

献血者における HBV、HCV 感染状況

研究分担者 内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部 部長

研究要旨

本研究班の初年度は 2010 年の HBs 抗原陽性献血者の全国調査結果から、献血者における HBV の感染状況を調査した。同様の調査を行った 2006 年の調査結果と比較すると、HBV-DNA 陽性率は 0.03% (献血者 533 万人、DNA 陽性者 1,656 人) で、2006 年調査の 0.04% (献血者 493 万人、DNA 陽性者 2,006 人) より陽性率、陽性数ともに減少していた。HBV-DNA 陽性者の減少は 10 歳代、20 歳代で顕著で、いずれも 40%以上の減少が認められた。2 年目は 2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの 2 年間の全国の初回献血者の、出生年男女別 HBs 抗原陽性者数の調査を行った。HBs 抗原陽性率は 1946～1950 年出生の男性が 7,936 人中 70 人陽性 (0.88%) と最も高く、より高齢の 1941～1945 年出生男女 238 人には HBs 抗原陽性者が認められなかった。1951 年以降の出生者では出生年が新しくなるほど陽性率は減少し、最若年の 1996 年以降の出生男女 1,082 人にも HBs 抗原陽性者は認められなかった。3 年目は国内の HCV 新規感染の動向を予測するため、献血者における新規 HCV 感染者数の把握を試みた。スクリーニング核酸増幅検査や国立感染症研究所感染症情報センターへの届け出数から、1999 年から 2012 年における献血者の HCV 新規感染は減少していると推定された。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染者 (HBV キャリア) は世界中で約 4 億人存在し、既感染者は 20 億人に上るといわれている。国内における HBV キャリアは 120～150 万人程度といわれ、肝細胞癌の 10～20%は HBV が原因といわれている。1985 年から全国の医療機関で開始された「B 型肝炎母子感染防止事業」の成果により、それ以降の出生児には HBV キャリアが激減していることが知られている。また、ディスポーザブル注射針・注射筒等の普及によりキャリアからの水平感染も大幅に減少したと考えられている。一方、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染者は国内に 100～150 万人い

ると推定され、慢性肝炎から肝硬変、肝細胞がんへと進行する可能性があり、HCV は公衆衛生上最も重要な病原性ウイルスの一つである。HCV 感染もディスポーザブルの注射筒・針の普及により大きく減少したと考えられている。

これらウイルスの感染動向を調査する目的で、HBs 抗原陽性献血者の全国調査、初回献血者の HBs 抗原陽性率および献血者における HCV 新規感染状況の調査を行った。

B. 研究方法

HBs 抗原の全国調査は 2010 年 4 月から 2011 年 3 月までの全国の献血者 5,329,676

の内、HBs 抗原陽性、HBV-DNA 陽性と判定され、同一献血者を除いた 1,656 人 (0.03%) を対象とした。HBs 抗原陽性で HBV-DNA が陰性となった検体のほとんどは、吸収試験陰性、HBc 抗体陰性であるため、CLEIA 法の擬陽性と考えられた。陽性献血者の年齢、献血地域等から陽性者の背景を解析した。

初回献血者の HBs 抗原陽性率の調査は、2010 年 4 月から 2012 年 3 月までの 2 年間の全国の初回献血者 1,079,341 人のデータを抽出して、出生年・男女別の献血者数および HBs 抗原陽性 (吸収試験陽性) と判定された献血者数の調査を行った。

献血者における HCV 新規感染状況は、スクリーニング核酸増幅検査 (NAT) 導入の 1999 年 7 月から 2012 年末までの、HCV 抗体陰性かつ HCV-RNA 陽性例の集計を行った。

HBs 抗原、HCV 抗体の測定は富士レビオ社の CL4800 を、HBV-DNA および HCV-RNA の測定はロシュ社の TaqScreen システムにより行った。

(倫理面への配慮)

本研究で得られた情報はすべて匿名化されたもので、また献血時に献血者から肝炎ウイルス関連の検査の実施についての同意が得られている。

C. 研究結果

2010 年度の HBV-DNA 陽性率は 0.03% (献血者 533 万人、DNA 陽性者 1,656 人) で、2006 年調査の 0.04% (献血者 493 万人、DNA 陽性者 2,006 人) より陽性率、陽性数ともに減少していた。HBV-DNA 陽性者の減少は 10 歳代、20 歳代で顕著で、いずれも 40% 以上の減少が認められた。全国的に陽性者数が減少しているなかで、九州・沖

縄地域で陽性者数が増加していた。持続感染者数は九州・沖縄地域のみで増加しており、その他の地域では減少していた。また、新規感染者数も九州・沖縄地域では増加しており、関東・中国地域では 2006 年とほぼ同数であったが、その他の地域ではすべて減少していた。

初回献血者全体の HBs 抗原陽性率は 0.16% (男性 0.19%、女性 0.11%) であった。出生年・男女別 HBs 抗原陽性率は 1946~1950 年出生の男性が最も高く、7,936 人中陽性者は 70 人で陽性率は 0.88% であった。より高齢の 1941~1945 年出生者では男女ともに HBs 抗原陽性者は認められなかった。女性では 1951~1955 年出生者の HBs 抗原陽性率が最も高く、より高齢の 1946~1950 年出生者より若干高めであった。男女とも出生年が新しくなるにつれ HBs 抗原の陽性率は直線的に減少し、最若年の 1996 年以降の出生男女 1,082 人にも HBs 抗原陽性者は認められなかった。

スクリーニング NAT で検出された HCV-RNA 数は計 127 例で、2000 年、2001 年は年間 20 例程度の感染初期例が検出された。しかしそれ以降検出数は直線的に減少し、2012 年は 1 例のみであった。男女別では男性 82 例 (64.6%)、女性 45 例 (35.4%) と男性の方が多いが、2008 年の全献血者の男女別構成比は、男性が 67.0% を占めているため、男女間に差はないと考えられた。また国立感染症研究所への C 型急性肝炎の報告数も、1999 年から 2009 年までに大きく減少している (C 型肝炎の男女別・年別報告数：国立感染症研究所感染症情報センター HP)。

D. 考察

2010 年度の HBV-DNA 陽性者数は、献

血者数が約 40 万人増加しているにもかかわらず、2006 年より 350 人減少していた。特に 10 歳代、20 歳代で減少は顕著で、母子感染防止対策の成果と考えられた。持続感染者だけでなく新規感染者と考えられる人数も減少していた。地域別では九州・沖縄地域で持続感染者数も新規感染者数も増加していた。九州・沖縄地域で他地域に比して献血者が大きく増加している事実はなかった。九州・沖縄地域で増加していた HBV を解析したが、沖縄の新規感染者で 2006 年には見られなかった genotype C が若干認められただけで、特に大きな特徴はなかった。

HBs 抗原の陽性率は高齢者ほど高率であったが、最高齢の 1941～1945 年出生者では男女ともに HBs 抗原陽性者は認められなかった。これは、この出生年の献血者は自然経過により HBs 抗原が陰性化したためと推測された。同様に 1946～1950 年出生の女性は、より若年の 1951～1955 年出生の女性より HBs 抗原陽性率が低率であったが、HBs 抗原が陰性化した群が含まれているためと考えられた。今回と同様に初回献血者を対象とした過去の調査結果では、HBc 抗体の陽性率は高齢者ほど高いという結果が示されている。

スクリーニング NAT や国立感染症研究所感染症情報センターへの届け出数からは、国内における HCV の新規感染は減少していると考えられた。しかしながら、HCV 抗体試薬変更後の 2009 年から 2012 年の 4 年間の、HCV 抗体陽性数・HCV 抗体陽転事例発生数からは減少傾向は確認されなかった。もう少し長い期間の経過を確認する必要があると思われた。

E. 結論

HBV-DNA 陽性献血者の全国調査により、

①持続感染者、新規感染者とも全国的に減少傾向にある、②陽性者の減少は若年者で顕著であった、③九州・沖縄地域では減少傾向が認められなかった。

陽性通知による献血制限を受けない初回献血者を対象として、出生年・男女別の HBs 抗原陽性率の調査を行った。男性では 1946～1950 年出生者の陽性率が 0.88% と最も高く、女性では 1951～1955 年出生者が 0.60% と最も高かった。高齢者群での HBs 抗原陽性率は高いものの、若年者では低値であり 1996 年以降の出生者には HBs 抗原陽性者は認められなかった。

1999 年に導入したスクリーニング NAT での HCV-RNA 検出数、あわせて国立感染症研究所感染症情報センターへの届け出数から、1999 年から 2012 年における献血者の HCV 新規感染は減少していると推定された。しかし、HCV 抗体陽性者などの他のデータも、長い期間の経過を確認する必要があると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sobata R, Matsumoto C, Igarashi M, Uchida S, Momose S, Hino S, Satake M, Tadokoro K. No viremia of pandemic (H1N1) 2009 was demonstrated in blood donors who had donated blood during the probable incubation period. *Transfusion* 2011; 51: 1949-1956.

高橋雅彦、内田茂治 輸血、血液製剤による HCV 感染の現状とその予防対策. *日本臨床* 2011; 69: 114-121.

Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Inter virology* 2011; 54: 185-195.

Furui S, Hoshi Y, Murata K, Ito K, Suzuki K, Uchida S, Satake M, Mizokami M, Tadokoro K. Prevalence of amino acid mutation in hepatitis C virus core region among Japanese volunteer blood donors. *Journal of Medical Virology* 2011; 83: 1924-1929.

日野郁生、高橋雅彦、高梨美乃子、内田茂治、中島一格 HCV-RNA の検出から HCV 抗体が検出されるまでに 52 週を要した 1 症例. 日本血液事業学会誌 34: 595-598, 2012.

Matsumoto C, Igarashi M, Furuta RA, Uchida S, Satake M, Tadokoro K. Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus Proviral DNA Not Detected in Blood Samples Donated in Japan. JJID 65: 334-336, 2012.

内田茂治 輸血後感染症副作用およびその検査. 検査と技術 40(9): 818-821, 2012.

内田茂治 献血者における HBV 感染状況. 医学のあゆみ 242(5): 494-498, 2012.

Taira R, Satake M, Momose S, Hino S, Suzuki Y, Murokawa H, Uchida S, Tadokoro K. Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan. Transfusion, 2013; 53: 1393-1404.

Uchida S, Tadokoro K, Takahashi M, Yahagi H, Satake M, Juji T. Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood. Transfusion Medicine, 2013; 23: 416-422.

Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki K, Tadokoro K. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors. Transfusion, 2013; 53: 2190-2197.

本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱岡洋一、百瀬俊也、内田茂治: Occult HBV carrier からの輸血による急性 B 型肝炎が強く疑われた 1 例. 血液事業, 36: 721-725, 2013.

Kimura Y, Gotoh A, Katagiri S, Hoshi Y, Uchida S, Yamasaki A, Takahashi Y, Fukutake K, Kiguchi T, Ohyashiki K. Transfusion-transmitted hepatitis E in a patient with myelodysplastic syndromes. Blood Transfusion, 2014; 12: 103-106.

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肝細胞癌罹患数の将来推計

肝細胞癌有病数の推計

研究分担者 片野田耕太¹、田中佐智子²、松田智大¹、内田茂治³

1. 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がん統計研究部 室長
2. 京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター 特定助教
3. 日本赤十字社中央血液研究所感染症解析部 部長

研究要旨

肝細胞癌罹患数の将来推計に用いる数理モデルを決定することを目的として、年齢、暦年、および出生年のいずれかを説明変数とした複数のモデルを比較した。出生年別肝炎ウイルス陽性割合を説明変数に加えたモデルも合わせて検討した。年齢、暦年、それらの交互作用、および出生年別肝炎ウイルス陽性割合を説明変数としたモデルの予測精度が最も高かった。このモデルを最新の肝癌罹患数全国推計値データに適用して、肝癌罹患数の将来推計を行った。推計された罹患数に地域がん登録に基づく肝臓癌生存率を組み合わせて、肝細胞癌有病数を推計した。肝細胞癌の数およびB型、C型肝炎ウイルス別の数は、肝癌の推計値に全国原発性肝癌追跡調査報告に基づくそれぞれの割合を乗じることで求めた。肝細胞癌罹患数は2010年代の後半まで増加し続け、その後減少し2029年には2005年前後のレベルまで減少した。肝細胞癌有病数は、2014年現在がほぼピークで、以後減少し2029年には2007年前後のレベルまで減少した。B型、C型肝炎ウイルス別に見ると、罹患数、有病数ともにC型は肝癌全体と同様の変化を示し、B型では将来の減少がC型より緩やかであった。

A. 研究目的

わが国では2000年前後から肝癌死亡数が減少傾向にあるが、2012年人口動態統計によると、主要部位で第4位に位置している。肝癌の90%以上を占める肝細胞癌は、70%がC型肝炎ウイルス(HCV)、15%がB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因していると言われている。HBVおよびHCVの感染割合は、出生年によって異なることが知られており、HCVは1930年代前半、HBVは1940年代の出生者で感染割合が高い。医療資源の効率的な配分のために

は今後の疾病負荷の定量化が求められている。本研究は、既存データを用いて、肝細胞癌の罹患数および有病数の推計を行うことを目的とする。

B. 研究方法

日本赤十字社血液センター(日赤)の初回献血者データ(1995~2000年)および国立がん研究センターがん研究開発費による多目的コホート研究(JPHC Study)のコホートIIデータ(1993~1994年)を用いて、HCV感染割合を出生年別に算出した。肝癌

罹患数は、国立がん研究センターで公表している「全国がん罹患モニタリング集計」の全国推計値データ（1975～2008年）を用いた。将来推計人口は国立社会保障・人口問題研究所の将来推計人口を用いた。HCV陽性割合の将来の値は、観測値をスプラインで外挿したものを用いた。年齢、暦年、および出生年のいずれかを説明変数とした複数のモデルを比較した。出生年別肝炎ウイルス陽性割合を説明変数に加えたモデルも合わせて検討した。

年齢、暦年、それらの交互作用、および出生年別 HCV 陽性割合を説明変数としたモデルで 2029 年までの 40 歳以上肝臓罹患数を推計した。肝臓罹患数予測値から肝細胞癌および HBV・HCV 由来の内訳を求めるために、肝臓に占める肝細胞癌の割合を、全国原発性肝臓追跡調査報告（日本肝臓研究会）のデータから取得した。

C. 研究結果

年齢、暦年、それらの交互作用、および出生年別肝炎ウイルス陽性割合を説明変数としたモデルの予測精度が最も高かった。

肝細胞癌罹患数は 2010 年代の後半まで増加し続け、その後減少し 2029 年には 2005 年前後のレベルまで減少した。2010 年、2020 年、および 2029 年の肝細胞癌罹患数推計値は以下の通りであった。

2010 年 44,600 例

（男性 29,600 例、女性 15,000 例）

2020 年 45,800 例

（男性 28,800 例、女性 17,000 例）

2029 年 41,900 例

（男性 25,100 例、女性 16,800 例）

肝細胞癌有病数は、2014 年現在がほぼピークで、以後減少し 2029 年には 2007 年前後のレベルまで減少した。

2010 年、2020 年、および 2029 年の肝細胞癌有病数推計値は以下の通りであった。

2010 年 100,300 例

（男性 68,600 例、女性 31,700 例）

2020 年 97,600 例

（男性 64,300 例、女性 33,300 例）

2029 年 84,300 例

（男性 53,000 例、女性 31,300 例）

B 型、C 型肝炎ウイルス別に見ると、罹患数、有病数ともに C 型は肝臓全体と同様の変化を示し、B 型では将来の減少が C 型より緩やかであった。

D. 考察

本研究では、年齢、暦年、それらの交互作用、および出生年別 C 型肝炎ウイルス陽性割合を説明変数としたモデルを用いた。予備的な解析において、本モデルから出生年を除いたモデル、あるいは本モデルに出生年別 B 型肝炎ウイルス陽性割合を加えたモデルを試みたが、本モデルに比べて実測値との乖離が大きかった。これは、日本人の肝臓における HBV の寄与が HCV よりも小さいからと思われる。

本研究の結果、肝細胞癌の罹患数および有病数は、2014 年現在あるいは今後数年でピークを迎えるであろうことが明らかになった。その後罹患数および有病数は減少するが、2029 年時点においても、罹患数は 4 万例超と推計されており、現在の水準から大きく変わるものではない。有病数は現在の約 10 万例が 2029 年には約 8 万 4 千例に減少すると推計されたが、近年の肝臓生存率の増加傾向を考慮すると有病数はこれ以上になると予想される。これまでに構築された肝細胞癌治療のための医療資源は、今後 10 数年は維持する必要がある。

E. 結論

肝細胞癌罹患数および有病数は、2020年までにピークを迎えその後減少するが、2029年時点でも罹患数は約4万例、有病数は約8万4千例であると推計された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児期の慢性ウイルス性肝疾患の受療調査について

研究分担者 田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 主任部長

研究要旨

我が国のB型・C型肝炎ウイルス(HBV・HCV)の感染者数は、全国で約300万～370万人と推定されている。しかしながら我が国の小児におけるB型・C型肝炎ウイルスの感染者数に関する最近の報告はない。本研究では、3つのデータソース(先天性・周産期感染症の実態調査、献血者と節目検診のデータ、特定地域の疫学データ)を基にして、小児の肝炎ウイルスの母子感染による感染者数について推計を行った。その結果、B型肝炎の母子感染者数は年間102～120人、C型肝炎の母子感染者数は年間60～341人と推計された。

研究協力者

高野智子 大阪府立急性期・総合医療センター
小児科 部長

A. 研究目的

我が国ではB型肝炎は1986年より母子感染予防が施行されて激減したが、父子感染や集団生活での水平感染は依然として発生している。一方、C型肝炎は予防方法がないために一定の確率で母子感染者が毎年発生している。我が国の小児におけるB型・C型肝炎ウイルスの感染者数に関する最近の報告はない。C型肝炎ウイルス母子感染については、世界の国や地域においても年間発生数に関する報告はなく、実態は不明である。

本研究の目的は、我が国の小児におけるB型およびC型肝炎ウイルスの母子感染者数を推計することである。

B. 研究方法

(1) 日本小児感染症学会の先天性・周産期感染症の実態調査(TORCH)委員会が、2006年1月から2008年12月の3年間に

診断されたB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスの母子感染を含む10種類の母子感染について、2009年12月に横断的に1次調査を行った。調査対象は小児科を開設している病院2598施設と新生児集中治療施設105施設(計2703施設)とし、郵送によるアンケート調査を行った。小児科閉鎖・重複を除いた2624施設中1183施設から回答があった(回収率45.1%)。この調査で得られたB型・C型肝炎ウイルス母子感染数から、我が国におけるそれぞれの年間患者数を推計した。

(2) 全国の献血者のデータ(2001年1月～2006年12月の6年間)と節目検診のデータ(2002年4月～2007年3月の5年間)を用いて、20～39才(妊婦年齢)のHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を推計した。その感染率からB型・C型肝炎ウイルスの母子感染数を推計した。

(3) 特定の地域における妊婦についてのHBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率を用い

て全国の妊婦のそれぞれの陽性率を推定した。その感染率を基にそれぞれの年間母子感染数を推定した。

C. 研究結果

(1) TORCH 委員会アンケート調査結果に基づく推計

B 型肝炎母子感染例は、一次アンケートによって 2006～2008 年の 3 年間で 78 例報告され、1 年間で平均 26 例となった。アンケートの回答率 45.1%であることを考慮すると B 型肝炎母子感染数は 1 年間で平均 57 例となった。また、厚生労働省の保健統計による医療機関における分娩数において、今回アンケートの対象となった一般病院とアンケート対象にならなかった一般診療所での分娩の比率は 0.53 対 0.47 (2008 年) (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/hoken/national/dl/22-03.pdf>) であったことから、B 型肝炎母子感染数は 1 年間で平均 107 例と推測された。

C 型肝炎母子感染例は、同アンケートによって上記の 3 年間に 43 例報告された。アンケートの回収率 45.1%で補正すると、3 年間で 95 例、1 年間で平均 32 例となった。医療機関における分娩数の比率で補正すると、3 年間で 179 例、1 年間で平均 60 例と推測された。

(2) 献血者および節目検診のデータを用いた推計

全国の献血者の HBs 抗原陽性率は、20～39 歳の世代で 0.34%、40～59 歳で 0.70%であった。節目検診での 40～59 歳の HBs 抗原陽性率は 1.16%であった。献血行動がこれら 2 つの世代で同様であると仮定すると、20～39 歳の世代が節目検診を受けた場合の感染率は 0.56%と推計される。2007-

2009 年の 3 年間の出生数は 3,251,009 人であった。HBs 抗原陽性の妊婦数は、3,251,009 人×0.56%=18,205 人と推定された。B 型肝炎母子感染率は現在では予防措置不成功例のみで、約 1.98%とされている。上記 18,205 人の 1.98%の子どもが HBs 抗原陽性となると仮定すれば、3 年間で 360 人が HBs 抗原陽性となったと推測された (120 人/年)。

一方、20～39 歳の世代の HCV 抗体陽性率は、同じ仮定に基づいて計算すると 0.36%と推計された。2007-2009 年の 3 年間の HCV 抗体陽性妊婦数は、3,251,009×0.36%=11,703 人、HCV RNA 陽性者はその 70%で 8,192 人と推定される。その出生児の 10%で母子感染が成立すると仮定すれば 3 年間で 819 人が HCV RNA 陽性となったと推測された (273 人/年)。

(3) 特定の地域における妊婦の B 型・C 型肝炎感染率を用いた推計

2005 年の節目検診では、HBs 抗原陽性率は大阪が 1.150%、全国が 1.050%であった。大阪の妊婦の HBs 抗原陽性率は 0.532%であることから、全国の妊婦は 0.485%と推定された。2007-2009 年の 3 年間の出生数は 3,251,009 人であり、この 3 年間の B 型肝炎母子感染例は 3,251,009 人×0.485%×1.97%=310 人 (103 人/年) となった。

同年の HCV 抗体陽性率は、全国が 0.744%、鳥取が 0.557%であった。鳥取の妊婦の HCV 抗体陽性率は 0.557%であることから、全国の妊婦は 0.459%と推定された。2007-2009 年の 3 年間の C 型肝炎母子感染例は 3,251,009 人×0.459%×70%×10%=1044 人/年 (348 人/年) となった。

D. 考察

成人では大規模な検診によって肝炎ウイルスの感染率が把握されている。但し、成人においても 40～59 歳の年齢層に限られたデータであり、妊婦世代を含めて他の年齢層の成人に関するデータはない。ましてや大規模な検診による小児の感染率を検討したデータは存在しない。そのため本研究では、3つのデータソースを用いて我が国の肝炎ウイルス母子感染の新規発患者数を推計した。

その結果、B型肝炎については検討1～3でそれぞれ 107 人、120 人、102 人とほぼ一致していた。すなわちB型肝炎の母子感染による年間新規感染者数は平均 109 人 (95%CI:86-132) と推定される。

一方、C型肝炎については検討1では 60 人、検討2では 273 人、検討3では 341 人とばらつきが大きかった。その一つの原因として、予防法や治療法がないためC型母子感染に関する関心が低く、出生児のフォローが行われていないことが推測された。そのため検討1のアンケート調査では、実際よりも低い値になった可能性が考えられた。

E. 結論

異なる3つのデータソースを用いて我が国のウイルス肝炎母子感染の新規発患者数を推計した。その結果、B型肝炎では 102、107、120 人/年とほぼ一致しており、B型肝炎の母子感染による年間新規感染者数は平均 109 人(95%CI:86-132)と推定された。一方、C型肝炎では 60～341 人/年とばらつきが大きく、更なる検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y, Shimizu T, Brooks S. Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2013 Jul 11.

Tajiri H, Takeuchi Y, Takano T, Ohura T, Inui A, Yamamoto K, Higashidate Y, Kawashima H, Toyoda S, Ushijima K, Ramakrishnan G, Rosenlund M, Holl K. The burden of rotavirus gastroenteritis and hospital-acquired rotavirus gastroenteritis among children aged less than 6 years in Japan: a retrospective, multicenter epidemiological survey. *BMC Pediatr.* 2013 May 22;13:83.

Torii Y, Kimura H, Ito Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, Yoto Y, Tanaka-Taya K, Kanegane H, Nariai A, Sakata H, Tsutsumi H, Oda M, Yokota S, Morishima T, Moriuchi H. Clinico-epidemiological States of Mother-to-Child Infections: A Nationwide Survey in Japan. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2013 (in press).

田尻 仁, 高野 智子. 小児 B 型肝炎の感染予防と最近の治療法. *医学のあゆみ* 2012;24:383-388.

Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. *Cancer Causes Control.* 2011;22:523-7.

Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, et al. Leukocytapheresis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:34-9.

Takano T, Tajiri H, Kashiwagi Y, Kimura S, Kawashima H. Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30:117-20.

Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:1256-60.

田尻仁, 高野智子. 【小児の肝疾患 up to date】C型肝炎. *小児科* 2011年 52巻 1号 Page29-34

高野智子, 田尻仁. 小児 B 型肝炎の感染予防と最近の治療法. *小児科* 2010年 51巻 8号 Page1055-1062

2. 学会発表

田尻 仁, 高野 智子, 鈴木 光幸, 三善 陽子, 虻川 大樹. 小児・青年期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法 治療効果と IL28B 遺伝子多型の検討: *肝臓* 54 巻 Suppl.2 PageA625(2013.09)

高野 智子、田尻 仁、恵谷 ゆり、三善 陽子 小児期 B 型肝炎ウイルス感染症の自然経過とインターフェロンの治療効果の検討：肝臓 54 巻 Suppl.2 PageA548(2013.09)

杉浦 時雄、遠藤 剛、伊藤 孝一、齋藤 伸治、田中 靖人、鈴木 伸宏、高野 智子、田尻 仁 高ウイルス量妊婦へのラミブジン投与による B 型肝炎ウイルス母子感染予防：日本小児科学会雑誌 117 巻 8 号 Page1357(2013.08)

高野 智子、田尻 仁、田中 靖人、三善 陽子、牛島 高介、鈴木 光幸、虻川 大樹、村上 潤、要藤 裕孝 小児 B 型慢性肝炎の自然経過およびインターフェロン治療効果における IL28B 遺伝子多型の検討：肝臓 54 巻 Suppl.1 PageA384(2013.04)

田尻 仁、高野 智子 小児・青年期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法 治療効果と IL28B 遺伝子多型の検討：肝臓 54 巻 Suppl.1 PageA209(2013.04)

田尻 仁、高野 智子、鈴木 光幸、清原 由起、三善 陽子、虻川 大樹、清水 俊明 小児期・思春期の C 型慢性肝炎に対する高用量ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の実験。第 16 回日本肝臓学会大会、2012.10.10、神戸。

田尻 仁、高野 智子、鈴木 光幸、清原 由起、三善 陽子、虻川 大樹、清水 俊明 小児期 C 型慢性肝炎に対する高用量ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の成績。第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会、2012.7.13、大阪

藤井 洋輔、森島 恒雄、藤澤 知雄、田尻 仁 肝炎ウイルスの現状 我が国の B 型肝炎母子感染の実態調査について。第 53 回日本臨床ウイルス学会、2012.6.17、大阪。

田尻 仁 小児 HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎に対するラミブジン短期併用インターフェロン療法の実験。第 48 回日本肝臓学会総会、2012.6.8、金沢。

高野 智子、田尻 仁 小児期 B 型慢性肝炎の母子感染と水平感染の臨床的比較検討。第 48 回日本肝臓学会総会、2012.6.8、金沢。

田尻 仁、高野 智子、木村 貞美、西浦 博史 小児 HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎に対するラミブジン短期併用インターフェロン療法の実験。第 115 回日本小児科学会、2012.4.21、福岡。

高野 智子、田尻 仁、清原 由起、三善 陽子、恵谷 ゆり 小児期発症 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の短期的及び長期的効果について。第 115 回日本小児科学会、2012.4.20、福岡。

高野智子、田尻仁、清原由起、恵谷ゆり、三善陽子。小児 B 型慢性肝炎の HBe 抗原・抗体系のセロコンバージョンに関連する因子の検討。肝臓 2011 年 52 巻 Suppl.3 .A914

田尻仁、高野智子。小児 B 型肝炎の家族内感染と予防の実態に関する検討。肝臓 2011 年 52 巻 Suppl.3 .A826

高野智子、田尻仁、清原由起、恵谷ゆり、三善陽子。小児期 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の短期的及び長期的効果に関する検討。肝臓 20

11 年 52 巻 Suppl.2 .A584

田尻仁、高野智子、木村貞美。HBV 関連小児期肝細胞癌に関する検討 臨床像と HB ワクチンによる発癌予防。日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2011 年 25 巻 1 号 36

高野智子、田尻仁、清原由起、三善陽子。C 型肝炎ウイルス母子感染 52 症例の小児期の臨床経過及び治療成績に関する検討。肝臓 2011 年 52 巻 Suppl.1 .A287(2011.04)

田尻仁、高野智子、木村貞美。小児 B 型肝炎の家族内感染と予防の実態、日本小児科学会雑誌 2011 年 115 巻 2 号 255

高野智子ら。当科フォロー中の B 型肝炎ウイルス母子感染 26 例の臨床経過についての検討。日本小児科学会雑誌 2011 年 115 巻 2 号 255

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肝細胞癌罹患数から逆算する我が国のウイルス性肝疾患患者数の推計

研究分担者 伊藤秀美 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部 室長

研究要旨

肝がん対策において正確な持続感染者の実数把握は重要な課題である。本研究では、HBV, HCV に起因する全国の慢性肝疾患の有病者数（無自覚者を含む）を、地域がん登録データを用い、がん細胞癌罹患数から推計する全く新しい方法により推計した。

山形大学医学部付属病院、藤田保健衛生大学病院、名古屋市立大学病院、国立病院機構長崎医療センターにおいて、肝硬変を経ずに肝細胞がんになった者の割合を、調査したところ、B,C型、それぞれ、0.3016、0.3416であった。これらを用いた推計値は、B型 545,000人、C型 948,000人、合計 1,493,000人であった。

本研究で考案した推計法は、自己選択バイアスが入りやすい従来の推計法とは異なる、実行可能性の高い方法であると考えられた。今後は、推計値の妥当性の検討を行う予定である。

A. 研究目的

日本の肝がん予防は、B型およびC型ウイルス(HBV, HCV)の感染予防と持続感染者に対する肝がん予防が主軸となる。肝がん対策において正確な持続感染者の実数把握は重要な課題であるが、初回献血者のスクリーニングデータや一般住民を対象とした肝炎検診のデータに基づくウイルスマーカー陽性割合を情報源としてこれまでに推計されてきた慢性ウイルス肝疾患患者数は、対象者における「自己選択バイアス」により、常に過小評価され、そのバイアスの大きさを適正に推定する方法が試みられてこなかった。したがって、自己選択バイアスの少ない新推計法で、かつ実行可能性の高い方法の開発が必要である。

本研究では、HBV, HCV に起因する全国の慢性肝疾患の有病者数（無自覚者を含む）を、地域がん登録データを用い、がん細胞

癌罹患数から逆算して推計するという、全く新しい方法を考案し、慢性肝疾患の有病者数を推計した。

B. 研究方法

①から⑥のデータを利用し、推計を行った(図)。

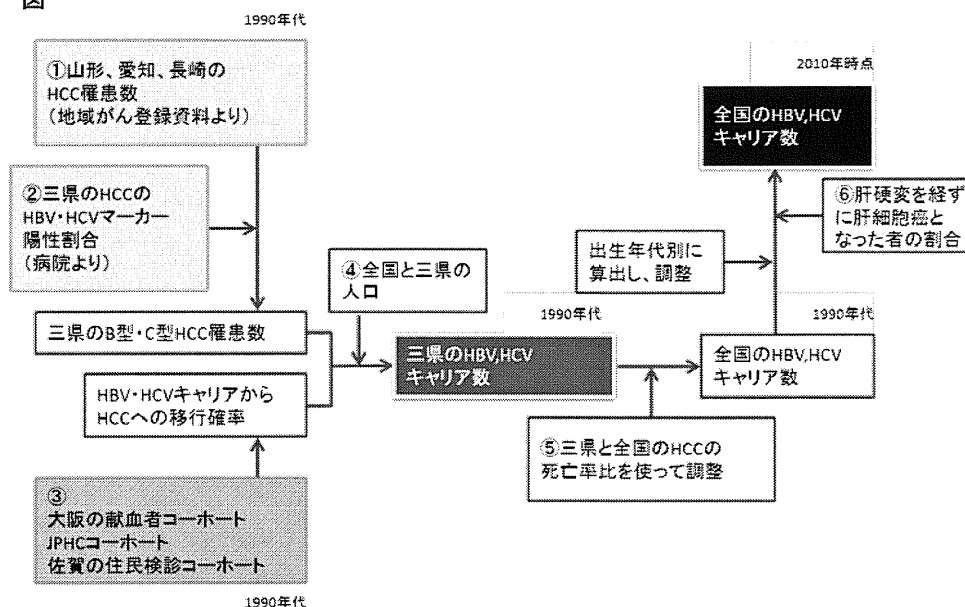
① 全国がん罹患モニタリング集計(通称、MCIJ)プログラムより、提供を受けた、山形県と長崎県における1993-2003年診断の肝細胞癌(HCC)罹患数データと、愛知県がん登録より提供を受けた愛知県の同データ。

② 山形大学医学部付属病院、藤田保健衛生大学病院、名古屋市立大学病院、国立病院機構長崎医療センターにおいて把握された、肝細胞癌患者のB,C型別割合。

③ コホート研究データ(大阪府献血者コ

- ホート、多目的コホート研究（通称、JPHC）、佐賀県の住民検診コホート）から提供された、HBV、HCV キャリアから HCC への移行確率。
- ④ 国立がん研究センターより提供を受けた 1993-2003 年人口と、国勢調査による 2010 年人口（全国、山形県、愛知県中央部、長崎県）。
- ⑤ 国立がん研究センターが提供する全国の肝癌罹患、死亡データ
- ⑥ 山形大学医学部附属病院、藤田保健衛生大学病院、名古屋市立大学病院、国立病院機構長崎医療センターにおいて、肝硬変を経ずに肝細胞がんになった者の割合

図



（倫理面への配慮）

利用するデータは全て匿名化されているか、集計値として提供を受けているので、倫理面への拝領は必要ない

C. 研究結果

肝硬変を経ずに肝細胞がんになった者の割合を、B 型 0.5、C 型 0.35 とした場合、推計された 2010 年時点の 45 歳－75 歳における無症候性キャリアと潜在慢性ウイルス性肝炎患者数は、B 型 903,000 人、C 型 971,000 人、合計 1,81,000 人であった。実際に、山形大学医学部附属病院、藤田保健衛生大学病院、名古屋市立大学病院、国立病院機構長崎医療センターにおいて、肝硬

変を経ずに肝細胞がんになった者の割合を、調査したところ、B、C 型、それぞれ、0.3016、0.3416 であった。これらを用いた推計値は、B 型 545,000 人、C 型 948,000 人、合計 1,493,000 人であった。

D. 考察

推計に利用したコホート研究における肝細胞癌症例は、研究に参加時点で肝硬変であった可能性が極めて低いため、肝硬変を経ずに肝細胞がんになった者の割合をかけて無症候性キャリアと潜在慢性ウイルス肝炎患者数を推計した。

平成 24 年度は、その割合を文献的、経験的に設定した。平成 25 年度は、実際に山形大

学医学部付属病院、藤田保健衛生大学病院、名古屋市立大学病院、国立病院機構長崎医療センターにおいて、肝硬変を経ずに肝細胞がんになった者の割合を調査したところ、B型では平成24年度に設定した割合よりも低かったため、B型の無症候性キャリアと潜在慢性ウイルス肝炎患者数は平成24年度に推計した値よりも低く見積もられた。C型においては、H24年度の見積もりの肝硬変を経ずに肝細胞がんになった者の割合と調査での割合がほぼ同等であったので、推計値に大きな変化はなかった。

E. 結論

肝癌細胞癌罹患数から逆算する、自己選択バイアスが入りやすい従来の推計法とは異なる方法により、ウイルス性肝疾患患者数を推計した。

F. 研究発表

1. 論文発表

田中英夫、細野覚代、伊藤秀美. 肝癌の疫学. 臨床外科 増刊号. 67 (11) :138-142, 2012.

2. 学会発表

肝細胞癌罹患数から逆算するわが国のウイルス性肝疾患患者数の推計法 第35回日本がん疫学・分子疫学研究会総会、広島、2012

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

