

	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
9 4)	Fox R, Berhane S, Teng M, Cox T, Tada T, Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Kagebayashi C, Satomura S, Johnson PJ.	Biomarker-based prognosis in hepatocellular carcinoma: validation and extension of the BALAD model.	Br J Cancer.	110	2090~8		○
9 5)	Tada T, <u>Kumada T</u> , Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Niinomi T, Ito T, Hasegawa R, Ando Y, Yamamoto K, Tanaka T.	Oral supplementation with branched-chain amino acid granules prevents hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C-related cirrhosis: A propensity score analysis.	Hepato Res.	44	188-95	2014	
9 6)	<u>Kumada T</u> , Toyoda H, Tada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S.	High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol.	49	555-63	2014	○
9 7)	Katano Y, Hayashi K, Hattori A, Tatsumi Y, Ueyama J, Wakusawa S, Yano M, Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Mizutani N, Hayashi H, Goto H.	Biochemical staging of the chronic hepatic lesions of Wilson disease.	Nagoya J Med Sci	76	139-48	2014	
9 8)	Abe H, Tsubota A, Shimada N, Atsukawa M, Kato K, Takaguchi K, Asano T, Chuganji Y, Sakamoto C, Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Ide T, Sata M, Aizawa Y.	Predictors of response to 24-week telaprevir-based triple therapy for treatment-naïve genotype 1b chronic hepatitis C patients.	Gastroenterol Res Pract.		in press	2014	
9 9)	Toyoda H, <u>Kumada T</u> , Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N.	Characteristics and outcomes of HCV genotype-1-infected patients treated with peginterferon and ribavirin combination therapy with discordant HCV responses 4 and 12 weeks after starting therapy.	Intervirol.	57	289-96	2014	

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
100) Toyoda H, Kumada T, Tada T, Murakami Y.	Impact of hepatitis B virus integration into liver tissue on the efficacy of peginterferon and ribavirin therapy in hepatitis B virus-negative chronic hepatitis C patients.	J Clin Gastroenterol.	48	73~9	2014	
101) Murakami Y, Tanahashi T, Okada R, Toyoda H, Kumada T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Taguchi YH, Azuma T.	Comparison of hepatocellular carcinoma miRNA expression profiling as evaluated by next generation sequencing and microarray.	PLoS One.	12		2014	
102) 杉原潤一	第34回岐阜県医師会メディカルセミナー－消化器疾患のトピックス－ C型肝炎は克服できる時代に－最新の抗ウイルス治療－	岐阜県医師会医学雑誌	27	15-20	2014	○
103) 杉原潤一	岐阜県における肝炎ウイルス検診後の意識動向調査結果と肝炎治療医療費助成制度利用状況からみたウイルス肝炎の治療現況	岐阜県医師会報	753	14-17	2014	○

IV. 研究成果の刊行物

平成26年度

【書 籍】

HEPATOLOGY PRACTICE VOL. 3

C型肝炎

の診療を極める

基本から最前線まで

ゲスト編集

榎本信幸 山梨大学教授

常任編集

竹原徹郎 大阪大学教授

持田 智 埼玉医科大学教授

I 基本編～C型肝炎を診る前の基礎知識

3 HCV 感染の疫学・感染経路

要点

- わが国の肝細胞癌死亡の約8割は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。
- 節目検診5年間の都道府県別の成績をみると、40歳以上のHCVキャリア率とHBVキャリア率の高低の組み合わせが都道府県ごとに多様であった。
- 肝炎ウイルスキャリア対策・肝癌対策は県ごとに構築することが有効である。
- HCVキャリア率は年齢が高い集団で高い傾向を示し、特に近畿、四国地域の高年齢層では2%を超え、中国、北陸・東海、関東地域と低下している。
- 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推計すると、「感染を知らないまま潜在しているHCVキャリア」は、2005年時点、807,903人(95%CI:68.0～97.4万人)であった。
- 一般的な日常生活の場では、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。
- 2010年代における各種年齢集団におけるHCVの新規感染率の把握と動向調査が引き続き重要である。

はじめに

WHO(世界保健機関)の推計では、世界全体の

C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)キャリア率は平均約2%であり、毎年300～400万人がHCVに新規感染し、持続感染している人は約1.5億人と試算¹⁾され、年間35万人以上がHCV関連の疾患で死亡しているとしている。

最新のシステムティックレビュー²⁾によると、HCV抗体陽性率が3.5%以上の高い地域は、中央・東アジアと北アフリカ・中東であり、1.5～3.5%の中等度の地域は、南アジア、南東アジア、サハラ砂漠以南のアフリカ諸国、アンデス、中央・南アメリカ、カリブ海、オセアニア、オーストラリア、中央・東・西ヨーロッパと推定されている。また、HCV抗体陽性率1.5%未満の低い地域と推定されているのは、北アメリカ、熱帯ラテンアメリカと日本を含むアジア太平洋である。一方、世界全体のHCV抗体陽性率は1990～2005年に2.3%から2.8%に増加したとも報告されている。

世界肝炎デー(7月28日)は2013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勧奨、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進むと期待されている。

本項では、本邦のHCV感染についてこれまで研究班で得られている疫学調査成績をもとに、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位が入れ替わった。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、男性では若干の減少、女性では横ばい状態を保っている。

昭和60年(1985年)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動向が、肝癌をはじめとする肝疾患対策の効果としては興味深い。

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、B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: 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。

しかし、依然としてわが国の肝細胞癌死亡の約8~9割はHCVあるいはHBVの持続感染に起因し、その多くはHCVによる持続感染であることから、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)対策のためにキャリア率と数を把握することが重要であるといえる。

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HCVキャリア率を示す。

II 初回供血者からみたHCVキャリア率

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人の資料を基に算出したHCV抗体陽性率を2005年時点の年齢5歳階級別・性別に示す⁵⁾(図3)。

HCV抗体陽性率は年齢が高い集団では高いHCV抗体陽性率を示す傾向がみられ、1945年以前に出生した年齢集団(2005年の時点、60歳以上)で1.18%、20年若い世代(1961~65年出生)で半減(0.61%)、さらに20年若い世代(1981~85年出生)では、さらに1/6~7の低いHCV抗体陽性率(0.09%)を示している。男女別にみると、男性のHCV抗体陽性率は、女性よりも有意に高い値を示すが、1981年以後に出生した若い年齢集団では性差は認められていない。

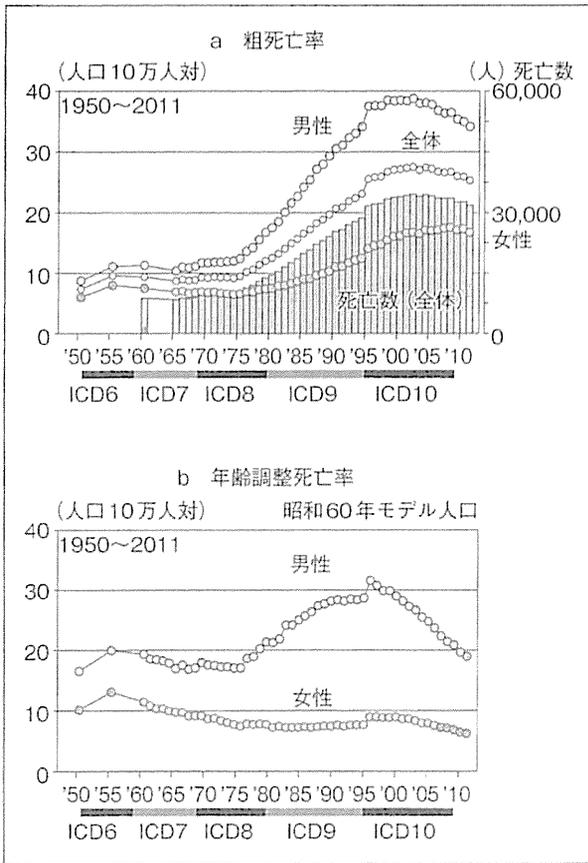


図1 わが国における肝臓による死亡の推移
(人口動態統計より作成)

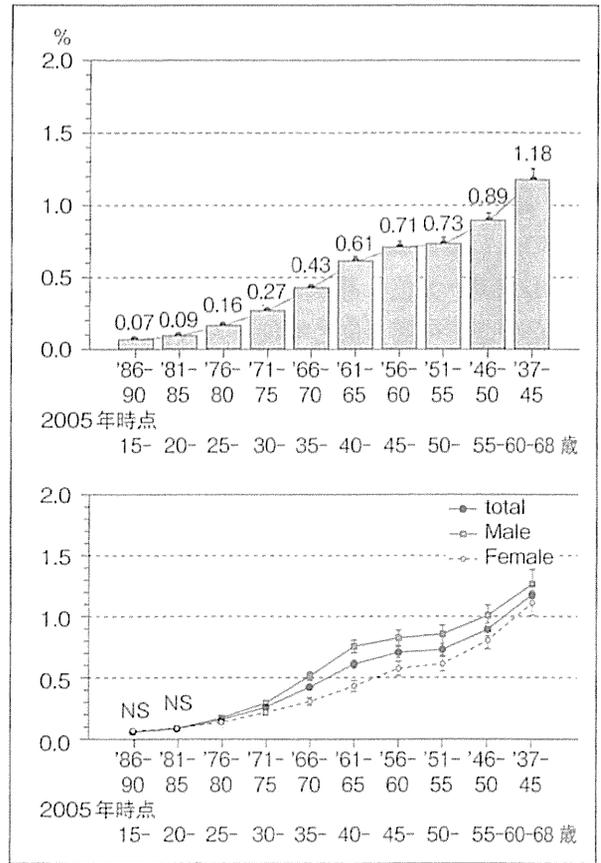


図3 初回供血者集団における年齢階級別に見た HCV 抗体陽性率

日本赤十字社 2001.1~2006.12

初回供血者 N=3,748,422

NS : no significant difference between gender

(文献 5 より改変)

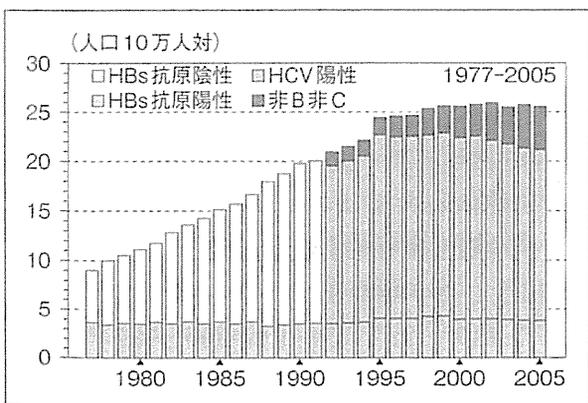


図2 病因別に見た肝細胞癌による死亡数の経年的推移
(文献 4 より)

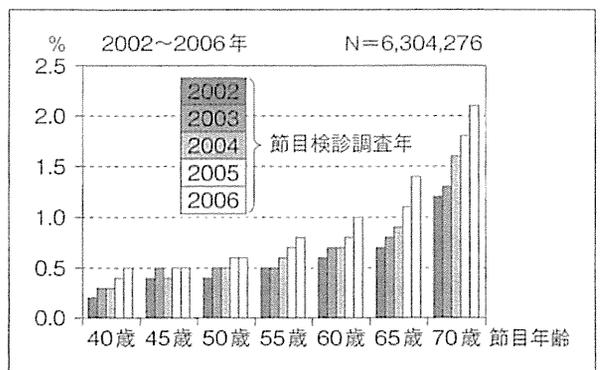


図4 節目検診受診者における受診時の年齢別に見た HCV キャリア率

(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)

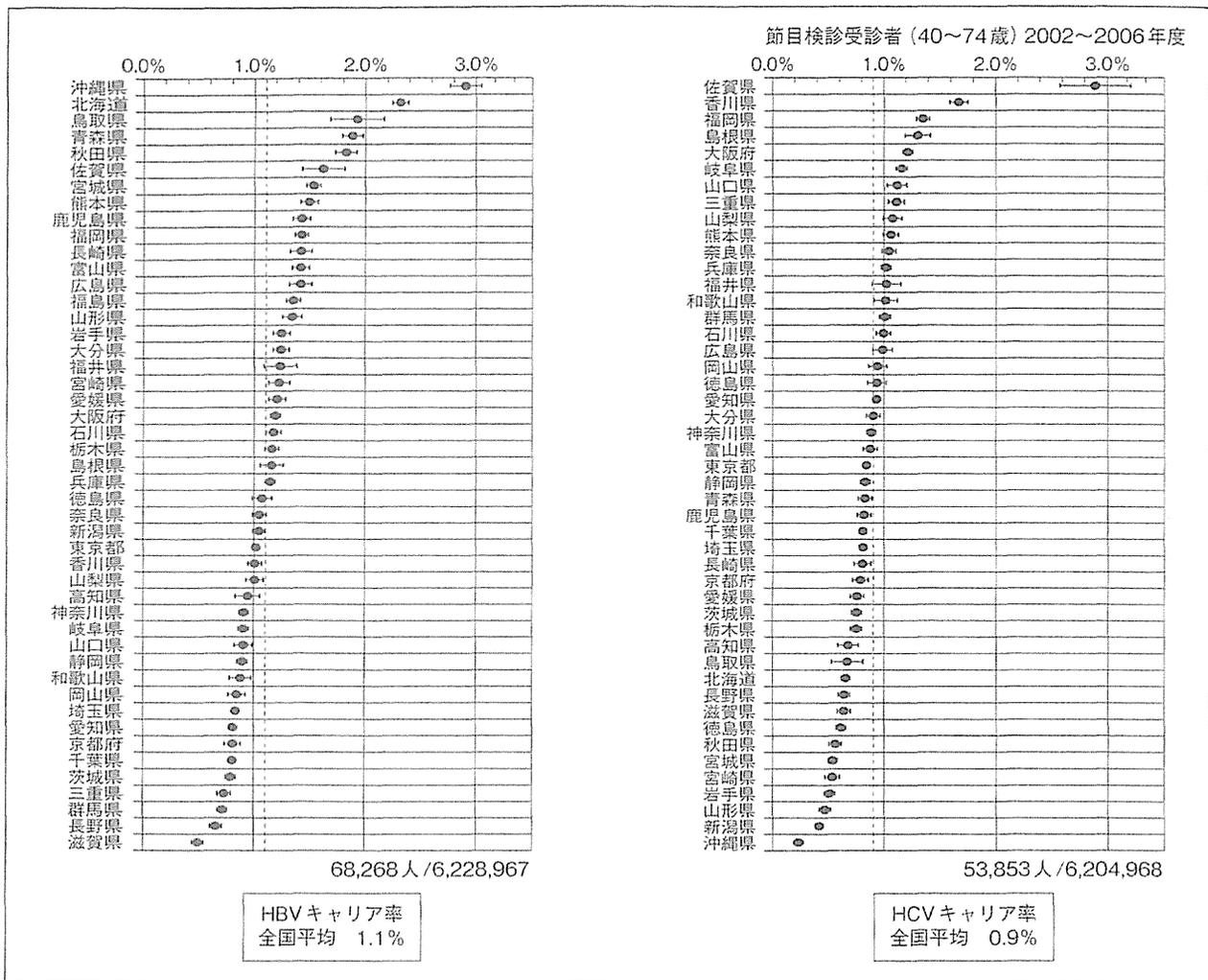


図5 節目検診受診者における都道府県別みたHBV・HCVキャリア率

III 肝炎ウイルス検診の成績からみたHCV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863万4,509人がC型肝炎ウイルス検査を受け9万9,950(1.2%)のHCVキャリアが見出されている。

節目検診の受診者628万111人を抽出し、調査

年2002~2006年の節目年齢別にHCVキャリア率を算出すると、初回供血者集団と同様に年齢の高い集団ほど、すなわち1932~1936年出生集団が1.3~2.1%と高い値を示すことが明らかとなった(図4)。

また、節目検診5年間の都道府県別HCVキャリア率の成績を並べ替えて95%信頼区間(CI)と併せて図5に示す。40~74歳の集団(2006年時点)におけるHCVキャリア率の全国平均値は0.9%であるが、佐賀県では2.9%と群を抜いて高い値を示している。HCVキャリア率が全国平均値よりも高い値を示す県は愛知県までの20府県あり、この中には肝癌死亡率の高い県が多く含まれている。同集団のHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)

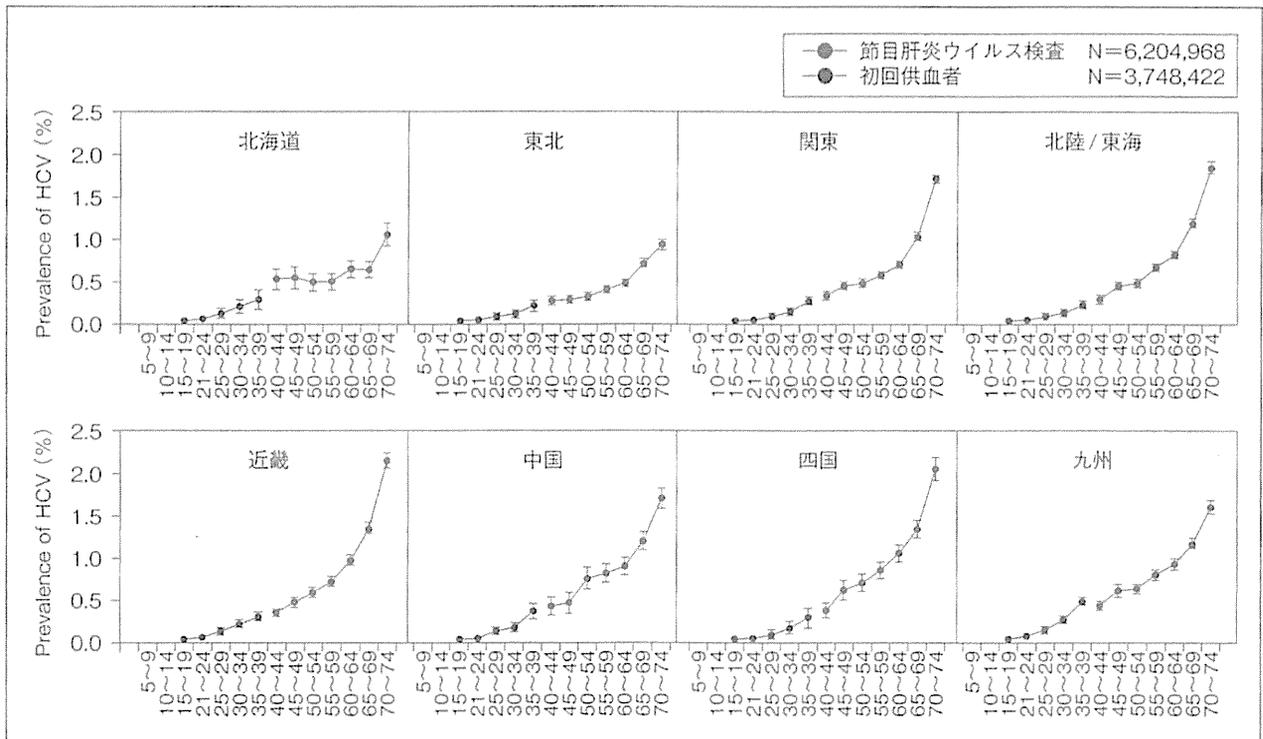


図6 地域別年齢階級別に見た HCV キャリア率

(文献 5 より)

を同様に並び替えて示すと、沖縄県は高い値を示すが、同県 HCV 抗体陽性率は最下位と低い値を示している。都道府県ごとに HCV キャリア率と HBV キャリア率の高低の組み合わせが多様であることがわかる。すなわち、肝炎ウイルスキャリア対策・肝癌対策は県ごとに構築することが有効であることが示唆される。

IV 地域・年齢階級別の HCV 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推定した地域別年齢階級別 HCV キャリア率⁵⁾を図 6 に示す。

8 地域ともに、HCV キャリア率は年齢が高い集団で高い傾向を示し、特に近畿、四国地域では 2% を超え、中国、北陸・東海、関東地域が続いている。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 HCV キャリア率を示していることがわかる。年齢が高い集団で HCV キャリア率が高い傾向を示すとい

う、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、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 HCV キャリア数の推計

HCV 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、肝病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⁶⁾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

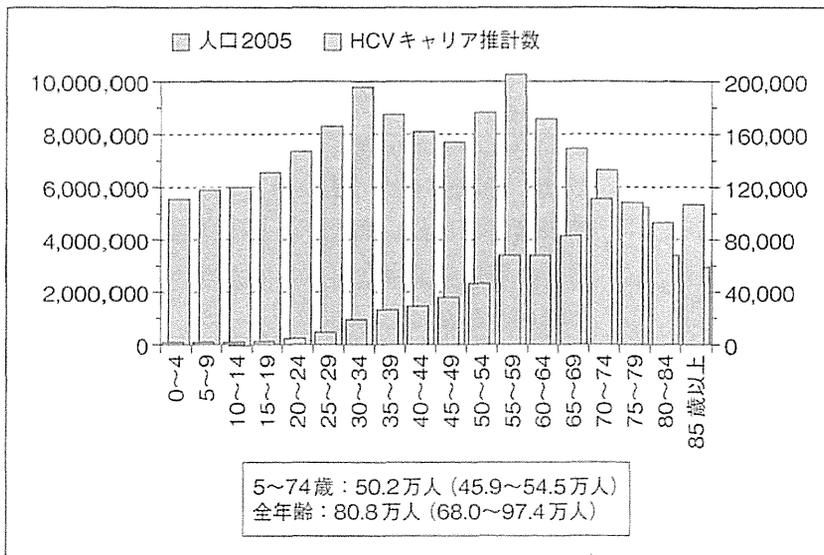


図7 自覚症状がなく社会に潜在するHCVキャリアの推計数
 (文献5より)

れた地域別・年齢階級別HCVキャリア率を用いて、HCVキャリア数の推計を行ったところ、2005年時点では、807,903人(95%CI:68.0~97.4万人)と算出³⁾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。またこの数値は、2000年以前(1996~2000年)の初回供血者集団の資料を用いて行った同様の推計値「15~69歳の年齢集団で88.5万人」⁷⁾と比べ、減少していることが明らかとなった。その理由の一つとして、1990年代後半から、行政・医師会などによる啓発活動の普及や感染事例の報道などにより急速にHCV感染の知識が浸透したこと、そのためさまざまな検査の機会(診療、手術時における肝炎ウイルス検査、各地域における肝炎ウイルス検査など)がさらに増え、結果的に「感染を知らない」HCVキャリアが減少したと考えられている。

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。

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。

VI 新規感染と感染経路

WHOは、HCV抗体検査が輸血用血液のスクリーニングとして導入・普及し始める1992年以前には、世界中の輸血後肝炎の主な原因はHCVであったこと、特に米国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⁸⁾している。わが国においても同様の状況であったと推定され、1999年10月から導入された核酸増幅検査(nucleic acid amplification test: NAT)により、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⁹⁾。

輸血以外に考えられるHCV新規感染の状況についてはこれまでの疫学的調査結果をもとに、まず、水平感染によるHCV新規発生について前向き調査を行った成績を示す。

広島県赤十字血液センターにおける1994年6

月から2004年4月までの供血者418,269人(総献血本数1,409,465本)を対象として前向きに観察し¹⁰⁾、期間内に複数回献血をした218,797人(861,842人年)のうち新たなHCV感染が確認されたのは16例であった。人年法による解析から、HCV新規発生率は10万人年あたり1.86人(95%CI:1.06~3.01人/10万人年)と示された。性別に推定した値をみると、女性では10万人あたり2.77人(95%CI:1.38~4.95人/10万人年)、男性では同1.08人(0.35~2.51人/10万人年)と、統計学的な有意差は認められなかったが、女性のHCV新規感染率が高い値を示しており、さらに、20歳代女性(3.21人:0.87~8.22人/10万人年)、50歳代女性(6.02人:1.64~15.42人/10万人年)の新規感染率が他の世代と比較してやや高い傾向が認められた。その理由については不明である。

大阪の供血者集団を対象とした1990年代の調査では、HCV抗体陽転率¹¹⁾は10万人あたり5.4人(4.1~7.0人/10万人年)であり、抗体陽性の70%をHCVキャリアと換算しても、広島と同集団と比べやや高く、地域によりHCV新規感染率の多寡に相違があることが示唆された。

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¹²⁾では、3ヵ月以上の観察が可能であった2,114人のうちHCVキャリアの新規発生数は16例であった。人年法によりHCV新規感染率は1,000人年あたり3.3人(95%CI:1.7~4.9人/1,000人年)と推計された。

上記に示した成績は、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ことを示している一方、血液を介する感染の可能性がある集団等におけるHCV発生率は供血者集団と比較して 10^2 倍程度高い頻度を示すことが明らかとなっている。女性の中高齢層の新規感染確認調査、ハイリスクと考えられる集団のHCV感染防止対策は引き続き重要である。

次に、HCV母子感染率の頻度に関する1990年代の調査成績から報告された値は2~10%^{13~15)}と幅が大きく、調査地域や対象妊婦の背景因子の相異などにより異なることが明らかとなっている。

また、感染が確認された児すべてに感染が成立したとはいえず、感染成立には、分娩方法や児の免疫能、出産時の母体のHCV RNA量などが関与していることが示唆される。諸外国における報告では、母親がHIV/HCV重複感染の場合のHCV母子感染率は高いこと、しかしHCV単独感染の場合の母子感染率は日本と同様きわめて低いことが明らかとなっている。

次に、感染症法により1999年4月から2009年12月までに届け出されたC型急性肝炎718例について¹⁶⁾まとめた研究班の報告を紹介する。

わが国では1999年4月に施行された感染症法により、ウイルス性肝炎を診断した医師は全例保健所へ届け出ることが義務付けられている。「5類感染症」に分類されているC型急性肝炎が報告された患者数は、1999年~2001年では、136症例、119症例、65症例と減少したが、それ以降2009年までは年間約30~70症例でほぼ横ばいを示している。また、年齢階級別にみた報告数の分布では、30代前半および50代後半の2つのピークが認められ、特に女性で顕著に認められ、背景に感染の要因が潜在していることが懸念されている。

地域別には、大都市部である大阪(126例)、東京都(55例)などの報告数が多い一方、報告数がゼロの都道府県もありC型急性肝炎発生率には地域差が認められるが、これは感染がないと理解するよりも報告義務の履行状況が地域ごとに異なる可能性が示唆されている。

一方、感染原因については、2006年4月以降に報告されたC型急性肝炎167例についてのみ集計が可能となっているが、「原因不明」が全体の62%を占め、HCV感染の原因は特定しにくいことが示されている。その他感染原因としては、針等刺入(22%)、性的接触(11%)が報告されている。また、167例全体の22%を占める「針等刺入」では、針刺事故など医療行為に伴う感染以外に、ピアス、刺青、カミソリの共用、覚醒剤などが報告されている。医師の届け出義務の周知を広く徹底し、得られた情報を適切に感染予防対策に

取り入れることが求められている。

VII HCV 感染の今後の動向

システマティックレビューによる疫学的視点からみると、世界的には平均 HCV キャリア率が増加したとの報告があるが、わが国ではこの 20 年間で増加は認められていない。その原因としては HCV 新規感染が低率であり新たな HCV キャリアが増加しなかったこと、高年齢層の HCV キャリア率が高いことからコホート効果により全体での HCV キャリア率が低下したことが考えられる。

わが国の肝炎・肝癌対策としては、すでに感染している HCV キャリアを見だし、適切な治療へ導入するための肝炎ウイルス検診の推進、未検査率の高い職域集団への介入、継続受診の必要性の強化などを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。治療効果の高い新薬の導入を見据えた組織的な HCV キャリアの掘り起こしと治療導入対策が必要とされている。

また同時に、感染症法に基づく「ウイルス性肝炎」の全数届け出義務の周知を図るとともに、2010 年代における各種年齢集団における HCV の新規感染率の把握と動向調査が引き続き重要であると考えられる。

(田中純子)

文献

- 1) World Health Organization : Hepatitis C (Fact sheet N164. Updated June 2013 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>))
- 2) Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al. : Global epidemiology of hepatitis C virus infection : new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 57 : 1333-1342, 2013
- 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) 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 研究報告書, 2010, 2011
- 7) 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 : 32-40, 2004
- 8) World Health Organization : Hepatitis C. (Global Alert and Response, 2002). Geneva, Switzerland : World Health Organization : 2002. (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>).
- 9) Tani Y, Aso H, Matsukura H, et al and JRC NAT Screening Research Group. : Significant background rates of HBV and HCV infections in patients and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan : a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections. *Vox Sang* 102 : 285-293, 2012
- 10) Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, 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
- 11) Tanaka H, Tsukuma H, Hori Y, et al. : The risk of hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. *J Epidemiol* 8 : 292-296, 1998
- 12) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka 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
- 13) Moriya T, Sasaki F, Mizui M, et al. : Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants : its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother* 49 : 59-64, 1995
- 14) Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al. : Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus : high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4a antibody. *J Infect Dis* 182 : 1511-1514, 2000
- 15) 白木和夫 : HCV 母子感染に関する研究, 厚生省非 A 非 B 型肝炎研究班, 平成 7 年度報告書, 33-36, 1995
- 16) 相崎英樹 : 1999 年から 2009 年における日本の C 型肝炎の発生状況, 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」(研究代表者 田中純子) 平成 22 年度 研究報告書, 28-31, 2011

肝疾患 2014 - 2015 Review



監修 小俣 政男

編集 椎名秀一朗
坂本 直哉
丸澤 宏之

■肝炎の基礎

HBV培養系と薬剤探索
IFN-λ産生樹状細胞
DAA治療マウスモデル
分泌型microRNA

■肝炎の臨床

DAA治療の新展開
Simeprevir
Daclatasvir + Asunaprevir併用療法
チェーンターミネーター:Sofosbuvir
HCV駆除後の肝発癌
de novo B型肝炎

■肝癌の診断・治療

診断・治療のバイオマーカー
エビデンスに基づく肝癌画像診断
腹腔鏡下肝切除術
ラジオ波治療機器の新展開
メタボ肝癌
多様化する放射線治療
分子標的薬開発の将来展望
ゲノムからみた肝癌

■その他—肝病態理解のために

PBC の発症関連遺伝子
IgG4 関連胆管炎
肝炎と肝脂肪化
肥満と肝癌
iPS 細胞と肝再生
ヒト化肝臓マウス
肝癌の癌幹細胞

第1部 Overview

2. 肝炎の臨床

1 HCV 感染の疫学の現況と今後

田中 純子

point

- ◆ 世界保健機関によると、HCV キャリアは世界に約 1.5 億人いると推計されている。
- ◆ 日本における肝癌死亡は年間約 3 万人であり、その約 8 割は HCV あるいは HBV の持続感染に起因する肝癌であり、多くは HCV の持続感染に起因する。
- ◆ 一般集団における HCV の新規感染率は、低いことが明らかになっている（1.06~3.01 人/10 万人年）が、ハイリスク集団、たとえば血液透析患者集団では依然として高く（3.3 人/1,000 人年）、感染予防対策が必要である。
- ◆ 肝炎ウイルス検査の結果を受検者に適切に通知し、「陽性」と判定されている場合には、肝臓専門医による診断を受けるために一度は紹介することが必要である。

はじめに

WHO（World Health Organization：世界保健機関）は 2011 年 7 月 28 日を世界肝炎デーと定め、以後、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勧奨、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を積極的に進めている。現在、WHO の推計では、C 型肝炎ウイルス（Hepatitis C Virus；HCV）キャリア率は世界全体平均で約 2%、HCV の新規感染者は 300 万~400 万人/年、持続感染者は約 1.5 億人とされ、年間 35 万人以上が HCV 関連疾患で死亡するとも試算^{参考 URL1)}している。

さらに、最新のシステマティックレビュー¹⁾によると世界全体の HCV 抗体陽性率は 1990 年と

2005 年とを比較すると、2.3%から 2.8%に増加したと報告されているが、日本での HCV 抗体陽性率は、逆に減少していることが明らかとなっている。世界で初めて HCV がクローニングされた直後、わが国では世界に先駆けて輸血用血液のスクリーニングに HCV 抗体検査を取り入れたこと、1990 年代には HCV キャリアに対する抗ウイルス療法などの治療介入を積極的に行ってきたこと、2002 年から 40 歳以上の住民を対象とした肝炎ウイルス検査を全国一斉に導入したことなど、先駆的に HCV キャリア対策、HCV 感染対策を行ってきた結果とも考えられる。

今後、C 型肝炎の治療は、2011 年に発売されたウイルスの酵素活性に直接作用する直接作用型抗ウイルス薬（Direct Acting Agents；DAA）であるプロテアーゼ阻害薬に続いて、複数の DAA の新薬が臨床試験進行中あるいは認可を迎

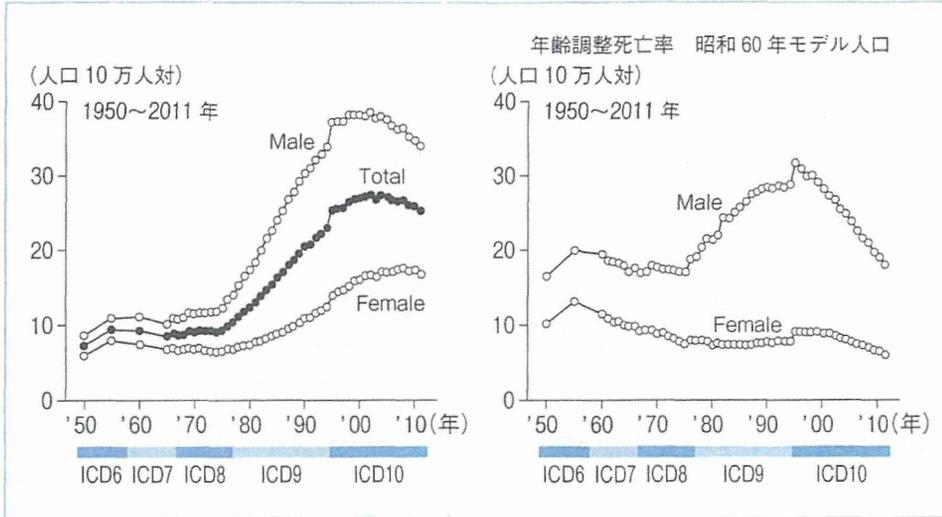


図1-2-1 わが国における肝臓による死亡の推移 (人口動態統計より：2013.5)

えている。これらのDAAによる治療が可能となると、わが国での頻度が高い難治性の遺伝子型1b、高ウイルス量のキャリアに対する高い著効率が期待され、これまでの治療成績と比較すると格段の効果が望めると推察されている。

本稿では、これまで得られている調査および研究成績をもとにHCV感染の疫学の現況と今後について示してみたい。

I. 肝臓死亡の推移とその成因

わが国の死因の第1位は1981（昭和56）年以降、一貫して「悪性新生物」であり、死因の2位は心疾患、3位肺炎、4位脳血管疾患である。全死亡数1,253,066人（2011年）のうち65%は、これらの四大死因が占めている^{参考URL2}。

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番目である（人口10万人対25.3人）。

肝臓による死亡の推移を人口動態統計より抜粋して10万人当りの粗死亡率として図1-2-1に示す。人口10万人当たり10人前後（死亡実数1万人以下）であった肝臓死亡率は、1975年あたりから

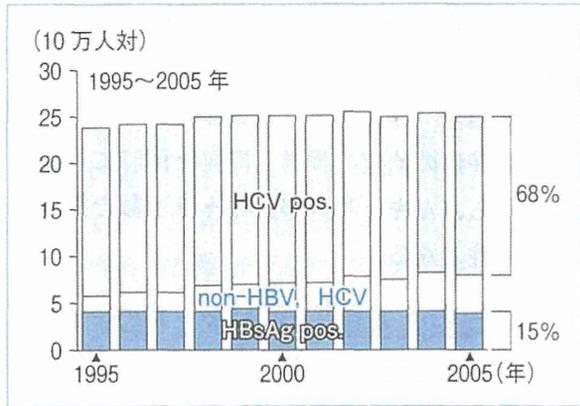


図1-2-2 病因別にみた肝臓による死亡数の経年的推移

〔厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業「急性肝炎を含む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〕

増加を始め、2002年前後にピーク（人口10万対27.5）を迎えている。男性は女性の約2倍の死亡率を示したが、2002年以後減少傾向が見られる。女性は横ばい状態である。一方、1985（昭和60）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（第10回国際疾病分類）への移行に伴う段差増があるものの、男女とも減少傾向にある。治療による延命効果や肝臓リスク集団の減少などが考えられるが、前述したとおり、肝臓死亡実数は依然として毎年3万人を超えており、わが国の疾病対策上の重要な疾

患である。

次に、1995年から10年間の肝癌の成因について、病因ウイルス別に示す(図1-2-2)。人口動態統計資料と日本肝癌研究会の大規模調査成績を基に厚生労働省疫学研究班で推定算出したものである。2005年時点の肝癌死亡のうち約68%がHCVの持続感染に起因し、約15%がB型肝炎ウイルス(Hepatitis B Virus: HBV)に起因すると推定される。一方で、非B非C型に由来する肝癌による死亡の割合が10~17%を占め増加傾向にあることが見てとれ、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。

わが国の肝細胞癌死亡の約8割はHCVあるいはHBVの持続感染に起因し、その多くはHCVによる持続感染であることから、肝癌死亡の減少を目指すには肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルス持続感染者(キャリア)対策が重要である。肝炎および肝癌の治療の推進と開発と同時に、疫学的視点からみたキャリア率とキャリア数を把握することが柱となる。

II. 初回供血者集団からみたHCVキャリア率と感染を知らないまま潜在するキャリア数の変化

全国の血液センターでは、統一された試薬と診断基準によりスクリーニングが行われている。2000年以前と以後の大規模初回供血者集団におけるHCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率を比較して示す。一般的にわが国で献血を行う動機は、自身が健康であることに加えボランティア精神が挙げられている。献血を契機に肝炎ウイルス感染が判明した集団は、それまで感染を知らないまま社会に潜在していた集団と考えられる。

日本赤十字血液センターにおける1995~2000年の6年間の初回供血者集団3,485,648人の資料から算出したHCV抗体陽性率²⁾を2000年時点の年齢階級別に図1-2-3(1)に示す。また、同様に2001年から2006年の6年間の初回供血者集団3,748,422人の資料から算出したHCV抗体陽性率³⁾を2005年時点の年齢階級別に図1-2-3

(2)に示す。

この二つの集団を比較すると、いずれにおいても年齢が高い集団ではHCV抗体陽性率が高い値を示す傾向がみられ、HBs抗原陽性率は1945年前後の集団をピークとする一峰性を示していることがわかる。

初回供血者集団の約80%は40歳以下の若い年齢集団であることから、平均したHCV抗体陽性率とHBs抗原陽性率の値は2000年以前の集団ではそれぞれ0.49%、0.63%、また、2000年以後の集団では0.26%、0.31%と低い陽性率を示しているが、高年齢層集団ではそれぞれ1、2%を超える高い値を示している。

2000年以前〔図1-2-3(1)〕の初回供血者集団において1945年前後に出生した集団ではHCV抗体陽性率は約2.0%、HBs抗原陽性率は約1.5%を示しているのに対して、2000年以後〔図1-2-3(2)〕の同出生集団では、それぞれ1.0%、1.0%と低下していることが見てとれる。1990年代後半から、行政・医師会などによる啓発活動の普及や感染事例の報道などにより急速にHCV感染の知識が浸透したこと、そのためさまざまな検査の機会(診療、手術時における肝炎ウイルス検査、各地域における肝炎ウイルス検査など)が増え、結果的に「感染を知らない」肝炎ウイルス感染者が減少したと考えられる。

一方、1940年以前に出生した集団のHCV抗体陽性率はきわめて高く、2014年時点で75歳以上の集団の肝癌罹患率・死亡率など、肝疾患関連有病率が高いものと推察される。

上記に示した2000年をはさんだ異なる二つの時期の大規模集団から得られた地域別・年齢階級別HCVキャリア率を用いて、未だ感染を知らないまま社会に潜在するHCVキャリア数の推計を行ったところ、2000年時点15~69歳の集団では884,954人(95%CI:72.5~104.5万人)、2005年時点全年齢集団では、807,903人(95%CI:68.0~97.4万人)と推定・算出³⁾された。

これらの値は、推定時点で「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

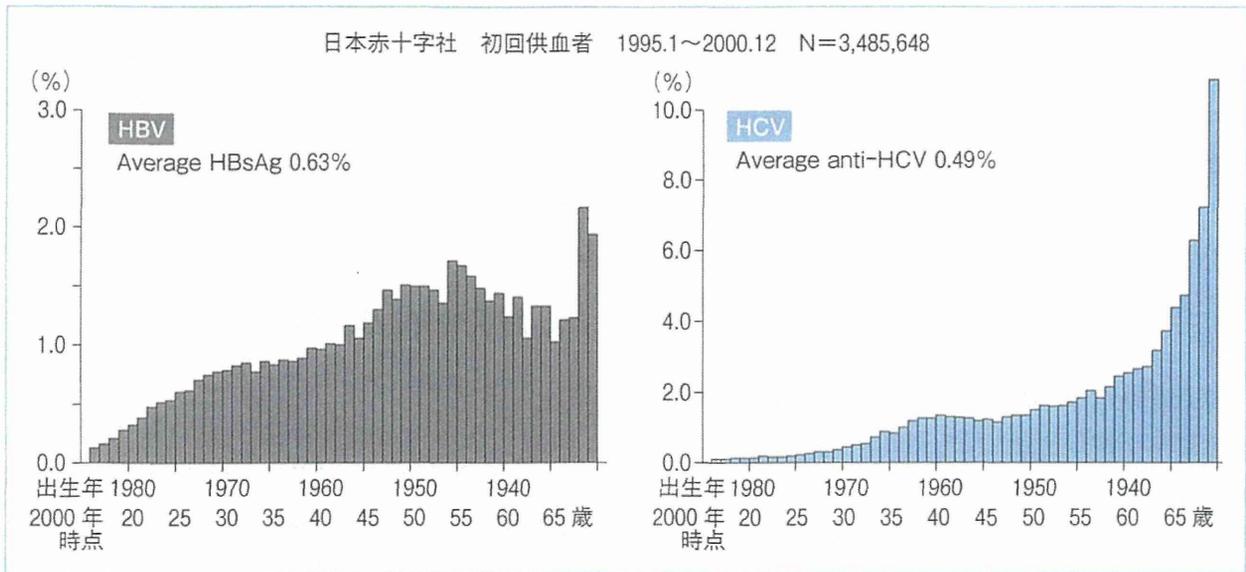


図 1-2-3 (1) 初回供血者集団における年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率と HCV 抗体陽性率【2000 年以前】
〔Tanaka J, et al : Intervirology 2004 ; 47 : 32-40²⁾ より引用〕

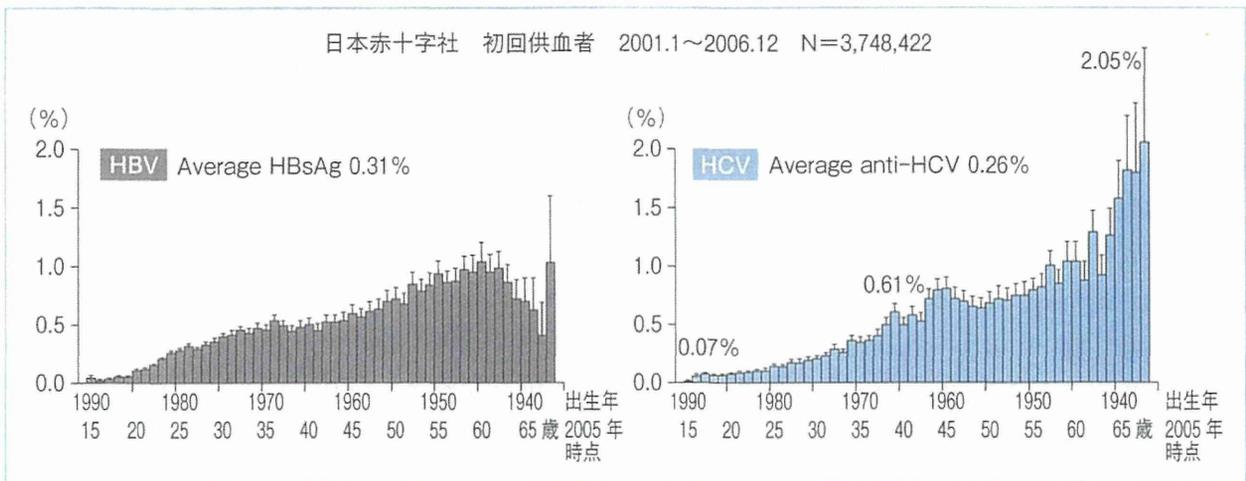


図 1-2-3 (2) 初回供血者集団における年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率と HCV 抗体陽性率【2000 年以後】
〔Tanaka J, et al : Intervirology 2011 ; 54 : 185-195³⁾ より引用〕

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。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必ず肝臓専門医により宿主側とウイルス側の特性を基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と考えられる。

また、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」のほかに、「患者としてすでに通院・入院してい

るキャリア」と「受診しないている、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4分類による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⁴⁾が行われているところである。

Ⅲ. HCV 新規感染の現状について

WHO は、輸血用血液のスクリーニングとして HCV 抗体検査が導入される以前の輸血後肝炎のおもな原因は、HCV であったと報告^{参考 URL³⁾}して

いるが、とくに米国においてはその90%がHCVによるものであったと記述している。わが国では、さらに1999年10月から核酸増幅検査(Nucleic acid Amplification Test; NAT)が導入され、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⁵⁾。輸血以外の感染によるHCV新規発生に関する疫学調査成績を示す。

献血者集団は、ボランティア精神を有し、健康を維持しながら社会生活を送り、定期的に献血を行っている。広島県赤十字血液センターにおける1994年6月～2004年4月の実供血者418,269人(総献血本数1,409,465本)を対象とした前向き調査⁶⁾では、期間内に複数回献血をした218,797人(861,842人年)のうち新たなHCV感染が確認されたのは16例、HCV新規発生率は10万人年当たり1.86人(95% CI: 1.06～3.01人/10万人年)と推定された。女性では10万人年当たり2.77人と男性よりも高いHCV新規発生率を示す傾向が認められ(男性: 同1.08人)、さらに20歳代と50歳代(3.21人/10万人年, 6.02人/10万人年)の新規感染例が認められている。全体としての新規発生率は非常に低いと考えられるが、感染の原因を明らかにするための調査が必要と思われる。

一方、血液透析患者を対象とした多施設前向き調査成績⁷⁾では、3カ月以上の観察が可能であった2,114人の血液透析患者のうちHCV感染の新規発生数は16例であり、人年法によるHCV新規感染率は1,000人年当たり3.3人(95% CI: 1.7～4.9人/1,000人年)と推計された。

これらの成績は、一般集団ではHCV感染の新規発生はごくまれであるが、血液を介する感染の可能性のあるハイリスク集団におけるHCV発生率は 10^2 倍程度、供血者集団と比較し高い頻度を示すことが明らかとなっている。女性の中高齢層の新規感染率調査、ハイリスクと考えられる集団のHCV感染防止対策は引き続き重要と考えられる。

一方、HCV母子感染の感染成立には分娩方法や児の免疫能、出産時の母体のHCV RNA量な

どが関与していることが示唆されている。1990年代の調査から報告されたHCV母子感染発生率は2～10%^{8),9)}と幅が大きく、調査地域や対象妊婦の背景因子の相異などにより異なることが明らかとなっているが、わが国ではきわめて低率である。

IV. 肝炎ウイルス感染の病態の推移

—マルコフ確率モデルによる推定

HCVキャリアの病態推移について、長期臨床経過のデータをもとに数理疫学的手法(マルコフ確率モデル)を用いて治療介入の有無別に検討した結果を図1-2-4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年代に通院していたHCVキャリア942例を対象に40歳無症候性キャリアを起点として推計した結果、治療介入のない場合、男性では55歳を過ぎるころから、女性では60歳を過ぎるころから肝発癌率が上昇し始め、70歳時点の累積肝発癌率は男性では約38%、女性では約20%に達することが明らかとなっている¹⁰⁾(図1-2-4(1))。

さらに1991～2001年に献血を契機に見出され医療機関を受診したHCVキャリア1,018例について40歳慢性肝炎を起点として推計した結果、抗ウイルス治療介入を施行した375例では、70歳時点には累積CR(Complete Response)率は82.1%でCR後に肝発癌例が3例見出されたものの、累積肝発癌率は9.3%と低率となった(図1-2-4(2))。

これらの成績から、HCV持続感染者に対しては、治療によるウイルスの排除が期待でき、肝発癌をある程度抑制することが可能であることが明らかとなっている。

V. 今後について

わが国では、一般集団におけるHCV新規感染が低率であることに加え、コホート効果によって低年齢層の低いHCVキャリア率が高齢層にス

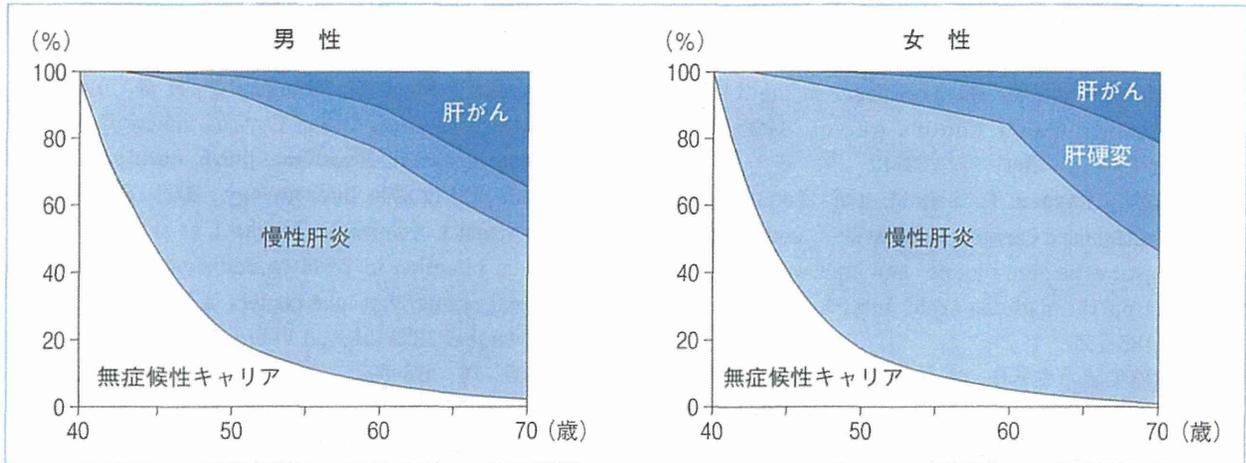


図 1-2-4(1) Markov モデルによる各病態への累積罹患率 (抗ウイルス治療介入のない場合)
 [Tanaka J, et al : J Med Virol 2003 ; 70 : 378-386¹⁰⁾ より引用]

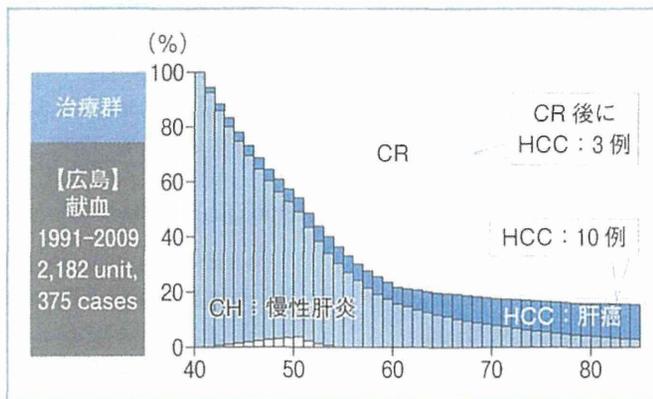


図 1-2-4(2) 献血を契機に見つかった HCV キャリアの病態推移: Markov モデルによる数理疫学的推定【男性】

[厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業「急性肝炎を含む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]

ライドすることにより、全体での HCV キャリア率が低下している。

これからの肝炎・肝臓対策としては、ウイルス排除率の高い抗ウイルス薬の導入に向けて HCV キャリアを適切な治療へ導入するための肝炎ウイルス検査の推進と、治療に至っていないキャリアへの対策が大事である。同時に、抗ウイルス治療に対する医療費助成制度が整っている状況からみ

ると、手術前検査等さまざまな機会に行われている肝炎ウイルス検査の結果を受検者に適切に通知し、陽性と判定されている場合には、一度は肝臓専門医を紹介することが必要であると考えられる。

わが国では、肝炎対策基本法を基にしたさまざまな肝炎・肝臓対策が、国民の健康増進につながるところまでできているといえる。

文 献

1) Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al : Global epidemiology of hepatitis C virus infection :

new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 2013 ; 57 : 1333-1342