図4 HISCL HCV 抗体（Sysmex社）とBLEIA

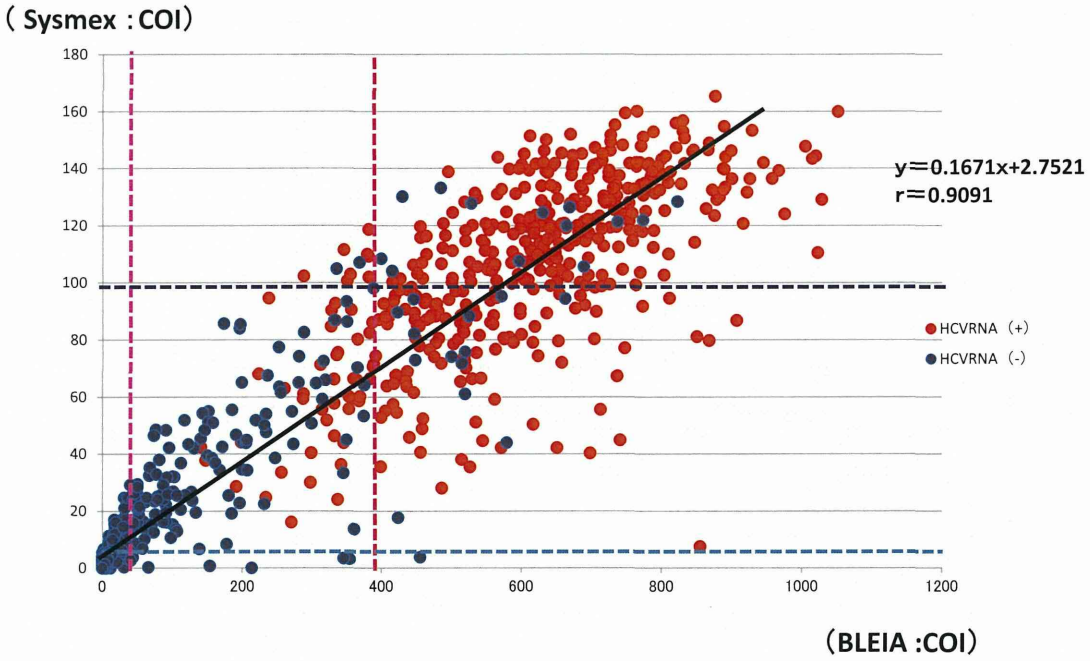


表4　AXSYMHCV抗体 高・中・低力価群別に見たHCV-RNA陽性率

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

表5　Lumipulse F HCV抗体 高・中・低力価群別に見たHCV-RNA陽性率

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

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

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

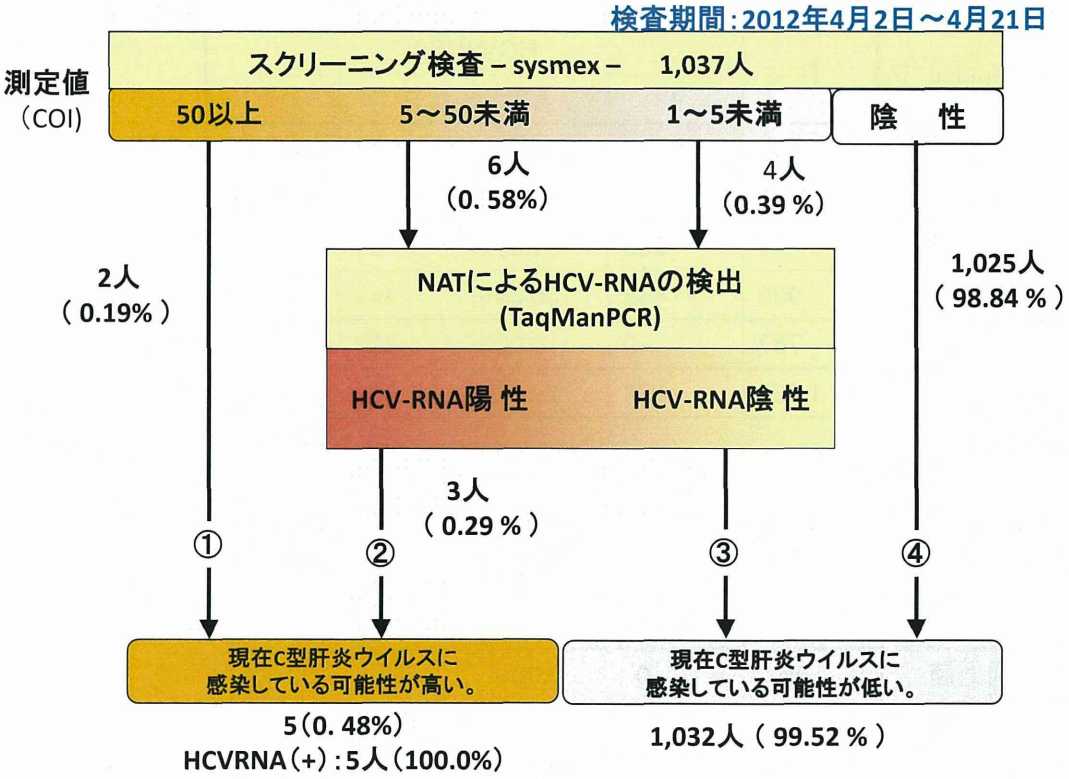
表7　BLEIA HCV抗体 高・中・低力価群別に見たHCV-RNA陽性率

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

表8　sysmex HCV抗体 高・中・低力価群別に見たHCV-RNA陽性率

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

図5 シスメックス株式会社HISCL HCV Abの検証について



厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 27 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

職域集団における肝炎ウイルス感染状況に関する研究

研究代表者：　田中 純子[1)]
研究協力者：　杉山　文[1)]、坂宗 和明[1)]、藤井　紀子[1) 2)]、海嶋 照美[1) 3)]、
新宅　慶和[2)]、佐古　通[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)公益財団法人広島県地域保健医療推進機構
3)広島県　健康福祉局　薬務課

研究要旨

平成 23 年度から平成 27 年度にわたり、職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況及び肝炎ウイルス感染率を明らかにすることを目的として、職域集団での定期職員検診時に肝炎ウイルス検査を行う「出前検診」をパイロット調査として行った。

広島県内の協力の得られた 14 事業所にて定期職員検診時に、肝炎ウイルス検査受診状況などについて質問票による調査と肝炎ウイルス検査を実施した。調査に同意を得られた 2,285 人（男 1,750 人、女 535 人、平均年齢 49.5±14.9 歳、20-83 歳）について解析を行い、以下の結果を得た。

1. これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と回答したのは対象者 2,285 人中 312 人であり、受検率は 13.7%であった。
2. これまでに「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と回答した 1,818 人（未受検率 79.6%）の未受検の理由は、肝炎検査を「知らなかった」35.5%、「受ける機会がなかった」35.3%、「自分には必要がない」15.9%であった。
3. 肝炎ウイルス検査結果では、HBV キャリア率は 1.01%（95%C.I. 0.60-1.42%)、HBc 抗体陽性率 15.7%（60 代：31.9%、70 歳以上：42.0%）であり、HCV キャリア率は 0.44% (95%C.I. 0.17-0.71%)であった。
4. 本研究で見いだされた肝炎ウイルスキャリア 33 人(HBV キャリア 23 人、HCV キャリア 10 人)に対して結果を通知する際に医療機関への個別紹介状も送付し受診勧奨を行った結果、19 人(HBV キャリア 16 人、HCV キャリア 3 人)が医療機関を受診し、1 人に他臓器癌が発見され、1 人に C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法が開始された。
5. 今回初めて肝炎ウイルス検査を受け、感染が判明した HBV キャリア 10 人のうち 7 人、HCV キャリア 4 人のうち 1 人が医療機関を受診した。
6. これまでに医療機関を受診したことがある人は HBV キャリアでは 23 人中 20 人（87.0%）、HCV キャリアでは 10 人中 6 人（60.0%）であった。

以上より、5 年間で 2,285 人の肝炎ウイルス感染状況調査を行った結果、職域集団での肝炎ウイルス検査普及が未だ十分に進んでいないことが明らかとなった。肝炎ウイルス検査の普及には、職域での肝炎ウイルス感染の予防、疾患についての知識の啓発が必要であり、検査によって判明した肝炎ウイルス陽性者には結果通知時に医療機関受診勧奨に加え、ウイルス性肝炎の治療や医療補助などの制度についての詳しい広報が重要である。

A. 研究目的

我が国では肝癌対策として「自覚症状がなく社会に潜在する肝炎ウイルスキャリア」を見出すために肝炎ウイルス検査の受検を推進し、肝炎ウイルス検査で見いだされた肝炎ウイルスキャリアに対して、医療機関への受診を勧奨している。

肝癌対策として 2002 年から全国規模で 5 年間実施された肝炎ウイルス検診の対象者は、国民健康保険加入者であった。われわれは 2009 年に職域集団でのパイロット調査を行い、肝炎ウイルス検査受検率が低いことを報告した[1)]。

職域集団における肝炎ウイルス感染状況及び肝炎ウイルス検査受検状況を明らかとすることを目的として、2011 年から 2015 年にわたって実施した職域での肝炎ウイルス感染状況調査の結果を報告する。

B. 対象と方法

1. 対象

広島県において、協力を得られた 14 事業所で職場検診の対象となる従業員のうち調査に同意の得られた 2,285 人（男性 1,750 人、女性 535 人）を解析対象とした（表 1、図 1）。平均年齢は、46.8±14.6 歳、18 歳~80 歳(検査時点年齢)であった。

14 事業所は、事業所 A（タクシー業）、事業所 B（タクシー業）、事業所 C（ホテル業）、事業所 D（製造業・鉄工所）、事業所 E（ホテル業）、事業所 F（化学工業）事業所 G（建設業）、事業所 H（製造業・鉄工所）、事業所 I（ホテル業）、事業所 J（社会福祉法人）、事業所 K（社会福祉法人）、L（製造業）、M（化学工業）、N（社会福祉法人）であった。

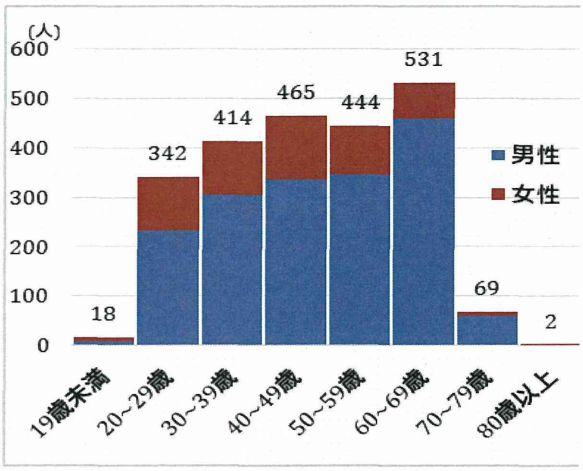


図 1. 性別・年齢階級別分布 n=2,285 人

表 1. 14 事業所別の調査参加者の内訳

対象者の内訳

	職種	対象数	男性	女性	年齢(歳)	受診時平均年齢±SD
A	タクシー	454	434	20	25-77	60.5±9.1
B	タクシー	123	120	3	35-68	56.3±7.0
C	ホテル	107	45	62	19-72	37.3±12.2
D	鉄工所	75	70	5	20-81	44.5±16.0
E	ホテル	152	102	50	21-66	40.7±11.6
F	化学工業	498	440	58	19-70	41.7±13.4
G	建設業	97	92	5	21-71	45.6±14.1
H	鉄工所	69	52	17	19-63	42.2±11.6
I	装飾業	62	17	26	21-72	46.2±12.8
J	社会福祉法人	72	21	51	20-70	39.2±15.0
K	社会福祉法人	396	254	142	18-80	45.0±15.0
L	製造業	56	7	49	26-63	46.9±9.0
M	化学工業	66	56	10	20-72	40.3±12.6
N	社会福祉法人	58	21	37	23-69	48.8±12.4

2,285人 平均年齢:46.8±14.6歳(受診時年齢)
男性：1,750人(平均年齢：48.0±14.5歳, median：49.0歳)
女性：535人(平均年齢：43.0±14.2歳, median：43.0歳)

2. 研究方法

1）質問票により、現在に至るまでの肝炎ウイルス検査受検状況、肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診の有無、抗ウイルス療法受療状況などのアンケート調査を行った。

2）同意を得られた対象者に、職場の定期職員検診時に肝炎ウイルス検査を行う「出前検診」を行った。

3）肝炎ウイルス検査結果は他の職場検診結果と共に個別に通知した。

4）検査結果送付時に、われわれが作成し広島県が利用している「肝炎ウイルス検査の記録カード」（図 2）及び肝炎ウイルスパンフレット（図 3）を送付した。

図 2. 「肝炎ウイルス検査の記録カード」

図 3.　肝炎ウイルスパンフレット

3.　測定方法

1）HBsAg:アーキテクト　HBsAg QT®
2）HBs 抗体：アーキテクト　オーサブ®
3）HBc 抗体：アーキテクト　HBc-II®
4）HCV Ab:ルミパルスⅡ　オーソ HCV 抗体®
5）HCV　コア抗原:ルミパルス　オーソ　HCV 抗原®
6）HCV RNA:　コバス　TaqMan HCV オート®

4.　判定方法

1）HBV キャリア:HBsAg 陽性者
2）HCV キャリア:　平成 24 年度に改訂された「新たなC型肝炎ウイルス検査手順」に準じた（厚生労働省方式の判定「1」から判定「2」）。

5.　受診勧奨とフィードバック

1）肝炎ウイルス検査で「陽性」と判定された受診者には、検査機関から医療機関へ肝炎精密検査を依頼した「個別紹介状」を検診結果とともに送付し、医療機関受診を勧奨した。
2）医療機関から返送された紹介状の返事に記載されている精密検査結果を集計し、紹介後の受診状況、精密検査後の診断名、今後の治療方針などを集計した。

（倫理面への配慮）この研究は広島大学疫学倫理審査委員会の承認を得、さらに各共同研究施設において倫理審査を行った。

（広島大学　第疫-620 号）

C. 研究結果

1．肝炎ウイルス検査受診状況調査(図 4)

a)　肝炎ウイルス検査受検率

今までに「肝炎ウイルス検査を受けたことがある」と答えたのは 312 人、受検率は 13.7%（312 人/2,285 人）であった。

今までに「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えたのは 79.6%（1,818 人）であり、「受けたかどうか不明」であったのは 6.2%（142 人）であった。

b）未受検の理由

「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えた 1,818 人（79.6%）の未受検の理由(複数回答)は、「検査があることを知らなかった」が 35.5%、「検査を受ける機会がなかった」が 35.3%であり、「自分は受ける必要がない」と答えたのは 15.9%であった。

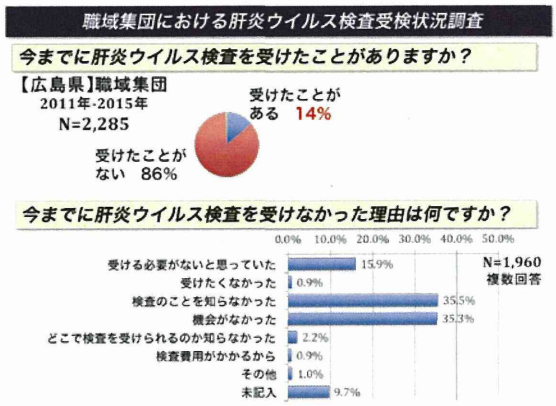


図 4.　肝炎ウイルス検査受検状況

2．肝炎ウイルス検査

a)　肝炎ウイルスキャリア率

HBV キャリア率（HBs 抗原陽性率）は 1.01%(95%C.I. 0.60-1.42%)であり、HBV キャリアを 23 人（男性 20 人、女性 3 人）認めた(図 5)。Genotype は genotypeC が最も多く 18 人（78.3%）、genotypeA、B がそれぞれ 1 人、判定保留 3 人であった。

HBc 抗体陽性率は 15.7%(95%C.I.: 14.1-17.2%)、HBs 抗体陽性率は 14.0%(95%C.I.: 12.5- 15.4%)であった。年齢階級別に見ると、HBc 抗体は高い年齢階級において高率に陽性であり、60 歳代では 31.9%(95%C.I.: 27.6-36.1%)、70 歳以上では 42.0%(95%C.I.: 33.3-50.7%)で陽性あった。HBs 抗体陽

性率も高い年齢階級において高率に陽性であった。

一方、HCV キャリア率は 0.44% (95% C.I.: 0.17-0.71%)であり、HCV キャリアを 10 人（男性 9 人、女性 1 人）認めた（図 6）。HCV キャリアは 40～60 歳代に認められ、HCV キャリア率は 50 歳代が 1.18%(95%C.I. 0.14- 2.22%)、60 歳代は 0.71%(95%C.I. 0.02- 1.40%)であった。40 歳未満および 70 歳代では HCV キャリアを認めなかった。

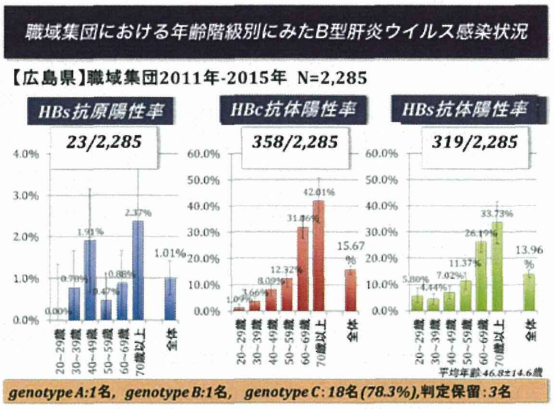


図 5.　年齢階級別にみた B 型肝炎ウイルスマーカー陽性率

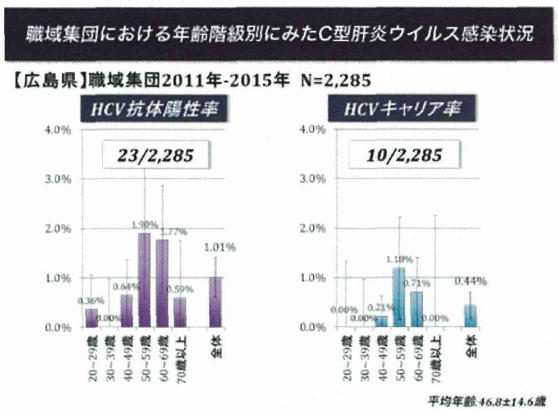


図 6.　年齢階級別にみた HCV 抗体陽性率および HCV キャリア率

b) 見いだされた肝炎ウイルスキャリア

今回の調査では、肝炎ウイルス陽性と判定されたのは、HBV キャリア 23 人、HCV キャリア 10 人の計 33 人であった。

質問票によると、33 人中「今までに肝炎検査を受けたことがある」と回答したのは 19 人（内訳：HBV キャリア 13 人及び HCV キャリア 6 人）であり、そのうち 18 人（内訳:HBV キャリア 12 人及び HCV キャリア 6 人）はすでに検査結果を知っていた。今回の調査で初めて感染が判明したのは HBV キャリア 10 人、HCV キャリア 4 人であった。

すでに検査結果を知っていた HBV キャリア 12 人のうち 3 人は医療機関を受診しておらず、その理由として、「必要がないと思った」「受診機会がなかった」と回答した。今回の検査後にいずれも医療機関を受診した。また、12 人のうち 7 人が、肝炎ウイルスに対する治療について「知らない」と回答し、11 人が公的治療費助成制度について「知らない」と回答した。

一方、HCV キャリア 6 人はいずれも「肝炎ウイルスを体内から排除できる治療があること」を知っており、そのうち 2 人は治療中であった。治療費助成制度に関しては 6 人中 5 人が知っており、そのうち 1 人は助成を申請し治療を受けていた。

3．紹介状による受診勧奨とフィードバック調査

肝炎ウイルスキャリアと判定された 33 人（内訳：HBV キャリア 23 人、HCV キャリア 10 人）に個別に紹介状を送付し受診勧奨を行ったところ、2015 年 12 月 31 日までに 19 人（内訳：HBV キャリア 16 人、HCV キャリア 3 人）の肝炎精密検査結果が医療機関から返送された。さらに、HBV キャリアについては、紹介状を持って受診はしていないが「現在治療中である」3 人および「すでに治療し治癒した」1 人を合わせると、HBV キャリア 23 人中 20 人が医療機関をこれまでに受診しており、医療機関受診率は 87.0%となる。この 20 人のうち、今回初めて医療機関を受診したのは、「すでに検査の結果を知っていたが受診していなかった」3 人(3 人中)と「今回初めて感染が判明した」7 人（10 人中)、計 10 人であった（図 7)。

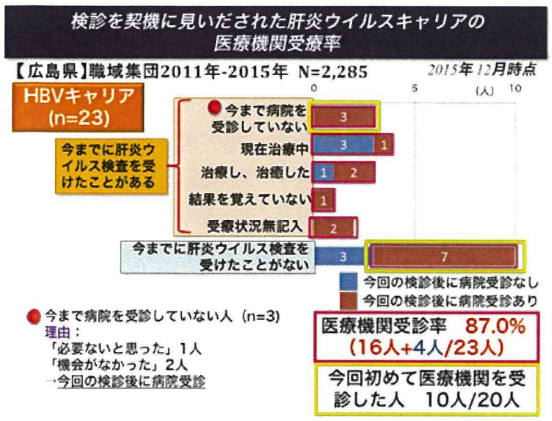


図 7.　HBV キャリアの医療機関受療状況

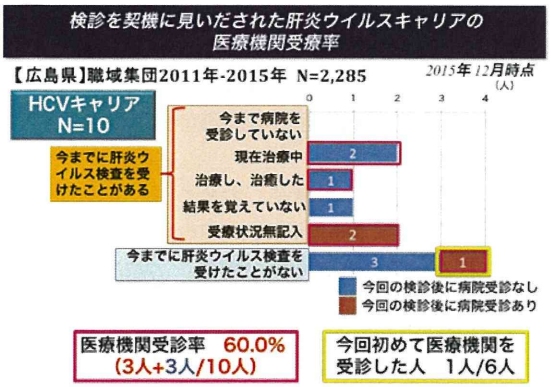


図 8.　HCV キャリアの医療機関受療状況

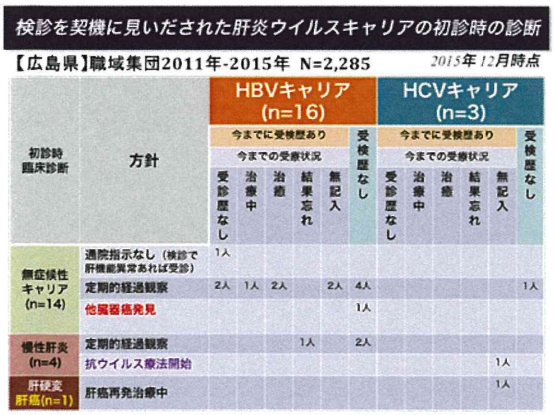


図 9.　医療機関受診時の診断および治療方針

HCV キャリアについては、「現在治療中である」2 人、「すでに治療し治癒した」1 人を合わせた合計 6 人に医療機関受診歴があり、医療機関受診率は 60.0%（6 人/10 人）であった（図 8）。この 6 人のうち、今回初めて医療機関を受診したのは「今回初めて感染が判明した」1 人（4 人中）であった。

医療機関から返送された紹介状の返事に記載された精密検査の結果によると、HBV キャリア 16 人のうち無症候性キャリアは 13 人でそのうち 1 人に他臓器癌が発見された。その他の無症候性キャリアのうち 11 人は定期経過観察、1 人は今後検診で肝機能異常あれば受診するよう指示された。慢性肝炎は 3 人でいずれも定期経過観察となった。HBV キャリアに肝硬変、肝癌患者は認めなかった。

一方、HCV キャリア 3 人については、1 人はすでに C 型肝癌の治療中であり、1 人には慢性肝炎に対する抗ウイルス療法が開始された。1 人は無症候性キャリアにて定期経過観察となった（図 9）。

D.考察

1）今回対象の職域集団における肝炎検査受検率は 2,285 人中 312 人、13.7%であり、2009 年に行った職域集団におけるパイロット調査の受検率 7.2%より高い値であるが、広島県一般住民を対象とした聞き取り調査での肝炎ウイルス検査受検率 26.6%(2008 年度)、33.6%（2015 年度）と比較すると非常に低い値であった。

2）「肝炎ウイルス検査を受けたことがない」と答えた 1,818 人の理由は、「知らなかった」35.5%、「機会がなかった」35.3%がそれぞれ約 4 割を占めていた。また、「必要がないと考えていた」のは 15.9%であり、肝炎ウイルス感染に関する知識の普及が必要であると考えられた。

3）今回の調査対象は平均年齢 46.8±14.6 歳、18 歳から 80 歳で、高齢者の多い職域集団であったが HBV キャリア率は 1.01%(95%C.I.: 0.60-1.42%)、HCV キャリア率は 0.44% (95%C.I.: 0.17-0.71%)であった。HBc 抗体陽性率は 15.7 % (95 % C.I.: 14.1-17.2%)であったが、年齢階級別に見ると、高い年齢階級において高率に陽性であり、60 歳代では 31.9%(95%C.I.: 27.6-36.1%)、70 歳以上では 42.0 % (95 % C.I.: 33.3-50.7%)で陽性あった。

4）今回の調査で肝炎ウイルス陽性であった 33 人（HBV23 人、HCV10 人）の内 18 人はこれまでに肝炎ウイルス検査を受けたことがあり、自分がキャリアであることを知っていた。一方、今回初めて感染していることが判明したのは、14 人（HBV10 人、HCV4 人）であった。

5）肝炎ウイルス陽性と判明した 33 人に医療

機関受診勧奨及び紹介状送付を行ったところ、HBV キャリア 23 人中 16 人、HCV キャリア 10 人中 3 人が医療機関を受診した。過去の受診歴を合わせると、HBV キャリアの医療機関受診率は 87.0%（20 人/23 人）、HCV キャリアの医療機関受診率は 60%（6 人/10 人）であった。

E. 結論

5 年間で 2,285 人の肝炎ウイルス感染状況調査を行い、職域集団での肝炎ウイルス検査普及が未だ十分に進んでいないことが明らかとなった。肝炎ウイルス検査の普及には、職域での肝炎ウイルス感染の予防、疾患についての知識の啓発が必要であり、検査によって判明した肝炎ウイルス陽性者には結果通知時に医療機関受診勧奨に加え、肝炎の治療や医療補助などの制度についての詳しい広報が重要である。

【参考文献】

1）田中純子ら：職域集団における肝炎ウイルス検査普及状況等に関する聞き取り調査および肝炎ウイルス検査-パイロット study-.「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」平成 20 年度研究協力者研究報告書　2009:89-93.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1.学会発表

1) 海嶋照美、松岡俊彦、藤井紀子、山田裕子、片山恵子、田中純子. 職域集団における肝炎ウイルス感染状況及び検査普及状況.第 73 回日本公衆衛生学会総会 栃木 2014.11.5
2) 海嶋照美、松岡俊彦、藤井紀子、山田裕子、浅生貴子、片山恵子、田中純子.職域集団における肝炎ウイルス検査の普及状況と肝炎ウイルス感染状況調査結果について.第 72 回日本公衆衛生学会総会　三重　2013.10.24
3) 木村友希、片山恵子、松尾順子、Don Huy Son、山田裕子、海嶋照美、田中純子.職域集団の健診でみいだされた B 型肝炎ウイルス感染状況についての検討-occult HBV 感染率及び HBV genotype-第 40 回日本肝臓学会西部会　岐阜 2013.12.06
4) 海嶋照美、片山恵子、木村友希、松尾順子、山田裕子、Son Do Huy、田中純子.「肝炎ウイルス検査後の意識動向調査」の結果報告 -2012 版-.第 40 回日本肝臓学会西部会　岐阜 2013.12.06

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 27 年度　分担研究報告書
急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究

B 型肝炎の長期予後に関する検討

研究分担者　山崎一美　国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・臨床疫学研究室長

研究要旨
B 型肝炎の病態別の生命予後を、community based study に基づいて検討した。1979 年より HBs 抗原スクリーニングを行い、長期観察を行った 944 例を対象とした。男性 543 例（57.5%）、年齢中央値 46.0 才（0－95 才）。基礎肝病態は、HBe 抗原陽性無症候性キャリア 78 例（8.3%）、慢性肝炎 192 例（20.3%）、肝硬変 125 例（13.2%）、HBe 抗原陰性無症候性キャリア 549 例（58.2%）であった。観察期間中死亡した症例の死因を各病態で検討した。肝疾患関連死亡の占める割合は、肝硬変、慢性肝炎、HBe 抗原陽性無症候性キャリア、HBe 抗原陰性無症候性キャリアの順に低くかった。また生存率も前記病態順に高かった。一方 HBs 抗原消失率は、傾向スコアを用いHBe抗原陰性無症候性キャリアと肝硬変をマッチングさせて比較したところ同率であった。

A. 研究目的

Community based study によるＢ型慢性肝疾患の病態進展様式について検討した。

B. 研究方法

日本西端の長崎県・五島列島の北部の離島住民（2014年人口2.1万人）を対象とし、1978年からHBs抗原のスクリーニングを開始した。スクリーニングの対象者は、地域基本健診および職域健診受診時、また地域の基幹医療機関である上五島病院初診時に行った。検査費用は上五島病院が負担した。2008年までに34,517名が受診し、受診者数が現人口2.1万人を超えた。

受診者のうちHBs抗原陽性例は1,474例（4.3%）であった。このうち受診1回のみまたは記録不詳者を除いた持続感染例944名を対象とした。

初診時診断後の病態進展様式を経時的に観察した。肝生検または腹腔鏡にて診断された症例は276例（29.2%）、その他は、血液検査のほか腹部超音波検査、CT検査、MRI検査、上部内視鏡診断で食道胃静脈瘤の有無で診断を行った。

HBe抗原陰性非活動性キャリアは、HBe抗原陰性かつHBVDNA<4logcopy/mLとした。

最終観察日は2013年12月31日とした。

C. 研究結果

１）対象の背景

対象例の背景を表 1 に示す。

観察期間の中央値は 15.8 年（最大 34.8 年）。経過観察中に肝癌を認めたもの 61 例。最終観察時点（2013 年 12 月 31 日）において生存例 578 例（61.2%）、死亡例 280 例（29.7%）、転帰不明例 86 例（9.1%）であった。

（表1）患者背景

症例	944
男性	543(57.5%)
年齢中央値(才)	46.0 (0.9- 95.3)
初診時診断	
無症候性キャリア	627 (66.4%)
HBe抗原陽性	78
HBe抗原陰性	549
慢性肝炎	192 (20.3%)
HBe抗原陽性	127
HBe抗原陰性	65
肝硬変	125 (13.2%)
HBe抗原陽性	65
HBe抗原陰性	60
肝癌	36 (3.8%)

２）B 型慢性肝疾患の死亡原因

B 型慢性肝疾患 944 例のうち死亡した症例の死因について検討した。観察期間中死亡した 280 例のうち死因不明例 23 例を除外した 257 例の全体および病態別死亡原因を図１に示した。まず全 257 例において、肝疾患関連

死亡は 99 例（35.3%）であった。このうち肝癌 68 例（26.5%）、肝不全 29 例（11.3%）、出血 2 例（0.8%）であった。他病死は 158 例（61.5%）であった。

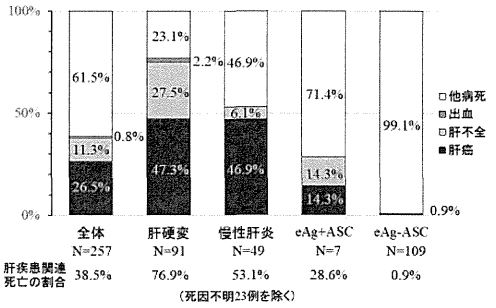
肝硬変症例 91 例では、肝癌 43 例（47.3%）、肝不全 25 例（27.5%）、出血 2 例（2.2%）、他病死 21 例（23.1%）であった。

慢性肝炎 49 例では、肝癌 23 例（46.9%）、肝不全 3 例（6.1%）、出血 0 例（0.0%）、他病死 23 例（46.9%）であった。

HBe 抗原陽性無症候性キャリア 7 例では、肝癌 1 例（14.3%）、肝不全 1 例（14.3%）、出血 0 例（0.0%）、他病死 5 例（71.4%）であった。

HBe 抗原陰性無症候性キャリア 109 例では、肝癌 1 例（0.9%）、肝不全死 0 例（0.0%）、出血 0 例（0.0%）、他病死 108 例（99.1%）であった。

肝硬変、慢性肝炎、HBe 抗原陽性無症候性キャリア、HBe 抗原陰性無症候性キャリアの順に肝疾患関連死亡の割合が低下し、他病死の割合が増加した（Cochran-Armitage trend test; p<0.001）



（図1）B型慢性肝疾患の死亡原因

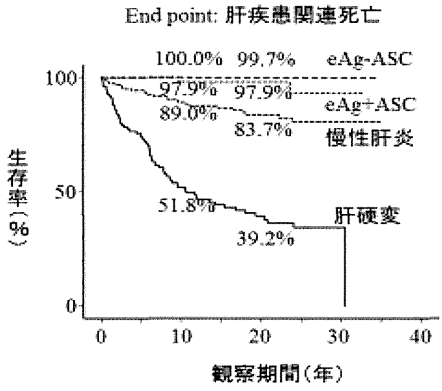
３）B 型慢性肝疾患の累積生存率

B 型慢性肝疾患の基礎病態別の累積生存率を検討した。エンドポイントは肝疾患関連死亡である。

肝硬変 125 例（年齢中央値 52.9 才、男 95 例（76.0%））の累積生存率は、10 年 51.8%、20 年 39.2%。

慢性肝炎 192 例（年齢中央値 38.7 才、男 124 例（64.6%））の累積生存率は、10 年 89.0%、20 年 83.7%。

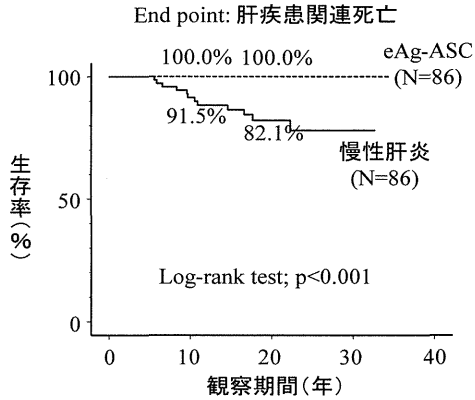
HBe 抗原陽性無症候キャリア 78 例（年齢中央値 25.3 才、男 40 例（51.3%））の累積生存率は、10 年 97.9%、20 年 97.9%。



（図2）基礎病態別生存率

HBe 抗原陰性無症候性キャリア 579 例（年齢中央値 49.4 才、男 40 例（51.3%））の累積生存率は、10 年 100.0%、20 年 99.7%。

基礎肝病態の進展に伴い生存率は低下したが、各群の年齢には大きな差異があり、単純に比較できない。そこで患者背景を傾向スコアを用いて生存率を再評価した。マッチングさせた因子は年齢、性と出生年月日（シリアル値）の 3 因子である。慢性肝炎とマッチングさせた HBe 抗原陰性無症候性キャリアそれぞれ 86 例を対象に累積生存率を検討した。慢性肝炎（年齢 45.9 才、男 52 例（61%）、出生年月日中央値（シリアル値）33159）、HBe 抗原陰性無症候性キャリア（年齢 44.4 才、男 42 例（75%）、出生年月日中央値（シリアル値）33636）の累積生存率は、それぞれ 10 年 91.5%、100.0%、20 年 82.1%、100.0%）であった（図３）。

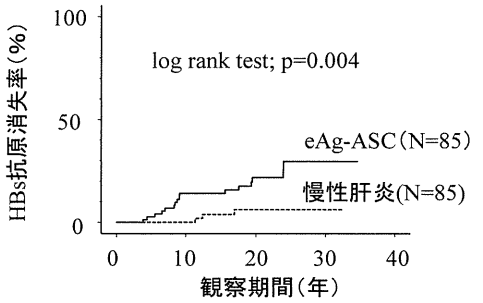


（図3）傾向スコアによる慢性肝炎とHBe抗原陰性無症候性キャリアの生存率

４）HBs 抗原消失率

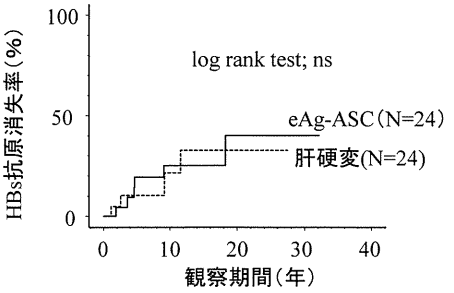
基礎肝病態別の HBs 抗原消失率を、傾向スコアを用いて検討した。年令、性、出生年月日の３因子を用いてマッチングした症例を抽出した。HBe 抗原陽性無症候性キャリア 85 例（44.1 才、男 41 例（48.2%）、出生年月日

中央値 1946 年 9 月）と慢性肝炎 85 例（45.8 才、男 52 例（61.1%）、出生年月日中央値 1946 年 3 月）の累積 HBs 抗原消失率は、10 年それぞれ 15%、0%、20 年 21%、7%と HBe 抗原陰性無症候性キャリアが有意に低率であった（p<0.01）（図４）。



（図4）傾向スコアによる慢性肝炎とHBe抗原陰性無症候性キャリアのHBs抗原消失率

次に、前述と同様に 3 因子の傾向スコアで抽出した肝硬変 24 例（54.4 才、男 12 例（50%）、出生年月日中央値 1937 年 9 月）と HBe 抗原陰性無症候性キャリア 24 例（52.2 才、男 10 例（41.7%）、出生年月日中央値 1936 年 8 月）の HBs 抗原消失率を検討、累積 HBs 抗原消失率は、10 年それぞれ 22%、25%、20 年 32%、27%とほぼ同率で、両群に差異は認めなかった（図５）。



（図5）傾向スコアによる慢性肝炎とHBe抗原陰性無症候性キャリアのHBs抗原消失率

D. 考察

本研究ではB型肝炎の各肝病態の生存率と死因について検討し、さらに HBs 抗原消失率について検討した。

無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変の順に肝疾患関連死亡のイベントが発生しやすく、生存率に大きな差異を認めた。肝硬変に至っては、肝疾患関連死亡の占める割合は約 72%（肝癌死亡 47.3%、肝不全死亡 27.5%、出血死亡 2.2%）におよぶ。一方 HBe 抗原陰性キャリアは、肝疾患関連死亡の占める割合はわずか 0.9%である。そのため、20 年生存率は肝硬変で 39.2%、HBe 抗原陰性キャリアで 99.7%と大きな差異を認めた。B 型肝炎の管理においては、いかに肝硬変に至らせないようにするかが重要なことである。また肝硬変に至った場合、肝癌管理、肝炎の鎮静化などに努めることが重要である。

また B 型持続性肝炎症例において、年率約１%の割合で HBs 抗原が消失するといわれている。HBs 抗原消失率に関しては、平成 26 年度報告において消失直前の肝病態は HBe 抗原陰性の無症候性キャリアが 90%と多数であり、肝硬変の 10%より多かった。これはもともとの症例数は肝硬変より無症候性キャリアの症例数が多いので、消失例における肝硬変の占める割合は少なくなる。そこで HBe 抗原陰性キャリアと肝硬変症例の背景を傾向スコアでマッチングさせ比較検討したところ、両者の HBs 抗原の消失率はほぼ同率と言えたことは大変興味深い。

E. 結論

B 型肝炎の肝病態により死因と生存率の差異を示したが、HBs 抗原消失率においては肝硬変と HBe 抗原陰性キャリアはほぼ同じであった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表
   なし

2. 学会発表
   なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容について特になし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 27 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型肝炎ウイルスキャリアの病態推移に関する理論疫学的研究

研究代表者　田中　純子（広島大学大学院　疫学･疾病制御学　教授）
研究協力者　熊田　卓　（大垣市民病院 消化器内科　副院長）
研究協力者　茶山　一彰（広島大学大学院　消化器・代謝内科　教授）
研究協力者　大久　真幸（広島大学大学院　疫学･疾病制御学　助教）

研究要旨

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

本研究では数理疫学的手法（有限 Markov 確率モデル）を用いて、大垣市民病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 2,743 人（32,120unit）および広島大学病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 1,173 人（12,379unit）の診療情報を元に治療介入の有無別・治療効果別に肝病態累積罹患率を推定した。

大垣市民病院の例において IFN 治療受療あり（治療効果 SVR 以外）の群と IFN 治療受療なしの群の 40 歳慢性肝炎患者の 40 年累積肝癌罹患率はそれぞれ男性では 71.6%、70.9 となり女性では 52.0%、51.0%と同程度であった。広島大学の例においても同値は男性では 84.2%、75.4%、女性では 62.1%、57.8%と同程度であった。

広島大学の例において SVR をエンドポイントとした場合では 40 歳慢性肝炎患者の 40 年累積肝癌罹患率は 0.0%であった。SVR をエンドポイントとしなかった場合では SVR 後の肝癌が男性では 27 人、女性では 6 人罹患例があるため、40 年累積肝癌罹患率は男性では 30.4%、女性では 10.7%であった。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

肝病態の年病態変化は Markov 過程に従うと仮定した。Markov モデルの肝病態への適用として 5 つの病態（無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、SVR）を設定した。肝癌をエンドポイントとした場合、肝癌と SVR をエンドポイントとした場合の２通りで病態推移予測を行った。病態の 1 年ごとの情報(unit)を性別、10 歳年齢階級別に集計して、各病態間の年推移確率を算出した。

①【大垣市民病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 2,743 人】

1989-2014 年の期間にいて大垣市民病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 2,743 人を対象とした。2,743 人の平均年齢、観察期間を性別・治療受療別に表 1 に示す。この 2,743 人を IFN 治療受療なし群の 2,365 人（20,251unit）と IFN 治療受療あり（治療効果 SVR）群の 552 人（6,089unit）、IFN 治療受療あり（治療効果 SVR 以外）群の 459 人（5,513unit）、にわけて解析をおこなった(図 1)。

表 1 大垣市民病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 2,743 人の平均年齢及び観察期間

	例数	観察開始時の年齢（歳） 平均値 /中央値	観察期間 (year) 平均値 [min~ max] /中央値	IFN治療開始までの期間 平均値 [min~max]
全体	2,743	57.9 / 60.0	12.0 (3.0～25.0) / 11.5	
男性	1,446	58.0 / 60.0	11.9 (3.0～25.0) / 11.3	
女性	1,297	57.7 / 59.0	12.1 (3.0～25.0) / 11.7	
IFN治療有	1,020	50.6 / 52.0	13.9 (3.1～25.0) / 13.7	1.7 (0.0～15.7)
IFN治療無	1,723	62.2 / 64.0	10.8 (3.0～20.1) / 10.3	–
男性				
IFN治療有	573	50.8 / 52.0	14.3 (3.1～25.0) / 14.5	1.5 (0.0～15.7)
IFN治療無	873	62.8 / 65.0	10.3 (3.0～20.1) / 9.7	–
女性				
IFN治療有	447	50.4 / 53.0	13.5 (3.1～25.0) / 12.7	1.9 (0.0～14.3)
IFN治療無	850	61.6 / 63.0	11.3 (3.0～20.0) / 11.1	–

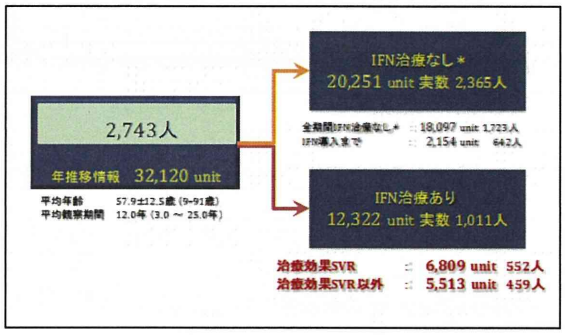


図 1 治療効果別の対象人数と unit 数

②【広島大学病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 1,191 人】

1973–2014 年の期間にいて広島大学病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 1,191 人のうち、急性肝炎 17 人・観察期間 1 年未満 1 人を除外した 1,173 を解析対象とした。この 1,173 人の平均年齢、観察期間を性別・治療受療別に表 2 に示す。この 1,173 人を IFN 治療受療有り群の 781 人（8,421unit）と IFN 治療受療なし群の 953 人（3,958unit）にわけて解析をおこなった。(図 2)

表 2 広島大学病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 1,173 例の平均年齢及び観察期間

	例数	観察開始時の年齢 (歳) 平均	観察開始時の年齢 (歳) 中央	観察期間 (year) 平均	観察期間 (year) 中央	観察期間 (year) (min~max)	治療開始までの期間 (year) 平均	治療開始までの期間 (year) 中央	治療開始までの期間 (year) (min~max)
全 体	1,173	57.8	59.0	11.6	10.1	(0.1~42.7)			
IFN治療受領	781	53.7	55.0	12.4	11.0	(0.1~42.7)	1.3	0.2	(0.0~25.6)
IFN治療なし	392	66.1	67.0	9.7	8.4	(4.5~41.0)			
男 性	643	56.6	58.0	12.0	10.4	(2.1~42.7)			
IFN治療受領	434	52.4	54.0	12.9	11.6	(2.1~42.7)	1.2	0.2	(0.0~25.6)
IFN治療なし	209	65.2	66.0	9.4	8.0	(4.5~23.9)			
女 性	530	59.4	61.0	11.2	9.8	(0.1~41.0)			
IFN治療受領	347	55.3	57.0	11.7	10.3	(0.1~42.7)	1.5	0.3	(0.0~10.7)
IFN治療なし	183	67.2	69.0	10.0	8.8	(4.9~41.0)			

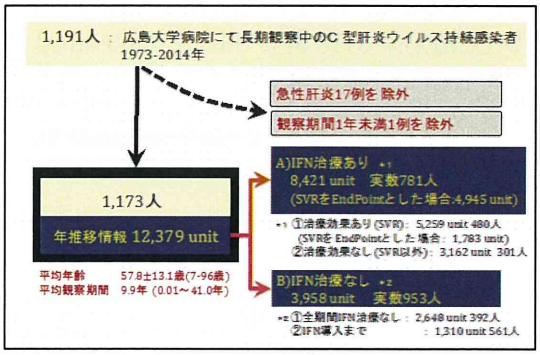


図 2 治療効果別の対象人数と unit 数

（倫理面への配慮）集計用データは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報を削除して連結可能匿名化により用いた。また集計用のコンピュータは、パスワードにより管理され、個人情報管理者および研究者以外は閲覧できない。広島大学研究倫理審査委員会の承認を受けている。（広島大学　第疫-1082号）

C. 研究結果

①【大垣市民病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 2,743 人】

性別・10 歳年齢階級別に年病態推移確率を算出し 40 歳慢性肝炎からの 40 年後までの肝病態累積罹患率を算出した（図 3）。治療の有無別・効果別の累積肝癌罹患率を比較すると、80 歳時点で男性において治療効果(SVR)の場合では 26.6%、治療効果(SVR 以外)の場合では 71.6%、治療なしの場合では 70.9%であった。女性においては治療効果(SVR)の場合では 1.4%、治療効果(SVR 以外)の場合では 52.0%、治療なしの場合では 51.0%であった。

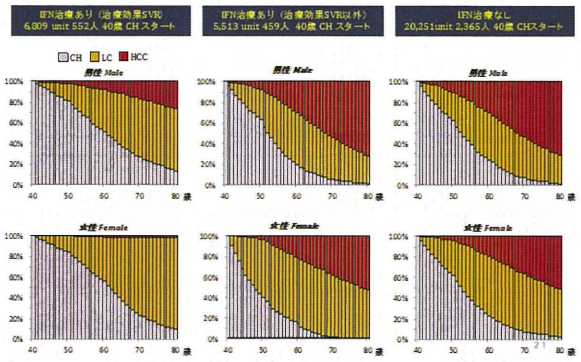


図 3 大垣市民病院 2,743 人の診療情報を元に推定した 40 歳慢性肝炎患者の 40 年後までの肝病態累積罹患率

②【広島大学病院にて長期観察中の C 型肝炎ウイルス持続感染者 1,191 人】

性別・10 歳年齢階級別に年病態推移確率を算出し 40 歳慢性肝炎からの 40 年後までの肝病態累積罹患率を算出した（図 4）。治療の有無別・効果別の累積肝癌罹患率を比較すると、80 歳時点で男性において治療効果(SVR)の場合では 30.4%、治療効果(SVR 以外)の場合では 84.2%、治療なしの場合では 75.4%であった。女性においては治療効果(SVR)の場合では 10.7%、治療効果(SVR 以外)の場合では 62.1%、治療なしの場合では 57.8%であった。

また、SVR をエンドポイントとした場合の肝病態累積罹患率を算出した（図 5）。男性・女性ともに 80 歳時点で累積肝癌罹患率は 0.0%、SVR は 100%となった。

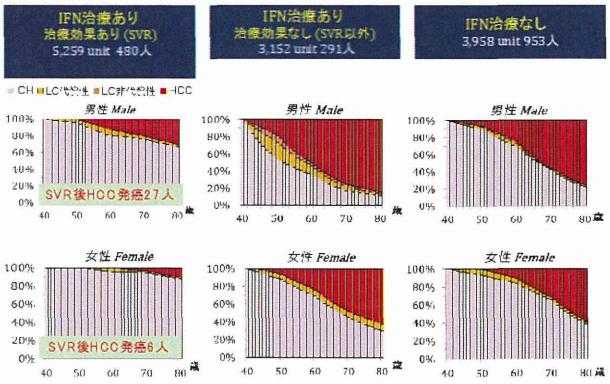


図 4 広島大学病院 1,191 人の診療情報を元に推定した 40 歳慢性肝炎患者の 40 年後までの肝病態累積罹患率

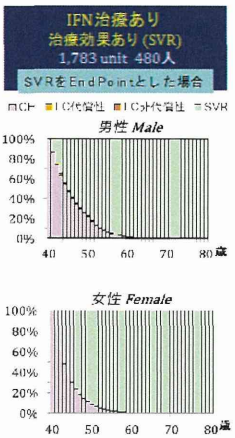


図 5 SVR をエンドポイントとした場合の 40 歳慢性肝炎患者の 40 年後までの肝病態累積罹患率

D. 考察とまとめ

大垣市民病院の例において IFN 治療受療あり（治療効果 SVR 以外）の群と IFN 治療受療なしの群の 40 歳慢性肝炎患者の 40 年累積肝癌罹患率はそれぞれ男性では 71.6%、70.9 となり女性では 52.0%、51.0%と同程度であった。広島大学の例においても同値は男性では 84.2%、75.4%、女性では 62.1%、57.8%と同程度であった。

広島大学の例において SVR をエンドポイントとした場合では 40 歳慢性肝炎患者の 40 年累積肝癌罹患率は 0.0%であった。SVR をエンドポイントとしなかった場合では、SVR 後の肝癌が男性では 27 人、女性では 6 人罹患例があるため、40 年累積肝癌罹患率は男性では 30.4%、女性では 10.7%であった。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成27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

高齢肝癌症例の合併症の実態と治療法選択・予後への影響の検討

池田健次、熊田博光
虎の門病院肝臓センター

研究要旨
B型・C型肝炎関連肝癌では小型肝癌として発見されることが多いが、最近では全身合併症を有することが多く、根治的治療法の選択に制限が加わることもある。2000年以後に当院で肝細胞癌と診断された1934例について、背景病態を検討した。期間中全症例では、糖尿病388例（20%）で最も多く、次いで高血圧289例（15%）であった。2000～2004年の586例、2005～2009年の803例、2010～2013年（4年間）の545例の時期別にみて、明らかに増加していたのは、心疾患（全体で7%）、脳血管障害（全体で3%）、認知症（0.5%）で、病態では抗凝固治療（全体で4%）であった。このうち2006年～2013年で治療法選択プロセスが明らかであった596例についてみると、497例が単発もしくは3cm以下・3個以内で、根治療法対象であった。このうち429例は肝切除・ラジオ波凝固療法（RFA）が行われており、他の23例はChild Pugh Cの進行肝病変であった。肝機能良好の45例中15例は根治的粒子線照射が行われていたが、残る30例は肝機能良好でありながら肝動脈化学塞栓療法（TACE）が選ばれていた。30例中15例は肝切除・RFAが困難な例であったが、他の15例は背景肝病変のために根治性の劣るTACEが選択されていた。

A. 研究目的

B型・C型肝炎関連肝癌では小型肝癌として発見されることが多いが、最近では認知症・腎障害・心疾患・脳血管障害・抗凝固剤使用などを合併する頻度が高い。このため、治療法選択に制限が加わり治療成績や長期予後に影響することが懸念されている。

肝癌治療法に関しては、診療の質指標（QI、2009年、厚生労働省研究班研究）で、早期の肝癌に対する治療として根治療法を行えない場合にはその理由をカルテ記載することを求め、全国のがん拠点病院の要件としている。すなわち、単発肝細胞癌（3～5cm）に対して肝切除を行わない場合や、3cm・3個以内の肝細胞癌に対して肝切除・局所穿刺治療を行わない場合には、その罹湯をカルテに明記すべきであることを要求している。

適切で根治的な治療を肝癌患者に行うに当たり、高齢者の増加に伴い根治的治療が行えない合併症の存在が徐々に問題になってきている。今回の研究では、実臨床での肝癌症例の背景因子を合併症の観点から明らかにし、治療法選択・予後への影響を明らかにし、適切な診療の基礎データを得ることを目的とした。

B. 研究方法

2000 年 1 月から 2013 年 12 月の間に当院に入院し、肝細胞癌と初めて診断された 1934 例を対象とした。対象は、次期別にⅠ期（2000～2004 年）586 例、Ⅱ期（2005～2009 年）803 例、Ⅲ期（2010 年～2013 年）545 例の３期に分けて検討した。

各期について、年齢・性別・背景肝疾患の病態を検討した。初発肝癌症例の併存病態調査においては、(1)高血圧、(2)心疾患、(3)中枢神経疾患、(4)認知症、(5)腎疾患、(6)糖尿病、(7)抗凝固剤使用、(8)他部位癌の各項目について検討した。(1)高血圧は降圧剤使用例のみとし、食事療法など薬物療法を行っていない症例は除外した。(2)心疾患は、心筋梗塞・狭心症・抗凝固治療を行っている心房細動・ペースメーカー装着・うっ血性心不全での入院歴・心筋症・弁膜症・大動脈瘤・循環器専門医師受診中の心疾患を対象とし、抗凝固治療を行っていない不整脈は除外した。(3)中枢神経疾患は、脳梗塞・脳出血・くも膜下出血をカウントし、ラクナ梗塞は除外した。(4)認知症は複数の医療スタッフが認識した認知症のみを対象とし、家族申告例は除外した。

(5)腎疾患は透析例・クレアチニン常時 1.5 以上の腎障害・腎専門医受診中の腎疾患を対象とした。(6)糖尿病は糖尿病専門医受診中の症例およびインスリン使用例を数えた。(7)抗凝固剤は院内で抗凝固剤扱いの薬剤を使用中の症例とした。(8)他部位の癌に関しては 5 年以内に診断されて治療した肝以外の悪性腫瘍で、現時点での合併例・治療済み・根治例のすべてを含んでいるが、5 年以上前の既往歴は除外した。

肝癌治療法の選択は、科学的根拠に基づく肝細胞癌治療アルゴリズム（日本肝臓学会編、2013 年版）を基準とした。

C. 研究結果

1.肝細胞癌症例の背景病態

全症例 1934 例の年齢中央値は 67 歳（28～94 歳）であったが、Ⅰ期の中央値は 65 歳、Ⅱ期は 68 歳、Ⅲ期は 69 歳と、高齢化傾向が明らかであった。性別では、男性 1328 例・女性 606 例で、男性比率 69%であった。時期別にみると男性比率は、Ⅰ期 72%、Ⅱ期 68%、Ⅲ期 66%で、女性比率が漸増していた。

HBs 抗原陽性は 367 例（19%）で、各期で変化はなかった。HCV 抗体陽性は 1328 例（69%）で、Ⅰ期 71%、Ⅱ期 72%、Ⅲ悸 61%と、最近での比率が急減傾向であった。

肝機能では、血小板数の中央値は 11.2 万/mm^3 であったが、時期別にはⅠ期 10.2 万、Ⅱ期 11.3 万、Ⅲ期 12.2 万で、増加傾向が見られた。インドシアニングリーン 15 分停滞率（ICG15 分値）の中央値は 23%（2～100%）であったが、Ⅰ期 27%、Ⅱ期 24%、Ⅲ期 19%と、肝機能軽度化傾向が明らかであった。

2.肝外の併存病態の頻度

初発肝癌 1934 症例中、289 例(15%)に硬結圧合併が見られた。心疾患は 141 例（7%）、脳血管障害は 64 例（3%）、認知症は 9 例（0.5%）、腎障害 53 例(3%)で、糖尿病は 388 例（20%）と最も多かった。抗凝固治療を行っていた症例は 80 例(4%)で、5 年以内の他の悪性腫瘍合併は 65 例（3%）であった。

各時期別にこれら併存疾患の頻度を算出すると、高血圧はⅠ期 71 例（12%）、Ⅱ期 127 例(16%)、Ⅲ期 91 例（17%）とやや増加傾向であった。心疾患はそれぞれ 20 例（3%）、58 例（7%）、63 例（12%）と増加が著しく、10 年間で頻度が 4 倍に増加していた。脳血管障害もⅠ期 13 例（2%）、Ⅱ期 27 例(3%)、Ⅲ期 24 例（4%）と増加傾向であり、この間に 2 倍に頻度が増加した。認知症の絶対数は少なく全体で 9 例（0.5%）であったが、各時期で 1 例(0.2%)、4 例 0.5%)、4 例(0.7%)と増加率は大きかった。腎障害は全体で 53 例（3%)、各時期別にはⅠ期 9 例（2%）、Ⅱ期 25 例（3%）、Ⅲ期 19 例（3%）とやや増加傾向であった。糖尿病は最も多い併存疾患で 388 例（20%）にみられたが、各時期別には 109 例（19%）、156 例（19%）、123 例(23%)と、頻度上大きな変化はなかった。

臓器別の疾患ではないが、抗凝固剤を使用している症例は 80 例（4%）あり、Ⅰ期 11 例（2%）、Ⅱ期 30 例（4%）、Ⅲ期 39 例（7%）と、10 年間に 3.5 倍と増加傾向は著明であった。

5 年以内に診断された他部位の悪性腫瘍は 65 例（3%）であり、Ⅰ期 13 例（2%）、Ⅱ期 31 例（4%）、Ⅲ期 21 例（4%）と増加傾向が見られた。

3.治療法選択に及ぼす併存疾患の影響

2006 年から 2013 年までに当院本院に入院し、肝細胞癌と初めて診断された症例は 596 例であった。596 例のうち 497 例は単発もしくは 3cm かつ 3 個以内の「早期」の肝癌状態であったが、うち 23 例は Child-Pugh C の高度進行肝硬変合併例であった。すなわち、この 23 例を除く 474 例は科学的根拠に基づく肝細胞癌治療アルゴリズム（日本肝臓学会編、2013 年版）からは、肝切除もしくはラジオ波凝固療法（RFA）が推奨される状態であった。

474 例に施行された治療は、肝切除または RFA 429 例、根治的な粒子線治療 15 例、肝動脈化学塞栓療法（TACE）が 30 例であった。主として全身合併症のために施行された粒子線治療（陽子線または重粒子線）は根治治療とみなされ、全体として 444 例（93.7%）が根治治療を受けることとなった。

根治治療を受けなかった 30 例中 15 例

は背景病態・合併症を理由に TACE が行われていた。この 15 例のうち 8 例では、1 年以内の心筋梗塞・腎不全・慢性呼吸不全による HOT 導入状態、2 剤以上の抗凝固治療、車いす状態、2 回以上心不全入院、85 歳以上という７つのリスクのうち 2 個以上を有しており、残る 7 例はこれらのリスクのうち 1 個を有していた。なお、85 歳以上の高齢というリスク単独で根治治療を避けた例は 1 例もなかった。

これら初回診断時「早期肝癌」であったが TACE 治療が施行された 15 例の合併病態を重複も含めて検討すると、糖尿病 10 例、心不全入院歴 5 例、腎不全・人工透析 5 例、85 歳以上 5 例、活動性他部位癌 4 例（うち 1 例は三重癌）、呼吸不全による HOT 導入 3 例、2 剤以上の抗凝固治療 3 例、心筋梗塞・狭心症 3 例、脳血管障害後遺症 3 例、認知症 2 例、腹部大動脈瘤 1 例であり、平均すると 2.9 個の合併病態を有していることが判明した。

肝癌病態が肝切除や RFA に適していない症例は残りの 15 例で、肝門部大型肝癌や 3cm 以下だが切除困難部位を含む多発腫瘍などがその理由であった。

D. 考察

2010 年以後、初発肝癌症例は緩徐に減少傾向となっているが、肝癌と診断される症例は明らかに高齢化していた。最近 4 年間に診断された肝癌症例は、中央値 69 歳で C 型肝炎比率が 61%に低下し、血小板数増加・ICG15 分値低下と肝機能良好化の傾向が明らかであった。

肝癌初発時にみられた合併症のうち頻度の高いものは、糖尿病・高血圧・心疾患などであるが、この 15 年間に増加率の高いものは、心疾患、脳血管障害、抗凝固療法施行例、認知症などであった。Ⅰ期（2000 年からの 5 年）とⅢ期（2010 年からの 4 年）の比較では心疾患が 4 倍、抗凝固治療が 3.5 倍、脳血管障害２倍、認知症 3.5 倍などであった。

最近 8 年間に診断した「早期肝癌」で肝切除もしくは RFA が可能とみなされたのは 474 例であったが、このうち根治的な治療がなされた症例は 444 例（93.7%）で、粒子線治療 15 例を含んでいた。根治的治療がなされなかった 30 例中 15 例は合併症の存在が理由であり、「非根治的な」TACE が施行された。

非 B 非 C 型肝癌が増加傾向であり、診断時年齢も高齢化していることを考えると、今後はさらに合併病態・併存疾患の率が高まることが予想される。より安全で非侵襲的な治療で対処していかねばならないが、TACE の手技向上のほか、放射線治療の位置づけをより明確にしていく必要があると考えられる。

E. 結論

肝癌症例の高齢化に伴い、治療法選択に影響を及ぼす併存疾患の合併する確率が増加している。肝癌の今後は、高齢者ゆえの短い余命に加え、根治的な治療が行えないことによる生存率低下が予想される。治療法の改善・工夫を行う一方、肝癌の病態の変化がもたらす疫学的な問題にも留意する必要がある。

F. 研究発表

1.論文発表
（予定中）
2.学会発表
なし

G.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得
なし
2.実用新案登録
なし
3.その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
平成 27 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

治療開始前の腫瘍肉眼型予測に有用な方法による肝細胞癌のスクリーニングの評価

研究協力者　鳥村拓司

研究要旨

我々は、根治術可能な肝細胞癌において、その予後に大きな影響を与える Microvascularinvasion の頻度が腫瘍肉眼型と関連があることを見出し、治療前に画像診断で腫瘍肉眼型を予測し、Microvascularinvasion が高頻度で予想される単純結節周囲増殖型や多結節癒合型であれば、外科的切除を選択し、Microvascularinvasion の可能性の低い単純結節型が予測されれば内科的なラジオ波焼灼療法を選択することで肝細胞癌の予後改善が得られることを提唱してきた。さらに、昨年度はより客観的に Microvascularinvasion を予測することをテーマとして、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、MRI における拡散強調画像における Apparent diffusion coefficient(ADC) 値に関しては Microvascularinvasion の有無で有意な違いが認められた。以上の結果から、MRI における拡散強調画像は、肝細胞癌の腫瘍悪性度（MVI/組織分化度）の予測において有用であることがわかった。さらに、多変量解析において AFP 高値と ADC 値低値が肝細胞癌の脈管浸潤の危険因子であることが明らかとなり、ADC 値の ROC 曲線においてカットオフ値を 1.175 x10^{-3} mm^2/S にすると肝細胞癌の Microvascularinvasion 予測の感度が 75.8%, 特異度 77.5%であった。さらに、外科的切除例において ADC 値 1.175x10^{-3} mm^2/S 以上の高値群は 1.175x10^{-3} mm^2/S 以下の低値群に比べて有意に Recurrenc-free survival が良好であった。以上の結果を踏まえて本年度は、内科的な根治術であるラジオ波焼灼療法においても ADC 値により Recurrence-free survival を予測できるかを検討した。92 症例の初発肝細胞癌でラジオ波焼灼療法を施行された症例で検討した結果、Disease-free survival も Recurrence-free survival も ADC 値を 1.175x10^{-3} mm^2/S 以上と以下に分けた群で有意な差はみられなかった。この様な結果となった理由として、外科的切除と異なり、内科的なラジオ波焼灼療法では主結節以外にも多数の乏血性の結節が未治療のまま経過観察されることが多く、これら ADC 値を評価した結節以外が多血化し Recurrence-free survival や Disease-free survival に影響を与えたことと、症例の中に ADC 値の正確な評価が困難であった結節が含まれていたことが考えられた。

A. 研究目的

本邦における肝細胞癌による死者は 1975 年から年々増加の一途をたどっていた。しかし、2002 年をピークに近年ではやや減少に転じている [1)]。男性では肺癌, 胃癌、膵癌についで肝癌は第 4 位, 女性では胃癌, 肺癌, 結腸癌, 乳癌についで第 5 位である。

しかし、全世界における肝がんの発生数は GLOBOCAN の 2008 年のデータによると年間 748,000 人ですべての癌種のうち 5 番目に多い。このうち、男性では年間約 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)]。2002 年のデータでは年間の患者発生数は 626,000 人であり、世界的にみると肝癌の発生数は増加傾向にある。一方、死亡患者数は 2 番目に多く、年間 696,000 人が死亡している[(1)]。肝細胞癌はその多くが B 型肝炎もしくは C 型肝炎ウイルスに起因するため、それらの高浸淫地区であるアジアとアフリカで発生率が高い。

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、肝動脈塞栓述(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。2009 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。本邦では B 型肝炎もしくは C 型肝炎ウイルスに起因する慢性肝疾患患者を肝細胞癌発症のハイリスクグループと設定し、腹部超音波検査、CT scan, MRI, 腫瘍マーカーによる定期的なサーベイランスが行われてきた結果、初発肝がん診断時において約 70%が根治術可能な状態で発刊されている。これは、欧米においては肝細胞癌診断時にすでに 70%が非根治術の対象であることと比べるといかにしっかりしたサーベイランス　システムが行われていたかを示すものである。しかし、近年、肝細胞癌の発見時の平均腫瘍径は約 10 年前と変化がないことが明らかとなり、通常の腹部超音波検査、CTscan, MRI,腫瘍マーカーを用いたサーベイランス　システムが限界に近づいたことを示していると思われる。この様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、より小さな肝細胞癌の発見に努力するよりも、同じ大きさの肝細胞癌でも腫瘍の悪性度を治療前に適切に評価し、悪性度が高いことが予想される症例は積極的に外科的切除を行い、低悪性度の腫瘍と予想される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ように適切な治療法選択のために有用な情報をサーベイランスに入れる必要があると考えられる。我々の今日までの検討において、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 Microvascularinvasion 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 Microvascularinvasion 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であることを明らかにした。さらに、より客観的に Microvascularinvasion を予測することを検討した。その結果、MRI における拡散強調画像における Apparent diffusion coefficient(ADC)値に関しては Microvascularinvasion の有無で有意な違いが認められ、ADC 値のカットオフ値を 1.175 x10^{-3} mm^2/S にすると肝細胞癌の Microvascularinvasion 予測の感度が 75.8%, 特異度 77.5%であった。さらに、外科的切除例において ADC 値 1.175x10^{-3} mm^2/S 以上の高値群は 1.175x10^{-3} mm^2/S 以下の低値群に比べて有意に Recurrenc-free survival が良好であった。

今年度は、内科的な根治術であるラジオ波焼灼療法においても ADC 値により Recurrence-free survival を予測できるかを検討した。

B. 研究方法

1.症例

2008 年 5 月から 2012 年 6 月までに初発肝細胞癌で久留米大学消化器内科学教室にてラジオ波焼灼術を施行され、最大腫瘍径 3 cm 以下、腫瘍個数 3 個以下。ラジオ波焼灼術前 3 ヶ月以内に EOB MRI が施行されている。MRI の拡散強調画像における ADC map が b 値 0-1000 s/mm^2 で作成されており、アーチファクトが強く ADC 値の評価が困難であった 5 症例を削除した 92 症例を対象とし、複数の腫瘍を有する症例では最大径の結節を評価対象とした。症例の内訳は、男性 55 例、女 371 例であった。年齢の中央値は 71 歳(range 48-89)。78 例は HCV 陽性、17 例は HBV 陽性であった。Child-Pugh class A が 59 例、B が 17 例、C が 1 例であった。腫瘍径の中央値は 17.5 mm(range 10-30 mm) で 59 症例は単発の腫瘍、18 例が腫瘍数 2 個、15 例が 3 個であった。腫瘍マーカーに関しては AFP の中央値は 9.6 ng/ml(range 1.9-5,695)、PIVKA-2 の中央値は 33 mAU/ml(range 0.7-2.16)であった。

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・HBPRE 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(図.1)。