

Special Report

Axis 4: Screening, care, and treatment

Greater availability, awareness and uptake of screening for both hepatitis B and hepatitis C were highlighted as the most pressing needs by participants from all countries in the CEVHAP workshop. Countries differ in what screening programmes have been implemented and to what extent screening is covered by public funds. Barriers to screening are likely to be specific to each local context, not to mention each individual (Table 3). It is critical that the confidentiality of screening results is ensured; in many countries, the results of screening may be sent to a person's employer, causing discrimination and often loss of employment for the person concerned.

Another significant issue is the need to ensure greater linkage from screening to treatment, given a large proportion of individuals who test positive at screening are known not to seek treatment. Comprehensive care models are urgently needed to make sure that individuals who are infected receive appropriate information, counselling, and care throughout all phases of their condition [33]. In many countries, better collaboration between primary care physicians and liver specialists is needed to ensure that individuals who test positive are referred to appropriate care.

A commonly cited barrier to treatment was lack of public funding. Overall, government funding for antiviral therapies for both hepatitis B and hepatitis C has improved considerably over the past decade in all four jurisdictions (see Case study 5). However, out-of-pocket costs are often still high for many patients, be it for diagnosis, monitoring tests [21,34], or antiviral therapies. Funding of antiviral therapies in some countries is often limited to a given number of years, which may impact on compliance with long-term treatment regimens.

It is also important to recognise that lack of funding may sometimes be used as an excuse for not offering available treatments to patients. In truth, physicians are often unaware of existing treatment options, or they remain unconvinced of their benefit despite their inclusion in clinical guidelines and thus adopt a 'watch and wait' approach to treatment.

Table 3. Barriers to screening linked to individuals, providers and the healthcare system.

Source of barrier	Barriers
Individuals	Unaware that one is at risk of viral hepatitis Unaware that the disease can have serious long-term effects Unaware that effective treatments exist Cultural beliefs Stigma associated with viral hepatitis Costs associated with testing [lack of funding]
Health care providers	Social stigma Poor understanding of the availability and effectiveness of treatment Lack of disease management approach - 'wait and see' attitude to viral hepatitis Cost barriers to access treatment Lack of awareness about the need for monitoring [hepatitis B]
Healthcare system	Lack of continuity/no linkage from screening to care Cost of therapy/lack of government reimbursement

Adapted from [38].

Case Study 5: The importance of secure government funding for the treatment of viral hepatitis in Hong Kong

The Hong Kong government has funded antiviral therapy for hepatitis B and C since 2009, supported by annually renewable funding of approximately HKD 100 million. In 2010, an additional annually renewable HKD 76 million fund was set up for hepatitis B, with an estimated 3000 to 4000 extra patients receiving treatment. Funding for treatment is provided to hospitals as a prospective sum. Most of the funding has gone towards hepatitis B as the number of patients with hepatitis B infection is overwhelmingly greater than those with hepatitis C infection.

This secured funding has meant that patients with hepatitis B infection are offered guaranteed funding for their treatment without any limit as to its duration, which in Hong Kong practice, means nucleos(t)ide analogue treatment for life. Physicians claim this funding has transformed their relationship with their patients. Previously, patients would resist the prescription of long-term therapy for hepatitis B due to the financial burden it posed on them. Compliance was a significant problem. Since the changes in funding, the willingness to embark on life-long treatment has increased and compliance rates have improved significantly in patients with chronic hepatitis B infection in Hong Kong.

Experts believe that it was the demonstration of the cost-effectiveness of existing treatments that helped secure the funding, as well as the existence of two regular forums on hepatitis, the Scientific Working Group on Viral Hepatitis Prevention, and the Center for Health Protection, which offer an opportunity for governments to consult with leading liver specialists and for experts to present data to policy makers to help guide policy decisions.

Discussion

Medical science and public policy have reached a critical, and exciting, juncture for viral hepatitis: 179 countries worldwide have implemented vaccination programmes against hepatitis B. Up to 95% of cases of hepatitis B infection are now treatable and up to 60% of those of hepatitis C infection are curable [27,35,36]. Cirrhosis can be reversed [37] and treatment of liver cancer, once thought to be impossible, is now possible. Yet three-quarters of those infected with hepatitis B virus and 65% of those infected with hepatitis C virus do not know they are infected [3]. Screening uptake is low, as is uptake and adherence to treatment, with the result that outcomes for individuals infected with viral hepatitis remain suboptimal.

The CEVHAP North Asia Workshop on Viral Hepatitis highlighted the key challenges facing Hong Kong, Japan, Korea, and Taiwan in their fight against viral hepatitis. These challenges are similar to those in other regions [2,3]. The WHO Framework provides a blueprint for action, but the onus is on governments to reduce the burden posed by hepatitis locally, within the constraints and possibilities of their local epidemiology, resources, health care infrastructure, and advocacy base.

The research community has an important role to play in guiding policy development on viral hepatitis. Liver specialists, in partnership with voluntary sector organisations, may help ensure that key facts about viral hepatitis – for example, that hepatitis B is treatable and hepatitis C is curable – are communicated to the media, the public and policymakers in a way that is accessible and compelling. Social research and observational studies may help create a better understanding of the health seeking behaviours of people at risk of viral hepatitis and identify existing barriers to screening, diagnosis, and proper treatment.

The WHO Framework provides a unique opportunity to countries around the world to take stock of how they have addressed the challenges posed by viral hepatitis in the past and create comprehensive, cohesive policies that may have a lasting impact. This will require a collaborative effort from primary care physicians, specialists, governments, individuals at risk and people living with viral hepatitis. Working in partnership with other more high-profile disease areas, for example non-communicable diseases, may present opportunities to raise the profile of viral hepatitis. Indeed, lessons may be learned from other disease areas – such as breast cancer, cardiovascular disease and HIV/AIDS – which have raised awareness, secured funding and developed comprehensive policies that have changed the lives of people living with the condition. The WHO Framework provides the steer to do the same for the millions of people worldwide infected with viral hepatitis.

Financial support

The CEVHAP North Asia Forum was made possible through unrestricted grants and core funding from Bristol-Myers Squibb, Merck, Gilead, and Janssen. This publication was funded by CEVHAP as part of this workshop.

Conflict of interest

The authors declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interest with respect to this manuscript.

Acknowledgements

This paper draws from discussions held at the CEVHAP North Asia Forum, held in Taipei, Taiwan, in October 2012. The workshop was made possible through unrestricted grants and core funding from Bristol-Myers Squibb, Merck, Gilead, and Janssen. This publication was funded by CEVHAP as part of this workshop.

Addendum

Participants of the Coalition to Eradicate Viral Hepatitis in Asia Pacific [CEVHAP] North Asia Workshop on Viral Hepatitis included: from Taiwan: Ding-Shinn Chen, Pei-Jer Chen, Sheng-Nan Lu, Pei-Ming Yang; from Hong Kong: Joseph Sung, Ching-Lung Lai, James Y.Y. Fung; from Korea: Si Hyun Bae, June Sung Lee, Hong Soo Kim, Sang-Hoon Ahn, Goo Hyeon Yoon; from Japan: Junko Tanaka, Takaji Wakita, Hideki Aizaki, Atsuko Yonez-

awa, Yukio Lino, Yoichi Abe; from the United States: John Ward, Lily Lou; from the UK: Charles Gore; from Malaysia: Rosmawati Mohamed; from Australia: Stephen Locarnini and Jack Wallace. The workshop was facilitated by Suzanne Wait (UK) and Jennifer Johnston (Australia).

References

- [1] World Health Organisation. Prevention and control of viral hepatitis infection: a framework for global action. Geneva: World Health Organisation; 2012.
- [2] Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Dusheiko G, Esmat G, Esteban R, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *J Viral Hepat* 2011;18:1–16.
- [3] Institute of Medicine. Hepatitis and liver cancer: a national strategy for prevention and control of hepatitis B and C. Washington, DC: The National Academies Press; 2010.
- [4] World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet N°204. 2012.
- [5] Sievert W, Altraif I, Razavi HA, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int* 2011;31: 61–80.
- [6] Wang W-L, Want C-J, Tseng H-F. Comparing knowledge, health beliefs and self-efficacy towards hepatitis B prevention among university students with different hepatitis B virus infection statuses. *J Nurs Res* 2009;17: 10–19.
- [7] IMS Health Taiwan. Taiwan hepatitis B disease awareness and attitude in general population. IMS Health Taiwan; 2005.
- [8] de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 2012. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7).
- [9] Centers for Disease Control. Know More Hepatitis. 2013.
- [10] Ward J, Lok A, Thomas DI, El-Serag HB, Kim WR. Report on a single-topic conference on “chronic viral hepatitis-strategies to improve effectiveness of screening and treatment”. *Hepatology* 2012;55:307–315.
- [11] Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 2012;156:271–278.
- [12] Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo 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* 2011;54:185–195.
- [13] Butler J, Korda RJ, Watson K, Watson D. The impact of hepatitis B in Australia: projecting mortality, morbidity and economic impact. Canberra, Australia: Australian Centre for Economic Research on Health; 2009.
- [14] Japan Hepatitis Council survey 2012. 2013.
- [15] Report of the epidemiological research group on viral hepatitis, supported by the Ministry of Health and Welfare in Japan. 2011.
- [16] Katamaya K et al. Report of questionnaire survey about the rate of having hepatitis screening and the prevalence of hepatitis virus infection among the general population and the working population. *Kanzo* 2012;53: 707–720.
- [17] Nelson PK, Mathers BM, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571–583 [Epub 2011 Jul 27].
- [18] Amin J, Law MG, Bartlett M, Klador JM, Dore GJ. Cause of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet* 2006;368:938–945.
- [19] Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, Jamieson DJ. HIV-HBV Coinfection – a global challenge. *N Engl J Med* 2012;366:1749–1752.
- [20] Ishikawa T et al. Outbreak of hepatitis C virus infection in an outpatient clinic. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;7:1087–1093.
- [21] Farrell GC. New hepatitis C guidelines for the Asia-Pacific region. APASL consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;23:607–610.
- [22] McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar X, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:615–633.
- [23] Kumagai J, Komiya K, 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;76:498–506.

Special Report

- [24] Chen DS, Hus N-H, Sung J-L, et al. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B carrier-mothers. *JAMA* 1987;257:2597-2603.
- [25] Wait S, Chen DS. Towards the eradication of hepatitis B in Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 2012;28:1-9.
- [26] Chien Y-C, Jan C-F, Kuo H-S, Chen CJ. Nationwide hepatitis B vaccination program in Taiwan: effectiveness in the 20 years after it was launched. *Epidemiol Rev* 2006;28:126-135.
- [27] Chang MH, You S-L, Chen CJ, Liu C-J, Lee C-M, Lin S-M, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-1355.
- [28] Chen DS. Hepatitis B. Vaccination: the key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:805-816.
- [29] Chen DS. Hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatol Res* 2007;37:S101-S105.
- [30] Lu SN, Chen CH, Chen TM, Lee PL, Wang J-H, Tunga H-D, et al. Hepatitis B virus infection in adolescents in a rural township—15 years subsequent to mass hepatitis B vaccination in Taiwan. *Vaccine* 2006;24:759-765.
- [31] Chang MH, Chen TH, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma by universal vaccination against hepatitis B virus: the effect and problems. *Clin Cancer Res* 2005;11:7953-7957.
- [32] Lee L-T, Huang H-Y, Huang K-C, Chen C-Y, Lee W-C. Age-period cohort analysis of hepatocellular carcinoma mortality in Taiwan 1976-2005. *Ann Epidemiol* 2009;19:323-328.
- [33] Knott A, Dieperink E, Willenbring ML, et al. Integrated psychiatric/medical care in a chronic hepatitis C clinic: effect on antiviral treatment evaluation and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2254-2262.
- [34] Liaw YF et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int* 2008;2:263-283 [Epub 2008 May].
- [35] Janssen H, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBsAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005;365:123-129.
- [36] Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677-684.
- [37] Mallet V, Gigenkrantz H, Serpaggi J, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008;149:399-403.
- [38] Fung J, Yuen M-F. This is hepatitis – it is closer than you think. *Indian J Med Res* 2012;136:3-6.

<短 報>

岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査

仁科 惣治¹⁾ 栗原 淳子²⁾ 則安 俊昭²⁾ 糸島 達也³⁾
 山本 和秀⁴⁾ 田中 純子⁵⁾ 日野 啓輔^{1)*}

緒言：平成 14 年から 18 年までの 5 年間に老人保健法に基づく保健事業として 40 歳から 70 歳までの受診対象者に対して 5 歳刻みで節目検診が行われ、また節目検診の対象者とならないが肝炎ウイルス感染の可能性が高い者（過去に肝機能異常を指摘されたことのある者、広範な外科的処置を受けたことのある者又は妊娠・分娩時に多量に出血したことのある者であって定期的に肝機能検査を受けていない者、基本健康診査の結果、ALT (GPT) 値により要指導とされた者）に対して節目外検診が行われた。これらの検診により新たな肝炎ウイルス感染者が見いだされたが、その後の医療機関受診状況や肝炎に対する治療状況については、岡山県が平成 17 年度に市町村の協力の下で調査を行って以来、実態が把握されていないのが現状であった。田中らは「広島県における検診結果」として広島県 12 市町において聞き取り調査を行い、平成 21 年度報告書に報告している⁵⁾。それによると、HBV キャリアにおいては、回答率を考慮した医療機関受診率 48%、把握されている HBV キャリア 709 名中 440 名から回答があった（回答率 62.1%）。また、HCV キャリアにおいては、回答率を考慮した医療機関受診率 65%、把握されている HCV キャリア 630 名中 439 名から回答があった（回答率 69.7%）。また、医療機関受診率に関しては、HBV キャリアにおいては「現在受診中」が 62%、「以前受診した」が 15%、「受診していない」が 23% であり、HCV キャリアにおいては「現在受診中」が 80%、「以前受診した」が 13%、「受診していない」が 7% にすぎなかった。

そこで、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に関する研究」の一環として、岡山県における平成 14 年度から 18 年度までの節目・節目外検診で新たに見いだされた肝炎ウイルス感染者について、その後の医療機関受診状況や肝炎に対する治療状況を把握する目的でアンケートによる追跡調査を行ったので報告する。

対象と方法：対象は岡山県において平成 14 年度から 18 年度までの検診（節目・節目外）で肝炎ウイルス感染が判明した 2,566 人（B 型 974 人、C 型 1,592 人）のうち、調査可能であった 24 市町村において既に追跡調査等が行われていた肝炎ウイルス感染者を除いた 1,352 人（52.7%）（B 型 549 人、C 型 803 人）であった。調査用紙は各市町村より直接肝炎ウイルス陽性者へ郵送され、また一部の市町村（笠岡市 58 人、勝央町 11 人）においては保健師が直接聞き取り調査を行った。回答後の調査用紙は肝炎ウイルス陽性者から匿名の形で本研究の事務局である川崎医科大学肝胆膵内科学研究室へ直接郵送された。

アンケートは以下の項目について調査を行った。1. 在住市町村。2. 陽性と通知されたのは B 型肝炎ウイルス（HBV）か C 型肝炎ウイルス（HCV）か。3. 性別と年齢。4. 「肝炎ウイルス感染の可能性が高い」と通知を受けて医療機関を受診したか否か。5. 受診していない場合その理由。6-1. 受診した場合は受診先がかかりつけ医か専門医療機関か。6-2. 受診先での診断名。7. 現在も通院を継続しているか否か。8. 通院を中止した場合はその理由。9. 治療を受けている場合は主要内容。

結果：調査を行った 1,352 人のうち 716 人（53%）より回答が得られた。このうち 11 人は既にウイルス慢性肝炎として医療機関に通院しながら検診を受けており、8 人は調査用紙の返送はあったものの無回答であり、1 人は肝炎ウイルス陰性という回答であったため、

1) 川崎医科大学肝胆膵内科学

2) 岡山県保健福祉部健康推進課

3) 岡山県医師会（岡山済生会総合病院）

4) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器・肝臓内科学

5) 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: khino@med.kawasaki-m.ac.jp

§利益相反申告：山本 和秀, 日野 啓輔≠MSD(株)

<受付日2012年9月18日><採択日2012年11月16日>

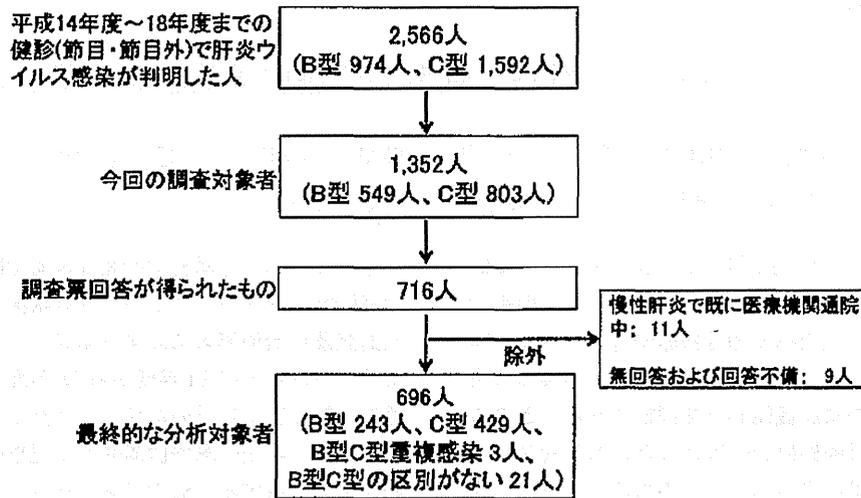


Fig. 1 今回の調査対象および分析対象者

この 20 人を除外した 696 人を分析対象とした。肝炎ウイルス別では B 型が 243 人、C 型が 429 人、B 型と C 型の重複感染が 3 人、B 型、C 型の区別がないのが 21 人であった。平均年齢と性別 (男/女) は B 型が 66.6 歳 (77/166)、C 型が 72.1 歳 (142/287) であった。この検診は老人保健法に基づく健康診査の一環であることから、一般的な肝炎ウイルスキャリアにくらべて年齢層が高い集団であると考えられた。

医療機関受診率はアンケートに対する回答があった中で解析すると 85% (211+397/716) であったが、調査表の回答者ではなく、調査表送付者に対する割合で算出したところ、B 型が 38.4% (211/549)、C 型が 49.4% (397/803) であった。したがって調査表の回答がなかった肝炎ウイルス陽性者はすべて受診していないと見なした数値である。「検診結果通知後受診しなかった」という回答者についてその理由を見てみると、「必要がないと思った」「肝機能に異常がない」「高齢である」「自覚症状がない」などの回答があった。受診したと答えたものの中の医療機関の受診先については、かかりつけ医の占める割合が B 型で 118 人/211 人 (56%)、C 型で 162 人/397 人 (41%) であった。受診時の診断名は B 型では 211 人中、肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が 82.5%、慢性肝炎が 11.4%、肝硬変・肝細胞癌が 0.6%、残りの 5.5% は不明であったのに対し、C 型では 397 人中、肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が 56.9%、慢性肝炎が 26.2%、肝硬変・肝細胞癌が 5.5%、残りの 11.4% は不明であり、C 型は B 型にくら

べて比較的進行した肝疾患を診断される割合が高かった。

医療機関受診者のその後の通院継続の有無については、B 型が 53.1% (129/211)、C 型が 73.4% (314/397) の割合で通院を継続していた。通院を継続している場合の受療内容は、B 型 129 人中の 12.4% が核酸アナログ製剤の投与を受けており、C 型 314 人中の 23.3% がインターフェロン治療を受けていた。

通院を中止した理由では、「担当医から通院しなくてよいと言われた」というのが最も多く、B 型の通院中断者 82 人のうち 71.8%、C 型の通院中断者 83 人のうち 57% を占めた。

考察：今回岡山県で平成 14 年度から 18 年度にかけて行われた肝炎ウイルス検診の陽性者に対する追跡調査を行ったが、B 型陽性者と C 型陽性者では多少病態が異なるため、医療機関での診断名の割合が異なっていた。無症候性キャリアの割合が高い B 型では肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が 82.5% を占めており、またこの影響なのか医療機関通院継続率も C 型に比べて低かった。田中らは「広島県における検診結果」として広島県 12 市町において聞き取り調査を行い、平成 21 年度報告書に報告している¹⁾。HBV キャリアにおいては、回答率を考慮した医療機関受診率 48%、把握されている HBV キャリア 709 名中 440 名から回答があった (回答率 62.1%)。また、HCV キャリアにおいては、回答率を考慮した医療機関受診率 65%、把握されてい

る HCV キャリア 630 名中 439 名から回答があった(回答率 69.7%)。それによると医療機関受診率に関しては、HBV キャリアにおいては「現在受診中」が 62%、「以前受診した」が 15%、「受診していない」が 23% であった。一方 HCV キャリアにおいては「現在受診中」が 80% と高く、「以前受診した」が 13%、「受診していない」は 7% にすぎなかった。B 型陽性者の通院中断の理由として、担当医から「通院しなくてもよい」と言われた割合が 71.8% 認められた点も今後の課題と考えられる。したがって、抗ウイルス療法が適切に行われていない可能性もあり、ウイルス肝炎治療のガイドラインに準じた治療の啓発をさらに推進する必要があると考えられた。現在、B 型肝炎ウイルス感染者の肝発癌危険因子はウイルス量 (HBV-DNA) であることが明らかにされているので²⁾、トランスアミナーゼの値でフォローを中断するようなことは慎むべきであり、こうした点は肝臓専門医以外の医師にもっと広く啓発していく必要があると考えられる。

わが国の肝癌患者は高齢化が進んでおり、岡山県も例外ではない。今回の調査においてもアンケート回答者の平均年齢は高齢であった。肝炎ウイルス陽性の高齢者は肝癌の高危険群であり^{3)~5)}、医療機関での経過観察あるいは治療が極めて重要である。これを実現するためには全県的な肝炎ウイルス陽性者の把握とともに地域に密着した保健活動を行政も含めてさらに推進していく必要がある。

結論：岡山県において平成 14 年度から 18 年度に実施された肝炎ウイルス検診(節目・節目外検診)で見出された陽性者について、その後の医療機関受診状況や受療状況を把握する目的で追跡調査を行った。肝炎ウイルス検診陽性者に対する医療機関への受診勧告や通院継続率の引き上げなどが今後の更なる課題と考えられた。

索引用語：ウイルス性肝炎，健康診断，追跡調査

文献：1) 田中純子，他。「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 誓」2010，p11—14 2) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. JAMA 2006; 295: 65—67 3) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Hepatology 1999; 29: 1124—

1130 4) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Hepatology 1998; 27: 1394—1402 5) Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Gastroenterology 2012; 142: 1140—1149

英文要旨

A follow-up survey of hepatitis virus carriers after notification of their infection in Okayama prefecture

Sohji Nishina¹⁾, Junko Kurihara²⁾, Toshiaki Noriyasu²⁾, Tatsuya Itoshima³⁾, Kazuhide Yamamoto⁴⁾, Junko Tanaka⁵⁾, Keisuke Hino^{1)*}

In Okayama prefecture we investigated by questionnaires whether hepatitis B virus (HBV) (n = 549) or hepatitis C virus (HCV) carriers (n = 803) consulted a doctor after they had been informed of their infection at their initial checkup for viral hepatitis between 2002 and 2006. The ratio of patients who consulted a doctor after notification of infection was 38.4% (211/549) of HBV carriers and 49.4% (397/803) of HCV carriers, respectively. Among those patients, 53.1% of HBV carriers and 73.4% of HCV carriers were on follow care at the start of this investigation. These results indicated a need to establish a more effective follow up system for hepatitis virus carriers following notification at the initial medical checkup.

Key words: virus hepatitis, medical checkup, follow-up survey

Kanzo 2013; 54: 84—86

- 1) Department of Hepatology and Pancreatology, Kawasaki Medical School
- 2) Public Health Policy Division, Department of Health and Social Welfare, Okayama Prefectural Government
- 3) Okayama Prefectural Medical Association (Okayama Saiseikai General Hospital)
- 4) Department of Gastroenterology and Hepatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences
- 5) Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University, Institute of Biomedical and Health Sciences

*Corresponding author: khino@med.kawasaki-m.ac.jp

血液透析患者における肝炎ウイルス感染率と生命予後

松尾順子*1 片山恵子*1 中島 歩*2 頼岡徳在*3 田中純子*1

広島透析患者肝炎 Study Group

*1 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 *2 広島大学病院再生医療部 *3 一般社団法人広島腎臓機構

key words : 生命予後, 血液透析, 肝疾患, C型肝炎ウイルス, B型肝炎ウイルス

要 旨

血液透析患者集団では、肝炎ウイルス陽性率が高いことが以前より知られているが、肝発がん予防まで考慮した積極的な抗ウイルス治療は現実には進んでいない。肝炎ウイルスキャリアへの抗ウイルス療法に対して公費助成金制度が2008年より開始され、また2011年には透析患者におけるC型肝炎治療ガイドラインが策定されている。我々は、血液透析患者における肝炎ウイルスの感染とその予後との関連についての検討を行った。

広島県内9透析施設で行った肝炎ウイルス感染状況調査(1999年から2004年)に登録された3,096例を対象として、2010年に転帰、合併症の有無、原疾患などを調査するとともに、採血によるB型肝炎ウイルス(HBV)検査、C型肝炎ウイルス(HCV)検査を行い、関連性について検討した。

解析対象とした3,087例中、HBs抗原単独陽性は2.2%(68例)、HCV RNA単独陽性は13.8%(425例)、重複感染は0.2%(7例)、両方陰性は83.8%(2,587例)であった。観察期間中の累積死亡率はそれぞれのグループで45.6%、60.2%、57.1%、47.2%であり、HCV感染で有意に高くなっていった($p < 0.001$)。また肝疾患関連死はそれぞれ死亡の9.7%、8.6%、0%、1.3%であった。

転帰日の明らかな3,064例について、死亡をエンド

ポイントとした生存分析により、HBVとHCV共に感染の有無による生存率の差は認められなかった。一方、原疾患が「糖尿病性腎症」、あるいは「糖尿病を合併している」と有意に生存率が低い結果であった($p < 0.0001$)。

血液透析患者では一般住民集団よりも肝炎ウイルス陽性率が高いにもかかわらず、肝疾患関連死は少ないことが示された。肝炎ウイルス感染は生存率との関連性は認められなかった。

1 はじめに

血液透析患者では、頻回の観血的処置により肝炎ウイルス感染のハイリスク集団であることがよく知られている。現在では透析施設にて院内感染防止の措置がとられ、新規の感染予防対策が行われているが、いまだに肝炎ウイルス陽性率(有病率・キャリア率)は高いままの状態である¹⁾。

我が国では、ウイルス性肝炎患者に対する公費医療助成が2008年より開始され、肝炎ウイルス感染者の新規受療が促進されている。血液透析患者に対しても、慢性に感染が持続するいわゆるキャリアの状態にある者に、定期的検査や抗ウイルス療法介入の推奨がなされている。2011年には、透析患者におけるC型肝炎治療ガイドラインも発表された²⁾。

我々は、1999年から行っている広島県下の血液透析患者集団のコホート調査にて、肝炎ウイルス陽性率、

A Study of prevalence of hepatitis virus among hemodialysis patients and its relevance to their prognosis

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

Junko Matsuo

Keiko Katayama

Junko Tanaka

HCV 罹患率、院内感染に対する予防策などについて報告してきた³⁾。今回の研究は、肝炎ウイルス感染のある血液透析患者の生命予後について検討するため、1999年からの血液透析患者集団コホートにて、肝炎ウイルス感染とその生命予後に関する調査を行った。

2 対象と方法

広島県内の九つの透析施設(表1)において、1999年11月から2004年8月まで行った、肝炎ウイルス感染状況調査のさいに、登録された3,096例を対象とした。男性1,818例、女性1,278例、1999年時の平均年齢は 61.3 ± 13.2 歳であった。

2-1 転帰調査

2010年に各施設にて3,096例の転帰調査を行った。予後に関する項目として、臨床経過、転帰、転帰日、死亡の場合は死因、各施設での肝炎ウイルス検査の結果、肝疾患の有無と、透析開始日、透析に至った原疾患、糖尿病の有無などについて調査を行った。

2-2 肝炎ウイルス検査

今回の調査で、採血可能な症例は同意を得て新規採血を行い、行えなかった症例では保存血清にて肝炎ウイルス検査を行った。HBV検査について、HBs抗原検出のためマイセルII HBsAg検査(凝集法)を行った。HCV検査については、HCV RNAの5'NC領域のnested PCR検査³⁾にて検出を行った。観察期間中に一度でもHBs抗原が陽性、あるいはHCV RNAが陽性であるものをそれぞれ「陽性」と判定した。

2-3 予後の解析

肝炎ウイルス感染と予後の関連を見るための解析として、HBs抗原の有無、HCV RNAの有無の肝炎ウイ

ルス感染別にみた、肝疾患関連死亡率を算出した。各群の比較は二元配置分散分析にて行った。また Kaplan-Meier法による生存分析を、肝炎ウイルス感染別: HBs抗原、HCV RNAの有無、原疾患別: 糸球体腎炎・糖尿病性腎症・その他、糖尿病合併の有無別で行った。

なお、この調査は連結可能匿名化データの調査として、広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

3 結果

調査対象3,096例から臨時透析2例、転帰不明3例、透析導入日不明3例、肝炎ウイルス検査結果不明1例の9例を除き、3,087例を解析対象とした。男性1,815例、女性1,272例、観察終了までの平均透析期間は 10.2 ± 7.5 年であった。

全体の肝炎ウイルスの感染状況(図1)は、HBs抗原単独陽性2.2%(68/3,087)、HCV RNA単独陽性13.8%(425/3,087)、重複感染0.2%(7/3,087)、両方陰性83.8%(2,587/3,087)であった。

3-1 肝炎ウイルス感染の有無別転帰

観察開始の1999年11月から2010年12月までの転帰をまとめると、観察期間中の死亡は対象の約半数の48.9%(1,511/3,087)であった(図2)。肝炎ウイルス感染状況別にそれぞれ転帰をみると、HCV RNA単独陽性グループの死亡率は60.2%(256/425)であった。各4群の死亡率を比較すると、二元配置分散分析ではHCVの感染により死亡率が高いことが明らかとなった(図3, $p < 0.001$)。

また、全体での肝疾患関連死は、肝不全・肝硬変が1.9%、肝細胞がんが0.9%であった(図4)。肝炎ウイルス感染状況別での肝疾患関連死は、HBs抗原単独

表1 調査対象施設

特定医療法人あかね会	土谷総合病院
医療法人一陽会	原田病院, 同 一陽会クリニック, 同 イーストクリニック
医療法人社団仁友会	尾道クリニック
医療法人社団スマイル	博愛クリニック
医療法人辰川会	山陽病院
医療法人	中央内科クリニック
医療法人社団博寿会	山下医院
医療法人社団	博美医院
医療法人社団光仁会	フェニックスクリニック

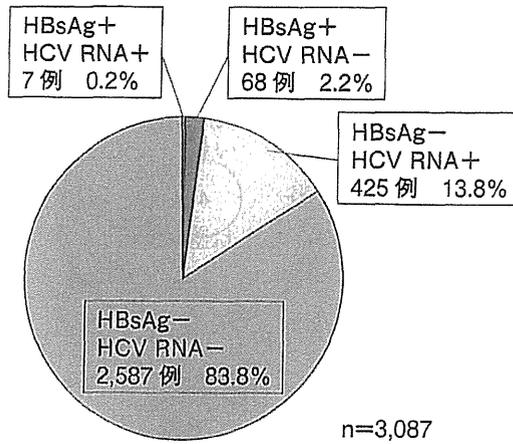


図1 透析患者 3,087 例の肝炎ウイルス感染状況の内訳

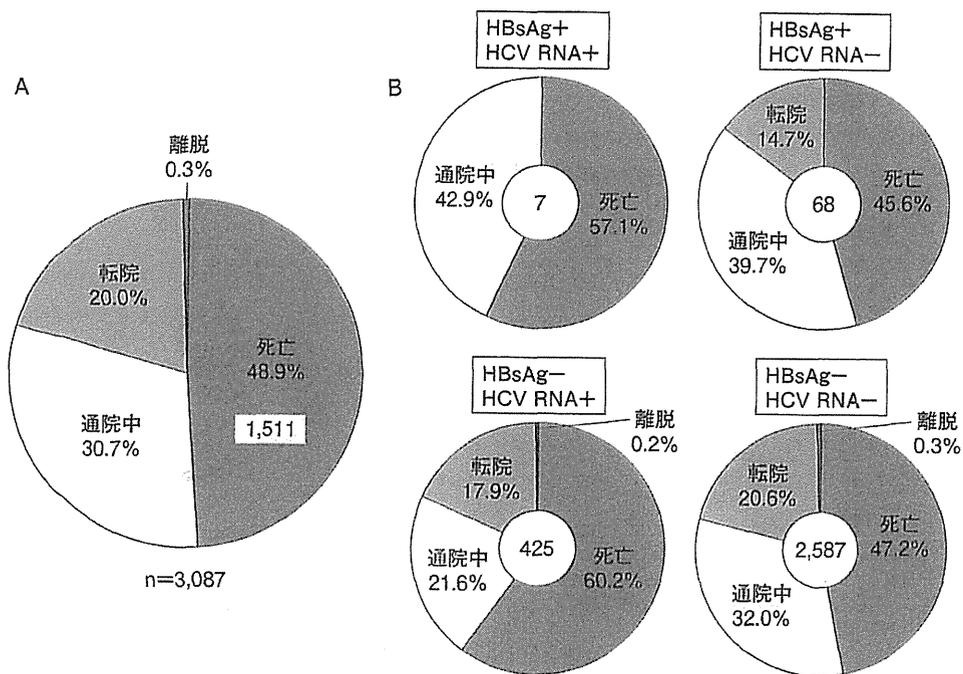


図2 観察した 3,087 例の転帰の内訳

(A) 全体では 1,511 例が死亡した。(B) 肝炎ウイルスの感染状況別に見た転帰の内訳とその割合を示す。

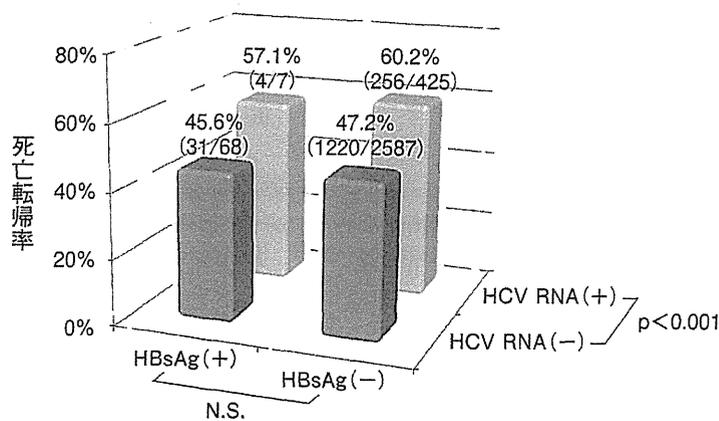


図3 肝炎ウイルス感染状況別に見た死亡転帰の割合

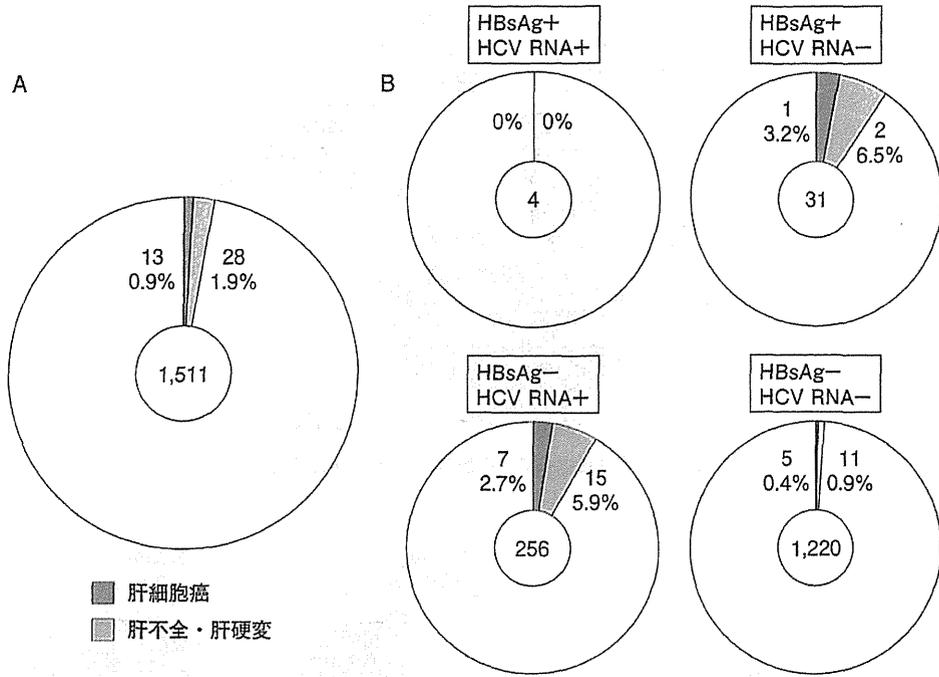


図4 観察期間中に死亡した1,511例の肝疾患関連死亡
 (A) 全体と (B) 肝炎ウイルスの感染状況別を示す。死亡時の平均年齢は72.2±11.2歳 (24~99歳)。

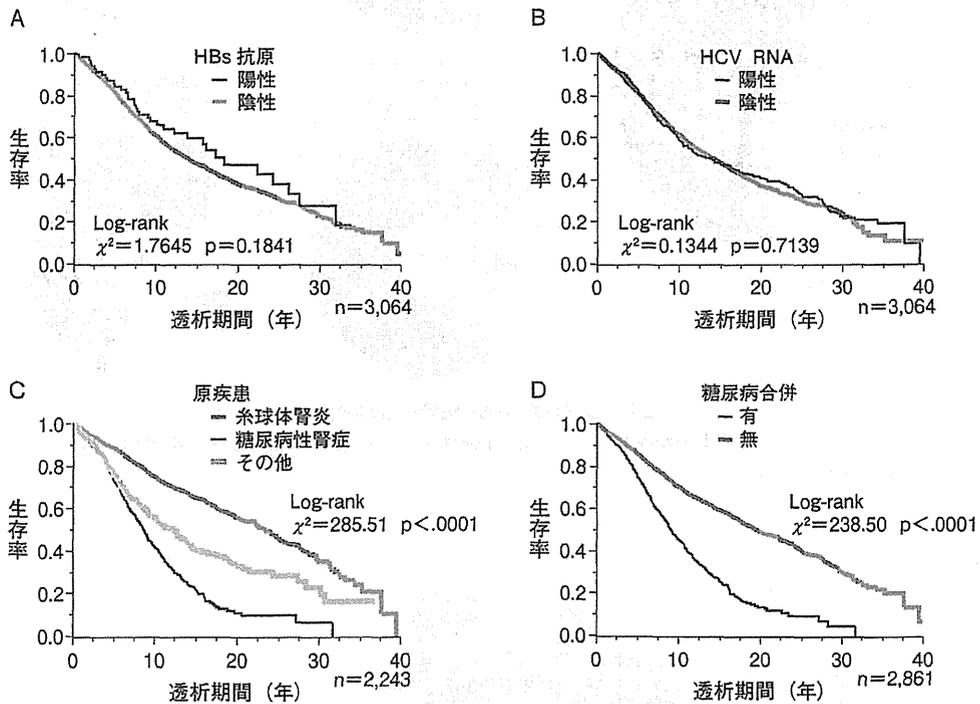


図5 カプランマイヤー法による各因子での生存時間分析
 (A) HBV感染の有無, (B) HCV感染の有無では生存率に違いは無く (p=0.1841, p=0.7139), (C) (D) 糖尿病性腎症, 糖尿病の合併有で, 生存率が低くなった (p<.0001)。

陽性グループで9.7% (3/31人, 肝不全・肝硬変6.5%, 肝細胞がん3.2%), HCV RNA単独陽性グループで8.6% (22/256人, 5.9%, 2.7%), 重複感染のグループ0%, 両方陰性のグループで1.3% (16/1,220人,

0.9%, 0.4%)であった。

3-2 生存分析

解析対象3,087例中, 転帰日の明らかな3,064例に

ついて、死亡をエンドポイントとして、生存分析を行った(図5)。各因子に関する情報が得られなかった対象を除外すると、肝炎ウイルス感染の有無については3,064例、原疾患については2,243例、糖尿病については2,861例で解析が行えた。

HBV, HCVともに感染の有無での生命予後の差は認められず、一方「原疾患が糖尿病性腎症である」こと、「糖尿病を合併している」ことで有意に生存率が低くなっていた。

4 考 察

肝炎ウイルスの感染は一般に肝がんの大きなリスクファクターであり、また発がんしなくても、肝硬変、肝不全への肝疾患の進展もあるため、大きく死亡リスクと関与している。そのため、感染に終止符を打つ事を目的とした抗ウイルス療法が現在の肝炎治療の大きな柱となっている。

血液透析患者にとっても同様に、抗ウイルス療法に言及した、「透析患者のC型ウイルス肝炎治療ガイドライン」が2011年、日本透析医学会より発表された²⁾。それによると、C型慢性肝炎に対しては、

- ① 生命予後の期待できるHCV感染透析患者に対しては積極的に抗ウイルス療法を推奨
- ② 腎移植が予定されているHCV感染透析患者にも抗ウイルス療法が推奨

とされている。

ガイドラインにも示されているが、副作用の発現頻度がやや高いこと、血液透析患者では元々ALTが低いので、肝炎が起こっていてもALTが正常値に近く重篤感に欠け、透析病院以外への受診が患者に受け入れられにくく、肝臓専門医への紹介が困難なことなどより、実際には抗ウイルス療法はまだ血液透析患者に普及しているとはいえ、これからも急速に普及が進むとは考えにくい。

血液透析患者集団のHCV抗体陽性者について、その予後はHCV抗体陰性者に比べ悪いとの報告がある⁴⁾。しかし、本研究では、二次元配置による解析ではHCV感染で死亡率が高いことが示されたが、生存分析を行ったところ、血液透析患者における肝炎ウイルス感染とその生存率に関連は認められず、血液透析患者の予後を大きく左右しているのではないことが示された。その報告との大きな違いは、我々はHCV抗

体ではなく、HCV RNAの検出を用い、C型肝炎ウイルスの感染を確定して解析したことである。そのため、HCV抗体陽性かつHCV RNA陰性の、いわゆる感染既往者を解析から除外できているため、結果に相違が出た可能性がある。

我々も以前報告したように³⁾、血液透析患者のHCV感染は、院内感染として高率に起こっており、いまだに肝炎ウイルス感染のハイリスクグループとしてとらえられている。近年、一般住民検診や、初回献血者での肝炎ウイルス陽性率(キャリア率)は大変低く、HBVは0.71%、HCVは0.63%である⁵⁾。一方、血液透析患者のHCV陽性率はこのコホートグループで2003年に報告したものでは12.9%³⁾、安藤等の血液透析施設における2006年調査の報告でもHBV陽性率は2.39%、HCV陽性率は11.27%¹⁾と大変高くなっている。

血液透析患者の高い肝炎ウイルス陽性率(キャリア率)より、それらの死因、生命予後には肝疾患が関連するのではという仮説を考えた。しかし、肝炎ウイルスの感染状況別での死因の内訳をみると、約10年間の累積肝疾患関連死はHBV陽性のグループで9.7%、HCV陽性のグループで8.6%であった。血液透析患者集団では一般集団よりも大変キャリア率が高いにもかかわらず、肝疾患関連死は予想に反して、少ないことが特徴であることが今回の研究で示された。

この集団では、約10年間の観察期間中の累積死亡率は約50%と高く、おそらく「肝疾患を長く患う」前に、全身状態が悪化し死亡する経過と推測される。血液透析患者の死因として、2010年死亡をみると、心血管疾患である心不全、脳血管疾患、心筋梗塞と感染症、悪性腫瘍が多かった⁶⁾。糖尿病は、動脈硬化を進展させ、易感染性を増大させるため、これら死因の上位に占める疾患に直結したものである。今回明らかとなった、原疾患が「糖尿病性腎症」あるいは「糖尿病の合併がある」ということが、生存率の低下と関連していたという結果は矛盾しないと考えられる。

我々が観察した血液透析患者集団において、「肝炎ウイルス感染」はHBVにしても、HCVにしても、感染の存在自体に生存率との関連性は認められなかった。さらに詳しく死因や生命予後に関連する因子についての検討が必要と考えた。

実際には血液透析患者においても肝疾患関連死が存

在する。「基本的にすべての症例に」ではなく、それぞれの症例でガイドラインに示されたように、生命予後の改善が期待できるかどうかの判断のうえでの積極的な抗ウイルス療法が必要と考えられる。

謝 辞

この研究は、日本透析医学会平成22年度学術研究助成事業、科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）、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によって行った。また、広島透析患者肝炎 Study Group の協力により調査研究が行われたことを深謝する。なお、広島透析患者肝炎 Study Group のメンバーは、表1の透析医療施設と吉澤浩司（広島大学名誉教授）、頼岡徳在（広島腎臓機構代表）、田中純子（広島大学教授）、広島大学疫学・疾病制御学である。

文 献

- 1) 安藤亮一, 秋葉 隆: 血液透析施設におけるウイルス性肝

炎に対する院内感染防止対策の現況. 透析会誌, 42: 423-433, 2009.

- 2) 透析患者におけるC型肝炎治療ガイドライン作成委員会: 透析患者のC型肝炎治療ガイドライン. 透析会誌, 44: 481-531, 2011.
- 3) 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.
- 4) Nakayama E, Akiba T, Marumo F, et al.: Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol*, 11: 1896-1902, 2000.
- 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) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2010年12月31日現在; (社)日本透析医学会, 東京, pp. 1-53, 2011.

ウイルス肝炎と肝癌の撲滅を目指した実地診療のすすめかた

C型肝炎はどのように日本で蔓延し肝癌をもたらしたのか—肝癌抑制の実地診療のすすめかた—

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

ウイルス性肝炎の病因ウイルスの一つであるC型肝炎ウイルス(HCV)は1989年になってHCV遺伝子の一部がクローニングされた、肝炎ウイルスの中では新しいウイルスである。その後、世界中で急速にその測定系の開発と普及が推進された。

World Health Organization (WHO) は、HCV関連抗体検査が輸血用血液のスクリーニングとして広く導入されはじめる1992年以前には、世界中の輸血後肝炎の主な原因はHCVであり、特にアメリカ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報告¹⁾している。1990年代に入ると、肝炎ウイルスの検査や調査などが広く行われ、徐々に社会におけるC型肝炎ウイルスの感染状況が明らかとなってきた。

C型肝炎ウイルスは、HCVに感染しているヒトの血液に感受性のある個体が曝露することにより感染が起こる。HCVに感染すると、約30%は一過性の感染で治癒するが、約70%が持続感染状態(キャリア化)になるといわれている。したがって、特定の集団の中で、感染リスクの高い行為が繰り返されるとその集団におけるHCVキャリアの累積が起こり、HCVキャリア率がきわめて高くなる可能性があると考えられる。

世界全体ではHCVキャリア率は平均約2%、毎年300~400万人が新規にHCVに感染し、

HCVに持続感染している人は約1.5億人と試算²⁾され、年間35万人以上がHCV関連の疾患で死亡していると推定されている。

本稿では、わが国におけるC型肝炎ウイルスによる感染状況を示すとともに、輸血後肝炎発生率、HCV新規感染率、HCVキャリア数の状況、対策について述べてみたい。

肝癌死亡とその成因—日本と世界の状況—

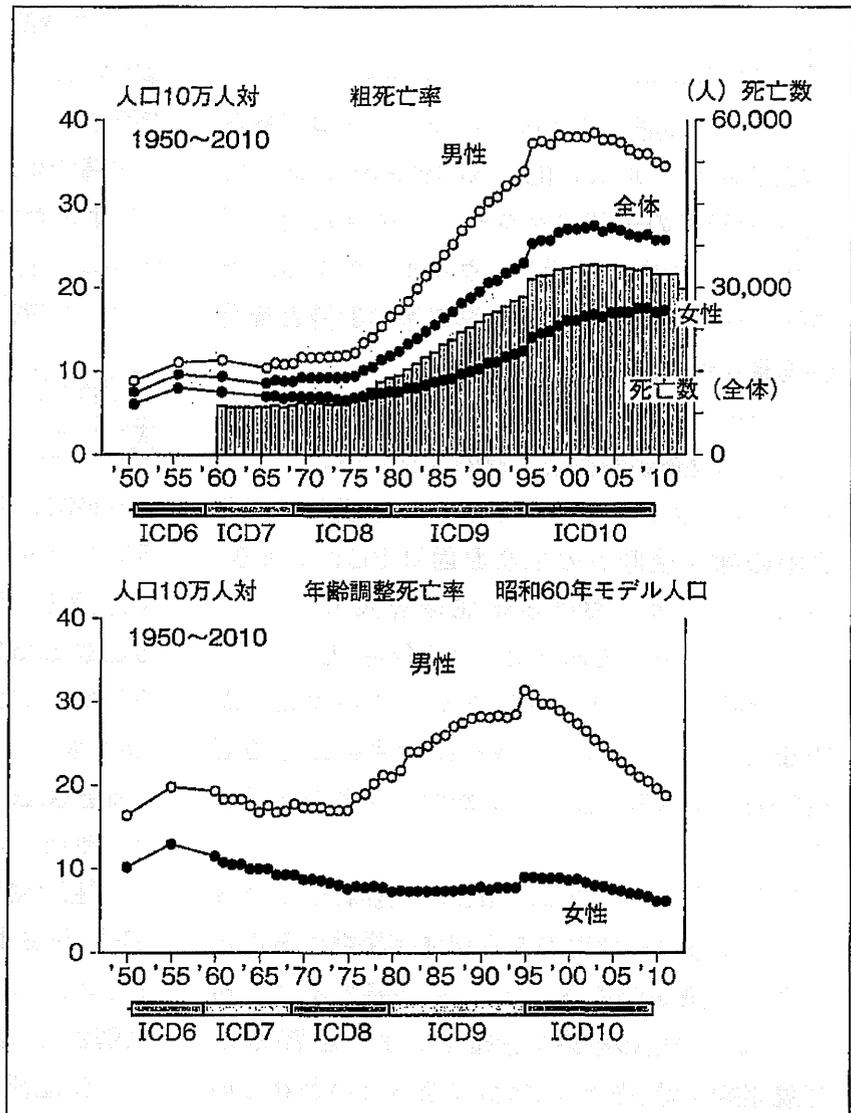
わが国における死因は、1981年以降ほぼ30年にわたり悪性新生物が第1位を占めている。最新(2011年)の人口動態統計資料によると総死亡数1,253,066人のうち、1位：悪性新生物357,305人(28.5%)、2位：心疾患194,926人(15.6%)、3位：肺炎124,749人(10.0%)、4位脳血管疾患123,867人(9.9%)となり、脳血管疾患と肺炎の順位が入れ替わった。

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は、前年に比べやや減少し3.2万人(男性20,972人、女性10,903人)であったが、依然として部位別にみた同死亡数の上位から4番目(肺7.0万人、胃5.0万人、大腸4.5万人)に位置している。

わが国の肝癌による死亡の年次推移を図1に示す。1950年代はじめから1970年代半ばまでは人口10万人あたり10人前後(死亡実数は1万人以下)であった死亡数は、その後増加し、2002年に人口10万対27.5のピークを示した後、

- 1992年以前には、世界中の輸血後肝炎の主な原因はHCVであり、特にアメリカにおける輸血後肝炎の90%はHCVによるものであった。
- 世界全体ではHCVキャリア率は平均約2%、毎年300~400万人が新規にHCVに感染し、HCVに持続感染している人は約1.5億人。
- わが国の肝臓による死亡数：男性の肝臓死亡は女性の約2倍の高値を示すが、2002年以後、男性では減少傾向が、女性では依然として微増状態。
- 肝臓死亡の年齢調整死亡率は、男女とも減少傾向。

図1 わが国における肝臓による死亡の推移



若干の減少あるいは横ばい状態を保っている。男性の肝臓死亡は女性の約2倍の高値を示すが、2002年以後、男性では減少傾向が、女性では依然として微増状態にある。一方、1985年モデル人口を基準集団とした年齢調整死亡率の年次推移をみると、1995年にICD10への移

行に伴う段差増があるものの、男女とも減少傾向が認められる。他の癌と同様に治療の進歩に伴う延命効果や肝臓リスク集団の減少などが考えられる。

なお、国立がん研究センターの資料(がん対策情報センター癌情報サービス)によると、

- B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝臓の死亡割合は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いる。
- 現在でも肝臓死亡の約7割がHCVの持続感染に起因している。
- 1998年以降、非B非C型に由来する肝臓による死亡の割合が肝臓の10~15%を占める。

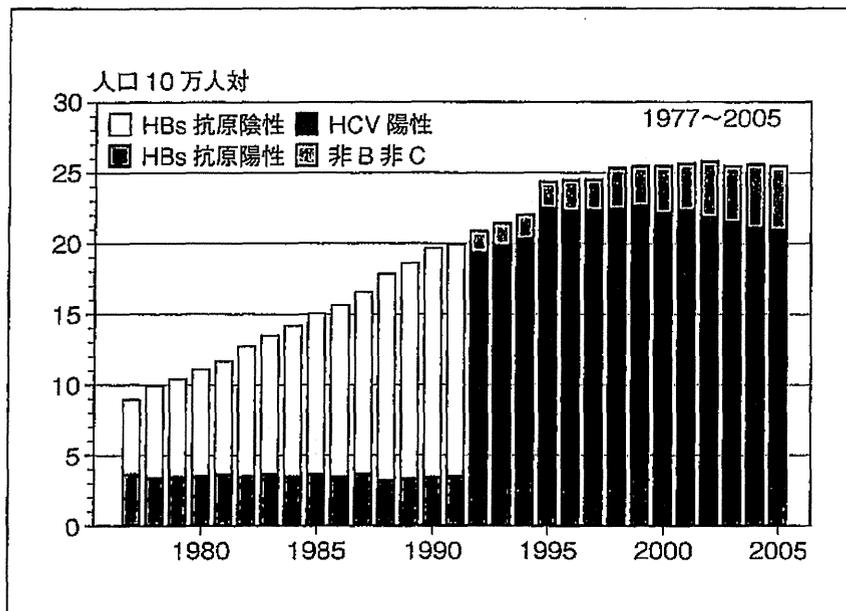


図2 成因別にみた肝細胞癌死亡の推移—推計値—
(厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計全国原発性肝臓追跡調査報告より推計)

2005年の肝臓罹患者数は男性では28,729人、女性では13,465人、計約4.2万人と、肝臓実死亡数よりもやや多い値を示している。男性は女性の2倍多い肝臓罹患(発生)がみられ、この傾向は世界においても同様である³⁾。

次に、病因ウイルス別にみた肝臓死亡の推移について、2年に一度の大規模調査を行ってきた日本肝臓研究会の調査成績(1982~2009)と人口動態統計資料を用いて推定したものを示す(図2)。

B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝臓の死亡割合は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いる。一方、1970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A非B型によるものと考えられるが、HCV

感染の診断が可能となった1992年以降、そのほとんどがHCVの持続感染によるものであることがみてとれる。すなわち、現在でも肝臓死亡の約7割がHCVの持続感染に起因していることがわかる。また、1998年以降、非B非C型に由来する肝臓による死亡の割合が肝臓の10~15%を占め徐々に増加傾向にあり、その原因についてはnon-alcoholic steatohepatitis (NASH)との関連も示唆されている^{4,5)}。

肝臓死亡の地理的分布

肝臓(肝および肝内胆管の悪性新生物)による死亡の地理的分布状況および経年推移の把握を目的として、厚生労働省疫学研究班では、指定統計調査票の使用の承認を得て、肝臓標準化死亡比 Standard Mortality Ratio (SMR, Bayes 推

- 2001～2005年では、西日本地域を中心に標準化死亡比の高い地域が認められており、特に中国・四国・九州地域の肝癌死亡が高い傾向がある。
- わが国では地域と時期により異なった肝癌死亡の変遷が観察される。
- 1975年代以後、肝癌死亡の増加がみられたのはHCVの持続感染に起因する肝癌が増加したことが原因であると推測できる。

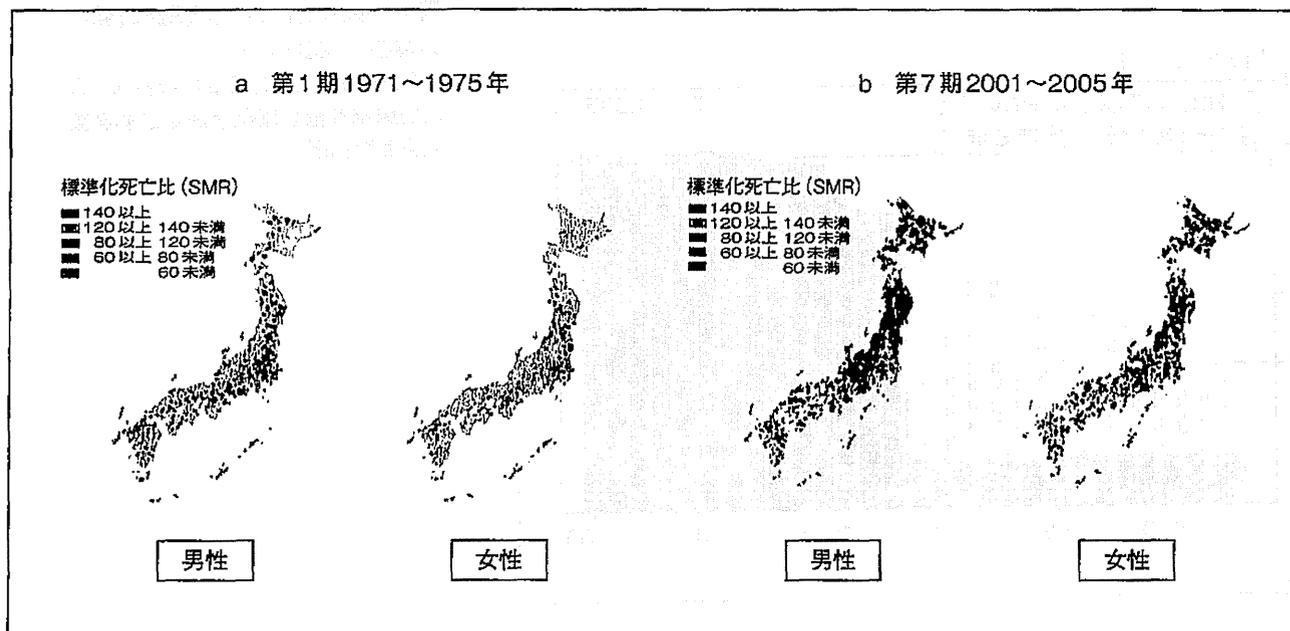


図3 市町村別にみた肝癌年齢調整死亡比(Bayesian method)の経年推移

定量による)を1971年から2005年までの7期別に算出している。図3に、第1期1971～1975年、第7期2001～2005年について男女別に示す。

肝癌標準化死亡比は全国平均を100として市町村別にその高低を示しているが、1971～1975年(第1期)では肝癌死亡の顕著な地域差は認められない。この時期は、図1および図2を参考にすると、肝癌死亡は人口10万人あたり10程度と低く、その成因はHBVの持続感染に起因するものが約4割と多くを占めていることがわかる。一方、2001～2005年(第7期)では、西日本地域を中心に標準化死亡比の高い地域が認められており、特に中国・四国・九州地域の肝癌死亡が高い傾向がある。この時期の

肝癌死亡は人口10万人あたり27程度と高く、HBVの持続感染に起因するものが約1.5割すなわちHCVの持続感染に起因するものが約7割と多いことがわかる。

このようにわが国では地域と時期により異なった肝癌死亡の変遷が観察され、1975年代以後、肝癌死亡の増加がみられたのはHCVの持続感染に起因する肝癌が増加したことが原因であると推測することができる。

一般集団におけるC型肝炎ウイルス感染状況

一般集団におけるC型肝炎ウイルスの感染状況を把握するため、2000年以後に得られた二

- 40歳以下の年齢集団のHCVキャリア率は初回供血者集団を元に、40歳以上の年齢集団のHCVキャリア率は節目検診受診者集団の資料を元に算出。
- HCVキャリア率は、8地域ともに高年齢層において高い値を示す。

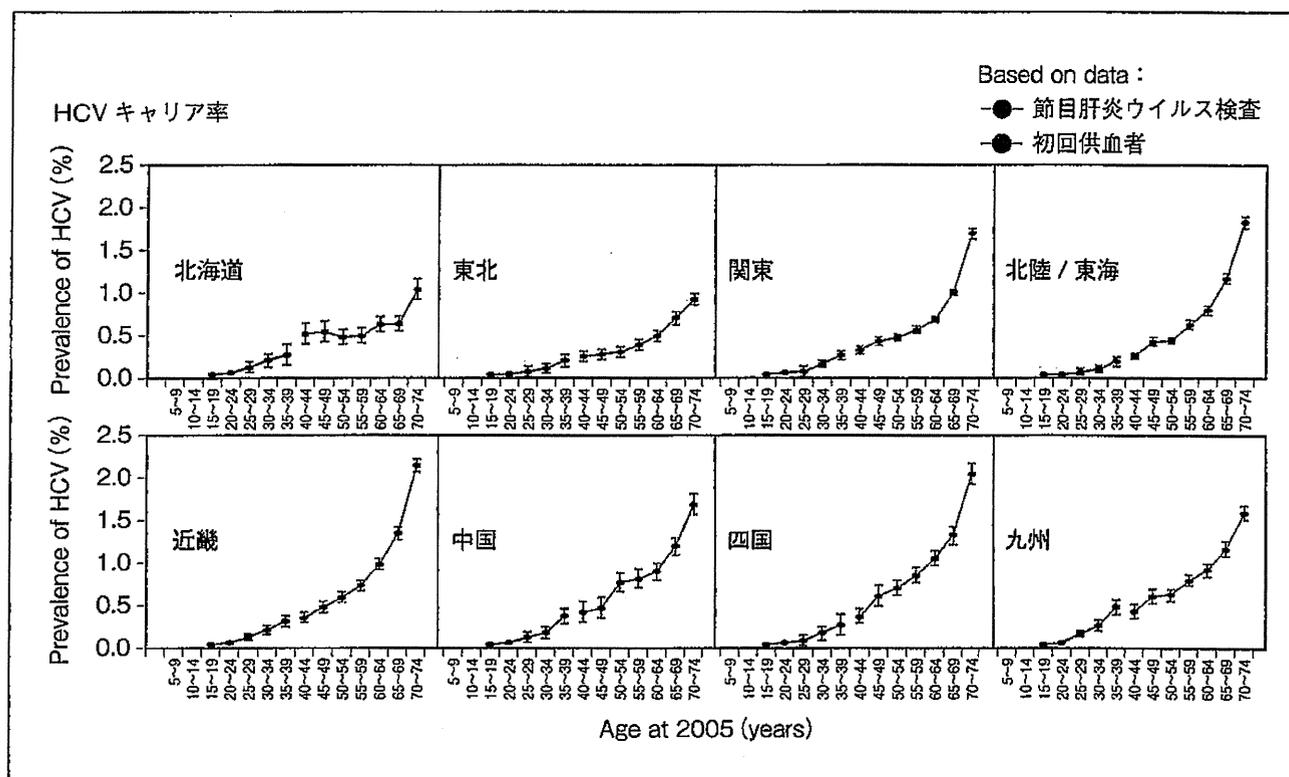


図4 8地域別年齢階級別に見たHCVキャリア率
(文献6)より引用)

つの大規模集団の特性を考慮して算出・推計した8地域別5歳刻みの年齢階級別に見た肝炎ウイルスキャリア率(HCVキャリア率)を示す⁶⁾(図4)。

二つの大規模集団とは、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、もう一つは、2002年から5ヵ年計画で実施された肝炎ウイルス検診の節目検診受診者のうち、HCV検診受診者6,304,276人である。

日本赤十字血液センターの献血時のスクリー

ニング検査は、輸血用血液の安全性確保のために行われるものであり、全国一律の基準、同一の試薬を用いて精度を維持し判定されている。また、節目・節目外検診は、老人保健法の住民検診に組み込まれた形で、公的補助により肝炎ウイルス検査(C型肝炎ウイルス検査、B型肝炎ウイルス検査)が行われたものであり、全国統一の検査手順に従って判定されたものである。図4に示した40歳以下の年齢集団のHCVキャリア率は初回供血者集団の資料を元に、また、40歳以上の年齢集団のHCVキャリア率は、

- 1992年以前には、HCV感染の主な感染経路は輸血によるものであった。
- 現在では輸血に伴うHCV感染はほぼ駆逐されたといえる状況。
- 地域によってHCVの新規感染率の多寡には相違がある可能性が示唆される。

節目検診受診者集団の資料を元に算出している。

HCVキャリア率は、8地域ともに高年齢層において高い値を示すが、特に、肝発癌年齢と考えられる60歳以上の高年齢集団では関東以西の地域、すなわち近畿、中国、四国の地域では約2%と、北海道や東北地域の1%程度と比較して特に高い値を示しており、前項で示した肝癌死亡の高い地域と合致していることがわかる。

輸血後肝炎発生率の推移について

HCV感染の経路は、HCVに感染している血液や血液製剤、臓器の提供を受けること、HCVに汚染された注射筒や針を用いて点滴など処置をされること、静注の覚醒剤を用いることなどであるとWHOにより指摘されている。冒頭に記述したように、HCV抗体検査が輸血用血液のスクリーニングとして導入・普及しはじめる1992年以前には、HCV感染の主な感染経路は輸血によるものであったことが容易に推察される。

わが国の輸血後肝炎発症率の推移を示す(図5)。1960年代半ばまで、全受血者の50%以上に発生していた輸血後肝炎は売血から献血制度に切り替えが完了した1968年には16.2%までに減少し、その後各種スクリーニング検査の導入により1990年までには全血の2~3%にみられるにすぎない状態にまで改善されている。さらに、世界に先がけて導入されたHCV抗体測定系(第一世代)に続き、1992年には感度、特異度ともにすぐれた第二世代のHCV抗

体測定系が導入され、1999年にはNATが開始されたことにより、現在では輸血に伴うHCV感染はほぼ駆逐されたといえる状況となっている。この40数年の間に、HCVの主な感染経路であった輸血による感染は急激に減少・ほぼ消滅したといえる。

HCVの新規感染率について

HCVの新規発生の有無に関する前向き調査を行った成績を(表1)に示す。

広島県赤十字血液センターにおける1994年から2004年までの供血者418,269人(総献血本数1,409,465本)を対象として、期間内に複数回献血をした218,797人のうち、新たなHCV感染が確認されたのは16例であり、新規発生率は10万人年あたり1.86人(95%CI:1.06~3.01人)⁷⁾であった。この成績は、1992年から3年間の観察期間で行った同様の調査⁸⁾(1.8/10万人年、95%CI:0.4~5.2人)とほぼ同等の値であった。性別にみると統計学的な有意差は認められていないが、女性(2.77人/10万人年)は男性(1.08人/10万人年)よりやや高い値を示していた。大阪の供血者集団を対象とした1990年代前半の調査では、広島の同集団と比較してやや高い値を示しており、地域によってHCVの新規感染率の多寡には相違がある可能性が示唆されている。

一方、観血的処置を頻回に受ける血液透析患者を対象とした多施設前向き調査を行った成績⁹⁾では、3ヵ月以上の観察が可能であった

- 現在のわが国の一般集団においては HCV 感染の新規発生はごくまれ。
- 血液を介する感染の可能性がある集団などにおける新規発生のリスクは 10^2 倍程度高い。

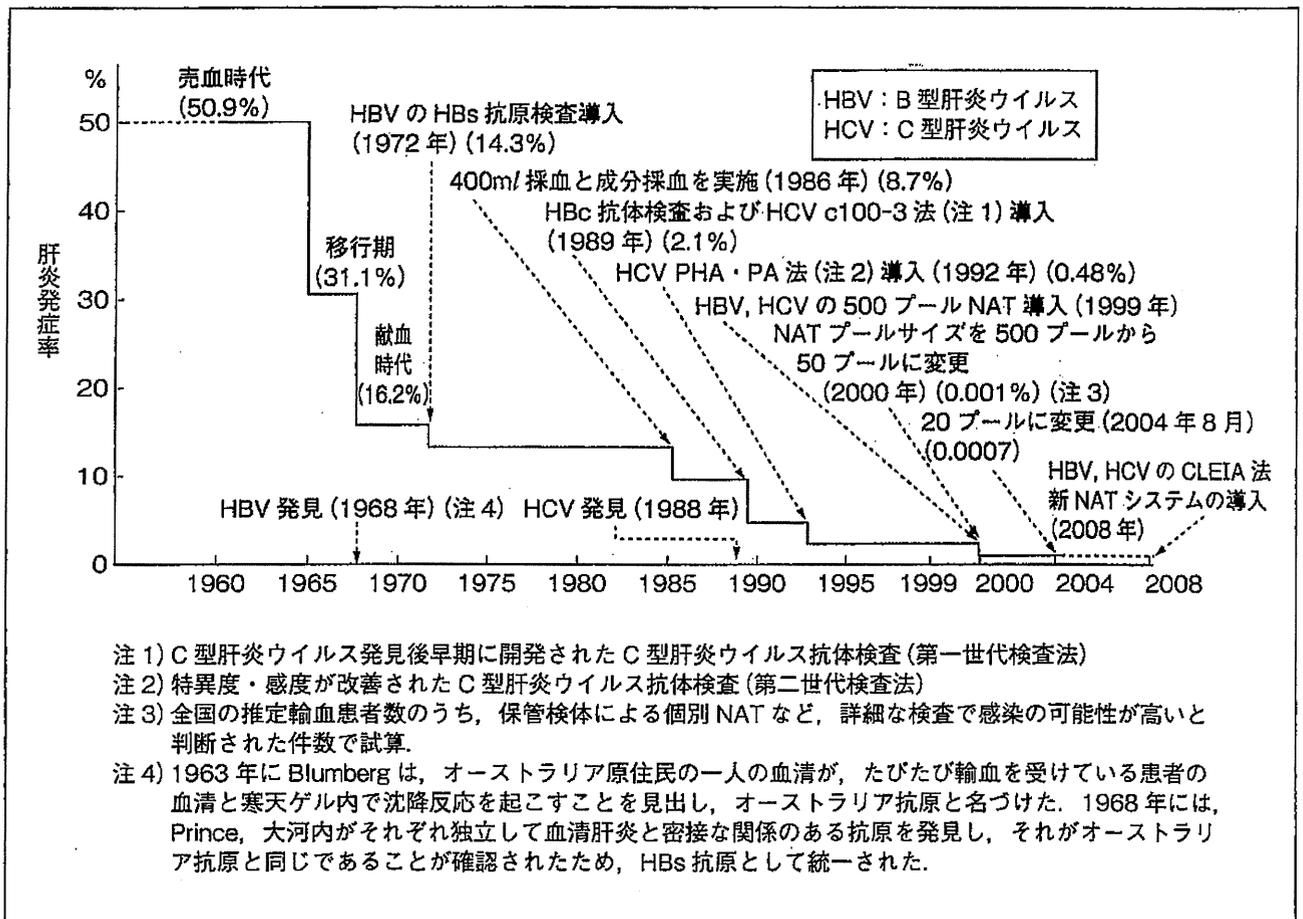


図 5 日本における輸血後肝炎発症率の推移

(「日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班」研究報告書(1993.4~1996.3)一部改変を基に厚生労働省作成)

2,114 人中 HCV キャリアの新規発生数は 16 例であり、HCV 新規感染率は 3.3 人/1,000 人年 (95% CI : 1.7~4.9 人)であった。

これらの成績は、現在のわが国の一般集団においては HCV 感染の新規発生はごくまれである一方、血液を介する感染の可能性がある集団などにおける新規発生のリスクは 10^2 倍程度高いことが示されていることから、引き続き

HCV 感染防止対策は重要であるといえる。

HCV キャリア数の把握

HCV 持続感染者(HCV キャリア)がどのくらいの規模で社会に存在するのかについて人数規模や地域年齢偏在を把握することは、社会に対して疾病が与える規模(burden)を測るうえでも、また、対策を講じるうえでも重要である。

- 検診などで陽性と判定されても、医療機関を受診する割合が低いことが現時点の問題点。
- 「感染を知らないまま潜在している HCV キャリア」に対して積極的に肝炎ウイルス検査を推進することが重要であるが、検査後「陽性」と判定された場合、肝臓専門医による診断と医療機関への継続受診が重要。
- マルコフの過程モデルによる推定では、治療介入を行わない場合、男性では 50 歳、女性では 60 歳を過ぎるころから肝発癌率が上昇する。

表1 HCV 感染の新規発生率(1988～2004)

	対象者	新規感染例	観察人年	新規感染率(95%CI)
● 供血者【広島】 1992～1995	114,266	3	168,726	1.8/10 万人年 (0.4～5.2/10 万人年)
● 供血者【大阪】 1994～2004	218,797	16	861,842	1.9/10 万人年 (1.1～3.0/10 万人年)
● 供血者【大阪】 1992～1997	448,020 ※抗体陽転	59	1,095,668	5.4/10 万人年 (4.1～7.0/10 万人年)
● 定期健康診断受診者【広島】 1992～1995	3,079	3	5,786	0/10 万人年 (0～0.6/10 万人年)
● 献血者・老人福祉施設入所者【静岡】 1988～1992	678	0	2,712	0/10 万人年 (0～1.3/10 万人年)
● 血液透析施設【広島】 1999～2003	2,114	16	4,893	3.3/1,000 人年 (1.7～4.9/1,000 人年)

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い、肝臓の状態が進行しても自覚症状が現れにくい、という特性を持っているため、なかなか肝病態別の数を把握することはむずかしい。

既述した二つの大規模集団から得られた年齢階級別肝炎ウイルスキャリア率を用いて、肝炎ウイルスキャリア数の推計を行ったところ、2005 年時点の全年齢層において、HCV キャリア数は 807,903 人(95% CI: 68.0～97.4 万人)と算出⁶⁾される。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におけるキャリア率からの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。

「感染を知らないまま潜在しているキャリア」に対しては、積極的に肝炎ウイルス検査を推進することが重要であると同時に、検査後に陽性と判定された場合の医療機関受診へのシエマを構築することも大事である。検診などで陽性と判定されても、医療機関を受診する割合が低いことが現時点の問題点として指摘¹⁰⁾されている。

献血を契機に偶然に発見された HCV キャリアのうち医療機関へ受診した 1,019 例(平均年齢 45.3 歳)の初診時の肝病態の内訳¹¹⁾をみると、肝病態が慢性肝炎以降に進展していたのは肝癌症例も含み 54% と半数を超えていたこと、また、治療介入を行わない場合には、マルコフ過