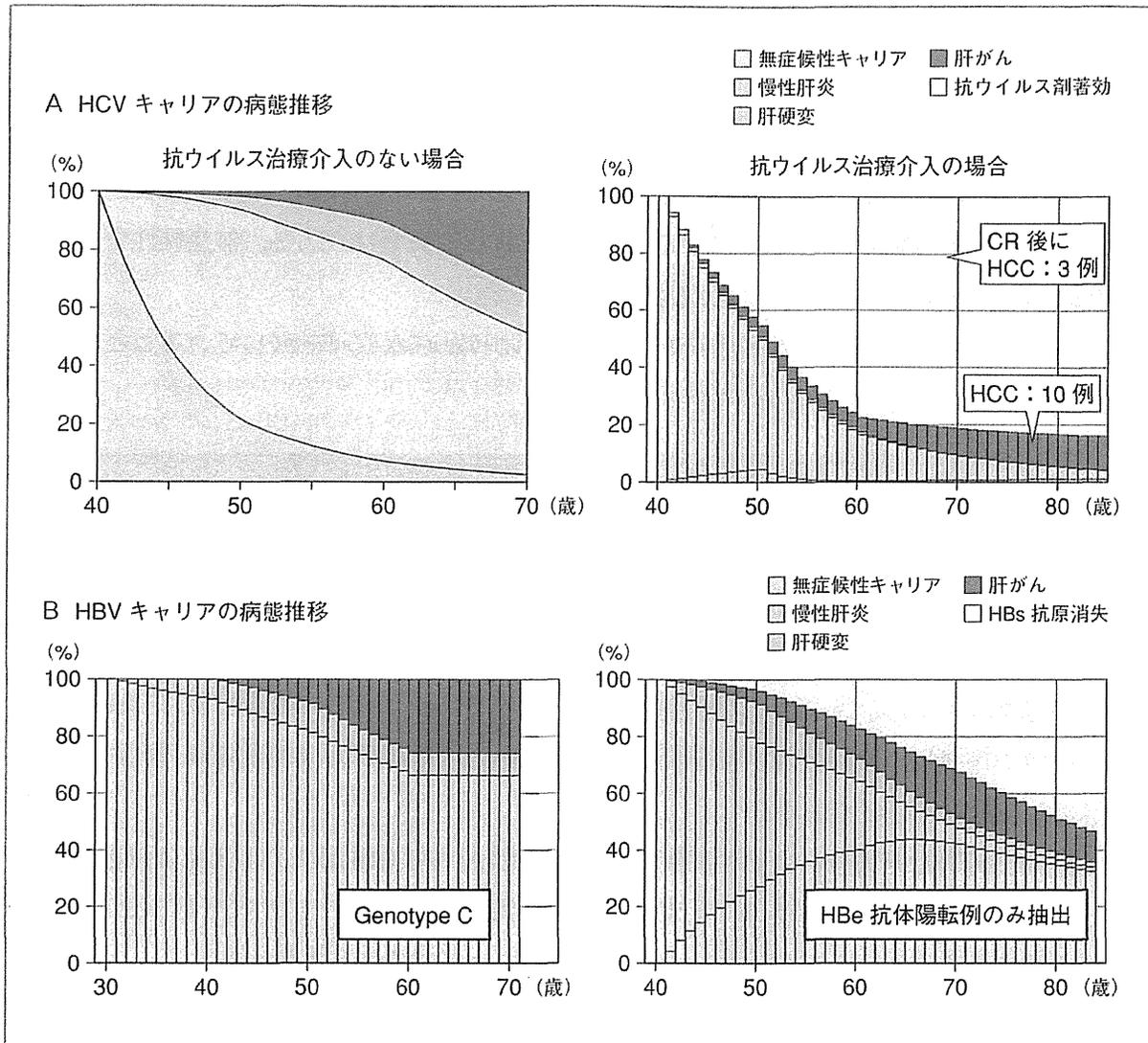


図7 Markov 確率モデルによる HCV・HBV キャリアの病態推移 (男性) (文献<sup>11)12)</sup>より引用改変)



している<sup>9)10)</sup>.

### HCV キャリアおよび HBV キャリアの自然史

肝炎ウイルスの持続感染が、高率に肝発がんにつながることは周知のことであるが、肝障害は自覚症状として表れにくいことから、肝線維化進行前の早期治療介入に至っていないキャリアの存在が課題となっている。HCV キャリア、HBV キャリアの長期観察資料をもとに、数理学的手法 (Markov 確率モデル) を用いて病態推移を推定した成績を示す<sup>11)12)</sup> (図7)。

献血を契機に見いだされた HCV キャリア 1,018 例を長期観察した資料を用いた解析<sup>11)</sup>では、治療介入しなかった男性の場合、40歳時点の慢性肝炎を起点とした70歳時点の累積肝発がん率は22.8%、ウイルス消失率は3.2%と推定された。一方、抗ウイルス治療介入した場合には、70歳時点の累積肝発がん率は9.3%と推計された。

また、病院受診した HBV キャリア 742 例（平均観察期間 8 年, 5,632 unit）のうち、genotype C のキャリアのみ抽出した解析<sup>12)</sup> では、男性 30 歳時点の慢性肝炎を起点とした 70 歳時点の累積肝発がん率は 23.1 % となった。住民検診で発見された HBV キャリアの長期フォロー群 938 例（13,603 unit）では、HBe 抗体陽転例からのセロコンバージョン例のみを対象として解析を行うと、男性の 40 歳時点の慢性肝炎を起点とした 70 歳時点の累積肝発がん率は 16.2 %、累積 HBs 抗原消失率は 32.6 %、無症候性キャリアは 42.6 % と推定され、さまざまな病態が混在した。

適切な時期に適切な治療介入が肝発がん抑制につながることを示しているとともに、継続的な受診が重要であると示唆される。

### おわりに

現在、HCV に対する、ウイルス排除率の高い抗ウイルス剤の導入の時代を迎えており、すでに感染している肝炎ウイルスキャリアを見だし、適切な治療へ導入することが重要となっている。

手術前検査など、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、医療機関受診を促し、必要に応じて医療費助成制度を利用するよう勧める仕組みも必要である。

感染が判明した場合には必ず肝臓専門医を受診し、宿主側とウイルス側の特性をもとにした診断を定期的を受け、治療継続と定期的なフォローアップを行うことが、肝がん発症を予防し、肝がん死亡を減少させることにつながると考えられる。

## 文献

- 1) 平成 25 年 (2013 年) 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  
< <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei13/> >
- 2) 日本肝癌研究会: 第 5 回～第 18 回全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会事務局, 1982-2009.
- 3) Hashimoto E, et al: Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepato Res* 42 (1): 1-14, 2012.
- 4) Okanoue T, et al: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 26 (Suppl 1): 153-162, 2010.
- 5) Arase Y, et al: Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am J Med* 119 (1): 71.e9-16, 2006.
- 6) Yuen M F, et al: HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol* 135 (4): 1192-1199, 2008.
- 7) 広島県における肝炎ウイルス検査・治療に関する啓発活動と効果の検証. 平成 25 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「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 報告書, 2014.
- 8) Akita T, et al: Validation and limitation of age-period-cohort model in simulating mortality due to hepatocellular carcinoma from 1940 to 2010 in Japan. *Hep Res* 44 (7): 713-719, 2014.
- 9) 数理疫学モデルを用いた肝癌死亡推移の要因分析の試み. 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」班 報告書, 2013.
- 10) 数理疫学モデルを用いた肝癌および肝硬変の死亡推移の要因分析. 平成 25 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「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 報告書, 2014.
- 11) Tanaka J, 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.
- 12) 肝炎ウイルス持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究. 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」班 報告書, 2013.

## II 肝癌の疫学

# 日本における肝癌の疫学的動向：概論

Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan from the overview of hepatitis viral infection

田中純子 片山恵子

**Key words** : 死亡の推移, 肝癌 SMR, HBs 抗原陽性率, HCV 抗体陽性率

II

肝癌の疫学

### はじめに

我が国では、悪性新生物による死亡が、1981年以降は一貫して死因の第1位(人口10万対286.6人, 死亡数360,963人:2012年)であり<sup>1)</sup>, 全死亡の28.7%を占めている。約30年間にわたり、第2位が心疾患、第3位が脳血管疾患であったが、2011年より死因の3位と4位がわずかの差ながら入れ替わり、第2位心疾患、第3位肺炎、第4位脳血管疾患となった。これら四大死因が全死亡数の約64%を占めている。

悪性新生物による死亡の部位別の順位をみると、‘肝’(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡は、2012年時点では30,690人(男性20,060人, 女性10,630人)であり、前年の2011年に比べ約1,200人減少したが、依然として悪性新生物による死亡数の部位別の順位は男性では上位4番目、女性では上位6番目に位置している。我が国では、肝癌はそのほとんどがB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)あるいはC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)の持続感染によって発生することが明らかとなっている。

本稿では、我が国の肝癌の疫学について、これまでに得られた疫学調査成績を基に概説する。

### 1 肝癌死亡の年次推移

肝癌による粗死亡率(図1-a)の推移をみると、1950年代初めから1970年代半ばまで人口10万人対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。男性は女性の約2倍の死亡率であり、2002年以後は男女とも若干の減少傾向を示している(1995年にみられる死亡増加は、ICD10(第10回国際疾病分類)への移行に伴う分類変更による)。

一方、年齢調整死亡率(図1-b)により、時代による高齢化の影響を取り除いた比較をすると、1995年以降男女とも減少傾向がみられる。年齢以外の肝癌リスクの低下に伴う減少、検診など予防施策による肝発癌リスクの減少、肝癌に対する外科・内科的治療の進歩による予後の改善などが考えられる。直接作用型抗ウイルス薬(direct acting antivirals: DAA)導入後には、さらに肝癌への進行が減少し、死亡数は減少するものと期待される。

年齢階級別の肝癌による男性の死亡率を1950年から10年ごとに示す(図1-c)。肝癌死亡は1950年8.8人(人口10万人対)であるが、肝癌好発年齢と考えられる40歳を超える年齢集団では死亡率が高くなり65-75歳でピーク

Junko Tanaka, Keiko Katayama: Department of Epidemiology Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University Institute of Biomedical and Health Sciences 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

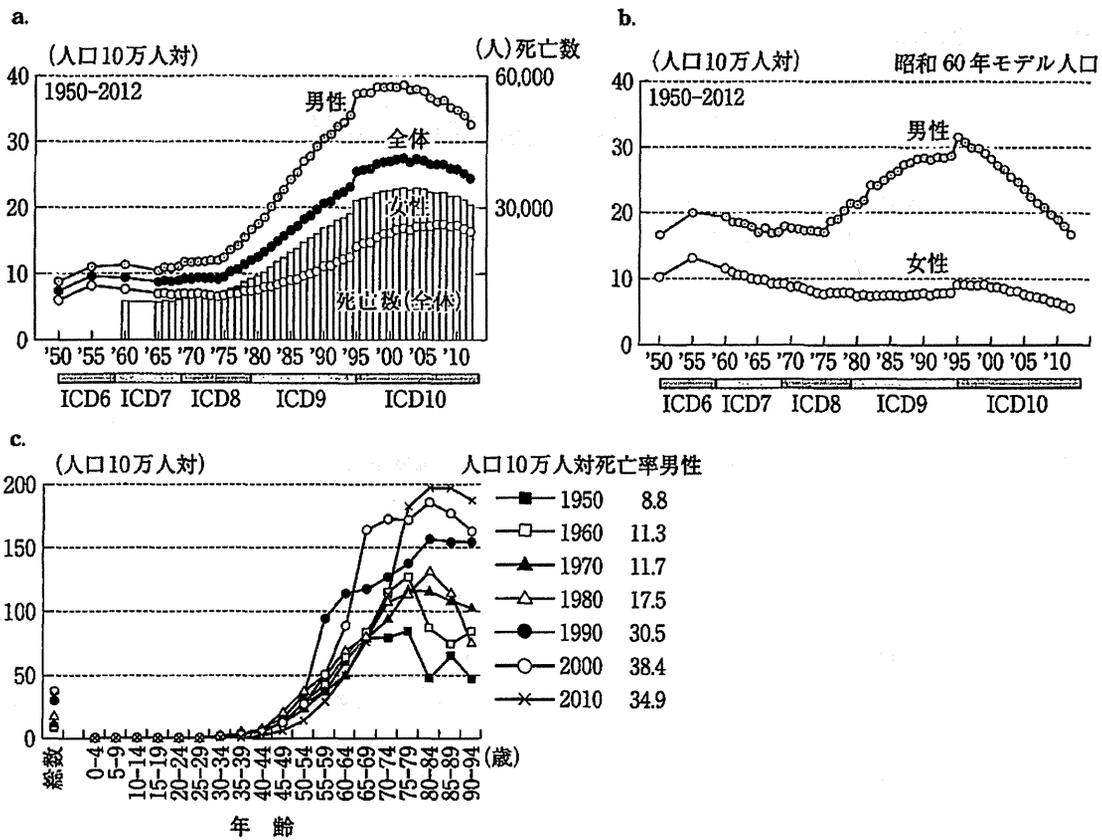


図1 我が国における肝癌による死亡の推移(a), 年齢調整死亡率(b), 年齢階級別に見た肝癌による死亡の推移(男性)(c)(人口動態統計より作成: 2014.4)

がみられる。しかし、1990年には55-59歳の死亡率の傾きが著しく、全体の死亡率も30.5人と上昇した。この出生コホート(1931-35年出生), いわゆる昭和一桁世代の肝癌死亡率がほかの世代と比較して高い値を示す傾向は、1990年以後も同様に認められている。

## 2 肝癌死亡の成因

肝細胞癌による死亡を病因ウイルス別に研究班で推定し、その1977年からの推移を図2に示す<sup>2)</sup>。人口動態統計資料と日本肝癌研究会調査成績<sup>3)</sup>とを基に推定したHBVの持続感染に起因する死亡は、1980年代から現在に至るまで、10万人対3-4人と増減なくほぼ一定の値を示しており、極めて特徴的である。肝細胞癌死亡が現在の半分以下であった1977年には、死亡の約41%がHBVに起因すると考えられたが、1995年には約17%、2007年には約15%と、

HBVに起因する肝細胞癌死亡の割合は減少している。一方で、1980年代から2000年代にかけて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、HCV抗体測定が可能となった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た。1998年以降の動向をみると、非B非C型に由来する死亡の割合が肝細胞癌による死亡全体の10-17%を占めて増加傾向にあり、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。

しかし、依然として我が国の肝細胞癌死亡の約8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、肝癌撲滅には、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)対策が重要であり、そのためにキャリア率と数を把握することが治療の推進とともに肝炎・肝癌対策の柱となっている。

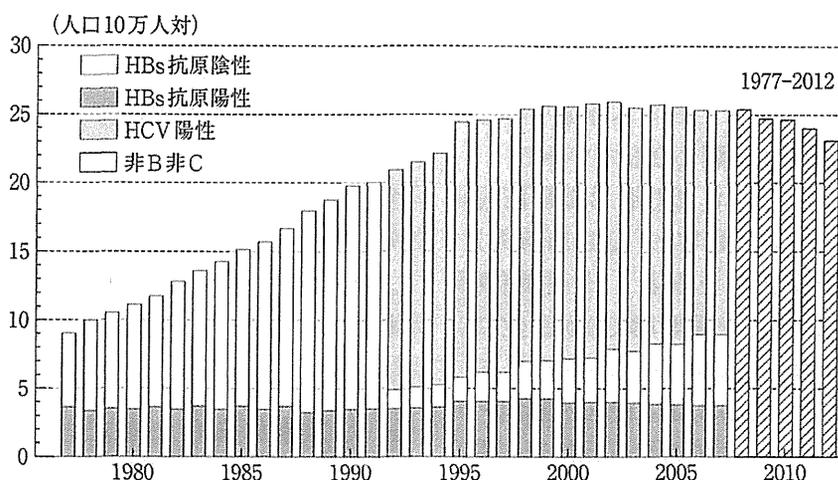


図2 病因別にみた肝細胞癌による死亡の経年的推移

(厚生労働省 肝炎等克服政策研究事業‘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)

標準化死亡率(SMR)

- 140以上
- 120以上140未満
- 80以上120未満
- 60以上 80未満
- 60未満

【全国版・都道府県版】 1971-2005年：35年分を5年ごと7期に分割

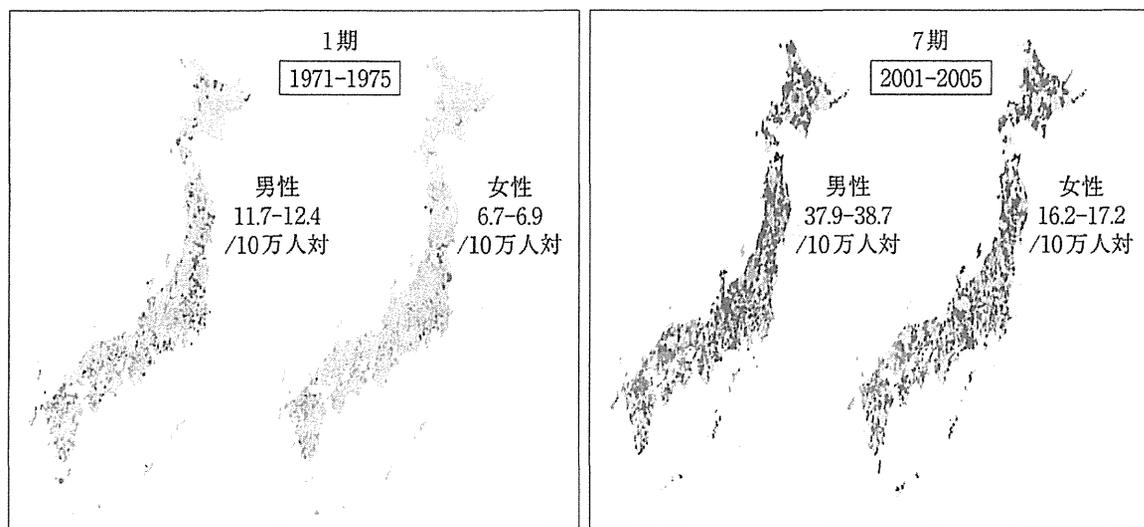


図3 肝癌標準化死亡率(Bayesian method)の経年推移(1971-2005年)

### 3 肝癌死亡の地理的分布

厚生労働省の肝炎疫学研究班で全国市町村別肝癌死亡の状況とその推移を、時代ごとの高齢化の影響を除いた数値として把握することを目的として、1971年以後2005年までの35年間を5年ごとの7期に分割し、全国の肝癌死亡

率の算出を試みた<sup>4)</sup>。指定統計調査票の使用の承認を得て市町村ごとの人口規模を加味し、Bayes推定量により全国平均を100とした肝癌標準化死亡率(standard mortality ratio: SMR)を算出し、第1期(1971-75年)と第7期(2001-05年)を図3に示す。全国平均値を100(図中、黄色)とした場合、第1期(1971-75年)には顕

著な地域差は認められないが、中・四国、九州に SMR の高い地域(図中、赤色)が観察される。第 7 期(2001-05 年)には、西日本地域を中心とした SMR 値の地域差が顕著となっている。

一方、2012 年に報告された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)の高い順から都道府県をみると<sup>9)</sup>、佐賀県(同 39.4)、和歌山県(36.8)、愛媛県(36.4)が上位に位置している(表 1)。1993 年から 2012 年までの上位 10 位県のうち約 3/4 は中国・四国・九州地域に位置する県が占めており、特に、佐賀県、和歌山県、福岡県、広島県などは同死亡率の高い県として一貫して上位である。しかし、大阪府は順位低下傾向、愛媛県は上昇傾向にあり、都道府県の人口規模と年齢構成に依存する死亡率であるとしても、肝癌死亡率の推移についても地域ごとの特徴が認められる。

#### 4 初回供血者からみた HCV キャリア率および HBV キャリア率

我が国では全国の血液センターで輸血用血液の安全性を確保するため、統一された試薬と診断基準により高い精度で検査が行われている。我が国の一般集団における HCV および HBV の感染状況を把握するため、1995 年から 2000 年の 6 年間の初回供血者 3,485,648 人の資料<sup>6)</sup>から日赤の協力により研究班で算出した成績を図 4-a に示す。

HCV 抗体陽性率は全体では 0.49%、HBs 抗原陽性率は 0.63% と低い陽性率を示しているが、1931-35 年出生の高年齢集団(2000 年時点、65-69 歳)では HCV 抗体陽性率 5.3%、HBs 抗原陽性率は 1.3% と高い値を示し、若い世代(1961-65 年出生)で半減、さらに 20 歳若い世代(1981-85 年出生)では、0.1%、0.2% と低い値を示している。

一方、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<sup>7)</sup>を基に同様に算出した成績(図 4-b)をみると、HCV 抗体陽性率は全体では 0.26%、HBs 抗原陽性率は 0.31% と、1990 年代と比べさらに低値を示している

が、1937-45 年出生の高年齢集団(2005 年時点、60-68 歳)の HCV 抗体陽性率は 1.2% (range: 0.9-2.1%)、HBs 抗原陽性率は 0.9% (同: 0.4-1.0%) と依然として高い値を維持している。2014 年時点で 70 歳以上の高年齢集団では、感染を知らないまま社会に潜在している HCV キャリア、HBV キャリアが依然として多いと推測される。

#### 5 感染を知らないまま潜在する HCV キャリア数、HBV キャリア数の変化

献血を契機に肝炎ウイルス感染が判明した集団は、それまで感染を知らないまま社会に潜在していたと考えられる。そこで、前項に示した 2000 年前後の時期の異なる大規模集団および肝炎ウイルス節目検診受診者集団(2002-06 年度)を基に、感染を知らないまま社会に潜在する HCV・HBV キャリア数を推計したところ、2000 年時点の HCV キャリアは約 88.5 万人(72.5-104.5 万人)、HBV キャリアは約 96.8 万人(80.7-112.9 万人)であった。一方、2005 年時点では、HCV キャリア 80.8 万人(68.0-97.4 万人)、HBV キャリア約 90.3 万人(83.7-97.0 万人)と推計され、2000 年時点の推計値より減少した。これは 1990 年代後半から、行政・医師会などによる肝炎ウイルス感染についての啓発活動の普及などにより急速に HCV 感染、HBV 感染についての知識が浸透したこと、また、住民検診や人間ドックだけでなく手術時などにおける肝炎ウイルス検査などの様々な検査の機会が増えたことなどが要因と考えられている。

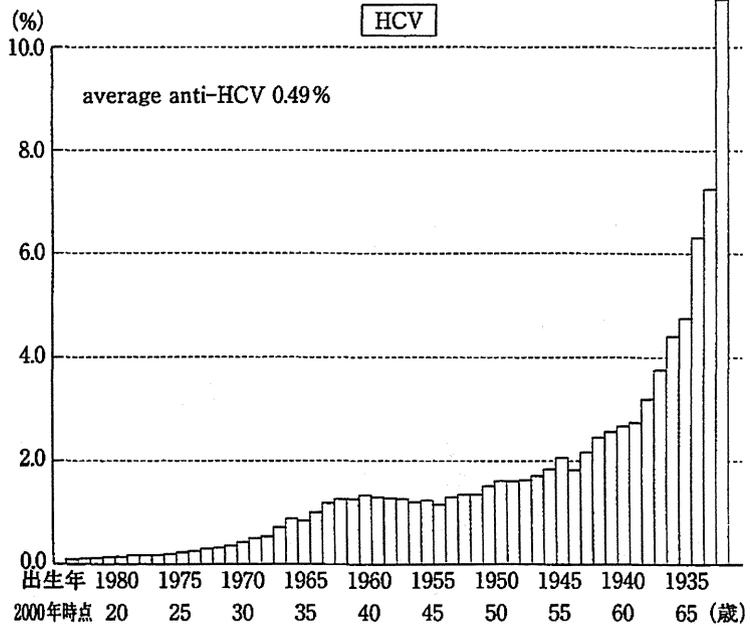
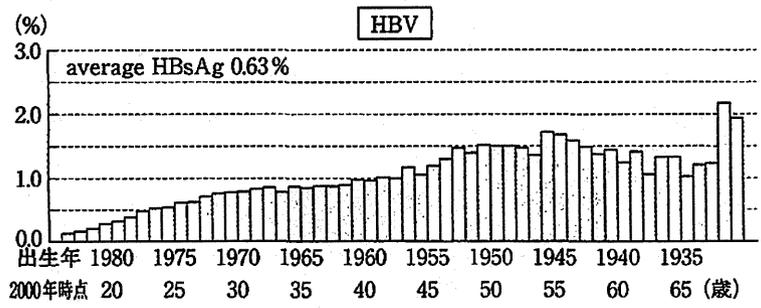
しかし、肝炎ウイルス検査により陽性と判定されても、通常は自覚症状がないため、医療機関受診に結びつかず、治療導入に至っていないキャリアの存在が大きいことが最近の著者らの研究班の調査から指摘されており、肝炎・肝癌対策の新たな課題として、対策が求められている。

表1 肝癌(肝および肝内胆管の悪性新生物)による死亡(人口10万人対)の高い都道府県(人口動態統計1993-2012)

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
1位	佐賀 37.3	福岡 38.3	佐賀 42.4	和歌山 41.8	佐賀 43.3	福岡 42.9	佐賀 41.7	佐賀 44.3	佐賀 43.1	佐賀 47.5	佐賀 45	佐賀 49.8	佐賀 46.9	佐賀 47.6	佐賀 46.1	佐賀 45.9	佐賀 45.7	佐賀 41.1	佐賀 44	佐賀 39.4
2位	福岡 35.6	佐賀 37.4	福岡 41	佐賀 39.9	福岡 41.4	佐賀 41.4	福岡 41.4	鳥根 40.6	和歌山 42.6	和歌山 41.6	和歌山 43.9	和歌山 41.7	福岡 41.5	福岡 40.4	和歌山 41.2	福岡 40.1	和歌山 39.3	広島 38.4	和歌山 36.8	和歌山 36.8
3位	大阪 34.2	広島 33.8	広島 38	広島 39.8	和歌山 40.5	和歌山 40.6	広島 39.9	福岡 40.5	徳島 40.3	山口 41.6	福岡 43	福岡 40.1	山口 41.4	徳島 39.8	福岡 40.2	愛媛 37.7	高知 38.1	和歌山 37.1	広島 35.4	愛媛 36.4
4位	和歌山 33.8	大阪 33.2	大阪 37.8	福岡 38.7	徳島 39.5	広島 40.3	和歌山 39.6	広島 39.2	福岡 39.8	福岡 41.4	山口 38.3	広島 39.9	和歌山 39.9	山口 39.4	広島 38.2	長崎 37.1	長崎 37.5	愛媛 37	福岡 35.1	福岡 35.2
5位	広島 33	和歌山 32.3	和歌山 36.6	鳥根 38.5	広島 39.4	大阪 39	山口 38.4	愛媛 38.9	広島 39.6	広島 39.9	大阪 37.7	山口 39.7	山梨 38.2	広島 37.7	鳥取 37.2	広島 36.9	福岡 37.3	福岡 36.8	愛媛 34.9	鳥根 34.6
6位	徳島 31.4	鳥取 31.6	山口 36.3	大阪 37.4	大阪 37.1	徳島 37.9	大阪 37.6	山口 38.9	愛媛 38.8	長崎 38.9	広島 37.6	奈良 39.4	鳥根 38.1	和歌山 37.6	大分 36.9	鳥根 36.8	愛媛 36.7	鳥根 36.6	山口 34.4	徳島 33.9
7位	高知 30.6	愛媛 31.6	長崎 35.4	山口 36.6	鳥根 35.7	愛媛 37.8	大分 37.3	大阪 38.4	大阪 38	愛媛 37.9	山梨 37.1	鳥取 38.9	広島 38.1	高知 36.2	鳥根 36.2	和歌山 35.9	山口 36.1	大分 36.6	大分 34.2	高知 33.9
8位	鳥取 30.5	山口 31.2	兵庫 34.5	徳島 35.7	山口 35.7	兵庫 36.1	愛媛 36.8	徳島 37.9	高知 36.4	高知 37.7	徳島 36.4	徳島 37.7	愛媛 37.4	大阪 34.9	徳島 36.2	高知 35.5	徳島 35.9	高知 35.6	長崎 34	山口 33.7
9位	山口 30.4	兵庫 31.2	山梨 33.9	高知 35.7	兵庫 34.7	鳥根 36	山梨 36.4	和歌山 35.8	山口 35.8	大阪 37.2	大分 36.3	大分 37.7	徳島 37	愛媛 34.8	高知 35.8	山口 34.8	鳥根 35.1	鳥取 35	鳥根 33.9	広島 33.4
10位	兵庫 29.6	山梨 30.7	岡山 33.6	兵庫 34	大分 33.3	山口 34.8	鳥根 36.2	大分 35.6	兵庫 35.5	徳島 36.6	高知 35.9	山梨 37.1	熊本 36.7	鳥根 34.6	山口 35.7	大阪 34.6	大分 33.8	長崎 33.5	高知 33.8	山梨 32.9

下線：中国・四国・九州地域に位置する県。～1994年：ICD9，1995年～：ICD10。

a. 日本赤十字社 初回供血者【2000年以前】  
 1995.1-2000.12 N=3,485,648  
 Intervirology 47:32-40, 2004.



b. 日本赤十字社 初回供血者【2000年以後】  
 2001.1-2006.12 N=3,748,422  
 Intervirology 54(4):185-195, 2011.

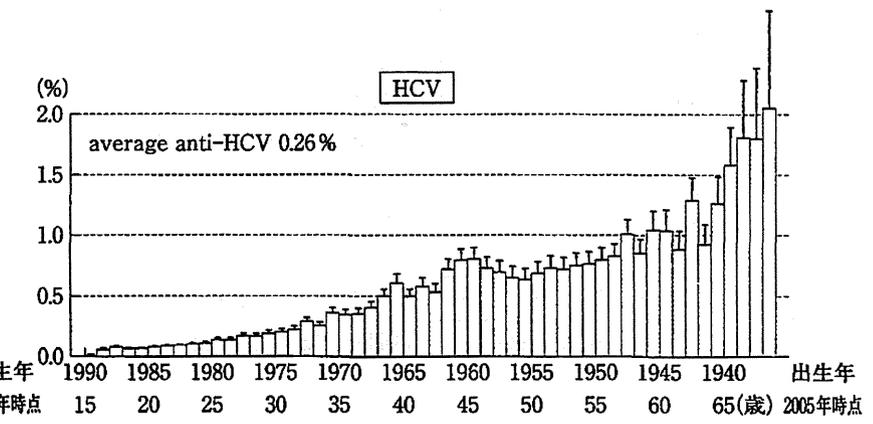
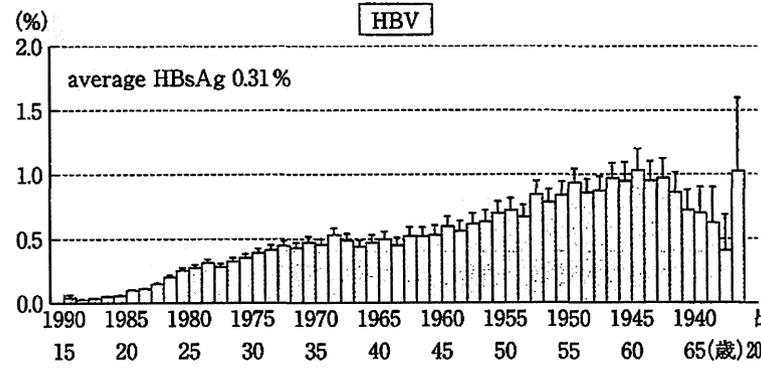


図4 初回供血者集団における年齢階級別にみたHBs抗原陽性率とHCV抗体陽性率

## 6 肝炎ウイルス持続感染の自然史 —HCVキャリア, HBVキャリア—

肝炎ウイルス持続感染者の自然病態推移を明らかにすることは、治療介入の必要性や治療効果を評価する際には重要である。HCVキャリア、HBVキャリアの長期観察資料を基に、数理疫学的手法(Markov確率モデル)を用いて病態推移を推定した成績を示す(図5)。

献血を契機に見いだされたHCVキャリア1,018例を長期観察した資料を用いた解析<sup>9)</sup>では、治療介入しなかった男性の場合、40歳時点慢性肝炎を起点とした70歳時点の累積肝発癌率は22.8%、ウイルス自然消失は3.2%と推定された。一方、抗ウイルス治療介入をした場合には、同累積肝発癌率は9.3%と推定された。

また、病院受診したHBVキャリア742例(平均観察期間8.0年, 5,632unit)からgenotype Cのみ抽出すると、男性30歳時点慢性肝炎を起点とした70歳時点の累積肝発癌率は推定23.1%となった。一方、住民検診で見えられたHBVキャリアの長期フォロー群938例(13,603unit)では、HBe抗原からのセロコンバージョン例のみを対象として解析を行うと、男性40歳時点慢性肝炎を起点とした70歳時点の累積肝発癌率は16.2%、また、累積HBs抗原消失率は32.6%、無症候性キャリアに落ち着いているのは42.6%と推定され、多様な病態が混在

することが指摘された。

これらの成績は、適切な時期に適切な治療介入が必要であることを示しているとともに、特にHBV持続感染者の場合、継続的な受診が重要と示唆される。

### おわりに

C型肝炎の治療については、ウイルスの酵素活性に直接作用するDAAの一種であるプロテアーゼ阻害薬に続いて、複数のDAAの新薬が臨床試験進行中あるいは認可を迎えており、これらのDAAが近年中に導入された後には、これまで難治性とされた遺伝子型のキャリアに対する著効率が改善されることとなり、発癌抑制効果がさらに高くなることが予想される。

我が国の肝炎・肝臓対策としては、肝炎ウイルス検診の推進のみならず、治療導入に至っていないウイルスキャリアに対する受診勧奨の強化、さらに適切な治療導入が行われるための継続受診の勧奨などの対策にも重点を置くことが重要となってきた。必要に応じて医療費助成制度を利用できることから、感染が判明した場合には必ず肝臓専門医による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をかかりつけ医と連携して行うことが、肝臓発症を予防し、肝臓死亡をさらに減少させることにつながるといえる。

## 文献

- 1) 平成24年(2012年)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/jinkou/kakutei12/]
- 2) Yoshizawa H, Tanaka J: International Kilmner Conference Proceedings, vol 8, p247-264, 2004.
- 3) 日本肝臓学会:第5~第18回全国原発性肝臓追跡調査報告,日本肝臓学会事務局,1982-2009.
- 4) 肝臓死亡の地理的分布,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」班報告書,2010.
- 5) 平成24年人口動態統計 VITAL STATISTICS2012, 上巻 厚生労働省大臣官房統計情報部編,一般財団法人厚生労働統計協会,2012.
- 6) Tanaka J, 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.
- 7) 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.
- 8) Tanaka J, 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.

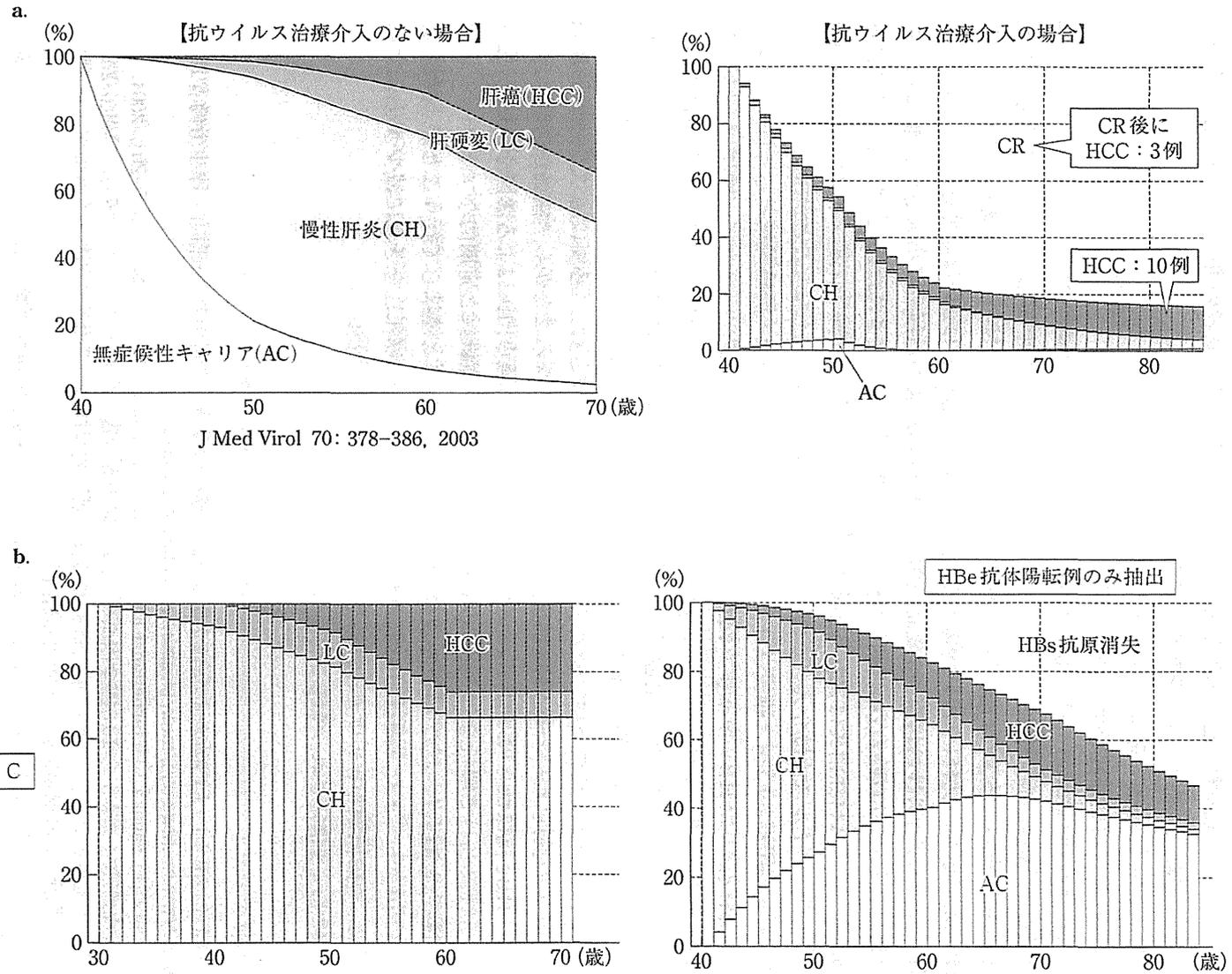


図5 MarkovモデルによるHCVキャリア(a), HBVキャリア(b)の病態推移(男性)  
 (厚生労働省 肝炎等克服政策研究事業‘急性肝炎を含む肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究’班)

J Med Virol 70: 378-386, 2003

## XV 特 論

C型肝炎・肝硬変患者，キャリアのフォローアップ  
戦略とエビデンス

Strategy and evidence for the follow-up for the patients with HCV-related liver diseases

島上 哲朗<sup>1</sup>酒井 明人<sup>2</sup>金子 周一<sup>1</sup>**Key words** : C型肝炎ウイルス, C型慢性肝炎, C型肝硬変, 肝癌.

## はじめに

C型慢性肝疾患患者のフォローアップの目的は主に2点と考えられる。1点目は、患者個々の年齢や肝線維化を考慮した発癌リスク、合併症、社会的背景、年々進歩する抗ウイルス薬の承認状況などを総合的に判断して適切な時期に適切な抗ウイルス療法を導入することである。2点目は、C型慢性肝疾患患者は肝癌の高リスク群であり、肝癌の早期発見を念頭に置いたサーベイランスである。また今後、C型慢性肝疾患に対する複数の経口抗ウイルス薬の登場によりウイルス排除率は90%以上となることが予測され、ウイルス排除後のフォローアップの方法も議論されるべきである。

本稿では、抗ウイルス療法導入を念頭に置いたC型慢性肝疾患患者のフォローアップ、肝発癌を念頭に置いたフォローアップ、また石川県で行っているC型慢性肝疾患患者のフォローアップシステム、およびウイルス排除後のフォローアップに関する戦略とエビデンスを概説する。

1 抗ウイルス療法導入を念頭に置いた  
C型慢性肝疾患患者のフォローアップ

## 1) 抗ウイルス療法導入時期の再検討

近年、C型慢性肝炎の治療は大きく変化しつつある。従来の標準的治療法であったペグインターフェロンとリバビリン併用療法における我が国での蔓延型である遺伝子型1型のC型肝炎ウイルス(HCV)のウイルス排除率(SVR)は約50%にとどまっていた。しかしながら、HCVの複製に必須なウイルスタンパクの機能を直接抑制するdirect-acting antiviral agents(DAAs)の登場によりSVRは劇的に改善しつつある。テラプレビルやシメプレビルなどのプロテアーゼ阻害薬を従来のペグインターフェロンとリバビリン療法に加えた3剤併用療法により、約70-80%のSVRが得られるようになった。さらに今後早期に経口DAAs製剤のみによる、インターフェロン製剤を利用しない複数の治療レジメが我が国においても保険承認が得られる予定であり、SVRは90%以上にまで改善することが予想される。

従来の標準治療であったインターフェロン製剤をベースとした治療法は、超高齢者、うつ病

<sup>1</sup>Tetsuro Shimakami, <sup>2</sup>Akito Sakai, <sup>1</sup>Shuichi Kaneko: <sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital 金沢大学附属病院 消化器内科 <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital 富山県立中央病院 内科

などの重度の精神神経疾患、間質性肺炎の合併を認めた症例には禁忌であった。またインターフェロン製剤による治療を以前に施行されたが、SVRを得られず、肝庇護療法および肝発癌サーベイランスを目的に定期通院している症例も多く存在する。さらにインターフェロン製剤に対する副作用を危惧するため、あるいは職場や家庭環境からインターフェロン製剤投与のための定期通院が困難なため、インターフェロン治療を受けられない症例も散見される。今後、C型慢性肝炎治療に対する標準治療となりうるインターフェロン製剤を利用しないDAA製剤による経口の抗ウイルス療法は、このような多くのインターフェロン治療困難例や無効例に対する良い適応と考えられる。

2013年のC型肝炎治療ガイドライン第2版(日本肝臓学会)でも、遺伝子型1型のC型慢性肝炎患者の治療に関して、高齢者や線維化進行例に対してはプロテアーゼ阻害薬を併用したペグインターフェロンとリバビリンによる3剤併用療法を推奨しているが、非高齢者で線維化軽度例では、待機可能としている。そのため現在通院中のC型慢性肝炎患者に関して、血小板数、各種線維化マーカー、フィブロスキャン、可能であれば肝生検を行い、現時点における肝線維化の程度を正確に評価して、個々の患者における抗ウイルス療法導入の時期を検討すべきと考えられる。

## 2) ALT正常例への対応

まずC型、B型慢性肝炎患者におけるALTの基準値に関して留意する必要がある。ALTの基準値上限を40IU/Lとしている施設が散見されるが、ウイルス性肝炎患者におけるALTの基準値上限は30IU/Lであり、31-40IU/Lは異常値であることを認識すべきである。実際ALT値が比較的lowく、血小板数が正常でも肝生検をしてみると比較的進行した症例も存在する。当科での検討であるが、肝生検時ALT 50IU/L以下、血小板17万以上であった44症例の肝生検では、40%以上がF2以上の慢性肝炎であった<sup>1)</sup>。したがって、ALTが基準値症例の中にも線維化進行例が存在することを念頭に置くべきで、

‘問題ない’や‘通院の必要なし’との説明は不適切と考えられる。2013年のC型肝炎治療ガイドライン第2版では、血小板数を肝線維化の指標とし、ALT値と血小板数により治療適応を決定することを提案している。すなわちALT 30IU/L以内の症例でも、血小板数15万/ $\mu$ L未満であれば抗ウイルス療法の対象とすることを推奨し、一方、ALT 30IU/L以内かつ血小板数15万/ $\mu$ L以上の症例については、すぐに抗ウイルス療法を施行せずに経過観察することを推奨している。しかしながらC型慢性肝炎においては、経過中にALTが上昇する可能性もあるため、2-4カ月に1回の頻度で定期的に採血を行い、ALTが異常値を呈した時点で抗ウイルス療法を考慮すべきと考えられる。

## 3) 抗ウイルス療法が困難なALT高値例への対応

様々な理由で抗ウイルス療法が不可能な症例に関しては、肝炎を沈静化し肝組織の線維化進展を抑えることを目的とした肝庇護療法が必要である。肝庇護療法の実際として、ウルソデオキシコール酸、強力ネオミノファーゲンシー、瀉血療法、さらにこれらの治療の組み合わせが挙げられる。肝庇護療法中の患者に関しても2-4カ月に1回の頻度で定期的に採血を行い肝機能のチェックを行うべきと考えられる。

## 2 肝発癌を念頭に置いたC型慢性肝炎患者のフォローアップ

HCVの持続感染は、B型肝炎ウイルス(HBV)感染と並んで最も重要な肝発癌リスクの一つである。C型肝炎を背景とした肝発癌の特徴は、そのほとんどが肝硬変を背景に発癌を認める点であり、F4すなわち肝硬変からの年間肝発癌率は8%とされている。しかしながら非肝硬変からも発癌することが知られており、F1でも0.5%、F2で1.5%、F3で5%と報告されている。さらにHCV、HBV持続感染に加えて肝発癌の危険因子として、男性、高齢、アルコール摂取、喫煙、肥満、糖尿病なども挙げられており、これらの因子を含めて患者個々における肝

発癌リスクを総合的に判断して、肝癌サーベイランスの頻度を決定すべきと考えられる。

2013年度肝癌診療ガイドラインでは、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎患者を高危険群、B型肝硬変、C型肝硬変患者を超高危険群に分類し、それぞれの群に対するサーベイランスアルゴリズムを提唱している<sup>2)</sup>。すなわち、高危険群に対しては6カ月ごとの超音波検査、および腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II, AFP-L3)の測定を、また超高危険群に対しては、3-4カ月ごとの超音波検査、腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II, AFP-L3)の測定、オプションとして6-12カ月ごとのCT・MRI検査を推奨している。

### 3 HCV 排除後の肝発癌を念頭に置いたフォローアップ

今後経口DAA製剤の導入によりSVRは90%を超えることが予想され、従来以上にHCV排除後の患者が存在するようになる。これまでの多くの検討からHCV排除により肝発癌のリスクが低下することは明らかにされているが、HCV排除後も少数例ながら肝発癌症例が存在することが報告されている。HCV排除後の発癌症例の特徴として、HCV排除時に既に肝線維化が高度であること、血小板数が低値であること、AFPが高値であること、などが報告されている<sup>3-5)</sup>。しかしながら、HCV排除後のフォローアップの期間、方法などに関する検討はなされていないため、現時点ではHCV排除後においても、肝発癌を念頭に置いた定期的なフォローアップは必須と考えられる。同時に、今後増加するHCV排除後の症例を蓄積して、肝発癌を念頭に置いたHCV排除後症例のフォローアップに関するエビデンスを蓄積する必要があると考えられる。

### 4 肝炎診療における専門医との連携

上述してきたように、HCV感染が判明した患者は、2-4カ月に1回の肝機能検査のための採血、さらに肝線維化の程度に応じた肝画像検

査、および腫瘍マーカー測定のための採血が必要である。さらにC型慢性肝炎治療の劇的な進歩を受けて、日本肝臓学会および厚生労働省研究班から発表されるC型慢性肝炎に対するガイドラインは近年頻繁に改訂されている。消化器病学会専門医や、肝臓病学会専門医が最新のガイドラインを熟知することは当然と思われるが、専門外のかかりつけ医がこれらのガイドラインを熟知することは困難と考えられる。平成19年厚生労働省は‘都道府県における肝炎検査後肝疾患診療体制に関するガイドライン：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09/03.html>’を発表し、肝炎ウイルス検査陽性者の診療におけるかかりつけ医と専門医療機関との連携の必要性を述べている。

石川県では、行政および医師会の協力のもと、肝炎ウイルス検診陽性者が、年1回石川県が選定した専門医療機関を受診し、肝臓専門医の診察、肝画像検査を受けることを目的とした‘石川県肝炎診療連携’を平成22年度より開始した。石川県肝炎診療連携の概要は、平成14年から行政が肝炎ウイルス検診陽性者に対して行っていた毎年の受診勧奨、受診状況調査などのフォローアップを、肝疾患診療連携拠点病院(石川県の場合、金沢大学附属病院)が中心となっており、肝炎ウイルス検診陽性者に対して直接、フォローアップを行っていくシステムある(図1)。個人情報保護のため市町の有する氏名、住所などの個人情報を拠点病院に移管できないことが問題となったが、この連携に参加し個人情報を拠点病院に移管することに関する同意書を、市町を介してすべての肝炎ウイルス検診陽性者に発送した。その結果、同意を得られた個人に関しては、拠点病院も個人情報を有するため拠点病院が直接肝炎ウイルス検診陽性者にアクセスすることが可能となった。

さらに連携参加同意者には、年1回石川県が選定した石川県肝疾患専門医療機関の受診を勧めるリーフレットと、専門医療機関での診察内容を記載する調査票を送付している。調査票には、専門医療機関で施行した画像検査の結果と、今後の望ましい検査方針・治療方針を記載する

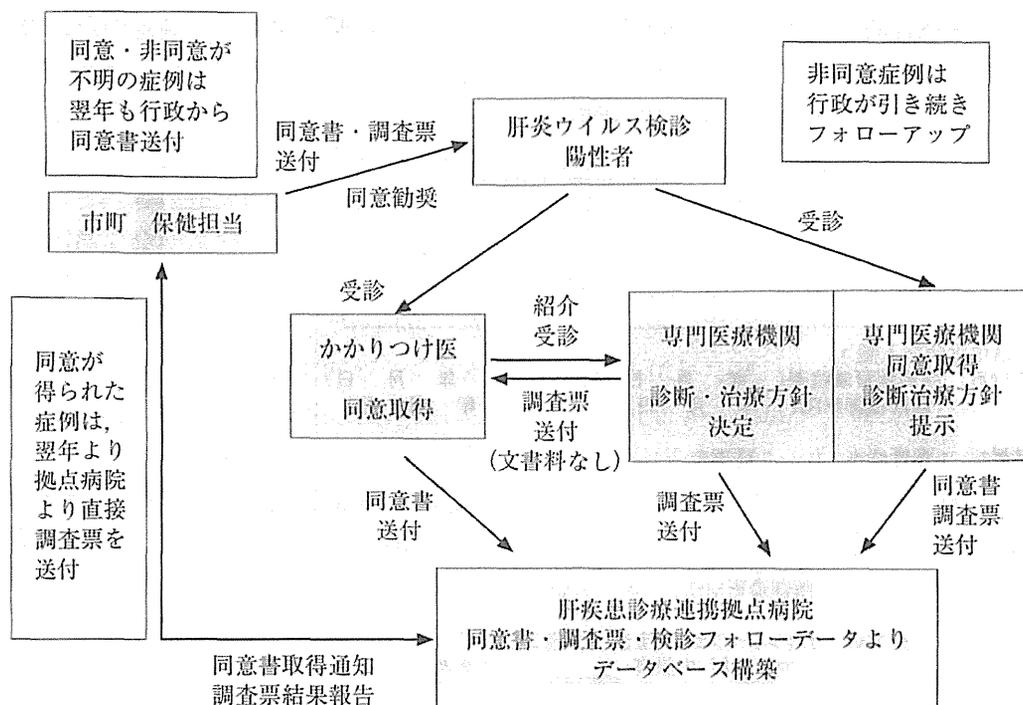


図1 石川県肝炎診療連携

こととなっている(図2)。そのため連携参加者は、年に1回の画像検査を受けることができると同時に、その時点で適切な治療方針を聞くことができる。もし同意者がかかりつけ医を受診した場合は、調査票を紹介状の代わりとして、専門医療機関を受診することとした。専門医療機関における診察結果は、複写式の調査票に記載され、かかりつけ医と拠点病院に送付される。かかりつけ医には専門医療機関での診察結果が調査票を介してフィードバックされ、拠点病院では調査票を用いて受診状況や治療内容などをデータベース化している。また連携参加に同意を得られなかったり、意思表示のなかったりした陽性者に関しては、従来どおり行政側でフォローアップを続けている。平成25年度末時点で2,840人の肝炎ウイルス検診陽性者のうち、参加同意者は1,166人(41%)、残りの1,674人のうち、参加非同意者が368人(13%)、意思表示のない参加未同意者が1,306人(46%)である。この意思表示のない1,306人に対しては、連携参加を呼びかけるリーフレットとともに同意書を送付し続けている。肝炎ウイルス検査陽性にもかかわらず自己判断で通院を中止したが、こ

の連携に入ったことでかかりつけ医を介して専門医療機関を受診し、肝臓癌を発見できた事例や、この連携に入ったことで専門医療機関を受診し、専門医の指導によりインターフェロン治療まで結びついた事例も多く存在する。この連携への参加により、肝炎ウイルス検診陽性者は、受診忘れなどによるフォローアップからの脱落を予防できるだけでなく、年に1回専門医療機関の受診を介して、肝画像検査を受け、専門医から最新の治療情報を得られるため、極めて有用なシステムと考えられる。

おわりに

C型慢性肝疾患患者においては、肝線維化の程度を正しく評価し、高度線維化例においては早期の抗ウイルス療法の導入を図ることが重要であり、逆にALTが正常値で軽度線維化例に関しては、経過観察も可能と考えられる。同時に、個々の症例において肝発癌リスクを総合的に判断して、画像検査および腫瘍マーカー測定による肝癌サーベイランスの頻度を決定すべきである。今後、経口DAA製剤の登場によりSVRは90%以上となることが予測されるが、SVR後

石川県肝炎診療連携 専門医療機関受診調査票	
氏名: _____ 性: _____ 生年月日: _____ 生 住所: _____	紹介医療機関名: _____ 紹介医名: _____
石川県肝炎診療連携で診断・画像検査・治療方針について御高診お願いします。 HCV抗体陽性 ALT値( _____ IU/L) HBs抗原陽性 血小板値( _____ /μL)	
コメント	
<専門医療機関記入欄> 検査施行日: 腹部超音波検査( 年 月 日) 腹部造影CT( 年 月 日) 腹部造影MRI( 年 月 日) 肝生検 ( 年 月 日)	
診断結果: 1.慢性肝炎 2.肝硬変 3.肝がん 4.無症候性キャリア 5.その他( _____ )	
今後の望ましい検査方針: 腹部超音波検査( 年 月頃) 腹部造影CT( 年 月頃) 腹部造影MRI( 年 月頃)	
今後の望ましい治療方針: 1.インターフェロン療法 2.経口抗ウイルス薬 3.他の注射・内服薬・ _____ 4.経過観察	
コメント	
専門医療機関名: _____ 担当医名: _____	
紹介医(かかりつけ医)保存用 <紹介医への返書>	

かかりつけ医

上段記載後, 専門医受診勧奨

↓ ↑

肝疾患専門医療機関

下段記載後,  
かかりつけ医, 拠点病院へ送付

↓

拠点病院

図2 石川県肝炎診療連携調査票とその取り扱い

も肝発癌が認められることも念頭に置いてウイルス排除後も経過観察を行う必要がある。また近年C型慢性肝疾患に対する治療戦略は、めまぐるしく変化しており、C型慢性肝疾患患者が、

少なくとも年に1回は肝臓病・消化器病専門医の診察を受け、最新の治療情報を得られるような連携システムの構築も重要と考えられる。

## 文 献

- 1) 酒井明人, 金子周一: ウイルス性慢性肝炎の自然経過とチェックポイント. 診断と治療 96(3): 429-434, 2008.
- 2) 日本肝臓学会(編): 第2章 診断およびサーベイランス. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2013年版, p27-72, 金原出版, 2013.
- 3) Asahina Y, et al:  $\alpha$ -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. Hepatology 58(4): 1253-1262, 2013.
- 4) Dohmen K, et al: The incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma after peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Hepatogastroenterology 60(128): 2034-2038, 2013.
- 5) Chang KC, et al: Clinical-guide risk prediction of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients after interferon-based therapy. Br J Cancer 109(9): 2481-2488, 2013.

【雜 誌】

## ORIGINAL ARTICLE

## Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis

Toshifumi Tada<sup>1</sup>, Takashi Kumada<sup>1</sup>, Hidenori Toyoda<sup>1</sup>, Seiki Kiriya<sup>1</sup>, Makoto Tanikawa<sup>1</sup>, Yasuhiro Hisanaga<sup>1</sup>, Akira Kanamori<sup>1</sup>, Shusuke Kitabatake<sup>1</sup>, Tsuyoki Yama<sup>1</sup> and Junko Tanaka<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Gifu, Japan

<sup>2</sup> Department of Epidemiology, Infectious Disease Control, and Prevention, Hiroshima University Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan

DOI: 10.1111/liv.13071

### Abstract

**Background & Aims:** Eradication of hepatitis C virus (HCV) by interferon (IFN)-based therapy has been reported to reduce all-cause mortality rates in patients with chronic HCV infection. However, the impact of HCV eradication on non-liver-related mortality including the causes of death has not been sufficiently investigated in patients with chronic HCV infection. **Methods:** We enrolled 2743 patients with chronic HCV infection. Causes of death, incidence of hepatocellular carcinoma (HCC), and all-cause mortality including non-liver-related diseases, were analysed. **Results:** Of these 2743 patients, 587 achieved sustained virological response (SVR) (eradication of HCV) by IFN-based therapy (IFN-SVR), 475 did not (without HCV eradication) (IFN-non-SVR), or 1681 did not receive IFN-based therapy (non-IFN patients) (Cohort 1); of these, 309 were selected from IFN-SVR and non-IFN groups using propensity score matching (Cohort 2). The median follow-up duration was 11.4 years. In Cohort 1 patients, mortality rates from non-liver-related diseases were 71.0% (22/31) in IFN-SVR patients, 34.9% (37/106) in IFN-non-SVR patients and 50.0% (248/496) in non-IFN patients respectively. In Cohort 2 patients, mortality rates from non-liver-related diseases were 72.2% (13/18) in IFN-SVR patients and 46.8% (29/62) in non-IFN patients respectively. The eradication of HCV reduced all-cause mortality (hazard ratio (HR), 0.265; 95% confidence interval (CI), 0.058–0.380) including non-liver-related mortality (HR, 0.439; 95% CI, 0.231–0.834) and the incidence of HCC (HR, 0.275; 95% CI, 0.156–0.448). **Conclusions:** Eradication of HCV reduced not only liver-related mortality but also non-liver-related mortality in patients with chronic HCV.

### Keywords

causes of death – eradication of HCV – hepatitis C – non-liver-related mortality – survival

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) is associated with several extrahepatic manifestations, including sicca syndrome, lichen planus, type 2 diabetes and non-Hodgkin lymphoma. Overall 15–35% of patients with chronic HCV infection have circulating cryoglobulins. Of these, between 5% and 25% will develop clinical conditions such as mixed essential cryoglobulinaemia, systemic vasculitis, peripheral neuropathy, Raynaud's

phenomenon and membranoproliferative glomerulonephritis. The risk of developing non-Hodgkin B-cell lymphoma is increased, likely as a consequence of long-term HCV stimulation of B cells (1, 2). HCV is also known to influence several metabolic pathways, increasing the risk of insulin resistance, type 2 diabetes and vascular disease (3). Therefore, extrahepatic manifestations of HCV are being discussed to explain or explore non-

### Abbreviations

AFP,  $\alpha$ -foetoprotein; ALT, alanine aminotransferase; APRI, aspartate aminotransferase/platelet ratio index; AST, aspartate aminotransferase; AUC, area under the curve; CI, confidence interval; DAA, direct-acting antiviral; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HR, hazard ratio; ICD, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; IFN, interferon; ROC, receiver operating characteristic SVR, sustained virological response.

### Correspondence

Toshifumi Tada, Department of Gastroenterology and Hepatology, Ogaki Municipal Hospital, 4-86 Minaminokawa, Ogaki, Gifu 503-8502, Japan  
Tel: +81 584 81 3341; Fax: +81 584 75 5715  
e-mail: tadat0627@gmail.com

Handling Editor: Alexander Thompson

Received 13 October 2015; Accepted 10 January 2016

**Key points**

- Impact of HCV eradication on non-liver-related mortality has not been sufficiently investigated.
- 70% of HCV eradicated and 50% of chronic HCV patients died as a result of non-liver-related diseases.
- IFN-SVR reduced significantly non-liver-related mortality compared with IFN-non-SVR.
- Eradication of HCV reduced not only liver-related mortality but also non-liver-related mortality.

liver-related morbidity and mortality associated with HCV.

Interferon (IFN)-based therapy has been used to treat patients with chronic HCV. Many investigators have reported that IFN-based therapy in chronic HCV patients effectively reduces serum levels of alanine aminotransferase (ALT), eliminates circulating HCV RNA and decreases the degree of liver fibrosis (4). Eradication of HCV has also been reported to reduce the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) (5). Taken together, IFN-based therapy clearly reduces the rate of liver disease-related mortality and improves life expectancy (6). In addition, eradication of HCV has been found to resolve extrahepatic immune complex disease, reduce the incidence of lymphoma, decrease the risk of type 2 diabetes and its associated complications and improve patients' overall quality of life (7, 8). Recently, there were several reports for the relationship between the HCV eradication and the reduction in all-cause mortality (9, 10). However, the impact of HCV eradication on non-liver-related mortality including the causes of death has not been sufficiently investigated in patients with chronic HCV infection.

In this study, we conducted long-term follow-up of patients with chronic HCV and analysed the impact of HCV eradication on prognosis, including non-liver-related mortality. In addition, we compared the causes of death between patients in whom HCV was eradicated and those with chronic HCV infection. We used propensity score matching to reduce biases associated with the selection of study patients (11).

## Materials and methods

### Patients

Ogaki Municipal Hospital is the only general hospital located in a region of 400 000 inhabitants, employing approximately 200 specialists, including more than 15 gastroenterologists. Therefore, a large number of patients with chronic HCV who require HCC surveillance visit the hospital regularly as outpatients. There is also close contact between family medicine clinics, community hospitals and our hospital, including the sharing of patient mortality data. That is, if the patient died

other than our hospital, there is the information of their death from the doctor of these institutions.

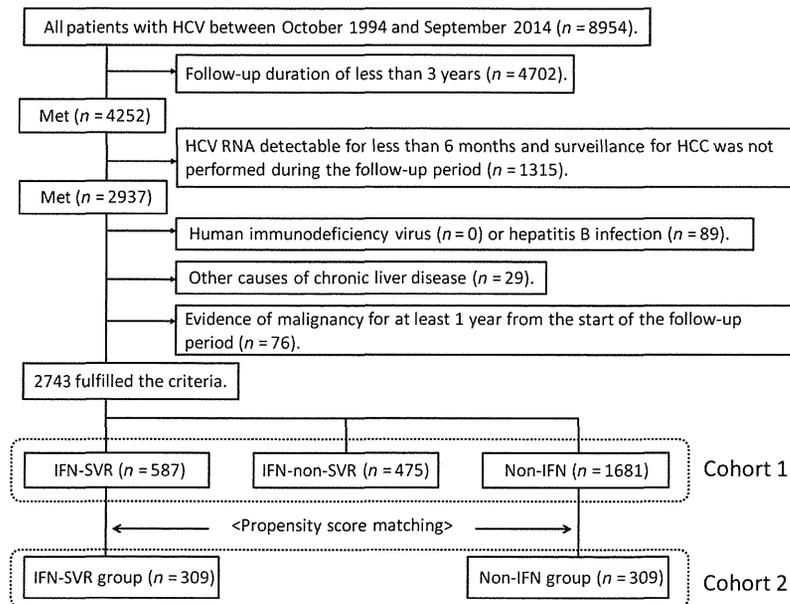
A total of 8954 consecutive HCV antibody by second- or third-generation enzyme-linked immunosorbent assay-positive patients visited the Department of Gastroenterology at Ogaki Municipal Hospital, Japan, between October 1994 and September 2014. Of these, 2743 met the following inclusion criteria: (i) follow-up duration >3 years; (ii) HCV RNA detectable for longer than 6 months; (iii) HCC surveillance performed during the follow-up period; (iv) absence of human immunodeficiency virus or hepatitis B infection; (v) no other causes of chronic liver disease (alcohol consumption >80 g/day, hepatotoxic drugs, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, haemochromatosis and Wilson's disease) and (vi) no evidence of malignancies, including HCC, for at least 1 year from the start of the follow-up period.

We first compared the three groups (achieved sustained virological response (SVR) (IFN-SVR), IFN-non-SVR, and non-IFN) of 2743 patients in terms of HCC incidence, survival from all-cause mortality and mortality from liver-related and non-liver-related diseases (Cohort 1). We then compared the propensity score-matched IFN-SVR and non-IFN (control) patients (Cohort 2) in terms of HCC incidence, survival from all-cause mortality, and mortality from liver-related and non-liver-related diseases (Fig. 1).

In this study, the clinical data for analyses were collected at the time of follow-up start (regarding the IFN-based therapy patients, the analysed clinical data were obtained prior to the treatment). The date of the first visit of all patients including IFN groups was defined as the start of follow-up. The end of follow-up was defined as the date of the final visit for patients who have not died, and as the date of death for patients who died during follow-up.

Hepatitis C virus genotype and RNA were determined using PCR. Amplicor 2 (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) was used prior to 1 January 2008 and COBAS TaqMan HCV (Roche Diagnostics) was used thereafter.

In our hospital, the decision to offer IFN-based therapy to patients with chronic HCV infection was determined according to the guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases, the European Association for the Study of the Liver or the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (12–14). In the present study, 1681 patients who did not receive IFN-based therapy for chronic HCV infection had no indications for IFN-based therapy or declined the treatment. If a patient with an indication for IFN-based therapy declined after being provided with sufficient information about the treatment, they received hepatoprotective medications (e.g. ursodeoxycholic acid) as an alternative therapy with the goal of decreasing ALT levels. Patients receiving IFN-based therapy also received hepatoprotective medications until their next antiviral therapy if non-SVR status was confirmed.



**Fig. 1.** Flow chart of the patient selection process. HCV, hepatitis C virus; HCC, hepatocellular carcinoma; SVR, sustained virological response IFN, interferon.

In this study, there were no sufficient liver biopsy data for the analysis. Therefore, we used the aspartate aminotransferase (AST)/platelet ratio index (APRI) as an index of liver fibrosis. This index was calculated as  $(\text{AST [IU/L]} / \text{upper limit of normal AST [IU/L]}) \times 100 / \text{platelet count [10}^9\text{/L]}$  and previously reported to have utility in liver fibrosis diagnosis (15).

The study protocol was approved by the institutional review board of Ogaki Municipal Hospital and conducted in compliance with the Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from each patient for analysing patient records.

#### Surveillance, diagnosis and causes of death

In IFN-SVR, IFN-non-SVR and non-IFN patients, HCC surveillance was conducted every 3–6 months via ultrasonography and blood tests, including measurement of the tumour marker  $\alpha$ -foetoprotein (AFP) according to the Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma in Japan (16). If a nodular lesion was detected by ultrasonography or a tumour marker was found to be elevated, additional imaging studies (computed tomography, magnetic resonance imaging, or both) were performed. The diagnosis of HCC was based on imaging characteristics specified by the guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases (17).

Diseases other than HCC were initially detected based on clinical symptoms, abnormal surveillance data, medical check-ups (in the community or workplace) or physician assessments. These conditions were

then diagnosed and treated by the appropriate specialists in our hospital based on disease-specific criteria and guidelines. Causes of death were categorized by these specialists using International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) codes (ICD-9 codes for deaths occurring prior to 1 January 2003, and ICD-10 codes thereafter) (18). All determinations of causes of death were performed retrospectively by collecting and analysing data from all patient medical records in our hospital (including the information of death from the doctor of other than our hospital).

#### Statistical analysis

Continuous variables are expressed as medians (interquartile range). The Mann–Whitney *U* test (between the two groups) and the Kruskal–Wallis test (among the three groups) were used for continuous variables, and the chi-square test with Fisher's exact test was used for categorical variables. Actuarial analysis of the cumulative incidence of HCC and survival from all-cause mortality were performed using the Kaplan–Meier method, and differences were tested using the log-rank test (the Holm correction was used in adjustment for multiple comparisons testing among the three groups). Cox proportional hazards models were used for the assessment of hazard ratios (HRs) for the incidence of HCC and overall survival. Actuarial analysis of cumulative mortality from liver-related or non-liver-related diseases was performed using the cumulative incidence with the competing risks method, and