

A. 研究目的

青年期でのHBワクチン接種を行う際、この集団におけるHBs抗体陽性率を把握すること、現行のワクチンによる接種後の抗体獲得率を把握することは、ユニバーサルワクチンの是非が論じられている現在、重要な基礎データとなる。

本研究は、青年期集団のHBs抗体陽性率および、現行のHBワクチン接種後の抗体獲得率を明らかにして、HBワクチン接種のプロトコルを検討する際の基礎資料を提示することを目的として、臨床実習前にHBワクチンを接種している広島大学の医歯学生を対象にワクチン接種前後の抗体陽性率および獲得率についてレトロスペクティブにパイロット調査を行った。

また、沈降ワクチンである「HBワクチン」製剤中のHBs抗原力価について、混和程度別の検討を行った。

B. 対象と方法

1. HBs抗原陽性率及びHBs抗体陽性率

1) 対象：

広島大学の2004年度及び2005年度入学の医学科生299人と同歯学部歯学科生120人計419人を対象とした。

このうち、HBs抗原検査及びHBs抗体検査を受診した402人を解析の対象とした。内訳は、男性260人、女性142人、平均年齢は、 22.4 ± 2.5 歳で、受診率は95.9%であった。

2) 検査法：

HBs抗原測定は、CLIA法のアーキテクトHBsAg QT®を用いて行い、HBs抗体測定は、

同じくCLIA法のアーキテクトオオサブ®を用いて行った。

2. 「HBワクチン」接種後のHBs抗体獲得率

1) 対象：

HBs抗原検査及びHBs抗体検査を受診した402人のうち、HBs抗原検査及びHBs抗体検査が両者とも「陰性」であった391人中、「HBワクチン」を接種した329人を解析の対象とした。内訳は、男性206人、女性123人、平均年齢は、 23.7 ± 2.0 歳であった。

2) 方法：

接種ワクチンは、酵母由来組み替え沈降B型肝炎ワクチン（ビームゲン® 0.5ml/v）を用いた。

ワクチンの接種方法は、0ヵ月目、1ヵ月目の2回接種後、初回接種から2ヵ月目にHBs抗体検査を実施し、HBs抗体「陰性」及び「弱陽性」者に対して、HBワクチンの3回目の接種を勧奨した。つづいて初回接種から7ヵ月目にHBs抗体検査を実施し、HBs抗体「陰性」及び「弱陽性」者に対して、HBワクチンの追加接種（2回接種：初回接種から12ヵ月目と13ヵ月目）を勧奨した。2回の追加接種した後、1ヵ月後（初回接種から14ヵ月目）にHBs抗体検査を実施した（図-1）。

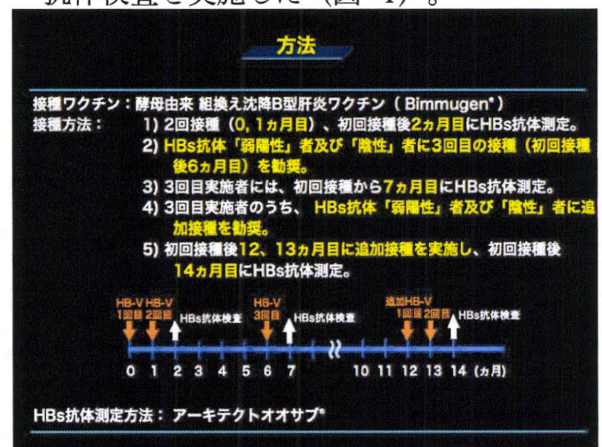


図-1：HBワクチン接種及び検査のプロトコール

3. 「HB ワクチン」製剤中の HBs 抗原力価について

酵母由来組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (Bimmugen®) 同一ロットを対象とし、混和しない場合と十分混和した場合 (開封後そのままの状態、転倒混和 5 回、転倒混和 50 回) の HBs 抗原量を CLIA 法のアーキテクト HBsAg QT® により同時測定し、比較した。

(倫理面への配慮)

調査実施に際しては、広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 結果

1. HBs 抗原陽性率及び HBs 抗体陽性率

HBs 抗原陽性者は 402 人中 2 人 (2 人とも男性) で、HBs 抗原陽性率は 0.50% (95%CI: 0.0~1.19%) であった。

HBs 抗原陽性者を 2009 年時点の年齢別に見ると、21~24 歳 (1988~1985 年出生) では 257 人中 1 人 (0.39%)、25~29 歳 (1984~1980 年出生) では 134 人中 1 人 (0.75%) であり、30 歳以上 (1979 年以前出生) では HBs 抗原陽性者は認められなかった。

HBs 抗体陽性者は、402 人中 9 人 (内訳: 男性 5 人、女性 4 人) であり、HBs 抗体陽性率は 2.24% (95%CI: 0.79~3.69%) であった。2009 年時点の年齢別に見ると、HBs 抗体陽性者は 21~24 歳 (1988~1985 年出生) では 257 人中 3 人 (1.17%)、25~29 歳 (1984~1980 年出生) では 134 人中 4 人 (2.99%)、30 歳以上 (1979 年以前出生) では 11 人中 2 人 (18.18%) であった (図-2)。

表-1: 性別、年齢階級別に見た HBs 抗原陽性率及び HBs 抗体陽性率

青年層集団における 出生年、性別にみた HBs 抗原陽性率及び HBs 抗体陽性率						
2007.7-2009.4						
2009年時点の 年齢階級 (出生年)	全 体		男 性		女 性	
	対象者数	HBs 抗原陽性率 (%)	対象者数	HBs 抗原陽性率 (%)	対象者数	HBs 抗原陽性率 (%)
21~24歳 (1988-85年出生)	257	1 (0.39)	163	1 (0.61)	94	0 (0.00)
25~29歳 (1984-80年出生)	134	1 (0.75)	92	1 (1.09)	42	0 (0.00)
30歳以上 (1979年以前出生)	11	0 (0.00)	5	0 (0.00)	6	0 (0.00)
全 体	402	2 (0.50)	260	2 (0.77)	142	0 (0.00)
95%CI: 0.0~1.19% 0.79~3.69%						
HBs 抗原陽性率: 0.50%						
HBs 抗体陽性率: 2.24%						
HBs 抗体価の内訳: 100~200mIU/mL: 3名、200mIU/mL以上: 3名						

2. 「HB ワクチン」接種後の HBs 抗体獲得率

HBs 抗原及び HBs 抗体ともに陰性であった 391 人のうち、HB ワクチン接種を受けた 329 人を解析の対象とした。

HB ワクチン接種を受けた 329 人のうち、2 回接種終了 1 ヶ月後に 124 人 (37.7%) に HBs 抗体の陽転を認めた。

HBs 抗体弱陽性あるいは陰性であった 205 人を 3 回目 (初回接種より 6 ヶ月目) の接種の対象者としたが、実際には 167 人が 3 回目の接種を受け、3 回接種終了 1 ヶ月後の検査において 149 人に HBs 抗体の陽転を認め、HBs 抗体獲得率は 89.2% (149/167) であった。さらに、初回接種より 12 ヶ月、13 ヶ月目に 2 回の追加接種を HBs 抗体の陽転が認められなかった 18 人中 6 人が受け、このうち 3 人に HBs 抗体の陽転を認めた。

HB ワクチンを接種した 329 人中、調査期間内の HBs 抗体陽転者は 276 人であり、途中の接種脱落者を含めた HBs 抗体獲得率は 83.9% であった。

また、ワクチン接種対象者 391 人中 HB ワクチンの未接種者は 62 人 (15.9%) であった。

HB ワクチン接種後のHBs 抗体価の分布をみると、3 回接種した群が高い HBs 抗体価を示した (図-2、図-3、図-4)。

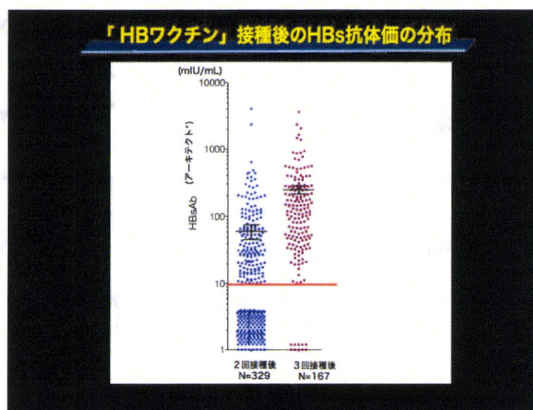


図-2: HB ワクチン接種後のHBs 抗体価の分布

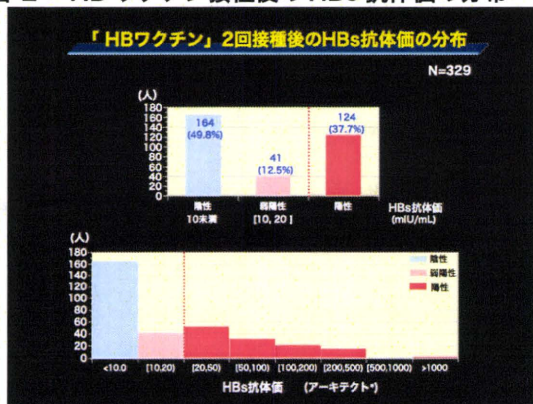


図-3: HB ワクチン 2 回接種後の HBs 抗体価の分布

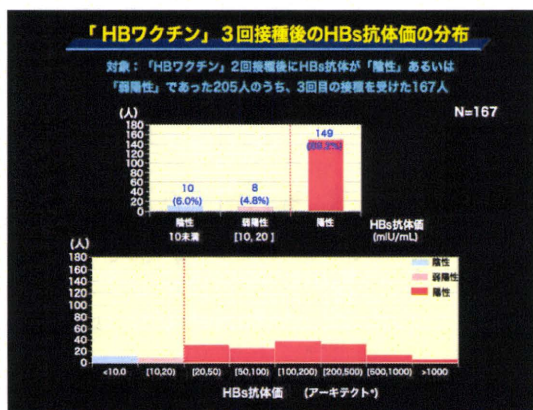


図-4: HB ワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価の分布

3. 「HB ワクチン」 製剤中の HBs 抗原力価 について

HB ワクチンの混和程度別にみた HBs 抗原力価を 50 倍希釈、100 倍希釈、500 倍希釈して測定した結果、混和せずに測定した HB ワクチン製剤中の HBs 抗原は転倒混和

50 回実施後に測定した HB ワクチン製剤に比べて HBs 抗原力価が低かった (図-5)。



図-5: HB ワクチン製剤の混和回数別にみた HBs 抗原力価

D. 考察

本大学での現行の HB ワクチン接種のプロトコールは、2 回接種後に HBs 抗体を獲得した場合には、3 回目を接種しない方式であるが、2 回接種後の HBs 抗体獲得率は 37.7%と低く、また、3 回接種後の HBs 抗体価は、明らかに高い値を示した。

このことから、今後 HB ワクチン接種後の経時的な HBs 抗体価の推移を観察し、3 回接種を 1 クールとするプロトコールへの変更も考慮する必要があると考えられた。さらに、HB ワクチン接種対象者 (HBs 抗原及び HBs 抗体が共に陰性) のうち、HB ワクチンを接種していない学生が約 16%認められたことから、将来医療従事者となり、臨床実習を行う学生への HBV 感染の予防に対する意識を高める必要性が見出された。

また、HB ワクチン製剤の使用前の混和の程度で HBs 抗原力価の値が異なることから接種時には、十分転倒混和する必要があることが定量的に明らかとなった。

E. 結果

対象とした青年層においてはHBs抗原陽性率は0.50% (95%CI: 0.0~1.19%)、HBs抗体陽性率は、2.24% (95%CI: 0.79~3.69%)であった。HBワクチン接種後のHBs抗体獲得率は接種脱落者を含めると83.9%であった。

また、HBワクチン接種時の混和程度別にHBs抗原量を測定した結果、混和せずに使用した場合、5回以上混和した製剤に比べて、HBs抗原量が低いことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

Noda I, Kitamoto M, Nakahara H, Hayashi R, Okimoto T, Monzen Y, Yamada H, Imagawa M, Hiraga N, Tanaka J, Chayama K.

Regular surveillance by imaging for early detection and better prognosis of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus.

Journal of Gastroenterology, 2009, 45; 105-112

2. 学会発表 (田中先生分を確認して入力)

1) Tabuchi A, Matsuo J, Katayama K, Tanaka J.

Serological epidemiological study about hepatitis B virus infection at nine hemodialysis hospitals in Hiroshima.

国際疫学会西太平洋地域学術会議 (The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific

Region and Japan Epidemiological Association)、埼玉、2010.1.9.

2) Bayasgalan G, Akita T, Tabuchi A, Matsuo J, Mizui M, Katayama K, Tanaka J.

Comparative global sero-epidemiological study between the birth-cohort prevalence rate of hepatitis C virus and the mortality caused by hepatocellular carcinoma..

国際疫学会西太平洋地域学術会議 (The Joint Scientific Meeting of IEA Western Pacific Region and Japan Epidemiological Association)、埼玉、2010.1.9.

3) 田淵文子、松尾順子、片山恵子、田中純子、広島県透析患者肝炎 study group.

広島県内9透析医療施設における血液透析患者のHBV感染に関する血清学的疫学調査。第7回日本予防医学会学術総会、千葉、2009.12.13.

4) 片山恵子、松尾順子、田淵文子、田中純子。

B型肝炎ウイルス感染防御能としてのHBs抗体価の定量-ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験。

第39回日本肝臓学会西部会、鳥取、2009.12.13.

5) 田中純子。

我が国のB型肝炎ウイルス(HBV)感染の疫学。

DDW-Japan2009 第13回日本肝臓学会大会 基調講演、京都、2009.10.16.

6) 高橋祥一、田中純子、茶山一彰。

広島県における肝疾患診療連携拠点病院の役割と病診連携。

DDW-Japan2009 第13回日本肝臓学会大会 基調講演、京都、2009.10.14.

献血を契機に見出された HCV キャリアの長期予後、病態解明に関する追跡調査

研究代表者 田中純子

研究協力者 松尾順子 片山恵子 田淵文子

広島大学大学院 疫学・疾病制御学

研究要旨

広島県赤十字血液センターでは、1991 年 8 月から、献血時の検査に於いて見つかった HCV キャリアに対して、通知を行い、以後の献血の辞退への協力をお願いと共に、県内の肝臓専門医への受診をすすめてきた。広島県赤十字血液センターおよび、広島県、広島大学からなる広島県肝炎調査研究会では、献血を契機に見出された HCV キャリアの病態や経年推移を明らかにすることを目的に調査を行い、1991 年から 2003 年までの HCV キャリア 1,019 例についての前向き調査結果をまとめ、その都度 1994 年から 2007 年にかけて報告してきた（報告書文献 1-8）。

2009 年度では、8 年ぶりに調査を再開し、2009 年時点における肝病態の推移について、再度まとめたので中間報告をする。調査対象は、前回から 2 例増加し 1,021 例であった。また、初診時から 5 年以上の追跡が可能であったのは 505 例であった。

対象者 1,021 例については、下記の結果が得られた。

- 1) 病院初診の段階で 529 例 (51.9%) が慢性肝炎、5 例 (0.5%) が肝硬変、3 例が肝がん、1 例が急性肝炎と診断されていた。
- 2) 初診の段階で慢性肝炎と診断された 529 例のうち診断時点において、直ちに治療を開始すべきであると判断されたのは 242 例(46%)であった。
- 3) 死亡例は 27 例で死因が HCC だったのは 11 例(40%)、他臓器がんなどの他因死 16 例 (60%) であった。
- 4) IFN 投与を受けずに HCVRNA の陰性化が認められたのが 4 例あった。
- 5) 2003 年以後に IFN 治療を新規に受けたのは 92 例、再投与を受けたのは 57 例であった。
- 6) 前回調査 2003 年時点で、診療より脱落していた 629 例中治療を再開したのは 99 例でそのうち 43 例がインターフェロン (IFN) 新規または再投与を受けた。

また、初診時から 5 年以上経過観察可能であった 505 例については、下記の結果が得られ

た。

1) IFN 治療を受けたのは 310 例(平均観察期間 13.8 年)で 130 例(42%)は HCVRNA の消失を認め、30 例は現在投与中、また IFN 治療受けていないのは 194 例 (同 11.8 年)であった。

2)肝がんの進展は IFN 治療を受けていない 194 例中 12 例 (6.2%)、受けた 310 例では 23 例 (7.4%) で認められた。また、慢性肝炎からの肝発がん 9 例、IFN 治療著効例からの肝発がん 4 例も認めた。

A. 研究目的

自覚症状がないまま、献血を契機に見出された HCV キャリアの発見時の肝病態と、その後の経年的な経過を明らかにすることを目的として調査を行った。

B. 対象と方法

広島県赤十字血液センターでは 1991 年から献血時の HCV 抗体陽性者に通知を行い県内 20 の病院の肝臓専門医への受診を勧奨している(図 1)。前回の報告では外来受診し診断名など確定した対象 1,019 例について 2003 年までの肝病態の推移・経過を解析したが、今回は対象 1,021 例となり 2009 年までの経過について調査を行った。

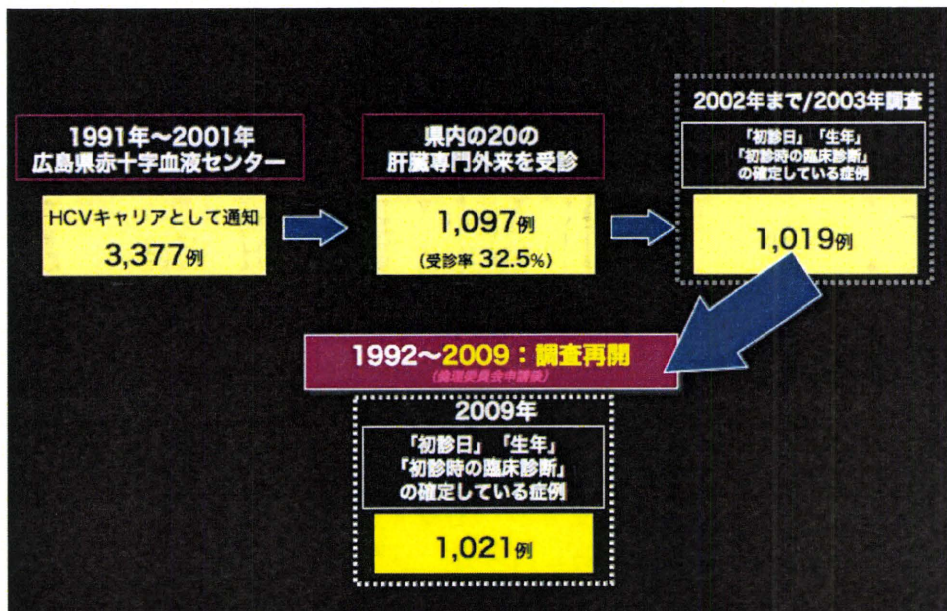
2009年 広島県肝炎調査研究会

安佐市民病院	辻 恵二	広島鉄道病院	三重野 寛
県立安芸津病院	三浦 敏夫		山科 敬太郎
県立広島病院	北本 幹也	国立呉病院	高野 弘嗣
呉市医師会病院	片山 紀彦	国立大竹病院	津田 敏孝
呉共済病院	山口 修司	国立福山病院	坂田 達朗
広島大学附属病院	茶山 一彰		金吉 俊彦
広島記念病院	児玉 英章	三菱三原病院	寺面 和史
広島市民病院	荒木 康之	庄原赤十字病院	鎌田 耕治
	岡本 良一	中国労災病院	守屋 尚
広島赤十字・原爆病院	相光 汐美	中電病院	石原 浩人
広島総合病院	石田 邦夫	日本鋼管福山病院	吉田 智郎
広島赤十字血液センター		尾道総合病院	大林 諒人
広島大学大学院 疫学・疾病制御学			

表 1. 協力研究者

このうち初診時より 5 年以上経過観察可能であった 505 例について詳細に肝病態の推移を観察した。

図 1. 追跡の対象と方法



C. 結果

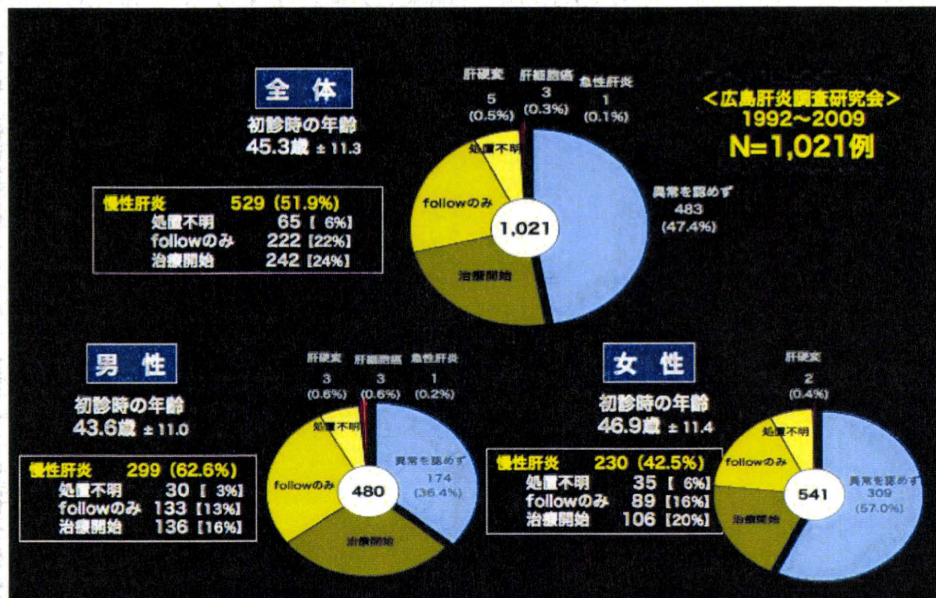
(1) 1,021 例の解析

1021 例の平均観察期間は 7.13±6.65 年で(最短 1 日から最長 18.43 年) 男性は 480 例 (47.0%)、女性は 541 例 (53.0%) であった。1,021 例中 529 例 (51.9%) が慢性肝炎、5 例 (0.5%) が肝硬変、3 例が肝がん、1 例が急性肝炎と診断された。残りの 483 例は血液生化学検査、画像検査で異常を認めないと診断されていた(図 2)。慢性肝炎のうち治療開始

と判断されたのは 242 例 (45.7%) 経過観察と判断されたのは 222 例 (42.2%) であった。残り 65 例は診断時処置判断不明であった。前回の報告に比べ、初診時肝がんの 2 例が追加となった。

男女別にみると慢性肝炎と診断された男性は半数以上 62.2% (299/480)、女性では 42.6% (231/542) であった。肝がんと診断されたのは 3 例とも男性であった。

図 2. 初診時臨床診断の内訳



インターフェロン (IFN) 治療を行っていないのに HCVRNA の消失していた例が今回の調査で新たに 3 例あり、計 4 例となった(表 2)。

表 2. HCVRNA 消失例

対象数 N=1,021				
性別	初診時の年齢	初診時臨床診断	HCVRNA 消失確認年齢	最終診断
1	M (1994)	異常を認めず	70 (2000)	異常を認めず
2	M (1992)	CH	69 (2007)	アルコール習慣有 LC/HCCと診断(2007)
3	F (1992)	異常を認めず	60 (2001)	異常を認めず
4	F (1993)	異常を認めず	58 (2008)	脂肪肝として観察中

表 3. 死亡例の内訳

死因	対象数 N=1,021		計
	2003年調査まで	2009年調査にて追加	
HCC	4	7	11
肝不全 (HCC死因を除く)	1	2 (HCC治療後)	3
他臓器がん	4	7 (1例:HCC治療後)	11
不整脈	1	0	1
くも膜下出血	1	0	1
敗血症	0	1 (HCC治療後)	1
計	10	17	27

また全死亡例 27 例中、肝がんの死因が 11 例 (40%) 他臓器がんの死因も同数であった(表 3)。2003 年以後治療を再開したの

は99例のうち43例がIFN治療(再投与を含む)を受けた。また、2003年以降IFN治療を新規に受けたのは92例、再投与を受けたのは57例であった。

(2)5年以上の経過観察が可能であった505例の解析

初診時平均年齢は46.4歳(±10.7歳)で、また平均観察期間は13.0年(5~18.4年)となった。

① IFN治療を受けていない195例

(38%)での臨床診断の変化を見ると、平均観察期間11.8年の後には肝がんへ12例、肝硬変へ4例が進展した(図3)。IFN治療を行っていないのにHCVRNAの消失していた例が今回の調査で新たに3例あり、計4例となった(前述表2)。肝がんへ進展した12例では3例が慢性肝炎からの発癌であった(表4)。

② IFN治療を受けた310例(62%)での臨床診断の変化は、平均観察期間13.8年の後に肝がんへ23例、肝硬変へ11例が進展

した(図4)。一方、IFN治療によりHCVRNAが消失した127例(HCC発症4例を除く)、また、HCVRNAは消失しないものの慢性肝炎から臨床的に異常を認めずと判断されるに至った5例を認めた。30例は調査の時点でIFN投与中であった。肝がんへ進展した23例のうち4例はIFN治療CR判定後の発症で、慢性肝炎からの発がんは6例認めた(表5)。

	初診時 性	初診時 年齢	初診時 臨床診断	HCC 診断時年齢	肝硬変の有無など (診断時の年齢)	死亡時年齢
1.	M	40	CH	52	死亡(肝不全)	56
2.	M	41	CH	50	死亡(HCC)	54
3.	M	46	CH	53	腹水貯留再診LC(53歳) 生体肝移植	
4.	M	54	CH	69	HCV RNA陽性化69歳 アルコール習慣有	
5.	M	58	CH	62	LC(62歳) 死亡(HCC)	70
6.	M	60	CH	71	CHからの発がん	
7.	F	60	CH	67	CHからの発がん	
8.	M	65	LC	68	死亡(HCC)	70
9.	F	55	異常を認めず	68	CHからの発がん 死亡(肺がん)	69
10.	F	60	CH	70	LC(68歳)	
11.	F	63	CH	72	死亡(HCC)	73
12.	F	62	CH	67	死亡(HCC)	70

表4. IFN治療未施行で肝がんへ進展した12例

図3. IFN治療未施行195例の臨床診断の変化

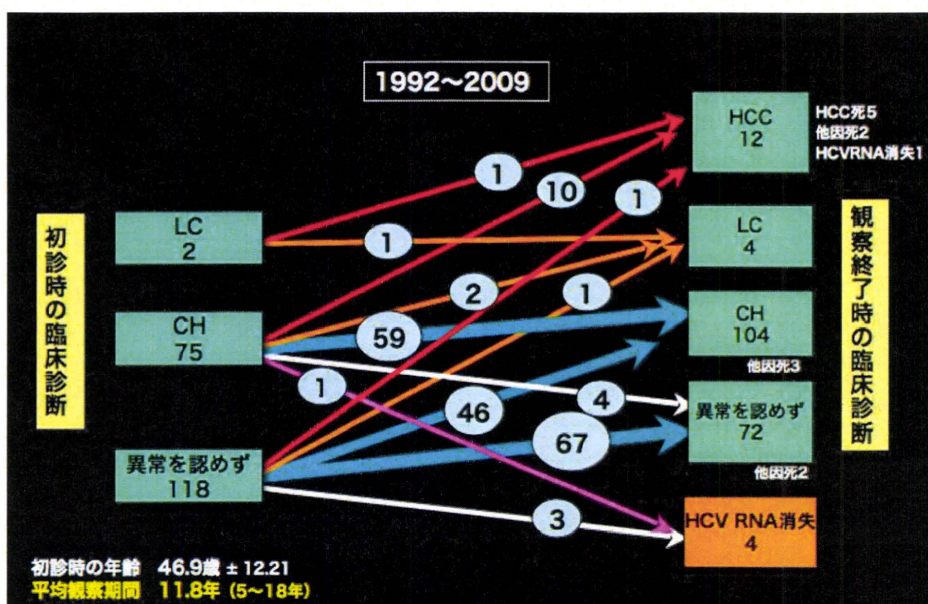


図 4. IFN 治療施行 310 例の臨床診断の変化

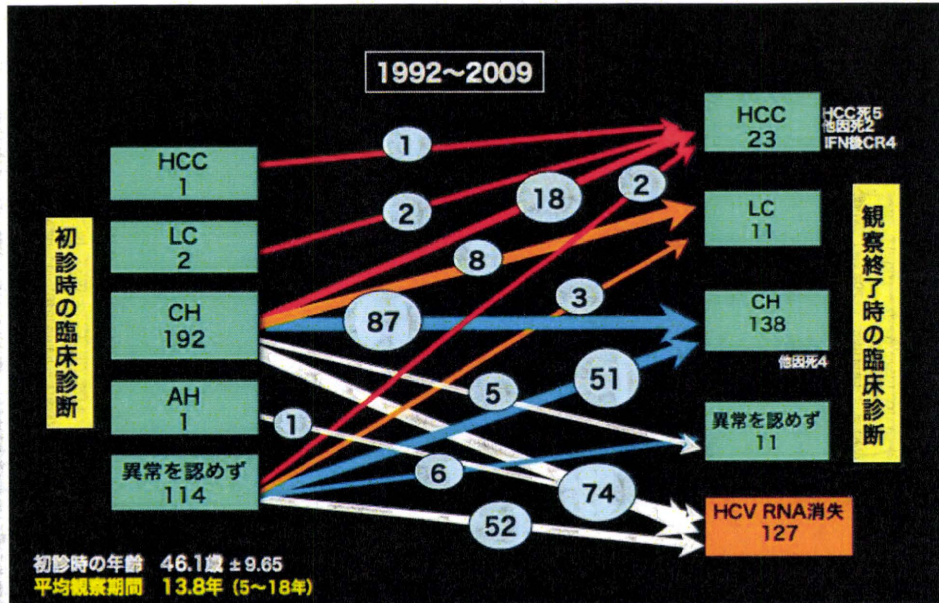


表 5. IFN 治療施行したが肝がんへ進展した 23 例

	初診時 性	初診時 年齢	初診時 臨床診断	HCC 診断時年齢	IFN治療 効果	肝硬変の有無など (診断時の年齢)	死亡時年齢等
1	M	45	CH	57	CR	CHからの発がん	HCV RNA 陰性化 54歳
2	M	40	CH	55	CR	CHからの発がん	HCV RNA 陰性化 54歳
3	F	54	CH	67	CR	LC(67歳)	HCV RNA 陰性化 68歳
4	M	63	CH	72	CR	CHからの発がん	HCV RNA 陰性化 64歳
5	M	40	CH	50	NR	LC(48歳)	死亡(HCC) 53
6	M	52	LC	61	NR	LC(52歳)	死亡(HCC) 64
7	M	53	CH	63	PR	LC(63歳) 肝部分切除(63歳)	
8	F	52	CH	62	NR	LC(56歳)	
9	M	59	CH	64	NR	CHからの発がん	死亡(HCC) 68
10	M	61	CH	68	中止	LC(66歳)	死亡(くも膜下) 68
11	F	65	CH	75	NR	LC(67歳)	死亡(HCC) 78
12	M	59	CH	76	PR	CHからの発がん	
13	M	55	CH	70	中止	LC(70歳)	死亡(HCC) 72
14	F	61	CH	76	NR	LC(69歳)	死亡(肝不全) 77
15	M	60	CH	71	NR	CHからの発がん LC(75歳)	
16	M	64	HCC	64	NR	初診時HCC	
17	F	62	LC	66	NR	LC(66歳)	
18	F	45	CH	60	NR	LC(59歳)	
19	F	51	CH	66	NR	LC(66歳)	
20	M	43	異常を認めず	57	投与中	LC(57歳)	
21	M	59	CH	71	投与中	LC(71歳)	
22	F	40	異常を認めず	53	投与中	LC(50歳)	
23	F	45	CH	58	投与中	LC(55歳)	

D. 結論と考察

献血を契機に見いだされた HCV キャリア 1,021 例を追跡した結果をまとめると、(1)初診時に男性は 63%が、女性は 43%が慢性肝炎と診断されていた。(2) 初診時に肝がんと診断された 3 例は男性であった。(3) 2003 年以降途切れていた治療を再開したのは 99 例で、うち 43 例は IFN

治療を受けた。何度か治療の脱落があっても、再度の受診を行う動機、理由については、今後自分が肝炎ウイルスキャリアと知りながら継続して医療機関で診療を受けていない「知りながら放置」している集団への対策の糸口を示すものとしてさらなる検討が必要と考えられた。(4)1,021 例中の全死亡数は 27 例で、HCC

死因が40%、他臓器がん死因などが60%であった。(5)5年以上の観察可能であった505例で310例(62%)がIFN治療を受けていた。4例はIFN治療歴なく、130例はIFN治療後にHCV RNAが消失した。IFN投与期間が長くなったためか30例はまだIFN投与中で効果判定ができなかった。(6)肝がんへ進展したのは35例、うち4例はIFN著効例で、肝硬変への進展を経ない慢性肝炎からの肝発がんは9例であった。このような肝病態の進展パターンやスキップがあることを無視できない可能性がある」と推測された。

D. 健康危険情報

特記すべきことなし

E. 研究発表

1. 論文発表

本年度は該当なし

2. 学会発表

本年度は該当なし

F. 参考報告書文献

1. 吉澤浩司ら 献血を機会に発見されたHCVキャリアの病態 成5年度非A非B型肝炎研究班報告書 P97-99,1994
2. 吉澤浩司ら 献血を契機に発見されたC型肝炎ウイルスキャリアの臨床像 平成6年度非A非B型肝炎研究班報告書 P98-100,1995
3. 吉澤浩司ら 献血を契機に発見されたC型肝炎ウイルスキャリアの臨床像に関する研究 平成7年

度非A非B型肝炎研究班報告書 P50-52,1996

4. 吉澤浩司ら 献血を契機に発見されたHCVキャリアの自然史 平成9年度非A非B型肝炎研究班報告書 P31-34,1998
5. 吉澤浩司ら 献血を契機に発見されたHCVキャリアのgenotype別にみたウイルス量 平成10年度非A非B型肝炎の予防、疫学に関する研究班報告書 p9-10, 1999
6. 田中純子ら 献血を契機に見出されたHCVキャリアの病態解明に関する追跡調査 平成14年度C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究班報告書 P31-36,2003
7. 田中純子ら 献血を契機に見出されたHCVキャリアの肝病態とその経年的推移 平成17年度B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究班報告書 P39-43,2006
8. 田中純子ら 献血を契機に見出されたHCVキャリアの肝病態とその経年的推移 平成18年度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班報告書 P85-90,2007

高齢者C型肝炎の進行・発癌に関する解析と治療介入の効果

研究分担者 池田健次、熊田博光 虎の門病院肝臓センター

研究要旨：

わが国ではC型慢性肝炎患者の高齢化が目立っている。C型肝炎では高齢者での肝癌発癌率が高い傾向があり、有効な治療介入が急務である。本年度は、どのような症例が発癌率が高く、生存率が不良であるかを長期経過観察症例から検討した。

対象はC型慢性肝炎5645例のうち、60歳以上の1917例（中央値64歳）について、インターフェロンを使わない場合の発癌率・生存率について検討した。

インターフェロン非使用例であった1463例（76.3%）についてみると、発癌率は5年13.1%、10年29.9%、15年45.5%、20年55.1%であった。また生存率では、5年92.9%、10年76.6%、15年54.3%、20年37.2%であった。血小板数を高値群（15万/mm³以上）・中間値群（10万以上15万/mm³未満）・低値群（10万/mm³未満）の3群に分けて検討すると、5年発癌率はそれぞれ5.1%、14.2%、32.1%、10年発癌率は14.0%、34.2%、63.4%であった（ $P<0.0001$ ）。同様に各群の5年生存率は97.9%、95.9%、86.8%、10年生存率は90.7%、78.6%、52.5%であった（ $P<0.0001$ ）。C型肝炎ウイルス陽性の高齢者で、生存に寄与する独立要因を求めると、血小板数（ $P<0.001$ ）、男性（ $P<0.001$ ）、高齢（ $P<0.001$ ）が挙げられた。

高齢C型肝炎患者のうち、血小板数は生存期間と有意な相関を示し、低値・中間値群では医療介入による予後改善が望まれる。

A. 研究目的

C型慢性肝炎は、さまざまな施策によりウイルス感染者の拾い上げが進み、治療適応のある患者に対してはインターフェロンを含む抗ウイルス療法がなされるようになってきてきた。ペグインターフェロン+リバビリン併用療法により、1b型高ウイルス量のいわゆる難治性肝炎に対しても約半数のウイルス排除が行える時代になった。しかし、近年のわが国では高齢化社会を背景として、発掘されたC型肝炎患者も高齢化し、また、発見さ

れた時点で進行した肝病変（肝硬変）を合併していることが多くなった。このため、C型肝炎ウイルス感染が明らかになったにもかかわらず、インターフェロンを含む抗ウイルス療法が必ずしも行えず、一般内科医を中心として、積極的にインターフェロン治療を勧奨しないケースも多くなっている。

現在はC型肝炎患者に対してインターフェロン治療を行う場合に、組織学的な肝疾患診断（肝生検）が必要要件ではないため、これら高齢の多くの症例は組織学的な検索を行うことなく、積極的な肝炎

治療が行われなくなっていることも懸念されている。今回の検討では、高齢者C型慢性肝炎のうち、発癌率・生存率の不良な群を特定し、抗ウイルス治療などの積極的な医療介入を行うべき対象を検索することを目的としており、高齢C型慢性肝疾患の長期の自然経過を認識することである。

B. 研究方法

検討対象は、対象は1974年より2004年までの間に当院肝臓センター（消化器科）に入院して診断されたC型慢性肝炎・肝硬変と診断された連続症例7235例のうち、6ヶ月以上経過観察が行えた60歳以上の1917例とした。初診時に肝細胞癌を合併している症例は除外した。

検討症例中腹腔鏡または肝生検による病理学的検査を行った症例は636例で、残る1281例は血液検査・腹部超音波検査などの臨床診断によった。

このうち、インターフェロン治療を受けたのは454例あり、治療を受けなかった1463例について高齢C型慢性肝疾患の自然歴を検討した。無治療1463症例の男女比は660:803と女性が多く、年齢の中央値は65歳（60～88歳）であった。

症例のアルブミン値の中央値は4.1g/dl、ビリルビン0.6mg/dl、AST 51IU/L、ALT 56IU/L、ヘモグロビン13.8g/dl、血小板数15.7万/mm³、AFP値4ng/mlであった。HCVサブタイプでは、1型714例（79.2%）、2型150例（16.6%）、その他38例（4.2%）であった。

これら症例について中央値5.91年（0.5～27.6年）間の経過観察を行い、累積発癌率・生存率を検討した。

C. 研究結果

(1) 全体症例での肝癌発癌率・生存率：
インターフェロン未治療の1463例での累積発癌率は5年13.1%、10年29.9%、15年45.5%、20年55.1%であった。また生存率では、5年92.9%、10年76.6%、15

年54.3%、20年37.2%であった。

(2) 年齢別にみた発癌率・生存率：

60歳代、70歳代、80歳代以上の各群に分けて発癌率を見ると、80歳代の例は症例数が少なく、5年発癌率はそれぞれ12.1%、16.4%、8.3%、10年発癌率は27.1%、42.9%、8.3%、であった。症例数の少ない80歳代を除くと70歳代は60歳代より発癌率が高い傾向であった。生存率について、60歳代、70歳代、80歳代を比較すると、5年生存率はそれぞれ94.4%、88.2%、68.3%、10年生存率は80.0%、59.3%、68.3%であり、高齢者では有意に生存率が低かった（ $P<0.0001$ ）。

(3) 男女別にみた発癌率・生存率：

男女別に累積発癌率を比較すると、5年発癌率はそれぞれ17.3%、9.5%、10年34.4%、25.5%、15年49.6%、41.4%で、男性の発癌率が有意に高かった（ $P=0.0001$ ）。同様に男女別に生存率を比較すると、5年生存率はそれぞれ92.2%、95.6%、10年70.6%、80.4%、15年41.9%、51.3%で、女性の生存率が有意に高かった（ $P=0.0026$ ）。

(4) 血小板数別にみた発癌率・生存率：

血小板数を高値群（15万/mm³以上）・中間値群（10万以上15万/mm³未満）・低値群（10万/mm³未満）の3群に分けて検討すると、5年発癌率はそれぞれ5.1%、14.2%、32.1%、10年発癌率は14.0%、34.2%、63.4%であった。血小板数が低い群であるほど発癌率は有意に高かった（ $P<0.0001$ ）（**図1**）。

同様に高値群・中間値群・低値群の5年生存率は97.9%、95.9%、86.8%、10年生存率は90.7%、78.6%、52.5%で、血小板数が低いほど生存率は不良であった（ $P<0.0001$ ）（**図2**）。

D. 考察

リバビリンの登場、インターフェロン

の延長投与可能、インターフェロン自己注射での肝炎安定化など、C型肝炎治療の環境は1990年代より格段に良好となった。

厚生労働省の施策を受けて新規のC型慢性肝炎患者の発掘が進んでいるが、全国的に広くインターフェロン治療による排除が成功しているとはいいがたい。この1つの理由として挙げられるのが、肝炎発見時の患者年齢の高齢化である。年齢が高齢であること自体は肝の線維化が進行していることを意味しないが、合併疾患の頻度が高まる一方、患者自身が強い治療を望まないという背景も存在する。高齢者患者集団を見て、どのような症例に積極的なインターフェロン治療を勧奨していくかを明らかにすることは、高齢者のQOLや医療経済を含めて重要な課題である。

今回の研究では、60歳以上で当院を初診したC型慢性肝炎症例全体を対象として、自然経過で発癌率・生存率が不良な群を特定するとともに、各サブグループ間にどの程度の差があるのかを検討した。

この結果、男女間での発癌率・生存率の差は比較的小さいが、初診時の血小板数が大きくその後の発癌率・生存率に影響することが明らかになった。年齢による生存率の差異が現れるのは当然であり、年齢因子を除くと、血小板数がその後の予後に大きく影響し、医療介入の必要な群であると考えられた。血小板数が高齢

者C型慢性肝炎患者の発癌率・生存率に影響することが明らかであるが、これは慢性肝炎の線維化程度に強く相関することが知られており、これら肝障害患者の治療アルゴリズムを早急に作る必要がある。

E. 結論

肝線維化が進んでいると考えられる血小板数の少ないC型慢性肝炎患者でのインターフェロンによるウイルス排除、インターフェロンによる線維化抑制治療、インターフェロン以外の肝底護剤による長期投与など、適切かつ早急な対処に必要なC型慢性肝炎患者群での適切な医療介入方法を、個人的なQOL、並存疾患を配慮したアルゴリズム作成、社会的医療コストなどが残された問題である。

F. 健康危険情報 特になし

G. 論文発表

1. 論文発表
投稿予定 (Hepatology Research)
2. 学会発表予定
第60回アメリカ肝臓学会 (AASLD)
2010年10~11月 (Boston)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

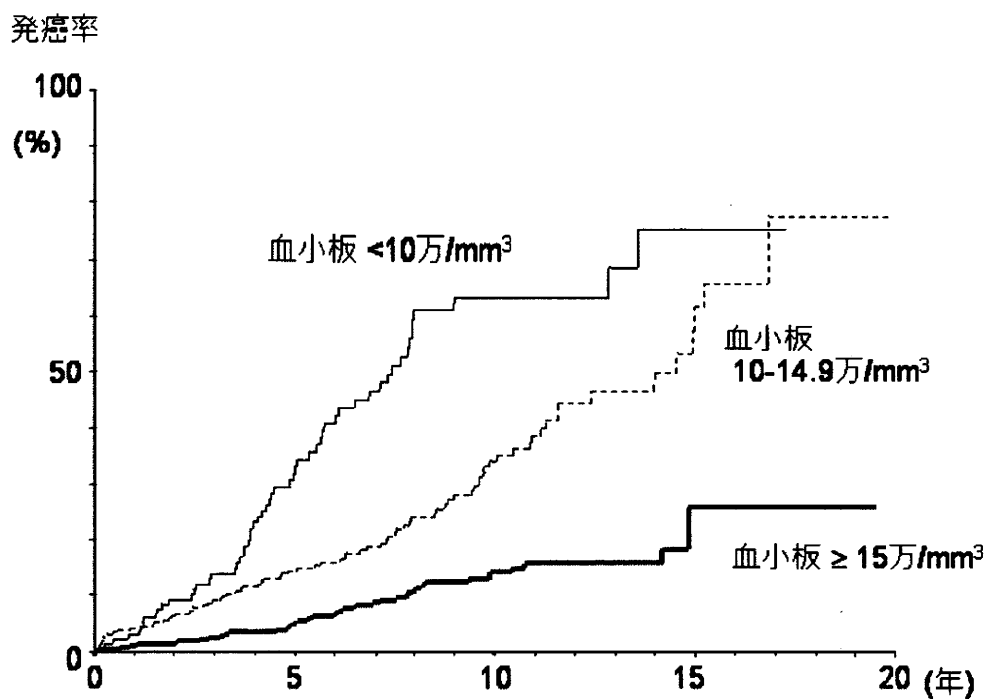


図1 血小板数別にみた高齢者C型慢性肝炎患者からの肝癌発癌率

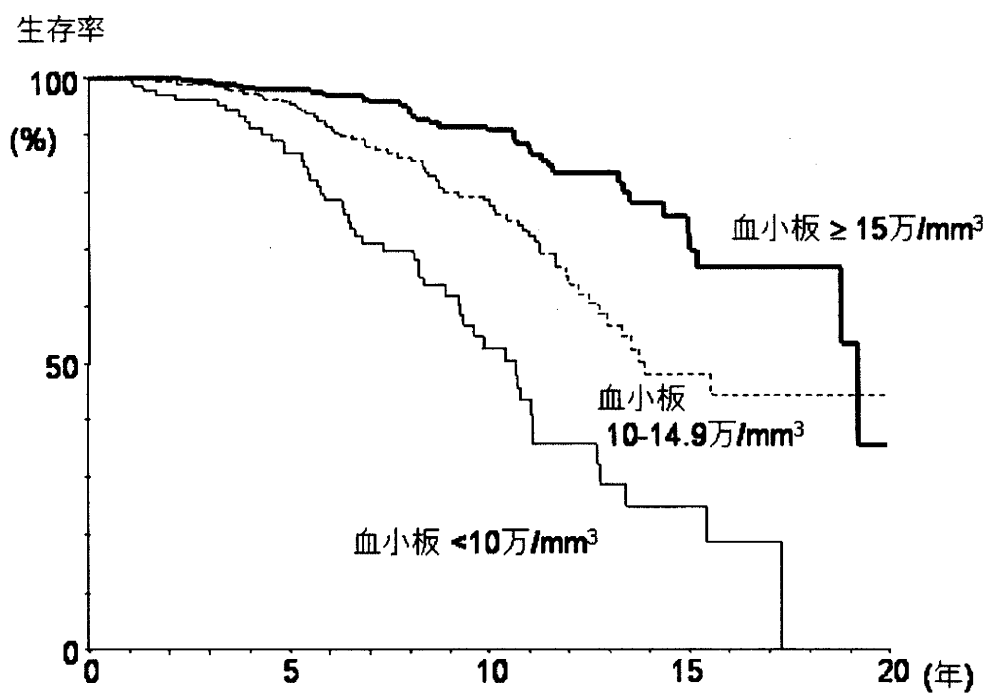


図2 血小板数からみた高齢者C型慢性肝炎患者の累積生存率

肝硬変症および早期肝細胞がん治療の進歩に伴う、 肝細胞癌早期発見のための新しい modality 導入の検討

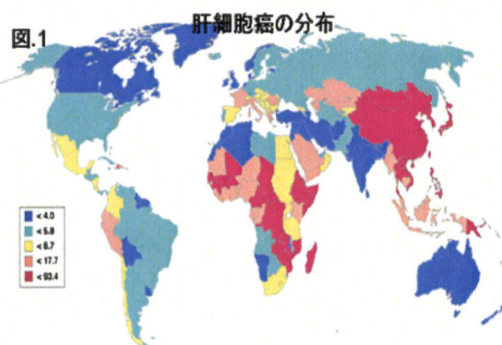
分担研究者 鳥村拓司

研究要旨

今年度は、近年導入されたソナゾイド造影腹部超音波検査と プリモビスト MRI が肝細胞癌のきっかけ診断における有用性について検討を行った。その結果、過去1年6カ月の間に肝に占拠性病変を認め精査された94症例148結節における検討で肝癌検出の感度は通常の腹部超音波検査に劣ったが特異度および肝癌陽性的中率はソナゾイド造影腹部超音波検査が優れていた。また、腫瘍径の小さい肝細胞癌に特徴的な乏血性の結節においてもソナゾイド造影腹部超音波検査は通常の腹部超音波検査に比べ特異度および肝癌陽性的中率が優れていた。さらに、ソナゾイド造影腹部超音波検査と通常の腹部超音波検査を併用することで従来よりも肝細胞癌の検出感度は向上した。プリモビストMRIによる検査では20mm以下の結節の検出も良好であった。さらに、プリモビストMRIにて検出した後、通常の腹部超音波検査による精査を行った222結節のうち27結節は腹部超音波検査では検出できなかったことから、肝細胞癌のサーベイランスにおいて通常の腹部超音波検査よりも結節性病変の検出に有用であることが示唆された。以上の結果から、より早期の肝細胞癌を検出するにはソナゾイド造影腹部超音波検査やプリモビストMRIを従来のサーベイランスシステムに組み込んで用いることが有効であると考えられた。

A. 研究目的

肝細胞癌は肝臓に原発する悪性腫瘍の95%を占め、全世界で毎年約60万人が罹患し患者数では全ての癌のうち6番目の多さである。このうち、三分の二はアジア諸国で発生しておりアジアにおける国民病といっても過言ではない（図1）。



一方、本邦では毎年32,000人以上が肝細胞癌によって死亡しており、2006年の肝細胞癌による死亡者数は33,662人、全癌死の10.2%を占めて

いる。死亡数は、男性では肺癌、胃癌について肝癌は第3位、女性では胃癌、肺癌、結腸癌、乳癌について第5位である。本邦における肝細胞癌の特徴は、背景肝病変のうち約80%はC型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患、10~15%はB型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患より発症することである。さらに、慢性肝疾患のうち肝硬変症に限るとC型肝炎ウイルスに起因する場合7~10%が、B型肝炎ウイルスに起因する場合4%程度が毎年発癌するといわれている。

近年、肝細胞癌の根治的治療法として肝切除のほかにエタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法が導入され肝切除とほぼ同等の治療成績を挙げている。これら根治的治療を行える手技が普及したことにより比較的早期の肝細胞癌の予後は改善され、当科においても日本肝がん取扱規約のステージ1の癌の5年生存率は70%となっている。一方、進行肝細胞癌の予後は分子標的治療薬のソラフェニブが導入されたとはいえ依然不良である。このような現状を踏まえると、肝細胞癌患者の予後を改善するという見地からは根治的治療を可能とするために肝細胞癌の早期発見はより重要となった。我々は、平成19年度の本研究において、ハイリスクグループを集中的にサーベイランスすることが肝細胞癌の早期発見に役立つことを明らかにしてきた。しかし、20年度の検討で近年の画像診断装置の発達にかかわらず、1995年1月から2000年12

月までに久留米大学病院でサーベイランス中に発見された肝細胞癌と2001年1月から2006年12月までに発見された肝細胞癌において発見時の平均腫瘍径には縮小は認められなかった。このことは、通常の腹部超音波検査、CTscan, MRI, 腫瘍マーカーを用いたサーベイランスの限界を示していると思われる。そこで今年度は近年導入された新たな画像診断法で外来で患者さんに対し侵襲を与えることなく施行できるプリモビストMRIやソナゾイド超音波検査が早期肝細胞癌検出に寄与するかについて検討した。

B. 研究方法

ソナゾイド腹部超音波検査による肝細胞癌診断の有用性の検討 対象患者と検査方法

2007年10月から2009年2月までに久留米大学病院へ入院した肝細胞癌患者94例148結節。平均腫瘍径 19.6 ± 9.4 mm, 高分化肝細胞癌; 37結節、中分化~低分化肝細胞癌; 94結節、非癌結節; 17結節。多血性結節; 101結節、乏血性結節; 47結節。検査方法: 超音波診断装置; LOGIQ 7, 撮像モード; Coded Phase inversion mode、MI値: 0.16~0.24、ダイナミックレンジ: 50-60、フレームレート: 10Hz 前後、投与量: Sonazoid 0.01ml/kg 急速静脈内投与。観察: Vascular phase; 15~90秒。Kupffer phase; 10分。

評価

肝細胞癌早期発見のためのスクリーニ

ングにおけるソナゾイド超音波検査の有用性を検討するため、感度、特異度、陽性的中率を各々、通常の超音波検査、ダイナミック CT と比較した。次に、結節を乏血性結節、多血性結節に分け各々における感度、特異度、陽性的中率をソナゾイド超音波検査と通常の超音波検査で比較した。さらに、ソナゾイド超音波検査と通常の超音波検査を併用することで通常の超音波検査に比べて肝細胞癌の検出頻度が向上するかを検討した。

プリモピスト MRI による肝細胞癌診断の有用性の検討

対象患者と検査方法

2008年2月から2009年7月までにプリモピストMRIを施行しさらにその結節に対し狙撃針政権を行い診断を確定した68例、103結節を対象とした。(男性48例、女性20例、HCV; 62例、HBV; 2例、non B non C; 4例) 腫瘍径: <10 mm; 8結節、10-20 mm; 79結節、21-30 mm; 13結節、30mm<; 3結節。プリモピストMRI撮影はGd-E0B-DTPAを0.1 mL/Kgで急速注入し撮像タイミングは動脈相は注入後20-35秒後、門脈相は60秒後、平衡相は150秒後、肝細胞造影相は10、15、20分後に撮影した。

評価

検討項目は結節の分化度別信号パターンの比較、結節径別の検出頻度、Conventional 腹部超音波検査との検出感度の比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向き研究のため、患者の

同意は得ることができなかったが研究が患者の不利益にならないよう極力配慮した

C. 研究成果

ソナゾイド腹部超音波検査による肝細胞癌診断の有用性の検討

感度、特異度、陽性的中率の比較

肝細胞癌全症例に対する検討において、検出感度はソナゾイド腹部超音波検査が83.5%、ダイナミックCTが82.4%、通常の腹部超音波検査が86.8%であり、各々の間に有意差はなかった。特異度はソナゾイド腹部超音波検査が100%、ダイナミックCTが69.2%、通常の腹部超音波検査が30.8%であり、ソナゾイド腹部超音波検査が有意に優れていた。陽性的中率はソナゾイド腹部超音波検査が100%、ダイナミックCTが93.8%、通常の腹部超音波検査が89.7%であり、ソナゾイド腹部超音波検査が有意に優れていた。

表1 肝臓スクリーニングにおけるSonazoid-USの有用性
全結節における比較

	Sonazoid-US	Dynamic-CT	Conventional-US
感度	83.5%	82.4%	86.8%
特異度	100%	69.2%	30.8%
陽性的中率	100%	93.8%	89.7%

高分化肝細胞癌の検出感度はソナゾイド腹部超音波検査が43.5%、ダイナミックCTが47.8%、通常の腹部超音波検査が82.6%と有意に通常の腹部超音波検査の検出感度が優れていた。中分化、低分化肝細胞癌に対する検出感度はソナゾイド腹部超音波検査が97.1、

ダイナミック CT が 95.6%, 通常の腹部超音波検査が 89.7% であり、各々の間に有意差はなかった。以上から、ソナゾイド腹部超音波検査はダイナミック CT や通常の腹部超音波検査に比べ肝癌検出の特異度と陽性的中率が有意に優れていたが高分化肝細胞癌の検出感度は通常の腹部超音波検査のほうが優れていた。次に、乏血性結節における結節の検出感度、特異度、陽性的中率を各々、ソナゾイド腹部超音波検査と通常の腹部超音波検査とで比較した。その結果、検出感度はソナゾイド腹部超音波検査が 47.2%, 通常の腹部超音波検査が 80.6% であり、有意に通常の腹部超音波検査のほうが優れていた。特異度はソナゾイド腹部超音波検査が 100%, 通常の腹部超音波検査が 18.2% であり、有意にソナゾイド腹部超音波検査のほうが優れていた。

陽性的中率はソナゾイド腹部超音波検査が 100%, 通常の腹部超音波検査が 76.3% であり、有意にソナゾイド腹部超音波検査のほうが優れていた。一方、多血性結節においては、検出感度はソナゾイド腹部超音波検査が 94.7%, 通常の腹部超音波検査が 83.2% であり、有意にソナゾイド腹部超音波検査のほうが優れていた。特異度はソナゾイド腹部超音波検査が 83.3%, 通常の腹部超音波検査が 50.0% であり、両者間に有意差はなかった。陽性的中率はソナゾイド腹部超音波検査が 98.9%, 通常の腹部超音波検査が 96.3% であり、両者間に有意差はなかった。

最後に、ソナゾイド腹部超音波検査と通常の腹部超音波検査を併用することで結節の検出感度が向上するかを検討した。その結果、乏血性結節における結節の検出感度は両者を併用しても 80.6% と通常の腹部超音波検査のみの検出感度と差はなかった。しかし、全結節における結節の検出感度は両者を併用すると 92.4% となり、ソナゾイド腹部超音波検査もしくは通常の腹部超音波検査単独の検出感度よりも優れていた。以上から、ソナゾイド腹部超音波検査と通常の腹部超音波検査を併用することで結節の検出感度が向上することが証明された (図. 2. 3)。

図2 腫瘍検出におけるSonazoid-USの有用性

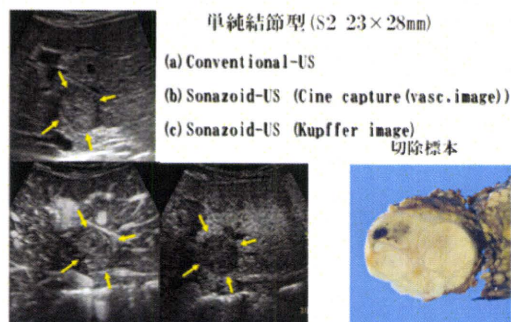
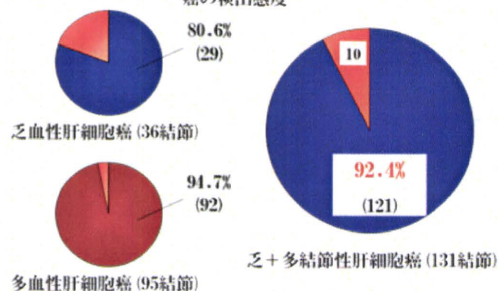


図.3 Conventional USおよびSonazoid US併用による肝細胞癌の検出感度



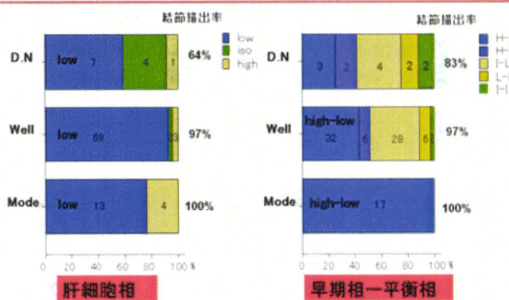
プリモピスト MRI による肝細胞癌診断の有用性の検討

結節の分化度別信号パターンの比

較

肝細胞相における Dysplastic nodule、高分化肝細胞癌、中分化肝細胞癌の検出率は各々、64%、97%、100%であった。また、造影早期相と平衡相での Dysplastic nodule、高分化肝細胞癌、中分化肝細胞癌の検出率は各々、83%、97%、100%であった。Dysplastic nodule では肝細胞相で低信号を呈する症例が17%に認められ、ダイナミックスタディーでは様々な造影パターンを呈しプリモビストMRIの造影パターンのみではDysplastic noduleと高分化肝細胞癌とを鑑別することは不可能であった。高分化肝細胞癌においては93%が肝細胞相で低信号を呈した。ダイナミックスタディーでは造影早期相において51%が高信号であり約半数が乏血性の肝細胞癌であったと考えられる。中分化肝細胞癌においては76%が肝細胞相で低信号を呈した。ダイナミックスタディーでは全ての症例が造影早期相において高信号、平衡相において低信号を呈し全症例多血性の肝細胞癌と診断できた(図. 4)。

図.4 EOB-MRIの肝細胞相とdynamic studyの信号パターンの比較



結節径別の検出頻度

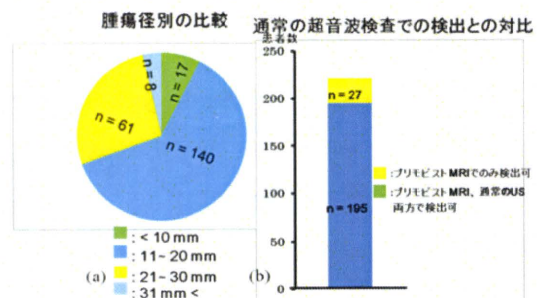
プリモビストMRIによる肝内結節の検出に関し結節径別に検討すると、結節径10mm以下の結節は全結節の7.5%、11-20mmの結節は61.9%、21-30mmの結節は26.9%、30mm以上の結節は3.5%を占めており結節径20mm以下の結節も比較的良好に検出できた。(図. 5-a)

Conventional 腹部超音波検査との検出感度の比較

プリモビストMRIにて検出された肝内結節のうち87.8%はプリモビストMRIおよび通常の腹部超音波検査で検出できたが12.2%の結節はプリモビストMRIでのみ検出可能で通常の腹部超音波検査では検出できなかった。

(図. 5-b)

図.5 プリモビストMRIによる肝内結節の検出



D. 考察

昨年までの検討において、久留米大学病院でサーベイランスを行っていた患者のうち2001年-2006年の群においては1995年-2000年の群と比べて腫瘍発見時の最大腫瘍径に差は見られなかった。このことは、現在サーベイランスに用いられている医療器具、腫瘍マーカーなどの感度がある程度限界

に達していることを示唆している。そこで今回、近年導入された画像診断装置であるソナゾイド腹部超音波検査とプリモビスト MRI の肝細胞癌検出能について検討した。その結果、ソナゾイド腹部超音波検査は肝細胞癌の検出感度に関してはダイナミック CT や通常の腹部超音波検査と差がなかった。しかし、特異度、陽性的中率は有意に優れていた。高分化肝細胞癌や乏血性肝細胞癌における検出感度は通常の腹部超音波検査が優れていた。さらに、ソナゾイド腹部超音波検査と通常の腹部超音波検査を併用することで結節の検出感度が向上することが証明された。

プリモビスト MRI は前がん病変である Dysplastic nodule と高分化肝細胞癌とを鑑別することは不可能であった。しかし、腫瘍結節の検出という点からみると、結節径 20mm 以下の結節も比較的良好に検出できていた。また、通常の腹部超音波検査と腫瘍結節の検出に関し比較すると 12.2%の結節はプリモビスト MRI でのみ検出可能で通常の腹部超音波検査では検出できなかった。

CT のように放射線被ばくの心配のない新しい画像診断装置であるプリモビスト MRI とソナゾイド腹部超音波検査は外来で簡便にしかも患者に苦痛を与えることなく検査を行うことができ肝細胞癌早期発見のための新しい modality となることが期待される。今後、これらの画像診断機器を既存の検査方法とどのように組み合わせる

ことが肝細胞癌早期発見において最も有効であるかを検討していくひつようがある。

E. 結論

プリモビスト MRI とソナゾイド腹部超音波検査は肝細胞癌の早期発見に有用であり今後サーベイランスの効果向上に役立つと思われる。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙参照
2. 学会発表
 1. VEGF Trap (Aflibercept) によるマウス肝癌の増殖抑制機序に関する検討。鳥村拓司、佐田通夫ほか。第 45 回日本肝臓学会総会、神戸 (50 (Supple) :A86, 2009)
 2. 肝外病変を伴う肝癌に対する TS-1 併用 GDDP 肝動注化学療法 of 検討。黒木淳一、鳥村拓司、佐田通夫ほか。第 45 回日本肝癌研究会 福岡
 3. Combination therapy of cisplatin suspension in lipiodol and 5-fluorouracil infusion for Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Hiroaki Nagamatsu, Takuji Torimura, Michio Sata, et al. International Liver Cancer Association, Thirs Annual Conference, Milan.
 4. Mechanisms of antitumor effect of VEGF Trap (Aflibercept) for