

(人口10万人対)

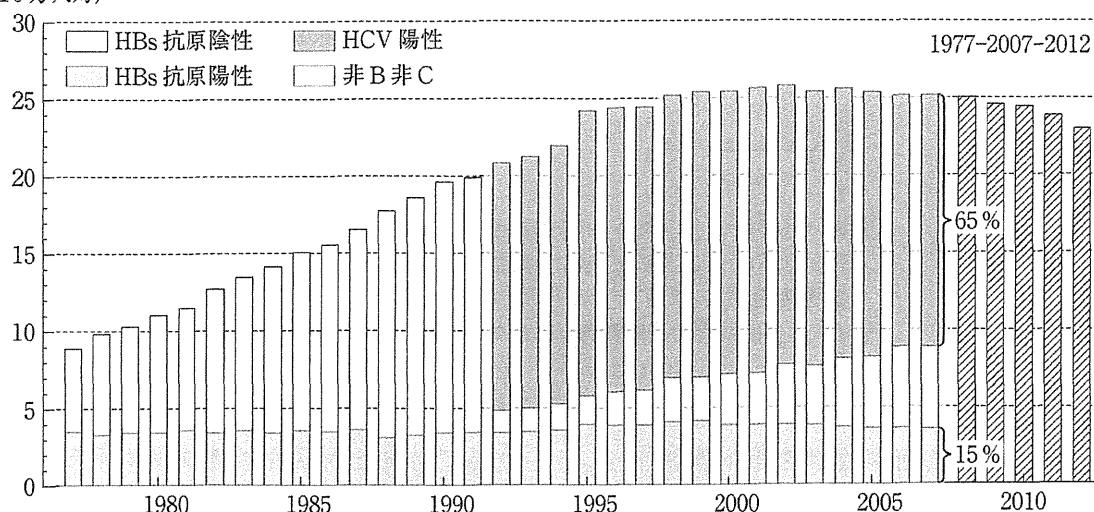


図2 病因別にみた肝細胞癌による死亡の経年的推移  
(厚生労働省 肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班)

## 2. 肝炎ウイルスキャリア数と患者数の動向について

我が国では1989年に輸血用血液のスクリーニングにHCV抗体検査を導入し、世界に先駆けて感染予防対策を講じたが、臨床や検診においても、1990年代初めから急速に診断と治療が広がってきた。

1990年代には、住民健診や病院などで行われる肝炎ウイルス検査(診断)の成績や疫学研究報告、臨床病理学的研究報告などから、HCVの持続感染と肝癌の関係、HCV持続感染者の自然病態、HCV新規感染率の状況などが明らかとなった。HCV持続感染者は自覚症状がないまま肝病態が進行することにより、肝癌を高率に発症することなども指摘された。

そこで、自覚症状がなく肝炎ウイルスに持続感染している人(キャリア)がどのくらいいるのかを把握すること、さらに、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となる重要な課題であった。しかし、肝炎ウイルスに感染している人のほとんどは自覚症状がなく、肝臓の病態が進行してもなかなか自覚症状が現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であった。

厚生労働省は、2000年時点の肝炎ウイルスキャリア数全体を、患者を含め300万-370万人(HBV: 110万-140万人, HCV: 190万-230万人)と推定し、検査の推進と医療費助成、治療連携などの肝炎対策を講じてきた。その後、2011年時点における肝炎ウイルスキャリア数の動向についての推計を厚労省肝炎疫学研究班<sup>3)</sup>が試みている(第12回厚労省肝炎対策推進協議会)。同研究班では、これまでの疫学的調査成績や患者調査、数理疫学手法などを用い、肝炎ウイルスキャリアの社会での存在状態別の数の把握を行っている。4つの存在状態は以下のとおりである:「①感染を知らないまま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感染を知ったが受診しないでいる、あるいは継続受診に至っていないキャリア」、「④新規感染によるキャリア」(図3)。

現時点の推計中間報告としては、「①感染を知らないまま潜在しているキャリア」数は、2000年時点の240万-305万人と比較してかなり減少し77.7万人程度になることが明らかとなった。いずれも40歳以上の年齢層が全体の80%以上を占めている(なお、この推計は日本赤十字社の協力の下に、全国で統一された試薬

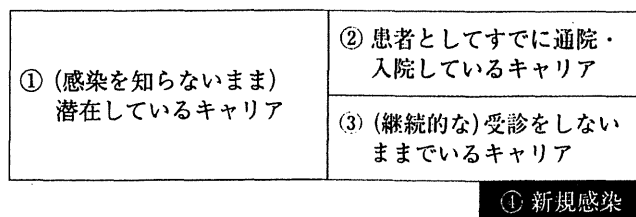


図3 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態4分類

①②③④分類別の実態把握, 実態に即した対策が効果的.  
(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)

と診断基準により判定された1995-2006年の約1,000万人の初回供血者集団の資料<sup>4,5)</sup>をもとにして行われている).

2011年には、「①感染を知らないまま潜在しているキャリア」数が減少したと推定されたが、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で検査が推進され, 多くのキャリアの感染が判明したことがその理由と考えられる. 老人保健事業や健康増進法による住民検診などの肝炎ウイルス検査報告数<sup>6)</sup>を集計すると(図4), 40歳以上の約1,300万人が公費助成により肝炎ウイルス検査を受けており, かなりの検査が推進されたことがわかる.

一方, 2008年から開始された公費助成による医療費助成交付数をみると, 5年間でインターフェロン治療を受けたのは約13万人, 核酸アナログの新規導入数は約6万人にすぎず, 検査が進み診断はされたものの, いまだ相当数が治療導入に至っていないのではないかと推察される.

そこで, 肝炎ウイルス検査で見いだされたキャリアの動向(医療機関受診率)を把握する目的で, 検査を受けた住民5,944人を対象とした無記名自記式調査(7自治体: 107市町村)の解析を行った<sup>7)</sup>ところ, 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」のは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

ていたのは9.3%に上った(図5). 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1/3は医療機関を受診していないことが明らかとなり, 治療導入が進んでいないことが懸念される. 医療機関を受診しなかった理由(複数回答)としては, 「必要がないと思う」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割強存在したことから, これらの対応策が急務である.

適切な治療導入を進めるためにも, 「陽性」判定を通知する際には, 医療機関受診の必要性和受診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と示唆された. 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(肝炎ウイルス検査の記録カード, 電子カルテへの記載など)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を進める必要がある.

### 3. 肝炎ウイルスキャリア率と新規感染率

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の1995-2000年の3,485,648人の5年間の初回供血者集団の資料と2001-06年の6年間の3,748,422人の初回

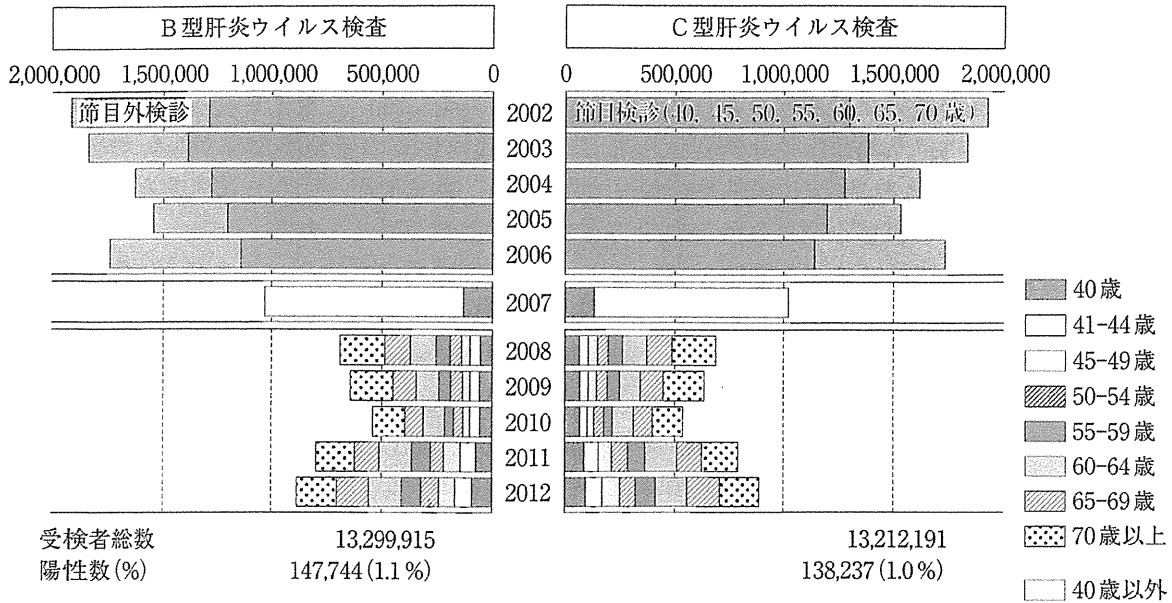


図4 公費助成による肝炎ウイルス検査数(2002-12)

(2014年6月作成)

2002-07年：厚生労働省老健局老人保健課による老人保健法に基づく保健事業における肝炎ウイルス検診実績。  
2008-12年：平成20-24年地域保健・健康増進事業報告(健康増進編)。

Q1. 肝炎ウイルス検査を受けたことがあるか

7自治体 2012年  
n=2,177

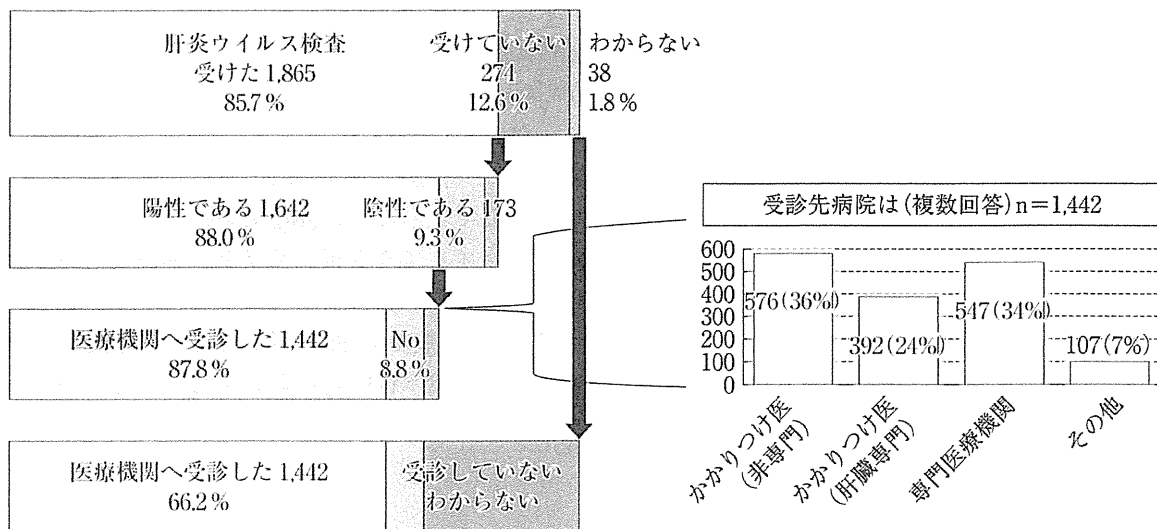


図5 公的補助による肝炎ウイルス検査を受けた後の動向調査(検査で陽性と判定された2,177人)

(厚生労働省 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)

供血者集団の資料をもとに、いわゆる献血を行う一般健康者集団におけるHCV抗体陽性率の推定を試みた。

HCV抗体陽性率は1995-2000年の5年間の資料では全体で0.49%であったが、2001-06年

の6年間では全体で0.26%とHCV抗体陽性率は低下したことが明らかとなった。2つの期間の大規模集団ともに60歳以上の高年齢層では、依然としてHCV抗体陽性率が高い値(1995-2000年：2.0%以上、2001-06年：1.0%以上)

を示したが、20歳以下の若年層ではいずれも極めて低い値を示している。

全国8地域別年齢階級別にみると、西日本地域では平均して高いHCV抗体陽性率<sup>4,5)</sup>を示している。しかし、年齢とHCV抗体陽性率の傾向は地域により多少の高低差が認められるものの、年齢が高い集団でHCV抗体陽性率が高い傾向を示すという特徴がいずれの地域にも認められている。

HCVが発見され、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た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WHOは報告している。我が国においては、核酸増幅検査(nucleic acid amplification test: NAT)導入や様々な感染予防対策により、現時点では輸血に伴うHCV感染はほぼ駆逐されたといえる状況となっている<sup>8)</sup>。

HCV新規感染の頻度状況を把握するため、献血者集団を長期間観察し献血時の検査成績からみた調査研究を以下に紹介する。

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月までの実供血者418,269人(総献血本数1,409,465本)を対象とした前向き調査<sup>9)</sup>では、期間内に複数回献血をした218,797人(861,842人年)のうち、献血時に新たなHCV感染が確認されたのは16例、HCV新規発生率は10万人年あたり1.86人(95%CI: 1.06-3.01人/10万人年)と推定された。1億人に換算すると1年あたり1,000-3,000人程度のHCVの新規感染者が発生していることを示唆している。統計学的な有意差は認められなかったが、女性は2.77人/10万人年と、男性(1.08人/10万人年)よりも高い傾向があった。また、50歳代女性の新規感染率は6.02人(95%CI: 1.64-15.42人/10万人年)と最も高く、ついで20歳代女性は3.21人(95%CI: 0.87-8.22人/10万人年)、30歳代女性が2.31人(95%CI: 0.28-8.35人/10万人年)と女性において高い新

規感染率を示す傾向が認められた。

これらの結果から、全体としてのHCV新規発生率は非常に低いと考えられるが、女性、特に50歳代女性での新規感染率が高い理由は不明であり、感染原因を明らかにするための今後の調査が必要と考えられる。

一方、国の感染症サーベイランスに届け出された有症状者の急性C型肝炎報告数は、年間約30-70例と年々減少している。急性C型肝炎の報告数の減少は、罹患が減少していることが原因ではなく、届け出義務の不周知が原因である可能性もある。また、診療報酬(レセプト)を用いた肝炎疫学研究班による推計によると、年間およそ数百の有症状のHCV新規感染者が発生していると推定され、その数にはかなりの開きが認められる。

しかし、現時点に得られている新規感染率調査成績から頻度を計算すると、不顕性および顕性あわせて年間2,000例を超えるHCVの感染者が発生しているとも危惧されることから、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に急務といえる。

なお、一般集団ではHCV感染の新規発生はごくまれであることを示したが、血液を介する感染のハイリスク集団、例えば血液透析患者集団における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多施設前向き調査成績<sup>10)</sup>から明らかとなっていることを付記する。引き続き、感染予防対策は重要である。

## おわりに

我が国では、一般集団におけるHCV新規感染が低率であることに加え、コホート効果により低年齢集団の低いHCVキャリア率が高年齢集団にスライドすることにより、全体でのHCVキャリア率がこの20年間に低下しているといえる。さらに、輸血用血液のスクリーニングにHCV抗体検査を取り入れ、世界に先駆けて感染防止対策を講じたこと、HCVキャリアに対する抗ウイルス療法などの治療介入を1990年代当

初から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、全体のHCVキャリア率が低下傾向にあると考えられる。日本の疾病対策や臨床医療の効果が確実に現れてきていると考えられる。

ウイルス排除率の高い抗ウイルス薬の導入を迎えた今後の我が国の肝炎対策としては、肝炎ウイルス検査の更なる推進、適切な治療導入対

策、治療に至っていないキャリアへの対策が重要である。さらに、手術前検査など様々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、必要に応じて医療費助成制度を利用するよう勧める仕組みも必要と考えられる。

我が国では、肝炎対策基本法を基にした臨床・基礎・社会医学分野における肝炎・肝癌対策が、国民の健康増進につながるまでできているといえる。

## 圖文 献

- 1) WHO Fact Sheet N0164; Media Centre.
- 2) 一般財団法人厚生労働統計協会：平成24年人口動態統計上巻, p593, 2012.
- 3) 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.
- 4) 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(1): 32-40, 2004.
- 5) 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.
- 6) 2002-2007年：厚生労働省老健局老人保健課による老人保健法に基づく保健事業における肝炎ウイルス検診実績. 2008-2012年：平成20-24年地域保健・健康増進事業報告(健康増進編).
- 7) 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—平成25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 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 研究報告書(研究代表者 田中純子), p197-202, 2014.
- 8) 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.
- 9) Tanaka J, 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.
- 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.



## 解説

# 国内外における B 型肝炎の疫学\*

田中純子\*\* 片山恵子\*\*

**Key Words:** HBV carrier, national prevention program of mother-to-child HBV transmission, HBc antibody, HBs antibody, HBV genotype

### はじめに

WHO の推計りでは, B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染者は 20 億人, HBV 持続感染者 (HBV キャリアー) は 3.5 億人であり, 毎年約 60~100 万人の人々が HBV 関連肝疾患 (慢性活動性肝炎, 肝硬変や肝がん) により死亡すると報告されている。世界の HBV 持続感染率 (すなわち HBs 抗原陽性率) をみると, 8% を超えて高い値を示す地域は, 環太平洋地域 (日本・オーストラリア・ニュージーランドを除く), 東南アジア, サハラ砂漠以南のアフリカ諸国, アマゾン地域, 中東・中央アジア, 東ヨーロッパの一部とされ<sup>2)</sup>, 世界の 4 分の 3 の人口はこの高度感染地域に居住していることになる。HBV キャリアーの 70% はアジアに存在し, その主な原因は母子感染および小児期の水平感染によるとされている。日本はアジアの一国であるが, HBV キャリアー率は 2% 以下の低い値が推定されている。

わが国では 1986 年から国家事業として HBV キャリアーの母親から生まれた児を対象に抗 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) および B 型肝炎 (HB) ワクチンを接種する「selective vaccination」による HBV 母子感染予防事業を実施したことにより, 以後, HBV 母子感染はほとんどなくなったと推定されている<sup>3)</sup>。

本稿ではこれまでの疫学調査成績をもとに, HBV 感染の疫学の現況について示したい。

### 各種集団における HBV キャリアー率

わが国の B 型肝炎ウイルス感染状況を把握するため, 2000 年以後に得られた 4 つの集団で実施された肝炎ウイルス調査成績を示す。

#### 1. 初回供血者集団における出生年別にみた HBV キャリアー率

全国で統一された試薬と診断基準によって判定している日本赤十字血液センターにおける 2001 年から 2006 年の 6 年間の初回供血者 3,748,422 人の資料から算出した HBV キャリアー率 (HBs 抗原陽性率) を出生年別に示す<sup>4)</sup> (図 1-A)。HBV キャリアー率は 1945 年前後の出生集団で緩やかな一峰性を示し, 若年集団では低く, 特に HBV 母子感染予防事業の開始後に出生した 19 歳以下の集団ではきわめて低い値を示している。また, 地域別にみると, 団塊の世代と考えられる 50 歳代前後の年齢層で緩やかな一峰性を示していることが見て取れ, 北海道, 九州地域ではそのピーク値が全国平均の値よりもやや高い値を示している。一方, いずれの地域も, 20 歳以下の若い年齢層では 0.04~0.05% のきわめて低い HBV キャリアー率を示していることがわかる。年齢とキャリアー率の傾向は地域により高低差が認められるものの, 全国で共通に認められている (図 1-B)。

\* Epidemiology of hepatitis B virus infection in & outside Japan.

\*\* Junko TANAKA, Ph.D. & Keiko KATAYAMA, M.D., Ph.D.: 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 [〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3]; Department of Epidemiology Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima 734-8551, JAPAN

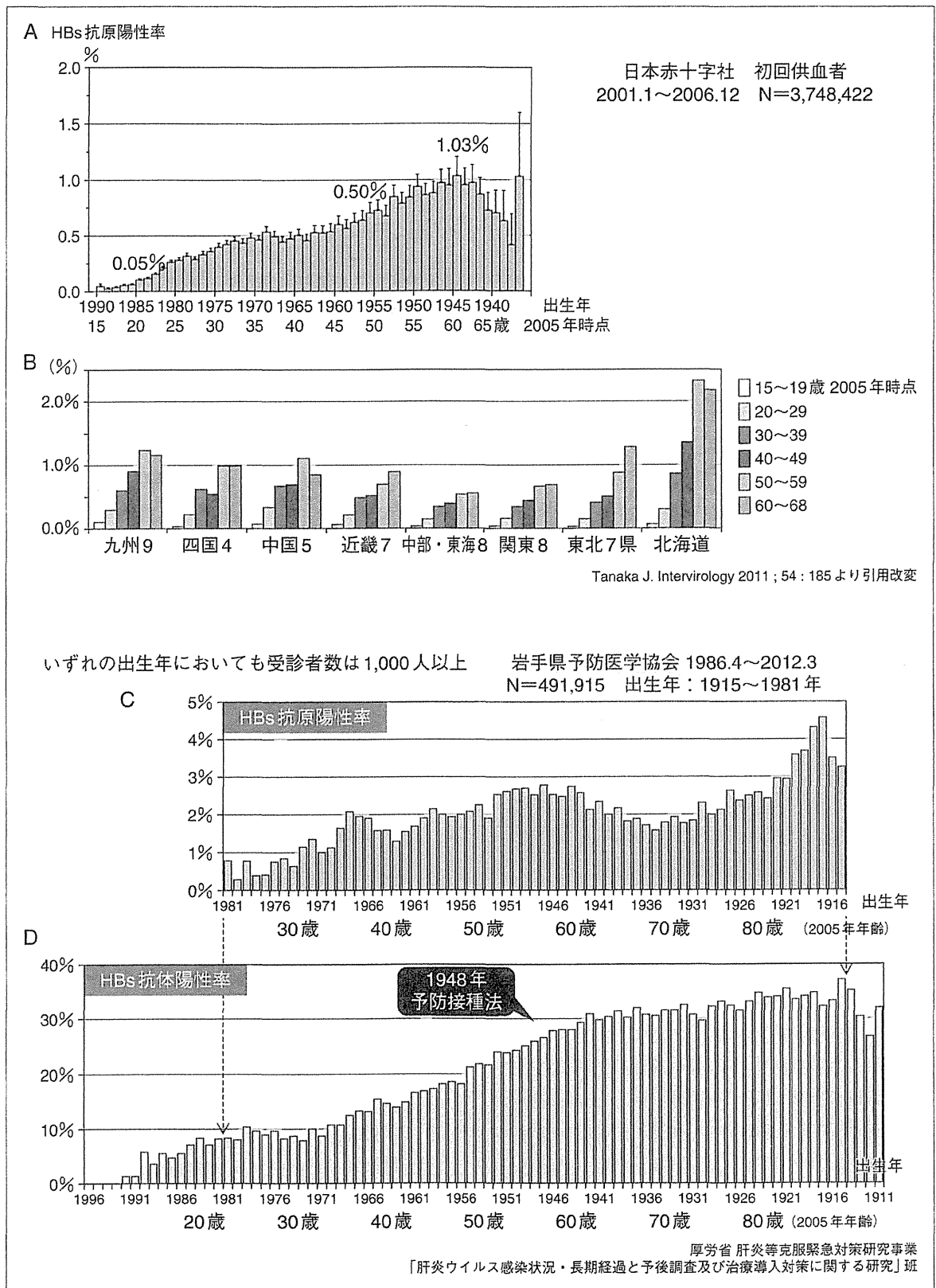


図1 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBs抗原陽性率(A, B), 岩手県検診受診者集団における出生年別にみたHBs抗原, HBs抗体陽性率(C, D)

## 2. 検診受診者集団における出生年別にみたHBVキャリアー率

岩手県において1986年から2012年に住民検診をはじめとする各種検診を受診した491,915人のHBVキャリアー率とHBs抗体陽性率を出生年別に示す<sup>5)</sup>(図1-C, D)。初回供血者集団と同様に1945年前後に出生したいわゆる団塊の世代集団にHBVキャリアー率がやや高い傾向が認められ、さらに1916年前後に出生した集団においても同様のピークが認められた。一方、HBs抗体陽性率についてみると、1985年出生以後の集団では約10%、1950年前後出生集団では約20%、1945年以前出生では約30%、1925年以前出生では35%と、出生年がさかのぼるほど高い値を示すことが明らかとなっている。B型肝炎ウイルスが発見される以前から、わが国の経済発展とともに進んだ医療環境、衛生環境の改善と整備、衛生教育や知識の普及に伴う社会全体の感染リスクの減少がHBs抗体陽性率の変遷の背景にあることが推察される。1948年に施行された予防接種法前後のHBs抗体陽性率の変化は認められていない。

## 3. 妊婦集団における出生年別HBVキャリアー率

広島県域の産婦人科を有し分娩を行っている58医療機関のうち、41施設の協力を得て把握した妊婦集団におけるHBV感染状況を示す(図2)。2010年4月から2011年3月にこの41施設で分娩をした15,233人(平均年齢; 30.5±5.1歳、前年2009年の広島県の出生数25,596人の60%に相当)を解析対象とした<sup>6)</sup>。

HBVキャリアー率は全体では0.52%(95%CI: 0.40~0.63%)であるが、1986年以降に出生した若年齢集団では0.0~0.12%と低く、HBs抗原陽性であった者はわずか2例であった。

## 4. 職域集団における出生年別HBVキャリアー率

職域での定期健康診断時に肝炎ウイルス検査を実施する出前検査を2011~2013年に広島県で実施した成績を示す。運輸業およびサービス業に従事する1,637人において、HBVキャリアー率は1.1%(95%CI: 0.59~1.60%)であり、20~29歳では0.0%、70~79歳では3.9%と高い

値を示したが年齢階級別に差は認められなかった(図2)。HBs抗体陽性率は14.8%(95%CI: 13.1~16.5%)、HBc抗体陽性率は18.0%(95%CI: 16.2~19.9%)であり、いずれも年齢階級が高くなるに従い、高い値を示した。同集団でのHBV感染既往の可能性があるのは対象全体の19.5%(95%CI: 17.4~21.6%)となった。

一方、HBc抗体陽性率について、厚労省疫学班で報告された日本赤十字社中央血液研究所の資料をみると、平成22年4月から24年3月までの初回供血者1,079,341人(男性619,582人、女性459,759人)のHBc抗体陽性率は1941~1945年出生集団が最大値を示しており(男性約23%、女性約18%)、出生年が若くなるとともに低い値となる。HBV再活性化の可能性のあるHBV感染既往者は、高年齢層になるに従いその割合が多くなり、また、これまで検査の機会がなく自身が感染を知らない場合があることから、職域の中高齢集団を対象としたHBc抗体検査の推進が必要であると考えられた。

## アジア諸国のHBV感染状況

### —カンボジア王国、ベトナム社会主義共和国での肝炎ウイルス調査から—

HBV感染の高度浸淫地域であるアジアの一国であるカンボジア王国およびベトナム社会主義共和国において行った血清疫学調査の結果を示す。

ベトナム社会主義共和国で2012年3~9月に一般住民を対象として行った肝炎ウイルス感染の疫学調査<sup>7)</sup>では、対象者509人(男性230人、女性279人、平均年齢: 40.8±12.8歳)のHBVキャリアー率は15.3%(95%CI: 12.2~18.5%)であり、20~29歳では高く(21%)、50~59歳の年齢層で最も低い値(3%)を示した(図3)。また、HBc抗体陽性率は71.7%(同: 67.8~75.6%)、HBs抗体陽性率は60.3%(同: 56.0~64.6%)であり、HBV感染既往率は非常に高い値を示した。

また、2010年2月から著者らがカンボジア王国で実施している肝炎ウイルス感染状況把握のための疫学調査では、一般住民483人(男性194人、女性289人; 平均年齢40.7±14.7歳)において、HBVキャリアー率は4.6%(同: 2.7~6.4%)



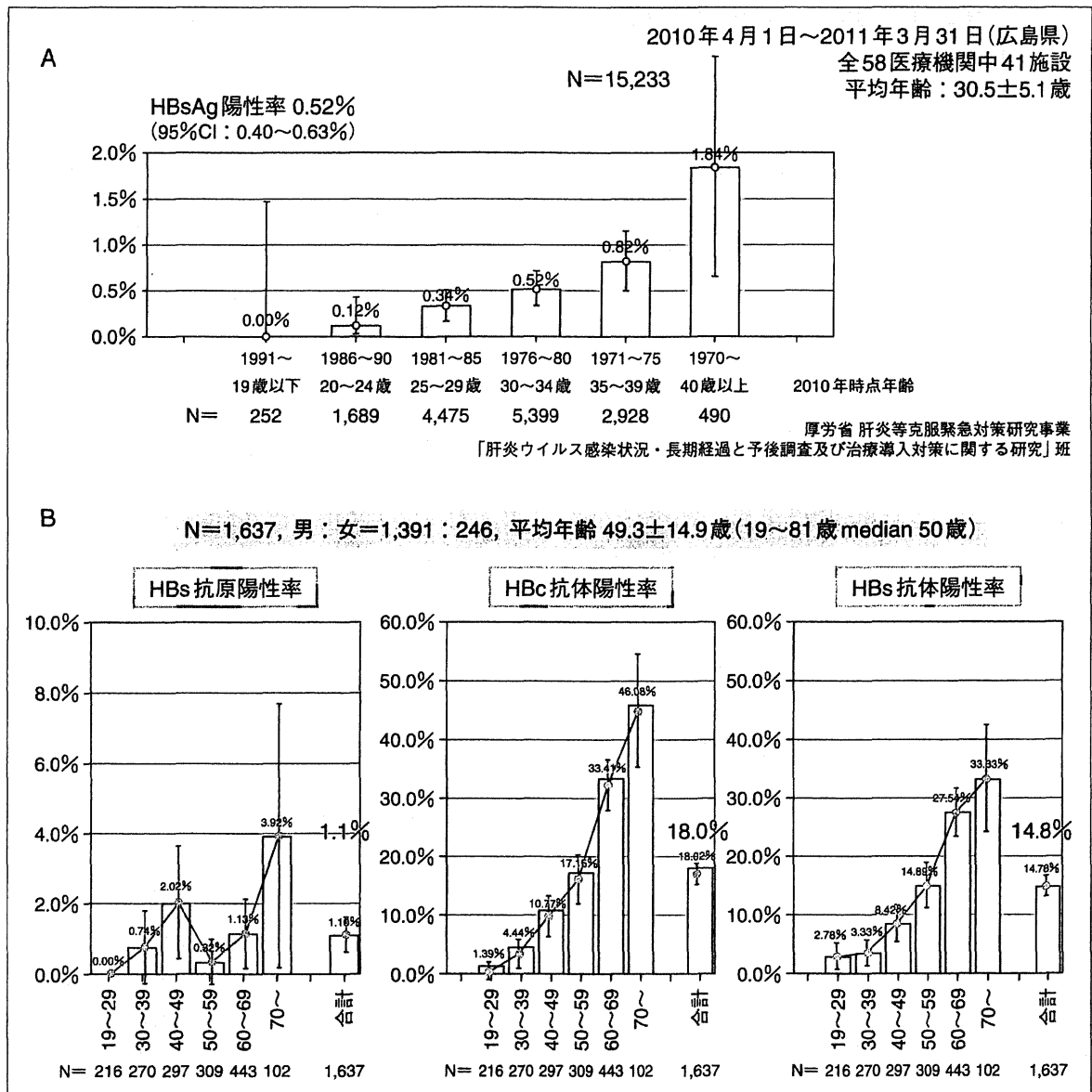


図2 妊婦集団におけるHBs抗原陽性率(A), 職域集団におけるB型肝炎ウイルス関連マーカー陽性率(B)

であり, 30~39歳では7.4%と最も高いキャリア率を示したが年齢階級別に差は認められなかった. HBc抗体陽性率は38.5%(同: 34.2~42.8%), HBs抗体陽性率は30.2%(同: 26.1~34.3%)と, やはりHBV感染既往率は高い値であった<sup>8)</sup>.

### わが国の供血者集団におけるHBV genotypeの分布

日本赤十字社血液センターでは, 免疫血清学的スクリーニングで完全には捕捉できないウィンドウ期に献血された血液からのウイルス血症の検出

を目的として1999年から核酸増幅検査(Nucleic acid Amplification Test, NAT)を導入している. 検査導入当初は50人分の血液をまとめて検査する50本プールNATであったが, 現在は1人分の血液ごとにNATを行う「個別NAT」(2004年8月~20本プールNAT, 2014年8月~個別NAT導入)がすべての輸血用血液製剤と血漿分画製剤の原料血漿に対して行われている.

2006年10月から2007年9月の全献血者4,959,541人のうちHBs抗原陽性であった1,979人中 genotypeの検討が可能であった1,887人について年齢階級別にHBV genotypeの分類を

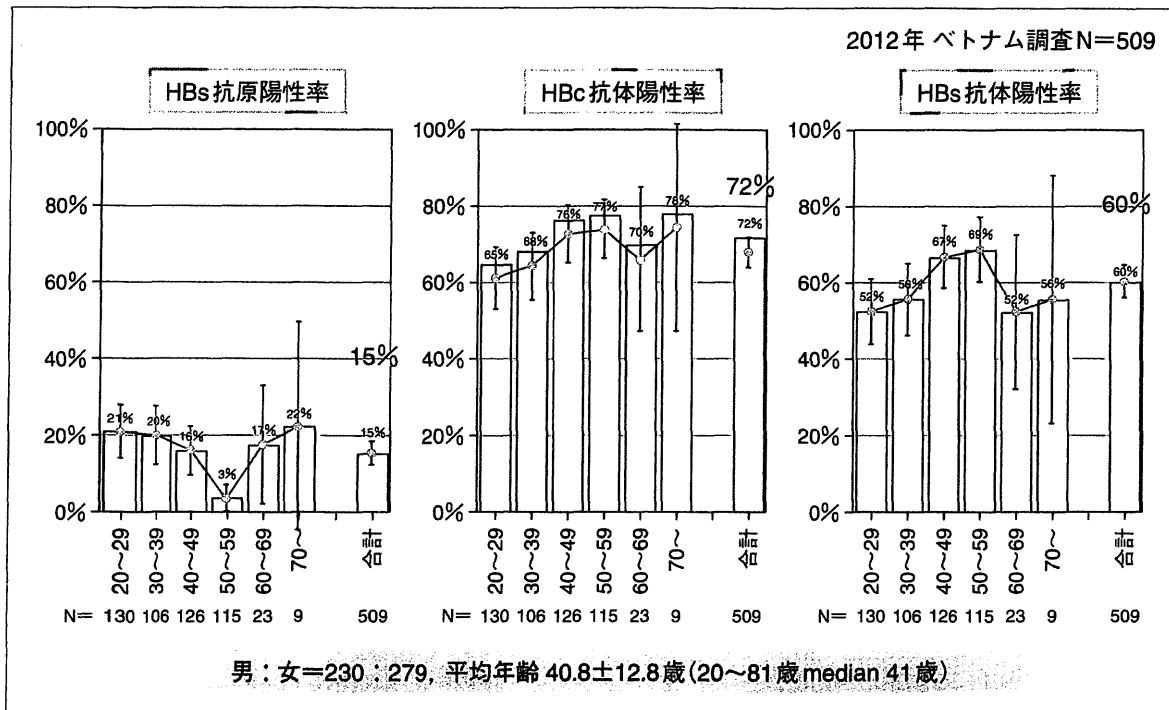


図3 ベトナム社会主義共和国における一般住民集団におけるB型肝炎ウイルス関連マーカー陽性率

Yoshikawa らが報告している<sup>9)</sup>。1,887 人のうち HBV genotype Cであったのは62.6%, genotype Bが30.8%, genotype Aが5.6%であり, 慢性B型肝炎症例における genotype Aの割合とほぼ同一であった。また, IgM HBc抗体陽性は1,887人中61人(3.23%)であり, IgM HBc抗体陰性例および慢性B型肝炎症例と比較して感染早期例61人に占める genotype Aの割合は21.7%と高いことが示されている。

さらに, 同対象1,887人のHBV genotypeの都道府県別の分布をみると, genotype Bが60%以上を占めた県は, 秋田・山形・新潟・沖縄<sup>10)</sup>, Genotype Bと genotype Cの割合に明らかな差を認めなかったのは北海道・青森・岩手・宮城・茨城・栃木・埼玉・千葉・神奈川・東京であった。東日本においては一部日本海沿いで genotype Bが優位な県や genotype Cが優位な県を認め, また, 関東地方では genotype BとCが混在するなど多様性に富んでいた。西日本では genotype Cが優位に分布しており, 沖縄県のみ genotype Bが優位であった。

わが国の慢性B型肝炎症例ではHBV genotype CとBが大部分を占めているが, 急性B型肝炎症例では欧米に多いとされる genotype Aによる割

合が増え, これまでと異なる感染経路による感染が起こっていることが示唆されている。

一方, 前項のベトナム南部地方での疫学調査におけるHBV genotypeの内訳は, 77人中HBV genotype Bは58人(75.8%)と優位であり, genotype Cは9人(5.2%), genotype Dは4人(5.2%)であった(判定保留6人)。また, 同前項カンボジア王国における疫学調査では, 全例 genotype Cであった。

### おわりに

わが国では1986年より実施されたHBV母子感染予防対策事業以降に出生した集団のHBVキャリアー率は低く, 引き続きHBV母子感染予防対策が適切に講じられた場合, わが国の垂直感染によるHBVキャリアーの発生は次世代でほぼ消滅すると推測される。一方, 乳幼児期の同世代・異世代からの水平感染率<sup>11)</sup>およびHBVキャリアー化率については疫学的検討が残されていること, さらに成人におけるHBV genotype Aを含む新規感染例が確認されていることから, HBV感染を防止するワクチンを一般集団およびハイリスク集団へ導入することが求められている。

人口減少と生産年齢人口割合の減少に伴い,

アジア諸国をターゲットとしたグローバル化が拡大する可能性が検討されている中、アジア諸国と比較するとわが国のHBVキャリアー率は低く、また、若・中年層においてHBs抗体保有率が低いことから、十分なHBV感染予防対策が必要となる時期がきていることを示唆している。

また、HBV再活性化の可能性のあるHBV感染既往者は、高年齢層になるに従いその割合が高いことが示されており、肝炎ウイルス検査項目の見直しなど、今後の課題であることが示唆される。

### 文 献

- 1) World Health Organization Fact Sheet. July 2012.
- 2) Yang Baoping. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific ; 2008 Nov 24-25 ; Seoul, Republic of Korea.
- 3) Koyama T, Mito H, Takahashi K, et al. Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. In : Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn. Amsterdam, Netherlands : Elsevier B.V.; 2006. pp. 141-51.
- 4) 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.
- 5) 小山富子. 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究 研究報告書(代表・田中純子). 2013. pp. 65-80.
- 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. 2012. pp. 35-8.
- 7) Do SH, Yamada H, Fujimoto M, et al. High prevalences of hepatitis B and C virus infections among adults living in Binh Thuan province, Vietnam. *Hepato Res*. In press 2014. doi : 10.1111/hepr.12367.
- 8) Yamada H, Fujimoto M, Somana S, et al. Seroprevalence, genotypic distribution and potential risk factors of hepatitis B and C virus infections among adults in Siem Reap, Cambodia. *Hepato Res*. In press 2014. doi : 10.1111/hepr.12367.
- 9) Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, et al. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion* 2009 ; 49 : 1314.
- 10) 田中昌子, 鈴木雅治, 吉川 昭, ほか. わが国の献血者におけるHBV genotypeの都道府県別分布. *肝臓* 2009 ; 50 : 320.
- 11) Sato T, Do SH, Asao T, et al. Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan. *Hepato Res* 2014 ; 44 : E181.

\* \* \*

最新の实地診療のポイントの整理と活用

## ウイルス肝炎の疫学 update

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／たなか・じゅんこ

### はじめに

WHO (世界保健機関) の推計<sup>1)</sup>では、世界の B 型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染者 (キャリア) は 2.4 億人、C 型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染者 (HCV キャリア) は 1.3~1.5 億人存在し、HBV・HCV 感染に起因した肝疾患による死亡は、併せて毎年約 110~130 万人にのぼる。

わが国では 1990 年代から積極的に感染予防対策、肝炎ウイルス検査の導入・推進と治療の推進などの肝炎ウイルスキャリア対策を実施してきている。本稿では、これまでの疫学的調査成績に基づいた肝炎ウイルスの疫学と肝炎・肝癌対策の現況と課題について紹介する。

### 肝癌死亡の推移

わが国の死因の第 1 位を占めている悪性新生物による死亡は 364,872 人 (2013 年死因の 28.8%, 人口 10 万人対 290.3), 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 30,175 人 (男性 19,816 人, 女性 10,359 人) であり、臓器別死亡順位では、男性 4 位, 女性 6 位に位置している (厚生労働省 平成 25 (2013) 年人口動態統計)。経年推移をみると、それまで人口 10 万人対 10 人程度であった肝癌死亡率は 1970 年代から急増し 2002 年にピークを示している (図 1a)。現在は減少傾向にあるとはいえ、高い死亡率を示している。

### 肝癌の成因

肝癌の成因について、一貫した資料と方法を

用いて厚労省疫学研究班が 1980 年代から推計している成績を示す (図 1b)。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おり、きわめて特徴的である。2000 年代の肝癌死亡の半分以下を示していた 1977 年では、肝癌死亡の約 41% が HBV に起因すると考えられたが、2007 年にはその割合が約 15% と減少している。一方、1980 年代以後、肝癌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、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 1992 年以降では明らかとなっている。なお、1998 年以降の動向をみると、非 B 非 C 型に由来する肝癌死亡の割合が全体の 10~15% を占めて増加傾向にある。しかし、肝細胞癌死亡の約 8 割は肝炎ウイルスの持続感染に起因し、その多くは HCV に由来すると推定されることから、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、特に C 型肝炎ウイルスキャリア対策が、肝癌の対策として重要であることが理解できる。

### 肝炎ウイルス持続感染者 (キャリア数) の全体数の把握

#### 1. 肝炎ウイルスキャリア率

わ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。一般集団における HCV および HBV の感染状況については、初回供血者 (1995~2011 年) の資料から日赤との協力により肝炎疫学研究班で

- わが国における肝臓による死亡の推移は、1970年代から急増し2002年にピークを迎え現在は減少傾向にある。
- しかし、2013年時点で3万人を超える死亡数があり、引き続き肝臓対策が必要である。
- 2007年時点で、肝細胞癌の約80%はB型あるいはC型肝炎ウイルスの持続感染に起因すると推定される。

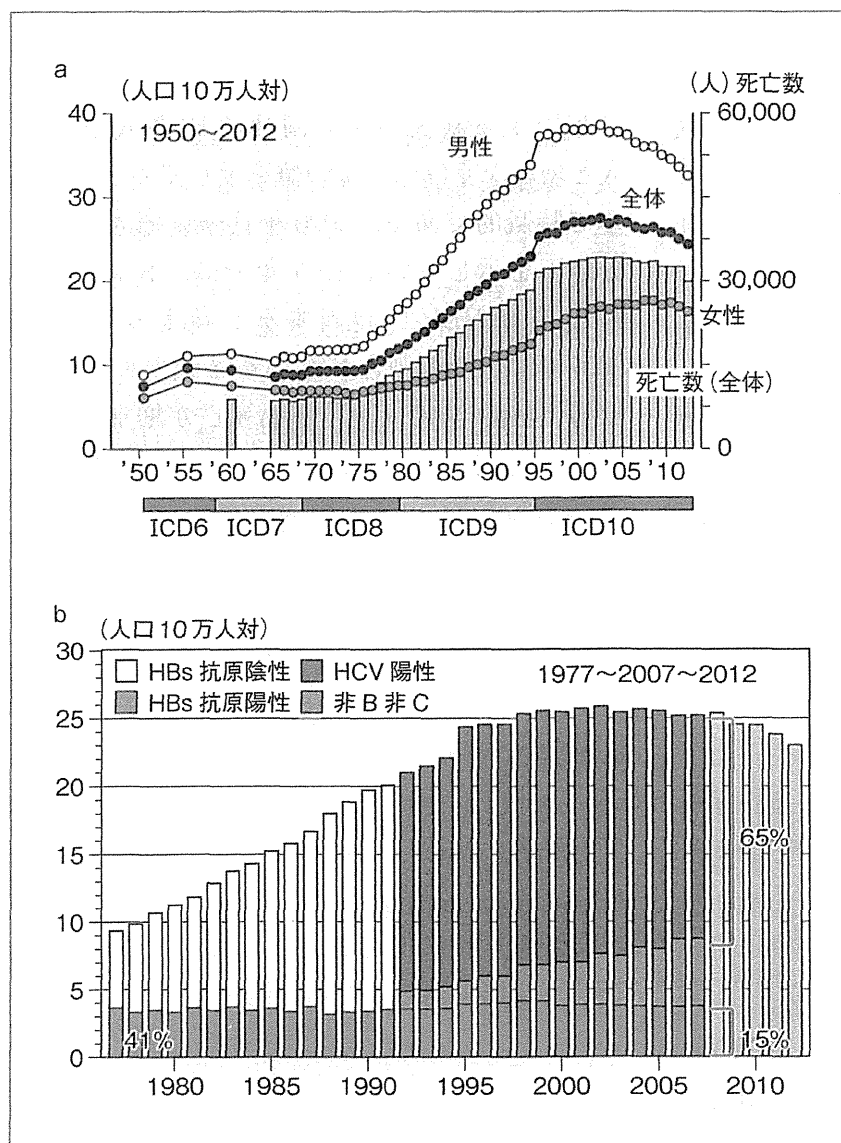


図1a わが国における肝臓による死亡の推移  
(厚生労働省平成25(2013年)人口動態統計より作成)

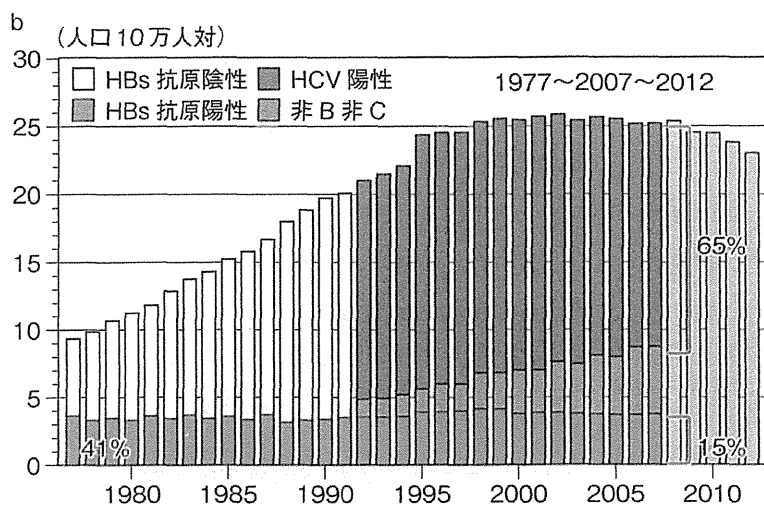


図1b 病因別にみた肝細胞癌による死亡の経年的推移  
(厚生労働省：肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究班」報告より引用)

算出した成績<sup>2)</sup>を元に検討を行っているが、そのうち、2001～2006年3,748,422人の成績<sup>3)</sup>を示す(図2)。

HCV抗体陽性率は全体平均では0.26%であるが、高齢層では2%を超え、一方若年層ではきわめて低い値を示している。また、HBs

抗原陽性率は全体平均では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と考えられる。これらの成績からは、2014年時点換算で70歳以上の高齢集団

- HCV 抗体陽性率は高年齢層では 2% を超えるが、若年層ではきわめて低い値を示す。
- HBs 抗原陽性率は、団塊の世代では 1% を超える高い値を示している。若年層では低い値を示す。
- 感染を知らないまま社会に潜在している HCV キャリア、HBV キャリアは、高齢者に多い。

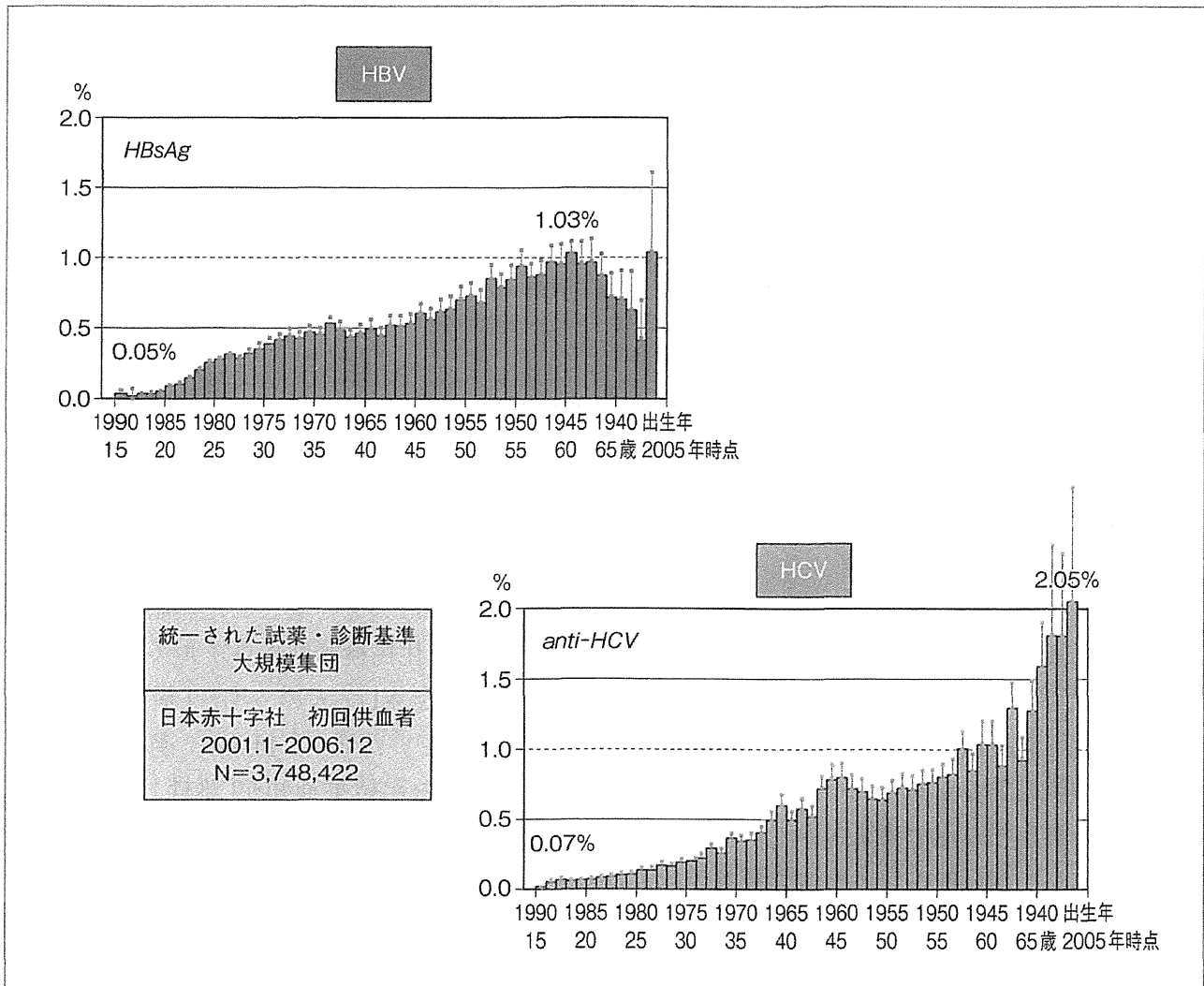


図2 初回供血者集団における年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率と HCV 抗体陽性率(2000 年以後)  
(文献3)より改変引用)

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ことが推測される。

## 2. 肝炎ウイルスキャリア数

前項に示した初回供血者集団の成績と節目検診受診者集団の成績を用いて、2005 年時点の

キャリア数の推定を行ったところ、感染を知らないまま社会に潜在している HCV キャリア、HBV キャリアはそれぞれ 80.8 万人(68.0~97.4 万人)、約 90.3 万人(83.7~97.0 万人)となった。

一方、この推計値は、1990 年代に同班が同様の方法で推定したキャリア数と比較すると減

- ①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア には、肝炎ウイルス検査の推進が必要。
- ②患者としてすでに通院・入院しているキャリア には、最新治療の情報や医療費助成制度の仕組み、肝疾患相談室などに関する情報提供。継続受診が必要であることへの理解が必要。
- 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 には、肝炎ウイルスの持続感染による肝発癌や肝疾患罹患のリスクの理解が必要。医療機関受診の必要性。
- ④新規感染によるキャリア が発生しないよう、感染予防対策を講じる。

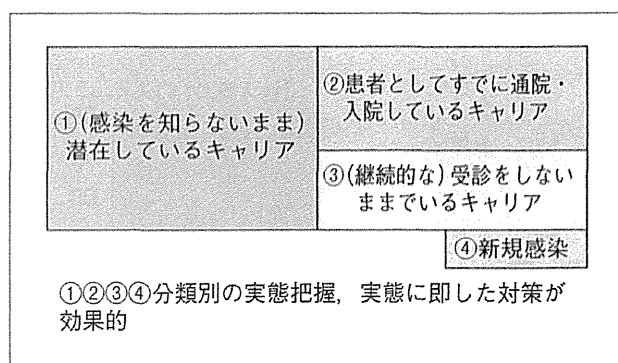


図3 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態4分類

(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」a. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究より引用)

少したことが明らかとなった。すなわち、感染を知らないまま社会に潜在している肝炎ウイルスキャリア数は、行政や医師会などが中心となって行ってきた種々の施策や知識の普及効果により、減少したと考えられた。しかし、まだ相当数が感染を知らないままであると推定されることから、一度は肝炎ウイルス検査を受検することを勧めることが大事といえる。

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・実数の把握がさまざまなアプローチで行われており、同時に4分類別に対策を講じることが効果的といえる(図3)。

## 肝炎ウイルス検査後の動向について：検査の通知と受診勧奨

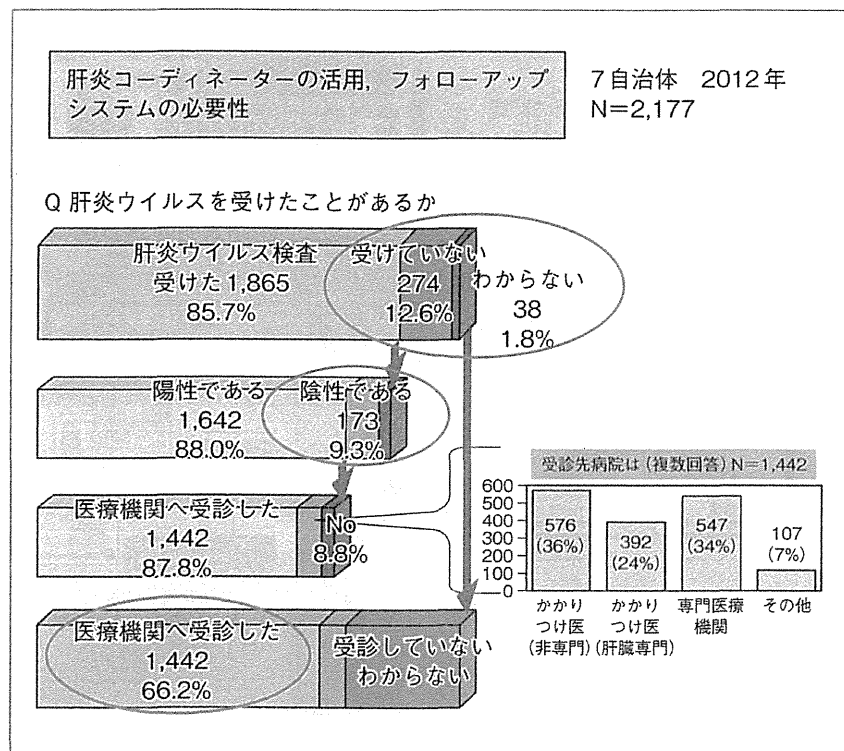
肝炎・肝癌対策の取り組みの一つとして、肝炎ウイルス検査の推進が重要であるが、検査を受けて陽性と判定された後の動向については興味深い。前項で示したように、感染を知らないまま社会に潜在しているHCVキャリア、HBVキャリア数は減少したものの、医療機関受診および受療が進んでいるかどうかは課題となる。

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自治体と肝炎疫学研究班の共同で行った約6,000人を対象とした無記名自記式調査の結果<sup>4)</sup>、住民検診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」であると間違え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」と判定されたキャリアの医療機関受診率は66.2%と低率であり、1/3は医療機関を受診していないことになる。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と受診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明らかとなった(図4)。

そこで、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説明用下敷きを用いて説明を行い、カード(「肝炎ウイルス検査の記録」：検査結果ではなく検査日を記録する)を配布する取り組み<sup>5)</sup>を同研究班を中心に開始して

- 住民健診の肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定されたキャリアの医療機関受診率は、検査を受けたことを忘れた人、検査結果を誤って覚えていた人などを含めると、66.2%と低率であり、検査で「陽性」とわかったキャリアの1/3は医療機関を受診していないことが明らかとなった。

図4 公的補助による肝炎ウイルス検査を受けた後の動向調査(検査で陽性と判定された2,177人)  
(厚生労働省：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(広島大学疫学研究倫理委員会承認)より引用)



いる(図5)。

一方、「肝炎対策基本指針」では「手術前など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ことから、さまざまなツールなどを用いて、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を各自治体・医師会で構築することが急務といえる。

## おわりに

わが国では、輸血用血液へのHCV抗体スクリーニング導入や肝炎ウイルス検査の住民健診への導入など、世界に先がけた感染防止対策を

講じてきた。また、肝炎対策基本法や医療費助成制度の制定や無料検査を取り入れ積極的に肝炎・肝癌対策を行ってきた。その結果、わが国の一般集団における新規HCV感染率は低率にとどまっているものの<sup>6)</sup>、観血的治療を頻回に実施するハイリスク集団における感染防止対策は引き続き重要であることも忘れてはならない。一方、HBV母子感染防止事業が効果的に運用されたことから、1986年以後に出生した若年世代のHBVキャリア率はきわめて低く、次世代のHBV母子感染はほぼ消滅することが期待されている。

現在の課題としては、次々開発される治療効果の高い抗ウイルス薬の導入を見据えると、肝



- 現在の課題としては、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重要である。
- 肝炎ウイルス検査を受けた日を記載するカードを配布すると同時に説明用下敷きを活用して、適切に検査結果を伝えることが大切である。

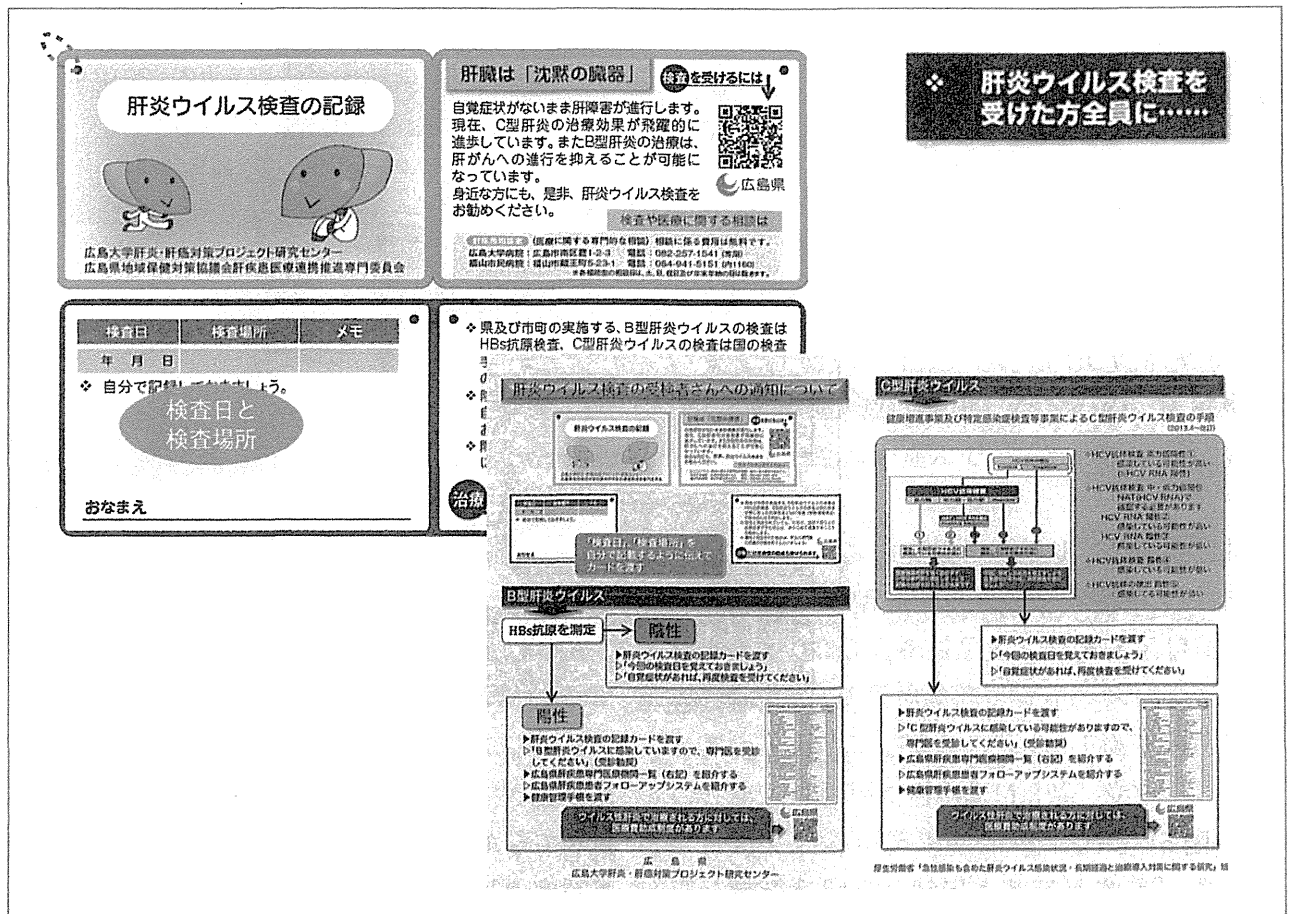


図5 「肝炎ウイルス検査の記録」カードと検査結果補助説明用下敷き

(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」報告より引用)

肝炎ウイルス検査の推進と同時に「治療に至っていない」キャリアへの対策が重要である。また、医療費助成制度が整っている状況からみると、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適切に通知し、医療機関受診へと確実につなぐことが必要である。

新薬の導入と併せて、かかりつけ医と肝臓専門医、自治体との連携により効果的な肝炎・肝

癌対策を推し進めることがポイントであり、それぞれの役割が期待されている。

文献

- 1) World Health Organization Fact Sheet : No. 204 July 2014, & No. 164 April 2014
- 2) 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
- 3) 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. *Intervirolgy* 54 (4) : 185-195, 2011
- 4) 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— 平成25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 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 研究報告書, p.197-202, 2014
- 5) 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 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報告書, p.173-202, 2014
- 6) Tanaka, J. et al. : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirolgy* 51 : 33-41, 2008

肝癌治療のエビデンスに基づいた最善の治療法を選択できる一冊！



肝癌診療の現場では、「肝癌診療ガイドライン」が広く利用されているが、それだけでは解決できないケースにも遭遇する。例えば、治療アルゴリズムで推奨治療が複数記されている場合いずれを選ぶべきか？ 腫瘍数・径、肝障害度というアルゴリズムの決定因子以外の条件はどの程度考慮すべきか？ エビデンスが十分には確立していない治療は、どのように実践すべきか？ 本書は、そのような実臨床における様々な疑問に明快に答え、最善の治療法へと導く。

B5判・434頁・4色刷  
定価(本体 **16,000**円+税)  
ISBN978-4-8306-1885-7

◎ 主要目次

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <p>I. 肝癌治療選択の Knack &amp; Pitfalls</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肝癌診療ガイドラインの意義</li> <li>2. 肝癌診療ガイドラインの評価</li> <li>3. 肝癌治療アルゴリズムの解説</li> <li>4. アルゴリズム構成因子の診断と評価</li> <li>5. アルゴリズムに沿った治療方針 (Case study)</li> <li>6. 考慮すべき他の条件</li> </ol> | <p>II. 再発肝癌治療選択の Knack &amp; Pitfalls</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 再発肝癌治療アルゴリズムの提唱</li> <li>2. 再発条件ごとの治療方針</li> </ol> <p>III. 肝癌治療実践の Knack &amp; Pitfalls</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肝切除</li> <li>2. RFA</li> <li>3. TACE</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. 肝移植</li> <li>5. 化学療法</li> <li>6. 放射線治療</li> </ol> <p>IV. 肝癌治療成績向上の Knack &amp; Pitfalls</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 治療の質を支える病理</li> <li>2. サーベイランスと発癌制御</li> </ol> |
|--|---|--|

文光堂 <http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

# わが国におけるHCV感染の疫学

田中純子\*1・片山恵子\*2

## abstract

わが国の肝臓死亡は男女ともに減少傾向にあり、直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antivirals : DAA) 導入によりさらに減少すると考えられている。肝臓死亡のうち、約8割はC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) あるいはB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) の持続感染に起因し、そのほとんどがHCVの持続感染によるものであるが、非B非C型によるものが増加傾向にある。HCVキャリア率は地域によって多少の高低差が認められるが、高齢層で非常に高く、若年層ではきわめて低い値を示している。この20年で感染を知らないまま社会に存在しているHCVキャリアは減少していると考えられるが、未だに感染を知らずにいる人々は相当数存在すると考えられ、肝炎ウイルス検査の推進が一層重要となっている。また同時に、検査で陽性と判定されたHCVキャリアが適切な治療に結びついているかどうかが次の課題となる。医療機関への受診と継続受診を含めた適切な治療導入対策が必要である。

## I はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) が1989年に世界で初めてクローニングされてから25年という短い間に、検査、診断、治療が世界規模で推進されてきた。特に、わが国では、輸血用血液のスクリーニングへのHCV抗体検査導入、「肝炎対策基本法」の施行等、先駆的に感染予防対策や医療費助成を含めた肝炎肝臓対策を国の施策として進めてきている。

一方、近年ではウイルス排除率のきわめて高いHCVの酵素活性に直接作用する抗ウイルス薬 (direct acting antivirals : DAA) 等が次々認可されていることから、HCV感染の有病率や罹患率という疫学的視点からみると、新しい「HCV感染の疫学」の時代を迎

えているとも考えられる。

本稿では、現状におけるHCV感染の疫学的状況について整理し、今後の課題について考察する。

## II 1950年から2012年までの肝臓死亡の推移とその成因

わが国の死因第1位は、1981年 (昭和56年) 以降、一貫して「悪性新生物」 (死亡数 : 364,872人、人口10万対290.3、人口動態統計2013年) であり<sup>1)</sup>、前年2012年より約4,000人増加し全死因の28.8%を占めている。長い間、死因の第2位は心疾患、第3位は脳血管疾患であったが、2011年以後、第3位が肺炎、第4位が脳血管疾患と入れ替わり、これら四大死因による死亡が死亡者全体の約64%を占めている。

悪性新生物による死亡を部位別にみると、「肝」(肝

\*1 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

\*2 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学特任准教授

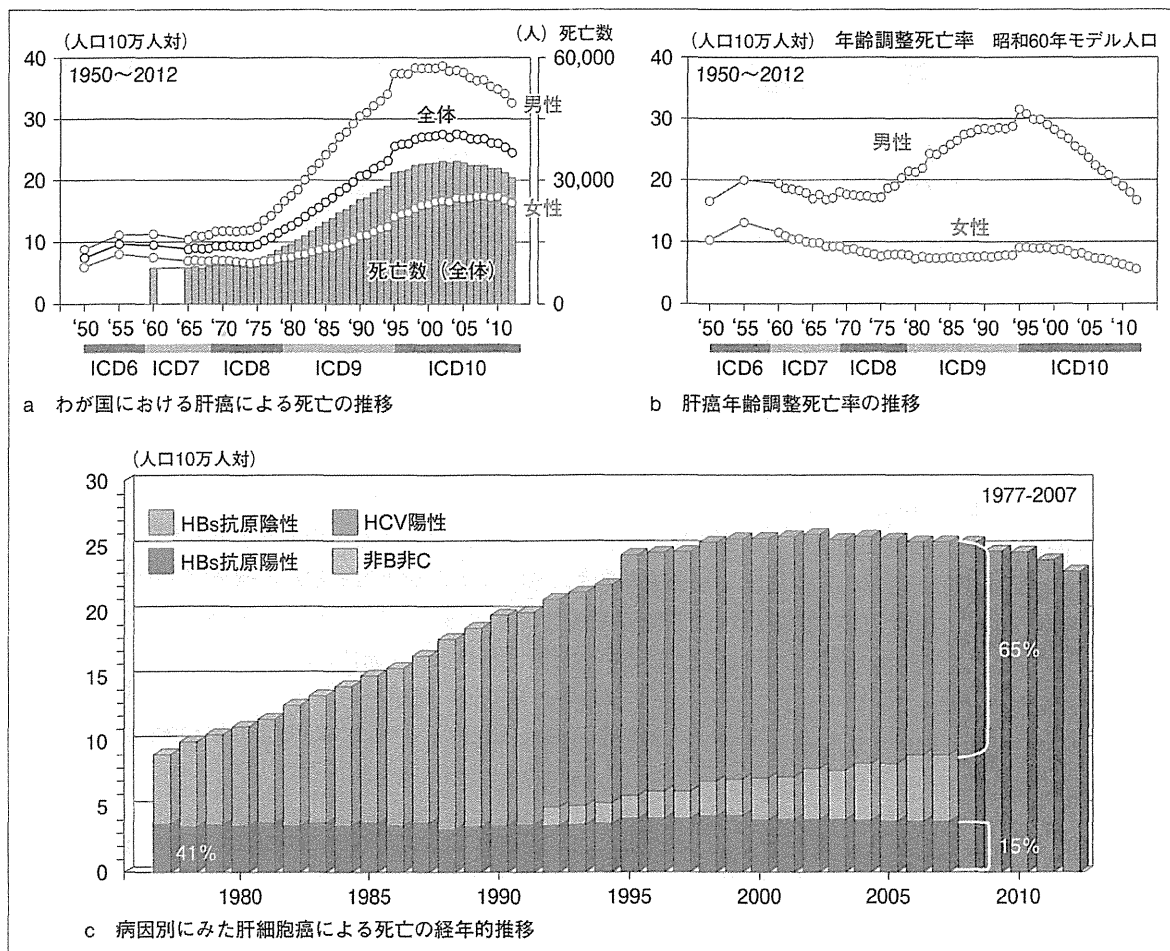


図1 肝癌及び肝細胞癌による死亡の推移

および肝内胆管)は、男性では上位4番目、女性では上位6番目に位置し、死亡数は30,175人(男性19,816人、女性10,359人:2013年時点)であり、前年の2012年に比べ微増している。

肝癌による死亡の推移を1950年から2012年までみると、粗死亡率(図1a)は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)まで急増している。男性は女性の約2倍の死亡率を示し、2012年時点では、男性では若干の減少、女性では横ばい状態を保っている。

1985年モデル人口を基準集団として算出した年齢調整死亡率(図1b)では、1995年から男女とも減少傾向が認められている。肝炎ウイルス検診・抗ウイ

ルス療法などの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。2014年以後のDAA導入後には、HCV排除例が増加し肝癌進行例も減少することが見込まれる。

わが国の肝癌の成因について、人口動態統計資料と日本肝癌研究会の大規模調査成績<sup>2)</sup>を基に算出した病因ウイルス別の成績を図1cに示す。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、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、きわめて特徴的である。現在の肝癌死亡の半分以下である1977年の肝癌死亡の約41%がHBVに起因すると考えられたが、HBVによる肝癌は1985年