

が認可された時代には数%しかウイルスが排除できなかった、いわゆる難治型のC型慢性肝炎患者さんに対しても70~80%以上の確率でウイルスが排除可能となっています。ですから冒頭にも申し上げたように「専門医に紹介してもどうせウイルスは排除できないから」という時代ではないということをご認識いただきたいと思えます。

この寄稿文は岡山県医師会理事である糸島先生からご依頼をうけて書いていますが、糸島先生が岡山県肝炎対策協議会会長として力を注がれている活動のひとつが、消化器・肝臓専門医

以外の医師と肝臓専門医の連携です。医療従事者がその専門性に関係なく肝炎ウイルス感染そのものが肝発がんの重要な危険因子であるということをご認識していただくだけでも肝炎ウイルスキャリアの予後は大きく変わるのではないかと思います。したがって本文も敢えて肝臓専門医でない先生方へのメッセージとして寄稿させていただきました。本寄稿文を読まれた先生から肝炎ウイルスキャリアが一人でも肝臓専門医に紹介されることになればこれほど嬉しいことはありません。

肝炎ウイルス検査の有効活用にご協力をお願いします

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科分子肝臓病学講座助教 池田 房雄先生

肝炎ウイルスの感染が気になる方は、自主的に保健所で実施しているスクリーニング検査や肝炎検診、肝炎専門医療機関が協力して行っている無料肝炎ウイルス抗体検査を受検されていると思いますが、無症候でウイルス感染に関心のない相当数の方が未検査のままになっています。それでは、ウイルス検査未受検者でも血液検査をする場面がないかと考えると、職場健診、妊婦健診や手術前スクリーニング検査が絶好の機会と思われま

す。職場健診で肝炎ウイルス検査を受けたことのない方へ受検を勧めたり、検査結果が陽性と判明した方に肝炎専門医療機関を受診してもらったりする助言をするのは、職域の健康管理担当者や市町村の保健師、かかりつけの医療機関の方々です。岡山県ではこれらの方々に「地域肝炎対策サポーター」として的確な助言をしてもらうため、平成23年秋に研修会を開催しました。また、保健所や職域の健康管理所、かかりつけの医療機関で肝炎ウイルス陽性者へのサポートに活用いただくため、肝炎ウイルス陽性者の日常生活での留意事項や肝炎専門医療機関案内、

治療に関する基本情報をまとめた「もも肝手帳」を作成し、配布したところです。「もも肝手帳」を患者さんに渡して説明すると、岡山県内の具体的な医療情報もあるのが良いと言われる方もおられ、好評です。ぜひご活用ください。

妊婦健診では、妊娠初期に全妊婦でHBs抗原とHCV抗体のスクリーニング検査が行われています。これらの主目的は母子感染予防であり、HBs抗原陽性が判明した場合、出生児に免疫グロブリンやワクチン投与を行ったり、HCV抗体陽性でHCV-RNAも陽性の場合には予定帝王切開も考慮したりと、産婦人科診療ガイドライン産科編に示された母子感染予防対策は新たな肝炎ウイルス感染者を増やさないため大きな効果を挙げています。また、妊婦には妊娠後期から出産後にかけて肝炎が悪化する可能性もあるため、内科受診を勧めることが明文化されており、母体にもきちんと配慮されています。

しかし「おかやま肝疾患ネットワークMedical Guide」(平成23年岡山大学病院発刊)で岡山済生会病院整形外科の近藤先生が指摘されているように、多くの診療科でHBs抗原やHCV抗体

検査を手術前の感染症チェックとして確認し、陽性の場合には患者本人にも伝えて肝臓内科受診を勧めているはずですが、実際の肝臓内科受診が十分でないのが現状です。ウイルス検査は医療スタッフの感染予防が主目的であり、肝臓内科への紹介は主治医に一任されていることが多いからかもしれません。ウイルス陽性者が既に肝臓内科でフォローされていればよいですが、フォローの状態が不明もしくはフォローできていない場合は、術前検査をきっかけに肝臓内科に紹介してください。リスクマネージメントや感染コントロールに加えて、ウイルス検査陽性者の肝臓内科への紹介も院内ルールに加えていただくと有用ではないかと考えます。

岡山大学病院消化器内科で肝臓精査をした症例の中にも、血液検査では肝炎の進行状況が判断できなかった症例が少なからず存在します。最近20年間に肝臓精査のため腹腔鏡下肝生検を受けた35歳以上のB型慢性肝炎の症例が192例。その中で血小板数、プロトロンビン時間、アルブミン、ビリルビン全てが正常でAST/ALT比

も1未満のいわゆる肝予備能正常と推測される症例40例のうち27例(67%)で肝組織進行度がF2(新犬山分類F1~F4)以上の進行例でした。また、ALTが31IU/L未満の肝機能正常例が20例で、その内12例(60%)は肝組織進行度F2以上でした。いずれの症例群でもF4の肝硬変症例が5%含まれていました。厚生労働省肝炎研究班が作成した肝炎治療ガイドラインでは、これら肝組織進行度F2以上の症例は肝炎治療が必要な状態です。しかし、血液検査だけでは治療の必要性が分からない症例がおられ、このような症例で適切な治療が行われなければ肝硬変や肝がんに行進する可能性があります。

仕事が忙しく、受診できないでいる方、自分が健康だと過信して受診しない方や病院嫌いで受診する機会が少ない方も、数年に一度はいずれかの診療科を受診されるはずですが、ウイルス検査陽性であれば、その機会に肝臓精査を受け、肝硬変や肝癌に行進する前に治療が始められるよう、肝臓内科への紹介を宜しく願います。

岡山県における肝炎専門医療の実態

－肝炎一次専門医療機関はうまく機能しているか－

川口メディカルクリニック(肝炎一次専門医療機関) 院長 川口 光彦先生

厚生労働省は肝臓病診療において拠点病院・専門医療機関・かかりつけ医が協調する仕組みとして、地域における肝炎診療ネットワークの構築を進め、受診勧奨と肝炎検査後のフォローアップを実施し、肝炎患者の適切な医療機関への受診を進める対策を打ち出しました。そのために国は検査後のフォローアップや受診勧奨等の支援を地域や職域で中心になって進める人材育成を推進するという指針を示しています。

その指針の発令と同時期から、かかりつけ医と基幹病院との病診連携システムがいろいろな専門医療において盛んに実践されてきていま

す。このような病診連携システムには患者にとって迅速に高度な専門医療を受けることが出来るというメリットがある反面、基幹病院の外來患者数が増えることにより診察までの待ち時間が長くなり、それを解消するために対応する基幹病院の勤務医は疲弊してしまうというデメリットも生じています。

そこで岡山県の肝炎専門機構は、肝炎二次専門医療機関の負担をできるだけ軽減するために、かかりつけ医と基幹病院の間に肝炎一次専門医療機関という専門医療機関を設定し、申請制のもと厳正な審査を行い、108医療機関の登

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中に検出されるが、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 Yobouigakukyokai 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年にかけて肝細胞がんによる死亡の増加は非A非B型によるものであ

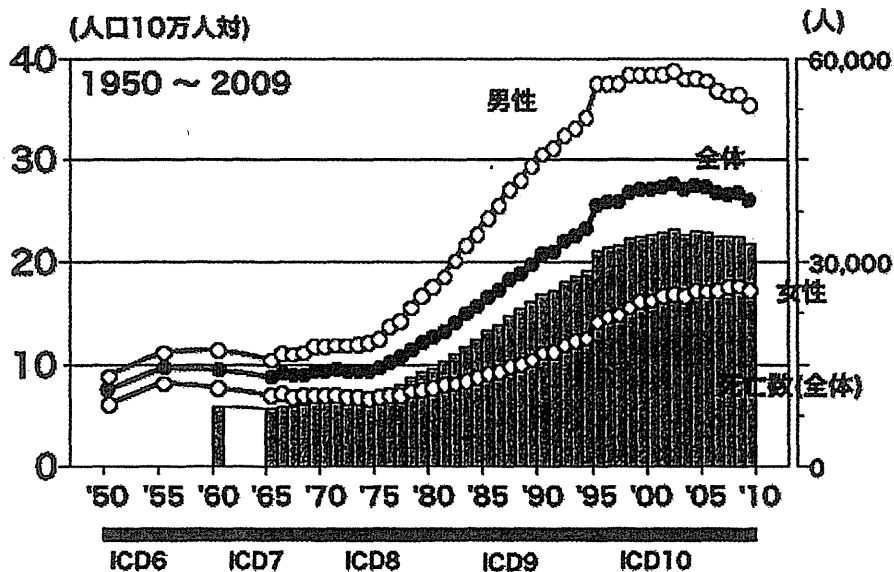
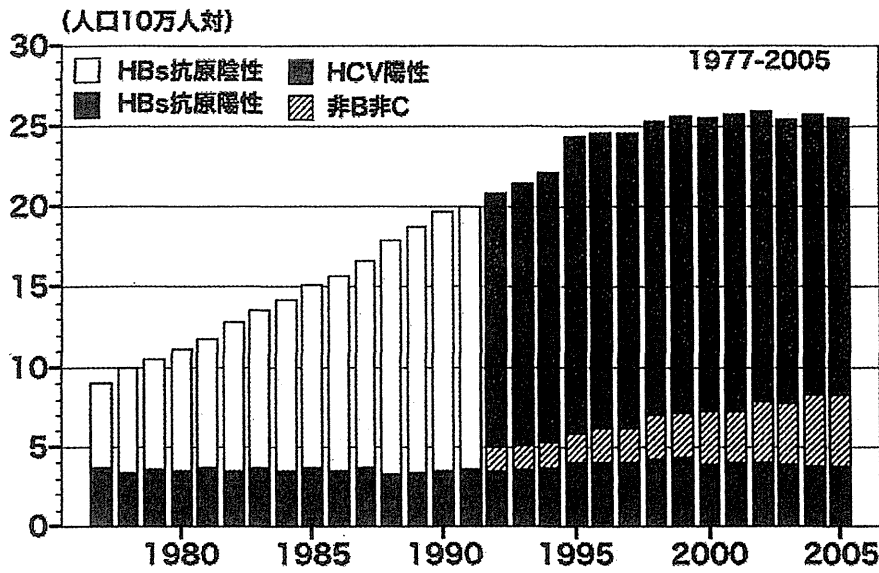


図1 わが国における肝がんによる死亡の推移

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



厚労省 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」班

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。

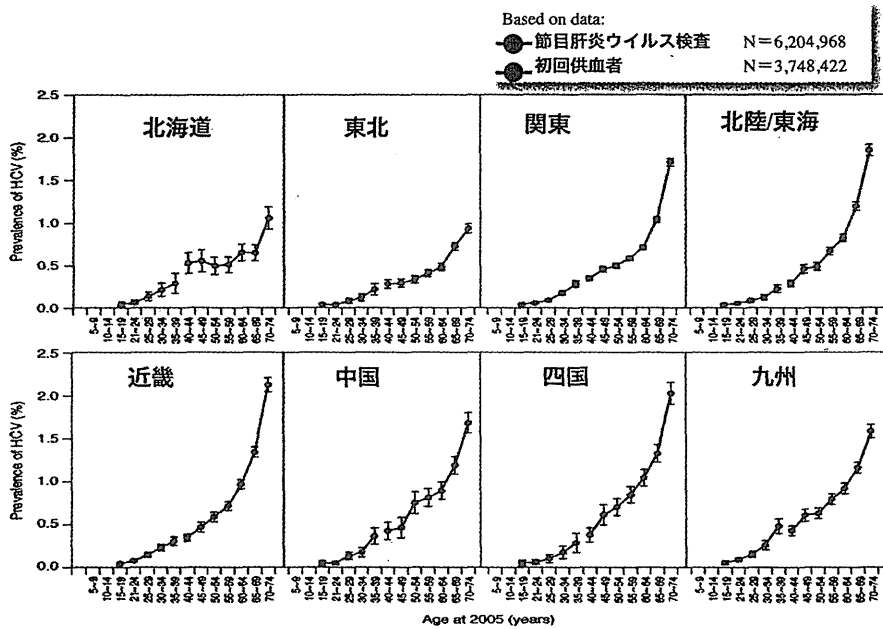


図3 地域別年齢階級別にみたHCVキャリア率

表1 出生年別にみた小学生での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)	HCV RNA 陽性数 Not Done
1984	5,991	4 (0.07)	
1985	5,667	2 (0.04)	
1986	6,775	2 (0.03)	HCV抗体陽性数 26/32,049(0.08)
1987	6,505	6 (0.09)	
1988	6,310	10 (0.16)	
1989	6,436	5 (0.08)	HCV RNA 陽性数 7/32,049(0.02)
1990	6,023	3 (0.06)	
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

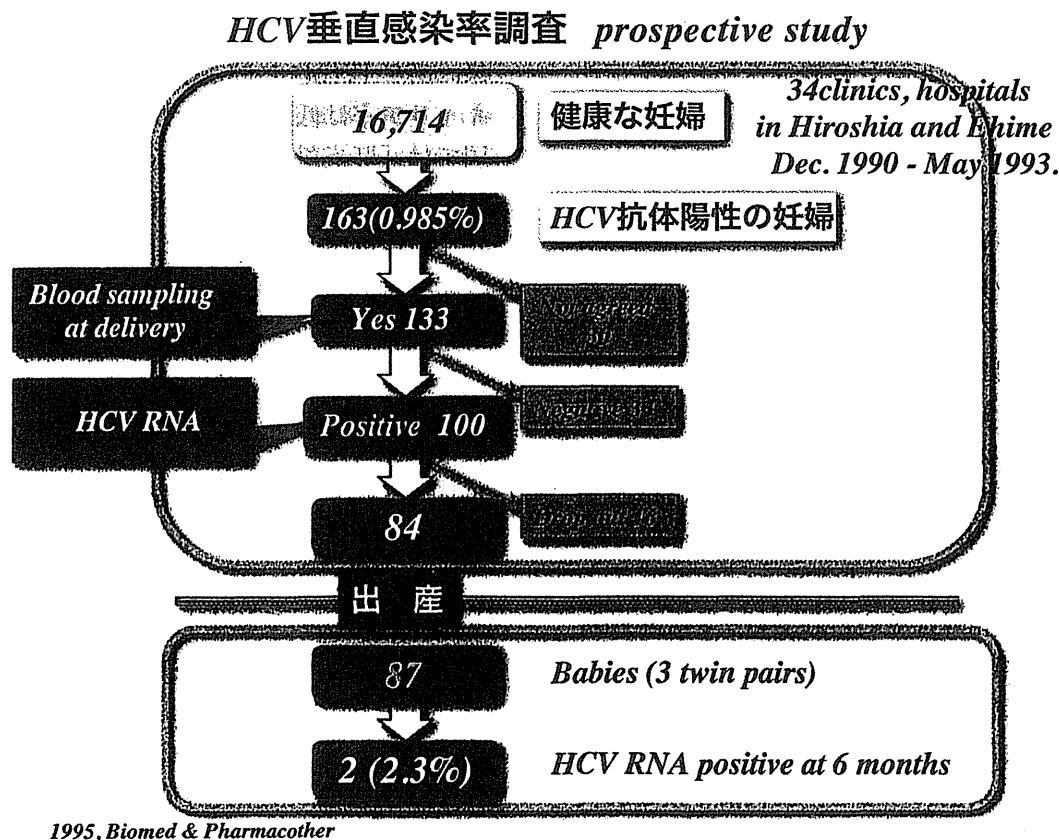


図4 HCV垂直感染率調査

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. *Intervirolgy* 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. *Intervirolgy* 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, Kaj 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. *Intervirolgy* 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

【雜 誌】

HEPATOLOGY

Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients

Takashi Kumada,* Hidenori Toyoda,* Seiki Kiriyama,* Makoto Tanikawa,* Yasuhiro Hisanaga,* Akira Kanamori,* Toshifumi Tada* and Junko Tanaka†

*Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Gifu, and †Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Key words

alanine aminotransferase (ALT), alpha-fetoprotein (AFP), average integration value of ALT, elderly patient, hepatitis C virus (HCV), hepatocellular carcinoma (HCC), platelet count, propensity score.

Accepted for publication 14 October 2012.

Correspondence

Dr Takashi Kumada, Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, 4-86, Minaminokawa-cho, Ogaki, Gifu 503-8052, Japan. Email: hosp3@omh.ogaki.gifu.jp

Financial support: This work was supported by Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Hepatitis) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Declaration of conflict of interest: The authors report no conflicts of interest.

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignancies, particularly in southern and eastern Asia. In Japan, HCC is the third leading cause of cancer death in men, behind lung and stomach cancer. In women, HCC is the fifth leading cause of cancer death during the past decade, behind colon, stomach, lung, and breast cancer.¹ Hepatitis C virus (HCV) infection accounts for approximately 75–80% of cases. Each year, HCC develops in 6–8% of patients with HCV-associated cirrhosis.²

In Japan, screening the blood supply for HCV, which commenced in November 1989 and began using second-generation enzyme immunoassays in February 1992, decreased the risk of post-transfusion hepatitis from more than 50% in the 1960s to virtually zero presently.³ The age of Japanese patients diagnosed with HCC has been steadily increasing. Up to 1999, the majority of HCC mortalities occurred in patients under 69 years of age, but in 2000 more than half of HCC patients were over the age of 70.¹ This aging trend is also observed in HCV patients undergoing interferon-based therapy in Japan.⁴ In contrast, HCV infection in the United States and other western countries is most prevalent

among persons 30 to 50 years of age,⁵ and the incidence of HCV-associated HCC is expected to rise. As a country with more experience with HCV-associated HCC, Japan's long-term experience can be helpful in planning strategies to contain HCV infection and to cope with its long-term sequelae worldwide.

The aim of this study is to evaluate characteristics of HCV-positive patients who develop HCC in older age and to determine an optimal surveillance strategy for these patients.

Materials and methods

Study population. This study cohort was comprised of 6740 consecutive HCV-positive patients (1019 patients with HCC and 5721 patients without HCC) referred to the Department of Gastroenterology at Ogaki Municipal Hospital from January 1990 to December 2006.

There were 323 patients who fulfilled the following inclusion criteria out of 1019 HCC patients: (i) detectable HCV-RNA for at least six months, (ii) no evidence of hepatitis B virus infection; (iii) other possible causes of chronic liver disease were ruled out

Abstract

Background and Aim: The average age of hepatitis C virus (HCV)-related hepatocellular carcinoma (HCC) patients has been rising in Japan. We evaluate characteristics of HCV-positive patients who develop HCC in older age to determine an optimal surveillance strategy.

Methods: A total of 323 patients with three or more years of follow-up before HCC diagnosis and 323 propensity-matched controls without HCC were studied. HCC patients were classified into four groups according to age at the time of HCC diagnosis: group A (≤ 60 years, $n = 36$), group B (61–70 years, $n = 115$), group C (71–80 years, $n = 143$), and group D (> 80 years, $n = 29$). Clinical and laboratory data were compared.

Results: Platelet counts were significantly higher in the older groups at HCC diagnosis ($P < 0.0001$). The rate of platelet counts decline was lower in older groups ($P = 0.0107$). The average integration value of serum alanine aminotransferase (ALT) in groups A, B, C, and D were 80.9 IU/L, 62.3 IU/L, 59.0 IU/L, and 44.9 IU/L, respectively ($P < 0.0001$). In older patients (≥ 65 years old), cirrhosis and average integration value of ALT were significantly associated with hepatocarcinogenesis, but platelet count was not.

Conclusion: Elderly HCV-positive patients (≥ 65 years old) with low ALT values developed HCC regardless of their platelet counts. These findings should be taken into account when designing the most suitable HCC surveillance protocol for this population.

(no history of hepatotoxic drug use, and negative tests for autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, hemochromatosis, and Wilson's disease); (iv) a follow-up period of greater than three years before HCC diagnosis; (v) no interferon therapy within the last 12 months; and (vi) serum alanine aminotransferase (ALT) measurements taken more than twice yearly. The patients were classified into four groups according to age at the time of HCC diagnosis: group A (≤ 60 years, $n = 36$), group B (61–70 years, $n = 115$), group C (71–80 years, $n = 143$), and group D (> 80 years, $n = 29$).

Of the 5721 patients who have not developed HCC, 3275 patients fulfilled the same inclusion criteria. To reduce the confounding effects of covariates, we used propensity scores to match HCC patients with unique control patients based on age, sex, Child-Pugh classification at the start of follow-up, and follow-up duration. We were able to match 323 patients with HCC to 323 patients without HCC. The patients were classified into four groups according to age at the end of follow-up: group A' (≤ 60 years, $n = 30$), group B' (61–70 years, $n = 114$), group C' (71–80 years, $n = 136$), and group D' (> 80 years, $n = 43$).

The start of follow-up was defined as the date a patient first visited our hospital and ended on the date of HCC diagnosis for the HCC patients, or the date of the last visit at our hospital or December 31, 2010, whichever occurred earlier, in control patients.

Histological examinations were performed in 234 out of 646 patients. Cirrhosis was diagnosed pathologically in 120 patients. The remaining 412 patients were evaluated with ultrasonography (US) and biochemical tests.^{6–8} Patients who did not satisfy the criteria for cirrhosis were classified as having chronic hepatitis for the purposes of this study. All together, 288 out of 646 patients were diagnosed with chronic hepatitis, and 358 were diagnosed with cirrhosis.

The study protocol was approved by the Ethics Committee at Ogaki Municipal Hospital in January 22, 2009 and complied with the Helsinki Declaration. Each patient provided written informed consent.

Laboratory test for liver disease and virologic markers. Platelet counts, prothrombin time, and serum levels of ALT, albumin, total bilirubin, alpha-fetoprotein (AFP), *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP (AFP-L3%), and des- γ -carboxy prothrombin (DCP) were determined at the start of follow-up. ALT is expressed as an average integration value.⁶ Serum AFP concentration was determined with a commercially available kit. AFP-L3 was measured by lectin-affinity electrophoresis and antibody-affinity blotting with the AFP Differentiation Kit L (Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan).⁹ DCP was quantified with the Picolumi PIVKA-II kit (Eisai Co., Ltd, Tokyo, Japan).¹⁰ HCV genotype was determined by PCR using genotype-specific primers, and HCV-RNA was quantified (before November 2007; COBAS Amplicor HCV monitor test and after December 2007; COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test, Roche Diagnostics K.K., Tokyo, Japan).

Alcohol exposure. Past alcohol exposure was estimated based on chart review of drinking patterns over five years. Patients

were categorized as either "excessive" or "moderate" alcohol consumers. Excessive alcohol consumers drank over 50 g daily for five years.

Methods of follow-up. All patients received medical examinations at least every six months at our institution. Imaging studies, either US, computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging (MRI), were performed at least every six months. When patients were considered to have developed cirrhosis by laboratory data or imaging findings, imaging was performed at three-month intervals.¹¹

Diagnosis and treatment of HCC. The diagnosis of HCC was made based on either pathological or clinical and radiological criteria. Histological examination of resected hepatic tumors or US-guided needle biopsy specimens confirmed HCC in 165 patients (resected specimens: 111 patients; biopsy specimens: 54 patients). In the remaining 158 patients, the diagnosis of HCC was made using clinical criteria and imaging findings obtained from B-mode US, CT, MRI, and CT angiography.^{12,13}

Tumor staging was performed according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification system.¹⁴ In cases where pathologic evaluation was not available, vascular invasion was assessed by dynamic CT and angiography.

Treatment for each patient was individualized according to evidence-based clinical practice guidelines for HCC in Japan.¹⁴ Hepatic resection was performed on 111 patients. Percutaneous ethanol injection therapy was performed in 16 patients. Radiofrequency ablation therapy was performed in 104 patients. Transcatheter arterial chemoembolization was performed in 62 patients. Thirty patients did not undergo treatment because of the patient's wishes or impaired liver function.

Statistical analyses. Statistical analysis was performed with the Statistical Program for Social Science (SPSS ver.18.0 for Windows; SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan). Continuous variables are represented as medians (range). The non-parametric Jonckheere–Terpstra test was used to assess continuous variables. The Steel–Dwass or Shirley–Williams multiple comparisons method was applied if the Jonckheere–Terpstra test yielded significant results. The Cochran–Armitage test or the chi-square test was used to assess categorical variables. Actual survival was estimated using the Kaplan–Meier method,¹⁵ and differences were tested with the log-rank test.¹⁶ The Cox proportional hazards model and forward selection method were used to estimate the relative risk of HCC development associated with age, sex, cirrhosis, alcohol consumption, diabetes mellitus, effect of prior interferon therapy, platelet count, AFP at the start of follow-up, and average integration value of ALT, and the annual rate of platelet count decline. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

Clinical features at baseline. The clinical profiles of the HCC patients at the start of follow-up are shown in Table 1. There was a higher proportion of women diagnosed with HCC at a later age ($P = 0.0016$); the percentage of women in groups A, B, C, and

Table 1 Profile of HCV-infected HCC patients at the start of follow-up

	Group A (n = 36)	Group B (n = 115)	Group C (n = 143)	Group D (n = 29)	P
Sex (female/male)	5/31	43/72	63/80	15/14	0.0016
Age at the start of follow-up [†] (years)	49 (36–57)	59 (47–66)	66 (52–75)	74 (64–80)	< 0.0001
Duration of observation period until HCC diagnosis [†] (years)	6.4 (3.1–16.7)	6.9 (3.0–15.8)	8.0 (3.0–17.7)	9.3 (3.0–15.7)	0.0003
Alcohol consumption (\geq 50 g per day/ $<$ 50 g per day)	9/27	24/91	26/117	2/27	0.0873
History of blood transfusion (present/absent)	6/30	26/89	35/108	2/27	0.8247
Diabetes mellitus (present/absent)	24/12	40/75	51/92	5/24	0.0008
Prior interferon therapy (SVR/non-SVR/absent)	3/17/16	12/32/71	0/15/128	0/1/28	< 0.0001

[†]Expressed as median (range).

Group A, diagnosis of HCC at age \leq 60 years; Group B, 61–70 years; Group C, 71–80 years; Group D, > 80 years. HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; SVR, sustained virologic response.

Table 2 Profile of control patients with HCV infection at the start of follow-up

	Group A' (n = 30)	Group B' (n = 114)	Group C' (n = 136)	Group D' (n = 43)	P
Sex (female/male)	7/23	48/66	56/80	20/23	0.1175
Age at the start of follow-up [†] (years)	48 (40–56)	58 (48–67)	66 (54–75)	74 (65–82)	< 0.0001
Duration of observation period until the end of follow-up [†] (years)	7.0 (3.0–15.5)	7.8 (3.0–18.7)	8.5 (3.0–17.7)	8.5 (3.6–19.1)	0.0064
Alcohol consumption (\geq 50 g per day / $<$ 50 g per day)	8/22	27/87	20/116	3/40	0.0630
History of blood transfusion (present/absent)	5/25	29/85	40/96	2/41	0.1939
Diabetes mellitus (present/absent)	7/23	38/76	47/89	12/31	0.0758
Prior interferon therapy (SVR/non-SVR/absent)	4/15/11	8/34/72	3/20/113	0/1/42	< 0.0001

[†]Expressed as median (range).

Group A', age \leq 60 years at the end of follow-up; Group B', 61–70 years; Group C', 71–80 years; Group D', > 80 years. HCV, hepatitis C virus; SVR, sustained virologic response.

D was 13.9, 37.4, 44.1, and 51.7, respectively. As the patient's age at HCC diagnosis increased, the patient's age at the start of follow-up and the duration of the observation period until HCC diagnosis increased ($P < 0.0001$ and $P = 0.0003$, respectively). Patients who received a diagnosis of HCC at a more advanced age have a significantly decreased incidence of diabetes mellitus and prior interferon therapy ($P = 0.0008$ and $P < 0.0001$, respectively). The clinical profiles of the control patients at the start of follow-up are shown in Table 2. The same tendency between HCC patients and control patients was observed.

Laboratory data of the HCC patients at the start of follow-up are shown in Table 3. Patients diagnosed with HCC at a more advanced age had lower baseline serum ALT and AFP levels ($P < 0.0001$ and $P = 0.0043$, respectively) and higher baseline platelet counts ($P = 0.0032$). In Table 4, the oldest group of control patients had lower baseline serum ALT and AFP levels ($P < 0.0001$ and $P = 0.0261$, respectively); however, no significant differences in baseline platelet count were observed.

The results of the Cox proportional hazards model and forward selection method to test factors associated with the age-related development of HCC to patient age at the start of follow-up are shown in Table 5. Ten covariates including age, sex, cirrhosis, alcohol consumption, diabetes mellitus, effect of prior interferon therapy, platelet count, baseline AFP, average integration value of ALT, and the annual rate of platelet count decline were studied. Age, cirrhosis, average integration value of ALT, platelet count, and AFP were significantly associated with hepatocarcinogenesis.

However, only cirrhosis and average integration value of ALT were selected as factors significantly associated with hepatocarcinogenesis in patients \geq 65 or 70 years old. Platelet count was not a significant factor.

Clinical features at the time of HCC diagnosis.

Platelet counts at the time of HCC diagnosis in groups A, B, C, and group D were $72 \times 10^3/\text{mm}^3$ (40–192), $84 \times 10^3/\text{mm}^3$ (28–256), $99 \times 10^3/\text{mm}^3$ (31–355), and $119 \times 10^3/\text{mm}^3$ (58–232), respectively. There is a statistically significant trend toward higher platelet counts as the age at HCC diagnosis increases ($P < 0.0001$). In contrast, platelet counts at the end of follow-up in groups A', B', C', and D' were $194 \times 10^3/\text{mm}^3$ (44–543), $172 \times 10^3/\text{mm}^3$ (40–484), $177 \times 10^3/\text{mm}^3$ (21–415), and $193 \times 10^3/\text{mm}^3$ (52–429), respectively. There is no significant difference between the four groups of control patients ($P = 0.4772$). The annual rate of decline in platelet count, calculated as [platelet count at the start of the study period—platelet count at the time of HCC diagnosis]/duration of the observation period until the diagnosis of HCC, decreased significantly as the age at HCC diagnosis increased, and the annual rate of decline in platelet count, calculated as [platelet count at the start of study period—platelet count at the end of follow-up]/duration of observation period until the end of follow-up in control patients, did not increase significantly as the age at the end of follow-up increased (Fig. 1, $P = 0.0247$ and 0.1571, respectively). The annual rate of platelet count decline was

Table 3 Baseline laboratory data of HCV-infected HCC patients

	Group A (n = 36)	Group B (n = 115)	Group C (n = 143)	Group D (n = 29)	P
Platelet count [†] (× 10 ³ /mm ³)	104 (34–249)	114 (29–253)	125 (44–307)	124 (70–201)	0.0032
Prothrombin time [†] (%)	87 (52–129)	88 (24–119)	85 (22–128)	86 (45–129)	0.6062
Total bilirubin [†] (mg/dL)	0.8 (0.3–1.8)	0.7 (0.2–4.7)	0.7 (0.3–6.7)	0.6 (0.2–1.3)	0.4583
ALT [†] (IU/L)	125 (24–361)	76 (18–387)	64 (8–154)	44 (17–221)	< 0.0001
Child-Pugh classification ¹⁷ (A or B/C)	33/3	103/12	130/13	24/5	0.5512
HCV genotype [‡] (1/2)	26/6	66/24	75/29	15/6	0.4083
HCV viral concentration [†] (log copies/mL)	5.7 (2.7–8.0)	5.0 (2.0–8.0)	5.4 (2.0–6.9)	5.5 (3.0–7.0)	0.4952
AFP [†] (ng/mL)	13.5 (1.8–163.4)	8.4 (1.9–583.4)	7.2 (1.0–372.3)	4.8 (1.2–141.5)	0.0043
AFP-L3 [†] (%)	0 (0–56.3)	0 (0–43.6)	0 (0–15.2)	0 (0–7.0)	1.0000
DCP [†] (mAU/mL)	19 (10–154)	19 (10–367)	17 (10–745)	15 (10–182)	0.0958
Cirrhosis (present/absent)	31/5	95/20	112/31	21/8	0.0903

[†]Expressed as median (range).

[‡]Data were unavailable for 76 patients.

AFP, alpha-fetoprotein; AFP-L3, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; ALT, alanine aminotransferase; DCP, des-γ-carboxy prothrombin; Group A, diagnosis of HCC at age ≤ 60 years; Group B, 61–70 years; Group C, 71–80 years; Group D, > 80 years; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus.

Table 4 Baseline laboratory data of control patients with HCV infection

	Group A' (n = 30)	Group B' (n = 114)	Group C' (n = 136)	Group D' (n = 43)	P
Platelet count [†] (× 10 ³ /mm ³)	204 (58–375)	180 (40–540)	187 (51–484)	196 (52–418)	0.4301
Prothrombin time [†] (%)	100 (52–138)	96 (38–153)	96 (48–144)	95 (47–145)	0.3435
Total bilirubin [†] (mg/dL)	0.5 (0.2–1.2)	0.4 (0.2–5.3)	0.4 (0.2–5.3)	0.3 (0.2–1.5)	0.6298
ALT [†] (IU/L)	53 (12–131)	46 (5–490)	35 (8–484)	22 (2–199)	< 0.0001
Child-Pugh classification ¹⁷ (A or B/C)	30/0	103/11	128/8	40/3	0.1088
HCV genotype [‡] (1/2)	15/10	60/23	66/25	12/5	0.0869
HCV viral concentration [†] (log copies/mL)	5.9 (2.7–6.6)	5.7 (2.7–7.3)	5.8 (2.0–7.0)	5.1 (3.0–6.6)	0.1130
AFP [†] (ng/mL)	4.3 (0.8–156.3)	3.1 (0.8–170.3)	3.1 (0.8–219.2)	2.0 (0.8–29.2)	0.0261
AFP-L3 [†] (%)	0 (0–26.9)	0 (0–34.2)	0 (0–41.4)	0 (0–5.2)	1.0000
DCP [†] (mAU/mL)	22 (10–122)	19 (10–487)	19 (10–503)	16 (10–30)	0.2549
Cirrhosis (present/absent)	5/25	35/79	48/88	11/32	0.1201

[†]expressed as median (range).

[‡]Data were unavailable for 107 patients.

AFP, alpha-fetoprotein; AFP-L3, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; ALT, alanine aminotransferase; DCP, des-γ-carboxy prothrombin; Group A', age ≤ 60 years at the end of follow-up; Group B', 61–70 years; Group C', 71–80 years; Group D', > 80 years; HCV, hepatitis C virus.

Table 5 Factors associated with the development of HCC according to the age at start of follow-up in multivariate analysis

		All patients (n = 646) hazard ratio (95% CI)	≥ 60 years (n = 428) hazard ratio (95% CI)	≥ 65 years (n = 255) hazard ratio (95% CI)	≥ 70 years (n = 92) hazard ratio (95% CI)
Age (years)	≤ 60	1			
	> 60, ≤ 70	1.600 (1.240–2.064)			
	> 70	2.738 (1.858–4.036)			
Cirrhosis	Absent	1	1	1	1
	Present	2.165 (1.575–2.978)	2.269 (1.554–3.311)	2.734 (1.724–4.336)	2.962 (1.200–7.310)
Average integration value of ALT (IU/L)	≤ 20	1	1	1	1
	> 20, ≤ 40	4.239 (1.336–13.800)	4.885 (1.179–20.249)	5.243 (1.253–22.020)	12.162 (1.549–95.496)
	> 40, ≤ 60	5.518 (1.725–17.648)	6.661 (1.619–23.397)	6.739 (1.610–28.250)	6.797 (0.854–54.080)
	> 60, ≤ 80	7.182 (2.230–23.130)	9.362 (2.268–38.641)	12.265 (2.867–56.471)	11.183 (1.400–89.317)
	> 80	10.211 (3.175–33.031)	12.249 (2.494–50.884)	13.087 (2.962–57.815)	11.052 (0.964–126.671)
Platelet count (× 10 ³ /mm ³)	≥ 150	1	1		
	< 150	1.644 (1.237–2.186)	1.728 (1.240–2.408)		
AFP* (ng/mL)	≤ 10	1			
	> 10, ≤ 20	1.406 (1.002–1.971)			
	> 20	1.609 (1.214–2.132)			

AFP, alpha-fetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; CI, confidence interval; HCC, hepatocellular carcinoma.

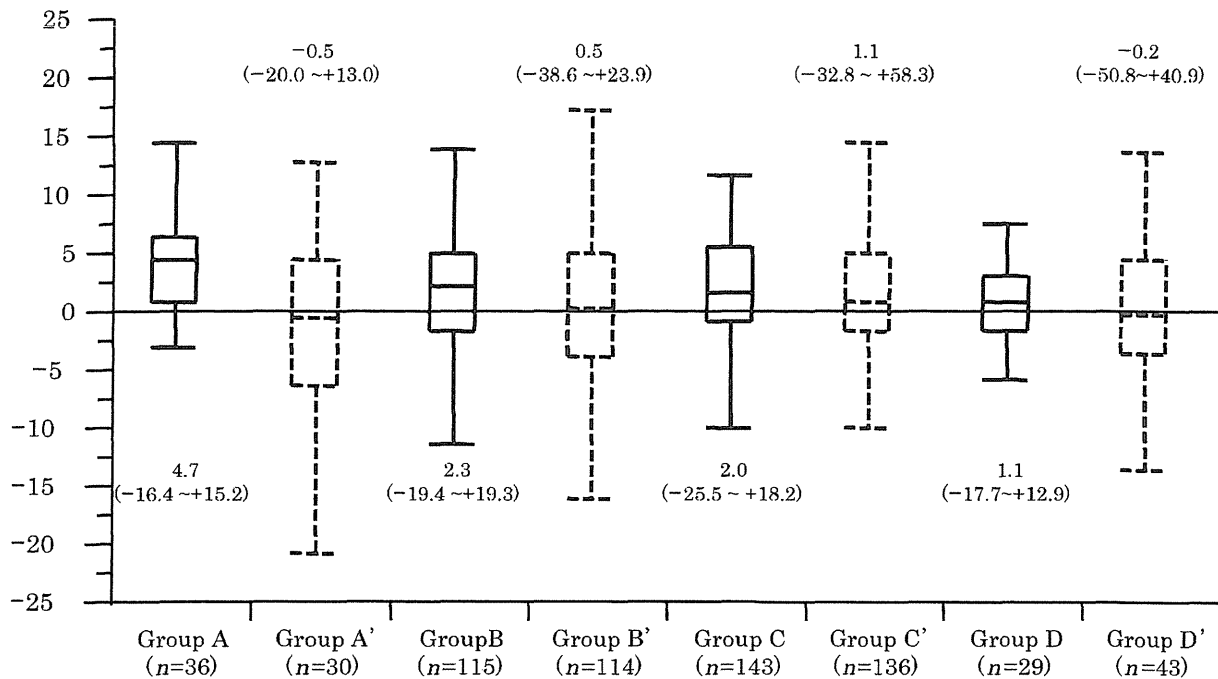
Rate of decline in platelet count ($\times 10^3/\text{mm}^3/\text{year}$)

Figure 1 Rate of decline in platelet count prior to hepatocellular carcinoma (HCC) diagnosis in HCC patients and prior to the end of follow-up in control patients. The annual rate of platelet count decline in the period prior to HCC diagnosis was lower in the groups that were older at the time of HCC diagnosis. In control patients, there was no trend toward higher annual rates of platelet count decline in the period prior to the end of follow-up when the patients were classified by age ($P=0.0247$ and 0.1571 , respectively, Jonckheere-Terpstra Test). Group A, HCC diagnosed at age ≤ 60 years; group B, 61–70 years; group C, 71–80 years; group D, > 80 years. group A', control patients ≤ 60 years old at the end of follow-up; group B', 61–70 years; group C', 71–80 years; group D', > 80 years. The annual rate of platelet count decline was significantly lower in group A' than in group A ($P=0.0039$); however, there were no significant differences when HCC patients in other age groups were compared to their respective matched controls.

lower in group A' than in group A ($P=0.0039$), and there were no significant differences between group B and group B', group C and group C', and group D and group D'.

The average integration value of ALT in groups A, B, C, and D was 80.9 IU/L (25.3–179.3), 62.3 IU/L (14.5–167.9), 59.0 IU/L (9.9–134.1), and 44.9 IU/L (22.7–91.9), respectively. The average integration value of ALT was significantly lower in patients diagnosed with HCC at an older age (Fig. 2, $P < 0.0001$). There was a similar trend among control patients (Fig. 2, $P < 0.0001$). The average integration values of ALT in groups A', B', C', and D' were significantly lower than in groups A, B, C, and D, respectively ($P < 0.0001$).

Patient profiles at the time of HCC diagnosis are shown in Table 6. There were no significant differences in tumor characteristics and levels of tumor markers among the age groups. Fewer patients in Group D underwent hepatic resection ($P=0.0293$).

Survival rates according to age at HCC diagnosis.

Five and 10-year cumulative survival rates of groups A, B, C, and D were 44.2%, 58.2%, 44.3%, and 33.3% and 22.7%, 31.2%,

26.6%, and not available, respectively (Fig. 3). There were no significant differences in the cumulative survival rate among the four groups.

Discussion

In Japan, the average age of patients with chronic hepatitis, cirrhosis, or HCV-associated HCC is increasing. The number of deaths due to these diseases is also increasing. The age-specific prevalence of HCV seropositivity in the USA is about 30 years below that in Japan; thus, a majority of patients in the USA with chronic HCV infection will reach an advanced age in the near future.³

In our study, elderly HCC patients have high platelet counts and low ALT values. In addition, multivariate analysis using propensity-matched control patients revealed that the presence of cirrhosis and high ALT levels (> 20 IU/L) are significantly associated with the development of HCC. However, platelet count is not significantly associated with hepatocarcinogenesis in elderly HCV carriers (≥ 65 years). Physicians should be aware that patients aged 65 years or older could develop HCC regardless of their platelet count.

Average integration value of ALT* (IU/L)

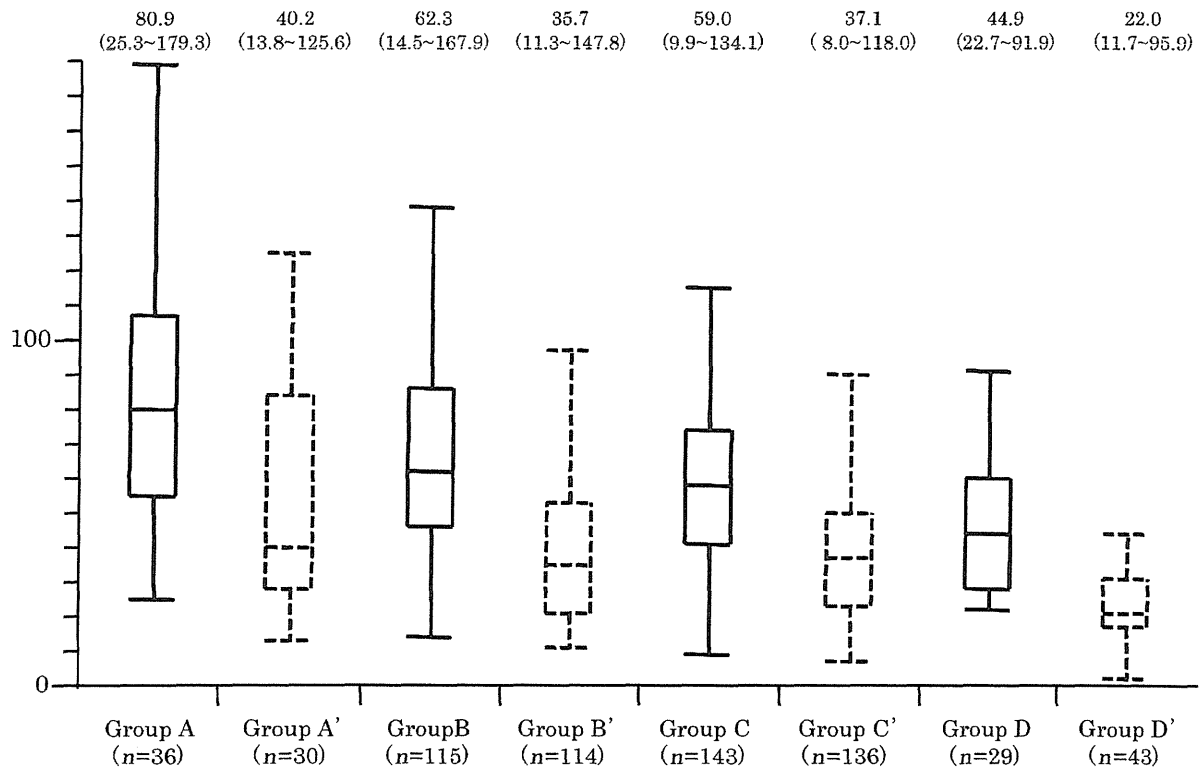


Figure 2 Average integration values of alanine aminotransferase (ALT) prior to HCC diagnosis in HCC patients and prior to the end of follow-up in control patients. Patients who were older at the time of HCC diagnosis had lower average integration values of ALT in the period prior to HCC diagnosis. In control patients, the average integration values of ALT in the period prior to the end of follow-up were lower in the groups that were older at the end of follow-up ($P < 0.0001$ and < 0.0001 , respectively, Jonckheere-Terpstra Test). Average integration values of ALT in groups A', B', C', and D' were significantly lower than in groups A, B, C, and D, respectively ($P < 0.0001$).

Table 6 Profile of HCV-infected HCC patients at the time of HCC diagnosis

	Group A (n = 36)	Group B (n = 115)	Group C (n = 143)	Group D (n = 29)	P
AFP [†] (ng/mL)	23.9 (0.8-500)	19.8 (0.6-10500)	12.8 (0.8-12680)	17.8 (0.8-99720)	0.2347
AFP-L3 [†] (%)	0 (0-89)	0 (0-87.2)	0 (0-81.0)	0 (0-40.7)	1.0000
DCP [†] (mAU/mL)	36 (10-36164)	35 (10-5941)	32 (10-50904)	24 (10-6229)	0.5650
Tumor size [†] (cm)	2.0 (0.8-10.0)	2.0 (0.3-8.8)	2.0 (0.6-11.4)	2.3 (1.0-9.0)	0.3754
Number of tumors [†]	1 (1-6)	1 (1-8)	1 (1-10)	1 (1-4)	1.0000
Portal thrombus (present/absent)	2/34	3/112	6/137	0/29	0.3293
Stage (1/2/3/4)	14/15/5/2	41/53/21/0	50/61/29/3	10/12/7/0	0.4957
Initial treatment (HR/PT/TACE/none)	9/18/4/5	47/44/16/8	51/47/33/12	4/11/9/5	0.0293

[†]Expressed as median (range).

AFP, α -fetoprotein; AFP-L3, *lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of AFP; DCP, des- γ -carboxy prothrombin; Group A, diagnosis of HCC at age ≤ 60 years; Group B, 61-70 years; Group C, 71-80 years; Group D, > 80 years; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HR, hepatic resection; PT, percutaneous treatment including ethanol injection therapy, microwave coagulation therapy, and radiofrequency ablation therapy; TACE, transcatheter arterial chemoembolization.

The male-to-female ratio of HCC patients in Japan has decreased from 4.5 in 1984-1985 to 2.5 in 2002-2003.¹ It is well known that the mean age of female HCC patients with HCV infection is higher than that of males.^{18,19} The increased proportion

of female patients is considered a result of more older patients with HCV-related HCC. In our study, the proportion of female patients was the highest in group D. Further investigation of the role of sex in hepatocarcinogenesis is needed.

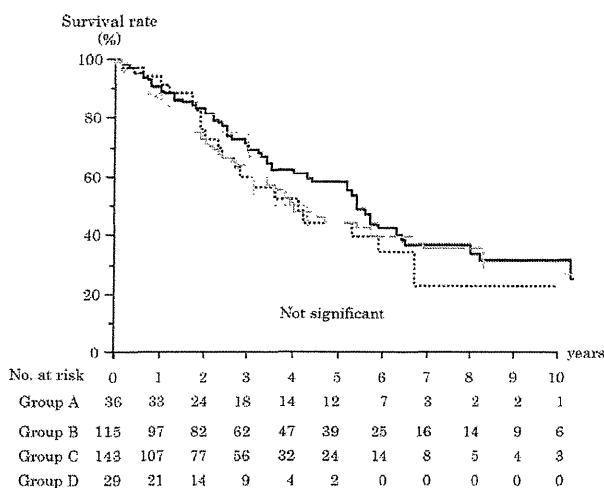


Figure 3 Cumulative survival rate of groups A, B, C, and D according to age at hepatocellular carcinoma (HCC) diagnosis. Kaplan-Meier curves showing the survival rate stratified by age at HCC diagnosis. There were no significant differences in the survival rate among the four groups. —, A group (≤ 60 years, $n = 36$); - - -, B group (61–70 years, $n = 115$); ···, C group (71–80 years, $n = 143$); ·····, D group (> 80 years, $n = 29$).

We previously reported that the average integration value of ALT was associated with the cumulative incidence of hepatocarcinogenesis and that minimizing ALT is necessary for the prevention of hepatocarcinogenesis.²⁰ In addition, we demonstrated a 6.242-fold higher (95% confidence interval: 1.499–25.987) cumulative incidence of hepatocarcinogenesis in patients with average ALT integration values between 20 and 40 IU/L (within the current normal range) than in patients with 20 IU/L or below.²¹ In this study, the average integration value of ALT significantly decreased as the age at HCC diagnosis increased. Especially in group D, the average integration value of ALT was 44.9 IU/L (range, 22.7–91.9 IU/L), which is near the upper limit of the conventional reference range of ALT (40 IU/L). There was the same tendency in control patients; however, average integration values of ALT were lower in control patients than HCC patients in each corresponding age group. These data suggest close surveillance for HCC is important even if older patients (≥ 65 years) have low ALT values.

It is likely that low platelet counts account for a large proportion of patients with cirrhosis, consistent with the theory that HCC develops in patients with progressive or advanced liver disease. Cirrhosis is an established risk factor for HCC in patients with HCV.^{22,23} It is generally accepted that platelet count is a surrogate marker of liver fibrosis.^{24,25} Platelet counts were highest in group D, both at the start of follow-up and at the time of HCC diagnosis. In contrast, there were no differences in platelet counts among control patients without HCC. It is particularly worth noting that group D had the smallest annual decline in platelet count, at levels comparable to the control patients. A previous report showed that the rate of progression of fibrosis to cirrhosis was accelerated by aging.²⁴ The precise mechanism of this discrepancy is uncertain. Probably, differences in patient selection might account for this discrepancy. We hypothesize that in our study, the increased rate of

annual decline in platelet count may be linked to accelerated carcinogenesis occurring in the younger patients. Group D also had the lowest values of AFP, which is considered a marker of hepatic regeneration as well as a HCC tumor marker in viral hepatitis.²⁶ Taken together, this suggests a weaker inflammatory response in older patients. Further investigation is necessary.

Why do elderly patients progress to HCC even though liver function appears stable? Aging is associated with a number of events at the molecular, cellular, and physiological level that influence carcinogenesis and subsequent cancer growth.²² Age may be considered as a progressive loss of stress tolerance due to declines in the functional reserve of multiple organ systems.²⁷ It has been hypothesized that age-associated declines in DNA repair²⁸ contribute to the development of HCC. The precise relationship between aging and hepatocarcinogenesis remains uncertain. Further assessment of the role of aging in the progression of HCV is needed.

We found no difference in tumor stage among the four groups. The younger groups A and B tended to receive curative therapy more often than the older groups C and D. However, there were no significant differences in survival. We hypothesize that this is due to the aggressive multiple treatments received by elderly patients with good liver function.

One limitation of our study is that histological confirmation was available in only 234 patients (36.2%). However, it is not practical to perform biopsies on all patients because of potential complications. Lu *et al.* reported that the best cutoff platelet count for the diagnosis of cirrhosis is $150 \times 10^3 / \text{mm}^3$.²⁹ Therefore, we employed platelet count as a surrogate marker of liver fibrosis in this study.

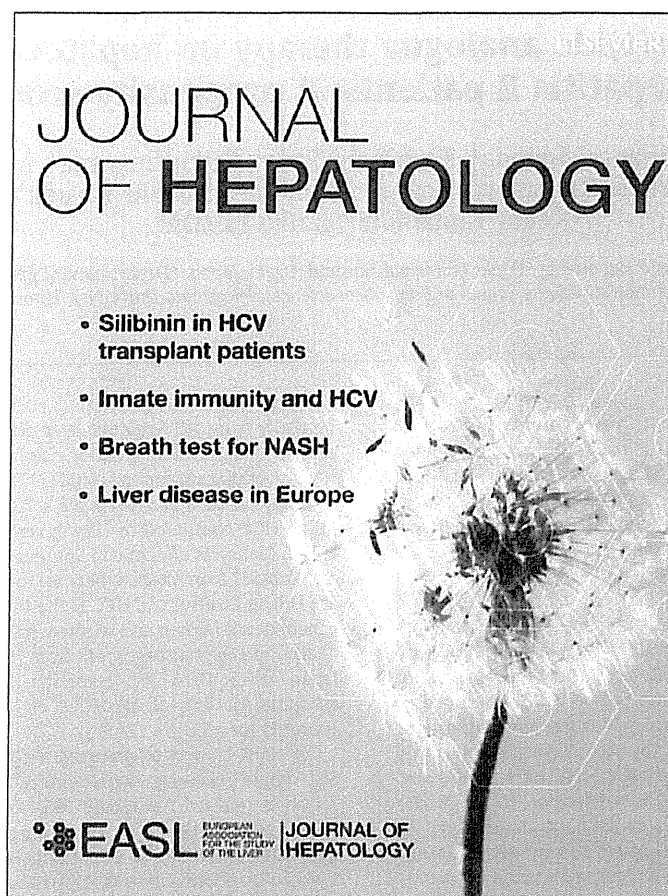
In conclusion, we demonstrated that elderly HCV-positive patients (≥ 65 years old) with low ALT values developed HCC regardless of their platelet counts. This finding should be taken into account when designating the most suitable HCC surveillance protocol. The optimal screening interval for HCV-infected patients aged 65 years older should be three to four months like cirrhotic patients even in the absence of cirrhosis.

References

- Umehura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Tanaka E, Kiyosawa K. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J. Gastroenterol.* 2009; **44** (Suppl. 19): 102–7.
- Kiyosawa K, Umehura T, Ichijo T *et al.* Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 2004; **127** (Suppl. 1): S17–26.
- 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.
- Honda T, Katano Y, Urano F *et al.* Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged ≥ 60 years with chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; **22**: 989–95.
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; **36** (Suppl. 1): S74–83.
- Shen L, Li JQ, Zeng MD, Lu LG, Fan ST, Bao H. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnosis of liver fibrosis due to chronic virus hepatitis. *World J. Gastroenterol.* 2006; **28**: 1292–5.
- Iacobellis A, Fusilli S, Mangia A *et al.* Ultrasonographic and biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; **22**: 769–74.

- 8 Caturelli E, Castellano L, Fusilli S *et al.* Coarse nodular US pattern in hepatic cirrhosis: risk for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2003; **226**: 691–7.
- 9 Shimizu K, Katoh H, Yamashita F *et al.* Comparison of carbohydrate structures of serum α -fetoprotein by sequential glycosidase digestion and lectin affinity electrophoresis. *Clin. Chim. Acta* 1996; **254**: 23–40.
- 10 Mita Y, Aoyagi Y, Yanagi M, Suda T, Suzuki Y, Asakura H. The usefulness of determining des-gamma-carboxy prothrombin by sensitive enzyme immunoassay in the early diagnosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; **82**: 1643–8.
- 11 Makuuchi M, Kokudo N, Arii 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.
- 12 Kudo M. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant/borderline lesions. *Semin. Liver Dis.* 1999; **19**: 297–309.
- 13 Torzilli G, Minagawa M, Takayama T *et al.* Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; **30**: 889–93.
- 14 Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF *et al.* Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; **20**: 1527–36.
- 15 Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observation. *J. Am. Stat. Assoc.* 1958; **53**: 457–81.
- 16 Petro R, Pike MC. Conservation of the approximation (0-E2)/E in the log rank test for survival data on tumor incidence data. *Biometrics* 1973; **29**: 579–84.
- 17 Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL *et al.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; **60**: 646–9.
- 18 Miki D, Aikata H, Uka K *et al.* Clinicopathological features of elderly patients with hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* 2008; **43**: 550–7.
- 19 Saneto H, Kobayashi M, Kawamura Y *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.
- 20 Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S *et al.* Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut* 2007; **56**: 738–9.
- 21 Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C carriers with normal alanine aminotransferase levels. *J. Hepatol.* 2009; **50**: 729–35.
- 22 Oka H, Kurioka N, Kim K *et al.* Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990; **12**: 680–7.
- 23 Ikeda K, Saitoh S, Koida I *et al.* A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; **18**: 47–53.
- 24 Hamada H, Yatsushashi H, Yano K *et al.* Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 2002; **95**: 331–9.
- 25 Yatsushashi H, Yano M. Towards control of hepatitis C in the Asia-Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; **15** (Suppl.): E111–16.
- 26 Chu CW, Hwang SJ, Luo JC *et al.* Clinical, virologic, and pathologic significance of elevated serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001; **32**: 240–4.
- 27 Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000; **5**: 224–37.
- 28 Goukassian D, Gad F, Yaar M, Eller MS, Nehal US, Gilchrist BA. Mechanisms and implications of the age-associated decrease in DNA repair capacity. *FASEB J.* 2000; **14**: 1325–34.
- 29 Lu SN, Wang JH, Liu SL *et al.* Thrombocytopenia as a surrogate for cirrhosis and a marker for the identification of patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006; **107**: 2212–22.

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>