

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

非 A 非 B 型肝炎の臨床的総合研究

平成10年度報告書

総括研究報告書

分担研究報告書

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

非A非B型肝炎の臨床的総合研究

平成10年度報告書

総括研究報告書

分担研究報告書

**非A非B型肝炎の臨床的総合研究
班員名簿**

班 長	飯 野 四 郎	聖マリアンナ医科大学内科・臨床検査医学	教 授
班 員	熊 田 博 光	虎の門病院消化器科	部 長
"	清 澤 研 道	信州大学医学部第二内科	教 授
"	小 林 健 一	金沢大学医学部第一内科	教 授
"	各 務 伸 一	愛知医科大学第一内科	教 授
"	岡 上 武	京都府立医科大学第三内科	助教授
"	林 紀 夫	大阪大学大学院医学系研究科分子制御治療学	教 授
"	恩 地 森 一	愛媛大学医学部第三内科	教 授
"	佐 田 通 夫	久留米大学医学部第二内科	教 授
"	矢 野 右 人	国立長崎中央病院	副院長
班 友	赤 羽 賢 浩	山梨医科大学第一内科	助教授
"	黒 木 哲 夫	大阪市立大学医学部第三内科	教 授
"	沖 田 極	山口大学医学部第一内科	教 授
〔事務局〕			
聖マリアンナ医科大学内科・臨床検査医学 〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1 Tel 044-977-8111			

目 次

1. 総括報告		1
	班長 飯野四郎	
2. C型慢性肝疾患の予後調査		8
	飯野四郎	
3. 無症候性HCVキャリアの経過と長期予後		10
	岡上武	
4. C型慢性肝炎よりの肝硬変進行率と肝癌発癌率		13
	熊田博光	
5. インターフェロン治療後のC型慢性肝炎の長期フォロー -肝癌症例の解析-		15
	岡上武	
6. IFN不完全著効例の検討		18
	小林健一	
7. HCV,GBV-C NS5領域変異とインターフェロン治療効果との関連		21
	恩地森一	
8. C型慢性肝炎に対するIFN α と γ の併用療法の試み		23
	佐田通夫	
9. C型慢性肝炎における肝細胞Fas抗原発現とIFN治療効果		24
	矢野右人	
10. インターフェロンレセプターの定量化とその臨床応用		25
	沖田極	
11. 超高感度HCVコア抗原測定系の開発		27
	清澤研道	
12. 持続血液透析患者における肝炎ウイルス感染の実態について		29
	各務伸一	
13. Genotype III/2a型が高頻度を示したHCV高度汚染地域の追加調査		33
	赤羽賢浩	
14. 免疫吸着カラムによるHCV RNAの減少		36
	小林健一	
15. C型慢性肝炎における樹状細胞の機能		39
	林紀夫	
16. 口腔病変におけるHCVの局在		42
	佐田通夫	
17. 健常人と非A-G型肝炎患者におけるTTVの検出と、インターフェロン治療からみたTTV		43
	熊田博光	
18. 各種分泌液におけるTTV-DNAの有無の検討		47
	恩地森一	
19. TTVの便中排泄		48
	赤羽賢浩	
20. 透析患者ならびに慢性肝疾患患者におけるTTV感染状況の検討		50
	沖田極	
21. 散発性急性肝炎におけるTTV-DNA検出		51
	矢野右人	
22. 肝細胞癌におけるHGV,TTVの関与		52
	黒木哲夫	
23. HBs抗原およびHCV抗体陰性の肝細胞癌例のTTV感染		56
	飯野四郎	

臨床研究班総括報告

班長 飯野 四郎

研究目的

1. C型肝炎

C型肝炎ウイルス(HCV)は持続感染を起こしやすく、持続感染例では慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌へと時間経過に従って進展する疾患である。しかし、数十年にわたる詳しい経過はほとんど知られておらず、その間の治療がどのように経過を修飾するかも未知の部分が多い。更に、HCV感染における肝細胞障害機序も明らかにされていない。

平成10年度の計画は以下のものであった。

- 1) 自然経過での病期、病態に応じた進展速度の分析
- 2) 無症候性キャリアの追跡調査
- 3) 肝硬変の血液を用いた診断式の作成
- 4) インターフェロン作用に関連する因子の分析
- 5) HCV肝炎発症機序の解明
- 6) 病態に関係する遺伝子の解析
- 7) HCVの肝外症状

2. TTV

この数年間にGBV-C/HGVとTTVが新しい肝炎ウイルスとして発見された。しかし、肝炎ウイルスと報告されたにもかかわらず、肝疾患とのかかわりは不明である。

平成10年度は主として、TTVが急性及び慢性肝疾患にどのように関連しているかを検討した。

研究方法

個々の研究で多岐にわたる研究方法が利用されていることから、主たるものについてのみ述べる。

- 1) 種々の状態の患者を長期間追跡調査し、その間の肝炎の状態、HCV RNA量、HCV遺伝子の変化を分析する。
- 2) 感染から数十年経過した症例について、過去のデータを集積する。
- 3) 培養リンパ球及び肝組織を用いて免疫学的機序の解明を試みた。

研究結果

1. 輸血から肝細胞癌(HCC)に至るまでの期間

輸血歴を有するC型慢性肝疾患例350例について、性別、HCV遺伝子型別、輸血時年齢別に、経過年数に従ったHCC発生率を検討した。この中で輸血時年齢で最も顕著な差がみられ、高年輸血者ほどHCC発生までの期間が短いことがわかった。

2. 無症候性HCVキャリア(ASC)の追跡調査

75例のASCを4年間追跡し、その70%でGPTの異常を認

めた。全体の10%のみが組織学的に正常肝であり、他は慢性肝疾患であった。HCV量は経過中10~100倍の変動があった。女性例が多かった。

3. 肝硬変診断のための判別式

肝硬変の診断は本来、肝病理組織によってなされる。しかし、肝硬変例の肝生検は危険性が高くなり、頻回には行えず、また進展した例でないと診断できない。病態的には病理的なそれより早期であることから、簡便で血液成分のみから慢性肝炎と肝硬変の判別式を作成することを試みた。腹腔鏡及び肝生検を行った慢性肝炎(CH)及び肝硬変(LC)の205例を対象に各種の血液成分と組織診断結果の対比を行った。その結果、簡便式としては、 γ -グロブリン(%) $\times 0.124$ +ヒアルロン酸($\mu\text{g/dl}$) $\times 0.001$ +性別(男=1、女=2) $\times -0.413$ +血小板(万/ mm^3) $\times -0.075 - 2.005$ が得られ、(-)であれば慢性肝炎、(+))であれば肝硬変とほぼ判定できることがわかった。

4. IFN投与例の長期追跡

1256例の追跡調査で74例にHCCの発生をみた。IFNの効果に従って、また、肝組織進展度に応じてHCC発生率が変化した。

5. IFN不完全著効例の分析

IFN投与後、GPTは正常化したにもかかわらずHCVが残存した21例について検討した。不完全著効を予測する投与前因子は見出せなかった。HCV RNA量は投与後むしろ増加した。肝炎再発例と比較しても背景因子に差は見出せなかった。

6. HCV NS 5Bの変異とIFNの効果

HCV NS 5BのRNA依存性RNAポリメラーゼ領域の塩基配列を検討し、HCV 1bでは本酵素活性中心の近傍の変異がIFN感受性を高めているという結果を得た。

7. IFN- α 、IFN- γ 併用療法

HCV 1b 18例での結果はCR 4例でありIFN- α の効果もIFN- γ が増強することが示唆された。

8. 高感度HCVコア抗原検出系

この測定系の検出感度を核酸検出系のそれと比較した。RT-PCR法には劣ったが市販キットによるPCR法より優れていた。

9. 肝細胞のFas抗原発現とIFN効果

Fas抗原発現レベルを定量化することにより、Fas抗原発現と肝の炎症度、及びIFNの効果とが相関することがわかった。

10. C型慢性肝炎例の樹状細胞機能

C型慢性肝炎例ではHCVコア抗原に対する樹状細胞の機能低下が認められ、これが持続感染に関係していることが示唆された。また、IL-12及びIL-2により機能が回復することから新しい治療法への道が拓かれた。

11. HCV関連口腔内病変

口腔癌及び口腔扁平苔癬の患者ではHCV感染が高頻度にみられる。これら病変部でHCV遺伝子の存在を検討し、(-)鎖及び(+)鎖のRNAを検出した。

12. 分泌物・排泄物中のTTV

唾液、精液、涙液、便中に高率にTTV DNAが検出された。このことはTTVが非経口的のみならず、経口的に感染し得ることを示す成績である。

13. 非A～G型散発性急性肝炎とTTV

66例中17例(26%)に、TTVが検出された。17例中3例ではGPTの正常化に伴ってTTV DNAが陰性化した(うち、2例はTTV DNA再出現)。残り14例では最終観察時までTTV DNA(+)であった。現時点では急性肝炎とTTVの直接的な関係は見出せなかった。

14. 慢性肝疾患とTTV

非B～C型慢性肝疾患78例中9例(11.5%)にTTV DNAが検出された。TTV感染例の経過、病像などを非感染例と比較した場合に、両者に明らかな差を見出すことはできなかった。

現時点でTTVの慢性肝疾患の進展要因であるか否かは決めることはできない。

考 察

輸血後20年を過ぎるとHCC例が発見されるようになることは良く知られているが、どのような例が早期に発癌するかは良く知られていない。今回の検討では輸血時年齢が重要であることがわかったが、進展速度は決して一定ではないことから多くの要因が進展速度に影響を与えているであろうと考えられ、これら要因を見出し、人為的に調節できるものは何か、どのように調節すればよいかを明らかにする必要がある。これによって日本のLCあるいはHCCを減少させ得ると考えられる。HCV持続感染者のほとんどが慢性肝疾患患者であり、無症候状態は肝炎の一休止期にすぎず、いつでも進展する可能性を持っていることを示す所見を再確認できた。このことはすべてのHCVキャリアを監視下におき、肝炎が持続するようであれば、将来を考えて早い段階での対応が必要なることを示すものである。

今回得られたCHとLCの判別式を用いて多くの施設でその妥当性を検証する必要がある。妥当なものであれば広く普及させ、日本のLC数を決めることができ、またCHからLCへの移行率を普遍性のある基準で決定できることになり、臨床的には非常に有益なものになると期待される。

IFN療法がCHの予後を大きく改善させ将来のHCCを減少させる決定的な方法であることは、昨年度に示されたが、今回もその再確認が得られ、C型CHの第一選択薬であることの確認を得た。

また、IFN療法の効果がHCV排除のみに目が向けられがちであるが、HCC発生率からみても、GPT正常化が第一義であることは示されている。そこで、GPT正常化の予測因子の発見が急がれているが今回の検討でも発見できなかった。

IFNの効果に関係するHCV遺伝子変異についてはHCV NS 5Aの変異が良く知られているが、今回NS 5Bの変異も関係することが示された。両者とも変異によってIFN感受性が増大する。これら変異を促進させることができるものかどうか今後の課題である。

IFNのHCV排除効果を増強するものとして抗ウイルス剤であるRibavirinが世界的に注目されている。日本での成績は今年度には間に合わなかったが、Ribavirinの効果が抗ウイルス作用というよりは免疫賦活作用によるという成績もあり、今後、IFN- γ や種々のサイトカインの併用による増強作用が注目されるものと考えられる。

HCVの検出ではPCR法が最終的な検出法のように考えられてきたが、PCR法に匹敵する感度でウイルス蛋白を直接測定でき、核酸検査のように塩基配列に左右されることなく、安定した結果が得られる可能性が出てきたことはこの領域での大きな進歩となると考えられる。

HCV感染での肝細胞障害機序として、Fas-Fas-L系、細胞障害性T細胞系などが示されているが、その詳細は十分には解明されていない。今回のFasに関する研究、樹状細胞に関する研究は機序解明への大きな一歩となると期待される。

HCV感染では多くの肝外症状がみられることが知られているが、日本における研究は少ない。口腔病変の研究は唯一日本が外国に示すことができる成績であり、その他の臓器病変の研究が望まれる。

TTVに関しては、発見からの時間が短いこと、多くの遺伝子型が存在し、型により病原性が異なることが推察されており、今後、遺伝子解析を含めて慎重な検討が必要と考えられる。現時点では、急性、及び慢性肝疾患の重要な病因であるとは判断できない。これからの問題である。

結 論

1. 肝病変の進展度は進展速度と時間に規定されるが、今年度の研究で肝硬変判別式、進展度関連因子など今後の経過分析に有用な情報を得た。
2. IFNの効果を増強させる治療法の糸口が見出された。
3. HCVによる肝細胞障害機序の解明に向けた研究が一步前進した。
4. HCVコア抗原測定系がPCR法に相当するまでに検出感度が上昇した。
5. TTVに関する研究が本格的に始められ、近い将来、

TTV遺伝子型と肝障害の関係が明らかにされると期待される。

研究発表

1. Kamisango K, Kamogawa C, Iino S, et al : Quantitative detection of hepatitis B virus by transcription-mediated amplification and hybridization protection assay. *J Clin Microb* 37:310-314, 1999
2. Kondo Y, Mizokami M, Iino S, et al : Analysis of conserved ambisense sequences within GB virus C. *J Inf Dis* 178:1185-1188, 1998
3. Tong JK, Hongo KM, Iino S, et al : Strain from a novel subfamily of hepatitis G virus/hepatitis GB virus C isolated from a Japanese patient : sequence analysis of the envelope 1 region [letter]. *J Clin Microb* 36:2797-2799, 1998
4. Kato T, Mizokami M, Iino S, et al : Heterogeneity in E2 region of GBV-C/hepatitis G virus and hepatitis C virus. *J Med Virol* 55:109-117, 1998
5. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, et al : Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatol* 27:1377-1382, 1998
6. Maruyama T, Kuwata S, Iino S, et al : Precore wild-type DNA and immune complexes persist in chronic hepatitis B after seroconversion : no association between genome conversion and seroconversion. *Hepatol* 27:245-253, 1998
7. Iino S, Sato S, Kumada H, et al : Involvement of GBV-C/HGV in liver diseases in Japan, *Hepatol Res* 13:153-159, 1998
8. Iino S. : Relationship between infection with hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in Japan. *Therapies of Viral Hepatitis*. ed. Schinazi RF, et al:425-429, International Medical Press 1998
9. Ikeda K, Saitoh S, Kumada H, et al : Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by hepatitis B virus : A pilot study. *Cancer* 82:827-835, 1998
10. Kobayashi M, Kumada H, et al : Usefulness of hepatitis C virus RNA counts by second generation HCV bDNA-probe in chronic hepatitis C based on the HCV genotype. *Gastroent*, 33:223-228, 1998
11. Ikeda K, Saitoh S, Kumada H, et al : Relationship of hepatocellular carcinogenesis with precore mutant virus and serum hepatitis B virus DNA concentration A longitudinal analysis of patients with cirrhosis. *Hepatol Res*. 10:142-155, 1998
12. Kobayashi M, Chayama K, Kumada H, et al : Biochemical and histological features of hepatitis G virus (HGV) infection. *J Gastroent Hepatol* 13:767-772, 1998
13. Fukuda M, Chayama K, Kumada H, et al : Predictive factors in eradicating hepatitis C virus using a relatively small dose of interferon . *J Gastroent Hepatol* 13:412-418, 1998
14. Chayama K, Suzuki Y, Kumada H, et al : Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatol* 27 : 1711-1716, 1998
15. Ikeda K, Saitoh S, Kumada H, et al : Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis : A prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 28:930-938, 1998
16. Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, et al : A randomized controlled trial of interferon-alpha in patients with cirrhosis caused by 2a/2b subtype hepatitis C virus. *J Hepatol* 28:910-911, 1998
17. Ikeda K, Saitoh S, Kumada H, et al : Relationship of angiographic finding with neovascular structure detected by immunohistochemical staining of alpha-smooth muscle actin in small hepatocellular carcinoma. *J Gastroentero Hepatol* 13:1264-1271, 1998
18. Arase Y, Ikeda K, Kumada H, et al : Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Internal Med* 37:836-840, 1998
19. Tsubota A, Kumada H, Takagi K, et al : Deletions in the hepatitis B virus core gene may influence the clinical outcome in hepatitis B e antigen positive asymptomatic carriers. *J Med Virol* 56:287-293, 1998
20. 茶山一彰、荒瀬康司、熊田博光、他 : 非A非B型肝炎疾患におけるTTVの検出と臨床的特徴-HCV-RNA陽性例と両者陰性例との比較。肝臓 39 : 475-476, 1998
21. 松田真理恵、茶山一彰、熊田博光、他 : biotin不可 primerとavidin磁気ビーズを使用したtelomerase活性測定法の改良。肝臓 38 : 561-562, 1998
22. 溝下香織、鈴木義之、熊田博光、他 : C型慢性肝炎患者の腫瘍壊死因子 (TNF- α) の検討 -末梢血単核球培養上清と血清との比較-。肝臓 39 : 657-660, 1998
23. 橋本みちえ、茶山一彰、熊田博光、他 : TTウイルス定量系の検討。肝臓 39 : 654-656, 1998
24. 坪田昭人、茶山一彰、熊田博光、他 : TTV DNA第1世代単独陽性慢性肝疾患の臨床的及び肝病理組織学的検討。肝臓 40 : 54-55, 1999
25. 星田有人、池田健次、熊田博光、他 : 高齢者肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術の効果、予後に関する検討。

- 日消誌 96 : 142-146, 1999
26. Tanaka E, Tacke M, Kiyosawa K, et al : Past and present hepatitis G virus infections in areas where hepatitis C is highly endemic and those where it is not endemic. *J Clin Microbiol* 36:110-114, 1998
 27. Tanaka E, Kiyosawa K, et al : Evolution of hepatitis G virus infection and antibody response to envelope protein in patients with transfusion-associated hepatitis non-A, non-B. *J Viral Hepat* 5:153-159, 1998
 28. Kobayashi M, Tanaka E, Kiyosawa K, et al : Clinical application of hepatitis C virus core protein in early diagnosis of acute hepatitis C. *J Gastroenterol* 33:508-511, 1998
 29. Kobayashi M, Tanaka E, Kiyosawa K, et al : Prospective follow-up study of hepatitis C virus infection in patients undergoing maintenance hemodialysis ; comparison among hemodialysis units. *J Gastroent Hepatol* 13:604-609, 1998
 30. Kasahara A, Hayashi N, Kiyosawa K, et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol* 27:1394-1402, 1998
 31. Ishii K, Kiyosawa K, et al : High titer of antibodies inhibiting the binding of envelope to human cells correlate with natural resolution of chronic hepatitis C. *Hepatol* 28:1117-1120, 1998
 32. Tanaka E, Nakatsuji Y, Kiyosawa K, et al : Two patients with acute hepatitis B with suspected sexual transmission of hepatitis G virus. *J Gastroent* 33:419-423, 1998
 33. Urabe T, Matsushita E, Kobayashi K, et al : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55:39-47, 1998
 34. Sato Y, Tanaka K, Gwang Lee, et al : Enhanced and specific gene expression via tissue-specific production of Cre recombinase using adenovirus vector. *Biochem Biophys Res Comm* 244, 455-462, 1998
 35. Sakai A, Kaneko S, Kobayashi K, et al : Floating density of hepatitis C virus particles and response to interferon treatment. *J Med Virol* 55:12-17, 1998
 36. Yamashita T, Kaneko S, Kobayashi K, et al : RNA-dependent RNA polymerase activity of the soluble recombinant hepatitis C virus NS5B protein truncated at the C-terminal region. *J Biol Chem* 273 : 15479-15486, 1998
 37. Mizukoshi E, Kaneko S, Kobayashi K, et al : Expression of interferon α / β receptor in the liver of chronic hepatitis C patients. *J Med Virol* 56:217-223, 1998
 38. Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, et al : Histologic feature predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules : a prospective study. *Gastroent* 115: 1216-1222, 1998
 39. Hiramatsu K, Kaneko S, Kobayashi K, et al : Gastrointestinal coronary artery fistulas with multiple sites of drainage. *Dig Dis Sci* 43:1824-1830, 1998
 40. Kaji K, Kaneko S, Kobayashi K, et al : A case of progressive multiple focal nodular hyperplasia with alteration of imaging studies. *Am J Gastroent* 93:2568-2572, 1998
 41. Tsuji H, Mukaida N, Kobayashi K, et al : Alleviation of lipopolysaccharide-induced acute liver injury in *propionibacterium acnes*-primed Interferon γ deficient mice with a concomitant reduction of tumor necrosis factor- α , Interleukin-12 and Interleukin-18 production. *J Immunol* 162:1049-1055, 1999
 42. Ohono H, Kaneko S, Kobayashi K, et al : Human hepatitis B virus X protein augments the DNA binding of NF-IL6 through its basic-leucine zipper domain. *J Med Virol* 58:11-18, 1999
 43. Koura T, Kaneko S, Kobayashi K, et al : Investigation of albumin-synthesizing ability in rat cirrhotic liver-directed hepatocytes using primary hepatocyte culture. *J Hepatol*, in press
 44. Mizukoshi E, Kaneko S, Kobayashi K, et al : Up-regulation of Type I interferon receptor by interferon-gamma. *J Interferon and Cytokine Res*, in press
 45. Kawai H, Koji T, Kobayashi K, et al : Shift of hepatitis E virus RNA from hepatocytes to biliary epithelial cells during acute infection of rhesus monkey. *J Viral Hepat*, in press
 46. Nakamoto Y, Kaneko S, Kobayashi K, et al : Inhibition of peripheral blood lymphocyte apoptosis by soluble Fas ligand in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology Report*, in press
 47. Sakai A, Kaneko S, Kobayashi K, et al : Quasispecies of hepatitis C virus in serum and in three different parts of the liver of patients with chronic hepatitis. *Hepatol*, in press
 48. Yoshioka K, Yano M, Kakumu S, et al : Randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon α for chronic hepatitis C (comparison of 9 MU versus 6 MU doses). *Am J Gastroenterol* 94:164-168, 1999
 49. Ishikawa T, Kono D, Kakumu S, et al : Polyclonality

- and multispecificity of the cytotoxic T lymphocyte response to a single viral epitope. *J Imm* 161:5842-5840, 1998
50. Hattori M, Yoshioka K, Kakumu S, et al : Broadly reactive antibodies to hypervariable region 1 in hepatitis C virus-infected patient sera : relation to viral loads and response to interferon. *Hepatol* 27:1703-1710, 1998
 51. Kasahara A, Hayashi N, Kakumu S, et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in chronic hepatitis C : A prospective study of 1022 patients. *Hepatol* 27:1394-1402, 1998
 52. Kakumu S, Sato K, Morishita T, et al : Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, and GB virus C/hepatitis G virus infections in liver disease patients and inhabitants in Ho Chi Minh, Vietnam. *J Med Virol* 54:243-248, 1998
 53. Okumura A, Yoshioka K, Kakumu S, et al : Different constitution of hepatitis C virus population in peripheral blood mononuclear cells and plasma in patients with type C chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 43:377-383, 1998
 54. Kimura H, Nakajima T, Okanoue T, et al : Agniogenesis in hepatocellular carcinoma as evaluated by CD 34 immunohistochemistry. *Liver* 18:14-19, 1998
 55. Yasui K, Okanoue T, Murakami Y, et al : Dynamics of hepatitis C viremia following interferon- α administration. *J Inf Dis* 177:1475-1479, 1998
 56. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al : The viral hepatitis study group. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in advanced stage: A retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 30:653-659, 1999
 57. Nakajima T, Kagawa K, Okanoue T, et al : Novel formula for cell kinetics in xenograft model of hepatocellular carcinoma using histologically calculable parameters. *Exp Cell Res* 246:412-420, 1999
 58. Kuzushita N, Hayashi N, Moribe T, et al : Influence of HLA haplotypes on the clinical courses of individuals infected with hepatitis C viurs. *Hepatol* 27:240-244, 1998
 59. Oshita M, Hayashi N, Mita E, et al : GBV-C/HGV infection in chronic hepatitis C patients: Its effect on clinical features and interferon therapy. *J Med Virol* 55:98-102, 1998
 60. Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol* 27:1394-1402, 1998
 61. Ito Y, Sasaki Y, Hayashi N, et al : Activation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 27:951-958, 1998
 62. Wada S, Sasaki Y, Hayashi N, et al : Involvement of growth factor receptor-bound protein-2 in rat hepatocyte growth. *J Gastrol Hepatol* 13:635-642, 1998
 63. Takehara T, Hayashi N, Mita E, et al : Delayed Fas-mediated hepatocyte apoptosis during liver regeneration in mice: Hepatoprotective role of TNF α . *Hepatology* 27:1643-1651, 1998
 64. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, et al : Cross-linking of Fc γ -receptor on monocytes inhibits hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocyte induction in vitro. *Imm* 94:461-468, 1998
 65. Noda K, Miyoshi E, Hayashi N, et al : Gene expression of α 1-6 fucosyltransferase in human hepatoma tissues: A possible implication for increased fucosylation of α -fetoprotein. *Hepatology* 28:944-952, 1998
 66. Iio S, Hayashi N, Mita E, et al : Serum levels of soluble Fas antigen in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 29:517-523, 1998
 67. Tanaka H, Tsukuma H, Hayashi N, et al : Hepatitis C virus 1b (Π) infection and development of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *J Epid* 8:244-249, 1998
 68. Noda K, Miyoshi E, Hayashi N, et al : High expression of α 1-6 fucosyltransferase during rat hepatocarcinogenesis. *Int J Cancer* 75:444-450, 1998
 69. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, et al : Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *J Immunol* 162:5584-5591, 1999
 70. Kuzushita N, Hayashi N, Kanto T, et al : Involvement of transporter associated with antigen processing (TAP) 2 gene polymorphisms in hepatitis C virus infection. *Gastroenterol* 116:1149-1154, 1999
 71. Hiasa Y, Horiike N, Onji M, et al : Low stimulatory capacity of lymphoid dendritic cells expressing hepatitis C virus genes. *Biochem Biophy Res Comm* 249:90-95, 1998
 72. Horiike N, Michitaka K, Onji M, et al : GB virus C/hepatitis G virus infection in autoimmune liver diseases. *J Gastroent* 33:463-464, 1998
 73. Horiike N, Fujisawa T, Onji M, et al : The effectiveness of interferon therapy on occurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Oncol Report* 5:1171-1174, 1998

74. Yamauchi Y, Michitaka K, and Onji M : Morphometric analysis of lymphatic and blood vessels in human chronic viral liver diseases, *Am J Pathol* 153:1131-1137, 1998
75. Masumoto T, Ohkubo K, and Onji M. et al : Serum IL-8 levels and localization of IL-8 in liver from patients with chronic viral hepatitis. *Hepat-Gastroenterol* 45:1630-1634, 1999
76. Akiyoshi F, Sata M, Suzuki H, et al : Serum vascular endothelial growth factor levels in various liver diseases. *Dig Dis Sci* 43:41-45, 1998
77. Yamakawa Y, Sata M, Suzuki H, et al : Monitoring of serum levels of HCV RNA in early phase of IFN therapy ; as a predictive marker of subsequent response. *Hepat Gastroenterol* 45:133-136, 1998
78. Koga H, Sakisaka S, Sata M, et al : Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma : relevance to tumor de-differentiation. *Hepatology*, in press, 1999
79. Kawaguchi T, Sakisaka S, Sata M, et al : Different lobular distributions of altered hepatocyte tight junctions in rat models of intrahepatic and extrahepatic cholestasis. *Hepatology* 29:205-216, 1999
80. Sata M, Noguchi S, Ide T, et al : Lack of detection of hepatitis C virus replicative intermediate in abdominal lymph nodes. *Hepatology Res* 10:66-73, 1998
81. Tokeshi S, Sata M, Suzuki H, et al : Secretory IgA anti-HAV in bile of hepatitis A patients. *Hepatology* 10:167-174, 1998
82. Hashimoto O, Ueno T, Sata M, et al : Long-term improvement of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C treated with interferon α . *Hepatology Res* 10:200-216, 1998
83. Setoyama H, Sata M, Suzuki H, et al : Secretory IgA anti-HAV in saliva of hepatitis A patients. *Hepatology Res* 11:12-18, 1998
84. Iino S, Sato S, Sata M, et al : Involvement of GBV-C/HGV in liver diseases in Japan. *Hepatology Res* 13:153-159, 1999
85. Torimura T, Sata M, Ueno T, et al : Increased expression of vascular endothelial growth factor is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Human Pathol* 29:986-991, 1998
86. Kusaba N, Kumashiro R, Sata M, et al : In vitro study of neutrophil apoptosis in liver cirrhosis. *Internal Med* 37:11-17, 1998
87. Ueno T, Hashimoto O, Sata M, et al : Serum carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen reflects bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 13:297-303, 1998
88. Sata M, Nakano H, Suzuki H, et al : Sero-epidemiologic study of hepatitis C virus infection in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol* 33:218-222, 1998
89. Nakano T, Mizokami M, Sata M, et al : Lack of anti-GOR antibody among subjects with GBV-C/HGV RNA. *J Med Virol* 55:129-133, 1998
90. Shirachi M, Sata M, Miyajima I, et al : Liver-associated natural killer activity in cirrhotic rats. *Microbiol Immunol* 42:117-124, 1998
91. Miyajima I, Sata M, Kumashiro R, et al : The incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C after interferon treatment. *Oncol Reports* 5:201-204, 1998
92. Tanaka K, Sata M, Uchimura Y, et al : Long-term evaluation of interferon therapy in hepatitis C virus-associated cirrhosis : Does IFN prevent development of hepatocellular carcinoma ?. *Oncol Reports* 5:205-208, 1998
93. Nagao Y, Kameyama T, Sata M : Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *Am J Gastroenterol* 93:850, 1998
94. Muraoka H, Tokeshi S, Sata M, et al : Two cases of adult varicella accompanied by hepatic dysfunction. *J Jpn Assoc Infect Dis* 72:418-423, 1998
95. Sata M, Ide T, Noguchi S, et al : Negative-strand HCV RNA was not detected in bone marrow cells of patients with HCV infection. *Kurume Med J* 45:39-43, 1998
96. Shirachi M, Sata M, Suzuki H, et al : Evaluation of third generation anti-HCV test kit (SynpepTM HCV-EIA II) using sera of inhabitants from HCV hyperendemic area. *Kurume Med J* 45:81-85, 1998
97. Sasaki M, Sata M, Suzuki H, et al : A case of chronic hepatitis C with sinus bradycardia during IFN therapy. *Kurume Med J* 45:161-163, 1998
98. Suzuki H, Sata M, Sasaki M, et al : Mutations of glucocorticoid responsive element of HBV DNA. *Kurume Med J* 45:171-174, 1998
99. 石井邦英、神代龍吉、佐田通夫、他：劇症肝炎における予後因子とcost-benefit-analysisからみた集中治療の限界。肝臓 39:68-72, 1998
100. 石井邦英、神代龍吉、佐田通夫、他：高齢発症のA型劇症肝炎の1剖検例。日本救命医療研究会雑誌 12:89-93, 1998
101. Aritomi T, Yatsushiro H, Yano M, et al : Association of mutations in the core promoter and precore region of

- hepatitis virus with fulminant and severe acute hepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 13:1125-1132, 1998
102. Parquet MC, Yatsushashi H, Yano M, et al : GB virus C/hepatitis G virus in Japanese patients with sporadic acute non A-E hepatitis. *Hepatol Res* 13:20-28, 1998
103. Yatsushashi H : Recent changes on the epidemiology, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Recent Advances in Small Hepatocellular Carcinoma* : 1-4, 1998
104. Iino S, Sato S, Yano M, et al : Involvement of GBV-C/HGV in liver diseases in Japan. *Hepatol Res* 13:153-159, 1999
105. Jutavijittum P, Jiviriyawat Y, Yano M, et al : A seroepidemiological study on hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in northern Thailand. *Jpn J Trop Med Hyg* 27:13-17, 1999
106. Luo W, Yatsushashi H, Yano M, et al : Analysis of α -fetoprotein mRNA in peripheral blood : detection and semi-quantitation by reverse transcription polymerase chain reaction. *Hepatol Res* 14:1-12, 1999
107. Kinoshita H, Omagari K, Yano M, et al : Autoimmune cholangitis and primary biliary cirrhosis-an autoimmune enigma. *Liver* 19:122-128, 1999
108. Okamoto H, Akahane Y, Ukita M, et al : Fecal excretion of a nonenveloped DVA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A-G hepatitis. *J Med Virol* 56:128-132, 1998
109. Iino S, Sato S, Akahane Y, et al : Involvement of GBV-C/HGV in liver diseases in Japan. *Hepatol Res* 13:153-159, 1999
110. Tsuda F, Okamoto H, Akahane Y, et al : Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with post-transfusion non-A to G hepatitis in Japan. *J Virol Methods* 77:199-206, 1999
111. Lei Xuezhong, Naitoh S, Akahane Y, et al : Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population and patients with liver disease in China. *Hepatol Res* 14:135-143, 1999
112. Enomoto M, Nishiguchi S, Kuroki T, et al : Characteristics of patients with hepatitis C virus with and without GB virus C/hepatitis G virus co-infection and efficacy of interferon alfa. *Hepatol* 27:1388-1393, 1998
113. Kubo S, Tamori A, Kuroki T, et al : Relationship of polyamine metabolism to degree of malignancy of human hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 5:1385-1388, 1998
114. Nishikawa M, Sato E, Kuroki T, et al : Role of glutathione in nitric oxide-dependent regulation of energy metabolism in rat hepatoma cells. *Hepatol* 27:422-426, 1998
115. Nishikawa M, Sato E, Kuroki T, et al : Macrophage-derived nitric oxide induces apoptosis of rat hepatoma cells *in vivo*. *Hepatol* 28:1474-1480, 1998
116. Nishikawa M, Takeda K, Kuroki T, et al : Nitric oxide regulate energy metabolism and Bcl-2 expression in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol*. 274:G797-G801, 1998
117. Sakaguchi H, Tamori A, Kuroki T, et al : Treatment of two cases with hepatocellular carcinoma by laparoscopic partial hepatectomy. *J Microwave Surg* 16:113-116, 1998
118. Kawada N, Seki S, Kuroki T, et al : Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin an *N*-acetylcysteine, on the function of hepatic stellate cells and Kupffer cells. *Hepatol* 27:1265-1274, 1998
119. Shiomi S, Sasaki N, Kuroki T. et al : Natural course in portal hemodynamics of patients with chronic liver diseases evaluated by per-rectal portal scintigraphy with Tc-99m pertechnetate. *J Gastroenterol* 33:517-522, 1998
120. Masaki K, Shiomi S, Kuroki T, et al : Longitudinal changes with age in bone mineral content of patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol* 33:236-240, 1998
121. Kubo S, Nishiguchi S, Kuroki T, et al : Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 89:419-426, 1998
122. Kubo S, Tamori A, Kuroki T, et al : Effect of alcohol abuse on polyamine metabolism in hepatocellular carcinoma and noncancerous hepatic tissue. *Surgery* 123:205-211, 1998
123. Tanaka T, Yamashita T, Kuroki T, et al : Relationship between glutathione and polyamine metabolism after partial hepatectomy in alcohol-treated rats. *Alcohol Clin Exp Res* 22:125S-128S, 1998
124. Kuroda T, Nishiguchi S, Kuroki T, et al : Effect of alanine on polyamine metabolism in hepatocytes with cellular injury induced by D-galactosamine. *Hepatol Res* 12:31-44, 1998
125. Shiomi S, Sasaki N, Kuroki T, et al : Usefulness of scintigraphy with technetium-99m pertechnetate for diagnosis of alcoholic foamy degeneration. *Clin Nucl Med* 23:302-304, 1998
126. Shiomi S, Habu D, Kuroki T, et al : Significance of peptidoglycan in patients with chronic liver disease.

127. Shiomi S, Masaki K, Kuroki T, et al : Lonitudinal changes with age in bone mineral density of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 10:49-57, 1998
128. Shiomi S, Kuroki T, Kawabe J, et al : A case of oophoritis diagnosed by gallium-67-citrate scintigraphy. *Ann Nucl Med* 12:209-211, 1998
129. Shiomi S, Moriyama Y, Kuroki T, et al : A case of cap polyposis investigated by scintigraphy with human serum albumin labelled with Tc-99m DTPA. *Clin Nucl Med* 23:521-523, 1998
130. Enomoto K, Oka S, Kuroki T, et al : Rapid sero-diagnosis of *mycobacterium avium-intracellulare* complex infection by ELISA with cord factor (Trehalose 6,6'-Dimycolate), and serotyping using the glyco-peptidolipid. antigen. *Microbiol Immunol* 42:689-696, 1998
131. Kawada N, Seki S, Kuroki T, et al : Regulation of stellate cell proliferation by lipopolysaccharide ; role of endogenous nitric oxide. *J Gastroenterol Hepatol* 13:(Supple.) S6-13, 1998
132. Korenaga M, Hino K, Okita K, et al : Differences in hypervariable region 1 quasispecies between immune complexed and non-immune complexed hepatitis C virus particles. *Biochem Biophys Res Commun* 240:677-82, 1997
133. Hino K, Fujii K, Okita K, et al : Correlation between relative number of circulating low-density hepatitis C virus particles and disease activity in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 42:2476-81, 1997
134. Kasahara A, Hayashi N, Okita K, et al : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 27:1394-1402, 1998
135. Okuda M, Hino K, Okita K, et al : Differences in hypervariable region 1 quasispecies of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood mononuclear cells and liver. *Hepatology* 12:217-222, 1999
136. Murakami C, Hino K, Okita K, et al : Factors predicting progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with transfusion-associated hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 28:148-152, 1999
137. Hino K, Okuda M, Okita K, et al : Clinical evaluation of chronic liver diseases induced by different hepatitis C virus genotype in Japan, focused on the difference between genotypes III/2a and IV/2b. *Hepatol Res* 14:204-211, 1999

C型慢性肝疾患の予後調査

聖マリアンナ医科大学内科・臨床検査医学
飯野 四郎

協同研究者： 日野邦彦

目 的

C型慢性肝疾患例の長期予後を肝細胞癌（HCC）発生までの期間から検討した。

方 法

1) 輸血を有するC型慢性肝疾患350例についてretrospectiveに輸血からの年限別のHCC発生率をKaplan-Meier法によって検討した。

2) 肝生検が行われ、その後インターフェロンなどの治療を行わなかったC型慢性肝疾患190例について、肝生検からの年限別のHCC発生率をretrospectiveにKaplan-Meier法によって検討した。

結 果

1) 輸血からHCC発生までの期間

性別でみたものを図1に示した。HCCの発生は最短が17年でみられた。輸血後30年を過ぎると年率約3%で急増した。性差は認められなかった。

次に、HCVの関与に関して、genotypeから検討した(図2)。genotype 2bでは症例数が少なかった。genotype間による差はないものと考えられる。

最後に、輸血時年齢によってHCC発生率を調査し、結果を図3に示した。若年時輸血例ほどHCC発生率は低く、高年になるに従って高率かつ早期にHCCの発生がみられていた。

2) 肝生検からHCC発生までの期間

肝生検の線維化度（F1～4）別にHCC発生率をみたものを図4に示した。線維化度が進むに従って、発現までの期間が短く、また、高率であった。

男女別で検討した結果を図5に示した。男性が女性よりHCC発生は高率であった。

考 察

一般的には図5のように女性より男性のほうがHCC発生率が高い。しかし、図1のように輸血時を出発点としてみた場合には性差は認められなかった。このことは図3のように若い時に感染すればHCCが発生しにくいことを考慮すると女性群では年齢が若かったのかどうか、その他に関係する因子がないかどうかを追究する必要がある。

genotypeについては1bの場合には肝病変の進展が速いという報告が多い。疫学的調査から1bが予後が悪いという報告の中には感染時期を十分検討していないものが多く、感染時期を考慮すると差はないという報告もある。また、肝移植例でのHCV感染例でも1bは経過が速いと報告されている。しかし、図2に示したようにgenotype間に差は見出し得なかった。

今回の調査でもっとも意味があるdataは輸血時年齢がHCC発生時期に関係するというものである。これは小児のHCV感染では肝病変の進展が遅いという成績に付合するものである。

図4については線維化が進んだ例ではHCC発生率が高いことは当然のことであるが、軽症例であっても、何年か右側に偏倚しているだけであり、時間さえ経過すればいずれも同じ結果になることを示している。軽症だから放置してよいということにならないことを示している。

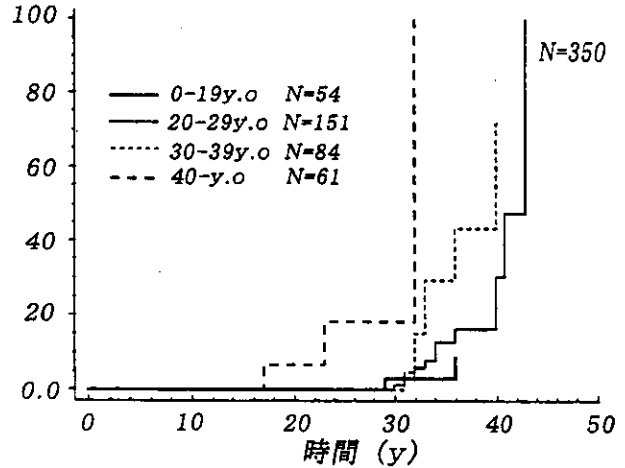


図3 HCVキャリアにおける輸血からの期間とHCC発生率 -輸血時の年齢別-

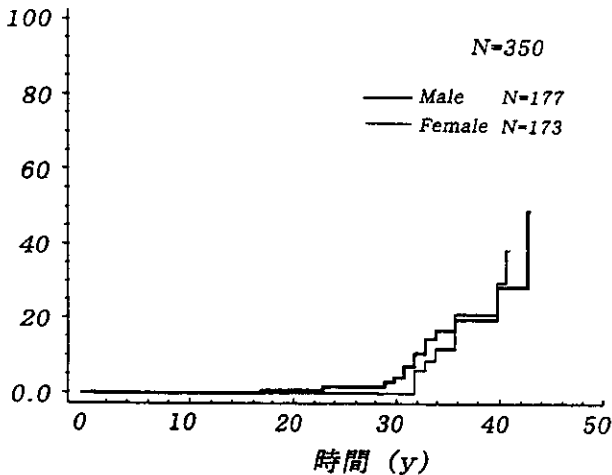


図1 HCVキャリアにおける輸血からの期間とHCC発生率 -性別-

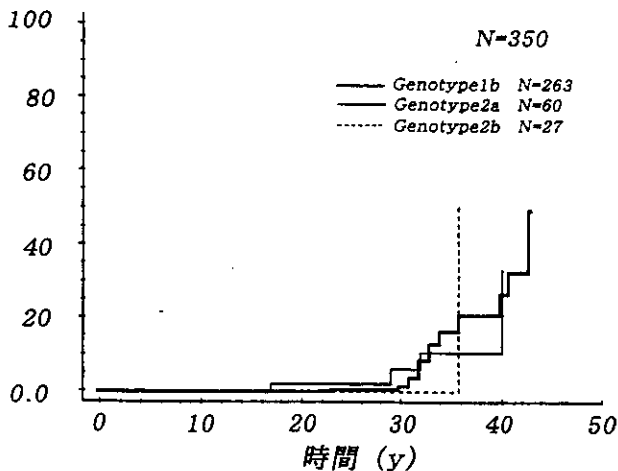


図2 HCVキャリアにおける輸血からの期間とHCC発生率 -Genotype別-

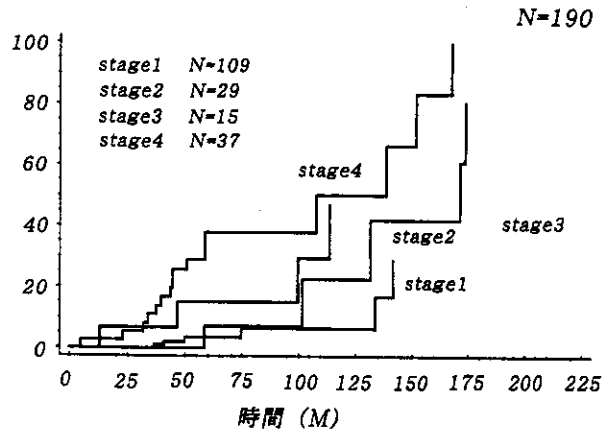


図4 自然経過観察例におけるstage別HCC発生率

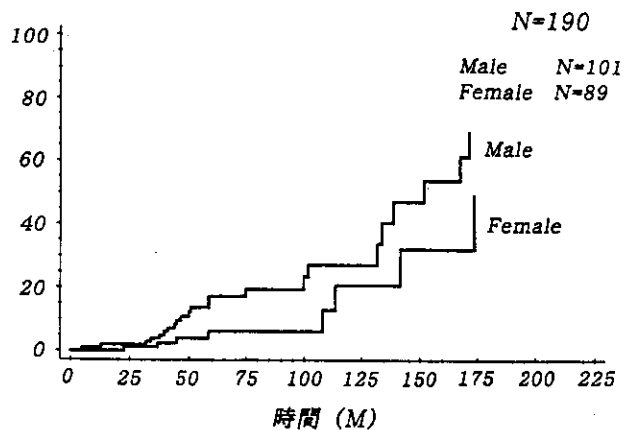


図5 自然経過観察例における男女別HCC発生率

結 論

1. 感染時年齢はHCC発生率に関係する重要な因子である。
2. 輸血時からの期間で見るとHCC発生率に性差はない。
3. 肝病変が軽症な例であっても時間さえ経過すればHCCが発生する。

無症候性HCVキャリアの経過と長期予後

京都府立医科大学第三内科 岡上 武
協同研究者： 伊藤 義人

C型肝炎ウイルス(HCV)血症を有し、かつ血清トランスアミナーゼが正常の、いわゆる無症候性HCVキャリア(C-ASC)患者は我が国に数十万人いると推定されている。このような患者の肝病変はどうであるのか、どの患者がインターフェロン(IFN)治療の適応になるのか、さらに長期予後はどうか、などについては十分に明らかにされていない。今回肝生検を施行し一年以上フォローしえたC-ASCについて、血清トランスアミナーゼ、血中HCV RNA量をフォローし、一部の患者で肝組織のフォローも行った。

対 象

PCRで血清HCV RNAが陽性で、一年以上に亘って血清トランスアミナーゼ値(AST,ALT値)がともに30IU/l以下の患者をC-ASCとした。肝生検を施行しその後一年以上フォローし得たC-ASC患者75例を対象とした(表1)。平均フォロー期間は約4年で、初診時にHCV遺伝子型を検索し、肝組織は新犬山分類に従った。原則的に4カ月に一度採血し、末梢血一般検査、肝機能検査、HCV RNA定量を行った。75例中14例に3.7-10.8年後に2度目の肝生検を施行した。なお、血中ウイルス量はすべてAmplicor monitor法で測定した。一部古い症例では保存血清を用いてウイルス量を測定した。

成 績

男性17例、女性58例と女性の頻度が高く、また、一般のC型慢性肝炎例に比して遺伝子型ではG2の頻度が高かった。血中HCV RNA量は男性ではG1の方がG2より高値であったが、女性ではG2の方がG1よりウイルス量が多い傾向にあった。

初回肝生検時の組織所見は表2に示すごとくで、肝組織も正常のいわゆる健康保因者が約10%(75例中10例)存在し、約半数はA1/F1の軽度慢性肝炎の所見であった。しかし、A2、A3やF2、F3のようないわゆる活動性慢性肝炎に合致する例も約10%(75例中8例)みられた。A2/F3の一例は、初診時の血清AST、ALT値は19IU/l、17IU/lであったが、血小板数が 13.1×10^9 と低下していた。

血清トランスアミナーゼの平均4年間の経過を表3に示す。75例中22例(29.3%)が持続正常で、23例(30.7%)が一回だけ異常を呈し、30例(40.0%)が複数回異常を示した。

血中ウイルス量の変動はかなり大きく、フォロー期間中100倍以上の変動を示す例もみられ、最高値を最低値で割った変動幅は、G1で17.8倍、G2で6.0倍であった(表4)。

肝組織の経過を観察し得たのは14例で、表5に示すように平均約5年の間隔では14例中2度目の肝生検で組織に変化がみられた例は5例(症例3、4、6、8、12)

のみであった。これら5例のうち症例6を除くといずれの例でも経過観察中血清ALTが複数回異常を示していた。なお、症例3は肝血管腫が増大し、1988年に肝切除を受け(その際輸血はなし)、その際非血管腫部の肝組織がA0/F1で、1991年に第一世代HCV抗体陽性と判明し無症候性HCVキャリアとしてフォローしている元看護婦である。

表1 無症候性HCVキャリアの患者背景

症例数	年齢	フォロー期間 (月数)	AST値 ALT値 (IU/L)	HCV RNA量 (初診時) (KC/ml)	遺伝子型 (G1, G2)
N=75		47.1			
男性(17)	47.7±13.3	40.7	22.2±4.4 21.2±6.5	G1: 499.5±311.2 G2: 222.3±258.1	11, 6
女性(58)	44.8±11.3	48.9	22.4±4.4 20.4±5.8	G1: 583.4±622.0 G2: 647.0±661.1	33, 25

表2 初回肝生検所見

肝組織所見	症例数	男性	女性
A0/F0	10	4	6
A1/F0	16	6	10
A0/F1	1	0	1
A1/F1	40	6	34
A2/F1	5	1	4
A2/F2	2	0	2
A2/F3	1	0	1
	75	17	58

表3 フォロー期間中の血清トランスアミナーゼの経過

	遺伝子型	持続正常	一過性異常	複数回異常
男性 (N=17)	G1	2	5	4
	G2	3	1	2
女性 (N=58)	G1	10	7	15
	G2	7	10	9
		22/75 29.3%	23/75 30.7%	30/75 40.0%

表4 HCV RNA量の経過

	最高値 (KC/ml) (mean±SD)	最低値 (KC/ml) (mean±SD)	ウイルス量の変動幅 (最高値/最低値)
G1 (N=44)	723±714	288±305	17.8±68.8
G2 (N=31)	346±370	108±122	6.0±7.9

表5 無症候性HCVキャリアの肝組織所見の経過

	初回肝生検	2回目(年数)	遺伝子型	ALTの経過
S.K. (53y.o., F)	A1/F1	A1/F1 (6.5年)	1b	時に異常
S.T. (47y.o., F)	A1/F1	A1/F1 (6.2年)	1b	時に異常
A.H. (57y.o., F)	A0/F1	A1/F2 (10.8年)	1b	時に異常
Y.M. (34y.o., F)	A1/F1	A2/F1 (4.2年)	2a	時々異常
S.M. (39y.o., F)	A0/F0	A0/F0 (6年)	1b	一過性異常
C.Y. (55y.o., F)	A1/F0	A1/F1 (3.7年)	1b	一過性異常
K.S. (50y.o., F)	A1/F0	A1/F0 (6.1年)	mixed	正常
A.F. (42y.o., F)	A1/F1	A2/F2 (4.2年)	2b	40-50で経過
S.N. (50y.o., F)	A1/F1	A1/F1 (5.4年)	2a,2b	半分は異常
S.T. (53y.o., F)	A1/F1	A1/F1 (4.3年)	2a,2b	時々異常
K.T. (50y.o., F)	A1/F1	A1/F1 (5.4年)	1b,2a	100以上になりIFN
K.U. (58y.o., M)	A1/F0	A1/F1 (6年)	1b	時に異常
B.N. (55y.o., M)	A1/F1	A1/F1 (6年)	1b	一過性異常
Y.Y. (24y.o., F)	A1/F1	A1/F1 (5.3年)	1b	一過性異常

考 案

無症候性HCVキャリア(C-ASC)75例を対象に、主として血清トランスアミナーゼの経過、血中HCV RNAの経過、肝組織所見の経過について検討した。その結果、我々が既に報告²⁾しているように、通常のC型慢性肝炎に比して女性の割合が高く、HCV遺伝子型G2の頻度も高かった。肝組織所見が正常のいわゆる健康保因者と活動性慢性肝炎といえる症例がそれぞれ約10%で、残り約80%は炎症と線維化が軽度の肝病変であった。無症候性キャリアではウイルス量の変動が少ないとの報告²⁾があるが、我々の検討ではトランスアミナーゼがほとんど変動しないのにHCV RNA量が100倍以上変動する例もあり、その原因の追求も含めた検討がさらに必要である。また、従来無症候性HCVキャリアではウイルス量が少ないとの報告が多かったが、我々の検討では、男性ではG1で499.5 KC/ml, G2で222.3 KC/ml, 女性ではG1で583.4 KC/ml, G2で647.0 KC/mlとかなり多量であった。また、組織の進展度をみると平均5年のフォローでは14例中5例で肝炎の憎悪、線維化進展がみられたが、その程度は軽度であった。また、組織が変化した症例の多くはフォロー中血清トランスアミナーゼが変動していた。これらの点を考慮すると、C-ASCではまず肝生検を施行し、肝炎の程度と線維化の程度を評価し、A2やF2のような例で血清トランスアミナーゼが変動し、かつウイルス量が少なければIFN投与の適応になるものと思われる。

結 語

無症候性HCVキャリア75例について、血清トランスアミナーゼ、血中ウイルス量、肝組織変化について経時的に検討した。

- 1) 女性が多く、HCV遺伝子型のG2の頻度が比較的高かった。また、ウイルス量が多い例が多く、多くの例で10-100倍以上のウイルス量の変動がみられた。
- 2) 肝組織が正常の健康保因者といわれる活動性慢性肝炎例がそれぞれ約10%で、残りは軽度の慢性肝炎であった。
- 3) 平均4年のフォローでは約70%の例がトランスアミナーゼの一過性または持続性の異常を呈した。
- 4) 平均5年の経過観察では、14例中5で病変の悪化が見られたが、その変化が軽度で、かつ多くは血清トランスアミナーゼが異常を呈してきた例であった。

参考文献

1. Okanoue T, et al : Circulating HCV RNA, HCV genotype, and liver histology in asymptomatic HCV individuals reactive for anti-HCV antibody and their follow-up study. *Liver* 16:241-247, 1996
2. Pontisso P, et al : Hepatitis C virus RNA profiles in chronically infected individuals : Do they related to disease activity? *Hepatology* 29:585-589, 1999

C型慢性肝炎よりの肝硬変進行率と肝癌発癌率

虎の門病院消化器科 熊田 博光
協同研究者： 池田健次

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療の効果は、これまではウイルスの駆除ができたか否かについて行われてきた。最近では、IFNの抗炎症作用、抗線維化作用などが指摘され、C型肝炎ウイルス(HCV)を排除できなくとも、IFNが肝病変の進行遅延・肝細胞癌発癌抑制の働きをすることが観察されている。慢性肝炎から肝細胞癌が発生する時点をとらえるためには数カ月毎に超音波検査を繰り返せば可能であるが、肝硬変へ進行した時点をとらえるのは必ずしも容易ではない。たとえ、数カ月毎に肝生検を行ったとしても、初期の肝硬変は針生検だけでは慢性肝炎と誤診されやすいことも周知の事実である。

われわれは、IFN治療が自然経過でのC型慢性肝炎から肝硬変への進行率を低下させるかどうかを知る目的で、臨床的検査項目の組み合わせから慢性肝炎と肝硬変とを鑑別する「判別式」の検討を行った。

対象・方法

対象は、1997年10月から1998年9月までの間に、虎の門病院消化器科に入院し、腹腔鏡肝生検にてC型慢性肝炎またはC型肝炎肝硬変と診断された205例とした。全例、HBs抗原陰性・HCV抗体陽性・HCV-RNA陽性で、入院時にヒアルロン酸およびICG15分値を測定した症例である。エコー下生検のみを施行した症例、肝細胞癌合併例、脾摘術施行例などは除外した。症例の内訳は、慢性肝炎168例、肝硬変37例であった。

判別式を作成するために用いたパラメーターは、年齢、性別、ヘモグロビン、血小板数、総蛋白、アルブミン、 γ -グロブリン(%), TTT, ZTT, GOT, GPT, GOT/GPT比、 γ -GTP, 総ビリルビン、ALP, コリンエステラーゼ、総コレステロール、AFP, ICG15分値(%), ヒアルロン酸の20項目である。このうち、GOT, GPT, γ -GTP, AFP, ヒアルロン酸の5パラメーターについては、自然対数による変数変換をした後に、判別関数を作成した。

上記20項目を用いて判別関数(Fisher, Raoら)を作成して、慢性肝炎と肝硬変との鑑別を目的として多変量解析を行った。これは、stepwise法による変数選択を行い、正準判別変量の有意性検定の後に標準化正準判別関数係数

の比較を行い、判別効率の良い有意なパラメーターを選んだ。これをもとに正準判別関数を作成し、判別関数係数を作成した。最終的な正準判別関数は、判別式の計算結果が負なら慢性肝炎、正なら肝硬変となるように定数を設定した。作成した判別関数式のうち、パラメーターの冗長性と検査項目の普遍性を勘案し、また、誤判別率・交叉確認試験の成績をもとに、実地に役立つ判別式を選択した。

成 績

I. 判別効率の最も良好な判別式

判別分析により、正準判別関数係数を求め、これを標準化して慢性肝炎・肝硬変の判別に寄与する独立要因を順に求めた。最も判別に寄与した因子は、 γ グロブリン値(標準化正準判別関数係数=+0.771)で、以下ヒアルロン酸(同+0.627)、性別(同-0.424)、血小板数(同-0.381)、コレステロール(同+0.318)、総蛋白(同-0.304)、ALP(同-0.269)の7因子が挙げられた。

次に、これら全ての因子を用いて判別式を作成した。判別式は γ グロブリン(%) \times 0.170+ヒアルロン酸(μ g/dl) \times 0.003+性別(男=1,女=2) \times -0.852+血小板数(万/mm³) \times -0.064+総コレステロール(mg/dl) \times 0.013+総蛋白(g/dl) \times -0.460+ALP(IU/L) \times -0.003+0.031(定数)で、この計算式が負であれば慢性肝炎、正であれば肝硬変を示す。この判別式では、腹腔鏡肝生検により真に慢性肝炎であった166例中157例を正しく「慢性肝炎」と診断し、また真に肝硬変であった36例中32例を正しく「肝硬変」と診断した。7因子の全てを使用したこの判別式では93.6%が正診で、6.4%のみが誤判別されただけで、最も良好な判別が可能であった。

II. 実際的な判別式

上記の判別式は、測定法の異なることの多いALPを含んでいること、年齢・性別の影響を受ける総蛋白の項目を含んでいること、という多施設での比較には適していない項目があるほか、7項目の計算はやや煩雑であるという現実的な問題から、上位4項目を使用した判別式を作成した。判別式は γ グロブリン(%) \times 0.124+ヒアルロン酸(μ g/dl) \times 0.001+性別(男=1,女=2) \times -0.413+血小板数(万/mm³) \times -0.075-2.005(定数)で、この計算式が負であれば慢性肝炎、正であれば肝硬変を示す。この判別式では、腹腔鏡肝生検により真に慢性肝炎であった166例中156例を正しく「慢性肝炎」と診断し、また真に肝硬変であった36例中31例を正しく「肝硬変」と診断した。7因子の全てを使用したこの判別式では91.2%が正診で、8.8%のみが誤判別されただけで、最も良好な判別が可能であった。

なお、この式でヒアルロン酸を自然対数で表現した場合には、当然、ヒアルロン酸を含めた4つの因子の係数と定数はいずれも異なったものとなった。この場合の誤判別率は9.3%とむしろやや高くなり、ヒアルロン酸値が正規分布に従わない事実を踏まえても、誤判別率は低かった。

考 察

慢性肝炎から肝硬変への進行がより正確に推定できると、①慢性肝炎から肝硬変への進行の自然経過を知ることができる、②インターフェロンによる肝硬変進行抑制効果を知ることができる、③肝細胞癌の高危険群を絞り込むことができる、など数多くのメリットが得られる。

しかし先に述べたように、慢性肝炎が肝硬変に進行した時点をとらえるのは必ずしも容易ではない。慢性肝炎・肝硬変の定義が病理組織学的になされている以上、腹腔鏡肝生検を行わねば、「基準」としての慢性肝炎・肝硬変は論じられない。このため、腹腔鏡肝生検の両者を施行した症例に限って、血液生化学検査から両者を判別することを試みた。多変量解析による判別式では γ グロブリン・ヒアルロン酸・性別・血小板数の4因子を使用した場合に実用的な判別式が得られた。残念ながら、誤判別が0%とはならなかったが、肝硬変への進行を予測する一つのモデルとして、当院の例のみではなく、他施設の症例でも当てはまるかどうかの検討が期待される。

ここで示した判別式が信頼に足りるものであることが明らかになった場合には、従来の肝硬変進行と判断した判定基準との相違を熟知し、統計的なバイアスがどのように存在するかを認識することも必要となろう。

インターフェロン治療後のC型慢性肝炎の長期フォロー

—肝癌症例の解析—

京都府立医科大学第三内科 岡上 武
 協同研究者： 伊藤 義人

4カ月間以上インターフェロン(IFN)を投与され、投与終了1年以上フォローされているC型慢性肝炎、肝硬変計1256例を対象に、肝発癌について検討した。

対 象

PCRで血清HCV RNAが陽性で、肝生検にて慢性肝炎または肝硬変と診断され、IFNを4から6カ月間投与（総投与量204-780MU）された患者で、投与終了後1年以上フォローされた1256例を対象にした。なお、投与終了1年以内に肝癌が発見された症例は対象から除外した。IFN投与前の肝組織所見は新犬山分類により分類した。1256例の病期は、F1 164例（男性96例、女性68例）、F2 678例（男性444例、女性234例）、F3 369例（男性231例、女性138例）、F4 45例（男性21例、女性24例）であった。IFN投与前の患者の平均年齢はF1 43.0±13.1歳、F2 49.5±11.1歳、F3 54.9±8.8歳、F4 56.4±8.1歳である。IFNの治療効果の判定は、投与終了後6カ月以上血清トランスアミナーゼ(ALT値)が30IU/l以下で持続する例を著効例(SR)、終了時30IU/l以下であって6カ月以内に異常を呈した例を一過性有効例(TR)、それ以外を無効例(NR)とし

た。フォロー期間は1-8年で、平均フォロー期間は各病期とも約4年である。

成 績

各病期のIFN治療効果を表1に示した。SR率はF1では39%で、病期の進展につれてSR率は有意に低下し、F4ではわずか4%であった。すなわち、病期の進展につれてSR率、TR率共に有意に低下し、逆にNR率は上昇した。平均4年間のフォロー期間で74例に肝癌が発見された。F1 164例からは0、F2 678例から14例、F3 369例から49例、F4 45例から11例に肝癌が発見された。その内訳は、表2に示すごとくで、F2のTRから2例、F2 NRから12例、F3のSRから4例、TRから8例、NRから37例、F4のTRから2例、NRから9例に肝癌が発見された。肝癌と診断された症例の性、診断時の年齢、血清AFP値、腫瘍径は表2に示した。肝癌発見時の平均年齢は61歳で、男性52例、女性22例、AFP 89ng/ml、腫瘍径は20.9mmであった。

病期別、IFNの治療効果別、性別の年率発癌率は表3に示した。NR例では病期の進展につれて発癌率は有意に上昇し、F3では3.8%と高率であった。各群とも男性が女性に比して年率発癌率は高い傾向にあったが、有意差はなかった。F3のSRからも4例に肝癌が発見されたが、これらはすべてIFN終了後3.5年以内であった。

1256例のSR、TR、NRにおける累積肝癌発生率をKaplan Meier法で検討したものを図1に示した。SR例はもとより、TR例でもNR例に比して有意に肝発癌が抑制されていた。しかし、4.5年後経過するとTR例での肝癌症例が増加する傾向にあった。

表1 C型慢性肝炎へのインターフェロン治療効果

病 期	I F N 治 療 効 果		
	著効(SR)	一過性有効(TR)	無効(NR)
F1(N=164)	64(39.0%)	55(33.5%)	45(27.4%)
F2(N=678)	207(30.5%)	165(24.3%)	306(45.1%)
F3(N=369)	75(20.3%)	63(17.1%)	231(62.3%)
F4(N=45)	2(4.4%)	7(15.6%)	36(80.0%)

表2 C型慢性肝炎へのインターフェロン治療後の肝癌症例 (74例)

病期	治療効果	年齢 (肝癌発見時)	性 (男、女)	AFP値 (ng/ml)	腫瘍径 (mm)
F2(N=14)	TR(N=2)	56.5±12.0	2(1/1)	35.6±45.4	21.9±7.3
	NR(N=12)	60.6±7.7	12(11/1)		
	合計	60.0±8.0	14(12/2)		
F3(N=49)	SR(N=4)	67.3±2.5	4(4/0)	114.1±225.9	20.1±10.0
	TR(N=8)	63.0±3.5	8(5/3)		
	NR(N=37)	60.6±6.1	37(26/11)		
	合計	61.8±6.0	49(35/14)		
F4(N=11)	TR(N=2)	68.5±3.5	2(1/1)	45.9±68.2	23.5±12.5
	NR(N=9)	61.1±5.0	9(4/5)		
	合計	62.5±5.5	11(5/6)		
合計(N=74)		61.3±6.4	74(52/22)	89.1±189.2	20.9±9.9

表3 C型慢性肝炎へのインターフェロン治療後の年率肝癌発症率

病期	治療効果	肝癌症例数 (男性、女性)	年率発症率 (男性、女性)	累積肝癌発症率の 有意差検定(Log-Rank)
F2 (N=678)	SR	0	0%	SR vs NR, 0.0044 TR vs NR, 0.158
	TR	2(1, 1)	0.3%(0.2, 0.4)	
	NR	12(11, 1)	0.9%(1.3, 0.2)	
F3 (N=369)	SR	4(4, 0)	1.2%(1.9, 0)	SR vs NR, 0.0442 TR vs NR, 0.4307
	TR	8(5, 3)	3.0%(3.1, 2.7)	
	NR	37(26, 11)	3.8%(4.1, 3.1)	
F4 (N=45)	SR	0	0%	SR vs NR, 0.4360 TR vs NR, 0.7368
	TR	2(2, 0)	6.8%(8.0, 5.6)	
	NR	9(4, 5)	5.9%(5.6, 6.2)	

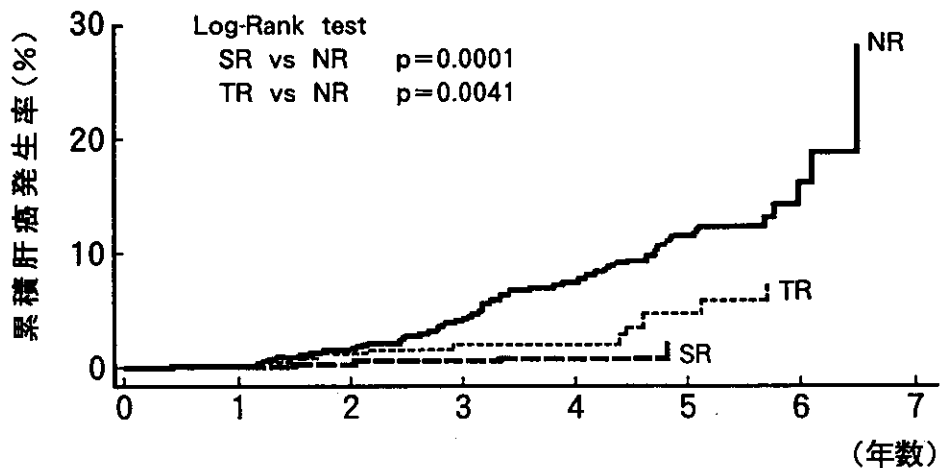


図1 IFN治療後のC型慢性肝炎1256例の累積肝癌発症率 (Kaplan-Meier法)