

図4 大規模集団から推定した地域別年齢階級別のHBVキャリア率(A) (文献4より引用)

(続く)

初回供血者n=約380万人・節目検診受診者n=約620万人。年齢は2005年時点。

(続き)

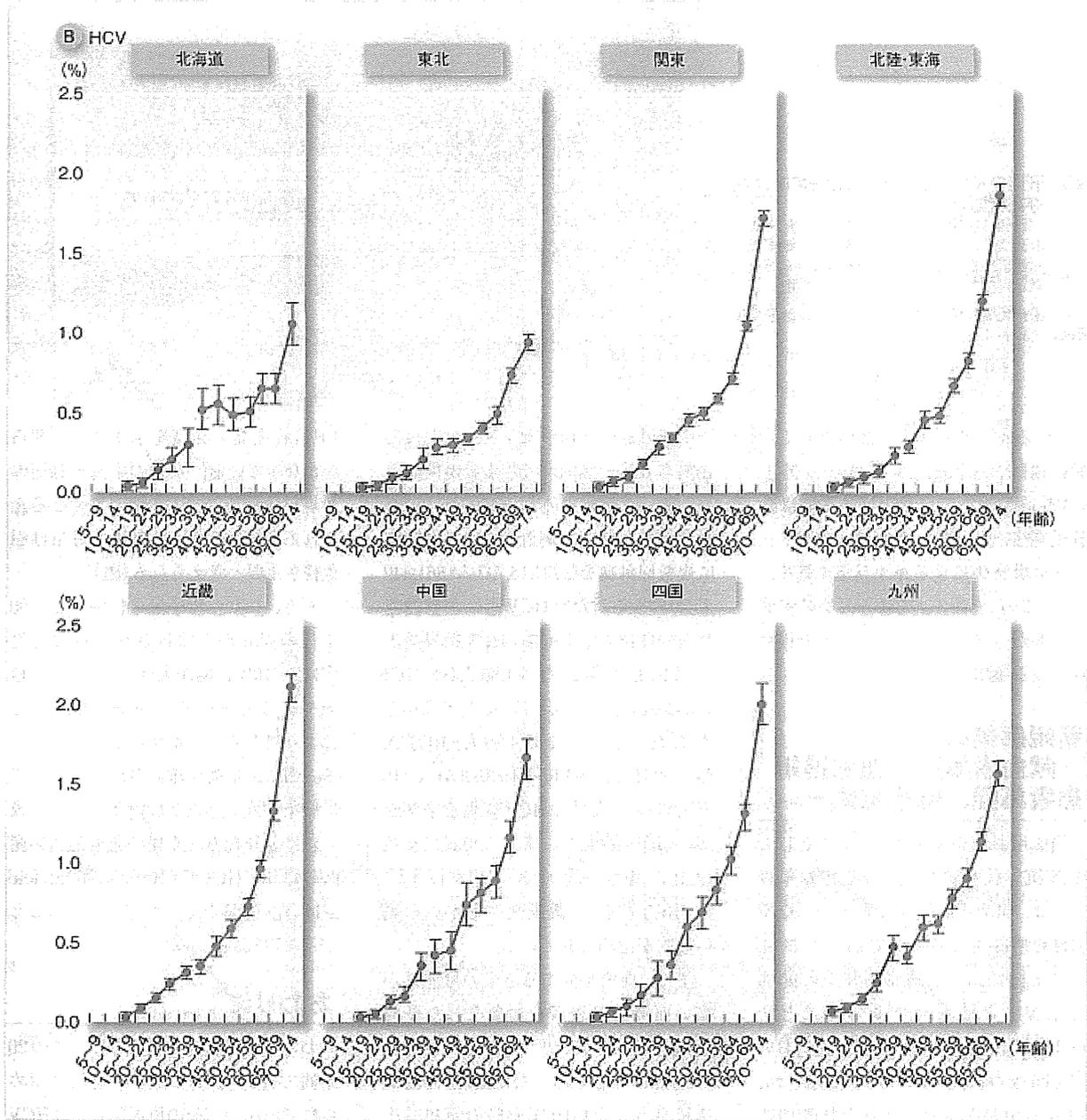
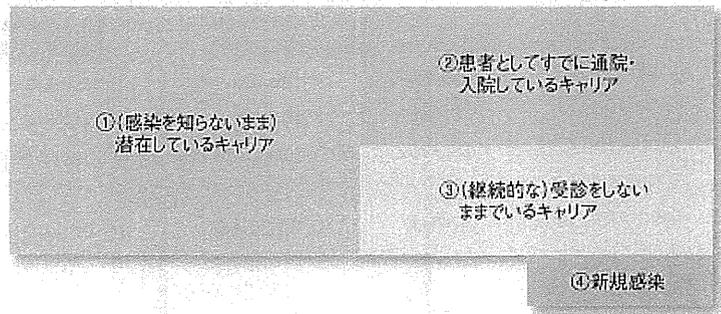


図4 大規模集団から推定した地域別年齢階級別のHCVキャリア率(B)

図5 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」⁹⁾、a. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基礎研究、より引用〕

①②③④分類の実態把握、実態に即した対策が効果的。



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さまざまなアプローチで行われている(図5)。

新規感染率 一献血者集団、血液透析患者集団、母子感染一

輸血用血液のスクリーニングとしてHCV抗体検査が導入される1992年以前には、世界中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、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⁷⁾。わが国においても同様の状況であったと推定され、1999年10月から導入された核酸増幅検査(nucleic acid amplification test; NAT)により、輸血に伴うHCV感染はほぼ駆逐されたといえる状況となっている⁸⁾。

輸血以外の水平感染によるHCV新規感染について、これまでに得られた疫学的調査結果を示す。

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⁹⁾では、期間内に複数回献血をした218,797人(861,842人年)のうち新たなHCV感染が確認されたのは16人であった。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)、女性では10万人あたり2.77人(1.38-4.95人/10万人年)、男性では同1.08人(0.35-2.51人/10万人年)と、女性のHCV新規感染率が高い傾向を示した。また、20歳代女性(3.21人/10万人年)、50歳代女性(6.02人/10万人年)の新規感染率がやや高い傾向が認められている。

また、血液を介する感染の可能性が高い血液透析患者を対象とした多施設前向き調査成績¹⁰⁾では、3か月以上の観察が可能であった2,114人の血液透析患者のうちHCV感染の新規発生数は16人であり、人年法によりHCV新規感染率は1,000人年あたり3.3人(1.7-4.9人/1,000人年)と推計された。一般集団ではHCV感染の新規発生はごくまれであるが、血液を介する感染の可能性が高いハイリスク集団におけるHCV発生率は供血者集団と比較して

10²倍程度高い頻度を示すことが明らかとなっている。女性の中高齢層の新規感染確認調査、ハイリスクと考えられる集団のHCV感染防止対策は引き続き重要と考えられる(表1)。

一方、HCVの母子感染に関する1990年代の調査から報告された新規発生率は2～10%と幅が大きく¹¹⁻¹³⁾、調査地域や対象妊婦の背景因子の相異などにより異なることが明らかとなっている。また、感染が確認された児すべてに感染が成立したとはいえず、感染成立には、分娩方法や児の免疫能、出産時の母体のHCVリボ核酸(ribo nucleic acid; RNA)量などが関与していることが示唆される。

おわりに

わが国では前述したように、この20年間でHCVキャリア率の増加は認められていない。その原因としてはHCV新規感染が低率であり新たなHCVキャリアの発生が多くなかったこと、高齢層のHCVキャリア率が高いことからコホート効果により全体でのHCVキャリア率が低下したことが考えられる。今後、認可後導入される複数のDAAにより、肝炎ウイルス検査により感染し

	対象者	新規感染者/観察人年	HCV罹患率 (95%CI)
供血者 (広島)			
1992~1995年	114,266人	3/168,726人年	1.8/10万人年 (0.4~5.2)
1994~2004年	218,797人	16/861,842人年	1.9/10万人年 (1.1~3.0)
1992~1997年	448,020人	59*/1,095,668人年	5.4*/10万人年 (4.1~7.0)
定期健康診断受診者 (広島)			
1992~1995年	3,079人	0/5,786人年	0/1,000人年 (0~0.6)
1992~1999年	6,549人	0/27,409人年	0/1,000人年 (0~0.1)
障害者・老人福祉施設入所者 (静岡)			
1988~1992年	678人	0/2,712人年	0/1,000人年 (0~1.3)
血液透析施設 (広島)			
1999~2003年	2,744人	16/58,720人月	33/1万人年 (17~49)

表1 各種集団におけるHCV感染の新規発生率(1988~2004年)
 (文献9, 10およびSasaki F, Tanaka J, Moriya T, et al. J Epidemiol 1996; 6: 198-203. より作成)

*HCV抗体陽性

ていることが判明したHCVキャリアの医療機関受診率が上昇し、抗ウイルス療法による高い著効率に転じることによって、肝発がんリスクをもつHCVキャリアは減少することが期待される。

治療効果の高い新薬の導入時代に突入したことから、わが国の肝炎・肝がん対策としては、すでに感染しているHCVキャリアを見出す肝炎ウイルス検査受診の推進、未検査率の高い職域集団への介入は依然として重要である

とともに、すでに見出されたが医療機関を継続的に受診していないHCVキャリアへの継続受診と受療勧奨を行い、適切な治療導入対策の強化が必要な段階に入ってきたといえる。

文献

- World Health Organization. Hepatitis C (Fact sheet N164, Updated June 2013). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
- 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. 東京: 厚生労働統計協会; 2012. p593.
- 日本肝臓研究会. 第5回~第18回全国原発性肝臓病調査報告. 大阪: 日本肝臓研究会事務局; 1982-2009.
- 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: 185-95.
- 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. 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」平成21,22年度研究報告書. 2010, 2011.
- 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.
- World Health Organization. Hepatitis C. (Global Alert and Response, 2002). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>
- 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: 285-93.
- 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.
- 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.
- 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.
- Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182: 1511-14.
- 白木和夫, 柴 俊策, 金田朋治, ほか. HCV母子感染に関する研究(厚生省S). 厚生省非A非B型肝炎研究班平成7年度報告書. 1995. p33-6.

ダクラタスビル・ アスナプレビル 併用療法

肝胆膵69巻増刊号

I. 総論

IFN/RBVフリー DAA薬の登場と疫学的視点からみた対策と課題

田中純子^{*1}

索引用語：キャリア数，対策，医療機関受診率

1 はじめに

WHO (World Health Organization：世界保健機関)では，世界全体のC型肝炎ウイルス(HCV：Hepatitis C virus)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¹⁾している。

わが国では「肝炎対策基本法」が2010年に施行され，肝炎ウイルス検査の推進と同時に，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。

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(DAA：Direct Acting Antivirals)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が順次導入されれば，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と改善される。効果の高い治療薬の導入と開発が期待できる現時点の課題は，治療が必要なキャリアが適切に受療へ結びつくこと，すなわち，肝炎ウイルス検査受診率の向上とあわせて，検査後の医療機関受診率と治療導入率の推進である。

本稿では，これまでに得られている疫学調査成績をもとに，DAA薬の登場がもたらす患者ベネフィットなどについて述べてみたい。

2 肝癌死亡の推移とその成因

わが国の死因の第1位は，昭和56年以降「悪性新生物」である。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)による死亡実数は，3.1万人(人口10万人あたり死亡率24.4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²⁾。

肝癌による死亡の推移をみると，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。

Junko TANAKA : Strategy and issues of hepatitis in Japan from an epidemiological point

^{*1} 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 [〒734-8553 広島県広島市南区霞1-2-3]

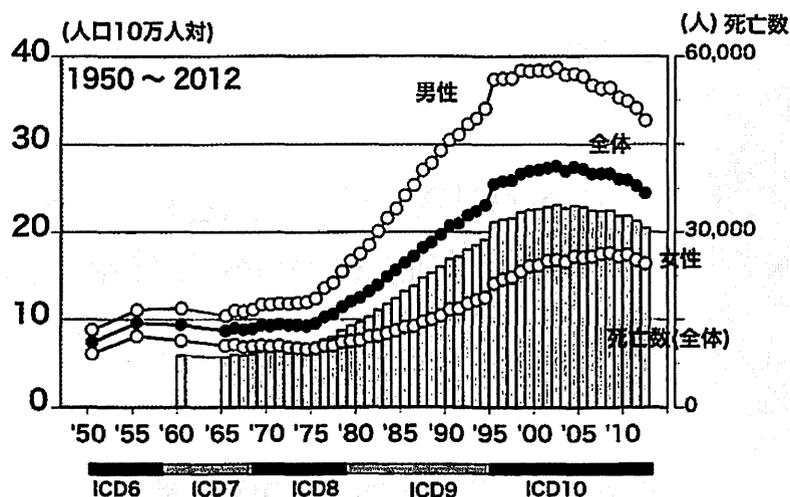


図1 わが国における肝癌による死亡の推移(人口動態統計より作成:2014.4)

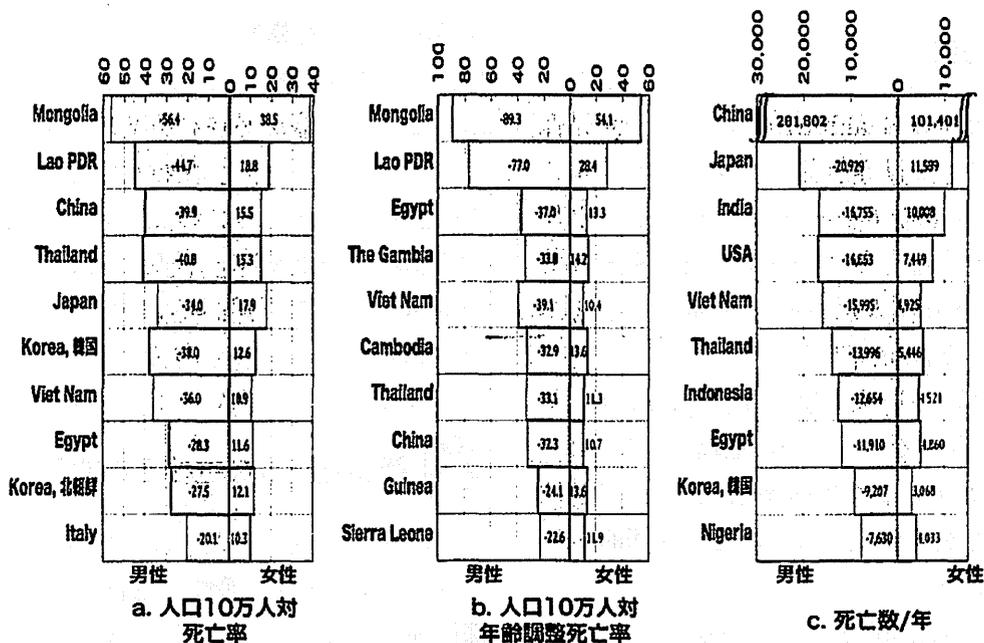


図2 国別にみた肝臓癌死亡(文献3より作成)

男性は女性の約2倍の死亡率を示しているが、2002年以後は減少傾向、女性では横ばい状態を保っている。

世界195カ国の肝癌死亡の上位から10カ国を図2に示す。GLOBOCAN³⁾が2012年にまとめた資料から作成したものであるが、10万人あたりの肝癌死亡率(a)が高いのはモンゴル、ラオス、中国、タイ、そして日本となっ

ている。高齢化の影響を除いた年齢調整死亡率(b)では、日本は46位と低い値を示すが、肝癌死亡数(c)は人口規模の多い中国に次いで2位を示し、世界的にみても、日本は肝癌死亡数が多いことがわかる。

肝癌の成因については、システマティックレビューにより推定されたB型肝炎ウイルス(Hepatitis B virus: HBV)およびHCV感染の

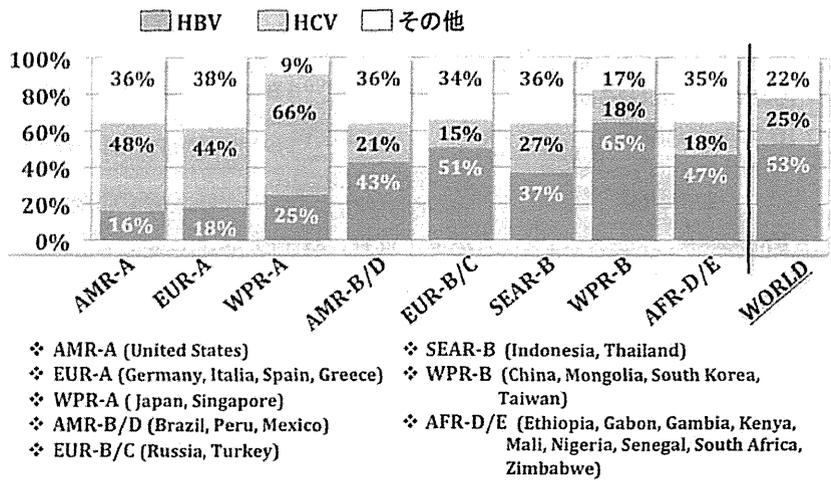


図3 WHO地域別にみたHCCへのHBVおよびHCV感染の推定寄与割合(文献4より作成)

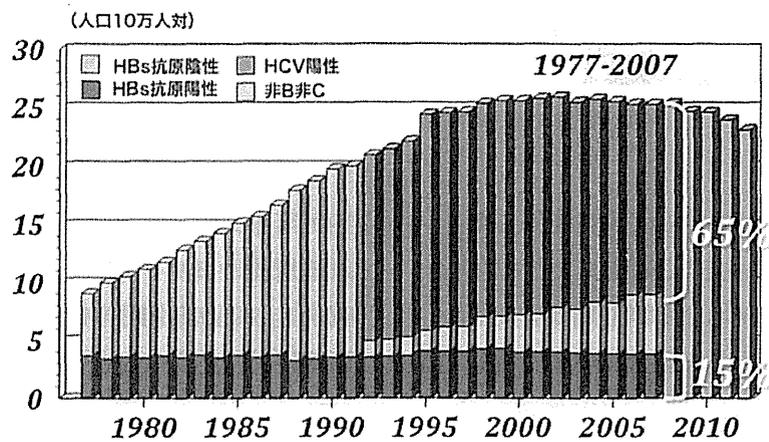


図4 病因別にみた肝細胞癌による死亡の経年的推移

(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)

肝臓への寄与割合⁴⁾をWHOの地域分割別に示す(図3)。世界全体では、HBVとHCV感染の肝臓への寄与はそれぞれ53%、25%と、HBVの寄与が大きく推定されているが、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感染よりも大きく推定されている。一方、日本以外のほかのアジア地域(WPR-B)では、逆にHBV感染の肝臓への寄与が65%と大きく推定されている。

HCVに対するDAA薬の導入は肝臓死亡の

抑制という意味から、欧米・日本においてその効果が期待できると考えられる。

わが国の肝臓の病因ウイルス別成因については、同一の資料と同一の推計方法でこれまで肝炎疫学研究班が行っているが、2007年時点までの最新の成績を図4に示す。1970年代後半から現在に至るまで、HBVの持続感染に起因する肝臓の死亡割合は10万人対3~4人と増減なくほぼ一定の値を示しており、極めて特徴的である。1977年の肝臓死亡のうち約41%がHBVに起因すると推定さ

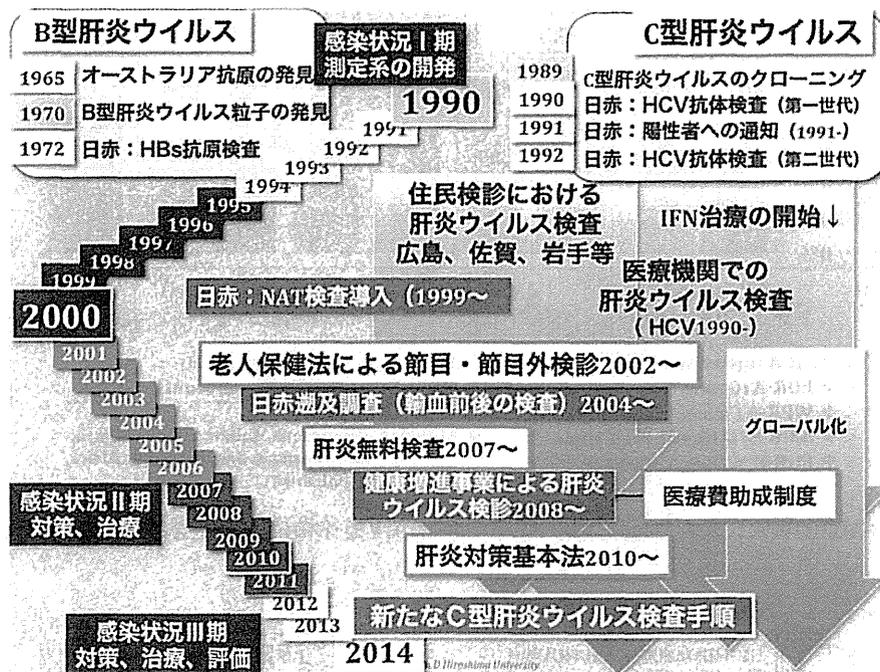


図5 わが国の肝炎対策をめぐる変遷

れたが、1985年には約25%、1995年には約17%、2007年には約15%と減少している。一方で、1980年代から2000年代にかけて肝癌による死亡が増加した原因は非A非B型、すなわちHCVの持続感染に起因するものである。

なお、2000年以降の動向をみると肝癌死亡全体の10～20%が非B非C型に由来し増加傾向にあるが、依然としてわが国の肝細胞癌死亡の約65%はHCVの持続感染に起因すると推定され、肝癌対策の第一選択としてもC型肝炎ウイルス対策が重要と考えられる。

3 肝炎ウイルスキャリア数と患者数の動向について

これまでのことを振り返ると、C型肝炎ウイルスが1989年にクローニングされて以後、わが国では世界に先駆けてHCV抗体検査が輸血用血液のスクリーニングに導入されるなど、診断と治療が急速に広がった(図5)。

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り、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、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し、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持っているため、その数を正確に把握することは困難と考えられた。

これらのことをふまえ、厚生労働省肝炎研究班⁵⁾では、これまでの疫学的調査成績や患

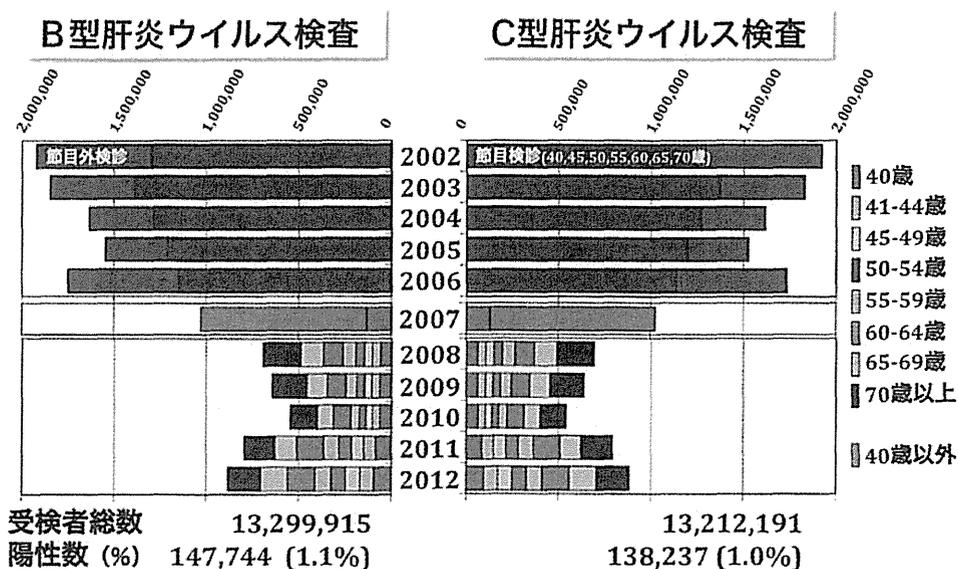


図6 公費助成による肝炎ウイルス検査数(2002～2012)

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険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)

者調査, 数理疫学手法などを用いて肝炎ウイルスに持続感染しているキャリアの社会での存在状態別の人数の把握を試みてきた。すなわち, 社会での肝炎ウイルスキャリアの存在状態として以下の4つを設定し把握を試みている:「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ある, 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」。

2000年時点のわが国の肝炎ウイルスキャリア数については, まず, 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1995年から6年間約380万人の初回供血者集団の資料をもとに, 感染を知らないまま社会に潜在しているキャリアを推計し, HCV 88.5万人, HBV 96.8万人と算出・報告した(15～69歳に限る)^{6,7)}。厚生労働省ではこれらの値をもとに患者を含めた肝炎ウイルスキャリア全体数

を, 300～370万人(HBV: 110～140万人, HCV: 190～230万人)と推定し, 以後, 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, 10年余が経過し, また効果の高い治療薬の導入と開発が期待できることから, 2011年時点における肝炎ウイルスキャリア数の推計を肝炎疫学研究班が試みている(第12回厚労省肝炎対策推進協議会)。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年時点と比較して減少したことが明らかとなった。

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さまざまな肝炎ウイルス検査の機会(診察, 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その理由と考えられる。住民検

表1 公費助成による医療費助成交付数(2008～2012)

年度	インターフェロン	核酸アナログ	ペグインターフェロン, リバビリン およびテラプレビル3剤併用
2008 (H20)	44,731		
2009 (H21)	26,594		
2010 (H22)	28,797	38,038	
2011 (H23)	16,171	新規: 11,916 更新: 36,766	1,550
2012 (H24)	13,653	新規: 10,971 更新: 43,461	6,889
計	129,946	新規: 60,925	8,439

肝炎対策室資料より抜粋

- ・平成20年度, 平成21年度肝炎インターフェロン医療費助成に係る治療受給者証の交付実績について
- ・平成22年度～平成24年度, 肝炎医療費助成に係る治療受給者証の交付実績について

診や無料検査などの公費助成による肝炎ウイルス検査報告数をみると、40歳以上の年齢層の約1,300万人が肝炎ウイルス検査をすでに受けていることから、検査が進んだことがわかる(図6)。

一方、治療導入数については、2008年から開始された公費助成による医療費助成交付数からみると(表1)、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、いまだ相当数が治療導入に至っていないと推察される。

肝炎ウイルス検査後の動向(医療機関受診率)を把握する目的で、検査を受けた住民約6,000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⁹⁾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示唆された。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⁹⁾が提案され、パイロットで開始されている(図7: カード)。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の補助説明用下敷きを配布する取り組みをあわせて開始している。検査を受けた後に結果に応じた適切な行動をとるための試みである



図7 『肝炎ウイルス検査の記録』カードと、検査結果補助説明用の下敷き

(図7：下敷き). 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。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進める必要がある。

4 おわりに

2011年時点における肝炎ウイルスキャリア数の推計中間値としては、治癒数や肝炎患以外での死亡を含んだ死亡数などを考慮すると、約210～280万人と推定される。

治療効果の高い新薬の導入時代に突入したことから、改めてわが国の肝炎・肝臓対策の

課題を考えると、すでに感染しているHCVキャリアを見い出す肝炎ウイルス検査受診の推進は進んでいるものの、受検率の低い職域集団への介入は依然として重要である。また、検査の通知を適切に行くと同時に、感染が判明したが医療機関を継続的に受診していないHCVキャリアへの継続受診と受療勧奨を行い、適切な治療導入対策の強化が必要な段階に入ってきたといえる。

米国でも治療効果の高い新薬が導入されることを背景に、推定320万人のHCVキャリアの将来の動向についてのシミュレーション¹⁰⁾が発表されている。検査受検率(スクリーニング)や医療機関受診率・受療率の多寡によりいくつかのシナリオが考えられているが、肝炎ウイルス検査による診断と受療が適切に進めば、2036～2040年には20万人以下

の稀少疾患数レベルにまで制圧できるという予測となっている。Baby boomer世代を対象としたスクリーニングを開始してまだ1年が経過したにすぎない米国では、肝炎ウイルス検査の推進(受検率)が、予測達成の鍵といえる。

一方、40歳以上の住民を対象とした肝炎ウイルス検査(National Screening)を2002年からいち早く開始した日本は、潜在するキャリアの拾い出しはかなり進んだものの、治療導入に至る過程に課題が残されているといえる。

新薬の導入とあわせて、効果的な肝炎・肝癌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、医師会のそれぞれの役割が期待されている。

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) 平成24年人口動態統計上巻, 一般財団法人厚生労働統計協会, 2012, p593
- 3) GLOBOCAN 2012, WHO, International Agency for Research on Cancer (<http://globocan.iarc.fr>)
- 4) Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA 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

- 5) 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
- 6) 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
- 7) Tanaka J, Koyama T, Mizui M et al : Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 54 : 185-195, 2011
- 8) 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), 2014, pp197-202
- 9) 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 研究報告書(研究代表者 田中純子), 2014, pp173-202
- 10) Kabiri M, Jazwinski AB, Roberts MS et al : The Changing Burden of Hepatitis C Virus Infection in the United States: Model-Based Predictions. *Ann Intern Med* 161 : 170-180, 2014

* * *



急性 C 型肝炎の頻度と届出義務

C型肝炎ウイルス(HCV)が1989年にはじめてクローニングされた直後から、日本では世界に先がけて輸血用血液のスクリーニングにHCV抗体検査を取り入れた。

そのことは、1990年代の肝炎ウイルス検査の普及や外科的・内科的治療の急速な進歩、肝炎ウイルス感染に関する知識の普及や感染予防対策につながり、肝炎ウイルスの持続感染に起因する死亡がその約8割を占めるわが国の肝がんの死亡減少に貢献をしたと推定できる。

1990年代の種々の集団を対象とした前向き疫学調査により、HCVの新規感染率(incidence rate)は、10万人年1.1~3.0人と、きわめて低率であることが明らかとなった。これは、未感染の10万人を1年間観察した場合に、1.1~3.0人の新たなHCVキャリアが発生する頻度であることを示している。

日本人口1億2千万人に単純換算すると、年間1,300~3,600人のHCV感染者が新たに発生していることになる。一方、感染症サーベイランスによる急性C型肝炎の届け出件数をみると、1999年4月から2009年12月までの10年間で723件、1年あたり70件程度にすぎない。HCV感染では不顕性感染が多いといわれているが、それにしても届出数の少ない感が否めない。

平成10年(1998年)に制定された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)により「急性肝炎」と診断した場合には、全例、医師に届け出義務がある。

4類感染症に分類されたA型肝炎・E型肝炎は診断して直ちに、また、5類感染症のB型肝炎・C型肝炎は7日以内に、医師は最寄りの保健所に届け出る義務がある。制定当初1999年には急性肝炎の総届出数は約1,500例であったが、近年その数は2割以下に減少し、罹患率の減少だけでなく、届け出義務の周知が不十分である可能性も考えられる。

近年、輸血後肝炎がほぼ制圧された先進国の一つアメリカにおいて、20~30歳代の急性肝炎例が多いことがサーベイランスにより報告され、注目を集めている。肝炎ウイルス感染の拡大を未然に防ぐうえでも、届出による正確な罹患数の把握が望まれる。

(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)



身近に潜む COPD

慢性閉塞性肺疾患 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)は潜在患者数がきわめて多い疾患だが、施設での診断患者数はどうだろうか？2011年の厚生労働省の統計では、COPDの診断患者数は、約22万人とされている。一方で、2001年に報告されたわが国における潜在患者数の調査によると、約530万人の患者が存在することが推測されている(高血圧症は約4,000万人、糖尿病は約2,210万人)。これは全患者数からみると約4%の診断率であり、高血圧症や糖尿病などの診断率と比較してきわめて低い数字である。さらに、COPDは現在、全死亡原因の第9位であり、今後も増加することが予想される。

では、これだけ社会的に問題のある疾患が、なぜ、診断・治療されないのでしょうか？いくつかの原因があると思われるが、認知度の低さも一因であろう。2014年の日本医療政策機構の報告書によると、COPDの認知度は、2013年で約25%であり、11年間で認知度を80%まで向上させることが目標として掲げられている。今後、マスメディアなどを通してより積極的な啓蒙も必要と思われる。

では、未診断のCOPD患者はどこに潜んでいるのだろうか？未診断のCOPD患者は、呼吸器専門施設に潜在しているのではなく、実は、ほかの疾患で施設に通院しているのである。2003年に行われた疫学調査では、40歳以上で、呼吸器疾患以外(高血圧症、糖尿病、脂質異常症など)で通院している患者の約15.2%がCOPDであったと報告されている。この数字は年齢とともに増加し、70歳以上では、25.9%がCOPDを併発しているという報告もある。さらに喘息患者の中にも15~20%程度がCOPDを合併していることが近年の調査で明らかになってきた。COPDの診断は大変、治療は困難、と思われるかもしれないが、スパイログラムで簡単に診断が可能であるし、最近では、診断に有用な簡易チェックシートも配布されている。治療の面でも強力な長時間作用型気管支拡張薬が使用可能となり、今後も新薬が上市されることが期待され、以前とは隔世の感がある。まずは本症が“身近に潜む”疾患であることを認識することが肝要であると考えられる。

(東北大学病院 呼吸器内科 杉浦久敏)

日本におけるHCV感染の疫学 update

田中純子*

索引用語：HCV キャリア，肝癌死亡，肝炎ウイルス検査，新規感染率，急性C型肝炎

1 はじめに

わが国では，輸血用血液のスクリーニングにC型肝炎ウイルス検査を導入し感染予防対策を講じると同時に，住民を対象とした肝炎ウイルス検査を開始し，自覚症状の少ないHCVキャリアの拾い上げを積極的に行ってきた。

C型肝炎の治療は，新しい時代を迎えており，HCVの酵素活性に直接作用する直接作用型抗ウイルス薬(DAA：Direct Acting Antivirals)の1種であるプロテアーゼ阻害薬やNS5A阻害薬が認可され，高いウイルス排除率が期待されている。

本稿ではこれまでに得られているHCVに関する疫学調査成績をもとに述べる。

2 肝癌死亡の推移とその成因

わが国の死因の第1位は，昭和56年以降「悪性新生物」¹⁾である。悪性新生物の部位別に死亡数をみると，肺(7.2万人)，胃(4.9万人)，大腸(4.7万人)に次いで「肝」(肝および肝内

胆管の悪性新生物)による死亡は3.1万人(男性20,060人，女性10,630人)と4番目である。

2012年の肝癌による死亡は人口10万人あたり24.4であるが，1950年代はじめから1970年代半ばまでは，同10人前後であった。その後，増加の一途をたどり2002年には同27.5人にまで達したが，現時点では男性では減少傾向，女性では横ばい状態を保っている(図1)。

GLOBOCAN²⁾が2012年にまとめた世界195カ国の資料から肝癌死亡の上位10カ国をみると，肝癌死亡率(10万人当たり)が高いのはモンゴル，ラオス，中国，タイそして日本である。一方，肝癌死亡数をみると，人口規模の多い中国が世界の肝癌死亡全体(約74.6万人)の約半数を占め1位(38.3万人)，次いで日本は2位(3.3万人)に位置している。世界人口2位のインドの肝癌死亡数(2.7万)は3位である。世界的にみても日本は肝癌死亡数が多い国といえるが，年齢調整死亡率では下位を示し，日本の肝癌死亡は高齢者に偏っていることが理解できる。

Junko TANAKA : Epidemiology update of hepatitis C virus infection in Japan

*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]

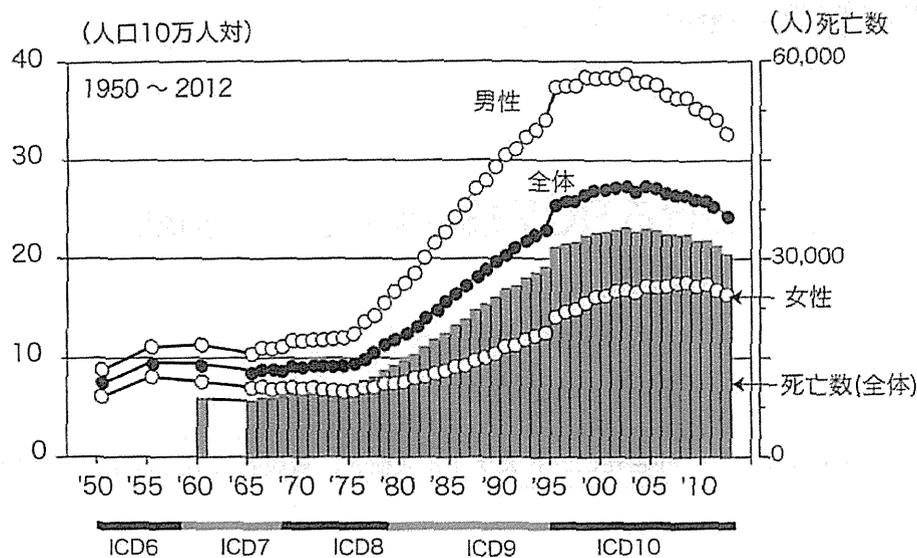


図1 わが国における肝臓による死亡の推移
(人口動態統計より作成：2014.4)

わが国の肝臓(肝細胞癌)の病因ウイルス別成因については、1990年代より同一の資料と推計方法を用いて肝炎疫学研究班が行ってきた(図2)。1970年代後半から現在に至るまで、HBVの持続感染に起因する肝細胞癌の死亡率は10万人対3~4人と増減なくほぼ一定の値を示す一方で、1980年代から2000年代にかけて肝細胞癌による死亡が増加した原因はHCV(非A非B型)の持続感染に起因すると考えられている。2007年時点のHCVの持続感染に起因する割合は肝細胞癌の65%と推定され、肝臓対策の第一選択としては依然としてHCV対策であると考えられる。HCV治療が飛躍的に進歩した2012年以後の肝臓成因の動向が気になるところである。

3 肝炎ウイルスキャリアと患者数の動向について

わが国では、1989年に輸血用血液のスクリーニングにHCV抗体検査を導入することにより世界に先駆けてHCV感染予防対策を

講じてきた。1990年代には、HCVの持続感染と肝臓の関係、HCV持続感染者の自然病態、HCV新規感染率の状況などが徐々に明らかとなり、HCV持続感染者は自覚症状がないまま肝臓病態が進行し、肝臓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、肝臓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、治療戦略や肝臓対策の基礎資料となる重要な課題であった。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300~370万人(HBV:110~140万人、HCV:190~230万人)と推定し、検査の推進と医療費助成、治療連携などの肝臓対策を講じてきた。

2011年時点の肝炎ウイルスキャリア数の動向に関する推計については、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

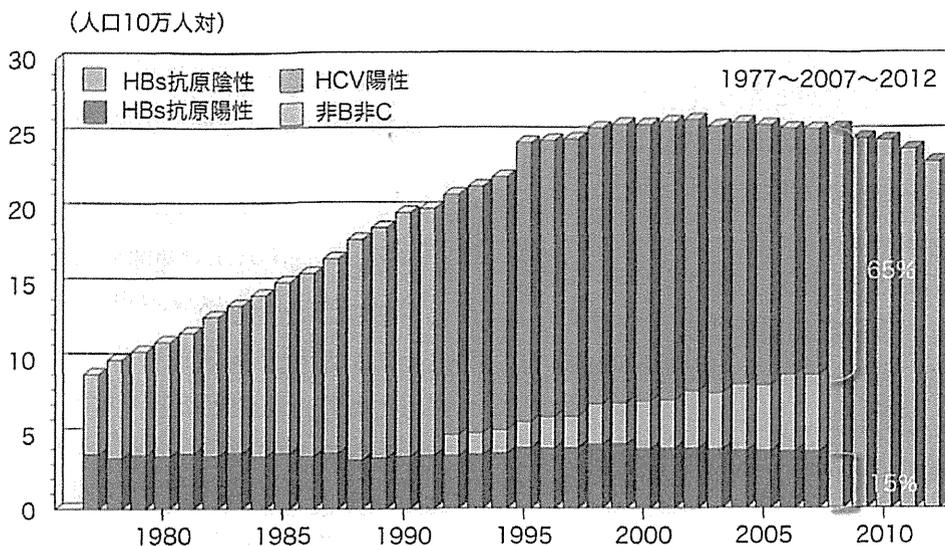


図2 病因別にみた肝細胞癌による死亡の経年的推移

(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)

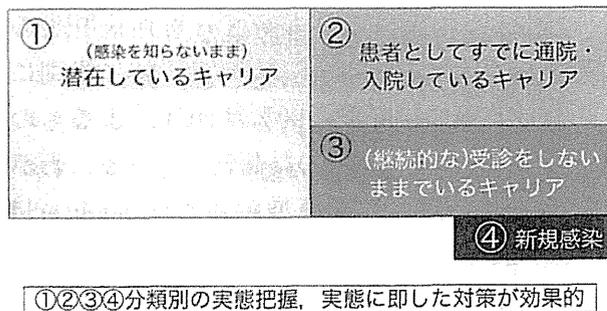


図3 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態4分類

(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)

在状態別の数の把握を厚労省肝炎疫学研究班³⁾が試みている(第12回厚労省肝炎対策推進協議会)。社会での存在状態別とは、「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、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」である(図3)。

「①感染を知らないまま潜在しているキャリア」数は、2000年時点で推計された240~305万人と比較するとかなり減少し、77.7万人程度になることが現時点の推計中間報告として明らかとなっている。1990年代後半から2000年代に実施された節目検診や無料検査により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により検査が推進されたことなどがその理由と考えられる。実際、2002年から実施された老人保健事業や健康増進法による40歳以上の住民を対象とした肝炎ウイルス検査の報告数⁴⁾を集計するとHBV、HCVそれぞれ2012年時点で計約1,300万件を超え、2010年以後には検査数の増加がみられ、検査が推進されていることがわかる。

しかし、一方、公費助成による医療費助成交付数(肝炎医療費助成に係る治療受給者証の交付実績)をみると、2008年からの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6万人にすぎないことも明らかとなっている。肝炎ウイルス検査が進み、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ことが懸念される。

HCV治療の開発が進み、高いウイルス排除率が期待できる治療法が導入されつつある日本において、肝炎ウイルス検査の「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。

さらに、「肝炎対策基本指針」では、「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。さまざまなツールなど(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、肝炎ウイルス検査で「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と考えられる。

4

初回供血者集団の資料からみた 肝炎ウイルスキャリア率

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血液センターの初回供血者集団の資料のうち、1995年から2000年の6年間3,485,648人、2001年から2006年の6年間3,748,422人、2007年から2011年の5年間2,720,727人の資料をもとに、一般健康者集団におけるHCV抗体陽性率の推定を試みた(厚生労働省肝炎疫学研究班)。

初回供血者集団のHCV抗体陽性率は1995～2000年では全体で0.49%であったが、2001～2006年では0.26%、2007～2011年では0.16%と低下したことが明らかとなった。いずれの時期においても60歳以上の高年齢層では、他の年齢層と比較してHCV抗体陽

性率が高い値(1995～2000年：2.0%以上、2001～2006年：1.0%以上、2007～2011年：0.7%程度)を示したが、20歳以下の若年層ではいずれも0.05～0.1%の極めて低い値を示している。しかし、2007～2011年の資料からみると、B型母子感染予防対策事業が開始した1986年出生以後の世代は、直前までの出生年の集団と同程度のHCV抗体陽性率を示しており、出生年が若くなるに従い順次低下してきた傾向が認められなかった。社会における新規HCV感染のリスクを疫学的に明らかにする必要性が示唆されている。

5 HCV新規感染率

HCV抗体検査が輸血用血液のスクリーニングとしてほぼすべての先進国で導入された1992年頃以前には、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。わが国においては、核酸増幅検査(Nucleic acid amplification test : NAT)導入やさまざま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⁹⁾。

献血時の検査成績からみた前向きコホートによるHCV新規感染率調査を以下に紹介する。

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月から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⁹⁾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

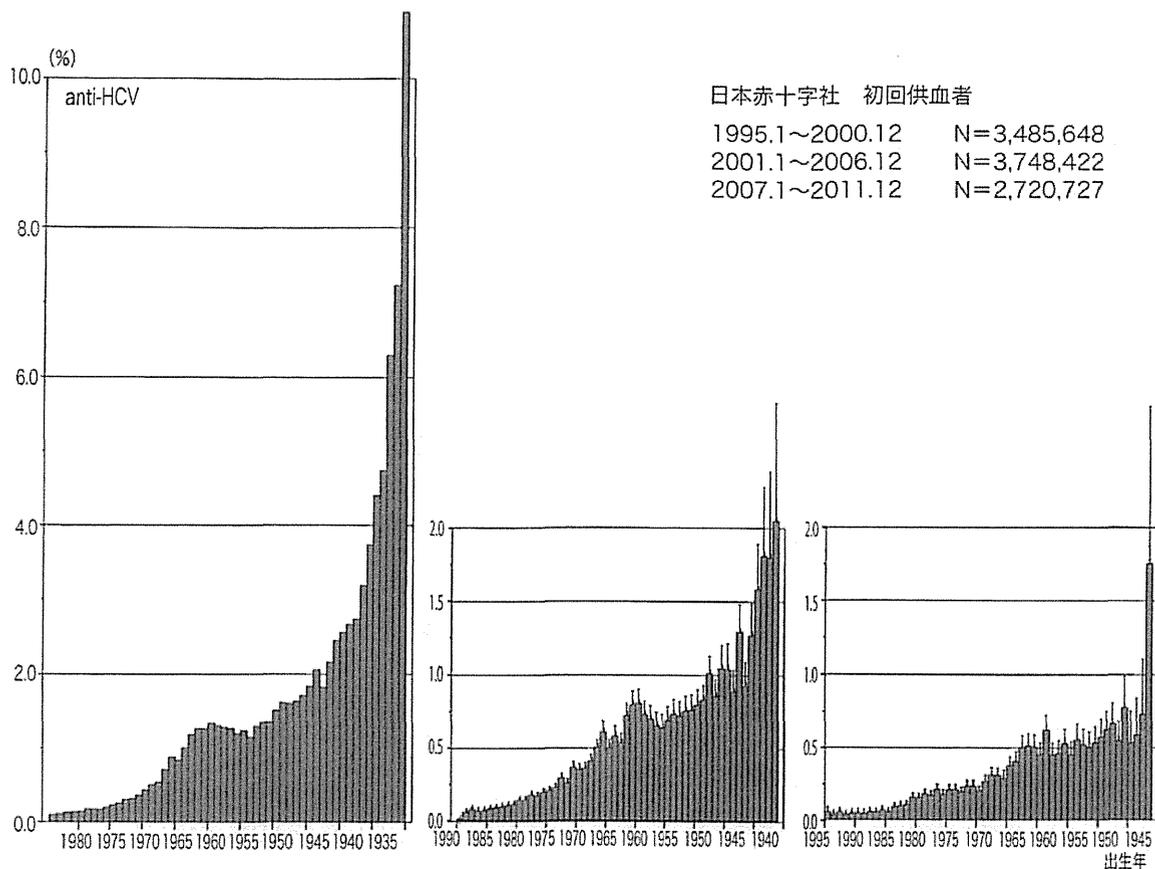


図4 初回供血者集団における年齢階級別に見たHCV抗体陽性率

当たり 1.86 人と推定された。単純に 1 億人に換算すると 1 年当たり 1,000~3,000 人程度の新規 HCV 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) よりも新規感染率が高い傾向があった。特に、50 歳代、20 歳代、30 歳代の女性において新規感染率が高い傾向が認められた。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、女性や 50 歳代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、急性 C 型肝炎は国の感染症サーベイランスへの届け出義務があるが、有症状者の

急性 C 型肝炎報告数は年間約 30~70 例であるが、この 10 年間の傾向から、女性や 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。また、報告数は年々減少する傾向があり、罹患の減少を反映している、あるいは届け出洩れの可能性も考えられる。現時点に得られている新規感染率の疫学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、わが国の 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

はごく稀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10²倍程度高い頻度を示すことが多施設前向き調査成績⁷⁾から明らかとなっている。引き続き、感染予防対策は重要である。

6 おわりに

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キャリア率がこの20年間に低下しているといえる。さらに、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り、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。

一方、2011年時点における肝炎ウイルスキャリア数の推計中間値としては、治癒数や肝疾患以外での死亡を含んだ死亡数などを考慮すると、約210～280万人と推定される。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わが国の肝炎対策としては、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、手術前検査など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受検者に通知し、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。

新薬の導入とあわせて、効果的な肝炎・肝癌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、地域の実情に合わせた、行政、大学、医師会のそれぞれの役割が期待されている。

文 献

- 1) 平成24年人口動態統計上巻. 一般財団法人厚生労働統計協会: 593, 2012c
- 2) GLOBOCAN 2012. WHO, International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr>
- 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) 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険事業における肝炎ウイルス検診実績, 2001～2007, 平成20～24年地域保健・健康増進事業報告(健康増進編), 2008～2012
- 5) Tani Y, Aso H, Matsukura H et al: Significant background rates of HBV and HCV infections in patients and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan: a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections. *Vox Sang* 102: 285-293, 2012
- 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* 51: 33-41, 2008
- 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* 76: 498-502, 2005

* * *

肝がん制圧をめざした肝炎ウイルスキャリア対策 —疫学的視点からみた検討—

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

はじめに

WHO（世界保健機関）の推計¹⁾によると、C型肝炎ウイルス（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（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²⁾。WHOは、7月28日を「世界肝炎デー」（日本肝炎デー）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。

今回の講演では、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について紹介する。

1. わが国の肝炎・肝がん対策推進の背景

1) 肝がん死亡の推移

わが国の死因の第1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³⁾（図1）。

2) 肝がんの成因

肝がんの成因について、肝細胞がんによる死亡を病因ウイルス別に厚労省肝炎疫学研究班（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：代表研究者 田中 純子）で推定した1977年からの推移を図2に示す⁴⁾。HBVの持続感染に起因する死亡は、1980年代から現在にいたるまで、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。現在の肝がん死亡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に起因する肝細胞がん死亡の割合は減少している。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がんによる死亡全体の10~17%を占めて増加傾向にあり、その原因についての研究や調査が行われているところで