

図 1

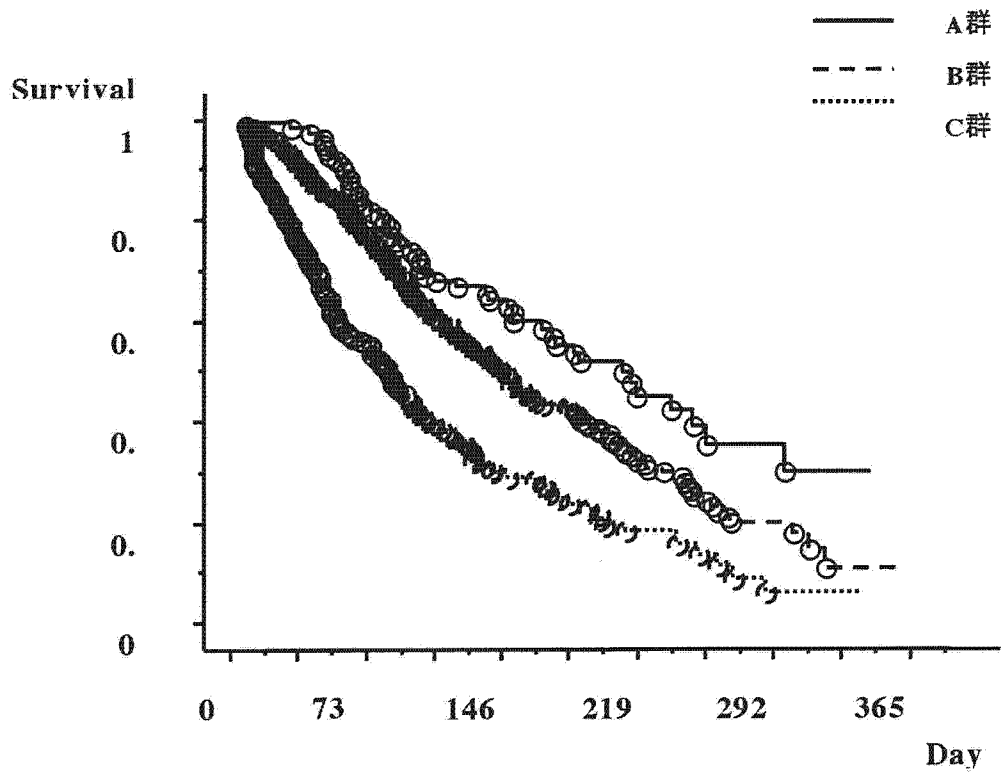


図 1.

Kaplan-Meier 法による 574 例の累積生存率。A 群の累積生存率は B 群 ($p=0.0157$) および C 群 ($p<0.0001$) と比較して、B 群の累積生存率は C 群 ($p<0.0001$) と比較して有意に良好であった。

厚生労働省 厚生労働科学特別研究事業
肝炎ウイルス検診の現状把握と評価及び今後のあり方に関する研究
平成18年度 班長研究協力者 研究報告

肝発がんリスク集団に対象を絞り込んだフォローアップとその有効性の検討

大垣市民病院消化器科 熊田 卓
共同研究者 豊田秀徳

要旨：

目的：われわれは肝細胞癌（HCC）と診断された患者のフォローアップの形態を調査して、HCCの早期発見および生存率に与える影響を解析した。

方法：1968・2004年の間に大垣市民病院でHCCと診断された1641例を対象とした。これらの患者を、1968・1980年（n=151）、1981・1990年（n=409）、1991・2000年（n=754）、2001・2004年（n=324）の4期に分類した。さらにフォローアップの形態により、我々の病院でフォローアップし診断した群（グループA、n=565）、プライマリケア医によりフォローアップされておりHCCの疑いで紹介された群（グループB、n=485）、フォローアップを受けていなかったいわゆる「飛び込み」群（グループC、n=591）の3群に分けて生存率、stage分類などについて検討した。

結果：グループAとBの患者の占める割合が年代と共に著明に増加した。早期のHCCが占める割合はグループAとBでグループCより有意に多く、年代と共に増加した。患者の生存期間はグループAで最も長く、次いでグループB、グループCで、年代と共に増加した。

結論：グループAもしくはグループBに属する患者は年代と共に増加し、早期発見および生存率の向上につながっている。

A：目的

肝臓癌の死亡数は我が国においては悪性新生物の中で第3位を占め、平成15年度には34,089人に達している。この中でも大多数を占めているのが肝細胞癌（以下HCC）である。肝細胞癌の場合その90%以上がウイルス性肝炎を基礎に発症しており、いわゆる「高危険群」設定による対象集団の絞り込みが可能である。HCCの予後は治療法の進歩、肝疾患の管理そして早期発見の増加により、ここ20～30年の間では明らかに改善してきている。

日本で行われたいくつかのコホート研究ではウイルス性肝炎または肝硬変患者を画像診断や腫瘍マーカーなどにより定期的にフォローアップしていくことが、早期発見の率と治癒的な治療を受ける機会を増加させ、予後延長につながることを示している。特にC型肝炎ウイルス（HCV）患者は全国に約200万人存在するとされ最近の日本ではHCCの約80%がHCVに起因しているとされる。

今回のわれわれの研究の目的は、各種フォローアップの形態により発見されたHCCがどのような特徴および生存期間を有するかを検討することである。我々は1968年から2004年までの間に日本の一つの施設で経験した1641人のHCC患者をデータに基づいて解析した。

B：対象と方法

1、対象患者

大垣市民病院で1968年から2004年の36年間に1850人の初発HCCが診断された。診断は、主に切除標本もしくは超音波ガイド下の針生検に基づき組織学的に確診された。しかし進行症例で腫瘍生検により腫瘍細胞の散布する危険性が高いと考えられる症例では肝生検は行わず、診断は選択的肝動脈造影、CTもしくはMRIなどの各種画像診断と腫瘍マーカーの組み合わせによって行った。組織学的に診断されたHCCは1990年までは691例中479例（69.3%）、1991年以降は1159例中524例（45.2%）であった。HCC診断までのフォローアップの形態の情報は1641例に得られこれらの患者を今回の対象とした。1227例が男性、414例が女性、平均年齢は64.3±9.6歳（29から93歳）であった。

検討項目は診断前の患者のフォローアップの形態、基礎の肝疾患の成因、HCCの進行度(stage分類)、HCC診断時の肝機能であった。Child-Pugh分類は残存機能の指標として使用した。腫瘍の進行度は日本肝癌研究会の基準により決定した。脈管侵襲の有無は、病理学的検索ができなかった症例はCTもしくはMRIによって診断した。肝機能および腫瘍進行度を含めた統合ステージングとしてCancer of the Liver Italian Program (CLIP) とJapan Integrated Staging (JIS)を用いて

評価した。

患者は、HCCの診断時期により4期に分類した。すなわち1968・1980年(n=151)、1981・1990年(n=409)、1991・2000年(n=754)と2001・2004年(n=324)の4期である。定型的なフォローアップのプログラムはわれわれの施設では1968年から1980年までの間は存在しなかった。1981年から1990年の10年間ではわれわれはHCC早期発見のための定期観察のプログラムを作成したが、B型肝炎ウイルス(HBV)を除いた大部分の症例は原因不明(いわゆる非A非B)であったために「高危険群」の設定は困難であった。HCVが同定された1991年から2000年までの10年間および2001年以降はHBVおよびHCVが高危険群として同定され定期的な検査が行われた。

これらの症例をフォローアップの形態により3つのグループに分類した。我々の病院でフォローアップし診断した群(グループA、n=565)、プライマリケア医によりフォローアップされておりHCCの疑いで紹介された群(グループB、n=485)、フォローアップを受けていなかったいわゆる「飛び込み」群(グループC、n=591)の3群である。HCCの特徴および生存率をそれぞれ診断時期およびフォローアップの違いで比較検討した。

II、フォローアップ形態の実際

われわれの病院(グループA)で1968年から1980年の間にフォローアップされた患者は腹痛、肝腫大、脾腫、腹水などの症状があれば肝シンチグラフィ、超音波検査(US)、CTを6ヶ月に1度くらいの頻度で施行した。この時点では系統的なフォローアップのプログラムは存在しなかった。1981年から1990年の間は慢性肝炎、肝硬変患者はすべて3・6ヵ月ごとのUSまたはCTを行った。最近の2つの期間(1991年から2000年と2001年から2004年)にはUSによる見逃しを防ぐために6ヶ月に1度のダイナミックCTもしくはMRIを付け加えた。さらに α fetoprotein(AFP)、AFPレクチン分画(AFP-L3)およびdes-gamma-carboxy prothrombin(DCP)の腫瘍マーカーの定期的な検査も追加し、もし上昇が認められればCTもしくはMRIを追加し確認した。この群に属する患者数は、1981・1990年の期間は約250例であって、1991・2000年の期間に、400例まで増加した。この数は、2001・2004年の期間は約400例で増加しなかった。

プライマリケア医(グループB)からわれわれに紹介された患者のフォローアップの形態は受診している医療機関の方式に依存した。紹介されるきっかけは腫瘍マーカーの上昇、その施設での画像診断による肝腫瘍性病変の検出によるものであった。

III、治療選択

治療法の選択は以下の基準によって行った。第一選択として肝切除の適応を検討し、条件からはずれる例もしくは肝切除を希望しない症例は次に局所治療（経皮的エタノール注入療法[PEIT]、経皮的マイクロ波熱凝固療法[PMCT]、経皮的ラジオ波焼灼療法[RFA]）の適応を検討した。両療法の適応もなく肝外転移を認めず門脈腫瘍塞栓が第一次分枝以下であった場合は肝動脈塞栓術（TACE）を選択した。主要門脈もしくは肝静脈の腫瘍栓や肝外転移を認める場合には肝動注化学療法または全身的な化学療法を行った。同時に基礎の肝機能の状態も評価し原則として Child A または B の症例に治療を施行し、Child C の症例は治療の対象としなかった。

IV、統計分析

連続変数は平均±標準偏差で表した。統計処理は平均値の差は student t 検定、カテゴリ変数は χ^2 乗検定を用いた。

生存期間の算定は HCC 診断日から行い、肝疾患以外で死亡した症例は打ち切りとした。生存率の算定は Kaplan-Meier method を用い、差の検定は the log-rank test により行った。多変量解析には Cox 比例ハザードモデルを用いた。多変量解析に用いた因子は年齢、性、フォローアップの形態（グループ A、グループ B、グループ C）、Child-Pugh 分類（A、B、C）、stage 分類（I、II、III、IV）と初回

治療（肝切除、局所療法、TACE、その他の治療、無治療）であった。データ分析は、JMP 統計ソフトウェアパッケージ（version 4.0）を用いた。P<0.05 を統計学的に有意として扱った。

C：結果

I、患者背景

患者背景を表 1 に示す。Non-HBV は HCV 発見以前の症例である。選択された治療は肝切除 290 例（17.7%）、局所治療は 258 例（15.7%）と TACE は 519 例（31.6%）であった。

II、フォローアップ形態の変遷

フォローアップの形態の変化を表 2 に示した。グループ A と B の占める割合が最近増加し、グループ C の占める割合は 2001-2004 年の期間でも 20%を超えるものの減少した。

III、stage 分類、Child-Pugh 分類、CLIP 分類、JIS 分類とフォローアップの形態と診断時期

Stage 分類、Child-Pugh 分類とフォローアップの形態との関係を表 3 に示す。Stage I と II は有意にグループ A で多く、次いでグループ B、C であった（P<0.0001）。Child-Pugh A と B の患者はグループ C に比してグループ A と B で有意に多かった（P<0.0001）が、グループ A とグループ

Bで有意差はなかった。

Stage分類、Child-Pugh分類の変化を年代別に見ると、Stage IとIIおよびChild-Pugh Aが最近になって増加していた(表4)。さらにCLIP scoreとJIS scoreの有意な改善がフォローアップの形態(CLIP score: グループA対グループBとグループB対グループC [P<0.0001]、JIS score: グループA対グループBとグループB対グループC [P<0.0001]、表5)、診断時期(CLIP score: 1968-1980年対1981-1990年と1981-1990年対1991-2000年と1991-2000年対2001-2004年 [すべてP<0.0001]、JIS score: 1968-1980年対1981-1990年と1981-1990年対1991-2000年と1991-2000年対2001-2004年 [すべてP<0.0001]、表6)で認められた。

グループAとBの中では20%以上で肝切除が施行された(表7)。特にグループAでは半数以上で治癒の可能性が期待できる治療(肝切除と局所治療で52.0%)を受けていた。対照的にグループCでは14.1%しか治癒の可能性のある治療を受けておらず、約40%が無治療であった。治癒の期待できる治療(肝切除もしくは局所治療)を受けている比率はグループAで最も高く次いでグループBとCの順序であった(グループA対グループB、グループB対グループC [すべてP<0.0001]、表7)。

Stage分類、CLIP score、JIS scoreを

診断時期で層別化してフォローアップの形態別に比較した(表8)。最近になるにつれてStage IとIIの占める頻度が各グループで増加していた。特に2001-2004年ではグループAでStage Iの占める割合が40%を越え、グループAとBでStage IとIIの占める割合が50%を越えていた。しかしグループCでは同時期にもかかわらずStageIVが40%を超えていた。

IV、生存率

診断時期、フォローアップの形態による生存率の比較を図1と図2に示した。生存率は2001-2004年で最も高く、次いで1991-2000年、1981-1990年、1968-1980年の順であった(2001-2004年対1991-2000年、P=0.0004; 1991-2000年対1981-1990年と1981-1990年対1968-1980年、P<0.0001)。フォローアップの形態においてもグループAの生存率が最も良く次いでグループB、グループC(いずれもP<0.0001)であった。グループAとBを結合して検討するグループCとの差は1991-2000年と2001-2004年の期間で顕著であった。グループAとBを合わせた3年および5年の生存率は51.4%、35.9%であったのに対し、グループCでは27.1%と18.6%と低率であった。

多変量解析(表9)によると、生存に関与する有意な因子はStage分類、Child-Pugh分類、治療であった。フォローアップの形態はStage分類や

Child-Pugh 分類と密接に関係しているためリスク比に対するインパクトは少なかったが、グループ A はグループ B に対して独立した予後改善因子であり ($p=0.0087$)、グループ B も生存率が改善する傾向を認めた ($p=0.0938$)。

D: 考察

HCC 患者の予後を改善するため各種の努力がなされている。肝切除術、肝移植術 (生体部分もしくは脳死後)、局所治療および TACE などの進歩により予後は改善した。もう一つの重要な目標は、HCC の早期発見である。各種診断装置や感度の良い腫瘍マーカーの出現で長足の進歩を遂げているが、スクリーニングを受けず症状が出た初めて病院を訪れ入院する患者の存在が大きな問題となっている。初期の段階の HCC は通常症状もなく定期的なフォローアップ無しでは早期発見は困難である。中には経過観察されずに偶然に初期の段階の HCC が発見されることもあるが、症状の出現した患者の多くは進行癌である。

今回の研究の結果で高危険群を定期的にフォローアップし初期段階で HCC を発見し治療すれば、明らかに生命予後が伸びることが示された。肝硬変または慢性肝炎患者に HCC の危険性が増加していることを認識させることがフォローアップのプログラムに参加させる上で大変重要となる。加えて HCV 感染の同定が高危険群のスクリーニングの確立につなが

り、フォローアップを受ける患者の増加に貢献すると考えられる。

われわれは以前過去 25 年間の HCC を検討して予後が改善したと報告した。その論文でわれわれは HCC の初期段階の発見の増加が予後改善に貢献したことを示した。今回の研究でもわれわれは高危険群でのフォローアップの重要性を示しフォローアップ例での予後改善効果を示した。フォローアップを受けて早期に HCC が発見される割合が増加すれば有効な治療が受けられ予後改善につながり、さらに定期のフォローアップを受ける患者群の増加にもつながると考えられる。Lead-time バイアスの影響もフォローアップ下に早期で発見された症例では長期生存に関係する因子として当然考慮する必要がある。しかしながら多変量解析のデータからはフォローアップの形態が Lead-time バイアスに関係する stage 分類とは独立した有意因子であることを示された。このことは Lead-time バイアスに加えてフォローアップの形態の変化が予後改善に寄与していると考えられる。この様に初回診断前のフォローアップの形態が予後に影響する重要な因子の一つである。

患者背景および生存率をフォローアップの形態 (グループ A、B、C) によって層別化して年代別に検討すると、グループ A (我々の病院でフォローアップし診断した群) においても明らかに早期発見が増加していた。結果としてグループ A

においても有意に生存率が改善していた（2001・2004年が最長、次いで1991・2000年、1981・1990年、1968・1980年、全て $P < 0.0001$ ）。新しい診断器具、方法、腫瘍マーカーが出現すればわれわれの施設ではできる限り速やかに取り入れフォローアップに導入してきた。これがグループAでの予後改善に関係していると考えられる。さらに日本で約80%のHCCの成因であるのHCVの治療法の進歩、すなわちインターフェロン単独もしくはリバビリン併用療法の施行が残存肝機能の改善に貢献しており、これがグループAでの近年の生命予後の改善と密接に関係していると思われる。実際に、2001・2004に診断されたグループAの136例中の93例（68.4%）がChild-Pugh分類Aに属していた。

グループC（「飛び込み」群）でのHCCの初期の段階の発見の比率にはあまり改善が得られていない。特に1991・2000年と2001・2004年の期間のグループCでのStageの改善は、1991・2000年と1981・1990年の期間に増加したにもかかわらず、認められなかった。これは1990年以後HCVが同定され、多くの患者が病院を訪れ検査や治療を受けたために、このときの検査で偶然にHCCが発見される頻度が増えた影響と思われる。

グループB（プライマリケア医で発見）の生存率はグループAとCの間であった。プライマリケア医は通常個人経営であり、診断機器を容易に更新することは

できない。また彼らはクリニックで専門のsonographerや放射線科医を有してはいない。これらの専門家、特に技術あるsonographerの存在が病院（肝臓センター）における早期の肝腫瘍発見の大きな利点となっている。またプライマリケア医は必ずしも肝臓の専門医とは限らず、慢性肝炎もしくは肝硬変でのHCC発見のための定期的な経過観察の必要性を認知していないこともある。従ってグループBのフォローアップの形態は様々である。これらの要素が肝臓センターに比較してプライマリケア医での初期段階でのHCC発見の頻度を低下させていると考えられる。しかしながら、最近ではグループBでもHCCの早期発見が増加し、進行したHCCの頻度が著明に減少している。これはプライマリケア医の間でも慢性肝疾患における定期的フォローアップの必要性の認識が浸透してきたためと思われる。さらに定期的経過観察の重要性を知ってもらう教育が慢性肝疾患患者のみならずプライマリケア医に対しても必要と考えられる。

今回のわれわれのデータはフォローアップ観察の利点を日本におけるHCC患者での予後改善の面から示しているが、世界の他の地域においても注意深く確認されるべきである。日本ではほとんどのHCC患者が慢性ウイルス性肝炎を基礎として発生しており、高危険群の選択はそれほど困難でない。フォローアップの有効性は特に日本とはHCCの成因が異

なる他の地域でさらに確認する必要がある。

E：結論および提言

今回のわれわれの研究はフォローアップの形態と年代別による変化が、HCCの早期発見をもたらし、予後を改善していることを示した。しかし、かなりの部分の患者が未だ定期的な経過観察を受けておらず、発見時には進行しており予後不良であった。早期のHCCは通常無症状で、フォローアップ体制無くして早期の発見は困難である。HCCを早期に発見して、予後を改善するゴールを目指し、すべての高危険群の患者を含めた定期的フォロ

ーアップ体制の確立に向けてさらなる努力が必要と思われる。

このためには

- 1) 高危険群の拾い上げのための住民検診 (HBV および HCV キャリアの検出)
 - 2) 患者 (住民) およびプライマリケア医の教育
 - 3) 肝臓専門病院 (肝臓専門医) でのフォローアップ体制の確立
 - 4) 技術を持った sonographer の育成 (HCC の早期発見)
 - 5) HCC の治療法の確立 (肝臓および癌治療専門医による)
- が当面の急務と考える。

Table 1, Characteristics of the study patients (n=1641) at the time of initial HCC diagnosis

Age (years, mean \pm SD) (range)	64.3 \pm 9.6 (29-93)
Sex ratio (female/male)	414 (25.2)/1227 (74.8)
Etiology of underlying liver disease (HBV/HCV/none-HBV, HCV/ non-HBV, non-HCV/non-HBV)	322 (20.6)/875 (56.1)/21 (1.3)/114 (7.3)/229 (14.7)
Follow-up status (Groups A/B/C)	565 (34.4)/485 (29.6)/591 (36.0)
Child-Pugh class (A/B/C)	726 (44.2)/667 (40.7)/248 (15.1)
Tumor stage (I/II/III/IV)	274 (16.7)/448 (27.3)/346 (21.1)/573 (34.9)
Initial treatment for HCC (surgery/LAT/TACE/other/none)	290 (17.7)/258 (15.7)/519 (31.6)/191 (11.6)/383 (23.4)

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; non-HBV, hepatitis B virus was negative hepatitis C virus was not tested before 1990; hepatitis viruses were not checked in 80 patients.

Group A, surveillance at our center; Group B, surveillance by a family physician; Group C, no surveillance
LAT, locoregional ablative therapies including percutaneous ethanol injection, percutaneous microwave thermocoagulation, and radiofrequency ablation; TACE, transcatheter arterial chemoembolization
Number and (percentage) of patients are shown unless otherwise indicated.

Table 2. Prediagnostic surveillance statuses per diagnostic period

	Group A (n=565)	Group B (n=485)	Group C (n=591)
1968-1980 (n=151)	11 (7.3)	12 (7.9)	128 (84.8)
1981-1990 (n=409)	123 (30.1)	100 (24.4)	186 (45.5)
1991-2000 (n=757)	295 (39.0)	253 (33.4)	209 (27.6)
2001-2004 (n=324)	136 (42.0)	120 (37.0)	68 (21.0)

Group A, surveillance at our center; Group B, surveillance by a family physician;
Group C, no surveillance
Number and (percentage) of patients are shown.

Table 3. HCC stages and Child-Pugh classes at the time of diagnosis per prediagnostic surveillance status

	Stage I (n=274)	Stage II (n=448)	Stage III (n=346)	Stage IV (n=573)	Child-Pugh A (n=726)	Child-Pugh B (n=667)	Child-Pugh C (n=248)
Group A (n=565)	189 (33.4)	202 (35.8)	118 (20.9)	56 (9.9)	298 (52.7)	196 (34.7)	71 (12.6)
Group B (n=485)	64 (13.3)	151 (31.1)	135 (27.8)	135 (27.8)	225 (46.4)	193 (39.8)	67 (13.8)
Group C (n=591)	21 (3.6)	95 (16.1)	93 (15.7)	382 (64.6)	203 (34.4)	278 (47.0)	110 (18.6)

Group A, surveillance at our center; Group B, surveillance by a family physician; Group C, no surveillance
Number and (percentage) of patients are shown.

Table 4. HCC stages and Child-Pugh classes at the time of diagnosis per diagnostic period

	Stage I (n=274)	Stage II (n=448)	Stage III (n=346)	Stage IV (n=573)	Child-Pugh A (n=726)	Child-Pugh B (n=667)	Child-Pugh C (n=248)
1968-1980 (n=151)	2 (1.3)	6 (4.0)	7 (4.6)	136 (90.1)	37 (24.5)	78 (51.7)	36 (23.8)
1981-1990 (n=409)	32 (7.8)	85 (20.8)	84 (20.5)	208 (50.9)	138 (33.8)	185 (45.2)	86 (21.0)
1991-2000 (n=757)	155 (20.5)	249 (32.9)	172 (22.7)	181 (23.9)	351 (46.4)	306 (40.4)	100 (13.2)
2001-2004 (n=324)	85 (26.3)	108 (33.3)	83 (25.6)	48 (14.8)	200 (61.7)	98 (30.3)	26 (8.0)

Number and (percentage) of patients are shown.

Table 5. CLIP and JIS scores per prediagnostic surveillance status

	CLIP score	JIS score
Group A	1.33 ± 1.28	1.67 ± 1.31
Group B	2.08 ± 1.69	2.38 ± 1.41
Group C	3.10 ± 1.75	3.26 ± 1.26

Group A, surveillance at our center; Group B, surveillance by a family physician;
Group C, no surveillance
CLIP score was not available for 154 patients.

Table 6. CLIP and JIS scores per diagnostic period

	CLIP score	JIS score
1968-1980	3.89 ± 1.34	3.83 ± 0.97
1981-1990	2.94 ± 1.75	3.02 ± 1.31
1991-2000	1.86 ± 1.58	2.17 ± 1.41
2001-2004	1.40 ± 1.50	1.75 ± 1.40

CLIP score was not available for 154 patients.

Table 7. Treatment of HCC per prediagnostic surveillance status

	Resection (n=290)	LAT (n=258)	TACE (n=519)	Other (n=191)	None (n=383)
Group A (n=565)	133 (23.5)	161 (28.5)	175 (31.0)	24 (4.3)	72 (12.7)
Group B (n=485)	104 (21.5)	67 (13.8)	183 (37.7)	50 (10.3)	81 (16.7)
Group C (n=591)	53 (9.0)	30 (5.1)	161 (27.2)	117 (19.8)	230 (38.9)

Group A, surveillance at our center; Group B, surveillance by a family physician; Group C, no surveillance
LAT, locoregional ablative therapy (percutaneous ethanol injection, microwave thermocoagulation, radiofrequency);
TACE, transcatheter arterial chemoembolization; Other, repeated hepatic arterial infusion chemotherapy or systemic
chemotherapy.
Number and (percentage) of patients are shown.

Table 8. HCC stages and CLIP and JIS scores per diagnostic period and prediagnostic surveillance status

		Stage I* (n=274)	Stage II* (n=448)	Stage III* (n=346)	Stage IV* (n=573)	CLIP score	JIS score
1968-1980	Group A (n=11)	0	1 (9.1)	2 (18.2)	8 (72.7)	3.38 ± 1.92	3.55 ± 1.44
	Group B (n=12)	1 (8.3)	3 (25.0)	2 (16.7)	6 (50.0)	3.20 ± 1.93	3.08 ± 1.62
	Group C (n=128)	1 (0.8)	2 (1.6)	3 (2.3)	122 (95.3)	4.06 ± 1.11	3.92 ± 0.81
1981-1990	Group A (n=123)	20 (16.3)	42 (34.1)	32 (26.0)	29 (23.6)	2.10 ± 1.43	2.45 ± 1.27
	Group B (n=100)	9 (9.0)	20 (20.0)	25 (25.0)	46 (46.0)	2.89 ± 1.89	2.94 ± 1.40
	Group C (n=186)	3 (1.6)	23 (12.4)	27 (14.5)	133 (71.5)	3.54 ± 1.62	3.44 ± 0.81
1991-2000	Group A (n=295)	109 (36.9)	113 (38.3)	56 (19.0)	17 (5.8)	1.23 ± 1.16	1.52 ± 1.22
	Group B (n=253)	32 (12.6)	81 (32.0)	73 (28.9)	67 (26.5)	2.05 ± 1.54	2.39 ± 1.34
	Group C (n=209)	14 (6.7)	55 (26.3)	43 (20.6)	97 (46.4)	2.58 ± 1.80	2.82 ± 1.36
2001-2004	Group A (n=136)	60 (44.1)	46 (33.8)	28 (20.6)	2 (1.5)	0.82 ± 0.92	1.15 ± 1.11
	Group B (n=120)	22 (18.3)	47 (39.2)	35 (29.2)	16 (13.3)	1.39 ± 1.47	1.81 ± 1.32
	Group C (n=68)	3 (4.4)	15 (22.1)	20 (29.4)	30 (44.1)	2.61 ± 1.78	2.85 ± 1.36

CLIP score was not available for 154 patients.

*Number and (percentage) of patients are shown.

Table 9. Multivariate analyses of factors associated with patient survival

Factor		Parameter estimate	Standard error	X	Risk ratio (95% confidence interval)	p value
Age		-0.0030	0.0033	0.81	0.9970 (0.9905-1.0035)	0.3669
Sex	Male				1	
	Female	-0.0335	0.0367	0.85	0.9670 (0.9000-1.0390)	0.3579
Prediagnostic surveillance status	No surveillance (group C)				1	
	In-center (group A)	-0.1069	0.0407	6.95	0.8986 (0.8297-0.9732)	0.0084
	Family physician (group B)	-0.0634	0.0385	2.74	0.9385 (0.8704-1.0120)	0.0981
Child-Pugh class	A				1	
	B	0.1714	0.0365	22.31	1.1870 (1.1049-1.2751)	<0.0001
	C	0.4926	0.0475	100.95	1.6366 (1.4912-1.7962)	<0.0001
Tumor stage	Stage I				1	
	Stage II	0.3074	0.0578	30.12	1.3599 (1.2142-1.5232)	<0.0001
	Stage III	0.4779	0.0614	65.18	1.6127 (1.4299-1.8188)	<0.0001
	Stage IV	0.8235	0.0644	187.90	2.2784 (2.0083-2.5849)	<0.0001
Treatment	No treatment				1	
	Surgery	-0.7119	0.0670	118.75	0.4907 (0.4303-0.5596)	<0.0001
	LAT	-0.5879	0.0605	98.97	0.5555 (0.4934-0.6254)	<0.0001
	TAE	-0.4528	0.0440	103.08	0.6358 (0.5832-0.6931)	<0.0001
	Other	-0.1189	0.0503	5.68	0.8879 (0.8045-0.9799)	0.0172

Group A, surveillance at our center; Group B, surveillance by a family physician; Group C, no surveillance

LAT, locoregional ablative therapies including percutaneous ethanol injection therapy, percutaneous microwave thermocoagulation therapy, and radiofrequency ablation; TAE, transcatheter arterial chemoembolization; "Other" includes repeated hepatic arterial infusion chemotherapy or systemic chemotherapy.

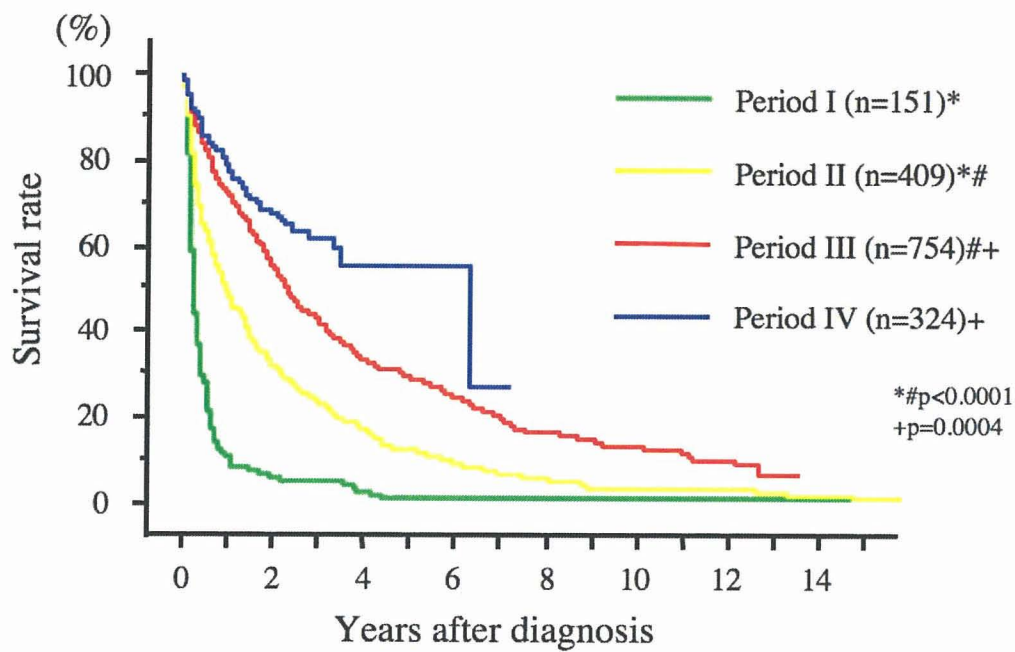


Figure 1

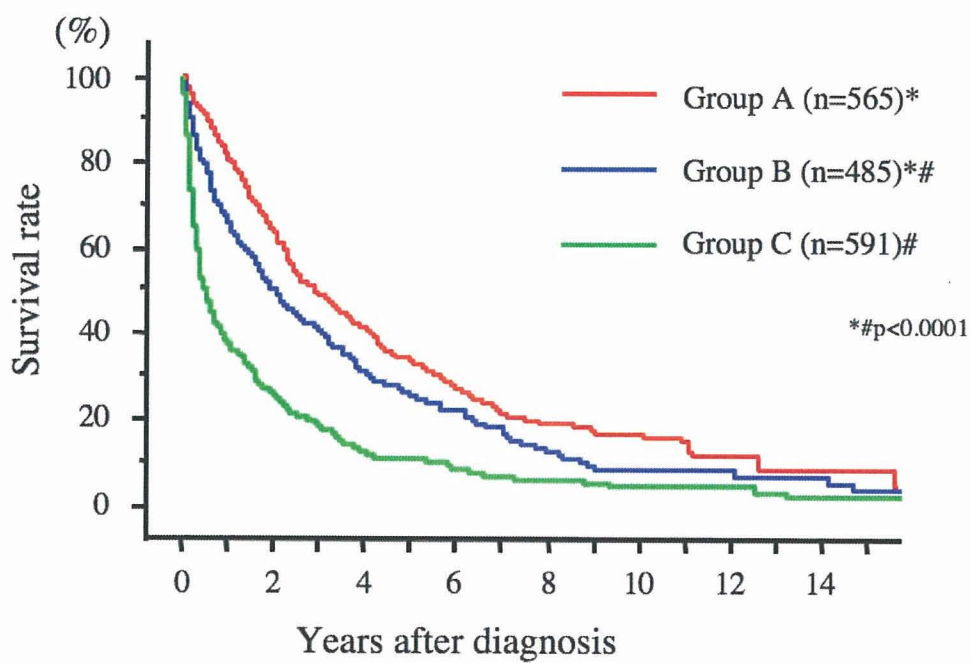


Figure 2

図の説明

Figure 1、年代による生存率の比較

生存率は 2001-2004 年で最も高く、次いで 1991-2000 年、1981-1990 年、1968-1980 年の順であった (2001-2004 年対 1991-2000 年、 $P=0.0004$; 1991-2000 年対 1981-1990 年と 1981-1990 年対 1968-1980 年、 $P<0.0001$)。

Period I : 1968-1980 年、Period II : 1981-1990 年、Period III : 1991-2000 年、Period IV : 2001-2004 年

Figure 2、フォローアップの形態による生存率の比較

フォローアップの形態においてもグループ A の生存率が最も良く次いでグループ B、グループ C (いずれも $P<0.0001$) であった。

Group A: 我々の病院でフォローアップし診断した群

Group B: プライマリケア医によりフォローアップされており HCC の疑いで紹介された群

Group C: フォローアップを受けていなかったいわゆる「飛び込み」群

肝炎ウイルス検診（肝炎・肝がん検診）のエビデンス

分担研究者 田中 純子¹⁾
研究協力者 片山 恵子¹⁾、田淵 文子¹⁾

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学

研究要旨

肝がん予防を最終的な目標とするわが国の「肝炎ウイルス検診」は、2002年4月の開始から4年余りを経て、ようやくその意義が浸透し始めたといえる。

これまでに蓄積されてきた疫学的、臨床病理学的成績をもとに、肝炎ウイルスキャリアの拾い上げから適切な治療に至る組織的な対応策を地域単位で確立し、実施に移して行けば、肝炎ウイルスキャリアのQOLの向上、肝発がんの予防、ひいては人為による肝がん死亡数の減少がもたらされることは明白であるといえる。

肝がん対策は、がんそれ自体を見出すのではなく、原因ウイルスの有無の検査を行ない、陽性者を対象として抗ウイルス療法によりウイルスの駆除（介入）を行なうというものであることから、臨床病理学的見地からは、「有効」であることは明白であると言える。

しかし、この対策は、2002年からわが国において世界に先駆けて開始されたところであり、国外はもとより、国内においてもエビデンスの質としてランクの高いランダム化比較対照試験あるいは症例対照研究、コホート研究による有効性の有無の検討を行なった文献を見出すことは、きわめて困難であることが明らかとなった。

「肝がんの特性」を考慮すれば治療を施行しない「対照」群を設定して治療施行群との対比により「効果」を判定しようとするプロトコールの設定自体が非現実的であるとさえ言えると考えられる。

A. 研究目的および方法

わが国の「肝炎ウイルス検診」の導入に至った疫学的背景を文献とともに記述する。また、現時点における可能な限りの国内、外の文献を収集して、それぞれ文献の重み付けの分類を行いつつ、考察を加えることを目的とする。

B. 結果 はじめに

1970年代の半ばから増加の一途を辿ってきた肝がんによる死亡者数は2000年代に入って年間3万人を超え、臓器別にみた悪性新生物の死亡順位では肺がん、胃がんに次いで第3位の位置を占めるに至っている⁽¹⁾。他の臓器のがんとは異なり、肝がんはそのほとんどが肝炎ウイルス（B型肝炎ウイルス：HBV、C型肝炎ウイルス：HCV）の持続感染に起因することが知られている⁽²⁾。したがって、HBV、HCV持続感染者（HBV、HCVキャ

リア) 対策がすなわち肝がん対策であるといえることができる。

肝炎ウイルスキャリア対策は、感染の予防によるキャリアの新規発生の予防と、自覚しないままの状態に社会に潜在し続けてきたキャリアの拾い出しから治療に至る一連の組織的な対処による肝炎、肝がん対策、の2つに大別することができる。

まず、HBVキャリア新規発生の予防については、その主たる原因であったHBV母子感染予防⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾が1986年から全国規模で実施に移され、ほぼその目的を達成している。

一方、HCVキャリア新規発生の予防については、HCVの発見・同定と、これに続く、特異的な診断法の開発⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾に伴い、永年にわたって未解決のまま残されてきた輸血に伴うHCVの感染はほぼ克服された⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。また、広範な血清疫学調査が行われた結果、1990年代以降のわが国では水平感染および母子感染によるHCVキャリアの新規発生はほとんど見られないと言って良い状態になっていることが確かめられている^{(Level3)⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾}。

これらのことから、わが国の肝炎ウイルスキャリア対策は新規感染の予防から、既にキャリアとして社会に潜在している集団を対象とした肝炎、肝がん対策へとその重点を移し、2002年4月から肝がんの予防を最終的な目的とする「肝炎ウイルス検診」

⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾が開始され今日に至っている。

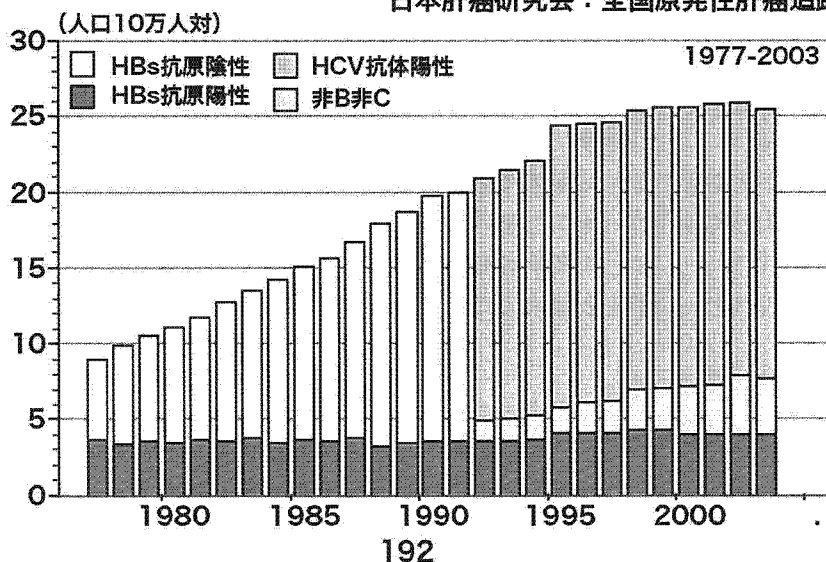
1. 肝炎、肝がん検診の疫学的、臨床病理学的背景

1) 成因別にみた肝がん死亡者数の年次推移

成因別にみた肝がん死亡者数(人口10万人対)を図1に示す。

肝がん死亡数全体では1970年代半ばから1990年代の終わりまで増加の一途を辿ってきたが、2000年代に入りようやく頭打ちの状態となった。成因別にみると、HBVの持続感染に起因する肝がん(B型の肝がん)による死亡数は1970年代後半から2003年に至るまで増減がないまま推移しており、B型以外の(非B型の)肝がんがこの間の死亡数の増加に寄与していることがわかる。1992年以降HCV感染の特異的な診断が可能となってからは、かつて非B型の肝がんといわれてきた集団の約90%がHCVの持続感染に起因する肝がん(C型の肝がん)によって占められていることが明らかとなっている。なお、人口動態統計資料を元に算出すると、1996年から2000年までの5年間における肝がんによる年平均の死亡数は33,153人であり、このうちの13%はB型の、81%はC型の、そして残りの6%が非B非C型の肝がんによって占められていることが明らかとなっている⁽¹⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾。

図1. わが国における成因別肝がん死亡の推移 厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計2004¹⁾
日本肝癌研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告1986-2003²⁾



2) 肝発がんの好発年齢と年齢階級別にみた 肝炎ウイルス (HBV、HCV) キャリア 率との関係

図2-a、-bは、厚生労働省のB型・C型肝炎に関する疫学研究班が日本赤十字社との協力の下に算出した年齢階級別にみたHBs抗原陽性率・HCV抗体陽性率 (Level4)⁽²¹⁾と肝発がんの好発年齢のヒストグラム⁽²²⁾とを重ね合わせたものである。

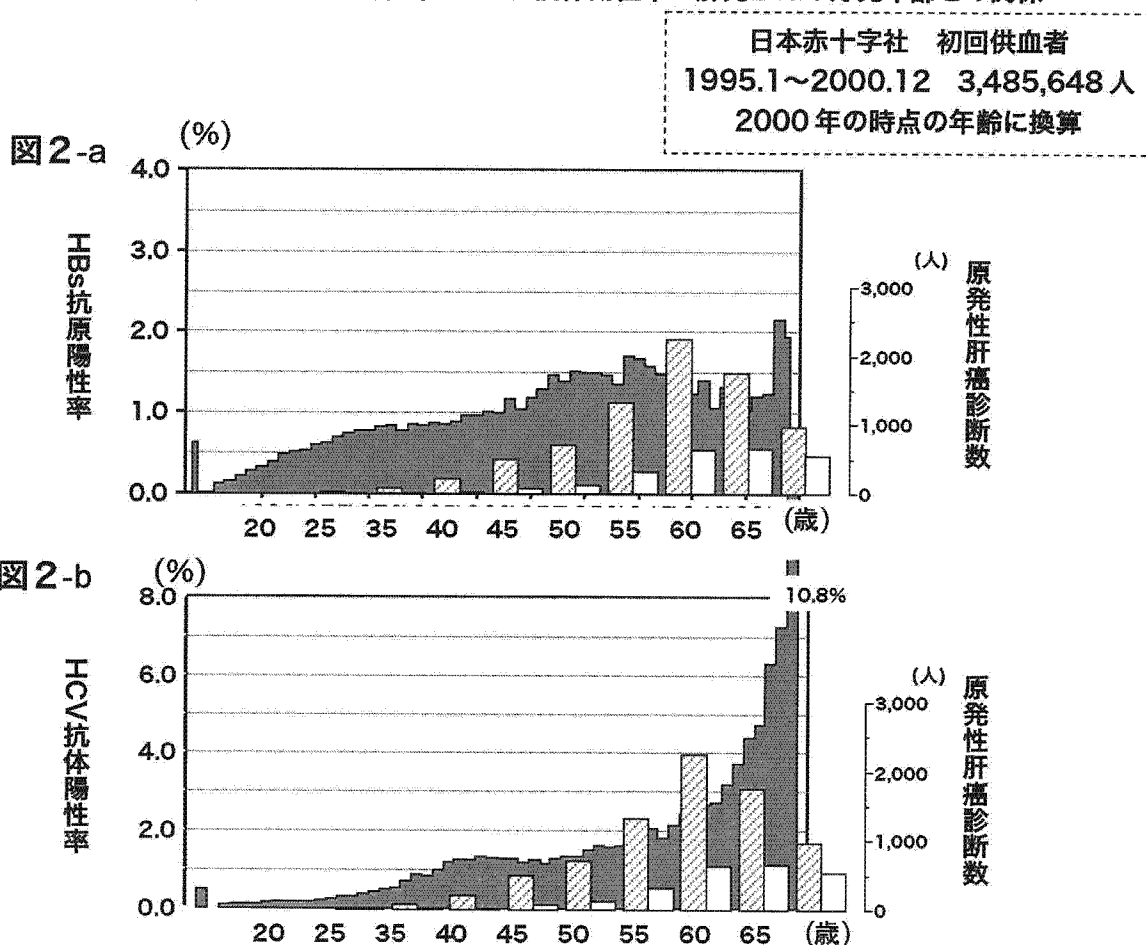
図2-aについてはHBs抗原陽性率をHBVキャリア率と読み換えればよく、また、図2-bについては日赤血液センターでは凝集法 (HCV PHA法、HCV PA法) を用いてHCV抗体の検査を行なっていることから、それぞれの年齢ごとのHCV抗体陽性率に70%を掛けた値をHCVキャリア率と読み換えれば良い (HCVキャリア率はHBVキャリア率の2倍のスケールで表示)。

なお、HBVの持続感染に起因する肝がん

(B型の肝がん)はHCVの持続感染に起因する肝がん (C型の肝がん)に比べて6歳から7歳若い年齢層 (50歳代前半)に好発することが知られている。従って、図2-aに示した肝がんの好発年齢のヒストグラムは、やや左方に、また図2-bでは、やや右に移動させてみるとそれぞれHBV・HCVキャリア率と肝発がんとの関係をより実態に近いものとして理解することができる。

図2-aからは、HBVキャリア率の高い年齢集団が肝発がんの好発年齢のピークと重なり始めたところであり、これから10年余の間、B型の肝がんの新規発生はほぼ増減がない状態が続くことを読み取ることができる。一方、図2-bからはC型の肝がんの新規発生は既にそのピークは通り過ぎたものの、当分の間はB型の肝がんよりは高いレベルでその発生が続くことを読み取ることができる。

図2. 年齢階級別にみたHBs抗原陽性率・HCV抗体陽性率と肝発がんの好発年齢との関係



なお、広島県内の人口約20万人の肝がん多発地域において行なった死亡小票に遡った調査 (Level4)⁽²³⁾⁽²⁴⁾ から、肝がんによる死亡者の年齢分布のピークは60歳代の終わりから70歳代の前半にあることが明らかとなっている。このことと、わが国の肝がんの80%以上はHCVの持続感染に起因すること、数理モデルを用いた解析からHCVキャリアの生涯肝がん率は男性で34.4%、女性で20.0%と推計されていること⁽²⁵⁾、を併せて考えると、近い将来わが国における肝がん死亡の数は徐々にではあるものの減少に向かい始めることを容易に予測することができる。

2. 肝炎ウイルス検診の実際

1) 目的、対象年齢、検査方法など

肝炎ウイルス検診の最終的な目的は、自覚しないままの状態ですら社会に潜在する肝炎ウイルスキャリアを検査により見出し、地域単位で組織的、かつ適切な健康管理、治療を行なうことにより、肝がんを予防し肝がんによる死亡者数を人為的に減らすことにある。

肝がんのほとんどはHBVあるいはHCVの持続感染に起因し、50歳代以降に発生すること、HBVキャリアの約74%、HCVキャリアの約86%は40歳から69歳の年齢層に偏在している⁽²¹⁾こと、40歳を超える年齢層を対象として検査を行い、見出されたHBV、HCVキャリア集団を適切に治療することにより肝臓の病期 (stage) の進展を遅延させること、あるいは阻止できることが明らかになっていること、特に近年ではHCVキャリアに対する治療法が急速に進歩していること、などを背景に、わが国では世界に先駆けて40歳以上の地域住民を主たる対象とした公費負担による「肝炎ウイルス検診」が開始⁽¹⁷⁾され、2006年度はちょうど5年目を迎えたところである。

「肝炎ウイルス検診」は、節目検診と節目外検診から成り、肝がんのリスク集団を見出すことを目的としているため、キャリアであることが確実に判定できる検査を行

なう必要がある。このため、HBVキャリアを見出すためには、HBs抗原検査が、またHCVキャリアを見出すためには、HCV抗体検査と、HCVコア抗原検査、およびHCV RNA検査の3者の組み合わせによるスクリーニング法が推奨されている⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾。

なお、現在のわが国では、HBVキャリア、HCVキャリアの新規発生は極めて稀におこるにすぎない (献血者集団でみた場合、10万人年あたり2~4人以下) ことから (Level3)⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽¹³⁾、肝炎ウイルス検診は原則として正しい検査 (現在肝炎ウイルスに感染しているかどうかを正しく知ることができる検査) を1回受ければ良いことになっている。ただし、その後、肝機能検査上の異常が認められたり、肝炎が疑われるような症状が認められた場合には医師に相談して自主的に検査を受けることが必要である。

2) 肝炎ウイルス検診開始後4年目までの成績

厚生労働省がまとめた結果によれば、2002年度から2005年度までの4年間に節目、節目外の検診を合わせて、HBVについては695万4,995人が検査を受け、合計8万2,834人 (1.2%) のHBVキャリアが見出されている (表1)。これに対して、HCVについては690万314人が検査を受け、合計8万5,691人 (1.2%) のHCVキャリアが見出されている。節目外検診で見出されたHCVキャリア率は節目検診で見出されたそれと比べて2倍以上の値を示しているが、これは、HCV感染病態の特性 (成人が初めてHCVに感染した場合でもその70%前後はキャリア化すること) によること、および市町村の担当者が節目外検診の対象者を適切に選別していること、によると考えられる。

表1. 【肝炎ウイルス検診】

- 節目、節目外検診により見いだされたHBV・HCVキャリア数-
- 2002.4~2006.3 -

	節目・節目外検診合計		節目検診		節目外検診	
	受診者数	HBVキャリア数(%)	受診者数	HBVキャリア数(%)	受診者数	HBVキャリア数(%)
2002	1,923,113	24,430 (1.3)	1,291,195	15,239 (1.2)	631,918	9,191 (1.5)
2003	1,849,125	22,520 (1.2)	1,382,663	15,842 (1.1)	466,462	6,678 (1.4)
2004	1,635,934	18,754 (1.1)	1,279,704	13,950 (1.1)	356,230	4,804 (1.3)
2005	1,546,823	17,130 (1.1)	1,205,423	12,735 (1.1)	341,400	4,395 (1.3)
合計	6,954,995	82,834 (1.2)				

	HCV		HCV		HCV	
	受診者数	HCVキャリア数(%)	受診者数	HCVキャリア数(%)	受診者数	HCVキャリア数(%)
2002	1,923,480	31,393 (1.6)	1,298,746	14,672 (1.1)	624,734	16,721 (2.7)
2003	1,830,270	23,491 (1.3)	1,375,583	13,324 (1.0)	454,687	10,167 (2.2)
2004	1,618,751	16,831 (1.0)	1,271,320	10,385 (0.8)	347,431	6,446 (1.9)
2005	1,527,813	13,976 (0.9)	1,196,457	8,909 (0.7)	331,356	5,067 (1.5)
合計	6,900,314	85,691 (1.2)				

表2. 肝炎ウイルス検診による把握数と未発見のまま潜在しているHBV、HCVキャリア数（推計）

属 性	HBV	HCV
肝炎ウイルス検診		
2002~2005年 【受診者数】	【695.5万人】	【690.0万人】
把握されたキャリア数 (%)	8.3万人(1.2)	8.6万人(1.2)

対象年齢集団の人口		
【40~75歳、2006.3現在】	【5736万人】	【5736万人】
潜在するキャリア総数	68.8万人 (5736万人×1.2%)	68.8万人 (5736万人×1.2%)
把握されないまま潜在している キャリア数	60.5万人 (68.8万人-8.3万人)	60.2万人 (68.8万人-8.3万人)

3) 対象年齢集団の中に未発見のまま潜在しているHBV、HCVキャリア数（推計）

2002年度の検診開始から4年の間に肝炎ウイルス検診により把握できたHBV・HCVキャリア数（実数）と、未発見のまま潜在しているHBV、HCVキャリア数（推計数）とを表2にまとめて示す。

2006年3月末現在の集計では、わが国の40歳から75歳（肝炎ウイルス検診の対象年齢）までの人口（5,736万人：2006年3月時点）のうちの約12%が検診を受診しているに過ぎず、また、自覚症状がないまま社会に潜在する肝炎ウイルスキャリアの約12%が把握されているにすぎないことが明らか

かとなっている。この成績は、開始後5年目にあたる2007年3月までの数値を加算しても不十分であることは明白であり、今後、更に肝炎ウイルス検診受診率の向上のために、社会体制を整える等の努力が必要であることを示しているといえる。

すなわち、医療保険加入者の約6割⁽²⁹⁾を占める被用者保険加入者（労働者）が肝炎ウイルス検診を受けやすくするための社会のしくみを作り上げ、職域の働き盛りの年齢集団を対象とした肝炎、肝がん対策をさらに推進することが必要であることを示しているといえる。