

を施行してもその予後に差はないが、腫瘍肉眼型が多結節癒合型や単純結節周囲増殖型ではどちらも根治術可能な肝細胞癌であっても治療成績は外科的切除の方がラジオ波焼灼療法よりも良好であることを明らかにした。これは、単純結節型に比べ多結節癒合型や単純結節周囲増殖型では高頻度に肝内転移が多いことに原因があると考えられた。

そこで今年度は、肝細胞癌の再発に関する病理学的脈管侵襲の程度と腫瘍肉眼型の関連、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。

外科的切除された肝細胞癌患者 207 例で MVI がない症例も mild MVI, severe MVI の症例もいずれも平均腫瘍径は 30 mm 以下、腫瘍個数にも差がなかったが腫瘍分化度は severe MVI の症例で低分化肝細胞癌が多い傾向にあった。さらに、肝内転移は MVI なしの症例ではほとんど見られなかつたが mild MVI, severe MVI になるにつれて高頻度になった。このことは、MVI の頻度と肝内転移とに関連があることを示していると考えられる。

つぎに、腫瘍肉眼型と MVI の程度について検討した。単純結節型では約 80% が MVI 陰性であり、mild MVI が 21%, severe MVI はわずか 1% にすぎなかつたが、単純結節周囲増殖型では MVI 陰性はわずか 24%, mild MVI が 34%, severe MVI が 42% と MVI を有する症例が 76% を占めるようになった。さらに、多結節癒合型では MVI 陰性は 19% に留まり、mild MVI が 28%, severe MVI が 53% と MVI を有する症例が 81% を占めるようになった。この結果から、

単純結節型は MVI 陰性の症例が多く、肝内転移が少ないとラジオ波焼灼療法でも外科的切除でも治療成績は変わらないが、単純結節周囲増殖型や多結節癒合型では MVI 陽性の症例が多くを占めその結果、肝内転移を有する症例が多く腫瘍制御率で勝る外科的切除の方がラジオ波焼灼療法よりも治療成績が良好になると考えられた。

最後に、我々は昨年までソナゾイド超音波検査による腫瘍肉眼型の予想を行ってきたが、造影超音波検査は術者の手技に追うところが大きくその結果も個人差が出ることが予想される。よって今回は、EOB-MRI, ダイナミック CT, ソナゾイド超音波検査での予測的中率を比較してみた。その結果、予測的中率は EOB-MRI が良好であり、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結果でも、EOB-MRI が感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、精度において他の画像診断装置よりも良好な結果であった。

以上の結果から、根治術可能な肝細胞癌において EOB-MRI による腫瘍肉眼型を予測し単純結節型であれば患者への負担が軽いラジオ波焼灼療法を選択し、腫瘍肉眼型が単純結節周囲増殖型や多結節癒合型あることが予想された場合は外科的切除を行うことが肝細胞癌患者の予後改善に貢献できると考えられた。

E. 結論

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なと考えられた。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 鳥村拓司、佐田通夫. 肝炎から肝硬変・肝癌まで：肝炎から肝癌までのわが国の動向. 臨牀と研究 2013; 90 (2) : 131-134.

2. Yamada S, Kawaguchi A, Kawaguchi T, Fukushima N, Kuromatsu R, Sumie S, Takata A, Nakano M, Satani M, Tonan T, Fujimoto K, Shima H, Kakuma T, Torimura T, Charlton MR, Sata M. Serum albumin level is a notable profiling factor for non-B, non-C hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma: A data-mining analysis. Hepatol Res 2013 ; Jul(2) : 1-9.

3. Sumie S, Nakashima O, Okuda K, Kuromatsu R, Kawaguchi A, Nakano M, Satani M, Yamada S, Okamura S, Hori M, Kakuma T, Torimura T, Sata M. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 2014; 21:1002-1009.

4. Nakano M, Kawaguchi T, Nakamoto S, Kawaguchi A, Kanda T, Imazeki F, Kuromatsu R, Sumie S, Satani M, Yamada S, Torimura T, Kakuma T, Yokosuka O, Sata M. Effect of occult hepatitis B virus infection on the early-onset of hepatocellular carcinoma

in patients with hepatitis C virus infection. Oncol Rep 2013; 30 (5) : 2049-2055.

5. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Sakata K, Matsugaki S, Kajiwara M, Fukuizumi K, Tajiri N, Matsukuma N, Sakai T, Ono N, Yano Y, Koga H, Kurogi J, Takata A, Sumie S, Satani M, Yamada S, Niizeki T, Aino H, Iwamoto H, Torimura T, Sata M. Efficacy, safety, and survival factors for Sorafenib treatment in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. Oncology 2013; 84 (2) : 108-114.

2. 学会発表

1. 中野聖士、黒松亮子、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブの治療効果と後治療：多施設での検討. 岐阜 第7回日本肝がん分子標的治療研究会 2013
2. 永松洋明、出口章広、城野智毅、鳥村拓司、佐田通夫. CDDP 不応の多結節性肝細胞癌に対してソラフェニブ併用ミリプラチン肝動注療法が奏功した2例. 岐阜 第7回日本肝がん分子標的治療研究会 2013
3. 永松洋明、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法を中心とした治療戦略. 鹿児島 第99回日本消化器病学会総会 2013
4. 中野聖士、黒松亮子、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝癌に対するソラフェニブの治療効果と後治療の関係:多施設での検討. 東京 第49回日本肝臓学会総会 2013

5. 黒松亮子、住江修治、佐谷 学、中野聖士、山田慎吾、岡村修祐、鳥村拓司、佐田通夫. 小肝癌の治療アルゴリズムにおける APRI を用いた肝硬変推定の有用性. 東京 第 49 回日本肝臓学会総会 2013
6. 平井真吾、永松洋明、城野智毅、小野典之、鳥村拓司、佐田通夫. 10 年生存例からみた肝細胞癌に対する初期治療の検討. 東京 第 49 回日本肝臓学会総会 2013
7. 黒松亮子、佐谷 学、岡村修祐、山田慎吾、中野聖士、住江修治、鳥村拓司、佐田通夫. 肝細胞癌治療前後の高感度 AFP-L3% 値と再発の危険性予測. 福岡 第 15 回九州肝癌研究会学術集会 2013
8. 住江修治、黒松亮子、中野聖士、佐谷学、山田慎吾、岡村修祐、鳥村拓司、佐田通夫. 肝細胞癌の悪性度評価における腫瘍肉眼型予測の重要性. 東京 JDDW 2013 (第 17 回日本肝臓学会大会) 2013
9. 相野 一、新閔 敬、黒木淳一、田尻能祥、黒松亮子、鳥村拓司、佐田通夫. TACE 不応進行肝癌の危険因子の検討. 東京 JDDW 2013 (第 17 回日本肝臓学会大会) 2013
10. 中野聖士、黒松亮子、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝癌に対するソラフェニブの後治療と予後の関係：多施設での検討. 東京 JDDW 2013 (第 55 回日本消化器病学会大会) 2013
11. 永松洋明、平城 守、出口章広、小野典之、鳥村拓司、佐田通夫. 肝動注化学療法による downstaging 後肝切除で長期生存が可能となる切除不能進行肝細胞癌の検討. 宮崎第 102 回日本消化器病学会九州支部例会、第 96 回日本消化器内視鏡学会九州支部会 合同 2013
12. 永松洋明、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対する cancer free を目的とした肝動注化学療法. 岐阜 第 40 回日本肝臓学会西部会 2013
13. 中野聖士、黒松亮子、田尻能祥、住江修治、佐谷 学、新閔 敬、相野 一、山田慎吾、岡村修祐、岩本英希、下瀬茂男、永松洋明、田中正俊、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療の期間と予後の関係：多施設での検討. 東京第 9 回日本肝がん分子標的治療研究会 2013
14. 永松洋明、水上直久、堤 翼、筒井りな、城野智毅、出口章広、鳥村拓司、佐田通夫. 脈管侵襲を伴う進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法を中心とした治療. 東京 第 49 回日本肝癌研究会 2013
15. 住江修治、黒松亮子、中野聖士、佐谷学、山田慎吾、岡村修祐、鳥村拓司、佐田通夫. 3 cm 以下肝細胞癌の治療選択における腫瘍肉眼型予測の重要性. 東京 第 49 回日本肝癌研究会 2013
16. 中野聖士、黒松亮子、鳥村拓司、佐田通夫. 進行肝細胞癌に対するソラフェニブの後治療と予後の関係：多施設での検討. 東京 第 49 回日本肝癌研究会 2013
17. 山田慎吾、黒松亮子、岡村修祐、佐谷 学、中野聖士、住江修治、鳥村拓司、佐田通夫. バイポーラ RFA システム Celon POWER の使用経験. 東京 第 49 回日本肝癌研究会 2013

18. 相野 一、住江修治、黒木淳一、新関敬、田尻能祥、黒松亮子、佐谷 学、中野聖士、山田慎吾、鳥村拓司、佐田通夫. 肝外転移を伴う進行肝癌の臨床的特徴と予後予測因子としてのNLRの有用性の検討. 東京 第49回日本肝癌研究会 2013
19. Nagamatsu H, Torimura T, Deguchi A, Tsutsui R, Sata M. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with highly vascular invasion. Washington D.C., USA International Liver Cancer Association, 7th Annual Conference (ILCA 2013) 2013
20. Tsutsui R, Nagamatsu H, Shirono T, Deguchi A, Hiraki M, Torimura T, Sata M. Outcomes of neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy for resectable hepatocellular carcinoma. Washington D.C., USA International Liver Cancer Association, 7th Annual Conference (ILCA 2013) 2013
21. Deguchi A, Nagamatsu H, Tsutsui R, Shirono T, Mizukami N, Torimura T, Sata M. Simultaneous combined therapy of sorafenib and radiation of the hepatocellular carcinoma with extra hepatic metastasis. Washington D.C., USA International Liver Cancer Association, 7th Annual Conference (ILCA 2013) 2013

1) 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

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事業研究事業）
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

C型肝炎の抗ウイルス療法著効例とALT正常例の生命予後の比較

研究協力者 熊田 阜 大垣市民病院 消化器内科 副院長

研究要旨：C型肝炎の抗ウイルス療法著効例とALT正常例の生命予後の比較の検討を行った。抗ウイルス療法著効(sustained viral response[SVR])522例(SVR群)と、ALTの積分平均値が40IU/L以下で推移、3年以上経過観察、発癌例では経過観察開始後1年以降に発癌した650例(PNALT群)の背景因子をpropensity score matching法を用いてそろえ各群257例を選択し、発癌率、肝癌関連死亡率、肝疾患関連死亡率、全死亡率および死因について検討したところ、SVR群とPNALT群の発癌率は5年、10年、15年でそれぞれ、2.9%と2.8%、7.3%と8.5%、8.6%と13.6%であり、両群間に差は認めなかつた。肝癌関連死でのSVR群とPNALT群の生存率は5年、10年、15年でそれぞれ、99.1%と100.0%、97.6%と97.7%、96.6%と89.2%であり、両群間に差は認めなかつた。肝疾患関連死でのSVR群とPNALT群の生存率は5年、10年、15年でそれぞれ、98.7%と99.6%、96.5%と95.3%、95.5%と97.0%であり、両群間に差は認めなかつた。しかし、全死亡でのSVR群とPNALT群の生存率は5年、10年、15年でそれぞれ、98.0%と98.2%、93.3%と83.3%、90.2%と72.6%であり、SVR群の方が生存率は有意に高値であった($P=0.0012$)。経過観察中に死亡したSVR群17例、PBALT群48例の死因を見ると、SVR群：肝癌関連死6例、肝不全2例、多臓器癌6例、他疾患3例、PNALT群：肝癌関連死5例、肝不全13例、多臓器癌9例、他疾患21例と、他疾患での死亡が著増していた。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器内科 医長
多田俊史 大垣市民病院消化器内科 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

肝疾患の状態を把握するのに大変重要なマーカーであるAlanine aminotransferase(ALT)の正常値(基準値)の上限は検討から、男性は30IU/L、女性は20IU/Lとされ、従来考えられている値よりかなり低い印象がある(Prati D, et al. Ann Intern Med. 2004)。しかし、ALTは個体内変動と個体間変動があり、特に個体内変動より個体間変動が大きく、各個人の基準値(個性値)をあらかじめ求めておくことが理想であるが、現実的には困難である。

一方、抗ウイルス療法は近年、ペグインターフェロン+リバビリン療法に新規タンパク酵素阻害剤が加わり、著効率(sustained viral response[SVR])は飛躍的に向上した。そしてC型肝炎の抗ウイルス療法はたとえALTが正常であっても同等の効果が得られ、いわゆる「寝た子を起こす」心配がないことも明らかとなってきた(Zeuzem S, et al. Gastroenterology. 2004)。また、たとえALTが基準値内であっても、ALTがより低値の方が発癌率の低いことも明らかとなってきた(Kumada T, et al. J Hepatol. 2009)。

このような観点から、現在ではC型肝炎においてはALTの値にかかわらず抗ウイルス療法を積極的に勧めることが一般的である。しかし一方では、C型肝炎患者の高齢化が見られ、肝疾患の非代償化もしくは肝発癌が患者の生命予後を決定しない場合も多く認められるようになってきた。

本研究では、抗ウイルス療法著効例(SVR群)と抗ウイルス療法を行わなかったALT正常例(PNALT群)をpropensity matching法を用いて背景因子を合わせて、全死亡原因を解析し、抗ウイルス療法が生命予後に与えるインパクトについて検討した。

B. 研究方法

当院では1989年1月から2009年12月までの間にHCV持続感染例を8400例経験した。うち、1290例は1回以上の抗ウイルス療法を受け、7110例は対症療法もしくは無治療であった。抗ウイルス療法を行った症例から534例にSVRが得られ、治療終了後1年以上経過し発癌例ではそれ以降に発癌した522例と、抗ウイルス療法非施行例では3年以上経過観察し、ALTの積分平均値が40IU/L以下、発癌例では経過観察開始後1年以降に発癌した650例を抽出した。これらの症例を、年齢、性、血小板、ALTおよびFIB-4 index(年齢×AST[IU/L]/(血小板 $[10^9/L]$ ×ALT[IU/L] $^{0.5}$))の5因子で、propensity score matchingを用いて背景因子をそろえ、発癌率、肝癌関連死亡率、肝疾患関連死亡率、全死亡率および死因について検討した。

C. 研究結果

①背景因子(表1)

Propensity score matching法を用いて選択された症例はSVR群257例、PNALT群257例であった。その背景因子を表1に示す。年齢、性ALTの積分平均値、 γ GTP値、血小板、AFP値、FIB-4 indexに差は認めなかつたが、遺伝子型ではSVR群で2型が多く、HCV RNA量、AST積分平均値はSVR群で有意に低値を示し、総ビリルビン値、ALBはSVR群で有意に高値を示した。

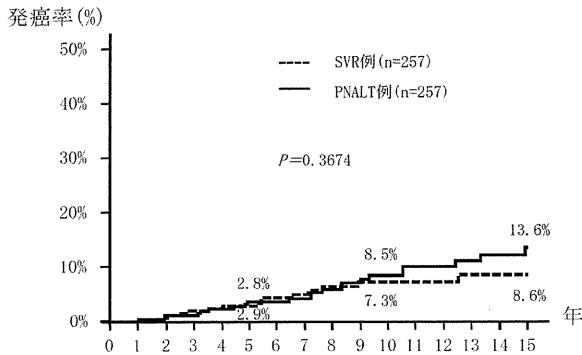
表1 SVR群、PNALT群の背景因子

	SVR群(n=257)	PNALT群(n=257)	P value
年齢(歳)	59 (21-77)	59 (14-78)	0.3284
性(女/男)	116/141	116/141	1.0000
遺伝子型(1/2)	112/142	124/74	<0.0001
HCV RNA (log copies/mL)	5.6 (0.5-6.8)	6.3 (1.2-7.8)	<0.0001
ALT 積分平均値(IU/mL)	22.0 (6.0-124.0)	24.0 (8.2-40.0)	0.1504
AST 積分平均値(IU/mL)	23.8 (11.4-335.3)	35.3 (12.5-82.1)	<0.0001
γ GTP 積分平均値(IU/mL)	0.6 (0.2-5.1)	0.5 (6.2-414.2)	0.4412
総ビリルビン(mg/dL)	0.6 (0.2-5.1)	0.5 (0.2-7.1)	0.0094
ALB (g/dL)	4.2 (3.1-5.1)	4.1 (1.8-4.8)	0.0130
血小板($10^3/\mu\text{L}$)	177 (27-373)	185 (41-656)	0.6366
AFP (ng/mL)	2.7 (0.8-199.0)	2.5 (0.8-178.2)	0.1962
FIB-4	1.8 (0.3-12.4)	2.0 (0.1-32.9)	0.3801

②発癌率（図1）

SVR群とPNALT群の発癌率を比較した。SVR群とPNALT群の発癌率は5年、10年、15年でそれぞれ、2.9%と2.8%、7.3%と8.5%、8.6%と13.6%であり、両群間に差は認めなかった ($P=0.3674$)。

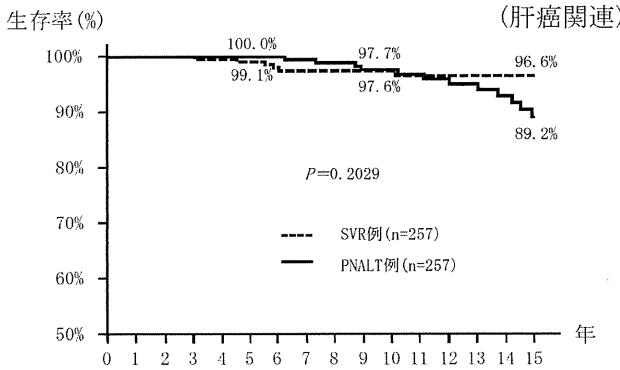
図1 発癌率



③肝癌関連生存率（図2）

SVR群とPNALT群の肝癌関連死亡を比較した。SVR群とPNALT群の生存率は5年、10年、15年でそれぞれ、99.1%と100.0%、97.6%と97.7%、96.6%と96.6%であり、両群間に差は認めなかった ($P=0.2029$)。

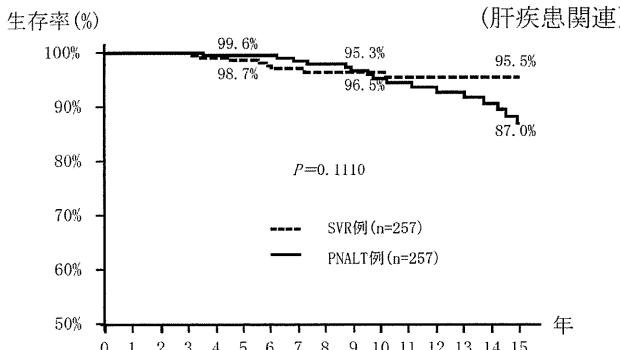
図2 SVR群、PNALT群の生存率



④肝疾患関連死亡率（図3）

SVR群とPNALT群の肝疾患関連死亡を比較した。SVR群とPNALT群の生存率は5年、10年、15年でそれぞれ、98.7%と99.6%、96.5%と95.3%、95.5%と97.0%であり、両群間に差は認めなかった ($P=0.1110$)。

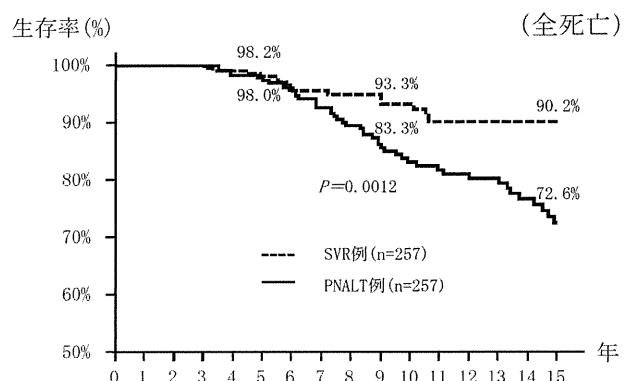
図3 SVR群、PNALT群の生存率



⑤全死亡率（図4）

SVR群とPNALT群の全死亡を比較した。SVR群とPNALT群の生存率は5年、10年、15年でそれぞれ、98.0%と98.2%、93.3%と83.3%、90.2%と72.6%であり、SVR群の方が生存率は有意に高値であった ($P=0.0012$)。

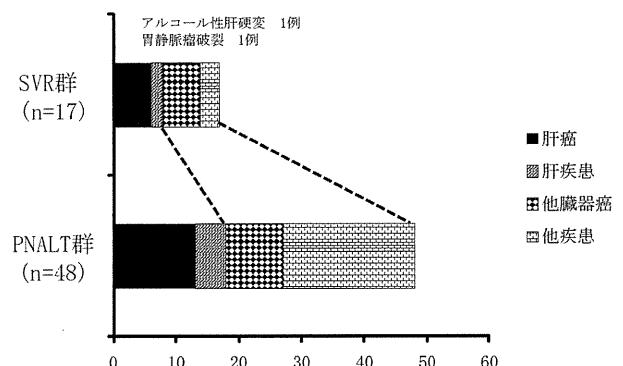
図4 SVR群、PNALT群の生存率



⑥死因（図5）

図5にSVR群とPNALT群の死因を示す。経過観察中にSVR群で17例、PNALT群で48例が死亡した。SVR群での死因は肝癌関連死6例、肝不全2例（アルコール性肝硬変1例、胃静脈瘤破裂1例）、多臓器癌6例、他疾患3例であった。一方、PNALT群では肝癌関連死5例、肝不全13例、多臓器癌9例、他疾患21例でいずれも増加していたが、他疾患での死亡が著増していた。

図5 死因



D. 結論

SVR群257例とPNALT群257例の背景因子を合わせて発癌率、死亡率、死因を比較した。

- ① SVR群とPNALT群では発癌率差を認めなかった。
- ② SVR群とPNALT群で肝癌関連死亡と肝疾患関連死亡について検討すると、両群間で生存率の差を認めなかった。

- ③ SVR群とPNALT群で全死亡について検討するとSVR群で明らかに生存率は高くなっていた。
- ④ 死因としてはPNALT群で他疾患による死亡が増加していた。

以上から、HCVの持続感染はたとえALTが正常であっても他臓器に影響を与えると考えられ、生命予後の観点からも抗ウイルス療法の適応があると考えられた。しかし他疾患での死亡が増加するメカニズムについては明らかでなく、今後の検討が必要である。

E. 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, Tada T, Murakami Y. Impact of hepatitis B virus integration into liver tissue on the efficacy of peginterferon and ribavirin therapy in hepatitis b virus-negative chronic hepatitis C patients. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Jan; 48(1):73-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829c409d. PubMed PMID: 23842217.
2. Shimada N, Toyoda H, Tsubota A, Ide T, Takaguchi K, Kato K, Kondoh M, Matsuyama K, Kumada T, Sata M. Baseline factors and very early viral response (week 1) for predicting sustained virological response in telaprevir-based triple combination therapy for Japanese genotype 1b chronic hepatitis C patients: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 2013 Nov 28. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24287582.
3. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tanaka J, Kagebayashi C, Satomura S. High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 2013 Sep 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24057163.
4. Sato A, Sata M, Ikeda K, Kumada T, Izumi N, Asahina Y, Osaki Y, Chayama K, Kaneko S, Sakai A, Onji M, Hiasa Y, Omura T, Ozeki I, Yokosuka O, Shiina S, Itsubo M, Nishiguchi S, Hirano K, Ide T,

Sakisaka S, Yamasaki T, Hidaka I, Tanaka M, Kim SR, Ichida T. Clinical characteristics of patients who developed hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication with interferon therapy: current status in Japan. *Intern Med.* 2013; 52(24):2701-6. PubMed PMID: 24334571.

5. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Kitabatake S, Murakami Y. Association between hepatic steatosis and hepatic expression of genes involved in innate immunity in patients with chronic hepatitis C. *Cytokine.* 2013 Aug; 63(2):145-50. doi: 10.1016/j.cyto.2013.04.012. Epub 2013 May 11. PubMed PMID: 23673288.
6. Toyoda H, Kumada T. Extended treatment duration overcomes the requirement for profound week-4 interferon responsiveness in order for hepatitis C genotype 1 patients with unfavorable IL-28B genotype to achieve sustained virologic response. *J Clin Virol.* 2013 Aug; 57(4):381. doi: 10.1016/j.jcv.2013.04.017. Epub 2013 May 17. PubMed PMID: 23688864.
7. 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.* 2013 Jun; 43(6):580-8. doi: 10.1111/hepr.12005. Epub 2013 Jan 29. PubMed PMID: 23356752.
8. 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 are a risk factor for recurrence of HCC after hepatectomy. *J Hepatol.* 2013 Jun; 58(6):1174-80. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.030. Epub 2013 Jan 29. PubMed PMID: 23376360.

9. 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*. 2013 Apr; 57(4):1407-15. doi: 10.1002/hep.25956. Epub 2013 Feb 11. PubMed PMID: 22890726.
10. 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*. 2013 Apr; 58(4):838-9. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.034. Epub 2012 Dec 1. PubMed PMID: 23207142.
11. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Niinomi T, Ito T, Hasegawa R, Ando Y, Yamamoto K, Tanaka T. Oral supplementation with branched-chain amino acid granules prevents hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C-related cirrhosis: A propensity score analysis. *Hepatol Res*. 2013 Mar 29. doi: 10.1111/hepr.12120. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23607436.
12. Murakami Y, Tamori A, Itami S, Tanahashi T, Toyoda H, Tanaka M, Wu W, Brojigin N, Kaneoka Y, Maeda A, Kumada T, Kawada N, Kubo S, Kuroda M. The expression level of miR-18b in hepatocellular carcinoma is associated with the grade of malignancy and prognosis. *BMC Cancer*. 2013 Mar 4; 13:99. doi: 10.1186/1471-2407-13-99. PubMed PMID: 23496901; PubMed Central PMCID: PMC3600030.
13. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama 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*. 2013 Mar; 58(3):427-33. doi: 10.1016/j.jhep.2012.10.025. Epub 2012 Oct 30. PubMed PMID: 23123221.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Matsushima-Nishiwaki R, Kumada T, Nagasawa T, Suzuki M, Yasuda E, Okuda S, Maeda A, Kaneoka Y, Toyoda H, Kozawa O. Direct Association of Heat Shock Protein 20 (HSPB6) with Phosphoinositide

3-kinase (PI3K) in Human Hepatocellular Carcinoma:

Regulation of the PI3K Activity. PLoS One. 2013

Nov 6; 8(11):e78440. doi:

10.1371/journal.pone.0078440. eCollection 2013.

PubMed PMID: 24223153; PubMed Central PMCID:

PMC3819392.

19. 多田 俊史, 熊田 順, 豊田 秀徳 超高齢肝細胞癌患者に対する治療法の選択と予後 後期高齢者との比較検討 The Liver Cancer Journal (1883-9347) 5巻 4号 Page268-272 (2013. 12)
20. 豊田 秀徳, 熊田 順 【C型肝炎治療 2014:経口抗ウイルス薬時代の到来】 HCV駆除後肝発癌の対策 HCV治療後発癌例の解析 肝・胆・膵 (0389-4991) 67巻 6号 Page1035-1039 (2013. 12)
21. 山本 健太, 熊田 順, 桐山 勢生, 谷川 誠, 久永 康宏, 豊田 秀徳, 金森 明, 多田 俊史, 北畠 秀介, 長谷川 紗平, 伊藤 隆徳, 安藤 祐資, 鳩田 祐介, 田中 達也, 曽根 康博, 福里 利夫 肝細胞癌と鑑別が困難であった reactive lymphoid hyperplasia の 1 例 肝臓 (0451-4203) 54巻 11号 Page755-764 (2013. 11)
22. 多田 俊史, 熊田 順, 豊田 秀徳 C型肝硬変例における分岐鎖アミノ酸製剤と肝発癌との関連 Propensity score 分析を用いた検討 消化と吸收 (0389-3626) 35巻 3号 Page290-294 (2013. 07)
23. 熊田 順, 多田 俊史, 金森 明, 豊田 秀徳, 乙部 克彦, 川島 望, 今吉 由美, 竹島 賢治 【CEUS Trend View 2013 造影超音波検査の有用性と適応のひろがり-肝腫瘍、乳腺腫瘍診断を中心とした他の領域への臨床応用の可能性も含めて-】 肝腫瘍の造影超音波 肝腫瘍の造影超音波診断 鑑別診断 INNERVISION(0913-8919) 28巻 3号 Page6-10 (2013. 02)

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

耐糖能異常からみた C 型慢性肝炎の肝線維化進展予測

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

研究協力者 仁科惣治 川崎医科大学 肝胆膵内科学

研究要旨：C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩により今後は高齢者の SVR 症例が増加すると予想される。一方で SVR 症例からの肝発癌例も散見されるが、その危険因子として肝線維化ならびにインスリン抵抗性・糖尿病がある。しかし、肝発癌抑制のためにはどのような糖代謝マーカーを指標に、どの時期から治療介入すべきか全く不明である。そこで肝線維化進展を予測しうる糖代謝マーカーを同定する目的で、C 型慢性肝炎患者を対象に 75g 経口糖負荷試験(OGTT)を行い、種々の糖代謝マーカーと肝線維化進展との関係を検討した。その結果、C 型慢性肝炎症例、特に線維化進展例においては糖代謝異常の合併が高率であることから、空腹時血糖や HbA1c 測定だけでなく積極的な 75gOGTT の介入をすべきである。さらに糖尿病と診断されていない C 型慢性肝炎患者においても、空腹時血糖や HOMA-IR 等の他の耐糖能マーカーと比べ、75gOGTT における 0-2 時間の血糖曲線下面積(AUC Glucose 0-2h)値の上昇は肝線維化進展の危険因子であることが明らかとなった。したがって、75gOGTT による C 型慢性肝炎の耐糖能異常の評価は、肝線維化進展抑制を目的とした早期治療介入の指標になりうるのではないかと考えられた。

A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩により今後は高齢者の SVR 症例が増加すると予想される。一方で SVR 症例からの肝発癌例も散見されるが、その危険因子として肝線維化ならびにインスリン抵抗性・糖尿病がある。しかし、肝発癌抑制のためにはどのような糖代謝マーカーを指標に、どの時期から治療介入すべきか全く不明である。そこで肝線維化進展を予測しうる糖代謝マーカーを同定する目的で、C 型慢性肝炎患者を対象に 75g 経口糖負荷試験(OGTT)を行い、種々の糖代謝マーカーと肝線維化進展との関係を検討した。

B. 研究方法

糖尿病と診断されていない C 型慢性肝炎患者 40 例に対して 75g OGTT と肝生検を行い、非線維化進展群(F 1-2) 28 例と線維化進展群(F 3-4) 12 例の血液生化学所見、肝線維化マーカー、種々の糖代謝マ

ーカーを比較検討した。さらに、体組成計(In Body 720) を用いて内臓脂肪断面積(VFA)、骨格筋量、骨格筋量および骨格筋力低下(サルコペニア)の評価にも用いられる骨格筋指数(SMI; 四肢骨格筋量/身長²) を測定し、肝線維化の有無ならびに耐糖能との関係について検討した。

C. 研究結果

75gOGTT 結果から、42.5% (17 例) に耐糖能異常(IGT)、5.0% (2 例) が糖尿病と診断され、約半数に糖代謝異常(IGT+糖尿病) を合併していた(図 1)。また、糖尿病と診断されていない C 型慢性肝炎線維化進展群(F3-4)のうち、83.3% (10 例/12 例) が糖代謝異常(IGT+糖尿病) を合併していた(図 2)。

本検討における全症例の患者背景は表 1 に示す通りで、臨床背景に差はなかった。F1; 20 例、F2; 8 例、F3; 9 例、F4; 3 例であった。

図 1; 75gOGTT 以外で DM と診断されなかった C 型慢性肝炎患者 40 例の 75gOGTT パターンの内訳

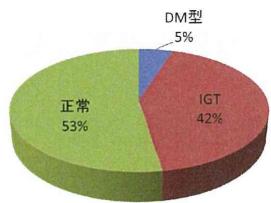


図 2 ; 非線維化進展群(F1-2)と線維化進展群(F3-4)に分類した 75gOGTT パターンの内訳

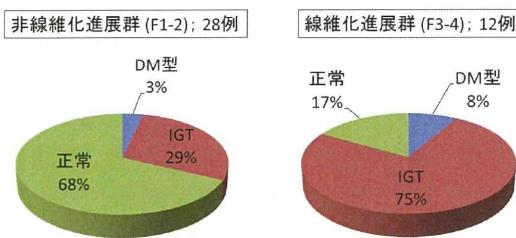


表 1 ; 全症例の患者背景

Factor	
症例数(n)	40
平均年齢(歳)	59.7 ± 9.8
性別(男/女)	10/ 30
体重(kg)	58.6 ± 11.3
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 3.1
腹囲(cm)	85.2 ± 14.6
肝生検 stage 分類(F1/ F2/ F3/ F4)	20/ 8/ 9/ 3
AST (IU/l)	60.5 ± 48.5
ALT (IU/l)	75.9 ± 63.5
γ-GTP (IU/l)	44.1 ± 39.1
T-Bil (mg/dl)	0.8 ± 0.5
PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	18.2 ± 6.7
Alb (g/dl)	4.1 ± 0.3
TG (mg/dl)	96.7 ± 47.6
LDL-C (mg/dl)	104.1 ± 30.7
HDL-C (mg/dl)	52.2 ± 13.0
FFA (mEq/L)	505.6 ± 216.3
UA (mg/dl)	5.5 ± 1.1
BUN (mg/dL)	14.2 ± 3.2
Cre (mg/dL)	0.6 ± 0.1
Fe (ng/ml)	132.8 ± 44.4
フェリチン (ng/ml)	170.9 ± 178.0
IV型コラーゲン7S (ng/ml)	5.0 ± 2.2
AFP (mg/dl)	16.0 ± 35.9
HCV-genotype (1B/ 2A/ 2B)	25/ 10/ 5
HCV-RNA(Log IU/ml)	6.3 ± 1.0
肝庇護葉(なし/ SNMC/ UDCA)	22/ 1/ 17
脂質異常症改善葉(なし/あり)	39/ 1
HbA1c (%)	5.6 ± 0.4
HOMA-IR	2.2 ± 1.5
FBS (mg/dl)	92.9 ± 14.5
IRI (mU/ml)	9.4 ± 5.9
【75g OGTT】	
Glucose-負荷30分値(mg/dl)	169.9 ± 31.7
Glucose-負荷60分値(mg/dl)	178.1 ± 51.6
Glucose-負荷120分値(mg/dl)	146.2 ± 49.5
Insulin-負荷30分値(mU/ml)	65.5 ± 32.9
Insulin-負荷60分値(mU/ml)	87.0 ± 68.9
Insulin-負荷120分値(mU/ml)	100.8 ± 86.1
AUC Glucose 0-2h (mg/dl·hr)	314.8 ± 71.5
AUC Insulin 0-2h (mU/ml·hr)	150.8 ± 99.3

また、線維化進展群と非線維化進展群の 2 群比較では、PLT、4 型コラーゲン 7S、HOMA-IR、0-2 時間の血糖曲線下面積(AUC Glucose 0-2h)、0-2 時間のインスリン曲線下面積(AUC Insulin 0-2h)で有意差を認めた($p < 0.05$) (表 2)。さらに上記の 2 群比較で有意差を認めた項目について多変量解析を行ったところ、C 型慢性肝炎における肝線維化に寄与する独立因子は、AUC Glucose 0-2h 値 $\geq 315 \text{ mg/dL} \cdot \text{h}$ (OR: 10.08, 95%CI: 1.50–67.59, $p < 0.05$) のみであった(表 3)。尚、AUC Glucose 0-2h 値と AUC Insulin 0-2h 値は共腺性(内部相関)が非常に高いので、いずれも単変量で有意差を認めていたが AUC Insulin は今回の多変量解析からは除外した。

表 2; 肝線維化進展に寄与する因子の検討(2 群比較)

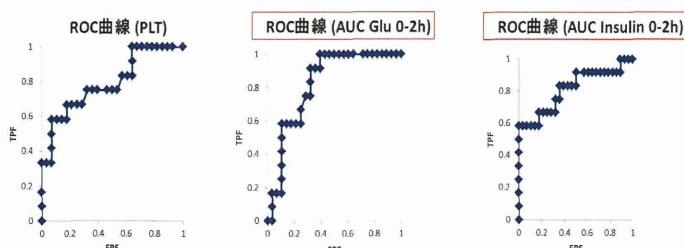
Factor	線維化進展群(F3-4)	非線維化進展群(F1-2)	P value
症例数	12	28	-
平均年齢 (60 歳以上/未満)	8/ 4	14/ 14	-
性別(男/女)	3/ 9	21/ 7	-
体重 (kg) (55kg 以上/未満)	9/ 3	12/ 16	-
BMI (23 kg/m ² 以上/未満)	10/ 2	14/ 14	-
AST (53 IU/l 以上/未満)	8/ 4	12/ 16	-
ALT (50 IU/l 以上/未満)	8/ 4	12/ 16	-
γ-GTP (26 mg/dl 以上/未満)	8/ 4	13/ 15	-
T-Bil (0.8 mg/dl 以上/未満)	7/ 5	14/ 14	-
PLT ($17 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上/未満)	3/ 9	18/ 10	<0.01
Alb (4.0 g/dl 以上/未満)	6/ 6	13/ 15	-
Che (305 mg/dl 以上/未満)	4/ 8	12/ 16	-
LDL-C (100 mg/dl 以上/未満)	7/ 5	14/ 14	-
HDL-C (50 mg/dl 以上/未満)	6/ 6	13/ 15	-
TG (90 mg/dl 以上/未満)	8/ 4	10/ 18	-
UA (5.5 mg/ml 以上/未満)	8/ 4	14/ 14	-
フェリチン (105 mg/ml 以上/未満)	8/ 4	12/ 16	-
IV型コラーゲン7S (4.5 ng/ml 以上/未満)	9/ 3	17/ 9	<0.01
【耐糖能】			
FBS (94 mg/dl 以上/未満)	7/ 5	11/ 17	-
IRI (9.6 mU/ml 以上/未満)	7/ 5	7/ 21	<0.01
HOMA-IR (2 以上/未満)	10/ 2	9/ 19	<0.01
HbA1c (5.5% 以上/未満)	4/ 8	15/ 13	-
AUC Glucose 0-2h (315 mg/dl·h 以上/未満)	10/ 2	9/ 19	<0.01
AUC Insulin 0-2h (140 mU/ml·h 以上/未満)	9/ 3	9/ 19	<0.01
【In Body】			
内臓脂肪断面積(VFA) (105cm ² 以上/未満)	10/ 2	9/ 15	-
骨格筋量 (20 以上/未満)	9/ 3	14/ 10	-
体脂肪率 (30% 以上/未満)	3/ 9	9/ 15	-
SMI (骨格筋量/身長) (8.6以上/未満)	7/ 5	10/ 14	-

表 3; 肝線維化進展に寄与する独立因子の検討(二項ロジスティック解析)

Variables	Odds ratio	95% CI	P value
AUC Glucose 0-2h $\geq 315 \text{ mg/dL} \cdot \text{h}$	10.08	1.50 – 67.59	0.017
PLT $< 17 \times 10^4/\mu\text{l}$	-	-	-
4型コラーゲン7S $\geq 4.5 \text{ ng/ml}$	-	-	-
HOMA-IR ≥ 2	-	-	-
IRI $\geq 9.6 \text{ mU/ml}$	-	-	-

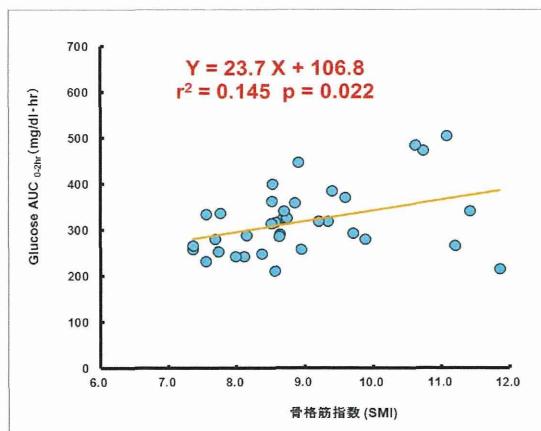
肝線維化検出に対する各因子の ROC 曲線下面積 (AUROC) は、AUC Glucose 0-2h 値 0.820(カットオフ値 [CI] 314 mg/dL・hr)、AUC Insulin 0-2h 0.813(CI 153 μU/dL・hr)、PLT 0.789(CI 14.9×10⁴/μL)、であった(図 3)。

図 3; 肝線維化検出に対する各因子の ROC 曲線下面積 (AUROC)



今回の二項ロジスティック解析では、In Body のデータはいずれも有意な肝線維化検出因子ではなかった。その中で骨格筋指数 (SMI) は、血糖 AUC 0-2h 値とは有意な相関関係を示した(図 4)。

図 4; 骨格筋指数 (SMI) と AUC Glucose 0-2h 値との相関関係



D. 考察

図 1、図 2 のように空腹時血糖や HbA1c 測定だけでは糖尿病と診断できない C 型慢性肝炎症例においては、特に線維化進展例で糖代謝異常の合併が高率であることから、空腹時血糖や HbA1c 測定だけでなく積極的な経口糖負荷試験の介入をすべきである。さらに糖尿病と診断されていない

い C 型慢性肝炎患者においても 75gOGTT における AUC Glucose 0-2h 値の上昇は、空腹時血糖や HOMA-IR 等の他の糖代謝マーカーと比べても感度が高く、肝線維化進展の危険因子であることが明らかとなった。したがって、75gOGTT による C 型慢性肝炎の耐糖能異常の評価は、肝線維化進展抑制を目的とした早期治療介入の指標になりうるのではないかと考えられた。

今回の二項ロジスティック解析では、In Body のデータはいずれも有意な肝線維化検出因子ではなかったが、図 4 の結果から C 型慢性肝炎に対するサルコペニアの合併は耐糖能異常と関連しており、筋肉量の維持も肝線維化進展予防に重要であることが示唆された。

ただし、本検討では症例数が少ないと認め、今後症例のさらなる蓄積が必要であると考える。

E. 結論

C型慢性肝炎症例、特に線維化進展例においては糖代謝異常の合併が高率であることから、空腹時血糖やHbA1c測定だけでなく積極的な経口糖負荷試験の介入をすべきである。さらに糖尿病と診断されていないC型慢性肝炎患者においても、75gOGTT におけるAUC Glucose 0-2h値の上昇は肝線維化進展の危険因子であることが明らかとなった。したがって、経口糖負荷試験によるC型慢性肝炎の耐糖能異常の評価は、肝線維化進展抑制を目的とした早期治療介入の指標になりうるのではないかと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- Kawanaka M, Nishino K, Nakamura J, Suehiro M, Goto D, Urata N, Oka T, Kawamoto H, Nakamura H, Yodoi J, Hino K, Yamada G. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with vitamin E and C: a pilot study. Hepatic Medice: Evidence and Research 2013.

2. Korenaga K, Korenaga M, Teramoto F, Suzuki T, Nishina S, Sasaki K, Nakashima Y, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Moriya T, Hino K. Clinical usefulness of non-protein respiratory quotient measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2013.
3. Tomiyama Y, Takenaka K, Kodama T, Kawanaka M, Sasaki K, Nishina S, Yoshioka N, Hara Y, Hino K. Risk factors for survival and the development of hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2013.
4. Hino K, Hara Y, Nishina S. Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C. *Hepatol Res* 2013.
5. Tomiyama Y, Nishina S, Hara Y, Kawase T, Hino K. Hepatic oxidative stress in ovariectomized transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein is augmented through suppression of AMPK/PGC-1alpha signaling. *Hepatol Res* 2013.
6. Hino K, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: Mechanisms and relevance to hepatocarcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

検診で発見された HCV キャリアの医療機関受診・治療導入・予後の検討：
岩手県

研究分担者 阿部 弘一 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野

研究協力者 滝川康裕 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
宮坂昭生 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
熊谷一郎 盛岡市立病院 消化器内科
小山富子 岩手県予防医学協会医療技術部
佐々木純子 岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課

研究要旨：

近年、ウイルス性肝炎の治療は長足の進歩を遂げており、とくに HCV キャリアでは 80～90% の治癒が可能となっている。今後は IFN 以外の抗ウイルス療法で更なる治療効果向上や高齢者も含めた治療対象者の拡大の可能性がある。そこで肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況、予後の再検討を行った。対象は 1996 年度から 2012 年度の市町村が実施した HCV 検診で HCV キャリアと診断された 1933 人（男：女 = 776 人 : 1157 人、平均年齢 67.5 ± 12.0 歳）。医療機関受診が確認できた 1285 人のアンケート調査を 360 施設に対して行った。医療機関未受診者や医療機関受診中断者などは癌登録と住民票から死亡の有無や死亡時年齢を検討した。得られた結果は以下の通りである。
1) IFN 治療は医療機関受診者の約 10% であったが、医療機関に受診したときの平均年齢は 65.0 ± 10.1 歳と高齢であり、30 代～50 代の医療機関受診率が悪かった。
2) IFN 治療を受けずにいる HCV キャリアの年代分布では 70 代が最も多かった。
3) IFN 未治療理由は高齢、肝機能正常、合併症の順に多かった。4) 医療機関未受診者や受診中断例では医療機関受診継続例より生存者に対する死亡者の割合が高かった。5) IFN 以外の抗ウイルス療法施行に向けて HCV キャリア側、医療機関側からの問題点の検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

近年、ウイルス性肝炎の治療は長足の進歩を遂げており、岩手の市町村で肝炎ウイルス検診が始まった 1996 年と比較すると検診で発見した肝炎ウ

イルスキャリアのほとんどに治癒や肝炎の沈静化が可能な抗ウイルス療法を提供できるようになっている。しかし、肝炎ウイルス検診施行により自覚症状のない肝炎ウイルスキャリア

まで発見する目的は達成されつつあるが、いまだに肝炎ウイルスキャリアと診断されても医療機関を受診せず、治療に結びついていない肝炎ウイルスキャリアが多く認められる。また医療機関を受診しても通院を中断して有効な治療を受けない肝炎ウイルスキャリアや通院を継続していても抗ウイルス療法を受けていない肝炎ウイルスキャリアも存在することが今までの報告書で明らかになっている。

そこで今年度は HCV ウィルスの遺伝子型にかかわらず 80~90% の治癒が可能となった HCV キャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況、予後の再検討を行った。

B. 研究方法

岩手県においては 1996 年から HCV キャリアの検診と医療機関受診確認、その後の病態、治療内容についてのアンケート調査までの肝炎ウイルス検診体制(図 1)を構築している。その体制とは市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV キャリアを診断(岩手県予医学協会実施)し、検査結果を受診者に通知する。その際に HCV キャリアと診断された検診者には、1)医療機関への受診の勧奨のはがき、2) 肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の紹介書(かかりつけ医のない場合の受診先: 平成 19 年までは消化器あるいは肝臓病の専門内科医が常勤している県内 20 弱の医療機関、

平成 20 年以降は肝疾患診療ネットワークに属している 60~65 の医療機関) 3)「HCV と C 型肝炎の知識」(財団法人ウイルス肝炎研究財団編)、4) 医療機関受診時の返信用はがきの郵送を行う。通知を受けた HCV キャリアはこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診するようになっている。

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

また、年度末には医療機関受診が確認できない HCV キャリアについては市町村に対して医療機関未受診者のリストを送付して市町村からの受診確認や受診勧奨を行っている。

このような肝炎ウイルス検診体制下において HCV キャリアが受診したことが確認できた医療機関に対してアンケートによる追跡調査を行っている。アンケートの内容は最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、受診の状態(定期受診、不定期受診、受診せず等)、治療内容、インターフェロン(以下 IFN) 治療について(IFN 未投与理由を含む)、血液検査値(HCV 抗体, HCV-RNA 量, HCV serogroup AST, ALT, γ-GTP, 血小板, AFP, PIVKA II)、画像所見(US or CT or MRI) 等の項目である。これらの内容によるアンケートは平成 13 年 4 月から平成 24 年 3 月まで年 1 回行った。

平成8年から平成12年までは血液検査値 (HCV 体 ,HCV-RNA 量 , HCV serogroup ,AST, ALT) 画像所見(US)の項目で年1回行った。

また、医療機関未受診者や医療機関受診中断者などはアンケート調査による死亡確認ができないために癌登録と住民票から死亡の有無や死亡時年齢を検討した。

今回の検討では1996年度から2012年度の市町村が実施したHCV検診を受診した246,425人のうちHCVキャリアと診断された1933人 (HCV陽性率0.78%男：女=776人：1157人、平均年齢 67.5 ± 12.0 歳) を対象とした。

C. 研究結果

1) 医療機関受診率の検討

肝炎検診で診断された HCV キャリアの医療機関受診確認は I 群:医療機関受診時の返信用はがきと II 群:年度末にこの返信用ハガキが確認されていない医療機関受診未確認リストを送付された市町村保健師の聞き取り調査によって確認している。それぞれによる医療機関受診確認者数は I 群 : 1267 人、II 群:18 人であり、1285 人の医療機関受診が確認された。医療機関受診率は 66.5% であった。医療機関未受診者は 648 人であり、未受診率は 33.5% であった。

医療機関受診者と医療機関未受診者との平均年齢は各々平均年齢 65.0 ± 10.1 歳、平均年齢 62.4 ± 11.3 歳で男女比は各々 480 : 805、296 : 352 であった。30 歳代～50 歳代で未受診率が高かった。

肝炎検診受診時の ALT の mean \pm SD は各々 47.7 ± 48.3 (8~483) : 54.3 ± 59.0 (6~744) U/L であった。

2) 通院・治療状況についての検討 (医療機関へのアンケートによる追跡調査) (図 3)

医療機関受診が確認された 1285 人に追跡調査の目的でアンケート調査をおこなって (360 施設の医療機関に送付) 1123 例のアンケートの回答が得られた (回収率 87.4%)。

アンケートによる平均観察機関は 5.9 年 \pm 5.5 年であった。IFN を受けている HCV キャリアは 112 人、IFN 未治療・医療機関継続受診している HCV キャリアは IFN 以外の治療:248 人と経過観察 : 135 人をあわせた 383 人、通院中断等により、追跡不能となり医療機関を受診しなくなった HCV キャリアは 573 人であった。治療について未回答で解析不能となった HCV キャリアが 55 人あった。

3) IFN 治療を受けている HCV キャリアの病態の検討 (図 4)

12 ヶ月以上経過観察している IFN 治療を受けている HCV キャリア 106 人の医療機関初診時と最終診断時の診断名の検討で IFN 著効は 45 人増加していたが HCV が著効とならなかつた治療例では肝硬変が 5 人増加して肝細胞癌が新たに 8 人認められた。発癌年齢は平均 74.5 ± 7.4 歳 (62~80 歳) であった。

4) IFN 未治療で医療機関継続を受診している HCV キャリアの病態の検討 (図 5)

12ヶ月以上経過観察しているIFN未治療で医療機関受診を継続しているHCVキャリア360人の医療機関初診時と最終診断時の診断名の検討で無症候性キャリアが24人、慢性肝炎が27人減り、肝硬変が25人、肝細胞癌が26人増加していた。肝細胞癌の発癌年齢は平均 77.1 ± 6.8 歳(62~79歳)であった。

IFN未治療理由を検討したところ、高齢、肝機能正常、合併症の順に多く、これらの理由がほとんどを占めていた(図6)。

5)医療機関を受診しなくなったHCVキャリアの病態の検討(図7)

12ヶ月以上経過観察している医療機関受診しなくなったHCVキャリア315人の医療機関初診時と通院中の最終診断時の診断名の検討で無症候性キャリアが7人、慢性肝炎が28人減り、肝硬変が7人、肝細胞癌が29人増加していた。肝細胞癌の発癌年齢は平均 75.9 ± 8.7 歳(45~94歳)であった。

6)検診で診断されたHCVキャリアの死亡数の検討(図8)

2012年度における治療状況や通院状況別に生存や死亡数の検討を行った。

IFN治療を受けているHCVキャリアは104人の生存が確認されたが5人が死亡していた。

IFN未治療で医療機関継続を受診しているHCVキャリアは386人の生存が確認されたが46人が死亡していた。

医療機関を受診しなくなったHCVキャリアは癌登録や住民票から461人の生存が確認されたが112人が死亡していた。

医療機関未受診のHCVキャリアも癌登録と住民票から546人の生存が確認されたが51人が死亡していた。

2012年度までにアンケートによる追跡調査で確認できた死亡数は61人で生存数は490であった。一方、医療機関受診が2012年度までに未確認となっているHCVキャリアは死亡確認が163人、生存確認は546人であった。

D. 考察

HCVキャリアの追跡調査により、肝炎ウイルス検診でHCVキャリアと診断されても約30%は医療機関へ受診せず、受診した約50%も受診を中断してしまっている。HCVキャリアの原因治療となるIFN治療はいまだに医療機関受診者の約10%であり、HCVが排除できるのはまたその50%未満である。しかし肝炎ウイルス検診で発見されたHCVキャリアが医療機関に受診したときの平均年齢は 65.0 ± 10.1 歳と高齢であり年齢分布も60歳代に次いで70歳代が多い。またIFN治療のよい適応になる30代~50代の医療機関受診率が悪い結果である。従ってIFN治療対象となるHCVキャリアが既に限られていたことになる。IFN治療しているHCVキャリアの方が明らかに病態の改善を得ることができ、発癌の確率も下げられることは今回の検討だけでなく多くの報

告で明らかである。1年以内に IFN を用いない経口薬のみでの抗ウイルス療法が HCV キャリアに対して可能になり、IFN 治療不適格者やさらに高齢者への抗ウイルス療法が可能になる見通しである。また、副作用の面や医療機関への通院回数の減少が期待されるため労働の中心となる 30~50 代でも治療を受けるハードルが下げる可能性がある。IFN 未治療の理由として上位の高齢、合併症等の場合でも治療が可能となる HCV キャリアを増やすことができそうである。

いずれ IFN 未治療で通院を継続している HCV キャリアや医療機関に受診しなくなってしまった HCV キャリア、医療機関未受診の HCV キャリアとともに 70 代が最も多い。肝細胞癌の平均発癌年齢も各々 70 代であった。これからは 70 代も十分抗ウイルス療法の治療対象となるため、HCV キャリアの病態の改善の拡大に貢献でき、またからの肝炎ウイルス検診で発見される HCV キャリアのほとんどが原因療法の対象者となると考えられる。

それでも医療機関に受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や受診中断の HCV キャリアの対策が必要となる。

医療機関未受診者や受診中断例の追跡調査は難しく、今回はがん登録や住民票から死亡例の検討しかできなかつた。県内で HCV キャリア率の最も高い X 町では保健師による医療機関受診確認が高率に実行されており、

70 代までは 3 年一回保健師による個別面談によるアンケート調査を実施している。このため HCV キャリア側からの視点での問題点の検討が可能である(図 9)。また、県内で最も人口が多く検診受診者数も多い M 市では医療機関における個別検診を実施しており、肝炎ウイルス検診受診者が一度は医療機関受診して結果の説明を受けているため、医師からの視点での問題点の検討が可能である(図 10)。

来年度以降はこれらの地域でより詳しい検討を行い、できるだけ多くの肝炎ウイルス検診で発見された肝炎ウイルスキャリアに適切な治療を受けられるような対策を検討したい。

E. 結論

HCV キャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況、予後の検討を行い以下の結果を得た。

- 1) IFN 治療は医療機関受診者の約 10%であったが、医療機関に受診したときの平均年齢は 65.0 ± 10.1 歳と高齢であり、30 代~50 代の医療機関受診率が悪かった。
- 2) IFN 治療を受けずにいる HCV キャリアの年代分布では医療機関受診継続や未受診にかかわらず 70 代が最も多かった。
- 3) IFN 未治療理由を検討したところ、高齢、肝機能正常、合併症の順に多かった。
- 4) 医療機関未受診者や受診中断例では医療機関受診継続例より生存者に対する死亡者の割合が高かつた。

5)IFN 以外の抗ウイルス療法施行に向けて HCV キャリア側、医療機関側からの問題点の検討が必要と考えられた。

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

1.特許取得

特記事項なし。

2.実用新案登録

特記事項なし。

3.その他

特記事項なし。

