

文献

- 1) Hepatitis B. WHO. Media centre. Fact sheet No 204. Updated June 2014.
- 2) Yang Baoping. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008.
- 3) Koyama T, et al: Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. In: Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn, p141-151, Elsevier B.V., 2006.
- 4) 平成 25 年(2013 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/kakutei13/>]
- 5) Perz JF, et al: The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 45: 529-538, 2006.
- 6) 妊婦集団における肝炎ウイルス感染(HBV/HCV)状況調査. 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 研究報告書, p35-38, 2012.
- 7) Do SH, et al: High prevalence of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province, Vietnam. Hepatol Res 45: 259-268, 2015.
- 8) Yamada H, et al: Seroprevalence, genotypic distribution and potential risk factors of hepatitis B and C virus infections among adults in Siem Reap, Cambodia. Hepatol Res 45: 480-487, 2015.
- 9) Sato T, et al: Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitter vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan. Hepatol Res 44(10): E181-188, 2014.

V 各論 C型肝炎

日本におけるC型肝炎の疫学—国際比較—

Hepatitis C virus infection, its burden and countermeasures
from the epidemiological point of view

田中純子¹ 相崎英樹² 内田茂治³

Key words : 肝臓死亡の動向, HCV抗体陽性率の変遷, 初回供血者,
感染を知らないままのHCVキャリア

V

各論
C型肝炎

1 我が国の肝炎対策をめぐる変遷

C型肝炎ウイルス(HCV)は、現在ウイルス肝炎の病因ウイルスとして確認されている5種類のうち、最後に見つかったウイルスである。HCVは感染したヒトの血液に見いだされることから、血液を介して感染し、持続感染を起因として高率に肝臓を惹起することが知られている。C型肝炎ウイルスが見いだされて以後の様々な肝炎・肝臓対策の変遷を図1に示す。

1989年に初めて米国のHoughtonらによりHCV遺伝子の一部がクローニング¹⁾された後、我が国では世界に先駆けて輸血用血液のスクリーニングとしてC100-3抗体²⁾による検査を同年から開始し、感染予防対策を講じている。1992年2月には、より精度の高い³⁾第二世代のHCV抗体測定系(HCV passive hemagglutination: HCV PHA法)を導入し輸血後C型肝炎の発生は急激に減少⁴⁾した。また、1999年10月からは核酸増幅検査(nucleic acid amplification test: NAT)を導入したことにより、以後2013年までの同発生数は数例⁵⁾にとどまり、我が国では輸血に伴うHCV感染はほぼ駆逐されたといえる

状況となっている⁶⁾。

WHO(World Health Organization)は1992年以前の輸血後肝炎の主な原因はC型肝炎ウイルスであったことなどを報告⁷⁾しているが、我が国のように、精度の高い検査法を次々に輸血用血液のスクリーニングに導入し、施策として肝炎ウイルス感染予防対策を講じることにより、急速にHCV感染を封じ込めた国はそう多くはない。

1990年代はHCV関連抗体の検出系の開発と普及が進み、献血者集団だけでなく地域住民を対象とした肝炎ウイルス検査や調査、また病院内における検査などが広く行われるようになり、大規模な疫学研究や臨床病理学的な研究が多々報告され徐々に肝炎ウイルス感染状況が明らかになった。

2000年代に入ると、検査方法や検査手順が整理されたこと、抗ウイルス療法などの治療法や診断技術が進歩したことなどを背景に、40歳以上の住民を対象とした肝炎ウイルス検査(節目・節目外検診)が2002年度から5カ年計画で実施された。約800万人がC型肝炎ウイルス検査を受け、5年経過後も引き続き保健所での検査や健康増進事業による検査など、公費補

¹Junko Tanaka, ²Hideki Aizaki, ³Shigeharu Uchida: ¹Department 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 ²Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases 国立感染症研究所 ウイルス第二部 ³Central Blood Institute, Japanese Red Cross Society 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

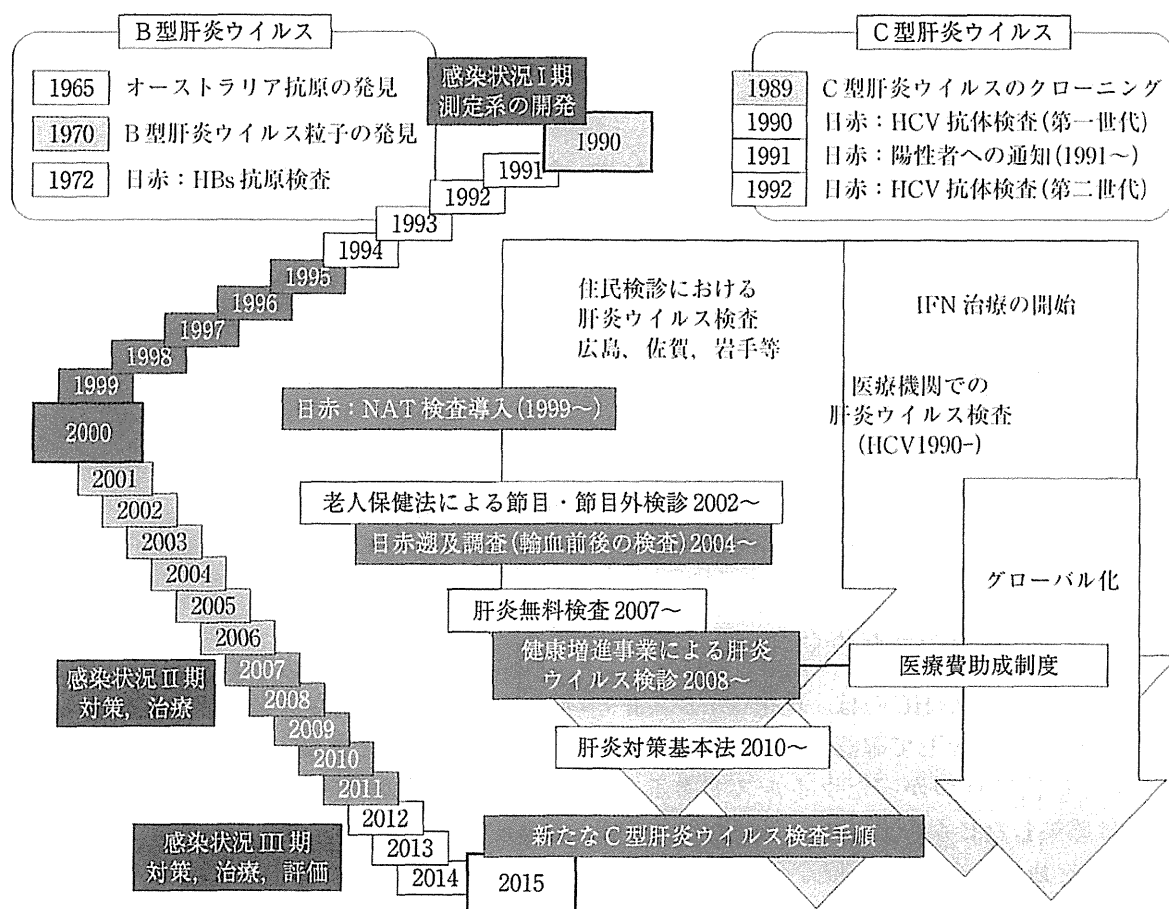


図1 肝炎対策をめぐる変遷

助を伴った検査が行われている。

2010年には、世界に類をみない「肝炎対策基本法」が施行され、医療費助成制度や各都道府県での肝炎拠点病院の設置など、【検査、診断、治療】を見据えた肝炎・肝がん対策が進められている。

2 肝臓死亡の年次推移とその成因、諸外国の状況

我が国の肝臓による死亡の推移⁹⁾をみると(図2-a), 1950年代に人口10万人あたり10人前後であった死亡率は、1970年代に急増し2002年にはピーク(人口10万あたり27.5人)を示した。男性の肝臓死亡率は女性のほぼ2倍を示し2002年以後に減少傾向、女性では遅れて2010年以後に減少傾向を示している。最新の資料では悪性新生物「肝」(肝および肝内胆管)による死

亡数は2013年：30,175人(男性19,816人、女性10,359人)と、前年2012年30,690人より微減している。

我が国の肝臓の成因の推移について、厚労省研究班で推定している割合を肝がん死亡率と併記して図2-bに示す。1977年では肝臓死亡の約41%がHBVに起因すると考えられたが、その割合は減少し1985年には約25%、1992年には約17%、2005年には約15%と推定されている。一方、HCVによる肝臓は1992年には76%、2007年には65%と推定され、その割合は減少しているものの依然として肝細胞癌死亡の多くはHCVによる持続感染に起因している。

諸外国の肝臓の成因については、システムレビュー(2006年)により推定されたHBVおよびHCV感染の肝臓への寄与割合⁹⁾をWHOの地域区分別に示す(図3)。全体では、HBVとHCV感染の肝臓への寄与はそれぞれ53%、25

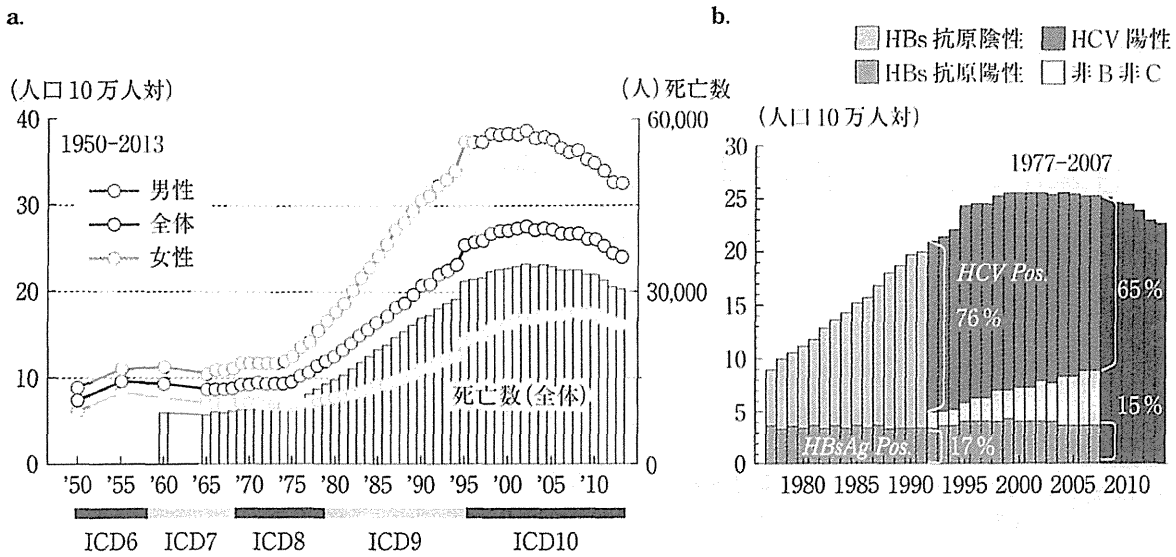
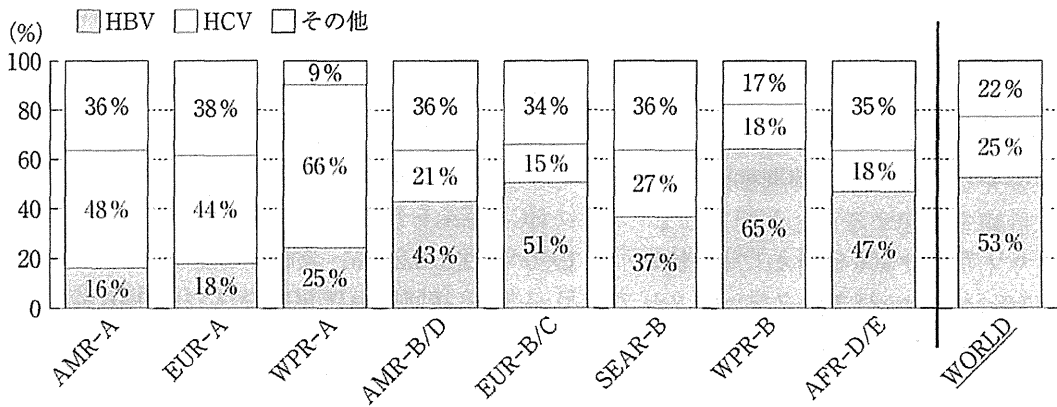


図2 我が国における肝臓による死亡の推移(a)と成因別に見た肝細胞癌(b)(厚労省肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班)



- AMR-A (United States)
- EUR-A (Germany, Italia, Spain, Greece)
- WPR-A (Japan, Singapore)
- AMR-B/D (Brazil, Peru, Mexico)
- EUR-B/C (Russia, Turkey)
- SEAR-B (Indonesia, Thailand)
- WPR-B (China, Mongolia, South Korea, Taiwan)
- AFR-D/E (Ethiopia, Gabon, Gambia, Kenya, Mali, Nigeria, Senegal, South Africa, Zimbabwe)

図3 WHO地域区別に見たHCCへのHBVおよびHCV感染の推定寄与割合 (文献⁹⁾より作成)

%と、HBVの寄与が大きいと推定されているが、日本(WPR-A地域)は、AMR-A, EUR-A地域(米国, ドイツなど欧州)と同様、HCV感染の寄与が66%と、HBV感染の寄与よりも大きい。一方、日本以外の他のアジア地域(WPR-B)では、逆にHBV感染の肝臓への寄与が大きく65%と推定されている。近年導入が進んでいるHCVに対するDAA薬は、肝臓死亡減少へ

の効果からみると、欧米や日本において期待できると考えられる。

諸外国のHCVキャリア率およびHCV genotypeの分布については、アメリカ疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC, Atlanta, USA)およびWHOによる調査成績から引用して図4に示す。2011年時点の成績が得られていない地域があるが、

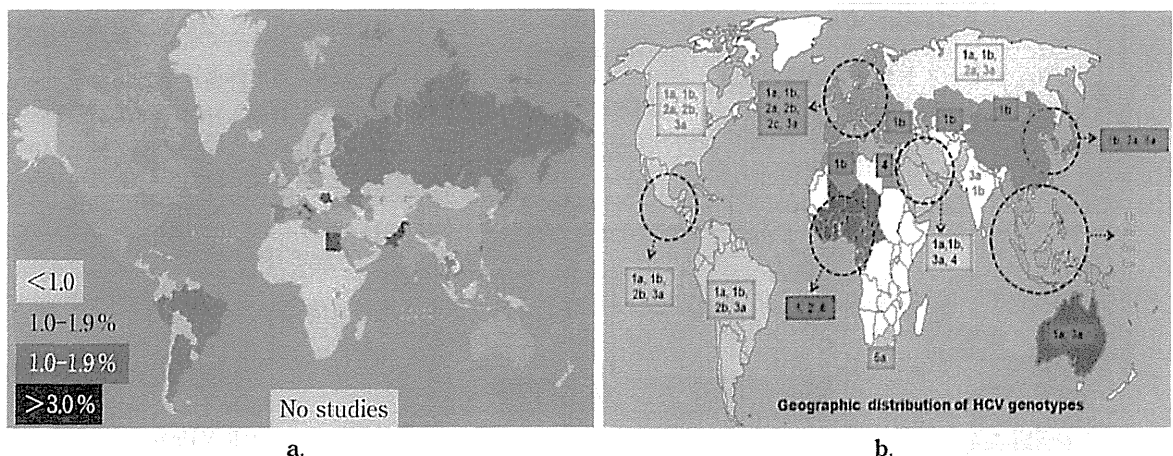


図 4-a Prevalence of chronic hepatitis C infection, 2011 ^{*1}

図 4-b Distribution of hepatitis C virus genotype, 2011 ^{*2, *3}

HCV exposed cases: 3 % of world population

Persistently HCV infected cases: 130–150 million ^{*3}

Worldwide geographic distribution of HCV genotypes.

^{*1}Centers for Disease Control and Prevention. [http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c] (Reproduced from Alberti and Negro. Liver International 31, suppl 2(2011): 1-3)

^{*2}WHO: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Updated April 2014.

^{*3}Hussain Z: Genomic heterogeneity of hepatitis viruses (A–E): role in clinical implications and treatment. In: Practical Management of Chronic Viral Hepatitis (ed by Serviddeo G), InTech, Rijeka, 2013.

HCV キャリア率が 3 % を超えて高い値を示しているのはエジプト、パキスタン、イタリアなどであり、ついで南アメリカ、ベトナム、ロシアが高い値を示している。

3 初回供血者集団における年齢階級別および地域別にみた HCV 抗体陽性率

一般集団における HCV の感染状況、特に自身が HCV 感染に気づいていない HCV キャリアを把握するために、2000 年以後に得られた大規模集団における成績を図 5 に示す。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の 2001–06 年(6 年間)の 3,748,422 人および、2007–11 年(5 年間) 2,720,727 人の初回供血者集団の資料から日本赤十字の協力のもとに厚労省疫学研究班が算出したものである。

2001–06 年の初回供血者集団全体の HCV 抗体陽性率は 0.26 % (95 % 信頼区間: 0.25–0.27 %,

男性: 0.29 %, 女性: 0.23 %) であり、2007–11 年の初回供血者集団全体では 0.16 % (95 % 信頼区間: 0.16–0.17 %, 男性: 0.19 %, 女性: 0.13 %) と後者が低い値を示した。コホート効果により低年齢集団の低い HCV 抗体陽性率が高年齢集団にスライドすることにより、全体での HCV 抗体陽性率が低下したと考えられる。

年齢階級別にみると(図 5-a), いずれの時期の集団も、年齢階級が高い集団では HCV 抗体陽性率が高いという同様の傾向があるが、出生年が同じであっても 2007–11 年初回供血者集団の HCV 抗体陽性率は前者と比べて低い値を示していた。初回献血者は、自身がこれまで検査を受けたことがなく感染に気づいていないまま初めて献血を行った集団である。2007–11 年に献血を行った集団の HCV 抗体陽性率が 2001–06 年に献血を行った集団よりも低下した理由は、この時期に肝炎ウイルス検査を受ける機会が増え、感染者が選択的に献血に来なくなったこと、あるいは献血時の問診の強化により感染リスク

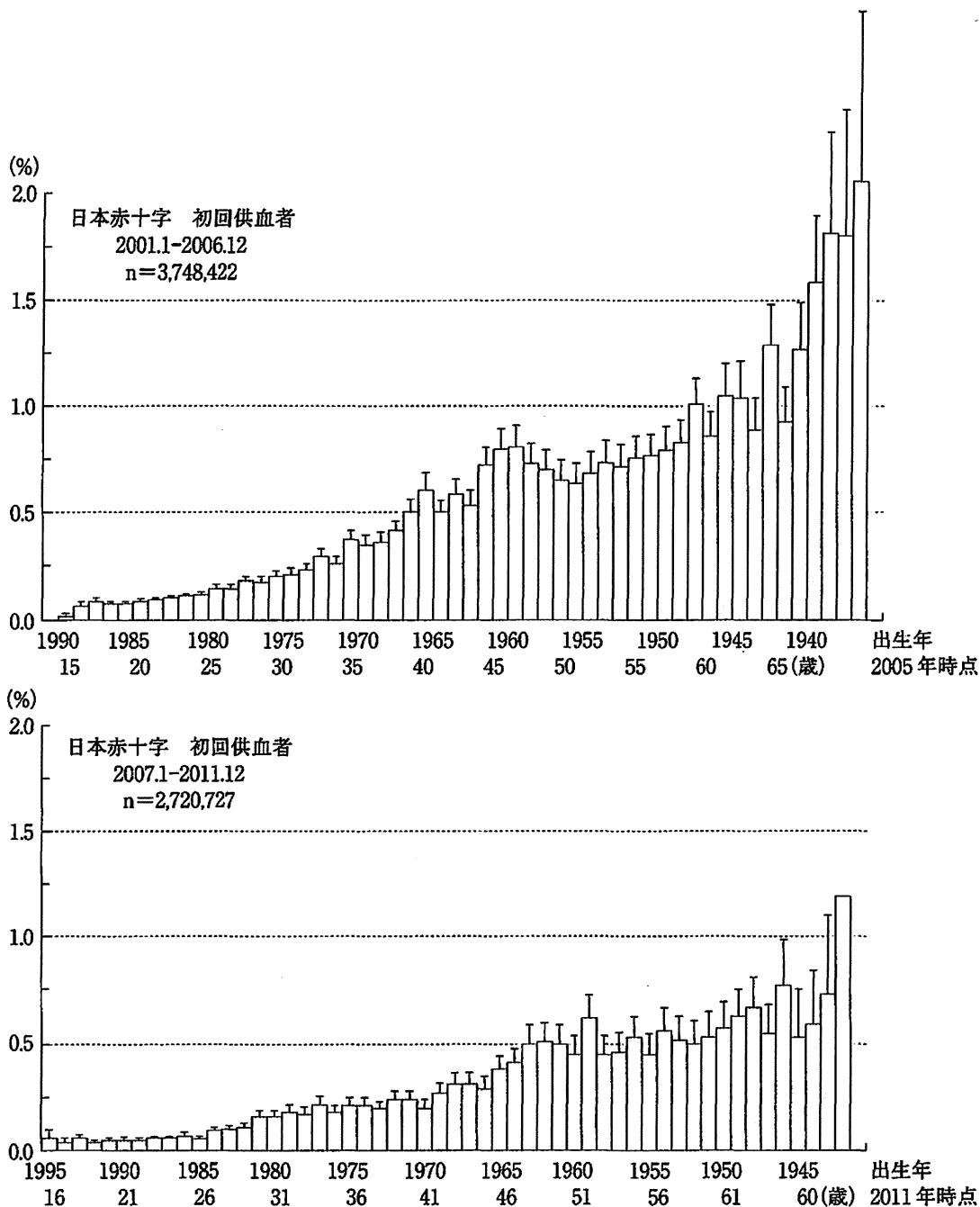


図5-a 初回供血者集団における年齢階級別に見たHCV抗体陽性率

上図：Intervirolgy 54(4): 185-195, 2011. より改変.

下図：田中純子：平成26年度厚生労働科学研究費補助金 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」班報告書, 2015. より引用.

の高い集団が選択的に献血をできなかったことなどが考えられる。いずれにしても感染を知らないまま社会に潜在するHCVキャリアが減少したことを示していると推察される。

全国を8つの地域に分割して年齢階級別に算

出したHCV抗体陽性率をみると(図5-b), 2001-06年の初回献血者集団では、肝臓好発年齢である50-60歳代の陽性率がいずれの地域でも高く、特に近畿以西の西日本地域において高い傾向がみられる。一方、2007-11年の初回献血者

V

各論

C型肝炎

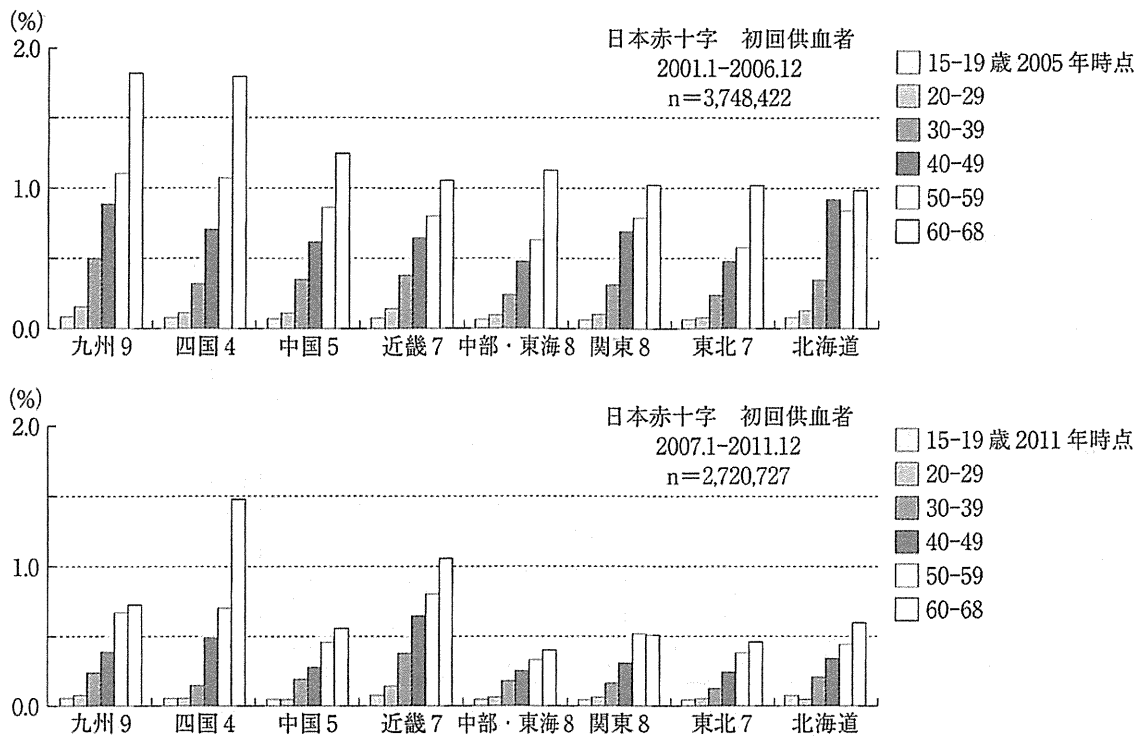


図 5-b 初回供血者集団における地域別に見た HCV 抗体陽性率

集団では、四国地域を除くと、いずれの地域もすべての年齢階級において HCV 抗体陽性率が低下しており、50-60 歳代の HCV 抗体陽性率に地域ごとの相違が認められない。前述した理由から考えると、四国地域の 50-60 歳代は肝炎ウイルス検査の機会が他の地域より少なかった可能性が示唆され、検査の普及が課題といえる。

上記の成績から考えると、自身が感染を知らないまま社会に潜在する HCV キャリアの数は、2005 年時点と比較して 2011 年時点にはかなり減少したことが推定される。これは、1990 年代後半から 2000 年代にかけて、節目検診や無料検査の実施などにより様々な肝炎ウイルス検査の機会(診療、手術時における肝炎ウイルス検査など)が増加したこと、行政・医師会などによる啓発活動の普及により肝炎ウイルス感染の知識が浸透したことが理由であると考えられる。

肝炎ウイルス検査が普及し、感染者の掘り起こしが進んできていることから、次の肝炎・肝癌対策の焦点は、受診率の向上と適切な受療、そして健康管理を含んだ継続受診の推進といえる。

4 都道府県別に見た肝癌死亡率

人口動態統計による肝癌(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)の高い都道府県上位 10 県(1993-2013)と、肝癌による死亡数の多い都道府県上位 10 県(1996-2013)を表 1 に示す。

人口 10 万人あたりの肝癌死亡率の高い県はこの 20 年間にわたり、大阪以西の西日本に位置する都道府県がほとんどを占める。佐賀県は 1993 年以降最も高い肝癌死亡率を示し続けているが、大阪府は徐々に 10 万人あたりの死亡率が低下し順位を下げ、逆に愛媛県は徐々に順位を上げている。福岡県、広島県、鳥取県、島根県、和歌山県などは増減があるものの依然として死亡率が高く上位に位置している。

一方、人口規模の多い都道府県では肝癌死亡率が低い場合でも肝癌死亡実数は多くなる。肝癌死亡数の多い都道府県上位をみると、人口規模の大きい都市部が占めており、前述の大阪府は肝癌死亡率が減少したが死亡実数は全国 2 位と、肝炎患関連患者の実数は全国的にみても多

表 1-a 肝癌(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)の高い都道府県

人口動態統計 1993-2013
-1994年: ICD9
1995年-: ICD10

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1位	佐賀	福岡	佐賀	和歌山	佐賀	福岡	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	佐賀
2位	福岡	佐賀	福岡	佐賀	福岡	佐賀	福岡	鳥根	和歌山	和歌山	和歌山	和歌山	福岡	福岡	和歌山	福岡	和歌山	福岡	和歌山	福岡	鳥根
3位	大阪	広島	広島	広島	和歌山	和歌山	広島	福岡	徳島	山口	福岡	福岡	山口	徳島	福岡	愛媛	高知	和歌山	広島	愛媛	山口
4位	和歌山	大阪	大阪	福岡	徳島	広島	和歌山	広島	福岡	福岡	山口	広島	和歌山	山口	広島	長崎	長崎	愛媛	福岡	福岡	愛媛
5位	広島	和歌山	和歌山	鳥根	広島	大阪	山口	愛媛	広島	広島	大阪	山口	山梨	広島	鳥根	広島	福岡	福岡	愛媛	鳥根	福岡
6位	徳島	鳥取	山口	大阪	大阪	徳島	大阪	山口	愛媛	長崎	広島	奈良	鳥根	和歌山	大分	鳥根	愛媛	鳥根	山口	徳島	広島
7位	高知	愛媛	長崎	山口	山口	愛媛	大分	大阪	大阪	山梨	山梨	鳥取	高知	高知	鳥根	和歌山	山口	大分	大分	高知	大分
8位	鳥根	山口	兵庫	徳島	山口	兵庫	愛媛	徳島	高知	高知	徳島	徳島	愛媛	大阪	徳島	高知	徳島	高知	長崎	山口	鳥取
9位	山口	兵庫	山梨	高知	兵庫	鳥根	山梨	和歌山	山口	大阪	大分	大分	徳島	愛媛	高知	山口	鳥根	鳥取	鳥根	広島	和歌山
10位	兵庫	山梨	岡山	兵庫	大分	山口	鳥根	大分	兵庫	徳島	高知	山梨	熊本	鳥根	山口	大阪	大分	長崎	高知	山梨	高知
	29.8	30.7	33.6	34	33.3	34.8	36.2	35.6	35.5	36.6	35.9	37.1	36.7	34.6	35.7	34.6	33.8	33.5	33.8	32.9	31.4

下線: 中国・四国・九州地域

V
各
論

表 1-b 肝癌(肝および肝内胆管の悪性新生物)による死亡数の多い都道府県

人口動態統計 1996-2013: ICD10

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	
1位	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	大阪	東京
2位	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	東京	大阪
3位	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	福岡	神奈川	福岡	神奈川	
4位	兵庫	兵庫	兵庫	兵庫	兵庫	兵庫	兵庫	兵庫	兵庫	兵庫	兵庫	兵庫	神奈川	兵庫	神奈川	福岡	神奈川	福岡	
5位	神奈川	神奈川	神奈川	神奈川	神奈川	神奈川	神奈川	神奈川	神奈川	神奈川	神奈川	神奈川	兵庫	神奈川	兵庫	兵庫	兵庫	兵庫	
6位	愛知	愛知	愛知	愛知	愛知	愛知	愛知	愛知	愛知	愛知	埼玉	愛知	愛知	愛知	愛知	愛知	愛知	愛知	
7位	埼玉	北海道	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	埼玉	
8位	千葉	埼玉	北海道	千葉	北海道	北海道	千葉	千葉	北海道	千葉	北海道	北海道	北海道	北海道	北海道	北海道	北海道	北海道	
9位	北海道	千葉	千葉	北海道	千葉	千葉	北海道	北海道	千葉	北海道	千葉	千葉	千葉	千葉	千葉	千葉	千葉	千葉	
10位	広島	広島	広島	広島	広島	広島	広島	広島	広島	広島	広島	広島	広島	静岡	広島	広島	広島	広島	
全国	32,175	32,359	33,433	33,816	33,981	34,311	34,637	34,689	34,510	34,268	33,662	33,599	33,665	32,725	32,766	31,875	30,600	30,175	

C
型
肝
炎

いと推測される。

肝癌死亡数の多い都道府県上位 10 位までの死亡総数は全国死亡数の約半数にあたることから、肝癌死亡率の多寡だけでなく、人口規模や肝癌死亡数あるいは肝炎ウイルスキャリア数に応じた対策を講じることも必要と考えられる。

いずれの都道府県においても、人口規模に応じた医療機関や肝臓専門医の数が十分ではない場合には、適切な受診や受療が円滑に進むよう、より綿密な肝疾患診療連携を構築することが大事である。

これまで国および自治体で行われてきた肝炎

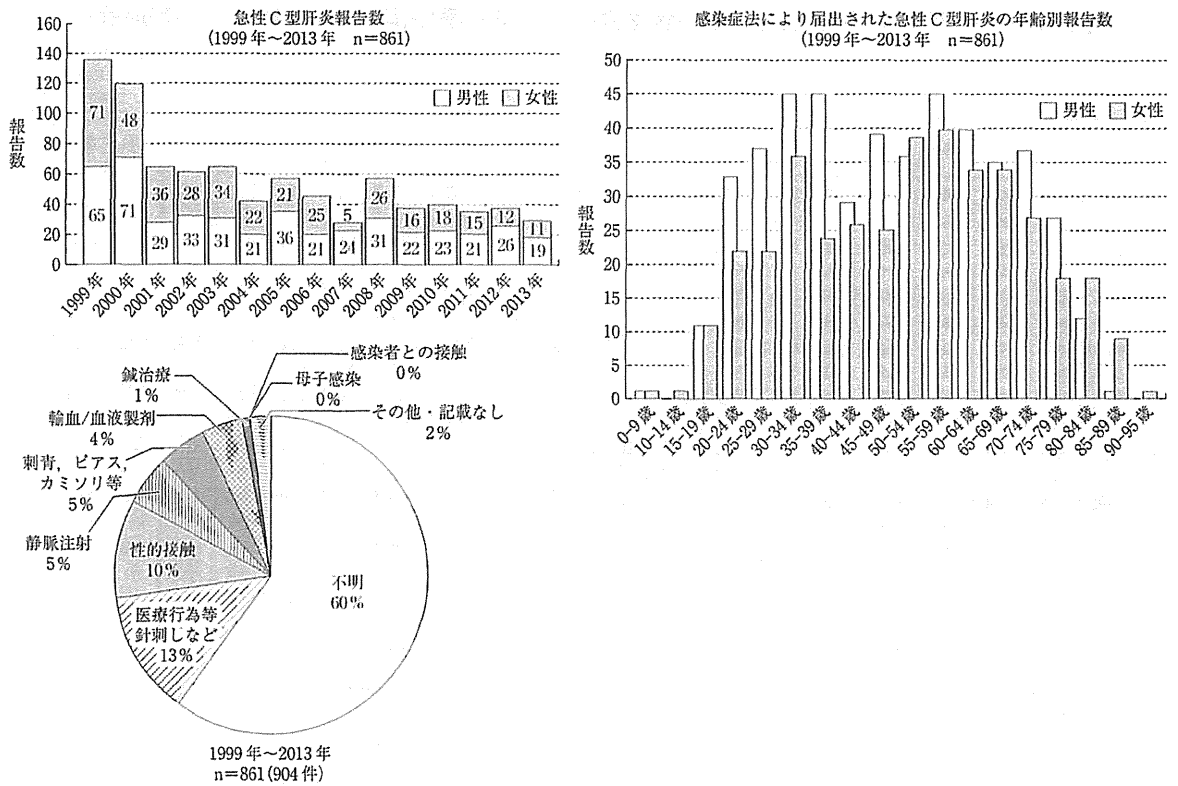


図6 感染症法により届出された急性C型肝炎の解析(1999-2013)
急性C型肝炎の60%は感染原因不明

対策と新薬の導入がどの程度、肝癌死亡率の減少に寄与するのかについて、ここ数年の動向が興味深い。

5 HCV新規感染について

HCV感染の主な原因であった輸血のリスクがほぼ駆逐されて以後、これまでの血清疫学的調査により我が国の水平感染および母子感染によるHCVキャリアの新たな発生はほとんど認められないことが明らかとなっている。治療効果の高い抗ウイルス薬の導入に伴い、さらにHCVキャリア数は減少していくことが期待されている。しかし、血液透析のように感染のリスクが一般集団よりも 10^2 倍程度高い¹⁰⁾ことがわかっている集団や、グローバル化や社会構造の変化などに伴い新たな感染のリスクが生じる可能性もあることから、定期的な感染動向調査や疫学調査は引き続き行うことが重要である。

国の感染症サーベイランスへの届け出義務が

ある急性C型肝炎の報告¹¹⁾(1999-2013)を紹介する(図6)。急性C型肝炎報告数は年間約30-70例であり、急性C型肝炎の60%は感染原因が不明である。また、女性50歳代での報告数が他の年代よりも多いことが示されている。この10年間余の傾向からみると、急性C型肝炎の報告数は年々減少しているが、その理由はHCV感染の減少を反映しているのか、感染症サーベイランスへの届け出洩れの可能性があるのか、さらに検討が必要である。

厚労省肝炎疫学研究班で行っている新規感染率の疫学調査成績および診療報酬を用いた解析から推定した頻度を考慮すると、不顕性および顕性あわせて年間700-2,000例のHCVの感染者が発生しているとも危惧される¹²⁾ことから、感染予防対策の継続と同時に、サーベイランスの届け出義務の徹底と届けられた感染原因の解析が、我が国のHCV感染拡大を未然に防ぐための課題といえる。

おわりに

我が国では肝炎ウイルス感染予防対策をいち早く導入し、「肝炎対策基本法」を基とした肝炎ウイルス検査や医療費助成、肝炎拠点病院の設置など、【検査、診断、治療】を見据えた肝炎・肝癌対策を進めてきた。

肝炎ウイルス検査が普及し感染者の掘り起こしが進んだことにより、感染を知らないまま社会に存在しているHCVキャリア数は減少していると推定される。また、HCV新規感染は低率であり新たなHCVキャリアの発生が起こっていないこと、コホート効果により全体のHCVキャ

リア率が低下したことなどが明らかとなった。

肝炎・肝癌対策の焦点は、見いだされたHCVキャリアの医療機関受診率の向上と適切な受療、そして健康管理を含んだ継続受診の推進である。近年、ウイルス排除率の極めて高い抗ウイルス薬などが次々認可されている中で、効果的な肝炎・肝癌対策をさらに実施していくためには、肝疾患患者を適切な治療と受療に導くための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となってくる。医師会や行政、大学、病院、そして肝炎コーディネーターのそれぞれの役割が期待されている。

文 献

- 1) Choo QL, et al: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-born non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-362, 1989.
- 2) Kuo G, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364, 1989.
- 3) Japanese Red Cross Hepatitis Research Group: The predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia. *Vox Sang* 65: 199-203, 1993.
- 4) 日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班：輸血後ウイルス肝炎の現状1993-1995. 研究報告書, p7-14, 1993-1995.
- 5) 内田茂治：平成25年度厚生労働科学研究費補助金 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」班報告書, 2014.
- 6) Tani Y, 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* 102(4): 285-293, 2012.
- 7) World Health Organization: Hepatitis C. (Global Alert and Response, 2002). World Health Organization, Geneva, 2002. [<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>]
- 8) 平成25年(2013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/kakutei13/>]
- 9) Perz JF, et al: The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 45: 529-538, 2006.
- 10) 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.
- 11) 相崎英樹：平成26年度厚生労働科学研究費補助金 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」班報告書, 2015.
- 12) 田中純子：平成26年度厚生労働科学研究費補助金 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」班報告書, 2015.

V

各
論C
型
肝
炎

第2章 わが国における肝がんの動向

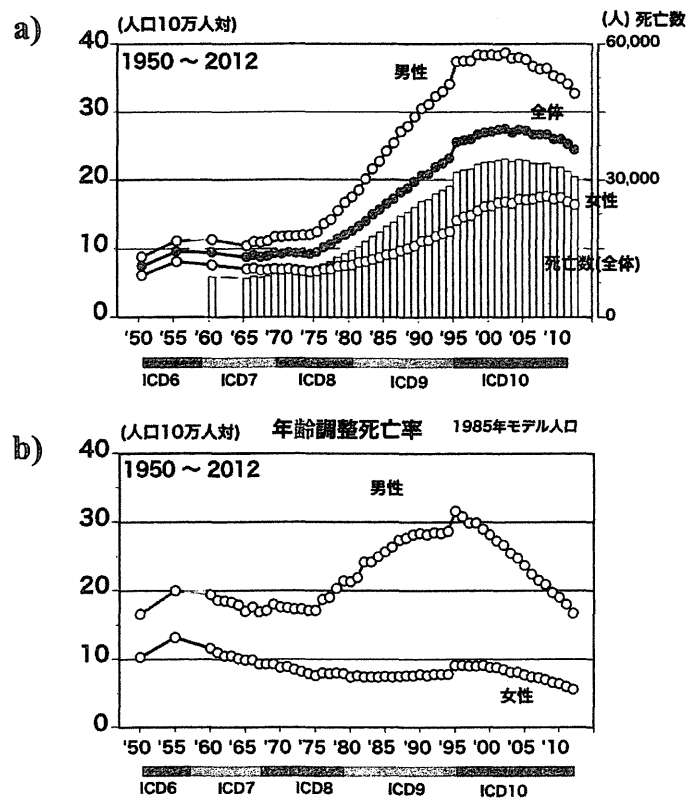
はじめに

わが国における疾患別の死亡者数は、1981年以降は悪性新生物が第1位である⁵⁾。2013年の統計では総死亡者数が1,268,436人で、その内訳は悪性新生物が第1位で364,872人(28.8%)、第2位は心疾患で196,723人(15.5%)、第3位は肺炎で122,969人(9.7%)、第4位は脳血管疾患で118,347人(9.3%)であった。死因の約63%をこれら4疾患が占めている。

このうち悪性新生物による死亡者を臓器別にみると、男性では肺、胃、大腸(直腸と結腸)、肝、膵の

順であり、女性では大腸、肺、胃、膵、乳房、肝の順であった。従って、2013年における悪性新生物の死亡者総数364,872人のうち、肝細胞がんと肝内胆管がんを併せた肝がんは30,175人(男:19,816人、女:10,359人)で第5位に位置しており、肺がん7.3万人、胃がん4.9万人、大腸がん4.8万人、膵がん3.1万人に次いでいた。

この統計データに基づいて、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(疫学班)研究成果と⁹⁾¹⁰⁾、第19回全国原発性肝がん



J. Tanaka Hiroshima University

図3 わが国における肝がんによる死亡の推移⁽⁵⁾より作成
a) 死亡者数, b) 年齢調整死亡率

追跡調査報告も参考にして⁶⁾、わが国における肝がんの疫学動向を論じる。

1. 肝がん死亡者数の推移

肝がんによる死亡者数の推移を、人口動態統計資料より算出した(図3)⁹⁾。戦後約20年間は人口10万対10人前後であった肝がんの死亡率は、1970年代後半より増加し、2002年には27.5と最大になり、その後は若干減少しているものの、横ばいを保っている。性別にみると、肝がん死亡率は男性が女性の約2倍と高値であったが、2002年から男性では減少傾向にあるのに対して、女性では現在まで微増が続いている。

また、肝がん罹患患者数は国立がん研究センターが肝がん対策情報センターの資料(2008年)によると男性は32,148人、女性16,364人で合計48,512人であり¹¹⁾、前記の肝がん死亡数よりもやや多かった。しかし、男性は女性の2倍の肝がん罹患が認められ、肝がん死亡者の性別状況と同様であった。

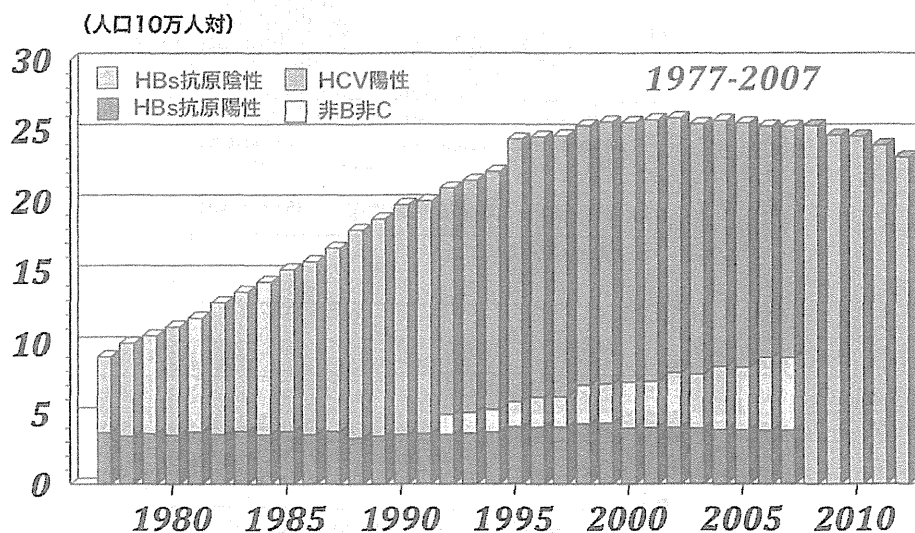
一方、図3の下段に示すように、1985年モデル人口を基準集団とした年齢調整死亡率の年次推移をみると、1995年にICD10への移行に伴う段差増があるものの、男女ともに肝がん死亡率は減少傾向にある。治療法の進歩による予後向上、肝癌の発症リスク集団の減少などの要因が想定されるが、死亡者数

は依然として毎年3万人を超えており、わが国のがん対策上で重要な疾患と見なされる。

2. 肝がんの成因の推移

日本肝癌研究会による第19回全国原発性肝癌追跡調査報告によると⁶⁾、2006～2007年に発症した肝がん患者登録20,850例のうち肝細胞がん患者は19,754例(94.7%)で、そのうちHBs抗原陽性例は15.1%、HCV抗体陽性例は64.7%であり、約80%が肝炎ウイルス感染例であった。従って、約20%は非B非C型であり、その実態の解明は今後の重要な課題である。また、背景肝が肝硬変であった症例は66.9%であり、慢性肝炎も含めると80%以上で慢性肝疾患が認められた。エタノール換算で1日86g、10年以上のアルコールの多飲歴者は約20%であった。飲酒と発がんの問題も今後さらに解明されねばならない。

わが国における1977～2007年の肝細胞がんによる死亡者数を、人口動態統計資料と日本肝癌研究会の大規模調査を基に、病因ウイルス別に推計した厚生労働省肝炎疫学班の成績を図4に示す⁹⁾¹⁰⁾。B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染による肝がんの死亡割合は1980年代から現在に至るまで10万人対3～4人であり、ほぼ一定の値を示している。HBV感染の主たる経路であった母子感染に対する公費負担による対策事業の効果は、本事業を開始した1986年以



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
I.Tanaka Hiroshima University

図4 病因別に見た肝がんによる死亡の経年的推移

後に出生した世代が、肝がんの好発年齢となる現在から15～20年後になって、肝がん死亡数の減少が明らかになると推測される。1970～2000年代にかけて肝がん死亡者数が増加したが、これは非A非B型肝炎の増加によるものである。C型肝炎ウイルス(HCV)感染の診断が可能となった1992年以降になって、非A非B型肝炎の大部分はHCVの持続感染例であることが明らかとなった。また、1998年以降は非B非C型の肝がん症例の比率が10～15%と徐々に増加しており、今後の重要な検討課題になっている。

3. 肝がん死亡者数の地理的分布

人口10万人対の肝がんによる死亡者数の上位10都道府県に関して、1993年以降の推移を表2に示す。肝がんによる死亡率の高い県としては、佐賀県、福岡県、愛媛県、和歌山県などが上位に位置している。1999～2013年は15年連続して佐賀県が第1位である。上位10都道府県の約4分の3が、中国、四国、九州地域であることが注目される。

一方、厚労省肝炎疫学班は1970年以降の肝がん死

亡の状況と推移を、市町村ごとに人口規模と年齢で調整した肝がん標準化死亡比(empirical bayes standard mortality ratio: EBSMR)を、1971年から2005年まで7期別に算出している⁹⁾¹⁰⁾。EBSMRは全国平均を100として、市町村ごとの肝がん死亡の高低を比較したものである。

図3に、1971～1975年の第1期、と2001～2005年の第7期を示す。肝がん標準化死亡比(EBSMR)は、全国平均を100として肝がん死亡の高低を比較するものである。1971～1975年の第1期には肝がん死亡比の明らかな地域差は認められない(図5a)。しかし、30年後の第7期(2001～2005年)には西日本にEBSMRの高い市町村が認められるようになっていく(図5b)。このように、わが国では地域と時代によって、肝がんによる死亡者の状況は変遷してきている。

4. わが国における肝がんの今後の課題

年齢調整肝がん死亡率は男女ともに肝がんの診断、治療法の進歩によって減少する傾向にある。し

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

下線：中国・四国・九州地域に位置する県

～1994年：ICD9

1995年～：ICD10

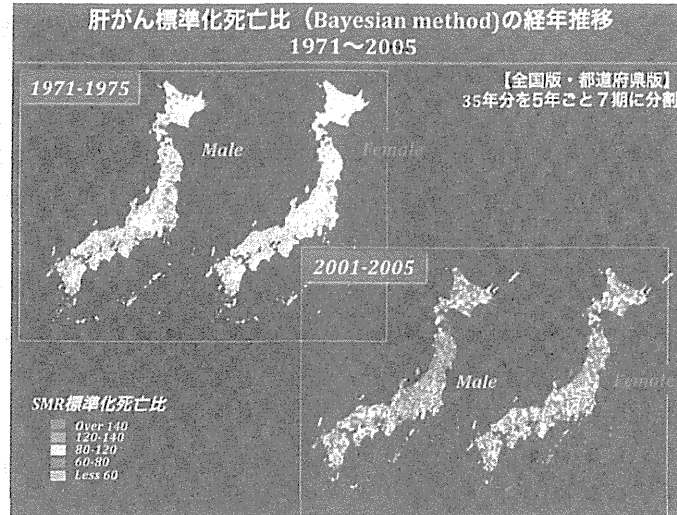


図5 肝がん標準化死亡率
a)第1期：1971～1975年，b)第7期：2001～2005年

かし、死亡者数は依然として毎年3万人を超えている。今後も肝がん撲滅を目指して、疾病対策を講じ

なければならない現況であることは言うまでもない。

第1章 概念・定義と疫学

肝がんの疫学

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 教授

秋田 智之 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 助教

要旨

我が国の肝がん死亡の70～80%は、HCVおよびHBVの持続感染によるものであるが、近年、非B非C型に由来する肝がんが増加傾向にある。肝がん対策として、肝炎ウイルスに持続感染しているキャリアを見いだす肝炎ウイルス検査の受検勧奨、医療機関への受診勧奨、抗ウイルス療法受療推進が実施されている。年齢・時代・コホート(APC)モデルによる2010年の肝がん死亡率の推定値と死亡実数の比較から、1990年以降の対策などの行政効果が示された。

はじめに

我が国の死因の第1位は、1981年以降、“悪性新生物”であり、死亡数は前年より約4,000人増加し、364,872人(2013年：人口10万人対290.3)¹⁾と、全死因の28.8%を占める。

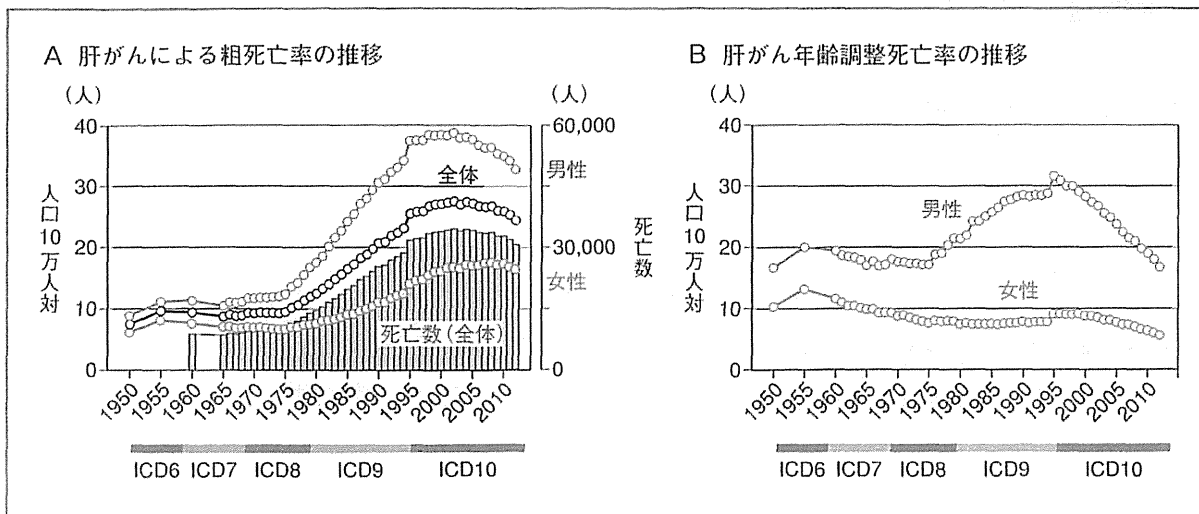
“肝(肝および肝内胆管)”の悪性新生物による死亡は微増し、30,175人(2013年)、男女別に見た臓器別死亡数の上位4番目(男性19,816人)と6番目(女性10,359人)に位置している。

肝がんの経年推移や病因、対策などについて、これまでに得られた疫学調査成績をもとに解説する。

● キーワード

B型肝炎ウイルス持続感染者 C型肝炎ウイルス持続感染者 HCV抗体陽性率
HBs抗原陽性率 肝炎対策基本法

図1 我が国における肝がんによる死亡の推移



1985年モデル人口。

我が国の肝がん死亡の推移

人口動態統計¹⁾ から見た肝がん（肝および肝内胆管の悪性新生物）による粗死亡率（図1A）の推移は、1950年代初めから1970年代半ばまでは、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。しかし、1970年以降2002年までは増加を続け、人口10万人対27.4人の死亡率を示すまでになったが、それ以降、男女とも減少傾向にある。男性は一貫して女性の約2倍の高い肝がん死亡率を示している。

一方、高齢化の影響を取り除いた年齢調整死亡率（図1B）は、1995年に第9回国際疾病分類（International Classification of Diseases, Ninth Revision: ICD9）からICD10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。これは、1990年代以後積極的に実施された肝炎ウイルス検査など、さまざまな対策や肝がんに対する外科・内科的治療の進歩による予後の改善などが原因と考えられる。今後、直接作用型抗ウイルス剤（direct acting antivirals: DAA）導入により、さらに肝がん死亡数が減少すると期待されている。

成因別に見た肝がん死亡の推移

厚生労働省肝炎疫学研究班で継続して推定している、肝炎ウイルス病因別に見た肝がん死亡の推移を示す（図2）。人口動態統計資料¹⁾ と日本肝癌研究会の調査成績²⁾ を用いた推定をしているが、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、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いる。1977年には、肝がん死亡の約41%がHBVに起因す

図2 病因別に見た肝細胞がんによる死亡の経年的推移 (文献⁷⁾より引用)

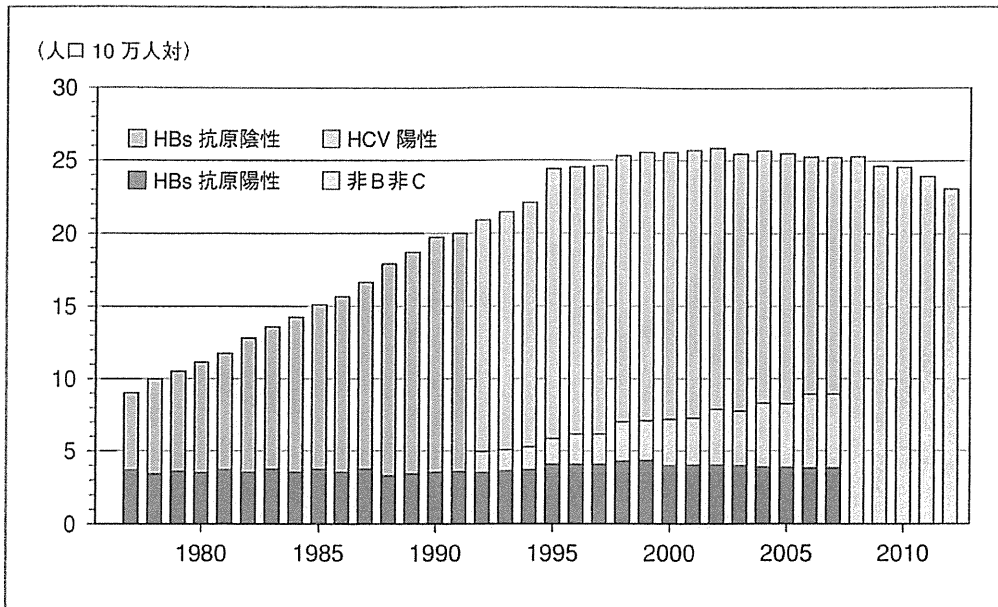
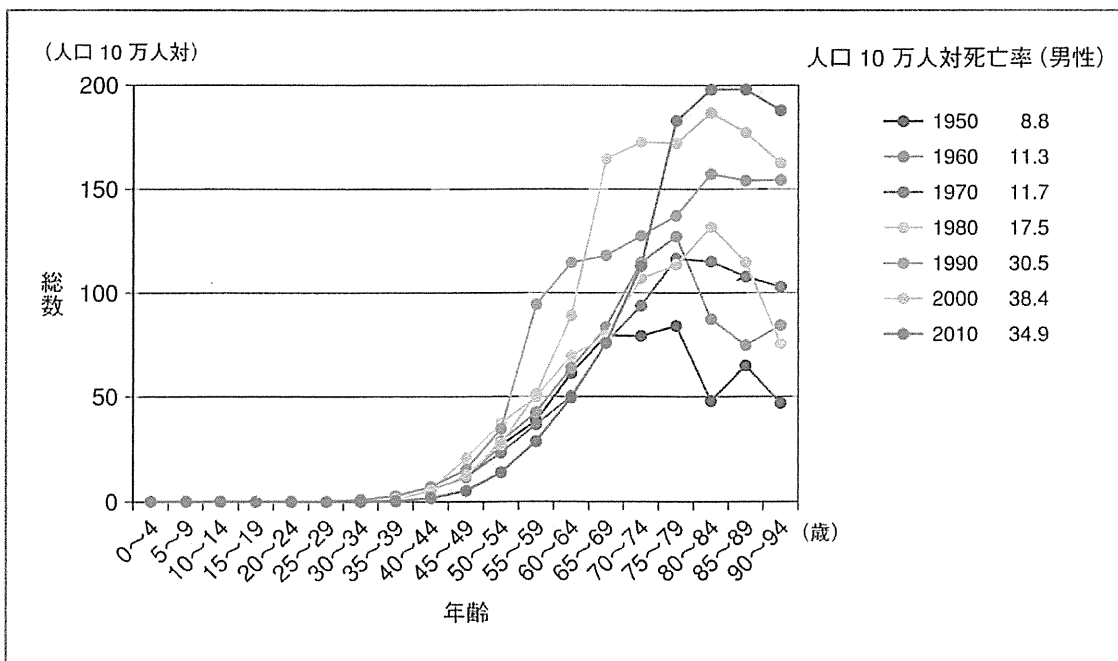
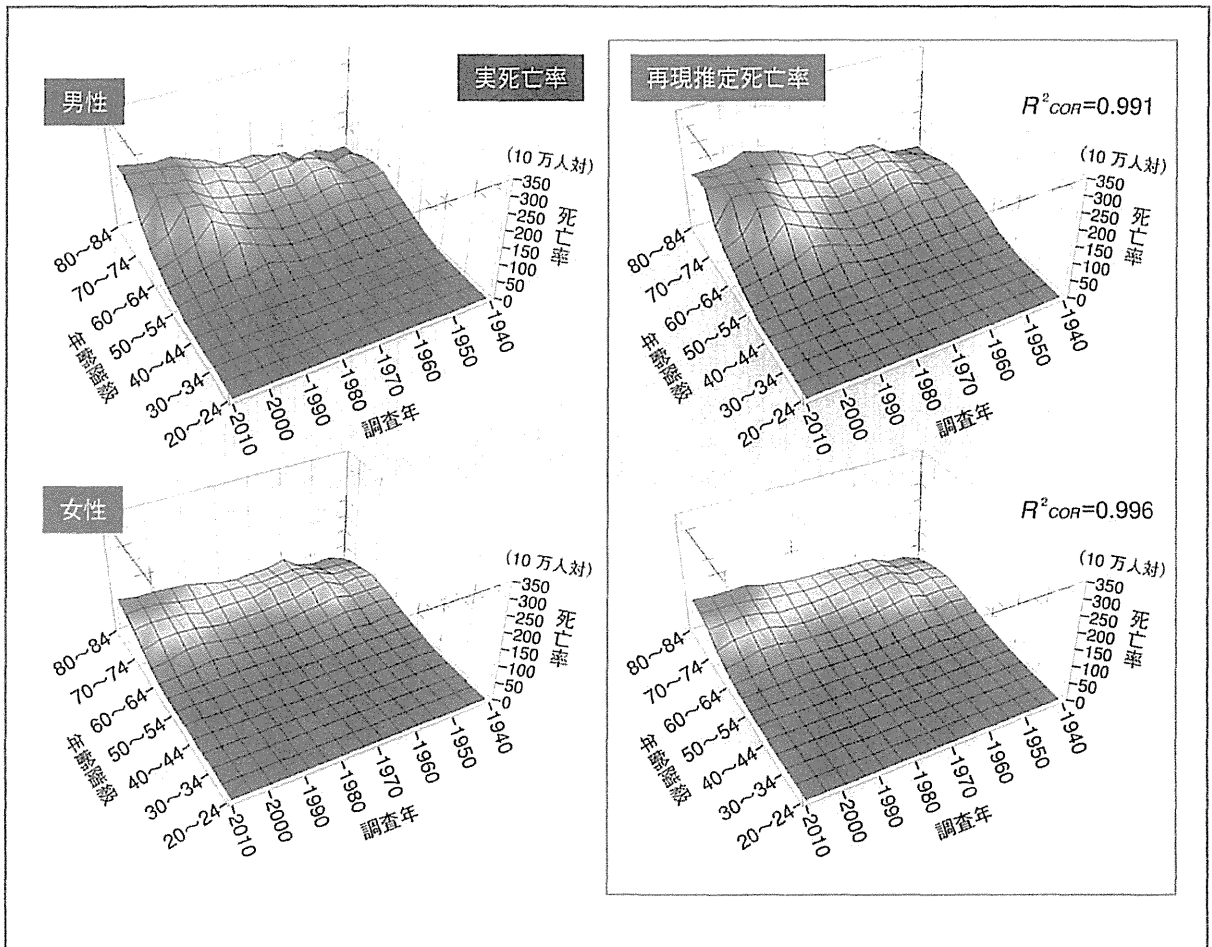


図3 年齢階級別に見た肝がんによる死亡の推移 (男性)



ると考えられたが、1995年には約17%、2007年には約15%と、その割合は減少している。また、非A非B型に起因する肝がん死亡が1980年代から2000年代にかけて増加したが、そのほとんどがC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) の持続感染によるものであった。一方、非B非C型に由来する死亡が1998年以降10~17%を占め、増加傾向にある。その原因については、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH)³⁾⁴⁾ や、自然経過のB型肝炎ウイルス表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen : HBs 抗原) 消失例との関連⁵⁾⁶⁾ が考えられ、疫学研究や調査が

図4 肝がん死亡の経年推移の数理疫学的要因分析, APC モデルによる“肝がん”による死亡率と再現した推定死亡率の比較 (1940~2010年) (文献⁹⁾より引用)



$\log(\mu_{ij}) = \log(P_{ij}) + \mu + A_i + P_j + C_k \quad y_{ij} \sim \text{Poisson}(\mu_{ij})$ 【最尤法による推定】

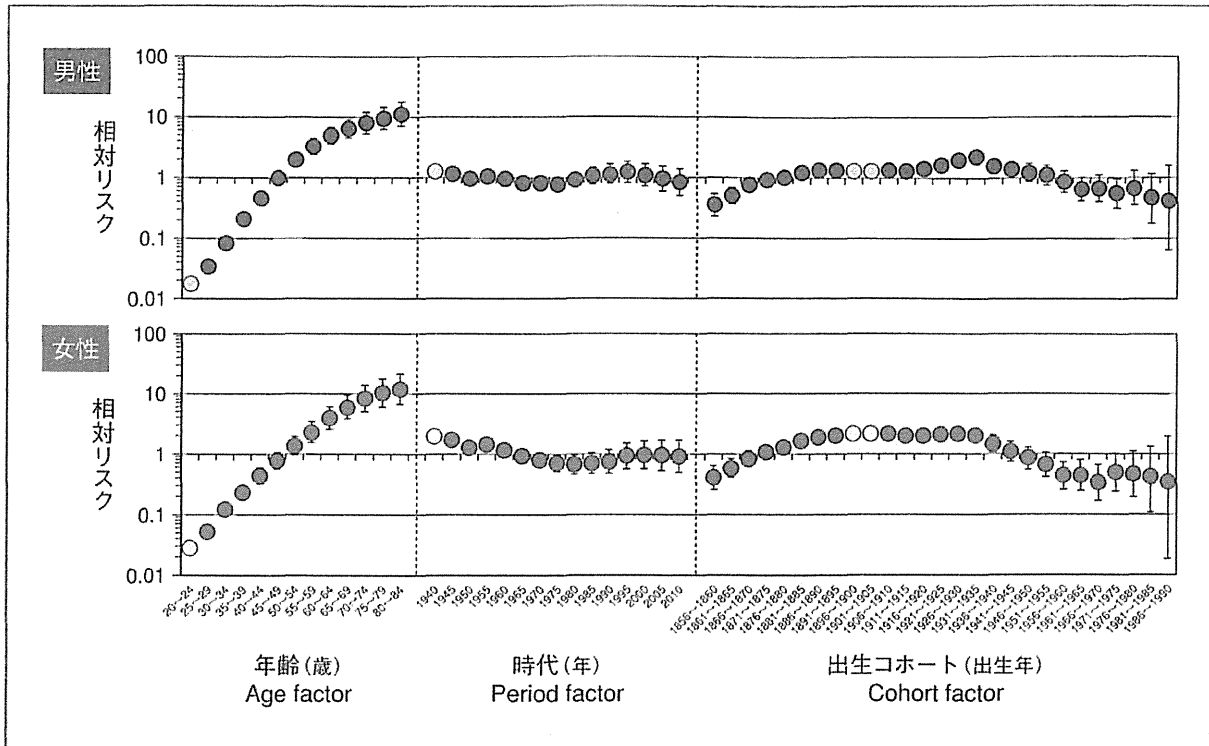
行われているところである。

我が国の肝がん死亡の約70～80%は、HBVあるいはHCV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、肝がん撲滅のためには、肝炎ウイルス対策、特にHCVキャリア対策が重要と考えられる⁷⁾。

肝がん死亡の地理的分布

2012年の肝がんによる死亡率（人口10万人対）を都道府県別に並び替えてみると¹⁾、佐賀県（人口10万人対39.4）、和歌山県（36.8）、愛媛県（36.4）、の順に高い値を示す。粗死亡率上位10位のうち、約4分の3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、20年あまりの間、一貫して高い値を示している。一方で、大阪府の肝がん死亡率は低下傾向、愛媛県は増加傾向にある。都道府県の人口規模と年齢構成に依存する肝がん死亡率であるものの、その推移には地域別に特徴が見られることが興味深い。

図5 肝がんによる死亡率から推定した APC 要因の相対リスク (1940~2010 年) (文献⁸⁾より引用)



信頼区間算出のための基準群はそれぞれ、20~24 歳, 1940 年, 1896~1905 年.

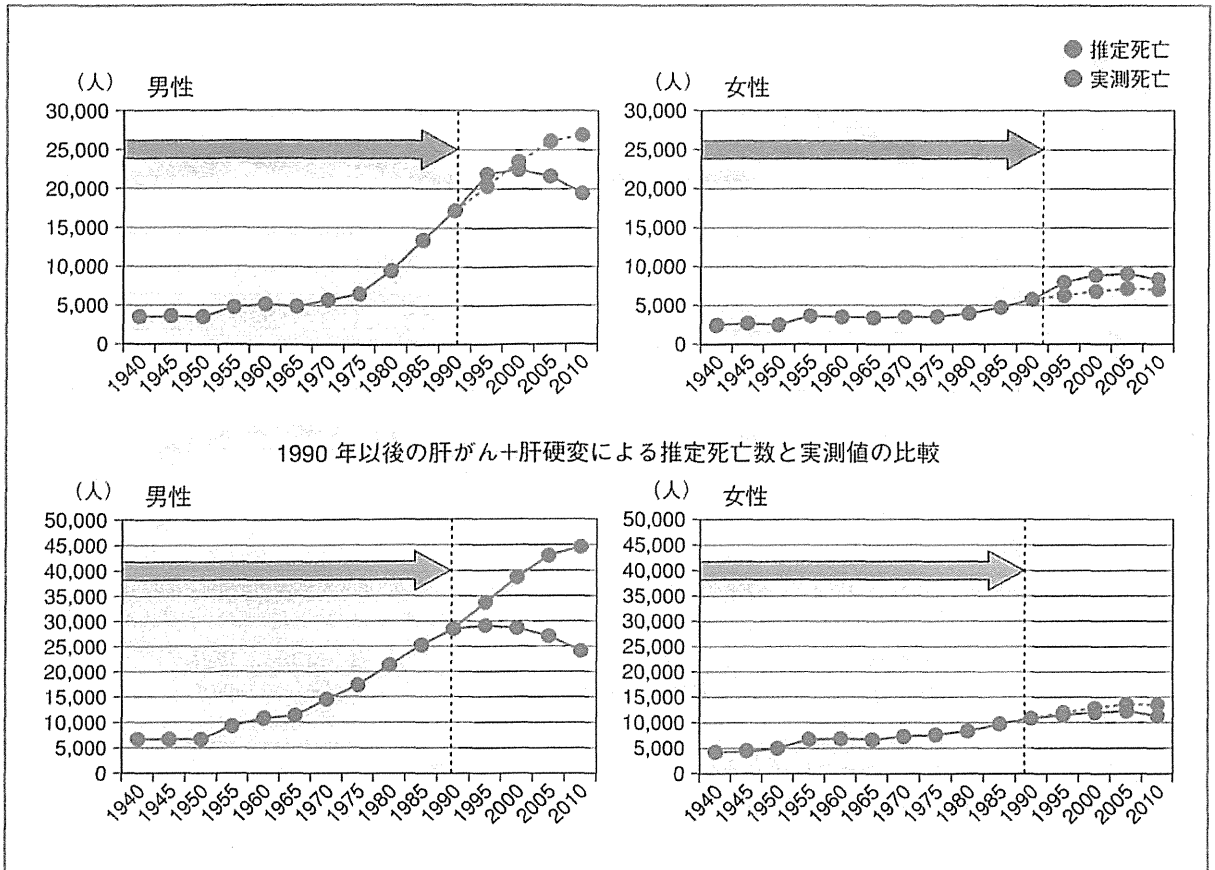
$\log(\mu_{ij}) = \log(P_{ij}) + \mu + A_i + P_j + C_k$ $y_{ij} \sim \text{Poisson}(\mu_{ij})$ 【最尤法による推定】

数理疫学モデルを用いた肝がんの死亡推移の要因分析

1950 年代の肝がんによる死亡は、全年齢平均では 8.8 人 (10 万人対：男性) であるが、肝がん好発年齢と考えられる 40 歳以上の年齢層で急に高くなり、65~75 歳でピークとなる (図 3)。この傾向は 1980 年代まで同様であったが、1990 年代には 55~59 歳の死亡率が著しく高い値を示し、全年齢平均死亡率も 10 万人あたり 30.5 人と上昇した。この出生コホート集団は 1931~1935 年出生のいわゆる昭和一桁世代であり、ほかの世代と比較して肝がん死亡率が高く、1990 年代以降も同様の傾向が認められる。

出生コホートにより肝がん死亡のリスクが異なる可能性が示唆されたことから、年齢・時代・コホート (Age-Period-Cohort: APC) モデルによる肝がん死亡の要因解析を試みたので、紹介する⁸⁾。APC モデルは、肝がん死亡率を年齢要因 (加齢によるリスク)、時代要因 (年齢にかかわらず、その調査年の構成員が等しく受けたリスク)、出生コホート要因 (生まれ育った時代背景・環境を反映し、同一出生年が等しく受けたリスク)、の 3 要因で説明できると仮定した数理疫学モデルである。

1940~2010 年の人口動態統計の資料を用いて、APC モデルにより再現した推定肝がん死亡率と実際の肝がん死亡率を比較し、図 4 に示す。推定した肝がん死亡率と、

図6 APCモデルによる肝がんによる死亡予測の試み(1940~2010年)(文献⁸⁾より引用)

$\log(\mu_{ij}) = \log(P_{ij}) + \mu + A_i + P_j + C_k \quad y_{ij} \sim \text{Poisson}(\mu_{ij})$ 【最尤法による推定】

実際の死亡率の分布は類似しており ($R^2_{COR} = 0.991, 0.996$), APCモデルによる再現性が高いことが分かる。肝がん死亡のリスクは、男女とも加齢と共に増加し、時代要因のリスクは1995年(男性)と2000年(女性)を境に減少傾向が認められた。出生コホート要因を見ると、男女とも1931~1935年出生群のリスクが高く、さらに女性では1886~1930年出生群も同様にリスクが高いと推定された。男女とも1986年以後の出生群では、リスクが減少すると推定されている(図5)。

1940~1990年の人口動態資料から推定した年齢要因、時代要因、出生コホート要因の情報をもとに、このモデルを応用して、2010年時点の肝がん死亡率を推定したところ、男性では推定死亡率より実死亡率は大きく下回っていた(図6)。1990年以降、つまりC型肝炎ウイルスのクローニング以後、治療や肝炎ウイルス検査が積極的に推進され、時代効果が減少したことにより、肝がん死亡実数が抑制されたとも考えられる。言い換えれば、1990年代に実施された肝炎・肝がん対策の効果による肝がん死亡の減少とも考えられる。女性については、肝がんと肝硬変による死亡を併せた場合には同様に、推定死亡率より実死亡率が下回ることが確認できている。なお、肝炎ウイルス感染のリスクについては、これら3要因の中に複合的に組み込まれていると仮定