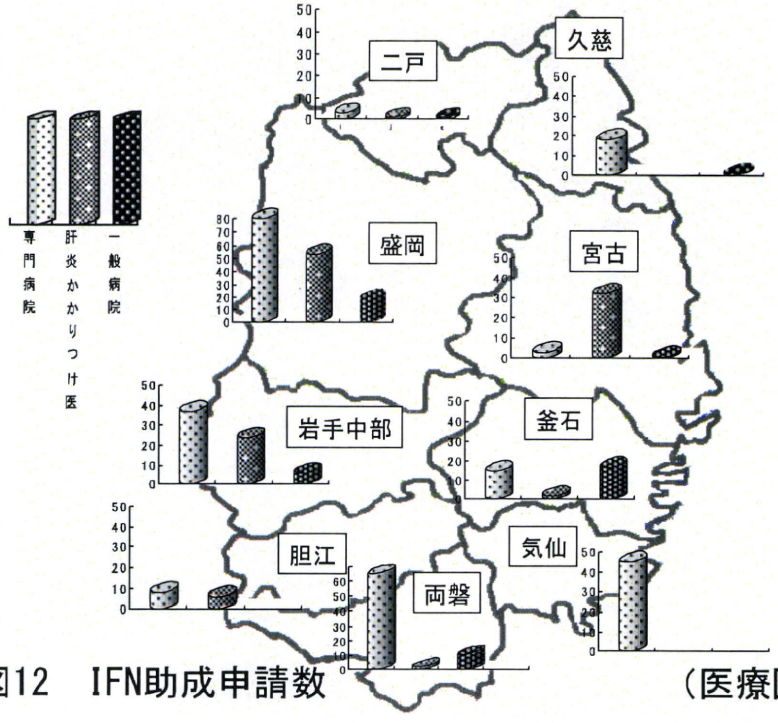


図12　IFN助成申請数　（医療圏別）

	役　　割	要　　件
肝疾患診療連携拠点病院	①疾患診療に係る一般的な医療情報の提供 ②県内専門医療機関等に関する情報の収集や紹介 ③医療従事者や地域住民を対象とした研修会や講演会の開催や肝疾患に関する相談支援の実施 ④肝疾患に関する専門医療機関と協議の場の設定 ⑤患者の「追跡調査（年１回）」（岩手県予防医学協会実施）に協力すること	・肝疾患に関して専門的な知識を持つ医師がおり、連携拠点病院の役割を果たすことができる病院（岩手医科大学附属病院（予定））
肝疾患専門医療機関	①専門的な知識を持つ医師による診断（病期診断を含む）と治療方針の決定 ②インターフェロンなどの抗ウイルス療法 ③肝がんの早期診断 ④要診療者の追跡調査等への協力 ⑤患者の「追跡調査（年１回）」（岩手県予防医学協会実施）に協力すること	・専門医療機関の役割を果たすため、(社)日本肝臓学会肝臓専門医、(財)日本消化器病学会専門医又は相当する専門知識を持つ医師が１名（非常勤医師でも可）以上おり、かつ次の要件を満たすこと。 ①画像検査等による肝疾患の診断（病期診断） ②インターフェロンなどの抗ウイルス治療（過去５年間に実績があること） ・年１回の講演会（岩手県予防医学協会等主催）を受講すること
肝炎かかりつけ医	①肝疾患診療連携拠点病院及び肝疾患専門医療機関と連携した肝疾患診療の実施（内服、注射、定期的な検査等の日常的な処置） ②インターフェロン導入後の治療 ③肝庇護治療 ④適宜、肝疾患専門医療機関を紹介 ⑤患者の「追跡調査（年１回）」（岩手県予防医学協会実施）に協力すること	・次のいずれかの要件に該当すること ①肝疾患の臨床経験が５年以上（腹部超音波検査に熟練し、画像診断ができる） ②(社)日本肝臓学会肝臓専門医、(財)日本消化器病学会専門医又は相当する専門知識を持つ医師 ③インターフェロンなど抗ウイルス療法の経験があること ・年１回の講演会（岩手県予防医学協会等主催）を受講すること

表2　肝疾患診療体制に係る各医療機関の役割と要件

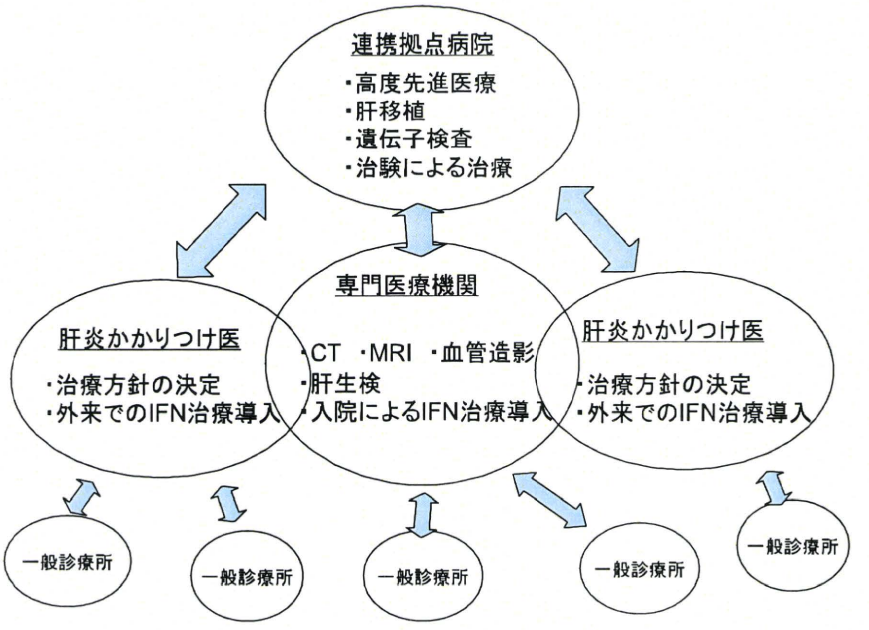


図13 肝炎診療ネットワーク概念図

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」
平成１９年度　分担研究報告

わが国のＢ型慢性肝炎の自然経過に関する研究

分担研究者　池田健次、熊田博光　　虎の門病院肝臓センター

研究要旨：
B型慢性肝炎患者の自然経過を離散時間・有限マルコフモデルで解析した。11 年間に腹腔鏡肝生検で確定診断した B 型慢性肝炎・肝硬変 638 連続症例のうち、1 年以上経過観察できた 465 例について平均 7.6 年の観察を行い、3282 人年のデータを分析した。男女比は 350:115、平均年齢は 39.2 歳で、インターフェロン・核酸アナログなどの治療介入があれば観察打ち切りとした。マルコフ過程は、慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌・死亡の 4 つのコンパートメントからなり、死亡を再帰的吸収壁とした。全症例での慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への 1 年状態移行確率はそれぞれ 1.26%、0.65%、0.13%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への 1 年状態移行確率は、4.69%、1.58%であった。これを男性・女性別にみると、いずれの状態移行率も全て男性が高率で、進行性であった。50 歳以上の男性（728 人・年データ）についてみると、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への 1 年状態移行確率はそれぞれ 2.28%、3.53%、0%、また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への 1 年状態移行確率は、6.57%、2.86%であった。核酸アナログが簡便に使用可能となり、このような病変進行の高危険群を認識して、優先的な治療対象と捕らえることが必要と考えられた。

A．研究目的

B 型慢性肝炎は、インターフェロンに加えて核酸アナログ製剤の登場により、活動性肝炎・肝硬変進行例でも外来通院により治療が可能になり、より簡便な治療法としてホームドクターでも治療される時代となりつつある。本研究は、エンテカビルをはじめとする種々の抗ウイルス治療の必要性や最適な治療対象、また優先的に治療すべき対象などを検索する目的で、腹腔鏡肝生検で確定診断した B 型慢性肝炎・肝硬変の長期の自然経過を検討した。

B．研究方法

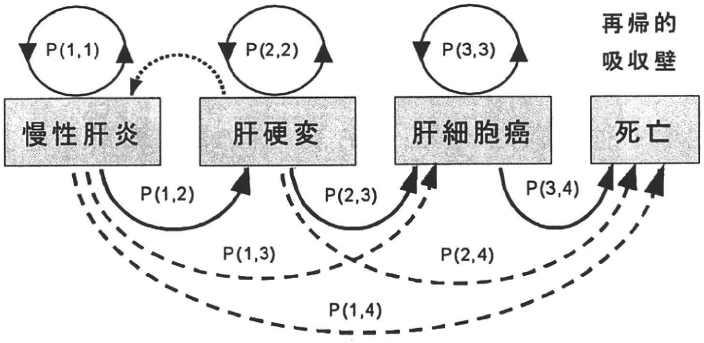
対象は 1990 年より 2000 年までの間に当院肝臓センター（消化器科）に入院し、B 型慢性肝炎・肝硬変の連続症例 636 例のうち、自然経過を 1 年以上観察した 465 例とした。慢性肝炎の診断はすべて腹腔鏡肝生検にて確定診断したが、一部の肝硬変では腹水・食道静脈瘤・腹部超音波検査＋血液検査所見により臨床的に診断した症例が含まれている。

全例 HBs 抗原陽性・HCV 抗体陰性で、年齢は 39.1±12.3 歳、男女比 350；115、HBV サブタイプは A 型 6 例、B 型 53 例、C 型 347 例、その他（他の型・重複・測定不能など）62 例であった。肝の線維化程度は F1 が 273 例、F2～3 が 99 例、F4（一部臨床診断含む）が 93 例で、その後の治療介入がない例が 293 例、ある例が 172 例であった。全体症例の観察期間は 7.6±4.8 年（1.0～17.9 年）であった。

解析は離散時間・有限マルコフ過程に

図1　離散時間の有限マルコフ過程

確率過程の「次の状態」X_{n+1}がどうなるかが、「現在の状態」Xnのみに依存して確率的に決まり、「過去の履歴」$X_0, X_1, \cdots X_{n-1}$には無関係



よって行った。慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌・死亡の4つのコンパートメンとし、死亡を再帰的吸収壁とした。B 型慢性肝疾患の自然経過を検討する目的であるため、治療介入があった時点で観察打ち切りとし、465 例を平均 7.6 年観察し、合計 3282 人年のデータにつき検討した。

C．研究結果

(1)全体症例での1年・状態移行確率：全データ(N=3282)について、離散時間有限マルコフモデルで、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ1.26%、0.65%、0.13%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 4.69%、1.58%で、死亡へのイベント実数11例中2 例は胆管細胞癌による死亡であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は14.43%であった。

(2)年齢別にみた1年・状態移行確率：初期状態での平均年齢が 39.1 歳で平均観察期間が7.6年あったことより、症例を40 歳未満・40 歳台・50 歳以上の3群に分け、1年状態移行確率を求めた。

40 歳未満の群(N=1336)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ0.79%、0%、0%といずれも低かった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ2.83%、0%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は0%（データ数6）であった。

40 歳台（40～49 歳）の群(N=830)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ1.71%、0.34%、0%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ4.36%、1.27%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 9.62%であった。

50 歳以上の群（N=1116）について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ 1.73%、2.19%、0.15%で、肝硬変移行率は来れ以下の年齢群と同様であったが、肝細胞癌発癌率は著明に高くなった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ4.95%、1.82%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 52.67%で、これより若年の群より著明に不良であった。

(3)男女別にみた1年・状態移行確率：

男性(N=2407)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ 1.53%、0.96%、0%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 6.46%、1.90%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は13.56%であった。

一方女性(N=875)について慢性肝炎か

表1 無治療B型肝炎の1年・状態移行確率

離散時間・有限マルコフモデル 全データ N=3282

	慢性肝炎	肝硬変	肝細胞癌	死亡
慢性肝炎	97.96	**1.26**	**0.65**	**0.13**
肝硬変	0	93.73	**4.69**	**1.58★**
肝細胞癌	0	0	85.57	**14.43**
死亡	0	0	0	100

★ 胆管細胞癌 2例を含む

ら肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ0.56%、0%、0%で、肝硬変進行率は男性の約3分の1であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 1.67%、0.57%で、いずれも男性の約3分の1であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は27.27%（データ数11）であった。

(4)50歳以上男性の1年・状態移行確率：

高年齢・男性の病変進行率が高いと考えられたため、50 歳以上男性（N=728）についてマルコフ解析を行った。慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ 2.28%、3.53%、0%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ6.57%、2.86%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は13.56%であった。病変進行高危険群であることが確認されたが、特に慢性肝炎から肝細胞癌発癌率、肝硬変から肝細胞癌発癌率が高いことが明らかとなった。

D．考察

抗ウイルス剤としてインターフェロンしか使用できなかった時代から、核酸アナログ製剤が使用可能な時代となり、B型肝炎感染の疫学的調査・把握に関して、さまざまな変化が見られるようになった。

強い抗ウイルス作用のもと、トランスアミナーゼの低下・肝病変の進行防止が可能となるとともに、副作用の少ない内服製剤であるため、外来診療で投薬が可能となった。このことは、入院加療患者の減少、腹腔鏡肝生検により組織学的確定診断の行われる症例の減少をもたらし、「入院加療費の減少」に至ると考えられる。一方、通院医療費に関しては、インターフェロン治療の減少を伴ってはいるが、核酸アナログ製剤は長期に及ぶため、最終的には社会全体で一定の増加に至ると考えられる。

このように肝生検で確実な肝病変把握がされる頻度が急速に減少し、また軽い病変で簡単に治療介入ができるようになった現在、真に病変進行率の高い群や治療の必要な群を把握するのはますます困難となっている。すなわち、現在は「B型慢性肝炎の自然経過を評価する」ことのできる最後のチャンスともいえる時代であり、とくに治療の必要性を評価するための手段として、マルコフモデルを使用した解析を行った。

慢性肝炎からの肝硬変進行率・肝細胞癌発癌率などは当院で発表したコホート研究に準ずる数値となったが、この検討により、(1)慢性肝炎からの直接の発癌リスク、(2)実際に何歳で発癌リスクが上がってくるのかなど、臨床的に必要な具体的資料が得られた。肝硬変進行率・肝細胞癌発癌率は、高齢者ほど、また男性ほ

ど進行性が高いことが確認されたが、この組み合わせである 50 歳以上男性といった集団での臨床的問題が最も大きいことも浮き彫りにされた。これらの症例は「働き盛り」でありながら肝硬変進行率、肝癌発癌率が高く、とりわけ慢性肝炎から肝細胞癌へ直接進行する危険が高いことも示唆された。

今後は HBVDNA の臨床経過に伴い肝病変が改善する症例、発癌の危険がなくなっていく病態などについて更なる検討を行うことも必要と考えられた。

E．結論

50 歳以上男性では、肝硬変進行率・肝癌発癌率が極めて高率であり、最も優先的に抗ウイルス治療を行う必要性が認められた。核酸アナログ製剤が使用可能となり、B 型慢性肝疾患患者での発癌率の低下・生存率上昇が期待される時代であるが、医学的な治療必要性・社会的な医療コストを含めて、いまだ疫学的検討を進めていく必要があると考えられた。

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(Journal of Hepatology)

2．学会発表
　第 59 回アメリカ肝臓学会(AASLD)
　2008 年 10～11 月(San Francisco)

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

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」
平成２０年度　分担研究報告書

B型慢性肝炎の自然経過と治療介入

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：
B型慢性肝炎患者の自然経過と抗ウイルス薬による治療効果の影響を離散時間・有限マルコフモデルで解析した。11年間に腹腔鏡肝生検で確定診断したB型慢性肝炎・肝硬変636連続症例のうち、無治療期間が1年以上の465例について3282人年、抗ウイルス薬の治療介入がある234例について2182人年のデータを分析した。マルコフ過程は、慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌・死亡の4つのコンパートメントからなり、死亡を再帰的吸収壁とした。無治療症例での慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への1年状態移行確率はそれぞれ1.26%、0.65%、0.13%であったが、治療介入例ではそれぞれ0.89%、0.37%、0%と低下した。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への1年状態移行確率は、無治療例で4.69%、1.58%であったが、治療介入例では4.28%、0.95%と低下した。これを年齢別にみると、抗ウイルス療法のインパクトは、若年層では慢性肝炎・肝硬変の病態進行抑制、高年齢層では死亡イベントの直接的抑制に関して著明であった。またこれを男性・女性別にみると、女性では、慢性肝炎からの病体進行抑制より、進行した病態の抑制に大きな意義が認められた。B型肝炎に対する抗ウイルス療法は外来診療で安易に行えるようになったが、病変進行の高危険群を認識して、優先的な治療対象と捕らえることが必要と考えられた。

A．研究目的

B型慢性肝炎は、インターフェロンの自己注射の保険認可に加えて、耐性株出現頻度の低い核酸アナログ製剤の登場により、活動性肝炎・肝硬変進行例でも外来通院により治療が可能になった。また、入院コストや出血リスクのある肝生検による組織診断がなされる頻度が少なくなり、精密検査なしで安易に外来で診療ができる環境となり、ホームドクターが治療に携わる時代となりつつある。

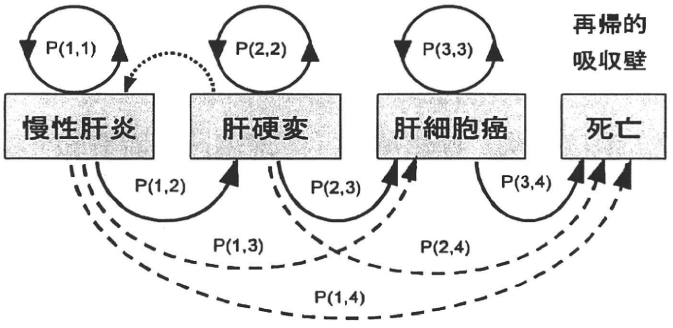
一方、新規のB型肝炎患者の激減とともに、わが国のB型肝炎患者は明らかに高齢化し、これに伴いB型肝炎保有者では進行病態の症例が相対的に増加している。これらの医療環境の変化は、B型慢性肝疾患のより詳細な疫学を、一般臨床医に広く理解してもらう必要性が高まっていることを意味している。本研究は、エンテカビル・インターフェロンをはじめとする種々の抗ウイルス治療の必要性や最適な治療対象、また優先的に治療すべき対象などを検索することを目的としており、B型慢性肝炎・肝硬変の長期の自然経過を認識すること、これに対して抗ウイルス治療が自然経過をどの程度修飾しうるのかを検討した。

B．研究方法

検討対象は、対象は1990年より2000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B型慢性肝炎・肝硬変の連続症例636例とした。慢

図1　離散時間の有限マルコフ過程

確率過程の「次の状態」X_{n+1}がどうなるかが、「現在の状態」X_nのみに依存して確率的に決まり、「過去の履歴」$X_0, X_1, \cdots X_{n-1}$には無関係



性肝炎の診断はすべて腹腔鏡肝生検にて確定診断したが、一部の肝硬変では腹水・食道静脈瘤・腹部超音波検査＋血液検査所見により臨床的に診断した症例が含まれている。

このうち、無治療で最後まで経過観察した 158 例と、1 年以上無治療で経過観察した後治療介入した 310 例について、「自然経過」の検討を行うこととし、468 例・3282 人年のデータを分析した。一方、同期間にインターフェロンまたは核酸アナログによる治療を行った 234 例について、治療介入例としての分析を行い、合計 2182 人年のデータを比較した。

無治療症例の男女比は 350:115、平均年齢は 39.2 歳、インターフェロン・核酸アナログの治療介入症例の男女比は 198：38、平均年齢は 38.2 歳で、治療介入群ではわずかに若年で男性比率が高かった。

自然経過の検討症例での肝の線維化程度は F1 が 273 例、F2/3 が 99 例、F4（一部臨床診断含む）が 93 例で、全体症例の観察期間は 7.6±4.8 年（1.0～17.9 年）であった。一方、治療介入症例での肝の線維化程度は、F1 が 112 例、F2/3 が 52 例、肝硬変 61 例、肝細胞癌 9 例で、観察期間は 8.5±4.6 年（1.0～18.6 年）であった。

解析は離散時間・有限マルコフ過程によって行った（図 1）。慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌・死亡の 4 つのコンパートメンとし、死亡を再帰的吸収壁とした。自然経過症例では治療介入があった時点で観察打ち切りとし465例合計3282人年のデータを、治療介入例では 234 例 2182 人年のデータを検討した。

C．研究結果

(1)全体症例での 1 年・状態移行確率：

無治療症例全データ(N=3282)について、離散時間有限マルコフモデルで、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ 1.26％、0.65％、0.13％であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 4.69％、1.58％で、死亡へのイベント実数11例中2例は胆管細胞癌による死亡であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 14.43%であった**（表 1）**。

一方治療症例全データ(N=2182)では、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率はそれぞれ 0.89％、0.37％、0％であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 4.28％、0.95％で、肝細胞癌から死亡への移行確率は 10.53%であった。治療症例では、いずれのコンパートメントも、無治療症例より移行確率が低くなった**（表 2）**。

無治療症例と抗ウイルス薬使用による予後の変化を、1 年状態移行率の変化率

表1 無治療B型肝炎の1年・状態移行確率

離散時間・有限マルコフモデル 全データ N=3282

	慢性肝炎	肝硬変	肝細胞癌	死亡
慢性肝炎	97.96	**1.26**	**0.65**	**0.13**
肝硬変		93.73	**4.69**	**1.58**
肝細胞癌			85.57	**14.43**

表2 抗ウイルス療法施行B型肝炎の1年・状態移行確率

離散時間・有限マルコフモデル 全データ N=2182

	慢性肝炎	肝硬変	肝細胞癌	死亡
慢性肝炎	98.74	**0.89**	**0.37**	**0**
肝硬変		94.93	**4.28**	**0.95**
肝細胞癌			90.04	**10.53**

で**表 3** にまとめた。慢性肝炎からの肝硬変への移行、肝癌発癌率はそれぞれ 29%、43%減少させる効果がみられ、検討期間の死亡者はなくなった。肝硬変からの発癌率は 9%減少と少なかったが、死亡者は 40%減少した。肝癌進展後の治療介入も 27%の死亡者減少をみた。

(2)年齢別にみた 1 年・状態移行確率：

症例を 40 歳未満・40 歳台・50 歳以上の 3 群に分け、1 年状態移行確率を求めた。

無治療 40 歳未満の群(N=1336)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ 0.79%、0%、0%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 2.83%、0%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 0%であった。同じ 40 歳未満の群で治療介入のあった群(N=786)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ 0.31%、0.16%、0%であった。肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 1.77%、0%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 0%であった。症例数の少なかった慢性肝炎から肝硬変への移行確率を除き、すべて抗ウイルス薬の投与により病変進行抑制ができていた。

無治療 40 歳台(40～49 歳)の群(N=830)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ 1.71%、0.34%、0%であった。肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 4.36%、1.27%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 9.62%であった。これに対して、同年代に治療介

表3 抗ウイルス療法介入による1年・状態移行の変化率

離散時間・有限マルコフモデル	無治療 N=3282 治療介入 N=2182			
	慢性肝炎	肝硬変	肝細胞癌	死亡
慢性肝炎		-29%	-43%	-100%
肝硬変			-9%	-40%
肝細胞癌				-27%

入した群(N=675)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ 0.73%、0.24%、0.48%であった。肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ4.07%、0.45%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は10.34%とほぼ同様であった。

次に無治療50歳以上の群(N=1116)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ1.73%、2.19%、0.15%で、肝硬変移行率はそれ以下の年齢群と同様であったが、肝細胞癌発癌率は著明に高かった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 4.95%、1.82%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は52.67%で、これより若年の群より著明に不良であった。この年齢層に対する抗ウイルス治療を行った群(N=716)についてみると、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率はそれぞれ 2.36%、1.01%、0%で、肝硬変からの肝癌進展率の低下がみられたが慢性肝炎から肝硬変への進行は抑制できなかった。肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ5.39%、1.35%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は12.16%で、この移行率は著明に低下した。

(3)**男女別にみた1年・状態移行確率**:

自然経過の男性(N=2407)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ 1.53%、0.96%、0%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ6.46%、1.90%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は13.56%であった。これに対して、治療介入を行った群(N=1834)では、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ0.97%、0.35%、0.18%であった。また肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ5.00%、0.96%と低下し、肝細胞癌から死亡への移行確率も11.93%となった。

一方、無治療女性(N=875)について慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率を求めると、それぞれ0.56%、0%、0%で、肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率はそれぞれ1.67%、0.57%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は27.27%(データ数11)であった。女性に対する治療介入を行った群(N=348)では、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率はそれぞれ 0.48%、0.48%、0%であった。同様に肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率はそれぞれ 0.89%、0.89%、肝細胞癌から死亡への移行確率は0%(データ数30)であった。

(4) 50 歳以上男性の 1 年・状態移行確率：

高年齢・男性の病変進行率が高いと考えられる 50 歳以上男性の自然経過群（N=728）と治療介入群（N=554）についてマルコフ解析を行った。自然経過では、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率はそれぞれ 2.28%、3.53%、0%で、肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 6.57%、2.86%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 13.56%であった。

これに対して、治療を行った 50 歳以上男性では、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌・死亡への移行確率はそれぞれ 2.75%、0.92%、0%で、肝硬変からの肝細胞癌・死亡への移行率は、それぞれ 6.82%、1.36%であった。肝細胞癌から死亡への移行確率は 14.18%であった。

病変進行高危険群である 50 歳以上男性例では、慢性肝炎からの肝細胞癌発癌抑制、および肝硬変からの死亡に関して、抗ウイルス治療が奏功する可能性が高いことが明らかとなった。

D．考察

抗ウイルス剤として通院でのインターフェロンしか使用できなかった時代から、核酸アナログ製剤が使用可能となり、インターフェロンも自己注射可能な時代となった。

核酸アナログ製剤は、エンテカビルの登場で、強い抗ウイルス作用・トランスアミナーゼの低下・肝病変の進行防止が可能となるとともに、副作用が少なく、ラミブジンで頻繁にみられた耐性株の問題が大きく遠ざかった。核酸アナログ製剤は内服製剤であるため、外来診療で投薬が可能となり、入院加療患者の減少とともに腹腔鏡肝生検による組織学的確定診断の行われる症例の減少をもたらした。一方で安易に外来診療のみで治療が可能となったために、一般臨床医が投薬を行う疾患になり、一部では投薬中断による肝機能悪化や発癌の問題も散見されるにいたっている。

入院を必要とし、医療費・安全性・侵襲性など数々の問題をはらんでいるという理由で、肝生検で確実な肝病変把握がされる頻度が急速に減少しているにいたっている。さらに、一般内科医を含め、肝疾患患者に対する医療介入の集積が各医療機関で進み、現在のわが国では、真に病変進行率の高い群や治療の必要な群を把握するのはますます困難となっている。すなわち、現在は「B 型慢性肝炎の自然経過を評価する」ことのできる最後のチャンスともいえる時代であり、とくに治療の必要性を評価するための手段として、マルコフモデルを使用した解析を行った。

昨年度の自然経過の研究に引き続き、今回は抗ウイルス薬による治療介入が患者全体としてどれだけのインパクトを及ぼしたかを検証した。慢性肝炎から、あるいは肝硬変からの病変進行率をさまざまの程度に抑制することが判明し、年齢別・性別・病期別のどの患者の状態にはどの病変進行抑制が期待できるのかなど、詳細な治療アルゴリズムを作成するのに有用なデータが得られた。年齢別には、若年層では肝炎からの肝硬変進行・肝細胞癌発癌を抑制することが重要であるのに対し、高齢者では直接的な死亡イベント抑制を意識した治療が必要ではないかと考えられた。

今後は HBVDNA の臨床経過に伴い肝病変が改善する症例、発癌の危険がなくなっていく病態などについて更なる検討を行うことも必要と考えられる。

E．結論

B 型肝炎の自然経過に関するマルコフモデルは、治療介入モデル作成によりその妥当性が検証できるとともに、年齢層・性別・病態別にみた抗ウイルス治療の役割や奏効率についての情報が得られた。インターフェロン自己注射・核酸ア

ナログ内服などの簡便な治療法ができる時代になり、B 型慢性肝疾患患者での発癌率の低下・生存率上昇が期待される時代であるが、医学的な治療必要性・社会的な医療コストを含めて、いまだ疫学的検討を進めていく必要があると考えられた。

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(Journal of Hepatology)

2．学会発表

第 60 回アメリカ肝臓学会(AASLD)
2009 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

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」
平成２１年度　分担研究報告書

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、さまざまの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来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/mm^3、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/mm^{3}以上）・中間値群（10万以上15万/mm^{3}未満）・低値群（10万/mm^{3}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型慢性肝疾患患者の発癌率・生存率に影響することが明らかであるが、これは慢性肝疾患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ことが必要である。

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型慢性肝疾患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庇護剤による長期投与など、適切かつ早急な対処の必要なC型慢性肝疾患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

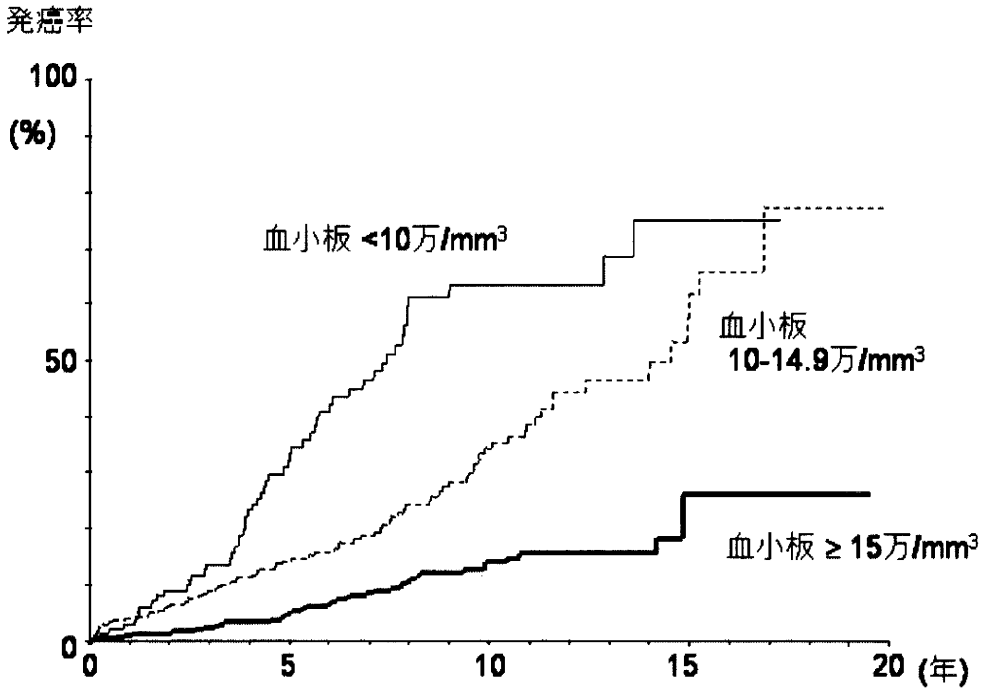


図1　血小板数別にみた高齢者C型慢性肝炎患者からの肝癌発癌率

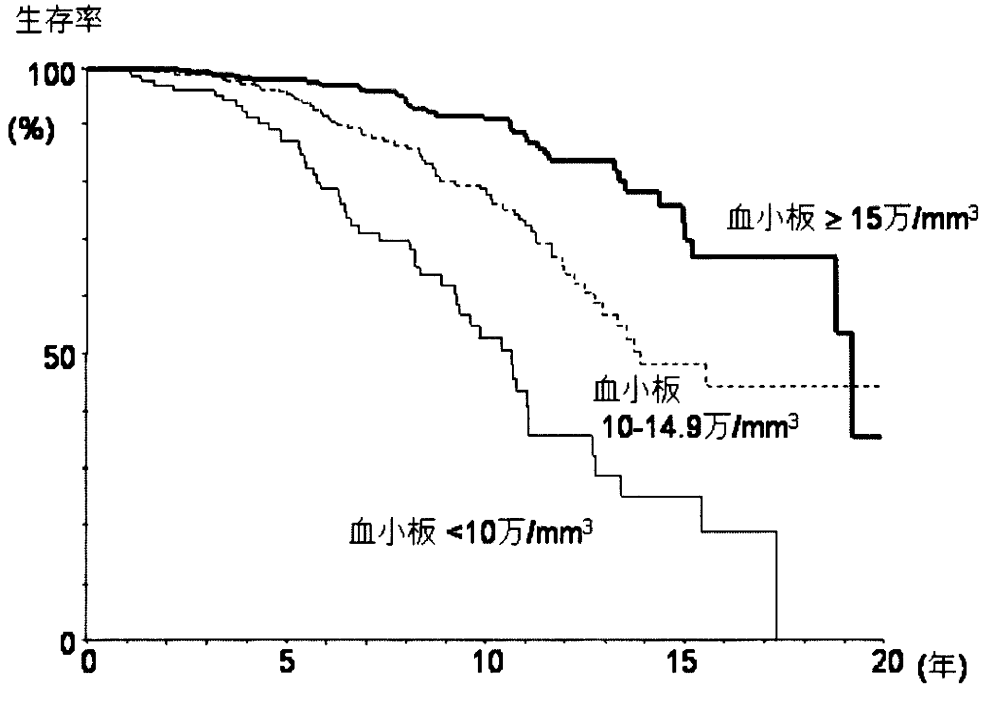


図2　血小板数からみた高齢者C型慢性肝炎患者の累積生存率

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書
肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究
（分担）研究者　鳥村拓司

研究要旨

平成19,20年度は慢性肝疾患の経過観察中に肝細胞癌と診断された症例1074例を用いて近年の肝細胞癌サーベイランスの進歩について検討した。その結果、肝細胞癌発見のきっかけとなった検査法は腹部超音波検査が最も多く、次いでCT, MRI検査、α-fetoprotein (AFP), DCP (PIVKA-II)の順であった。1996年から2006年までの11年間に発癌した患者のうち癌専門病院である久留米大学病院で定期的なサーベイランスを受けていた患者の腫瘍発見時の平均腫瘍径は最も小さく、予後も最も良好であった。しかし、近年の画像診断能の進歩にもかかわらず2001年～2006年に肝細胞癌と診断された症例のうち久留米大学病院でサーベイランスを受けていた患者の平均腫瘍径は1995年～2000年のそれと比べ変化なかった。さらに、一般病院でサーベイランスを受けていた患者の平均腫瘍径は1995年～2000年のそれと比べやや増大傾向にあった。その原因の一つとしてHBV (-), HCV (-)の慢性肝疾患からの肝発癌が増加していることが挙げられた。一方、2001年～2006年にサーベイランスを受けていた患者では1995年～2000年に比べ根治治療を行えた症例が増し予後の改善が認められた。これは、定期的に病院を受診することで背景肝病変に対する継続的な治療が行え、これにより肝予備能が保持されたことが主な原因と考えられた。以上の結果から、肝発癌ハイリスク　グループを対象とした専門病院での定期的なサーベイランスは肝細胞癌の早期発見の観点から重要であることはもとより、肝予備能を保持して根治的治療が可能となり予後の改善に貢献していることが考えられた。この結果を受けて、平成21年度は近年導入されたプリモビストMRIとソナゾイド超音波検査が肝細胞がんの早期発見に有効か否かを検討した。その結果、226結節を対象にしたプリモビストMRIによる検査では腫瘍径20 mm以下の結節も良好に検出され、このうち26結節はプリモビストMRIでのみ検出でき、通常の腹部超音波検査では検出できなかった。148結節を対象にした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感度に差はなかったが特異度および肝癌陽性的中率は有意に優れていた。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。今後さらに早期肝細胞癌をより効率に発見するためには、通常の腹部超音波検査、ダイナミックCT、MRIに加え外来で簡便に検査できるソナゾイド造影腹部超音波検査とプリモビストMRIを組み合わせ肝癌ハイリスク　グループの患者に対しサーベイランスする必要があると考えられた。

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、本邦では毎年32,000人以上が肝細胞癌によって死亡している。本邦においては肝細胞癌のうち約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。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。また、治療後の再発を防ぐための補助療法としてインターフェロンやレチノイドなども積極的に用いられている。さらに、肝移植も肝細胞癌の治療として用いられるようになり、肝細胞癌の根治的治療の成績は飛躍的に向上した。このため、肝細胞癌患者の予後を改善するという見地から根治的治療が可能な肝細胞癌の早期発見はより重要となった。前述したような理由から、肝細胞癌のハイリスク　グループを設定することは他の悪性腫瘍に比べて比較的容易であると思われる。また、ハイリスク　グループを集中的にサーベイランスすれば肝細胞癌の早期発見は可能と考えられる。このため今回は、ハイリスク　グループの定期的なサーベイランスが肝細胞癌の早期発見、治療効果の向上、予後の改善に寄与しているか、また、近年の画像診断装置の進歩がより早期肝細胞癌の診断に寄与しているかを検討した。さらに、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も検討した。

B. 研究方法

1) サーベイランスによる肝細胞癌早期発見の有用性の検討

対象患者

1995年から2006年までに久留米大学病院で治療された肝細胞癌の患者1,074名を対象とした。肝細胞癌の診断は超音波ガイド下の狙撃腫瘍生検や腹部超音波検査、CT, MRI, 肝動脈造影、CT-angiographyなどの各種画像診断、さらにAFP, AFP-L3, DCPなどの腫瘍マーカーの組み合わせにて行った。1074名の患者のうち久留米大学病院にて慢性肝疾患に対し定期的なサーベイランスがなされ肝細胞癌と診断された211例をGroup A, 他病院にて定期的なサーベイランスがなされ肝細胞癌と診断された544例をGroup B, 症状の出現により病院を受診し肝細胞癌と診断された319例をGroup Cとした。

サーベイランス　プログラム

Group Aの症例に対しては少なくとも腹部超音波検査とAFPの検査が3カ月ごとに行われ、さらに主治医の判断にてCT, MRI, DCP、AFP-L3の検査が随時追加された。

Group Bの症例に対しては少なくとも6カ月に1回の定期的なサーベイランスが行われていた。Group Cの症例に対しては定期的なサーベイランスは行われていなかった。

治療方法

肝移植は2003年以降Child-Pugh class C でミラノ基準を満たす症例に対し考慮した。肝切除は肝予備能が良好で腫瘍が偏在している症例に対し施行した。PEIT, RFA などの内科的局所療法は腫瘍数が1~3個、最大腫瘍径が30mm以下かつ脈管浸潤や遠隔転移が見られない症例に対し行った。TACE, 肝動注化学療法、全身化学療法は内科的局所療法の治療基準をはずれた症例に対し行った。さらに、Best Supportive Careは肝予備能が悪い患者もしくは積極的な治療を拒否した患者に対して選択した。

サーベイランス結果の評価

結果は後ろ向きに評価した。サーベイランスのGroup A,B,Cにおいて腫瘍径、腫瘍個数、脈管浸潤、遠隔転移の有無を評価した。また、ミラノ基準を満たすか否かについても評価した。さらに、HCCに対する治療法、生存率についても検討した。

期間別サーベイランスの評価

1995年1月から2000年12月までに512名(Group A; 79名、Group B; 271名、Group C; 162名),2001年1月から2006年12月までに562名(Group A; 132名、Group B; 273名、Group C; 572名)をサーベイランスした。この2群において肝予備能、Child-Pugh class, 腫瘍径、腫瘍個数、脈管浸潤、遠隔転移の有無, ミラノ基準を満たすか否かを評価し比較した。

2) プリモビスト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月までにプリモビスト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。プリモビストMRI撮影はGd-EOB-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。

3) 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±9.4mm, 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。

（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

研究成果

1）サーベイランスによる肝細胞癌早期発見の有用性の検討

HCC の特徴：Group A では Group B,C に比べて最大腫瘍径は小さく腫瘍個数はすくなかった。また、Group B では Group C に比べ最大腫瘍径は小さく腫瘍個数はすくなかった。Group C では脈管浸潤と肝外転移の頻度が Group A,B に比べ有意に高かった。さらに、HCV(+) の患者から発生した肝癌の発見時平均腫瘍径は 32.9 mm であり、HBV(+) の患者から発生した肝癌の発見時平均腫瘍径は 45.5 mm と大きかった。

ミラノ基準と治療：HCC 患者 1,074 例のうち 650 例 [(Group A; 192 名、Group B; 374 名(69%)、Group C; 84 名(28%)] でミラノ基準を満たしていた。Group 別の比較では Group A が Group B, C に比べ、Group B は Group C に比べ有意に高頻度にミラノ基準を満たしていた。治療に関しては肝移植を受けた患者は無かった。肝切除、PEIT, RFA, MCT などの根治的治療を受けた患者は Group A において 82%, Group B おいて 61%, Group C では 28% と有意に Group A, B において高頻度であった。

生存率：Group A の 3, 5, 7 年生存率は 77%, 58%, 38%であった。Group B では 61%, 43%, 26%、Group C では 38%, 23%, 12%であった。Group A では Group B, C に比べて優位に生存期間が延長しており、Group B では Group C に比べ生存期間が延長していた。

1995 年-2000 年までと 2001 年-2006 年の比較：近年の画像診断の進歩が早期肝細胞癌の発見向上につながるかを検討するために、各々の施設の症例を 1995 年-2000 年までと 2001 年-2006 年に分けて比較した。その結果、Group A では 1995 年-2000 年（前半）に比べ 2001 年-2006 年（後半）の症例のほうが血清アルブミン値が高く Child-Pugh class A の症例が