

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）  
分担研究報告書

C型肝硬変の肝不全病態進展度と予後の検討

研究分担者 八橋 弘  
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

**研究要旨** C型肝硬変患者の肝不全病態進展速度について検討した。対象は長崎医療センターで2009年～2010年に腹部超音波検査を受けたC型肝硬変115例である（年齢中央値69.5才、男49例（42.5%））。観察期間中央値は3.4年（最大4.1年）。経過中初発肝癌が診断された症例は30例（26.1%）。最終観察時（2013年11月30日）の生存例は75例（65.2%）、死亡例23例（20.0%）、不明17例（14.8%）であった。死亡例23例のうち肝癌13例（65.2%）、肝不全1例（4.3%）、他病死7例（30.4%）、不明2例（8.7%）。肝疾患関連死亡は14例（60.9%）であった。観察開始時Child Aであった86例の累積病態進展率は1年後19.0%、2年後32.5%、3年後41.6%であった。観察開始時Child BまたはCであった29例の累積病態進展率は、1年後21.4%、2年後42.9%、3年後63.0%であった。C型肝硬変においては、Child AよりB/Cが肝不全病態進展速度は速い。

**共同研究者**

山崎 一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・臨床疫学研究室長

阿比留正剛 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・肝臓内科

釘山 有希 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・肝臓内科

**A. 研究目的**

本邦では、血液製剤によるHIV感染者の95%以上がHCVに重複感染していると報告されている。一方、抗HIV治療のめざましい進歩により良好な病態コントロールが行われてきたことで、HIV・HCV重複感染症例の死因において肝疾患の占める割合が高くなってきた。特にHIV・HCV重複感染者は、若年で、肝予備能の程度に比し、非硬変性門脈圧亢進症による側副血行路の発達や血小板数が低下を来している場合があり、このような病態が肝関連死の一因ともいわれている。またHIV・HCV重複感染の線維化はHCV単独感染より10年早いという報告もある（Ann Intern Med. 2013）。

本研究では、邦人におけるHIV・HCV重複感染者の病態進展速度を今後評価する必要がある。そのためHIVを合併していないC型肝硬変の病態進展様式について検討した。

**B. 研究方法**

対象は、独立行政法人国立病院機構長崎医療センターで2009年～2010年に腹部超音波検査を受けたC型肝硬変115例である。観察開始日は2009年～2010年の腹部超音波検査施行日。最終観察日は2013年11月30日として観察開始時からの病態進展を評価した。

またエンドポイントを総死亡として生存率を評価した。

**（倫理面への配慮）**

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

**C. 研究結果**

1) 対象患者の背景

対象患者C型肝硬変115名の背景を表1に示す。

表 1. 患者背景

症例数	115 例
男性 (%)	49 例 (42.6)
年齢中央値(才)	69.5 (41 - 86)
腹水 n,(%)	17 例 (14.8)
脳症 n,(%)	14 例 (12.2)
肝癌合併 n,(%)	28 例 (24.3)
Child A n,(%)	86 例(74.5)
B n,(%)	24 例(20.9)
C n,(%)	5 例(4.3)
<b>T.Bil</b>	1.0 (0.3-6.0)
<b>AST</b>	55 (13-173)
<b>ALT</b>	44 (10-205)
<b>Albumin</b>	3.9 (2.1-5.2)
<b>PT%</b>	81.8(41.4-112.5)
<b>Platelet</b>	9.2 (1.0- 22.5)
<b>Creatinine</b>	0.7 (0.4-8.6)
<b>Na</b>	140 (133-150)
<b>K</b>	4.1 (2.5-5.1)
<b>Cl</b>	106 (96-114)
<b>AFP</b>	10 (1-133,044)

(数値は中央値 (最小 - 最大))

## 2) 転帰

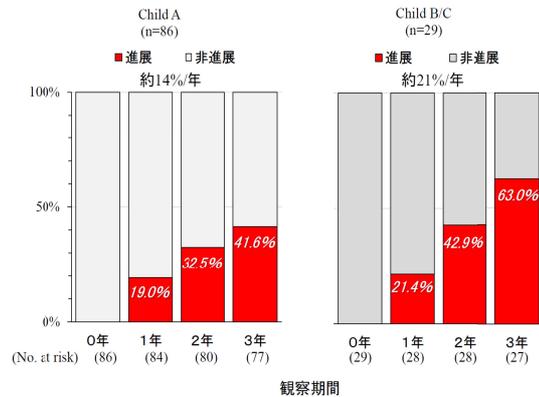
観察期間中央値は 3.4 年 (最大 4.1 年)。経過中初発肝癌が診断された症例は 30 例 (26.1%)。最終観察時点で生存例は 75 例 (65.2%)、死亡例 23 例 (20.0%)、不明 17 例 (14.8%) であった。死亡例 23 例の内訳は、肝癌 13 例 (56.5%)、肝不全 1 例 (4.3%)、他病死 7 例 (30.4%)、不明 2 例 (8.7%) であった。肝癌、肝不全を合わせた肝疾患関連死亡は 14 例 (60.9%) であった。

## 3) Child 分類による病態進展率の評価

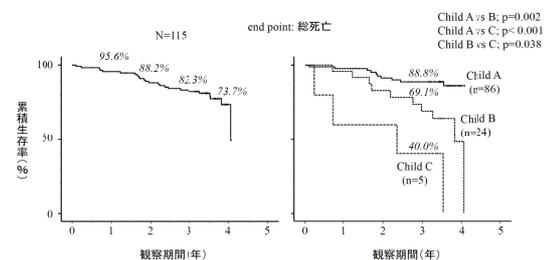
Child 分類による病態進展率を図 1 に示す。観察開始時 Child A であった 86 例の累積病態進展率を評価した。観察開始から 1 年後に Child A から病態進展した症例 (Child B、C または死亡) は 19.0% (被リスク者 84 例) であった。2 年後は 32.5% (被リスク患者 80 例)、3 年後 41.6% (被リスク患者 77 例) であった。

観察開始時 Child B または C であった 29 例の累積病態進展率を評価した。観察開始から 1 年後に Child B または C から病態進展した症例 (Child B は Child C または死亡、Child C は死亡) は 21.4% (被リスク者 28 例) であった。2 年後は 42.9% (被リ

スク患者 28 例)、3 年後 63.0% (被リスク患者 27 例) であった。



(図 1) C 型肝硬変の Child 分類による病態進展率



(図 2) C 型肝硬変の生存率

C 型肝硬変全体 (n=115) の累積生存率は、1 年 95.6%、2 年 88.2%、3 年 82.3%、4 年 73.3% であった。Child 分類別の 3 年生存率は、Child A (n=86) で 88.8%、Child B (n=24) で 69.1%、Child C (n=5) で 40.0% であった。

## D. 考察

C 型慢性肝疾患の線維化の進行速度に関する検討では Poynard らが肝生検を施行した 2235 人で検討している。それによれば線維化の進展速度は 0.133 段/年と計算され 4 段上がって肝硬変になるまでに約 30 年かかるとしている。また Shiratori らも 2 回の肝生検をもとに肝線維化速度を計算しているが、0.10 段/年であった。進行速度に關与する因子として感染時の年齢 (40 歳以上)、飲酒 50g/日以上、男性の 3 つを挙げられ、20 歳以下で感染した場合 30-40 年かけて肝硬変へと進展するが 40 歳以上の年齢で感染した場合、感染後 10 年くらいで急速に肝硬変へ進行することがあるとの報告もある。注意すべき点は、線維化の進行速度 (傾き) は直線的ではなく

年齢が進むに従って加速することであり、50代に入ると進行速度が速くなり 50 歳代後半から 60 歳台にかけて肝硬変になりやすいと考えられる。

しかし肝硬変に至ったのち、代償期から非代償期への病態進展についてはまだ明らかでない。そこでわれわれは肝硬変の病態進展速度について検討した。進展速度の基準は Child 分類を用いた。観察開始時 Child A であった症例は 3 年後には 41.6% が病態進展していた。一方 Child B・C では 3 年間で 63% が病態進展していた。各 Child 病期における病態進展速度は同じではなく、肝病態の進展に従い、早くなっていた。そして Child B・C は A より約 1.5 倍の加速度で進展していた。肝不全コントロールを図る目的で治療介入を行う際、病態進展速度が高い時期では治療抵抗性となると考えられる。

HIV・HCV 重複感染例の肝線維化進展速度は、HCV 単独感染例よりも早いとする海外の報告が散見される。邦人における検討は我々が昨年、この研究班で報告した。国立国際医療研究センターで管理された HIV・HCV 重複感染例 9 例の病態推移の評価を、当院の HCV 単独感染 27 例の病態推移と比較検討した。これまでの欧米の報告と同様に、邦人においても HIV・HCV 重複感染例の病態進展速度は速かった。HIV が共感染している C 型肝硬変では肝不全の病態進展も早い可能性がある。HIV・HCV 重感染肝硬変症例では Child A から移植待機を想定しておことが重要かもしれない。

#### E. 結論

HCV 単独感染の肝硬変症例の病態進展速度は、Child A よりも B/C の進展速度が速い。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S,

Symonds WT, McHutchison JG, Yatsunami H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014 Nov;21(11):762-8.

2. Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsunami H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res.* 2014 Jun 24. PMID: 24961662

3. Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsunami H. Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1563-70.

#### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし