

行政が主導で行う肝炎ウイルス検査として妊婦検診があげられる。今回、石川県における妊婦検診での肝炎ウイルス検診の現況に関しても調査した。

B. 研究方法

石川県健康推進課の有する平成14年度からの石川県の肝炎ウイルス検診陽性者に関するデータベース（匿名化データ）、肝疾患診療連携拠点病院が有する石川県肝炎診療連携のデータベースを利用して同連携への参加率、連携同意者の専門医療機関受診率を検討した。妊婦検診における肝炎ウイルス検査の現況に関しては石川県健康推進課を通じてデータを入手した。

（倫理面への配慮）

石川県肝炎診療連携は、石川県、各市町が行うべき肝炎ウイルス検診陽性者の経年的なフォローアップ事業を、石川県肝炎対策協議会での協議・承認を得て、肝疾患拠点病院行っているものであり、当院の医学倫理委員会での審査は不要と判断した。

また石川県では平成14年度より肝炎ウイルス検診陽性者に対して市町などの行政が経年的なフォローアップを行うことに関して、肝炎ウイルス検診陽性者から同意を得ている。さらに石川県肝炎診療連携の参加に関しても同意を取得し、参加同意者は、肝疾患拠点病院がフォローアップを、非同意者・未同意者は引き続き市町などの行政がフォローアップを行っている。

また保健所・無料肝炎ウイルス検査受診者に関しても、陽性者に対して管轄の保健所が経年的なフォローアップを行うことに関して同意を得ている。さらに石川県肝炎診療連携の参加に関しても同意を取得し、参加同意者は、肝疾患拠点病院がフォローアップを、非同意者・未同意者は引き続き保健所がフォローアップを行っている。

C. 研究結果

1) 石川県肝炎診療連携に関する検討

本年度も肝炎診療連携参加を呼びかけるリーフレット（図1）、連携参加者に年一回の専門医療機関受診を呼びかけるリーフレット

（図2）、かかりつけ医用のリーフレット（図3）を参加未同意者、連携参加者にそれぞれ郵送した。

図1



図2



図3



石川県では平成14年度以降、平成26年度末までに肝炎ウイルス検診陽性者が2922名存在する。平成22年度からこれらの肝炎ウイルス検診陽性者に本連携への参加同意書の発送を行ってきた。また参加意思表示のない陽性者

に対しても毎年、参加同意書の発送を継続した。平成26年度末で、参加同意者は1220名（41.7%）、参加非同意者は392名（13.8%）、参加意思表示のない者は1310名（44.8%）存在した。

また連携参加同意者には年一回、肝疾患拠点病院より調査票が送付される。患者は、調査票を持参しかかりつけ医あるいは石川県が指定した肝疾患専門医療機関を受診する。この調査票は、複写方式となっており、一枚はかかりつけ医にフィードバックとして、もう一枚はデータベース化のため肝疾患診療連携拠点病院へ送付される。そのため肝疾患診療連携拠点病院では調査票の送付により、患者が専門医療機関を受診したこと確認している。調査票の肝疾患診療連携拠点病院への送付率（＝年一回の専門医療機関受診率）は、平成22年度90.0%、平成23年度62.9%、平成24年度60.4%、平成25年度53.0%と徐々に低下傾向であった。しかしながら、平成26年度は64.1%にまで改善した。

2) 保健所・提携医療機関での無料肝炎ウイルス検査に関する検討

平成25年度より保健所・提携医療機関での無料肝炎ウイルス検査受診を呼びかけ

るリーフレット（図 4）を作成、県内の肝炎専門医療機関、調剤薬局への配布を行ってきた。

図 4



検査件数は、平成 24 年度 1262 件、平成 25 年度 1158 件で、平成 26 年度は 1966 件と今年度は大幅な増加を示した。

また平成 20 年から開始された県内提携医療機関で行われている無料緊急肝炎ウイルス検査において、平成 24 年度までに肝炎ウイルス検査陽性者は 80 名存在した。しかしながらこれら陽性者のその後の専門医療機関受診状況は、不明であった。無料緊急肝炎ウイルス検査受検者の個人情報保健所が有していたため、保健所に依頼してこれらの過去の肝炎ウイルス検査陽性者に対しても石川県肝炎診療連携参加の同意書を郵送した。平成 26 年末現在、対象者 113 名中 30 名が連携に参加同意し、9 名が不同意、74 名が未回答であった。

3) 妊婦検診における肝炎ウイルス検査に関する検討

石川県では、妊婦検診の際、B 型肝炎ウイルス母子感染の予防を目的とした HBs 抗原検査に加えて HCV 抗体検査も行われてきた。今回、その現況を調査した(表 1)。

表 1

| | HBs 抗原検査 | | | HCV 抗体検査 | | |
|-------|----------|-----|------|----------|-----|------|
| | 検査件数 | 陽性者 | 陽性率 | 検査件数 | 陽性者 | 陽性率 |
| H22年度 | 8579 | 32 | 0.33 | 9581 | 32 | 0.33 |
| H23年度 | 9593 | 19 | 0.2 | 9609 | 15 | 0.16 |
| H24年度 | 9503 | 27 | 0.28 | 9519 | 12 | 0.13 |
| H25年度 | 9132 | 16 | 0.18 | 9141 | 7 | 0.08 |
| 計 | 37807 | 94 | 0.25 | 37850 | 66 | 0.17 |

表 1 に示すように石川県では年間約 9000 人が検査を受診し、HBs 抗原陽性率は約 0.25 %、HCV 抗体陽性率は約 0.17%であった。これらの妊婦検診での肝炎ウイルス陽性者に対する受診勧奨や受診状況調査は行われていなかった。

D. 考察

石川県肝炎診療連携の参加同意者の増加を図ってきたが依然として参加の同意・非同意の意思表示のない者（未同意者）が 1310 名存在している。これらの未同意者に関しても市町の保健担当者によるフォローアップは毎年行われており、本年度も、これらの市町の保健担当者の連絡協議会を実施し、年一回のフォローアップを行う際に石川県肝炎診療連携への参加を強く勧めるよう依頼した。市町の保健担当者は肝炎の知識が乏しく、さらに担当者も頻りに交代するためフォローアップを行うことが困難であるとの要望を市町の担当者から受けた。そのため平成 27 年度には、肝炎診療連携拠点病院がフォローアップマニュアルを作成し、市町担当者に配布した。来年度以降の参加同意者の増加を期待したい。

また平成 26 年度は、平成 22 年度の石川県肝炎診療連携の開始後初めて本連携参加同意者の専門医療機関受診率が増加した。今後もリーフレットの送付などを通じて、さらなる専門医療機関受診率の改善を図っていく。

また無料肝炎ウイルス検査に関しても、拡充の取り組み 2 年目にしようやく検査件数の増多を認めた。各種リーフレット、医師会の働きかけが奏功した可能性も考えられるが、製薬会社等による肝炎に関する TV コマーシャルの影響も考えられる。いづれにしても今後も同様の取り組みを継続しつつ、無料肝炎ウイルス検査陽性者に関しても、石川県肝炎診療連携への取り組みを図っていく。

妊婦検診における肝炎ウイルス陽性者に関しては、今後肝炎診療連携への取り組みを図り、受診勧奨や受診状況調査を行っていく予定である。

E. 結論

開始から 6 年目を迎えた石川県肝炎診療連携システムであるが、引き続き参加同意率、参加者専門医療機関受診率の改善を図っていく。無料肝炎ウイルス検査の件数は平成 26 年度より増加傾向を示した。同検査陽性者に関しても石川県肝炎診療連携への取り組みを図り、フォローアップを行っていく。さらに妊婦検診での肝炎ウイルス陽性者に関しても本連携への取り組みを図っていく。

F. 研究発表

1.論文発表

英文

- 1) Stross C, Shimakami T, Haselow K, Ahmad MQ, Zeuzem S, Lange CM, Welsch C. Natural HCV variants with increased replicative fitness due to NS3 helicase mutations in the C-terminal helix α 18. *Sci Rep*. 2016 Jan 20;6:19526.
- 2) Selitsky SR, Baran-Gale J, Honda M, Yamane D, Masaki T, Fannin EE, Guerra B, Shirasaki T, Shimakami T, Kaneko S, Lanford RE, Lemon SM, Sethupathy P. Small tRNA-derived RNAs are increased and more abundant than microRNAs in chronic hepatitis B and C. *Sci Rep*. 2015 Jan 8;5:7675.
- 3) Li Y, Masaki T, Shimakami T, Lemon SM. hnRNP L and NF90 Interact with Hepatitis C Virus 5'-Terminal Untranslated RNA and Promote Efficient Replication. *J Virol* 2014 Jul 1;88(13):7199-7209.
- 4) Shimakami T, Honda M, Shirasaki T, Takabatake R, Liu F, Murai K, Shiimoto T, Funaki M, Yamane D, Murakami S, Lemon SM, Kaneko S. The acyclic retinoid Peretinoin inhibits hepatitis C virus replication and infectious virus release in vitro. *Sci Rep*. 2014 Apr 15;4:4688.
- 5) Shirasaki T, Honda M, Shimakami T, Murai K, Shiimoto T, Okada H, Takabatake R, Tokumaru A, Sakai Y, Yamashita T, Lemon SM, Murakami S, Kaneko S. Impaired IFN signaling in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis via the TGF- β signaling pathway. *Hepatology*. 2014 Nov;60(5):1519-30.
- 6) Yamane D, McGivern DR, Wauthier E, Yi M, Madden VJ, Welsch C, Antes I, Wen Y, Chugh PE, McGee CE, Widman DG, Misumi I, Bandyopadhyay S, Kim S, Shimakami T, Oikawa T, Whitmire JK, Heise MT, Dittmer DP, Kao CC, Pitson SM, Merrill AH Jr, Reid LM, and Lemon SM. Regulation of the hepatitis C virus RNA replicase by endogenous lipid peroxidation. *Nature Medicine*. 2014 Aug;20(8):927-35.

和文

- 1) 正木尚彦, 坂口孝作, 海嶋照美, 荒尾元博, 須田烈史, 島上哲朗. 肝炎ウイルス検診陽性患者に対する診療体制をどうするか. *日本内科学会雑誌* 2014 103(1):123-140

書籍発表

- 1) 島上哲朗, 酒井明人, 金子周一. C型肝炎、肝硬変患者、キャリアのフォローアップ戦略とエビデンス. *日本臨床* 2015年1月73巻増刊号1、788-92
- 2) 島上哲朗, 金子周一. miR-122によるHCV複製制御機構. *新ウイルス性肝炎学-最新の基礎・臨床研究情報* 日本臨床(日本臨床社, 大阪) 2015 73巻増刊号9 160-164
- 3) 島上哲朗, 金子周一. Genotype2型C型慢性肝炎患者に対する Sofosbuvir の特徴, 作用機序. *肝胆膵 (アークメディア, 東京)* 2015 71巻4号 637-649

2.学会発表

船木雅也, 島上哲朗, 金子周一, 石川県における肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの現況, 第41回日本肝臓学会西部会(名古屋) ワークショップ 5-8-1, 口演

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

特記事項なし

C 型肝炎ウイルス陽性者に対する治療導入のキーファクター

分担研究者：江口 有一郎 佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学 教授

研究要旨

C 型肝炎患者の検査の受検、陽性指摘後の精密検査の受診、その後の抗ウイルス治療の受療に至るまでには様々な促進要因や阻害要因を佐賀県における肝がん対策において検討した。受検に関しては、機会の提供と医療者による勧奨が重要であった。受診や受療においては医師からの分かりやすい説明が必要で、さらに疾患に対する正しい理解が重要であった。一方、阻害要因としては、無症状であることや費用、無関心などが挙げられた。したがって、均てん化には、陽性者が疾患や治療などをよりの確に容易に認知できる説明ツールが必要である。

A. 研究目的

C型肝炎患者の受療に至るまでには様々な促進要因や阻害要因がある。陽性と知りつつも、精密検査の受診を受けない陽性者や精密検査を受けたものの様々な要因で受療に進まない陽性者も多数存在する。陽性者がより受療へと進む施策を行う為に、陽性者が受診、受療へと進むキーファクターを解明することを目的とする。

B. 研究方法

- 1) 受検、受診、受療に促す外的因子の解明
- 2) 受診、未受診の要因の解明
- 3) 受療促進のキーファクターの解明

1)

調査期間：平成 25 年 2 月 1 日～7 月 31 日

<1> 受検ステップの外的因子の調査

肝炎ウイルス検査の受検で、佐賀県内の佐賀県肝疾患診療ネットワーク協力医療機関において佐賀県無料肝炎ウイルス検査を受検した受検者に受検にあたって受検前に接した項目を選択させ（複数回答）、さらにその中で受検に最も影響を与えた項目をひとつ選択させた（表 1：質問表・下記添付）

質問表は保健師や看護師、佐賀県地域肝炎コーディネーターが対面で補助しながら実施した。

<2> 受診ステップの外的因子の調査

<3> 受療ステップの外的因子の調査

佐賀県肝疾患診療ネットワーク協力医療機関のうち、専門医療機関 8 施設、専門医在籍医療機関 3 施設で、検診や自院・他院での肝炎ウイルス陽性指摘後の精密検査の受診者に対して、

その受診や受療に対してその行為の前に接した項目を選択させ（複数回答）、さらにその中で受診や受療に最も影響を与えた項目をひとつ選択させた（表 2：質問表）、（表 3：質問表）。いずれも地域肝炎コーディネーターが対面で補助しながら実施した。

（表 2：質問表下記添付）（表 3：質問表下記添付）

2)

調査期間：平成 26 年 4 月 1 日～9 月 31 日

調査方法：これまで佐賀県内で実施されてきた無料肝炎ウイルス検査で判明し、県、市町が把握する HCV 抗体陽性者を対象として、県、市町から質問表（表 4）を佐賀県健康増進課および各市町の健康担当課と協力し、送付および回収し、解析した。

（表 4）

ご自身の状況について、当てはまる状況の番号に○をつけて下さい。

問1. 以前あなたが受けた肝炎ウイルス検査の結果が陽性であることはご存じでしたか？

1. 知っていた 2. 知らなかった

問2. 肝炎ウイルスの検査の後、精密検査には行きましたか？

1. 行った 2. 数ヶ月以内に行く予定 3. 1年以内に行く予定

4. 1ヶ月以内の予定がないが行く予定 5. 行かないと決めている 6. 分からない

問3. 今までに精密検査をどなたか（家族、関係など）に勧められましたか？

1. はい（ ）に勧められた 2. いいえ 3. 誰にも言っていない

問4. 現在通院中の医療機関はありますか？（複数回答可）

1. はい（ ） 2. はい（ ） 3. いいえ

問5. あなたは、現在、ご自分が肝がんになることをごどの程度心配していますか？

1. とても心配している 2. どちらかと言えば心配している 3. どちらとも思えない

4. どちらかと言えば心配していない 5. 全く心配していない 6. 肝がん治療中

精密検査へ行った方は問6へ
精密検査へ行ってない方は問6へ

3)

調査期間：平成 27 年 5 月 1 日～7 月 31 日

調査方法：これまで佐賀県内で実施されてきた無料肝炎ウイルス検査で判明し、県、市町が把握する HCV 抗体陽性者のうち平成 22 年から平成 25 年の期間で精密検査を受診し、要医療と診断された IFN 治療費助成申請者（治療者）と

未申請者（未治療者）を対象として、県、市町から質問表を佐賀県健康増進課および各市町の健康担当課と協力し、送付および回収し、解析した。

調査内容：インターフェロン（IFN）治療時期、IFNを受けた医療機関（肝臓専門医、非肝臓専門医）、IFNを受けた時の自覚症状、IFNの効果、C型肝炎の疾患に関する認識、不安や心配、IFN治療の勧奨を誰にそしていつ受けたか、その説明内容に関しての質問を行った。

（倫理面への配慮）

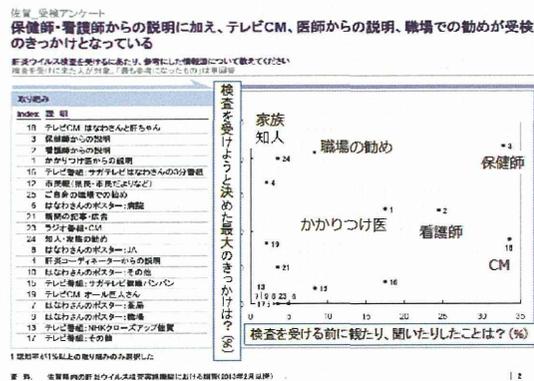
いずれも年齢、性別のみの個人プロフィールを調査し、その他の個人情報には調査を行わず、質問表による選択肢の形式とした。今回の調査を解析、個人を特定出来ない状態での発表や報告を行うことに関しては、書面による同意を取得した。

C. 研究結果

1) 受検、受診、受療に促す外的因子の解明
 <受検ステップ（図1）>

有効回答数は、138例。肝炎ウイルス検査の際に最も認知度が高い項目は肝炎ウイルス受検を勧めるテレビCMであった（34%）。ついで保健師（33%）、看護師（24%）、そしてかかりつけ医（16%）からの勧めであった。また受検の最大のきっかけは、保健師（84%）、職場（82%）、家族・知人（81%）からの勧めであった。受検に際し、最も認知度が高く、影響力がある因子は保健師からの勧めであることが明らかとなった。

図1

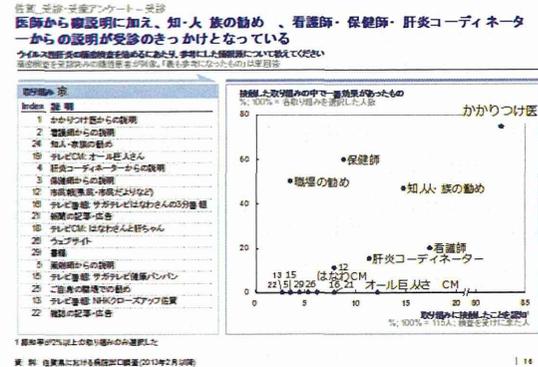


<受診ステップ（図2）>

有効回答数は115例。精密検査の受診を促進する因子としては、かかりつけ医（82%）、看護師（17%）、家族・知人（15%）、肝炎コーディネーター（12%）か

らの勧めであった。受診に際し、最大のきっかけは、かかりつけ医（76%）、保健師（60%）、職場（50%）、家族・知人（45%）の勧めであった。したがって、受診に際し、最も認知度が高く、影響力がある因子はかかりつけ医からの勧めであることが明らかとなった。また肝炎ウイルス検査の受検から受診にかかる時間は、74%の症例が3ヶ月以内であった。

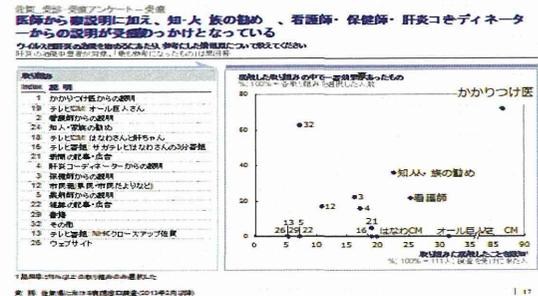
図2



<受療ステップ（図3）>

有効回答数は115例。抗ウイルス治療の受療を促進する因子としては、かかりつけ医からの勧め（86%）、肝炎治療を受けたタレントの出演するテレビCM（32%）、看護師からの勧め（22%）、保健師からの勧め（22%）、家族・知人の勧め（22%）であった。また受療に際し、最大のきっかけは、かかりつけ医（76%）、家族・知人の勧め（39%）、看護師の勧め（22%）、保健師の勧め（22%）であった。したがって、受療に際し、最も認知度が高く、影響力がある因子はかかりつけ医からの勧めであることが明らかとなった。また肝炎ウイルス検査の受検から受療にかかる時間は、33%の症例が3ヶ月以内、18%の症例が6ヶ月以内であった。

図3

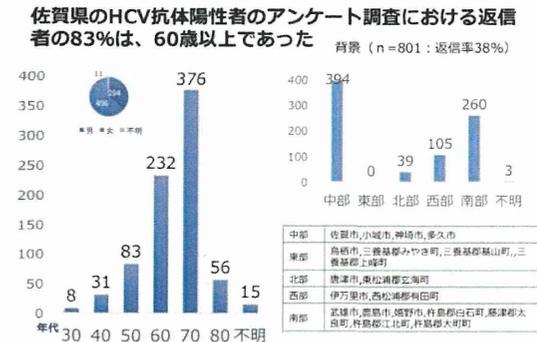


2) 受診、未受診の要因の解明

県健康増進課および県内の市町が把握するHCV抗体陽性者のうち、2110名に送付され、

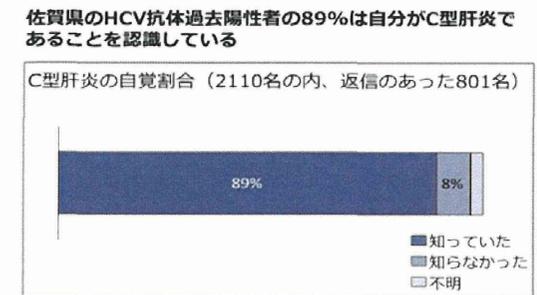
801名から回答があった（回答率38%）。回答者は70歳代が約半数の49.6%を占め、次いで60歳代が29.0%であった。（図4）

図4



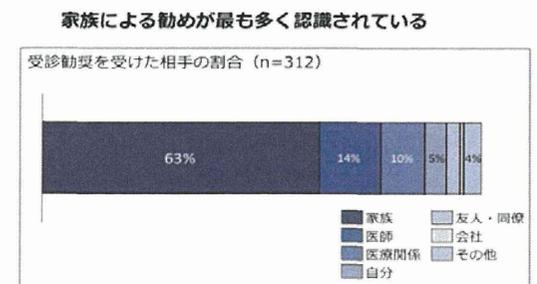
回答者の89%は自分がC型肝炎ウイルスに感染していることを認知していたが、8%は感染していることを知らなかった。（図5）

図5



回答を得られた801名のうち、85%が精密検査を受診しており、そのうちの55%が陽性指摘後の精密検査の受診に関して周囲の人からの何らかの勧奨があったことを記憶していた。またその勧奨を受けた人としては、家族が63%、医師14%、医療関係者10%であり、合わせて87%を占めた（図6）。

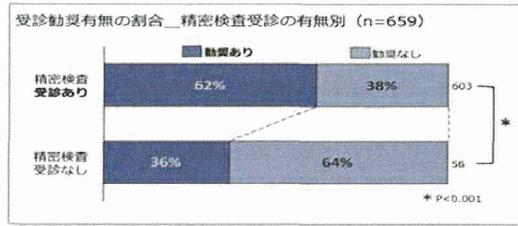
図6



次に精密検査の受診の有無の2群において、精密検査の受診に際して何らかの勧奨を受けた、または受けていないかを聞いたところ、精密検査受診群において有意に受診勧奨があったことを記憶していた (p<0.01) (図7)。

図7

精密検査受診者は勧奨を受けたことをより認識している



精密検査を受診した人に対して、精密検査を受診した当時の状況や環境を質問した（表5）。

表5

問6. 精密検査へ行った方へお尋ねします。行った当時の状況で該当する箇所を○をつけて下さい。

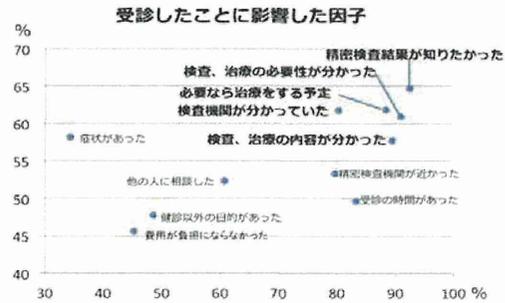
| | | | | | | | | | |
|-------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 1. 精密検査以外の目的もあって受診した | | | | | | | | | |
| 2. 症状があった | | | | | | | | | |
| 3. 検査をする医療機関が分かっていた | | | | | | | | | |
| 4. 検査をする医療機関が近くにあった | | | | | | | | | |
| 5. 受診の時間がとれる状況であった | | | | | | | | | |
| 6. 精密検査の結果を知りたかった | | | | | | | | | |
| 7. 検査または治療にかかる費用が負担ではない | | | | | | | | | |
| 8. 検査または治療の内容が分かった | | | | | | | | | |
| 9. 検査または治療が必要な理由が分かった | | | | | | | | | |
| 10. 病気であれば治療する予定があった | | | | | | | | | |
| 11. 精密検査について周囲に相談した | | | | | | | | | |
| 12. その他() | | | | | | | | | |

その因子を以下の図に示す。横軸はその因子を複数で選択し、回答者の選択率（認知率）を示す。また縦軸はその因子が最も受診に影響があったと選択した率を示している。

図8に示すように90%以上が精密検査の結果を知りたかったと答え、その中の65%が最も受診の動機に繋がったと回答していた。

検査や治療の必要性の理解や必要であれば治療を受けるという認識、また精密検査へ行く医療機関が分かっていた、検査や治療の内容が分かっていたということが精密検査受診を促す因子であった。

図8



次に、精密検査を一度は受診したものの、継続的な受診が出来ていない人の状況について質問した（表6）。

図 12

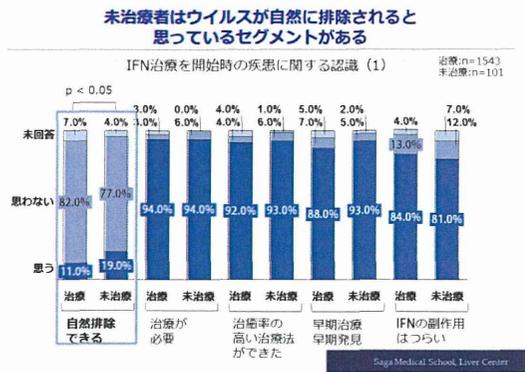
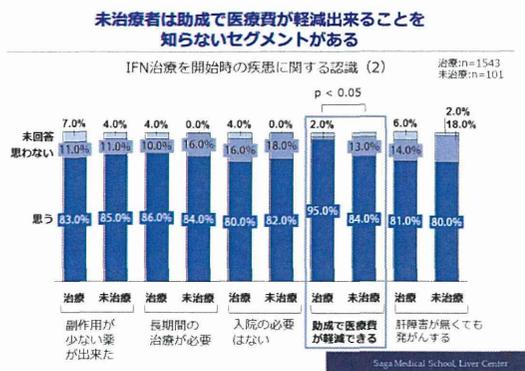


図 13



【IFN 治療開始時の不安や心配】

治療者と未治療者の治療に対する不安や心配を比べたグラフが図 14、図 15 である。多くの項目で治療者と未治療者には有意な差は認めなかった。しかしながら、未治療者は治療者に比べ有意に、仕事を休めると思っている人の割合が少ない傾向があった。

図 14

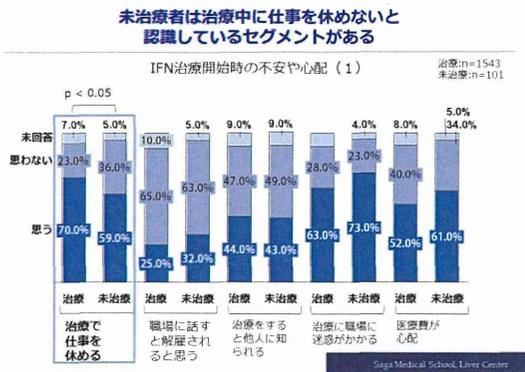
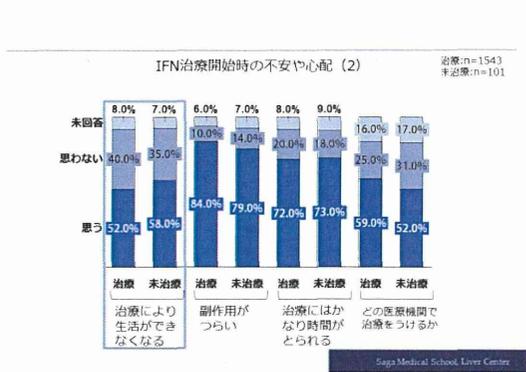


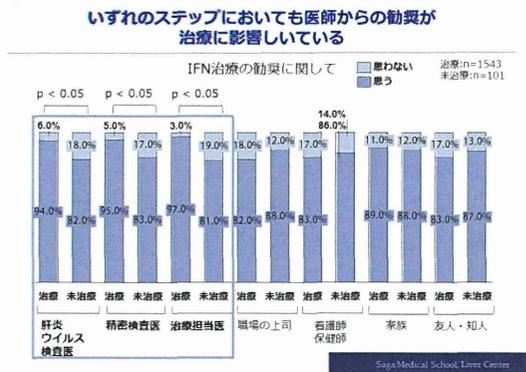
図 15



【IFN 治療の勧奨と説明内容に関して】

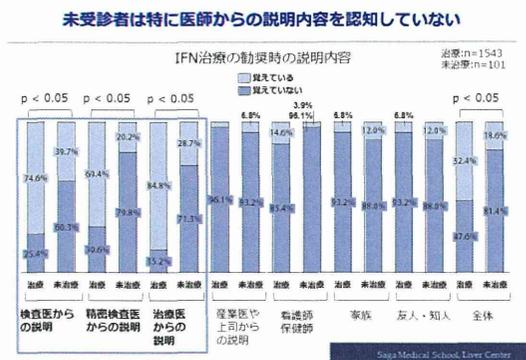
治療者、未治療者が IFN 治療の勧奨を受けた相手は、医師や職場の上司、看護師、家族、友人などが挙げられ、概ね多くの陽性者は様々に勧奨を受けていることが明らかとなった (図 16)。その中でも、治療者は未治療者に比べ、より有意に医師からの勧奨を受けていると感じていた。

図 16



また、IFN 治療勧奨時の説明内容は、治療者は未治療者に比べ有意に、特に医師からの説明内容を覚えていることが判明した。また勧奨内容の認知は受検、受診、受療のどのステップの医師からの説明でも治療者の方が有意に覚えていた (図 17)。

図 17



D. 考察

C型肝炎ウイルス陽性者が受療へと至るまでには様々な外的要因や内的要因があることが解明できた。

受療においては、医師や看護師、保健師、職場や友人知人などからの勧めが重要であることが判明した。周りの声を押されて、陽性者が受療まで進むことから、看護師や薬剤師その他のコメディカルを地域肝炎コーディネーターへと養成し、陽性者に多くの声掛けを行う事により陽性者をより受療へと進ませることができると考えられた。また検査自体を受けていない人への啓発の方法としてはテレビCMが一つの有効な手段であることも考えられた。

受診、受療においては、何より医師からの勧めが重要であることが判明した。

受診のステップにおいて、受診者と未受診者の違いは、疾患に対する認識の違いがあると判明した。すなわち、C型肝炎に対する重大性や治療の必要性などの認識に差があることが判明した。また一部では医師からの勧めがなかったことも受診をしなかったことに影響していることが判明した。

受療に影響がある因子としてはやはり最も強いものは医師の勧めである。受検、受診、受療のどのステップの医師からでも治療に関する説明があることが受療に影響していた。また、医師からの説明は基本的には施行されているものと考えるが、その説明を陽性者は認知していないことが多く、認知していない場合は受療へと進まなかった。陽性者を受療行動へと進ませるためには、陽性者が分かりやすい説明が必要であると考えられた。

陽性者が肝炎ウイルス検査陽性指摘後の精密検査、抗ウイルス治療をよりスムーズに勧めるための、かかりつけ医で使用可能な平易な解説文や受診・受療を促すパンフレットなどを準備し、かかりつけ医に配布し、活用いただくことが重要となる可能性が示唆された。

E. 結論

陽性者の受療行動には医師からの説明が最も重要であり、また、様々な周囲の人からの勧奨も重要である。陽性者が疾患や治療などをより的確に容易に認知できる説明資料が必要である。

F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書に記載せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawaguchi Y, Mizuta T, Eguchi Y, Sakurai E, Motomura Y, Isoda H, Kuwashiro T, Oeda S, Iwane S, Takahashi H, Anzai K, Ozaki I. Whole-body insulin resistance is associated with elevated serum α -fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. Intern Med52(21) 2393-2400 2013
- 2) Nakashita S, Eguchi Y, Mizuta T, Kuroki S, Ono N, Eguchi T, Anzai K, Fujimoto K. Evaluation narcotic analgesic use and survival time in terminal stage liver diseases compared with lung cancer: a retrospective chart review. J Clin Biochem Nutr52(3) 241-3 2013
- 3) 古川 尚子[江口], 河口 康典, 大枝 敏, 泉 夏美, 江口 仁, 水田 敏彦, 藤井 進, 高崎 光浩, 尾崎 岩太, 杉岡 隆, 安西 慶三, 山下 秀一, 江口 有一郎. 大学病院の非肝臓内科におけるHBs抗原およびHCV抗体陽性者に対する肝疾患診療の実態. 肝臓 54(5):307-316.
- 4) 河口 康典, 水田 敏彦, 井手 康史, 岩根 紳治, 小平 俊一, 蒲池 紗央里, 中下 俊哉, 大枝 敏, 江口 有一郎, 尾崎 岩太腎機能からみたC型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α -2b/リバビリン/テラプレビル三剤併用療法における貧血の予測肝臓 54 巻 7 号 509-512 2013
- 5) Kitajima Y, Hyogo H, Sumida Y, Eguchi Y, Ono N, Kuwashiro T, Tanaka K, Takahashi H, Mizuta T, Ozaki I, Eguchi T, Kimura Y, Fujimoto K, Anzai K; Japan Nonalcoholic Fatty Liver Disease Study Group (JSG-NAFLD). Severity of non-alcoholic steatohepatitis is associated with substitution of adipose tissue in skeletal muscle. J Gastroenterol Hepatol 28(9) 1507-14 2013
- 6) 江口 有一郎, 前山 恵士郎, 尾崎 岩太, 平井 賢治, 佐賀県肝疾患対策委員会 肝炎診療体制 肝炎対策基本法をうけて 日本内科学会雑誌 103 巻 1 号 11-18 2014
- 7) Kuwashiro T, Mizuta T, Kawaguchi Y, Iwane S, Takahashi H, Oza N, Oeda S, Isoda H, Eguchi Y, Ozaki I, Anzai K, Fujimoto K. Impairment of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C is associated with insulin resistance. J Gastroenterol 49(2) 317-23 2014
- 8) Oza N, Takahashi H, Eguchi Y, Kitajima Y, Kuwashiro T, Ishibashi E, Nakashita S, Iwane S, Kawaguchi Y, Mizuta T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Anzai K. Efficacy of ezetimibe for reducing serum low-density lipoprotein cholesterol levels resistant to lifestyle intervention in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res 44(7) 812-7 2014
- 9) Tanaka K, Hyogo H, Ono M, Takahashi H, Kitajima Y, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, Anzai K, Eguchi Y; Japan Study Group of

- Non-alcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Upper limit of normal serum alanine aminotransferase levels in Japanese subjects. *Hepatol Res* 44(12) 1196-207 2014
- 10) Lim SG, Amarapurkar DN, Chan HL, Crawford DH, Gane EJ, Han KH, Ahn SH, Jafri W, Jia J, Kao JH, Lesmana LA, Lesmana CR, Mohamed R, Phiet PH, Piratvisuth T, Sarin SK, Sollarno JD, Eguchi Y, Mahtab MA, Lee KH. Reimbursement policies in the Asia-Pacific for chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 9(1) 43-51, 2015
- 11) 鹿毛 政義(久留米大学病院 病理部), 乾 あやの, 江口 有一郎, 久保 隆彦, 田中 靖人, 四柳 宏【小児のB型肝炎-ワクチン接種の話題-】*肝臓* 56巻2号 39-56 2015
- 12) Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, Araki N, Tanaka K, Yamaguchi M, Matsuda Y, Ide Y, Otsuka T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Anzai K; Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD). Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res* 45(3) 269-78 2015
- 13) 大枝 敏, 岩根 紳治, 前山 恵士郎, 藤井 進, 古川 尚子, 貞永 丈仁, 岩崎 亮二, 江口 有一郎, 安西 慶三(佐賀県におけるHCV陽性者の高齢化と高齢C型慢性肝炎患者に対する経口2剤治療のインパクト)*肝臓* 56号6号 273-279 2015
- 14) Kamachi S, Mizuta T, Otsuka T, Nakashita S, Ide Y, Miyoshi A, Kitahara K, Eguchi Y, Ozaki I, Anzai K. Sarcopenia is a risk factor for the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Hepatol Res* 2015
- 15) Kawaguchi Y, Iwane S, Kumagai T, Yanagita K, Yasutake T, Ide Y, Otsuka T, Eguchi Y, Ozaki I, Akiyama T, Kawazoe S, Mizuta T. Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated Interferon α -2b and Ribavirin Triple Therapy in Japanese Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1b. *Intern Med* 54(20) 2551-60 2015
- 16) Furukawa NE, Yamashita SI, Maeyama K, Oeda S, Iwane S, Hirai K, Ozaki I, Eguchi Y. Clinical course of hepatitis B surface antigen-positive subjects following screening: A retrospective observational study from April 2008 to January 2013. *Hepatol Res* 2015
- 17) Takahashi H, Ono M, Hyogo H, Tsuji C, Kitajima Y, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, Anzai K, Eguchi Y. Biphasic effect of alcohol intake on the development of fatty liver disease. *J Gastroenterol* 50(11) 1114-23 2015
- 18) Iwane S, Mizuta T, Kawaguchi Y, Takahashi H, Oza N, Oeda S, Nakashita S, Kuwashiro T, Otsuka T, Kawazoe S, Eguchi Y, Anzai K, Ozaki I, Fujimoto K. Impact of Body Weight Reduction via Diet and Exercise on the Anti-Viral Effects of Pegylated Interferon Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients with Insulin Resistance: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Intern Med* 54(24) 3113-9 2015

2. 学会発表

- 1) 江口 有一郎(佐賀県における肝がん祖死亡率ワースト1位の汚名返上のための産官学の疾病管理の現状と課題)第25回日本疫学会学術総会 2015.1.21
- 2) 江口 有一郎, 前山 恵士郎, 平井 賢治(効果的な肝炎総合対策のためのデータベース構築およびダイバーシティ・マネジメント)第51回日本肝臓学会総会 2015.5.21
- 3) 大枝 敏, 河口 康典, 辻千賀, 蒲池 紗央里, 岡田 倫明, 桑代 卓也, 古川 尚子, 中下 俊哉, 井手 康史, 大塚 大河, 江口 有一郎, 水田 敏彦, 尾崎 岩太, 安西 慶三. 肝癌の初回診断ステージには日常診療におけるウイルス性肝疾患のマネジメントが影響する. 第40回日本肝臓学会西部会. 2013.12.6-7..

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

(表1：質問表)

| ウイルス性肝炎の検査についての情報源 | | ① | ② |
|--------------------|--------------------------------------------------|---|----------|
| 例 | 薬剤師からの案内（どこで XX 駅前の辻薬局で） | ○ | 12 年11 月 |
| 1 | 医師からの案内（どこで | | 年 月 |
| 2 | 看護師からの案内（どこで | | 年 月 |
| 3 | 肝炎コーディネーターからの案内（どこで | | 年 月 |
| 4 | 薬剤師からの案内（どこで | | 年 月 |
| 5 | ポスター・パンフレット：病院（具体的に | | 年 月 |
| 6 | ポスター・パンフレット：薬局（具体的に | | 年 月 |
| 7 | ポスター・パンフレット：JA（具体的に | | 年 月 |
| 8 | ポスター・パンフレット：その他（具体的に | | 年 月 |
| 9 | 自宅に届いた案内状やダイレクトメール | | 年 月 |
| 10 | 市民報（県民・市民だよりなど） | | 年 月 |
| 11 | テレビ番組：NHK のクローズアップ佐賀 （肝炎コーディネーターについて） | | 年 月 |
| 12 | テレビ番組：サガテレビの健康バンバン （佐賀県肝がんワースト1） | | 年 月 |
| 13 | テレビ番組：SAGA 県肝がんワースト1汚名返上プロジェクト 2013 年 2 月から放送 | | 年 月 |
| 14 | テレビ番組（その他 具体的に: | | 年 月 |
| 15 | テレビ CM：はなわさんと肝ちゃん（肝臓の着ぐるみ） | | 年 月 |
| 16 | テレビ CM：C 型肝炎 オール巨人さん出演 | | 年 月 |
| 17 | テレビ CM：その他（具体的に: | | 年 月 |
| 18 | 新聞の記事・広告（具体的に: | | 年 月 |
| 19 | 雑誌の記事・広告（具体的に: | | 年 月 |
| 20 | ラジオ番組・CM（具体的に: | | 年 月 |
| 21 | 知人・家族からの勧め（具体的に: | | 年 月 |
| 22 | ウェブサイト（具体的に: | | 年 月 |
| 23 | 市民公開講座（具体的に: | | 年 月 |
| 24 | 各種イベント出張ブース（具体的に: | | 年 月 |
| 25 | 書籍（具体的に: | | 年 月 |
| 26 | 偶然（具体的に: | | 年 月 |
| 27 | その他（具体的に: | | 年 月 |

(表 2：質問表)

| ウイルス性肝炎の診療（精密検査）についての情報源 | | ① | ② |
|--------------------------|----------------------------------------------------|---|-----------|
| 例 | 薬剤師からの案内（どこで XX 駅前の辻薬局で） | ○ | 12 年 11 月 |
| 1 | 医師からの案内（どこで | | 年 月 |
| 2 | 看護師からの案内（どこで | | 年 月 |
| 3 | 肝炎コーディネーターからの案内（どこで | | 年 月 |
| 4 | 薬剤師からの案内（どこで | | 年 月 |
| 5 | ポスター・パンフレット：病院（具体的に | | 年 月 |
| 6 | ポスター・パンフレット：薬局（具体的に | | 年 月 |
| 7 | ポスター・パンフレット：JA（具体的に | | 年 月 |
| 8 | ポスター・パンフレット：その他（具体的に | | 年 月 |
| 9 | 自宅に届いた案内状やダイレクトメール | | 年 月 |
| 10 | 市民報（県民・市民だよりなど） | | 年 月 |
| 11 | テレビ番組：NHK のクローズアップ佐賀 （肝炎コーディネーターについて） | | 年 月 |
| 12 | テレビ番組：サガテレビの健康バンバン （佐賀県肝がんワースト 1） | | 年 月 |
| 13 | テレビ番組：SAGA 県肝がんワースト 1 汚名返上プロジェクト 2013 年 2 月から放送 | | 年 月 |
| 14 | テレビ番組（その他 具体的に: | | 年 月 |
| 15 | テレビ CM：はなわさんと肝ちゃん（肝臓の着ぐるみ） | | 年 月 |
| 16 | テレビ CM：C 型肝炎 オール巨人さん出演 | | 年 月 |
| 17 | テレビ CM：その他（具体的に: | | 年 月 |
| 18 | 新聞の記事・広告（具体的に: | | 年 月 |
| 19 | 雑誌の記事・広告（具体的に: | | 年 月 |
| 20 | ラジオ番組・CM（具体的に: | | 年 月 |
| 21 | 知人・家族からの勧め（具体的に: | | 年 月 |
| 22 | ウェブサイト（具体的に: | | 年 月 |
| 23 | 市民公開講座（具体的に: | | 年 月 |
| 24 | 各種イベント出張ブース（具体的に: | | 年 月 |
| 25 | 書籍（具体的に: | | 年 月 |
| 26 | 偶然（具体的に: | | 年 月 |
| 27 | その他（具体的に: | | 年 月 |

(表 3 : 質問表)

| ウイルス性肝炎の治療についての情報源 | | ① | ② |
|--------------------|--------------------------------------------|---|----------|
| 例 | 薬剤師からの案内 (どこで XX 駅前の辻薬局で) | ○ | 12 年11 月 |
| 1 | 医師からの案内 (どこで | | 年 月 |
| 2 | 看護師からの案内 (どこで | | 年 月 |
| 3 | 肝炎コーディネーターからの案内 (どこで) | | 年 月 |
| 4 | 薬剤師からの案内 (どこで | | 年 月 |
| 5 | ポスター・パンフレット：病院 (具体的に) | | 年 月 |
| 6 | ポスター・パンフレット：薬局 (具体的に) | | 年 月 |
| 7 | ポスター・パンフレット：JA (具体的に) | | 年 月 |
| 8 | ポスター・パンフレット：その他 (具体的に) | | 年 月 |
| 9 | 自宅に届いた案内状やダイレクトメール | | 年 月 |
| 10 | 市民報 (県民・市民だよりなど) | | 年 月 |
| 11 | テレビ番組: NHK のクローズアップ佐賀 (肝炎コーディネーターについて) | | 年 月 |
| 12 | テレビ番組：サガテレビの健康バンバン (佐賀県肝がんワースト1) | | 年 月 |
| 13 | テレビ番組：SAGA 県肝がんワースト1汚名返上プロジェクト 2013年2月から放送 | | 年 月 |
| 14 | テレビ番組 (その他 具体的に: | | 年 月 |
| 15 | テレビCM：はなわさんと肝ちゃん (肝臓の着ぐるみ) | | 年 月 |
| 16 | テレビCM：C型肝炎 オール巨人さん出演 | | 年 月 |
| 17 | テレビCM：その他 (具体的に: | | 年 月 |
| 18 | 新聞の記事・広告 (具体的に: | | 年 月 |
| 19 | 雑誌の記事・広告 (具体的に: | | 年 月 |
| 20 | ラジオ番組・CM (具体的に: | | 年 月 |
| 21 | 知人・家族からの勧め (具体的に: | | 年 月 |
| 22 | ウェブサイト (具体的に: | | 年 月 |
| 23 | 市民公開講座 (具体的に: | | 年 月 |
| 24 | 各種イベント出張ブース (具体的に:) | | 年 月 |
| 25 | 書籍 (具体的に: | | 年 月 |
| 26 | 偶然 (具体的に: | | 年 月 |
| 27 | その他 (具体的に: | | 年 月 |

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

研究分担者 鳥村拓司

研究要旨

我々は、平成 22 年度から 24 年度の「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」において腫瘍径 30 mm 以下の根治術可能な肝細胞癌症例では、腫瘍肉眼型と Microvascular invasion の頻度に関連があり、治療前に腫瘍肉眼型を予測し単純結節周囲増殖型や多結節癒合型では積極的に外科的切除を選択し、単純結節型ではラジオ波焼灼療法化を選択することで肝細胞癌患者の予後が改善することが明らかとなった。この結果をうけ、平成 25 年度から 27 年度の「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」では、治療開始前の腫瘍肉眼型予測に有用な方法を検討した。平成 25 年度は腫瘍肉眼型と予後との関係、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 Microvascular invasion 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。また、多変量解析において、腫瘍肉眼型は腫瘍径 20 mm 以下、20-30 mm の肝細胞癌においていずれも Microvascular invasion の独立した予測因子であった。さらに、MDCT, EOB-MRI, 造影超音波検査による治療前の腫瘍肉眼型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。次に平成 26 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 Microvascular invasion の評価に有用か否かを検討した。その結果、組織分化度評価において EOB-MRI の動脈相において腫瘍結節の信号強度を傍脊柱筋群の信号強度で補正した相対的造影効果(APRE)値は高分化と中・低分化間に関して有意差がみられたが、肝細胞相の相対的造影効果(HBPRES)値は組織分化度間に有意差はみられなかった。ADC 値に関しては、分化度が低くなると低下する傾向にあったが、高分化と低分化間のみ有意差がみられた。拡散強調画像における ADC map より作成した ADC 値は分化度が低くなると低下する傾向にあったが、高分化と低分化間のみ有意差がみられた。Microvascular invasion の評価に関しては、APRE 値および HBPRES 値に Microvascular invasion の有無で差は見られなかったが、ADC 値に関しては有意差が認められた。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。このことから、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI による存在診断と拡散強調画像による腫瘍悪性度評価を行い、治療方針の決定に役立てることが重要であると考えられた。さらに平成 27 年度では、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 $1.175 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{S}$ 以上と以下に分けた群で有意な差はみられなかった。このよう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 2002 年の 34,000 人をピークに近年ではやや減少に転じており、現在では毎年 30,000 人弱がなくなっている。男性では肺癌、胃癌、膵癌について肝

癌は第 4 位、女性では胃癌、肺癌、結腸癌、乳癌について第 5 位である。しかし、全世界における肝癌の発生数は GLOBOCAN の 2011 年のデータによると全原発性肝癌の年間の患者発生数は約 75 万人以上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 52 万人、女性では 22 万人が発症すると言われている。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。肝細胞癌は原発性肝癌全体の 70%-85% を占めると言われており、予後不良の悪性腫瘍の一つとして知られている。肝細胞癌のうち約 85% は発展途上国において発生しており、約 80% の患者が B 型肝炎ウイルスもしくは C 型肝炎ウイルスの感染者から発生する。さらに、このうち三分の二はアジア諸国で発生しておりアジアにおける国民病といっても過言ではない。

本邦における肝細胞癌診断の特徴として、症例の約 70% が根治治療可能な状態で診断される。一方、欧米では反対に約 70% の症例が根治治療不能の状態で見られる。このことは、本邦における肝細胞癌発見のサーベイランスシステムがいかに優れているかを如実に物語っている。

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による肝細胞癌の早期発見が限界に近づいたことを示していると思われる。

近年、本邦における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。今後さらに根治術可能な肝細胞癌患者の予後を改善するためには、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。

われわれは昨年度までに NX-PVKA-R や高感度 AFP-L3 を従来の腫瘍マーカーに加えてサーベイランスに用いかつソナゾイド超音波検査で腫瘍肉眼型を予測し適切に外科的切除とラジオ波焼灼療法の選択が行われることにより従来よりも早期に肝細胞癌症例を検出し適切

な治療法により予後改善が可能と考えられることを報告した。この結果を基に、平成 25 年度から平成 27 年度は腫瘍肉眼型と予後との関係、CT, MRI, 造影超音波検査の治療前の腫瘍肉眼型予測能、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 Microvascular invasion の評価に有用か否か、さらに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. 腫瘍の Microvascular invasion と予後との関係および腫瘍肉眼型との関係

1995 年 1 月から 2010 年 12 月までに久留米大学外科学教室にて切除術を施行されミラノ基準を逸脱している症例、摘出した腫瘍に肉眼的脈管浸潤が認められる症例、肝外転移を有する症例、非根治的切除を施行された症例、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除外した 207 症例での検討となった。その内訳は、男性 162 例、女性 45 例であった。平均年齢は 66 歳(range 16-83)。71% は HCV 陽性、22% は HBV 陽性であった。平均腫瘍径は 25 mm(range 12-50) で 77% の症例は単発の腫瘍であった。摘出した病理組織で腫瘍肉眼型 (単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型) を判定した。さらに、結節内の脈管への腫瘍細胞の浸潤を観察し、1 結節で腫瘍細胞の脈管への浸潤が 5 個以下の場合には mild microvascular invasion (MVI), 5 個以上の脈管へ浸潤が認められる場合は severe MVI とした。

2. 各種画像診断装置による腫瘍肉眼型の診断能の比較

2008 年 10 月から 2012 年 8 月までに久留米大学外科学教室にて切除術を施行された腫瘍径 30 mm 以下の肝細胞癌患者 56 症例, 57 結節を対象とした。

全症例に対し外科的切除前にソナゾイド腹部超音波検査、ダイナミック CT、EOB-MRI を行い各画像診断にて腫瘍肉眼型 (単純結節型、単純結節周囲増殖型、多結節癒合型) の予想を行い、ソナゾイド腹部超音波検査の検査方法：超音波診断装置; LOGIQ 7, 撮像モード; Coded Phase inversion mode、MI 値: 0.16~0.24、ダイナミックレンジ: 50-60、フレームレート: 10Hz 前後、投与量: Sonazoid 0.01ml/kg 急速

静脈内投与。観察：Vascular phase; 15～90 秒。Kupffer phase; 10 分。ダイナミック CT および EOB-MRI は通常の条件にて撮影した。

3. 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

2008 年 7 月から 2012 年 4 月までに初発肝細胞癌で切除術を施行された 75 症例を対象とした。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。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。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。

4. ADC 値によるラジオ波焼灼療法治療効果の層別化

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/mm² 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 37 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。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(表.1)。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 Microvascular invasion と予後との関係および腫瘍肉眼型との関係

腫瘍肉眼型と Microvascular invasion

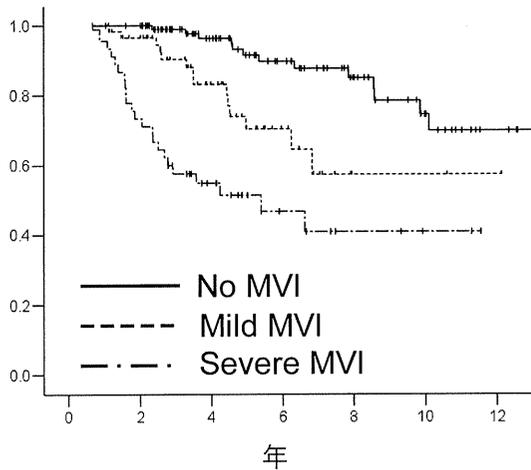
単純結節型のうち 78% は Microvascular invasion 陰性、21% が mild microvascular invasion 陽性、1% が severe microvascular invasion であった。単純結節周囲増殖型では 24% が MVI 陰性、34% が mild MVI 陽性、42% が severe microvascular invasion であった。さらに、多結節癒合型では microvascular invasion 陰性は 19% であり、28% が mild microvascular invasion、53% が severe microvascular invasion であった。microvascular invasion に関連する因子を多変量解析で検討すると、腫瘍径 20 mm 以下の肝細胞癌の場合、腫瘍肉眼型(単純結節周囲増殖型+多結節癒合型) が抽出された。腫瘍径が 20-30 mm の場合は、腫瘍肉眼型(単純結節周囲増殖型+多結節癒合型)、低分化肝細胞癌、PIVKA-2>100 が抽出された。

Microvascular invasion の程度と無再発生存率、疾患特異的生存率

mild microvascular invasion や severe microvascular invasion を有する症例の無再発生存率は microvascular invasion 陰性の症例に比べ有意に短かった。

207 症例のうち 58 症例が経過観察中に死亡し、50 例が肝細胞癌関連死であった。microvascular invasion 陰性の症例がもっとも疾患特異的生存が良好で、次いで mild microvascular invasion, severe microvascular invasion の順であった(図 1)。

図.1 MVI と疾患特異的生存率との関係



2.各種画像診断装置による腫瘍肉眼型の診断能の比較

単純結節型 36 結節のうち EOB-MRI, ダイナミック CT, ソナゾイド超音波検査各々での的中率は 86%, 78%, 78%であった。単純結節周囲増殖型 11 結節での検討では EOB-MRI, ダイナミック CT, ソナゾイド超音波検査各々での的中率は 73%, 73%, 64%であった。多結節癒合型 10 結節での検討では EOB-MRI, ダイナミック CT, ソナゾイド超音波検査各々での的中率は 70%, 60%, 60%であり、画像予測的中率は EOB-MRI が 81%, ダイナミック CT が 74%, ソナゾイド超音波検査が 72%であった。

3. 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

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。

微小血管浸潤と AP-RE, HBP-RE, ADC 値との関係

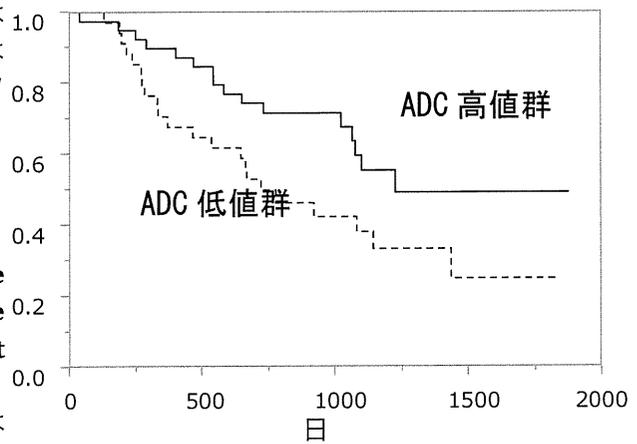
33 例で微小血管浸潤を認めた。高分化肝細胞

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)。

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 値の高値群において優位に低かった ($p=0.0307$) (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。

図.2 無再発生存期間と ADC 値との関係



4. ADC 値によるラジオ波焼灼療法治療効果の層別化

ADC 値が $1.175 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 以上を高値群、 $1.175 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 以下を低値群とした。ADC の高値群は 60 例、ADC の低値群は 32 例であった。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、平均無再発生存期間は ADC 値の高値群が 27.1 ヶ月、低値群が 22.3 ヶ月で両群には有意差はみられなかった ($p=0.236$)。

D. 考察

近年の画像診断装置の進歩は目覚ましいものがあるが、過去 20 年間程における初発肝細胞癌の発見時の平均腫瘍径や腫瘍個数に目立った進歩はみられない。このことはいかに画像診断能が向上しようとも腫瘍を結節としてとらえることがそろそろ限界に達してきたこと示唆しているように思われる。我々の最終的な目的はいかに早期に肝細胞癌を発見するかではなく、根治術において如何に患者さんの予後を向上させるかである。この為、我々は同じ腫瘍径でも悪性度が異なる肝細胞癌が存在することに注目し、治療前に高悪性度か低悪性度かを正確に予測し、根治術において高悪性度が予測される腫瘍に対してはセーフティマージンが多く取れる外科的切除を選択し、低悪性度であれば侵襲の少ないラジオ波焼灼療法を選択することで根治術後の肝内転移再発の危険を下げ、予後の改善につなげることが重要であると考えてきた。今回の検討において、腫瘍径 30 mm 以下の外科切除組織において腫瘍肉眼型が単純結節型であると約 80%の症例で Microvascular invasion がみられないのに対し、単純結節周囲増殖型と多結節癒合型では反対に 80%の症例で Microvascular invasion を認めた。さらに、術後の無再発生存率は Microvascular invasion 陰性の症例が mild, severe microvascular invasion に比べて良好であった。疾患特異的生存率も Microvascular invasion, mild microvascular invasion, severe microvascular invasion の順に良好であった。以上の結果から、腫瘍肉眼型が単純結節型の場合予後が良好であるのは Microvascular invasion が少なく術後に肝内転移をきたし難いことが原因であると考えられた。この為、肝細胞癌の悪性度を予測するのに有効な腫瘍肉眼型を治療前に予測することが必要になる。各種画像診断間で予想腫瘍肉眼型の正診率を比較した結果、EOB-MRI が最も良好であった。以上の結果から、根治術可能な肝細胞癌において EOB-MRI による腫瘍肉眼型を予測し単純結節型であれば患者への負担が軽いラジオ波焼灼療法を選択し、腫瘍肉眼型が単純結節周囲増殖型や多結節癒合型あることが予想された場合は外科的切除を行うことが肝細胞癌患者の予後改善に貢献できると考えられた。

しかし、EOB-MRI による腫瘍肉眼型の予測は読影する診断医の診断技術に大きく依存し客観性に欠けるという問題点が予測される。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。この為、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。この結果を受けて、内科的な根治術であるラジオ波焼灼療法においても Microvascular invasion の程度を予測する ADC 値の違いにより無再発生存期間などを層別化できるかを検討した。その結果、残念ながらラジオ波焼灼療法における累積生存期間、疾病特異的生存期間、無再発生存期間は ADC 値により層別化することはできなかった。その理由として、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無再発生存期間や累積生存期間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。

E. 結論

根治術可能な肝細胞癌において EOB-MRI による腫瘍肉眼型を予測し単純結節型であれば患者への負担が軽いラジオ波焼灼療法を選択し、腫瘍肉眼型が単純結節周囲増殖型や多結節癒合型あることが予想された場合は外科的切除を行うことが肝細胞癌患者の予後改善に貢献できると考えられた。さらに、より客観的な評価方法として ADC 値が有用である可能性が考えられたが、さらに症例を増やして内科的な治療効果との関連などを再度評価する必要があると考えられた。

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

茨城県における肝炎ウイルス陽性者発掘システムの充実化と 治療受診フォローアップシステムの構築

研究協力者 松崎 靖司 東京医科大学茨城医療センター 消化器内科 教授

研究要旨

1) 本県の肝炎ウイルス検査に関する住民アンケート調査により、肝炎ウイルス検査受検の有無と自身の感染状態の把握に乖離がみられた。また、保健所での肝炎ウイルス無料・匿名検査が、十分に周知・活用されていない事が判明した。2) IT インフラを活用した地域医療連携による治療受診フォローアップへの有効性が確認された。3) 県キャラクターや芸能人を起用した肝炎ウイルス検査受検勧奨ポスターを茨城県全域に3,000部、チラシを県南地域に位置する当病院を中心に、2万部配布した。4) アンケート調査の結果、貼付ポスターより、配布チラシの方が、啓発効果が高かった。5) 当院の広報テレビを通して、外来患者を対象に、肝炎ウイルス検査受検勧奨コンテンツを放映した。6) 広報テレビの視聴率は43%で、全体の13%が検査受検動機付けまでに至った。7) 茨城県地域肝炎治療コーディネーター養成事業にて、265名が認定された。8) コーディネーターの県内偏在化が新たな課題となった。9) アンケート調査により、活動しているコーディネーターは約半数で、業種別に活動内容に偏りがみられた。10) ポスター、チラシの貼付・配布後、コーディネーター養成事業開始後に、県内各保健所における肝炎ウイルス検査受検者数が増加した。11) 肝炎ウイルス治療助成者数の月別推移が、IFN フリー経口薬の開始により増加した。12) 茨城県にて構築した肝炎ウイルス陽性者フォローアップシステムにより、平成27年2月時点で、陽性者の約85%(172名)をフォローアップ中である。

共同研究者

宮崎 照雄

東京医科大学茨城医療センター共同研究センター 講師

池上 正

東京医科大学茨城医療センター消化器内科 准教授

本多 彰

東京医科大学茨城医療センター共同研究センター 教授

A. 研究目的

節目検診事業や節目外検診のデータから、茨城県における肝炎ウイルス感染者の状況が明らかとなっている。これまで、茨城県においても40歳節目検診事業の実施や県内各保健所における匿名・無料肝炎ウイルス検診の実施等を行い、肝炎ウイルス感染者の掘り起こし・早期発見するシステムの構築を試みてきた。しかしながら、肝炎ウイルス検査受検率の上昇にはなかなか繋がらず、県内各市町村間での肝炎ウイルス検査受検率の隔たりや職域健診時の肝炎検診実施率に業種別格差が

みられ、肝炎ウイルス感染患者を掘り起こすシステムには、未だ多くの課題が残っている。

さらに、これまでの住民アンケート調査の結果などから、肝炎ウイルス検査に関する情報が県民に充分届いていない現状もある。これまで、茨城県内に肝炎ウイルス検査受検勧奨ポスターを配布・貼付したが、その効果は短期的であった。患者を掘り起こすシステムとして、肝炎検査受検勧奨方法にも多くの課題がある。

また、肝炎ウイルス感染患者に対する治療受診の導入向上やフォローアップも重要な課題となっている。これまで、肝炎ウイルス治療費助成の制度化や対象条件緩和による肝炎ウイルス治療環境の整備、さらには、肝疾患医療連携拠点病院を中心とした地域肝臓非専門医やかかりつけ医との医療連携ネットワークを構築し、肝疾患連携パス運用、情報交換会などを通じた地域医療連携などを図ってきた。しかし、地域医療格差の解消にまでは至っていない。本県の肝臓非専門医の少なさをサポートするために、平成26年度から茨城県でも開始された地域肝炎治療コーディネー