

図1 わが国における肝がんによる死亡の推移

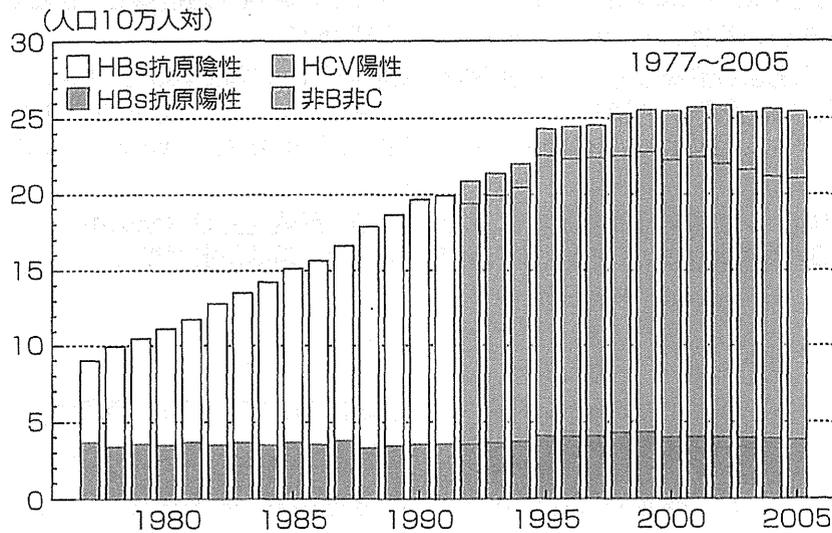


図2 病因別にみた肝がんによる死亡数の経年的推移

は、非B非C型に由来する肝がん死亡が10～15%と徐々に増加傾向にあり、非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH)³⁾や、自然経過のHBs抗原消失例との関連⁴⁾が考えられている。しかし、依然としてわが国の肝細胞がん死亡の約80%はHBVあるいはHCVの持続感染に起因し、その多くがHCVによる持続感染であることから、疫学的視点からみると肝炎ウイルスキャリア率と数を把握し、社会に及ぼす規模を知ったうえで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)対策を行うことが、重要である。

大規模集団における肝炎ウイルスキャリア率

一般集団における肝炎ウイルス感染状況を把握するため、日本赤十字血液センターにおける2001～2006年の6年間の初回供血者集団(3,748,422人)と老人保健法による住民検診として2002年から取り入れられた「肝炎ウイルス検診」節目検診受診者集団(HBV検診受診者6,280,111人およびHCV検診受診者6,304,276人)を対象とした検討を行った。二つの大規模集団の年齢特性を考慮し、8地域別年齢階級別にみたHBVキャリア率(HBs抗

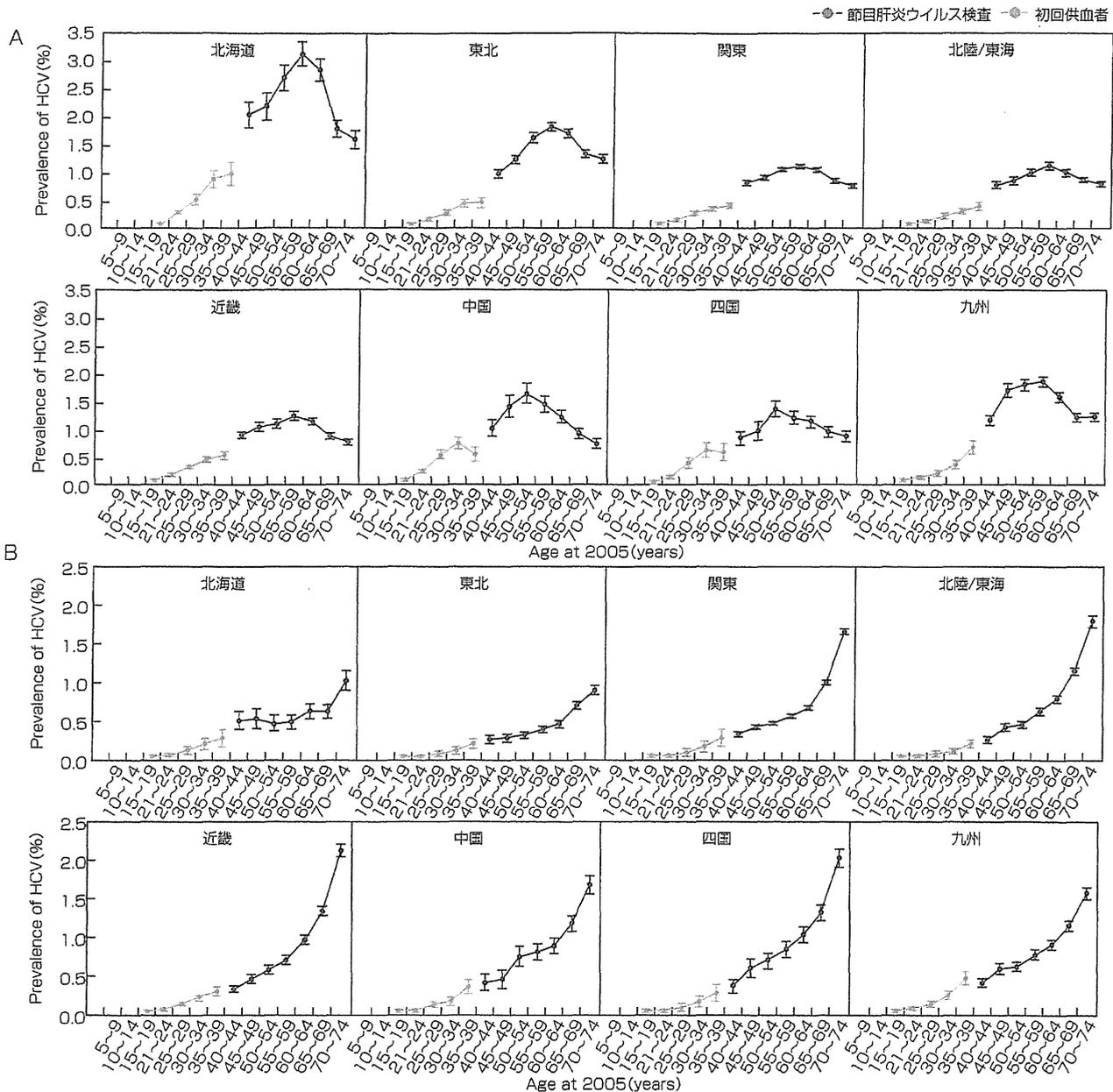


図3 8地域別年齢階級別に見たHBV・HCVキャリア率
 A:HBVキャリア率 B:HCVキャリア率
 (文献5)より)

原陽性率)およびHCVキャリア率を算出し図に示す(図3)⁵⁾。

40歳以下(2005年時点の年齢換算)のキャリア率については、初回供血者集団は40歳未満が全体集団の多くを占めるという特性から、この集団のHBs抗原陽性率およびHCV抗体陽性率から推定したHCVキャリア率を用いている。また、40~74歳(同)のキャリア率については、「肝炎ウイルス検診」が40

歳以上の住民が対象であったことから、この集団のHBs抗原陽性率およびHCVキャリア率を用いている。

HBVキャリア率は北海道、東北、九州、中国地域では、全国平均(55~59歳前後:1.4%)よりもやや高い値が認められ、8地域ともに団塊の世代と考えられる55~59歳前後の集団で緩やかな一峰性を示している。

また、HCVキャリア率は、肝発がん年齢と

表1 社会におけるキャリアを存在状態別に把握する

ウイルスが持続感染状態にある人 :キャリア	
1. (感染を知らないまま) 潜在しているキャリア	2. 患者として既に通院・ 入院しているキャリア
3. (感染を知ったが)継続的な受診を しないままでのキャリア	
4. 新規感染による	

考えられる60歳以上の高年齢集団では西日本地域で特に高い値を示す傾向があった。いずれの地域も、2005年時点年齢換算で19歳以下では極めて低いHBV・HCVキャリア率を示している。

感染を知らないまま社会に潜在する 肝炎ウイルスキャリア数の推計

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、肝がん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、治療戦略や肝がん対策の基礎資料となる。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⁶⁾では、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、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（表1）。

まず、前項に示した初回供血者集団および肝炎ウイルス検診受診者集団をもとに推計すると、「自身の感染を知らないまま潜在しているキャリア」の推計数に相当すると考えられる。2005年時点、HBVキャリア数は903,145人（95%CI:83.7~97.0万人）、HCVキャリア数は807,903人（95%CI:68.0~97.4万人）と推計された。この推計値は、1990年代後半の初回供血者大規模集団を用いた同様の

方法による推計値（HBVキャリア15~69歳；96.8万人、HCVキャリア15~69歳；88.5万人）⁷⁾と比較すると、少ない値を示す。これは、2000年以降に開始された肝炎ウイルス検診など、様々な場所での検査の機会が増えたことに加え、肝炎ウイルス感染についての知識が普及したことにより、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」数が減少したためと考えられている。

肝炎ウイルス検査受診者の検査後の 動向調査

社会でのキャリアの存在状態4分類のうち、「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」については、検査後の医療機関受診率および治療導入率が現時点の課題となっている。その実態を把握する目的で行われた1都8県5,944人を対象とした肝炎ウイルス検査後の動向調査の成績を中間報告から抜粋すると、肝炎ウイルス検査で陽性と判定された者の医療機関受診率は87.6%と高い値を示したが、検査受診者を対象とした調査であるにもかかわらず検査受検したこと自体を忘れていた者が13.6%存在することから、実質の医療機関受診率は67.3%と推定された。また、医療機関未受診の理由は、「必要がない」38.0%、「どこを受診するのかわからない」15.2%、「病・医院へ行く機会がなかった」11.4%であったことから、検査結果の通知時を有効な機会ととらえた情報提供が必要であると推察される。

肝炎ウイルス感染の新規発生率

1. HBV母子感染予防対策とその効果

わが国のHBV感染のおもな感染経路は母子感染によるものであったことから、出生時の感染によるキャリア化阻止を目的として、1986年からHBe抗原陽性のHBVキャリアの母親から出生する児を対象とした公費負担に

よるHBVワクチンとHBIG投与によるHBV母子感染防止事業が全国規模で実施された。岩手県予防医学協会の成績⁸⁾によると、防止事業実施前(1978~1980年出生)群10,437例ではHBs抗原陽性率0.75%、治験開始から事業開始直前(1981~1985年出生)群20,812例では0.22%、防止事業開始後(1986~1994年出生)群56,212例では0.04%と、順次激減していた。さらに、HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率を3群別に比較すると、防止事業実施前群では81.9%と高い値を示したが、防止事業実施後群では11.0%を示し、事業実施後にHBs抗体を獲得した者のほとんどがHBワクチン接種によるものであることが明らかとなった。これらの結果から、わが国のHBVの母子感染を防止することを目的としたこの事業は効果的に運用されたことが明らかとなっている⁹⁾。

なお、HBV母子感染防止事業が開始された1986年以降に出生した集団は、2013年には27歳を迎えることとなる。次世代のHBV母子感染はほぼ消滅することが期待できるとともに、この世代が肝がん年齢を迎える、今から15年後あたりから、HBVの持続感染による肝がんは減少していくものと期待されている。

2. NATにより補足されるHBV genotypeの分布とHBV新規感染

Yoshikawaら(2009)は全献血者4,974,911人中HBs抗原陽性であった2,043例(0.41%)を対象に、測定可能であった1,887例を用いてHBV genotypeの頻度と分布を報告した¹⁰⁾。1,887例中、HBV genotype Cは62.6%、genotype Bは30.8%、genotype Aは5.6%であり、genotype Aの割合は、慢性B型肝炎症例における割合とほぼ同一であったと報告している。

一方、1,887例のうちHBV感染早期と考えられるIgM HBc抗体陽性は61例(全献血者の0.0012%)、そのうち21.7%がgenotype Aを占

め、IgM HBc抗体陰性例および慢性B型肝炎症例に占めるgenotype Aと比較すると高いことが明らかとなった。これまで、わが国の慢性B型肝炎症例は、genotype CとBが大部分を占めていたが、供血者を対象とした全国調査からも急性B型肝炎症例では欧米に多いとされるgenotype Aの割合が増えていることが明らかとなり、感染予防対策上、重要な疫学的側面からの警告となった。

3. HCV感染の新規発生率

広島県赤十字血液センターにおける実供血者418,269人を対象として、10年間の観察を行い、HCV新規感染の有無を検討した。期間内に新たな感染が確認されたのは16例、人年法によるHCV新規発生率(罹患率, incidence)は10万人年あたり1.86人(95%CI:1.06~3.01人)となった¹¹⁾。1992年に3年間の観察期間で行った同様の調査から得られた新規発生率とほぼ同等の値であった¹²⁾(1.8/10万人年, 95%CI:0.4~5.2人)。なお、1990年代には、定期健康診断受診者と障害者・老人福祉施設入所者を対象とした調査が行われているが新規感染者は見出されていない。現在わが国では、一般的な日常生活では、HCV感染の新規発生率は低いと考えられている。しかし、観血的処置を頻回に受ける血液透析患者を対象にHCV新規感染の有無を検討するため多施設前向き調査¹³⁾を行った結果では、3か月以上の観察が可能であった血液透析患者2,114人中、新たなHCVキャリアが確認されたのは16例、HCV新規発生率(罹患率: incidence)は3.3人/1,000人年(95%CI:1.7~4.9人)となった。一般集団と比較してハイリスク集団におけるHCVの新規発生率は100倍程度高い値を示すことから、引き続き感染防止対策は重要であることが示唆される。

おわりに

同一の測定方法、同一の測定基準に従って

得られた二つの大規模集団の肝炎ウイルス測定成績をもとに、出生年別にみたHBVキャリア率およびHCVキャリア率を示した。若い年齢集団におけるprevalenceは低いこと、一般集団におけるincidenceは低いことが明らかとなったことから、わが国のウイルス肝炎対策は、既に肝炎ウイルスに感染している人を効率よく見出し、適切な治療導入を勧めることが、肝がん対策としても効果的であることが示唆された。肝炎コーディネーターを

有効活用した検査受検勧奨、受診勧奨、情報提供が望まれる。

一方、これまで確認できなかったHBV genotype Aの感染や先端治療等による*de novo* HBV肝炎など含めた新たな病態が明らかになりつつある。これらの背景から、2010年代における疫学的視点からみたincidence, prevalence等新たなエビデンスが必要とされている。

- 文献 1) 平成23年(2011)人口動態統計：厚生労働省大臣官房統計情報部
- 2) 日本肝癌研究会：第5回～第18回全国原発性肝癌追跡調査報告。日本肝癌研究会事務局，1982-2009
- 3) Hashimoto E, et al.: Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis. Growing evidence of an epidemic? *Hepatology* 42:1-14, 2012
- 4) Arase Y, et al.: Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 119:71. e9-16, 2006
- 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* 54:185-195, 2011
- 6) 平成21年度 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 研究報告書：大規模集団における出生年別のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み。169-177, 2010
- 7) 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
- 8) 平成21年度 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 研究報告書：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—出生年コホート別にみた解析。179-198, 2010
- 9) Koyama T, et al.: Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. *Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn* 13:141-151, 2003
- 10) Yoshikawa A, et al.: Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion* 49:1314-1320, 2009
- 11) 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
- 12) Sasaki F, et al.: Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 6:198-203, 1996
- 13) 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

著者連絡先 (〒734-8553) 広島県広島市南区霞1-2-3

広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 田中純子

I 基本編～B型肝炎を診る前の基礎知識～

5 HBV 感染症のインパクト

要点

- 「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物, 2011年)による死亡は3.2万人, 人口10万人あたりの死亡は25.3人である。
- 1980年代以降, HBVの持続感染に起因する肝臓死亡は10万人対3~4人とほぼ一定の値を示している。
- 肝臓死亡の約15%がHBVの持続感染に起因すると推定される(2005年時点)。
- 初回供血者集団におけるHBVキャリア率は, 1945~1950年出生集団で0.91%とピークを示し, 1986年以降出生集団では0.05%と低く示している。
- 「感染を知らないまま潜在している」HBVキャリア数は, 2005年時点903,145人(95%CI: 83.7~97.0万人)と推計された。
- 1986年以降の出生集団のHBs抗原陽性率, HBc抗体陽性率はきわめて低く, HBVの持続感染による肝臓は次世代から減少していくものと推察される。

はじめに

B型肝炎ウイルス(HBV)の感染者は世界で20億人存在し, そのうち長期にわたる慢性HBV持続感染者(HBVキャリア)は2.4億人, HBVの持続感染に起因した肝疾患(慢性活動性肝炎, 肝硬変や肝臓)による死亡は, 毎年約60万人に上る, とWHO(世界保健機関)は推計¹⁾している。

HBVキャリア率(HBs抗原陽性率)を地域別に

みると, 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では8%を超える高い値を示しており²⁾, 人口分布を地域的にみると世界人口の3/4にあたる人がこれらの高度感染地域に居住している事実が指摘されている。特に中国やアジアの国ではB型肝炎がendemicに広がっており, これらの国では, 幼児期に大多数がHBV曝露を受け, 成人の8~10%が持続感染者であるとも報告している。

世界肝炎デー(7月28日)は今年で3回目を迎える。わが国も5月に行われてきた肝臓週間を変更し, 2012年から同日が日本肝炎デーと定められた。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観奨, 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などが, 世界規模でさらに進むものと期待されている。

本稿では, 本邦のHBV感染についてこれまでに得られている疫学調査成績をもとに, わが国のHBV感染の疫学と今後の動向について示してみたい。

I 肝臓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, 一貫して「悪性新生物」である。第2位以下については, 最新の人口動態統計報告(2011年)によると³⁾, 2

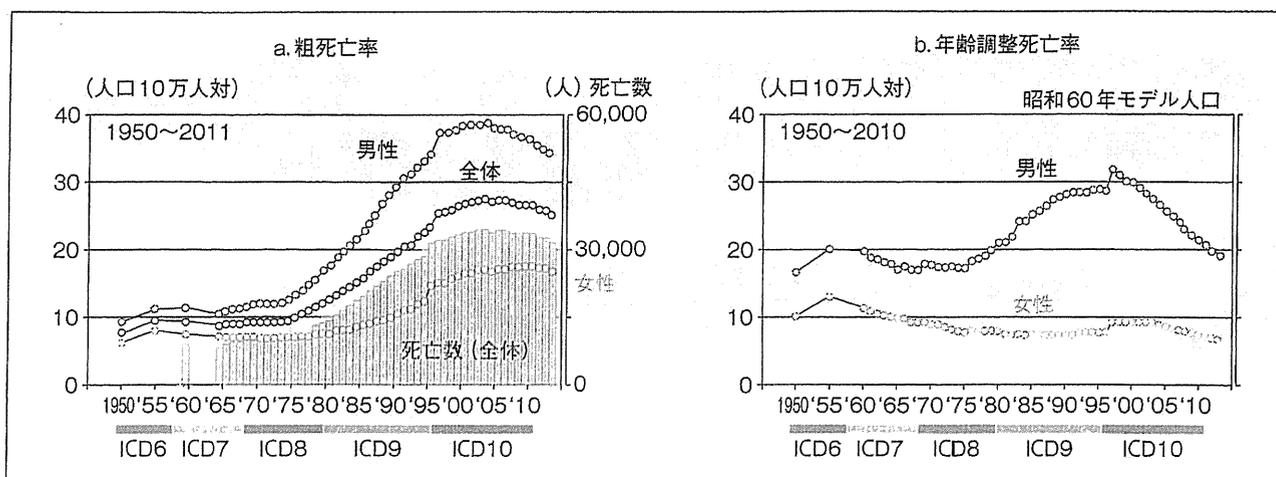


図1 わが国における肝臓による死亡の推移(人口動態統計より作成)

位：心疾患，3位：肺炎，4位：脳血管疾患と、わずかの差で今回3位と4位が入れ替わった。全死亡数1,253,066人のうち四大死因が65%を占めている。

一方、悪性新生物による死亡数を部位別にみると、「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物，2011年)による死亡は，3.2万人(男性20,972人，女性10,903人)と，肺(7.0万人)，胃(5.0万人)，大腸(4.5万人)に次いで4番目であり，人口10万人あたりの死亡は25.3人である。

肝臓による死亡の推移を図1a, bに示す。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を保っている。

昭和60年(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)をみると，現在では男女とも，他部位のほとんどの癌と同様に，減少傾向が認められている。医学・治療技術の進歩や検診など予防施策による肝発癌リスクの減少，肝臓治療の進歩による予後の改善あるいは肝臓のリスク集団の減少などが考えられる。肝硬変や肝疾患による死亡を含めた今後の肝臓死亡の動向が，肝臓をはじめとする肝疾患対策の効果と

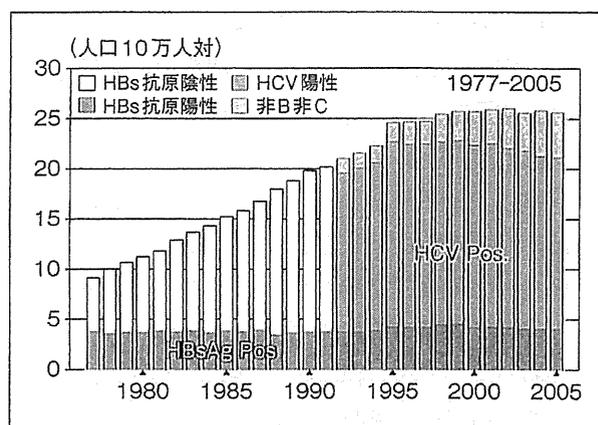


図2 病因別にみた肝細胞癌による死亡数の経年的推移

しては興味深い。

わが国の肝臓の成因について，病因ウイルス別の成績を図2に示す。人口動態統計資料と日本肝臓学会の大規模調査成績⁴⁾を元に算出しているものである。1980年代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いることがきわめて特徴的である。現在の半分以下である1977年の肝臓死亡のうち約41%がHBVに起因すると考えられたが，1985年には約25%，1995年には約17%，2005年には約15%と減少している。一方で，1980年代から2000年代にかけて肝臓による死亡が増加した原因は非

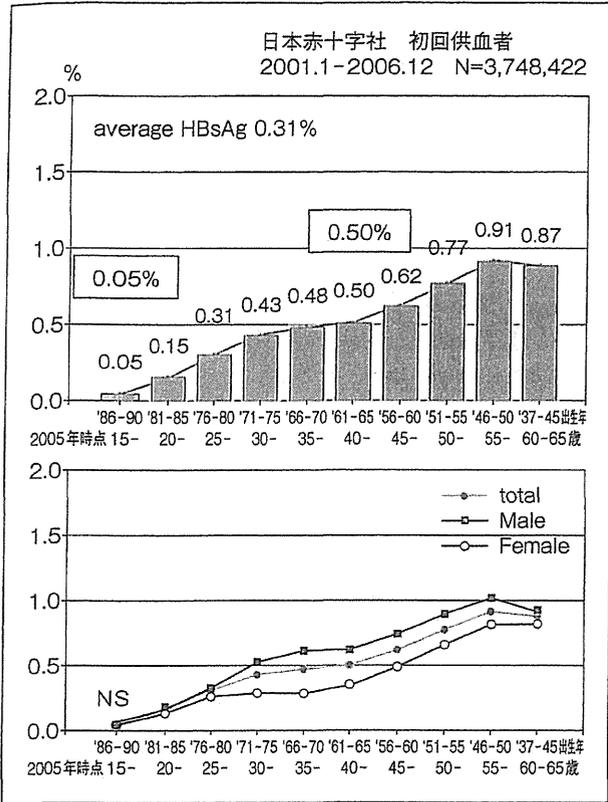


図3 初回供血者集団における年齢階級別に見たHBVキャリア率
(文献5より改変)

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型に由来する肝癌による死亡の割合が肝癌死亡全体の10~15%を占めて増加傾向にあることが見て取れる。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。

次項では、2つの大規模集団を対象に、統一された測定方法、統一された判定基準により2000年以後に得られた成績を元に、一般集団の年齢階級別HBVキャリア率を示す。

II 初回供血者からみたHBVキャリア率

日本赤十字血液センターにおける2001~2006

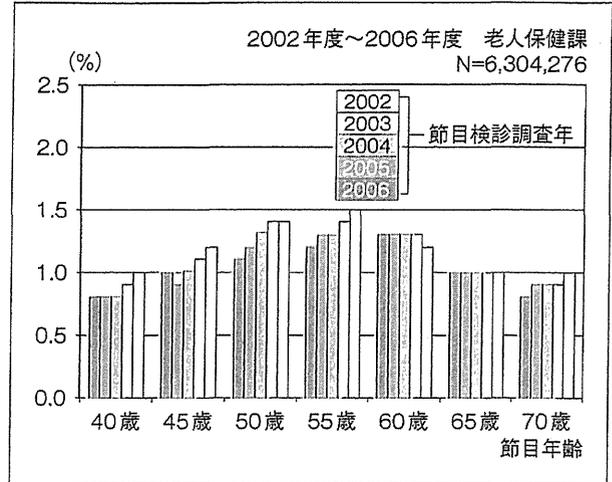


図4 節目検診受診者における受診時の年齢別に見たHBVキャリア率

年の6年間の初回供血者集団3,748,422人の資料を基にしたHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)を2005年時点の年齢5歳階級別・性別に示す⁵⁾(図3)。

HBVキャリア率は1946年から1950年の間に出生した年齢集団(2005年の時点、55~59歳)では0.91%と、ピークを示し、20年若い世代で半減(0.48%)、さらに20年若い世代では、ちょうど母子感染防止事業が開始された1986年1月以降に出生した世代にあたるため、さらに1/10のきわめて低いHBVキャリア率(0.05%)を示している。年齢の高い集団では、男性が女性よりも有意に高いHBVキャリア率を示すが、1986年以後出生の集団では性差は認められていない。

III 肝炎ウイルス検診の成績からみたHBVキャリア率

2002年4月から40歳以上の住民を対象として開始された肝炎ウイルス検診(老人保健法に基づく節目・節目外検診)は2007年3月末までの5ヵ年計画で行われた。

厚生労働省老人保健課がまとめた成績によれば、節目・節目外検診を合わせ5年間に、40歳以上の870万4,587人がB型肝炎ウイルス検査を受

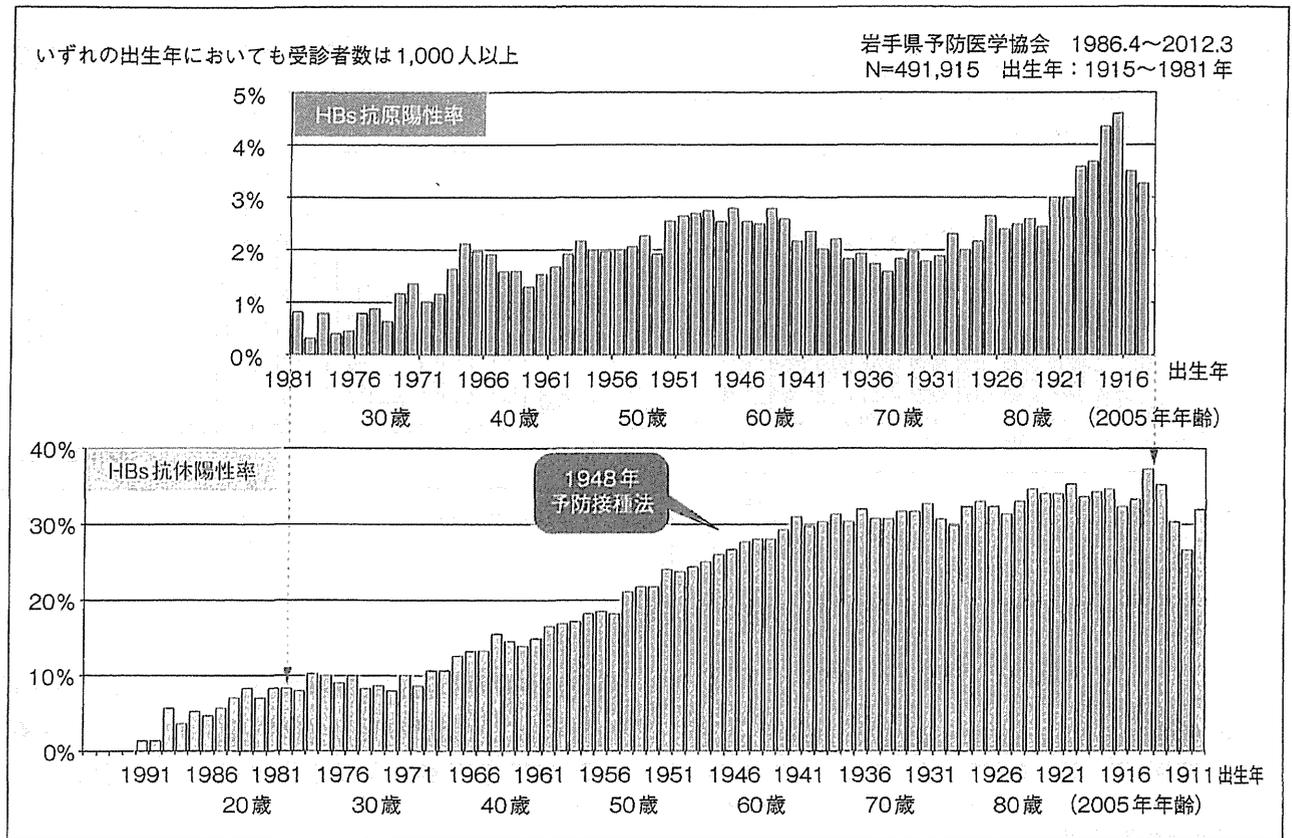


図5 岩手県検診受信者集団における出生年別にみたHBs抗原、HBs抗体陽性率 (文献6より引用)

け10万983(1.2%)のHBVキャリアが見出されている。

節目検診の受診者630万4,276人を抽出し、調査年2002~2006年の節目年齢別にHBVキャリア率を算出すると、50歳代、すなわち1947~1956年出生集団が1.3~1.5%のピークを示すことが明らかとなった(図4)。

一方、岩手県予防医学協会の住民検診・職域検診の血清疫学的成績から、1920年以前の出生集団においてHBVキャリア率のピークが再び認められることが示されている⁶⁾(図5)。このHBVキャリア率の二峰性に関しては、地域特性であるのか、全国的傾向であるのかについては、現在検証中である。

同集団におけるHBs抗体陽性率を2005年時点年齢換算で算出してみると、1985年以後(20歳前後)の集団では約10%、1945~55年出生集団(50歳前後)では約20%、1945年以前の出生

集団(60歳以上)では約30%、さらにさかのぼり1925年以前の出生集団(80歳以上)の集団では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。

IV 地域・年齢階級別のHBVキャリア率

前項に示した、二つの大規模集団の成績の特性を考慮して地域別年齢階級別にHBVキャリア率(HBs抗原陽性率)⁵⁾を図6に示す。

8地域ともに団塊の世代と考えられる50歳代前後の年齢層でHBVキャリア率は緩やかな一峰性を示していることが見て取れ、一峰性を示したピーク値は北海道、東北、九州地域では、全国平均(55~59歳前後：1.4%)の値よりもやや高い値を示している。一方、いづれの地域も、20歳以下の若い年齢層では0.04~0.05%のきわめて低いHBVキャリア率を示していることがわかる。

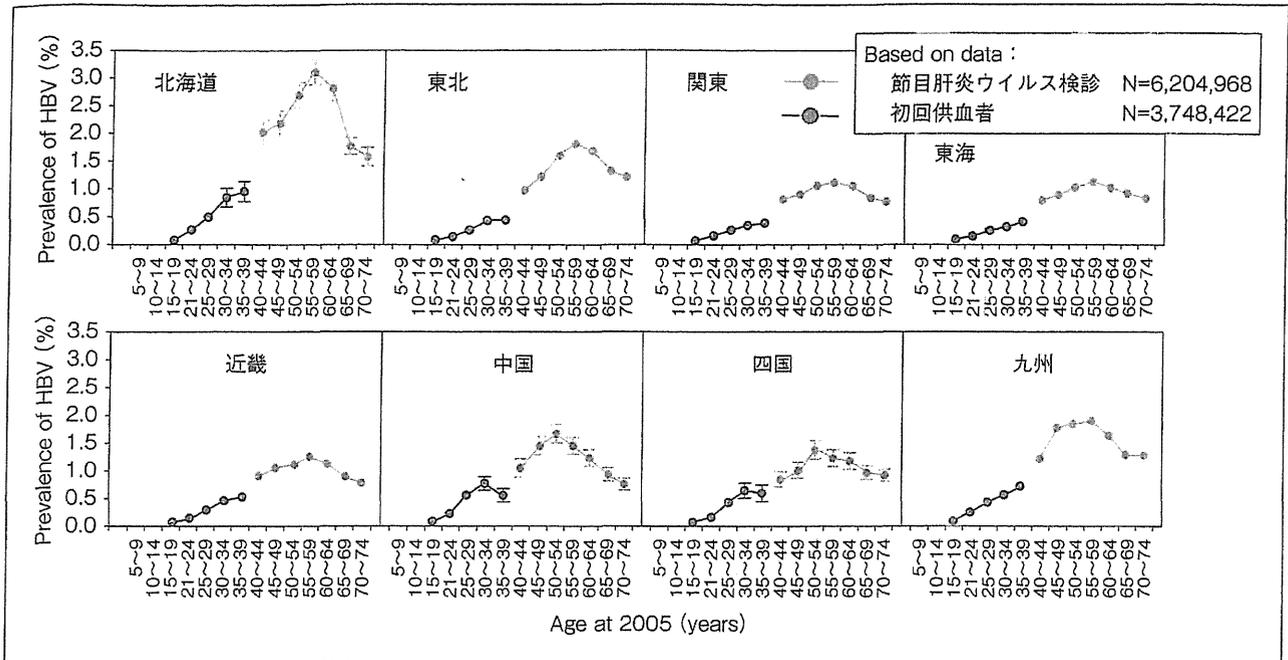


図6 地域別年齢階級別に見たHBVキャリア率

(文献5より引用)

年齢とキャリア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。

V 感染を知らないまま社会に潜在するHBVキャリア数の推計

B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り、また、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になる。

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、特にHBVの持続感染者の場合は、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。厚生省研究班⁷⁾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。

まず、前項に示した二つの大規模集団から得ら

れた地域別・年齢階級別HBVキャリア率を用いて、HBVキャリア数の推計を行ったところ、2005年時点では、903,145人(95%CI:83.7~97.0万人)と算出⁵⁾された(図7)。この値は、初回供血者集団および肝炎ウイルス検診受診者集団を元にした推計値であることから、自身が「感染を知らないまま潜在しているキャリア」の推計数に相当していると考えられる。この集団に対しては、肝炎ウイルス検査受検の機会を設け、自覚症状がなくても一度は肝炎ウイルス検査を受けることを進めることが望ましい。

なお、肝炎ウイルス持続感染者数の全体把握には、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」数の他に、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」と「受診しないている、あるいは継続受診に至っていないキャリア」、「新規感染によるキャリア」の把握が必要と考えられ、現在、さまざまなアプローチで検討が行われているところである。特に、HBVに関しては、「感染を知ったが医療機関を受診しないている、あるいは継続的な医療機関受診には至っていないキャリア」が多いものと推察される。

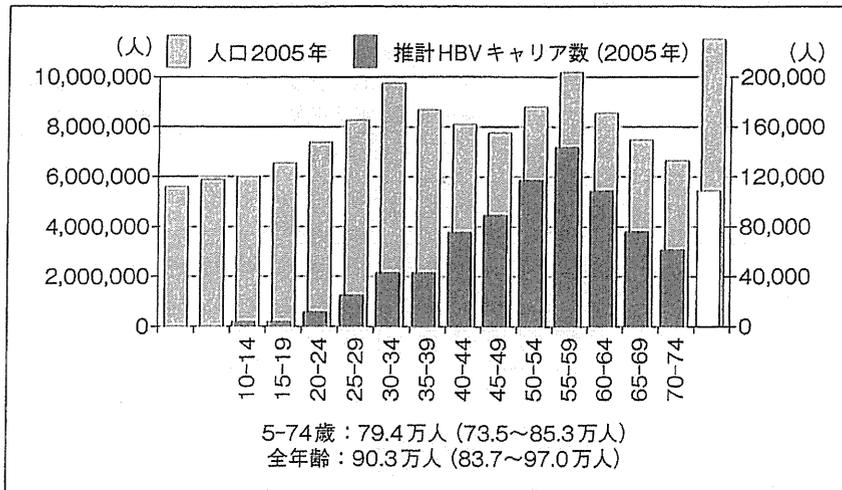


図7 自覚症状がなく社会に潜在するHBVキャリアの推計数 (文献5より引用)

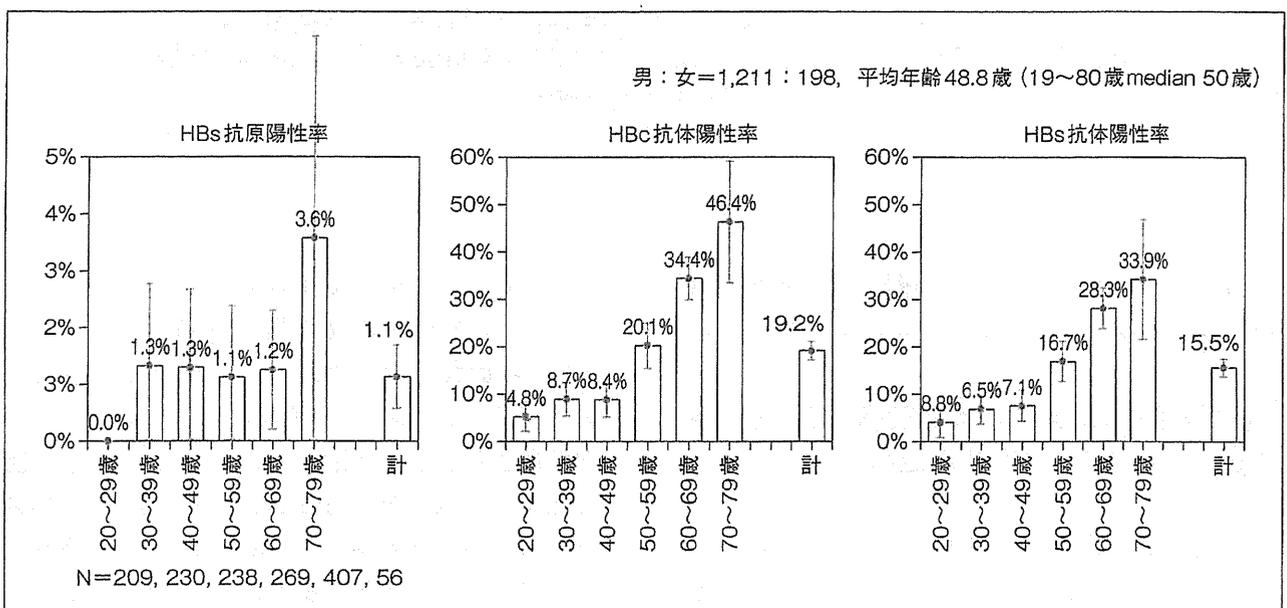


図8 職域集団におけるパイロット調査
 年齢別にみたHBs抗原、HBe抗体、HBs抗体陽性率
 2011～2012年 広島 N=1,409人

肝炎ウイルス検査の推進と同時に、感染が判明した場合には必ず肝臓専門医により宿主側とウイルス側の特性を元にした診断を定期的を受け、その後の治療継続と定期的なフォローアップが重要であると考えられる。

VI 職域集団および妊婦集団のHBV感染状況

出前検査による職域集団および妊婦集団におけ

るHBV感染状況成績⁸⁾を示す。

職域集団を対象とした「肝炎ウイルス検査」結果を示す(図8)。運輸・サービス業に従事する1,409人(男性1,211人,女性198人;平均年齢:48.8±14.1歳,19歳～80歳)のHBs抗原陽性率は全体で1.1%(95%CI:0.58～1.69%)であり,70歳代では3.6%と高いキャリア率を示した。HBs抗体陽性率とHBe抗体陽性率は全体で15.5%(95%CI:13.7～17.4%),19.2%(95%CI:17.1～21.2%)であり,両者の組み合わせに

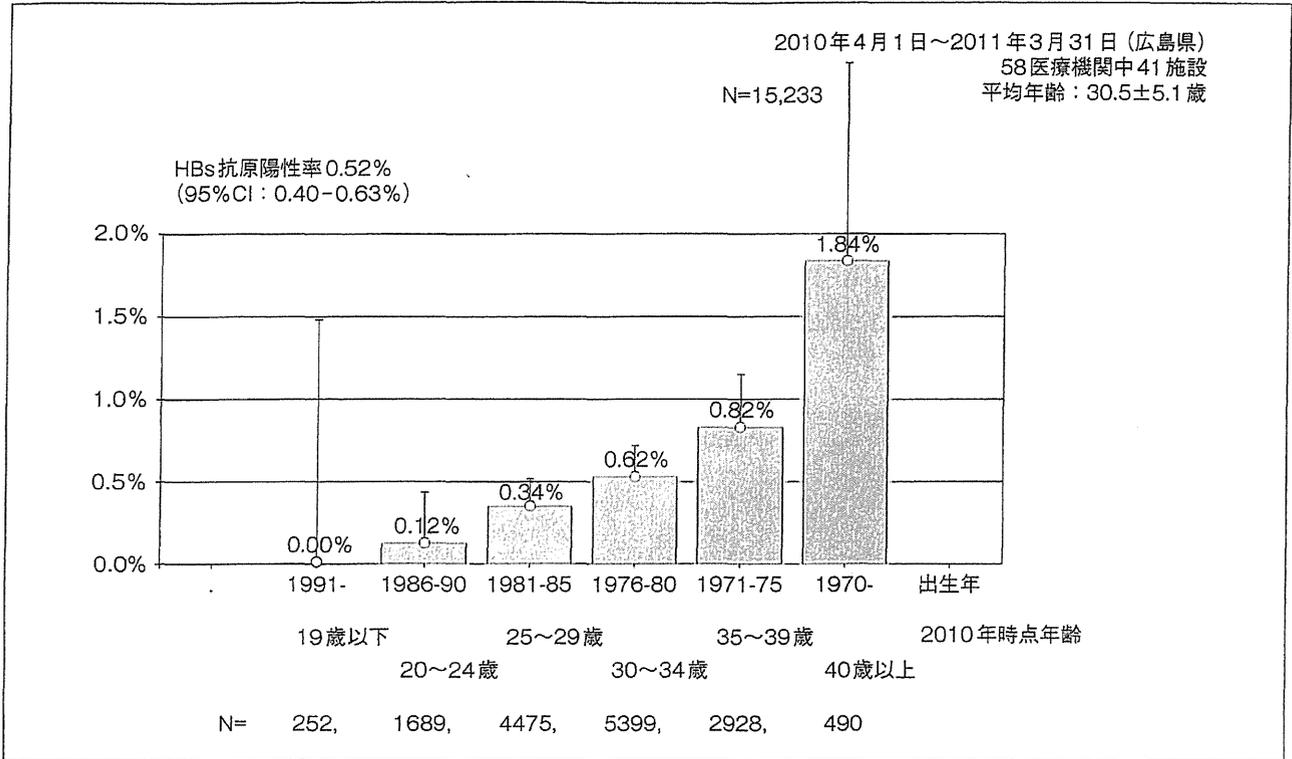


図9 妊婦集団におけるHBs抗原陽性率

(文献7より引用)

よるHBV曝露率は19.5% (95% CI: 17.4～21.6%)となった。

次に、広島県の産婦人科を有し分娩を行っている医療機関58施設中協力の得られた41施設を対象に、2010年度に分娩をした妊婦15,233人(平均年齢; 30.5±5.1歳, 2009年度出生数25,596人の約6割)のHBV感染状況を示す(図9)。HBs抗原陽性率は、全体では0.52% (95% CI: 0.40～0.63%)であったが、1986年以降に出生した年齢の若い集団では、HBs抗原陽性例はわずか2例であった。

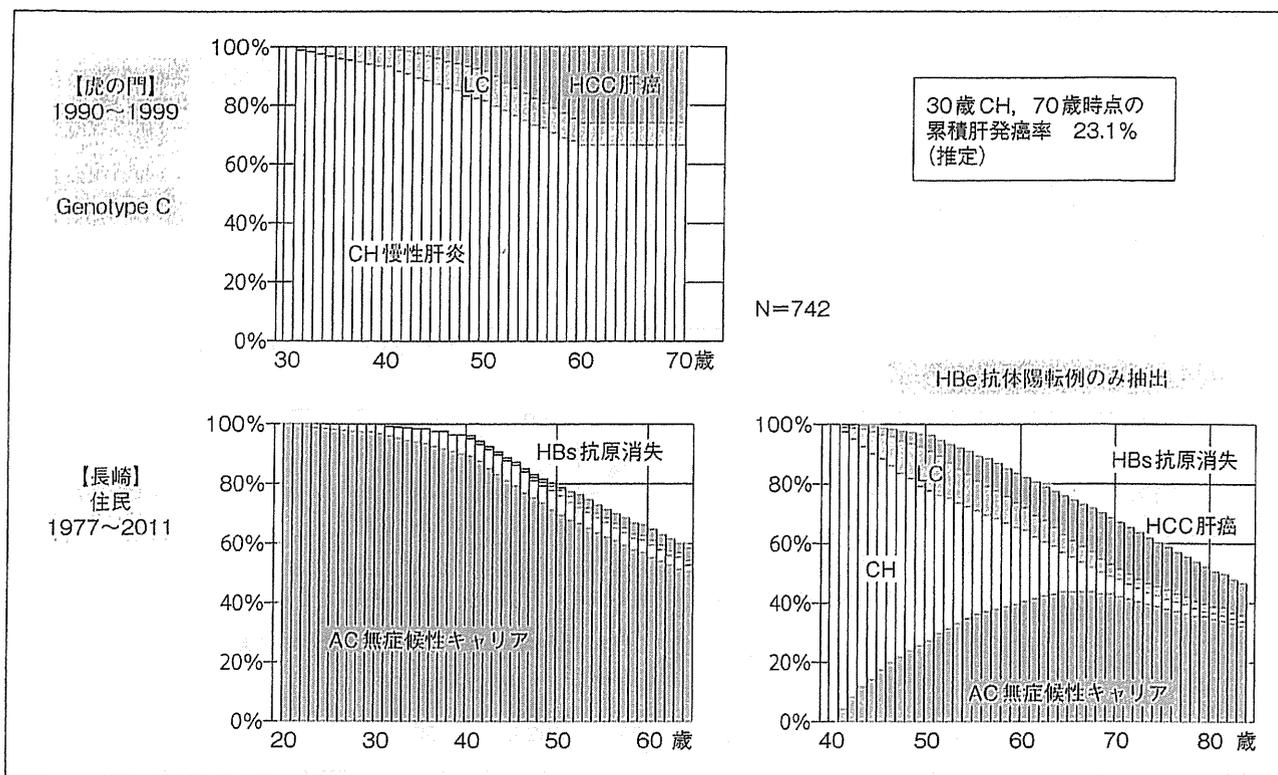
Ⅶ HBV母子感染の予防対策とその効果

わが国の過去のHBV感染の主な感染経路は母子感染によるものであったことから、HBV母子感染防止事業が1986年出生児を対象として全国規模で実施された。HBVキャリアの母親から出生する児を対象にHBVワクチンとHBIG投与に

よる公費負担による予防対策である。

この事業実施前後に出生した集団のHBs抗原陽性率を岩手県予防協会の成績^{9,6)}をもとに比較すると、実施前1978～80年に出生した集団では0.75% (対象10,437例)、治験開始から事業開始直前1981～85年出生集団では0.22% (対象20,812例)、事業開始以後1986～94年出生集団では0.04% (対象56,212例)と激減したこと、また、HBs抗体陽性者に占めるHBc抗体陽性率を同様に比較した成績から事業実施以後のHBs抗体獲得者のほとんどがワクチン接種によるものであることから、わが国のHBV母子感染防止事業は効果的に実施されたことが示されている。

1986年以降の出生集団のHBs抗原陽性率、HBc抗体陽性率は大規模集団の成績からみるときわめて低く、この世代が肝発癌年齢を迎える数十年後にはHBVの持続感染による肝癌は減少していくものと推察される。



【図10】HBV キャリアの自然病態推移
Markov モデルによる数理疫学的推定【抗ウイルス治療介入なしの場合】

(文献 11 より引用)

VIII HBV 持続感染者の自然病態推移 —マルコフモデルによる推定—

HBV 持続感染者の自然病態推移を明らかにすることは、治療介入の必要性や治療効果を評価する際には重要^{10,11)}である。病院受診群と住民検診群の長期観察資料を元に、数理疫学的手法 (Markov 確率モデル) を用いて治療介入のない (抗ウイルス療法をしていない) 場合の病態推移を推定¹¹⁾し、図 10 に示す。

病院受診した HBV キャリア 742 例 (平均観察期間 8.0 年, 平均年齢 37.7 歳 ± 12.4, 5,632 unit) から genotype C のみ抽出すると、男性 30 歳時点慢性肝炎を起点とした 70 歳時点の累積肝発癌率は男性では推定 23.1% となった。一方、住民検診で発見された HBV キャリアの長期フォロー群 938 例 (13,603 unit) では、男性 20 歳時点無症候性キャリアを起点とした 60 歳時点の累積肝発

癌率は 3.9%, 累積 HBs 抗原消失率は 35.1% と推定された。

さらに、セロコンバージョン例のみを対象として解析を行うと、男性 40 歳時点慢性肝炎を起点とした 70 歳時点の累積慢性肝炎は 5.6% と低いが累積肝発癌率は 16.2%, また、累積 HBs 抗原消失率は 32.6%, 無症候性キャリアに落ちているのは 42.6% と多様な病態が混在して推定されることが示された。

これらの病態の進展の相違には宿主側あるいはウイルス側の要因が関連していると考えられ、今後さらに、臨床疫学的、ウイルス学的解析が期待されている。

IX HBV 感染の今後の動向

疫学的視点から、HBV 感染は、感染経路 (水平感染, 母子感染), 感染時期 (幼児期, 成人期), 病態 (急性感染, 持続感染) に分けて考える必要

がある。

これまでの調査資料から HBV 母子感染防止事業開始以降の出生集団 (27 歳以下, 2013 年時点) ではきわめて低い HBs 抗原陽性率を示していることから, わが国の HBV 垂直感染防止は効果をあげたといえる。次世代には母子感染による HBV キャリアの発生はほぼ消滅することが期待される。

わが国に存在している HBV キャリアが適切な治療を受けられるよう, 治療へ導入するための肝炎ウイルス検査の推進, 受検率の低い職域集団への介入, 継続受診の必要性強化などはじめとするキャリア対策をさらに進める必要があると考えられる。

また同時に, 根本的な HBV 撲滅のためには, 幼児期および思春期の水平感染防止対策, 治療に伴う *de novo* B 型肝炎の実態, HBs 抗原消失例の臨床病態などをはじめとする, 最新の B 型肝炎ウイルス感染に関する疫学的・臨床的エビデンスを元に動向をみて行く必要がある。

(田中純子)

文献

- 1) World Health Organization Fact Sheet. July 2013
- 2) Yang Baoping. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008
- 3) 平成 23 年 (2011) 人口動態統計 (確定数) の概況. 厚生労働省, 統計情報・白書 厚生労働省 HP: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei1/>
- 4) 日本肝癌研究会: 第 5 回~第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告, 日本肝癌研究会事務局, 1982-2009
- 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: 185-195, 2011
- 6) 小山 富子 他: 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」班 報告書 2013
- 7) 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」班 報告書, 2010, 2011
- 8) 妊婦集団における肝炎ウイルス感染 (HBV/HCV) 状況調査 / 職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究, 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」班 報告書 2012
- 9) Koyama T, Mito H, Takahashi K et al.: Perinatal hepatitis B virus infection in Japan, Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn, Elsevier B. V. p141-151, 2006
- 10) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K et al.: Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol*, 70: 378-386, 2003
- 11) 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究, 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」班 報告書 2013

最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 44 (別刷)

肝硬変 改訂第2版

第1章 概念・定義・疫学

疫学

田中純子 片山恵子

最新医学社

第1章 概念・定義・疫学

疫学

要旨

我が国は、住民を対象とした肝炎ウイルス検診などを世界に先駆けて導入し、肝炎ウイルスの持続感染による肝炎・肝がんの対策を推進してきた。社会における存在状態別にキャリアの規模を把握し、それぞれの状態に応じた対策を講じることが有効であると言える。

人口動態統計による肝がん死亡数(率)は横ばいあるいは減少傾向にあるものの、肝硬変からの肝がんへの推移率は、50歳代男性では年率7%を超えること、しかし女性では肝がんへの病態移行確率が男性より低く肝硬変の状態でとどまっている割合が高いと推定されること、1995年以後集計可能となった肝硬変(アルコール性を除く)による死亡は女性にやや増加傾向が見られること、などから、今後、肝がん死亡の減少と同時に、肝硬変死亡の減少を意識した対策、治療戦略が必要であると考えられる。

はじめに

肝硬変は、種々の原因によって長期間持続する肝細胞障害、すなわち、びまん性の線維増生と再生結節の形成によって肝小葉が置換・改築された状態を示すとされており、慢性肝疾患の終末病態と言える。同時に、肝硬変は肝がんを終末病変とする中途病態と考えられることから、肝がんの出発点とも言える。

我が国の肝硬変の成因は、肝炎ウイルスの持続感染によるものが多く、肝炎情報センターによると、約70%がC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染、約20%がB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染、5%~10%がアルコールに起因すると考えられ、残りの数%が、胆汁うっ滞(原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、胆道閉鎖症)、自己免疫性肝炎、ヘモクロマトーシス、ウイルソン病、肝静脈・下大静脈閉塞によるBudd-Chiari症候群などによるものと報告¹⁾されている。

● キーワード

B型肝炎ウイルス
C型肝炎ウイルス
キャリア
病態推移率
肝がん

本稿では、肝炎ウイルスの持続感染による肝疾患の終末像である肝がんの中途病態としての肝硬変をとらえ、肝炎肝がん対策の枠組みの中で得られている疫学的成績を示したい。

我が国の肝硬変、肝がんによる死亡の推移

“肝硬変（アルコール性を除く）”による死亡は、（国際疾患分類第10版（ICD-10）による改訂以後では、“肝疾患”による死亡分類に含まれることになり、別途明記されることとなった。この分類によると、1995年の改訂時には、“肝疾患”による死亡のうちの約67%（男性：約65%、女性：約70%）は、“肝硬変”による死亡が占めていたが、2011年には、52%（同：45%、65%）とその割合が減少し、特に男性で著しく減少した。

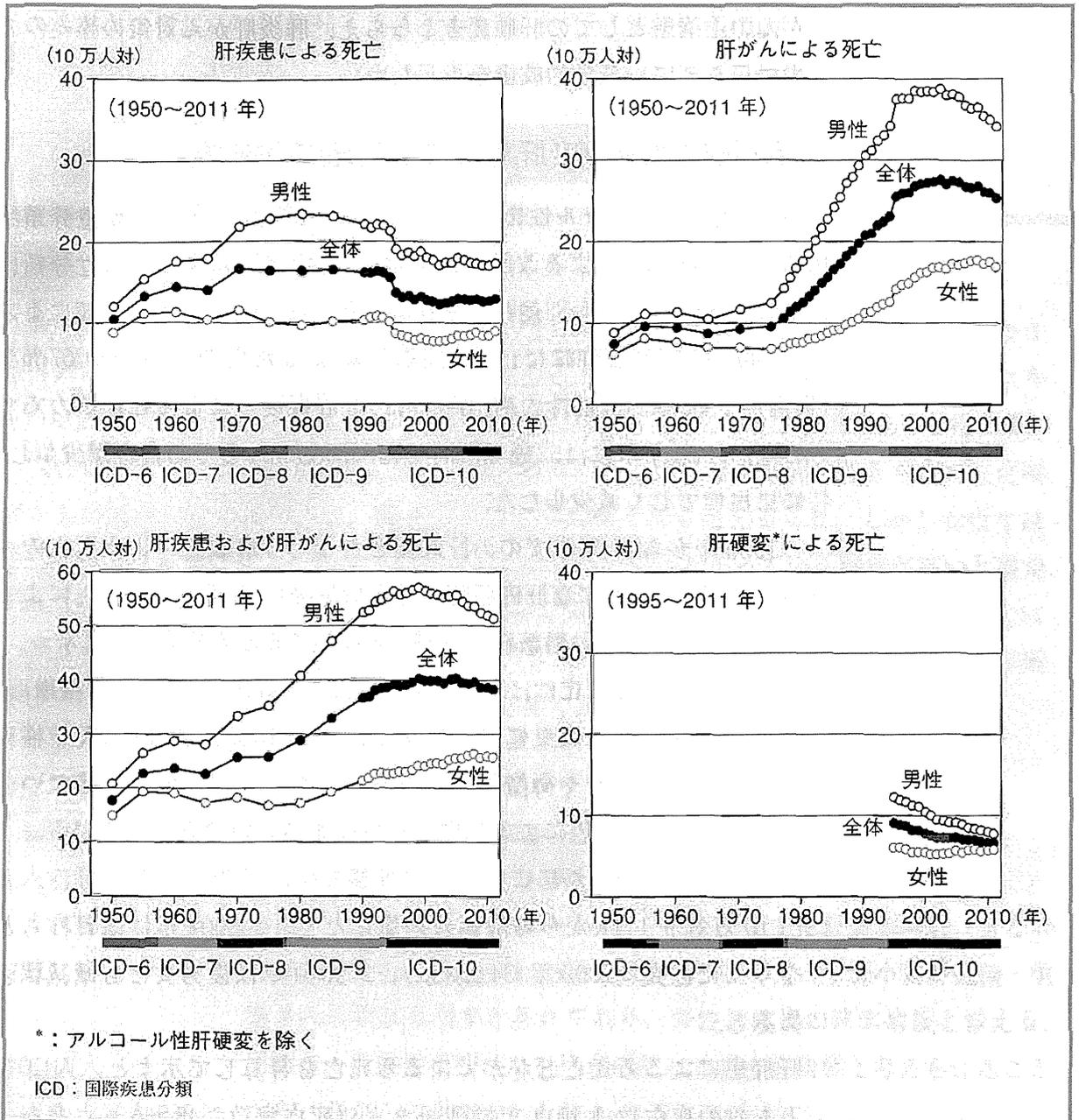
1950年から2011年までの、肝硬変を含む“肝疾患”による死亡の推移と、“肝”（肝および肝内胆管の悪性新生物）（以下、肝がん）による死亡の推移を人口動態統計の資料²⁾をもとにまとめて図1に示す。

“肝疾患”による死亡は、1970年代に人口10万人対16人に微増後、1995年のICD-10の変更により微減し、人口10万人対13人で推移したが、2010年にやや微増状態がある。また、いずれの時期についても男性の“肝疾患”による死亡が女性に比べ高い値を示している。

これに対し、肝がんによる死亡の推移では、1970年後半以降、人口10万対9～11人から増加の一途をたどり、2002年には頭打ちとなり（死亡実数：2002年 34,637人）、2010年以後男女とも微減状態にある。

肝疾患による死亡と肝がんによる死亡を合算して示すと、人口10万人対の死亡数は2011年では38.3人（死亡実数：48,265人）となった。全体・男性では微減状態であるが、依然として女性の肝疾患および肝がんによる合計死亡は、横ばいに推移しており、今後の変動が注目される。特に、1995年以後に集計可能となった“肝硬変（アルコール性を除く）”による死亡の推移では、女性では増加傾向が見てとれる。

図1 我が国における肝疾患および肝がんによる死亡の推移

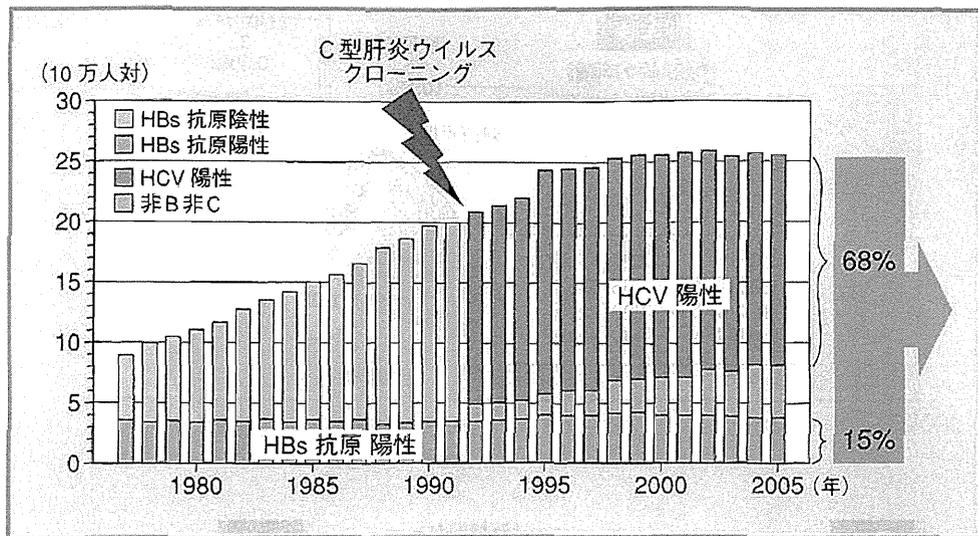


成因別に見た肝がん死亡の推移

我が国では、肝疾患や肝がんのほとんどは肝炎ウイルス（HBV、HCV）の持続感染に起因することはよく知られている。肝がんの成因の詳細を検討する目的で、日本肝癌研究会による調査成績³⁾と人口動態統計資料²⁾とを併せて解析し図2に示す。

肝がん死亡のうち、HBVの持続感染に起因する割合は1980年代か

図2 病因別に見た肝がんによる死亡数の経年的推移 (1977～2005年)

(文献²⁾³⁾より引用改変)

ら現在に至るまで10万人対3～4人と増減なく一定の値を示している。

前項で示したとおり、1970年代から肝がんによる死亡が増加した原因は非A非B型の肝がんと考えられていたが、HCV感染の診断が可能となった1992年以後の傾向を見ると、実はそのほとんどがHCVの持続感染によるものであったことが推察できる。1998年以降には、非B非C型に由来する肝がん死亡が10～15%と徐々に増加傾向にあり、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)⁴⁾⁵⁾や、自然経過のHBs抗原消失例との関連⁶⁾が考えられている。

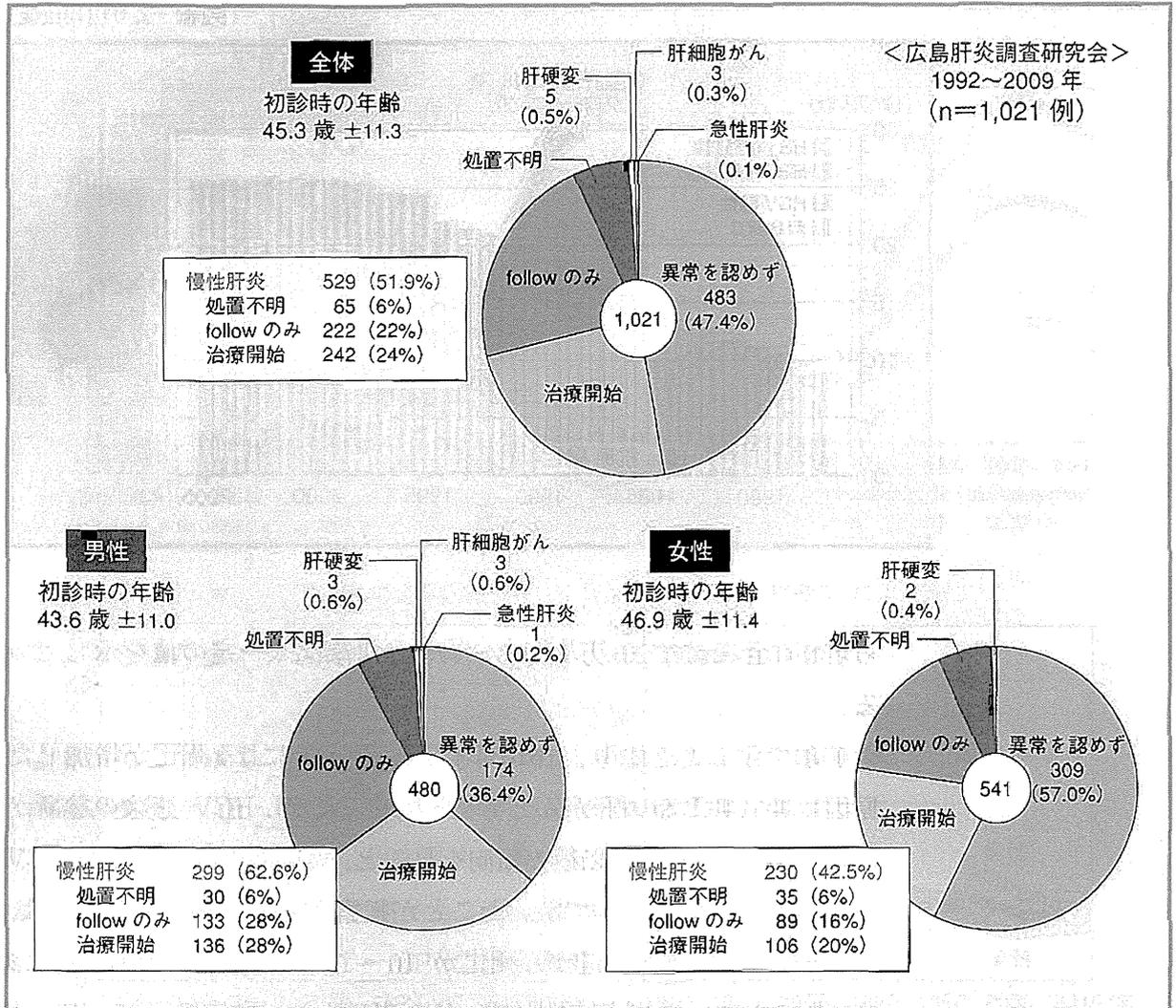
しかし、2005年時点の肝がん死亡の成因を推定すると、約70%がHCVの、約15%がHBVの持続感染に起因していることから、肝がん対策としては、肝炎ウイルスキャリアの掘り起し、医療機関への受診勧奨、継続受診の推進、肝病態の進行度に応じた重症化防止を目指した治療、が重要と言える。

肝炎ウイルス感染の病態の推移

—マルコフモデルによる推定—

対策を最終目的とした疫学的な視点から、疾患の自然経過と予後を明らかにすることは有用な情報の1つである。治療介入がない場合に、経過が急激で致命的なのか、あるいは経過が緩やかで生存期間が長い

図3 献血を契機に発見された HCV キャリアの初診時の臨床診断の内訳



ものなのかを知ることが、予防や治療介入の効果判定に役立つからである。

自覚症状がなく献血時の検査を契機に偶然に発見された HCV キャリア 1,021 例（平均年齢 45.3 歳）が、感染判明後に医療機関へ受診した際の肝病態の内訳を示す（図 3）。後方視的追跡調査で得られた集計結果⁷⁾である。初診時に「異常を認められない」と診断された人は 47.4%（483 例）に過ぎず、慢性肝炎などの肝病態の進展が認められた例は半数を超え（52.6%）、その中に肝がんや肝硬変例を含んでいることが明らかとなった。自覚症状がないまま肝病態が進んでおり、特に男性の進行度が高いことが示されている（63.6%、女性 43.0%； $p < 0.01$ ）。