

1
2 Yotsuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, Fujie H, Tsutsumi T, Kato T, Nishioka K,
3
4 Takayama T, Makuuchi M, Iino S, Kimura S, Koike K. 2000. Virologic analysis of
5
6 non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis
7
8 B virus. *J Infect Dis* 181:1920-1928.
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TABLE I. Clinical Characteristics of HCC-Patients with sustained virological response and with HCV.

	Group A: sustained virologic response	Group B: HCV	<i>p</i> -value
Patients, n	16	50	
Age	66.1 (55-79)	65.7 (55-76)	0.465
HBsAg (+/-)	0/16	0/50	
Anti-HBs (+/-)	6/10	9/41	0.201
Anti-HBc (+/-)	10/6	25/25	0.559
Anti-HCV (+/-)	16/0	50/0	
HCV RNA (+/-)	0/16	50/0	
Alcohol			
> 30g/d	0	6	
< 30g/d	6	20	
none	10	24	0.47
Diabetes melitus (+/-)	2/14	17/33	0.182
Hypertention (+/-)	7/9	18/32	0.795
BMI	24.1 (17.4-28.1)	23.0 (17.9-29.8)	0.188
Hepatic cirrhosis (+/-)	4/12	24/26	0.184
Tumor grades			
Well-d	0	5	
Moderately d	6	25	
Poorly d	10	20	0.199

BMI: Body mass index, Well-d: well-differentiated HCC, Moderately d: Moderately differentiated HCC, Poorly d: poorly differentiated HCC

TABLE II. Primers used for amplification of HBV DNA.

Forward primers		Reverse Primers	
HBx-1: 1220-1239	5'-CTCTCTCGGAAATACA CCTC	HBx-2: 1818-1799	5'-GTAAGTCCACAGAAGCTC CA
HBx-3: 264-1293	5'-TGCCAACTGGATCCTG CGCGGGACGTCCTT	HBx-4: 1742-1723	5'-GGCTTGAACAGTAGGAC ATG
HBs-1: 391-408	5'-AAGACCTGCACGATTC CT	HBs-2: 672-654	5'-TAGAGGTAAAAAGGGACT C
HBs-3: 499-517	5'-TTCGCAAGATTCCTAT GGG	HBs-4: 634-617	5'-GCCCCCAATACCACATCA
HBc-1: 1690-1708	5'-AACTTTTTCACCTCTG CCT	HBc-2: 1945-1929	5'-GCTTGCCTGAGTGCTGT
HBc-3: 1731-1749	5'-ACTGTTCAAGCCTCCA AGC	HBc-4: 1848-1829	5'-AAGGAAAGAAGTCAGAA GGC
P23: 1443-1462	5'-CTGAATCCCGCGGAC GACCC	P24: 1891-1871	5'-ACCCAAGGCACAGCTTG GAGG
P25: 1553-1573	5'-GTCTGTGCCTTCTCAT CTGCC	P26: 1846-1823	5'-AGATGATTAGGCAGAGG TGAAAAA
HBs'a'-1: 52-71	5'-CTAGGACCCCTGCTCG TGTT	HBs'a'-2: 545-526	5'-AGCCAGGAGAAACGGAC TGA
HBs'a'-3: 69-89	5'-GTTACAGGCGGGGTTT TTCTT		

TABLE III. Clinicopathological Data in HCC-Patients with sustained virologic response.

Case	Pre-IFN therapy				Period from	At operation	
	Genotype	Viral load	F factor	A factor	HCV eradication to diagnosis of HCC	F factor	A factor
56	1b	1 Meq	2	2	45 months	2	1
101	2a	unknown	3	2	19 months	4	2
149	2a	1.1 Meq	4	3	20 months	4	2
196	2b	unknown	2	2	41 months	1	2
198	2a	0.4 Meq	2	2	103 months	1	1
200	2a	1.1 Meq	2	2	13 months	2	1
221	2a	0.9 Meq	2	3	80 months	2	2
268	unknown	unknown	unknown	unknown	144 months	1	1
269	2a	0.4 Meq	2	3	156 months	0	0
271	1b	unknown	4	1	156 months	3	1
325	1b	300 KIU	3	2	15 months	2	1
327	2b	160 KIU	3	3	36 months	4	2
328	1b	unknown	unknown	unknown	14 months	4	2
336	1b	100 KIU	2	2	152 months	2	0
340	1b	0.9 Meq	2	3	177 months	2	1
347	unknown	unknown	unknown	unknown	60 months	3	1

F factor is hepatic fibrosis score in the liver. A factor is hepatitis activity in the liver.

TABLE IV. Clinical Characteristics of HCC-Patients with sustained virologic response and with HCV; Stratified according to Occult HBV Infection.

	Sustained virologic response		HCV	
	With occult	Without	With occult	Without
	HBV	occult HBV	HBV	occult HBV
N	12	4	21	29
Age	66.1	66.3	63.8	65.3
Cirrhosis/ Non-cirrhosis	1 /11*	3 /1*	10 /11	14 /15
Period from HCV eradication to diagnosis of HCC (months)	94** (14-177)	22** (13-36)	/	/
Alcohol				
> 30 g/day	0	0	4	2
< 30 g/day	5	1	5	15
none	7	3	12	12
Diabetes melitus (+/-)	2/10	0/4	5/16	12/17
Hypertension (+/-)	5/7	2/2	8/13	10/19
BMI	23.9	24.4	23.6	22.5

* $p = 0.046$, ** $p = 0.036$

遡及調査にて判明した輸血後 B 型肝炎ウイルス感染の 1 例

田守 昭博¹⁾²⁾ 藤野 恵三¹⁾ 尾嶋 成子¹⁾ 武田 和弘¹⁾ 河田 則文²⁾
日野 雅之³⁾ 西口 修平⁴⁾

遡及調査の対象となった血液製剤を輸血された患者で、6 カ月目に HBs 抗原が陽転化した症例を経験した。受血者は急性白血病の治療中であった 61 歳男性。ラミブジン投与により輸血後 B 型肝炎の発症を阻止し得た。輸血前には患者の HBV 関連マーカーは全て陰性であった。献血者血液と患者血清について HBV の全塩基配列を比較した結果 1 塩基をのぞき一致したため輸血による感染と確定した。感染源とされる献血サンプルは高感度の個別核酸増幅検査 (NAT) にて HBV DNA を検出した。本症例は、当院にて全数調査に登録した輸血患者 921 例の中の 1 症例であった。輸血後に HBV DNA の陽転化した他の 8 例では、輸血された血液製剤の該当する保管検体について個別 NAT を実施したが HBV DNA を検出しなかった。この 8 例中 7 例が HBe 抗体陽性であり HBV 感染晩期のため HBs 抗原が陰性であったが、原疾患の進行や医療行為により HBV の再活性化の生じた可能性が高いと考えられた。

キーワード：輸血後肝炎, HBV, NAT, 遡及調査, ラミブジン

はじめに

輸血後感染症対策として 1999 年 10 月から献血サンプルの核酸増幅検査 (NAT) スクリーニングが導入された。また献血者に対して問診や検査目的の献血中止の啓蒙を行い、ウイルス感染から NAT 陽転化までの期間すなわちウィンドウ期の血液排除が進められている。その結果我が国では極めて安全な輸血製剤の確保が可能となった。しかし輸血後感染症の報告は皆無ではなく¹⁾、特にウィンドウ期間の長い HBV については NAT 導入後も輸血後肝炎の報告が散見され、2004 年 8 月から NAT 検体のプールサイズが 50 サンプルから 20 サンプルに変更された。今回、当施設にて輸血後 3 カ月目の HBs 抗原検査は陰性でありながら遡及調査により HBV 感染と診断した症例を経験したので報告する。当院では 2003 年 11 月より輸血後の新規感染と輸血前からの既感染とを鑑別するため全数調査に参加している。具体的には輸血患者全例を対象として輸血後 3 カ月目に HBV, HCV, HIV の個別 NAT を実施し、陽性例には輸血前保存血清について同様に個別 NAT を行い輸血後の陽転化か否かを検討するものである。本症例が当院での全数調査登録患者であったことから全数調査の意

義とそれに見出された輸血後の HBV DNA 陽転化例 9 症例の特徴について考察した。

症 例

症例は、61 歳男性。2002 年 9 月人間ドックにて貧血と血小板減少を指摘され、大阪市立大学病院血液内科を受診した。急性骨髄性白血病 AML (M2) の診断にて AML201JALSG プロトコルにて導入治療を開始され、3 回の導入治療にて緩解となった。その後維持療法を施行され緩解状態を維持したため臍帯血移植の目的にて 2003 年 10 月に入院となった。入院時検査成績を Table 1 に示す。前処置の化学療法施行後、11 月に臍帯血骨髄移植 (移植細胞数 $1.92 \times 10^7/\text{kg}$) を実施した。しかし血球の回復は認められず早期生着不全を診断した。前処置に放射線照射を追加し、2004 年 1 月 2 度目の臍帯血骨髄移植 (移植細胞数 $3.16 \times 10^7/\text{kg}$) を実施した。その後好中球は速やかに回復した。一方、血小板の回復は遅延したため、初回移植から約 2 カ月の間に濃厚血小板製剤 51 パックの輸血を要した。2003 年 11 月に輸血した血小板製剤の献血者について 2004 年 1 月の献血検体が 50 プール NAT にて HBV DNA が陽転化した

1) 大阪市立大学医学部附属病院輸血部
2) 大阪市立大学大学院医学研究科胆脾病態内科学
3) 大阪市立大学大学院医学研究科血液内科
4) 兵庫医科大学内科学肝胆脾科

(受付日：2007 年 9 月 6 日、受理日：2007 年 12 月 7 日)

Table 1 Laboratory data on admission for CBSCT.

WBC	4100 / μ l	TP	6.6 g/dl	CRP	< 0.1 mg/dl
Eos.	1 %	Alb	4.1 g/dl	HBsAg	—
St	7 %	T.Bil	1.1 mg/dl	Anti-HBs	—
Seg	56 %	AST	28 IU/l	Anti-HBc	—
Mon	8 %	ALT	27 IU/l	Anti-HCV	—
Lym	28 %	ALP	101 IU/l		
Others	0 %	γ -GTP	119 IU/l		
RBC	358×10^4 / μ l	LDH	260 IU/l		
Hb	12.9 g/dl	BUN	15 mg/dl		
Ht	39.6 %	Cre	0.71 mg/dl		
Plt	18.5×10^4 / μ l				



Fig. 1 Comparison of HBV DNA sequence between patient and donor samples.

ため週及調査の対象となった。11月に輸血された血小板製剤は、高感度の個別 NAT にて HBV DNA が検出された。受血者は、2004年2月の輸血後感染症検査では HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体ともに陰性であったが日赤での NAT では HBV DNA 陽性となり、輸血による HBV 感染が疑われた。その後2004年5月には HBs 抗原が陽転化した。患者は輸血前検査にて HBV 関連マーカーは全て陰性であった。献血者と受血者の HBV DNA の全塩基配列を比較した結果一塩基を除き全ての相同性を認め、輸血後 HBV 感染と診断した (Fig. 1)。HBs 抗原陽転後にラミブジンの投与を開始し急性肝炎の発症を阻止し得た。しかし患者は2004年7月 GVHD に伴う多臓器不全のため死亡した (Fig. 2)。

次に、当院の輸血患者で全数調査に登録した921例における輸血前後の HBV DNA 検出結果を記述する。輸血後に HBV DNA が陽転した患者は9名であった (Table 2)。先に述べた患者はこの9例の中の1例である (Pt-No. 39)。残る8例では輸血された血液製剤に該当する保管検体について個別 NAT を実施したが HBV

DNA を検出しなかった。この8例中7例が HBc 抗体陽性であり HBV 感染既往を有することが推測された。一方、HBc 抗体陰性であった Pt-No. 888 は HBs 抗体も陰性であり HBV 感染歴を示唆する臨床背景は認めなかった (輸血感染との因果関係について詳細不明である)。原疾患については4例が悪性疾患の化学療法中であり残り3例は腎不全による透析患者、脳内出血患者、冠動脈疾患患者であった。以上より輸血後の HBV DNA 陽転化例では背景に原疾患に伴う免疫力低下が存在することが推測された。

考 察

輸血に伴う HBV 感染は、現在も散発的に報告されている。本症例は献血者が HBV 感染のウィンドウ期であったため NAT スクリーニングにて感染血を検出できなかったことが原因と考えられる。一方、輸血後 HBV 感染の問題には感染初期だけではなく、血清 HBV マーカー陰性の Occult HBV carrier からの献血が感染源となることも報告されている²⁰⁾。その対策として NAT

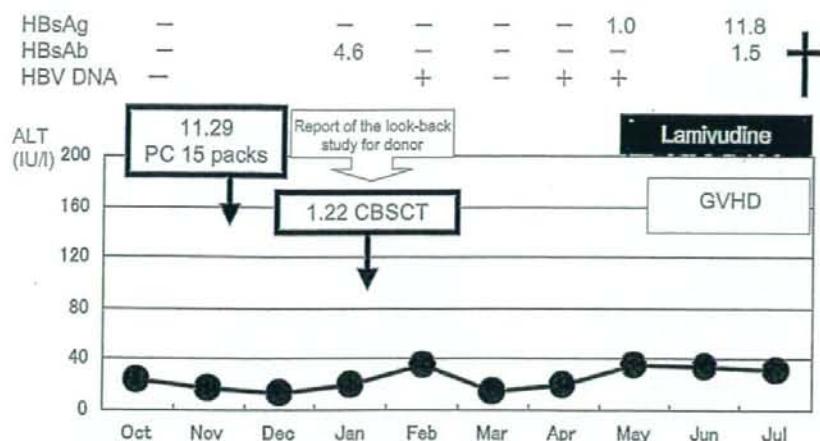


Fig. 2 Clinical course of the patient.

PC; Platelet concentrate, CBSCT; Cord blood stem cell transplantation, GVHD; Graft versus host disease

Table 2 Clinical background of patients positive for HBV DNA after blood transfusion.

Pat. no.	Disease	Age	Gender	HBsAg	Anti-HBc	Amount of blood-transfusion
39	Acute myeloid leukemia	61y	M	negative	negative	116 bags
49	Macroglobulinemia	74y	F	negative	positive	2 bags
528	Gastric cancer	77y	M	negative	positive	1 bag
553	Acute myeloid leukemia	60y	F	negative	positive	61 bags
650	Unstable angina pectoris	71y	M	negative	positive	14 bags
713	Chronic renal failure	64y	M	negative	positive	3 bags
779	Gastric cancer	58y	M	negative	positive	2 bags
794	Cerebral bleeding	77y	F	negative	positive	3 bags
888	Breast cancer	52y	F	negative	negative	3 bags

スクリーニングのサンプル数を少数化することでHBV 検出感度向上が図られてきた。しかし個別 NAT にも検出できない感染血にて輸血後 HBV 感染が起こる事例が報告され、スクリーニング法の改良による感染対策には限界があると考えられている。日赤血液センターによる遡及調査では同一献血者が後日に行った献血サンプルの NAT スクリーニングにて陽転化した 329 例中、過去の保管検体の 8.5% において個別 NAT にて HBV DNA が検出されたことを報告している⁹⁾。本症例も同様な経過であり、遡及調査がきっかけとなり輸血後 HBV 感染を早期に診断し得たと考えられ、その重要性が再認識された。

一方、輸血後 3 カ月目に感染症を検査する手法は保険診療に認可されており、受血者すべてに実施されるべきシステムである。しかし日常診療において輸血後感染症検査の施行率は高いものではなく、臨床医に対して輸血後検査の重要性を喚起する必要がある。またウィンドウ期の長い HBV に関しては 3 カ月後に一度だけ血清検査を実施することが十分であるか否かも検討

を要する。輸血療法の実施に関する指針では、HBV に関して輸血の 3 カ月後に NAT を実施することが明記されている。本症例では輸血 3 カ月後の検査では HBs 抗原陰性であったものの、献血者の遡及調査と全数調査から HBV の新規感染が疑われた。HBs 抗原検査での追跡においてはさらに長期（本症例では輸血後 6 カ月にて陽転）の観察が必要であることが示唆された。

当院での全数調査登録患者 921 例中、輸血後に HBV DNA 陽転した症例は 9 例であった。本症例はその中の一例であるが遡及調査にて個別 NAT が陽性となったのは本症例のみであった。さて Hbc 抗体陽性ドナーからの肝移植にて HBV 感染が起こることから、HBs 抗原陰性例においても Hbc 抗体陽性例では HBV 晩期感染状態であることが示唆されている⁶⁾。また近年、リツキシマブ等の化学療法中に HBs 抗原陰性例において HBV の再増殖が起こり、肝障害が発生することも報告されている⁷⁾。つまり HBV 感染晩期例 (Hbc 抗体陽性例) では免疫低下状態に陥ると HBV が増殖するという可能性があることが示されている。そこで我々の施設におけ

る全数調査例について輸血前の HBc 抗体検査を輸血後 HBV 感染と HBV 再増殖を鑑別する指標として検討を加えた。その結果 HBV DNA 陽転化例のうち 7 例は HBc 抗体陽性であり、その内 3 例では化学療法が実施されていた。すなわち輸血による HBV 感染ではなく感染晚期患者の HBV 再増殖が起こった可能性が推測される。従って輸血前の HBc 抗体検査があるいは輸血前の患者検体保管が輸血後 HBV 感染の正確な病態把握に重要であることが示唆された。

さて HBV 感染に対しては核酸アナログ製剤の投与が可能となり、確実な抗ウイルス効果が期待できる。これまでも化学療法中の患者での HBV 再増殖に対してラミブジン投与し、肝炎の重症化を回避できたことが報告されている¹⁰⁾。本症例においては輸血後 HBV 感染に対してラミブジン投与を行い肝障害の発症を阻止できたものと考えられる。

まとめ

HBV 感染早期の献血血液により HBV 感染を起こした症例を経験した。輸血後には感染症検査を確実に実施し、HBV 感染の有無を的確に診断するとともに適切な抗ウイルス治療を実施することが重要であると考えられた。

一方、輸血後の HBV 陽転化例は大半が輸血前 HBc 抗体陽性例であり、原疾患の進行や治療に伴う免疫力低下が HBV 再増殖を誘発した可能性が示唆された。

謝辞：全数調査は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業・吉澤浩司班）によって行われた。HBV 塩基配列の決定に御助力いただいた日本赤十字社中央血液研究所・柚木久雄先生および大阪府赤十字血液センター・谷 慶彦先生、柴田弘俊先生に感謝申し上げます。本論文の要旨は、第 54 回日本輸血学会総会（大阪）にて発表した。

文 献

- 1) Elghouzzi MH, Courouce AM, Magnius LO, et al: Transmission of hepatitis B virus by HBV-negative blood transfusion. *Lancet*, 346: 964, 1995.
- 2) 岸本裕司, 有本美代子, 細川美香, 他: 核膜増幅検査導入後の HBV ウィンドウ期の血小板製剤による輸血後肝炎. *日本輸血学会雑誌*, 49: 444-448, 2003.
- 3) 梶本昌子, 藤井基裕, 松本善行, 他: Occult HBV carrier による感染事例から治験について. *日本輸血細胞治療学会誌*, 52: 599-606, 2006.
- 4) Allain JP: Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang*, 86: 83-91, 2004.
- 5) Satake M, Taira R, Yugi H, et al: Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. *Transfusion*, 47: 1197-1205, 2007.
- 6) Lowell JA, Howard TK, White HM, et al: Serological evidence of past hepatitis B infection in liver donor and hepatitis B infection in liver allograft. *Lancet*, 345: 1084-1085, 1995.
- 7) Teutsuni Y, Tanaka J, Kawamura T, et al: Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*, 83: 58-60, 2004.
- 8) Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, et al: Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood*, 15: 391-396, 2002.
- 9) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al: Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*, 131: 59-68, 2006.

TRANSFUSION-TRANSMITTED HBV INFECTION DETECTED BY LOOKBACK STUDY FOR BLOOD DONOR—A CASE REPORT

Akihiro Tamori¹⁾²⁾, Keizo Fujino¹⁾, Shigeko Oshima¹⁾, Kazuhiro Takeda¹⁾, Norifumi Kawada²⁾, Masayuki Hino³⁾ and Shuhei Nishiguchi⁴⁾

¹⁾Division of Blood Transfusion, Osaka City University Hospital

²⁾Department of Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Clinical Hematology, Osaka City University Graduate School of Medicine

⁴⁾Division of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Abstract:

We experienced a 61-year-old male patient with acute leukemia who was diagnosed with hepatitis B virus (HBV) infection after blood transfusion. At 3 months after transfusion, a blood sample from the same donor was positive for HBV DNA on 50-pooled sample nucleic acid amplification testing (NAT). Lookback study showed that the first donated blood was negative for HBV DNA on 50-pooled sample NAT but positive on individual sample NAT (ID-NAT). Before transfusion, the patient was negative for HBsAg and anti-HBc. HBV DNA sequence analysis of the patient and of the donor showed 99% homology. Lamivudine treatment was started, and prevented acute hepatitis B. The present patient was a member of the ID-NAT screening study for post-transfusion infection. In eight of 921 patients (excluding the present patient), HBV DNA was detected only after blood transfusion. Seven of these eight patients were positive for anti-HBc was positive and four had been transfused during chemotherapy for neoplasm. Retrospective study of all donor samples showed no detection of HBV DNA by ID-NAT. Recently it was reported that cytotoxic chemotherapy induced HBV reactivation in patients with past HBV infection. We therefore speculate that HBV reactivation occurred in some of our eight patients positive for HBV DNA after blood transfusion.

Keywords:

post-transfusion hepatitis, HBV, NAT, look-back examination, Lamivudine

大阪市におけるC型肝炎ウイルス検診と肝炎フォローアップ事業の検討

マツモト 松本 健二* タカハシ 高橋 峰子^{2*}
 タモリ 田守 昭博^{3*} ニシグチ 西口 修平^{4*}

目的 大阪市におけるC型肝炎ウイルス(HCV)検診の現況と肝炎フォローアップ事業の有用性を検討したので報告する。

方法 対象は、平成15～17年度の基本健診受診時に、HCV抗体検査を受けた40歳以上の希望者で、3年間の総受診者数は83,458人であった。HCV陽性者を支援するため、肝炎フォローアップ事業を行い、本事業に同意した者には、医療機関からの精密検査結果通知書の返送の有無で、精密検査の受診状況を把握した。結果が未返送の者へは、おおむね3か月・6か月後の2回保健師が電話や訪問で受診確認、および受診勧奨を行った。また、精密検査結果通知書と医療機関からの2年間の診療継続報告書から、医療機関における精密検査の内容や治療方針等を全例把握し、評価を行って、医療機関に対し個別に情報提供を行った。一方、本事業の同意が取れなかった者は、精密検査の結果を把握するのみであった。

結果 HCV抗体陽性率は、平成15年度が3.9%、平成16年度が3.8%、平成17年度が3.0%と年々低下していた。

肝炎フォローアップ事業の同意率は、平成15年度52.2%、平成16年度56.2%、平成17年度59.1%であった。本事業の同意ありと、同意なしで精検受診率を比較してみると、平成15年度の同意ありの群で82.6%、同意なしの群で37.5%、平成16年度の同意ありの群で77.1%、同意なしの群で37.7%、平成17年度の同意ありの群で78.0%、同意なしの群で34.3%と、いずれの年度も同意ありの群で有意に高かった($P<0.001$: χ^2 検定)。

返送された診療情報から、診療情報提供を行った。平成15年度が延べ153件、平成16年度が延べ105件、平成17年度が延べ58件であった。内容では、画像検査の未実施が107件(33.9%)と最も多く、次いで、HCVサブタイプや、定量検査の未実施、最終的なウイルスの有無を確認するためのHCV-RNA定性検査の未実施などが多かった。また、HCV陽性にもかかわらず、肝機能正常のため、フォロー終了となっているケースが50件(15.8%)、HCV-RNA定性検査が未実施にもかかわらず、フォロー終了となっているケースが15件(4.7%)あり、フォローが必要であるという情報提供を行った。

結論 HCV陽性者が、適切に精密検査やフォローアップを受けるためには、受診確認や受診勧奨などの支援が有効であり、医療機関に対する情報提供など、幅広く行う必要があると考えられた。

Key words : C型肝炎ウイルス検診, 肝がん, 肝炎フォローアップ事業

I はじめに

大阪市では肝がんの年齢調整死亡率が全国平均に比べてきわめて高い状況にあるため^{1,2)}, この肝が

ん死亡率を低下させることを最終目標として、平成8年7月より、老人保健法に基づく保健事業として行われている基本健診実施時に、HCV検診を開始した。当初は、輸血歴、肝炎患の家族歴あるいは既往歴のいずれかがあるものをハイリスクグループとし、HCV検診を行った³⁾。平成14年度からは対象を希望者に拡大してHCV検診を実施してきた。平成15年度からは大阪府と連携のもと、HCV陽性者が適切な医療を受けられる体制作りを目的として

* 大阪市旭区保健福祉センター

^{2*} 大阪市健康福祉局

^{3*} 大阪市立大学大学院医学研究科肝胆脾病態内科学

^{4*} 兵庫医科大学内科学肝胆脾科

連絡先: 〒535-8501 大阪市旭区大宮 1-1-17

大阪市旭区保健福祉センター 松本健二

「大阪市肝炎フォローアップ事業」を開始した。

一方、わが国の肝炎対策として、平成14年から、基本健診時にHCV検診が取り入れられ、節目検診として、40歳から70歳までの年齢層を対象に5歳刻みで実施し、5年間でこれらの対象者全てのHCVを測定することをめざしている。また、同時に、節目外検診として、HCVに感染しているリスクの高い方をも対象としている。HCV検診の機会は増えたが、鈴木等⁹⁾は、発見されたHCV陽性者の医療機関への受診率が低いこと、すべてのHCV陽性者が適切な検査や治療を受けているとはいえないことを報告している。

なお、これまでに、HCV検診受診者への個別の受診勧奨や、医療機関での検査・治療内容を把握し、個別に情報提供することを詳細に検討した報告はみあたらない。

以上より、大阪市におけるHCV検診における現状と、肝炎フォローアップ事業において把握した、HCV陽性者の受診状況や、医療機関における精密検査の実施状況等から、肝炎フォローアップ事業の有用性や課題が明らかとなったため報告する。

II 対象と方法

対象は、平成15～17年度の基本健診受診時に、HCV抗体検査を受けた40歳以上の希望者で、3年間の受診者数は83,458人であった。この健診に関する個人情報、大阪市個人情報保護条例に基づいて取り扱われ、健診の結果等は、個人を特定できない数値データとして、統計的に利用および活用されるという趣旨で書面にて同意を求め、46,113人(55.2%)から同意を得た。

平成15年度からHCV陽性者を支援するため、肝炎フォローアップ事業を開始した。この事業では、①肝炎の専門医療機関への紹介、②保健師による継続的な受診のサポート、③医療機関から治療状況を把握し、肝炎の専門家で構成する検討会において、治療内容を検討し、医療機関に情報提供を行う、などであった。また、この事業に関する個人情報は、「事業を効果的に実施するために統計的に利用、活用することがあります。ただし、個人を特定できる情報は活用されることはありません」という主旨で、文書を用いて説明し、書面にて肝炎フォローアップ事業の同意を取った。そして内部だけでデータ解析を行った。この中から、肝炎フォローアップ事業に同意した者については、医療機関からの精密検査結果通知書の返送の有無で精密検査の受診状況を把握し、結果が未返送の者へは、おおむね3か月・6か月後に2回保健師が電話や訪問で受診確認、お

よび受診勧奨を行った。また、2年間は、医療機関から受診者の受診状況を継続診療報告書にて報告させ、フォローが途切れている者には、保健師が保健指導を行うことなどにより、受診継続の支援を行った。

また、精密検査結果通知書あるいは継続診療報告書(年間2回で2年間)の診療情報から、医療機関における精密検査の内容や治療方針等を全例把握し、「大阪市肝炎検診精度研究班」においてその内容を評価し、医療機関に対して個別に情報提供を行った。肝炎フォローアップ事業の開始時には、各医療機関に、精密検査の目的や、必要な検査に関する注意事項を配布し、さらに平成16年には、大阪府より医師会を通じて、各医療機関に、精密検査の目的や診察手順などを記した「検診等で発見されたC型肝炎ウイルスキャリアに対する精密検査の手引き」を配布した。

一方、肝炎フォローアップ事業の同意が取れなかった者は、精密検査の結果を把握するのみであった。

精検結果通知書、あるいは継続診療報告書より、臨床診断名と、インターフェロン(IFN)や肝臓治療法の適応を把握し、65歳未満と65歳以上に分けて検討した。これは、C型肝炎疾患の治療ならびに病気の進行において年齢は大きな影響があり、65歳以上は高齢者に分類され、IFNやリバビリンの副作用が出やすく、また、生命予後の観点からも、65歳未満と違った治療法が必要とされることが多いため、この二つに分けて検討した。

統計学的検定は、SPSS10.0J for Windowsを使用し、 χ^2 検定にて有意差検定を行った。

III 成績

平成15年度から肝炎フォローアップ事業を開始し、3年間の対象者数は83,458人で、本事業の同意率は、平成15年度52.2%、平成16年度56.2%、平成17年度59.1%であった(表1)。平成17年度の同意率を、性別・年齢別で見ると、性別では差が少なく、年齢別では、高齢になるほど、同意率が低くなる傾向が見られた(表2)。

表1 肝炎フォローアップ事業同意率

	受診者数	同意者数	同意率 (%)
平成15年度	35,921	18,766	52.2
平成16年度	26,055	14,649	56.2
平成17年度	21,482	12,698	59.1
計	83,458	46,113	55.2

肝炎フォローアップ事業の同意あり（保健師による受診確認、および受診勧奨を行った人）の群と同意なしの群で精検受診率を比較してみると、平成15年度の同意ありの群で81.5%、同意なしの群で38.0%、平成16年度の同意ありの群で74.5%、同意なしの群で37.7%、平成17年度の同意ありの群で77.9%、同意なしの群で34.3%と、いずれの年度も精検受診率は同意ありの群で有意に高かった（ $P < 0.001$: χ^2 検定）（表3）。

また、肝炎フォローアップ事業の同意ありの群で、保健師による1回目の受診勧奨前（おおむね3か月後）の精検受診率は、平成15年度からの3年間で平均24.7%と、同意なしの群の3年間の精検受診率37.0%をわずかに下回った。1回目の受診勧奨後の精検受診率は36.6%増加し、2回目の受診勧奨後は17.2%増加と、受診勧奨により精検受診者数は増加した（表4）。

精密検査結果通知書あるいは2年間にわたる継続診療報告書によって得られた診療情報から、HCV

検査の不備や、HCVキャリアへの画像検査やサブタイプ測定の実施、治療方針への助言を要する等の症例について、診療情報提供を行った。平成15年度が延べ153件、平成16年度が延べ105件、平成17年度が延べ58件であった（いずれの年度も1例あたり複数件の情報提供を含む）。その内容は、画像検査の実施が107件（33.9%）と最も多く、次いで、HCVサブタイプや、定量検査の実施、最終的な

表4 受診勧奨と精検受診状況

	精検受診者数			対象者数
	受診勧奨前	1回目 受診勧奨後	2回目 受診勧奨後	
平成15年度	80(25.6)	123(39.3)	52(16.6)	313
平成16年度	49(22.9)	59(31.4)	38(20.2)	188
平成17年度	48(25.3)	71(37.4)	29(15.3)	190
計	171(24.7)	253(36.6)	119(17.2)	691

注：（ ）内は精検受診率で対象者数に占める精検受診者数の割合（%）である

表2 平成17年度 肝炎フォローアップ事業同意率（性・年齢別）

	男 性			女 性			全 体		
	受診者数	同意者数	同意率 (%)	受診者数	同意者数	同意率 (%)	受診者数	同意者数	同意率 (%)
40～44歳	1,176	781	(66.4)	2,975	2,064	(69.4)	4,151	2,845	(68.5)
45～49歳	503	313	(62.2)	1,102	688	(62.4)	1,605	1,001	(62.4)
50～54歳	745	447	(60.0)	1,823	1,178	(64.6)	2,568	1,625	(63.3)
55～59歳	817	472	(57.8)	1,847	1,085	(58.7)	2,664	1,557	(58.4)
60～64歳	1,220	683	(56.0)	2,266	1,277	(56.4)	3,486	1,960	(56.2)
65～69歳	1,008	571	(56.6)	1,675	899	(53.7)	2,683	1,470	(54.8)
70～74歳	948	518	(54.6)	1,354	705	(52.1)	2,302	1,223	(53.1)
75～79歳	499	274	(54.9)	721	372	(51.6)	1,220	646	(53.0)
80歳以上	256	128	(50.0)	547	243	(44.4)	803	371	(46.2)
合 計	7,172	4,187	(58.4)	14,310	8,511	(59.5)	21,482	12,698	(59.1)

表3 フォローアップ事業同意の有無による精検受診率

	同 意 あ り			同 意 な し		
	対象者数	精検受診者数	精検受診率 (%)	対象者数	精検受診者数	精検受診率 (%)
平成15年度	313	255	81.5	166	63	38.0*
平成16年度	188	140	74.5	151	57	37.7*
平成17年度	190	148	77.9	102	35	34.3*
計	691	543	78.6	419	155	37.0*

χ^2 検定；*： $P < 0.001$

注）同意あり群の受診率は保健師による受診勧奨後の受診者を含めた累積受診率

ウイルスの有無を確認するためのHCV-RNA定性検査の未実施などが多かった。それらに対しては、それぞれに必要なと考えられる情報提供を行った。また、HCV陽性にもかかわらず肝機能正常のためフォロー終了となっているケースが50件(16%)、HCV-RNA定性検査をせずに終了となっているケースが15件(4.7%)あり、ともにフォローが必要であるという情報提供を行った(表5)。

平成15年度～17年度の肝炎フォローアップ事業同意者における、精検結果通知書、あるいは継続診療

報告書より、臨床診断名と、IFNや肝庇護療法の適応を把握し、65歳未満と65歳以上に分けて検討した。臨床診断名では、肝炎発生なしが228人(42.0%)、慢性肝炎が204人(37.6%)、肝硬変が21人(3.9%)であった。肝がんは20人(3.7%)で、男女とも全例65歳以上であった。その他には肝のう胞などが記載されているものがあった(表6)。IFN適応ありは、68人であった。65歳未満では25.4%が適応ありとなっていたが、65歳以上は7.2%と低かった(表7)。IFN投与が確認されたの

表5 医療機関への情報提供

		該当件数			
		平成15年度	平成16年度	平成17年度	計(%)
治療に関する内容	1 65歳以下で肝障害ありで、インターフェロンを含めた積極的な治療が必要と考えられるケース	2	1	1	4(1.3%)
	2 治療及び経過観察が必要と考えられるが、今後の方針が終了となっているケース	3	30	17	50(15.8%)
精密検査に関する内容	1 HCV抗体検査が低力価・中力価かつHCV-RNA検査が未実施	43	10	3	56(17.7%)
	2 HCV抗体検査が低力価・中力価かつHCV-RNA定量検査が陰性で定性検査が未実施	11	4	2	17(5.4%)
	3 HCV抗体検査が低力価・中力価かつHCV-RNA定性検査が未実施で今後の方針が終了	13	2	0	15(4.7%)
	4 65歳以下で、HCVサブタイプやHCV-RNA定量検査が未実施	26	20	12	58(18.4%)
	5 HCV陽性だが画像検査が未実施	48	36	23	107(33.9%)
その他	1 質問事項あり	7	2	0	9(2.8%)
合計		153	105	58	316

表6 精検結果通知書あるいは継続診療報告書より把握した診断名

		件数(%)						
		肝炎発生なし	慢性肝炎	肝硬変	肝癌	その他	未記入	小計
男性	65歳未満	19(31.1)	31(50.8)	4(6.6)	0	4(6.6)	3(4.9)	61
	65歳以上	20(38.0)	65(35.3)	10(5.4)	16(8.7)	3(1.6)	20(10.9)	184
女性	65歳未満	50(52.1)	27(28.1)	2(2.1)	0	4(4.2)	13(13.5)	96
	65歳以上	89(44.1)	81(40.1)	5(2.5)	4(2.0)	4(2.0)	19(9.4)	202
計		228(42.0)	204(37.6)	21(3.9)	20(3.7)	15(2.8)	55(10.1)	543

表7 精検結果通知書あるいは継続診療報告書より把握したIFNおよび肝庇護療法の適応に関して(平成15～17年度)

	IFN治療			肝庇護療法		
	適応あり(%)	適応なし(%)	未記入	適応あり(%)	適応なし(%)	未記入
65歳未満	40(25.4)	99(63.1)	18	47(29.9)	89(58.0)	21
65歳以上	28(7.2)	290(75.1)	68	98(25.3)	226(58.5)	62
計	68(12.5)	389(71.6)	86	145(26.7)	315(58.0)	83

は37人であった。肝庇護療法の適応ありは、145人であった。65歳未満は29.9%に適応ありとなっていたが、IFNの適応と違って、65歳以上でも25.3%が適応ありと、比較的高かった(表7)。

Ⅳ 考 察

第15回全国原発性肝癌追跡調査報告⁶⁾では、肝細胞がんの原因の約70%がHCV抗体陽性であり、HCV陽性者は、慢性肝炎や肝硬変を経て、長時間の後に、高率に肝がんになる⁷⁾。HCV陽性者に適切な時期に、IFNなどの適切な治療を施せば、肝がんを減らし、そして、生命予後を改善すると報告されている⁸⁻¹⁰⁾。そのために必要なことは、HCV陽性者をできるかぎり多く発見することであり、そして、発見したHCV陽性者を精査、加療につなげることである。また、その時点で治療を必要としない者も、的確に検査を受けることができるように支援することが必要である。

一つ目の問題は、わが国では、まだ、たくさんの人々がHCV検診を受けていないと考えられていることである¹¹⁾。わが国の肝炎対策として、平成14年から、基本健診時にHCV検診が取り入れられるようになった⁴⁾が、これは、節目検診として、40歳から70歳までの年齢層を対象として、5歳刻みで実施し、5年間でこれらの対象者全てのHCVを測定することをめざしている。また、同時に、節目外検診として、HCVに感染しているリスクの高い者を対象としている。このHCV検診の実績を見ると、平成14年度から平成17年度まで、いずれの年度も、HCVの感染率率は、節目外検診が、節目検診の2倍以上高く、節目外検診の効率のよさがうかがえる¹²⁾。

一方、大阪市では、平成8年7月より、老人保健法に基づく保健事業として行われている基本健診実施時にHCV検診を行うことを開始した。当初は、40歳以上の輸血歴、肝炎の家族歴あるいは既往歴のいずれかがあるものをハイリスクグループとし、HCV検診を行った³⁾。平成14年度からは、さらに対象を40歳以上の希望者に拡大してHCV検診を実施してきた。大阪市でも、ハイリスクグループを対象にHCV検診を行ったときは、HCV抗体陽性率はきわめて高かったが、対象を40歳以上の希望者に拡大したことでHCV抗体陽性率は低下した。できるだけ多くの人にHCV検査を受けてもらう必要があると考えるが、HCV検診受診者数はここ3年間減少傾向にあった。HCVは新たな感染がほとんどないということで、受診回数を1回としている影響も考えられたが、未受診者は多く、より積極的に、

より効果的に、普及啓発を行う必要があると考える。

二つ目の問題は、鈴木等³⁾が報告しているように、発見されたHCVキャリアの医療機関への受診率が低いことと、その後の経過観察が不十分で適切な治療を受けていないことである。それを改善するためには、HCV陽性者を、確実に精査、加療につなげることで、また、その時点で治療を必要としない者も、その後長期間にわたって、的確に検査を受けることができるように支援することが必要であると考えた。

我々が行った肝炎フォローアップ事業の同意なしの群では、精検受診率が極めて低いことがわかった。同意ありの群では、精検受診率が有意に高かった。しかし、同意ありの群では、もともと精検受診の意欲が高い可能性などの選択バイアスの影響を避けることができないため、肝炎フォローアップ事業が精検受診率の向上に有用であるとは断定できなかった。

ただし、同意ありの群でも、保健師による受診勧奨前は、精検受診率が3年間の平均で24.7%と低く、肝炎フォローアップ事業の同意なしの群と比べて、精検受診率はむしろ低かった。推測ではあるが、同意ありの群には、精検受診の必要を理解して同意する者と、必要があれば声がかけてもらえると考えられる者、とくに何も考えていない者などが混在していると考えられた。一方、同意なしの群でも、HCV陽性の意味を十分理解できていて、とくに支援を必要としないため、肝炎フォローアップ事業に同意しなかった者も多くいると考えられた。約3か月後の1回目の受診勧奨後36.6%が受診し、2回目の受診勧奨後17.2%が受診した。この結果からは、支援により精検受診率は増していくと考えられた。C型肝炎は長い経過をたどることから、長期のフォローが必要であるが、今回の肝炎フォローアップ事業では、2年間のみのフォローであった。医療機関からの継続診療報告書で、フォロー終了となっているケースなどにフォローが必要という情報提供を行ったり、受診が途切れたものに対する受診勧奨などを行った。この2年間の肝炎フォローアップ事業が、その後の長期のフォローにつながることを願っている。

肝炎フォローアップ事業の同意率は、この3年間50%から60%で推移しているが、これを高めることが精検受診率の向上につながると考えられた。年齢が高い者ほど、同意率が低い傾向を認めたことより、高齢者には、より丁寧な説明が必要であると考えられた。

今回の研究の対象は、都市部における、基本健診

受診者のみを対象としているため、都市部以外の地域や、基本健診の対象とならない被保険者の検討も必要であると考えられた。多久等¹³⁾の報告では、島根県の基本健診受診者で、40歳以上の人に対する肝炎ウイルス検診では、肝炎ウイルス陽性者83人に対し、83通の紹介状を発行し、医療機関からの返信は約40%であった。大阪市における肝炎フォローアップ事業の同意のない精検受診率と大きな差はなかった。また、福沢等¹⁴⁾は、C型肝炎ウイルス検診において、行政受診者と健保の職域受診者を比較しているが、HCV感染の可能性が極めて高いと判定されたものの、保健師指導あるいは通院しているのが、行政で27.3%、職域で11.9%と報告している。この結果では、健保の職域受診者の精検受診率はかなり低かったため、こういった集団に対しても受診やフォローのための支援が必要であると考えられた。そして、鈴木等⁵⁾の報告では、岩手県内の自治体の住民、団体職員および人間ドック受診者の内、40歳以上の総数89,167人を対象とした検診により発見されたHCVキャリアの医療機関への受診率は40.8%であり、我々が検討したフォローアップ事業の同意なしの群の精検受診率とあまり変わらなかった。つまり、支援のない場合、都市部でも、都市部以外でも、精検受診率は高くなく、健保の職域受診者の精検受診率はさらに低いと考えられる。したがって、職域受診者も含めた精検受診率やフォローアップ率向上のための支援が必要と考えられた。

医療機関からの精検結果通知書あるいは継続診療報告書を通じて把握した、検査や治療の内容を、「大阪市肝炎検診精度研究班」において全件検討し、必要と考えたケースには個別に情報提供を行った。HCV陽性にもかかわらず、肝機能正常のためフォロー終了となっているケースがかなりあったが、今後肝機能が悪化することがあり、また、将来肝がんを発症する可能性が否定できないため、フォローが必要であるという情報提供を行った。また、画像検査未実施例も多く、肝炎の進行度の確認や肝がんの発見に重要であると考え、情報提供を行った。また、HCV抗体とHCV-RNA定性、定量との関係、サブタイプなども、十分な検査が行われていないと判断した症例にも、それぞれに情報提供を行った。HCVキャリアに対する画像診断や長期間のフォローが必要である等のマニュアルを配布したにもかかわらず、多くの情報提供を必要とした。C型肝炎の研究は急速に進歩しており、特に治療の分野ではめざましいものがある。したがって、医療機関にマニュアルを配布しただけでは不十分であり、地域の医師会などを通じて、医療機関向けの研修会や講演

会を開催するなど、住民やHCVキャリアに対してだけでなく、医療機関への啓蒙活動の充実、あるいは肝臓専門医療機関との連携強化が必要と考えられた。

HCV陽性者を、適切な時期に、IFNやリバビリンなどで治療したり、強ミノCなどで肝庇護療法を施行することにより、肝がんにかかる確率を下げたり、遅らせたりすることができるという報告は多い^{8-10,15)}。今回、平成15年度～17年度で、肝炎フォローアップ事業同意者の精検結果通知書、あるいは継続診療報告書より、診療状況を把握した543人では、IFN適応は68人(12.5%)で、IFN投与が確認されたのは37人であった。精検結果通知書からは、肝炎発生なしは半数近くを占めたが、今井等の報告¹⁶⁾でも、新規発見のC型肝炎患者にはALT正常者が多いと報告している。現時点では、IFN投与例はまだまだ少ないが、C型肝炎の経過を考えると今後増えていく可能性は高い。そのためには確実なフォローアップが必要であると考えられる。肝庇護療法の適応は145人(26.7%)であった。65歳以上では、65歳未満に比べて、IFNの適応はかなり低かったが、肝庇護療法の適応は65歳未満と大差なかった。肝がんが20人(3.7%)にみつかったが、いずれも65歳以上であった。このことからわかるように、65歳以上でIFNの適応が少なくとも、肝庇護療法にはかなり適応があり、また、肝がんの早期発見のためにも、適切なフォローアップが重要であると考えられた。

わが国では、まだ、たくさんの方が、HCV検診を受けていないと考えられている¹¹⁾。そして、HCV陽性と判明した人の一部は、精密検査や適切なフォローアップを受けていない⁴⁾。これらの問題を解決するためには、人々に確実に伝わるように、かつ、わかりやすく普及啓発を行うことが重要である。また、HCV陽性者に対しては、精密検査や適切なフォローアップにつなげる支援—長期にわたる場合も考えられるため、携帯メールやインターネットを利用した、比較的負担の少ない形での支援などを、より幅広く行う必要があると考えられた。

本研究の一部は、第64回公衆衛生学会総会(平成17年9月、札幌市)に報告した。

(受付 2007.4.26)
(採用 2007.12.10)

文 献

- 1) 大阪市健康福祉局. 大阪市保健所保健医療対策課編. 大阪市の死因別に見た死亡の動向. 大阪市: 大阪

- 市保健所, 2006; 70-75.
- 2) 厚生統計協会編. 厚生指針 臨時増刊 国民衛生の動向. 東京: 財団法人厚生統計協会, 2005; 46-54.
 - 3) 中尾昌弘. 大阪市における肝疾患検診, 第2報, ハイリスクグループの選定とウイルスマーカー陽性率. 大阪市勤務医師会研究年報 2001; 29: 25-28.
 - 4) 吉澤浩司. 肝がんの発生子防に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究. 肝がんの発生子防に資するC型肝炎検診の効率的な実施に関する研究. 平成14年度厚生科学研究費補助金総括・分担研究成果報告書 2002; 1-6.
 - 5) 鈴木一幸, 阿部弘一, 小山富子, 他. C型肝炎検診をとりまく状況. 日本医事新報 2003; 4144号: 1-6.
 - 6) 日本肝癌研究会. 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1998~1999). 肝臓 2003; 44: 157-175.
 - 7) Tremolada F, Casarin C, Alberti A, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. J Hepatol 1992; 16: 273-281.
 - 8) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. Gastroenterology 2002; 123: 483-491.
 - 9) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: A retrospective study in 1148 patients. J Hepatol 1999; 30: 653-659.
 - 10) 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. Hepatology 1998; 27: 1394-1402.
 - 11) 田中純子. わが国の健常者集団におけるHCVキャリア, HBVキャリアの推計数. C型肝炎の自然経過および介入による影響などの評価を含む疫学的研究. 平成14年度厚生科学研究費補助金総括・分担研究成果報告書 (代表 吉澤浩司) 2003; 11-23.
 - 12) 平成17年度肝炎ウイルス検診等の実績について. 週間保健衛生ニュース, 2006; 24-31.
 - 13) 多久純子, 江角幸夫. 肝炎ウイルス検診の評価. 島根医学検査 2006; 34: 23-26.
 - 14) 福沢嘉孝, 山田晴生, 各務伸一. 検診受診者における最近のC型肝炎ウイルススクリーニングの実態とその重大な問題点. 肝臓 2004; 45 Suppl. 2: 386.
 - 15) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. Cancer 1997; 79: 1494-1500.
 - 16) 今井康陽, 田中英夫, 福田和人, 他. 地域医療におけるC型肝炎ウイルス検診の現況と課題—大阪北部地域での平成14年度の取り組み—. 肝臓 2004; 45: 232-238.

Present status of community-based HCV screening in Osaka City and evaluation of the utility of follow-up programs on hepatitis

Kenji MATSUMOTO*, Mineko TAKAHASHI^{2*}, Akihiro TAMORI^{3*}, and Shuhei NISHIGUCHI^{4*}

Key words : community-based HCV screening, hepatocellular carcinoma, follow-up programs on hepatitis

Objective The present status of community-based HCV screening in Osaka City and the utility of follow-up programs on hepatitis were examined.

Method During a period of three years, from 2003–2005, 83,458 persons who underwent HCV testing in a community-based HCV screening program in Osaka City were targeted. These persons were 40 years of age or older who opted to receive testing for HCV antibodies. To assist patients testing positive for HCV, hepatitis follow up programs were carried out. For cases where consent was given, the performance or nonperformance of a thorough examination could be ascertained with regard to whether or not a thorough examination results notification was sent from the medical institution. For patients who did not receive a notification, a health nurse checked whether a thorough examination was received, by telephone or visit, usually two times (after 3 months and after 6 months) on average. If an examination had not been received, the nurse suggested having one. Furthermore, the contents of the thorough examination and other details like procedure plans for all patients were obtained through the thorough examination results notification. From continuous diagnostic reports from the medical institutions, an assessment was given and the information was provided to each medical institution.

For cases where consent was not given for the follow up programs, only the results of the thorough examination were available.

Results The percentage of patients testing positive for HCV antibodies showed a yearly decline, with 3.9% in 2003, 3.8% in 2004, and 3.0% in 2005.

The percentages of patients consenting to hepatitis follow up programs were 52.2% in 2003, 56.2% in 2004, and 59.1% in 2005. When comparing the percentage of patients receiving a thorough examination between those consenting to these programs and those not consenting, the consenting group was 82.6% and the non-consenting group was 37.5% in 2003, 77.1% and 37.7% in 2004, 78.0% and 34.3% in 2005, respectively. Consequently, the percentage of patients consenting to the examination significantly increased each year ($P < 0.001$).

From the diagnostic information which was sent, medical data could be provided for a total of 153 cases in 2003, 105 in 2004 and 58 in 2005. Furthermore, from among the contents, non-performance of imaging examination was most common with 107 cases (33.9%), followed by non-identification of the HCV subtype, non-performance of a fixed quantity examination, and non-performance of an HCV-RNA qualitative examination to verify the presence of final stage virus. There were 50 cases where the follow-up was discontinued due to normal liver functions even though the subjects tested positive for HCV (15.8%). There were 15 cases where the follow-up was discontinued even though an HCV-RNA qualitative examination had not been performed (4.7%). Information that a follow-up was necessary was provided in those cases.

Conclusion In order for patients testing positive for HCV to receive an appropriate thorough examination and follow-up, assistance by verifying that the examination had been received and suggesting its necessity where this was not the case is useful. A more extensive performance of information provision to medical institutions is to be recommended.

* Asahi Ward Health and Welfare Center, Osaka City

^{2*} Health Welfare Bureau, Osaka City

^{3*} Department of Hepatology, Osaka City University Graduate School of Medicine

^{4*} Division of Hepatobiliary and Pancreatic Disease, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Platelet-associated IgG for the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura during peginterferon α and ribavirin treatment for chronic hepatitis C

DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01747.x

To the Editor:

Mild-to-moderate thrombocytopenia is a common adverse event of treatment with conventional or pegylated interferon α , attributed primarily to bone marrow suppression, in patients with chronic hepatitis C. Nevertheless, severe, life-threatening immune thrombocytopenic purpura (ITP) has rarely been associated with interferon treatment (1–7). The pathogenesis of ITP is incompletely understood, but immunoglobulin G (IgG)-type antibodies against platelet membrane glycoproteins (IIb/IIIa, Ib/IX, etc.) are involved (8). We describe a case of ITP induced by peginterferon treatment for chronic hepatitis C. Detection of platelet-associated IgG was helpful for the diagnosis.

A 69-year-old woman with chronic hepatitis C genotype 1b infection started to receive peginterferon α 2b 80 μ g/week and ribavirin 600 mg/day in October 2006 (Fig. 1). At the start of therapy, she was well, with a height of 155 cm and a weight of 58 kg. The laboratory values were as follows: aspartate aminotransferase 44 IU/L, alanine aminotransferase 58 IU/L, γ -glutamyltransferase 32 IU/L, bilirubin 0.9 mg/dl, albumin 4.1 g/dl, hepatitis C virus (HCV) RNA

43 kIU/ml, haemoglobin concentration 14.4 g/dl, white blood cell count 5400/mm³ and platelet count 139 000/mm³. A liver biopsy specimen showed moderate inflammation and mild fibrosis. After the start of therapy, the serum HCV RNA level rapidly decreased and became negative on polymerase chain reaction at the fourth week.

The platelet count gradually declined to 86 000/mm³ by the 13th week of therapy and then rapidly declined to 14 000/mm³ at the 16th week. She had petechiae on the upper extremities. Peginterferon and ribavirin were withdrawn. Coagulation test results were normal. A direct Coombs' test result was negative. Antinuclear and anticardiolipin antibodies were negative. Cryoglobulins were not detected. Serum was negative for antiplatelet antibody by mixed passive haemagglutination. However, the platelet-associated IgG level on the platelet surface had increased to 372 (reference range, 9.0–25.0) ng/10⁷ cells as measured by an enzyme-linked immunoassay. Bone marrow aspiration demonstrated increased numbers of megakaryocytes, compatible with a diagnosis of ITP. The results of a ¹³C-urea breath test were negative for *Helicobacter*

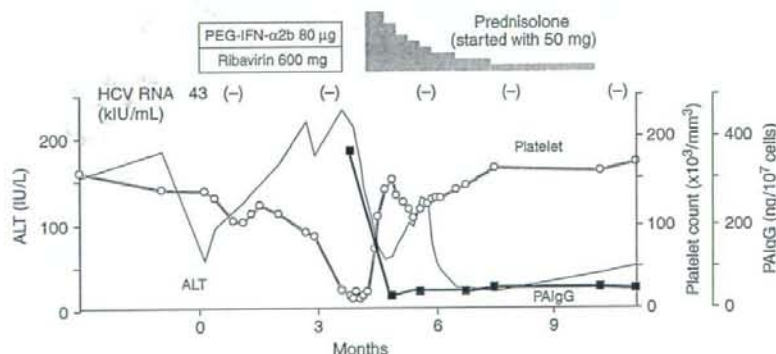


Fig. 1. Clinical course of a 69-year-old woman with chronic hepatitis C in whom immune thrombocytopenic purpura developed during treatment with peginterferon α and ribavirin. ALT, alanine aminotransferase; PAIgG, platelet-associated immunoglobulin G; PEG-IFN, peginterferon.

LIV	LIV	1747	B	Dispatch: 25.3.08	Journal: LIV	CE: Sarita
	Journal Name	Manuscript No.		Author Received:	No. of pages: 2	Op: prasath/Koshy

pylori infection. Corticosteroid therapy was started with 50 mg oral prednisolone. The platelet count returned to 141 000/mm³ in 14 days, and remained normal while tapering the dose of prednisolone. The platelet-associated IgG titre decreased in response to corticosteroid therapy. HCV RNA continued to remain negative after the withdrawal of peginterferon.

Immune thrombocytopenic purpura is an autoimmune disorder characterized by peripheral consumption of platelets and clinical manifestations of a haemorrhagic diathesis (8). ITP is a diagnosis of exclusion, often difficult to establish. In the literature, interferon-induced ITP has developed after 4 week to 12 months of therapy (2, 4), or even 6 months after the completion of therapy (6). The ages and baseline platelet counts of patients have varied widely, ranging from 27 (6) to 73 (5) years and from 80 000 (3) to 260 000 (4)/mm³ respectively. As demonstrated in our patient, the detection of circulating antiplatelet antibodies unbound to platelets is not sensitive enough for diagnosis. Such autoantibodies can develop in patients immunized by pregnancy, allogenic transfusions or organ transplantation and are thus not specific for ITP. In contrast, a direct assay of platelet-associated IgG (bound to platelets) is more useful for the diagnosis of ITP, with a sensitivity of 49–66% and a specificity of 78–92% (8). In our patient, platelet-associated IgG was also helpful for monitoring the response to corticosteroid therapy.

In summary, we have described a patient with chronic hepatitis C in whom ITP developed during treatment with peginterferon α and ribavirin. Albeit rare, ITP can occur any time during interferon treatment. Physicians treating patients with chronic hepatitis C should be aware that platelet-associated IgG is helpful for promptly diagnosing this potentially fatal complication.

Masaru Enomoto¹, Takahisa Yamane², Masayuki Hino², Miho Ohnishi¹, Akihiro Tamori¹ and Norifumi Kawada¹

¹ Department of Hepatology, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan

² Department of Clinical Hematology, Osaka City University Medical School, Osaka, Japan

References

- Dourakis SP, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Immune thrombocytopenia and alpha-interferon therapy. *J Hepatol* 1996; **25**: 972–5.
- Sevastianos VA, Deutsch M, Dourakis SP, et al. Pegylated interferon-2b-associated autoimmune thrombocytopenia in a patient with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 706–7.
- Medeiros BC, Seligman PA, Everson GT, et al. Possible autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin treatment for hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; **38**: 84–6.
- Weitz IC. Treatment of immune thrombocytopenia associated with interferon therapy of hepatitis C with the anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab. *Am J Hematol* 2005; **78**: 138–41.
- Lambotte O, Gelu-Simeon M, Maigne G, et al. Pegylated interferon alpha-2a-associated life-threatening Evans' syndrome in a patient with chronic hepatitis C. *J Infect* 2005; **51**: e113–5.
- Elefsiniotis IS, Pantazis KD, Fotos NV, et al. Late onset autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; **21**: 622–3.
- Couto CA, Faria LC, Ribeiro DD, et al. Life-threatening thrombocytopenia and nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis associated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for hepatitis C. *Liver Int* 2006; **26**: 1294–7.
- Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002; **346**: 995–1008.