

differences were tested using the Gray test (the Holm correction was used in adjustment for multiple comparisons testing among the three groups). Fine and Gray proportional hazards models (19) were used for the assessment of HRs for liver-related and non-liver-related mortality.

To reduce the confounding effects of covariates, we used propensity scores to match IFN-SVR patients to unique non-IFN patients. The following 10 covariates that are related to the prognosis of patients with chronic HCV infection were taken into account at the start of follow-up: age, sex, AST level, ALT level, albumin level, total bilirubin level, prothrombin time, platelet count, AFP level and HCV genotype. The calculated propensity scores of the IFN-SVR and non-IFN patients were 0.25324–0.62539 (interquartile range) (median, 0.46524) and 0.25346–0.62589 (median, 0.46505) respectively; these scores were then rounded to two decimal places. We conducted one-to-one patient matching based on these propensity scores. Propensity score matching resulted in the selection of 618 patients (IFN-SVR group, 309 patients; non-IFN group, 309 patients) (Cohort 2) (Fig. 1). Calibration was assessed using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test. The Hosmer–Lemeshow test compares model performance (observed vs. expected) across deciles of risk to test whether the model is biased. A non-significant value for the Hosmer–Lemeshow test suggests the absence of such bias. The *P*-value of the calculated propensity scores based on the Hosmer–Lemeshow test was 0.583. Discrimination of the propensity score model was assessed using the area under the curve (AUC) of the receiver operating characteristic (ROC) curve, with higher values indicating better discrimination. The AUC-calculated propensity score was 0.912 (95% confidence interval (CI), 0.900–0.924).

Statistical significance was defined as  $P < 0.05$ . Propensity score analysis was performed with SPSS, version 18.0 for Windows (IBM Japan, Tokyo, Japan). Remaining statistical analyses were performed with EZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan), which is a graphical user interface for R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) (20). More precisely, it is modified version of R commander designed to add statistical functions frequently used in biostatistics.

## Results

### Patient characteristics and causes of death

The characteristics of all 2743 patients are summarized in Table 1. The patients consisted of 1297 women (47.2%) and 1446 men (52.6%) with a median (interquartile range) age of 60.0 (51.0–66.0) years old. There was no patient with HCV genotype 3. Of the 2743 patients, 633 died during follow-up; causes of death are also shown in Table 1. Mortality was caused by liver-

related diseases in 51.5% (326/633) of patients, 80.4% (262/326) of whom died of HCC. In contrast, the causes of death in the 48.5% (307/633) of patients who died of non-liver-related diseases included a variety of malignancies other than HCC, including haematological malignancies. There were no patterns observed regarding the cause of death in non-liver-related, non-malignant diseases.

### Patient characteristics stratified by the IFN-based therapy and SVR status (Cohort 1)

Of these 2743 patients, 1062 received IFN-based therapy, while the other 1681 did not receive IFN-based therapy (non-IFN). Of these 1062 patients who received IFN-based therapy, 587 achieved SVR (IFN-SVR) and the remaining 475 did not (relapse, 265 patients; non-response, 210 patients) (IFN-non-SVR). Together the IFN-SVR (HCV eradication), IFN-non-SVR (without HCV eradication) and non-IFN (chronic HCV infection) groups comprised Cohort 1. The baseline characteristics of the 2743 study patients stratified by the IFN-based therapy and SVR status are summarized in Table 1. There were significant differences in age, ALT, albumin, total bilirubin, prothrombin time, platelet count, AFP, APRI, HCV genotype, HCV RNA and follow-up duration among the three groups.

The respective mortality rates from liver-related and non-liver-related diseases were 29.0% (9/31) and 71.0% (22/31) in IFN-SVR patients, 65.1% (69/106) and 34.9% (37/106) in IFN-non-SVR patients, and 50.0% (248/496) and 50.0% (248/496) in non-IFN patients ( $P < 0.001$ ).

### Cumulative incidence of HCC, survival from all-cause mortality, and mortality from liver-related and non-liver-related diseases in Cohort 1 patients

Figure 2a shows the curves for the incidence of HCC in Cohort 1 patients, stratified by the IFN-based therapy and SVR status. The respective 5-, 10-, 15- and 20-year cumulative incidences of HCC were 1.0%, 4.4%, 5.7% and 8.0% in the IFN-SVR group, 5.9%, 14.7%, 26.4% and 37.1% in the IFN-non-SVR group, and 8.7%, 21.3%, 30.9% and 43.1% in the non-IFN group. The incidence of HCC differed significantly between IFN-SVR group and IFN-non-SVR group ( $P < 0.001$ ), IFN-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ) and IFN-non-SVR group and non-IFN group ( $P = 0.015$ ), respectively, after Holm correction.

Figure 2b shows the curves for survival from all-cause mortality in Cohort 1 patients stratified by the IFN-based therapy and SVR status. The respective 5-, 10-, 15- and 20-year cumulative survival rates were 99.1%, 97.7%, 95.6% and 91.8% in the IFN-SVR group, 99.4%, 93.3%, 82.2% and 68.6% in the IFN-non-SVR group, and 94.9%, 79.2%, 63.3% and 47.7% in the non-IFN group. The survival from all-cause mortality differed significantly between IFN-SVR group and IFN-non-SVR group

**Table 1.** Characteristics of the Cohort 1 patients

	Overall (n = 2743)	Stratified by the IFN-based therapy			P-value
		IFN-SVR (n = 587)	IFN-non-SVR (n = 475)	Non-IFN (n = 1681)	
Age (years)*	60.0 (51.0–66.0)	50.0 (42.0–57.0)	54.0 (48.0–60.0)	64.0 (57.0–69.0)	<0.001**
Sex (female/male)	1297/1446	263/324	209/266	825/856	0.059***
AST (IU/L)*	44 (29–73)	44 (29–76)	49 (31–85)	42 (28–70)	0.073**
ALT (IU/L)*	49 (29–88)	62 (35–119)	64 (38–107)	42 (26–74)	<0.001**
Albumin (g/dl)*	4.1 (3.9–4.3)	4.2 (4.0–4.4)	4.2 (3.9–4.4)	4.0 (3.8–4.3)	<0.001**
Total bilirubin (mg/dl)*	0.6 (0.4–0.8)	0.6 (0.4–0.8)	0.6 (0.5–0.8)	0.6 (0.4–0.8)	0.001**
Prothrombin time (%)*	97.0 (86.0–105.0)	100.0 (92.8–107.0)	100.0 (90.0–102.0)	94.0 (82.0–105.0)	<0.001**
Platelet count ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )*	16.7 (12.7–21.1)	18.8 (15.0–23.1)	16.4 (12.7–20.8)	16.2 (11.7–20.4)	<0.001**
AFP (ng/ml)*	3.6 (2.2–7.6)	2.7 (1.6–4.4)	4.1 (2.5–9.5)	4.2 (2.3–8.0)	<0.001**
APRI*	0.69 (0.37–1.36)	0.61 (0.36–1.15)	0.79 (0.4–1.52)	0.71 (0.37–1.43)	0.001**
HCV genotype (1/2/unknown)	1476/789/478	256/309/22	348/117/10	872/363/446	<0.001***
HCV RNA ( $\log_{10}$ IU/ml)*	5.6 (4.5–6.1)	5.3 (4.1–6.0)	6.0 (5.2–6.5)	5.6 (4.4–6.0)	<0.001**
Follow-up duration (years)*	11.8 (7.5–17.0)	14.0 (8.6–20.0)	14.2 (9.8–20.0)	10.5 (6.6–14.9)	<0.001**
Development of HCC	574	31	131	412	
Deaths	633	31	106	496	
Causes					
Liver-related diseases	326/633 (51.5%)	9/31 (29.0%)	69/106 (65.1%)	248/496 (50.0%)	<0.001***
HCC	262/326 (80.4%)	8	60	194	
Liver failure	64/326 (19.6%)	1	9	54	
Non-liver-related diseases	307/633 (48.5%)	22/31 (71.0%)	37/106 (34.9%)	248/496 (50.0%)	
Malignancies	119/307 (38.8%)	14/22 (63.6%)	18/37 (48.6%)	87/248 (35.1%)	
Digestive malignancies	64	10	10	44	
Respiratory malignancies	26	1	3	22	
Haematological malignancies	16	1	3	12	
Other	13	2	2	9	
Non-malignant diseases	188/307 (61.2%)	8/22 (36.4%)	19/37 (51.4%)	161/248 (64.9%)	
Digestive diseases	7	0	0	7	
Respiratory diseases	52	1	4	47	
Cardiovascular diseases	51	1	5	45	
Renal diseases	14	0	2	12	
Cerebrovascular diseases	41	5	5	31	
Injury	13	1	1	11	
Other	10	0	2	8	
Propensity score		0.64719 (0.40867–0.82733)		0.04069 (0.00681–0.18379)	<0.001****

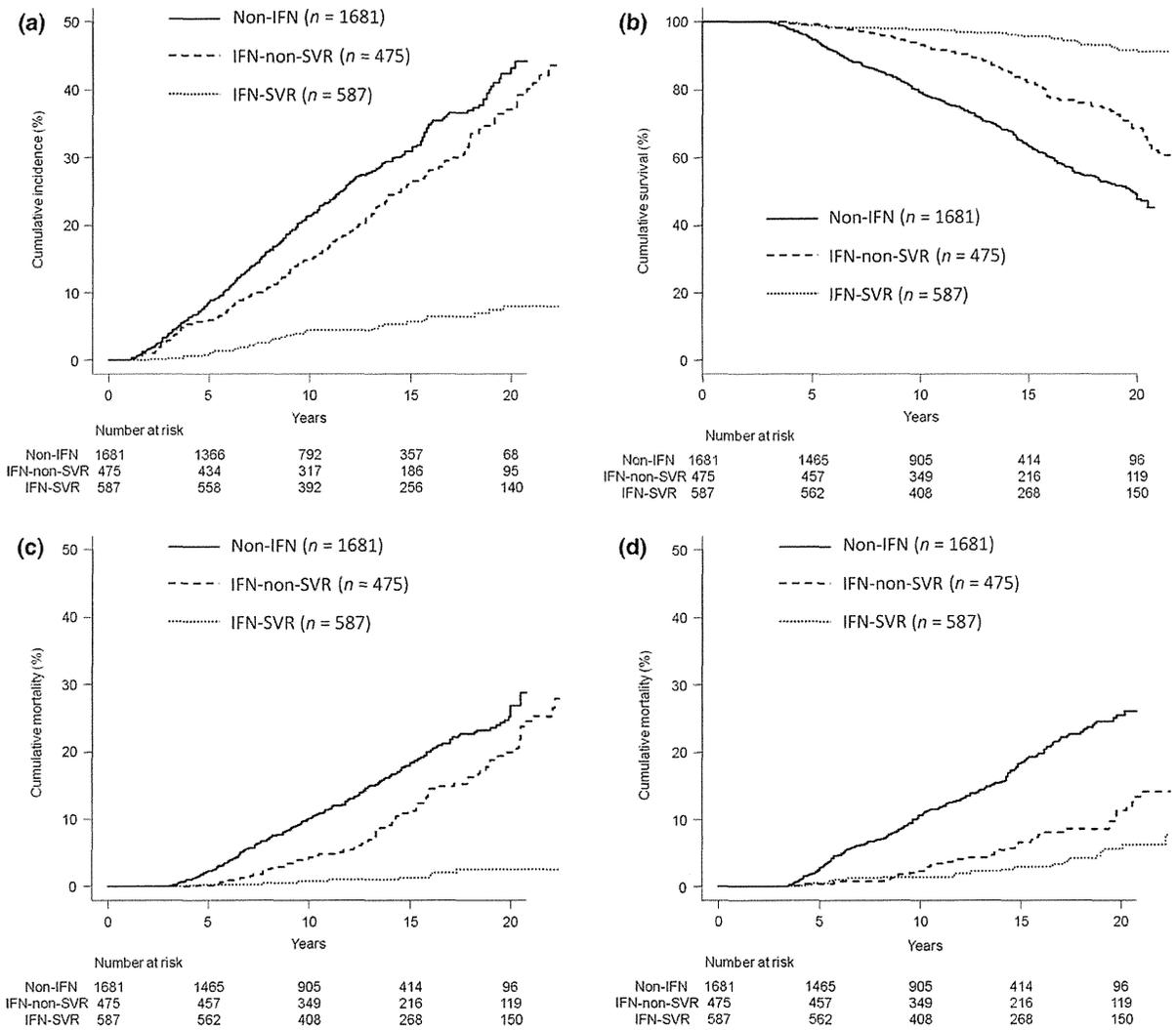
\*Values are expressed as medians (interquartile range).

\*\*Kruskal–Wallis test.

\*\*\*Chi-square test.

\*\*\*\*Mann–Whitney *U* test.

IFN, interferon; SVR, sustained virological response; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; AFP,  $\alpha$ -foetoprotein; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; HCV, hepatitis C virus; HCC, hepatocellular carcinoma.



**Fig. 2.** (a) Curves for cumulative incidence of HCC in Cohort 1 patients. The incidence of HCC differed significantly between IFN-SVR group and IFN-non-SVR group ( $P < 0.001$ ), IFN-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ), and IFN-non-SVR group and non-IFN group ( $P = 0.015$ ), after Holm correction (log-rank test). (b) Curves for cumulative survival from all-cause mortality in Cohort 1 patients. The survival from all-cause mortality differed significantly between IFN-SVR group and IFN-non-SVR group ( $P < 0.001$ ), IFN-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ) and IFN-non-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ), after Holm correction (log-rank test). (c) Curves for cumulative mortality from liver-related diseases in Cohort 1 patients. The mortality from liver-related diseases differed significantly between IFN-SVR group and IFN-non-SVR group ( $P < 0.001$ ), IFN-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ), and IFN-non-SVR group and non-IFN group ( $P = 0.002$ ), after Holm correction (Gray test). (d) Curves for cumulative mortality from non-liver-related diseases in Cohort 1 patients. The mortality from non-liver-related diseases differed significantly between IFN-SVR group and IFN-non-SVR group ( $P = 0.016$ ), IFN-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ) and IFN-non-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ), after Holm correction (Gray test). IFN, interferon; SVR, sustained virological response.

( $P < 0.001$ ), IFN-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ), and IFN-non-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ), respectively, after Holm correction.

Figure 2c shows the curves for mortality from liver-related diseases in Cohort 1 patients stratified by the IFN-based therapy and SVR status. The respective 5-, 10-, 15- and 20-year cumulative mortality rates were 0.3%, 0.8%, 1.4% and 2.5% in the IFN-SVR group, 0.2%, 4.3%, 11.3% and 20.0% in the IFN-non-SVR

group, and 2.3%, 10.1%, 18.3% and 26.8% in the non-IFN group. The mortality from liver-related diseases differed significantly between IFN-SVR group and IFN-non-SVR group ( $P < 0.001$ ), IFN-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ), and IFN-non-SVR group and non-IFN group ( $P = 0.002$ ), respectively, after Holm correction.

Figure 2d shows the curves for mortality from non-liver-related diseases in Cohort 1 patients stratified by

the IFN-based therapy and SVR status. The respective 5-, 10-, 15- and 20-year cumulative mortality rates were 0.5%, 1.5%, 3.0% and 5.6% in the IFN-SVR group, 0.4%, 2.4%, 6.5% and 11.4% in the IFN-non-SVR group, and 2.8%, 10.7%, 18.5% and 25.5% in the non-IFN group. The mortality from non-liver-related diseases differed significantly between IFN-SVR group and IFN-non-SVR group ( $P = 0.016$ ), IFN-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ), and IFN-non-SVR group and non-IFN group ( $P < 0.001$ ), respectively, after Holm correction.

#### Patient characteristics stratified by the presence or absence of HCV after propensity score matching (Cohort 2)

The baseline characteristics of the 618 study patients after propensity score matching are summarized in

Table 2. There were no significant differences in between the IFN-SVR and non-IFN (control) groups.

In the IFN-SVR group, mortality rates from liver-related and non-liver-related diseases were 27.8% (5/18) and 72.2% (13/18) respectively. Conversely, in non-IFN patients, mortality rates from liver-related and non-liver-related diseases were 53.2% (33/62) and 46.8% (29/62) respectively ( $P = 0.066$ ).

#### Cumulative incidence of HCC, survival from all-cause mortality, and mortality from liver-related and non-liver-related diseases in Cohort 2 patients

Figure 3a shows the curves for the incidence of HCC in Cohort 2 patients stratified by the presence or absence of HCV. The respective 5-, 10-, 15- and 20-year cumulative incidences of HCC were 1.3%, 4.8%, 5.4% and

**Table 2.** Characteristics of the Cohort 2 patients stratified by the presence or absence of HCV after propensity score matching ( $n = 618$ )

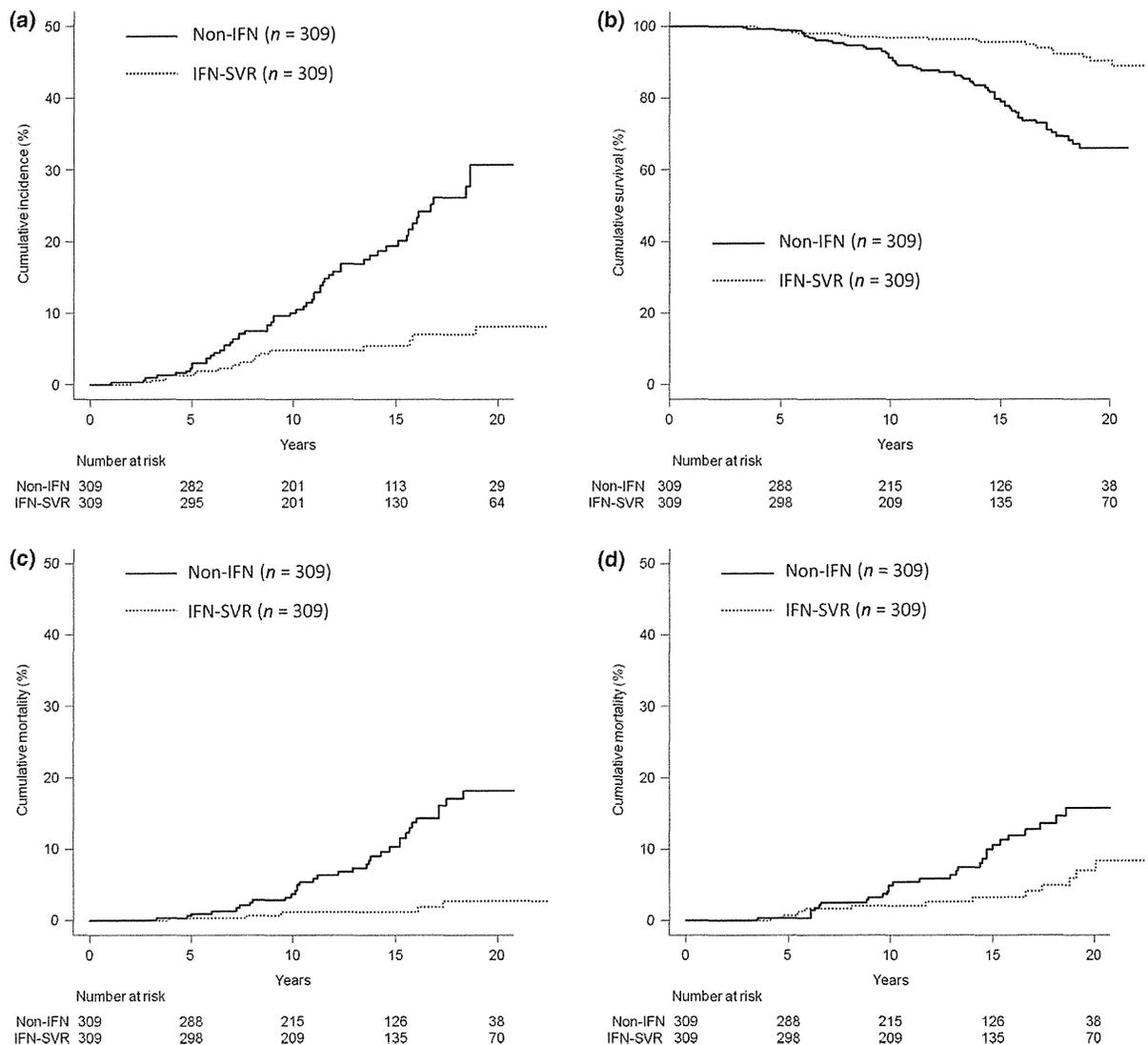
	IFN-SVR ( $n = 309$ )	Non-IFN ( $n = 309$ )	<i>P</i> -value
Age (years)*	54.0 (46.0–60.0)	55.0 (47.0–60.0)	0.277**
Sex (female/male)	152/157	152/157	1.000***
AST (IU/L)*	40 (27–63)	42 (27–67)	0.646**
ALT (IU/L)*	50 (30–92)	50 (31–91)	0.691**
Albumin (g/dl)*	4.2 (4.0–4.4)	4.2 (4.0–4.4)	0.773**
Total bilirubin (mg/dl)*	0.6 (0.5–0.8)	0.5 (0.4–0.7)	0.052**
Prothrombin time (%)*	100.0 (91.0–106.0)	100.0 (92.3–109.0)	0.507**
Platelet count ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )*	17.6 (14.7–22.2)	17.7 (14.6–22.0)	0.616**
AFP (ng/ml)*	3.0 (1.7–5.4)	3.0 (1.9–5.5)	0.464**
APRI*	0.57 (0.35–1.09)	0.64 (0.32–1.22)	0.574**
HCV genotype (1/2/unknown)	164/124/21	176/118/15	0.456***
HCV RNA ( $\log_{10}$ IU/ml)*	5.5 (4.2–6.1)	5.6 (4.5–6.0)	0.858**
Follow-up duration (years)*	13.2 (8.4–19.6)	13.5 (8.8–17.3)	0.083**
Development of HCC	17	56	
Deaths	18	62	
Causes			
Liver-related diseases	5/18 (27.8%)	33/62 (53.2%)	0.066***
HCC	5	26	
Liver failure	0	7	
Non-liver-related diseases	13/18 (72.2%)	29/62 (46.8%)	
Malignancies	8/13 (61.5%)	12/29 (41.4%)	
Digestive malignancies	5	7	
Respiratory malignancies	0	2	
Haematological malignancies	1	2	
Other	2	1	
Non-malignant diseases	5/13 (38.5%)	17/29 (58.6%)	
Digestive diseases	0	1	
Respiratory diseases	0	2	
Cardiovascular diseases	0	5	
Renal diseases	0	5	
Cerebrovascular diseases	4	4	
Injury	1	0	
Other	0	0	
Propensity score	0.46524 (0.25324–0.62539)	0.46505 (0.25346–0.62589)	1.000**

\*Values are expressed as medians (interquartile range).

\*\*Mann–Whitney *U* test.

\*\*\*Chi-square test.

IFN, interferon; SVR, sustained virological response; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; AFP,  $\alpha$ -foetoprotein; APRI, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; HCV, hepatitis C virus; HCC, hepatocellular carcinoma.



**Fig. 3.** (a) Curves for cumulative incidence of HCC in Cohort 2 patients. There is a significant difference between IFN-SVR patients and non-IFN patients ( $P < 0.001$ ; log-rank test). (b) Curves for cumulative survival from all-cause mortality in Cohort 2 patients. There is a significant difference between IFN-SVR patients and non-IFN patients ( $P < 0.001$ ; log-rank test). (c) Curves for cumulative mortality from liver-related diseases in Cohort 2 patients. There is a significant difference between IFN-SVR patients and non-IFN patients ( $P < 0.001$ ; Gray test). (d) Curves for cumulative mortality from non-liver-related diseases in Cohort 2 patients. There is a significant difference between IFN-SVR patients and non-IFN patients ( $P = 0.011$ ; Gray test). IFN, interferon; SVR, sustained virological responses.

8.1% in the IFN-SVR group, and 3.0%, 10.0%, 19.3% and 30.7% in the non-IFN group ( $P < 0.001$ ) (HR, 0.275; 95% CI, 0.159–0.473;  $P < 0.001$ ).

Figure 3b shows the curves for survival from all-cause mortality in Cohort 2 patients stratified by the presence or absence of HCV. The respective 5-, 10-, 15- and 20-year cumulative survival rates were 99.0%, 96.7%, 95.6% and 90.2% in the IFN-SVR group, and 98.7%, 91.3%, 79.1% and 66.0% in the non-IFN group ( $P < 0.001$ ) (HR, 0.265; 95% CI, 0.156–0.448;  $P < 0.001$ ).

Figure 3c shows the curves for mortality from liver-related diseases in Cohort 2 patients stratified by the

presence or absence of HCV. The respective 5-, 10-, 15- and 20-year cumulative mortality rates were 0.3%, 1.2%, 1.2% and 2.8% in the IFN-SVR group, and 1.0%, 3.7%, 10.3% and 18.1% in the non-IFN group ( $P < 0.001$ ) (HR, 0.149; 95% CI, 0.058–0.380;  $P < 0.001$ ).

Figure 3d shows the curves for mortality from non-liver-related diseases in Cohort 2 patients stratified by the presence or absence of HCV. The respective 5-, 10-, 15- and 20-year cumulative mortality rates were 0.7%, 2.1%, 3.3% and 7.0% in the IFN-SVR group, and 0.3%, 5.0%, 10.6% and 15.8% in the non-IFN group ( $P = 0.011$ ) (HR, 0.439; 95% CI, 0.231–0.834;  $P = 0.012$ ).

## Discussion

This study, an analysis of a large number of chronic HCV patients with long-term follow-up, showed that the eradication of HCV reduced the incidence of HCC and increased the survival from all-cause mortality, including that caused by non-liver-related diseases. Approximately 70% of IFN-SVR patients died as a result of non-liver-related diseases, while half of non-IFN patients died from non-liver-related diseases. Of the IFN-SVR patients who died because of non-liver-related diseases, approximately 60% died from malignancies other than HCC, compared to more than 30% in the non-IFN patients. Additionally, in the IFN-treated group, SVR reduced significantly the incidence of HCC and increased the survival from all-cause mortality, including that caused by non-liver-related diseases compared with non-SVR (Cohort 1). Similarly, propensity score matching performed to reduce biases associated with the selection of study patients showed that the eradication of HCV reduced the incidence of HCC and increased survival from all-cause mortality, including non-liver-related diseases (Cohort 2). Further, more than 70% of IFN-SVR patients and approximately 50% of non-IFN patients in this cohort died due to non-liver-related diseases.

Retrospective studies with a duration of HCV infection between 20 and 30 years reported the following incidence rates: cirrhosis, 17–55%; HCC, 1–23%; and liver-related deaths, 1–23% (21, 22). Numerous extrahepatic manifestations of HCV infection have also been reported. Cacoub *et al.* (23) found that almost 40% of patients with HCV developed at least one extrahepatic manifestation during the course of disease. Most of the available data are regarding HCV-related autoimmune and lymphoproliferative disorders, from benign mixed cryoglobulinaemia to frank lymphoma, which is consistent with HCV lymphotropism.

van der Meer *et al.* (9) reported that IFN-SVR was associated with reduced risk of all-cause mortality (HR, 0.26) and reduced risk of liver-related mortality or transplantation (HR, 0.06) in the 530 patients with chronic HCV. However, the impact of IFN-SVR on non-liver-related mortality including the causes of death was not sufficiently investigated in their report.

Additionally, in a prospective study by Lee *et al.* (24) that adjusted for multivariate factors such as age and sex, HCV-antibody-positive patients with detectable HCV RNA levels had significantly higher rates of mortality from both liver-related and non-liver-related diseases than either HCV-antibody-positive patients with undetectable levels of HCV RNA or HCV-antibody-negative patients. These authors also reported that while all-cause mortality was increased in HCV-antibody-positive patients with detectable HCV RNA levels, it was similar between HCV-antibody-positive patients with undetectable levels of HCV RNA and HCV-antibody-negative patients. In their study, of the 975 HCV-

antibody-positive patients who had samples available for testing, HCV RNA was undetectable in 298 (30.6%) patients and was detectable in 677 (69.4%).

Although this study used a retrospective design, it included a large number of HCV-antibody-positive patients with detectable HCV RNA levels who were treated at a single medical centre located in a region of 400 000 inhabitants. Further, patient outcomes, including non-liver-related mortality and causes of death, were compared in detail between patients with HCV eradication and patients with chronic HCV infection. Additionally, we analysed propensity scores to match patients based on age, sex, AST level, ALT level, albumin level, total bilirubin level, prothrombin time, platelet count, AFP level and HCV genotype, all covariates associated with the prognosis of patients with HCV. We demonstrated that antiviral therapy aimed at HCV eradication in patients with chronic HCV reduced all-cause mortality, including that caused by non-liver-related diseases. Conversely, the study by Lee *et al.* did not provide details regarding the antiviral therapy administered to HCV-antibody-positive patients, or delineate patient characteristics, including the number of patients after multivariate factor adjustment among the HCV-antibody-positive patients with detectable HCV RNA levels, HCV-antibody-positive patients with undetectable levels of HCV RNA, and HCV-antibody-negative patients.

Recently, direct-acting antiviral (DAA) therapies without IFN have raised the possibility of a new era of chronic HCV treatment marked by increased SVR rates, shorter and simpler regimens, and minimal treatment-related side effects. It is assumed that in the future, these therapies will increase the rate of HCV eradication in patients with chronic HCV infection, and therefore reduce not only liver-related mortality but non-liver-related mortality as well. In this study, therefore, we compared the HCV eradicated patients by the treatment and the patients with persistent infection of untreated HCV using the propensity score matching. Since a recent study (25) suggested that maintenance peg-IFN therapy reduced the incidence of HCC, it is possible that IFN-based therapy suppresses hepatocarcinogenesis via a mechanism separate from HCV eradication. Future prospective studies of DAA therapies for patients with chronic HCV are warranted, in particular to evaluate the incidence of HCC and all-cause mortality, including that caused by non-liver-related diseases.

In this study, there were significant differences between the IFN-non-SVR group and non-IFN group in the incidence of HCC and survival from all-cause mortality including non-liver-related diseases. Both groups had persistent HCV infection, therefore, the difference of the incidence of HCC or all-cause mortality might be because of another confounder (e.g. healthier patients received IFN-based therapy).

This study has several limitations. First, findings from propensity score analyses might be limited by biases

related to unmeasured and hidden covariates (e.g. such as mental illness and risky drug behaviours). One-to-one matching based on propensity scores resulted in the inclusion of fewer patients in the analysis. Two other limitations of this study were its hospital-based subject population and its retrospective nature. In addition, this study findings was tempered by limiting to patients engaged in long-term follow-up in hospital. Although our hospital is the only general hospital serving a large number of nearby patients with chronic HCV, further prospective studies with community-based subjects are warranted.

In conclusion, non-liver-related diseases during follow-up were the cause of death in approximately 70% of patients in whom HCV was eradicated and in approximately 50% of patients with chronic HCV infection. This study also suggests that the eradication of HCV reduces both liver-related and non-liver-related mortality in patients with chronic HCV infection. Further studies are warranted to confirm these findings in other populations.

### Acknowledgements

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

**Conflict of interest:** The authors do not have any disclosures to report.

### References

- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014; **61**: S58–68.
- Ali A, Zein NN. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleve Clin J Med* 2005; **72**: 1005–19.
- Mason AL, Lau JY, Hoang N, *et al.* Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; **29**: 328–33.
- Marcellin P, Boyer N, Gervais A, *et al.* Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997; **127**: 875–81.
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, *et al.* Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999; **131**: 174–81.
- Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, *et al.* Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; **123**: 483–91.
- Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, *et al.* Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology* 2014; **59**: 1293–302.
- Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, *et al.* Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; **49**: 739–44.
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, *et al.* Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; **308**: 2584–93.
- Szabo SM, Samp JC, Walker DR, *et al.* Liver-specific case fatality due to chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Hepatol* 2015; **14**: 618–30.
- Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; **70**: 41–55.
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Published on Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Available at <http://www.hcvguidelines.org>. Accessed: 1 September 2015.
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; **60**: 392–420.
- Omata M, Kanda T, Yu ML, *et al.* APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int* 2012; **6**: 409–35.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; **38**: 518–26.
- The Japan Society of Hepatology. Surveillance algorithm and diagnostic algorithm for hepatocellular carcinoma: clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Res* 2010; **1**: 6–7.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; **42**: 1208–36.
- World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Available at <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. Accessed: 1 September 2015.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999; **94**: 496–509.
- Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; **48**: 452–8.
- Yano M, Kumada H, Kage M, *et al.* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; **23**: 1334–40.
- Kobayashi M, Tanaka E, Sodeyama T, *et al.* The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology* 1996; **23**: 695–9.
- Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, *et al.* Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GER-MIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatite C. *Medicine (Baltimore)* 2000; **79**: 47–56.
- Lee MH, Yang HI, Lu SN, *et al.* Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012; **206**: 469–77.
- Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, *et al.* Inhibition of hepatocellular carcinoma by Peg IFN $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol* 2013; **48**: 382–90.

## 特集 B 型肝炎 — 根絶に向けて

## 1

## B 型肝炎の疫学と病態

## (1) わが国における HBV 感染の疫学

田中 純子\*

Key words: HBs 抗原陽性率, 初回供血者集団, 妊婦集団, 職域集団

## 要旨

HBV 母子感染防止事業により, 1986 年以降に出生した集団の HBV キャリア率はきわめて低い値を示している。引き続き HBV 母子感染防止が適切に講じられた場合, わが国の垂直感染による HBV キャリアの発生は次世代でほぼ消滅すると推測される。また, 乳幼児期の同世代・異世代からの水平感染率および HBV キャリア化率については疫学的検討の余地が残されている。

一方, 人口減少とアジア諸国をターゲットとしたグローバル化が拡大する可能性が検討されているなか, わが国の HBV キャリア率は低く, また, 若・中年層において HBs 抗体保有率がきわめて低いことから, HB ワクチンを含めた十分な HBV 感染予防対策が広報も含め必要となる時期がきているといえる。

本法」を基とした肝炎ウイルス無料検査や医療費助成, 肝炎拠点病院の各都道府県での設置などの肝炎・肝癌対策を進めてきた。近年ではウイルス排除率のきわめて高い HCV の治療薬が次々上市され, 疫学的な視点から見た肝炎ウイルス感染者の動向が注目されている。

世界全体で見ると, HBV の感染者は 20 億人, HBV 持続感染者 (HBV キャリア) は 2.4 億人と推計<sup>1)</sup>され, HBV 関連肝疾患 (慢性活動性肝炎, 肝硬変や肝癌) による死亡は毎年約 60~100 万人にのぼると報告されている。諸外国の HBs 抗原陽性率すなわち HBV キャリア率を見ると, 8% を超えて高い値を示す地域は, 日本・オーストラリア・ニュージーランドを除く環太平洋地域, 東南アジア, サハラ砂漠以南のアフリカ諸国, アマゾン地域, 中東・中央アジア, 東ヨーロッパの一部であり<sup>2)</sup>, 世界の 3/4 の人口はこの高度感染地域に居住している。また, HBV キャリアの約 7 割はアジア地域に存在し, HBV 持続感染に至ったおもな原因は母子感染および小児期の水平感染と推定されている。

わが国では 1986 年から国家事業として開始された HBV 母子感染防止事業, すなわち HBV キャリアの母親から生まれた児を対象に抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG) および B 型肝炎

## はじめに

わが国では 1980 年代から, B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) 母子感染防止事業や輸血用血液のスクリーニングへの NAT (nucleic acid amplification technology; 核酸増幅検査) 等の感染予防対策を導入してきた。また, 2000 年代に入ると, 世界に類を見ない「肝炎対策基

\* 広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学  
(〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

(HB)ワクチンを接種する「selective vaccination」の実施により、母子感染によるHBVの新規発生はほとんど制圧されたと推定されている<sup>3)</sup>。しかし、HBV水平感染については完全な封じ込めには至っていない。

本稿では、これまでに血清疫学調査により得られている各種集団におけるHBV感染状況を疫学的視点から紹介する。

## I. 肝癌死亡の年次推移とその成因

この項のポイント

- 肝癌(肝細胞癌)の成因のうちHBVに起因するものは2007年時点で約15%と推定される。

わが国の肝癌による死亡の推移<sup>4)</sup>を見ると、1950年代に人口10万人当たり10人前後であった死亡率は、1970年に急増し2002年にはピーク(人口10万当たり27.5人)を示した(図1a)。男性の肝癌死亡率は女性のほぼ2倍を示し2002年以後に減少傾向、女性では遅れて2010年以後に減少傾向を示している。最新の資料では悪性新生物「肝」(肝および肝内胆管)による死亡数は

2014年29,528人(男性19,197人、女性10,331人)と、前年2013年30,175人より微減している。

わが国の肝癌(肝細胞癌)の成因別の死亡の推移について、1990年代より同一の資料と推計方法を用い厚生労働省肝炎疫学研究班で示している割合を肝癌死亡率と併記して図1bに示す。1977年では肝癌死亡の約41%がHBVに起因すると考えられたが、その割合は減少し1985年には約25%、1992年には約17%、2007年には約15%と推定されている。しかし、10万人当りの死亡率に換算すると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、きわめて特徴的である。HBV母子感染防止事業が実施された1986年以後に出生した集団が40~50歳を迎える2030年前後頃からHBVに起因する肝癌死亡が急速に減少することが推定される。

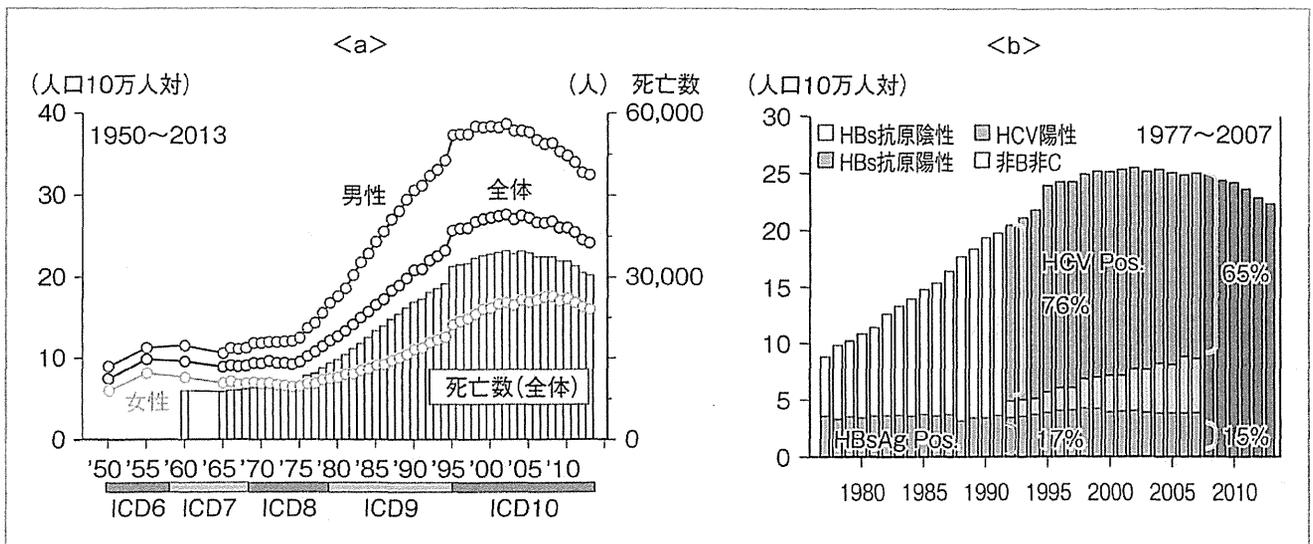


図1 わが国における肝癌による死亡の推移(a), および成因別に見た肝細胞癌による死亡の推移(b) [厚生労働省肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班]

## II. 一般集団における HBV 感染の状況、とくに自身が感染に気づいていない HBV キャリアの把握

### この項のポイント

- 初回供血者集団における HBs 抗原陽性率をもとに、自身が感染に気づいていない HBV キャリア率を推定すると、2001～2006 年と比べて 2007～2011 年では低率となった。

一般集団における HBV 感染の状況、とくに自身が感染に気づいていない HBV キャリアを把握するために、2000 年以後に得られた大規模集団における成績を図 2<sup>5),6)</sup> に示す。全国で統一された試薬と診断基準により判定を行っている日本赤十字社血液センターの 2001～2006 年(6 年間)の 3,748,422 人および、2007～2011 年(5 年間)2,720,727 人の初回供血者集団の資料から日本赤十字社の協力のもとに厚労省疫学研究班が算出したものである。献血可能年齢は 16～69 歳である(ただし、65 歳以上については 60 歳から 65 歳までの間に献血経験のあるものに限る)。

### 1. HBs 抗原陽性率の推移

2001～2006 年の初回供血者集団全体の HBs 抗原陽性率は 0.31% [95% 信頼区間(CI) : 0.30～0.31%, 男性 0.36%, 女性 0.24%] であり、2007～2011 年の初回供血者集団全体では 0.20% (95%CI : 0.20～0.21%, 男性 0.23%, 女性 0.15%) と後者がさらに低い値を示した。12 年間のコホート効果により低年齢集団の低い HBs 抗原陽性率が高年齢集団にスライドすることにより、全体での HBs 抗原陽性率が低下したと考えられる。なお、HBs 抗原陽性率の低い 40 歳以下の集団が対象者全体の 80% を占める初回供血者集団から算出される平均の HBs 抗原陽性率は、高齢化の進んでいる日本全体の HBs 抗原陽性率の推定値とはいえずかなり低い値となることに留意する必要がある。

### 2. 年齢階級別の動向

年齢階級別に HBs 抗原陽性率を見ると、出生年 1945 年前後(いわゆる団塊の世代)の集団では他の出生年集団と比べ高い値を示す傾向が 2001～2006 年と 2007～2011 年のいずれの時期でも認められる。しかし、同じ出生年の HBs 抗原陽性率を二つの時期で比較すると、2001～2006 年と比べて、2007～2011 年ではやや低い値となることがわかる。2001 年から 6 年間に初めて献血を行った集団よりも、2007 年から 5 年間に初めて献血を行った集団の HBs 抗原陽性率が低下した理由は、この期間に肝炎ウイルス検査を受ける機会が増えたことから、感染が判明した者は献血には来ないこと、あるいは献血時の問診が強化され感染リスクの高い者が指導を受け献血しなかったことなどが考えられる。いずれにしても感染を知らないまま社会に潜在する HBV キャリアが減少した可能性を示している。

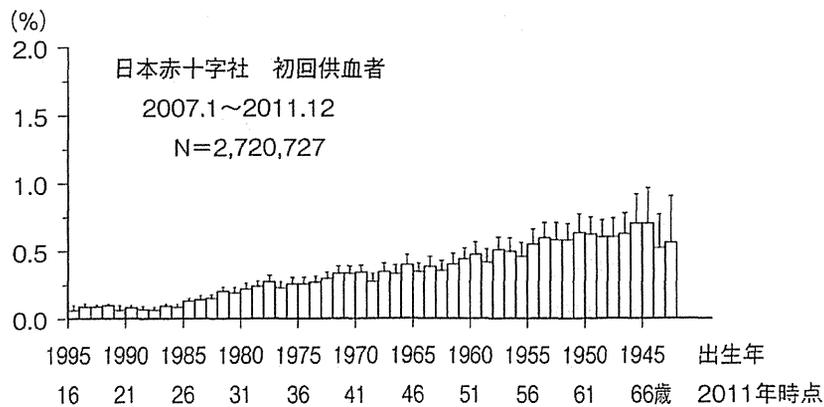
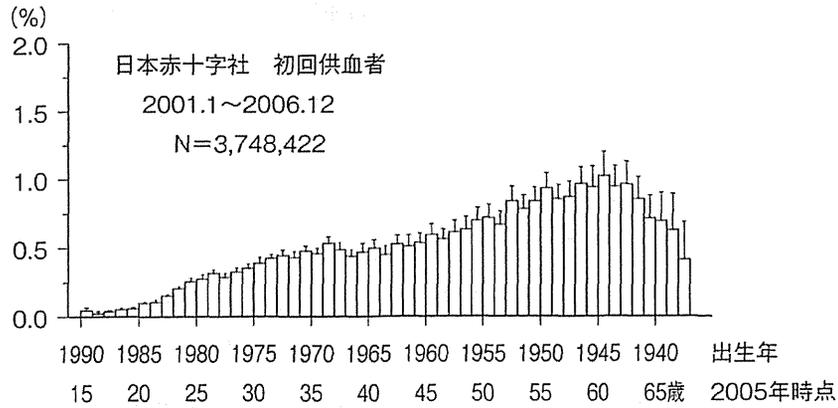
なお、疫学的視点から見ると、HBV 母子感染防止事業が開始された 1986 年以後に出生した集団においても、HBs 抗原陽性率が 0 にはならず、0.08～0.1% の値を依然として保っていることに注視すべきである。HBV 母子感染が抑えられている一方、水平感染による HBV 感染が依然として存在している可能性も考えられる。

### 3. 地域別の動向

全国を八つの地域に分割して年齢階級別に算出した HBs 抗原陽性率を見ると、2001～2006 年の初回献血者集団では、団塊の世代および肝癌好発年齢である 50～60 歳代の陽性率がいずれの地域でも高く、北海道・東北地域および西日本地域がとくに高い傾向がみられる。一方、2007～2011 年の初回献血者集団では、北海道地域を除く地域で HBs 抗原陽性率が低下した。

上記の成績から考えると、自身が感染を知ら

<a: 年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率>



<b: 地域別に見た HBs 抗原陽性率>

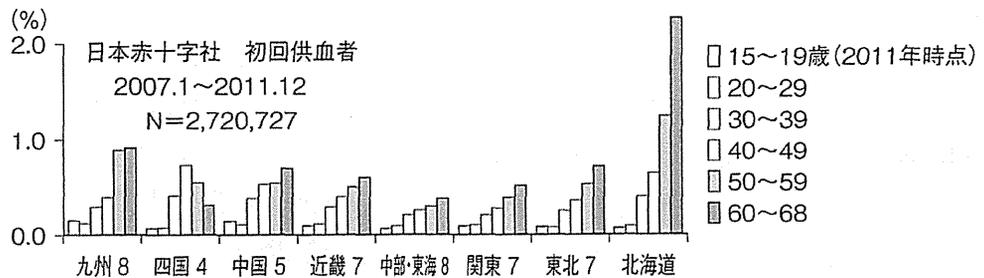
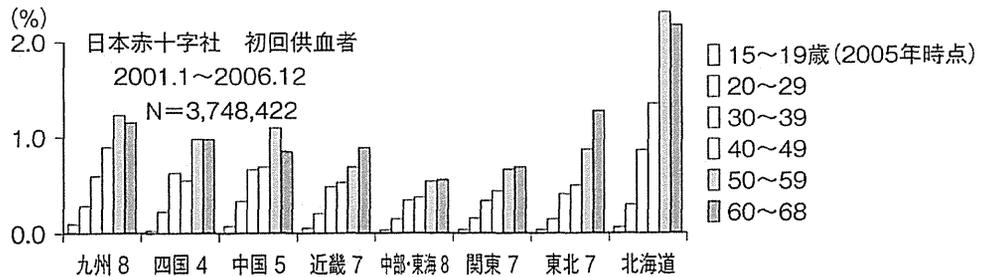


図2 初回供血者集団における年齢階級別，地域別に見た HBs 抗原陽性率

[a, b上: Tanaka, J., et al.: Intervirology 54; 185-195, 2011<sup>5)</sup>より改変  
a, b下: 田中純子; 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 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 報告書, 2015<sup>6)</sup>より引用]

ないまま社会に潜在するHBVキャリアの数は、2005年時点と比較して2011年時点には減少したことが推定される。これは、前述したように1990年代後半から2000年代にかけて、節目検診や無料検査の実施などによりさまざまな肝炎ウイルス検査の機会(診療, 手術時における肝炎ウイルス検査など)が増加したこと, 行政・医師会等による啓発活動の普及により肝炎ウイルス感染の知識が浸透したことが理由の一つであると考えられる。

### Ⅲ. 妊婦集団における出生年別に見たHBs抗原陽性率

この項のポイント

- HBV 母子感染防止対策が適切に行われれば次世代には母子感染由来のHBV感染はほぼ消滅することが期待できる。

広島県域の産婦人科を有し分娩を行っている58医療機関のうち, 41施設の協力を得て行った妊婦を対象とした全数調査の成績<sup>7)</sup>を図3に示す。2010年4月から翌年3月末までに41施設で分娩をした全妊婦15,233人(平均年齢30.5±5.1歳)のHBs抗原陽性率である。前年の同県の出生総数は25,596人であり, 対象者は約60%に相当する。

全体のHBs抗原陽性率は0.52%(95%CI: 0.40~0.63%)であるが, HBV母子感染防止事業が開始された1986年以降に出生した年齢集団

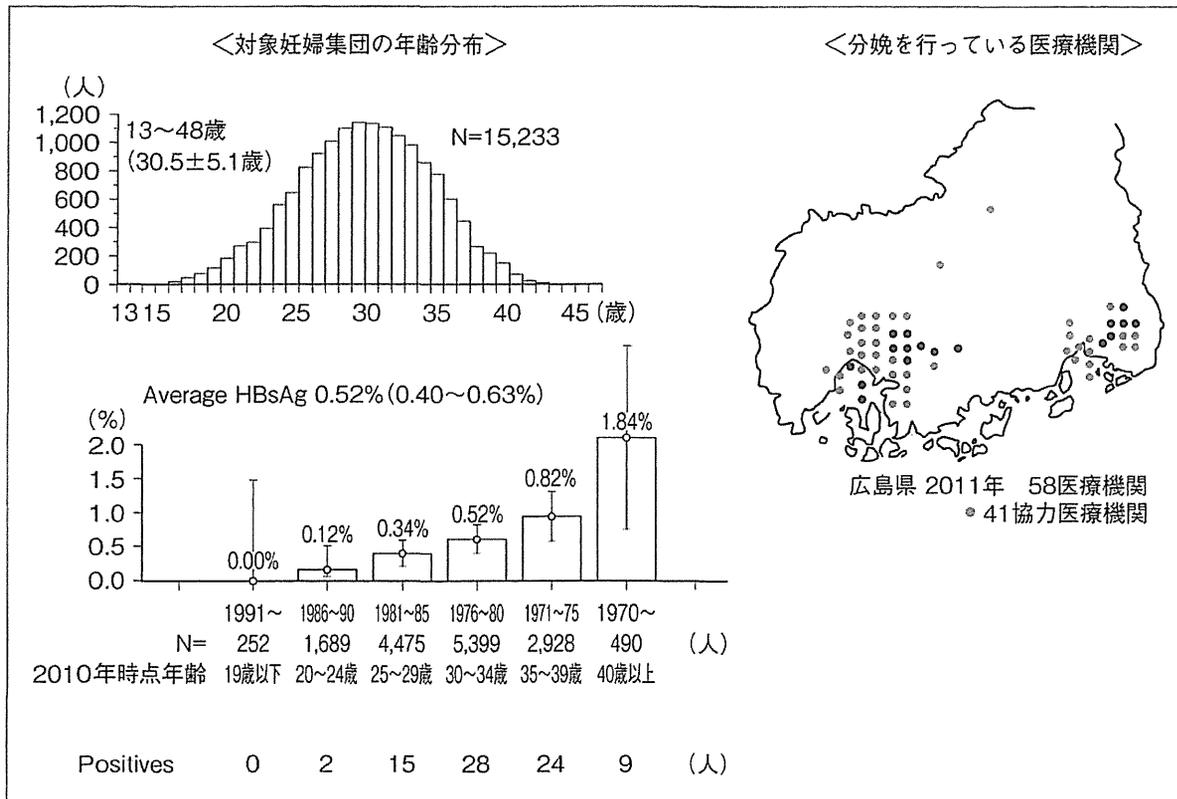


図3 妊婦集団におけるHBs抗原陽性率  
2010年4月1日~2011年3月31日(広島県), 全58医療機関中41施設

では HBs 抗原陽性例はわずか 2 例，陽性率は 0.0～0.12% ときわめて低い値を示した．引き続き，対策が適切に行われれば次世代には母子感染由来の HBV キャリアはほぼ消滅することが期待できる．

#### IV. 職域集団における出生年別に見た HBV 感染状況

職域集団における HBV 感染状況を把握する目的で，定期健康診断時に併せて肝炎ウイルス検査を勧奨する出前検査をパイロットで行った成績を図 4 に示す．運輸業・サービス業・製造業・建設業に従事する 2,285 人(男 1,750 人，女 535 人，平均年齢  $46.8 \pm 14.6$  歳)を対象とした結果，HBV キャリア率は 1.0% (95%CI : 0.60～1.42%)，年齢階級別に相違は認められなかった．HBs 抗体の陽性率は 14.0% (95%CI : 12.5～15.4%)，HBc 抗体の陽性率は 15.7% (95%CI :

14.2～17.2%) であり，いずれも年齢階級が高い集団で高い値を示していた．とくに，60 歳代・70 歳代の HBc 抗体陽性率は 32～42%，HBs 抗体陽性率は 26～34% と高い値を示し，同集団での HBV 感染既往の可能性のあるのは対象全体の 14.7% (95%CI : 13.2～16.1%) にのぼるものと推定された<sup>8)</sup>．

#### V. B 型肝炎ウイルス感染者数の感染経路別人数の推計(1950～1985 年出生集団における推定)

この項のポイント

- 1950～1985 年に出生した HBV キャリア集団全体では，母子感染由来と水平感染由来の割合は男性では 1 : 2.20，女性では 1 : 1.06 と推定された．

HBV 母子感染防止事業開始前(1950～1985 年)に出生した児のうち，母子感染による HBV キャリアと水平感染による HBV キャリアの割合の推定<sup>9)</sup>を試みたものを紹介する(図 5)．わ

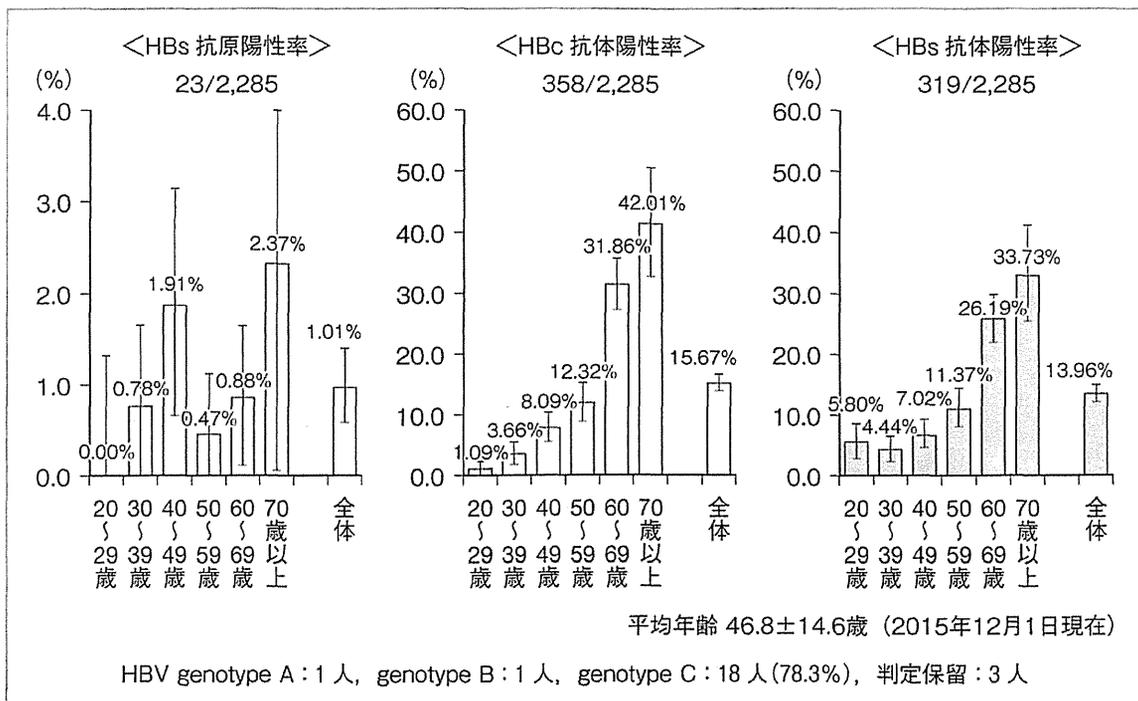


図 4 職域集団における年齢階級別に見た B 型肝炎ウイルス感染状況  
 広島県，職域集団 2011～2015 年 (N = 2,285)

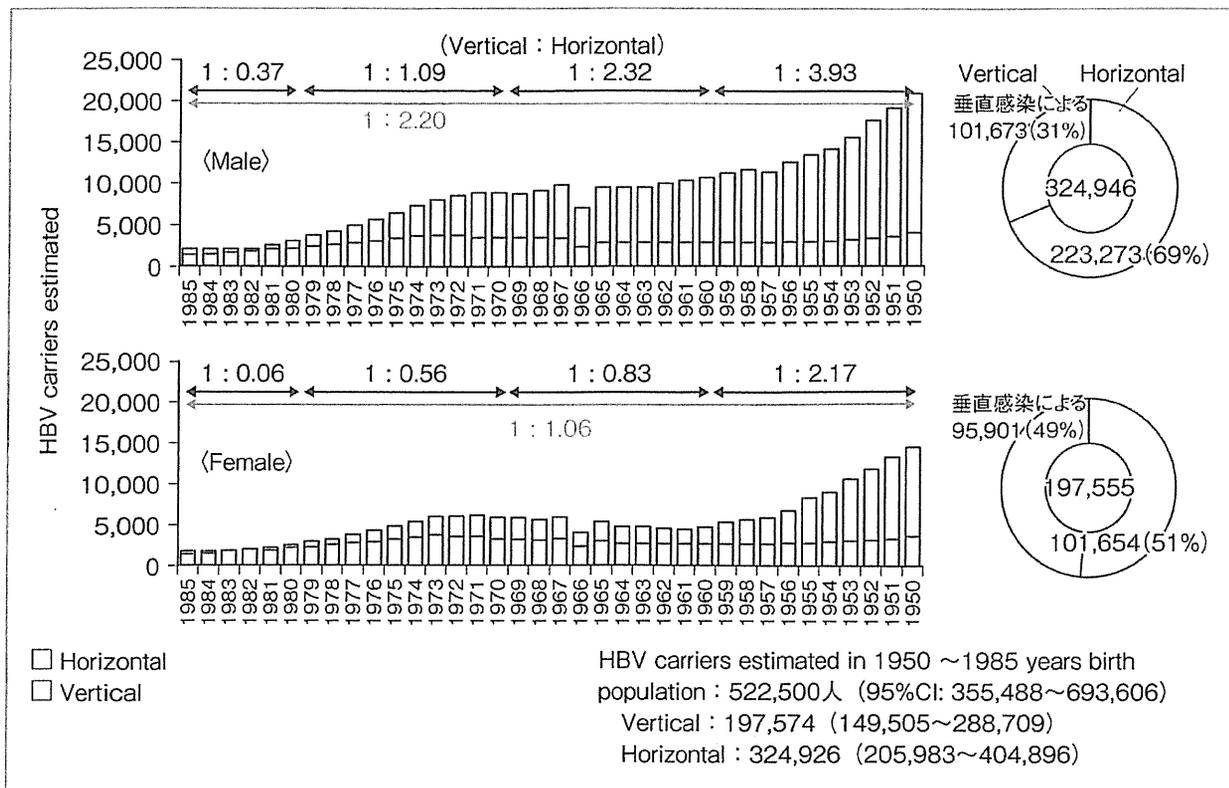


図5 1950年から1985年出生集団における垂直感染と水平感染の感染経路別のHBVキャリア数の推計(母親の出産時年齢から推計)

[Sato, T., et al. : Hepatol. Res. 44 ; E181-E188, 2014<sup>9)</sup>より引用]

が国の人口動態統計には、毎年出生した児の母親の年齢分布が記されていることから、前述した出生年別の大規模集団の疫学資料、年齢別HBe抗原陽性率の文献、人口動態資料等を基に一定の仮定を設定して算出を試みたものである。

当該出生年(1950~1985年出生)のHBVキャリア数は522,500人(95%CI: 355,488~693,606人)であり、そのうち母子感染由来は38%, 197,574人(95%CI: 149,505~288,709人)、水平感染由来は62%, 324,926人(95%CI: 205,983~404,896人)と推定されている。男女別に見ると、HBVキャリアのうち男性では母子感染由来と水平感染由来が1:2.20であるのに対し、女性では1:1.06とほぼ同数と推定されている。1950年時点の水平感染の経路は多岐にわたり、衛生・医療環境の整備や感染に対する知識は現

在と比較すると十分とはいえず、さらに生活の場での感染リスクも多く存在していたと推察される。

1970年以後には、とくに水平感染由来のHBVキャリア数の減少が認められる。1985年代の出生集団では、母子感染由来のHBVキャリアがほぼ7~9割を占めるまでになっており、HBV母子感染防止事業が開始されたことによりその効果が大きかったことが推測される。

### おわりに

わが国では1986年より実施されたHBV母子感染防止事業以降に出生した集団のHBVキャリア率は低く、引き続きHBV母子感染予防対策が適切に講じられた場合、わが国の垂直感染

による HBV キャリアの発生は次世代でほぼ消滅すると推測される。一方、乳幼児期の同世代・異世代からの水平感染率および HBV キャリア化率については疫学的検討の余地が残されている。

一方、人口減少と生産年齢人口割合の減少に伴い、アジア諸国をターゲットとしたグローバル化が拡大する可能性が検討されているなか、アジア諸国と比較するとわが国の HBV キャリア率は低く、また、若・中年層において HBs 抗体保有率がきわめて低いことから、HB ワクチンを含めた十分な HBV 感染予防対策が広報も含め必要となる時期がきているといえる。

#### 文献・参考 URL

- 1) WHO Media centre : Hepatitis B. Fact sheet No 204. Updated July 2015
- 2) Yang Baoping : International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008
- 3) Koyama, T., Mito, H., Takahashi, K., et al : Perinatal hepatitis B virus infection in Japan. Mushahwar, I. K. (ed.) : Congenital and Other Related Infectious Diseases of the Newborn. 141-151, Elsevier, B. V., 2006
- 4) 厚生労働省 : 統計情報・白書 平成 25 年(2013)人口動態統計(確定数)の概況。  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei13/>
- 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) 田中純子 : 平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 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 報告書. 2015
- 7) 妊婦集団における肝炎ウイルス感染(HBV/HCV) 状況調査. 平成 23 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. 35-38, 2012
- 8) 職域集団における肝炎ウイルス感染状況および検査普及状況. 平成 27 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」班会議報告書. 2016
- 9) Sato, T., Do, H. S., Asao, T., et al. : Estimating numbers of persons with persistent hepatitis B virus infection transmitted vertically and horizontally in the birth cohort during 1950-1985 in Japan. *Hepatol. Res.* 44 ; E181-E188, 2014

#### Summary

#### Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in Japan

Junko Tanaka\*

Owing to the effect of the national preventive measures against mother-to-child transmission of the hepatitis B virus (HBV), the prevalence of the hepatitis B (HB) surface antigen (HBsAg) among the population born after 1986 is very low.

Recently, the prevalence of HB surface antibodies (anti-HBs) decreased in Japan. Therefore, it is necessary to develop effective strategies, including the development of a HB vaccination, to prevent the occurrence of new HBV infections.

**Key words :** prevalence of HBs antigen, first time donors, pregnant women, employees

\**Department of Epidemiology Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University Institute of Biomedical and Health Sciences, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 734-8551, Japan*

# ウイルス肝炎の最新疫学

## ～肝炎対策と患者数の動向～

広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学 田中 純子

### KEY WORDS

- 肝炎ウイルス検査
- キャリア数
- 医療機関受診率

### はじめに

わが国では、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus ; HBV) 母子感染防止対策事業や、輸血用血液のスクリーニングへのC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus ; HCV) 抗体検査導入などをはじめとする感染予防対策をいち早く導入してきた。また、肝炎ウイルス無料検査や医療費助成、肝炎拠点病院の各都道府県での設置など、世界に類をみない「肝炎対策基本法」を基とした“検査、診断、治療”を見据えた肝炎・肝癌対策を進めてきている。近年、ウイルス排除率のきわめて高い、HCVの酵素活性に直接作用する抗ウイルス薬 (direct acting antivirals ; DAA) などが次々認可されているなかで、肝炎ウイルス感染者の動向を含めた、疫学的な視点からみた肝炎ウイルス対策の新しい時代を迎えている。

本稿では、これまでの疫学的調査成績に基づいて実施されている肝炎・肝

癌対策の現況と最新の患者数の動向について紹介する。

### I. わが国の肝炎対策をめぐる変遷

HBV, HCVが見い出されて以後のさまざまな対策の変遷を図1に示す。1989年、HCVが世界ではじめてクローニングされ、わが国はいち早く輸血用血液のスクリーニングに第一世代のHCV抗体検査を導入した。検診、医療などさまざまな場における肝炎ウイルス検査による診断と治療が急速に広がり、その結果、大規模な疫学研究や臨床病理学的な研究が報告された。肝炎ウイルス持続感染と肝癌との関係、肝炎ウイルス持続感染者の自然病態、肝炎ウイルス新規感染率の状況などが次々に明らかとなった。特に、HCV持続感染者は自覚症状がないまま肝病態が進行することにより、肝癌を高率に発症することなども多くの臨床研究

Epidemiology of virus hepatitis :  
Change in a hepatitis  
measure and trend of the  
number of patients  
Junko Tanaka (教授)

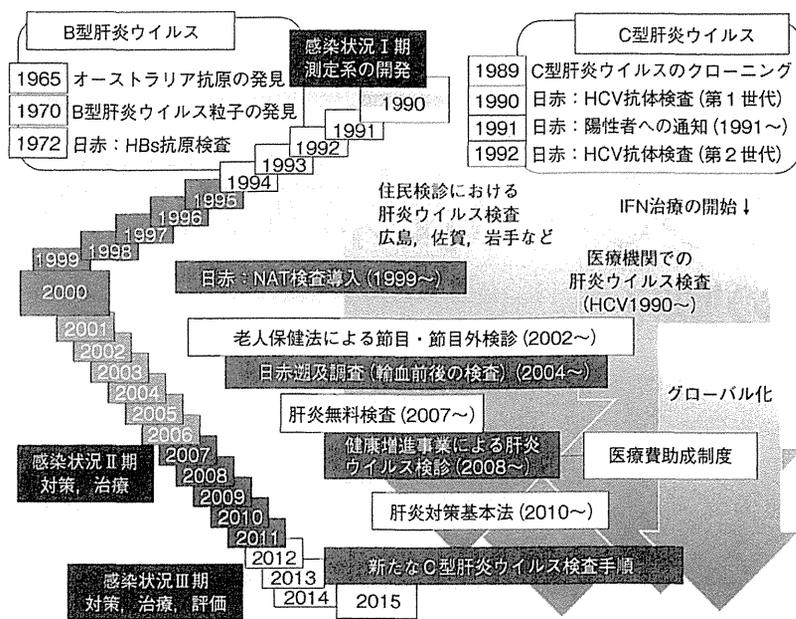


図1. 肝炎対策をめぐる変遷

で指摘された。

そこで、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し、さらに、肝癌へ進行する可能性のある人数規模や地域年齢偏在を把握することは、治療戦略や肝癌対策の基礎資料となる重要な課題であった。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もっているため、その数を正確に把握することは困難と考えられた。

これらのことを踏まえ、厚生労働省肝炎研究班<sup>1)</sup>では、疫学的調査成績や患者調査、数理疫学手法などを用いて、肝炎ウイルスに持続感染しているキャリアの社会での存在状態別の人数の把握を試みた。

2000年時点のわが国の肝炎ウイルスキャリア数については、まず、全国で統一された試薬と診断基準により判定

を行っている日本赤十字社血液センターにおける1995年から6年間の約380万人の初回供血者集団の資料をもとに、厚労省肝炎研究班<sup>1)</sup>では、感染を知らないまま社会に潜在しているキャリアを推計し、15～69歳の年齢集団でHCV 88.5万人、HBV 96.8万人と算出・報告した<sup>2)3)</sup>。これらの値を元にするると、患者を含めた肝炎ウイルスキャリア数は全体で300万人～370万人(HBV: 110万人～140万人、HCV: 190万人～230万人)と推定され、2000年以後は、検査の推進と医療費助成、治療連携などの肝炎対策がとられてきた。特に、2002年から5年計画で開始された40歳以上の住民を対象にした節目・節目外検診、また2007年以後にこれを引き継ぐ形で開始された肝炎ウイルス無料検査は、感染を知らないまま社会に潜在する多くの肝炎ウイルスキャリアの拾い上げに効果的であったといえる。感染が判明したキャリアに対しての抗ウ

イルス治療を対象とした医療費助成制度の開始は、治療導入を加速したといえる。

2000年時点で推定された肝炎ウイルスキャリア数は300万人～370万人であり、そのうち感染に知らないまま社会に潜在しているのは240万人～305万人と推定されたことから、2000年時点の対策の柱は「潜在するキャリアを見いだすこと」であったといえる。

## II. 肝癌死亡の推移とその成因

わが国の肝癌による死亡の推移<sup>4)</sup>をみると(図2)、人口10万人あたり10人前後から、1970年以後に急増がみられ、2002年には人口10万人あたり27.5人のピーク値を示した。男性は、女性のほぼ2倍の死亡率を示し、2002年以後は減少傾向、女性では2002年以後は横ばい状態を保っている。最新の資料では、悪性新生物「肝」(肝および肝内胆管)による死亡数は、2014年: 29,528人(男性19,197人、女性10,331人)と、前年(2013年)の30,175人より微減している。

わが国の肝癌(肝細胞癌)の成因の推移について、1990年代より同一の資料と推計方法を用い厚労省肝炎疫学研究班で示している割合を、肝癌死亡率と併記して図3に示す。1977年では肝癌死亡の約41%がHBVに起因すると考えられたが、その割合は減少し、1985年には約25%、1992年には約17%、2007年には約15%と推定されている。しかし、10万人あたりの死亡率に換算すると、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、きわめて特徴的である。HBV母子感染予防事業が

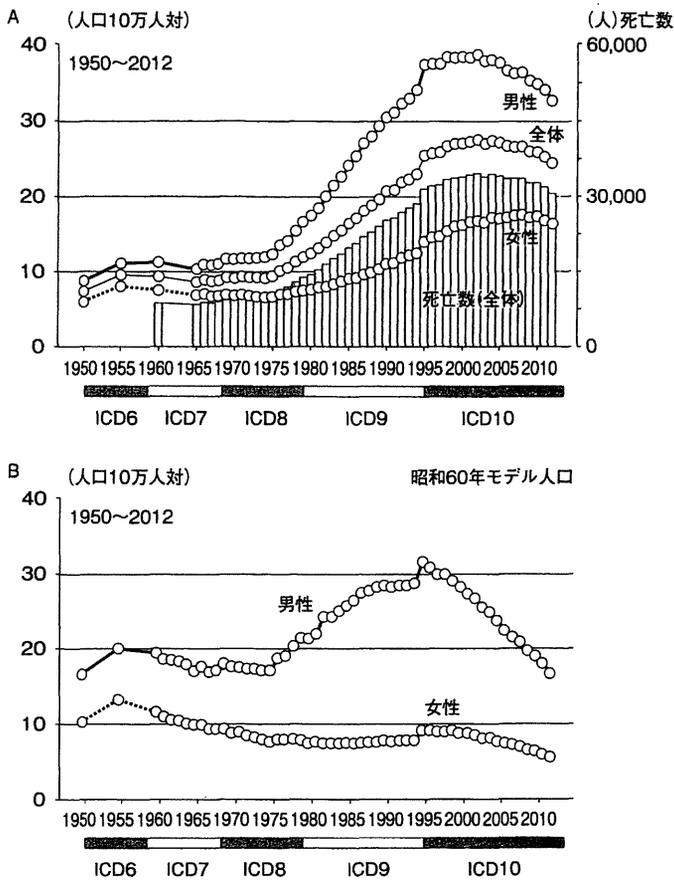


図2. わが国における肝癌による死亡(A)と年齢調整死亡率(B)の推移

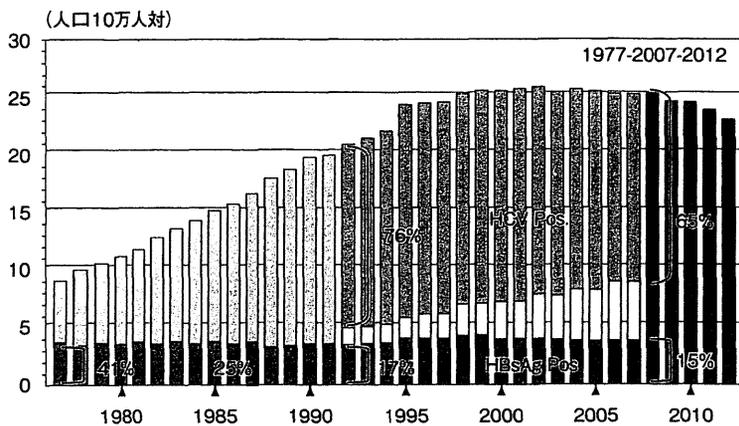


図3. 病因別にみた肝細胞癌による死亡の経年的推移  
 □: HBs抗原陰性, ■: HBs抗原陽性, ▨: HCV陽性, □: 非B非C  
 (厚生労働省: 肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班)

実施された1986年以後に出生した集団が40～50歳を迎える2030年前後頃から、HBVに起因する肝癌死亡が減少することが推定される。

### Ⅲ. 肝炎ウイルスキャリア数と患者数の動向について

2000年時点の肝炎ウイルスキャリア数は300万人～370万人と推定されたが、その後10年余が経過したこと、今後は治療効果の高い薬剤の導入と開発が期待できることから、厚労省肝炎疫学研究班では、2011年時点における肝炎ウイルスキャリア数の推計を試みている(第12回厚労省肝炎対策推進協議会)(図4)。この推計数の把握には、社会での肝炎ウイルスキャリアの存在状態として以下の4つを設定している。「①感染を知らないまま潜在しているキャリア」、「②患者としてすでに通院・入院しているキャリア」、「③感染を知ったが受診しないでいる、あるいは継続受診に至っていないキャリア」、「④新規感染によるキャリア」である。

現時点の推計報告としては、2011年時点における肝炎ウイルスキャリア数は約210万人～280万人と推定された。また、「①感染を知らないまま潜在しているキャリア」数は77.7万人と、2000年時点の推定数と比較して大幅の減少となった。これは、前述したように1990年代後半から2000年代にかけて、節目検診や無料検査の実施などによりさまざまな肝炎ウイルス検査の機会(診療、手術時における肝炎ウイルス検査など)が増加したこと、行政・医師会などによる啓発活動の普及により肝炎ウイルス感染の知識が浸透したことが、「①感染を知らないまま潜在し

ているキャリア」推定数の減少の理由と考えられる。健康増進事業や特定感染症事業による住民検診や無料検査など、公費助成による肝炎ウイルス検査報告数を参考にすると、40歳以上の年齢層の少なくとも約1,300万人がすでにHBVおよびHCV検査を受けている。

肝炎ウイルス検査後の肝炎ウイルスキャリアの動向(医療機関受診率)を把握する目的で、検査を受けた住民約6,000人を対象とした無記名自記式調

査(7自治体:107市町村)の解析を行った<sup>5)</sup>ところ、肝炎ウイルス検査で陽性と判定された2,177人のうち、「検査を受けたことを忘れていた」のは14.3%、受検したことは覚えているが結果通知が「陰性」であると間違えて認識していたのは9.3%にのぼった。

したがって、「検査を受けたことを覚え」かつ「陽性の結果を把握していた」1,642人の医療機関受診率は87.8% (HBV : 81.7%, HCV : 91.4%) と高い

値を示しているが、「検査を受けたことを忘れていた」、「検査結果を間違えて認識していた」割合で補正すると、「陽性」の通知を受け取った2,177人の医療機関受診率は66.2% (HBV : 61.6%, HCV : 68.9%) と低率となることが明らかとなった(図5)。すなわち、この調査では、陽性判定の通知を受け取っても、その3分の1は医療機関を受診していないことが明らかとなり、肝炎ウイルス検査が進み受検率が高くなって、なかなか治療導入に結びつかないのではないかと懸念される。医療機関を受診しなかった理由(複数回答)としては、「必要がないと思う」35.2%が3割を占め、「どこを受診するのかわからない」13.1%、「受診する機会がなかった」12.4%が1割強存在したことから、これらへの対応が急務であると考えられた。

適切な治療導入を推進するためには、肝炎ウイルス検査「陽性」判定を通知する際に受診の必要性和医療機関の場所など、受診勧奨のための具体的な情報提供をすることが重要である。また、医療費助成制度の申請方法や副作

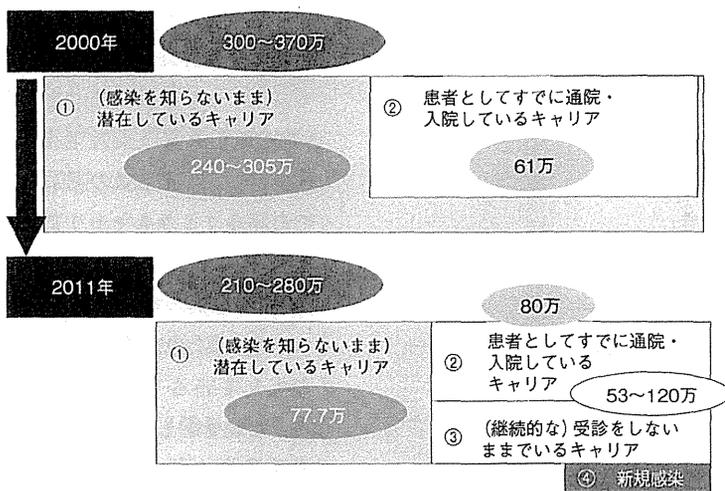


図4. 肝炎ウイルスキャリアと患者数の動向について (Tanaka J, et al : ASSLD STC 2014)

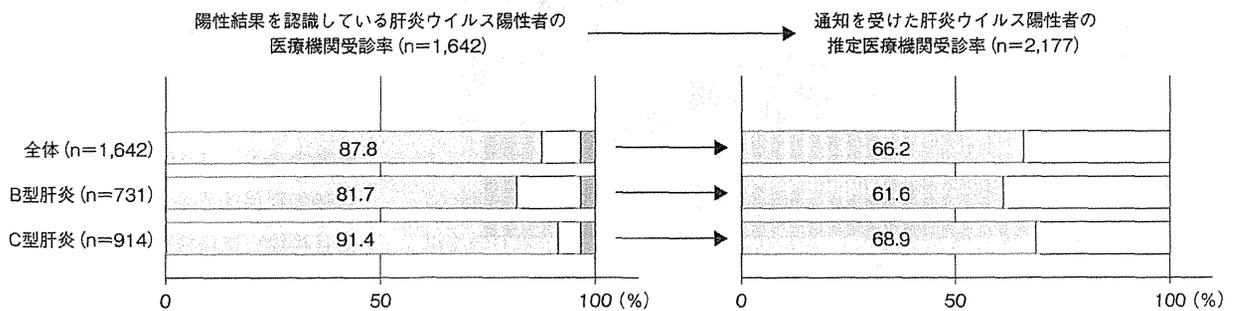


図5. 肝炎ウイルス検査後の肝炎ウイルスキャリアの動向  
 □: 受診した, □: 受診していない, ■: わからない (Kaishima T, Tanaka J : APASL 2015)

用などの相談にも対応しつつ、自治体ごとに導入が進んでいる肝疾患患者フォローアップシステムへの参加勧奨とその有用性についても、肝疾患コーディネーターと協力して具体的な情報提供をすることが重要である。

## おわりに

わが国では、特にこの25年の間に「肝炎対策基本法」を基盤として、“検査、診断、治療”を見据えた肝炎・肝癌対策を進めてきた。肝炎ウイルスキャリア数の減少とともに、わが国の肝炎ウイルスキャリア率が低下していると考えられる。

肝炎ウイルスキャリアの拾い上げは適切に進んでいるが、治療を必要とするキャリアの医療機関受診の推進がさらに必要である。

## 文献

- 1) 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
- 2) Tanaka J, Kumagai 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

- 3) 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
- 4) 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 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei13/>)
- 5) 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査の結果報告-2013年度版- 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 研究報告書 (研究代表者 : 田中純子) : 197-202, 2014