

HCV キャリアにおける HCVRNA の変動—reference change value (RCV)による解析—

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：2007年12月から2011年12月までの間に経験し、3年以上経過観察されたC型肝炎ウイルス(HCV)キャリアのうち、検討1として1)経過観察中にALTが常に40IU/L以下、2)抗ウイルス療法未施行、3)3カ月毎もしくは6カ月ごとにHCVRNA(HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System)をを満たす無症候性キャリア119例から2段階枝分かれ分散分析法(2-level nested ANOVA)を用いて、個体間変動、個体内変動、分析時変動を求めた。検討2として1)抗ウイルス療法未施行、2)3カ月毎もしくは6カ月ごとにHCVRNA(HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System)を測定を満たす無症候性HCVキャリア+症候性HCVキャリアから基準変化値(RCV: reference change value)の手法を用いて異常変動の頻度、異常変動に関与する因子について検討した。検討1:分析時変動(CV_A)は2.35%、個体内変動(CV_I)は10.96%、個体間変動(CV_O)は86.70%でRCV(95%)は31.0%であった。検討2:変化率(%)を(検査値A-検査値B)/検査値A×100で求め、RCV(95%)の31.0%と比較したところ異常変動率は21.1%(71/336)であった。低HCVRNA、遺伝子型2型、ALT高値、AST高値、血小板低値、ウルソデオキシコール酸服用が異常変動に有意に関連していた。ALT値等に比して血中のHCVRNAの変動幅は少なく、治療開始のタイミングを得るために、ウイルス量の減少を期待して経過観察するのは現実的でないと考えた。

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

数値として得られる臨床検査値を判断する指標には①健常と考えられる集団の測定分布を示す基準値(従来は「正常値」と呼ばれていたが、あたかも健康状態の指標であるかのような誤解を与えるこの言葉に替えて「基準値」、「基準範囲」が用いられるようになった)と②特定の病態に対する識別指標であるカットオフ値(病態識別値)の2つがある。前者には多くの生化学検査値が含まれ、後者には腫瘍マーカーやウイルスマーカーなどが含まれている。しかし実際に使用する時は両者を混在して使用していることが多い。

一方、基準範囲として利用される検査値の多くが、生理的変動による影響が大きい検査のため基準値として解釈するには限界があることもわかってきた。各々の検査値には生理的個性があり、その構成成分には分析時変動(CV_A)、個体内変動(CV_I、年齢、食事、飲酒、運動、体位、日内変動、生活様式などに基づく生理的な変動)と個体間変動(CV_O、性差、個体差などに基づく生理的な変動)がある。個体内変動はほとんどの検査項目において個体間変動より小さい。臨床検査値に変動が観察された際に、これが生理的変動なのか、あるいは何らかの原因で生じた異常変動なのかを判断する必要がある。特に個性指数が低い検査値では、たとえ基準値内の変化であっても安易にこれが異常変動ではないと判断することは危険である。理想的には「個人の基準範囲」をあらかじめ求めておくことができれば良いが現実的には困難である。

そこで臨床検査の分野では分析時変動(CV_A)、個体内変動(CV_I)から計算される基準変化値(RCV: reference change value)から異常の変動を生じているかどうかを判断することが提唱されている。今回われわれはRCVの手法を用いてとして血中HCVRNAの変

動につき検討した。

B. 研究方法

対象は2007年12月から2011年11月までの間に経験した3年以上経過観察されたHCVキャリアのうち、(検討1)

無症候性HCVキャリアとして、

- 1)経過観察中にALTが常に40IU/L以下
 - 2)抗ウイルス療法未施行
 - 3)3カ月毎もしくは6カ月ごとにHCVRNA(HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System)を測定を満たす119例を抽出し、2段階枝分かれ分散分析法(2-level nested ANOVA)を用いて、個体間変動、個体内変動、分析時変動を求めた。
- なお、血中HCVRNAは対数正規分布を示したため、対数変換した値を用いて検討した(検討2)

無症候性HCVキャリア+症候性HCVキャリアとして、

- 1)抗ウイルス療法未施行
- 2)3カ月毎もしくは6カ月ごとにHCVRNA(HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System)を測定を満たす336例を抽出し、検討1で求めたRCV(95%)を用いて、異常変動の頻度、異常変動に関与する因子について検討した。

C. 研究結果

1)検討1

①背景因子

女性82例、男性37例、年齢は72歳(31~84)、血中HCVRNA 6.3 log copies/mL(3.0~7.4)、遺伝子型1B 81例、2A 27例、2B 11例、個々の測定回数12回(6~17)、合計1392回、平均測定間隔3.4カ月(2.6~7.4)、ALT 22IU/mL(9~39)であった。

②RCVの測定

2段階枝分かれ分散分析法(2-level nested ANOVA)を用いて計算すると分析時変動(CV_A)は2.35%、個体内変動(CV_I)は10.96%、個体間変動(CV_O)は86.70%

であった。これらをもとにRCVを計算すると、 $RCV = Za \times 2^{1/2} \times ([\text{個体内変動}]^2 + [\text{分析時変動}]^2)^{1/2}$
ZaはZスコア（標準正規偏差、standard normal deviates）で信頼度95%に対するスコアは1.96、信頼度99%に対するスコアは2.58で今回は1.96を使用した。同様にAST、ALT、 γ -GTP、血小板の内変動（CV_I）、個体間変動（CV_G）、分析時変動（CV_A）、基準変化値（RCV）を求め表1に示した。

表1、変動と個性指数と基準変化値

	CV _I	CV _G	CV _A	個性指数	RCV(95%)
AST	11.9	17.9	6.0	0.66	41.8
ALT	18.0	42.0	9.0	0.43	55.8
γ -GTP	13.8	41.0	6.9	0.34	42.8
血小板	9.1	21.9	4.6	0.42	28.3
HCV RNA	11.0	86.7	2.4	0.13	31.0

2) 検討2

①背景因子

女性198例、男性138例、年齢は71歳（19～88）、血中HCV RNA 6.4 log copies/mL（2.6～7.6）、遺伝子型 1A 2例、1B 240例、2A 67例、2B 27例、個々の測定回数13回（6～27）、合計4075回、平均測定間隔3.3カ月（1.5～7.5）、ALT 31IU/mL（9～549）、ウルソデオキシコール酸使用（有り/なし）194例/142例、強力ミノファゲンC使用（有り/なし）46例/290例であった。

②RCVから見た異常変動の頻度と異常変動に関する因子

変化率(%)を(検査値A-検査値B)/検査値A×100で求め、RCV(95%)の31.0%と比較したところ異常変動率は21.1%(71/336)であった。

異常変動に関する因子を表2に示すが、低HCV RNA、遺伝子型2型、ALT高値、AST高値、血小板低値、ウルソデオキシコール酸服用であった。

表2、異常変動に関する因子

	異常変動無し(n=265)	異常変動有り(n=71)	P
年齢(年)	70(19-84)	72(46-88)	0.2589
性(女/男)	189/183	9/5	0.6750
HCV RNA (log copies/mL)	6.5(3.9-7.5)	5.0(2.1-6.8)	<0.0001
遺伝子型(1/2)	214/51	29/42	<0.0001
AST(IU/L)	37.9(12.5-114.1)	46.6(24.2-116.1)	0.0003
ALT(IU/L)	31.3(9.0-103.0)	39.6(13.9-160.8)	0.0043
γ -GTP(IU/L)	26.6(6.3-219.7)	27.8(9.7-277.0)	0.4928
血小板(10 ⁴ /mm ³)	17.0(3.3-5-48.7)	13.8(2.8-30.6)	0.0032
SNMC*(有/無)	31/234	15/56	0.0512
ウルソ***(有/無)	140/125	54/17	0.0003

*: 強力ミノファゲンC、***: ウルソデオキシコール酸

E. 結論

血中のHCV RNAの変動をRCVの手法を用いて検討し以下の結果を得た。

①抗ウイルス療法の介入のないHCVキャリアのHCV RNAの異常変動は71例(21.1%)に認められた。

②異常変動はHCV RNA低値例、遺伝子型2型、AST高値例、ALT高値例、血小板低値例で多く認められた。

以上からALT値等に比して血中のHCV RNAの変動幅は少なく、治療開始のタイミングを得るために、ウイルス量の減少を期待して経過観察するのは現実的でないと考えた。

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

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toyoda H, [Kumada T](#), Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Murakami Y. Higher hepatic gene expression and serum levels of matrix metalloproteinase-2 are associated with steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver diseases. *Biomarkers*. 2013 Feb;18(1):82-7. doi: 10.3109/1354750X.2012.738249. Epub 2012 Nov 9. PubMed PMID: 23136827.
2. [Kumada T](#), Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, [Tanaka J](#). Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;28(2):357-64. doi: 10.1111/jgh.12057. PubMed PMID: 23190084.
3. Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Toyoda H, [Kumada T](#), Yamamoto K, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J, Goto H. Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders. *J Med Virol*. 2013 Feb;85(2):228-34. doi: 10.1002/jmv.23444. Epub 2012 Nov 14. PubMed PMID: 23160930.
4. Toyoda H, [Kumada T](#), Tada T, Niinomi T, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Non-hypervascular Hypointense Nodules Detected by

- Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is a Risk Factor for Recurrence of HCC after Hepatectomy. *J Hepatol.* 2013 Jan 29. doi:pil: S0168-8278(13)00077-9. 10.1016/j.jhep.2013.01.030. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23376360.
5. Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: a multicenter study. *J Med Virol.* 2013 Jan;85(1):65-70. doi: 10.1002/jmv.23428. PubMed PMID: 23154876.
6. Toyoda H, Kumada T, Tada T. Lower incidence of hepatocellular carcinoma in patients with transient virologic response to peginterferon and ribavirin combination therapy: Is it really the effect of the therapy? *J Hepatol.* 2012 Dec 1. doi:pil: S0168-8278(12)00904-X. 10.1016/j.jhep.2012.11.034. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23207142.
7. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, Ito T, Kaneoka Y, Maeda A. Prognostic significance of a combination of pre- and post-treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with hepatectomy. *J Hepatol.* 2012 Dec;57(6):1251-7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.018. Epub 2012 Jul 20. PubMed PMID: 22824818.
8. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. Placement of a sodium hyaluronate solution onto the liver surface as a supportive procedure for radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas located on the liver surface: a preliminary report. *J Vasc Interv Radiol.* 2012 Dec;23(12):1639-1645.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2012.08.024. PubMed PMID: 23177110.
9. Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Significance of a reduction in HCV RNA levels at 4 and 12 weeks in patients infected with HCV genotype 1b for the prediction of the outcome of combination therapy with peginterferon and ribavirin. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov 27;12(1):324. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23181537.
10. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Andou Y, Yamamoto K, Tanaka J. Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: A propensity score analysis. *J Hepatol.* 2012 Oct 30. doi:pil: S0168-8278(12)00826-4. 10.1016/j.jhep.2012.10.025. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23123221.
11. Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatol Res.* 2012 Oct 18. doi: 10.1111/hepr.12005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23356752.
12. Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H. Week 4 viral response to peginterferon and ribavirin: how should it be used in combination with a baseline predictive factor? *J Hepatol.* 2012 Oct;57(4):927-8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.032. Epub 2012 Jun 23. PubMed PMID: 22727528.
13. Arao T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa A, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K,

- Yasui K, Kumada T, Toyoda H, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Arii S, Nishio K, Kudo M. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2012 Aug 13. doi: 10.1002/hep.25956. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22890726.
14. Toyoda H, Kumada T. Incidence of hepatocellular carcinoma and response to interferon therapy in HCV-infected patients: effect of factors associated with the therapeutic response and incidence of HCC. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):1029-31. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02763.x. Epub 2012 Feb 8. PubMed PMID: 22314231.
15. Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. Novel method to measure serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin: a preliminary report. *Cancer Sci*. 2012 May;103(5):921-5. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02232.x. Epub 2012 Mar 8. PubMed PMID: 22320249.
16. Kanke F, Kumada T, Toyoda H, Satomura S. Reference change values for lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Mar 6;50(5):957-60. doi: 10.1515/cclm-2011-0912. PubMed PMID: 22628340.
17. Toyoda H, Kumada T. Favorable association between genetic polymorphisms near the IL28B gene and hepatic steatosis: direct or indirect? *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):738-9; author reply 739. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.030. PubMed PMID: 22340673.
18. 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 correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. *J Med Virol*. 2012 Mar;84(3):438-44. doi: 10.1002/jmv.23207. PubMed PMID: 22246829.
19. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Fujimori M. Transarterial chemoembolization for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: improved survival after concomitant treatment with nucleoside analogues. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Mar;23(3):317-22.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2011.11.012. Epub 2012 Jan 21. PubMed PMID: 22265248.
20. 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 the IL28B gene in patients infected with HCV genotype 1b. *J Med Virol*. 2012 Jan;84(1):61-70. doi: 10.1002/jmv.22272. PubMed PMID: 22095536.
21. Murakami Y, Toyoda H, Tanahashi T, Tanaka J, Kumada T, Yoshioka Y, Kosaka N, Ochiya T, Taguchi YH. Comprehensive miRNA expression analysis in peripheral blood can diagnose liver disease. *PLoS One*. 2012;7(10):e48366. doi:10.1371/journal.pone.0048366. Epub 2012 Oct 31. PubMed PMID: 23152743; PubMed Central PMCID: PMC3485241.
22. 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, 新家 卓郎, 安東 直人, 坂井 圭介, 安田 諭, 木村 純, 安藤 祐資, 山本 健太:【B型肝炎の抗ウイルス療法】 B型肝炎に対する核酸アナロ

グ投与例の長期予後、消化器内科(1884-2895)54
巻5号 Page608-613(2012.05)

23. 貴田岡 正史, 熊田 卓, 松田 康雄, 飯島 尋子, 小川 眞広, 工藤 信樹, 小原 和史, 紺野 啓, 高倉 玲奈, 西田 睦, 南 康範, 森 秀明, 山田 昌彦、日本超音波医学会用語・診断基準委員会：肝腫瘍の超音波診断基準、超音波医学(1346-1176)39巻3号 Page317-326(2012.05)
24. 熊田 卓, 豊田 秀徳, 多田 俊史, 金森 明, 竹島 賢治, 乙部 克彦：【肝癌の造影超音波検査】 造影超音波診断(症例編) 肝細胞癌以外の肝腫瘍典型例、Medical Technology(0389-1887)別冊超音波エキスパート13 Page43-58(2012.06)
25. 熊田 卓：肝機能性画像の肝細胞癌診断における役割、肝臓フォーラム記録集(1340-976X)2011巻 Page205-217(2012.03)
26. 熊田 卓：肝細胞癌の診断、治療、予防の最前線 肝細胞癌発生の最近の動向、肝臓フォーラム記録集(1340-976X)2011巻 Page26-34(2012.03)
27. 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：【早期肝細胞癌の画像診断 update】大垣市民病院における EOB-MRI の肝細胞相で検出される乏血性結節の自然経過、肝胆膵画像(1882-5087)14巻4号 Page345-350(2012.06)
28. 多田 俊史, 熊田 卓, 豊田 秀徳：【見逃してはいけない消化器疾患-消化器救急疾患・消化器癌を中心に-】 消化器癌の見逃しを防ぐ 早期発見・適切な治療のための診断の実際 肝臓癌、消化器の臨床(1344-3070)15巻1号 Page75-81(2012.02)

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例と非発生の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例（31%）、stageはIが49例、IIが41例、IIIが14

表1 背景因子

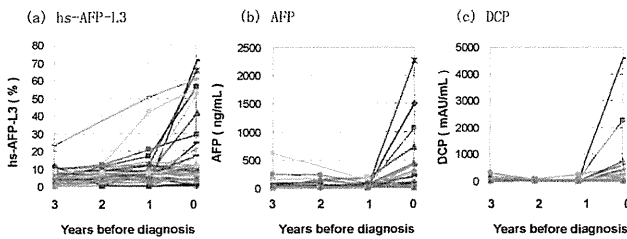
Characteristics		HCC (n=104)	Non-HCC (n=104)	P
Age	Median (Range)	67 (37-81)	68 (14-84)	0.990
Gender	Male / Female	58 (56%) / 46 (44%)	58 (56%) / 46 (44%)	0.889
Etiology	B / C / B+C	14 (13%) / 89 (86%) / 1 (1%)	14 (13%) / 89 (86%) / 1 (1%)	1.000
Child-Pugh classification	A / B / C	82 (79%) / 18 (17%) / 4 (4%)	84 (81%) / 17 (16%) / 3 (3%)	0.907
ALT (IU/L)	Median (Range)	49 (7-361)	46 (12-321)	0.582
Platelet (x10 ⁴ /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 24mAU/mL (6-4560) であった (図 1)。

図1 発癌例での腫瘍マーカーの推移



一方、非発癌例では高感度 AFP-L3 値と AFP 値と DCP 値で大きな変化は認めなかった (図 2)。

図2 非発癌例での腫瘍マーカーの変化

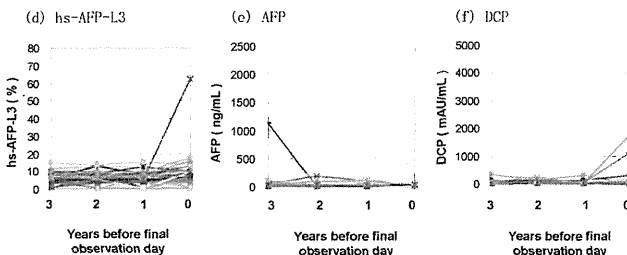


表2 診断時の腫瘍マーカーの感度、特異度

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 の感度は 1 年前で低率であった。

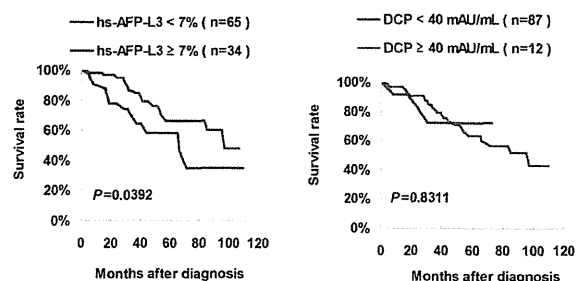
表3 診断前の腫瘍マーカーの感度、特異度

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%

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、DCP 40mAU/mL 以上の症例 (n=12) と DCP 40mAU/mL 未満の症例 (n=87) の間には予後に差は認めなかった。

図3 診断1年前の腫瘍マーカー値による予後比較



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、全体としては85例中29.6%に陽性率であった。

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%	
		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%

E. 結論

高感度AFP-L3分画の測定法が開発され、従来測定の信頼性が低かった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, Kiriya 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stem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】 (Session 3)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 Fan 2011 ; 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.

高感度 AFP-L3 測定による肝細胞癌の発癌予測

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器科 部長

研究要旨：最近開発された高感度AFP-L3分画の測定法が、肝細胞癌（HCC）の発癌予測に有用であるか否かについて検討した。対象は大垣市民病院消化器科で経過観察中に3cm、3個以下で発見されたHCCのうちHCC診断日、診断から1年前、2年前、3年前の保存血清が使用可能であった104例とコントロールの非発癌例として年齢、性、成因（B型肝炎もしくはC型肝炎）、Child-Pugh分類、血小板、alanine aminotransferase（ALT）をpropensity scoreでマッチさせた104例（最終観察日から1年前、2年前、3年前の保存血清有り）の計208例である。保存血清を用いて総AFP、高感度AFP-L3分画、DCPを測定した。総AFPおよびDCPにおいてはHCC診断1年前の値の上昇は認めなかった（HCC診断日の値が1年前に比し有意に上昇）が、高感度AFP-L3分画はHCC診断1年前に一部が上昇していた（HCC診断日の値と1年前の値に有意差無し）。さらに、発癌例と非発癌例で総AFP濃度分布に偏りを認めたため総AFP濃度が10ng/mL未満の症例（n=42）と10ng/mL以上（n=62）の2群に分けて診断前1年前での血清で高感度AFP-L3分画でどの程度診断可能かについて検討した。カットオフ値を7%とすると総AFP濃度が10ng/mL未満の症例では感度31.7%、特異度77.3%であった。10ng/mL以上の症例でも同様に感度37.3%、特異度72.2%であった。以上から総AFP濃度の上昇を認めない症例においても、高感度AFP-L3分画の上昇が認められた場合はHCCの合併が疑われるために積極的なCT/MRIを含めた画像診断による検査が望まれる。

共同研究者

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

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）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種類が頻用されている。2009年4月からはAFPとDCPの2つの腫瘍マーカーの同時測定が保険診療上認められ、肝癌診療ガイドライン（2009年版）では、対象者を高危険群（B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変）と超高危険群（B型肝硬変、C型肝硬変）に分け、前者では6ヶ月に一度の超音波検査と腫瘍マーカー（AFPとAFP-L3%とDCP）の測定を、後者では3-4ヶ月毎の超音波検査と腫瘍マーカーの測定に加え6-12ヶ月毎のCT/MRI検査（Option）が推奨されている。

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、発生の予知に使用できないか検討されるようになった。AFP-L3%はAFPの特異性を向上させることを目的としてAFPの複合型糖鎖の癌性変化の一つをとらえたものである。従来はAFP低値例でのAFP-L3%の検討は困難であった。今回われわれは高感度化された全自動蛍光免疫測定装置（ μ TAS Wako i30）を用い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

対象は2001年1月から2009年12月の間に経験したHCC796例中、HBVキャリアもしくはHCVキャリアで、3年以上前から定期的に経過観察され、発見時の腫瘍最大径が3cm以下かつ3個以下で保存血清の得られた114例である。一方コントロールは同時期（2001年1月から2009年12月）に経験したHBVキャリアもしくはHCVキャリア非発癌例2830例中、肝細胞癌の発生無く（2009年12月時点）、3年以上定期的に経過観察され、血清保存の得られた1100例とした。これらを年齢、性、成因（HBVもしくはHCV）、Child-Pugh分類、血小板、alanine aminotransferase（ALT）をpropensity scoreを用いてマッチさせた。各々、発癌群104例、非発癌群104例が選択された。これらの症例でHCC診断時（非発癌例では採集血清保存日）、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。

大径が3cm以下かつ3個以下で保存血清の得られた114例である。一方コントロールは同時期（2001年1月から2009年12月）に経験したHBVキャリアもしくはHCVキャリア非発癌例2830例中、肝細胞癌の発生無く（2009年12月時点）、3年以上定期的に経過観察され、血清保存の得られた1100例とした。これらを年齢、性、成因（HBVもしくはHCV）、Child-Pugh分類、血小板、alanine aminotransferase（ALT）をpropensity scoreを用いてマッチさせた。各々、発癌群104例、非発癌群104例が選択された。これらの症例でHCC診断時（非発癌例では採集血清保存日）、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発生例の診断時のHCCの背景因子を示す（表2）。年齢は69.3 \pm 8.7歳、男性58例、女性46例、B型14例、C型89例、B+C型1例、腫瘍最大径は1.9 \pm 0.9cm、単発72例、多発32例、stageはIが49、IIが41例、IIIが14例であった。

表1、背景因子

	発癌群 (n=104)	非発癌群 (n=104)	p
年齢	67 (37-81)	68 (14-84)	0.9798
性 (男/女)	58/46	47/47	0.8891
成因 (B/C/B+C)	14/89/1	14/89/1	1.0000
Child分類 (A/B/C)	82/18/4	84/17/3	0.9066
ALT	49 (7-361)	46 (12-321)	0.5818
血小板	10.1 (3.2-34.0)	12.1 (2.1-41.4)	0.1498

表2、肝細胞癌の背景因子

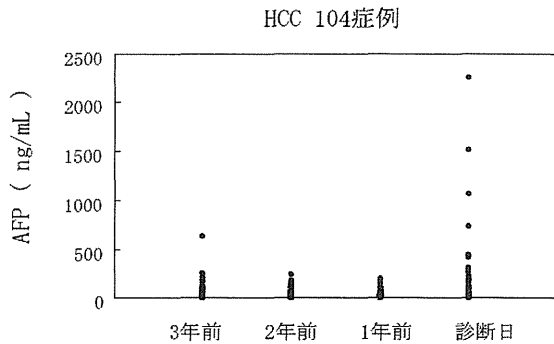
症例数		104
年齢	Mean±SD	69.3 ± 8.7
性別	Male / Female	58 (56) / 46 (44)
成因	B / C / B+C	14 (13) / 89 (86) / 1 (1)
最大腫瘍径 (cm)	Mean±SD	1.9 ± 0.6
腫瘍個数	単発 / 多発	72 (69) / 32 (31)
stage	I / II / III	49 (47) / 41 (39) / 14 (14)

カッコ内は%

2) 各種腫瘍マーカーにおける HCC 発生の予測

図1は発癌群104例の3年前、2年前、1年前、診断時のAFP値を示したものである。AFPの中央値はそれぞれ3年前10.3ng/mL (0.8-627.1)、2年前11.1ng/mL (0.5-238.9)、1年前10.3ng/mL (0.7-183.7)、診断時13.5ng/mL (0.7-2260.1)を示した。診断日のAFP値は1年前、2年前、3年前のAFP値より有意に高値であった。

図1、AFP 分布図



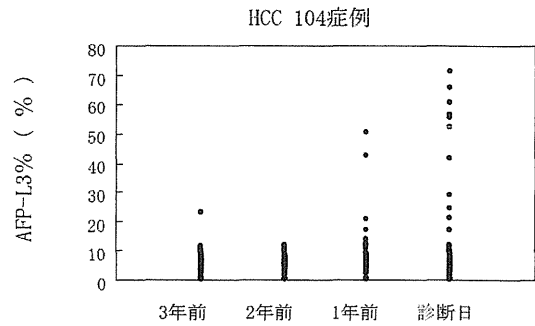
分位点	最小値	25%	中央値	75%	最大値
診断日	0.7	6.2	13.5	61.7	2260.1
1年前	0.7	5.2	10.3	28.8	183.7
2年前	0.5	4.7	11.1	26.3	238.9
3年前	0.8	4.8	10.3	29.5	627.1

Mann-Whitney U検定			
	1年前	2年前	3年前
診断日	0.0062	0.0109	0.0195
1年前	—	0.5615	0.3090
2年前	—	—	0.5543

図2は発癌群104例の3年前、2年前、1年前、診断時のAFP-L3値を示したものである。高感度AFP-L3値の中央値はそれぞれ3年前5.0% (0.5-23.1)、2年前5.1% (0.5-11.9)、1年前6.0% (0.5-50.6)、診断時5.4% (0.5-71.3)を示した。診断日の高感度AFP-L3値は2年前、3年前の高感度AFP-L3値より有意に高値であったが、1年前の高感度AFP-L3値とは有意差を認めなかった。すなわち高感度AFP-L3値は1年前から1部の症例で上昇していた。

図3は発癌群104例の3年前、2年前、1年前、診断時のDCP値を示したものである。DCPの中央値はそれぞれ3年前15mAU/mL (5-304)、2年前17mAU/mL (5-91)、1

図2、高感度AFP-L3% 分布図

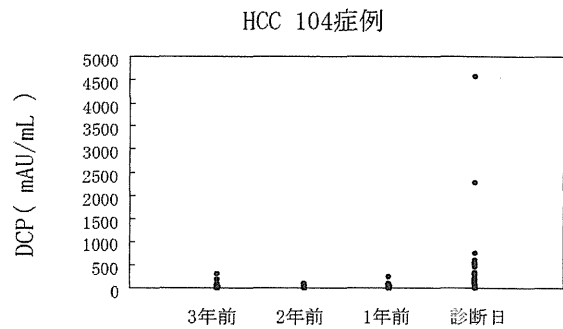


分位点	最小値	25%	中央値	75%	最大値
診断日	0.5	2.9	5.4	8.0	71.3
1年前	0.5	3.1	6.0	7.6	50.6
2年前	0.5	0.5	5.1	7.0	11.9
3年前	0.5	0.5	5.0	6.9	23.1

Mann-Whitney U検定			
	1年前	2年前	3年前
診断日	0.072	0.0022	0.0031
1年前	—	0.0227	0.0390
2年前	—	—	0.7965

年前17mAU/mL (6-235)、診断時24mAU/mL (6-4560)を示した。診断日のDCP値は1年前、2年前、3年前のDCP値より有意に高値であった。

図3、DCP 分布図



分位点	最小値	25%	中央値	75%	最大値
診断日	6	16	24	80	4560
1年前	6	11	17	24	235
2年前	5	11	17	22	91
3年前	5	10	15	21	304

Mann-Whitney U検定			
	1年前	2年前	3年前
診断日	0.015	0.0158	0.0169
1年前	—	0.3652	0.7057
2年前	—	—	0.7721

3) 高感度AFP-L3値の発癌予測における感度特異度
 発癌群104例と発癌群のAFP値に偏りが認められたため(発癌群と非発癌群で1年前、2年前、3年前のAFP値はそれぞれ10.3ng/mL [0.8-627.1]と6.2ng/mL [0.8-1131.4]、11.1ng/mL [0.5-238.9]と5.6ng/mL

[0.9-185.7]、10.3ng/mL [0.7-183.7]と4.6ng/mL [0.7-155.3])、AFP-L3値による発癌予測の感度と特異度はAFP10ng/mL未満の症例とAFP10ng/mL以上の症例に分けて行った。カットオフ値は5%、6%、7%、8%、9%、10%で検討した。感度の検討では、カットオフ値を7%とするとAFP10ng/mL未満の症例では35.7%、

表4、高感度AFP-L3%の特異度

AFP 10 ng/mL 未満 (Non HCC 67 症例)

カットオフ値	5%	6%	7%	8%	9%	10%
1年前	71.2%	74.2%	77.3%	86.4%	92.4%	95.5%
2年前	70.1%	76.1%	80.6%	86.6%	94.0%	97.0%
3年前	65.1%	73.0%	79.4%	85.7%	92.1%	96.8%

AFP 10 ng/mL 以上 (Non HCC 37 症例)

カットオフ値	5%	6%	7%	8%	9%	10%
1年前	36.1%	52.8%	72.2%	80.6%	88.9%	94.4%
2年前	35.1%	51.4%	78.4%	81.1%	86.5%	91.9%
3年前	37.8%	59.5%	73.0%	83.8%	89.2%	94.6%

AFP10ng/mL以上の症例では41.9%であった(表3)。

一方、特異度はカットオフ値を同じく7%とすると、AFP10ng/mL未満の症例では77.3%、AFP10ng/mL以上の症例では72.2%であった(表5)。

表3、高感度AFP-L3%の感度

AFP 10 ng/mL 未満 (HCC 42 症例)

カットオフ値	5%	6%	7%	8%	9%	10%
診断日	50.0%	42.9%	35.7%	26.2%	21.4%	16.7%
1年前	56.1%	48.8%	31.7%	17.1%	9.8%	9.8%
2年前	37.8%	29.7%	21.6%	10.8%	10.8%	10.8%
3年前	46.2%	41.0%	25.6%	15.4%	12.8%	7.7%

AFP 10 ng/mL 以上 (HCC 62 症例)

カットオフ値	5%	6%	7%	8%	9%	10%
診断日	56.5%	50.0%	41.9%	24.2%	21.0%	16.1%
1年前	64.4%	52.5%	37.3%	25.4%	13.6%	10.2%
2年前	68.4%	36.8%	29.8%	14.0%	7.0%	3.5%
3年前	54.5%	40.0%	23.6%	10.9%	5.5%	3.6%

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値の測定が可能となった。この方法を用いて発癌予測が可能かどうかについて検討した。

① AFPとDCPでは診断日の値は1年前の値に比して有意に上昇しており、診断日1年前での予測は困難であると考えられた。これに対して、高感度AFP-L3値は一部の症例で1年前から上昇しており、診断日と1年前の値に有意差を認めなかった。

② AFP-L3値のカットオフ値を7%と設定すると、AFP10ng/mL未満の症例での感度は31.7%、特異度77.3%であった。

以上から、AFP値の上昇の認められない症例においてもAFP-L3値の上昇が認められれば、HCCの発生が疑われるため、頻繁なAFP-L3の測定およびCT/MRIを含めた積極的な画像診断による診断が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toyoda H, Kumada T, 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. *Annals of Surgery* (in press).
2. Toyoda H, Kumada 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 Less Than 20 ng/mL. *Cancer Science* (in press).
3. 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* (in press).
4. Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J, Yoshizawa H. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* (in press).
5. Kudo M, Hatanaka K, Kumada T, Toyoda H, Tada T. Double contrast ultrasound: a novel surveillance tool for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* (in press).
6. Toyoda H, Kumada T, Kiriya 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* (in press).
7. Toyoda H, Kumada T, Kiriya 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* (in press).
8. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. An early viral response to standard interferon-alpha identifies resistance to combination therapy with peginterferon and ribavirin in patients infected by HCV genotype 1. *J Med Virol* 2010; 82: 1537-1544.
9. Aii S, Sata M, Sakamoto M, Shimada M, Kumada T, Shiina S, Yamashita T, Kokudo N, Tanaka M, Takayama T, Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma: report of consensus meeting in the

- 45th annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009). *Hepatol Res* 2010; 40: 667-685.
10. Kaneoka Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kumada T. Survival benefit of hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma in comparison to hepatectomy or pancreatoduodenectomy. *World J Surg* 2010; 34: 2662-2670.
 11. 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* (in press).
 12. Inaba Y, Arai Y, Yamaura H, Sato Y, Najima M, Aramaki T, Sone M, Kumada T, Tanigawa N, Anai H, Yoshioka T, Ikeda M for Japan Interventional Radiology in Oncology Study Group (JIVROSG). Phase I/II study of hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma (JIVROSG-0301). *Am J Clin Oncol* (in press).
 13. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Takagi M, Hiramatsu T, Hosokawa T, Arakawa T, Fujimori M. Transient reappearance of serum hepatitis C virus RNA observed by real-time PCR during antiviral therapy with peginterferon and ribavirin in patients with HCV genotype 1b. *J Clin Virol* 2010; 47: 258-262.
 14. Shigoka M, Tsuchida A, Matsudo T, Nagakawa Y, Saito H, Suzuki Y, Aoki T, Murakami Y, Toyoda H, Kumada T, Bartenschlager R, Kato N, Ikeda M, Takashina T, Tanaka M, Suzuki R, Oikawa K, Takanashi M, Kuroda M. Deregulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development. *Pathol Int* 2010; 60: 351-357.
 15. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Arakawa T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H. Association between HCV amino acid substitutions and outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy in HCV genotype 1b and high viral load. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1072-1078.
 16. Yasuda E, Kumada T, Toyoda H, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Yoshimi N, Kozawa O. Evaluation of clinical utility of Glypican-3 (GPC3), measured by a commercially available ELISA kit with GPC3 antibody, as a serological and histological marker for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2010; 40: 477-485.
 17. Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Atsumi H, Takagi M, Arakawa T, Fujimori M. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection who have normal alanine aminotransferase values. *J Med Virol* 2010; 82: 539-545.
 18. Hayashi K, Katano Y, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Yoshioka K, Yano M, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence and clinical characterization of patients with acute hepatitis B induced by lamivudine-resistant strains. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 745-749.
 19. Honda T, Katano Y, Shimizu J, Ishizu Y, Doizaki M, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of peginterferon-alfa 2b plus ribavirin in patients aged 65 years and older with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2010; 30: 527-537.
 20. 多田俊史, 熊田卓, 桐山勢生, 豊田秀徳 生存分析からみた進行肝細胞癌に対するソラフェニブ投与例の検討 肝臓 (0451-4203)51 巻 11 号 Page684-685(2010.11)
 21. 小川定信, 川地俊明, 船坂佳正, 石川照芳, 熊田卓, 豊田秀徳, 曾根康博 【肝臓の EOB・プリモビスト造影 MRI 本検査を有効に活用するための理解すべき課題】 肝細胞癌 肝細胞造影相で hypointensity を呈する乏血性結節(非濃染結節)のリスクについて 日独医報(0912-0351)55 巻 2 号 Page151-158(2010.09)
 22. 熊田卓 【肝臓治療と DPC】 DPC とは 消化器内科 (1884-2895)51 巻 3 号 Page267-272(2010.09)
 23. 前田敦行, 磯谷正敏, 金岡祐次, 高橋祐, 熊田卓, 豊田秀徳, 内山良 【肝臓治療と DPC】 診断群包括評価(DPC)時代の肝細胞癌肝切除 消化器内科 (1884-2895)51 巻 3 号 Page292-297(2010.09)
 24. 熊田卓, 松田康雄, 飯島尋子, 小川眞広, 工藤信樹, 小原和史, 紺野啓, 高倉玲奈, 西田睦, 南康範, 森秀明, 山田昌彦, 日本超音波医学会用語・診断基準委員会肝腫瘍の超音波診断基準(案) 超音波医学 (1346-1176)37 巻 2 号 Page157-166(2010.03)
 25. 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, 高木万起子, 細川貴範, 荒川恭宏, 藤森将志, 濱口知成 【肝疾患における血液生化学検査、肝炎ウイルスマーカー、腫瘍マーカーの見方】 肝疾患における血液生化学検査の臨床的意義 AST、ALT、AST/ALT 肝・胆・膵(0389-4991)60 巻 4 号 Page521-530(2010.04)
 26. 多田俊史, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 竹島賢治, 小川定信, 乙部克彦, 中野雅行 肝細胞癌の診断における perfluorobutane 造影超音波と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の有用性に関する検討 肝臓 (0451-4203)51 巻 3 号 Page99-106(2010.03)
 27. 多田俊史, 熊田卓, 豊田秀徳, 桐山勢生, 谷川誠, 久永康宏 【肝臓診療のアルゴリズム 2010】 肝臓の診断 肝臓スクリーニングにおける腫瘍マーカー 臨床消化器内科(0911-601X)25 巻 4 号 Page437-442(2010.03)

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）
 総合研究報告書
 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

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ASC601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

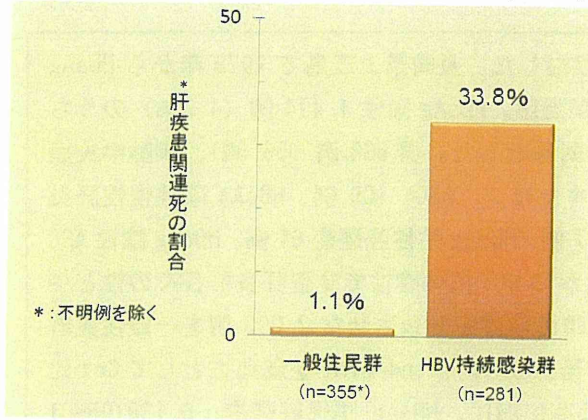
B型肝炎群の背景を表1に示す。男性588例（56.3%）、初診時年齢中央値44.7歳（0.6-95.3歳）。初診時病態の内訳は、HBe抗原陽性無症候性キャリア109例、HBe抗体陽性無症候性キャリア601例、HBe抗原陽性慢性肝炎135例、HBe抗体陽性慢性肝炎72例、HBe抗原陽性肝硬変67例、HBe抗体陽性肝硬変61例。初診時肝癌合併例は37例（3.5%）であった。観察期間の中央値は18.5年（最大33.8年）。

（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%)		
HBs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。

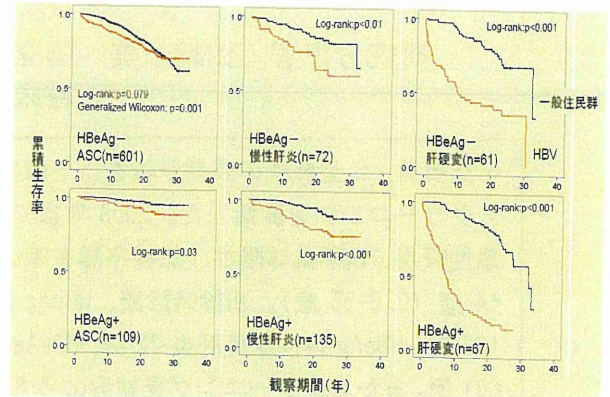
死亡例における死因の内訳は、B型肝炎群で肝疾患関連死亡95例、他病死186例。一般住民群において肝疾患関連死亡4例、他病死351例、死因不明1例であった。死因不明の1例を除いた肝疾患関連死亡の割合を図1に示す。B型肝炎群の肝疾患死亡の占める割合は33.8%と一般住民群1.1%の約30倍であった。

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。

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

研究協力者 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 24 年 11 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、各市町村に依頼して、肝炎ウイルス健診陽性者に対する追跡調査を施行した。今後は、この追跡調査結果をもとに、県健康福祉部保健医療課、各市町村、医師会、保健所などと連携をとりながら、肝炎ウイルス健診陽性者の専門医療機関への受診や抗ウイルス治療の実施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 24 年 11 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、県医師会の協力を得てアンケート調査を実施した。さらに肝炎ウイルス健診陽性者の健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て、各市町村に依頼し、肝炎ウイルス健診陽性者に対する追跡調査を施行した。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、肝炎ウイルス健診陽性者の専門医療機関への受診や抗ウイルス治療の実施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 24 年 11 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、診断名など）、ウイルス側因子、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、県ウイルス肝炎対策研究部会および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

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て、各市町村に依頼して、肝炎ウイルス検診陽性者に対する健診後の追跡調査を施行した。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 24 年 11 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 2039 件（B 型肝炎 50 件、C 型肝炎 1989 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 268 件、副作用中断による延長治療申請件数は 48 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 64 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 年度の申請件数は月平均約 25 件と減少傾向を示していたが、24 年度（11 月まで）の申請件数は月平均約 28 件と増加傾向となった。また 23 年 12 月から可能と

なった最も新しい抗ウイルス療法であるペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル 3 剤併用療法での申請件数は、24 年 11 月までで 165 件であった。一方 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 24 年 11 月までに合計 1225 件であり、24 年度の新規申請件数は月平均約 25 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（50 件）は男性 32 件、女性 18 件で、39 歳以下が 86.0%、40 歳以上が 14.0%であった。また核酸アナログ製剤治療（1225 件）については、男性 793 件、女性 432 件、年齢は 39 歳以下が 12.0%、40 歳以上が 88.0%であり、診断名は慢性肝炎が 83.6%、代償性肝硬変症 14.0%、非代償性肝硬変症 2.4%であった。治療内容をみるとエンテカビル単独が 79.7%、ラミブジンとアデフォビルの併用が 10.0%、ラミブジンからエンテカビルへの切り替えが 4.4%、ラミブジン単独が 4.7%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（1989 件）は、男性 1086 件、女性 903 件で、年齢は 59 歳以下が 45.8%、60～69 歳が 42.4%、70 歳以上が 11.8%であった。C 型慢性肝炎新規申請例（24 年 11 月まで）のウイルス因子は、セロタイプ 1、高ウイルス量が 58.6%、セロタイプ 2、高ウイルス量が 29.3%、低ウイルス量 9.8%であった。治療内容をみると、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 74.4%、ペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル 3 剤併用療法が 13.9%、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 86.6%、ペグインターフェロン単独療法が 4.6%、セロタイプ 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 69.1%、ペグインターフェロン＋リバビリン＋テラプレビル 3 剤併用療法が 7.4%、セロタイプ 2、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 74.6%であった。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。また 23 年 12 月から可能となった最も新しい抗ウイルス療法であるペグインターフェロン＋リバビリン＋テラプレビル 3 剤併用療法での申請件数は、24 年 11 月までに 165 件であったが、その性別は男性 95 件、女性 70 件、年齢は 59 歳以下が 35.8%、60～69 歳が 52.7%、70 歳以上が 11.5%、前治療歴は初回例が 30.3%、再燃例が 44.2%、無効例が 13.3%、その他 12.1%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

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 1,419 人、節目外検診で 435 人、合計 1,854 人、一方 HCV 感染者は節目検診で 1,774 人、節目外検診で 1,016 人、合計 2,790 人が発見されている。

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把握する目的で、肝炎ウイルス検診陽性者に対する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