

癌（C型の肝癌）であることが分かる。

## 2. 「肝炎ウイルス検診」の目的

C型の肝癌は、①50歳代の終わりから60歳代の初めの年齢層に好発する、②C型慢性肝炎が進展した（その結果として線維化が進んだ）肝臓を発生母地として発生する、③抗ウイルス療法によりHCVを駆除すると、比較的早期の慢性C型肝炎は完全に治癒する、などの特徴がある<sup>4)</sup>。これらの知見をもとに、本人が自覚しないままの状態に社会に潜在するHCVキャリアを見出し、健康管理、必要に応じた合理的な治療を組織的に行うことによって肝癌の発生を予防、または抑制することを目的とした「C型肝炎ウイルス検診」が企画された<sup>5)</sup>。その概要は以下のとおりである。

すなわち、検診により見出されたHCVキャリアは、まず、定期的に肝臓の状態をチェックしつつ追跡し、健康管理のための指導を行う。年齢、肝炎の活動度、肝炎の進行度（病期）などから直ちに治療を開始する必要があると判断された場合には、①抗ウイルス療法によるHCVの駆除、②抗炎症療法による肝の線維化進展の阻止ないしは抑制、③腫瘍マーカー（ $\alpha$ -FP、PIVKA-IIなど）と超音波画像診断などの併用による微小肝癌の発見、の3つの手順を組織的かつ合理的に実施する体制を地域単位で構築する。

なお、現時点ではC型慢性肝炎に比して、抗ウイルス療法による完全治癒が難しいとされるB型慢性肝炎についても、適切な健康管理のための指導のほか、抗炎症療法、微小肝癌の発見などの手順を実施に移すことにより、肝発癌の抑制、および延命を図ることができることが明らかとなっている。これらのことをもとに「C型肝炎ウイルス検診」に、HBVキャリアを見出すための「B型肝炎ウイルス検診」を加えて、40歳以上の年齢層を対象とした「肝炎ウイルス検診」が2002年4月から実施に移された<sup>6)</sup>。

## II. 「肝炎ウイルス検診」実施の実際

### 1. 節目検診と節目外検診

「肝炎ウイルス検診」は、「節目検診」と「節目外検診」とから成る。

「節目検診」は、老人保健法による基本健康診査の対象者のうち、40歳、45歳、50歳、55歳、60歳、65歳、70歳の7つの節目の年齢集団を対象として、2002年から2006年度までの5年間にわたって実施することになっている。したがって、2002年4月の時点での年齢が35歳以上70歳までの地域住民は、本人が希望すれば、この5年間のうちに全員一度は検査を受ける機会をもつことができる。

一方、「節目外検診」は、肝炎ウイルスに感染しているリスクが高いと考えられる人、すなわち、①過去に肝機能異常を指摘されたことのある人、②広汎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（GPT）値の異常により“要指導”とされた人、などを対象として、上記の節目の年齢に当たらない場合でも本人が希望する時期に検査を受けることができる。たとえば70歳を過ぎた人でも、本人が希望する場合には検査を受けることができることとなっている。

なお、現在のわが国では、HCVキャリア、HBV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<sup>7-9)</sup>ことから、「肝炎ウイルス検診」では原則として、現在、肝炎ウイルスに感染しているか否かを適切に知ることができる正しい検査を1回受けるだけで、その目的を達することができる。ただし、検診によって「現在、肝炎ウイルスに感染していない可能性がきわめて高い」と判定された場合でも、その後、肝機能検査上異常が認められた場合や、肝炎が疑われる症状が認められた場合などには、医師に相談して個別に検査を受けることが望ましい。

## 2. 肝炎ウイルスキャリアを見出すための検査手順

### (1) HBV キャリアを見出すための検査

HBV キャリアを見出すためには、受診者の血清中の HBs 抗原を検査する。なお、健康管理、または治療の対象としての HBV キャリアを見出すことを想定した検診には、過度に検出感度が高い（ごく微量の HBs 抗原を検出する）検査法を用いる必要はないことから、血球凝集反応による検査を基準に費用の算出が行われている<sup>5)</sup>。

B 型肝炎ウイルス検診のための HBs 抗原検査法には、簡便かつ安価な血球凝集反応、またはこれと同レベルの検出感度の測定系を用いることでその目的を達することができる。そのことは、HBs 抗原陽性であっても、ごく微量の HBV DNA が検出されるにすぎない例では、ALT 値の変動も肝病変の進展もほとんどみられないとの臨床的観察結果によっても裏付けられているといえる<sup>9)</sup>。

### (2) HCV キャリアを見出すための検査

「HCV 抗体陽性」の人は、「現在 HCV に感染している人：そのほとんどは HCV キャリア」と、「過去に HCV に感染し、治癒した後の人：HCV の感染既往者」とに大別されることはよく知られている。一般に、HCV キャリアでは HCV 抗体価は高い値を示し（HCV 抗体「高力価」陽性）、HCV の感染既往者では HCV 抗体価は低い値を示す（HCV 抗体「低力価」陽性）。一方、HCV 抗体価が中等度の値を示す（HCV 抗体「中力価」陽性）群には HCV キャリアと HCV の感染既往者とが混在することが知られている<sup>5,10,11)</sup>。

以上のことから、HCV キャリアを見出すための検査手順としては、HCV 抗体の測定と HCV の存在診断のための HCV コア抗原検査、HCV RNA 検査の 3 者の組み合わせによる方法が採用されている<sup>12)</sup>。なお、HCV 抗体の測定系は、HCV 抗体「高力価」、「中力価」、「低力価」陽性群に分けることが可能な 4 つの測定系を用いる

ことが推奨されている<sup>5)</sup>。

## Ⅲ. 「肝炎ウイルス検診」開始後 2 年目までの成績

厚生労働省老人保健課により集計、公表された 2002 年度と 2003 年度の 2 年間の全国都道府県における受診状況、および検診によって見出された肝炎ウイルスキャリアの数は以下に述べるとおりである。

### 1. C 型肝炎ウイルス検診の受診状況と 2 年目までの成績

2002 年度と 2003 年度、合わせて計 375 万 3,750 人が受診し、計 5 万 4,884 人の HCV キャリアが見出されている。

節目検診と節目外検診での HCV キャリアの発見率を比較すると、2002 年度については前者で 1.1% (1 万 4,672/129 万 8,746)、後者で 2.7% (1 万 6,721/62 万 4,734)、また、2003 年度には前者で 1.0% (1 万 3,324/137 万 5,583)、後者で 2.2% (1 万 167/45 万 4,687) となっており、いずれも節目外検診では節目検診の 2 倍以上の高い発見率となっている。この成績は、全国の各市町村において、節目外検診受診の対象者が正しく選別されていることを示すものであるといえる。

### 2. B 型肝炎ウイルス検診の受診状況と 2 年目までの成績

2002 年度と 2003 年度、合わせて計 377 万 2,238 人が受診し、計 4 万 6,950 人の HBV キャリアが見出されている。

節目検診と節目外検診での HBV キャリアの発見率を比較すると、2002 年度については前者で 1.2% (1 万 5,239/129 万 1,195)、後者で 1.5% (9,191/63 万 1,918)、また、2003 年度には前者で 1.1% (1 万 5,842/138 万 2,663)、後者で 1.4% (6,678/46 万 6,462) となっており、いずれも節目外検診でやや高い発見率を示すものの、HCV キャリアの発見率ほど目立った差は認められな

い。これは、HCVとHBVキャリアの成立機序の差（前者は主として水平感染，後者は主として母子感染＋一部乳幼児期の水平感染）によるものであると推定された。

#### IV. 肝炎ウイルス検診の今後

今年（2005年）4月から、肝炎ウイルス検診は5年計画の4年目に入ろうとしている。しかし、現時点における受診率（受診者数）は必ずしも十分とはいえず、また、事後の健康管理、治療体系の整備についてもようやく緒についたところであるといえる。ここでは、今後、早急に推進すべき課題について述べてみたい。

##### 1. 検査受診率およびHCV、HBVキャリア発見率の向上

「肝炎ウイルス検診」受診者数と検診によって見出されたHCV、HBVキャリア数および日赤血液センターにおける初回献血者の資料から推計した40歳から69歳の年齢層におけるHCV、HBVキャリア数<sup>10)</sup>をまとめてみた（表1）。

「肝炎ウイルス検診」開始後2年間で見出されたHCV、HBVキャリア数は、40歳から69歳の年齢層に自覚しないままの状態に潜在するHCV、HBVキャリアの10%にも満たないものであり、残りの90%以上はまだ見出される機会（検査を受ける機会）をもたないままの状態にあることが分かる。

すでに述べたように、肝炎ウイルスの検査は、原則として生涯に1回正しい検査を受ければその目的を達することができる。このことをよく認識したうえで、現在のところ「肝炎ウイルス検診」の対象とはなっていない都市労働者、すなわち各種の組合健康保険加入者が肝炎ウイルス検査を受けやすくする仕組みを作り上げ、HCV、HBVキャリアの発見率を向上させることが強く望まれる現状にある。

##### 2. 健康管理、治療体系の構築

「肝炎ウイルス検診」を実効あるものにするた

表1 わが国の40歳から69歳の年齢層に潜在する肝炎ウイルスキャリア数と検診により見出されたキャリア数

属性	HBV	HCV
40～69歳人口に潜在するキャリア数（推計数） （2000年時点の年齢）	71.4万人 （5073.4万人）	76.0万人 （5073.4万人）
肝炎ウイルス検診により見出されたキャリア数 （2002年度、2003年度計）	4.7万人 （377.2万人）	5.5万人 （375.4万人）

（ ）母数

めには、検診によって見出されたHCV、HBVキャリアの受け皿、すなわち、それぞれの地域の実情に合わせた形での健康管理、治療体系を早急に作り上げることが求められる。

「肝炎ウイルス検診」が開始されてから3年の間に厚生労働省の研究班に参加する肝臓専門医を中心に、岩手県<sup>13)</sup>、茨城県<sup>14)</sup>、石川県<sup>15)</sup>、広島県<sup>16)</sup>、久留米市<sup>17)</sup>をはじめとする多くの地域において、それぞれの地域の特性を生かした形で肝炎ウイルスキャリアの健康管理、治療ネットワークの構築が試みられ、稼働しはじめている。ここに引用したいくつかの体系を参考に、今後も各地域において、それぞれの地域の実情に即した体系が構築されることが望まれる。

#### 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、実施主体である全国の市町村において受け入れられ、軌道に乗りつつあるといえる。しかし、受診率、受診者数は必ずしも十分とはいえない現状にあり、今後もさらに努力して、検診受診率の向上を図ること、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、そして肝炎の活動度、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、稼働させることなどが強く

求められているといえる。

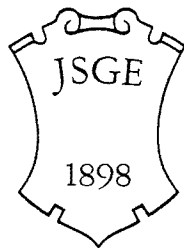
..... 文 献 .....

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成 14 年人口動態統計 (上巻)。厚生統計協会, 2002.
- 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. *Oncology* 2002 ; 62 (Suppl 1) : 8-17.
- 4) Yoshizawa H, Tanaka J : A National project for the management of viral hepatitis toward prevention of hepatocellular carcinoma in Japan. ed Morrissey RF, In *International Kilmer Conference Proceedings*, vol VIII, Polyscience Publications, Inc, Canada, 2004 ; 247-264.
- 5) 吉澤浩司：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 平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (21 世紀型医療開拓推進研究事業) 中間報告書, 2000.
- 6) Koyama T, Matsuda I, Sato S, Yoshizawa H : Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatol Res* 2003 ; 26 : 287-292.
- 7) Noto H, Terao T, Ryou S, *et al* : Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1994. *J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 18 : 943-949.
- 8) Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, *et al* : Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 1996 ; 6 (4) : 198-203.
- 9) 飯野四郎 (私信)
- 10) 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. *Intervirolgy* 2004 ; 47 (1) : 32-40.
- 11) 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.nhlw.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/>
- 12) 小山富子, 佐々木純子, 岩手県予防医学協会, ウイルス肝炎対策専門委員会 : HCV キャリアを見出すための効率的な検査システムの検証と岩手県における HCV 検診の現状と今後の課題. 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.
- 13) 阿部弘一, 鈴木一幸, 宮坂昭生他 : 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.
- 14) 松崎靖司, 宮崎照雄, 原 孝他 : 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.
- 15) 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.
- 16) 茶山一彰, 吉田智郎, 田丸隆二他 : 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.
- 17) 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.

肝炎ウイルス検診の実施と今後に残された課題

吉澤浩司 田中純子

日本消化器病学会雑誌  
第102巻 第9号



The Japanese Society of Gastroenterology  
Tokyo Japan

## 肝炎ウイルス検診の実施と今後に残された課題

吉澤浩司 田中純子<sup>1)</sup>

**要旨:** 老人保健法に基づく基本診査受診者を対象とした「肝炎ウイルス検診」は、2002年4月開始以来ほぼ順調に推移し、軌道に乗りつつあるといえる。

すなわち、検診開始後2年の間に、B型肝炎ウイルス持続感染者(HBVキャリア)、C型肝炎ウイルス持続感染者(HCVキャリア)、それぞれ4.7万人、5.5万人が見出されており、2005年4月からは早くも5年計画の4年目を迎えようとしている。

今後、「肝炎ウイルス検診」をより実効あるものとするためには、各種企業の組合健康保険加入者への検診受診の普及、啓発を図ることが必要であり、また、検診により見出された肝炎ウイルスキャリアの健康管理、治療を組織的に行うためのネットワークを、それぞれの地域の実情に合わせた形で作り上げることが求められているといえる。

**索引用語:** B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、肝炎ウイルス検診、基本健康診査

### はじめに

国の「C型肝炎等緊急総合対策」の一環として、地域住民を対象とした「肝炎ウイルス検診」が2002年4月に開始されてから早くも3年が経過しようとしている。

この検診は、本人が自覚しないままの状態に社会に潜在している肝がんのリスク集団としてのB型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染者(キャリア)を見つけ出し、それぞれの地域単位で組織的な健康管理と、必要に応じた適切な治療を行う体系を構築、稼働させることによりわが国から肝がんによる死亡を減らすことを目的としている。

本稿では、肝炎ウイルス検診を開始するもとなつた疫学的背景、検診実施後2年間の成績、および今後に残された課題について述べてみたい。

#### 1 肝がんによる標準化死亡比の推移と特徴

わが国では、1970年代の半ばから今日に至るま

で、肝がんによる死亡者数が増加の一途を辿っており、人口動態統計資料によれば、2002年における死亡実数は34637人と、肺がん(56405人)、胃がん(49213人)に次いで第3位の位置を占めるに至っている<sup>1)</sup>。

Figure 1は、成因別にみた肝がん死亡数(人口10万対)の年次推移をまとめたものである<sup>2)</sup>。まず、B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝がん死亡は、1970年代から今日に至るまで増減がないままの状態に推移し、HBVの持続感染によらない(非B型の)肝がんが死亡数の増加に寄与していることがわかる。

C型肝炎の確定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型の肝がんと診断されていた集団の90%以上はC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染に起因する肝がん(C型の肝がん)であることが明らかとなっている<sup>3)</sup>。

なお、1996年から2000年までの5年分を取り

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

National project for the management of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma  
Hiroshi YOSHIZAWA and Junko TANAKA<sup>1)</sup>

1) Department of Epidemiology, infectious disease control and prevention, Graduate School of Biomedical Science, Hiroshima University

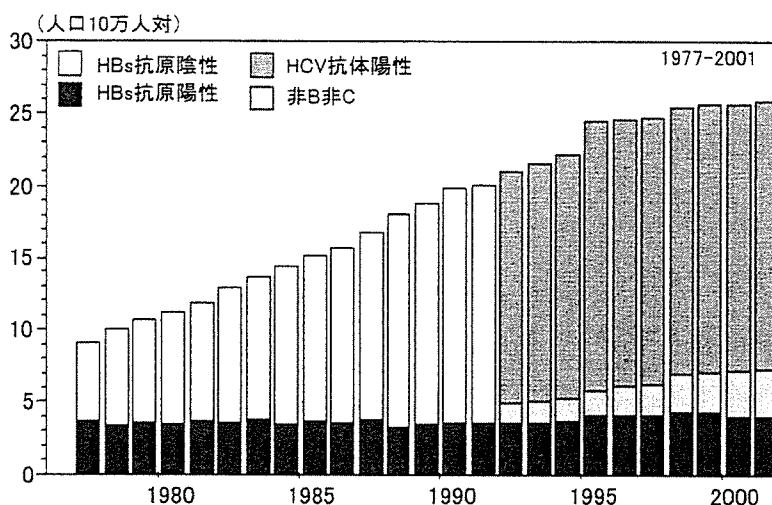


Figure 1. わが国における成因別肝がん死亡の推移  
 厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計  
 日本肝癌研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告

上げてみると、この間の年平均の肝がんによる死亡数は33153人であり、このうちの13%がB型の肝がん、81%がC型の肝がん、残りの6%が非B非C型の肝がんとなっている<sup>4)</sup>。

## II 肝炎ウイルス検診と肝がん対策

他臓器のがんと異なり、肝がんはそのほとんどがウイルス発がんであることから、肝発がんのリスク集団である肝炎ウイルスキャリアを見出すことが肝炎・肝がん対策の第一歩となる。

C型の肝がんは、①C型慢性肝炎が進展した(線維化が進んだ)肝臓を発生母地とする、②50歳代の終わりから60歳代の初めの年齢層に好発する、という特徴があることが知られている。このことから、C型の肝がんは検診などにより組織的にHCVキャリアを見出し、以下に述べる3つの手順を順次実施に移すことによりその発生を予防、または抑制することができると考えられる。

まず、HCVキャリアの年齢、全身状態、肝炎の活動期、病期(進展度)、感染しているHCVの遺伝子型(ジェノタイプ)、ウイルス量などから総合的に判断して抗ウイルス療法(インターフェロン単独療法、インターフェロンとリバビリンの併用療法など)の適応があると考えられる場合は、積極的に治療を行い、HCVキャリアからの離脱、す

なわちC型肝炎の完全治癒をめざす。次に、抗ウイルス療法を行ったものの無効であった場合などには、薬物(強ミノC、ウルソなど)による肝保護療法(抗炎症療法)を行い、肝の病期の進展阻止、または遅延(線維化進展の阻止または遅延)を図ることにより、肝発がんの抑制を図る。発見時、受診者が既に肝炎の病期が進展し(線維化が進展し)、かつ、肝発がんの好発年齢に達していた場合には、定期的な画像診断と $\alpha$ -FP、PIVKA-IIなどの腫瘍マーカーの検査との組み合わせによる肝がんの早期発見と早期治療を行い、延命を図る。

なお、B型の肝がんについても、対象をHBVキャリアに絞り込んで、抗炎症療法による肝病態の進展を抑制したり、肝がんの早期発見、早期治療を組織的に行うなどにより、肝発がんの抑制、遅延および肝がんによる死亡の遅延を図ることができる。

以上のようなウイルス肝炎、肝がんに関する知見をもとにした考え方で、近年の治療法の進歩をもとに、40歳以上の年齢層を対象とした「肝炎ウイルス検診」が企画され、2002年4月から実施に移され今日に至っている<sup>5)</sup>。

## III 肝炎ウイルス検診実施の実際

### 1. 節目検診と節目外検診

周知のように「肝炎ウイルス検診」は、「節目検診」と「節目外検診」とから成り、2002年4月から5カ年計画で実施に移されている。

「節目検診」は、老人保健法による基本健康診査対象者のうち、毎年40歳、45歳、50歳、55歳、60歳、65歳、70歳の節目の年齢集団を対象として5年間にわたって実施することとしている。したがって、2002年4月の時点での年齢が35歳以上70歳までの地域住民は、全員2007年3月までの5年間のうちに一度は検査を受ける機会を持つことになる。

一方、「節目外検診」は、上記の節目の年齢にあたらない地域住民のうち、①過去に肝臓機能異常を指摘されたことのある人、②広汎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ている。言い換えれば、たとえ確認されていない場合であっても輸血にともなうHCV感染のリスクが残っていた1992年以前に輸血を受けた可能性がある人、血漿分画製剤によるHCV感染のリスクが残されていた時期に、該当する製剤(主としてフィブリノーゲン、第VIII、第IX因子などの凝固因子関連の製剤)の投与を受けた可能性がある人、すなわち、一般の人に比べてHCV感染のリスクが少しでも高いと考えられる人を対象としている。また、ALT値(GPT値)が高値を示す集団では、一般人(ALT値が正常範囲内の値を示す集団)に比べてHCVに感染している頻度が高いことが知られていることから、この集団も節目外検診の対象としている。したがって、上記①～③に該当する場合は、70歳を過ぎた人でも本人が希望する場合には検査を受けることができることとなっている。

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極めてまれにおこるにすぎない(献血者集団でみた場合、10万人年あたり2～4人以下にある)ことから<sup>6)～8)</sup>、肝炎ウイルス検診では、次の項で述べる正しい手順に従った検査を原則として生涯に1回受けるだけでその目的を達

することができる。

ただし、検診により「現在肝炎ウイルスに感染していない可能性が極めて高い」と判定された場合でも、その後肝機能検査上異常が認められた場合や、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、個別に検査を受けることが望ましい。

## 2. 肝炎ウイルスキャリアを見出すための検査手順

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検査の三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<sup>4)5)</sup>。

ここではそれぞれの検査法の特徴、検査を実施するにあたっての留意事項などについて述べてみたい。

### 1) HBVキャリアを見出すための検査

HBVキャリアを見出すためには受診者の血清中のHBs抗原を検査する。HBVキャリアを見出すことを目的とする検診のためには特に検出感度が高い(極めて微量のHBs抗原を検出する)検査法を用いる必要はないことから、血球凝集反応を基準に検査費用の算出が行われている<sup>9)</sup>。

近年、HBc抗体陽性のドナー(HBs抗原は陰性、これまでの概念ではHBVの感染既往と考えられる人)からの肝臓の移植を受けた患者(レシピエント)にHBVの感染がおこることが明らかにされ<sup>9)</sup>、このことを契機に研究が進められた結果、ほとんどのHBc抗体陽性(HBs抗原は陰性)の人の肝細胞内にはごく微量のHBVが感染しており、このような人の血中には核酸増幅検査(NAT)によりごく微量のHBV DNAが検出される場合があることも明らかとなってきている<sup>10)</sup>。また、HBVの急性感染(一過性感染)例でも、感染経過後にごく微量のHBs抗原やHBV DNAがかなりの長期にわたって検出されることが明らかとなってきている<sup>11)</sup>。

一方、血中のHBV量と肝病態との関係を追跡した結果から、ごく微量のHBVが検出されるにすぎない例では、肝病変の進展もほとんどみられ



ない (ALT 値の変動はみられない) ことが明らかになりつつある<sup>12)</sup>。

これらのことを総合して考えると、健康管理、治療の対象としての HBV キャリアを見出すことを目的とした HBs 抗原検査法は、とりたてて検出感度の高い、高価な検出系を用いる必然性は少なく、当初の設定通り、簡便、かつ安価な凝集法と同レベルの検出感度の測定系を用いることでその目的を達することができると思われる。

## 2) HCV キャリアを見出すための検査手順

HCV 抗体検査で「陽性」と判定された人は、「現在 HCV に感染している人：そのほとんどは HCV キャリア」と、「過去に HCV に感染し、治癒した後の人：HCV の感染既往者」とに大別されることはよく知られている。

一般に HCV キャリアでは HCV 抗体価は高い値 (HCV 抗体「高力価」陽性) を示すのに対して、感染既往者では HCV 抗体価は低い値 (HCV 抗体「低力価」陽性) を示す。しかし、HCV 抗体価が中等度の値 (HCV 抗体「中力価」陽性) を示す集団の中には、HCV キャリアであるにもかかわらず、HCV 抗体が十分に作られない人と、HCV が身体から排除されてから十分な時間が経っていないために HCV 抗体価が「低力価」陽性の状態にはなっていない人とが混在することが知られている<sup>5),13)14)</sup>。

以上のことから、HCV キャリアを見出すための検査手順としては、HCV 抗体の測定 (HCV 抗体陽性の場合には、HCV 抗体「高力価」、「中力価」、「低力価」の3群に分別) と HCV の存在診断のための HCV コア抗原の測定、HCV RNA の測定の三者を組み合わせた方法が採用されている<sup>5)</sup>。

肝炎ウイルス検診開始当初は HCV 抗体の測定と HCV RNA 検査の二者の組み合わせによっていたが、2003 年 4 月から HCV コア抗原検査が認可されたことから、これを加えた検査手順に改訂され、今日に至っている (Figure 2)。

HCV 抗体の測定系は、抗体陽性者を「高力価」、「中力価」、「低力価」の3群に分けることが可能な4つの測定系が推奨されている<sup>5)</sup>。このうちの1つの方法 (microparticle EIA 法) を採用している

岩手県において、約2年間にわたって検査手順の妥当性を検証した成績をみると、全受診者 50348 人中 HCV 抗体「中力価」、「低力価」陽性と判定された 677 人中 111 人が HCV キャリア、残りの 566 人は HCV の感染既往者と判定されている<sup>15)</sup>。

なお、ここでは 111 人の HCV キャリアはすべて HCV コア抗原検査により捉えられてはいるが、研究班では過去の保存血清を対象とした基礎的検討を行い、HCV コア抗原検査では捉えることができない低ウイルス量の HCV キャリアもまれに存在するとのデータを得ていることから、HCV の存在診断のために、当分の間は HCV コア抗原検査とともに HCV RNA 検査も継続することとなっていることを付記しておく。

## IV 肝炎ウイルス検診実施 2 年目までの成績

厚生労働省老人保健課が行った調査によれば、肝炎ウイルス検診が開始された 2002 年度には、全国の 3212 市町村のうちの 99.5% にあたる 3197 市町村が節目検診を、また 93.3% にあたる 2997 市町村が節目外検診を実施したと答えており、この検診は開始当初よりほぼ順調にすべり出したといえる。

老人保健課により集計され、公表された 2002 年度と、2003 年度の 2 年間の全国の都道府県における受診状況、および検診により見出された肝炎ウイルスキャリアの数、年齢分布は以下に述べる通りである。

### 1. B 型肝炎ウイルス検診の受診状況と 2 年目までの成績

B 型肝炎ウイルス検診については、2002 年度には 1923113 人、また 2003 年度には 1849125 人、2 年間合わせると、計 3772238 人が受診し、2 年間合わせると、計 46950 人の HBV キャリアが見出されている。

節目検診と節目外検診における HBV キャリアの発見率を比較すると、2002 年度については前者で 1.2%、後者で 1.5%、また、2003 年度には前者で 1.1%、後者で 1.4% となっており、節目外検診受診群でわずかに高い値を示している。

なお、節目検診、節目外検診により見出された、HBV キャリア率は、ともに 45 歳から 55 歳の年齢

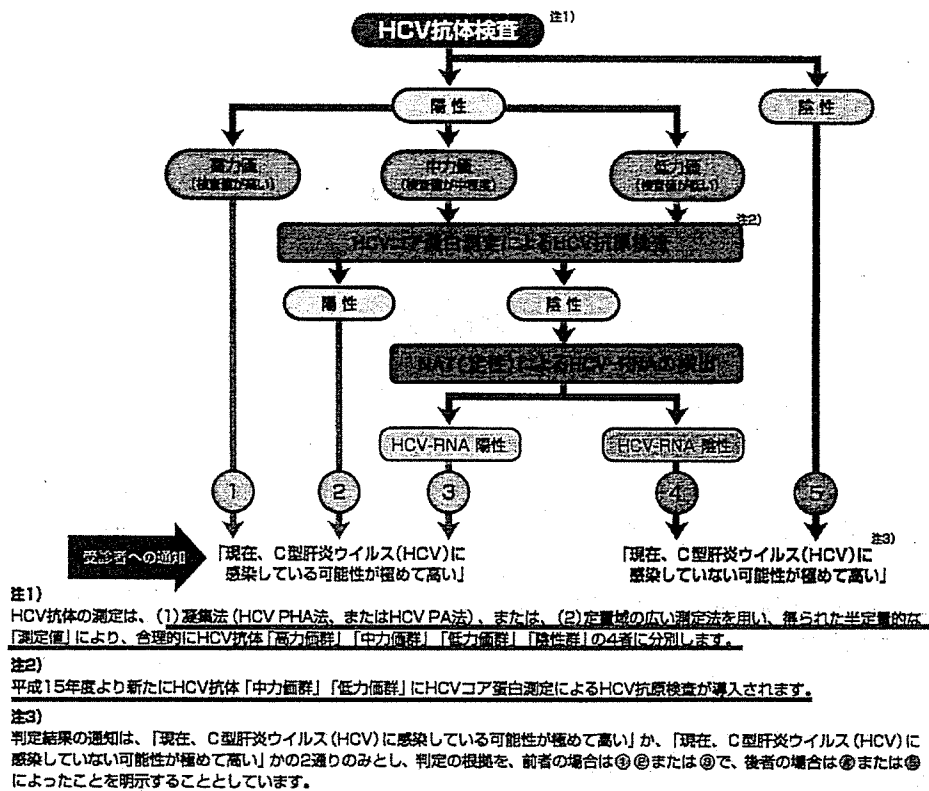


Figure 2. C型肝炎ウイルス検査の指針 (改訂版)

層で高い値を示すという特徴が認められた。

2. C型肝炎ウイルス検診の受診状況と2年目までの成績

C型肝炎ウイルス検診については、2002年度には1923480人、また2003年度には1830270人、2年間合わせると、計3753750人が受診し、2年間合わせると、計54884人のHCVキャリアが見出されている。

節目検診と節目外検診におけるHCVキャリアの発見率を比較すると2002年度については前者で1.1%、後方で2.7%、また、2003年度には前者で1.0%、後方で2.2%となっており、いずれも節目外検診では節目検診の2倍以上の高い値を示している。この成績は、全国の各市町村において、節目外検診受診の対象者が当初の目的通りに正しく選別されていることを示唆するものであるといえる。

また、節目検診、節目外検診により見出されたHCVキャリア率は、ともに年齢が高い群では高い

値を示し、70歳代で最も高い値を示すという特徴が認められた。

これらの特徴は、HBVとHCVキャリアの成立機序の差、HBVとHCV感染の社会への拡散時期の差などに起因するものと推定される<sup>3)</sup>。

V わが国における肝炎ウイルスキャリアの実態

肝炎ウイルス検診の効果を検証するにあたっては、まず、本人が自覚しないままの状態、社会に潜在しているHBVキャリア、HCVキャリアの数、年齢分布などの実態などをあらかじめ把握しておくことが必要である。

1. B型肝炎ウイルス持続感染者 (HBVキャリア) の実態

Figure 3は、1995年1月から2000年12月までの6年間に、それぞれの年ごとに初めて献血した人 (初回献血者) 計3485648人分のデータを抽出し、それぞれの献血者の出生年をもとに2000年の時点の年齢に換算して整理し、1歳きざみの年齢階級別にHBs抗原陽性率 (HBVキャリア率) を算

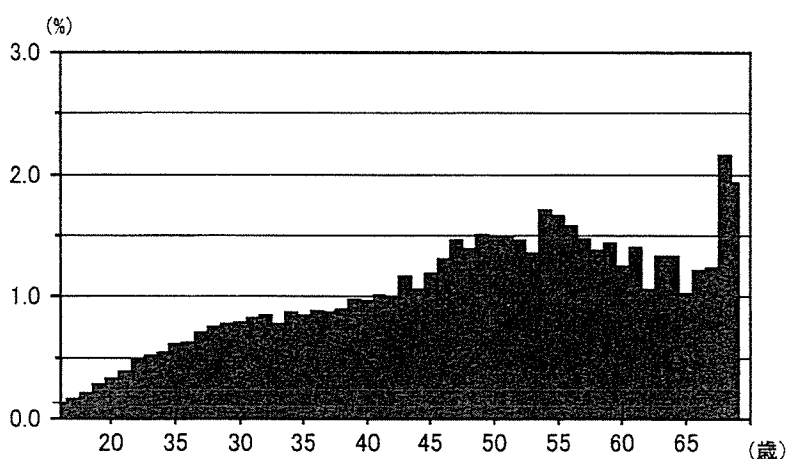


Figure 3. 1歳刻みの年齢階級別にみたHBs抗原陽性率  
 日本赤十字社 初回供血者 1995.1~2000.12 3485648人 2000年の時点の  
 年齢に換算  
 厚生労働省 C型肝炎疫学研究班

出, 表示したものである。

HBVキャリア率は, 40歳から49歳の集団では1.2%, 50歳から59歳の集団では1.5%と, 他の年齢集団に比べて高い値を示している。全国を8つの地域に分け, 10歳きざみの年齢階級に分けたHBVキャリア率と, それぞれの集団ごとの人口とをもとにキャリア数を算出し, 全国のHBVキャリア数を推計すると, 2000年の時点におけるわが国の16歳から69歳までの人口約9200万人の中に約96.8万人(80.7~112.9万人:95%信頼区間)のHBVキャリアが, 本人が自覚しないままの状態に潜在していると推計された。なお, このうちの74%(約71.4万人)は40歳から69歳の年齢層, すなわち, 肝炎ウイルス検診の対象となる年齢層に偏在していると推定されている<sup>13)</sup>。

2. C型肝炎ウイルス持続感染者(HCVキャリア)の実態

Figure 4は, HBVキャリア率と同様の方法で算出, 表示したHCV抗体陽性率である。

日赤血液センターでは, 凝集法(HCV PHA法またはHCV PA法)を用いて, 統一された基準でHCV抗体測定によるスクリーニングを行っている。過去に行った抽出調査から, 凝集法によりHCV抗体陽性と判定された献血者集団の約70%

では核酸増幅検査(Nucleic acid Amplification Test; NAT)によりHCV RNAが検出される(HCVキャリアと判定される)が, 残りの30%ではHCV RNAは検出されない(HCVの感染既往者と判定される)ことが明らかとなっている。このことをもとにわが国におけるHCVキャリアの近似値を算出すると, 2000年の時点におけるわが国の16歳から69歳までの人口約9200万人の中に約88.5万人(72.5~104.5万人:95%信頼区間)のHCVキャリアが, 本人が自覚しないままの状態に潜在していると推計された。

なお, このうちの86%(約75.9万人)は, 40歳から69歳までの年齢層, すなわち, 肝炎ウイルス検診の対象となる年齢層に偏在していると推定されている<sup>13)</sup>。

## VI 肝炎ウイルス検診の今後

肝炎ウイルス検診は全国の市町村においてほぼ定着し, 2005年4月には開始からはやくも4年目を迎えようとしている。しかし, 現時点における受診率(受診者数)は必ずしも十分とはいえず, また検診により見出された肝炎ウイルスキャリアの健康管理, 必要に応じた治療を組織的に実施できる体制の整備については緒についたところであるといえる。

Table 1. わが国における HBV, HCV キャリア数

属性	HBV	HCV
肝炎ウイルス検診 (把握数) (2002～2003年)	4.7万人 (377.2万人)	5.5万人 (375.4万人)
初回献血者 (把握数) (1995～2000年)	0.7万人 (50.2万人)	0.6万人 (50.2万人)
40～69歳人口 (推計数) (2000年時点の年齢)	71.4万人 (5073.4万人)	76.0万人 (5073.4万人)

( ) 母数

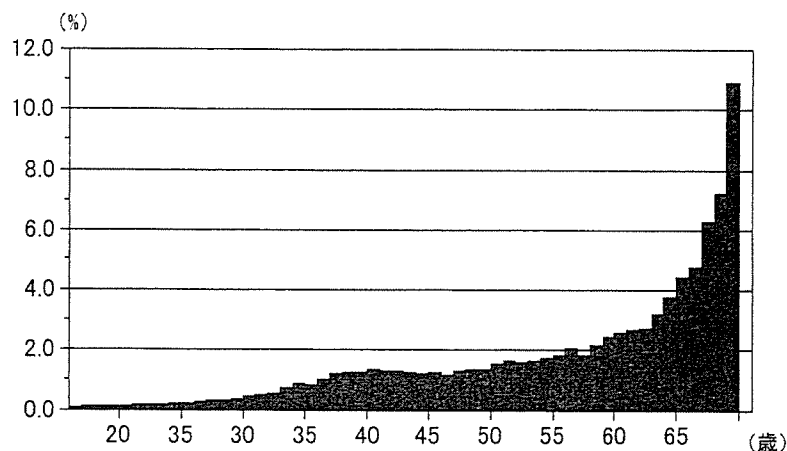


Figure 4. 1歳刻みの年齢階級別にみた HCV 抗体陽性率  
 日本赤十字社 初回供血者 1995.1～2000.12 3485648人 2000年の時点の年齢に換算  
 厚生労働省 C型肝炎疫学研究班

1. 肝炎ウイルス検診による HBV, HCV キャリアの発見率と今後の課題

2002年4月の開始から、2年の間における肝炎ウイルス検診受診者数は、HBVについては計377.2万人、HCVについては計375.4万人であり、検診により見出されたHBVキャリア、HCVキャリアはそれぞれ4.7万人、5.5万人となっている。これに、1995年から2000年までの6年間に献血を契機に偶然に発見されたHBVキャリア、HCVキャリア、それぞれ7000人、6000人を加えてもHBVキャリアは5.4万人、HCVキャリアは6.1万人見出されているにすぎないといえる。一方、わが国の40歳から69歳の年齢層の中に、検査を受けなければ気付かないままの状態に潜在しているHBVキャリア、HCVキャリアの数はそれぞれ

71.4万人、76.0万人と推計されている<sup>13)</sup>。

これらの数値は、わが国の40歳から69歳の年齢層に潜在するHBVキャリア、HCVキャリアの90%以上は未だ見出される機会を持たないままの状態にあることを意味しているといえる (Table 1)。

すでに述べたように、現在のわが国では、HBVキャリア、HCVキャリアの新規発生はほぼ止まっているといっても良い状態にあることから、肝炎ウイルス検査は原則として生涯に1回、正しい検査を受ければ、その目的を達することができる。このことをよく認識した上で、現在のところ公費負担による「肝炎ウイルス検診」の対象とはなっていない都市労働者、すなわち、各種の組合健康保険加入者が肝炎ウイルス検査を受けやすくする

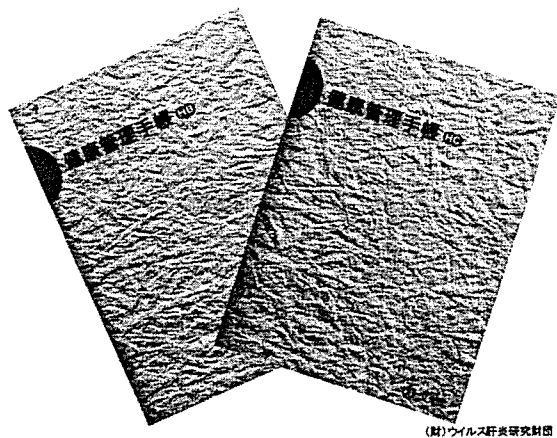


Figure 5. 健康管理手帳 (B型用, C型用) 全国版

ための社会の仕組みを作り上げ、働き盛りの年齢集団をターゲットとした肝炎、肝がん対策を推進することが強く望まれる。

## 2. 健康管理, 治療体系の構築

「肝炎ウイルス検診」を実効あるものにするためには、正しい検査の普及、検査受診率の向上による肝炎ウイルスキャリアの発見率を上げることに加えて、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とフォローアップ率の向上を図ること、さらに肝炎の活動度、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ることが求められる。

肝炎ウイルス検診が開始されてから3年の間に、国の研究班に参加する、岩手県<sup>16)</sup>、茨城県<sup>17)</sup>、石川県<sup>18)</sup>、久留米市<sup>19)</sup>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健康管理、治療ネットワークの構築が試みられ、稼働し始めている。

広島県の場合、行政と医師会、そして大学の三者が一体となって地域保健の諸問題に取り組む、「地域保健対策協議会」という組織が設置されている。この組織の中に「肝炎ウイルス検診」が実施されるに先立って新たに肝炎治療支援ネットワーク作業部会を設け、検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの事後の健康管理を組織的に行うシステムを構築し、2003年4月から稼働させ始めている。

る<sup>20)</sup>。

肝炎治療支援ネットワークは、かかりつけ医からなる一次医療機関と肝臓専門医からなる二次医療機関の役割分担を県内の7つの二次医療圏ごとに体系化し、検診により発見された肝炎ウイルスキャリアの健康指導、健康管理、必要に応じた治療を組織的に行うことをめざしている。肝炎ウイルス検診の実施主体である市町村の保健師は、検診により見出されたHBV, HCVキャリアに対して出版物など<sup>21),22)</sup>を用いて事後の健康管理、治療の必要性などを説明し、また、B型肝炎患者用、C型肝炎患者用の「健康管理手帳」を作成し、これを媒介としてかかりつけ医(一次医療機関)と肝臓専門医との連携を図る試みを開始している。なお、広島県内版として作成した「健康管理手帳」(B型用, C型用)に肝臓学会の専門家有志に校閲を加えていただいた上で、全国版として出版した(Figure 5)。

## 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、実施主体である全国の市町村において受け入れられ、軌道に乗りつつあるといえる。しかし、受診率、受診者数は必ずしも十分とはいえない状況にあり、今後もさらに努力して、正しい検査の普及を図ること、検診受診率の向上を図ること、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、そして肝炎の活動度、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、稼働させることなどが強く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14年人口動態統計，上巻：2002
- 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. *Oncology* 62: S8-S17: 2002

- 4) Tanaka J, Yoshizawa H: 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. Laval, Canada. Polyscience Publications, Inc 247-264: 2004
- 5) 吉澤浩司: 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. 平成 13 年度厚生科学研究費補助金 (21 世紀型医療開拓推進研究事業) 中間報告書: 2000
- 6) Koyama T, Matsuda I, Sato S, et al: Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatology* 26: 287-292: 2003
- 7) Noto H, Terao T, Ryou S, et al: Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1994. *Gastroenterology* 106: 943-949: 2003
- 8) Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, et al: Very low Incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *Epidemiology* 6: 198-203: 1996
- 9) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al: Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 65: 494-499: 1998
- 10) Iizuka H, Ohmura K, Ishijima A, et al: Correlation between anti-HBc titers and HBV DNA in blood units without detectable HBsAg. *Vox Sang* 63: 107-111: 1992
- 11) B型肝炎について(一般的な Q&A). 厚生労働省: 平成 16 年 3 月作成 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/>
- 12) 飯野四郎 (私信)
- 13) 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
- 14) 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/>
- 15) 小山富子, 佐々木純子: HCV キャリアを見出すための効率的な検査システムの検証と岩手県における HCV 検診の現状と今後の課題. 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
- 16) 阿部弘一, 鈴木一幸, 宮坂昭生, 他: 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 型肝炎検診の効果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
- 17) 松崎靖司, 宮崎照雄, 原 孝, 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 茶山一彰, 吉田智郎, 田丸隆二, 他: 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 型肝炎検診の効果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
- 21) HBV と B 型肝炎の知識 あなたの健康管理のために, 第 4 版, (財)ウイルス肝炎研究財団編, 文光堂, 東京, 2003
- 22) HCV と C 型肝炎の知識, 第 3 版, (財)ウイルス肝炎研究財団編, 文光堂, 東京, 2003

〔論文受領, 平成 17 年 1 月 19 日〕  
〔受理, 平成 17 年 4 月 4 日〕

# National Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Japan Based on Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in the General Population

Hiroshi Yoshizawa<sup>a</sup> Junko Tanaka<sup>a</sup> Yuzo Miyakawa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, and <sup>b</sup>Miyakawa Memorial Research Foundation, Tokyo, Japan

## Key Words

Chronic hepatitis · Cirrhosis · Epidemiology · Hepatitis C virus · Hepatocellular carcinoma · Prevention · Transfusion

## Abstract

During the past 30 years, hepatocellular carcinoma (HCC) in Japan has kept linearly increasing from 10 to 30 per 100,000 population per year and is expected to grow further. The increment is attributed to infection with hepatitis C virus (HCV): Hence, there is a pressing need to find subjects with persistent HCV infection in the general population of Japan and take necessary measures to prevent HCC developing in them. As a first approach toward this goal, the sex- and age-specific prevalence of ongoing HCV infection was surveyed in 3,485,648 first-time blood donors during 1995–2000. Taking into account the size of subpopulations with different sex and age in Japan registered at the Census 2000, there are an estimated 884,954 HCV carriers aged from 16 to 69 years, and 759,316 (86%) of them are older than 40 years, with an increased risk for HCC; they are hidden in the society, without overt liver disease. The national 5-year project searching for HCV carriers in the general population was started in April 2002. Subjects are examinees of health

check-ups, which they receive every 5 years when reaching the age of 40, as well as those at increased risk for HCV infection. The project detected HCV RNA in 14,672 of the 1,298,746 (1.1%) health check examinees and in 16,721 of the 624,734 (2.7%) high-risk individuals during the first fiscal year. Subjects found with HCV RNA have been referred to clinics and hospitals with expert hepatologists. Hopefully, this project will decrease HCC development in HCV carriers in Japan and be considered in other countries where increases in HCC are predicted from the current age-specific prevalence of anti-HCV.

Copyright © 2006 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) ranks as the fourth most frequent cause of death due to malignancy in the world. HCC in men is the third most frequent malignancy in Japan, only next to lung and stomach cancers, while it is the fourth in women, following stomach, colon and lung cancers. The vast majority of patients with HCC are persistently infected with hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV). The roles of HBV and HCV in the development of HCC vary widely in different countries and have changed with time. On the global scale, HBV

KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail [karger@karger.ch](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

© 2006 S. Karger AG, Basel  
0300-5526/06/0492-0007\$23.50/0

Accessible online at:  
[www.karger.com/int](http://www.karger.com/int)

Hiroshi Yoshizawa, MD  
Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention  
Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University  
Kasumi 1-2-3, Minami-ku, Hiroshima 734-8551 (Japan)  
Tel. +81 82 257 5162, Fax +81 82 257 5164, E-Mail [juntan@hiroshima-u.ac.jp](mailto:juntan@hiroshima-u.ac.jp)

induces HCC much more frequently than HCV. There are an estimated 350 million HBV carriers (corresponding to 6% of the world population) [1], which is twice as many as 190 million who are presumed with persistent HCV infection [2].

However, several lines of epidemiological and clinical evidence predict that the role of HCV will increase and exceed that of HBV in the future. First and foremost, there is no means of preventing HCV infection with vaccines, unlike the infection with HBV that has been prevented since 1980 by hepatitis B vaccine [3]; it is proven to have a long-term effect in suppressing HCC associated with HBV infection [4]. Secondly, HCV infection can persist in 80% of adults parenterally exposed to it [5], in contrast to only a few percent of HBV infection in the adulthood that becomes chronic [6]. Thirdly, HCV infection prevails globally and keeps spreading, in remarkable contrast to HBV infection that is restricted to Asia and Africa. Finally, new HBV infections have been prevented by the global mass vaccination campaign advocated by the World Health Organization.

Hence, there is every reason to believe that HCV will have an ever increasing role in the development of HCC anywhere in the world where HCV prevails. However, it is not easy to foresee with a reasonable precision when and how often HCC develops in persistently infected individuals. The natural history of HCV infection is poorly defined [7, 8]. It varies widely according to the influence of diverse host and virus factors, of which the time factor is most important. It is presumed that 30 years elapse before HCC develops in the recipients of transfusion contaminated with HCV [9, 10]. However, the incubation time for HCC may not be constant in view of the velocity of fibrosis that differs widely by many factors, including the age at infection and gender [11–13].

Despite these differences in the development of HCC after HCV infection, a tendency would emerge if many HCV carriers are observed macroscopically en masse, in a national scale for instance. Furthermore, observing trends in HCV infection and associated HCC would help predict what will happen in the future and allow taking measures to prevent HCC arising in HCV carriers. Considering the Japanese as a whole, there has been a unique tendency for HCC during the past 50 years. Remarkably, the yearly incidence of HCC started to increase abruptly in 1975, and the role of HCV has kept increasing; now, it surpasses that of HBV by a margin of fourfold [14].

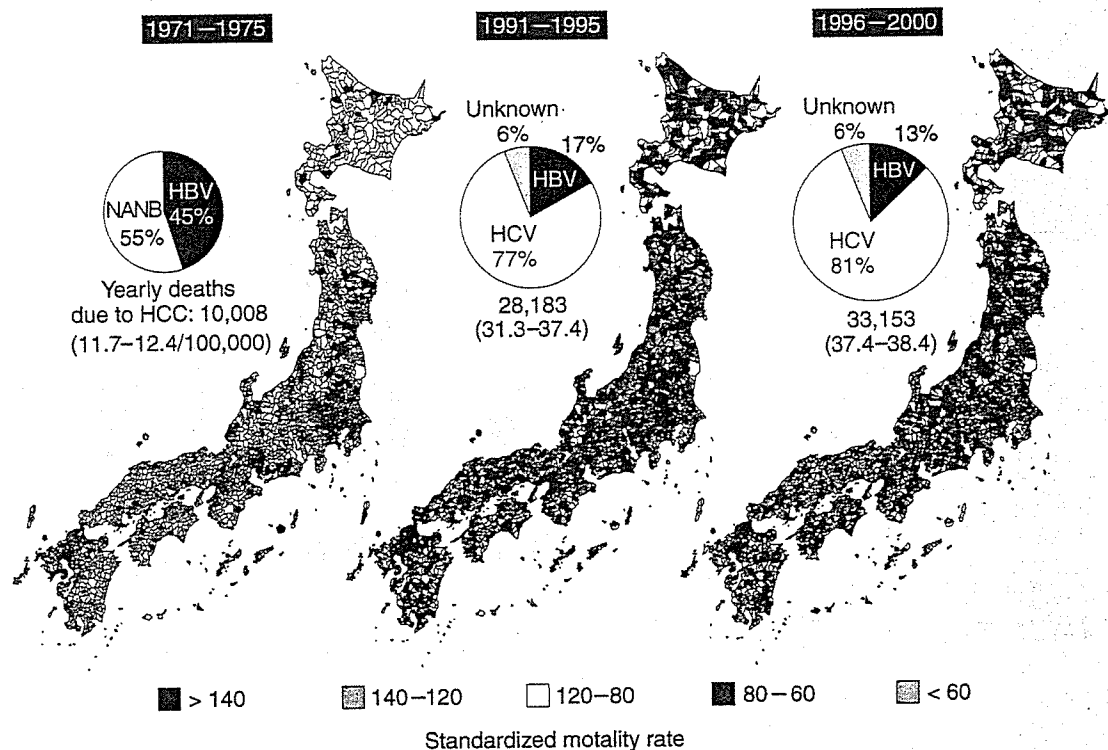
Driven by the need to comprehend how many people are at risk of developing HCC, we surveyed persistent infections with HBV and HCC in 3,485,648 first-time

blood donors during 1995–2000 in the 8 jurisdictions of the Japanese Red Cross Blood Centers [15]. Based on the sex- and age-specific prevalence of infection, there are an estimated 759,316 HCV carriers in Japan who are older than 40 years and at increased risk of developing HCC. These trains of evidence have strongly indicated that HCC deaths in Japan will keep increasing at least until 2010, then flatten out and decline. This instigated doctors, as well as the personnel in the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, to launch a 5-year project (which started in April 2002) to spot HCV carriers older than 40 years in Japan, urging them to take medical examination and receive treatment as required.

### **Geographical Distribution of Deaths due to HCC in Japan Shifting from 1975–1980 through 1991–1995 toward 1996–2000**

Figure 1 pictures the distribution of deaths due to HCC examined over three 5-year ranges. Japan consists of four major islands, with Hokkaido situated up in the north, the mainland lying from northeast to southwest, accompanied by Shikoku down in the south and Kyushu in the west. There are 48 jurisdictions which are further broken down into many cities and villages. The standardized mortality rate (SMR) due to HCC in each of the 3,212 municipalities was determined by the Bay's method. The mortality rate of each municipality was classified as follows: highest (SMR >140, red), higher (SMR 140–120, orange), medium (SMR 120–80, yellow), lower (SMR 80–60, green) and lowest (SMR <60, blue). During 1971–1975, the annual incidence of HCC was pretty much the same all over Japan with most municipalities colored in yellow with the average frequency, although some areas in the southern Kyushu were in red with the highest incidence. During 1991–1995, the coloring became uneven, with areas in red or orange increasing all over Japan. The trend for this uneven distribution is further intensified on the last survey during 1996–2000. Although municipalities in green or blue increased in number, this by no means represents the incidence of decreased HCC. On the contrary, yearly incidence of HCC as well as the average total deaths due to HCC more than tripled during the three surveys covering 30 years from 1971 to 2000. Overall, the coloring highlights the incidence of HCC in Japan that decreases from Kyushu in the southwest, along the axis of Honshu toward Hokkaido in the northeast.



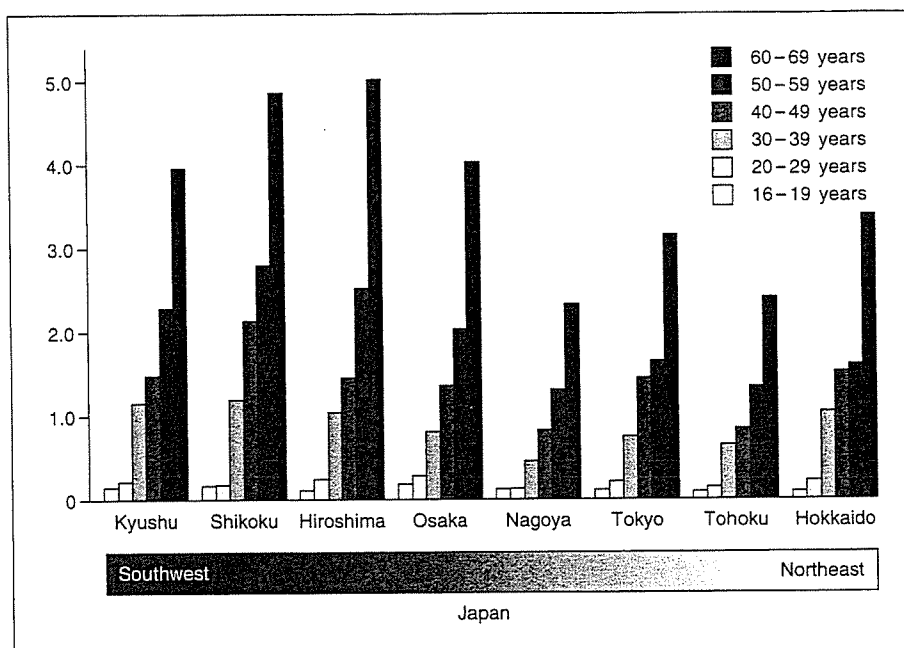


**Fig. 1.** Changes in the geographical distribution of deaths due to HCC in men during the past 30 years in 3,212 municipalities in Japan. Etiology of HCC is shown in a pie graph in size reflecting the yearly HCC during the survey period, with the average yearly deaths during the 5 years below and deaths due to HCC in 100,000 population per year in parentheses. Maps were produced by Dr. Yoshihiko Mirua of Saitama Prefectural University.

The center of Honshu over the skirt of Mount Fuji is an exception to this gradient. The incidence of HCC in Yamanashi prefecture stands out in red. This is due to the endemic *Schistosoma japonicum* along the Fuji River running through Yamanashi. Intravenous injection with antimony sodium tartar, performed during 1923–1980, spread HCV among patients infected with this parasite through repeated intravenous injections with insufficiently sterilized needles and syringes [16]. Similar endemic *S. japonicum* and iatrogenic diffusion of HCV happened in Saga and Fukuoka (both in northern Kyushu) and Hiroshima (in the western tail of Honshu) [17]. This was also the case along the riverside of the Nile in Egypt where *Schistosoma mansoni* once prevailed [18]. In Japan, parenteral antischistosomal treatment started to locally create small cores of HCV infection since the 1920s, and a more robust outbreak of HCV infection occurred since the end of World War II in 1945, through the 1960s to the 1970s [14].

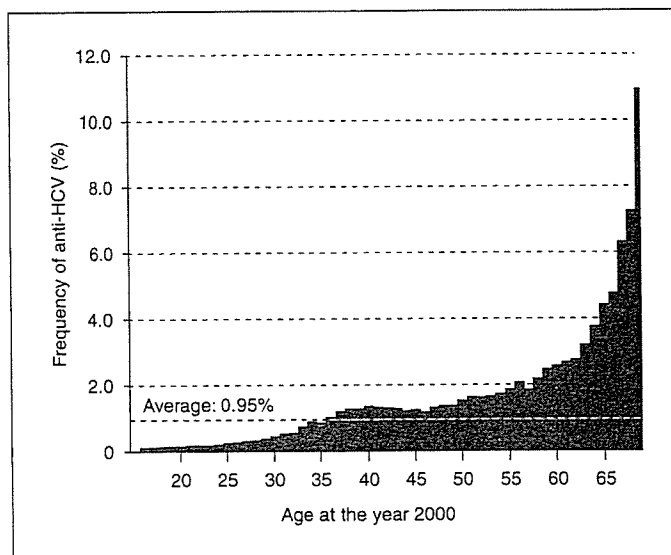
Uneven geographical distribution of HCC in Japan, increasing with time (fig. 1), reflects the prevalence of HCV infection that differs regionally. Age-specific prevalence of HCV infection in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995–2000 is shown in figure 2, individually for the 8 jurisdictions of the Japanese Red Cross Blood Center [15]. The frequency of HCV infection is higher in the four jurisdictions in the southwest than the other four in the northeast; there is a trend in the frequency of HCV infection, showing a decreasing gradient through the axis of Honshu from Hiroshima to Tohoku. The pattern matches the distribution of HCC in Japan at the last survey during 1995–2000, depicted in figure 1.

There are marked differences in the age-specific prevalence of HCV infection in every district (fig. 2). HCV is least prevalent in the age group of 16–19 years, gradually increases in the age group of 50–59 years and is highest in the 60–69-year-olds. Looked at more closely, in blood donors divided by a 1-year notch, the increase of HCV infection with age is even more conspicuous and reaches



**Fig. 2.** Age-specific prevalence of anti-HCV in a large-scale survey on the first-time blood donors in eight districts of Japan in the order from southwest to northeast.

11% in those aged 70 years, extrapolated to the year 2000 (fig. 3). In Japan, in the year 2000, the number of total HCV carriers aged from 16 to 64 years who were eligible for blood donation was estimated at 884,954, 95% confidence interval (95% CI) 725,082–1,044,826, among 93,325,570 (0.95%) individuals aged 15–69 years [15]. They comprised 464,363 (95% CI 377,927–550,799) of the 46,638,636 (1.00%) men and 420,591 (95% CI 347,156–494,027) of the 46,686,934 (0.95%) women of the same ages. They were calculated as the sum of sex- and age-specific prevalence of HCV infection multiplied by the subpopulation with the corresponding sex and age. Thus, there are at least 759,316 HCV carriers older than 40 years who would be at increased risk of developing HCC.

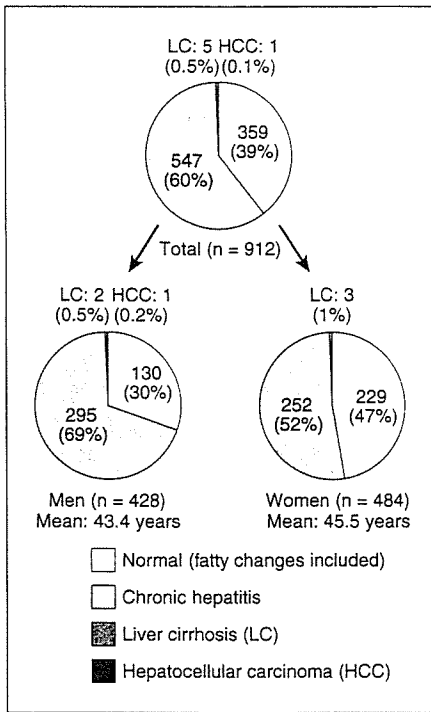


**Fig. 3.** Age-specific distributions in the 884,954 first-time blood donors with anti-HCV in Japan [modified from ref. 15].

### Liver Disease in Blood Donors Found with Ongoing HCV Infection at the Screening

Liver disease induced by persistent HCV infection is insidious and progresses slowly at the speed differing according to various factors. Therefore, patients with HCV-associated liver disease are not aware of it before they develop signs and symptoms of cirrhosis or HCC, which even then can be missed for years due to ample reserve in the life-maintaining capacity of the liver. Hence, most HCV carriers are asymptomatic, as those typically identi-

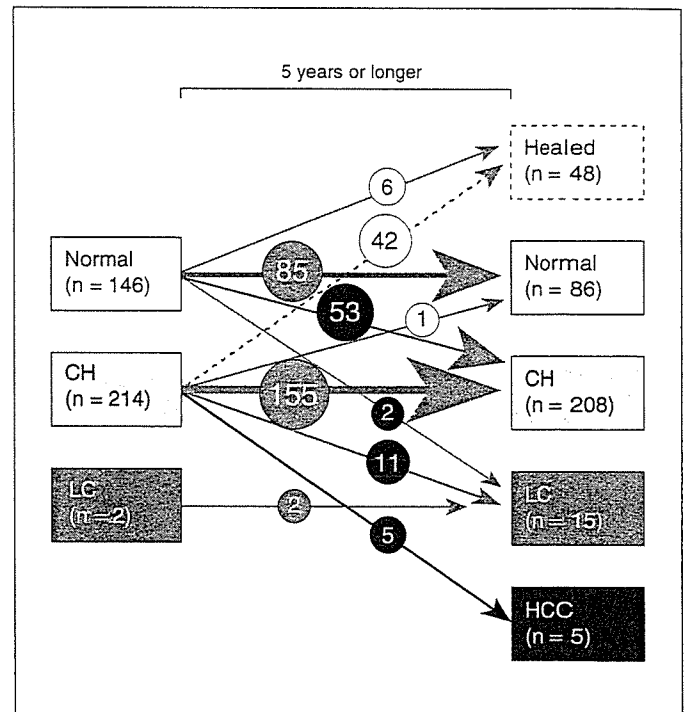
fied among blood donors. During 10 years, from 1991 to 2000, 912 apparently healthy individuals were found to be persistently infected with HCV at a screening for blood donation at the Japanese Red Cross Blood Center in Hiroshima. They consulted doctors and were clinically examined [19]. It does strike us as a surprise that chronic



**Fig. 4.** Distribution of liver disease in 912 blood donors in Hiroshima who were found with HCV infection.

hepatitis C with elevated serum levels of alanine aminotransferase was diagnosed in 60% of the subjects who had felt healthy enough to donate blood (fig. 4). Furthermore, cirrhosis had developed in 5 (0.5%) patients and HCC already in 1 (0.1%). Men had chronic hepatitis more frequently than women – 252/428 (69%) versus 252/486 (52%),  $p < 0.01$  – despite the mean age which was comparable between them.

At least 5 years later (average 8.2 years, range 5.0–10.3 years), 362 (39.7%) subjects again received medical examination [19]. Clinical diagnoses remained unchanged in the majority of asymptomatic carriers and in those found with chronic hepatitis at the time of blood donation (fig. 5). However, 5 patients with chronic hepatitis had developed HCC, including 4 men at the ages of 53, 62, 64 and 68 years and 1 woman at the age of 67 years. In addition, liver cirrhosis had elicited in 11 of the 214 (5.1%) blood donors who were found with chronic hepatitis and in 2 of the 146 (1.4%) who were asymptomatic carriers at the first examination. As a positive result, HCV infection had resolved by interferon (IFN) therapy in 42 blood donors with chronic hepatitis C; they would never have received IFN, if the HCV infection had not been

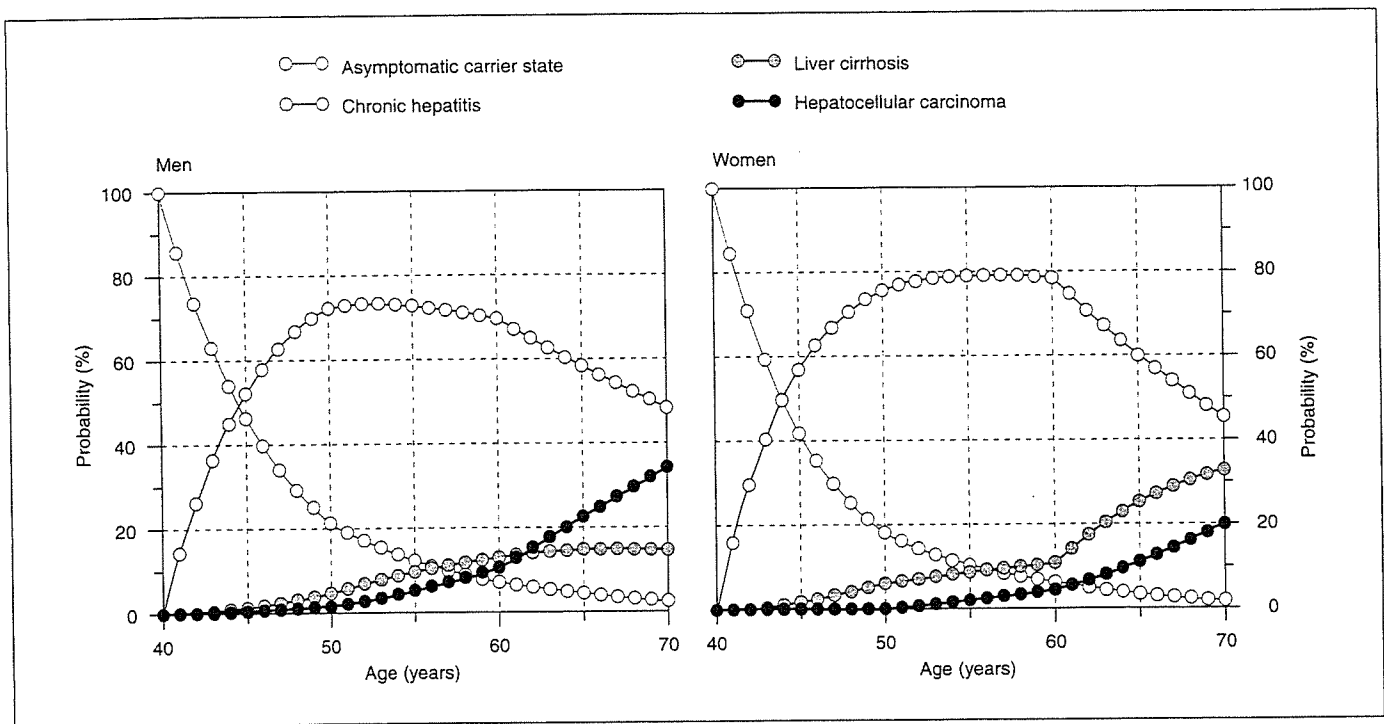


**Fig. 5.** Evolution of liver disease in 362 blood donors with anti-HCV in Hiroshima during follow-ups for 5 years or longer. CH = Chronic hepatitis; LC = liver cirrhosis.

found at the time when they wished to donate blood. In addition, 6 of the 146 (4%) asymptomatic carriers cleared HCV infection during 5 years or longer. Five subjects resolved the infection by IFN, and the remaining one spontaneously; he might have been acutely infected with HCV and clearing it when he visited the blood center for donation.

#### Simulating the Natural History of HCV Infection in Asymptomatic Carriers by the Markov Model

The prospective study on blood donors who were found with HCV has unfolded liver disease advancing in some of them [19]. In order to plan the strategy to deal with inapparent HCV infection, it is necessary to foresee when and what will happen how frequently in asymptomatic carriers. However, the natural history of HCV infection is hard to define. As is evident in their wish to donate blood, subjects found with HCV infection were utterly unaware of it. The time when HCV infection was contracted is unknown in most carriers, except in those with



**Fig. 6.** Simulation of clinical courses of imaginary cohorts of 40-year-old male and female asymptomatic HCV carriers during 30 years by the Markov model [modified from ref. 21].

a history of transfusion or blood products by which they may have been infected. Since it takes decades until cirrhosis and HCC develop after HCV infection, doctors can hardly see through the entire history of their patients. Furthermore, it is unethical and not permitted to observe patients without any treatment at present.

The Markov model is powerful for simulating the natural history of chronic disease [20]. First, probabilities of transitions between any two clinical states within a cycle (usually a year) are assessed by the observation of a limited number of patients who have been followed regularly and rigorously for only a few to several years. Then, the natural history through many years is simulated in imaginary cohorts by integrating all probabilities for each transition per year that are multiplied successively for years elapsed. We have simulated the natural history of HCV infection in men and women by the Markov model [21]. Probabilities for transition per year between any of four clinical states (the asymptomatic carrier state, chronic hepatitis, cirrhosis and HCC) were calculated on 2,251 person-years from 942 patients with HCV infection who had been rigorously examined at least every year. HCC or death was defined as the absorbing state from where no transitions occur.

Based on the transition matrix constructed, the cumulative probability for developing chronic hepatitis, cirrhosis and HCC during 30 years was simulated on a hypothetical cohort of men and women who are found to be asymptomatic HCV carriers at the age of 40 (fig. 6). Of male asymptomatic carriers who enter their fifties, chronic hepatitis is estimated to develop in 72.4%, cirrhosis in 4.6% and HCC in 1.5%; 10.6% are expected to have HCC when they become 60 years old. In contrast, of female asymptomatic carriers who enter their fifties, chronic hepatitis is estimated to develop in 75.9% and liver cirrhosis in 6.2%, but HCC in none. HCC is expected to elicit only in 4.5% of female asymptomatic carriers at the age of 60, with a probability much less than 10.6% in male asymptomatic carriers. There is a steep rise in the cumulative probability for developing HCC in males in their sixties, and it reaches 34.4% at the age of 70, which is higher than that for liver cirrhosis at 14.6%. Although the cumulative probability for developing HCC increases in females reaching 70 years of age, it remains 20.0% and is much lower than that for liver cirrhosis at 32.8%.

The ability of this Markov model in predicting the clinical outcome of HCV infection was evaluated by comparing the results of 5-year follow-ups in 70 men and 83