

図1 わが国における肝癌による死亡の推移
(人口動態統計より: 2013.5)

(男性20,972人、女性10,903人)と4番目であり、人口10万人あたりの死亡は25.3人となっている。

肝癌による死亡の推移をみると、粗死亡率(図1)は1950年代はじめから1970年代半ばまで人口10万人あたり10人前後(死亡実数は1万人以下)と横ばいであったが、その後2002年(人口10万対27.5)まで急増している。また、男性は女性の約2倍の死亡率を示すことが特徴的である。

わが国の肝癌の成因について、1995年から10年間の病因ウイルス別の成績を図2に示す。人口動態統計資料と日本肝癌研究会の大規模調査成績を元に推定算出したものである。2005年時点での肝癌死亡のうち約68%がHCVの持続感染に起因し、約15%がB型肝炎ウイルス(HBV: Hepatitis B Virus)に起因すると考えられた。一方で、非B非C型に由来する肝癌による死亡の割合が10~17%を

占め增加傾向にあることが見てとれ、その原因については今後の研究や調査が必要となっている。

わが国の肝細胞癌死亡の約8~9割はHCVあるいはHBVの持続感染に起因し、その多くはHCVによる持続感染であることから、肝癌死亡の減少を目指すには肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルス持続感染者(キャリア)対策が重要である。肝炎および肝癌の治療の推進と開発と同時に、疫学的視点からみたキャリア率と数を把握することが柱となる。

③ 大規模集団からみたHCVキャリア率の変化—初回供血者集団—

全国の血液センターでは統一された試薬と診断基準により判定されている。2000年以前と以後の大規模初回供血者集団におけるHCV抗体陽性率、HBs抗原陽性率を比較して示す。

日本赤十字血液センターにおける1995~2000年の6年間の初回供血者集団3,485,648人の資料から算出したHCV抗体陽性率⁴⁾を2000年時点の年齢階級別に図3-1に示す。また、同様に2001~2006年の6年間の初回供血者集団3,748,422人の資料から算出したHCV抗体陽性率⁵⁾を2005年時点の年齢階級別に図3-2に示す。

この二つの集団を比較すると、いずれにおいてもHCV抗体陽性率は年齢が高い集団ではHCV抗体陽性率が高い値を示す傾向がみられ、HBs抗原陽性率は1945年前後の集団をピークとする一峰性を示していることがわかる。

初回供血者集団の約80%は40歳以下の若い年齢集団であることから、平均したHCV抗体陽性率とHBs抗原陽性率の値は2000年以前の集団ではそれぞれ0.49%、0.63%，ま

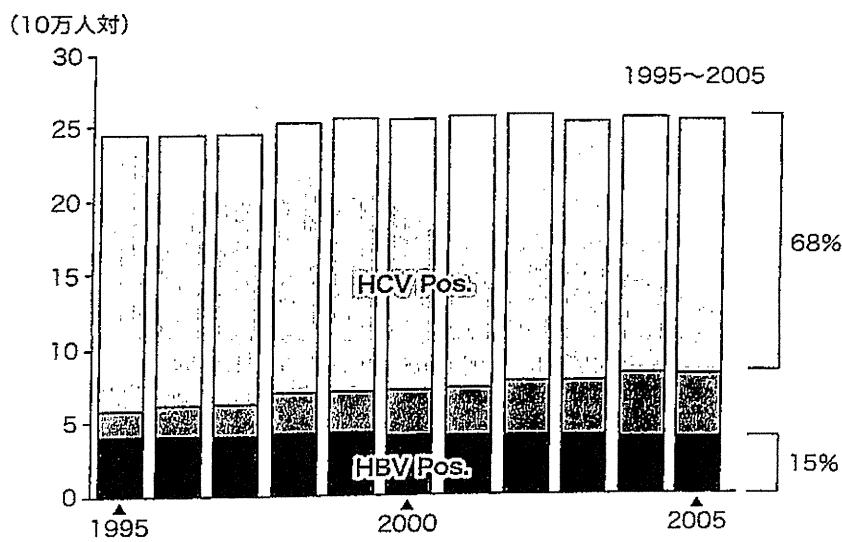


図2 病因別にみた肝癌による死亡数の経年的推移

(厚労省肝炎等克服緊急対策研究事業

「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班)

た、2000年以後の集団では0.31%，0.26%と低い陽性率を示しているが、高年齢層集団ではそれぞれ1.2%を超える高い値を示している。

2000年以前(図3-1)において1945年前後に出生した集団ではHCV抗体陽性率は約2.0%，HBs抗原陽性率は約1.5%を示しているのに対して、2000年以後(図3-2)の同出生集団では、それぞれ1.0%，1.0%と低下していることが明らかとなっている。

4 感染を知らないまま社会に潜在するHCVキャリア数の推計

C型肝炎ウイルスに持続感染している人(キャリア)がどのくらいいるのかを把握することは、社会に対して疾病が与える規模(burden)を測るうえでも重要であり、また、肝癌へ進行する可能性のある人数規模や地域年齢層を把握することは、治療戦略や肝癌対策の基礎資料になる。

しかし、肝炎ウイルスに感染している人の

ほとんどは自覚症状がなく、肝臓の状態が進行してもなかなか自覚症状が現われないという特性を持っているため、その数を正確に把握することは困難と考えられる。厚労省研究班⁶⁾では、肝炎ウイルスに持続感染している人の社会での存在状態別の人数の把握を、これまでの疫学的調査成績や患者調査、数理疫学手法などを用いて試みている。

前項に示した二つの時期の大規模集団から得られた地域別・年齢階級別HCVキャリア率を用いて、HCVキャリア数の推計を行ったところ、2000年時点15～69歳の年齢では884,954人(95% CI: 72.5～104.5万人)と推定。算出され、2005年時点全年齢では、807,903人(95% CI: 68.0～97.4万人)と推定。算出された。

これらの値は、初回供血者集団を中心とした推計値であることから、「自身が感染を知らないまま潜在しているキャリア」の推計数に相当していると考えられる。この集団に対しては、肝炎ウイルス検査受検の機会を設け、

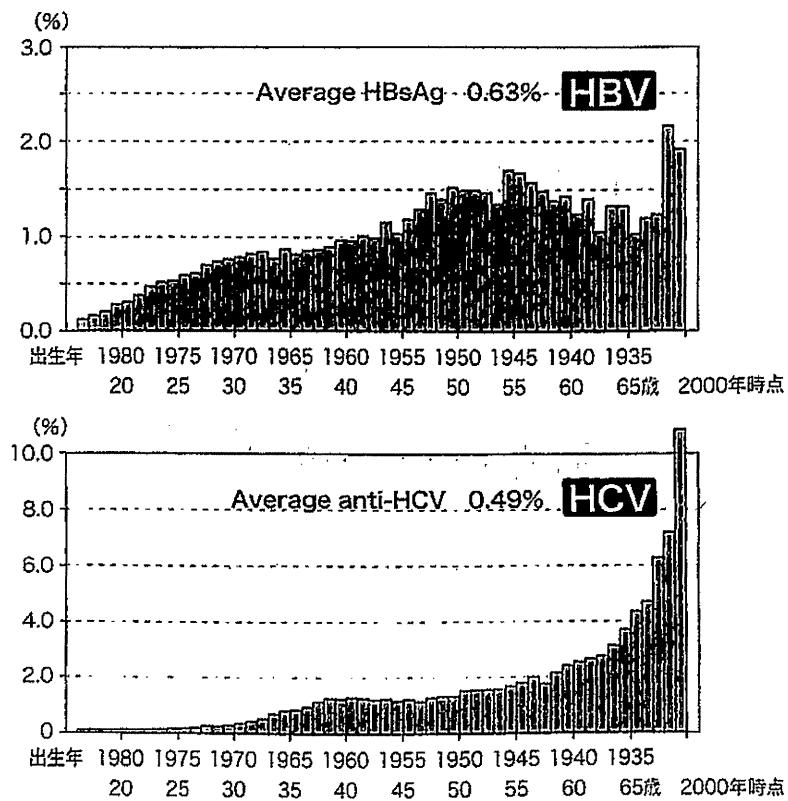


図3-1 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBs抗原陽性率とHCV抗体陽性率(2000年以前)
日本赤十字社 初回供血者 1995.1～2000.12 N=3,485,648 (Intervirology 2004; 47: 32-40)

自覚症状がなくても一度は肝炎ウイルス検査を受けることを勧めることが望ましい。また2000年以後(2001～2006年)の初回供血者集団の資料を用いて行った推計値は、2000年以前(1995～2000年)の資料から推定した推計値よりも減少していることが明らかとなった。その理由の一つとして、1990年代後半から、行政・医師会などによる啓発活動の普及や感染事例の報道などにより急速にHCV感染の知識が浸透したこと、そのためさまざまな検査の機会(診療、手術時における肝炎ウイルス検査、各地域における肝炎ウイルス検査など)がさらに増え、結果的に「感染を知らない」HCVキャリアが減少したと考えられている。

肝炎ウイルス持続感染者数の全体把握に

は、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」数の他に、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」と「受診しないでいる、あるいは継続受診に至っていないキャリア」、「新規感染によるキャリア」の把握が必要と考えられ、現在、さまざまなアプローチで検討が行われているところである。

肝炎ウイルス検査の推進とともに、感染が判明した場合には必ず肝臓専門医により宿主側とウイルス側の特性を元にした診断を定期的に受け、その後の治療継続と定期的なフォローアップが重要であると考えられる。

5 HCV新規感染率の成績について

輸血用血液のスクリーニングとしてHCV抗体検査が導入される1992年以前には、世

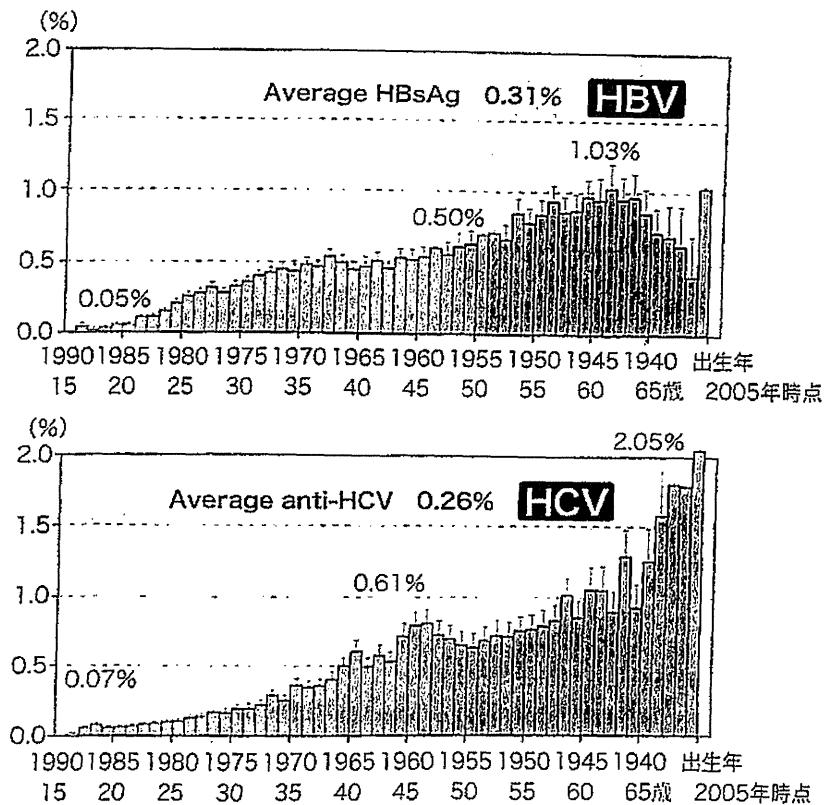


図3-2 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBs抗原陽性率とHCV抗体陽性率(2000年以後)
日本赤十字社 初回供血者 2001.1～2006.12 N=3,748,422 (Intervirology 2011; 54: 185-195)

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、特に米国における輸血後肝炎の90%はHCVによるものであったことをWHOは報告⁷⁾している。わが国においても同様の状況であったと推定され、1999年10月から導入された核酸増幅検査(Nucleic acid amplification test : NAT)により、輸血に伴うHCV感染はほぼ駆逐されたといえる状況となっている⁸⁾。

輸血以外の水平感染によるHCV新規感染についてこれまでに得られた疫学的調査結果を示す。

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)を対象とした前向き調査⁹⁾では、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、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)と推定された。女性のHCV新規発生率は10万人年あたり2.77人(男性: 同1.08人)と、統計学的な有意差は認められないものの、高い値を示す傾向が認められ、さらに20歳代と50歳代(3.21人/10万人年, 6.02人/10万人年)でも高い傾向が認められている。

また、血液透析患者を対象とした多施設前向き調査成績¹⁰⁾では、3カ月以上の観察が可能であった2,114人の血液透析患者のうちHCV感染の新規発生数は16例であり、人年法による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)と推

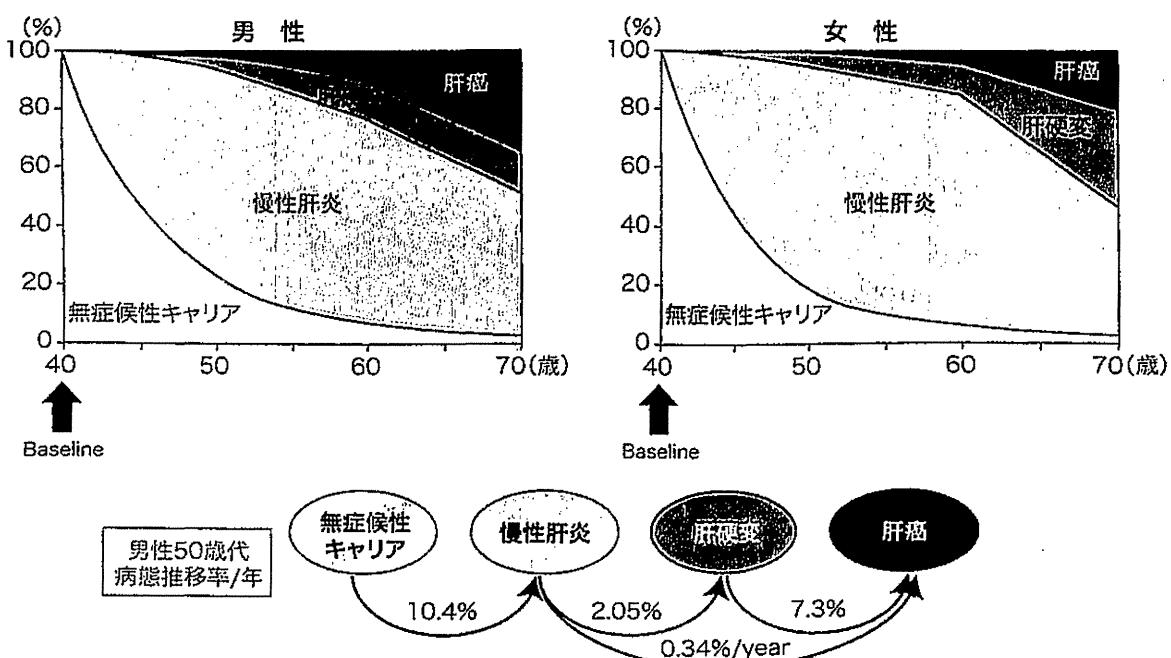


図 4-1 HCV キャリアの自然史(natural course)生涯肝発癌率 Markov モデルによる推定
各病態への累積罹患率—抗ウイルス療法を行わない場合—(J Med Virol 70: 378–386, 2003)

計された。

一般集団ではHCV感染の新規発生はごく稀であるが、血液を介する感染の可能性があるハイリスク集団におけるHCV発生率は供血者集団と比較して 10^2 倍程度高い頻度を示すことが明らかとなっている。女性の中高年齢層の新規感染確認調査、ハイリスクと考えられる集団のHCV感染防止対策は引き続き重要と考えられる。

一方、HCVの母子感染に関する1990年代の調査から報告された新規発生率は2～10%^{11,12)}と幅が大きく、調査地域や対象妊娠の背景因子の相異などにより異なることが明らかとなっている。感染成立には、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るが、一般にはHCVの母子感染率は低率と考えられている。

6 肝炎ウイルス感染の病態の推移 —マルコフモデルによる推定—

HCV キャリアの病態推移について、長期臨床経過のデータをもとに数理疫学的手法(マルコフ確率モデル)を用いて治療介入の有無別に検討した結果を図4に示す。

抗ウイルス療法などの積極的治療が行われていなかった1990年代に通院していたHCV キャリア942例を対象に40歳を起点として推計した結果、治療介入のない場合、男性では55歳を過ぎるころから、女性では60歳を過ぎる頃から肝発癌率が上昇し始め、70歳時点の累積肝発癌率は男性では約38%，女性では約20%に達することが明らかとなった(図4-1)¹³⁾。

さらに1991～2001年に献血を契機に見いだされ医療機関を受診したHCV キャリア1,018例について40歳を起点として推計

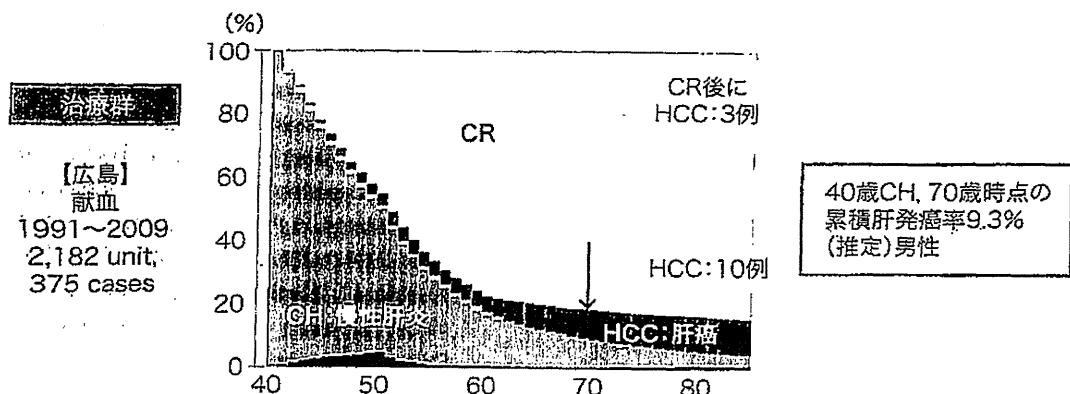


図4-2 献血を契機にみつかったHCVキャリアの病態推移
Markovモデルによる数理疫学的推定(男性)

(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)

した結果、抗ウイルス治療介入を施行した375例では、70歳時点には累積CR(complete response)率は82.1%，累積肝発癌率は9.3%となった(図4-2)。CR後に肝発癌例が3例見いだされているものの、現在、臨床試験が進行中あるいは認可申請中のDAAが広く適用されることにより、薈効率がさらに上がるこことから累積肝発癌の割合は減少すると予測される。

7 今後の課題

わが国では、本項で述べてきたようにHCVキャリア率あるいはキャリア数の増加は認められていない。その原因としてはわが国の一般集団におけるHCV新規感染が低率であることに加え、コホート効果により高年齢層のHCVキャリア率がより低い年齢層の値にスライドすることにより、全体でのHCVキャリア率が低下したことが考えられる。しかし一方、アメリカでは20～30歳代を中心としたHCV新規感染率の上昇が報告されていることや、わが国においても女性20歳代50歳代の新規感染率が高い報告があ

ることから、2010年代の各種集団における新規感染率調査を行う必要性があると推察される。

わが国の肝炎・肝癌対策としては、すでに感染しているHCVキャリアを見いだし、適切な治療へ導入するための肝炎ウイルス検診の推進、未検査率の高い職域集団への介入が求められており、加えて、治療に至っていないキャリアへの対策が急務である。治療効果の高い新薬の導入を見据えた、組織的なHCVキャリアの掘り起こしとフォローアップ事業等の新たな治療導入対策への取り組みが必要とされている。

文献

- 1) World Health Organization. Hepatitis C (Fact sheet N164. Updated June 2013 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>)
- 2) Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD et al : Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology 57 : 1333-1342, 2013
- 3) 平成23年(2011)人口動態統計(確定数)の概況 厚生労働省 統計情報・白書 厚生労働省 HP: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/>

- 4) Tanaka J, Kurnagai J, Katayama K et al : Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995–2000. *Intervirology* 47 : 32–40, 2004
- 5) Tanaka J, Koyama T, Mizui M et al : Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 54 : 185–195, 2011
- 6) 大規模集団のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み 平成21,22年度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 研究報告書, 2010, 2011
- 7) World Health Organization : Hepatitis C (Global Alert and Response, 2002). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002 (<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>)
- 8) Tani Y, Aso H, Matsukura H et al and JRC NAT Screening Research Group : Significant background rates of HBV and HCV infections in patients and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan: a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections. *Vox Sang* 102 : 285–293, 2012
- 9) Tanaka J, Mizui M, Nagakami H et al : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 51 : 33–41, 2008
- 10) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J et al : Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J Med Virol* 76 : 498–502, 2005
- 11) Moriya T, Sasaki F, Mizui M et al : Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother* 49 : 59–64, 1995
- 12) 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. pp33–36, 1995
- 13) Tanaka J, Kumada H, Ikeda K et al : Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol* 70 : 378–386, 2003

*

*

*

■ ウィルス肝炎の自然経過と疫学の up-to-date

ウィルス肝炎の疫学の最近の変化 現況と未来像

片山恵子 田中純子

Summary

- ・わが国のC型肝炎およびB型肝炎に関する疫学について、これまでの調査成績をもとに紹介した。
- ・肝がんの原因の約8割がHCVおよびHBVの持続感染によるものであること、HBVキャリア数とHCVキャリア数の推計、肝炎ウイルス感染の新規発生率および感染状況を示した。
- ・効果的な肝炎・肝がん対策として、潜在する肝炎ウイルスキャリアには肝炎ウイルス検査の受検勧奨を、感染が判明したキャリアには医療機関への受診・継続受診の勧奨や抗ウイルス療法等の治療介入を行うことが必要である。

世界保健機関 (World Health Organization : WHO) の推計によると、世界全体でのC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) の持続感染率 (キャリア率) は平均約2%であり、毎年300~400万人がHCVに新規感染し、持続感染している人は約1.5億人、年間35万人以上がHCV関連疾患 (慢性活動性肝炎、肝硬変や肝がん) で死亡していると試算¹⁾している。一方、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) の持続感染者 (HBVキャリア) は2.4億人、約60万人がHBV関連肝疾患により毎年死亡すると報告されている²⁾。日本のHCV抗体陽性率は1.5%未満、HBs抗原陽性率は2%未満の低い地域に属している。

わが国では、社会全般における肝炎ウイルス感染の発生要因が徐々に減少し、現在、若い世代における肝炎ウイルスキャリア率は低い値を示すにいたっている。本稿では、わが国のC型肝炎およびB型肝炎に関する疫学調査成績

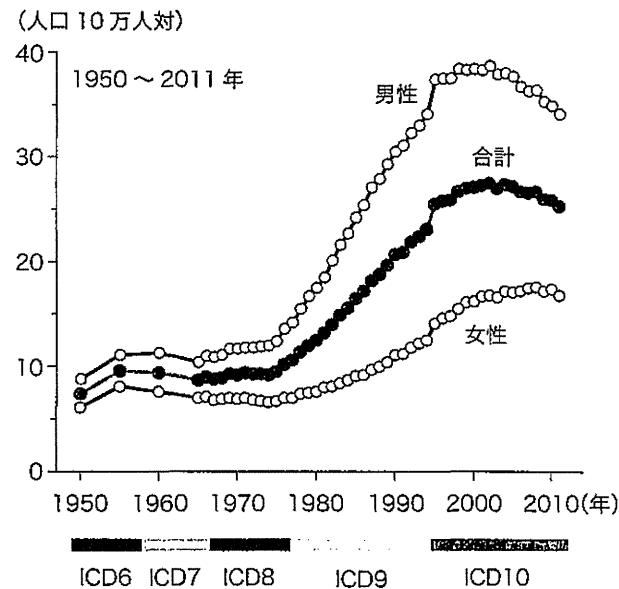


図1 わが国における肝がんによる死者数の推移
[人口動態統計 2012年より作成]

をもとに、現況と予想される未来像と課題について示したい。

表1 肝がん(肝および肝内胆管の悪性新生物)による死亡率(人口10万人対)の高い都道府県

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
1位	佐賀	福岡	佐賀	和歌山	佐賀	福岡	佐賀							
	37.3	38.3	42.4	41.8	43.3	42.9	41.7	44.3	43.1	47.5	45	49.8	46.9	47.6
2位	福岡	佐賀	福岡	佐賀	福岡	佐賀	福岡	島根	和歌山	山口	和歌山	和歌山	福岡	福岡
	35.6	37.4	41	39.9	41.4	41.4	41.4	40.6	42.6	41.6	43.9	41.7	41.5	40.4
3位	大阪	広島	広島	広島	和歌山	和歌山	広島	福岡	徳島	和歌山	福岡	福岡	山口	徳島
	34.2	33.8	38	39.8	40.5	40.6	39.9	40.5	40.3	41.6	43	40.1	41.4	39.8
4位	和歌山	大阪	大阪	福岡	徳島	広島	和歌山	広島	福岡	福岡	山口	広島	和歌山	山口
	33.8	33.2	37.8	38.7	39.5	40.3	39.6	39.2	39.8	41.4	38.3	39.9	39.9	39.4
5位	広島	和歌山	和歌山	島根	広島	大阪	山口	山口	広島	広島	大阪	山口	山梨	広島
	33	32.3	36.6	38.5	39.4	39	38.4	38.9	39.6	39.9	37.7	39.7	38.2	37.7
6位	徳島	鳥取	山口	大阪	大阪	徳島	大阪	愛媛	愛媛	長崎	広島	鳥取	島根	和歌山
	31.4	31.6	36.3	37.4	37.1	37.9	37.6	38.9	38.8	38.9	37.6	38.9	38.1	37.6
7位	高知	愛媛	長崎	山口	島根	愛媛	大分	大阪	大阪	愛媛	山梨	徳島	広島	高知
	30.6	31.6	35.4	36.6	35.7	37.8	37.3	38.4	38	37.9	37.1	37.7	38.1	36.2
8位	鳥取	兵庫	兵庫	徳島	山口	兵庫	愛媛	徳島	高知	高知	徳島	大分	愛媛	大阪
	30.5	31.2	34.5	35.7	35.7	36.1	36.8	37.9	36.4	37.7	36.4	37.7	37.4	34.9
9位	山口	山口	山梨	高知	兵庫	島根	山梨	和歌山	兵庫	大阪	大分	山梨	徳島	愛媛
	30.4	31.2	33.9	35.7	34.7	36	36.4	35.8	35.5	37.2	36.3	37.1	37	34.8
10位	兵庫	山梨	岡山	兵庫	大分	山口	島根	大分	島根	徳島	高知	島根	熊本	山梨、 島根、熊本
	29.6	30.7	33.6	34	33.3	34.8	36.2	35.6	35.3	36.6	35.9	37	36.7	34.6

下線：中国・四国・九州地域

～1994年：ICD9、1995年～：ICD10

肝がん死亡とその成因

わが国の悪性新生物による死亡は360,963人(人口10万対286.6)であり³⁾、死因の第1位(28.7%)を占めている(2012年)。そのうち、「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡は30,690人(男性20,060人、女性10,630人)と、2011年と比べ約1,200人減少したが、依然として死亡数は臓器別の上位4番目(男性)、6番目(女性)に位置している。肝がんによる死者数の推移をみると、1950年代はじめから1970年代半ばまで人口10万人あたり10人前後(死亡実数は1万人以下)と横ばいであったが、その後2002年には27.5人(人口10万対)まで急増した(図1)。男性は女性の約2倍の死亡率を示

し、近年は男性では若干の減少、女性では横ばい状態を保っている。

人口動態統計資料と調査成績⁴⁾とをもとに、病因ウイルス別に推定した肝がんの成因について示す(図2)。HBVの持続感染に起因する肝がん死亡は、1980年代から現在にいたるまで10万人対3～4人とほぼ一定の値を示している。一方で、1980年代から2000年代にかけて肝がんによる死亡が増加した原因は非A非B型に起因するものと推定できるが、1992年以降そのほとんどがHCVの持続感染に起因するものであることが明らかとなっている。また、2000年以降の動向をみると、非B非C型に由来する肝がんによる死亡の割合が肝がん死亡全体の10～15%を占めて増加傾向にあり、その原因に

2007	2008	2009	2010	2011
佐賀	佐賀	佐賀	佐賀	
46.1	45.9	45.7	41.1	佐賀
和歌山	福岡	和歌山	広島	
41.2	40.1	39.3	38.4	和歌山
福岡	愛媛	高知	和歌山	
40.2	37.7	38.1	37.1	広島
広島	長崎	長崎	愛媛	
38.2	37.1	37.5	37	福岡
鳥取	広島	福岡	福岡	
37.2	36.9	37.3	36.8	愛媛
大分	島根	愛媛	島根、大分	
36.9	36.8	36.7	36.6	山口
島根、徳島	和歌山	山口	高知	
36.2	35.9	36.1	35.6	大分
高知	高知	徳島	鳥取	
35.8	35.5	35.9	35	長崎
山口	山口	島根	山梨、長崎	
35.7	34.8	35.1	33.5	島根
愛媛	大阪	大分	山口	
35.6	34.6	33.8	32.9	高知

[人口動態統計、1993～2011年より]

については今後の研究や調査が必要となっている。

一方、都道府県別に肝がん死亡率(人口10万人対)の順位をみると、中国・四国・九州地域が肝がん死亡率の上位を占めており(表1)、上位県では効果的な肝がん対策を行うことが求められている。

わが国の肝がん死亡の約8～9割はHCVあるいはHBVの持続感染に起因し、その多くはHCVによる持続感染であることから、肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルスの持続感染者(キャリア)対策が重要である。肝炎ウイルスキャリア率とキャリア数の把握は、治療の推進と開発とともに肝炎対策の柱となる。

一般集団における肝炎ウイルス感染状況：2000年以後の初回供血集団からみた検討

一般集団におけるHCVおよびHBVの感染状況を把握するため、全国で統一された試薬と診断基準により判定している日本赤十字社血液センターにおける2001年から2006年の6年間の初回供血者集団(3,748,422人)の資料からHCV抗体陽性率とHBs抗原陽性率(HBVキャ

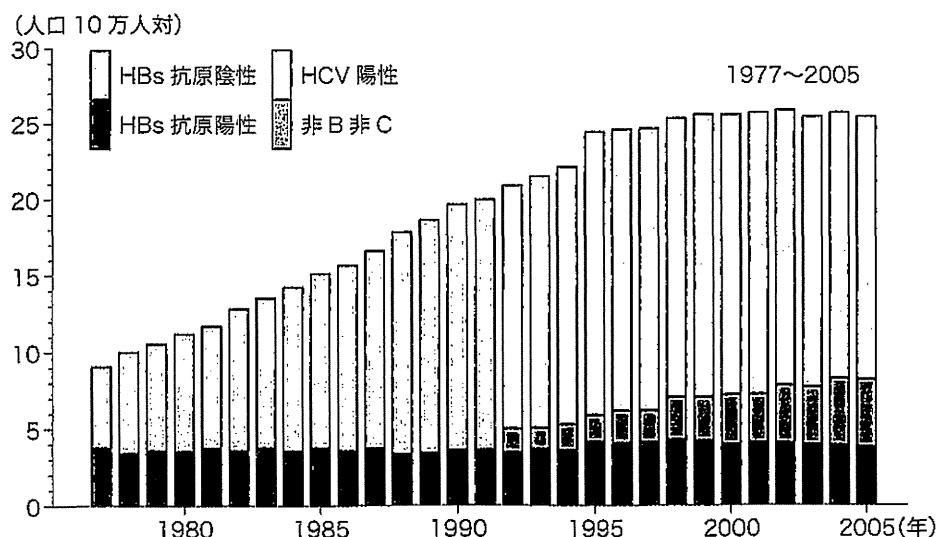


図2 病因別にみた肝がんによる死亡数の経年的推移

厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業「急性肝炎も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班より。

[Yoshizawa H, Tanaka K: International Kilmer Conference Proceedings, vol 8, p247-264, 2004より引用、改変]

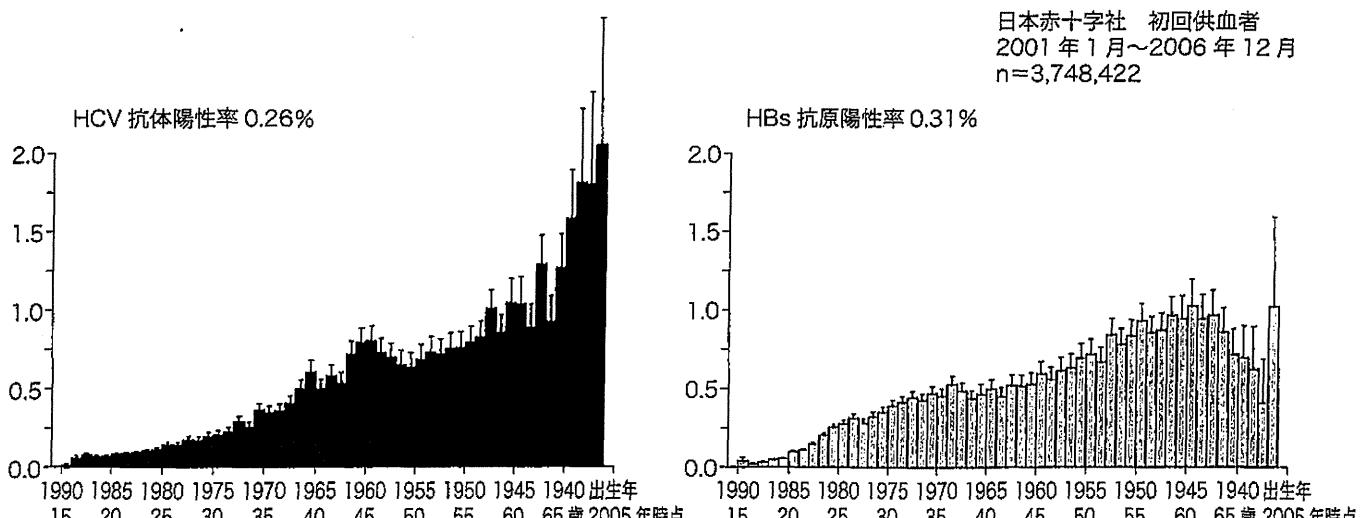


図3 初回供血者集団における年齢階級別にみたHCV抗体陽性率とHBs抗原陽性率(2000年以後)

[文献5]より引用]

リア率)を算出した(図3)⁵⁾。HCV抗体陽性率は全体平均で0.26%と低いが、高年齢層では2%を超える一方、若年齢集団ではきわめて低い陽性率を示している。また、HBs抗原陽性率は全体平均で0.31%と低いが、団塊の世代で約1%と他の年齢層と比較すると高い値を示すことが特徴的である。

これらの肝炎ウイルスキャリア率は、献血を契機に感染が判明した率であり、言い換えるとそれまでに感染を知らないまま社会に潜在している肝炎ウイルスキャリア率と考えることができる。

C型肝炎ウイルスがクローニングされて以後、さまざまな機会での肝炎ウイルス検査が進んできた。2000年代になっても、いまだ感染を知らないまま社会に潜在する肝炎ウイルスキャリア数を推計し、肝がんへ進行する可能性のある人数規模や年齢・地域偏在を明らかにすることは、治療戦略や肝がん対策を構築するうえでの重要な基礎資料となる。

初回供血者集団から得られた上記の成績を用いて推計を試みたところ、2005年時点では、HCVキャリア数は807,903人(95%CI:68.0-97.4万人)、HBVキャリア数は903,145人(95%CI:83.7-97.0万人)となった。この値は、自身

が「感染を知らないまま潜在しているキャリア」の推計数に相当していると考えられる。社会での肝炎ウイルスキャリアの存在状態には、「感染を知らないまま潜在しているキャリア」の他に、「患者としてすでに通院・入院しているキャリア」、「感染を知ったが受診しないでいる、あるいは継続受診にいたっていないキャリア」、「新規感染によるキャリア」の4つの存在状態があり、これらの把握のためにさまざまなアプローチによる検討が厚生労働省研究班⁶⁾で行われている。

肝炎ウイルス検査受診者の検査後の動向調査

肝炎対策基本法に基づく肝炎・肝がん対策が進んでおり、効果の高い治療薬の開発が期待できる現時点の課題は、肝炎ウイルス検査受診率の向上と併せて、検査後の医療機関受診率と治療導入率の推進である。

肝炎ウイルス検査後のキャリアの動向を把握する目的で7自治体(107市区町村)が肝炎ウイルス検査受検者5,944人を対象として実施した調査について、厚生労働省研究班で解析を行った。その結果⁷⁾、肝炎ウイルス検査で「陽性」

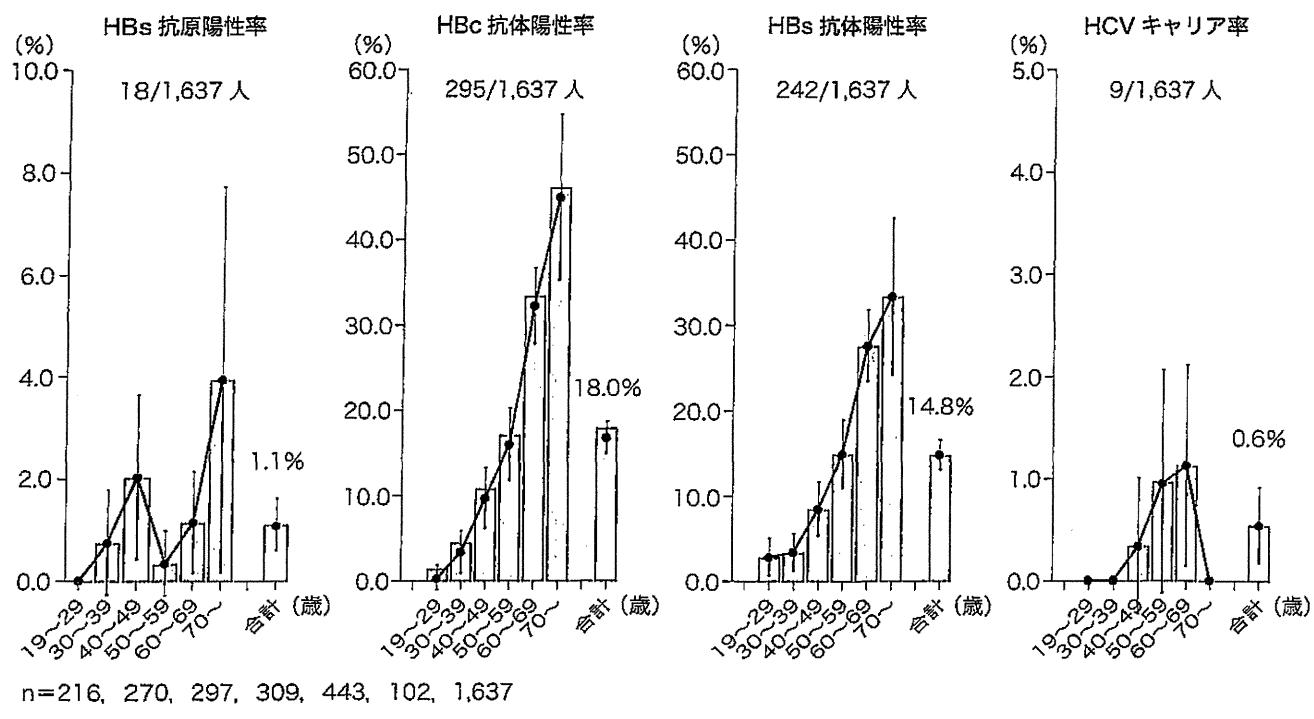


図4 職域集団における肝炎ウイルス検査結果

n=1,637, 男:女=1,391:246, 平均年齢49.3±14.9歳(19~81歳 median 50歳)

と判定された2,177人のうち、「検査の受検 자체を忘れていた者」が14.3%存在し、受検したことは覚えているが結果を間違って「陰性」と認識していたものが全体の8%存在していることが明らかとなった。この結果から推定される医療機関受診率は66.2%と低率であること、また、医療機関を受診しなかった理由では、「必要がないと思う」31.7%、「どこを受診するのかわからない」11.9%、「受診する機会がなかった」11.2%等であったことから、検査結果の通知時には、受診勧奨のための具体的な情報提供が必要であることが示唆されている。

一般集団における肝炎ウイルス感染状況：職域集団からみた検討

これまでの厚生労働省疫学班の調査研究から、職域集団における肝炎ウイルス検査がなかなか進んでいないこと、すなわち検査受検率が低いことが明らかとなっている。

職域の定期検診時に合わせて、肝炎ウイルス

検査を実施する方式、つまり出前検査による「肝炎ウイルス検査」を実施した広島県の調査成績を示す(図4)。

サービス業および運輸業に属する集団1,637人(男性1,391人、女性246人；平均年齢：49.3±14.9歳、19~81歳)を対象に行った調査では、HBs抗原陽性率は全体で1.1%(95%CI: 0.59-1.60%)、HBc抗体陽性率18.0%(95%CI: 16.2-19.9%)、HBs抗体陽性率14.8%(13.1-16.5%)となった。HBs抗原陽性率は20歳代では0%と低く、70歳代では3.9%と高い値を示している。年齢階級が高い集団ではHBV曝露率は18.3%(16.4-20.1%)と高値となった。今回見出された肝炎ウイルスキャリア27人(HCV9人、HBV18人)のうち、11人は初めて検査を受け、感染を指摘されていた。現在、16人が受診し適切なフォローアップが行われている。

おわりに

わが国では、C型肝炎ウイルスがクローニン

グされて以後、輸血用血液のスクリーニングにHCV抗体検査をいち早く導入し、また医療機関や住民検診に積極的に肝炎ウイルス検査を取り入れるなど感染防止対策を講じてきた。また、肝炎対策基本法や医療費助成制度の制定や無料検査を取り入れ、積極的に肝がん対策を行ってきている。

その結果、供血者等一般集団におけるC型肝炎ウイルスの新規感染率(incidence)は、10万人年あたり1.86人⁸⁾と低く、HCVキャリアの発生頻度はまれであることが示されている。しかし、観血的治療を頻回に実施する血液透析患者集団においては1,000人年あたり3.3人⁹⁾と高く、ハイリスク集団における感染防止対策は引き続き重要であることも忘れてはならない。

一方、HBVについては、母子感染防止事業が効果的に運用されていることから、1986年以後に出生した若年世代のHBVキャリア率はきわめて低い値を示しており、次世代のHBV母子感染はほぼ消滅することが期待されている。今後、水平感染のHBV genotype別にみた頻度と感染後の病態に関する研究が課題としてあげられる。

現在、次々に開発される治療効果の高い抗ウイルス薬の導入を見据えると、肝炎ウイルス検査の推進と同時に治療にいたっていないキャリアへの対策が重要である。また、抗ウイルス治療に対する医療費助成制度が整っている状況からみると、手術前検査等さまざまな機会に行われている肝炎ウイルス検査の結果を受検者に適切に通知し、「陽性」と判定されている場合には、一度は肝臓専門医を紹介することが必要で

ある。かかりつけ医と肝臓専門医、自治体との連携により肝炎・肝がん対策を推し進めることにより、国民の健康増進につながる結果をもたらすことが期待できる。

文 献

- 1) World Health Organization : Hepatitis C (Fact sheet N164) updated July 2013.
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>>
- 2) World Health Organization : Hepatitis B (Fact sheet N204) updated July 2013.
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/index.html>>
- 3) 厚生労働省：平成23年（2011年）人口動態統計（確定数）の概況：厚生労働省統計情報・白書。
<<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei12/>>
- 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 et al : Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age-and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology* 54(4) : 185-195, 2011
- 6) 大規模集団における出生年別のキャリア率をもと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 研究報告書, p169-177, 2010
- 7) 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査（全国調査）：平成24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 研究報告書, 2013
- 8) 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
- 9) 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

Impact of Virus Clearance for the Development of Hemorrhagic Stroke in Chronic Hepatitis C

Yasuji Arase,^{1,2,3*} Mariko Kobayashi,¹ Yusuke Kawamura,¹ Fumitaka Suzuki,¹ Yoshiyuki Suzuki,¹ Norio Akuta,¹ Masahiro Kobayashi,¹ Hitomi Sezaki,¹ Satoshi Saito,¹ Tetsuya Hosaka,¹ Kenji Ikeda,¹ Hiromitsu Kumada,¹ and Tetsuro Kobayashi³

¹Department of Hepatology and Okinaka Memorial Institute for Medical Research, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

²Department of Health Management Center, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

³Department of Third Internal Medicine, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan

The aim of this retrospective cohort study was to assess the cumulative incidence and predictive factors for intracerebral hemorrhagic stroke after the termination of interferon (IFN) therapy in Japanese patients with hepatitis C virus (HCV). A total of 4,649 HCV-positive patients treated with IFN were enrolled. The primary goal is the first onset of intracerebral hemorrhagic stroke. The mean observation period was 8.0 years. Evaluation was performed using the Kaplan-Meier method and the Cox proportional hazard model. A *P*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. A total of 28 developed intracerebral hemorrhagic stroke. The cumulative incidence of intracerebral hemorrhagic stroke was 0.3% at 5 years, 0.8% at 10 years, and 1.7% at 15 years. Intracerebral hemorrhagic stroke occurred when patients had age increments of 10 years (hazard ratio: 2.77; 95% confidence interval (CI) 1.48–5.18; *P*=0.001), hypertension (hazard ratio: 2.30; 95% CI 1.09–4.83; *P*=0.021), liver cirrhosis (hazard ratio: 4.50; 95% CI 2.07–9.78; *P*<0.001), and HCV non-clearance (hazard ratio: 3.22; 95% CI 1.22–8.53; *P*=0.018). On the intracerebral hemorrhagic stroke based on the difference of liver fibrosis and efficacy of IFN therapy, HCV clearance reduced to 24.3% (1/4.11) compared to HCV non-clearance in cirrhotic patients (*P*=0.040). In conclusion, HCV clearance reduced the development of intracerebral hemorrhagic stroke. In particular, HCV clearance reduced intracerebral hemorrhagic stroke to about one-fourth in cirrhotic patients.

J. Med. Virol. 86:169–175, 2014.

© 2013 Wiley Periodicals, Inc.

KEY WORDS: hepatitis C virus; interferon therapy; hemorrhagic stroke

INTRODUCTION

There are 170 million people affected with chronic hepatitis C virus (HCV) infection worldwide, which may cause an insidiously progressive form of liver disease that relentlessly but silently progresses to cirrhosis in 20–50% of cases over a period of 10–30 years [Kiyosawa and Furuta, 1991; Alter et al., 1992]. In addition, HCV is a major risk for hepatocellular carcinoma (HCC) [Hasan et al., 1990; Kew et al., 1990; Ikeda et al., 1993; Tsukuma et al., 1993; Arase et al., 2012]. In addition, several authors have reported that HCV clearance decreases the rate of fibrosis progression and the development of HCC in patients with chronic HCV infection [Kasahara et al., 1998; Yoshida et al., 2002; Arase et al., 2013].

On the other hand, hemorrhagic stroke is a medical emergency and can cause permanent neurological damage and death [Truelsen et al., 2003; Iso et al., 2007; Donnan et al., 2008]. It is becoming a great health burden in most countries. However, there is a little information on the incidence and risk factors on the incidence of hemorrhagic stroke in HCV patients treated with interferon (IFN). Furthermore, it is not clear whether the HCV clearance is useful for

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CT, computed tomography; GGT, gamma-glutamyltransferase; HbA_{1C}, hemoglobin A_{1C}; HCV, hepatitis C virus; HDL, high density lipoprotein; IFN, interferon; LDL, low density lipoprotein

Grant sponsor: Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (partial support)

*Correspondence to: Yasuji Arase, MD, Toranomon Hospital, 2-2, Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan.
E-mail: es9y-ars@asahi-net.or.jp

Accepted 9 August 2013

DOI 10.1002/jmv.23777

Published online 24 October 2013 in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com).

reducing the development of hemorrhagic stroke in HCV patients.

With this background in mind, the present retrospective cohort study was initiated to investigate the cumulative incidence and risk factors of cerebral stroke after prolonged follow-up in HCV patients treated with IFN. The strengths of the current study are the large numbers of patients included and the long-term follow-up of patients.

PATIENTS AND METHODS

Patients

The number of patients who were diagnosed with chronic HCV infection and treated for the first time with IFN monotherapy or combination therapy between September 1990 and May 2010 in the Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan was 7,635. Of these, 4,649 patients satisfied with the following enrolled criteria: (1) features of chronic hepatitis or cirrhosis diagnosed via laparoscopy and/or liver biopsy within 1 year before the initiation of IFN therapy; (2) positivity for serum HCV-RNA before the initiation of IFN therapy; (3) period of ≥ 1 month to ≤ 1 year of IFN therapy; (4) negativity for hepatitis B surface antigens (HBsAg), antibody to hepatitis B core, or antimitochondrial antibodies in serum, as determined by radioimmunoassay, enzyme-linked immunosorbent assay or indirect immunofluorescence assay; (5) age of ≥ 30 to ≤ 80 years; and (6) no autoimmune systemic disease, such as systemic lupus erythematosus or rheumatic arthritis. Patients with either of the following criteria were excluded from the study: (1) they had illnesses that could seriously reduce their life expectancy; (2) they had a history of coronary and/or cerebrovascular disease; (3) they had a history of carcinogenesis; and (4) they had been given anticoagulant and antiplatelet drugs.

The primary outcome is the first development of hemorrhagic stroke. Hemorrhagic stroke was regarded as intracerebral hemorrhagic stroke in the present study. Thus, patients with subarachnoid hemorrhagic stroke or subdural hematoma were excluded from analyses. The development of hemorrhagic stroke was diagnosed by clinical symptoms and imaging (computed tomography and/or magnetic resonance imaging) based on the World Health Organization definition [Truelsen et al., 2003; Iso et al., 2007; Donnan et al., 2008]. All of the studies were performed retrospectively by collecting and analyzing data from the patient records. The physicians in charge explained the purpose, method, and side effect of IFN therapy to each patient and/or patients' family. In addition, the physicians in charge got permission of serum stores and future uses of stored serum. Informed consent for IFN therapy and future uses of stored serum was obtained from all patients. This study had been approved by Institutional Review Board of our hospital.

Medical Evaluation

Body weight was measured in light clothing and without shoes to the nearest 0.1 kg. Height was measured to the nearest 0.1 cm. Height and weight were recorded at baseline, and the body mass index (BMI) was calculated as kg/m^2 . All patients were interviewed by physicians or nurse staff in the Toranomon Hospital using a questionnaire that gathered information on demographic characteristics, medical history, and health-related habits including questions on alcohol intake and smoking history.

Hemoglobin A_{1C} (HbA_{1C}) was estimated as National Glycohemoglobin Standardization Program equivalent value (%) and fasting plasma glucose [American Diabetes Association, 2010]. Patients were defined as having type 2 diabetes mellitus when HbA_{1C} level was $\geq 6.5\%$ and/or fasting plasma glucose level was $\geq 126 \text{ mg/dl}$. Patients were defined as hypertensive when blood pressure was $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ or pharmacological treatment for high blood pressure was given. Smoking index (package per day \times year) and total alcohol intake were evaluated by the sum of before, during, and after the IFN therapy.

Laboratory Investigation

Diagnosis of HCV infection was based on detection of serum HCV antibody and positive RNA. Anti-HCV was detected using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA II) (Abbott Laboratories, North Chicago, IL). HCV-genotype was examined via polymerase chain reaction assay, using a mixture of primers for the six subtypes known to exist in Japan, as reported [Dusheiko et al., 1994]. HCV-RNA was determined by the COBAS TaqMan HCV test (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). The serum samples stored at -80°C before IFN therapy were used. The linear dynamic range of the assay was 1.2–7.8 log IU/ml, and the undetectable samples were defined as negative. A HCV clearance was defined as clearance of HCV RNA using the COBAS TaqMan HCV test 6 months after the cessation of IFN therapy.

Evaluation of Liver Cirrhosis

Status of liver was mainly determined on the basis of peritoneoscopy and/or liver biopsy. Liver biopsy specimens were obtained using a modified Vim Silverman needle with an internal diameter of 2 mm (Tohoku University style, Kakinuma Factory, Tokyo, Japan), fixed in 10% formalin, and stained with hematoxylin and eosin, Masson's trichrome, silver impregnation, and periodic acid-Schiff after diastase digestion. The size of specimens for examination was more than six portal areas [Desmet et al., 1994].

Follow-Up

The observation starting point was 6 months after the termination of IFN therapy. After that, patients were followed up at least twice a year in our hospital.

Biochemical tests were conducted at each examination together with regular check-up. Four hundred fifty patients were lost to follow-up. The final date of follow-up in 452 patients with loss of follow-up was regarded as last consulting day.

Patients with either of the following criteria during follow-up were regarded as censored data in statistical analysis [Fleming et al., 1984]: (1) they were retreated with IFN ($N = 949$); (2) they had new onset of carcinogenesis ($N = 645$); and (3) they had been given anticoagulant and antiplatelet drugs ($N = 28$). The final date of follow-up in these patients with censored data was regarded as the time of the initiation of criteria described above. The mean follow-up period was 6.7 [standard deviation (SD) 4.3] years in 452 patients with loss of follow-up and 7.4 (SD 4.7) years in 1,722 patients who had censored data. Patients with loss of follow-up and censored data were counted in the analysis.

Statistical Analysis

Clinical differences between patients with hemorrhagic stroke and those without events were evaluated

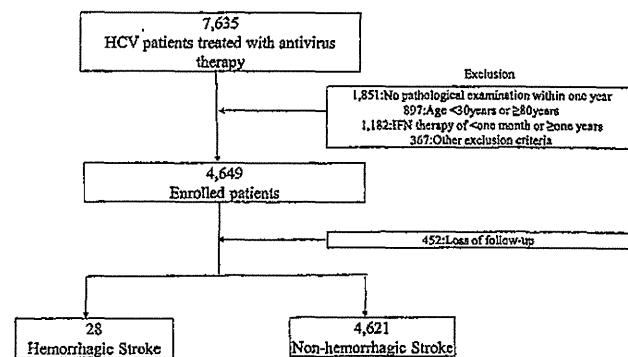


Fig. 1. An algorithm of the study population.

ed using Mann-Whitney test. The cumulative incidence of hemorrhagic stroke were calculated by using the Kaplan-Meier technique, and differences in the curves were tested using the log-rank test [Kaplan and Meier, 1958; Harrington and Fleming, 1983]. Independent risk factors associated with hemorrhagic stroke were studied using the stepwise Cox regression analysis [Cox, 1972]. The following

TABLE I. Clinical Backgrounds at the Initiation of Follow-Up in Enrolled Patients

	Total	Hemorrhagic stroke group	Without events group	P-value
N	4,649	28	4,621	
Age (years)	51.9 ± 11.8	60.4 ± 6.7	51.8 ± 11.9	<0.001
Gender (M/F)	2,966/1,883	16/12	2,950/1,871	0.781
Height (cm)	163.1 ± 9.2	159.5 ± 9.4	163.2 ± 9.2	0.171
Weight (kg)	61.4 ± 12.8	57.9 ± 8.0	61.4 ± 12.7	0.113
BMI	22.7 ± 3.1	23.4 ± 2.8	22.7 ± 3.1	0.582
BP (systolic, mmHg)	128 ± 18	140 ± 20	127 ± 18	0.007
BP (diastolic, mmHg)	77 ± 13	86 ± 15	77 ± 13	0.001
Total alcohol intake (kg) ^a	95 ± 92	143 ± 105	94 ± 92	0.002
Smoking index ^a	6.5 ± 9.5	11.8 ± 12.4	6.4 ± 9.4	<0.001
AST (IU/L)	41 ± 43	48 ± 28	41 ± 43	<0.001
ALT (IU/L)	44 ± 53	53 ± 38	43 ± 52	0.004
GGT (IU/L)	53 ± 60	59 ± 47	52 ± 61	0.078
Albumin (g/dl)	4.0 ± 0.3	3.5 ± 0.4	4.0 ± 0.3	0.110
Triglyceride (mg/dl)	101 ± 52	108 ± 46	100 ± 52	0.097
Cholesterol (mg/dl)	170 ± 31	171 ± 27	170 ± 31	0.893
HDL-C (mg/dl)	48 ± 14	45 ± 12	48 ± 14	0.002
LDL-C (mg/dl)	104 ± 29	108 ± 37	103 ± 29	0.049
Fasting plasma glucose (mg/dl)	99 ± 22	103 ± 23	100 ± 22	0.093
HbA _{1c} (%)	5.7 ± 1.1	5.9 ± 1.2	5.7 ± 1.1	0.024
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	17.2 ± 5.2	14.1 ± 6.2	17.3 ± 5.4	0.001
Staging (cirrhosis/non-cirrhosis) ^b	485/4,164	12/16	473/4,148	<0.001
HCV genotype (1b/2a/2b/other) ^b	2,859/1,109/497/184	22/5/1/0	2,837/1,104/496/184	0.104
HCV RNA (log IU/ml) ^b	6.07 ± 1.05	6.03 ± 1.03	6.08 ± 1.05	0.387
IFN monotherapy/combination therapy ^c	3,000/1,649	24/4	2,976/1,645	<0.001
Efficacy (HCV; clearance/non-clearance)	2,103/2,546	5/23	2,098/2,523	0.006

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; BP, blood pressure; GGT, gamma-glutamyltransferase; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}; HCV, hepatitis C virus; HDL, high density lipoprotein; IFN, interferon.

Data are number of patients or mean ± standard deviation.

^aSmoking index is defined as package per day × year; total alcohol intake and smoking index indicate the sum before and after first consultation.

^bValue before IFN treatment.

^cOutbreak of IFN monotherapy: recombinant IFN alpha 2a, 238 cases; recombinant IFN alpha 2b, 183 cases; natural IFN alpha, 1,750 cases; natural IFN beta, 750 cases; total dose of IFN = 554 ± 164 MU. Outbreak of peg IFN monotherapy: peg IFN alpha 2a, 93 cases, total dose of peg IFN = 7.54 ± 2.20 mg.

Outbreak of combination therapy: recombinant IFN alpha 2b + ribavirin, 335 cases, total dose of IFN = 508 ± 184 MU, total dose of ribavirin = 160 ± 68 g; natural IFN beta + ribavirin, 127 cases, total dose of IFN = 502 ± 177 MU, total dose of ribavirin = 155 ± 67 g; peg IFN alpha 2b + ribavirin, 1,173 cases, total dose of peg IFN = 4.12 ± 1.10 mg, total dose of ribavirin = 205 ± 58 g.

variables were analyzed for potential covariates for incidence of primary outcome: (1) age, gender, type 2 diabetes mellitus, hypertension, BMI at the initiation time of follow-up, (2) HCV genotype, HCV load, and hepatic fibrosis before IFN therapy, (3) average value of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), triglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol, and platelet during follow-up, (4) sum value of smoking and alcohol before, during, and after the IFN therapy, (5) efficacy of IFN therapy, combination of ribavirin, type of IFN, and total dose of IFN. A *P*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Data analysis was performed using SPSS 11.5 for Windows (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

Patients Characteristics

Figure 1 shows the algorithm of the study population. For the mean observation period of 8.0 years, 28 of 4,649 patients developed hemorrhagic stroke. Table I shows the baseline characteristics of the

enrolled 4,649 patients at the initiation of follow-up. The patients are divided into two groups of patients with hemorrhagic stroke and without event. There are significant differences in several baseline characteristics between the two groups. The HCV clearance rate was 34.7% (1,042/3,000) in IFN monotherapy and 64.3% (1,061/1,649) in combination therapy of IFN and ribavirin. Thus, the number of patients with HCV clearance was 2,103. The mean follow-up was 8.0 (SD 5.0) years. The 28-day vascular disease-related mortality rate was 33% (10/28) in hemorrhagic stroke.

Predictive Factors for the Development of Intracerebral Hemorrhagic Stroke

The cumulative incidence of intracerebral hemorrhagic stroke was 0.3% at 5 years, 0.8% at 10 years, and 1.7% at 15 years (Fig. 2A). The factors associated with the development of intracerebral hemorrhagic stroke are shown in Table II. Intracerebral hemorrhagic stroke occurred when patients had age increments of 10 years [hazard ratio: 2.77; 95% confidence interval (CI) 1.48–5.18; *P* = 0.001], hypertension

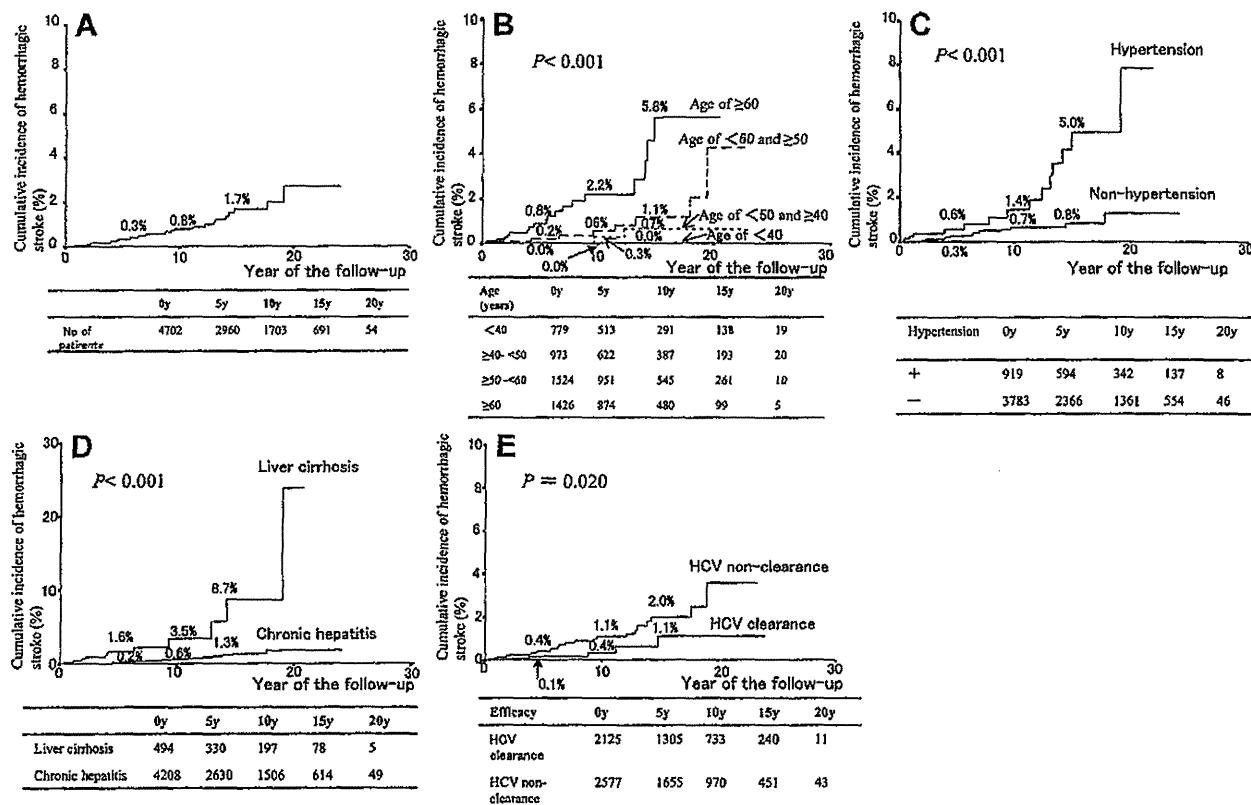


Fig. 2. Panel A: Cumulative development rate of intracerebral hemorrhagic stroke in total HCV patients treated with IFN therapy. Panel B: Cumulative development rate of intracerebral hemorrhagic stroke based on difference of age. Panel C: Cumulative development rate of ischemic stroke based on the difference of blood pressure. Panel D: Cumulative development rate of intracerebral hemorrhagic stroke based on difference of liver fibrosis. Panel E: Cumulative development rate of intracerebral hemorrhagic stroke based on difference of interferon efficacy.

TABLE II. Predictive Factors for the Development of Intracerebral Hemorrhagic Stroke

Variables	Univariate analysis		Cox regression	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Age (years, per 10)	3.55 (1.96–6.43)	<0.001	2.77 (1.48–5.18)	0.001
Gender (M/F)	1.26 (0.65–2.44)	0.334		
BMI (≥ 22 / < 22)	0.97 (0.75–1.24)	0.767		
Diabetes (+/-)	3.40 (1.26–9.15)	0.015		
Hypertension (+/-)	4.07 (1.94–8.54)	<0.001	2.30 (1.09–4.83)	0.021
Smoking index (≥ 20 / < 20) ^a	2.12 (0.95–4.76)	0.068		
Total alcohol intake (kg, ≥ 200 / < 200) ^a	1.10 (0.53–4.37)	0.138		
AST (IU/L, ≥ 34 / < 34)	2.79 (1.17–6.66)	0.020		
ALT (IU/L, ≥ 36 / < 36)	2.68 (1.14–6.29)	0.023		
GGT (IU/L, ≥ 109 / < 109)	1.28 (0.610–1.89)	0.655		
Albumin (g/dl, < 3.9 / ≥ 3.9)	2.96 (1.24–7.09)	0.015		
Triglyceride (mg/dl, ≥ 100 / < 100)	1.19 (0.83–1.49)	0.283		
Total cholesterol (mg/dl, < 150 / ≥ 150)	1.06 (0.48–1.91)	0.936		
HDL-C (mg/dl, ≥ 40 / < 40)	0.96 (0.38–2.50)	0.960		
LDL-C (mg/dl, ≥ 120 / < 120)	0.81 (0.50–2.51)	0.572		
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$, < 15 / ≥ 15)	3.22 (1.41–7.35)	0.005		
Histological diagnosis (cirrhosis/non-cirrhosis)	7.40 (3.30–16.77)	<0.001	4.50 (2.07–9.78)	<0.001
Combination of ribavirin (+/-)	0.80 (0.25–2.54)	0.701		
Type of IFN (α/β)	1.29 (0.65–2.33)	0.116		
Total dose of IFN (MU, ≥ 500 / < 500)	0.87 (0.39–1.99)	0.744		
HCV genotype (1/2)	1.53 (0.62–3.80)	0.360		
HCV RNA (log IU/ml, ≥ 5 / < 5)	1.35 (1.02–1.79)	0.035		
Efficacy (HCV: non-clearance/clearance)	2.98 (1.13–6.59)	0.020	3.22 (1.22–8.53)	0.018

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CI, confidence interval; GGT, gamma-glutamyltransferase; HCV, hepatitis C virus; IFN, interferon.

^aSmoking index is defined as package per day \times year; total alcohol intake and smoking index indicate the sum before and after first consultation.

(hazard ratio: 2.30; 95% CI 1.09–4.83; $P=0.021$), liver cirrhosis (hazard ratio: 4.50; 95% 2.07–9.78; $P<0.001$), and HCV non-clearance (hazard ratio: 3.22; 95% CI 1.22–8.53; $P=0.018$). Figure 2B–E shows the cumulative incidence of hemorrhagic stroke based on difference of age, blood pressure, liver fibrosis, and efficacy of IFN therapy.

Hemorrhagic Stroke Based on the Difference of Liver Fibrosis and Efficacy

Figure 3A,B shows the cumulative incidence of intracerebral hemorrhagic stroke based on the difference of liver fibrosis and efficacy of IFN therapy. As shown in Figure 3B, HCV clearance reduced

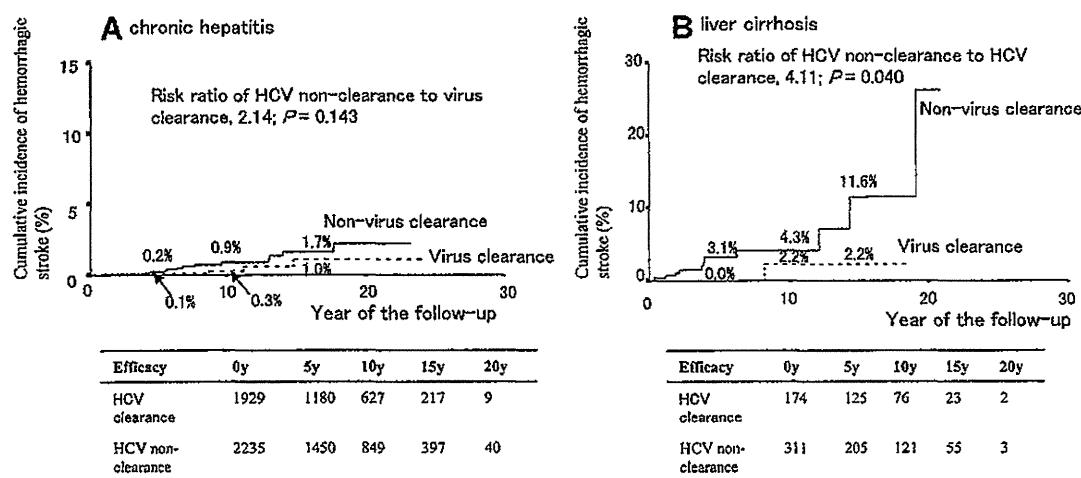


Fig. 3. Panel A: Cumulative development rate of intracerebral hemorrhagic stroke based on difference of efficacy after interferon treatment in HCV patients with chronic hepatitis. Panel B: Cumulative development rate of intracerebral hemorrhagic stroke based on the difference of efficacy after interferon treatment in HCV patients with liver cirrhosis.

TABLE III. Comparison in Clinical Backgrounds Between HCV Clearance and HCV Non-Clearance in Patients With Liver Cirrhosis

	HCV clearance group	HCV non-clearance group	P-value
N	174	311	
Age (years)	56.7 ± 9.6	57.0 ± 9.9	0.721
Gender (M/F)	108/66	184/127	0.562
BMI	23.8 ± 3.7	23.6 ± 3.5	0.479
BP (systolic, mmHg)	132 ± 18	131 ± 17	0.791
BP (diastolic, mmHg)	80 ± 11	79 ± 12	0.775
Total alcohol intake (kg) ^a	112 ± 97	128 ± 101	0.057
Smoking index ^a	6.2 ± 10.7	5.9 ± 10.2	0.129
AST (IU/L)	33 ± 20	73 ± 47	<0.001
ALT (IU/L)	34 ± 28	79 ± 61	<0.001
GGT (IU/L)	24 ± 26	61 ± 65	<0.001
Albumin (g/dl)	3.7 ± 0.4	3.5 ± 0.4	0.149
Triglyceride (mg/dl)	110 ± 47	104 ± 45	0.243
Cholesterol (mg/dl)	157 ± 29	161 ± 31	0.373
HDL-C (mg/dl)	42 ± 12	45 ± 12	0.257
LDL-C (mg/dl)	96 ± 26	95 ± 30	0.748
Fasting plasma glucose (mg/dl)	104 ± 22	109 ± 26	0.085
HbA _{1C} (%)	5.7 ± 1.2	6.0 ± 1.3	0.024
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	14.1 ± 6.2	17.3 ± 5.4	0.097
HCV genotype (1b/2a/2b/other) ^b	75/72/24/3	209/54/15/33	<0.001
HCV RNA (log IU/ml) ^b	5.32 ± 1.12	6.38 ± 1.00	<0.001
IFN monotherapy/combination therapy ^c	110/64	232/79	0.012

Data are number of patients or mean ± standard deviation. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; BP, blood pressure; GGT, gamma-glutamyltransferase; HbA_{1C}, hemoglobin A_{1C}; HCV, hepatitis C virus; HDL, high density lipoprotein; IFN, interferon.

^aSmoking index is defined as package per day × year; total alcohol intake and smoking index indicate the sum before and after first consultation.

^bValue before IFN treatment.

^cOutbreak of IFN monotherapy: natural IFN alpha, 252 cases; natural IFN beta, 90 cases; total dose of IFN = 518 ± 156 MU.

Outbreak of combination therapy: natural IFN beta + ribavirin, 41 cases, total dose of IFN = 490 ± 171 MU, total dose of ribavirin = 151 ± 64 g; peg IFN alpha 2b + ribavirin, 102 cases, total dose of peg IFN = 3.96 ± 1.03 mg, total dose of ribavirin = 188 ± 51 g.

hemorrhagic stroke to one-fourth in cirrhotic patients. Table III shows the clinical backgrounds between HCV clearance and HCV non-clearance in patients with liver cirrhosis. There are significant differences in AST, ALT, GGT, HCV genotype, HCV RNA, and HbA_{1C} between HCV clearance group and HCV non-clearance group. However, there are no significant differences in age and hypertension between HCV clearance group and HCV non-clearance group.

DISCUSSION

The incidence of hemorrhagic stroke after the termination of IFN therapy in HCV patients has been described in the present study. The strengths of the present study are a prolonged follow-up in the large numbers of patients included.

The present study shows several findings with regard to the cumulative incidence and predictive factors for hemorrhagic stroke after IFN therapy for HCV patients. First, intracranial hemorrhagic stroke occurred significantly when patients had advanced age of ≥60 years, hypertension, liver cirrhosis, and HCV non-clearance. Several authors have reported that the most common risk factor for hemorrhagic stroke is aging, high levels of blood pressure [Turin et al., 2010; O'Donnell et al., 2010; Naidech, 2011; Cervera et al., 2012]. In addition, antiplatelet and

anticoagulant medications also increase the risk of hemorrhagic stroke [Cervera et al., 2012]. Our results evaluated hemorrhagic stroke in HCV patients agreed with these reports concerning aging and hypertension.

Second, HCV clearance reduced hemorrhagic stroke to about one-fourth in cirrhotic patients. In general, patients with advanced liver fibrosis have often the hemorrhagic tendency due to prothrombin deficit and platelets diminution. Thus, our result suggests that the HCV clearance prevent the aggravation of prothrombin deficit and platelets diminution. Our previous reports have indicated that HCV clearance reduces type 2 diabetes mellitus [Arase et al., 2009], bone fracture [Arase et al., 2010], and chronic kidney disease [Arase et al., 2011]. In the present study, HCV clearance reduced the incidence of intracerebral hemorrhagic stroke. In particular, HCV clearance reduced intracerebral hemorrhagic stroke to about one-fourth in cirrhotic patients.

A hemorrhagic stroke is the rapid loss of brain function due to hemorrhage. As a result, a hemorrhagic stroke is a medical emergency and can cause permanent neurological damage and death. Recently, the life span has been long in Japan. Thus, in near the future, a large number of patients with HCV will be >60 years of age. A hemorrhagic stroke might be increasing in HCV positive patients in aging society. Our results show that physicians in charge of HCV

patients with hypertension, liver cirrhosis, and HCV non-clearance should be noted the development of hemorrhagic stroke.

The present study was limited by a retrospective cohort trial. Another limitation of the study was that patients were treated with different types of antiviral therapy for different duration. In addition, these patients were treated with different types of drugs for diabetes, hypertension, and dyslipidemia during follow-up. Finally, our cohort contains Japanese subjects only. On the other hand, the strengths of the present study are a long-term follow-up in the large numbers of patients included.

In conclusion, HCV clearance reduced hemorrhagic stroke to about one-fourth in cirrhotic patients.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Thomas Hughes for editorial assistance.

REFERENCES

- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, Hu PY, Miller JK, Gerber MA, Sampliner RE. 1992. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 327:1899–1905.
- American Diabetes Association. 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 33:S62–S69.
- Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. 2009. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 49:739–744.
- Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Hosaka T, Kawamura Y, Yatsuji H, Hirakawa M, Ikeda K, Hsieh SD, Oomoto Y, Amakawa K, Kato H, Kazawa T, Tsuji H, Kobayashi T, Kumada H. 2010. Virus clearance reduces bone fracture in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *J Med Virol* 82:390–395.
- Arase Y, Suzuki F, Kawamura Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Matsumoto N, Akuta N, Sezaki H, Hosaka T, Ogawa K, Imai N, Seko Y, Saito S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. 2011. Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. *Hepatol Res* 41:946–954.
- Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, Imai N, Kobayashi M, Sezaki H, Matsumoto N, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto Y, Amakawa K, Hsieh SD, Ogawa K, Tanabe M, Tsuji H, Kobayashi T. 2012. Difference in malignancies of chronic liver disease due to non-alcoholic fatty liver disease or hepatitis C in Japanese elderly patients. *Hepatol Res* 42:264–272.
- Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T. 2013. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies included hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 57:964–973.
- Cervera A, Amaro S, Chamorro A. 2012. Oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 259:212–224.
- Cox DR. 1972. Regression models and life tables. *J R Stat Soc* 34:248–275.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Sheuer PJ. 1994. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 19:1513–1520.
- Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. 2008. Stroke. *Lancet* 371:1612–1623.
- Dusheiko G, Schmidlovitz-Weiss H, Brown D, McOmisch F, Yap PL, Sherlock S, McIntyre N, Simmonds P. 1994. Hepatitis C virus genotypes: An investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 19:13–18.
- Fleming TR, Harrington DP, O'Brien PC. 1984. Designs for group sequential tests. *Control Clin Trials* 5:348–361.
- Harrington DP, Fleming TR. 1983. A class of rank test procedures for censored survival data. *Biometrika* 62:205–209.
- Hasan F, Jeffers LJ, De Medina M, Reddy KR, Parker T, Schiff ER, Houghton M, Choo QL, Kuo G. 1990. Hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 12:589–591.
- Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, Kumada H, Kawanishi M. 1993. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18:47–53.
- Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, Cui R, Tanigawa T, Shimamoto T. 2007. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke* 38:1744–1751.
- Kaplan EL, Meier P. 1958. Nonparametric estimation for incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 53:457–481.
- Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, Iijima A, Urushihara A, Kiyosawa K, Okuda M, Hino K, Okita K. 1998. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* 27:1394–1402.
- Kew MC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. 1990. Hepatitis C virus antibodies in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 335:873–874.
- Kiyosawa K, Furuta S. 1991. Review of hepatitis C in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 6:383–391.
- Naidech AM. 2011. Intracranial hemorrhage. *Am J Respir Crit Care Med* 184:998–1006.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusoff K, Truelsen T, Dienner HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S, INTERSTROKE Investigators. 2010. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet* 376:112–123.
- Truelsen T, Mähönen M, Tolonen H, Asplund K, Bonita R, Vanuzzo D, WHO MONICA Project. 2003. Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA Project. *Stroke* 34:1346–1352.
- Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H. 1993. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 328:1797–1801.
- Turin TC, Kokubo Y, Murakami Y, Higashiyama A, Rumana N, Watanabe M, Okamura T. 2010. Lifetime risk of stroke in Japan. *Stroke* 41:1552–1554.
- Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Ya M, Fujiyama S, Yokosuka O, Shiratori Y, Omata M. 2002. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis patients. *Gastroenterology* 123:483–491.