

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特に肝発がんを中心に解析した。

同連携参加者1557名中、HBs抗原陽性535名、HCV抗体陽性494名を対象とした。平均観察期間はHBs抗原陽性者が6.4年、HCV抗体陽性者が8.2年であった。2019年3月末時点で、HBs抗原陽性のうち、16名（3%）に、HCV抗体陽性者のうち48名（9.7%）に肝発がんを認めた。HBs抗原陽性からの肝発がん症例とHCV抗体陽性からの肝発がん症例の比較では、HCV抗体陽性例の方が、HBs抗原陽性例に比べて肝発がん率が有意に高値であった。またHCV抗体陽性の肝発がん症例の方が、HBs抗原陽性の肝発がん症例に比べて、有意に初診時APRIが高値、最終診察時のAPRI、FIB4が高値であった。HBs抗原陽性例に関して肝発がんに関わる因子を解析したところ、経過で核酸アナログ製剤の投与あり、初診時および最終診察時FIB4高値（3.25以上）の症例で有意に肝発がんが多かった。HCV抗体陽性例に関して肝発がんに関わる因子を解析したところ、男性、ウイルス駆除未達成（未SVR）、初診時および最終診察時FIB4高値（3.25以上）の症例で有意に肝発がんが多かった。さらに多変量解析では、HBs抗原陽性、HCV抗体陽性ともに初診時FIB4高値が肝発がんに関わる因子として抽出された。検診での陽性判明時にFIB4高値の症例つまり肝線維化が進展した症例は、その後の肝発がんのリスクが高いため、より重点的な肝癌スクリーニングが必要と思われた。

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、肝疾患専門医療機関（以下専門医療機関）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2019年3月末までの長期経過を、肝発がんを中心に解析した。

B. 研究方法

石川県肝炎診療連携参加同意者1557名中、2019年3末日までに受診状況調査が可能であった1029名（HBs抗原陽性者535名、HCV抗体陽性者494名）を対象にした。

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初診時、最終診察時のデータ、その間の臨床情報を収集した。

(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) 肝発がん率

2019年3月末時点で、HBs抗原陽性のうち、16名(3%)に、HCV抗体陽性者のうち48名(9.7%)に肝発がんを認めた。

2) 肝発がん症例と非肝発がん症例の比較

HBs抗原陽性者の肝発がん症例と非肝発がん症例の比較では、初診時、肝発がん症例の方が、非肝発がん症例に比べて、有意に血小板数が低く、APRI、FIB4が高値であった。また最終診断時では、肝発がん症例の方が、非肝発がん症例に比べて、有意にアルブミン値が低値で、APRI、FIB4が高値であった(表1)。

表1 HBs抗原陽性例の肝発がん症例と非肝発がん症例の比較

	経過で肝がんあり	経過で肝がんなし	
症例数	16	519	
初診時			
Plt	13.27±5.28	21.02±5.61	P<0.001
Alb	4.08±0.78	4.35±0.35	P=0.30
APRI	1.02±0.75	0.45±0.34	P<0.05
FIB-4	3.40±2.00	1.66±0.83	P<0.05
最終診察時			
Plt	16.2±10.9	20.7±10.9	P=0.12
Alb	3.65±0.85	4.26±0.41	P<0.05
APRI	0.93±0.67	0.43±0.39	P<0.01
FIB-4	4.41±3.19	1.95±1.09	P<0.01

HCV抗体陽性例の肝発がん症例と非肝発がん症例の比較では、初診時、最終診察時、共に、肝発がん症例の方が、非肝発がん症例に比べて、有意にAPRI、FIB4が高値であった(表2)。

表2 HBs抗原陽性例の肝発がん症例と非肝発がん症例の比較

	経過で肝がんあり	経過で肝がんなし	
症例数	48	446	
初診時			
APRI	1.77±1.38	0.93±1.00	P<0.01
FIB-4	4.69±2.87	2.71±2.08	P<0.01
最新診察時			
APRI	2.39±4.19	0.77±2.46	P<0.05
FIB-4	7.17±7.68	3.37±7.61	P<0.01

3) HBs抗原陽性からの肝発がん症例とHCV抗体陽性からの肝発がん症例の比較

HCV抗体陽性例の方が、HBs抗原陽性例に比べて肝発がん率が有意に高値であった。またHCV抗体陽性の肝発がん症例の方が、HBs抗原陽性の肝発がん症例に比べて、有意に初診時APRIが高値、最終診断時のAPRI、FIB4が高値であった(表3)。

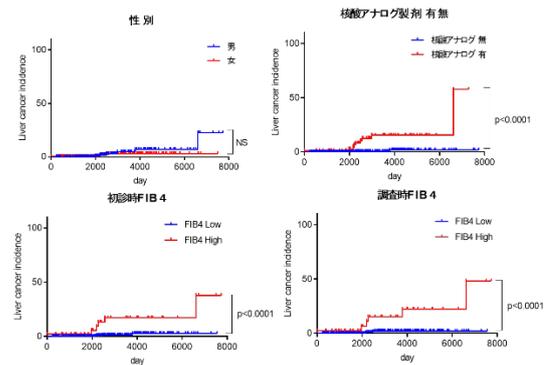
表3 HBs抗原陽性からの肝発がん症例とHCV抗体陽性からの肝発がん症例の比較

	HCV抗体陽性	HBs抗原陽性	
症例数	49	16	
性別 男/女	19/30	8/8	P=0.42
発がん/非発がん	49/495	16/535	P<0.01
初診時			
APRI	1.77±1.38	1.02±0.75	P<0.05
FIB-4	4.69±2.87	3.40±2.00	P=0.78
FIB-4>3.25/≤3.25	28/16	6/6	P=0.22
最終診察時			
APRI	2.39±4.19	0.93±0.67	P<0.01
FIB-4	7.17±7.68	4.41±3.19	P<0.01
FIB-4>3.25/≤3.25	36/13	8/8	P=0.08

4) 肝発がんに関わる因子の解析

HBs抗原陽性例に関して肝発がんに関わる因子を解析したところ、経過で核酸アナログ製剤の投与あり、初診時および最終診察時FIB4高値(3.25以上)の症例で有意に肝発がんが多かった(表4)。

表4 HBs抗原陽性例の肝発がんに関わる因子



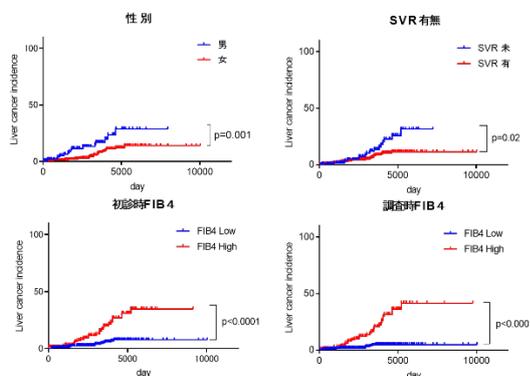
また多変量解析では、アルブミン低値、初診時FIB4高値が肝発がんに関わる因子として抽出された(表5)。

表 5 HBs 陽性例の肝発がんに関わる因子 (多変量解析、データはいずれも初診時)

因子	単変量解析				COX比例ハザード解析			
	ハザード比	95%CI 下限	95%CI 上限	P値	ハザード比	95%CI 下限	95%CI 上限	P値
初診時年齢	1.05	0.98	1.12	P=0.17				
性別(男)	1.27	0.42	3.82	P=0.67				
核酸アナログ製剤の使用	13.36	3.67	48.64	P<0.001				
AST	1.01	0.99	1.03	P=0.30				
ALT	1	0.98	1.02	P=0.99				
Pit	0.72	0.63	0.82	P<0.001				
Alb	0.23	0.07	0.77	P<0.05	0.55	0.17	1.81	P=0.33
APRI	2.87	1.69	4.86	P<0.001				
FIB4	2.06	1.62	2.62	P<0.001	1.97	1.47	2.63	P<0.001
FIB4 3.25以上	19.11	6.15	59.45	P<0.001				
T-Bil	2.62	0.7	9.9	P=0.15				

HCV 抗体陽性例に関して肝発がんに関わる因子を解析したところ、男性、ウイルス駆除未達成(未 SVR)、初診時および最終診察時 FIB4 高値(3.25 以上)の症例で有意に肝発がんが多かった(表 6)。

表 6 HCV 抗体陽性例の肝発がんに関わる因子



また多変量解析では、男性、初診時 FIB-4 高値が肝発がんに関わる因子として抽出された(表 7)。

表 7 HCV 抗体陽性例の肝発がんに関わる因子 (多変量解析、データはいずれも初診時)

因子	単変量解析				COX比例ハザード解析			
	ハザード比	95%CI 下限	95%CI 上限	P値	ハザード比	95%CI 下限	95%CI 上限	P値
初診時年齢	1.09	1.05	1.13	P<0.001				
性別(男)	2.87	1.6	5.15	P<0.001	3.18	1.73	5.85	P<0.001
SVR達成	0.53	0.29	0.96	P<0.05				
AST	1.01	1	1.01	P<0.01				
ALT	1.01	1	1.01	P<0.05				
Pit	0.87	0.82	0.92	P<0.001				
Alb	0.47	0.3	0.74	P<0.01				
APRI	1.36	1.17	1.59	P<0.001				
FIB4	1.22	1.13	1.31	P<0.001	1.12	1.15	1.34	P<0.001
FIB4 3.25以上	4.38	2.39	8.03	P<0.001				
T-Bil	1.43	0.73	2.78	P=0.29				

D. 考察

経過で肝発がんを認めた症例は、HCV 抗体陽性者 9.7%、HBs 抗原陽性者 3.0%で、有意に HCV 抗体陽性者からの肝発がんが多かった。肝発がんに関わる因子を解析したところ、HCV 抗体陽性者、HBs 抗原

陽性者共に、初診時および最終診察時の FIB4 高値(3.25 以上)の症例で有意に肝発がんが多かった。今回は、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を対象にした解析だが、検診での陽性判明時に FIB4 高値の症例つまり肝線維化が進展した症例は、その後の肝発がんのリスクが高いため、より重点的な肝がんスクリーニングが必要と思われた。

HCV 抗体陽性例では、経過で SVR を達成した症例は、未 SVR 症例に比べて肝発がん率が低く、ウイルス駆除の肝発がん抑制効果が示された。一方、HBs 抗原陽性例では、経過で核酸アナログ製剤を投与された症例の肝発がん率は高値であった。これは、肝がん治療後に、核酸アナログ製剤の投与が開始された症例が多いためと考えられた。

E. 結論

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を対象にした解析から、HBs 抗原陽性者、HCV 陽性者共に、初診時の FIB4 高値が、その後の肝発がんの危険因子として抽出された。検診での陽性判明時に FIB4 高値の症例、つまり肝線維化が進展した症例は、その後の肝発がんのリスクが高いため、より重点的な肝がんスクリーニングが必要と思われた。

F. 研究発表

論文発表

1. 瀬戸山博子、島上哲朗、考藤達哉. 日本における肝炎総合対策 Medical Science Digest 47(14) 6(708)-9(711), 2021 ニューサイエンス社、東京都
2. Shimakami T, Kaneko S. Use of information and communication technology in the support of viral hepatitis patients in Japan. Glob Health Med. 2021. 31;3(5):314-320.

学会発表

1. 島上哲朗、越田理恵、金子周一. 妊婦健診における肝炎ウイルス検査陽性者への支援体制 第 57 回日本肝臓学会総会、2021 年 6 月 特別企画 2-1 「メディカルスタッフセッション 1」

G. 知的所有権の出願・取得状況

特記すべきものなし

