

一般地域集団における肝癌スクリーニングシステムに関する研究

井口 泰孝

我が国における肝癌による死亡者数は年々増加の一途を辿っている。この背景には肝癌検診体制が確立していないこともその一因と考えられる。そこで、一般地域集団における肝癌の疫学を明らかにし、効率的な検診方法を検討した。

岡山県北西部の1市6町の40歳以上の住民を対象にし、1997年6月と1998年1月の2年度にわたり「肝癌検診」を行った。検診方法は、スクリーニング検査で肝機能検査 (AST, ALT, ALP, GGT, ZTT), 肝炎ウイルスマーカー (HBs 抗原, HCV 抗体) を実施した。二次精検は、スクリーニング検査の異常者に対して超音波検査を行った。超音波検査で肝癌が疑われた受診者に対しては、医療機関において精密検査を行った。

受診者数は3709名 (平均年齢 62.0 ± 9.9 (MEAN \pm SD) 歳) であった。受診者のHBs 抗原陽性率は0.9%, HCV 抗体陽性率は8.4%, HCV 抗体陽性者におけるHCV-RNA 陽性率は58.7%, 肝機能異常率は34.1%であった。二次精検の受診率は、95.0%であった。発見肝癌は7例で全例がHCV-RNA 陽性者であり、HCVの既感染例及び肝機能異常のみの受診者に肝癌は発見されなかった。肝癌発見率は、HCV 抗体陽性者の2.22%, HCV-RNA 陽性者の3.78%, 受診者全体でみると0.19%であった。多重ロジスティック回帰分析ではZTT, ALT, AST, 年齢がHCV感染における重要な因子であった。

肝癌発見率は今回検討を行った集団において0.19%で、HCV 抗体陽性者では2.22%, HCV-RNA 陽性者では3.78%と対象を絞り込むことにより高率となった。肝癌におけるhigh risk groupの設定には、HCV-RNA 陽性で肝機能異常者を対象とすることが最も有効であった。多重ロジスティック回帰分析の結果やコストの面からAST, ALT, ZTT 異常者に対しHCV 抗体検査を行い、陽性者を対象に超音波検査を行う方法が最も効率的と考えられた。

(平成11年8月20日受理)

Screening System for Liver Cancer in the General Population

Yasutaka IGUCHI

This study was undertaken to elucidate the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in the general population and to establish an effective cost beneficial screening system. The subjects of the study were 3,709 inhabitants of more than 40 years old out of a population of 32,537 living in northwestern areas (one city and six towns) of Okayama prefecture. So called 'liver cancer screening' was performed twice in June 1997 and in January 1998. Primary medical

examinations included liver function tests (AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase, GGT : γ -glutamyl transpeptidase, ZTT : zinc sulfate turbidity test) and hepatitis virus markers (HBs-Ag : hepatitis B surface antigen, HCV-Ab : hepatitis C virus antibody). For the HCV-Ab positive cases HCV-RNA examinations were done. Secondary examinations using abdominal ultrasonography (US) were performed on all subjects with positive primary examinations. When US findings suggestive of hepatocellular carcinoma (HCC) were obtained, the further more specific examinations were done in hospitals. Out of the 3,709 people (male 1,465, female 2,244, mean age 62.0 ± 9.9) examined, 35 (0.9%) and 310 (8.4%) were positive for HBs-Ag and HCV-Ab, respectively. Abnormal liver functions were detected in 1,264 (34.1%). Among 310 positive HCV-Ab cases 58.7% (182 cases) were positive for HCV-RNA. Secondary examinations revealed seven cases of HCC, all of whom were positive for HCV-RNA. No cases of HCC were detected in the HCV-RNA negative group among the HCV-Ab positive cases. The incidence of HCC in this general population was 0.19% (7/3,709). In the HCV-Ab positive cases, it was 2.22% (7/310). In the HCV-RNA positive group, the rate of HCC was 3.78% (7/182). Multivariate analysis disclosed ZTT, ALT, AST and age as important factors related to HCV infection. The most effective way detected persons at high risk for HCC among the general population seems to be to follow up cases with abnormal liver functions and positive HCV-RNA. Regarding cost effectiveness, US follow-up for HCV-Ab positive cases with abnormal AST, ALT, and ZTT is most effective. (Accepted on August 20, 1999) *Kawasaki Igakkaishi* 25(3) : 193-202, 1999

Key Words ① Liver cancer screening ② General population
③ HCV infection ④ Cost benefit ⑤ Effective screening system

はじめに

本邦における肝癌の死亡者数は、年々増加の一途を辿っている¹⁾。わが国では、肝癌が悪性新生物による死亡原因のなかで胃癌、肺癌に次いで第3位を占め、1996年には、32,175人が肝癌で死亡している²⁾。肝癌は、肝細胞癌、肝内胆管癌、混合型肝癌、その他に分類され、肝細胞癌はそのほとんどの95.56%を占めている。本邦においては肝細胞癌のほとんどがB型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染を原因とし、これら肝炎ウイルスが重要な役割を演じていることが明らかにされてきた^{3),4)}。なかでも肝細胞癌患者におけるHCVの感染率は76.1%と極めて多く、HCVに起因するものが大部分である⁵⁾。HCVが関与する肝細胞癌では、男性、高齢者での発生が多い

という特徴を持っている。診断時年齢は、60歳代前半にピークがあり、このため60才代前半の男性の死亡者数は胃癌、肺癌を抜き第1位となっている²⁾。また、男女比は約3:1と男性に多い⁵⁾。「地域がん登録」研究班の報告によると1975年から1993年までの増加率は男性で3.5倍、女性で2.4倍と男性での増加率がより高いことが報告されている⁶⁾。現在、日本におけるHCV感染者は約200万人と推定されており、若年者に比べ高齢者での感染率が極めて高い。また肝細胞癌が高齢者で多く発生していることを考慮すると、今後10年間は肝細胞癌による死亡者数の増加が続いていくことが予想されている¹⁾。悪性新生物のうち胃癌、肺癌、大腸癌、乳癌、子宮癌は検診が制度化されているが、肝癌検診は今だに実施されていない。前述した背景を考えると、今後も増加を続けることが予想されている肝癌に対する検診体制の確立は急務

である。

肝細胞癌は、他の悪性腫瘍とは異なり、その殆どがHCV感染による慢性肝炎、肝硬変を発生母地としているため^{7,8)}、HCV感染者をhigh risk groupに設定することができる。しかし、検診受診者全員にHCV抗体やHCV-RNA検査を実施した場合には、検診を行う場合、莫大な経費が必要となってくる。また、肝機能検査のみでは、経費は少なくても多くのHCV陰性の肝機能異常者を対象とすることになり肝臓癌発見効率が低下する。より効率的なスクリーニングおよびサーベイランス体制を確立するためにはこれらの問題を解決することが必要である。

そこで、一般地域集団に対し肝臓癌検診を行うことでC型肝炎に起因する肝臓癌の発生頻度がどの程度なのかを明らかにし、一般肝機能検査の結果よりHCV感染の有無を予想できるかどうか、またより効率的な肝臓癌検診の方法を検討した。

対象及び方法

対象は、岡山県北西部の1市6町の40歳以上の一般地域住民32,537名で、1997年6月と1998年1月の2年度にわたり「肝臓癌検診」を行った。対象となる地域住民に対し、事前に講演会等でウイルス性肝炎及び肝臓癌に対する知識の啓蒙を行うと同時に検診方法について説明した。Informed consentの得られた住民に対して検診を実施した。

一次スクリーニングとして医師による問診と血液検査（肝機能検査、肝炎ウイルスマーカー）を実施した。肝機能検査の項目は、aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), zinc sulfate turbidity test (ZTT)の5項目で、肝炎ウイルスマーカーはhepatitis B surface antigen (HBs抗原), anti-hepatitis C virus antibody (HCV抗体)の検出を行った。HCV抗体陽性者に対しては、HCV-RNA定性検査を実施しHCV-RNA陽性者に対

しては、さらにHCV genotypeの検出を行った。

一次スクリーニングで肝機能検査に異常を認められた者、HBs抗原陽性者、HCV抗体陽性者を対象に、二次精検として腹部超音波検査を行った。腹部超音波検査は、超音波検査経験5年以上の4名の医師が2台の超音波機器(SSD 1700, 3~5 MHzプローブ; Aloka)を用いて交代で行った。超音波画像はビデオに動画として記録し、終了後に記録画像で再度、チェックを行った。また、ウイルスマーカー陽性者(HBs抗原陽性者またはHCV抗体陽性者)については、初回検診から6ヵ月後に追跡検診を実施した。追跡検診でも初回検診時と同様の肝機能検査、ウイルスマーカー、腹部超音波検査を行い、発癌の有無を確認した。腹部超音波検査で肝臓癌が疑われる受診者に対しては、医療機関において、helical CT, MRI, Angiography, Angio-CT, 肝腫瘍生検等で確定診断を行った。

肝機能検査(AST, ALT, ALP, GGT, ZTT)は自動分析器(Hitachi 7350)で測定した。HBs抗原は、Dainascreen (Dainabot, Tokyo, Japan)で、HCV抗体はAxSYM HCV 2.0 (Dainabot, Tokyo, Japan)を用いて検出した。HCV-RNA定性検査は、Amplicor (Roche, Tokyo, Japan)を用いて検出した。HCV genotypeは、既報に従い検出を行った⁹⁾。

各検査データは平均値±標準偏差で表記した。HCV感染に寄与する因子を明らかにするためにstepwise多重ロジスティック回帰分析SAS (Ver.6.0 for NT, SAS Institute, Inc., Cary, NC)を用いて解析を行った。解析に用いた因子は、検診受診時に受診者個々が有している固有のデータ、すなわち年齢、性別、常習飲酒歴(あり or なし)、AST (正常 or 異常)、ALT (正常 or 異常)、GGT (正常 or 異常)、ZTT (正常 or 異常)、ALP (正常 or 異常)の8因子とした。常習飲酒歴は、日本酒換算で1日3合、5年以上あるいはこれに相当する積算飲酒量をもつ場合とした。

検査費用についての検討も合わせて行った。コストの計算は、現行(1999年)の保険点数に

従った。すなわち AST 280円, ALT 280円, ALP 750円, GGT 750円, ZTT 180円, 5項目で 1,550円, HBs 抗原は1,500円, HCV 抗体は 2,100円, HCV-RNA 定性検査は6,000円, 腹部超音波検査は5,500円で算出した。HCV genotype は15,000円とした。

結 果

1) 受診者数及び受診率

肝癌検診の受診者総数は, 3,709名で平均年齢は 62.0 ± 9.9 歳で対象とした40歳以上の住民 32,537名の11.4%が受診した。受診者の内訳は男性が1,465名で平均年齢は 63.0 ± 10.0 歳, 女性が2,244名で平均年齢は 62.0 ± 9.6 歳であった。年齢階級別受診者数は40歳台546名, 50歳台667名, 60歳台1,583名, 70歳以上913名であった (Table 1)。

2) HBs 抗原陽性率

HBs 抗原陽性率は0.9% (35/3,709) で, 男性では1.3% (19/1,465), 女性では0.7% (16/2,244) であった。年齢階級別のHBs 抗原陽性率は, 40歳台, 50歳台, 60歳台, 70歳以上で各々 1.3%, 1.0%, 0.9%, 0.8%であった (Table 1)。

3) HCV 抗体陽性率

HCV 抗体陽性率は, 8.4% (310/3,709) で,

男性が8.5% (124/1,465), 女性が8.3% (186/2,244) であった。年齢階級別のHCV 抗体陽性率は, 40歳台, 50歳台, 60歳台, 70歳以上で各々3.3%, 5.4%, 10.0%, 10.7%であった (Table 1)。

4) HCV-RNA 陽性率

HCV 抗体陽性者310名中, HCV-RNA が陽性であった受診者は, 182名でHCV 抗体陽性者におけるHCV-RNA 陽性率は, 58.7%であった。HCV-RNA 陽性率を年齢階級別にみると40歳台, 50歳台, 60歳台, 70歳以上で各々61.1% (11/18), 63.9% (23/36), 56.3% (89/158), 60.2% (59/98) と年代別での陽性率に差は認められなかった (Table 1)。

5) 肝機能異常率

肝機能検査値の異常率をみると, AST は9.7%, ALT は11.8%, ALP は2.4%, GGT は18.4%, ZTT は13.2%であった。男女別にみるとAST は男性が14.6%, 女性が6.5%であった。ALT は男性が18.0%, 女性が7.8%であった。ALP は男性が1.4%, 女性が3.1%であった。GGT は男性が28.7%, 女性が11.7%であった。ZTT は男性が10.4%, 女性が15.0%であった。肝機能検査5項目のうち, いずれか1項目でも異常を示した受診者は34.1% (1,264/3,709), 男性が42.0% (624/1,465), 女性が28.9% (653

Table 1. Age distribution of hepatitis virus B and C infection in the northwest area of Okayama prefecture

	Age				Total	Age(yr)*
	40-49	50-59	60-69	70-		
All						
Male	222	225	602	416	1465 (39.5)	63.0±10.0
Female	324	442	981	497	2244 (60.5)	62.0±9.6
Total	546	667	1583	913	3709 (100.0)	62.0±9.9
HBs-Ag positive cases						
Male	2.7%(6/222)	0.9%(2/225)	0.8%(5/602)	1.4%(6/416)	1.3%(19/1465)	60.1±11.8
Female	0.3%(1/324)	1.1%(5/442)	0.9%(9/981)	0.2%(1/497)	0.7%(16/2244)	60.1±6.9
Total	1.3%(7/546)	1.0%(7/667)	8.9%(14/1583)	0.8%(7/913)	0.9%(35/3709)	60.1±9.9
HCV-Ab positive cases						
Male	2.3%(5/222)	6.2%(14/225)	10.1%(61/602)	10.6%(44/416)	8.5%(124/1465)	66.6±9.2
Female	4.0%(13/324)	5.0%(22/442)	9.9%(97/981)	10.9%(54/497)	8.3%(186/2244)	65.0±8.2
Total	3.3%(18/546)	5.4%(36/667)	10.0%(158/1583)	10.7%(98/913)	8.4%(310/3709)	65.7±8.6
HCV-RNA positivity (HCV-RNA positive cases / HCV-Ab positive cases)						
Male	80.0%(4/5)	78.6%(11/14)	67.2%(41/61)	72.7%(32/44)	71.0%(88/124)	66.3±8.9
Female	53.8%(7/13)	54.5%(12/22)	49.5%(48/97)	50.0%(27/54)	50.5%(94/186)	65.0±8.1
Total	61.1%(11/18)	63.9%(23/36)	56.3%(89/158)	60.2%(59/98)	58.7%(182/310)	65.7±8.5

HBs-Ag : hepatitis B surface antigen, HCV-Ab : anti-hepatitis C virus antibody

* Date expressed mean value ± SD

/2, 244) であった。年齢階級別の異常率は、40歳台、50歳台、60歳台、70歳以上で各々34.1%、34.8%、35.9%、30.4%であった (Table 2)。

6) HCV-RNA 陽性者における肝機能異常率

HCV-RNA 陽性者における肝機能異常率を各肝機能検査項目別にみると AST は52.7% (96/182), ALT は53.8% (98/182), ALP は7.1% (13/182), GGT は30.2% (55/182), ZTT は76.9% (140/182) であった。男女別にみると AST は男性が68.2% (60/88), 女性が38.3% (36/94) であった。ALT は男性が69.3% (61/88), 女性が39.4% (37/94) であった。ALP は男性が6.8% (6/88), 女性が7.4% (7/94) であった。GGT は男性が42.0% (37/88), 女性が19.1% (18/94) であった。ZTT は男性が78.4% (69/88), 女性が75.5% (71/94) であった。これら5項目の検査項目のうちいずれかが異常を示したものは88.5% (161/182), 男性が94.3% (83/88), 女性が83.0% (78/94) であった (Table 3)。年齢階級別に ALT 異常率をみると、40歳台、50歳台、60歳台、70歳以上で各々63.6%、43.5%、52.8%、57.6%であった。

Table 2. Abnormal rate of liver function tests in primary screening tests.

	Male n=1465	Female n=2244	Total n=3709
AST	14.6%(214)	6.5%(145)	9.7%(359)
ALT	18.0%(264)	7.8%(174)	11.8%(438)
ALP	1.4%(20)	3.1%(69)	2.4%(89)
GGT	28.7%(421)	11.7%(263)	18.4%(684)
ZTT	10.4%(153)	15.0%(337)	13.2%(490)

AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, ALP : alkaline phosphatase, GGT : γ -glutamyltranspeptidase, ZTT : zinc sulfate turbidity test. Upper limit : AST : 38 U/L, ALT : 36 U/L, ALP : 300 U/L, GGT : 60 U/L in male and 40 U/L in female, ZTT : 13 U.

これを男女別に60歳未満、60歳以上で分けると、男性では60歳未満で73.3%、60歳以上で68.5%、女性ではそれぞれ31.6%、41.3%であった。

7) 二次精検の受診率

二次精検該当者数は、HBs 抗原単独陽性者33名、HCV 抗体単独陽性者308名、HBs 抗原及びHCV 抗体陽性者2名、ウィルスマーカー陰性で肝機能検査5項目中いずれかが異常を示した肝機能異常者1,051名の計1,394名であった。このうち、二次精検を受診したものは、1,324名であり、受診率は、95.0% (1,324/1,394) であった。

8) 追跡検診の結果

追跡検診該当者347名中、6ヵ月後の追跡検診を受診した者は314例で、受診率90.5% (314/347) であった。追跡検診受診者からは、新たな肝発癌はみられなかった。また、一次スクリーニングにてHCV 感染があり肝機能異常、すなわちAST, ALT, ZTT のいずれかの異常を伴わなかった症例が22例あった。この集団において追跡検診時の肝機能異常率をみると、4.5% (1/22) であった。

9) 発見肝臓癌、肝臓癌発見率

超音波検査による発見肝臓癌は7例であった。このうち症例#1と#2が組織生検で肝細胞癌と診断した。残りの#3, #4, #5, #6, #7は、CT 及び血管造影検査で肝細胞癌と診断した。肝臓癌が発見された受診者は、すべて男性であり、平均年齢は72.5 \pm 5.7歳 (62歳~83歳) であった。またウイルス学的には、7例全例がHCV 抗体陽性かつHCV-RNA 陽性者であり、HCV genotype は、すべて1b型であった。HCV 抗体

Table 3. Abnormal rate of liver function tests in HCV-Ab and HCV-RNA positive cases

	HCV-Ab positive cases			HCV-RNA positive cases		
	Male n=88	Female n=94	Total n=182	Male n=88	Female n=94	Total n=182
AST	54.0%(67)	23.7%(44)	35.8%(111)	68.2%(60)	38.3%(36)	52.7%(96)
ALT	52.4%(65)	21.0%(39)	33.5%(104)	69.3%(61)	39.4%(37)	53.8%(98)
ALP	5.6%(7)	4.3%(8)	4.8%(15)	6.8%(6)	7.4%(7)	7.1%(13)
GGT	37.9%(47)	12.9%(24)	22.9%(71)	42.0%(37)	19.1%(18)	30.2%(55)
ZTT	58.1%(72)	48.9%(91)	52.6%(163)	78.4%(69)	75.5%(71)	76.9%(140)

Table 4. Patients profiles of hepatocellular carcinoma detected in the secondary examinations.

Case	Age	Sex	HBsAg	HCVAb	HCV RNA	Genotype	AST	ALT	ZTT	ALP	GGT	Tumor size
#1 T.O.	62	male	(-)	(+)	(+)	1b	90	91	20.3	475	16	8x7mm
#2 Y.M.	69	male	(-)	(+)	(+)	1b	149	152	17.7	268	84	18x15mm
#3 G.J.	83	male	(-)	(+)	(+)	1b	44	33	16.1	168	87	30x28mm
#4 Y.T.	76	male	(-)	(+)	(+)	1b	51	69	14.1	170	30	13x12mm
#5 S.H.	70	male	(-)	(+)	(+)	1b	158	171	21.0	191	44	39x26mm
#6 S.K.	72	male	(-)	(+)	(+)	1b	53	52	13.9	153	92	62x60mm
#7 Y.M.	76	male	(-)	(+)	(+)	1b	67	76	14.0	248	158	61x54mm

Table 5. Multivariate logistic regression analysis

1) Alcohol(-)			2) Alcohol(+)		
Variable	Odds ratio(95%CI)	P-value	Variable	Odds ratio(95%CI)	P-value
ZTT	6.803(5.076-9.174)	<0.0001	ZTT	3.922(2.331-6.579)	<0.0001
AST	3.922(2.331-6.579)	<0.0001	AST	3.922(2.331-6.579)	0.0222
Age	1.032(1.015-1.049)	0.0002	Age	1.038(1.006-1.072)	0.0002
ALT	2.012(1.188-3.413)	0.0094	ALT	3.058(1.319-5.917)	0.0091

陽性かつ HCV-RNA 陰性の C 型肝炎の既感染例及びウイルスマーカー陰性の肝機能異常のみの受診者には肝癌は発見されなかった (Table 4)。肝癌の発見率は、HCV 抗体陽性者の 2.26% (7/310)、HCV-RNA 陽性者の 3.85% (7/182)、受診者全体では 0.19% (7/3,709) であった。

10) HCV 抗体に関する因子分析

発見された肝癌は、全例が HCV 抗体陽性であったため、HCV 抗体の異常に寄与する因子を明らかにするために stepwise 多重ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析を行った。常習飲酒歴を有する受診者の場合、ZTT, AST, ALT, 年齢が重要な因子として選択された。また、常習飲酒歴がない受診者でも、ZTT, ALT, AST, 年齢が重要な因子として選択された (Table 5)。

11) 一人当りの検診費用

一次スクリーニングのみの場合 (肝機能検査 5 項目, HBs 抗原, HCV 抗体), 5,150 円。ウイルスマーカー陰性で肝機能異常のみ呈した場合または、HBs 抗原陽性者 (一次スクリーニング + 腹部超音波検査), 10,650 円。HCV 抗体陽性者 (一次スクリーニング + HCV-RNA + 腹部超音波検査), 30,150 円であった。

考 察

今回対象とした地域集団における HCV 感染について検討すると、HCV 抗体陽性率は男性が 8.5%、女性が 8.3% と差は認められなかった。一方、HCV 抗体陽性者における HCV-RNA 陽性率は男性が 71.0%、女性が 50.5% と男性における感染率が高かった。年代別にみると HCV 抗体陽性率は男女とも年齢の上昇とともに高くなった。HCV-RNA 陽性者での ALT 異常率は、男性が 69.3%、女性が 39.4% と男性で高率であった。更に年齢による ALT 異常率は、男性の 60 歳未満では、73.3%、60 歳以降では 68.5% と年齢に関係なくほぼ一定であったのに対し、女性の 60 歳未満では 31.6%、60 歳以降では 41.3% と年齢が高くなるとともに異常率も上昇した。肝細胞癌が他の癌と異なる点は、その原因が肝炎ウイルス感染を基盤とし、持続的な ALT 異常が加わることにより発癌することである。多羅尾らは、C 型肝炎硬変において ALT 年平均値が 80 単位未満にコントロールされた症例群 (年率 1.6%) では 80 単位以上が持続した症例群 (年率 9%) に比べ、有意に発癌率が低かったことを報告している¹⁰⁾。また、Arase らも同様に、glycyrrhizin の大量投与により ALT の低下、発

癌率の低下がみられたことを報告している¹¹⁾。今回検討した結果では、HCV 抗体陽性者および HCV-RNA 陽性者での ALT 異常者はともに男性、高齢者においてその割合が高かった。他の報告^{12), 13)}でも同様の傾向がみられ、このような背景があることから、日本における肝細胞癌の特徴、すなわち肝細胞癌が男性、高齢者に多いという特徴が出てきているものと考えられる。

HCV 感染は肝細胞癌の原因の大部分を占めていることから⁷⁾、肝細胞癌の発見、予防の第一歩として HCV-RNA 陽性者をどのようにスクリーニングするかが重要である。癌発見率からみても HCV-RNA 陽性者を対象者とするのが理想と考えられる。また、HCV が関与する肝細胞癌では、ALT が正常な例の発癌は極めて少ないと考えられることから、HCV-RNA 陽性と肝機能異常を組み合わせるにより、より効率的な検診が成り立つことが予想できる。そこで検診受診時に受診者個々が有している固有のデータ、すなわち年齢、性、飲酒歴、AST、ALT、ALP、GGT、ZTT の 8 因子について多重ロジスティック回帰分析（ステップワイズ法）を用いて、HCV 抗体陽性の危険因子を解析した。これら 8 因子の chi-square 解析を行ったところ、常習飲酒歴のある受診者は ALT 異常者、GGT 異常者の割合が高く、女性より男性に多いことが判明し、飲酒歴は多くの因子に関与していることから飲酒歴の有無で層別解析を実施することとした。飲酒歴が無い 2,826 例では ZTT、AST、年齢、ALT の 4 項目が重要な因子であった。また、飲酒歴がある 883 例についても同様に解析を行うと、ZTT、ALT、年齢、AST の 4 項目が HCV 抗体陽性に重要な因子であることが判明した。AST、ALT、ZTT の 3 項目のうちいずれかが異常を示した場合、HCV 抗体陽性の検出感度は、62.9%で特異度は 79.8%で陽性予測値は、22.1%であった。また、HCV-RNA の検出感度は 87.9%、特異度は 79.7%で陽性予測値は、18.1%であった。したがって、HCV 持続感染のリスクを予測するために

AST、ALT、ZTT 検査の 3 項目を行い、その異常者に HCV 抗体検査、HCV-RNA 検査を施行することでコストを減らすことが可能である。しかし、全例に HCV 抗体検査を実施しない場合、いわゆる C 型肝炎無症候性キャリアー (asymptomatic carrier; ASC) を見逃すことになる。ASC の定義を HCV-RNA 陽性かつ ALT 正常者とするると ASC の割合は、Alter らの報告¹⁴⁾では、HCV-RNA 陽性者 280 人の解析で 17%に、Ohkoshi らの報告¹⁵⁾では、HCV 高度感染地区の HCV-RNA 陽性者 50 名における解析で、20%にみられたとしている。今回の検討では、46.2% (84/182) が ASC の範疇に入り、諸家の報告よりかなり多かった。ALT に AST、ZTT の 2 項目を加えた場合、全て正常であった者は 12.1% (22/182) となり、対象から外れる可能性を少なくできる。また、最近、インターフェロン (IFN) 治療後の完全著効例や HCV が残っていても ALT が正常化した不完全著効例において肝発癌が著しく抑制されることが明らかにされている^{16)~19)}。現在までに ASC 症例での IFN 治療が特に有効であるという報告はなく、これらを見のがすことで治療が遅れ、肝発癌の危険性が増すとは考えにくい。しかし、ASC でも組織上、大部分に慢性肝炎の所見がみられることから²⁰⁾、長期間の観察を行うと ALT 異常を発現する可能性が高いと考えられる。また、慢性肝炎からの発癌も少なからず報告されている^{21), 22)}。今回の検討では、6 ヶ月後の追跡検診で異常を示した例は 22 例中 1 例、4.5%であり、これらの受診者から肝癌は発見されなかった。しかし、前述したことを考慮すると、ALT が異常を示した時点で、HCV 抗体検査、HCV-RNA 検査を行い、HCV 持続感染が明らかになった場合には high risk group に加え、超音波検査の対象とする必要があると考えられる。

今回の肝癌検診における発見肝癌は 7 例で全例男性、年齢は 62 歳から 83 歳 (平均年齢 72.4 歳) であった。肝機能検査値は、AST、ZTT は全例異常値を示しており、ALT は 6 例に異常を認めた。ALP の異常は 1 例のみで、GGT の異常

は4例であった。HCV抗体およびHCV-RNAは全例陽性であった。HCV抗体陽性かつHCV-RNA陰性のHCV既感染例およびウィルスマーカー陰性の肝機能異常のみの受診者からは肝癌は発見されなかった。また、多変量解析の結果も考慮すると、high risk group設定のためのリスクファクターとしてHCV-RNA陽性とAST, ALT, ZTTの何れかの異常をあげることができる。次に癌発見率を検討すると初回検診時の発見肝癌が7例であったことから、HCV抗体陽性率が8.4%の一般地域集団において0.19%であった。他の悪性新生物における集団検診での癌発見率は、胃癌0.15%、大腸癌0.15%、肺癌0.05%、乳癌0.10%、子宮癌(頸部)0.07%、子宮癌(体部)0.09%²³⁾であり、今回検討した検診での癌発見率は、他の癌検診とほぼ同等またはそれ以上であった。

1980年頃より超音波検査を用いた肝癌を含めた腹部臓器悪性腫瘍に対する地域検診が行われ、その検診方法、結果、発見癌の予後について報告されてきた^{24)~30)}。しかし、これまでにウィルスマーカーを詳細に分析し、HCV持続感染者まで明らかにしたものはない。今回、HCV抗体陽性者に対してはHCV-RNAまで実施し、HCVの持続感染者を明らかにした。そしてHCV検査と癌発見率を検討すると、HCV抗体陽性者中では2.22%、HCV-RNA陽性者では3.78%、HCV-RNA陽性かつAST, ALT, ZTTの何れかの異常者では4.3%であったことからhigh risk groupとしては、HCV-RNA陽性者かつAST, ALT, ZTTの何れかの異常者とするのが最も理想と考えられる。

次に今回の結果より、実際に肝癌1例をみつけるためにかかる費用を計算すると、超音波検査の対象を1) AST, ALT, ZTT異常者とした場合1,085,880円、2) HCV抗体陽性者とした場合1,356,271円、3) HCV-RNA陽性者とした

場合3,322,143円、4) AST, ALT, ZTT異常かつHCV抗体陽性者とした場合810,209円、5) AST, ALT, ZTT異常かつHCV-RNA陽性者とした場合1,274,666円、6) AST, ALT, ZTT異常かつHCV抗体陽性かつHCV-RNA陽性者とした場合949,851円、7) HCV抗体陽性かつHCV-RNA陽性者とした場合1,521,414円であった。コストからみると4)の方法が最も安価であり、対費用効果を考慮するとこのスクリーニング方法が最も有用であると考えられた。

ま と め

40歳以上の地域住民3,709名を対象に肝癌検診を施行し、7例の肝細胞癌を発見した。全例HCV持続感染者かつ肝機能異常者であり、それ以外のHCV既感染者や肝機能異常のみの者からは肝細胞癌は発見されなかった。また、肝発癌の原因であるHCV持続感染やそれに起因するALT異常は男性、高齢者に多かった。多重ロジスティック回帰分析を用いたHCV抗体陽性の危険因子の解析では、AST, ALT, ZTT, 年齢が4項目が重要な因子となり、今回の検診結果ともあわせるとAST, ALT, ZTTとHCV抗体, HCV-RNAを組み合わせた方法が理想的であり、コストを考えあわせるとAST, ALT, ZTT異常者に対しHCV抗体検査を行い、その陽性者を超音波検査の対象とする方法が最も有用であった。

稿を終えるに当たり、御指導ならびに御高閲を賜りました川崎医科大学消化器I内科学教室山本晋一郎教授に深甚な謝意を表します。本研究を直接御指導頂いた同教室久保木真講師に深謝致します。また、本研究の遂行にあたり御協力頂いた同教室員ならびに高梁保健所の皆様に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 日本肝臓学会：肝がん白書－平成11年度－。東京、日本肝臓学会。1999

- 2) 厚生統計協会：厚生指標。国民衛生の動向 45：48-54, 1998
- 3) Nishioka K, Watanabe J, Furuta S, Tanaka E, Iino S, Suzuki H, Tsuji T, Yano M, Kuo G, Choo QL, Houghton M, Oda T : A high prevalence of antibody to the hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 97 : 429-433, 1991
- 4) Kato Y, Nakata K, Omagari K, Furukawa R, Kusumoto Y, Mori I, Tajima H, Tanioka H, Yano M, Nagataki S : Risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in Japan. *Cancer* 74 : 2234-2238, 1994
- 5) 日本肝癌研究会：原発性肝癌に関する追跡調査-第13報-。肝臓 40 : 288-300, 1999
- 6) The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan : Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1992-93 : Estimates based on data from seven population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* 28 : 641-647, 1998
- 7) Tsukuyama H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Tabuchi T, Kitamura T, Nakanishi K, Fujimoto I, Inoue A, Yamazaki H, Kawashima T : Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 328 : 1797-1801, 1993
- 8) Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, Kato N, Kanai F, Okudaira T, Teratani T, Tohgo G, Toda N, Ohashi M, Ogura K, Niwa Y, Kawabe T, Omata M : Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B-and C-viral infection in Japan. *Hepatology* 22 : 1027-1033, 1995
- 9) Okamoto N, Sugiyama Y, Okada S, Kurai K, Akahane Y, Sugai Y, Tanaka T, Sato K, Tsuda F, Miyakawa Y : Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers : amplification to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol* 73 : 673-679, 1992
- 10) 多羅尾和郎, 清水昭男, 大川伸一, 玉井拙夫：肝臓再発の病態：肝硬変を母地とした肝臓発生と再発。肝臓 31 : 195-207, 1995
- 11) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Kumada H : The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 79 : 1494-1500, 1997
- 12) Kuboki M, Shinzawa H, Shao L, Ishibashi M, Yoshii E, Suzuki K, Saito K, Saito T, Togashi H, Takahashi T, Yasumura S, Fukao A : A cohort study of hepatitis C virus (HCV) infection in an HCV epidemic area of Japan : age and sex-related seroprevalence of anti-HCV antibody, frequency of viremia, biochemical abnormality and histological changes. *Liver* 19 : 88-96, 1999
- 13) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, Kumada H, Kawanishi M : A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18 : 47-53, 1993
- 14) Alter MJ, Cantilena CC, Melpolder J, Tan D, Raden MV, Herion D, Lau D, Hoofnagle JH : Hepatitis C in asymptomatic blood donors. *Hepatology* 26 (Suppl. 1) : 29S-33S, 1997
- 15) Ohkoshi S, Tawarayama H, Kuwana K, Harada T, Watanabe M, Higuchi S, Kojima H, Kamimura T, Asakura H : A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. *Dig Dis Sci* 40 : 465-471, 1995
- 16) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Seki S, Kobayashi K, Otani S : Randomised trial of effects of interferon- α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 : 1051-1055, 1995
- 17) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, Takayanagi M, Yoshioka K, Kakumu S, Iijima A, Urushihara A, Kiyosawa K, Okuda M, Hino K, Okita K, Osaka Liver Disease Study Group : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 27 : 1394-1402, 1998
- 18) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Kobayashi M, Nakamura I, Murashima N, Kumada H, Kawanishi M : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C : a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29 : 1124-1130, 1999
- 19) Shindo M, Ken A, Okuno T : Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic

- hepatitis C responding differently to interferon therapy. *Cancer* 85 : 1943 - 1950, 1999
- 20) Kodama T, Tamaki T, Katabami S, Katanuma A, Yamashita K, Azuma N, Kamijo K, Kinoshita H, Yachi A : Histological findings in asymptomatic hepatitis C virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol* 8 : 403 - 405, 1993
 - 21) De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, Pontisso P, D'Errico A, Simon N, Grigioni W, Alberti A, Beaugrand M, Pisi E, Brechot C, Paterlini P : HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 345 : 413 - 415, 1995
 - 22) Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M : Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C : a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 21 : 650 - 655, 1995
 - 23) 厚生統計協会 : 平成9年度 老人保健事業報告. 厚生省大臣官房統計情報部編. 1998 pp 52 - 279
 - 24) 和賀井敏夫 : 超音波による集団検診. *臨床科学* 16 : 351 - 357, 1980
 - 25) 福嶋啓祐 : 成人病集団検診における腹部超音波検査法の意義. *川崎医学会誌* 17 : 255 - 267, 1991
 - 26) 依田芳起, 落合まさ子, 小林一久, 廣瀬雄一, 赤羽賢浩, 藤野雅之 : 効率的な肝臓の超音波検診. *日消集検誌* 31 : 38 - 42, 1993
 - 27) 池田 敏, 有馬範行, 福本四郎 : 肝臓集検の問題点 - 肝臓 High Risk Group の拾い上げについて -. *日消集検誌* 33 : 156 - 162, 1995
 - 28) 小野寺博義, 岩崎隆雄, 池田 卓, 鶴飼克明, 鈴木雅貴 : 地域を対象とした肝胆膵がん集団検診の限界. *日消集検誌* 35 : 541 - 544, 1997
 - 29) 河村 奨, 有山重美, 稲本善人, 相部 剛, 田辺満彦, 篠山哲郎 : 一地域における肝臓 high risk group 検診の現状と問題点. *日消集検誌* 35 : 797 - 802, 1997
 - 30) 井手口清治, 松田誠治, 北 昭一, 福嶋啓祐 : 腹部超音波検診の現状についての検討. *日消集検誌* 37 : 432 - 437, 1999