

平成 22 年 5 月 17 日現在

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19406022

研究課題名（和文）

肝炎ウイルスの汎流行時期と肝がん死亡との関連性解明に関するグローバル血清疫学

研究課題名（英文）

Comparative global sero-epidemiological study between the birth-cohort prevalence rate of hepatitis virus and the mortality caused by hepatocellular carcinoma

研究代表者

田中 純子 (TANAKA JUNKO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70155266

研究成果の概要（和文）：

肝がん好発年齢と感染時期の時間交絡との関連性について調査解析を行い、国毎の肝がん対策の基礎資料を提供した。ウクライナ共和国については政治情勢の不安から調査に遅れを生じたが、米国と共に、年齢階級別の肝炎ウイルス感染率、肝がん死亡率を提示した。最終年には肝がん死亡率の高いと考えられアジア地域の一つカンボジア王国において、同国保健省の協力を得てパイロット調査を行い、同調査解析基盤を構築した。

研究成果の概要（英文）：

We studied to clarify the relativity between the age of developing HCC and the duration of infection with hepatitis viruses based on the data of the prevalence rate of hepatitis viruses and the mortality rate of hepatocellular carcinoma (HCC). We could offer and construct the evidence of the liver cancer control measures in each country through this study results. The hepatitis B surface antigen positivity rate and anti-HCV prevalence and the liver cancer mortality rate according to the age class acquired data from the United States and the Ukraine were calculated. On the other hand, in cooperation with the Kingdom of Cambodia Ministry of Health we began the pilot study in the one of the Asia country, where the detailed survey about hepatitis viral infection has not done yet. We had made the basement to clarify the prevalence rate and the incidence rate of the hepatitis viruses in Asia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2008年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
年度			
総計	13,000,000	3,900,000	16,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：肝がん対策、HCV抗体陽性率、肝がん死亡率、肝炎ウイルス罹患率、国際情報交換、アメリカ、ウクライナ共和国、カンボジア王国、

1. 研究開始当初の背景

わが国の肝がんによる死亡数は1970年代の半ばから、増加の一途を辿っており臓器別にみた悪性新生物による死亡順位は肺、胃に次いで肝がんが第3位の位置を占めている。この5年間における肝がんによる死亡数は平均約3万人であるが、このうちの13%がB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝がん、81%がC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染に起因する肝がん、残りの6~7%が非B型非C型肝炎の肝がんであることが明らかとなっている。

一方、日本の健常者集団の年齢別HCV抗体陽性率をみると、年齢の高い集団においてHCV抗体が高いという特徴があり、これは1950~1970年代にかけて社会全体に及んだHCV感染の悪循環によるコホート効果であることを研究代表者は示してきた。肝がん死亡の好発年齢をみるとHCVキャリア率の高い年齢集団が肝がん死亡の好発年齢を通過する途上であることから、1970年代後半以降肝がん死亡が増加してきたといえる。

本研究の代表研究者らは18年以上にわたり、日本における肝炎ウイルス感染の疫学研究を行い、肝炎ウイルス感染及び肝がん死亡率などに関する疫学的背景を明らかにしてきた。これらの背景と、診断・治療の進歩とを背景に、日本では、2002年から5ヵ年計画で「肝炎ウイルス検診」が住民検診を対象として開始され、5年間に約800万人が検査を受け、B型肝炎ウイルス(HBV)キャリア約10万人、C型肝炎ウイルス(HCV)キャリア約10万人がそれぞれ見出されている。

これらの知見を元に、日本以外の国における肝炎ウイルス感染率と肝がん死亡率の関連性について、国境を越えた疫学的学術調査を行なうことにより、その根拠をさらに提示する事が出来、いずれの国においても通用する肝がん対策の指針を構築する上での有益な資料を提示できるものと考えた。

2. 研究の目的

病因論に基づいた日本の肝がん対策が進行している中、日本とほぼ同じHCV抗体陽性率を示しているとの報告がある米国と、これまで血液の安全性に関する共同研究を継続してきており、かつ現在の肝炎ウイルス罹患状況が不明であるウクライナ共和国を対象として、両国の現時点における肝炎ウイルス罹患率を調査、比較検討することにより、肝炎ウイルスの汎流行時期と肝がん死亡率との関連性についてグローバルな視点から解明することを目的とする。なお、観察期間中、調査可能となった国・地域については適宜調査を追加することとした。

具体的な目的は、下記の通りである。

1) 米国について

米国の一般集団における年齢階級別の肝炎ウイルスキャリア率(HBV及びHCV)と肝がん死亡率を明らかにする。

2) ウクライナ共和国について

キエフ市血液センターにおける供血者集団を対象として、現時点における年齢階級別の肝炎ウイルスキャリア率(HBV及びHCV)と肝がん死亡率を明らかにする。

3) その他の国について

研究期間内に調査可能となった地域について同様の研究を行った。

3. 研究の方法

1) HBV及びHCVの測定系の標準化:

米国及びウクライナ共和国両国での供血者を対象としたスクリーニングの成績を使用する前に、両国でのHCV及びHBVの測定系について、研究代表者らが保有している標準化HCV血漿パネル及び標準化HBV血漿パネルを送付し、測定系の標準化を試みた。

【この血漿パネルは、核酸増幅検査(NAT)の技術の標準化を行うために、日本赤十字社の協力のもと、輸注用製剤として作成された新鮮凍結血漿の中から、HBV、HCV及びHIVについて、感染のウィンドウ期、キャリア期、感染既往期の時期別、および陰性血漿からなる血漿検体で、HBVとHCVのgenotype、HIVのsubtypeが偏りなく含む各々100本を選択し作成したものである。

各ウイルスの核酸量、genotype、血清学的マーカーについての測定結果を明らかにし、HBV、HCV、HIVについて、血漿検体100本ずつを100セットに分注し、標準血漿パネルとして作製した。

(文献:厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)平成13年度~15年度 総合研究報告書「安全な血液製剤を確保するための技術の標準化及び血液製剤の精度管理法の開発に関する研究(主任研究者:吉澤浩司)」、核酸増幅検査(NAT)の技術の標準化のために資する標準パネル血漿(HBV、HCV、HIV)の作製、p13-32)】

2) 年齢階級別肝炎ウイルス陽性率(HBs抗原陽性率及びHCV抗体陽性率)の算出:

(1) 日本:初回供血者集団および節目検診受診者集団における年齢階級別肝炎ウイルス陽性率(HCV抗体陽性率及びHBs抗原陽性率)

20歳から39歳のHBV・HCVキャリア率については、全国の血液センターにおける2001年1月から2006年12月までの献血者

から抽出された初回献血者 3,748,422 人の集計資料を元に、出生年別 5 歳刻みの年齢別 HBs 抗原陽性率及び HCV 抗体陽性率を算出し用いた。

また、40 歳から 74 歳の HBV・HCV キャリア率については、2002 年度から 2006 年度末までの 5 年間に全国 47 都道府県で実施した肝炎ウイルス検診受診者のうち、節目検診を受診した 6,204,968 人の集計資料を元に算出し用いた。

- (2) 米国：供血者集団における年齢階級別肝炎ウイルス陽性率（HCV 抗体陽性率及び HBs 抗原陽性率）

出典：Zou S, Notari EP 4th, Stramer SL, et al.: Transfusion. 2004; 44: 1640-1647.

- (3) ウクライナ共和国：供血者集団における年齢階級別肝炎ウイルス陽性率（HCV 抗体陽性率及び HBs 抗原陽性率）

キエフ市血液センターにおける 2007 年および 2008 年の供血者のうち、2008 年の 1 年間の供血者資料を基に、性、年齢階級別肝炎ウイルス陽性率（HBs 抗原陽性率及び HCV 抗体陽性率）を算出した。

- (4) カンボジア王国：パイロット調査による、住民における肝炎ウイルス陽性率（HCV 抗体陽性率及び HBs 抗原陽性率）

2009 年 9 月及び 2010 年 2 月においてパイロット調査を実施し、69 例の血清を元に測定（HBs 抗原、HBs 抗体、HBV DNA、HCV 抗体、HCV RNA）、を行い、陽性率を算出した。

3) 年齢階級別の肝がん死亡率

- (1) 日本：人口動態調査による資料を基に出生年別性別肝がん死亡率を集計した。

- (2) 米国：出生年・性別肝がん死亡率

研究協力者 Dr. Edward Murphy から提供された the Centers for Disease Control and Prevention Wonder database (CDC WONDER) を元に算出した。(1979 年から 2004 年までの 35 歳以上の肝がん死亡率のデータ：1998 年までは、ICD-9 による疾病分類。1999 年以降は原発性肝がんを分類したデータ。病因ウイルス別のデータはない。)

- (3) ウクライナ共和国：社会情勢が不安定であり、研究期間内には手に入れることが不可能であった。

4. 研究成果

1) HCV 及び HBV の測定系の標準化：

HBV、HCV 血清パネルを、研究協力者 Blood System Research Institute 所長の Prof. Dr. Busch に送付し（2007 年 11 月）、米国での

供血者スクリーニング精度の評価を行った。すなわち、この血清パネルを、米国血液センターで用いている試薬（HBsAg: Abbott Prism®）により測定を行った。

その結果、両国において測定技術、測定結果の乖離は認められなかった。

ウクライナ共和国については、2007 年は同国の政治的な状況の問題で、訪問することも来日することも突如中止となる状況であった。2008 年 5 月には、HBV、HCV 血清パネルをウクライナ共和国へ持参し、研究協力者：キエフ市血液センター所長 Dr Ludmila 氏とシステム管理者である Mr. Edward 氏と、現地で研究打ち合わせを行った。次年度 2009 年 5 月に再訪した打合せでは、血清パネルを用いた測定結果は、（政治的な理由により）得ることが出来なかった。しかしながら、これまでの血液の安全性に関する共同研究から、偽陽性および偽陰性の検体が存在することが明らかであり、日本あるいは米国と同等の測定精度は見込めないと考えられる。

2) 年齢階級別肝炎ウイルス陽性率（HCV 抗体陽性率及び HBs 抗原陽性率）の成績および肝がん死亡率

日本における出生年別の年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率および HCV 抗体陽性率を図 1 に示す。HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率ともに、1950 年以前の出生した世代で高い値を示している。

米国における年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率および HCV 抗体陽性率を図 2 に示す。HBs 抗原陽性率はいずれの年代もかなり低い値を示している。また、HCV 抗体陽性率は 1950 年代出生の集団が他の年齢集団と比べ高い値を示した。

ウクライナ共和国における年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率および HCV 抗体陽性率を図 3 に示す。HBs 抗原陽性率は若い世代と 1950 年出生集団において高い値を示す二峰性を示した。HCV 抗体陽性率では、1970 年代後半から若い世代における値が高く、男性により強い傾向が認められた。

次に、日本および米国における肝がん死亡率を出生年別（年齢階級別）、調査年別に 3D 図を作成し、図 4 に示す。日本における肝がん死亡率は 1930 年代出生群において高い値を示し、特に男性においてこの傾向が見て取れる。米国では日本と比べかなり低い値であり、かつ、日本で見られた特徴が認められない。

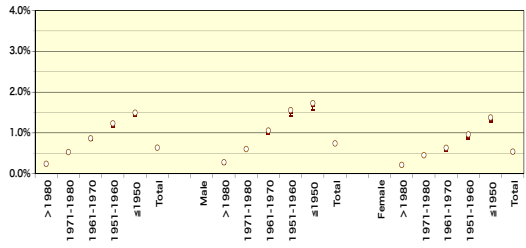


図 1-a. 日本における HBs 抗原陽性率

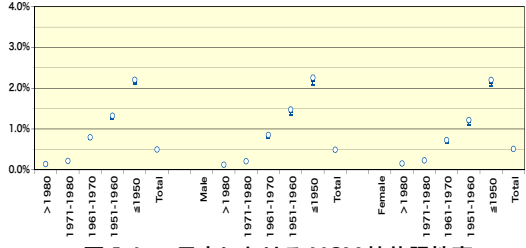


図 1-b. 日本における HCV 抗体陽性率

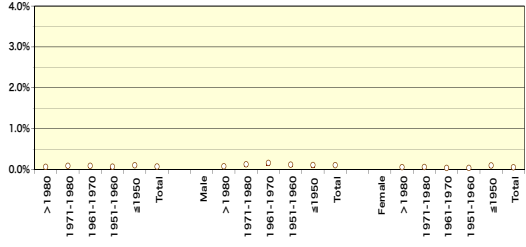


図 2-a. 米国における HBs 抗原陽性率

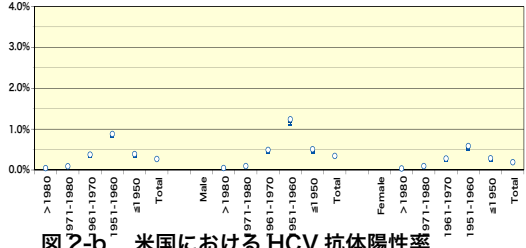


図 2-b. 米国における HCV 抗体陽性率

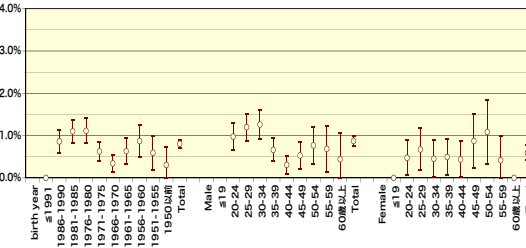


図 3-a. ウクライナにおける HBs 抗原陽性率

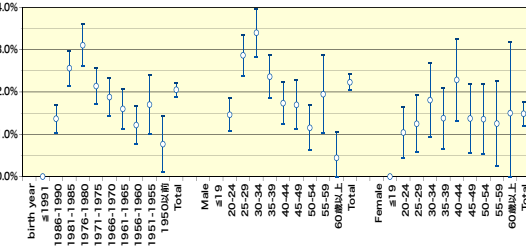


図 3-b. ウクライナにおける HCV 抗体陽性率

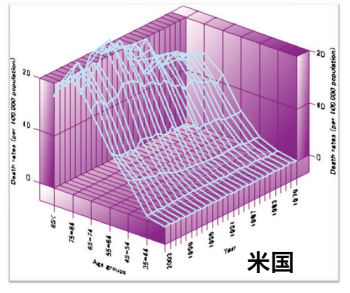
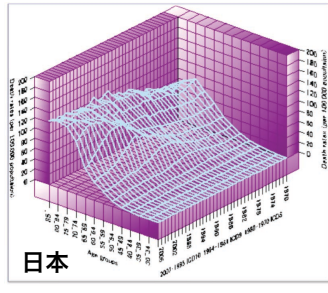


図 4-a. 日本と米国における肝がん死亡率
-全体-

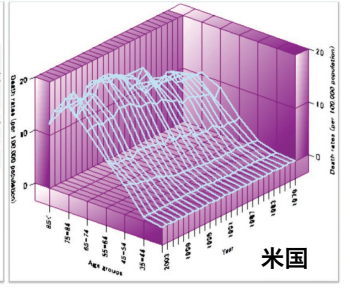
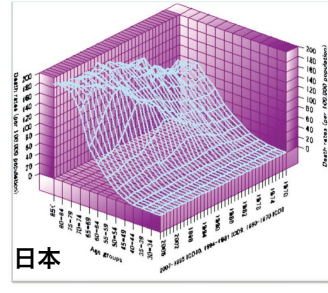


図 4-b. 日本と米国における肝がん死亡率
-男性-

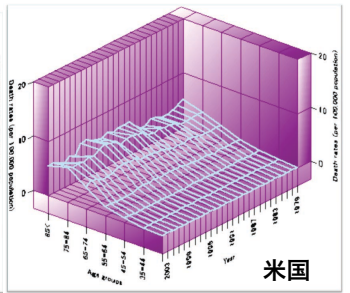
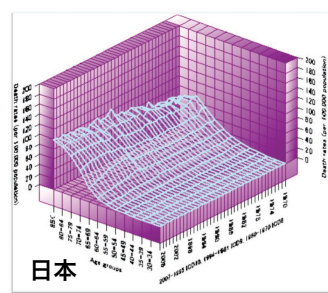


図 4-c. 日本と米国における肝がん死亡率
-女性-

図 5 に、日本及び米国およびウクライナ共和国における出生年別にみた HBs 抗原陽性率および HCV 抗体陽性率を重ねて示す。国毎の感染状況の相違が明らかとなった。

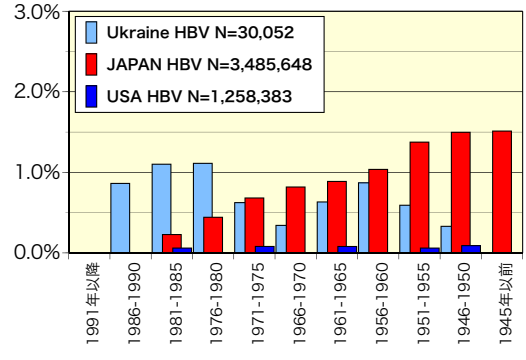


図 5-a. 3 国における HBs 抗原陽性率

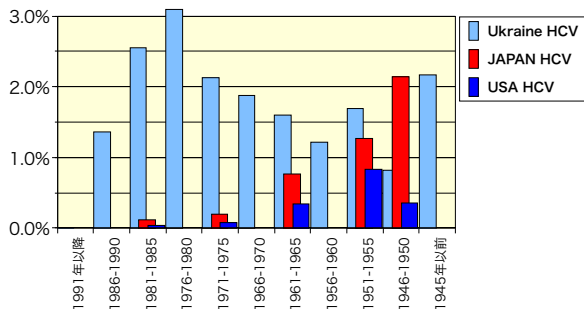


図 5-b. 3 国における HCV 抗体陽性率

3) カンボジア王国における肝炎ウイルス陽性率 (HCV 抗体陽性率及び HBs 抗原陽性率) :

パイロット調査を行った 69 名の内訳は、平均年齢 34.1 歳、男性 46 名、女性 23 名であった。HBs 抗原陽性率は 5.8% (4/69) であり、すべて男性 (8.7%) であった。HBs 抗体陽性率は 33.3% (23/69)、男性は 37.0% (17/46)、女性は 26.0% (6/23) であった。また HBc 抗体陽性率は 47.8% (33/69)、男性では 54.3% (25/46)、女性では 34.8% (8/23) であった。

また、HCV 抗体陽性率は 7.2% (5/69)、男性は 6.5% (3/46)、女性は 8.7% (2/23) であった。

なお、HCV 抗体が陽性であった 5 名のうち 4 名 (80%) は HBc 抗体が陽性であったことから、HBV 感染の曝露を受けていることが明らかとなった。

4) 打ち合わせおよびシンポジウムについて

- (1) 2008 年 3 月 8-9 日広島において、Dr. Michael Busch 及び Dr. Edward Murphy らと、Joints Meeting 「Topics on Hepatitis B, C」を開催した。日本及び米国における肝炎ウイルス感染の疫学的状況、成果について討議を行った。
- (2) 2008 年 3 月 10 日広島において、Dr. Michael Busch、Dr. Edward Murphy、Dr. Kurbanov Fuat、Dr. Masashi Mizokami らと、Joints Research Workshop 「International comparative epidemiologic study on the relationship among persistent infection of hepatitis virus and hepatocellular carcinoma between Japan and other countries」を開催した。米国及びモンゴルの感染状況等、肝炎ウイルス感染の疫学に基づいた肝炎及び肝がんの疾病制御について討議を行った。
- (3) 2009 年 9 月には、カンボジア王国において保健省の関係者 (Dr. Svay Somana、及び Dr. Lim Olline ら) と「カンボジア王国における肝炎ウイルス感染状況把握のための血清疫学調査研究 (pilot study)」に関する研究打ち合わせを行った。
- (4) 2009 年 11 月 19 日広島において、Dr. Nico

Lelie、Ms. Anne Clarke らと、Science Meeting 「Topics of hepatitis B virus and hepatitis C virus in the world」 (2009.11.19, in Hiroshima) を開催し、日本における肝炎ウイルスの疫学及び供血者集団における occult HBV について討議、検討した。

- (5) 2009 年 11 月 21 日広島において、Dr. Nico Lelie、Ms. Anne Clarke らと、Joints Meeting 「About the strategy on the reduction of transfusion transmitted HCV and HBV infection risk」を開催し、日本とエジプトにおける輸血用血液の安全性確保のための肝炎ウイルススクリーニング検査の精度について意見交換、討議を行った。

5) 成果まとめ

- (1) 米国における肝炎ウイルス罹患率に関する疫学的文献及び肝がん死亡率のデータについて検討を行い、日本と米国の出生年コホート別にみた HCV 抗体陽性率と肝がん死亡率の比較について国際疫学会西太平洋地域学術会議 (2010 年 1 月、埼玉) にて発表を行った。3 年間にわたる共同研究により、肝がん好発年齢と感染時期の時間交絡との関連性についての成果を得た。
- (2) HCV 抗体陽性率を国際比較すると日本とほぼ等しい HCV 抗体陽性率を持つ米国の年齢階級別分布は 40 歳代にピークが見られ、また、ソ連邦崩壊直後のウクライナ共和国では 30 歳代前半にそのピークがみられ、日本とは全く異なる年齢階級別分布の陽性率を示している。両国での HCV 感染の悪循環は、米国ではベトナム戦争、ウクライナ共和国ではアフガン戦争によるものと考えられ、裏付けとなる成績が得られた。
- (3) 肝炎ウイルスのうち、特に、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染 (HCV 抗体陽性率) については、年齢階級別分布の相違と肝がん死亡率との関連性が、肝がん好発年齢と感染時期の時間交絡の関与と考えられた。
- (4) カンボジア王国における調査は、パイロット調査であったため、対象者は 69 名と少数であったが、HBV キャリア数は 5.8% と日本に比して高く、感染既往曝露率も 33.3% ~ 47.8% と、高い値を示した。HCV 抗体陽性率も 7.2% と高い値を示し、HBV の感染既往も高い割合で認められた。ひきつづき、カンボジア王国での肝炎ウイルスの感染状況の把握のための調査を実施する予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

- ① 田中純子、片山恵子、肝癌発生の疫学、内科、査読無、104巻、2009、614-620
- ② 田中純子、肝がん予防策としてのウイルス性肝炎対策の効果、公衆衛生、査読無、73巻、2009、894-899
- ③ Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, Katayama K, Tabuchi A, Komiya Y, Miyakawa Y and Yoshizawa H, Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004, Intervirology, 査読有, 51, 2008, 33-41
- ④ 田中純子、ウイルス肝炎の疫学 わが国の肝炎ウイルス罹患状況と推定キャリア数、Medical Practice、査読無、25巻、2008、1726-1733
- ⑤ 田中純子、片山恵子、田淵文子、吉澤浩司、HCV感染の疫学の変化：現況と将来、肝胆膵、査読無、57巻、2008、707-715
- ⑥ 田中純子、B型肝炎ウイルス (HBV) 感染の疫学 -年齢別、地域別にみたHBVキャリアの分布-、Expert Opinion on Hepatitis B, 査読無、4, 6-9, 2007

[学会発表] (計5件)

- ① Bayasgalan G, Akita T, Tabuchi A, Matsuo J, Mizui M, Katayama K, Tanaka J, : Comparative global sero-epidemi- ological study between the birth- cohort prevalence rate of hepatitis C virus and the mortality caused by hepatocellular carcinoma, 国際疫学会西太平洋地域学術会議 (The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemi- ological Association), 2010. 1. 9, 埼玉

他4件

[図書] (計1件)

- ① 田中純子、我が国における肝硬変の疫学、最新医学別冊 新しい診断と治療のABC44 消化器6 肝硬変、最新医学社、東京、2007、14-20

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 純子 (TANAKA JUNKO)
広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：70155266

(2) 研究分担者

- ① 片山 恵子 (KATAYAMA KEIKO)
広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・講師
研究者番号：50304415

② 吉澤 浩司 (YOSHIZAWA HIROSHI)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・名誉教授

研究者番号：30109954

(H20-H21) 連携研究者

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

① Michael Busch

Blood System Research Institute・Director
California University・Professor

② Edward Murphy

Blood System Research Institute・Senior Investigator
California University・Professor

③ Zanevskaia Ludmila

Kiev Municipal Blood Center・Director

④ Manza Edward

Kiev Municipal Blood Center・System administrator

⑤ Nico Lelie

Novartis Vaccines and Diagnostics SAS
Senior Director Scientific Affairs

⑥ Anne Clarke

International Plasma Fractionation Association in Netherland・Director

⑦ Svay Somana

Ministry of Health of Kingdom of Cambodia・Vice-chief

⑧ Lim Olline

Ministry of Health of Kingdom of Cambodia・Chief

⑨ 田淵 文子 (TABUCHI AYAKO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・社会人大学院生

⑩ Bayasgalan Gombojav (BAYASGALAN GOMBOJAV)

広島大学・非常勤研究員

⑪ 水井 正明 (MIZUI MASA AKI)

広島県血液センター部長

⑫ 松尾 順子 (MATSUO JUNKO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：70570232