

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 8 月 7 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460745

研究課題名(和文)肝細胞癌が早期診断されない原因の解明

研究課題名(英文)Problems with the surveillance program for the diagnosis of hepatocellular carcinoma

研究代表者

岡野 淳一 (Okano, Jun-ichi)

鳥取大学・医学部・講師

研究者番号：00343278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：鳥取県の初発肝細胞がん(HCC)651名の原因は、B型肝炎ウイルス(HBV)20.0%、HCV 36.3%、非アルコール性非B非C型(NBNC)24.4%、アルコール性NBNC 19.0%だった。精度が低いCTでの診断が121例(18.6%)含まれ、IVR 211例(32.4%)、ソラフェニブ13例(2.0%)、無治療も106例(16.3%)あった。非アルコール性NBNCは生活習慣病合併率が高かった。HCC高危険群のサーベイランス遵守率は、HBV 35.4%、HCV 49.2%と低く、逸脱原因は、HBV・HCV陽性の非認識や未受診、医師のサーベイランス非遵守だった。

研究成果の概要(英文)：We conducted multicenter retrospective study evaluating the background and diagnostic opportunity for 651 primary hepatocellular carcinoma (HCC). The etiologies were 20.0% of hepatitis B virus (HBV), 36.3% of hepatitis C virus (HCV), and 43.4% of non-B non-C (NBNC). The characteristics of non-alcoholic NBNC HCC patients included high frequency of life-related diseases. 18.6% of cases were diagnosed by plain and conventional contrast enhanced CT. Compliance with the surveillance program for the diagnosis of HCC was 35.4% for HBV and 49.2% for HCV. The main causes of deviating the surveillance included unrecognized cases of HBV and HCV carrier, non-compliance with the surveillance program by physicians, and no medical care of HBV and HCV cases.

研究分野：肝細胞癌の早期診断

キーワード：肝細胞癌 サーベイランス

### 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌 (HCC) は、成因の多くが B 型肝炎ウイルス (HBV) と C 型肝炎ウイルス (HCV) と明確なため肝発癌高危険群患者の囲い込みによる早期診断が可能な癌種と考えられており、HCC 高危険群に対するサーベイランスが推奨されている。しかしながら、日常臨床ではサーベイランスを逸脱したいわゆる “いきなり HCC” に遭遇する機会も多い。

### 2. 研究の目的

市中病院を含めた多施設での初発 HCC 早期診断サーベイランス遵守状況を中心に調査し、問題点を検討した。

### 3. 研究の方法

(1) 2012 年度から 2015 年度に肝臓専門医が常勤している鳥取県内の基幹病院 (鳥取大学医学部機能病態内科学、山陰労災病院、米子医療センター、博愛病院、鳥取県立厚生病院、野島病院、鳥取県立中央病院、鳥取赤十字病院) で診療した初発 HCC 患者 651 例を対象とした。

(2) 年齢、性別、最初の HCC 診断施設、成因、診断契機と検査方法、最大腫瘍径、初回治療法、肝硬変の有無、飲酒量、生活習慣病 (高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満) の有無、HBc 抗体、腫瘍マーカー値 (AFP、PIVKA-II) を調査した。成因分類は、HBs 抗原陽性を HBV 関連、HCV 抗体陽性を HCV 関連、HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性を非 B 非 C 型 (NBNC) とし、NBNC は 1 日アルコール摂取量が日本酒換算で男性 3 合以上または女性 2 合以上をアルコール性 (ALD)、それ未満を非アルコール性 (non-ALD) とした。初回 HCC 治療法は、ラジオ波焼灼療法 (RFA) または経皮的エタノール注入療法 (PEIT) に肝動注療法または肝動脈塞栓術のインターベンショナルラジオロジー (IVR) 併用の場合には、RFA または PEIT と分類した。

(3) 統計処理は、連続変数は一元配置分散分析による検定、2 値変数は Fisher の正確検定、群間比較は一元配置分散分析、成因の経年推移は Pearson のカイ二乗検定により行い、 $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

(4) 本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認 (承認番号 2278、1605A021) を得て行った。

### 4. 研究成果

(1) 初発 HCC 651 例の成因は、HBV 130 例 (20.0%)、HCV 236 例 (36.3%)、NBNC non-ALD 159 例 (24.4%)、NBNC ALD 124 例 (19.0%)、HBV と HCV 重複感染 2 例であった (図 1)。本邦の 2006 年から 2007 年の HCC の成因は、HBV 15.1%、HCV 64.7% と肝炎ウイルス陽性例が多

くを占めていたのだが、近年は生活習慣病の増加が要因と思われる NBNC HCC の増加が報告されており、今回のわれわれの検討でも NBNC HCC が 43.4% を占め、全国的な NBNC HCC の増加を支持する結果であった。2012 年度から 2015 年度までの経年変化は、初発 HCC 患者数は年間平均約 160 名で推移し、成因分布には有意な変化を認めなかった (図 2、 $p=0.177$ )。初発 HCC の診断施設は、基幹病院以外の他院 360 例 (55.3%)、基幹病院である自科 158 例 (24.3%)、内分泌・糖尿病内科以外の他科 70 例 (10.8%)、内分泌・糖尿病内科 9 例 (1.4%)、医療機関に受診歴のない飛び込み 54 例 (8.3%) であった (図 3)。

(2) 成因別の患者背景 (表 1) は、平均年齢は HBV が 65.7 歳と最も若年であり、NBNC non-ALD は 77.3 歳と最も高齢だった。全体では男性が 71.0% であったが、特に NBNC ALD は 97.6% を男性が占めていた。全体では 50.6% が肝硬変を背景肝としていたが、NBNC non-ALD では 37.8% のみが肝硬変を基盤としていた。NBNC non-ALD は、糖尿病、脂質異常症、脂肪肝を他の成因に比べて有意に高率に合併しており、いずれかの生活習慣病を有意に高率に合併していた。HBc 抗体陽性率は、HCV 55.6% (45/81 例)、NBNC non-ALD 54.1% (59/109 例)、NBNC ALD 48.2% (40/83 例) であり、成因間に有意差を認めなかった。

(3) 成因別の腫瘍性状は、初発 HCC 全体の平均腫瘍径  $\pm$  標準偏差  $\cdot$  中央値 (四分位範囲) は  $4.0 \pm 3.2$  cm  $\cdot$  3.0 (1.8、5.0) cm であり、成因別では HCV が  $3.3 \pm 2.9$  cm  $\cdot$  2.2 (1.5、4.0) cm と最小で、NBNC non-ALD が  $4.7$  cm  $\pm$   $3.2$  cm  $\cdot$  4.0 (2.5、6.0) cm と最大であった (図 2、HBV+HCV は割愛)。びまん型 HCC は 41 例存在し、各成因に存在していた。全体の平均 AFP 値  $\cdot$  中央値は  $8605.2 \pm 43109.3$  ng/mL  $\cdot$  12.6 (4.5、186.0) ng/mL、平均 PIVKA-II 値  $\cdot$  中央値は  $12951.9 \pm 51895.7$  mAU/mL  $\cdot$  111.0 (29.0、2174.0) mAU/mL) であり、成因間に有意差を認めなかった。初発 HCC 診断時の平均腫瘍サイズが大きく、腫瘍マーカーも極めて高値であったのは、HBV  $\cdot$  HCV 陽性者のサーベイランス遵守率が調査期間中を通じて 30 ~ 50% と低く、偶発的に HCC を診断される症例が多いためだと考えられた。サーベイランス遵守例は逸脱例に比べて早期診断と根治を狙った治療が施行されていたという今回の結果は、本邦のサーベイランスの正当性を指示する結果であった。

(4) 初発 HCC の診断契機となった検査法は、腹部超音波検査 268 例 (41.2%)、腹部 dynamic CT 230 例 (35.3%)、EOB-MRI 32 例 (4.9%)、単純 CT や通常の造影 CT などその他の検査法 121 例 (18.6%) であり (図 4)、既報と同様に多くが腹部超音波と腹部 dynamic CT 検査で診断が行われていた。HCC に対する初回治

療法は、手術 134 例 (20.6%)、RFA 149 例 (22.9%)、PEIT 27 例 (4.1%)、IVR 211 例 (32.4%)、ソラフェニブ 13 例 (2.0%)、無治療 106 例 (16.3%)、全身化学療法や放射線治療などその他の治療 11 例 (1.7%) であった (図 5)。

(5) 日本肝臓学会のガイドラインに準じたサーベイランス遵守率を調査した。2012 年度から 2015 年度の 4 年間の平均サーベイランス遵守率は、HBV 35.4% (46/130 例)、HCV 49.2% (116/236 例) であった。調査年度を通じて HBV は HCV よりもサーベイランス遵守率が低い傾向であったが、近年やや改善の兆しを認めた (図 6)。HBV、HCV 陽性者に関してサーベイランス遵守の有無別に HCC の性状を検討した結果、サーベイランス有の HCC 162 例はサーベイランス無の HCC 204 例に比べて有意に早期に診断され、びまん型 HCC も 1 例のみであった (表 3)。また、手術・RFA・PEIT を根治狙いの治療法と定義した場合、サーベイランス有の HCC は 76.5% (124/162 例) に根治を狙った治療が施行され、手術と RFA はサーベイランス有症例ではサーベイランス無症例に比べて有意に高い実施率であった (表 4)。一方、サーベイランス無の HCC では根治を狙った治療の施行は 32.4% (66/204 例) に留まり、無治療例も 22.5% (46/204 例) とサーベイランス有症例に比べて有意に多く存在した。

(6) HBV・HCV 陽性だがサーベイランスが遵守されずに HCC を診断された原因を検討した。サーベイランス逸脱の原因は、HBV・HCV 陽性であることの非認識、すなわち HCC 診断まで肝炎ウイルス検査を受ける機会がなく HCC 診断後に初めて HBV・HCV 陽性と判明した場合、医師のサーベイランス非遵守、すなわちサーベイランスの対象患者でありながら医師がガイドラインに沿った頻度での検査や腹部超音波を中心とした画像検査を行っていなかった場合、HBV・HCV 陽性者の未受診、すなわち HBV・HCV 陽性であることを患者は認識していたのだが、医療機関を未受診または通院が途絶えた場合、の 3 つに大別された。詳細が不明であった 1 例を除いたサーベイランス逸脱の原因の内訳は、HBV・HCV 陽性であることの非認識が 57.1% (116/203 例) と最も多く、次いで医師の不適切な経過観察 22.7% (46/203 例)、HBV・HCV 陽性者の未受診 20.2% (41/203 例) であった (表 5)。国民調査による肝炎ウイルス検査の認識受検率は、HBV 17.8%、HCV 17.7% と低く、受検したことを認識していない非認識受検者を合わせた受検率も、HBV 57.7%、HCV 48.1% と低迷していることが報告されており、HBV・HCV 受検率の向上と、HBV・HCV 陽性者に対する結果通知のあり方に課題が残ると思われた。

(7) アルコールを除く NBNC HCC の危険因子は

明確となっていないため、日本肝臓学会のガイドラインでも肝発癌サーベイランス対象者として記載がなされていないのだが、肝炎ウイルス関連 HCC が減少し NBNC HCC の割合が増加している現況を鑑みると、早急に NBNC HCC の早期診断対策が必要である。糖尿病をはじめとする生活習慣病と NBNC HCC との関連に注目した検討がいくつか報告されている。数万人の日本人糖尿病患者を対象とした死因調査では、HCC が悪性新生物の原発臓器として上位であったことや、NBNC HCC の危険因子は、肥満、糖尿病、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) であること、NBNC HCC の早期診断には、肝臓専門医でのアルコール性肝障害や糖尿病患者の定期通院が有用である可能性が示されており、今後の検討課題である。

謝辞：統計解析を行っていただいた、大学共同利用機関法人情報・システム研究機構統計数理研究所データ科学研究系准教授 野間久史先生に深謝致します。

#### <引用文献>

- 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2013 年版、日本肝臓学会、12 - 13 : 2013
- 安部 良、岡野淳一、今本 龍、他：肝癌診療ガイドラインによるサーベイランスの実情と問題点．日本消化器病学会雑誌 109 ; 741 - 750 : 2012
- 岡野淳一、澤田慎太郎、今本 龍、他：当科の初発肝細胞癌の診断経緯の問題点．鳥取医学雑誌 42 ; 10 - 16 : 2014
- 工藤正俊、泉 並木、市田 隆、他：第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2006 ~ 2007) (日本肝癌研究会追跡調査委員会)．肝臓 57 ; 45 - 73 : 2016
- 肝がん白書、日本肝臓学会、2015
- Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, et al: Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. J Gastroenterol 50; 350-360: 2015
- 多田俊史、熊田 卓、豊田秀徳、他：肝細胞癌の診断における perflurobutane 造影超音波と Gd-EOB-DTPA 造影 MRI の有用性に関する検討．肝臓 51 ; 99 - 106 : 2010
- 海嶋照美、藤井紀子、松岡俊彦、他：肝炎ウイルス検査受検状況と検査後の医療機関受診率の検討 都道府県別にみた認識受検率と非認識受検率．肝臓 57 ; 634 - 648 : 2016
- 堀田 饒、中村二郎、岩本安彦、他：アンケート調査による日本人糖尿病の死因 - 1991 ~ 2000 年の 10 年間、18,385 名での検討 - ．糖尿病 60 ; 47 - 60 : 2007
- 中村二郎、神谷英紀、羽田勝計、他：糖尿病の死因に関する委員会報告 アンケート調査による日本人糖尿病の死因 2001 ~ 2010 年の 10 年間、45,708 名での検討 糖尿

病 59 ; 667 - 684 : 2016

角田圭雄 : 肥満と肝がん . 京府医大誌  
124 ; 113 - 121 : 2015

大山淳史、狩山和也、能祖一裕、他 : 非 B  
非 C 肝癌の早期発見における肝臓専門医フ  
ローアップの重要性 . 肝臓 55 ; 284 - 286 :  
2014

#### 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者に  
は下線 )

[ 雑誌論文 ] ( 計 5 件 )

岡野淳一、松木由佳、永原 蘭、山根昌史、  
岡本敏明、三好謙一、的野智光、大山賢治、  
法正恵子、磯本 一 . 肝細胞癌サーベイラ  
ンスの現状と課題 . 日本消化器病学会雑誌 2017  
( in press ) 査読有

岡野淳一、村脇義和 . 鳥取県における肝が  
んサーベイランスの実態 . 疾病構造の地域特  
性対策専門委員会報告 2016;30:13-23 . 査読  
無

岡野淳一、澤田慎太郎、安部 良、村脇義  
和 . 80 歳以上の超高齢初発肝細胞癌患者の背  
景および診断経緯の実情と問題点 . 日本高齢  
消化器病学会雑誌 2015;17:71-77 . 査読有

岡野淳一、村脇義和 . 鳥取県における肝細  
胞がんサーベイランスの実態 . 疾病構造の地  
域特性対策専門委員会報告 2015;29:18-26 .  
査読無

岡野淳一、村脇義和 . 鳥取県における肝が  
んサーベイランスの実態 . 疾病構造の地域特  
性対策専門委員会報告 2014;28:16-23 . 査読  
無

[ 学会発表 ] ( 計 4 件 )

2014 年 10 月 24 日 ( 金 ) JDDW2014 ポス  
ター ( 神戸市、神戸国際展示場 )

鳥取県における初発肝細胞癌の診断経緯の  
実態と課題

岡野淳一、藤瀬 幸、安部 良、澤田慎太郎、  
村脇義和

2015 年 10 月 9 日 ( 金 ) JDDW2015 ポス  
ター ( 東京、グランドプリンスホテル新高輪 )  
肝炎ウイルス陽性者の掘り起こしと非 B 非 C  
型肝細胞癌の成因解明の必要性

岡野淳一、澤田慎太郎、孝田雅彦

2016 年 5 月 20 日 ( 金 ) : 第 52 回日本肝臓  
学会総会、ポスター ( 千葉市、東京ベイ幕張  
ホール )

肝細胞癌のサーベイランス遵守状況と早期  
診断への課題

岡野淳一、澤田慎太郎、岡本敏明、三好謙一、  
的野智光、杉原誉明、法正恵子、孝田雅彦、  
磯本 一

2016 年 7 月 2 日 ( 土 ) : 第 52 回日本肝癌研  
究会、口演 ( 東京都、虎ノ門ヒルズ )

当地の肝細胞癌サーベイランスの実態と問  
題点

岡野淳一、孝田雅彦、永原 蘭、岡本敏明、  
三好謙一、的野智光、大山賢治、杉原誉明、  
法正恵子、磯本 一

[ 図書 ] ( 計 0 件 )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 0 件 )

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況 ( 計 0 件 )

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[ その他 ]

ホームページ等

#### 6 . 研究組織

##### (1) 研究代表者

岡野 淳一 ( OKANO, Jun-ichi )

鳥取大学・医学部・講師

研究者番号 : 00343278

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :

##### (4) 研究協力者

( )

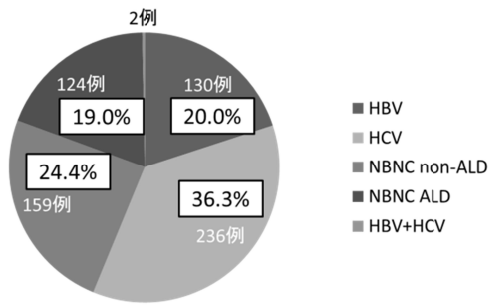


図1 初発肝細胞癌の成因

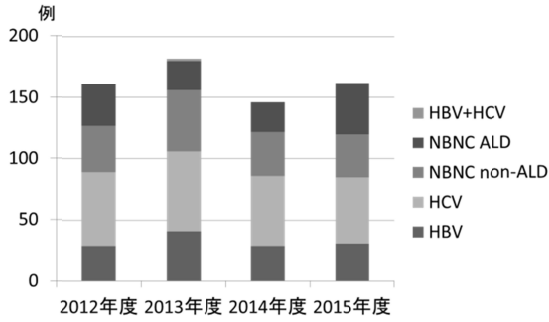


図2 初発肝細胞癌の経年推移

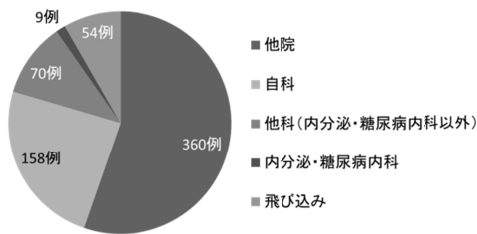


図3 初発肝細胞癌の診断施設

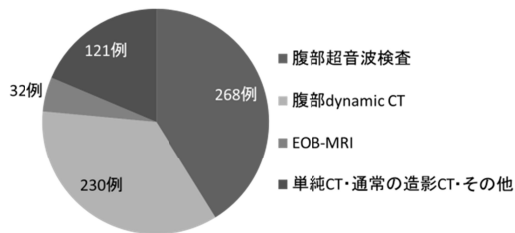


図4 初発肝細胞癌の診断契機となった検査法

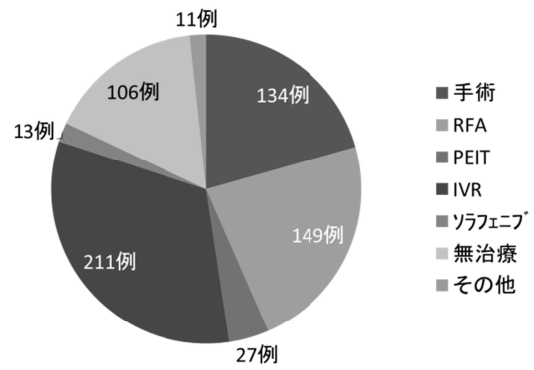


図5 初発肝細胞癌の初回治療法

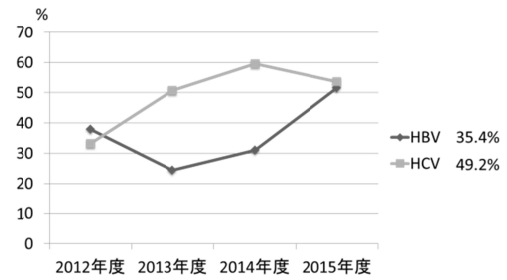


図6 B型肝炎、C型肝炎陽性者のサーベイランス遵守率の推移

表 1. 患者背景

	全体	HBV	HCV	NBNC non-ALD	NBNC ALD	p 値
平均年齢 (歳)	72.8	65.7	74.1	77.3	72.0	< 0.001
男性 (%)	462/651 例 (71.0%)	98/130 例 (75.4%)	143/236 例 (60.6%)	99/159 例 (61.6%)	121/124 例 (97.6%)	< 0.001
肝硬変 (%)	328/648 例 (50.6%)	51/130 例 (39.2%)	141/236 例 (59.7%)	59/156 例 (37.8%)	75/124 例 (60.5%)	< 0.001
高血圧 (%)	223/649 例 (34.3%)	41/130 例 (31.5%)	70/236 例 (29.7%)	65/159 例 (40.9%)	47/124 例 (37.9%)	0.112
糖尿病 (%)	227/648 例 (35.0%)	31/130 例 (23.8%)	60/236 例 (25.4%)	82/159 例 (51.6%)	54/124 例 (43.5%)	< 0.001
脂質異常症 (%)	57/641 例 (8.9%)	15/128 例 (11.7%)	10/235 例 (4.3%)	21/159 例 (13.2%)	11/119 例 (9.2%)	0.014
肥満 (%)	163/625 例 (26.1%)	26/125 例 (20.8%)	53/227 例 (23.3%)	51/154 例 (33.1%)	33/119 例 (27.7%)	0.089
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1	23.0	22.9	23.5	23.0	0.581
脂肪肝	48/594 例 (8.1%)	8/115 例 (7.0%)	0/217 例 (2.8%)	18/148 例 (12.2%)	16/112 例 (14.3%)	< 0.001
いずれかの 生活習慣病	361/649 例 (55.6%)	59/130 例 (45.4%)	111/239 例 (47.0%)	112/159 例 (70.4%)	79/124 例 (63.7%)	< 0.001
HBc 抗体 陽性	144/273 例 (52.7%)	N/A	45/81 例 (55.6%)	59/109 例 (54.1%)	40/83 例 (48.2%)	0.590

表 2. 肝細胞癌の性状

	全体	HBV	HCV	NBNC non-ALD	NBNC ALD	p 値
平均腫瘍径 (cm)	4.0 (±3.2)	3.9 (±3.2)	3.3 (±2.9)	4.7 (±3.2)	4.5 (±3.4)	< 0.001
腫瘍径中央値 (cm)	3.0 (1.8-5.0)	2.9 (1.8-5.2)	2.2 (1.5-4.0)	4.0 (2.5-6.0)	3.0 (2.0-6.0)	
平均 AFP (ng/mL)	8905.3 (±49109.2)	10189.3 (±52161.4)	7738.0 (±45447.5)	8400.5 (±35225.3)	8980.4 (±37598.1)	0.988
AFP 中央値 (ng/mL)	12.6 (4.5-186.0)	15.5 (4.0-248.2)	19.0 (7.0-118.0)	11.0 (4.1-982.1)	7.0 (3.25-105.5)	
平均 PIVKA-II (mAU/mL)	12951.9 (±61895.7)	11175.7 (±36028.3)	7663.3 (±43617.9)	15896.4 (±62598.2)	21792.0 (±75470.1)	0.175
PIVKA-II 中央値 (mAU/mL)	111.0 (29.0-2174.0)	89.0 (23.25-2194.0)	67.0 (26.0-441.5)	648.5 (41.0-6305.0)	213.0 (35.0-3934.0)	
びまん型 (例)	41	11	11	12	7	

表 3. サーベイランス遵守有無別の肝細胞癌の性状

	サーベイランス 有 (162 例)	サーベイランス無 (204 例)	p 値
平均腫瘍径 (cm)	2.1	4.9	< 0.001
腫瘍径中央値 (cm)	1.7	2.9	
平均 AFP (ng/mL)	99.0	15455.8	0.002
AFP 中央値 (ng/mL)	12.0	64.0	
平均 PIVKA-II (mAU/mL)	419.0	16137.2	< 0.001
PIVKA-II 中央値 (mAU/mL)	30.5	282.0	
びまん型 (例)	1	30	< 0.001

表 4. サーベイランス遵守有無別の肝細胞癌の治療法

	サーベイランス有 (162 例)	サーベイランス無 (204 例)	p 値
手術	40 例 (24.7%)	27 例 (13.2%)	0.006
RFA	71 例 (43.8%)	36 例 (17.6%)	< 0.001
PEIT	13 例 (8.0%)	3 例 (1.5%)	0.003
IVR	34 例 (21.0%)	80 例 (39.2%)	< 0.001
ソラフェニブ	1 例 (0.6%)	2 例 (1.0%)	1.000
無治療	2 例 (1.2%)	46 例 (22.5%)	< 0.001
その他	1 例 (0.6%)	10 例 (4.9%)	0.026

表 5. サーベイランスの逸脱原因

	非認識	医師の非遵守	未受診
HBV 陽性者	53 例 (63.1%)	10 例 (11.9%)	21 例 (25.0%)
HCV 陽性者	63 例 (62.9%)	36 例 (30.3%)	20 例 (16.3%)
計	116 例 (57.1%)	46 例 (22.7%)	41 例 (20.2%)