

C型肝炎ウイルスキャリアの診療手順

直接受診者

検診で発見されたHCVキャリア

初診時

以下、  
必要事項を「健康管理手帳」にその都度記入する

1. 病歴を聴取し、診察をする※1
2. 血液検査※2と画像診断※3(超音波診断を中心に、必要に応じてCT)を行う
3. 「HCVの知識」(HCVキャリアに交付済み)を提示し、定期通院(2~3ヶ月に1回)が必要なことを説明する(特にP8~10, P14, P18を説明する)

再診時

1. 初診時検査結果の説明
2. 定期血液検査※4(2~3ヶ月に1回)と定期画像診断の施行
3. 症例により一般療法を施行
4. 必要に応じて三次医療機関への紹介(インターフェロンやリバビリンによる治療の適応決定について)

精査

1. 慢性肝炎、肝硬変の病期診断、肝がん合併の有無等の精査を行い、治療方針を立てる
2. 適応のある患者にはインターフェロン治療の初期治療を施行する。インターフェロンやリバビリンによる治療などは三次医療機関へ紹介する場合もある
3. 肝がんの治療(三次医療機関へ紹介する場合もある)
4. 必要に応じて三次医療機関への紹介(インターフェロンやリバビリン治療の適応決定について)

※1. 病歴について

- 1) 既往歴
- 2) 輸血歴、手術歴、針治療の有無
- 3) 飲酒歴
- 4) 家族歴(肝疾患の有無)
- 5) 生活歴
- 6) 薬物治療歴または依存の有無を聴取する  
\*診察時、刺青、ピアスの有無を記録する

※2. 初診時血液検査

血液一般(WBC, RBC, Hb, Ht, 血小板)  
肝機能検査(T.Bil, AST(GOT), ALT(GPT), ZTT, ALP,  $\gamma$ -GTP,)  
血清総蛋白, アルブミン  
ヒアルロン酸  
AFP  
HCV-RNA(アンプリコア定量)  
HCVセロタイプ(グルーピング)

※3. 画像診断について

- 1) 超音波検査は慢性肝炎で6ヵ月ごと、肝硬変では2~3ヵ月ごとに施行し、必要に応じてCTを施行。
- 2) これらは、可能な施設で施行。必要に応じて三次医療機関へ紹介。

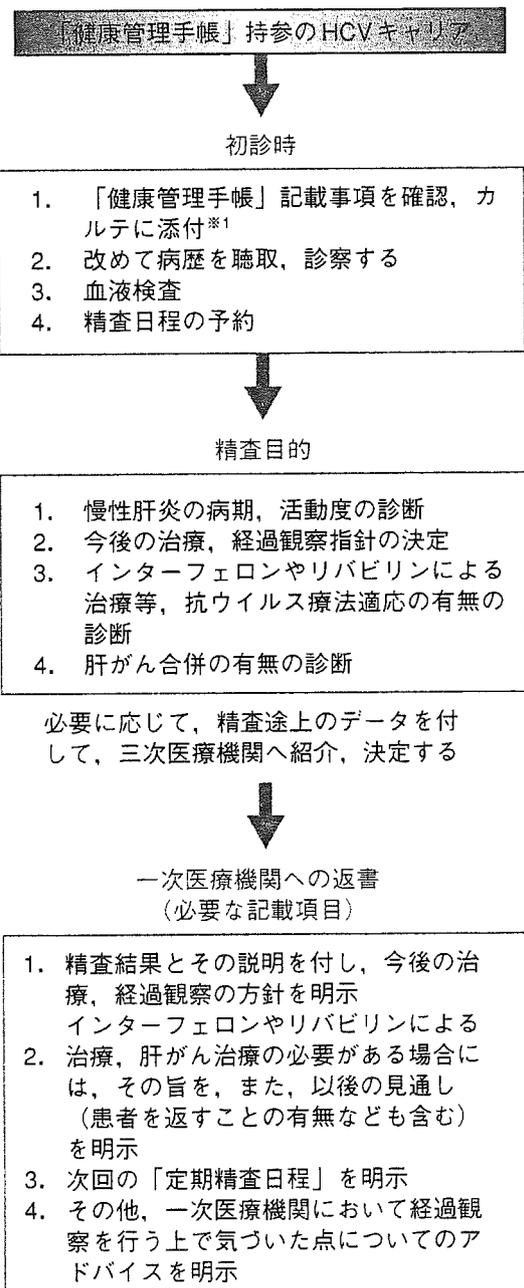
※4. 再診時血液検査

血液一般(WBC, RBC, Hb, Ht, 血小板)  
肝機能検査(T.Bil, AST(GOT), ALT(GPT), ZTT, ALP,  $\gamma$ -GTP)  
血清総蛋白, アルブミン

AFP/PIVKA  
HCV-RNA(アンプリコア定量) → 病態に応じて施行

図4 C型肝炎ウイルスキャリア診療の手引き「二次医療機関」用

C型肝炎ウイルスキャリアの診療手順



一次医療機関からの紹介者

一次医療機関からの紹介患者への  
対応上の注意

1. 精査終了後、必ず返書を付して患者さんを一次医療機関へ返し、日常的な経過観察を依頼する。
2. 返書には、精査の結果得られたデータとその説明を記し、日常的な経過観察を行う上で、必要な注意事項などのアドバイスも加える。
3. インターフェロンやリバビリンなどの治療、肝がんの治療などが必要な場合は、その旨と、今後の見通しの概要を返書に記す。
4. 次回の「定期精査日程」を返書に記す。

平成14年度(2002年度)から始められた「肝炎ウイルス検診」は各市町村を実施主体とする公費負担による事業であることから、各市町村の保健担当者は検診により見いだされたHCVキャリアの医療機関への受診の有無を把握することや、事後の保健指導を行うことが義務づけられています。

広島県地对協 慢性肝疾患対策専門委員会では、平成14年度以前の検診で見出され、既に通院、加療中の患者さんも含めて「健康管理手帳」を交付し、受診状況、経過等を把握し、今後の県域における肝炎対策に役立てたいと考えております。

つきましては、「健康管理手帳」を持参したHCVキャリアの方、または患者さんが受診した際には、添付の返信用はがきに、受診日、担当医師名をご記入の上投函していただくか、患者さんに投函を依頼して下さるようお願いいたします。(患者さんの氏名を記入する必要はありません)

本委員会の趣旨をご理解の上、ご協力下さいますよう、お願い申し上げます。

図4 つづき

(広島県地对協 慢性肝疾患対策専門委員会)

「健康管理手帳」の使い方

1：集団検診受診者

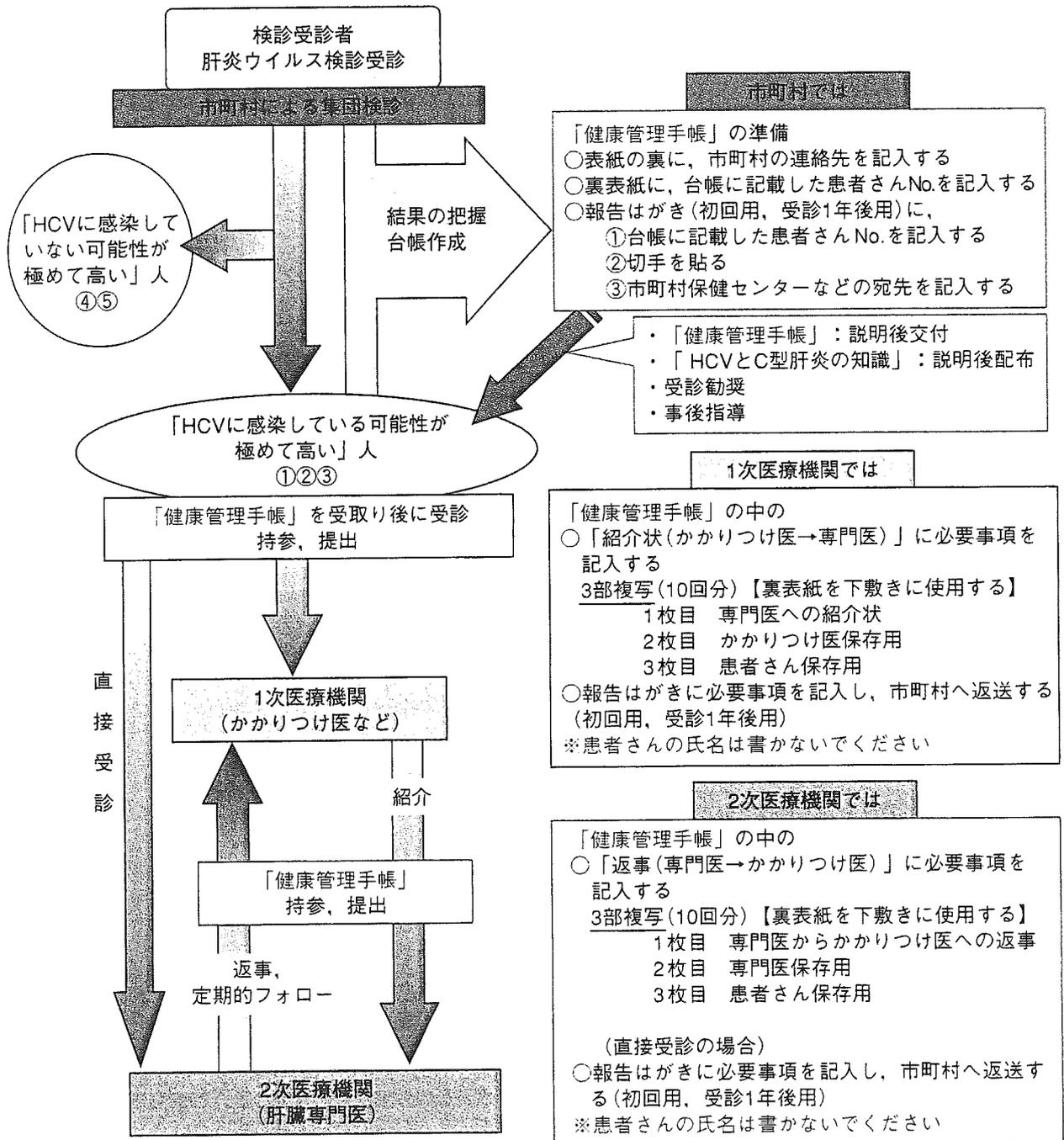


図5 「健康管理手帳」の使い方

「健康管理手帳」の使い方

2：個別検診受診者

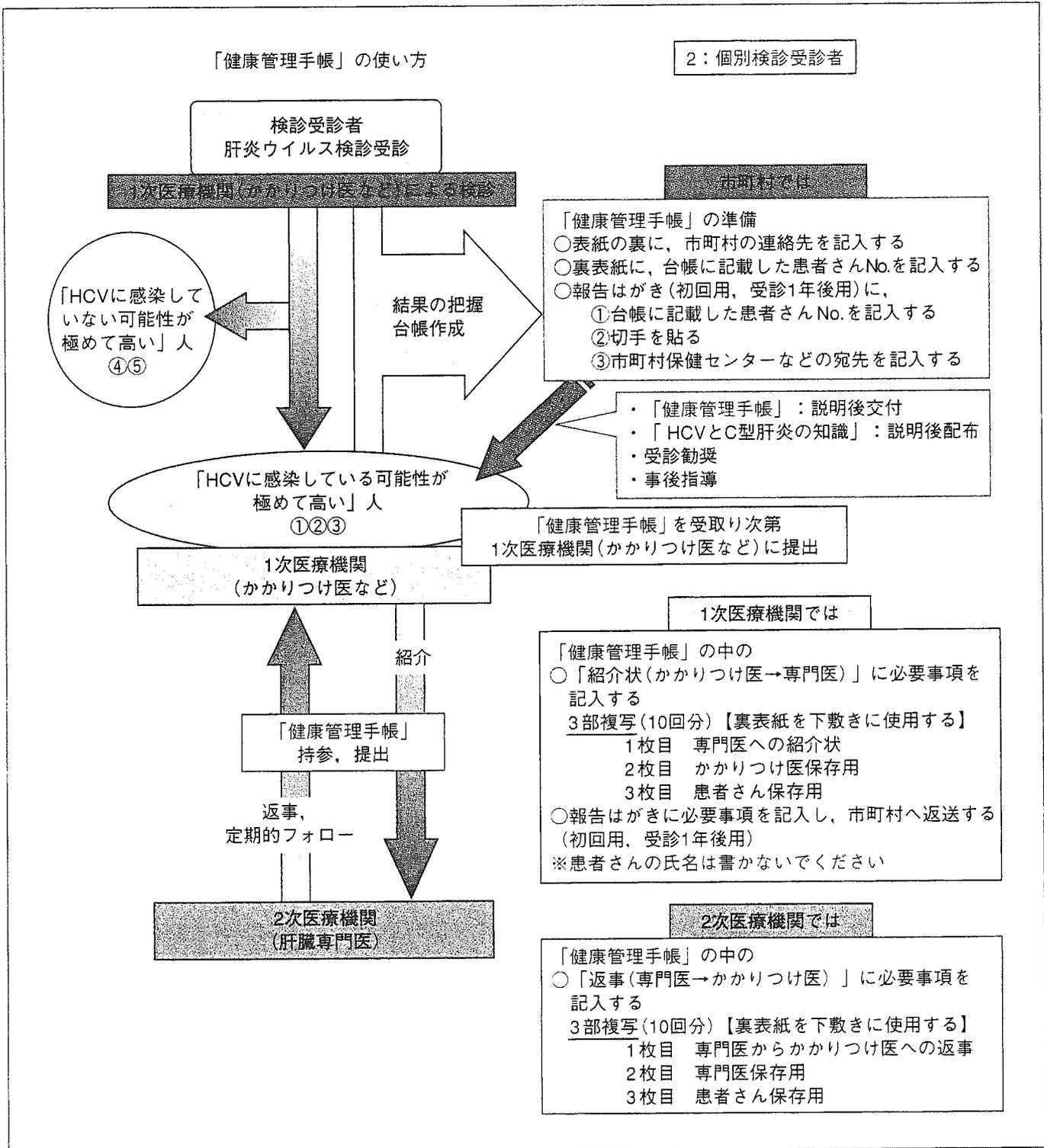


図5 つづき

(広島県地対協 慢性肝炎対策専門委員会)

- 肝炎治療支援ネットワークを作るにあたっては、かかりつけ医と肝臓専門医との役割分担を相互に認識することが大切である。
- 肝炎ウイルスキャリアの健康管理、治療を行うにあたっては、かかりつけ医、患者、肝臓専門医の三者が情報を共有することが大切である。

した返書とともに、必ず元の一次医療機関へ返すことを記載し、検査、治療のために一時的に入院を必要とするなどの際には、その旨をあらかじめ一次医療機関に返書し、患者を返さないとの誤解が生じないようにしておくべきであることを強調した(図4)。

なお、手引きの末尾には、二次医療を担当する病・医院名および肝臓専門医の氏名を記載し医師の異動、その他の諸般の事情にあわせて1年ごとに改訂する旨を明記した。

また、作業部会のメンバーによる講習会を、行政担当者と医師会員とを対象として、県下の7つの二次医療圏ごとに行い、肝炎治療支援ネットワークの理解に努めている。

## 2. 肝炎治療支援ネットワークと行政との連携—健康管理手帳とその活用を通じた病診連携—

作業部会では、かかりつけ医である「一次医療機関」、患者本人、肝臓専門医のいる「二次医療機関」の三者の連携を円滑にすることを目的とした「健康管理手帳」(広島県内版、以下、手帳と記す)を作成した。この手帳は、患者にとっては、自身の病歴・治療記録ともなり、病気や病期を理解し自己の健康管理に役立てることができる。

肝炎治療支援ネットワークがスムーズに稼働するためには、行政との連携が不可欠である。以下にその具体的な流れを述べる(図5)。

HCVキャリアであることがわかったら、検診の実施主体である市町村は、受診者の台帳を元に、手帳にとじ込まれた「ハガキ」(2枚：初回用、受診1年後用)に受取人の氏名(市町村担当者の住所と氏名)と市町村が管理する台帳の当該HCVキャリアの番号を、前もって記入する(HCVキャリアのプライバシー保護のため「ハガキ」にはHCVキャリアの氏名は記入しない)。

この手帳を、検診によりHCVキャリアであることがはじめてわかった受診者に、市町村の保健担当者から直接交付する。なお、手帳を交付する際には、その内容を口頭で説明した上で「HCVとC型肝炎の知識」<sup>6)</sup>を一緒に渡し、医療機関への受診を勧めている。

手帳を受け取ったHCVキャリアは、その後、「HCVとC型肝炎の知識」をよく読んだ上で、手帳を持参して医療機関へ受診することとなる。

このようなHCVキャリアを診察した場合、かかりつけ医は手帳の中の1枚目の「ハガキ」に自身の病・医院名と自分の氏名を記入して投函し、市町村の保健担当者に当該HCVキャリアが受診したことを報告する。2枚目のハガキは1年後に投函することとなっており、この1年後の「ハガキ」を通じて、市町村担当者は継続受診の有無を把握することができる。なお、受診が中断していることがわかった場合には再度健康指導を行った上で、受診を勧める。

かかりつけ医は初診時の理学的所見、検査値などに特に異常が認められない場合でも、当初は1ヵ月に1回程度の頻度で2、3回検査を行い、初診時に聴取した病歴、理学的所見、検査結果などを手帳の所定の欄に記載して、「二次医療機関」へ紹介する。なお、記入する所定の欄は感圧紙による3枚綴りとなっていることから、1枚はかかりつけ医の手元に、1枚は二次医療機関への紹介状として利用し、残りの1枚は患者自身の手元に記録として残るよう工夫してある。

二次医療機関の肝臓専門医は、患者が持参した手帳に記載された紹介状をカルテに添付するとともに、これをもとに精査を行う。精査の結果、直ちに積極的な治療を開始する必要があると判断された場合には、あらかじめその旨と、今後の見通し(どのくらいの期間で患者をかかりつけ医に返

- 肝炎ウイルス検診を実効あるものにするためには、検診の受診率をさらに向上させる必要がある。
- 肝炎ウイルス検診を実効あるものにするためには、検診により見出された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診率の向上を図ることが大切である。
- 肝炎ウイルス検診をより実効あるものにするためには、行政の保健担当者によるフォローが大切である。

せるかなど)を紹介元のかかりつけ医に連絡の上、治療を開始する。また、必要に応じて三次医療機関へ紹介することも考慮する。なお、精査の結果は手帳の「返事」の欄(感状紙)に記入後、3枚綴りの1枚を手元に残す。当面、かかりつけ医で経過観察を行うだけでよいと判断される場合には、その旨と、次回の精査予定日を手帳に記入し、必ず、患者とともに、かかりつけ医に返すこととなっている。

かかりつけ医は、二次医療機関からのアドバイスをを受けた場合、アドバイスに従って日常の経過観察を行い、検査値などに異常を認めない場合には、1年に1~2回の頻度で二次医療機関に紹介して精査を依頼する。なお、経過観察中に、検査値などに異常を認めた場合は直ちに二次医療機関に紹介して精査を依頼する。

手帳には、患者に正しい知識を身につけてもらうことを目的として、C型肝炎の自然経過や治療などの情報を記載し、次回受診日などを記載するためのメモ欄もつけている。

なお、広島県内版として作成した手帳をもとに肝臓学会の専門家有志による校閲を加えて、全国版の「健康管理手帳」を出版した<sup>6)</sup>。

### 3. HCV キャリアへの支援

肝発癌のリスク集団としてのHCVキャリアはそのほとんどが、無症状のまま病態が進行することが特徴であることから、検診によりはじめてHCVキャリアであることがわかった受診者は、症状の有無にかかわらず、一度肝臓専門医の精査診断を受け、以後の健康管理、治療の方針を決定しておくことが重要である。

そのために市町村の保健担当者は、検診により見出されたHCVキャリアに対して、出版物<sup>6)</sup>やC型肝炎についてのQ & A<sup>7)</sup>などを活用して、健康管理や治療の必要性を説明している。しかし、

さらに、住民に対して肝炎ウイルス検診受診を促すための知識の普及、検診実施後のフォローアップ、健康相談も行っている。

### おわりに●

2002年度から全国規模で実施に移された「肝炎ウイルス検診」は、ほぼ軌道に乗りつつあるといえる。しかし、検診の受診率、および検診により見出されたHCVキャリアの病・医院受診率は未だ必ずしも満足できるものではないことから、今後もさらに努力して、正しい検査の普及を図ること、検診により発見された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診率の向上とフォローアップ率の向上を図ることが求められているといえる。さらに、今後は、肝炎の活動度、病期に応じた健康管理、治療を組織的に行うことができる医療ネットワークを、それぞれの地域の実情に合わせた形で作り上げ、稼働させることが急務であるといえる。

なお、B型肝炎ウイルス検診もC型肝炎ウイルス検診と同時に開始されており、ここで紹介したC型肝炎ウイルス検診に関連する資料はすべて同様の形式でB型肝炎ウイルス検診についても揃えていることを付記する。

### 文 献

- 1) 阿部弘一, 鈴木一幸, 宮坂昭生ほか: 岩手県のHCV検診における診療体制とHCVキャリアの追跡について. 厚生労働省「肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究」班, 平成14年度研究報告書, 2003年3月
- 2) 松崎靖司, 宮崎照雄, 原 孝ほか: 茨城県におけるHCV高浸透地域における肝癌制圧モデル事業. 厚生労働省「B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究」班, 平成16年度研究報告書, 2005年3月
- 3) 金子周一: 石川県における肝炎ウイルス検診の現況. 厚生労働省「B型及びC型肝炎の疫学及び検

診を含む肝炎対策に関する研究」班，平成16年度研究報告書，2005年3月

- 4) 佐田通夫，長尾由実子，川口 巧：久留米医療圏の肝炎ウイルス検診の状況。厚生労働省「B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究」班，平成16年度研究報告書，2005年3月
- 5) 茶山一彰，吉田智郎，田丸隆二ほか：広島県全域をカバーする肝炎治療ネットワークの構築。厚生労働省「肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診

の効率的な実施に関する研究」班，平成14年度研究報告書，2003年3月

- 6) (財)ウイルス肝炎研究財団：HCVとC型肝炎の知識，第3版，文光堂，東京，2003
- 7) C型肝炎について(一般的なQ & A)：厚生労働省，平成15年8月更新，厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/>，(財)ウイルス肝炎研究財団 <http://www.vhfj.or.jp/>，(社)日本医師会 <http://www.med.or.jp/>

今、臨床が面白い！  
非常にわかりやすいと定評のある臨床雑誌

月刊 **Modern Physician** 25巻12号

# 消化器心身医学

## エビデンスとナラティブからのアプローチ！



編集：齊藤 清二 定価2,625円(本体2,500円+税5%)

- トピックス ●エビデンスとナラティブ  
●新しいパースペクティブ
- 各 論 ●各病態へのアプローチ  
●診断と治療へのアプローチ

患者のニーズに応えるためには、EBMだけでは不十分です。本特集では、ナラティブな視点を取り入れた最良の医療の構築を模索します。

月刊 毎月15日発売 2色刷  
一部 定価2,625円(本体2,500円)×11冊  
特大号 定価5,775円(本体5,500円)×1冊  
年間予約購読料 33,000円(税込)

### バックナンバーのご案内

- 25巻 2号 管理不良高血圧 / 治療抵抗性高血圧へのアプローチ
- 25巻 3号 管理不良糖尿病へのアプローチ
- 25巻 4号 性同一性障害の診かたと治療
- 25巻 5号 これだけは知っておきたい国際感染症
- 25巻 6号 管理不良関節リウマチのコントロール
- 25巻 7号 胃粘膜下腫瘍—診断と治療の最前線
- 25巻 8号 今日のパーキンソン病の診療
- 25巻 9号 アルツハイマー病の危険因子と予防、治療
- 25巻10号 腫瘍内科  
—日本の新しいがん診療の体制を目指して
- 25巻11号 骨粗鬆症—最新の診断と治療



株式会社 **新興医学出版社**

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8  
TEL03-3816-2853 FAX03-3816-2895 shinkoh@viola.ocn.ne.jp  
URL <http://www3.vc-net.ne.jp/~shinkoh>

## わが国のHCV感染の疫学

田中純子\*

索引用語：HCVキャリア、HCV感染、肝炎ウイルス検診、肝病態

## 1 はじめに

1970年代の半ばから増加の一途をたどってきたわが国の肝癌による死亡者数は、2003年によようやく頭打ちの状態となった<sup>1)</sup>(死亡実数：2002年34,637人、2003年34,089人)。本稿ではわが国の肝癌死亡の増加に寄与してきたC型肝炎ウイルス(HCV)感染の疫学と、献血を契機に見いだされたHCVキャリアの肝病態とその経年的推移に重点をおいて述べてみたい。

## 2 わが国における成因別にみた肝癌死亡の推移

図1は、日本肝癌研究会による調査成績<sup>2)</sup>および人口動態統計資料<sup>1)</sup>をもとに、1977年から2001年までの成因別にみた肝癌死亡数(人口10万人対)の年次推移をまとめたものである<sup>3)</sup>。まず、B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝癌(B型の肝癌)による死亡は、1970年代から今日に至るまで増減がないまま推移しており(人口10万人対3～

4人)、HBVの持続感染によらない肝癌(非B型の肝癌)が死亡数の増加に寄与していることが分かる。

C型肝炎ウイルス(HCV)感染の特異的な診断が可能になった1992年以降の症例についてみると、かつて非B型の肝癌と診断されていた集団の90%以上はHCVの持続感染に起因する肝癌(C型の肝癌)であることが明らかとなった。なお、1990年代後半、1996～2000年までの5年分を抽出してみると、この間における肝癌による年平均の死亡数は33,153人であり、このうちの13%がB型の肝癌、81%がC型の肝癌、残りの6%が非B非C型の肝癌となっている<sup>4)</sup>。

## 3 年齢別にみたC型肝炎ウイルス(HCV)の感染率と肝癌好発年齢との関係

わが国の一般集団におけるHCVの感染率は、唯一、日本赤十字血液センターの献血者の資料をもとに算出することによってうかがい知ることができる。図2に、厚生労働省の

Junko TANAKA : Epidemiology of HCV infection in Japan

\* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学 [〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3]

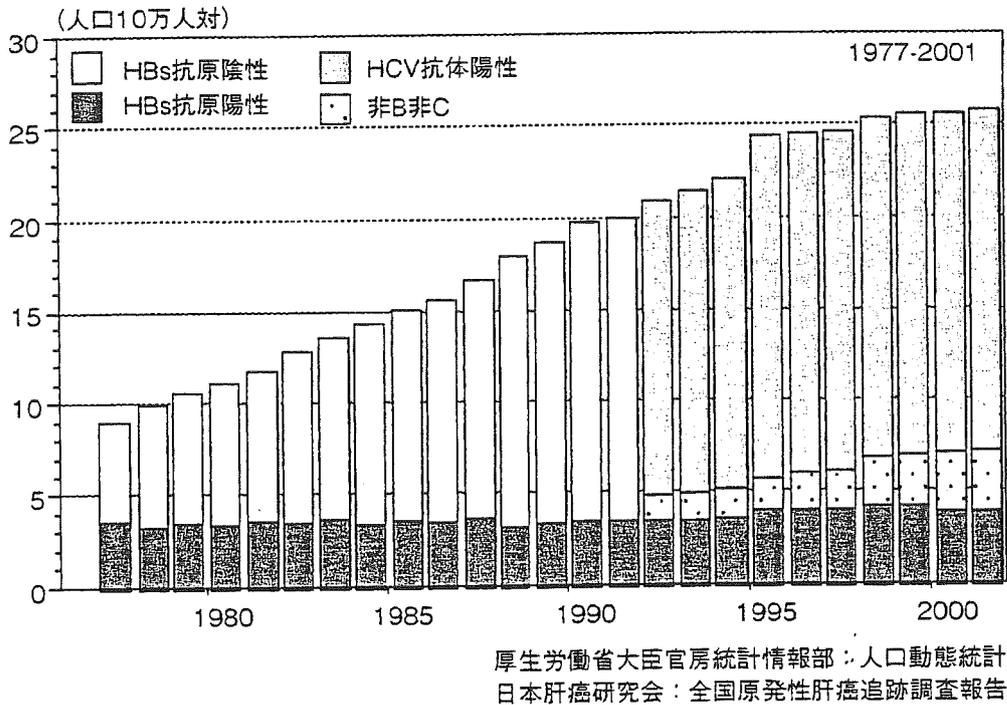


図1 わが国における成因別肝細胞癌死亡の推移

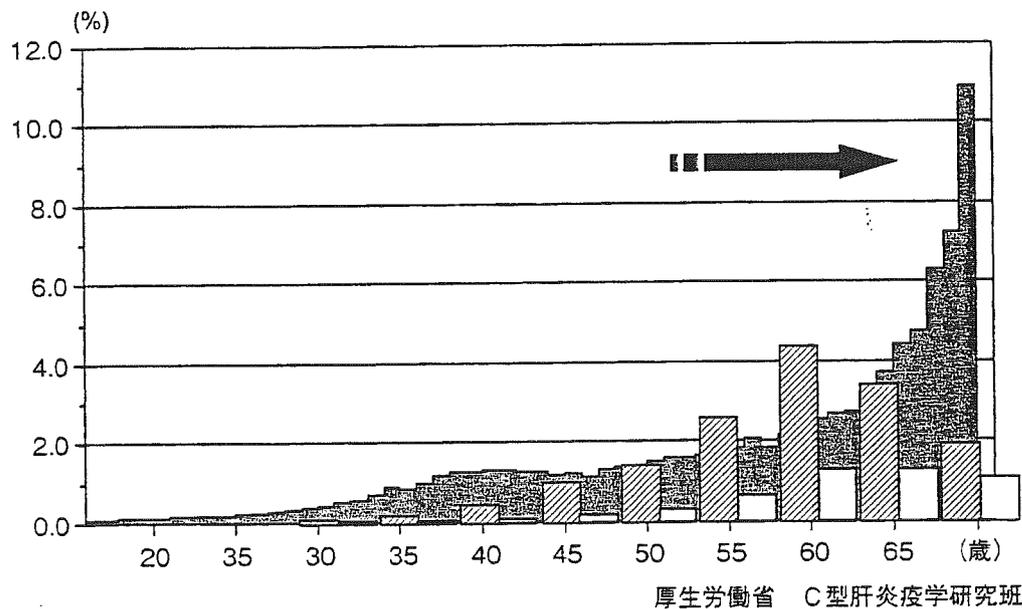


図2 年齢階級別にみたHCV抗体陽性率と肝発癌の好発年齢との関係  
日本赤十字社 初回献血者 1995.1～2000.12 3,485,648人 2000年の時点の年齢に換算

C型肝炎に関する疫学研究班が、日本赤十字社との協力のもとに算出した、1歳刻みの年齢別にみた献血者のHCV抗体陽性率と、肝がん白書から引用した肝発癌の好発年齢との関係をまとめて示す<sup>5,6)</sup>。HCV抗体陽性率は、1995～2000年までの6年間に全国の血液セ

ンターで初めて献血した人(初回献血者)3,485,648人分のデータを抽出して、それぞれの献血者の出生年をもとに2000年時点の年齢に換算して算出してある。

肝発癌の好発年齢については、B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝癌(B

型の肝癌)は50歳代の前半から半ばに、またHCVの持続感染に起因する肝癌(C型の肝癌)は50歳代の終わりから60歳代にピークがあることが知られている。したがって、C型の肝癌のみを考慮した場合には、図2に示した肝癌の好発年齢はわずかに右方に移動させて見る必要がある。

また、日赤血液センターでは、凝集法(HCV PHA価、またはHCV PA法)を用いてHCV抗体の検査を行っていることから、この方法により「HCV抗体陽性」と判定された献血者集団の約70%がHCV RNA陽性(HCVキャリア)であることが過去に行った基礎的調査により明らかにされている。このことは、献血者の年齢に関わりなく認められることも明らかとなっていることから、わが国における年齢別にみたHCVキャリア率は図2のHCV抗体陽性率の70%に相当すると考えればよい。

さらに、日赤血液センターでは採血前の問診により、過去に輸血歴がある場合、肝炎(肝障害)の既往がある場合等々、肝炎ウイルスに感染していると考えられるリスクが多少なりともある場合には献血辞退のお願いを行っている。したがって、献血者のデータをもとにした肝炎ウイルスキャリア率は、社会一般における実態よりも低めに捉えている可能性があることを知っておく必要があると言える。

いずれにしても、わが国ではHCVキャリア率の高い年齢集団は肝発癌の好発年齢のピークをすでに通過した状態にあることを図2から読み取ることができる。

なお、広島県内の肝癌多発地域において過去に行った調査結果は肝癌による死亡は70歳を中心にみられることが明らかとなっている<sup>7,8)</sup>。

これまで述べてきたことをもとに考えると、わが国における肝癌による死亡数が2003年に初めてプラトーとなった意味を理解することができるとともに、ここ数年以内に肝癌による死亡数は下降線をたどり始めるであろうことも容易に推測することができる。

#### 4

### HCVキャリアの初診時の肝病態と経年的推移

広島県赤十字血液センターにおいて献血を契機に発見されたHCVキャリア1,020例(1992～2003年：広島肝炎調査研究会)の病院初診時の臨床診断をまとめた(図3)。1,020例中530例(52.0%)が「慢性肝炎」、5例(0.5%)が「肝硬変」と診断されており、「肝がん」が1例(0.1%)見いだされている。一方、483例(47.4%)が初診の段階で血液生化学検査上および画像診断上「異常が認められない」と診断されている。

1,020例のうち、5年以上の経過観察が可能であり、主治医からの報告により、最終受診日における診断を確認し得た408例を、インターフェロン治療を受けていない211例と、治療を受けた197例とに分けて、病態の経年的推移をまとめて対比した。

まず、インターフェロン治療を受けていない211例の経過をみると(図4a)、初診時に「慢性肝炎」と診断された82例、「肝硬変」と診断された2例中、それぞれ4例、1例の計5例が「肝癌」へ進展している。また、「肝硬変」への進展例が5例、「慢性肝炎」への進展が35例認められている。なお、1例でHCV RNAの消失が認められているが、この例はHCVに感染した時期の特定はできていない。

一方、経過観察期間内にインターフェロン治療を受けた197例では、62例(31.5%)で

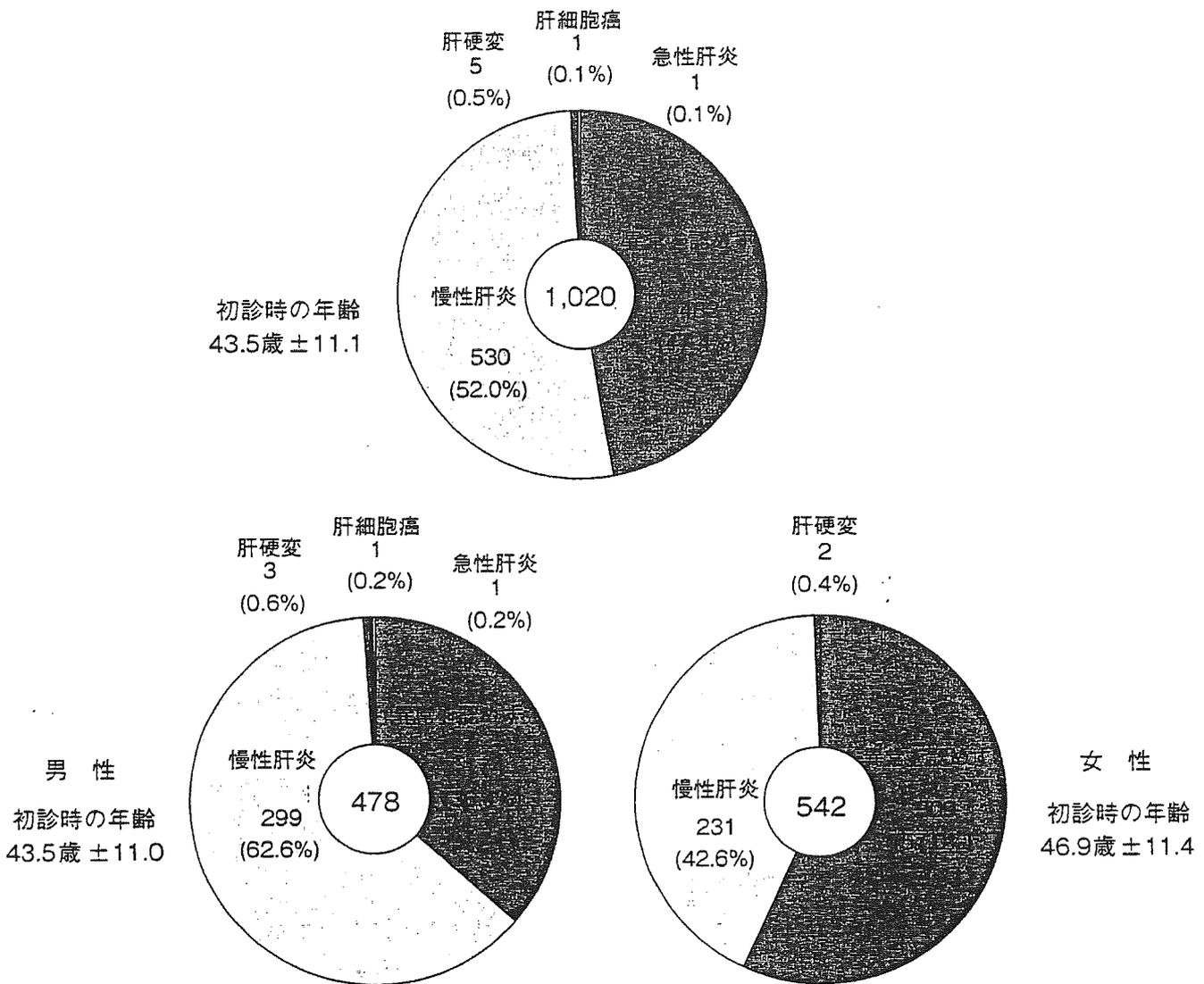


図3 献血を契機に発見されたHCVキャリアの初診時の臨床診断の内訳  
 (広島肝炎調査研究会) 1992～2003 N=1,020例

HCV RNAの消失が認められている。しかし、この集団においても、初診時に「慢性肝炎」と診断された148例、肝硬変と診断された1例の中からそれぞれ6例、1例の計7例が「肝がん」へ進展している。また、「肝硬変」への進展が10例、「慢性肝炎」への進展が28例認められている。なお、肝発癌例、肝硬変への進展例は、いずれもインターフェロン治療に対するnon-responderであったことが明らかになっている。これらの例では、近年進化し続けている抗ウイルス療法を適用すればより効果的に肝病態の進展の抑制、肝癌への進

展の抑制を期待することができると考えられる。

## 5

### HCVキャリアの生涯肝発癌率と肝炎、肝癌対策

前方視的に追跡して得られたC型慢性肝疾患患者群の病態の年次推移を基礎データとして数理モデル(マルコフ過程モデル)にあてはめ<sup>9)</sup>、40歳時点で慢性肝炎を発症していないHCVキャリアを起点として、70歳までの病態推移を推計した。

その結果、男性の場合、肝発癌は50歳を

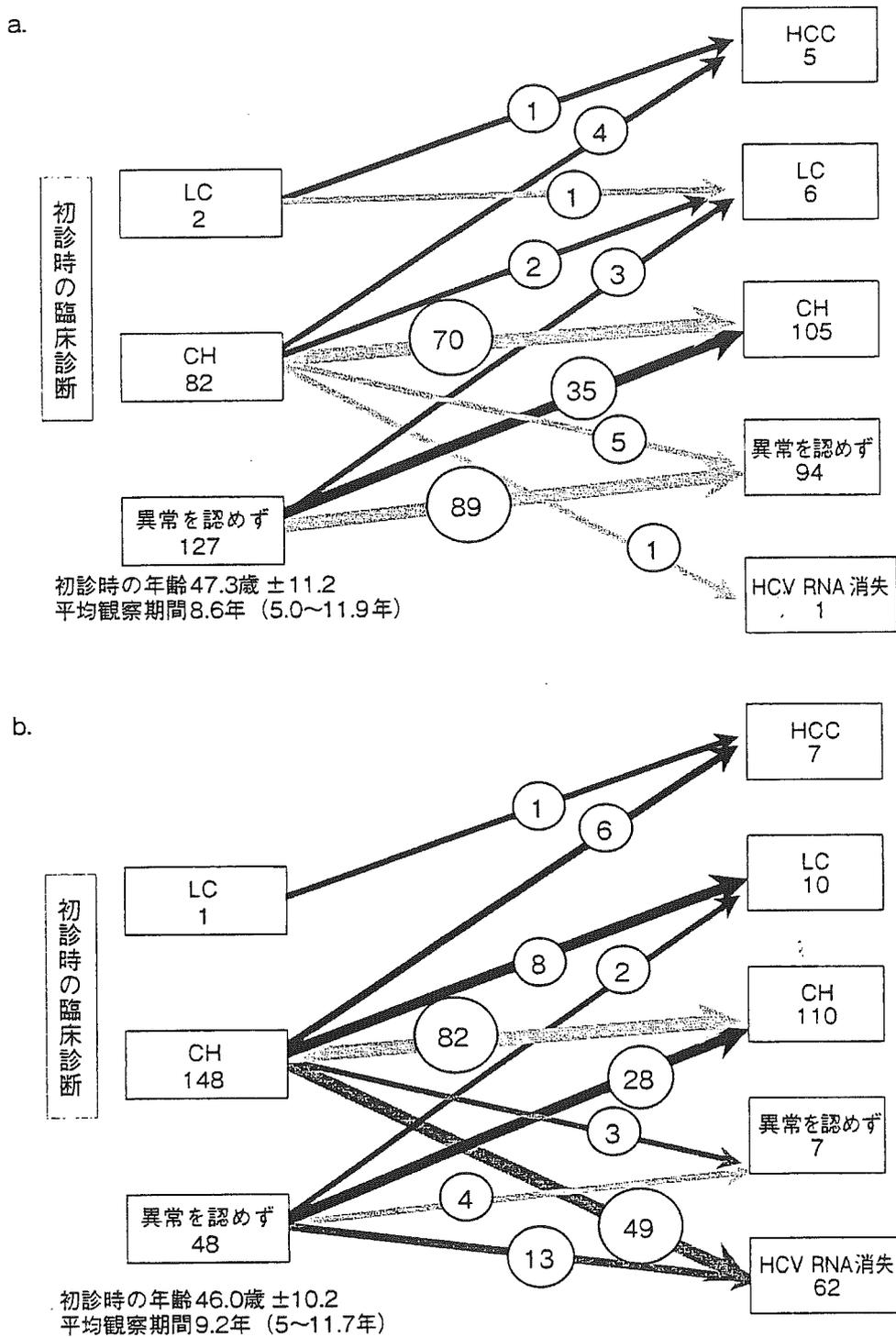


図4

a: 5年以上の経過観察が可能であった408例のうちIFN治療を受けていない211例の臨床診断の変化  
b: 5年以上の経過観察が可能であった408例のうちIFN治療を受けた197例の臨床診断の変化

過ぎる時点から徐々に始まり60歳を過ぎる時点から増加率はやや急峻となる。そして、70歳の時点における肝発癌率は38%程度(30年累積)になると推計された。これに対し

て、女性の場合は肝発癌の開始は男性に比して10歳程度遅れて始まり、70歳の時点における肝発癌率は約20%に止まると推計された。

表1 肝炎ウイルス検診によるHBV, HCVキャリアの把握率

属性	HBV	HCV
肝炎ウイルス検診(把握数) (2002～2004年)	6.6万人 [540.8万人]	7.2万人 [537.3万人]
40～69歳人口(推計数) (2000年時点の年齢)	71.4万人 [5,073.4万人]	76.0万人 [5,073.4万人]

[母数]

一方、わが国の「自覚症状がないまま社会に潜在しているHCVキャリア」の数を、前項で示した献血者のHCV抗体陽性率の成績をもとに算出すると、15～69歳の人口約9,332万人(2000年の時点における人口)の中に、88.5万人存在すると推計された。なお、このうちの86%に相当する78.9万人は肝発癌の好発年齢の前後の年齢に相当する40歳から69歳の年齢層に偏在することが明らかとなった<sup>10)</sup>。

以上の成績と近年の肝炎、肝癌治療の急速な進歩とを背景に、わが国では2002年4月から公費負担による肝炎ウイルス検診(HBV, HCV検査)が5年計画で開始された。

厚生労働省によりこれまでにまとめられた集計結果によれば、2002～2004年度までの3年間に、節目検診、節目外検診の両者を併せて合計5,372,501人がC型肝炎ウイルス検査を受診し、71,715人のC型肝炎ウイルス持続感染者(HCVキャリア)が見いだされている。

HCV検査と同時に実施されたHBV検査による成績もまとめて、40～69歳(2000年時点における年齢)の年齢層に潜在するキャリア数と肝炎ウイルス検診により見いだされた肝炎ウイルスキャリア数とを対比した(表1)。その結果、2002～2004年度までの3年間に於ける肝炎ウイルス検診受診者総数は対象人口の約10%であり、検診により見いだされたHBV, HCVキャリア数はそれぞれ対象人

口の中に潜在するキャリアの約10%であることが明らかとなった。

## 6 おわりに

1970年代の半ば以来、わが国の肝癌死亡の増加に寄与してきたHCV感染の疫学とHCVキャリアの病態およびその経年的推移を中心に述べてきた。

わが国では、これまでのウイルス肝炎の疫学的調査研究、臨床病理学的研究の成果を基礎として2002年度から肝炎ウイルス検診が実施に移されているが、肝炎ウイルス検診の検査受診率、検診により発見されたHCVキャリア(HBVキャリアも含めて)の病院受診率はともに必ずしも十分ではなく、さらなる普及啓発が求められているといえる。

## 文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成15年人口動態統計、上巻、2003
- 2) 日本肝癌研究会：第15回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998-1999)、2002
- 3) Yoshizawa H : Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: Projection to other countries in the foreseeable future.
- 4) Yoshizawa H, Tanaka J : A National project for the management of viral hepatitis toward prevention of hepatocellular carcinoma in Japan; in Morrissey RF (ed): International Kilmner Conference Proceedings, vol.VIII. Polyscience Publications, Laval, Canada, pp247-264, 2004

- 5) 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
- 6) 日本肝臓学会 : 肝がん白書. pp18-22, 1999
- 7) 田中純子 : 肝炎ウイルス持続感染と慢性肝疾患死亡との関連—死亡小票に基づいた調査—. 厚生指標45 : 8-12, 1998
- 8) 田中純子, 山内雅弥, 守屋 尚, 他 : 肝がん多発地域における死亡数の推移に関する実態調査. 広島医学50 : 1059-1064, 1997
- 9) 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* 70 : 378-386, 2003
- 10) 田中純子, 片山恵子, 熊谷純子, 他 : HBV, HCVキャリア数の年齢階級別, 地域別分布平成16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 B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究報告書, pp19-26, 2005

\*

\*

\*

Genotypes of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan: Results from health-screening program

Yukiho KASAI<sup>1)</sup>, Kazuyuki SUZUKI<sup>1)</sup>, Koichi ABE<sup>1)</sup>, Tomiko KOYAMA<sup>2)</sup> and Hiroaki OKAMOTO<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Medicine I, School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan

<sup>2)</sup> Health Science Association, Iwate, Japan

<sup>3)</sup> Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

岩手県におけるB型肝炎ウイルス (HBV) キャリア住民のHBV遺伝子型とその臨床的特徴

葛西幸穂<sup>1)</sup>, 鈴木一幸<sup>1)</sup>, 阿部弘一<sup>1)</sup>, 小山富子<sup>2)</sup>, 岡本宏明<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 岩手医科大学医学部, 内科学第1講座

<sup>2)</sup> 岩手県予防医学協会

<sup>3)</sup> 自治医科大学感染免疫学講座ウイルス部門

(Received on March 2, 2005 & Accepted on March 10, 2005)

Abstract

Recent studies indicate that genotypes of hepatitis B virus (HBV) are closely associated with pathogenesis and clinical outcome in HBV related liver diseases. However, the prevalence of these HBV genotypes and clinical features in HBV carriers remain unclear. From 1977 to 2004, a health-screening program in Iwate Prefecture identified 6,711 HBV carriers. A sample of 661 cases (male, 343; female, 318) was extracted using a stratified random sampling method. In addition, further 30 HBV carriers complicated with HCC during long-term follow-up were identified from the registration system for cancer patients of Iwate Prefecture, and they were enrolled in the study. HBV genotypes were determined using an enzyme linked immunosorbent assay kit. Distribution of HBV genotypes showed 19 (2.9%) with genotype A, 297

(44.9%) with genotype B, and 345 (52.2%) with genotype C. In 30 cases with HCC, genotype B and genotype C were 30% and 70%, respectively. HBV genotypes are closely associated with age, positive rate of HB e antigen (HBeAg), and fluctuation of serum alanine aminotransferase (ALT) levels during a follow-up. Cases that developed HCC with genotype B were found to be significantly older compared to genotype C. In conclusion, the prevalence of genotypes B and C were equal in HBV carriers residing in Iwate Prefecture. Differences between HBV genotypes, in particular genotypes B and C, were closely associated with positive rate of HBeAg, fluctuating serum ALT levels, and clinical outcomes of these carriers.

Key words: health-screening, HBV carrier residents, HBV genotype, HB e antigen, hepatocellular carcinoma

I. Introduction

In Asian and African countries, Hepatitis B virus (HBV) infection is still a major cause of

acute hepatitis (AH) and various forms of chronic infection, including asymptomatic HBV carrier state, chronic hepatitis (CH),

liver cirrhosis (LC), and hepatocellular carcinoma (HCC), because infection occurs predominantly through perinatal transmission to babies from carrier mothers who are positive for hepatitis B e antigen (HBeAg) in serum or through horizontal spread during infancy. Eight genotypes of HBV from A to H are currently recognized<sup>1, 2)</sup> and have distinct geographical distributions<sup>3-7)</sup>. In general, while genotypes B and C frequently occur in Asia<sup>4-6)</sup>, genotypes A and D are common in Western countries<sup>7)</sup>. In Japanese patients with chronic HBV infection, the geographic distribution of genotypes B and C also differs among regions of Japan<sup>6)</sup>. In particular, genotype B is relatively frequent in the Tohoku region (the northern part of mainland Japan), which includes Iwate Prefecture, compared to other regions except the Okinawa region. Many recent studies have shown that HBV genotypes are closely associated with clinical manifestations and outcome in patients with acute or chronic liver diseases<sup>8-10)</sup>. Furthermore, recent reports have also demonstrated that the differences between genotypes B and C, and subtypes of genotype B are considered as causative agents of HCC<sup>5, 10-13)</sup>. However, these data were primarily obtained from inpatients and outpatients who visited one hospital.

Approximately one million people are estimated to be HBV carriers in Japan. The majority of these HBV carriers are receiving no medical treatment or follow-up care. A small number of these HBV carriers who are HBeAg positive or have abnormal levels of serum alanine aminotransferase ALT are recognized as a high-risk group for developing CH and LC or HCC<sup>5, 14-16)</sup>. However, to ensure

precise health management for all HBV carriers, it is important to clarify the differences between clinical characteristics of all HBV carriers with different genotypes.

In the present study, we clarify: 1) the prevalence of HBV genotypes in HBV carriers identified during a health-screening program in Iwate Prefecture; 2) the relationship between HBV genotypes and age; 3) the relationship between HBV genotypes and rate of positive HBeAg and changes of serum transaminase levels during long-term follow-up; and 4) the prevalence of HBV genotypes and the clinical profiles of HBV carriers complicated with hepatocellular carcinoma during a long-term follow-up.

## II. Subjects and Methods

### 1. Subjects

From 1977 to 2004, a total of 381,601 Japanese residents (male: 172,961; female: 208,640) of Iwate Prefecture received a health screen at the institute of Iwate Healthy Science Association. Among these individuals, 6,711 residents (male: 3,576; female: 3,135) were diagnosed as HBV carriers. Using the stratified random sampling method, 661 HBV carriers (male: 343; female: 318) were recruited into samples of approximately equal age and number of individuals for a follow-up every six months or annually by the Iwate Healthy Science Association until 2004. Further 60 HBV carriers complicated with HCC during a follow-up were also recruited from the Registration System for Cancer Patients of Iwate Prefecture. However, only 30 cases with HCC were examined in this study because blood samples could not be obtained from all cases.

Demographic information for HBV carriers

Table 1. Demographics of HBV carriers with or without HCC

	Cases without HCC	Cases with HCC
Total number of HBV carriers	661	30
Sex (male:female)	343:318	21:9
Median age (years, range)	41.9 (16~80)	47.4 (35~67)
Male	41.3 (16~75)	47.0 (35~65)
Female	42.9 (19~80)	48.6 (35~67)
Median follow-up period (years, range)	10 (2~26)	8 (2~15)
Male	9 (2~26)	8 (2~15)
Female	10 (2~26)	9 (4~13)
Serum transaminase levels (mean $\pm$ SD)		
AST (IU/L)	24.2 $\pm$ 23.0*	54.3 $\pm$ 41.2
ALT (IU/L)	29.9 $\pm$ 23.6*	38.3 $\pm$ 33.3

\*  $p < 0.05$  (compared to cases with HCC)

with or without HCC are shown in Table 1.

The study protocol was approved by the Human Ethics Review Committee of Iwate Medical University, and was permitted by the Committee of Iwate Health Service Association and Iwate Medical Association.

## 2. Methods

We used the initial serum samples for determination of HBV genotypes which were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  in the institute of Iwate Health Service Association.

HBV genotypes were determined using an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Institute of Immunology Co., Ltd., Tokyo, Japan) according to the method previously reported by Usuda, et al.<sup>17)</sup>. Briefly,  $10\mu\text{l}$  of a serum sample was placed on a plate fixed with monoclonal antibodies against epitope *b* (located in the pre-S antigen of HBV, and common to all genotypes), epitope *m* (specific to genotype B), and epitopes *k*, *s* and *u* (associated with several genotypes). A reactive enzyme was then added for color development, and absorbency was measured to determine HBV genotype.

HBsAg was determined using commercial

hemagglutination assay kits (MyCell, Institute of Immunology Co. Ltd., Tokyo, Japan). HBeAg and anti-HBe antibody (anti-HBe) were also determined using commercial enzyme immunoassay kits.

Serum levels of ALT, aspartate aminotransferase (AST) and  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GTP) were examined using a routine automatic analyzer.

## 3. Statistical analysis

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (range). Comparisons between the groups were performed by Chi-square test or Fisher's exact test. Probabilities of less than 0.05 were considered statistically significant.

## III. Results

### 1. Distribution of HBV genotypes and their relationship with age

Of 680 cases, 19 (2.9%) were genotype A, 297 (44.9%) were genotype B, and 345 (52.2%) were genotype C. The 30 cases with HCC showed 9 (30%) cases of genotype B and 21 (70%) cases of genotype C. Genotype A was not detected in HCC cases.

Table 2. The relationship between positive rate of HBeAg in each genotype and age at first examination

	Genotype A	Genotype B	Genotype C
Total numbers	19	297	345
Sex (male:female)	13:6	157:140	173:172
Numbers of HBeAg positive (%) #	0 (0)	11 (3.7)	115 (33.3) <sup>++</sup> , <sup>**</sup>
Sex (male:female)	0:0	8:3	66:49
>29 years	0 (0)	7 (24.1)	29 (43.9)
30 ~39	0 (0)	2 (3.3)	37 (33.0)
40 ~49	0 (0)	0 (0)	28 (28.9)
50 ~59	0 (0)	1 (1.2)	13 (26.5)
60 ~69	0 (0)	1 (2.9)	7 (36.8)
70 <	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)
Liver function tests			
AST (IU/L)	22.4 ± 11.1	25.8 ± 12.7	33.8 ± 29.9 <sup>+</sup> , *
ALT (IU/L)	29.3 ± 22.1	27.7 ± 17.5	40.8 ± 50.0
g-GTP (IU/L)	29.4 ± 22.3	28.9 ± 40.9	36.2 ± 47.2

<sup>+</sup>, \* p < 0.01 (compared to genotypes A and B, respectively)

<sup>++</sup>, \*\* p < 0.001 (compared to genotypes A and B, respectively)

# Percentage is the rate of HBeAg positive cases among the total number of HBV carriers in each age group

The relationship between each HBV genotype and age is shown in Figure 1. When the age of HBV carriers was compared based on age in 2003, genotype A was found only in the 20~30-year-old carriers. The rate of genotype B gradually increased as age increased and was the highest in carriers over 70 years old. The rate of genotype C was higher in 40 to 60 years old, but lower in

carriers over 70 years old.

## 2. Positive rate of HBeAg in each HBV genotype

The positive rate of HBeAg for each genotype of HBV was 0% in genotype A, 3.7% in genotype B and 33.3% in genotype C. The positive rate of HBeAg in genotype C was significantly higher (p < 0.001) than that in genotypes A and B. The relationship between

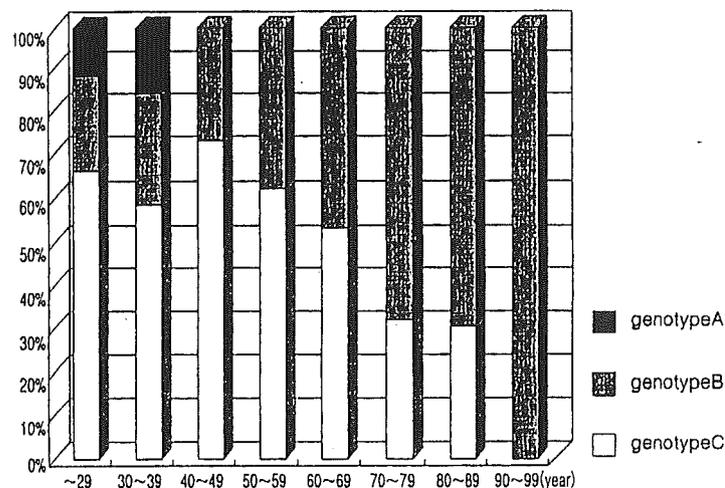


Fig. 1. The relationship between each HBV genotype and age

Table 3. Profiles of HCC cases with genotype B or C

	Genotype B (9)	Genotype C (21)
Age developed to HCC (years)	64 ± 13*	52.7 ± 9
Numbers of HBeAg positive (%)	0 (0%)	6 (27.3%)
Serum ALT levels during follow-up	39.4 ± 22.8	65.5 ± 52.8

\*  $p < 0.05$  (compared to genotype C)

the positive rate of HBeAg in genotypes B and C and age is shown in Table 2. In 20- to 30-year-old genotype B carriers, 11 carriers exhibited a relatively higher positive rate of HBeAg. On the other hand, in genotype C, the percentages of HBeAg positive cases were higher than genotype B at all ages, in particular, in the carriers in their 20s.

### 3. Changes in the HBeAg/anti-HBe system in genotype B and C carriers during follow-up

Six (54.5%) of 11 genotype B carriers who were positive for HBeAg at the first examination seroconverted to anti-HBe during follow-up, while 5 (45.5%) carriers remained HBeAg positive during follow-up. Of the 115 genotype C carriers who were positive for HBeAg at the first examination, 24 (20.9%) carriers seroconverted to anti-HBe and 12 (10.4%) carriers were positive for alternately between HBeAg and anti-HBe, while 79 (68.7%) carriers remained HBeAg positive during follow-up. Duration until the seroconversion from HBeAg to anti-HBe was  $4.5 \pm 2.3$  years (range; 2 ~ 8 years) in genotype B, and  $6.0 \pm 4.2$  years (1 ~ 15 years) in genotype C.

### 4. Relationship between HBV genotypes and serum ALT levels during follow-up

Serum ALT levels during a long-term follow-up were compared among the three HBV genotypes. Serum ALT levels of each HBV genotype were  $29.3 \pm 22.1$  IU/L in

genotype A,  $27.7 \pm 17.5$  IU/L in genotype B,  $40.8 \pm 50.0$  IU/L in genotype C. The levels of serum ALT in the genotype C were significantly higher ( $p < 0.05$ ) than those of genotype B, but no significant differences were observed between genotypes A and B.

### 5. Analysis of HBV carriers complicated with HCC

Comparison between HCC cases with genotype B or C is shown in Table 3. Cases with genotype B were significantly older compared to the cases with genotype C. All cases with genotype B exhibited a negative rate of HBeAg at the start of follow-up, while HBeAg was positive in 27.3% of cases with genotype C. Serum ALT levels during follow-up were significantly higher in genotype C than in genotype B.

## IV. Discussion

In Iwate Prefecture, the immunoprophylaxis of perinatal transmission of HBV was started in 1981 and covered more than 60% of all babies by 1986 when it became a mandatory national program<sup>18)</sup>. Briefly, 20.7% of HBV carrier mothers were positive for HBsAg and their babies received immunoprophylaxis. As a result of this program, the prevalence of HBsAg decreased from 0.75% in children born between 1978 and 1980 to 0.23% in those born between 1981 and 1985, and further to 0.04% in those born between 1986 and 1990. Therefore, it is believed that the prevention of

perinatal HBV transmission influences not only mother-to-baby transmission but also horizontal transmission from HBV carrier children who might be infected during infancy. However, there are still many HBV carriers who have not received immunoprophylaxis under the national program for prevention of HBV infection.

Among the HBV carriers residing in Japan, a small number of HBeAg positive carriers or carriers with abnormal levels of serum ALT are recognized as a high-risk group for developing CH and LC or HCC<sup>5, 14, 16)</sup>. However, clinical features and outcome in the majority of HBV carriers with different HBV subtypes remain unclarified.

In this large-scale survey three genotypes were found among HBV carriers residing in Iwate Prefecture who were identified during a health-screening program between 1977 and 2004. HBV genotypes B and C were the most common, followed by genotype A. In a previously published report by Orito and colleagues<sup>6)</sup>, concerning the geographic distribution of HBV genotypes among patients with chronic liver disease in Japan, the prevalence of genotype B in the Tohoku area including Iwate Prefecture was reported to be higher (22.9%) than that of the other mainland areas. However, the rate of HBV genotype B in this study was higher than expected (44.5%), even if a high rate of HBV genotype B was considered to be endemic in the Tohoku area. A possible reason for this is that our subjects lived without any medical management.

Generally, in HBV carrier residents with genotype B, seroconversion from HBeAg to anti-HBe occurs at a young age (10-20 years after birth), resulting in stabilization of liver

function. Therefore, the majority of HBV genotype B carriers live as asymptomatic carriers who do not require medical management or follow-up<sup>16)</sup>. Actually, the positive rate of HBeAg in carrier residents with genotype B was extremely low compared to carrier residents with genotype C at the start of follow-up. On the other hand, it has been found that seroconversion from HBeAg to anti-HBe at a young age is not frequent in genotype C carriers, and in most patients abnormal serum ALT levels remain<sup>5, 6, 16)</sup>. Therefore, the HBV carriers with genotype C have many opportunities to visit the hospital and receive the medical management, resulting in high prevalence of genotype C. In the present study, the prevalence in every age group of genotype C carriers were significantly lower than rates of anti-HBe of genotype B carriers, while the serum AST and ALT levels were higher in genotype C. Ishikawa, et al.<sup>16)</sup> previously showed that the seroconversion from HBeAg to anti-HBe was less likely to occur in genotype C carriers, especially in carriers in their 40s. These subjects were also more likely to develop chronic liver disease, because their serum transaminase levels fluctuated and their HBV-DNA levels were high.

Interestingly, in the present study we found that the prevalence rate of genotype A was relatively high among young people from 20 to 30 years old. Genotype A is the predominant genotype in Europe and the United States<sup>2)</sup>. A previous report concerning the geographic distribution of HBV genotypes in Japan showed a low prevalence rate (1.7%) of HBV genotype A<sup>6)</sup>. A recent report has suggested that acute hepatitis patients infected with HBV genotype A often transfer to a persistent