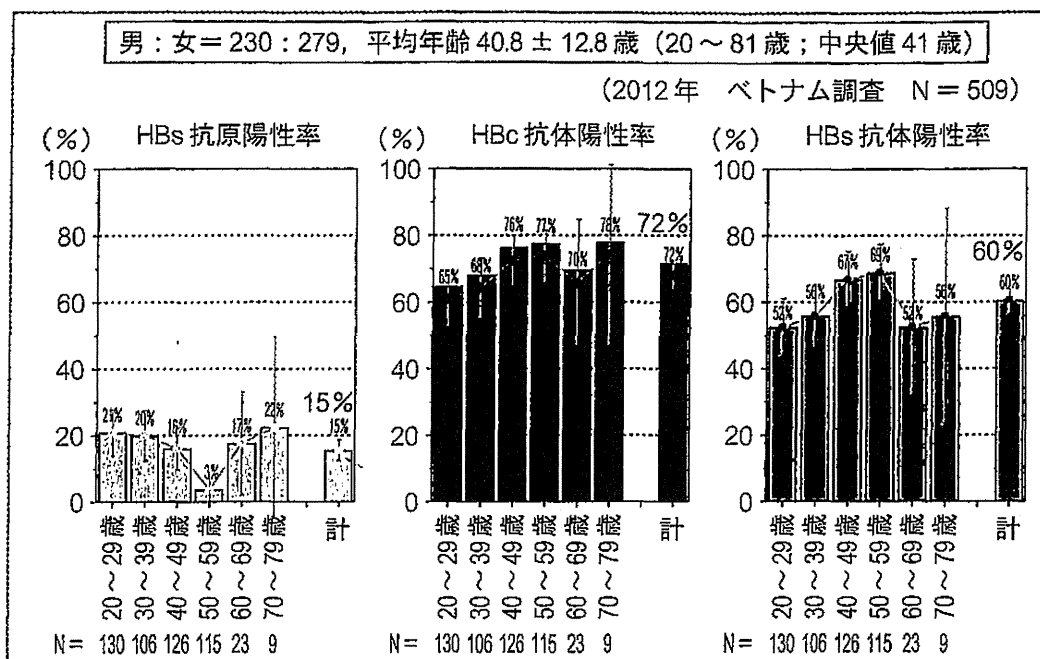


図 7 ベトナム社会主義共和国における一般住民集団の年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率，HBc 抗体陽性率，HBs 抗体陽性率

HBs 抗原陽性率は 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 Organisation 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. *Intervirology* 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. *Intervirology* 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.

総論

Key Words

ウイルス肝炎 最新の疫学

◎HBVキャリア率
◎HCVキャリア率

Author 片山憲子¹, 田中純子²

¹広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

Headline

1. わが国の肝細胞がん死亡の約80%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、その多くがHCVによる持続感染である。
2. HBVキャリア率は北海道、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る。また、HCVキャリア率は、60歳以上の集団では西日本地域で特に高い値を示す傾向がある。2005年時点年齢換算で19歳以下ではいずれの地域も極めて低いHBV・HCVキャリア率を示す。
3. 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推計すると、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」は、2005年時点、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) であった。
4. 現在わが国では、一般的な日常生活では、HCV感染の新規発生率は低いが、ハイリスク集団では100倍程度高いことから、引き続き感染防止対策は重要である。

はじめに

わが国では、1980年代から積極的に進められてきたB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) 母子感染防止事業や輸血用血液に対するスクリーニング検査の導入などにより、社会全般において肝炎ウイルス感染の発生要因が徐々に減少してきた。一方、肝炎患者を含む肝炎ウイルス感染者に対する検査・治療等の対策を講じるための「肝炎対策基本法」が2010年に施行され、肝炎の克服に向けた対策がさらに進められている。

本稿では、現在のわが国の肝炎ウイルス感染状況について、これまでに行われた疫学調査成績をもとに解説する。

肝がん死亡とその成因

わが国の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)による死

亡数は31,875人(2011年時点: 男性20,972人、女性10,903人)であり、悪性新生物による死亡全体の約9%を占めている¹⁾。1985年モデル人口による年齢調整死亡率をみるとICD-10(1995年)への移行に伴う段差増を認めるが男女ともに減少傾向が認められ、内科および外科治療の進歩による延命効果と肝がんリスク集団の減少などが示唆される(図1)。

人口動態統計資料と日本肝がん研究会の調査成績²⁾を用いて推定した病因ウイルス別肝がんの死亡割合を推定して示す(図2(オリジナル))と、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) の持続感染に起因する肝がん死亡は約5人/人口10万人対と一定であるが、1975年以後増加した非A非B型の肝がん死亡は、C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus; 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ったと考えられる。2000年以降に

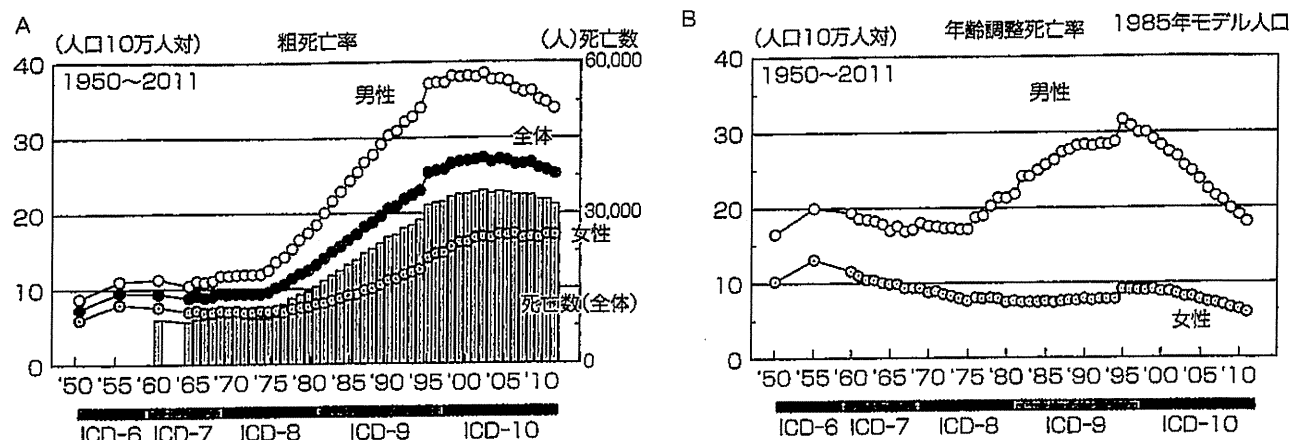


図1 わが国における肝がんによる死亡の推移

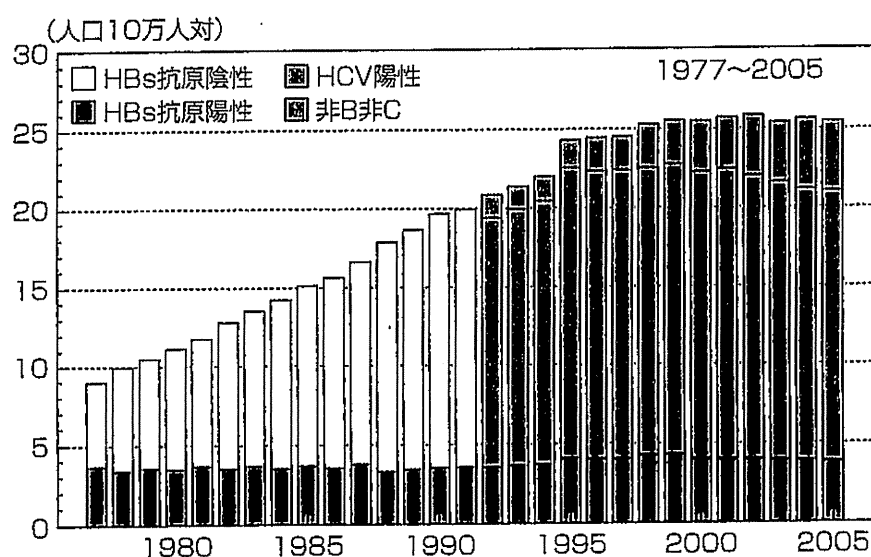


図2 病因別にみた肝がんによる死亡数の経年的推移

は、非B非C型に由来する肝がん死亡が10～15%と徐々に増加傾向にあり、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH)³⁾や、自然経過のHBs抗原消失例との関連⁴⁾が考えられている。しかし、依然としてわが国の肝細胞がん死亡の約80%はHBVあるいはHCVの持続感染に起因し、その多くがHCVによる持続感染であることから、疫学的視点からみると肝炎ウイルスキャリア率と数を把握し、社会に及ぼす規模を知ったうえで肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルスの持続感染者(キャリア)対策を行うことが、重要である。

大規模集団における肝炎ウイルスキャリア率

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、日本赤十字血液センターにおける2001～2006年の6年間の初回供血者集団(3,748,422人)と老人保健法による住民検診として2002年から取り入れられた「肝炎ウイルス検診」節目検診受診者集団(HBV検診受診者6,280,111人およびHCV検診受診者6,304,276人)を対象とした検討を行った。二つの大規模集団の年齢特性を考慮し、8地域別年齢階級別にみたHBVキャリア率(HBs抗

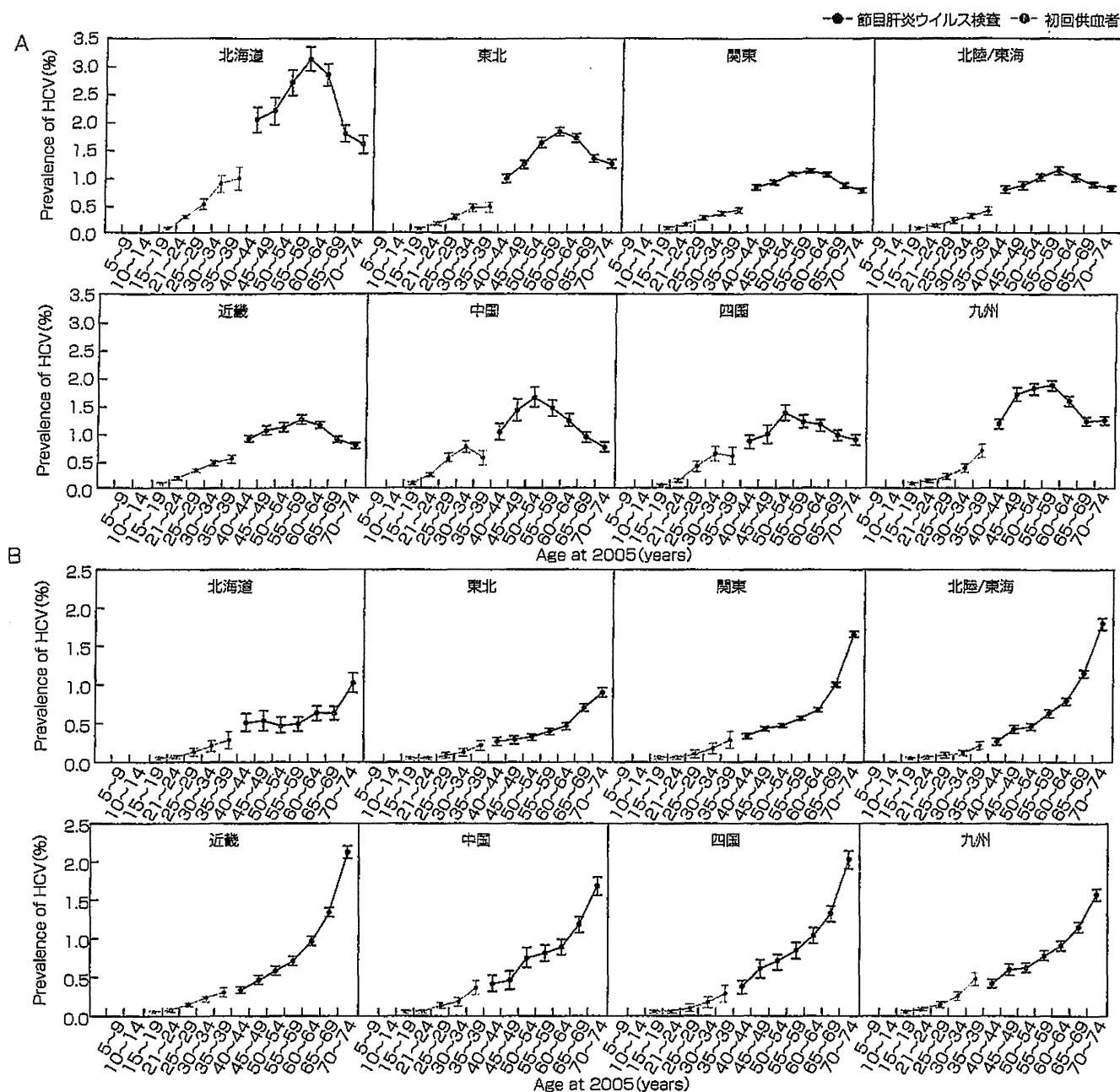


図3 8地域別年齢階級別にみたHBV・HCVキャリア率

A:HBVキャリア率 B:HCVキャリア率
(文献5)より)

原陽性率) およびHCVキャリア率を算出し図に示す (図3)⁵⁾。

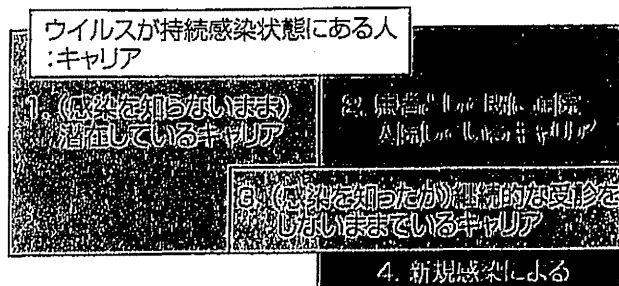
40歳以下 (2005年時点の年齢換算) のキャリア率については、初回供血者集団は40歳未満が全体集団の多くを占めるという特性から、この集団のHBs抗原陽性率およびHCV抗体陽性率から推定したHCVキャリア率を用いている。また、40～74歳 (同) のキャリア率については、「肝炎ウイルス検診」が40

歳以上の住民が対象であったことから、この集団のHBs抗原陽性率およびHCVキャリア率を用いている。

HBVキャリア率は北海道、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、8地域ともに団塊の世代と考えられる55～59歳前後の集団で緩やかな一峰性を示している。

また、HCVキャリア率は、肝発がん年齢と

表1 社会におけるキャリアを存在状態別に把握する



考えられる60歳以上の高年齢集団では西日本地域で特に高い値を示す傾向があった。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・HCVキャリア率を示している。

感染を知らないまま社会に潜在する 肝炎ウイルスキャリア数の推計

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し、さらに、肝がん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、治療戦略や肝がん対策の基礎資料となる。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れないという特性をもっているため、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⁶⁾では、肝炎ウイルスに持続感染しているキャリア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（表1）。

まず、前項に示した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推計すると、「自身の感染を知らないまま潜在しているキャリア」の推計数に相当すると考えられる。2005年時点、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）と推計された。この推計値は、1990年代後半の初回供血者大規模集団を用いた同様の

方法による推計値（HBVキャリア15～69歳；96.8万人、HCVキャリア15～69歳；88.5万人）⁷⁾と比較すると、少ない値を示す。これは、2000年以降に開始された肝炎ウイルス検診など、様々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」数が減少したためと考えられている。

肝炎ウイルス検査受診者の検査後の 動向調査

社会でのキャリアの存在状態4分類のうち、「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」については、検査後の医療機関受診率および治療導入率が現時点の課題となっている。その実態を把握する目的で行われた1都8県5,944人を対象とした肝炎ウイルス検査後の動向調査の成績を中間報告から抜粋すると、肝炎ウイルス検査で陽性と判定された者の医療機関受診率は87.6%と高い値を示したが、検査受検者を対象とした調査であるにもかかわらず検査受検したこと自体を忘れていた者が13.6%存在することから、実質の医療機関受診率は67.3%と推定された。また、医療機関未受診の理由は、「必要がない」38.0%、「どこを受診するのかわからない」15.2%、「病・医院へ行く機会がなかった」11.4%であったことから、検査結果の通知時を有効な機会ととらえた情報提供が必要であると推察される。

肝炎ウイルス感染の新規発生率

1. HBV母子感染予防対策とその効果

わが国のHBV感染のおも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年から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た公費負担に

よるHBVワクチンとHBIG投与によるHBV母子感染防止事業が全国規模で実施された。岩手県予防医学協会の成績⁸⁾によると、防止事業実施前（1978～1980年出生）群10,437例ではHBs抗原陽性率0.75%、治験開始から事業開始直前（1981～1985年出生）群20,812例では0.22%、防止事業開始後（1986～1994年出生）群56,212例では0.04%と、順次激減していた。さらに、HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率を3群別に比較すると、防止事業実施前群では81.9%と高い値を示したが、防止事業実施後群では11.0%を示し、事業実施後にHBs抗体を獲得した者のほとんどがHBワクチン接種によるものであることが明らかとなった。これらの結果から、わが国のHBVの母子感染を防止することを目的としたこの事業は効果的に運用されたことが明らかとなっている⁹⁾。

なお、HBV母子感染防止事業が開始された1986年以降に出生した集団は、2013年には27歳を迎えることとなる。次世代のHBV母子感染はほぼ消滅することが期待できるとともに、この世代が肝発がん年齢を迎える、今から15年後あたりから、HBVの持続感染による肝がんは減少していくものと期待されている。

2. NATにより補足されるHBV genotypeの分布とHBV新規感染

Yoshikawaら（2009）は全献血者4,974,911人中HBs抗原陽性であった2,043例（0.41%）を対象に、測定可能であった1,887例を用いてHBV genotypeの頻度と分布を報告した¹⁰⁾。1,887例中、HBV genotype Cは62.6%、genotype Bは30.8%、genotype Aは5.6%であり、genotype Aの割合は、慢性B型肝炎症例における割合とほぼ同一であったと報告している。

一方、1,887例のうちHBV感染早期と考えられるIgM HBc抗体陽性は61例（全供血者の0.0012%）、そのうち21.7%がgenotype Aを占

め、IgM HBc抗体陰性例および慢性B型肝炎症例に占めるgenotype Aと比較すると高いことが明らかとなった。これまで、わが国の慢性B型肝炎症例は、genotype CとBが大部分を占めていたが、供血者を対象とした全国調査からも急性B型肝炎症例では欧米に多いとされるgenotype Aの割合が増えていることが明らかとなり、感染予防対策上、重要な疫学的側面からの警告となった。

3. HCV感染の新規発生率

広島県赤十字血液センターにおける実供血者418,269人を対象として、10年間の観察を行い、HCV新規感染の有無を検討した。期間内に新たな感染が確認されたのは16例、人年法によるHCV新規発生率（罹患率、incidence）は10万人年あたり1.86人（95%CI:1.06～3.01人）となった¹¹⁾。1992年に3年間の観察期間で行った同様の調査から得られた新規発生率とほぼ同等の値であった¹²⁾（1.8/10万人年、95%CI:0.4～5.2人）。なお、1990年代には、定期健康診断受診者と障害者・老人福祉施設入所者を対象とした調査が行われているが新規感染者は見出されていない。現在わが国では、一般的な日常生活では、HCV感染の新規発生率は低いと考えられている。しかし、観血的処置を頻回に受ける血液透析患者を対象にHCV新規感染の有無を検討するため多施設前向き調査¹³⁾を行った結果では、3か月以上の観察が可能であった血液透析患者2,114人中、新たなHCVキャリアが確認されたのは16例、HCV新規発生率（罹患率：incidence）は3.3人/1,000人年（95%CI:1.7～4.9人）となった。一般集団と比較してハイリスク集団におけるHCVの新規発生率は100倍程度高い値を示すことから、引き続き感染防止対策は重要であることが示唆される。

おわりに

同一の測定方法、同一の測定基準に従って

得られた二つの大規模集団の肝炎ウイルス測定成績をもとに、出生年別にみたHBVキャリア率およびHCVキャリア率を示した。若い年齢集団における prevalence は低いこと、一般集団における incidence は低いことが明らかとなったことから、わが国のウイルス肝炎対策は、既に肝炎ウイルスに感染している人を効率よく見出し、適切な治療導入を勧めることが、肝がん対策としても効果的であることが示唆された。肝炎コーディネーターを

有効活用した検査受検勧奨、受診勧奨、情報提供が望まれる。

一方、これまで確認できなかったHBV genotype A の感染や先端治療等による *de novo* HBV 肝炎など含めた新たな病態が明らかになりつつある。これらの背景から、2010年代における疫学的視点からみた incidence, prevalence 等新たなエビデンスが必要とされている。

文献 1) 平成23年(2011)人口動態統計：厚生労働省大臣官房統計情報部

- 2) 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
- 3) Hashimoto E, et al.: Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis. Growing evidence of an epidemic? *Hepatol Res* 42:1-14, 2012
- 4) Arase Y, et al.: Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 119:71. e9-16, 2006
- 5) 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
- 6) 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：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。169-177, 2010
- 7) 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
- 8) 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：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。179-198, 2010
- 9) Koyama T, et al.: Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. *Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn* 13:141-151, 2003
- 10) Yoshikawa A, et al.: Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion* 49:1314-1320, 2009
- 11) Tanaka J, 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
- 12) Sasaki F, et al.: Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 6:198-203, 1996
- 13) Kumagai 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

著者連絡先 (〒734-8553) 広島県広島市南区霞1-2-3

広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 田中純子

Annual Review 消化器 2013

2013 年 1 月 25 日 発行

中外医学社