

2) HCV 抗体測定値による高力価・中力価・低力価群別に見た HCV-RNA 陽性率

NAT を実施した 1,667 例について、systemex を含む HCV 抗体 5 試薬の高力価・中力価・低力価別に見た HCV-RNA 陽性率を表 2—表 6 に示した。

AXSYM の高力価群における HCV-RNA 陽性率は 94.64% (300/317)、Lumipulse Forte の高力価群における HCV-RNA 陽性率は 91.67% (385/420)、Lumipulse Presto の高力価群における HCV-RNA 陽性率は 91.67% (385/420)、BLEIA の高力価群における HCV-RNA 陽性率は 93.71% (402/429)、systemex の高力価群における HCV-RNA 陽性率は 87.80% (432/492) であった。

高力価群の HCV-RNA 陽性率はいずれの試薬においても高率であるものの、systemex の高力価群における HCV-RNA 陽性率は他の 4 試薬に比べ低率であった。

3) systemex を HCV 検診一次スクリーニングとした HCV 判定振り分け

2012 年 4 月～2012 年 7 月の HCV 検査検体 1,453 例中、4 月 2 日～4 月 21 日の受診期間の受診者全員である 1,037 例が抽出できたので、systemex を一次スクリーニングとした HCV 検診シュミレーションを図 5 に示した。

1,037 例中 systemex の測定値が 1.0 以上を示したのは 12 例 (1.16% 12/1,037) であった。HCV 抗体陽性例 12 例を HCV 抗体測定値により群別した

ところ、「高力価群」5 例 (0.48% 5/1,037)、「中力価群」3 例 (0.29% 3/1,037)、「低力価群」は 4 例 (0.39% 4/1,037) であった。

「高力価群」5 例は、全例 HCV-RNA が陽性であった。

「中力価群」及び「低力価群」計 7 例中 5 例について NAT を実施したところ、全例 HCV-RNA が陰性であった。残る「低力価群」の 2 例は NAT 未実施である。

これにより HCV 抗体「高力価群」(判定理由①) の 5 例 (0.48% 5/1,037) が「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。

systemex 一次スクリーニングとした HCV 検診において、NAT 実施率は 0.68% であった。

D. 考察

systemex 株式会社製の「HISCL HCV Ab」について、「HCV 抗体検査」試薬として高力価・中力価・低力価に適切に群別ができるか、その有用性について検討した。systemex 株式会社製の「HISCL HCV Ab」は、測定値により高力価・中力価・低力価に群別が可能であり、推奨法である AXSYM、Lumipulse Forte、Lumipulse Presto、BLEIA の測定値と良好な相関が認められた。

しかし、systemex 株式会社製の「HISCL HCV Ab」に暫定的に定められた高力価の群別基準値は、高力価群における HCV-RNA 陽性率が、87.80% と他試薬に比べ低率であることから、調整が必要であろうと思われた。

E. 結論

sysmex 株式会社製の「HISCL HCV Ab」は、測定レンジが広く、他の推奨法と良好な相関が認められた。

本検討のために暫定的に定められた高力価の群別基準値は、調整が必要であり、適切に調整が行われた場合には、新たなC型肝炎ウイルス検査手順の「HCV抗体検査」試薬として用いることは妥当であることが示唆された。

表1 HCV抗体試薬

試薬名	会社名	測定機器
AXSYM HCV・ダイナパック	アボット株式会社製	AXSYM
ルミパルスII オートHCV	販売元 オート・クリニカル・ダイアグノスティックス 株)	ルミパルスフォルテ
ルミパルスプレストオートHCV	販売元 オート・クリニカル・ダイアグノスティックス 株)	ルミパルスプレスト
BLEIA-1200用HCV抗体試薬	栄研化学 株)製	BLEIA-1200

図1 HISCL HCV抗体 (Sysmex社) とAxsym HCV抗体

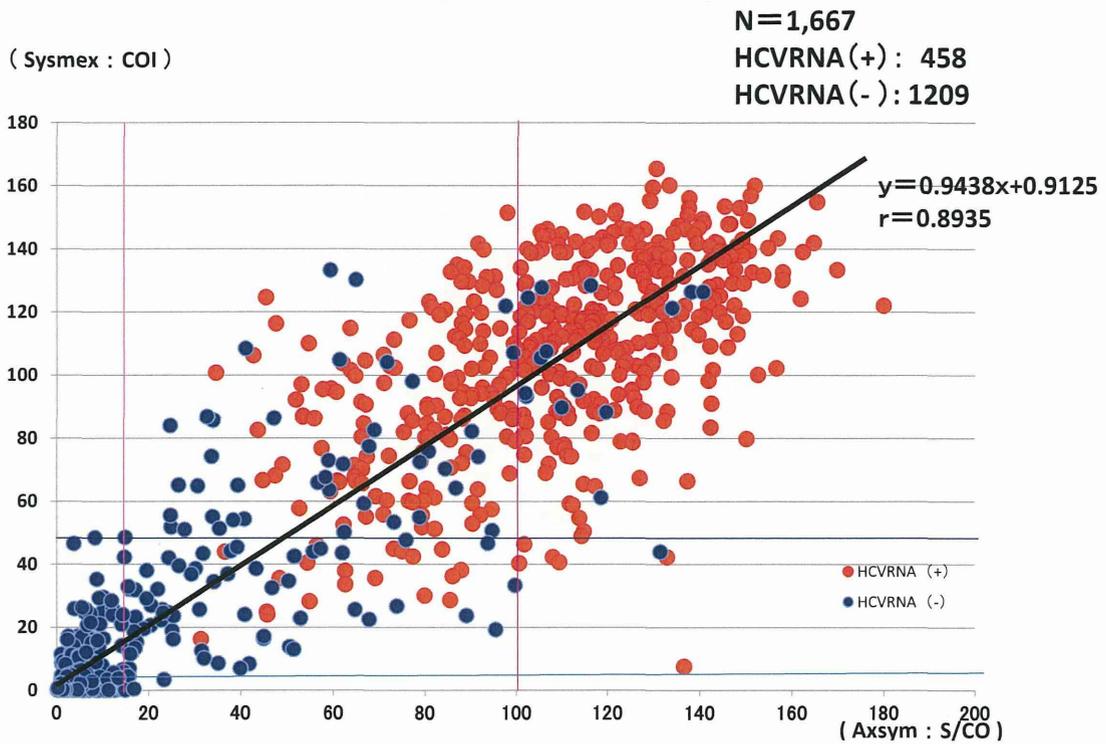


図2 HISCL HCV 抗体 (Sysmex社) とLumipulseForte

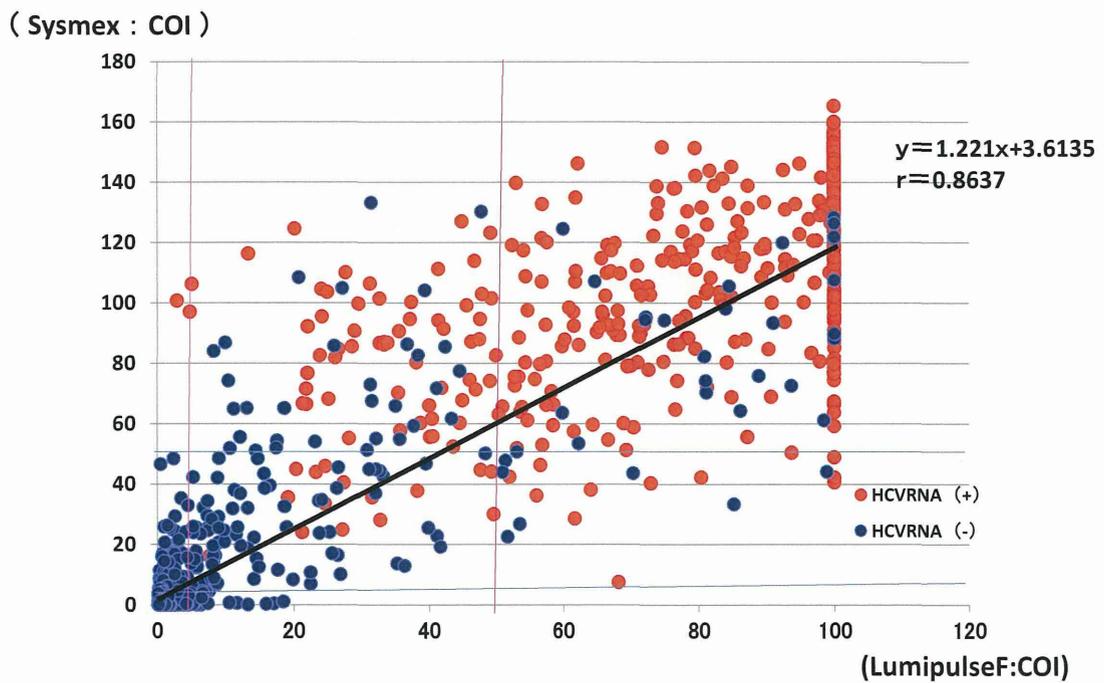


図3 HISCL HCV 抗体 (Sysmex社) LumipulsePresto

(Sysmex : COI)

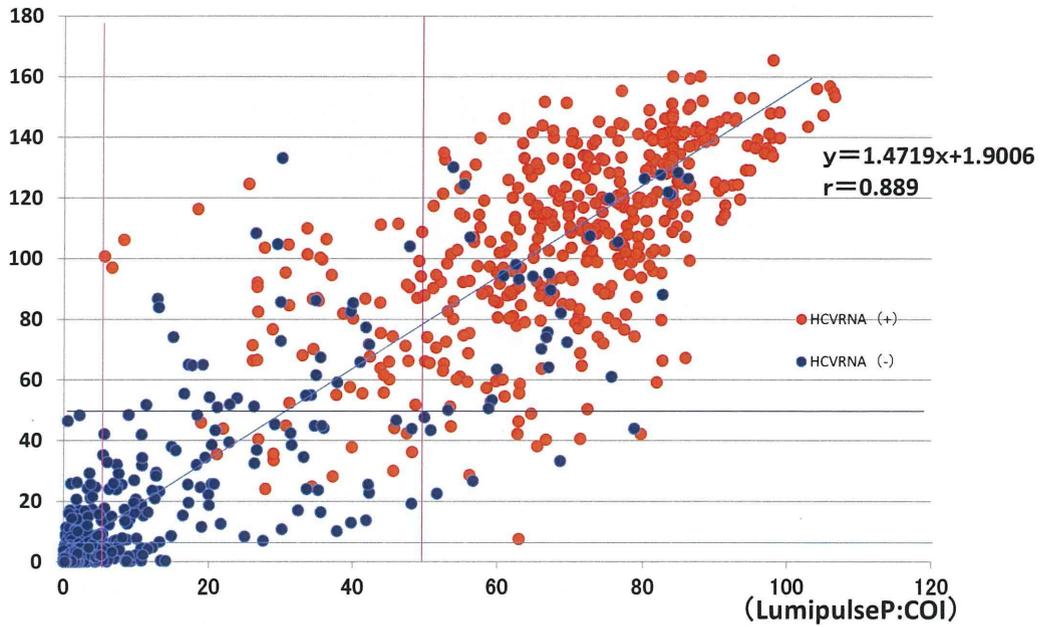


図4 HISCL HCV 抗体 (Sysmex社) とBLEIA

(Sysmex : COI)

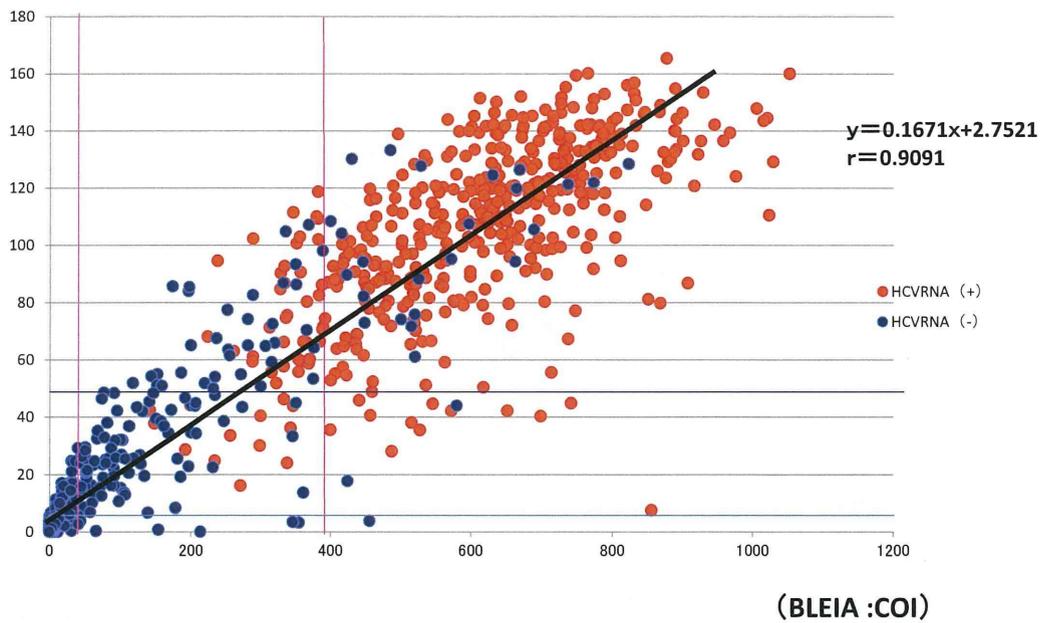


表2 AXSYM HCV抗体 高・中・低力価群別に見たHCV-RNA陽性率

AXSYM	N	HCV-RNA			
		+	%	-	%
低力価	1,059	0	0.00%	1,059	100.00%
中力価	272	158	58.09%	114	41.91%
高力価	317	300	94.64%	17	5.36%
陽性小計	1,648	458	27.79%	1,190	72.21%
陰性	19	0	0.00%	19	100.00%
計	1,667	458	27.47%	1,209	72.53%

表3 Lumipulse F HCV抗体 高・中・低力価群別に見たHCV-RNA陽性率

Lumipulse F	N	HCV-RNA			
		+	%	-	%
低力価	340	2	0.59%	338	99.41%
中力価	208	71	34.13%	137	65.87%
高力価	420	385	91.67%	35	8.33%
陽性小計	968	458	47.31%	510	52.69%
陰性	699	0	0.00%	699	100.00%
計	1,667	458	27.47%	1,209	72.53%

表4 Lumipulse P HCV抗体 高・中・低力価群別に見たHCV-RNA陽性率

Lumipulse P	N	HCV-RNA			
		+	%	-	%
低力価	255	0	0.00%	255	100.00%
中力価	225	73	32.44%	152	67.56%
高力価	420	385	91.67%	35	8.33%
陽性小計	900	458	50.89%	442	49.11%
陰性	767	0	0.00%	767	100.00%
計	1,667	458	27.47%	1,209	72.53%

表5 BLEIA HCV抗体 高・中・低力価群別に見たHCV-RNA陽性率

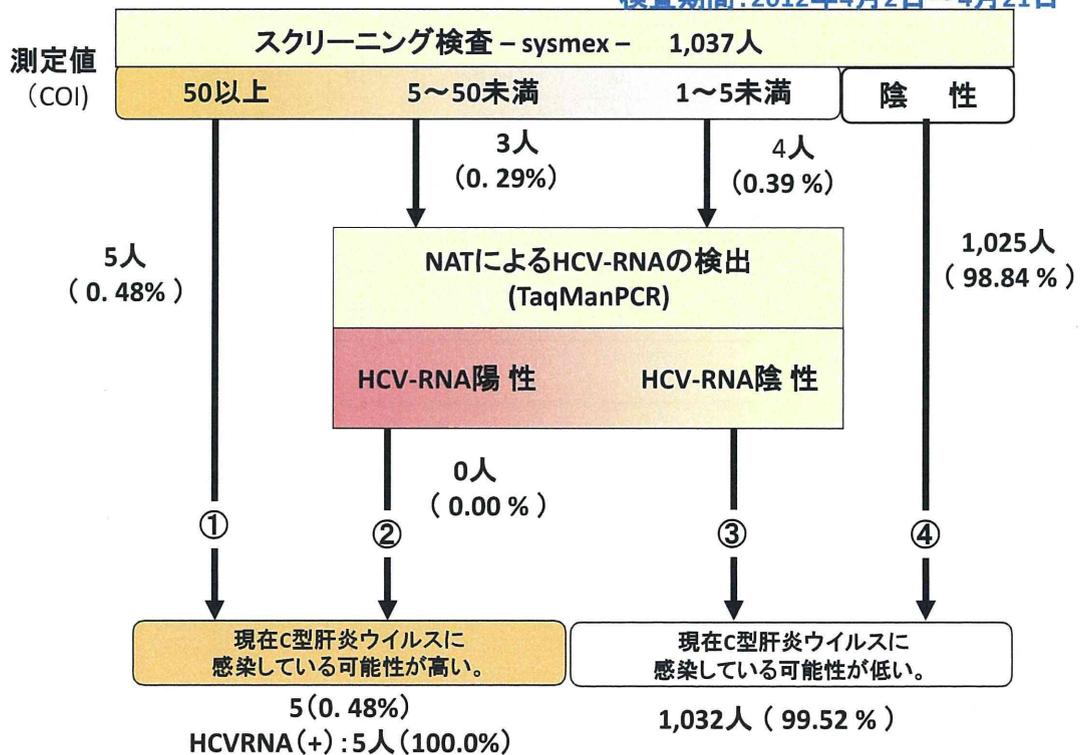
BLEIA	N	HCV-RNA			
		+	%	-	%
低力価	382	0	0.00%	382	100.00%
中力価	191	56	29.32%	135	70.68%
高力価	429	402	93.71%	27	6.29%
陽性小計	1,002	458	45.71%	544	54.29%
陰性	665	0	0.00%	665	100.00%
計	1,667	458	27.47%	1,209	72.53%

表6 sysmex HCV抗体 高・中・低力価群別に見たHCV-RNA陽性率

sysmex	N	HCV-RNA			
		+	%	-	%
低力価	207	0	0.00%	207	100.00%
中力価	231	26	11.26%	205	88.74%
高力価	492	432	87.80%	60	12.20%
陽性小計	930	458	49.25%	472	50.75%
陰性	737	0	0.00%	737	100.00%
計	1,667	458	27.47%	1,209	72.53%

図5 シスメックス株式会社HISCL HCV Abの検証について

検査期間: 2012年4月2日~4月21日



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）
平成 25 年度 分担研究報告書
急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

B 型肝炎の長期予後に関する検討・HBs 抗原消失後の予後

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例を一般住民群とした。B型肝炎群の観察期間中央値18年（最大33年）。エンドポイントを総死亡として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 0.098-0.215)、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。HBsAg自然消失例174例の対一般住民群ハザード比は0.953(0.582-1.562)であった。HBs抗原消失後の長期経過を追跡、再活性化例を1例確認。HBs抗原消失例174例中1例、0.6%であった。B型肝炎は、HBs抗原が消失するとその後の予後は一般住民と同等となる。HBV再活性化は治療介入のない自然経過でも起こりうる。

A. 研究目的

Community based study の手法に基づき B型肝炎の長期生命予後を一般住民群と比較検討した。また HBs 抗原消失後の予後についても検討した。

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

(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)	

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)。

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174例 (16.8%) に認められた。

2) B型肝炎病態別生命予後

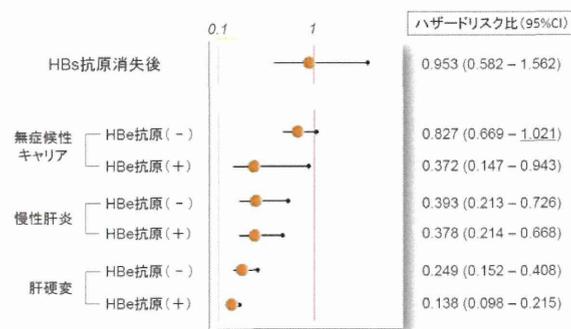


図1 B型肝炎病態別生命予後

エンドポイントを総死亡として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 0.098-0.215)、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。

HBsAg自然消失例174例の対一般住民群ハザード比は0.953 (0.582-1.562)であった。

3) HBs抗原消失後のHBV再活性化

HBs抗原消失例はすべて自然消失例であった。174例の消失時の年齢は59.5才 (13.4~96.7才) であった。

消失後も経過観察を行った。平均観察期間は7.0年であった。このうち、HBV再活性化を1例、観察された。この症例は、67才男性、当院初診時HBe抗原陰性B型肝炎の診断。組織診断は腹腔鏡・肝生検で確認した。本症例は消失後9.2年目

で、医療介入のない自然経過でのHBV再活性化例であった。

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検討した。

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が、一般住民群と比しやや不良な傾向であった。ただHBs抗原自然消失すれば一般住民の予後と同じになる。

HBs抗原消失後の長期経過を追跡した。その中で再活性化例を1例確認。HBs抗原消失例174例中1例、0.6%であった。HuiらはHBV再活性化の頻度をリツキサンを含まない化学療法を施行した156例中1例、0.6%の頻度と報告している (Gastroenterology 2006)。今回の我々の報告と近似している。分子標的薬を含まない化学療法においてHBVの再活性化対策が議論されているが、本研究は、この問題に対して参考となる。本症例は初診時から再活性化のときまで血清が保存されている。詳細なウイルス学的検討を進めていく。

E. 結論

B型肝炎は、HBs抗原が消失するとその後の予後は一般住民と同等となる。

HBV再活性化は治療介入のない自然経過でも起こりうる。

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

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）
平成 25 年度 分担研究報告書
急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

HBV 持続感染者の病態推移に関する数理疫学的研究
-35 歳を区切りとした sero conversion の有無・時期別に見た病態推移-

田中純子、大久真幸、秋田智之

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

研究要旨

肝炎ウイルス持続感染者による肝病態の推移を明らかにする事は、治療介入効果を推定する上でも重要である。

本研究では数理疫学的手法（Markov 確率モデル）を用いて、長崎県奈良尾病院における population based の治療介入の無い B 型肝炎ウイルスキャリアの長期臨床経過を元に、対象を次の 3 群に分けて肝病態推移確率を算出した。

- 1) 35 歳未満で HBe 抗体陽性となった 181 人 3,220unit
 - 2) 35 歳以降に HBe 抗体陽性となった 30 人 615unit
 - 3) 観察期間中に HBe 抗体陰性のままであった 93 人 1,240unit
- 1) 35 歳未満に sero conversion した群では 15 歳無症候性 HBV キャリアからの病態推移では、55 歳時点で男性の 32.0%、女性の 25.2%が HBs 抗原が消失し、慢性肝炎は男性では 0.9%、女性では 0.01%と病態の変化はほとんど起こらなかった。
 - 2) 35 歳以降に sero conversion した群では 15 歳無症候性 HBV キャリアからの病態推移では、55 歳時点で男性の 24.8%、女性の 20.1%が HBs 抗原が消失した。肝硬変累積罹患率は男性では 35 歳から上昇し 55 歳時点で 14.1%、女性では 45 歳から上昇し 55 歳時点で 14.9%となった。
 - 3) 観察期間中に Sero conversion がまだない群では 15 歳無症候性 HBV キャリアからの病態推移では、肝癌累積罹患率は、男性では 45 歳から上昇しはじめ 55 歳時点では 38.9%となった。なお、93 例中、観察終了時の年齢 35 歳未満が 53 例含まれており、更に検討が必要である。

【35 歳未満で HBe 抗体陽性となった】群の累積肝癌罹患率は【35 歳以降に HBe 抗体陽性となった】群より低くなった。また、【35 歳以降に HBe 抗体陽性となった】群では 35 歳以前で病態が進行している事が推定された。

A 研究目的

肝炎ウイルス持続感染者に対して、治療介入の必要性や治療の効果に関する資料を得るため、B型肝炎ウイルス（HBV）の持続感染に起因する病態推移の検討を行い、肝病態累積罹患率を推定した。

治療介入のない（抗ウイルス療法を行わない）モデルを用いて35歳を区切りとした sero conversion の有無・時期別に肝病態を推定し、sero conversion の時期により肝病態の推移が異なるかを検討した。

B 研究方法

肝病態の年病態変化は Markov 過程に従うと仮定した。

Markov モデルの肝病態への適用として5つの病態（無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、キャリアからの離脱）を設定し、肝癌・キャリアからの離脱を最終病態とした。病態の1年ごとの情報を性別、10歳年齢階級別に集計して、各病態間の年推移確率を算出した。

1977-2011年に奈良尾病院において、肝炎ウイルス検査を行った住民のうち、経過観察中のB型肝炎ウイルスキャリア1,067例（HBs抗原陽性、HCV抗体陰性、急性肝炎除く）を対象とした。

このうち観察期間1年未満105人、初診時の診断名が肝癌であった24人、35歳以降にエントリーをした634人を除外して、最終的に304人を解析対象とした（図1）。

解析対象304人（男性：165人、女性：139人）の年齢分布は0-4歳は7人（男性：4人、女性：3人）、5-14歳は46人（男性24人、女性：22人）、15-24歳は71人（男性：36人、女性：35人）、25-34歳は180人（男性：101人、女性：79人）であった。最も人数が多い25-34の初診時の臨床診断の内訳は男性（無症候性キャリア：60人（59%）、慢性肝炎：33

人（33%）、肝硬変：8人（8%）、女性（無症候性キャリア：65人（82%）、慢性肝炎：13人（16%）、肝硬変：1人（1%））であった（図2）。



図1 解析対象

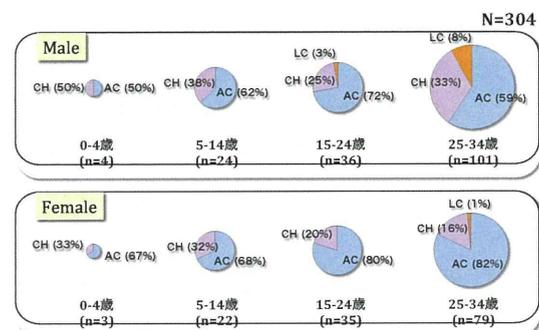


図2 解析対象304人の年齢分布・初診時の病態分布

この304人を【35歳未満でHBe抗体陽性となった181人】、【35歳以降にHBe抗体陽性となった30人】、【観察期間中にHBe抗体陰性のままであった93人】の3群に分けて解析を行った。解析対象の初診時の年齢、観察期間、Sero converted 時の年齢を図3に示す。

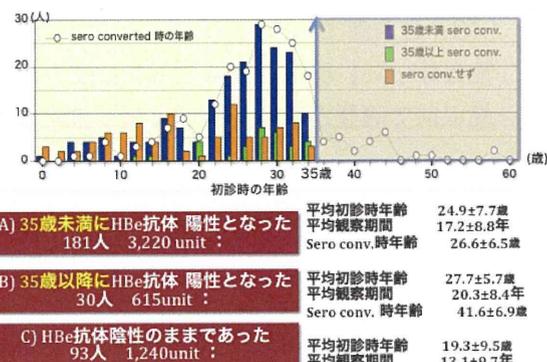
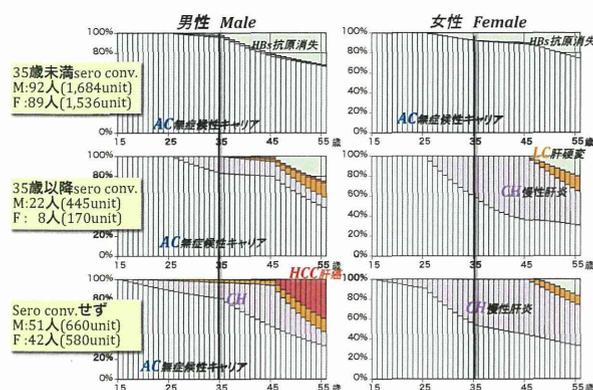


図3 解析対象304人の初診時年齢・観察期間・Sero conv.時年齢

C 結果

性別・10歳年齢階級別に年病態推移確率を算出し、15歳無症候性キャリアからの40年後までの肝病態累積罹患率を算出した。



1) 【35歳未満で HBe 抗体陽性となった 181 人】

HBe 抗体陽性となった 181 人の病態推移情報を元に性別・年齢別に算出した年病態推移確率を用いて、15歳無症候性キャリアからの40年後肝病態累積罹患率を算出した。55歳時点で男性では無症候性キャリア 66.8%、慢性肝炎 0.9%、肝硬変 0.2%、肝癌 0.1%、HBs 抗原消失 32.0%となり女性では、無症候性キャリア 74.8%、慢性肝炎 0.0%、肝硬変 0.0%、肝癌 0.0%、HBs 抗原消失 25.2%となった。

2) 【35歳以降に HBe 抗体陽性となった 30 人】

HBe 抗体陽性となった 30 人の病態推移情報を元に性別・年齢別に算出した年病態推移確率を用いて、15歳無症候性キャリアからの40年後肝病態累積罹患率を算出した。55歳時点で男性では無症候性キャリア 48.9%、慢性肝炎 10.3%、肝硬変 14.1%、肝癌 1.9%、HBs 抗原消失 24.8%となり女性では、無症候性キャリア 30.8%、慢性肝炎 34.3%、肝硬変 14.9%、肝癌 0.0%、HBs 抗原消失 20.1%となった。

3) 【観察期間中に HBe 抗体陰性のままであった 93 人】

HBe 抗体陽性となった 93 人の病態推移情報を元に性別・年齢別に算出した年病態推移確率を用いて、15歳無症候性キャリアからの40年後肝病態累積罹患率を算出した。55歳時点で男性では無症候性キャリア 33.6%、慢性肝炎 14.0%、肝硬変 13.5%、肝癌 38.9%となり女性では、無症候性キャリア 33.1%、慢性肝炎 41.3%、肝硬変 9.1%、肝癌 0.0%となった。

D 結論と考察

本研究では 35 歳を区切りとした Sero conversion の有無・時期別に肝病態の推移を推定した。【35歳未満で HBe 抗体陽性となった】群の累積肝癌罹患率は【35歳以降に HBe 抗体陽性となった】群より低くなった。【35歳以降に HBe 抗体陽性となった】群では 35歳以前で病態が進行している事が推定された。また、【観察期間中に HBe 抗体陰性のままであった】群には観察終了時の年齢 35歳未満が 53例含まれており、更なる検討が必要である。

今回は Sero conversion の時の年齢の区切りを 35歳で解析を行ったが、今後は年齢の区切りが何歳であれば、病態推移の違いが最もあられるかを検討していく。

E 研究発表

該当なし

F 健康危険情報

該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況

該当なし

肝炎ウイルス制御状態での肝癌発癌と再発予後

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：B型肝炎に対するエンテカビル投与を行うと発癌率は約40%に低下することに加え、エンテカビル投与中の発癌例は小型・単発症例が多く、根治的治療が選ばれる症例が多かった。根治治療を行っても治療1年後の再発率は高いが、その後の再発例では肝機能悪化が起こりにくく、反復治療が行いやすかった。C型肝炎に対する抗ウイルス治療でウイルス排除（SVR）が達成できた場合の肝癌発癌率の低下は1/10（慢性肝炎）から1/3（肝硬変）と幅が大きかった。SVR後の発癌例は、高齢・線維化進行・男性例が多かったが、HBV・鉄・代謝要因の影響は少なかった。SVRとなっても15年以上後に発癌することがあり、またSVR後に発癌した症例の根治療法後10年以上後に再発することがあり、「緩徐な発癌過程」「高度線維化からの持続的発癌」「飲酒・代謝など他要因による発癌過程」など、複数の要因を考慮する必要がある。

A. 研究目的

B型肝炎では抗ウイルス療法継続によりHBVDNA低値維持が可能で、またC型肝炎では抗ウイルス療法によるウイルス排除（SVR）の達成により、発癌リスクが低下することが知られている。しかし抗ウイルス治療により安定化した肝炎状態の症例からの発癌は今も後を絶たず、発癌した症例に対して根治的切除を行っても再発を繰り返すことも多い。

これら肝炎ウイルス制御状態での肝癌発癌・再発予後の実態をB型肝炎・C型肝炎について検討し、肝疾患診療・肝疾患対策行政の在り方を検討した。さらに、B型肝炎・C型肝炎での肝癌発癌過程の違いも検討した。

B. 研究方法

B型肝炎では、長期核酸アナログ製剤使用例のうち、薬剤耐性変異の少ないエンテカビル投与症例について、発癌実態・発癌サーベイランス・肝癌治療予後を検討した。エンテカビル投与症例は当院で抗ウイルス治療を行われずに長期経過観察されたB型慢性肝疾患と比較した。

C型肝炎では、インターフェロンおよびインターフェロン+リバビリン併用療法を行ってウイルス排除（sustained virological response; SVR）が得られた症例について、やはり当院で長期経過観察されたC型慢性肝疾患と比較し、非SVR症例・非インターフェロン治療症例について

も、ウイルス学的・臨床病理学的に検討した。

(1) B 型肝炎：エンテカビル投与症例のうち1年以上経過している472例と、抗ウイルス薬を使用したことのない対照群のうち1年以上経過観察されている1143例を比較した。合計1615例のB型慢性肝疾患症例について、エンテカビルの「投与されやすさ」について Propensity Score を作成し、背景要因をスコアで一致させた各316例についてコホートからの発癌率を比較した。

発癌した症例については、エンテカビル投与下で発癌した22例と、1995年以後の無治療（抗ウイルス治療を行っていない）100例での比較を行い、肝癌病態・治療介入・再発率・生存率について検討した。

(2) C 型肝炎；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。インターフェロン治療でSVRとなり長期経過観察した1565例について、その後の発癌リスク、ウイルス病態、病理学的観点から検討した。Occult B 型感染、鉄過剰・代謝要因なども検討に加え、SVR 達成群での高発癌群囲い込みの可能性についても検討した。

発癌症例については、1990年以後SVRにはなっていない（HCVRNA陽性の）C型肝細胞癌との比較を行い、肝癌病態・治療介入・再発率・生存率を検討した。

C. 研究結果

1. B 型慢性肝疾患に対するエンテカビルの発癌抑制効果

エンテカビル使用に関する Propensity score を一致させた retrospective コホートで、エンテカビル群（N=316）、対照群（N=316）の3年発癌率はそれぞれ1.2%、7.2%、5年発癌率はそれぞれ3.7%、13.7%で、エンテカビル群の肝癌発癌率は有意に低かった（ $P<0.001$ ）。対照群に比べてエンテカビル群の発癌ハザードは0.37であり、63%の肝癌リスクの減少が見られた。

背景肝病期別に累積肝発癌率を比較したところ、慢性肝炎例ではエンテカビルによる発癌抑制効果は明らかではなかったが、肝硬変症例では有意に発癌率抑制効果が認められた（ $P<0.001$ ）。

2. エンテカビル投与下に発癌した B 型肝癌症例の病態

エンテカビル投与中に肝癌発癌に至った22例と、抗ウイルス治療を行っていない状態で発癌した100例（対照群）を比較した。エンテカビル群では投与期間が1年以内の症例は除外した。対照群は、ラミブジン・インターフェロンの治療歴がない症例で、初診時に肝癌であった症例は除外し、また当院での観察期間が1年以内の症例を除外した。

年齢・性別・総飲酒量・血小板数・最大腫瘍径には両群に差を認めなかった。しかし ICG15 分值の中央値はエンテカビル群12%、対照群20%でエンテカビル群が低値（ $P=0.036$ ）、AFP 値はエンテカビル群5mg/L、対照群25mg/Lで有意差（ $P=0.023$ ）を認めた。また、エンテカビル群では単発症例が

82%を占めたのに対し対照群では 54%で、エンテカビル群で単発例が多かった (P=0.027)。

3. エンテカビル投与下に発癌した肝癌症例の臨床経過

初発肝癌の治療法を肝切除・経皮的局所治療・肝動脈化学塞栓療法 (TACE) で比較してみると、エンテカビル群では TACE を行った症例が 18%であったのに対し、対照群では 68%におよび、エンテカビル群では根治的治療が行われる頻度が高かった (P<0.0001)。

根治治療が行えた症例は、エンテカビル群 18 例、対照群 32 例であった。1 年再発率はほぼ同様であったが、3 年再発率はそれぞれ 23.4%、43.1%、5 年再発率はそれぞれ 23.4%、52.0%で、エンテカビル群が低い傾向であった (P=0.34)。

根治治療を行ったエンテカビル群 18 例、対照群 32 例について、全生存率を比較すると、治療後 3 年までの生存率はほぼ同じで、それぞれ 86.9%、82.9%であった。5 年以後はやや差が大きくなりそれぞれ 86.9%、79.0%であったが、統計学的有意差は認められなかった (P=0.58)。

4. ウイルス排除 (SVR) となった C 型慢性肝疾患からの発癌

C 型慢性肝疾患 3575 例に対する抗ウイルス療法により、SVR は 1565 例、生化学的効果 (Biochemical response:BR) は 316、無効 (No response: NR) は 825 例に認められた。

各群の 5 年発癌率を比較すると、SVR 群

1.9%、BR 群 5.7%、NR 群 14.5%、10 年発癌率はそれぞれ 3.3%、12.5%、25.6%、15 年発癌率はそれぞれ 4.9%、24.9%、39.9%であった (P<0.00001)。SVR 全体でみると 1565 例中 30 例 (1.9%) の症例に発癌が見られた。

SVR を達成した場合の発癌抑制ハザード比は、慢性肝炎の場合 0.10、肝硬変の場合 0.35 で、肝線維化程度による違いが大きかった。

5. SVR 症例からの肝癌発癌例と背景病態

SVR 症例の中で発癌に寄与する独立要因を Cox 比例ハザードモデルで検討すると、(1)肝硬変 (慢性肝炎に対するハザード比 9.56、P<0.001)、(2)男性 (ハザード比 8.85、P=0.003)、(3)高年齢 (55 歳以上のハザード比 4.95、P=0.001) が挙げられた。

SVR となった症例はほとんどが男性であったため、年齢・肝線維化程度を一致させた症例を行った。発癌例 23 例・10 年以上非発癌を継続している対照 28 例の検討では、HBVDNA 陽性率、フェリチン値、血糖、インスリン、HOMA-R などすべて差がなかった。

6. SVR から発癌した症例の臨床経過

SVR 達成後肝癌が発癌し根治的治療 (肝切除または経皮的治療) を行った症例は当院で 40 例あったが、累積肝癌再発率は、3 年 25.8%、5 年 40.8%、10 年 54.9%で、非 SVR (HCVRNA 陽性) の 58.0%、74.1%、88.6%より有意に低かった (P<0.005)。

同様にこれら根治的治療を行った 40 例

について全生存率を比較した。SVR 後の発癌症例での生存率は、5 年 92.2%、10 年 78.5%、15 年 36.7%であり、非 SVR 症例の 68.8%、34.0%、13.3%より有意に高かった (P<0.01)。

D. 考察

ウイルス性慢性肝疾患からの肝癌発癌では、抗ウイルス薬により肝炎ウイルスを低下もしくは排除することが肝癌発癌抑制につながる。しかし肝線維化進行例を中心に、肝癌発癌リスクが依然残っていることに注目すべきで、これら症例での肝癌サーベイランスが現時点でのもっとも重要な問題となっている。

B 型肝炎では、慢性肝炎での発癌率の低さから、エンテカビルを使用することでの発癌率低減効果は現時点で得られていないが、長期的に多数症例を観察すれば発癌抑制効果は確実と考えられる。ウイルス存在下ではあるが、エンテカビル投与中は肝機能の悪化が見られず、肝癌再発がある程度あるにもかかわらず、生存率が良いことが、目立つ。再発時にも肝機能が保たれているために、より根治的な治療や反復した治療が可能になっていることが大きい。

C 型肝炎では肝線維化の軽度な時期にウイルス排除が成功した症例のほうが、発癌リスクから遠ざかることが明らかである。この集団でもウイルス排除後に肝癌発癌のリスクが残るため、どのような背景が発癌危険群であるかを検討したが、B 型肝炎ウイルスの関与や鉄・代謝因子などの要因は明らかではなかった。今後、観察時間内の

飲酒習慣やインスリン抵抗性の推移など経時的な分析も必要であろう。

C 型肝炎で SVR に至っても 15 年たっても肝癌発癌を見る症例があり、また、SVR の発癌例で根治治療を行っても 10 年以上のちに再発してくる例もあることから、症例を集積してさらに再発リスクの検討をしていくことが必要である。

E. 結論

ウイルス性慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療で肝癌発癌率や根治治療後の再発率が抑制できることは知られている。これらウイルス制御状態での発癌・治療後の再発は決して少なくなく、高齢・男性・線維化進行などのリスクを確実にとらえ、肝癌のリスクを評価すべきである。これら症例では「緩徐な発癌過程」「高度線維化からの持続的発癌」「飲酒・代謝など他要因による発癌過程」など、複数の要因を考慮する必要がある。

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

(3) Hosaka T, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma

incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98-107.

reduc

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

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）

平成 25 年度 分担研究報告書

急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

MRI による肝細胞癌の腫瘍肉眼型の予測

研究分担者 鳥村 拓司 久留米大学 先端癌治療研究センター 教授

研究要旨

我々は、昨年までの検討で高感度 AFP-L3 は従来の AFP-L3 に比べて AFP が低値でも測定可能であり AFP 産生の少ない肝細胞癌の拾い出しには有効であること。NX-PIVKAR と従来の PIVKA-II 両者を測定することでより多くの肝細胞癌症例を検出できること。ラジオ波焼灼療法による治療においてソナゾイド造影腹部超音波検査による予測肉眼型で単純結節型は単純結節周囲増殖型+多結節癒合型よりも生存率が有意に延長していたが、外科的切除における生存期間には両群間で有意な差は認められなかったことからソナゾイド超音波検査により腫瘍肉眼型を推定し治療法を選択することが予後改善に有用であることを報告した。

今年度は、我々が以前に明らかにした肝細胞癌の予後を左右する病理学的脈管侵襲の程度と腫瘍肉眼型に関連があることに基づき、腫瘍肉眼型の程度と予後との関係、CT, MRI, 造影超音波検査の治療前の腫瘍肉眼型予測能を評価した。

その結果、腫瘍径 3 cm 以下の肝細胞癌において単純結節型では 78%が脈管浸潤を認めなかったのに対し、単純結節周囲増殖型では 76%,多結節癒合型においては 81%に脈管侵襲を認めた。また、多変量解析において、腫瘍肉眼型は腫瘍径 20 mm 以下、20-30 mm の肝細胞癌においていずれも病理学的脈管侵襲の独立した予測因子であった。さらに、MDCT, EOB-MRI, 造影超音波検査の画像予測的中率は、各々 74%, 81%, 72%であった。以上より、EOB-MRI を中心とした治療前画像診断で腫瘍肉眼型を予測し、適切な治療法を選択することが、根治術後の予後改善に重要と考えられた。

A. 研究目的

肝細胞癌は全世界において 5 番目に患者の多い悪性腫瘍で 3 番目に多い死因となっている。その 2/3 はアジア地域において発生している。本邦における肝細胞癌による死者は近年頭打ちかやや減少傾向にあるはそれでも年間約 32,000 名が肝細胞癌で死亡している。男性では肺癌, 胃癌に

ついて肝癌は第 3 位, 女性では胃癌, 肺癌, 結腸癌, 乳癌について第 5 位である。本邦においては肝細胞癌のうち約 80%は C 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患、

10~15%は B 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患より発症する。

本邦における肝細胞癌診断の特徴として、症例の約 70%が根治治療が可能な状

態で診断される。一方、欧米では反対に約70%の症例が根治治療不能の状態で見られる。このことは、本邦における肝細胞癌発見のサーベイランス システムがいかに優れているかを如実に物語っている。

しかし、近年、肝細胞癌の発見時の平均腫瘍径は約10年前と変化がないことが明らかとなり、通常の腹部超音波検査、CTscan, MRI,腫瘍マーカーを用いたサーベイランス システムによる肝細胞癌の早期発見が限界に近づいたことを示していると思われる。

近年、肝細胞癌の根治的治療法として肝切除のほかに内科的治療として主に、ラジオ波焼灼療法が導入されている。これら根治的治療を行える手技が普及したことにより比較的早期の肝細胞癌の予後は改善され、当科においても日本肝がん取扱規約のステージ1の癌の5年生存率は70%となっている。根治術の中で外科的切除とラジオ波焼灼療法どちらの治療成績が優れているのかは現在本邦で進行中の比較試験の結果を待つほかないのだが、各々の特徴としてラジオ波焼灼療法は侵襲が少なく短期間で治療が終了する利点があり、一方、外科的切除は腫瘍制御率に優れているという利点がある。

根治術可能な肝細胞癌患者の予後をさらに改善するためには腫瘍の大きさとともに、それ以外の因子により腫瘍の悪性度を評価し、より悪性度の高い症例は外科的切除を行い、そうでない症例は侵襲の少ないラジオ波焼灼療法を選択するといった、治療法選択に関する評価をサーベイランスに入れる必要があると考えられる。昨年度まではNX-PVKA-Rや高感度AFP-L3を

従来の腫瘍マーカーに加えてサーベイランスに用いかつソナゾイド超音波検査で腫瘍肉眼型を予測し適切に外科的切除とラジオ波焼灼療法の選択が行われることにより従来よりも早期に肝細胞癌症例を検出し適切な治療法により予後改善が可能と考えられることを報告した。

今年度は、肝細胞癌の再発に關与する病理学的脈管侵襲の程度と腫瘍肉眼型の關連、腫瘍肉眼型の程度と予後との関係、CT, MRI,造影超音波検査による治療前の腫瘍肉眼型予測能を評価した。

B. 研究方法

1.腫瘍の **Microvascular invasion** と予後との関係および腫瘍肉眼型との関係症例

1995年1月から2010年12月までに久留米大学外科学教室にて切除術を施行された256症例を対象とした。このうち、1) ミラノ基準を逸脱している症例。2) 摘出した腫瘍に肉眼的脈管浸潤が認められる症例。3) 肝外転移を有する症例。4) 非根治的切除を施行された症例。5) 病理学的に肝細胞癌と胆管細胞がんの混合型肝癌と診断された症例は除外し(49症例)、最終的に207症例での検討となった。その内訳は、男性162例、女性45例であった。平均年齢は66歳(range 16-83)。71%はHCV陽性、22%はHBV陽性であった。平均腫瘍径は25mm(range 12-50)で77%の症例は単発の腫瘍であった。外科的切除に関しては、123例にSegmentectomyもしくはSectorectomyが施行され、84例にはPartial hepatectomyもしくはSubsegmentectomyが行われた。

摘出した病理組織で腫瘍肉眼型 (単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型) を判定した。さらに、結節内の脈管への腫瘍細胞の浸潤を観察し、1 結節で腫瘍細胞の脈管への浸潤が 5 個以下の場合は mild microvascular invasion (MVI), 5 個以上の脈管へ浸潤が認められる場合は severe MVI とした。

経過観察

切除後の経過観察は AFP, PIVKA-2 の測定と腹部超音波検査を受診ごとに行い、ダイナミック CT を切除後 6 ヶ月までは 3 ヶ月毎、その後は 6 ヶ月ごとに撮影した。平均観察期間は 54.4 ヶ月であった。

2. 各種画像診断装置による腫瘍肉眼型の診断能の比較

症例

2008 年 10 月から 2012 年 8 月までに久留米大学外科学教室にて切除術を施行された腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌患者 56 症例, 57 結節を対象とした。

全症例に対し外科的切除前にソナゾイド腹部超音波検査、ダイナミック CT、EOB-MRI を行い各画像診断にて腫瘍肉眼型 (単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型) の予想を行い、ソナゾイド腹部超音波検査の検査方法：超音波診断装置; LOGIQ 7, 撮像モード；Coded Phase inversion mode、MI 値：0.16~0.24、ダイナミックレンジ：50-60、フレームレート：10Hz 前後、投与量：Sonazoid 0.01ml/kg 急速静脈内投与。観察：Vascular phase; 15~90 秒。Kupffer phase; 10 分。ダイナミック CT および EOB-MRI は通常条件にて撮影した。

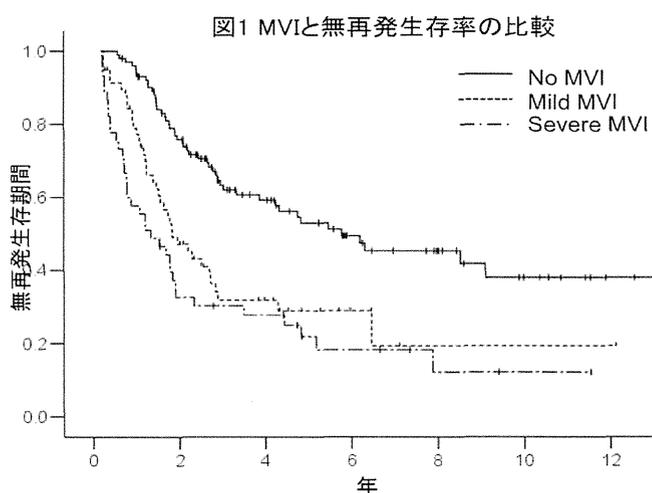
C. 研究成果

腫瘍細胞の脈管浸潤

207 結節中 103 例には腫瘍の脈管浸潤はみられなかった。Mild MVI は 59 例、severe MVI は 45 例に認められた。Severe MVI の症例の方が AFP, PIVKA-2 は高く腫瘍径も大きい傾向にあり、組織学的には低分化で肝内に微小転移結節を有する傾向にあった。

無再発生存率、疾患特異的生存率

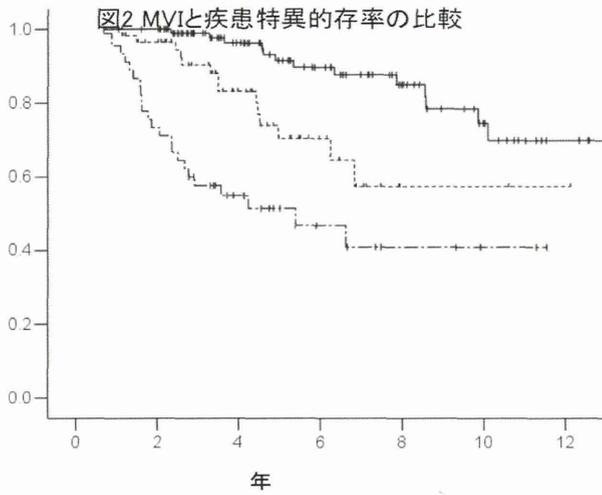
mild MVI や severe MVI を有する症例の無再発生存率は MVI 陰性の症例に比べ有意に短かった (図 1)。



多変量解析による検討では、MVI 陽性、65 歳以上の高齢者、腫瘍数(2-3 個)が独立した予後不良因子であった。

207 症例のうち 58 症例が経過観察中に死亡し、50 例が肝細胞癌関連死であった。MVI 陰性の症例がもっとも疾患特異的生存が良好で、次いで mild MVI, severe MVI の順であった(図 2)。

多変量解析による検討では、MVI 陽性、肝硬変の合併、腫瘍径 30 mm 以上が独立した予後不良因子であった。



腫瘍肉眼型と MVI との関係

単純結節型のうち 78%は MVI 陰性、21%が mild MVI 陽性、1%が severe MVI であった。単純結節周囲増殖型では 24%が MVI 陰性、34%が mild MVI 陽性、42%が severe MVI であった。さらに、多結節癒合型では MVI 陰性は 19%であり、28%が mild MVI, 53%が severe MVI であった。MVI に関連する因子を多変量解析で検討すると、腫瘍径 20 mm 以下の肝細胞癌の場合、腫瘍肉眼型(単純結節周囲増殖型+多結節癒合型) が抽出された。腫瘍径が 20-30 mm の場合は、腫瘍肉眼型(単純結節周囲増殖型+多結節癒合型)、低分化肝細胞癌、PIVKA-2>100 が抽出された。以上の結果から、MVI の程度と腫瘍肉眼系とは密接な関連があることが示唆された。

各種画像診断装置による腫瘍肉眼型の診断能の比較

2008 年から 2012 年までの間に登録された 57 結節にて検討した。単純結節型 36 結節のうち EOB-MRI, ダイナミック CT, ソナゾイド超音波検査各々での的中率は

86%, 78%, 78%であった。単純結節周囲増殖型 11 結節での検討では EOB-MRI, ダイナミック CT, ソナゾイド超音波検査各々での的中率は 73%, 73%, 64%であった。多結節癒合型 10 結節での検討では EOB-MRI, ダイナミック CT, ソナゾイド超音波検査各々での的中率は 70%, 60%, 60%であり、画像予測的中率は EOB-MRI が 81%, ダイナミック CT が 74%, ソナゾイド超音波検査が 72%であった。

次に、腫瘍肉眼型を単純結節型と単純結節周囲増殖型+多結節癒合型に分けてそれぞれの画像診断による診断精度を検討した。その結果、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、精度は EOB-MRI において各々 76.2%, 86.1%, 76.2%, 86.1%, 82.5% と他の画像診断装置よりも良好な結果であった(表 1)。

表1 肉眼型評価の診断精度

	Dynamic CT	EOB-MRI	CEUS
感度	76.2%	76.2%	66.7%
特異度	77.8%	86.1%	77.8%
陽性的中率	66.7%	76.2%	63.6%
陰性的中率	84.9%	86.1%	80.0%
精度	77.2%	82.5%	73.7%

D. 考察

肝細胞癌患者の予後を改善するためには、早期発見は不可欠であるが、その他に腫瘍の状態に最も即した治療法を選択することも大切である。

我々は、以前から根治術可能な症例のうち腫瘍肉眼型が単純結節型の症例はラジオ波焼灼療法を行っても外科的切除術