

図1-2-4(1) Markovモデルによる各病態への累積罹患率（抗ウイルス治療介入のない場合）

〔Tanaka J, et al : J Med Virol 2003 ; 70 : 378-386<sup>10)</sup> より引用〕

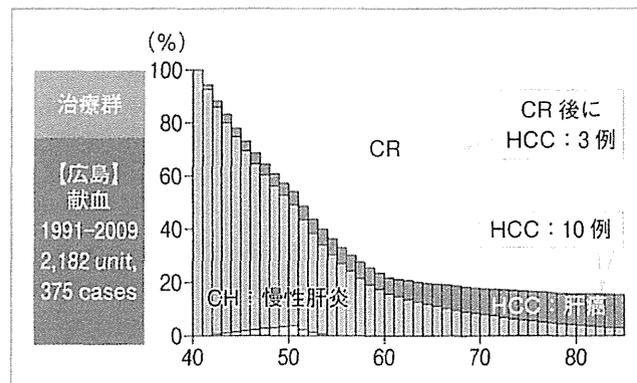


図1-2-4(2) 献血を契機に見つかったHCVキャリアの病態推移：Markovモデルによる数理疫学的推定【男性】

〔厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業「急性肝炎を含む肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」班〕

ライドすることにより、全体でのHCVキャリア率が低下している。

これからの肝炎・肝癌対策としては、ウイルス排除率の高い抗ウイルス薬の導入に向けてHCVキャリアを適切な治療へ導入するための肝炎ウイルス検査の推進と、治療に至っていないキャリアへの対策が大事である。同時に、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み

ると、手術前検査等さまざまな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し、陽性と判定されている場合には、一度は肝臓専門医を紹介することが必要であると考えられる。

わが国では、肝炎対策基本法を基にしたさまざまな肝炎・肝癌対策が、国民の健康増進につながるところまでできているといえる。

文 献

1) Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, et al : new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 2013 ; 57 : 1333-1342

- 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* 2004 ; 47 : 32-40
- 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* 2011 ; 54 : 185-195
- 4) 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
- 5) Tani Y, Aso H, Matsukura H, et al : JRC NAT Screening Research Group : Significant background rates of HBV and HCV infections in patients and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan : a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections. *Vox Sang* 2012 ; 102 : 285-293
- 6) Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, et al : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 2008 ; 51 : 33-41
- 7) 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* 2005 ; 76 : 498-502
- 8) Moriya T, Sasaki F, Mizui M, et al : Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants : its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother* 1995 ; 49 : 59-64
- 9) 白木和夫 : HCV 母子感染に関する研究. 厚生省非 A 非 B 型肝炎研究班, 平成 7 年度報告書. 1995, 33-36
- 10) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, et al : Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol* 2003 ; 70 : 378-386

参考 URL (2014 年 5 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>)
- 2) 平成 23 年 (2011) 人口動態統計 (確定数) の概況. 厚生労働省 統計情報・白書. 厚生労働省 HP : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei1/>
- 3) World Health Organization : Hepatitis C. (Global Alert and Response, 2002). Geneva, Switzerland : World Health Organization ; 2002. (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>).

# 疫学的視点からみた肝炎対策 —肝炎の地域連携，公費助成制 度—

- ◎肝炎ウイルス検査
- ◎肝炎治療費助成制度
- ◎肝炎ウイルスキャリア数

Author たなか純子 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

## Headline

1. わが国では、2010年に「肝炎対策基本法」を施行し、肝炎ウイルス検査の推進と肝疾患診療ネットワークの構築、新規治療法の開発および医療費助成制度事業等を積極的に実施している。
2. 肝がん死亡および40歳以上の肝炎ウイルス持続感染者（キャリア）率は地域ごとに異なっており、地域の特性を背景とした肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルスキャリア対策が重要である。
3. 1990年代後半から肝炎ウイルス検診をすすめ、「感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」は減少した。しかし、2005年時点では15～69歳の年齢に限ると100万人がいまだ検査を受けることなく感染を知らないままでいると推定されており、肝炎ウイルス検査を受けるように国民に勧めることが重要である。
4. 肝炎ウイルス検査を受けた人には、検査の記録カードなどを用いて受検したことを覚えてもらう仕組みが大事である。
5. 肝炎ウイルス検査で「陽性」と判明した受検者が継続的に医療機関を受診し、医療費助成制度を活用して適切な治療を受けられるよう、自治体と肝疾患診療連携拠点病院、肝臓専門医およびかかりつけ医の連携である「肝疾患診療支援ネットワーク」が重要な役割を担っている。

## はじめに

WHO（世界保健機関）の推計<sup>1)</sup>によると、C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus:HCV）のHCV持続感染者（HCVキャリア）は世界で1.5億人存在し、HCVの持続感染に起因した肝疾患（慢性活動性肝炎、肝硬変や肝がん）による死亡は、毎年約35万人にのぼる。一方、B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus:HBV）の感染者は20億人、そのうちのHBV持続感染者（HBVキャリア）は2.4億人であり、HBVの持続感染に起因した肝疾患（慢性活動性肝炎、肝硬変や肝がん）による死亡は、毎年約78万人にのぼると報告されている<sup>2)</sup>。WHOは、世界レベルで肝炎ウイルス感染対策に取り組むべく、2011年にオーストラリア抗原（のちのHBs抗原）を発見したBaruch S. Blum-

berg（1976年ノーベル生理学・医学賞）の生誕日（7月28日）を「世界肝炎デー」と定め、肝炎ウイルス検査の受検勧奨、肝炎予防対策、新規治療の研究の推進、患者や感染者に対する差別や偏見の解消を進めている。

わが国では、世界に先駆けて「肝炎対策基本法」を2010年に施行して以後、肝炎ウイルス検査の推進と肝疾患診療ネットワークの構築、新規治療法の開発や医療費助成制度事業などを積極的に実施している。また、5月の第4週に行ってきた「肝臓週間」を2012年からは7月28日を中心とした「日本肝炎デー」週間に変更し、WHOの活動と連携して肝炎の啓発・広報に努めている。

本稿では、これまでの疫学的調査成績に基づいてわが国で実施されている肝炎・肝がん対策の現況と課題、肝炎の地域連携、公費助

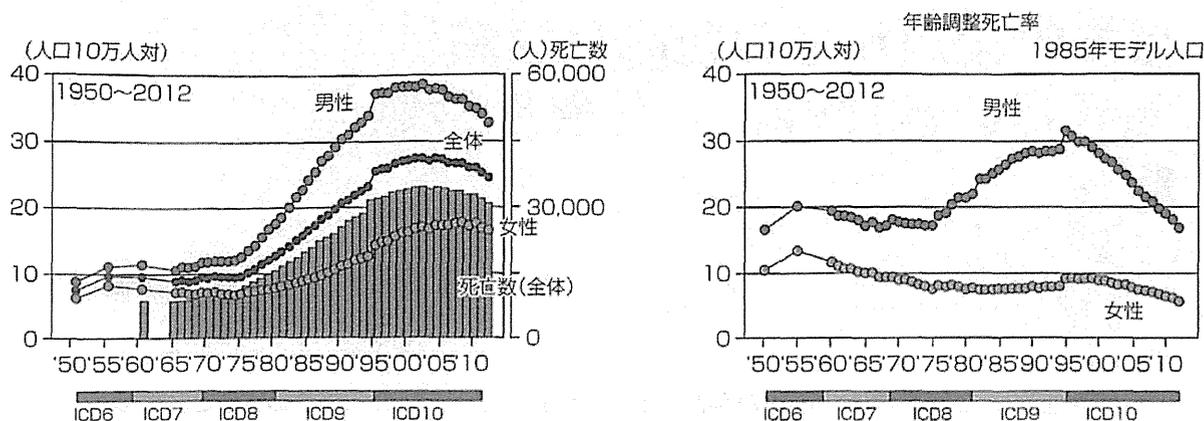


図1 わが国における肝がんによる死亡の推移 (文献3)より

成制度について紹介する。

### 日本の肝炎・肝がん対策推進の背景

わが国の死因の第一位(28.7%)を占めている悪性新生物による死亡は2012年時点で360,963人(人口10万対286.6)であるが、そのうち、「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡は30,690人(男性20,060人、女性10,630人)であり、臓器別死亡数の上位(男性:4番目、女性:6番目)に位置している。肝がん死亡率は1970年代から急増し2002年にピークを示したが、現在はやや減少傾向となっている(図1)<sup>3)</sup>。

都道府県別の肝がん死亡(人口10万人対)の順位を算出すると、2012年は佐賀県(人口10万人対39.4)、和歌山県(36.8)、愛媛県(36.4)が上位3位であったが、1993年から2012年までの上位10位県の約4分の3は中国・四国・九州地域に位置する県が占め、肝がん死亡率には地域に特徴があることがわかる。

2002~2006年度に実施された肝炎ウイルス検診の節目検診受診者約600万人の肝炎ウイルス検査結果からみた40歳以上のHBVキャリア率、HCVキャリア率の平均値を都道府県別に上位から示す(図2)。肝がん死亡率が1993年以後一貫して1位を示している佐賀

県では、40歳以上のHCVキャリア率は全国1位、同HBVキャリア率は6位である一方、広島県ではそれぞれ同17位、13位、沖縄県では47位、1位と都道府県ごとにキャリア率の多寡が特徴的に異なることがわかる。肝がん死亡および40歳以上の肝炎ウイルスキャリア率は都道府県ごとに異なるという背景のもとに、地域毎の対策を構築することが重要である。

### 肝炎ウイルス持続感染者(キャリア数)の全体数の把握—肝炎ウイルス検査の推進—

肝炎ウイルスキャリアがどのくらい存在するかを知るには、社会における存在状態別の把握が対策を立てる上でも合理的と考えられる(図3)。これまでに著者らは初回供血者集団および節目検診受診者集団の成績から「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」に相当するキャリア数を算出してきた<sup>4)</sup>。

一般集団におけるHCVおよびHBVの感染状況は、日本赤十字社の協力により、全国で統一された試薬と診断基準により判定を行っている日本赤十字社血液センターにおける3,748,422人の初回供血者集団(2001~2006年)の資料をもとに、厚生労働省肝炎疫学研

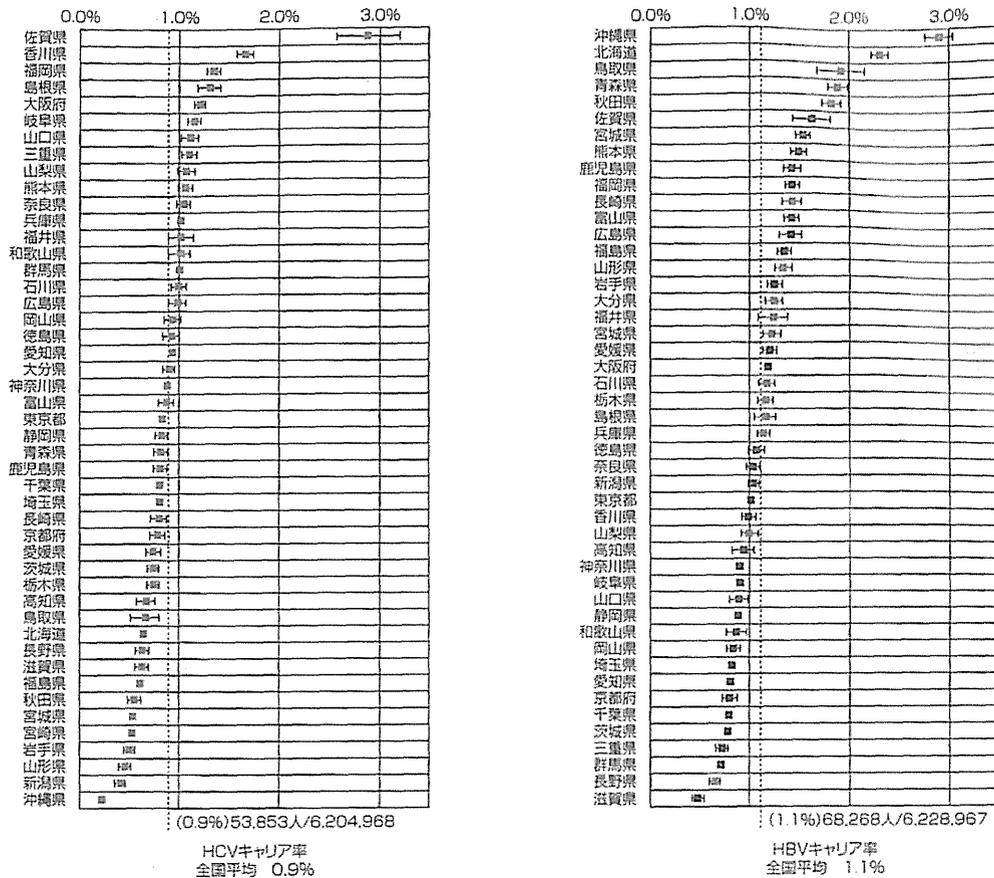
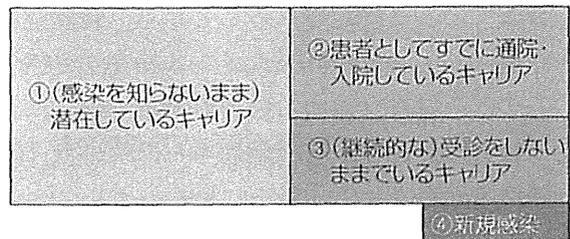


図2 節目検診受診者における都道府県別に見たHCV・HBVキャリア率  
 節目検診受診者(40歳~74歳) 2002~2006年  
 (厚生労働省肝炎疫学研究班)

究班がHCV抗体陽性率とHBs抗原陽性率(HBVキャリア率)を算出し検討を行ってきた。HCV抗体陽性率は全体平均では0.26%であるが、高年齢層では2%を超え、また若年層では極めて低い値を示していた。HBVキャリア率は全体平均では0.31%であったが、団塊の世代では1%を超える高い値を示していた(図4)。これらの成績と節目検診受診者集団の8地域別年齢階級別キャリア率の成績を用いて、2005年時点の15~69歳に限った集団におけるキャリア数の推定を行ったところ、HCVキャリア数は39.9万人、HBVキャリア数は50.7万人、計約90万人となった。この推計に用いたキャリア率は献血や検診により初めて感染が判明した者の割合であることから、推定したキャリア数は「①感染を知らな



①②③④分類の実態把握、実態に即した対策が効果的  
 図3 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態4分類

(肝炎等克服政策研究事業「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班」)

いまま社会に潜在しているキャリア」数に相当すると考えられる。一方、1990年代(1995~2000年)の資料を用いて同様の方法で推定したキャリア数は、2000年時点15~69歳に限った集団でHCVキャリア88.5万人、

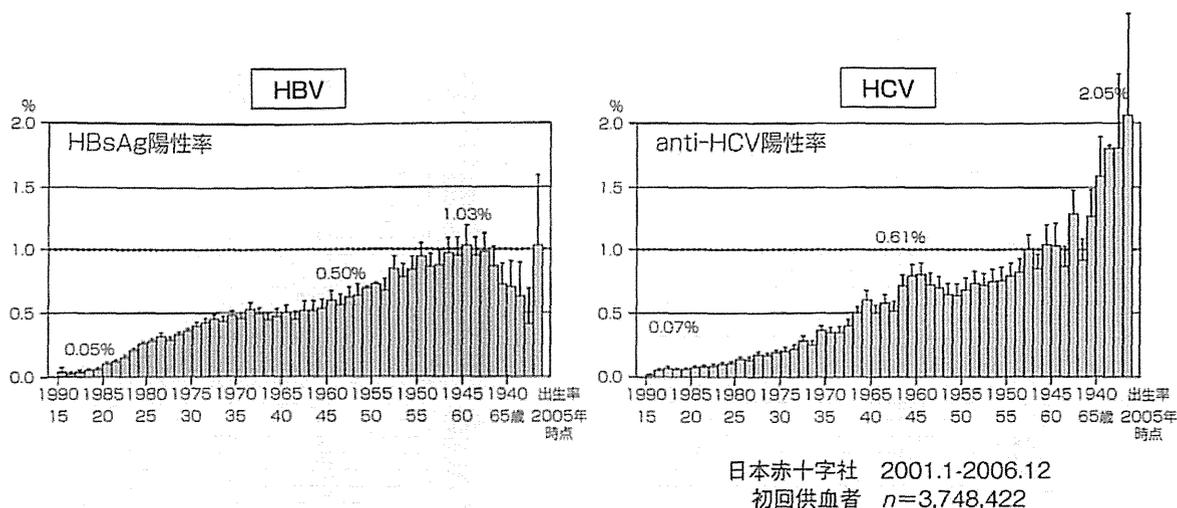


図4 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBs抗原陽性率とHCV抗体陽性率（2000年以後）（文献4）より改変）

HBVキャリア96.8万人の計約185万人と推定<sup>5)</sup>されており、ほぼ同年齢では2005年時点（約90万人）には減少したことがわかる。1990年代後半から、種々の施策や広報、知識の普及などにより、肝炎ウイルス検査受検の機会が増え、「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」が減少していると推察された。しかし、2005年時点にはいまだ約100万人が検査を受けることなく感染を知らないままであると推定されることから、自覚症状がなくても一度は肝炎ウイルス検査を受検することを国民に勧めることが大事である。

社会における存在状態別キャリアには「①感染を知らないまま社会に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」が考えられ、この4分類によるキャリアの実態の把握が様々なアプローチで行われているところである。

**肝炎ウイルス検査後の動向について—受診勧奨の必要性—**

肝炎・肝がん対策の取り組みの一つとして、肝炎ウイルスキャリアがどのくらい社会

に存在するのかを把握すること、また、「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」に対しての検査の推進が重要であることを示した。しかし、検査を受けて陽性と判定された以後の医療機関受診率や継続受診率および治療導入率を把握することは、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」数を把握することになる。

厚生労働省の疫学研究班では、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市町村）が行った肝炎ウイルス検査を受検した住民5,944人を対象とした無記名自記式調査の集計と解析を行った<sup>6)</sup>。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者」は14.3%、受検したことは覚えているが結果通知が「陰性」であると間違って認識していたのは9.3%にのぼった。したがって、検査で「陽性」と判定されその通知を受け取った場合の医療機関受診率は66.2%と低率となることが明らかとなった。つまり、陽性判定の通知を受け取っても、その3分の1は医療機関を受診していないことになる。また、医療機関を受診しなかった理由（複数回答）は、「必要

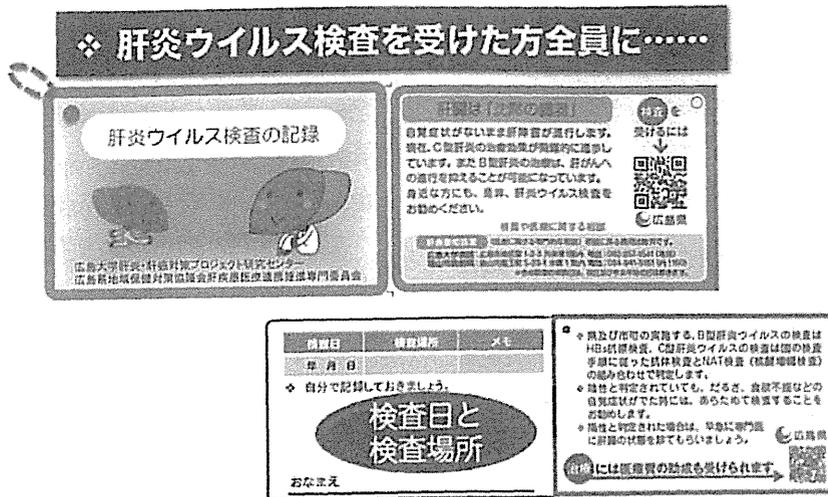


図5 「肝炎ウイルス検査の記録」カードと検査結果補助説明用下敷き  
(肝炎等克服政策研究事業 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究班作成)

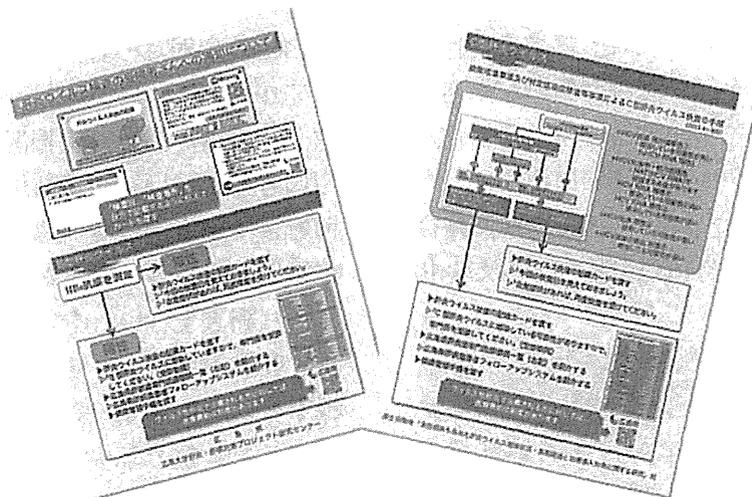


図6 「肝炎ウイルス検査の記録」カードと検査結果補助説明用下敷き  
(肝炎等克服政策研究事業 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究班作成)

がないと思う」31.7%が3割を占め、「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%が1割強存在した。

これらのことから、「陽性」判定を通知する際には、医療機関受診の必要性和受療勧奨のための具体的な情報提供をすることが重要であることが示唆された。そこで、疫学研究班<sup>7)</sup>では広島県をパイロット地区として、肝炎ウイルス検査を受けた人全員に、検査結果を伝える際にカード(「肝炎ウイルス検査の記

録」:検査日を記録)を配布し、受検したことを忘れない取り組みを開始した(図5)。また、肝臓専門医以外の医師や保健所担当者が、カードを渡す際に参考にするための検査結果補助説明用下敷きを配布する取り組みを併せて開始している。検査受検者がその結果に応じた適切な行動をとるための試みである(図6)。肝炎対策基本法に基づいて告示された「肝炎対策基本指針」において、国は、「手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果の

通知について、受検者に適切に説明を行うよう」医療機関に要請している。様々なツール等を用いて、検査で「陽性」と判明した受検者が、医療費助成制度を活用し、適切な治療を受けられるしくみの構築が急務である。

### 地域診療ネットワーク構築の取り組みとその工夫—肝疾患患者フォローアップシステムについて—

肝炎ウイルス検査により「陽性」と判定された受検者が継続的に医療機関を受診し、適切な治療を受けるためには、自治体と肝疾患診療連携拠点病院、肝臓専門医およびかかりつけ医の連携「肝疾患診療支援ネットワーク」が必要である。このネットワークの中心となる「肝疾患診療連携拠点病院」は各自治体の実情に併せて1あるいは複数の施設が指定されており、連携の運用や取り組みは自治体ごとに異なっているが、国立国際医療研究センター肝炎情報センターでは、拠点病院医療従事者研修等による肝炎治療や検査の均てん化に努めている。

前項に示した現状課題に対しては、「肝炎患者等が個々の病態に応じた適切な肝炎医療を受けられるよう、肝炎ウイルス検査後のフォローアップや受診勧奨等の支援を地域や職域において中心となって進める人材の育成を推進する」(肝炎対策の推進に関する基本的な指針) ことも肝炎医療を提供する体制を整備する上で重要な点と言える。すなわち、県民への肝炎ウイルス検査受検勧奨や受療勧奨、肝炎ウイルスキャリアの健康相談に応じることのできる「地域肝炎治療コーディネーター」(「肝疾患コーディネーター」や「肝炎コーディネーター」など、自治体により呼称は異なる)の育成である。2014年7月時点の厚労省の調査では、コーディネーター養成研修会を開催しているのは47都道府県のうち30に留まり、また研修会の内容も自治体ごと

に異なっている。数日にわたる研修会と認定試験を課した上で、県知事等からの修了証を交付し、さらに知識および情報の更新のため毎年追加研修を行っている県はまだ少ないが、全自治体での均てん化が期待される。

また、肝炎ウイルス検査後のフォローアップについては、2014年度から重症化防止のための予算措置が取られたこともあり、今後さらに自治体での取り組みが進むことが期待される。石川県、佐賀県、広島県では登録制度を取り入れたフォローアップシステムを構築しており、それぞれ「肝疾患診療連携拠点病院」「大学寄付講座」「広島県」に登録データベースを置いている。

広島県の仕組みを簡単に図7に紹介する。県内在住で同意の得られた肝炎ウイルスキャリアが登録すると、年に一度、最新の治療成績、治療法、専門医療機関の情報、保健指導の内容等についての最新情報が提供される。同時に、肝炎治療費助成制度の利用状況や医療機関を受診しているかどうかの確認(フォロー)調査を行い、その結果を県と市町担当者、肝疾患専門医、かかりつけ医が共有・連携することにより、適切な保健指導や受療を勧めることができる仕組みとなっている。多くの県では、すでに専門医やかかりつけ医による適切なフォローが行われているのが現状と推察されるが、あらためてフォローアップ登録を行い医療機関受診率や治療導入率などの行政指標を明らかにしていくことは、公的助成による検査と治療による効果を評価することにつながると考えられる。

### 公費治療助成制度について

現在、次々に治療効果の高い抗ウイルス薬が開発・市販導入されているが、抗ウイルス薬を用いた治療には高額な医療費負担がかかる。

わが国では2008年よりB型肝炎・C型肝炎

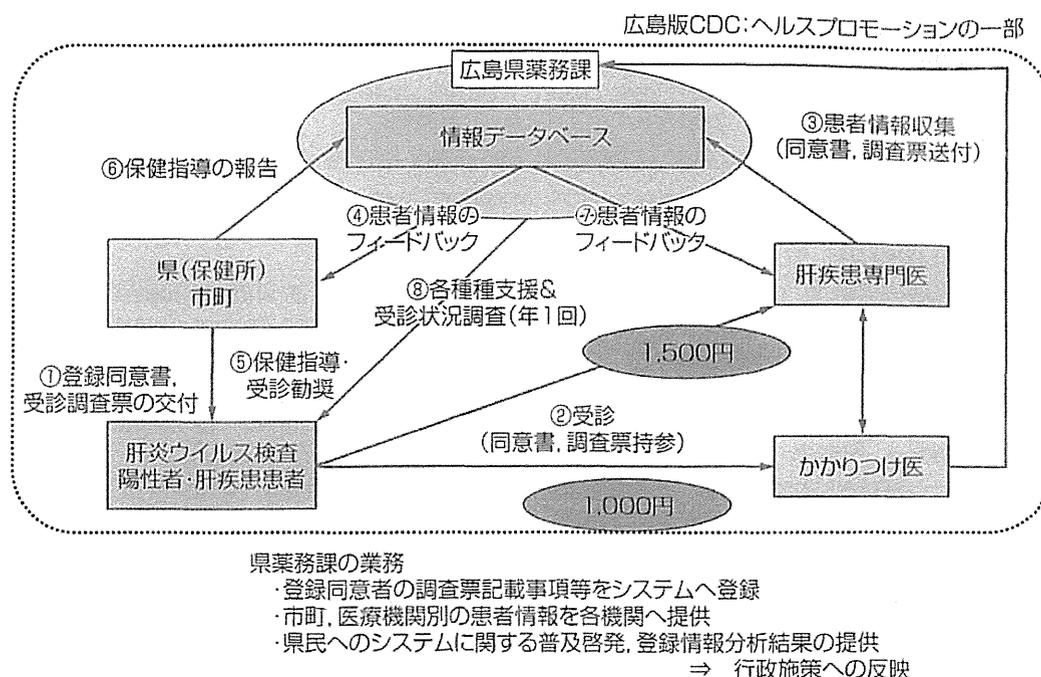


図7 広島県肝疾患患者フォローアップシステムの概要図

のインターフェロン (IFN) 治療に対する医療費助成が開始され, 以後, 助成期間の延長などの運用変更 (2009年), 自己負担限度額の引き下げとB型肝炎治療の核酸アナログ製剤が助成対象へ追加 (2010年), さらに, テラプレビルを含む三剤併用療法等の新たな治療法が助成対象に追加 (2011年) されてきた。

助成されるのは, 月ごとのIFN治療等にかかる保険診療の負担額から患者自己負担額の上限額を除いた全額である。患者自己負担額は世帯全員の市町民税の合算によって区分され, 2万円あるいは1万円のいずれかとなっている。指定医療機関に受診した上で, 住民票がある自治体に交付申請書等必要書類を提出・申請し, 自治体ごとに設置された認定審査会で審査後, 受給者証の発行を受けることができる。

2012年度治療受給者証交付実績<sup>8)</sup>は, 核酸アナログ製剤治療の新規は10,971件, 更新分は43,461件, C型・B型肝炎のIFN治療 (単独あるいはリバビリン併用) の初回治療は11,196件 (HCV), 1,244件 (HBV), 2回目治

療は1,070件 (HCV), 143件 (HBV) であった。また, テラプレビルを含む三剤併用療法には6,889件が交付された。なお, IFN治療は2008年から2012年に合計130,486件が交付されている。

## おわりに

わが国では「肝炎対策基本法」を基盤として, 肝炎ウイルス検査の推進, 肝疾患診療ネットワークの構築, 肝炎患者の経済的負担の軽減・受療推進のための医療費助成制度等の事業が積極的に進められてきた。肝炎ウイルス持続感染者の規模の把握や治療を含めたキャリア対策が実施され, 自治体ごとの特徴に合わせた肝疾患診療連携拠点病院, 専門医療機関, かかりつけ医および肝炎コーディネーターの連携の仕組みも整いつつある。

新薬の導入と併せて, 効果的な肝炎・肝がん対策を実施していくためにもフォローアップシステムの構築を含めた地域連携が重要であり, 医師会や行政, 大学, 病院のそれぞれの役割が期待されている。

- 文献
- 1) World Health Organization Fact Sheet. June 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>) (2014年10月閲覧)
  - 2) World Health Organization Fact Sheet. N0204, June 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>) (2014年10月閲覧)
  - 3) 厚生労働統計協会：平成24年人口動態統計上巻. 593, 2012
  - 4) Tanaka J, et al.: Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age-and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirolgy* 54:185-195, 2011
  - 5) Tanaka J, et al.: Sex-and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirolgy* 47:32-40, 2004
  - 6) 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：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. 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査の結果報告—2013年度版—. 平成25年度研究報告書 (研究代表者 田中純子), 197-202, 2014
  - 7) 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：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. 広島県における肝炎ウイルス検査・治療に関する啓発活動と効果の検証《広島県におけるフォローアップ事業, 検査後の通知の方策》— 平成25年度研究報告書 (研究代表者 田中純子), 173-202, 2014
  - 8) 厚生労働省：肝炎総合対策の推進. 肝炎治療（インターフェロン, 核酸アナログ製剤治療）に対する医療費の助成. ([http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09/080328\\_josei.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09/080328_josei.html)) (2014年10月閲覧)

著者連絡先 (〒734-8551) 広島県広島市南区霞1-2-3

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 田中純子

## 第Ⅱ章

## HCV 感染疫学の現況

## 3 輸血後肝炎の現在

*The Present of Transfusion-transmitted Hepatitis*

内田 茂治\* 星 友二\*

## はじめに

わが国の輸血用血液は1960年代半ばまで、そのほとんどが売血血液によりまかなわれており、その売血時代には輸血を受けた患者の約半数が輸血後肝炎を発症していたと報告されている<sup>1)</sup>。その後の献血制度への切り替えや新たな検査の導入により、輸血後肝炎の発生頻度は徐々に低下してきた。1981年1月から、その当時非A非B型肝炎（大部分がC型肝炎と考えられている）と呼ばれていた肝炎対策としてGPT (ALT) 検査が導入された。1989年12月にはB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) コア抗体 (HBc 抗体) 検査、C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus; HCV) 抗体検査が導入され、1999年10月にはHCV、HBVおよびヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) を対象とした核酸増幅検査 (nucleic acid amplification testing; NAT)

が導入された。NAT 導入当初は検体500本をプールして検査していたが、翌2000年2月から50本プールに、さらに2004年8月からは現在の20本プールへとプールサイズを縮小し、ウイルスの検出感度を向上させた。さらに、献血受付時の本人確認、問診の強化、最新の血清学検査機器の導入や、新鮮凍結血漿 (FFP) の貯留保管 (6カ月間) などにより輸血用血液の安全性は飛躍的に高められた (図)<sup>参考URL 1)</sup>。

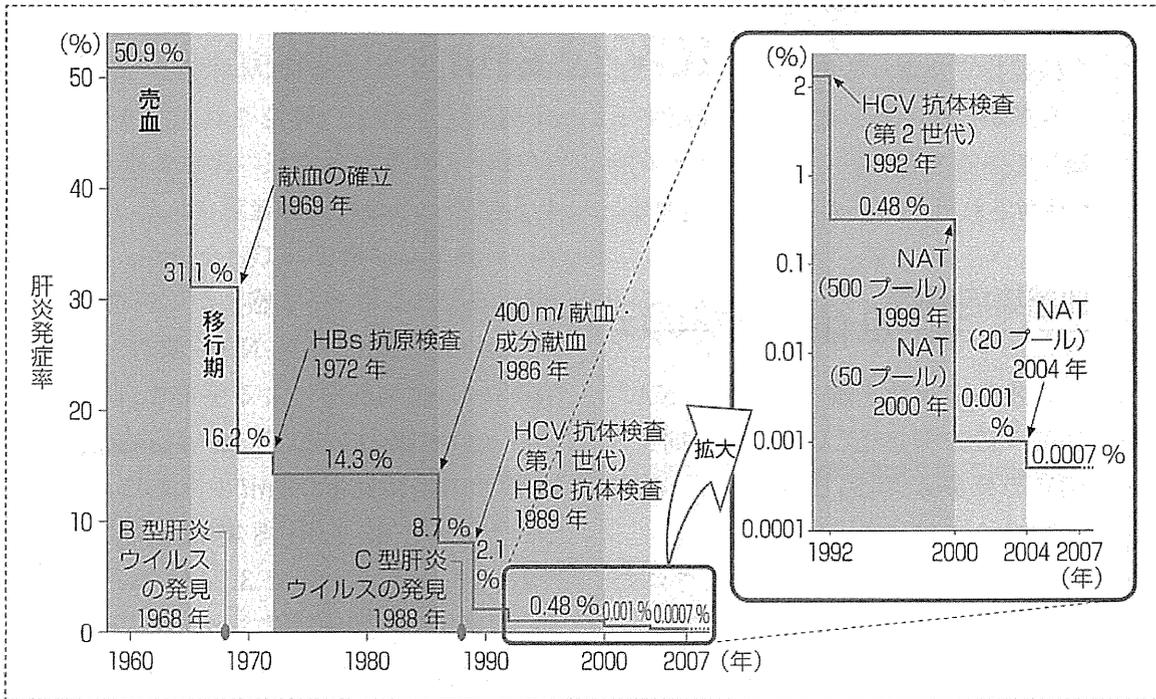
しかしながら、それ以降でも輸血による感染事例は年間10例ほど確認され、さらなる安全対策が求められていた。日本赤十字社では2012年8月より、それまで輸血用血液として使用していたHBc抗体低力価陽性血液の使用を止め、HBc抗体陰性の血液のみを供給している (HBs抗体200 mIU/ml以上を除く)。またNAT関連機器の更新時期となる2014年には、さらなる安全対策として現在20本プール検体で行っているNATを個別検体で行うことが計画されている。

**Key words** : 輸血後肝炎, NAT, ウィンドウ期, HBV 感染既往

Shigeharu Uchida / Yuuji Hoshi

\*日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所感染症解析部 (〒135-8521 東京都江東区辰巳2丁目1-67)

図 わが国における輸血後肝炎の推移



[輸血情報 0811-116, 参考 URL 1) より引用]

このように輸血用血液の安全性は着実に向上している。本稿では NAT 導入前後から現在に至るまでの、輸血後 HCV, HBV および HIV 感染について述べる。

### I 輸血感染症例数の把握

輸血感染症例数の実態を把握するためには、医療機関から輸血感染疑い例として報告のある自発報告の収集と、徹底した遡及調査の実施が不可欠である。遡及調査の実施手順等は「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」(厚生労働省医薬食品局)によって定められている。具体例としては、①過去の献血時の検査結果が「陰性」であった献血者が、次回の献血時に「陽性(陽転)」となった場合や、献血後に体調が悪くなって受診したところ、感染症と診断されて血液センターに連絡があった場合のように、献血者からの情報により輸血に使用された血液中に感染性病原体が含まれる可能性が判明する場合がある。過去の献血血液や体調悪化前の献

血血液が、感染してから検査で陽性となるまでのウィンドウ期に採血された可能性があるためである。②輸血を受けた患者の感染症マーカーが陽転して輸血感染が疑われた場合のように、医療機関(患者)からの自発報告を発端として、同一献血血液から製造されている他の製剤に対する遡及調査が開始される場合もある。

いずれの場合も保管検体\*や貯留保管中の FFP を用いて個別 NAT でウイルスの検出が行われ、ウイルスが陽性の場合はもちろん、陰性の場合も詳細な情報が医療機関に伝えられ、当該血液の輸血を受けた患者の観察を依頼している。

また、従来は重篤例のみを対象としていたが、2012年1月からは自発報告例の被疑薬製剤がすべて NAT 陰性であった場合でも、献血

\*保管検体：日本赤十字社では1996年9月からすべての献血血液の一部を冷凍保存し、非溶血性副作用や感染症症例の因果関係を確認するために使用している(11年間保存)。

者の追跡（その後の献血や採血協力依頼）をして当該被疑薬製剤がウインドウ期に採血されたかどうかを検証している。輸血に使用された血液からウイルスが検出され、患者の感染症マーカーが陽転している場合には、双方のウイルスの相同性が検討され因果関係の有無を特定する。

## II 輸血感染症例数

輸血による感染症例数を表1に示す。NAT導入前の1997～1999年はHCV感染が年間に5～7例、HBVの感染が約20例でHIV-1の感染も1～2例認められていた。

すべての輸血用血液にNATが導入された2000～2002年は、HBV感染が年間に5～8例でHCVやHIVの感染は確認されなかった。ところが2003年に献血者の陽転による遡及調査でHIV感染が確認され、翌2004年には徹底した遡及調査の実施を国から求められた。この遡及調査では抗原や抗体検査の非特異反応や抗

体価の変動による陽転化も含まれており、不要な作業も多かった半面、NAT導入以降感染が確認されなかったHCV感染が2005年から3年連続で1例ずつ確認された。また、2010年には1人の献血者由来の赤血球製剤とFFPで2人の患者への感染も確認された（採血は2006年）。表1には含まれていないが、2013年にも遡及調査によるHCV感染が1例確認されている。本例は20プールNAT陰性・個別NAT陽性の赤血球製剤による感染で（採血は2009年）、2008年のNAT試薬・機器更新（検査に使用する検体量を0.2mlから0.85mlへと4.25倍増量し、95%平均実行感度がHCVで12.4IU/ml、HBVで3.2IU/ml、HIV-1で41.8IU/mlと高感度化され、HIV-1のグループMとHIV-2の検出も可能となった）後初の感染例である。

HCVと同様に、2004年以降HBV感染の症例数も増加した。2008年にHBs抗原検査が従来の凝集法（RPHA法）から化学発光酵素免疫測定法（CLEIA法）に変更となり、HBs抗原検査の検出感度は100倍以上向上した。HBs抗原検査の検出感度向上に伴いHBV感染初期の検体を効率良く検出することが可能となった。また、同年にはNATの試薬・機器も第二世代へと更新され、NATの検出感度向上でHBV感染既往検体（HBs抗原陰性・HBV DNA陽性のHBVオカルト感染）からのHBV DNA検出能が著しく高まった。

これらの変更により輸血用血液の安全性はさらに高まったが、2009年以降もHBV輸血感染例数は減少していない。これはHBV DNA検出能が高まったことにより、輸血感染の解析感度が高くなったことで、今まで見逃されていた感染例を検出可能となったためと考えられる。実際に2007年までのHBV感染例の大部分が、感染してからNATでHBV DNAが検出されるまでのウインドウ期の血液が原因であったが、2008年以降はHbc抗体低力価陽性の感染

表1 輸血による感染症例数

| 年    | HCV | HBV | HIV |
|------|-----|-----|-----|
| 1997 | 1   | 12  | 1   |
| 1998 | 7   | 22  | 0   |
| 1999 | 5   | 21  | 2   |
| 2000 | 0   | 5   | 0   |
| 2001 | 0   | 7   | 0   |
| 2002 | 0   | 8   | 0   |
| 2003 | 0   | 12  | 1   |
| 2004 | 0   | 20  | 0   |
| 2005 | 1   | 11  | 0   |
| 2006 | 1   | 6   | 0   |
| 2007 | 1   | 13  | 0   |
| 2008 | 0   | 4   | 0   |
| 2009 | 0   | 7   | 0   |
| 2010 | 2   | 11  | 0   |
| 2011 | 0   | 13  | 0   |
| 2012 | 0   | 6   | 0   |

（日本赤十字社）

表2 輸血 HBV 感染症例数と原因献血者の感染状況

| 年    | 症例数 | 献血者数 | ウインドウ期 | 感染既往 |
|------|-----|------|--------|------|
| 2004 | 20  | 15   | 11     | 4    |
| 2005 | 11  | 10   | 6      | 4    |
| 2006 | 6   | 6    | 2      | 4    |
| 2007 | 13  | 13   | 11     | 2    |
| 2008 | 4   | 4    | 1      | 3    |
| 2009 | 7   | 7    | 4      | 3    |
| 2010 | 11  | 10   | 3      | 7    |
| 2011 | 13  | 12   | 5      | 7    |
| 2012 | 6   | 6    | 3      | 3    |

(日本赤十字社)

既往献血者の血液が原因となる例が多くなった(表2)。このような感染を防ぐために、前述のように HBc 抗体陽性血液の供給を停止したのである。この安全対策実施以降1年以上経過しているが、安全対策実施以降の血液による輸血後 HBV 感染は2例が確認されているのみである。

NAT 導入後の輸血後 HIV 感染は2003年に献血者の陽転による遡及調査で判明した1例のみである<sup>参考 URL 2)</sup>。当該血液は HIV 抗体陰性・50 プール NAT 陰性で赤血球製剤と FFP が製造され、赤血球製剤は医療機関内での期限切れのため輸血に使用されなかった。当時は FFP の貯留保管がされていなかったため、献血者の陽転が確認された6カ月後にはすでに輸血に使用されていた。遡及調査の結果、患者輸血前検体では HIV 抗体陰性・HIV RNA 陰性であったが、輸血後検体ではどちらも陽転化していた。患者 HIV 株と献血者 HIV 株とは相同性が完全一致しており、当該血液の輸血による HIV 感染が確認された。

### III 輸血後肝炎の将来

すでに述べたように2014年中には個別検体による NAT が計画されている。輸血後 HCV 感染では、感染から末梢血中で HCV RNA が

検出される濃度に上昇するまでの期間 (pre-ramp up phase) が1~2カ月あるといわれ<sup>2)</sup>、その後ウイルス濃度は急激に上昇して数日で高濃度水平状態に達する。pre-ramp up phase で採血された血液はほとんど感染性がないことがチンパンジーの感染実験で示されており<sup>3)</sup>、HCV 抗体検出前のウインドウ期血液は個別 NAT によってほぼ排除することができると思われる。したがって、将来輸血後 HCV 感染はきわめてまれとなると予測されている。輸血後 HBV 感染に関しては、個別 NAT 陰性血液による感染が毎年1~2例確認されており、個別 NAT が導入されても年間数例の輸血後 HBV 感染の発生が予測されている。

輸血後 HIV 感染は、個別 NAT 陰性血液での輸血感染例が世界的にも報告がなく、HCV と同様に輸血後 HIV 感染は非常にまれとなると予測されている。

### IV 輸血後 HIV 感染

本稿執筆中に NAT 導入後2例目となる輸血後 HIV 感染が明らかとなった(20プール NAT 後初の例)。献血者は40歳代の男性で、献血の2週間前に同性との性的接触があったと報道されている。

この血液は HIV 抗体陰性・20プール NAT

陰性で、赤血球製剤と FFP が製造され輸血に使用された。献血者の 9 カ月後の献血で HIV 陽性が判明して遡及調査が行われ、保管検体で 3 種類の個別 NAT を行ったところ 1 法のみが陽性となり他の 2 法では陰性となった。これは検体中に含まれるウイルス量がごく微量であるため、ウイルス量は 1 ml 当り 10 コピー程度と推定された。赤血球製剤には血漿が 20 ml 程度しか含まれていないため、同製剤の輸血を受けた患者は HIV 感染を免れたが、FFP (約 240 ml) の輸血を受けた患者が感染してしまった。個別 NAT で陰性となりうる血液での感染は世界初である。

## おわりに

---

輸血用血液の安全性が高まったとはいえ、リスクがまったくなくなったわけではないので、「輸血療法の実施に関する指針」に則り適正な輸血、輸血前後の検査の実施が重要である。現在、輸血後感染症例の半数以上は遡及調査により判明していることから、輸血後検査の実施率

はそれほど高くないと推測されている。規定どおりの検査を実施すれば赤血球製剤による感染を確認して、FFP の使用を止められる可能性もある。

## 文 献

- 1) 片山 透：輸血後感染症に関する研究，厚生省血液研究事業，平成 1～7 年度研究報告集
- 2) Glynn, S.A., Wright, D.J., Kleinman, S.H., et al. : Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion* 45 : 994-1002, 2005
- 3) Busch, M.P., Murthy, K.K., Kleinman, S.H., et al. : Infectivity in chimpanzees (*Pan troglodytes*) of plasma collected before HCV RNA detectability by FDA-licensed assays : implications for transfusion safety and HCV infection outcomes. *Blood* 119 : 6326-6334, 2012

参考 URL (2014 年 3 月現在)

- 1) 日本赤十字社：輸血情報 0811-116  
[http://jrc.or.jp/vcms\\_lf/iyakuhin\\_yuketuj0811-116\\_090805.pdf](http://jrc.or.jp/vcms_lf/iyakuhin_yuketuj0811-116_090805.pdf)
- 2) 日本赤十字社：輸血情報 0409-84  
[http://jrc.or.jp/vcms\\_lf/iyakuhin\\_yuketuj0409-84\\_090805.pdf](http://jrc.or.jp/vcms_lf/iyakuhin_yuketuj0409-84_090805.pdf)

【雜 誌】

## Original Article

# Validation and limitation of age–period–cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan

Tomoyuki Akita,<sup>1</sup> Masayuki Ohisa,<sup>1</sup> Yuki Kimura,<sup>1</sup> Mayumi Fujimoto,<sup>1</sup> Yuzo Miyakawa<sup>2</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, and <sup>2</sup>Miyakawa Memorial Research Foundation, Tokyo, Japan

**Aim:** We aimed to simulate the mortality due to hepatocellular carcinoma (HCC) by the age–period–cohort (APC) model with use of sex- and age-specific mortality data, for the purpose of validating the utility and assessing the limitation of this model.

**Methods:** Age-specific mortality due to HCC was gleaned from people aged 20–84 years during 1940 through 2010 in Japan.

**Results:** The APC model had a high performance in reproducing HCC mortality (modified determination coefficient  $R^2_{COR} \geq 0.99$ ). Risk of HCC increased with age in both sexes, while risk of period barely changed in both sexes. The birth cohort factor in the APC model in males highlighted the maximum point within birth years 1931–1935. The observed HCC mortality in 2010 in males (19 444) was lower than

the predicted, and corresponded to 72.3% of the predicted 26 883.4, and in all age groups by 5-year increments (55.6–90.9%). In females, the observed mortality was lower than that predicted in those aged 64 years or less, but not in those aged 65 years or more.

**Conclusion:** We applied the APC model to predict HCC mortality rate, and it reproduced the observed mortality rate faithfully. However, in the recent past, the observed mortality rate in males was only 72.3% that of the predicted. Such differences would be attributed to combined effects of medical interventions, such as antiviral treatments and screening for hepatitis viruses implemented in the early 1990s in Japan.

**Key words:** age–period–cohort model, epidemiology, hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma

## INTRODUCTION

MALIGNANT NEOPLASM REMAINS the most common cause of death in Japan. Mortality caused by liver cancer in males started to increase in 1975, peaked at around 2000, and has been slightly decreasing in recent years. By contrast, the mortality due to liver cancer in females is still increasing slightly. At

present, liver cancer remains the fourth leading cause of death among malignant neoplasms in Japan, and 32 765 people died of it in 2010.<sup>1</sup>

The age–period–cohort (APC) model<sup>2</sup> is based on epidemiological experiences in which incidence or mortality is influenced by three major factors: (i) age factor; (ii) period factor; and (iii) birth cohort factor. Age factor reflects the risk of aging, while period factor mirrors the common risk posed on constituent members during a given period, regardless of age. The birth cohort factor reflects the risk of historical background of medical policies, such as treatments, vaccinations, health insurance and screenings, as well as environment shared by the birth cohort. The APC model is used increasingly frequently for analyzing temporal age-specific incidence or mortality data in late years. For example, Pham *et al.*<sup>3</sup> analyzed the mortality due to chronic obstructive pulmonary disease in Japan using

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 30 April 2013; revision 23 May 2013; accepted 29 May 2013.

the APC model, and proposed the relation to cigarette smoking. Likewise, Ito *et al.*<sup>4</sup> applied the model to incidence rates and mortality of some cancers in Osaka, Japan, and discussed the factor characteristics of each cancer. Lee *et al.*<sup>5</sup> analyzed mortality data of hepatocellular carcinoma (HCC) in Taiwan using the APC model.

From the etiological point of view, however, persistent infections with hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) are the primary cause of HCC in Japan.<sup>6,7</sup> HCC is principally caused by persistent infections with HBV and HCV that were responsible for 16% and 80% of the cases in 1995,<sup>6</sup> 13% and 81% in 2000,<sup>8</sup> and 15% and 68% in 2005 of the cases, respectively.

Because HCC accounts for the great majority (94%) of liver cancer in Japan,<sup>9</sup> they were deemed equivalent and will be collectively referred to as HCC in this study.

Since HCV was cloned in 1989,<sup>10</sup> anti-HCV screening was introduced to blood donors for the first time in the world in Japan.<sup>11</sup> The opportunity to undergo HCV testing has increased swiftly in hospitals and clinics, as well as in health check-ups. We analyzed the utility of the APC model, as well as the limitation, in simulating yearly deaths due to HCC in Japan. We went on to assess how countermeasures against hepatitis and HCC implemented since 1990, such as hepatitis virus screening and antiviral treatments, influenced the HCC mortality predicted by the APC model.

## METHODS

### Data sources

SEX- AND AGE-SPECIFIC mortality data of HCC were obtained from Vital Statistics of Japan<sup>1</sup> for 15 time points in 5-year increments from 1940 through 2010 (e.g. 1940, 1945, 1950). During the study period, the International Classification of Diseases (ICD) changed six times, and therefore we needed to employ the time-dependent codes listed in Table 1. Vital Statistics of

Japan in 1944 and 1945 are not published, so we used Vital Statistics of Japan in 1943 to represent number of deaths and population in 1945. No ethical problem occurred in this study, because only census data were used as the data source.

### Data analysis

All mortality data were tabulated into 13 5-year age groups (from 20–24 to 80–84 years) in each of 15 5-year time periods (from 1940 to 2010).

First, we estimated the sex-specific effects of age factor, time period factor and birth cohort factor on HCC mortality using the APC model:

$$\gamma_{ij} \sim \text{Poisson}(\mu_{ij}), \log(\mu_{ij}) = \log(P_{ij}) + \mu + A_i + P_j + C_k,$$

where  $\mu$ ,  $A_i$ ,  $P_j$  and  $C_k$  denote intercept, factor of  $i$ -th age group ( $i = 1, 2, \dots, 13$ ), factor of  $j$ -th time period ( $j = 1, 2, \dots, 15$ ) and factor of  $k$ -th birth cohort ( $k = 1, 2, \dots, 27$ ), respectively.  $\mu_{ij}$ ,  $\gamma_{ij}$  and  $P_{ij}$  denote expected number of deaths, real number of deaths and population in  $i$ -th age group, and  $j$ -th time period, respectively. The APC model has methodical drawbacks, such as the “identification problem” (see Appendix I for details). We assumed that two effects of the birth cohort factor,  $C_9$  (1896–1900) and  $C_{10}$  (1901–1905), would be the same with respect to the influence of this problem by Barrett’s technique.<sup>12</sup> We set the baseline of each factor as 20–24 years old (age factor), year 1940 for time period (period factor) and 1896–1900 and 1901–1905 for birth year cohorts (birth cohort factor), respectively, in the calculation of 95% confidence interval (95% CI).

We estimated effects and their 95% CI of age factor, period factor and birth cohort factor by the maximum likelihood method, and estimated the mortality by the APC model using estimated effects for evaluating the validity of the model. The expanded determination coefficient  $R^2_{COR}$ <sup>13</sup> was used for comparison between observed and estimated mortality rates (see Appendix II for details).

Second, we estimated the effects of age, period and birth cohort factors by using data confined to 1940–1990 in the same manner, and estimated number of deaths due to HCC in 1995, 2000, 2005 and 2010 on the basis of these effects. We assumed that effects of the period factor after 1990 and those of the birth cohort factor after 1970 would have remained unchanged.

Statistical analyses were performed using JMP ver. 9 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

**Table 1** Target cause of death due to liver cancer

| Year                   | ICD   | Code       |
|------------------------|-------|------------|
| 1940, 1945             | ICD4  | 46 (二)     |
| 1950, 1955             | ICD6  | 155, 156   |
| 1960, 1965             | ICD7  | 155, 156   |
| 1970, 1975             | ICD8  | 155, 197.8 |
| 1980, 1985, 1990       | ICD9  | 155        |
| 1995, 2000, 2005, 2010 | ICD10 | C22        |

ICD, International Classification of Diseases.

**RESULTS**

**Performance of APC model in simulating mortality due to HCC**

THE 3-D PLOTS of sex- and age-specific mortality rates from 1940 through 2010 are depicted in Figure 1, for comparison of the observed mortality against that estimated by APC model in males (a vs b) and females (c vs d). Observed mortality rates are closely reproduced by predicted mortality rates in both sexes with very high expanded determination coefficients ( $R^2_{COR} > 0.99$ ).

**Risk of HCC deaths in relation to age, time period and birth cohort**

The effects of age factor, time period factor and birth cohort factor on the APC model are displayed graphically in Figure 2. Age effect was based on the 20–24 year old group with 95% CI values. There was a trend for higher risk for HCC mortality with increasing ages. The effect of the period factor did not change enormously. With respect to 95% CI values based on the year 1940, there was no difference in the age-specific risk for HCC mortality. In late years, however, the risk of HCC deaths decreased gradually in males.

The birth cohort effect is exhibited based on 95% CI of the 1896–1905 birth year group. In males, it was high in birth cohorts born during 1916–1940, and culminated in the 1931–1935 birth year cohort. In females, the risk of HCC mortality was the highest in 1881–1935 birth year cohorts.

**Discrepancy between HCC deaths predicted by APC from those observed since 1990**

Numbers of HCC deaths were estimated by the APC model based on 1940–1990 data, and they are compared against observed numbers in Figure 3. In males, predicted numbers of deaths became higher than observed numbers since 2000. [Correction added on 11 October 2013, after first online publication: ‘In males, predicted numbers of deaths became lower than observed numbers since 2000’ has been corrected to ‘... higher than observed’.] Predicted HCC deaths in 2010 are 26 883.4, which correspond to 138.3% of the 19 444 observed. [Correction added on 11 October 2013, after first online publication: ‘Predicted HCC deaths in 2010 are 26 883.4, which correspond to 72.3% of the 19 444 observed’ has been corrected to ‘... correspond to 138.3% of the 19 444 observed’.] In females, by remarkable contrast, predicted numbers of

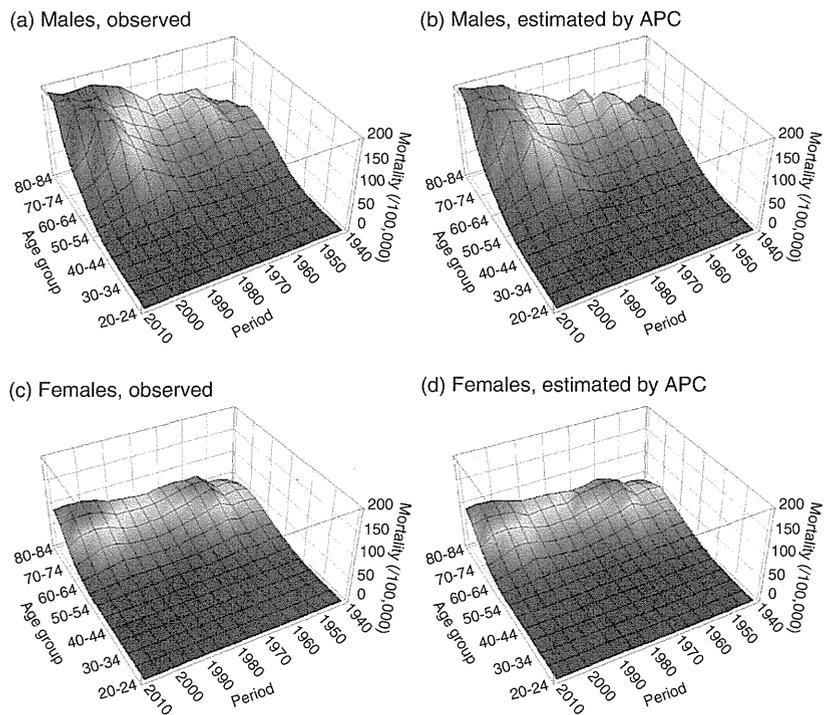


Figure 1 Trend in observed and estimated age-specific mortalities of hepatocellular carcinoma (HCC) in males and females. Observed and estimated (by the age–period–cohort [APC] model) mortalities (per 100 000 people) due to HCC during 1940 through 2010 are shown in the 3-D plot. (a) Observed mortality in males, (b) mortality estimated by the APC model in males, (c) observed mortality in females, (d) mortality estimated by the APC model in females.

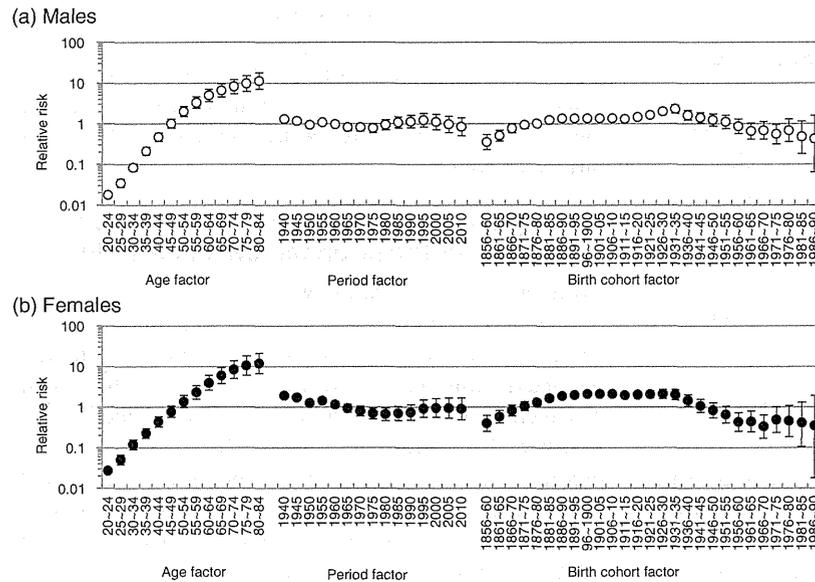


Figure 2 Effects of age, period and birth cohort factors on hepatocellular carcinoma (HCC) mortality in males and females predicted by the age-period-cohort (APC) model. The relative risk of age factor, period factor and birth cohort factor were estimated by the APC model in (a) males and (b) females. The baselines of age, period and cohort effects were 20-24 years old, the year 1940, and 1896-1900 as well as 1901-1905 birth year cohorts, respectively.

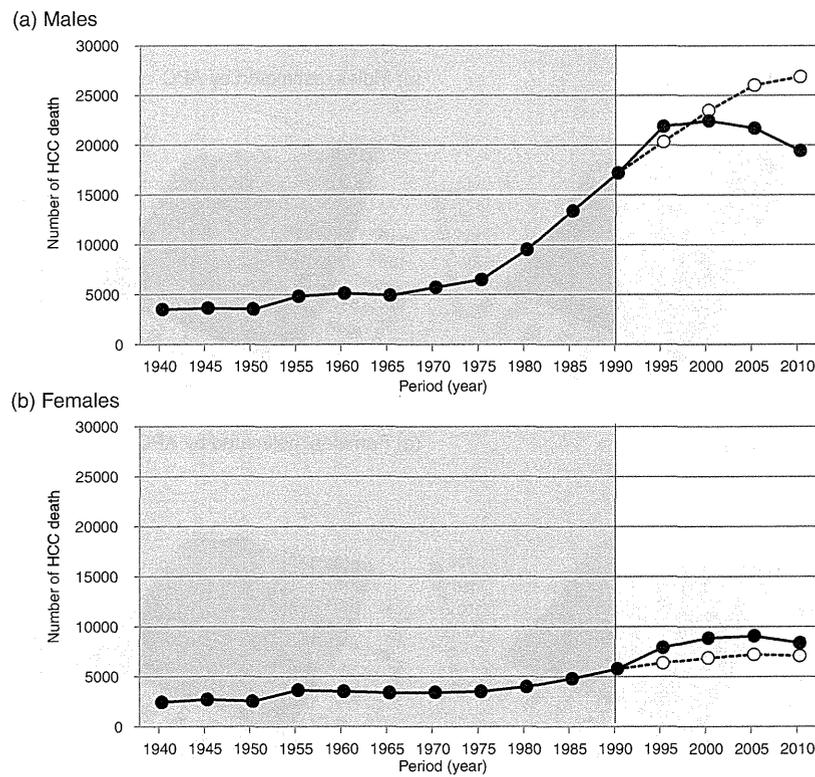


Figure 3 Comparison between observed and predicted numbers of deaths. Number of deaths during 1991 through 2010 were estimated based on mortality during 1940-1990 by the age-period-cohort (APC) model in (a) males and (b) females. ○, predicted; ●, observed.