

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

肝がん早期診断のための high risk nodule（乏血性結節）の画像診断

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

研究協力者 是永圭子 川崎医科大学 肝胆膵内科学 講師

伊東克能 川崎医科大学 放射線医学 教授

研究要旨：最近是非 B 非 C 型肝細胞癌が増加してきたとはいえ、依然肝細胞癌の 85%強は肝炎ウイルス感染に起因している。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 検査 (EOB-MRI) の導入は動脈相で早期濃染を認めず肝細胞造影相で低信号を呈する結節 (high risk nodule) の検出を可能にした。一方で high risk nodule は一部に異型結節も含み、治療介入の時期をいつにするか、またそのための画像検査をどのように行っていくかが問題となっている。そこで肝細胞癌治療歴のない慢性肝障害 42 症例に認められた、EOB-MRI 肝細胞相で低信号、ソナゾイド造影超音波検査 (CEUS) 後血管相で isoechoic な 87 結節を前向きに 3 ヶ月ごとに EOB-MRI と CEUS を同日に施行し、結節の増大ならびに多血化について検討した。平均観察期間 617 日 (99-1261 日) の間に CEUS で増大を 29 結節 (33%)、多血化を 16 結節 (18%) に認めた。多血化までの期間は平均 422 日 (99-708 日) で、結節全体の多血化が 11 結節 (69%)、一部の多血化が 5 結節 (31%) であり、このうちの 3 結節 (60%) は EOB-MRI では多血化を認めなかった。多血化した 16 結節全例が後血管相で欠損像を示したのに対し、多血化も増大も認めなかった 55 結節は後血管相の欠損像は認めなかった。さらに、CEUS で多血化に先んじて 11 結節 (67%)、増大に先んじて 10 結節 (63%) が門脈血流の低下を認めた。以上より、high risk nodule の多血化は CEUS で確認可能であり、high risk nodule のフォローアップならびに治療介入決定のための modality として CEUS は有用と考えられた。

A. 研究目的

肝炎ウイルスキャリアの予後を決定する因子のひとつは肝細胞癌の合併である。年々非 B 非 C 型肝細胞癌が増加してきているが、依然肝細胞癌の 85%強は肝炎ウイルス感染に起因している。したがって、肝炎ウイルスキャリアの長期予後を改善していくためには肝細胞癌合併を抑制する治療介入が極めて重要であるが、その一方で肝細胞癌の早期発見・診断も重要な課題である。

MRI 用肝臓造影剤ガドキセト酸ナトリウム (Gd-EOB-DTPA) を用いた MRI 検査 (Gd-EOB-DTPA 造影 MRI) の導入により動脈相で早期濃染を認めず肝細胞造影相で低信号を呈する結節の検出ができるようになった。この結節を悪性のポテンシャルをもつ結節という観点から、「high risk nodule」と呼ぶことにする。これ

により従来の造影 CT や血管造影 CT などでは検出し得なかった早期肝細胞癌の診断が可能になってきた。しかし、全例が肝細胞癌ではなく、一部には異型結節や、長期にわたり変化の見られない結節も存在する。このため high risk nodule に対する治療介入の時期をいつにするか、またそのための画像検査をどのように行っていくかが臨床上の新たな問題点として浮かび上がってきた。

一方、ソナゾイド造影超音波検査は後血管相として Kupffer 細胞機能を評価したり、re-injection によって通常 B モードでは評価困難な動脈新生を検出したりすることが可能になり、肝細胞癌早期発見のための modality のひとつに位置付けられている。

そこで治療介入時期の目安としての結節の多血化あるいは結節径の増大を指標として、high risk nodule のフォローアップにおける造影超音波検査の有用性について検討を行った。

B. 研究方法

対象は肝細胞癌の治療歴がない慢性肝障害症例 42 例で、以下の条件を満たす high risk nodule 84 結節である。

- ① Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号を示す。
- ② ソナゾイド造影超音波検査後血管相で isoechoic である。

これらの high risk nodule を prospective に 3 ヶ月ごとに Gd-EOB-DTPA 造影 MRI とソナゾイド造影超音波検査を行い、ソナゾイド造影超音波検査における以下の 3 つの画像上の変化について検討を行った。

- ① 動脈優位相での高エコーの出現（多血化）
- ② 門脈優位相での低エコーの出現（門脈血流の低下）
- ③ 後血管相での低エコーの出現（Kupffer 細胞機能低下）

C. 研究結果

1. high risk nodule の増大、多血化（表 1）

平均経過観察期間 617 日（99–1261 日）の間に 29 結節（33.3%）が増大を認めた。うち、13 結節（45%）は多血化も伴っていた。一方、16 結節（18.4%）に多血化を認め、うち 13 結節（81%）は結節径の増大を伴っていた。すなわち、多血化が出現した結節が結節径の増大を伴う割合のほうが、結節径が増大して多血化を伴う割合より高かった。

多血化した 16 結節のうち 6 結節（37.5%）は初回 Gd-EOB-DTPA 造影 MRI において、MRI 上の多血化予測因子と言われている脂肪変性、T2 高信号、結節径 ≥ 15 mm のいずれの因子も認めていなかった。

2. 多血化までの期間と多血化パターン

初回 high risk nodule の検出から多血化までの期間は平均 422 日（99–708 日）であった。多血

化のパターンはソナゾイド造影超音波検査で結節全体が多血化として確認できたものが 11 結節（68.8%）であり、結節の一部に多血化を認めたものが 5 結節（31.2%）であった。さらに興味深い点は、結節の一部にのみ多血化を認めた結節のうち 3 結節は（60%）は同時期の Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で多血化を確認できなかった。

表 1

	多血化あり	多血化なし	計
増大あり	13 結節 (14.9%)	16 結節 (18.4%)	29 結節 (33.3%)
増大なし	3 結節 (3.5%)	55 結節 (63.2%)	58 結節 (66.7%)
計	16 結節 (18.4%)	71 結節 (81.6%)	87 結節 (100%)

3. ソナゾイド造影超音波検査後血管相の評価
われわれはこれまでにソナゾイド造影超音波検査後血管相でのエコー輝度（癌部の輝度/非癌部の輝度）が低下するにつれて、肝細胞癌の組織学的分化度が低下することを報告してきた（J Gastroenterol 2009）。そこで、high risk nodule の増大、多血化の有無とソナゾイド造影超音波検査後血管相でのエコー輝度との関係について検討を行った。多血化を認めた 16 結節は全例ソナゾイド造影超音波検査後血管相において低エコー（欠損像）を認めたのに対し、増大も多血化も認めなかった 55 結節は全例ソナゾイド造影超音波検査後血管相において低エコー（欠損像）を認めなかった。これらの成績はソナゾイド造影超音波検査後血管相の低エコー（欠損像）が肝細胞癌の悪性度を評価するのに有用であることを示唆した。

4. 多血化に先行する門脈血流低下の確認

つぎに high risk nodule が癌化する過程において、多血化の前に門脈血流の低下が確認できるか否かについて検討を行った。

多血化を認めた 16 結節中 11 結節（68.8%）は多血化に先行して門脈優位相での低エコー、すな

わち門脈血流の低下を認めた。門脈優位相で低エコーに変化してから同結節が多血化するまでの期間は313日であった。一方、多血化は認めないが結節径の増大を認めた16結節中10結節(62.5%)に結節径の増大に先行して門脈血流の低下を認めた。

5. 多血化した high risk nodule の治療後経過
多血化を認めた high risk nodule を有する15症例は治療を行い、このうち11例においては手術ないしラジオ波焼灼療法を行った。これらの症例は平均300±151日の経過観察の間無再発で経過している。

D. 考察

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の導入により high risk nodule (肝乏血性腫瘍) の診断が可能になり、早期に肝細胞癌の診断ができるようになったが、その一方で、長期にわたり多血化や結節径の増大が見られない結節も存在するため、high risk nodule をどのようにフォローアップしていくかが臨床的に重要視されている。

今回の検討から Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相で低信号に描出される high risk nodule は、超音波で視認される限りソナゾイド造影超音波検査により多血化を確認できることが明らかとなった。とくに、ソナゾイド造影超音波検査で結節の一部のみに多血化が確認される場合に Gd-EOB-DTPA 造影ではその多血化を確認できない症例が存在する点は、high risk nodule のフォローアップにおけるソナゾイド造影超音波検査の有用性を示唆する結果と考えられた。また、多血化を認める約1年前には68.8%の結節において門脈血流の低下が確認されており、ソナゾイド造影超音波検査で high risk nodule をフォローアップする際の重要な所見と考えられた。high risk nodule のフォローアップにおける画像診断のアルゴリズムが確立されていない今日において、簡便で腎機能にも影響されずに行えるソナゾイド造影超音波検査は有用な画像診断の modality と考えられる。

E. 結論

Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で検出される high risk nodule の多血化確認にはソナゾイド造影超音波検査は有用な画像診断のひとつと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Tomiyama Y, Yoshioka N, Hino K, et al. Type 1 interferon receptor in peripheral blood mononuclear cells may predict response to intra-arterial 5-fluorouracil + interferon therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatic Medicine : Evidence and Research* 2011;3:45-52.
2. Korenaga M, Nishina S, Hino K, et al. A glycyrrhizin-containing preparation reduces hepatic steatosis induced by hepatitis C virus protein and iron in mice. *Liver Int* 2011;31:552-60.
3. Doi N, Tomiyama Y, Hino K, et al. Focal nodular hyperplasia-like nodule with reduced expression of organic anion transporter 1B3 in alcoholic liver cirrhosis. *Intern Med* 2011;50:1193-9.
4. Ito K, Higami K, Hino K, et al. The rs8099917 Polymorphism, Determined by a Suitable Genotyping Method, is a Better Predictor for Response to Pegylated Interferon- α /Ribavirin Therapy in Japanese Patients than Other SNPs Associated with IL28B. *J Clin Microbiol* 2011;49:1853-60.
5. Matsuura K, Tanaka Y, Hino K, et al. Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial. *Hepatol Res* 2011;41:505-11.
6. Tanaka Y, Kurosaki, M, Hino K, et al.

Genome-wide association study identified ITPA/DDRGGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Hum Mol Genet 2011;20:3507-16

7. Matsui M, Motoki Y, Hino K, et al. Temperature-related effects of adenosine triphosphatase-activated microglia on pro-inflammatory factors. 2011 in press.
8. 仁科惣治, 是永匡紹, 日野啓輔 HCV感染にかかわる病態 HCV感染と酸化ストレス 日本臨床 2011;69:149-55
9. 仁科惣治, 是永匡紹, 日野啓輔 肝炎ウイルスによる発癌のメカニズム Medical Practice 2011;28:1402-7
10. 仁科惣治, 是永匡紹, 日野啓輔 Glycyrrhizinはミトコンドリア保護作用を介してHCV蛋白と鉄負荷による肝脂肪化を抑制する G.I. Research 20011:19:400-1

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

高感度 AFP-L3 測定によるサーベイランスでの早期段階での肝細胞癌の診断

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 副院長

研究要旨：2000年1月から2009年12月の間に経験したB型肝炎ウイルス（HBV）キャリアもしくはC型肝炎ウイルス（HCV）キャリア2830例中、3年以上経過観察されかつ血清保存された1214例で経過観察中に114例の肝細胞癌（HCC）が発生した。この114例と非発癌例の1100例で年齢、性、成因（HBVもしくはHCV）、Child-Pugh分類、血小板、alanine aminotransferase（ALT）の6因子をpropensity score法でマッチさせて発癌例104例、非発癌例104例を抽出した。これらの症例でHCC診断時（非発癌例では最終血清保存日）、1年前、2年前、3年前の保存血清で高感度lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein（AFP-L3分画）を測定した。診断時のHCCの結節径は1.9cm（hinge：1.5-2.3cm）、単発/多発は72例/32例、TNM分類 I / II / IIIは49例/41例/14例であった。カットオフ値を7%とすると診断1年前の高感度AFP-L3分画の感度は34.3%、特異度74.7%であった。USで所見を認め診断に至った86例中、26.9%で1年前に高感度AFP-L3分画は7%以上となっていた。診断1年前に高感度AFP-L3分画が7%以上となった症例（n=34）は7%未満の症例（n=65）に比し有意に予後が不良であった（p=0.0392）。高感度AFP-L3分画は1年前に画像診断等で所見を認めない症例でも34.3%でも陽性で、これらの症例の予後は不良であった。もし診断1年前の時点で高感度AFP-L3分画の陽性症例にMRI等を含めた画像診断を行えば、より早期の発見が可能となり予後の改善が期待される可能性が示された。

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
 高口浩一 香川県立中央病院肝臓内科 部長

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）診断に腫瘍マーカーとして、 α -fetoprotein（AFP）、lens culinaris agglutinin A-reactive α -fetoprotein（AFP-L3 分画）および DCP（des-gamma-carboxy prothrombin あるいは protein induced vitamin K absence-II：PIVKA II）の3種類が良く用いられている。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、肝癌診療ガイドライン（2009年版）にも、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。

これらの腫瘍マーカーは本来HCCの診断に使用されてきたが、近年、HCC発生の予知に使用できないか検討されるようになってきた。AFP-L3分画は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、AFP低値例（20ng/mL）でのAFP-L3分画の測定は困難であった。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、前年度と同様にHCC診断前の保存血清を経時的に測定し、その有用性について検討した。

B. 研究方法

B型肝炎ウイルス（HBV）キャリアもしくはC型肝炎ウイルス（HCV）キャリア2830例中、①HBs抗原もしくはHCV抗体が6カ月以上陽性、②HCC診断前3年以上経過観察されている、③血清が12カ月の間隔で少なくとも2点

以上で保存されている、④発癌例では最大腫瘍径3cm以下3個以下で診断されている、⑤ワファリンが内服されていないの5点を満たす1214例を対象とした。経過観察中に114例で発癌が認められた。この114例と非発癌例1100例を年齢、性、成因（HBVもしくはHCV）、Child-Pugh分類、血小板、alanine aminotransferase（ALT）の5因子をpropensity score法を用いてマッチさせたところ、発癌群104例、非発癌群104例が抽出された。これらの症例でHCC診断時（非発癌例では最終血清保存日）、1年前、2年前、3年前の保存血清でAFP、高感度AFP-L3分画、DCPを測定した。

高感度法ではAFP-L1およびL3濃度が0.3ng/mLまで測定可能となった。

C. 研究結果

1) 背景因子

発癌群104例、非発癌群104例の背景因子を示す（表1）。年齢、性、成因、Child-Pugh分類、ALT、血小板に差は認めていない。HCC診断時の腫瘍最大径は1.9cm（hinge4.5-2.3）、単発72例（69%）、多発32

表1 背景因子

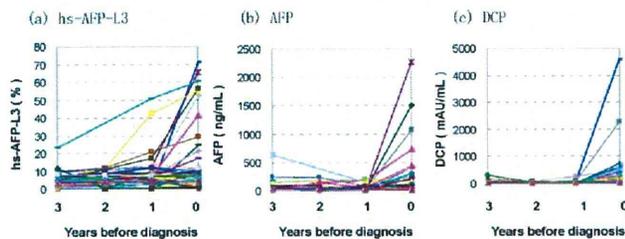
Characteristics		HCC (n=104)	Non-HCC (n=104)	P
Age	Median (Range)	67 (37-81)	68 (14-84)	0.980
Gender	Male / Female	58 (56%) / 46 (44%)	58 (56%) / 46 (44%)	0.589
Etiology	B / C / B+C	14 (13%) / 89 (86%) / 1 (1%)	14 (13%) / 89 (86%) / 1 (1%)	1.000
Child-Pugh classification	A / B / C	82 (79%) / 18 (17%) / 4 (4%)	84 (81%) / 17 (16%) / 3 (3%)	0.907
ALT (IU/L)	Median (Range)	49 (7-361)	16 (12-321)	0.582
Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Median (Range)	10.1 (3.2-34.0)	12.1 (2.1-41.4)	0.150
Tumor size (cm)	Median (25%, 75% quartile)	1.9 (1.5, 2.3)	NA	NA
Tumor number	Single / Multiple	72 (69%) / 32 (31%)	NA	NA
TNM stage	I / II / III	49 (47%) / 41 (39%) / 14 (14%)	NA	NA

例 (31%)、stage は I が 49 例、II が 41 例、III が 14 例であった。

2) 発癌例、非発癌例での腫瘍マーカーの推移

発癌群 104 例の高感度 AFP-L3 値と AFP 値と DCP 値はそれぞれ 3 年前で 5.0% (0.5-23.1) と 10.3ng/mL (0.8-627.1) と 15mAU/mL (5-304)、2 年前で 5.1% (0.5-11.9) と 11.1ng/mL (0.5-238.9) と 17mAU/mL (5-91)、1 年前で 6.0% (0.5-50.6) と 10.3ng/mL (0.7-183.7) と 17mAU/mL (6-235)、診断時で 5.4% (0.5-71.3) と 13.1ng/mL (0.7-2260.1) と

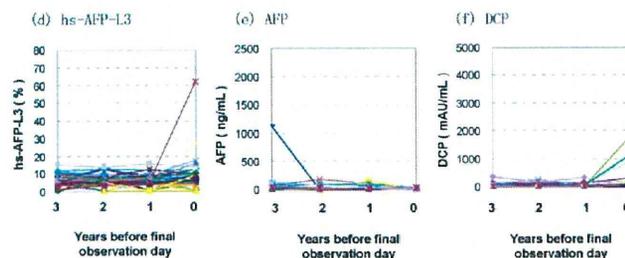
図1 発癌例での腫瘍マーカーの推移



24mAU/mL (6-4560) であった (図1)。

一方、非発癌例では高感度 AFP-L3 値と AFP 値と DCP

図2 非発癌例での腫瘍マーカーの変化



値で大きな変化は認めなかった (図2)。

表2 診断時の腫瘍マーカーの感度、特異度

HCC, n=104; Non-HCC, n=99			
Analyte	Cutoff	Sensitivity	Specificity
hs-AFP-L3	7%	39.4%	77.0%
	10%	16.3%	96.0%
	15%	11.5%	100.0%
AFP	200 ng/mL	12.5%	99.0%
DCP	40 mAU/mL	34.6%	94.0%
All biomarkers	7% + 200 ng/mL + 40 mAU/mL	60.6%	76.0%

3) 診断時における腫瘍マーカーの感度・特異度 (表2)

高感度AFP-L3のカットオフ値を7%、10%、15%とすると感度と特異度はそれぞれ39.4%と77.0%、16.3%と96.0%、11.5%と100.0%であった。このため7%をカットオフ値として採用した。一方AFPのカットオフ値を200ng/mLとすると感度は12.5%、特異度は99.0%であった。またDCPのカットオフ値を40mAU/mLとすると感度は34.0%、特異度は94.0%であった。

4) 診断前の各種腫瘍マーカーの感度・特異度

高感度AFP-L3分画の診断3年前、2年前、1年前の感度と特異度はそれぞれ24.5%と77.0%、25.3%と80.6%、34.3%と74.7%であった。高感度AFP-L3分画は1年前で34.3%が陽性であった。一方AFPおよびDCP

表3 診断前の腫瘍マーカーの感度、特異度

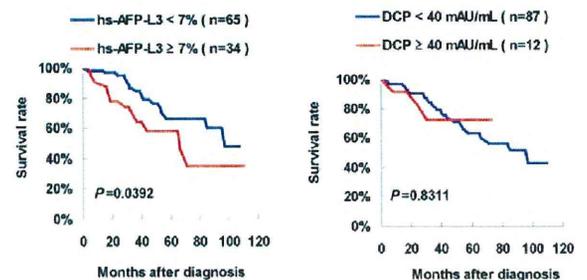
Analyte	Year	Sensitivity	Specificity
hs-AFP-L3 ≥ 7%	-1	34.3%	74.7%
	-2	25.3%	80.6%
	-3	24.5%	77.0%
AFP ≥ 200 ng/mL	-1	0.0%	100.0%
	-2	1.1%	100.0%
	-3	3.2%	99.0%
DCP ≥ 40 mAU/mL	-1	12.1%	93.9%
	-2	8.4%	94.9%
	-3	4.3%	94.0%

の感度は1年前で低率であった。

5) 診断1年前の腫瘍マーカー値による予後の比較 (図3)

診断1年前に高感度AFP-L3分画が7%以上となった症例 (n=34) は7%未満の症例 (n=65) に比し有意に予後が不良であった (p=0.0392)。一方、DCP40mAU/mL以上の症例 (n=12) とDCP40mAU/mL未満の症例 (n=87)

図3 診断1年前の腫瘍マーカー値による予後比較



の間には予後に差は認めなかった。

6) HCCを疑いMRIを行うきっかけとなった理由と1年前診断時の高感度AFP-L3分画 (表4)

定期的に超音波検査 (US) が施行され、肝腫瘍性病変のサイズの増大を認めMRIが施行されHCCと診断された症例54例中27.7%ですすでに高感度AFP-L3分画は1年前に陽性であった。同様にサイズの変化を認めた18

例中16.7%に、エコーパターンの変化した17例中50.0%に高感度AFP-L3分画は1年前に陽性で、全体と

表4 HCCを疑いMRIのきっかけとなった理由と高感度AFP-L3分画

Triggers to perform MRI	n	hs-AFP-L3 >7%	hs-AFP-L3 >7%
		at -1 year	at diagnosis
(a) Ultrasound	86	29.6%	36.0%
Increase of the tumor number	51	27.7%	39.2%
Increase of the tumor size	18	16.7%	11.1%
Change of the echo pattern in nodules	17	50.0%	52.9%
(b) Biomarkers	5	80.0%	60.0%
(c) Others	13	46.2%	53.8%

しては85例中29.6%に陽性率であった。

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。この方法を用いて1年前のAFP-L3値から発癌予測を試みた。

- ① 高感度AFP-L3分画は1年前にUS等の画像診断で診断し得なかった症例でも34.3%でも陽性で、特異度は74.3%であった。
- ② 診断1年前に高感度AFP-L3分画が7%以上となった症例 (n=34) の予後は7%未満の症例 (n=65) に比し有意に不良であった。

以上から、たとえUSで変化が認められなくてもAFP-L3の上昇を認める症例では積極的にMRI等の画像診断を行い、早期診断に努めることが予後不良である高感度AFP-L3分画高値HCCの治療成績の改善につながると期待された。

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. Kanke F, Kumada T, Toyoda H, Satomura S. Reference change values for *lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with chronic hepatitis C. Clin Chem Lab Med (in press).
2. Toyoda H, Kumada T. Incidence of HCC and response to IFN therapy in HCV-infected patients: effect of factors associated with the therapeutic response and incidence of HCC. Liver Int (in press).

3. Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlations of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin 28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha2b and ribavirin. J Med Virol (in press).

4. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Fujimori M. Transarterial chemoembolization for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: improved survival following concomitant treatment with nucleoside analogues. J Vasc Intervent Radiol (in press).

5. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Predictive value of early viral dynamics during peginterferon and ribavirin combination therapy based on genetic polymorphisms near *IL28B* gene in patients infected with HCV genotype 1b. J Med Virol 2012; 84: 61-70.

6. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T. Markedly lower follow-up rate after liver biopsy in patients with non-alcoholic fatty liver diseases than those with viral hepatitis in Japan. BMC Res Note 2011; 4: 341.

7. Toyoda H, Kumada T, Tada T. Highly sensitive *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein (hs-AFP-L3): a new tool for the management of hepatocellular carcinoma. Oncology 2011; 81: S61-S65.

8. Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S, Yoshioka T, Yasuda E, Yamagishi Y, Matsuura J, Muko M, Iwamura R, Noda T, Toyoda H, Kaneoka Y, Okano Y, Kumada T, Kozawa O. Suppression by heat shock protein 20 of hepatocellular carcinoma cell proliferation via inhibition of the mitogen-activated protein kinases and AKT pathways. *J Cell Biochem* 2011; 112: 3430-3439.
9. Toyoda H, Kumada T. Favorable association between genetic polymorphisms near the *IL28B* gene and hepatic steatosis: direct or indirect? *J Hepatol* 2012; 56: 738-739.
10. Hayashi K, Katano Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association between interleukin 28B and mutations in the core & NS5A region of hepatitis C virus with response to peg-interferon and ribavirin therapy. *Liver Int* 2011; 31: 1359-1365.
11. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Characteristics and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after the year 2000 in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1765-1771.
12. Toyoda H, Kumada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin does not induce a therapeutically resistant mutation in the HCV core region regardless of genetic polymorphism near the *IL28B* gene. *J Med Virol* 2011; 83: 1559-1564.
13. Onomoto K, Morimoto S, Kawaguchi T, Toyoda H, Tanaka M, Kuroda M, Uno K, Kumada T, Matsuda F, Shimotohno K, Fujita T, Murakami Y. Dysregulation of FIN system can lead poor response to pegylated interferon and ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *PLoS ONE* 2011; 6: e19799.
14. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Impact of genetic polymorphisms near the *IL28B* gene and amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region on interferon sensitivity/resistance in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2011; 83: 1203-1211.
15. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, Satomura S. Clinical utility of high sensitive lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein level less than 20 ng/mL. *Cancer Sci* 2011; 102: 1025-1031.
16. Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are associated with post-operative recurrence and survival of patients with HCV genotype 1b-associated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254: 326-332.
17. Kumada T, Toyoda H, Arakawa T, Sone Y, Fujimori M, Ogawa S, Ishikawa T. Evolution of hypointense hepatocellular nodules observed only in the hepatobiliary phase using Gd-EOB-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Roentgenol* 2011; 197: 58-63.
18. Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamoti A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2011; 46: 536-544.
19. Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T. Double contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:

- 368-370.
20. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Arakawa T, Fujimori M, Niinomi T, Ando N, Yasuda S, Sakai K, Kimura J. High ability to predict the treatment outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy based on the reduction in HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy and amino acid substitutions in hepatitis C virus in patients infected with HCV genotype 1b. *J Gastroenterol* 2011; 46: 501-509.
 21. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. Outcome in partial early virologic responders to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 2011; 83: 101-107.
 22. Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Mutations in the core and NS5A region of hepatitis C virus genotype 1b and correlation with response to pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin combination therapy. *J Viral Hepat* 2011; 18: 280-286
 23. 豊田秀徳、熊田卓 : C型肝炎のすべて 2012 HCVと発癌 HCV治療後発癌 肝・胆・膵 2011 ; 63 : 1009-1014.
 24. 多田俊史, 熊田卓, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 豊田秀徳, 金森明 【混合型肝癌および胆管形質を示す肝細胞癌:肝ステム細胞のインパクト】 混合型肝癌(肝癌取扱い規約を中心に)疫学臨床 混合型肝癌の臨床・生化学的特徴 肝・胆・膵 2011 ; 63 : 573-582.
 25. 坂井圭介, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏, 金森明, 多田俊史, 新家卓郎, 安東直人, 安田諭, 安藤祐資, 山本健太, 木村純 【B型肝炎に対する新治療戦略】 肝発癌を視野に入れたB型肝炎の治療戦略 消化器内科 2011 ; 53 : 326-330.
 26. 多田俊史, 熊田卓, 桐山勢生, 谷川誠, 豊田秀徳, 久永康宏, 金森明, 曾根康博, 小川定信 【肝細胞癌の化学療法-分子標的治療の進歩と効果判定】 各論 肝細胞癌の化学療法の治療効果判定 Dynamic MRIによる治療効果判定 : 肝胆膵画像 2011 ; 13 : 619-626.
 27. 熊田卓, 豊田秀徳, 多田俊史 【肝炎・肝癌の新しい診断と治療】 (Session3)C型肝炎 高齢者C型肝炎ではALT低値、血小板高値でも発癌する 犬山シンポジウム 2011 ; 28回 : 125-130.
 28. 熊田卓, 豊田秀徳, 多田俊史 【早期肝細胞癌:病理と画像のinterplay】 早期肝細胞癌の治療の開始時期について 肝臓 2011 ; 52 : 441-448.
 29. 竹島賢治, 高橋健一, 乙部克彦, 加藤廣正, 今吉由美, 川島望, 坂野信也, 熊田卓, 豊田秀徳, 多田俊史, 安東直人 【肝疾患における最新の超音波診断】 肝臓の精密診断 肉眼型・分化度・進展度診断 結節型肝細胞癌のB-モード所見および造影超音波による造影パターンと肉眼所見の対比 Rad Fan2011 ; 9 : 66-68.
 30. 多田俊史, 熊田卓, 豊田秀徳, 竹島賢治, 小川定信, 高田賢 【All About Gd-EOB-DTPA MRI】 Gd-EOB-DTPA造影MRI・微小肝細胞癌の検出能について 臨床画像 2011 ; 27 : 310-317.
 31. 乙部克彦, 竹島賢治, 今吉由美, 高橋健一, 丹羽文彦, 坂野信也, 奥村恭己, 熊田卓, 豊田秀徳 脂肪肝の超音波所見のスコア化と肝生検組織像との比較 日本病院会雑誌 2011 ; 58 : 178-181.

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

肝炎ウイルス検診から肝疾患診療ネットワークまでの
継ぎ目のない体制整備の検証（岩手県）

分担研究者 阿部 弘一 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野

研究協力者 鈴木一幸 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野
熊谷一郎 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野
宮坂昭生 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野
石川和克 岩手県立大学看護学部
小山富子 岩手県予防医学協会医療技術部
佐々木純子 岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課

研究要旨

肝炎ウイルス検診から肝疾患診療ネットワークまでの継ぎ目のない体制整備が行われているかどうか現在の体制下において検討した。HCV キャリアの実際の利用状況を検証し、一部の体制は県内で最も肝臓死亡率が高く、積極的肝炎対策を立てている X 町の体制と比較検討した。対象は HCV キャリア 811 例（男：女=331 例：480 例、平均年齢 58.8±11.1 歳）で検診後受診が確認できた医療機関に対してアンケート調査を行った。また、X 町で平成 15 年度（調査対象者 463 名、回答数 401 名、回答率 86.6%）、19 年度（調査対象者 434 名、回答数 382 名、回答率 88.0%）に行われた X 町在住の HCV キャリアへのアンケートも検討に用いた。

肝炎ウイルス検診は市町村検診の集合検診と個別検診、職域検診、それ以外に随時受けられる無料検診で行われており、医療機関で行われない集合検診と職域検診で医療機関へ橋渡しをする工夫が必要であった。検診受診総数は低下傾向にあるが肝炎検診強化事業（出前検診）がこの解決に期待された。保健師による HCV キャリア個別訪問など積極的肝炎対策の結果、X 町では治療や経過観察中断者が減少し、経過観察中より治療中を増加させており、地域肝炎コーディネーター養成事業の効果が期待された。肝機能正常が IFN 未投与理由の HCV キャリアの ALT、血小板値を検討して ALT 異常や肝硬変を疑わせる症例が含まれており、IFN 治療助成制度の診断書作成を行う肝炎診療ネットワーク医療機関への治療ガイドラインの徹底による治療の適正化が求められた。

A. 研究目的

平成 23 年度の肝炎対策では肝炎検診強化事業（出前検診）、肝炎ウイル

ス検査クーポンモデル事業、地域肝炎治療コーディネーター養成事業、肝炎患者支援手帳事業が新規事業となっ

ている。平成 14 年から始まった肝炎ウイルス検診、平成 20 年から始まった肝疾患診療ネットワークと IFN 治療助成制度により潜在している HCV キャリアを発見し、専門的な精査加療とその治療の経済的助成を行う体制が整って 4 年が経過したが、未だに HCV 検査を受診せず感染に気付いていない HCV キャリアが存在し、さらに診断されても医療機関を受診していない HCV キャリアや医療機関を受診していても IFN 治療を受けていない HCV キャリアが認められる。肝炎ウイルス検診から肝疾患診療ネットワークまでの継ぎ目のない体制整備が行われているかどうか現在の体制下において検討し、新事業の有効性も検討した。

B. 研究方法

岩手県の肝炎ウイルス検診と肝疾患診療ネットワークによる治療体制について HCV キャリアの実際の利用の状況を検証し、一部の体制は県内で最も肝癌死亡率が高く、積極的肝炎対策を立てている X 町の体制と比較検討した。

1) 岩手県における肝炎検診と診療体制について (図 1)

平成 20 年度からの HCV キャリアの肝炎ウイルス検診体制は岩手県の市町村検診対象住民の集団検診あるいは個別検診、又は職域検診、人間ドック (検診窓口) を岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV キャリアを診断し、検査結果を受診者に通知する。HCV キャリアと診断された検診者には、1) 医療機関への受診の勸

奨のはがき、2) 肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の紹介書 (かかりつけ医のない場合の受診先：肝疾患診療連携拠点病院である岩手医科大学付属病院、15 の肝疾患専門医療機関と 60 の肝炎かかりつけ医を記載)、3) 「HCV と C 型肝炎の知識」 (財団法人ウイルス肝炎研究財団編)、4) 医療機関受診時の返信用はがきの郵送を行った。通知を受けた HCV 陽性者はこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診するようにした。

医療機関を受診した際には医療機関受診時の返信用はがきを医療機関から郵送していただき、医療機関受診を確認した。なお、返信用はがきに受診者名を記載しないなど個人情報の漏れがないように十分配慮した。

この肝炎ウイルス検診体制下において HCV キャリアが受診したことが確認できた医療機関に対しては平成 8 年 4 月から平成 21 年 9 月までアンケートによる追跡調査を年 1 回行い、2 年以上経過観察できて現行のペグインターフェロン+リバビリン療法が普及した平成 19 年以降も回答のあった HCV キャリア 811 例 (男：女=331 例：480 例、平均年齢 58.8 ± 11.1 歳) を対象とした (岩手県予防医学協会と同期間に行った職域検診、人間ドックの HCV キャリアを含む)。

アンケート調査項目は最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、治療内容、インターフェロン治療について (インターフェロン未投与理由を含む)、血液検査値 (HCV 抗体, HCV-RNA

CT or MRI)等について調査した。

また、アンケートを送付した医療機関別にA群：肝疾患診療拠点病院、B群：肝疾患専門医療機関、C群：一般診療所、D群：肝炎かかりつけ医のHCVキャリアに分けて検討した。

2) X町の体制

肝炎ウイルス検診は新40歳と60歳で町の肝炎ウイルス検査の未受診者に対して個別通知を行い、それ以外の住民健診受診者でも肝炎ウイルス検査未実施者には積極的に検査を勧め、IFN治療には国や県の助成制度に加えて6ヶ月間は8000円から1万円の助成を行っている。肝炎教室や有識者などによる肝炎対策検討会を設けている。

さらに町の保健師がC型肝炎キャリアに直接個人面接を行い病状や検査値の聞き取りを行い、医療機関未受診者に対しては直接受診勧奨を行っている。

4年に一度は町が把握しているC型肝炎キャリアのうち、80歳以上と介護認定を受けているものを除く方々を調査対象として直接個人面接時に治療状況についてアンケート調査を行っている。平成15年度(調査対象者463名、回答数401名、回答率86.6%)、19年度(調査対象者434名、回答数382名、回答率88.0%)のアンケートを比較検討した。なお、平成23年度アンケートは現在調査継続中である。

C. 研究結果

1) 検診窓口別体制の検証(図2)

現在肝炎ウイルス検診は市町村検

診、職域検診、それ以外に随時、個人の希望者が受けられる無料検診で受けられるようになっている。

市町村検診は岩手県の33市町村中30市町村で集合検診が健康増進法のもとに行われており、検診結果は肝炎についての説明の冊子と肝疾患診療ネットワーク医療機関を記載した資料と受診確認用はがきを個人へ通知している。そして医療機関への保健師の受診勧奨が行われる。33市町村中3市町村では個別検診が行われており、検診を受けた医療機関で結果説明が行われ、一般医療機関ではHCVキャリアを専門医療機関へ紹介される。

職域検診では各地区基準協会の集合検診、協会けんぽ検診、企業独自健康保険組合、各共済組合、事業所単独等の検診で行われる。そして結果は個人への結果通知で行われ、一部の職域では検診担当者から医療機関の受診勧奨が行われる。

そして前述の検診の対象にならない人や検診以外の時期に肝炎検診を希望する場合に保健所や県から委託された肝疾患診療ネットワークの専門医療機関や肝炎かかりつけ医で行われている肝炎ウイルス検診があり、それぞれの施設で結果説明が行われている。なお、岩手県予防医学協会の人間ドックでも検診と同様の肝疾患診療ネットワークへの受診勧奨を行っている。

医療機関で説明を受けない職域と市町村検診における集合検診でのHCVキャリアを一般医療機関では肝

疾患診療ネットワークの医療機関に受診させることが課題となりそうである。

2) 肝炎検診受診者数の推移と検診窓口別の割合についての検討 (図 3)

受診総数は C 型肝炎等緊急総合対策 5 ヶ年中が多く、その後低下傾向にある。C 型肝炎等緊急総合対策 5 ヶ年以前はドック受診者と市町村検診が 8 割以上を占め、職域の占める割合は低かったが C 型肝炎等緊急総合対策 5 ヶ年中に共済組合の検診を中心に一次増加し、その後他の職域の検診も増加したがまだ十分実施が拡充されていない。

今年度から行われている肝炎検診強化事業、いわゆる出前検診が各医療圏の 1 事業を対象に企画されており今後職域検診の拡充が図られ、肝炎検診受診者の増加が期待される

3) 検診で診断された HCV キャリアの医療機関受診率と継続受診について検討

受診を確認する医療機関からの返信はがきによる受診調査では C 型肝炎等緊急総合対策 5 ヶ年中が高く、最終年の 80% をピークに最近は 60% 台まで低下してきている (図 4)。

医療機関へのアンケート調査による受診状況の調査において定期受診は低下してきており、その一方で来院せずが増えている (図 5)。この状況への改善の一助となる肝炎対策への取り組みがあるので次の項で検討する。

4) 岩手県 X 町 (HCV 高感染地区) の肝炎対策

X 町は人口 3 万 4 ~ 5 千の町で肝癌死亡と C 型肝炎ウイルス陽性率が県内で最も高く、このため肝炎検診に対する意識が高く 40 歳以上の C 型肝炎ウイルス検診が 52% まで終了している (図 6)。

この町の 22 年度の肝炎対策事業 (図 7) は肝炎ウイルス検診を行うにあたって新 40 歳と 60 歳で町の肝炎ウイルス検査の未受診者に対して個別通知を行い、それ以外の住民健診受診者に対しても肝炎ウイルス検査未実施者には検診の現場において積極的に検査を勧めている。腹部超音波検査も町独自で行い、インターフェロン治療には国や県の助成制度に加えて 6 ヶ月間は 8000 円から 1 万円の助成を行っている。また、肝炎教室や有識者などによる肝炎対策検討会を設置、電話による相談の随時対応、広報、有線放送による情報提供、地域毎の当事者交流会の開催などを行っている。

さらに町では HCV キャリア台帳を作成しており、毎年検診結果などで更新している。この台帳で把握している 80 歳以上、介護認定を受けている者は除いた C 型肝炎キャリアに保健師が直接個人面接を行い病状や検査値の聞き取りアンケート (一部郵送によるアンケート) を行い、医療機関未受診者に対しては直接受診勧奨を行っている (図 8)。

15 年度と 19 年度に行われたアンケート結果の比較 (図 9) から治療や経過観察中断者が減少し、経過観察中の HCV キャリアより治療を受ける HCV

キャリアを増加させている傾向が読み取れる。従ってこのような取り組みを各分野で可能にするコーディネーターを育てる地域肝炎コーディネーター養成事業を勧めて行くことが有効な方法として期待される。

5) 肝疾患診療ネットワークの IFN 治療についての検討

肝疾患診療ネットワークの IFN 治療について検討した。岩手の肝疾患診療ネットワークは肝炎拠点病院と県立病院を中心とした専門医療機関 15 病院と専門医療機関をサポートする肝炎かかりつけ医 60 診療所から構成されている(図 10)。

IFN 投与は全ての医療機関で可能としているが IFN 治療助成費の診断書作成は肝疾患診療ネットワークに属している医療機関のみが可能としており、IFN 治療において専門医療機関に一般医療機関から紹介を促すようにしている(図 11)。

しかし、その IFN 助成制度申請数は残念ながら低下してきている(図 12)。そこで医療機関へのアンケート調査における 70 歳以下での IFN 未投与理由を検討したところ、一番多いのは肝機能正常であった(図 13)。これらの対象者の ALT 値と血小板値を検討し、治療ガイドラインで直ちに IFN 治療適応とはならない ALT 値 30U/L 以下、血小板 15 万以上の категорияに一致しているかどうかを医療機関別に検討したところ、拠点病院は 100%、肝炎かかりつけ医は 84.8%、専門医療機関は 65.7%、一般病院

50.0%の一致率だった(図 14)。従って肝機能正常が IFN 未投与理由となっている症例のなかに IFN 治療適応となる症例を含んでいた。肝疾患診療ネットワークでは年 2 回講演会への参加、あるいは肝臓関係の学会参加を義務づけており、治療の適正化に努めることが求められている。

D. 考察

検診受診者を増やして行くためには職域肝炎検診の受診対策のために出前検診の有効な活用を検討が必要であり、最も問題である診断されても医療機関に受診しない肝炎ウイルスキャリアをなくすために肝炎コーディネーターを養成して肝炎患者の治療支援体制の整備が必要であり、肝疾患診療ネットワークの医療機関における治療ガイドラインに沿った IFN 治療を増加させるなど適切な治療を増やして行くために研修会の充実が必要と考えられた。

E. 結論

肝炎ウイルス検診から診療ネットワークまでの継ぎ目のない体制整備の検証をして

- 1) 職域肝炎検診の受診対策のために出前検診の有効な活用を検討が必要
- 2) 肝炎コーディネーターを養成して肝炎患者の治療支援体制の整備が必要
- 3) 肝疾患診療ネットワークでの適切な治療適応の推進が必要(研修会の充実)と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Serotype 1 高ウイルス量 C 型慢性肝炎
に対するペグインターフェロン α -2b, リバ
ビリン併用療法の有用性：東北地区におけ
る多施設共同研究成績：M 宮坂昭生、坂本十
一、 福田眞作、後藤隆、大西 洋、上野義
之 下瀬川徹 齊藤貴史 河田純男 大平
弘正、小松眞史、阿部弘一、鈴木一幸：肝
臓 52 卷 10 号 (652—661)：2011

2. 学会発表

1) 阿部弘一、小山富子、佐々木純子：肝疾
患診療ネットワーク構築後のインターフェ
ロン未投与理由の検討と今後の課題 第15
回日本肝臓学会大会、2011.10.21 (福岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記事項なし。

2. 実用新案登録

特記事項なし。

3. その他

特記事項なし。

岐阜県におけるウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査
および肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査計画

研究分担者 杉原潤一 岐阜県総合医療センター副院長

研究要旨：平成 20 年 4 月から開始となっているウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 23 年 12 月までの岐阜県における B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況（申請件数）の推移や患者の背景因子、治療内容などについて調査した。また岐阜県内で肝炎ウイルス検査を含む健康診査を実施している医療機関に対して、肝炎ウイルス検診にて HCV 陽性者の診療状況に関するアンケート調査を実施した。さらに県健康福祉部保健医療課、県医師会、県肝炎対策協議会の協力を得ることができたため、各市町村や医師会、保健所などと連携をとりながら、健診後の肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査を計画、準備中である。今後は、この追跡調査結果をもとに各市町村、医師会、保健所などと連携をとりながら、肝炎ウイルス検診陽性者の専門医療機関への受診や、可能であれば抗ウイルス治療を勧奨していく体制の確立をめざしていく必要がある。

A. 研究目的

平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、岐阜県における平成 23 年 12 月までの B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況（申請件数）の推移や患者の背景因子、治療内容などを把握する目的で調査した。また岐阜県内でこれまでに肝炎ウイルス検査を含む健康診査を実施している各医療機関に対して、肝炎ウイルス検診にて HCV 陽性者の診療状況を把握する目的でアンケート調査を実施した。さらに肝炎ウイルス検診陽性者の検診後の経過を把握する目的で、県健康福祉部保健医療課、県医師会、県肝炎対策協議会の協力を得ることができたため、各市町村や医師会、保健所などと連携をとりながら、健診後の肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査を計画、準備中である。今後はこの追跡結果をもとに各市町村、医師会、保健所などと連携をとりながら、肝炎ウイ

ルス検診陽性者の専門医療機関への受診や、可能ならば抗ウイルス治療を勧奨していく体制の確立を目的としている。

B. 研究方法

1. ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査

平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 23 年 12 月までの B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況（申請件数）の推移や、患者の背景因子（年齢、性別、診断名）、治療内容などについて調査した。

2. 各医療機関に対するアンケート調査

岐阜県内でこれまでに肝炎ウイルス検査を含む健康診査を実施している各医療機関に対して、肝炎ウイルス検診にて HCV 陽性者の診療状況を把握する目的で、岐阜県ウイルス肝炎対策研究部会および岐阜県医師会と連携しアンケート調査を実施した。調査対象医療機関は、岐阜県

内で肝炎ウイルス検査を含む健康診査を実施している1482医療機関(23医師会)で、調査対象患者は、平成19年4月1日から平成19年12月31日の間での受診者のうち、健康診査におけるHCV陽性のすべての患者とした。

3. 肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査計画

肝炎ウイルス検診陽性者の検診後の経過を把握する目的で、県健康福祉部保健医療課、県医師会、県肝炎対策協議会などの協力を得ることができたため、各市町村や医師会、保健所などと連携をとりながら、肝炎ウイルス検診陽性者に対する健診後の追跡調査を現在計画、準備中である。

C. 研究結果

1. ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査

平成20年4月から23年12月にかけてのインターフェロン治療医療費助成申請件数は1708件(B型肝炎34件、C型肝炎1674件)であり、21年4月から開始されたC型肝炎に対する72週延長治療申請件数は251件、副作用中断による延長治療申請件数は40件、さらに22年4月から開始されたC型肝炎に対する再治療申請件数は53件であった。21年度の申請件数は月平均約35件であったが、自己負担限度額が大幅に軽減された22年度の申請件数は月平均約33件、23年度(12月まで)の申請件数は月平均約22件と減少傾向を示していた。また22年4月から開始されたB型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成新規申請件数は23年12月までに合計981件であり、23年度は月平均約27件で推移している。

B型肝炎に対する抗ウイルス療法をみ

ると、インターフェロン治療(34件)は男性20件、女性14件で、39歳以下が85.3%、40歳以上が14.7%であった。また核酸アナログ製剤治療(981件)については、男性637件、女性344件、年齢は39歳以下が11.7%、40歳以上が88.3%であり、診断名は慢性肝炎が81.3%、代償性肝硬変症16.2%、非代償性肝硬変症2.6%であった。治療内容をみるとエンテカビル単独が76.3%、ラミブジンとアデフォビルの併用が11.5%、ラミブジンからエンテカビルへの切り替えが5.5%、ラミブジン単独が5.4%であった。

C型肝炎に対する抗ウイルス療法をみると、インターフェロン治療(1674件)は、男性908件、女性766件で、年齢は59歳以下が47.3%、60~69歳が41.7%、70歳以上が11.1%であった。C型慢性肝炎新規申請例(23年9月までの1558件)のウイルス因子は、セロタイプ1、高ウイルス量が59.1%、セロタイプ2、高ウイルス量が29.3%、低ウイルス量9.6%であった。治療内容をみると、最も多い治療法はセロタイプ1、高ウイルス量症例ではペグインターフェロン+リバビリン併用療法が87.5%、セロタイプ2、高ウイルス量症例ではペグインターフェロン+リバビリン併用療法が87.1%、低ウイルス量症例ではペグインターフェロン単独療法が約72%であった。また再治療(2回目の制度利用)症例(23年9月までの46件)のウイルス因子は、セロタイプ1、高ウイルス量症例が58.7%、セロタイプ2、高ウイルス量症例が23.9%、低ウイルス量が17.4%であり、治療内容をみるとペグインターフェロン+リバビリン併用療法が71.7%であった。さらに申請者の自己負担限度額をみると、20年度は1万円が44.4%、3

万円が 36.0%、5 万円が 19.6%であったが、自己負担限度額の大幅な引き下げが施行された 22 年度は 1 万円が 87.1%、2 万円が 12.9%、23 年度（12 月まで）は 1 万円が 89.1%、2 万円が 10.9%であった。

2. 各医療機関に対するアンケート調査
県医師会から調査用紙を送付した各医療機関から回答のあった症例はわずか 26 例にとどまった。この 26 例の診療状況は、専門病院へ紹介された症例が 9 例（34.6%）、自院にて診療が 15 例（57.7%）、再診なしが 2 例（7.7%）であった。治療内容をみると、専門病院へ紹介された 9 例はインターフェロン治療 2 例、インターフェロン以外の治療 1 例、経過観察 5 例、不明 1 例であり、自院にて診療された 15 例ではインターフェロン以外の治療 4 例、経過観察 7 例、不明 4 例であった。次にトランスアミナーゼが異常値であった 14 例と正常値であった 12 例にわけると、トランスアミナーゼ異常例では専門病院へ紹介された症例が 7 例（50.0%）、自院にて診療が 6 例（42.9%）、再診なしが 1 例（7.1%）であり、一方トランスアミナーゼ正常例では専門病院へ紹介された症例は 2 例（16.7%）、自院にて診療が 9 例（75.0%）、再診なしが 1 例（8.3%）であった。

3. 肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査計画

岐阜県において平成 14 年～18 年にかけて施行された住民検診（節目検診、節目外検診）により、HBV 感染者は節目検診で 1,556 人、節目外検診で 435 人、合計 1,991 人（陽性率 0.96%）、一方 HCV 感染者は節目検診で 2,005 人、節目外検診で 1,060 人、合計 3,065 人（陽性率 1.48%）が発見されている。

また岐阜県下 42 市町村に対して、平

成 14 年から 20 年にかけての肝炎ウイルス検診実施状況について調査を施行した結果、肝炎ウイルス検診陽性者に対して陽性者台帳等を作成しているのは 22～24 市町村、個人カルテを作成しているのは 6～7 市町村、陽性者名簿を保存しているのは 24～37 市町村であり、約 6～7 割の市町村において肝炎ウイルス検診陽性者リストが保存されていた。またほとんどの市町村（34～38 市町村）において医療機関への受診を勧奨しており、受診勧奨担当者は保健師が大部分であった。

そこで肝炎ウイルス検診にて陽性を指摘されているにもかかわらず 1 次医療機関あるいは専門医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアーの実態を知る目的にて、肝炎ウイルス検診陽性者に対して追跡調査を計画した。まず厚生労働省「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」班から岐阜県健康福祉部保健医療課、岐阜県肝炎対策協議会、岐阜県医師会に調査協力を依頼した。また各市町村における陽性者に対する医療機関受診勧奨担当者の大部分が保健師であることから、保健所または市町村における母子保健および感染症蔓延防止対策部署等に属する保健師を対象とした研修会において、「ウイルス肝炎に対する最新の抗ウイルス療法と医療費助成制度の現況」のテーマで講演させていただき、保健師の方々にウイルス肝炎治療の現状について理解を深めていただいた。各方面の協力が得られたため、調査用紙を作成後に岐阜県健康福祉部保健医療課から各市町村に対して調査の協力を依頼していただき、ついで協力が得られる市町村の方から肝炎ウイルス検診陽性者に調査表を送付し、陽性者に協力を依頼していただく予定にして

いる。

追跡調査内容としては、1) 年齢、性別、2) 医療機関（1 次医療機関、専門医療機関）受診の有無、3) 医療機関を受診しない理由、4) 医療機関を受診した際の診断名、5) 医療機関への通院・治療継続の有無、6) B 型肝炎に対する治療内容（経口薬、SNMC、インターフェロン治療、抗ウイルス薬など）、7) C 型肝炎に対する治療内容（経口薬、SNMC、インターフェロン単独治療、ペグインターフェロンとリバビリン併用治療など）、8) インターフェロン治療を受けていない理由などの調査を予定している。

D. 考察

平成 20 年 4 月から 23 年 12 月にかけてのインターフェロン治療医療費助成申請件数は 1708 件（B 型肝炎 34 件、C 型肝炎 1674 件）、また 22 年 4 月から開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成申請件数（23 年 12 月まで）は 981 件であった。申請された B 型肝炎の治療をみると、インターフェロン治療は 39 歳以下が、一方核酸アナログ製剤治療は 40 歳以上でエンテカビル投与がほとんどであり、おおむね肝炎治療ガイドラインに沿って治療がなされているものと思われる。また申請された C 型肝炎の年齢は、患者の高齢化もあり 60 歳以上が半数以上、70 歳以上も約 11%を占めていた。C 型肝炎の治療内容をみると、セロタイプ 1 および 2 の高ウイルス量例ではほとんどがペグインターフェロン+リバビリン併用療法が、一方低ウイルス量例では大部分でペグインターフェロン単独療法が施行されており、C 型肝炎においてもおおむね肝炎治療ガイドラインに沿って治療がなされているものと思われる。

岐阜県内でこれまでに肝炎ウイルス検査を実施している 1482 医療機関（23 医師会）に対して、肝炎ウイルス検診陽性者の診療状況を把握する目的で、岐阜県ウイルス肝炎対策研究部会および岐阜県医師会と連携しアンケート調査を実施したが、回答症例はわずか 26 例にとどまり、成果をあげることができなかった。この 26 例の診療状況は、専門病院へ紹介された症例が 9 例（34.6%）、自院にて診療が 15 例（57.7%）、再診なしが 2 例（7.7%）であり、治療内容をみると専門病院へ紹介された 9 例においてのみ 2 例でインターフェロン治療が施行されていた。またトランスアミナーゼ異常例では専門病院へ紹介された症例の比率が高かったが、一方トランスアミナーゼ正常例では専門病院へ紹介された症例の比率が低く、自院での経過観察例が多かった。

岐阜県において平成 14 年～18 年にかけて施行された住民検診（節目検診、節目外検診）により、HBV 感染者は節目検診で 1,556 人、節目外検診で 435 人、合計 1,991 人（陽性率 0.96%）、一方 HCV 感染者は節目検診で 2,005 人、節目外検診で 1,060 人、合計 3,065 人（陽性率 1.48%）が発見されている。しかしながら、すでに医療機関を受診治療中の陽性者は肝炎ウイルス検診を受けていない可能性はあるものの、ウイルス検診受診率はたかだか 37%であり、今後もさらに潜在している肝炎ウイルスキャリアー発見のためには、肝炎ウイルス検査の啓蒙を各医療機関におけるリーフレット、県民健康セミナー、市民公開講座、新聞やラジオ報道などを通じて引き続き進めていく必要がある。さらにもう一つの大きな問題点は、いままで肝炎ウイルス検診陽性者に対するの追跡調査が行われておらず、検診後の医療機関受診状況や治療の

実態が全く把握されていないことである。以前に岐阜県下 42 市町村に対して、平成 14 年から 20 年にかけての肝炎ウイルス検診実施状況について調査した結果では、ほとんど(約 6~7 割)の市町村において肝炎ウイルス陽性対象者リストが保管されており、さらに医療機関への受診が勧奨(多くは保健師による)され、約半数の市町村では医療機関での受診結果を把握しているものの、医療機関受診後の追跡を施行している市町村は極めて少数であった。

そこで肝炎ウイルス検診にて陽性を指摘されているにもかかわらず 1 次医療機関あるいは専門医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアーの実態や治療状況を知る目的にて、肝炎ウイルス検診陽性者に対しての追跡調査を計画した。まず厚生労働省「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」班から岐阜県健康福祉部保健医療課、岐阜県肝炎対策協議会、岐阜県医師会に調査協力を依頼した。各方面の協力を得ることができたため、調査表を作成後に岐阜県健康福祉部保健医療課から各市町村に対して調査の協力を依頼していただき、ついで協力が得られる市町村の方から肝炎ウイルス検診陽性者に調査表を送付し、陽性者に調査協力を依頼していただく予定である。

岐阜県ではいままでに県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関における肝臓病教室、新聞やラジオ報道などで定期的に肝炎治療の必要性を啓蒙してきている。さらに今後は追跡調査によって肝炎ウイルス検診陽性であるが医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアーの実態を把握するとともに、医療機関への受診・治療勧奨の体制確立が重要であり、このためには県

健康福祉部保健医療課、県医師会、各市町村医師会や保健所などと連携が不可欠である。

E. 結論

岐阜県における平成 20 年 4 月から 23 年 12 月にかけてのインターフェロン治療医療費助成申請件数は 1708 件(B 型肝炎 34 件、C 型肝炎 1674 件)、22 年 4 月から開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成申請件数は 23 年 12 月までに 981 件であり、治療内容をみるとおおむね「肝炎治療ガイドライン」に沿って治療されており、昨年度からは患者の自己負担額も大幅に軽減されていた。岐阜県において平成 14 年~18 年にかけて施行された住民検診(節目検診、節目外検診)により、HBV 感染者は合計 1,991 人、HCV 感染者は合計 3,065 人が発見されている。しかしながらこれらの肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診状況や治療の実態は全く把握されていないのが現状である。そこで県健康福祉部保健医療課、県肝炎対策協議会、県医師会、各市町村などの協力を得て、肝炎ウイルス検診で陽性を指摘されているにもかかわらず医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアーの実態や各種の治療状況を知る目的で、肝炎ウイルス検診陽性者に対しての追跡調査を計画準備中である。肝炎ウイルス検診陽性であるが医療機関を受診していない肝炎ウイルスキャリアーの実態の把握とともに、さらに今後は県健康福祉部保健医療課、県医師会、各市町村や保健所などと連携しながら、医療機関への受診や治療勧奨を目指した体制の確立が重要となるであろう。