

## 第1部 論文集

原著

# 日本国内の B 型および C 型肝炎ウイルス感染者数は？ － 献血者スクリーニングデータを補正して－

田中英夫<sup>1,2</sup> 伊藤秀美<sup>1,2</sup> 内田茂治<sup>3</sup> 石川喜樹<sup>4,5</sup>

愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部<sup>1</sup>

名古屋大学大学院医学系研究科連携大学院 疫学<sup>2</sup>

日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部<sup>3</sup>

東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻<sup>4</sup>

株式会社キャンサースキャン インノベーション部門<sup>5</sup>

## 要 旨

**【目的】** 国内の B 型および C 型肝炎ウイルス（以下、HBV、HCV）感染者数を正確に推計することは、肝炎対策基本法に基づく効果的な対策を推進し、肝癌の予防対策を充実させる上で、重要である。

**【方法】** 全国の 9 つの地域で、献血歴のある 7,000 人と、献血経験のない 1 万人（いずれも 40～59 歳）を対象に、インターネット調査を行い、献血経験の状況別に、HBV、HCV の感染既往リスク比を計測した。そして、このリスク比と、ネット調査対象者における献血経験状況の分布割合から、初回献血者における肝炎ウイルス感染者割合を一般国民のそれに外挿する際の補正係数を求めた。次に、1995～2000 年に、初めて献血した全国 3,485,648 人のスクリーニングデータから、1 出生年代別（1931～1984 年生まれ）に、HBs 抗原および HCV 抗体陽性割合を得た。この出生年代別陽性割合を 2010 年の日本人人口に当てはめて HBV、HCV 感染者数を求めた。最後に、この感染者数に、上記補正係数を乗じ、推計値を得た。

**【結果】** ネット調査結果から、①1995～2000 年に、初回献血をした人を基準とした時の、HBV、HCV の感染既往リスク比は、②初回献血時期がそれ以外の者で B 型 1.31（95%CI：0.38-4.04）と C 型 1.24（95%CI：0.38-4.04）、③献血歴のない者で、B 型 1.55（95%CI：0.72-3.32）と C 型 1.61（95%CI：0.5-5.13）であった。①、②、③の人口割合は、男で 3.5%、57.2%、39.3%、女で 2.8%、49.6%、47.6%であった。以上から、上記補正係数は、HBs 抗原陽性率で男 1.39、女 1.42、HCV 抗体陽性率で男 1.38、女 1.41 となった。これを上記献血者データ由来の感染者数に乘じ、2010 年時点の 26～79 歳の HBV キャリア数を、男 714,600 人、女 564,600 人、HCV キャリア数を、男 632,900 人、女 664,300 人と推計した。

**【結論】** 2010 年時点の肝細胞癌に移行した者を除く HBV と HCV 感染者数の合計（26～79 歳）は、合計で約 250 万人と推計された。

## 1. はじめに

日本の原発性肝癌の約 95%を占める肝細胞癌（以下 HCC）のおおよそ 90%は、B 型および C 型肝炎ウイルス（以下、HBV と HCV）の持続感染に起因する慢性ウイルス性肝炎が原因で発症する<sup>1)</sup>。HBV、HCV 感染者の過半数は自覚症状がなく、肝炎ウイルス検査を受けない限り、自分が感染しているかどうか、知り得ない。今から約 20 年前に、国内には約 370 万人の肝炎ウイルス感染者がいると言われていたが、必ずしも正確な根拠はなかった。HCC の罹患率は近年急激に減少<sup>2)3)</sup>しており、その主な原因は、HCV キャリア数が高齢化により減少していることと推測されている<sup>2)</sup>。HBV と HCV のキャリア化に至る生物学的な感染様式を考えると、キャリア数はどちらも減少に向かっていると予想されるので、その推計は、できるだけ直近の値のものが有用と思われる。

初回献血者を対象とした、スクリーニング検査の HBs 抗原と HCV 抗体の陽性率を、日本の一般人口における B 型および C 型肝炎ウイルスのキャリア率とみなすことで、日本人の B 型および C 型肝炎ウイルスキャリア数を推計する方法が、過去に行われていた。しかしこの方法は、もし集計対象者となった初回献血者の陽性率が、同じ出生年代の一般人口におけるそれに比べて、高かったり低かったりすると、推計値は真の値よりも高くなったり、逆に低くなったり

する。

そこで、初回献血者での肝炎ウイルスキャリア状態に関する自己選択バイアスの大きさを、インターネット調査により推計し、これを用いて、初回献血者の陽性率から計算する全国のキャリア数を補正し、より正確な推計数を得ることにした。

## 2. 方法

### (1) 補正係数・式の考案

初回献血者の肝炎ウイルスキャリア率が、出生年代別にみて、同じ出生年代の集団のそれと同じか異なるかは、日本人が初回献血行動をいつ起こすか起こさないかという事柄と、肝炎ウイルスキャリアであるか否かという事柄が、互いに（確率的に）独立であるか否か、ということと同義であると考えられる。そこで、この 2 つの事柄の関係性については、インターネット調査から得られた結果から、その関係性を定量化して、初回献血者から得た陽性率を補正して全国値に当てはめる式を考案した。これを次に示す。

\*\*\*\*\*

- 全国の 95～2000 年の初回献血者の中で、出生年が、 $i$  の集団の陽性率 …  $x_i$

\*\*\*\*\*

インターネット調査（40～59 歳）による

- 1995～2000 年に初回献血した者での陽性率 …  $a$

- それ以外の時期に初回献血した献血経験者での陽性率 … $b$

- 献血未経験者での陽性率 … $c$

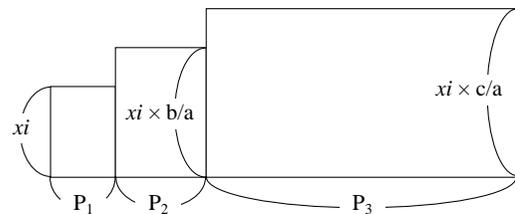
(ただし  $a$  と  $b$  と  $c$  の比は、年齢によらず一定と仮定する)

\*\*\*\*\*

日本人一般集団 (40~59歳) における、

- ① 1995~2000年に初回献血した人数割合 … $P_1$
- ② それ以外の時期に初回献血した献血経験者の人数割合 … $P_2$
- ③ 献血未経験者の人数割合 … $P_3$

は、2011年12月に実施したネット調査回答者での各割合と同じとする。



出生年が  $i$  の全国の集団におけるキャリア数のイメージを、長方形の面積で示す。

出生年が  $i$  の全国の集団の、2010年時点の人口 … $P_i$

\*\*\*\*\*

とすると、2010年時点の出生年  $i$  の集団内でのキャリア数は、

$$(P_i \times P_1 \times xi) + \left( P_i \times P_2 \times xi \times \frac{b}{a} \right) + \left( P_i \times P_3 \times xi \times \frac{c}{a} \right) = P_i \cdot xi \left( P_1 + P_2 \cdot \frac{b}{a} + P_3 \cdot \frac{c}{a} \right) \quad (\text{人})$$

出生年  $i$  の集団における陽性率は、

$$xi \left( P_1 + P_2 \cdot \frac{b}{a} + P_3 \cdot \frac{c}{a} \right)$$

$\left( P_1 + P_2 \cdot \frac{b}{a} + P_3 \cdot \frac{c}{a} \right)$  が、後述の補正係数

\*\*\*\*\*

$xi$ : 日赤からの集計値 (1931~1984年生まれまで、1歳きざみで入手した)

$b/a$ : 2011年12月のネット調査で求めた。

$c/a$ : 2012年5月のネット調査で求めた。

$P_1/P_2/P_3$ : 2011年12月のネット調査で得た。

\*\*\*\*\*

初回献血の時期は、初回献血者での肝炎ウイルスマーカー陽性割合の実測値がある1995~2000年(後述)と、それ以外の時期に二分した。1994年以前、1995~2000年、2001年以後と三分し、1994年以前の献血歴を尋ねることは、回答者の記憶が不正確になると思われたことから二分とした。

なお、インターネット調査の対象者の肝炎ウイルス保有率は、同じ出生年代の日本人一般集団のそれと異なっていることが予想される。そこで今回の補正係数の算出には、インターネット調査対象者の肝炎ウイルス保有率をそのまま用いることはしておらず、対象者間の感染者率の、献血行動別の比 ( $b/a$ ,  $c/a$ ) を用いる。これにより、上記の異なりがあつたとしても、そのことが同じ出生年代の日本人一般集団の肝炎ウイルス保有率の推計に偏りを生じないものと考えられる。

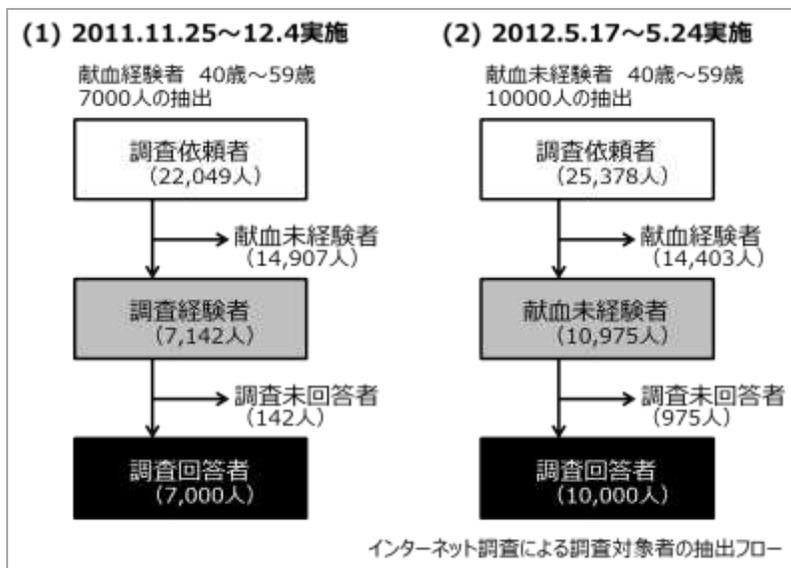


図1 インターネット調査による調査対象者の抽出フロー

## (2) インターネット調査による献血経験者の初回献血時期とウイルス感染の有無の把握

東京都、横浜市、大阪府、兵庫県、和歌山県、広島県、福岡県、佐賀県、長崎県在住の国内で献血経験のある40代、50代男女を対象とした。調査の手続きは、専門のインターネット調査会社に登録されているモニターに対し、対象者の居住状況、年代をもとに約22,000名の抽出を行い、そのうち献血経験のある7,142名に対して調査への参加を依頼した。調査は平成23年11月25日から同年12月4日まで実施した。男性4,175名、女性2,825名の計7,000名から有効回答を得た。有効回答率は、98.0%であった。同様の手順で、献血未経験者10,000人を平成24年5月に抽出した。こ

の抽出では、先に抽出した献血経験者7,000人と性、年齢、居住地域の分布が一致するように行った。40~50歳を対象とした理由は、初回献血データ（後述）の献血時期であった1995~2000年の献血者の出生年分布の中央値を、この対象年齢が含んでいたことによる（調査回答者の抽出の流れを、**図1**に示した）。

## (3) 感染率比の計算

初回献血の時期が1995~2000年であると答えた者をreference groupとした、その他の時期に初回献血したグループおよび献血歴のないgroupにおけるHBV感染状態およびHCV感染状態であるリスク比（上記数式の $b/a$ 、 $c/a$ に相当）を、多重ロジスティック回帰分析で求めた。その際に、性、

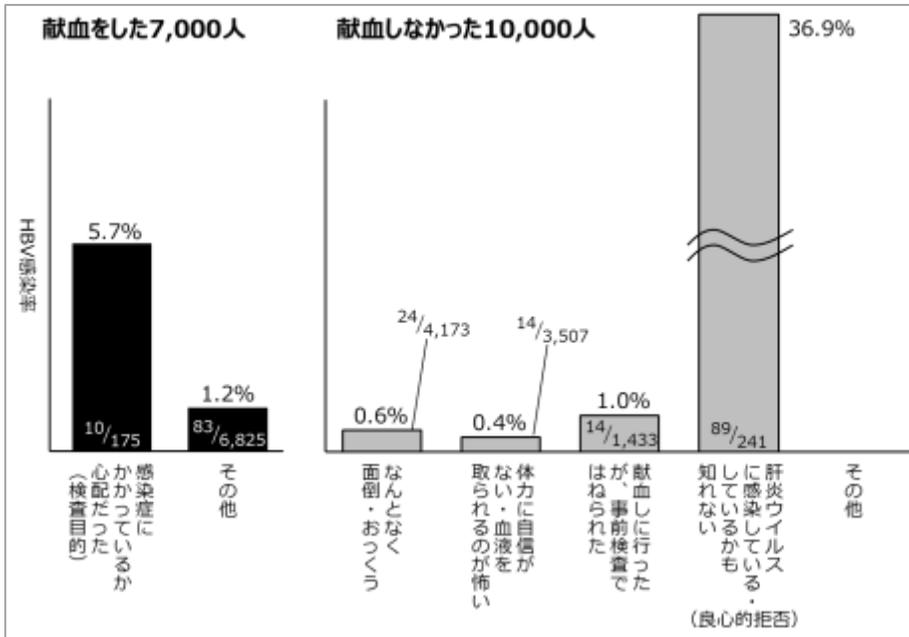


図2 献血した／しなかった理由(重複回答)別に見た、HBV感染率

年齢(40～44歳/45～49歳/50～54歳/55～59歳)および居住地域(東京・横浜、大阪・兵庫・和歌山、広島以西)を調整した。

### 3. 結果

#### (1) ネット調査対象者の肝炎ウイルス感染者割合と、感染リスク比および補正係数

自己申告による感染者の割合を求めると、献血歴ありの者では、B型1.3%(93/7,000)、C型0.6%(39/7,000)であった。献血歴なしの者では、B型1.4%(141/10,000)、C型0.7%(67/10,000)であった。HBV感染

率は、献血をした者では「感染症にかかっているか心配だった」と答えた者で5.7%と高く、また、献血しなかった者では、「肝炎ウイルスに感染しているかも知れない」と答えた者で36.9%と高かった(図2)。HCV感染率は、同様の理由による者が、各々4.6%、17.0%とそれぞれ高くなった(図3)。

初回献血の時期が1995～2000年であると答えた者をreference groupとした、HBV感染状態であるリスク比を多重ロジスティック回帰分析で求めた(表1)。初回献血の時期が1995～2000年以外の時期の者では調整odds比が1.31、献血歴なしの者では1.55となった。HCV感染状態であるリスク比は、各々1.24、1.61となった(表1)。

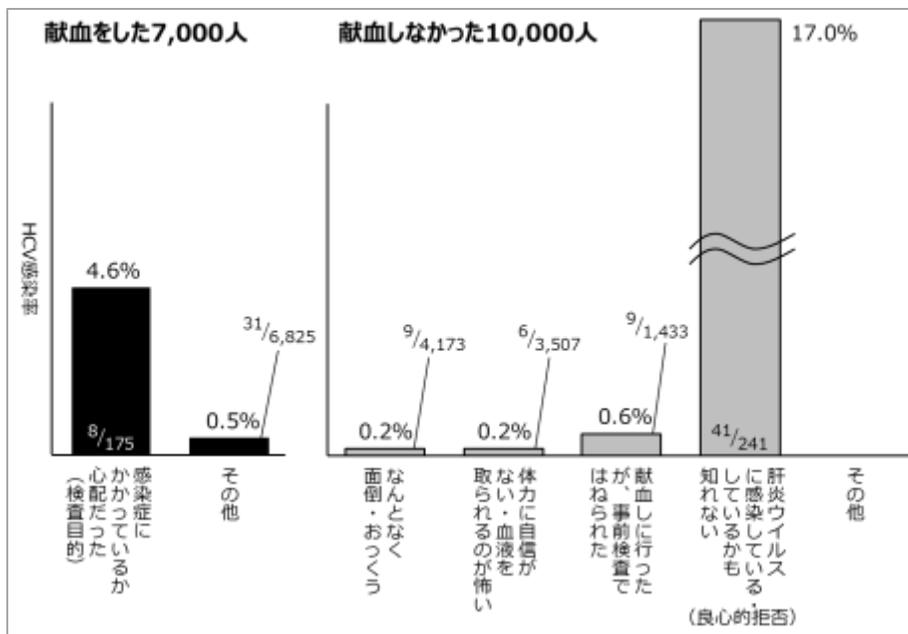


図 3 献血した／しなかった理由（重複回答）別に見た、HCV 感染率

表 1 献血の有無・時期別に見た、肝炎ウイルス感染状態であるリスク比。多重ロジスティック回帰分析

	HBV の感染状態であるリスク			HCV の感染状態であるリスク		
	odds 比	95%CI	P 値	odds 比	95%CI	P 値
初回献血の時期が 1995-2000 年	reference	-	-	reference	-	-
初回献血の時期が それ以外の時期	1.31	0.6-2.83	0.50	1.24	0.38-4.04	0.72
献血歴なし	1.55	0.72-3.32	0.26	1.61	0.5-5.13	0.42

性、年齢（40-44 歳／45-49 歳／50-54 歳／55-59 歳）、  
居住地域（東京・横浜／大阪・兵庫・和歌山／広島以西）を調整

平成 23 年度に行ったインターネット調査依頼者 22,049 人では、1995～2000 年に初回献血を行った人、それ以外の時期に献血した人、献血未経験者の割合は、男で

3.5%、57.2%、39.3%、女で 2.8%、49.6%、47.6%であった(表 2)。この値と、先の odds 比から、補正係数を HBs 抗原 男 1.39、HBs 抗原 女 1.42、HCV 抗体 男 1.38、

**表 2** 1995-2000 年の初回献血者スクリーニングデータにおける HBs 抗原陽性率、HCV 抗体陽性率を、全国の一般住民におけるそれにあてはめる場合の、自己選択バイアスを取り除くための調整係数の算出

カテゴリー	1995-2000年 初回献血者での 感染確率 (基準) × その 人口 割合	+	それ以外の 時期の初回 献血者での 感染リスク比 × その 人口 割合	+	未献血者での 感染リスク比 × その 人口 割合	=	
HBs 抗原 男	(1.00×0.035)	+	(1.31×0.572)	+	(1.55×0.393)	=	1.39
HBs 抗原 女	(1.00×0.028)	+	(1.31×0.496)	+	(1.55×0.476)	=	1.42
HCV抗体 男	(1.00×0.035)	+	(1.24×0.572)	+	(1.61×0.393)	=	1.38
HCV抗体 女	(1.00×0.028)	+	(1.24×0.496)	+	(1.61×0.476)	=	1.41

HCV 抗体 女 1.41 と算出した (表 2)。

## (2) 2010 年の HBV, HCV 感染者数

1995～2000 年の全国の初回献血者で、1931～1984 年に生まれた男 1,780,149 人、女 1,705,499 人の HBs 抗原陽性率は、0.73% と 0.53%、HCV 抗体陽性割合は、0.48% と 0.50% であった。このデータを用いて出生年別に陽性割合を計算し、2010 年の国勢調査人口に当てはめて感染者数を算出した。なお、1990 年代当時の日赤で HCV のスクリーニング検査に用いられていた第 2 世代受身凝集法の感度特異度<sup>4)</sup>から、HCV 抗体陽性率に 0.7 を乗じて、HCV 感染者数とした。それらの数にさらに上記の補正係数を乗じると、2010 年時点の 26～79 歳 (1995～2000

年の時点で献血対象年齢であった、1931～1984 年生まれの集団に相当) における HCC を除く感染者数は、B 型 1,279,000 人、C 型 1,294,000 人と推計された (図 4)。

## 4. 考察

この推計法の重要な点は、日赤からのスクリーニングデータから算出され、入手可能な最も古い初回献血者 (1995～2000 年、古いデータほど、自己選択バイアスが小さいから推計に適している) の HBs 抗原および HCV 抗体陽性率が、一般国民のそれとどれだけ違っていたか、その自己選択バイアスを定量することにある。この目的のため、インターネット調査により、①初回献血時

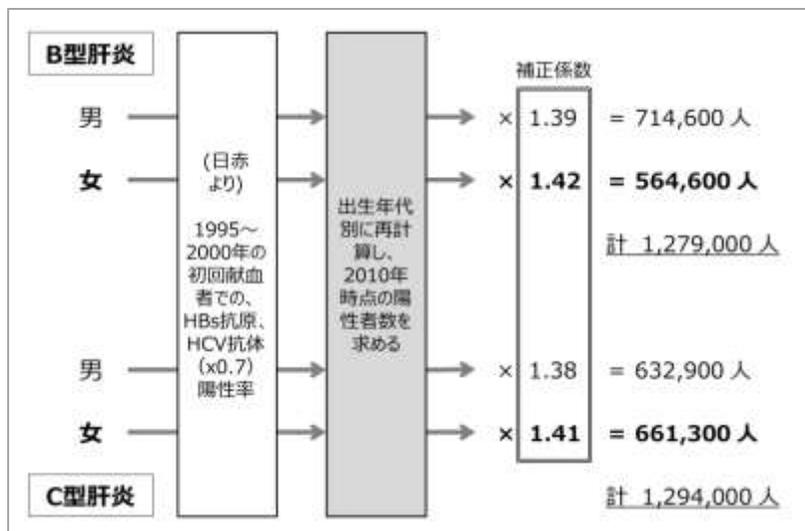


図 4 2010 年時点の 26-79 歳における国内の HCC を除く感染者数は？

期が 1995～2000 年、②初回献血時期が、それ以外、③国内での献血未経験の 3 群に対し、感染リスク比を求めるための質問を行った。インターネット調査に参加する者と、参加しない者との間で、肝炎ウイルス感染リスクに違いがある可能性は否定できないが、今回のネット調査参加者の中での感染リスク比の算出には、その違いはバイアスを生じる力として働かない。

献血をしたと答えた者、献血未経験と答えた者のいずれも、肝炎ウイルスに感染している可能性の認知がある者で、ウイルスマーカー陽性割合が明らかに高くなっていた。また「献血しに行ったが事前検査ではねられた」と答えた者のウイルスマーカー陽性割合は、「おっくう」や「怖い」という理由で献血しなかった者に比べて高かった。これらのことから、自己申告ではあるが、

ネット調査参加者は肝炎ウイルス感染既往歴について正直に答えてもらえたとの印象が強い。

次に、今回の推計値の妥当性については、ゴールドスタンダードとなり一般国民からのランダムサンプリングによる対象者での値が存在しない以上、ほかの推計法に基づく推計結果との比較検討が必要になる。我々は、今回の方法とは全く別の方法、すなわち、HBV、HCV 持続感染者のコホート研究から、性・年齢階級別の HCC 移行確率を得、これと、地域がん登録資料（山形、愛知、長崎）と同地域の病院データから、B 型および C 型 HCC の性・年齢階級別罹患率を計算し、この両者から、日本国内の HBV および HCV 感染者数を逆算する方法を考案し、実行した<sup>5)</sup>。この方法では、2010 年時点の 45～74 歳における無症候性キャ

リアと潜在慢性肝炎患者数は、B型 903,000人、C型 971,000人となった<sup>4)</sup>。今回の方法による推計結果を、この「逆算法」による推計対象者を2010年の45～74歳に合わせて再集計したところ、B型 895,396人、C型 814,190人となった<sup>5)</sup>。「逆算法」による結果との違いは、B型で0.85%  $\{(903,000 - 895,396) / 895,396\}$ 、C型で19.3%  $\{(971,000 - 814,190) / 814,190\}$ となった<sup>6)</sup>。

また、「肝炎ウイルス感染状況・長期化経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」班（主任研究者：田中純子広島大学教授）が、大規模集団の成績から推計した2005年時点の無症候性キャリア数は、B型 903,145人、C型 807,903人、合計 1,711,048人と報告されている。同班はまた、診療報酬記録から、全国の慢性ウイルス性肝炎患者数（64歳以下）を、47.6万～52.0万人と推計している。この数字と上記キャリア数を加えると、約220万人となる。これに対し、今回の推計法に基づく2010年時点の26～79歳のHBV、HCV感染者数（HCCを除く）は、合計で2,573,000人である。田中純子班での推計値の中に、65歳以上の慢性ウイルス性肝炎患者数が含まれていないことを考慮すると、この異なる2つの推計法による推計結果は、かなり近い値になっていたことがわかる。

今回のインターネット調査を元に計算した、献血行動歴の違いによる肝炎ウイルスの感染状態のリスク比は、調査対象者の自

己申告による感染歴の情報に基づいている。この情報の不正確さの程度が大きかったとすると、得られたリスク比は、真の値から大きく外れた可能性がある。また、今回推計したリスク比の95%信頼区間は相当大きなものであった。さらに、今回の40～50歳代のインターネット調査対象者の献血行動歴の割合を、2010年時点の全国の26～79歳のそれと同じであると仮定して、補正係数を求めたが、このインターネット調査対象者の中の献血したことのある者の割合が、一般国民の平均値より高ければ、計算上、真の補正係数は、今回のものより低値となり、逆に一般国民の値より低ければ、真の補正係数は今回のものより高値となる。このような推計法上の限界はあるものの、上記のように、異なる推計法で推計した結果の一致度が高かったことから、我々は、2010年時点の日本の肝硬変、HCCを除く肝炎ウイルス感染者の推計数を、B型 1,279,000人、C型 1,294,000人と結論付けた。

2008年から、B型、C型慢性ウイルス性肝炎の治療には、公費補助が出るようになり、HCCのいわゆる1.5次予防（ハイリスクグループでの同定と医療的介入）対策の強化が図られた。しかし、今なお感染者の半数近くは自己の感染事実を知らないと推測されており、受検、受診、受療の3つのステップの効率化が喫緊の課題となっている。今回の推計値が、この1.5次予防対策の推進の重要性と、対策に必要な医療資源の安定確保に寄与することが期待される。

## 謝辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野））「肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究」（平成23～25年）の研究の一環として行われた。

## 文献

- 1) Tanaka H. Prevention of cancers due to infection. In: Miler A, ed. *Epidemiologic studies in cancer prevention and screening*. New York: Springer; 2012:65-83.
- 2) Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008;148:820-6.
- 3) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan

in 2007: a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:328-36.

- 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*. 1993;65(3):199-203.
- 5) 伊藤秀美. 肝細胞癌罹患数から逆算する我が国のウイルス性肝疾患患者数の推計. 「肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究」（研究代表者 田中英夫）厚生労働科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）平成25年度分担研究報告書. 2014 ; 50-2.
- 6) 田中英夫. 肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究. 「肝炎対策の状況を踏まえたウイルス性肝疾患患者数の動向予測に関する研究」（研究代表者 田中英夫）厚生労働科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）平成23-25年度総合研究報告書. 2014 ; 53-68.