

疫学的視点から見た C型肝炎撲滅への展望

田中 純子

広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学

2016年11月18日(金), TKP ガーデンシティ PREMIUM 広島駅前にて「シスメックス免疫セミナー in 広島」が開催されました。本セミナーにおいて、長年にわたり第一線で肝炎の疫学に関する研究に携わられている、広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学 教授の田中純子先生に、「疫学的視点から見たC型肝炎撲滅への展望, 厚生労働省肝炎等克服対策研究事業疫学研究班の検討から」と題して、日本における感染状況に関する疫学的なデータを中心にご講演いただきました。当日のご講演内容をまとめましたので、以下に紹介させていただきます。

肝炎—世界と日本の状況

世界保健機構(WHO)の疾病対策のステップは、減少・排除・そして根絶である。その中でC型肝炎は、近年の治療薬の目覚ましい開発によってほぼ100%ウイルス排除ができる疾患になってきた。世界の死因の順位をみると、1990年にはウイルス性肝炎による死亡は10位であったが、2013年にはエイズや結核よりも上位の7位となり、ウイルス性肝炎に起因する死亡が重要視されている¹⁾。WHOは2016年5月に、2030年までにウイルス性肝炎を排除するという目標を採択し、そのため2020年までに新規感染を30%減少、ウイルス性肝炎による死亡率を10%減少を中間目標として立てている。

日本では、1970年時点で年間約1万人程度であった肝がんによる死亡者数が、現在は約3万人になっている。男性は女性の約2倍の肝がん死亡数を示している。2014年には1992年以降初めて肝がん死亡数が3万人を割り、減少傾向にはあるが、女性の肝が

ん死亡数の減少はやや緩やかである(図1左)²⁾。また、肝がんと肝硬変などを含む肝疾患を併せたデータではより顕著な傾向が示されている(図1右)²⁾。

肝細胞がんによる死亡は80年以降増加しているが、その病因別割合をみるとB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染によって肝がんになった人の割合は一定で、C型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染による肝がんが増加したことが明らかになった。2007年時点のデータでは肝細胞がんによる死亡の65%がHCVの持続感染に起因し、15%がHBVの持続感染に起因することが推定されている(図2)。

日本の肝がん死亡率は1970年代には地域差はみられなかったが、現在は西日本を中心に肝がん死亡率の高い地域がみられる。年齢調整をしていない肝がんの粗死亡率の順位は佐賀県が1993年から1位を示し、1年あたりの肝がんの死亡数は大阪府が1位を持続している。ここ広島県は死亡率の順位も死亡数の順位もトップ10に入っていることがわか

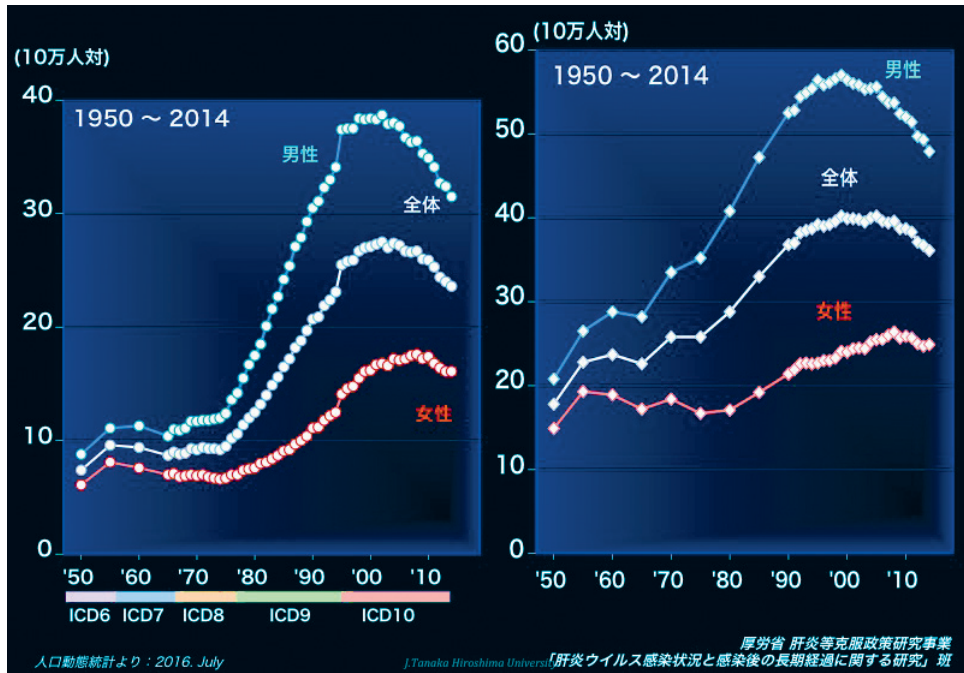


図1. わが国における肝がんによる死亡の推移および肝疾患

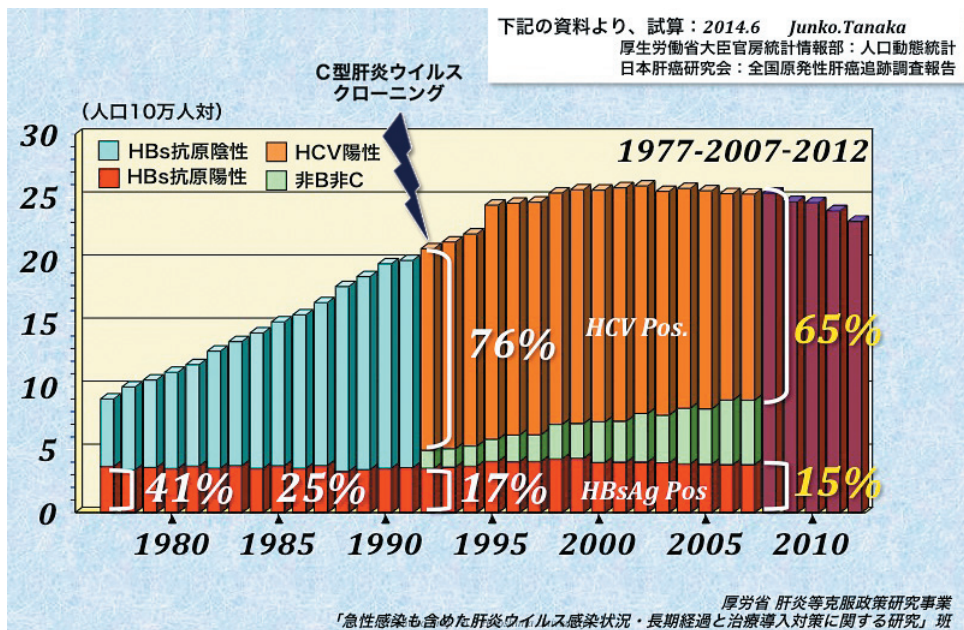


図2. 病因別にみた肝細胞がんによる死亡の経年的推移

る。なお、都道府県は「死亡率も死亡数も高い」県、「死亡率が高く死亡数は少ない」県、「死亡率が低く死亡数が多い」県、「死亡率も死亡数も低い」県の4分類することができ、それぞれの特性に応じた肝炎対策を構築することが効果的と考えている(図3)。

さて、2002年に40歳以上の住民を対象とした肝炎ウイルス節目・節目外検診が始まり、その後5年の間に日本全体で約870万人が検査を受けた。節目検診を受けた約600万人の肝炎ウイルス検査の結果

を都道府県別にみると、40歳以上のHBVキャリア率(HBsAg陽性率)の平均は1.1%で、トップは沖縄県の約3%であった。しかし、沖縄県は40歳以上のHCVキャリア率は最下位であった。佐賀県はHBV、HCVいずれもキャリア率は上位で、大阪府はHCVが全国平均より高いなどのように、地域ごとに検査体制も含めた肝炎対策を考えていく必要があることがわかる。

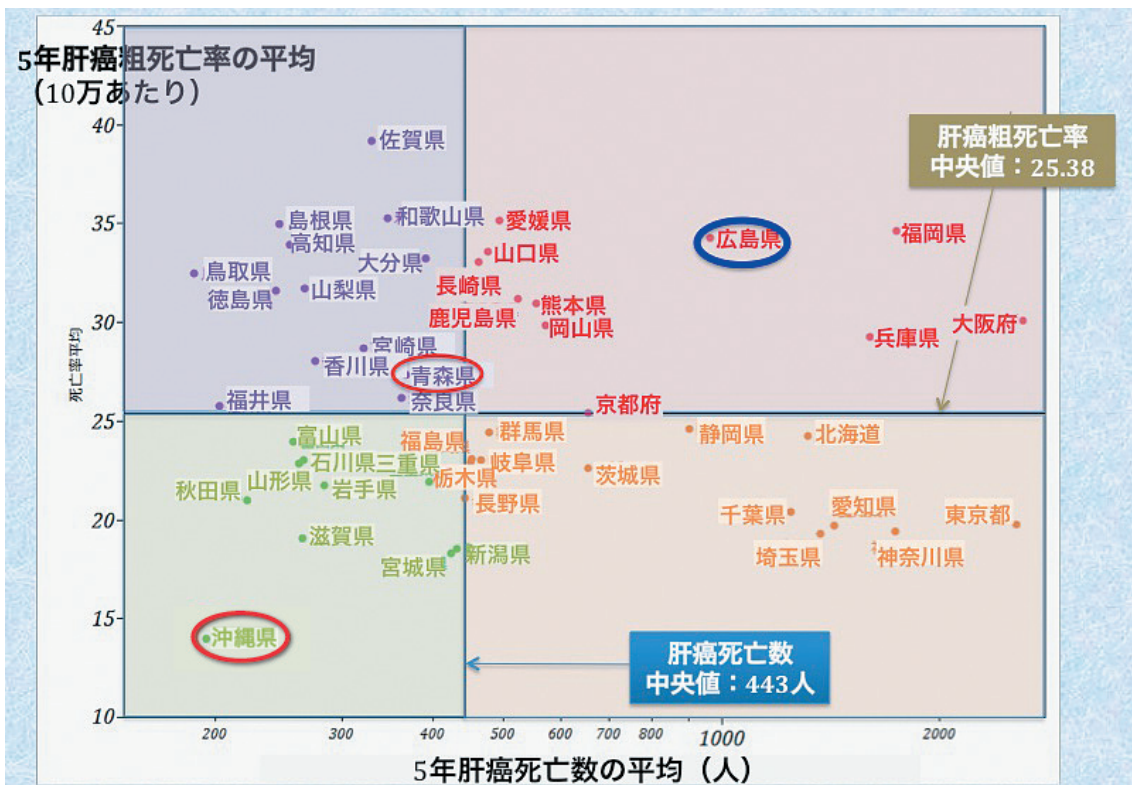


図3. 都道府県別にみたがん死亡数とがん粗死亡率(2010年～2014年)

肝炎ウイルスキャリアの把握と実態

肝臓という臓器は「沈黙の臓器」といわれるように、発がんしていても肝硬変であってもなかなか自覚症状にあらわれないため、その患者数は病院受診者を対象とした患者調査では十分には把握できないと考えられる(図4)。図に示す「感染を知らないまま潜在しているキャリア」は、いままで一度も検査を受けたことがない人々のことである。C型肝炎ウイルス(HCV)は1989年に遺伝子がクローニングされてから以後に初めて検査ができるようになったので、1990年代はじめにはまだ検査を受けた人は少なく、感染を知らない無症候性キャリアの人が多かったと考えられる。検査・献血・妊娠などをきっかけに自分の感染が初めてわかるというように、国民全体に対

してはまだHCV検査は行われていなかった。

そこで、1992年から広島県赤十字血液センターと広島大学と広島県医師会では、献血をすることで偶然HCV感染が見つかった人に対して、肝臓の専門医を受診し精密検査をするように勧めたところ、受診したHCVキャリア1,000人のうち半分の方はすでに慢性肝炎であり、その半分はすぐにでも治療が必要な状態であることがわかった。また、肝がんや肝硬変に進行している例も見つかった。そこで、厚生労働省肝炎疫学研究班でHCV感染者の自然病態を疫学数理モデルにあてはめて推定したところ、HCVに感染し、肝臓にはまったく症状や炎症がない40歳の方が無治療のまま30年経過すると、男性で約38%、女性で約20%が肝がんに進む可能性があることが示された(図5)³⁾。

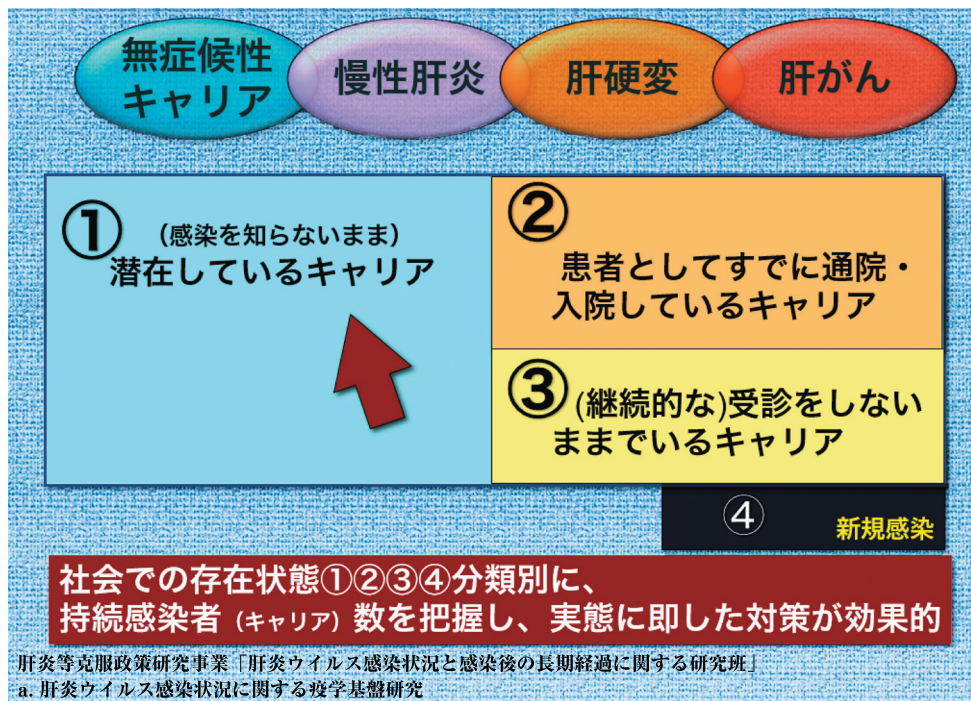


図4. 肝炎ウイルスキャリアの社会での存在状態別分類

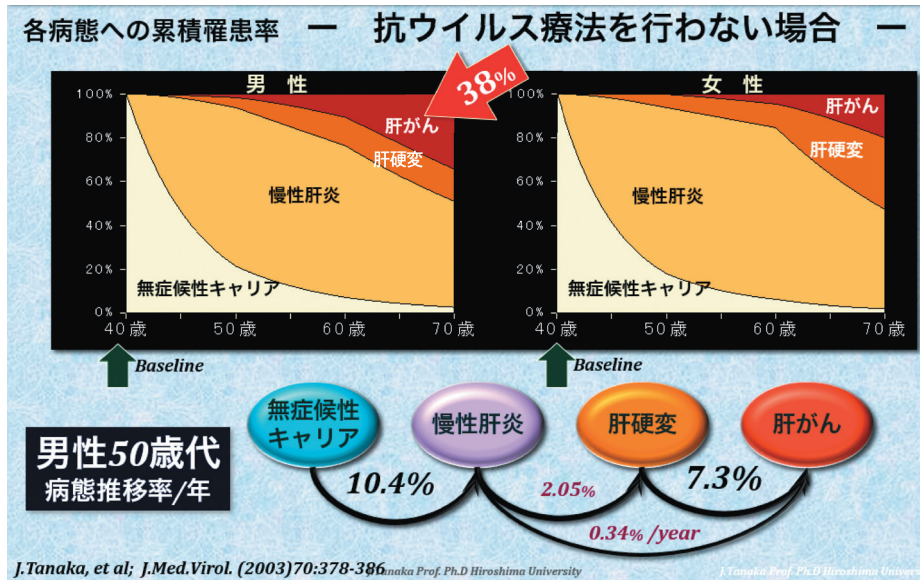


図5. HCV キャリアの自然史 (Natural Course)

生涯肝発がん率 離散時間有限 Markov Model の肝病態推移予測への適用

肝炎の検査—住民検診

肝細胞がんの原因の約70～80%が肝炎ウイルスの持続感染によるもので、また、肝臓は自覚症状がないまま病気が進行するのが特徴である。現在では、肝炎ウイルスによる感染がわかれば、治療によりウイルスの排除や肝病態の進行を止めたり遅くすることが期待できる。これらのことから、肝炎ウイルス感染のスクリーニング検査は有効と判断され、2002年から40歳以上の住民を対象とした老人保健事業による節目・節目外肝炎ウイルス検査が始まった。HBVについてはHBs抗原検査、HCVについてはHCV抗体とHCV RNA検査の組み合わせで検査手順が決められた。2002～2007年の5年間で約870万人が肝炎ウイルス検査を受け、陽性即ちHBVキャリア、HCVキャリアと判定されたのはそれぞれ約10万人であった。これまでの疫学研究からC型肝炎ウイルスの新規感染率は日本ではごく低いため、一生に1回検査をすることが推奨された。即ち、1回の検査で確実にHCV感染者を判定する必要がある。そこで、厚生労働省の肝炎疫学研究班ではC型肝炎ウイルス検査手順を検討し、現在も公費負担による健康増進事業、あるいは特定感染症等検査事業

による検査はその手順にしたがって行われている。

住民検診のC型肝炎ウイルス検査の手順の基本的な考え方は、今まで検査を受けたことのない40歳以上の住民の中からHCVに感染している人を1回の検査で確実に拾うことである。ここでHCV抗体陽性の意味を考えてみよう。HCV抗体が陽性である人とは、HCVが肝臓の中に存在し、その免疫刺激によって抗体を多く産生している人(HCV持続感染者)、そしてHCVはすでに排除されたがまだその抗体が残っている人(HCV感染既往者)がHCV抗体陽性となると考えられる。HCV持続感染者ではHCV抗体を多く産生しているため、測定すると高力価あるいは中力価で陽性となる。また、HCV感染既往者では抗体が消えていく途中なので、測定すると中力価あるいは低力価になる場合が多い。そこで、HCV抗体測定系を用いて高力価・中力価・低力価に分類し、HCVに感染している可能性の高い人を振り分ける仕組みが必要ではないかということになった。

現在上市されているHCV抗体試薬は『HCV抗体の検出』系試薬と『HCV抗体検査』系試薬の2種類に分けられる。『HCV抗体の検出』系はカットオフ値を定めその値以上であれば「陽性」、以下であれば「陰性」と判定する試薬、『HCV抗体検査』系は抗体

測定後に示される数値がHCV抗体量を表す試薬で、それぞれの特性試験結果についてPMDA（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）で認可を受け上市されている。なお、住民検診のC型肝炎ウイルス検査手順で用いるHCV抗体検査は『HCV抗体検査』系試薬を使うことになった。

老人保健法による住民を対象とした肝炎ウイルス検査は、住民検診の1度の検査でHCVに感染している可能性が高い人を拾い上げ病院への受診を勧めることが目的である。その検査手順に従い、『HCV抗体検査』系試薬によりHCV抗体高力価の場合はHCV RNAが検出されるかどうかにかかわらず病院への受診を勧める、HCV抗体が中力価・低力価でありかつHCV RNAが検出された場合には病院受診を勧める手順になっている（図6）。

前述したように、2002年から公費助成による肝炎ウイルス検査の住民検診が始まった。2014年までにHBV、HCV検査ともに、40歳以上の約1,500万人が検査を受けているが、全国民を抽出対象とした受

検率調査により「自分が検査を受けたと認識」している人は全体の約2割と低率であった。認識受検率には地域差もあるが、検査したことを自覚している人は案外少なく、また、検査後に陽性とわかって、医療機関を受診せず適切な治療に至っていない人が多いということが明らかになってきた。こうしたことから、肝炎ウイルス検査後のフォローが非常に重要となる。

さて、これまで話してきたように、わが国では公費助成などの施策、医師会からの広報などにより肝炎ウイルス検査が浸透しはじめ、キャリアの拾い上げが進んできた。そこで、10年経過した時点でC型肝炎ウイルス検査の手順の見直しを行い、『HCV抗体検査』系に加え、『HCV抗体の検出』系も手順に組み込んだ形でさらなる肝炎ウイルス検査の推進を目指している。『HCV抗体の検出』系により陽性と判定された後にも高力価陽性群を抽出するため、『HCV抗体検査』系による抗体価を用いて判定を行う仕組みになっている。『HCV抗体測定』系として

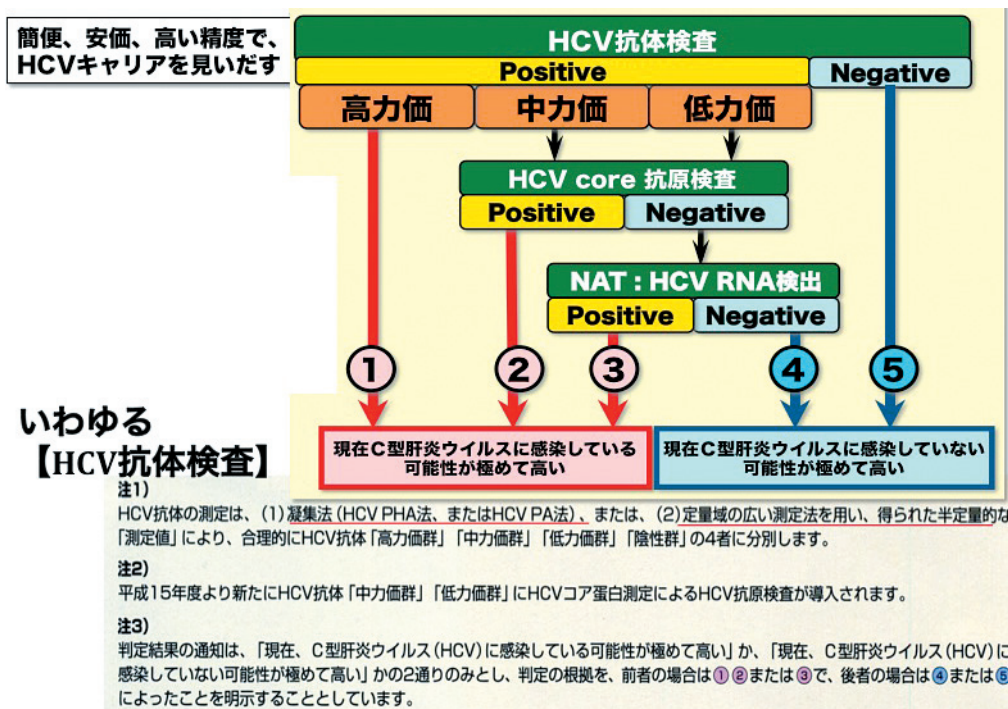


図6. 肝炎ウイルス検査手順（2003年4月～2013年3月）

承認されている HISCL™ (シスメックス株式会社) の評価を研究班で行い、研究班報告書リストを 2016 年 8 月 1 日に更新した。

なお、本日お話ししたのは住民検診など公費助成による C 型肝炎ウイルス検査の手順であり、C 型肝炎患者さんの治療中あるいは治療後のフォローにはいずれの測定系を使われても問題はない。

これからの課題

わが国の肝炎ウイルス新規感染の実態把握をする目的で、厚労省肝炎疫学研究班は日赤と共同研究を行った。2008～2010 年の間に献血を行い、HCV 抗体陰性かつ HCV RNA 陰性であった約 315 万人の供血者を 5 年間観察したところ、以後の献血時に陽転が確認された人が 66 人あり、HCV 新規感染率は 10 万人年あたり 0.7 人と推計された。この推計値は 1990 年代に行った同様の調査と比較すると低い値を示している。女性の若い集団と 50 代での HCV 新規感染率がやや高い値を示すと推定され、また、地域別には東京や九州地域では他の地域より高く、引き続き感染予防対策は重要であるといえる。

肝炎ウイルス検査を受けていない人は確実に減少している。しかし、検査で陽性と判定されても本人には自覚症状がほとんどないので、病院に行かず放

置している人が増加しているのではないかと推測され、これが日本を含むすべての先進国の肝炎対策の問題になっていると考える。疫学的にみても、肝炎ウイルス検査をまだ受けていないキャリア、治療のため入通院しているキャリア、感染がわかったが自覚症状が乏しいので医療機関受診をしていないキャリア、それぞれのキャリアに対して検査を勧める、最新の治療情報を提供する、受診を勧める、という働きかけが必要になっている。検査技師の方々には、肝炎対策をさらに進めていくためにも、必要とされている情報を必要としている人に適切に伝えていただきたい。

参考文献

- 1) Stanaway JD, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013 : findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016 ; 388 : 1081-1088. doi : 10.1016/S0140-6736 (16) 30579-7
- 2) 厚労省 肝炎等克服対策研究事業「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」
- 3) Tanaka J, et al. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol*. 2003 ; 70 : 378-386