

図1 節目検診 (2002～2006年) 受診対象者と受診者数

② 肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診状況

厚生労働省の研究班の一員として、新たに発見された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診状況について全国調査を行った。5年間を通じて都道府県からの回答率は83～94%と高かったが、残念なことに政令市からの回答率は31%と低かった。医療機関受診の有無を把握できたキャリアのうち実際に医療機関を受診した割合は初年度(2002年度)を除けばおおむね80%強であり比較的高率であった(表1, 2)。実際にどの病院を受診したか、あるいは受診先が肝臓専門医の所属する病院か否かを把握することは困難であったため、いわゆるかかりつけ医に受診した割合を調査することで、どの程度のキャリアが肝臓専門医を受診していないかを推定した。医療機関としてかかりつけ医を受診した割合は50%弱であったが、2006年度はいくぶん高い傾向がみられた(表1, 2)。さらに5年間に医療機関を受診したHCVキャリアのなかで何らかの治療を受けたのは7,633人であった。治療の内訳は表3に示すとおりで、特にインターフェロン治療の占める割合は平均で17%であった。しかし、2002年度以降インターフェロン治療の割合は増加しており、2006年度には25%に達した。

表1 C型肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診に関する調査結果

	2002年度	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度
医療機関受診の有無確認	17,090	9,081	6,455	4,682	5,662
発見されたキャリアに対する割合 (%)	71	45	50	41	43
医療機関受診者数	11,177	7,769	5,282	3,784	4,210
医療機関受診率 (%)	65.4	85.6	81.8	80.8	79.3
かかりつけ医受診者数	—	3,491	2,548	1,765	2,478
かかりつけ医受診率 (%)	—	44.9	48.2	46.6	55.2

表2 B型肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診に関する調査結果

	2002年度	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度
医療機関受診の有無確認	13,318	8,108	6,859	5,440	7,241
発見されたキャリアに対する割合 (%)	71	43	45	40	42
医療機関受診者数	7,045	6,247	5,047	4,029	5,323
医療機関受診率 (%)	52.9	77.0	73.6	74.1	73.5
かかりつけ医受診者数	—	2,989	2,490	1,928	3,229
かかりつけ医受診率 (%)	—	47.8	40.3	47.9	60.7

表3 2002年度から2006年度までの二次医療機関受診者の治療内訳

	経口薬	注射薬 (IFN 以外)	インターフェロン (IFN)	その他または不明
2002年度	663(38%)	269(16%)	239(14%)	556(32%)
2003年度	785(43%)	258(14%)	244(13%)	609(33%)
2004年度	521(34%)	162(11%)	269(18%)	549(37%)
2005年度	401(36%)	112(10%)	217(20%)	381(34%)
2006年度	507(36%)	184(13%)	353(25%)	354(25%)
計	2,877(38%)	985(13%)	1,322(17%)	2,449(32%)

おわりに

この5年間の肝炎ウイルス検診の受診率は節目検診に限れば検診対象者の約4人に1人であり、キャリアと判明した人の約80%は医療機関を受診したものの、その半数近くはいわゆるかかりつけ医を受診しており肝臓専門医への受診率は低いと想定された。この影響があるのか否かは明らかでないがHCV感染に対する治療のなかでインターフェロン治療の施行率も低かった。このようにいくつかの課題を残して節目検診、節目外検診は終了したが、厚生労働省は老人保健法に基づく節目・節目外検診の結果を受けて新たに各自治体単位での肝炎ウイルス検診の充実やインターフェロン治療への財政的支援を打ち出している。

なお、本研究は厚生労働省科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業、C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究(熊田班, 分担研究者 沖田 極)ならびに肝炎ウイルス検診の現状把握と評価および今後のあり方に関する研究(吉澤班, 分担研究者 日野啓輔)の一部として行われたことを付記する。

〈日野啓輔 沖田 極〉

【雜 誌】

Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus

Ikue Noda · Mikiya Kitamoto · Hideki Nakahara · Ryohei Hayashi · Tomoaki Okimoto · Yoshio Monzen · Hiroyasu Yamada · Masaru Imagawa · Nobuhiko Hiraga · Junko Tanaka · Kazuaki Chayama

Received: 15 December 2008 / Accepted: 24 August 2009
© Springer 2009

Abstract

Purpose This study evaluated the usefulness of regular check-ups by ultrasonography and contrast-enhanced imaging for early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) in a retrospective analysis.

Patients and methods From April 2001 to March 2007, 240 consecutive patients with HCC who were infected with hepatitis C virus (HCV) were divided into three groups. Patients diagnosed with HCC by repeated imaging constituted Group A (surveillance group). Group B comprised patients in whom HCC was detected during scheduled

doctor visits for liver disease or other diseases such as diabetes. Group C comprised non-screened patients.

Results The prevalence of solitary tumors decreased from Group A through Group B to Group C (66, 48 and 24%, respectively, $P < 0.001$). The proportion of patients in stages I and II decreased from 83% (103/124) in Group A to 53% (42/79) in Group B and 24% (9/37) in Group C ($P < 0.001$). The proportion of patients who were treated with curative procedures, such as resection or ablation, was highest at 80% (99/124) in Group A, and lower at 53% (42/79) in Group B and 27% (10/37) in Group C ($P < 0.001$). The cumulative survival rate was better in Group A than B ($P < 0.05$), and in Group B than C ($P < 0.001$). Periodical medical check-ups without imaging did not necessarily detect early-stage disease, even when HCC-related markers including des- γ -carboxy prothrombin were tested.

Conclusions Regular surveillance with ultrasonography and contrast-enhanced imaging is useful for detecting early-stage HCC and increase chances for curative treatments in patients with HCV-related chronic liver disease.

Keywords Hepatocellular carcinoma · Early detection · Curative procedures · Survival rates · Surveillance

I. Noda · M. Kitamoto (✉) · R. Hayashi · H. Yamada · M. Imagawa
Department of Gastroenterology,
Hiroshima Prefectural Hospital,
1-5-54, Ujina-Kanda, Minami-ku, Hiroshima 734-8530, Japan
e-mail: m-kitamoto@hph.pref.hiroshima.jp

H. Nakahara
Department of Surgery, Hiroshima Prefectural Hospital,
1-5-54 Ujina-Kanda, Minami-ku, Hiroshima 734-8530, Japan

T. Okimoto · Y. Monzen
Department of Radiology, Hiroshima Prefectural Hospital,
1-5-54 Ujina-Kanda, Minami-ku, Hiroshima 734-8530, Japan

I. Noda · N. Hiraga · K. Chayama
Department of Medicine and Molecular Science,
Division of Frontier Medical Science,
Programs for Biomedical Research,
Hiroshima University, Hiroshima, Japan

J. Tanaka
Department of Epidemiology,
Infectious Disease Control and Prevention,
Graduate School of Biomedical Sciences,
Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies worldwide [1], and patients with HCC continue to suffer an unsatisfactory prognosis. Surveillance for HCC should aim at decreasing mortality, and early detection is vital for therapeutic success. Serum levels of alpha-fetoprotein (AFP) and ultrasonography are widely accepted screening tests for early diagnosis of HCC [2–11].

However, serological markers including des- γ -carboxy prothrombin (DCP) and glycosylated AFP have shown limited success in detecting HCC in early stages [12–14]. Recent advances in imaging technologies allow the detection of early HCC, as reported in the guideline of the American Association for the Study of Liver Diseases [14]. Patients need to be surveyed for HCC, taking into consideration the incidence of HCC and cost-effectiveness. The discovery of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV), responsible for the majority of HCC cases [15], has enabled providers to identify the population at risk for HCC.

In Japan, HBV and HCV infections are associated with HCC in 15 and 80% of the cases, respectively [16, 17]. This retrospective study focused on HCV-associated HCC in Japan, and compared the efficacy of three methods for diagnosing HCC diagnosis. As the results show, regular repeated imaging was useful for early detection of HCC in patients infected with HCV.

Patients and methods

Patients

From April 2001 to March 2007, 338 consecutive patients were diagnosed with HCC in our institution. Among them, 240 patients infected with HCV were enrolled in this study. We retrospectively examined the procedure of diagnosis from clinical records and classified patients into one of three groups according to the method for diagnosing HCC. A total of 124 patients were diagnosed with HCC by regular imaging procedures such as ultrasonography, and they were categorized into the surveillance group (Group A). Hepatic damages such as rough surface pattern of the liver and dullness on the liver edge, as well as the detection of obvious varices on the first ultrasonography, led them to receive repeated imaging procedures. In 82% (102/124) of Group A patients, the interval between the latest imaging and diagnosis of HCC was within 6 months. The average interval between the latest imaging and diagnosis of HCC was 4.3 months [median, 3.6 months (range 2–11 months)]. They also received tests for HCC-related markers at least every 3 months. Group B comprised 79 patients who had been diagnosed with HCC during scheduled doctor visits for HCV-related liver disease or other diseases such as diabetes. These patients were not enrolled in a surveillance program at the time, and had not undergone any imaging procedures for at least 1 year before the diagnosis of HCC, while they received tests for HCC-related markers at least every 3 months. Among them, 26 patients received imaging due to elevated levels of HCC-related markers, such as AFP and DCP. In the remaining 53 patients in Group B, imaging was

performed incidentally; they had not received imaging over the previous 1 year. The 37 patients who had not been screened for HCC were classified into Group C. They were diagnosed with HCC when symptoms developed (32 patients) or incidentally during a diagnostic workout for unrelated medical conditions such as traffic accident (5 patients). The study conformed to the ethical guidelines of the declaration of Helsinki, and was approved by the Institutional Review Board.

Surveillance strategy

Figure 1 outlines the surveillance program. Briefly, detection of any mass on ultrasonography instigated repeated imagings if the nodule diameter was up to 1 cm, or a dynamic study if the diameter exceeded 1 cm. HCC nodules are characterized by an intense contrast uptake during the arterial phase of dynamic computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), with the contrast washed away during the delayed or venous phase [12–14]. In the present study, the specific pattern of arterial uptake followed by venous washout was considered to represent HCC, since the value of “washout” in the venous phase has been recognized recently. If the vascular pattern on CT or MRI was not specific for HCC in a nodule with a diameter >1.5 cm, angiographically assisted CT or biopsy was undertaken to establish the diagnosis. Patients with nodules <1.5 cm in diameter who did not reveal HCC by angiographically assisted CT or biopsy underwent repeated surveillance procedures, and subsequent enlargement of the nodule during follow-ups indicated shifting to a dynamic study.

Diagnosis of cirrhosis

The diagnosis of chronic liver disease was made at the time of HCC detection by the following procedures.

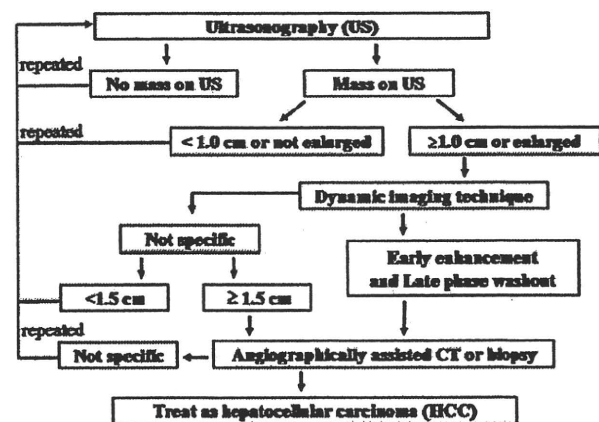


Fig. 1 Flow chart for the surveillance program including repeated imaging procedures

Histological findings were obtained in surgical specimens from 85 patients, and cirrhosis was diagnosed in 61 and chronic hepatitis or liver fibrosis in the remaining 24. Gastrointestinal varices in an additional 24 patients were considered diagnostic of cirrhosis. The remaining 131 patients were diagnosed to have cirrhosis according to the histologic scoring system [18].

Staging

Cancer stage was assessed by ultrasonography and dynamic CT or MRI. A total of 193 patients (80%) underwent angiography and/or angiographically assisted CT to obtain further details prior to resection, ablation or transarterial chemoembolization. In those patients, staging was also assessed by imaging on angiography and/or angiographically assisted CT. All patients underwent a chest X-ray, while additional investigations to detect metastases were performed only when extrahepatic involvement was suspected. Staging was not assessed by histologic findings on surgically resected specimens, even when they were available. Staging was determined according to the Liver Cancer Study Group of Japan classifications [19]. Staging was made also by the Milan criteria [20].

Treatment selection

Hepatic resection was indicated particularly to the patients with localized HCC who had maintained hepatic reserve capacity. When resection was contraindicated or refused by patients, the most appropriate treatment was selected according to the tumor status and liver function preserved [21]. Percutaneous ablation by ethanol injection [22] or radiofrequency ablation (RFA) [23] was considered in patients who had 1–3 nodules ≤ 3 cm in diameter, and were without vascular invasion or extrahepatic metastases. Transarterial chemoembolization [24] was offered to patients with either a paucifocal nodule not treatable by percutaneous ablation or multiple tumors not accompanied by thrombosis in main portal veins or extrahepatic metastasis. For the patients in Child-Pugh class C, transarterial chemoembolization was not recommended. In this study, resection and ablation were considered curative procedures based on their high efficacy.

Statistical analysis

The following 11 parameters were analyzed: age, sex, AFP, DCP, prothrombin activity, serum albumin level, total bilirubin level, liver state, tumor stage, HCC treatment and survival. Efficacy of the imaging program was evaluated by comparing clinical manifestation and prognosis among patients in the three groups. Differences in

the distributions of tumor stage, tumor markers, and HCC treatment were evaluated by chi-squared test or Student's *t* test. Survival was calculated from the time of treatment start in patients who received it, and from the time of cancer diagnosis in patients without treatment. Data were censored at the time of death or the last follow-up visit. Survival was calculated according to the Kaplan–Meier method, and survival curves were compared by log-rank test. *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

Background characteristics

There is no difference between Groups A and B in background of the patients except the programs with or without imaging. Table 1 details the background characteristics of all patients. Although the prevalence of cirrhosis was similar among the three groups, patients in Group C had poorer hepatic reserve with respect to albumin and total bilirubin levels ($P < 0.001$). The prevalence of non-cirrhotic liver in patients under 74 years was 26% (42/161), and 42% (33/79) in patients over 75 years. These differences were statistically significant ($P < 0.01$).

Features of HCC

The majority of HCC nodules were diagnosed by dynamic study including angiographically assisted CT, while HCC nodules in only 4 (1.7%) were confirmed by fine needle biopsy. Table 2 compares characteristics of HCC among the three groups. The frequency of solitary tumors was 66% (82/124) in Group A, 48% (38/79) in Group B, and 24% (9/37) in Group C, with a significant difference among three groups ($P < 0.001$). Nodules measuring less than 2 cm were detected in 64% (80/124) of patients in Group A, 25% (20/79) of those in Group B, and only 5% (2/37) of those in Group C ($P < 0.001$). The frequency of non-advanced tumor state decreased from 88% (109/124) in Group A, to 52% (41/79) in Group B, and to 27% (10/37) in Group C ($P < 0.001$). Cut-off values were set at 200 ng/ml and 40 mAU/ml, respectively, on AFP and DCP. In Group A, 47% (58/124) of the cases were negative for both, 46% (57/124) were positive for either, and 7% (9/124) were positive for both. In Group B, 11% (9/79) of the patients were negative for both, while 65% (51/79) were positive for either, and 24% (19/79) were positive for both. In Group C, 11% (4/37) of the patients were negative for both, 57% (21/37) were positive for either, and 32% (12/37) were positive for both. These differences were statistically significant ($P < 0.001$). Thus, most patients in Groups B and C were positive for

Table 1 Background characteristics of patients

	Group A (surveillance) (<i>n</i> = 124)	Group B (scheduled doctor visits) (<i>n</i> = 79)	Group C (non-screened) (<i>n</i> = 37)	<i>P</i> value
Age at diagnosis of HCC (years)				
Median (range)	69.7 (49–89)	72.8 (49–87)	69.6 (50–87)	<0.05 ^b
Gender				
Men	79 (64%)	52 (66%)	28 (76%)	NS
Women	45 (36%)	27 (34%)	9 (24%)	
History of blood transfusion	28 (22%)	19 (24%)	6 (16%)	NS
Excessive alcohol intake ^a	25 (20%)	20 (25%)	15 (49%)	NS
Liver state				
Not cirrhotic	34 (27%)	31 (39%)	10 (27%)	NS
Cirrhosis	90 (73%)	48 (61%)	27 (73%)	
Prothrombin activity (%)				
Median (range)	86 (48–125)	88 (57–135)	83 (39–124)	NS
Albumin (g/dl)				
Median (range)	3.6 (2.1–4.6)	3.8 (2.8–5.1)	3.4 (2.5–4.5)	<0.001 ^c
Total bilirubin (mg/dl)				
Median (range)	0.9 (0.3–2.7)	0.8 (0.2–6.8)	1.4 (0.3–6.8)	<0.001 ^c

NS not significant

^a Excessive alcohol intake was defined as consumption of more 86 g alcohol/day^b Significant difference between Group B and Group A or Group C^c Significant difference between Group C and Group A or Group B**Table 2** Characteristics of the HCC nodule

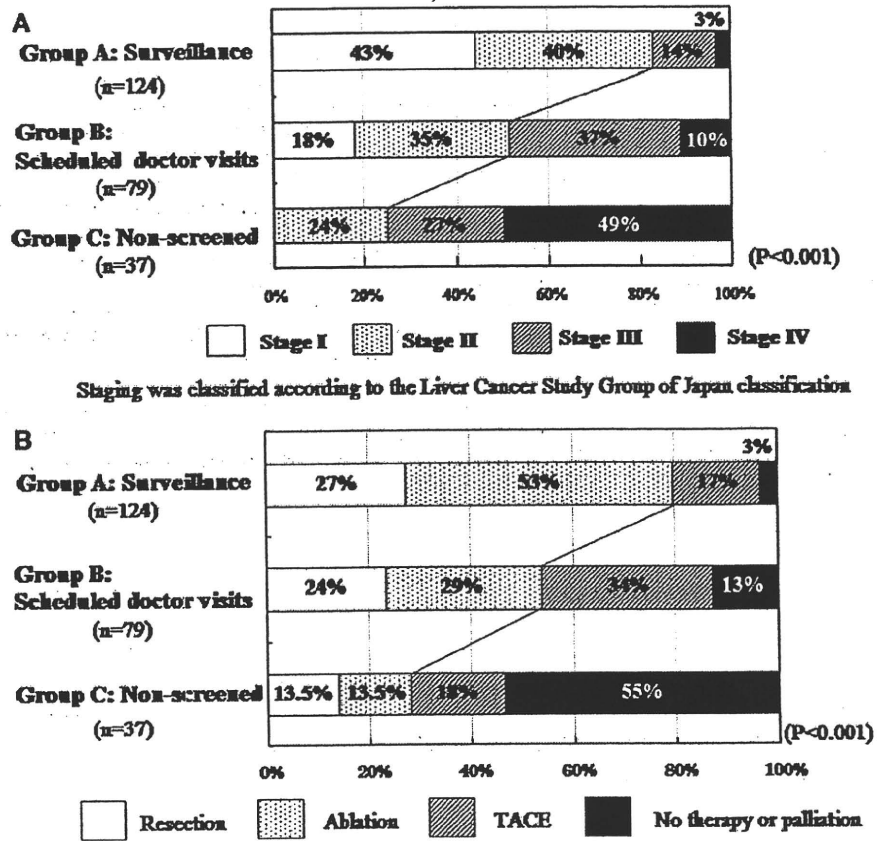
	Group A (surveillance) (<i>n</i> = 124)	Group B (scheduled doctor visits) (<i>n</i> = 79)	Group C (non-screened) (<i>n</i> = 37)	<i>P</i> value
Solitary	82 (66%)	38 (48%)	9 (24%)	<0.001 ^b
Size of main nodule				
<2 cm	80 (64%)	20 (25%)	2 (5%)	<0.001 ^b
2.1–3 cm	31 (25%)	14 (18%)	6 (16%)	
3.1–5 cm	12 (10%)	33 (42%)	8 (22%)	
>5.1 cm	1 (1%)	12 (15%)	21 (57%)	
Vascular thrombus	4 (3%)	9 (11%)	10 (27%)	<0.001 ^b
Distant metastases	1 (1%)	1 (1%)	5 (14%)	<0.001 ^c
Tumor marker ^a				
Both negative	58 (47%)	9 (11%)	4 (11%)	<0.001 ^d
Either positive	57 (46%)	51 (65%)	21 (57%)	
Both positive	9 (7%)	19 (24%)	12 (32%)	
Within the Milan criteria	109 (88%)	41 (52%)	10 (27%)	<0.001 ^b

^a HCC related tumor marker: AFP, DCP. Arbitrary cutoff values of 200 ng/ml and 40 mAU/ml were used for AFP and DCP, respectively^b Significant difference among all three groups^c Significant difference between Group C and Group A or Group B^d Significant difference between Group A and Group B or Group C

either or both AFP and DCP. Most patients in Group C who were in early tumor stages were diagnosed with HCC incidentally.

Figure 2a shows the distribution of tumor stages according to the Liver Cancer Study Group of Japan [19]. Proportions of patients in stages I and II were highest in the

Fig. 2 a distribution of tumor stage according to the Liver Cancer Study Group of Japan [19]. b Distribution of treatment selected based on tumor stage and hepatic reserve



surveillance group (Group A); they decreased progressively through Group B to Group C ($P < 0.001$). The incidence of vascular thrombosis increased from 3% (4/124) in Group A to 11% (9/124) in Group B, and to 27% (10/37) in Group C ($P < 0.001$). Distant metastases were more frequent in Group C [14% (5/37)] than in Groups A and B [1% (1/124) and 1% (1/79), respectively] ($P < 0.001$). In Group A, the proportions of stages I and II was comparable between the patients with an interval between the latest imaging and diagnosis of HCC within 6 months and those with that of longer than 6 months [84% (86/102) vs. 77% (17/22)].

Treatment selection

Figure 2b shows the distribution of treatments selected based on the tumor stage and hepatic reserve. The proportion of patients treated with curative procedures, such as resection and ablation, was highest in Group A, and was lower in Groups B than C ($P < 0.001$). In Group C, the majority of patients received systemic chemotherapy or conservative care in hospice (palliation); most patients treated with curative procedures were diagnosed incidentally.

Survival

The median follow-up period was 35 months (range 3–94 months). During follow-ups, 148 patients died. Causes of death were cancer-related in 110 cases, liver failure in 6 (unrelated to treatment), gastrointestinal bleeding in 8, and others in the remaining 24. The distribution was similar between Groups A and B, while cancer-related causes were most prevalent (96%) in Group C. Figure 3a compares overall survival rates among the three groups. The cumulative survival rate was higher in group A than B ($P < 0.05$), and higher in group B than C ($P < 0.001$). Although survival rates of patients treated by curative procedures, such as resection and ablation, tended to be higher than the overall survival rate, there were no significant differences in the survival rates among patients in the three groups (Fig. 3b).

Discussion

For achieving better outcomes in patients with HCC, it is necessary to increase their eligibility for curative treatment. In the present study, 83% of patients under regular

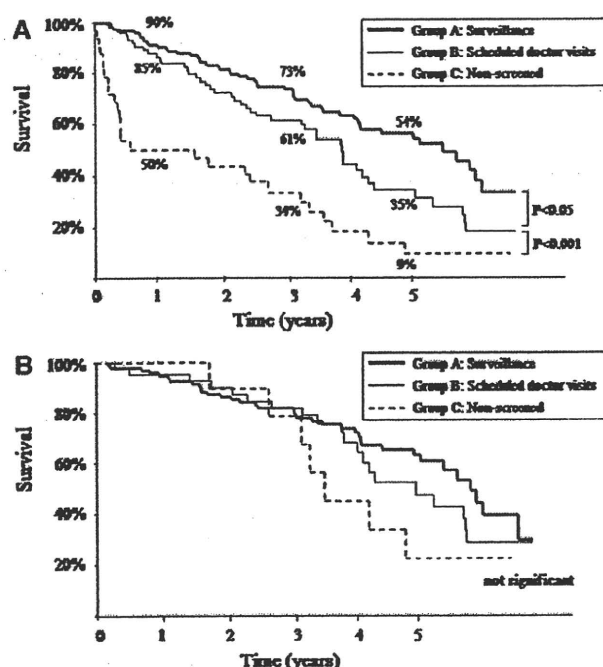


Fig. 3 a Survival rates in the three groups with different surveillance procedures. b Survival rates of the patients in three groups who had received curative treatments, such as resection and ablation

surveillance (Group A) were diagnosed with HCC at stage I or II, and the majority of them were indicated to curative treatments including surgical resection and RFA. As the results, patients in the surveillance group had a significantly better prognosis than those in the other groups without regular imaging screening (Group B) or none at all (Group C). Other reasons for the difference in prognosis among the three groups may include the following. Since the severity of underlying liver disease is a critical factor influencing the efficacy of surveillance programs, surveillance is reported to have few effects on improving the prognosis of patients with advanced cirrhosis [4, 10]. Although prevalence of cirrhosis was no different among the three groups, hepatic reserve was poorer in Group C than Group A or Group B. The dismal prognosis of patients in Group C, therefore, was attributed to either or both advanced tumor stage and poorer hepatic function. Indeed, analysis of only the patients who had received curative treatments, such as resection or ablation, revealed no significant differences in the survival among the three groups. However, the proportion of patients who had received curative treatment differed among the three groups with distinct diagnostic procedures.

Performance of surveillance would depend on the treatment selected and its efficacy. The 5-year survival of patients with a solitary HCC < 5 cm or up to 3 nodules < 3 cm (Milan criteria [20]) exceeds 70% after transplantation, and that after resection surpasses 50% [12–14].

In general, transplantation offers the best long-term survival, and should be considered. In Japan, however, it is quite difficult for HCC patients to receive liver transplantation due to the shortage of donors [16], and liver resection is regarded as safe with less than 1% mortality [25]. Due to these background considerations, transplantation was not performed in the present study.

Should patients within the Milan criteria have undergone transplantation, differences in the outcome between Group A and Group B would have been reduced. In actuality, differences in the proportion of patients within the Milan criteria were lower than those in the distribution of stage I or II between them. The 5-year survival after resection was accomplished by 61% of patients with stage-II HCC and 73% of those with stage-I HCC; the staging was in accord with the definition of the Liver Cancer Study Group of Japan [16]. Thus, survival after resection in patients in Group A was comparable to that reported in transplanted patients within the Milan criteria. Indeed, the 5-year survival of patients in Group A who received curative treatments reached 63%. At present, the lack of sufficient liver donation is a worldwide problem in performing liver transplantation. Our results may indicate that surveillance by regular imaging can gain an excellent outcome where and when transplantation is hardly feasible, especially in patients with small HCC that can be treated by RFA or surgical resection.

With respect to HCC-related serological markers, most patients in Group A were negative for either AFP or DCP when they were diagnosed with HCC, in remarkable contrast to the majority of patients in Group B or C who were positive for either or both markers. In Group B, one-third of patients were tested for tumor markers during their scheduled doctor visits. However, the distribution of tumor stages was comparable between the patients with and without tumor-marker testing. Although yearly office visits would be helpful in early detection of HCC, periodical medical check-ups without screening by imaging may not necessarily detect early-stage disease, even if HCC-related markers such as AFP and DCP are tested for. This is the first report of poor performance of tumor markers including DCP in detecting early-stage HCC, and it suggests that various imaging procedures help detect HCC at a stage before levels of tumor markers elevate. Our results support the AASLD guideline that AFP alone should not be used for HCC screening when ultrasonography is not available [14]. On the other hand, it should be noted that 17% of patients in Group A in this study were diagnosed with HCC in stage III or IV, and 86% (18/21) of them were positive for either AFP or DCP. We therefore propose that HCC surveillance by regular imaging should be complemented with intermittent tests for tumor-markers, insofar as their elevated levels may reflect invisible nodules. As an

extension to this, repeated imaging with intermittent measurements of two different HCC-related tumor markers are included in the algorithm of the HCC surveillance program; it is described in Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for HCC supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare [26].

In a cirrhotic liver, small lesions detected by ultrasonography are likely to represent HCC. Even lesions not typical of cancer might transform into bona fide HCC during subsequent follow-ups. Generally, the incidence of HCC increases with the nodule size. In the present study, lesions >1 cm in diameter were examined by dynamic study, together with follow-ups by imaging at 3–6 month intervals, even when the appearance was atypical of HCC. Lesions >1.5 cm should be evaluated by dynamic study, preferably in combination with angiographically assisted CT or biopsy. Since the incidence of hypervascularity and moderately or poorly differentiated histology increases in HCC >1.5 cm [27–30], a 1.5-cm threshold in diameter may improve early diagnosis of HCC.

The AASLD guidelines recommend at-risk patients be screened by ultrasonography at 6–12-month intervals [14]. In our study, patients in Group B who had not undergone imaging for at least one year before the diagnosis often presented with advanced disease. A surveillance interval <12 months is therefore desirable. Although most patients in Group A were diagnosed with HCC within 6 months after the latest imaging, the proportion of stage I or II was similar between patients with the interval between the latest imaging and diagnosis of HCC below and above 6 months. However, optimal frequency of imaging was not determined in the present study. Further studies are required to determine the optimal screening interval.

Surveillance with imaging is feasible only in populations at risk for HCC, because radiological procedures are highly labor-intensive in comparison with serological testing. Major causes of cirrhosis in patients with HCC include HBV, HCV, alcoholic liver disease, exposure to aflatoxin, and possibly nonalcoholic steatohepatitis (NASH). Persistent infection with HBV or HCV is the most common cause of chronic liver disease including HCC, and increases the risk of HCC by approximately 20-fold. Heavy alcohol use and aflatoxin ingestion are environmental carcinogenic factors, and act synergistically with other risk factors [12–15]. In evaluating risks for HCC, geographic variations in incidence has to be taken into account. A recent study suggested an increased risk of HCC among patients with metabolic diseases such as diabetes or NASH [31–35]. However, the rate of HCC development in patients with NASH-related cirrhosis was significantly lower than that in those with HCV-related cirrhosis [33]. Thus, it remains uncertain how to assign surveillance programs to patients with metabolic disease.

In conclusion, surveillance programs including regular ultrasonography are useful for identifying HCC in early stages. HCC detected early is frequently indicated to curative treatments, such as resection and RFA, and is associated with better survival. Recently, several studies demonstrated that elderly patients infected with HCV developed HCC despite low-grade fibrosis stages [36, 37]. Elderly patients with HCV would be at high risk for the development of HCC, even though they do not show progression to cirrhosis. In the present study, most patients over 75 years were non-cirrhotic. Management of HCC should include early detection programs in all patients with HCV-related chronic liver disease including elderly patients in Japan.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74–108.
2. Oka H, Kurioka N, Kim K, Kanno T, Kuroki T, Mizoguchi Y, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1990;12:680–7.
3. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1991;325:675–80.
4. Yuen MF, Cheng CC, Laufer IJ, Lam SK, Ooi CG, Lai CL. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology.* 2000;31:330–5.
5. Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:553–9.
6. Trevisani F, De NS, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol.* 2002;97:734–44.
7. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004;130:417–22.
8. Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? *Cancer J.* 2004;10:317–25.
9. Mok TS, Yeo W, Yu S, Lai P, Chan HL, Chan AT, et al. An intensive surveillance program detected a high incidence of hepatocellular carcinoma among hepatitis B virus carriers with abnormal alpha-fetoprotein levels or abdominal ultrasonography results. *J Clin Oncol.* 2005;23:8041–7.
10. Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Del Poggio P, Benvegnù L, et al. Italian Liver Cancer group. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2448–57.
11. Davila JA, Weston A, Smalley W, El-Serag HB. Utilization of screening for hepatocellular carcinoma in the United States. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:777–82.
12. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421–30.

13. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol.* 2003;38:S136–49.
14. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208–36.
15. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132:2557–76.
16. Ikai I, Arai S, Ichida T, Okita K, Omata M, Kojiro M, et al. Report of the 16th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatol Res.* 2005;32:163–72.
17. Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, Kamada K, Kawakami Y, Ishihara H, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:894–900.
18. Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki Y, Tsubota A, Suzuki F, et al. Distinction between chronic hepatitis and liver cirrhosis in patients with hepatitis C virus infection. Practical discriminant function using common laboratory data. *Hepatol Res.* 2000;18:252–66.
19. Liver Cancer Study Group of Japan. General rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. 2nd English ed. Tokyo: Kanehara; 2003.
20. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693–9.
21. Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M. Strategies for the management of hepatocellular carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007;4:424–32. Review.
22. Kamada K, Kitamoto M, Aikata H, Kawakami Y, Kono H, Imamura M, et al. Combination of transcatheter arterial chemoembolization using cisplatin-lipiodol suspension and percutaneous ethanol injection for treatment of advanced small hepatocellular carcinoma. *Am J Surg.* 2002;184:284–90.
23. Kitamoto M, Imagawa M, Yamada H, Watanabe C, Sumioka M, Satoh O, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinomas: comparison of the radiofrequency effect with and without chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:997–1003.
24. Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, Aikata H, Kawakami Y, Ito K, et al. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:847–54.
25. Makuuchi M, Kokudo N, Arai S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res.* 2008;38:37–51.
26. Group formed to establish “Guidelines for evidence-based clinical practice for the treatment of liver cancer”. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma (in Japanese). Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.; 2005.
27. Takayasu K. Hepatic angiography. In: Okuda K, Tabor E, editors. *Liver cancer.* New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 347–59.
28. Nakashima Y, Nakashima O, Hsia CC, Kojiro M, Tabor E. Vascularization of small hepatocellular carcinomas: correlation with differentiation. *Liver.* 1999;19:12–8.
29. Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with special reference to small early stage tumors. *Semin Liver Dis.* 1999;19:287–96.
30. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;47:97–104.
31. Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1472–7.
32. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126:460–8.
33. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:369–80.
34. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology.* 2006;43:682–9.
35. Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese population: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:846–54.
36. Miki D, Aikata H, Uka K, Saneto H, Kawaoka T, Azakami T, et al. Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2008;43:550–7.
37. Saneto H, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. Clinicopathological features, background liver disease, and survival analysis of HCV-positive patients with hepatocellular carcinoma: differences between young and elderly patients. *J Gastroenterol.* 2008;43:975–81.

特集 透析患者におけるウイルス肝炎への新しい対応

V 透析患者のウイルス肝炎の起源

(2) 院内感染とその予防策

片山 恵子* 田中 純子*

要旨 血液透析医療施設における肝炎ウイルス感染のリスクは、一般健常者集団より高いことが明らかになっている。血液透析医療施設における肝炎ウイルスの感染防止対策として、「血液による汚染が起こる可能性のあるすべての感染経路を遮断すること」が基本となる。具体的には、「透析室環境、設備の見直しと改善」と「スタッフへの教育、訓練の実施」である。とくに、透析医療の現場では、感染防止対策が軌道に乗った後にも、新たなスタッフを透析現場の業務に参加させる前には、必ず感染予防のための教育、訓練を施すこと、さらに、すべての医療スタッフに対しても、定期的に繰り返して行うことが肝要である。

はじめに

〈key point〉

血液を介して感染する肝炎ウイルスのうち、C型肝炎ウイルス(HCV)とB型肝炎ウイルス(HBV)についてはその持続感染と肝臓との関連性があることが知られている^{1),2)}。わが国ではウイルス持続感染者(肝炎ウイルスキャリア)が多く存在していることから、現在、国家規模でその対策が進められているところである。今日のわが国では、献血者を対象とした大規模前向き調査や職域集団での調査により、一般集団におけるHCVの新たな感染はごくまれに起こるにすぎないことが明らかになっている^{3),4)}。また、HBVの感染については、性交渉に伴う感染がわずかに増加傾向にあり、キャリア化率が高いとされる欧米型遺伝子(genotype A)によるHBV感染の報告^{5),6)}が問題となっている。

一方、日常的に観血的処置を行う透析医療施設などをはじめとする医

Key words C型肝炎ウイルス感染; 血液透析医療施設, 感染経路, スタッフへの教育と訓練

* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学

療現場における肝炎ウイルス感染のリスクは未だ高いことが知られており⁷⁾、感染予防対策を十分に行うことが必要と考えられる。

本稿では、透析医療施設における肝炎ウイルス感染の実態を把握し、その感染予防対策を構築することを目的に行った前向き調査成績と、得られた結果をもとに行った対策、その効果について紹介する。

I. 血液透析患者集団における肝炎ウイルス感染の前向き追跡調査

ここでの重要なポイント

- 血液透析患者集団では、HCV キャリア率は、40 歳以上の群では 9~14 %と、40 歳未満の群に比べて高い値を示した。
- 血液透析患者集団では、一般健常者集団に比べて、HCV 感染のリスクは高いことが明らかとなった。

1. 血液透析患者集団における HCV キャリア率

広島県内の九つの幹事透析医療施設との協力のもとに、全血液透析患者を対象として、調査期間内（1999 年 11 月～2003 年 2 月）の通常診療における検査のうち 3 カ月ごとの計 14 回にわたる調査を行った。対

表 1 調査時期および対象者数（男女別）

調 査	調査時期	全 体 対象者数	男 性			女 性		
			対象者数	年齢(歳)	透析歴(年)	対象者数	年齢(歳)	透析歴(年)
1	1999 年 11 月	1,664	989	59.3±12.9	6.1±6.5	675	61.8±12.7	6.4±6.2
2	2000 年 2 月	1,677	993	59.4±12.9	6.3±6.6	684	61.8±12.7	6.5±6.3
3	5 月	1,712	1,019	59.5±13.0	6.3±6.5	693	61.9±12.8	6.6±6.4
4	8 月	1,736	1,027	59.8±13.0	6.3±6.5	709	62.0±12.7	6.6±6.3
5	11 月	1,775	1,044	60.0±13.0	6.3±6.5	731	62.3±12.7	6.5±6.4
6	2001 年 2 月	1,808	1,071	60.4±13.0	6.3±6.5	737	62.6±12.7	6.6±6.4
7	5 月	1,820	1,080	60.6±12.8	6.4±6.6	740	62.6±12.9	6.6±6.3
8	8 月	1,758	1,046	60.5±12.7	6.6±6.6	712	62.7±12.8	6.8±6.4
9	11 月	1,774	1,051	60.7±12.8	6.5±6.6	723	63.0±12.6	6.8±6.4
10	2002 年 2 月	1,805	1,060	61.0±12.9	6.6±6.6	745	63.2±12.7	6.8±6.4
11	5 月	1,842	1,082	61.2±12.8	6.6±6.7	760	63.3±12.8	6.8±6.4
12	8 月	1,859	1,091	61.4±12.7	6.7±6.7	768	63.3±12.8	6.9±6.4
13	11 月	1,870	1,094	61.7±12.7	6.7±6.7	776	63.4±12.9	6.8±6.5
14	2003 年 2 月	1,882	1,103	61.7±12.7	6.8±6.8	779	63.6±13.0	6.9±6.6
全調査期間を 通じた対象者数		2,744	1,613	63.3±13.1	6.7±6.4	1,131	65.7±13.2	6.7±6.5

〔田中純子：平成 15 年度 C 型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究班
分担研究報告書. 58-67¹²⁾ より引用〕

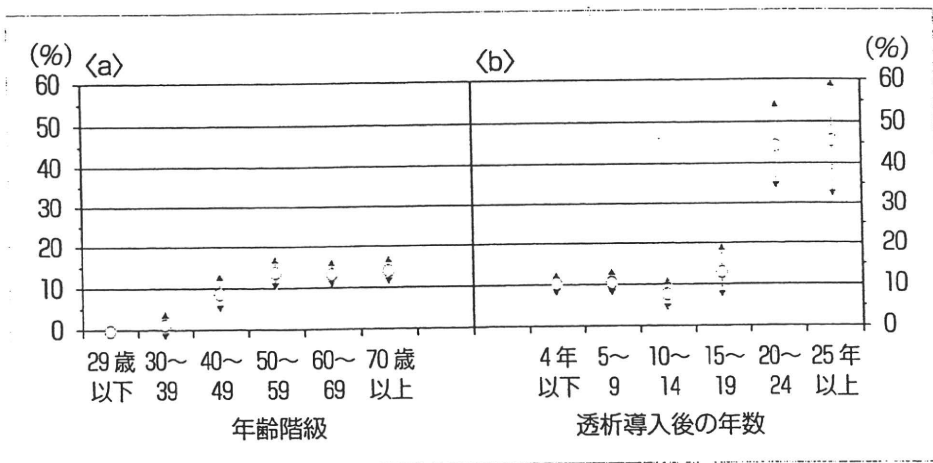


図1 年齢階級別および透析導入後の年数別にみた HCV キャリア率

表2 透析導入後の期間別にみた HCV RNA 陽性率および背景
—調査 14 (2003 年 2 月, 1,882 例)

透析導入後の期間 (年)	例数	HCV RNA 陽性者数 (%)	年齢 (歳)	透析導入時期 (年)	輸血後肝炎発生率 (%)
30~	5	3 (60.0)	56.0±6.4	1968~1972	16.2
25~29	45	20 (44.4)	58.4±6.9	1973~1977	9.6
20~24	92	41 (44.6)	56.9±9.3	1978~1982	19.3
15~19	123	16 (13.0)	60.1±10.9	1983~1987	12.3
10~14	224	17 (7.6)	58.7±11.1	1988~1992	3.1
5~9	492	51 (10.4)	62.0±13.3	1993~1997	およそ 0
0~4	901	94 (10.4)	64.8±13.3	1998~2002	およそ 0

1989 年：輸血用血液の HCV C100-3 抗体スクリーニング導入
 1990 年：rHuEPO 健康保険適応
 1992 年：輸血用血液の HCV 抗体検査（第二世代）スクリーニング導入

〔田中純子：平成 15 年度 C 型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究班 分担研究報告書. 58-67¹²⁾ より引用〕

象者数，平均年齢，平均透析期間を表 1 に示す。新規参入と転院，死亡などによる離脱があるため，調査回ごとに対象者数は異なっている。調査の経過とともに高齢化，透析期間が長期化している。

HCV キャリア率
年齢階級別

最終調査である第 14 回時点における HCV RNA 陽性者（HCV キャリア）率を年齢階級別に図 1 a に示す。HCV キャリア率は 40 歳未満の群と比べ，40 歳以上の群では 9~14% と高い値を示している。この値は，40 歳以上の献血者集団における HCV キャリア率と比べて，やや高い値を示している。

透析導入後の年数別

一方，透析導入後の年数別にみた HCV キャリア率を図 1 b に示す。透析導入後 20 年以上経過した群では，HCV キャリア率は 40% 以上と

きわめて高い値を示した。しかし、透析導入後 20 年未満の群においても、HCV キャリア率は 10 % 前後の値を示しており、これまでに得られている肝炎ウイルス検診受診者群や献血者集団における年齢階級別にみた HCV キャリア率^{2),8),9)}と比較すると、高いことが明らかとなった。

透析導入後の年数別にみた HCV キャリア率と、逆算した透析導入時期（西暦）を列記し、対応する時期における輸血後肝炎発生率^{10),11)}を対比し表 2¹²⁾に示す。

それまでの売血制度が廃止され全面的な献血制度へと一本化された 1968～1970 年の時期には、輸血後肝炎の発症率はそれまでの 50.9 % から 16.2 % へと激減した^{10),11),13)}。その後、HBs 抗原検査の導入（1972 年）、400 ml および成分献血の導入（1986 年）、HBc 抗体検査の導入（1989 年 11 月）により、現在では輸血に伴う HBV の感染はごくまれにみられるにすぎなくなっている。

一方、1989 年 11 月より世界に先駆けて輸血用血液のスクリーニングに HCV 抗体検査（C100-3 抗体）が導入されたことによって、わが国の輸血後肝炎はさらに減少し、それまでの輸血後非 A 非 B 型肝炎のほとんどが C 型肝炎によるものであったことが判明した。1992 年 2 月からの第二世代の HCV 抗体検査の導入に加えて、1999 年 11 月からの核酸増幅検査（nucleic acid amplification test ; NAT）の開始により、現時点では輸血に伴う HCV の感染もほぼ駆逐されたといえる状況となっている^{11),14)}。なお、1990 年からは、腎性貧血を改善するための遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）が保険適用となっており、輸血をする頻度が大きく減少している。

以上の背景をもとに併せて考えると、透析導入後 20 年を超える患者集団では、輸血に伴う HCV 感染のリスクに長期間にわたってさらされ続けていたことが HCV キャリア率に反映していると理解することができる。しかし、輸血に伴う HCV 感染のリスクがほとんどゼロに近い状態となり、かつ rHuEPO の導入により、輸血を受ける機会も減少した 1990 年以降に透析を開始した患者集団においても、HCV キャリア率が 10 % 前後を示すことから、輸血以外の経路による HCV 感染がその後も起こり続けていたことを示唆されるものと推察できる。

2. 血液透析患者集団における HCV キャリアの新規発生率

日本、アメリカ、イギリス、スペイン、フランス、イタリア、ドイツの 7 カ国が参加する血液透析と患者の予後との関係を明らかにする共同研究（Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study ; DOPPS）の成績から、血液透析患者集団における HCV 感染の新規発生に関する成績をみると、HCV 抗体陽転率（1 年間）は、日本は 3.6 %（日本透析医学

HCV 抗体
検査導入

NAT

遺伝子組換
えヒトエリ
スロポエチ
ン

HCV 抗体
陽転率

会全国調査による)と、イタリア(3.9%)に次いで第2位の位置を占めるとされている⁷⁾。

協力医療施設における本調査においても、HCV感染の頻度を明らかにし、その対策を構築することを目的とした前向きコホート調査を行った。その結果、HCVキャリアの新規発生率は、0.33/100人年と低率であることが明らかとなった¹³⁾。しかし、この値は、献血者集団や職域集団を対象として得られたHCVキャリアの新規発生率^{3),4)}の値と比べると依然として高く、一般健常者集団内におけるHCV感染のリスクと比べ、透析医療施設における感染のリスクはやはり高いことが明らかとなっている。

透析医療施設における感染のリスク

3. 血液透析患者集団におけるHBVキャリア率

HCV感染状況調査と同様に、HBV感染の状況についての成績を示す¹⁴⁾。対象者の転入や転出に伴って各調査時点の調査対象者数、陽性率に多少の差はみられたが、計3回の調査の結果、HBVキャリア率(HBs抗原陽性率)は2.6%、HBs抗体陽性率は12.3%、HBc抗体陽性率は20.3%であった。この成績は、献血者集団における該当年齢(50~69歳)のHBVキャリア率⁹⁾1.3~1.5%と比べて若干高い値を示しているものの、それほど高くない状態にあるといえる。これは、HBVに感染した場合にはそのほとんどが一過性感染であるのに対して、HCVに感染した場合には、約70%がキャリア化するといわれるHBVとHCVの感染様式の違いがそのキャリア率に反映されたものと解釈される。しかしながら、今後、HBV genotype Aによる感染事例も視野に入れた対策も必要であると考えられる。

HBVキャリア率

HBV genotype Aによる感染事例

II. 血液透析医療施設における介入と効果評価

ここでの重要なポイント

- HCV感染防止対策の基本は、「透析環境の整備」「スタッフへの教育、訓練」であることが改めて明らかとなった。
- 年度途中に採用されたスタッフに対しては、必ずそのつど、HCV感染防止対策の教育、訓練を行うことが重要である。

協力医療施設における本調査終了後、HCV感染に関する検討会を実施し、透析環境の整備や改善、再確認を行った。また、ビデオやパンフレット¹⁵⁾を用いて、器具・機械の取り扱い、清潔域・不潔域の区分の認識と周知、手洗いや手袋着脱の手順と方法の認識と徹底などを含むスタッフへの教育、訓練(表3)を実施した。

「透析室環境、設備の見直しと改善」としては、透析室の区域化、患者グループごとの使用ベッドの固定、ベッド間隔の確保、手洗い場の改

表 3 血液透析医療施設における HCV 感染防止のための指針

<p>1. 設備、環境などの見直しと改善</p> <p>1) 透析室の区域化</p> <p>2) 患者グループごとの使用ベッドの固定</p> <p>3) ベッド間隔の確保</p> <p>4) 手洗い場の改善</p> <ul style="list-style-type: none"> ・手洗い場の増設 ・手動式カランから足踏み式、自動式カランへの変更 ・ペーパータオルの設置 <p>5) 廃棄物置き場の改善</p> <ul style="list-style-type: none"> ・廃棄物運搬の動線距離の短縮 ・清潔域と不潔域の区分の徹底 <p>6) 器具、機材の改善</p> <ul style="list-style-type: none"> ・透析回路をニードルレスタイプとする ・鉗子（コッヘル）、駆血帯の適正配備 <p>7) 消耗品のセット化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・透析開始時、終了時の消耗品のセット化 	<p>2. スタッフへの教育、訓練</p> <p>1) 清潔域、不潔域の区分の徹底</p> <ul style="list-style-type: none"> ・清潔物と不潔物との扱い方の習得 ・清潔域、不潔域での各種操作手順の習得 <p>2) 手洗いの意味とタイミングの習得</p> <p>3) 手袋着脱の意味とタイミングの習得</p> <p>4) 予防衣着脱の意味とタイミングの習得</p> <p>5) 環境、機械、器具、用具を介した汚染拡大の防止法の習得</p> <ul style="list-style-type: none"> ・床、テーブルなどの適宜清拭 ・透析終了後ごとのコンソールの清拭 ・記録用紙、ペンなどを介した汚染拡大の防止 <p>6) 写真集を用いた繰り返し講習の実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・無菌操作の実際を習得
---	---

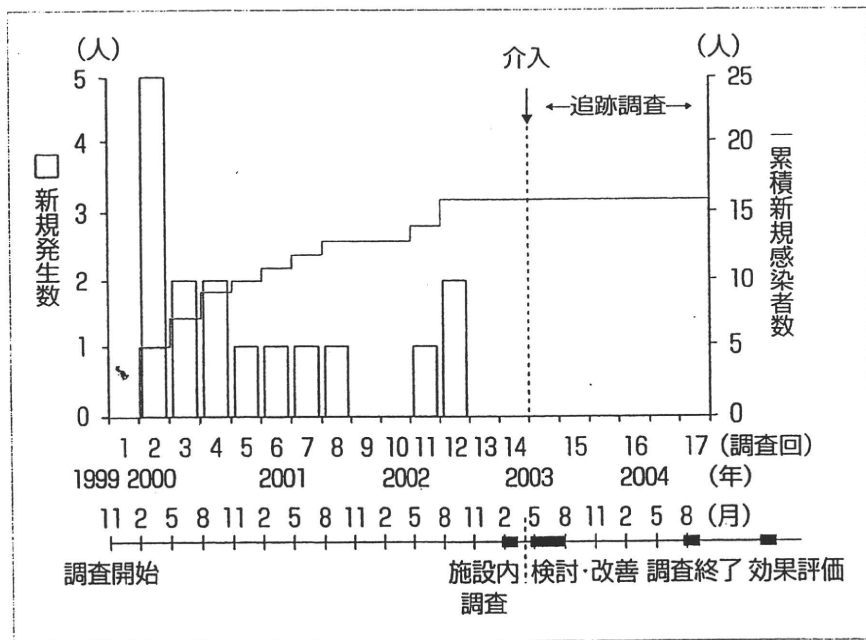


図 2 血液透析患者集団における HCV キャリアの新規発生数および感染防止のための改善とその効果評価 (1999.11～2004.8)

〔田中純子：平成 17 年度 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 分担研究報告書, 13-16¹⁷⁾ より引用〕

善、廃棄物置き場の改善、コッヘルや駆血帯などの適正な配備、透析開始時・終了時に使用する消耗品類のセット化など、各医療現場の実情に合わせた対応が対策の柱である。

また、「スタッフへの教育、訓練」は、手指、器具、機材、およびカルテや筆記用具などを介した汚染が広がらないようにするための教育や訓練を、短時間でわかりやすいビデオやパンフレットを用いて行うことが大切である¹⁵⁾。

その後、改善効果をみるための追跡調査を1年間にわたり3回行い、感染事例は1例もみられないこと^{16),17)}を確認した(新規感染率:0)ことにより、「透析環境の整備」「スタッフへの教育、訓練」が、HCV感染防止対策の基本であることが改めて明らかとなった(図2)。

なお、検討会への追跡調査後の報告から、通常の採用時に行う教育、訓練と同じように、年度途中に採用された看護師に対しても必ずそのつど、教育、訓練を行うことが重要であることも明らかとなっている。

おわりに

HCVまた、HBVの感染成立に必要なウイルス量については、チンパンジーを用いた感染実験^{18),19)}から、感染早期のウイルス量換算でいずれも絶対量10 copy相当と微量であることが明らかとなっており、これらの概数を念頭においた対策が必要となる。

感染防止対策としては、「血液による汚染が起こる可能性のあるすべての経路を遮断すること」が基本となる。まず、その一つは、「透析室環境、設備の見直しと改善」、次に、「スタッフへの教育、訓練の実施」である。

とくに、透析医療の現場では、感染防止対策が軌道に乗った後にも、新たなスタッフを透析現場の業務に参加させる前には、必ず感染予防のための教育、訓練を施すこと、さらに、すべての医療スタッフに対しても、定期的に繰り返して行うことが肝要である。

文 献

- 1) 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
- 2) 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* 2004 ; 47 : 32-40
- 3) 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 : 198-203
- 4) Tanaka, J., Mizui, M., Nagakami, H., et al. : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 2008 ; 51 : 31-41
- 5) Kobayashi, M., Ikeda, K., Arase, Y., et al. : Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. *J. Med. Virol.* 2008 ; 80 : 1880-1884
- 6) 柚木久雄 : 核酸増幅検査 (NAT) により見出された HBV DNA 陽性献血者の特性—795 例の献血者の血清を対象とした分子ウイルス学的解析. 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 平成 19 年度 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究班 分担研究報告書. 59-62
- 7) 秋葉 隆, 丸茂文昭, 山崎親雄, 他 : 欧州・米国・日本の血液透析患者における

- C型ウイルス肝炎感染の現況と解析—DOPPS研究より. 第44回日本腎臓学会総会プログラム, 2001, 75
- 8) 田中純子: 肝炎ウイルス検診受診者(2002.4-2007.3受診群)を対象とした解析. 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 平成19年度 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究班 分担研究報告書. 1-6
 - 9) 田中純子: 初回供血者集団(1995~2000年献血群, 2001~2006年献血群)を対象とした解析. 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 平成19年度 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究班 分担研究報告書. 7-9
 - 10) 片山 透, 上沼優子: 輸血後肝炎発症調査及び供血者S-GPT非A非B型肝炎との関係. 日赤輸血後肝炎に関する特定研究班 昭和62年度研究報告書, 1987, 39-44
 - 11) 日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班: 輸血後ウイルス肝炎の現状1993-1995. 研究報告書. 1993-1995, 7-14
 - 12) 田中純子: 血液透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染の実態. 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(肝炎分野) 平成15年度 C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究班 分担研究報告書. 58-67
 - 13) Kumagai, J., Komiya, Y., Tanaka, J., et al.: Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J. Med. Virol.* 2005; 76: 498-502
 - 14) 西口修平, 阿部弘一, 柚木久雄, 他: 輸血に伴う(HBV, HCV, HIV)感染発生の実態調査—モデル地区(岩手県, 大阪市, 松山市)を設定した受血者の全数調査. 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 平成18年度 B型および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 分担研究報告書. 1-5
 - 15) ウイルス肝炎研究財団 編: 透析施設における肝炎ウイルス感染防止のてびき. 2007, 文光堂, 東京
 - 16) 田中純子: 血液透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染防止のため介入とその効果の検証. 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(肝炎分野). 平成16年度 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 分担研究報告書. 35-42
 - 17) 田中純子: 透析医療施設におけるHBV, HCV感染の血清疫学的調査. 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 平成17年度 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 分担研究報告書. 13-16
 - 18) Katayama, K., Kumagai, J., Komiya, Y., et al.: Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission. *Intervirology* 2004; 47: 57-64
 - 19) Komiya, Y., Katayama, K., Yugi, H., et al.: Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion* 2008; 48: 286-294

Summary

Viral hepatitis infections in patients in hemodialysis medical facilities

Keiko Katayama* and Junko Tanaka*

It is clear that the risk of viral hepatitis infections in patients in hemodialysis facilities is higher than that in the general population. Blocking the routes of infection through blood born transmission is the most important factor in preventing the viral hepatitis infections in hemodialysis facilities. It is important we improve the environment of dialysis facilities and fully educate staff members, especially new staff members.

Key words: hepatitis C viral infection, hemodialysis medical facilities, the route of infection, education and training for staffs

*Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

《疫学》 肝癌発生の疫学

田中純子 片山恵子*

要 旨

- わが国の肝癌は、肝炎ウイルスの持続感染、とくに C 型肝炎ウイルス (HCV) の持続感染を母地として発生するものがその大部分を占めてきたことが明らかとなっている。
- したがって、肝炎ウイルスキャリアの対策を講じることは、ひいては肝癌の発生を抑制する対策であるといえる。
- 戦略的に肝炎・肝癌の発生を制御するためには、地域や年齢でその分布が異なるキャリア率およびキャリア数を疫学的視点で把握するとともに、潜在しているキャリアの対策、患者としてすでに通院・入院しているキャリアの対策、(感染を知ったが)受診しないでいるキャリアの対策、そして、ハイリスク集団および次世代のキャリアの新規発生予防対策、を地域ごとに講じることが、大切である。

はじめに◎

わが国の肝癌の成因については、そのほとんどが肝炎ウイルスの持続感染に起因すること、とくに C 型肝炎ウイルス (HCV) がその大半を占めることが、これまで 1990 年代はじめから今日にいたるまで蓄積されてきた臨床病理学的、血清疫学的成果などから明らかとなっている。また、肝癌の撲滅を目指して 2002 年から 5 年計画で実施に移された肝炎ウイルス検診は、病因論に基づいた肝炎、肝癌対策の一つとして位置づけることができる。

本稿では、肝癌死亡の推移およびその成因、肝炎ウイルスの感染状況などを示し、肝癌発生の疫

学的背景について述べてみたい。

わが国における肝癌死亡の年次推移とその成因◎

毎年、厚生労働省で集計・報告されている人口動態統計をもとに、わが国の肝癌による死亡の推移¹⁾を Fig. 1 に示す。ICD 分類 (国際疾病分類: International Classification of Diseases) の変更による誤差は多少みられるが、1975 年以降から現在にいたるまで、肝癌による死亡 (人口 10 万人対) は増加し続け、2002 年には 10 万人対 27.5 人とピークを示したのち、2007 年では同 26.6 人と、やや減少した値を示すにいたっている。男性における死亡数は、女性に比して約 2 倍に上るという特徴がみられる。男性では、2002 年をピークに減少傾向が認められる一方、女性では、依然として増加

* J. Tanaka (教授), K. Katayama: 広島大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・疾病制御学。