

性であった 1,368 検体を、現行推奨法である Lumipulse Forte HCV 抗体、新たに上市された Lumipulse Presto HCV 抗体、Lumispot HCV 抗体、BLEIA HCV 抗体による測定を行い、HCV 抗体測定値をもとに、低・中・高力価に群別できるか否かについて検証を行った。

検査方法：HCV 抗体の測定は AXSYM HCV・ダイナパック（アボット株式会社製）、により、高感度 HCV 抗原の測定は ARCHITECT・HCV Ag（アボット株式会社製）により測定した。

核酸増幅検査 (NAT) による HCV-RNA 定性検査は、コバスアンプリコア HCVv.2.0 (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社製) によった。

検証のために測定した HCV 抗体試薬は、2 社 4 試薬で、現行推奨法である①ルミパルス II オーソ HCV (販売元オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社)・測定機器：ルミパルスフォルテ（以下 Lumipulse Forte）、新たに上市された HCV 抗体試薬は②ルミパルスプレスト オーソ HCV (販売元オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス株式会社)・測定機器ルミパルスプレスト（以下 Lumipulse Prest）、③ルミスポット‘栄研’ HCV 抗体 (栄研化学株式会社製)・測定機器ルミスポット LS-2000 (以下 Lumispot)、今後上市を予定している④BLEIA-1200 用 HCV 抗体試薬 (栄研化学株式会社製)・測定機器：BLEIA-1200 (以下 BLEIA) である。

倫理面への配慮：集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を

削除して用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、研究者以外が閲覧できないことから、倫理面の問題は無いと判断した。

C. 研究結果

1. HCV 抗体検査現行推奨法の相関について

AXSYM による HCV 抗体検査で陽性であった 1,368 例について Lumipulse Forte により測定し、その測定値散布図を図 1 に示した。

現行推奨法、AXSYM は、0.0~200.0 (S/CO)、Lumipulse Forte は、0.0~100.0 (COI) と測定レンジが長く、2 試薬の測定値に良好な相関が認められた。(相関係数 $r=0.9348$, $y=0.7131x-1.3744$)

1) AXSYM による HCV 抗体検査で陽性であった 1,368 例の解析結果を図 2 に示した。HCV 抗体陽性者を群別したところ、測定値 100 S/CO 以上を示した「高力価群」は 285 例 (20.83%)、測定値 15~100 S/CO 未満を示した「中力価群」は 257 例 (18.79%)、測定値 1~15 S/CO 未満を示した「低力価群」は 826 例 (60.38%) であった。

「高力価群」285 例中、核酸増幅検査により HCV-RNA が陽性であった者は 270 例、HCV-RNA が陰性であった者は 15 例であった。

「中力価群」及び「低力価群」計 1,083 例について ARCHITECT による HCV 抗原検査を実施したところ、3 fmol/l 以上の値を示し、HCV 抗原が陽性と判定された者は 152 例 (11.11%)、陰性と判定された者は 931 例 (88.89%) であった。

HCV 抗原が陽性と判定された 152 例は全例が核酸増幅検査により HCV- RNA が陽性であった。一方、HCV 抗原が陰性であった 931 例中「中力価群」の中の 3 例に HCV- RNA が検出され、残りの 928 例は HCV- RNA が陰性であった。

これにより HCV 抗体「高力価群」(判定理由①)の 285 例と「中・低力価群」の中で HCV 抗原が陽性であった(判定理由②)152 例、および、「中・低力価群」の中で HCV 抗原陰性、HCV-RNA 陽性(判定理由③)3 例の計 440 例が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された。この 440 例の中、HCV- RNA が陽性であった者は 425 例(425/440、96.59%)、HCV- RNA が陰性であった者は 15 例であった。

2) AXSYM による HCV 抗体検査で陽性であった 1,368 例について、Lumipulse Forte による測定の解析結果を図 3 に示した。HCV 抗体陽性者を群別したところ、測定値 50 COI 以上を示した「高力価群」は 386 例(28.22%)、測定値 5~50 COI 未満を示した「中力価群」は 191 例(13.96%)、測定値 1~5 COI 未満を示した「低力価群」は 280 例(20.47%)、測定値 1 未満を示した「陰性群」が 511 例(37.35%)であった。「高力価群」386 例中、核酸増幅検査により HCV- RNA が陽性であった者は 353 例、HCV- RNA が陰性であった者は 33 例であった。

「中力価群」及び「低力価群」計 471 例中、HCV 抗原が陽性と判定された者は 70 例(5.12%)、陰性と判定された者は 401 例(29.31%)であった。

HCV 抗原が陰性であった 401 例中「中力価

群」の中の 2 例に HCV- RNA が検出され、残りの 399 例は HCV- RNA が陰性であった。

これにより HCV 抗体「高力価群」(判定理由①)の 386 例と「中・低力価群」の中で HCV 抗原が陽性であった(判定理由②)70 例、および、「中・低力価群」の中で HCV 抗原陰性、HCV-RNA 陽性(判定理由③)2 例の計 458 例が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された。この 458 例の中、HCV- RNA が陽性であった者は 425 例(425/458、92.79%)、HCV- RNA が陰性であった者は 33 例であった。

2. 現行推奨法と新たに上市された HCV 抗体検査試薬等について

1) AXSYM と 3 法の測定値の相関と群別カットオフ値について

AXSYM と 3 法の HCV 抗体測定値の散布図を図 4 に示した。

AXSYM と Lumipulse Presto の測定値に良好な相関が認められた。(相関係数 $r=0.9666$ 、 $y=0.6626X-0.2980$)

Lumipulse Presto は、測定値 1.0 以上(COI)を陽性とし、1~5 未満(COI)を低力価群、5~50 未満(COI)を中力価群、50 以上(COI)を高力価群として群別が可能であることが確認できた。

AXSYM と Lumispot の測定値を見ると、Lumispot の測定値がやや散乱する傾向が認められた。(相関係数 $r=0.7228$ 、 $y=0.7147X+5.7272$)

Lumispot は、測定値 1.0 以上(COI)を陽性とし、1~8 未満(COI)を低力価群、8~50 未満(COI)を中力価群、50 以上(COI)

を高力価群として群別が可能であることが確認できた。

AXSYM と BLEIA の測定値を見ると、ほぼ良好な相関が認められた。(相関係数 $r=0.9019$, $y=5.7276X-2.3928$)

BLEIA は、測定値 1.0 以上 (COI) を陽性とし、1~40 未満 (COI) を低力価群、40~400 未満 (COI) を中力価群、400 以上 (COI) を高力価群として群別が可能であることが確認できた。

2) Lumipulse Forte と 3 法の測定値の相関について

Lumipulse Forte と 3 法の HCV 抗体測定値の散布図を図 5 に示した。

Lumipulse Forte と Lumipulse Presto の測定値に良好な相関が認められ、ほぼ同じ測定値が得られた。(相関係数 $r=0.9769$, $y=0.8189X+3.3663$)

Lumipulse Forte と Lumispot の測定値を見ると、Lumispot の測定値が散乱する傾向が認められた。(相関係数 $r=0.7071$, $y=0.8939X+11.1041$)

Lumipulse Forte と BLEIA の測定値は、良好な相関が認められた。(相関係数 $r=0.8604$, $y=6.9823X+41.7325$)

3) 新たに上市された 3 法による測定値解析結果

i) Lumipulse Presto

Lumipulse Presto による測定の解析結果を図 6 に示した。Lumipulse Presto の測定値をもとに群別したところ、「高力価群」は 388 例 (28.36%)、「中力価群」は 204 例 (14.91%)、「低力価群」は 227 例 (16.59%)、「陰性群」が 549 例 (40.13%) であった。

「高力価群」388 例中、核酸増幅検査によ

り HCV-RNA が陽性であった者は 355 例、HCV-RNA が陰性であった者は 33 例であった。

「中力価群」及び「低力価群」計 431 例中、HCV 抗原が陽性と判定された者は 68 例 (4.97%)、陰性と判定された者は 363 例 (26.53%) であった。

HCV 抗原が陰性であった 363 例中、「中力価群」の中の 2 例に HCV-RNA が検出され、残りの 361 例は HCV-RNA が陰性であった。

これにより HCV 抗体「高力価群」(判定理由①) の 388 例と「中・低力価群」の中で HCV 抗原が陽性であった (判定理由②) 68 例、および、「中・低力価群」の中で HCV 抗原陰性、HCV-RNA 陽性 (判定理由③) 2 例の計 458 例が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された。この 458 例の中、HCV-RNA が陽性であった者は 425 例 (425/458, 92.79%)、HCV-RNA が陰性であった者は 33 例であった。

ii) Lumispot

同様に Lumispot による測定の解析結果を図 7 に示した。Lumispot の測定値をもとに群別したところ、「高力価群」は 389 例 (28.44%)、「中力価群」は 208 例 (15.21%)、「低力価群」は 236 例 (17.25%)、「陰性群」が 535 例 (39.11%) であった。

「高力価群」389 例中、核酸増幅検査により HCV-RNA が陽性であった者は 351 例、HCV-RNA が陰性であった者は 38 例であった。

「中力価群」及び「低力価群」計 444 例中、HCV 抗原が陽性と判定された者は 72 例 (5.26%)、陰性と判定された者は 372 例

(27.19%)であった。

HCV 抗原が陰性であった 372 例中「中力価群」の中の 2 例に HCV-RNA が検出され、残りの 370 例は HCV-RNA が陰性であった。

これにより HCV 抗体「高力価群」(判定理由①)の 389 例と「中・低力価群」の中で HCV 抗原が陽性であった(判定理由②)72 例、および、「中・低力価群」の中で HCV 抗原陰性、HCV-RNA 陽性(判定理由③)2 例の計 463 例が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された。この 463 例の中、HCV-RNA が陽性であった者は 425 例(425/463、91.79%)、HCV-RNA が陰性であった者は 38 例であった。

iii) BLEIA

同様に BLEIA による測定の解析結果を図 8 に示した。BLEIA の測定値をもとに群別したところ、「高力価群」は 396 例(28.95%)、「中力価群」は 169 例(12.35%)、「低力価群」は 338 例(24.71%)、「陰性群」が 465 例(33.99%)であった。

「高力価群」396 例中、核酸増幅検査により HCV-RNA が陽性であった者は 372 例、HCV-RNA が陰性であった者は 24 例であった。

「中力価群」及び「低力価群」計 507 例中、HCV 抗原が陽性と判定された者は 52 例(3.80%)、陰性と判定された者は 455(33.26%)であった。

HCV 抗原が陰性であった 455 例中「中力価群」の中の 1 例に HCV-RNA が検出され、残りの 454 例は HCV-RNA が陰性であった。

これにより HCV 抗体「高力価群」(判定理

由①)の 396 例と「中・低力価群」の中で HCV 抗原が陽性であった(判定理由②)52 例、および、「中・低力価群」の中で HCV 抗原陰性、HCV-RNA 陽性(判定理由③)1 例の計 449 例が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された。この 449 例の中、HCV-RNA が陽性であった者は 425 例(425/449、94.65%)、HCV-RNA が陰性であった者は 24 例であった。

D. 考察

2002 年に設定された「C 型肝炎ウイルスキャリアを見出すための検査手順」の一次スクリーニングである HCV 抗体検査は、測定レンジの長い測定系を用いた測定試薬が、推奨されている。

しかし設定から 10 年を経過し、推奨法の測定機器も更新の時期を迎え、当該検査試薬の製造販売の中止が予告されるケースも出てきた。

このことから、HCV 抗体の現行推奨法 2 法の検証に加え、「C 型肝炎ウイルスキャリアを見出すための検査手順」設定後に上市された HCV 抗体試薬等について、それぞれの試薬の測定値をもとに HCV 抗体高・中・低力価に群別できるか否かの検証もおこなった。

1. AXSYM による HCV 抗体検査で陽性であった 1,368 検体を用いた検証において、現行推奨法である AXSYM と Lumipulse Forte は、両試薬の測定値に良好な相関が認められた。

AXSYM による HCV 抗体測定をを一次スクリーニングに用いた場合、440 例が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能

性が極めて高い」と判定された。この 440 例の中、HCV-RNA が陽性であった者は 425 例 (96.59%) であった。

Lumipulse Forte による HCV 抗体測定を一次スクリーニングに用いた場合は、458 例が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定され、458 例中、HCV-RNA が陽性であった者は 425 例 (92.79%) であった。

このことから、両試薬ともに HCV 抗体測定値をもとに、高・中・低力価に群別し、効率良く HCV キャリアを見出していることが確認できた。

2. 同様に AXSYM による HCV 抗体検査で陽性であった 1,368 検体を用いて、「HCV キャリアを見出すための検査手順」設定後に上市された、または上市を予定している HCV 抗体検査 3 試薬についても、検証を行った。

結果、Lumipulse Presto は、458 例が「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定され 458 例中、HCV-RNA が陽性であった者は 425 例 (92.79%) であった。

同様に Lumispot において、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定され者の内、HCV-RNA が陽性であった者は 425 例/463 例 (91.79%) であった。

BLEIA において、「現在 C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定され者の内、HCV-RNA が陽性であった者は 425 例/449 例 (94.65%) と、いずれも 92% を超える確立で HCV-RNA 陽性者を効率よく見出していることが確認された。

なお、各試薬で AXSYM による HCV 抗体

陽性であった 1,368 検体中、465 件 (33.99%) ~ 549 件 (40.13%) が HCV 抗体陰性と判定されており、今後各試薬の特異度の検証が必要であると思われた。

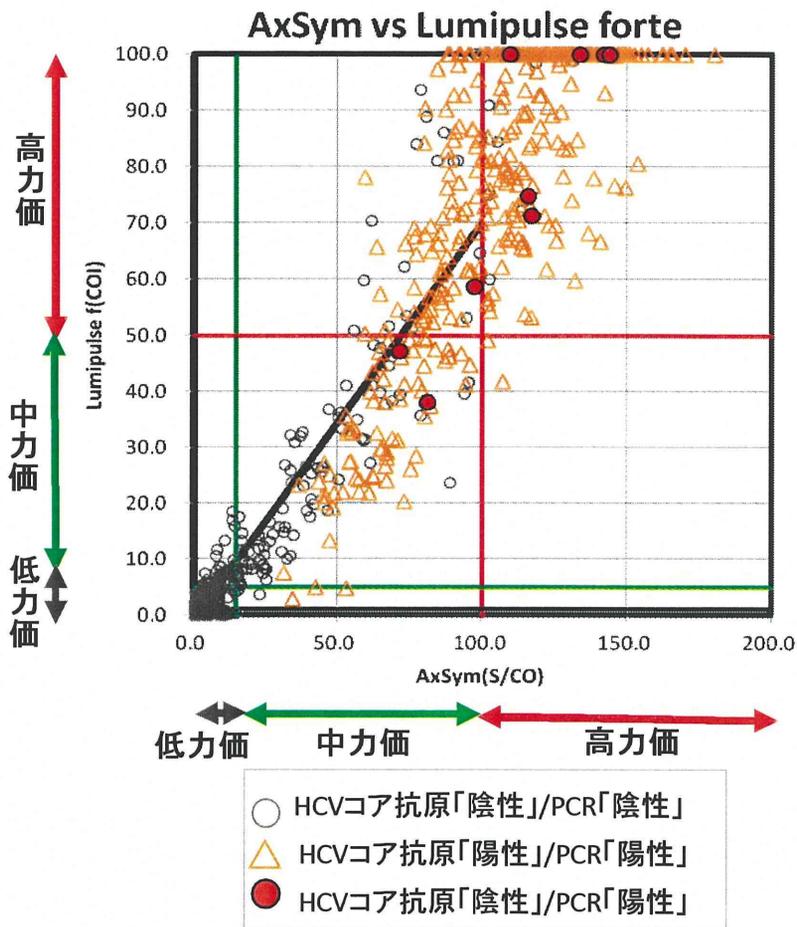
E. 結論

「C 型肝炎ウイルスキャリアを見出すための検査手順」の一次スクリーニングである HCV 抗体検査について、2002 年に設定した推奨法 2 社 2 試薬の相関と、「検査手順」設定後に上市されたまたは、上市を予定している各種試薬の有用性について検討を行い、以下の結果を得た。

1. 現行推奨法である AXSYM と Lumipulse Forte による HCV 抗体測定値は、良好な相関を示した。

2. AXSYM による HCV 抗体検査で陽性であった 1,368 人について、Lumipulse Presto、Lumispot、BLEIA による HCV 抗体の測定を行ったところ、3 法ともに測定値をもとに HCV 抗体高・中・低力価に群別できることが明らかとなった。

図1 AXSYM と Lumipulse Forte 測定値散布図



$$y = 0.7131x - 1.3744$$

$$r = 0.9348$$

図2 C型肝炎ウイルス検査手順－AXSYMによるHCV抗体群別－

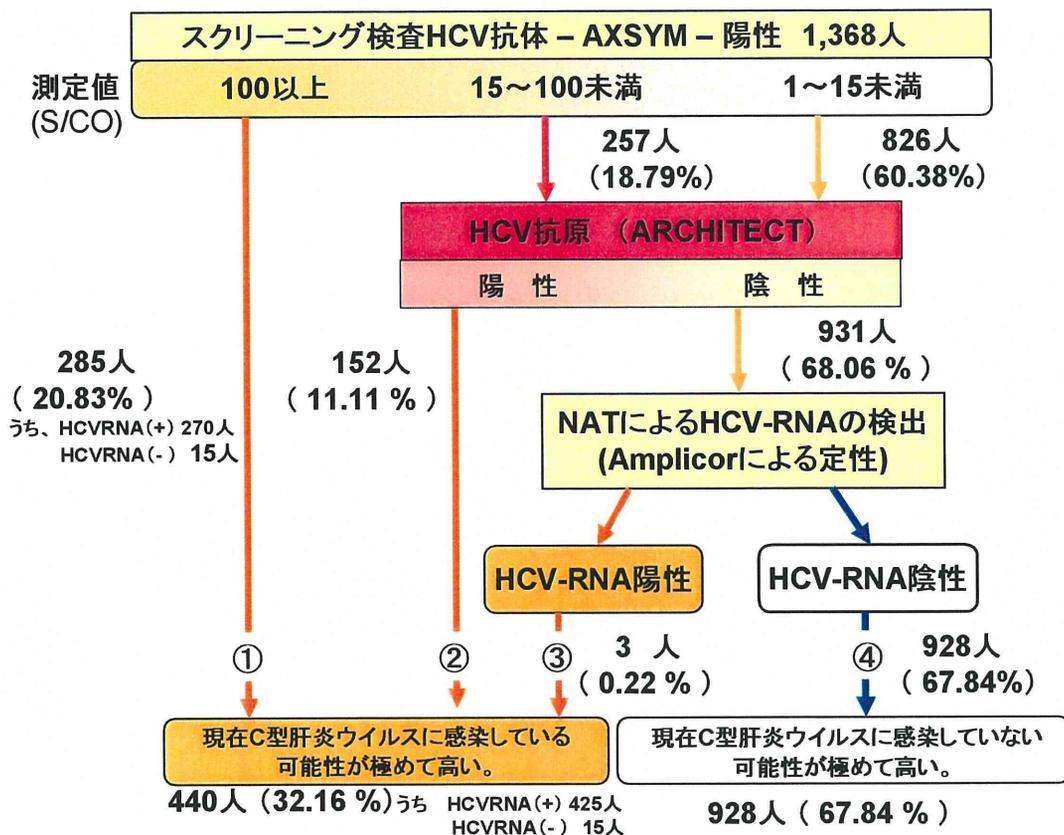


図3 C型肝炎ウイルス検査手順－Lumipulse ForteによるHCV抗体群別－

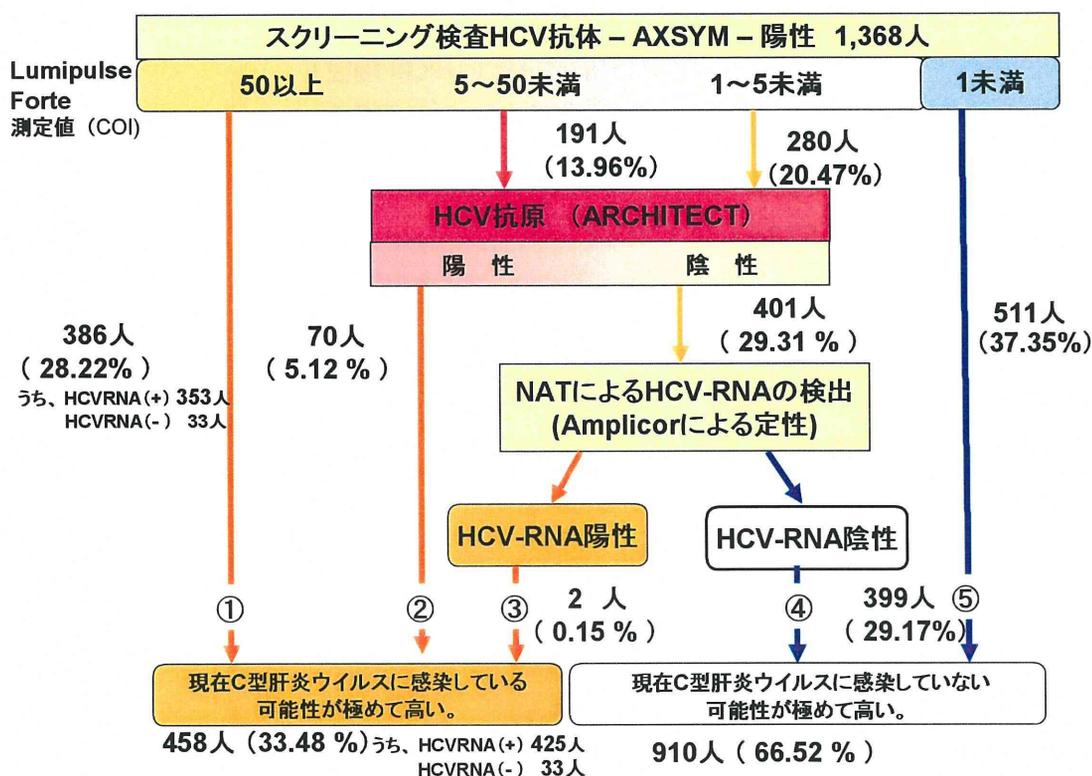


図4 AXSYM と 3 法の HCV 抗体測定値の散布図

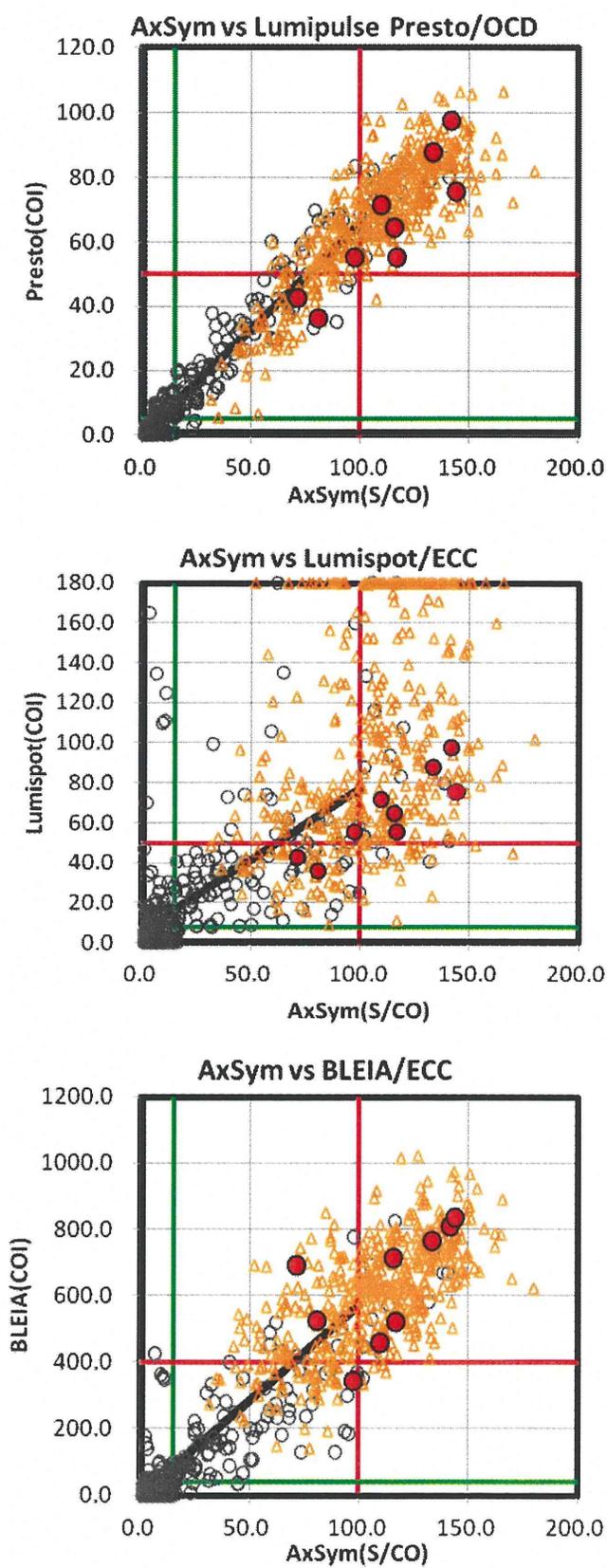


図5 Lumipulse Forte と 3 法の HCV 抗体測定値の散布図

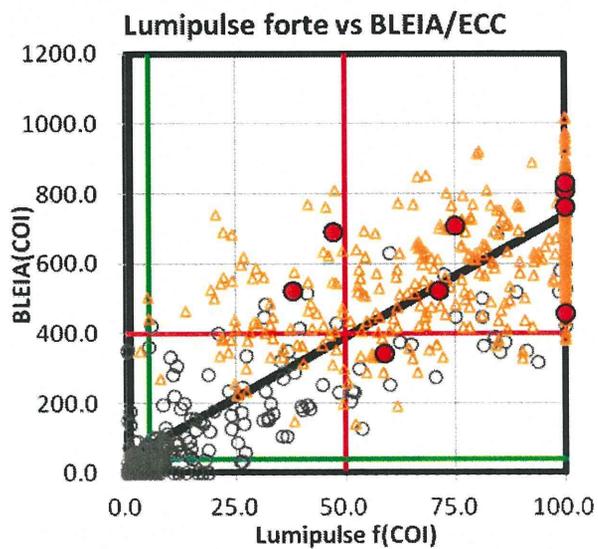
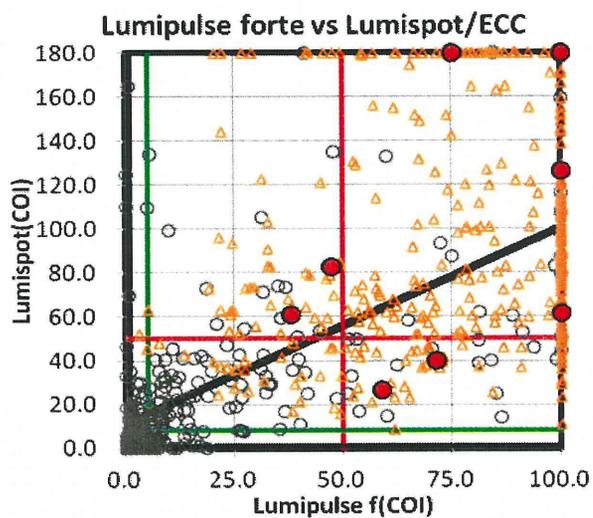
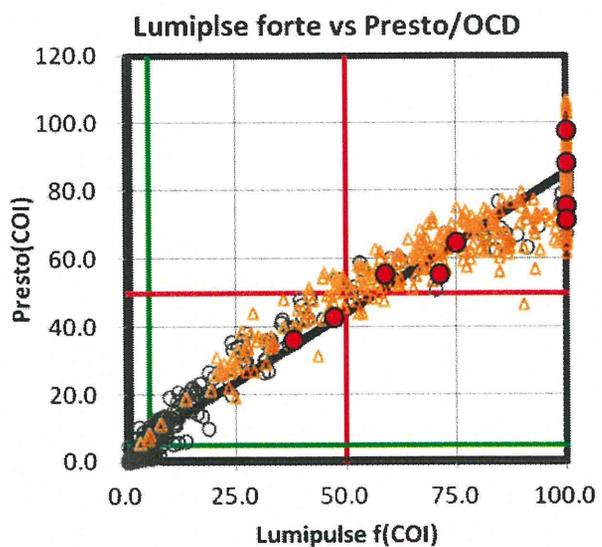


図6 C型肝炎ウイルス検査手順—Lumipulse PrestによるHCV抗体群別—

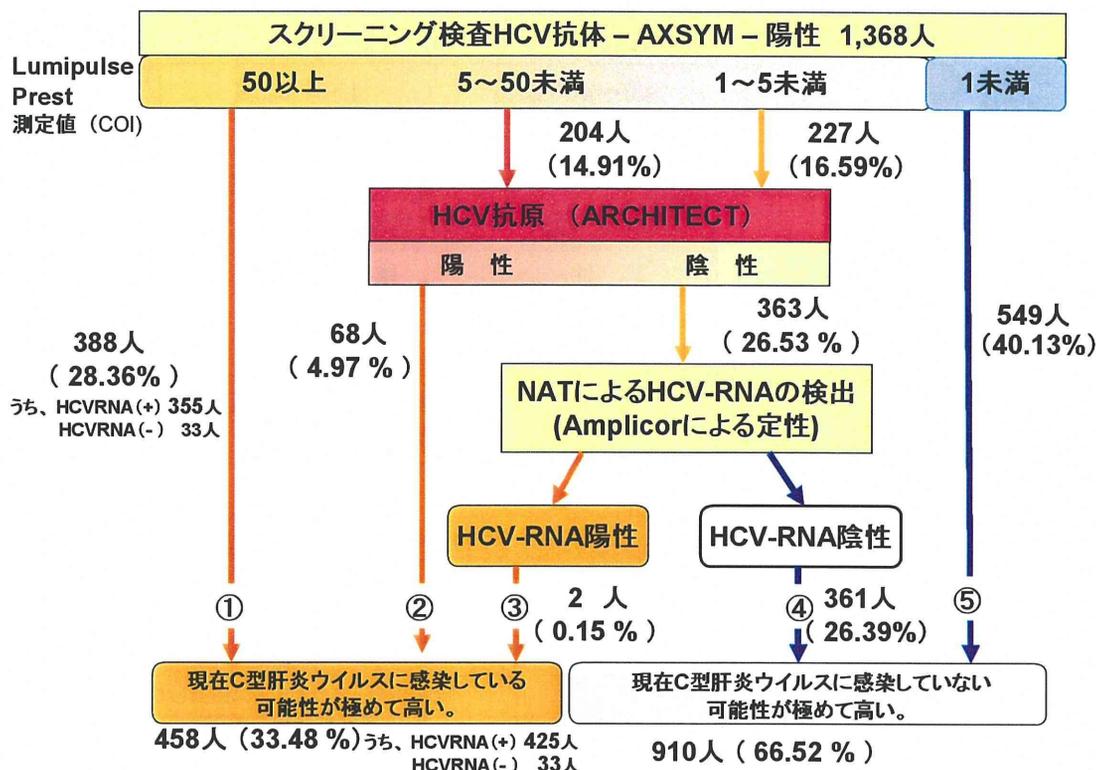


図7 C型肝炎ウイルス検査手順—LumispotによるHCV抗体群別—

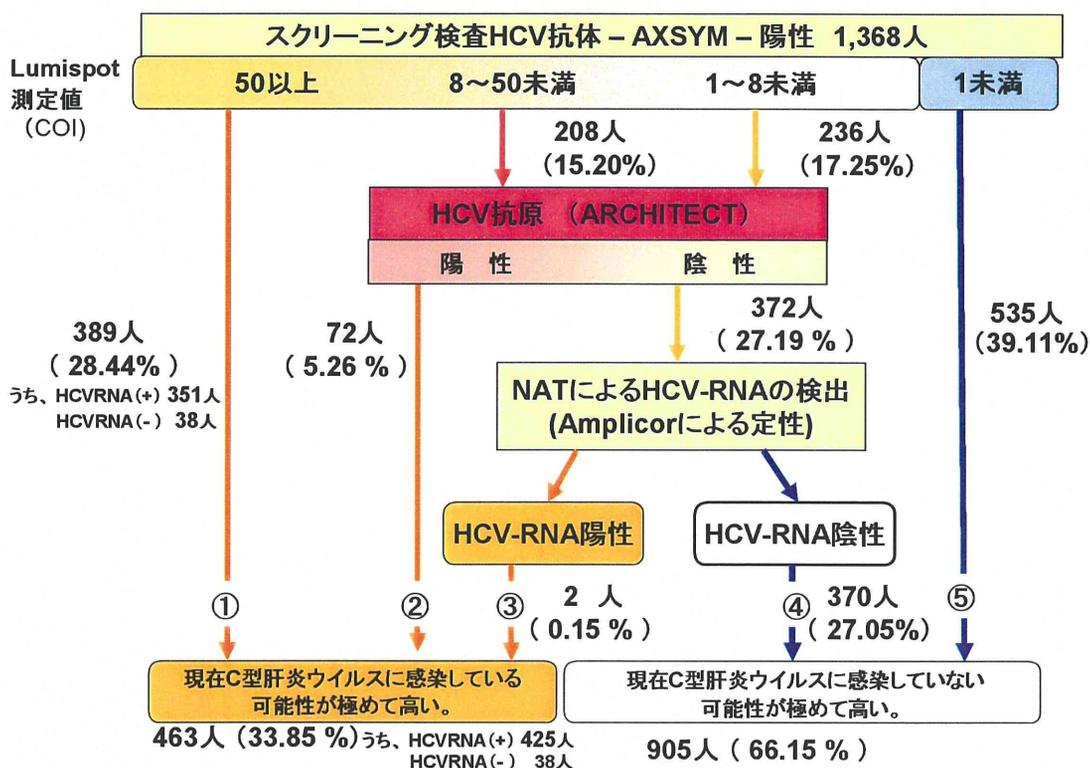
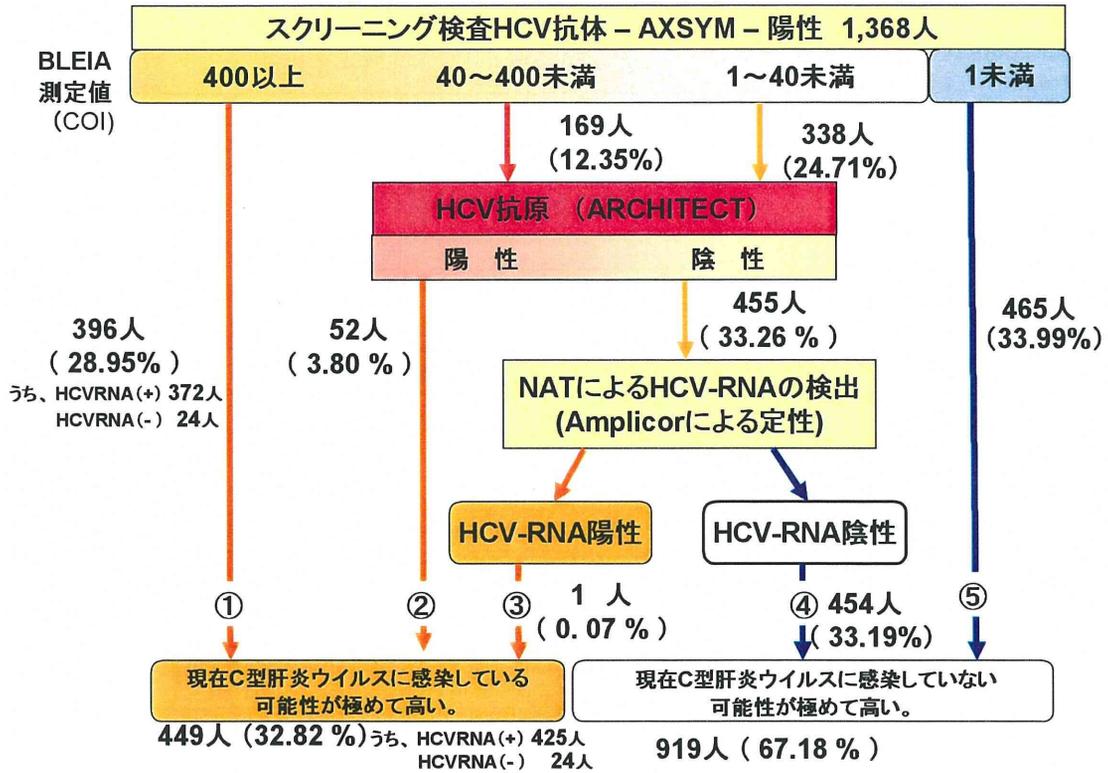


図8 C型肝炎ウイルス検査手順—BLEIAによるHCV抗体群別—



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）
肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究
平成23年度 分担研究報告書

わが国の肝臓診療の実態と医療経済

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：わが国ではウイルス性肝炎に由来する肝臓癌の70%以上は3cm以下の小型で発見される。これらの肝臓癌は肝切除やラジオ波焼灼療法を中心に「根治療法」が繰り返されるが、再発率はきわめて高く、反復再発・反復治療が必須である。これら小型肝臓癌がどのような治療経過で死亡に至るかを医療経済の観点で検討した。肝切除かRFAで治療開始された肝臓癌症例の全体としての50%再発期間は2.5年、5年累積再発率は72.5%であった。50%生存期間は8.3年、5年生存率69.5%、10年生存率41.2%であった。この間に中央値で5回の入院、131日の入院、391万円の入院治療費を使用していた。50%生存期間が3年前後と推定されている事実からは、5年間の生命予後延長のために、約4.5ヶ月間の入院、391万円の肝臓癌治療費を費やしていた。

A. 研究目的

わが国ではウイルス性肝炎や肝硬変症例に対する発癌リスクが周知されるようになり、肝臓癌の画像サーベイランスが広く行われるようになってきている。肝臓専門施設では、ウイルス性肝疾患からの肝細胞癌発癌例では直径3cm以下で発見される頻度が70%を超えるに至っている。しかし背景に慢性肝疾患が存在する場合は多いために、再発率はきわめて高く、新規に出現した肝臓癌に対する再発治療は避けられない問題である。

小型肝臓癌に対して肝切除やラジオ波凝固療法での「根治療法」を繰り返し、さらに多発化してからは肝動脈化学塞栓療法を繰り返して5年以上生存できるようになったわが国の肝臓癌診療では、患者のQuality of

lifeや医療経済の問題も避けて通れない。

ここでは肝臓癌に対する入院治療の実態と肝臓癌治療に関する直接医療費を検討した。

B. 研究方法

対象は1999年から2003年までの間に入院し、根治治療を行った初発肝臓癌のうち、直径3cmかつ3個以内の患者158例。

男性100例・女性58例で、年齢中央値65歳（38歳～87歳）であった。HBs抗原陽性30例、HCV抗体陽性119例、何れも陰性12例の背景であった。腫瘍径は6～30mmで中央値18mm、単発例135例、多発例23例の腫瘍の状態、ICG15分値は5～78%（中央値26%）、血小板数は3.8～25.6万（中央値9.9万）の肝機能の状態であっ

た。初回治療としては、肝切除を 55 例、ラジオ波凝固療法 (RFA) を 103 例に施行したが、肝切除例では年齢が有意に若年 ($P=0.041$)、血小板数が有意に高く ($P<0.0001$)、ICG15 分値が有意に低く ($P=0.0001$)、肝障害が軽く一般的な再発リスクの低い群が肝切除を受けていた。

肝癌治療の経済評価は、費用 (-効果) 分析とし、社会の立場で直接費用を計算した。

C. 研究結果

1. 肝癌治療後の再発率と反復再発

158 例全体の初回再発率は 5 年で 72.5%、50%再発期間は 2.5 年であった。反復再発に寄与する要因を Cox 比例ハザードモデル (Prentice-Williams-Peterson モデル) で検討すると、(1)初回治療法 (RFA のハザード 1.40、 $P=0.0030$)、(2)HBs 抗原 (陽性のハザード 0.73、 $P=0.021$)、(3)年齢 (65 歳以上のハザード 0.81、 $P=0.031$) が独立要因であった。

観察期間中に肝癌治療の目的で入院をした回数は、初回 RFA 群で中央値 5 回 (平均 5.3 回)、初回肝切除群で中央値 5 回 (平均 5.9 回) であった。

2. 肝癌診断後の生存率

初回の肝癌治療後の全生存率は、5 年 69.5%、10 年 41.2%であった。50%生存期間は 8.3 年であった。

生存率に寄与する独立要因は、(1)HBs 抗原 (陽性のハザード 0.42、 $P=0.034$)、(2)ICG15 分値 (30%以上のハザード 1.96、 $P=0.0070$)、(3)AFP 値 (40 以上のハザード

1.71、 $P=0.020$)、(4)プロトロンビン時間 (80%以上のハザード 0.60、 $P=0.035$) であった。

(3)肝癌治療での医療経済

全症例で肝癌治療目的での入院回数は、1~24 回、中央値 5 回、平均 5.8 回出会った。肝癌治療での延べ入院日数は 9 日~736 日で、中央値 131 日であった。

肝癌治療のための入院コストは、前症例で 65 万円~1632 万円、中央値は 391 万円であった。

初回肝切除を施行した症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 7 回 (平均 7.6 回)、全入院日数中央値は 197 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 601 万円であった。初回 RFA を施行した症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 6 回 (平均 6.8 回)、全入院日数中央値は 152 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 420 万円であった。

B 型肝炎症例は初回肝切除を行う頻度が高いが、B 型肝炎症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 8.5 回 (平均 6.5 回)、全入院日数中央値は 183 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 627 万円であった。C 型肝炎症例では、肝癌治療の入院回数は中央値 6 回 (平均 7.2 回)、全入院日数中央値は 171 日、肝癌治療の入院コスト中央値は 491 万円であった。

D. 考察

わが国の肝癌は小型で発見され、「根治的な治療」で治療開始されるが、再発率が高く、反復して治療を繰り返さなくてはならないことが多い。反復治療の中で、肝癌

の多発化、肝機能低下などをきたし、肝動脈化学塞栓療法を経て、長期経過ののち死亡に至ることが多い。

本年度の研究は、こられ小型肝癌発見・反復治療のなかで、病態が進展していく実態を医療経済の観点から検討した。

小型少数で発見された肝癌の多くは、肝切除か RFA で治療開始されるが、全体としての 50%再発期間は 2.5 年、5 年累積再発率は 72.5%であった。50%生存期間は 8.3 年、5 年生存率 69.5%、10 年生存率 41.2%であった。この間に中央値で 5 回の入院、131 日の入院、391 万円の入院治療費を使用していた。

わが国では小型肝癌を「無治療で自然経過を観察」したデータはほとんどないが、肝癌研究会で集計した結果は、50%生存期間が 3 年前後と推定されている。この結果からは、5 年間の生命予後延長のために、約 4.5 ヶ月間の入院、391 万円の肝癌治療費を費やしたことになる。医療経済の研究をしているアメリカでは、悪性腫瘍の生存期間を 1 年延長するために 5 万ドルを費やすことは医療経済的に効率がよいと考えられており、わが国全体で 5 年延長のための 391 万円は良好な数値を示している。

しかし、治療効果の良好な患者と不良な患者、合併症の発生、B 型肝炎か C 型肝炎か、また高齢者の問題など、個々に層別化して考えるべき問題も残されている。また国民皆保険制度の中で社会全体が負担する必要のある入院・外来医療費負担に加え、入院による病休など本人・社会が負担する間接費用や交通費、家族の負担などの評価

も必要である。一般に肝癌患者の Quality of Life (QOL) は良好で、死亡の直前まで通常の生活ができることが多いが、実際には肉体的に加え、精神的な面も含んだ QOL の観点を含めた検討が必要になると思われる。

E. 結論

小型少数で発見された肝癌は肝切除か RFA で治療されることが多いが、再発率は高く、反復治療が必要である。全体としての 50%生存期間は 8.3 年で、この間に中央値で 5 回の入院、131 日の入院日数、391 万円の入院治療費を使用していた。

QOL を考慮すると、5 年間の生命予後延長に対する費用効果比は良好と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Ikeda K, Kobayashi M, Kawamura Y, et al. Stage progression small hepatocellular carcinoma after radical therapy: comparisons of radiofrequency ablation and surgery using the Markov model. *Liver Internat* 2011; 31: 692-699.

2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

B型肝炎の長期予後

研究分担者 山崎一美 奈良尾医療センター 所長

研究要旨：1978年からはじめたスクリーニングにより診断されたB型慢性肝疾患1074名を対象に最終転帰を検討した。男女比608：466、初診時年齢中央値44.3歳（0.7-95.3歳）。観察期間の中央値は14.6年（最大33.8年）。2011年8月までの最終観察時点で死亡例は282例（26%）であった。死因不明（検索中含）32例を除いた250例において肝癌死66例（26.4%）、肝不全死31例（12.4%）、消化管出血死2例（0.8%）、他病死151例（60.4%）であった。一方、同地域でスクリーニングにより診断されたC型肝炎群と一般住民群の死亡例（それぞれ390例と458例）の死因の内訳は、それぞれ、肝癌145例（37.2%）・5例（1.1%）、肝不全死19例（4.9%）・2例（0.4%）、消化管出血死3例（0.8%）・0例（0%）、他病死223例（57.2%）、451例（98.3%）であった。B型肝炎の死因における肝疾患関連死亡の割合は、一般住民群より高いが、C型肝炎群とほぼ同じであった。

A. 研究目的

特定地域においてスクリーニングで得られたすべてのB型肝炎の最終転帰、特に死因について明らかにし、C型肝炎症例と一般住民群と比較検討した。

B. 研究方法

日本西端の長崎県・五島列島の北部の離島住民（現在人口2.4万人）を対象とし、1978年からHBs抗原のスクリーニングを開始した。スクリーニングの対象者は、地域基本健診および職域健診受診時、また地域の基幹医療機関である上五島病院初診時に行った。費用は上五島病院が負担し、受診者は無料とした。2008年までに34,517名が受診し、現人口を超えるスクリーニングとなった。そしてHBs抗原陽性例は1,474例であり、4.3%の高い陽性率であった。このうちこのうち急性肝炎24人、HCV抗体陽性35人、受診1回のみまたは記録不詳341人を除いた持続感染例1074名を対象とした。男女比608：466、初診時年齢中央値44.3歳（0.7-95.3歳）。HBe抗原陽性312例（29%）、HBe抗原陰性737例（69%）、HBe抗原不明（検索中含む）25例（2%）。初診時診断の内訳は、HBe抗原陽性無症候性キャリア110例、慢性肝炎228例、肝硬変129例、HBe抗原陰性無症候性キャリア582例。初診時肝癌合併例は38例（3.5%）であった。観察期間の中央値は14.6年（最大33.8年）。

一方、1990年から同地域で全住民を対象にHCV抗体スクリーニングを開始。2007年3月までに受診した17,712名のうち、HCV抗体陽性例は1,343名（7.6%）であった。このうちHCV RNA陽性例を確認しHBs抗原陽性を除外した792例において観察

期間中の死亡者390例と、スクリーニング受診者のうちC型肝炎群792例の性と年齢を一致させたHCV抗体陰性かつHBs抗原陰性の一般住民1,584例において観察期間中死亡した458例を比較対照とした。

C. 研究結果

1) 死因の内訳（表1）

死因不明32例を除いた250例において肝癌死66例（26.4%）、肝不全死31例（12.4%）、消化管出血死2例（0.8%）、他病死151例（60.4%）であった。一方、同地域でスクリーニングにより診断されたC型肝炎792例と性と年齢を一致させたHBs抗原およびHCV抗体陰性の一般住民1584例の死因の内訳は、それぞれ、肝癌145例（37.2%）・5例（1.1%）、肝不全死19例（4.9%）・2例（0.4%）、消化管出血死3例（0.8%）・0例（0%）、他病死223例（57.2%）・451例（98.3%）であった。

表1 死因の内訳

	HBV (n=250)	HCV (n=390)	General resident (n=458)
肝癌	66 (26.4%)	145 (37.2%)	5 (1.1%)
肝不全	31 (12.4%)	19 (4.9%)	2 (0.4%)
消化管出血	2 (0.8%)	3 (0.8%)	0 (0.0%)
他病死	151 (60.4%)	223 (57.2%)	451 (98.3%)

D. 考察

無症候性キャリアまで含めたすべてのB型肝炎の最終転帰の報告は少ない。さらに今回の研究のようにC型肝炎、一般住民と比較検討した今回の報告は少ない。

無症候性キャリアも含めたすべてのB型肝炎持続感染例の死因の内訳において肝疾患関連死亡の割合はC型肝炎群と明らかな差異は認めなかった。ただ肝不全死はC型肝炎に比しB型肝炎に多く認められた。

E. 結論

無症候性キャリアも含めたすべてのB型肝炎の死因において、肝疾患関連死亡の割合は、一般住民群より高いが、C型肝炎群とほぼ同じであっ

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

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容について特になし。

献血を契機に発見された HCV キャリアの追跡調査

松尾順子¹⁾、水井正明²⁾、沖田肇²⁾、片山恵子¹⁾、田中純子¹⁾、広島県肝炎調査研究会 2009

1) 広島大学大学院 疫学・疾病制御学 2) 日本赤十字社 広島県赤十字血液センター

研究要旨

肝炎検査の普及が進むとともに、肝炎ウイルスに感染していることが判明したキャリアの医療機関受診率が低く、また受診後の継続率が低いことを指摘してきた。

広島県赤十字血液センターでは、1991 年 8 月から、献血時の検査に於いて見つかった HCV キャリアに対して通知を行い、以後の献血の辞退と共に県内 20 の肝臓専門医への受診をすすめてきた。献血を契機に見出された無症候性 HCV キャリアのその後の病態や経年推移を明らかにすることを目的として広島県赤十字血液センターおよび広島県医師会と協力して 1992 年から継続的に検討を行っている。

本年度は、経過観察中の継続受診の状況を明らかにした。なお、当調査は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている。

- 1) 献血を契機に発見された HCV キャリアの 3,377 例中、肝臓専門外来の受診者は 1,097 例 (32.5%) で、そのうち少なくとも 2 回以上受診したのは 987 例 (90.0%) であった。
- 2) 987 例のうち受診継続 3 ヶ月未満は 170 例 (17.2%)、1 年未満は 282 例 (28.6%) であった。男女別にみると 1 年未満受診脱落は男性が 463 例中 138 例 (29.8%) で、女性 524 例中 144 例 (27.4%) に比べ高かった ($p < 0.01$)。
- 3) 男女別・初診時診断別にみると、1 年未満受診脱落率が男性で「異常を認めず」29.2% 「慢性肝炎」30.5% であったが、女性では「異常を認めず」(29.4%) と診断されたものが「慢性肝炎」(25.3%) に比べて高かった ($p < 0.05$)。
- 4) 2009 年調査時点の最終診断と転帰調査をもとに、初診後の年数別に受診状況を詳細にみると、C 型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を中断したのは、初診後 1 年目対象 987 例中 240 例 (24.3%)、初診後 10 年目対象 972 例中 455 例 (46.8%) であった。

本調査において、医療機関受診率は 32.5% と低く、その理由としては自覚症状が乏しいため、医療機関受診の動機付けが難しかったと考えられる。また、初診後 1 年未満の受診脱落率は約 4 分の一であり、初診後の受診継続の推進が望まれる。

A. 研究目的

検査や献血などを契機に、肝炎ウイルスに感染していることがわかって、医療機関を受診しない、あるいは継続受診をせず、適切な治療を受けないケースの存在を指摘してきた。

我々はこれまで、献血を契機に見出された無症候性 HCV キャリアの病態や経年推移を明らかにすることを目的として広島県赤十字血液センターと共同で、1992 年から継続的に検討を行っている。

本年度は、医療機関受診状況や治療中の脱落、継続受診の状況について検討したので報告する。

B. 対象と方法

1. 対象

1991 年から 2001 年までに広島県で献血を契機に見つけた HCV キャリア 3,377 例を対象とした。

2. 方法

広島県内での肝臓専門外来を行っている 20 施設の協力のもと、これまでの調査に加えて、2009 年時点の最終受診日、転帰、抗ウイルス療法 (IFN 治療) の有無、その効果についてなどの再調査を行った。

検査後受診率、受診継続状況などを解析した。なお、この調査は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 医療機関受診率

3,377 例の内、1,097 例 (32.5%) が肝臓専門外来を受診した (図 1)。

2003 年時調査により、初診日と初診時の臨床診断の確定している症例は 1,018 例であった。2009 年調査では、肝癌に進行後受診して近医より紹介された 2 例が対象コホートに加わり 1020 例となったが、今回の解析対象からは除いている。また、対象集団のうち医療機関を 2 回以上受診したのは 987 例であ

った。

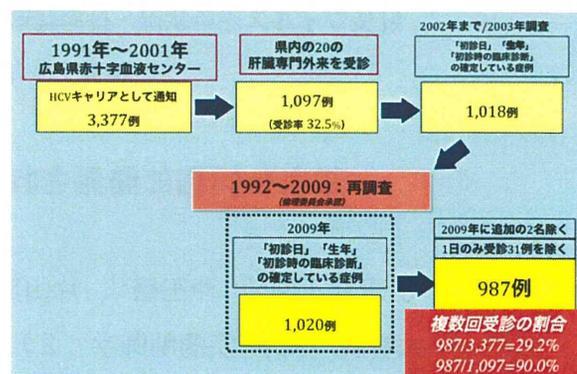


図 1. 追跡調査の概要と解析対象

2. 医療機関初診時の臨床診断の内訳

医療機関初診時の臨床診断の内訳を図 2 に示す。

男性では 39 歳以下の世代 (N=180 例) では 66%が慢性肝炎と診断された。女性では年齢が増すと慢性肝炎と診断を受けた割合が高い。

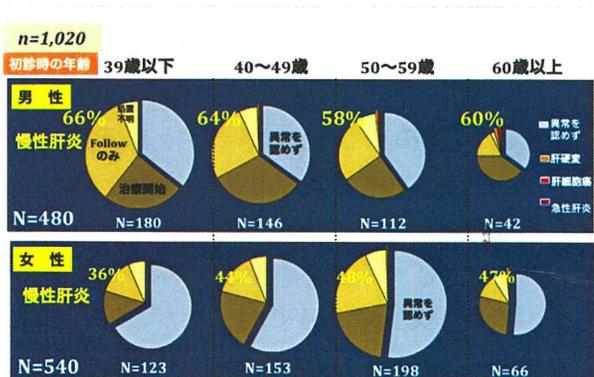


図 2. 献血後初診時の年齢階級別・性別臨床診断

3. 最終受診日からみた受診継続期間の内訳 (図 3、4)

対象 987 例中について、受診継続期間について、初診日から最終受診日までの日数を用いて検討を行うと、3ヶ月未満の受診継続だったのは 170 例 (17.2%) であり、受診継続 1 年未満は 282 例 (28.6%、少数の転院を含む) であった。受診継続 1 年未満は男性が 463 例中 138 例 (29.8%) で、女性 524 例中 144

例 (27.4%) に比べ高かった ($p<0.01$)。

性別・初診時診断別に医療機関への継続受診状況を図4に示す。男性では初診時の臨床診断にかかわらず受診継続1年未満が多く、受診継続1年未満は「異常を認めず」と診断された154例中45例(29.2%)、「慢性肝炎」と診断された304例中93例(30.6%)だった。

女性では初診時の臨床診断が「異常を認めず」と診断された285例では、1年未満の受診終了は84例(29.4%)であり、「慢性肝炎」と診断された237例中の60例(25.3%)に比べて高かった ($p<0.05$)。

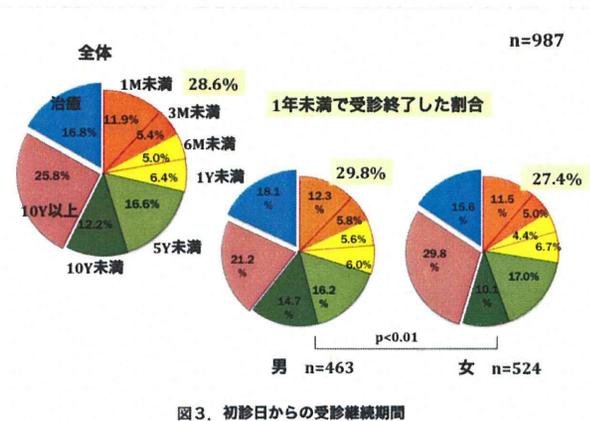


図3. 初診日からの受診継続期間

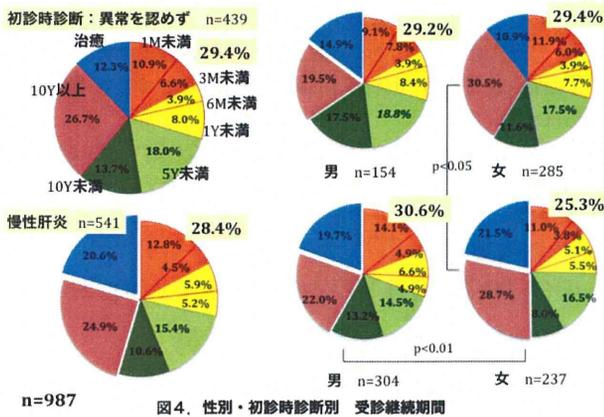


図4. 性別・初診時診断別 受診継続期間

初診時の臨床診断が「慢性肝炎」と診断された場合、男性では1年未満の終了率が30.6%と女性の場合(25.4%)よりも高かった ($p<0.01$)。

4. 初診時からの受診状況と転帰 (図5)

転院や死亡などと受診中断を区別して示すため、2009年調査の最終受診時の診断と転帰調査をあわせた詳細な成績からの、初診後1年毎の受診状況を図に示す。

初診後1年目では、対象者987例中C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を継続しているのは696例(70.5%)であるが、5年後では987例中458例(46.4%)と減少した。

逆に、C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を中断したものは、初診後1年目では987例中240例(24.3%)、初診後5年目では987例中371例(37.6%)、初診後10年目では972例中455例(46.8%)と増加した。C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を中断する、いわゆる受診脱落率は徐々に増えており、初診後10年間でみると年率の受診脱落率は平均2.25%の増加であった。

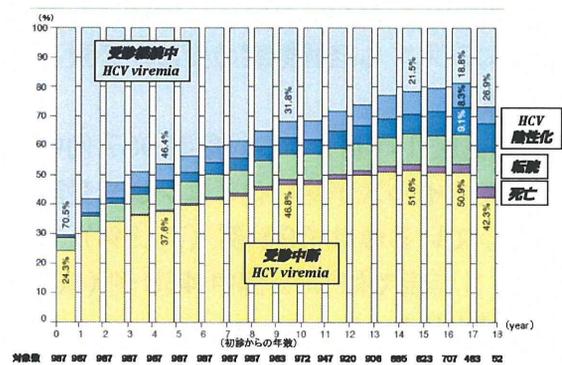


図5. HCVキャリアの初診時からの経過年数別みた受診状況
調査期間 実対象者数=987

D. 結論および考察

1. 肝炎ウイルス検査の結果の通知後、肝臓専門外来を受診したのは32.5%であり、決して高い受診率ではなかった。受診勧告は1度のみであり、未受診者を特定しさらに再度の勧告を通知する必要がある。献血を契機にHCVキャリアと判明した場合、自覚症状はほとんどないと考えられることから、医療機関受診の動機付けが重要と推察される。
2. 全体での医療機関受診の継続期間を見ると、3ヶ月未満は17.2%、1年未満では、転院を含み28.6%であった。性別・初診時診断別に検討すると、男性では初診時の臨床診断にかかわらず、継続期間1年未満は約3割であった。しかし、女性では初診時に「異常を認めず」と診断された場合の継続期間1年未満は29.5%と、「慢性肝炎」と診断された場合よりも高かった。

特に、女性では初診時に「異常を認めず」と診断された場合、次の受診の動機付けが薄くなる可能性も考えられた。

以上より、男性では自覚症状が無くても定期的な受診が、女性には肝機能が一見正常にみえても経過観察の受診が必要と思われた。
3. 初診後1年目では、対象者987例中C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を継続しているのは696例(70.5%)であるが、5年後では987例中458例(46.4%)と減少した。
4. 逆に、C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を中断したものは、初診後1年目では987例中240例(24.3%)、初診後5年目では987例中371例(37.6%)、初診後10年目では972例中455例(46.8%)と増加した。

5. C型肝炎ウイルスが陰性化しないまま受診を中断する、いわゆる受診脱落率は徐々に増えており、初診後10年間でみると年率の受診脱落率は平均2.25%の増加であった。特に、初診から最初の1年間の受診継続、継続支援が必要と考えられた。

6. 本研究に於いて、継続受診の脱落率が高かった理由の一つとして、調査開始当初の1990年代初めでは、肝機能検査で一見正常である「異常を認めず」の診断後、医療機関側が以後の定期受診についての必要性があるとは考えていなかった可能性も考えられた。

現在では、治療ガイドラインも浸透しており、少なくとも肝臓専門医のもとでは、経過観察としての受診指導が行われている現況にある。

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) Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K, Aimitsu S, Sakata T, Obayashi M, Nakanishi T, Chayama K, Miyakawa Y, Yoshizawa H, Tanaka J. for the Hiroshima Hepatitis Study Group.
Follow up of the 987 blood donors found with hepatitis C virus infection over 9–18 years.
Hepatol Res., 2012
(DOI:10.1111/j.1872-034X.2012.00966.x).

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし