

Fig. 3

乳幼児期 ■ ~中学生まで ■ ~大学生まで

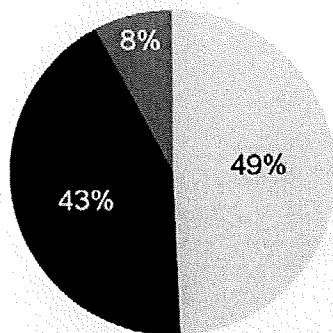


Fig. 4

感染のコホート調査, HBV/A 感染の趨勢などを知る必要がある。また, 従来既往感染と考えられていた HBc 抗体陽性例からの HBV 再活性の報告が相次ぎ³⁾, 一過性あるいは不顕性 HBV 感染予防の必要性も問われるようになった。こうした 5 類感染症届出の適正化による国内発症数の把握やそれを基にした急性肝炎, 劇症化や慢性化, そして将来の肝硬変・肝癌及び HBV 再活性化を防ぐための費用対効果を明らかにしていくことが重要である。

1991 年に universal policy を導入した米国で B 型急性肝炎が減少しているのとは対照的に, 本邦では 20 年前とは比較できないほど国際交流が盛んになっている現状の中, 外来種の水平感染が増加し, 免疫を持たない世代への脅威が広がっている。この HBV/A の感染拡大を「ある特定の集団内での感染」と現状のまま放置すると, キャリア化した例からの二次感染等によって

感染が広がる可能性がある。基本的には AH-B 拡散予防として①教育を含むキャンペーンの実施 ② infant universal vaccination を基軸に, catch up を目的とした adolescent vaccination が必要であると考え、今回のワークショップでも, 日本肝臓学会役員・評議員アンケート調査でも, 概ね UV 導入を是とする意見が多数を占めている。その一方で, 医療費の高騰化が社会問題としてあるのも事実で, UV に関する費用対効果は重要であり, UV を導入することによる経済効果をシミュレーションすべきである。今後も継続して議論していきたい。

今回のワークショップの総合討論の際に, 矢野右人先生から貴重なご意見を頂き, 以下, 御自身の筆で文章にして頂きました。

<追加発言>

長崎県病院企業団 矢野右人

1975 年ころ我が国における HBV 母子感染が集中的に検討され HBV キャリアのうち e 抗原陽性の母より出産した場合 95% の確率で児は 3 カ月以内にキャリアに移行することが解明された。一方国立病院共同研究などの報告よりこれまで常識とされていた HBV 急性肝炎の一部がキャリアへ移行する説が否定的になり, 日本では特殊例を除き HBV キャリアは“母子感染より成立する”とのコンセンサスが確立した。しかし WHO 西太平洋事務局の頻回にわたるタスクフォース会議で東南アジア諸国, 韓国などより完全な同意は得られなかった。

この背景の中で HBIG による HBV 母子感染予防が施行され症例が集積された。1985 年 HB Vaccine が認可され待ちかねたように HBIG と HB ワクチンを併用する受動—能動免疫法が国の対策としてスタートした。当時は世界のリーダー役であった。WHO タスクフォース会議で日本の方法、出産後ただちに HBIG を投与し HBV を中和、排除しその後の HB Vaccine で永続的に免疫を獲得する方法は理論的で効果的と理解はされた。しかし我が国の方法は妊婦に対する頻回の HBs 抗原、e 抗原の測定、出産児に対する HBIG の投与はあまりにも高額かつ手間暇かかる予防法として近隣諸国にはとうてい受け入れられない方法であった。当時 WHO では 1 ドル HB Vaccine の開発を推奨してきた事もあり、開発途上国では検査も HBIG も必要ない全出産児に HB Vaccine のみを接種するいわゆる HB Universal Vaccination がスタートした。

この展開過程で一部の学者より出産直後の HBIG あるいは HB Vaccine 接種に強い反論がありその後の HB Vaccine の展開が頓挫したことは誠に残念であった。

時を経て HBV genotype の感染性が議論され原則的に外来種であった HBV genotype A による急性感染でキャリアが容易に成立することが報じられ日本のキャリア成立に関するこれまでのコンセンサスと外国のその間に格差があることが判明した。一方、母子感染以外に水平感染による劇症肝炎は当時より問題視されていたが、外国より HBV genotype A の浸淫、STD の激増により HBV 感染対策は母子感染対策のみでは抑制できないとの議論が再燃し、今回も肝臓学会総会で議論されるまでになった。

1796 年 Edward Jenner が天然痘予防に初めて牛痘接種を行った。その後 50 年を経て日本で接種が行われ、約 200 年を経過した 1979 年 WHO より地球上の天然痘が撲滅された終息宣言がなされた。200 年の日時が費やされている。同様な撲滅成功は小児麻痺（ポリオ）にも言える。現在ほぼ地球上より小児麻痺の原因となるポリオウイルスは撲滅に成功したといえる状況である。

天然痘、ポリオ、麻疹に次ぐのは発がんリスクが明確なそして劇症肝炎による死亡が予測される B 型肝炎であることは明白である。それは HB Vaccine により予防法が完成しているからでもある。その次は疾病の性格、社会的にみても、HIV 感染対策であることも明白

である。

ウイルスは新しく姿を変えて次々に人類に襲い掛かる。予防法が確立している重大疾病の撲滅に取り組まないのは肝臓病に携わる研究者にとっては怠慢である。HBV 感染は最高裁でも判決されごとく後世に責任を追究される事例ともなりうる。世界中の国が HBV Universal Vaccination で地球上より HBV 感染を撲滅しようとしている今、日本はこれを無視して良いであろうか。注目を喚起したい。

文 献

- 1) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, et al. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol* 2005; 77: 39—46
- 2) 山田典榮, 四柳 宏, 小坂橋優, 他. 首都圏における B 型肝炎の実態と変遷：—Genotype A に焦点をあてて—。肝臓 2008 ; 49 : 553—559
- 3) Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, et al. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion* 2009, in press
- 4) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res* 2008; 38: 310—314
- 5) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326—334
- 6) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, et al. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 2006; 36: 107—114
- 7) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1476—1483
- 8) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13—23

Universal hepatitis B vaccination: pros and cons

Yasuhito Tanaka¹⁾, Hiroshi Yotsuyanagi²⁾, Koji Yano³⁾, Akahito Sakou⁴⁾, Eiji Mita⁵⁾, Kentaro Matsuura¹⁾,
Kazuhiko Hayashi⁶⁾, Masaki Tsuge⁷⁾, Kazuto Tajiri⁸⁾, Naoko Yoshioka⁹⁾, Tomoo Fujisawa¹⁰⁾,
Shigeharu Uchida¹¹⁾, Kazuhiko Koike^{12)*}

Key words: hepatitis B virus vaccination sexual transmission

Kanzo 2009; 50: 598—604

-
- 1) Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 - 2) Department of Infectious Diseases, Tokyo University
 - 3) Research Center for Hepatitis and Immunology, International Medical Center of Japan
 - 4) Toyama Hospital, International Medical Center of Japan
 - 5) National Hospital Organization Osaka National Hospital
 - 6) Nagoya University Graduate School of Medicine
 - 7) Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University
 - 8) Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama
 - 9) Department of Medicine, Kawasaki Medical College
 - 10) Children's Center for Health and Development, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital
 - 11) Department of Infectious Disease Research, Japanese Red Cross Central Blood Institute
 - 12) Department of Gastroenterology, Tokyo University

*Corresponding author: kkoike-ky@umin.ac.jp

© 2009 The Japan Society of Hepatology

<症例報告>

骨転移巣で発見された異所性肝細胞癌の 1 例

森田 香織¹⁾ 三田 英治^{1)*} 宋 昌浩¹⁾ 太田 高志¹⁾ 長谷川裕子¹⁾
 中水流正一¹⁾ 外山 隆¹⁾ 葛下 典由¹⁾ 高田 晃宏²⁾ 辻江 正徳²⁾
 宮本 敦史²⁾ 山本 佳司³⁾ 中森 正二²⁾ 加藤 道夫³⁾

要旨：症例は 70 歳男性。右臀部痛にて受診し、右恥骨に骨融解像を認めたため、転移性骨腫瘍を疑い精査を行った。しかし明らかな原発を認めなかったため、腫瘍生検を行い中分化型肝細胞癌の骨転移と診断した。脾臓頭側、左横隔膜下に肝臓、脾臓と連続しない 4 cm の腫瘍が認められたが、肝臓内には腫瘍性病変を認めず、脾臓頭側の腫瘍に対して腹腔鏡下に生検を行い、骨腫瘍と同様の結果を得た。これらより脾臓頭側の腫瘍を原発とする異所性肝細胞癌および骨転移と診断した。異所性肝細胞癌は、非常にまれな疾患であり文献的に検索しえた本邦での報告例は自験例を含め 39 例であった。

索引用語： 異所性肝細胞癌 異所性肝 骨転移

はじめに

発生の過程で異常が生じ、肝臓と実質的な連絡がない部位に肝組織が存在することがある。これを異所肝と呼ぶ。発生における肝臓の異常はまれであるが、異所性肝から発生した癌（異所性肝細胞癌）はさらにまれであり、その発生機序は明らかでない。

今回我々は、転移性骨腫瘍から発見された異所性肝細胞癌を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：70 歳、男性。

主訴：右臀部痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2007 年 4 月 15 日、転倒を機に右臀部の疼痛が出現し近医を受診した。右恥骨の骨融解像を認め、4 月 24 日に精査加療のため当院を紹介受診した。転移

性骨腫瘍を疑い、外来にて原発巣の検索を行った。

初診時現症：身長 172 cm, 体重 60 kg, 体温 36.2℃, 脈拍 72/分・整, 血圧 126/82 mmHg. 結膜に貧血や黄疸なし。胸部：異常所見なし。腹部：平坦軟, 肝脾触知せず。四肢：浮腫なし。神経学的所見・異常なし。右臀部に自発痛・圧痛を認める。

初診時血液検査 (Table 1)：腫瘍マーカーでは, AFP 258 ng/ml (L3 分画 33.2%), PIVKA-II 47,600 mAU/ml が高値であった。

上部消化管内視鏡：胃体上部大弯に胃潰瘍瘢痕を認めるのみであった。

下部消化管内視鏡：回腸末端まで挿入し観察するが、異常を認めず。

腹部骨盤造影 CT：右恥骨に約 8 cm の腫瘍を認め (Fig. 1a), 脾臓と横隔膜の間に約 4 cm の腫瘍を認めた (Fig. 1b)。肝臓との連続性は認めなかった。

腹部エコー 脾臓頭側に 4×2.5 cm の腫瘍を認めた。胸部単純 CT：両肺野、縦隔に明らかな異常を認めず。リンパ節腫大もなし。

骨シンチ：右恥骨上枝に強い集積あり。同下枝、右坐骨にも軽度の集積あり。

PET-CT：恥骨に溶骨性変化を伴う径 12 cm の腫瘍を認めた。FDG の集積増強あり 肝内に明らかな SOL, FDG の集積を認めず。

骨変化は転移性骨腫瘍を示唆するものの、原発巣の

1) 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科
 2) 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター外科
 3) 独立行政法人国立病院機構南和歌山医療センター消化器科

*Corresponding author: eijim67@onh.go.jp

<受付日2008年12月22日><採択日2009年4月30日>

Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry		Tumor marker	
WBC	6500 / μ L	TP	7.4 g/dL	AFP	258 ng/mL
Neu	68.1 %	Alb	3.6 g/dL	AFP-L3	33.2 %
Lym	24.0 %	AST	30 IU/L	PIVKA-II	47,600 mAU/mL
RBC	459×10^4 / μ L	ALT	39 IU/L	CEA	2.1 ng/mL
Hb	14.5 g/dL	ALP	791 IU/L	CA19-9	12 ng/mL
Ht	42.0 %	LDH	196 IU/L	SCC	0.7 ng/mL
Plt	28.2×10^4 / μ L	T-bil	0.8 mg/dL	CA125	8.0 ng/mL
Coagulation test		BUN	13 mg/dL	CA15-3	12.2 ng/mL
PT	12.9 sec	Cre	0.56 mg/dL	PSA	0.16 ng/mL
PT-INR	1.01	CRP	1.44 mg/dL	Virus marker	
APTT	41.6 sec			HBs-Ag	(-)
				HBs-Ab	(-)
				HBc-Ab	(-)
				HBV-DNA	(-)
				HCV-Ab	(-)
				HCV-RNA	(-)



Fig. 1 Abdominal CT images.
 (a) 8 cm-diameter mass was detected in the right pubic bone.
 (b) Another mass was located below the left-sided diaphragm.

同定ができず、2007年5月14日当院に入院のうえ、開腹下で右恥骨腫瘍の生検を施行した。

病理所見(骨腫瘍)(Fig. 2)：好酸性立方状の異型上皮の増殖があり腺腔様構造の内腔へ胆汁の産生を認めた。免疫染色では hepatocyte(+)・AFP(-)・CA19-9(-)であった。肝細胞癌の骨転移と診断した。

しかしCT、エコーにて肝臓内に明らかな腫瘍は認められず。画像、血液検査上、慢性肝炎や肝硬変の所見は認められず、また肝炎ウイルスマーカーも陰性であった(Table 1)。CTにて認められていた脾臓頭側の

腫瘍はPET-CTでの集積を認めていなかったため、この時点では原発とは考えなかった。右臀部痛が増強したため、骨転移巣に対し放射線療法(45 Gy)を施行しつつ再度CTなどで精査をしたところ、1カ月の間で腫瘍マーカーはAFP 2,742 ng/ml(L3分画19.0%)と上昇し、CTにて認められていた脾臓と左側横隔膜の間の腫瘍は、4.3 cmから4.7 cmと増大を認めた。これより異所性肝細胞癌を疑い、腹腔鏡下の腫瘍生検を施行した。

腹腔鏡所見(Fig. 3)：腫瘍は左側横隔膜と強固に癒

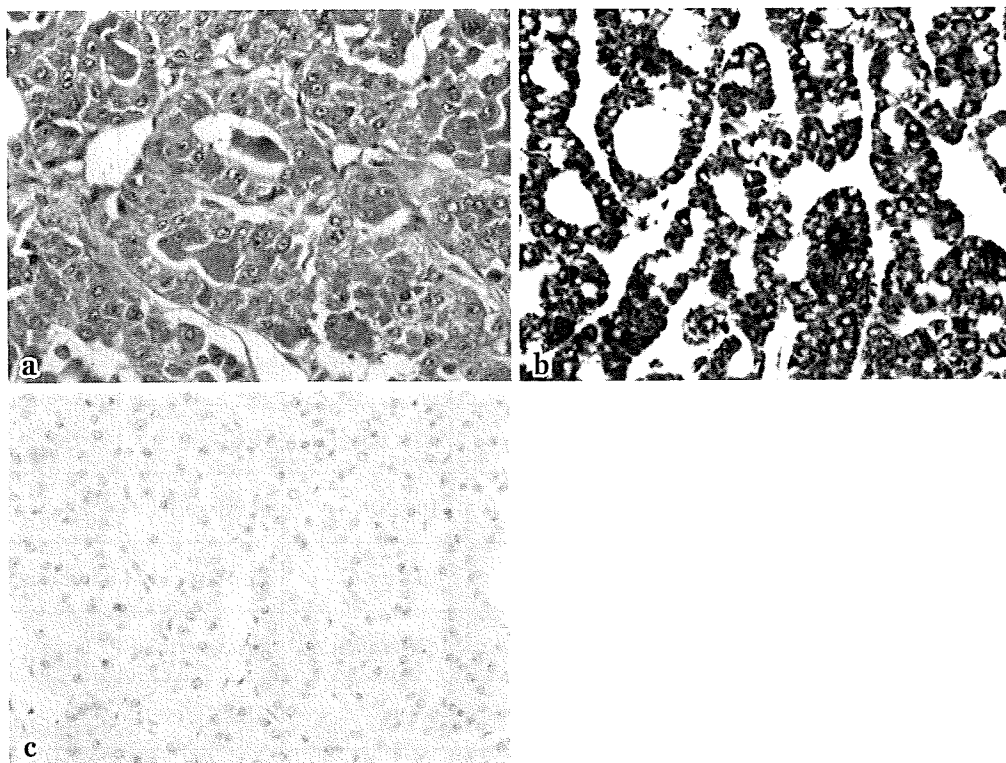


Fig. 2 Histopathological features of the tumor located in the right pubic bone. Tumor tissue was examined by immunostaining with (a) hepatocyte, (b) CA19-9, and (c) AFP. Tumor cells showed strong expression of hepatocyte and CA19-9, but not AFP expression.

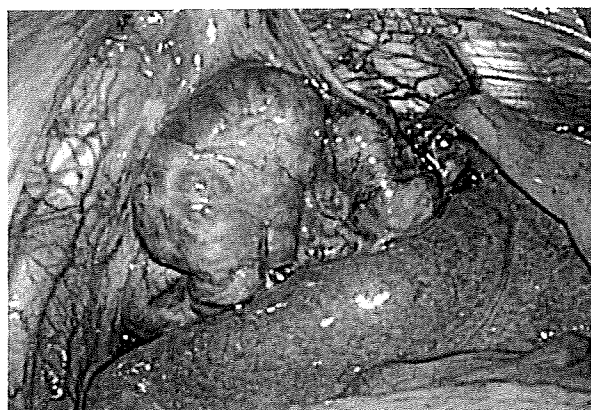


Fig. 3 Peritoneoscopic findings. An ectopic hepatocellular carcinoma, which was not connected to liver tissue, but adhered to left-sided diaphragm.

着していた。肝外側区域と線維性結合織で連続するも、肝組織との連続性は認められなかった。合併切除も考慮したが転移巣を伴っており、診断のための生検を行うのみとした。

病理結果（脾臓頭側腫瘍）：卵円形の核、好酸性の豊富な胞体、小型で明瞭な核小体を有する腫瘍細胞が索状・偽腺管状に配列し、一部に脂肪化を伴う中分化肝細胞癌所見であった。腫瘍細胞は、免疫染色にて hepatocyte (+) で恥骨の腫瘍と同様の結果であった。

以上より、異所性肝細胞癌および骨転移と診断した。現在テガフル・ウラシルの内服による化学療法を施行している。

内服開始から1年後、画像上右恥骨腫瘍と脾臓頭側の腫瘍の大きさには変化は認められないが、AFPは69 ng/ml、PIVKA-IIは1,962 mAU/mlに改善している。

考 察

肝臓の発生は複雑で、胎齢18日、4mmの胎芽の頃に前腸と卵黄腸管の合流部付近に肝および胆道系の原基が認められ、胎齢25日頃に肝憩室が形成され肝臓部と胆嚢部に分かれる。肝臓部位は肝実質、肝内脈管網、肝管および胆嚢管が形成される¹⁾。Collanらは、肝組織の位置異常を肝臓との連絡の有無および大きさにて①～④の4型に分類している²⁾。① accessory liver lobes

Table 2 Reported cases of ectopic hepatocellular carcinoma

No	Author/Year	Age/Sex	Location	Size (cm)	Virus marker	Liver status	AFP (ng/ml)
1	Horiuchi/ 1969 ⁸⁾	57/M	retroperitoneal space	24×1.8×1.4	not described	cirrhosis	
2	Miyoshi/ 1977 ⁷⁾	67/M	abdominal cavity	1.1×9×6	not described	cirrhosis	4,000
3	Ichikawa/ 1984 ⁷⁾	51/M	abdominal cavity	2.2×1.6×1.2	HBs-Ag (-)	cirrhosis	w.n.l.
4	Ichikawa/ 1984 ⁷⁾	57/M	left intrathoracic space	4×3.7×1.7	HBs-Ag (-)	chronic hepatitis	1,600
5	Ichikawa/ 1984 ⁷⁾	52/M	abdominal cavity	2.3×1.5×1.0	HBs-Ag (-)	cirrhosis	w.n.l.
6	Tamura/ 1985 ⁷⁾	54/M	within gallbladder	10×10	not described	no cirrhosis	29,851
7	Moriwaki/ 1987 ⁷⁾	55/M	intrathoracic space	15×6×6	HBs-Ag (-)	cirrhosis	433
8	Kawahara/ 1988 ⁷⁾	64/M	abdominal cavity	dissemination	not described	no cirrhosis	117,000
9	Sumiyama/ 1989 ⁷⁾	54/M	retroperitoneal space	9×9	HBs-Ag (-)	no cirrhosis	46,500
10	Sasaki/ 1991 ⁷⁾	77/M	abdominal cavity	6×9×5	HBs-Ag (-)	no cirrhosis	1,260
11	Matsuda/ 1992 ⁷⁾	68/M	omentum	12×12×10	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	12,790
12	Nakanishi/ 1992 ⁹⁾	63/M	retroperitoneal space	4	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	cirrhosis	1,983
13	Chida/ 1992 ⁷⁾	59/M	left triangle ligament of liver	1.5×1.5	HBs-Ag (-)	chronic hepatitis	
14	Takayasu/ 1994 ⁷⁾	57/M	left diaphragm	5×4	HBs-Ag (-)	no cirrhosis	2,270
15	Basile/ 1994 ⁷⁾	54/M	right chest wall	6.5×6×3.5	not described	no cirrhosis	
16	Kawabata/ 1996 ⁷⁾	74/M	left chest wall	12×6×5	HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	4,116
17	Tsujimoto/ 1997 ⁷⁾	67/M	right mesocolon		HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	> 1,000,000
18	Kobayashi/ 1997 ¹⁰⁾	65/M	ligamentum teres hepatis	5×5	not described	no cirrhosis	5,940
19	Bail/1999 ¹¹⁾	65/F	left triangle ligament of liver	6×5.5	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	
20	Arakawa/ 1999 ⁷⁾	64/M	gastric serosa	4.5×2×2	HBs-Ag (-)	chronic hepatitis	4,900
21	Hayashi/ 2000 ¹²⁾	65/M	retroperitoneal space	7×8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	no cirrhosis	2
22	Orita/ 2000 ¹³⁾	56/M	abdominal cavity		HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	864
23	Tokuhara/ 2001 ¹⁴⁾	47/F	gallbladder, adjacency of liver	9×5×4, 13×9×8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	1

24	Asselah/ 2001 ¹⁵⁾	66/M	right chest wall	17×10×8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	w.n.l.
25	Matsunaga/ 2003 ¹⁶⁾	70/M	adjacency of liver	6	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	2,308
26	Inoguchi/ 2003 ¹⁷⁾	76/M	left diaphragm	4×5	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	171
27	Tsukamoto/ 2004 ¹⁸⁾	77/M	extrahepatic bile duct	5.2×2.5×2	HBs-Ag (-) HCV-Ab (+)	chronic hepatitis	w.n.l.
28	Leone/ 2004 ¹⁹⁾	54/M	abdominal cavity	9	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	not described	
29	Leone/ 2004 ¹⁹⁾	34/F	subdiaphragmatic lesion, left ovary, right ovary, caecum	10×6, 1.8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	not described	
30	Leone/ 2004 ¹⁹⁾	62/M	abdominal cavity	9×7	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	not described	
31	Nomura/ 2005 ²⁰⁾	58/M	left triangle ligament of liver	2×1.5	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	14
32	Tsushima/ 2005 ²¹⁾	72/F	superior bile duct	2.5×2.2	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	
33	Shigemori/ 2006 ²²⁾	72/M	jejunum	14×10	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	99,100
34	Cardona/ 2007 ²³⁾	58/M	pancreas	3.7×3.3	not described	no cirrhosis	w.n.l.
35	Liu/2007 ²⁴⁾	81/F	peritoneum	15×10	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	35,350
36	Huang/ 2007 ²⁵⁾	62/F	left diaphragm	10×7×8	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	45,000
37	Kubota/ 2007 ²⁶⁾	56/M	pancreas	6.3×6.2	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	
38	Khalbuss/ 2007 ²⁷⁾	62/M	left chest wall	15	not described	cirrhosis	16,425
39	Current Case	70/M	abdominal cavity	8, 4	HBs-Ag (-) HCV-Ab (-)	no cirrhosis	258

と② small accessory liver lobes は、本来の肝臓と実質的連絡があるものをさし、茎を介してつながっている前者と、おもに重量が10~30gで肝被膜の外側に付着している後者に細分される。これらは肝副葉とされ、厳密な意味での異所性肝と区別している。一方、③ ectopic liver は肝臓と実質的連絡のない肝組織をさし、一般的に「異所性肝」と呼ばれているものは、このことを指す。通常、1~2cmで手術や剖検時に偶然発見されることが多い。④ microscopic ectopic liver tissue は、胆嚢壁内に迷入した肝組織で、顕微鏡で偶然発見されることが多い。この③+④を広義の異所性肝組織と分類しており、本稿ではこの定義に従う。その比率は腹腔鏡下の観察で、異所性肝組織が0.47%、肝副葉で0.09%との報告がある³⁾。

このように異所性肝とは、発生の過程で異常が生じることで形成されるもので、1767年が最初の報告とされている⁴⁾。その82.9%が肝周囲であり、特に胆嚢周囲が64.5%と最も多いと報告されている⁵⁾。動脈、静脈、胆管を持つとされているが、病理学的に完全な小葉構造をもつものは少なく、胆汁の産生および排泄経路について不明であり、おそらく異所性肝と正常の排泄経路のどこかが細い胆管で交通し、異所性肝で産生された胆汁はその胆管を通り排泄されるものと推測される。しかし組織学的に証明された例はない⁶⁾。異所性肝組織からの発癌については、異所性肝組織は肝臓としての機能を備えていてもその機能が未熟で、肝炎ウイルス感染や、肝炎ウイルスマーカーが陰性で慢性肝障害がなかったとしても肝細胞にて代謝される化学物質など

の障害で発癌しやすいのではないかと考えられている⁷⁾.

今回、我々が MEDLINE および医学中央雑誌で 2008 年 10 月までに「ectopic hepatocellular carcinoma」[異所性肝細胞癌]をキーワードに検索した範囲では、1969 年の堀内らの報告⁸⁾より自験例まで 39 例であった (Table 2)^{7)~27)}.

39 例のうち 29 例は本邦の症例である。性別は男性 33 例、女性 6 例であった。肝炎ウイルスマーカーについては、記載のある 31 例のうち陽性の記載があるものが 6 例であった。肝の状態について記載のあった 36 例のうち肝硬変が 7 例、慢性肝炎が 6 例であった。存在部位については 39 例中、32 例が腹部、7 例が胸壁や胸腔と、腹部が大半を占めた。

異所性肝細胞癌が複数個認められたのは 3 例で、腹膜播種以外に他臓器への転移を認めた例はなく、自験例のように骨転移を認めた例はなかった。また多くの症例が手術を行い摘出標本より診断に至っていた。

本症例は初診時の主訴が骨転移による疼痛で、開腹下に骨腫瘍生検を行い、肝細胞癌との病理結果を得た。腫瘍マーカーで AFP・PIVKA-II のみ上昇していたため、肝臓内を詳細に検索したが腫瘍性病変を認めなかった。また消化管の肝様癌なども考え、上部・下部消化管の検索も行ったが、いずれも原発巣が認められなかった。疼痛に対して放射線治療を行いながら、原発巣精査を行ったが原発巣の同定には至らなかった。しかし、経過観察の CT にて脾臓頭側の腫瘍が軽度増大を認めたことより生検を行い、ようやく異所性肝細胞癌の診断に至った。

この腫瘍は、腹腔鏡下での観察では横隔膜に強く癒着し、肝臓や脾臓と連続していなかった。加えて肝臓内に原発巣を疑わせる病変を認めなかったこと、および CT 上の腫瘍径の増大と腫瘍マーカーの上昇が一致していることから、この腫瘍が原発であると考えた。このような部位に肝臓癌が発症した機序としては、同部位に異所性肝組織が存在し、発癌に至ったと考えられる。

Occult primary HCC の可能性も否定できなかったが、約 1 年経過観察しても肝臓内に腫瘍を認めていない。今後も経過観察を続ける予定である。

治療法については、現在までの報告では単発例については手術で摘出し、腹膜播種については腹腔内化学療法などを追加している例もあったが、異所性肝細胞癌に対する標準的な化学療法は確立されていない。本症例も全身化学療法を含め、治療選択肢を提示したと

ころ、内服抗癌剤による加療を強く希望したため、テガフルでの治療を現在行っている。

文献的には、異所性肝細胞癌摘出 3 年後に肝臓内に肝細胞癌が出現した例も報告されており²⁰⁾、今回の症例も今後、注意深い経過観察が必要と思われる。

結 語

骨転移から発見された異所性肝細胞癌の 1 例を経験したので報告した。

文 献

- 1) 三杉和章. 構造と機能. 「現代病理学大系 13A」飯島宗一, 他編, 中山書店, 東京, 1985, p65—75
- 2) Collan Y, Hakkiluoto A, Hästbacka J. Ectopic liver. *Ann Chir Gynaecol* 1978; 67: 27—29
- 3) Asada K, Onji S, Yamashita Y, et al. Ectopic liver observed by peritoneoscopy: report of case. *Gastroenterol Endosc* 1982; 24: 309—312
- 4) Cullen TS. Accessory lobes of liver. *Arch Surg* 1925; 11: 718—764
- 5) 飽浦良和, 阪上賢一, 松本剛昌, 他. 切除副肝の 5 例. *日消誌* 1993; 26: 2343—2346
- 6) 佐々木恵子, 小西二三男. 異所性肝と異所性肝細胞癌. 別冊 日本臨床(肝臓編) 1995; 8: 282—284
- 7) Arakawa M, Kimura Y, Sakata K, et al. Propensity of ectopic liver to hepatocarcinogenesis: Case reports and a review of the literature. *Hepatology* 1999; 29: 57—61
- 8) 堀内成人, 北村次男, 奥田 茂, 他. 肝より孤立して後腹膜腔内に存在したへパトームの 1 症例. *肝臓* 1969; 10: 259—262
- 9) 中西 徹, 林 宏輔, 河村哲雄, 他. 異所性原発性肝細胞癌と推測される 1 症例. *Jpn J Med Ultrasonics* 1992; 19: 711—714
- 10) 小林経宏, 中島祥介, 金廣裕道, 他. 肝円索の異所性肝細胞より発生したと考えられる肝細胞癌の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌* 1997; 30: 1004—1008
- 11) Le Bail B, Carles J, Saric J, et al. Ectopic liver and hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 1999; 30: 585—586
- 12) 林 孝行, 月岡健雄, 福永 淳, 他. 画像診断上、臍尾部の非機能性内分泌腫瘍が疑われた異所性肝細胞癌の 1 例. *肝臓* 2000; 41: 53—58
- 13) 折田 創, 高田 丈, 榎原 敬, 他. 腹膜播種をき

- たした原発巣不明の肝細胞癌の1例. 日臨外会誌 2000 ; 61 : 3314—3320
- 14) 徳原孝哉, 原 均, 篠原 尚, 他. 尾状葉近傍および胆嚢壁の異所性肝組織から同時発生したと考えられる肝細胞癌の1例. 肝臓 2001 ; 42 : 39—45
- 15) Asselah T, Condat B, Cazals-Hatem D, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising in the left chest wall: a long-term follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 837—875
- 16) 松永心祐, 光本保英, 清水誠治, 他. 異所性肝細胞癌の1症例. 肝胆膵 2003 ; 47 : 907—913
- 17) 井野口千秋, 山中啓司, 児玉真也, 他. 異所性肝細胞癌の破裂により腹腔内出血を来たした一例. 東広島地区医師会誌「竹林」 2003 ; 24 : 14—18
- 18) 塚本好彦, 佐藤美晴, 佐溝政広, 他. 胆管に発生した異所性肝細胞癌の1例. 日臨外会誌 2004 ; 65 : 1631—1635
- 19) Leone N, De Paolis P, Carrera M, et al. Ectopic liver and hepatocarcinogenesis: report of three cases with four years' follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 731—735
- 20) 野村尚弘, 末永昌宏, 武内有城, 他. 異所性肝細胞癌破裂の1例. 肝臓 2005 ; 46 : 425—430
- 21) Tsushima T, Enoki T, Harada E, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising in the bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 266—268
- 22) Shigemori M, Kondo M, Azechi H, et al. A case of ectopic hepatocellular carcinoma in the jejunum. *J Gastroenterol* 2006; 41: 913—918
- 23) Cardona D, Grobmyer S, Crawford JM, et al. Hepatocellular carcinoma arising from ectopic liver tissue in the pancreas. *Virchows Arch* 2007; 450: 225—229
- 24) Liu KL, Ho MC, Chen PJ. Ectopic liver with hepatocellular carcinoma in the peritoneum. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 206—207
- 25) Huang TW, Chan DC, Lee HS, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma of the diaphragm. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1118—1120
- 26) Kubota K, Kita J, Rokkaku K, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising from pancreas: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4270—4273
- 27) Khalbuss WE, Bajestani S, D'Agostino HJ. Cytomorphology of a solitary left chest wall mass: an unusual presentation from unknown primary hepatocellular carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 586—589

A case of ectopic hepatocellular carcinoma with bone metastasis

Kaori Morita¹⁾, Eiji Mita^{1)*}, Changho Song¹⁾, Takashi Ohta¹⁾, Hiroko Hasegawa¹⁾, Shouichi Nakazuru¹⁾, Takashi Toyama¹⁾, Noriyoshi Kuzushita¹⁾, Mitsuhiro Takada²⁾, Masanori Tsujie²⁾, Atsushi Miyamoto²⁾, Keiji Yamamoto³⁾, Shoji Nakamori²⁾, Michio Kato³⁾

A 70-year-old man was admitted to our hospital with right breech pain. A right pubic bone tumor was identified by computed tomography. Using open surgical approach, the tumor was diagnosed histologically as a metastasis of hepatocellular carcinoma, whereas no abnormal mass was detected in the liver. Instead further examinations revealed another tumor, which was not connected to liver tissue, but adhered to the left-sided diaphragm. Finally this tumor was diagnosed as an ectopic hepatocellular carcinoma.

Key words: ectopic hepatocellular carcinoma ectopic liver bone metastasis

Kanzo 2009; 50: 383—389

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

2) Department of Surgery, National Hospital Organization Osaka National Hospital

3) Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Minami-Wakayama National Hospital

*Corresponding author: eijim67@onh.go.jp

臨床検体を用いた エクルーシス試薬 Anti-HCV の評価

眞能 正幸¹⁾・木下 幸保¹⁾・佐藤 智晃³⁾
渡辺 長治³⁾・山中 淳¹⁾・葛下 典由²⁾
三田 英治²⁾

はじめに

C型肝炎ウイルス (HCV) はエンベロープを有し、一本鎖 RNA を遺伝子に持つウイルスで、日本脳炎ウイルスや黄熱病ウイルスと同じフラビウイルス科に分類される。その遺伝子は約 3000 のアミノ酸をコードする約 9000 塩基からなり¹⁾、遺伝子構造は 3 カ所の構造領域 (core 領域と envelope 1, 2 領域) と 4 カ所の非構造領域 (NS2 から NS5 領域) から構成されている²⁾。また、他の RNA ウイルスと同様に HCV の遺伝子は増殖の際に起こる変異のため多様な遺伝子型を示し、全世界で少なくとも 6 つの遺伝子多型が報告されている³⁾。さらにこの遺伝子型の違いにより、病原性および治療薬の感受性が異なることも報告されている⁴⁾⁵⁾。

C型肝炎検査は主として抗 HCV 抗体の検出により行われるが、HCV 抗体検査は 1989 年米

国カイロン社による c100-3 抗原を用いた第一世代 HCV 抗体検出試薬の開発・上市に始まる。その後、より感度の向上を目指し、core 領域、NS3 領域に対する抗原が追加され (第二世代 HCV 抗体検出試薬)、さらには第二世代試薬に NS5 領域も加えられた試薬 (第三世代 HCV 抗体検出試薬) も開発されている⁶⁾⁷⁾。

C型肝炎の診断においては、HCV 抗体が陽性であっても必ずしも HCV に感染しているわけではなく、現在の感染 (ウイルス血症) と過去の感染 (既往感染) の両方の可能性がある。このため HCV 抗体陽性患者においては PCR 法を用いた確認試験を実施し、ウイルス血症か否かを検討することが必要となる。ただし PCR 法は非常に高感度であり微量な混入 (コンタミネーション) の影響を受けるため、いったん HCV 抗体検査に使用された血清は使用できず別途採血が必要であり、場合によっては結果

1) 大阪医療センター研究検査科 2) 同 消化器科 3) ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社 CD マーケティング部

Evaluation of Elecsys Anti-HCV using clinical specimens

Masayuki Mano¹⁾, Yukiyasu Kinoshita¹⁾, Jun Yamanaka¹⁾, Noriyoshi Kuzushita²⁾, Eiji Mita²⁾ *Department of Central Laboratory and Surgical Pathology¹⁾, Department of Gastroenterology²⁾, Osaka National Hospital*

Tomoaki Satoh, Choji Watanabe *Centralized Diagnostics Marketing Department, Roche Diagnostics K. K.*

Key words : エクルーシス (Elecsys), アーキテクト (Architect), HCV 抗体 (Anti-HCV antibody), 抗体力価 (titer), HCV-RNA

を得るまでに数日を要する。このような事情から、HCV 抗体検査の測定値からウイルス血症を予測する試みがなされ、抗 HCV 抗体価が高いほどウイルス血症である可能性が高いことが報告されている⁸⁾。このことを踏まえて、2002 年からの 5 年にわたって実施された C 型肝炎ウイルス検診では抗 HCV 抗体価を評価し、高抗体価群・中抗体価群・低抗体価群の 3 群に分類するプロトコルが用いられてきた⁹⁾。C 型肝炎ウイルス検診はすでに終了しているが、HCV 抗体検査で得られる抗体価からのウイルス血症の予測は今なお多くの医療機関で行われており、HCV 診断上の有用な情報の 1 つとなっている¹⁰⁾。

すでに HCV 抗体試薬は数種類が臨床導入され、日々の診療や検診スクリーニング等に利用されている。最近ではロシュ・ダイアグノスティックス (株) (以下ロシュ社) により「エクルーシス試薬 Anti-HCV」(以下エクルーシス HCV) が新たに開発され、2009 年 1 月国内における薬事承認を得て、臨床の場に提供されつつある。当試薬は電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法) を測定原理とし、1 テスト約 18 分と短時間での分析が可能であり、緊急・至急検査への対応も可能な試薬として期待される。抗原として core・NS3・NS4 の 3 領域を使用していることから第 2 世代 HCV 抗体試薬に分類され、同じくロシュ社により販売されている全自動電気化学発光免疫測定装置「エクルーシス 2010」・「cobas e411」・「モジュラーアナリティクス <E>」・「cobas e601」のいずれの分析機へも搭載・使用が可能である¹¹⁾。

今回われわれは当エクルーシス HCV の基本的性能評価として、定性判定における既存試薬との判定一致率、および先述したウイルス血症の予測性能に関する評価を実施する機会を得たので報告する。なお本評価は、当院治験審査委員会により研究内容を審査され、承認の後に実施した。

I. 方 法

1. 試薬・機器

評価対象としての試薬「エクルーシス HCV」を、専用測定装置「モジュラーアナリティクス <E>」に搭載し、測定を実施した。

対照試薬は、当院既採用の「アーキテクト・HCV」(以下アーキテクト HCV, アボット ジャパン (株)) とした。アーキテクト HCV における測定結果はサンプル発光量/カットオフ発光量 (S/CO) で出力され、S/CO < 1.0 が陰性、S/CO ≥ 1.0 が陽性と判定される。

なお、エクルーシス HCV とアーキテクト HCV の判定において乖離を示した検体に関しては、「カイロン HCV RIBA テスト III」(以下 RIBA テスト, オーツ・クリニカル・ダイアグノスティックス (株)) にて追加確認試験を実施した。また PCR 法検査には「コバス TaqMan HCV 「オート」」(以下 TaqMan HCV, ロシュ社) を用いた。

エクルーシス HCV, アーキテクト HCV および RIBA テストの 3 試薬に関する試薬概要を表 1 に示す。

2. 材料および測定

HCV 抗体陽性検体は、当院研究検査科にてアーキテクト HCV および TaqMan HCV を測定した際、アーキテクト HCV にて陽性を示した患者検体 (同一患者由来の検体を除く) 92 例を用いた。-80℃ にて凍結保管された患者検体を、連結不可能匿名化の上でロシュ社へ凍結状態で送付し、原倍検体および 100 倍希釈された検体のエクルーシス HCV による測定を依頼した。

HCV 抗体陰性検体は、当評価への利用につき事前に同意 (informed consent) を得た上で当院内にて採血されたボランティア検体 25 例を用いた。アーキテクト HCV にて陰性を確認の上で -80℃ にて凍結保管されたボランティア検体を、連結可能匿名化してロシュ社へ凍結状態で送付し、TaqMan HCV およびエクルーシス HCV の測定を依頼した。なおボランティア

表1 試薬概要

販売元	ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社	アボット ジャパン株式会社	オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社
製品名	エクルーシス試薬 Anti-HCV	アーキテクト・HCV	カイロン HCV RIBA テスト III
包装	100回	100回/500回	30回
測定原理	電気化学発光免疫測定法 (ECLIA 法)	化学発光免疫測定法 (CLIA 法)	イムノプロット法
	1 Step サンドイッチ法	2 Step サンドイッチ法	ウェスタンブロットティング法
測定時間	18分	30分	5時間以上
検体種別	血清または血漿	血清または血漿	血清または血漿
判定	陰性: COI < 0.90	陰性: S/CO < 1.0	陰性: 1+以上のバンドがない*
	保留: 0.90 ≤ COI < 1.00	陽性: S/CO ≥ 1.0	保留: 1+以上が1バンド*
	陽性: COI ≥ 1.00		陽性: 1+以上が2バンド以上*

COI: カットオフインデックス
S/CO: サンプル発光量/カットオフ発光量

*: SOD バンドが(-)あるいは(±)のとき

検体を連結可能匿名化としたのは、TaqMan HCV において HCV-RNA 陽性となった際のボランティアの不利益を考慮したためである。

3. 検討内容

1) 判定一致

アーキテクト HCV とエクルーシス HCV 両試薬の測定結果から、判定一致率を求めた。判定が乖離を示した検体については、確認検査として RIBA テストを実施し、乖離の原因について検討した。

2) 相 関 性

エクルーシス HCV の定量性能の評価を目的として、当試薬およびアーキテクト HCV の両法において陽性を示した検体を用い、両法の測定値間の相関性を確認した。

3) 抗体価区分け判定

C型肝炎ウイルス検診をはじめとする HCV スクリーニング検査において用いられる、抗体価の3群分類(高抗体価・中抗体価・低抗体価)を実施し、分類判定の一致率を求めた。アーキテクト HCV の3群分類は、供給元より推奨であった、低力価群: 1.0 以上 7.0 未満, 中力価群: 7.0 以上 12.0 未満, 高力価群: 12.0 以上を用い、エクルーシス HCV の3群分類は、製造

元検討データの情報に基づき任意に、低力価群: 1.0 以上 1,000 未満, 中力価群: 1,000 以上 20,000 未満, 高力価群: 20,000 以上とした。なおその際、エクルーシス HCV の測定値は、100 倍希釈検体の測定値に 100 倍を掛け戻した値を用いた。

4) 各抗体価群における TaqMan HCV の陽性率

アーキテクト HCV・エクルーシス HCV 各抗体価を3群分類した後、各抗体価群における TaqMan HCV の陽性率を比較した。

II. 結 果

1. 判定一致

ボランティア検体は、アーキテクト HCV とエクルーシス HCV の両試薬において全 25 例が陰性判定を示し、さらに TaqMan HCV においても全例陰性であった。それに対して、アーキテクト HCV 陽性の患者検体 92 例は 4 例がエクルーシス HCV で陰性であったため、ボランティア検体・患者検体を併せた全体の判定一致率は $113/117=96.6\%$ であった(表2)。乖離を示した 4 例に関しては、RIBA テストを実施した結果 3 例は陰性、1 例は保留判定であり

表 2 定性判定一致率

		アーキテクト HCV		合計
		陽 性	陰 性	
エクルーシス HCV	陽 性	88	0	88
	陰 性	4	25	29
合 計		92	25	117

判定一致率：96.6%

表 3 乖離検体の RIBA テスト測定結果

検体 番号	エクルーシス Anti-HCV (COI)	アーキテクト HCV (S/CO)	RIBA テスト					判定	TaqMan HCV (Log copy/ mL)
			c100 (p) (NS4)	c33c (NS3)	c22 (p) (core)	NS5	SOD		
8	0.084 (-)	2.8 (+)	-	-	-	-	-	陰性	<1.2 (陰性)
15	0.062 (-)	2.6 (+)	-	-	-	-	-	陰性	<1.2 (陰性)
17	0.144 (-)	1.8 (+)	-	±	-	-	-	陰性	<1.2 (陰性)
29	0.155 (-)	5.5 (+)	-	2+	-	-	±	保留	<1.2 (陰性)
NC			-	-	-	-	-	陰性	
PC			3+	4+	3+	4+	-	陽性	

NC：陰性コントロール PC：陽性コントロール (RIBA テスト内包)

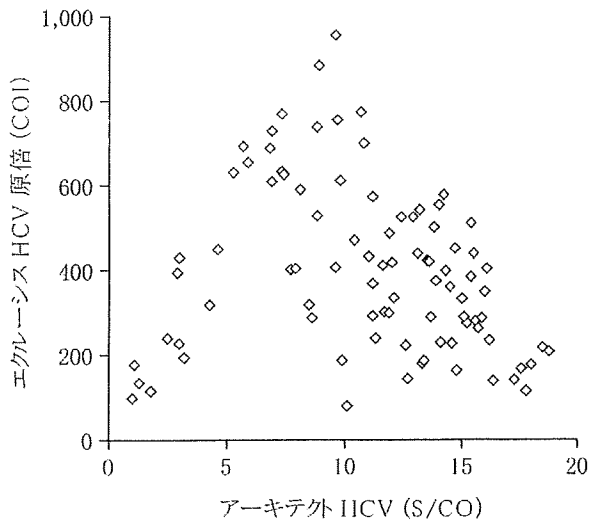


図 1 エクルーシス HCV の対アーキテクト HCV 相関 (エクルーシス HCV 原倍検体, n=88)

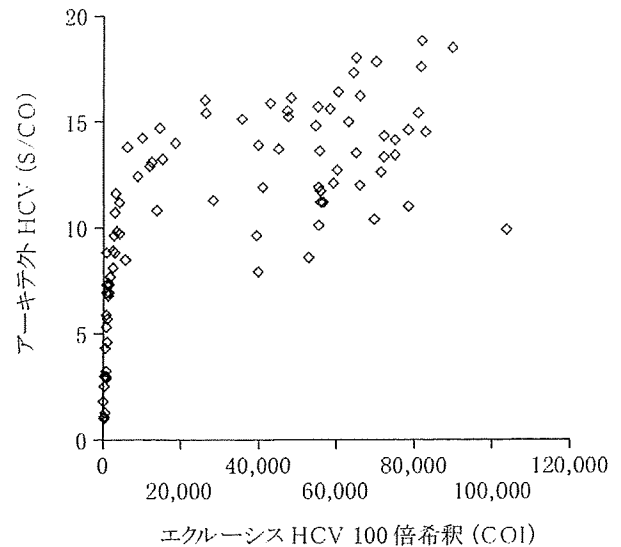


図 2 アーキテクト HCV の対エクルーシス HCV 相関 (エクルーシス HCV 100 倍希釈検体, n=88)

(表3), また4例すべて TaqMan HCV は陰性であった。

2. 相 関 性

アーキテクト HCV・エクルーシス HCV 両法ともに陽性を示した 88 例について測定値の相

表 4 抗体価判定乖離検体の希釈測定

TaqMan HCV (Log copy/mL)	エクルーシス HCV		アーキテクト HCV			
	100 倍測定値 (COI)	抗体価 判定	希釈 倍率	測定値 (S/CO)	測定値× 希釈倍率	抗体価 判定
<1.2 (陰性)	52,870	高	1	8.6	8.6	中
			2	10.5	21.0	高
			4	>12	>48	高
			8	>12	>96	高
			16	10.4	166.4	高
			32	8.6	275.2	高
6.1 (陽性)	103,500	高	1	9.9	9.9	中
			2	11.1	22.2	高
			4	>12	>48	高
			8	>12	>96	高
			16	>12	>192	高
			32	>12	>384	高
7.2 (陽性)	39,160	高	1	9.6	9.6	中
			2	11.6	23.2	高
			4	>12	>48	高
			8	11.4	91.2	高
			16	10.0	160.0	高
			32	7.6	243.2	高
7.4 (陽性)	39,660	高	1	7.9	7.9	中
			2	11.8	23.6	高
			4	>12	>48	高
			8	>12	>96	高
			16	10.6	169.6	高
			32	7.7	246.4	高

関を検討したところ、エクルーシス HCV の測定値は、アーキテクト HCV の S/CO 7 付近までは上昇を認めたものの、その後はアーキテクト HCV 測定値の上昇に従って低値化が認められた (図 1)。

免疫測定法においては、測定対象となる抗原もしくは抗体が過多の際に測定値が低下するプロゾーン現象の存在が知られている¹²⁾¹³⁾。したがってエクルーシス HCV における COI の低下もプロゾーン現象の関与が示唆されたため、100 倍希釈検体の測定値に希釈倍数を掛け戻した COI とアーキテクト HCV の S/CO との相関性を改めて検討したところ、今度は逆にエクルーシス HCV の COI 20,000 までは直線的に

アーキテクト HCV の S/CO も上昇を認めたものの、それ以上の濃度域になると S/CO が横ばい、もしくは低値化を示す傾向が確認された (図 2)。これによりアーキテクト HCV においてもプロゾーン現象の存在が示唆されたため、アーキテクト HCV の S/CO が実濃度よりも低値を示していると推測された 4 検体に関して、32 倍まで 2 希釈を実施し再測定を行ったところ、いずれの検体も 2 倍希釈時の S/CO が原倍測定時より上昇することが確認された (表 4)。

なお、エクルーシス HCV で COI 20,000 未満の 40 例における相関性は、相関係数 $r=0.94$ と良好な相関性を示した (図 3)。

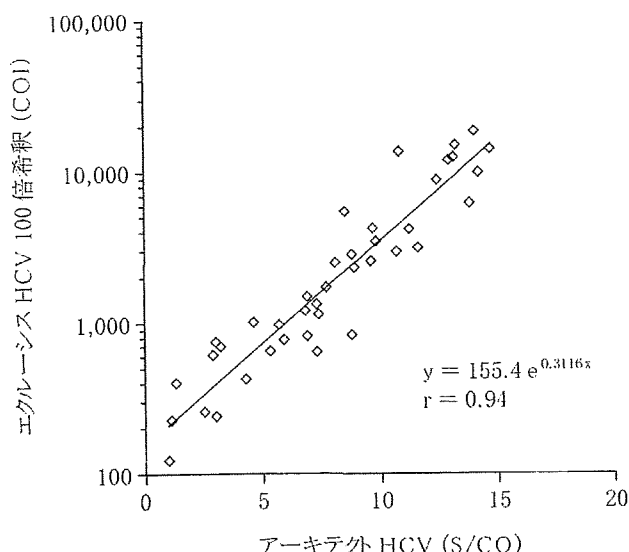


図3 エクルーシス HCV の対アーキテクト HCV 相関
(エクルーシス HCV 20,000 COI 未満, n=40)

3. 抗体価区分け判定

アーキテクト HCV・エクルーシス HCV 両法ともに陽性を示した 88 例について HCV 抗体価の 3 群分類 (高抗体価・中抗体価・低抗体価) を実施し, その分類判定の一致率を求めたところ, 88 例中 62 例が一致し, 70.5% となった (表 5)。

4. 各抗体価群における TaqMan HCV の陽性率

各抗体価群における TaqMan HCV の陽性率を比較したところ, アーキテクト HCV では高抗体価群: 66.7%, 中抗体価群: 41.4%, エクルーシス HCV における高抗体価群: 70.2%, 中抗体価群: 28.0% となり, 低抗体価群における TaqMan HCV の陽性例は両試薬ともに存在しなかった (表 6)。TaqMan HCV の判定結果を反映した, 両試薬間の相関図を図 4 に示す (破線は抗体価区分け判定の境界)。

III. 考 察

今回われわれは新たに開発された「エクルーシス試薬 Anti-HCV」につき, 既存試薬「アーキテクト・HCV」との比較による性能評価を実施した。

表 5 抗体価分類一致率

		アーキテクト HCV			
		高	中	低	合計
エクルーシス HCV	高	34	13	0	47
	中	8	14	3	25
	低	0	2	14	16
	合計	42	29	17	88

判定一致率: 70.5%

定性判定の比較において, アーキテクト HCV 陽性・エクルーシス HCV 陰性の乖離を 4 例認めたが, うち 3 例は TaqMan HCV・RIBA テストともに陰性であったことから, アーキテクト HCV における非特異反応由来の偽陽性が疑われた。残る 1 例は TaqMan HCV が陰性で, RIBA テストが NS3 と SOD の双方に反応性を認める判定保留であったことから, アーキテクト HCV の SOD に対する非特異反応, もしくは既往感染による残存抗体の存在が示唆された。これらの結果より, エクルーシス HCV はアーキテクト HCV と比較して特異度が高く, 逆にアーキテクト HCV はエクルーシス HCV と比較して感度が高い傾向があるものと推測される。本検討に用いた患者血清はアーキテクト HCV において陽性を示した検体を選抜しており, 陽性群にアーキテクト HCV によるバイアスが存在した可能性は否定できない。したがって今後は検体の選抜によるバイアスを排除するため, 同一検体群を両試薬で同時に測定し, より正確な性能比較を実施することが望まれるが, 両試薬間の判定一致率が 96.6% と良好であったことから, エクルーシス HCV はアーキテクト HCV と同等の臨床感度・特異度を有し, 日常診療や検診スクリーニングにおいて十分な定性判定性能を期待し得ると考えられる。

続いてエクルーシス HCV とアーキテクト HCV の測定値を比較したところ, エクルーシス HCV による原倍検体の測定においてプロゾン現象による測定値の低下傾向が認めら

表6 HCV-RNA 陽性率

試薬	抗体価	TaqMan HCV (PCR 法)		
		陰性	陽性	陽性率 (%)
エクルーシス HCV	高	14	33	70.2
	中	18	7	28.0
	低	16	0	0
アーキテクト HCV	高	14	28	66.7
	中	17	12	41.4
	低	17	0	0
合計検体数		48	40	—

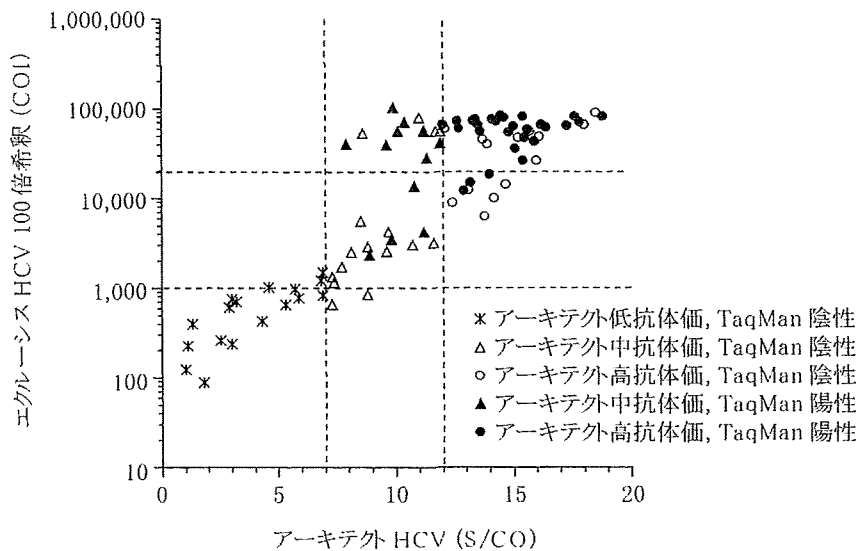


図4 エクルーシス HCV の対アーキテクト HCV 相関 (TaqMan HCV 結果を含む, n=88)

れ、抗体価区分け（高・中・低抗体価の3群分類）の実施は困難と判断された。しかしながら100倍希釈検体の測定値を用いた場合は、アーキテクト HCV との抗体価区分け判定一致率は全体で70.5%とおおむね良好であり、また各抗体価群における PCR 陽性率も同等であったことから、アーキテクト HCV と同等の精度での区分けが可能と考えられる。なお当検討において、エクルーシス HCV およびアーキテクト HCV の高抗体価群における PCR 陽性率はそれぞれ70.2%・66.7%であり、過去の報告例⁹⁾によるアーキテクト HCV 高抗体価群の PCR 陽性率98.7%と比較してやや低い値を示した。

今回の検討に使用した HCV 抗体陽性患者検体は連結不可能匿名化されていたため患者背景を遡ることはできないが、これは当院において HCV 抗体の測定を依頼される検体の一部が抗ウイルス療法を受けている患者由来であり、すでに RVR (rapid virological response) や EVR (early virological response) が認められた患者血清が含まれていたことが影響したものと推測される。

一方、プロゾーン現象としての測定値の低下は、2ステップ法を測定原理とするアーキテクト HCV においても確認され、これに起因するアーキテクト HCV の抗体価区分け判定の誤

差, すなわち本来高抗体価と判定されるべき検体の中抗体価と判定される傾向は, 両試薬の抗体価区分け一致率に影響を与えたと考えられる。系列希釈された4検体の測定結果は, アーキテクト HCV において希釈後測定値を用いた場合, エクルーシス HCV の 100 倍希釈値との間で抗体価区分け一致率が向上する可能性を示唆するが, 詳細については今後のさらなる検討により解明すべき課題である。

エクルーシス HCV, アーキテクト HCV ともに, 高抗体価と判定された検体の全例が PCR 法陽性とならなかった事実は, 抗体価区分け判定精度の限界を示唆する。抗体価の区分けはウイルス血症有無の大まかな予測において有用ではあるが, 確定診断には PCR 法による HCV-RNA の追加測定が必要となる。HCV 抗体測定試薬に対しては, 何よりもまず定性試薬としてスクリーニング検査に寄与し得る優れた感度・特異度が求められるべきであろう。

ま と め

今回「エクルーシス試薬 Anti-HCV」は, アーキテクト HCV との定性判定比較において 96.6% と高い一致率を示し, 定性試薬としての有用性が確認された。抗体価の区分けに関しては, 原倍検体を用いた場合はプロゾン現象のために実質上不可能であったが, 100 倍希釈測定を実施した場合はプロゾン現象が改善され, アーキテクト HCV と同等の区分け能が得られた。ただしエクルーシス HCV のみならず アーキテクト HCV においてもプロゾン現象の影響を認めたことから, 抗体価の区分けはウイルス血症有無の簡易予測ツールとして利用し得るが, 確定診断には PCR 法による HCV-RNA の有無確認が必須であると考ええる。

文 献

- 1) 丹治保典 他: HCV 蛋白質の同定と蛋白質のプロセッシング機構. 日本臨牀別冊 分子肝炎ウイルス病学 上巻 No. 53, pp25-29, 1995.
- 2) 福家 功 他: HCV ゲノム (HCV-RNA) の構造と機能. 日本臨牀別冊 分子肝炎ウイルス病学 上巻 No. 53, pp17-24, 1995.
- 3) 坂本知行 他: 海外における C 型肝炎. 肝胆膵 57 (5): 729-736, 2008.
- 4) 荒瀬康司 他: インターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果. 医学と薬学 56(2): 130-137, 2006.
- 5) Bruno S et al: Hepatitis C Virus Genotype 1b as a Major Risk Factor Associated with Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: A Seventeen-Year Prospective Cohort Study. Hepatology 46(5): 1350-1356, 2007.
- 6) 飯野四郎 他: 受身赤血球凝集反応 (Passive Hemagglutination: PHA) による第二世代の HCV 関連抗体測定系. Progress in Medicine 11:1-11, 1991.
- 7) 角田留美 他: 全自動免疫測定装置 COBAS CORE II による HCV 抗体検出試薬の検討. 医学と薬学 37(1): 103-109, 1997.
- 8) 吉澤浩司: 「肝癌発症予防に資する C 型肝炎検診の効果的な実施に関する研究」C 型肝炎検診の実施方法の確立に向けた検討 中間報告書, 平成 13 年度厚生科学研究補助金 (21 世紀型医療開拓推進研究事業), 2001.
- 9) 中山 稔 他: 肝炎ウイルス検診における HCV 抗体検査の実証検討について 佐賀県肝疾患検診の歩みより. 医学検査 54(9): 1194-1199, 2005.
- 10) 日本肝臓学会編: 慢性肝炎の治療ガイド 2008, pp20-26, 文光堂, 2008.
- 11) Kim S et al: Clinical Performance Evaluation of Four Automated Chemiluminescence Immunoassay for Hepatitis C Virus Antibody Detection. J Clin Microbiol 46: 3919-3923, 2008.
- 12) 宮下徹夫: プロゾン現象—その検出と対処法. 検査と技術 33(7): 678-680, 2005.
- 13) 石川榮治 他: 抗原抗体反応の性状. 酵素免疫測定法, pp14-15, 医学書院, 1987.

* * *

国立大阪医療センターにおける内視鏡ファイリングシステムと電子カルテの連携と課題

森田香織* 由雄敏之 太田高志 三田英治
Kaori Morita Toshiyuki Yoshio Takasi Ohta Eiji Mita
池田昌弘**
Masahiro Ikeda

key words: 内視鏡ファイリングシステム, 電子カルテ, データベース

はじめに

消化管内視鏡において、画像、所見情報のファイリングシステムが普及してきている。筆者らは、初期から内視鏡ファイリングシステムの開発に携わってきた¹⁾。近年、電子カルテの普及が急速に進んでいることから、これらを連動することにより、内視鏡部門の効率的な運用、および内視鏡データベースを広く活用することが可能となってきている。

これらのデータベースは、個々の医療機関の実情にあったものでなくてはならないが、これらのデータベースを有効に活用するには、医療者間のみならず施設間でも共有化されるものでなくてはならないと考える。

I. 当院での導入

1. 導入、管理について

当院では、1995年より内視鏡画像ファイリングシステム(FUJIFILM nexus)を導入したが²⁾、所見は手書きで、手書きされた所見用紙を画像として取り込

み、データベースとなる情報はマークシートで入力していた³⁾。2006年4月から病院全体で電子カルテ(富士通)が導入され、同時に内視鏡画像管理システムをバージョンアップし、電子カルテとの連携を開始した(表1)。

導入金額は電子カルテとのインターフェイスを含めて約3,000万円であった。導入後のシステム全体での保守契約(電話回線を用いたりリモートメンテナンスを含む)を取り交わしており、その費用は約140万円/年である。導入以前のデータは、画像所見については新システムにすべて移行した。

データバックアップは、マラソンサーバと呼ばれる2台のハードウェアが、同時に起動・監視を行うシステムを採用しているため、片側が停止しても運用が行える。画像および所見データは、各内視鏡端末、ファイリングシステムサーバ、電子カルテサーバで三重の保存を行っている(図1)。

ファイリングシステムのサーバ記憶容量は、約2TB=2,000GBである。1枚の内視鏡画像は、(OLYMPUS社HDTVを基準で計算すると)約4MByteで、こ

Cooperation between an endoscopy filing system and the electronic medical records system: National Hospital Organization Osaka National Hospital

* 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター消化器科 [〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14]

** 行岡病院消化器センター

表 1 内視鏡ファイリングシステムの概要

導入時期	2006年4月
導入時必要金額	3,000万円(電子カルテと一体のため両方で)
管理の必要経費	140万円/年(電話によるリモートコントロールを含む)
サーバの記憶容量	約2TB(=2,000GB)
管理可能検査件数	62,000検査一括管理 (JPEG圧縮により約0.8MByte/画像として計算)
データのバックアップ	三重のバックアップシステム 1次保存(サーバ室のRAID5対応ディスク) 2次保存(内視鏡室の端末でDVDメディア) 3次保存(ネットワークディスク)

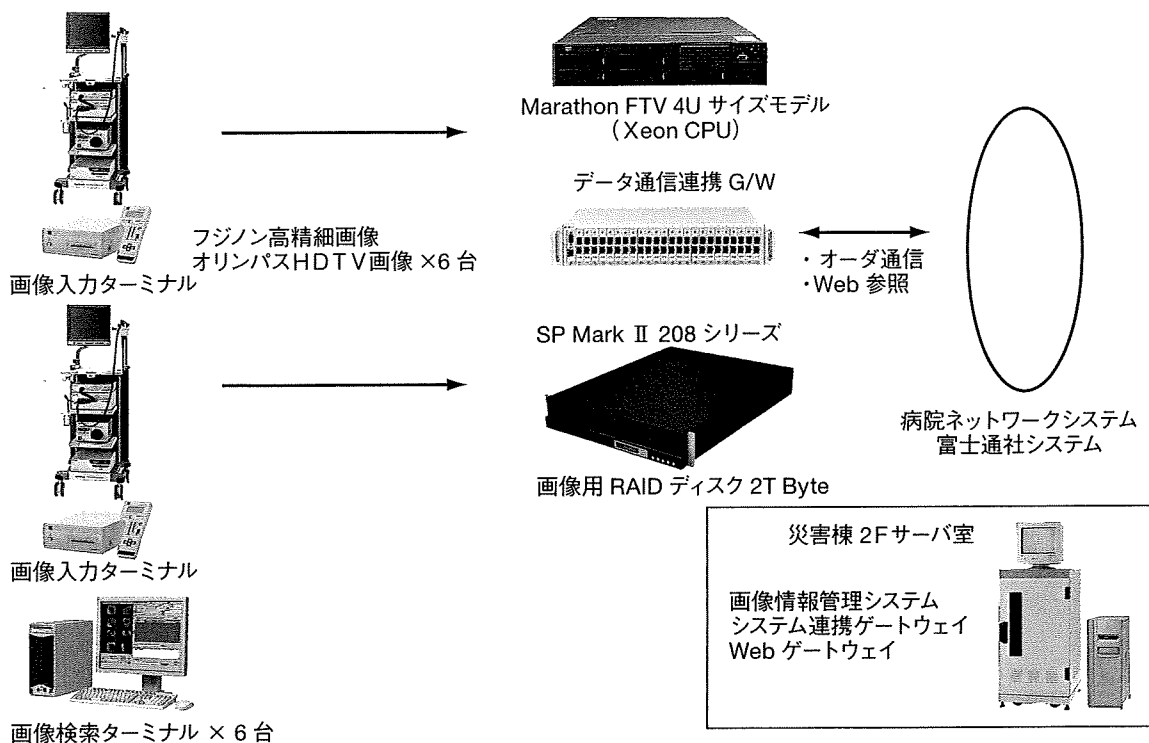


図 1 内視鏡ファイリングシステムと電子カルテシステムのネットワーク

れを JPEG 画像に圧縮して約 0.8 MByte として取り込むため、1 件の検査で約 40 枚とすると、 $2,000 / 0.032 = 62,000$ 検査の保存が可能となっている。

当院では、年間上部消化管内視鏡約 5,000 件、下部消化管内視鏡約 2,500 件、ERCP 約 150 件を施行しているので、8 年分は一括管理可能である。

内視鏡室では、5 つの検査ブース(透視室を含む)に対してファイリングシステム(レポート記入)端末が 7 台、電子カルテ端末が 8 台設置されているため、

同時に検査が進行しても端末が足りないという事態は生じていない(図 2)。

II. 実際の運用について

1. 検査のオーダー

電子カルテの内視鏡オーダー画面を開き、必要事項を入力し予約をとる(図 3)。電子カルテより発生したオーダー情報が、未来オーダーも含め即座に内視鏡部門に反映される。これを元に看護師が翌日の