

able cisplatin solution to obtain an effective chemoembolization agent, as previously reported.<sup>35–37</sup>

After cisplatin powder became available from December 2004 to December 2008, we mixed it with lipiodol (IA-call; Nippon Kayaku). Lipiodol was mixed at a ratio of 1 mL per 10 mg cisplatin.<sup>15</sup>

### Imaging and confirmation of diagnosis

Pretreatment imaging studies included abdominal ultrasonography (US), contrast-enhanced dynamic computed tomography (CT), dynamic magnetic resonance imaging (MRI), digital subtraction angiography (DSA), angiography combined with CT during arterial portography (CTAP) and hepatic arteriography (CTHA). All tumors were diagnosed by distinctive findings on US; dynamic CT, dynamic MRI, or both; DSA or CTAP; and CTHA. Diagnosis was confirmed by early enhancement in the arterial phase and hypo-attenuation in the portal venous or equilibrium phase on contrast-enhanced dynamic CT or dynamic MRI or by hypo-attenuation on CTAP and hyper-attenuation on CTHA. In addition, changes in serum tumor markers ( $\alpha$ -fetoprotein [AFP] or des- $\gamma$ -carboxy prothrombin [DCP]) were used to support the imaging-based diagnosis.

### Transcatheter chemoembolization

Chemoembolization was performed through the femoral artery with use of the Seldinger technique with local anesthesia. Arteriography of the celiac trunk and superior mesenteric artery was performed to visualize the arterial vascularization of the liver and to evaluate portal vein patency. An angiographic catheter was inserted into the hepatic artery where the target tumor was located. Chemoembolization agents were injected through the hepatic artery. Gelatin sponge particles were used after chemoembolization in patients with a membrane-covered lesion and a segmental lesion in the periphery, as these patients had relatively little liver damage.

From 1983 to June 2000, chemoembolization was performed under DSA. From June 2000 to December 2008, chemoembolization was performed under CTAP and CTHA.

### Evaluation of therapeutic effect of chemoembolization

The efficacy of chemoembolization was evaluated by CT at 3 months after treatment as follows: when lipiodol was seen in more than 90% of the tumor, efficacy was considered grade I; in 50–90% of the tumor, grade II; and in less than 50% of the tumor, grade III.<sup>15</sup> Grading

for lipiodol retention was based on quantitative measurement of tumor diameter in all tumors, based on the assumption that the tumor portion with retained lipiodol was necrotic tissue.<sup>38</sup>

### Follow-up protocol

Concentrations of serum tumor markers, including AFP and DCP, were measured once a month after chemoembolization; follow-up US was performed every 3 months; and CT or MRI was performed every 6 months. Patients showing an increase in tumor markers, diminution of lipiodol accumulation or new nodules remote from the treated nodules were readmitted for an additional round of chemoembolization using the same procedure. On follow up, patients treated with chemoembolization who did not show complete uptake of lipiodol (i.e. those classified as grade I) but did show the presence of a viable tumor, namely by arterial phase enhancement on CT/MRI, were retreated with chemoembolization within 3–6 months of the first treatment. Patients with tumor progression, appearance of portal vein tumor thrombosis (PVTT) and liver failure were excluded from further treatment.

### Statistical analysis

Cumulative survival rate was calculated from the initial date of chemoembolization and assessed by the Kaplan–Meier life-table method, with differences evaluated by the log–rank test. Univariate analysis of predictors of survival was assessed by the Kaplan–Meier method and differences were evaluated by the log–rank test. Multivariate analysis of predictors of survival was assessed by a Cox proportional hazards model. Statistical significance was defined as a  $P < 0.05$ . We also calculated hazard ratios and 95% confidence intervals (95% CI). All  $P$ -values less than 0.05 on two-tailed tests were considered significant. Variables that achieved statistical ( $P < 0.05$ ) or marginal significance ( $P < 0.10$ ) on univariate analysis were entered into a multiple Cox proportional hazards model to identify significant independent factors. Parameters used for the prediction of survival were lipiodol accumulation, tumor number, PVTT (presence or absence), liver damage, AFP, DCP, age, sex, etiology, embolization (with or without), CT scan during hepatic arteriography and arterial portography (with vs without), and tumor size. To validate the prognostic value of these staging systems, the survival curve was obtained and analyzed by the Kaplan–Meier method; and to compare discriminatory ability and predictive power, the likelihood ratio (LR)  $\chi^2$  and Akaike's

**Table 2** Transcatheter chemoembolization using cisplatin and lipiodol suspension

No. of procedures	2 (1–9)
Mean dose of cisplatin per single session (mg)	35 (5–67.5)
Total dose of cisplatin per single case (mg)	60 (10–390)
Lipiodol accumulation after chemoembolization (grade I/II/III) (%)	55/33/12

information criterion (AIC) score were used in 95 patients with grade I accumulation. The AIC statistic was defined as  $AIC = -2 \log \text{maximum likelihood} + 2 \times \text{the number of parameters in the model}$ . A smaller AIC value indicated a more desirable model for predicting outcome. The Cox proportional hazards model was used to calculate the LR  $\chi^2$  to determine homogeneity (small differences in survival among patients at the same stage within each system). The model with the higher  $\chi^2$  by the LR test was considered the better model. All analyses were performed with SPSS software (ver. 16, SPSS, IL, USA).

## RESULTS

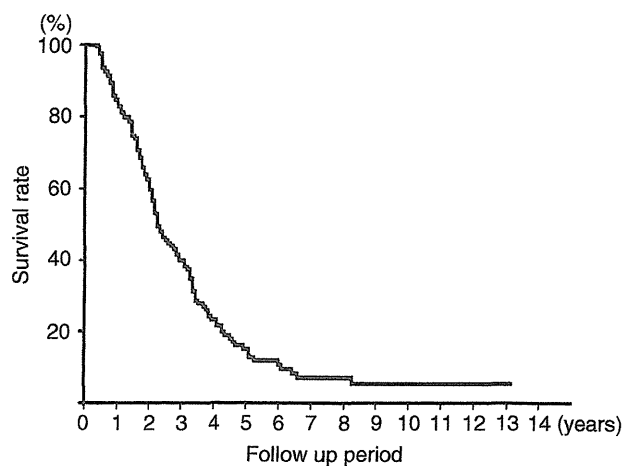
### Therapeutic effects of transcatheter chemoembolization using cisplatin and lipiodol suspension

THE MEDIAN NUMBER of chemoembolization procedures per patient was two (range, 1–9). The mean dose of cisplatin per single session of chemoembolization was 35 mg (range, 5.0–67.5), and the median total dose of cisplatin per patient was 60 mg (range, 10–390). Lipiodol accumulation was evaluated after first chemoembolization as grade I in 58 patients (55%), grade II in 36 (33%) and grade III in 13 (12%) (Table 2).

### Survival rates

Cumulative survival curves of patients treated with chemoembolization using cisplatin and lipiodol suspension for unresectable HCC showed survival rates of 92% at 1 year, 40% at 3 years, 18% at 5 years and 12% at 7 years (Fig. 1).

We then investigated the relationship between survival after the initiation of chemoembolization and various clinicopathological variables by univariate analysis. Results showed that survival correlated significantly with grade I accumulation ( $P = 0.003$ ), absence of PVTT ( $P = 0.001$ ) and liver damage A ( $P = 0.005$ )



**Figure 1** Cumulative survival curves of patients treated with chemoembolization using cisplatin and lipiodol suspension for unresectable hepatocellular carcinoma showed survival rates of 92% at 1 year, 40% at 3 years, 18% at 5 years and 12% at 7 years.

(Table 3). Grade I accumulation, absence of PVTT, liver damage A and number of tumors = 1 were then entered into the multiple Cox proportional hazards model, which identified grade I accumulation ( $P < 0.001$ ), absence of PVTT ( $P < 0.001$ ) and liver damage A ( $P = 0.026$ ) as significant and independent determinants of survival (Table 4).

**Table 3** Univariate analyses of predictors of survival by the log-rank test

Variable	P-value
Grade (I vs II and III) LDP accumulation	0.003
Portal vein tumor thrombus (absent vs present)	0.001
Liver damage (A vs B and C)	0.005
Child–Pugh (A vs B and C)	0.11
Total number of tumors (1 vs $\geq 2$ )	0.091
$\alpha$ -Fetoprotein (<200 vs $\geq 200$ )	0.365
Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (<200 vs $\geq 200$ )	0.63
Age (<60 vs $\geq 60$ )	0.133
Sex (M vs F)	0.98
HBV/HCV/non-B, non-C (HBV vs HCV and non-B, non-C; HBV and HCV vs non-B, non-C; HBV and non-B, non-C vs HCV)	0.33
Embolization (with vs without)	0.108
CT scan during hepatic arteriography and arterial portography (with vs without)	0.71
Tumor size (<20 mm vs $\geq 20$ mm)	0.817

CT, computed tomography; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus.

Table 4 Multivariate analyses of predictors of survival by Cox proportional hazards model

Factor	Category	Hazard ratio	95% CI	P-value
Grade LDP accumulation	1; I 2; II/III	0.467	0.314–0.697	<0.001
PVTT	1; Absence 2; present	0.200	0.09–0.461	<0.001
Liver damage	1; A 2; B/C	0.722	0.534–0.961	0.026
Total number of tumors	1; one =; multiple	0.723	0.493–1.059	0.096

CI, confidence interval; PVTT, portal vein tumor thrombus.

### Patient distribution, survival according to staging system and discriminatory ability of each staging system in 95 patients with grade I accumulation

To improve the statistical power of our analysis, we compared predictive ability among the staging systems in a subgroup of 95 patients with grade I accumulation after first chemoembolization. Distribution of the 95 patients with grade I accumulation among the different classes for each staging system is described in Table 5. Distributions of patients in all staging systems showed similar results. Using the Kaplan–Meier method, all staging systems, except the LCSGJ/TNM system, correctly differentiated survival for patients in different stages.

The m-JIS system showed the best discrimination ability and monotonicity of gradient as confirmed by AIC score test (279.7). Using the Cox regression LR  $\chi^2$ -test (6.53), we confirmed that the m-JIS system also had the best homogeneity ability (Table 6). AIC score was in the descending order of m-JIS, JIS score, BCLC stage, LCSGJ/TNM and CLIP score. Next, we omitted stage IV ( $n = 5$ ) in LCSGJ/TNM, score 3 ( $n = 2$ ) in CLIP score, stage C ( $n = 1$ ) and D ( $n = 4$ ) in BCLC stage, score 0 ( $n = 3$ ) and score 4 ( $n = 3$ ) in JIS score, score 0 ( $n = 4$ ), score 4 ( $n = 1$ ) and score 5 ( $n = 2$ ) in m-JIS due to small sample and re-analyzed by AIC score test. As a result, AIC score was in the descending order of m-JIS (237.0), LCSGJ/TNM (248.3), JIS score (248.4), BCLC stage (255.5) and CLIP score (264.6). Therefore, we confirmed that the m-JIS system also had the best homogeneity ability.

Cumulative survival curves of patients treated with chemoembolization using cisplatin and lipiodol suspension for unresectable HCC showed survival rates according to the five staging systems in 95 patients with grade I accumulation (Figs 2–6).

### DISCUSSION

CLINICAL STAGING SYSTEMS for HCC patients should provide guidance for patient assessment and appropriate therapy and are useful for decisions on when to treat patients aggressively while avoiding the overtreatment of patients who would not tolerate therapy or whose life expectancy rules out any chance of success. Current examples include the m-JIS,<sup>28</sup> JIS,<sup>25</sup> BCLC staging system,<sup>27</sup> LCSGJ/TNM<sup>24</sup> and CLIP score.<sup>26</sup> Clinical staging is also an essential tool for comparison between groups in therapeutic trials and between different studies. In this study, the m-JIS system also showed the best discrimination ability and monotonicity of gradient in a subgroup of 95 patients with grade I LDP accumulation after first chemoembolization.

These five different staging systems were developed in and depend on different groups of patients. The differences between them are strongly dependent on the particular characteristics of the group of patients they are used in. Moreover, different treatments have a marked influence on the prognosis of patients in these staging systems. It is possible that the different staging systems should be evaluated separately in specific groups of patients. Moreover, when comparing the performance of staging systems, consideration is likely necessary of both the type of treatment and its efficacy. In the present study we therefore evaluated the prognostic power of each of these staging systems in the same group of patients after chemoembolization. We first identified factors related to survival in univariate and multivariate analyses. Results showed that a significant and independent determinant of survival was grade I accumulation of lipiodol after first chemoembolization such as in our previous report.<sup>16</sup> We then therefore evaluated the prognostic power of each of these staging systems in these grade I patients after chemoembolization.

**Table 5** Survival of 95 patients with grade I accumulation after chemoembolization by different staging systems (Kaplan–Meier survival analysis; comparison by log–rank test)

Staging system	No. of patients	Median survival (months)	Range (months)	P-value of log–rank test
LCSGJ/TNM				0.084
I	13	36	(6–114)	
II	48	21	(1–99)	
III	29	16	(2–104)	
IV	5	10	(5–55)	
CLIP				0.004
0	22	18	(1–99)	
1	43	26	(1–144)	
2	28	13	(2–104)	
3	2	14	(7–21)	
BCLC				0.009
0	9	26	(6–37)	
A	48	17	(1–114)	
B	33	21	(2–104)	
C	1	56	56	
D	4	11	(9–27)	
JIS				<0.001
0	3	9	(6–79)	
1	36	26	(1–114)	
2	43	20	(1–104)	
3	10	16	(9–56)	
4	3	7	(5–10)	
m-JIS				<0.001
0	4	60	(6–114)	
1	29	26	(6–99)	
2	46	17	(1–104)	
3	13	19	(7–61)	
4	1	7	7	
5	2	8	(5–10)	

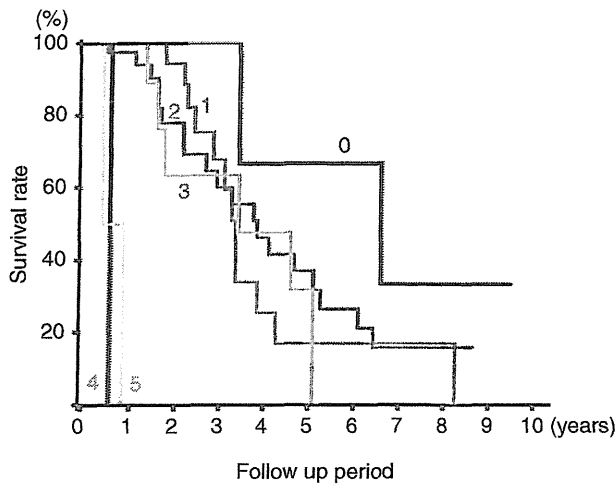
LCSGJ/TNM, Liver Cancer Study Group of Japan/Tumor-Node-Metastasis; CLIP, Italian score; BCLC, Barcelona stage; JIS, Japan Integrated Staging; m-JIS, modified Japan Integrated Staging.

**Table 6** Performance evaluation of five scoring system in 95 patients with grade I

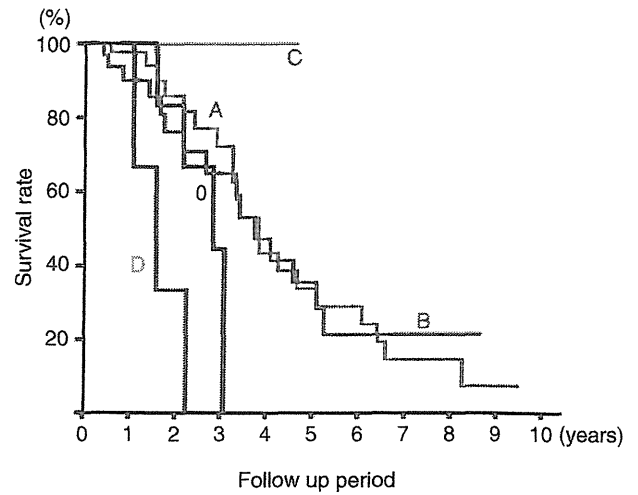
Staging system	Homogeneity LR $\chi^2$ -test (P)	AIC
m-JIS	6.53 (0.011)	279.70
JIS	5.83 (0.016)	280.63
BCLC	0.49 (0.480)	282.40
TNM	1.74 (0.189)	282.55
CLIP	2.99 (0.083)	283.55

m-JIS, modified Japan Integrated Staging; JIS, Japan Integrated Staging; BCLC, Barcelona stage; LCSGJ/TNM, Liver Cancer Study Group of Japan/Tumor-Node-Metastasis; CLIP, Italian score; AIC, Akaike's information criterion; LR, likelihood ratio.

The m-JIS and JIS showed good stratification of our patients among the different stages, with good discrimination. Our patients were classified with m-JIS and JIS primarily into the lower classes, suggesting that these staging systems were created primarily for intermediate to early HCC. The m-JIS and JIS differed with regard to liver damage and Child–Pugh class. A significant and independent determinant of survival in our study was liver damage. This finding may suggest that classification of liver damage is useful in the evaluation and prediction of outcome of patients with early-stage liver diseases.<sup>39</sup> Accordingly, we consider that the discriminant ability of the m-JIS score is substantially better than that of the JIS score. Our patients were classified by CLIP



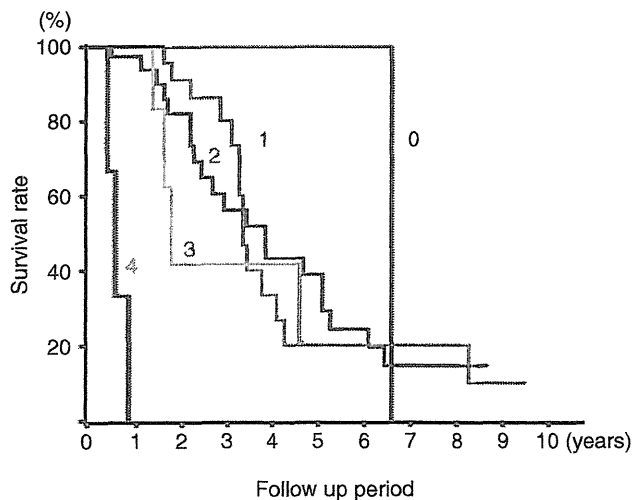
**Figure 2** Overall survival according to modified Japan Integrated Staging (m-JIS) score in 95 patients with grade I accumulation after chemoembolization.



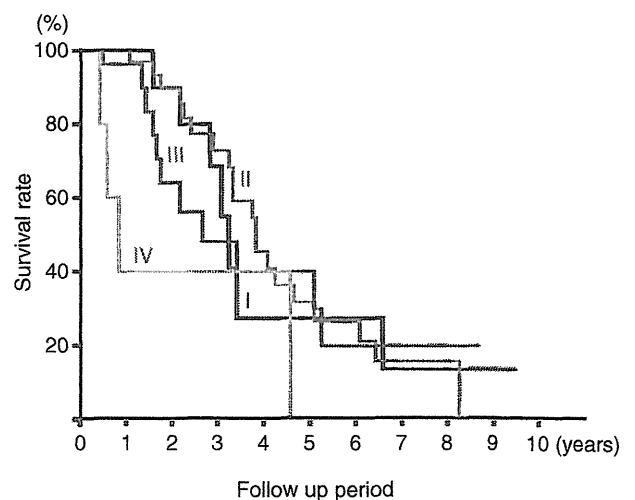
**Figure 4** Overall survival according to Barcelona (BCLC) stage in 95 patients with grade I accumulation after chemoembolization.

primarily into the lower classes, suggesting that these staging systems have been created primarily for intermediate to advanced tumors. In our cohort, the LCSG/TNM system had no prognostic value. This observation confirms its major drawback, namely the absence of variables related to hepatic function, a variable associated with prognosis in most of the surgical and nonsurgical studies.<sup>40</sup> The BCLC was derived from the results of surgical treatment of early tumors and the natural history of untreated HCC.<sup>27</sup>

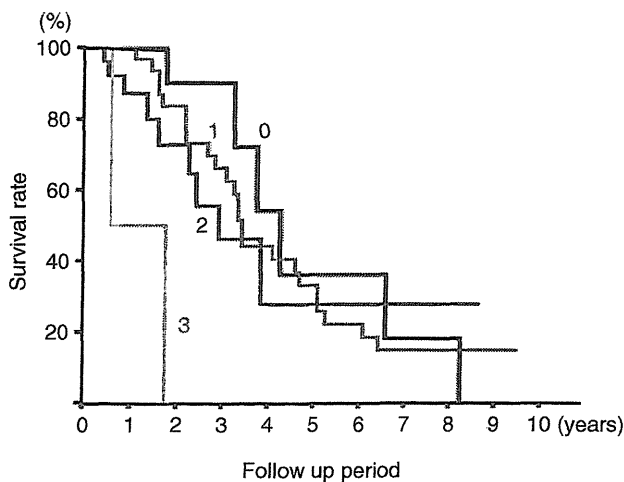
The discriminate ability of the m-JIS score is substantially better than that of the other staging systems and has better prognostic predictive power in patients undergoing chemoembolization with cisplatin and lipiodol. Therefore, when the m-JIS score is high, treatment methods for HCC may require reconsideration on account of the limit on repeated chemoembolization. Ineffective repeated chemoembolization may cause poorer hepatic reserve, and subsequently fail to further treatment. Because PVIT and liver damage A were not



**Figure 3** Overall survival according to Japan Integrated Staging (JIS) score in 95 patients with grade I accumulation after chemoembolization.



**Figure 5** Overall survival according to Liver Cancer Study Group of Japan/Tumor–Node–Metastasis (TNM) in 95 patients with grade I accumulation after chemoembolization.



**Figure 6** Overall survival according to Italian score (CLIP score) in 95 patients with grade I accumulation after chemoembolization.

changed, we recommend changing repeated chemoembolization using cisplatin and lipiodol when lipiodol accumulation is of grade II and III. That includes addition to ablation against the main tumor because of the limit on repeating chemoembolization, change of anti-cancer drug because of poor sensitivity and change of drug delivery such as hepatic arterial infusion chemotherapy without use of lipiodol<sup>41–46</sup> or recent developing molecular targeting therapy such as sorafenib.<sup>47–49</sup> In the future, which treatment strategy is better for those advanced HCC patients requires further investigations.

We could not conclude whether embolization is necessary for transcatheter chemoembolization in our study. Gelatin sponge embolization was not a significant prognostic factor in this study. Ikeda *et al.* also reported that although transarterial infusion chemotherapy with embolization had a stronger antitumor effect than transarterial infusion chemotherapy without embolization, it did not significantly improve survival.<sup>17</sup> In contrast, Yamamoto *et al.* reported that complete embolization after injection of cisplatin–lipiodol suspension resulted in higher survival than incomplete embolization.<sup>50</sup> We consider that gelatin sponge embolization was locally effective in the tumor, but because survival rates were also related to liver function, gelatin sponge embolization was not a significant prognostic factor in this study.

Our study had two important limitations. First, the study period was long, during which time remarkable advances in the diagnosis and treatment of HCC were achieved. Thus, the background characteristics of the

patients were likely different. Nevertheless, in bias of treatment, we did restrict the study population to patients treated repeatedly with chemoembolization using cisplatin and lipiodol alone and analyzed the prognostic value of these staging systems. Moreover, we further restricted the population to 95 patients with grade I accumulation of lipiodol after first chemoembolization and analyzed the prognostic value of these staging systems. We therefore consider that any bias resulting from this extended study period would have been minimal in bias of treatment. Furthermore, in bias of diagnosis, chemoembolization was performed under DSA from 1983 to June 2000, and under CTAP and CTHA from June 2000 to December 2008. However, CT scan during hepatic arteriography and arterial portography (with vs without) were not predictors of survival by the log-rank test. We therefore consider that any bias resulting from this extended study period would have been minimal in bias of diagnosis, too.

Second, the sample size of the study was small, which may have limited our use of the AIC score. However, we omitted stage IV ( $n = 5$ ) in TNM, score 3 ( $n = 2$ ) in CLIP score, stage C ( $n = 1$ ) and D ( $n = 4$ ) in BCLC stage, score 0 ( $n = 3$ ) and score 4 ( $n = 3$ ) in JIS score, score 0 ( $n = 4$ ), score 4 ( $n = 1$ ) and score 5 ( $n = 2$ ) in m-JIS due to small sample and re-analyzed by AIC score test. As a result, AIC score was in the descending order of modified-JIS (237.0), LCSG/TNM (248.3), JIS score (248.4), BCLC stage (255.5) and CLIP score (264.6). Therefore, we confirmed that the m-JIS system also had the best homogeneity ability.

In conclusion, this study shows that the discriminate ability of the m-JIS score is substantially better than that of the other staging systems and has better prognostic predictive power in patients with grade I accumulation of lipiodol after first chemoembolization.

## REFERENCES

- 1 Okita K. Management of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol* 2006; 41: 100–6.
- 2 Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979–94. *Lancet* 1997; 350: 1142–3.
- 3 El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–50.
- 4 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: S72–8.
- 5 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents:

- defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137–50.
- 6 Livraghi T, Festi D, Monti F, Salmi A, Vettori C. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986; 161: 309–12.
  - 7 Seki T, Wakabayashi M, Nakagawa T *et al.* Ultrasonically guided percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1994; 1: 817–25.
  - 8 Amin Z, Donald JJ, Masters A *et al.* Hepatic metastases: interstitial laser photocoagulation with real-time US monitoring and dynamic CT evaluation of treatment. *Radiology* 1993; 187: 339–47.
  - 9 Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F *et al.* Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1015–22.
  - 10 Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Vallisa D, Quaretti P, Rocca A. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol* 2001; 11: 914–21.
  - 11 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.
  - 12 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.
  - 13 Noda I, Kitamoto M, Nakahara H *et al.* Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2010; 5: 105–12.
  - 14 Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148: 397–401.
  - 15 Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M *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.
  - 16 Kawaoka T, Aikata H, Takaki S *et al.* Transarterial infusion chemotherapy using cisplatin-lipiodol suspension with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 687–94.
  - 17 Ikeda M, Maeda S, Shibata J *et al.* Transcatheter arterial chemotherapy with and without embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2004; 66: 24–31.
  - 18 Llovet JM, Real MI, Montana X *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 18 (359): 1734–9.
  - 19 Lo CM, Ngan H, Tso WK *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–71.
  - 20 Bruix J, Llovet JM, Castells A *et al.* Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998; 27: 1578–83.
  - 21 Pelletier G, Ducreux M, Gay F *et al.* Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC. *J Hepatol* 1998; 29: 129–34.
  - 22 Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429–42.
  - 23 Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179–88.
  - 24 The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. Liver Cancer Study Group of Japan. *Jpn J Surg* 1989; 19: 98–129.
  - 25 Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38: 207–15.
  - 26 A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751–5.
  - 27 Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–38.
  - 28 Nanashima A, Sumida Y, Morino S *et al.* The Japanese integrated staging score using liver damage grade for hepatocellular carcinoma in patients after hepatectomy. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 765–70.
  - 29 Yen YH, Changchien CS, Wang JH *et al.* A modified TNM-based Japan Integrated Score combined with AFP level may serve as a better staging system for early-stage predominant hepatocellular carcinoma patients. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 431–41.
  - 30 Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S *et al.* Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 597–604.
  - 31 Huo TI, Lin HC, Hsia CY *et al.* The model for end-stage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models for hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1920–30.
  - 32 Luo KZ, Itamoto T, Amano H *et al.* Comparative study of the Japan Integrated Stage (JIS) and modified JIS score as a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2008; 43: 369–77.
  - 33 Testa R, Testa E, Giannini E *et al.* Trans-catheter arterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma in

- patients with viral cirrhosis: role of combined staging systems, Cancer Liver Italian Program (CLIP) and Model for End-stage Liver Disease (MELD), in predicting outcome after treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15: 1563–9.
- 34 Kim JH, Choi JH, Kim CH *et al.* Value of the model for end-stage liver disease for predicting survival in hepatocellular carcinoma patients treated with transarterial chemoembolization. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 346–57.
- 35 Chuang VP, Wallace S. Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology* 1981; 140: 51–8.
- 36 Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H *et al.* Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil. Use of anticancer agents. *Radiology* 1985; 154: 25–9.
- 37 Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1989; 170: 783–6.
- 38 Takayasu K, Arii S, Matsuo N *et al.* Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 699–704.
- 39 Omagari K, Ohba K, Kadokawa Y *et al.* Comparison of the grade evaluated by “Liver damage” of Liver Cancer Study Group of Japan and Child-Pugh classification in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2006; 34: 266–72.
- 40 Toyoda H, Kumada T, Kiriya S *et al.* Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1764–71.
- 41 Uka K, Aikata H, Takaki S *et al.* Similar effects of recombinant interferon-alpha-2b and natural interferon-alpha when combined with intra-arterial 5-fluorouracil for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007; 27: 1209–16.
- 42 Uka K, Aikata H, Takaki S *et al.* Pretreatment predictor of response, time to progression, and survival to intraarterial 5-fluorouracil/interferon combination therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2007; 42: 845–53.
- 43 Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, Unoura M, Kobayashi K. Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1998; 55: 39–47.
- 44 Sakon M, Nagano H, Dono K *et al.* Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 2002; 15: 435–42.
- 45 Ota H, Nagano H, Sakon M *et al.* Treatment of hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. *Br J Cancer* 2005; 5: 557–64.
- 46 Obi S, Yoshida H, Toune R *et al.* Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced hepatocellular carcinoma with portal venous invasion. *Cancer* 2006; 1: 1990–7.
- 47 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 24: 378–90.
- 48 Cheng AL, Kang YK, Chen Z *et al.* Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25–34.
- 49 Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 739–45.
- 50 Yamamoto K, Shimizu T, Narabayashi I. Intraarterial infusion chemotherapy with lipiodol-CDDP suspension for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000; 23: 26–39.



最新医学・第65巻・第9号（2010年9月号 別刷）

特集 ウイルス肝炎の病態解明と  
治療の進歩

## ウイルス肝炎の疫学

田中純子 松尾順子

最新医学社

# ウイルス肝炎の疫学

田中純子\* 松尾順子\*\*

## 要 旨

我が国における肝炎ウイルス感染を疫学的視点から検討したうえで、今後の肝炎ウイルスキャリア対策を考えると、「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」を継続しつつ、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」への対策、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」への対策、「感染を知ったが受診しないままにいるキャリア」への対策、という4つの柱を立てることができる。近未来の我が国の肝がん死亡のさらなる減少を目指すうえで重要である。

## 肝がん死亡の年次推移とその成因

我が国の死因の第1位である悪性新生物による死亡を部位別にみると、「肝」(肝および肝内胆管の悪性新生物, 人口動態統計<sup>1)</sup>, 2008年)による死亡は、肺がん(53.1/人口10万人対), 胃がん(39.8/同)に次いで、第3位(死亡実数33,665人, 26.7/同)と高位を占めている。肝がん死亡の年次推移については、人口10万人対10程度であった死亡率が1975年以降増加をはじめ、2002年にピーク(人口10万人対27.5)となり、ようやく増加が止まった状態にある(図1)。しかし、男性は女性の2倍の死亡率を示しており、女性の死亡率は2008年時点では依然として微増傾向が認められている。

一方、昭和60年モデル人口を基準集団とした年齢調整死亡率の年次推移<sup>1)</sup>をみると、1995年にICD10への移行に伴う段差増があるが、以後、男女とも減少傾向がみられる。近年の高齢化の影響を除くと、全体の肝がん死亡のリスクは治療効果などの影響によって特に男性では減少していることを示しているが、肝がんによる死亡実数は3万人を超え、我が国の疾病対策上、重要な疾患の1つである。

肝がんの病因別にみた死亡率について、日本肝癌研究会による調査成績<sup>2)</sup>と人口動態統計資料を用いて推計し、作図したものを示す(図2)。肝がん死亡のうちB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する割合は、1980年代から増減がないまま現在に至っている。C型肝炎ウイルス(HCV)感染の診断が可能となった1992年以降についてみると、それまで増加していた非A非B型の肝がんのほとんどがHCVの持続感染に起因する肝がんであったことが推察できる。2000年代に入る

\* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科  
疫学・疾病制御学 教授

\*\* 同 助教

キーワード：HBV キャリア率, HCV キャリア率,  
肝がん死亡, 疫学

図1 我が国における肝がんによる死亡の推移

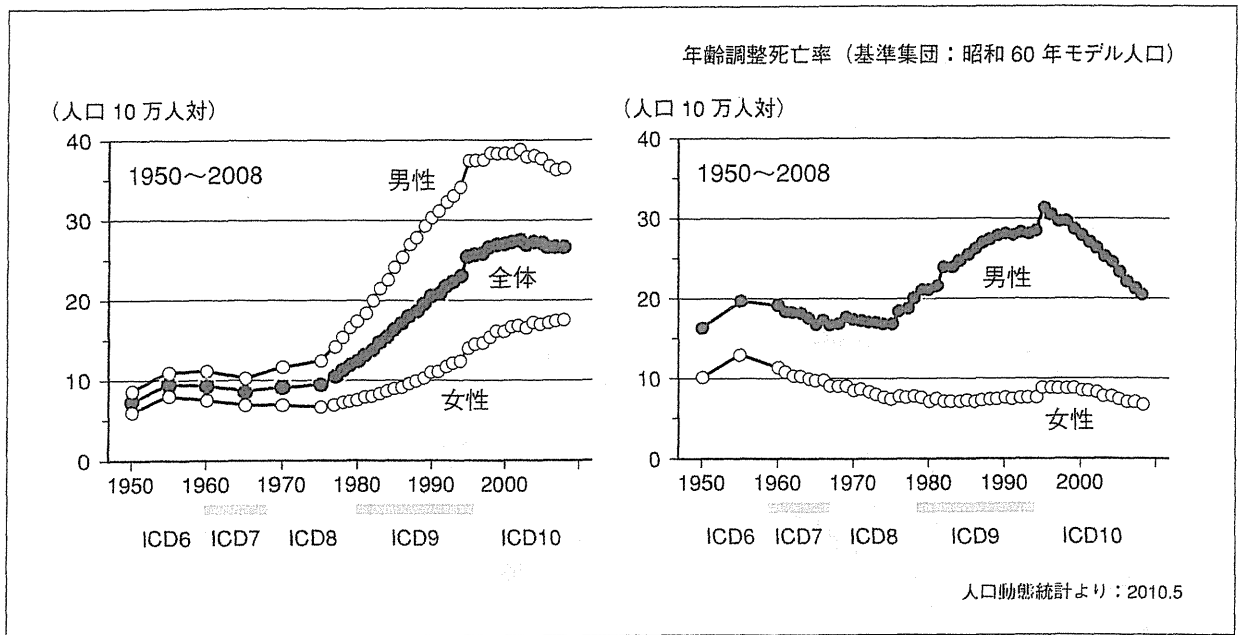
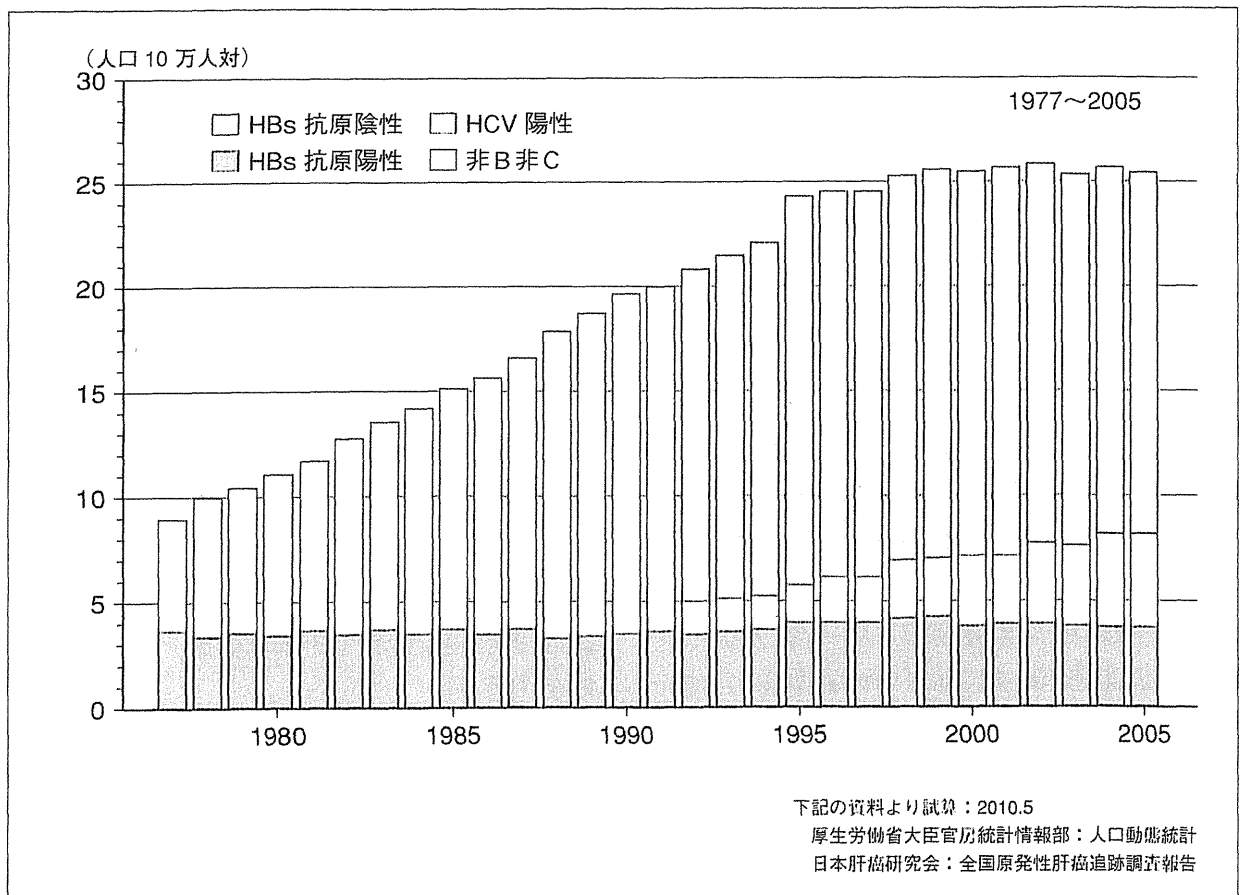


図2 病因別にみた肝がんによる死亡数の経年的推移

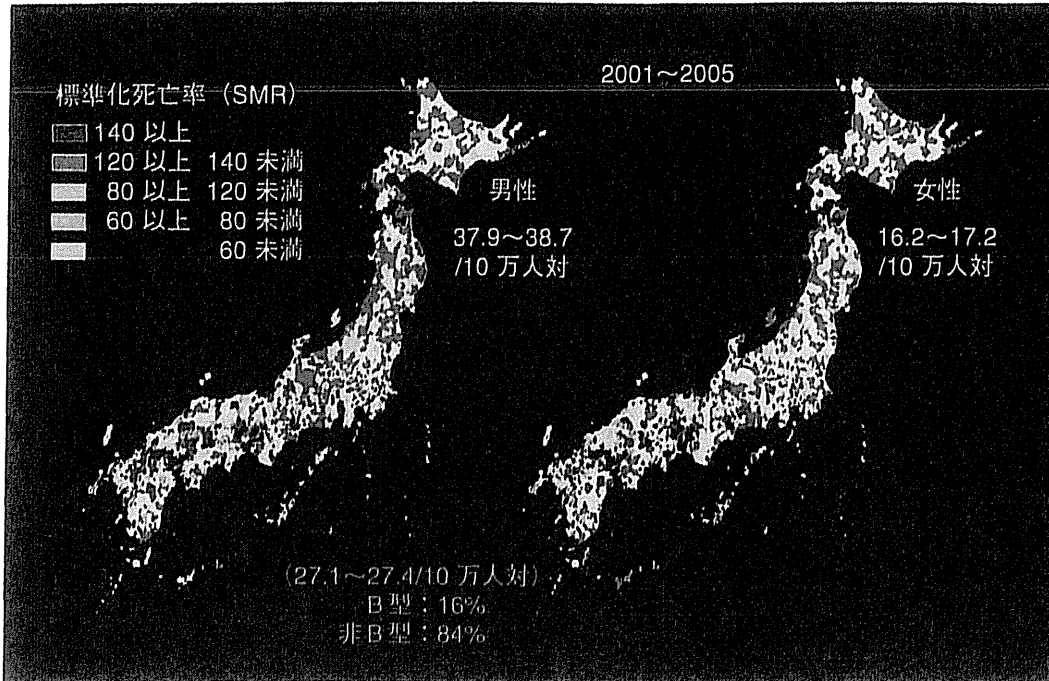


と HCV 由来の割合<sup>2)</sup> がやや減少し、非A非B非C型に由来する肝がん死亡の割合が急増傾向にある。NASH/NAFLD との関連性が

示唆されており、原因や将来動向についての解明が急がれている。

図3に、全国市町村別の肝がん標準化死亡

図3 市町村別にみた肝がん標準化死亡比 (Bayesian method)



比 (SMR, ベイズ推定量分布図) を示す (三浦氏ら<sup>3)</sup>). 2001 年から 2005 年までの 5 年間でまとめたものであり, 西日本地域を中心に肝がん死亡の高い地域が偏在していることが分かる.

我が国における肝炎ウイルス (HBV, HCV) キャリア率と肝炎ウイルスキャリアの推計数

2000 年以後に得られた 2 つの大規模集団の成績から, 我が国における肝炎ウイルスキャリアの感染率をうかがい知ることができる.

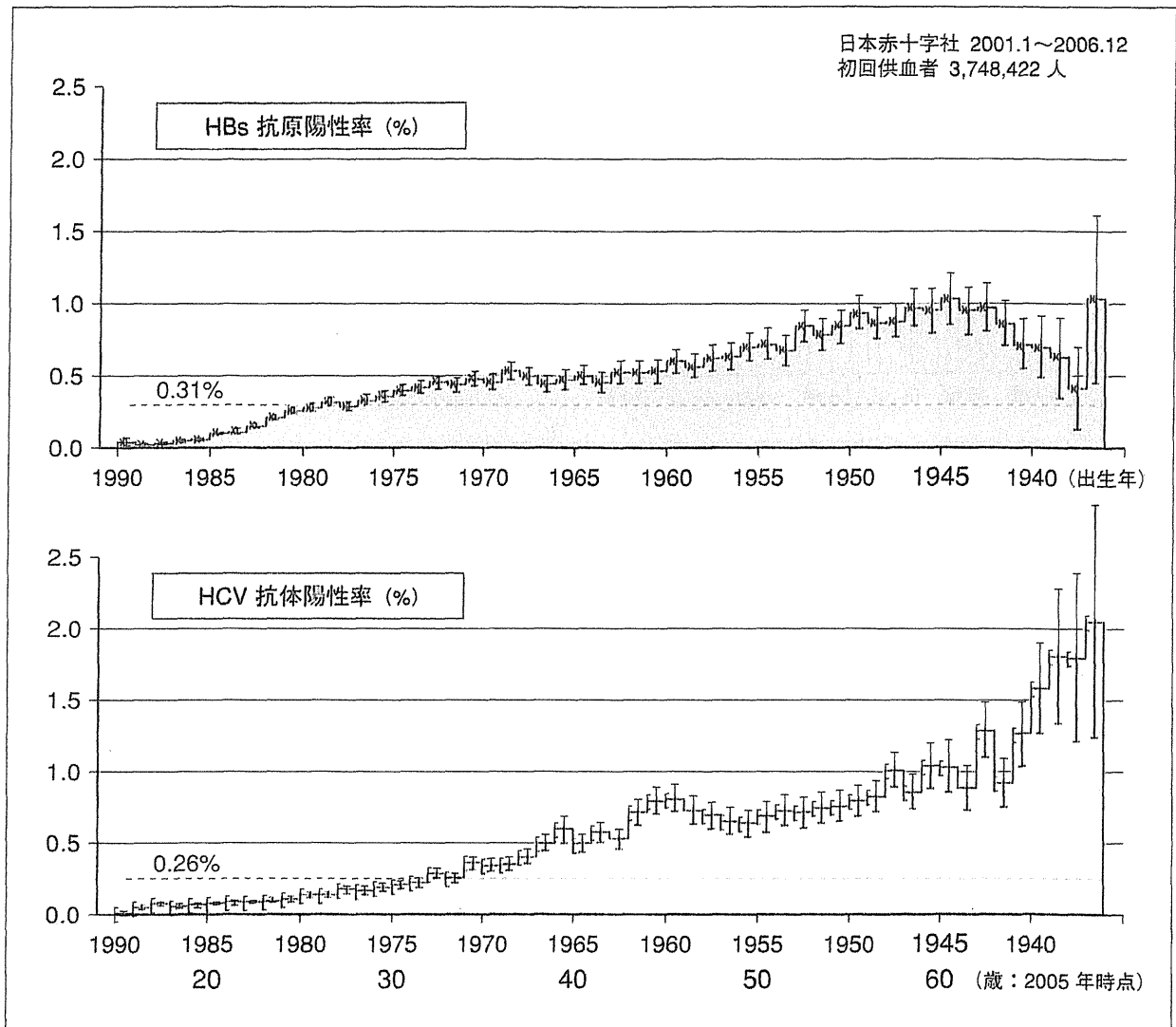
まず, 日本赤十字血液センターの 2001 年 1 月から 2006 年 12 月までの 6 年間の資料を用いた成績である (図 4). 全国の初回供血者 3,748,422 人の資料からみると<sup>4)</sup>, HBs 抗原陽性率 (HBV キャリア率) は全体では 0.31% であるが, 団塊の世代と考えられる 60 歳代を中心とした前後の年齢層で緩やかな一峰性を示し, その年齢集団における HBV キャリア率は 1% 程度である. 一方, HCV 抗体陽性率は全体では 0.26% であるが, 20 歳代

以下 (1985 年以降の出生群) では 0.1% 以下と極めて低い値を, また 60 歳以上の年齢集団では 1% を超える高い値を示している. さらに全国を 8 地域に分割して検討すると, いずれの地区においても年齢階級別のキャリア率は全国と同様の傾向が認められることが明らかになっている (なお, 献血時スクリーニングに用いられる HCV 抗体測定系では, 抗体陽性率に 70% を乗じた値を HCV キャリア率と読み替えることができる<sup>5)</sup>).

2 つ目は, 老人保健法による住民健診受診者を対象として実施された「肝炎ウイルス検診」(2002 年度から 5 ヶ年計画) の成績<sup>6)</sup> である (図 5).

「肝炎ウイルス検診」は, 40 歳から 70 歳までの 5 歳刻みの節目の年齢に当たる人を対象とした「節目検診」と, 一般の人に比べて肝炎ウイルスに感染しているリスクが高いと考えられる人を対象とした「節目外検診」からなっている. HBV 検査には HBs 抗原検査が, HCV 検査には HCV 抗体検査, HCV コア抗原検査, HCV RNA 検査の組み合わせ

図4 出生年および年齢別にみた HBs 抗原陽性率, HCV 抗体陽性率



せによる検査が用いられている。2006年度までに、HBV については 8,704,587 人が、HCV については 8,634,509 人が検査を受け、それぞれ HBV キャリアは 100,983 人（キャリア率 1.2%）、HCV キャリアは 99,950 人（キャリア率 1.2%）が見いだされている。2005年時点の年齢に換算してキャリア率をみると、HBV キャリア率は 50 歳代に 1~1.5% のピークを示すのに対し、HCV キャリア率は若い年齢層で低く、高年齢層で 1~2% の高い値を示す特徴がみられ、初回供血者集団の成績と同様の傾向を示すことが分かる。

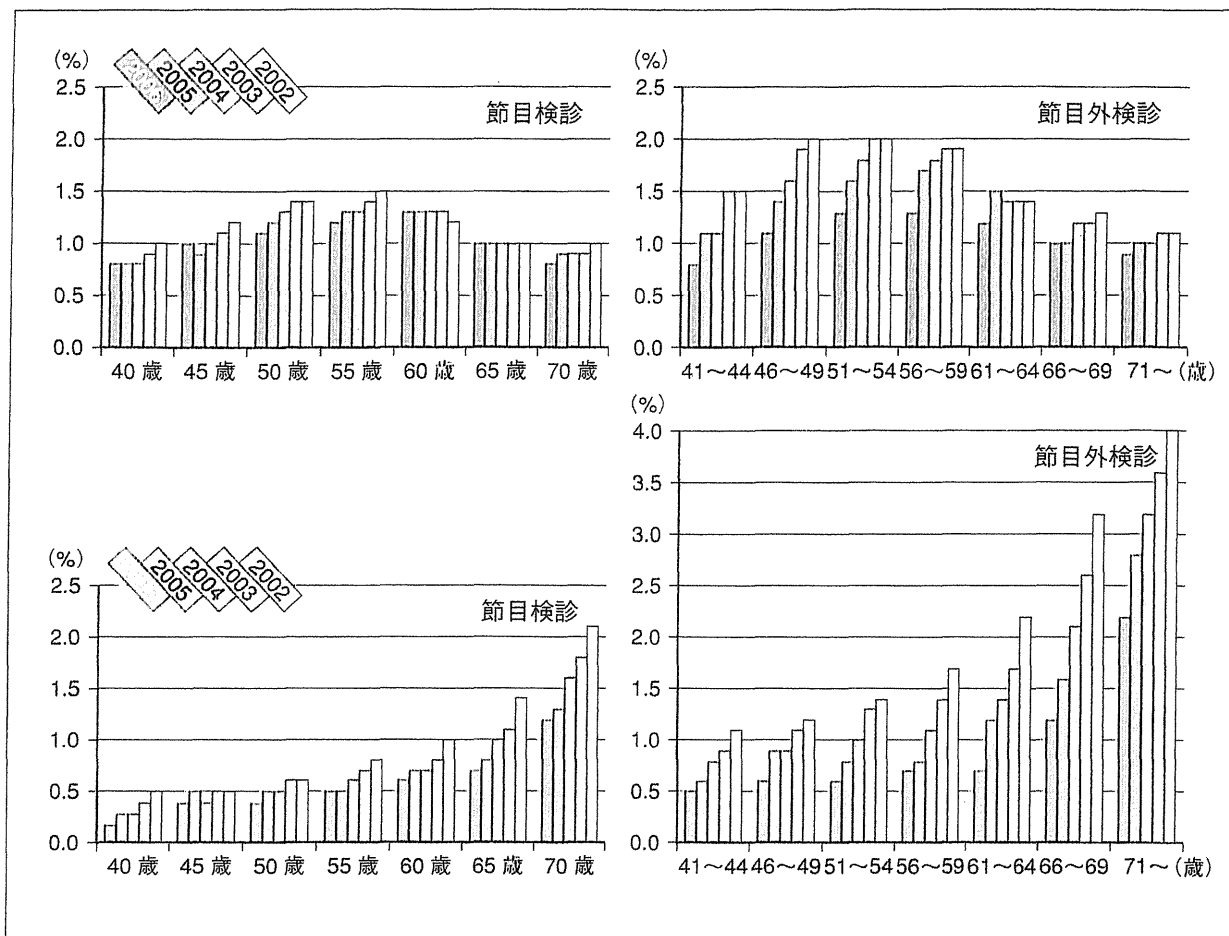
2000 年以後に得られた上記 2 つの大規模集団（「初回供血者」と「節目検診受診者」）

における HBV キャリア率と HCV キャリア率および国勢調査人口を用いて、2005 年時点の「社会に潜在している HBV キャリアと HCV キャリア」数の推計を行った<sup>4)</sup>ところ、HBV キャリアの推計数は 903,145 人（95% CI 83.7~97.0 万人）、HCV キャリアの推計数は 807,903 人（95% CI 68.0~97.4 万人）となった。

この推計値の算出には、自身が感染していることを知らないまま献血や検診により判明した頻度（キャリア率）を用いて推計したことから、キャリア（肝炎ウイルスの持続感染状態にある人）を 3 つに分類した際、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」の推

図5 [B型肝炎ウイルス検査] [C型肝炎ウイルス検査]

節目・節目外検診別，年齢別にみた HBV キャリア率 (上)，HCV キャリア率 (下)



計数に当たると考えられる (図6)。

他のキャリアの分類としては、「すでに患者として通院・入院しているキャリア」と、「感染を知ったが一度も受診していない、あるいは一度受診したが現在受診をしていないキャリア」が考えられる。

「すでに患者として通院・入院しているキャリア」の数を把握するには、3年に一度1日の抽出調査により行われている「患者調査」結果から算出される推計患者数から推測できる。しかし、「患者調査」による患者数の推計には31日以上を受診間隔である疾患についての外挿が行われておらず、肝疾患患者数の実態と乖離している可能性があると考えられる。

また、「感染を知ったが一度も受診してい

ない、あるいは一度受診したが現在受診をしていないキャリア」数については、2000年以後、その数が増加していると推察される。1990年代後半から行政・医師会などによる啓発活動によりHBV・HCV感染などの知識が浸透したことや、さまざまな肝炎ウイルス検査(医療機関での検査、住民健診、血液センターNAT検査の導入など)の機会はそれまでと比較して格段に増えた一方で、その後の医療機関受診率や未受診者の把握、治療導入の割合についての詳細は明らかにはなっていない。国は2008年度から7年間の時限的医療費補助制度を導入しており、この制度の有効活用が望まれている。「感染を知ったが一度も受診していない、あるいは一度受診したが現在受診をしていないキャリア」の実

図6 キャリアの分類（肝炎ウイルスの持続感染状態にある人）

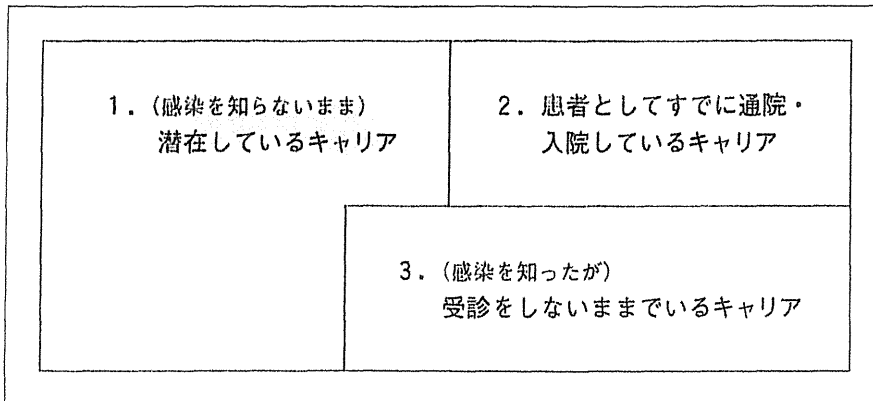


表1 HBV 母子感染予防実施前・後に出生した年齢集団（1978～99 年度）における HBs 抗原・抗体陽性率の推移 (n = 115,855)

	出生年	検査数	HBs 抗原陽性 (%)	HBs 抗体陽性 (%)	検査数 (HBs 抗体陽性)	HBc 抗体陽性* (%)
実施前	1978～1980	10,437	78 (0.75)	159 (1.52)	155	127 (81.9)
治験期間	1981～1985	20,812	46 (0.22)	165 (0.79)	157	68 (43.3)
全面実施						
公費負担	1986～1994	56,212	24 (0.04)	537 (0.96)	536	59 (11.0)
保険診療	1995～1999	28,394	6 (0.02)	264 (0.93)	264	9 (3.4)

\* HBs 抗体陽性者の中に占める HBc 抗体陽性者の頻度の推移

態把握を行い、治療導入への対策が期待されている。

### 我が国の肝炎ウイルスの新規感染状況について

我が国の HBV 感染の主な感染経路は母子感染であった。母子感染予防対策事業が 1986 年から全国規模で実施されたが、その後出生した世代における HBV キャリア率は極めて低い値を示している（初回供血者の成績、図 4）。

岩手県においては、対策事業実施前に出生した集団（1978～80 年出生）では HBV キャリア率（HBs 抗原陽性率）は 0.75% を示したが、1986 年以後出生した集団では 0.02～0.04% と激減した（表 1）<sup>7)8)</sup>。一方、HBs 抗体陽性者に占める HBc 抗体陽性率を比較す

ると、実施前の集団では 81.9%、実施後では 3.4～11.0% を示し、実施後の抗体獲得者の約 9 割がワクチンによるものであることが明らかとなった。1986 年出生児は現在 24 歳となり、これから出産年齢を迎えることから、第 2 世代の母子感染防止対策が引き続き講じられれば、母子感染による HBV キャリアの数はさらにわずかになることが予想される。今後の疫学的検証が望まれる。

一方 HCV 感染の新規発生、すなわち水平感染および母子感染による新たな HCV キャリアの発生は、特別な場合を除いてほとんど認められない状態にあることがこれまでの血清疫学的調査より明らかになっている<sup>9)10)</sup>（表 2）。

しかし 2000 年以後、NAT により見いだされた陽性献血者の特性についての解析結果

表 2 各種集団における HCV 感染の新規発生率

	1988～1997				1994～2004	
	供血者		定期健康 診断受診者	障害者・老人 福祉施設入所者	供血者	血液透析患者
地域	広島 <sup>10)</sup>	大阪 <sup>13)</sup>	広島 <sup>10)</sup>	静岡 <sup>10)</sup>	広島 <sup>9)</sup>	広島 <sup>12)</sup>
調査時期	1992～1995	1992～1997	1992～1995	1988～1992	1994～2004	1999～2003
対象者	114,266	448,020	3,079	678	218,953	2,114
キャリア化	3	59*	0	0	16	16
観察人年	168,726	1,095,668	5,786	2,712	861,884	4,893
incidence rate	1.8	5.4*	0	0	1.9	3.3
(95%CI)	/10 万人年 (0.4～5.2)	/10 万人年 (4.1～7.0)	/100 人年 (0～0.006)	/100 人年 (0～0.013)	/10 万人年 (1.1～3.0)	/1,000 人年 (1.7～4.7)
	/10 万人年	/10 万人年	/100 人年	/100 人年	/10 万人年	/1,000 人年

\* 抗体陽性

から、特に HBV については HBV 遺伝子型 A による感染例が都市部を中心に広がっていることが指摘されており<sup>11)</sup>、今後 2010 年代における一般集団および高リスク集団を中心とした HBV および HCV の感染動向調査と感染予防対策を、引き続き行っていく必要があると言える。

#### おわりに

肝炎ウイルス感染について疫学的視点から述べたが、今後の肝炎ウイルスキャリア対策としては、「肝炎ウイルスの新規感染の動向調査と感染防止対策」を継続しつつ、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」への対策、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」への対策、「感染を知ったが受診しないままにいるキャリア」への対策、という 4 つの柱を立てることができる。

「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、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が考えられる。また、「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機関へのアクセス、最新の治療

効果などの情報提供、医療費補助の運用と効果についての情報提供を図ると同時に、患者数の把握も課題であると考えられる。

さらに「感染を知ったが受診しないままにいるキャリア」に対しては、その現状把握と要因分析を行うために、検診などで見いだされたキャリアの医療機関受診状況調査を行うことが望まれる。

我が国のウイルス肝炎の現状をその病因論的また疫学的視点からとらえた対策を推進することが、近未来の我が国の肝がん死亡のさらなる減少を目指すうえで重要と言える。

#### 文 献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 平成 20 年人口動態統計上・下巻, 2008.
- 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, 京都, 2009.
- 3) 三浦宣彦: 肝がん死亡の地理的分布. 平成 21 年度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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究報告書, p41-153, 2010.
- 4) 田中純子: 大規模集団における出生年別のキャリア率を元にしたキャリア数推計の試み. 平成 21 年度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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究報告書, p155-177, 2010.
- 5) Watanabe J, et al: Predictive value of screening tests for persistent hepatitis C virus infection evidenced by viraemia. Japanese experience. *Vox Sang* 65: 199-203, 1993.
  - 6) 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. 平成 19 年度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 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究報告書, p1-6, 2008.
  - 7) 小山富子, 他: 出生年別にみた児童における HBV キャリア率及び HBV 自然感染の年次推移. 平成 17 年度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 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報告書, p17-21, 2006.
  - 8) Koyama T, et al: Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatol Res* 26: 287-292, 2003.
  - 9) Tanaka J, 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* 51: 33-41, 2008.
  - 10) Sasaki F, 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* 6: 198-203, 1996.
  - 11) Yoshikawa A, et al: Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion* 49 (7): 1314-1320, 2009.
  - 12) Kumagai 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* 76: 498-502, 2005.
  - 13) Tanaka H, et al: The risk of hepatitis C virus infection among blood donors in Osaka, Japan. *J Epidemiol* 8 (5): 292-296, 1998.
- 

### Epidemiology of Hepatitis Virus Infection

Junko Tanaka, Junko Matsuo

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

## ウイルス肝炎の疫学 2

# B 型および C 型肝炎ウイルス感染

田中純子 片山恵子

たなか じゅんこ, かたやま けいこ: 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学

### ● 肝臓死亡の年次推移とその成因

わが国では、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<sup>1)</sup>, 2008 年)による死亡は、肺癌, 胃癌に次いで、第3位(死亡実数 33,665 人, 26.7/人口 10 万人対)と高位を占めている。年次推移をみると、1975 年以後増加を始め、2002 年によやくプラトーに達した状態にある(図 1 上)。男性では女性の 2 倍の死亡率を示しやや減少傾向にあるが、女性は依然として微増している。

一方、昭和 60 年(1985 年)モデル人口を基準集団とした年齢調整死亡率の年次推移<sup>1)</sup>をみると、1995 年に ICD 10 への移行に伴う段差増があるが、男女とも減少傾向がみられる(図 1 下)。近年の高齢化の影響を調整した肝臓死亡の全体リスクは減少傾向を示しているが、肝臓死亡の実数は依然として 3 万人を超え、わが国の疾病対策上、重要な疾患のひとつである。

病因別の肝臓死亡について、日本肝臓研究会による調査成績<sup>2)</sup>と人口動態統計資料とを用いて推計したものを示す(図 2)。B 型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染に起因する肝臓死亡の割合は、現在に至るまで 10 万人対 5 以下の一定値を示している。1992 年以後 C 型肝炎ウイルス(HCV)感染の診断が可能となり、肝臓の約 7 割が HCV の持続感染に起因することが明らかとなったが、近年、非 B 非 C 型に由来する肝臓の割合が全体の 15%を超え急増傾向にある。

NASH/NAFLD(非アルコール性脂肪肝炎/非アルコール性脂肪性肝疾患)との関連性が示唆され<sup>3)</sup>, 原因や将来動向についての解明が急がれている。

### ● わが国における肝炎ウイルス(HBV, HCV)キャリア率と肝炎ウイルスキャリアの推計数

わが国で 2000 年以後に得られた 2 つの大規模集団(「初回供血者」<sup>4)</sup>, 2002 年度から 5 か年計画で実施された「節目検診受診者」<sup>5)</sup>)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図 3 に示す。用いた成績は、2001~2006 年の 6 年間の日本赤十字血液センター初回供血者 3,748,422 人の資料から、日本赤十字社との協力のもと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)までの 5 歳刻みの年齢階級別 HBs 抗原陽性率および HCV 抗体陽性率の成績と、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<sup>5)</sup>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)の成績から得た年齢階級別 HBs 抗原陽性率および HCV キャリア率の成績である。また、19 歳以下の成績については、岩手県における若年齢集団の同成績を用いている<sup>6)</sup>。

HBs 抗原陽性率(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 歳前後の年齢層で緩やかな一峰性を示

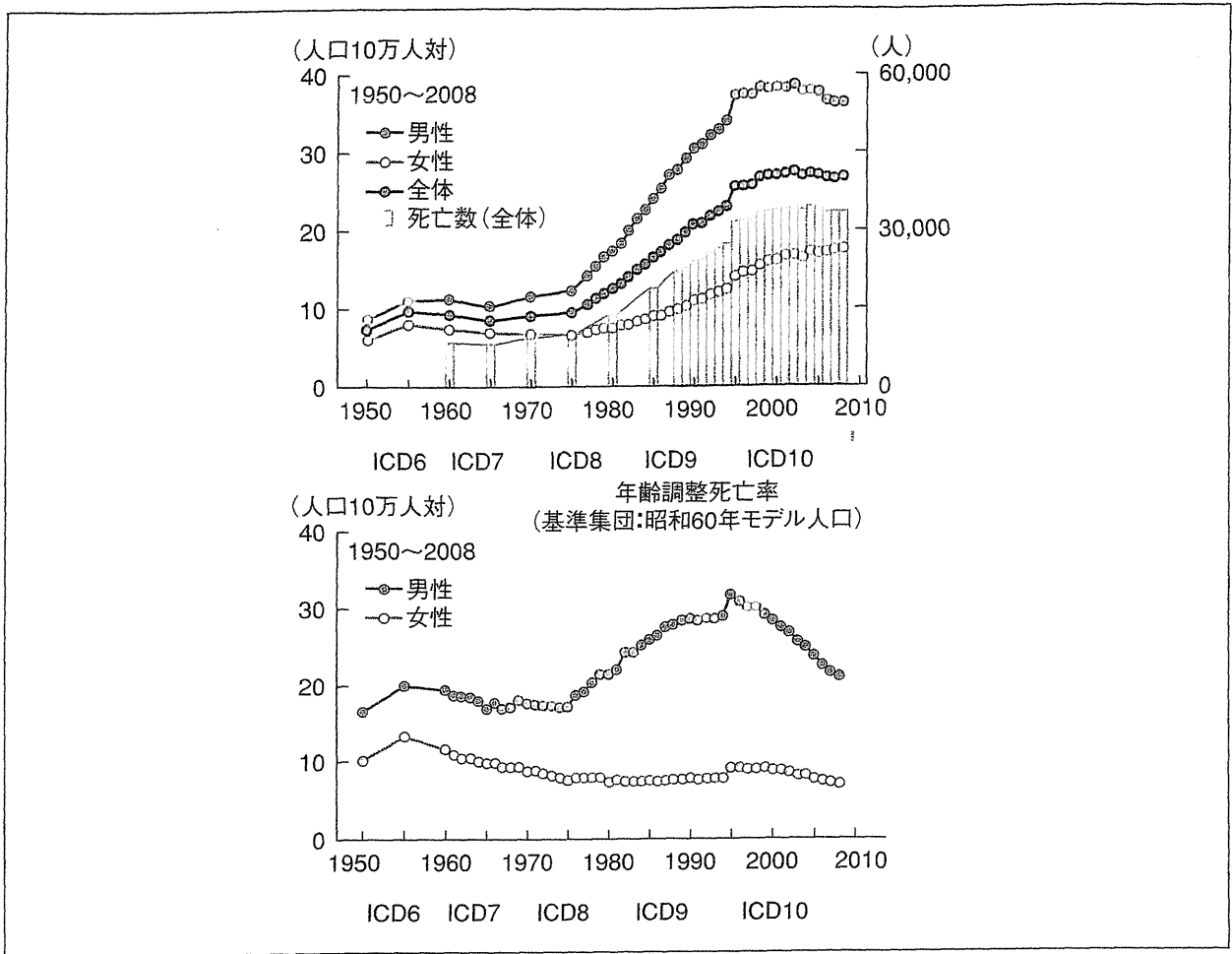


図 1 わが国における肝癌による死亡の推移

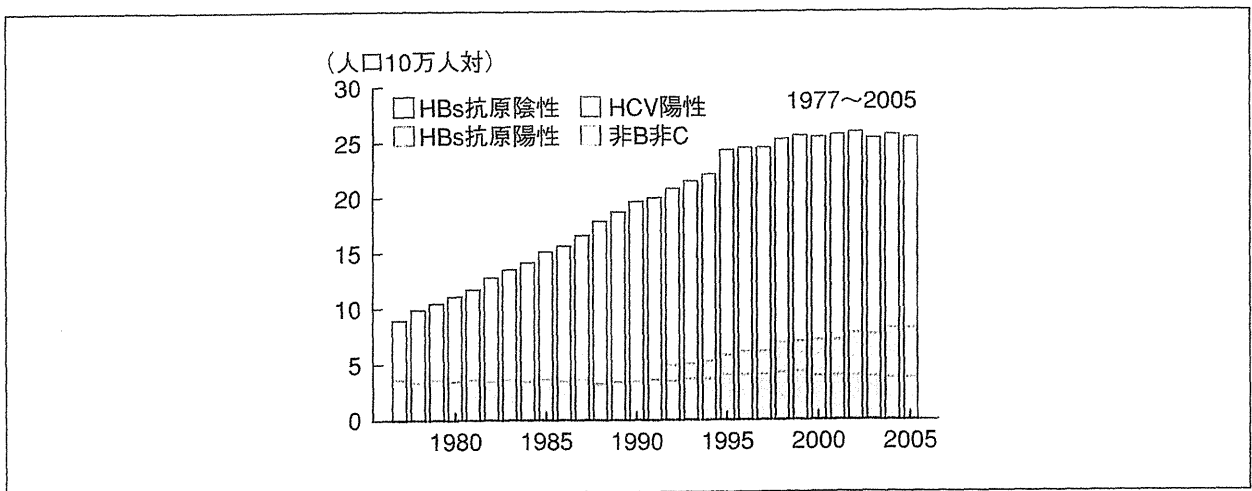


図 2 病因別にみた肝細胞癌による死亡数の経年的推移 (下記の資料 (1977-2005) より試算: 2010.5, 厚生労働省大臣官房統計情報部: 人口動態統計, 日本肝癌研究会: 全国原発性肝癌追跡調査報告)

し、最もピークで 1.4% である。20 歳以下の若い集団では 0.1% 以下を示している。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 キャリア率と読みかえている) は、20 歳以下では、0.1% 以下のきわめて低い値を、また、65 歳以上の年

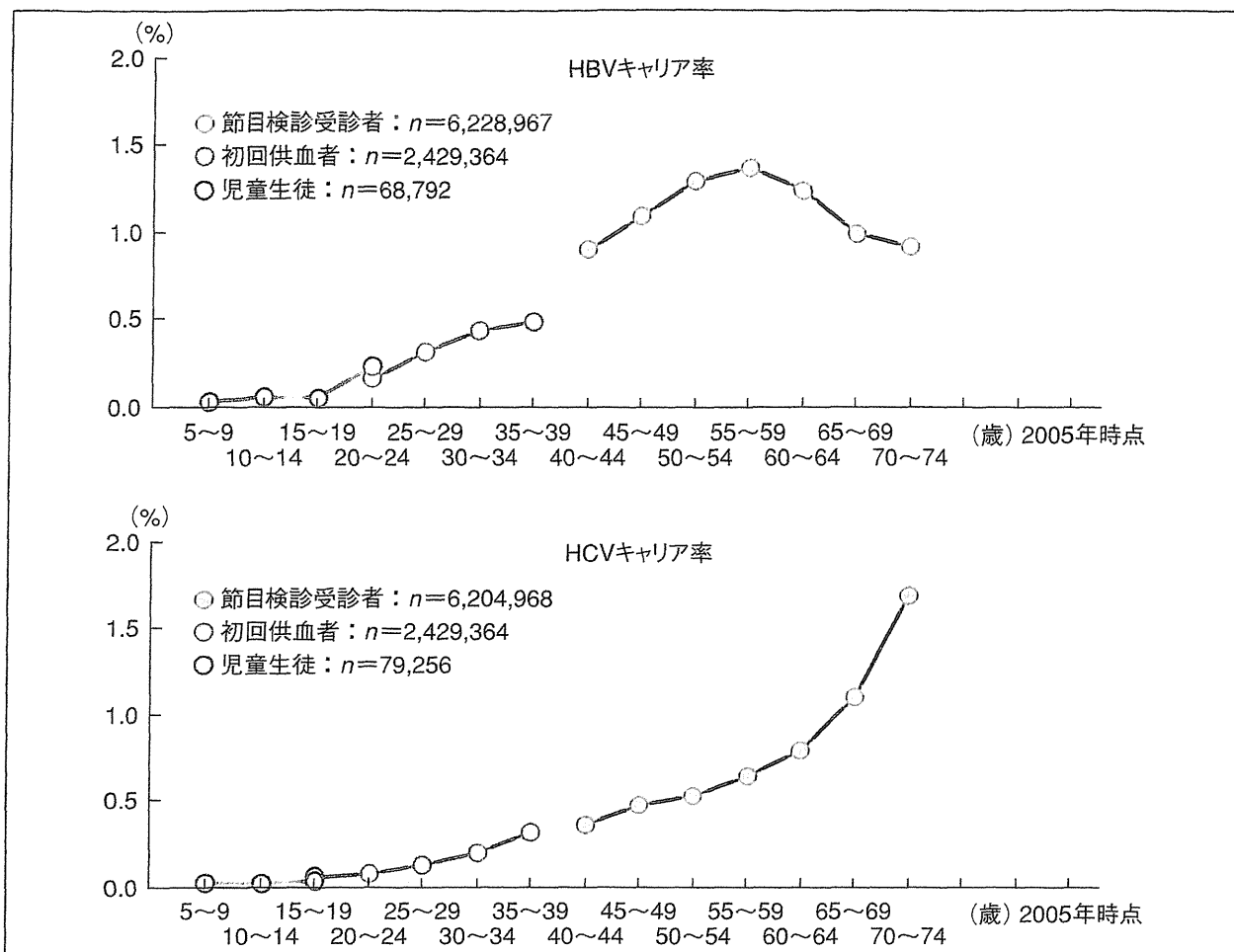


図 3 大規模集団の成績から得られた 5 歳刻みの年齢別 HBV キャリア率と HCV キャリア率

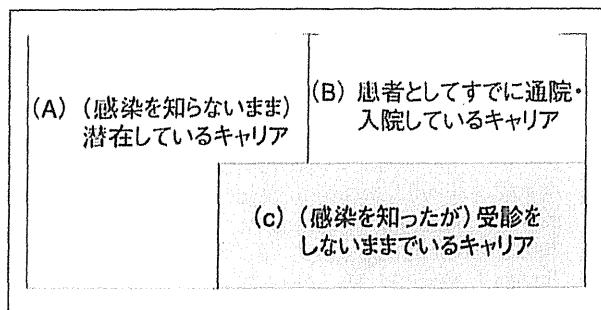


図 4 キャリアの分類 (肝炎ウイルスの持続感染状態にある人)

年齢集団では高い値を示す傾向がわかる。ここに示した年齢階級とキャリア率の関係は、全国を 8 地域に分割して検討した場合にも、地区により若干のキャリア率の高低差は認められるものの、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<sup>5)</sup>。

さらに、上記 2 つの大規模集団における

HBV・HCV キャリア率および国勢調査人口を用いて推計を行ったところ、2005 年時点の HBV キャリアの推計数は、903,145 人 [95%信頼区間 (CI) : 83.7~97.0 万人]、HCV キャリアの推計数は、807,903 人 (95%CI : 68.0~97.4 万人) となった<sup>7)</sup>。

この推計値は、キャリア (肝炎ウイルスの持続感染状態にある人) を 3 つに分類 (図 4) した際、「(A). 感染を知らないまま潜在しているキャリア」の数に相当すると考えられる。推計値の算出には、自身が感染していることを知らないまま、献血や検診を契機に判明した頻度 (キャリア率) を用いているからである。わが国のキャリア全体の数を把握するには、この他に「(B). 患者としてすでに通院・入院しているキャリア」と「(C). 感染を知ったが、(一度も受診していない、あるいは一度受診したが現在)