

表12 ΔF に影響を及ぼす因子（調査1）

ΔF （初回肝生検～最終肝生検）の要因についての重回帰分析結果（n=606）

要因	偏回帰 係数（b）	bの標準誤差 （S.E.）	t値 （b/S.E.）	P値
性	0.0966	0.0817	1.183	0.237
初回肝生検年齢	-0.0004	0.0035	-0.115	0.908
ALT推移	0.2731	0.0356	7.679	<0.000
IFN治療	-0.4871	0.0787	-6.186	<0.000

D. 考察

C型慢性肝炎例を長期間、経過観察すれば観察期間が長くなるにつれて、肝硬変・肝細胞癌へと移行する割合が高くなることから、進行性疾患であることは明らかである。これまで急性肝炎から長期観察された少数例の報告はあるが、HCV感染の場合に急性肝炎が認識され（無症状のことも多い）、しかも、その後、数10年間にわたって定期的に検査され、かつ、GOT・GPT異常が持続する例は少なく、HCV感染例からすると一部の特殊例をみている可能性もある。

これまでC型慢性肝炎の自然経過で明らかにされていたことは、ALTが高値で持続する例、既に肝病変が進展している例では肝硬変に移行しやすいということであった。しかし、新しいHCV感染例がほとんどみられないことから、感染から活動性肝炎になるまでの経過は知ることは出来なくなっており、肝硬変・肝細胞癌での男性が女性の2～4倍多い理由（HCV感染者には性差はない）、感染時期は50歳代から増え、60才代後半にピークを作る理由など不明な点が多い。そこで、自然経過をより詳細に知り、それを治療に生かすことを目的に2年にわたり、2つの統一調査をおこなった。

調査（I）は複数回肝生検をおこなった例を対象としたもので、初回肝生検から最終肝生検までの間での肝病変の進展と平均ALT値、治療との関係をみたものである。また、輸血例があるものに限ってみれば、輸血から初回肝生検前の経過を推定する資料とはなりうる。

輸血歴を持つ例は219例で、男性142例、女性77例と初回肝生検の対象例に性差が認められた。肝生検までの経過および肝生検後のそれではほとんど性差は認められず、肝生検が必要と判断された後では肝病変の進展には性差はないものと判断された。

輸血時年齢とF値の関係は感染期間とF値の関係をみたのと、ほぼ同様の意味を持つと考えられ、初回肝生検までの期間は、若い時に輸血を受けたものほど長期で、輸

血時年齢にかかわらず初回肝生検時のF値はほぼ同等であった。しかし、肝生検後の経過については治療の影響が強くなり、分析できなかった。自然経過例でのみの調査が必要と考えられる。

IFNの投与が肝細胞癌の発生をALT値の改善の程度に応じて抑制することを1996年、1997年度の報告書に報告したが、今回の肝病変の進展速度の調査でも、同様にIFNは ΔF を明らかに低下させた。C型肝硬変・肝細胞癌の対策の第一は、慢性肝炎の時期にIFN療法を行うことであることを改めて確認させるものであった。

また、平均ALTが低いほど ΔF は小さいことは従来から知られていることであるが、IFN投与例ではALTが100 IU/l以下であれば、 ΔF は0～(-)となるという成績で、これはIFN投与中に自然経過ではあり得ないF値の低下がおきていたために、出発点が逆戻りしているためと推察された。

残された課題としては、感染から初回肝生検までの経過であるが、これは実際に調査できない領域である。そこで、献血時に偶然発見されている無症候性HCVキャリアの長期追跡調査によって不明の点のいくらかを補添出来るのではないかと期待している。

E. 結論

①肝生検を行った例で肝病変の進展速度をみると慢性肝疾患で認められる性差は認められず、臨床的に肝生検を必要とする判断される以前の状態に性差があると推定された。

②感染時年齢が若いほど初回肝生検までの期間が長く、進展速度も遅いと考えられる。

③IFNは明らかに進展速度を遅延させた。

④ALTが低いほど進展速度は遅いことが確認された。

⑤肝生検が必要と判断された例では徹底した治療を行う必要があり、これによってのみ肝硬変、肝細胞癌を減らしうる。

統一研究 (Ⅱ) 肝生検後に肝細胞癌に至ったC型 慢性肝疾患

聖マリアンナ医科大学 内科学 (消化器・肝臓内科)
飯野 四郎

A. 研究目的

肝生検から肝細胞癌に至るまでの期間に関係する因子を明らかにする。

B. 研究方法

対象：C型慢性肝炎と肝生検により診断された後、肝細胞癌まで経過が観察され、十分な検査成績が得られている症例。

方法：班員・班友の所属する施設に対するアンケートにより調査した。調査項目は性、生年月日、輸血歴とその年齢、初回肝生検時年齢、その時の肝線維化度 (F値)、肝細胞癌発見時年齢、その間の平均ALT値、治療歴である。

C. 研究結果

集積した症例を表1に示した。

男性205例、女性73例、計278例である。肝細胞癌の男女比はこれまでに知られているものにほぼ匹敵するものであった。輸血歴は63例に認められた。感染後20年以上の例が77%を占め、平均ALTは60 IU/l以上の例が大半を占めていた。

輸血歴がある症例は男性46例、女性17例の計63例であ

った (表2)。統一研究 (Ⅰ) に比して、症例数が少ないこと、初回肝生検時年齢が約10才高いこと、その時のF値が高いことに大きな差がみられる。肝細胞癌を暫定的にF5として、図示したのが図1である。輸血から初回肝生検までの進展速度が研究 (Ⅰ) に比して、速いようにみえる。この成績から進展速度に性差があるかどうかは症例数が少ないために、また、年齢差があるために言うことは出来ないが、初回肝生検後のそれは男性で速いと知られる。

輸血時年齢からみたものを表3に示した。50才代、60才代での輸血例は各1例であるため除くと、研究 (Ⅰ) と同様に、若い時に感染した例は初回肝生検時までの進行は遅いが、その後の進行には感染時年齢に関係なく、結果として、肝細胞癌発生時年齢は若い時感染した例ほど若く発癌している。しかし、肝細胞癌発生年齢の幅は狭くなり、50~60才代に集中している。

感染期間をみると長い例ほど進展速度は遅いが、初回肝生検時のF値は高くなっている (図3)。しかし、この結果は輸血時年齢からみたものを別の角度からみたものである。

肝線維化の変化率 (ΔF) とALTの関係をみたものを表4に示した。ALTのランク分けは研究 (Ⅰ) と同様である。ランク0は男女各1例であるため、これを除くと、初回肝生検以後の経過はランク3が少し速いとしても、ほとんど差はみられない (図4)。

非輸血例について、初回肝生検後の各項目を輸血例と比較したがほぼ同様であったため、全症例でみたものを表5として示した。これを図示したのが図5である。男性が女性より進展速度 (ΔF) が速い。

表1 患者背景<調査2>

<性>		<輸血時年齢>	
男	205	判明	63
女	73	不明	213
<輸血年齢>		<初回肝生検年齢別>	
~19歳	4	20~29歳	1
20~29歳	25	30~39歳	7
30~39歳	25	40~49歳	52
40~49歳	7	50~59歳	135
50~59歳	1	60~69歳	75
60~69歳	1	70~79歳	9
<感染期間>		<ALT>	
~9年	7	ランク0: ≤ 30	10
10~19年	8	ランク1: $30 \leq, < 60$	48
20~29年	28	ランク2: $60 \leq, < 100$	96
30~39年	20	ランク3: $100 <$	125
40~49年	2		

表2 輸血例のまとめ<調査2>

	男	女	全体
症例数	46	17	63
感染年齢	29.2 歳	35.3 歳	31.0 歳
初回肝生検年齢	55.7 歳	58.8 歳	56.5 歳
HCC年齢(平均)	61.7 歳	64.5 歳	62.4 歳
初回 F 値	2.76	3.41	2.94
ΔF (輸血~初回)	0.15	0.30	0.19
ΔF (初回~HCC)	0.60	0.40	0.54

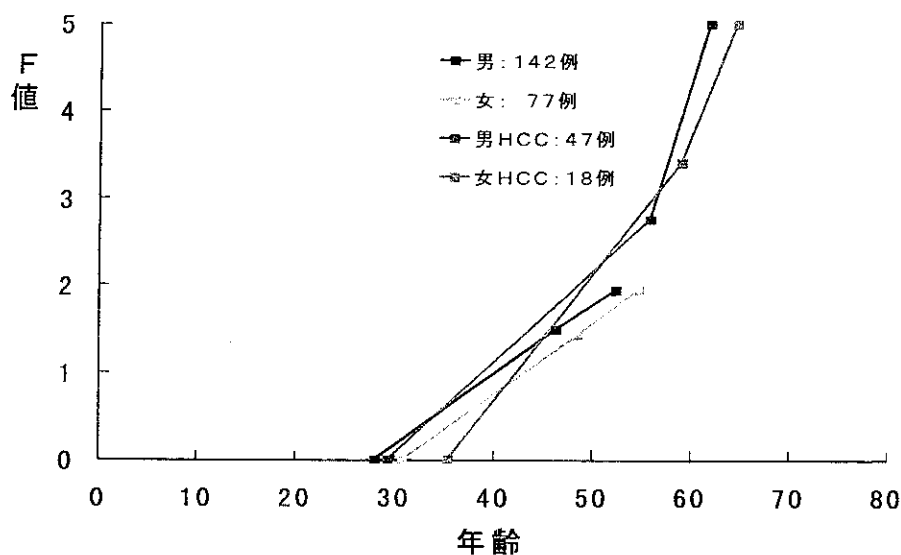


図1 輸血例：男女別のF変化率<調査1+2>

表3 輸血例におけるF変化率(輸血年齢別)<調査2>

輸血年齢	性	症例数	輸血	初回肝生検		ΔF (輸血~初回)	HCC	ΔF (初回~HCC)
			年齢	F値	年齢		年齢	
~19 歳	男	4	17.0 歳	2.50	49.3 歳	0.08	57.8 歳	0.32
	男	21	25.2 歳	2.90	55.3 歳	0.10	60.5 歳	0.61
20~29 歳	女	3	26.0 歳	3.67	52.7 歳	0.14	58.0 歳	0.24
	計	25	25.3 歳	3.00	55.0 歳	0.11	60.2 歳	0.56
30~39 歳	男	15	33.5 歳	2.73	56.7 歳	0.13	62.9 歳	0.54
	女	10	33.4 歳	3.60	62.1 歳	0.13	67.5 歳	0.45
	計	25	33.5 歳	3.08	58.9 歳	0.13	64.7 歳	0.50
40~49 歳	男	4	42.5 歳	2.50	55.5 歳	0.61	63.8 歳	0.47
	女	3	43.0 歳	2.33	51.0 歳	0.48	58.7 歳	0.38
	計	7	42.7 歳	2.43	53.6 歳	0.56	61.6 歳	0.43
50~59 歳	男	1	50.0 歳	2.00	75.0 歳	0.08	76.0 歳	3.00
60~69 歳	女	1	66.0 歳	4.00	68.0 歳	2.00	71.0 歳	0.33

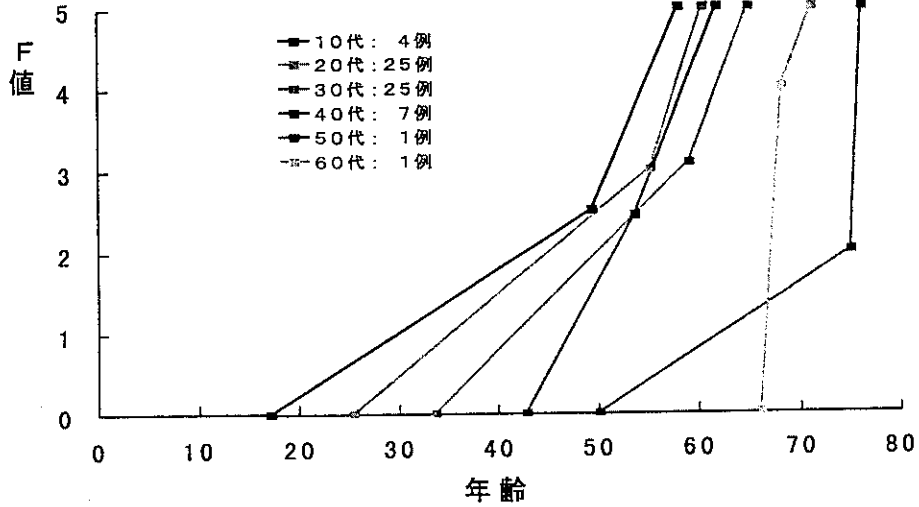


図2 輸血例：輸血年齢別のF変化率<調査2>

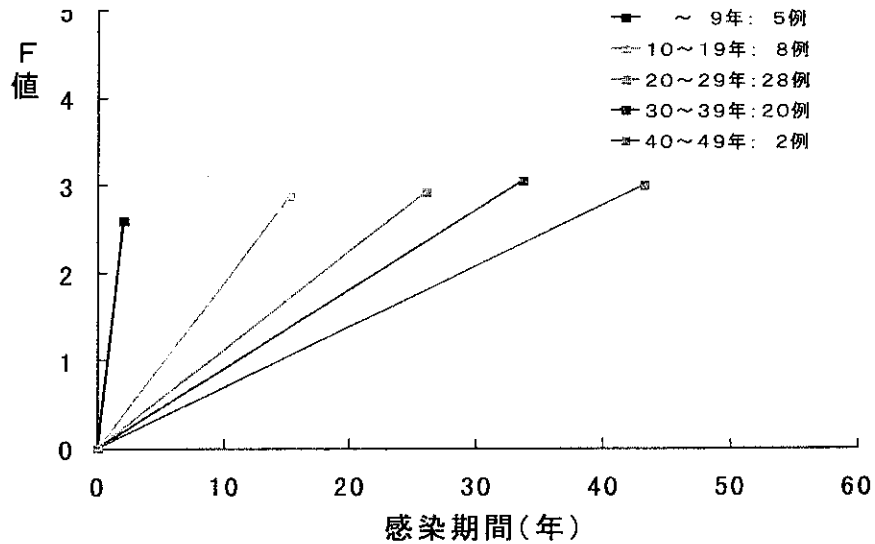


図3 輸血例：感染期間別のF変化率<調査2>

表4 輸血例におけるF変化率 (ALT別) <調査2>

ALT ランク	性	症例数	輸血		初回肝生検		HCC	ΔF (初回~HCC)
			年齢	F値	年齢	年齢		
0	男	1	50.0 歳	2.00	75.0 歳	76.0 歳	3.00	
	女	1	23.0 歳	4.00	46.0 歳	51.0 歳	0.20	
	計	2	36.5 歳	3.00	60.5 歳	63.5 歳	1.60	
1	男	6	26.3 歳	2.67	54.2 歳	59.0 歳	0.61	
	女	4	42.0 歳	3.50	63.0 歳	70.8 歳	0.31	
	計	10	32.6 歳	3.00	57.7 歳	63.7 歳	0.49	
2	男	13	31.1 歳	2.67	59.5 歳	65.2 歳	0.52	
	女	7	32.9 歳	3.29	58.4 歳	63.3 歳	0.43	
	計	20	31.7 歳	2.89	59.2 歳	64.5 歳	0.49	
3	男	26	28.2 歳	2.85	53.4 歳	60.0 歳	0.54	
	女	5	37.2 歳	3.40	58.6 歳	63.8 歳	0.45	
	計	31	29.6 歳	2.94	54.2 歳	60.6 歳	0.52	

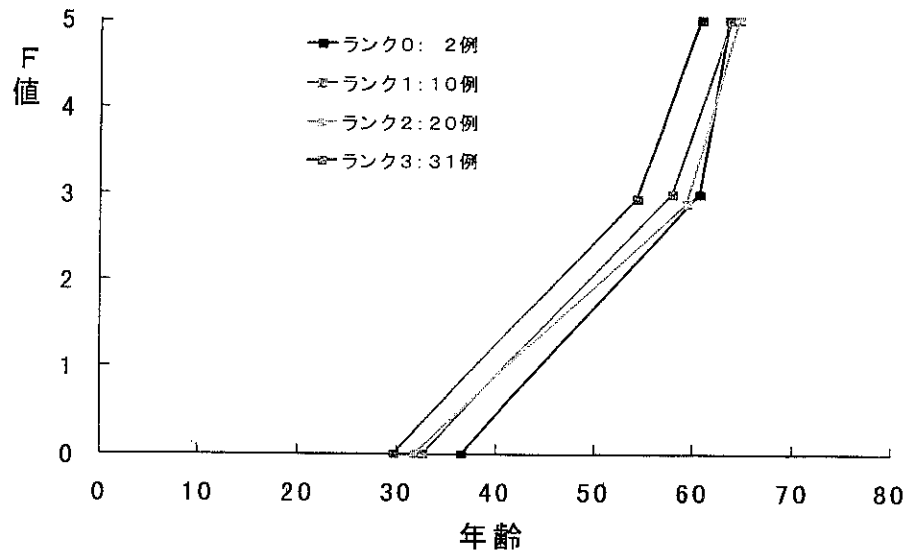


図4 輸血例におけるALT別のF変化率<調査2>

表5 まとめ<調査2>

	男	女	全体
症例数	205	73	279
初回肝生検年齢	54.5 歳	57.0 歳	55.2 歳
HCC年齢	60.8 歳	63.3 歳	61.5 歳
初回 F 値	2.61	2.97	2.70
ΔF (初回~HCC)	0.65	0.49	0.60

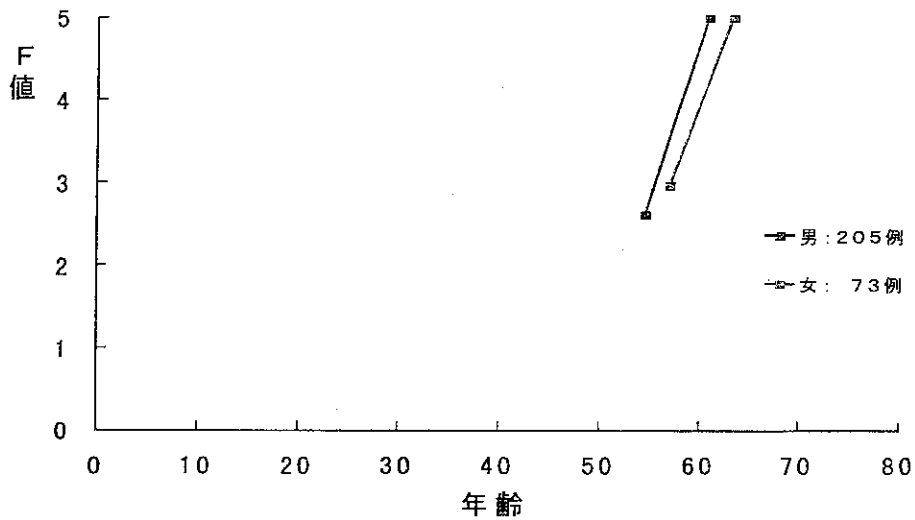


図5 F変化率(全体:男女別)<調査2>

次に、ALTのランク別にみると、表6、図6にみるように、症例が少ないランク0を除くと、ALTに関係なく△Fはほぼ同様である。

輸血から初回肝生検までの△Fに影響を及ぼす因子を重回帰分析により検討すると表7のように性差のみが有意（男性が女性より速い）となる。また、初回肝生検から肝細胞癌まででみると、性差および初回肝生検時年齢が有意となった（表8）。

D. 考 察

ここに集められた症例は肝発癌がみられた例であって、HCV感染例の中でも進行が速かった特殊例の集団であった可能性は否定できないが、一方では、ある程度まで肝

病変が進めば、すべて同じような経過をたどるとも言える。

男女ともに初回肝生検から約6年で肝発癌をみている。また、その間のALT値には関係なく発癌をみていることから、あるところまで肝病変が進展してからでは治療の効果が少ないとも言えるし、また、その時点ですでに肝発癌がみられていた可能性も考えられる。いずれにしても、HCV感染は早期で発見し、早期から徹底した治療を行うことが重要であることを示している。

表6 F変化率（ALT別）〈調査2〉

ALT ランク	性	症例数	初回肝生検		HCC	△F (初回～HCC)
			F値	年齢	年齢	
0	男	8	1.75	63.0 歳	67.3 歳	1.47
	女	2	2.50	49.5 歳	53.0 歳	1.10
	計	10	1.90	60.3 歳	64.4 歳	1.39
1	男	35	2.89	55.6 歳	59.5 歳	0.89
	女	13	2.85	60.5 歳	69.7 歳	0.34
	計	48	2.88	57.0 歳	61.9 歳	0.76
2	男	63	2.74	56.4 歳	62.8 歳	0.53
	女	33	3.16	56.2 歳	62.0 歳	0.44
	計	96	2.88	56.3 歳	62.5 歳	0.50
3	男	99	2.49	52.2 歳	59.4 歳	0.54
	女	25	2.84	56.8 歳	63.3 歳	0.59
	計	125	2.55	53.2 歳	60.2 歳	0.55

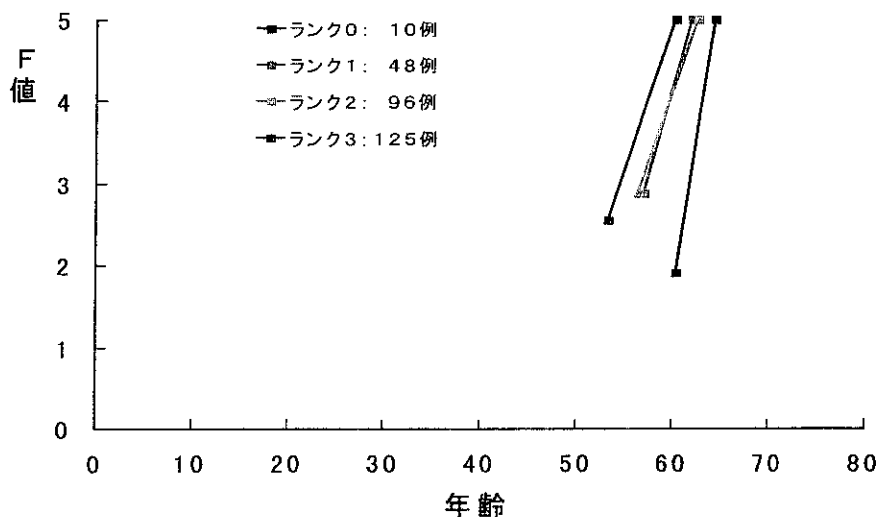


図6 F変化率（全体：ALT別）〈調査2〉

表7 ΔFに影響を及ぼす因子<調査2>

Δ F (輸血～初回肝生検) の要因についての重回帰分析結果 (n= 62)

要因	偏回帰 係数 (b)	b の標準誤差 (S.E.)	t 値 (b/S.E.)	P 値
性	0.6428	0.2520	2.550	0.013
感染期間 (輸血から初回肝生検)	0.0255	0.0146	1.745	0.086
感染時 (輸血) 年齢	0.0145	0.0168	0.868	0.389

表8 ΔFに影響を及ぼす因子<調査2>

Δ F (初回肝生検～HCC) の要因についての重回帰分析結果 (n= 238)

要因	偏回帰 係数 (b)	b の標準誤差 (S.E.)	t 値 (b/S.E.)	P 値
性	-0.3016	0.1384	-2.179	0.030
初回肝生検年齢	-0.0248	0.0078	-3.174	0.002
ALT 推移	-0.0557	0.0707	-0.789	0.431
IFN 治療	0.1463	0.1227	1.193	0.234

次に、線維化度、F値はF0～F5が等分であるような錯覚を起こさせるが、実は等分ではなく、F0からF5へ向けて、間隔が狭くなっていると考えられる。また、一方では間隔は大きくは違わないが、肝病変が進むに従ってΔFは大きくなり、進展速度が速くなるとも考えられる。

E. 結論

肝発癌をみた例では初回肝生検時に既に進展した肝病変を持っていた。このような例でみると進展速度ΔFの性は小さく、また、ALTの影響も少なかった。この事はHCV感染例は出来るだけ早期に発見し、軽症の時から徹底した治療を行う必要があるということを示している。

統一研究 (Ⅲ) 判別式による慢性肝炎と肝硬変による判別 (熊田式の検証)

聖マリアンナ医科大学 内科学 (消化器・肝臓内科)
飯野 四郎

A. 研究目的

C型肝炎はHCV持続感染に基づく進行性疾患であり、慢性肝炎から肝硬変・肝細胞癌へ高率に移行する。慢性肝炎から肝硬変へ移行した場合には食道静脈瘤、肝細胞癌の合併など、より緻密な経過観察が必要となることから、両者を効率よく判別できる方法があれば医療上、大きな意義がある。

慢性肝炎と肝硬変の区別は本来、病理組織学的所見に基づいてなされるものである。しかし、実際には連続した疾患である。過去の剖検により定義された概念であり、合併症を早期に発見するには不適切な概念である。日常臨床においては、肝生検を行うことなく、簡単な血液検査によって合併症の出現前の前硬変状態を据える必要がある。

昨年、虎の門病院の熊田らによって、肝生検、腹腔鏡検査、多種の生化学的検査からC型慢性肝炎と肝硬変を最もよく判別する計算式が発表された。

そこで今年度、統一研究 (Ⅲ) として、班員・班友の各施設で、肝生検による診断、種々の血液検査による診断とこの計算式による判定との比較を行った。

B. 研究方法

各施設で長期間経過観察がなされ、臨床的あるいは組織学的に診断が確立している例について、表1に示した計算式を用いた診断とを比較検討すること。

C. 研究結果

12施設からC型慢性肝炎1163例、参考としたB型慢性肝炎193例の結果がアンケートにより報告された。その集計結果を男女別に表2、表3として示し、両者を合わせたものを表4として提示した。

男女を合わせた全症例でみると (表4) 全体の一致率は臨床診断、組織診断ともに正診率80%後半であり、一般的な判別式としては良好な成績であった。しかし、両診断法でC型慢性肝炎と診断された例が計算式で肝硬変と判定されることが少ない (正診率95%以上) のに対して、肝硬変と診断されている例の判定は慢性肝炎となるものが多くみられ、正診率は60%前後と低率であった。男性と女性を比較した場合には女性で肝硬変を計算上、慢性肝炎と判定することが多いことが判明した。

なお、B型慢性肝炎の結果もほぼC型慢性肝炎の場合と同様であった。

表1

C型慢性肝炎・肝硬変鑑別のための正準判別関数

正準判別関数係数		実用的判別式
γグロブリン (%)	× 0.124	判別得点 - なら慢性肝炎 + なら肝硬変
+ ヒアルロン酸 (μg/L)	× 0.001	
+ 血小板 (万/mm ³)	× -0.075	
+ 性別 (男=1, 女=2)	× -0.413	
+ (定数)	-2.005	

		計算による判別		誤判別率 8.8%
		"CH"	"LC"	
真の診断	CH (N=168)	156	12*	CH例の 7.1%
	LC (N=37)	6	31	LC例の 19.4%

★交叉確認試験では1例増加

表2 熊田による判別式の検証(1) : C型肝炎、男性

臨床診断

		計算		計 (一致率)
		CH	LC	
臨床	CH	472	13	485 (97.5)
	LC	64	110	174 (63.2)
計		536	123	659

$$\text{全体の一致率} = \frac{472+110}{659} \times 100 = 88.3\%$$

組織診断

		計算		計 (一致率)
		CH	LC	
組織	CH	336	11	342 (96.8)
	LC	35	67	102 (65.7)
計		371	78	449

$$\text{全体の一致率} = \frac{336+67}{449} \times 100 = 89.8\%$$

表3 熊田による判別式の検証(2) : C型肝炎、女性

臨床診断

		計算		計 (一致率)
		CH	LC	
臨床	CH	349	18	367 (95.1)
	LC	65	72	137 (52.6)
計		414	90	504

$$\text{全体の一致率} = \frac{349+72}{504} \times 100 = 83.5\%$$

組織診断

		計算		計 (一致率)
		CH	LC	
組織	CH	222	15	237 (93.7)
	LC	23	34	57 (50.9)
計		245	49	294

$$\text{全体の一致率} = \frac{222+34}{294} \times 100 = 87.1\%$$

表4 熊田による判別式の検証(3):全体(C型肝炎)

臨床診断

		計算		計(一致率)
		CH	LC	
臨床 床	CH	821	31	852 (96.4)
	LC	129	182	311 (58.5)
計		950	213	1163

$$\text{全体の一致率} = \frac{821+182}{1163} \times 100 = 86.2\%$$

組織診断

		計算		計(一致率)
		CH	LC	
組 織	CH	558	26	584 (95.5)
	LC	58	101	159 (63.5)
計		616	127	743

$$\text{全体の一致率} = \frac{558+101}{743} \times 100 = 88.7\%$$

D. 考 察

臨床的あるいは組織学的に肝硬変と診断されている例が計算上は慢性肝炎と判定されることが多いことから、この計算式は肝硬変側へ偏っていることが推察される。

また、計算式上、性別の項で男性が“1”、女性が“2”とされていることは女性では肝病変の程度を軽く判定する傾向があることを考えさせるものである。

全体としてみた場合、判別式としては良好なものと考えられるが、肝硬変側に偏っていることが明らかであるため、係数を操作することによって、さらに優れた判別式を作成できると考えられる。

現在の計算式であっても、臨床応用すれば肝硬変合併症の早期発見、あるいは慢性肝炎から肝硬変への移行率の算出など有用と思われる。

E. 結 論

昨年作成されたC型慢性肝炎とC型肝炎硬変を判別する計算式は、多施設での検証においても臨床的あるいは組織学的診断とよく一致するという結果を得た。しかし、肝硬変を慢性肝炎と判定することが多く、特に女性でその傾向が強いことから改良の余地があると考えられた。

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)の効果判定基準の改訂について

聖マリアンナ医科大学 内科学 (消化器・肝臓内科)
飯野 四郎

C型慢性肝炎に対するIFNの効果判定基準は世界的にみても、国内をみても、報告者により様々のものを使用されている。加えて、その用語に混乱があり、また、形容詞をいくつも重ねた表現がなされている。

日本においては、HCVが発見される以前、非A非B型肝炎とC型肝炎が呼ばれていた時代に、様々なIFN投与方法が行われ、様々な判定法が行われていたことから、評価を統一し、よりよいIFN投与方法を拾い出すことを目的に、表1に示したALTからみたIFNの効果判定基準を厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班で1989年に作成した。

その後、HCVが発見され、HCVの診断法が確立し、さらにHCV RNAの検出が可能となった段階で、時期早尚と考えられたが、研究班員の強い要望に応じて、注としてHCV RNAを加えた判定基準の改訂(表2)を1993年に行った。しかし、この改訂は振り返ってみると失敗であったと考えられる。その理由は本来、臨床的な効果判定基準であったものが、ウイルス学的効果判定基準にすり替えられて使用されたことによるものである。これまでにウイルスの持続感染状態を遮断できた治療法は、C型肝炎

炎とIFNの関係において他にない。しかし、この稀な現象のみを効果と判定し、それ以外を無効としたために、多くの誤解を生じせしめ、IFN療法の円滑な浸透を抑制する結果となっている。

その後、国内ではHCV RNA検査が一般化され、世界的にみても、統一の判定基準が作れる状態になったことから表3のような判定基準に改訂した。

Virological Response (VR)は従来のCRに相当し、外国ではsustained response、sustained virological responseなど多くの用語が使用されている。

Biochemical Response (BR)は従来のIRに相当し、外国ではsustained biochemical responseなどと表現されている。このBRは長期間ALTが正常で持続する例と再燃する例があることからBR-1とBR-2に従来通り分けることにした。BR-1とBR-2では先に報告したように肝発癌率が異なる。

No Response (NR)はウイルス学的には無効であるが、臨床的には必ずしも無効とは言えない。注に示したように、IFN投与中にHCV RNAが陰性化していた例(TR)ではその後の発癌が抑制されると報告がされており、また、ALTが70 IU/l以下で経過する例(PR)でも同様の結果が示されている。そのことから、必要に応じてこれらの判定に細分することも重要と考えられる。

なお、この判定基準は原案に対する班員・班友の意見を元にその集約結果として示した。

表1. 非A非B型肝炎に対するIFN療法の効果判定基準 (1989)

- 1) 著効
投与終了後、6ヵ月以内にGPTが正常化し、その後6ヵ月以上、正常値が持続した例。
- 2) 有効
投与終了後、6ヵ月以内にGPTが正常化し、その後、時にGPTが異常値を示すが、正常上限値の2倍を越えない例。
- 3) やや有効
投与中または投与終了1ヵ月以内にGPTが一過性に正常化した例。
- 4) 悪化
投与後、投与前に比して、GPTが明らかに増悪した例。
- 5) 不変
上記1)~4)に属さない例。

この判定基準は暫定的なものであり、必要に応じて変更するものである。

表2. C型慢性肝炎に対するIFN療法の効果判定基準 (1993)

- 1) 著効(response)
投与終了後、6ヵ月以内にGPTが正常化し、その後6ヵ月以上、正常値が持続した例
 - 2) 有効(partial response)
投与終了後、6ヵ月以内にGPTが正常上限値の2倍以下に改善し、その後6ヵ月以上正常上限値の2倍以下を持続した例
 - 3) 悪化(aggravation)
投与終了後、6ヵ月間の経過で、投与前に比して、GPTが明らかに増悪した例
 - 4) 不変(no change)
上記1)~3)に属さない例
- 注) 著効を、PCR法によるHCV-RNAが陰性と12ヵ月の時点で判定された例をcomplete response(CR)、陽性と判定された例をincomplete response(IR)と、2分する。なお、著効例でHCV core抗体量が経時的に減少する例もCRと判定できる。

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)の 効果判定基準

Virological Response (VR) (ウイルス学的効果)

IFN投与終了6カ月以降にHCV RNAが陰性である。

Biochemical Response (BR)* (生化学的効果)

IFN投与終了6カ月後にALTが正常で、その後の6カ月間も正常である。

No Response (NR)** (無効)

IFN投与終了後、HCV RNA陽性でALTも異常である。

(注) *

最終経過観察時点でもALTが正常の例をBR-1、投与終了1年以降にALTが異常となったものをBR-2とする。

**

IFN投与終了時にHCV RNA陰性例をTransient Response (TR)とする。また、IFN投与後にALTがおおよそ70 IU/l以下で1年以上経過する例をPartial Response (PR)とする。

C型肝炎ウイルス高感染地区住民の 長期予後

久留米大学第二内科 佐田 通夫

共同研究者：福泉公仁隆、井出達也、神代龍吉

目 的

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染は高率に持続感染することが知られており、C型肝炎や肝硬変からの肝細胞癌の発生率は、それぞれ年率約2.0%、6~8%であると報告されている¹⁾。しかし、HCV無症候性キャリアー~慢性肝疾患例を含めたHCV感染者全体の自然経過や長期予後については、まだ明らかではない。

我々は、1990年より肝疾患多発地区である福岡県H町の住民検診を行っており、同地区がHCV高感染地区で、HCVが肝障害の主な原因であることを報告してきた²⁾。今回は1990年~1999年にかけての、同地区におけるHCV感染者の予後について cohort studyを行ったので報告する。特に、肝硬変や肝細胞癌で死亡した症例の関連因子について検討した。

対象と方法

(1) 1990年に福岡県H町の成人住民7389名の10%住民を無作為に選択、受診した509名(男性217名、女性292名、平均年齢男性49才、女性54才)に対し、聞き取りによるアンケート調査を行うとともに、HCV抗体(2nd PHA法)、HBs抗原、HBc抗体、AST、ALTを測定した。HCV抗体陽性例はHCV RNA (RT-nested PCR) を測定した。

(2) 1991年~1994年にかけてH町住民全員を対象に(1)と同様の検診を実施した。受診者は3199名(受診率43.9%、平均年齢54.3才、男性1288名、女性1911名)であった。(1)、(2)の受診者中1999年8月までに死亡が確認された住民182名[(1)51名、(2)131名、計182名：男性108名、女性74名、死亡時平均年齢75.6±11.7才(36~99.7才)]の死亡原因を調査した。検診受診時から死亡時までの平均観察期間は4.45±2.27(0.2~9.7)年であった。

また、肝硬変、肝細胞癌死亡例の関連因子について多変量解析を用いて検討した。

結 果

HCV、HBVの感染率と肝障害(ALT値30IU/l以上)率対象(1)HCV抗体陽性者119名(23.4%)、HCV RNA陽性者87名(17.1%)、

HBs抗原陽性者13名(2.6%)、HBc抗体陽性者234名(46.0%)、肝障害者101名(19.8%)であった。加齢に伴ってHCV抗体、HCV RNA、HBc抗体の陽性率は上昇して

いた。HBs抗原の陽性率は年齢との関連性はなかった。対象(2) HCV抗体陽性者624名(19.5%)、HCV RNA陽性者430名(13.4%)、HBs抗原陽性者56名(1.75%)、肝障害者442名(13.8%)であった。

死因とvirus marker (Fig.1)

182名の死亡者中、HCV抗体陽性者71名(39.0%)、HBs抗原陽性者5名(2.2%)、HCV抗体陰性、HBs抗原陰性者106名(58.2%)であった。

肝癌死亡は28名、肝硬変死亡は7名であった[男性24名、女性11名、死亡時平均年齢72.8±10.7才(男性66.1才、女性77.8才)]。HCV抗体陽性者中の肝癌は25名(35.2%)、肝硬変は6名(8.5%)であった。HCV RNA陽性者51例中の肝癌は23名(45.1%)、肝硬変は5名(9.8%)であった。図には示していないがHBs抗原陽性例の肝癌は5名中2名認めた。また、HCV抗体陰性、HBs抗原陰性者からの肝硬変、肝癌はそれぞれ1名(0.94%)のみであった。肝硬

変、肝癌以外の疾患では、HCV抗体陽性者と陰性者では、死亡率に有意差は認めなかった。

1990年～1999年の肝硬変、肝癌の年間死亡率 (Table1)

1990年受診者を1999年8月まで追跡調査し、肝癌、肝硬変及び肝癌での年間死亡率を検討した。1990年の受診者中、転出者は47名、死亡者は51名であった。この中で肝癌死亡例は5名、肝硬変死は3名認めた。肝癌での年間死亡率はHCV抗体陽性者は陰性者に比して10.7倍高かった。肝硬変あるいは肝癌による死亡率はHCV抗体陽性者は陰性者に比して8.8倍高かった。

肝硬変および肝癌死亡に関連する因子 (Table 2)

肝硬変または肝癌で死亡した35名とそれ以外の原因で死亡した147例を対象に、table2に示した因子を用いて多変量解析を行った。その結果、ALT値とHCV RNAが肝硬変および肝癌死に寄与していることが示された。

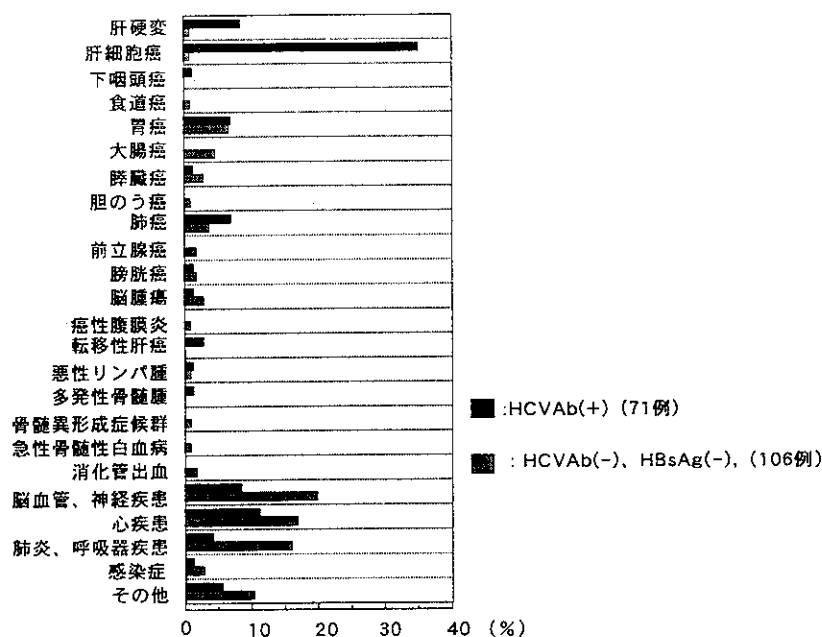


Fig 1. 死亡原因とHCV感染との関連 (182例)

Table 1. H町における肝硬変、肝癌の死亡率/年 (%) [1990-1999年]

	No	HCC	LC,HCC
一割検診受診者	462	0.13	0.2
HBsAg(-),HCVAb(-)	380	0.03	0.06
HCVAb(+)	112	0.32	0.53
HCV RNA(+)	81	0.43	0.57

LC,HCC: 肝硬変死及び肝癌死を含める

Table 2. 肝硬変、肝細胞癌死に関わる因子 (Logistic analysis)

	受診時のデータ	回帰定数	標準誤差	P	オッズ比	95% CI
多変量解析	ALT	0.0232	0.0079	0.0034	1.02	1.01 - 1.04
	HCV RNA	2.568	0.5816	0.0000	13.04	4.17 - 40.77
単変量解析	ALT	0.043	0.0077	0.0000	1.04	1.03 - 1.06
	HCV RNA	3.1607	0.4993	0.0000	23.59	8.86 - 62.76
	HCV Ab	3.0316	0.5627	0.0000	20.73	6.88 - 62.46
	Sex	0.4921	0.4004	0.2191	1.64	0.75 - 3.59
	Alcohol	0.6286	0.7173	0.3809	1.87	0.46 - 7.65
	HBsAg	0.7731	0.8873	0.3836	2.17	0.38 - 12.33
	Age	0.9089	1.0662	0.3939	2.48	0.31 - 20.06
	観察期間	0.0405	0.0826	0.6238	1.04	0.89 - 1.22
	HBcAb	0.0979	0.3884	0.8011	1.10	0.52 - 2.36

95% CI ; 95% confidence interval

考 察

HCV高感染地区において、prospective cohort studyを行った。死因調査よりHCV抗体陽性者、HCV RNA陽性者では肝硬変及び肝細胞癌で死亡する可能性は、それぞれ43.7%、54.9%であることが示唆された。また、HCV感染との関連が報告されている B cell type non-Hodgkin lymphomaによる死亡は1名 (1.4%) に認められた (3)。肝癌以外の悪性疾患ではHCV抗体の有無による死亡率に差を認めなかった。今後さらに多数のHCV感染者を対象にした検討が必要と考えられた。

C型慢性肝疾患患者からの肝細胞癌の年間発生率はすでに報告されているが (1)、今回の研究ではHCV感染者における肝癌及び肝硬変での年間死亡率を明らかにすることができた。この結果から、HCV感染者の予後予測が可能となった。

H町住民の肝癌及び肝硬変死に寄与する因子は多変量解析の結果、HCV持続感染者、肝機能異常が持続する者であることが明らかになった。H町では、まだ高齢のHCV持続感染者が多く生存しており、肝癌のhigh risk groupを設定して厳重な経過観察により、肝癌の早期発見と治療を行なっていく必要がある。また、HCV感染や肝障害に対してインターフェロン療法や肝庇護療法を行なって肝発癌の抑制を考慮する必要がある。

参考文献

1. Ikeda K, et al.: 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
2. Sata M, et al.: Sero-epidemiologic study of hepatitis C virus infectin in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol* 33 : 218-222, 1998
3. Ferri C, et al.: Can type C infection be complicated by malignant lymphoma?. *Lancet* 346 : 1426-1427, 1995

C型慢性肝炎の自然経過

国立長崎中央病院臨床研究部 矢野 右人

共同研究者：八橋 弘、辻研一郎
井上長三、古賀満明

目 的

C型慢性肝炎の自然経過、特に肝癌発生率とリスクファクターを明らかにする目的で、レトロスペクティブに検討した。

方 法

国立長崎中央病院に1964年から1994年の期間に入院肝生検をおこない、2年間以上経過を観察したC型慢性肝炎症例を対象にした。初診時、肝硬変、肝癌診断例は除外した。肝生検所見は、新犬山分類に準じておこない、線維化所見はF0、F1、F2、F3、F4に、炎症所見はA0、A1、A2、A3に分類した。対象例数は186例で、平均年齢は46.2歳（14歳—72歳）。性差は男性139例、女性47例。平均経過観察期間は8.6年（2年—23年）。初回入院時肝生検所見は、F0：54例（29%）、F1:71例（38%）、F2:37例（20%）、F3:24例（13%）、A0：0例、A1:52例（28%）、A2:89例（48%）、

A3:45例（24%）であった。186例中、32例にIFN治療が施行され、うち9例（5%）が治療後の持続的ウイルス消失例（Sustained virological responders:SVR）となった（表1）。

結 果

対象186例中、経過観察期間内に、64例（37%）が肝硬変（F4）に進展し、34例（18%）に肝癌発生を認めた。IFN治療例を除外した154例の検討では、1年間以上ALT値が持続正常化したのは4例（3%）のみで、血中HCV-RNAが持続陰性化した例は1例も見られなかった（表2）。対象186例での累積肝癌発生率は、5年3.9%、10年17.9%、15年45.4%、20年59.7%であった（図1）。単変量解析では、初診時年齢（図2）、線維化stage（図3）、炎症所見、IFNの治療の有無が、有意な因子として残るも性差は有意ではなかった。多変量解析では、初診時年齢、線維化stageの2つが独立した有意な因子であり、線維化stageのF3は、F0に比較して5.6倍、年齢で50歳以上では49以下に比較して3.2倍、発癌のリスクが有意に高かった（表3）。肝癌進展例34例の肝癌診断時年齢は62歳であり、50歳以下の例は見られなかった。また肝癌診断時の非癌病変の線維化stageは、34例中1例がF0、1例がF1であったが、残りの32例はF4（肝硬変）であった（図4）。

表1. C型慢性肝炎の自然経過
対象症例の背景因子 (n=186)

Mean age	46.2 (14 -72) yr	
Male : female	139 : 47	
Mean F/U length	8.6 (2 - 23) yr	
Histology		
	F 0	54 (29%)
	F 1	71 (38%)
	F 2	37 (20%)
	F 3	24 (13%)
	A 1	52 (28%)
	A 2	89 (48%)
	A 3	45 (24%)
Treated with IFN	32 (17%)	
Sustained virological responders	9 (5%)	

表2. C型慢性肝炎の自然経過
長期予後

<i>Among All 186 cases</i>	
LC development	69 (37%)
HCC development	34 (18%)
<i>Among 154 cases without IFN treatment</i>	
Biochemical remission (Sustained normal ALT level for more than 1 yr)	4 (3%)
HCV-RNA negativity (at the end of follow-up)	0(0%)

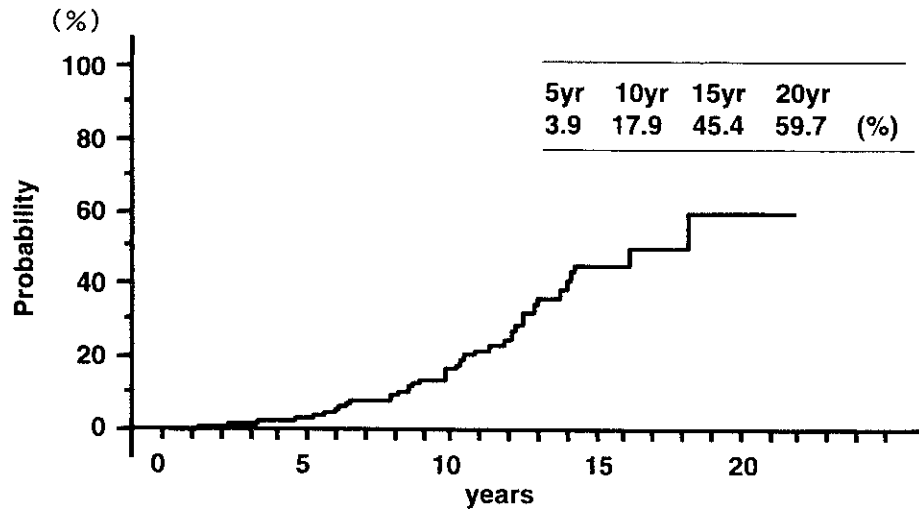


図1. C型慢性肝炎の自然経過
累積肝癌発生率 (n=186)

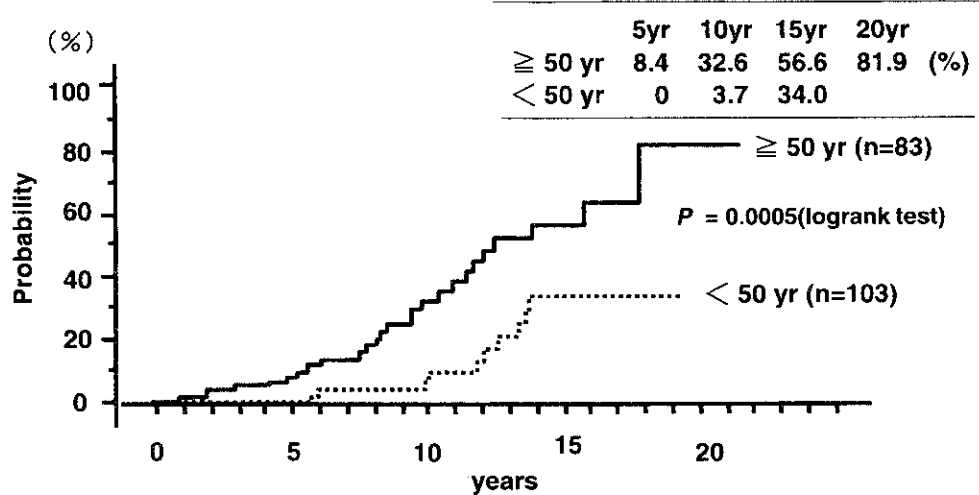


図2. C型慢性肝炎の自然経過
初診時年齢別累積肝癌発生率 (n=186)

Stage	5yr	10yr	15yr	20yr
F0 (%)	0	4.5	27.6	
F1 (%)	1.7	14.0	26.5	59.1
F2 (%)	10.1	23.9	64.8	
F3 (%)	10.5	50.1	91.7	

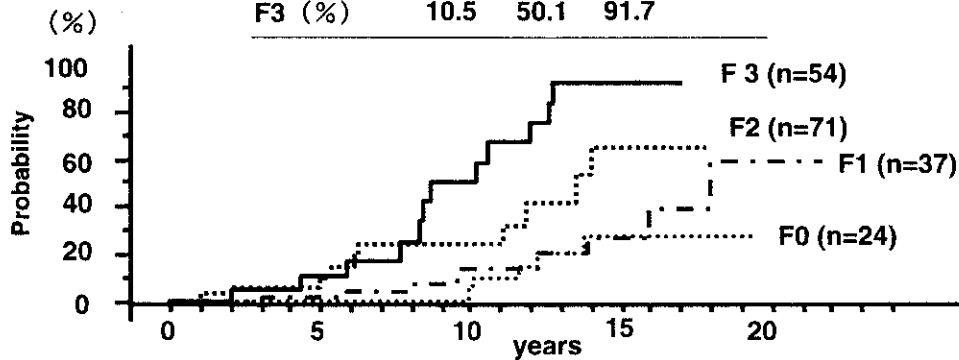


図3. C型慢性肝炎の自然経過
初診時肝生検、線維化stage別累積肝癌発生率 (n=186)

表 3. C型慢性肝炎の自然経過、肝発癌に影響を及ぼす因子
 (Multivariable Logistic Regression Analysis
 Cox Proportional Hazard Model)

Factors	Category	Hazard Ratio (95%CI)	p
Fibrosis stage	F0	1	0.0046
	F3	5.661(1.71-18.77)	
Age at entry	- 49y.o.	1	0.0013
	50y.o.	3.239 (1.64-7.64)	

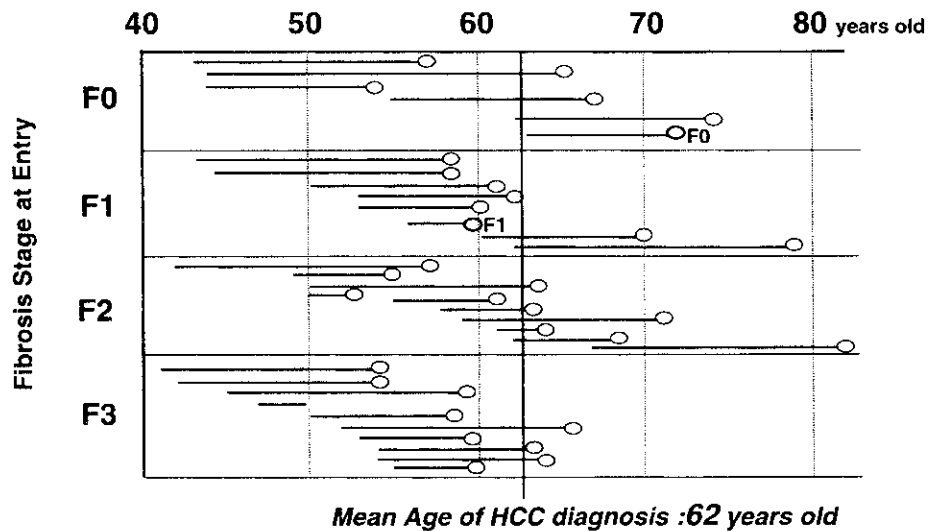


図 4. C型慢性肝炎の自然経過
 発癌時年齢と非癌病変の線維化 stage
 ○ HCC with F4

結 論

本邦のC型慢性肝炎の発癌率は、観察期間10年から15年の間では年間約2%と考えられる。発癌のリスクは、線維化stageの進行および年齢が高齢化（50歳以上）とともに高くなると考えられた。C型慢性肝炎の線維化stageを評価することは、肝発癌を予測する上で重要と考えられた。

超高感度HCVコア抗原測定系の臨床的有用性

信州大学第二内科 清澤 研道
共同研究者：田中栄司、Amal Gad

目 的

C型肝炎ウイルス（HCV）のウイルス血症の定性的および定量的測定は、C型肝炎の臨床に極めて重要である。昨年、PCR法に匹敵した感度を持ち、さらに定量が可能な超高感度HCVコア抗原測定系を報告した。今回は以下の2点について本測定系の有用性を検討した。第1は genotype 4 HCVでの感度および定量性の検討であり、第2は発症前より経過観察された輸血後C型急性肝炎例での検討である。

対象・方法

第1の対象はエジプト人C型慢性肝炎患者64名（男性34、女性20、30-70歳）で、第2の対象は米国国立衛生研究所にて輸血時より経過観察されC型急性肝炎を発症した3例である。

HCVコア抗原は血清検体0.1mlを用いて測定した。界面活性剤で前処理後、化学発光を用いたELISA系で測定した（図1）。また、HCVコア抗原量はfmol/Lに換算し表示し、カットオフ値は15fmol/Lに設定した。血清中HCV RNAはnested RT-PCR法で測定し競合RT-PCR法で定量した。HCV遺伝子型はline probe assayで決定した。

成 績

エジプト人C型慢性肝炎患者64例について遺伝子型を測定した結果62例（96%）が genotype 4であった。この64例で

は、HCV RNAは全例陽性でありHCV core抗原は60例（94%）で陽性であった。住血吸虫症性肝障害の合併が27例にみられたが、この27例のHCV core抗原陽性率（93%）と合併のない37例の陽性率（95%）に差はみられなかった。競合RT-PCR法で測定したHCV RNA量が高いほどHCV core抗原は高い傾向が観察された（図2）。また、HCV core抗原量は<15fmol/Lから数千fmol/Lの範囲で分布していた。

輸血後肝炎の3例では（図3-5）、HCV core抗原は感染早期より高値となっていた。特に症例1と2ではHCV RNAが陰性であるにもかかわらずHCV core抗原陽性のポイントが観察された。肝炎発症後はHCV RNA量とHCV core抗原量はほぼ相関して推移した。ウイルス血症が持続した症例1と3では抗原血症も持続し、ウイルス血症が消失した症例2では抗原血症も消失した。

考 案

超高感度法によるHCV core抗原陽性率は、日本で頻度の高い genotype 1bまたは genotype 2のHCVでは98%程度である。今回検討した genotype 4 HCVでの陽性率は95%であり、少し感度が低下するものの依然として高い陽性率を得ることが可能であった。PCR法によるHCV RNAの測定は感度が高くHCVウイルス血症の有無を判定するのに有用であるが、操作が煩雑で、高価であり、偽陽性が出易いなどの欠点がある。これに対しHCV core抗原測定系はEIA法を使用しており、PCR法での欠点は少ない。今回、 genotype 4 HCVにおいても95%と高い検出率が得られており、超高HCV core抗原測定系は genotype 1または2以外の遺伝子型が多い国においても利用可能であることが示された。また、定量性も保持されており、この点でも有用であると考えられる。

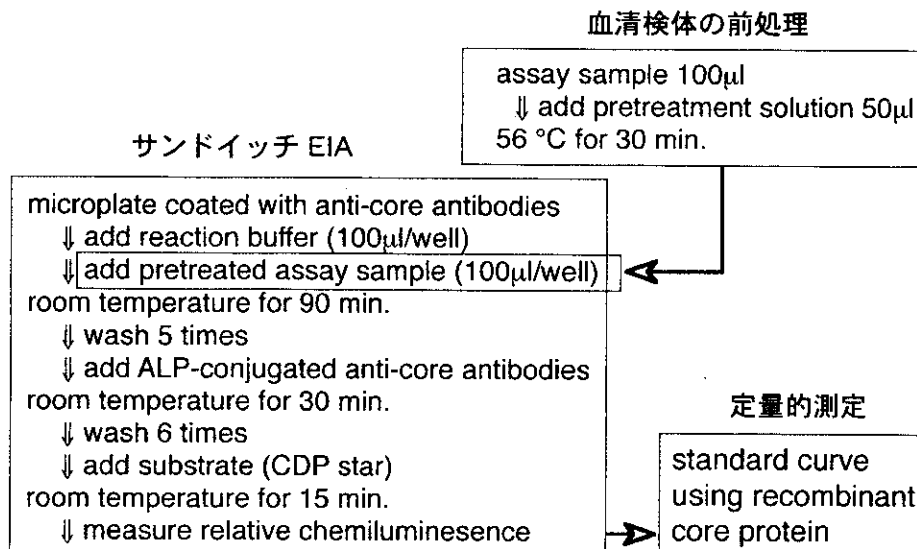


図1. 高感度HCVコア抗原測定法

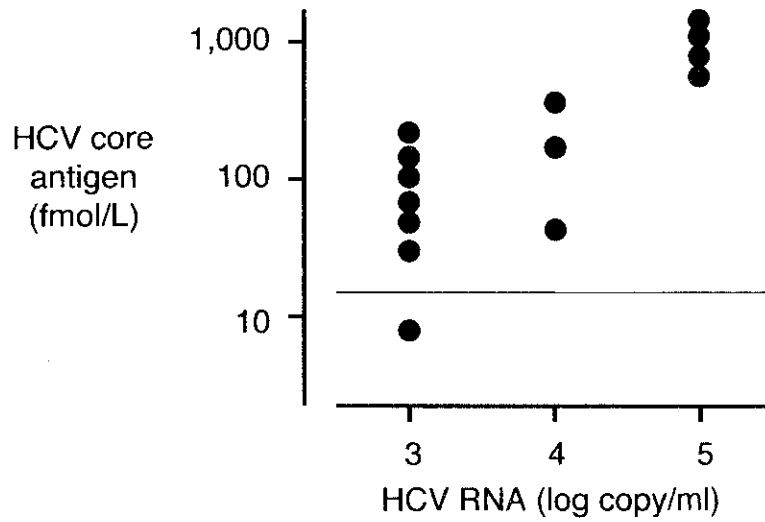


図2. HCV RNA量とHCVコア抗原量との相関

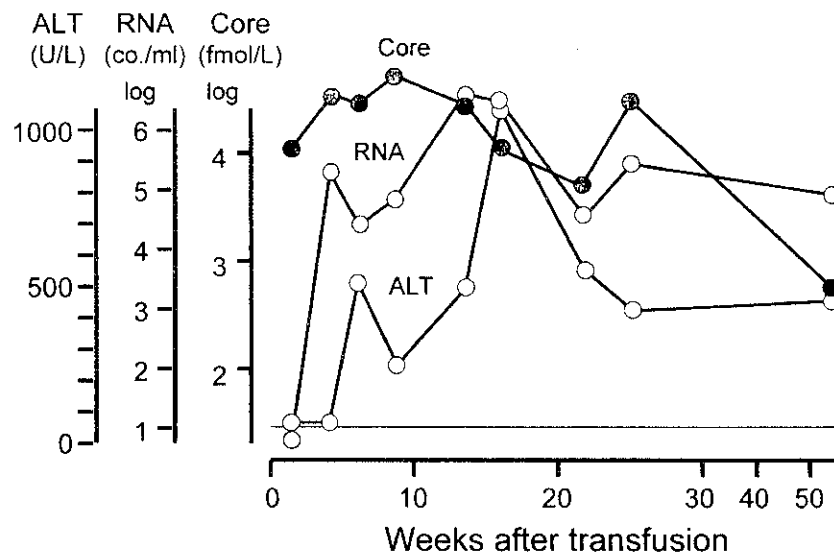


図3. 輸血後肝炎例1

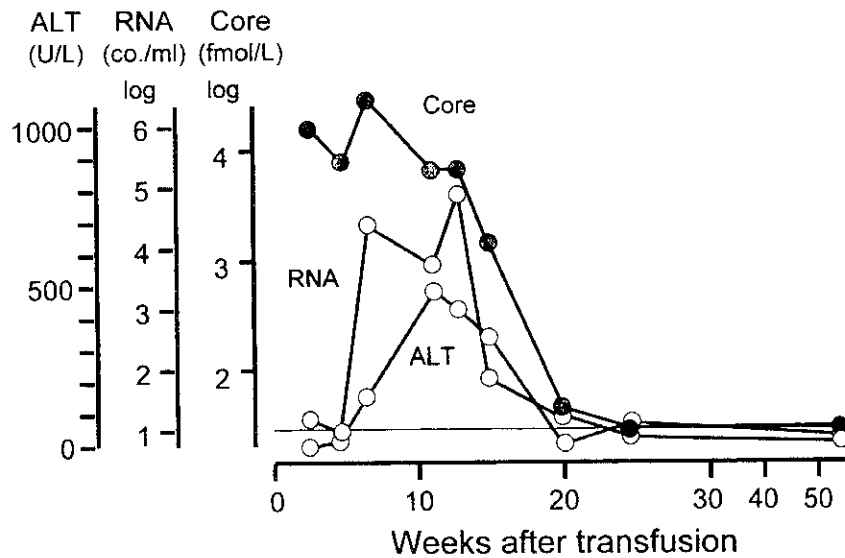


図4. 輸血後肝炎例2

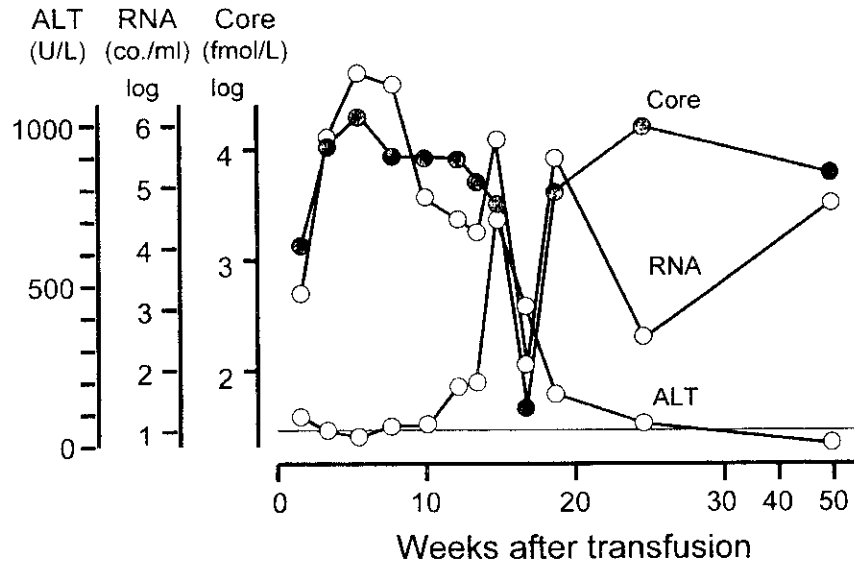


図5. 輸血後肝炎例 3

C型急性肝炎ではHCV抗体の出現が遅れるため、その早期診断にはウイルス血症の証明が必要である。今回、C型急性肝炎発症前より観察された症例についてHCV core抗原を経時的に測定したが、core抗原は急性期から陽性であった。すなわち、超高感度HCV core抗原測定系はC型急性肝炎の早期診断に有用であると考えられる。HCV感染直後にHCV RNA陰性でありながらcore抗原陽性のポイントが観察された。これについては、core抗原が輸血により受動的に持ち込まれた可能性と、感染直後ではcore抗原がHCVのウイルス粒子よりも先に分泌される可能性が考慮され、今後の検討課題である。

結 論

1. Genotype 4 HCV感染例では、HCVコア抗原測定系の感度は軽度低下するものの95%と高率であった。また、定量性にも優れていた。
2. HCVコア抗原測定系はC型急性肝炎の早期診断に有用と考えられた。
3. C型急性肝炎の極早期では、HCV RNA量が低く、コア抗原量が高くなる現象が観察された。この意義については今後さらに検討する必要がある。