

6. C型慢性肝炎IFN単独治療およびRibavirin併用療法の治療成績

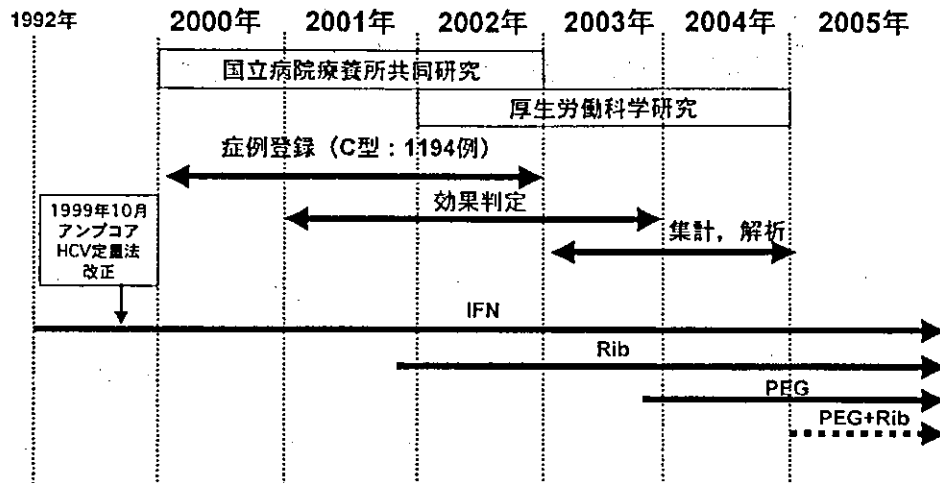


図1 C型肝炎IFN治療，国立病院療養所肝疾患治療共同研究の進行状況と今後の計画

表1 国立病院療養所肝疾患専門医療施設でのC型慢性肝炎IFN治療導入症例数

No. 施設名	初回治療例数			再治療例数			合計
	2000	2001	2002	2000	2001	2002	
1 呉	34	35	34	3	3	39	148
2 長崎医療	23	24	58	6	6	38	155
3 国療東京	20	8	10	10	6	27	81
4 大阪	16	20	33	7	5	22	103
5 九州医療	18	18	48	1	1	16	102
6 中信松本	12	8	24	4	6	13	67
7 大分	8	6	28	6	3	29	80
8 横浜	12	6	20	1	3	20	62
9 京都	12	3	11	1	0	6	33
10 国際医療	11	4	27	1	1	18	62
11 西埼玉	7	7	15	2	3	4	38
12 大阪南	6	10	35	3	5	31	90
13 仙台	7	2	9	2	0	5	25
14 相模原	7	4	12	0	0	4	27
15 横浜東	7	5	3	0	0	5	20
16 小倉	3	7	18	0	2	3	33
17 岡山	2	4	3	1	0	3	13
18 名古屋	2	3	7	0	0	4	16
19 西札幌	2	4	2	0	0	1	9
20 金沢	1	0	8	0	0	6	15
21 東京災害	0	0	3	0	0	1	4
22 善通寺	0	0	5	0	0	6	11
合計	210	178	413	48	44	301	1194

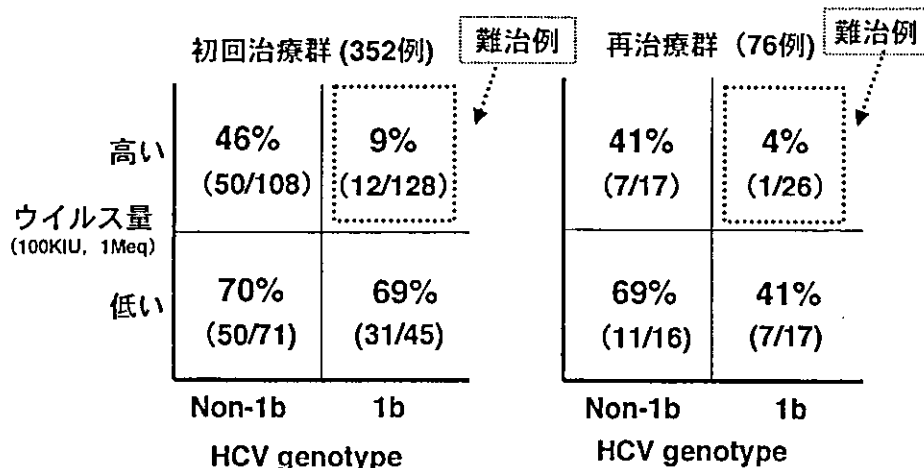


図2 C型慢性肝炎に対するIFN単独療法の治療成績

2000年1月1日～2001年12月31日までの期間のIFN単独(コンセンサスIFNを除く)療法例登録症例全体(判定不能, droup outの37例を含む)428例でのSVR率

初回治療群352例中SVRは143例(41%)であった。再治療群76例中SVRは26例(34%)であった。初回治療例352例中、genotype 1bでかつ高ウイルス群(100 KIU/ml, 1 Meq/ml以上)の対象では128例中12例(9%)、1b低ウイルス群では45例中31例(69%)、1b以外での高ウイルス群の対象は、108例中50例(46%)、1b以外の低ウイルス群では71例中50例(70%)のSVR率であった(図2)。初回治療例の低ウイルス群ではHCV genotypeの違いにかかわらず70%のSVR率を示しており、この対象群では積極的に通常のIFN単独治療を行うべきである。一方高ウイルス群においては、HCV genotypeによって治療効果が異なり、46%と9%というSVR率の差を示した。他の臨床試験からの報告でも、1b高ウイルス群に対する通常のIFN単独治療では、SVR率として10%以上を示したものはなく、1b高ウイルス群はIFN治療抵抗例と考えられた。再治療例の治療成績は、76例中genotype 1bでかつ高ウイルス群の対象では26例中1例(4%)、1b低ウイルス群では17例中7例(41%)、1b以外での高ウイルス群の対象は、17例中7例(41%)、1b以外の低ウイルス群では16例中11例(69%)の著効率であった。再治療成績は基本的には初回治療成績とほぼ同等の傾向を示すも、1b以外の低ウイルス群を除き

全般的には初回治療例よりもSVR率が低い。

以上の結果から、初回治療例、再治療例ともHCV genotype 1b高ウイルス群はIFN単独治療では10%以上の著効率を期待することが極めて困難な難治例であると考えられた。一方、初回治療例においては、HCV genotype 1b高ウイルス群以外の群では46～70%の確率で著効が期待されることから、HCV genotype 1b高ウイルス群以外の群ではIFN単独治療を一度は試みてよい。HCV-RNA量、HCV genotypeにより治療効果が異なること、また治療前にこれらの因子を測定することで治療効果の予測が可能な点は、肝臓専門家以外の一般医家および多くのHCV感染者に広く認識してもらいべきであろう。

II. 年齢からみたC型慢性肝炎IFN治療の実態

現在までの疫学調査から、わが国のHCV感染者の過半数は60歳以上の高齢者であることが明らかとなっている。高齢者を主体とするわが国のC型慢性肝炎患者に対するIFN治療の適応、治療効果、副作用のことを明らかにするうえでは、特に患者年齢を加味して考える必要がある。2000年1月1日～2002年12月31日までの3年間の期間に、22の施設でC型慢性肝炎に対しIFN治療が導入された1,194例の年齢分布を示したものが図

6. C型慢性肝炎IFN単独治療およびRibavirin併用療法の治療成績

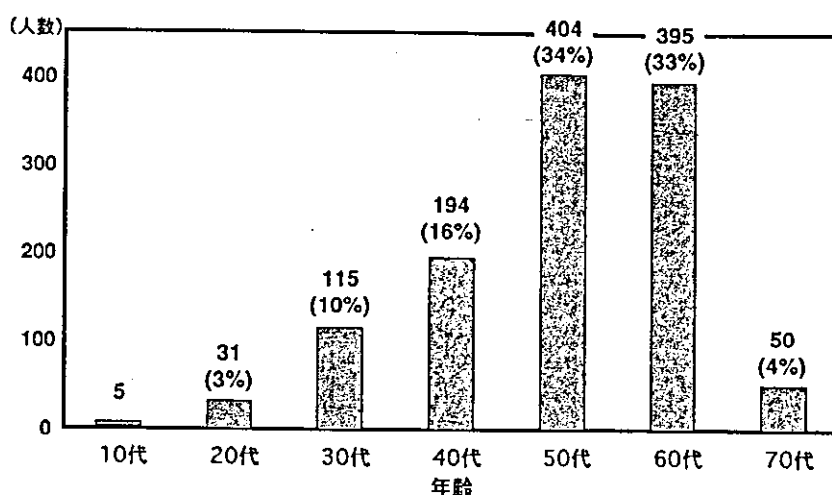


図3 国立病院療養所肝疾患専門医療施設での年齢別C型慢性肝炎IFN治療例数
(2000年1月1日～2002年12月31日の期間の導入症例数：n=1,194)

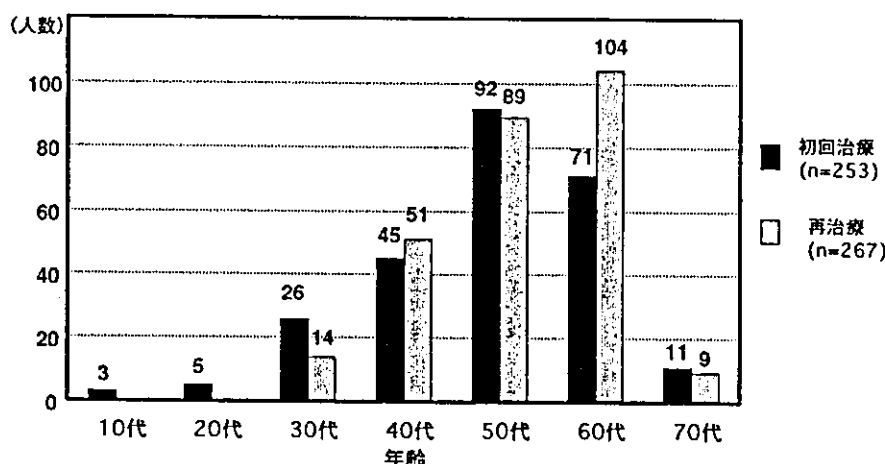


図4 国立病院療養所肝疾患専門医療施設での年齢別ribavirin併用療法症例数
(2001年12月1日～2002年12月31日の期間の導入症例数：n=520)

3である。10歳代が5例、20歳代が31例(3%)、30歳代が115例(10%)、40歳代が194例(16%)、50歳代が404例(34%)、60歳代が395例(33%)、70歳代が50例(4%)であった。50歳以上は840人(71%)であった。さらに、2001年12月1日～2002年12月31日までの期間に22の国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設22の施設において、 α 2b IFNとribavirinとの併用療法が導入された520例の年齢分布を示したものが図4である。図3と同様に50歳代と60歳代の多くのC型慢性肝炎患者にribavirin併用療法が行われているが、60歳代に注目すると、この年代では初回治

療例71例、再治療例が104例と、明らかに再治療症例数が優位となっている。これは、わが国でC型慢性肝炎に対するIFN治療が可能となった1992年以後、一度IFN治療が行われるも無効となった当時50歳代の対象者の多くが、この10年間に再治療の時期を待っている間に、60歳以上に達したこと、また、このような対象者に対しても2001年12月以後にはribavirinとの併用療法での再治療が可能となり、適応が拡大されたことを反映して、2002年には多くの患者、特に60歳代の対象者でribavirinとの併用療法での再治療が行われたと想像される。以上の結果から、最近3年

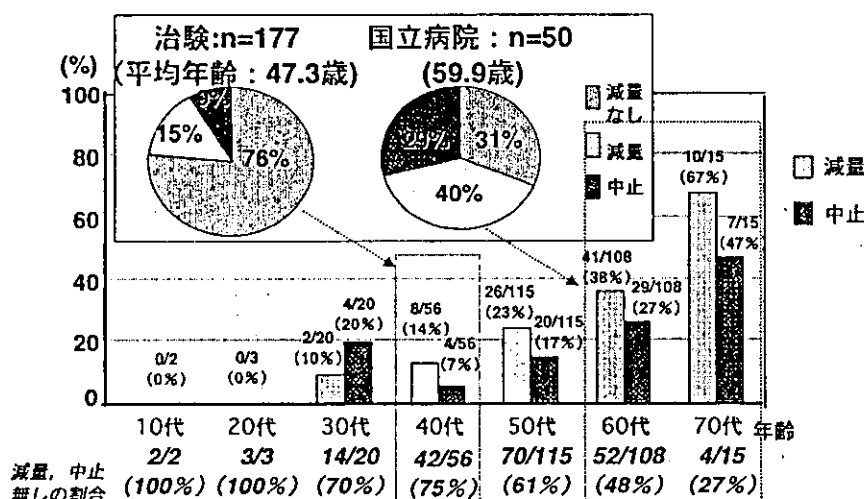


図5 Ribavirin併用療法治療開始6カ月以上経過症例 (n=319) での ribavirin 減量および中止症例の割合

間に IFN 治療が行われた症例数は 50 歳以上が約 70% を占め、特に 2002 年には、60 歳以上の症例で再治療として α 2b IFN と ribavirin との併用療法が広く行われているが明らかとなった。

一方で、実際、治療を行ってみると、多くの施設から ribavirin との併用療法中、高度の貧血のために ribavirin の減量ないし服用を中止せざるを得ない例が予想外に多いことが指摘されている。某国立病院での ribavirin 併用療法治療例 50 例の検討では、減量例が 40%、中止例が 29% で、減量も中止もない例は 31% であった。本邦で行われた ribavirin 併用療法の臨床治験 (1998 年 12 月～2000 年 10 月) では、減量例が 15%、中止例が 9% で、減量も中止もない例は 76% と某国立病院の治療状況と大きく異なっている。某国立病院の治療症例の平均年齢は 59.9 歳、臨床治験での平均年齢は 47.3 歳であり、平均年齢が 12.6 歳異なっていたことから、年齢別に本研究班登録症例の中から ribavirin との併用療法を開始して 6 カ月以上経過した 319 例を対象に ribavirin を減量ないし服用を中止した症例数および予定どおりに減量せずに経過した症例数を年齢別に検討した (図 5)。319 例中、予定どおりに治療が終了し、ribavirin を減量中止せずに経過した症例数は 319 例中 187 例 (58.6%) で、312 例 (41.4%) は余儀なく rib-

avirin を減量ないし服用を中止せざるを得なかった。年齢別に、予定どおり治療が行えた症例の割合を計算すると、10 歳代が 2 例中 2 例 (100%)、20 歳代が 3 例中 3 例 (100%)、30 歳代が 20 例中 14 例 (70%)、40 歳代が 56 例中 42 例 (75%)、50 歳代が 115 例中 70 例 (61%)、60 歳代が 108 例中 52 例 (48%)、70 歳代が 15 例中 4 例 (27%) と、年齢が高齢になるにつれて、明らかに減量、中止をせざるを得ない例が増加していた。本研究班登録症例の中で 40 歳代の対象では、予定どおり治療が行えた症例の割合は 75% で、臨床治験の 75% と同じ頻度である。臨床試験での対象者平均年齢が 47 歳と若いのに対し、全国 22 施設からなる国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設において最近 1 年間に、この治療が行われた症例は 60 歳前後が大多数を占めている点は、図 3、図 4 に示したとおりである。臨床試験をえて認可された市販後薬剤の副作用発生状況に関しては、市販直後調査の導入によって重篤な副作用症例は早期に把握されるようになるも、市販直後調査ではその調査システム上、副作用の出現頻度を明らかにすることは極めて困難である。わが国の HCV 感染者の過半数は 60 歳以上の高齢者であることを考慮すると、60 歳前後の高齢者での本治療法の実態、副作用の出現頻度、その重症度に関して明らかに

6. C型慢性肝炎IFN単独治療およびRibavirin併用療法の治療成績

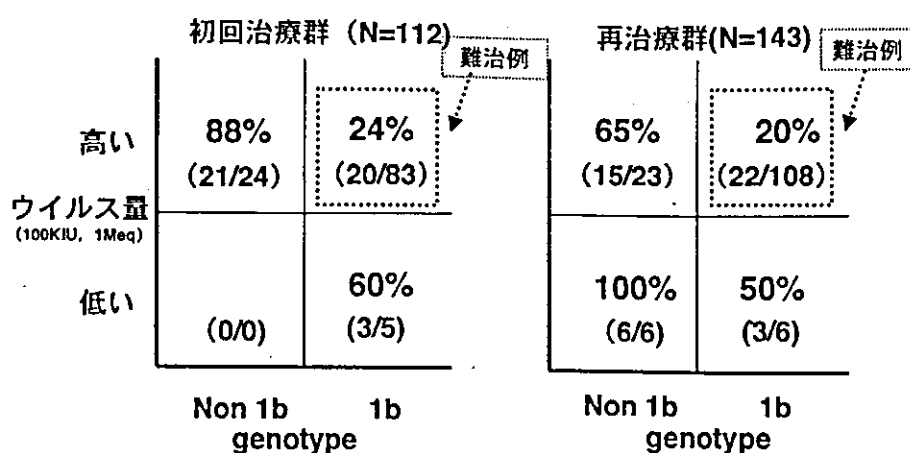


図6 C型慢性肝炎に対するIFN, ribavirin併用療法の治療成績
2001年12月1日～2002年12月31日までの期間のIFN α 2b/ribavirin療法例
効果判定可能な症例(判定不能, drop outを除く)255例でのSVR率

することは極めて重要であり、また60歳以上の症例では、過半数の症例では、本薬剤による貧血、副作用のために、薬剤を減量ないし中止せざるを得ない点を十分考慮して、治療対象、治療法を新たに検討することが今後必要である。

Ⅲ. ribavirin併用療法の治療成績

2000年12月1日～2002年12月31日までの約1年間に、国立病院・療養所肝疾患ネットワーク参加施設22の施設において、ribavirin併用療法が導入された506例の中から、治療終了後6カ月間以上経過し、効果判定可能な255症例での治療でのSVR率を集計したものが図6である。うち初回治療例は112例、再治療例は143例である。初回治療群112例中SVRは44例(39%)、再治療群143例中SVRは46例(32%)であった。初回治療例112例中、genotype 1bでかつ高ウイルス群(100 KIU/ml, 1 Meq/ml以上)の対象では83例中20例(24%)、1b低ウイルス群では5例中3例(60%)、1b以外での高ウイルス群の対象は24例中21例(88%)がSVRを示した。一方、1b以外の初回治療低ウイルス群では保険での治療適応がないことから本研究班では1例も併用療法が行われていない。再治療143例中、genotype 1bでかつ高ウイルス群の対象では108例中22例(20%)、1b低ウイルス群では6例中3例(50%)、1b以外での高ウイ

ルス群では23例中15例(65%)、1b以外の低ウイルス群では6例中6例(100%)のSVRであった。ここで特記すべきことは、いわゆる難治例とみなされている1b高ウイルス群に対する通常のIFN単独治療では、SVR率としては高々10%以下であるのに対し、ribavirin併用療法では、少なからずSVR率が20%を超えている点である。この結果は本薬剤の開発時に行われた臨床試験と同等の治療成績であり、実際の医療現場においても、その治療効果に再現性があることが初めて確認できた。以上の結果から、いわゆる難治例とみなされている1b高ウイルス群に対しては、従来のIFN単独治療ではなくribavirin併用療法を第一選択にすべきであると考えられた。

なお本治療成績は、下記の研究班の中間成績である。厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究：主任研究者、八橋 弘(国立病院長崎医療センター)、分担研究者および研究協力者、矢野公士、大黒学、松本武浩、石橋大海、矢野右人(国立病院長崎医療センター)、古賀満明(国立嬉野病院)、袖山 健(国立療養所中信松本病院)、林 茂樹(国立病院東京災害医療センター)、酒井浩徳(国立病院九州医療センター)、加藤道夫(国立病院大阪医療センター)、原田英治(国立療養所東京病院)、竹崎英一(国立病院呉医療センター)、脇岡泰三(国立大阪南病院)、室 豊吉(国立

セッション3●C型肝炎の治療

大分病院), 渡部幸夫(国立相模原病院), 小松達司(国立病院横浜医療センター), 正木尚彦(国立国際医療センター), 大原行雄(国立療養所西札幌病院), 千田信之(国立仙台病院), 五月女直樹(国立横浜東病院), 森本日出雄(国立金沢病院), 佐々木高(国立病院岡山

医療センター), 小田修治(国立善通寺病院), 増本陽秀(国立小倉病院), 島田昌明(国立名古屋病院), 小東克次(国立京都病院), 竿代丈夫(国立西埼玉中央病院).

*

*

*

B型肝炎の臨床像と治療
B型慢性肝炎の自然史

八 橋 弘

臨 床 医

Vol. 29 No. 5 別 刷

2 0 0 3 年 5 月 10 日 発 行

中 外 医 学 社

展した例を提示する。症例は、38歳男性。1981年に、HBs抗原陽性、ALT値異常を近医で指摘され当科初診。ALT値は300~500 IU/mlをピークとする変動が2~3年持続するも、1986年のHBe抗原、HBe抗体のセロコンバージョン後はALT値50 IU/ml前後に安定化した。肝生検所見は、1981年はstageはF2、activityはA3と線維化は中等度、炎症所見は高度であった。その後、肝線維化の程度は1982年にはF3、1985年F4（肝硬変）と急速に進展するも、炎症の程度は徐々に低下し、1990年の肝癌診断時には炎症の沈静化した肝硬変の状態であった。肝癌診断後はエタノール注入療法（PEI）と肝動脈塞栓術（TAE）を繰り返し治療するも1995年には肝癌にて死亡した。

B型慢性肝炎、C型慢性肝炎自然経過例の長期予後の比較

B型慢性肝炎とC型慢性肝炎自然経過例の長期予後を比較検討したものが表1である。e抗原陽

性B型慢性肝炎198例を対象とした自験例での検討では、平均7.7年間の観察で198例中肝硬変進展例は59例（30%）、肝癌進展例は17例（9%）、臨床的治癒例は72例（36%）、HBs抗原消失例10例（5%）であった。なお、B型慢性肝炎の臨床的治癒判定は、1年間以上持続するALT値の正常化、持続的なe抗原陰性化と、肝硬変への非進展の3項目を確認することで行った。一方、C型慢性肝炎の長期予後は、平均8.6年間の観察で186例中肝硬変進展例は69例（37%）、肝癌進展例は34例（18%）、臨床的治癒例は4例（2%）、血中HCV-RNAの自然消失例は1例もみられなかった。B型慢性肝炎の自然経過をC型慢性肝炎と比較すると、肝硬変進展率はB型C型ともほぼ同等、肝癌進展率はC型でやや高い。しかし、B型慢性肝炎とC型慢性肝炎の自然経過で最も異なる点は、臨床的治癒例がC型慢性肝炎ではほとんどみられないのに対し、B型慢性肝炎では少なからず認められる点である。

B型慢性肝炎の自然経過を推定する指標

自験例での検討では、B型慢性肝炎の自然経過に影響を及ぼす因子の中でも、肝炎発症時年齢と肝炎診断時の線維化stageが重要であり、両因子を評価することで、B型慢性肝炎の自然経過の明確な推定が可能である。

表2に、肝炎発症時年齢からみたB型慢性肝炎の自然経過を示す。年間発癌率は高齢になるにつれて上昇し、一方、臨床的治癒率は若年では高く、

表1 B型慢性肝炎、C型慢性肝炎の長期予後 (1968~94、国立病院長崎医療センター)

	HBV	HCV	
対象例	198	186	
観察期間	7.7years	8.6years	
肝硬変進展	59 (30%)	69 (37%)	NS
肝癌進展	17 (9%)	34 (18%)	p<0.01
臨床的治癒	72 (36%)	4 (2%)	p<0.0001
HBsAg (-) ve	10 (5.1%)	—	
HCV-RNA (-) ve	—	0 (0%)	

表2 年齢別にみたeAg陽性B型慢性肝炎の長期予後 (1968~94、国立病院長崎医療センター)

年齢 (歳)	対象者数 (人)	平均観察期間 (年)	臨床的治癒		肝癌進展	
			例数 (人)	治癒率 (%/年)	例数 (人)	発癌率 (%/年)
~19	28	7.6	20	9.3	1	0.5
20~29	69	7.0	33	6.8	1	0.3
30~39	56	7.1	12	3.0	4	1.4
40~	45	8.2	7	1.9	11	2.9
計	198	7.7	72	4.7	17	1.1

表3 肝線維化stageからみたeAg陽性B型慢性肝炎の長期予後 (1968～94, 国立病院長崎医療センター)

肝線維化 stage	対象者数 (人)	平均年齢	平均観察期間 (年)	臨床的治癒		肝癌進展	
				例数 (人)	治癒率 (%/年)	例数 (人)	発癌率 (%/年)
F0	66	28.1 ± 12.1	8.1	32	5.9	0	0
F1	67	31.8 ± 10.5	7.1	26	5.4	7	1.5
F2	43	34.3 ± 12.8	8.3	14	3.9	5	1.4
F3	22	38.3 ± 11.3	7.2	0	0.0	5	3.1
計	198	31.9 ± 12.0	7.7	72	4.7	17	1.1

年齢が上昇するにつれて低下している。なぜ肝炎発症時年齢で予後が異なるのか、その理由は明確ではないが、一般対象者でのB型肝炎ワクチン接種後のHBs抗体陽転率は、若年者で高く高齢者では低下することが確認されており、慢性肝炎においてもHBVに対する細胞性免疫、ウイルス排除機構が年齢により異なるためと考えられる。

次に、表3に、肝生検の肝線維化stageからみたB型慢性肝炎の自然経過を示す。肝線維化の進行とともに発癌のリスクは上昇し、一方、臨床的

治癒率は、肝線維化の進行とともに低下している。B型肝炎の発癌も原則、肝硬変（F4）を発生母地としており、肝線維化の進行とともに発癌のリスクが上昇する。

B型慢性肝炎の自然経過と長期予後は、肝炎発症時年齢と肝生検の線維化stageで推定可能である。30歳以下の若年で肝炎が発症し、しかも線維化stageが軽度の例では自然に治癒しやすく、逆に、30歳以上で線維化stageが進行している例では肝硬変、肝癌への進展リスクが高い。

特集 C型肝炎—最新の治療

1

C型慢性肝炎の自然経過

八橋 弘*

Key words : C型肝炎, 自然経過, 肝線維化, 肝発癌, インフォームドコンセント

要旨

B型慢性肝炎と異なりC型慢性肝炎が自然治癒することはきわめてまれである。肝癌進行例の典型的なパターンは、感染してから50歳頃までは進行は緩やかだが、50歳前後から急速に肝線維化が進行して、肝硬変に進展すると年間7~8%の確率で肝癌を併発する。自然経過での病期の進行度を予測する方法、発癌のリスクを予測する指標として、肝生検による線維化stageの把握が有用であるが、肝生検を行わずとも血小板数とIV型コラーゲン値を組み合わせることで線維化stageの予測が可能である。C型慢性肝炎の終末像は肝発癌であり、IFNによるC型肝炎治療の究極の目標は肝発癌の抑制である。

HCV感染者は非感染者に比較して1,000倍以上の肝癌のリスクを有することも明らかとなっている。

このような現状を踏まえて、厚生労働省は肝炎対策の有識者会議の提言に基づき、国としてのウイルス肝炎、肝癌対策を行うことを決定し、平成14年4月から5年間、40歳以上の国民が一生に一度はC型肝炎検査を受けるという節目検診がスタートした。今後、新たにC型肝炎と診断される人が増えることが予想される。

その一方で、C型肝炎は自覚症状に乏しく、症状だけでは病気の進行度、重症度が把握できないこと、また感染から肝癌に進展するまでに20年から30年を要することなど、この疾患固有の自然史が存在する。C型肝炎の治療、治療適応、対象者などを考えるうえで、C型肝炎の自然経過を理解することがきわめて重要である。本稿では、C型肝炎の自然経過について、おもに自験例の成績を提示しながら治療を念頭において概説する。

はじめに

わが国には、約150万人から200万人のHCV(C型肝炎ウイルス)キャリアが存在すると推定されている。一方、わが国の年間肝癌死亡者数は3万2千人を超し、肝癌は主要悪性新生物死亡順位の男性では第三位、女性では第四位に位置している。また、その肝癌死亡者の約8割がHCV感染に由来し、

*国立病院長崎医療センター臨床研究センター
(〒856-8562 長崎県大村市久原2-1001-1)

表 B型慢性肝炎, C型慢性肝炎の長期予後

	HBV	HCV	
対象例	198	186	
観察期間	7.7 years	8.6 years	
肝硬変進展	59(30%)	69(37%)	NS
肝癌進展	17(9%)	34(18%)	p<0.01
臨床的治癒	72(36%)	4(2%)	p<0.0001
HBsAg(-)ve	10(5%)	—	
HCV-RNA(-)ve	—	0(0%)	

(1968~94, 国立病院長崎医療センター)

I. B型慢性肝炎とC型慢性肝炎の自然経過の違い

当院のB型慢性肝炎, C型慢性肝炎患者の自然経過の長期予後を比較検討したものが表である。e抗原陽性B型慢性肝炎198例を対象とした自験例での検討では, 平均7.7年間の観察で198例中, 肝硬変進展例は59例(30%), 肝癌進展例は17例(9%), 臨床的治癒例は72例(36%), HBs抗原消失例10例(5%)であった。なお, B型慢性肝炎の臨床治癒判定は, 1年間以上持続するALT値の正常化, 持続的なe抗原陰性化と, 肝硬変への非進展の3項目の確認に基づいて判定を行った。

一方, C型慢性肝炎の長期予後は平均8.6年間の観察で186例中, 肝硬変進展例は69例(37%), 肝癌進展例は34例(18%), 臨床的治癒例は4例(2%), 血中HCV-RNAの自然消失例は1例もみられなかった。

B型慢性肝炎の自然経過をC型慢性肝炎と比較すると, 肝硬変進展率はB型, C型ともほぼ同等, 肝癌進展率はC型ではB型の2倍である。しかし, B型慢性肝炎とC型慢性肝炎の自然経過でもっとも異なる点

は, 臨床的治癒例がC型慢性肝炎ではほとんどみられないのに対し, B型慢性肝炎では少なからず認められる点である。

すなわち, C型慢性肝炎は自然治癒することではなく, 長期的には肝硬変, 肝癌に進展する可能性を少なからず有する疾患であるといえよう。

II. 長期観察例の症例提示

HCV感染が長期間持続するとともに, 慢性肝炎から病状が進行し肝硬変, 肝癌へと致死に至る症例が増加することが明らかとなっている。図1に約20年の経過でC型慢性肝炎から肝硬変へ進展し発癌した症例を示す。

症例はHCV genotype 2a型の42歳の男性である。1975年初診で1990年にインターフェロン(IFN)療法施行, 1993年に発癌, 初診より20年目にあたる1995年に死亡した。上段のALT値の推移をみると1990年をピークに漸増, 漸減していた。下段に, この20年間に10回施行した肝生検の所見の推移をstage(肝線維化stage)とactivity(炎症の程度)に分けて示す。

まずstageの推移は初回肝生検時F1, 以後9年間はF1のまま推移するも1985年から1988年にかけてF1からF2, F4(肝硬変)に急速に進行し, 肝硬変進展5年目に発癌した。一方, activityの推移は, ALTの推移と連動しながらstageの変化に先行する形で持続的に上昇し肝硬変進展後は逆に低下した。

C型慢性肝炎進展例の典型的自然経過では, 図1の症例のように30歳代, 40歳代の慢性肝炎の初期の時期にはALT値の変動にもかかわらず肝線維化stageの進行はみられないが, 50歳を越えた時期から急速に肝線

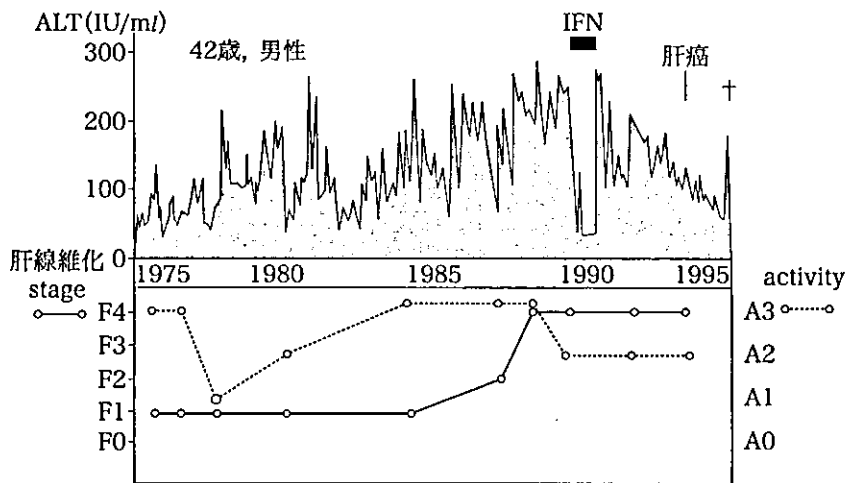


図1 C型慢性肝炎から肝硬変、肝癌へと進展した1例

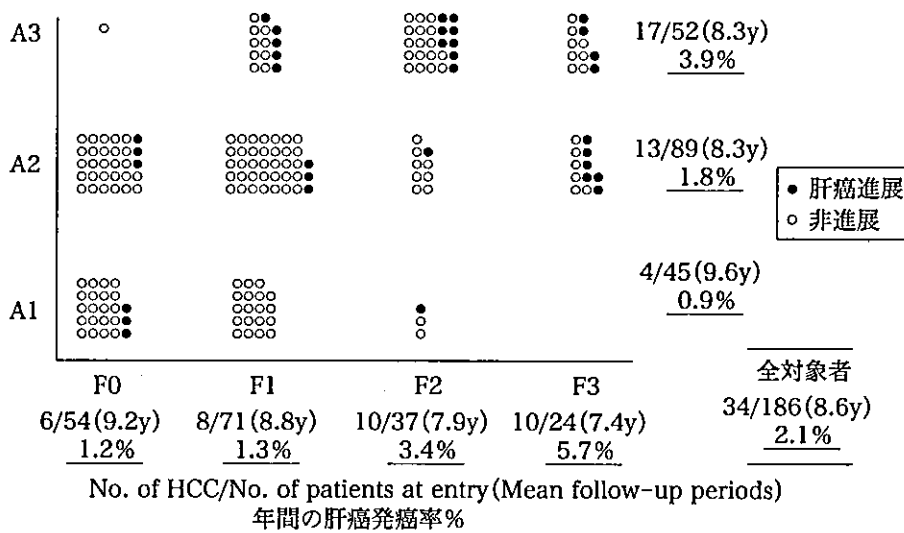


図2 初診時肝生検所見(F: fibrosis, A: activity)から見たC型慢性肝炎からの肝癌進展

維化 stage が進行して肝硬変へ移行し、60歳前後で発癌する。

III. C型慢性肝炎の自然経過を推定する指標

C型慢性肝炎と診断した例において、自然経過での病気の進展を予測する方法、発癌のリスクを予測する指標として、肝生検による線維化 stage の把握が有用である¹⁾。

C型慢性肝炎患者186例を初回肝生検時所見の stage: F の因子で F0, F1, F2, F3 の4段階, activity: A の因子で A1, A2, A3 の3段階に区分し、両因子を組み合わせることで12の群に分類し、さらに観察期間内に発癌を確認した34例(18.3%)とそれ以外の152例を区別したものが図2である¹⁾。

具体的には、F0A1の患者は23例で、うち3例が癌化したことを示し、F3A2の

患者は12例で、うち6例50%が癌化したことを示す。186例全体での年間発癌率は2.1%である。Fの因子で年間発癌率を求めると、F0:1.2%, F1:1.3%, F2:3.4%, F3:5.7%でstageの進行とともに発癌率も上昇、同様にAの因子での年間発癌率もA1:0.9%, A2:1.8%, A3:3.9%と上昇する。C型慢性肝炎でのstageとactivityは平行であり、stageが低い患者はactivity、発癌のリスクもともに低く、一方stageが高い患者はactivity、発癌のリスクともに高い。重要な点は、activityは時相とともに容易に変化する指標であるのに対し、stageは恒常的であり原則不可逆的な指標である。

多変量解析による分析でもactivityはstageに吸収され、stageが発癌に寄与する有意な独立因子であることを確認している¹⁾。C型慢性肝炎の発癌のリスクを予測する指標として線維化stageの把握が有用であることは世界的にも受け入れられており、ほぼコンセンサスとして定着している。

IV. 肝線維化(Fibrosis, F0, F1, F2, F3, F4)の推定

C型慢性肝炎の肝発癌のリスクは肝線維化の進展度と相関する。肝線維化stageは慢性肝炎から肝硬変、肝癌までの過程を論じるうえで重要な指標だが、その把握には通常肝生検が必要である。しかし肝生検を施行せずに血液検査所見のみで線維化stageを推定する簡便な方法を見出したので紹介する。

それは、血小板数と肝線維化マーカーであるIV型コラーゲン値を測定し、その値の組み合わせにより肝線維化stageを推定する方法(田の字の方法)である。この方法では、血小

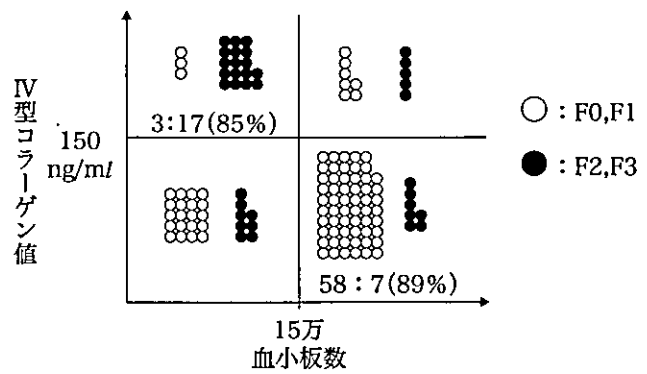


図3 血小板数, IV型コラーゲン値からみた staging の予測: 田の字の方法 (n=120)

板数15万以上かつIV型コラーゲン値149 ng/ml以下の場合89%がF0, F1で、逆に血小板数14万以下かつIV型コラーゲン値150 ng/ml以上の場合85%がF2, F3となる(図3)。

この田の字の方法の特徴は、①肝線維化マーカーとして肝硬変でも保険適用とされるIV型コラーゲン値を用いていること、②血小板数15万, IV型コラーゲン値150 ng/mlの二つの値を記憶することで電卓を用いずとも容易に線維化の程度の推定が可能、の2点である。初診のC型慢性肝炎患者を診察する際には、エコー所見とともに、この指標を用いることにより肝線維化の進行度の推定が可能である。

V. 自然史のまとめ

C型慢性肝炎の自然経過を、肝線維化stage年を指標に表現したものが図4である。すなわち、HCV持続感染者は、肝機能障害すなわち肝細胞の破壊と再生を繰り返しながら、F0からF1, F2, F3, F4(肝硬変)へと20年から30年以上かけてゆっくり階段を上るように進展し、最終的には肝硬変を経由して肝癌が発生する。自験例での肝線

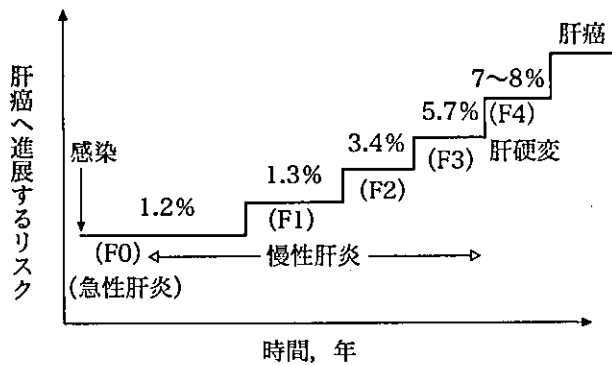


図4 C型慢性肝炎の自然経過，線維化 stage と年間発癌率

維化 stage 別年間発癌率の成績は，F0：1.2%，F1：1.3%，F2：3.4%，F3：5.7%，F4：7~8%であり，stageの進展とともに肝発癌のリスクも上昇する。肝線維化 stage は，発癌の確率，発癌までの時間を推定するうえで有用な指標であり，HCV 持続感染者は，可能なかぎり肝生検を行って発癌のリスクを把握することが望ましい。肝生検が困難な場合は，血小板数，肝線維化マーカーを測定することで，肝線維化 stage の推定はある程度は可能である。

C型慢性肝炎の自然経過は一様でなく，感染時点から肝硬変，肝癌への進展を確認するのに30年以上の長期間の観察時間を必要とし，その全体像を把握することはきわめて困難である。文献上，肝硬変進展に寄与する因子として以下の項目が報告されている。1) 感染時年齢が40歳以上，2) 男性，3) 過剰なアルコール飲酒(エタノール換算で1日50g以上)，4) 輸血による感染(薬物常用者と比較して)，5) HBV，HIVとの重複感染などである。従来，HCV-RNA量，HCV genotype，HCV遺伝子の多様性などのウイルス因子も自然経過に影響を与えるという報告もみられたが，最近の多変量解析による報告では，これらウイルス因子が肝硬変進展に

寄与することに関しては否定的な意見が多い。

また，表に示すごとくC型慢性肝炎患者が自然治癒することはきわめてまれではあるが，C型慢性肝炎患者が全員，肝硬変，肝癌に進展するのではないことも明らかとなっている。Poynardら²⁾によると，C型慢性肝炎患者の33%は20年以内に肝硬変に進展するも，31%は肝硬変に進展しないか進展するとしても50年以上の時間を要すると推定している。さらに，HCV感染の自然史を理解するうえで留意すべき点は，C型肝炎の自然経過に関する報告の多くがHCV-RNA陽性のALT値異常者をretrospectiveに解析対象者として選択している点である。ALT値持続正常のHCVキャリアも含めての長期自然経過は十分には解明されておらず，ALT値持続正常のHCVキャリアの長期予後は，慢性肝炎患者だけを対象とした成績よりも当然予後が良いことが予想される。ALT値持続正常のHCVキャリアは，その時点ではIFNの適応はなく，内服薬も不要であり，原則経過を観察するだけで十分である。

VI. インフォームドコンセント

C型慢性肝炎患者の自覚症状は乏しく慢性肝炎のまま進展しないことが約束されるならば，C型慢性肝炎患者の生命予後，QOLは健常者と同等と考えられる。しかし，C型慢性肝炎が自然治癒することはきわめてまれで(2~3%以下)，慢性肝炎患者の約30%は20年から30年の経過のうちに肝硬変に進展し，一度肝硬変に進展した場合は年率7~8%の確率で肝癌が発生する。その進展のしかたは一様でなく，とくに年齢の因子によって進展速度が異なる。一般にC型慢性肝炎の進展

速度は、50歳まではほとんど進展がみられないかきわめて緩徐だが、50歳以後急速に肝線維化が進展、肝硬変へと移行する。肝癌発生の平均年齢は60～65歳である。また、多量飲酒により肝線維化の進展速度は速まり、肝硬変へ移行する確率が高まるとともに肝癌発生までの期間が短縮することも指摘されている。

C型慢性肝炎という病気を患者に理解させ説明するポイントとして、①慢性肝炎のまま進展しなければ生命予後は健常者と同じである、②C型慢性肝炎が自然治癒することはきわめてまれである、③C型慢性肝炎患者の約30%は20～30年の経過で肝硬変に進展する、④肝硬変進展後は高率に癌化する、⑤多量飲酒は病気の進展を加速する、などがあげられる。上記の内容を説明したうえで、通院、検査の必要性を説き、禁酒、節酒および規則正しい生活などの指導を行う。

さらにC型慢性肝炎患者に対しては可能なかぎり肝生検を施行して肝線維化stageを明らかにする。肝線維化stageを把握することで、慢性肝炎の進展度、発癌のリスクが明確となり、個々の患者に対してこまやかな治療方針を決定することが初めて可能となる。

IFN療法を行う場合には、その治療目的を明確に患者に説明しなければならない。すなわち、1) ウイルス駆除を目的とする、2) 発癌抑制を目的とする、といった説明である。IFNは高価な薬剤で副作用の出現率が高いなどのデメリットを有する一方で、C型慢性肝炎の治癒、進展阻止を可能にするというメリットも有している。IFN療法に関する患者への説明としては、IFN療法を行うことのメリット、デメリット、IFN療法を行わないことのメリット、デメリットを患者に説明したうえで、IFN療法に関して患者

からインフォームドコンセントを得なければならない。そのためには、個々の患者の肝線維化stageから現在の慢性肝炎の進展度、発癌のリスクを明確にし、またウイルス量、HCVサブグループからIFN療法の効果を予測する。また各IFN療法の特性を十分に理解することが必要である。さらに患者ごとに予期される副作用も十分考慮したうえで、これらの因子を総合的に評価し、最終的にIFN療法の是非を決定する。

おわりに

C型慢性肝炎に対するIFN療法は1992年に保険認可され、この10年間に約30万人のC型慢性肝炎患者にIFN療法が行われたと推定されている。IFN療法での治癒の割合は30%であることから治療によってウイルスが駆除された患者数はこの10年間で9万人と推定される。

しかし、わが国に存在するHCVキャリア数は約150万人から200万人、毎年C型肝炎感染由来の肝癌死亡者数が約3万人という数字に比較して、この10年で9万人しかウイルス駆除に成功していない日本の医療の現実を、肝臓の治療に携わる医療従事者は深く認識しなければならない。

現在の治療法のなかではIFN療法によるのみウイルス血症が解除され、IFNは唯一C型肝炎の治癒をもたらす薬剤である。またC型慢性肝炎の終末像は肝発癌でありIFNによるC型肝炎治療の究極の目標は肝発癌の抑制である。可能なかぎりIFN療法の適応を広くとらえつつ、安全にIFN療法を施行することで、より多くのC型肝炎患者が発癌のリスクから解放されることを望む。

文 献

- 1) Yatsuhashi, H. and Yano, M. : Natural history of chronic hepatitis C. J. Gastroenterol. Hepatol. 15(Suppl.) ; E 111-116, 2000
- 2) Poynard, T., Bedossa, P. and Opolon, P. : Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet 22 ; 349 ; 825-832, 1997

Summary

Natural History of Chronic Hepatitis C

Hiroshi Yatsuhashi*

The comparison between chronic hepatitis B and C indicated that chronic hepatitis C had few cured cases without treatment. The course of a typical case of HCC development is described below. In younger

patients(under 50 years old), this disease does not progress. In older patients(over than 50 years old), chronic hepatitis C frequently developed to liver cirrhosis and finally to hepatocellular carcinoma(HCC). Predictions for HCC development are made from the degree of liver fibrosis obtained from liver biopsy. We developed a methodology for estimation of liver fibrosis by not using liver biopsy but the findings on the number of platelets and Type IV collagen titered in serum. The final stage of chronic hepatitis C is HCC development and one purpose of the treatment for hepatitis C is prevention of HCC development.

Key words : hepatitis C, natural course, liver fibrosis, liver cancer, informed consent

*National Nagasaki Medical Center, Clinical Research Center, 2-1001-1 Kubara, Omura City, Nagasaki 856-8562, Japan

ご 案 内

第 3 回 内視鏡的粘膜切除術研究会 (EMR 研究会)

代表世話人：工藤進英(昭和大学横浜市北部病院 消化器センター)

当番世話人：田尻久雄(東京慈恵会医科大学 内視鏡科)

会 期：2003年12月20日(土)9:00~17:30

場 所：日本都市センターホテル(会場：コスモスホール 500名)

〒102-0093 東京都千代田区平河町2丁目4番1号

TEL：03(3265)8211 FAX：03(3262)1705

テーマ：「EMRをより安全に行なうために」を主題として、偶発症を防ぐための工夫・偶発症が発生したときの対応策などについて検討したいと思います。演題は臓器別に募集いたしますので、奮ってご応募ください。

主題Ⅰ：食道・咽頭領域 EMR(公募)

主題Ⅱ：胃 EMR(公募)

主題Ⅲ：十二指腸 内視鏡的乳頭切除術(公募)

主題Ⅳ：大腸 EMR(公募)

演題募集要項：下記申込用アドレスまで、テーマ・御施設名・御所属・御芳名と発表内容を含めて400字以内で御記載いただき Windows Word ファイルを添付の上、E-mailでお申込みください。

演題申込締切：2003年10月31日(金)

演題申込アドレス：emr@jikei.ac.jp

問い合わせ先：東京慈恵会医科大学 内視鏡科内

第3回内視鏡的粘膜切除術研究会事務局

〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8

TEL：03-3433-1111(内線3181) FAX：03-3459-4524

第3回内視鏡的粘膜切除術研究会 当番世話人 田尻久雄

事務局担当 貝瀬 満

3000 CA Rotterdam, The Netherlands
²Department of Pathology, Erasmus MC,
University Medical Center Rotterdam, Room CA 326,
P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands

Acknowledgements

The authors thank Dr A.W. Langerak from the department of Immunology of the Erasmus MC Rotterdam, for performing the clonal rearrangement studies.

References

[1] Przybylski GK, Wu H, Macon WR, Finan J, Leonard DGB, Felgar RE, et al. Hepatosplenic and subcutaneous panniculitis-like γ/δ T cell

lymphomas are derived from different V δ subsets of γ/δ T lymphocytes. *J Mol Diagn* 2000;2:11–19.

- [2] Wlodarska I, Martin-Garcia N, Achten R, De Wolf-Peeters C, Pauwels P, Tulliez M, et al. Fluorescence in situ hybridisation study of chromosome 7 aberrations in hepatosplenic T-cell lymphoma: isochromosome 7q as a common abnormality accumulating in forms with features of cytologic progression. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;33:243–251.
- [3] Khan WA, Yu L, Eisenbrey AB, Crisan D, Al Saadi A, Davis BH, et al. Hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma in immunocompromised patients. Report of two cases and review of literature. *Am J Clin Pathol* 2001;116:41–50.
- [4] Iannitto E, Barbera V, Quintini G, Cirrinsione S, Leone M. Hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma: complete response induced by treatment with pentostatin. *Br J Haematol Jun*; 2002;117: 995–996.

doi:10.1016/S0168-8278(03)00272-1

Interleukin-10 promoter polymorphisms and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C in Japan

To the Editor:

Long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C differ with race [1]. The development of hepatocellular carcinoma is more frequently observed in Japanese patients than in Western patients [1], and the same trend is observed for liver-related death. The reasons for this have not been cleared. We hypothesized that polymorphisms in the interleukin (IL)-10 gene promoter in Japanese patients may be a host factor contributing to the persistence of viremia and causing the unique time course of liver fibrosis that is strongly associated with the mortality of the hepatitis C virus (HCV) infection. We examined the inheritance of three biallelic polymorphisms in the IL-10 gene promoter, at positions –1082, –819, and –592 from the transcription start site, which produce three different haplotypes: GCC, ACC, and ATA.

Fifty-two Japanese healthy subjects (31 men and 21 women, aged 21–61 years [mean \pm SD, 31 \pm 7]) and 114 posttransfusion hepatitis C patients who had been infected for more than 30 years were analyzed. All the liver tissue specimens were obtained by needle biopsies. Samples were evaluated as described by Desmet et al. [2]. Stages F0 or F1, F2 or F3 and F4 were defined as ‘slow or no-progression’ (34 patients), ‘intermediate progression’ (33 patients) and ‘rapid progression’ (47 patients), respectively. In the three groups, there were no significant differences in the following eight factors: sex, age at infection, virus genomic type, HCV-RNA titer, excessive alcohol consumption, interferon treatment, duration from infection to entry, and age at entry. We compared haplotype frequency in the group using the χ^2 test with Yates’ correction. Multiple logistic

regression analysis was used to reveal any independent factor that contributed to the fibrotic stage. The Ethics Committees of the Nagasaki University Hospital and the National Nagasaki Medical Center approved the study protocol, and informed consent was obtained from each individual.

The distribution of haplotypes in patients with post-transfusion chronic hepatitis C and in control patients did not differ. Interestingly, the slow-progression group had the putative high IL-10 producing GCC haplotype to more often than the intermediate and rapid progression groups ($P < 0.01$). Individuals with the GCC haplotype were more likely to have less hepatic fibrosis, compared with individuals with the ATA or ACC haplotypes. This relationship remained significant ($P = 0.01$, OR = 0.1, 95% CI 0.01–0.9) after adjustment for potential confounding factors (Table 1).

As liver fibrosis may progress with time, it is difficult to estimate the potential degree of progression of a given patients [1,3]. In our study, however, the interval between HCV infection and the time at which liver tissue specimens were obtained was more than 30 years. It is unlikely that patients in the slow-progression stage in our study will progress to a severe fibrosis stage because rapid progression usually takes less than 20 years from infection to cirrhosis [1,3].

The IL-10 haplotype has a role in determining disease severity, but does not seem to be important in susceptibility [4]. We show that the distribution of haplotypes of the IL-10 promoter is very different in different races. The GCC haplotype is more frequent in Western populations than in

Table 1
IL-10 promoter haplotypes in chronic hepatitis C and healthy subjects

Haplotype (-1082/-819/-592)	Healthy subjects (controls)				Japanese chronic HCV patients		
	Spanish (2n = 710)	White (2n = 482)	Caucasoid (2n = 238)	Japanese (2n = 104)	Non-progressive F0/1 (2n = 68)	Intermediate F2/3 (2n = 66)	Progressive F4 (2n = 94)
ATA	0.25	0.22	0.21	0.69 n = 72	0.67 n = 46	0.6 n = 40	0.68 n = 64
ACC	0.33	0.29	0.28	0.27 n = 28	0.24 n = 16	0.35 n = 23	0.3 n = 29
GCC	0.42	0.49	0.51	0.04 n = 4	0.09 n = 6	0.05 n = 3	0.01 n = 1

Note: Data on the Spanish control subjects are from Jose et al., *Liver* 2002;22:245–251. Data on the white control subjects are reprinted with from Sam Lim et al., *Lancet* 1998;352:113. Data on the Caucasoid control subjects are from Hajeer et al., *Scand J Rheumatol* 1998;27:142–145.

the Japanese population (Table 1) and, therefore, the association between disease severity and haplotype may differ with race.

Our results lead to the conclusion that, in chronic hepatitis C, the putative high IL-10 production haplotype GCC is more likely to be associated with inhibition of the progression of liver fibrosis. In fact, endogenous IL-10 has been shown to reduce the intrahepatic inflammatory response and to limit hepatotoxicity in several models of liver injury. Moreover, recombinant IL-10 has been reported to decrease hepatic inflammation and reduce liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C [5]. Our findings suggest that IL-10 promoter polymorphisms have an important role in chronic inflammation and fibrogenesis in this disease. Because the frequency of the high IL-10 producing GCC haplotype in the Japanese population is less than in Western populations, this may be one of the reasons why Japanese chronic hepatitis C patients have a worse prognosis than Western patients do. However, the mechanisms of genetic action are complex. Further studies are needed to address the effects of these polymorphisms on IL-10 expression and to confirm these observations in Western populations.

Hisayuki Hamada^{1,2}, Hiroshi Yatsuhashi¹, Koji Yano¹,
 Kokichi Arisawa², Kazuhiko Nakao², Michitami Yano¹
¹Clinical Research Center, WHO Collaborating Center for
 Reference and Research on Viral Hepatitis,

National Nagasaki Medical Center, Kubara 2-1001-1,
 Omura 852-8562,
 Nagasaki, Japan

²First Department of Internal Medicine,
 Nagasaki University School of Medicine,
 Nagasaki, Japan

³Department of Preventive Medicine and Health Promotion,
 Nagasaki University School of Medicine,
 Nagasaki, Japan

References

- [1] Pagliaro L, Peri V, Linea C, Camma C, Giunta M, Magrin S. Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31: 28–44.
- [2] Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513–1520.
- [3] Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349: 825–832.
- [4] Lim S, Crawley E, Woo P, Barnes PJ. Haplotype associated with low interleukin-10 production in patients with severe asthma. *Lancet* 1998; 352:113.
- [5] Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon non-responders. *Gastroenterology* 2000;118:655–660.

doi:10.1016/S0168-8278(03)00246-0

Cutae morphea associated with chronic hepatitis C

To the Editor:

Chronic hepatitis C (HCV) infection has been associated with numerous dermatologic conditions including lichen planus [1], porphyria cutanea tarda [2], cutaneous necrotizing vasculitis [3], erythema nodosum and multiform [4], urticaria [5] and, more recently systemic sclerosis [6]. To our knowledge, there has been no previous report of cutae morphea (localized scleroderma) among patients with HCV.

In this communication, we report two patients with HCV-RNA-positive HCV infection and cutae morphea.

Case # 1 (WB): A 51-year-old African American (AA) male was referred to our service for further evaluation and management of his long-term HCV seropositivity. Two years earlier he noticed skin pigmentation and 'tightness' as well as articular and bone pains in all four extremities that got progressively worse. He was seen by a rheumatologist

The Des- γ -Carboxy Prothrombin Index Is a New Prognostic Indicator for Hepatocellular Carcinoma

Sakae Nagaoka, M.D.^{1,2}
Hiroshi Yatsuhashi, M.D.¹
Hisayuki Hamada, M.D.¹
Koji Yano, M.D.¹
Takehiro Matsumoto, M.D.¹
Manabu Daikoku, M.D.¹
Kokichi Arisawa, M.D.³
Hiromi Ishibashi, M.D.¹
Michiaki Koga, M.D.¹
Michio Sata, M.D.²
Michitami Yano, M.D.¹

¹ National Nagasaki Medical Center Institute for Clinical Research, World Health Organization Collaborating Center for Reference and Research on Viral Hepatitis, Nagasaki, Japan.

² Second Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan.

³ Department of Preventive Medicine and Health Promotion, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan.

The authors thank Mika Fukuda and Naoki Magarío, Takashi Watanabe, and Keisuke Watanabe (Eisai Co. Ltd., Tokyo, Japan) for their valuable contributions.

Address for reprints: Hiroshi Yatsuhashi, M.D., National Nagasaki Medical Center Institute for Clinical Research, World Health Organization Collaborating Center for Reference and Research on Viral Hepatitis, Kubara 2-1001-1, Omura 852-8562, Nagasaki, Japan; Fax: (011) 81 957 53 6675; E-mail: yatsuhashi@nmc.hosp.go.jp

Received June 18, 2003; revision received August 29, 2003; accepted September 9, 2003.

BACKGROUND. Des- γ -carboxy prothrombin (DCP) has been reported to be an important prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Recently, a monoclonal antibody, 19B7, which recognizes the Gla domain of DCP, has been identified. The 19B7 antibody recognizes an epitope different from that recognized by MU-3, which is another antibody against DCP. In this study, the authors investigated the measurement of DCP using the antibodies MU-3 and 19B7, respectively, as a prognostic factor for patients with HCC who had solitary, small tumors and or Child Stage A HCC.

METHODS. One hundred four patients with HCC who had solitary, small tumors or Child Stage A tumors were enrolled in the study between 1991 and 2001. All patients were treated and were followed for a mean of 3.2 years. The authors analyzed the correlation between the DCP Index (DCP measured by MU-3 and DCP measured by 19B7) and patient prognosis. The patients were classified into 3 groups based on their DCP Index: 1) DCP negative (DCP < 40 milli arbitrary unit ([mAU]/mL); 2) low DCP Index (DCP \geq 40 mAU/mL; MU-3:19B7 ratio, < 3.0; and 3) high DCP Index (DCP \geq 40 mAU/mL; MU-3:19B7 ratio, \geq 3.0).

RESULTS. The survival rate for patients in the high DCP Index group was lower compared with the survival rate for patients in the DCP-negative group and was significantly lower compared with the survival rate for patients in the low DCP Index group. In a univariate Cox proportional hazards model, the positive factors that were analyzed using a multivariate Cox proportional hazards model were age (hazard ratio, 3.27; $P = 0.006$), low DCP Index (hazard ratio, 2.87; $P = 0.012$), and high DCP Index (hazard ratio, 12.3; $P < 0.0001$).

CONCLUSIONS. The prognosis of patients who had a high DCP Index score was poorer compared with patients who had a low DCP Index score and patients who were classified as DCP negative. The authors concluded that the DCP Index is a prognostic indicator for patients with HCC. *Cancer* 2003;98:2671-7.

© 2003 American Cancer Society.

KEYWORDS: hepatocellular carcinoma, des- γ -carboxy prothrombin, prognosis, index.

Des- γ -carboxy prothrombin (DCP) is useful as a marker of hepatocellular carcinoma (HCC). However, because of its low sensitivity, DCP is not suitable for the initial detection of small HCC tumors.^{1,2} Recently, a sensitive method for serum DCP determination has been developed and reportedly is positive in 30-40% of patients with small and solitary HCC.^{3,4} Furthermore, it has been reported that a positive DCP determination at the time of diagnosis of HCC indicates a poor prognosis.⁵ Hence, measurement of DCP has been suggested not only for the diagnosis of HCC but also as a prognostic indicator after treatment.^{6,7}

A new monoclonal antibody (19B7) against DCP produced from a human HCC cell line (PLC/PRF/5), has been used in the development of an enzyme immunoassay (EIA).⁸ The 19B7 kit for detection of DCP due to vitamin K deficiency is superior to the MU-3 kit.^{9,10} It is reported that 19B7 can be used as a tumor marker and can distinguish the DCP subtype produced in HCC from that produced in various other diseases. Nakao et al. reported that the elevation of the DCP level measured by 19B7 is higher compared with the level measured by MU-3 in pancreatobiliary malignancies and that the 19B7-related DCP level is significantly high in alcoholic liver disease.¹¹ The ratio of DCP determined by MU-3:19B7 (henceforth referred to as the MU-3:19B7 ratio or the DCP Index) has been measured in patients with liver disease, chronic hepatitis, cirrhosis, and HCC. The ratio was about 1.0–1.5 in patients with chronic hepatitis and cirrhosis and > 2.0 in patients with HCC.¹² However, to the best of our knowledge, the relation between this ratio and the prognosis of patients with HCC is not known. In the current study, we analyzed the correlation between the ratio of plasma DCP concentrations and prognosis in patients with small and solitary HCC.

MATERIALS AND METHODS

Patients and Diagnosis

Between June 1991 and March 2001, 539 patients with HCC were admitted to the Liver Center at National Nagasaki Medical Center (Nagasaki, Japan) for tumor therapy. The current cohort study included the following criteria for enrollment: 1) a solitary HCC lesion measuring ≤ 3 cm in greatest dimension; 2) no evidence of extrahepatic or intrahepatic metastasis; 3) Child-Pugh risk grouping, Child Stage A HCC, ranked according to the criteria of Pugh et al.;¹³ and 4) collection of serial serum samples (Fig. 1). Written informed consent was obtained from all patients, and an institutional review board approved the study.

The diagnosis of HCC was made by a combination of ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance imaging, and digital subtraction angiography (DSA). Most patients underwent percutaneous fine-needle aspiration liver biopsy under ultrasonography guidance to confirm the diagnosis.

The degree of tumor differentiation was determined histologically according to a modified Edmondson and Steiner classification. On the basis of nuclear overcrowding, increased cytoplasmic basophilia, and microacinar formation, tumors were defined as well differentiated, moderately differentiated (Grade 3), or poorly differentiated (Grade 4).

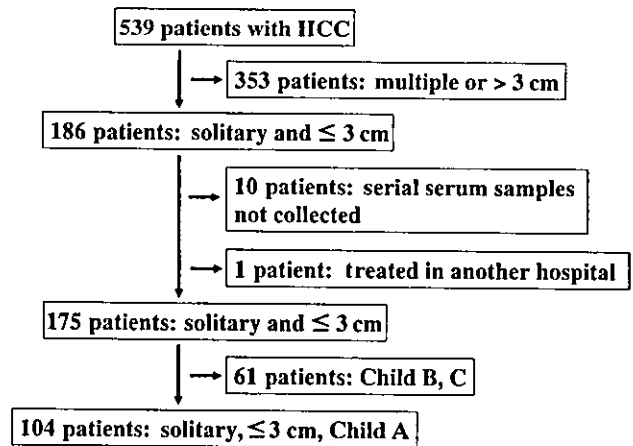


FIGURE 1. Summary of the enrollment of the study population. HCC: hepatocellular carcinoma.

Treatment and Follow-Up

The following treatment criteria were used in the study: 1) Percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) was performed to allow ultrasonography detection of a solitary HCC lesion. 2) Transcatheter arterial embolization (TAE) was performed for a lesion that could not be detected by ultrasonography to allow detection by DSA. 3) An operation was performed for a lesion that could not be treated using PEIT or TAE.

After initial treatment, the condition of each patient was followed carefully. Serum α -fetoprotein (AFP) and DCP concentrations were measured monthly. Ultrasonography and computer tomography were performed every 3 months until 6 months post-treatment and every 6 months thereafter until 30 months posttreatment. Recurrences of HCC were confirmed by tumor enlargement or by the appearances of new lesions on imaging studies. When a recurrence was suspected, an angiography or a percutaneous fine-needle aspiration liver biopsy was performed under ultrasonography guidance. Subsequent treatments for recurrent HCC were selected according to the number of tumors and liver function. The therapy for patients with recurrent tumors included the following: 1) PEIT usually was selected for patients with recurrent HCC tumors that measured ≤ 3 cm with ≤ 3 nodules. 2) TAE or transcatheter arterial chemoembolization was selected for patients with single nodules measuring > 3 cm or with multiple nodules that produced unequivocal tumor stains.

The closing date of the current study was March 2002 or the time of a patient's death. The possible causes of death were defined as follows: 1) liver-related disease (tumor progression, liver failure, or bleeding from esophageal-gastric varices) and 2) others (all other disease). If a patient had not been mon-