

2) 糖尿病において、血糖コントロールすることにより網膜症や腎症などの細小血管症や心血管疾患を抑制することが可能か (評価モデル③)

健診の有効性を検討するのが本報告の目的であるため、健診で発見された糖尿病のみを対象にした介入(生活習慣改善や薬物治療)による合併症予防効果を検証した研究や、健診制度のある地域とない地域の比較などの研究が必要であるが、RCTは見当たらない。そこで、糖尿病合併症の発症をアウトカムとする研究について USPSTF の見解を紹介し、ならびに日本人における介入研究について検索した。

- ① 糖尿病性網膜症：罹病期間 20-25 年の 2 型糖尿病患者の、10 年間の失明発症率は 5-15%、視力低下は 35-45%である。厳格な血糖コントロール(強化療法)・血圧コントロールが、網膜症の発症および進行を 29-40%減少させる。網膜症は糖尿病罹病期間 10 年以上で発症するため、健診で早期発見した糖尿病に対する強化療法の有効性についてはいまだ確立していない (USPSTF)。

日本人 2 型糖尿病を対象とした Kumamoto Study は、強化療法による血糖コントロール改善により網膜症発症が抑制されることを示した。

	UKPDS	Kumamoto Study
参加者数	3867	110
追跡期間	10 年	6 年
方法	強化 vs 従来療法	強化 vs 従来療法
HbA1c	強化 7.0% 従来 7.9%	強化 7.1% 従来 9.4%
網膜症発症 (OR: 95%CI)	0.66 (0.48~0.92)	0.25 (0.09~0.65)
腎症発症・進行(同)	0.54 (0.25~1.18)	0.26 (0.09~0.79)
急性心筋梗塞(同)	0.84 (0.71~1.0)	
脳卒中・下肢切断	NS	

- ② 糖尿病性腎症：厳格な血糖・血圧コントロールがアルブミン尿の発症・進行を抑制するが、腎不全発症については統計的に有意な効果はみられていない。ACE 阻害剤・ARBs はアルブミン尿、腎不全の発症・進行を抑制する。健診で糖尿病を発見されてもその後 15 年間に腎不全にまで進展する危険は低い (1%未満) ため、健診による早期発見、早期治療が腎不全を予防できるかについて結論できない (USPSTF)。

- ③ 心血管疾患 (CVD)：高血糖は独立した危険因子であり、そのリスクは血糖コントロール状態に依存する。14 の前向きコホート研究によると、年齢、血圧、脂質、喫煙調整後において、糖尿病男性の CVD リスクは非糖尿病の 2 倍、糖尿病女性の CVD リスクは非糖尿病の 4 倍であるとしている (USPSTF)。

前述のように Malmö 研究において、生活習慣介入により虚血性心疾患の抑制が観察されている。また、血糖コントロールの強化、血圧コントロールの強化、高脂血症治療、アスピリンの 4 つの介入 (RCT) により、CVD 抑制が報告されている。

- ・日本人を対象とした合併症初症をアウトカムとした RCT

Medline にて検索した結果を下表に示す。ただし、アウトカムとしての合併症発症について重複しているため、主なものを表に示した。

- ・ Medline 検索

Diabetes and renal disease and Japan (1990.1-2004.12, age \geq 19)

RCT 7→目視による該当 2 (重複あり)

研究者	研究 法	介入法	対象	期間	アウトカム	結果	論文
JDCS 2002	RCT	生活習慣介入	既知の 2 型 DM 2205 名	進行 中	血糖コントロール、合併症	HbA1c 軽度低下、合併症は未公表	(研究報告書)
Kumamoto Study	RCT	インスリンによる強化療法	既知の 2 型 DM 110 名	6 年 10 年	網膜症・腎症・心血管疾患発症率、死亡率、コスト	強化療法で合併症抑制効果、その結果、医療費抑制効果	Diabetes Res Clin Pract. 1995. 28 (2) 103-17 2000. 48 (3) 201-10

3) 高血圧症や高脂血症の人に対して、糖尿病のスクリーニングをすることの効果は？ (Metabolic Syndrome のスクリーニングの意義)

- ・ 高血圧と臨床的に診断された糖尿病を合併する成人では、血圧を通常よりも低めにコントロールすることによって、心血管疾患の罹患率や死亡率を減少するというエビデンスが存在する。このことは、健診により診断された糖尿病でも同様にいうことが可能であろう (USPSTF)

UKPDS、HOT、FACET、ABCD、Syst-Eur などの降圧薬の RCT により、各種薬剤による急性心筋梗塞予防効果が検証されている。ACE 阻害薬は β 遮断薬、利尿薬、カルシウム拮抗薬に比して心血管イベントの発症を有意に減少させるという RCT がある。

- ・ 高脂血症患者では、糖尿病の検出は冠動脈疾患のリスクを評価するのに役立ち、高脂血症治療の決定の不可欠な要素である (USPSTF)。

AFCAPS/Tex CAPS、SEND CAP、Helsinki、HPS などの RCT は、スタチン系またはフィブラート系薬剤による心筋梗塞、または心臓死、脳卒中をアウトカムとし、有益性を示すものが多い。

- ・ 日本における介入研究

Diabetes and cardiovascular disease and Japan (1990.1-2004.12, age \geq 19)

RCT 13→目視による該当 5 (重複あり)

研究者	研究 法	介入法	対象	期間	アウトカム	結果	論文

Baba ら J-MIND	RCT	ACE 阻害薬 Ca 拮抗剤	正常・ミクローア ルブミン尿期 436 名	2 年	尿中アルブミ ン排泄量	両薬剤に差なし	Diabetes Res Clin Pract. 2001. 54 (3) 191-201
JMIC-B	RCT	ACE 阻害薬 Ca 拮抗剤	糖尿病合併高 血圧患者 372 名	3 年	心血管イベン ト・総死亡率 など	両薬剤に差なし	Hypertens Res 2004. 27 (7) 449-56
Shinoda- Tazawa ら	RCT	Cilostazol placebo	2 型糖尿病 89 名	3. 2 年	無症候性脳梗 塞、IMT	P: 2 名症候性、10 名無症候性。C: 脳 梗塞発症せず	Diabetologia 2002 45 (2) 188-94
Nielsen	RCT	ACE 阻害薬 (Ramipril) placebo	血圧正常、アル ブミン尿陰性、 LVH の DM 38 名	6 ヶ月	LV mass Index (LVMI)	LVMI の有意な減少 血圧不変	Diabetes Care 1998. 21 (5) 804-9

・ Metabolic Syndrome

動脈硬化性疾患の危険因子として、従来から高脂血症、糖尿病（境界型を含む）、高血圧症、内臓脂肪型肥満が位置づけられ、シンドローム X、Deadly Quartet という疾患群が提唱されてきた。WHO の診断基準に続き、米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) が診断基準を発表、内臓肥満、高トリグリセリド血症、低 HDL 血症、血圧、空腹時血糖のうち 3 つ以上重なるものを同症候群としている。日本においても企業労働者を対象に、冠動脈疾患発症者を retrospective に解析し、リスク保有数が 3~4 個になると冠動脈疾患発症リスクが 31 倍になることが報告されている。

同症候群はその概念が新しいため、食事・運動・薬物などの介入が中間アウトカム（血清脂質、肥満度、HOMA-R などインスリン抵抗性の指標）に及ぼす影響について検証しているものにとどまり、冠動脈疾患の発症率や死亡率等の真のアウトカムについての研究はいまのところ見当たらない。

・ Medline による検索

Metabolic Syndrome

Meta-analysis 3 → 目視 0

RCT 32 → 目視 14 (ただし、中間指標のみ)

4) 糖尿病のスクリーニング法としてなにが最適か

USPSTF では糖尿病スクリーニングとして ADA の recommendation を引用し、簡単、早い、安価などの理由から、FPG > 126mg/dl を推奨している。2h PG より再現性が高く、個人内変動少ない、細小血管症の進展予測には同等に有用であることもその理由と

している。HbA1c は通常のカットオフ値では、軽症例の検出感度が低いことが指摘されている。随時血糖はスクリーニングテストとして標準化されていない。糖尿病の診断確定のためには、別日に繰り返し FPG を検査することを推奨している。

・ GTT を実施すべきか？ その効率的な方法は？

DPP では健診にて IGT を早期発見し、生活習慣介入をおこなうことによって糖尿病発症を抑制することを示した。IGT 発見のためには GTT を実施することが不可欠であり、費用対効果を考慮したスクリーニングストラテジーが検討されている。(Diabetes Care 25:1940-1945,2002)。これによると、対象者をまず BMI によりふるいわけし、24 以上のものについて FPG を測定、この結果 96-125mg/dl の場合に GTT を実施するというものである。この場合、IGT の検出は 10.6%、見落としは 5.6%となる。BMI で絞り込まずに全員 FPG を測定した場合の IGT 検出は 12.5%、見落としは 3.7%となる。

JDPP(日本)と DPP(米国)のベースライン値を比較すると、BMI \geq 30:DPP 67%、JDPP:6%となるなど、日本人の場合、肥満度が軽度な糖尿病患者が多ことから、BMI によるふるいわけは困難であると考えられる。

GTT により IGT を検出することは単に糖尿病予備軍(ハイリスク者)を発見するだけでなく、心血管疾患発症リスクである食後過血糖の検出の重要性があることを DECODE Study および Funagata Study などの Cohort 研究が示している。

・ HbA1c は糖尿病、IGT の検出力は FPG よりも低い、食後採血が可能な点が有用とされている。また、FPG と組み合わせることにより糖尿病検出力が高まるという報告も多い。しかし、近年、国際臨床化学連合(IFCC)による標準化がすすみ、JDS(日本糖尿病学会)値は UKPDS 等と 0.3%の差あることから、基準値の見直しについて検討されている。

・ 日本人を対象とした糖尿病スクリーニングに関する研究

研究者	方法	対象者	結果	論文
Tominaga Funagata Study	Cohort	40 才以上の全住民 に GTT 2,534 名	心血管疾患による死亡。DM は 3 年後、IGT は 6 年後より生存率減少。IFG は差なし。食後過血糖は大血管疾患の危険因子	Diabetes Care 22 : 920-924. 1999
Tanaka ら	Cross	866 人の日本人	GTT と HbA1c を測定 糖尿病と診断するための HbA1c 値は 6.5%が妥当	Diabetes Res Clin Pract. 53 : 41-45. 2001
Ito ら	Cross	13174 件の GTT	GTT2 時間値 200mg/dl に相当する FPG 値 <60 歳 124.3mg/dl, 60 \leq 118.7 mg/dl ADA の FPG 勧告値は日本人についても適当	Diabetes Res Clin Pract 50 : 225-230. 2000

Ito ら	Cohort	12208 人年	網膜症の有病率・発症率と GTT FPG \geq 126mg/dl はカットオフ値として妥当	Diabetes Res Clin Pract 49 : 181-186. 2000
-------	--------	----------	--	--

5) 高齢者に対する糖尿病スクリーニングの効果は (評価モデル ③、④)

高齢者糖尿病管理の目標は、心血管イベントなどの致死性疾患を予防するとともに、糖尿病性網膜症や脳血管障害による生活機能低下を防止することにある。いっぽう、糖尿病の治療は、低血糖の危険性があることや、食事制限、インスリン治療等の負担も大きいため、QOL の観点から治療の是非が問われる。

75 歳以上の糖尿病治療に関する RCT は発見できず、治療目標値に対する十分なデータも見つからなかった。

65 歳以上を対象とした「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究 (班長井藤英喜) は、HbA1c が 7.5% 以上、あるいは血圧、血清脂質、体重がコントロール不十分な HbA1c7.0-7.5% の症例 1,173 例を対象とし、強化治療群 (BMI、HbA1c、血清脂質、血圧: 目標値以下を目指す) と通常治療群に無作為に割り付け、死亡、血管合併症、認知機能、糖尿病負担度等をアウトカムとした介入研究である。1 年経過時に心血管イベントは強化治療群で 17 件、通常治療群で 9 件報告されており、強化治療群では血糖、血清脂質、血圧等の中間指標の改善は見られているものの、心血管イベントについては今のところ有効性が確認できていない。

長期 Cohort 研究では糖尿病は脳梗塞、認知症の危険因子であるが、高齢期になってからの管理よりも、むしろ中年期の糖尿病管理の問題であるといえそうである。

研究者	方法	対象者	結果	論文
Kalmijin S Honolulu-Asia Aging Study	Cohort 1965→ 1991	ハワイ日系米人登録 時 52.7 ± 4.7 歳 3734 人	71-93 歳で認知症のテスト、Z スコア (BMI、 皮脂厚、SBP、DBP、TG、Chol、50g G T T 1 時 間値の SD の合計) は血管性認知症で高い。	Hypertens Res 25:185-190, 2002
Tanizaki Y ら、Hisayama Study	Cohort 32 年間	40 歳以上の 1621 人 を 32 年間追跡	ラクナ梗塞 (男 3.8、女 2.0 人/1000 人年) 高血圧、心電図異常 (LVH、ST 低下、AF)、 糖尿病、肥満、喫煙が危険因子	Stroke 31:2616-2622, 2000

6) 糖尿病健診をおこなうことの費用対効果は (評価モデル①、③)

DPP では生活習慣介入による糖尿病発症抑制効果をマルコフモデルに適用し、医療費抑制効果を示した。また CDC グループは、人種差、年齢差により健診の費用対効果が異なることを示している。UKPDS、Kumamoto Study などの RCT 研究では血糖、血圧のより積極的なコントロールによって合併症発症を抑制することにより、QALY あたりのコスト、または総医療費の抑制が示されている。

Medline 検索

Diabetes and screening and cost (1998.1-2005.3, age \geq 19)

224→目視による該当 6

研究者	研究方法	エンドポイント	結論 (途中のものは目的)	国	論文
DPP	IGT に対する生活習慣 (LS) 介入・メトフォルミン (MT) 介入 マルコフモデルによるシミュレーション	生涯のシミュレーション、糖尿病発症、費用対効果	糖尿病発症 LS 11年、MT 3年遅延。 生涯発症率 LS 20%、MT 8%抑制 Cost per QALY LS \$ 1100 MT \$ 31,300 生活習慣介入はメトフォルミンよりも有効	米国	Ann Intern Med 142 : 323-332. 2005
Wake ら Kumamoto Study	上述のとおり 110 名の 2 型糖尿病を強化療法 (MIT) と従来療法 (CIT) に割付	10 年間の医療費	10 年間の総医療費 MIT: \$30,310 CIT: \$31,525 このうち合併症 MI: \$ 7,591 CIT: \$ 15,565 強化療法により合併症治療費が抑制	日本	Diabetes Res Clin Pract. 48:201-210. 2000
CDC Diabetes Cost- Effective ness Study Group	糖尿病早期発見による費用対効果 モンテカルロシミュレーションモデル	生涯コスト、1 回の健診の効果	Cost per QALY 25-34 歳 白人 \$13,376 黒人 \$ 822 55-64 歳 白人 \$116,907 黒人 \$70,759 健診の効果: 人種差・年齢差あり。 早期から強化療法→費用対効果 3 倍	米国	JAMA 25:280:1757-1763. 1998
UKPDS	2 型糖尿病に対する血圧強化治療 (ACE、 β 遮断薬) の費用対効果	費用対効果比、合併症を発症しない期間	合併症 1049 ポンド/年 生涯医療費 720 ポンド/年 高血圧を伴う糖尿病において、積極的な血圧管理の有用性を示す。	英国	BMJ 12:317:720-726. 1998
Lauritzen ら ADDITION study	3000 人の新規糖尿病患者に対する RCT。5 年間。①通常治療、②強力介入 (生活習慣指導、ア	死亡率、血管障害発症率、健康状態、QOL、プロセス	糖尿病と診断されていない (40-69 歳) 対象の健診の feasibility、benefit を検討	デンマーク等 3 カ国	Int J Obes Relat Metab Disord. 2000 . 24:

	スピリン・ACE 阻害薬、血糖・血圧・脂質の厳格なコントロール) の比較。	指標、コスト			Suppl3. :S6-11
Glumer C Inter 99 Study	一般 6784 人対象。問診、FPG、HbA1c のスクリーニング精度 (ROC) とコスト	糖尿病検出率とコスト	単独では FPG が感度・特異度とも最もよい。 <u>DM 患者一人を発見するコスト・感度・特異度</u> <u>全員 FPG 実施</u> 583Euro、78.6%、87.7% <u>問診により選別後 FPG</u> 270Euro、61.5%、89.2%	デ ン マ ー ク	Diabet Med. 2004. 21 (8) 874-80

7) 治療中断と健診

治療中断が糖尿病合併症の危険因子である、という報告がある (奥平ら。糖尿病 46 : 781-785,2003)。健診の意義としては、治療中断中の患者を再発見し、治療に向かわせるという役目も大きい。糖尿病治療中の場合にも十分なコントロールが得られていない場合が少なくなく、長期に同じ医師にかかってマンネリ化している糖尿病治療に対し、最適な方法を提案する役目も担っている。

8) まとめ

糖尿病健診は、肥満、高血圧、高脂血症を有する 20 歳以上の成人では有用性が高い。また GTT により IGT を発見し、効果的な生活習慣改善プログラムを実施することにより、糖尿病発症の抑制、心血管イベントの抑制、医療費の抑制効果が見られている。

糖尿病健診の害については明らかではない。

75 歳以上の高齢者において、糖尿病健診の積極的な意義は見出せなかった。

「代謝系」

高尿酸血症のスクリーニング

分担 津下 一代（あいち健康の森健康科学総合センター）

目的 健診によって無症状の高尿酸血症を検出することにより、健康アウトカムが改善するかについて明らかにする。

方法 Medline、医学中央雑誌による文献検索をおこなった。USPSTF (US Preventive Services Task Force) ならびに TFCPS (Task Force on Community Preventive Services)には 高尿酸血症のガイドラインはなかった。健康アウトカムとしては、死亡率、心血管イベントの発症、尿路結石、腎不全を最終指標とした。基本的には Meta-analysis、RCTs を対象としたが、日本における論文が見当たらない場合、CT、Cohort 研究も掲載した。

1) 無症候性高尿酸血症に対して、予防的治療をおこなうことは有効か

・ Medline による検索

uric acid and allopurinol (1990.1-2004.12, age \geq 19)

RCT 20 → 目視 3 (うち中間指標 2)

(uric acid or hyperuricemia) and benzbromarone (1990.1-2004.12, age \geq 19)

RCT 3 → 目視 1 (うち中間指標 1)

(uric acid or hyperuricemia) and lifestyle

RCT 0

直接的に尿酸を低下させる治療が、健康アウトカムを改善させるかについての RCT は 1 論文しか見当たらなかった。しかし、この論文 (Borghi: J Cardiovasc Pharmacol 1993) は尿路結石患者の再発に対する食事・薬物療法の効果を検討したものであり、無症候性を対象とした RCT では尿酸値の低下をアウトカムとしたものしか見当たらなかった。

2) まとめ

日本の痛風患者 30~60 万人、高尿酸血症 500 万人といわれており、とくに職場健診では近年若年肥満男性における有所見率が高くなっていると報告されている。Metabolic syndrome の一要因として動脈硬化性疾患の発症進展に関わるとされるが、冠動脈疾患の独立した危険因子かどうかは確定していない。日本人を対象とする前向きコホート研究では脳・心血管死亡の独立した危険因子とするものがみられるが、健診後の無症候性高尿酸血症に対する長期介入研究は見当たらなかった。

最近発表された日本人を対象とする Cohort 研究、断面研究を掲載した。

研究者	方法	内容	論文
Ogura T	Cross	男子学生の高尿酸血症の 99 年の頻度 4.5% (91 年には 3.5%)、BMI ($r=0.286$) と相関。最近は、非肥満者にも増加	Metabolism .53-448-453.2004
Nagahama	Cross	沖縄の断面調査。高尿酸血症が存在するオッズ比：肥満 1.76、高血圧 1.42、高コレステロール血症 1.16、高 TG 血症 1.80、低 HDL 血症 1.19。2 つ以上の心血管危険因子保有男性 63.0% (対照 43.2%)、女性 58.9% (27.6%)	Hypertens Res 27:227-233. 2004
Nakanishi	Cohort	6 年間の観察研究。2310 人の男性勤労者。高血圧発症リスク (尿酸値で 5 分割、第 1 に比して第 5 は 1.58)、糖尿病発症リスクは尿酸が高くなるにつれて増加 (同 1.78)。	Eur J Epidemiol 18:523-530.2003
Sakata NIPPON DATA 80	Cohort	無作為に選定された 300 地区の住民 10,897 人(8172 人追跡) 年齢と他の冠血管危険因子を調整すると、高尿酸血症と死亡率、心血管疾患の発症率とは関連が見られなかった。	Eur J Epidemiol 17:461-468.2001
Taniguchi Osaka Health Survey	Cohort	35-60 歳の男性 6356 名 (正常血圧、非糖尿病) 61,716 人年の観察。尿酸値は高血圧の RR を増加 (尿酸値で 5 分割、③1.34、④1.76、⑤2.01)、糖尿病のリスクとは関係なし	J Hypertens 19:1209-1215. 2001

Screening Program in Japan 2004

Systematic Review of the Evidence of Effectiveness

Ministry of Health and Welfare

Japan

Mahbubur Rahman

Date of Submission: April 6, 2005

I. Summaries about the Assigned Topic

1. Topic of Systematic Review – Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) screening for adult population in Japan.

Specific Questions

HBV

- (1) Is there any new evidence of benefit of harm in the universal screening of pregnant women?
- (2) Is there any new evidence that screening and immunization can protect from HBV infection?
- (3) How well does antiviral treatment improve health outcomes in terms of hepatic cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), overall survival and other intermediate outcomes in patients with chronic hepatitis B?

HCV

- (1) Does screening for hepatitis C reduce the risk of premature death and disability?
- (2) How well does antiviral treatment improve health outcomes in terms of hepatic cirrhosis, HCC, overall survival and other intermediate outcomes in patients with chronic hepatitis C?

Cost-effectiveness issues

Is vaccination against HBV cost-effective?

Is HBV screening cost-effective?

Is HCV screening followed by treatment cost-effective?

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) already compiled systematic review of the above mentioned topics and included in its 3rd edition. In the process of reviewing HBV screening systematically they searched the literature up to February 2004 and for HCV up to February 2003. We have decided to review the literature for both HCV and HBV published during 2002 and onwards just to avoid any exclusion of articles which were not caught by the USPSTF. So we searched published literature indexed in Medline database during and after 2002. We have also searched Japanese Medline to review the additional evidence which were published in Japanese and not indexed in Medline database.

2. Interventions: Screening for HBV, treatment for chronic HBV, Screening for HCV, treatment for chronic HCV.

3. Outcomes of interest: Effectiveness of treatment of child born to HbsAg positive mother, effectiveness of vaccination against HBV, incidence of HC/HCC with or without treatment, survival benefits by treatment, cost-effectiveness of HBV vaccination, incidence of HBV among vaccinated and non-vaccinated subjects (or responders to vaccination and non-responders).

4. Results with level of evidence, target population and country of origin

HBV

(1) Is there any new evidence of benefit of harm in the universal screening of pregnant women for HBV?

In a prospective cohort study conducted in China it was reported that HBV vaccine plus HBIG are more effective than HBV vaccine alone in terms of protection against HBV infection to children born to HbsAg positive mother (Level 3) (1).

(2) Is there any new evidence that screening and immunization can protect from HBV infection?

In a prospective study in the US it was found that HBV screening followed by vaccination strongly protected against infection for at least 15 years in all age groups (Level 3) (2).

(3) How well does antiviral treatment improve health outcomes in terms of hepatic cirrhosis), HCC, overall survival and other intermediate outcomes in patients with chronic hepatitis B?

In a prospective cohort study in the Netherlands, based on 8.8 years (median) follow-up it was reported that Interferon alpha responders had less HCC than the non-responders in chronic HBV patients in addition to higher rate of HbsAg loss in that group (Level 3) (3).

Besides, pegylated interferon-alpha2b in combination with lamivudine or alone were effective in terms of intermediate outcomes which include normalization of liver enzymes, loss of detectable viremia. Sustained virologic response rates are currently considered the best indication of successful treatment, since long duration required to

demonstrate improvements in most of the clinical outcomes. Several RCTs already showed that the above-mentioned drugs are effective in achieving SVR in chronic HBV (Level 1) (4,5). There are many RCTs/clinical trials regarding this topic. We have included just few in the evidence table.

HCV

(1) Does screening for hepatitis C reduce the risk of premature death and disability?

No studies were identified that addressed the issue mentioned above. In this regard it can be added that screening for HCV in high risk groups (drug addicts, prison inmates etc) could identify increased number of HCV infection which in turn would prevent HCV transmission by behavioral and life style changes.

(2) How well does antiviral treatment improve health outcomes in terms of hepatic cirrhosis, HCC, overall survival and other intermediate outcomes in patients with chronic hepatitis C?

In a retrospective cohort study in Japan it was found that the risk of death from liver-related diseases was significantly lower for sustained virological responders (Level 3) (6). Besides, a Japanese prospective cohort study among chronic HCV patients (genotype 1b) revealed that long-term IFN therapy in patients with chronic HCV infection is effective in preventing hepatocarcinogenesis. (Level 3) (7).

Regarding intermediate outcomes, pegylated interferon and ribavirin were found to be effective in terms of sustained viral response in HCV patients with genotype 2 & 3 (Level 2) (8). In another investigation in patients with chronic hepatitis C, once-weekly peginterferon alfa-2a plus ribavirin was tolerated as well as interferon alfa-2b plus ribavirin and produced significant improvements in the rate of sustained viral

reduction compared with interferon alfa-2b plus ribavirin or peginterferon alfa-2a alone (Level 1) (9).

Combination regimen of interferon-alpha, ribavirin and amantadine enhanced sustained viral response on IFN-alpha and ribavirin non-responder patients with HCV genotype 1 (Level 2) (10). Although there was no significant advantage of the triple regimen in univariate analysis, multivariate analysis offers arguments that amantadine should be considered as a potential anti-HCV drug in future studies (Level 3) (11). However, in another study it was reported that response to triple therapy of interferon alfa, ribavirin, and amantadine was similar to standard therapy of interferon alfa and ribavirin (Level 1) (12). There are many RCTs/clinical trials regarding this topic. We have included just few in the evidence table.

5. Database used: Pubmed and Japanese Medline were used to find the literature to review for the evidence.

6. Search history:

PubMed Search Strategy

Screening HBV

#1	Search: ("Mass screening"[MeSH] OR "Mandatory Screening"[MeSH] OR "Multiphasic screening"[MeSH] OR "Mandatory testing"[MeSH]) AND ("Hepatitis B Virus"[MeSH]) AND ("Hepatitis B antibodies"[MeSH] OR "Predictive values of test" [MeSH] OR "Antibody testing"[text] OR "Sensitivity and Specificity" [MeSH]) NOT ("Genetic testing"[MeSH]) NOT ("Transplantation" [MeSH])	1739
#2	Limit #1 to "2002" [PDAT] AND "English"[Lang] AND "humans"[MeSH]	260
#3	Limit #1 to Japanese[Lang] AND "humans"[MeSH] AND "adult"[MeSH]	15

Treatment HBV

#1	Search: ("Hepatitis B Virus"[MeSH]) AND ("Antiviral agents"[MeSH] OR "Interferons" [MeSH] OR "Ribavarin"[text]) NOT ("Transplantation" [MeSH])	1478
#2	Limit #1 to "2002" [PDAT] AND "English"[Lang] AND "humans"[MeSH]	432
#3	Limit #1 to Japanese[Lang] AND "humans"[MeSH] AND "adult"[MeSH]	15

Screening HCV

#1	Search: ("Mass screening"[MeSH] OR "Mandatory Screening"[MeSH] OR "Multiphasic screening"[MeSH] OR "Mandatory testing"[MeSH]) AND ("Hepatitis C Virus"[MeSH] OR "Hepacivirus" [MeSH]) AND ("Hepatitis B antibodies"[MeSH] OR "Predictive values of test" [MeSH] OR "Antibody testing"[text] OR "Sensitivity and Specificity" [MeSH]) NOT ("Genetic testing"[MeSH]) NOT ("Transplantation" [MeSH])	2758
#2	Limit #1 to "2002" [PDAT] AND "English"[Lang] AND "Humans"[MeSH]	413
#3	Limit #1 to Japanese[Lang] AND "humans"[MeSH] AND "adult"[MeSH]	11

Treatment HCV

#1	Search: ("Hepatitis B Virus"[MeSH]) AND ("Antiviral agents"[MeSH] OR "Interferons" [MeSH] OR "Ribavarin"[text]) NOT ("Transplantation" [MeSH])	2373
#2	Limit #1 to "2002" [PDAT] AND "English"[Lang] AND "humans"[MeSH]	704
#3	Limit #1 to Japanese[Lang] AND "humans"[MeSH] AND "adult"[MeSH]	19

Search Strategy – Japanese Medline

①screening

#1	肝炎-B型/TH or B型肝炎ウイルス/TH or B型肝炎抗体/TH	4150
#2	集団検診/TH or 検診/AL	21501
#3	#1 and #2 and (PT=原著)	31
#4	肝炎-C型/TH or C型肝炎ウイルス/TH or C型肝炎抗体/TH	6883
#5	#2 and #4 and (PT=原著)	52

②treatment

#6	#1 and (PT=原著) and (RD=ランダム化比較試験、比較臨床試験)	14
#7	#2 and #4 (PT=原著) and (RD=ランダム化比較試験、比較臨床試験)	41

7. Efficacy and effectiveness of HBV and HCV screening

Efficacy data have been shown in Evidence Tables 1&2. Regarding effectiveness following information has been included although the literature from countries other than Japan is huge. Only one study published in Japanese was found.

Cost-effectiveness issues

Is vaccination against HBV cost-effective?

Cost-effectiveness of vaccination against HBV depends on the epidemiological patterns peculiar to that country. In some countries universal vaccination found cost-effective while in others just selective vaccination. Japan needs to conduct its own cost-effectiveness analysis to formulate its strategy.

Following are the examples from different countries.

- HBV vaccine inoculation in infants seemed to be a low-cost input and high-effect output strategy (13).
- Universal immunization vaccination with hepatitis B vaccine is not cost-beneficial in India, since cost of every life-year gained with it will exceed India's per capita GNP (14).
- For healthcare and public safety workers in the US, substituting hepatitis A-B vaccine for hepatitis B vaccine would reduce morbidity, mortality, and costs (15).
- Hepatitis B vaccination would cost the health system \$7,600 per quality-adjusted life year (QALY) gained while hepatitis A/B vaccination would cost the health system US\$ 8,500 per QALY. College-based hepatitis immunization can reduce disease transmission in a cost-effective manner (16).

Is HBV screening cost-effective?

- Premarriage screening of HBV infection in Iran was found to be cost saving (17).

Is HCV screening followed by treatment for chronic condition cost-effective?

An economic evaluation conducted in Japan based on data of Saga prefecture showed a benefit cost ratio of 1.71-2.32 which means that benefit is more than cost in HCV screening program. The authors also revealed that benefit cost ratio was higher than 1 if the prevalence of HCV is more than 1%. (18)

Is treatment for chronic HCV cost-effective?

Peginterferon alpha-2a in combination with ribavirin therapy based on genotype, is cost-effective compared with conventional interferon alpha-2b in combination with ribavirin when given to treatment-naive adults with chronic hepatitis C (19).

In conclusion, it could be added that no concrete evidences were found in terms of effectiveness of screening for HBV and HCV in Japanese adult general population, although some evidences were found in terms of intermediate outcome regarding treatment of chronic hepatitis B & C. But those do not translate that identification of asymptomatic HBV and HCV infection through mass screening could decrease the incidence of hepatic cirrhosis and HCC among them and increase their survival. Well-designed series of studies are needed to take concrete decision in this regard.

References

1. Xia GL, Gong J, Wang JJ, Meng ZD, Jia ZY, Cao HL, Liu CB. Efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and low-dose hepatitis B immune globulin in preventing mother-infant transmission of hepatitis B virus infection. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2003 May;24(5):362-5.

2. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, Khristova. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up. *Ann Intern Med.* 2005 Mar 1;142(5):333-41.
3. van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, Niesters HG, Murad SD, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2004 Mar;39(3):804-10.
4. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, Chan FK, Hung LC, Lee YT, Tam JS, Lam CW, Sung JJ. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med.* 2005 Feb 15;142(4):240-50.
5. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW; HBV 99-01 Study Group; Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.* 2005 Jan 8;365(9454):123-9.
6. Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, Kawata S, Tanaka E, Hino K, Hayashi K, Tamura S, Itoh Y, Kiyosawa K, Kakumu S, Okita K, Hayashi N. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat.* 2004 Mar;11(2):148-5
7. Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kumada H. Interferon therapy for 2 years or longer reduces the incidence of hepatocarcinogenesis in patients

- with chronic hepatitis C viral infection. *Intervirolgy*. 2004 Nov-Dec;47(6):355-61.
8. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Treatment with pegylated interferon and ribavarin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1260-5.
 9. Bosques-Padilla F, Trejo-Estrada R, Campollo-Rivas O, Cortez-Hernandez C, Dehesa-Violante M, Maldonado-Garza H, Perez-Gomez R, Cabrera-Valdespino A. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial. *Ann Hepatol*. 2003 Jul-Sep;2(3):135-9.
 10. Oguz D, Cicek B, Filik L, Odemis B, Kilic M, Altintas E, Zengin N, Altiparmak E. Effect of interferon and ribavirin combined with amantadine in interferon and ribavirin non-responder patients with chronic hepatitis C (genotype 1). *World Gastroenterol*. 2005 Jan 28;11(4):580-3.
 11. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Mehdi J, Fairbanks KD, Wu LL, Gelrud LG, Ryan MJ, Anania FA, Lobis IF, Black M Randomised, double blind, placebo controlled trial of interferon, ribavirin, and amantadine versus interferon, ribavirin, and placebo in treatment naive patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2004 Jan;53(1):130-5.
 12. Berg T, Kronenberger B, Hinrichsen H, Gerlach T, Buggisch P, Herrmann E, Spengler U, Goeser T, Nasser S, Wursthorn K, Pape GR, Hopf U, Zeuzem S. Triple therapy with amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2003 Jun;37(6):1359-67.

13. Wu GY, Gong YL, Yu SL, Shao RT, Qin HJ. Study on the cost-effectiveness, benefit and utility analysis on the infant inoculation hepatitis B vaccine in Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004 Jun;25(6):474-8.
14. Sahni M, Jindal K, Abraham N, Aruldas K, Puliye J. Hepatitis B immunization: cost calculation in a community-based study in India. *Indian J Gastroenterol*. 2004 Jan-Feb;23(1):16-8
15. Jacobs RJ, Gibson GA, Meyerhoff AS. Cost-effectiveness of hepatitis A-B vaccine versus hepatitis B vaccine for healthcare and public safety workers in the western United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Jul;25(7):563-9.
16. Jacobs RJ, Saab S, Meyerhoff AS. The cost effectiveness of hepatitis immunization for US college students. *J Am Coll Health*. 2003 May;51(6):227-36.
17. Adibi P, Rezailashkajani M, Roshandel D, Behrouz N, Ansari S, Somi MH, Shahraz S, Zali MR. An economic analysis of premarriage prevention of hepatitis B transmission in Iran. *BMC Infect Dis*. 2004 Sep 4;4(1):31.
18. Ishizuka M. Economic evaluation of health care program for hepatitis C virus antibody screening. *Japanese Journal of Public Health* 1999;6-447-465
19. Sullivan SD, Jensen DM, Bernstein DE, Hassanein TI, Foster GR, Lee SS, Cheinquer H, Craxi A, Cooksley G, Klaskala W, Pettit K, Patel KK, Green J. Cost-effectiveness of combination peginterferon alpha-2a and ribavirin compared with interferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2004 Aug;99(8):1490-6.