

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徳、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

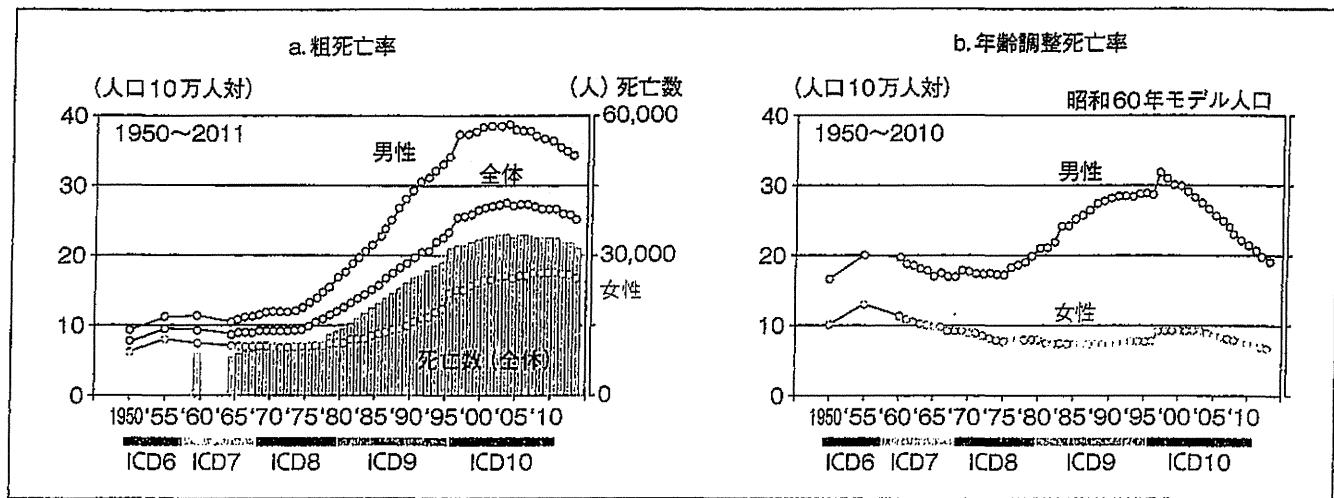


図1 わが国における肝癌による死亡の推移(人口動態統計より作成)

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位を入れ替わった。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。

肝癌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、女性では若干の減少、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、肝癌治療の進歩による予後の改善あるいは肝癌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癌死亡の動向が、肝癌をはじめとする肝疾患対策の効果と

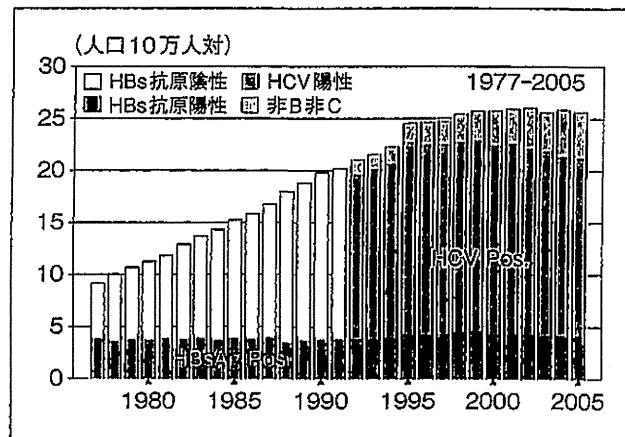


図2 病因別にみた肝細胞癌による死亡数の経年的推移

しては興味深い。

わが国の肝癌の成因について、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癌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きわめて特徴的である。現在の半分以下である1977年の肝癌死亡のうち約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年代にかけて肝癌による死亡が増加した原因は非

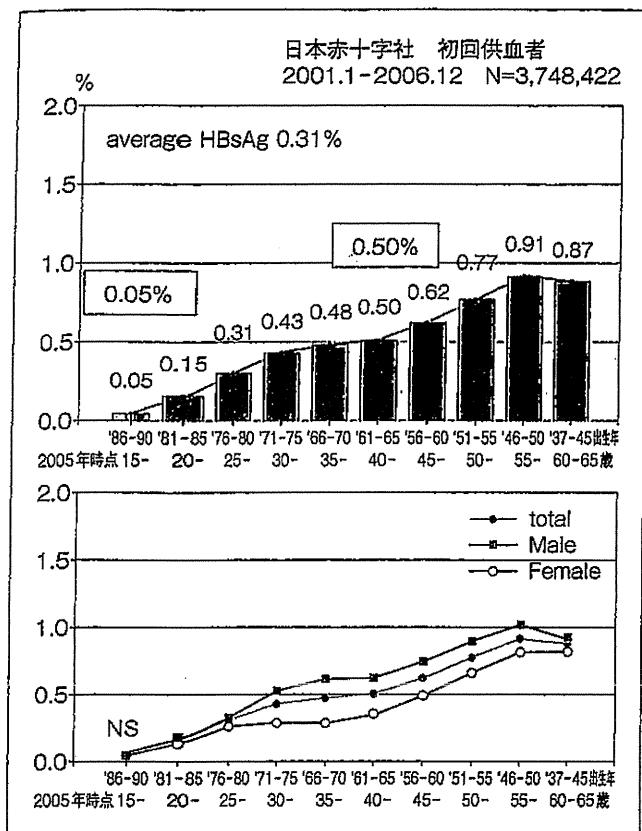


図3 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBVキャリア率
(文献5より改変)

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

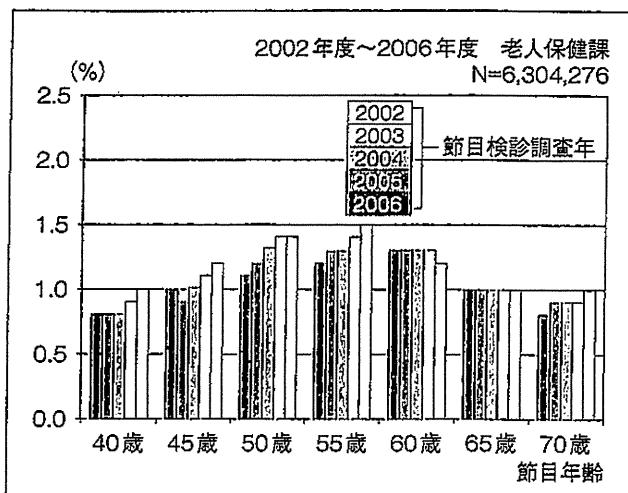


図4 節目検診受診者における受診時の年齢別にみたHBVキャリア率

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

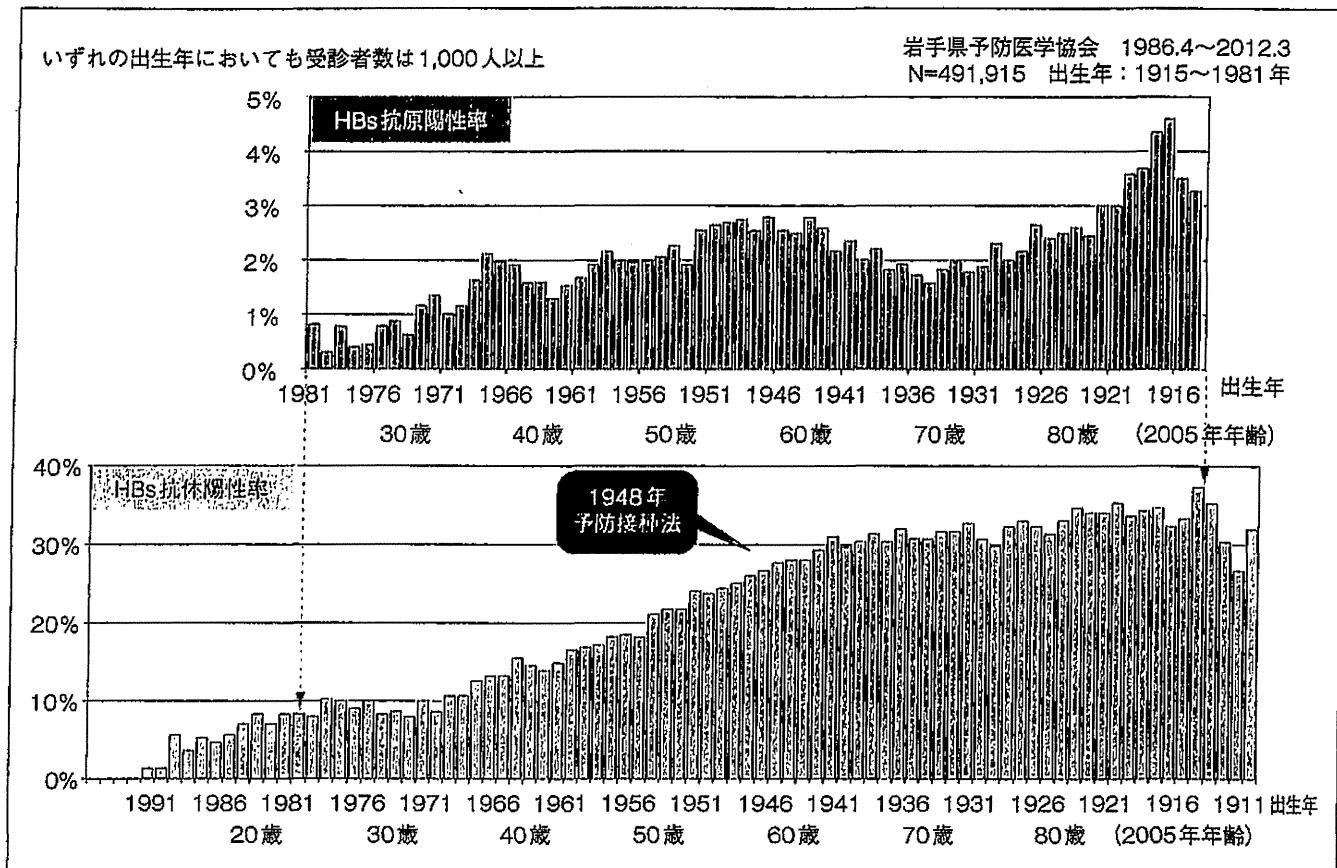


図5 岩手県検診受信者集団における出生年別にみたHBs抗原、HBs抗体陽性率

(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%，さらにさかのぼり1925年以前の出生集団(80歳以上)の集団では35%と、出生年がさかのぼ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。

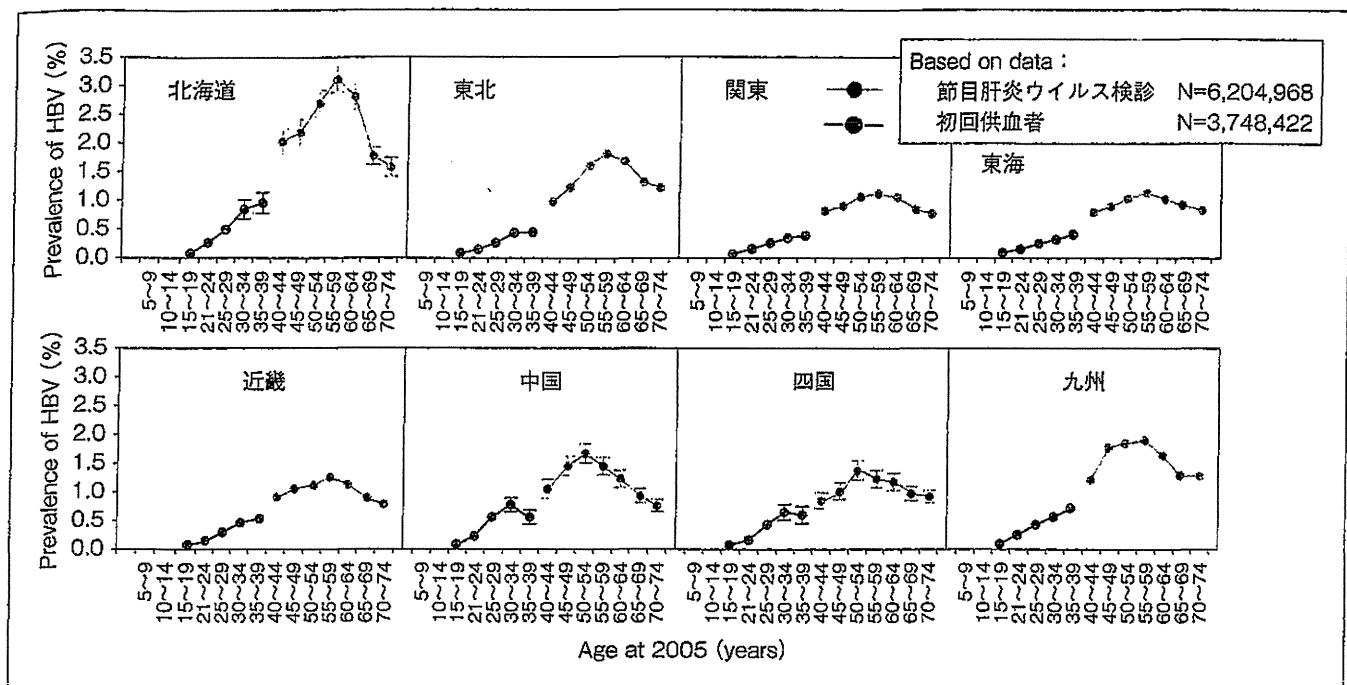


図6 地域別年齢階級別にみたHBVキャリア率

(文献5より引用)

年齢とキャリア率の傾向は地域により高低差が認められるものの、全国で共通に認められている。

V 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)を測るうえでも重要であり、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。厚労省研究班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、前項に示した二つの大規模集団から得ら

れた地域別・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)と算出⁵⁾された(図7)。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、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進めることが望ましい。

なお、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、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。特に、HBVに関しては、「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」が多いものと推察される。

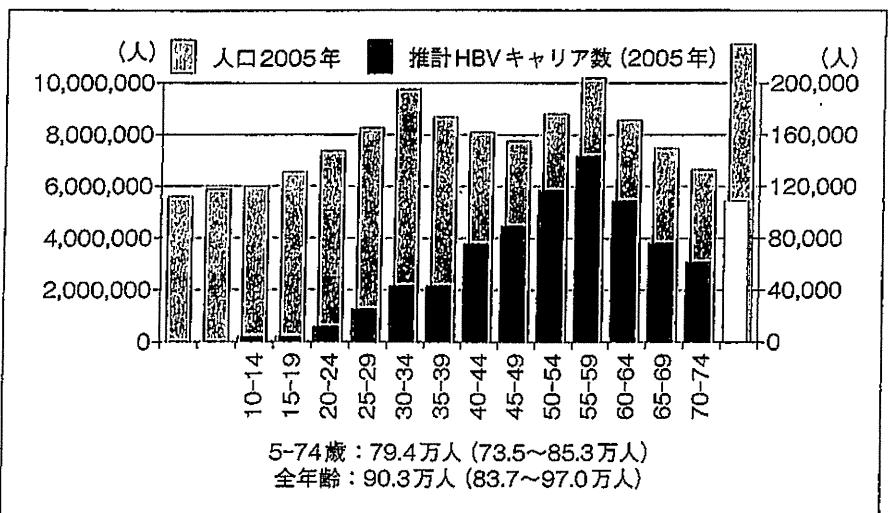


図7 自覚症状がなく社会に潜在する
HBVキャリアの推計数
(文献5より引用)

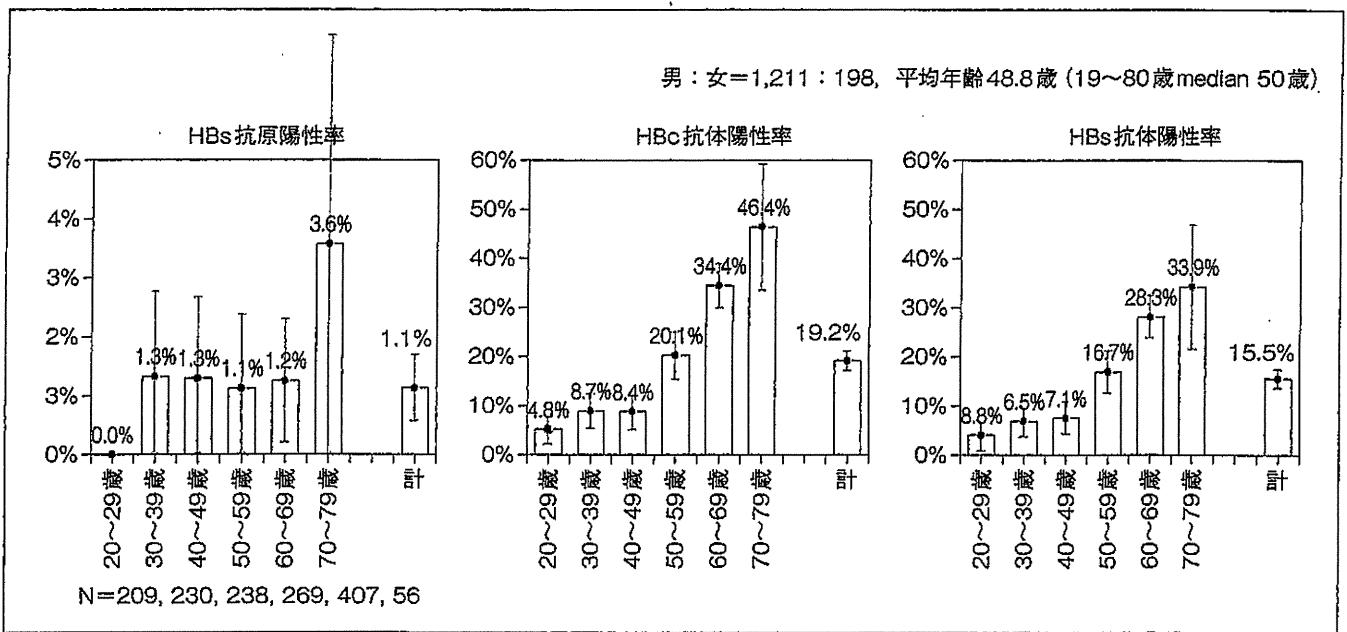


図8 職域集団におけるバイロット調査
年齢別にみたHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体陽性率
2011~2012年 広島 N=1,409人

肝炎ウイルス検査の推進とともに、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。

VI 職域集団および妊婦集団のHBV感染状況

出前検査による職域集団および妊婦集団における

HBV感染状況成績⁸⁾を示す。

職域集団を対象とした「肝炎ウイルス検査」結果を示す(図8)。運輸・サービス業に従事する1,409人(男性1,211人、女性198人;平均年齢:48.8±14.1歳、19歳~80歳)のHBs抗原陽性率は全体で1.1%(95%CI:0.58~1.69%)であり、70歳代では3.6%と高いキャリア率を示した。HBs抗体陽性率とHBc抗体陽性率は全体で15.5%(95%CI:13.7~17.4%), 19.2%(95%CI:17.1~21.2%)であり、両者の組み合わせに

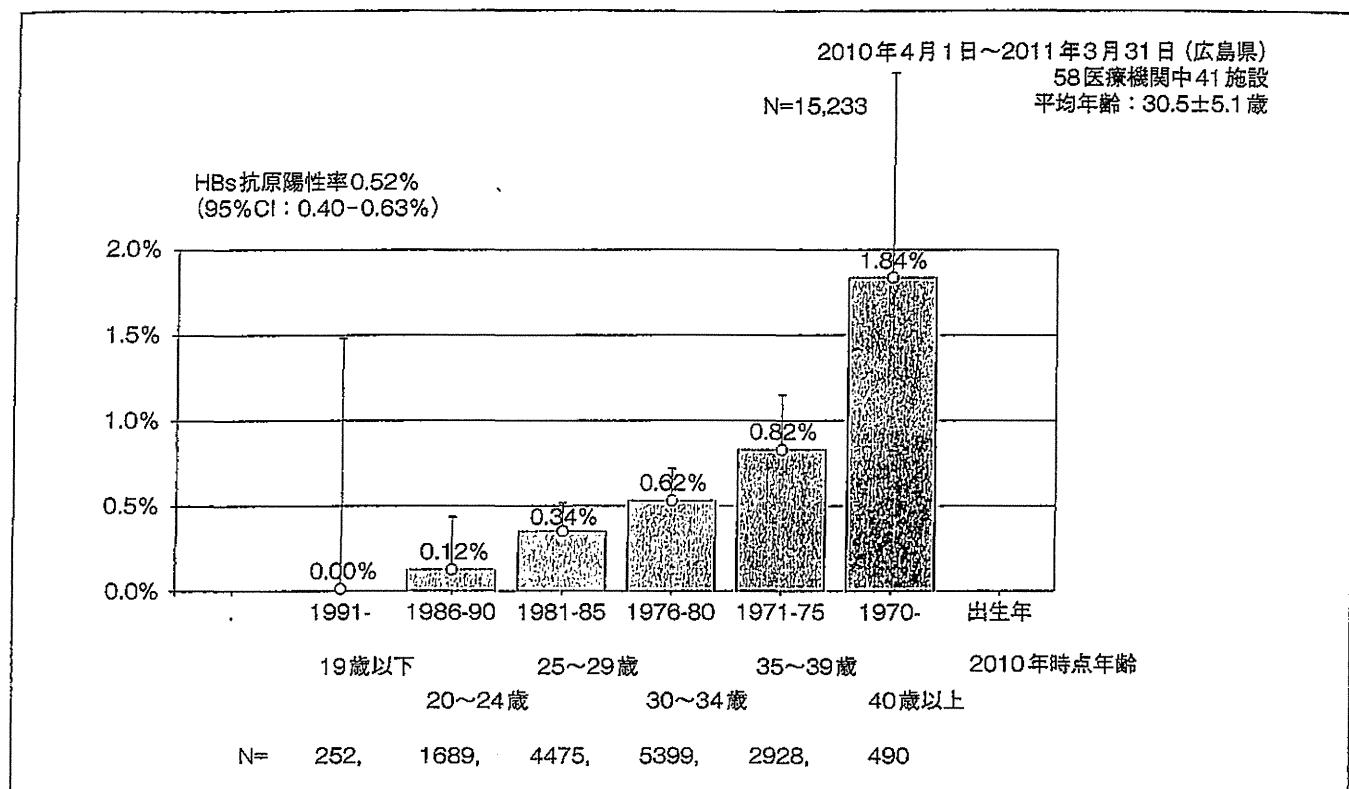


図9 妊婦集団におけるHBs抗原陽性率

(文献7より引用)

よるHBV曝露率は19.5% (95% CI: 17.4~21.6%)となった。

次に、広島県の産婦人科を有し分娩を行っている医療機関58施設中協力の得られた41施設を対象に、2010年度に分娩をした妊婦15,233人(平均年齢: 30.5±5.1歳、2009年度出生数25,596人の約6割)のHBV感染状況を示す(図9)。HBs抗原陽性率は、全体では0.52% (95% CI: 0.40~0.63%)であったが、1986年以降に出生した年齢の若い集団では、HBs抗原陽性例はわずか2例であった。

VII HBV母子感染の予防対策とその効果

わが国の過去の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、HBV母子感染防止事業が1986年出生児を対象として全国規模で実施された。HBVキャリアの母親から出生する児を対象にHBVワクチンとHBIG投与に

よる公費負担による予防対策である。

この事業実施前後に出生した集団のHBs抗原陽性率を岩手県予防協会の成績^{9,10}をもとに比較すると、実施前1978~80年に出生した集団では0.75% (対象10,437例)、治験開始から事業開始直前1981~85年出生集団では0.22% (対象20,812例)、事業開始以後1986~94年出生集団では0.04% (対象56,212例)と激減したこと、また、HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率を同様に比較した成績から事業実施以後の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から、わが国のHBV母子感染防止事業は効果的に実施されたことが示されている。

1986年以降の出生集団のHBs抗原陽性率、HBc抗体陽性率は大規模集団の成績からみるときわめて低く、この世代が肝発癌年齢を迎える数十年後にはHBVの持続感染による肝癌は減少していくものと推察される。

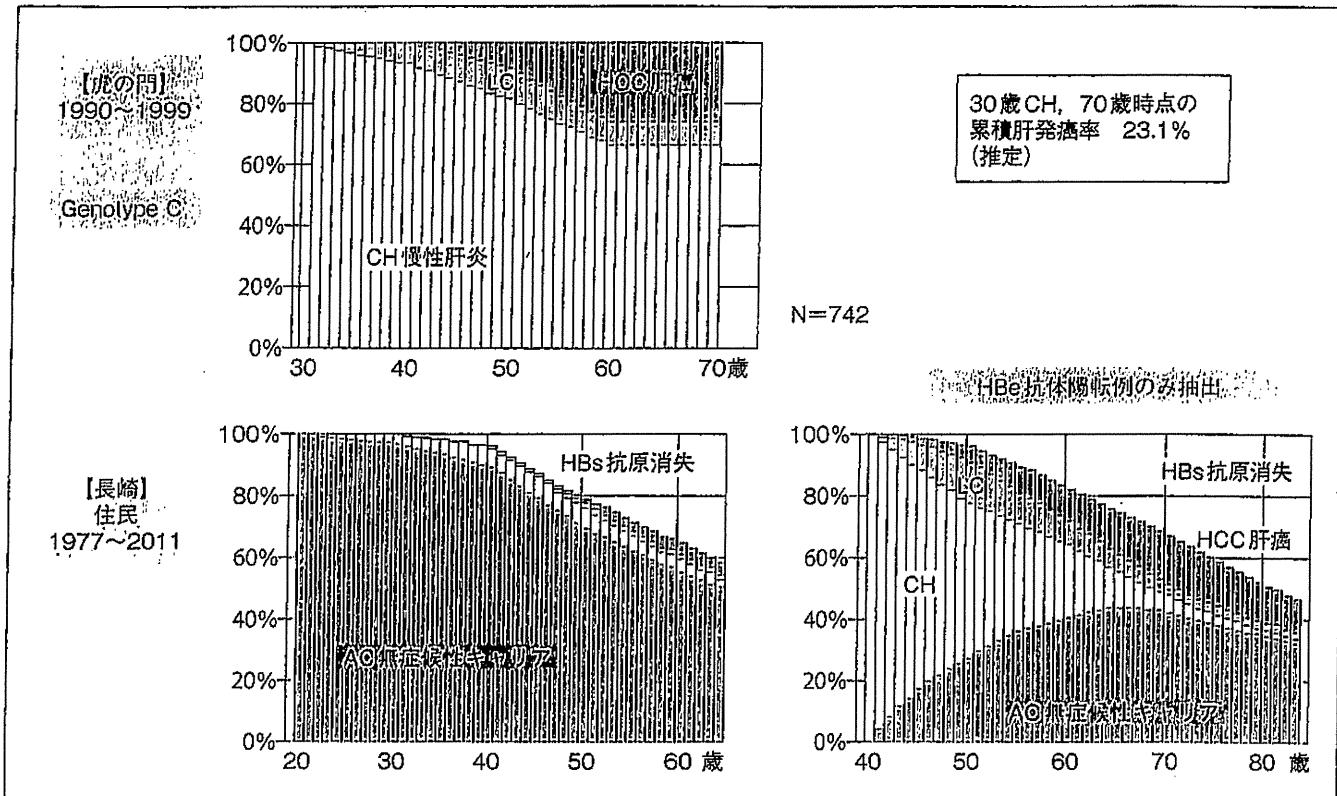


図10 HBV キャリアの自然病態推移
Markov モデルによる数理疫学的推定【抗ウイルス治療介入なしの場合】

(文献 11 より引用)

VIII HBV 持続感染者の自然病態推移 —マルコフモデルによる推定—

HBV 持続感染者の自然病態推移を明らかにすることは、治療介入の必要性や治療効果を評価する際には重要^{10, 11)}である。病院受診群と住民検診群の長期観察資料を元に、数理疫学的手法 (Markov 確率モデル) を用いて治療介入のない (抗ウイルス療法をしていない) 場合の病態推移を推定¹¹⁾し、図 10 に示す。

病院受診した HBV キャリア 742 例 (平均観察期間 8.0 年、平均年齢 37.7 歳 \pm 12.4、5,632 unit) から genotype C のみ抽出すると、男性 30 歳時点慢性肝炎を起点とした 70 歳時点の累積肝発癌率は男性では推定 23.1 % となった。一方、住民検診で発見された HBV キャリアの長期フォローグループ 938 例 (13,603 unit) では、男性 20 歳時点無症候性キャリアを起点とした 60 歳時点の累積肝発

癌率は 3.9 %、累積 HBs 抗原消失率は 35.1 % と推定された。

さらに、セロコンバージョン例のみを対象として解析を行うと、男性 40 歳時点慢性肝炎を起点とした 70 歳時点の累積慢性肝炎は 5.6 % と低いが累積肝発癌率は 16.2 %、また、累積 HBs 抗原消失率は 32.6 %、無症候性キャリアに落ちているのは 42.6 % と多様な病態が混在して推定されることが示された。

これらの病態の進展の相違には宿主側あるいはウイルス側の要因が関連していると考えられ、今後さらに、臨床疫学的、ウイルス学的解析が期待されている。

IX HBV 感染の今後の動向

疫学的視点から、HBV 感染は、感染経路 (水平感染、母子感染)、感染時期 (幼児期、成人期)、病態 (急性感染、持続感染) に分けて考える必要

がある。

これまでの調査資料からHBV母子感染防止事業開始以降の出生集団(27歳以下、2013年時点)ではきわめて低いHBs抗原陽性率を示していることから、わが国のHBV垂直感染防止は効果をあげたといえる。次世代には母子感染によるHBVキャリアの発生はほぼ消滅することが期待される。

わが国に存在しているHBVキャリアが適切な治療を受けられるよう、治療へ導入するための肝炎ウイルス検査の推進、受検率の低い職域集団への介入、継続受診の必要性強化などはじめとするキャリア対策をさらに進める必要があると考えられる。

また同時に、根本的なHBV撲滅のためには、幼児期および思春期の水平感染防止対策、治療に伴う*de novo*B型肝炎の実態、HBs抗原消失例の臨床病態などをはじめとする、最新のB型肝炎ウイルス感染に関する疫学的・臨床的エビデンスを元に動向をみて行く必要がある。

(田中純子)

文献

- 1) World Health Organization Fact Sheet. July 2013
- 2) Yang Baoping. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24–25 Nov 2008
- 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) 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) 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) 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. 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」班 報告書 2013
- 7) 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」班 報告書, 2010, 2011
- 8) 妊婦集団における肝炎ウイルス感染(HBV/HCV)状況調査 / 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究 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」班 報告書 2012
- 9) Koyama T, Mito H, Takahashi K et al. : Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn, Elsevier B. V. p141–151, 2006
- 10) 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
- 11) 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究 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「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 報告書 2013

概念・定義・疫学

疫 学

要旨

我が国は、住民を対象とした肝炎ウイルス検診などを世界に先駆けて導入し、肝炎ウイルスの持続感染による肝炎・肝がんの対策を推進してきた。社会における存在状態別にキャリアの規模を把握し、それぞれの状態に応じた対策を講じることが有効であると言える。

人口動態統計による肝がん死亡数（率）は横ばいあるいは減少傾向にあるものの、肝硬変からの肝がんへの推移率は、50歳代男性では年率7%を超えること、しかし女性では肝がんへの病態移行確率が男性より低く肝硬変の状態でとどまっている割合が高いと推定されること、1995年以後集計可能となった肝硬変（アルコール性を除く）による死亡は女性にやや増加傾向が見られること、などから、今後、肝がん死亡の減少と同時に、肝硬変死亡の減少を意識した対策、治療戦略が必要であると考えられる。

はじめに

肝硬変は、種々の原因によって長期間持続する肝細胞障害、すなわち、びまん性の線維増生と再生結節の形成によって肝小葉が置換・改築された状態を示すとされており、慢性肝疾患の終末病態と言える。同時に、肝硬変は肝がんを終末病変とする中途病態と考えられることから、肝がんの出発点とも言える。

我が国の肝硬変の成因は、肝炎ウイルスの持続感染によるものが多く、肝炎情報センターによると、約70%がC型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染、約20%がB型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染、5%～10%がアルコールに起因すると考えられ、残りの数%が、胆汁うっ滞（原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、胆道閉鎖症）、自己免疫性肝炎、ヘモクロマトーシス、ウイルソン病、肝静脈・下大靜脈閉塞によるBudd-Chiari症候群などによるものと報告¹⁾されている。

B型肝炎ウイルス
C型肝炎ウイルス
キャリア
病態推移率
肝がん

本稿では、肝炎ウイルスの持続感染による肝疾患の終末像である肝がんの中途病態としての肝硬変をとらえ、肝炎肝がん対策の枠組みの中で得られている疫学的成績を示したい。

我が国の肝硬変、肝がんによる死亡の推移

“肝硬変（アルコール性を除く）”による死亡は、（国際疾患分類第10版（ICD-10）による改訂以後では、“肝疾患”による死亡分類に含まれることになり、別途明記されることとなった。この分類によると、1995年の改訂時には、“肝疾患”による死亡のうちの約67%（男性：約65%，女性：約70%）は、“肝硬変”による死亡が占めていたが、2011年には、52%（同：45%，65%）とその割合が減少し、特に男性で著しく減少した。

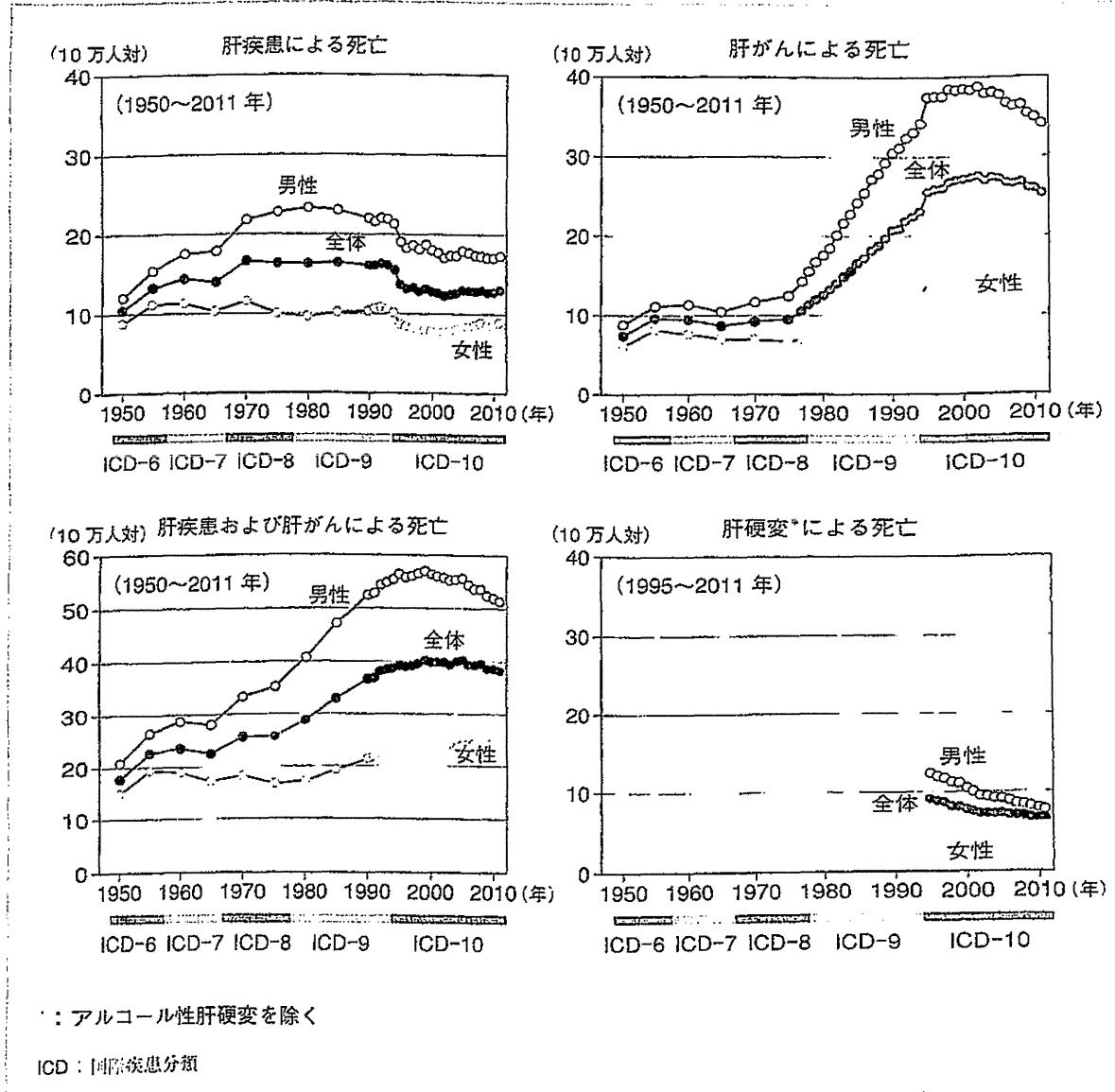
1950年から2011年までの、肝硬変を含む“肝疾患”による死亡の推移と、“肝”（肝および肝内胆管の悪性新生物）（以下、肝がん）による死亡の推移を人口動態統計の資料²⁾をもとにまとめて図1に示す。

“肝疾患”による死亡は、1970年代に人口10万人対16人に微増後、1995年のICD-10の変更により微減し、人口10万人対13人で推移したが、2010年にやや微増状態がある。また、いずれの時期についても男性の“肝疾患”による死亡が女性に比べ高い値を示している。

これに対し、肝がんによる死亡の推移では、1970年後半以降、人口10万人対9～11人から増加の一途をたどり、2002年には頭打ちとなり（死亡実数：2002年 34,637人）、2010年以後男女とも微減状態にある。

肝疾患による死亡と肝がんによる死亡を合算して示すと、人口10万人対の死亡数は2011年では38.3人（死亡実数：48,265人）となつた。全体・男性では微減状態であるが、依然として女性の肝疾患および肝がんによる合計死亡は、横ばいに推移しており、今後の変動が注目される。特に、1995年以後に集計可能となった“肝硬変（アルコール性を除く）”による死亡の推移では、女性では増加傾向が見てとれる。

図1 我が国における肝疾患および肝がんによる死亡の推移

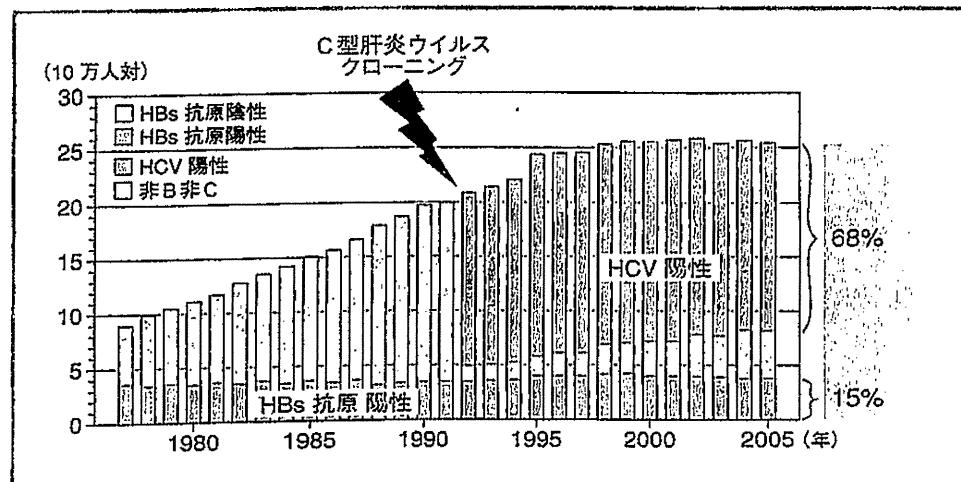


成因別に見た肝がん死亡の推移

我が国では、肝疾患や肝がんのほとんどは肝炎ウイルス（HBV, HCV）の持続感染に起因することはよく知られている。肝がんの成因の詳細を検討する目的で、日本肝癌研究会による調査成績¹と人口動態統計資料²とを併せて解析し図2に示す。

肝がん死亡のうち、HBVの持続感染に起因する割合は1980年代か

図2 病因別に見た肝がんによる死亡数の経年的推移(1977~2005年)

(文献³⁾より引用改変)

ら現在に至るまで 10 万人対 3 ~ 4 人と増減なく一定の値を示している。

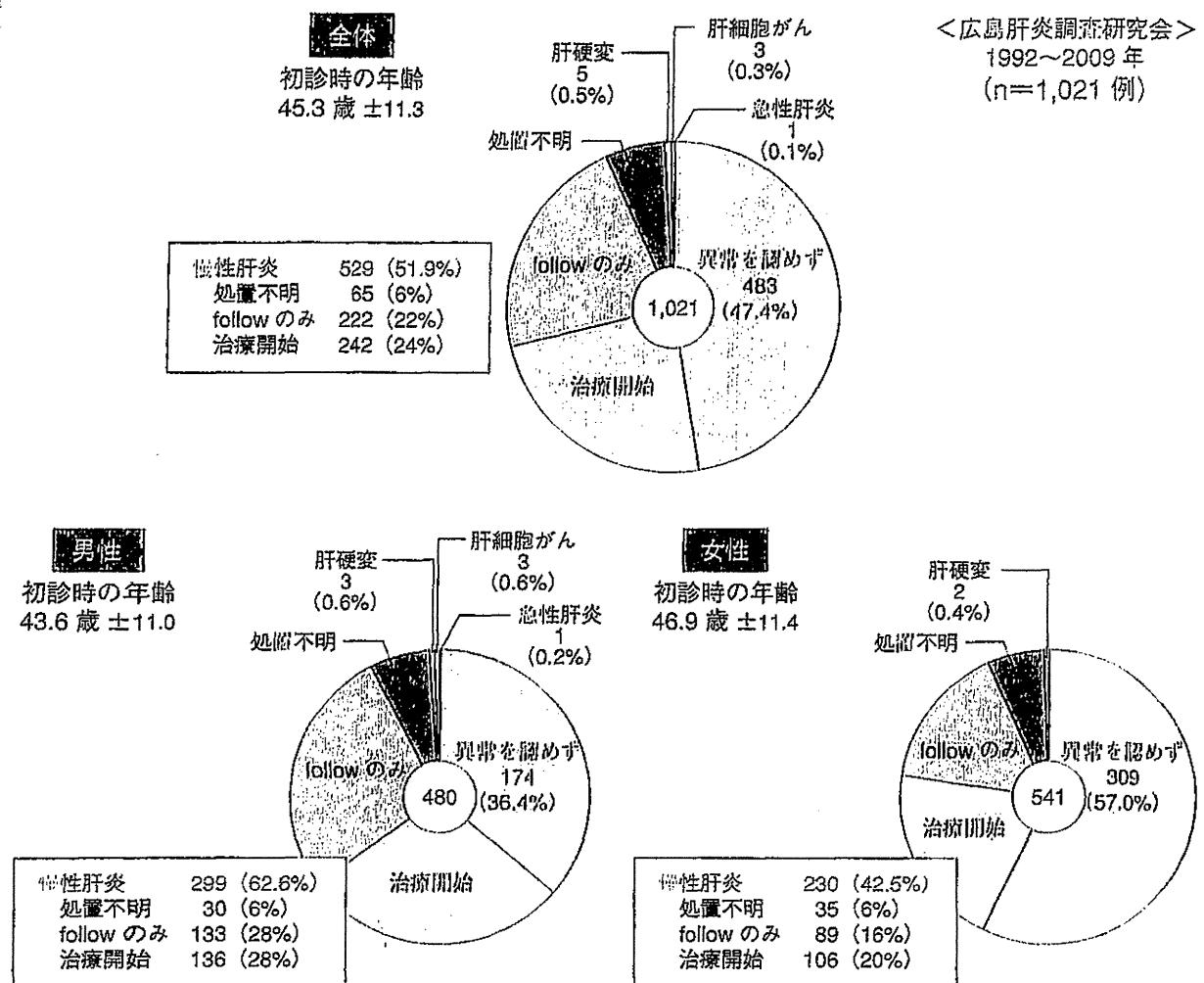
前項で示したとおり、1970 年代から肝がんによる死亡が増加した原因は非 A 非 B 型の肝がんと考えられていたが、HCV 感染の診断が可能となった 1992 年以後の傾向を見ると、実はそのほとんどが HCV の持続感染によるものであったことが推察できる。1998 年以降には、非 B 非 C 型に由来する肝がん死亡が 10 ~ 15 % と徐々に増加傾向にあり、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)^{4,5} や、自然経過の HBs 抗原消失例との関連⁶ が考えられている。

しかし、2005 年時点の肝がん死亡の成因を推定すると、約 70 % が HCV の、約 15 % が HBV の持続感染に起因していることから、肝がん対策としては、肝炎ウイルスキャリアの掘り起し、医療機関への受診勧奨、継続受診の推進、肝病態の進行度に応じた重症化防止を目指した治療、が重要と言える。

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—

対策を最終目的とした疫学的な視点から、疾患の自然経過と予後を明らかにすることは有用な情報の 1 つである。治療介入がない場合に、経過が急激で致命的なのか、あるいは経過が緩やかで生存期間が長い

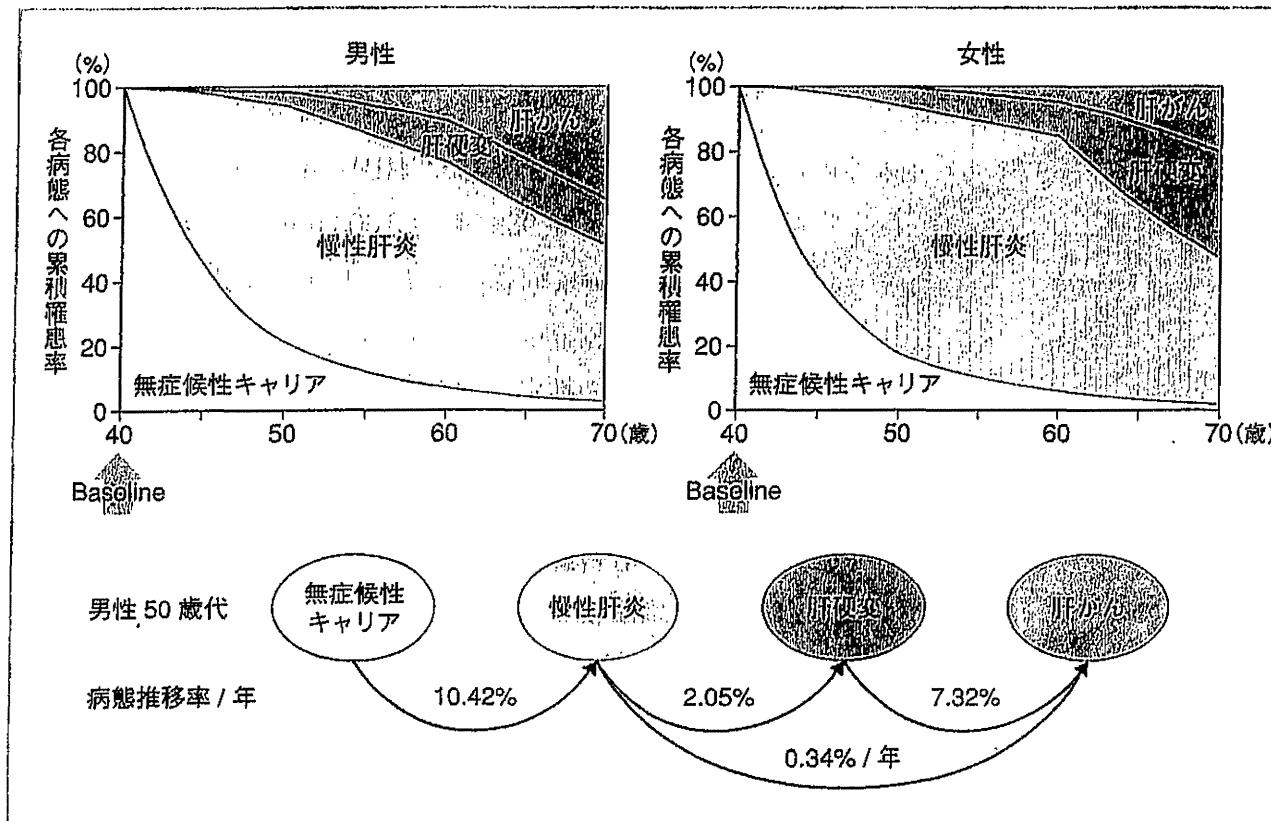
図3 献血を契機に発見されたHCVキャリアの初診時の臨床診断の内訳



ものなのかを知ることは、予防や治療介入の効果判定に役立つからである。

自覚症状がなく献血時の検査を契機に偶然に発見されたHCVキャリア1,021例（平均年齢45.3歳）が、感染判明後に医療機関へ受診した際の肝病態の内訳を示す（図3）。後方視的追跡調査で得られた集計結果²⁾である。初診時に「異常を認められない」と診断された人は47.4%（483例）に過ぎず、慢性肝炎などの肝病態の進展が認められた例は半数を超える（52.6%），その中に肝がんや肝硬変例を含んでいることが明らかとなった。自覚症状がないまま肝病態が進んでおり、特に男性の進行度が高いことが示されている（63.6%，女性43.0%； $p<0.01$ ）。

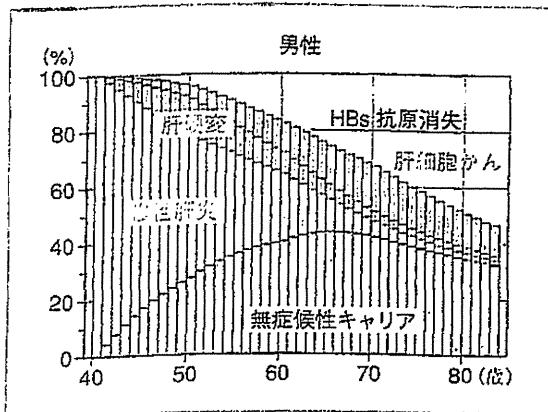
図4 HCV キャリアの病態推移：マルコフモデルによる数理疫学的推定—抗ウイルス療法を行わない場合—
(文献⁸より引用改変)



HCV キャリアの治療介入のない場合の各病態への累積罹患率の成績を図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年代に通院したC型慢性肝疾患患者942人（診断情報総数2,251例）について、病態年推移確率をマルコフ過程モデルにあてはめたものである⁸。積極的治療を行わない場合には、40歳時点には無症候性HCVキャリアの状態であった集団は、男性では50歳、女性では60歳を過ぎる頃から肝発がん率が上昇し始め、60歳時点の男性の13%が肝硬変に、10%が肝がんに移行し、女性の11%，5%がそれぞれ移行することが推定されている。最終的には、70歳時点の男性の約35%が肝がん、15%が肝硬変、女性では20%，33%がそれぞれに移行し累積すると推定されている。

肝硬変から肝がんへの病態推移率は、50歳代の男性では年率7.32%，女性では2.60%であるが、60歳代では、男女いずれも高い推移率になることが示されている（同10.67%，4.71%）。一方、慢性肝炎から肝硬変への病態推移率をみると、60歳代の女性では年率5.26%と、

図5 HBVキャリアの病態推移：マルコフモデルによる推定疫学的推定一治療介入なし
(文献⁶より引用改変)



慢性肝炎発症率は 5.6 %、累積肝発がん率は 16.2 %、累積 HBs 抗原消失率は 32.6 %、無症候性キャリアは 42.6 %と、多様な病態が混在することが示されている。これらの HBV キャリアの自然病態の進展の相違には宿主側あるいはウイルス側の要因が関連していると考えられ、今後さらに、臨床疫学的、ウイルス学的解析が期待されている。

以上の成績から考えると、感染を知らずに社会に潜在している肝炎ウイルスキャリアを正しい検査で見いだし、肝がんに至る前段階で適切な治療や健康管理を行うことが重要であることが理解できる。特に、HBV キャリアでは、多様な病態への進展を適宜とらえて診断し、適切な治療介入を行うための継続受診の必要性が、さらに高まっていると言える。

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（肝炎ウイルスキャリア）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である。厚生労働省研究班では、これまでの疫学的調査成績や患者調査・数理疫

男性 (2.86 %) より高い値を示し、女性は肝がんへの移行より肝硬変にとどまる傾向が強いことが分かる。

一方、厚生労働省研究班では、住民検診で発見された HBV キャリアの長期フォローグループ 938 例 (13,603 unit) の診療情報を用いて同様の手法により、HBV キャリアの治療介入のない場合の各病態への累積罹患率の推定⁶を試みている（図5）。

40歳時点には慢性肝炎であった集団が治療介入をしない場合、男性 70 歳時点の累積

慢性肝炎発症率は 5.6 %、累積肝発がん率は 16.2 %、累積 HBs 抗原消失率は 32.6 %、無症候性キャリアは 42.6 %と、多様な病態が混在することが示されている。これらの HBV キャリアの自然病態の進展の相違には宿主側あるいはウイルス側の要因が関連していると考えられ、今後さらに、臨床疫学的、ウイルス学的解析が期待されている。

以上の成績から考えると、感染を知らずに社会に潜在している肝炎ウイルスキャリアを正しい検査で見いだし、肝がんに至る前段階で適切な治療や健康管理を行うことが重要であることが理解できる。特に、HBV キャリアでは、多様な病態への進展を適宜とらえて診断し、適切な治療介入を行うための継続受診の必要性が、さらに高まっていると言える。

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（肝炎ウイルスキャリア）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である。厚生労働省研究班では、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、肝炎ウイルスに持続感染しているキャリア数を“社会における存在状態 4 群別”に把握することを試みている¹⁰⁾。この 4 群とは、“感染を知らないまま潜在しているキャリア”，“患者としてすでに通院・入院しているキャリア”，“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”である。

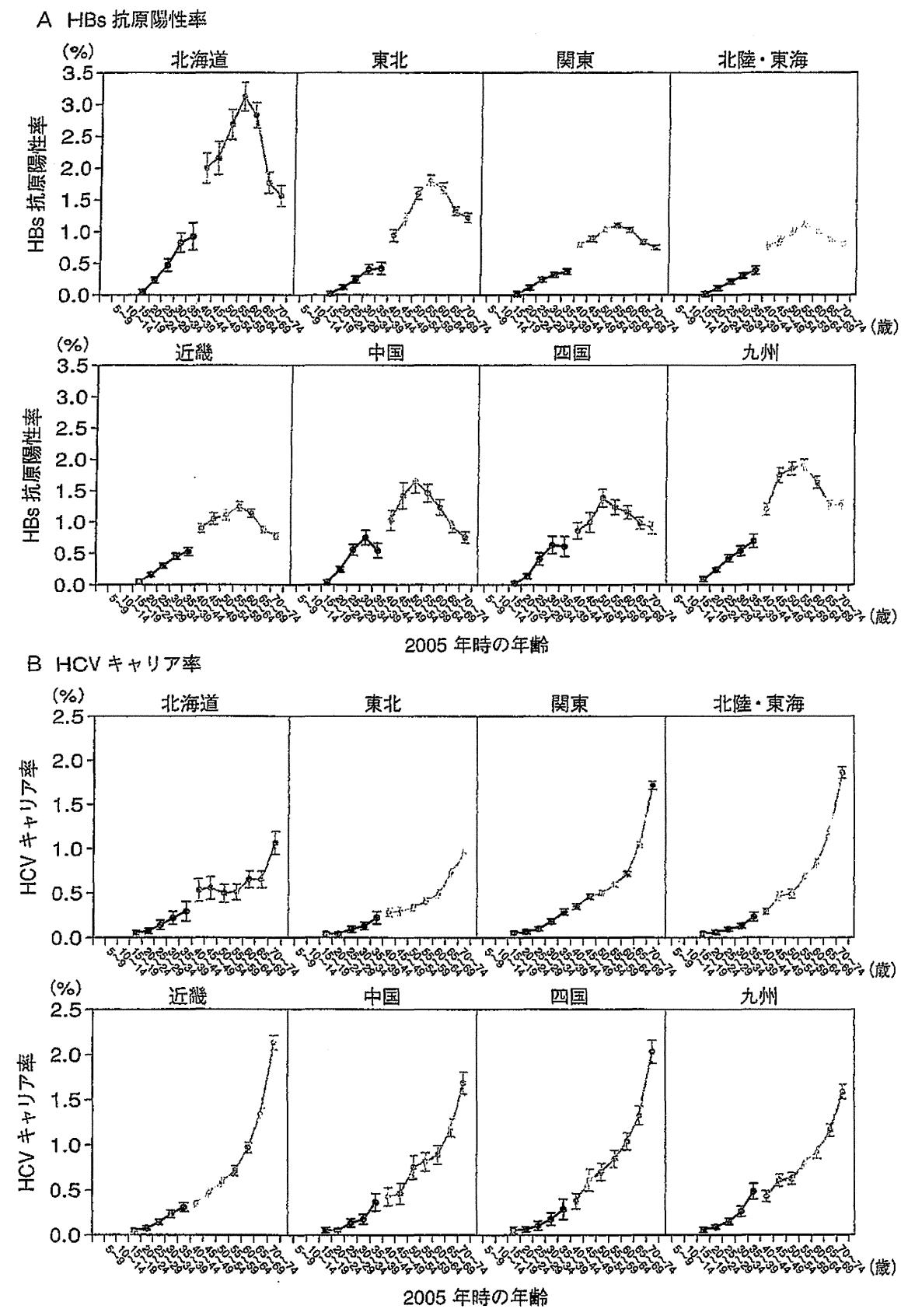
まず、自身が“感染を知らないまま潜在しているキャリア”的把握として、初回供血者集団（3,748,422 人）と老人保健法による“肝炎ウイルス検診”的うち節目検診受診者集団（HBV 検査 6,280,111 人および HCV 検査 6,304,276 人）の計約 1,000 万人から成る 2 つの大規模集団をもとにした年齢階級別地域別の HBV・HCV キャリア率をもとにした推計が報告¹¹⁾されている。

推計に用いられた年齢階級別地域別の HBV・HCV キャリア率を見ると（図 6），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 地域共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認められる。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・HCV キャリア率を示している。

これらのキャリア率をもとに、我が国全体の HBV キャリア数・HCV キャリア数を推計したところ、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）と算出された（2005 年時点）。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”数と考えることができる。

この推定されたキャリア集団の肝病態は、前項に示した成績（図 3）から考えると、すでに中高年齢層では慢性肝炎・肝硬変などの進行した状態がその半数を占めていると推測される。このように、感染に気づかないケース、治療介入の機会がないケースでは、一定の年病態推移率で慢性肝炎から肝硬変、肝がんへと進行していることが予想されることから、肝炎ウイルス検査の推進によるキャリアの掘り起しと医

図 6 2000 年以後に大規模集団から得られた地域別年齢階級別の HBs 抗原陽性率と HCV キャリア率
(文献¹⁰より引用改変)



療機関への受診勧奨は、現時点においても、肝がん対策の面から基本的かつ重要な課題の1つと言える。

おわりに

我が国は、住民を対象とした肝炎ウイルス検診などを世界に先駆けて導入し、肝炎ウイルスの持続感染による肝炎・肝がんの対策を推進してきた。社会における存在状態別にキャリアの規模を把握し、それぞれの状態に応じた対策を講じることが有効であると言える。

人口動態統計による肝がん死亡数(率)は横ばいあるいは減少傾向にあるものの、肝硬変からの肝がんへの推移率は、50歳代男性では年率7%を超えること、しかし女性では肝がんへの病態移行確率が男性より低く肝硬変の状態でとどまっている割合が高いと推定されること、1995年以後集計可能となった肝硬変(アルコール性を除く)による死亡は、女性にやや増加傾向が見られること、などから、今後、肝がん死亡の減少と同時に肝硬変死亡の減少を意識した対策、治療戦略が必要であると考えられる。

田中 純子・片山 憲子

文献

- 1) 独立行政法人国立国際医療研究センター肝炎情報センター (<http://www.kanen.ncgm.go.jp/>)
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計、上巻、東京、2011。
- 3) 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。
- 4) Hashimoto E, et al: Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic ? Hepatol Res 42 (1): 1-14, 2012.
- 5) Okanoue T, et al: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. J Gastroenterol Hepatol 26 (Suppl 1): 153-162, 2011.
- 6) Arase Y, 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.
- 7) Mizui M, et al: Liver disease in hepatitis C virus carriers identified at blood donation and their outcomes with or without interferon treatment: Study on 1019 carriers followed for 5-10 years. Hepatol Res, 37: 994-1001, 2007.
- 8) Tanaka J, et al: Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. J Med Virol 70 (3) 378-386, 2003.

- 9) 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究 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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 研究報告書 2013.
- 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 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.
- 11) 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.