

- 死亡小票調査からみると、男性では50歳代以降、女性では60歳代以降から慢性肝疾患による死亡率が上昇しはじめる。
- 肝炎ウイルス検査推進とともに検査後の継続的な医療機関受診の推進が重要な課題となっている。

られる一方、後者は1990年代にピークを迎え減少傾向にあると考えられる。このように地域と時期により肝癌標準化死亡比の変遷がわかる。

2000年以後に得られた二つの大規模集団(「初回供血者」, 2002年度から5ヵ年計画で実施された「節目検診受診者」)の特性を考慮した上で算出した年齢階級別の肝炎ウイルスキャリア率を全国8地域に分けて図4に示す¹⁾。

日本赤十字血液センターの2001年から2006年の6年間の「初回供血者」3,748,422人の資料から、15～39歳までの5歳刻みの年齢階級別HBs抗原陽性率、HCV抗体陽性率およびHCVキャリア率を算出した。さらに厚生労働省から公表されている「肝炎ウイルス検診」の成績のうち、「節目検診受診者」の資料(HBV検診6,280,111人、HCV検診6,304,276人)から、40～70歳までの5歳刻みの年齢階級別HBs抗原陽性率、HCVキャリア率を算出した(年齢はいずれも、2005年時点の年齢換算)。

全国8地域別に全年齢平均でみたHBVキャリア率、HCVキャリア率の多寡はあるものの、全体として、HCVキャリア率は年齢が高い集団で高い値を示し、24歳以下の若年層ではいずれの地域も低い値を示す傾向が認められた。また、HBVキャリア率は団塊の世代と考えられる2005年時点の年齢換算で60歳前後の世代を中心に緩やかな一峰性を示すが、10歳代ではいずれの地域も0.1%以下の低い値を示している。

肝発癌の年齢については、原発性肝癌11,326例の診断時年齢を集計すると、男性では45歳を過ぎる年齢から、女性では男性より5～10年遅れた50～55歳過ぎから、患者数の急激な増加がみられている(肝癌白書1999)。広島県A市6年分の死亡小票調査(厚生指標1998)からは、慢性肝疾患(肝硬変、肝癌)による死亡率は男性では

50歳代以降から、女性では60歳代以降から高くなっていることが報告されている。一方、ウイルスの持続感染による肝発癌については、臨床診断の基準をそろえたHCVキャリア942例(抗ウイルス療法などの積極的治療が行われていなかった1990年代に通院)を対象とし、マルコフ過程モデルを用いて40歳を起点として推計した成績を図5に示す。治療介入のない場合、男性では55歳を過ぎるころから、女性では60歳を過ぎるころから肝発癌率が上昇しはじめ、70歳時点の累積肝発癌率は男性の約38%、女性の約20%に達する成績が得られたことから、肝炎ウイルス検査の推進と同時に、検査後の継続的な医療機関受診の必要性が強く示唆されている。

これまでに示した肝癌死亡率と年齢別肝炎ウイルスキャリア率、および肝癌好発年齢との関連を考えると、肝癌好発年齢にあたる世代のキャリア率、特にHCVキャリア率が高い値を示していることが、わが国の肝癌死亡が高い理由であること、また、地域ごとに肝癌死亡の経年推移が異なることを理解することができる。

一般集団におけるHCVの新規感染率、HBV母子感染防止事業実施前後の集団におけるHBs抗原陽性率、献血時のスクリーニングにより見出された

●HBV-DNA陽性者のHBVgenotypeの分布

新規感染の有無やその頻度を知るためには、ある集団(コホート)を長期間経年的に観察し、観察期間内の感染の有無を同一の測定法により確認する必要がある。HCVの新規感染率調査による1988～2000年代に得られた成績を表1に示す。供血者集団、職域の定期健康診断受診者集団などでは、信頼区間を加味しても10万人あたり5以下を示しており、現在のわが国における一般集団での新規のHCV感染はほとんどないことが示さ

● HCV キャリア率は、いずれの地域も、40歳以上の年齢が高い集団で高い値を示している。

● HBV キャリア率は、いずれの地域も、団塊の世代で緩やかな一峰性を示すが10歳代では0.1%以下の低い値を示している。

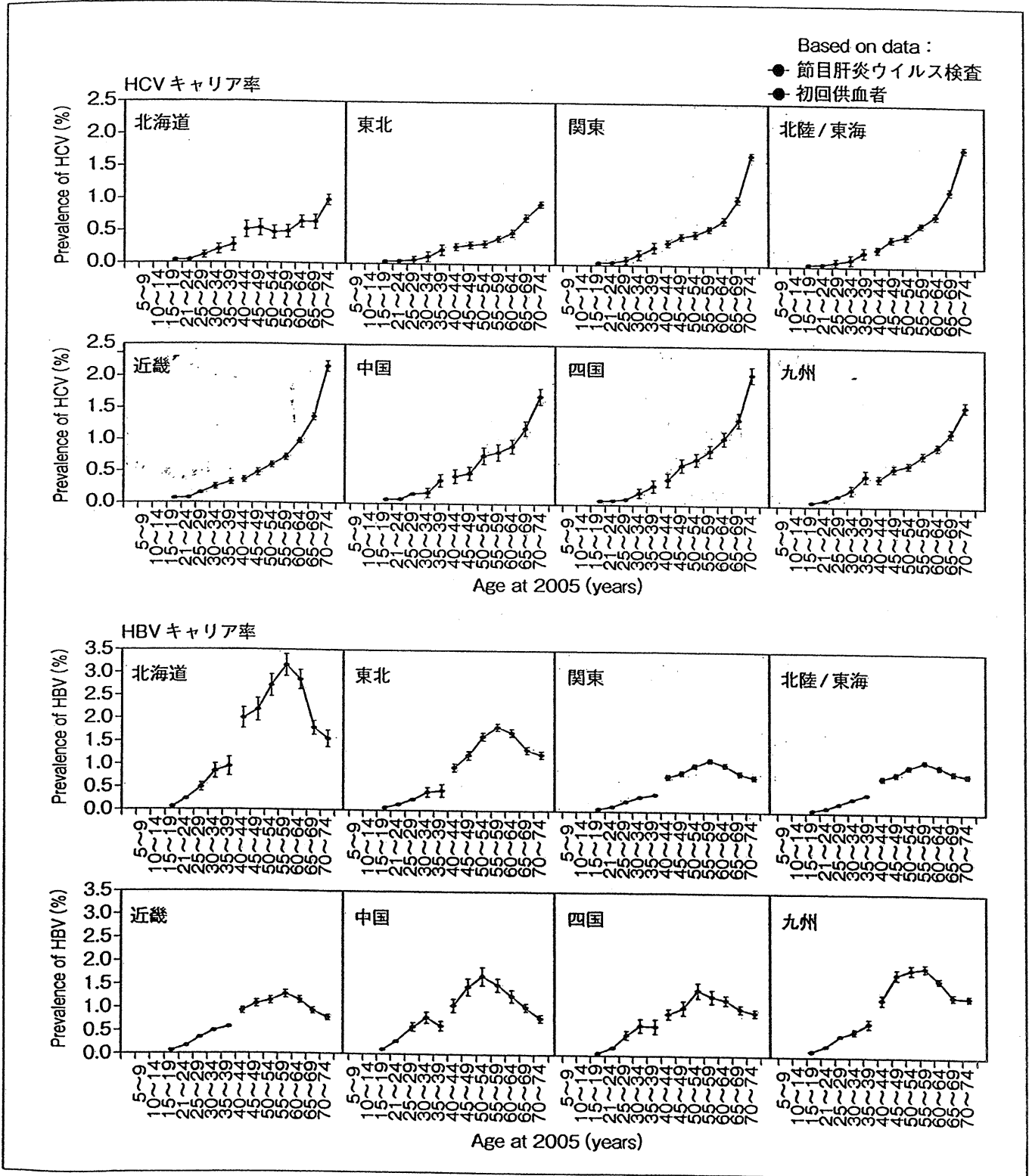


図4 地域別年齢階級別みたHCV・HBVキャリア率

- HCV キャリアの自然史を数理モデルを用いて推計すると、治療介入のない場合は、男性 55 歳、女性 60 歳以降に肝発癌率が上昇する。70 歳時点の累積肝発癌率は、男性では約 38%、女性では約 20% である。
- わが国における一般集団での HCV 感染はほとんどない。
- ハイリスク集団では、HBV、HCV の感染予防対策を行うことが必要である。

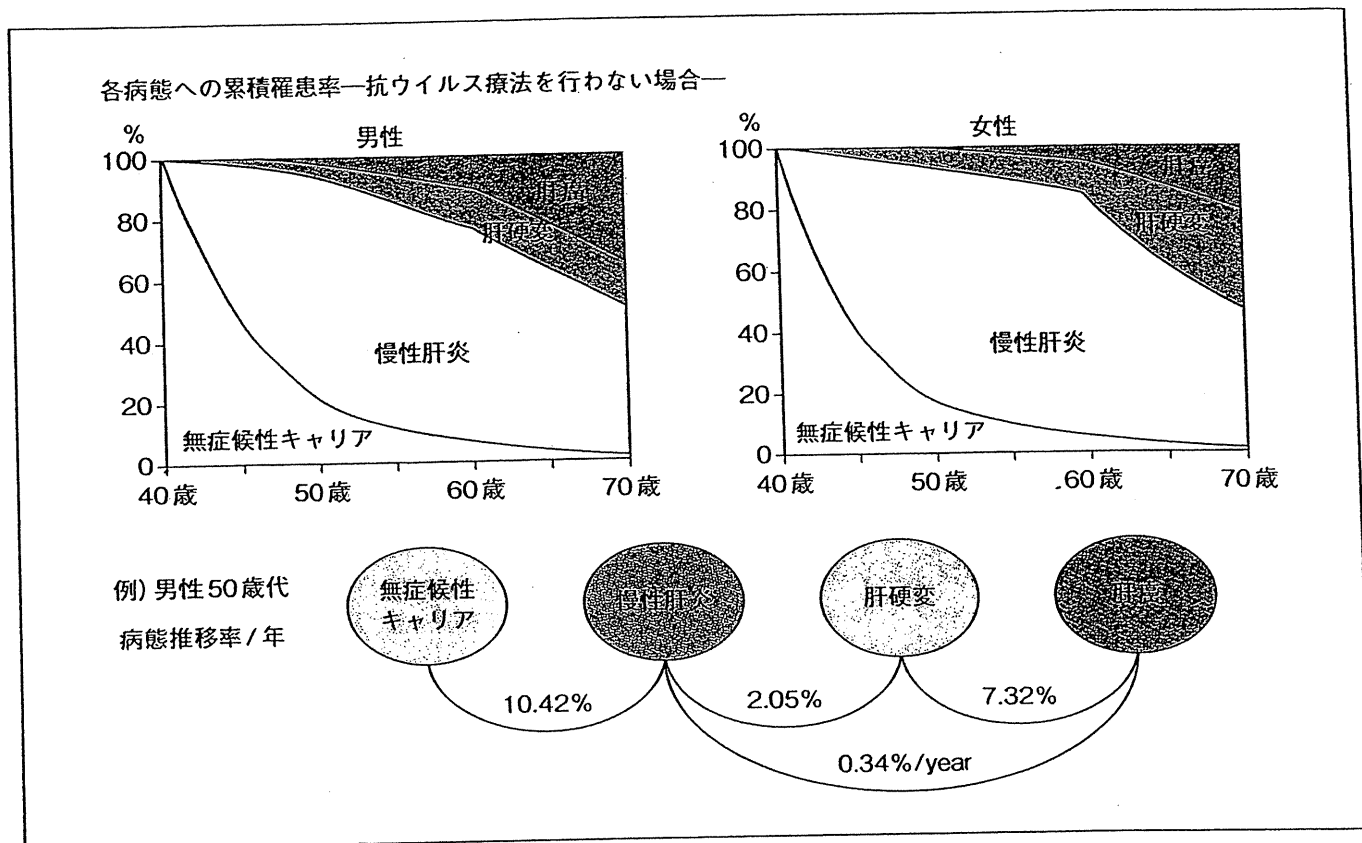


図 5 HCV キャリアの自然史 (natural course) 生涯肝発癌率
(J Med Virol 70 : 378-386, 2003 より引用)

れている。しかし、観血的処置を繰り返し行う血液透析患者集団における同様の調査成績から換算した場合、HCV 感染のリスクは一般集団と比較して 100 倍程度高くなることが明らかとなっている。血液を介する感染が起こる可能性がある各種ハイリスク集団では、引き続き感染予防対策を行うことが必要といえる。

また、1986 年から全国で実施された HBV 母子感染防止対策事業の効果について、実施前後に出生したそれぞれの集団における HBs 抗原陽性率を比較した岩手県の成績を紹介する。事業実施前 1978～1980 年に出生した集団 10,437 例の HBs 抗原陽性率は 0.75% に対して、1986～1994 年に出生した集団 56,212 例では 0.04% と約 1/20 に

激減し母子感染防止対策が効果的に運用されたことが示された²⁾。この成績は、前項大規模集団の成績で示したごとく、全国いずれの地域も若年齢集団における HBV キャリア率が低いことと一致しており、母子感染由来の HBV 持続感染に起因する肝臓は数十年後には激減するものと考えられる。

一方、近年のわが国の HBV の新規感染について、日本赤十字血液センターの供血者血液を対象としたスクリーニング時の NAT (nucleic acid amplification test) により見出された新規 HBV 感染と考えられる HBV-DNA 陽性献血者の HBV genotype の検討³⁾を紹介する。1999 年 7 月から 2007 年 12 月の 8 年間余に見出された 795 例の性・年齢別分布をみると、わが国で多い HBV geno-

- HBV 母子感染防止対策事業開始以降に出生した集団の HBV キャリア率は 0.04% 以下と低い。
- HBV 新規感染者の genotype の分布は genotype C が約 67%, 欧米型の genotype A では 14% であり, genotype A の割合が近年増えている。
- 2005 年時点で感染を知らないまま潜在しているキャリアの推計値は, HBV キャリア数は約 90 万人, HCV キャリア数は約 81 万人となり, 2000 年時点に行った推計値より減少した。
- 肝炎ウイルス検査の推進や治療普及が, 感染を知らないまま潜在している無症候性キャリア数の推計数の減少と肝癌死亡リスクの減少効果をもたらしている。

表 1 各種集団における HCV 感染の新規発生率(1988~2004)

| | 対象者 | 新規感染 | 検査人数 | incidence, 95% CI |
|-------------------|-----------|------|---------|---------------------|
| 献血者(広島) | 1992~1995 | 3 | 168,726 | 1.8/10 万人年 0.4~5.2 |
| | 1994~2004 | 16 | 861,842 | 1.9/10 万人年 1.1~3.0 |
| 定期健診受診者(広島) | 1992~1995 | 3 | 5,786 | 0/10 万人年 0~0.6 |
| 高齢者、老人福祉施設入所者(福岡) | 1988~1992 | 0 | 2,712 | 0/10 万人年 0~1.3 |
| 血中の抗体(広島) | 1999~2003 | 16 | 4,893 | 3.3/1000 人年 1.7~4.9 |

(* Intervirology 6 : 198-203, 1996. ** Intervirology 51 : 33-41, 2008. *** J Med Virol 76 : 498-502, 2005 より引用)

typeC が依然として 67% と 2/3 以上を占めたが、いままで頻度が低いといわれてきた欧米型といわれる HBV genotypeA が 14% を占め、特に、20~30 歳代の男性でその占める割合が多いことが特徴的であった。異なる HBV genotype の感染により疾患の自然経過が異なるかどうかの検討も含め、幼児期における HBV 感染予防に重きをおいた感染予防対策を拡大検討する必要性が示唆されている。

おわりに●

わが国では、1989 年に HCV がクローニングされて以後、HCV 検査が可能となり、HBV 検査とともに、特に 1990 年代後半から 2000 年にかけて、献血、住民検診、医療機関などを中心に、急速に検査の機会が拡大してきた。

感染を知らないまま社会に潜在しているキャリアの推計数(2005 年時点)¹⁾は、HBV キャリア数は約 90 万人、HCV キャリア数は約 81 万人と、2000 年時点と比較して減少したことから、これまで行ってきた肝炎ウイルス検査の推進や治療の普及をはじめとする施策は潜在するキャリア数の減少や肝癌死亡リスクの減少という効果をもたらしたと推定できる。

ウイルス肝炎の疫学的視点から捉えて示した成績をもとに考えると、今後はグローバル化を見据えた④ 肝炎ウイルスの新規感染の動向調査・従来の感染防止対策を推進・継続しつつ、① 感染を知らないまま潜在しているキャリアに対するさらなる対策、② 患者としてすでに通院・入院しているキャリアに対する情報提供を含めた丁寧な対策、③ 受診しないまま潜在しているキャリアに対する新しい対策を、それぞれの課題を掲げて具体的に推進することが重要であるといえる。

文 献

- 1) Tanaka, J. et al. : Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. Intervirology DOI : 10.1159/000324525, 2011 (in press)
- 2) Koyama, T. et al. : Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. Congenital and other related infectious diseases of the newborn. p.141-151, 2007
- 3) Yoshikawa, A. et al. : Japanese Red Cross HBV Genotype Research Group : Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. Transfusion 49 (7) : 1314-1320, 2009

C型肝炎ウイルス (HCV) による感染

田中 純子 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学

小山 富子 岩手県予防医学協会 医療技術部

相崎 英樹 国立感染症研究所 ウイルス二部

1. はじめに

ウイルス性肝炎の病因ウイルスの1つであるC型肝炎ウイルス (HCV) は、1989年に米国のHoughtonらによりHCV遺伝子の一部がクローニング¹⁾された比較的新しいウイルスである。1990年代は、急速に世界中でその測定系の開発と普及が推進されたことにより、さまざまな集団における肝炎ウイルス検査や調査等が広く行われ、徐々にC型肝炎ウイルス感染の状況が明らかになってきた。1992年以前、すなわち、C型肝炎ウイルス関連抗体検査(HCV抗体検査)が輸血用血液のスクリーニングとして普及・導入され始める以前には、世界中の輸血後肝炎の主な原因はC型肝炎ウイルスであったことをWHO(World Health Organization)は報告²⁾している。また、HCVキャリア率は平均で3.0%、世界中のHCVキャリア数は1.3億人から1.7億人であると推計している。

本稿では、わが国におけるC型肝炎ウイルスによる感染状況(prevalence)を示すとともに、新規感染率(incidence)を垂直感染(母子感染)および水平感染に分けて成績を示す。

2. C型肝炎ウイルス (HCV) について

ウイルス性肝炎は、経口感染による伝染性肝

炎と血液を介して感染する血清肝炎に大きく二分できる。経口感染による伝染性肝炎の病因ウイルスには、A型肝炎ウイルス(HAV:ピコルナウイルス科ヘパトウイルス属RNAウイルス)とE型肝炎ウイルス(HEV:ヘペウイルス科ヘペウイルス属RNAウイルス)があり、感染したヒトの糞便中に検出され、これに汚染された飲料水・食物を摂取することによって感染する。一方、血清肝炎の病因ウイルスには、B型肝炎ウイルス(HBV:ヘパドナウイルス科オルソヘパドナウイルス属DNAウイルス)、C型肝炎ウイルス(HCV:フラビウイルス科ヘパシウイルス属RNAウイルス)、D型肝炎ウイルス(HDV:サテライトウイルス科)があり、感染したヒトの血液中や微量な血液が混じった体液に検出されるが、これらの血液や体液がヒトの血液に入ることによって感染が起こる。D型肝炎ウイルス(HDV)はHBVをヘルパーウイルスとして増殖する特殊なウイルス(不完全ウイルス defective virus)でありHDV単独での感染はなく、日本では稀である。

C型肝炎ウイルス(HCV)は、直径55~57nmの球形をしたRNA型ウイルスである。ウイルス粒子は二重構造をしており、ウイルスの遺伝子(RNA)とこれを包んでいるヌcleoカプシド(コア粒子)、そして、これを被う

Prevalence of hepatitis C virus infection and incidence of vertical and horizontal hepatitis C virus infection in Japan

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

Tomiko KOYAMA, Division of Medical Technology, Iwateken Yobouigakukyoukai Inc. (Iwate Association of Preventive Medicine)

Hideki AIZAKI, Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases (NIID)

別刷請求先: 田中純子 〒734-8551 広島市南区霞1-2-3 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

Tel: 082-257-5161 Fax: 082-257-5164 E-mail: jun-tanaka@hiroshima-u.ac.jp

外殻（エンベロープ）から成り立っている。

C型肝炎ウイルスの抗体、すなわちHCV抗体とは、HCVのコア粒子に対する抗体（HCVコア抗体）、エンベロープに対する抗体（E2/NS-1抗体）、HCVが細胞の中で増殖する過程で必要とされるタンパク（非構造タンパク）に対する抗体（NS抗体：C100-3抗体、C-33c抗体、NS5抗体など）のすべてを含む総称となっている。

HCV抗体陽性者には、HCVに持続感染している例とウイルスがすでに排除された感染既往例とが混在している。1992年から献血時のスクリーニング検査に用いられていたHCV抗体測定系（凝集法、HCV PHA法、又はHCV PA法）では、この方法により陽性と判定された場合、その約70%がHCV RNA陽性（C型肝炎ウイルス持続感染者：HCVキャリア）であることが過去に行った基礎的調査により明らかになっている（なお、2008年5月末より日赤血液センターではHCV抗体測定はCLEA法により行われている）。

3. 肝癌による死亡の推移とその成因

人口動態統計³⁾資料から得た肝癌による死亡の推移を図1に、またそのうちC型肝炎ウイルス（HCV）の持続感染に起因する死亡の割合について、人口動態統計資料と日本肝癌研究

会による調査成績⁴⁾を元に試算したものを図2に示す。

まず、悪性新生物「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物、人口動態統計、2009年)による死亡は、肺癌、胃癌に次いで、第3位と上位を維持し、死亡実数は32,725人(26.0/人口10万人対)と前年2008年(33,665人、26.7/人口10万人対)と比べやや死亡数は微減したが依然として3万人を超えている(図1)。

肝癌による死亡は、1950年代初めから1970年代半ばまでは人口10万人あたり10人前後(死亡実数は1万人以下)であったが、増加を始め2002年にピーク(人口10万人対27.5)を示した後、漸く横ばいとなっている。男性は、女性の肝癌による死亡の約2倍を示す高値(男性35.3、女性17.2/人口10万人対)であり、2002年以後には若干の減少傾向が認められるが、女性では現在に至るまで微増を続けている。

図2は、人口10万人あたりの肝細胞癌による死亡の推移とその病因別にみた内訳を試算したものである。

1975年以後、肝細胞癌による死亡数は増加しているが、HBVの持続感染に起因すると考えられる死亡の割合は人口10万人対5前後の一定値を示し増減がないまま推移している。すなわち、1970年代から2000年にかけて肝細胞癌による死亡の増加は非A非B型によるものであ

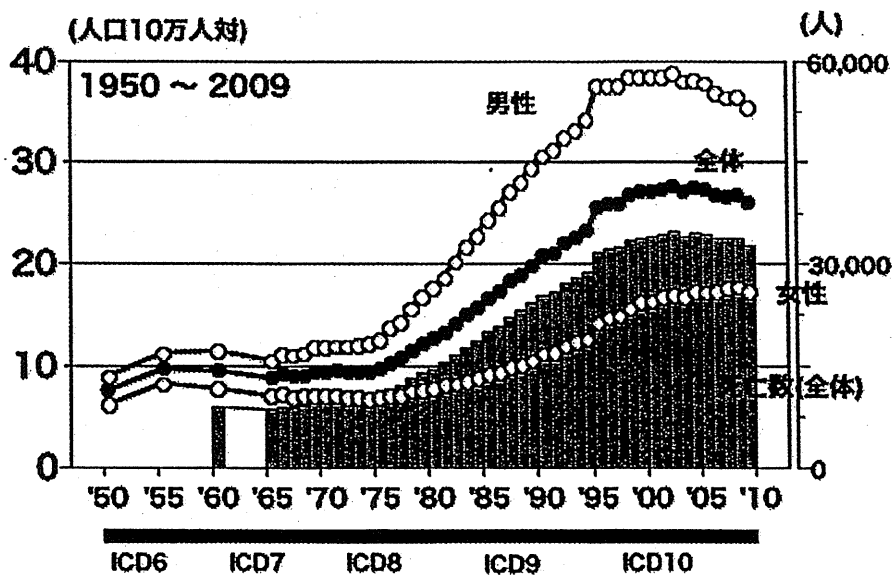


図1 わが国における肝がんによる死亡の推移

下記の資料より試算：2011.5
 厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計
 日本肝癌研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告

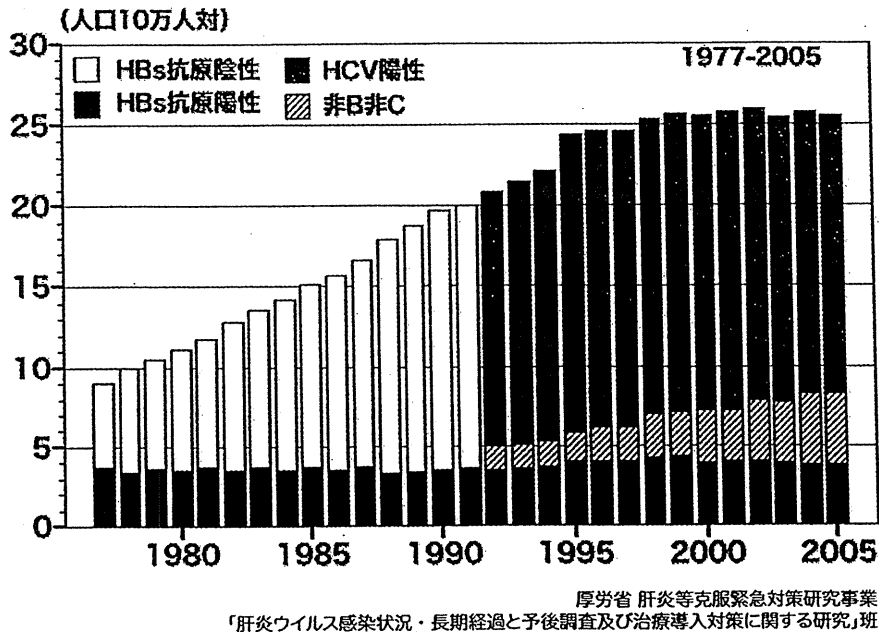


図2 病因別にみた肝がんによる死亡数の経年的推移

たことがわかる。1992年以降、HCV感染の診断が可能となると図2のようにそのうちの約90%がHCVの持続感染に起因するものであったことが見て取れる。一方、2000年以降、非B非C型に由来する肝細胞癌による死亡割合が増加傾向にあることが明らかとなり、その原因や動向についてNASH(Non-alcoholic steatohepatitis)との関連性が示唆されている。しかし、わが国の肝細胞癌による死亡の約7割はHCVの持続感染に起因するものであり、肝癌対策を構築する上でも、HCV持続感染者(HCVキャリア)の規模の把握やHCV感染予防対策が重要と考えられる。

4. HCVキャリア率の把握 (Prevalence)

4-1. 一般集団におけるHCVキャリア率

HCV持続感染者(HCVキャリア)の規模の把握を試みるために、2000年以後に得られた大規模集団、すなわち初回供血者集団と節目検診受診者集団から一般集団における年齢階級別にみたHCVキャリア率(prevalence)を算出し示す。

日本赤十字血液センターの献血時のスクリーニング検査は、輸血用血液の安全性確保のために行われるものであり、全国一律の基準、同一の試薬を用いて精度を維持し判定されている。また、2002年から5ヶ年計画で実施に移された節目・節目外検診は、老人保健法の住民検診に組み込まれた形で、公的補助により肝炎ウイルス検査(C型肝炎ウイルス検査、B型肝炎ウイルス検査)が行われたものであり、全国統一の検査手順に従って判定されたものである。

いずれも、自身が肝炎ウイルスに感染していることがわかっている場合は、献血や検診の対象者にはならないと考えられることから、この2つの集団から得られたHCVキャリア率は、感染を知らずにいる感染者の割合を示している。

また、初回供血者集団はその約85%が40歳未満の年齢であり、また、節目検診受診対象者は40歳以上の年齢層であることから、40歳未満の年齢層におけるHCVキャリア率については初回供血者集団の資料を、40歳以上の年齢層におけるHCVキャリア率は節目検診受診者集団の資料を用いた。

すなわち、2001年から2006年の全供血者のうち「初回供血者」3,748,422人の資料を抽出し、20~39歳（2005年時点の年齢換算）のHCV抗体陽性率に70%を乗じた値をHCVキャリア率とした。また、厚生労働省「肝炎ウイルス検診」の「節目検診受診者」6,204,968人の成績を用いて40~74歳のHCVキャリア率を算出した(図3)⁵⁾。

全国8地域別、5歳刻みの年齢階級別HCVキャリア率を図3に示す。HCVキャリア率は、

8地域ともに高年齢層において高い値を示し、20歳代以下の若年層では0.2%以下の極めて低い値を示す傾向が認められている。また、肝発がん年齢と考えられる60歳以上の高年齢集団のHCVキャリア率は、関東以西の地域、すなわち北陸東海(1.9%)、近畿(2.1%)、中国(1.7%)、四国(2.0%)の地域では、北海道(1.1%)や東北地域(0.9%)と比較して高い値を示していることがわかる。

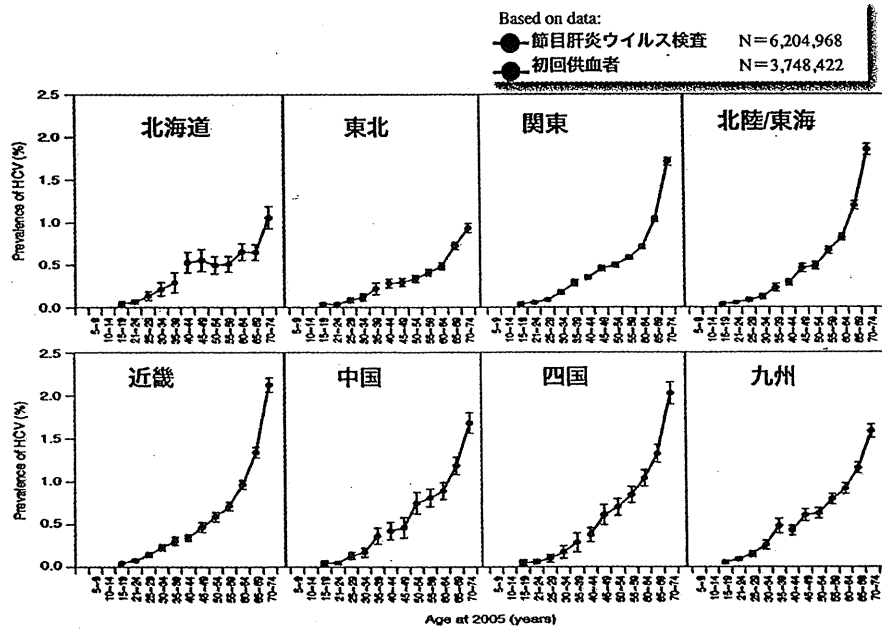


図3 地域別年齢階級別に見たHCVキャリア率

表1 出生年別に見た小学生でのHCV感染率

岩手県予防医学協会

| 出生年 | 対象数 | HCV抗体陽性数(%) | 小計 |
|------|--------|-------------|------------------------------|
| 1978 | 2,429 | 4 (0.16) | HCV抗体陽性数 24/26,996(0.09) |
| 1979 | 4,180 | 4 (0.10) | |
| 1980 | 3,538 | 6 (0.17) | |
| 1981 | 2,512 | 3 (0.12) | |
| 1982 | 1,591 | 1 (0.06) | |
| 1983 | 1,088 | 0 (0.00) | |
| 1984 | 5,991 | 4 (0.07) | |
| 1985 | 5,667 | 2 (0.04) | HCV RNA陽性数 Not Done |
| 1986 | 6,775 | 2 (0.03) | |
| 1987 | 6,505 | 6 (0.09) | |
| 1988 | 6,310 | 10 (0.16) | |
| 1989 | 6,436 | 5 (0.08) | |
| 1990 | 6,023 | 3 (0.06) | HCV RNA陽性数 7/32,049(0.02) |
| 合計 | 59,045 | 50 (0.08) | |

4-2. 児童における HCV キャリア率

岩手県予防医学協会がとりまとめた小学校入学時の調査成績を表1に示す。HCV 抗体陽性率は、いずれの出生年においても0.1%あるいは0.1%以下の極めて低い値を示していることがわかる。ただし、節目検診の成績からみた HCV キャリア率を都道府県別にみると、岩手県は全国でも低率の県にあたることから、岩手県の調査成績がそのまま全国の児にあてはまるとはいえない。しかし、20歳以下の年齢層における HCV キャリア率は前項で示したように全国いずれの地域においても低いことから、他の地域における児童の HCV キャリア率も同様に低い値であることが推察される。

なお、HBV 母子感染防止事業は1986年以後に出生したすべての児を対象に全国規模で実施されているが、HCV 抗体陽性率/HCV キャリア率に関しては1986年を境にした前後の2つの期間に出生した児の集団間の差は認められていない。

5. HCV 感染のリスク (Incidence)

感染の広がりを示す prevalence については、地域別あるいは年齢別の HCV キャリア率ある

いは HCV 抗体陽性率からその概要を示した。

次に、感染のリスクを示す incidence について、これまでの疫学的調査結果をもとに、水平感染と母子感染の項を分けて示す。

5-1. 水平感染について

水平感染による HCV 新規発生について前向き調査を行った成績を表2に示す。

供血者集団を対象とした調査では、広島県赤十字血液センターにおける1994年6月から2004年4月までの供血者418,269人(総献血本数1,409,465本)を対象として前向きに観察し⁶⁾、新たな感染の有無について解析を行ったところ、期間内に複数回献血をした218,797人(861,842人年)のうち新たな HCV 感染が確認されたのは16例であり、人年法による解析で HCV 新規発生率は10万人年あたり1.86人(95% CI: 1.06~3.01人/10万人年)と示された。この成績は、同様の調査を1992年から3年間の観察期間で行った結果(1.8/10万人年, 95% CI: 0.4~5.2人/10万人年)とほぼ同じ値であった⁷⁾。一方、女性の HCV 新規発生率は2.77人/10万人年(95% CI: 1.38~4.95人/10万人年)と、統計学的な有意差は認められなかったが、男性(1.08人/10万人年(0.35~2.51人/10万人年))

表2 HCV 感染の新規発生率 1988~2004

| 対象者 | 新規感染 | 観察人年 | 新規感染率 95% CI Incidence Rate |
|--------------------|-------------|-----------|-----------------------------------|
| ●供血者【広島】 | | | |
| 1992~1995 | 3 | 168,479 | 1.8/10万人年 0.4~5.2 |
| 1994~2004 | 16 | 861,842 | 1.9/10万人年 1.1~3.0 |
| ●供血者【大阪】 | | | |
| 1992~1997 | 59 ※抗体陽転 | 1,095,668 | 5.4/10万人年 4.1~7.0 |
| ●定期健康診断受診者【広島】 | | | |
| 1992~1995 | 0 | 5,786 | 0/10万人年 0~0.6 |
| ●障害者・老人福祉施設入所者【静岡】 | | | |
| 1988~1992 | 0 | 2,712 | 0/10万人年 0~1.3 |
| ●血液透析施設【広島】 | | | |
| 1999~2003 | 16 | 4,893 | 3.3/1000人年 1.7~4.9 |

と比較して高い値を示していた。年代別の検討では、女性の20歳代(3.21人：0.87~8.22人/10万人年)、50歳代(6.02人：1.64~15.42人/10万人年)の新規感染率が他の世代と比較してやや高い傾向があったが、その理由については不明である。また、大阪の供血者集団を対象とした1990年代前半の調査では、HCV抗体陽転率⁸⁾は5.4人/10万人年(4.1~7.0人/10万人年)であり、抗体陽性の70%をHCVキャリアと換算しても、広島と同集団と比較するとやや高く、地域により新規感染率の多寡に相違がある可能性が示唆される。

一方、1990年代の同時期に行われた定期健康診断受診集団や障害者・老人福祉施設入所者集団を対象とした血清疫学的調査からは、新規感染者は見いだされていない。

次に、観血的処置を頻回に受ける血液透析患者を対象とした多施設前向き調査を行った成績⁹⁾では、3ヶ月以上の観察が可能であった2,114人のうちHCVキャリアの新規発生数は16例あ

り、これを人年法により推計すると、HCV新規感染率は1,000人年あたり3.3人(95% CI：1.7~4.9人/1,000人年)となった。

上記に示した成績は、現在のわが国の一般集団においてはHCV感染の新規発生はごく稀であることを示している一方、血液を介した感染の可能性のある集団等における新規発生率は、供血者集団と比較して10²倍程度高い値を示すことから、引き続きHCV感染防止対策は重要であることが示唆されている。

5-2. 垂直感染，母子感染について

わが国におけるHCVの母子感染が白木¹⁰⁾によって初めて報告された時点では、HCVの母子感染予防対策が公衆衛生上、社会において必要であるかが検討課題であった。

当時、広島と愛媛における34の病・医院の産科・小児科の協力により、健康な妊婦16,714人を対象に行ったHCV母子感染に関する前向き調査¹¹⁾の成績を示す(図4)。1990~1993年の観察期間に、追跡可能かつ協力が得られた84人

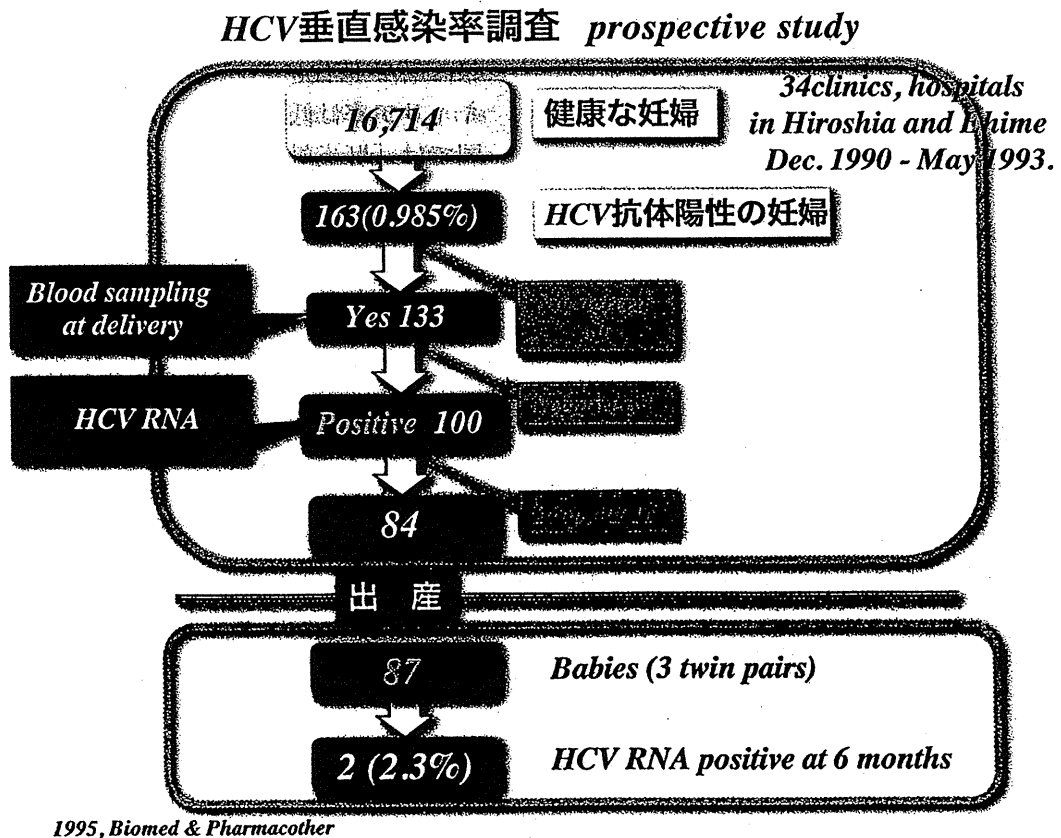


図4 HCV垂直感染率調査

のHCVキャリア妊婦から生まれた87児のうち、6ヶ月時点で感染が確認されたのは2例(2.3%)であった。2例の母親の出産時のHCV RNA量は 1.0×10^7 Eq/ml(bDNA), 2.3×10^7 Eq/ml(bDNA)と高く、genotypeは母子共にそれぞれ2a, 1bであり、児は24ヶ月、12ヶ月時点でHCV RNAが検出され感染が確認されている。

一方、HCV母子感染率の頻度に関する他の調査成績から報告された値は、調査地域や対象妊婦の背景因子の相異などにより2~10%と幅が大きい^{12,13)}。また、感染が確認された児の同胞すべてが感染成立したとはいえず、分娩方法や児の免疫能、出産時の母体のHCV RNA量などが関与していることが示唆されている。諸外国における調査報告からは、母親がHIV-HCV重複感染の場合のHCV母子感染率は高いことが明らかとなっているが、HCV単独感染の場合の母子感染率は低いことから、わが国では公的補助によるHCVの母子感染予防措置は行われていない。

6. 感染症法によるC型急性肝炎の発生状況について(相崎)

わが国では1999年4月に施行された感染症法により、急性のウイルス性肝炎を診断した医師は全例保健所へ届け出ることが必要になった。C型急性肝炎は、5類感染症に分類されており、届け出に基づいた集計解析は国立感染症研究所において行われている。

1999年4月から2009年12月までに届け出されたC型急性肝炎723例について¹⁴⁾まとめたものを紹介する。1999年以来、急性C型肝炎と診断され報告された年別の患者数は、1999年136症例、2000年119症例、2001年65症例と2001年までは減少傾向が認められたが、それ以降2009年まで年間約30~70症例ではほぼ横ばいに転じており、男女別に相異は認められていない。年齢階級別にみた報告数の分布では、30代前半及び50代後半の2つのピークが認められるが、14歳以下の小児または90歳以上の高齢者の報告は極めて少ない。男女別にみると、30代前半及び50代後半にみられる報告数のピークは女性で認められており、背景に感染の要因が潜在しているこ

とが推察される。都道府県別にみると、大都市部である大阪(125例)、東京都(55例)等の報告数が多い一方、報告数がゼロの都道府県もありC型急性肝炎発生率には地域差が認められるが、報告義務の履行状況が地域ごとに異なる可能性もあり、発生数(率)の評価には注意が必要である。

2006年4月以降に報告されたC型急性肝炎167例について、感染の「原因不明」が全体の62%を占め、HCV感染原因は特定しにくいことが示されている。そのほかの感染原因として報告されたのは、針等刺入(22%)、性的接触(11%)であった。また、報告総数は少ないが全体の22%を占める「針等刺入」の内訳では、針刺事故など医療行為に伴う感染以外に、ピアス、刺青、カミソリの共用、覚醒剤など、と報告されている。

医師の届け出義務の周知を広く徹底すると共に、得られる情報を適切に予防対策や啓蒙活動に取り入れることが求められている。

7. おわりに

わが国の社会生活全般における水平感染の発生要因が急速に消滅し、新規感染が低下した結果、若い世代におけるHCV抗体陽性率/HCVキャリア率は低い値を示すに至っている。わが国では「肝炎対策基本法」(2009年12月)を基盤として、すでに感染しているキャリアへの対策、具体的には、肝炎ウイルス検査の推進、肝疾患診療ネットワークの構築、新規治療法の開発等が積極的に進められている。

さまざまな機会で肝炎ウイルス検査が行われることにより感染を知る機会が増えたことで、感染を知らないままのHCVキャリア数は2005年時点、約81万人と推計し¹⁵⁾、2000年時の推計値と比較して減少したと示した。一方で、感染していることを知ったがさまざまな理由から医療機関への受診をしないままのHCVキャリアや医療機関への継続受診に至っていないHCVキャリアが増加していることが問題点として指摘されている¹⁶⁾。

世界的にみても肝炎対策先進国であるわが国は、これまでの感染防止策を継続しつつ、肝炎がん対策の新たな局面を迎えていると考えら

れる。

参考文献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M : Isolation of a cDNA clone derived from a blood -borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244 : 359-362, 1989
- 2) World Health Organization. Hepatitis C. (Fact sheet N164. Updated June 2011 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>))
- 3) 厚生労働省大臣官房統計情報部 : 平成21年人口動態統計 上巻, 2009
- 4) 日本肝癌研究会 : 第5回~第18回全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会事務局, 1982-2009
- 5) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H : Total Numbers of Undiagnosed Carriers of Hepatitis C and B Viruses in Japan Estimated by Age- and Area-specific Prevalence on the National Scale. *Intervirology* 54 : 185-195, 2011
- 6) Tanaka J, Mizui M, Nagakami H, Katayama K, Tabuchi A, Komiya Y, Miyakawa Y, Yoshizawa H : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 51 : 33-41, 2008
- 7) Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, Katayama K, Hiraoka M, Ohishi K, Nagakami H, Mishiro S, Yoshizawa H : Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 6 : 198-203, 1996
- 8) Tanaka H, Tsukuma H, Hori Y, Nakade T, Yamano H, Kinoshita N, Oshima A, Shibata H : The risk of hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. *J Epidemiol* 8 : 292-296, 1998
- 9) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J, Katayama K, Tatsukawa Y, Yorioka N, Miyakawa Y, Yoshizawa H : 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* 76 : 498-502, 2005
- 10) Nagata I, Shiraki K, Tanimoto K, Harada Y, Tanaka Y, Okada T : Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 120 : 432-434, 1992
- 11) Moriya T, Sasaki F, Mizui M, Ohno N, Mohri H, Mishiro S, Yoshizawa H : Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants : its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother* 49 : 59-64, 1995
- 12) Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T, Matsuda R, Tazawa Y, Shiraki K, Hino S : Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus : high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4a antibody. *J Infect Dis* 182 : 1511-1514, 2000
- 13) 白木和夫 : HCV 母子感染に関する研究. 厚生省非 A 非 B 型肝炎研究班, 平成7年度報告書 : 33-36, 1995
- 14) 相崎英樹 : 1999年から2009年における日本のC型急性肝炎の発生状況. 厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」(研究代表者 田中純子) 平成22年度 研究報告書 : 28-31, 2011
- 15) Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total Numbers of Undiagnosed Carriers of Hepatitis C and B Viruses in Japan Estimated by Age- and Area-specific Prevalence on the National Scale. *Intervirology* 54 : 185-195, 2011
- 16) 田中純子 : 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究. 厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」平成22年度 総括報告書 : 1-27, 2011

特集

肝癌診療の最前線

— 知っておきたい診断・治療の新情報 —

Special Article

肝癌診療ガイドライン

長谷川 潔 国土典宏

わが国における sorafenib の成績と使い方

春日章良 古瀬純司

座 談 会

肝癌撲滅のための新戦略

金井文彦 椎名秀一朗 長谷川 潔 山下竜也

■臨床ノート:症例から学ぶピットフォール

大動脈解離疑いで紹介された後腹膜線維症の1例

大関敦子

■比較で学ぶ病理診断 ミニマル・エッセンシャル

第10回 大腸の鋸歯状上皮性病変

伴 慎一

■目でみる症例

無気肺

川上真樹

■診断力をみがく イメージトレーニング

検診で胆嚢壁肥厚を指摘され精査目的に来院した症例/
胆嚢摘出後から繰り返す上腹部痛を主訴に来院した症例/
激しい上腹部痛, 下肢の紫斑で緊急入院した症例

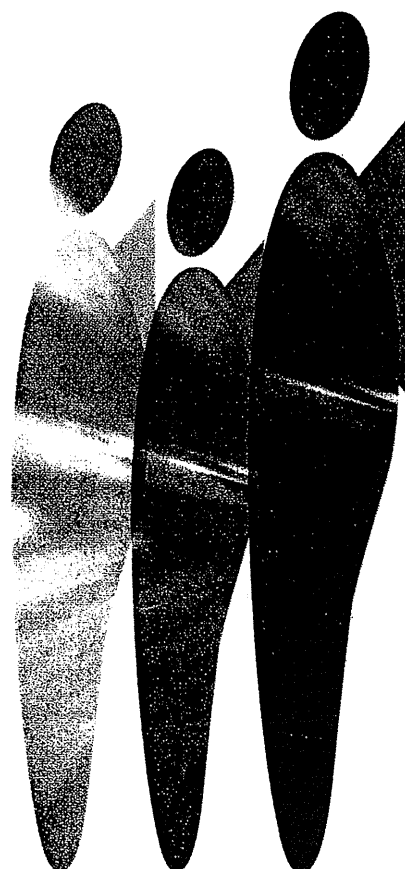
松原三郎

■診療 controversy—medical decision makingのために

膵石のある慢性膵炎の治療

膵管ステントニングの立場から 瀬座勝志

体外衝撃波結石破砕療法(ESWL)の立場から 笹平直樹



《疫学・病態》 肝癌の疫学と対策

田中純子*

要 旨

- 2009年時点のわが国における「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡は3.3万人と、前年に比べ約900人減少したが、依然として部位別にみた悪性新生物による死亡数の上位から4番目に位置している。
- わが国の肝細胞癌死亡の約8~9割は肝炎ウイルス感染、HBVあるいはHCVの持続感染に起因し、肝細胞癌死亡全体の約7割はHCVの持続感染に起因する。
- 全国市町村別の肝癌標準化死亡率を全国地域別、時期別にみると、地域ごとに特性があり、肝癌標準化死亡率の時代変遷が異なる。
- 肝炎ウイルスキャリアを社会における存在状態別に検討し、その具体策を講じることが肝癌対策にも通じる。

はじめに●

わが国の死因の上位を占める疾病は、悪性新生物、心疾患、脳血管疾患であり、脳血管疾患と心疾患の順位が入れ替わった1995年と1996年を除くと、1981年以降ほぼ30年にわたり悪性新生物が死因第1位を占めてきた。2009年の人口動態統計¹⁾によると、総死亡数1,141,865人のうち、悪性新生物344,105人(30.1%)、心疾患180,745人(15.8%)、脳血管疾患122,350人(10.7%)であり、三大死因により全死亡数の約6割を占めている。悪性新生物による死亡は、高齢化の影響を受けているため、粗死亡率では男女とも一貫して増加傾

向にあるが、1985年人口を標準集団とした年齢調整死亡率をみると、男女とも減少傾向が認められている。医学・医療技術の進歩や種々の予防政策による発癌ハイリスク集団の減少などが考えられている。

部位別にみた悪性新生物による死亡の順位をみると、男性では肺、胃、大腸(結腸と直腸S状結腸移行部および直腸)、肝、膵であり、女性では大腸、肺、胃、膵、乳房、肝となるが、死亡総数約34.4万人のうち、肺6.6万人、胃4.9万人、大腸4.2万人に次いで多いのは、肝3.3万人である。

本稿では、死因の上位に位置し、その対策を講

キーワード：肝癌、肝炎ウイルス持続感染、キャリア数、疫学。

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

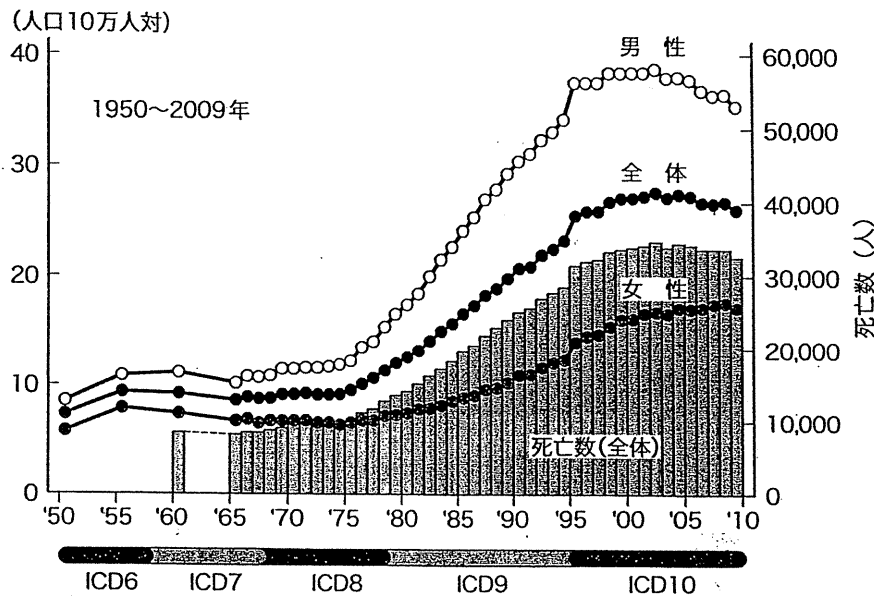


Fig. 1. わが国における肝癌による死亡の推移

じるべき疾患の一つである肝癌について、わが国における肝癌の成因の動向や、年代・地域別にみた肝炎ウイルス感染状況の推移を示す。また、肝炎・肝癌対策の現状について疫学的視点から述べる。

わが国における肝癌死亡の推移とその成因について ●

毎年集計報告されている人口動態統計を元に、肝癌による死亡の推移を Fig. 1 に示す。

悪性新生物「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物、人口動態統計、2009年)による死亡実数は32,725人(26.0/人口10万人対)と前年2008年(33,665人、26.7/人口10万人対)と比べやや死亡数は微減したが依然として3万人を超えている(Fig. 1)。

肝癌による死亡の推移をみると、1950年代はじめから1970年代半ばまでは人口10万人あたり10人前後(死亡実数は1万人以下)であったが、その後増加し、2002年に人口10万人対27.5のピークを示した後、漸く横ばいの状態を保っている。男女別にみると、男性の肝癌死亡は、女性の約2倍を示す高値(男性35.3、女性17.2/人口10万人

対)であり、2002年以後には若干の減少傾向が認められているが、女性では依然として現在にいたるまで微増状態にあることがわかる。

肝癌死亡の成因について、日本肝癌研究会調査成績(1982~2009年)²⁾と人口動態統計資料の肝癌死亡数とを用いて病因別に推計して、Fig. 2に示す。この推計によると、B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝細胞癌死亡の割合は、1980年代から現在にいたるまで10万人対3~4人と増減がなくほぼ一定の値を示していることがわかる。これまでわが国のHBV感染の主な感染経路は母子感染の比重が大きかったことから、わが国では1986年以後出生のすべての児を対象として公費負担によるHBV母子感染防止事業が実施に移された。この事業の効果により該当世代のHBs抗原陽性率が低下したことを考えると、Fig. 2に示したHBVの持続感染に起因する肝癌死亡の割合は、1986年以後出生の世代が肝癌年齢を迎え始める10~20年後から徐々に減少するものと考えられる。一方、1970年代~2000年代に肝細胞癌による死亡が増加した原因は非A非B型によるものであったことがわかる。1992年以降、C型肝炎ウイルス(HCV)関連抗体の測定系が開発

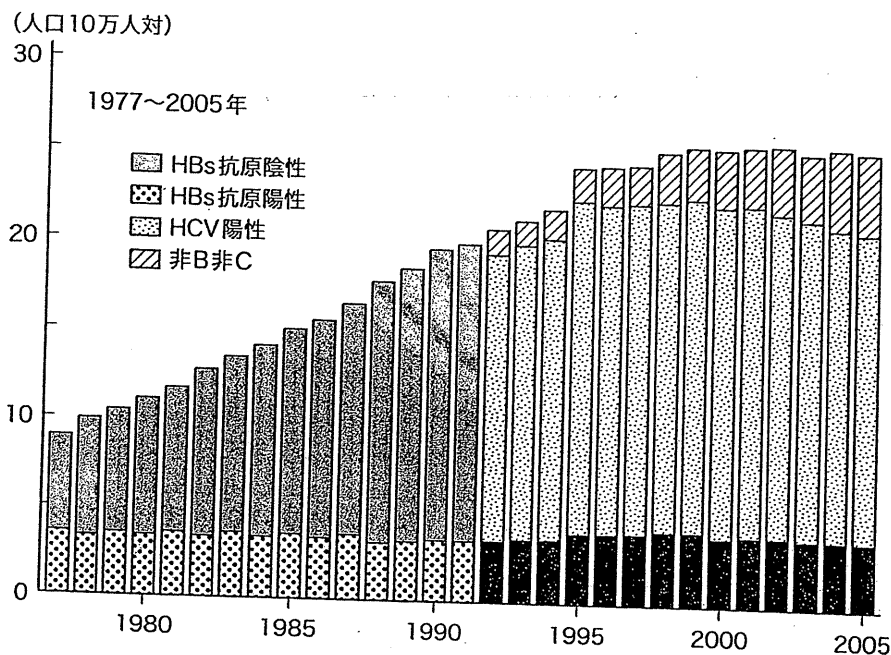


Fig. 2. 成因別に見た肝細胞癌死亡の推移(推計値)
 [人口動態統計および全国原発性肝癌追跡調査報告の資料を元に推計(J. Tanaka)]

され HCV 感染の診断が可能となったことから、増加していた肝臓癌死亡のほとんどが HCV の持続感染に起因するものであることが明らかとなった。一方、2000 年以後非 B 非 C 型に由来する肝臓癌の割合が全体の 10~15% を占め、徐々に増加傾向にあり、その原因や動向について非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) との関連性が示唆されている。

以上より、わが国の肝細胞癌死亡の約 8~9 割は肝炎ウイルス感染、HBV あるいは HCV の持続感染に起因すると考えられると同時に、そのうちの 8 割、すなわち肝細胞癌死亡全体の約 7 割は HCV の持続感染に起因するものであり、肝臓癌対策を構築するうえでも、HCV 持続感染者 (HCV キャリア) の規模の把握や治療を含むキャリア対策、感染予防対策が効果的であると考えられる。

肝臓癌死亡の地理的分布と肝炎ウイルスキャリア率

肝臓癌死亡の地域別分布について検討するために、全国市町村別の肝臓癌標準化死亡比 (SMR ; Bayes 推定量分布図) を 1971 年から 5 年刻みに 2005 年まで 7 期別に算出した。そのうち全国の

2 つの期、広島県と大阪府の 3 つの期について Fig. 3 に示す。肝臓癌標準化死亡比は全国平均を 100 として市町村別にその高低が示されるが、1971~1975 年 (第 1 期) では肝臓癌死亡の地理的に顕著な地域差は認められない。一方、2001~2005 年 (第 7 期) では、西日本地域を中心に標準化死亡比の高い地域が認められる。広島県と大阪府における市町村別にみた肝臓癌死亡比の地図を例として示すと、前者は県東部沿岸を中心に 2000 年代に入り依然として標準化死亡比の経年的増加が認められる一方、後者は 1990 年代にピークを迎え減少傾向にあると考えられる。このようにわが国では、地域と時期により異なった肝臓癌標準化死亡比の変遷が観察できる。

肝臓癌死亡の主な病因は肝炎ウイルスの持続感染に起因することが明らかとなったが、わが国の年代別にみた肝炎ウイルス感染の状況を知るために、2000 年以後に得られた 2 つの大規模集団の特性を考慮したうえで算出した年齢階級別の肝炎ウイルスキャリア率を全国 8 地域に分けて Fig. 4 に示す。2 つの大規模集団のうち、一つは日本赤十字血液センターにおける 2001~2006 年の 6 年

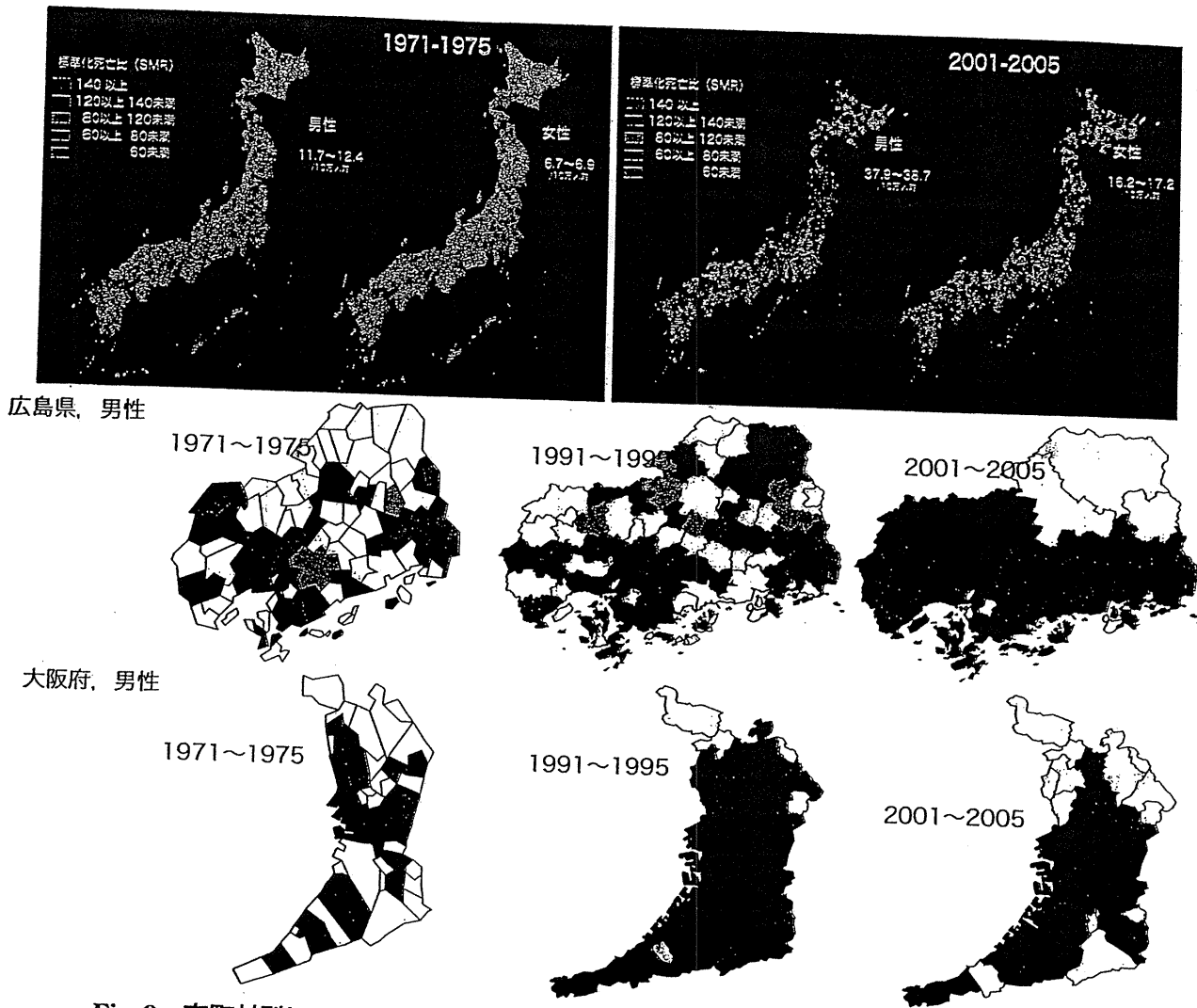


Fig. 3. 市町村別にみた肝癌標準化死亡率 (Bayesian method) の経年推移 (1971~2005 年)
 [厚生労働省：肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査および治療導入対策に関する研究班 2010 年報告より]

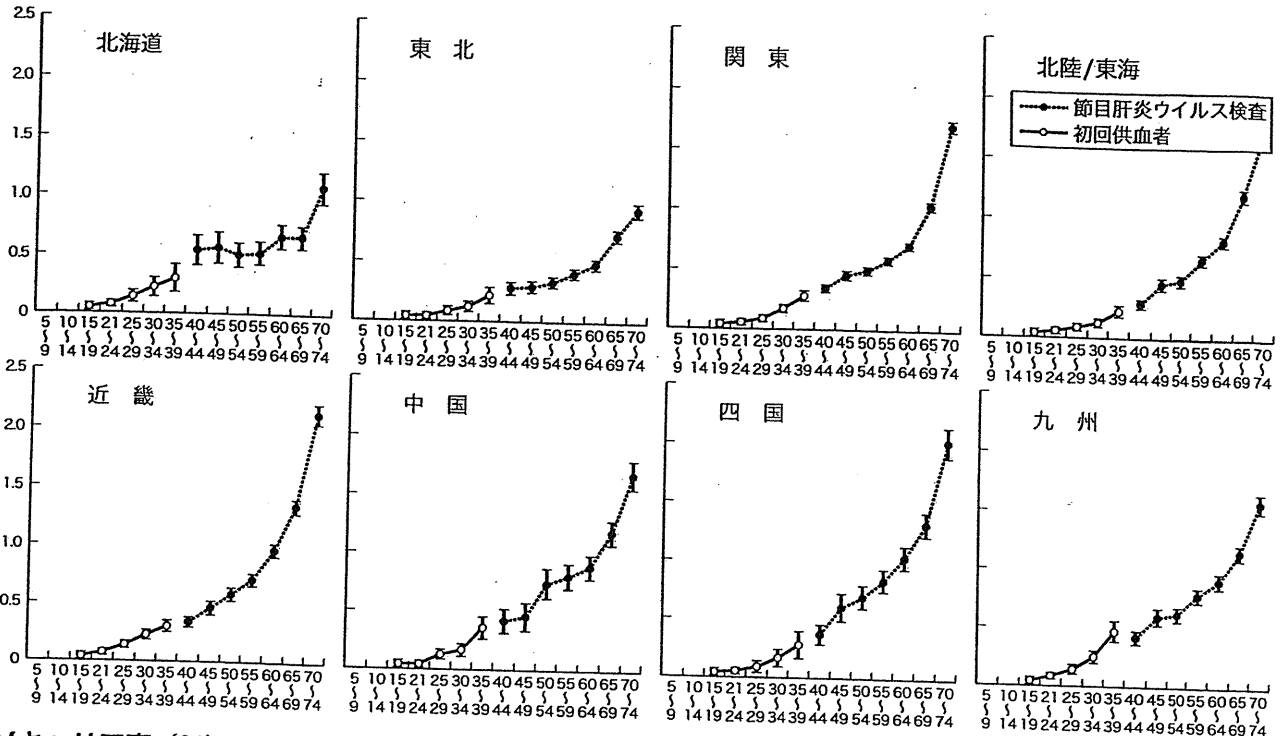
間の「初回供血者」3,748,422 人の資料から、日本赤十字社の協力の元に厚生労働省疫学班研究として算出した、20~39 歳 (2005 年時点の年齢換算) の 5 歳刻みの年齢階級別 HBs 抗原陽性率および HCV 抗体陽性率の成績である。

もう一つは、2002 年度から 5 年計画で実施された「肝炎ウイルス検診」の成績³⁾のうち、「節目検診」(40~70 歳の 5 歳刻みの節目の年齢にあたる人を対象とした検診)から得た年齢階級別 HBs 抗原陽性率および HCV キャリア率である。

HBs 抗原陽性率 (HBV キャリア率) をみると、8 地域ともに団塊の世代と考えられる 2005 年時点の年齢換算で 60 歳前後の年齢層で緩やかな一峰

性を示し、北海道九州地域で全国平均 (60 歳前後、1.4%) よりも高い値が認められる。20 歳以下の若い集団ではいずれの地域も 0.1% 以下の低い値を示している。一方、HCV キャリア率 (初回供血者集団における HCV 抗体陽性率に 70% を乗じた値を HCV キャリア率と読み替えている) は、20 歳以下ではいずれの地域も 0.1% 以下のきわめて低い値を、また肝発癌年齢と考えられる 60 歳以上の高齢年齢集団では、関東以西の地域でとくに高い値を示す傾向がある。年齢階級とキャリア率の関係は、地域により若干のキャリア率の高低差が認められるものの、その傾向は全国と同様であることが明らかとなっている。

HCVキャリア率 (%)



HBVキャリア率 (%)

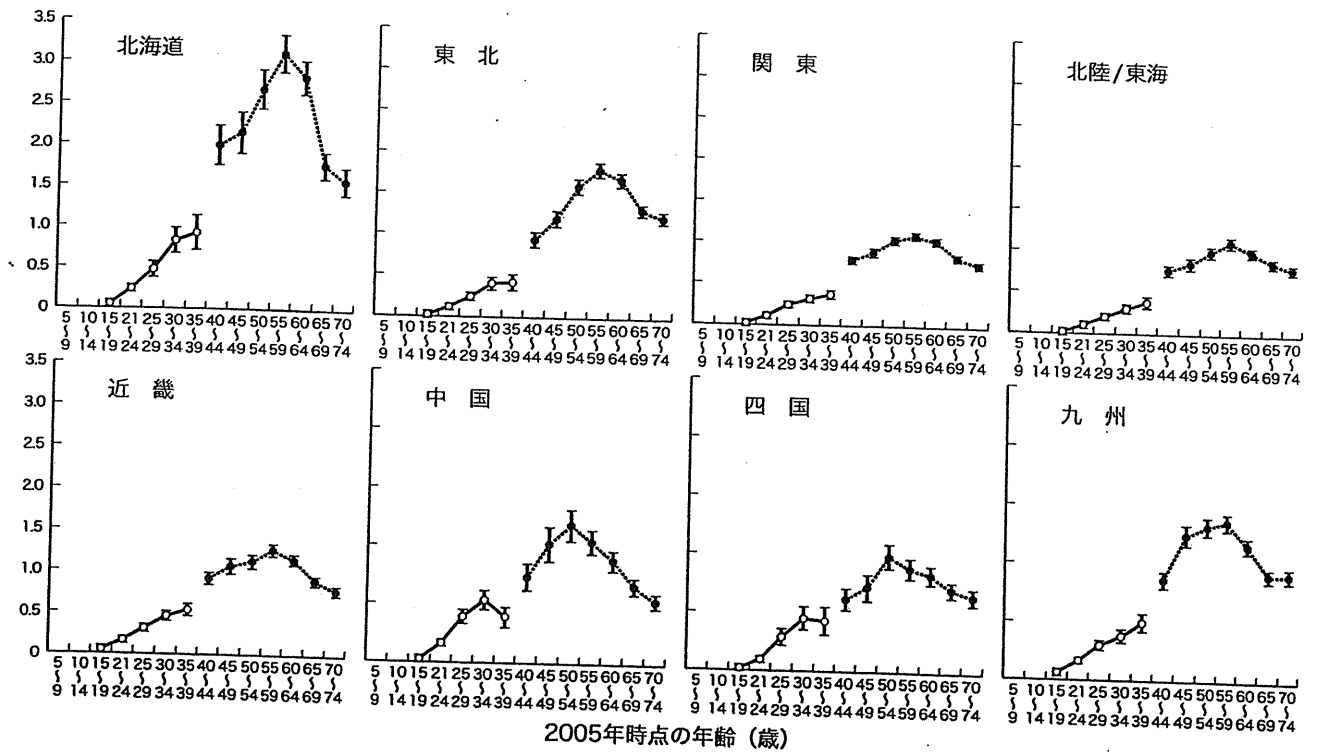


Fig. 4. 地域別年齢階級別に応じた HCV・HBV キャリア率

Table 1. 肝炎ウイルスキャリア対策

| | |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| a. (感染を知らないまま)潜在しているキャリア | |
| ・肝炎ウイルス検査 | 検査の必要性 検査の機会の拡大(無料検査・出前検査) 対象者の拡大 |
| b. 患者としてすでに通院・入院しているキャリア | |
| ・治療 ・治療効果などの情報提供 ・治療連携 | 医療費補助の運用 適切な治療への導入 専門医への受診 肝癌早期発見・治療プロトコール |
| c. (感染を知ったが)継続的な受診をしないままにいるキャリア | |
| ・受診への動機づけ ・公費助成により見出されたキャリアの健康管理 | 現状把握と要因分析 医療機関受診率の把握 肝炎診療ネットワークへの連携 |
| d. 新規感染によるキャリア | |
| | 感染予防対策 ワクチン キャリアの新規発生状況の把握と対策 |

感染を知らないまま潜在しているキャリア数の把握と肝炎ウイルスキャリア対策●

前項に示した2つの大規模集団を元に得た年齢階級別HBV・HCVキャリア率と国勢調査人口を用いて、わが国におけるキャリア数の推計を行ったところ、2005年時点ではHBVキャリア推計数は、903,145人(95% CI: 83.7-97.0万人)、HCVキャリア推計数は、807,903人(95% CI: 68.0-97.4万人)となった⁴⁾。この推計値、HBVキャリア数約90万人、HCVキャリア数約81万人は、検査前には自身が感染を知らなかった献血集団や肝炎ウイルス検診受検者集団におけるキャリア率を元に算出された数値であることから考えると、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」の推計数に相当する。

社会における存在状態により肝炎ウイルスキャリア(肝炎ウイルスの持続感染状態にある人)を分類すると、「a. 感染を知らないまま潜在しているキャリア」、「b. 患者としてすでに通院・入院しているキャリア」、「c. 感染を知ったが受診しないで

いる、あるいは継続受診にいたっていないキャリア」、「d. 新規感染によるキャリア」と大きく4分類される(Table 1)。わが国の肝炎ウイルスに持続感染しているキャリア数の全体を把握するためには、さらに「b」、「c」、「d」それぞれの数の把握(burden)が必要である。その大きさと社会における存在状態に応じて具体的なキャリア対策を講じることが効果的と考えられ、把握するための大規模調査や研究が行われているところである。

今後の肝炎ウイルスキャリア対策、ひいては肝癌対策として、「d. 新規感染によるキャリア」に対しては、肝炎ウイルスの新規感染の動向調査・従来の感染防止対策を継続すること、「a. 感染を知らないまま潜在しているキャリア」に対しては、肝炎ウイルス検査の必要性を周知し、家族を含んだ職域集団などの対象者の拡大を図り、対象集団ごとの検査機会の利便性を促進すること、「b. 患者としてすでに通院・入院しているキャリア」に対しては、肝炎治療に適した医療へのアクセス状況、最新の抗ウイルス療法の治療効果や肝癌早期発見のための検査プロトコールなどの情報提供の現

状、医療費補助の運用と効果の把握をすること、さらに「c. 感染を知ったが受診しないままのキャリア」に対しては、その現状把握と要因分析を行うために、公費助成により見出されたキャリアの健康管理や医療機関受診状況の追跡調査を行うこと、が重要と考えられる⁵⁾

おわりに

わが国の社会生活全般における肝炎ウイルス感染の発生要因が徐々に減少し、若い世代におけるHBVキャリア率やHCVキャリア率は低い値を示すにいたっている。肝炎対策基本法(2009年12月)を基盤として、すでに感染しているキャリアへの対策、具体的には、肝炎ウイルス検査の推進、肝疾患診療ネットワークの構築、新規治療法の開発などが積極的に進められている。

肝炎・肝癌対策をその病因論的また疫学的視点から捉えた場合、これまで行ってきた肝炎ウイルス感染の動向調査・感染防止対策を継続しつつ、

社会における肝炎ウイルスキャリアの存在状態別にそれぞれの課題を掲げて具体的な対策を推進することが肝癌対策にとっても重要であるといえる。肝炎対策の先進国であるわが国は、肝癌対策の新たな局面を迎えていると考えられる。

文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部：平成21年人口動態統計，上巻，2009
- 2) 日本肝癌研究会：第5回～第18回全国原発性肝癌追跡調査報告，日本肝癌研究会事務局，1982-2009
- 3) 田中純子ほか：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。平成19年度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「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」報告書，p1-6，2008
- 4) Tanaka J et al：Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 54：185，2011
- 5) 田中純子：肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究。厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」平成22年度総括報告書，p1-27，2011



■武蔵野赤十字病院消化器科のスタッフを中心に日常臨床そのままを凝縮

肝臓病診療ゴールデンハンドブック

編集 泉 並木 (武蔵野赤十字病院副院長)

■新書判・318頁 2007.10. ISBN978-4-524-24739-4

定価 4,200円 (本体4,000円+税5%)

internal