

- 2) 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* 2004 ; 47 : 32-40
- 3) 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 : 185-195
- 4) 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
- 5) Tani Y, Aso H, Matsukura H, et al ; 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* 2012 ; 102 : 285-293
- 6) 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* 2008 ; 51 : 33-41
- 7) 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* 2005 ; 76 : 498-502
- 8) 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* 1995 ; 49 : 59-64
- 9) 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. 1995, 33-36
- 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* 2003 ; 70 : 378-386

参考 URL (2014 年 5 月現在)

- 1) World Health Organization. Hepatitis C (Fact sheet N164). Updated June 2013 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>)
- 2) 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/kakutei1/>
- 3) World Health Organization : Hepatitis C. (Global Alert and Response, 2002). Geneva, Switzerland : World Health Organization ; 2002. (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscrlyo2003/en/index.html>).

# 疫学的視点からみた肝炎対策 —肝炎の地域連携，公費助成制 度—

- ◎肝炎ウイルス検査
- ◎肝炎治療費助成制度
- ◎肝炎ウイルスキャリア数

Author たなかしゅんこ  
田中純子

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. わが国では、2010年に「肝炎対策基本法」を施行し、肝炎ウイルス検査の推進と肝疾患診療ネットワークの構築、新規治療法の開発および医療費助成制度事業等を積極的に実施している。
2. 肝がん死亡および40歳以上の肝炎ウイルス持続感染者（キャリア）率は地域ごとに異なっており、地域の特性を背景とした肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルスキャリア対策が重要である。
3. 1990年代後半から肝炎ウイルス検診をすすめ、「感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」は減少した。しかし、2005年時点では15～69歳の年齢に限ると100万人がいまだ検査を受けることなく感染を知らないままであると推定されており、肝炎ウイルス検査を受けるように国民に勧めることが重要である。
4. 肝炎ウイルス検査を受けた人には、検査の記録カードなどを用いて受検したことを覚えてもらう仕組みが大事である。
5. 肝炎ウイルス検査で「陽性」と判明した受検者が継続的に医療機関を受診し、医療費助成制度を活用して適切な治療を受けられるよう、自治体と肝疾患診療連携拠点病院、肝臓専門医およびかかりつけ医の連携である「肝疾患診療支援ネットワーク」が重要な役割を担っている。

## はじめに

WHO（世界保健機関）の推計<sup>1)</sup>によると、C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus:HCV）のHCV持続感染者（HCVキャリア）は世界で1.5億人存在し、HCVの持続感染に起因した肝疾患（慢性活動性肝炎、肝硬変や肝がん）による死亡は、毎年約35万人にのぼる。一方、B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus:HBV）の感染者は20億人、そのうちのHBV持続感染者（HBVキャリア）は2.4億人であり、HBVの持続感染に起因した肝疾患（慢性活動性肝炎、肝硬変や肝がん）による死亡は、毎年約78万人にのぼると報告されている<sup>2)</sup>。WHOは、世界レベルで肝炎ウイルス感染対策に取り組むべく、2011年にオーストラリア抗原（のちのHBs抗原）を発見したBaruch S. Blum-

berg（1976年ノーベル生理学・医学賞）の生誕日（7月28日）を「世界肝炎デー」と定め、肝炎ウイルス検査の受検勧奨、肝炎予防対策、新規治療の研究の推進、患者や感染者に対する差別や偏見の解消を進めている。

わが国では、世界に先駆けて「肝炎対策基本法」を2010年に施行して以後、肝炎ウイルス検査の推進と肝疾患診療ネットワークの構築、新規治療法の開発や医療費助成制度事業などを積極的に実施している。また、5月の第4週に行ってきた「肝臓週間」を2012年からは7月28日を中心とした「日本肝炎デー」週間に変更し、WHOの活動と連携して肝炎の啓発・広報に努めている。

本稿では、これまでの疫学的調査成績に基づいてわが国で実施されている肝炎・肝がん対策の現況と課題、肝炎の地域連携、公費助

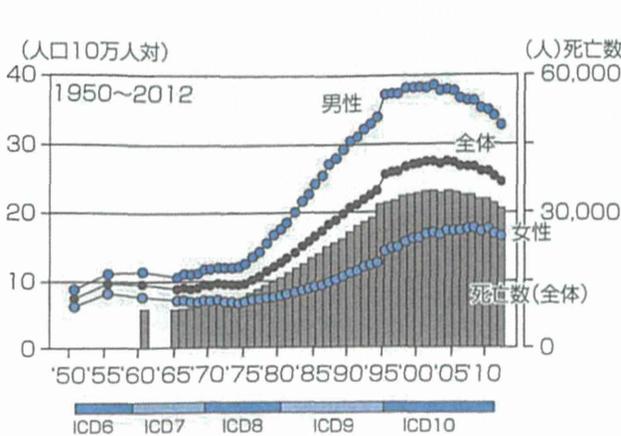


図1 わが国における肝がんによる死亡の推移 (文献3)より



成制度について紹介する。

### 日本の肝炎・肝がん対策推進の背景

わが国の死因の第一位(28.7%)を占めている悪性新生物による死亡は2012年時点で360,963人(人口10万対286.6)であるが、そのうち、「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡は30,690人(男性20,060人、女性10,630人)であり、臓器別死亡数の上位(男性:4番目、女性:6番目)に位置している。肝がん死亡率は1970年代から急増し2002年にピークを示したが、現在はやや減少傾向となっている(図1)<sup>3)</sup>。

都道府県別の肝がん死亡(人口10万人対)の順位を算出すると、2012年は佐賀県(人口10万人対39.4)、和歌山県(36.8)、愛媛県(36.4)が上位3位であったが、1993年から2012年までの上位10位県の約4分の3は中国・四国・九州地域に位置する県が占め、肝がん死亡率には地域に特徴があることがわかる。

2002~2006年度に実施された肝炎ウイルス検診の節目検診受診者約600万人の肝炎ウイルス検査結果からみた40歳以上のHBVキャリア率、HCVキャリア率の平均値を都道府県別に上位から示す(図2)。肝がん死亡率が1993年以後一貫して1位を示している佐賀

県では、40歳以上のHCVキャリア率は全国1位、同HBVキャリア率は6位である一方、広島県ではそれぞれ同17位、13位、沖縄県では47位、1位と都道府県ごとにキャリア率の多寡が特徴的に異なることがわかる。肝がん死亡および40歳以上の肝炎ウイルスキャリア率は都道府県ごとに異なるという背景をもとに、地域毎の対策を構築することが重要である。

### 肝炎ウイルス持続感染者(キャリア数)の全体数の把握—肝炎ウイルス検査の推進—

肝炎ウイルスキャリアがどのくらい存在するかを知るには、社会における存在状態別の把握が対策を立てる上でも合理的と考えられる(図3)。これまでに著者らは初回供血者集団および節目検診受診者集団の成績から「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」に相当するキャリア数を算出してきた<sup>4)</sup>。

一般集団におけるHCVおよびHBVの感染状況は、日本赤十字社の協力により、全国で統一された試薬と診断基準により判定を行っている日本赤十字社血液センターにおける3,748,422人の初回供血者集団(2001~2006年)の資料をもとに、厚生労働省肝炎疫学研

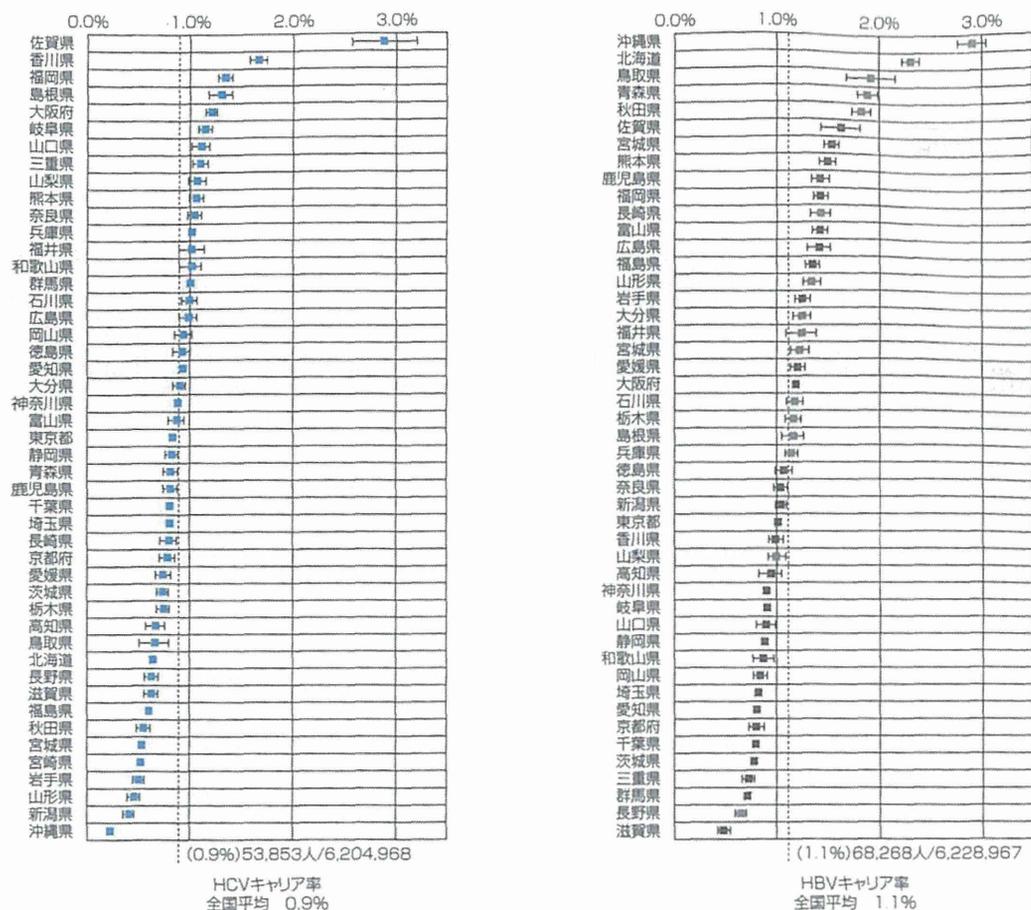
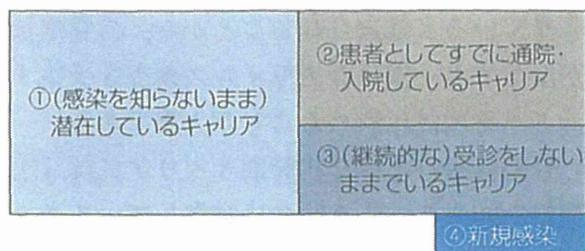


図2 節目検診受診者における都道府県別に見たHCV・HBVキャリア率

節目検診受診者（40歳～74歳）2002～2006年  
（厚生労働省肝炎疫学研究班）

究班がHCV抗体陽性率とHBs抗原陽性率（HBVキャリア率）を算出し検討を行ってきた。HCV抗体陽性率は全体平均では0.26%であるが、高年齢層では2%を超え、また若年層では極めて低い値を示していた。HBVキャリア率は全体平均では0.31%であったが、団塊の世代では1%を超える高い値を示していた（図4）。これらの成績と節目検診受診者集団の8地域別年齢階級別キャリア率の成績を用いて、2005年時点の15～69歳に限った集団におけるキャリア数の推定を行ったところ、HCVキャリア数は39.9万人、HBVキャリア数は50.7万人、計約90万人となった。この推計に用いたキャリア率は献血や検診により初めて感染が判明した者の割合であることから、推定したキャリア数は「①感染を知らな



①②③④分類別の実態把握、実態に即した対策が効果的  
図3 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態4分類

（肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究班」）

いままさに潜在しているキャリア」数に相当すると考えられる。一方、1990年代（1995～2000年）の資料を用いて同様の方法で推定したキャリア数は、2000年時点15～69歳に限った集団でHCVキャリア88.5万人、

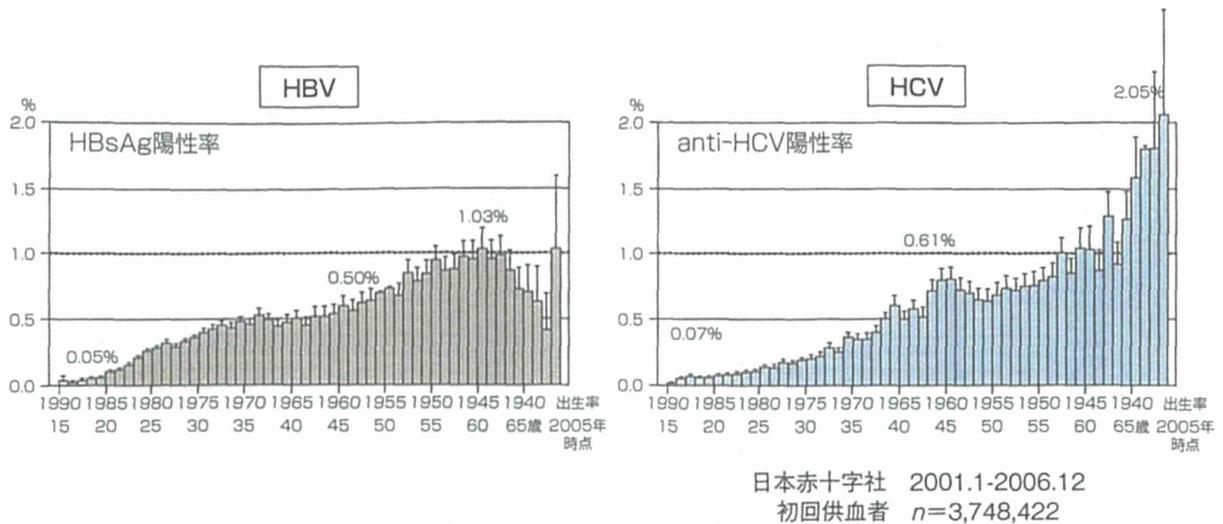


図4 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBs抗原陽性率とHCV抗体陽性率（2000年以後）  
（文献4）より改変）

HBVキャリア96.8万人の計約185万人と推定<sup>5)</sup>されており、ほぼ同年齢では2005年時点（約90万人）には減少したことがわかる。1990年代後半から、種々の施策や広報、知識の普及などにより、肝炎ウイルス検査受検の機会が増え、「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」が減少していると推察された。しかし、2005年時点にはいまだ約100万人が検査を受けることなく感染を知らないままであると推定されることから、自覚症状がなくても一度は肝炎ウイルス検査を受検することを国民に勧めることが大事である。

社会における存在状態別キャリアには「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」「②患者としてすでに通院・入院しているキャリア」「③受診に至っていない、あるいは継続受診に至っていないキャリア」「④新規感染によるキャリア」が考えられ、この4分類によるキャリアの実態の把握が様々なアプローチで行われているところである。

### 肝炎ウイルス検査後の動向について—受診勧奨の必要性—

肝炎・肝がん対策の取り組みの一つとして、肝炎ウイルスキャリアがどのくらい社会

に存在するのかを把握すること、また、「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」に対する検査の推進が重要であることを示した。しかし、検査を受けて陽性と判定された後の医療機関受診率や継続受診率および治療導入率を把握することは、すなわち「③受診に至っていない、あるいは継続受診に至っていないキャリア」数を把握することになる。

厚生労働省の疫学研究班では、肝炎ウイルス検査後のキャリアの動向を把握する目的で7自治体（107市町村）が行った肝炎ウイルス検査を受検した住民5,944人を対象とした無記名自記式調査の集計と解析を行った<sup>6)</sup>。肝炎ウイルス検査で陽性と判定された2,177人のうち、「検査を受けたことを忘れていた者」は14.3%、受検したことは覚えているが結果通知が「陰性」であると間違って認識していたのは9.3%にのぼった。したがって、検査で「陽性」と判定されその通知を受け取った場合の医療機関受診率は66.2%と低率となることが明らかとなった。つまり、陽性判定の通知を受け取っても、その3分の1は医療機関を受診していないことになる。また、医療機関を受診しなかった理由（複数回答）は、「必要



図5 「肝炎ウイルス検査の記録」カードと検査結果補助説明用下敷き  
 (肝炎等克服政策研究事業 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究班作成)

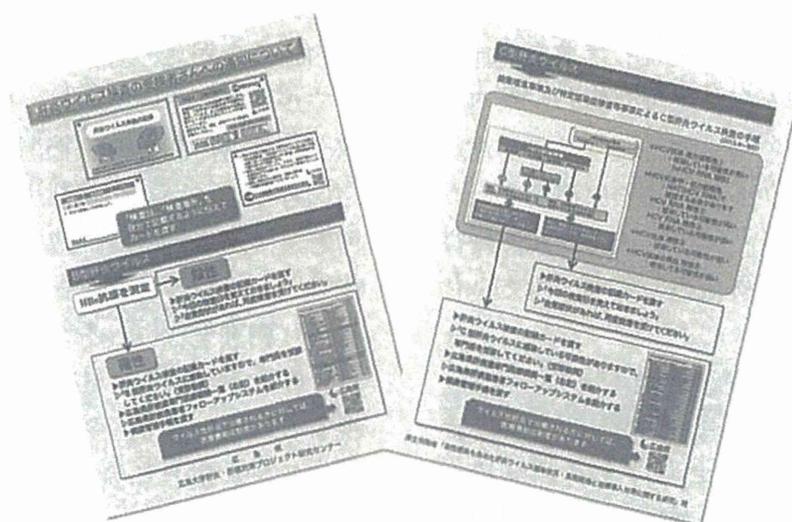


図6 「肝炎ウイルス検査の記録」カードと検査結果補助説明用下敷き  
 (肝炎等克服政策研究事業 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究班作成)

がないと思う」31.7%が3割を占め、「どこを受診するのかわからない」11.9%、「受診する機会がなかった」11.2%が1割強存在した。

これらのことから、「陽性」判定を通知する際には、医療機関受診の必要性和受療勧奨のための具体的な情報提供をすることが重要であることが示唆された。そこで、疫学研究班<sup>7)</sup>では広島県をパイロット地区として、肝炎ウイルス検査を受けた人全員に、検査結果を伝える際にカード(「肝炎ウイルス検査の記

録」:検査日を記録)を配布し、受検したことを忘れない取り組みを開始した(図5)。また、肝臓専門医以外の医師や保健所担当者が、カードを渡す際に参考にするための検査結果補助説明用下敷きを配布する取り組みを併せて開始している。検査受検者がその結果に応じた適切な行動をとるための試みである(図6)。肝炎対策基本法に基づいて告示された「肝炎対策基本指針」において、国は、「手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果の

通知について、受検者に適切に説明を行うよう」医療機関に要請している。様々なツール等を用いて、検査で「陽性」と判明した受検者が、医療費助成制度を活用し、適切な治療を受けられるしくみの構築が急務である。

### 地域診療ネットワーク構築の取り組みとその工夫—肝疾患患者フォローアップシステムについて—

肝炎ウイルス検査により「陽性」と判定された受検者が継続的に医療機関を受診し、適切な治療を受けるためには、自治体と肝疾患診療連携拠点病院、肝臓専門医およびかかりつけ医の連携「肝疾患診療支援ネットワーク」が必要である。このネットワークの中心となる「肝疾患診療連携拠点病院」は各自治体の実情に併せて1あるいは複数の施設が指定されており、連携の運用や取り組みは自治体ごとに異なっているが、国立国際医療研究センター肝炎情報センターでは、拠点病院医療従事者研修等による肝炎治療や検査の均てん化に努めている。

前項に示した現状課題に対しては、「肝炎患者等が個々の病態に応じた適切な肝炎医療を受けられるよう、肝炎ウイルス検査後のフォローアップや受診勧奨等の支援を地域や職域において中心となって進める人材の育成を推進する」(肝炎対策の推進に関する基本的な指針) ことも肝炎医療を提供する体制を整備する上で重要な点と言える。すなわち、県民への肝炎ウイルス検査受検勧奨や受療勧奨、肝炎ウイルスキャリアの健康相談に応じることのできる「地域肝炎治療コーディネーター」(「肝疾患コーディネーター」や「肝炎コーディネーター」など、自治体により呼称は異なる)の育成である。2014年7月時点の厚労省の調査では、コーディネーター養成研修会を開催しているのは47都道府県のうち30に留まり、また研修会の内容も自治体ごと

に異なっている。数日にわたる研修会と認定試験を課した上で、県知事等からの修了証を交付し、さらに知識および情報の更新のため毎年追加研修を行っている県はまだ少ないが、全自治体での均てん化が期待される。

また、肝炎ウイルス検査後のフォローアップについては、2014年度から重症化防止のための予算措置が取られたこともあり、今後さらに自治体での取り組みが進むことが期待される。石川県、佐賀県、広島県では登録制度を取り入れたフォローアップシステムを構築しており、それぞれ「肝疾患診療連携拠点病院」「大学寄付講座」「広島県」に登録データベースを置いている。

広島県の仕組みを簡単に図7に紹介する。県内在住で同意の得られた肝炎ウイルスキャリアが登録すると、年に一度、最新の治療成績、治療法、専門医療機関の情報、保健指導の内容等についての最新情報が提供される。同時に、肝炎治療費助成制度の利用状況や医療機関を受診しているかどうかの確認(フォロー)調査を行い、その結果を県と市町担当者、肝疾患専門医、かかりつけ医が共有・連携することにより、適切な保健指導や受療を勧めることができる仕組みとなっている。多くの県では、すでに専門医やかかりつけ医による適切なフォローが行われているのが現状と推察されるが、あらためてフォローアップ登録を行い医療機関受診率や治療導入率などの行政指標を明らかにしていくことは、公的助成による検査と治療による効果を評価することにつながると考えられる。

### 公費治療助成制度について

現在、次々に治療効果の高い抗ウイルス薬が開発・市販導入されているが、抗ウイルス薬を用いた治療には高額な医療費負担がかかる。

わが国では2008年よりB型肝炎・C型肝炎

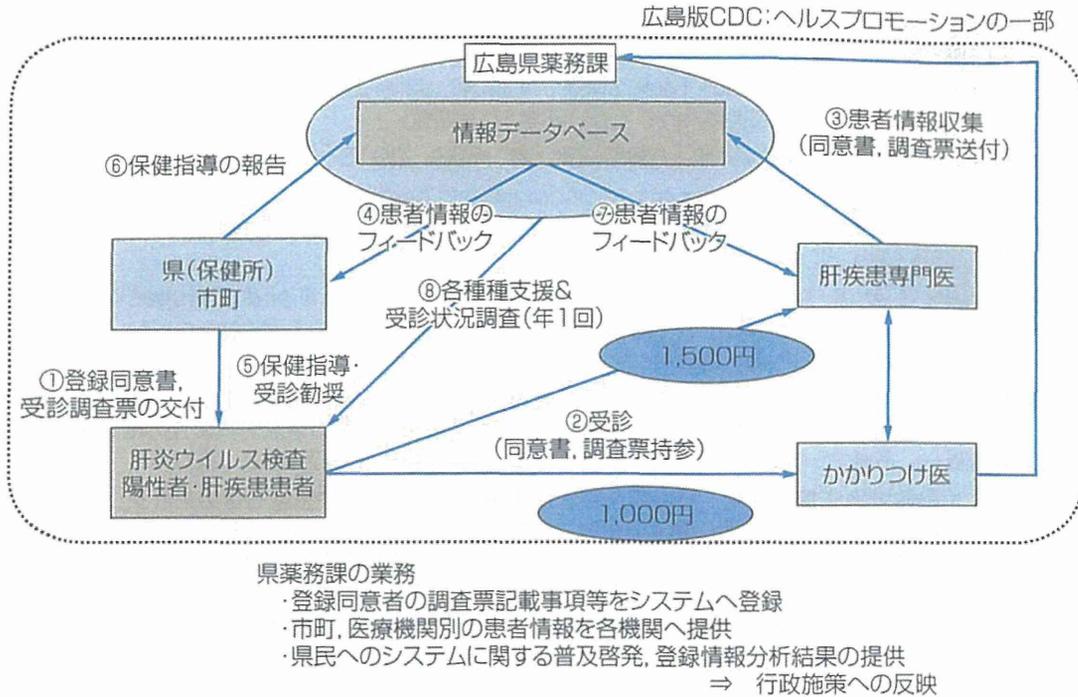


図7 広島県肝疾患患者フォローアップシステムの概要図

のインターフェロン (IFN) 治療に対する医療費助成が開始され、以後、助成期間の延長などの運用変更 (2009年)、自己負担限度額の引き下げとB型肝炎治療の核酸アナログ製剤が助成対象へ追加 (2010年)、さらに、テラプレビルを含む三剤併用療法等の新たな治療法が助成対象に追加 (2011年) されてきた。

助成されるのは、月ごとのIFN治療等にかかる保険診療の負担額から患者自己負担額の上限額を除いた全額である。患者自己負担額は世帯全員の市町民税の合算によって区分され、2万円あるいは1万円のいずれかとなっている。指定医療機関に受診した上で、住民票がある自治体に交付申請書等必要書類を提出・申請し、自治体ごとに設置された認定審査会で審査後、受給者証の発行を受けることができる。

2012年度治療受給者証交付実績<sup>8)</sup>は、核酸アナログ製剤治療の新規は10,971件、更新分は43,461件、C型・B型肝炎のIFN治療 (単独あるいはリバビリン併用) の初回治療は11,196件 (HCV)、1,244件 (HBV)、2回目治

療は1,070件 (HCV)、143件 (HBV) であった。また、テラプレビルを含む三剤併用療法には6,889件が交付された。なお、IFN治療は2008年から2012年に合計130,486件が交付されている。

## おわりに

わが国では「肝炎対策基本法」を基盤として、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、肝炎患者の経済的負担の軽減・受療推進のための医療費助成制度等の事業が積極的に進められてきた。肝炎ウイルス持続感染者の規模の把握や治療を含めたキャリア対策が実施され、自治体ごとの特徴に合わせた肝疾患診療連携拠点病院、専門医療機関、かかりつけ医および肝炎コーディネーターの連携の仕組みも整いつつある。

新薬の導入と併せて、効果的な肝炎・肝がん対策を実施していくためにもフォローアップシステムの構築を含めた地域連携が重要であり、医師会や行政、大学、病院のそれぞれの役割が期待されている。

- 文献
- 1) World Health Organization Fact Sheet. June 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>) (2014年10月閲覧)
  - 2) World Health Organization Fact Sheet. N0204, June 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>) (2014年10月閲覧)
  - 3) 厚生労働統計協会：平成24年人口動態統計上巻. 593, 2012
  - 4) 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
  - 5) 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
  - 6) 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：急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究. 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査の結果報告—2013年度版一. 平成25年度研究報告書 (研究代表者 田中純子), 197-202, 2014
  - 7) 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：急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究. 広島県における肝炎ウイルス検査・治療に関する啓発活動と効果の検証《広島県におけるフォローアップ事業, 検査後の通知の方策》—平成25年度研究報告書 (研究代表者 田中純子), 173-202, 2014
  - 8) 厚生労働省：肝炎総合対策の推進. 肝炎治療 (インターフェロン, 核酸アナログ製剤治療) に対する医療費の助成. ([http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/080328\\_josei.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/080328_josei.html)) (2014年10月閲覧)

著者連絡先 (〒734-8551) 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

日本臨牀 73 卷 増刊号 1 (2015 年 1 月 20 日発行) 別刷

# 最新肝癌学

—基礎と臨床の最新研究動向—

## II 肝癌の疫学

日本における肝癌の疫学的動向：概論

田中純子 片山恵子

## 日本における肝癌の疫学的動向：概論

Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan from the overview of hepatitis viral infection

田中純子 片山恵子

Key words : 死亡の推移, 肝癌 SMR, HBs 抗原陽性率, HCV 抗体陽性率

## はじめに

我が国では、悪性新生物による死亡が、1981年以降は一貫して死因の第1位(人口10万対286.6人、死亡数360,963人:2012年)であり<sup>1)</sup>、全死亡の28.7%を占めている。約30年間にわたり、第2位が心疾患、第3位が脳血管疾患であったが、2011年より死因の3位と4位がわずかの差ながら入れ替わり、第2位心疾患、第3位肺炎、第4位脳血管疾患となった。これら四大死因が全死亡数の約64%を占めている。

悪性新生物による死亡の部位別の順位をみると、「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡は、2012年時点では30,690人(男性20,060人、女性10,630人)であり、前年の2011年に比べ約1,200人減少したが、依然として悪性新生物による死亡数の部位別の順位は男性では上位4番目、女性では上位6番目に位置している。我が国では、肝癌はそのほとんどがB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)あるいはC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)の持続感染によって発生することが明らかとなっている。

本稿では、我が国の肝癌の疫学について、これまでに得られた疫学調査成績を基に概説する。

## 1 肝癌死亡の年次推移

肝癌による粗死亡率(図1-a)の推移をみると、1950年代初めから1970年代半ばまで人口10万人対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年には27.5人(人口10万対)まで急増した。男性は女性の約2倍の死亡率であり、2002年以後は男女とも若干の減少傾向を示している(1995年にみられる死亡増加は、ICD10(第10回国際疾病分類)への移行に伴う分類変更による)。

一方、年齢調整死亡率(図1-b)により、時代による高齢化の影響を取り除いた比較をすると、1995年以降男女とも減少傾向がみられる。年齢以外の肝癌リスクの低下に伴う減少、検診など予防施策による肝発癌リスクの減少、肝癌に対する外科・内科的治療の進歩による予後の改善などが考えられる。直接作用型抗ウイルス薬(direct acting antivirals: DAA)導入後には、さらに肝癌への進行が減少し、死亡数は減少するものと期待される。

年齢階級別の肝癌による男性の死亡率を1950年から10年ごとに示す(図1-c)。肝癌死亡は1950年8.8人(人口10万人対)であるが、肝癌好発年齢と考えられる40歳を超える年齢集団では死亡率が高くなり65-75歳でピーク

Junko Tanaka, Keiko Katayama: Department of Epidemiology Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University Institute of Biomedical and Health Sciences 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

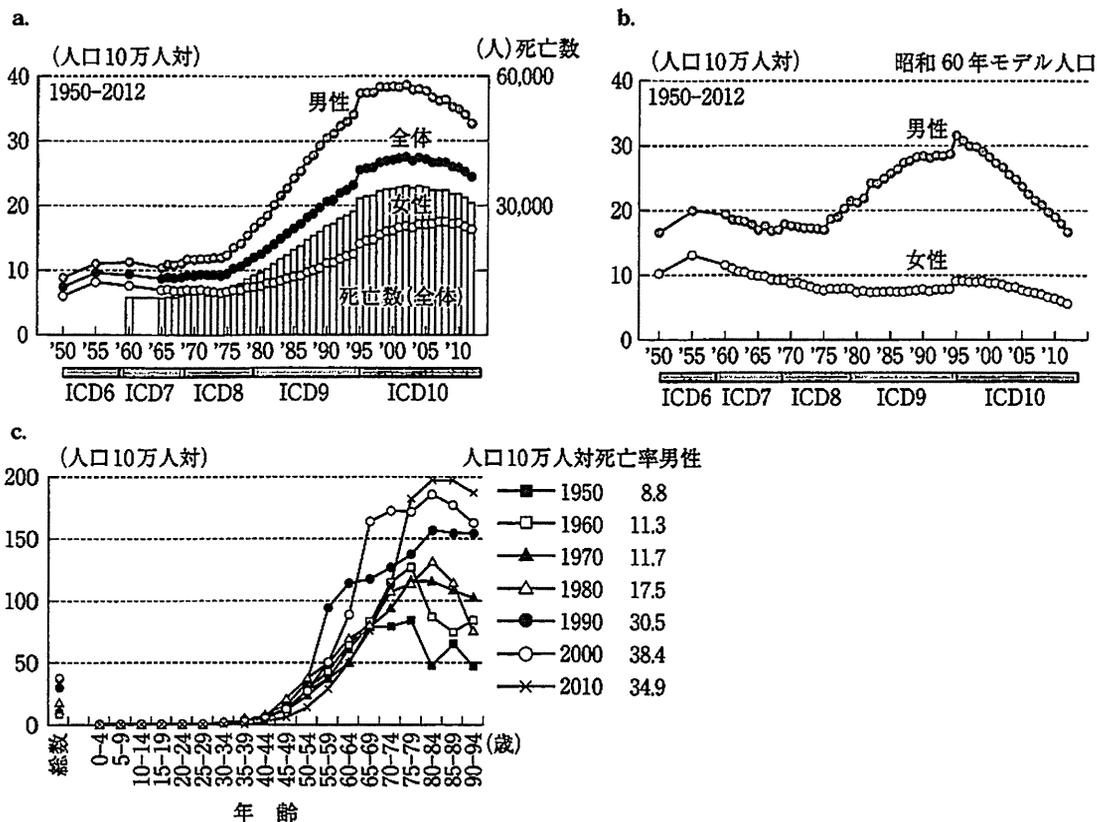


図1 我が国における肝癌による死亡の推移(a), 年齢調整死亡率(b), 年齢階級別に見た肝癌による死亡の推移(男性)(c)(人口動態統計より作成: 2014.4)

がみられる。しかし、1990年には55-59歳の死亡率の傾きが著しく、全体の死亡率も30.5人と上昇した。この出生コホート(1931-35年出生), いわゆる昭和一桁世代の肝癌死亡率がほかの世代と比較して高い値を示す傾向は、1990年以後も同様に認められている。

## ② 肝癌死亡の成因

肝細胞癌による死亡を病因ウイルス別に研究班で推定し、その1977年からの推移を図2に示す<sup>2)</sup>。人口動態統計資料と日本肝癌研究会調査成績<sup>3)</sup>とを基に推定したHBVの持続感染に起因する死亡は、1980年代から現在に至るまで、10万人対3-4人と増減なくほぼ一定の値を示しており、極めて特徴的である。肝細胞癌死亡が現在の半分以下であった1977年には、死亡の約41%がHBVに起因すると考えられたが、1995年には約17%、2007年には約15%と、

HBVに起因する肝細胞癌死亡の割合は減少している。一方で、1980年代から2000年代にかけて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、HCV抗体測定が可能となった1992年以降そのほとんどがHCVの持続感染に起因するものであることが明らかとなった。1998年以降の動向をみると、非B非C型に由来する死亡の割合が肝細胞癌による死亡全体の10-17%を占めて増加傾向にあり、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、依然として我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、肝癌撲滅には、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)対策が重要であり、そのためにキャリア率と数を把握することが治療の推進とともに肝炎・肝癌対策の柱となっている。

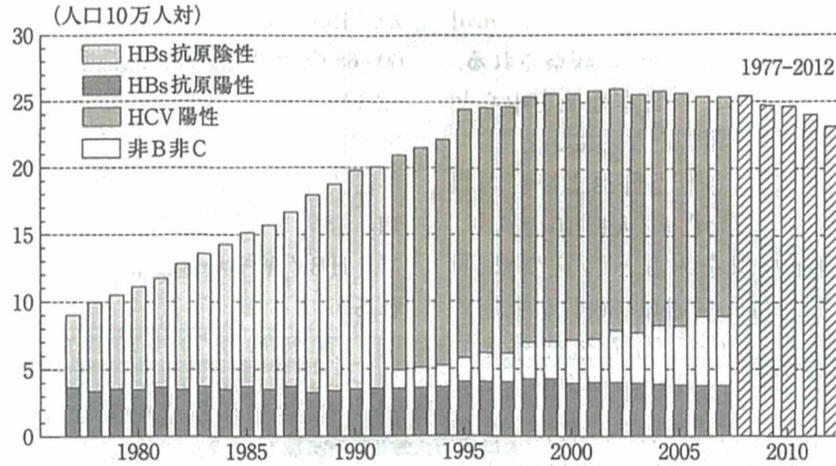


図2 病因別に見た肝細胞癌による死亡の経年的推移

(厚生労働省 肝炎等克服政策研究事業‘急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究’班)

標準化死亡比 (SMR)

- 140以上
- 120以上140未満
- 80以上120未満
- 60以上 80未満
- 60未満

【全国版・都道府県版】 1971-2005年：35年分を5年ごと7期に分割

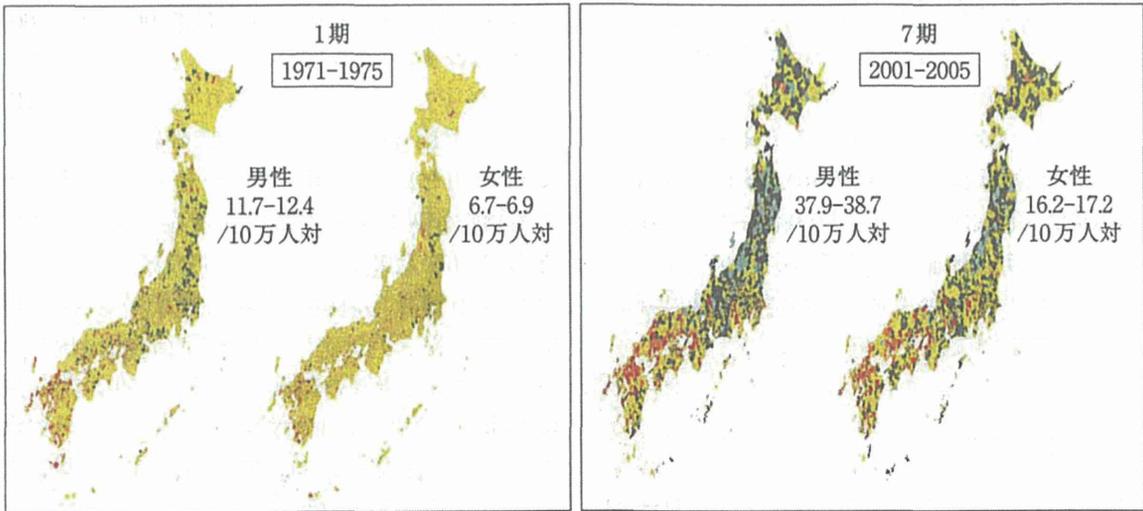


図3 肝癌標準化死亡比 (Bayesian method) の経年推移 (1971-2005年)

### 3 肝癌死亡の地理的分布

厚生労働省の肝炎疫学研究班で全国市町村別肝癌死亡の状況とその推移を、時代ごとの高齢化の影響を除いた数値として把握することを目的として、1971年以後2005年までの35年間に5年ごとの7期に分割し、全国の肝癌死亡

率の算出を試みた<sup>4)</sup>。指定統計調査票の使用の承認を得て市町村ごとの人口規模を加味し、Bayes推定量により全国平均を100とした肝癌標準化死亡比 (standard mortality ratio: SMR) を算出し、第1期 (1971-75年) と第7期 (2001-05年) を図3に示す。全国平均値を100 (図中、黄色) とした場合、第1期 (1971-75年) には顕

著な地域差は認められないが、中・四国、九州に SMR の高い地域(図中、赤色)が観察される。第 7 期(2001-05 年)には、西日本地域を中心とした SMR 値の地域差が顕著となっている。

一方、2012 年に報告された肝および肝内胆管の悪性新生物による死亡率(人口 10 万人対)の高い順から都道府県をみると、佐賀県(同 39.4)、和歌山県(36.8)、愛媛県(36.4)が上位に位置している(表 1)。1993 年から 2012 年までの上位 10 位県のうち約 3/4 は中国・四国・九州地域に位置する県が占めており、特に、佐賀県、和歌山県、福岡県、広島県などは同死亡率の高い県として一貫して上位である。しかし、大阪府は順位低下傾向、愛媛県は上昇傾向にあり、都道府県の人口規模と年齢構成に依存する死亡率であるとしても、肝癌死亡率の推移についても地域ごとの特徴が認められる。

#### 4 初回供血者からみた HCV キャリア率および HBV キャリア率

我が国では全国の血液センターで輸血用血液の安全性を確保するため、統一された試薬と診断基準により高い精度で検査が行われている。我が国の一般集団における HCV および HBV の感染状況を把握するため、1995 年から 2000 年の 6 年間の初回供血者 3,485,648 人の資料<sup>6)</sup>から日赤の協力により研究班で算出した成績を図 4-a に示す。

HCV 抗体陽性率は全体では 0.49%、HBs 抗原陽性率は 0.63% と低い陽性率を示しているが、1931-35 年出生の高年齢集団(2000 年時点、65-69 歳)では HCV 抗体陽性率 5.3%、HBs 抗原陽性率は 1.3% と高い値を示し、若い世代(1961-65 年出生)で半減、さらに 20 歳若い世代(1981-85 年出生)では、0.1%、0.2% と低い値を示している。

一方、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<sup>7)</sup>を基に同様に算出した成績(図 4-b)をみると、HCV 抗体陽性率は全体では 0.26%、HBs 抗原陽性率は 0.31% と、1990 年代と比べさらに低値を示している

が、1937-45 年出生の高年齢集団(2005 年時点、60-68 歳)の HCV 抗体陽性率は 1.2% (range: 0.9-2.1%)、HBs 抗原陽性率は 0.9% (同: 0.4-1.0%) と依然として高い値を維持している。2014 年時点で 70 歳以上の高年齢集団では、感染を知らないまま社会に潜在している HCV キャリア、HBV キャリアが依然として多いと推測される。

#### 5 感染を知らないまま潜在する HCV キャリア数、HBV キャリア数の変化

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と考えられる。そこで、前項に示した 2000 年前後の時期の異なる大規模集団および肝炎ウイルス節目検診受診者集団(2002-06 年度)を基に、感染を知らないまま社会に潜在する HCV・HBV キャリア数を推計したところ、2000 年時点の HCV キャリアは約 88.5 万人(72.5-104.5 万人)、HBV キャリアは約 96.8 万人(80.7-112.9 万人)であった。一方、2005 年時点では、HCV キャリア 80.8 万人(68.0-97.4 万人)、HBV キャリア約 90.3 万人(83.7-97.0 万人)と推計され、2000 年時点の推計値より減少した。これは 1990 年代後半から、行政・医師会などによる肝炎ウイルス感染についての啓発活動の普及などにより急速に HCV 感染、HBV 感染についての知識が浸透したこと、また、住民検診や人間ドックだけでなく手術時などにおける肝炎ウイルス検査などの様々な検査の機会が増えたことなどが要因と考えられている。

しかし、肝炎ウイルス検査により陽性と判定されても、通常は自覚症状がないため、医療機関受診に結びつかず、治療導入に至っていないキャリアの存在が大きいことが最近の著者らの研究班の調査から指摘されており、肝炎・肝癌対策の新たな課題として、対策が求められている。

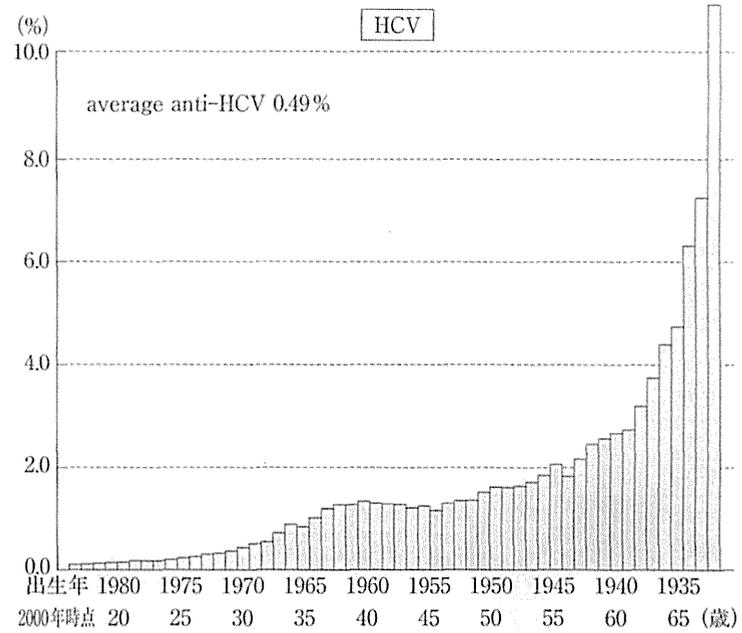
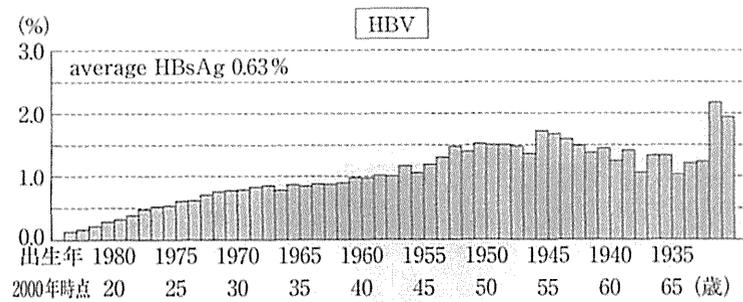
表1 肝癌(肝および肝内胆管の悪性新生物)による死亡(人口10万人対)の高い都道府県(人口動態統計1993-2012)

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
1位	佐賀 37.3	福岡 38.3	佐賀 42.4	和歌山 41.8	佐賀 43.3	福岡 42.9	佐賀 41.7	佐賀 44.3	佐賀 43.1	佐賀 47.5	佐賀 45	佐賀 49.8	佐賀 46.9	佐賀 47.6	佐賀 46.1	佐賀 45.9	佐賀 45.7	佐賀 41.1	佐賀 44	佐賀 39.4
2位	福岡 35.6	佐賀 37.4	福岡 41	佐賀 39.9	福岡 41.4	佐賀 41.4	福岡 41.4	鳥根 40.6	和歌山 42.6	和歌山 41.6	和歌山 43.9	和歌山 41.7	福岡 41.5	福岡 40.4	和歌山 41.2	福岡 40.1	和歌山 39.3	広島 38.4	和歌山 36.8	和歌山 36.8
3位	大阪 34.2	広島 33.8	広島 38	広島 39.8	和歌山 40.5	和歌山 40.6	広島 39.9	福岡 40.5	徳島 40.3	山口 41.6	福岡 43	福岡 40.1	山口 41.4	徳島 39.8	福岡 40.2	愛媛 37.7	高知 38.1	和歌山 37.1	広島 35.4	愛媛 36.4
4位	和歌山 33.8	大阪 33.2	大阪 37.8	福岡 38.7	徳島 39.5	広島 40.3	和歌山 39.6	広島 39.2	福岡 39.8	福岡 41.4	山口 38.3	広島 39.9	和歌山 39.9	山口 39.4	広島 38.2	長崎 37.1	長崎 37.5	愛媛 37	福岡 35.1	福岡 35.2
5位	広島 33	和歌山 32.3	和歌山 36.6	鳥根 38.5	広島 39.4	大阪 39	山口 38.4	愛媛 38.9	広島 39.6	広島 39.9	大阪 37.7	山口 39.7	山梨 38.2	広島 37.7	鳥取 37.2	広島 36.9	福岡 37.3	福岡 36.8	愛媛 34.9	鳥根 34.6
6位	徳島 31.4	鳥取 31.6	山口 36.3	大阪 37.4	大阪 37.1	徳島 37.9	大阪 37.6	山口 38.9	愛媛 38.8	長崎 38.9	広島 37.6	奈良 39.4	鳥根 38.1	和歌山 37.6	大分 36.9	鳥根 36.8	愛媛 36.7	鳥根 36.6	山口 34.4	徳島 33.9
7位	高知 30.6	愛媛 31.6	長崎 35.4	山口 36.6	鳥根 35.7	愛媛 37.8	大分 37.3	大阪 38.4	大阪 38	愛媛 37.9	山梨 37.1	鳥取 38.9	広島 38.1	高知 36.2	鳥根 36.2	和歌山 35.9	山口 36.1	大分 36.6	大分 34.2	高知 33.9
8位	鳥取 30.5	山口 31.2	兵庫 34.5	徳島 35.7	山口 35.7	兵庫 36.1	愛媛 36.8	徳島 37.9	高知 36.4	高知 37.7	徳島 36.4	徳島 37.7	愛媛 37.4	大阪 34.9	徳島 36.2	高知 35.5	徳島 35.9	高知 35.6	長崎 34	山口 33.7
9位	山口 30.4	兵庫 31.2	山梨 33.9	高知 35.7	兵庫 34.7	鳥根 36	山梨 36.4	和歌山 35.8	山口 35.8	大阪 37.2	大分 36.3	大分 37.7	徳島 37	愛媛 34.8	高知 35.8	山口 34.8	鳥根 35.1	鳥取 35	鳥根 33.9	広島 33.4
10位	兵庫 29.6	山梨 30.7	岡山 33.6	兵庫 34	大分 33.3	山口 34.8	鳥根 36.2	大分 35.6	兵庫 35.5	徳島 36.6	高知 35.9	山梨 37.1	熊本 36.7	鳥根 34.6	山口 35.7	大阪 34.6	大分 33.8	長崎 33.5	高知 33.8	山梨 32.9

下線：中国・四国・九州地域に位置する県。～1994年：ICD9, 1995年～：ICD10.



a. 日本赤十字社 初回供血者【2000年以前】  
 1995.1-2000.12 N=3,485,648  
 Intervirology 47:32-40, 2004.



b. 日本赤十字社 初回供血者【2000年以後】  
 2001.1-2006.12 N=3,748,422  
 Intervirology 54(4):185-195, 2011.

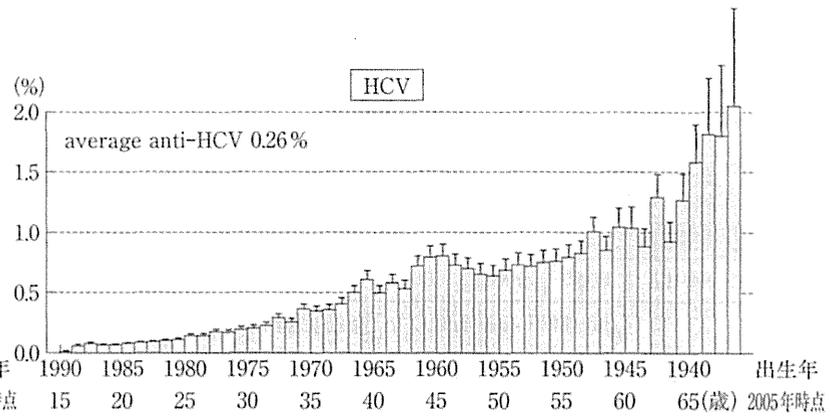
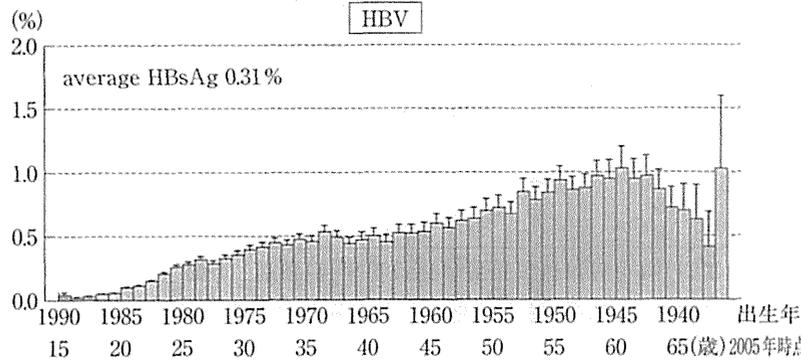


図4 初回供血者集団における年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率と HCV 抗体陽性率

## 6 肝炎ウイルス持続感染の自然史 —HCVキャリア, HBVキャリア—

肝炎ウイルス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である。HCVキャリア、HBVキャリアの長期観察資料を基に、数理疫学的手法(Markov確率モデル)を用いて病態推移を推定した成績を示す(図5)。

献血を契機に見いだされたHCVキャリア1,018例を長期観察した資料を用いた解析<sup>8)</sup>では、治療介入しなかった男性の場合、40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22.8%、ウイルス自然消失は3.2%と推定された。一方、抗ウイルス治療介入をした場合には、同累積肝発癌率は9.3%と推定された。

また、病院受診したHBVキャリア742例(平均観察期間8.0年、5,632unit)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群938例(13,603unit)では、HBe抗原からの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着いているのは42.6%と推定され、多様な病態が混在

することが指摘された。

これらの成績は、適切な時期に適切な治療介入が必要であることを示しているとともに、特にHBV持続感染者の場合、継続的な受診が重要と示唆される。

### おわりに

C型肝炎の治療については、ウイルスの酵素活性に直接作用するDAAの一種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えており、これらのDAAが近年中に導入された後には、これまで難治性とされた遺伝子型のキャリアに対する著効率が改善されることとなり、発癌抑制効果がさらに高くなることが予想される。

我が国の肝炎・肝癌対策としては、肝炎ウイルス検診の推進のみならず、治療導入に至っていないウイルスキャリアに対する受診勧奨の強化、さらに適切な治療導入が行われるための継続受診の勧奨などの対策にも重点を置くことが重要となってきた。必要に応じて医療費助成制度を利用できることから、感染が判明した場合には必ず肝臓専門医による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をかかりつけ医と連携して行うことが、肝癌発症を予防し、肝癌死亡をさらに減少させることにつながるといえる。

### 文 献

- 1) 平成24年(2012年)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/kakutei12/]
- 2) Yoshizawa H, Tanaka J: International Kilmer Conference Proceedings, vol 8, p247-264, 2004.
- 3) 日本肝癌研究会: 第5~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) 肝癌死亡の地理的分布, 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.
- 5) 平成24年人口動態統計 VITAL STATISTICS2012, 上巻 厚生労働省大臣官房統計情報部編, 一般財団法人厚生労働統計協会, 2012.
- 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) 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(4): 185-195, 2011.
- 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: 378-386, 2003.

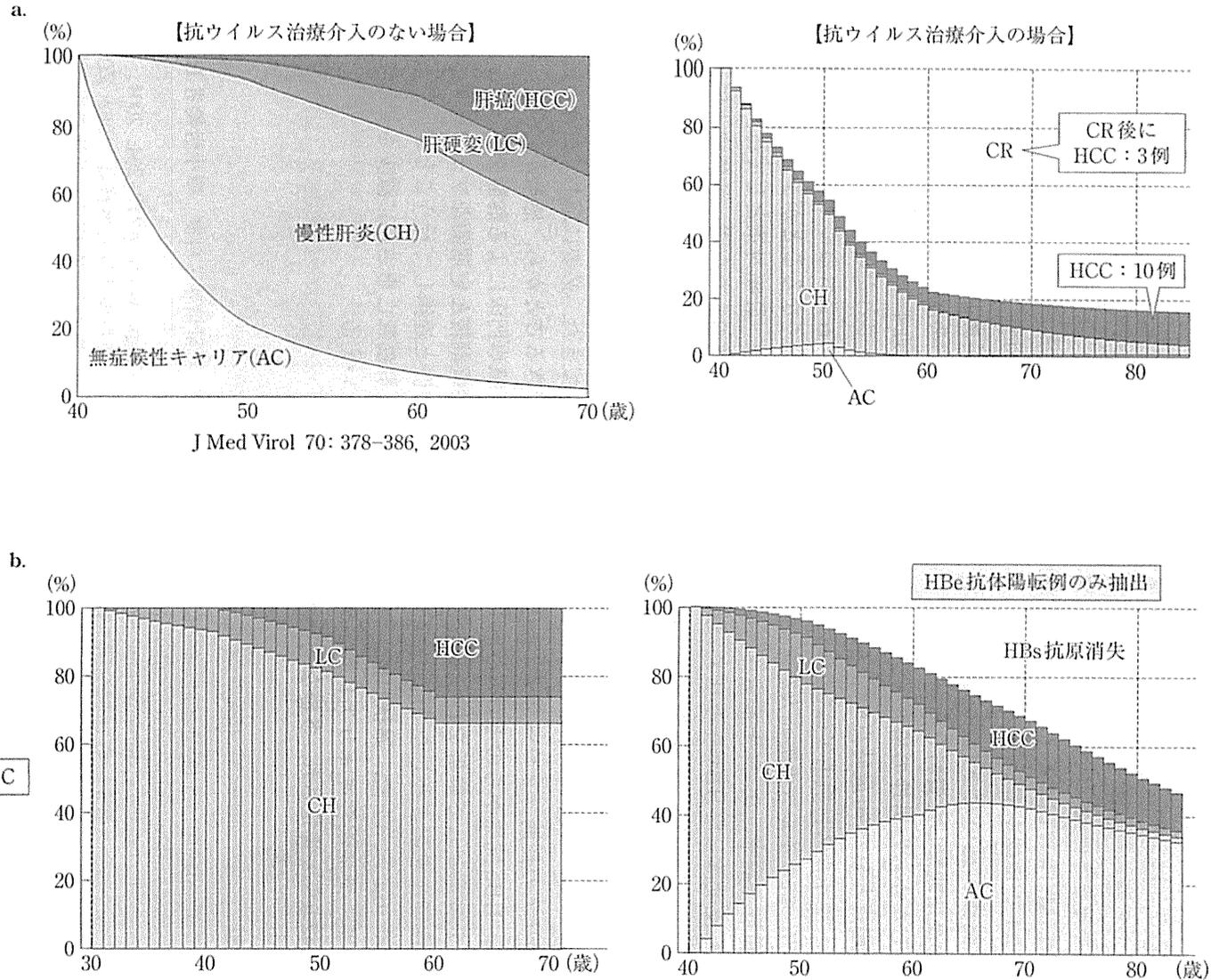


図5 MarkovモデルによるHCVキャリア(a), HBVキャリア(b)の病態推移(男性)  
(厚生労働省 肝炎等克服政策研究事業‘急性肝炎を含む肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究’班)

診 断 と 治 療 [第 101 卷・第 9 号] 別 刷

2013 年 9 月 1 日 発行

発 行 所 株 式 診 断 と 治 療 社  
会 社

---

# 病診連携の重要性

- ◎肝炎ウイルス検査
- ◎コーディネーター
- ◎病診連携
- ◎連携バス
- ◎循環型医療連携

Author えぐちゆういちろう\*  
江口有一郎\*

\*佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学

## Headline

1. ウイルス性肝疾患の診療に病診連携が必須である。
2. ウイルス性肝疾患の疾病管理の理想は“受検”“受診”“受療”がシームレスに進むことである。
3. 肝炎治療コーディネーターの役割としては、“受検”“受診”“受療”を円滑に進めるための潤滑油と期待されている。

## はじめに

ウイルス性肝疾患の日常診療は、一般の診療機関、いわゆるかかりつけ医で行われるが、診断や治療方針の決定、さらに抗ウイルス治療が行われるときには、かかりつけ医と肝臓専門医の診療連携に基づき個々の症例において最適な判断がなされることが必要であり、現在、国内では多くの抗ウイルス治療症例への治療費助成が行われている。

肝臓専門医は全国に5,188名(2012年4月現在)が認定されており、認定施設は379施設、拠点病院として全国70施設が指定されている。一方、かかりつけ医としての一般診療所が99,547施設、一般病院は全国に7,528施設あり(厚生労働省医療施設調査, 2011年10月1日現在), ウイルス性肝疾患の診療は基本的には一般の診療所や病院で行われ、専門的な検査や治療が実施される際に、専門医や専門医療機関が紹介される、いわゆる“循環型”の病診連携が行われる(図1)。したがって、かかりつけ医と専門医、専門医療機関がお互いの役割を十分に理解し、さらに患者にも理解していただく診療のスタンスが必要である<sup>1,2)</sup>。

## 各都道府県の病診連携を進めるための現状

ウイルス性肝疾患が一般集団から拾い上げられ、精密検査、専門的な治療、そして治癒(社会復帰)へと進むシステムは、図2のように示される。つまり“受検”“受診”“受療”がシームレスに進むことがウイルス性肝疾患の疾病管理の理想である。いまだ肝炎ウイルス検査を未受検の一般集団が、住民健診や職場健診、人間ドックで肝炎ウイルス検査を“受検”し、HBs抗原やC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus; HCV)抗体の陽性が指摘され、陽性者は、検査を行った医療機関の医師や健診機関の保健師、肝炎コーディネーター等から精密検査の必要性の説明を受け、精密検査を“受診”する。そしてC型肝炎であれば、ウイルス量やセロタイプなどのウイルス学的な評価、さらに腹部超音波検査や場合によっては肝生検などによってインターフェロン(interferon; IFN)を含む抗ウイルス治療の必要性が検討される。その結果、抗ウイルス治療が実施されることが決まれば、専門医療機関で抗ウイルス治療を“受療”する。その3ステップが機を逸することなく進むことで