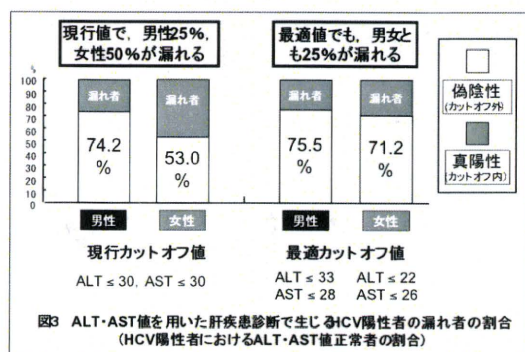


また、継続して受診しなくなった理由は、「HCV キャリアが否定されたから」、「転出したから」、「治療が終了したから」、「自覚症状がないから」、というものの他に、「医師に問題ないと言われたから」、「次回受診の指示がなかったから」など、医療機関側に問題があると考えられるケースがあった。

健診における HCV 陽性者の識別精度

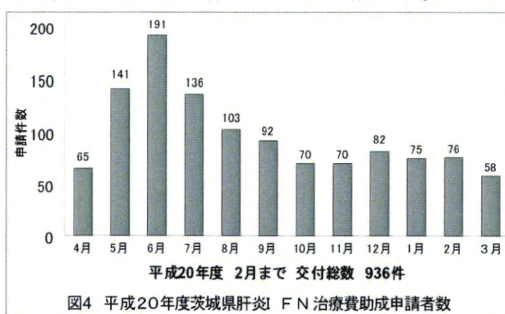
住民基本健診検査16項目中において、HCV 陽性率に関与する因子解析(Logistic 解析)の結果、HCV 陽性と最も関連のあった因子は、血清 AST 値で、次いで血清 ALT 値であった。ROC 解析の結果、最適な C.O. 値は、AST 27IU (男性 28IU, 女性 26IU), ALT 24IU (男性 33IU, 女性 22IU) であり、AST より ALT, 且つ、男性より女性で低かった。この血清 ALT・AST 値の最適 C.O. 値を用いた際の HCV 陽性者の漏れ者の割合を現行 C.O. 値間で比較した結果を図3に示した。HCV 陽性者が肝機能異常者として判断される割合は、現行 C.O. 値で男性 74.2%, 女性 53.0% であり、最適 C.O. 値を用いると男性で 75.5% とやや上昇し、女性では 71.2% に改善した。しかし、現行 C.O. 値を用いた場合、女性の 47% という高い確率で HCV 陽性者が肝機能正常との診断のうえ、HCV 検査や治療から漏れている現状が明らかとなった。この傾向は、現行 C.O. 値の男性と最適 C.O. 値の男女でも同様で、約 25% もの HCV 陽性者が漏れ者として判断される。



肝炎 IFN 治療助成申請・受給状況

の調査

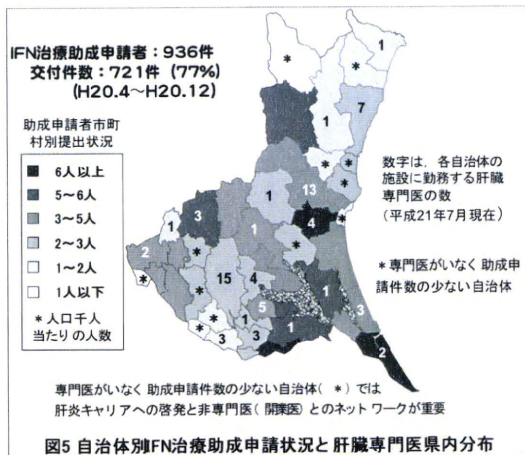
平成 20 年度の茨城県における肝炎 IFN 治療助成申請者は、総数 1,159 件であった。月別申請者数は、助成が開始された 4 月では 65 人であり、6 月には 191 人に達した。その後、徐々に減少し、10 月以降は 70 人前後と、4 月時点と同程度の申請数にもどり、3 月で最低数になった(図 4)。



茨城県における所得額別肝炎 IFN 治療助成受給者の割合は、自己負担額 1 万円の受給者(年間所得約 300 万円以下)が 400 人(46.7%)で最も多く、次いで自己負担 3 万円の受給者(年間所得約 300~700 万円)が 300 人(35.0%), 5 万円の受給者(年間所得約 700 万円以上)が 156 人(18.2%) であり、年間所得額が高い層ほど受給者の割合が低い傾向であった。

肝臓専門医・非専門医別の申請者数は、専門医 452 件、非専門医 484 件で、双方に大きな差は見られなかったが、非専門医からの申請数が多かった。審査結果は、専門医で適 81%, 保留 19%, 否 0.4%, 非専門医で適 74%, 保留 25%, 否 1% と大きな違いは見られなかった。

自治体別 IFN 治療助成申請状況と肝臓専門医の県内分布について、図 5 に示した。茨城県には、肝臓専門医が 4 名以上勤務する自治体が 6 箇所あるが、必ずしも人口あたりの助成申請者数は多いとは限らないことが明らかとなった。一方、肝臓専門医が少ない地域でも申請率が高いところも確認された。さらに、専門医がいなく、且つ、申請数が少ない自治体が 12 カ所も存在することも明らかとなった。



一般住民健診と職域健診における HCV 抗体検査の比較

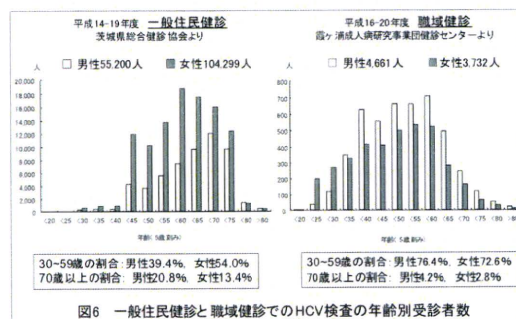
一般住民健診と職域健診における HCV 抗体検査の比較を表 2 に示した。一般住民健診では、肝炎節目検診期間の集計のため、99.9%と高い HCV 抗体検査受診率であった。一方、職域健診においては、HCV 抗体検査受診率は 27.2%であり、顕著に低い受診率であった。また、HCV 抗体陽性率は、職域健診 1.61% (男性 1.93%、女性 1.21%)、一般住民健診 1.90% (男性 2.74%、女性 1.45%)であった。また、一般住民健診において、HCV 抗体陽性者の内、約半数の 0.94% (男性 1.41%、女性 0.70%) がウイルス陽性者であった。

集計期間	住民基本健診	職域健診
	茨城県総合健診協会 平成14~19年度 (6年間)	霞ヶ浦成人病研究事業団健診センター 平成16~20年度 (5年間)
健康診断受診者数	159,707人*	30,850人
HCV抗体検査受診者数	159,499人 男性55,200人 女性104,299人	8,393人 男性4,661人 女性3,732人
HCV抗体検査受診率	99.9%*	27.2%
HCV抗体陽性率	1.90% 男性2.74% 女性1.45%	1.61% 男性1.93% 女性1.21%

*老人保健基本審査に併せて行ったHCV項目・節目外検診より

一般住民健診と職域健診での HCV 抗体検査の年齢別受診者数を図6に示した。職域健診(5年間)での HCV 抗体検査受診者数 8,393 人において、男女とも 40~60 歳の受診者割合が高く、一般住民健診と比較

して、正規分布様の年齢分布であった。そのうち、30~59 歳の割合は、男性 76.4%、女性 72.6%、70 歳以上の割合は、男性 4.2%、女性 2.8%であった。これに対し、平成 14~19 年度に一般住民健診を受診した 159,99 人では、60 歳以降の割合が高く、30~59 歳の割合は、男性 39.4%、女性 54.0%、70 歳以上の割合は男性 20.8%、女性 13.4%であった。また、HCV 抗体陽性者のうち 60 歳以下の割合は、職域健診 63.7% (男性 62.2%、女性 66.7%)、一般住民健診 35.0% (男性 37.0%、女性 32.8%) であった。一般住民健診と比較して、職域健診における HCV 抗体陽性率には、性差が少なかった。



就労年齢層の HCV 陽性者における 推定抗ウイルス治療必要者

一般住民健診において、HCV 抗体検査陽性者の内、約半数が HCV ウイルス陽性となった結果に基づくと、職域健診における HCV 抗体検査陽性率 1.61% の内 HCV ウイルス陽性率は約 0.8% と算出される。その結果、茨城県就労年齢人口 (20~69 歳) 約 196 万人中の推定 HCV 陽性者は、1.57 万人と推定される。この就労年齢層人口において、職域健診から今回抽出した HCV 陽性者 126 人から、「血清 ALT 正常 C 型肝炎例に対する抗ウイルス治療のガイドライン」上で該当する抗ウイルス治療該当者数を算出した (表 3)。その結果、「血小板 15 万/μL 以上」かつ「血清 ALT 値 30IU 以下」で、「すぐに抗ウイルス治療が必要とはいえない陽性者」が 60% であり、それ以外の 40% は、「抗ウイルス治療が必要あり」に該当され、茨城県では、約 6,300 人であると推測される。それに対し、平成 20 年度時点

での IFN 治療助成受給者は 936 名で(申請者数 1,159 件), 推定治療必要者の 15%にとどまっている。

表3 茨城県におけるC型肝炎に対する抗ウイルス治療必要者(就労年齢内該当者数)
茨城県環境健康センターHCV陽性者数126人(男性86人、女性40人)より算出

	血小板数15万/μL以上	血小板数15万/μL未満
血清ALT値 30IU以下	ALT値を2-4ヶ月毎にフォロー ALT値異常の時点で抗ウイルス 治療を考慮 60% 茨城県推定該当者 約9,400人	肝線維化進展が多い 肝生検F2A2もしくはALT値異常 の時点で抗ウイルス治療を考慮 9% 茨城県推定該当者 約1,400人
血清ALT値 31IU以上	65歳以下は抗ウイルス治療を考慮 21% 茨城県推定該当者 約3,300人	慢性肝炎治療に準じる 10% 茨城県推定該当者 約1,600人

* 茨城就労年齢人口(20-69歳)約196万人中HCV推定陽性者数は、約1.57万人(0.8%)

HCV陽性者の4割(約6.3千人)が、抗ウイルス治療が必要
昨年度の茨城県のIFN助成受給者は936件(治療必要者の15%)

D. 考察

平成 14～19 年度に実施した一般住民健診において肝炎検診より、本県の HCV 陽性率は、男性 1.41%、女性 0.70%であった。男女とも肝炎節目検診が開始された平成 14 年度に最も高値(男性 1.86%、女性 1.05%)であったが、平成 16 年度より陽性率は一定に落ち着いた。肝炎節目検診 5 年間の年度別受診者数の割合は、初年度 24.2%、2 年目 21.5%、3 年目 18.1%、4 年目 17.3%、最終年度 18.9%であり、初年度と 2 年目に比べ、その後 3 年間は減少している。これは、受診者数が多いと HCV 陽性率が多くなる傾向を示しており、実態は潜在的 HCV 陽性者がより多く存在しているものと推測される。

モデル自治体におけるフォローアップの実施率は、茨城全県下、全国下と比較して非常に高いレベルを 5 年間維持でき、さらに、肝炎節目検診終了 2 年後でも非常に高い確率で継続受診されていた。このことにより、行政と連携しフォローアップ体制を整えることで、高い確率で継続受診が実施できるところが明らかとなった。今後、肝がん制圧事業を茨城県下の多くの自治体に広げるうえでモデルとなる制度であった。

一般住民健診検査項目内で最も HCV 陽性に関与する因子は、血清 AST・ALT 値

であった。これは、従来、肝機能・肝障害の指標として用いられている因子と一致した。一般的に健診段階では、血清 AST・ALT 値が C.O.値を超えると肝機能異常として判断され、その後、精密検査や肝炎検査の受診を促している。今研究では、現行 C.O.値 (ALT ≤ 30IU, AST ≤ 30IU) に当てはめた場合、男性では約 1/4 が、女性では約 1/2 もが HCV 陽性であるにも関わらず健診の段階で正常と判断され、HCV 検査や治療から漏れていることが明らかとなった。今回、HCV 陽性に対する最適な C.O.値を男女別に解析したが、この最適値を用いても男女ともに陽性者の約 1/4 が正常値から外れた。したがって、健診基本検査項目に頼った HCV キャリアのスクリーニングには限界があり、健診の段階で全受診者対象の HCV 検診の必要性が改めて明らかとなった。

平成 14～19 年度の 6 年間の茨城県における住民基本健診と肝炎節目検診を受診した 15 万人以上の検査データでは、受診者の多くが高齢者であったという背景があり、高年齢域での HCV ウイルス陽性率が高値であった。この度、一般住民健診における HCV 抗体検査結果と職域健診を受診した約 8 千人の検査結果を比較した。その結果、一般住民健診では男性で且つ高齢層の HCV 抗体陽性者が多かった一方、職域労働年齢層では年齢による明らかな差は認められず、ほぼ均等に HCV 抗体陽性者が存在していることが明らかとなった。特に、職域健診においては、抗体陽性率に性差は少なく、労働年齢層においては、女性でも HCV に感染している割合が高い可能性が示唆された。従って、一般住民健診に加え、職域健診においても、HCV 検査の必要性がより明確となった。

さらに、職域健診での HCV 抗体陽性者数から算出した就労年齢層における抗ウイルス治療必要者数を、ガイドラインに則って算出したところ、茨城県就労年齢層推定陽性者約 1.57 万人中約 4 割の約 6.3 千人が該当した。平成 20 年度 IFN 治療助成制度受給者数は 936 名であり、推定治療必要者のわずか 15%にしか達していないことがわかった。この申請率、受給率の低迷の原因

には、「自己負担額が依然高い事」、「勤務のため受診・治療する時間がない事」、「情報が依然不足している事」などが考えられる。今後、自己負担額に関しては、収入に関わらず一律 1 万円となることが決定している。また、情報不足に関しては、さらなる啓蒙活動の普及が必要である。

IFN 治療助成の受給には、自治体への申請・審査が必要であり、審査結果に肝臓専門医を受診しているか否かの影響が懸念される。そこで本研究では、茨城県内自治体毎の申請者数とその自治体の医療機関に勤務する専門医数との関係を検討した。その結果、必ずしも肝臓専門医が多い自治体で申請者が多いとは限らないことがわかった。反対に、申請者数が少なく、かつ肝臓専門医の勤務する医療機関がない自治体が 10 カ所以上もあった。茨城県では、特に医師数不足に伴い専門医が少ないため、より正確な審査を期す理由により独自に画像診断基準を設けている。しかし、茨城県においては、申請件数と審査結果に肝臓専門医と非専門医との間に大きな差は見られなかった。茨城県には、肝臓専門医が 5 名以上勤務する自治体が県北地域の日立市、県央地域の水戸市周辺、県南地域のつくば市周辺と南北に鉄道(JR)が通る都市に集中しており、山間部や沿岸部の勤務する専門医が少ない自治体が多く、専門医のいない自治体も多い。そのため、これらの地域では、IFN 治療において非専門医の役割が重要であると考えられる。住居地域内での IFN 治療が可能となれば、仕事で時間がとりにくい患者での治療率向上が期待できる。そのためには、県内非専門医に対して、IFN 治療に対する研修会や勉強会などを開催し、肝臓専門医、肝疾患診療連携拠点病院、肝臓学会認定施設との密な連携が必要である。

E. 結論

6 年間の一般住民健診における肝炎検査結果調査の結果、茨城県において、HCV ウイルス感染率は、男性 1.41%、女性

0.70%、抗体陽性率は男性 2.74%、女性 1.45%であった。一方、職域健診における HCV 抗体陽性率は、男性 1.93%、女性 1.21%であり、就労年齢層にも多くの HCV 陽性者が潜在している可能性が示唆された。健診における血清 ALT・AST 値による肝疾患診断では、男性 25%、女性 50%の HCV 陽性者が正常と判断されることから、健診段階での肝炎検査の必要性が再確認された。本県就労層における抗ウイルス治療推定必要者 6.3 千人に比べ、平成 20 年度の IFN 治療助成受給者は、その 15%であった。本県では、IFN 治療助成申請者数と自治体別肝臓専門医勤務数との関係が薄く、医療の地域格差を埋めるために非専門医との密なネットワーク構築が必要である。モデル自治体での肝炎治療フォローアップ体制は、非常に高い治療継続率を実現し、このフォローアップ方式が、本県の肝炎・肝癌制圧において有用な手段の 1 つであることが示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 謝辞

本研究に用いた健康診断の検査は、(財)茨城県総合健診協会ならびに職域霞ヶ浦成人病研究事業団健診センターにて行われたものを用いており、研究を遂行するにあたり、両施設には多大な協力を頂いた。

H. 研究発表

H-1)論文発表

1. Tadashi Ikegami, Yasushi Matsuzaki. Ursodeoxy- cholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res.* 38: 123-131, 2008.
2. Akira Honda, Yuji Mizokami, Yasushi Matsuzaki, Tadashi Ikegami, Mikio Doy, Hiroshi Miyazaki. Highly sensitive assay of HMG-CoA reductase

- activity by LC-ESI-MS/MS. *J Lipid Res.* 48: 1212-1220, 2007.
3. 松崎靖司, 池上正, 斉藤吉史, 溝上裕士. ウイルス肝炎の日常管理. *Medical Practice* 24: 734-733, 2007.
 4. 松崎靖司. C型慢性肝炎治療の最新の知見. *日本薬剤師会雑誌*. 43: 1481-1484; 2007.
 5. Akira Honda, Kouwa Yamashita, Hiroshi Miyazaki, Mutsumi Shirai, Tadashi Ikegami, Guorong X, Mitsuteru Numazawa, Takashi Hara, Yasushi Matsuzaki. Highly sensitive analysis of sterol profiles in human serum by LC-ESI-MS/MS. *J Lipid Res.* 49(9): 2063-2073, 2008.
 6. Tadashi Yoshida, Akira Honda, Hiroshi Miyazaki, Yasushi Matsuzaki. Determination of key intermediates in cholesterol and bile acid biosynthesis by stable isotope dilution mass spectrometry. *Analytical Chemistry Insights*. 3: 1-16, 2008.
 7. Takeshi Hirayama, Yuji Mizokami, Akira Honda, Yasuhiko Homma, Tadashi Ikegami, Yoshifumi Saito, Teruo Miyazaki, Yasushi Matsuzaki. Serum concentration of 27-hydroxycholesterol predicts the effects of high-cholesterol diet on plasma LDL cholesterol level. *Hepatol. Res.* 39(2): 149-156, 2009.
 8. Akira Honda, Kouwa Yamashita, Takashi Hara, Tadashi Ikegami, Teruo Miyazaki, Mutsumi Shirai, Guorong Xu, Mitsuteru Numazawa, Yasushi Matsuzaki. Highly sensitive quantification of key regulatory oxysterols in biological samples by LC-ESI-MS/MS. *J. Lipid Res.* 50: 350-357. 2009.
 9. Tadashi Ikegami, Yasuhiko Matsuki, Yasuhito Tanaka, Masashi Mizokami, Akira Honda, Takeshi Hirayama, Yoshifumi Saito, Yasushi Matsuzaki. Impact of determination of hepatitis B virus subgenotype and pre-core/core-promoter mutation for the prediction of acute exacerbation of asymptomatic carriers *Hepatol. Res.* 39(4):341-345, 2009.
 10. Akira Honda, Kouwa Yamashita, Tadashi Ikegami, Takashi Hara, Teruo Miyazaki, Takeshi Hirayama, Mitsuteru Numazawa, Yasushi Matsuzaki. Highly-sensitive quantification of serum malonate, a possible marker for de novo lipogenesis, by LC-ESI-MS/MS. *J Lipid Res.* 50: 2124-2130, 2009
 11. Teruo Miyazaki, Mikio Doy, Tadashi Ikegami, Akira Honda, Rie Unno, Shinichi Itoh, Bernard Bouscarel, Yasushi Matsuzaki. Regulatory T cells and liver pathology in a murine graft versus host response model. *Hepatol. Res.* 39(6): 585-594, 2009.
 12. Teruo Miyazaki, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Takashi Hara, Yoshifumi Saitoh, Takeshi Hirayama, Mikio Doy, Yasushi Matsuzaki. The associated markers and its limitations for the primary screening of HCV carriers in public health examination. *Hepatol. Res.* 39(7): 664-674, 2009.
- ## H-2) 学会・講演会等発表
1. 中願寺義通, 藤田映輝, 飯山稜一, 鈴木伸治, 佐崎なほ子, 藤木和彦, 松崎靖司, 兵頭一之介. 難治性C型慢

- 性肝炎のPegIFN/ribavirin 療法における IFN β 日 2 回導入療法の意義. RCT による HCVdynamics と治療効果の検討. 第 40 回日本肝臓学会総会 (浦安市), 2007 年 6 月 4 日.
2. 本間真人, 椎名信允, 土岐浩介, 安部井誠人, 松崎靖司, 兵藤一之介, 幸田幸直. 赤血球中リバビリン濃度に基づく体内からのリバビリン消失の評価. 第 24 回TDM学会 (金沢市), 2007 年 7 月 28 日.
 3. 本多 彰, 池上 正, 松崎靖司. ヒト in vivo における核内レセプター-FXR および LXR α 活性化状態の評価. 第 15 回日本消化器関連学会週間 (神戸市), 2007 年 10 月 18 日.
 4. 松崎靖司. 茨城県における C 型肝炎の現況. 肝炎から肝癌までの早期発見・治療について. 茨城県稲敷地域市民公開講座 (美浦村), 2007 年 3 月 17 日.
 5. 松崎靖司. 慢性肝臓病治療の最近の知見. 第8回茨城肝癌撲滅茨城の会 (つくば市), 2007 年 6 月 3 日.
 6. 松崎靖司. 慢性肝炎治療の最新の知見. 茨城県南地区学術講演会: 女医の会 (土浦市), 2007 年 8 月 6 日.
 7. 松崎靖司. 慢性 C 型肝炎の治療の最新の治験. 日本医師会生涯教育講座: 学術講演会 (長野市), 2007 年 8 月 31 日.
 8. 松崎靖司. 慢性 C 型肝炎治療の現況と地域医療連携. 新潟市医師会学術講演会 (新潟市), 2007 年 9 月 7 日.
 9. 松崎靖司. 肝臓病の最近の知見. 肝炎から肝癌までの治療・予防について. 第 48 回日本消化器病学会関東支部市民公開講座 (水戸市), 2007 年 9 月 29 日.
 10. 松崎靖司. あなたの肝臓疲れていませんか? 肝炎患者さんの日常生活の注意点について. 埼玉県民公開講座 (さいたま市), 2007 年 10 月 13 日.
 11. 松崎靖司. 慢性肝・消化器疾患における UDCA の最新の知見-地域医療連携を踏まえて-. 甲府市医師会学術講演会 (甲府市), 2007 年 12 月 8 日.
 12. 松崎靖司. 慢性肝・消化器疾患における UDCA の最新の知見~地域医療連携を踏まえて~. ウルソ 50 周年記念学術講演会 (弘前市), 2008 年 2 月 15 日.
 13. 松崎靖司. 慢性肝・消化器疾患における UDCA の最新の知見~地域医療連携を踏まえて~. 古河猿島医療圏肝炎フォーラム (古河市), 2008 年 2 月 20 日.
 14. 松崎靖司. 慢性肝・消化器疾患における UDCA の最新の知見~地域医療連携を踏まえて~. 真壁医師会学術講演会 (筑西市), 2008 年 2 月 26 日.
 15. 松崎靖司. C型肝炎ウィルスの最新事情. 遺伝子・輸血・免疫血清検査分野合同研修会 第 6 回生命倫理検査部門研修会 (土浦市), 2008 年 3 月 4 日.
 16. 松崎靖司. 慢性肝炎診療の最新の知見と地域医療連携~肝炎治療; 最新ガイドラインに基づいて~, 平成 19 年度 茨城県肝炎研修会 (水戸市), 2008 年 3 月 22 日.
 17. 松崎靖司. 慢性肝・消化器疾患にお

- ける UDCA の最新の知見～地域医療連携を踏まえて～. ウルソ 50 周年記念学術講演会(徳島市), 2008 年 3 月 26 日.
18. 本多彰, 池上正, 平山剛, 齋藤吉史, 伊藤進一, 溝上裕士, 松崎靖司. SREBP1c を制御する核内レセプター活性の in vivo における評価方法とその応用. 第 44 回日本肝臓学会総会(松山市), 2008 年 6 月 6 日.
 19. 伊藤真典, 池上正, 竹原央, 平山剛, 齋藤吉史, 下河辺宏一, 岩本淳一, 本多彰, 溝上裕士, 松崎靖司. 当院入院患者における肝硬変の成因に関する調査. 第 44 回日本肝臓学会総会(松山市), 2008 年 6 月 6 日.
 20. 松崎靖司. 市民公開講座:C 型肝炎一その最新治療を学ぶ:茨城県内における C 型肝炎の現況と対策. 平成 20 年度 茨城県肝癌撲滅運動(つくば市), 2008 年 6 月 8 日
 21. Akira Honda, Tadashi Ikegami, Mutsumi Shirai, Takashi Hara, Yasuhiko Homma, Yasushi Matsuzaki. Increased serum 27-hydroxycholesterol concentration indicates an activation of LXRA and an excess of cholesterol in the human body. 第 20 回 International Bile Acid Meeting (Falk Symposium), Amsterdam, Netherland. June 13-14, 2008.
 22. Yasushi Matsuzaki, Akira Honda, Takeshi Hirayama, Teruo Miyazaki, Tadashi Ikegami. Hypercholesterolemia in rats with hepatomas: increased oxysterols accelerate efflux but does not inhibit biosynthesis of cholesterol. Hypercholesterolemia in rats with hepatomas: increased oxysterols accelerate efflux but does not inhibit biosynthesis of cholesterol. Commemorate Symposium of Nuclear Receptors. World Cancer Congress 2008. Shanghai, China. June 13-14, 2008.
 23. 松崎靖司. 慢性肝炎診療の最新の知見と地域医療連携～肝炎治療;最新ガイドラインに基づいて～. 日立製作所多賀総合病院院内講演会(日立市), 2008 年 6 月 26 日.
 24. 松崎靖司. 慢性肝・消化器疾患における UDCA の最新の知見～地域医療連携を踏まえて～. ウルソ 50 周年記念学術講演会 in Akita(秋田市), 2008 年 7 月 4 日.
 25. 本多彰, 宮崎照雄, 池上正, 松崎靖司, 山下幸和, 沼澤光輝. コレステロール・胆汁酸代謝系のメタボローム解析. 第5回東日本胆汁酸研究会(千代田区), 2008 年 7 月 19 日.
 26. 松崎靖司. 慢性 C 型肝炎治療の最新の知見～地域医療連携と肝炎対策事業～. 学術講演会:宇部(宇部市), 2008 年 8 月 1 日.
 27. 松崎靖司. 慢性 C 型肝炎治療の最新の知見～地域医療連携と肝炎対策事業～. 北海道医師会認定障害教育講座;学術講演会(帯広市), 2008 年 9 月 19 日.
 28. 本多彰, 池上正, 宮崎照雄, 松崎靖司. コレステロール・胆汁酸代謝系に

- 関するメタボローム解析方法の開発.
第 12 回日本肝臓学会大会(港区),
2008 年 10 月 1-3 日.
29. 松崎靖司. 慢性 C 型肝炎治療の最新の知見 ~医療連携と肝炎対策事業~. 下京東部医師会学術講演会(京都市), 2008 年 10 月 4 日.
30. 松崎靖司. 茨城県における肝疾患対策の現況~肝炎治療対策補助事業~, 第 2 回 茨城・埼玉肝疾患研究会(さいたま市), 2008 年 10 月 11 日.
31. 松崎靖司. 慢性肝・消化器疾患における UDCA の最新の知見~医療連携と肝炎対策事業~慢性肝疾患治療 Up to Date; 横須賀医師会(横須賀市), 2008 年 10 月 22 日.
32. 松崎靖司. 慢性肝・消化器疾患における UDCA の最新の知見~地域医療連携を踏まえて~藤沢市内科医師会講演会(藤沢市), 2008 年 11 月 28 日.
33. Teruo Miyazaki, Takashi Hara, Akira Honda, Yoshifumi Saitoh, Tadashi Ikegami, Mikio Doy, Yasushi Matsuzaki. The associated markers and their limitations for the primary screening of HCV carriers in public health examination. 100th Annual meeting of American Association for Cancer Research, April 18-22, 2009; Denver, CO, USA.
34. Akira Honda, Tadashi Ikegami, Teruo Miyazaki, Guorong Xu, Gerald Salen, Yasushi Matsuzaki. Highly sensitive metabolome analysis of cholesterol and bile acid biosynthetic pathways by LC-ESI-MS/MS. Digestive Disease Week 2009, May 30-June 4, 2009; Chicago, IL, USA.
35. 池上正, 本多彰, 宮崎照雄, 齋藤吉史, 平山剛, 松崎靖司. ヒトにおける脂肪酸合成をリアルタイムに評価する新しいバイオマーカーの開発. 第 45 回日本肝臓学会総会(神戸市), 2009 年 6 月 4-5 日.
36. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 齋藤吉史, 平山剛, 松崎靖司. HCV キャリア早期発掘に対する健診検査指標の限界. 第 163 回東京医科大学医学会総会(新宿区). 2009 年 6 月 6 日.
37. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 齋藤吉史, 平山剛, 松崎靖司. HCV 感染による血清脂質異常. 第 13 回日本肝臓学会大会(京都市), 2009 年 10 月 14-17 日.
38. 池上正, 松崎靖司, 岡裕爾. 茨城県における肝疾患診療ネットワークの現状と問題点. 第 13 回日本肝臓学会大会(京都市), 2009 年 10 月 14-17 日.
39. 本多彰, 中牟田誠, 松崎靖司. 血中コレステロールにおける腸管吸収の臨床的役割. 第 51 回日本消化器病学会大会(京都市), 2009 年 10 月 14-17 日.
40. Teruo Miyazaki, Akira Honda, Tadashi Ikegami, Yoshifumi Saitoh, Takeshi Hirayama, Yasushi Matsuzaki. Abnormality of serum lipids in the HCV carriers in epidemiological survey of Japanese large cohort. The Liver Meeting®, 60th Annual Meeting of the American Association for the

Study of Liver Diseases. October 30 – November 3, 2009; Boston, MA, USA.

41. Tadashi Ikegami, Akira Honda, Makoto Nakamuta, Teruo Miyazaki, Takeshi Hirayama, Yoshifumi Saitoh, Yasushi Matsuzaki. Non-invasive measurement of cholesterol metabolism in patients with HCV infection by using serum marker sterols. The Liver Meeting®, 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. October 30 – November 3, 2009; Boston, MA, USA.
42. 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 齋藤吉史, 平山剛, 松崎靖司. HCV キャリアにおける血清脂質異常-茨城県肝炎検診による大規模コホート調査より-. 第 164 回東京医科大学医学会総会 (新宿区), 2009 年 11 月 7 日.
43. 本多彰, 宮崎照雄, 池上正, 原孝, 松崎靖司. HPLC-MS/MS を用いた先天性ステロール代謝異常症一斉診断システムの確立. 第 51 回日本先天代謝異常学会総会 (新宿区), 2009 年 11 月 7 日.

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

リードタイムバイアスからみた肝細胞癌検診のあり方に関する研究

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科部長

研究要旨：肝細胞癌の早期発見・早期治療の有用性を証明するために、doubling time (DT) の測定が可能であった症例 109 例でリードタイムを減算した補正生存期間を算出し、それぞれ腫瘍径が 2cm (109 例)、3cm (83 例)、4cm (76 例)、5cm (70 例) で治療を開始した症例をコントロールとして比較検討した。2cm と 3cm で治療を開始した場合は補正生存期間との間に差は認めなかったが、4cm と 5cm で開始した場合、生存期間は補正生存期間と比べ有意に短かった (4cm は $p=0.0068$ 、5cm は $p=0.0005$)。一方、リードタイム期間中に死亡した症例は、肝機能不良例 (Child-Pugh B もしくは C) かつ治療として肝動脈化学塞栓術を施行した症例に多く認められた。以上から、検診における肝細胞癌の発見の目標は 3cm 以下とすべきであり、また治療に関しては基礎の肝機能を十分に考慮に入れて選択すべきと考えられた。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院 消化器科 医長
 竹島賢治 大垣市民病院医療技術部診療検査科形態診断室
 乙部克彦 大垣市民病院医療技術部診療検査科形態診断室

A. 研究目的

肝細胞癌 (HCC) は本邦における癌の死亡原因の上位を占め、その早期発見および早期治療は良好な治療成績を得るために必要とされてきた。そして近年の超音波診断装置をはじめとする画像診断機器の進歩と肝硬変を中心とする慢性肝疾患をフォローアップ体制の確立により小さな時期での HCC の発見はそれほど困難ではなくなってきた。

しかし早期発見・早期治療がそのまま HCC の長期予後の改善に結びつくかを証明した研究は認められない。最近では前立腺癌において、早期に発見して根治的前立腺切除を行うことが必ずしも予後の延長や QOL の改善には結びつかないと発表され、その結果については議論の余地がある。

HCC は慢性肝疾患を基礎として発生し、超音波検査が発見のきっかけになることが多い。超音波検査で結節が発見されても小さな時期は特徴的な所見に乏しく HCC と診断することが困難で、経過観察中に特徴的な所見が現れたり、サイズアップすることで HCC と診断されることも稀ではない。そのような症例は腫瘍の発育速度 (doubling time [DT]) を測定することが可能である。今回われわれはこの様な症例の過去の超音波画像を検査することで DT を算出し、その腫瘍がある一定の大きさになって治療した場合の補正生存期間を算出し、同じ大きさの腫瘍で治療を開始した症例と生存期間を比較することで、HCC の早期発見・早期治療の有効性の検証を試みた。

B. 研究方法

対象は 1989 年 1 月から 2007 年 12 月までの 19 年

間に大垣市民病院消化器科を受診し、肝細胞癌と診断された 1596 例中、①3cm 未満で発見され単発である、②HCC と診断した 3 ヶ月以上前に超音波検査が行われ、その時の画像で結節が描出されており DT の算出が可能である、③初回治療として肝切除、局所治療 (PT、経皮的エタノール注入療法 [PEIT]、経皮的マイクロ波凝固療法 [PMCT]、経皮的ラジオ波焼灼療法 [RFA]) もしくは肝動脈化学塞栓療法 (TACE) が行われているの 3 条件を満たす 109 例である。これらの結節のうち 2cm 未満で発見された結節は 88 例であった。コントロールとして同時期に肝切除、PT もしくは TACE で治療が開始され、結節数が 3 個以下の 2cm 治療開始例 (1.9~2.1cm、109 例)、3cm 治療開始例 (2.8~3.2cm、83 例)、4cm 治療開始例 (3.7~4.3cm、76 例)、5cm 治療開始例 (4.5~5.5cm、70 例) を用いて検討した。背景因子を表 1 に示す。

表 1. 患者背景

	DT測定群 (n=109)	2cm群 (n=109)	3cm群 (n=83)	4cm群 (n=76)	5cm群 (n=70)
年齢 (歳)	67(43-84)	67(40-84)	68(36-85)	67(36-85)	69(29-82)
性 (男/女)	70/39	66/41	60/23	61/15*	60/10*
病因 (B/B/C/ABC)	12/0/91/8	14/4/82/9	8/1/76/8	8/0/80/8	8/3/47/12
Child分類(A/B/C)	69/28/11	75/28/5	58/20/1	55/20/1	48/18/5
個数(1/2/3)	106/0/0	65/33/11	51/20/12	48/17/13	37/22/10
治療 (肝切除/PT/TACE)	28/68/22	37/46/27	30/22/12*	48/31/13*	33/6/22*

*: $p<0.01$, **: 局所治療 (PEIT, PMCT, RFA)

なおコントロール例に 3 個までの多発例を含めた。これは、同時期に経験した HCC のうち腫瘍数の算定が可能であった 1578 例で、2cm 以下の症例では単発例の占める割合が 64.5%であったのに対し 4cm、5cm の症例では 1~3 個以下の症例の占める割合が 62.8%、65.6%と等しかったために、2cm 以下の症例を治療しないで経過観察した場合にこの割合で多発例を生じると仮定したためである。

DT の算出は、Schwartz ら (Cancer 1961; 14: 1272-1294) の式に従い、 $DT=t \times \log 2 / (\log V_1 - \log V_0)$ で求めた。ここで、 t は測定間隔、 V_0 は最初の腫瘍の体積で $4/3 \pi$ (最初の直径/2)³、 V_1 は増大時の腫瘍の体積で $4/3 \pi$ (増大時の直径/2)³ である。次に A cm で発見された腫瘍が B cm になるまでに要した時間 T_b は、 $T_b = DT [\log 4/3 \pi (B/2)^3 - \log 4/3 \pi (A/2)^3] / \log 2$ で求めた。さらに A cm で発見された腫瘍が B cm になってから治療した場合に生存したと考えられる補正生存期間は、実際の生存期間から T_b を減算して求めた。

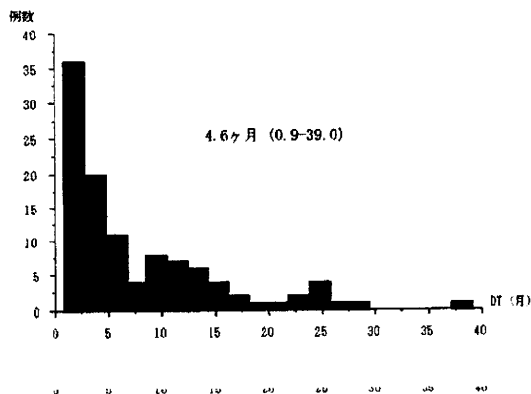
なお、この研究は、レトロスペクティブ・コホート研究の形式であり倫理的な問題点は含んではいない。

C. 研究結果

1) DT の分布

109 例で求めた DT の分布を図 1 に示す。中央値は 4.6 ヶ月で 0.9~39.0 ヶ月の範囲であった。

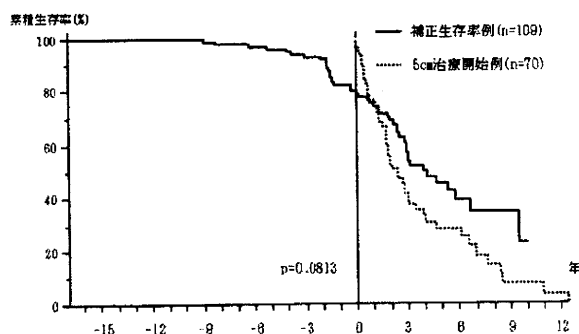
図1、DTの分布 (n=109)



2) 補正生存率例と 2cm、3cm、4cm、5cm 治療開始例の生存期間の比較

各サイズ別の治療開始例の生存期間と補正生存率例を比較した。2cm、3cm、4cm、5cm 治療開始例と補正生存率例との間に有意差は認めなかった。しかし、これは図 2 (5cm 治療開始例) に示すように、補正生存率例でリードタイム期間中に死亡する症例が認められたためである。最初は補正生存率例の生存率が低いですが途中で逆転し、5cm 治療開始例が低くなり、有意ではないが補正生存率例が長期に生存する傾向を認めた ($p=0.0813$)。

図2、早期治療例の生存期間を補正した生存率の比較 (5cm)



この理由を明らかにとするためにリードタイム中に死亡した症例の臨床的特徴を長期間生存例と比較検討した。補正生存率例で 5cm に至る前に死亡した症例は打ち切り例を除いて 16 例あった。これを、補正生存率例で 3 年以上長期生存した 37 例と比較した。リードタイム期間中の死亡例は肝機能不良例 (Child-Pugh B と C に早期死亡例が多い、 $p=0.0427$) と TACE 併用例 ($p=0.0079$) で多くみられた。

表2、リードタイム時死亡例の検討(5cm)

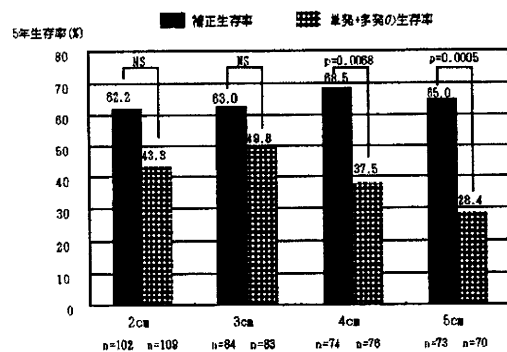
	死亡例 (n=16)	長期生存例* (n=37)	p 値
年齢	67 (54-81)	66 (48-80)	ns
性別 (男/女)	10/6	23/14	ns
成因 (B/B+C/C/C/NBNC)	2/0/13/1	3/0/34/0	ns
Child-Pugh (A/B+C)	8/8	29/8	0.0427
治療 (肝切除/PT*-/TACE)	2/5/9	16/15/6	0.0079

*: 補正で3年以上生存、**: 局所治療

3) 補正生存率からリードタイム期間中の死亡例を除いた症例と 2cm、3cm、4cm、5cm 治療開始例との生存期間の比較

リードタイム期間中の死亡例を除いて検討した。図 3 に示すように 2cm、3cm の治療開始例では補正生存率例と差を認めなかったが、4cm、5cm 治療開始例と補正生存率例の比較では有意に補正生存率例が長期間生存していた (4cm 治療開始例 [$p=0.0068$]、5cm 治療開始例 [$p=0.0005$])。

図3、各治療時期における5年生存率



D. 考察

リードタイムバイアスに関する論文は数多く認められる。本来、癌の早期発見・早期治療が生存期間延長に結びつくならば、疾患の発生率が増加しても死亡率は減少するはずである。しかし本邦においては HCC の死亡例は漸増し、最近の数年間では 35,000 前後であり減少する傾向はない。多くの施設において肝硬変を中心とした慢性肝疾患を定期的にフォローアップする体制が確立され、小さな時期に発見し、早期

治療がなされるようになってきたにもかかわらず、死亡例が減少しない理由は何であろうか？ リードタイムバイアス、すなわち癌を早期に発見して早期に治療しても結局死亡時期は同じで、見かけ上、早期発見により生存期間が延長しているようにみえるだけなのであるか？ これらを明らかとするために、DTの測定が可能であった症例をある大きさに治療開始した場合の補正生存期間を算出し、実際に同じ大きさに治療を開始した症例と比較検討した。

リードタイム期間中に死亡した症例を検討すると、3cm 治療開始例までは早期治療の有効性は証明できなかったが、4cm 治療開始例からは補正生存率例が有意に長期間生存するという結果が得られた。従って、肝細胞癌発見の目標は今回の結果からは 3cm 以下に設定するのが妥当と考えた。一方、リードタイム期間中に死亡してしまう症例の存在も明かとなった。これらの症例には Child-Pugh 分類で B もしくは C に属する肝機能不良例が多く、また、TAE を併用して行っている症例が多かった。HCC は元々基礎に慢性肝疾患、特に肝硬変を併発していることが多く、癌の治療により肝機能の悪化がさらに進む可能性は無視できない。また一方では、予後を決定する結節が初回に治療した結節ではなく、後に出現してきた悪性度の高い結節であることも稀ではない。これらの他の癌には認められない HCC の特徴を十分に考慮して、慎重に治療を開始する姿勢が重要と考えられる。

今回の検討でも多くの限界がある。①経過観察例であり length bias、悪性度の低い症例が DT 測定群に多く含まれている可能性があること、②測定間隔を 3 ヶ月とした場合、測定上の 1mm の誤差で 2 倍弱もの DT の違いが生じること、③疾患の都合上、第二次発癌を多く認めるが、今回の検討では第一次発癌のみが対象とした検討であること、④治療を重ねることによる肝機能の経時的な悪化が考慮されていないことなどである。しかし、高危険群が設定され、癌の発見に特化したフォローアップ体制が確立されている疾患は HCC に限られている。また、治療介入する症例で DT の測定が可能であるのは HCC しかなく、他の疾患ではこの様な解析は困難である。今後多施設も含め症例を集積することで、交絡因子などが補正されると期待される。

E. 結論

DT の測定が可能であった HCC109 症例で早期発見・早期治療が生存期間延長に寄与しているかどうかを、リードタイムバイアスの面から検討し、次の結果を得た。

- 1) 治療開始時の腫瘍径は 3cm を超えると補正生存率症例より生存期間が低下するため、肝細胞癌発見の目標とするサイズは 3cm 以下に設定すべきと考えられた。
- 2) 肝機能不良例ではリードタイム期間中で死亡する症例が認められ、早期に治療を開始するに当たっては肝機能を十分に考慮する必要性が再認識された。また、治療法としては TACE を併用した症例に多く認められ、早い時期での TACE の施行は慎重にすべきと考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A. Prevalence of low-level hepatitis B viremia in patients with HBV surface antigen-negative hepatocellular carcinoma with and without hepatitis C virus infection in Japan: analysis by COBAS TaqMan real-time PCR. *Intervirology*. 2007; 50:241-4.
- 2) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yano M, Goto H, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T. Comparison of hepatitis B virus subgenotypes in patients with acute and chronic hepatitis B and absence of lamivudine-resistant strains in acute hepatitis B in Japan. *J Med Virol*. 2007; 79: 366-73.
- 3) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kondo J, Yamauchi T, Nakano S. Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2007; 56: 738-9.
- 4) Noda T, Kumada T, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Yoshimi N, Yasuda E, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kozawa O. Expression levels of heat shock protein 20 decrease in parallel with tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 2007; 17: 1309-14.
- 5) Honda T, Katano Y, Urano F, Murayama M, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged ≥ 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 989-95.
- 6) Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Kudo M. Role of tumor markers in assessment of tumor progression and prediction of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2007; 37 Suppl 2: S166-71.
- 7) Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J. Characteristics and prognosis of patients in Japan with viral marker-negative hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 14; [Epub ahead of print].
- 8) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Murakami Y. Impact of hepatitis B virus (HBV) X gene integration in liver tissue on hepatocellular carcinoma development in serologically HBV-negative chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2008; 48: 43-50.

9) Kuzuya T, Katano Y, Kumada T, Toyoda H, Nakano I, Hirooka Y, Itoh A, Ishigami M, Hayashi K, Honda T, Goto H. Efficacy of antiviral therapy with lamivudine after initial treatment for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 1929-35.

10) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A. Simultaneous multicentric occurrence of early hepatocellular carcinoma in a patient with persistent alpha-fetoprotein elevation. *Hepatol Res.* 2007; 37: 988-9.

11) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Takehara T, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. *Hepatol Res.* 2008; 38 : 27-36.

12) Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Tokuda H, Yasuda E, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kumada T, Kozawa O. Protein kinase C delta regulates the phosphorylation of heat shock protein 27 in human hepatocellular carcinoma. *Life Sci.* 2007 26; 81: 585-91.

12) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 中野聡 【PIVKA-II の新しい展開】 PIVKA-II の臨床 PIVKA-II と治療 内科系肝・胆・膵 54 巻 : 511-518、2007.

13) 葛谷貞二, 片野義明, 熊田卓, 豊田秀徳, 土居崎正雄, 岩田浩史, 後藤新太郎, 館佳彦, 竹田泰史, 西野正路, 森井正哉, 本多隆, 林和彦, 石上雅敏, 中野功, 後藤秀実 【肝細胞癌根治後の再発予防】 初発 B 型肝細胞癌治療後のラミブジン投与の有用性 消化器科 44 巻 : 500-505、2007.

14) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏 【消化器の炎症からの腫瘍】 肝臓 インターフェロンによる C 型肝炎ウイルス感染排除後の発癌 臨床消化器内科 22 巻 : 932-938、2007.

15) 熊田卓, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 豊田秀徳, 金森明, 渥美裕之, 中野聡, 荒川恭宏, 高橋健一, 竹島賢治, 乙部克彦, 小川定信, 安田鋭介 【新しい超音波造影剤が与えるインパクト】 転移性肝癌に対する Sonazoid の有用性 SPI0-MRI との比較 消化器画 9 巻 : 449-455、2007.

16) 豊田秀徳, 熊田卓 ウイルス肝炎 実地診療 A to Z】 その他ウイルス肝炎診療において知っておくべきこと A 型肝炎について知っておくべきこと *Medicina44* 巻 : 920-922、2007.

17) 竹島賢治, 熊田卓 *US Imaging Today 2007* 超音波医学最前線 新世代超音波造影剤ソナゾイドは画像診断をどう変えるか】 ソナゾイドによる造影超音波診断 肝腫瘍の診断 肝腫瘍診断におけるレゴピストとソナゾイドの異同 *INNERVISION22* : 20-24、2007.

18) 竹島賢治, 乙部克彦, 高橋健一, 高木明美, 日比敏男, 丹羽文彦, 小川定信, 川地俊明, 熊田卓, 豊田秀徳 診断と治療支援<診断> 肝腫瘍性病変の質的

診断におけるソナゾイドの有用性 *Rad Fan5* 巻 : 74-78、2007.

18) 熊田卓, 豊田秀徳, 乙部克彦 一般医のためのエコー活用法 IV、腹部 臓器からみた腹部エコー、肝臓のびまん性疾患 *Medicina44* 巻 : 266-272、2007.

2. 学会発表

1) 豊田秀徳, 熊田卓, 中野聡 シンポジウム 1 C 型肝炎の最新治療、評価、今後の展望 ALT 正常例に対するペグインターフェロン+リバビリン療法の妥当性とその治療効果 第 11 回日本肝臓学会大会、2007. 10. 18、神戸.

2) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生 パネルディスカッション 5 B 型慢性肝炎治療の新展開 B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアにおける肝発癌と治療法 第 11 回日本肝臓学会大会、2007. 10. 19、神戸.

3) 豊田秀徳, 熊田卓, 荒川恭宏 シンポジウム 12 効果的な肝がんスクリーニングのストラテジーをめぐって C 型肝炎ウイルスキャリアにおける腫瘍マーカー経時的測定的重要性、第 11 回日本肝臓学会大会、2007. 10. 20、神戸.

4) 熊田卓, 豊田秀徳, 神山直久 ワークショップ 3 肝機能・肝予備力の新しい評価法と対策 超音波信号統計解析ツールによる C 型肝炎線維化の定量化 第 11 回日本肝臓学会大会、2007. 10. 18、神戸.

5) 熊田卓, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 豊田秀徳, 久永康宏, 金森明, 渥美裕之, 中野聡, 荒川恭宏 シンポジウム 2 超音波検診の現状と将来 肝発がんリスク集団を対象を絞り込んだフォローアップとその有効性の検討 第 15 回日本がん検診・診断学会、2007. 7. 6、京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

ウイルス肝炎の腫瘍マーカーの変動から見た肝細胞癌発生の予知（B型とC型の比較）

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科部長

研究要旨：B型およびC型慢性肝疾患からの肝発癌を予知するために経時的に血液生化学検査と腫瘍マーカーの測定を行った。対象は3年以上経過観察され、発癌例は経過観察開始から3年以降であったB型慢性肝疾患263例とC型慢性肝疾患1184例である。変動の大きい生化学値、腫瘍マーカー値は「積分平均値」を算出して検討した。発癌に関与する因子を多変量解析（変数増加法）で検討すると、B型慢性肝疾患では血小板、 γ GTP、HBVDNA量、AFP、核酸アナログを使用の有無が選択された。一方、C型慢性肝疾患では、性、血小板、 γ GTP、CHE、AFP、インターフェロン治療の有無とその効果が選択された。B型およびC型慢性肝疾患ともに多変量解析からAFPを除くとALT値が選択された。以上、血液生化学値および腫瘍マーカー値の経時的な測定結果から、発癌を抑制するにはAFPを10ng/mL以下に保つことがより重要と考えられた。特にC型慢性肝疾患ではたとえALTが低値であってもAFP10ng/mLを超える場合にはAFPを低値に保つ積極的な治療が必要と考えられた。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器科 医長
杉原潤一 岐阜県総合医療センター消化器科 部長

経過観察が3年以上、発癌は経過観察開始後3年以降、年に2回以上採血と画像診断を施行の4条件を満たす1184例を対象とした

HBVキャリアの年齢は51歳（16-85歳）、女性98例、男性165例、経過観察期間は8.2年（3.1-11.9年）、発癌例は36例（13.7%）であった。HCVキャリアの年齢は61歳（22-88歳）、女性560例、男性624例、経過観察期間は8.8年（3.0-11.9年）、発癌例は113例（9.5%）であった。HCCの診断は組織学的もしくは各種画像診断によった。経過観察終了日は2008年8月31日とした。

検討項目は年齢、性、血小板、ALT(alanine aminotransferase)、AST(aspartate aminotransferase)、 γ -GTP(glutamyl transpeptidase)、LDH(lactate dehydrogenase)、ALP(alkaline phosphatase)、T.BIL(total bilirubin)、CHE(cholinesterase)、ALB(albumin)、CHO(cholesterol)、AFP、HBVDNA量、HCVRNA量、HBe抗原、genotype、インターフェロン治療とその効果、核酸アナログ治療の有無であった。これらのうちALT、AST、 γ -GTP、LDH、ALP、AFPは変動するため曲線下面積を求め経過観察期間で割る「積分平均値」を計算して検討した(図1)。すなわち、ALTを例として説明すると、 y_i をその時点でのALT値、 x_i を測定間隔(年)とした場合、ALTの積分値 $=(y_0+y_1) \times x_1/2 + (y_1+y_2) \times x_2/2$

A. 研究目的

肝細胞癌(HCC)は本邦における癌の死亡原因の上位を占める。HCCはそのほとんどがB型肝炎やC型肝炎を基礎とした慢性肝疾患に発生するため定期的な画像診断および腫瘍マーカーによる検診が必要となる。2005年に発表された科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン(科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班/編)では高危険群(B型肝炎、C型肝炎、肝硬変)は6ヶ月に1度の超音波検査の施行と腫瘍マーカーの測定が、超高危険群(B型肝炎硬変、C型肝炎硬変)は3-4ヶ月に1度の超音波検査の施行と腫瘍マーカーの測定および6~12ヶ月に1度のCTもしくはMRI検査の施行が推奨されている。

画像による経過観察は装置依存性、術者依存性が問題となるとともに、多数の患者の検査を行うには限界がある。一方、腫瘍マーカー測定による経過観察では早期発見に限界があり、早期診断は画像診断に頼らざるを得ないのが現状である。

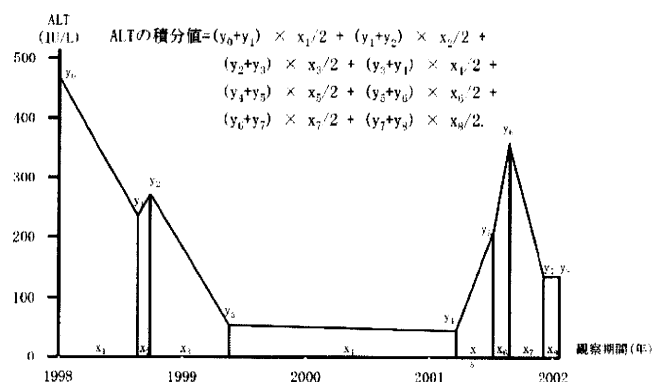
今回われわれはB型およびC型の慢性肝疾患において血液生化学的検査および腫瘍マーカーの測定を経時的に前向きに行い、発癌例と非発癌例における差を検討し、腫瘍マーカー(特にAFP： α -fetoprotein)の発癌予知における有用性について検討した。

B. 研究方法

対象は1995年9月から2004年8月までの10年間に経験したHBV(hepatitis B virus)キャリア1871例、HCV(hepatitis C virus)キャリア4620例である。これらのうちHBVキャリアではHBs抗原が6ヶ月以上陽性で、経過観察が3年以上、発癌は経過観察開始後3年以降、年に2回以上採血と画像診断を施行の4条件を満たす263例を対象とした。

一方、HCVキャリアではHCVRNAが6ヶ月以上陽性、

図1. ALTの積分値



$+ (y_2+y_3) \times x_3/2 + (y_3+y_4) \times x_4/2 + (y_4+y_5) \times x_5/2 + (y_5+y_6) \times x_6/2 + (y_6+y_7) \times x_7/2 + (y_7+y_8) \times x_8/2$ となる。これを経過観察期間で除して「積分平均値」を求めた。AFP 値に関しては発癌例では発癌 1 年以上前の測定値を採用して解析した。

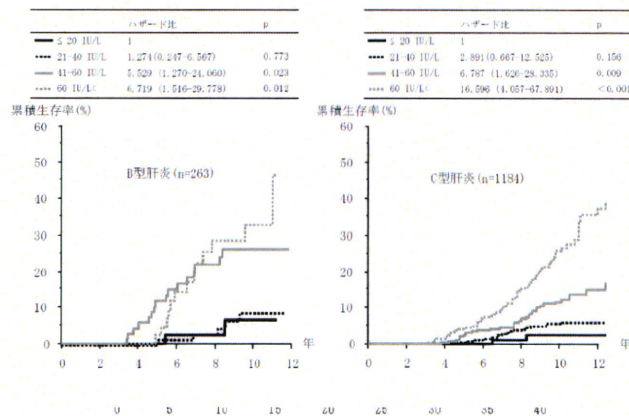
なお、統計ソフトは SPSS17.0 を使用した。HCC の発生率は Kaplan-Meier 法で算定し、差の検定は log-rank 法を用いた。多変量解析には Cox の比例ハザードモデル (変数増加法) を用いて発癌に関与する因子を求めた。

C. 研究結果

1) ALT の積分平均値と発癌 (図 2)

ALT の積分平均値を 20IU/L 以下、20-40IU/L、41-60IU/L、60IU/L 超の 4 群に分けて検討した。HBV キャリアでは図 2 に示されるように 20IU/L 以下と 20-40IU/L の群と 41-60IU/L と 60IU/L 超の群の間に有意差が認められたが、20IU/L 以下の群と 20-40IU/L の群の間および 41-60IU/L の群と 60IU/L 超の群の間には差は認められなかった。これに対して HCV キャリアでは 20IU/L 以下の群、20-40IU/L の群、41-60IU/L の群、60IU/L 超の群と ALT の積分平均値が増加するにつれて発癌率も高くなった。

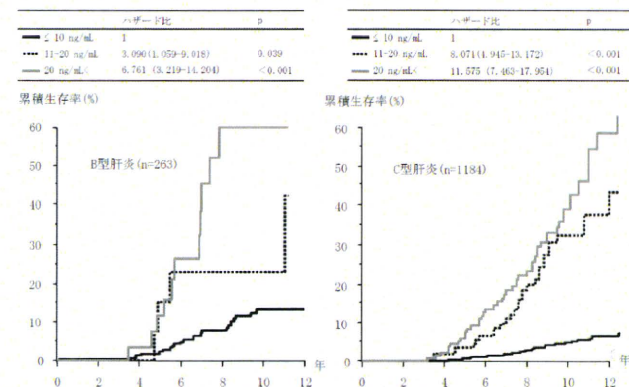
図2、ALTの積分平均値と発癌



2) AFP の積分平均値と発癌 (図 3)

AFP の積分平均値を 10ng/mL 以下、11-20ng/mL、20ng/mL 超の 3 群に分けて検討した。HBV キャリアでは 10ng/mL 以下の群に比して 11-20ng/mL の群と 20ng/mL 超の群は有意に発癌率の上昇を認めたが、後 2 者には有意差はなかった。また HCV キャリアでも同様に 10ng/mL 以下の群に比して 11-20ng/mL の群と 20ng/mL 超は有意に発癌率の上昇を認めたが、後 2 者

図3、AFPの積分平均値と発癌



には有意差はなかった。

3) HBV キャリアで肝発癌に関与する因子 (表 1)

HBV キャリアで発癌に関与する因子を多変量解析で検討した。AFP を含めて年齢、性、血小板、ALT、AST、 γ -GTP、LDH、ALP、T.BIL、CHE、ALB、CHO、HBVDNA 量、HBe 抗原、Genotype、インターフェロン治療の有無、核酸アナログ治療の有無の 18 因子で多変量解析を行うと、血小板の少ないこと、 γ GTP が高いこと、HBVDNA 量が高いこと、AFP が高いこと、核酸アナログを使用しないことが有意に発癌に関与する因子であった。一方、AFP を抜いた 17 因子では血小板の少ないこと、 γ GTP が高いこと、HBVDNA が高いこと、核酸アナログを使用しないこと、ALT が高いことが発癌に関与する因子となった。

表1、B型肝炎で発癌に関与する因子 (Cox比例ハザードモデル、変数増加法)

	AFP挿入		AFP抜き	
	ハザード比	p	ハザード比	p
血小板	$\leq 15 \times 10^9/\text{mm}^3$	1	1	
	$> 15 \times 10^9/\text{mm}^3$	5.157(2.532-10.502)	5.177(2.558-10.478)	<0.001
γ -GTP	$\leq 56\text{IU/L}$	1	1	
	$> 56\text{IU/L}$	4.173(2.045-8.515)	3.323(1.575-7.011)	0.002
HBVDNA	$\leq 5.0 \log \text{ copies/mL}$	1	1	
	$> 5.0 \log \text{ copies/mL}$	2.944(1.291-6.701)	2.556(1.096-5.901)	0.030
AFP	$\leq 10\text{ng/mL}$	1	1	
	$> 10\text{ng/mL}$	3.441(1.593-7.432)	0.002	
核酸アナログ	有り	1	1	
	無し	13.036(2.979-57.035)	<0.001	
ALT	$\leq 40\text{IU/L}$	1	1	
	$> 40\text{IU/L}$		2.872(1.112-7.416)	0.029

4) HCV キャリアで肝発癌に関与する因子 (表 2)

HCV キャリアで発癌に関与する因子を多変量解析で検討した。AFP を含めて年齢、性、血小板、ALT、AST、 γ -GTP、LDH、ALP、T.BIL、CHE、ALB、CHO、HCV RNA 量、Genotype、インターフェロン治療の有無とその効果の 16 因子で多変量解析を行うと、男性であること、血小板の少ないこと、 γ GTP が高いこと、CHE が高いこと、AFP が高いこと、インターフェロンを使用した治療で非著効か投与されなかったことが有意に発癌に関与する因子であった。一方、AFP を抜いた 15 因子では男性であること、血小板の少ないこと、CHE が高いこと、インターフェロンを使用した治療で非著効か投与されなかったこと、ALT が高いことが発癌に関与する因子となった。

表2、C型肝炎で発癌に関与する因子 (Cox比例ハザードモデル、変数増加法)

	AFP挿入		AFP抜き		
	ハザード比	p	ハザード比	p	
性	女	1	1		
	男	2.188(1.489-3.233)	<0.001	1.757(1.193-2.587)	0.004
血小板	$\leq 15 \times 10^9/\text{mm}^3$	1	1		
	$> 15 \times 10^9/\text{mm}^3$	2.137(1.340-3.409)	0.001	3.640(2.315-5.724)	<0.001
γ -GTP	$\leq 56\text{IU/L}$	1	1		
	$> 56\text{IU/L}$	3.161(1.876-5.326)	<0.001		
CHE	$\leq 43\text{IU/L}$	1	1		
	$> 43\text{IU/L}$	1.664(1.084-2.554)	0.020	2.568(1.698-3.884)	<0.001
AFP	$\leq 10\text{ng/mL}$	1	1		
	11-20ng/mL	3.417(1.979-5.899)	<0.001		
	$> 20\text{ng/mL}$	4.284(2.559-7.171)	<0.001		
治療効果	SVR	1	1		
	non-SVR	1.306(0.389-4.485)	0.672	1.992(0.593-6.662)	0.265
	無治療	3.216(0.931-11.104)	0.065	5.219(1.535-17.739)	0.008
ALT	$\leq 40\text{IU/L}$	1	1		
	$> 40\text{IU/L}$		3.293(2.185-5.909)	<0.001	

D、考察

近年の画像診断の進歩により 2cm 以下の小 HCC が発見されることもそれほど困難ではなくなってきた。しかし、B 型および C 型肝炎患者が多数来院する日常診療においてはより効率的な診断手技が求められ、そのような症例の絞り込みが望まれる。

われわれは以前、C 型肝炎において ALT の算術平均値より ALT の積分平均値が発癌とよく相関することを報告し (Kumada T, et al. Gut, 2007)、ALT を低く抑えることが肝発癌の予防につながると考えてきた。ALT は逸脱酵素であり肝細胞が壊死したり、肝細胞膜の透過性が亢進した場合に増加することはよく知られている。この様に肝細胞の持続する破壊、すなわち持続する炎症が肝発癌と関係すると考えられ ALT を低く抑えることは、発癌を抑えることにつながると推定してきた。一方、AFP は腫瘍マーカーとしてよく知られ広く利用されている。しかし AFP は肝細胞が破壊され、再生が盛んになる時にも増加する。今回の検討では多変量解析で AFP を入れて変数増加法で解析すると ALT 値は選択されなかったが、AFP を抜いて変数増加法で多変量解析を行うと ALT 値が選択された。ALT は肝細胞の破壊の程度をみるマーカーであり、AFP は肝細胞の再生をみるマーカーとも言える。そして今回の検討では肝発癌の観点からは AFP (肝細胞再生) が ALT (肝細胞破壊) よりも密接に肝発癌に関係していることが明らかとなった。従って、C 型肝炎では AFP と ALT の両者を治療指標として捉えることが重要であり、たとえ ALT が低値であっても、AFP が 10ng/mL を超える場合は下げるための積極的な治療が必要と考えられた。また、ALT と AFP には弱い相関しか認めず、両者は別の事象を表現していると思われる ($r=0.249$)。

B 型肝炎においても C 型肝炎とほぼ同様の傾向が認められた。AFP を含めて変数増加法で検討すると ALT は選択されなかったが、AFP を抜くと ALT が選択された。しかし症例が少ないこともあり C 型肝炎ほどその差は著明とは言えなかった。また、B 型肝炎の場合は血中 HBVDNA 量が発癌と大きく関与しており、抗ウイルス療法 (核酸アナログ) で持続的にウイルスを抑えることが ALT の低下、そして発癌の予防につながると考えられた。

ALT 値は HBV では 40IU/L を境として発癌率が大きく異なっており (図 2)、HCV で ALT 値が増加するにつれて徐々に発癌率が増加するパターンとは異なっていた (Kumada T, et al. Gut, 2007)。従って発癌の観点からは B 型での ALT 値のカットオフ値は 40IU/L に設定すべきであり、C 型での ALT のカットオフ値は 20IU/L とすべきと考えている。

E. 結論

B 型および C 型慢性肝疾患からの肝発癌を予知するために経時的に血液生化学検査と腫瘍マーカーの測定を行った。

- 1) B 型および C 型慢性肝疾患では ALT が増加すると発癌率も増加した。B 型においては ALT が 40IU/L を境として発癌率が増加し、C 型においては ALT 値の上昇に比例して発癌率が増加した。
- 2) B 型および C 型慢性肝疾患では AFP 値が 10ng/mL

を超えると発癌率は著増した。

- 3) Cox 比例ハザードモデル (変数増加法) で発癌に関与する因子を検討すると AFP が投入された場合には ALT は選択されず、AFP を抜くと ALT が選択された。

肝発癌の観点から AFP10ng/mL 超であることは肝発癌に密接に関連しており ALT 値のみに注目するのではなく AFP 値も指標としながら治療に当たる必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toyoda H, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, Mishiro S, Takamatsu J. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. Intervirology. 2008;51(1):21-5. Epub 2008 Feb 29.
- 2) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of hepatitis B virus subgenotypes and basal core promoter/precore region variants with the clinical features of patients with acute hepatitis. J Gastroenterol. 2008;43(7):558-64. Epub 2008 Jul 23
- 3) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J. Characteristics and prognosis of patients in Japan with viral marker-negative hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar;23(3):459-66. Epub 2007 Sep 14
- 4) Matsushima-Nishiwaki R, Takai S, Adachi S, Minamitani C, Yasuda E, Noda T, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kumada T, Kozawa O. Phosphorylated heat shock protein 27 represses growth of hepatocellular carcinoma via inhibition of extracellular signal-regulated kinase. J Biol Chem. 2008 Jul 4;283(27):18852-60. Epub 2008 May 13
- 5) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Osaki Y, Kimura T, Arimoto A, Oka H, Yamazaki O, Manabe T, Urano F, Chung H, Kudo M, Matsunaga T. Prognostic value of pretreatment levels of tumor markers for hepatocellular carcinoma on survival after curative treatment of patients with HCC. J Hepatol. 2008 Aug;49(2):223-32. Epub 2008 May 23.
- 6) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H. Correlation of serum ribavirin concentration with pretreatment renal function estimates in patients with chronic hepatitis C receiving combination antiviral therapy with peginterferon and ribavirin. J Viral Hepat. 2008 Sep;15(9):651-8.

Epub 2008 Jul 10.

7) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Nakano S, Arakawa T. Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response. *Liver Int.* 2009 Jan;29(1):120-5. Epub 2008 Apr 1.

8) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M. Long-term followup in hepatitis C patients with an initially normal alanine aminotransferase. *J Med Virol.* 2009 Mar;81(3):446-51.

9) Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the interferon sensitivity-determining region of hepatitis C virus genotype 2a correlate with response to pegylated-interferon-alpha 2a monotherapy. *J Med Virol.* 2009 Mar;81(3):459-66.

10) Toyoda H, Kumada T, Sone Y. Impact of a Unified CT Angiography System on Outcome of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *AJR.* 2009. in press.

11) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Nakano S, Arakawa T, Fujimori M. Incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C carriers with normal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol.* 2008, in press.

12) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 渥美裕之, 中野聡, 荒川恭宏
Peginterferon alpha-2b+ribavirin 併用療法の効果判定における COBAS AmpliPre/COBAS TaqMan HCV test の有用性. *肝臓*(0451-4203)49 巻 4 号 Page171-173 (2008.04).

13) 乙部克彦, 熊田卓. RFA:経皮的ラジオ波焼灼治療【超音波造影剤ソナゾイドにおける RFA の治療効果判定の有用性. *映像情報 Medical*(1346-1354)40 巻 8 号 Page704-708 (2008.07)

14) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明. 【肝癌と臨床検査】画像検査 超音波検査. *Medical Technology* (0389-1887)36 巻 10 号 Page1020-1027(2008.10).

15) 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 渥美裕之, 高木万紀子, 中野聡, 荒川恭宏, 藤森将志. 【B型・C型ウイルス肝炎 対肝炎ウイルス総合戦略に基づいた日常診療の実際】B型・C型ウイルス肝炎・セミナー/実地医家に必要な検査の知識と実際 ウイルス肝炎からの発癌の早期発見 発癌の危険信号は 発癌リスクの臨床検査的評価法. *Medical Practice* (0910-1551)25 巻 10 号 Page1803-1808(2008.10).

16) 渥美裕之, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 曾根康博, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 高木万起子, 中野聡, 荒川恭宏, 藤保将志. 【B型慢性肝炎治療の新展開】B型肝炎ウイルスキャリアにおける肝発癌と治療法

高感度 AFP-L3 測定による肝がん早期発見のためのプロトコルの構築とその有用性の検証-特に AFP 低値例（20ng/mL 未満）を対象として

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科部長

研究要旨：最近開発された高感度AFP-L3分画の測定法を用いて、診断では2000年1月から2004年12月までの5年間に経験したHCV抗体陽性の肝細胞癌（HCC）393例とコントロールとして同期間に経験し、無作為に抽出されたHCV抗体陽性慢性肝炎（CH）88例、肝硬変非発癌例（LC非発癌）246例、肝硬変発癌例（LC発癌）81例、計334例を対象として検討した。一方、予後を見るために1995年1月から2007年の期間に肝切除、局所療法もしくは肝動脈化学塞栓療法（TACE）が施行され局所がコントロールされたと判断した270例を対象として検討した。AFP-L3分画カットオフ値を7%として診断率を検討すると感度、特異度、PPV（positive predictive value）、NPV（negative predictive value）はそれぞれ39.6%、85.6%、70.7%、60.1%であり、AFP低値例（20ng/mL未満）での測定も可能となった。一方、同様にカットオフ値を7%として予後を検討すると、陰性例と陽性例の5年生存率はそれぞれ67.7%と39.6%で陽性例において予後が不良であった。AFP-L3分画はHCCの悪性度をみるマーカーとして有効と考えられ、AFP低値例でも7%以上の症例の治療選択には十分注意を要すると考えられた。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器科 医長
多田俊史 大垣市民病院消化器科 医長
杉原潤一 岐阜県総合医療センター消化器科 部長

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）には α -fetoprotein（AFP）、lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein（AFP-L3%）および DCP（des-gamma-carboxy prothrombin あるいは protein induced vitamin K absence-II：PIVKA II）の3種類の腫瘍マーカーがあり、日常臨床においては適宜組み合わせられて測定されている。2009年4月からはAFPとDCPの2つの腫瘍マーカーの同時測定が保険診療上認められた。また、肝癌診療ガイドライン（2009年版）では、対象者を高危険群（B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変）と超高危険群（B型肝硬変、C型肝硬変）に分け、前者では6ヶ月に一度の超音波検査と腫瘍マーカー（AFPとAFP-L3%とDCP）の測定を、後者では3-4ヶ月毎の超音波検査と腫瘍マーカーの測定に加え6-12ヶ月毎のCT/MRI検査（Option）が推奨されている。

AFP-L3%はAFPの特異性を向上させることを目的としてAFPの複合型糖鎖の癌性変化の一つをとらえたものである。従来の測定法では、測定限界が高く、AFP低値例でのAFP-L3%の検討は困難であった。今回われわれは高感度化された全自動蛍光免疫測定装置（ μ TAS Wako i30）を用いて肝細胞癌と慢性肝疾患においてAFP-L3%を測定したので、その臨床的意義について述べる。

B. 研究方法

対象1（診断検討）：2000年1月から2004年12月までの5年間に経験したHCV抗体陽性のHCC393例である（対照群の設定のため今回はHCV陽性例に限り検討した）。対照（非HCC）は、同期間に経験し、無作為に抽出さ

れたHCV抗体陽性慢性肝炎（CH）88例、肝硬変非発癌例（LC非発癌）246例（3年以上経過観察し発癌していない症例）、肝硬変発癌例（LC発癌）81例（経過観察開始後1年後以上に発癌症例）の計334例である。

対象2（予後検討）：1995年1月から2007年までに大垣市民病院で診断したHCC1004例中、血清が保存され、診断時のAFPが20ng/mL未満、Child-Pugh分類AもしくはB、初回治療として肝切除、局所療法（経皮的エタノール注入療法 [PEIT]、ラジオ波焼灼療法 [RFA] など）もしくは肝動脈化学塞栓療法（TACE）が施行された270例である。肝切除は122例に、RFAは75例に、PEITは20例に、TACEは53例に行われ初回治療で病変がコントロールされたと判断された症例を対象とした。

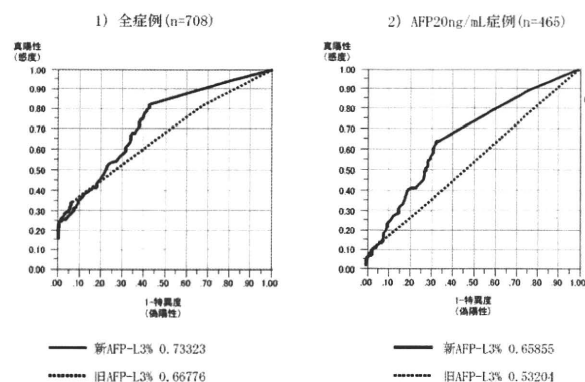
高感度法ではAFP濃度2ng/mL（L1およびL3が0.3ng/mL以上）までAFP-L3%の測定が可能となり、AFPの検出限界は0.3ng/mLとなった。

C. 研究結果

1) 旧測定法と新測定法の比較

全症例708例での背景因子を作成したROC（receiver operating characteristic）カーブを図1に示す。旧測定法のAUROC（The area under ROC curve）は0.66773、新測定法のAUROCは0.73323であり明らかに改善して

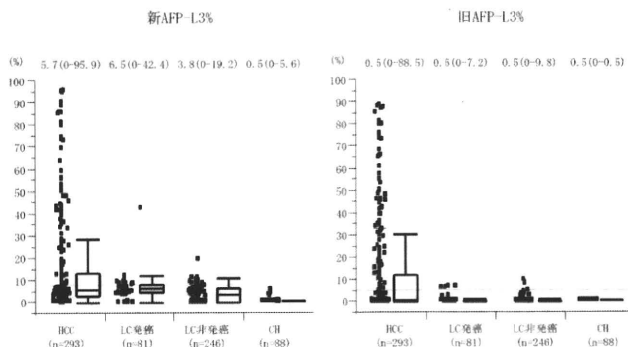
図1、新AFP-L3と旧AFP-L3の比較（ROC曲線から）



いる。また、AFP20ng/mL未満の465例に限ると旧測定法のAUROCは0.53204で正確に測定できていないと考えられる。新測定法ではAUROCは0.65855となり低値例でも診断的価値が認められる。

一方、旧測定法と新測定法で、HCC、LC非発癌、LC発癌、CHの4群でAFP-L3%を比較したものが図2である。中央値（レンジ）で表現してある。旧測定法の中央値はすべて0.5%となっているが、新測定法ではHCC、LC発癌、LC非発癌での中央値が測定可能となっている。このように新測定法はAFP低値例での診断的価値が高いことがわかる。

図2、HCV陽性慢性肝疾患における新AFP-L3%と旧AFP-L3% (n=708)



2) 高感度AFP-L3%によるHCCの診断

表1はHCC293例と非HCC334例（CH88例、肝硬変LC非発癌246例）でカットオフ値を変えて感度と特異度を検討したものである。AFP-L3%のカットオフ値を5%、7%、10%に設定すると感度と特異度はそれぞれ54.3%と70.7%、39.6%と85.6%、30.4%と97.6%であった。カットオフ値を7%ではPPV (positive predictive value) は70.7%、NPV (negative predictive value) は61.8%であった。

表1、各種腫瘍マーカーのカットオフ値と感度・陽性率 (HCC群[n=293] vs 非HCC群[n=334、LC非発癌+慢性肝炎])

腫瘍マーカー	カットオフ値	HCC		非HCC	
		感度	特異度	感度	特異度
AFP (ng/mL)	>20	57.7%	86.2%		
	>200	24.6%	99.4%		
	>2000	0.0%	100.0%		
AFP-L3% (%)	>5%	54.3%	70.7%		
	>7%	39.6%	85.6%		
	>10%	30.4%	97.6%		
	>20%	0.0%	100.0%		
DCP (mAU/mL)	>40	58.0%	92.1%		

表2、腫瘍マーカーの組み合わせによる感度・特異度 (カットオフ値 AFP: 20 ng/mL)、AFP-L3%: 7%、DCP: 40mAU/mL)

腫瘍マーカー	HCC		非HCC	
	感度	特異度	感度	特異度
AFP+AFP-L3%	65.5%	75.4%		
AFP+DCP	77.1%	80.9%		
AFP-L3%+DCP	66.2%	80.9%		
AFP+AFP-L3%+DCP	80.2%	72.0%		

表2にAFP-L3%のカットオフ値を7%とした場合の腫瘍マーカーの組み合わせによる感度と特異度を示す。AFP+AFP-L3%、AFP+DCP、AFP-L3%+DCP、AFP+AFP-L3%+DCPの感度と特異度はそれぞれ65.5%と75.4%、77.1%と80.4%、66.2%と80.9%、80.2%と72.0%であり併用の効果を認める。

一方、HCCのステージ別にAFP-L3%の陽性率をみると（表3）、カットオフ値を7%とするとstage1、stage2、stage3、stage4でそれぞれ21.3%、32.7%、54.9%、71.4%であった。進行するにつれて陽性率は増加した。

表3、HCCのステージと腫瘍マーカーの陽性率

腫瘍マーカー	Cutoff	Stage 1 (n=80)	Stage 2 (n=107)	Stage 3 (n=71)	Stage 4a+4b (n=34)
		感度	感度	感度	感度
AFP	>20ng/mL	7.5%	44.9%	71.8%	85.7%
	>200ng/mL	0.0%	20.6%	26.8%	62.9%
	>2000ng/mL	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
AFP-L3%	>5%	37.5%	47.7%	67.6%	85.7%
	>7%	21.3%	32.7%	54.9%	71.4%
	>10%	15.0%	23.4%	38.0%	71.4%
DCP	>40mAU/mL	28.8%	57.0%	74.6%	94.3%

4、AFP20ng/mL未満症例での高感度AFP-L3%によるHCCの診断

表4にAFP20ng/mL未満症例での腫瘍マーカーの感度・特異度を示す。AFP-L3%のカットオフ値を5%、7%、10%に設定すると感度と特異度はそれぞれ34.7%と74.7%、18.5%と87.5%、7.3%と98.3%であった。DCP（カットオフ値40 mAU/mL）との組み合わせではAFP-L3%のカットオフ値を7%、10%に設定すると感度と特異度はそれぞれ48.4%と83.7%、47.6%と92.9%であった。

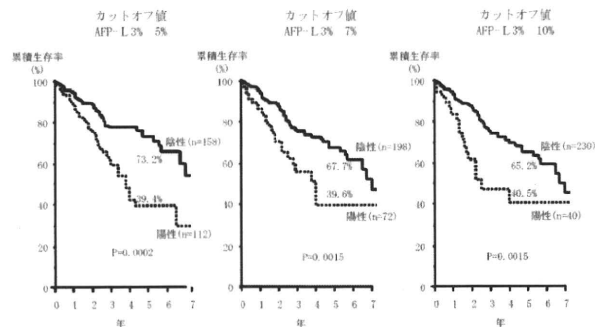
表4、AFP20ng/mL未満症例での腫瘍マーカーの感度・特異度

腫瘍マーカー	Cutoff	HCC (n=124)	非HCC (n=288)
		感度	特異度
AFP-L3%	(5%)	34.7%	74.7%
	(7%)	18.5%	87.5%
	(10%)	7.3%	98.3%
DCP	(40mAU/mL)	46.0%	94.0%
AFP-L3% (7%)+DCP (40 mAU/mL)		48.4%	83.7%
AFP-L3% (10%)+DCP (40 mAU/mL)		47.6%	92.9%

5、AFP20ng/mL未満症例での高感度AFP-L3%と予後

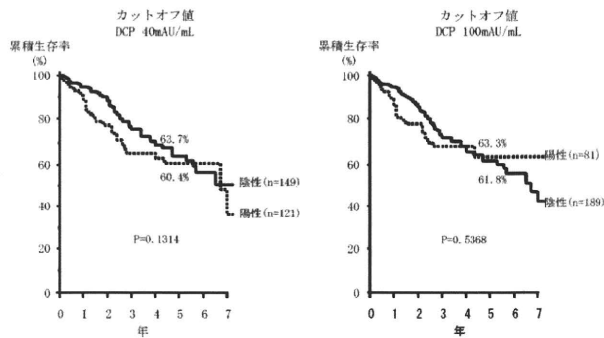
AFP-L3%のカットオフ値を5%、7%、10%として予後をみると、陰性例と陽性例の5年生存率はそれぞれ73.2%と39.4%、67.7%と39.6%、65.2%と40.5%でありいずれの群でも有意の差を認めた（図3）。

図3、AFP低値例（20ng/mL未満）例でのAFP-L3%と予後 (n=270)



一方、DCPのカットオフ値を40mAU/mL、100mAU/mLとして予後をみると、陰性例と陽性例の5年生存率はそれぞれ63.7%と60.4%、61.8%と63.3%でありいずれの群でも差を認めなかった(図4)。

図4、AFP低値例(20ng/mL未満)例でのDCPと予後



予後に関与する因子として年齢、性、HBV、HCV、Child分類、血小板、ALT、AST、AFP-L3%、DCP、stage、肝切除、RFA、PEIT、TACEの15因子を投入してCox比例ハザードモデル(変数増加法)で検討すると、AFP-L3%が7%以上であること、stageIVであること、肝切除が行われないこと、RFAが行われないことの4因子が予後を悪化させる因子として選択された(表5)。

表5、AFP20ng/mL未満例での予後に関与する因子(Cox比例ハザードモデル、変数増加法、n=270)

項目	ハザード比 (95%CI)	P	
AFP-L3%	7%未満	1	
	7%以上	1.677 (1.025-2.743)	0.039
Stage	I	1	
	II	1.149 (0.656-2.014)	0.627
	III	1.037 (0.523-2.058)	0.916
	IV	7.075 (2.180-22.926)	0.001
肝切除	有り	1	
	無し	10.805 (5.579-20.923)	<0.001
RFA	有り	1	
	無し	3.891 (2.153-7.032)	<0.001

投入因子：年齢、性、HBV、HCV、Child分類、血小板、ALT、AST、AFP-L3%、DCP、stage、肝切除、RFA、PEIT、TACEの15因子

E. 結論

高感度AFP-L3分画の測定法が開発され、従来測定の情報性が低かったAFP低濃度域(AFP20ng/mL未満)でのAFP-L3%の測定が可能となった。AFP高濃度域でのAFP-L3%の解釈は従来と変わらないが、今回測定が可能となった低濃度域での検討が必要となった。

AFP-L3%のカットオフ値は高感度化に伴い15%、10%と変化してきた。今回、さらに高感度化され、AFP低濃度域でのAFP-L3%の有用性を生かすためにわれわれはカットオフ値を7%とすることを提案する。カットオフ値が7%の場合、全症例での感度は36.9%、特異度は85.6%となり、従来のAFP-L3%の特性である特異度が犠牲となる。しかし、高危険群からの拾い上げの観点からは7%が妥当と考えている。一方、HCC患者の予後のマーカーとしてのAFP-L3%の価値は高く、AFP低値例でも7%をカットオフ値とすると陽性例では有意に予後が悪化していた。これに対してDCPでは予後に差を認めなかった。

高感度AFP-L3%の測定は開始されたばかりである。

今回単一施設でのデータを示した。最終的に適切なカットオフ値を設定するためには今後、多施設での多数例による検討が必要と考えている。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A. Prevalence of low-level hepatitis B viremia in patients with HBV surface antigen-negative hepatocellular carcinoma with and without hepatitis C virus infection in Japan: analysis by COBAS TaqMan real-time PCR. *Intervirol.* 2007; 50:241-4.
- 2) Hayashi K, Katano Y, Takeda Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yano M, Goto H, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T. Comparison of hepatitis B virus subgenotypes in patients with acute and chronic hepatitis B and absence of lamivudine-resistant strains in acute hepatitis B in Japan. *J Med Virol.* 2007; 79: 366-73.
- 3) Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kondo J, Yamauchi T, Nakano S. Relation between incidence of hepatic carcinogenesis and integration value of alanine aminotransferase in patients with hepatitis C virus infection. *Gut.* 2007; 56: 738-9.
- 4) Noda T, Kumada T, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Yoshimi N, Yasuda E, Kato K, Toyoda H, Kaneoka Y, Yamaguchi A, Kozawa O. Expression levels of heat shock protein 20 decrease in parallel with tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep.* 2007; 17: 1309-14.
- 5) Honda T, Katano Y, Urano F, Murayama M, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged >or=60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 989-95.
- 6) Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Oka H, Kudo M. Role of tumor markers in assessment of tumor progression and prediction of outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2007; 37 Suppl 2: S166-71.
- 7) Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J. Characteristics and prognosis of patients in Japan with viral marker-negative hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 14; [Epub ahead of print].
- 8) Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Murakami Y. Impact of hepatitis B virus (HBV) X gene