

肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討

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、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、肝炎ウイルス検診陽性者を対象に、肝炎ウイルス検診陽性時の肝線維化診断における APRI、FIB-4 の有用性を解析した。また石川県では、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。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、APRI、FIB-4 の推移を含む長期経過を解析した。

まず平成12年度～平成19年度に金沢市が実施した肝炎ウイルス検診での HBs 抗原陽性715名、HCV 抗体陽性1289名を対象に、陽性時の APRI、FIB-4、肝疾患進行度を解析した。HBs 抗原陽性者では、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 の肝硬変基準 $APRI > 2$ を満たしていなかった。HCV 抗体陽性者では $APRI > 1.5$ は16.4%、 $FIB-4 > 3.25$ は25.2%であった。初回精密検査時9.5%が肝硬変、1.5%が肝癌であり、精密検査で肝硬変と診断された症例の90%は $APRI > 2$ を満たしていた。これらの結果から HBs 抗原陽性者における APRI による肝硬変診断能は、HCV 抗体陽性者に比べ低いことが示唆された。

次に石川県肝炎診療連携参加同意者、HBs 抗原陽性321名、HCV 抗体陽性282名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 APRI、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。HBs 抗原陽性者では、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%)、核酸アナログ製剤投与中35名(10.1%)、経過で肝癌発症6名(1.8%)であった。HCV 抗体陽性者では、肝硬変32名(13.2%、代償性18名、非代償性14名)、慢性肝炎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いた。経過で肝癌発症は21名(7.4%)であった。Late presentation を示唆する $FIB-4 > 3.25$ の割合は、HBs 抗原陽性者では、検診陽性時に比べて平成30年11月時不変であったが、HCV 抗体陽性者では有意に増加していた。また HCV 抗体陽性者では、肝癌発症時、 $FIB-4 > 3.25$ の症例の方が $FIB-4 \leq 3.25$ 以下より多かったが、HBs 抗原陽性者では $FIB-4 \leq 3.25$ 以下の方が多かった。今回の解析で、HBs 抗原陽性者と HCV 抗体陽性者でその長期経過が大きく異なることが明らかになった。

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。特に本邦では、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

明らかではない。

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。

今回、肝炎ウイルス検診陽性者を対象に、肝炎ウイルス検診陽性時の肝線維化診断における APRI、FIB-4 の有用性を解析した。また石川県では、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（以下拠点病院）である金沢大学附属病院が行ってきた。このフォローアップシステム「石川県肝炎診療連携」の参加同意者を対象に、APRI、FIB-4 の推移を含む長期経過を解析した。

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検診において HBs 抗原が陽性であった 715 名、HCV 抗体陽性 1289 名を対象に、APRI、FIB-4 を算出し、発見時の肝疾患の進行度を解析した。また HBs 抗原及び HCV 抗体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。

肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過の解析は、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）

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。

また本研究は、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. HBs 抗原陽性者、陽性時 APRI（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 APRI1.5 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. HBs 抗原陽性者、陽性時 FIB-4（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. HBs 抗原陽性者、初回精密検査診断

肝炎ウイルス検査で 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。

4. HBs 抗原陽性者、初回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。

5. HCV 抗体陽性者、陽性時 APRI (表 3)

全体では有意に男性の方が女性に比べて APRI が高値であった。また late presentation の定義を満たし、高度線維化を示唆する APRI1.5 超は全体で 16.4%、肝硬変を示唆する 2 超は 10.6%であった。

表 3

	全体	男性	女性
APRI	1289名	1.22±1.21	0.89±1.08 *
APRI>1.5	212名 (16.4%)	77 (24.8%)	135 (13.7%)
APRI>2	137名 (10.6%)	46 (14.8%)	91 (9.2%)

* t検定 P<0.0001

6. HCV 抗体陽性者、陽性時 FIB-4 (表 4)

全体では有意に男性の方が女性に比べて FIB-4 が高値であった。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 25.2%であった。

表 4

	全体	男性	女性
FIB-4	1289	3.18±2.21	2.78±2.28 *
FIB-4>3.25	326 (25.2%)	107 (34.5%)	219 (22.4%)

* t検定 P<0.05

7. HCV 抗体陽性者、初回精密検査診断

肝炎ウイルス検査で HCV 抗体判明後に引き続き実施された初回精密検査において、9.5%が肝硬変、1.5%が肝臓と診断された。

8. HCV 抗原陽性者、初回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 90.4%が APRI>2 を満たしていた。

9. 長期経過を観察した対象者背景 (表 5)

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 5

	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)

10. HBs 抗原陽性者の長期経過

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 6)。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。高度線維化及び late presentation の指標である FIB-4 3.25 超の割合は不変であった。

表 6

	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。

11. HCV 抗体陽性者の長期経過

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 7)。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 7

	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

肝炎ウイルス検診において、HBs 抗原及び HCV 抗体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 HBs 抗原陽性者では、2.8-9.3%、HCV 抗体陽性者では 16.4-25.4%が late presentation の定義を満たしていた。この結果は、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、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。

また今回、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。

その結果 HBs 抗原陽性者では、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 抗体陽性者では、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、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

検診データを用いた HBs 抗原・HCV 抗体陽性者の診断時の APRI、FIB-4 による解析から以下が明らかになった。

1. HBs 抗原陽性者では、2.8-9.3%、HCV 抗体陽性者では 16.4-25.4%が late presentation の定義を満たしていた。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。
2. 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。

石川県肝炎診療連携同意者を対象にした肝炎ウイルス検診陽性者の長期観察から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。

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.

F. 研究発表

論文発表

1. Liu F, Shimakami T, Murai K, Shirasaki T, Funaki M, Honda M, Murakami S, Yi M, Tang H, Kaneko S. Efficient Suppression of Hepatitis C Virus Replication by Combination Treatment with miR-122 Antagonism and Direct-acting Antivirals in Cell Culture Systems. *Sci Rep.* 2016 Aug 3;6:30939.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. 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,

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

