

肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討

研究分担者 島上哲朗 金沢大学附属病院地域医療教育センター 特任教授

研究要旨

近年肝炎ウイルス感染者において早急に抗ウイルス療法を行うことが推奨される late presentation の概念が推奨されている。late presentation とは、肝硬変、肝癌のみならず肝線維化グレード3といった線維化進展した慢性肝炎も含んだ概念である。また肝線維化の評価法として、侵襲的検査法である肝生検に加えて、採血データを用いて非侵襲的に肝線維化を評価する APRI や FIB-4 の有用性が近年認識されつつある。

今回、平成12年度～平成19年度に金沢市が実施した肝炎ウイルス健診において HBs 抗原が陽性であった715名を対象に、APRI、FIB-4 index を算出し、発見時の肝疾患の進行度を解析した。その結果 late presentation の基準である APRI>1.5 は2.8%、FIB-4>3.25 は9.3%であった。また初回精密検査時の精密検査では3.5%が肝硬変、肝癌は0%であり、初回精密検査で肝硬変と診断された症例の12%でしか APRI の肝硬変の基準である APRI>2 を満たしていなかった。

HBs 抗原陽性判明時に late presentation を示した症例は、APRI、FIB-4、精密検査時の診断から2.8-9.3%であった。昨年度の HCV 抗体陽性者における同様の解析では、late presentation を示した症例は16.4-25.4%であり、HBs 抗原陽性者は、HCV 抗体陽性者に比べて、late presentation を示す者の割合が低かった。また HBs 抗原陽性者における APRI での肝硬変診断は、偽陽性が多く、正診率が低下する可能性が考えられた。

A. 研究目的

肝炎ウイルス検診で発見される B 型肝炎ウイルス（以下 HBV）及び C 型肝炎ウイルス（以下 HCV）感染者に関する性別、年齢などの解析は今まで十分に行われてきた。しかしながら、肝炎ウイルス検診受検時の肝病態の進行度、さらに肝炎ウイルス検診での感染判明後の肝病態の進行度や治療導入の状況に関しての解析は十分になされてこなかった。

近年、肝線維化の評価方法として、侵襲的検査で gold standard である肝生検検査のみならず APRI、FIB-4、Fibro test などの肝線維化スコアリングや Fibroscan などの非侵襲的な検査での判定が一般的になりつつある。

また最近、肝炎ウイルス感染者の中で肝線維化進展例や肝癌を合併した一群を late presentation と分類することが提唱されている。これはヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者で提唱された概念で、HIV 感染者の場合は CD4 陽性リンパ球数 350/ μ l 未満あるいは AIDS 症状を認めるものと定義され、早急に抗ウイルス療法を行うことが推奨されている。2015年ヨ

ーロッパ肝臓学会から、HBV・HCV 感染者に対する late presentation の定義が発表された。すなわち、APRI>1.5、FIB-4>3.25、Fibro test 0.59、Fibroscan>9.5kPa を肝線維化グレード3と考え、早急に抗ウイルス療法を導入されるべきとした。さらに late presentation の中でも、非代償性肝硬変と肝癌を合併した群を presentation with advanced disease と定義した。

今年度の検討では、金沢市の肝炎ウイルス検診で HBs 抗原陽性とされた者を対象に、検診受診時の late presentation、presentation with advanced disease を示した者の割合、特徴などを解析した。この解析から、肝炎ウイルス検診による HBV 感染判明時の肝の病態進行度が明らかになることが期待できる。

B. 研究方法

平成12年度～平成19年度に金沢市が実施した肝炎ウイルス健診において HBs 抗原が陽性であった715名を対象に、APRI、FIB-4 index を算出し、発見時の肝疾患の進行度を解析した。また HBs 抗原陽性

判明時の初回精密検査の診断結果と APRI での肝硬変診断の感度の比較を行った。

APRI は $[\text{AST}/\text{AST ULN}] \times 100 / \text{血小板数}(10^9/\text{L})$ で算出し、1.5 超を高度線維化、2.0 超を肝硬変とした。

FIB-4 は $\text{年齢} \times \text{AST} / \text{血小板数}(10^9/\text{L}) \times \text{ALT}$ で算出し、3.25 超を高度線維化と定義した。

(倫理面への配慮)

肝炎ウイルス検診データは、連結不可能匿名化データとして金沢市及び金沢市医師会より入手した。

C. 研究結果

1) APRI での検討 (表 1)

男女間における APRI の比較では有意な差異を認めなかった。また late presentation の定義を満たし、高度線維化を示唆する APRI 1.5 超は全体で 2.8%、肝硬変を示唆する 2 超は 1.8%であった。

表 1

	全体	男性	女性
APRI	715	0.55±0.50	0.53±0.81
APRI>0.5	226 (31.6%)	81 (43.1%)	145 (27.5%)
APRI>1	49 (6.9%)	19 (10.1%)	30 (5.7%)
APRI>1.5	20 (2.8%)	5 (2.7%)	15 (2.8%)
APRI>2	13 (1.8%)	5 (2.7%)	8 (1.5%)

2) FIB-4 での検討 (表 2)

男女間における FIB-4 の比較でも、APRI と同様に有意な差異を認めなかった。また late presentation の定義を満たし、高度線維化を示唆する FIB-4 3.25 超は全体で 9.3%であった。

表 2

	全体	男性	女性
FIB-4	715	2.04±1.00	2.01±1.40
FIB-4>1.45	495 (69.2%)	130 (69.1%)	527 (69.2%)
FIB-4>3.25	67 (9.3%)	20 (10.6%)	47 (8.9%)

3) 精密検査における診断 (表 3)

肝炎ウイルス検査で初回 HBs 抗原判明後に実施された初回精密検査において、3.5%が肝硬変と診断された。肝癌は認めなかった。

表 3

精密検査診断	全体	男	女
	715	188	527
慢性肝炎・ 無症候性キャリア	690 (96.5%)	182 (96.8%)	508 (96.4%)
肝硬変	25 (3.5%)	6 (3.2%)	19 (3.6%)
肝癌	0	0	0

4) 精密検査診断結果を基準とした APRI による肝硬変診断の一致率

精密検査で肝硬変と診断された者のうち 12%が APRI における肝硬変を示唆する APRI>2 を満たしていた。

D. 考察

肝炎ウイルス検診において、HBs 抗原陽性判明時の肝病態の進行度に関する解析は今まで十分になされてこなかった。近年、早急に肝炎ウイルス感染者において早急に抗ウイルス療法が必要とされる late presentation の概念が提唱されつつある。この late presentation は、肝硬変のみならず肝線維化グレード 3 といった慢性肝炎の一部の含んだ概念である。今回、肝炎ウイルス検診において HBs 抗原陽性判明時の APRI、FIB-4 値を算出し、late presentation の基準を満たす症例の割合を検討した。その結果 2.8-9.3%が late presentation の定義を満たしていた。

同時期に金沢市で施行された HCV 抗体陽性者に関する初回 HCV 抗体判明時の肝病態に関しては昨年度解析を行った。その結果、HCV 抗体陽性者では、late presentation を示した症例は 16.4-25.4%であった。これらの結果は、HBs 抗原陽性者は、HCV 抗体陽性者に比べて、感染判明時に late presentation を示す者の割合が低いことを示唆している。

また HCV 抗体陽性者では初回精密検査で肝硬変と診断された者のうち 90.4%が APRI>2 を示した。一方、上述したように HBs 抗原陽性者では、精密検査で肝硬変と診断された者のうち APRI>2 を示す者は 12%にとどまっていた。この結果は、HBs 抗原陽性者における APRI での肝硬変診断は、偽陽性が多く、正診率が低下する可能性が考えられた。

石川県では、平成 14 年度より自治体が肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを行ってきた。さらに平成 22 年度からは、参加同意を得られた陽性者に

関しては、肝疾患拠点病院である金沢大学附属病院が肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを行う石川県肝炎診療連携を開始した。そのため、肝炎ウイルス検診陽性者の病態の進行度や治療導入状況の把握が可能である。次年度は、フォローアップデータを用いて、検診での感染判明後の病態の進行度や治療導入状況の解析を行う。

E. 結論

検診データを用いた HBs 抗原陽性者の診断時の解析から以下が明らかになった。

1. HBs 抗原陽性判明時に late presentation に分類される肝線維化進展例は、APRI>1.5 では 2.8%、FIB-4>3.25 では 9.3%であった。
2. HCV 抗体陽性者に比べて、HBs 抗原陽性者では感染判明時に late presentation を示す者の割合が低かった。
3. HCV 抗体陽性者に比べて、HBs 抗原陽性者における APRI を用いた肝硬変の診断は偽陽性が多く、正診率が低下する可能性が考えられた。

F. 研究発表

論文発表

1. Yamane D, Selitsky SR, Shimakami T, Li Y, Zhou M, Honda M, Sethupathy P, Lemon SM. Differential hepatitis C virus RNA target site selection and host factor activities of naturally occurring miR-122 3' variants. *Nucleic Acids Res.* 2017 May 5;45(8):4743-4755.
2. Wang X, Oishi N, Shimakami T, Yamashita T, Honda M, Murakami S, Kaneko S. Hepatitis B virus X protein induces hepatic stem cell-like features in hepatocellular carcinoma by activating KDM5B. *World J Gastroenterol.* 2017 May 14;23(18):3252-3261.
3. Suda T, Shimakami T, Shirasaki T, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Reactivation of hepatitis B virus from an isolated anti-HBc positive patient after eradication of hepatitis C virus with direct-acting antiviral agents. *J Hepatol.* 2017 Nov;67(5):1108-1111.
4. Funaki M, Kitabayashi J, Shimakami T, Nagata N, Sakai Y, Takegoshi K, Okada H, Murai K, Shirasaki T, Oyama T, Yamashita T, Ota T, Takuwa Y, Honda M, Kaneko S. Peretinoin, an acyclic retinoid, inhibits hepatocarcinogenesis by suppressing sphingosine kinase 1 expression in vitro and in vivo. *Sci Rep.* 2017 Dec 5;7(1):16978.

学会発表

越田理恵、島上哲朗、金子周一 過去 12 年間の

金沢市の肝炎ウイルス検診陽性者の専門医療機関受診状況調査と事後対応 日本肝臓学会西部会（福岡）2017 年 12 月 1 日シンポジウム
9

G. 知的所有権の出願・取得状況

特記すべきものなし

