

## Original Article

# Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950–1985 in Japan

Tomoki Sato,<sup>1</sup> Son Huy Do,<sup>1</sup> Takako Asao,<sup>1</sup> Tomoyuki Akita,<sup>1</sup> Keiko Katayama,<sup>1</sup> Kozo Tatara,<sup>2</sup> Yuzo Miyakawa<sup>3</sup> and Junko Tanaka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, <sup>2</sup>Japan Public Health Association, and <sup>3</sup>Miyakawa Memorial Research Foundation, Tokyo, Japan

**Aim:** We estimated numbers of persons, born between 1950 and 1985 in Japan, who were persistently infected with hepatitis B virus (HBV) through vertical and horizontal infections.

**Methods:** HBV carrier rates with vertical and horizontal infections were computed using sex- and age-specific prevalence rates of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and hepatitis B e-antigen (HBeAg) by mathematical model. Probabilities of vertical HBV transmission in babies born to carrier mothers with and without HBeAg were presumed to be 90% and 10%, respectively.

**Results:** HBV carrier rates with vertical infection stayed constant at approximately 0.3% in birth cohorts through 36 years (1950–1985), both in men and women. By a remarkable constant, HBV carrier rates with horizontal infection decreased steadily from 1.43% to 0.10% in men and from 0.95% to 0.03% in women. The estimated total number of HBV carriers born between 1950 and 1985 was 522 500 (355 488–693 606). Of

them, the numbers of HBV carriers with vertical and horizontal infections were 197 574 (149 505–288 709) and 324 926 (205 983–404 896); they accounted for 37.81% and 62.19%, respectively, with a ratio of 1:1.64. The ratio between vertical and horizontal infections was 1:2.20 in men and 1:1.06 in women.

**Conclusion:** Vertical HBV infection had stayed constant until immunoprophylaxis of mother-to-baby transmission was implemented in 1986 in Japan. In contrast, horizontal HBV infection decreased over years. The decrease would be due to many factors, including improved socioeconomic environments, advanced medical maneuvers and equipment, and careful vaccination procedures.

**Key words:** hepatitis B e-antigen, hepatitis B virus carrier, horizontal infection, newborns, vertical infection

## INTRODUCTION

THERE ARE AN estimated 350 million people infected persistently with hepatitis B virus (HBV) in the world.<sup>1</sup> Of them, the majority (75%) are living in Asia, and approximately 25% die of serious long-term complications of HBV infections, such as decompensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).<sup>2</sup>

Persistent HBV infection is mainly established by vertical transmission from carrier mothers or horizontal transmission during their infancy. It is clinically and epidemiologically relevant to examine numbers of HBV carriers with vertical and horizontal transmissions, and the ratio between them, because different strategies are required to prevent each of them.

Hepatitis B e-antigen (HBeAg) in the serum of carrier mothers is a useful marker for a high possibility of vertical transmission. Persistent HBV infection is established in 90% of babies born to carrier mothers with HBeAg,<sup>3–6</sup> while only in 10% of babies born to those without HBeAg.<sup>7</sup> Thus, it is possible to estimate the number of vertical HBV infection in babies born to a given cohort of mothers in whom prevalence rates of hepatitis B surface antigen (HBsAg) and HBeAg are known.

*Correspondence:* Professor Junko Tanaka, Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan.

*Email:* jun-tanaka@hiroshima-u.ac.jp

*Financial disclosure:* None to declare.

*Conflict of interest:* None.

*Received* 11 October 2013; *revision* 15 November 2013; *accepted* 2 December 2013.

Vertical HBV transmission can be prevented by passive and active immunoprophylaxis of babies born to carrier mothers with hepatitis B immunoglobulin and vaccine. Since 1986, the national immunoprophylaxis program was implemented in babies born to HBeAg positive carrier mothers in Japan. It is efficient in preventing mother-to-baby transmission, except in babies who have been infected with HBV *in utero*.<sup>8</sup>

In this study, numbers of vertical and horizontal HBV infection were estimated for men and women who were born during the 36 years between 1950 and 1985, before immunoprophylaxis was started in Japan.

## METHODS

### Study cohorts

FROM THE VITAL Statistics of Japan,<sup>9</sup> the following data were obtained for the Japanese born during 1950–1985: (i) the number of births by sex; (ii) the number of deliveries by mothers in 5-year age groups; (iii) sex ratio of newborns; and (iv) the mortality rate. From the census in Japan, the number of subpopulation stratified by sex and age at 2005 was obtained.<sup>10</sup>

### HBV markers in study cohorts

Hepatitis B surface antigen positive rates stratified by sex and birth year were obtained for the first-time blood donors during 1995–2000 in Japan,<sup>11</sup> and from the fact sheet on HBV by the National Institute of Infectious Diseases.<sup>7</sup> HBeAg positive rates among HBsAg positive women grouped by 10 years were reported by Sasaki et al.<sup>12</sup> The study design conformed to the 1975 Declaration of Helsinki.

### Assumptions

We assumed that age-specific HBV carrier rates in mothers who were born before 1930 to be the same as those in the birth group from 1931 to 1935, which is the oldest birth group among studied subjects.<sup>11</sup> The possibility of HBV transmission to her baby was assumed to be 90% for a carrier mother with HBeAg, and 10% for a carrier mother without HBeAg.<sup>7</sup>

### Estimation

#### Estimation of the numbers of HBV carriers with vertical infection in birth groups notched by 1 year from 1950 to 1985

- 1 The number of babies born to HBV carrier mothers in 1-year notched birth year  $j$  ( $j = 1950, 51, 52, \dots$ ,

85:36 points) was estimated by the equation:  $\sum_i (N_{ji} * S_{ji})$ : numbers of births to mothers in the age group "i",  $N_{ji}$  ( $i = 1$  for 15–19 years old [y.o.],  $i = 2$  for 20–24 y.o., . . . ,  $i = 7$  for 45–49 y.o.) (Fig. 1) and HBV carrier rate in the corresponding age group of mothers,  $S_{ji}$  ( $i = 1$  for birth in  $[j - 19] - [j - 15]$ ,  $i = 2$  for birth in  $[j - 24] - [j - 20]$ , . . . ,  $i = 7$  for birth in  $[j - 49] - [j - 45]$ ).

- 2 The numbers of babies whose mothers were positive and negative for HBeAg were estimated using a group-specific HBeAg positive rate  $E_i$  (Fig. 1), and HBeAg negative rate,  $1 - E_i$ , by the respective equations:  $\sum_i N_{ji} * S_{ji} * E_i$  and  $\sum_i N_{ji} * S_{ji} * (1 - E_i)$ .
- 3 The number of HBV carrier babies with vertical infection ( $CV_j$ ) was estimated by the formula:  $CV_j = 0.1 * \sum_i N_{ji} * S_{ji} * (1 - E_i) + 0.9 * \sum_i N_{ji} * S_{ji} * E_i$ .
- 4 Using the sex ratio ( $G_j$ ), the numbers of HBV carriers with vertical infection ( $CV_j^M$ ) for men and ( $CV_j^F$ ) for women were calculated in birth groups notched by 1 year, by the respective equations:  $CV_j^M = G_j / (1 + G_j) * CV_j$  and  $CV_j^F = 1 / (1 + G_j) * CV_j$ .
- 5 Finally, rates of HBV carriers with vertical infection in men ( $BS^M V_j$ ) and women ( $BS^F V_j$ ), respectively, to total number of birth in men ( $N_j^M$ ) and women ( $N_j^F$ ) were estimated in birth groups notched by 1 year by respective equations:  $(BS^M V_j) = CV_j^M / N_j^M$  and  $(BS^F V_j) = CV_j^F / N_j^F$  with 95% confidence interval (CI).

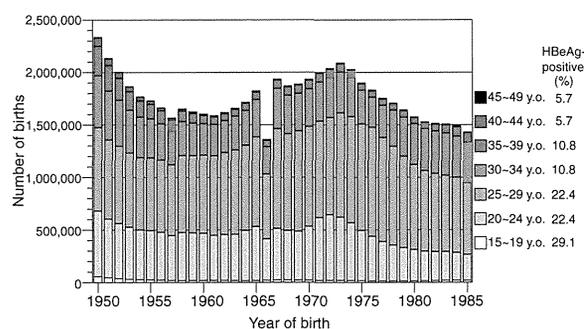


Figure 1 Number of births from mothers in 5-year age groups shifting during 1950–1985. Each component in bar graphs indicates number of live births stratified by the age of mother (15–19, 20–24, . . . , 45–49 years old). Age-specific hepatitis B e-antigen positive rates among hepatitis B virus carrier women are shown on the right.

### Estimation of the number of HBV carriers with horizontal infection in birth groups notched by 1 year from 1950 to 1985

At first, number of HBV carriers was calculated by multiplying the number of births ( $N^M_j$  and  $N^F_j$ ) by the HBV carrier rate in men and women in 1-year notched birth year  $j$  (33 points; 1950–1982), which were calculated by the 5-year moving average method, and that in birth year  $j$  (3 points; 1983–1985) was assumed as the same as that in the birth year cohort of 1982. The number of HBV carriers with horizontal infection ( $CH^M_j$  and  $CH^F_j$ ) was calculated by subtracting the estimated number of HBV carriers with vertical infection ( $CV^M_j$  and  $CV^F_j$ ) from the estimated total number of HBV carriers.

### Estimation of the number of HBV carriers taking into account the mortality rate at 2005

Multiplying the numbers of HBV carriers in 1-year notched birth groups by the corresponding sex- and age-specific survival rates at 2005, the numbers of HBV carriers presumed to be alive at 2005 were obtained. They were summed to estimate the total numbers of HBV carriers.

### Statistical analysis

We constructed 95% CI for the rate of HBV carriers with vertical infection using 95% CI for production of two positive rates (see Appendix for details). The  $\chi^2$ -test was used for comparison of HBV carrier rates with vertical

and horizontal infections. A  $P$ -value less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

## RESULTS

### HBV carrier rates and proportions of vertical and horizontal transmissions during 1950–1985

FIGURE 2 ILLUSTRATES HBV carrier rates in men and women born between 1950 and 1985 in Japan. HBV carrier rates decreased gradually both in men and women during these years, from 1.75% to 0.30% and from 1.27% to 0.23%, respectively.

Contribution of vertical or horizontal infection to carrier rates was estimated by a mathematical model described in Methods. The rate of HBV carriers with vertical infection stayed constant at approximately 0.3% in birth cohorts between 1950 and 1980, and decreased to 0.20% in the birth cohort of 1985. By a remarkable contrast, the rate of HBV carriers with horizontal infection decreased gradually between 1950 and 1985 both in men and women, from 1.43% to 0.10% and from 0.95% to 0.03%, respectively. The extent of decrease, in the rate of HBV carriers with horizontal infection, was higher for men than women (1.33% vs 0.92%,  $P < 0.001$ ). The difference in HBV carrier rate with horizontal infection between men and women was statistically significant in groups born before 1972 ( $P < 0.05$ ).

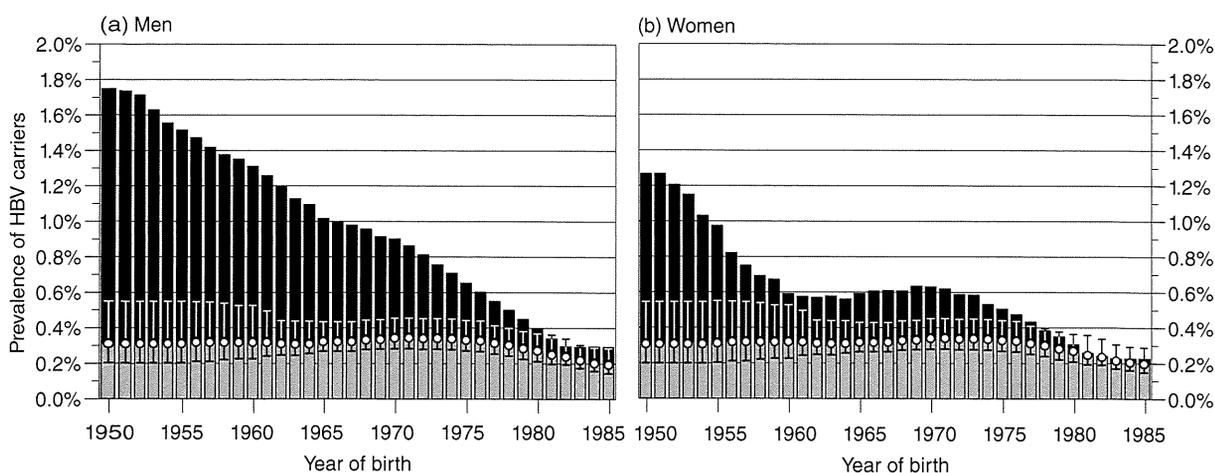


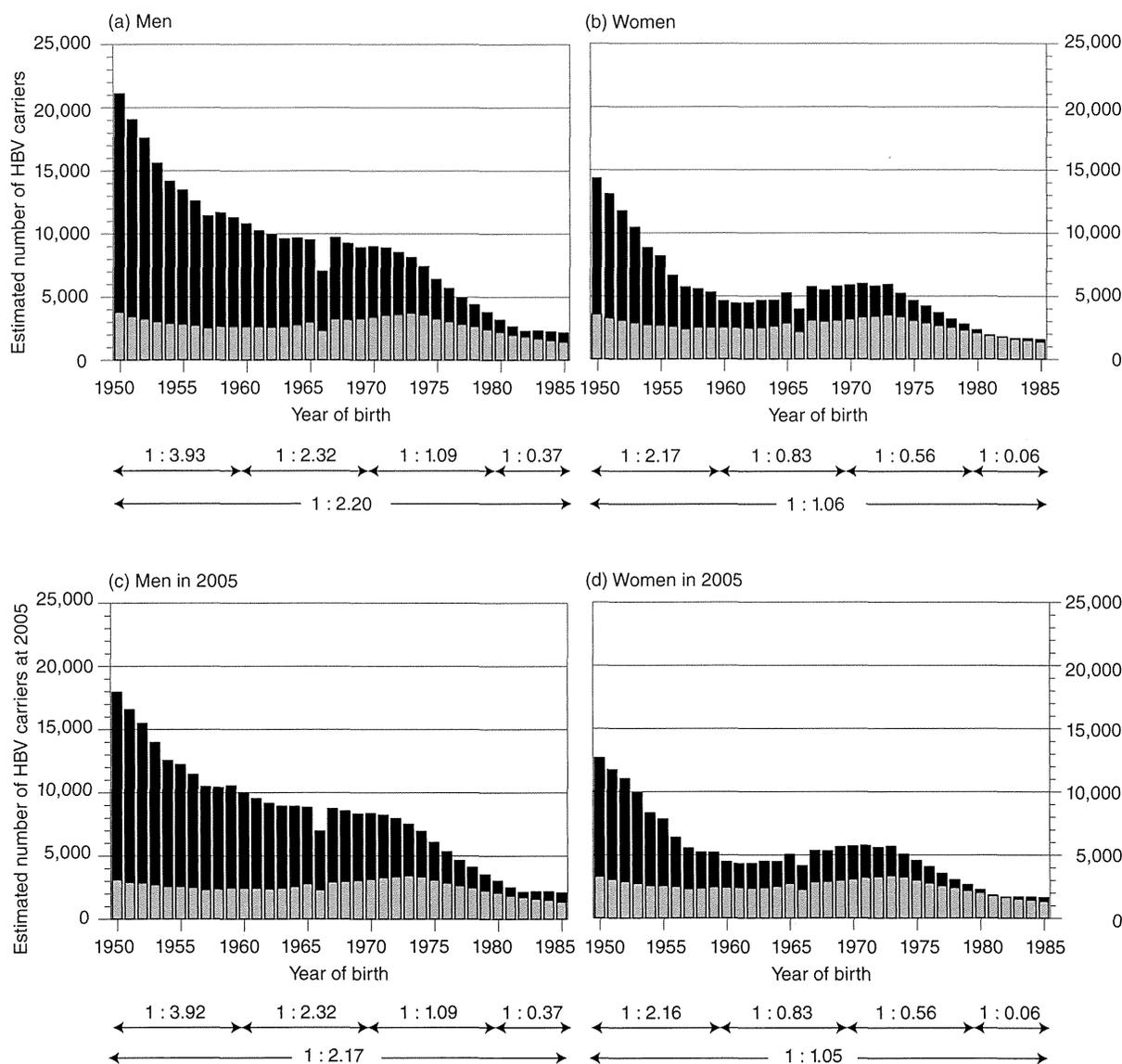
Figure 2 Hepatitis B virus (HBV) carrier rates and proportions of vertical and horizontal transmissions in yearly birth groups during 1950–1985. HBV carrier rates of vertical and horizontal transmissions are shown. Bars indicate the 95% confidence interval of vertical transmission rate. (a) Men, (b) women. ■, horizontal transmission; ▨, vertical transmission.

**Estimation of the numbers of HBV carriers with vertical and horizontal infections in birth groups notched by 1 year between 1950 and 1985**

Estimated numbers of HBV carriers with vertical and horizontal transmissions in 1-year notched birth

cohorts during the 36 years between 1950 and 1985 are illustrated in Figure 3, both for men and women. The results are summarized in Table 1.

The estimated total number of HBV carriers born between 1950 and 1985 was 522 500. Of them, the estimated number of HBV carriers with vertical infection was 197 574, and those with horizontal infection was



**Figure 3** Estimated numbers of hepatitis B virus (HBV) carriers with vertical or horizontal transmission who were born during the 36 years between 1950 and 1985 and alive in 2005 in yearly birth groups. The ratio of the number of HBV carriers between vertical and horizontal transmissions are shown below for indicated time periods. (a) Men, (b) women, (c) men in 2005, (d) women in 2005. ■, horizontal transmission; ▨, vertical transmission.

**Table 1** Estimated numbers of hepatitis B virus carriers with vertical or horizontal transmission who were born during the 36 years between 1950 and 1985 and alive in 2005

	Estimated number of HBV carriers (95% confidence interval)		
	Total	With vertical transmission	With horizontal transmission
Whole			
Total	522 500 (355 488–693 606)	197 574 (149 505–288 709)	324 926 (205 983–404 896)
Men	324 945 (235 765–414 592)	101 673 (76 948–148 542)	223 273 (158 817–266 047)
Women	197 555 (119 723–279 014)	95 901 (72 557–140 167)	101 654 (47 166–138 847)
In 2005			
Total	486 038 (329 981–646 011)	185 871 (140 826–271 096)	300 168 (189 155–374 914)
Men	297 031 (215 484–379 016)	93 773 (71 094–136 631)	203 258 (144 390–242 385)
Women	189 007 (114 497–266 995)	92 098 (69 732–134 465)	96 909 (44 765–132 529)

324 926; they accounted for 37.81% and 62.19% of total carriers, respectively, with a ratio of 1:1.64. Of 324 945 HBV carrier men, 101 673 had vertical infection and 223 273 had horizontal infection, accounting for 31.29% and 68.71%, respectively, with a ratio of 1:2.20.

Likewise, of 197 555 HBV carrier women, 95 901 had vertical infection and 101 654 had horizontal infection; they accounted for 48.54% and 51.46%, respectively, with a ratio of 1:1.06.

Moreover, the ratio between the number of HBV carriers with vertical infection and those with horizontal infection increased remarkably in men from 1:3.93 in the birth cohort during 1950–1959 to 1:2.32 during 1960–1969 and to 1:1.09 during 1970–1979, and reached the highest at 1:0.37 during 1980–1985. Similarly, in women, the ratio between the number of HBV carriers with vertical infection and those with horizontal infection increased steadily with 1:2.17, 1:0.83, 1:0.56 and 1:0.06 in birth cohorts during 1950–1959, 1960–1969, 1970–1979 and 1980–1985, respectively. However, during 1950–1985, while the number of HBV carriers with vertical infection decreased slightly, the number of HBV carriers with horizontal infection declined remarkably, both for men and women.

In women, the number of horizontal transmissions increased slightly during 1963–1973. This was, however, not the case for men in whom horizontal transmission decreased steadily through the study period (1950–1985).

#### Estimation of the number of HBV carriers taking into account the mortality rate at 2005

The number of live HBV carriers of a given birth year was calculated, taking into account the corresponding mor-

tality rate at 2005 for the birth groups of 1950–1985 (Fig. 3). The estimated number of HBV carriers born between 1950 and 1985 and alive in 2005 is 486 038, corresponding to 93.02% of the 522 500 carriers who were born during the 36 years. Of them, the estimated number of HBV carriers with vertical infection is 185 871 (38.24%) and those with horizontal infection is 300 168 (61.76%), with a ratio of 1:1.61 (Table 1). Of 297 031 HBV carrier men, 93 773 (31.57%) had vertical transmission, and 203 258 (68.43%) had horizontal infection, with a ratio of 1:2.17. Likewise, of 189 007 HBV carrier women, 92 098 (48.73%) had vertical infection, and 96 909 (51.27%) had horizontal infection, with a ratio of 1:1.05.

In addition, the ratio between the number of HBV carriers alive in 2005 with vertical infection and those with horizontal infection in men also increased considerably from 1:3.92 in the birth cohort during 1950–1959 to 1:2.32 in 1960–1969, then to 1:1.09 in 1970–1979 and peaked at 1:0.37 in 1980–1985. Likewise for women, in birth cohorts during 1950–1959, 1960–1969, 1970–1979 and 1980–1985, the ratio between the number of HBV carriers alive in 2005 with vertical infection and those with horizontal infection was 1:2.16, 1:0.83, 1:0.56 and 1:0.06, respectively, showing an increasing trend between 1950 and 1985. As a whole, through the 36-year period, the number of HBV carriers alive in 2005 with horizontal infection decreased to an extent higher than those with vertical infection.

Thus, 93.02% of HBV carriers born during 1950–1985 would be alive in 2005. In the total of 486 038 carriers living in 2005, there were 297 031 (61.11%) men and 189 007 (38.89%) women with a ratio of 1.57:1 (Table 1). Overall, horizontal transmission was approximately sesquialteral as frequent as vertical transmission among HBV carriers. Proportion of horizontal

transmission was higher in men than women who carried HBV (68.43% vs 51.27% [1.33:1],  $P < 0.001$ ).

## DISCUSSION

PERSISTENT HBV INFECTION in a given community had been maintained by two principal routes. One of them is the vertical infection from mothers who carry HBV to their babies, and the other is the horizontal infection, typically during an early childhood.<sup>13–15</sup> The contribution of vertical or horizontal transmission to establish HBV carrier state is subject to host and viral factors, and varies among different countries. In Asian countries where HBV is endemic, with the prevalence of HBsAg of 8% or higher,<sup>16</sup> the vertical infection had been the main route of transmission for establishing HBV carrier state.

In 1980, plasma-derived hepatitis B (HB) vaccine was produced and introduced to babies born to mothers infected with HBV. As the HB vaccine was very efficient in preventing vertical infection,<sup>17</sup> the World Health Organization recommended universal vaccination of all babies, regardless of the mother's infection with HBV. By the end of 2011, the HB vaccine was introduced to 179 (93%) of the 193 member states; 93 (52%) recommended the first dose within 24 h of birth to prevent vertical transmission of HBV.<sup>18</sup> Hence, the contribution of vertical transmission to establish persistent HBV infection, in comparison with that of horizontal transmission, has to be examined in persons born before the implementation of HB vaccine to prophylaxis of vertical transmission.

Japan is a country of low endemicity for HBV, with the prevalence of HBsAg of less than 2% at the same level as those in Australia and New Zealand, although they belong to Asia.<sup>16</sup> Because the vertical infection was regarded as the principal route for establishing persistent HBV carrier state, a national program for passive and active immunoprophylaxis of babies born to carrier mothers was launched in 1986.<sup>8</sup> Initially, only the babies born to carrier mothers with HBeAg were indicated to immunoprophylaxis, in view of a high efficacy (~90%) of transmitting persistent HBV infection to their babies.<sup>3–7,19</sup> Since 1995, the indication was expanded to include babies born to carrier mothers without HBeAg.

In this study, we estimated the contribution of vertical and horizontal transmissions to the HBV carrier state in Japan. To avoid the effect of immunoprophylaxis, persons born during the 36 years between 1950 and 1985, before the start of immunoprophylaxis in 1986, were examined. A mathematical model was devised to

estimate the number of HBV carriers with vertical infection. It involved HBsAg positive rates stratified by sex and birth year examined in the first-time blood donors during 1995–2000 in Japan,<sup>11</sup> and retrieved from the fact sheet on HBV by the National Institute of Infectious Diseases.<sup>7</sup> HBeAg positive rates among HBsAg positive women in 10-year age groups were reported by Sasaki *et al.*<sup>12</sup> The efficacy of vertical infection was assumed to be 90% for carrier mothers with HBeAg and 10% for those without HBeAg.<sup>7</sup> Then, the number of HBV carriers with horizontal infection was obtained by subtracting the number of HBV carriers with vertical infection from the total number of HBV carriers.

There were remarkable differences between the contribution of vertical and horizontal infections to the HBV carrier rate in birth cohorts during 1950–1985 (Fig. 2). The rate of HBV carriers with vertical infection stayed constant at 0.3% through the 36 years. By contrast, the rate of carriers with horizontal infection kept decreasing through these years, from 1.43% to 0.10% in men, and from 0.95% to 0.03% in women.

Numbers of HBV carriers with vertical and horizontal infections were obtained for persons born during 1950–1985 (Table 1). However, they would not represent numbers of HBV carriers in recent years, because some of them would have been deceased. Hence, numbers of HBV carriers with vertical and horizontal infections were obtained for persons who would be alive in 2005, the year when sex- and age-specific prevalence rates of HBsAg were determined in the first-time blood donors.<sup>20</sup>

The estimated number of HBV carriers who were born between 1950 and 1985 and alive in 2005 is 486 038, corresponding to 93.02% of the 522 500 carriers who were born during the 36 years. Of them, the estimated number of HBV carriers with vertical infection is 185 871 and those with horizontal infection is 300 168, accounting for 38.24% and 61.76%, respectively, with a ratio of 1:1.61. Proportion of horizontal infection was greater for men than women who carried HBV (68.43% vs 51.27%,  $P < 0.001$ ). The higher proportion of horizontal infection in men than women would be due to increased chances of body contacts during physical activities in boys than girls, resulting in the break of skin and contamination with HBsAg positive blood. In addition, immune responses to protect from persistent HBV infection might have been lower in boys than girls.

It is of a particular note that the HBV carrier rate had already decreased during 1950–1985 in Japan, before the immunoprophylaxis program was started in 1986. The decrease was due to reduction of horizontal HBV infection (Fig. 2). The diminution of horizontal HBV

infection would be due to many factors, including improved socioeconomic environments, improved awareness of risks for infection, such as sharing a toothbrush and shaver, and advanced medical maneuvers and equipment, as well as careful vaccination procedures. Disposable needles and syringes, introduced in the early 1960s and universally distributed in the late 1970s in Japan, would have given the highest impact on decreasing horizontal transmission to establish the HBV carrier state.

It may be worth mentioning that, in women, the number of horizontal transmission increased slightly during 1963–1973 (Fig. 3). This was, however, not the case for men in whom horizontal transmission decreased steadily through the study period (1950–1985). It is not certain why horizontal infection of HBV increased preferentially in women during 1963–1973. However, vertical infection increased in women also during this period. Therefore, when the ratio of vertical to horizontal transmission was compared during four timespans of approximately 10 years in the entire study period (Fig. 3), the ratio kept increasing throughout 1950–1985 in women (from 1:2.16 to 1:0.06), as in men (1:3.92 to 1:0.37).

It has to be pointed out that this study has limitations. The HBV carrier rate of pregnant mothers may have been underestimated, because HBsAg positive rates in the first-time blood donors surveyed during 1995–2000 were used to estimate it.<sup>11</sup> Hence, the number of HBV carriers with vertical infection might have been underestimated. Moreover, the loss of HBsAg in the natural course, which is reported in recent years,<sup>21</sup> might have influenced the estimation in this study toward underestimation of HBV carriers.<sup>22,23</sup> However, such a large-scale survey in the 1990s with the standardized HBsAg screening level throughout the entirety of Japan had not existed except in the first-time blood donors, the database used for this mathematical model. In addition in the 1990s, the questionnaires to donors before their donation had not been strict enough to exclude the high-risk group of HBV and HCV infections than in the 2000s. Therefore, it may be worthwhile to estimate the proportion of the number of HBV carriers with vertical and horizontal infections in the first-time blood donors nowadays.

These constraints notwithstanding, contribution of horizontal infection to establish HBV carrier state, in comparison with that of vertical infection, decreased remarkably over years in Japan, even before the immunoprophylaxis of babies born to HBV carrier mothers was implemented in 1986. Furthermore, the

prevalence of HBsAg in children decreased sharply from 0.75% (78/10 437) in the children born during 1978–1980 to 0.04% (12/32 049) in those during 1986–1990.<sup>24</sup> It is to be hoped that yearly trends of horizontal and vertical transmissions to establish HBV carrier states during the post-World War II era, described herein, may help in decision-making in Japan, whether to keep resorting solely to selective vaccination, or step toward mass vaccination of babies and/or teenagers. Increasing horizontal transmission for the persistent HBV carrier state transmitted by sexual contacts, typically with a foreign subgenotype A2,<sup>25–29</sup> must be taken into considerations in making such decisions. For this purpose, it is imperative to estimate the number of horizontal infection with genotype A, which is expected to have accumulated rapidly, by extensive epidemiological surveys in Japan.

#### ACKNOWLEDGMENT

THIS WORK WAS supported by a Grant-in-Aid from Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan (Research on Hepatitis).

#### REFERENCES

- 1 World Health Organization. Viral hepatitis: report by the Secretariat. Sixty-Second World Health Assembly 2009. Available at: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/A62/A62\\_22-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_22-en.pdf). Accessed October 6, 2013.
- 2 CDC. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 1–20. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm>. Accessed October 6, 2013.
- 3 Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 94–8.
- 4 Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (Suppl): E11–5.
- 5 Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. E antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 746–9.
- 6 Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, Eto T, Kawana T. Acute hepatitis B in infants born to carrier mother with the antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1980; 97: 768–70.
- 7 National institute of infectious diseases. Factsheet on hepatitis B virus vaccination (in Japanese). 2010. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqf.pdf>. Accessed October 6, 2013.

- 8 Eto T, Shiraki K. National project on the prevention of mother-to-infant infection by hepatitis B virus in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31: 681–4.
- 9 Ministry of Health Labour and Welfare. *Vital Statistics of Japan*. Tokyo: Health, Labour and Welfare Statistics Association, 1950–85.
- 10 Statistics Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications. *2005 Population Census of Japan*. Tokyo: Statistics Bureau Ministry of Internal Affairs and Communications, 2007.
- 11 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.
- 12 Sasaki T, Hattori T, Mayumi M. A large-scale survey on the prevalence of HBeAg and anti-HBe among asymptomatic carriers of HBV. Correlation with sex, age, HBsAg titre and s-GPT value. *Vox Sang* 1979; 37: 216–21.
- 13 Chang MH. Chronic hepatitis virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 541–8.
- 14 Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY, Sung JL. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1986; 18: 301–7.
- 15 Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292: 771–4.
- 16 Rani M, Yang B, Nesbit R. Hepatitis B control by 2012 in the WHO Western Pacific Region: rationale and implications. *Bull World Health Organ* 2009; 87: 707–13.
- 17 Nair PV, Weissman JY, Tong MJ, Thursby MW, Paul RH, Henneman CE. Efficacy of hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1984; 87: 293–8.
- 18 World Health Organization. Hepatitis B. 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed October 6, 2013.
- 19 Shiraki K, Nagata I, Iizuka T, Kaji S. Mother-to-infant infection by hepatitis B virus and its prevention in Japan. *Int Hepatol Commun* 1996; 5: 74–8.
- 20 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.
- 21 Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F *et al.* Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up. *J Gastroenterol* 2013; [Epub ahead of print].
- 22 Kato Y, Nakao K, Hamasaki K *et al.* Spontaneous loss of hepatitis B surface antigen in chronic carriers, based on a long-term follow-up study in Goto Islands, Japan. *J Gastroenterol* 2000; 35: 201–5.
- 23 Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007; 45: 1187–92.
- 24 Koyama T, Mito H, Takahashi K, Tanaka J, Mushahwar IK, Yoshizawa H. Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. In: Mushahwar IK, ed. *Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn*. Oxford: Elsevier Science & Technology Books, 2006; 141–51.
- 25 Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N *et al.* Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut* 2012; 61: 765–73.
- 26 Sugauchi F, Orito E, Ohno T *et al.* Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 2006; 36: 107–14.
- 27 Ozasa A, Tanaka Y, Orito E *et al.* Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326–34.
- 28 Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y *et al.* Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. *J Med Virol* 2008; 80: 1880–4.
- 29 Uchida Y, Kouyama JI, Naiki K *et al.* A novel HBV strain developing due to recombination between genotypes H and B strains isolated from a Japanese patient. *Hepatol Res* 2013; [Epub ahead of print].

## APPENDIX

WE CONSTRUCTED 95% confidence intervals (CI) for the rate of hepatitis B virus (HBV) carriers with vertical infection using 95% CI for production of two positive rates. In the Appendix, we show the construction of 95% CI for production of two positive rates. Let  $n_1$  and  $n_2$  be numbers of two independent groups,  $x_1$  and  $x_2$  be numbers of positive in each group, and  $p_1 = x_1 / n_1$ ,  $p_2 = x_2 / n_2$  be positive rates in each group. Then, the 95% CI of  $\log p_1$  and  $\log p_2$  are asymptotically normal distributed with asymptotic variance  $(1 - p_1) / n_1 p_1$  and  $(1 - p_2) / n_2 p_2$ . Thus, 95% CI for product of two positive rates is given by  $p_1 p_2 \exp(\pm 1.96 \sqrt{(1 - p_1) / n_1 p_1 + (1 - p_2) / n_2 p_2})$ .

## 第Ⅱ章 HCV 感染疫学の現況

### 1 日本の HCV 感染の疫学 — キャリア

*Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection (I)*

田中 純子\*

#### はじめに

C 型肝炎ウイルス (HCV ; hepatitis C virus) がクローニングされてから四半世紀を迎えようとしている。2011 年, WHO(世界保健機関)は, オーストラリア抗原 (のちの HBs 抗原) を発見しノーベル賞を受賞した Baruch Blumberg の生誕日 7 月 28 日を世界肝炎デーと定め, 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勧奨, 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を積極的に進めている。

WHO によると, HCV のキャリア率は世界全体平均で約 2%, 約 1.3 億~1.5 億人と推定され, 新規感染者は毎年 300 万~400 万人であり, 年間 35 万人以上が HCV 関連肝疾患により死亡していると試算<sup>参考 URL 1)</sup>している。一方, 最新のシステマティックレビュー<sup>1)</sup>によると HCV 抗体陽性率は世界全体では 1990 年の

2.3% から 2005 年には 2.8% に増加したと報告されているが, 1990 年代の情報バイアスによるものか新規感染の増加によるものかの判断は難しい。

わが国では輸血用血液のスクリーニングに HCV 抗体検査を世界に先駆けて 1990 年代当初から取り入れ新規の感染防止をはかるとともに, HCV キャリアに対する抗ウイルス療法などの治療介入を積極的に行ってきた。さらに, 2002 年からは 40 歳以上の住民を対象とした肝炎ウイルス検査を全国一斉に導入し, キャリアの拾い上げから治療導入のシステムを構築しつつ, 「肝炎対策基本法」に基づく無料検査や医療費助成制度の制定など, 国をあげて肝炎ウイルスキャリア対策, 感染予防対策を行ってきた。

C 型肝炎の治療については, 2011 年に発売された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 antiviral agents) であるプロテアーゼ阻害薬に続

**Key words** : HCV キャリア数, HCV 抗体陽性率, 検査後動向調査, C 型肝炎ウイルス検査手順, 医療機関受診率

Junko Tanaka

\*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 広島市南区霞 1-2-3)

いて、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。わが国での頻度が高い難治性の遺伝子型 (genotype) 1b, 高ウイルス量のキャリアに対する高い著効率が期待されている。

本稿では、これまで得られている調査および研究成績をもとに HCV 感染の疫学、とくに HCV キャリアの現況について示す。

## I HCV 抗体陽性率と感染を知らないまま社会に潜在する HCV キャリア数

全国の血液センターでは輸血用血液と血漿分画製剤の安全性を確保するために、統一された試薬と診断基準によりスクリーニング検査が行われている。C 型肝炎ウイルスに関しては、1989 年 11 月に第一世代の HCV 抗体 (C100-3 抗体) による測定が開始され、1992 年 2 月からはより感度の良い第二世代の HCV 抗体 (PHA 法・PA 法) 測定に切り替わり行われてきた (なお、2008 年以後は CLEIA 法による HCV 抗体検査が行われている)。

一般的にわが国で献血を行う動機は、自身が健康であることに加え、ボランティア精神がその動機としてあげられている。初めて行った献血を機に HCV 抗体が陽性と判定され、C 型肝炎ウイルス感染の可能性があることが判明した集団は、それまで感染を知らないまま社会に潜在していた集団と考えられる。

厚生労働省肝炎疫学研究班では日本赤十字社の協力のもと、2000 年以前 (1995~2000 年) と以後 (2001~2006 年) の大規模初回献血者集団における HCV 抗体陽性率を地域別年齢階級別に算出し、それらの数値を基に感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア数を推定することを試みてきた。以下、これらの成績を紹介する。

## ㊦ 初回献血者集団 (1995~2000 年) の HCV 抗体陽性率

日本赤十字血液センターにおける 1995~2000 年の 6 年間の初回献血者集団 3,485,648 人の資料から算出した HCV 抗体陽性率<sup>2)</sup> を出生年別に図 1 に示す。

初回献血者集団の約 80% は 40 歳以下の若い年齢集団であることから、年齢が高い集団では対象者数が少なく HCV 抗体陽性率のばらつきが大きい。1940 年以前に出生した世代、すなわち現在 75 歳以上の年齢集団では 2% 以上の高い HCV 抗体陽性率を示しており、とくに 1930~1935 年の出生集団では最大 10% 近い HCV 抗体陽性率であることがわかる。出生年が若くなるとともに HCV 抗体陽性率が低い値を示し、1980 年出生の集団では 0.1% 前後の低い値を示している。しかし、1960 年出生を中心とする前後 10 年間の集団でやや高い HCV 抗体陽性率を示しており、とくにこの期間に出生した男性では女性よりも高い HCV 抗体陽性率を示していることが特徴的である。

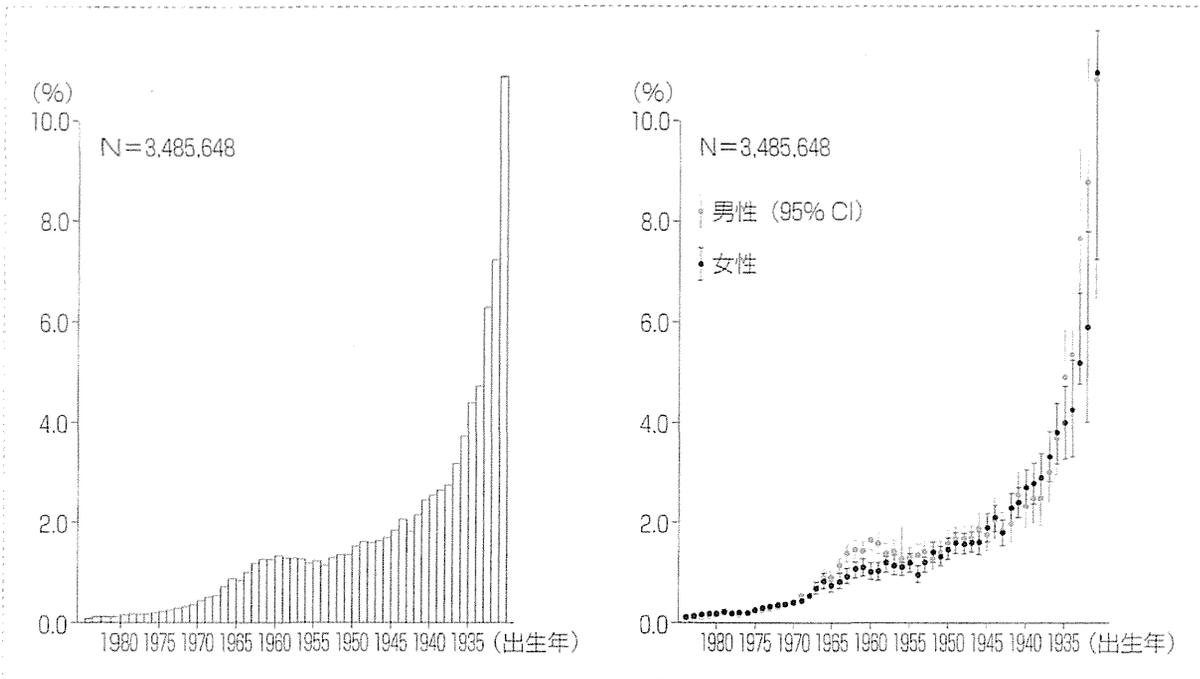
## ㊦ 初回献血者集団 (2001~2006 年) の HCV 抗体陽性率

次に、2001~2006 年の 6 年間の初回献血者集団 3,748,422 人についても同様の方法で算出した HCV 抗体陽性率<sup>3)</sup> を出生年別に図 2 に示す。

1935~1940 年の出生集団での HCV 抗体陽性率はたかだか 2% となった。出生年とともに HCV 抗体陽性率が低値となる傾向は 2000 年以前の成績と同じ傾向であり、同様に 1960 年出生集団には HCV 抗体陽性率のピークが認められた。1960 年出生を中心に関前後 20 年間という長い期間で男性が女性と比べやや高い HCV 抗体陽性率を示していた。

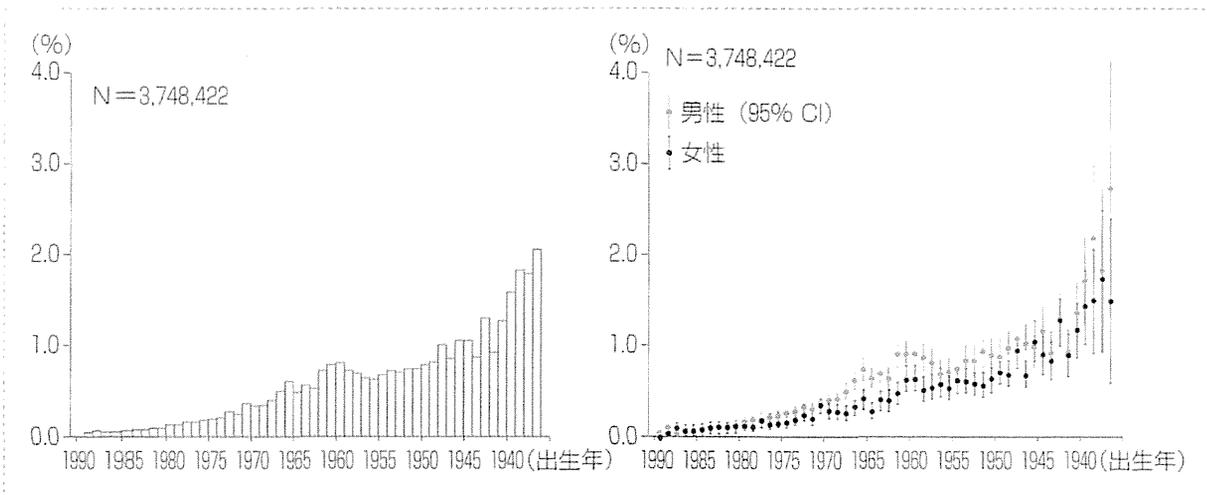
2000 年以前 (図 1) の初回献血者集団において 1940 年前後に出生した集団では HCV 抗体陽性率は約 2.0% を示しているのに対して、2000 年以後 (図 2) の同出生集団では 1.0% と

図 1 初回供血者集団：1995～2000 年における年齢階級別にみた HCV 抗体陽性率  
(日本赤十字社 初回供血者, 1995.1～2000.12)



[Tanaka, J., et al. : Intervirology 47 : 32-40, 2004<sup>2)</sup> より改変]

図 2 初回供血者集団：2001～2006 年における年齢階級別にみた HCV 抗体陽性率  
(日本赤十字社 初回供血者, 2001.1～2006.12)



[Tanaka, J., et al. : Intervirology 54 : 185-195, 2011<sup>3)</sup> より改変]

低下していることがわかる。1990 年代後半から、行政・医師会などによる啓発活動の普及や感染事例の報道などにより急速に HCV 感染の知識が浸透したこと、そのためさまざまな検査の機会（診療、手術時における肝炎ウイルス検査、各地域における肝炎ウイルス検査など）が増えたことなどにより、感染が判明した者が選

択的に献血に訪れない状況になったと考えられる。感染を知らないままでのキャリアの減少が示唆される。とくに、1960 年出生集団を中心とした男女の HCV 抗体陽性率の相違は、2000 年以後の資料でより顕著に示されており、検査の機会に性差が存在することが考えられる。

### ③ 感染を知らないまま社会に潜在するキャリア数の推計

次に、上記に示した2000年を境とした異なる二つの時期の初回供血者大規模集団から得られた地域別・年齢階級別HCV抗体陽性率を用いて、未だ感染を知らないまま社会に潜在するHCVキャリア数の推計が試みられている。なお、日本赤十字社の献血時のスクリーニングに用いられるHCV抗体測定系では、抗体陽性率に70%を乗じた値をHCVキャリア率と読みかえることができる<sup>4)</sup>ことから、本推計においても抗体陽性率に70%を乗じた値をHCVキャリア率としている。

2000年以前(図1)の初回供血者集団の資料を基にした「感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」数を図3に示す。

2000年時点15~69歳では884,954人(95%CI:72.5万~104.5万人)と推定され、地域別には人口規模の大きい関東、近畿、九州に多いこと、40~69歳が全体の86%を占めていることが明らかとなった。

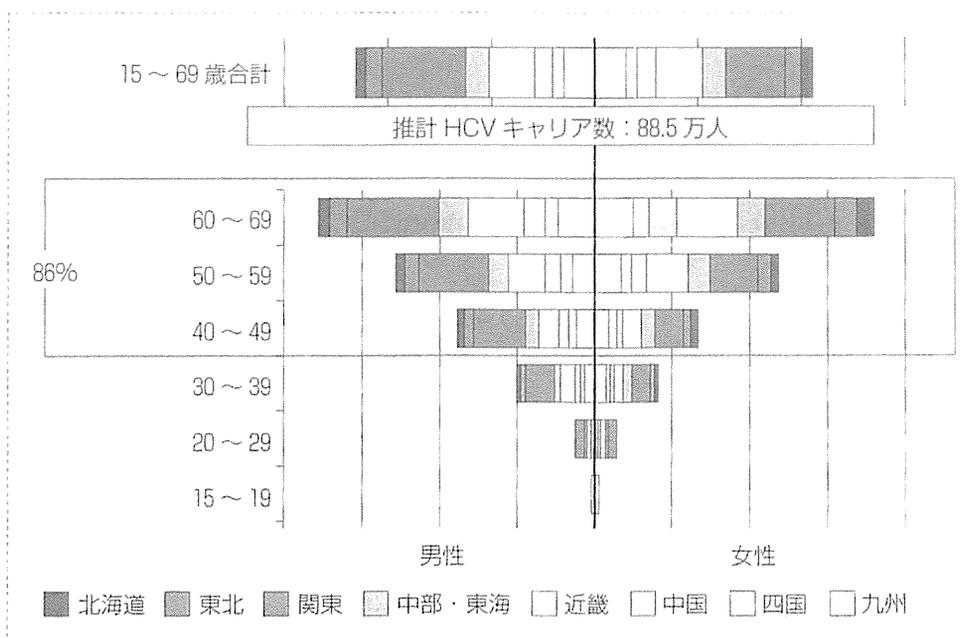
2000年以後の資料を用いた「感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」数の推計にあたっては、2002年から全国規模で実施された住民検診の肝炎ウイルス検査(節目検診受診者約620万人)の成績と2000年以後(図2)の初回供血者集団の成績をあわせて算出に用いられている。その結果、2005年時点15~74歳では50.2万人(45.9万~54.5万人)、全年齢集団では807,903人(95%CI:68.0万~97.4万人)と推定・算出されている(図4)。

「感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」数は2000年以後、1990年代と比較すると確実に減少していると推察されるが未だ相当数が感染を知らないままにいるものと考えられ、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勧めていくことが必要と考えられる。

### ④ 新たなC型肝炎ウイルス検査手順

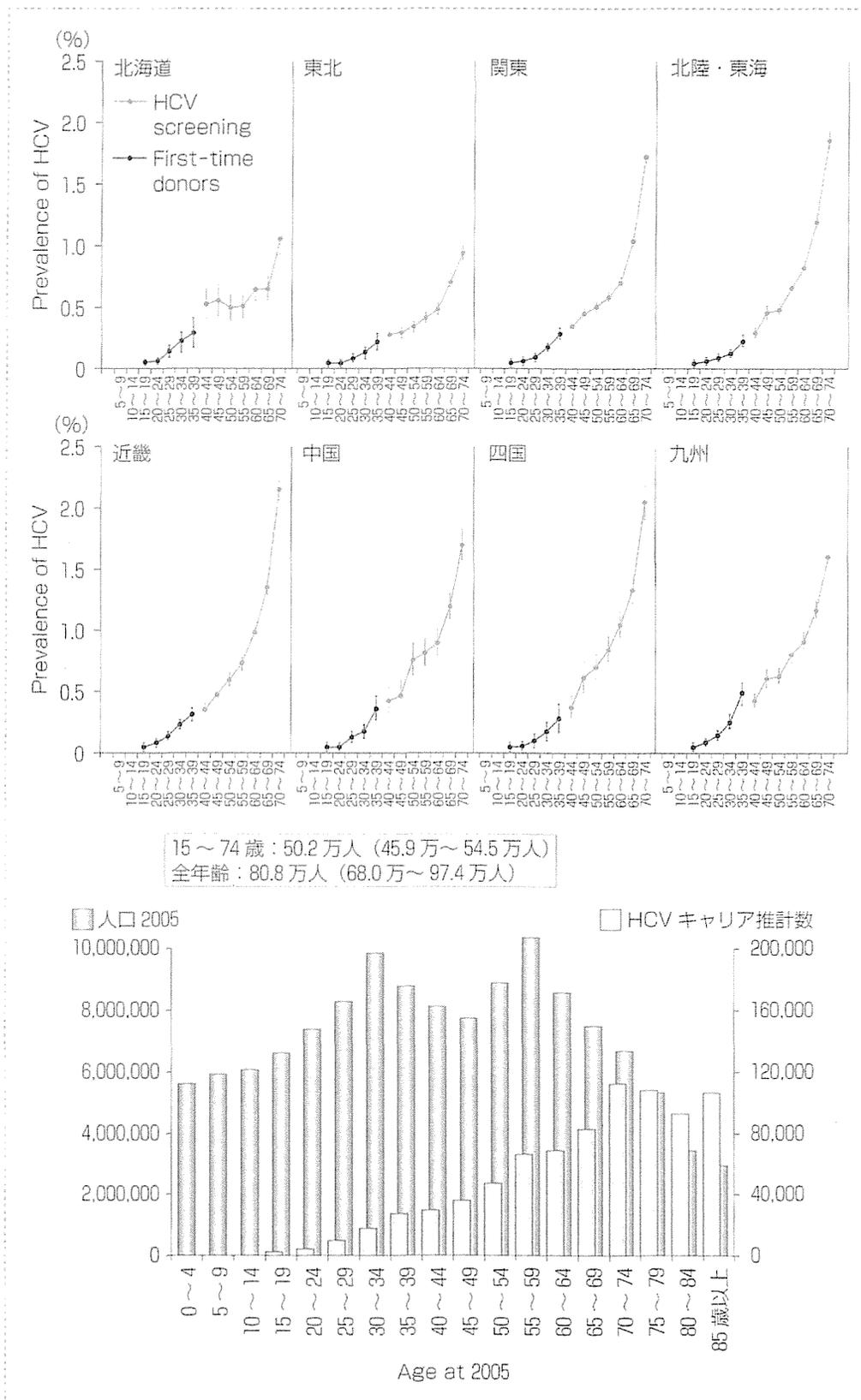
健康増進事業(住民検診)や特定感染症検査等事業(保健所)で行われるC型肝炎ウイル

図3 15歳~69歳における年齢階級・地域別にみた推計HCVキャリア数  
「感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」(2000年時点)



[Tanaka, J., et al.: Intervirology 47: 32-40, 2004<sup>2)</sup>]

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  
(初回供血者 N=約 380 万人・節目検診受診者 N=約 620 万人, 2005 年時点)



[Tanaka, J., et al. : Intervirology 54 : 185-195, 2011<sup>3)</sup> より改変]

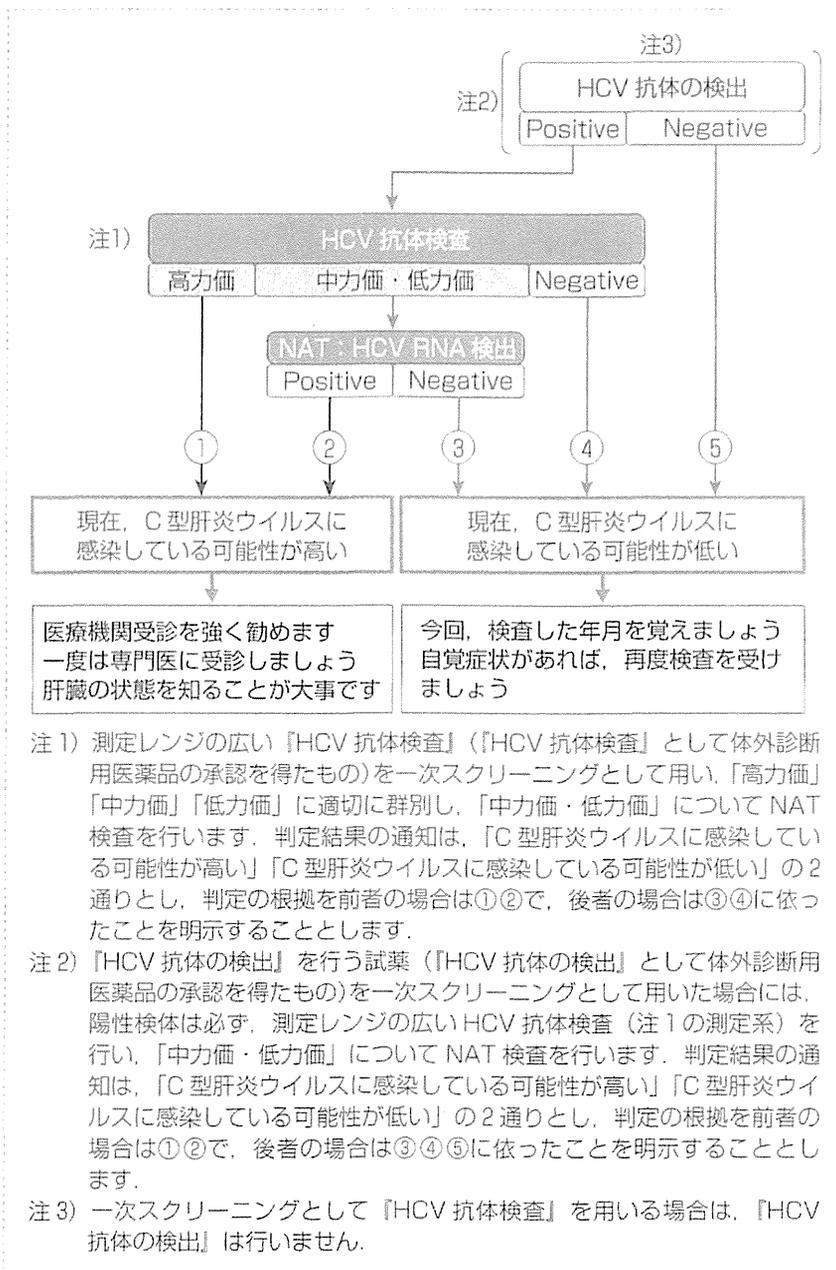
ス検査の手順は2013年4月から改訂された<sup>5)</sup> (図5)。取扱説明書に【HCV抗体検査】の記載がある試薬により抗体高力価と判定された場合には、これまでどおり「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定される。また、抗体が中・低力価であるがNAT（核酸増幅検査）によりHCV RNAが検出された場合にも同様に判定される。これまでのHCV抗原

検査が省略され、より簡便な手順となっている。

また、これまで公費負担による検査では用いることができなかった【HCV抗体の検出】試薬を用いて「陽性」と判定された場合には、【HCV抗体検査】により抗体の多寡を分類し、同様にC型肝炎ウイルスに感染しているかどうかを判定することになっている。

HCV抗体の測定を2回行う手順になるが、1

図5 新たなC型肝炎ウイルス検査手順 2013.4～【新】厚生労働省



〔「健康増進事業」「特定感染症検査等事業」肝炎ウイルス検査実施要領〕

件当りの費用はほぼ変わらないことが 10,000 検体を用いた prospective study により報告されている。集団を対象としてリスクを有する人を 1 回の検診で確実に拾い上げる肝炎ウイルス検査と、HCV 患者の治療効果や経過観察を目的とした肝炎ウイルス検査の違いを理解したうえで、適切に公費負担による肝炎ウイルス検査が普及することが望まれる。

## II HCV 持続感染者(HCV キャリア)の全体数の把握について

肝炎ウイルス持続感染者数の全体把握には、社会における存在状態別の把握が必要となる。前項に示した HCV キャリア数は、初回供血者集団あるいは肝炎ウイルス検査受検者集団から算出されたものであるため、「① 感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」の推定数に相当すると考えられる。社会における存在状態別のキャリアには、「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 受診に至っていない、あるいは継続受診に至っていない

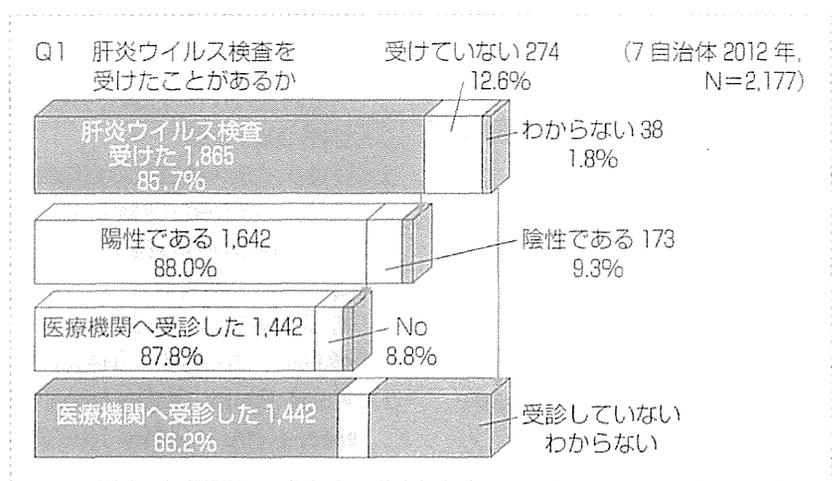
キャリア」「④ 新規感染によるキャリア」などが考えられ、この 4 分類によるキャリア全体の把握についてさまざまなアプローチで検討<sup>6)</sup>が行われている。

公費補助による肝炎ウイルス検査により感染が判明した集団がどのくらい治療に至っているのか（医療機関受診・継続率、治療導入率）を把握すること、すなわち「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」数を把握することは、肝炎ウイルス検査の推進と同時に重要な課題である。

厚生労働省疫学研究班では、その把握に先立ち、肝炎ウイルス検査後のキャリアの動向を把握する目的で、7 自治体（107 市区町村：約 6,000 人）が実施した調査の解析を行った<sup>7)</sup>（図 6）。

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「陰性」と間違えて認識していたのは 9.3% であることが明らかとなった。検査で陽性と判定された 2,177 人のうち医療機関への受診は 2/3、推定される医療機関受診率は 66.2% と低率となった。さらに、陽性と判定されたが医療

図 6 公的補助による肝炎ウイルス検査を受けた後の動向調査（検査で陽性と判定された 2,177 人）



[厚生労働省：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報告（研究代表者 田中純子）より]

機関を受診しなかった理由では、「必要がないと思う」31.7%、「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%など、医療機関受診の必要性や検査陽性の重要性、また医療機関のアクセスの問題などがあげられている。

肝炎ウイルス検査は受検率を推進すると同時に、検査を受けた人への通知、検査陽性の人への受診勧奨のための具体的な情報提供を含む通知の方法にさらに改良が必要であることが示唆されている。

## おわりに

わが国では、感染を知らないまま潜在するキャリア数は、検査の推進等の効果およびコホート効果により1990年代と比較すると減少傾向にあると推察される。しかし、治療に至っていないキャリア数は増加している可能性が示唆される。

これまでの疫学調査および数理疫学的研究から、献血などを機に発見された自覚症状のないHCVキャリアはその半数が慢性肝炎に進展していること、抗ウイルス療法などの治療介入をしない場合(natural course)には、肝硬変からの肝癌移行率は年率7.3%(男性、50歳)にのぼることなどが明らかとなっている。

現在、治療薬の進歩と遺伝子研究を組み合わせた適切な、かつ効果的な治療が可能な時代に突入しようとしている。次々開発される治療効果の高い抗ウイルス薬の導入を見据えると、肝炎ウイルス検査の推進と同時に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、抗ウイルス治療に対する医療費助成制度が整っている状況から見ると、手術前検査などの機会に行われている肝炎ウイルス検査の結果を受検者に適切に通知することも必要である。かかりつけ医と肝臓専門医、自治体との連携によりフォローアップシステムをはじめとした肝炎・肝癌

対策を推し進めることにより、国民の健康増進につながる結果をもたらすことが期待できる。

## 文 献

- 1) Mohd Hanafiah, Groeger, J., Flaxman, A.D., et al. : Global epidemiology of hepatitis C virus infection : New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence, *Hepatology* 57 : 1333-1342, 2013
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Watanabe, J., Matsumoto, C., Fujimura, K., et al. : Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia. Japanese experience. *Vox Sang.* 65 : 199-203, 1993
- 5) 田中純子, 小山富子 : 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」新たなC型肝炎ウイルス検査の手順について【検査手順の妥当性と、検査手順の見直しに関わる検討】報告書. 2012
- 6) 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
- 7) 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査(全国調査). 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 研究報告書. 2013

## 参考 URL (2014年4月現在)

- 1) World Health Organization : Hepatitis C (Fact sheet N164. Updated June 2013) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>

## 第II章

## HCV 感染疫学の現況

## 2 日本の HCV 感染の疫学 — 新規感染

*Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection (2)*

片山 恵子\* 田中 純子\*

## はじめに

世界保健機関 (World Health Organization: WHO) の推計では、世界全体での C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) の持続感染率 (キャリア率) は平均約 2%、持続感染者は約 1.5 億人、また、毎年 300 万~400 万人が HCV に新たに感染していると試算<sup>1)</sup>している。わが国では、経済発展、衛生環境の整備、医療の進歩などにより、社会全般における肝炎ウイルス感染の発生要因が徐々に減少し、現在、若い世代における肝炎ウイルスキャリア率は低い値を示すに至っており、日本の HCV 抗体陽性率は、1.5%未満の低い値を示している<sup>1)</sup>。

WHO は、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以前の輸血後肝炎のおもな原因は、HCV であったと報告<sup>2)</sup>しているが、とくに米国においてはその 90%

が HCV によるものであったと記述している。

わが国では 1960 年代半ばまで、全受血者の 50%以上に輸血後肝炎が発生していたが、閣議決定による売血制度から献血制度への切り替えが完了した 1968 年には輸血後肝炎発症率は 16.2%まで激減した (図 1)。その後、B 型肝炎ウイルスの発見などに伴う各種スクリーニング検査の導入に続き、世界に先駆けて導入された HCV 抗体検査 (第一世代)、第二世代の HCV 抗体検査への切り替え、さらに 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、輸血後肝炎発症率はきわめて低率となった。とくに輸血に伴う HCV 感染はほぼ駆逐されたといえる状況となっている<sup>2)</sup>、<sup>3)</sup>。

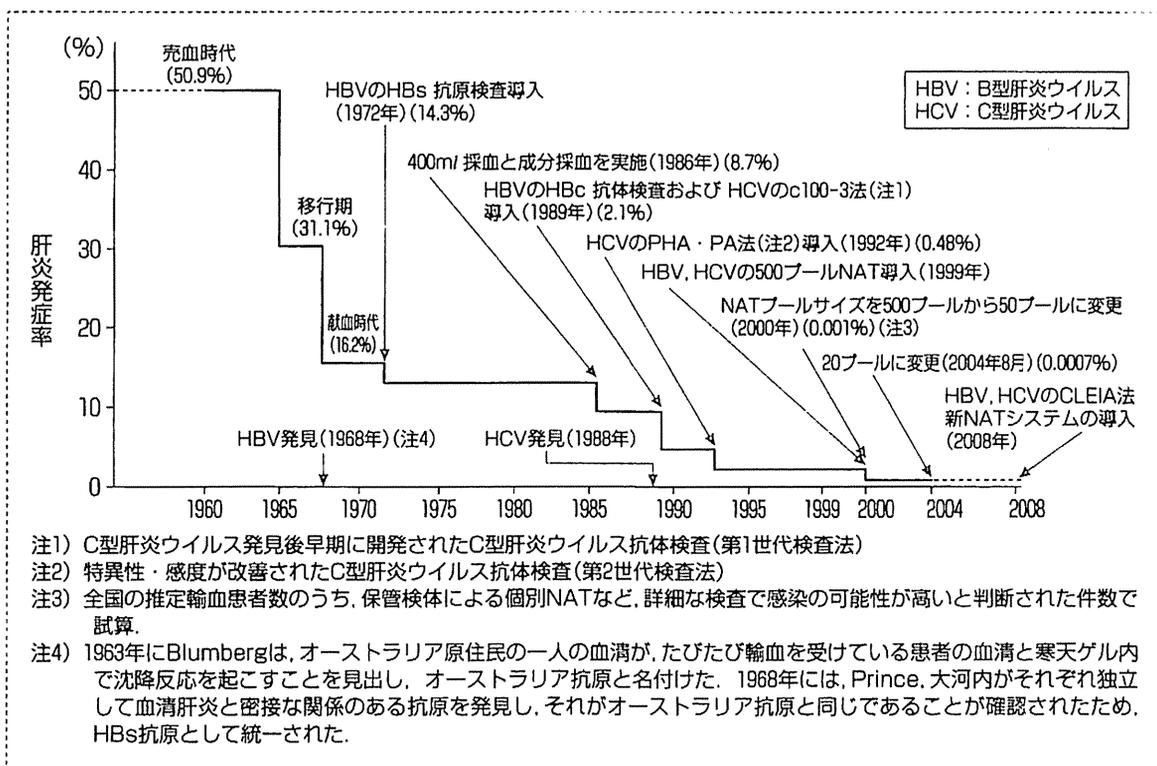
本稿では、輸血以外の感染経路による HCV 新規感染についてこれまで得られた疫学的調査結果を示したい。

**Key words**: HCV 感染新規発症率、輸血後肝炎発症率、供血者集団、血液透析患者集団、サーベイランス報告

Keiko Katayama/Junko Tanaka

\*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 広島市南区霞 1-2-3)

図1 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〕

## I HCVの母子感染について

輸血以外の感染経路を大きく分けると水平感染と垂直感染(母子感染)がある。

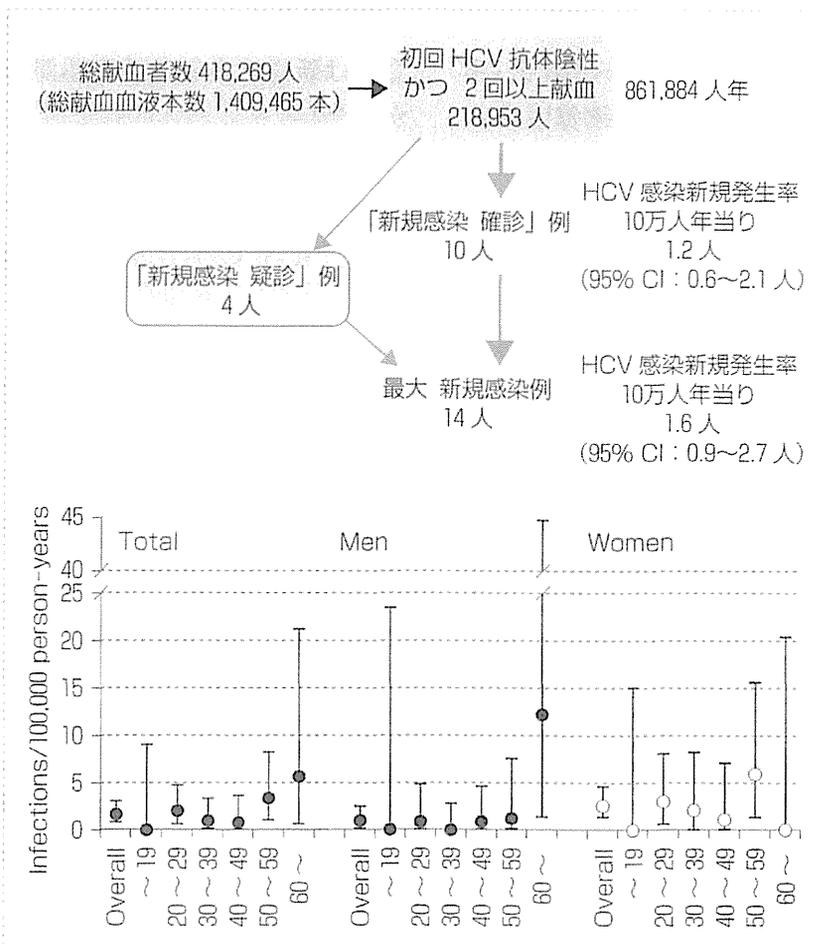
HCVの母子感染に関する1990年代の調査から報告された新規発生率は2~10%<sup>3),4)</sup>と幅が大きく、調査地域や対象妊婦の背景因子の相異などにより異なることが明らかとなっている。感染成立には、分娩方法や児の免疫能、出産時の母体のHCV RNA量などが関与していることが示唆されるが、HIVとの重複感染がまれであるわが国のHCV母子感染率はきわめて低率と考えられている。

## II 供血者集団における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1994年6月から2004年4月までの供血者418,269人(総献血本数1,409,465本)を対象として行ったHCV感染の新規発生に関する前向き調査<sup>5)</sup>成績を図2、表に示す。

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、輸血用血液と血漿分画製剤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、一般的にわが国で献血を行う動機は、自身が健康であることに加えボランティア精神がその動機としてあげられ、このような集団におけるHCV感染のリスクを算出している。

図 2 献血者集団における HCV 新規感染率  
(広島県赤十字血液センター 1994.6~2004.4)



[Tanaka, J., et al. : Intervirology 51 : 33-41, 2008<sup>5)</sup> より引用]

表 HCV 感染の新規発生率 (1988~2004 年)

	対象者	新規感染例	観察人年	HCV 感染の新規発生率 (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)
	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	59*	1,095,668	5.4/10 万人年 (4.1~7.0/10 万人年)
			* 抗体陽転		
定期健康診断 受診者 (広島)	1992~1995	3,079	0	5,786	0/1,000 人年 (0~0.6/1,000 人年)
障害者・老人福祉 施設入所者 (静岡)	1988~1992	678	0	2,712	0/1,000 人年 (0~1.3/1,000 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)

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例、HCV感染新規発生率は10万人年当り1.86人(95%CI:1.06~3.01人/10万人年)と推定された。1億人に換算すると1,000~3,000人程度の新規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)よりも高い傾向があった。また、50歳代女性の新規発生率は6.02人(95%CI:1.64~15.42人/10万人年)ともっとも高く、次いで20歳代女性は3.21人(95%CI:0.87~8.22人/10万人年)、30歳代女性が2.31人(95%CI:0.28~8.35人/10万人年)と女性において高い新規発生率を示す傾向が認められた。50歳代女性で新規発生率が高い傾向を示す理由は不明である。

1990年代前半に行われたHCV抗体陽性率で観察している大阪の供血者集団を対象とした調査<sup>6)</sup>では、広島と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感染の新規発生率の多寡には相違がある可能性が示唆されている。

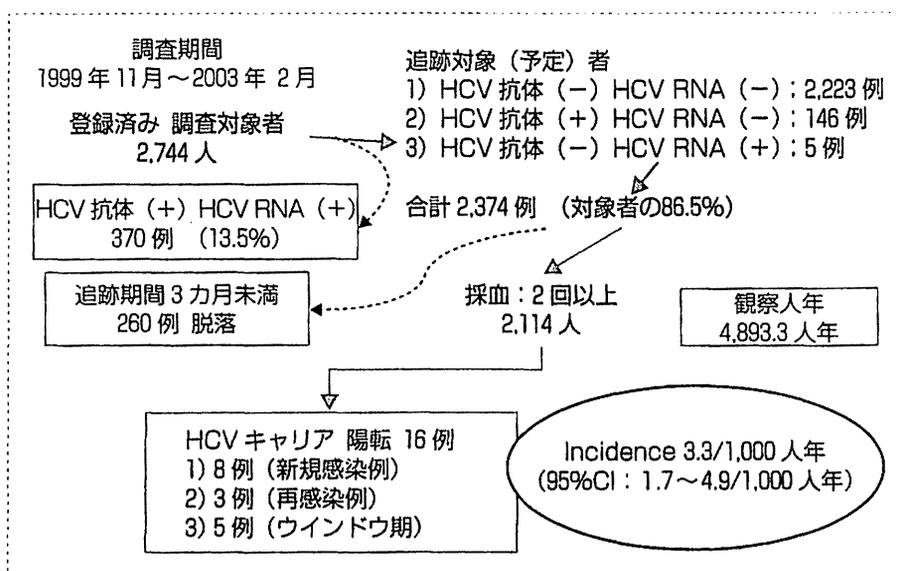
また、1990年代に職域での定期健康診断受診者集団を対象とした調査および障害者・老人福祉施設入所者集団を対象とした血清疫学的調査では新規感染者は観察期間内に見出されなかった<sup>7)</sup>。

### Ⅲ 血液透析患者集団におけるHCV感染の新規発生率

一方、観血的治療を頻回に実施する血液透析患者を対象とした血液透析医療機関での多施設前向き調査<sup>8)</sup>を行った成績を図3、表に示す。対象集団のHCVキャリア率は13.5%と高い値を示している。3カ月以上の観察が可能で複数回の観察があった解析対象2,114人のうち、HCV感染の新規発生数は16例、1,000人年当り3.3人(95%CI:1.7~4.9人/1,000人年)と推計された。

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のある集団などにおける新規発生リスクは供血者集団と比較して10<sup>2</sup>倍程度高いことが示されている。

図3 血液透析患者集団におけるHCV感染新規発生率  
9透析施設：広島(登録期間9カ月)



[Kumagai, J., et al. : J. Med. Virol. 76 : 498-502, 2005<sup>8)</sup> より引用]