

4) 新たなC型肝炎ウイルス検査手順による判定後の通知について

判定結果の通知にあたっては、受診者個人のプライバシーの保護に十分な注意を払いつつ、判定結果を事後の健康指導や相談、医療機関への受診勧奨などに役立てることが重要である。

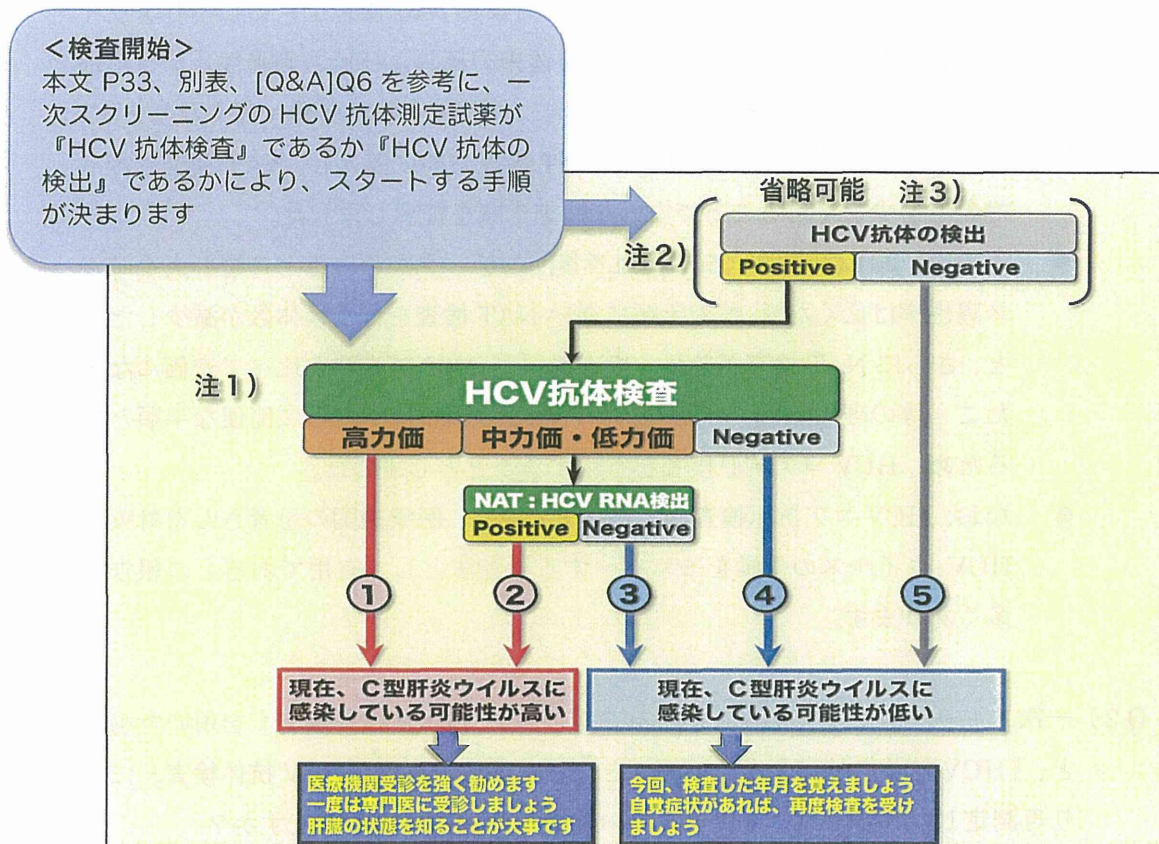
全国でC型肝炎ウイルス検査の機会は増加し、2002年から実施に移された節目・節目外検診では5年間に約800万人が受検し、「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定されたのは約10万人にのぼる。しかし、検査後の医療機関受診率は20%～50%にとどまり、さらに継続受診に至っている割合も十分な値を示していないと推計されている。

「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された場合には、肝臓専門医を擁する医療機関を受診して適切な診断を受け、その後、かかりつけ医と連携して継続的に治療やフォローアップをする必要がある。

C型肝炎ウイルス検診の実施主体は、検診を実施する前から、C型肝炎についての基礎知識の普及啓発を行なうとともに、検診により発見されたC型肝炎ウイルスキャリアに対する相談や健康指導を行なうシステムを自治体担当者や肝疾患相談員を通じて整備し、肝疾患診療連携拠点病院や肝炎診療連携ネットワークなど医療機関との連携を充分にとっておくことが重要である。

IV. 自治体担当者の方へ

「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」(P35)を再掲します。
また、Q&Aを記載しましたので、参考にしてください。



注1) 測定レンジの広い『HCV抗体検査』（『HCV抗体検査』として体外診断用医薬品の承認を得たもの）を一次スクリーニングとして用い、「高力価」「中力価」「低力価」に適切に群別し、「中力価・低力価」についてNAT検査を行います。

判定結果の通知は、「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が低い」の2通りとし、判定の根拠を前者の場合は①②で、後者の場合は③④に依ったことを明示することとします。

注2) 『HCV抗体の検出』を行う試薬（『HCV抗体の検出』として体外診断用医薬品の承認を得たもの）を一次スクリーニングとして用いた場合には、陽性検体は必ず、測定レンジの広いHCV抗体検査（注1の測定系）を行い、「中力価・低力価」についてNAT検査を行います。

判定結果の通知は、「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が低い」の2通りとし、判定の根拠を前者の場合は①②で、後者の場合は③④⑤に依ったことを明示することとします。

注3) 一次スクリーニングとして『HCV抗体検査』を用いる場合は、『HCV抗体の検出』は行いません。従って、判定理由は①②③④のみとなります。

【Q&A】

Q1) HCV コア抗原検査が不要となった理由は？

- 2003 年当時の肝炎ウイルス検査受診対象者（40 歳以上）の C 型肝炎ウイルス感染率から換算すると、HCV 抗体中力価および低力価陽性となった検体すべてに NAT 検査を行うとすると、検診にかかる費用は高くなります。そのため、HCV コア抗原検査を NAT 検査の前に導入し、NAT 検査を行う対象者を少なくすることで安価な検査手順を提示しました。
- その後、2012 年現在、日赤供血者集団のデータからみると C 型肝炎ウイルス陽性率は低くなり、検査手順に従い NAT 検査を行う検体数が減少したこと、さらに NAT 検査が普及し検査費用が 2002 年当時と比べて安価になったこと等の理由から、今回の新しい検査手順では、さらに簡便な手順とするため、HCV コア抗原検査を省略することとしました。
- なお、HCV コア抗原検査は、これまで通り、医療機関の患者さんを対象に HCV ウイルスの変動をモニターする検査法として有用であるとの報告が多くあります。

Q2) 一次スクリーニングとして、測定レンジの広い『HCV 抗体検査』を用いた場合と、『HCV 抗体の検出』を用い陽性となった検体を再度『HCV 抗体検査』により再測定した場合は、1 件当たりの検査コストは異なるのですか？

- 10000 人を対象とした検討により、どちらの方法を用いても、1 件当たりの検査コストはほとんど変わりません。
- C 型肝炎ウイルス検査の手順は、最終的に「現在、C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」「現在、C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が低い」の 2 群に判定することを目的にした検査手順です。したがって、判定理由①から⑤のどれにあたるのかを明記して判定することが求められています。「C 型肝炎ウイルス検査」としての 1 件当たりの検査費用は同じです。

Q3) いままでの検査手順と比べて検査の費用はどうですか？1 件当たりの検査の補助金が増減するのですか？

- 10000 人を対象とした検討により、いままでの C 型肝炎ウイルスの検査手順による検査費用と、新たな C 型肝炎ウイルスの検査手順による 1 検査当

たりの検査費用はほとんど変わりません。

Q 4) 『HCV 抗体の検出』をなぜ手順に加えたのですか？省略可能であれば入れなくても良いのではないですか。

- 「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順」においても、HCV キャリアを見出す検査の目的から、これまで通り、測定レンジが広くかつ高力価・中力価・低力価に適切に群別することができる『HCV 抗体検査』を用いることを推奨します。その場合には、『HCV 抗体の検出』試薬を使用する必要はありません。
- しかし、一方『HCV 抗体の検出』試薬の開発・改良が進み、感度及び特異度の高いものが広く普及している現状をふまえると、肝炎ウイルス検診事業をさらに普及させるためには、ARCHITECT および同等の高い精度を持つ『HCV 抗体の検出』試薬を取り入れ、かつ、現行の検査手順と同等のスクリーニングレベルを維持できる新たな検査手順を提示する必要がある、という理由から、選択肢として手順に加えてあります。
- 『HCV 抗体の検出』試薬は、いわゆる定性判定を行う試薬です。『HCV 抗体の検出』試薬である ARCHITECT を対象とした今回の検討から判断すると、ARCHITECT により得られた測定値は測定レンジが広いとはいえ高力価・中力価・低力価に群別する能力に乏しいため、C 型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニング試薬として適切とはいえません。
- 「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順」では、『HCV 抗体の検出』を一次スクリーニングに用いて HCV 抗体陽性とされた場合には、必ず測定レンジが広くかつ高力価・中力価・低力価に適切に群別可能な『HCV 抗体検査』による再測定を行い、高力価・中力価・低力価に適切に群別し、NAT 検査を行う手順となっています。
- その場合でも、検査費用については、Q2 で回答しているとおり、「C型肝炎ウイルス検査」としての 1 件当たりの検査費用は、ほぼ同等となります。

Q 5) 「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順」の判定結果の通知はどうなりますか？

- 「新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順」では、最終的に「現在、C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」「現在、C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が低い」の 2 群に判定することになります。
- 一次スクリーニングとして測定レンジの広くかつ高力価・中力価・低力価に

適切に群別することができる『HCV 抗体検査』を用いた場合、「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定される理由は①②であり、「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が低い」と判定される理由は③④となります。

- 一次スクリーニングとして『HCV 抗体の検出』を用いその後、陽性検体については今回推奨した測定レンジの広くかつ高力価・中力価・低力価に適切に群別することができる『HCV 抗体検査』を用いて再測定を行う場合、「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定される理由は①②であり、「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が低い」と判定される理由は③④⑤となります。
- いずれの方法でも、判定の根拠①②③④⑤を明示することとします。判定理由①②により「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」と判定された場合には、必ず医療機関（専門医）の受診を適切に指導してください。また、判定理由③④あるいは⑤により「現在、C型肝炎ウイルスに感染している可能性が低い」と判定された場合には、今回の検査日と共に検査結果を記録しておくよう適切に指導してください。

Q 6) 体外診断用医薬品として承認されている『HCV 抗体検査』試薬あるいは『HCV 抗体の検出』試薬には、具体的にはどのようなものがありますか？

- 別表に現時点（2012年12月）、体外診断用医薬品として承認されている『HCV 抗体検査』あるいは『HCV 抗体の検出』を示しています。試薬の開発や改良に伴い、追加や変更がありますので、都度確認してください。
- 『HCV 抗体検査』については、すべての試薬について検討を行っています。しかし、「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」の検討に用いた『HCV 抗体の検出』試薬は「アーキテクト®・HCV」（アボット・ジャパン）のみです。
- 別表にリストされている『HCV 抗体の検出』試薬全てについて「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」の検証作業を実施したわけではありません。各施設で使用しているHCV抗体試薬がいずれに該当するのかを確認する必要性を考慮し別表としました。
- なお、C型肝炎ウイルス検査の目的に合致するものとして今回推奨した4つの測定系以外のものでも、新たに開発され、簡便かつ検査精度が高く、優れたものであるとの根拠が広く認められた測定系については、「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」への導入を考慮すべきであると考えられます。

V. おわりに

本研究班では、「C型肝炎ウイルス検査の手順」について、平成 22 年度から平成 24 年度にこれまでの経緯を含めた見直しの検討を行い、「新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順」をまとめるに至った。特に、平成 23 年度 24 年度には「新たな C 型肝炎ウイルス検査の手順の検討」WG を組織し検討を行い、平成 24 年度「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」班の報告としてまとめた。この報告により、平成 25 年度 4 月から、C型肝炎ウイルス検査手順の変更となった。

なお、平成 14 年以後、C型肝炎ウイルス検査手順の妥当性及び検診の推進に関するさまざまな検討を行ってきた研究班（本報告 4-5 頁に記載）の成果を総合的に検討し、今回「新たな C 型肝炎ウイルス検査手順」としてまとめたことを付記する。

平成 24 年 12 月 16 日	第 1 版
平成 25 年 2 月 1 日	第 2 版
平成 25 年 3 月 10 日	第 3 版

HCV抗体試薬の添付文書に記載がある使用目的別リスト

【HCV抗体検査】の記載がある試薬

- ★ ルミパルス®II オーツ® HCV
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検出、
血清中のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の**HCV抗体検査**
- ★ ルミパルスプレスト® オーツ® HCV
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検出及び
HCV抗体検査 (C型肝炎ウイルス感染の診断の補助)
- ※ オーツ® HCV Ab PAテスト II
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検出及び
抗体価測定
- ★ アキシム™ HCV・ダイナパック®-II
血漿又は血清中のC型肝炎ウイルス (HCV) 関連抗体の検出及び
HCV抗体検査
- ★ ルミスポット® '栄研' HCV抗体
血清又は血漿中のHCV抗体の検出及び**HCV抗体検査**
- ★ BLEIA® '栄研' HCV抗体
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検出及び
HCV抗体検査 (C型肝炎ウイルス感染の診断補助及びC型肝炎
検診におけるHCV抗体検査)

※ 「C型肝炎ウイルス検査」の推奨試薬として、2002年から承認済み (研究班)

★ 今回「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」の検討に用いて検証・推奨した試薬

なお、試薬の開発や改良に伴い、追加や変更がありますので、都度確認してください。

2013年2月1日時点

【HCV抗体の検出】の記載がある試薬

- ★ アーキテクト®・HCV
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 関連抗体の検出
- HISCL® HCV Ab試薬
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検出
(C型肝炎ウイルス感染の診断の補助)
- エクルーシス®試薬 Anti-HCV
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 関連抗体の検出
(C型肝炎ウイルス (HCV) 感染症の診断の補助)
- ケミルミ Centaur-HCV抗体
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 関連抗体の検出
- Eテスト「TOSOH」II (HCVAb) 免疫反応試薬セット
血清又は血漿中のHCV抗体の検出
- スフィアライト HCV抗体
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検出
- イムチェック・F-HCV C50 Ab「コクサイ」
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検出
- ランリーム® HCV II^{EX}
血清、血漿又は全血中の抗C型肝炎ウイルス (HCV) 抗体の検出
- ビトロス® HCV抗体
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス関連抗体の検出
- オーツ® HCV Ab LPIA テスト III
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 関連抗体の検出
- オーツ® クイックチェイサー® HCV Ab
血清又は血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 関連抗体の検出
- エバテストHCVAb
血清または血漿中のC型肝炎ウイルス (HCV) 関連抗体の検出

【別表】

【添付2】15000 検体結果

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24年度 研究報告書

新たなC型肝炎ウイルス検査の手順について
 【検査手順の妥当性と、検査手順の見直しに関わる検討】
 15000 検体を対象とした前向き検証

小山 富子、田中 純子

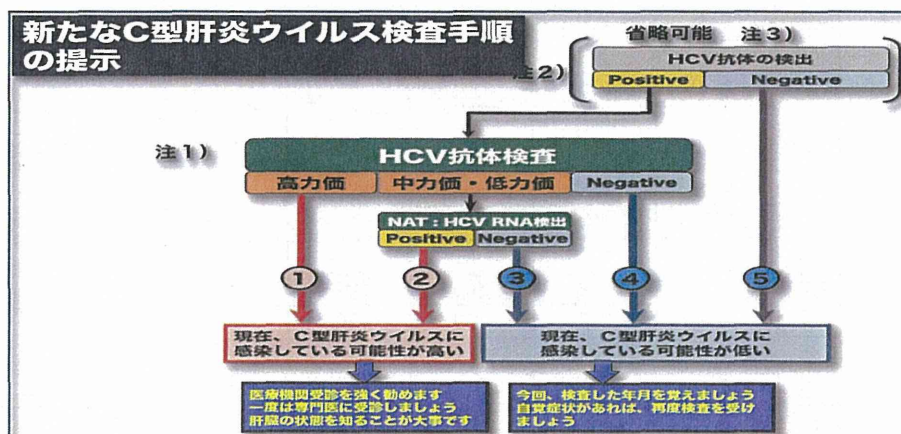
岩手県予防医学協会、広島大学

- 岩手県予防医学協会において、2012年4月から7月に集積した全検体を AxSYM HCV 抗体により測定後、すべての試薬で測定した。

- ・ 15,000 例中、5 試薬がすべて陰性：14,546 例
- ・ いずれかの試薬で「陽性」と判定された 454 例について検討。
- ・ 組み合わせのパターンと検体数を下記の表に示す。

- ① いずれか 5 つの測定系により HCV 抗体「陽性」と判定された 454 検体のうち、AxSYM ならびに Lumipulse Forte とも「陰性」と判定された 148 検体を除く 306 検体について NAT を実施した。これらのうち HCV-RNA が検出されたのは 42 例、検出されなかったのは 264 例であった。
- ② HCV RNA が検出された 42 例は、AXSYM、Lumipulse Forte、Lumipulse Presto、BLEIA のいずれの試薬においても高力価あるいは中力価陽性であった（ARCHITECT は陽性）。
- ③ 10000 検体を用いて中間報告を行った結果と同等であった。

- 前方視的全数調査による 15000 検体を用いた検討を行い、推奨した 5 試薬いずれを用いても、新たなC型肝炎ウイルス検査の手順に準じて検出および測定をすることにより、HCV に感染している可能性の高い人を適切に拾い上げることが検証された。



注1) 測定レンジの広い『HCV抗体検査』（『HCV抗体検査』として体外診断用医薬品の承認を得たもの）を一次スクリーニングとして用い、「高力価」「中力価」「低力価」に適切に群別し、「中力価・低力価」についてNAT検査を行います。判定結果の通知は、「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が低い」の2通りとし、判定の根拠を前者の場合は①②で、後者の場合は③④に依ったことを明示することとします。

注2) 『HCV抗体の検出』を行う試薬（『HCV抗体の検出』として体外診断用医薬品の承認を得たもの）を一次スクリーニングとして用いた場合には、陽性検体は必ず、測定レンジの広いHCV抗体検査（注1の測定系）を行い、「中力価・低力価」についてNAT検査を行います。判定結果の通知は、「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が低い」の2通りとし、判定の根拠を前者の場合は①②で、後者の場合は③④に依ったことを明示することとします。

注3) 一次スクリーニングとして『HCV抗体検査』を用いる場合は、『HCV抗体の検出』は行いません。従って、判定理由は①②③④のみとなります。

表 組み合わせのパターンと検体数

15000検体の内訳

	Axsym HCV 抗体	ルミパルス HCV抗体	ルミパルス Presto HCV Ab	BLEIA HCV Ab	Architect HCV Ab	検体数	NAT検査 RNA(+)
0	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	14546	not tested
1	陽性	陰性	陰性	陰性	陰性	150	0
2	陰性	陽性	陰性	陰性	陰性	10	0
3	陰性	陰性	陽性	陰性	陰性	2	not tested
4	陰性	陰性	陰性	陰性	陽性	29	not tested
5	陰性	陰性	陰性	陽性	陰性	113	not tested
6	陽性	陽性	陰性	陰性	陰性	5	0
7	陽性	陰性	陽性	陰性	陰性	0	
8	陽性	陰性	陰性	陰性	陽性	18	0
9	陽性	陰性	陰性	陽性	陰性	5	0
10	陰性	陽性	陽性	陰性	陰性	2	0
11	陰性	陽性	陰性	陰性	陽性	3	0
12	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性	0	
13	陰性	陰性	陽性	陰性	陽性	0	not tested
14	陰性	陰性	陽性	陽性	陰性	0	not tested
15	陰性	陰性	陰性	陽性	陽性	4	not tested
16	陽性	陽性	陽性	陰性	陰性	0	
17	陽性	陽性	陰性	陰性	陽性	10	0
18	陽性	陽性	陰性	陽性	陰性	2	0
19	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	0	
20	陽性	陰性	陽性	陽性	陰性	0	
21	陽性	陰性	陰性	陽性	陽性	13	0
22	陰性	陽性	陽性	陰性	陽性	0	
23	陰性	陽性	陽性	陽性	陰性	0	
24	陰性	陽性	陰性	陽性	陽性	0	
25	陰性	陰性	陽性	陽性	陽性	0	not tested
26	陽性	陽性	陽性	陰性	陽性	4	0
27	陽性	陽性	陽性	陽性	陰性	0	
28	陽性	陽性	陰性	陽性	陽性	0	
29	陽性	陰性	陽性	陽性	陽性	0	
30	陰性	陽性	陽性	陽性	陽性	0	
31	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	84	42
合計						15,000	

1) 新たなC型肝炎ウイルス検査手順による 15,000 検体の振り分け

新たなC型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニングとして、現行2測定系と、今回推奨した3測定系を用いた場合の15,000検体の振り分けを図1-図5に示す。

現行2試薬の1つであるAXSYMを用いた場合の新たなC型肝炎ウイルス検査手順による振り分け判定図を図1に示す。最終的に「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」(判定理由①②)と判定されたのは44例であり、そのうち42例(95.5%)にHCV RNAが検出された(図1)。

AXSYMによるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,709例に対してはNAT検査を行っていないが、このうち5試薬すべてで陰性であったのは14,546例、4試薬が陰性であったのは154例、3試薬が陰性であったのは9例であった。

一方、Lumipulse Forteを用いた場合の新たなC型肝炎ウイルス検査手順による振り分け判定図を図2に示す。最終的に、「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」(判定理由①②)と判定された44例のうち42例(95.5%)にHCV RNAが検出された。Lumipulse ForteによるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,880例に対してすべてをNAT検査はしていないが、186例ではHCV RNAが検出されなかったことが確認されている。

また、Lumipulse ForteによるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,880例中、5試薬すべてで陰性であったのは14,546例、4試薬が陰性であったのは294例、3試薬が陰性であったのは251例であった

図1. 新たなC型肝炎ウイルス検査手順の振り分け判定図
(測定レンジの広い測定系AXSYMを用いた場合)

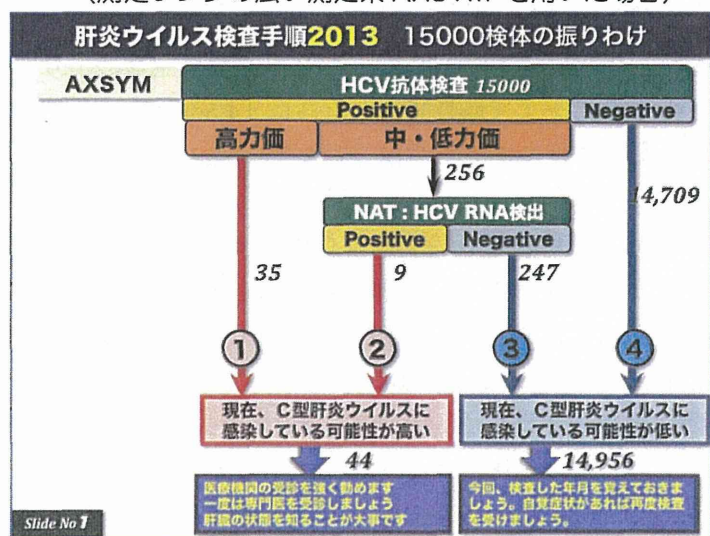
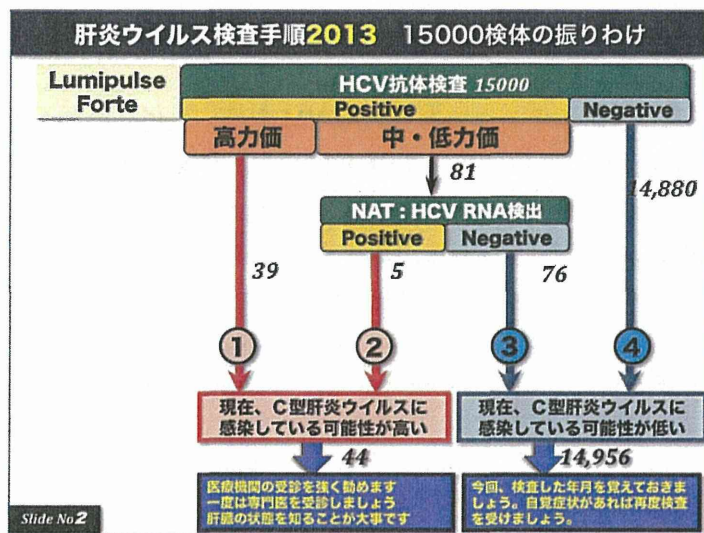


図2. 新たなC型肝炎ウイルス検査手順の振り分け判定図
(測定レンジの広い測定系 Lumipulse Forte を用いた場合)



今回の検討した測定レンジが広くかつ高力価・中力価・低力価に適切に群別可能な3試薬について新たなC型肝炎ウイルス検査手順により振り分け判定図を順に示す。

Lumipulse Presto を用いた場合の新たなC型肝炎ウイルス検査手順による振り分け判定図を図3に示す。現行の2つの推奨測定系と同様、最終的に「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」(判定理由①②)と判定されたのは44例であり、そのうち42例(95.5%)にHCV RNAが検出された。Lumipulse Presto によるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,908例に対してすべてをNAT検査はしていないが、216例ではHCV RNAが検出されなかったことが確認されている。

また、Lumipulse Presto によるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,908例中、5試薬すべてで陰性であったのは14,546例、4試薬が陰性であったのは302例、3試薬が陰性であったのは35例であった。

BLEIA を用いた場合の新たなC型肝炎ウイルス検査手順による振り分け判定図を図4に示す。現行の2つの推奨測定系と同様、最終的に「C型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」(判定理由①②)と判定されたのは44例であり、そのうち42例(95.5%)にHCV RNAが検出された。BLEIA によるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,729例に対してすべてをNAT検査はしていないが、202例ではHCV RNAが検出されなかったことが確認されている。

また、BLEIA によるHCV抗体測定値により陰性と分類された14,729例中、5

試薬すべてで陰性であったのは 14,546 例、4 試薬が陰性であったのは 191 例、3 試薬が陰性であったのは 28 例であった。

図 3. 新たな C 型肝炎ウイルス検査手順の振り分け判定図
(測定レンジの広い測定系 Lumipulse Presto を用いた場合)

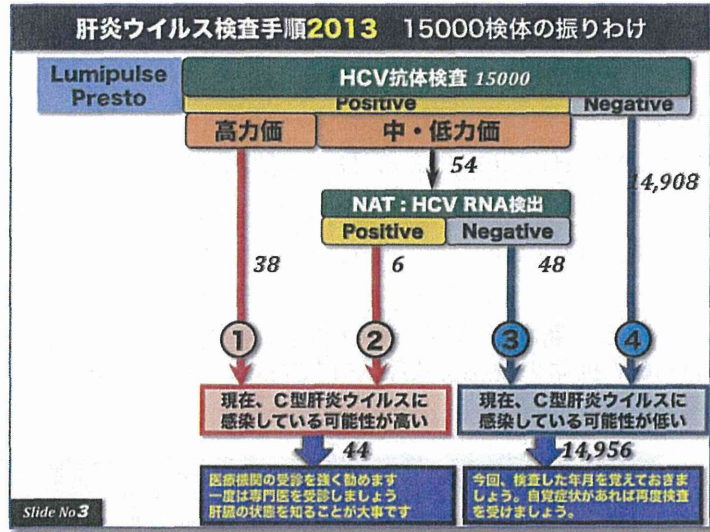
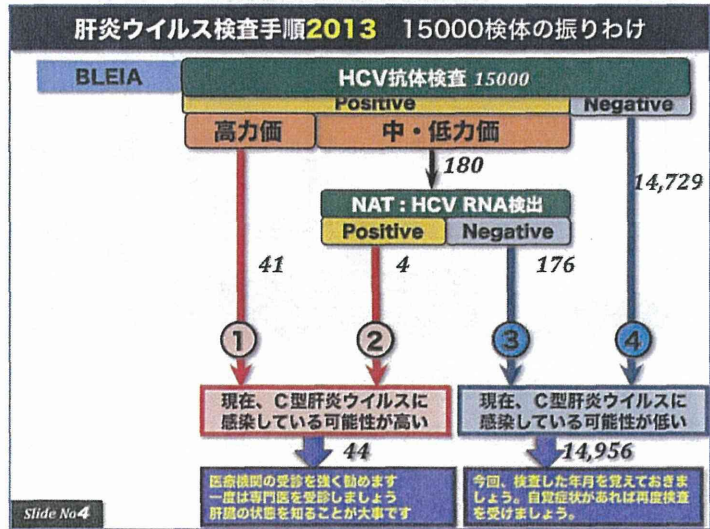


図 4. 新たな C 型肝炎ウイルス検査手順の振り分け判定図
(測定レンジの広い測定系 BLEIA を用いた場合)



次に、新たな C 型肝炎ウイルス検査手順の一次スクリーニングに『HCV 抗体の検出』を行った場合を図 5 に示す。

『HCV 抗体の検出』試薬である ARCHITECT を一次スクリーニングとして用い

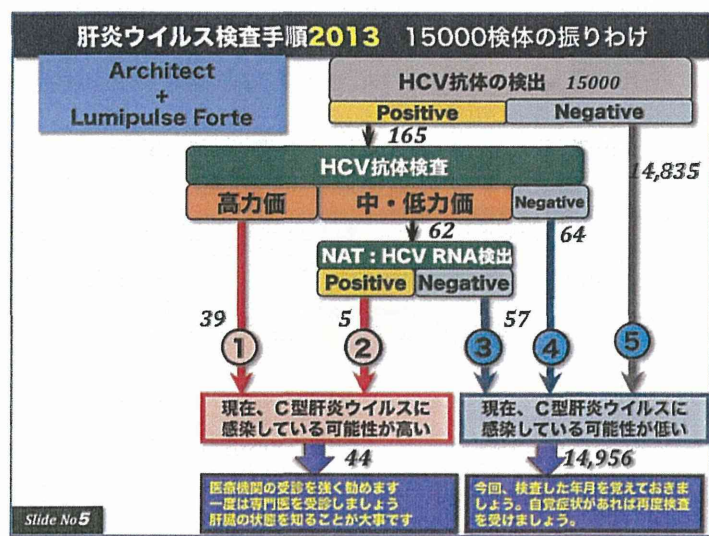
た場合、陽性と分類されたのは 165 例であった。この陽性 165 例に対して、測定レンジが広くかつ高力価・中力価・低力価に適切に群別可能な『HCV 抗体検査』を行うが、たとえば Lumipulse Forte を用いた場合の振り分け判定図を図 5 に示した。

最終的に、「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」（判定理由①②）と判定されたのは 44 例であり、そのうち 42 例（95.5%）に HCV RNA が検出された。

ARCHITECT による『HCV 抗体の検出』により陰性と分類された 14,835 例に対してすべての検体について NAT 検査は行ってはいないが、174 例に HCV RNA が検出されなかったことが確認されている。

また、ARCHITECT による『HCV 抗体の検出』により陰性と分類された 14,835 例中、5 試薬すべてが陰性であったのは 14,546 例、4 試薬が陰性であったのは 275 例、3 試薬が陰性であったのは 12 例であった。

図 5. 新たなC型肝炎ウイルス検査手順の振り分け判定図
 (『HCV 抗体の検出』 ARCHITECT+ Lumipulse Forte を用いた場合)



なお、Lumipulse Forte の代わりに、測定レンジが広くかつ高力価・中力価・低力価に適切に群別可能な『HCV 抗体検査』 Lumipulse Presto、BLEIA を用いた場合も同等の結果が得られている。

15000 検体を対象とした検討により、新たなC型肝炎ウイルス検査の手順に従って検出および測定をすることにより、現行 2 試薬および今回推奨した 3 試薬のいずれを用いて判定した場合でも、「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が高い」（判定理由①②）と判定したのは 44 例であり、このうち 42 例（95.5%）に HCV RNA が検出された。

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24年度 分担研究報告書

C型慢性肝疾患における治療介入の時期と予後に及ぼす影響

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：C型慢性肝炎1654例に対して施行したインターフェロンを含む抗ウイルス療法で、ウイルス排除（SVR）が得られた場合の発癌ハザード比は0.10、生化学的効果（治療終了後ALT正常が6か月以上持続）となった場合の発癌ハザード比は0.12であり、無治療例に比し十分な発癌抑制効果が見られた。肝硬変228例に対して行ったインターフェロン治療では発癌ハザード比を0.35に低下させ、肝硬変に対し長期継続投与を行っている症例でのハザード比は0.47であった。一方、肝細胞癌に進展し根治切除をした後に長期インターフェロン治療を行った場合には、治療例全体でみて再発ハザードを0.6～0.8に低下させるにとどまった。2年以上の長期投与を行うと有意に再発抑制効果がみられた。患者の立場ではより早期の抗ウイルス療法により発癌リスクを強く低下させることが可能であるが、社会全体としての発癌リスクからみると、超高発癌群である肝硬変に対する発癌低減効果は低いものの、「一人の発癌を抑制する」ために必要な抗ウイルス薬の費用は2279万円であり、慢性肝炎での費用3008万円より効果対費用比が良好であった。

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、肝疾患専門施設ではC型慢性肝疾患に対して積極的な抗ウイルス療法が行われている。C型肝炎排除（Sustained virological response: SVR）が達成できると、将来の肝癌発癌リスクが低下することが判明しているが、ウイルスが消失せずトランスアミナーゼが正常化する状態

（Biochemical response: BR）となるだけでも発癌率が良好に低下することも知られている。

肝癌発癌リスクを低下させるという観点からは、軽度の線維化（慢性肝炎）の時期に治療することが有効であるが、本来極めて発癌率の高い肝硬変になってからでも抗ウイルス療法を行えば、発癌を免れる実際の症例は少なくないと考えられる。

今回の研究は、そもそも発癌率の高くな

い慢性肝炎集団に抗ウイルス療法を行った場合と、超高発癌群の肝硬変に行った場合の「発癌抑制効率」を比較し、その医療経済的側面も解析することとした。

B. 研究方法

対象は1980年～2004年までの間に、当院で腹腔鏡・肝生検を施行し、慢性肝炎と診断した2166例と肝硬変と診断された885例とし、これらをretrospectiveに検討した。

慢性肝炎患者では1654例にインターフェロン治療（リバビリン併用を含む）を行い、512例は抗ウイルス薬を含まない肝庇護療法を行った。肝硬変症例では、228例にインターフェロン治療を行い、他の657例は肝庇護療法を行った。

肝癌発癌率は、インターフェロン投与群ではインターフェロン治療開始日、非使用群では肝生検日を観察開始日として計算した。発癌率の計算はKaplan-Meier法、発癌率の差はlog-rank test、発癌に寄与する要因の解析にはCox比例ハザードモデルを使用した。

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. C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の効果

インターフェロン治療施行症例のうち、効果判定が行えた1654例の臨床的效果は、SVRが606例（37%）、BR（治療後ウイル

ス排除には至らないがALTが少なくとも6ヶ月間正常化）が266例（16%）、向く（ウイルス陽性、ALT異常値持続）は782例であった。

SVR例、BR例、無効例、IFN非使用例での5年発癌率はそれぞれ、1.4%、2.0%、3.8%、4.6%、10年発癌率は1.9%、3.6%、9.6%、12.7%、15年発癌率は1.9%、7.5%、27.6%、23.9%で、各群間に有意差がみられた（ $P < 0.0001$ ）。

肝癌発癌に寄与する要因をCox比例ハザードモデル（時間非依存性モデル）で検討すると、(1)肝線維化（F3のハザード9.90、 $P < 0.001$ ）、(2)性別（男性のハザード3.44、 $P < 0.001$ ）、(3) γ -GTP（50IU/L以上のハザード2.68、 $P = 0.008$ ）、(4)年齢（50歳以上のハザード2.56、 $P = 0.001$ ）、(5)AFP（20mg/L以上のハザード2.32、 $P = 0.003$ ）、(6)血小板数（9.9万/mm³未満のハザード2.09、 $P = 0.013$ ）、(6)インターフェロン治療（SVRのハザード比0.10、 $P < 0.001$ 、BRのハザード比0.12、 $P < 0.001$ ）が独立要因であった。

2. C型肝硬変に対するインターフェロン治療の効果

肝硬変症例でSVRに至った症例は51例（22%）のみで、慢性肝炎時期より難治であった。

インターフェロン治療症例・非治療症例別に肝癌発癌率を比較すると、5年はそれぞれ19.9%、33.0%、10年は42.1%、58.9%、15年は56.9%、74.2%であった。

肝癌発癌に寄与する独立要因は、(1)インターフェロン効果（SVR+BRのハザード

0.35、 $P < 0.001$)、(2)性別(男性のハザード1.74、 $P < 0.001$)、(3)AFP値(20以上のハザード1.64、 $P < 0.001$)、(4)年齢(55歳以上のハザード1.64、 $P < 0.001$)、(5)血小板数(9.9万/mm³未満のハザード1.33、 $P = 0.005$)であった。

3. 肝癌発癌抑制からみた医療経済

C型慢性肝炎に対する治療コストは、65kg体重の人がペグインターフェロン+リバビリンを1年受けたとし、C型肝硬変でもペグインターフェロン+リバビリン治療を1年受けたとして計算した。

慢性肝炎では無治療での発癌は10年で12.7%であったが、ハザード比より算出したインターフェロン群での発癌率は5.3%であった。このことより、発癌1人を減らすために使用する薬剤費は3008万円であった。一方、肝硬変では無治療での発癌は10年で59%であったが、ハザード比より計算したインターフェロン群での発癌率は49%であり、発癌1人を減らすために使用する薬剤費は2279万円であった。

D. 考察

C型肝炎の治療の究極の目的は肝癌発癌予防にあるといってもよい。この観点から、C型慢性肝疾患に対する治療介入の時期について治療効果と医療経済について検討した。

慢性肝炎時期にインターフェロン治療を行えば、SVR率が高いことに加え、発癌ハザードを0.10にまで低下することができる。しかし、慢性肝炎はそもそもが肝癌発癌リスクの高くない病態であり、無治療で

いてもそれほど発癌を見ない群である。これとは逆に、肝硬変時期になってインターフェロン治療を行うと、SVR率が低いことに加え、発癌ハザードは0.35にしか下がらない。しかし肝硬変は本来肝癌発癌率が極めて高い病態であり、100人にインターフェロン治療を行ったと仮定した場合には、発癌を免れる症例は10.0例と計算され、慢性肝炎での7.4人より、「効率よく」発癌抑制症例を得られる計算である。

これを医療経済から見ると、一人の発癌を抑えるのに必要な薬剤の社会的費用は、慢性肝炎では3008万円であるのに対し、肝硬変では2279万円で済むことになる。もちろん個人の立場からは、SVRを早期に得て発癌の心配のないQOLの高い状態を得ることが最も重要であるが、社会の立場からは、肝硬変になった人も積極的に抗ウイルス療法を行って効率よく社会の発癌例を抑制するという観点が必要であることが判明した。

今後は、肝癌発癌後の症例に対する積極的抗ウイルス療法の価値や、高齢者、さらにはトランスアミナーゼ正常で安定している患者での発癌抑制効率なども考えていく必要があるだろう。

E. 結論

個人の立場では慢性肝炎の早期の状態でのウイルス排除が最も大切であるが、社会の立場では、肝硬変になってしまっても発癌抑制の観点からは抗ウイルス療法を積極的に行っていくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Ikeda K, et al. Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Am J Med* 2009; 122: 479-486

(2) Ikeda K, et al. Administration of interferon for 2 years or longer decreases recurrence rate of an early stage of hepatocellular carcinoma after radical ablation ----- A retrospective study of hepatitis C *Hepatol Res* 2010; 40: 1168-75

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

Community-based cohort からみた B 型肝炎の長期予後の検討

研究分担者 山崎一美 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター
 臨床疫学研究室 室長

研究要旨：B 型肝炎の長期予後を、一般住民と対比し検討した。長崎県上五島で 1978 年から HBsAg スクリーニングを開始した。2008 年までに 34,517 名が受診。HBsAg 陽性 1,474 例（4.3%）のうち急性肝炎、HCV 抗体陽性、記録不詳を除いた 1045 例を対象とした。男 588 例（56.3%）、年齢中央値 44 歳（0.6-95 歳）。初診時診断、HBeAg 陽性無症候性キャリア（ASC）109 例、HBeAg 陽性慢性肝炎 135 例、HBeAg 陰性慢性肝炎 72 例、HBeAg 陽性肝硬変 67 例、HBeAg 陰性肝硬変 61 例、HBeAg 陰性 ASC 601 例。またスクリーニング受診者のうち HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性で B 型肝炎群各々の性と生年月日が近似するものから順に 2 例抽出し、観察開始時の年齢を一致させた 2,090 例を一般住民群（Ct 群）とした。B 型肝炎群の観察期間中央値 18 年（最大 33 年）。endpoint を総死亡として Cox 比例ハザードモデルで算出した。対 Ct 群ハザード比は高い順に、HBeAg 陽性肝硬変：0.138 (95%CI 0.089-0.215)、HBeAg 陰性肝硬変：0.249 (95%CI 0.152-0.408)、HBeAg 陽性慢性肝炎：0.378 (95%CI 0.214-0.668)、HBeAg 陽性 ASC：0.372 (95%CI 0.147-0.943)、HBeAg 陰性慢性肝炎：0.393 (95%CI 0.213-0.726)、HBe 抗原陰性 ASC：0.827 (95%CI 0.669-1.021) であった。HBe 抗原陰性 ASC は観察期間中 137 例（22.8%）に HBsAg の自然消失例を認めたので、HBs 抗原消失例 137 例を除いた HBe 抗原陰性 ASC の対 Ct 群ハザード比は 0.732 (95%CI 0.582-0.922) となり一般住民群より生存率は有意に不良となった。B 型肝炎は、HBs 抗原が陽性であれば、無症候性キャリアに至っても予後は不良である。

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 型肝炎の生命予後を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 343 人を除いた持続感染例 1045 名を B 型肝炎群として対象とした。

一方、スクリーニング受診者において HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性を確認した 15,534 名のうち、B 型肝炎群各々の性と生年月日が近似するものから順に 2 例抽出し、観察開始時の年齢を一致

させた 2,090 例を一般住民群とした。

最終観察日は 2011 年 8 月 31 日とした。

C. 研究結果

1) 対象の背景

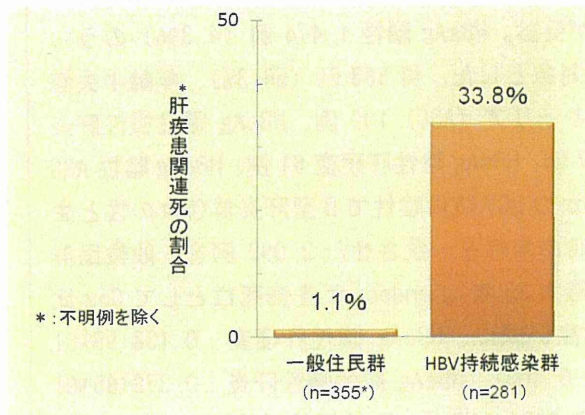
B 型肝炎群の背景を表 1 に示す。男性 588 例（56.3%）、初診時年齢中央値 44.7 歳（0.6-95.3 歳）。初診時病態の内訳は、HBe 抗原陽性無症候性キャリア 109 例、HBe 抗体陽性無症候性キャリア 601 例、HBe 抗原陽性慢性肝炎 135 例、HBe 抗体陽性慢性肝炎 72 例、HBe 抗原陽性肝硬変 67 例、HBe 抗体陽性肝硬変 61 例。初診時肝癌合併例は 37 例（3.5%）であった。観察期間の中央値は 18.5 年（最大 33.8 年）。

（表 1）対象背景

	HBV 持続感染群 (n=1045)	一般住民群 (n=2090)	difference
男	588 (56.3%)	1178 (56.3%)	matched
初診時年齢(中央値)	44.2 (0.6 - 95)	44.2 (0.6 - 95)	matched
ASC (HBeAb 陽性/陰性)	711 (601 / 109)	-	
慢性肝炎 (HBeAb 陽性/陰性)	206 (72 / 135)	-	
肝硬変 (HBeAb 陽性 / 陰性)	128 (61 / 67)	-	
初診時肝癌	37 (3.5%)	1 (0.05%)	
IFN / 核酸アナログ	50 (4.8%) / 42 (4.0%)		
HBe 抗原消失	176 (16.8%)		
最終転帰:			
生存	655 (62.7%)	1418 (67.8%)	
死亡	281 (26.9%)	356 (17.0%)	
肝関連死 / 他病死 / 不明	95 / 186 / 0	4 / 351 / 1	
転帰不明	109 (10.4%)	316 (15.1%)	
観察期間中央値	18.5 (- 33.8)	20.6 (- 33.8)	

一般住民群の年齢、性はB型肝炎群とマッチングさせている。初診時肝癌合併は1例(0.05%)、観察期間の中央値は20.6年(最大33.8年)であった。

観察期間中、IFNを投与した症例は、B型肝炎群で50例(4.8%)。核酸アナログはB型肝炎群で42例(4.0%)、一般住民群0例。またB型肝炎群においてHBs抗原自然消失が176例(16.8%)に認め



られた。

2) 最終転帰と死因

最終観察日時点において、B型肝炎群と一般住民群の生存例はそれぞれ、655例(62.7%)、1418例(67.8%)。死亡例は281例(26.9%)、356例(17.0%)。転帰が確認できず不明であったものは109例(10.4%)、316例(15.1%)。転帰不明の理由は転居後追跡できなくなった症例であった。

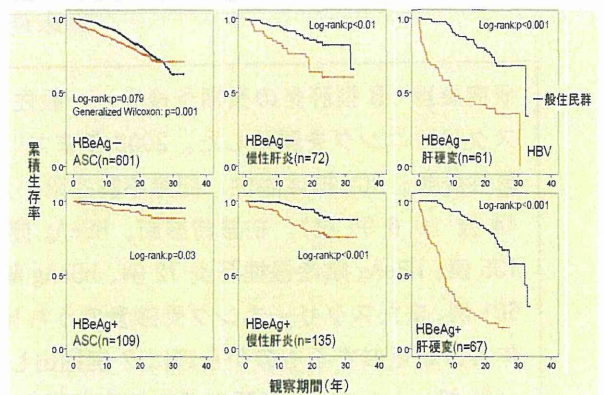
死亡例における死因の内訳は、B型肝炎群で肝疾患関連死亡95例、他病死186例。一般住民群において肝疾患関連死亡4例、他病死351例、死因不明1例であった。死因不明の1例を除いた肝疾患関連死亡の割合を図1に示す。B型肝炎群の肝疾患死亡の占める割合は33.8%と一般住民群1.1%の約30倍であった。

3) 生存率

エンドポイントを総死亡としてKaplan-Meier法にて得られた生存率曲線を図2に示す。一般住民群と比較してHBe抗原陽性肝硬変の生存率ももっとも不良であった。Cox比例ハザードモデルで対一般住民群ハザード比は不良順に、HBeAg陽性肝硬変:0.138(95%CI 0.089-0.215)、HBeAg陰性肝硬変:0.249(95%CI 0.152-0.408)、HBeAg陽性慢性肝炎:0.378(95%CI 0.214-0.668)、HBeAg陽性ASC:0.372(95%CI 0.147-0.943)、HBeAg陰性慢性肝炎:0.393(95%CI 0.213-0.726)、HBe抗原陰性ASC:0.827(95%CI 0.669-1.021)であった。

HBe抗原陰性ASCは観察期間中137例(22.8%)

にHBsAgの自然消失例を認めたので、HBs抗原消失例137例を除いたHBe抗原陰性ASC464例の対一般住民群のハザード比は0.732(95%CI 0.582-0.922)となり一般住民群より生存率は有意に不良となった。



(図2) 病態別生存率の比較

D. 考察

本研究ではB型肝炎の長期予後について一般住民群と対比しながら、明らかにすることを目的として検討した。

このコホート集団を丁寧に追跡してきたことで、観察期間中の脱落例は少数に抑えることができた。B型肝炎群の脱落例は10.4%、一般住民群では15.1%であった。また観察期間も10年を超え、それぞれ18.5年20.6年と良質のコホート集団となった。これは離島という比較的異動が少ない地域集団である特性が影響したと考えられる。

C型肝炎症例のそれぞれの生年月日が同一から順に近似する一般住民を抽出する規則に設定した。このことは無作為抽出の特性を失することなく、ほぼ同じ医療資源環境、社会環境、流行性疾患などの暴露がほぼ同等となり、HBVの持続感染か否かの差異のみとなる。つまり同級生においてHBV持続感染かそうでないかの違いによる生存率比較である。

B型肝炎全体において、肝疾患関連死亡の占める割合は33.8%であり、全体の半数以下であったが、一般住民群の約30倍であった。B型肝炎症例において、肝癌死・肝不全死はとくに留意すべき転帰である。

肝硬変、慢性肝炎症例の予後は、一般住民と比し不良であった。もっとも興味ある点は、HBe抗体陽性の無症候性キャリアの予後である。今回の研究により、一般住民群と比しやや不良であり、ハザード比の95%CIの上限は1.021となり有意な差異を得なかった。ただし、HBe抗体陽性例は長期間観察を行うと、HBs抗原自然消

失例を認めることがある。HBe 抗体陽性無症候性キャリア 601 例中、経過観察期間中に 137 例の HBs 抗原消失例を認めた。この 137 例を除外して改めてハザード比を算出すると、ハザード比は 0.732 (95%CI 0.582-0.922) となり一般住民群より生存率は有意に不良となった。HBs 抗原が持続陽性である間は、一般住民と比し生命予後は不良であった。HBV キャリアは無症候性キャリアとなった状態においても肝疾患関連死亡に注意しながら診療管理を継続する必要がある。

E. 結論

B型肝炎は、HBs 抗原が陽性であれば、無症候性キャリアに至っても予後は不良である。

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

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。