

Figure 3. Expression of ferroportin in duodenum, spleen, and liver. (A) Immunohistochemical detection of ferroportin in duodenum, spleen, and liver in mice at the age of 14 months (original magnification 1000 \times for duodenum, 400 \times for spleen, 400 \times and 1000 \times for liver). Arrows indicate the sinusoidal lining cells. (B) Immunoblots for ferroportin were performed using duodenum, spleen, and liver lysates. The degree of protein expression was normalized with β -actin. The numbers in parentheses represent the number of animals examined in each group. * $P < .05$, ** $P < .01$ versus same-age nontransgenic mice (nonTgM). TgM, FL-N/35 transgenic mice.

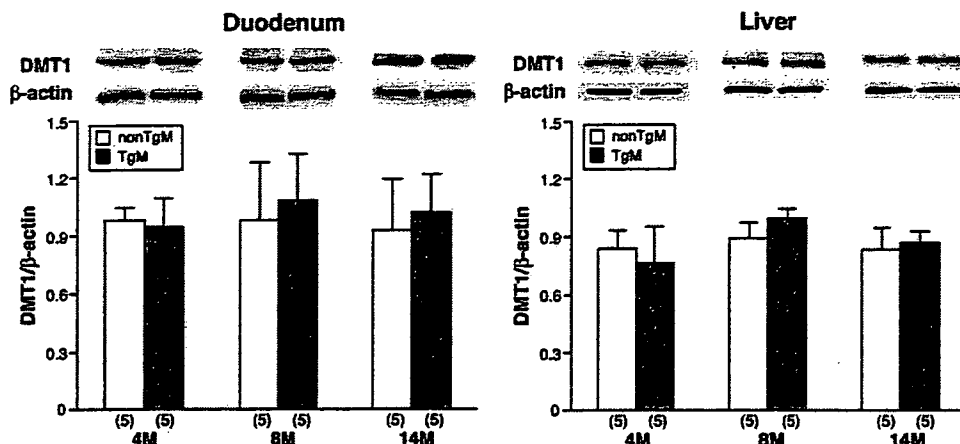


Figure 4. Expression of DMT1 in duodenum and liver. Immunoblots for DMT1 were performed using duodenum and liver lysates obtained from mice in each group. The degree of protein expression was normalized with β -actin. The numbers in parentheses represent the number of animals examined in each group. TgM, FL-N/35 transgenic mice.

reduced in FL-N/35 transgenic hepatocytes. The reporter vectors pGL3_mHAMP124, pGL3_mHAMP318, and pGL3_mHAMP789 harbor 1, 2, and 3 putative binding sites for the transcription factor C/EBP, respectively (Figure 6A). These results suggested that the middle putative C/EBP binding site was critical for hepcidin promoter activity and were consistent with a previous report that deletion of DNA containing the middle putative C/EBP binding site strongly decreased hepcidin promoter activity.¹⁹

DNA Binding Activity of C/EBP α

We next examined if the reduced transcriptional activity of hepcidin resulted from decreased DNA binding activity of C/EBP. As expected, DNA binding activity of C/EBP was clearly suppressed in FL-N/35 transgenic mice as compared with that in nontransgenic mice at the age of 8 months (Figure 7A). This DNA binding was specific because it was efficiently suppressed by addition of a 100-fold molar excess of the unlabeled wild-type C/EBP oligonucleotide probe as a competitor. We further quantified activation of C/EBP α and C/EBP β using mouse nuclear extracts. DNA binding activity of C/EBP α was significantly reduced in FL-N/35 transgenic mice compared with nontransgenic mice at the age of 8 months ($P < .05$), but not at the age of 4 months, whereas the binding activity of C/EBP β was similar in transgenic and nontransgenic mice at the ages of 4 and 8 months (Figure 7B). C/EBP α protein levels did not differ in transgenic and nontransgenic mice at the ages of 8 and 14 months (Figure 7C). Thus, reduction of C/EBP α DNA binding rather than its expression appeared to be the underlying cause of the down-regulated hepcidin promoter activity in FL-N/35 transgenic mice.

Expression of CHOP

CHOP is a nuclear protein that inhibits C/EBP activity by preventing its DNA binding to the promoter of a subset of genes.²⁰ We next examined the expression of CHOP to investigate if this protein was associated with reduction of DNA binding activity of C/EBP α in FL-N/35 transgenic mice. The hepatic expression of CHOP was significantly increased in FL-N/35 transgenic mice compared with nontransgenic mice at the ages of 8 and 14 months (Figure 7D). CHOP may have decreased DNA binding activity of C/EBP α in the FL-N/35 transgenic mice.

ROS Generation

There have been several lines of evidence that ROS up-regulate the expression of CHOP.²¹ We therefore evaluated in situ ROS production by staining with dihydroethidium to assess if the increased CHOP expression was related to the abundance of ROS production. ROS production was significantly higher in FL-N/35 transgenic mice than in nontransgenic mice at the ages of 8 and 14 months (Figure 7E) and paralleled the expression of CHOP. The increased ROS production in the presence of HCV proteins was consistent with a previous report⁴ by us.

Discussion

FL-N/35 transgenic mice showed not only hepatic iron accumulation but also an increase in serum iron and a decrease in splenic iron content. They were consistent with reported increases in serum iron and ferritin levels in a large cohort of patients with chronic hepatitis C.²² The decrease in the hepatic prohepcidin level in FL-N/35 transgenic mice may account for the increase in serum iron and decrease in splenic iron content. Prohepcidin has been shown to be involved in the regulation of iron

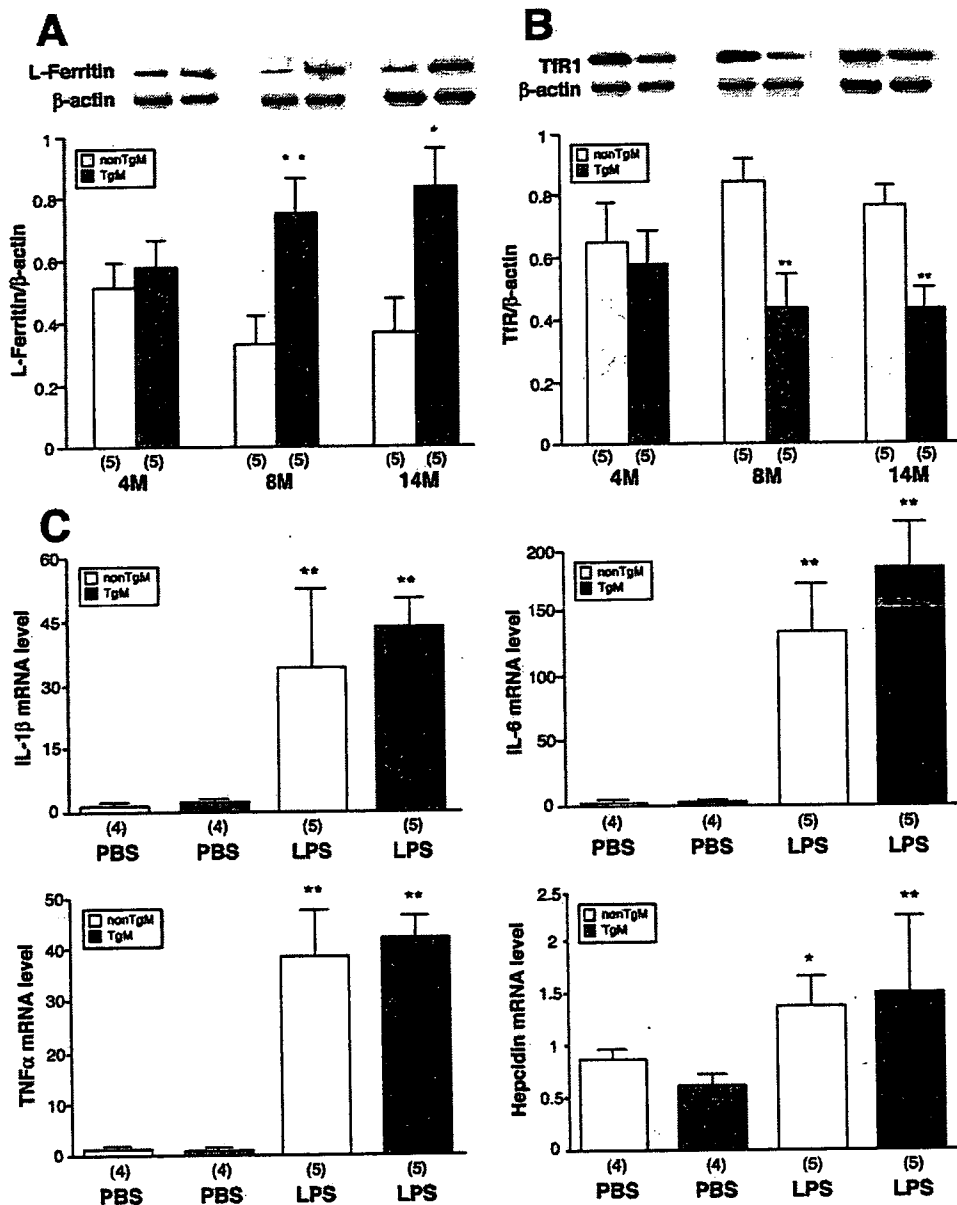


Figure 5. Expression of ferritin, TfR1, and LPS-induced inflammatory cytokines and hepcidin. Immunoblots for (A) ferritin and (B) TfR1 were performed on liver lysates. The degree of protein expression was normalized with β-actin. **P* < .05 versus same-age nontransgenic mice (nonTgM), ***P* < .01 versus same-age nonTgM. (C) The effect of LPS on the mRNA levels of TNF-α, IL-1β, and IL-6 as well as hepcidin were measured by real-time RT-PCR in mice at the age of 8 months. The relative quantities of target mRNA in the liver were normalized with β-actin mRNA. **P* < .05 versus nonTgM injected with phosphate-buffered saline, ***P* < .01 versus nonTgM injected with phosphate-buffered saline or TgM injected with phosphate-buffered saline. The numbers in parentheses represent the number of animals examined in each group. TgM, FL-N/35 transgenic mice.

metabolism in hereditary hemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anemia,²³ even though there is some controversy regarding the validity of this measurement.²⁴

There also remains uncertainty as to whether iron predominantly accumulates in hepatocytes or the reticuloendothelial system, mainly Kupffer cells, in patients with chronic hepatitis C. Some clinical studies found that iron was mainly localized in the reticuloendothelial system,^{1,25} whereas others reported its localization in hepatocytes.²⁶ Interestingly, Fiel et al documented that

even ribavirin-associated hemolysis deposited iron preferentially in hepatocytes in patients with chronic hepatitis C.²⁷ Although ferric iron localized in both hepatocytes and sinusoidal lining cells in FL-N/35 transgenic and nontransgenic mice, hepatocytic localization was more predominant in FL-N/35 transgenic mice (Figure 1D). This is consistent with the observed decrease in hepcidin expression in FL-N/35 mice. Patients and mice with hemochromatosis mutations causing low hepcidin expression have iron accumulation predominantly in hepatocytes.²⁸ Low hepcidin expression in these situations is

A

```

-998 TTGTCCAAGTGGCATGGGGAGGTTCTGGCATAATCCCAGTGCAGTGGAGCTGAGAGGGGGGCACAGTCTG
-838 TTCCTGCTAAGCCAAAGTGTACACAACTACTGTGTCCCTGTGCTTAGAGGGAAACCATTGAGGAATACA
-768 TCGTCAAGCCAGACCCCTGCATCAGTGCAGTGGAAAGGCAACTTTCAGCATAAAACAACCTGTAGAGCCAGGA
-698 GGGAGTAGGCAGCCACTTAGAGGCCAAGTAGCACCAGCTGTTAACACAAAAGTGAAGTTGGCACCAGGTTGGT
-628 AAAGACACAGAATCAGTACTCACTGCCATGTGAAACCAGTGTGTTTTTATAACAGAGCTTGTGAAATGC
-558 ATTGGCTCTGCCTATGATTAGTGCAGTGTGCTCGCCCGGGAGGCAGAAGGGGAATCCAACATGACAGCTACAT
-488 CATATGGTCTTCACAGTGGTCTCCACGGTGGACTCCAGGGCTAATGCTGACACAACTCATGGGCCTAAA
-418 ATGCTGGTGATGCACCCTGCACATGTGTACGACATTGCTGGGTCTTCTGAGAAACCCAGTGAGTAACAG
-348 CCATACTGAAGGCACTGATAGGGGTAAGGTACAGTTCTTCCACTCACC AATCCAATCAGTGTTTAGGGG
-278 AAAGAAGGGGAATTTTTCTGAGAGCCACAGTGTGACATCACAGGTGGCTGGCTGCAGGCTTGTGTCCCTG
-208 GTTCTGTCTGCCCCACCTCTGGATGCACCTCTGCTGGCTGTAGGTGACACAACTGTCCCTGTCACT
-138 GTTCCCGCTTATCTCTCCCGCTGTTTGGCCCACTATTCTCTGGAAATGAGTTCAGAGCAAAATGGGGG
-68 TGGGTGAGGCGCAGGTGACCCTCCCCTACCCTAGTCCATAAAAAGGACTGGGACTGGCTCCTAGACAG
+3 CCACCACACAAGTCCCTTAGACTGCACAGCAGAACAAGGCATGATGGCACTCAGCACTCGGACCCAGGC
    
```

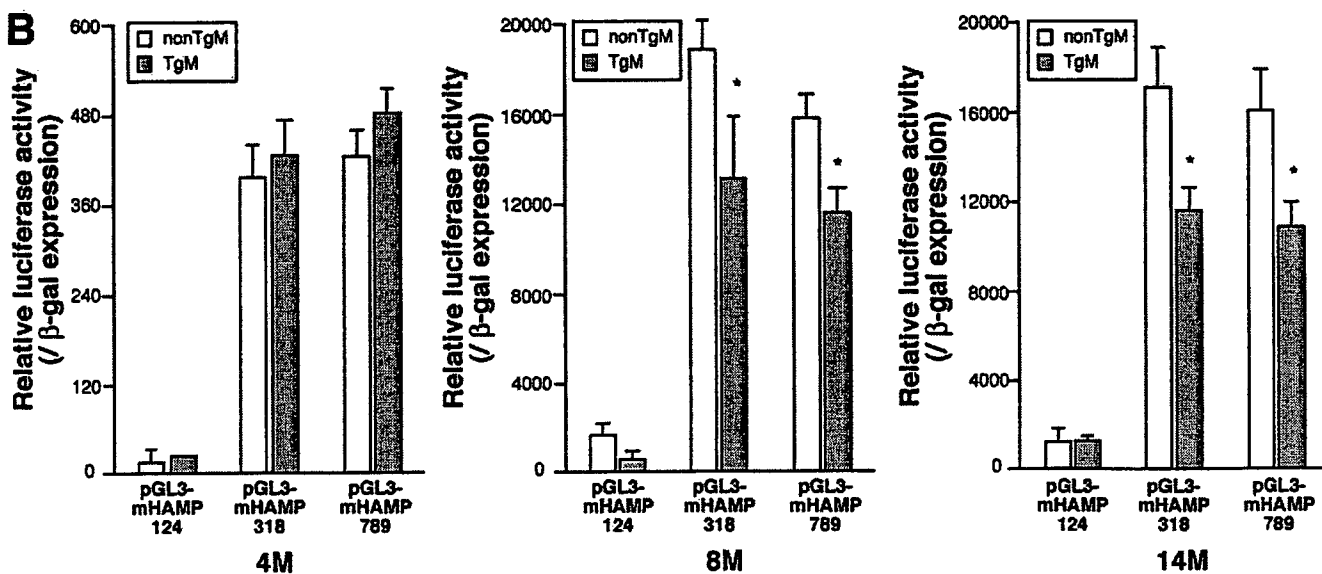
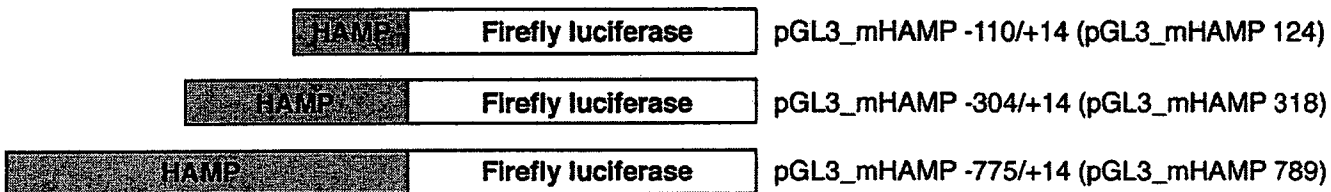


Figure 6. Nucleotide sequence of mouse hepcidin promoter region, schematics of reporter vectors, and luciferase activity of primary hepatocytes transfected with mouse hepcidin promoter constructs. (A) The putative start of transcription is indicated by an asterisk and is designated +1. Sequences surrounded by boxes indicate potential binding sites for transcription factor C/EBP. The reporter vectors pGL3_mHAMP124, pGL3_mHAMP318, and pGL3_mHAMP789 contain 124, 318, and 789 base pairs of the mouse hepcidin promoter region, respectively. (B) Primary hepatocytes obtained from 4 mice each were transfected with mouse hepcidin promoter constructs. The pSV-β-galactosidase (β-gal) control vector served as the control for transfection efficiency. Luciferase activity was normalized against β-galactosidase activity from the same lysate. Each assay was performed in duplicate. *P < .05 versus same-age nontransgenic mice (nonTgM). TgM, FL-N/35 transgenic mice.

BASIC-LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

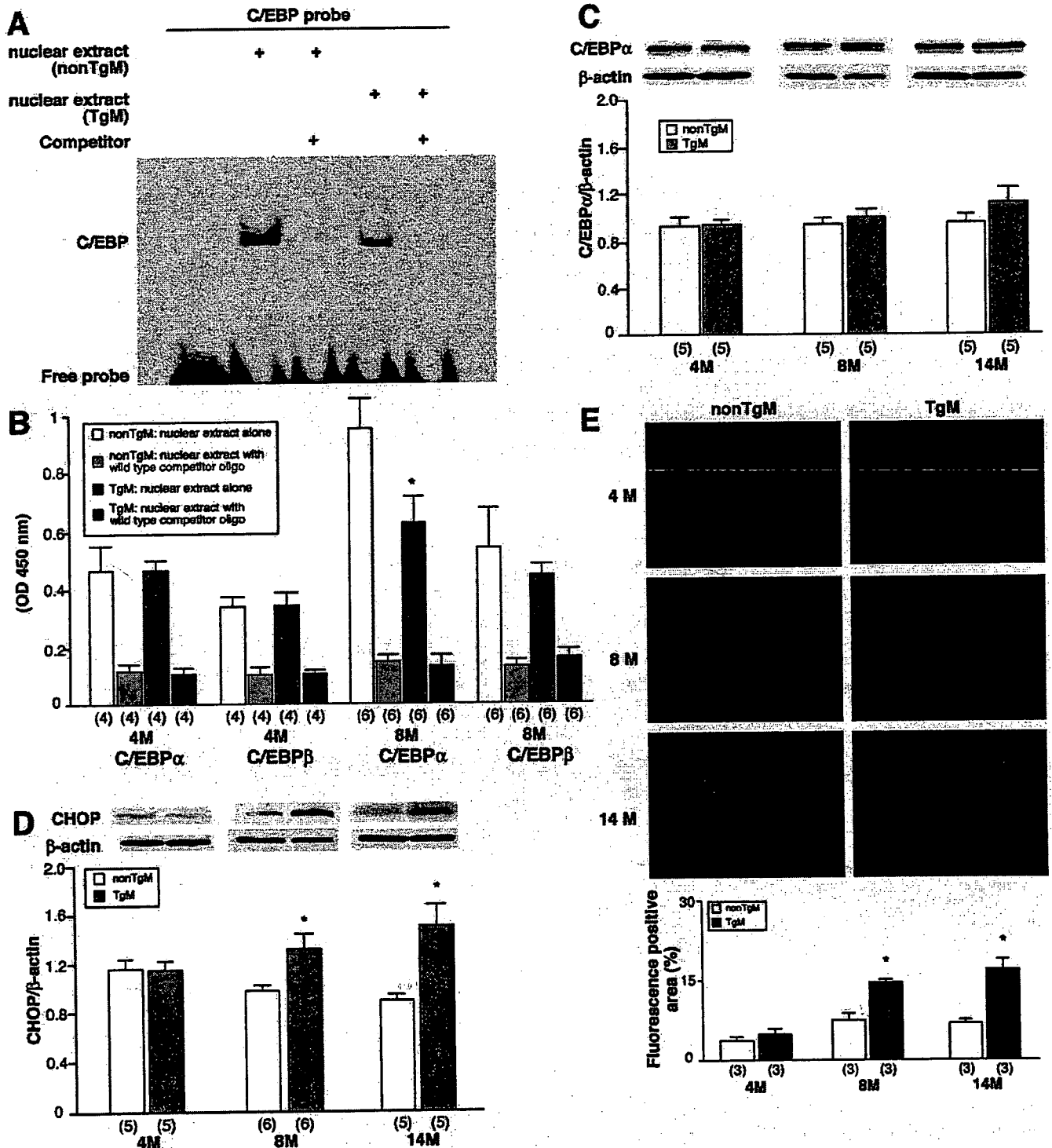


Figure 7. C/EBP binding activity, C/EBP α expression, CHOP expression, and ROS production in liver. (A) Electrophoretic mobility shift assay was performed using liver nuclear extracts of mice at the age of 8 months, together with horseradish peroxidase-labeled oligonucleotide probes. Competition experiments were performed by addition of a 100-fold molar excess of the unlabeled wild-type C/EBP oligonucleotide probe. (B) DNA binding activity of C/EBP α and C/EBP β was quantified using liver nuclear extracts of mice, together with the immobilized oligonucleotide on the plate and antibodies to C/EBP α and C/EBP β . Competition experiments were performed by addition of the wild-type consensus oligonucleotide. * $P < .05$ versus same-age nontransgenic mice (nonTgM) without addition of the wild-type consensus oligonucleotide. Immunoblots for (C) C/EBP α and (D) CHOP were performed using liver lysates. The degree of protein expression was normalized with β -actin. * $P < .05$ versus same-age nonTgM. (E) Frozen liver sections of mice in each group were stained with dihydroethidium. Fluorescence intensity was quantified by NIH image analysis software for 3 randomly selected areas of digital images for each mouse. * $P < .001$ versus same-age nonTgM. The numbers in parentheses represent the number of animals examined in each group. TgM, FL-N/35 transgenic mice.

also associated with increased ferroportin protein levels in duodenum and spleen, with a resultant increase in intestinal iron absorption and a lower splenic iron content.²⁸ The implications of the increase in hepatic ferroportin expression in FL-N/35 mice are uncertain. The iron-export function of ferroportin may depend on the cell type; it is likely substantial in cells like splenic macrophages that are involved in massive iron turnover and may be marginal in other cell types (such as hepatocytes) that contribute to a much lesser extent to the daily iron traffic into the bloodstream. In the present study, the hepatic expression of ferroportin in FL-N/35 mice did not appear to increase to the same degree as expression in the duodenum and spleen.

Intracellular iron excess inhibits the binding of iron regulatory proteins to iron-responsive elements in the 5'-untranslated region of ferritin mRNA and 3'-untranslated region of Tfr1 mRNA, which allows the translation of ferritin mRNA and decreases the stability of Tfr1 mRNA.¹⁶ An increase in hepatic ferritin protein and a decrease in Tfr1 protein were found in FL-N/35 transgenic mice. Thus, these proteins involved in iron uptake and storage were coordinately regulated, preserving the iron regulatory protein/iron-responsive element regulatory system and not primary causes for hepatic iron overload in these mice. Instead, uptake of transferrin-bound iron through a nonTfr1 pathway²⁹ may have contributed to excess iron uptake of hepatocytes in the transgenic mice.

Luciferase assay revealed that the hepcidin promoter activity was significantly reduced in FL-N/35 transgenic mice. The IL-6-gp130/signal transducer and activator of transcription (STAT) signal transduction has been shown to be involved in regulating hepcidin transcription.³⁰ However, this pathway was unlikely to be associated with downregulation of hepcidin in the present study, because inflammatory cytokines induced by LPS significantly increased hepcidin expression in FL-N/35 transgenic mice. Another signal transduction pathway to hepcidin is the TGF- β /bone morphogenetic protein superfamily³¹ and this regulation is strongly potentiated by hemojuvelin, the protein mutated in the most common form of juvenile hemochromatosis.³² In the future, it will be of interest to evaluate whether HCV polyprotein affects bone morphogenetic protein signaling to hepcidin. The transcription factor C/EBP α has been shown to be involved in regulating hepcidin transcription.¹⁹ Electrophoretic mobility shift assay clearly indicated the reduced DNA binding activity of C/EBP in FL-N/35 transgenic mice. The significant decrease in DNA binding activity of C/EBP α , but not C/EBP β , was further confirmed by quantifying activation of C/EBP α and C/EBP β . The C/EBP family contains a conserved carboxy terminal domain consisting of a basic region and an adjacent helical structure. CHOP has strong sequence similarity to C/EBP proteins within the carboxy terminal domain and contains 2 prolines substituting for 2 residues in the basic region, critical for

binding to DNA.²⁰ Thus, heterodimers of CHOP and C/EBP protein are unable to bind their cognate DNA enhancer elements. Therefore, the increased expression of CHOP may account for the reduction of DNA binding activity of C/EBP α in FL-N/35 transgenic mice. Several reports indicated that ROS up-regulate the transcription of CHOP.²¹ In the present study, we found significantly higher production of ROS in FL-N/35 transgenic mice than in nontransgenic mice. ROS may explain the increased expression of CHOP in FL-N/35 transgenic mice. ROS production also increased as the mice got older, irrespective of the presence of HCV proteins. This result suggests the importance of aging for inducing oxidative stress in the absence of inflammation or evident fibrosis within the liver. As to C/EBP α activity, this result was consistent with a previous observation that ROS induced by alcohol inhibited C/EBP α activity but not C/EBP β activity.¹² The reason for the lack of C/EBP β involvement in the repression of hepcidin transcriptional activity in response to alcohol-induced¹² or HCV-induced ROS production (this report) is unclear and needs further investigation. Thus, the mechanisms by which hepatic iron accumulates in the presence of HCV proteins appear to have some similarities with alcohol-induced iron overload. Given that increases in serum iron and occasional iron accumulation in the liver are common to several liver diseases, it is important to assess whether the alteration in iron metabolism seen in the transgenic mice is a specific effect of HCV. Lipid-induced changes in intracellular iron homeostasis in C57BL/6 mice³³ have been shown. We did not find any differences in hepatic triglyceride contents between transgenic and nontransgenic mice. Oxidative stress induced by HCV may be critical for causing iron accumulation in HCV infection.

The present animal model is characterized by a lack of hepatic inflammation, which is different from what is observed in patients with chronic hepatitis C. Serum levels of IL-6 have been shown to be elevated in patients with HCV-related chronic liver disease,³⁴ which raises the possibility that IL-6 acts to stimulate hepcidin expression through the STAT3 pathway.³⁰ This would be expected to counteract the decrease in hepcidin expression caused by HCV-induced ROS. However, chronic inflammation with production of proinflammatory cytokines has the potential to deliver an additional burden of ROS, which would be expected to reinforce the decrease in hepcidin expression. In addition, most data on IL-6/LPS activation of hepcidin expression are based on *in vitro* studies or "acute" inflammation models *in vivo*. These studies made it possible to categorize hepcidin as a classic "acute phase" response protein. Most likely, during chronic inflammatory states *in vivo*, the regulation of hepcidin expression is more complex and may depend on many variables, including the particular stage of systemic and/or hepatic inflammatory disease. This might explain the variations in hepatic iron concentrations reported among patients with HCV-related chronic liver disease. Thanks to the absence of inflammation, our transgenic

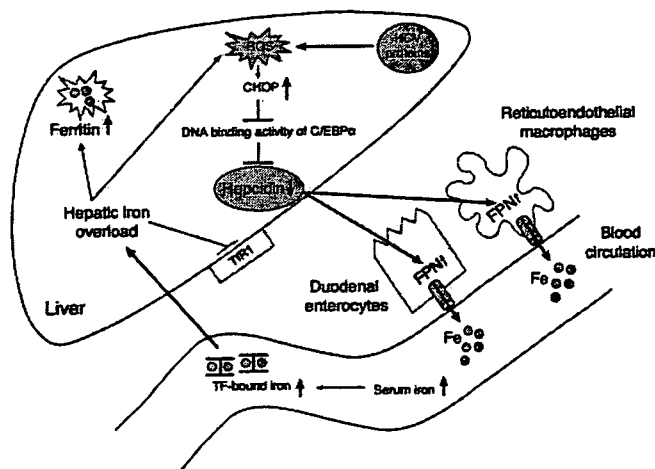


Figure 8. Schematic diagram depicting the mechanisms underlying the hepatic iron accumulation in transgenic mice expressing the HCV polyprotein. HCV protein-induced ROS increase hepatic expression of CHOP and subsequently reduce DNA binding activity of C/EBP α , which leads to reduction of hepcidin transcription. Decreased hepcidin expression enhances ferroportin (FPN) expression in the duodenum and macrophages, resulting in increased duodenal iron transport and macrophage iron release, which lead to hepatic iron accumulation.

animal model allowed us to directly test the role of HCV proteins in iron accumulation without confounding factors.

In conclusion, the current observations support a schema, outlined in Figure 8, whereby HCV protein-induced ROS increase hepatic expression of CHOP and subsequently reduce DNA binding activity of C/EBP α , which causes hepatic iron accumulation through inhibition of hepcidin transcription. These findings may have implications for the hepatic iron accumulation observed in patients with HCV-related chronic liver disease in association with an increased risk of hepatocarcinogenesis.

References

- Farinati F, Cardin R, De Maria N, et al. Iron storage, lipid peroxidation and glutathione turnover in chronic anti-HCV positive hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:449–456.
- Di Bisceglie AM, Axiotis CA, Hoofnagle JH, et al. Measurements of iron status in patients with chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1992;102:2108–2113.
- Fenton HJH. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J Chem Soc* 1894;65:899–910.
- Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002;122:366–375.
- Furutani T, Hino K, Okuda M, et al. Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Gastroenterology* 2006;130:2087–2098.
- Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 2001;61:8697–8702.
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271–1276.
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806–7810.
- Beard MR, Abell G, Honda M, et al. An infectious molecular clone of a Japanese genotype 1b hepatitis C virus. *Hepatology* 1999;30:316–324.
- Lerat H, Honda M, Beard MR, et al. Steatosis and liver cancer in transgenic mice expressing the structural and nonstructural proteins of hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2002;122:352–365.
- Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276:7811–7819.
- Harrison-Findik DD, Schafer D, Klein E, et al. Alcohol metabolism-mediated oxidative stress down-regulates hepcidin transcription and leads to increased duodenal iron transporter expression. *J Biol Chem* 2006;281:22974–22982.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004;117:285–297.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090–2093.
- Chua AC, Olynyk JK, Leedman PJ, et al. Nontransferrin-bound iron uptake by hepatocytes is increased in the Hfe knockout mouse model of hereditary hemochromatosis. *Blood* 2004;104:1519–1525.
- Hentze MW, Kuhn LC. Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:8175–8182.
- Boyd D, Vecoli C, Belcher DM, et al. Structural and functional relationships of human ferritin H and L chains deduced from cDNA clones. *J Biol Chem* 1985;260:11755–11761.
- Theurl I, Ludwiczek S, Eller P, et al. Pathways for the regulation of body iron homeostasis in response to experimental iron overload. *J Hepatol* 2005;43:711–719.
- Courselaud B, Pigeon C, Inoue Y, et al. C/EBP α regulates hepatic transcription of hepcidin, an antimicrobial peptide and regulator of iron metabolism. Cross-talk between C/EBP pathway and iron metabolism. *J Biol Chem* 2002;277:41163–41170.
- Ron D, Habener JF. CHOP, a novel developmentally regulated nuclear protein that dimerizes with transcription factors C/EBP and LAP and functions as a dominant-negative inhibitor of gene transcription. *Genes Dev* 1992;6:439–453.
- Bek MF, Bayer M, Muller B, et al. Expression and function of C/EBP homology protein (GADD153) in podocytes. *Am J Pathol* 2006;168:20–32.
- Shan Y, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Association of hepatitis C virus infection with serum iron status: analysis of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Infect Dis* 2005;40:834–841.
- Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, et al. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004;53:735–743.
- Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, et al. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005;106:1864–1866.
- Bonkovsky HL, Banner BF, Rothman AL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1997;25:759–768.
- Brunet EM. Pathology of hepatic iron overload. *Semin Liver Dis* 2005;25:392–401.
- Fiel MI, Schiano TD, Guido M, et al. Increased hepatic iron deposition resulting from treatment of chronic hepatitis C with ribavirin. *Am J Clin Pathol* 2000;113:35–39.

28. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383–2397.
29. Thorstensen K, Trinder D, Zak O, et al. Uptake of iron from N-terminal half-transferrin by isolated rat hepatocytes. Evidence of transferrin-receptor-independent iron uptake. *Eur J Biochem* 1995;232:129–133.
30. Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, et al. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology* 2007;132:294–300.
31. Wang RH, Li C, Xu X, et al. A role of SMAD4 in iron metabolism through the positive regulation of hepcidin expression. *Cell Metab* 2005;2:399–409.
32. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet* 2006;38:531–539.
33. Van Lenten BJ, Prieve J, Navab M, et al. Lipid-induced changes in intracellular iron homeostasis in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1995;95:2104–2110.
34. Migita K, Abiru S, Maeda Y, et al. Serum levels of interleukin-6 and its soluble receptors in patients with hepatitis C virus infection. *Hum Immunol* 2006;67:27–32.

Received May 3, 2007. Accepted September 27, 2007.

Address requests for reprints to: Keisuke Hino, MD, PhD, Department of Basic Laboratory Sciences, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami-Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan. e-mail: k.hino@yamaguchi-u.ac.jp; fax: (81) 836-222824.

The authors report that no conflicts of interest exist.

Supported by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (15590653 and 18590736) and in part by the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, and by a grant from EEC Framework 6 (LSHM-CT-2006-037296 EuroIron1).

The authors thank Dr Stanley M. Lemon for kindly providing the transgenic mice and Dr Tokuhiko Ishihara for assistance with histologic preparation.

EBM [イー・ビー・エム] ジャーナル

2007年 [隔月刊]

Vol.8 No.2

特大号

3月号

特集

検診 エビデンスと論争点

●ガイドラインの現状

- 癌検診の有効性評価ガイドライン
- 基本健診の系統的評価(福井班)
- 検診ガイドラインとリスクコミュニケーション
- 医療制度改革のなかの検診

●癌検診のエビデンス

- 胃癌検診
- 大腸がん検診
- 肺癌検診の有効性評価に関わる現状
- 乳癌検診
- 前立腺癌検診
- 子宮頸癌検診
- 肝炎ウイルス検診(肝炎・肝癌検診)

●各種疾患に対する検診のエビデンス

- 循環器検診
- 2型糖尿病のスクリーニングの有用性
- 骨粗鬆症検診
- 高齢者総合機能評価(CGA)
- 認知症検診
- 一般診療・プライマリケア場面におけるうつ病のスクリーニングテストの有用性は確立されていない
- 脳ドック
- 腎疾患検診
- 緑内障検診

●検診の場での生活習慣改善のエビデンス

- 高コレステロール血症・高血圧・耐糖能異常に対する生活指導のエビデンス
- 禁煙治療
- 運動指導

連載

- はじめて! ひはんてき ぎんみ⑦
- EBMラウンド②
- リレーエッセー「EBM千夜一夜」⑦
- 英語文献なんてこわくない!⑭



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応による肝癌、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、その主たる成因而であった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)}。

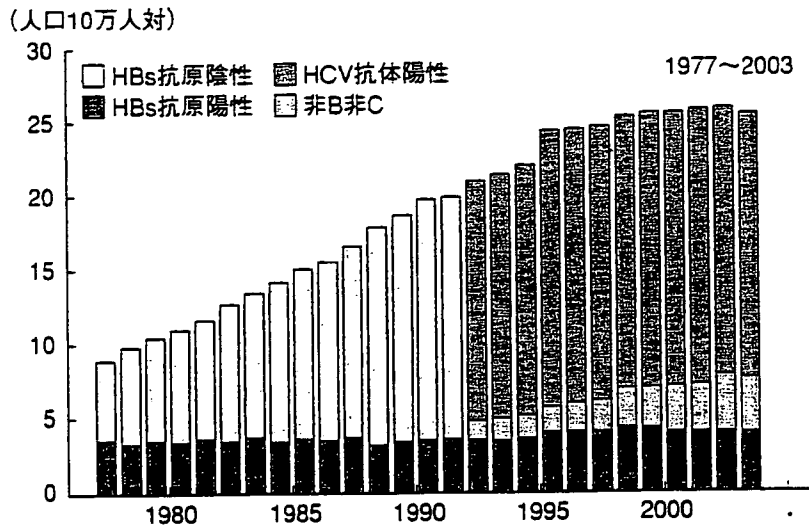
これらのことから、わが国の肝炎ウイルスキャリア対策は新規感染の予防から、すでにキャリアとして社会に潜在している集団を対象とした肝癌、肝癌対策へとその重点を移し、2002年4月から肝癌の予防を最終的な目的とする「肝炎ウイルス検診」^{15~19)}が開始され今日に至っている。

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①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



① 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)

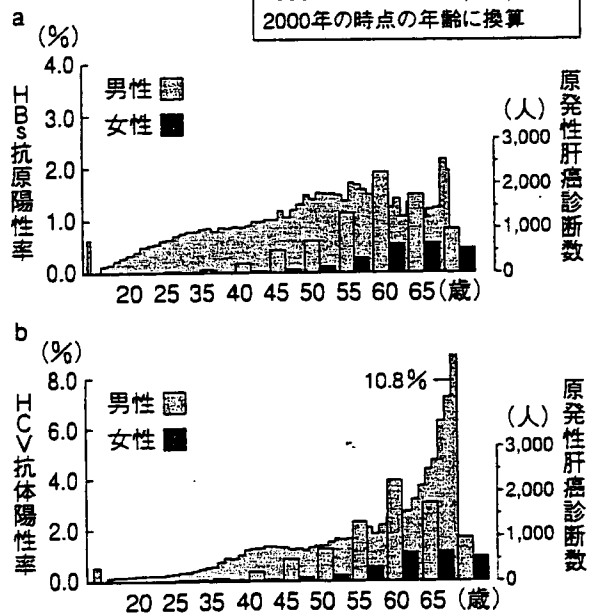
2003年に至るまで増減がないまま推移しており, B型以外の(非B型の)肝癌がこの間の死亡数の増加に寄与していることがわかる。1992年以降HCV感染の特異的な診断が可能となってからは, かつて非B型の肝癌といわれてきた集団の約90%がHCVの持続感染に起因する肝癌(C型の肝癌)によって占められていることが明らかとなっている。なお, 人口動態統計資料を元に算出すると, 1996~2000年の5年間における肝癌による年平均の死亡数は33,153人であり, このうちの13%はB型の, 81%はC型の, そして残りの6%が非B非C型の肝癌によって占められていることが明らかとなっている^{1, 19,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

肝臓癌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

②-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⁾と肝臓癌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。

②-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



② 年齢階級別にみたHBs抗原陽性率・HCV抗体陽性率と肝臓癌の好発年齢との関係

(厚生労働省, C型肝炎疫学研究班.)

*: 原発性肝癌診断数²⁰⁾

リア率と読み換えればよく, また, ②-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

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

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、②-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②-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。

②-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、②-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そ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。

④ 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(④)。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④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づくり上げ、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】 把握されたキャリア数(%)	【695.5万人】 8.3万人(1.2)	【690.0万人】 8.6万人(1.2)
対象年齢集団の人口 【40～75歳, 2006.3現在】 潜在するキャリア総数	【5,736万人】 68.8万人 (5,736万人×1.2%)	【5,736万人】 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

一般健康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

- Silini 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: 378-86. (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 asymptomatic carriers 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

- combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hematology Research* 2003; 26: 287-92.
8. 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 1980-1997. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003; 18: 943-9.
 9. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
 10. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4.
 11. Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet* 1991; 338: 1040-1.
 12. The Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group, Watanabe J, Matsumoto C, Fujimura K, et al. Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia. *Japanese experience. Vox Sang* 1993; 65: 199-203.
 13. Moriya T, Sasaki F, Mizui M, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed & Pharmacother* 1995; 49: 545-8.
 14. 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. *Journal of Epidemiology* 1996; 6 (26) (27) : 4, 198-203.
 15. 平成9年度 (老人保健事業)「肝炎、肝がん検診の有効性評価に関する研究 (吉澤浩司)」。
 16. 平成10年度 (老人保健事業)「がんの原因となる微生物などを発見する検診の有効性に関する研究についての文献的調査 (久道 茂)」。平成12年度 (老人保健事業)「新たながん検診手法の有効性の評価 (久道 茂)」。
 17. 厚生労働省 肝がんの予防に資する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。2001。
 18. 厚生労働省 肝がんの予防に資する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)報告書。2003。p.20-22。
 19. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan; Projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002; 62 (suppl) : 8-17.
 20. 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。1986-2003。
 21. 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* 2004; 47: 32-40.
 22. 日本肝臓学会編。肝がん白書。1999。p.18-22。
 23. 田中純子。肝炎ウイルス持続感染と慢性肝炎患者との関連一死亡小票に基づいた調査。厚生指標 1998 : 45 : 8-12。
 24. 田中純子ほか。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 1997 : 50 : 1059-64。
 25. 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* 2003; 70: 378-86.
 26. Yoshizawa H, Tanaka J. A National project for the management of viral hepatitis toward prevention of hepatocellular carcinoma in Japan. In: Morrissey RF, editor. *International Kilmer Conference Proceedings. vol.VIII. Laval, Canada: Polyscience Publications, Inc; 2004. p.247-64.*
 27. B型肝炎について (一般的なQ&A)。厚生労働省 平成18年3月更新 (改訂第2版)。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/
 28. C型肝炎について (一般的なQ&A)。厚生労働省 平成18年3月更新 (改訂第6版)。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/
 29. 厚生統計協会。保険と年金の動向 2005。厚生指標 (臨時増刊) 2005 : 52 : 14。
 30. 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。
 31. 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抑制モデル事業。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。
 32. 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。
 33. 佐田通夫, 長尾由美子, 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。
34. 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。

オウン・メンタルヘルス

医療スタッフのための
ストレスマネジメント

編 坪井康次 (東邦大学医学部心療内科)

Own
メンタルヘルスの
Mental
ヘルス
Health



オウン・メンタルヘルス

医師、看護師はじめ医療に携わるスタッフは、人の命にかかわる責任の重さによって、いつもストレスにさらされています。特に患者が助からなかった後は極度のストレスにさらされます。本書は、そんな医療スタッフ自身のために、自己診断のポイントやストレスマネジメントの方法、医療機関の利用法などを、心療内科や心理学・精神医学の専門家が丁寧に解説しています。

CONTENTS

ストレスに強くなるために・ストレスの原因を明らかにする・身体に現れる疾患とその徴候を知る・こころに現れる疾患とその徴候を知る・行動に現れる疾患とその徴候を知る・ストレス対処のわざを身につける・予防法と自己管理法を身につける・相談先を見極める・心理療法を知る・薬物療法を知る〔巻末資料〕メンタルヘルスケア関連施設の連絡先

A5判/214頁/定価 3,360円(本体3,200円)

中山書店

〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14
http://www.nakayamashoten.co.jp/

TEL 03-3813-1100 FAX 03-3816-1015

Expert Opinion Hepatitis

on

B

特集

B型肝炎疫学の
今昔

2007
Vol. 4

座談会：「わが国のB型肝炎の疫学
—その現状を踏まえた治療」

B型肝炎ウイルス(HBV)感染の疫学
広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学准教授 田中純子

B型急性肝炎の今昔
虎の門病院肝臓研究室室長 小林万利子

B型肝炎ウイルス(HBV)感染の疫学

田中 純子

-年齢別、地域別にみたHBVキャリアの分布-

広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学准教授

はじめに

わが国の成人におけるB型肝炎ウイルス持続感染者(HBVキャリア)の年齢階級別、地域別にみた分布は、日本赤十字社血液センターにおける初回供血者集団から得られるデータと、2002年から全国規模で行われた肝炎ウイルス検診を受けた地域住民集団から得られるデータを介して知ることができる。

また、20歳以下の若い年齢層におけるHBV感染の実態は、HBV母子感染防止事業が開始された1986年前後に出生した世代を対象として行った、静岡県と岩手県における調査成績を介して知ることができる。

■初回供血者からみたHBVキャリアの分布

厚生労働省「B型・C型肝炎に関する疫学研究」班は日本赤十字社の全面的な協力を得て、1995年1月から2000年12月までの6年間に全国の都道府県で初めて献血した人(初回供血者)、計3,485,648人分のデータをもとに、出生年別、および2005年時点の年齢に換算した1歳きざみの年齢階級別にみたHBs抗原陽性率(HBVキャリア率)を算出した(図1)¹⁾。

その結果、1945年から1955年の間に出生した年齢集団(2005年時点に

おける50歳から59歳の年齢集団)におけるHBVキャリア率は1.5%と、他の年齢集団と比較して高い値を示すという特徴がみられた。

一方、全国を8つの地域に分割して整理してみると、HBVキャリア率は近畿以西で高く、東海から関東以北で低い値を示す(西高東低)が、例外的に北海道で高い値を示すという特徴が認められた。なお、上記の8つのいずれの地域においても、HBVキャリア率は1945年から1955年の間に出生した年齢集団で高い値を、また、1980年以降に出生した年齢集団では低い値を示すという特徴が認められることも明らかとなった(図2)。

■肝炎ウイルス検診の成績からみたHBVキャリアの分布

2002年(平成14年)4月から開始された老人保健法に基づく肝炎ウイルス検診²⁾は2007年(平成19年)3月末で当初の5カ年計画が終了した。

厚生労働省老人保健課がまとめた成績によれば、2002年4月から2006年3月までの4年間に、全国で515万8,985人が節目検診による検査を受け、5万7,766人(1.1%)のHBVキャリアが、また、179万6,010人が節目外検診による検査を受け、2万5,068人(1.4%)

のHBVキャリアの存在が分かっている(5年目の成績は現在集計中)。

肝炎ウイルス検診を契機に見出されたHBVキャリアを検診受診時の年齢別に分けて表示すると、節目、節目外検診受診者共に50歳代を中心に高い値を示すこと、いずれの年齢集団においてもHBVキャリア率は節目外検診受診者で高い値を示すという特徴がみられた(図3)³⁾。

ここで、初回供血者集団から得た成績をもとに算出した1歳きざみの年齢階級別にみたHBVキャリア率と、節目検診受診者集団から得た年齢階級別にみたHBVキャリア率とを出生年をもとにして重ね合わせて図示すると、両者とも1945年から1955年に出生した年齢集団では他の年齢集団に比べて高い値を示すことがわかる(図4)。

また、節目検診受診者集団から得た成績をもとに全国を8つの地域に分けて、出生年別にHBVキャリア率をプロットしてみると、いずれの地域においても1945~55年生まれの集団(2005年時点における50歳代)で高い値を示すこと、地域別にみるとHBVキャリア率は東海、関東地区を除くすべての地区で平均1%以上と、相対的に高い値を示し、特に北海道地域では2.3%と高い値を示しており、この成績は、初回供血

図1 出生年・年齢別にみたHBs抗原陽性率

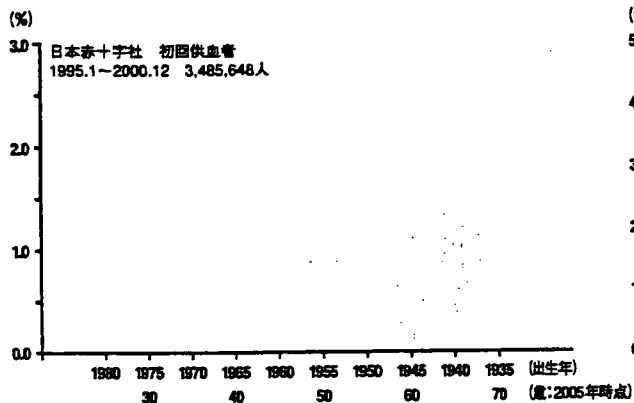


図2 年齢別および地域別にみたHBs抗原陽性率

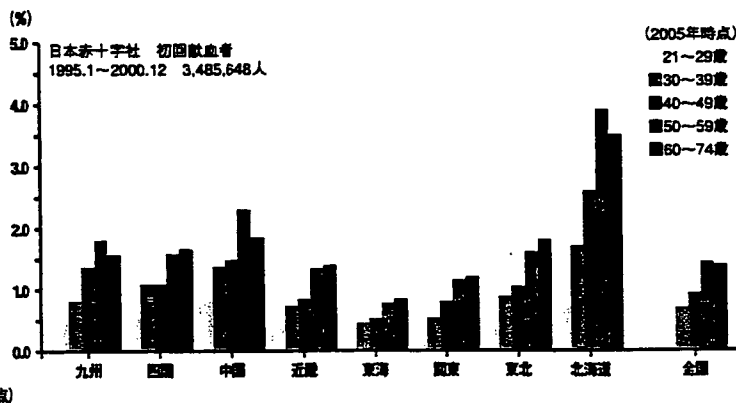


図3 節目・節目外検診により見出されたHBVキャリア

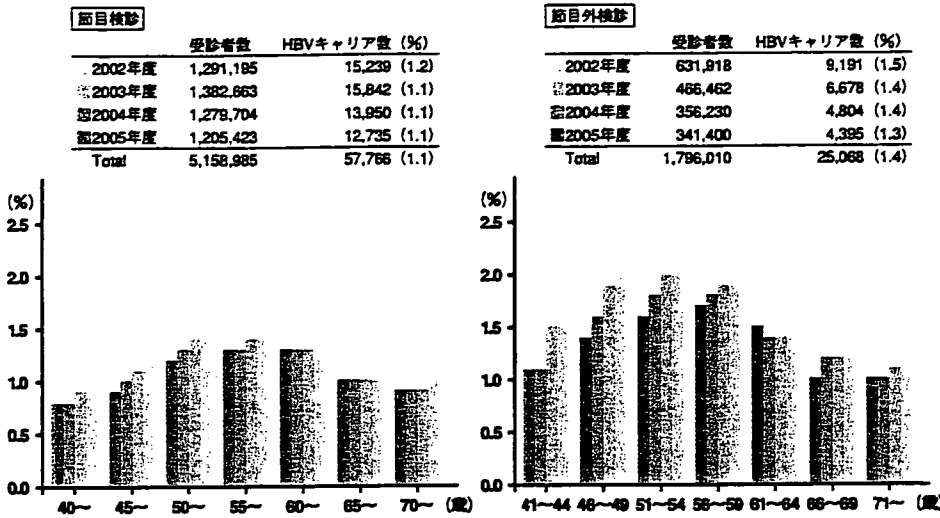
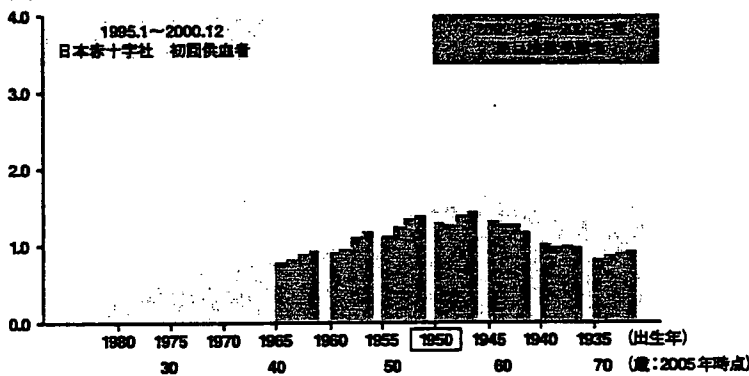


図4 出生年別にみたHBVキャリア率
—初回献血者およびB型肝炎ウイルス検診節目検診受診者を対象として—



者集団から得られたHBVキャリア率の地理的分布の傾向にほぼ合致するものであった(図5)。

なお、1945年から1955年生まれの集団は、第二次世界大戦敗戦後の混乱期に乳幼児期を過ごしており、このことと、この年齢集団におけるHBVキャリア率が高いこととの間には何らかの関連があること(例えば、この年齢集団では他の年齢集団に比べて水平感染由来のHBVキャリアが相対的に多いことなど)が推測される。

一方、他の地域に比べて特に北海道でHBVキャリア率が高い値を示すことは、ここに紹介した2つの調査を通してはじめて明らかとなったものであり、

その理由については、これまでのところ明らかになってはいない。

■HBV母子感染防止事業実施以後(1986年以降)に出生した集団におけるHBVキャリア率

2005年の時点における年齢が20歳以下の若い年齢層におけるHBVキャリア率は、1986年から全国規模で開始されたHBV母子感染防止事業開始前後(HBV母子感染予防開始前、治験による予防開始から事業開始直前、事業開始後)に出生した集団におけるHBs抗原、抗体陽性率の経年的推移を、岩手県と静岡県において調査した成績を介してのみ知ることがで

きる(表1)^{4,5)}。

岩手県における調査結果を見ると、前記の3つの集団におけるHBs抗原陽性率(HBVキャリア率)はそれぞれ0.75%、0.22%、0.04%と、HBV母子感染防止事業が全面的に実施に移された後に出生した群では、実施前に出生した群に比べ、約1/20にまで激減している。

一方、HBs抗体陽性率は、順に1.52%、0.79%、0.91%と減少してはいるものの、HBs抗原陽性率のような劇的な減少は認められない。その理由を知るために、この3つの集団からHBs抗体陽性例を抽出して(測定可能な血清量が残されていたすべての例を対象として)、