

図 11 二次医療圏別 SMR 分布図(2001-05 年、男)
[IDW による連続的分布表示]

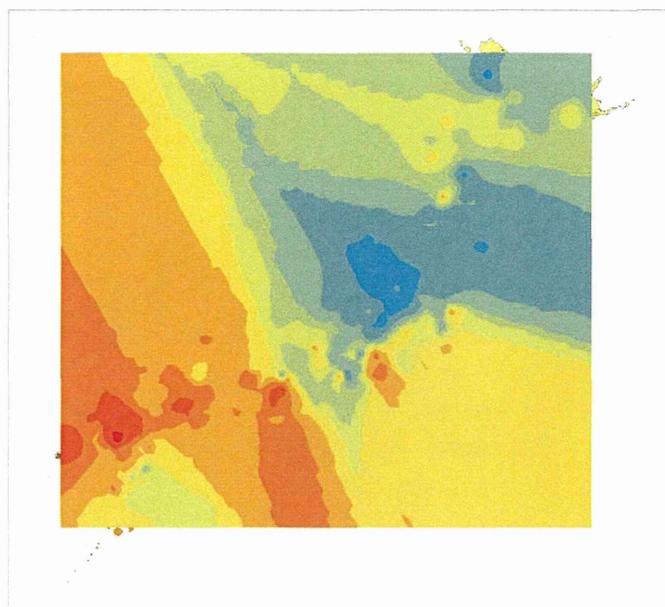


図 12 二次医療圏別 SMR 分布図(2001-05 年、女)
[IDW による連続的分布表示]

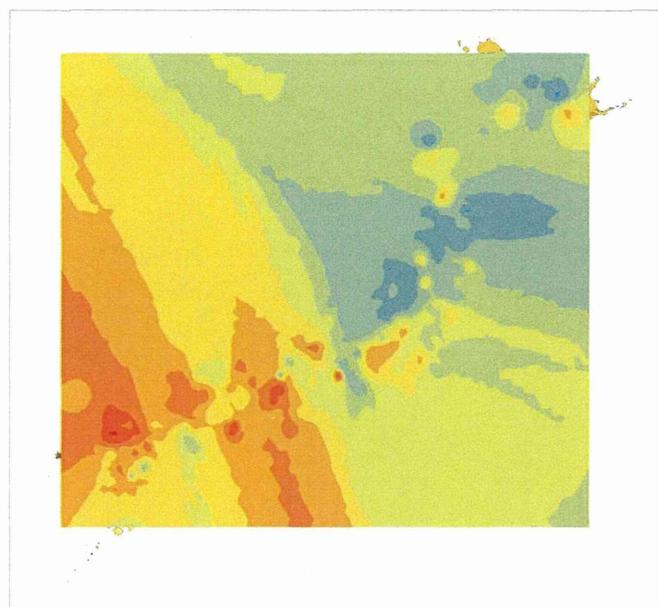


図 13 二次医療圏別 SMR 分布図(2006-10 年、男)
[IDW による連続的分布表示]

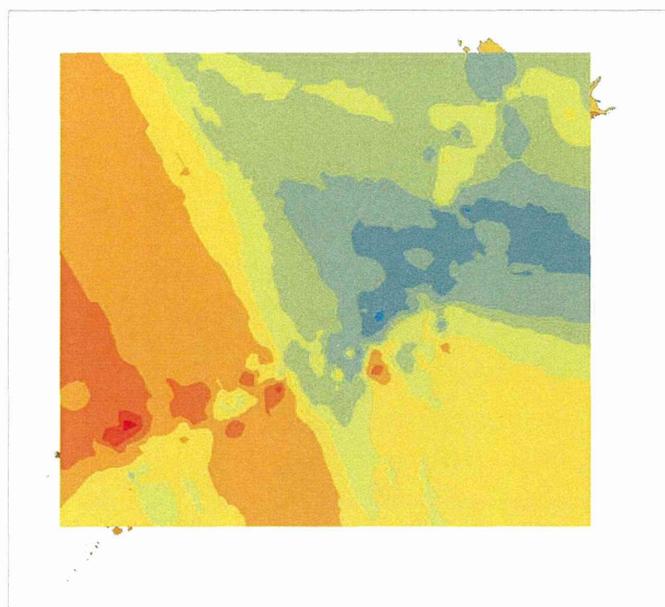


図 14 二次医療圏別 SMR 分布図(2006-10 年、女)
[IDW による連続的分布表示]

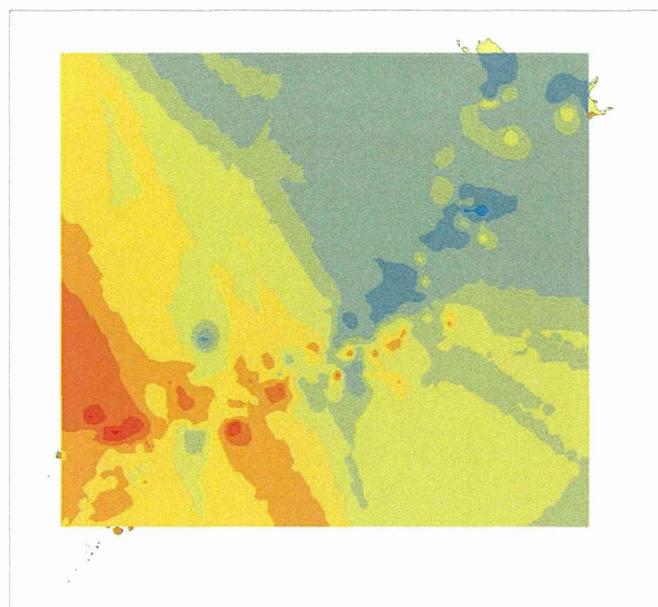


図 11～図 14 では、東京都の島しょ、鹿児島県の名瀬市(奄美市)、大島郡および沖縄県を除いて検討した。

図 15 市区町村別 SMR ベイズ統計量の分布図

(2001-05 年、男)

[IDW による連続的分布表示]

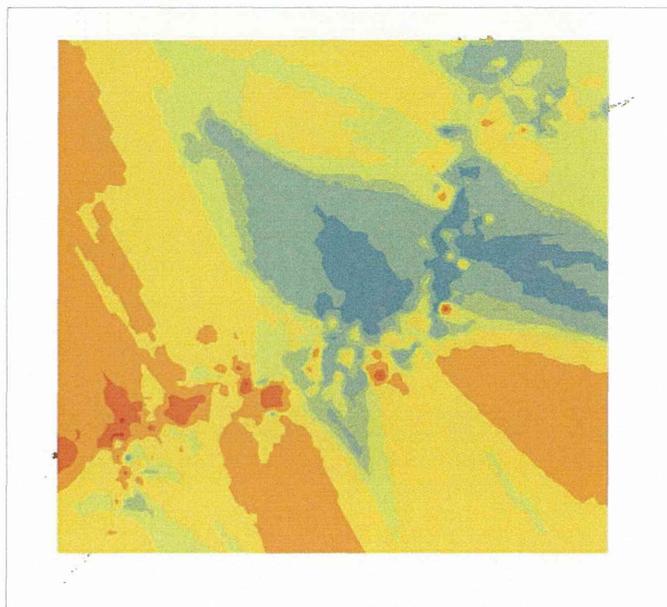


図 16 市区町村別 SMR ベイズ統計量の分布図

(2001-05 年、女)

[IDW による連続的分布表示]

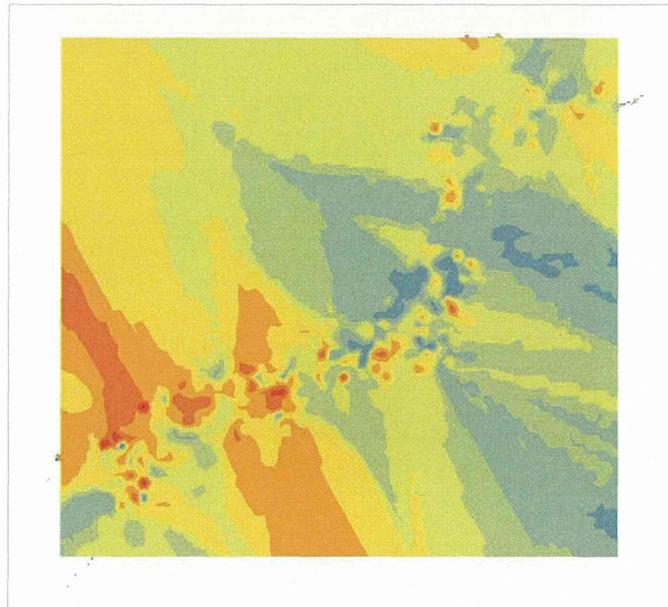


図 17 市区町村別 SMR ベイズ統計量の分布図

(2006-10 年、男)

[IDW による連続的分布表示]

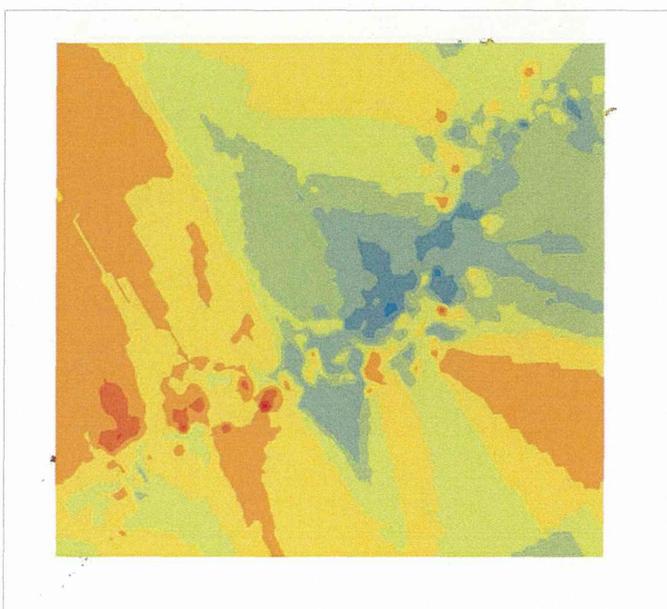


図 18 市区町村別 SMR ベイズ統計量の分布図

(2006-10 年、女)

[IDW による連続的分布表示]

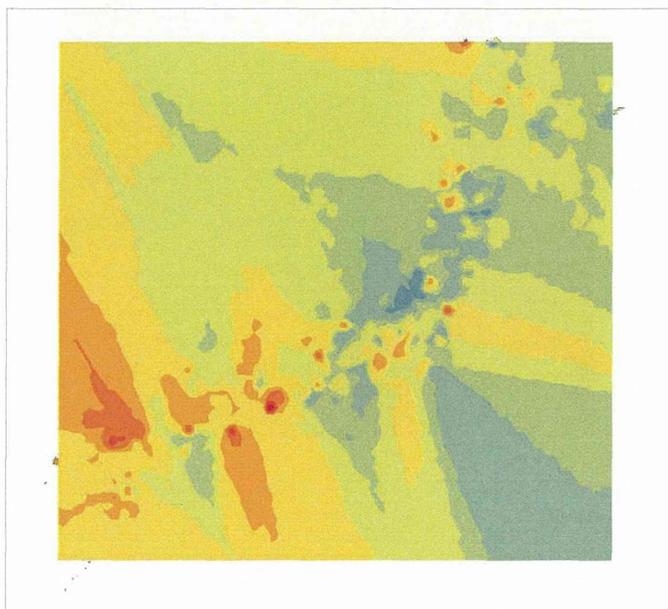


図 15～図 18 では、東京都の島しょ、鹿児島県の名瀬市(奄美市)、大島郡および沖縄県を除いて検討した。

肝炎ウイルス制御状態での肝癌発癌と再発予後

池田健次、熊田博光
虎の門病院肝臓センター

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

C型肝炎では、インターフェロンおよびインターフェロン+リバビリン併用療法を行ってウイルス排除（sustained virological response; SVR）が得られた症例について、や

はり当院で長期経過観察されたC型慢性肝疾患と比較し、非SVR症例・非インターフェロン治療症例についても、ウイルス学的・臨床病理学的に検討した。

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

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

(2)C型肝炎；対象は1980年～2004年までの間に、当院で腹腔鏡・肝生検を施行し、慢性肝炎と診断した2166例と肝硬変と診断された885例とし、これらをretrospectiveに検討した。インターフェロン治療でSVRとなり長期経過観察した1565例について、その後の発癌リスク、ウイルス病態、病理学的観点から検討した。Occult B型感染、鉄過剰・代謝要因なども検討に加え、SVR達成群での高発癌群困り込みの可能性についても検討した。

発癌症例については、1990年以後SVRに

はなっていない (HCVRNA 陽性の) C 型肝細胞癌との比較を行い、肝癌病態・治療介入・再発率・生存率を検討した。

C. 研究結果

1. B 型慢性肝疾患に対するエンテカビルの発癌抑制効果

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

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

2. エンテカビル投与下に発癌した B 型肝癌症例の病態

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

年齢・性別・総飲酒量・血小板数・最大腫瘍径には両群に差を認めなかった。しかし ICG15 分値の中央値はエンテカビル群 12%、対照群 20% でエンテカビル群が低値 ($P=0.036$)、AFP 値はエンテカビル群 5mg/L、対照群 25mg/L で有意差 ($P=0.023$) を認めた。また、エンテカビル群では単発症例が 82% を占めたのに対し対照群では 54% で、エンテカビル群で単発症例が多かった ($P=0.027$)。

3. エンテカビル投与下に発癌した肝癌症例の臨床経過

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

根治治療が行えた症例は、エンテカビル群

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

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

4. ウイルス排除 (SVR) となった C 型慢性肝疾患からの発癌

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

各群の 5 年発癌率を比較すると、SVR 群 1.9%、BR 群 5.7%、NR 群 14.5%、10 年発癌率はそれぞれ 3.3%、12.5%、25.6%、15 年発癌率はそれぞれ 4.9%、24.9%、39.9% であった ($P<0.00001$)。SVR 全体でみると 1565 例中 30 例 (1.9%) の症例に発癌が見られた。SVR を達成した場合の発癌抑制ハザード比は、慢性肝炎の場合 0.10、肝硬変の場合 0.35 で、肝線維化程度による違いが大きかった。

5. SVR 症例からの肝癌発癌例と背景病態

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

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

6. SVR から発癌した症例の臨床経過

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

同様にこれら根治的治療を行った 40 例に

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

D. 考察

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

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

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

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

が必要である。

E. 結論

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

F. 研究発表

1.論文発表

- (1)Ikeda K, et al. Necessities of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. Am J Med 2009; 122: 479-486
- (2) Ikeda K, et al. Administration of interferon for 2 years or longer decreases recurrence rate of an early stage of hepatocellular carcinoma after radical ablation ----- A retrospective study of hepatitis C Hepatol Res 2010; 40: 1168-75
- (3)Hosaka T, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology 2013; 58: 98-107.

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

高齢化しつつある肝癌症例のサーベイランス体制の適正化

池田健次、熊田博光
虎の門病院肝臓センター

研究要旨

最近の肝癌発癌症例は、C型肝炎では高齢者から、非B非C型肝炎ではサーベイランスを受けていない患者からの発癌が増加しており、肝癌早期発見を目指す肝癌のサーベイランス体制の基本となる臨床実態を検討することとした。対象は1980年から2013年までの間に、当院に入院・加療した肝細胞癌2979例とした。1980年代の症例も全例、HBs抗原・HCV抗体が測定されており、HBs抗原陽性例はHB群（554例）、HCV抗体陽性例はHC群（2114例）、両者陰性NBNC群（311例）に分け、B型・C型合併例は除外した3群での検討とした。2000年代に入り非B非C型肝炎の急増があり、肝癌全体の20%を超え、これが小型肝癌比率の低下を招いている。1980年代、90年代、2000年代、2010年代の4期でみると、3cm以下の小型肝癌はそれぞれ46.8%、70.5%、79.9%、70.6%であった。同時期での非B非C型肝炎のみでみると、38.1%、65.1%、69.4%、48.9%と、最近は定期検診外からの肝癌発癌例が増加しこれに伴うものであった。非B非C型肝炎では、肝臓内科受診群54例、院内他科受診群31例、肝癌としての紹介群137例で、生存率曲線は全く重なり統計学的有意差は見られなかった。

A. 研究目的

肝細胞癌はわが国では、年間死亡数3万人弱であり、癌死亡のうち男性では4位、女性では5位の死亡数を占めている。肝がん死亡数は2000年を過ぎるころより横ばいなし低下傾向となり、その理由として肝炎ウイルス排除による新規肝がん発癌例の減少、肝がん治療の進歩による長期生存などが考えられている。死亡数減少の目立つC型肝炎では、初発時年齢の高齢化が指摘される一方、肝がん症例での肝線維化軽度化傾向も認識されている。最近増加している非B非C型の肝細胞癌の増加に加えて、高齢での初発例や肝硬変に至らない慢性肝炎からの発癌例の増加は、肝がんサーベイランスがやや困難になると考えられる。

これまで、ウイルス性でかつ肝硬変からの発癌が主体であったが、近年では安定したC型肝炎からの発癌も一般的となってきており、サーベイランス体制の見直しが必要である。また、従来十分な画像スクリーニング・腫瘍マーカー測定がなされていなかった非アルコール性脂肪性肝炎（Non-alcoholic steato-hepatitis: NASH）・アルコール性肝障害についての肝癌早期発見についても課題となっている。

本年度の研究は、高齢C型慢性肝疾患患者や核酸アナログ投与B型慢性肝炎、NASH・アルコール性など、従来十分なサーベイランスが行われにくかった集団について、肝癌発癌リスクを検討し、肝癌スクリーニング方法とその適正化についての方策を検討することとした。

B. 研究方法

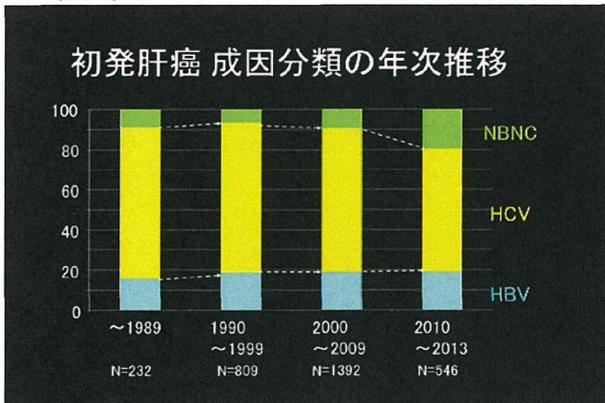
対象は1980年から2013年までの間に、虎の門病院肝臓センターに入院し、臨床的・病理学的に診断し、内科的・外科的に治療された肝細胞癌2979例とした。1980年代の症例も全例、HBs抗原・HCV抗体が測定されており、HBs抗原陽性例はHB群（554例）、HCV抗体陽性例はHC群（2114例）、両者陰性NBNC群（311例）に分け、B型・C型合併例は除外した3群での検討とした。

このうち2000年以後に診断された肝がん症例は、当院経過観察中の発癌（当科群）、当院だが他科での経過観察中の発癌（当院群）、他院で肝癌を指摘されての紹介（紹介群）に分け、腫瘍の大きさ、治療法、予後などについて検討した。

C. 研究結果

1. 暦年別に見た肝癌の成因別分類

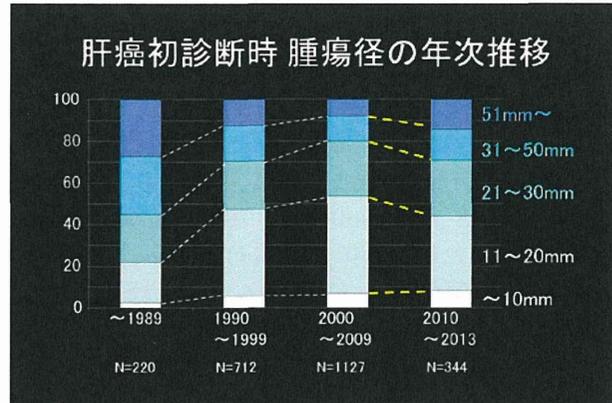
1980～1989年(N=232)、1990～2000年(N=809)、2000～2009年(N=1392)、2010～2013年(N=546)の4期に分けて初発肝癌の成因を検討した。B型(HBs抗原陽性)は、1980年代36例、1990年代151例、2000年代263例、2010年代104例と、全期間を通じて肝癌症例の約20%を占めていた。C型(HCV抗体陽性)は、それぞれ175例、606例、998例、335例で、1980年代・1990年代は肝癌前体の70%超を占めていたが、2000年代にわずかに減少し70%を割り、2010年代には約60%と急速に低下傾向となった。非B非C型(HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性)の肝癌症例は、それぞれ21例、52例、131例、107例と、絶対値・全体中の比率ともに明らかな増加傾向を示している。1980年代・1990年代は10%に満たない頻度であったが、2010年代には約20%に増加してきている(図1)。



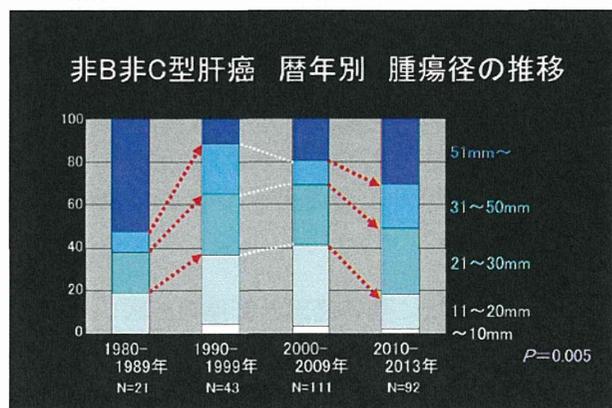
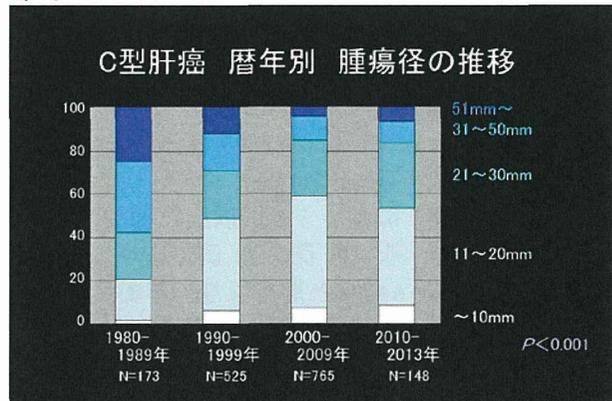
2. 暦年別にみた肝癌初診時の腫瘍径

1989年代の肝癌220例中、最大結節の腫瘍径が1.0cm以下であったのは6例、1.1～2.0cmであったのは45例、2.1～3.0cmであったのが52例で小型肝癌(3cm以下)の症例は46.8%であったが、1990年代712例では1.0cm以下40例、1.1～2.0cm297例、2.1～3.0cm165例で、小型肝癌は502例(70.5%)と急増した。さらに2000年代の1127例では1.0cm以下78例、1.1～2.0cm527例、2.1～3.0cm295例と増加し、小型肝癌の比率も900例(79.9%)に増加した。しかし、2010～2013年の4年間の344例についてみると、1.0cm以下29例、1.1～2.0cm122例、2.1～3.0cm92例で、これらを合わせた小型肝癌は243例(70.6%)と再び

やや減少した(図2)。

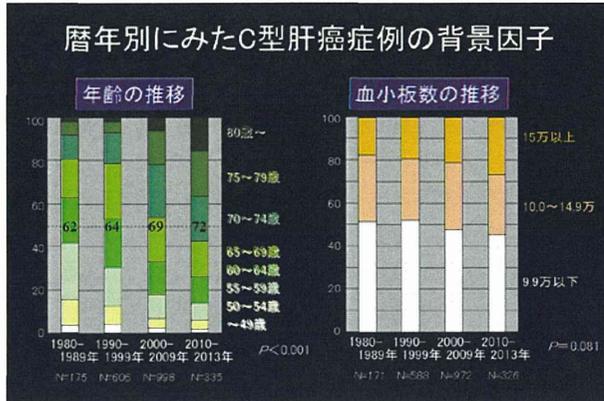


1990年頃より腹部超音波検査などによるサーベイランスが行われるようになったC型肝炎について小型肝癌の比率をみると、1980年代42.2%(73/173)、1990年代70.7%(371/525)、2000年代84.8%(649/765)、2010年代83.8%(124/148)と、2000年以後十分に高いレベルになっている(図3)。最近増加している非B非C型肝炎についても小型肝癌の比率を見てみると、1980年代38.1%(8/21)、1990年代65.1%(28/43)、2000年代69.4%(77/111)と増加していったが、2010年代は48.9%(45/92)と再び低下傾向となった(図4)。



3.C 型肝癌患者の背景要因の推移

C 型肝癌患者の肝癌初診時年齢は、1980 年代は中央値 62 歳、1990 年代 64 歳、2000 年代 69 歳、2010 年代 72 歳であり、30 年間に 10 歳の高齢化が見られた。同様に肝癌初診時血小板数をみると、1980 年代 9.8 万、1990 年代 9.8 万、2000 年代 10.1 万、2010 年代 10.2 万とわずかに上昇傾向であり、C 型肝癌の背景病態として高齢化、血小板増加傾向（慢性肝炎からの発癌傾向）がみられた（図 5）。



4.非 B 非 C 型肝癌の肝癌診断時背景と病態

非 B 非 C 型肝癌では暦年別にみた肝癌腫瘍径の推移の差が大きい、年齢別・血小板数別にみた腫瘍径でも差が見られた。年齢別には、59 歳以下の 50 例では 1.0cm 以下 1 例、1.1~2.0cm 13 例、2.1~3.0cm 9 例で、小型肝癌（3.0cm 以下）は 46.0%であった。60 歳代の 95 例ではそれぞれ 3 例、27 例、26 例で、小型肝癌は 58.9%、70 歳以上の 122 例ではそれぞれ 4 例、35 例、40 例であり、小型肝癌の比率は 64.8%と高くなり、年齢別には高齢であるほど小型肝癌での発見機会が高い傾向があった（ $P=0.032$ ）（図 6）。血小板数別にみると 9.9 万以下の 82 例では 1.0cm 以下 3 例、1.1~2.0cm 35 例、2.1~3.0cm 22 例で小型肝癌は 73.2%、血小板数 10.0~14.9 万の 61 例ではそれぞれ 2 例、21 例、20 例で小型肝癌は 70.5%と高かったが、15.0 万以上の血小板数であった 118 例ではそれぞれ 3 例、18 例、31 例で小型肝癌比率は 44.1%と低かった（図 7）。

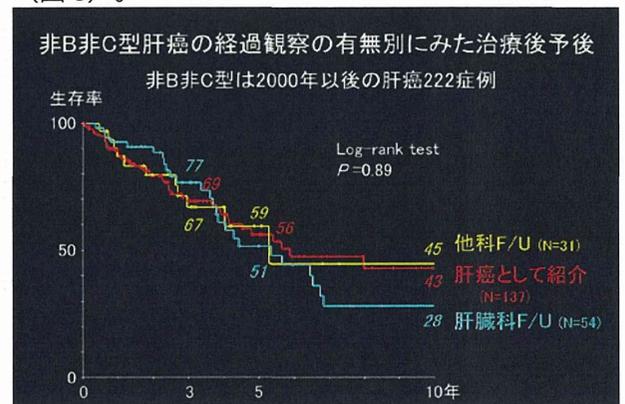
5.肝癌発見に至る経緯と肝癌の成因

B 型肝癌、C 型肝癌では 2007 年以後、非 B 非 C 型肝癌では 1980 年以後の症例について、当科群・当院群・紹介群の比率を調べた。B

型の 174 例では当科群 83 例（47.8%）、当院群 7 例、紹介群 84 例であった。同様に C 型では当科群 319 例（59.1%）、当院群 12 例、紹介群 209 例で、肝臓内科で経過観察中に発癌している例が最も多かった。非 B 非 C 型 227 例では、当科群 54 例（23.8%）、当院群 33 例、紹介群 140 例と、肝癌としての他院よりの紹介例が最も多かった。

6.非 B 非 C 型肝癌の発見経緯と治療後予後との関係

非 B 非 C 型肝癌についてラジオ波凝固療法の結果が一定となった 2000 年以後の 222 例について、治療後生存率を比較した。肝臓内科で経過観察していた 54 例では、3 年生存率 77%、5 年 51%、10 年 28%であった。院内他科で経過観察されていた 31 例では、3 年生存率 67%、5 年 59%、10 年 45%、肝癌として紹介されてきた 137 例では 3 年生存率 69 例、5 年 56%、10 年 43%であった。各群の生存率曲線はいずれも交叉しあい、また重なっていることが多く、統計学的には有意差が示されなかった（Log-rank test $P=0.89$ ）（図 8）。



D. 考察

肝細胞癌はわが国では、年間死亡数 3 万人弱あり、その特徴は背景肝病変を伴うことが多く、ある程度の危険因子というものを設定できることである。肝がん死亡数は 2000 年を過ぎるころより横ばいしないし低下傾向となっているが、その理由として新規 C 型肝炎感染の激減・C 型肝炎ウイルス排除による新規肝がん発癌例の減少、肝がん治療の進歩による長期生存などが考えられている。

死亡数減少の目立つ C 型肝炎では、初発時年齢の高齢化が指摘される一方、肝がん症例での肝線維化軽度化傾向も認識されている。ま

た非B非C型の肝細胞癌の増加は、高リスク群としての認識の薄さに加えて、肝がんサーベイランスがやや困難と考えられている。このため、高齢C型慢性肝炎患者やNASH・アルコール性など、従来十分なサーベイランスが行われにくかった集団について、肝癌発癌の実態を暦年別に検討し、肝癌スクリーニング方法とその適正化についての方策を検討することとした。

C型関連肝癌初発時には3cm以下の小型肝癌で発見される比率が80%を超える良好なサーベイランスが行われるようになっていたが、2000年を過ぎてからはその比率が横ばいからやや低下傾向になっており、高齢者や血小板数の高い群でのサーベイランスが緩んできている可能性が示唆された。

一方、非B非C型肝癌については、アルコール性・NASHが主体で、定期的な肝癌スクリーニング検査を受けていないことが多い。現実に、非B非C型肝癌では肝癌診断後に紹介受診する患者が最も多く、これら症例では明らかに腫瘍径が大きかった。非B非C型肝癌では60歳未満での発癌例や血小板数15万以上の発癌例で腫瘍径が明らかに大きく、「若く」「肝障害が軽度」というリスクの低く見られがちな症例であることも判明した。

非B非C型肝癌では、肝臓内科経過観察例や院内他科での経過観察例より、肝癌として他院より紹介されてくる症例の腫瘍径は有意に大きく、「進行している」にもかかわらず、これら3群での累積生存率を比較しても有意差はなかった。Retrospectiveな検討であり、肝臓内科での経過観察例はすでに肝硬変に進行した高度線維化症例が多く含まれるというバイアスなどが存在するため、検討がやや難しいものとなっているが、他院より肝癌として紹介される症例のうち「肝機能の良好な症例」がサーベイランスを受けていれば長期生

存につながることを考えられる。

今後は非B非C型肝癌の低～中～高リスク群をより正確に把握できるようにするとともに、1年に1回程度の画像診断や半年1回程度の腫瘍マーカー測定がどの程度有用であるかという具体的な検討が必要と考えられた。

E. 結論

2000年以後小型肝癌の発見比率が低下している。肝癌サーベイランスを受けていない非B非C型肝癌の増加が著しい他、C型肝癌での高齢化や非肝硬変合併例の増加がその理由になっている。サーベイランスによる生存予後改善度合いも含めた、適切な肝癌早期診断のサーベイランス体制の確立が急務である。

F. 研究発表

1.論文発表

(1)Ikeda K, et al. Prevention of disease progression with anti-inflammatory therapy in patients with HCV-related cirrhosis: A Markov model. *Oncology* 2014; 86: 295-302.

(2)Ikeda K, et al. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. *Hepatol Res* 2014; 44: 1047-1055.

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

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例の時期別に見て、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、その理由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 期 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/mm³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 型肝炎が増加傾向であり、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

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 型肝炎の病態進展様式、生存率、死因、HBs 抗原消失率を、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かった。また生存率は前記病態順に高かった。B 型慢性肝疾患症例の生命予後は、非 HBV キャリアの一般住民より低率であるが、HBs 抗原消失後は一般住民と同率であった。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、生存率、死因、HBs 抗原消失率について検討した。

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。

B. 研究方法

日本西端の長崎県・五島列島の住民 (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。

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 < 4 log copy/mL とした。

最終観察日は 2013 年 12 月 31 日とした。

(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) HBe 抗原陽性無症候性キャリアからの慢性肝炎進展率

HBeAg(+) 無症候性キャリア (Immune tolerance) 78 例 (平均年齢 25.3 才) からの慢性肝炎 (Immune clearance) への累積移行率は、10 年 21%、20 年 53% であった。

3) HBe 抗原陽性慢性肝炎からの肝硬変進展率

C. 研究結果

1) 対象の背景

対象例の背景を表 1 に示す。

HBeAg(+)慢性肝炎 (Immune clearance) 127 例 (平均年齢 35.7 才) からの慢性肝炎 (Immune clearance) への累積移行率は、10 年 11%、20 年 27%であった。

4) HBe 抗原陽性慢性肝炎からの HBe 抗原陰性無症候性キャリアへの移行率

HBeAg(+)慢性肝炎 (Immune clearance) 127 例 (平均年齢 35.7 才) からの HBeAg(-)無症候性キャリア (low replicative) への累積移行率は、10 年 17%、20 年 37%であった。40 歳未満 (n=81) と 40 才以上 (n=46) に群別した HBeAg(-) 無症候性キャリア (low replicative) への累積移行率はそれぞれ、10 年 23%、11%、20 年で 43%、27%であった (p=0.05)。40 才以上では低率の傾向を認めた。

5) 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 (38.5%) 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。

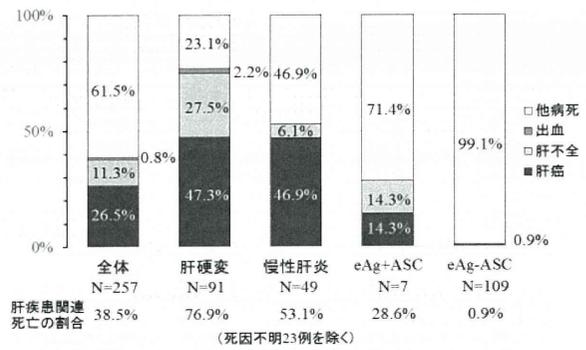
肝硬変症例 91 例では、肝癌 43 例 (47.3%)、肝不全 25 例 (27.5%)、出血 2 例 (2.2%)、他病死 21 例 (23.1%) であった。

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

6) 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%。

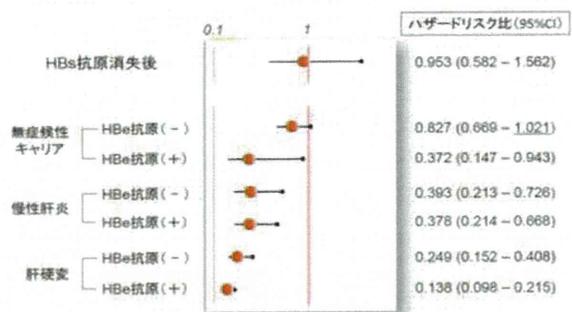
慢性肝炎 192 例 (年齢中央値 38.7 才、男 124 例 (64.6%)) の累積生存率は、10 年 89.0%、20 年 83.7%。

HBe 抗原陽性無症候性キャリア 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%。

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。

エンドポイントを総死亡として Cox 比例ハザードモデルで対一般住民群ハザード比は不良順に、HBeAg 陽性肝硬変: 0.138(95%CI 0.098-0.215)、HBeAg 陰性肝硬変: 0.249(95%CI 0.152-0.408)、HBeAg 陽性慢性肝炎: 0.378(95%CI 0.214-0.668)、HBeAg 陽性 ASC: 0.372(95%CI 0.147-0.943)、HBeAg 陰性慢性肝炎: 0.393(95%CI 0.213-0.726)、HBe 抗原陰性 ASC: 0.827(95%CI 0.669-1.021) であった。HBsAg 自然消失例 174 例の対一般住民群ハザード比は 0.953(0.582-1.562) であった。

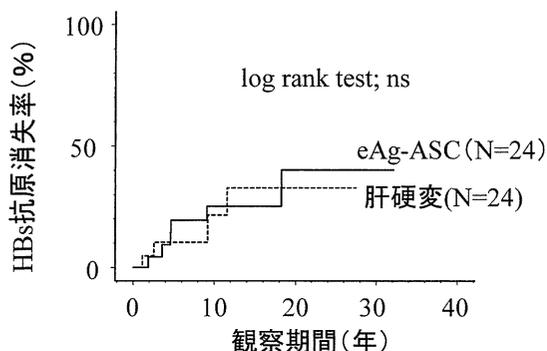


(図2) B 型肝炎病態別生命予後

7) 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。年齢、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 ($p < 0.01$)。

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 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HBs抗原消失率

D. 考察

本研究では Community based study による B 型慢性肝疾患の病態進展様式、生存率、死因、HBs 抗原消失率について検討した。

HBe 抗原陽性キャリアからの HBe 抗原陽性慢性肝炎への移行率は、10 年で 21%、慢性肝炎から HBe 抗原陽性肝硬変への移行率は、10 年 11%であった。一方 HBe 抗原陽性慢性肝炎から HBe 抗原陰性無症候性キャリアは 10 年 17%であった。なおこれらはいずれも核酸アナログ介入時は観察を打ち切っている。よって上記は自然経過による移行率と考える。

HBs 抗原陰性の一般住民を比較対象とした B 型慢性肝疾患患者の生命予後について Cox

の比例ハザードモデルを用いて検討したが、HBs 抗原陰性化するまでは一般住民と比較して生命予後に差異が認められた。HBs 抗原消失後の生命予後は、一般住民と比し差異がなくなる。HBs 抗原の消失が究極の治癒の状態であると考えられる。

B 型肝炎は無症候性キャリア、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。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 B 型持続性肝炎症例の HBs 抗原消失率に関しては、HBe 抗原陰性キャリアと肝硬変ではほぼ同率であった。一般に HBe 抗原陰性の無症候性キャリアからの消失が多くみられるが、HBe 抗原陰性の無症候性キャリアの症例数が多いためと考える。

E. 結論

B 型慢性肝疾患の病態進展様式、生存率、死因、HBs 抗原消失率について Community based study により算出し提示した。

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。

感染症法に基づき 14 年間に届出された急性 C 型肝炎の疫学解析

研究分担者 相崎 英樹 国立感染症研究所・ウイルス第二部・室長

研究要旨

感染症サーベイランスは感染症の発生や流行を探知することができ、まん延を防ぐための対策や、医療従事者・国民への情報提供に役立てられている。本研究では 1999 年から 14 年間に届出された急性 C 型肝炎の発生数、感染経路などについて解析した。2009 年以降、発生数は 30-40 人/年と抑制されている。しかしながら、感染源不明の症例が依然半数を占めており、さらに HIV 感染同性愛者間にて急性 C 型肝炎の増加が報告されており、感染源を共有している可能性、濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられた。今後、さらなる急性 C 型肝炎の抑制のためには半数以上を占める急性 C 型肝炎の感染源不明症例について詳細な検討が必要である。また、HIV 同性愛者の急性 HCV 感染については、継続的な啓発活動が必要と考えられた。

(本研究は感染疫学センターと共同で行われた)

A. 研究目的

感染症サーベイランスは感染症の発生や流行を探知することができ、まん延を防ぐための対策や、医療従事者・国民への情報提供に役立てられている。本邦では感染症法に基づいて急性 C 型肝炎のサーベイランスを行っている。本研究では 1999 年から 2013 年に届出された急性 C 型肝炎の発生数、感染経路などについて解析した。さらに、急性肝炎の発生の抑制に対する行政の対応について提言を目指す。

B. 研究方法

(1) C 型肝炎の疫学

感染症法による届出基準に基づき提出された 1999 年 4 月から 2013 年 12 月までの間に届け出された C 型肝炎症例について、年別発生状況、年齢別分布、感染原因・経路等について解析した。

(2) HIV 感染同性愛者の C 型肝炎

サーベイランスの結果、HIV 感染同性愛者における C 型肝炎の発症が増加傾向を示したので、遺伝子レベルでの解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は感染研の倫理委員会の認可のもと行われている。検体及びその情報については全て診療所で匿名化し、研究班では個人情報保持しない。また、情報公開の際も個人を識別できる情報は排除する。

C. 研究結果

(1) C 型肝炎の疫学

感染症法に基づき 1999 年から 2013 年に報告された急性 C 型肝炎ウイルスの届出数、感染経路の解析を行った。報告数は 2001 年以降減少傾向にあり、2009 年以降は 30-40 人/年で推移した。性別・年齢別報告数では、男女共 30-34、55-59 歳の 2 つのピークが認められた。都道府県別では西日本に発生が多かった。初発症状は 82% が肝機能異常であり、黄疸等、肝炎が疑われる症状は 37% にすぎなかった。感染経路としては、原因不明が 6 割を占めていた。感染経路別の年別報告数では、医療行為等に伴うもの、静脈注射、医療行為以外での針等の刺入、輸血、鍼治療などはすべて減少傾向を示していたが、性的接触が 2005 年から増加傾向を示し、特に男性同性間での性的接触による感染が増加していた。

(2) HIV 同性愛者の HCV 遺伝子の解析

2012 年に発生した HIV 同性愛者の急性 HCV 感染 4 症例の血清から HCV RNA をクローニングし、その遺伝子配列を比較した。4 例中 3 症例で遺伝子型 1b および 2a が共感染していた。患者 2012A と 2012B は相同性が高く、さらに E2 領域の 5 末端に特徴的な 1 アミノ酸の欠損を見出した。以上より、HIV 感染同性愛者間で、感染源を共有している可能性、濃厚かつ繰り返す感染機会を有していた可能性が考えられた。そこで、保健所を通じて、患者に注意喚起を行ったところ、2013 年の HIV 同

性愛者の急性 HCV 感染症例数は減少した。しかしながら、2014 年再び HIV 同性愛者の急性 HCV 感染症例の報告が増加したため、3 症例 (2014F, G, H) 遺伝子レベルの解析を行った。2012 年および 2014 年の HIV 同性愛者の急性 HCV 感染について比較したところ、2012 年の患者 C と 2014 年の患者 E, D も高い相同性を認めた。

D. 考察

急性 C 型肝炎の発生は抑制されているものの、依然として感染源不明の症例が約半数を占めていた。今後、急性 C 型肝炎の抑制のためには半数以上を占める急性 C 型肝炎の感染源不明症例について詳細な検討が必要と考えられる。また、HIV 同性愛者の急性 HCV 感染症例の増加については、保健所を通して HIV 感染患者に継続的な啓発活動が必要と考えられた。

E. 結論

感染症法に基づき 1999 年から 14 年間に報告された急性 C 型肝炎ウイルスの届出数、感染経路の解析を行った。報告数は 2001 年以降減少傾向にあり、2009 年以降は 30-40 人/年と落ち着いていたが、感染経路としては男性同性間での性的接触による感染が増加傾向にあった。2014 年の男性同性間での感染者の血清を解析したところ、2012 年に見出されたものと高い相同性を示した。HIV 同性愛者間で C 型肝炎ウイルスが蔓延している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Prolactin regulatory element binding protein is involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. J Virol. In press
- 2) Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Matsunaga H, Iwamoto M, Kawai F, Ohashi H, Tsukuda S, Shimura S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Park SY, Ito T, Ohtani N, Sugawara F, Tanaka Y, Mizokami M,

Sureau C, Wakita T. A Novel Tricyclic Polyketide, Vanitaracin A, Specifically Inhibits the Entry of Hepatitis B and D Viruses by Targeting Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide. J Virol 2015 89(23):11945-53.

- 3) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Okada M, Sugiyama M, Kojima S, Tanaka Y, Mizokami M, Li J, Tong S, Wakita T. Dysregulation of Retinoic Acid Receptor Diminishes Hepatocyte Permissiveness to Hepatitis B Virus Infection through Modulation of NTCP Expression. J Biol Chem. 2015 27;290(9):5673-84.
- 4) Saito K, Shirasago Y, Suzuki T, Aizaki H, Hanada K, Wakita T, Nishijima M, Fukasawa M. Targeting cellular squalene synthase, an enzyme essential for cholesterol biosynthesis, is a potential antiviral strategy against hepatitis C virus. J Virol 2015 89(4):2220-32.
- 5) Matsuda M, Suzuki R, Kataoka C, Watashi K, Aizaki H, Kato N, Matsuura Y, Suzuki T, Wakita T. Alternative endocytosis pathway for productive entry of hepatitis C virus. J Gen Virol 2014 95:2658-67.
- 6) Tsubota A, Mogushi K, Aizaki H, Miyaguchi K, Nagatsuma K, Matsudaira H, Kushida T, Furihata T, Tanaka H, Matsuura T. Involvement of MAP3K8 and miR-17-5p in poor virologic response to interferon-based combination therapy for chronic hepatitis C. PLoS One. 2014 12;9(5):e97078.
- 7) Kim S, Date T, Yokokawa H, Kono T, Aizaki H, Maurel P, Gondeau C, Wakita T. Development of Hepatitis C Virus Genotype 3a Cell Culture System. Hepatology. 2014 60(6):1838-50.
- 8) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly1 HH, Fukasawa M, Suzuki R, Aizaki H, Ito T, Koiwai O, Kusuhara H, Wakita T, Evaluation and Identification of hepatitis B virus entry inhibitors using HepG2 cells overexpressing a membrane transporter NTCP, Biochem Biophys Res Commun. 2014 443(3):808-13.
- 9) Suzuki R, Ishikawa T, Konishi E, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Takasaki T, Wakita T. Production of single-round infectious chimeric flaviviruses with DNA-based Japanese encephalitis virus replicon. J Gen Virol 2014 95:60-65.
- 10) Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi S, Matsumoto T, Matsuura T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamaguchi T, Miyazawa K, Aizaki H, Suzuki T, Wakita T, Imoto M, Kojima S. HCV NS3

- protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF- β type I receptor. *Sci Rep.* 2013 22;3:3243.
- 11) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Tsukuda S, Takemoto K, Matsuda M, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T. Specific inhibition of hepatitis C virus entry into host hepatocytes by fungi-derived sulochrin and its derivatives. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 440(4):515-20.
 - 12) Gilmore1 JL, Aizaki H, Yoshida1 A, Deguchi K, Kumeta M, Junghof J, Wakita T, Takeyasu K. Nanoimaging of ssRNA: Genome Architecture of the Hepatitis C Virus Revealed by Atomic Force Microscopy. *J Nanomed Nanotechnol* 2014; doi:10.4172/2157-7439.S5-010
 - 13) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor- α Trigger Restriction of Hepatitis B Virus Infection via a Cytidine Deaminase Activation-induced Cytidine Deaminase (AID). *J Biol Chem.* 2013 288(44):31715-27.
 - 14) Suzuki R, Matsuda M, Watashi K, Aizaki H, Matsuura Y, Wakita T, Suzuki T. Signal peptidase complex subunit 1 participates in the assembly of hepatitis C virus through an interaction with E2 and NS2. *PLoS Pathog.* 2013 9(8):e1003589.
 - 15) Matsumoto Y, Matsuura T, Aoyagi H, Matsuda M, Hmwe SS, Date T, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Aizaki H. Antiviral activity of glycyrrhizin against hepatitis C virus in vitro. *PLoS One.* 2013 18;8:e68992.
 - 16) Akazawa D, Moriyama M, Yokokawa H, Omi N, Watanabe N, Date T, Morikawa K, Aizaki H, Ishii K, Kato T, Mochizuki H, Nakamura N, Wakita T. Neutralizing antibodies induced by cell culture-derived hepatitis C virus protect against infection in mice. *Gastroenterology* 2013 145(2):447-5
 - 17) 相崎英樹, 脇田隆宇、C 型肝炎治療における新時代の幕開け、C 型肝炎ウイルスの複製・増殖のメカニズム、*医薬ジャーナル*、*医薬ジャーナル社*、大阪 2016;52;67-70
 - 18) 相崎英樹、脇田隆宇、肝炎ウイルス検査のすすめ；身近にひそむ危険を防ぐ、くらしの豆知識 2016 年版、*国民生活センター*、東京、2015 200-201.
 - 19) 相崎英樹、松田麻未、藤本陽、脇田隆宇、HCV 研究の最先端、HCV 感染実験系における代謝変化、*臨床消化器内科* 2014;29;810-813
 - 20) 相崎英樹、HCV 感染と代謝異常（脂質・エネルギー）、*医学のあゆみ*、東京:医歯薬出版株式会社 2013;245;666-7.
 - 21) 相崎英樹、HCV 粒子形成に関与する脂肪滴周辺膜蛋白の同定と機能解析、*Liver Forum in Kyoto 記録集*、東京:メデイカルトリビューン社 2013;30-3.
- ## 2.学会発表
- 1) Watashi K, Tsukuda S, Shimura S, Kaneko M, Sluder A, Peel M, Kamisuki S, Matsunaga S, Morishita R, Futamura Y, Kondoh Y, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Borroto-Esoda K, Ryo A, Sugawara F, Osada H, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Identification of NTCP-targeting small molecules that inhibit HBV entry by cell-based and in vitro technologies. 2015 International Meeting, Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Doce Bad Nauheim, Germany, 2015.10.4-8.
 - 2) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Tanaka Y, Wakita T. Cilnidipine inhibits the early phase of HBV infection in a NTCP independent mechanism. 2015 International Meeting, Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Dolce Bad Nauheim, Germany, 2015.10.4-8.
 - 3) Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Mtsunaga H, Iwamoto M, Kawai F, Ohashi H, Tsukuda S, Shimura S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Sam-Yong P, Ohtani N, Sugawara F, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. Identification of a new tricyclic polyketide, vanitaracin A, which inhibits the entry of HBV, HDV, and nucleoside analog-resistant HBV through targeting NTCP. 2015 International Meeting, Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Dolce Bad Nauheim, Germany, 2015.10.4-8.
 - 4) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Konishi E, Kato T, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Japanese encephalitis virus (JEV)-subviral particles harboring HCV neutralization epitopes elicit neutralizing antibodies against JEV and HCV. 22nd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Strasbourg, France 2015.10.9-13.
 - 5) Kong L, Fujimoto A, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki

- T, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Prolactin regulatory element binding protein promotes the formation of HCV membranes replication compartment by interacting with NS4B. 22nd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Strasbourg, France 2015.10.9-13.
- 6) Aizaki H. Transfer hepatitis C virus between human liver cells and hepatic stellate cells. The 2015 Italy-Japan Liver Workshop, Italy 2015.10.26
- 7) Lingbao K, Aoyagi H, Matsuda M, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Yamagoe S, Dohmae N, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Surfeit 4 is involved in HCV replication by interacting with NS4B. 日本ウイルス学会第 63 回学術集会, 福岡, 2015 年 11 月 22-24 日.
- 8) Kaneko M, Watashi K, Kamisuki S, Matsunaga H, Iwamoto M, Kawai H, Ohashi H, Tsukuda S, Shimura S, Suzuki R, Aizaki H, Sugiyama M, Sam-Yong P, Ohtani N, Sugawara F, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. A new fungi-derived vanitaracin A specifically inhibits the entry of hepatitis B and D viruses through interacting with NTCP. 日本ウイルス学会第 63 回学術集会, 福岡, 2015 年 11 月 22-24 日.
- 9) Zaitu T, Aoyagi H, Fujimoto A, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Fukuhara T, Matsuura Y, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Suzuki T, Iijima H, Matsuura T, Tamura K, Wakita T, Aizaki H. Transfer Hepatitis C virus from human liver cells to hepatic stellate cells. 日本ウイルス学会第 63 回学術集会, 福岡, 2015 年 11 月 22-24 日.
- 10) Iwamoto M, Watashi K, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Tanaka Y, Mizokami M, Ohtani N, Koiwai O, Wakita T. Multimerization of hepatitis B virus core protein regulated by microtubules. 日本ウイルス学会第 63 回学術集会, 福岡, 2015 年 11 月 22-24 日.
- 11) Tsukuda S, Watashi K, Hamada Y, Isogawa M, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Identification of a flavonoid derivative that directly acts on hepatitis B virus surface protein and inhibits viral entry. 日本ウイルス学会第 63 回学術集会, 福岡, 2015 年 11 月 22-24 日.
- 12) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Konishi E, Kato T, Tajima S, Takasaki T, Takeyama H, Wakita T, Suzuki R. Bivalent vaccine platform based on Japanese encephalitis virus (JEV) elicit neutralizing antibodies against JEV and Hepatitis C virus. 日本ウイルス学会第 63 回学術集会, 福岡, 2015 年 11 月 22-24 日.
- 13) Ohashi H, Watashi K, Nakajima S, Sulyi K, Suzuki R, Aizaki H, Fukasawa M, Kamisuki S, Sugawara F, Ohtani N, Wakita T. Flutamide-mediated Disruption of Lipid Droplets Impairs the Host Permissiveness to Hepatitis C virus Production. 日本ウイルス学会第 63 回学術集会, 福岡, 2015 年 11 月 22-24 日.
- 14) Suzuki R, Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Konishi E, Kato T, Tajima S, Takasaki T, Takeyama H, Wakita T. Development of a novel vaccine platform based on Japanese encephalitis viruses. 日本分子生物学会第 38 回年会, 神戸, 2015 年 12 月 1-4 日.
- 15) Kong L, Fujimoto A, Nakamura M, Aoyagi H, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Arita M, Yamagoe S, Dohmae N, Suzuki T, Sakamaki Y, Ichinose S, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. Prolactin regulatory element binding protein and Surfeit 4 are involved in hepatitis C virus replication compartment by interacting with NS4B. Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 東京, 2016.2.20-24.
- 16) Watashi K, Iwamoto M, Sluder A, Matsunaga S, Ryo A, Morishita R, Kwon ATJ, Suzuki H, Tsukuda S, Suzuki R, Aizaki H, Borroto-Esoda K, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Characterization of a culture system reproducing the NTCP-mediated HBV entry and ITS application to drug development. 2014 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Los Angeles (USA), Sep, 2014.
- 17) Iwamoto M, Watashi K, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Tanaka Y, Mizokami M, Ohtani N, Koiwai O, Wakita T. Microtubule-dependent hepatitis B virus (HBV) replication revealed by chemical screening on an efficient HBV-replicating cell line. 2014 International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Los Angeles (USA), Sep, 2014.
- 18) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Retinoid inhibitors abolish the host permissiveness to HBV infection by

- modulating NTCP expression. 2014 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Los Angeles (USA), Sep, 2014.
- 19) Saga R, Fujimoto A, Watanabe N, Matsuda M, Suzuki R, Hasegawa M, Watashi K, Aizaki H, Nakamura N, Konishi E, Kato T, Takeyama H, Wakita T. Japanese encephalitis virus-subviral particles harboring HCV neutralization epitopes induce neutralizing antibodies against HCV. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014.
- 20) Suzuki R, Saito K, Matsuda M, Sato M, Kanegae Y, Watashi K, Aizaki H, Chiba J, Saito I, Wakita T, Suzuki T. Single domain intrabodies against HCV core inhibit viral propagation and core-induced NF- κ B activation. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014.
- 21) Watanabe N, Date T, Kono T, Aizaki H, Wakita T. Identification of an important envelope region by competitive inhibition experiment with envelope peptides. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014.
- 22) Fujimoto A, Aizaki H, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Wakita T. Maintenance of HCV infectivity by down-regulating hepatic lipase expression. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014.
- 23) Goto K, Fujimoto A, Watashi K, Suzuki R, Yamagoe S, Moriya K, Yotsuyanagi H, Koike K, Suzuki T, Wakita T, Aizaki H. NS5A-associated membrane protein, embryonic lethal, abnormal vision, drosophila-like 1, regulates hepatitis C virus RNA synthesis and translation. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014.
- 24) Ohashi H, Watashi K, Nakajima S, Kim S, Suzuki R, Aizaki H, Kamisuki S, Sugawara F, Wakita T. Flutamide Inhibits Hepatitis C Virus Assembly through Disrupting Lipid Droplets. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014.
- 25) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S, Takemoto K, Suzuki R, Aizaki H, Sugawara F, Wakita T. Regulation of hepatitis C virus replication by liver X receptor is disrupted by a fungi-derived neoechinulin B. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014.
- 26) Hmwe SS, Suda G, Sakamoto N, Imamura M, Hiraga N, Chayama K, Aizaki H, Wakita T. Construction of novel infectious genotype 2b culture system. 21st International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Banff (Canada), Sep, 2014.
- 27) Wakita T, Kong L, Aizaki H. Regulation of viral lifecycle in hepatitis C virus infection. Dynamic interplay between viruses and their hosts, Yokohama, Nov, 2014.
- 28) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T. Retinoic acid receptor plays an important role in mediating hepatitis B virus infection through regulation of NTCP expression. The 11th JSH Single Topic Conference, Hiroshima, Nov, 2014.
- 29) Iwamoto M, Watashi K, Tsukuda S, Aly HH, Suzuki R, Aizaki H, Koiwai H, Kusuhara H, Wakita T : Mechanistic analysis on hepatitis B virus entry in an NTCP-overexpressing cell line. 2013 International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Shanghai, China, 2013.10.20-23.
- 30) Tsukuda S, Watashi K, Iwamoto M, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Wakita T. A Retinoid Derivative Inhibits Hepatitis B Virus Entry Mediated by NTCP. International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Shanghai, China, 2013.10.20-23.
- 31) Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Kitamura K, Muramatsu M, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase AID. 2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B viruses, Shanghai, China, 2013.10.20-23.
- 32) Fujimoto A, Aizaki H, Matsuda M, Watanabe N, Watashi K, Suzuki R, Suzuki T, Miyamura T, Wakita T, Dynamics of the cellular metabolome during hepatitis C virus infection: Regulation of the lipoprotein metabolisms by hepatic lipase, 20th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Melbourne, Australia, 2013.10.6-10.
- 33) Nakajima S, Watashi K, Kamisuki S,