

522,000 人が発症し、5 番目に多い悪性腫瘍であり、女性では 226,000 人が発症すると言われており 7 番目に多い癌種である¹⁾。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。

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肝細胞癌の根治的治療の成績は飛躍的に向上した。

一方、進行肝細胞癌の治療に関しては、今日まで肝動脈塞栓術(TACE)、肝動注化学療法 (HAIC)、全身化学療法、免疫療法などが試みられてきたが TACE 以外には予後延長に寄与することが証明された治療法は無かった。近年、分子標的治療薬であるソラフェニブが本邦でも認可され、高度に進行した肝細胞癌に対し積極的に投与されるようになったが、その治療他はまだ満足すべきものではない。このような現状を踏まえると、肝細胞癌患者の予後を改善するためには早期発見を増やし根治的治療をより多くの患者に対して行うことが重要と考えられる。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 システムが限界に近づいたことを示

していると思われる。このような状況下で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。我々は昨年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。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報告した。

今年度は、より客観的に評価可能な EOB-MRI および拡散強調画像が肝細胞癌の分化度や微小血管浸潤の評価に有用か否かを検討した。

B. 研究方法

1. 症例

2008 年 7 月から 2012 年 4 月までに初発肝細胞癌で久留米大学外科学教室にて切除術を施行された 75 症例を対象とした。これらの症例は、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含まれていない。その内訳は、男性 54 例、女性 21 例であった。平均年齢は 67 歳 (range 32-83)。50 例は HCV 陽性、19 例は HBV 陽性であった。平均腫瘍径は 21 mm (range 7-30 mm) で 59 症例は単発の腫瘍であった。摘出した病理組織で組織分化度と結節内の脈管への腫瘍細胞の浸潤を観察した。

2. MRI による評価

MRI 検査は 1.5T MR system (MAGNETOM Symphony Advanced; SIEMENS, Erlangen, Germany) と 3T MR system (SIGNA HDx; GE Healthcare) を用いた。動脈相及び肝細胞相における造影効果は ROI (region of interest) を用いて信号強度を計測し、傍脊柱筋群の信号強度で補正した LMSI

(liver-to-muscle signal intensity) を用いて相対的造影効果 (relative enhancement: RE) = {Post LMSI (HCC) - Pre LMSI (HCC)} / Pre LMSI (HCC) を算出し評価した。なお、動脈相・肝細胞相における RE をそれぞれ APRE・HBP-RE と表記した。拡散強調画像における評価は 1.5T MRI で撮影した症例のみ (n=53) とし、ADC map より測定した ADC 値を用いて評価した。

3. 組織学的評価

外科的切除した腫瘍組織から作製した切片に対しヘマトキシリン・エオジン染色を行い、World Health Organization. の基準に従い組織分化度を診断した。腫瘍の微小血管浸潤は、腫瘍組織に近接する門脈や肝静脈への浸潤の有無で評価した。

4. 経過観察

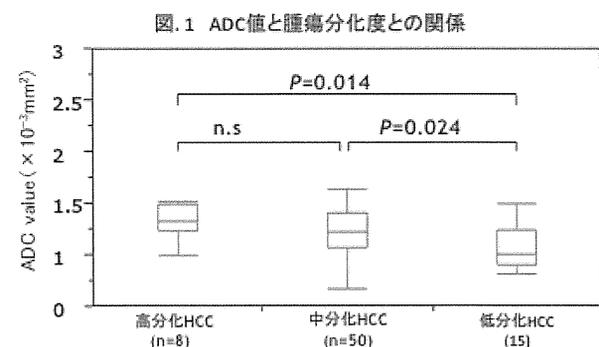
切除後の経過観察は AFP, PIVKA-2 の測定と腹部超音波検査を受診ごとに行い、ダイナミック CT を切除後 6 ヶ月までは 3 ヶ月毎、その後は 6 ヶ月ごとに撮影した。平均観察期間は 54.4 ヶ月であった。

C. 研究成果

1. 腫瘍の組織分化度と Arterial phase relative enhancement

(AP-RE), Hepatobiliary phase relative enhancement (HBP-RE) apparent diffusion coefficient (ADC) との関係

75 症例のうち 8 例は高分化肝細胞癌、52 例は中分化肝細胞癌、15 例が低分化肝細胞癌であった。AP-RE は高分化肝細胞癌で 0.288, 中分化肝細胞癌 0.751, 低分化肝細胞癌で 0.168 と高分化肝細胞癌では中、低分化肝細胞癌に比べて有意に低い傾向にあった。HBP-RE は腫瘍分化度との相関は見られなかった。ADC 値に関しては、73 例で評価を行い低分化肝細胞癌 ($0.995 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) で中分化 ($1.218 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)、高分化肝細胞癌 ($1.328 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) に比べ有意に低かった (図.1)。



2. 微小血管浸潤と AP-RE, HBP-RE, ADC 値との関係

75 症例のうち 33 例で微小血管浸潤を認めた。高分化肝細胞癌で 0 例、中分化肝細胞癌で 52 例中 21 例、低分化肝細胞癌で 15 例中 12 例であった。ADC 値において微小血管浸潤との関連が認められた。つぎに、微小血管浸潤を予測するのに最も適した値を見つけるために AP-RE, HBP-RE, ADC における ROC カーブを計算した。AP-RE, HBP-RE, ADC の AUC は各々 0.629, 0.548, 0.73 であり、微小血管浸潤の有無を予測する最も優れた ADC 値の感度と特異度は各々 77.5%と 76.6%であった。多変量解析にて ADC 値だけが独立した微小血管浸潤を予測する因子であった($P < 0.001$, odds ratio: 8.37, 95% CI: 2.666-29.647)(表.1, 2)。

表.1 腫瘍の微小血管浸潤に関する因子 (単変量解析)

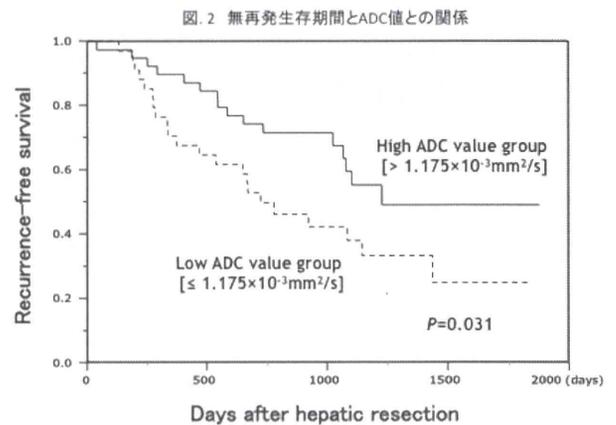
n=75	MVI(-) n=42	MVI(+) n=33	P-value
Age (years)	67±10.5	64±11.2	0.2233
Sex (male/female)	28/14	26/7	0.2418
Stage of fibrosis (1-3/4)	20/22	18/15	0.5513
Number of tumors (single/2-3)	36/6	23/10	0.0933
Tumor size (mm)	21.1±5.6	20.8±5.8	0.8222
AFP (ng/ml) ($\leq 20 / > 20$)	29/13	13/20	0.0098
DCP (mAU/ml) ($\leq 100 / > 100$)	33/8	17/15	0.0123
Arterial phase relative enhancement	0.70±0.43	0.87±0.40	0.0568
Hepatobiliary phase relative enhancement	0.31±0.34	0.21±0.17	0.4778
ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.35±0.36	1.09±0.21	<0.0001
ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ($\leq 1.175 / > 1.175$)	9/31	23/8	<0.0001

表.2 腫瘍の微小血管浸潤に関する因子 (多変量解析)

n=54	P-value	Odds ratio	95%CI
AFP (ng/ml) ($\leq 20 / > 20$)	0.0288	3.599	1.140-12.500
DCP (mAU/ml) ($\leq 100 / > 100$)	0.0654	3.150	0.930-11.541
ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ($\leq 1.175 / > 1.175$)	<0.0001	9.186	2.987-31.990

3. 無再発生存期間と AP-RE, HBP-RE, ADC 値との関係

AP-RE, HBP-RE, ADC において各々 0.946 以上、0.451 以上、 $1.175 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 以上を高値群、それ以下を低値群とした。無再発生存期間のカプランマイヤー曲線を作製した結果、無再発生存期間は ADC 値の低値群において優位に低かった(図.2)。



AP-RE, HBP-RE と再発生存期間との間に相関関係は見られなかった。

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り、その原因として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ためと推察した。微小血管浸潤がない症例も軽度微小血管浸潤例、高度微小血管浸潤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高度微小血管浸潤の症例で低分化肝細胞癌が多い傾向にあった。さらに、肝内転移は微小血管浸潤なしの症例ではほとんど見られなかったが軽度から高度の微小血管浸潤になるにつれて高頻度になった。このことは微小血管浸潤の頻度と肝内転移とに関連があることを示唆している。腫瘍肉眼型と微小血管浸潤の程度に関しては、単純結節型微小血管浸潤陰性の症例が多く、単純結節周囲増殖型や多結節癒合型では微小血管浸潤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。腫瘍肉眼型の予測に関しては、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。

しかし、EOB-MRI による腫瘍肉眼型の予測は観察する診断医の診断技術によりばらつきが出るという欠点があることも事実である。より簡便で客観的に微小血管浸潤や腫瘍組織の分化度を評価できる方法が必要と考えられる。よって今年度は、EOB-MRI および拡散強調画像が肝細胞癌の分化度や微小血管浸潤の評価に有

用か否かを検討した。その結果、腫瘍組織の分化度に関する検討では AP-RE は高分化肝細胞癌では中、低分化肝細胞癌に比べて有意に低い傾向にあった。ADC 値に関しては、低分化肝細胞癌で中分化、高分化肝細胞癌に比べ有意に低かった。微小血管浸潤に関しては、ADC 値において微小血管浸潤との関連が認められその感度と特異度は各々77.5%と 76.6%であった。さらに、ADC 値 $1.175 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 以上と以下で腫瘍の無再発生存期間を比較すると有意に ADC 値が高い方が良好であった。

以上、今年度と我々の今日までの検討において、根治術可能な腫瘍径 30 mm 以下の症例において治療前に外科的切除か内科的なラジオ波焼灼療法を選択するかを決定するには、EOB-MRI による腫瘍肉眼型の推定とともに今回明らかにした、ADC 値の測定で客観的にかつより正確に腫瘍の微小血管浸潤の程度を予測することが重要であると考えられた。

結論

EOB-MRI と拡散強調画像を活用して治療前画像診断で腫瘍の微小血管浸潤予測し、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。

- D. 研究危険情報 特になし
- E. 研究発表
- F. 知的財産権の出願・登録状況
 - 1. 特許取得 なし
 - 2. 実用新案登録 なし
 - 3. その他 なし

C型肝炎の抗ウイルス療法非介入例の線維化と長期予後

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 副院長

研究要旨：当院で経験したC型肝炎キャリア 8527例中、①初診から3年以上経過観察、②IFNをベースとした抗ウイルス療法未施行、③発癌症例では経過観察開始後1年以降に肝発癌した3条件を満たす1723例を対象として長期予後を線維化別に検討した。線維化の程度は簡易的線維化マーカーであるFIB-4 index = AST×年齢/(血小板×√ALT)を用い、A群(2.0未満、n=557)、B群(2.0以上、4.0未満、n=637)、C群(4.0以上、n=529)の3群に分類し、肝発癌率、肝疾患関連死亡率、肝疾患非関連死亡率、全死亡率および死因について解析し比較した。肝発癌率はA群、B群、C群の順で有意に増加した(p<0.0001)。肝疾患関連死亡率はA群、B群、C群の順で有意に増加した(p<0.0001)。肝疾患非関連死亡率はA群、B群、C群の順で有意に増加した(p<0.0001)。全死亡率はA群、B群、C群の順で有意に増加した(p<0.0001)。死因についてみるとC群、B群、A群の順で肝疾患に関連する死亡(肝癌、肝不全)が有意に高率であった(p<0.0001)。以上から抗ウイルス療法の望まれる群は、線維化進行例で、これらの群はインターフェロンををベースとした従来の治療では適応から外れた症例が多く、direct acting antivirals (DAAs)の効果の最も期待できる集団であると考えられた。

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

C群(4.0以上、n=529)

の3群に分類した。

これらの3群の肝発癌率、肝疾患関連死亡率、肝疾患非関連死亡率、全死亡率および死因について解析し比較した。

A. 研究目的

Direct acting antivirals (DAAs)の出現により、最近のC型肝炎ウイルス(HCV)に対する治療の進歩は目覚ましくほぼ全例でのウイルスの駆除が期待されている。一方では、本邦の輸血に対する体制が完備され新規症例の発生が激減し、C型肝炎患者の高齢化が著しい。

DAA製剤は副作用も少なく、今までのインターフェロン(IFN)をベースとした抗ウイルス療法の適応とならなかつた高齢者での服用が可能となる。DAAは大変高価な薬剤であり、すべてのC型肝炎患者に使用すると医療経済上大きな問題となる。

一般に、線維化進行例は肝細胞癌もしくは肝不全等の肝患関連死が多いとされている。しかし抗ウイルス療法がおこなわれなかつた場合のHCVキャリアの長期経過を見た本邦の報告は少ない。

今回われわれは、簡易的線維化マーカーであるFIB-4 index = AST×年齢/(血小板×√ALT) (Anais Vallet-Pichard, et al. Hepatology 2007;46:32-36.)を用いて、HCVキャリア抗ウイルス療法非施行例でFIB4 index別の長期予後を検討し、抗ウイルス療法の適応基準について検討した。

B. 研究方法

当院では1994年10月から2014年の9月までに8527例のHCV持続感染例を経験した。これらのうち、①初診から3年以上経過観察、②IFNをベースとした抗ウイルス療法未施行、③発癌症例では経過観察開始後1年以降に肝発癌した3条件を満たす1723例を対象として検討した。

これらに症例で、経過観察開始時のFIB-4 index = AST×年齢/(血小板×√ALT)を算定し、A群(2.0未満、n=557)、

C. 研究結果

①背景因子(表1)

表1に背景因子を示す。A群、B群、C群の3群を比較するとC群で有意に血小板が低く、ALTとASTとビリルビンは高値で、アルブミンとプロトロンビン(%)は低値であった。B群とC群は年齢が高値で、B群では男性が多かった。遺伝

表1、背景因子

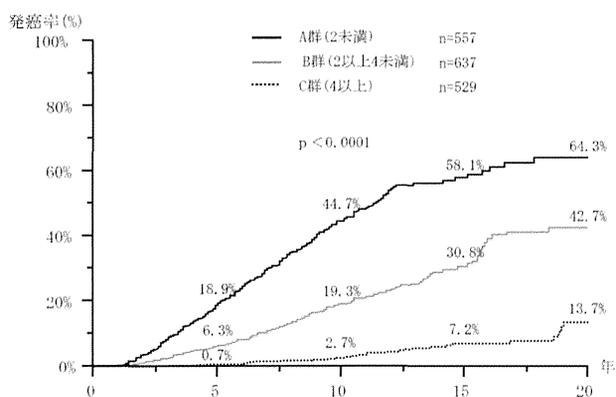
	A群(2未満) (n=557)	B群(2以上4未満) (n=637)	C群(4以上) (n=529)	P値
年齢(歳)	57(9-85)	66(29-90)	66(24-91)	p<0.0001
性(男/女)	264/293	369/268	240/289	p<0.0001
遺伝子型(1/2)	275/142	349/138	269/103	p=0.0910
ウイルス量 (log copies/mL)	5.6(1.2-7.8)	5.6(2.7-7.8)	5.5(2.7-7.3)	p=0.3791
血小板(×10 ⁴)	21.9(10.4-71.8)	16.3(5.9-34.4)	9.8(0.4-23.3)	p<0.0001
ALT(IU/L)	29(3-784)	41(4-549)	68(8-1524)	p<0.0001
AST(IU/L)	26(6-563)	42(9-326)	75(11-1252)	p<0.0001
BIL(mg/dL)	0.5(0.2-2.7)	0.5(0.2-3.6)	0.7(0.2-9.8)	p<0.0001
ALB(g/dL)	4.2(1.8-5.2)	4.1(2.1-4.8)	3.8(1.9-4.8)	p<0.0001
PT(%)	103(8-153)	96(22-149)	84(20-161)	p<0.0001

子型、ウイルス量に差は認めなかつた。

②肝発癌率(図1)

A群、B群、C群の3群の肝発癌率を比較した。5年、10年、15年、20年の肝発癌率は、A群とB群とC群でそれぞれ、0.7%と6.3%と18.8%、2.7%と19.3%と44.7%、7.2%と30.8%と58.1%、13.7%と42.7%と64.3%でA群、B群、C群の順で有意に発癌率は高値となった。

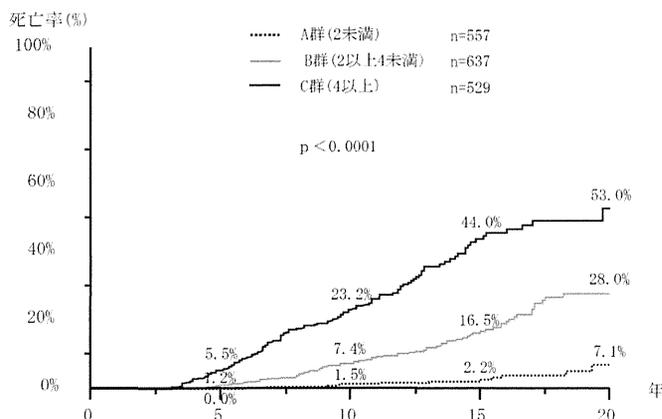
図1、FIB4-index別の発癌率(n=1723)



③肝疾患関連死亡率(図 2)

A群、B群、C群の3群の肝疾患関連死亡率を比較した。5年、10年、15年、20年の肝発癌率は、A群とB群とC群でそれぞれ、0.0%と1.2%と5.5%、1.5%と7.4%と23.2%、2.2%と16.5%と44.0%、7.1%と28.0%と53.0%でA群、B群、C群の順で有意に発癌率は高値となった。

図2、FIB4-index別の肝疾患関連死亡率(n=1723)



④肝疾患非関連死亡率(図 3)

A群、B群、C群の3群の肝疾患非関連死亡率を比較した。5年、10年、15年、20年の肝発癌率は、A群とB群とC群でそれぞれ、1.9%と2.7%と3.1%、7.6%と10.8%と15.5%、14.0%と20.2%と28.7%、18.3%と38.1%と41.2%でA群、B群、C群の順で有意に発癌率は高値となった。

⑤全死亡率(図 4)

A群、B群、C群の3群の全死亡率を比較した。5年、10年、15年、20年の肝発癌率は、A群とB群とC群でそれぞれ、0.7%と3.3%と8.4%、9.0%と17.4%と35.2%、15.9%と33.3%と60.2%、24.2%と55.5%と72.4%でA群、B群、C群の順で有意に発癌率は高値となった。C群はA群の3倍の死亡率、B群はA群の2倍の死亡率であった。

⑥死因(図 5)

経過観察中にA群では72例(12.9%)、B群では176例(27.6%)、C群では217例(41.0%)死亡した。肝癌、肝不全(消化管出血も含む)、他

図3、FIB4-index別の肝疾患非関連死亡率(n=1723)

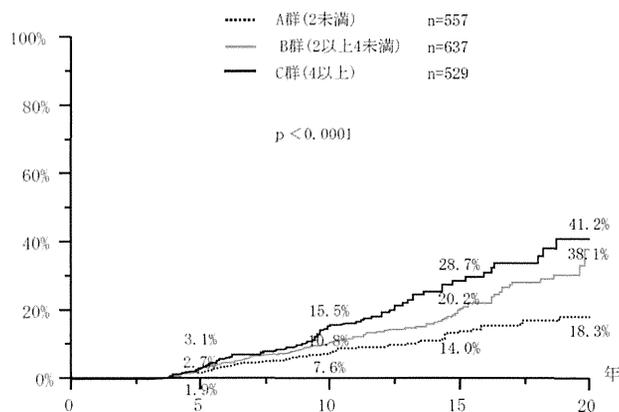


図4、FIB4-index別の全死亡率(n=1723)

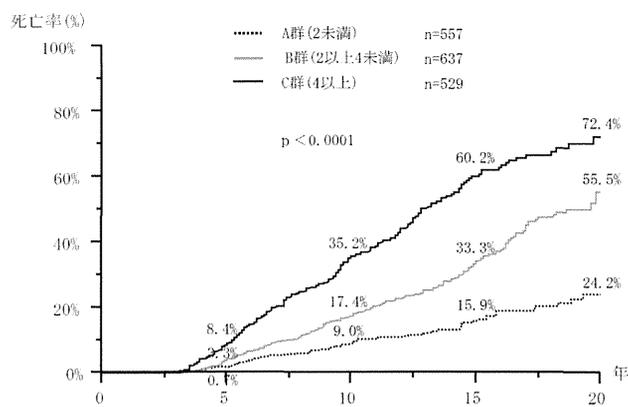
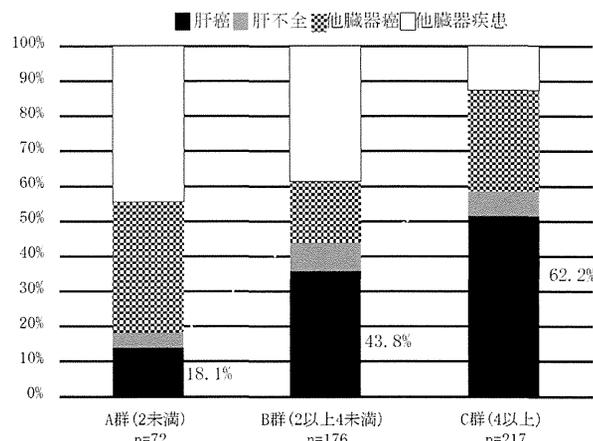


図5、FIB4-index別の死因



臓器癌、他臓器疾患による死亡はA群とB群とC群ではそれぞれ、13.9%と35.8%と47.0%、4.2%と8.0%と15.2%、37.5%と17.6%と11.5%、44.4%と38.6%と26.3%で肝疾患に関連する死亡はC群、B群、A群の順で有意に高率であった(p<0.0001)。

D、結論

3年以上経過観察し、抗ウイルス療法を行わなかったHCVキャリア1723例の長期予後を線維化別に検討した。

- ① 肝発癌率は線維化の進行とともに増加した。
- ② 肝疾患関連死亡率は線維化の進行とともに増加した。
- ③ 肝疾患非関連死亡率は線維化の進行とともに増加した。
- ④ 全死亡率は線維化の進行とともに増加した。
- ⑤ 死因を見ると線維化の進行した例での肝癌、肝不全による死亡率が高率であった。

以上から抗ウイルス療法の望まれる群は、線維化進行例で、これらの群は IFN をベースとした従来の治療では適応から外れた症例が多く、DAA の効果の最も期待できる集団であると考えられた。

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

- 1: Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Ito T. Risk Factors of HCC Development in Non-cirrhotic Patients with Sustained Virologic Response for Chronic HCV Infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb 13. doi: 10.1111/jgh.12915. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25678094.
- 2: Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T. FIB-4 index for assessing the prognosis of hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class A liver function. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Feb 4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25648362.
- 3: Honda T, Ishigami M, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H. Effect of peginterferon alfa-2b and ribavirin on hepatocellular carcinoma prevention in older patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb; 30(2):321-8. doi: 10.1111/jgh.12703. PubMed PMID: 25091027.
- 4: Ito T, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S. Utility of the FIB-4 Index for hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus carriers with normal alanine aminotransferase levels. *J Viral Hepat*. 2015 Jan 21. doi: 10.1111/jvh.12389. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25608086.
- 5: Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Okuda S, Tsuji N, Imayoshi Y, Yasuda E. Utility of real-time shear wave elastography for

assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: Comparison of liver fibrosis indices. *Hepatol Res*. 2015 Jan 9. doi: 10.1111/hepr.12476. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25580959.

- 6: Nagasawa T, Matsushima-Nishiwaki R, Yasuda E, Matsuura J, Toyoda H, Kaneoka Y, Kumada T, Kozawa O. Heat shock protein 20 (HSPB6) regulates TNF- α -induced intracellular signaling pathway in human hepatocellular carcinoma cells. *Arch Biochem Biophys*. 2015 Jan 1; 565:1-8. doi: 10.1016/j.abb.2014.10.010. Epub 2014 Oct 27. PubMed PMID: 25447820.
- 7: Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Okuda S, Ogawa S, Igura T, Imai Y. Diagnostic accuracy for macroscopic classification of nodular hepatocellular carcinoma: comparison of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging and angiography-assisted computed tomography. *J Gastroenterol*. 2015 Jan; 50(1):85-94. doi: 10.1007/s00535-014-0947-x. Epub 2014 Feb 22. PubMed PMID: 24563123.
- 8: Hayashi K, Katano Y, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Association of interleukin 28B polymorphism and mutations in the NS5A region of hepatitis C virus genotype 2 with interferon responsiveness. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan; 30(1):178-83. doi: 10.1111/jgh.12673. PubMed PMID: 24995561.
- 9: Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, O'Beirne J, Fox R, Skowronska A, Palmer D, Yeo W, Mo F, Lai P, Iñarrairaegui M, Chan SL, Sangro B, Miksad R, Tada T, Kumada T, Toyoda H. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach-The ALBI Grade. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 15. pii: JCO.2014.57.9151. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25512453.
- 10: Toyoda H, Kumada T, Takaguchi K, Shimada N, Tanaka J. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in Japan. *Epidemiol Infect*. 2014 Dec; 142(12):2624-8. doi: 10.1017/S0950268814000478. Epub 2014 Mar 5. PubMed PMID: 24598252.
- 11: Shimada N, Tsubota A, Atsukawa M, Abe H, Ide T, Takaguchi K, Chuganji Y, Toyoda H, Yoshizawa K, Ika M, Sato Y, Kato K, Kumada T, Sakamoto C, Aizawa Y, Sata M. A 48-week

- telaprevir-based triple combination therapy improves sustained virological response rate in previous non-responders to peginterferon and ribavirin with genotype 1b chronic hepatitis C: A multicenter study. *Hepatology*. 2014 Dec; 44(14):E386-96. doi: 10.1111/hepr.12323. Epub 2014 Apr 15. PubMed PMID: 24606109.
- 12: Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Kitabatake S, Ito T. Long-term prognosis of patients with hepatitis B infection: causes of death and utility of nucleos(t)ide analogue therapy. *J Gastroenterol*. 2014 Nov 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25376770.
- 13: 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*. 2014 Nov; 49(11):1485-94. doi: 10.1007/s00535-013-0918-7. Epub 2013 Nov 28. PubMed PMID: 24287582.
- 14: Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A, Okuda S, Otake K, Takahashi K. Utility of contrast-enhanced ultrasound with perflubutane for diagnosing the macroscopic type of small nodular hepatocellular carcinomas. *Eur Radiol*. 2014 Sep; 24(9):2157-66. doi: 10.1007/s00330-014-3254-2. Epub 2014 Jun 22. PubMed PMID: 24952601.
- 15: Nagasawa T, Matsushima-Nishiwaki R, Toyoda H, Matsuura J, Kumada T, Kozawa O. Heat shock protein 20 (HSPB6) regulates apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells: Direct association with Bax. *Oncol Rep*. 2014 Sep; 32(3):1291-5. doi: 10.3892/or.2014.3278. Epub 2014 Jun 23. PubMed PMID: 24969689.
- 16: Toyoda H, Kumada T, Tada T. Postinterferon α -fetoprotein elevation and risk of hepatocellular carcinoma development after sustained virological response: cause or results? *Hepatology*. 2014 Aug; 60(2):762-3. doi: 10.1002/hep.27064. Epub 2014 Jun 18. PubMed PMID: 24519154.
- 17: Toyoda H, Kumada T, Tada T, Ito T, Maeda A, Kaneoka Y, Kagebayashi C, Satomura S. Changes in highly sensitive alpha-fetoprotein for the prediction of the outcome in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Cancer Med*. 2014 Jun; 3(3):643-51. doi: 10.1002/cam4.218. Epub 2014 Mar 3. PubMed PMID: 24591342; PubMed Central PMCID: PMC4101755.
- 18: Abe H, Tsubota A, Shimada N, Atsukawa M, Kato K, Takaguchi K, Asano T, Chuganji Y, Sakamoto C, Toyoda H, Kumada T, Ide T, Sata M, Aizawa Y. Factors associated with sustained virological response in 24-week telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C genotype 1b patients with the IL28B minor genotype. *Hepatology*. 2014 May 22. doi: 10.1111/hepr.12360. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24849518.
- 19: Fox R, Berhane S, Teng M, Cox T, Tada T, Toyoda H, Kumada T, Kagebayashi C, Satomura S, Johnson PJ. Biomarker-based prognosis in hepatocellular carcinoma: validation and extension of the BALAD model. *Br J Cancer*. 2014 Apr 15; 110(8):2090-8. doi: 10.1038/bjc.2014.130. Epub 2014 Apr 1. PubMed PMID: 24691419; PubMed Central PMCID: PMC3992496.
- 20: Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyaama 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. *Hepatology*. 2014 Mar; 44(3):288-95. doi: 10.1111/hepr.12120. Epub 2013 Apr 29. PubMed PMID: 23607436.
- 21: Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyaama 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*. 2014 Mar; 49(3):555-63. doi:10.1007/s00535-013-0883-1. Epub 2013 Sep 23. PubMed PMID: 24057163; PubMed Central PMCID: PMC3953543.
- 22: Katano Y, Hayashi K, Hattori A, Tatsumi Y, Ueyama J, Wakusawa S, Yano M, Toyoda H, Kumada T, Mizutani N, Hayashi H, Goto H. Biochemical staging of the chronic hepatic lesions of Wilson disease. *Nagoya J Med Sci*. 2014 Feb; 76(1-2):139-48. PubMed PMID: 25130000.
- 23: Abe H, Tsubota A, Shimada N, Atsukawa M, Kato K, Takaguchi K, Asano T, Chuganji Y, Sakamoto C, Toyoda H, Kumada T, Ide T, Sata M, Aizawa Y. Predictors of response to 24-week telaprevir-based triple therapy for

treatment-naïve genotype 1b chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:549709. doi: 10.1155/2014/549709. Epub 2014 Aug 14. PubMed PMID:25197269; PubMed Central PMCID: PMC4150495.

- 24: Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Characteristics and outcomes of HCV genotype-1-infected patients treated with peginterferon and ribavirin combination therapy with discordant HCV responses 4 and 12 weeks after starting therapy. *Intervirology*. 2014; 57(5):289-96. doi: 10.1159/000362721. Epub 2014 Jun 28. PubMed PMID:24992890.
- 25: 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.
- 26: Murakami Y, Tanahashi T, Okada R, Toyoda H, Kumada T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Taguchi YH, Azuma T. Comparison of hepatocellular carcinoma miRNA expression profiling as evaluated by next generation sequencing and microarray. *PLoS One*. 2014 Sep 12;9(9):e106314. doi: 10.1371/journal.pone.0106314. eCollection 2014. PubMed PMID: 25215888; PubMed Central PMCID: PMC4162537.

耐糖能異常からみたC型慢性肝炎の肝線維化進展予測

分担研究者 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HbA1c等の他の耐糖能マーカーと比べ、75gOGTTにおけるインスリン負荷120分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。C型慢性肝炎では糖負荷試験を行うことにより、空腹時血糖やHbA1cでは見出せない耐糖能異常をより早期から是正することが可能になり、C型慢性肝炎の進展抑止にも役立つのではないと思われる。

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139例に対して75gOGTTと肝生検を行い、非線維化進展群(F1-2)99例と線維化進展群(F3-4)40例の血液生化学所見、肝線維化マーカー、種々

糖代謝マーカーを比較検討し、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、33%(46例)が耐糖能異常(IGT/IFG)、7%(9例)が糖尿病型(DM型)と診断され、4割に糖代謝異常(IGT/IFG+DM型)を合併していた(図1)。また、非線維化進展群(F0-2)と比べ線維化進展群(F3-4)には糖代謝異常(IGT/IFG、DM型)の合併が多かった(図2)。正常型(NGT)→耐糖能異常(IGT/IFG)→DM型になるにつれて、線維化進展例が増加していることが分かった(図3)。

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; 58例、F2; 41例、F3; 28例、F4; 12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

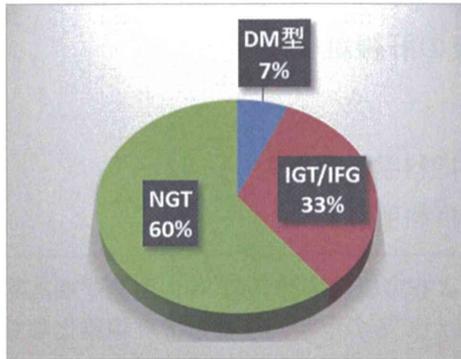


表 1； 全症例の患者背景

Factors	
症例数 (n)	139
平均年齢 (歳)	56.2 ± 10.8
性別 (男/女)	64/75
体重 (kg)	60.7 ± 11.6
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 3.2
肝生検 Fibrosis (F1/ F2/ F3/ F4)	58/ 41/ 28/ 12
肝生検 Activity (A1/ A2/ A3)	67/ 66/ 6
AST (IU/L)	61.4 ± 44.4
ALT (IU/L)	87.5 ± 84.4
ALP (IU/L)	243 ± 98.9
γ-GTP (IU/L)	60.9 ± 62.5
LDH (IU/L)	195 ± 41.8
T-Bil (mg/dL)	0.85 ± 0.94
PLT (× 10 ⁴ /μl)	17.1 ± 6.0
Alb (g/dL)	4.15 ± 0.41
TG (mg/dL)	103 ± 43.4
LDL-C (mg/dL)	100.0 ± 28.8
HDL-C (mg/dL)	53.0 ± 13.1
Che (mg/dL)	210.3 ± 89.7
FFA (mEq/L)	0.52 ± 0.20
UA (mg/dL)	5.57 ± 1.34
BUN (mg/dL)	13.9 ± 3.4
Cre (mg/dL)	0.68 ± 0.15
血清鉄 (mg/dL)	146 ± 60.1
フェリチン (ng/mL)	214 ± 288
HbA1c (%)	5.32 ± 0.55
HOMA-IR	2.51 ± 1.43
FBS (mg/dL)	91.4 ± 10.5
IRI (μU/mL)	11.0 ± 5.8
肝底薬 (なし/ SNMC/ UDCA/ SNMC+UDCA)	80/ 4/ 45/ 10
HCV genotype (1型/ 2型/ 1+2型/ 3型/ 不明)	88/ 40/ 2/ 1/ 8
【75g OGTTデータ】	
Glucose- 負荷30分値 (mg/dL)	166 ± 30.2
Glucose- 負荷60分値 (mg/dL)	176 ± 48.7
Glucose- 負荷120分値 (mg/dL)	136 ± 42.4
Insulin- 負荷30分値 (μU/mL)	93.0 ± 55.2
Insulin- 負荷60分値 (μU/mL)	121 ± 78.4
Insulin- 負荷120分値 (μU/mL)	113 ± 81.5

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

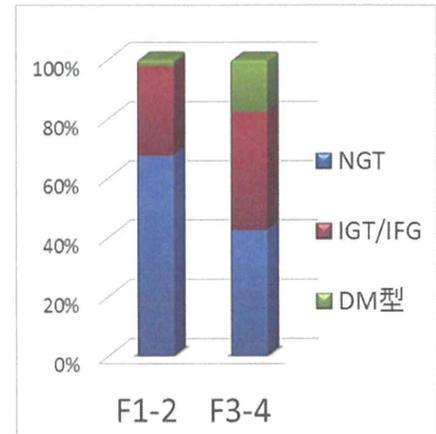
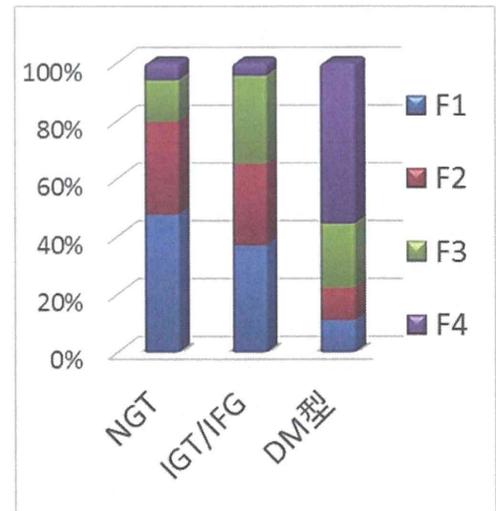


図 3； 75gOGTT による耐糖能パターン分類別の線維化 stage の内訳



インスリン抵抗性を示す HOMA-IR は、線維化 stage 進展に伴い上昇していた。しかし HbA1c については、線維化 stage 間で有意な差を認められなかった (図 4)。

また、線維化 stage 別での 75g OGTT データでの比較を行った (図 5)。血糖値・インスリン値ともに、線維化 stage 進展例では高値を示した。

図 4；線維化 stage 分類別での耐糖能マーカー (HOMA-IR, HbA1c) の比較

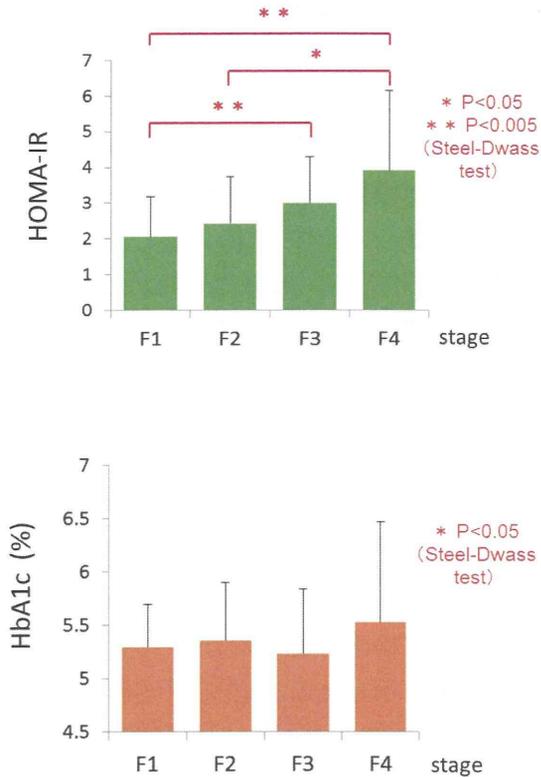


図 5；線維化 stage 分類別での 75gOGTT データの比較(75g Glucose の負荷前, 負荷 30 分値, 負荷 60 分値, 負荷 120 分値の 4 点で測定)

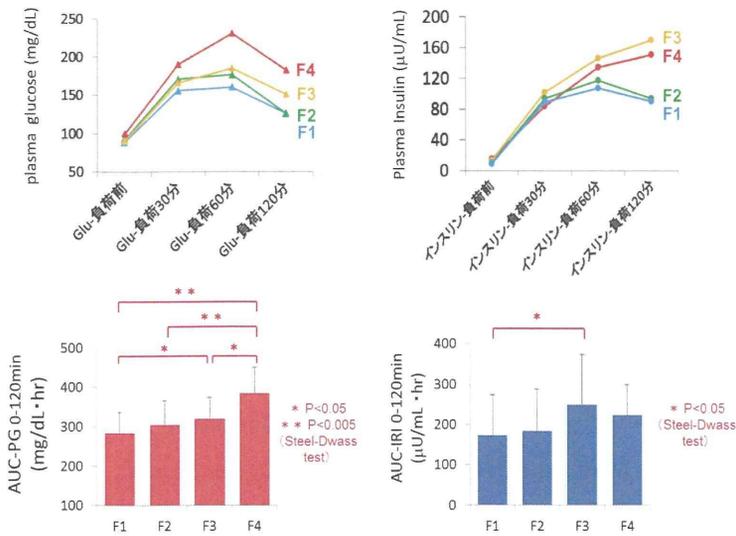


表 2；肝線維化進展に寄与する因子の検討 (2 群比較)

Factors	線維化進展群(F3-4)	線維化非進展群(F0-2)	P value
症例数	40	99	-
年齢 (歳)	59.8 ± 8.4	54.7 ± 11.3	0.034
性別 (男/女)	15/25	49/50	0.199
体重 (kg)	60.0 ± 11.1	61.1 ± 11.9	0.672
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 2.9	23.4 ± 3.3	0.264
AST (IU/L)	77.0 ± 45.6	55.1 ± 42.5	<0.001
ALT (IU/L)	93.6 ± 60.2	85.0 ± 92.6	0.026
γ-GTP (IU/L)	61.7 ± 41.8	60.6 ± 69.3	0.065
ALP (IU/L)	276 ± 118	230 ± 87.3	0.029
LDH (IU/L)	203 ± 39.9	191.5 ± 42.3	0.075
T-Bil (mg/dL)	1.03 ± 1.63	0.77 ± 0.41	0.187
PLT (×10 ⁴ /μL)	13.5 ± 4.0	18.7 ± 6.3	<0.001
Alb (g/dL)	4.04 ± 0.43	4.20 ± 0.39	0.053
ChE (mg/dL)	188 ± 93.6	219 ± 87.0	0.027
BUN (mg/dL)	13.1 ± 4.0	14.2 ± 3.0	0.020
Cre (mg/dL)	0.66 ± 0.17	0.70 ± 0.15	0.084
UA (mg/dL)	5.59 ± 1.40	5.56 ± 1.33	0.822
LDL-cho (mg/dL)	97.3 ± 26.2	101 ± 29.9	0.753
TG (mg/dL)	102 ± 41.5	104 ± 44.3	0.916
血清鉄 (mg/dL)	155 ± 56.4	142 ± 61.4	0.118
フェリチン (ng/mL)	248 ± 253	199 ± 303	0.031
【耐糖能】			
FBS (mg/dL)	93.7 ± 10.8	90.5 ± 10.2	0.093
IRI (μU/mL)	14.0 ± 6.2	9.8 ± 5.1	<0.001
HOMA-IR	3.28 ± 1.65	2.21 ± 1.21	<0.001
HbA1c (%)	5.32 ± 0.72	5.32 ± 0.46	0.834
Glu-負荷30分値 (mg/dL)	173 ± 26.9	162 ± 31.0	0.014
Glu-負荷60分値 (mg/dL)	199 ± 49.7	167 ± 45.5	<0.001
Glu-負荷120分値 (mg/dL)	161 ± 52.4	126 ± 33.1	<0.001
Insulin-負荷30分値 (μU/mL)	96.5 ± 55.0	91.6 ± 55.5	0.588
Insulin-負荷60分値 (μU/mL)	143 ± 83.9	112 ± 74.7	0.014
Insulin-負荷120分値 (μU/mL)	164 ± 89.1	92 ± 68.3	<0.001
AUC Glucose 0-2h (mg/dL·h)	340 ± 64.2	292 ± 57.3	<0.001
AUC Insulin 0-2h (μU/mL·h)	241 ± 113	178 ± 101	<0.001

また、線維化進展群(F3-4) と非線維化進展群 (F0-2) の 2 群比較では、年齢、AST、ALT、ALP、PLT、ChE、BUN、フェリチン、IRI、血糖負荷 30, 60, 120 分値、インスリン負荷 60, 120 分値、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二項ロジスティック解析を行ったところ、多変量解析にて C 型慢性肝炎における肝線維化に寄与する独立因子は、PLT<17×10⁴/mL (OR: 4.56 95%CI : 1.84-11.31, p=0.001)、インスリン負荷 120 分値≥90mU/mL (OR: 3.50, 95%CI: 1.40-8.73, p=0.007)、HOMA-IR≥2.0 (OR: 3.09, 95%CI : 1.26-7.57, p=0.013) であった(表 3)。

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
PLT < 17×10 ⁴ /μl	4.56	1.84 – 11.31	0.001
Insulin-負荷120分値 ≥ 90 mU/mL	3.50	1.40 – 8.73	0.007
HOMA-IR ≥ 2.0	3.09	1.26 – 7.57	0.013

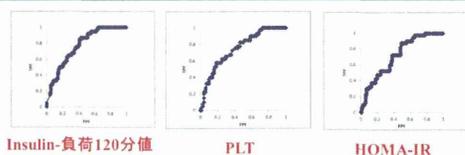
今回用いた全パラメータのうち、ROC 曲線分析における肝線維化予測因子の的中率 (AUC) は、インスリン負荷 120 分値 0.770 (カットオフ値 [CI] 85.3 mU/mL) が最も感度が高く、さらに PLT 0.749 (CI 14.9×10⁴/mL)、HOMA-IR 0.717 (CI 2.23) が続いた(図 6)。

図 6； 肝線維化検出に対する各因子の ROC 曲線下面積 (AUROC)

	PLT	HOMA-IR
AUC	0.749	0.717
Cut-off	14.9 (× 10 ⁴ /μL)	2.23 (IU/L)

【OGTTデータ】

	Glucose負荷 120分値	Insulin負荷 120分値	AUC Glucose 0-120min	AUC Insulin 0-120min
AUC	0.711	0.770	0.721	0.684
Cut-off	153.0 (mg/dL)	85.3 (μU/mL)	312.8 (mg/dL · h)	196.1 (μU/mL · h)



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。また、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

るインスリン負荷 120 分値の上昇や HOMA-IR の上昇は、空腹時血糖や HbA1c 等の他の糖代謝マーカーや既存の線維化関連因子である PLT とともに肝線維化進展の危険因子であることが明らかとなった。

さらに、インスリン負荷 120 分値は、HOMA-IR を含めた他の糖代謝マーカーや PLT と比べても線維化検出感度が高いことが分かった。

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。

E. 結論

C型慢性肝炎では糖負荷試験を行うことにより、空腹時血糖や HbA1c では見出せない耐糖能異常を高率に検出でき、なかでもインスリン負荷 120分値は 肝線維化進展の予測因子であった。したがって、より早期から耐糖能異常を是正することが可能になり、C型慢性肝炎の進展抑止にも役立つのではないと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. 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;52;1553-9.
2. Nakamura M, Nakashima H, Tsutsumi K, Matsumoto H, Muta Y, Ueno D, Yoshida K, Hino K, Urakami A, Tanaka M. First jejunal vein oriented mesenteric excision for pancreatoduodenectomy. J Gastroenterol

- 2013;48;989-95.
3. Hino K, Hara Y, Nishina S. Mitochondrial reactive oxygen species as a mystery voice in hepatitis C. *Hepatol Res* 44:123-132;2014.
 4. 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 adenosine monophosphate-activated protein kinase/proliferator-activated receptor gamma co-activator 1 alpha signaling. *Hepatol Res* 2014;44:E229-239.
 5. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsunami H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial *J Viral Hepat.* 2014 : doi: 10.1111/jvh.12312.
 6. Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. *PLoS One* 2014;9:e86449.
 7. Korenaga M, Nishina S, Korenaga K, Tomiyama Y, Yoshioka N, Hara Y, Sasaki Y, Shimonaka Y, Hino, K. Branched-chain amino acids reduce hepatic iron accumulation and oxidative stress in hepatitis C virus polyprotein-expressing mice. *Liver Int* 2014 : doi: 10.1111/liv.12675.
 8. Nakamura M, Nakashima H, Abe T, Ensako T, Yoshida K, Hino, K. Gemcitabine-based Adjuvant Chemotherapy for Patients with Advanced Gallbladder Cancer. *Anticancer Res* 2014;34;3125-9.
 9. Abe M, Miyake T, Kuno A, Imai Y, Sawai Y, Hino K, Hara Y, Hige S, Sakamoto M, Yamada G, Kage M, Korenaga M, Hiasa Y, Mizokami M, Narimatsu H. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2014: doi: 10.1007/s00535-014-1007-2.
 10. Wada N, Yasunaka T, Ikeda F, Nishina S, Korenaga M, Hino K, Fujioka S, Osawa T, Itoshima T, Kawanaka M, Yamada G, Kariyama K, Takayama H, Kubota J, Morimoto Y, Mizushima T, Yamashita H, Tanioka H, Negoro Y, Toshimori J, Kobashi H, Hirano A, Itano Y, Takaki A, Yamamoto K. Prevalence and outcomes of acute hepatitis B in Okayama, Japan, 2006-2010. *Acta Med Okayama* 2014;68;243-7.
 11. Hara Y, Yanatori I, Ikeda M, Kiyokage E, Nishina S, Tomiyama Y, Toida K, Kishi, F, Kato N, Imamura M, Chayama K, Hino K. Hepatitis C Virus Core Protein Suppresses Mitophagy by Interacting with Parkin in the Context of Mitochondrial Depolarization. *Am J Pathol* 2014;184;3026-39.
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
特になし

「平成23年度 肝炎検査受検状況実態把握事業」肝炎検査受検状況実態調査の解析
肝炎ウイルス検査受検に関連のある要因・促進因子の検討

田中 純子¹⁾、秋田 智之¹⁾、坂宗 和明¹⁾、海嶋 照美^{1) 2)}

1) 広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

2) 広島県 健康福祉局 薬務課

研究要旨

当研究班では平成25年度研究報告書において行った、「平成23年度 肝炎検査受検状況実態把握事業」「肝炎検査受検状況実態調査（国民調査）」（以下、国民調査）の二次解析に続き、さらに詳細な検討を行った。

今年度は、自己申告受検率に影響を与える要因を多変量解析により検討したところ、性別では女性、職業では医療従事者、加入保険では共済組合、年代では40・50・60歳代が検査を受ける傾向にあること、広報誌による情報提供、チラシ・リーフレットによる情報提供、インターフェロン治療費の公費補助、保健所などでの無料検査の実施、B型・C型肝炎の症状・治療の4項目について、知っている人の方が肝炎ウイルス検査を受検する傾向にあることが明らかになった。

同様に都道府県別にみた肝炎ウイルス検査受検率の促進因子について検討を行った。HBV検査について、受検促進に関する要因はチラシの配布、保健所等での無料調査の実施、IFN治療の公費助成の認知度が高いことであった。HCV検査について、受検促進に関する要因はC型肝炎の症状・治療の認知率が高いこと、はがきによる受検勧奨、IFN治療費の公費助成の認知度が高いことであった。

はがきによる個人への勧奨、肝炎ウイルス検査の重要性を記した分かりやすいパンフレットの配布、B型/C型肝炎の病態や治療法、保健所等での無料検査やIFN治療費助成の周知が肝炎ウイルス検査受検率向上に寄与する要因であると考えられた。

A. 研究目的

当研究班では平成25年度研究報告書において、「平成23年度 肝炎検査受検状況実態把握事業」により実施された調査のうち、「肝炎検査受検状況実態調査（国民調査）」（以下、国民調査）について、二次解析を行い、肝炎ウイルス検査自己申告受検（肝炎ウイルス検査を受検しており、かつ自

分が検査を受けたことを認識している受検者）率が、HBV、HCVともに17.6%であることや非認識受検（献血・出産・手術などの機会に肝炎ウイルス検査を受検しているにもかかわらず自分が検査を受けたことを認識していない受検者）率がHBV57.4%、HCV48.0%であることを明らかにした（図1,2）。



図1. 自己申告受検と非認識受検の定義



図2. 肝炎ウイルス検査受検率

今年度は、都道府県別にみた自己申告受検率に影響を与える要因について、2通りの多変量解析により検討した。

B. 研究方法

国民調査の調査期間は平成24年1月6日(金)～平成24年1月30日(月)、調査対象者は平成24年1月20日時点で満20～79歳の日本人74,000人であった。対象者の選定方法は住民基本台帳より性別・市町村における性別・年代別人口構成比による層化二段抽出により行われた。なお、東日本大震災の影響により人口が記載されていない25市町村は抽出対象外とした。調査項目はウイルス性肝炎の認知、肝炎ウイルス検査の受検経験、未受検の理由と今後の意向、肝炎対策・受検勧奨取組の認知

状況など12大項目であった。回収数は23,720(回収率:32.1%)であった。

本研究の中で「自己申告肝炎ウイルス検査受検」、「非認識肝炎ウイルス検査受検」の2種類の検査受検を用いた(図1)。「自己申告受検者」は肝炎ウイルス検査を受検し、受けた検査の種類を回答した者、「非認識受検者」は肝炎ウイルス検査を受検したと回答しなかったが、手術、出産、献血の経験などから肝炎ウイルス検査を受けた可能性がある者としてそれぞれ定義した。

国民調査回答者23,720人のうち、基本情報(性、年齢など5項目)および設問(肝炎検査受検の有無など大問7項目:小11項目)の欠測値2,120人を除いた、21,600人を解析対象とした。

1. 肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討(ポアソン回帰分析による検討)

対象者を都道府県・性・年齢・職業・健康保険別に3,294グループに分割し、各グループの肝炎検査受検率(B型/C型)と関連要因(基本情報および設問)との関係を多変量解析(ポアソン回帰分析)により検討した。以下を検討要因(説明変数)とした。

- ・ 性別
- ・ 都道府県
- ・ 職業(3区分:医療従事者、医療従事者以外の仕事、学生・主婦・無職)
- ・ 年齢(6区分:20-29歳,30-39歳,40-49歳,50-59歳,60-69歳,70-79歳)
- ・ 健康保険(4区分:社会保険、共済組合、国民健康保険、その他)

- ・ B 型/C 型肝炎を知っている割合（「具体的な症状や治療方法について知っている」あるいは「名前は聞いたことがある」）
- ・ 肝炎検査の普及啓発に向けての各種取り組みを知っている割合（広報誌、マスコミ、チラシ、公開講座・イベント、はがきによる受検勧奨、検査費用の無料化）
- ・ 肝炎ウイルス無料検査を知っている割合
- ・ 治療費の公費助成を知っている割合

2. 肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討 2（重回帰分析による検討）

対象者を 47 都道府県別に集計し、都道府県別の肝炎検査受検率と関連要因（B 型/C 型肝炎ウイルスキャリア率、各種肝炎対策取組の認知率、人口、40 歳以上人口割合）との関係をステップワイズ法を用いた重回帰分析により検討した。ステップワイズ法の閾値は $p < 0.25$ とした。以下を検討要因（説明変数）とした。

- ・ 人口
- ・ 40 歳以上人口割合
- ・ 都道府県が東日本、西日本のいずれに属しているか
- ・ 2002-06 年節目検診における B 型/C 型

肝炎ウイルスキャリア率

- ・ B 型/C 型肝炎を知っている割合（「具体的な症状や治療方法について知っている」あるいは「名前は聞いたことがある」）
- ・ 肝炎検査の普及啓発に向けての各種取り組みを知っている割合（広報誌、マスコミ、チラシ、公開講座・イベント、はがきによる受検勧奨、検査費用の無料化）
- ・ 肝炎ウイルス無料検査を知っている割合
- ・ 治療費の公費助成を知っている割合

C. 研究結果

1. 肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討（ポアソン回帰分析による検討）

多変量解析により、肝炎ウイルス検査に関連のある要因・促進要因について図 3、図 4 に示す。

B 型肝炎検査について、性別では女性、職業では医療従事者、加入保険では共済組合、年代では 40・50・60 歳代が検査を受ける傾向にあった。さらに、広報誌による情報提供、チラシ・リーフレットによる情報提供、保健所などでの無料検査の実施、B 型肝炎の症状・治療の 4 項目について、知っている人の方が B 型肝炎ウイルス検査を受検する傾向にあった。

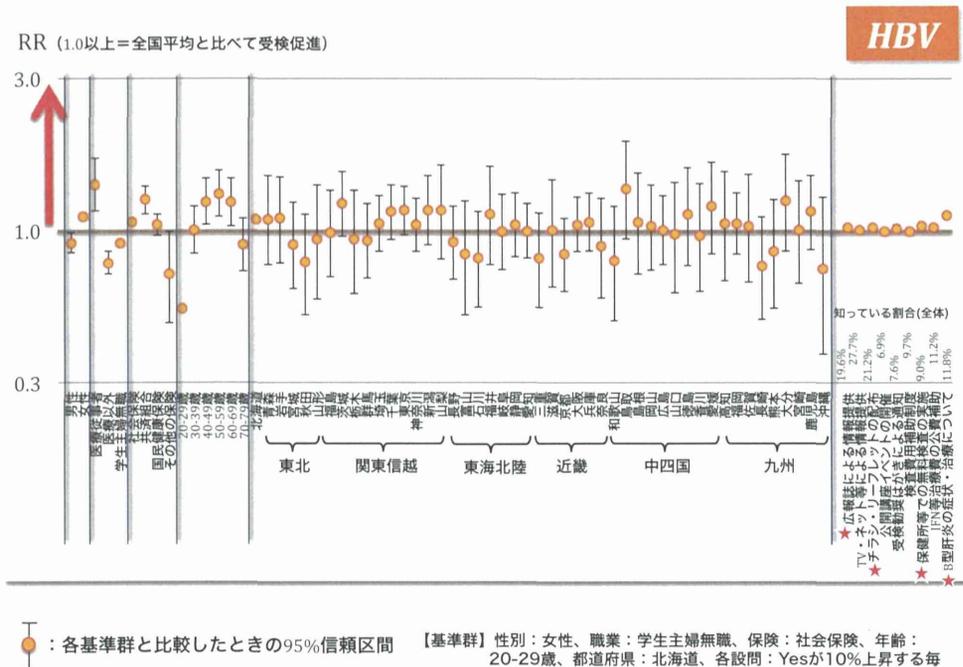


図3.B型肝炎ウイルス検査受検と関連した要因

C型肝炎検査についても、性別では女性、職業では医療従事者、加入保険では共済組合、年代では40・50・60歳代が検査を受ける傾向にあった。さら

に、チラシ・リーフレットによる情報提供、保健所などでの無料検査の実施、インターフェロン治療費の公費補助、C型肝炎の症状・治療について、知っている人の方がC型肝炎ウイルス検査を受検する傾向にあった。

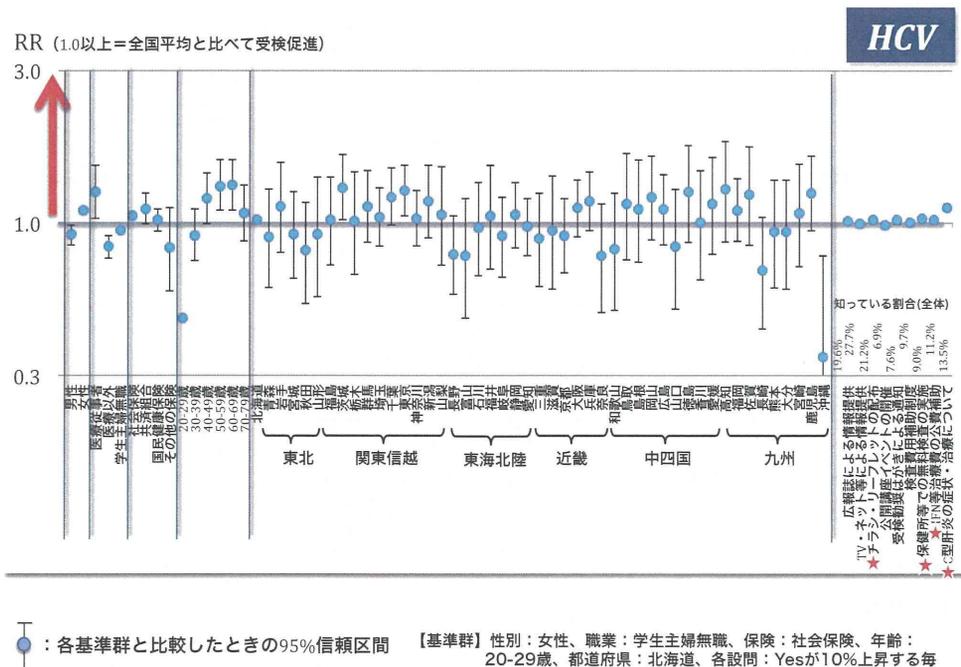


図 4.C 型肝炎ウイルス検査受検と関連した要因

2. 肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討 2 (重回帰分析による検討)

都道府県別にみた肝炎ウイルス検査受検率の関連要因について検討した(表 1)。HBV 検査の受検率、HCV 検査の受検率ともに人口、40 歳以上人口割合、東日本か西日本か、都道府県別 HBV/HCV キャリア率とは有意な関連性は認められなかった。

HBV 検査について、受検促進に関する

要因はチラシの配布、保健所等での無料調査の実施、IFN 治療の公費助成の認知度が高いことであった。一方、②TV・ネットによる情報提供は認知度が高いと受検率が低い、負の相関が認められた。HCV 検査について、受検促進に関する要因は C 型肝炎の症状・治療の認知率が高いこと、はがきによる受検勧奨、IFN 治療費の公費助成の認知度が高いことであった。

表1.都道府県別にみた肝炎ウイルス検査受検率の関連要因

説明変数	HBV検査受検率（認識）		HCV検査受検率（認識）	
	推定値	p値	推定値	p値
人口（万）	0.00	0.7482	0.00	0.1436
40歳以上人口割合（%）	-0.00	0.8274	-0.00	0.6133
東日本	-0.01	0.4241	-0.00	0.6893
2002-06年節目検診（40歳以上）				
HBVキャリア率	0.29	0.7631		
HCVキャリア率			-1.38	0.2944
B型肝炎の症状・治療の認知率	0.36	0.2049		
C型肝炎の症状・治療の認知率			0.54	0.0082
肝炎検査普及啓発の取組の認知率				
①広報誌による情報提供	—	—	0.22	0.0867
②TV・ネットによる情報提供	-0.62	<0.0001	—	—
③チラシの配布	0.45	0.0062	—	—
④公開講座・イベントの開催	—	—	—	—
⑤はがきによる受検勧奨	—	—	0.48	0.0031
⑥検査費用補助制度	—	—	—	—
⑦保健所等での無料検査の実施	0.37	0.0458	0.14	0.4111
⑧IFN治療費の公費助成	0.32	0.0073	0.53	0.0011
切片	-0.14	0.5551	-0.45	0.0083
N=47	R ² =0.62 (p<0.0001)		R ² =0.78 (p<0.0001)	

推定値が正のとき受検率と正の相関がある

D. まとめ

都道府県・性・年齢・職業・健康保険別肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討（ポアソン回帰分析による検討）では以下のことが明らかになった。

- 受検促進の要因を検討する目的で相互要因を調整した解析を行った結果、「認識受検」に関連する因子は、女性、共済組合、医療従事者、40-60歳代であった。
- 保健所等での無料検査実施や公費医療費助成制度の認知、HBV/HCV肝炎の症状や治療の知識を広めることが受検率を促進する因子と考えられた。

また、都道府県別肝炎ウイルス検査受検率に関連のある要因の検討（重回帰分析による検討）では以下のことが明

らかになった。

- 保健所等での無料検査実施や公費医療費助成制度の認知、チラシやはがきなどによる受検勧奨、HBV/HCV肝炎の症状や治療の知識を広めることが受検率を促進する因子と考えられた。
- 両解析から、はがきによる個人への勧奨、肝炎ウイルス検査の重要性を記した分かりやすいパンフレットの配布、B型/C型肝炎の病態や治療法、保健所等での無料検査やIFN治療費助成の周知が肝炎ウイルス検査受検率向上に寄与する要因であると考えられた。