

ier and less costly approach in comparison to PCR-based or signal amplification assays and at the same time is more sensitive than common EIA. Furthermore, it is associated with lower risk of contamination and errors than the nucleic acid amplification assays. The chemiluminescence-based detection system is performed with an automatic microplate reader, takes only 1 h, and does not require a specially trained operator to perform the assay. It also allows quantitative analysis with high reproducibility [14].

Serum HBcrAg levels reflects the viral load in the natural course because these levels positively correlate with those of HBV DNA [14,15]. On the other hand, the character of HBcrAg is somewhat different from that of HBV DNA in patients undergoing anti-viral therapies such as lamivudine. That is, HBcrAg levels decrease significantly more slowly than those of HBV DNA after initiation of lamivudine administration [16]. One of the reasons is that HBcrAg concentration would correlate well with intrahepatic parameters such as Knobel necroinflammation and fibrosis scores, percentage of cells immunostained positive for cytoplasmic and nuclear HBcAg, and intrahepatic total HBV DNA and covalently closed circular DNA (cccDNA level) (submitted for publication).

Lamivudine is a potent nucleoside analogue which inhibits HBV reverse transcriptase, reducing production of HBV DNA-containing virions [17]. As the transcription or translation of viral mRNA is not inhibited by nucleoside analogue such as lamivudine, the production and secretion of HBeAg is not directly inhibited and may persist for a period of time. Moreover, it has been demonstrated that a 22 kDa truncated precore/core protein, which is also detected by the CLEIA assay for HBcrAg, is found in "empty" HBV DNA-negative Dane particles [18]. The production of these particles and HBeAg is not dependent on the formation of HBV DNA, but it reflects the level of transcription and translation of the HBV core/precore gene in the liver. Thus, it is reasonable to monitor HBcrAg level during lamivudine therapy, because the levels of HBcrAg may reflect an altered HBV replication status within the hepatocyte; lower HBcrAg levels in serum corresponding to lower cccDNA levels in hepatocyte could predict non-relapse after the cessation of lamivudine therapy.

In summary, the measurement of HBcrAg is a useful additional test for monitoring chronic HBV infection, allowing continuous monitoring especially in lamivudine-treated patients whose HBV DNA become undetectable by PCR.

References

- [1] Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362(9401):2089–94.
- [2] Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61(10):1942–56.
- [3] Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: summary of a workshop. *Gastroenterology* 2002;122:2092–3.
- [4] Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998;27(6):1711–6.
- [5] Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):828–34.
- [6] Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology* 2000;119(1):172–80.
- [7] Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):847–51.
- [8] Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, et al. Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 1999;30(2):567–72.
- [9] Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al. Identification and characterization of mutations in hepatitis B virus resistant to lamivudine. Lamivudine Clinical Investigation Group. *Hepatology* 1998;27(6):1670–7.
- [10] Honkoop P, de Man RA, Niesters HG, et al. Clinical impact of lamivudine resistance in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1998;29(3):510–1.
- [11] Andreone P, Gramenzi A, Cursaro C, et al. High risk of hepatocellular carcinoma in anti-HBe positive liver cirrhosis patients developing lamivudine resistance. *J Viral Hepat* 2004;11(5):439–42.
- [12] Conjeevaram HS, Lok AS. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1):S90–S103.
- [13] Ito K, Tanaka Y, Orito E, et al. Predicting relapse after cessation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 2004;38(4):490–5.
- [14] Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y, et al. Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. *J Clin Microbiol* 2002;40(2):439–45.
- [15] Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, et al. Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment. *J Viral Hepat* 2003;10(4):324–30.
- [16] Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, et al. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int* 2006;26(1):90–6.
- [17] Wolters LM, Hansen BE, Niesters HG, et al. Viral dynamics in chronic hepatitis B patients during lamivudine therapy. *Liver* 2002;22(2):121–6.
- [18] Kimura T, Ohno N, Terada N, et al. Hepatitis B virus DNA-negative dane particles lack core protein but contain a 22-kDa precore protein without C-terminal arginine-rich domain. *J Biol Chem* 2005;280(23):21713–9.

わが国のHCV感染の疫学

田中純子

「肝胆膵」 第52巻 第1号 別刷

(2006年1月)

アークメディア

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臓による死亡者数は、2003年によろやく頭打ちの状態となった¹⁾ (死亡実数：2002年34,637人、2003年34,089人)。本稿ではわが国の肝臓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臓死亡の推移

図1は、日本肝臓研究会による調査成績²⁾および人口動態統計資料¹⁾をもとに、1977年から2001年までの成因別にみた肝臓死亡数(人口10万人対)の年次推移をまとめたものである³⁾。まず、B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝臓(B型の肝臓)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臓(非B型の肝臓)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型の肝臓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臓(C型の肝臓)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、この間における肝臓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型の肝臓、81%がC型の肝臓、残りの6%が非B非C型の肝臓となっている⁴⁾。

3 年齢別にみたC型肝炎ウイルス(HCV)の感染率と肝臓好発年齢との関係

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]

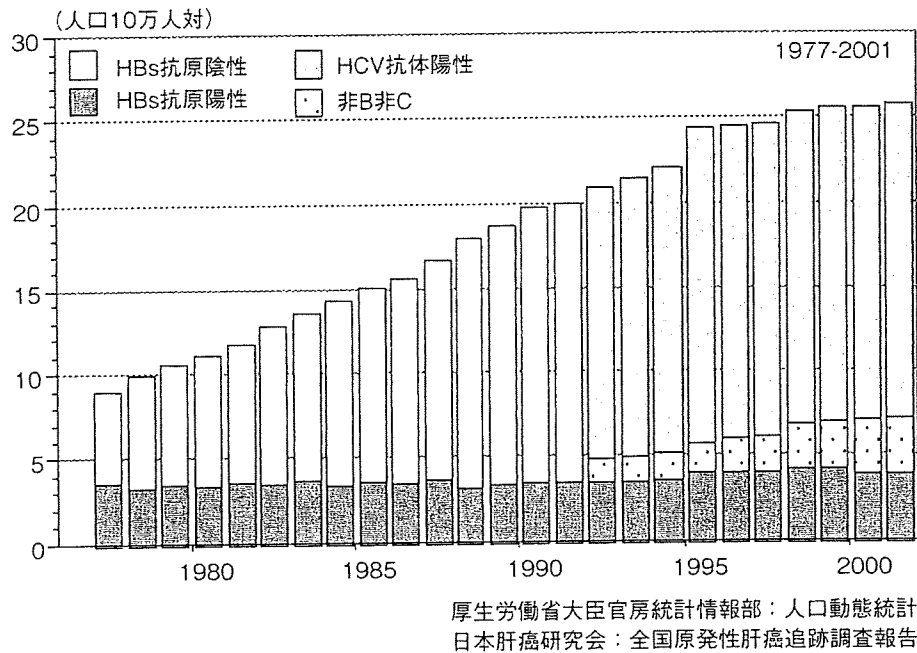


図1 わが国における成因別肝細胞癌死亡の推移

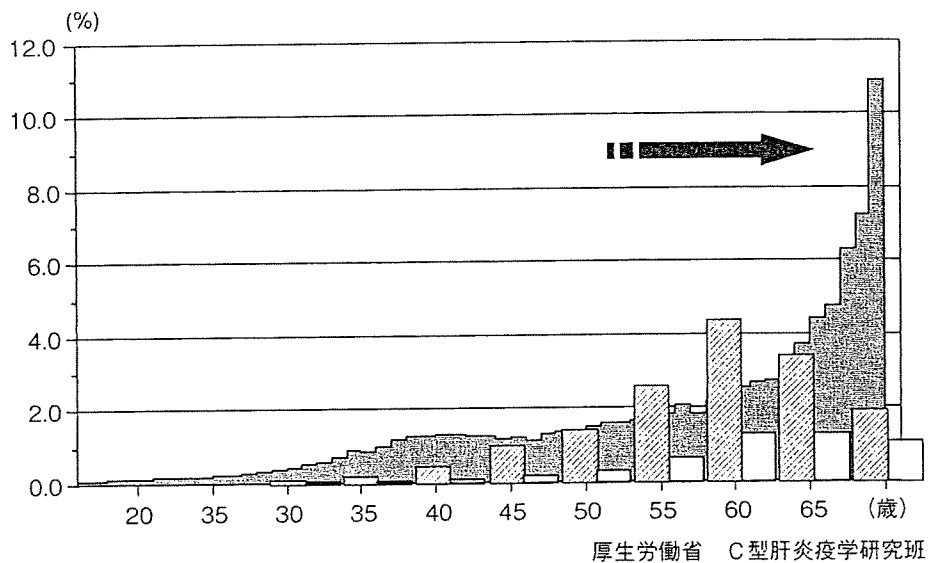


図2 年齢階級別にみたHCV抗体陽性率と肝発癌の好発年齢との関係
日本赤十字社 初回献血者 1995.1～2000.12 3,485,648人 2000年の時点の年齢に換算

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^{5,6)}。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^{7,8)}。

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

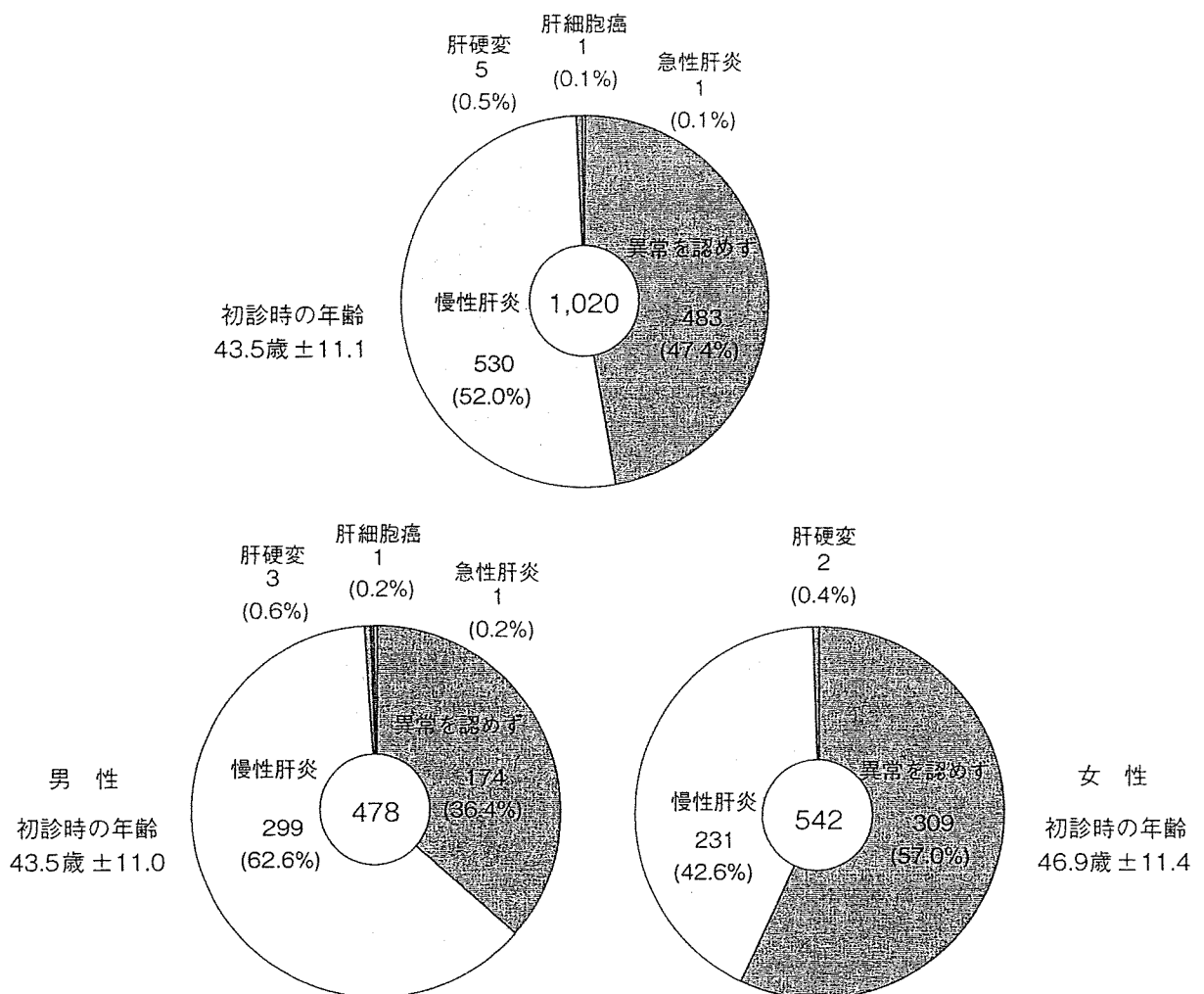


図3 献血を契機に発見されたHCVキャリアの初診時の臨床診断の内訳
 (広島肝炎調査研究会) 1992～2003 N=1,020例

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思われる。

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⁹⁾、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

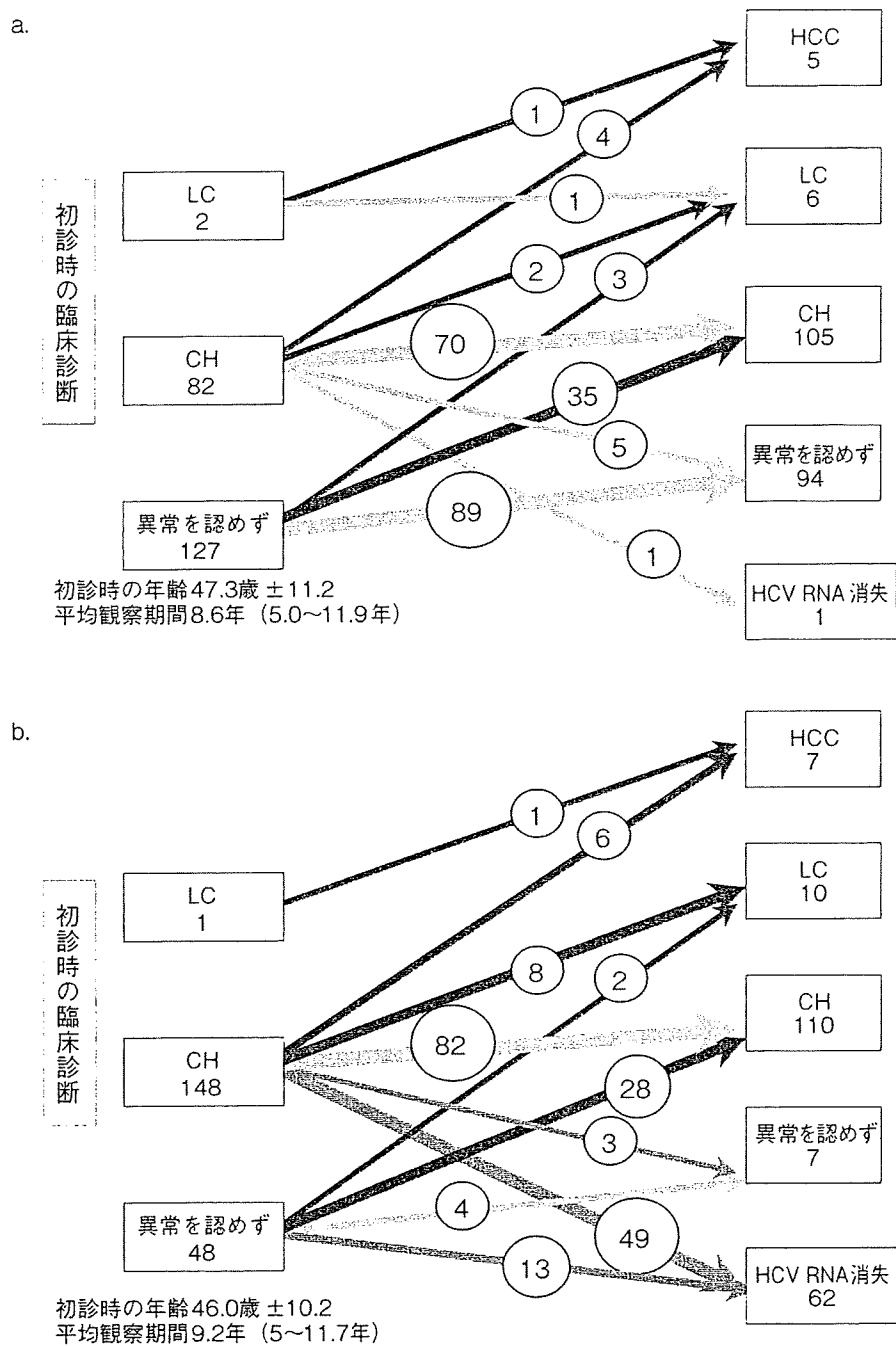


図4

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¹⁰⁾。

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 Kilmer 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. *Intervirol* 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

* * *

「クリニカル プラクティス」2006年4月 (Vol.25 No.4) 別刷

特集

わが国におけるがん検診の現状と問題点

癌種別に見るがん検診の現状と課題

肝臓の制圧を目指した肝炎ウイルス 検診の現状と残された問題点

田中 純子¹⁾

1) たなか じゅんこ / 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学講座 助教授

肝臓の制圧を目指した肝炎ウイルス検診の現状と残された問題点

田中 純子¹⁾

1) たなか じゅんこ / 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学講座 助教授

- ◇ わが国における肝臓による死亡数は2003年に頭打ちの状態に達した。
- ◇ 肝臓のほとんどは、肝炎ウイルス(HBV、HCV)の持続感染に起因する。
- ◇ 肝炎ウイルス検診は、肝臓の制圧を目的として2002年4月から5年計画で開始された。
- ◇ 肝炎ウイルス検診は、40歳以上の年齢層を対象とし、「節目検診」と「節目外検診」の形で実施されている。
- ◇ 肝炎ウイルス検診は、原則として正しい検査(ウイルスの有無までを確定する検査)を生涯に一度受けるだけでよい。
- ◇ 現在のわが国では、肝炎ウイルス検診の受診率の向上を図ることが急務である。

Keywords

肝炎ウイルス検診
B型肝炎ウイルス(HBV)
C型肝炎ウイルス(HCV)
HCVキャリア
肝臓

【連絡先】

〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3

広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学講座

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臓による死亡数は、2003年に至ってようやく頭打ちの状態となった¹⁾(死亡実数:2002年3万4,637人、2003年3万4,089人)。しかし、臓器別に見た悪性新生物による死亡順位では、依然として肺癌、胃癌に次いで第3位の位置を占め続けている。

1996年から2000年までの5年分のデータを抽出してみると、この5年間における肝臓による年平均の死亡数は3万3,153人であり、このうちの13%がB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝臓(B型の肝臓)であり、81%がC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染に起因する肝臓(C型の肝臓)、残りの6%が非B非C型肝臓であることが明らかとなっている²⁾。

本稿では、肝臓の制圧を目指してわが国において実施されている「肝炎ウイルス検診」の現状と残された問題点について概説してみたい。

C型肝炎ウイルス検診について

先にも述べたとおり、肝臓のほとんどは肝炎ウイルスの持続感染に起因する。

B型の肝臓は50歳代前半から60歳代にかけて、またC型の肝臓は50歳代後半から60歳代にかけて好発することが知られている。一方、わが国ではHBVの持続感染者(HBVキャリア)の約74%、HCVの持続感染者(HCVキャリア)の約86%が40歳から69歳の年齢層に偏在していることが明らかとなっている³⁾。これらのことと、近年のウイルス肝炎の治療法の進歩を基に、40歳以上の地域住民

表1 HBV 健診により見いだされた HBV キャリア数

(2002年4月～2005年3月)

年 度	節目健診		節目外健診		節目・節目外健診合計	
	受信者数	HBV キャリア数(%)	受信者数	HBV キャリア数(%)	受信者数	HBV キャリア数(%)
2002	129万 1,195	1万 5,239(1.2)	63万 1,918	9,191(1.5)	192万 3,113	2万 4,430(1.3)
2003	138万 2,663	1万 5,842(1.1)	46万 6,462	6,678(1.4)	184万 9,125	2万 2,520(1.2)
2004	127万 9,704	1万 3,950(1.1)	35万 6,230	4,804(1.3)	163万 5,934	1万 8,754(1.1)
総 計					540万 8,172	6万 5,704(1.2)

表2 HCV 健診により見いだされた HCV キャリア数

(2002年4月～2005年3月)

年 度	節目健診		節目外健診		節目・節目外健診合計	
	受信者数	HCV キャリア数(%)	受信者数	HCV キャリア数(%)	受信者数	HCV キャリア数(%)
2002	129万 8,746	1万 4,672(1.1)	62万 4,734	1万 6,721(2.7)	192万 3,480	3万 1,393(1.6)
2003	137万 5,583	1万 3,324(1.0)	45万 4,687	1万 167(2.2)	183万 270	2万 3,491(1.3)
2004	127万 1,320	1万 385(0.8)	34万 7,431	6,446(1.9)	161万 8,751	1万 6,831(1.0)
総 計					537万 2,501	7万 1,715(1.3)

を主たる対象とした「肝炎ウイルス検診」が2002年4月より5か年計画で開始され、今に至っている。

1. 肝炎ウイルス検診の実際

肝炎ウイルス検診は、市町村を実施主体とする公費負担による国の事業として実施に移された。検査費用については、上限を設けた上で一部受益者に負担を求めることが許容されていることから、市町村により受診者の負担分が多少異なる。検査項目はHBVとHCVであり、検診の対象は、国民健康保険に加入している地域住民受診者のうち検査を希望する人となっている。また、政府管掌健康保険および船員保険による生活習慣病予防検診受診者は、本人の希望がある場合には検査を受けることができる。

「肝炎ウイルス検診」は「節目検診」と「節目外検診」から成り、「節目検診」は40歳、45歳、50歳、55歳、60歳、65歳、70歳と5歳刻みの節目の年齢に当たる人を対象としている。また節目外検診は、一般の人に比べてHCVに感染している可能性が少しでも高い人、すなわち①過去に肝臓機能異常を指摘されたことのある人、②広範な外科手術を受けたことのある人、または妊娠・分娩時に多量に出血したことのある人で、定期的に肝臓機能検査を受けていない人、③基本健康診査受診時にALT値(GPT値)の異常により「要指導」とされた人、を対象とし、上記の5歳刻みの節目の年齢以外でも受診することができることとなっている。なお、この

節目外検診はHBVの検査を受診する人にも適用されている。また現在のわが国では、通常の常識的な社会生活をしている限り、新規に肝炎ウイルス(HBV、HCV)に感染してキャリア化することはまれであることが明らかとなっているため、肝炎ウイルス検診は原則として正しい検査を1回受ければよく、毎年繰り返して受ける必要はない。ただしその後、肝機能検査上の異常が認められたり、肝炎が疑われる症状が認められた場合などには、医師に相談して改めて個別に検査を受けておくことが必要である。

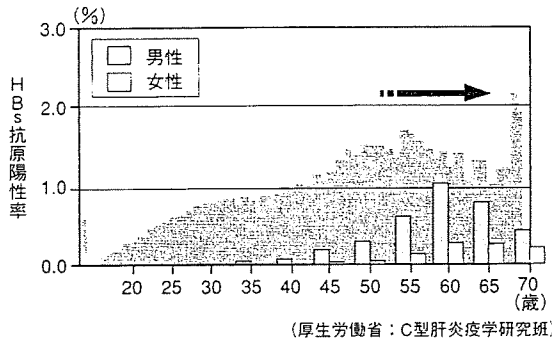
2. 検診受診者数およびウイルスキャリア数と検診の特徴

厚生労働省がまとめた結果によれば、2002年度から2004年度までの3年間に合計540万8,172人がHBV検診(HBs抗原検査)を受け、そのうち6万5,704人(1.2%)がHBVキャリアと判定されている(表1)。節目検診受診群と節目外検診受診群に分けてHBVキャリア率を比較してみても、両者で大きな差は認められない。

これに対して、合計537万2,501人が受診したHCV検診では、7万1,715人(1.3%)がHCVキャリアと判定されており、節目検診受診群と節目外検診受診群に分けてHCVキャリア率を比較すると、いずれの年も節目外検診受診群で2倍以上の値を示していることが分かる(表2)。

これは、HCV感染病態の特性〔成人が初めて

図1 年齢階級別に見たHBs抗原陽性率と肝発癌の好発年齢との関係



1995年1月～2000年12月の日本赤十字社初回献血者348万5,648名。2000年時点の年齢に換算。棒グラフは肝発癌の好発年齢のヒストグラム(文献6のデータより引用して作成)。

HCVに感染すると、70%前後はキャリア化すること、従ってある閉鎖集団内で感染のリスク行為が繰り返し行われると、HBV感染と比べて持続感染者(キャリア)の累積が起こりやすいこと、および市町村の担当者が節目外検診受診対象者を適切に選別していることによると考えられる。

わが国におけるウイルス感染実態と肝炎・肝臓対策の今後

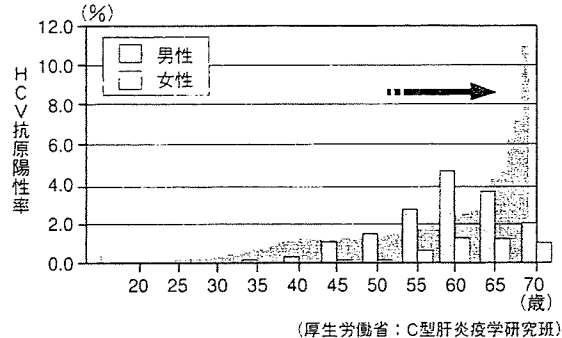
図1、2は、2000年の時点の年齢に換算して1歳刻みの年齢別に整理した日本赤十字社血液センターにおける初回献血者のHBs抗原陽性率・HCV抗体陽性率¹⁵⁾と、肝臓の好発年齢のヒストグラムを重ね合わせたものである。

図1についてはHBs抗原陽性率をHBVキャリア率と読み換えればよく、また図2については、血液センターでは凝集法(HCV PHA法、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、それぞれの年齢ごとのHCV抗体陽性率に70%を掛けて得た値をHCVキャリア率と読み換えればよい。

なお、肝発癌の好発年齢のヒストグラムは(B型の肝臓、C型の肝臓を区別せずに)、初めて肝臓と診断された患者の年齢分布を「肝がん白書」¹⁶⁾から引用して作成してある。

先にも述べたように、B型の肝臓はC型の肝臓に比べて6歳から7歳若い年齢層に好発することが知

図2 年齢階級別に見たHCV抗原陽性率と肝発癌の好発年齢との関係



1995年1月～2000年12月の日本赤十字社初回献血者348万5,648名。2000年時点の年齢に換算。棒グラフは肝発癌の好発年齢のヒストグラム(文献6のデータより引用して作成)。

られている。従って、図1に示した肝臓好発年齢のヒストグラムはやや左方に、また図2に示したそれはやや右方に移動させると、それぞれHBVキャリア、HCVキャリアと肝発癌との関係をより実態に近いものとして理解することができる。

まず図1からは、HBVキャリア率の高い年齢集団がB型の肝臓の好発年齢のピークと重なり始めたところであり、これから10年余の間、新たなB型の肝臓の発生はほぼ増減がない状態が続くことを読み取ることができる。また図2からは、新たなC型の肝臓の発生はすでにピークを通過してしまったことを読み取ることができる。

なお、広島県内の肝臓多発地域において過去に行った調査から、B型、C型を併せた肝臓全体の死亡年齢は70歳を中心にほぼ正規分布の形を取ることが明らかとなっている¹⁷⁾。このこととわが国の肝臓の80%以上はC型の肝臓であることを併せて考えると、わが国における肝臓による死亡者数が2003年度に初めて頭打ちとなった理由、およびこれからは下降線をたどり始めるであろうことが容易に理解できる。それと同時に、「肝炎ウイルス検診」を起点とするわが国の肝炎、肝臓対策は急いで進めなければならないことも理解できる。

表3は、2000年の時点のわが国の40歳から69歳までの人口のなかに潜在するHBV・HCVキャリア数と、2002年度の開始から3年の間に肝炎ウイルス検診により把握できたHBV・HCVキャリ

表3 肝炎ウイルス検診によるHBV・HCVキャリアの把握率

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

ア数とを対比したものである。

受診者数、および検診から把握したHBV・HCVキャリア数の両者はともに、対象年齢人口およびそのなかに潜在するHBV・HCVキャリア数のそれぞれ約10%にとどまっていることが分かる。この成績は、肝炎ウイルス検診受診率の向上のためにいっそうの努力が必要であることを示していると言える。

おわりに

肝炎ウイルス検診は、開始以来各方面の数多くの人々の努力により、ようやく社会に定着し始めたところにあると言える。しかし現時点では、検診受診率は必ずしも十分であるとは言えない状態にある。また、企業労働者、すなわち各種の組合健康保険加入者が公費負担による肝炎ウイルス検診の対象となっていないなど、まだ多くの問題点が残されていると言える。

紙数の関係上、本稿では取り上げることができなかったが、検診により見いだされたHBV・HCVキャリアの組織的な健康管理、必要に応じた治療体系を地域単位で構築^{8,10)}することが、もうひとつ

の緊急の課題であることは言うまでもないことである。

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) Yoshizawa H：Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan；projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology*, 62(suppl 1)：8-17, 2002.
- 3) Tanaka J, et al.：Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology*, 47(1)：32-40, 2004.
- 4) Sasaki F, 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 Epidemiol*, 6(4)：198-203, 1996.
- 5) 厚生労働省：「肝がんの発生予防に資するC型肝炎検診の効果的な実施に関する研究」班 平成13年度中間報告書，2000。
- 6) 各務伸一：日本肝癌研究会の調査による肝がんの動向。肝がん白書，日本肝臓学会，東京，p18-22, 1999。
- 7) 田中純子：肝炎ウイルス持続感染と慢性肝炎患者死亡との関連；死亡小票に基づいた調査。厚生指標，45：8-12, 1998。
- 8) 松崎靖司，他：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。
- 9) 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。
- 10) 佐田通夫，他：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。

癌検診のエビデンス

肝炎ウイルス検診 (肝炎・肝癌検診)

田中純子, 片山恵子 ◎広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学
Tanaka Junko Katayama Keiko

Point

- わが国の肝癌の予防を最終的な目標とする「肝炎ウイルス検診」は、2002年4月の開始から4年余りを経て、ようやくその意義が浸透し始めたといえる。
- これまでに蓄積されてきた疫学的、臨床病理学的成績を元に、肝炎ウイルスキャリアの拾い上げから適切な治療に至る組織的な対応策を地域単位で確立し、実施に移していけば、肝炎ウイルスキャリアのQOLの向上、肝発癌の予防、ひいては人為による肝癌死亡数の減少がもたらされることは明白であるといえる。

1970年代の半ばから増加の一途をたどってきた肝癌による死亡者数は2000年代に入って年間3万人を超え、臓器別にみた悪性新生物の死亡順位では肺癌、胃癌に次いで第三位の位置を占めるに至っている¹⁾。ほかの臓器の癌とは異なり、肝癌はそのほとんどが肝炎ウイルス〔B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)〕の持続感染に起因することが知られている²⁾。したがって、HBV・HCV持続感染者(HBV・HCVキャリア)対策がすなわち肝癌対策であるといえることができる。

肝炎ウイルスキャリア対策は、感染の予防によるキャリアの新規発生の予防と、自覚しないままの状態に社会に潜在し続けてきたキャリアの拾い出しから治療に至る一連の組織的な対処による肝炎、肝癌対策、の2つに大別することができる。

まず、HBVキャリア新規発生の予防については、その主たる成因であったHBV母子感染予防^{3~8)}が1986年から全国規模で実施に移され、ほぼその目的を達成している。

一方、HCVキャリア新規発生の予防については、HCVの発見・同定と、これに続く、特異的な診断法の開発^{9,10)}に伴い、永年にわたって未解決のまま残されてきた輸血に伴うHCVの感染はほ

ぼ克服された^{11,12)}。また、広範な血清疫学調査が行われた結果、1990年代以降のわが国では水平感染および母子感染によるHCVキャリアの新規発生はほとんどみられないといってよい状態になっていることが確かめられている(Level 3)^{13,14)}。

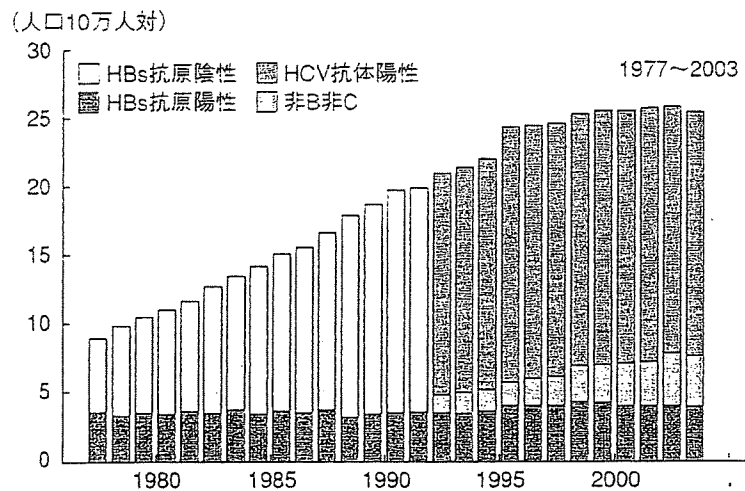
これらのことから、わが国の肝炎ウイルスキャリア対策は新規感染の予防から、すでにキャリアとして社会に潜在している集団を対象とした肝炎、肝癌対策へとその重点を移し、2002年4月から肝癌の予防を最終的な目的とする「肝炎ウイルス検診」^{15~19)}が開始され今日に至っている。

肝炎、肝癌検診の疫学的、臨床病理学的背景

成因別にみた肝癌死亡者数の年次推移

成因別にみた肝癌死亡者数(人口10万人対)を④に示す。

肝癌死亡数全体では1970年代半ばから1990年代の終わりまで増加の一途をたどってきたが、2000年代に入りようやく頭打ちの状態となった。成因別にみると、HBVの持続感染に起因する肝癌(B型の肝癌)による死亡数は1970年代後半から



㊦ わが国における成因別肝臓死亡の推移

(厚生労働省大臣官房統計情報部, 平成16年人口動態統計, 上巻, 2004¹⁾より)
(日本肝癌研究会, 第9回~第17回全国原発性肝癌追跡調査報告, 1986-2003²⁰⁾より)

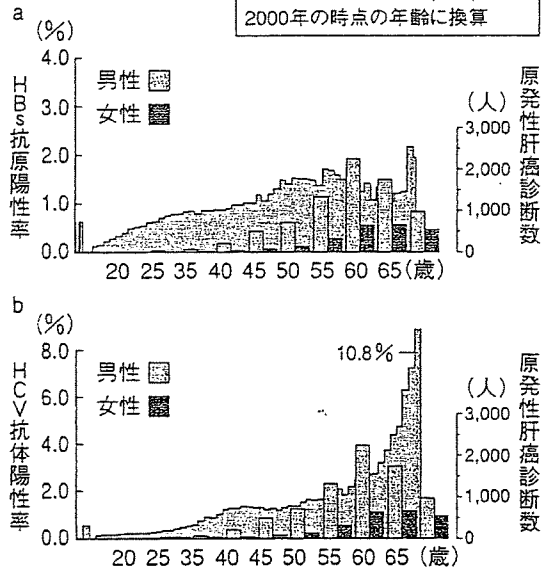
2003年に至るまで増減がないまま推移しており, B型以外の(非B型の)肝臓がこの間の死亡数の増加に寄与していることがわかる。1992年以降HCV感染の特異的な診断が可能となってからは, かつて非B型の肝臓といわれてきた集団の約90%がHCVの持続感染に起因する肝臓(C型の肝臓)によって占められていることが明らかとなっている。なお, 人口動態統計資料を元に算出すると, 1996~2000年の5年間における肝臓による年平均の死亡数は33,153人であり, このうちの13%はB型の, 81%はC型の, そして残りの6%が非B非C型の肝臓によって占められていることが明らかとなっている^{1, 19, 20)}。

肝臓の好発年齢と年齢階級別にみた
肝炎ウイルス(HBV, HCV)キャリア率との関係

㊦-a, bは, 厚生労働省のB型・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下に算出した年齢階級別にみたHBs抗原陽性率・HCV抗体陽性率(Level 4)²¹⁾と肝臓の好発年齢のヒストグラム²²⁾とを重ね合わせたものである。

㊦-aについてはHBs抗原陽性率をHBVキャ

日本赤十字社 初回供血者
1995.1~2000.12 3,485,648人
2000年の時点の年齢に換算



㊦ 年齢階級別にみたHBs抗原陽性率・HCV抗体陽性率と肝臓の好発年齢との関係

(厚生労働省, C型肝炎疫学研究班。)

*: 原発性肝臓診断数²⁰⁾

リア率と読み換えればよく, また, ㊦-bについては日赤血液センターでは凝集法(HCV PHA法, HCV PA法)を用いてHCV抗体の検査を行って

いることから、それぞれの年齢ごとの HCV 抗体陽性率に 70% を掛けた値を HCV キャリア率と読み換えればよい (HCV キャリア率は HBV キャリア率の 2 倍のスケールで表示)。

なお、HBV の持続感染に起因する肝癌 (B 型の肝癌) は HCV の持続感染に起因する肝癌 (C 型の肝癌) に比べて 6~7 歳若い年齢層 (50 歳代前半) に好発することが知られている。したがって、④-a に示した肝癌の好発年齢のヒストグラムは、やや左方に、また④-b では、やや右に移動させるとそれぞれ HBV・HCV キャリア率と肝発癌との関係をより実態に近いものとして理解することができる。

④-a からは、HBV キャリア率の高い年齢集団が肝発癌の好発年齢のピークと重なり始めたところであり、これから 10 年余の間、B 型の肝癌の新規発生はほぼ増減がない状態が続くことを読み取ることができる。一方、④-b からは C 型の肝癌の新規発生はすでにそのピークは通り過ぎたものの、当分の間は B 型の肝癌よりは高いレベルでの発生が続くことを読み取ることができる。

なお、広島県内の人口約 20 万人の肝癌多発地域において行った死亡小票に遡った調査 (Level 4)^{23, 24)} から、肝癌による死亡者の年齢分布のピークは 60 歳代の終わりから 70 歳代前半にあることが明らかとなっている。このことと、わが国の肝癌の 80% 以上は HCV の持続感染に起因すること、数理モデルを用いた解析から HCV キャリアの生涯肝発癌率は男性で 34.4%、女性で 20.0% と推計されていること²⁵⁾ を併せて考えると、近い将来わが国における肝癌死亡の数は徐々にではあるものの減少に向かい始めることを容易に予測することができる。

肝炎ウイルス検診の実際

目的, 対象年齢, 検査方法など

肝炎ウイルス検診の最終的な目的は、自覚しないままの状態に社会に潜在する肝炎ウイルスキャリアを検査により見出し、地域単位で組織的、かつ適切な健康管理、治療を行うことにより、肝癌を予防し肝癌による死亡者数を人為的に減らすことにある。

肝癌のほとんどは HBV あるいは HCV の持続感染に起因し、50 歳代以降に発生すること、HBV キャリアの約 74%、HCV キャリアの約 86% は 40~69 歳の年齢層に偏在している²¹⁾ こと、40 歳を超える年齢層を対象として検査を行い、見出された HBV・HCV キャリア集団を適切に治療することにより肝臓の病期 (stage) の進展を遅延させること、あるいは阻止できることが明らかになっていること、特に近年では HCV キャリアに対する治療法が急速に進歩していること、などを背景に、わが国では世界に先駆けて 40 歳以上の地域住民を主たる対象とした公費負担による「肝炎ウイルス検診」が開始され¹⁷⁾、2006 年度はちょうど 5 年目を迎えたところである。

「肝炎ウイルス検診」は、節目検診と節目外検診からなり、肝癌のリスク集団を見出すことを目的としているため、キャリアであることが確実に判定できる検査を行う必要がある。このため、HBV キャリアを見出すためには、HBs 抗原検査が、また HCV キャリアを見出すためには、HCV 抗体検査と、HCV コア抗原検査、および HCV RNA 検査の 3 者の組み合わせによるスクリーニング法が推奨されている^{17, 18, 26~28)}。

なお、現在のわが国では、HBV キャリア、HCV キャリアの新規発生はきわめてまれに起こるにすぎない (献血者集団でみた場合、10 万人年当たり 2~4 人以下) ことから (Level 3)^{7, 8, 13)}、肝炎

㊦ 肝炎ウイルス検診—節目、節目外検診により見出されたHBV・HCVキャリア数(2002.4～2006.3)

	節目・節目外検診合計		節目検診		節目外検診	
	受診者数	HBVキャリア数(%)	受診者数	HBVキャリア数(%)	受診者数	HBVキャリア数(%)
2002	1,923,113	24,430 (1.3)	1,291,195	15,239 (1.2)	631,918	9,191 (1.5)
2003	1,849,125	22,520 (1.2)	1,382,663	15,842 (1.1)	466,462	6,678 (1.4)
2004	1,635,934	18,754 (1.1)	1,279,704	13,950 (1.1)	356,230	4,804 (1.3)
2005	1,546,823	17,130 (1.1)	1,205,423	12,735 (1.1)	341,400	4,395 (1.3)
合計	6,954,995	82,834 (1.2)				

	節目・節目外検診合計		節目検診		節目外検診	
	受診者数	HCVキャリア数(%)	受診者数	HCVキャリア数(%)	受診者数	HCVキャリア数(%)
2002	1,923,480	31,393 (1.6)	1,298,746	14,672 (1.1)	624,734	16,721 (2.7)
2003	1,830,270	23,491 (1.3)	1,375,583	13,324 (1.0)	454,687	10,167 (2.2)
2004	1,618,751	16,831 (1.0)	1,271,320	10,385 (0.8)	347,431	6,446 (1.9)
2005	1,527,813	13,976 (0.9)	1,196,457	8,909 (0.7)	331,356	5,067 (1.5)
合計	6,900,314	85,691 (1.2)				

ウイルス検診は原則として正しい検査（現在肝炎ウイルスに感染しているかどうかを正しく知ることができる検査）を1回受ければよいことになっている。ただし、その後、肝機能検査上の異常が認められたり、肝炎が疑われるような症状が認められた場合には医師に相談して自主的に検査を受けることが必要である。

肝炎ウイルス検診開始後4年目までの成績

厚生労働省がまとめた結果によれば、2002～05年度の4年間に節目、節目外の検診を合わせて、HBVについては695万4,995人が検査を受け、合計8万2,834人(1.2%)のHBVキャリアが見出されている(㊦)。これに対して、HCVについては690万314人が検査を受け、合計8万5,691人(1.2%)のHCVキャリアが見出されている。節目外検診で見出されたHCVキャリア率は節目検診で見出されたそれと比べて2倍以上の値を示しているが、これは、HCV感染病態の特性(成人が初めてHCVに感染した場合でもその70%前後はキャリア化すること)によること、および市町村の担当者が節目外検診の対象者を適切に選別していること、によると考えられる。

対象年齢集団のなかに未発見のまま潜在しているHBV・HCVキャリア数(推計)

2002年度の検診開始から4年の間に肝炎ウイルス検診により把握できたHBV・HCVキャリア数(実数)と、未発見のまま潜在しているHBV・HCVキャリア数(推計数)とを㊦にまとめて示す。

2006年3月末現在の集計では、わが国の40～75歳(肝炎ウイルス検診の対象年齢)の人口(5,736万人:2006年3月時点)のうちの約12%が検診を受診しているにすぎず、また、自覚症状がないまま社会に潜在する肝炎ウイルスキャリアの約12%が把握されているにすぎないことが明らかとなっている。この成績は、開始後5年目にあたる2007年3月までの数値を加算しても不十分であることは明白であり、今後、さらに肝炎ウイルス検診受診率の向上のために、社会体制を整えるなどの努力が必要であることを示しているといえる。

すなわち、医療保険加入者の約6割²⁹⁾を占める被用者保険加入者(労働者)が肝炎ウイルス検診を受けやすくするための社会のしくみをつくり上げ、職域の働き盛りの年齢集団を対象とした肝炎、肝癌対策をさらに推進することが必要である。

④ 肝炎ウイルス検診による把握数と未発見のまま潜在しているHBV・HCVキャリア数(推計)

属性	HBV	HCV
肝炎ウイルス検診 2002～2005年[受診者数]	[695.5万人]	[690.0万人]
把握されたキャリア数(%)	8.3万人(1.2)	8.6万人(1.2)
対象年齢集団の人口 [40～75歳, 2006.3現在]	[5,736万人]	[5,736万人]
潜在するキャリア総数	68.8万人 (5,736万人×1.2%)	68.8万人 (5,736万人×1.2%)
把握されないまま潜在しているキャリア数	60.5万人 (68.8万人-8.3万人)	60.2万人 (68.8万人-8.6万人)

ことを示しているといえる。

一方、肝発癌のリスク集団としてのHBV・HCVキャリアはそのほとんどが、無症状のまま病期が進行するという特徴があることから、検診により見出されたキャリアは、症状の有無にかかわらず、早い時期に一度は肝臓専門医による肝病態の進展度(病期)、活動度の診断を受け、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。

「肝炎ウイルス検診」を有効に稼働させるためには、かかりつけ医と肝臓専門医の協力のもとに適切な診断、および治療を行うことが最も重要である。このことから、厚生労働省の研究班の活動の一環として、岩手県、茨城県、石川県、久留米市、広島県などいくつかの地域において、それぞれの地域の特性を生かした形での肝炎ウイルスキャリアの治療ネットワークの構築が試みられている³⁰⁻³⁴⁾。しかし、このシステムはようやく動き出したところであり、その成果を、具体的な数字をもって示すことができるようになるためには数年の歳月が必要である。なお、これまでに集積された臨床病理学的知見から、肝発癌のリスク集団であることが明白となっている肝炎ウイルスキャリアを治療群と対照群とに分けて追跡し、その有効性を対比、検証することは困難であるといえる。

これまでに述べてきたことをまとめると、肝炎、肝発癌対策に限定すれば、これまでに蓄積された疫学的、臨床病理学的成績をもとに考えれば、肝炎

ウイルスキャリアの拾い上げから適切な治療に至る組織的な対策を地域単位で確立、実施に移していけば、肝炎ウイルスキャリアのQOLの向上、肝発癌の予防、ひいては肝癌による死亡の減少がもたらされることは明白であるといえよう。

文献リスト

検診による死亡率減少効果

一般健常者を対象として実施した肝癌検診による死亡率減少効果をoutcomeとした文献はない。

地域住民を対象としたHCVキャリア対策の推進

- Yoshizawa H, Tanaka J, Miyakawa Y. National prevention of hepatocellular carcinoma in Japan based on epidemiology of hepatitis C virus infection in the general population. *Intervirology* 2006; 49: 7-17. (Level 4)

囲い込みによるHCCの早期発見、延命効果

- Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, et al. Impact of surveillance on survival of patients with initial hepatocellular carcinoma: a study from Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1170-6. (Level 4)

肝炎ウイルスの持続感染と死亡率

- Siitini E, Bottelli R, Asti MB, et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case-control study. *Gastroenterology* 1996; 111: 199-205. (Level 3)
- Verbaan H, Widell A, Lindgren S, et al. Hepatitis C in chronic liver disease: an epidemiological study based on 566 consecutive patients undergoing liver biopsy during a 10-year period. *J Intern Med* 1992; 232: 33-42. (Level 3)

HCVキャリアか否かの判定

- Watanabe J, Matsumoto M, Fujimura K, et al. Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viremia. *Vox Sang* 1993; 65:

199-203. (Level 4)

慢性肝炎から肝硬変への進行, 慢性肝炎・肝硬変からの肝癌発生

- Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-11. (Level 3)
- De Jongh FE, Janssen HLA, De Man RA, et al. Survival and prognostic indication in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103: 1630-5. (Level 4)
- Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, et al. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 240-3. (Level 4)
- Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995; 22: 432-8. (Level 3)
- Curley SA, Izzo F, Gallipoli A, et al. Identification and screening of 416 patients with chronic hepatitis at high risk to develop hepatocellular cancer. *Ann Surg* 1995; 222: 375-83. (Level 4)
- Tong MJ, EL Farra NS, Reikers AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-6. (Level 4)
- Sun CA, Farzadegan H, You SL, et al. Mutual confounding and interactive effects between hepatitis C and hepatitis B viral infections in hepatocellular carcinogenesis: a population-based case-control study in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 173-8. (Level 3)
- Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Efficacy of a surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 977-85. (Level 4)
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32. (Level 4)
- Yatsuhashi H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (Suppl): E111-6. (Level 3)

無症候性HCVキャリアからの肝硬変, 肝癌罹患率

- Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, et al. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated

by the Markov model. *Journal of Medical Virology* 2003; 70: 376-86 (Level 4)

インターフェロンなどの治療による肝細胞癌発生の減少効果

- Nishiguchi S, Kuroki T, Nakayani S, et al. Randomized trial of effects of interferon-alfa on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051-5. (Level 1)
- Sata M, Ide T, Akiyoshi F, et al. Effects of interferon α 3a of incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis without cirrhosis. *Kurume Medical Journal* 1997; 44: 171-7. (Level 3)
- Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factor for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1394-402. (Level 2)
- Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741-9. (Level 3)
- Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Long-term interferon therapy for 1 year or longer reduces the hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus: a pilot study. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 406-15. (Level 4)
- Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 483-91. (Level 3)
- Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, et al. Favorable prognosis of chronic hepatitis C after interferon therapy by long-term cohort study. *Hepatology* 2003; 38: 493-502. (Level 3)
- Ikeda K, Kobayashi M, Saitoh S, et al. Recurrence rate and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma that developed after elimination of hepatitis C virus RNA by interferon therapy. A closed cohort study including matched control patients. *Oncology* 2003; 65: 204-10. (Level 3)
- Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, et al, and Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005; 142: 105-14. (Level 3)

◎文献

1. 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成16年人口動態統計, 上巻. 2004.
2. Ohbayashi A, Ohkochi K, Mayumi M. Familial clustering of Australia antigen and patients with chronic liver disease or primary liver cancer. *Gastroenterology* 1992; 62: 618-25.
3. Okada K, Yamada T, Miyakawa Y, et al. Hepatitis B surface antigen in serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers. *J Pediatr* 1975; 87: 360-3.
4. Tada H, Yanagida M, Misina J, et al. Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Pediatrics* 1982; 70: 613-9.
5. 厚生省児童家庭局母子衛生課. B型肝炎母子感染対策事業実施の手引き. 1986.
6. 白木和夫. 母子感染防止に関する研究. 厚生省肝炎研究連絡協議会 平成6年度 研究報告. 1995. p.22-5.
7. Koyama T, Matsuda I, Sato S, et al. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by