

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

本邦では平成14年度以降、老人保健事業及び健康増進事業等により肝炎ウイルス検診の受検を推奨してきたが、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過は不明である。石川県では、平成14年度からの老人保健事業及び健康増進事業での肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを肝疾患診療連携拠点病院である金沢大学附属病院が行ってきた。今回このフォローアップシステム「石川県肝炎診療連携」の参加同意者を対象に、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を解析した。

同連携参加者1557名中、HBs抗原陽性321名、HCV抗体陽性282名を対象とした。HBs抗原陽性者の平均観察期間は8.3年であった。平成30年11月末現在、無症候性キャリア258名（80.3%）、慢性肝炎50名（15.6%）、肝硬変2名、核酸アナログ製剤投与中が35名（10.1%）、経過で肝癌発症が6名（1.8%）、経過で死亡が3名（肝癌死2名）であった。高度線維化の指標であるFIB-4 3.25超の割合を検診陽性時と平成30年11月時点で比較したが有意な増加を認めなかった。経過で肝癌を認めた6名中、2名のみ肝癌発症時のFIB-4が3.25を超えていた。HCV抗体陽性者の平均観察期間は12.8年で、平成30年11月末現在、肝硬変32名（13.2%、代償性18名、非代償性14名）、慢性肝炎は243名であった。また171名（60.6%）が既にウイルス駆除を達成しており、そのうち107名（62.9%）が直接作用型抗ウイルス薬によるウイルス駆除であった。経過で肝癌は21名（7.4%）、経過で死亡が15名（肝癌死3名、肝不全死1名）であった。FIB-4 3.25超の割合は、検診陽性時に比べて平成30年11月時に有意に増加していた。経過で肝癌を認めた21名中、16名で肝癌発症時のFIB-4が3.25を超えていた。

今年度の解析で、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過が明らかになった。またHCV抗体陽性者は、HBs抗原陽性者に比べて、経過でlate presentation (FIB-4 > 3.25) に移行する割合が、HBs抗原陽性者に比べて有意に高かった。またHCV抗体陽性者の肝発癌は大部分が肝発癌時FIB-4 > 3.25であったが、HBs抗原陽性者の肝発癌はFIB-4 ≤ 3.25の方が高かった。

A. 研究目的

本邦では、平成14年度以降、老人保健事業及び健康増進事業等により肝炎ウイルス検診の受検を推奨してきたが、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過は不明である。石川県では、平成14年度からの老人保健事業及び健康増進事業での肝炎ウイルス検診陽性者に対して、肝疾患診療連携拠点病院（以下拠点病院）である金沢大学附属病院が経年的なフォローアップを行ってきた。このフォローアップシステム「石川県肝炎診療連携」に参加した場合、拠点病院から年1回、専門医療機関での診療内容を確認する「調査票」が同意者本人に郵送される。同意者は、調査票を持

参し、専門医療機関を受診し、担当医は診療内容を調査票に記載する。調査票は、拠点病院に返送され、拠点病院は受診状況や病態の確認を行っている。

今回、この石川県肝炎診療連携参加同意者を対象に、肝炎ウイルス検診陽性時から平成30年11月間のFIB-4の推移、生死、肝硬変・肝癌への進展の有無、抗ウイルス療法導入の有無などを解析した。

B. 研究方法

石川県肝炎診療連携参加同意者1557名中、2018年11月末日までに受診状況調査が可能であった603名を対象にした。HBs抗原陽性者は321名、HCV抗体陽性者は282名であった。

拠点病院に返送される調査票データに加えて、2008年以降少なくとも1回は受診が確認されている専門医療機関の担当医への問い合わせにより収集したデータを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学医学倫理審査委員会により審査、承認の上実施した。(研究題目：石川県における肝炎ウイルス検診陽性者の経過に関する解析 2018-105 (2871))

C. 研究結果

1)対象者背景

HBs 抗原陽性者、HCV 抗体陽性者ともに女性が多かった。肝炎ウイルス検診陽性時（あるいは専門医療機関初診時）の平均年齢は、HBs 抗原陽性者は 58.4 歳、HCV 抗体陽性者は 62.0 歳、平均観察期間は、それぞれ 8.3 年、12.8 年であった（表 1）。

表 1

	HBs抗原陽性	HCV抗体陽性
男/女	86/235	70/212
初診時平均年齢	58.4 (35-80)	62.0 (34-87)
平均観察期間(年)	8.3(1-19)	12.8 (1-26)

2)HBs 抗原陽性者の解析

平成 30 年 11 月末現在、無症候性キャリア 258 名 (80.3%)、慢性肝炎 50 名 (15.6%)、肝硬変 2 名、核酸アナログ製剤投与中が 35 名 (10.1%)、その他（既感染・不明など）35 名であった。経過で肝癌発症が 6 名 (1.8%)、経過で死亡が 3 名（肝癌死 2 名）であった。

また初診時と平成 30 年 11 月時点での APRI、FIB-4、FIB-4 3.25 超の割合を比較した（表 2）。APRI は有意な増加を認めなかったが、FIB-4 は有意な増加を認めた。高度線維化、late presentation の指標である FIB-4 3.25 超の割合は不変であった。

表 2

	初診時	H30年11月	
APRI	0.341	0.307	NS
FIB-4	1.687	1.926	P<0.01
FIB-4>3.25/ ≤3.25	13/234	17/230	NS

また経過で肝癌を認めた 6 名中、2 名のみ肝癌発症時の FIB-4 が 3.25 を超えていた。

3)HCV 抗体陽性者に関する解析

平成 30 年 11 月末現在、肝硬変 32 名 (13.2%、代償性 18 名、非代償性 14 名)、慢性肝炎は 243 名であった。また 171 名 (60.6%) が既にウイルス駆除を達成しており、そのうち 107 名 (62.9%) が直接作用型抗ウイルス薬によるウイルス駆除であった。ウイルス未駆除は 74 名、ウイルス駆除不明は 37 名であった。経過で肝癌は 21 名 (7.4%)、経過で死亡が 15 名（肝癌死 3 名、肝不全死 1 名）であった。

初診時と平成 30 年 11 月時点での APRI、FIB-4、FIB-4 3.25 超の割合を比較した（表 3）。APRI・FIB-4 ともに有意な増加を認めた。また FIB-4 3.25 超の割合は、検診陽性時に比べて平成 30 年 11 月時に有意に増加していた。

表 3

	初診時	H30年11月	
APRI	0.711	0.735	P<0.01
FIB-4	2.762	3.954	P<0.01
FIB-4>3.25/ ≤3.25	61/188	88/174	P<0.05

また経過で肝癌を認めた 21 名中、16 名で肝癌発症時の FIB-4 が 3.25 を超えていた。

D. 考察

今回、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を石川県が行っているフォローアップ事業「石川県肝炎診療連携」参加同意者を対象に実施した。

HBs 抗原陽性者に関しては、検診陽性後平均 8.3 年の経過で、約 80%が依然として無症候性キャリアであり、慢性肝炎は約 16%、肝硬変は 2 名、核酸アナログ製剤投与者は約 10%である。また、経過で肝癌は 6 名 (1.8%) であり、HCV 抗体陽性者に比べて予後良好と考えられた。

HCV 抗体陽性者に関しては、平成 30 年 11 月末現在で肝硬変が約 13%、経過で肝癌発症が経過で肝癌は 21 名 (7.4%) であり、HBs 抗原陽性者に比べて予後不良と考えられた。また既に約 61%でウイルス駆除が達成されており、そのうち、約 62%が、近年登場した極めて治療効果の高い直接作用型抗ウイルス薬によりウイルス駆除がなされていた。

興味深いことに、HBs 抗原陽性者からの肝癌発症者は、肝癌発症時の FIB-4 3.25 超の症例の方が 3.25 以下の症例より少なかったが、HCV 抗体陽性者からの肝癌発症者は、肝癌発症時の FIB-4 3.25 超の症例

の方が多かった。このことは、HCV感染者からは肝線維化進展例からの肝発癌が多いことが、HBV感染者からは、肝線維化非進展例からの発癌も多いことを示唆している。また初診時と平成30年11月末時点でのFIB-4の比較ではHCV抗体陽性者では有意にFIB-4 3.25超の割合が増加したが、HBs抗原陽性者では不変であった。このことは、HCV感染の方がHBV感染に比較して肝線維化が進展しやすいことを示唆している。しかしながら、HCV感染者及びHBV感染者における肝線維化診断においてFIB-4が同等に有用かどうかは今後の検討が必要と考えられる。

E. 結論

石川県肝炎診療連携参加同意者を対象にした肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を解析し、以下の事が明らかになった。

1. HCV抗体陽性者は、HBs抗原陽性者に比べて、経過でlate presentation (FIB-4>3.25)に移行する割合が、HBs抗原陽性者に比べて有意に高かった。
2. HCV抗体陽性者の60.6%がウイルス駆除を達成、肝発癌率は7.4%であった。HBs抗原陽性者の肝発癌率は1.6%であった。
3. HCV抗体陽性者の肝発癌は大部分が、FIB-4>3.25であったが、HBs抗原陽性者の肝発癌はFIB-4≤3.25の方が高かった。

F. 研究発表

論文発表

1. Murai K, [Shimakami T](#), Welsch C, Shirasaki T, Liu F, Kitabayashi J, Tanaka S, Funaki M, Omura H, Nishikawa T, Suminyadorj A, Honda M, Kaneko S. Unexpected Replication Boost by Simeprevir for Simeprevir-resistant Variants in Genotype 1a Hepatitis C Virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Jun 26;62(7). e02601-17.
2. Orita N, [Shimakami T](#), Sunagozaka H, Horii R, Nio K, Terashima T, Iida N, Kitahara M, Takatori H, Kawaguchi K, Kitamura K, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kaneko S. Three renal failure cases successfully treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for genotype 1b hepatitis C virus reinfection after liver transplantation. *Clin J Gastroenterol.* 2018 in press
3. Shirasaki T, Honda M, Yamashita T, Nio K, [Shimakami T](#), Shimizu R, Nakasyo S, Murai K, Shirasaki N, Okada H, Sakai Y, Sato T, Suzuki T, Yoshioka K, Kaneko S. The osteopontin-CD44 axis

in hepatic cancer stem cells regulates IFN signaling and HCV replication. *Sci Rep.* 2018 Sep 3;8(1):13143.

学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

特記すべきものなし

