

特集：検診の現状 – 早期発見・早期治療・治癒率との関係

肝炎ウイルス検診による肝細胞癌の早期発見

Viral Hepatitis Screening for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma (HCC)

栗田 聡 加藤 俊幸 青柳 智也 塩路 和彦
佐々木 俊哉 船越 和博 成澤 林太郎

So KURITA, Toshiyuki KATO, Tomoya AOYAGI, Kazuhiko SHIOJI,
Shunya SASAKI, Kazuhiro FUNAKOSHI and Rintaro NARISAWA

要 旨

我が国における肝がん死亡者数は年間3万人以上であり、その約90%が肝炎ウイルス陽性者である。この肝炎ウイルス陽性者を早期に発見し、治療を行うことで肝がんの発症率を減少させる目的で、平成14年度から「C型肝炎等緊急総合対策」として、老人保健事業における肝炎ウイルス検診が開始された。現在肝炎ウイルス検診にてHBs抗原、HCV抗体のスクリーニングがされているが、高危険群を同定し肝がん発生予防のための治療介入を行うという点からは、従来型のがん検診とは異なるタイプの検診である。C型肝炎ウイルスの中で、日本に最も多いとされる1b型、かつウイルス量の多い症例は難治例と呼ばれているが、インターフェロン治療の進歩やDirect Antiviral Agent (DAA) の開発により、ウイルス陰性化率は70%以上と報告されている。これら抗ウイルス治療の介入が肝がんや肝硬変への進行を抑え、肝疾患関連死亡率の低下に寄与していることが報告されているなか、検診によりウイルススクリーニング検査を行うことで、B型肝炎ウイルス関連疾患あるいはC型肝炎ウイルス関連疾患の死亡率を減少させる効果は未だ証明されていないのが現状である。

はじめに

平成24年度、我が国における肝がんの死亡数は男性20,060人、女性10,630人、各々臓器別死亡数の第4位、第6位を占める状況である。また平成22年度の肝がん罹患数を見てみると男性31,244人、女性16,027人、計約47,000人の新規肝がん患者がみつかわっていると報告されている¹⁾。年齢調節罹患率・年齢調整死亡率は平成7年まで増加傾向であったが、以後は緩やかな減少を示している。

日本における肝がんの特徴として、90%前後が肝炎ウイルス感染に起因しているといわれ、約70%がC型肝炎、16%がB型肝炎(HBs抗原陽性)によると報告されている²⁾。従って、日本における肝がんの予防のためには、

- ① 肝炎ウイルスの感染予防
 - ② 感染者の早期発見
 - ③ 持続感染者に対する肝がん発生予防
- この3点が重要となる。

そこで我が国は肝がん撲滅をめざし、次のような肝炎対策を行っている。

平成22年度肝炎総合対策の政府予算は236億円となっており

- ① 肝炎治療促進のための環境整備(医療費助成)(180億円)
- ② 肝炎ウイルス検査の促進(25億円)
- ③ 肝疾患診療体制の整備、医師等に対する研修、相談体制整備などの患者支援等(9.2億円)
- ④ 国民に対する正しい知識の普及と理解(9.2億円)
- ⑤ 研究の推進(20億円)

これら5本柱を中心に活動を行っている。

また最近の動きとしては、肝炎ウイルスの検査の促進、無料化の拡大を図り、平成18年度保健所のみで施行されていた検査を平成19年度から医療機関委託も可能となり、平成20年1月から委託医療機関での検査も無料化が可能となるように措置された。また、平成20年1月から緊急肝炎ウイルス検査事業の

開始, 4月から肝炎総合対策の開始としてインターフェロン治療に対する医療費助成の開始, 平成22年4月1日肝炎医療費助成の拡充(自己負担限度額の引き下げ, B型肝炎の核酸アナログ製剤治療への助成開始, インターフェロン治療に係る利用回数の制限緩和)など肝がん撲滅にむけて肝炎対策が総合的に推進されている。

C型肝炎ウイルス(以下HCV)の特徴としては初感染より慢性肝炎, 肝硬変を経て肝発がんに至るが, 長期間の感染とそれに伴う慢性炎症が肝発がんの原因となっていることがわかっている。新犬山分類を用いた背景肝別の発がん率を見てみると, 線維化の程度が高くなればなるほど, 肝細胞がんの発がん率が上がることがわかっており, 肝硬変症例(F4)における発がん率は年率6~8%と高率であることが報告されている^{3) 4)}。

したがって, C型肝炎に対する治療としてはウイルス排除が目的となる。HCVを排除することで, 肝持続炎症を治癒させ, 慢性肝炎から肝硬変に至る病期の進展を停止させる⁵⁾。また排除の有無にかかわらず肝炎を沈静化させることができれば, 肝発がんが抑制されるという報告もある⁶⁾。このことから, HCV感染では「炎症に基づく発がん」という構図が明瞭であることから, HCVの持続感染者をスクリーニングにより抽出し, 治療によってウイルスを排除することで肝疾患関連死亡率の減少が期待される。

一方, B型肝炎では, 肝硬変からの発がん率は年率2.5%と報告されている。特徴として, 肝硬変が存在しなくても無症候性HBVキャリアからでも肝発がんが起り得ることである。Chen CJらは血清HBV DNA量が, 血清ALT値, 肝硬変の存在などの因子とは独立した肝発がんの危険因子であると報告している⁷⁾。HBVの完全な排除は困難とされている

が, 早期にHBVDNA量を減らすことが将来的に肝細胞がんを減らすことにつながることは容易に想像できる。

そこで我が国では肝炎ウイルス感染者の早期発見, 早期治療介入目的にH14年度から肝炎ウイルス検診を導入することとなった。

I 検診の方法

平成14年度から平成18年度までの5年間に, 40歳から70歳までの老人保健法に基づく健康診査の受診者に対し, 5歳刻みで節目検診(40, 45, 50, 55, 60, 65, 70歳の5歳刻みの者)を行い, 全員にC型肝炎ウイルスおよびB型肝炎ウイルス・キャリア検査等が実施された。また, 過去に肝機能異常を指摘されたことのある者, 広範な外科的処置を受けたことのある者または妊娠・分娩時に多量に出血したことのある者であって定期的に肝機能検査を受けていない者, 基本健康診査の結果, ALT値により要指導とされた者等については, 早期に節目外検診として同ウイルス検査を実施した。

平成19年度以降から現在では, 健康増進事業(肝炎ウイルス検診)として希望者(40歳となるもの, 40歳以上の者であって, 過去に受検歴のない希望者), あるいは特定感染症検査等事業として希望者に対し保健所あるいは委託医療機関にて検査を実施している。

II 検診結果(全国, 新潟県)

1) 全国における検診結果

平成23年度健康増進事業における肝炎ウイルス検診等の実績⁸⁾(表1)を見てみると, 40歳検診におけるB型肝炎ウイルス検診者数82,252人, このうちHBs抗原陽性者は428人(感染者率0.5%)であった。一方, 40歳検診以外の対象者への検診者数は

表1 平成23年度健康増進事業における肝炎ウイルス検診等の実績

(1) B型肝炎ウイルス検診

	受診者(人)			HBs抗原検査において「陽性」と判定された者(人)			感染者率(%)		
	40歳検診	40歳検診以外	計	40歳検診	40歳検診以外	計	40歳検診	40歳検診以外	全体
平成23年度	82,252	678,012	760,264	428	6,031	6,459	0.5	0.9	0.8

(2) C型肝炎ウイルス検診

	受診者(人)			「現在, C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者(人)			感染者率(%)		
	40歳検診	40歳検診以外	計	40歳検診	40歳検診以外	計	40歳検診	40歳検診以外	全体
平成23年度	82,343	674,410	756,753	148	4,092	4,240	0.2	0.6	0.6

678,012人, このうちHBs抗原陽性者数は6,031人(感染者率0.9%)であり, 全体として0.8%の感染者率であった。

C型肝炎ウイルス検診においては, 40歳検診受診者数82,343人のうち, 「現在, C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者は148人(感染者率0.2%), 40歳検診以外の対象者への検診者数は674,410人, このうち「現在, C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者は4,092人(感染者率0.6%)であり, 全体として0.6%の感染者率であった。

これを年齢別に見てみると(表2) HBs抗原陽性率は40歳検診の陽性率0.5%, 41-44歳0.7%, 45-49歳0.7%, 50-54歳0.8%, 55-59歳1.0%, 60-64歳1.0%, 65-69歳1.1%, 70歳以上0.8%, C型肝炎は40歳0.2%, 41-44歳0.2%, 45-49歳0.4%, 50-54歳0.4%, 55-59歳0.4%, 60-64歳0.5%, 65-69歳0.6%, 70歳以上1.2%であった。また, 平成14年度からの全体の感染者率の推移(図1)をみてみるとB型肝炎ウイルスについては1.3%から0.8%に漸減的に推移しているのが

わかる。またC型肝炎ウイルスについても1.6%から0.6%まで漸減的に推移している⁹⁾。

以上の結果より, 年齢層が下がるほど感染者率が減少していることが明らかであり, このため自然経過においても, この先肝がん発症数は減少していくことが推測される。

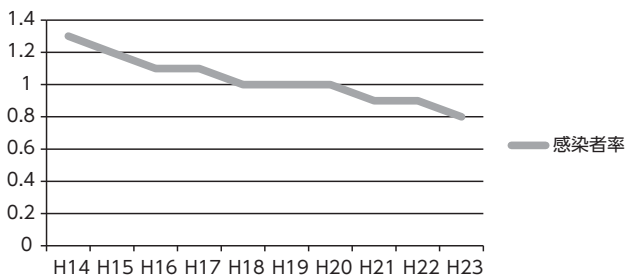
2) 新潟県における検診結果

平成23年度, 新潟県における検診結果⁸⁾(表3, 表4)を見てみると40歳検診ではB型肝炎ウイルス検診対象者数9,259人に対し受診者888人, このうちHBs抗原陽性者4人(感染者率0.5%), C型肝炎については対象者数9,359人のうち, 受診者888人, うち「現在, C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者はいなかった(感染者率0%)。全国での40歳検診における感染者率はB型0.5%, C型0.2%であることから, 新潟県における各々の陽性率はほぼ同等と考える。ただし, 対象者数に比し受診者の数が非常に低いことから, 「肝炎ウイルス検査の促進」「国民に対する正しい知識の普及と理解」が依然として行き届いていないことがうかがえる。

表2 平成23年度, 年代別肝炎ウイルス検診の感染者率

(1) 40歳検診 (単位:%)		(2) 40歳検診以外の対象者への検診 (単位:%)							
		41-44歳	45-49歳	50-54歳	55-59歳	60-64歳	65-69歳	70歳以上	全体
B型肝炎ウイルス	平成23年度	0.7	0.7	0.8	1	1	1.1	0.8	0.9
C型肝炎ウイルス	平成23年度	0.2	0.4	0.4	0.4	0.5	0.6	1.2	0.6

B型肝炎ウイルス感染者率の推移



C型肝炎ウイルス感染者率の推移

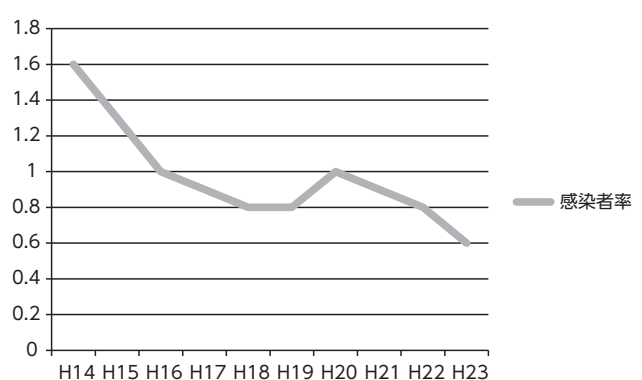


図1 B型肝炎・C型肝炎ウイルス感染者率の推移

Ⅲ 追跡調査の報告 (岡山, 広島)

前述のとおり, 検診者の数およびそこから新たに見いだされた肝炎ウイルス患者数についての報告はあるが, その後の医療機関受診状況や肝炎に対する治療状況についての実態把握はまだまだなされていないのが現状である。

「平成21年度 厚生労働省科学研究費補助金 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」の中で田中らは「広島県における検診」として, 広島県12市町において聞き取り調査を行った結果を報告している¹⁰⁾。この報告によると, 把握されているHBVキャリア709名中440名から回答があり (回答率62.1%), 回答率を考慮した医療機関受診率は48%であった。またHCVキャリアにおいては把握されているHCVキャリア630名中439名から回答があり (回答率69.7%), 回答率を考慮した医療機関受診率は65%であった。医

療機関受診率に関しては, HBVキャリアにおいて「現在受診中」が62%, 「以前受診した」が15%, 「受診していない」が23%であり, HCVキャリアにおいては各々80%, 13%, 7%であった。また「岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査」として, 仁科らは岡山県において平成14年から18年までの検診 (節目・節目外) で肝炎ウイルス感染が判明した2,566人 (B型974人, C型1,592人) のうち, 調査可能であった24市町村において既に追跡調査が行われていた肝炎ウイルス患者を除いた1,352人 (B型549人, C型803人) を対象に追跡調査をおこなっている¹¹⁾。調査を行った1,352人のうち, 716人 (回答率53%) より回答を得て, このうち対象外である20人を除外した696人を分析対象としている。肝炎ウイルス別ではB型が243人, C型が429人, B型とC型の重複が3人, 区別がないのが21人であった。医療機関受診率は回答があった中での解析では85%であったが, 回答がな

表3 平成23年度 新潟県におけるB型肝炎ウイルス検査実施結果

(1) 40歳検診

	対象者 (人)	受診者 (人)	HBs抗原検査において「陽性」と判定された者 (人)	感染者率 (%)
新潟県	9,359	888	4	0.5

(2) 40歳検診以外の対象者への検診

	受診者 (人)	HBs抗原検査において「陽性」と判定された者 (人)	感染者率 (%)
新潟県	9,503	80	0.8

表3 平成23年度 新潟県におけるC型肝炎ウイルス検査実施結果

(1) 40歳検診

	対象者 (人)	受診者 (人)	「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者 (人)	感染者率 (%)
新潟県	9,359	888	0	0

(2) 40歳検診以外の対象者への検診

	受診者 (人)	現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者 (人)	感染者率 (%)
新潟県	9,503	18	0.2

かったものを受診していないと仮定した場合の受診率はB型38.4% (211/549人), C型49.4% (397/803人)であった。受診しなかった理由としては「不必要と思った」「肝機能に異常がない」「高齢」「自覚症状がない」などの回答がみられている。受診時の診断名はB型では肝機能異常なし,あるいは軽度異常程度が82.5%,慢性肝炎11.4%,肝硬変・肝細胞癌0.6%,不明5.5%に対し,C型ではおのおの56.9%,26.2%,5.5%,11.4%であり,C型はB型に比べ,進行した状態で診断される傾向があると論じている。その後の医療機関通院率はB型が53.1% (129/211),C型が73.4% (314/397)であり,また通院しているB型肝炎患者129人のうち12.4%が核酸アナログ製剤の投与を,C型肝炎患者314人のうち23.3%がインターフェロン治療をうけていることがわかった。

IV 新潟県の対策

1) 新潟県における肝疾患診療連携体制

平成22年1月に肝炎対策基本法が施行され,さらに同年6月には肝炎対策推進協議会が設置されたことを受けて,肝炎診療の均質化と医療水準の向上を

目的に,新潟大学医歯学総合病院を肝疾患診療連携拠点病院とし,図2のような体制を整えている。

- ① 検査で発見された肝炎患者(要診療者*)を適切な医療に結び付けることが極めて重要(*要診療者:市町村の肝炎ウイルス検査や保健所等の検査により,「感染している可能性が極めて高い」(C型)又は「HBs抗原検査陽性」(B型)と判定された者等)
- ② かかりつけ医と専門医療機関等の連携が必須上記を掲げ,肝炎ウイルス撲滅のための肝疾患診療ネットワークの構築が進んでいる。

V 現在の肝炎治療およびその効果について

1) B型肝炎

平成26年度B型C型肝炎・肝硬変の治療ガイドライン¹²⁾によると,基本指針として,血中HBVDNA量が持続的に一定以下となればALT値も正常値が持続し,肝病変の進展や発がんが抑制され,さらにHBs抗原が陰性化すればより一層発現率が低下する。従って治療目標は,核酸アナログとインターフェロン(以下IFN)を使用し,HBc抗原陰性化と

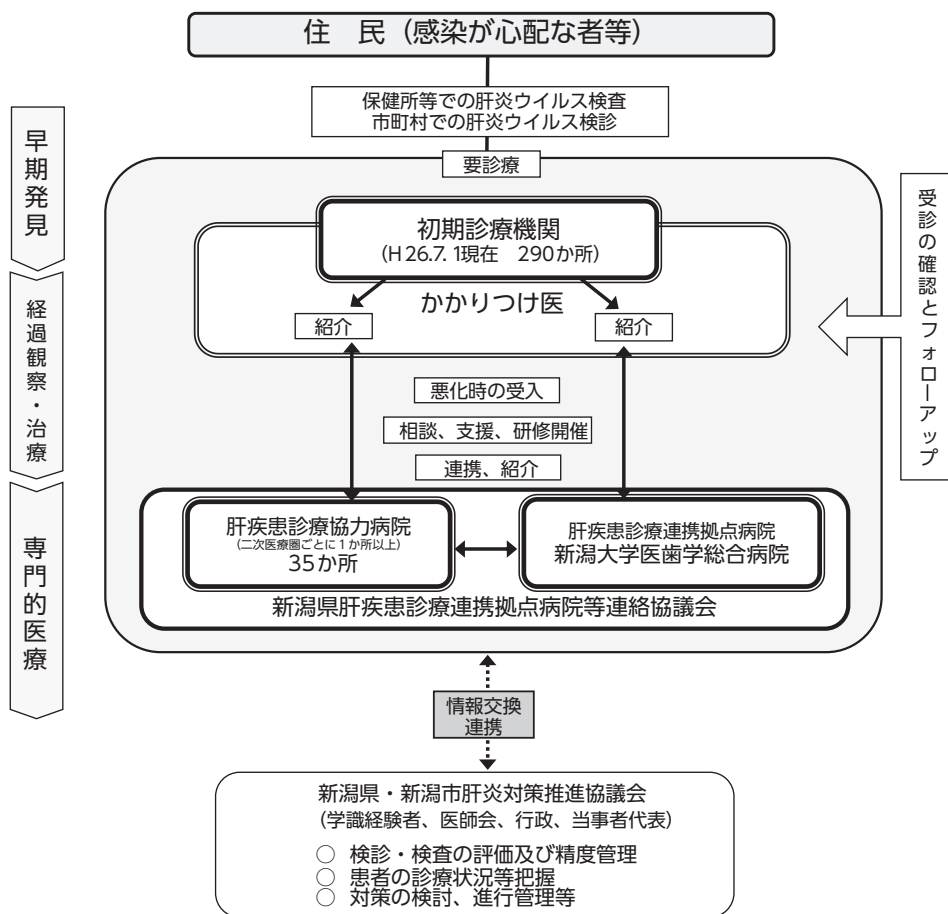


図2 新潟県における肝疾患診療連携体制

HBVDNA量を持続的に低用量に保つことを第一目標とし、最終的にはHBs抗原の陰性化を目指すこととなっている。治療薬剤としてIFNと核酸アナログがある。IFNの抗ウイルス効果は弱い耐性株の出現はなく免疫増強作用がある。核酸アナログ製剤は強い抗ウイルス効果を発揮するが耐性株出現の危険性を有する。

2) C型肝炎

C型肝炎・肝硬変は肝機能異常が長期化したリ、年齢が高齢化するとともに肝細胞がんの発生頻度が上昇する^{13) 14)}ことから、ウイルス排除が可能な症例はできるかぎり早期に治療を開始すべきとされる。ウイルスのサブタイプにより治療効果に違いがあることがわかっており、日本に最も多い1b型で、かつウイルス量の多い症例は難治例と呼ばれる。1990年代IFN単独での著効率は約5%であった。2001年リバビリンが登場し著効率は25%前後、2004年IFNがポリエチレングリコール化(ペグ化)されることにより半減期は長くなり、適度な血中濃度で維持されるPEG-IFNが登場した。これによりIFNの投与も週1回となり、治療中の患者のQOLも飛躍的に向上したとともに、リバビリンの併用により著効率は50%と上昇した。IFNやリバビリンはHCV増殖を全体で抑制する「非特異的」な治療であったが、HCVの増殖機構が詳細に解明されるようになったことから、個々の遺伝子に特異的な薬剤(Direct Antiviral Agent (DAA))が開発されるようになった。2011年、2013年PEG-IFN+リバビリン+プロテアーゼ阻害剤を組み合わせた治療法が保険認可され、これにより著効率は70%前後と改善された。そして2014年秋よりDAA2剤による経口療法が保険認可となった。つまりそれまで副作用が強く、敬遠されていたIFNを併用しない、IFNフリーの治療がたんに登場したわけである。国内第3相試験では、PEG-IFN+リバビリン治療で無効例であった症例にDAA2剤を24週間内服することで80.5%の著効が得られ、またIFNを含む治療法に不適格の未治療患者あるいは不耐用患者に対し、DAA2剤を内服することで87.4%の著効が得られたと報告されている¹⁵⁾。

このようにウイルスに対する治療が確実に進歩し、その成績が明らかに向上していることから、いかに検診により早期に危険群を発見し、早期に治療を開始することで肝細胞がんへの進展を抑制できるかが容易に想像できる。それほど肝炎ウイルス検診は重要なものと考えられる。

VI 肝炎ウイルス検診のエビデンスについて

1) 抗ウイルス治療の効果について

肝炎ウイルス検診は通常のがん検診とは異なり、肝がんそのものの早期発見、早期治療を意図したも

のではない。最終的な目標は肝炎ウイルス関連疾患の罹患率・死亡率の減少にあるべきだが、現状では肝炎ウイルス・キャリアを発見し、肝がん発生を抑制するための抗ウイルス療法導入を目的として行われている。

一方、各種抗ウイルス治療に関する評価研究はわが国および諸外国において多数行われている。Inoueら¹⁶⁾は、C型肝炎患者を対象とした後ろ向き研究の中で、IFN投与群224人から5人の、IFN非投与群699人から101人の発がんを認め、Cox比例ハザードにて危険因子を調整した結果、IFN投与はC型肝炎からの発がんを抑制すると報告している(HR0.31, p=0.015)。Yoshidaら¹⁷⁾も同様の検討を行い、肝硬変を含めた検討でIFN投与は、発がんリスクを有意に減少(DR0.516, p<0.001)と報告している。Kasaharaら¹⁸⁾は、生存をエンドポイントにおいたIFN治療に関して、IFN治療を受けなかったC型肝炎患者の死亡率が高い(SMR:2.7, 95%CI:2.0-3.6)一方、IFN治療を受けた患者の死亡率は、一般集団と比して同等であった(SMR:0.9, 95%CI:0.7-1.1)と報告している。またGramenziら¹⁹⁾は、IFN投与は肝がん発生を抑制するが、生存予後に差を認めなかったと報告している。B型肝炎患者におけるIFN治療の肝がん罹患率効果についても様々な報告がある。1999年に台湾から報告された無作為化比較対照試験²⁰⁾では、IFN治療群の67人中1人(1.5%)に対し、未治療対照群では34人中4人(12%)に肝がんを認め、IFN治療群で有意に少ない(p=0.043)ことが報告されている。2004年に台湾を中心とした研究グループはB型肝炎に対する核酸アナログ製剤の肝不全への進行抑止および肝がん罹患率減少効果について大規模無作為化比較対照試験を報告している²¹⁾。ラミブジン治療群とプラセボ対照群の2群間において、肝機能障害の指標とされるChild-Pughスコアの増加は、ラミブジン治療群3.4%に対し、プラセボ群8.8%であり、ラミブジン治療群が優位に低率であった(HR:0.45, p=0.02)。また肝がん発生率はラミブジン群3.9%に対しプラセボ対照群は7.4%と、ラミブジン群が有意に低率であった(HR:0.49, p=0.047)。2007年に香港から報告された、前向きコホート研究²²⁾でも同様の結果が示されている。わが国ではB型肝炎患者を対象に、インターフェロンとラミブジンの治療効果の比較について後ろ向きコホート研究が報告されている²³⁾。この結果、2群間において肝硬変、肝がんの累積罹患率に差を認めず、またHBe抗原の消失などを指標とした抗ウイルス効果も差がなかったことから、インターフェロンとラミブジンの治療効果はほぼ同等であるとしている。

これらの報告から、C型肝炎やB型肝炎

に対し抗ウイルス治療を介入することで肝がん発生率は減少させることが可能であると予想できる。ただし、これら抗ウイルス療法により生存予後が改善されるかどうかについては、更なる研究調査が必要であると考えられる。

2) C型肝炎ウイルススクリーニングの経済的評価

Nakamura Jらは、新潟県の40-70歳の一般住民(99,000人,有病率0.36%)を対象としてHCV抗体検査,コア抗原検査,PCR検査を1回実施した場合について検討している。この結果,スクリーニングを実施しない場合と比較して,40歳代が80,000円/QALY,70歳代が480,000円/QALYで,いずれも経済的効果が優れていることを示している²⁴⁾。また同様に新潟県の40歳以上のハイリスク住民(ALT高値,手術経験者,出産時輸血経験者:42,538人,有病率0.81%)を対象として,同項目を1回実施した場合,スクリーニングを実施しない場合と比較して,40歳代がマイナス74,900円/QALY,70歳代が230,000円で,経済的効率が優れていることを示している。またHayashida Kらは肝炎ウイルス治療の経済的評価として,男性のC型慢性肝炎患者に対して,IFN治療を実施した場合の純便益は,20歳で18,612ドル,30歳で14,818ドル,40歳で8,440ドル,50歳でマイナス2,134ドルと若年者ほど経済的効率が優れていることを示している²⁵⁾。

3) 諸外国における肝炎ウイルス・キャリア検査

2005年の米国予防医学学会のステートメントでは,高危険群への肝炎ウイルス検診は効果があるとして,積極的に推進すべきとしているが,一般集団については,経済的,社会的,政治的要因も含め,実施には証拠不十分という判断をしている²⁶⁾。無症状者を対象にすぐに検査を行うのではなく,健康教育を通じて,ハイリスク者を明確にし,必要性に応じて検査が提供されるべきとしている。ヨーロッパにおける評価も類似している²⁷⁾。韓国では肝がん検診として,40歳以上でHBs抗原検査陽性,HCV抗体陽性,肝硬変のいずれかに該当する者を高危険群として,6か月ごとに超音波検査とAFP検査を実施している²⁸⁾。

日本のように受診率の低い一般集団を対象として検診を行うよりも,健康教育を通じて高危険群を明確にし,その集団を対象とした肝炎ウイルス検査あるいは肝がん検診を行う方が経済的な面も含め,より有効である可能性も否定できないと考えられる。

おわりに

肝炎ウイルス検診により,将来的に肝細胞癌へとつながるウイルス性肝炎のあぶり出しが進められているが,現状としてはまだまだ課題が多い。

1. 受診者が少ないこと(肝炎ウイルス検査の促進)

2. 検査後陽性となった人へのサポート(医療費助成,正しい知識の普及と理解)

3. 検診後陽性となった人の追跡調査

これらすべてを克服し,そこから得られた情報をもとに解析を進めることで,現在の肝炎ウイルス検診が初めて意味を持つこととなると考えられる。そして,将来的に肝細胞がん罹患数および死亡数の減少へつながるものと期待したい。

参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス:最新がん統計. [引用2015-1-30]<http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>
- 2) Ikai I, Arai S, Okazaki M, et al: Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res.* 37(9): 676-91, 2007.
- 3) Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, et al: Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: A prospective study of 251 patients. *Hepatology* 21(3): 650-5, 1995.
- 4) 山田剛太郎:肝細胞癌の診断. 高危険群の設定. 肝硬変・肝細胞癌. 25-27, 南江堂. 2000.
- 5) Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, et al: Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 149(6): 399-403, 2008.
- 6) Cammà C, Giunta M, Andreone P, et al: Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: An evidence-based approach. *J Hepatol.* 34(4): 593-602, 2001.
- 7) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 295(1): 65-73, 2006.
- 8) 厚生労働省. 平成23年度 地域保健・健康増進事業報告. [引用2015-1-30]
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/pdf/kensa-09.pdf>
- 9) 厚生労働省:平成14-19年度 地域保健・老人保健事業報告. [引用2015-1-30]
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/dl/h0304-1a.pdf>
- 10) 田中純子, 他:平成21年度 厚生労働省科学研究費補助金 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. 11-14, 2010.
- 11) 仁科惣治, 栗原淳子, 日野啓輔, 他:岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査. *肝臓.* 54(1): 84-86, 2013.
- 12) 平成25年度 厚生労働省科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野) 科学的根拠に基づくウイルス性肝炎診療ガイドラインの構築に関する研究:H26年B型C型慢性肝炎・肝硬変の治療ガイドライン. [引用2015-1-30]
<http://www.vhjf.or.jp/04.support/pdfdir/h26guideline.pdf>
- 13) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology.* 29(4): 1124-30, 1999.
- 14) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Osaka Liver Disease Study Group. Hepatology.* 27(5): 1394-402, 1998.

- 15) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 59(6): 2083-91, 2014.
- 16) Inoue A, Tsukuma H, Oshima A, et al: Effectiveness of interferon therapy for reducing the incidence of hepatocellular carcinoma among patients with type C chronic hepatitis. *J Epidemiol*. 10(4): 234-240, 2000.
- 17) 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. *Ann Intern Med*. 131(3): 174-81, 1999.
- 18) Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, et al: Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat*. 11(2): 148-56, 2004.
- 19) Gramenzi A, Andreone P, Fiorino S, et al: Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut*. 48(6): 843-8, 2001.
- 20) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al: Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 29(3): 971-5, 1999.
- 21) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 351(15): 1521-31, 2004.
- 22) Yuen MF, Seto WK, Chow DH, et al: Long-term Lamivudine therapy reduces the risk of long-term complications of chronic hepatitis B infection even in patients without advanced disease. *Antivir Ther*. 12(8): 1295-303, 2007.
- 23) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al: Comparison of interferon and lamivudine treatment in Japanese patients with HBe Ag positive chronic hepatitis B. *J Med Virol*. 79(9): 1286-92, 2007.
- 24) Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, et al: Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J Exp Med*. 215(1): 33-42, 2008.
- 25) Hayashida K, Nagasue I, Fukuda T, et al. The natural history model of hepatitis C virus infection and the economic evaluation of alpha interferon treatment. *J Epidemiol*. 12(1): 22-32, 2002.
- 26) Hill L, Henry B, Schweikert S; Screening for chronic hepatitis C: American College of Preventive Medicine practice policy statement. *Am J Prev Med*. 28(3): 327-30, 2005.
- 27) Nat M.J. Wright , et al. WHO/Europe Health Evidence Network (HEN) synthesis report. What is the evidence for the effectiveness of interventions to reduce hepatitis C infection and the associated morbidity? 2005. [引用2015-1-30]
http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74678/E86159.pdf
- 28) Yoo KY. Cancer control activities in the Republic of Korea. *Jpn J Clin Oncol*. 38(5): 327-33, 2008.