

## 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 (1)*

田中 純子\*

II

HCV 感染疫学の現況  
□ 日本の HCV 感染の疫学 — キャリア

#### 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<sup>1)</sup></sup>している。一方, 最新のシステムティックレビュー<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。

## **①** 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。

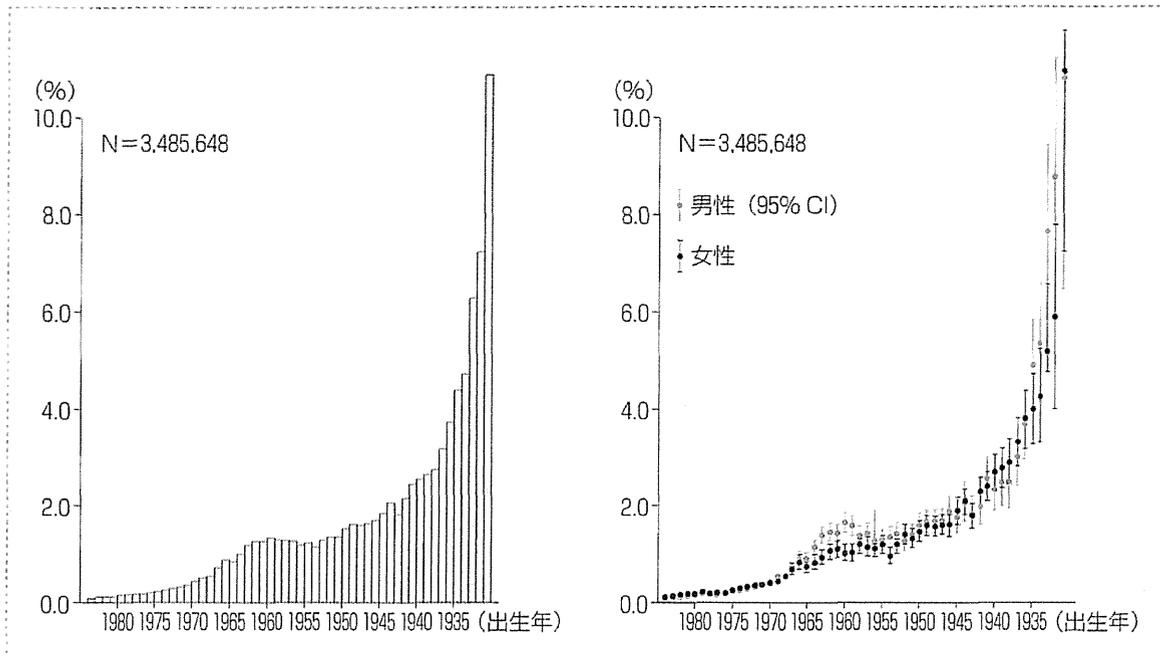
## **②** 初回献血者集団 (2001~2006年) のHCV抗体陽性率

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。

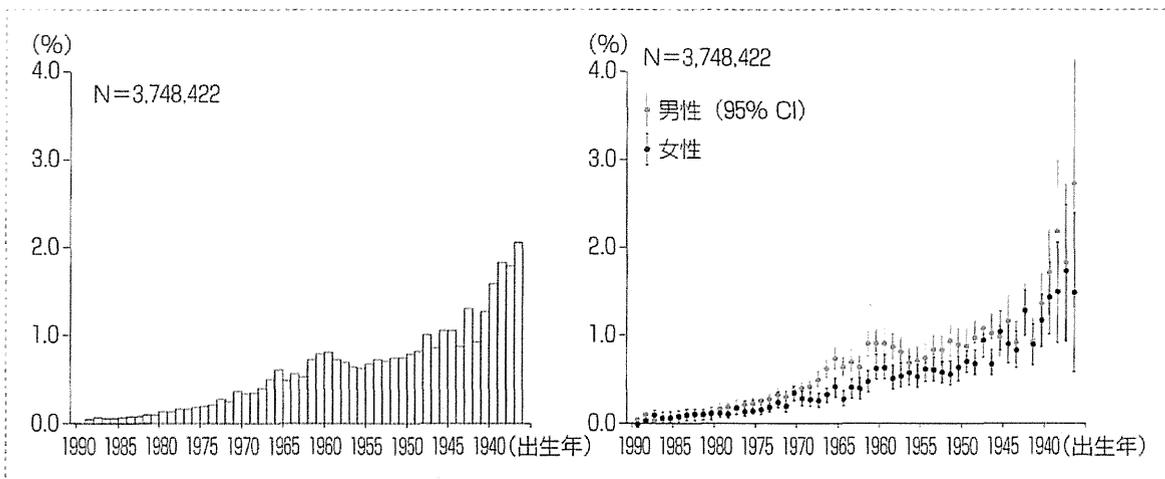
2000年以前 (図1) の初回献血者集団において1940年前後に出生した集団ではHCV抗体陽性率は約2.0%を示しているのに対して、2000年以後 (図2) の同出生集団では1.0%と

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いる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。

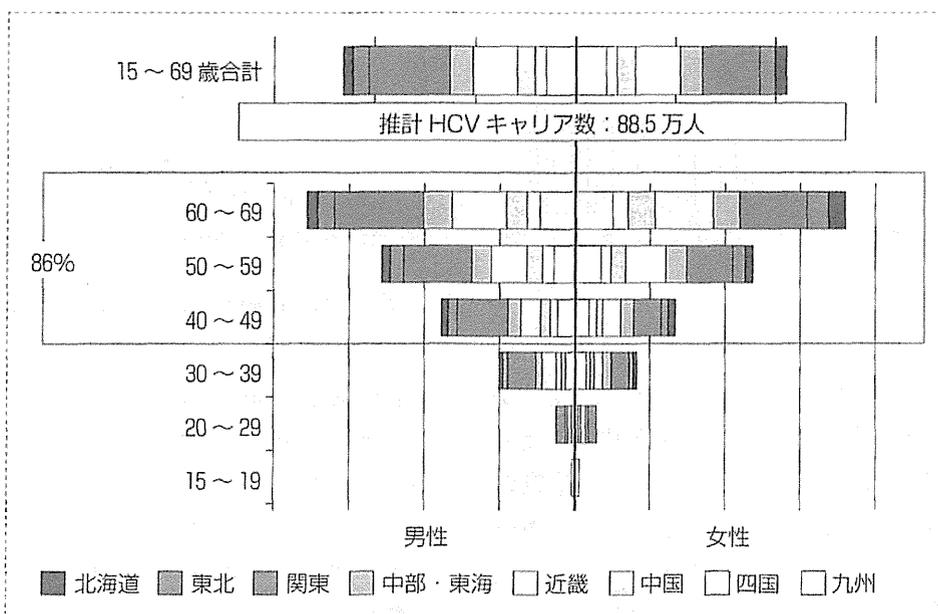
2000年以後の資料を用いた「感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」数の推計にあたっては、2002年から全国規模で実施された住民検診の肝炎ウイルス検査(節日検診受診者約620万人)の成績と2000年以後(図2)の初回供血者集団の成績をあわせて算出に用いられている。その結果、2005年時点15~74歳では50.2万人(45.9万~54.5万人)、全年齢集団では807,903人(95%CI:68.0万~97.4万人)と推定・算出されている(図4)。

「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であるものと考えられ、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

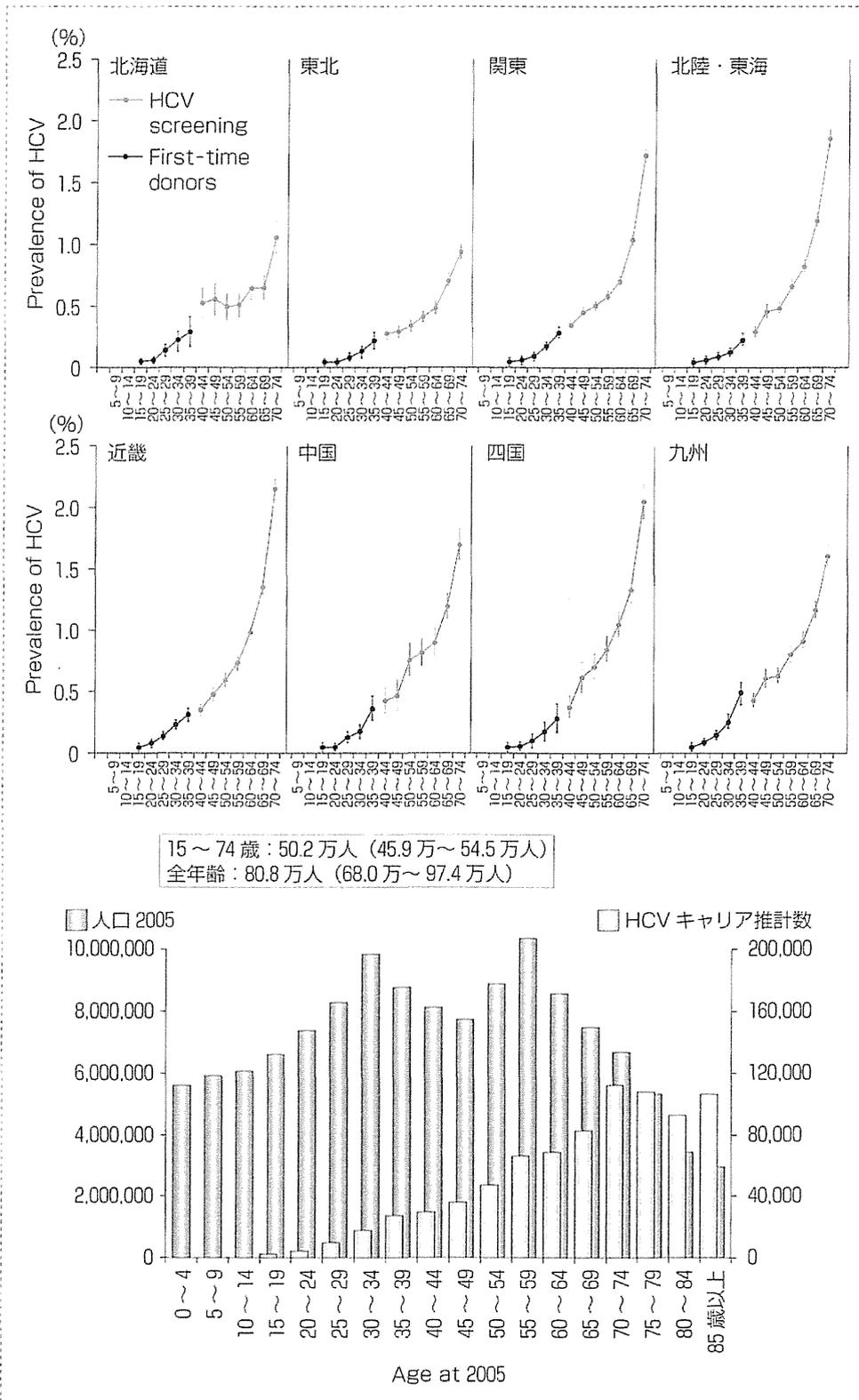
健康増進事業(住民検診)や特定感染症検査等事業(保健所)で行われるC型肝炎ウイル

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]

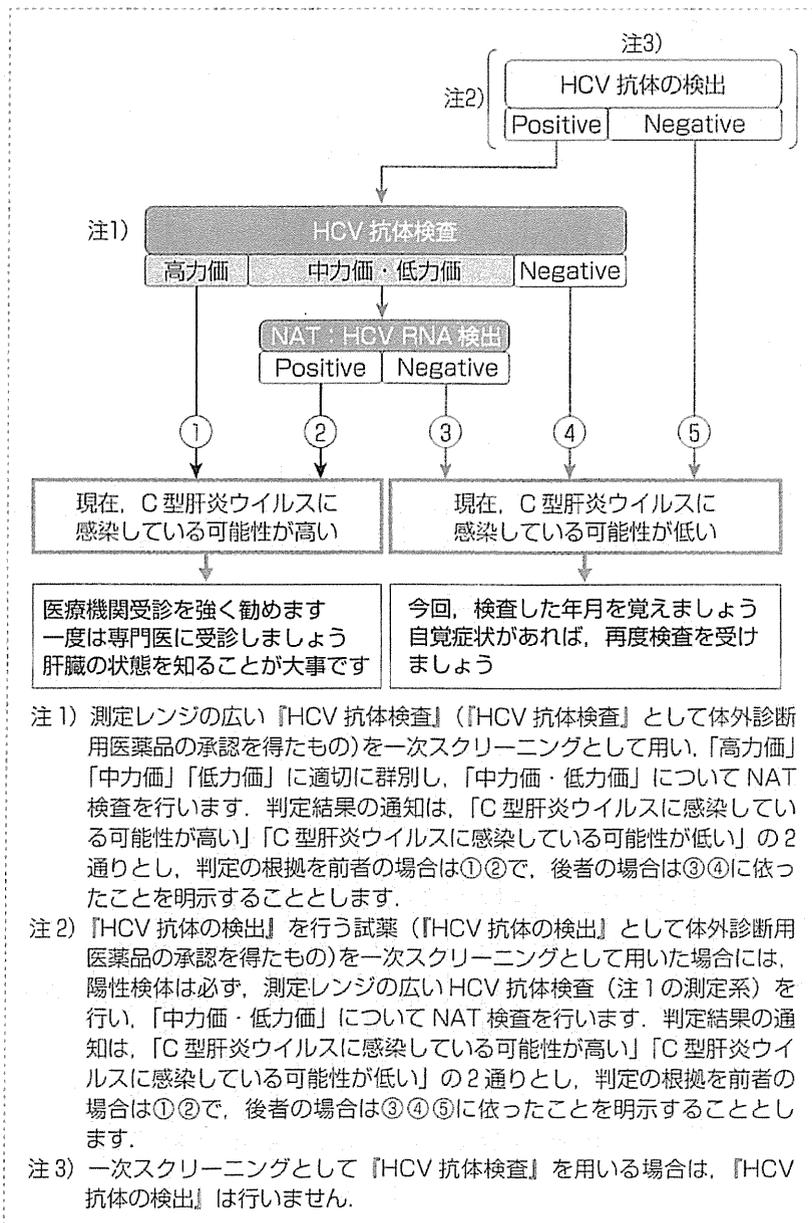
ス検査の手順は2013年4月から改訂された<sup>5)</sup>(図5)。取扱説明書に【HCV抗体検査】の記載がある試薬により抗体高力価と判定された場合には、これまでどおり「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定される。また、抗体が中・低力価であるがNAT(核酸増幅検査)によりHCV RNAが検出された場合にも同様に判定される。これまでのHCV抗原

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

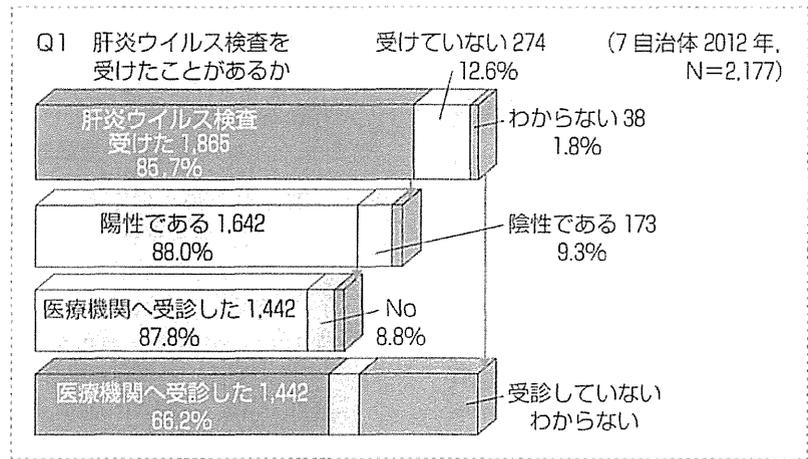
キャリア」「④ 新規感染によるキャリア」などが考えられ、この4分類によるキャリア全体の把握についてさまざまなアプローチで検討<sup>6)</sup>が行われている。

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ますが「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>参考 URL 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>参考 URL 1), 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), 参考 URL 3)</sup>。

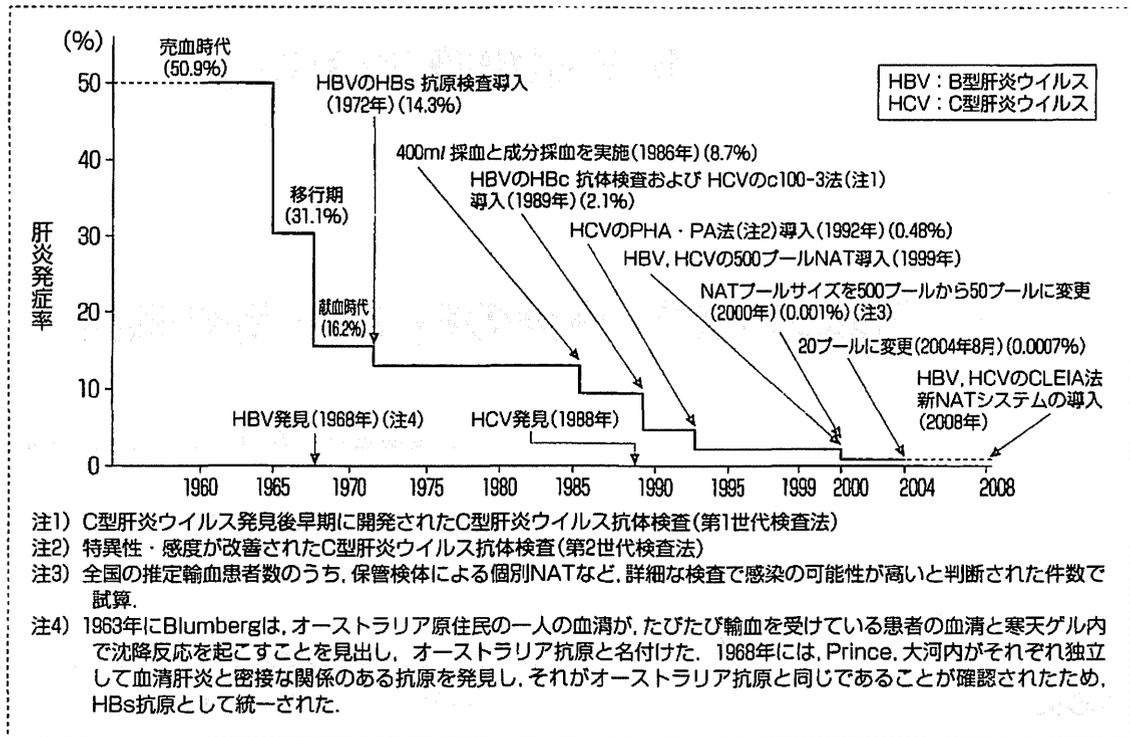
本稿では, 輸血以外の感染経路による HCV 新規感染についてこれまで得られた疫学的調査結果を示したい。

**Key words:** HCV 感染新規発生率, 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。

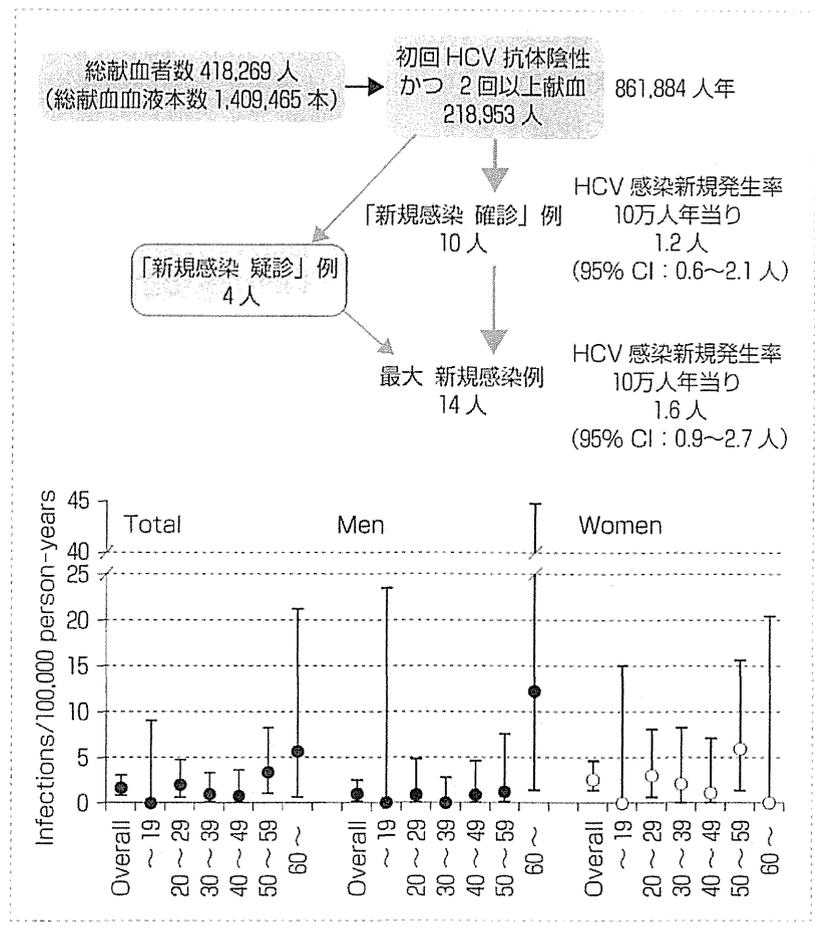
HCV の母子感染に関する 1990 年代の調査から報告された新規発生率は 2~10 %<sup>3),4)</sup> と幅が大きく、調査地域や対象妊婦の背景因子の相異などにより異なることが明らかとなっている。感染成立には、分娩方法や児の免疫能、出産時の母体の HCV RNA 量などが関与していることが示唆されるが、HIV との重複感染がまれであるわが国の HCV 母子感染率はきわめて低率と考えられている。

## 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。

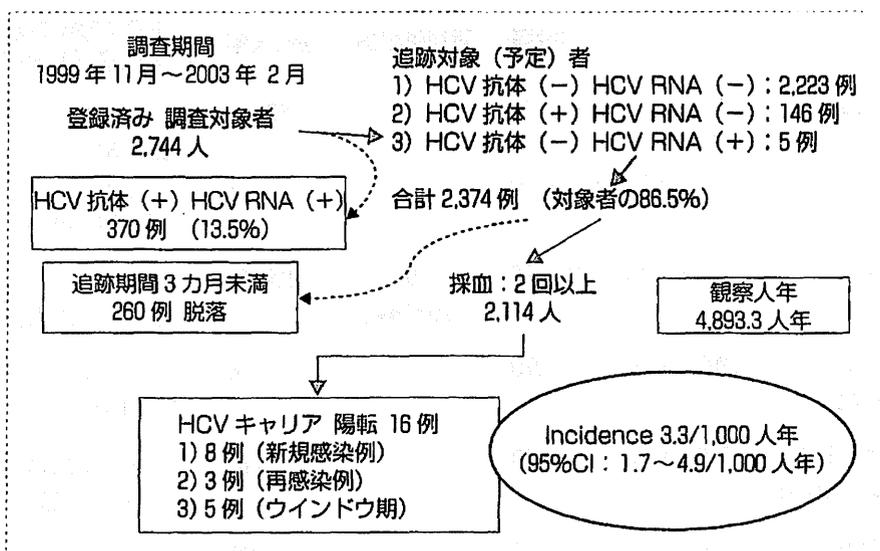
また、1990年代に職域での定期健康診断受診者集団を対象とした調査および障害者・老人福祉施設入所者集団を対象とした血清疫学的調査では新規感染者は観察期間内に見出されなかった<sup>7)</sup>。

### 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]

女性の中高齢層の新規発生率調査、ハイリスクと考えられる集団の HCV 感染防止対策は引き続き重要と考えられる。

#### IV C 型急性肝炎のサーベイランス報告数

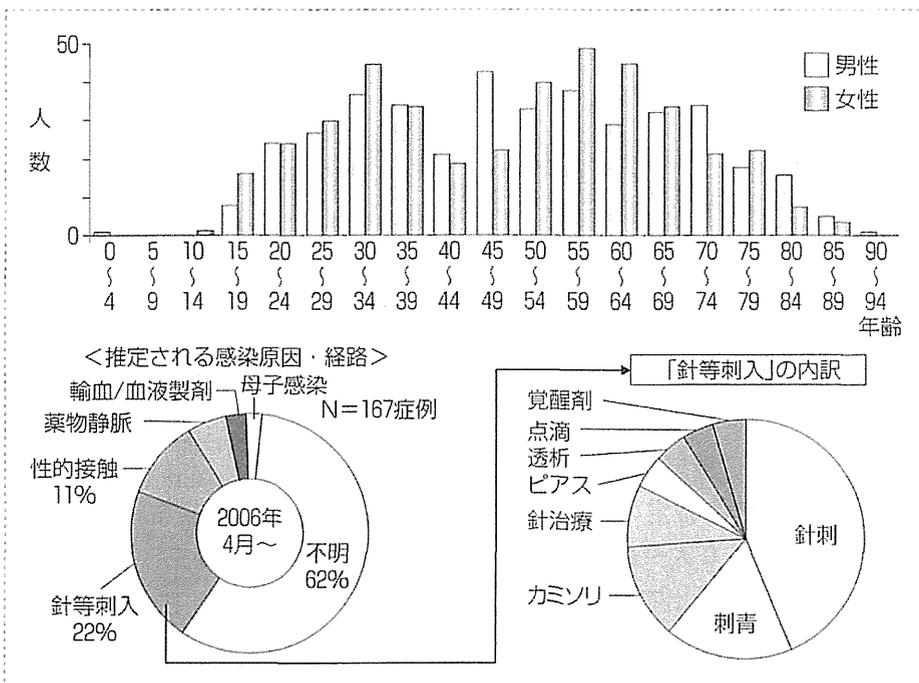
「急性ウイルス性肝炎」は、1987 年より感染症サーベイランスの対象疾患とされ、500 の病院での定点報告疾患であったが、1998 年に制定、1999 年 4 月から施行された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」（以下、感染症法）により、「四類感染症」に分類され、診断した全医師の届出が義務づけられた。現在は、2003 年 11 月感染症法の改定による類型分類の見直しで「B 型肝炎・C 型肝炎・その他のウイルス性肝炎」の急性肝炎は、「五類感染症」として、診断した医師は「7 日以内に最寄りの保健所に届出る義務がある」と

定められ、現在に至っている。

1999 年 4 月から 2009 年 12 月までに届け出された C 型急性肝炎 723 例について国立感染症研究所がまとめた報告<sup>9)</sup>によると、届出があった患者数は 1999 年 136 例、2000 年 119 例、2001 年 65 例と減少傾向が認められたが、それ以降 2009 年まで年間約 30~70 例ではほぼ横ばいで推移している。図 4 に 723 例の年齢・性別に見た届け出数を示す。30 歳代前半および 50 歳代後半の二つのピークがあり、とくに女性のピークが興味深く、背景に感染の要因が潜在する可能性が推察される。

前項で述べた供血者集団での新規発生率調査においても同様の傾向が認められたことが注目される。14 歳以下の小児または 90 歳以上の高齢者の届け出症例はきわめて少なかった。推定される感染原因と経路については、限られた症例の検討（2006 年 4 月以降に届け出された 167 例）になるが、「原因不明」が全体の 62% を占

図 4 感染症法施行後の全数届け出による C 型急性肝炎 723 例の年齢・性別分布 (N=723 1999.4~2009.12)



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

め、HCV感染の原因は特定しにくいことが示唆されている。次いで感染原因としては、針等の刺入(22%)、性的接触(11%)の届け出があった。症例数はさらに少ないが「針等刺入」の内訳を見ると、針刺事故など医療行為に伴う感染以外にピアス、刺青、カミソリの共有などが報告されている。

一方、都道府県別に見た届け出数は、都市部の大阪府(126例)、東京都(55例)が多く、届け出の履行状況が地域ごとに異なる可能性もあり、医師による届け出の義務の周知を広く徹底するとともに得られた情報を適切に予防対策や啓蒙活動に取り入れることが求められている。

## **V** 診療報酬記録(レセプト)を利用したC型急性肝炎患者数の推計

わが国での患者数の把握は、国が3年に一度行っている患者調査に頼らざるをえないが、1日限りの調査からの推計値であり、正確な患者数の把握には限界がある。一方、前項で述べたサーベイランスによるC型急性肝炎患者数の把握は可能であるが、報告義務の周知徹底の課題もあることから、厚生労働省研究班では、健康保険組合の診療報酬記録(レセプト)から、C型急性肝炎患者数の推計を試みている<sup>10)</sup>。

大企業被用者を対象とした健康保険組合は全国で約1,500所、対象者3,000万人であるが、このうち20の健保組合のデータベースから、2008年1月から2年間の肝疾患関連の疾病名を含むレセプトを抽出し、肝臓専門医を含むチームで標準病名から疾患名を再コード化する作業を通して得られた期間有病率からC型急性肝炎患者数を推計した。C型急性肝炎患者の推計数は、2008~2010年の点推定の平均値は399.3人、95%信頼区間は、0人~最大12,831人となり、サーベイランス届け出ではつかみきれない新規感染者が存在している可能性が指摘されている。

## おわりに

わが国のHCV感染のリスク要因は減少し、水平感染率は低率であることが明らかとなっている。しかし、供血者集団から推定したHCV新規感染率(1.86/10万人年)をもとに換算した新規感染者は、日本全体で見ると、年間およそ約2,000人となる。一方、サーベイランスに届け出された有症状者のC型急性肝炎報告数は、年間約30~70例と年々減少している。C型急性肝炎の報告数の減少は、罹患率の減少だけでなく、届け出義務の不周知が原因である可能性もある。レセプトを利用した推計では年間およそ数百の有症状のHCV新規感染者が発生しており、その数にはかなりの開きが認められる。

現在、得られている調査成績から、不顕性および顕性あわせて年間2,000例を超える感染者が発生しているとも危惧されることから、感染予防対策の継続と同時に、サーベイランスの届け出義務の徹底と届けられた感染原因の解析が、わが国のHCV感染を未然に防ぐために急務といえる。

## 文 献

- 1) Mohd Hanafiah, K., 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) Tani, Y., Aso, H., Matsukura, H., et al. and 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.* 102: 285-293, 2012
- 3) Moriya, T., Sasaki, F., Mizui, M., et al.: Trans-

- mission of hepatitis C virus from mothers to infants : its frequency and risk factors revisited. *Biomed. Pharmacother.* 49 : 59-64, 1995
- 4) 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. 33-36, 1995
  - 5) 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* 51 : 33-41, 2008
  - 6) Tanaka, H., Tsukuma, H., Hori, Y., et al. : The risk of hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. *J. Epidemiology* 8 : 292-296, 1998
  - 7) Sasaki, F., Tanaka, J., Moriya, T., et al. : Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J. Epidemiology* 6 : 198-203, 1996
  - 8) Kumagai, J., Komiya, Y., Tanaka, J., et al. : Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J. Med. Virol.* 76 : 498-502, 2005
  - 9) 相崎英樹 : 1999 年から 2009 年における日本の C 型肝炎の発生状況. 厚生労働省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」(研究代表者 田中純子) 平成 22 年度研究報告書. 28-31, 2011
  - 10) 田中純子 : 診療報酬記録からみた肝疾患関連患者数の推計の試み. 厚生労働省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」(研究代表者 田中純子) 平成 24 年度研究報告書. 115-120, 2013 (本文では更新されたデータを掲載)
- 参考 URL (2014 年 4 月現在)
- 1) World Health Organization : Hepatitis C (Fact sheet N164. Updated July 2013) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
  - 2) World Health Organization : Hepatitis C (Global Alert and Response, 2002). Geneva, Switzerland, 2002 <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsriyo2003/en/index.html>
  - 3) 輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症症例—2012 年. 医薬品情報. 輸血情報 1310-136, 日本赤十字社血液事業本部学術情報課, 2012 [http://jrc.or.jp/vcms\\_lf/iyakuhin\\_yuketujl304-136\\_131121.pdf](http://jrc.or.jp/vcms_lf/iyakuhin_yuketujl304-136_131121.pdf)

## 特集◎C型肝炎の最新治療

## C型肝炎の疫学

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

Key words : HCVキャリア数, HCVキャリア率, HCV新規感染

## はじめに

WHO（世界保健機関）は2011年に世界肝炎デー（7月28日）を定め、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等について取り組んでいる。現在、WHOの推計では、C型肝炎ウイルス（HCV: Hepatitis C virus）キャリア率は世界全体平均で約2%、HCVの新規感染者は300~400万人/年、持続感染者は約1.5億人とされ、年間35万人以上がHCV関連疾患で死亡すると試算<sup>1)</sup>している。

最新のシステムティックレビュー<sup>2)</sup>では1990年と2005年のHCV抗体陽性率を世界全体で比較すると、2.3%から2.8%に増加したことを報告したが、日本の初回供血者から推計したHCV抗体陽性率では、減少していることが示されている。

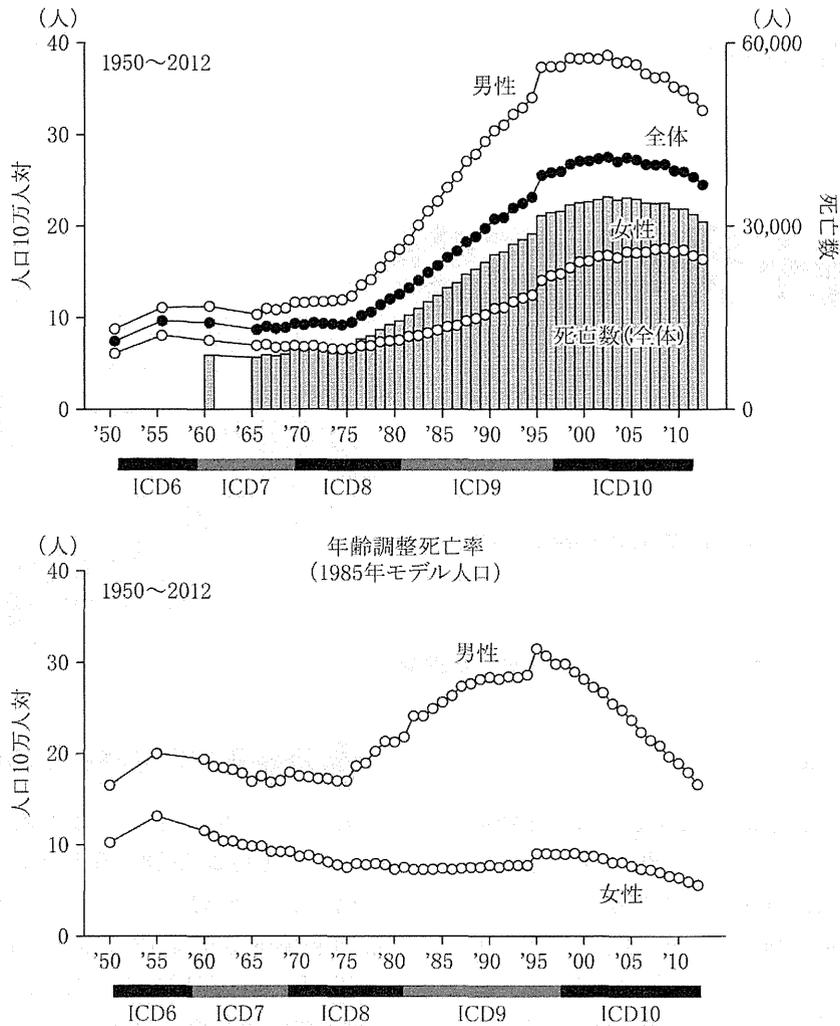
本稿では、これまで得られている調査および研究成績をもとにC型肝炎の疫学について示してみたい。

## I 肝臓死亡の推移とその成因

わが国の死因の第1位は昭和56年以降、一貫して「悪性新生物」36.1万人であり、死因の2位は心疾患19.9万人、3位肺炎12.4万人、4位脳血管疾患12.2万人である。全死亡数1,256,359人（2012）のうち64.1%は、これらの四大死因が占めている<sup>3)</sup>。

一方、悪性新生物による死亡数を部位別にみると、「肝」（肝および肝内胆管の悪性新生物、2012年）による死亡は、3.1万人（男性20,060人、女性10,630人）と、肺（7.2万人）、胃（4.9万人）、大腸（4.7万人）に次いで4番目である（人口10万人対24.4人）。

肝臓による死亡の推移を人口動態統計より抜粋して10万人あたりの粗死亡率として図1に示す。人口10万人あたり10人前後（死亡実数1万人以下）であった肝臓死亡率は、1975年あたりから増加をはじめ、2002年前後にピーク（人口10万対27.5）を迎えている。男性は女性の約2倍の死亡率を示し2002年以後減少傾向がみられるが、女性は横ばい状態である。一方、1985年モデル人口を基準集団とした年



(人口動態統計より作成：2014.4)

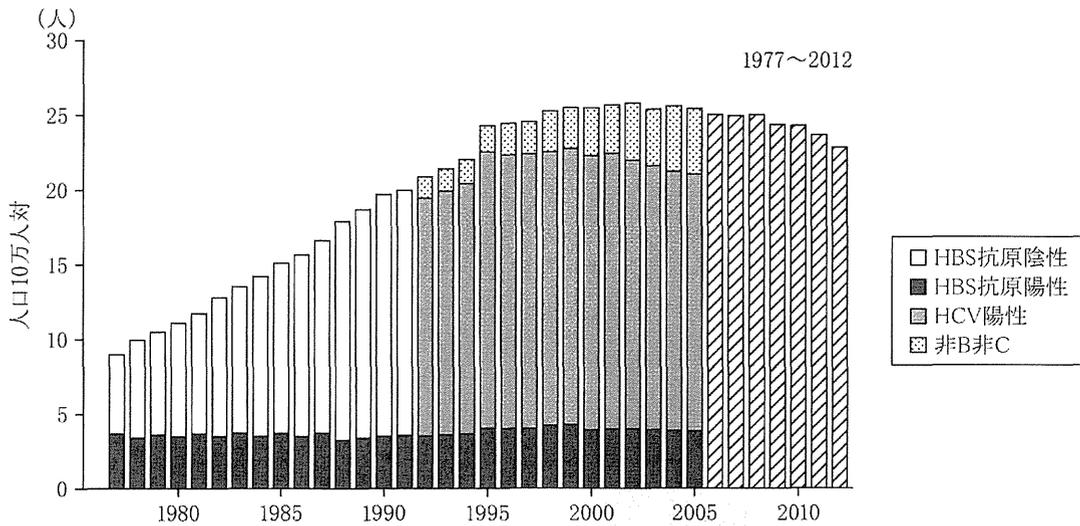
図1 わが国における肝癌による死亡の推移

年齢調整死亡率の年次推移をみると、1995年にICD10(第10回国際疾病分類)への移行に伴う段差増があるものの、男女とも減少傾向にある。治療による延命効果や肝癌リスク集団の減少などが考えられるが、前述したとおり、肝癌死亡実数は依然として毎年3万人を超えており、わが国の疾病対策上の重要な疾患である。

次に、わが国の肝癌の成因について、1995年から10年間の病因ウイルス別の成績を図2に示す。人口動態統計資料と日本肝癌研究会の大規模調査成績を基に厚生省疫学研究会で推定

算出したものである。2005年時点の肝癌死亡のうち約68%がHCVの持続感染に起因し、約15%がB型肝炎ウイルス(HBV: Hepatitis B Virus)に起因すると推定される。一方で、非B非C型に由来する肝癌による死亡の割合が10~17%を占め増加傾向にあることがみて取れ、その原因については今後の研究や調査が必要となっている。2006年以後の資料については、肝細胞癌による死亡の推定値を示すにとどめている。

わが国の肝細胞癌死亡の約8割はHCVあ



厚労省 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」班

図2 病因別にみた肝細胞癌による死亡の経年的推移

るいはHBVの持続感染に起因し、その多くはHCVによる持続感染と推定される。肝癌死亡の減少を目指すには肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルス持続感染者（キャリア）対策が重要であり、疫学的視点からみたキャリア率と数を把握することが重要である。

## II 初回供血者集団からみたHCVキャリア率と感染を知らないまま潜在するキャリア数の変化

全国の血液センターでは統一された試薬と診断基準により判定されている。2000年以前と以後の大規模初回供血者集団におけるHCV抗体陽性率を比較して示す。

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挙げられている。献血を契機に肝炎ウイルス感染が判明した集団は、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。

日本赤十字血液センターにおける1995年～2000年の6年間の初回供血者集団3,485,648

人の資料から算出したHCV抗体陽性率<sup>4)</sup>を2000年時点の年齢階級別に図3-(1)に示す。また、2001年から2006年の6年間の初回供血者集団3,748,422人の資料から算出したHCV抗体陽性率を2005年時点の年齢階級別に図3-(2)に示す。

この二つの大規模集団を比較すると、いずれにおいてもHCV抗体陽性率は年齢が高い集団ではHCV抗体陽性率が高い値を示す傾向がみられ、HBs抗原陽性率は1945年前後の集団をピークとする一峰性を示していることがわかる。

初回供血者集団の約80%は40歳以下の若い年齢集団であることから、平均したHCV抗体陽性率とHBs抗原陽性率の値は2000年以前の集団ではそれぞれ0.49%、0.63%、また、2000年以後の集団では0.31%、0.26%と低い陽性率を示しているが、高齢層集団ではそれぞれ1.2%を超える高い値を示している。

2000年以前(図3-(1))の初回供血者集団において1945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3-(2))の同出生集団では、

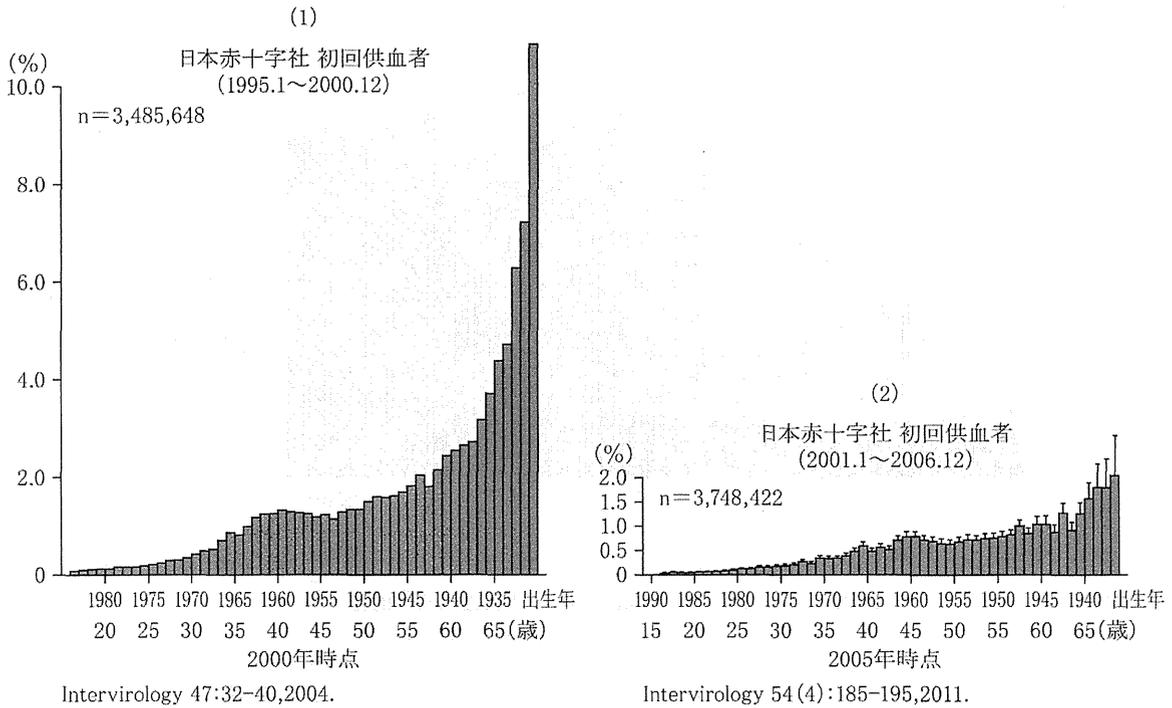


図3 初回献血者集団における年齢階級別にみた HCV 抗体陽性率

それぞれ 1.0% と低下していることが見て取れる。1990年代後半から、行政・医師会等による啓発活動の普及や感染事例の報道等により急速に 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、結果的に「感染を知らない」肝炎ウイルス感染者が減少したと考えられる。

一方、1940年以前に出生した集団の HCV 抗体陽性率は極めて高く、2014年時点で75歳以上の集団の肝臓罹患率・死亡率等、肝疾患関連有病率が高いものと推察される。

上記に示した2000年をはさんだ異なる2つの時期の大規模集団から得られた地域別・年齢階級別 HCV キャリア率を用いて、いまだ感染を知らないまま社会に潜在する HCV キャリア数の推計を行ったところ、2000年時点15～69歳の集団では884,954人（95% CI：72.5～104.5万人）、2005年時点全年齢集団では、

807,903人（95% CI：68.0～97.4万人）と推定・算出<sup>5)</sup>された。

これらの値は、推定時点で「感染を知らないまま潜在しているキャリア」の推計数に相当していると考えられる。

肝炎ウイルス持続感染者数の全体把握には、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」数の他に、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」と「受診しないている、あるいは継続受診に至っていないキャリア」、「新規感染によるキャリア」の4分類による把握が必要と考えられ、現在、さまざまなアプローチで検討<sup>6)</sup>が行われているところである（図4）。

### III HCV 新規感染の現状について

献血者集団は、ボランティア精神を有し、健康を維持しながら社会生活を送り、定期的に献血を行っている。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月までの実

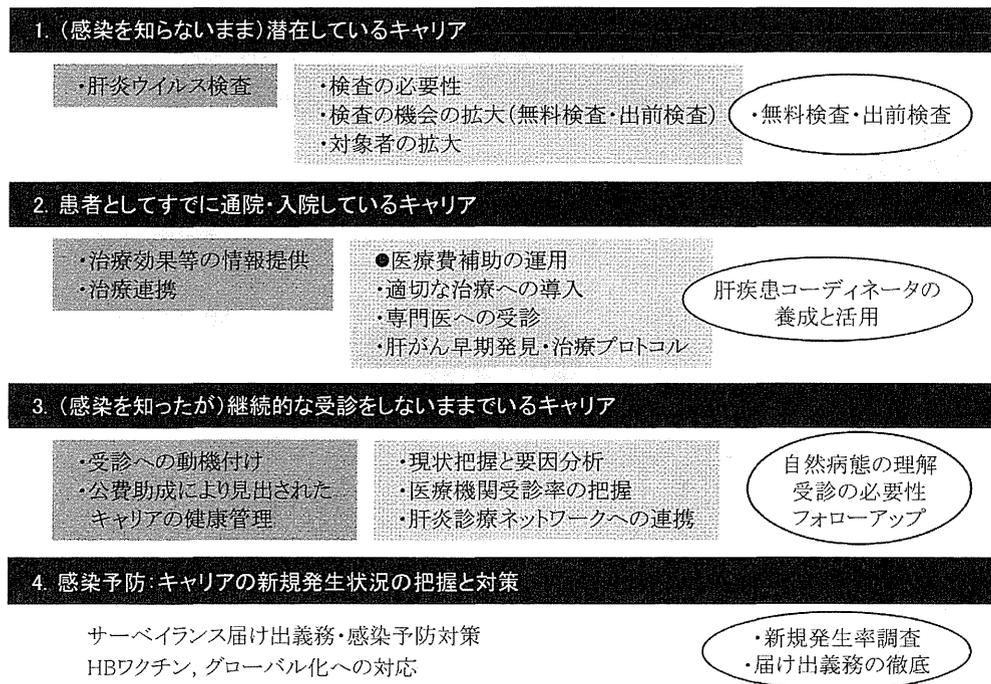


図4 疫学的視点からみたウイルス肝炎の課題

供血者 418,269 人 (総献血本数 1,409,465 本) を対象とした前向き調査<sup>7)</sup>では, 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 新規発生率は 10 万人年あたり 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 HCV 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 歳代女性の新規感染率は 6.02 人 (95% CI: 1.64~15.42 人/10 万人年) と最も高く, 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感染率を示す傾向が認められた。

全体としての HCV の新規発生率は非常に低いと考えられるが, 女性 50 歳代で高い傾向を

示す理由は不明であるなど, 感染の原因を明らかにするための調査が必要と考えられる。

国の感染症サーベイランスに届け出された有症状者の急性 C 型肝炎報告数は, 年間約 30~70 例と年々減少している。急性 C 型肝炎の報告数の減少は, 罹患が減少していることが原因ではなく, 届け出義務の不周知が原因である可能性もある。診療報酬 (レセプト) を用いた研究班による推計によると年間およそ数 100 の有症状の HCV 新規感染者が発生しており, その数にはかなりの開きが認められる。

しかし, 現時点に得られている調査成績から, 不顕性および顕性合わせて年間 2,000 例を超える HCV の感染者が発生しているとも危惧されることから, 感染予防対策の継続と同時に, サーベイランスの届け出義務の徹底と届けられた感染原因の解析が, わが国の HCV 感染拡大を未然に防ぐために急務といえる。