

診 断 と 治 療〔第 101 卷・第 9 号〕別 刷

2013 年 9 月 1 日発行

発 行 所 株 式 診 断 と 治 療 社

病診連携の重要性

- ◎肝炎ウイルス検査
- ◎コーディネーター
- ◎病診連携
- ◎連携パス
- ◎循環型医療連携

Author 江口有一郎

*佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学

Headline

1. ウイルス性肝疾患の診療に病診連携が必須である。
2. ウイルス性肝疾患の疾病管理の理想は“受検”“受診”“受療”がシームレスに進むことである。
3. 肝炎治療コーディネーターの役割としては、“受検”“受診”“受療”を円滑に進めるための潤滑油と期待されている。

はじめに

ウイルス性肝疾患の日常診療は、一般の診療機関、いわゆるかかりつけ医で行われるが、診断や治療方針の決定、さらに抗ウイルス治療が行われるときには、かかりつけ医と肝臓専門医の診療連携に基づき個々の症例において最適な判断がなされることが必要であり、現在、国内では多くの抗ウイルス治療症例への治療費助成が行われている。

肝臓専門医は全国に5,188名(2012年4月現在)が認定されており、認定施設は379施設、拠点病院として全国70施設が指定されている。一方、かかりつけ医としての一般診療所が99,547施設、一般病院は全国に7,528施設あり(厚生労働省医療施設調査, 2011年10月1日現在)、ウイルス性肝疾患の診療は基本的には一般の診療所や病院で行われ、専門的な検査や治療が実施される際に、専門医や専門医療機関が紹介される、いわゆる“循環型”の病診連携が行われる(図1)。したがって、かかりつけ医と専門医、専門医療機関がお互いの役割を十分に理解し、さらに患者にも理解していただく診療のスタンスが必要である^{1,2)}。

各都道府県の病診連携を進めるための現状

ウイルス性肝疾患が一般集団から拾い上げられ、精密検査、専門的な治療、そして治療(社会復帰)へと進むシステムは、図2のように示される。つまり“受検”“受診”“受療”がシームレスに進むことがウイルス性肝疾患の疾病管理の理想である。いまだ肝炎ウイルス検査を未受検の一般集団が、住民健診や職場健診、人間ドックで肝炎ウイルス検査を“受検”し、HBs抗原やC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus; HCV)抗体の陽性が指摘され、陽性者は、検査を行った医療機関の医師や健診機関の保健師、肝炎コーディネーター等から精密検査の必要性の説明を受け、精密検査を“受診”する。そしてC型肝炎であれば、ウイルス量やセロタイプなどのウイルス学的な評価、さらに腹部超音波検査や場合によっては肝生検などによってインターフェロン(interferon; IFN)を含む抗ウイルス治療の必要性が検討される。その結果、抗ウイルス治療が実施されることが決まれば、専門医療機関で抗ウイルス治療を“受療”する。その3ステップが機を逸することなく進むことで

佐賀県C型肝炎循環型診療連携モデル

佐賀県は、かかりつけ医と専門医間の、紹介および逆紹介によるC型肝炎の循環型診療連携の確立を目指します。

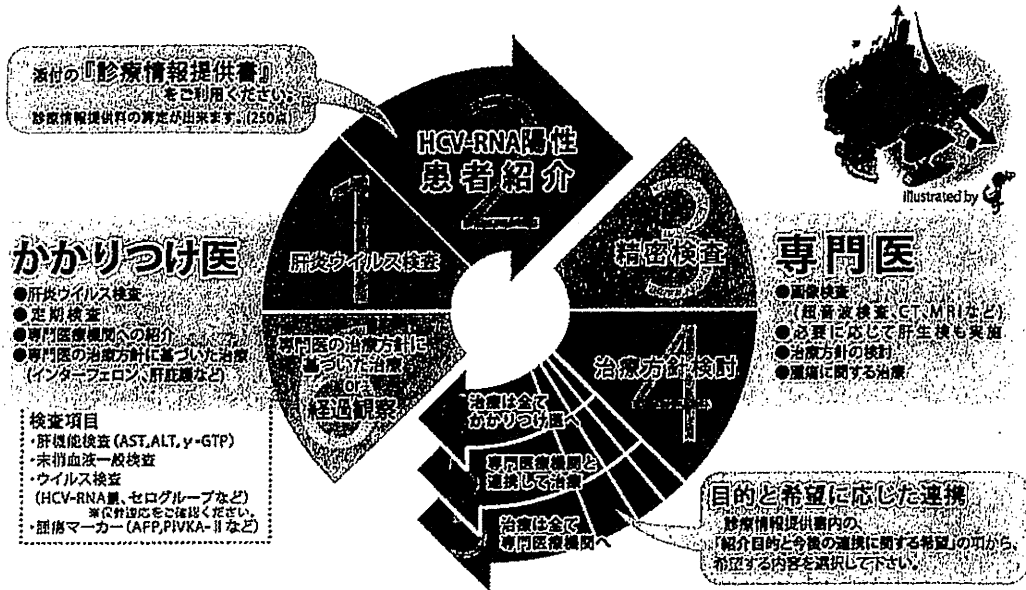


図1 循環型診療連携モデル

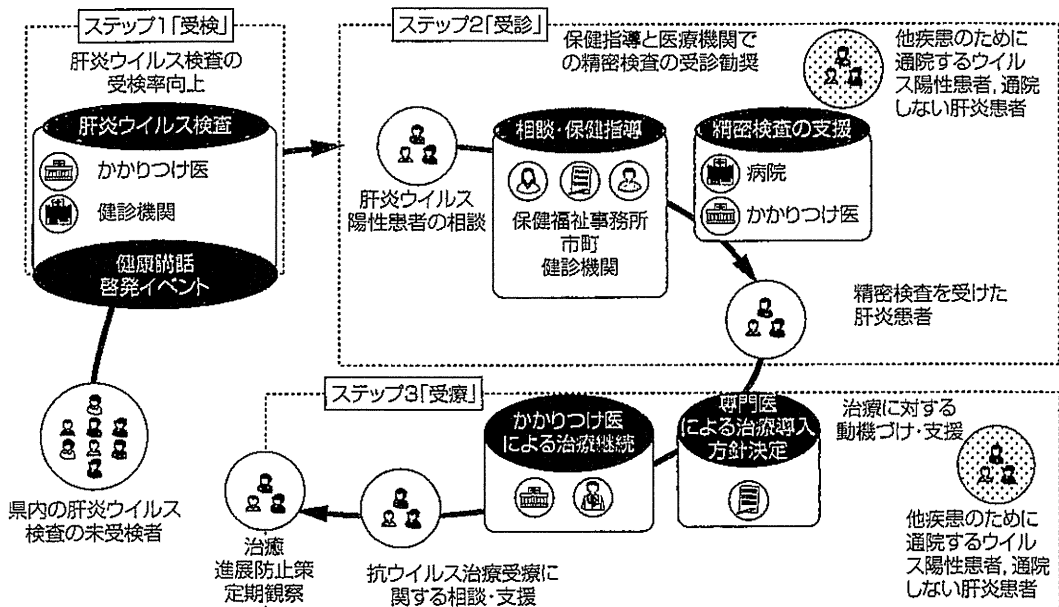


図2 肝疾患連携エコシステム：「受検」「受診」「受療」の3ステップ

肝硬変や肝がんへの移行を回避し、社会復帰を遂げることが可能となる。

しかし、現実にはこのエコシステムが円滑には進んでいるとは言えず、各ステップの手前や周囲に滞る集団があり、それぞれに様々な阻害要因の存在が想定されるので、それらの課題を明らかにして、解決させていかねば

ならない。

ウイルス性肝疾患の拾い上げの現状

1. 健診からかかりつけ医（自治体健診、職域健診の現状）

一般的に肝炎ウイルス検査の受検は、市町村で実施される住民健診や人間ドックで併せ

かかりつけ医での精密検査

1. HBs抗原陽性の場合

a) 通常（肝炎あり）

HBs抗原陽性の場合、HBe抗原・抗体に加え、HBV DNA量が測定可能となり、ガイドラインにおいては、ウイルス量によって治療方針が決定される。最近、新しい性感染症としての遺伝子型AのHBV陽性の症例も増加しており、HBV遺伝子型の測定も保険適用となり、治療方針の決定のための情報となる。日常診療では、HBV DNA量が測定され、専門医に紹介されることが多い。

b) 肝機能基準値内

HBVにおいて問題となるのは、肝機能が基準値内を示している症例である。多くの症例はHBs抗原が陽性であっても肝炎は発症しておらず、いわゆる無症候性キャリアの状態である。しかし、そのなかには潜在的に肝炎が進行しており、肝硬変などの高度な線維化進展に至っている症例があり注意が必要であり、個々の症例で十分に検討されなければならない。ウイルス陽性者には、水平感染を予防する生活指導が必要であるばかりでなく、定期的な採血や腹部エコー検査の必要性を理解してもらう必要がある。理想的には、HBs抗原陽性が初めて指摘された場合には、一度は専門医への受診と管理指導を受けるよう勧めるべきである。

2. HCVの場合

a) 通常（肝炎あり）

精密検査としてHCV RNA量、セロタイプが測定され、また進展度や肝がんの合併の除外のために腹部エコー検査や腹部CT検査が実施される。その後、抗ウイルス治療の適応検討および導入のために専門医へ紹介される。高齢者に抗ウイルス治療を勧めるかどうかの判断については慎重であるべきで、例えばセロタイプが2型の場合は、短期で副作用

て実施されることが多い。胃がんや乳がんなどのがん検診等と併せて、集団健診でオプション選択として同時受検可能な場合と、集団健診とは別に個別に受検する方法などがある。佐賀県内で実施した肝炎ウイルス検査の認知に関するアンケートでは、肝炎ウイルス検査が健診で受検できることを知っている人は、30%に達しておらず、一般に対する肝炎ウイルス検査の存在と意義のさらなる情報発信の仕組みが必要であることが明らかになった。また職域での健診であれば、労働安全衛生法（安衛法）で行われる職場健診で、生活習慣病検診を併せて行う事業所で、肝炎ウイルス検査のオプション選択で受検が可能であり、健康保険の種別によっては数百円程度の自己負担が発生するものもある。各地で受検率は異なるが、20～50歳代の受検率が不十分である。

2. 院内のスクリーニング検査から各主治医

肝炎ウイルス検査として、健診以外では、入院時スクリーニング検査や手術前のスクリーニング検査でHBs抗原、HCV抗体検査が実施される。妊娠し、産科受診時にも初期に測定される。これらはいわゆる“セット採血”や“ルーチン採血”として実施されており、陽性が指摘されても例えば術前術後の感染予防対策に活用されているが、この結果を患者の次なる精密検査へとつなげるための十分な情報提供がされていない可能性がある。当院の入院時のスクリーニング検査6,608件で指摘された487例（陽性率7.8%）のHCV抗体陽性者を対象とした検討では、252例（51.7%）が十分な説明が行われていなかった可能性が危惧された。ここ数年、ようやく全国の各医療機関でスクリーニング検査における肝炎ウイルス陽性者に対する説明、指導の徹底に関して注目されてきたところである。

が少ない抗ウイルス治療によって高い抗ウイルス効果が期待されるので、やはりウイルス学的な詳細な検査が必要であり、場合によっては専門医への紹介が望まれる。

b) 肝機能基準値内

HCV抗体陽性で血中にHCV RNAが存在する場合でも、肝機能が基準値の症例に関しても慎重な判断が必要であり、専門医への紹介が必要である。OkanoueらのALT基準値内の129例の血清ALT基準値内のHCV陽性者を長期観察した報告によれば、平均8.5年の観察によって30%の症例が線維化の進行を認めるなど、積極的な抗ウイルス治療を要したことから肝機能が基準値以内の症例の管理には慎重であるべきということを述べている³⁾。一度きりの検査によっての方針決定はせず、長期間の肝機能のフォローアップが必須である。またその後の経過で通院の自己中断が懸念されるので十分な指導が必要であり、次回検査の具体的な予定と受診ができなかった際の連絡方法などの聴取なども行うことが必要である。

3. スクリーニング検査としての腹部エコー検査のポイント

a) 肝疾患治療コーディネーターの受診支援

2011年度の厚生労働省による肝炎対策の推進にかかる予算措置で、各都道府県で肝炎治療コーディネーターの養成についても明記されている。2013年3月現在で約20都道府県で養成が進められており、今後も増加する見込みである。肝炎治療コーディネーターの役割としては、前述の“受検”“受診”“受療”のエコシステムを円滑に進めるための潤滑油と期待されている。肝炎治療コーディネーターが配置されている行政機関や医療機関においては、精密検査の受診や定期検査の必要性をわかりやすく説明して、患者に自己管理の重要性の理解を促すことが必要である。特に肝炎ウイルス検査の受検を勧奨する際や初

めて肝炎ウイルスが陽性であることが判明した際には、十分な説明が行われるべきである。前者の場合は、受検者は「自分はきっと違う」と思って受検する場合がほとんどであり、また後者の場合は、受検者本人は予想していなかった結果であり、さらにほとんどが無症状であることから次のステップである“受診”や“受療”への意欲は自発的には感じない場合も多く、効果的な動機づけが必要である。

筆者らの関連施設において実施した調査によれば、肝炎ウイルス検査を受けない理由としては、「自分は大丈夫だろう」という認識や「治療に伴う経済的な負担」への心配が背景にあることが多く、さらにそれらは個別の意義の説明によって受検の意欲が向上することが明らかになった⁴⁾。

専門医療機関での管理と病診連携

1. 円滑な診療連携のための工夫

肝疾患の診療連携を行う際に、紹介を受けた専門医が個々の症例において診療のどのレベルまで役割を担うべきか悩むことがある。病診連携を円滑に行うために、佐賀県での取り組みを紹介する。ウイルス性肝疾患診療情報提供書(図3)であり、紹介医はできるだけ簡単にチェックボックスを選択して紹介の目的を示すことができるようにして、さらに紹介後の患者の管理についての希望を明示していただく方式とした。紹介を受けた専門医は、この欄に沿って紹介医の意向に沿った診療連携を提供することが可能となった。

2. 逆紹介の重要性、ツールとしての手帳、パス

専門医や専門医療機関では、個々の症例に最適な診療が実施され、その後の疾病管理の方針が決定する。定期的な専門的な血液検査や画像検査が行われる症例や例えばHCVに対するペグインターフェロン(pegylated inter-

診療情報提供書（B型肝炎・C型肝炎診療連携用）

紹介先医療機関名
 _____ 病院 _____ 科 _____ 先生

紹介元医療機関の所在地および名称
 _____ 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日
 医療機関名
 住所
 電話番号
 _____ 医師氏名 _____ 印

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。
 さて、下記の患者様が、貴院での肝疾患の専門的診療を希望されておりますので御高診の程よろしく願いいたします。

患者氏名		性別 男・女	
住所			
電話番号			
生年月日		西暦・大正・昭和・平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日 (____ 才) 職業	
傷病名		B型肝炎 ・ C型肝炎	
既往歴・家族歴・併発症など			
検査結果（その他の検査結果があれば別紙添付します）			
【B型肝炎について】（検査日 ____ 年 ____ 月 ____ 日）		【C型肝炎について】（検査日 ____ 年 ____ 月 ____ 日）	
<input type="checkbox"/> HBs抗原 陽性・陰性		<input type="checkbox"/> HCV抗体 陽性・陰性	
<input type="checkbox"/> HBe抗原 陽性・陰性		<input type="checkbox"/> HCV-RNA ____ Log IU/mL・陰性	
<input type="checkbox"/> HBe抗体 陽性・陰性		<input type="checkbox"/> HCVコア抗原 ____ fmol/L・陰性	
<input type="checkbox"/> HBV-DNA ____ Log copies/mL・陰性		(検査済の項目に☑を入れてください)	
症状経過および治療経過、現在の処方			
紹介目的と今後の連携に関する希望			
<input type="checkbox"/> 精密検査＋治療方針決定まで（治療はすべて自院で行う） <input type="checkbox"/> 精密検査＋初期治療導入まで（継続治療は自院で行う） <input type="checkbox"/> 精密検査＋初期治療＋専門医療機関に定期通院（継続治療は自院で行う） <input type="checkbox"/> 精密検査＋初期治療＋専門医療機関で継続治療（診療連携は希望する） <input type="checkbox"/> 全て専門医療機関でお願いしたい（自院への通院は不要） <input type="checkbox"/> その他 (_____)			
連携手段の希望			
<input type="checkbox"/> 診療情報提供書 <input type="checkbox"/> 電話・FAX (_____) <input type="checkbox"/> E-mail (_____ @ _____) <input type="checkbox"/> Picapicaリンク（希望される場合 患者同意 あり・なし） <input type="checkbox"/> その他 (_____)			
備考			

図3 ウイルス性肝疾患診療情報提供書

feron;PEG-IFN) + リバビリン (ribavirin; RBV) + テラプレビル (telaprevir; TPV) 3剤併用療法などの専門医のなかでも高次の専門医療機関での施行が望まれる特殊治療など診療連携のスタイルも個々の症例で異なる「テーラーメイド医療」が行われる。その際に円滑に、また重複検査など極力減らすためにも肝炎連携手帳やクリティカルパス（連携パス）が用いられている。また服薬管理においては「お薬手帳」が薬局から交付され、服薬指導に役立てられるようになってきた。診療連携においてそれらを患者が携行する場合には、持参の忘れなどが起こらないように十分に指導する必要があるが、また医療者もパスや手帳での疾病管理には「慣れ」が必要であるが、かかりつけ医と専門医の役割を明確に分担してシームレスな診療を行う際には非常に有用である。

病診連携における課題

病診連携においてまだ解決すべき課題も多い。例えば症例の長期的な継続診療におけるドロップアウトのフォローアップである。言うまでもなく無症候性キャリアの状態の症例のみならず、慢性肝疾患であってもほとんどの症例は無症状であり、定期検査への意義の理解と意欲が減少し定期受診を怠ってしまう症例も少なくはない。これには、かかりつけ

医と専門医それぞれがドロップアウトしたかどうかかわからず、確認の方法が不明確である。この回避には前述の連携パスやかかりつけ医-専門医間での定期的な情報交換やドロップアウト時の対策の方法などの事前の打合せが必要となる。また患者は、専門医療機関を定期診療の場として理解して、診療施設が移行してしまう懸念がある。慢性肝疾患の疾病管理は地域において循環型診療連携によって行われるべきであり、患者に対してかかりつけ医と専門医療機関の役割分担を病診連携が行われることを最初の診療の際に十分にインフォームド・コンセントを行うことが欠かせない。

おわりに

ウイルス性肝疾患における病診連携について現状と課題を概説した。ウイルス性肝疾患から肝硬変、肝がんによる死亡をひとりでも多く減らすためには、“受検”“受診”“受療”のエコシステムが機能的に回ることが不可欠であり、専門医はその一部を担うだけであり、多くのパートはかかりつけ医の協力なくして成り立たない。そのためにも各地域におけるかかりつけ医-専門医のより密な顔が見える診療連携が行われるための取り組みが不可欠である。

- 文 献 1) 正木尚彦: ウイルス肝炎検診と病診連携の重要性と進めかた. Medical Practice 28:1453-1457, 2011
- 2) 玄田拓哉, 他: 拠点病院からの視点. 肝・胆・膵61:737-742, 2010
- 3) Okanoue T et al.: A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. J Hepatol 43:599-605, 2005
- 4) 堀江弘子, 他: 肝炎ウイルス検査受診率向上には医療者による個別の意義の説明が有効である. 肝臓53:591-601, 2012

著者連絡先 (〒849-8501) 佐賀県佐賀市鍋島5丁目1番1号
佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学 江口有一郎

【雜 誌】

High-sensitivity *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma

Takashi Kumada · Hidenori Toyoda · Toshifumi Tada · Seiki Kiriya · Makoto Tanikawa · Yasuhiro Hisanaga · Akira Kanamori · Junko Tanaka · Chiaki Kagebayashi · Shinji Satomura

Received: 19 May 2013 / Accepted: 5 September 2013 / Published online: 23 September 2013
© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) remains poor because HCC is frequently diagnosed late. Therefore, regular surveillance has been recommended to detect HCC at the early stage when curative treatments can be applied. HCC biomarkers, including *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein (AFP-L3), are widely used for surveillance in Japan. A newly developed immunoassay system measures AFP-L3 % with high sensitivity. This retrospective study aimed to evaluate clinical utility of high-sensitivity AFP-L3 (hs-AFP-L3) as a predictor of early stage HCC in surveillance at a single site.

Methods Of consecutive 2830 patients in the surveillance between 2000 and 2009, 104 HCC-developed and 104 non-HCC patients were selected by eligibility criteria and propensity score matching. Samples were obtained from the HCC patients who had blood drawn annually for 3 years prior to HCC diagnosis.

Results In the present study, hs-AFP-L3 was elevated 1 year prior to diagnosis in 34.3 % of patients. The

survival rate of patients with the hs-AFP-L3 ≥ 7 % at 1 year prior to diagnosis was significantly lower than that of patients with hs-AFP-L3 < 7 %.

Conclusions Elevation of hs-AFP-L3 was early predictive of development of HCC even at low AFP levels and in absence of ultrasound findings of suspicious HCC. The hs-AFP-L3 should be added to surveillance programs with US because elevated hs-AFP-L3 may be a trigger to perform enhanced imaging modalities for confirmation of HCC.

Keywords Surveillance · A propensity score analysis · High-sensitivity AFP-L3 · DCP · HCC

Abbreviations

HCC	Hepatocellular carcinoma
AFP	Alpha-fetoprotein
AFP-L3	<i>Lens culinaris</i> agglutinin-reactive fraction of AFP
hs-AFP-L3	High-sensitivity AFP-L3
US	Ultrasound
DCP	Des-gamma-carboxy prothrombin
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HCV	Hepatitis C virus
ALT	Alanine aminotransferase
MRI	Magnetic resonance imaging

T. Kumada (✉) · H. Toyoda · T. Tada · S. Kiriya · M. Tanikawa · Y. Hisanaga · A. Kanamori
Department of Gastroenterology and Hepatology,
Ogaki Municipal Hospital, 4-86 Minaminokawa-cho,
Ogaki, Gifu 503-8052, Japan
e-mail: hosp3@omh.ogaki.gifu.jp

J. Tanaka
Department of Epidemiology Infectious Disease Control and
Prevention, Hiroshima University Institute of Biomedical and
Health Sciences, Hiroshima, Japan

C. Kagebayashi · S. Satomura
Diagnostic Division, Wako Pure Chemical Industries Ltd.,
Osaka, Japan

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third most common cause of death from cancer worldwide [1], and poor prognosis is reported because HCC is frequently diagnosed at late stages and is often untreatable. Therefore, surveillance for HCC has been advocated to detect HCC at

early stages when curative treatments can be applied [2, 3]. Global liver associations, including the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), the European Association for the Study of the Liver (EASL), and the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), recommend regular surveillance on patients at high risk for HCC [4–6]. The most common tests used for surveillance are alpha-fetoprotein (AFP) tests and ultrasound (US). EASL and APASL adopt AFP and US in their guidelines, while AASLD recommends only US. Interpretation of US can be challenging when routine screening and comparison to previous imaging results are impossible or when US are performed by different institutes or instruments, whereas HCC biomarker values can be used independently with appropriate cutoff values. The Japan Society of Hepatology (JSH) has recommended not only US but also assays of three biomarkers: AFP, *Lens culinaris* agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein (AFP-L3), and des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) [7].

However, AFP levels are often elevated even in patients with benign liver diseases. The low specificity of AFP has been a cause of concern for use as a HCC marker [8–10]. In contrast, a rate of AFP-L3 in total AFP (AFP-L3 %) has been reported to be highly specific for HCC in many studies [11–13]; however, accurate measurements of AFP-L3 % have been limited to patients having AFP >20 ng/mL by insufficient analytical sensitivity on a conventional assay system that is a liquid-phase binding assay (LiBASys) [14]. Recently, a micro-total analysis system (μ TAS) based lectin-affinity electrophoresis using microfluidics technology has enabled accurate measurements of AFP-L3 % even at low AFP [15]. The high-sensitivity AFP-L3 (hs-AFP-L3) assay has demonstrated improvement in clinical sensitivity and predicting of prognosis in HCC patients with AFP <20 ng/mL [16–18]. The Liver Cancer Study Group of Japan has reported that 37 % of HCC patients had low AFP (<15 ng/mL) at the HCC diagnosis [19]. They also show that 34 % of patients had tumors with maximum diameter of <2 cm. Early HCC is a distinct clinical entity with a high rate of surgical cure and detection of early HCC results in long-term survival [20]. However, elevated AFP is not always observed in patients with such small tumors. Therefore, the hs-AFP-L3 assay which can measure serum levels at low AFP is expected to improve detection of HCC at the early stage. Moreover, lower cutoff values for hs-AFP-L3 has been considered to improve clinical sensitivity [16–18].

In this study, clinical utility in early prediction of development of HCC in our study cohort under surveillance using hs-AFP-L3 and analyzed retrospectively is reported.

Patients and methods

Patients

The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee of Ogaki Municipal Hospital in January 2009 and was in compliance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent for use of stored serum samples for the study was obtained from the enrolled patients.

Between 2000 and 2009, a total of consecutive 2830 patients positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg) or anti-hepatitis C virus (HCV) antibody who visited the Department of Gastroenterology and Hepatology at Ogaki Municipal Hospital were prospectively enrolled in our HCC surveillance. Of the 2830, 1214 patients met eligibility criteria: HBsAg- or HCV RNA-positive for more than 6 months, follow-up period of >3 years before HCC diagnosis, availability of sera sampled at least twice at 12-month intervals, maximal tumor diameter <3 cm and 3 nodules or less at diagnosis, and no oral intake of warfarin which is a DCP-inducing agent.

Of these 1214 patients, 114 patients had HCC and 1100 patients had no evidence of HCC during follow-up period. To reduce the confounding effects of covariates between HCC and control patients, we selected patients using propensity score matching. Six covariates including age, gender, etiology (HBV or HCV), Child-Pugh classification, platelet number, and alanine aminotransferase (ALT) except tumor markers were used. We computed the propensity score by using logistic regression with the independent variable including age (<65 years or ≥ 65 years), sex (female or male), etiology (HBV or HCV), Child-Pugh classification (A, B, or C), platelet count ($>150 \times 10^3/\text{m}^3$ or $\leq 150 \times 10^3/\text{m}^3$), and ALT activity (≤ 40 IU/mL or >40 IU/mL) as shown in previous reported cut-off values according to the previous reports [21, 22]. This model yielded a c statistic of 0.832 (95 % confidence interval [CI], 0.797–0.866), indicating a strong ability to differentiate between HCC and control patients. Calibration was assessed using the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test [23]. The *P* value of the calculated propensity score was 0.647 based on the Hosmer–Lemeshow test and showed an absence of bias. We were able to match 104 HCC developed patients to 104 non-HCC developing patients. Table 1 shows demographics of HCC and non-HCC groups. The median of tumor size was 1.9 cm. The 69 % of HCC patients had single tumor and the 86 % of HCC patients were at TNM stage I and II.

Surveillance and diagnosis

According to Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma in Japan [7], we performed US and three

Table 1 Demographics and propensity score matching

Characteristics		HCC (<i>n</i> = 104)	Non-HCC (<i>n</i> = 104)	<i>P</i> value
Age (years)	Median (range)	67 (37–81)	68 (14–84)	0.980
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 ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Median (range)	10.1 (3.2–34.0)	12.1 (2.1–41.4)	0.150
Tumor size (cm)	Median (25 %, 75 % quartile)	1.9 (1.5, 2.3)	NA	NA
Tumor number	Single/Multiple	72 (69 %)/32 (31 %)	NA	NA
TNM stage	I/II/III	49 (47 %)/41 (39 %)/14 (14 %)	NA	NA

biomarker studies (AFP, AFP-L3, and DCP) every 3–4 months and dynamic magnetic resonance imaging (MRI) every 12 months for cirrhosis patients under surveillance. For patients with chronic hepatitis, we performed US and three biomarker studies every 6 months. For diagnostic confirmation of HCC, patients had a dynamic MRI when US suggested progression in nodular lesion, change of echo pattern in nodules, or increased biomarkers: continuous elevation of AFP or increase to AFP 200 ng/mL or more, AFP-L3 15 % or more, or DCP 40 mAU/mL or more. The hs-AFP-L3 assay was not available for the surveillance of those days.

Forty-five patients were diagnosed as HCC histologically (surgical specimen, 39 patients; US-guided needle biopsy specimens, 6 patients). The remaining 59 patients were diagnosed as HCC as typical findings of dynamic MRI including hypervascular in the arterial phase with washout in the portal venous or delayed phase [4].

Treatments

Individual decisions for a primary treatment were generally made on the basis of the guidelines for HCC in Japan [7]. Patients were initially assessed for eligibility for resection. When patients declined or were deemed ineligible for resection, they underwent locoregional ablative therapy (LAT) as a second option or transcatheter arterial chemoembolization (TACE) as a third one. Of the enrolled 104 patients, 99 patients underwent resection (*n* = 39), LAT (*n* = 23), or TACE (*n* = 37; including patients with both LAT and TACE). Five patients did not receive any treatment for HCC. No patient underwent liver transplantation.

Imaging modalities

B-mode US was performed with an Aplio XV or XG ultrasound system (Toshiba Medical System, Tokyo, Japan) equipped with a convex probe (PUT-375BT). MR imaging was performed using a superconducting scanner

operating at 1.5 T (Signa Twin Speed; General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI). MR images were obtained in the axial plane with a phased-array multicoil for the body. To scan whole livers, the section thickness was 8–10 mm with 2- and 3-mm intersectional gaps, depending on liver size. Breath-hold T1-weighted in-phase and out-of-phase fast spoiled gradient-recalled echo (SPGR, 200/dual echo [4.3/2.1] [TR/TE], 80° flip angle, one signal averaged) MR images were obtained with a field of view of 36–42 cm and a 256 × 192 matrix during a 22-s acquisition time. T2-weighted fat suppression fast spin-echo (2000/85 [TR/TE], two signal averaged) MR images with respiratory synchronization were obtained with a field of view of 36–42 cm and a 352 × 256 matrix. Breath-hold double arterial dynamic fast SPGR images (115/1.2 [TR/TE], 70° flip angle, one signal averaged) were obtained with a field of view of 36–42 cm and 512 × 192 matrix during a 12-s acquisition time. Dynamic MR images were obtained before and after an antecubital intravenous bolus injection of 0.1 mmol/kg of gadopentetate dimeglumine (Magnevist; Bayer in Japan, Tokyo, Japan) followed by 15–20 ml of a sterile normal saline flush. The optimum timing of start of scanning was decided for each case after 1 ml test injection of gadopentetate dimeglumine. The scan times were about 25, 40, and 60 s, and 2–2.5 min after initiation of the contrast injection, representing the early hepatic artery, late hepatic artery, portal vein, and equilibrium phase, respectively. All MR images except T2-weight MR images were obtained using array spatial sensitivity encoding technique (ASSET).

Assays of hs-AFP-L3, AFP, and DCP

For this retrospective study, the measurements of hs-AFP-L3, AFP, and DCP were achieved by using a microchip capillary electrophoresis and liquid-phase binding assay on μ TASWako i30 auto analyzer (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) [16]. Analytical sensitivity of the μ TAS is 0.3 ng/mL AFP, and percentage of AFP-L3 can be

measured when AFP-L3 is over 0.3 ng/mL. Analytical sensitivity of LiBASys is 0.8 ng/mL AFP, but AFP-L3 % can not be calculated at AFP < 10 ng/mL.

Samples were obtained from 104 HCC patients who had blood drawn annually for 3 years prior to the HCC diagnosis and stored at -80°C until the measurements. In the HCC patients, stored serum samples at -3 years (over 30 months before, $n = 94$), -2 years (from 18 to 30 months before, $n = 97$), -1 year (from 6 to 18 months before, $n = 103$), and 0 year ($n = 104$) at the time of the HCC diagnosis were measured. In the non-HCC patients, similarly, stored serum samples at -3 years ($n = 99$), -2 years ($n = 104$), and -1 year ($n = 102$), and 0 year ($n = 104$) from the end of follow-up were measured.

Statistical analysis

To evaluate the diagnostic accuracy and predictive values of AFP, hs-AFP-L3, and DCP, sensitivity and specificity were calculated with cutoff values in the guidelines [7]. Furthermore, cutoff values of 5, 7, and 10 % for hs-AFP-L3 were used for this retrospective study according to previous reports [13, 16]. Serial changes of three biomarkers before the diagnosis of HCC were analyzed by

Wilcoxon matched pair signed rank test. For the evaluation of prognosis, the long-term survival of patients with HCC was determined by the Kaplan–Meier method and the log-rank test was used to compare the survival rates. The values were considered significant when P value was <0.05 . The analyses were performed using JMP10 statistical software (SAS Institute Japan, Japan).

The propensity score matching was performed with SPSS, version 18.0 for Windows (International Business Machines Corporation, Tokyo, Japan).

Results

Dynamic changes of biomarkers

The dynamic changes of hs-AFP-L3, AFP, and DCP in HCC patients at -3 , -2 , -1 , and 0 year before diagnosis are shown in Fig. 1a, b, and c. The levels of hs-AFP-L3 at -1 year were significantly elevated from the levels at -2 years ($P = 0.0001$). The levels of hs-AFP-L3 at 0 year were significantly elevated from the levels at -1 year ($P = 0.0003$, Table 2). AFP and DCP were significantly elevated between -1 and 0 year ($P = 0.0315$

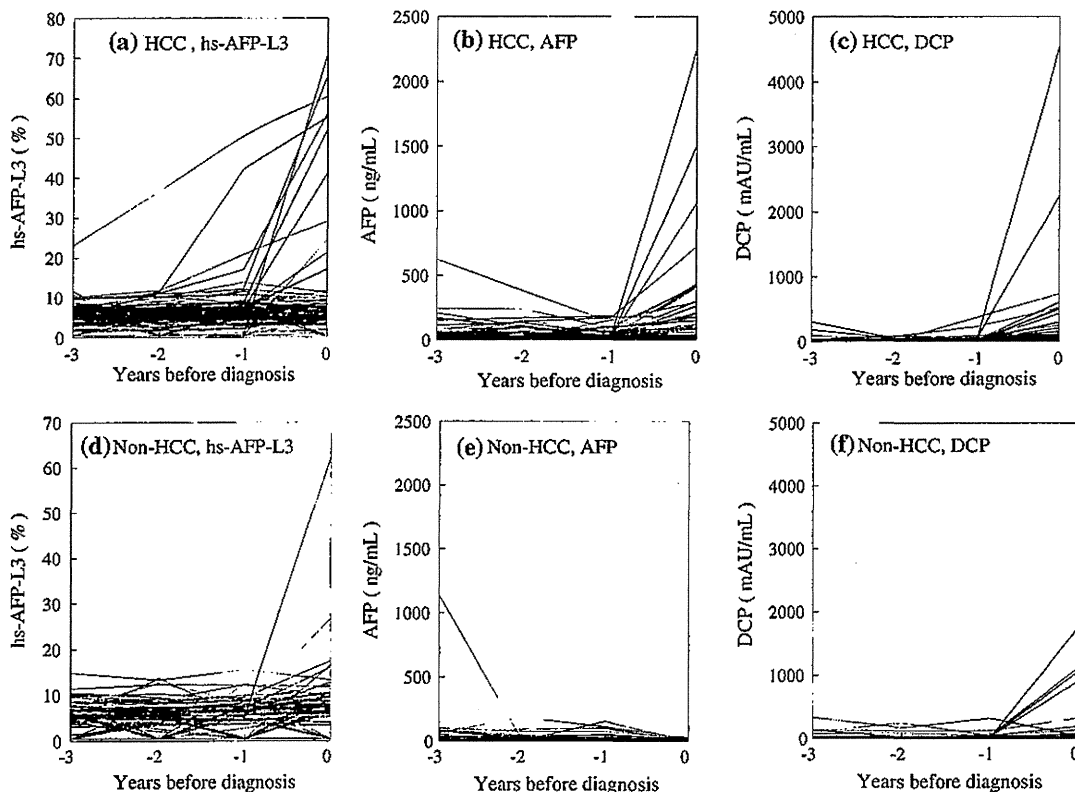


Fig. 1 Dynamic changes of biomarkers: a hs-AFP-L3, b AFP, and c DCP in each HCC patient ($n = 104$), and d hs-AFP-L3, e AFP, and f DCP in each non-HCC patient ($n = 104$)

Table 2 Serial changes of three biomarkers in HCC patients (Wilcoxon matched pair signed rank test)

Analyte	P value		
	At –3 year and –2 year	At –2 year and –1 year	At –1 year and 0 year
hs-AFP-L3	0.2935	0.0001	0.0003
AFP	0.4278	0.5359	0.0315
DCP	0.0926	0.6302	<0.0001

and $P < 0.0001$, respectively, Table 2). In non-HCC patients, no significant differences were observed for any markers (Fig. 1d–f). Only hs-AFP-L3 in HCC patients were significantly elevated 1 year prior to HCC diagnosis.

Sensitivity and specificity at diagnosis

Diagnostic sensitivity and specificity were evaluated for the hs-AFP-L3, AFP, DCP, and the combination of biomarkers (Table 3). The sensitivity was calculated by using HCC patient samples at diagnosis ($n = 104$) and the specificity was calculated by using non-HCC patient samples at –3 years ($n = 100$) to ensure that none had developed HCC for the following 3 years. Of the 104 HCC patients, 43 patients (41.3 %) had AFP < 10 ng/mL at which the conventional assay was not able to calculate AFP-L3 %. The sensitivity and specificity for hs-AFP-L3 were 11.5 and 100.0 %, respectively at a cutoff value of 15 %. A cutoff value of 7 % improved the sensitivity to 39.4 %. A combination assay with hs-AFP-L3, AFP, and DCP resulted in sensitivity of 60.6 % at diagnosis.

Sensitivity and specificity for 3 years before diagnosis

We calculated sensitivities using HCC samples at 3, 2, and 1 years prior to diagnosis. Similarly, specificities were

Table 3 Sensitivity and specificity at diagnosis

Analyte	Cutoff	Sensitivity (%)	Specificity (%)
hs-AFP-L3	5 %	50.9	51.0
	7 %	39.4	77.0
	10 %	16.3	96.0
	15 %	11.5	100.0
AFP	20 ng/mL	41.4	90.4
	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

calculated by using non-HCC samples (Table 4). The sensitivity and specificity for hs-AFP-L3 at –1 year were 34.3 and 74.7 %, respectively. The sensitivities at –1 year for AFP and DCP were 35.0 and 12.1 %, respectively. In HCC patients, hs-AFP-L3 turned positive at 34 patients (33.3 %) and stayed in positive at 27 patients (26.2 %) for two years till the diagnosis of HCC. In contrast, hs-AFP-L3 turned positive at 25 patients (24.3 %) and stayed in positive at 22 patients (21.4 %) for 2 years till the end of follow-up in non-HCC patients.

Comparison of tumor characteristics and survival rates

Comparing tumor characteristics at detection of HCC by a level of hs-AFP-L3 at –1 year, the tumor size, the number of tumors, and TNM stage between patients with hs-AFP-L3 ≥ 7 % and < 7 % ($P = 0.064$, 0.821, and 0.504, respectively) were not statistically significant. The number of patients receiving curative treatments such as resection and LAT was significantly higher in patients with hs-AFP-L3 < 7 % ($P = 0.020$) (data not shown).

During the follow-up period after the diagnosis that was ranged from 4 to 110 months (median of 39 months), the survival rate of patients with hs-AFP-L3 ≥ 7 % was significantly lower than that of patients with hs-AFP-L3 < 7 % by using values at –1 year ($P = 0.039$) (Fig. 2). There was no statistical significance between patients with DCP ≥ 40 mAU/mL and patients with DCP < 40 mAU/mL ($P = 0.831$). No patients had AFP > 200 ng/mL at –1 year. The survival rate of patients with hs-AFP-L3 ≥ 7 % had a lower tendency than that of patients with hs-AFP-L3 < 7 % at HCC diagnosis ($P = 0.1501$).

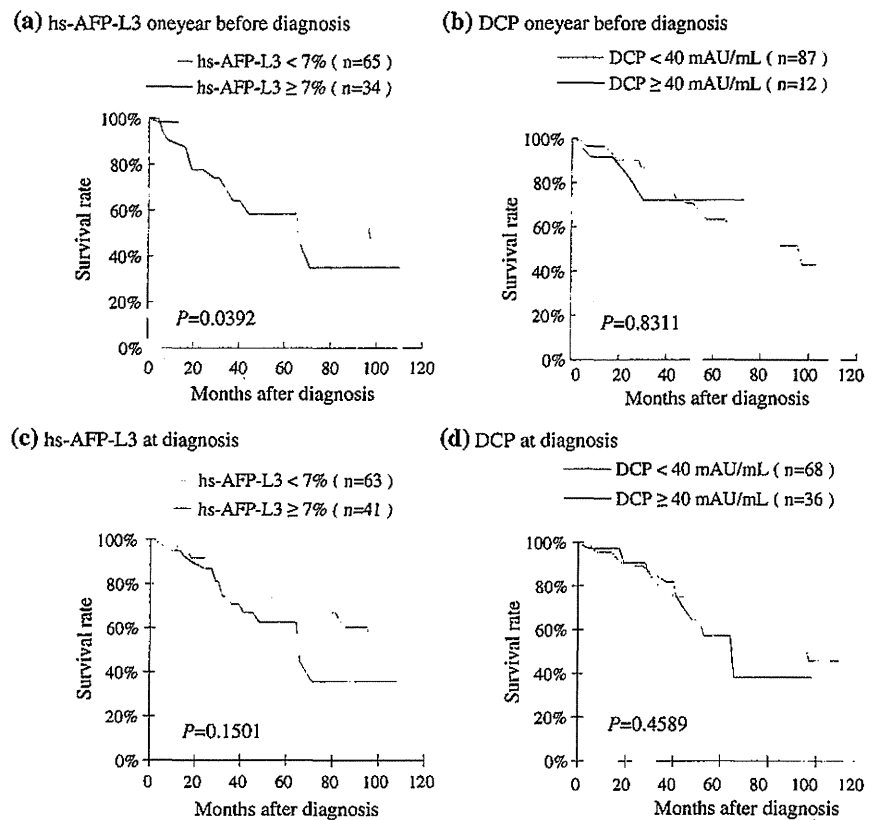
Triggers to perform MRI for suspicious HCC and positivity rates for hs-AFP-L3

In this study population, US was performed median of 4 times between –1 year and diagnosis day. The 104 HCC

Table 4 Sensitivity and specificity for three years before diagnosis

Analyte	Year	Sensitivity (%)	Specificity (%)
hs-AFP-L3 ≥ 7 %	–1	34.3	74.7
	–2	25.3	80.6
	–3	24.5	77.0
AFP ≥ 20 ng/mL	–1	35.0	86.4
	–2	31.0	83.0
	–3	33.0	86.0
DCP ≥ 40 mAU/mL	–1	12.1	93.9
	–2	8.4	94.9
	–3	4.3	94.0

Fig. 2 Survival rates by levels of biomarkers: **a** hs-AFP-L3 and **b** DCP 1 year before, **c** hs-AFP-L3 and **d** DCP at diagnosis



patients were classified into three groups by a trigger to perform MRI for diagnostic confirmation (Table 5). US findings triggered MRI for 86 patients. The 86 patients were classified further by US findings: increase of the tumor number (51/86), increase of the tumor size (18/86), or change of the echo pattern in nodules (17/86). Five patients were monitored by MRI as results of elevated biomarkers. The remaining 13 patients were screened by MRI instead of US because interpretation of US was

difficult in patients who were obese or had severe liver atrophy.

In the present retrospective study for hs-AFP-L3, 29.6 % of patients who were diagnosed with HCC by the trigger of US had hs-AFP-L3 ≥ 7 % 1 year prior to the diagnosis day. In the patients who had changes of the echo pattern in nodules, the positivity rate for hs-AFP-L3 at −1 year was 50.0 % and relatively higher compared to the other groups by US.

Table 5 Triggers to perform MRI for suspicious HCC and positivity rates for hs-AFP-L3

Triggers to perform MRI	n	hs-AFP-L3 >7 % At −1 year (%)	hs-AFP-L3 >7 % 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

Discussion

Most studies on HCC biomarkers have focused on the accuracy at the time of diagnosis and the prediction of prognosis. So far there are a few studies which have evaluated early prediction of development of HCC in patients at high risk for HCC by biomarkers.

Taketa et al. [24] have reported that AFP-L3 values elevated above the cutoff value of 15 % with an average of 4.0 ± 4.9 months before the detection of HCC by imaging techniques. Sato et al. [25] also have demonstrated that lectin-reactive AFP elevated 3–18 months before the detection. However, only samples with AFP levels higher than 30 ng/mL were measured in their study. Recent data

indicated that the elevated AFP is not typical at HCC diagnosis for patients under in surveillance in Japan. Therefore, hs-AFP-L3 is expected to be more useful at low levels of AFP. Even though there were some differences in AFP concentration among the studies, they reported that elevation of AFP-L3 prior to diagnosis was associated with development of HCC.

Shiraki et al. [26] detected the small tumor <2 cm in maximum diameter in more than half of the patients. In the study population, they demonstrated clinical utility of lectin-reactive AFP as an early indicator while low AFP was reported limiting of the early recognition of HCC. Shimauchi et al. [27] demonstrated that AFP-L3 and DCP values showed elevated in about half of the patients at 6 months before the recognition of HCC by imaging techniques. These two markers were mutually complementary. In our study, DCP was not significantly elevated 1 year prior to diagnosis.

Lok et al. [28] have reported in a retrospective study of AFP and DCP values in patients in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment against Cirrhosis Trial who had blood drawn every 3 months for 12 months prior to HCC diagnosis. They have concluded that the biomarkers are needed to complement ultrasound in the detection of early HCC but neither DCP nor AFP is optimal. For the study, early stage HCC was defined as a single tumor nodule <3 cm in diameter with no evidence of vascular invasion or metastasis, and only 61.5 % of patients presented with early stage HCC. In our study, median of tumor size was 1.9 cm and all patients with <3 cm. Tumor volume doubling time is reported to be 90–132 days [29] and it may take a half year or 1 year for a nodule to develop from <2 cm to >3 cm. Therefore, HCC patients in our study were diagnosed 1 year earlier than the patients in Lok's study. Clinically the tumor size between <2 cm and 3 cm is one of the factor for making decisions of treatments, and it has been reported that survival rate of patients with tumor size <2 cm is higher [20]. Therefore, HCC should be diagnosed at the earlier stage with tumor <2 cm in order to achieve better outcome.

It is well known that AFP-L3 concentration correlates well with AFP; however, AFP-L3 % is not correlated with AFP [24, 30]. AFP-L3 % is a marker that is independent of AFP. Therefore, we have used AFP-L3 % for analysis.

In the present study, hs-AFP-L3 was significantly elevated 1 year prior to HCC diagnosis in 34.3 % of patients at a cutoff value of 7 %. Tamura et al. [16] reported that a cutoff value of 7 % is most appropriate for discriminating HCC from benign liver disease using this assay. Therefore, patients with elevated hs-AFP-L3 value under surveillance should be followed up closely. The specificity of 80 % or less before diagnosis may actually mislead because the non-HCC patients selected by matching with the HCC

patients were potentially higher risk group for HCC and would likely develop HCC later.

In previous studies, elevated AFP-L3 has been reported to be correlated to a shorter doubling time of tumor volume, increased hepatic arterial supply, and pathologic features such as infiltrative tumor growth pattern, capsule infiltration, vascular invasion, and intrahepatic metastasis [31, 32]. These findings are often difficult to diagnose by various imaging modalities in small HCCs. Such blood supply changes typically result in change of echo pattern in nodules. In this study, therefore, high positivity rates for hs-AFP-L3 at –1 year in the patients who had such changes of echo pattern may be associated with developing HCC. The survival rate of patients with hs-AFP-L3 > 7 % at –1 year was significantly poorer compared to patients with hs-AFP-L3 < 7 %. However, differences of the detected tumor size and number were not statistically significant between patients with hs-AFP-L3 \geq 7 % and <7 %. AFP-L3-positive HCC nodules may be aggressive and have high malignancy potential even though the tumor size is small. Therefore, it may be useful in early detection of the aggressive tumor to perform enhanced imaging techniques such as MRI for patients with elevated hs-AFP-L3. Survival rate of patients with the hs-AFP-L3 elevation at HCC diagnosis showed a poorer tendency; however, there were no statistical differences. HCC treatments were done just after the HCC diagnosis. Therefore, HCC tumors in patients with the hs-AFP-L3 elevation 1 year before HCC diagnosis might have 1 year to grow. This 1 year may reflect the difference of survival of two groups. DCP is a good marker for poor prognosis of HCC. However, the difference of overall survival between patients with DCP \geq 40 and <40 mAU/mL was not observed due to the early stage (small) HCC without obvious vascular invasion.

AFP is a good marker to distinguish high-risk group for HCC development in the future [22]; however, AFP was not elevated 1 year prior to HCC development. AFP-L3 was elevated 1 year prior to diagnosis of small HCC in 34.3 % of patients.

Interpretation of US can be challenging without comparison to previous imaging results and performance of US can be limited in patients who are obese or have severe background liver cirrhosis. In the present study, sensitivity of the combined three biomarkers was 60.6 % at diagnosis, and measurements of biomarkers are expected to complement to US in surveillance.

In conclusion, elevation of hs-AFP-L3 was early predictive of development of HCC even at low AFP levels and in absence of US findings of suspicious HCC. Prognosis of patients with elevated hs-AFP-L3 was significantly poorer. HCC may be diagnosed earlier to receive curative treatments by the elevated hs-AFP-L3 as a trigger of enhanced imaging techniques. Additional prospective studies are

expected to demonstrate whether routine measurements of hs-AFP-L3 in HCC surveillance can improve overall patient survival.

Acknowledgments This work was supported by Health and Labour Sciences Research Grants (Research on Hepatitis) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Conflict of interest All authors declare that the authors report no conflicts of interest.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–917.
2. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:417–22.
3. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology*. 2000;32:842–6.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020–2.
5. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol*. 2001;35:421–30.
6. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian pacific association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2010;4:439–74.
7. Makuuchi M, Kokudo N, Arai S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res*. 2008;38:37–51.
8. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*. 1989;64:2117–20.
9. Liaw YF, Tai DI, Chen TJ, Chu CM, Huang MJ. Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma. *Liver*. 1986;6:133–7.
10. Chu CW, Hwang SJ, Luo JC, Lai CR, Tsay SH, Li CP, et al. Clinical, virologic, and pathologic significance of elevated serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:240–4.
11. Aoyagi Y, Isemura M, Suzuki Y, Sekine C, Soga K, Ozaki T, et al. Fucosylated alpha-fetoprotein as marker of early hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1985;2:1353–4.
12. Taketa K, Sekiya C, Namiki M, Akamatsu K, Ohta Y, Endo Y, et al. Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. *Gastroenterology*. 1990;99:508–18.
13. Oka H, Saito A, Ito K, Kumada T, Satomura S, Kasugai H, et al. Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:1378–83.
14. Yamagata Y, Katoh H, Nakamura K, Tanaka T, Satomura S, Matsuura S. Determination of alpha-fetoprotein concentration based on liquid-phase binding assay using anion exchange chromatography and sulfated peptide introduced antibody. *J Immunol Methods*. 1998;212:161–8.
15. Kagebayashi C, Yamaguchi I, Akinaga A, Kitano H, Yokoyama K, Satomura M, et al. Automated immunoassay system for AFP-L3% using on-chip electrokinetic reaction and separation by affinity electrophoresis. *Anal Biochem*. 2009;388:306–11.
16. Tamura Y, Igarashi M, Kawai H, Suda T, Satomura S, Aoyagi Y. Clinical advantage of highly sensitive on-chip immunoassay for fucosylated fraction of alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2095–101.
17. Hanaoka T, Sato S, Tobita H, Miyake T, Ishihara S, Akagi S, et al. Clinical significance of the highly sensitive fucosylated fraction of alpha-fetoprotein in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:739–44.
18. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A, Kanke F, et al. Clinical utility of highly sensitive *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein <20 ng/mL. *Cancer Sci*. 2011;102:1025–31.
19. Ikai I, Kudo M, Arai S, Omata M, Kojiro M, Sakamoto M, et al. Report of the 18th follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res*. 2010;40:1043–59.
20. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology*. 1998;28:1241–6.
21. Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C carriers with normal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol*. 2009;50:729–35.
22. Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, et al. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus. *J Gastroenterol*. 2011;46:536–44.
23. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Wiley; 2000.
24. Taketa K, Endo Y, Sekiya C, Tanikawa K, Koji T, Taga H, et al. A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 1993;53:5419–23.
25. Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. *N Engl J Med*. 1993;328:1802–6.
26. Shiraki K, Takase K, Tameda Y, Hamada M, Kosaka Y, Nakano T. A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. *Hepatology*. 1995;22:802–7. *Oncol Rep*. 2000; 7: 249–256.
27. Shimauchi Y, Tanaka M, Kuromatsu R, Ogata R, Tateishi Y, Itano S, et al. A simultaneous monitoring of *Lens culinaris* agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin as an early diagnosis of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. *Oncol Rep*. 2000;7:249–56.
28. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;138:493–502.
29. Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T, Suzuki M, Moriyama N, Takayasu K, et al. Evaluation of the prognosis for small hepatocellular carcinoma based on tumor volume doubling time. A preliminary report. *Cancer*. 1989;63:2207–10.

30. Taketa K. Alpha-fetoprotein: reevaluation in hepatology. *Hepatology*. 1990;12:1420–32.
31. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Kiriyaama S, Sone Y, Hayashi K, et al. Clinical utility of *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: special reference to imaging diagnosis. *J Hepatol*. 1999;30:125–30.
32. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, et al. Relationship between *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and pathologic features of hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2005;25:848–53.

<短 報>

岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査

仁科 惣治¹⁾ 栗原 淳子²⁾
山本 和秀⁴⁾ 田中 純子⁵⁾

則安 俊昭²⁾ 糸島 達也³⁾
日野 啓輔^{1)*}

緒言：平成 14 年から 18 年までの 5 年間に老人保健法に基づく保健事業として 40 歳から 70 歳までの受診対象者に対して 5 歳刻みで節目検診が行われ、また節目検診の対象者とならないが肝炎ウイルス感染の可能性が高い者（過去に肝機能異常を指摘されたことのある者、広範な外科的処置を受けたことのある者又は妊娠・分娩時に多量に出血したことのある者であって定期的に肝機能検査を受けていない者、基本健康診査の結果、ALT (GPT) 値により要指導とされた者）に対して節目外検診が行われた。これらの検診により新たな肝炎ウイルス感染者が見いだされたが、その後の医療機関受診状況や肝炎に対する治療状況については、岡山県が平成 17 年度に市町村の協力の下で調査を行って以来、実態が把握されていないのが現状であった。田中らは「広島県における検診結果」として広島県 12 市町において聞き取り調査を行い、平成 21 年度報告書に報告している³⁾。それによると、HBV キャリアにおいては、回答率を考慮した医療機関受診率 48%、把握されている HBV キャリア 709 名中 440 名から回答があった（回答率 62.1%）。また、HCV キャリアにおいては、回答率を考慮した医療機関受診率 65%、把握されている HCV キャリア 630 名中 439 名から回答があった（回答率 69.7%）。また、医療機関受診率に関しては、HBV キャリアにおいては「現在受診中」が 62%、「以前受診した」が 15%、「受診していない」が 23% であり、HCV キャリアにおいては「現在受診中」が 80%、「以前受診した」が 13%、「受診していない」が 7% にすぎなかった。

そこで、厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入に関する研究」の一環として、岡山県における平成 14 年度から 18 年度までの節目・節目外検診で新たに見いだされた肝炎ウイルス感染者について、その後の医療機関受診状況や肝炎に対する治療状況を把握する目的でアンケートによる追跡調査を行ったので報告する。

対象と方法：対象は岡山県において平成 14 年度から 18 年度までの検診（節目・節目外）で肝炎ウイルス感染が判明した 2,566 人（B 型 974 人、C 型 1,592 人）のうち、調査可能であった 24 市町村において既に追跡調査等が行われていた肝炎ウイルス感染者を除いた 1,352 人（52.7%）（B 型 549 人、C 型 803 人）であった。調査用紙は各市町村より直接肝炎ウイルス陽性者へ郵送され、また一部の市町村（笠岡市 58 人、勝央町 11 人）においては保健師が直接聞き取り調査を行った。回答後の調査用紙は肝炎ウイルス陽性者から匿名の形で本研究の事務局である川崎医科大学肝胆膵内科学研究室へ直接郵送された。

アンケートは以下の項目について調査を行った。1. 在住市町村。2. 陽性と通知されたのは B 型肝炎ウイルス（HBV）か C 型肝炎ウイルス（HCV）か。3. 性別と年齢。4. 「肝炎ウイルス感染の可能性が高い」と通知を受けて医療機関を受診したか否か。5. 受診していない場合その理由。6-1. 受診した場合は受診先がかかりつけ医か専門医療機関か。6-2. 受診先での診断名。7. 現在も通院を継続しているか否か。8. 通院を中止した場合はその理由。9. 治療を受けている場合は主な内容。

結果：調査を行った 1,352 人のうち 716 人（53%）より回答が得られた。このうち 11 人は既にウイルス性慢性肝炎として医療機関に通院しながら検診を受けており、8 人は調査用紙の返送はあったものの無回答であり、1 人は肝炎ウイルス陰性という回答であったため、

1) 川崎医科大学肝胆膵内科学

2) 岡山県保健福祉部健康推進課

3) 岡山県医師会（岡山済生会総合病院）

4) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科消化器・肝臓内科学

5) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学

*Corresponding author: khino@med.kawasaki-m.ac.jp

\$ 利益相反申告：山本 和秀、日野 啓輔⇨MSD(株)

<受付日2012年9月18日><採択日2012年11月16日>

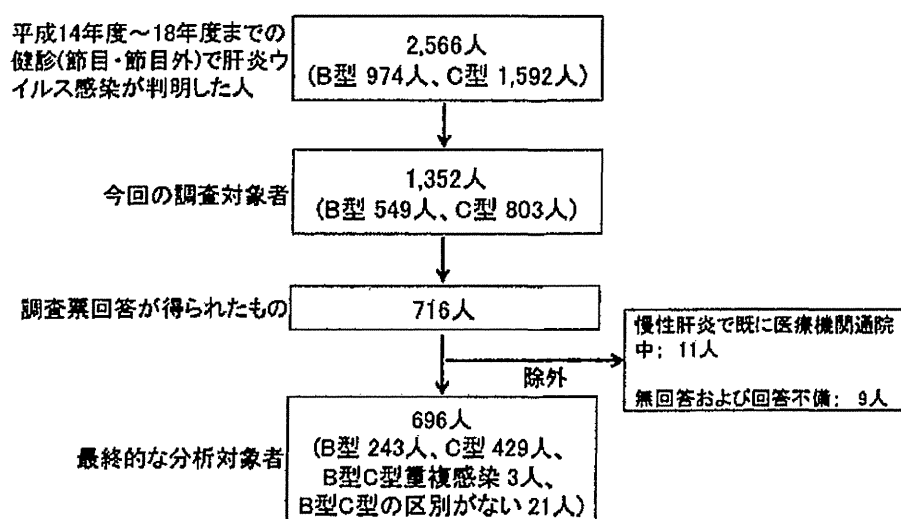


Fig. 1 今回の調査対象および分析対象者

この20人を除外した696人を分析対象とした。肝炎ウイルス別ではB型が243人、C型が429人、B型とC型の重複感染が3人、B型、C型の区別がないのが21人であった。平均年齢と性別(男/女)はB型が66.6歳(77/166)、C型が72.1歳(142/287)であった。この検診は老人保健法に基づく健康診査の一環であることから、一般的な肝炎ウイルスキャリアにくらべて年齢層が高い集団であると考えられた。

医療機関受診率はアンケートに対する回答があった中で解析すると85%(211+397/716)であったが、調査表の回答者ではなく、調査表送付者に対する割合で算出したところ、B型が38.4%(211/549)、C型が49.4%(397/803)であった。したがって調査表の回答がなかった肝炎ウイルス陽性者はすべて受診していないと見なした数値である。「検診結果通知後受診しなかった」という回答者についてその理由を見てみると、「必要がないと思った」「肝機能に異常がない」「高齢である」「自覚症状がない」などの回答があった。受診したと答えたものの中の医療機関の受診先については、かかりつけ医の占める割合がB型で118人/211人(56%)、C型で162人/397人(41%)であった。受診時の診断名はB型では211人中、肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が82.5%、慢性肝炎が11.4%、肝硬変・肝細胞癌が0.6%、残りの5.5%は不明であったのに対し、C型では397人中、肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が56.9%、慢性肝炎が26.2%、肝硬変・肝細胞癌が5.5%、残りの11.4%は不明であり、C型はB型にくら

べて比較的進行した肝疾患を診断される割合が高かった。

医療機関受診者のその後の通院継続の有無については、B型が53.1%(129/211)、C型が73.4%(314/397)の割合で通院を継続していた。通院を継続している場合の受療内容は、B型129人中の12.4%が核酸アナログ製剤の投与を受けており、C型314人中の23.3%がインターフェロン治療を受けていた。

通院を中止した理由では、「担当医から通院しなくてよいと言われた」というのが最も多く、B型の通院中断者82人のうち71.8%、C型の通院中断者83人のうち57%を占めた。

考察：今回岡山県で平成14年度から18年度にかけて行われた肝炎ウイルス検診の陽性者に対する追跡調査を行ったが、B型陽性者とC型陽性者では多少病態が異なるため、医療機関での診断名の割合が異なっていた。無症候性キャリアの割合が高いB型では肝機能異常なし、あるいは軽度異常程度が82.5%を占めており、またこの影響なのか医療機関通院継続率もC型に比べて低かった。田中らは「広島県における検診結果」として広島県12市町において聞き取り調査を行い、平成21年度報告書に報告している¹⁾。HBVキャリアにおいては、回答率を考慮した医療機関受診率48%、把握されているHBVキャリア709名中440名から回答があった(回答率62.1%)。また、HCVキャリアにおいては、回答率を考慮した医療機関受診率65%、把握されてい

る HCV キャリア 630 名中 439 名から回答があった(回答率 69.7%). それによると医療機関受診率に関しては, HBV キャリアにおいては「現在受診中」が 62%, 「以前受診した」が 15%, 「受診していない」が 23% であった. 一方 HCV キャリアにおいては「現在受診中」が 80% と高く, 「以前受診した」が 13%, 「受診していない」は 7% にすぎなかった. B 型陽性者の通院中断の理由として, 担当医から「通院しなくてもよい」と言われた割合が 71.8% 認めた点も今後の課題と考えられる. したがって, 抗ウイルス療法が適切に行われていない可能性もあり, ウイルス肝炎治療のガイドラインに準じた治療の啓発をさらに推進する必要があると考えられた. 現在, B 型肝炎ウイルス感染者の肝発癌危険因子はウイルス量 (HBV-DNA) であることが明らかにされているので²⁾, トランスアミナーゼの値でフォローを中断するようなことは慎むべきであり, こうした点は肝臓専門医以外の医師にもっと広く啓発していく必要があると考えられる.

わが国の肝臓患者は高齢化が進んでおり, 岡山県も例外ではない. 今回の調査においてもアンケート回答者の平均年齢は高齢であった. 肝炎ウイルス陽性の高齢者は肝臓の高危険群であり³⁾⁻⁵⁾, 医療機関での経過観察あるいは治療が極めて重要である. これを実現するためには全県的な肝炎ウイルス陽性者の把握とともに地域に密接した保健活動を行政も含めてさらに推進していく必要がある.

結論: 岡山県において平成 14 年度から 18 年度に実施された肝炎ウイルス検診 (節目・節目外検診) で見出された陽性者について, その後の医療機関受診状況や受療状況を把握する目的で追跡調査を行った. 肝炎ウイルス検診陽性者に対する医療機関への受診勧告や通院継続率の引き上げなどが今後の更なる課題と考えられた.

索引用語: ウイルス性肝炎, 健康診断, 追跡調査

文献: 1) 田中純子, 他. 「平成 21 年度 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究 研究報告書」2010, p11-14 2) Chen CJ, Yang HL, Su J, et al. JAMA 2006; 295: 65-67 3) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Hepatology 1999; 29: 1124-

1130 4) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Hepatology 1998; 27: 1394-1402 5) Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. Gastroenterology 2012; 142: 1140-1149

英文要旨

A follow-up survey of hepatitis virus carriers after notification of their infection in Okayama prefecture

Sohji Nishina¹⁾, Junko Kurihara²⁾, Toshiaki Noriyasu²⁾, Tatsuya Itoshima³⁾, Kazuhide Yamamoto⁴⁾, Junko Tanaka⁵⁾, Keisuke Hino^{1)*}

In Okayama prefecture we investigated by questionnaires whether hepatitis B virus (HBV) (n = 549) or hepatitis C virus (HCV) carriers (n = 803) consulted a doctor after they had been informed of their infection at their initial checkup for viral hepatitis between 2002 and 2006. The ratio of patients who consulted a doctor after notification of infection was 38.4% (211/549) of HBV carriers and 49.4% (397/803) of HCV carriers, respectively. Among those patients, 53.1% of HBV carriers and 73.4% of HCV carriers were on follow care at the start of this investigation. These results indicated a need to establish a more effective follow up system for hepatitis virus carriers following notification at the initial medical checkup.

Key words: virus hepatitis, medical checkup, follow-up survey

Kanzo 2013; 54: 84-86

- 1) Department of Hepatology and Pancreatology, Kawasaki Medical School
- 2) Public Health Policy Division, Department of Health and Social Welfare, Okayama Prefectural Government
- 3) Okayama Prefectural Medical Association (Okayama Saiseikai General Hospital)
- 4) Department of Gastroenterology and Hepatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences
- 5) Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Hiroshima University, Institute of Biomedical and Health Sciences

*Corresponding author: khino@med.kawasaki-m.ac.jp