

山梨県の肝がん死亡率低下と医療行政施策の関連の検討

—Joinpoint回帰—

ヨコミチ ヒロシ 横道 洋司*1*2 イワサ ケイイチロウ ウチダ ヒロユキ オノ チエ 岩佐 景一郎*4*5 内田 裕之*6 小野 千恵*7
 ヨネヤマ アキコ タカクラ エリカ ヤマガタ ゼンタロウ 米山 晶子*1 高倉 江利花*1 山縣 然太郎*3

目的 日本の肝がん有病率は、世界の中で大きい。国と県は、1970年代より肝がん対策を行ってきた。全国と同様に、山梨県の肝がんによる死亡率は低下を続けている。これには多くの肝炎、肝がん対策が奏効していると考えられるが一方で、どの施策がその死亡率低下にどれだけ影響しているかは明らかではない。治療の向上や施策の導入の効果を推定した資料は、今後、感染症に起因する疾病に対抗する施策を考える上で必要となる。本研究は、国と山梨県が行ってきた肝炎、肝がん対策の歴史と県内の肝がんによる死亡率の変曲点との関係を、生態学的に検討することを目的とした。

方法 国と県の肝炎、肝がん対策を年次推移にまとめた。次に2000年から2015年までの10万人あたりの山梨県における肝がん死亡率の分岐点をJoinpoint回帰により探索し、統計学的に変曲点を探索した。肝がん死亡率は昭和60年の日本人モデル人口により直接法で調整した。肝炎、肝がん対策の変遷と肝がん死亡率の推移を比較し、死亡率の変曲点の意味づけを試みた。

結果 肝がん死亡率は2000年から2016年にかけて大きく低下し、全年齢では3つの変曲点が検出された。年齢階級別の解析では死亡率に単調な低下傾向はあるものの、変曲点は見いだされなかった。

結論 B型肝炎ウイルス（HBV）ワクチン投与は1982年から段階的に拡大され、現在では乳児の定期接種ワクチンとなっている。このワクチンが肝がん死亡率低下に効果を現すのは2020年代後半以降だろうと考えられた。B型肝炎ウイルスの持続感染に対し、1985年にインターフェロン（IFN）療法が、2000年代に相次いで核酸アナログ製剤の投与が導入された。2005年からの急峻な肝がん死亡率低下にこの治療成績が寄与している可能性が示唆された。C型肝炎ウイルス持続感染に対して1992年にIFN療法が開始されている。2002年に老人保健法による「節目検診」として肝炎ウイルス検査も行われるようになった。2005年からの肝がん死亡率低下にこれらの施策も同様に貢献している可能性がある。2011年からの急峻な低下には、2001年のHCV持続感染に対するIFNとリバビリンの併用療法導入が貢献している可能性がある。山梨県がん登録データから、B型・C型肝炎の治療の発展が肝がん死亡率の低下に貢献している可能性が示された。

キーワード 肝がん、肝炎ウイルス対策、がん登録、B型肝炎ワクチン、日赤献血事業、核酸アナログ製剤

*1 山梨県福祉保健部健康増進課がん登録室非常勤嘱託 *2 山梨大学医学部社会医学講座准教授 *3 同教授
 *4 現日本医療研究開発機構戦略推進部がん研究課長 *5 前山梨県福祉保健部健康増進課長 *6 前同衛生指導監
 *7 同課長補佐

I はじめに

肝がんは世界で6番目に有病率の高いがんであり¹⁾、なかでも中国、日本、東南アジア、アフリカ中南部に多い²⁾。海外と比べて日本の肝がんは発症率と死亡率が大きかったことから³⁾、国と県は1970年代より肝がん対策を行ってきた⁴⁾。日本肝癌研究会追跡調査委員会によれば、日本人肝がんの94.7%は肝細胞がんである⁵⁾。これまで日本人のほとんどの肝細胞がんは、C型肝炎ウイルス(HCV)とB型肝炎ウイルス(HBV)への持続感染に伴い発症しており、個人が肝細胞がんの発症を予防するにはこれらのウイルスに感染しないことが、そして直接肝細胞がんが死亡するリスクを下げるためには感染に対して専門的な治療を受ける必要がある⁶⁾。山梨県の肝がん死亡率は東日本の中で高い水準で推移してきた⁷⁾。全国と同様、近年その死亡率は減少を続けている⁸⁾⁹⁾。しかし、これまで国と山梨県が行ってきた肝炎・肝がん対策がどの程度肝がん死亡率低下へ貢献してきたかについては、明らかではない。

本研究では、山梨県地域がん登録事業のデータを用い、県内の肝がん患者の死亡率を年ごとに計算した。そして肝がん死亡率の減少トレンドが変化する分岐点を統計学的に探索し、これまでの肝炎・肝がん対策事業とそのトレンドが変化する時期との関連について検討することを目的とした。

II 方法

山梨県健康増進課がん登録室では、2007年から地域がん登録事業を行い、県内のがんの発症患者とその死亡の把握に努めている。肝がんを原因とする年齢階級別の死亡数は、厚生労働科学研究費補助金「第3次対がん総合戦略研究事業」および「がん対策推進総合研究事業」の報告書¹⁰⁾⁻¹⁷⁾による。この研究では、肝がんによる死亡数から、山梨県での死亡率を2000年から2016年まで年ごとに算出した。死亡率は、公的

な資料を作成する際と同様、昭和60年日本人モデル人口を使い、直接法により人口10万人あたりの年齢調整死亡率を計算した。

Joinpoint model(以下、Joinpoint回帰)は、死亡率や罹患率といった記述疫学でいう「率」を年順に並べた際に、複数の折れ線によりその率を回帰することで率のトレンドを描く手法である。そして折れ目である率のトレンドが変わる点を統計学的に検出する¹⁸⁾。この方法を実現するためのソフトウェアは、米国National Cancer Instituteから提供されている¹⁹⁾。本研究では、年別の肝がん死亡率をこのJoinpoint回帰により、死亡率減少の分岐点を推定した。本研究の推定では、率の対数変換値を目的変数とし、分岐点間には2時点以上を挟み、死亡率が自己相関しないモデルを用いた。分析対象としている2000～2015年の16年間に0から4つの分岐点を探索した。モデルは、 p 値 <0.05 を有意とし、5000データセットを使った並べ替え検定により決定した。まず全年齢を対象に、年齢調整済みの肝がん死亡率にJoinpoint回帰モデルを適応した。つぎに年齢区分を0～19歳、20～44歳、45～64歳、65歳以上の層に分けた解析を行った。0～19歳、20～44歳の層では肝がん死亡率が0となる年があり、Joinpoint回帰による推定が不能であったため、この論文に掲載していない。

国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」²⁰⁾から、75歳未満を対象として年齢調整を行った、2006年から2016年までの山梨県の肝がん死亡率についても、Joinpoint回帰と分岐点の推定を行った。この年齢調整も直接法による。この直接法の基準は世界人口である。

本研究プロトコルは、山梨大学医学部倫理委員会により承認された(2018年10月10日承認、番号:1893)。すべてのデータの蓄積と分析作業の場は山梨県がん登録室内に限定した。

III 結果

図1に国と山梨県のこれまでの肝炎、肝がん対策の変遷を示した。図2に年齢調整を行った、

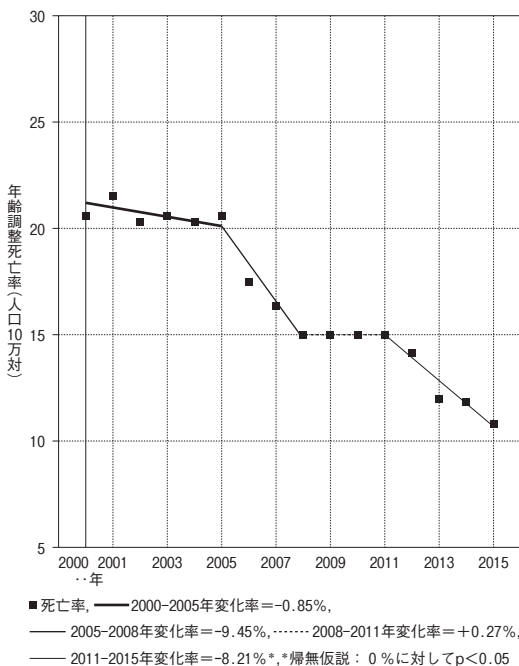
全年齢での肝がん死亡率の推移とJoinpoint回帰の結果を示す。3つの分岐点が検出され、モデ

ルはおおむねよく死亡率にフィットしていた。図2の回帰結果によれば、2000～2004年まで死

図1 国および山梨県の肝炎、肝がん対策の年次推移

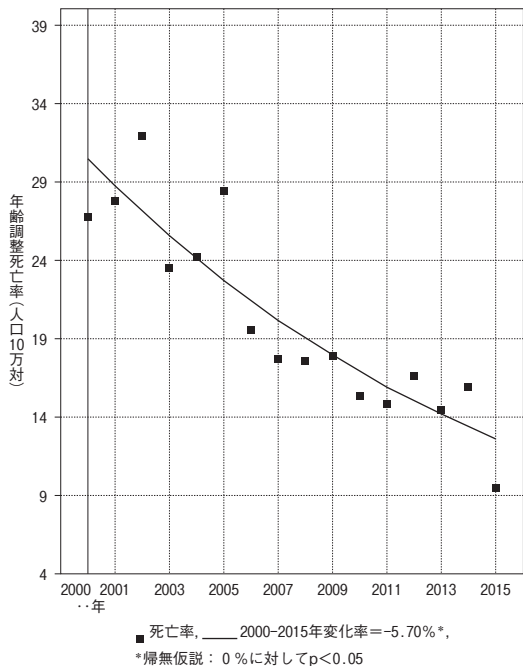
HBV/HCV水平感染予防対策	1972年 献血血でHBV抗原スクリーニング 1974年 売血の完全な廃止 1988年 注射針および注射筒を被接種者ごとに取り換えることの厚生省通達 1989年 献血血でHCV抗体スクリーニング 1999年 献血血でHBV/HCV核酸増幅検査導入
HBV垂直感染予防対策	1985年 全妊婦でHBs抗原検査（公費助成）、陽性時HBe抗体検査 1986年 HBVキャリア妊婦からの出生児へHBIG+ワクチン（公費助成） 1995年 HBVキャリア妊婦からの出生児へHBIG+ワクチン（妊婦と児の検査・治療の保険診療化） 2013年 HBVキャリア妊婦の児にHBIG+HBVワクチンを出生後速やかに接種（国際方式） 2016年 乳児へHBVワクチンを定期接種
HBV/HCV肝炎・肝硬変、肝がん治療	1987年 山梨県全市町村で肝がん検診（腹部エコー検査）開始 1989年 山梨県医師会より肝がん部会発足 1992年 HCV慢性肝炎に対するIFN- α , β の保険適応 山梨県の住民健診でHBV/HCV検査導入 1997年 非活動性HCV性肝炎へのIFN- α , β の保険適応拡大 2000年 HCV性肝炎症例へIFN- α , β 再投与の保険適応 2001年 IFN+リバビリン併用療法、HCV肝炎に遺伝子組換えIFNの保険適応 2002年 老人保健法により肝炎ウイルス検査「節目検診」開始 HCV肝炎治療に対する投薬期間制限の撤廃 2003年 HCV性肝炎にペグINFの保険適応 2006年 HCV性肝硬変へIFN- β が保険適応拡大 2008年 HBV/HCV肝炎に対するIFN治療に公費助成 2010年 HBV肝炎に対する核酸アナログ製剤治療へ公費助成 2011年 ペグIFN+リバビリン併用療法がHCV性肝硬変へ適応拡大 HCV肝炎に対しプロテアーゼ阻害剤の保険適応

図2 山梨県における全年齢の肝がん死亡率の推移



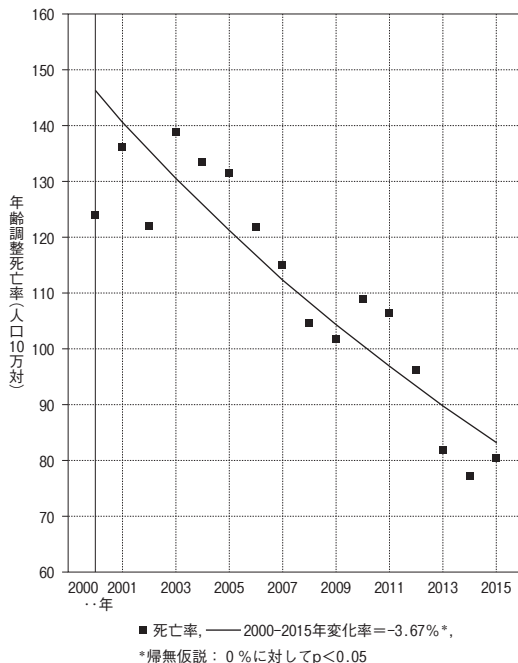
注 昭和60年のモデル人口から直接法による全年齢での年齢調整死亡率。「がん予防対策のためのがん罹患・死亡動向の実態把握の研究報告書」^{10)~17)}より作成。

図3 山梨県における45～64歳の肝がん患者の死亡率推移



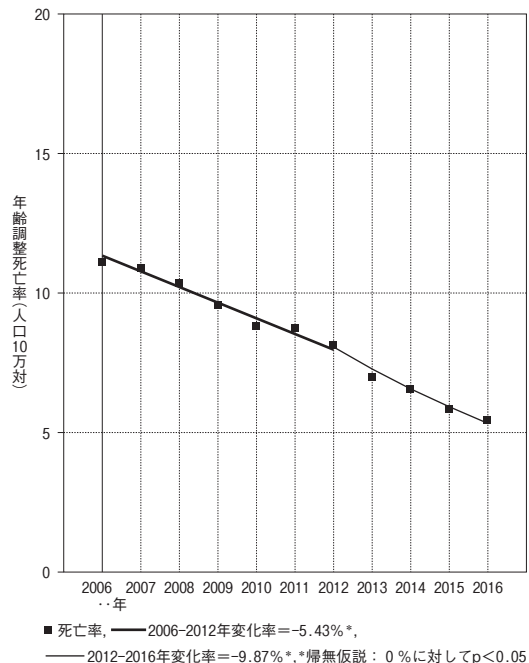
注 昭和60年のモデル人口から直接法による年齢調整死亡率。「がん予防対策のためのがん罹患・死亡動向の実態把握の研究報告書」^{10)~17)}より作成。

図4 山梨県における65歳以上の肝がん患者の死亡率推移



注 昭和60年のモデル人口から直接法による年齢調整死亡率。「がん予防対策のためのがん罹患・死亡動向の実態把握の研究報告書」^[10)~17)]より作成。

図5 山梨県における75歳未満の肝がん死亡率の推移



注 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」^[20)]より作成。

亡率は緩やかに低下し、2005～2007年に大きく低下し、2008～2010年にほぼ横ばいとなり、2011～2015年に再び大きく低下していた。同じデータの45～64歳の患者、65歳以上の患者にJoinpoint回帰を適応した結果をそれぞれ図3、図4に示す。これらの年齢階級別の回帰で分岐点は見いだされず、死亡率は推定された指数関数曲線としてほぼ直線的に低下していた。さらに、国立がん研究センターデータによる国が発表している山梨県の年齢調整済みの75歳未満の肝がん死亡率と回帰の結果を図5に示す。この回帰では2012年に分岐点が1つ推定された。すなわち、2006年から2011年まで死亡率は緩やかに低下し、2012年から2016年にその低下の速度はやや大きくなったものの、緩やかなままであった。全年齢層を対象とした地域がん登録による肝がん死亡率(図2)は、75歳未満の死亡率となる国立がん研究センターデータの死亡率(図5)に比べて2倍程度となっていた。

Ⅳ 考 察

国の人口動態統計データから作成した、全年齢を対象とした肝がん死亡率(図2)は、各年で国の75歳未満を対象とした肝がん死亡率(図5)の2倍程度となった。国のデータには75歳以上の高い肝がん死亡率が反映されていないためと考えている。図2では2000～2015年の間に3つのトレンド分岐点が推定されたのに対し、同じ回帰条件の下で推定された図5では2006～2016年の間に推定された分岐点は1つだけであった。図5の肝がん死亡率を俯瞰的に見るによっても、図2のような急な低下トレンドを発見できない。肝がん死亡者数とそれを割る分母である人口は図2の方が大きく、トレンドが検出されやすかったためと考えられる。

中年世代である45～64歳(図3)と高齢世代である65歳以上(図4)の双方で、肝がん死亡率低下トレンドに統計学的に有意な分岐点は検出されず、それぞれが1本の下降トレンド曲線

となった。図3、図4それぞれで下降トレンド曲線に対する各年の死亡率の点推定結果を目視により比較しても、年による変曲点に共通の傾向を見いだせなかった。この図3、図4で10万人あたりの死亡率は年を追ってトレンドがあるものの、その数字は上下にばらついている。一方、図2、図5では死亡率データは直線的に並び、Joinpoint回帰によりトレンドの変わり目が検出された。年齢階級別の分析（図3、図4）では、死亡率データの母数が小さく死亡率がばらつくためと考えられる。図2～図5には一貫した変曲点が見いだされない。この間肝がん死亡率は単調に、大きく減少していた。

HBVワクチンは、1982年にハイリスク群に対する投与が、1985年に一般の人に対する投与が認可され、1986年に母子感染防止事業により垂直感染防止のため、新生児に対する投与が公費により実施されるようになった。0～4歳までの小児がHBVに感染した場合、年齢が低いほどその顕性感染はキャリア化することが知られている²¹⁾。文献によれば、この母子感染防止事業開始後約10年で全出生児のHBVキャリアの割合は0.22%から0.02%に減少した²²⁾。日本赤十字社が調べた成人初回献血者中のHBs（hepatitis B surface）抗原陽性者の割合は、1996年の0.83%から減少を続け、2007年には0.22%となっている²³⁾。HBVワクチンの感染防止効果は高く、月齢0、1、6カ月と3回接種すると40歳まで、1回目の投与で30～55%の人に、2回目の投与で75%、3回投与すると90%の人が十分な抗体を持つことができる²⁴⁾²⁵⁾。すなわち、出生後できるだけ早期のHBV投与が有効となることから、現在では全出生児に対して、1歳の誕生日を迎えるまでに計3回のHBVワクチン接種が行われている²⁶⁾。乳幼児期にB型肝炎に感染し、HBe（hepatitis B envelope）抗原陽性の無症候性キャリアになると、10～30歳代にHBe抗体陽性非活動性キャリア慢性肝炎、肝硬変の状態を経て、おおむね40～50歳代に肝細胞がんを発症すると考えられる。1986年に出生した児が10～30歳代に到達するのは1996～2016年、40～50歳代に達するのは2026～2036年

と考えられる。垂直感染を予防することにより防ぐことができる家族間・子ども同士の水平感染、その児が発育した後の性的接触による感染を予防できていることを除いて考えれば、1986年に国により始められた母子感染防止事業が日本人の肝がん死亡率低下に貢献し、実際の数字となって現れるのは2030年頃以降なのかもしれない。

B型肝炎に対する抗ウイルス治療は1985年に登場したインターフェロン（IFN）によるもののみであったが、別の作用機序によりHBVのウイルス量を減らすことが期待できる核酸アナログ製剤が2000年代に登場した。ラミブジンが2000年から治療に使用され、その後2004年にアデホビル、2006年にエンテカビルが保険適用となり²⁷⁾、2014年にテノホビルが保険適用に、2017年にテノホビルアラフェナミドフマル酸塩の使用が可能となった。この核酸アナログ製剤によっても患者のB型肝炎をウイルス学的に治癒させることは困難であるが、一方、この製剤はHBVのウイルス量を減らし、肝炎の活動性を減らし、肝臓の線維化進展を抑制すると考えられているため、肝細胞がんへの進展を抑制^{28)～30)}し、肝がん死亡リスクを減少させると考えられる。2008年に発表されたRCTを集めたメタアナリシスも、核酸アナログ製剤はB型慢性肝炎・肝硬変患者の肝細胞がんの発症を78%予防するとしている（統計学的有意差あり）³¹⁾。HBV感染が成立し、HBe抗原陽性無症候性キャリアとなった患者の予後には、慢性肝炎から肝硬変を経て肝細胞がんを発症すること、慢性肝炎から直接肝細胞がんを発症すること、慢性肝炎とならずHBe抗体陽性非活動性キャリアから直接肝細胞がんを発症することが混在する。しかしHBVのDNA量と肝硬変³²⁾・肝細胞がん発症リスク³³⁾は相関することが示されており、核酸アナログ療法とIFN療法という抗ウイルス治療によるHBV持続感染者の肝細胞がん発症予防効果は大きい。2005年から始まる肝がん死亡減少トレンドの加速（図2）は、この核酸アナログ製剤による治療が可能となったことが理由のひとつかもしれない。

2006～2007年に行われた全国調査によれば、肝細胞がんの中でHBs抗原陽性症例は15.0%、HCV抗体陽性症例は64.7%を占めている⁵⁾。HBV、HCV由来の肝細胞がん発症が認識されるようになって以来、日本人肝がんの多くはHCVへの持続感染が原因となっている。日本赤十字社の献血事業による初回献血者のデータによれば、日本ではHBs抗原陽性者が中年から高齢者まで幅広く存在するのに対し、HCV抗体陽性率は年齢とともに指数関数的に上昇する³⁴⁾。HCV抗体陽性率は西日本で高いが³⁴⁾、後述するように山梨県は過去に日本住血吸虫症と戦っていたことから³⁵⁾³⁶⁾、中部／東海地域の中で高いHCV抗体陽性率・肝がん有病率を持つ³⁶⁾。

2011年にC型肝炎治療用内服薬である直接作用型抗ウイルス薬（Direct-acting antiviral；DAA）が登場し、ペグIFN・リバビリンと併用された。2015年にこのDAAはIFNを使わず単独でHCV肝炎の治療に使われる（IFNフリー療法）ようになり、その肝細胞がん発症抑制効果が確認されつつあるが、エビデンスは十分に蓄積していない。また本研究の観察期間である2015年までにその効果が肝がんによる死亡率に大きく反映されていないであろうことから、本研究では、IFN、ペグIFN、リバビリンによる治療の発展とそれに関連する施策と肝がん死亡率の関連について考察を試みる。

メタアナリシスによれば、IFN療法は、C型慢性肝炎・肝硬変からの肝細胞がん発症リスクを低下させる³⁷⁾。1980年代、C型肝炎は、グリチルリチン製剤・ウルソデキシコール酸の投与、^{しゃけつ}瀉血療法といった肝庇護療法による治療は存在したが、治癒は望めなかった。1992年に住民健診で肝炎ウイルス検査が導入され、抗ウイルス療法であるIFNの投与が慢性肝炎に対して可能となり、患者にC型肝炎治癒の可能性が開けた³⁸⁾。このIFN治療は1997年に非活動性HCV肝炎に適応が拡大され、2001年にリバビリンとの併用療法が認可され、予後はさらに改善した³⁹⁾。2002年に国による老人保健法の下、「節目検診」として40歳から70歳まで5歳おきに検診時に肝炎ウイルス検査が行われるようになり⁴⁰⁾、

これまで見つかっていなかった肝炎患者を見つめられるようになった。2003年にはペグIFNが認可され、2006年にIFNはHCV性肝硬変に適応が拡大され、2008年にはIFN治療に公費助成が行われるようになった。

C型慢性肝炎は治療を行わなければ10～30年程度で肝硬変、肝細胞がんに移行するとされている。1992年にIFNによる治療が開始され、その後肝硬変、肝細胞がんに移行する患者が減少したとすれば、本研究で観察された2005年からの肝がん死亡率の減少の一部はそれにより説明されるかもしれない。また同様に、2001年のIFNとリバビリン併用療法開始がC型慢性肝炎患者の肝細胞がんへの移行を防いでいたとすれば、2011年から観察された山梨県の肝がん死亡率の減少にそれが貢献していた可能性がある。

2012年に行われた肝炎検査受検状況実態把握事業「標本調査による国民調査」によれば、山梨県民がHBV／HCVスクリーニング検査を「受けたことがある」割合は、全都道府県の中で決して大きくはないが、一方、HBV／HCVそれぞれの検査の調整済み「認識受診率」は男女とも20%以上と、全国の中で最も高い県に含まれる⁴¹⁾。山梨県甲府盆地ではかつて日本住血吸虫症が流行したことから、肝硬変による死亡率³⁵⁾や肝がん死亡率⁴²⁾が高いことが指摘されており、住民は山梨県民に肝炎ウイルス罹患リスクが高いことを知る機会が多いことがこの大きな理由と考えられる。山梨県民の高い肝炎ウイルス認知度を、肝炎・肝硬変・肝がんの早期治療と肝炎罹患・肝細胞がん罹患・肝がん死亡の減少につなげる施策が望まれる。2012～2016年に住民へのHCV検診で発見されたHCVキャリアのその後の医療機関受診率、専門医への受診率、IFN療法施行率は低い⁴³⁾。検診で発見された胆嚢がんのstageは他の機会により発見された胆嚢がんより低いことが報告されていることから⁴⁴⁾、検診で発見された時点では肝がんのstageは低いはずである。検診で肝がんが疑われた住民をできるだけ早く精密検査に誘導する対策が必要だろう。

V 結 語

本研究では、国の人口動態統計データから、肝がん死亡率と、HBV/HCV肝炎感染対策、それらの治療の発展との関連を考察した。肝炎患者の予後は、肝炎のタイプや肝炎ウイルスの遺伝子型、年齢や世代により千差万別である。集団の平均値を扱う疫学的立場から、これを生態学的に検討した。施策や治療の保険認可が肝がん死亡率に貢献するまでにはタイムラグがあり、それは推定できない。しかし本研究では、慢性肝炎に対する治療の進歩が肝がん死亡率に貢献している様子が観察された。

この研究に関して、著者全員に利益相反はない。

文 献

- 1) Stewart B, Wild CP. World cancer report 2014. Health. 2017.
- 2) Venook AP, Papandreou C, Furuse J, et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma : a global and regional perspective. *Oncologist* 2010 ; 15(Suppl 4) : 5-13.
- 3) Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol* 2009 ; 44(19) : 102-7.
- 4) 江口有一郎, 前山恵士郎, 尾崎岩太, 他. II. 肝炎診療体制－肝炎対策基本法をうけて. *日本内科学会雑誌* 2014 ; 103(1) : 11-8.
- 5) 日本肝癌研究会追跡調査委員会. 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2006～2007). *肝臓* 2016 ; 57(1) : 45-73.
- 6) Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma : a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 7(8) : 448.
- 7) Tanaka Y, Hanada K, Orito E, et al. Molecular evolutionary analyses implicate injection treatment for schistosomiasis in the initial hepatitis C epidemics in Japan. *J Hepatol* 2005 ; 42(1) : 47-53.
- 8) Matsuda T, Saika K. Trends in liver cancer mortality rates in Japan, USA, UK, France and Korea based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol* 2012 ; 42(4) : 360-1.
- 9) Saika K, Matsuda T. Time trends in liver cancer mortality (1980-2008) in Japan, the USA and Europe. *Jpn J Clin Oncol* 2012 ; 42(1) : 84.
- 10) 祖父江友孝. がん罹患・死亡動向の実態把握の研究. 都道府県別がん死亡 (2000年～2002年). 2007.
- 11) 祖父江友孝. がん罹患・死亡動向の実態把握の研究. 都道府県別がん死亡 (2003年～2004年). 2007.
- 12) 祖父江友孝. がん罹患・死亡動向の実態把握の研究. 都道府県別がん死亡 (2005年～2007年). 2010.
- 13) 祖父江友孝. がん罹患・死亡動向の実態把握の研究. 都道府県別がん死亡 (2008年～2009年). 2012.
- 14) 祖父江友孝. がんの実態把握とがん情報の発信に関する研究. 都道府県別がん死亡 (2010年～2011年). 2013.
- 15) 松田智大. 都道府県がん登録データの全国集計と既存がん統計の資料の活用によるがん及びがん診療動向把握の研究. 都道府県別がん死亡 (2012年～2013年). 2015.
- 16) 松田智大. 都道府県がん登録データの全国集計と既存がん統計の資料の活用によるがん及びがん診療動向把握の研究. 都道府県別がん死亡 (2014年). 2016.
- 17) 西本寛. 全国がん登録, 院内がん登録および既存がん統計情報の活用によるがん及び診療動向把握に関する包括的研究. 都道府県別がん死亡 (2015年). 2017.
- 18) Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 2000 ; 19(3) : 335-51 (correction : 2001 ; 20 : 655).
- 19) Division of Cancer Control and Population Sciences of National Cancer Instituteホームページ. Joinpoint trend analysis software. version 4.6.0.0. 2018. (<https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>) 2019.4.22.
- 20) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」ホームページ. 人口動態統計による都道府県別がん死亡データ. 人口動態統計 (厚生労働省大臣官房統計情報部). 2017. (https://ganjo.hojp/reg_stat/statistics/dl/index.html) 2019.4.22.
- 21) World Health Organizationホームページ. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services 2001. (<http://www.wpro.who.int/hepatitis/whovb0131.pdf>) 2019.4.22.
- 22) 和田宏来, 工藤豊一郎, 須磨崎亮. B型肝炎ウイ

- ルス感染症. 今知るべき小児感染症領域の新しい知見 2011-ワクチン導入によって変化が期待できる疾患. 小児科診療 2011; 74(9) : 1413-7.
- 23) Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, et al. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. Transfus Med 2009; 19(4) : 172-9.
- 24) André FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. Am J Med 1989; 87(3) : S14-S20.
- 25) Zajac B, West D, McAleer W, et al. Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. J Infect 1986; 13 : 39-45.
- 26) 厚生労働省ホームページ. B型肝炎母子感染予防方法の変更について. 2014. (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/dl/yoboul40317-1.pdf>) 2019.4.22.
- 27) 池田健次. 1. エビデンスに基づいた治療方針の選択. 日本内科学会雑誌 2008; 97(1) : 36-42.
- 28) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004; 351(15) : 1521-31.
- 29) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: a multicenter retrospective study of 2795 patients. Hepatol Res 2005; 32(3) : 173-84.
- 30) Hosaka T, Suzuki F, Masahiro K, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology 2013; 58(1) : 98-107.
- 31) Sung J, Tsoi K, Wong V, et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28(9) : 1067-77.
- 32) Iloeje UH. Risk Evaluation of viral load elevation and associated liver disease/cancer in HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology 2006; 130 : 678-86.
- 33) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006; 295(1) : 65-73.
- 34) 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 2004; 47(1) : 32-40.
- 35) 稲葉裕, 高橋月容, 丸地信弘, 山梨県の肝がん・肝硬変死亡に関する人口動態統計の解析-日本住血吸虫症との関連を含めて. 日本公衆衛生雑誌 1977; 24(12) : 811-5.
- 36) 大島明. 日本での慢性肝疾患, 特に肝臓の疫学的特徴. 女性 2003; 40(30) : 39.
- 37) Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: Reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. Int J Cancer 2010; 127(4) : 989-96.
- 38) 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 1999; 131(3) : 174-81.
- 39) Namiki I, Nishiguchi S, Hino K, et al. Management of hepatitis C: report of the consensus meeting at the 45th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). Hepatol Res 2010; 40(4) : 347-68.
- 40) 針里栄, 柴山均, 清家正隆, 他. 老人保健法による肝炎ウイルス検診の現況と問題点. 日本消化器集団検診学会雑誌 2005; 43(1) : 42-6.
- 41) 海嶋照, 藤井紀子, 松岡俊彦, 他. 肝炎ウイルス検査受検状況と検査後の医療機関受診率の検討-都道府県別にみた認識受検率と非認識受検率-. 肝臓 2016; 57(12) : 634-48.
- 42) 渡辺由美, 三浦宜彦, 藤田利治, 他. 肝がん死亡の地理的分布と年次推移. 厚生」の指標 2002; 49(6) : 1-7.
- 43) 坂本穰, 榎本信幸. 肝疾患の地域連携医療-肝疾患診療連携拠点病院, 公費助成制度, 治療計画の運用-山梨県における肝炎対策. 肝胆膵 2010; 61(5) : 763-71.
- 44) 稲本善人, 河村奨. 集検発見胆嚢癌の実態と特徴-全国主要10施設アンケート調査による. 消化器集団検診 1994; 32(2) : 30-8.