

図5 肝炎、肝癌による健康被害の抑制と防止、体制整備

#### IV 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 キャリア率が低下している。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等の治療介入を 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。

今後のわが国の肝炎・肝癌対策としては、ウイルス排除率の高い抗ウイルス薬の導入を迎え、肝炎ウイルス検査のさらなる推進、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。また、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、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 (図 5)。

わが国では、肝炎対策基本法を基にしたさまざまな肝炎・肝癌対策が、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) World Health Organization. Hepatitis C (Fact sheet N164. Updated June 2013 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>))
- 2) Khayriyyah Mohd Hanafiah, Justina Groeger, Abraham D Flaxman 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 24 年 (2012) 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/kakuteil2/>
- 4) 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.
- 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 (4) : 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, 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

\* \* \*

特集◎B型肝炎の最新治療

# B型肝炎の疫学

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

Key words : HBVキャリア, 出生年別HBVキャリア率, 肝癌死亡

## はじめに

世界保健機関 (World Health Organization : WHO) は2011年に世界肝炎デー (7月28日) を定め, 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等について取り組んでいる。WHOの推計によると, B型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus : HBV) の持続感染者 (HBVキャリア) は2.4億人であり, 毎年約60万人が急性あるいは慢性のHBV関連肝疾患により死亡していると試算している<sup>1)</sup>。また, 日本・オーストラリア・ニュージーランドを除く環太平洋地域, 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では8%を超える高いHBs抗原陽性率 (HBVキャリア率) であることが報告されている<sup>2)</sup>。

わが国では, 経済成長と近代化とともに社会全般における肝炎ウイルス感染の発生病因が徐々に減少してきた。特にHBV母子感染防止事業の効果により1986年以後に出生した世代

における肝炎ウイルスキャリア率は低い値を示すことが疫学資料により明らかとなっている。わが国では, 世界に先駆けて施行 (2010年1月1日) された「肝炎対策基本法」を基に, 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が積極的に実施されている。

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B型肝炎の疫学, 特にHBV感染状況について述べてみたい。

## I 肝癌死亡の年次推移とその成因

わが国の悪性新生物による死亡は360,963人 (人口10万対286.6) であり<sup>3)</sup>, 死因の第一位 (28.7%) を占めている (2012年)。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) と, 2011年と比べ約1,200人減少したが, 依然として死亡数は臓器別の男性では上位4番目, 女性では6番目に位置している。人口動態統計から肝癌による粗死亡率 (図1-(1)) の推移をみると, 1950年代初めから1970年代半ば

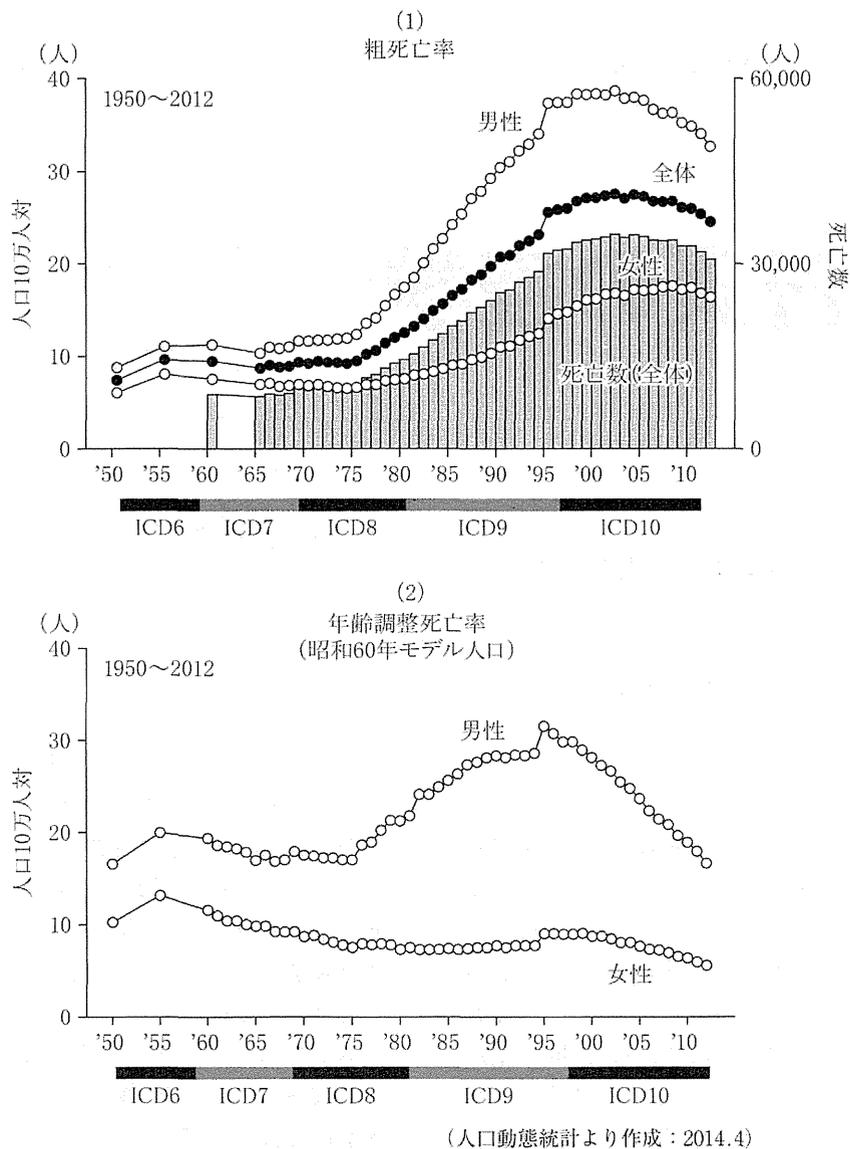
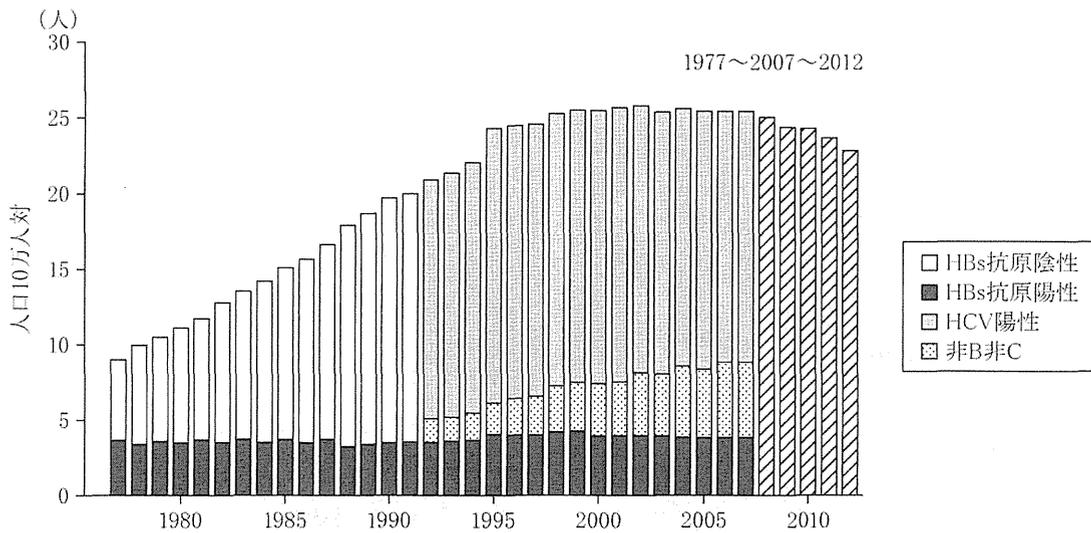


図1 わが国における肝癌による死亡の推移

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年には27.5人（人口10万対）まで急増した。男性の死亡率は女性の約2倍であり、現在は男女とも若干の減少傾向を示している。また、高齢化の影響を取り除いた昭和60年モデル人口・年齢調整死亡率（図1-(2)）をみると、1995年にICD9（第9回国際疾病分類：International Statistical Classification of Diseases）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。

肝細胞癌の成因の経年推移について病因ウイルス別に推定し図2に示す。最新の人口動態統計資料と調査成績<sup>4)</sup>を基に厚労省疫学研究班で推定しているものであり、病因ウイルス別では2007年までの推定が可能であった。この推定によると、HBVの持続感染に起因する肝癌死亡は、1980年代から現在2007年に至るまで10万人対3.5~4.0人と、肝細胞癌死亡の多寡によらず、ほぼ一定の値を示している。したがっ



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

図2 病因別にみた肝細胞癌による死亡の経年的推移

て肝細胞癌死亡率が現在の半分以下であった1977年には、肝細胞癌死亡の約41%がHBVに起因していると推定されたが、1985年には約25%、1995年には約17%、2004～2007年には約15%とその割合は相対的に減少している。一方で、1980年代から2000年代にかけて肝細胞癌死亡が増加した原因は非A非B型に起因すると推定されるが、HCVの測定が可能になった1992年以降そのほとんどがHCVの持続感染に起因することが明らかとなった。

2007年時点の肝細胞癌死亡のうち、約65%がHCVの持続感染に起因し、約15%がHBVに起因すると推定される。また、非B非C型に由来する死亡の割合が1998年以降増加傾向にあり、2007年時点の推計では肝細胞癌死亡の約20%に達した。なお、2008年～2012年については、肝細胞癌の推定死亡値を示すにとどめている。

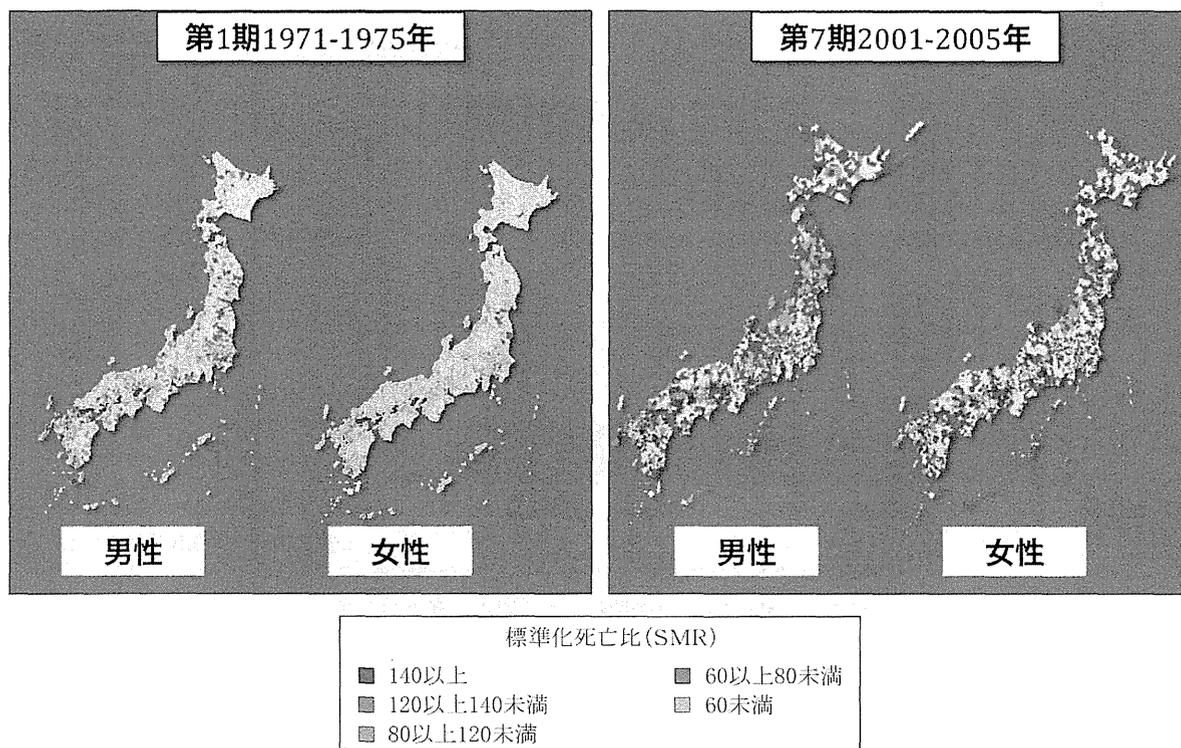
## II 肝癌死亡の地理的分布

人口動態統計から都道府県別に肝癌死亡（人口10万人対）の順位をみると、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）が上位に位置している。粗死亡率ではあるが、上位10位県のうち約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、肝癌死亡率には地域別に特徴があることがわかる。

全国肝癌死亡平均を100とした肝癌標準化死亡比（Standard Mortality Ratio: SMR, Bayes推定量）を算出し、1971年以後2005年までの35年間を5年ごとの7期に分割して図3に示す。この値は、市町村ごとの人口規模を加味した年齢調整を行っており、市町村別の肝癌死亡の状況とその推移を把握することを目的として、指定統計調査票の使用の承認を得て算出したものである。

第1期（1971～1975年）の肝癌SMRの分布には、顕著な地域差は認められないが、その後1976年から2000年の間に地域により異なる肝癌死亡の変遷が観察され、第7期（2001年～2005年）には、肝癌SMRの高い地域が西日本・九州北部地域を中心に認められている。例えば、広島県と大阪府の肝癌SMR分布の変遷をみると、広島県では第7期に至ってもなお依然とし



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  
図3 市町村別にみた肝癌標準化死亡比 (Bayesian estimate method) の経年推移

て肝癌 SMR の高い地域が認められるが、大阪府では肝癌 SMR のピークを 1990 年後半に迎え、府内いずれの市町村でも第 7 期では減少傾向にあることがみてとれる。このように肝癌 SMR 分布には地域ごとに異なる変遷が認められることが特徴であり、地域ごとの肝癌対策が合理的・効果的である。

### Ⅲ 各種集団における HBV キャリア率

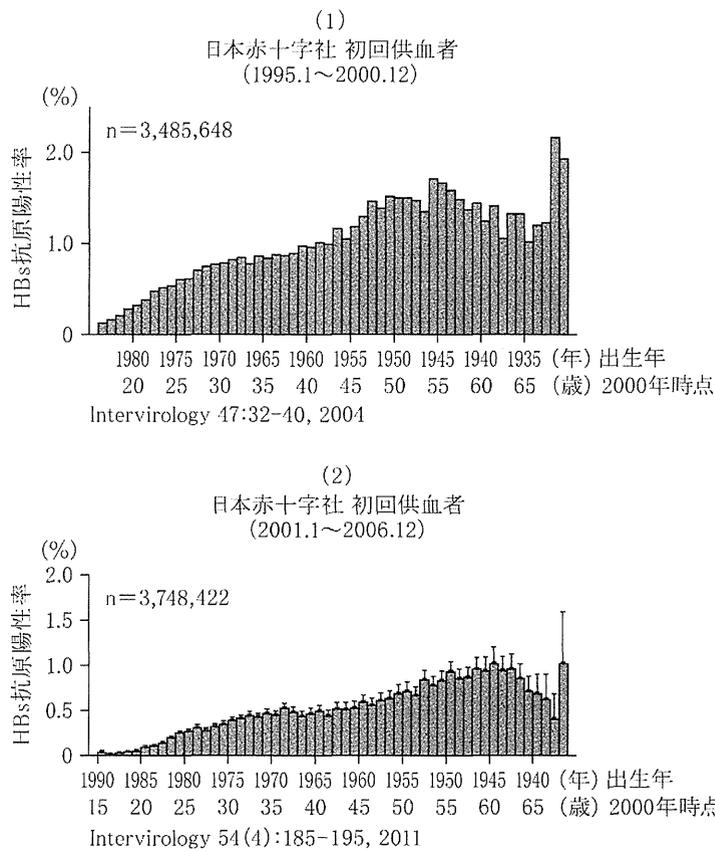
#### 1. 初回供血者集団における地域・出生年別 HBV キャリア率

一般集団における HBV 感染状況、特に HBs 抗原陽性率 (HBV キャリア率) を把握するため、全国で統一された試薬と診断基準により判定している日本赤十字血液センターの大規模初回供血者集団における出生年別 HBs 抗原陽性

率を算出し図 4 に示す<sup>5)</sup>。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その動機として挙げられている。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ものと考えられる。

日本赤十字血液センターにおける 2000 年以前の 6 年間の初回供血者集団 3,485,648 人の資料から算出した HBs 抗原陽性率を年齢階級別 (2000 年時点) に図 4-(1) に示す。また、2000 年以後の 6 年間の初回供血者集団 3,748,422 人の資料から算出した同陽性率を年齢階級別 (2005 年時点) に図 4-(2) に示す。

この 2 つの大規模集団を比較すると、いずれにおいても HBs 抗原陽性率は 1945 年前後の出生集団をピークとする一峰性を示し (2000 年以前の集団: 1.5%, 2000 年以後の集団: 1%),



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

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

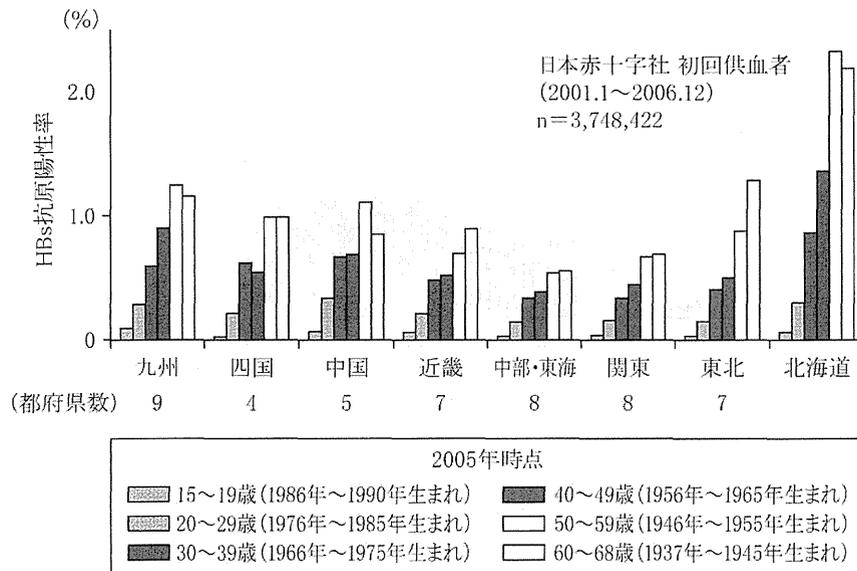
若年齢集団では低い値を示している。全体の HBs 抗原陽性率の平均値は、2000 年以前の集団では 0.63%，2000 年以後の集団では 0.31% と約半分の値となった。

一方、2000 年以後の資料を基にした地域別・年齢 5 歳階級別 HBs 抗原陽性率をみると(図 5)、いずれの地域でも 1945 年前後の出生集団(2005 年時点 60 歳前後)で緩やかな一峰性を示している。年齢階級とキャリア率の関係は、地域により高低差が認められるものの、その傾向は全国で共通に認められることが明らかとなっている。また、いずれの地域も、HBV 母子感染予防対策事業の開始(1986 年)以後に出生した 19 歳以下の集団では極めて低い HBs 抗原陽性率を示すことがわかる。

## 2. 検診受診者集団における出生年別 HBV キャリア率

岩手県において 1986 年～2012 年に住民検診をはじめとする各種検診を受診した集団(491,915 人)の HBs 抗原陽性率および HBs 抗体陽性率<sup>6)</sup>を出生年別に算出して図 6 に示す。

前項に示した初回供血者集団における出生年別にみた HBs 抗原陽性率の成績と同様、1945 年前後に出生した集団の HBs 抗原陽性率が他の出生集団と比較してやや高い傾向が認められている。さらに 1916 年前後に出生した集団においてもピークがあることが示されている。一方、HBs 抗体陽性率は、1916 年以降の出生集団においては一貫して減少していることがみてとれる。B 型肝炎ウイルスが発見される以前か



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  
図5 初回供血者集団における地域別・出生年別にみたHBVキャリア率

ら、わが国の経済発展とともに進んできた医療環境、衛生環境の改善と同時に、衛生教育や知識の普及に伴う社会全体における感染リスクの緩やかな減少が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。

2つの出生年集団におけるHBs抗原陽性率のピークとHBs抗体陽性率の変遷等の関連性については、測定時期や時代背景などを含めた数理疫学的検討や分子疫学的検討を進めているところである。

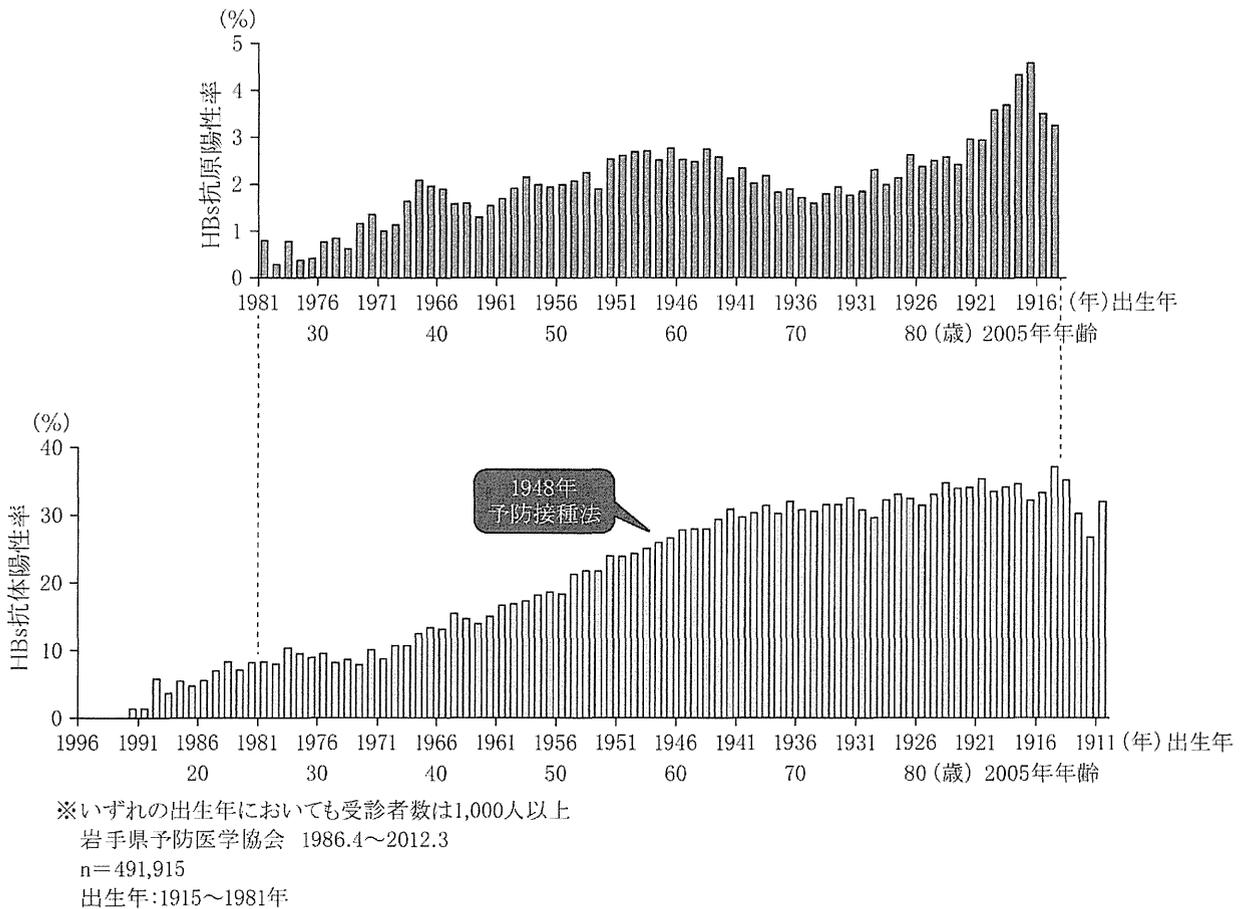
### 3. 妊婦集団および職域集団における出生年別HBV感染状況

広島地域の産婦人科を有し分娩を行っている41施設(県全域58施設)において2010年度に分娩をした15,233人(平均年齢:30.5±5.1歳、前年出生数25,596人の60%に相当)を解析対象とした<sup>7)</sup>(図7)。HBs抗原陽性率は、全体では0.52%(95%CI:0.40~0.63%)であっ

たが、年齢が高い集団で高く、40歳以上(1970年以前出生集団)では1.84%を示した。一方、1986年以降に出生した24歳以下の集団では、HBs抗原陽性率は0.0~0.12%と低く、陽性例はわずか2例であった。一方、日本赤十字血液センターの初回供血者集団から中国地方・女性のみを抽出してHBs抗原陽性率を算出したところ、妊婦集団(39歳以下の年齢層)のHBs抗原陽性率とほぼ同様の値を示していた。

次に、広島県で行った職域への出前検査による肝炎ウイルス検診の成績を図8に示す。これまでの厚労省疫学班の調査研究により、職域集団での肝炎ウイルス検査受検率が低いことが明らかとなっている<sup>8)</sup>。そこで、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方式により2012~2013年に実施したものである。

サービス業および運輸業に属する集団1,637人(男性1,391人、女性246人、平均年齢:49.3±14.9歳、19歳~81歳)におけるHBs抗原陽性率は全体で1.1%(95%CI:0.59~1.60%)、HBs



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  
**図6** 岩手県検診受診者集団における出生年別にしたHBs抗原、HBs抗体陽性率

抗体陽性率は14.8% (13.1~16.5%), HBc抗体陽性率は18.0% (95% CI: 16.2~19.9%)となった。HBs抗原陽性率は20歳代では0である一方、70歳代では3.9%と高い値を示している。同集団でのHBV既往感染率をHBs抗体とHBc抗体の組み合わせにより算出すると、18.3% (16.4~20.1%)となった。特に、60歳以上のHBc抗体陽性率は30%を超え高く、3人あるいは2人に1人は感染既往であることが明らかとなっている。なお、見出されたHBVキャリア18人のうち、7人は今回の調査で初めて感染を指摘された。現在、14人が受診し適切なフォローアップが行われている。

HBc抗体陽性率については、厚労省疫学班(2012年度)で報告<sup>9)</sup>された日本赤十字社中央血液研究所の解析によると、初回供血者集団(1,079,341人:2010年4月~2012年3月)では、1941~1945年出生年集団が最大値(男性約23%,女性約18%)を示しているが、職域集団と同様、年齢が若くなるとともに低い値を示すことが明らかとなっている。

HBV再活性化の可能性のあるHBV感染既往者は、高齢層になるに従いその割合が高いこと、いまだ検査を受けたことがなく感染を知らない例があることから、職域の中高齢集団を対象とした検査の推進がさらに必要と考え

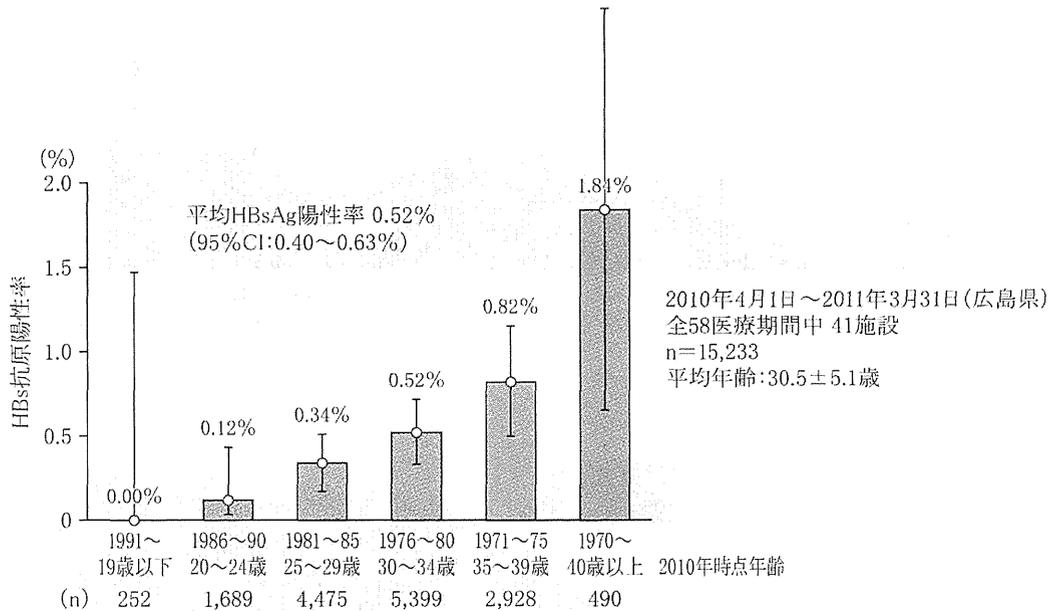


図 7-1 妊婦集団における HBs 抗原陽性率

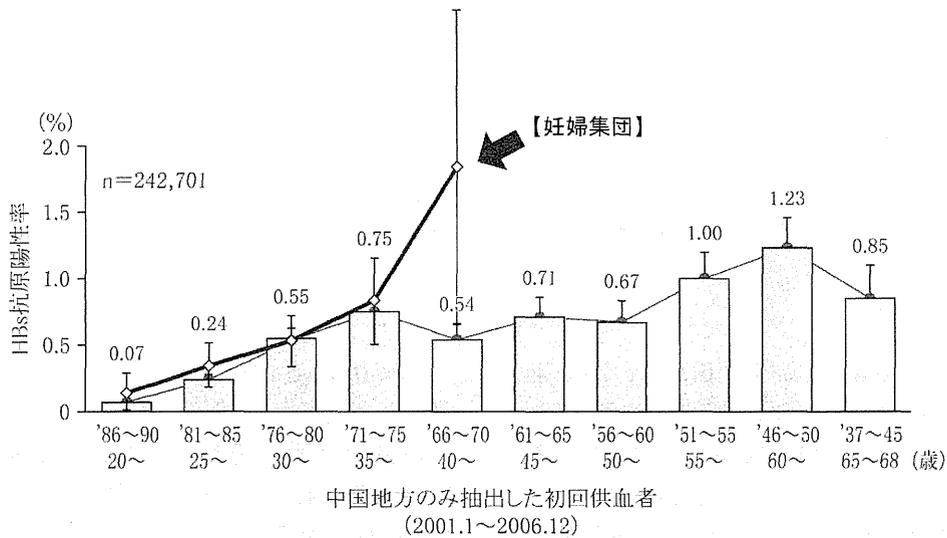


図 7-2 中国地方のみ抽出した初回供血者との比較

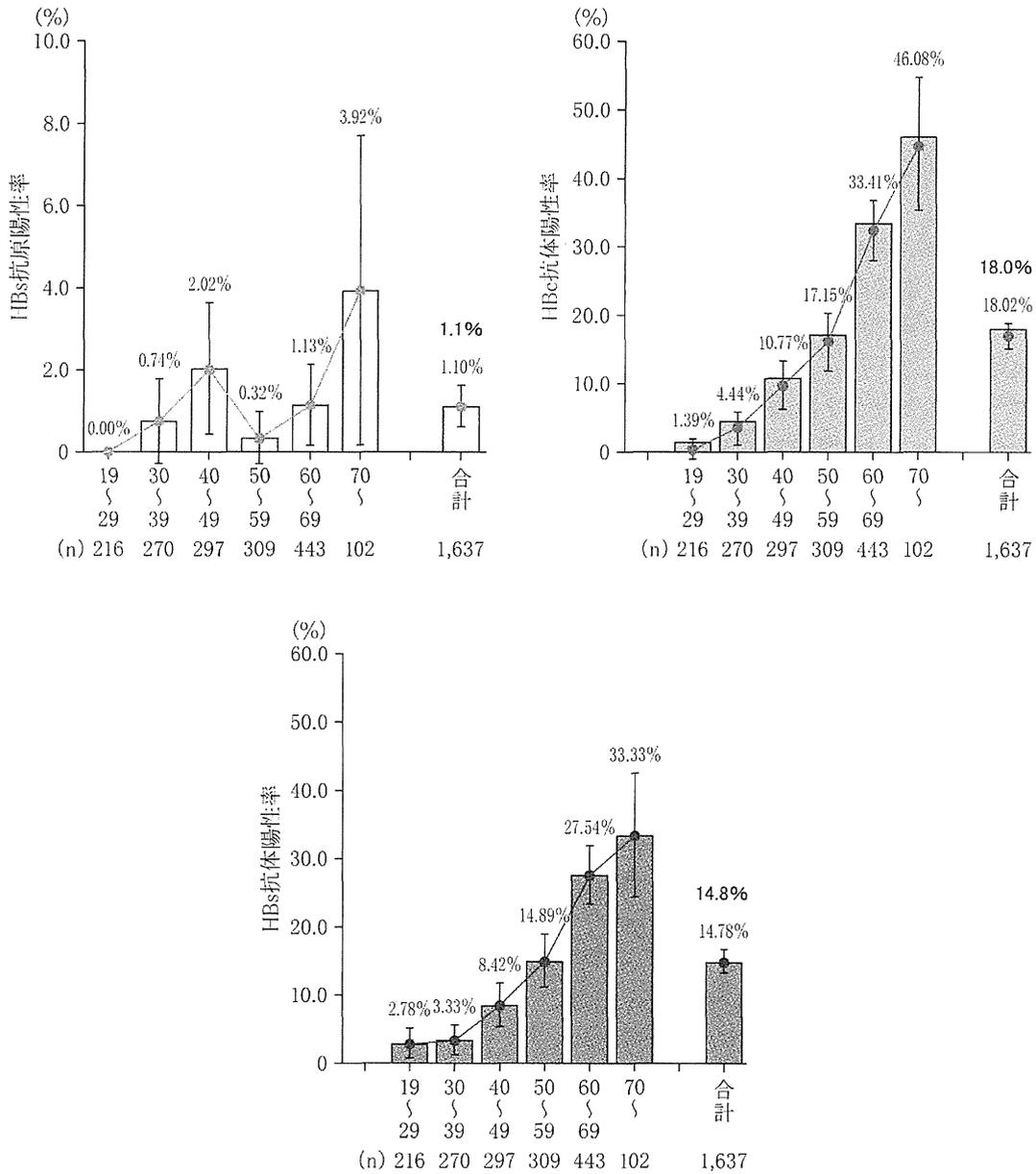
られる。

おわりに

各種集団における HBV キャリア率を中心に

成績を示した。

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 キャリア率は低く、引き続き適切に HBV 母子感染予防対策が講じられた場合には、垂直感染



n=1,637, 男:女=1,391:246, 平均年齢49.3±14.9歳 (19~81歳 median 50歳)  
 genotype A:1名, genotype B:1名, genotype C:12名 (75%), genotype D:1名,  
 判定保留:1名, Not tested:2名

図8 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

によるHBVキャリアの発生は、次世代ではほぼ消滅すると推測される。一方、HBVキャリアのもうひとつの感染経路である乳幼児期における同・異世代からの水平感染率<sup>10)</sup>とキャリア化率については、ウイルス学および疫学的検討

が残されているが、HBV感染自体を防止することが可能なワクチン導入への対応が求められている。

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すでにHBVキャリア率が低く、また、若・中年層におけるHBs抗体保有率が極めて低いわが国のHBV感染予防対策は充分とはいえないことが疫学的成绩から懸念される。

また、わが国は輸血用血液へのスクリーニング検査の導入、住民検診での肝炎ウイルス検査の導入など、世界でも先駆的に感染防止対策と感染者の拾い上げを行ってきているものの、国民全員が一度は肝炎ウイルス検査を受けるまでには至ってはいない。厚労省が2011年度に実施した無作為抽出による全国調査の成績からは、肝炎ウイルス検査受検率（認識受検率：肝炎ウイルス検査を受けたと認識）は17%に留まっており、肝炎対策基本法に基づいて導入された「肝炎ウイルス無料検査」や「医療費助成制度」の認知度も低率となっている。

治療効果の高い抗HCV薬の導入を迎えたわが国では、すでに感染している肝炎ウイルスキャリアを見出し、適切な治療へ導入するための検査のさらなる推進、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、継続受診の必要性の強化などが進んでいる。HBVキャリアに対しても、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、必要に応じて医療費助成制度を利用するようすすめる仕組みも必要と考えられる。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行うことが肝癌発症を予防し、肝癌死亡を減少させることにつながると考えられる。

わが国では、肝炎対策基本法を基にしたさまざまな肝炎・肝癌対策が、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) World Health Organization. Hepatitis B (Fact sheet N204). Updated July 2013 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>)
- 2) Yang Baoping : International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific. pp.24-25. Seoul, 2008.
- 3) 平成24年(2012)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 IIP : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakuteil2/>
- 4) 日本肝癌研究会：第5回～第19回全国原発性肝癌追跡調査報告，日本肝癌研究会事務局，1982～2014.
- 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. *Intervirolgy* 54 (4) : 185-195, 2011.
- 6) 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（研究代表者：田中純子），pp.65-80, 2013.
- 7) 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（研究代表者：田中純子），pp.35-38, 2012.
- 8) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況および検査普及状況，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），pp.81-85, 2014.
- 9) 内田茂治：初回献血者におけるHBV曝露率，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（研究代表者：田中純子），pp.51-56, 2013.
- 10) 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. doi : 10.1111/hepr.12288.

\* \* \*

## &lt;短 報&gt;

HBc 抗体測定系における PHA 法 (マイセル anti-rHBc) と  
CLIA 法 (アーキテクト・HBc II) の比較

山田 裕子 片山 恵子 海嶋 照美 郷 裕子  
木村 友希 松尾 順子 田中 純子\*

はじめに: B型肝炎ウイルス (HBV) のコア抗原に対する抗体である HBc 抗体は, HBV 感染後数週間で出現しほぼ生涯にわたり持続することから, 持続感染または感染既往を示すマーカーとされている. HBV に持続感染している場合, HBc 抗体は高力価陽性となるが, 感染既往の場合は長期間の経過中に徐々に低力価に転じるため, 高力価と低力価を適切に分類することは HBV 感染後の病態を捉えるために有用である<sup>1)</sup>. 一方, HBs 抗原「陰性」及び HBc 抗体「陽性」の HBV 感染既往例に免疫抑制療法や化学療法の施行後 HBV が再活性化し, 重度肝障害を引き起こす例が報告され「de novo 肝炎」として注意喚起されている<sup>2)3)</sup>ことや, B型肝炎訴訟における救済要件にも HBc 抗体陽性 (高力価) を根拠として提出することとなっている<sup>4)</sup>等, HBc 抗体測定は不可欠であり重要な指標と考えられる.

従来, HBc 抗体は放射免疫測定法 (RIA 法) により 200 倍希釈した検体を測定し, 陽性と判定されたものを高力価と判定していた. 現在では, RIA 法に代わり酵素免疫測定法 (EIA 法), 化学発光免疫測定法 (CLIA 法), 化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA 法) 等のサンドイッチ法による測定が普及している. サンドイッチ法は RIA 法よりも定量範囲が広く, 検体を希釈せず測定し高力価と低力価の判別が可能である.

一方, 受身赤血球凝集法 (PHA 法) は上記の方法と比較して安価でかつ特別な装置を必要としないため, コスト及び利便性の面で長年にわたり汎用されてきた. 2 倍毎の段階希釈によって測定し, 半定量性があり RIA 法よりも定量性に優れている<sup>5)</sup>.

今回, HBc 抗体測定の PHA 法と CLIA 法の相関性, 一致率および PHA 法の高力価と低力価の判定基準値に関する検討を行ったので報告する.

対象および方法: 1. 対象 職域集団検診受診者 1,409 人 (男 1,211 人, 女 198 人, 平均年齢  $48.8 \pm 14.1$  歳) のうち, CLIA 法による HBc 抗体が陽性であった 273 検体中検体量を確保できた 249 検体と HBc 抗体陰性の 1,146 検体から無作為に抽出した 436 検体の計 685 検体を対象とした.

2. 方法 職域検診受診時に採血された原血清について CLIA 法による HBc 抗体 (アーキテクト<sup>®</sup> HBc II; アボットジャパン株式会社) (以下 CLIA 法: 検出試薬) および PHA 法による HBc 抗体 (マイセル<sup>®</sup> anti-rHBc; 株式会社特殊免疫研究所) (以下 PHA 法: 凝集法) を測定した. CLIA 法では  $1.0_{S/CO}$  以上を「陽性」, PHA 法では 2<sup>°</sup> 倍以上の検体希釈で凝集像を認め確認試験との差が 2<sup>°</sup> (2 管) 以上あるものを「陽性」とされている. また, HBs 抗原は  $0.05 \text{ IU/ml}$  以上を「陽性」(CLIA 法: アーキテクト HBsAg QT<sup>®</sup>) と判定した. 陽性率の比較には McNemar's  $\chi^2$  検定を用いた. 本検討は広島大学疫学研究倫理委員会の承認を得た.

結果: 1. 対象とした 685 検体の CLIA 法による HBc 抗体陽性は 249 例, このうち HBs 抗原陽性は 14 例 (5.6%) であった. 一方, PHA 法による HBc 抗体陽性は 227 例, このうち HBs 抗原陽性は 14 例 (6.2%) であった.

2. 対象 685 例の HBc 抗体測定値の分布は, CLIA 法では  $0.04 \sim 26.6_{S/CO}$ , PHA 法では 2<sup>°</sup> ~ 2<sup>22°</sup> であった. CLIA 法陰性 ( $1.0$  未満) 436 例は, PHA 法では 2<sup>°</sup> ~ 2<sup>6°</sup> に分布し, CLIA 法陽性 ( $1.0$  以上) 249 例は PHA 法では 2<sup>1°</sup> ~ 2<sup>22°</sup> に分布した (Fig. 1). 一方, CLIA 法で高力価とされている  $10.0_{S/CO}$  以上<sup>6)</sup>を示した 113 例では, 2 例を除く全例が CLIA 法  $10.0 \sim 20.0$  の測定域に集積を示したが, PHA 法では 2<sup>°</sup> ~ 2<sup>22°</sup> の広い測定領域を示した.

対象 685 例中 CLIA 法と PHA 法の両者とも陽性は 225 例, 両者とも陰性は 434 例, 一致率 (percent agreement) は 96.2% であった.

3. PHA 法による HBc 抗体測定結果に対応する CLIA

広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学  
\*Corresponding author: jun-tanaka@hiroshima-u.ac.jp  
<受付日 2014 年 3 月 29 日> <採択日 2014 年 6 月 1 日>

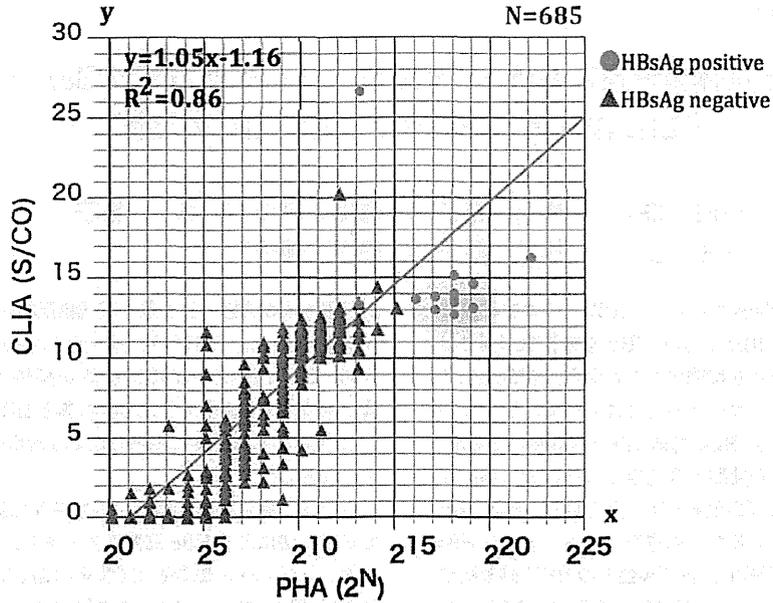


Fig. 1 Correlation of anti-HBc results of PHA and CLIA

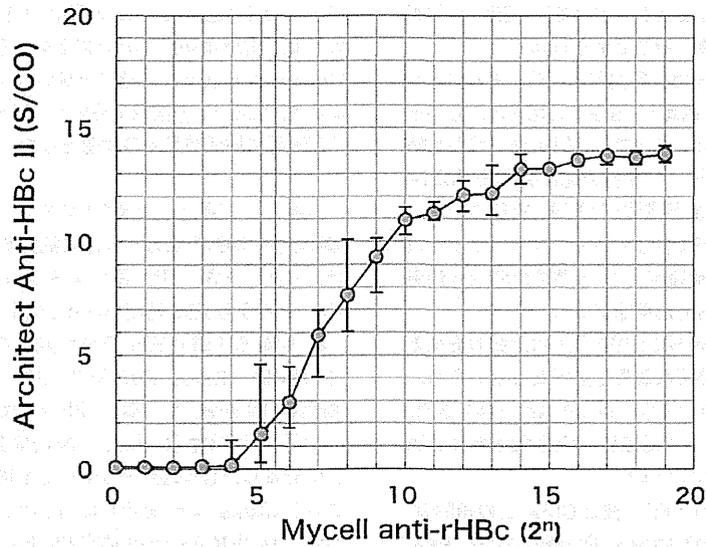


Fig. 2 Correlation of anti-HBc results of PHA and median results of CLIA  
 The error bars indicate 75 and 25 percentiles.  
 Long-dashed lines indicate cutoff of each kit.  
 Short-dashed lines indicate high/low-titer cutoff of each kit.

法測定結果からみた相関性：PHA 法による測定値(2<sup>0</sup>)と CLIA 法による測定値 (S/CO) は強い正の相関を認め(R=0.92, 決定係数 R<sup>2</sup>=0.86, p<0.001)(Fig. 1), また, PHA 法による測定値 2<sup>0</sup>と PHA 法の抗体価に対応する CLIA 法による測定の中央値との相関を検討したところ (Fig. 2), PHA 法で 2<sup>0</sup>以下及び CLIA 法 11.0 s/co 未満の検討例では直線的な相関関係を示すものの, PHA 法 2<sup>0</sup>以上及び CLIA 法 11.0 s/co 以上では, CLIA 法による測定の中央値がプラトーに達していた. この図より PHA 法のカットオフ値 2<sup>0</sup>は CLIA 法 3.0 s/co に相当し, CLIA 法高力価陽性のカットオフ値 10.0 s/co は PHA 法では 2<sup>0</sup>に相当していることが明らかとなった.

また, HBs 抗原陽性 14 例の HBc 抗体は CLIA 法 12.0 s/co 以上, PHA 法 2<sup>13</sup>以上と全例高力価を示した.

考察：職域検診の検体 685 例を対象として CLIA 法と PHA 法による HBc 抗体測定値の相関性等について検討を行った結果, 二法の一致率は 96.4% と高い値を示した.

CLIA 法は 1.0 s/co が陽性カットオフ値とされた検出試薬であるが, PHA 法の陽性カットオフ値である 2<sup>0</sup>は CLIA 法 3.0 s/co に相当することが示されたことから, CLIA 法 1.0~3.0 s/co 領域の低陽性領域をみる場合には CLIA 法が適していると推察された.

検体を 2<sup>0</sup>倍に段階希釈して測定する PHA 法では, 理論上, 定量性は担保されており, CLIA 法で高力価陽性<sup>0</sup>とされている 10.0 s/co に相当する PHA 法 2<sup>0</sup>以上の領域においても確実に定量性が維持されていると考えられる. 本研究の対象検体においても, CLIA 法による陽性検体のうち, 高力価陽性とされる 10.0 s/co を超える 113 例中 111 例が 20.0 s/co までの値, すなわち 10-20 s/co の幅に集積している一方で, PHA 法では 2<sup>0</sup>~2<sup>20</sup>の広い測定領域を示し, 定量測定に適していると考えられた.

B 型肝炎訴訟での救済要件を満たすことを証明するための根拠として「HBV の持続感染」「HBc 抗体については高力価」が条件として挙げられ, CLIA 法で 10 s/co 以上との記載がされている. 今回の検討により CLIA 法による高力価陽性 10 s/co 以上は PHA 法による 2<sup>0</sup>以上に相当し, 高力価領域においては PHA 法の方が定量性に優れている可能性があることが明らかとなった.

索引用語：HBc 抗体,  
化学発光免疫測定法 (CLIA 法),  
受身赤血球凝集法 (PHA 法)

文献：1) Iizuka H, Ohmura K, Ishijima A, et al. Vox Sang 1992; 63: 107—111 2) Umemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transplantation 1998; 65: 494—499 3) Umemura T, Kiyosawa K. Intern Med 2006; 45: 747—748 4) 厚生労働省 健康局結核感染症課 「B 型肝炎訴訟の手引き」(平成 24 年 2 月再改訂による) 5) 飯野四郎, 倉井清彦, 小池和彦, 他. 肝胆膵 1985; 11: 1009—1013

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 英文要旨

**Comparative evaluation of PHA (Mycell anti-rHBc) and CLIA (Architect Anti-HBc II) for detecting antibody to hepatitis B core antigen**

Hiroko Yamada, Keiko Katayama,  
Terumi Kaishima, Yuko Gou, Yuki Kimura,  
Junko Matsuo, Junko Tanaka\*

We aimed to evaluate the correlation between two methods of the detection of antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc); chemiluminescent immunoassay (CLIA; Architect<sup>®</sup> Anti-HBc II) and passive hemagglutination assay (PHA; Mycell<sup>®</sup> anti-rHBc). 249 positive cases and 436 negative cases among 685 employees were determined. The percent agreement between CLIA and PHA was 96.4%. Positive values by PHA were distributed from 2<sup>6</sup> to 2<sup>22</sup> fold, while those of CLIA from 1.0 to 26.6 s/co. High titers more than 10 s/co by CLIA were equivalent to over 2<sup>10</sup> fold by PHA. While in low titers of anti-HBc PHA was slightly lower in sensitivity than CLIA, PHA is more quantitative than CLIA in high titers of anti-HBc.

**Key words:** antibody to hepatitis B core antigen, chemiluminescent immunoassay, passive hemagglutination assay

*Kanzo* 2014; 55: 409–412

Department of Epidemiology Infectious Disease Control and Prevention, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

\*Corresponding author: jun-tanaka@hiroshima-u.ac.jp

特集：C型肝炎治療一次世代DAAでHCV全員排除の時代へ

# わが国における HCV感染の現状

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)

片山恵子 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学講師)

## Point

- わが国の肝細胞がん死亡は男女とも減少傾向であり、DAA導入後にはさらに減少すると考えられる。
- 肝細胞がん死亡のうち約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が、非B非C型によるものが増加傾向にある。
- 年齢とHCVキャリア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、若年層ではきわめて低く、高齢層では高い傾向を示している。
- 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ていると推察されるが、いまだ相当数が感染を知らないままのものと考えられ、肝炎ウイルス検査の推進と適切な治療導入へのアプローチの強化が必要である。

世界保健機関(World Health Organization ; WHO)では、世界全体のC型肝炎ウイルス(HCV)キャリア率は平均約2%、持続感染している人は約1.5億人、HCV新規感染は毎年300~400万人であり、年間35万人以上がHCV関連の疾患で死亡していると試算している<sup>1)</sup>。WHOは、世界レベルで肝炎ウイルス感染対策に取り組むために、2011年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、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、長年にわたって行ってきた「肝臓週間」を5月第4週から7月28日を中心とした週に変更し、WHOの活動と連携して肝炎の啓発・広報に努めている。

近年、特にC型肝炎の治療の進歩は著しく、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 antivirals ; DAA)の1種であるプロテアーゼ阻害薬(2011年)に続き、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いる。これら治療効果が高くかつ副作用の少ないとされているDAAが順次、治療導入されていけば、難治性の遺伝子型1b、高ウイルス量のキャリアに対する治療成績も格段に改善される。

本稿では、わが国のHCV感染の現況について、これまでの研究で得られている疫学調査成績を基に示したい。

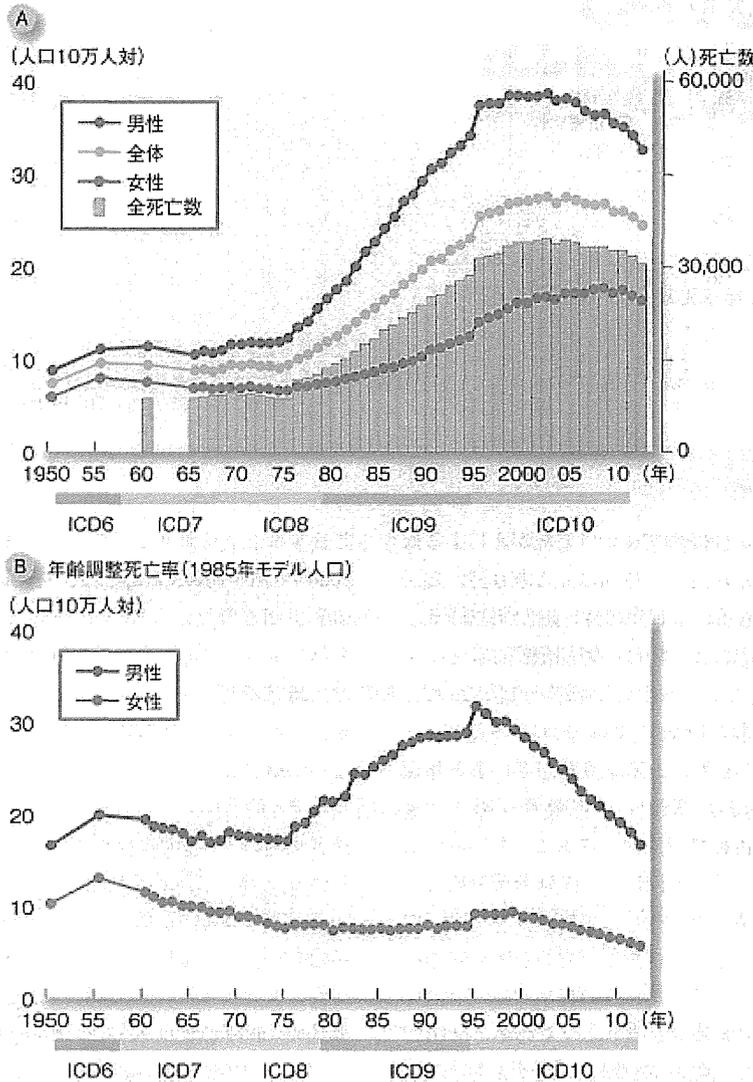


図1 わが国における肝がんによる死亡の推移(1950~2012年)(文献2より作成)  
ICD: 疾病及び関連保健問題の国際統計分類。

## 肝がん死亡の推移とその成因

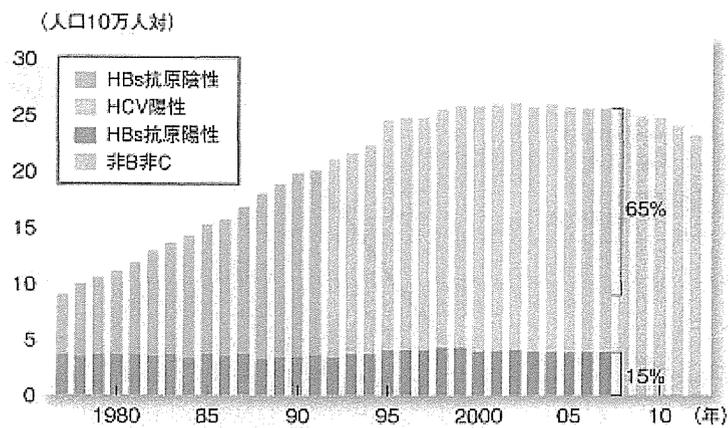
わが国の死因の第1位は1981年以降、一貫して「悪性新生物」であり、最新の人口動態統計報告(2012年)によると、死因の2位は心疾患、3位肺炎、4位脳血管疾患である。全死亡数1,256,359人のうち64.1%は、これらの

四大死因が占めている。

悪性新生物による死亡を部位別にみると、「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物、2012年)による死亡実数は、3.1万人(男性20,060人、女性10,630人)と、肺(7.2万人)、胃(4.9万人)、大腸(4.7万人)に次いで4番目である(人口10万人あたりの死亡率24.4人)<sup>2)</sup>。

肝がんによる死亡の推移をみると、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

図2 疾患別にみた肝細胞がんによる死亡の経年的推移(1977～2012年)  
(文献3より引用)



を保っている。

1985年モデル人口を基準集団として算出された年齢調整死亡率(図1B)では、現在、男女とも、減少傾向が認められている。検診など予防施策による肝発がんリスクの減少、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や、肝がんリスク集団の減少などが考えられる。DAA導入後には、さらに肝がんへの進行が減少し死亡数は減少するものと考えられる。

わが国の肝がんの成因について、人口動態統計資料と日本肝がん研究会の大規模調査成績<sup>3)</sup>を元に算出した病因ウイルス別の最新の成績を図2に示す。1980年代から現在に至るまで、B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝がんの死亡割合は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。現在の肝がん死亡の半分以下である1977年の肝がん死亡のうち約41%がHBVに起因するものと考えられたが、1985年には約25%、1995年には約17%、2007年には約15%とHBVによる肝がんは減少している。一方で、1980年代

から2000年代にかけて肝がん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型に由来する肝がんによる死亡の割合が肝がん死亡全体の10～20%を占めて増加傾向にあることがみて取れ、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。

しかし、依然としてわが国の肝細胞がん死亡の約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、肝がん撲滅には、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対策の柱となっている。

### 初回供血者集団からみたHCVキャリア率

一般集団におけるHCVの感染状況を把握するために、全国で統一された試薬と診断基準により判定を行って

る日本赤十字社血液センターの2001～2006年の6年間の3,748,422人の初回供血者集団の資料からHCV抗体陽性率を算出すると、HCV抗体陽性率は全体で0.26%であるが高年齢層では2%を超え、若年層ではきわめて低い値を示した(図3)。

一方、節目検診受診者集団と初回供血者集団の2つの大規模集団の成績の特性を考慮した8地域別年齢階級別HCVキャリア率<sup>4)</sup>を推定すると(図4)、8地域ともに、HCVキャリア率は年齢が高い集団で高い値を示し、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。しかし、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おり、年齢とキャリア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キャリア率が高い傾向を示すという共通特徴が認められている。

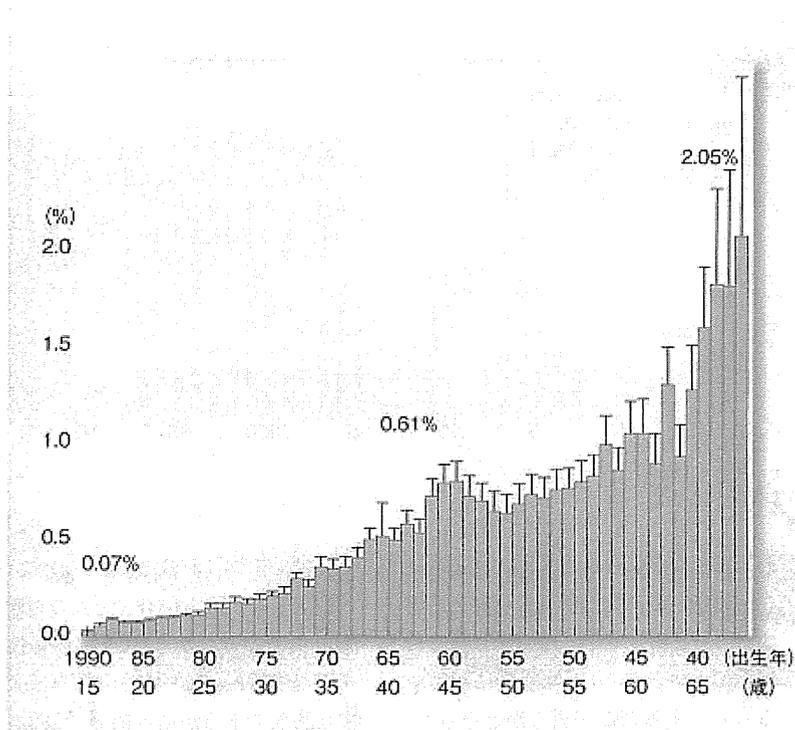


図3 初回供血者集団における年齢階級別  
にみたHCV抗体陽性率(2000年以後)  
(文献4より引用)

日本赤十字社 初回供血者2001年1月～2006年12月、n = 3,748,422。年齢は2005年時点。

### 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

C型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るが、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、肝臓の状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。厚生労働省研究班では、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<sup>5)</sup>。

前項で述べた初回供血者の成績を用いて推計を行ったところ、2005年時点の15～74歳に限るとHCVキャリア数は50.2万人(95% CI 45.9-54.5万人)となった<sup>6)</sup>。献血を契機に感染が判明した率であることから、推計したキャリア数は、「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」数に相当すると考えられる。

1995～2000年の初回供血者集団の資料を用いて同じ手法で推計したHCVキャリア数は、15～69歳に限ると2000年時点で88.5万人(95% CI 72.5-104.5万人)になり<sup>6)</sup>、2005年時点で推定された50.2万人は減少したことがわかる。その理由の1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る。

2005年以降にはさらに検査が進んでいることから、「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」が減少していると推察される。しかし、いまだ相当数が感染を知らないままであるものと考えられ、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ていくことが必要である。

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