



急性 C 型肝炎の頻度と届出義務

C型肝炎ウイルス(HCV)が1989年にはじめてクローニングされた直後から、日本では世界に先がけて輸血用血液のスクリーニングにHCV抗体検査を取り入れた。

そのことは、1990年代の肝炎ウイルス検査の普及や外科的・内科的治療の急速な進歩、肝炎ウイルス感染に関する知識の普及や感染予防対策につながり、肝炎ウイルスの持続感染に起因する死亡がその約8割を占めるわが国の肝がんの死亡減少に貢献をしたと推定できる。

1990年代の種々の集団を対象とした前向き疫学調査により、HCVの新規感染率(incidence rate)は、10万人年1.1~3.0人と、きわめて低率であることが明らかとなった。これは、未感染の10万人を1年間観察した場合に、1.1~3.0人の新たなHCVキャリアが発生する頻度であることを示している。

日本人口1億2千万人に単純換算すると、年間1,300~3,600人のHCV感染者が新たに発生していることになる。一方、感染症サーベイランスによる急性C型肝炎の届け出件数をみると、1999年4月から2009年12月までの10年間で723件、1年あたり70件程度にすぎない。HCV感染では不顕性感染が多いといわれているが、それにしても届出数の少ない感が否めない。

平成10年(1998年)に制定された「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)により「急性肝炎」と診断した場合には、全例、医師に届け出義務がある。

4類感染症に分類されたA型肝炎・E型肝炎は診断して直ちに、また、5類感染症のB型肝炎・C型肝炎は7日以内に、医師は最寄りの保健所に届け出る義務がある。制定当初1999年には急性肝炎の総届出数は約1,500例であったが、近年その数は2割以下に減少し、罹患率の減少だけでなく、届け出義務の周知が不十分である可能性も考えられる。

近年、輸血後肝炎がほぼ制圧された先進国の一つアメリカにおいて、20~30歳代の急性肝炎例が多いことがサーベイランスにより報告され、注目を集めている。肝炎ウイルス感染の拡大を未然に防ごうとしても、届出による正確な罹患数の把握が望まれる。

(広島大学 大学院医歯薬保健学研究院
疫学・疾病制御学 田中純子)



身近に潜む COPD

慢性閉塞性肺疾患 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)は潜在患者数がきわめて多い疾患だが、実施設での診断患者数はどうだろうか？2011年の厚生労働省の統計では、COPDの診断患者数は、約22万人とされている。一方で、2001年に報告されたわが国における潜在患者数の調査によると、約530万人の患者が存在することが推測されている(高血圧症は約4,000万人、糖尿病は約2,210万人)。これは全患者数からみると約4%の診断率であり、高血圧症や糖尿病などの診断率と比較してきわめて低い数字である。さらに、COPDは現在、全死亡原因の第9位であり、今後も増加することが予想される。

では、これだけ社会的に問題のある疾患が、なぜ、診断・治療されないのでしょうか？いくつかの原因があると思われるが、認知度の低さも一因であろう。2014年の日本医療政策機構の報告書によると、COPDの認知度は、2013年で約25%であり、11年間で認知度を80%まで向上させることが目標として掲げられている。今後、マスメディアなどを通してより積極的な啓蒙も必要と思われる。

では、未診断のCOPD患者はどこに潜んでいるのだろうか？未診断のCOPD患者は、呼吸器専門施設に潜在しているのではなく、ほかの疾患で実施設に通院しているのである。2003年に行われた疫学調査では、40歳以上で、呼吸器疾患以外(高血圧症、糖尿病、脂質異常症など)で通院している患者の約15.2%がCOPDであったと報告されている。この数字は年齢とともに増加し、70歳以上では、25.9%がCOPDを併発しているという報告もある。さらに喘息患者の中にも15~20%程度がCOPDを合併していることが近年の調査で明らかになってきた。COPDの診断は大変、治療は困難、と思われるかもしれないが、スパイログラムで簡単に診断が可能であるし、最近、診断に有用な簡易チェックシートも配布されている。治療の面でも強力な長時間作用型気管支拡張薬が使用可能となり、今後も新薬が上市されることが期待され、以前とは隔世の感がある。まずは本症が“身近に潜む”疾患であることを認識することが肝要であると考える。

(東北大学病院 呼吸器内科 杉浦久敏)

日本におけるHCV感染の疫学 update

田中純子*

索引用語：HCV キャリア，肝癌死亡，肝炎ウイルス検査，新規感染率，急性C型肝炎

1 はじめに

わが国では，輸血用血液のスクリーニングにC型肝炎ウイルス検査を導入し感染予防対策を講じると同時に，住民を対象とした肝炎ウイルス検査を開始し，自覚症状の少ないHCVキャリアの拾い上げを積極的に行ってきた。

C型肝炎の治療は，新しい時代を迎えており，HCVの酵素活性に直接作用する直接作用型抗ウイルス薬(DAA：Direct Acting Antivirals)の1種であるプロテアーゼ阻害薬やNS5A阻害薬が認可され，高いウイルス排除率が期待されている。

本稿ではこれまでに得られているHCVに関する疫学調査成績をもとに述べる。

2 肝癌死亡の推移とその成因

わが国の死因の第1位は，昭和56年以降「悪性新生物」¹⁾である。悪性新生物の部位別に死亡数をみると，肺(7.2万人)，胃(4.9万人)，大腸(4.7万人)に次いで「肝」(肝および肝内

胆管の悪性新生物)による死亡は3.1万人(男性20,060人，女性10,630人)と4番目である。

2012年の肝癌による死亡は人口10万人あたり24.4であるが，1950年代はじめから1970年代半ばまでは，同10人前後であった。その後，増加の一途をたどり2002年には同27.5人にまで達したが，現時点では男性では減少傾向，女性では横ばい状態を保っている(図1)。

GLOBOCAN²⁾が2012年にまとめた世界195カ国の資料から肝癌死亡の上位10カ国をみると，肝癌死亡率(10万人当たり)が高いのはモンゴル，ラオス，中国，タイそして日本である。一方，肝癌死亡数をみると，人口規模の多い中国が世界の肝癌死亡全体(約74.6万人)の約半数を占め1位(38.3万人)，次いで日本は2位(3.3万人)に位置している。世界人口2位のインドの肝癌死亡数(2.7万)は3位である。世界的にみても日本は肝癌死亡数が多い国といえるが，年齢調整死亡率では下位を示し，日本の肝癌死亡は高齢者に偏っていることが理解できる。

Junko TANAKA : Epidemiology update of hepatitis C virus infection in Japan

*広島大学大学院 医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 [〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3]

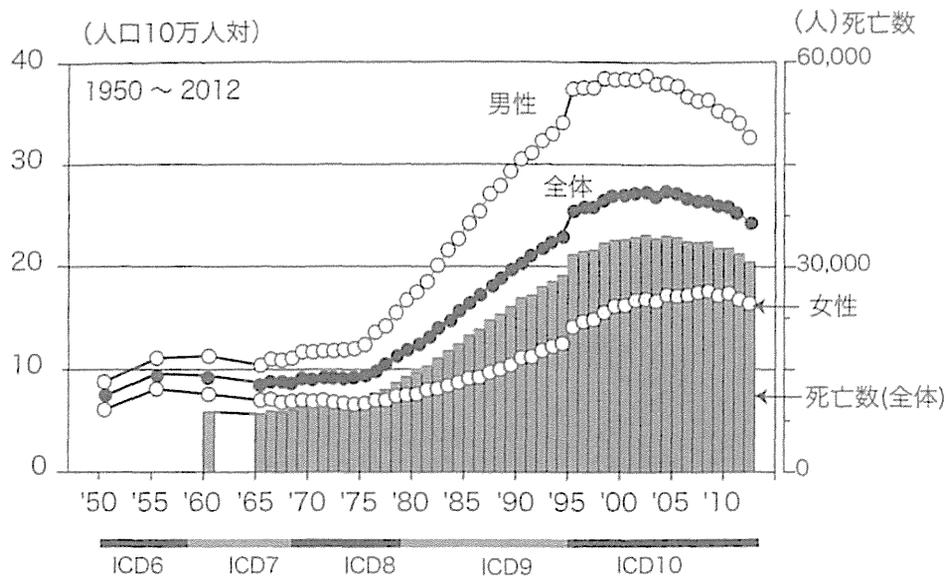


図1 わが国における肝癌による死亡の推移

(人口動態統計より作成：2014.4)

わが国の肝癌(肝細胞癌)の病因ウイルス別成因については、1990年代より同一の資料と推計方法を用いて肝炎疫学研究班が行ってきた(図2)。1970年代後半から現在に至るまで、HBVの持続感染に起因する肝細胞癌の死亡率は10万人対3~4人と増減なくほぼ一定の値を示す一方で、1980年代から2000年代にかけて肝細胞癌による死亡が増加した原因はHCV(非A非B型)の持続感染に起因すると考えられている。2007年時点のHCVの持続感染に起因する割合は肝細胞癌の65%と推定され、肝癌対策の第一選択としては依然としてHCV対策であると考えられる。HCV治療が飛躍的に進歩した2012年以後の肝癌成因の動向が気になるところである。

3 肝炎ウイルスキャリアと患者数の動向について

わが国では、1989年に輸血用血液のスクリーニングにHCV抗体検査を導入することにより世界に先駆けてHCV感染予防対策を

講じてきた。1990年代には、HCVの持続感染と肝癌の関係、HCV持続感染者の自然病態、HCV新規感染率の状況などが徐々に明らかとなり、HCV持続感染者は自覚症状がないまま肝病態が進行し、肝癌を高率に発症することなども指摘された。

そこで、自覚症状がなく肝炎ウイルスに持続感染している人(キャリア)がどのくらいいるのかを把握すること、さらに、肝癌へ進行する可能性のある人数規模や地域年齢偏在を把握することは、治療戦略や肝癌対策の基礎資料となる重要な課題であった。厚生労働省は、2000年時点の肝炎ウイルスキャリア数全体を、患者を含め300~370万人(HBV:110~140万人、HCV:190~230万人)と推定し、検査の推進と医療費助成、治療連携などの肝炎対策を講じてきた。

2011年時点の肝炎ウイルスキャリア数の動向に関する推計については、これまでの疫学的調査成績や患者調査、数理疫学手法などを用い、肝炎ウイルスキャリアの社会での存

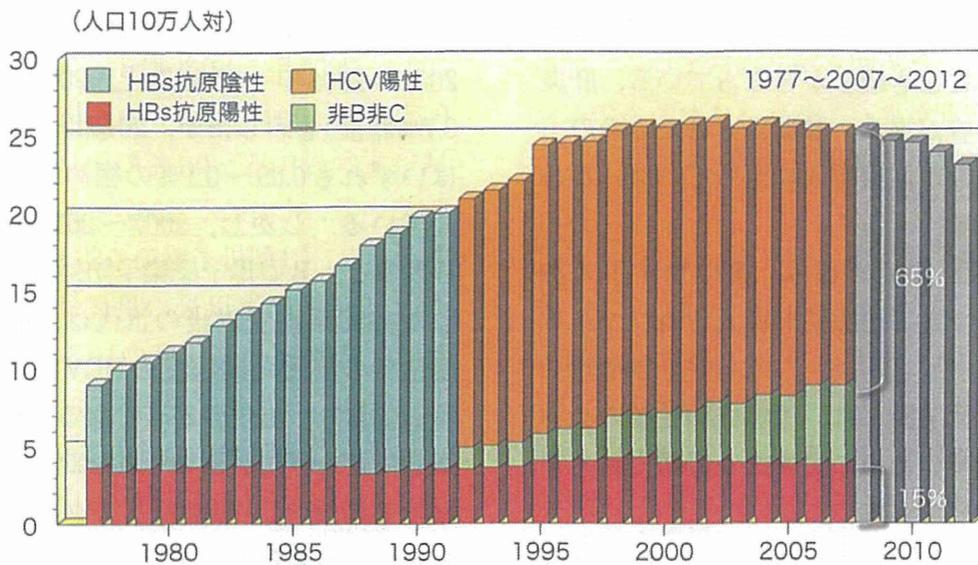
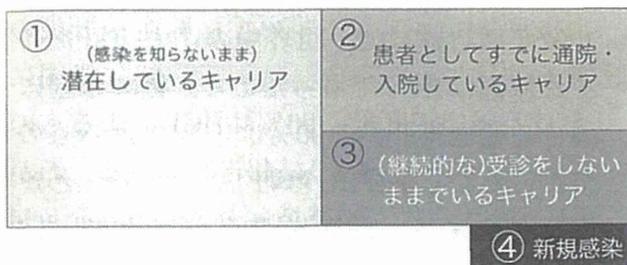


図2 病因別にみた肝細胞癌による死亡の経年的推移

(厚労省肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班)



①②③④分類の実態把握、実態に即した対策が効果的

図3 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態4分類

(肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班)

在状態別の数の把握を厚労省肝炎疫学研究班³⁾が試みている(第12回厚労省肝炎対策推進協議会)。社会での存在状態別とは、「①感染を知らないまま潜在しているキャリア」、「②患者としてすでに通院・入院しているキャリア」、「③感染を知ったが受診しない、あるいは継続受診に至っていないキャリア」、「④新規感染によるキャリア」である(図3)。

「①感染を知らないまま潜在しているキャリア」数は、2000年時点に推計された240~305万人と比較するとかなり減少し、77.7万人程度になることが現時点の推計中間報告として明らかとなっている。1990年代後半から2000年代に実施された節目検診や無料検査により肝炎ウイルス検査の機会(診療、手術時における肝炎ウイルス検査など)が増加したこと、行政・医師会などによる啓発活動により検査が推進されたことなどがその理由と考えられる。実際、2002年から実施された老人保健事業や健康増進法による40歳以上の住民を対象とした肝炎ウイルス検査の報告数⁴⁾を集計するとHBV、HCVそれぞれ2012年時点で計約1,300万件を超え、2010年以後には検査数の増加がみられ、検査が推進されていることがわかる。

しかし、一方、公費助成による医療費助成交付数(肝炎医療費助成に係る治療受給者証の交付実績)をみると、2008年からの5年間でインターフェロン治療を受けたのは約13

万人、核酸アナログの新規導入数は約6万人にすぎないことも明らかとなっている。肝炎ウイルス検査が進み、診断はされたものの、いまだ相当数が治療導入に至っていないことが懸念される。

HCV治療の開発が進み、高いウイルス排除率が期待できる治療法が導入されつつある日本において、肝炎ウイルス検査の「陽性」判定を通知する際には、医療機関受診の必要性と受診勧奨のための具体的な情報提供をすることが重要である。

さらに、「肝炎対策基本指針」では、「手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果の通知について、受検者に適切に説明を行うよう」医療機関に要請している。さまざまなツールなど(肝炎ウイルス検査の記録カード、電子カルテへの記載など)を用いて、肝炎ウイルス検査で「陽性」と判明した受検者が、医療費助成制度を活用し、適切な治療を受けられるしくみを進める必要があると考えられる。

4 初回供血者集団の資料からみた肝炎ウイルスキャリア率

全国で統一された試薬と診断基準により判定を行っている日本赤十字社血液センターの初回供血者集団の資料のうち、1995年から2000年の6年間3,485,648人、2001年から2006年の6年間3,748,422人、2007年から2011年の5年間2,720,727人の資料をもとに、一般健康者集団におけるHCV抗体陽性率の推定を試みた(厚生労働省肝炎疫学研究班)。

初回供血者集団のHCV抗体陽性率は1995～2000年では全体で0.49%であったが、2001～2006年では0.26%、2007～2011年では0.16%と低下したことが明らかとなった。いずれの時期においても60歳以上の高年齢層では、他の年齢層と比較してHCV抗体陽

性率が高い値(1995～2000年：2.0%以上、2001～2006年：1.0%以上、2007～2011年：0.7%程度)を示したが、20歳以下の若年層ではいずれも0.05～0.1%の極めて低い値を示している。しかし、2007～2011年の資料からみると、B型母子感染予防対策事業が開始した1986年出生以後の世代は、直前までの出生年の集団と同程度のHCV抗体陽性率を示しており、出生年が若くなるに従い順次低下してきた傾向が認められなかった。社会における新規HCV感染のリスクを疫学的に明らかにする必要性が示唆されている。

5 HCV新規感染率

HCV抗体検査が輸血用血液のスクリーニングとしてほぼすべての先進国で導入された1992年頃以前には、世界中の輸血後肝炎の主な原因はHCVであったこと、特に米国における輸血後肝炎の90%はHCVによるものであったことをWHOは報告している。わが国においては、核酸増幅検査(Nucleic acid amplification test：NAT)導入やさまざまな感染予防対策により、現時点では輸血に伴うHCV感染はほぼ駆逐されたといえる状況となっている⁵⁾。

献血時の検査成績からみた前向きコホートによるHCV新規感染率調査を以下に紹介する。

献血者集団は、ボランティア精神を有し、健康を維持しながら社会生活を送り、定期的に献血を行っている。広島県赤十字血液センターにおける1994年6月から2004年4月までの実供血者418,269人(総献血本数1,409,465本)を対象とした前向き調査⁶⁾では、期間内に複数回献血をした218,797人(861,842人年)のうち、献血時に新たなHCV感染が確認されたのは16例、HCV新規発生率は10万人年

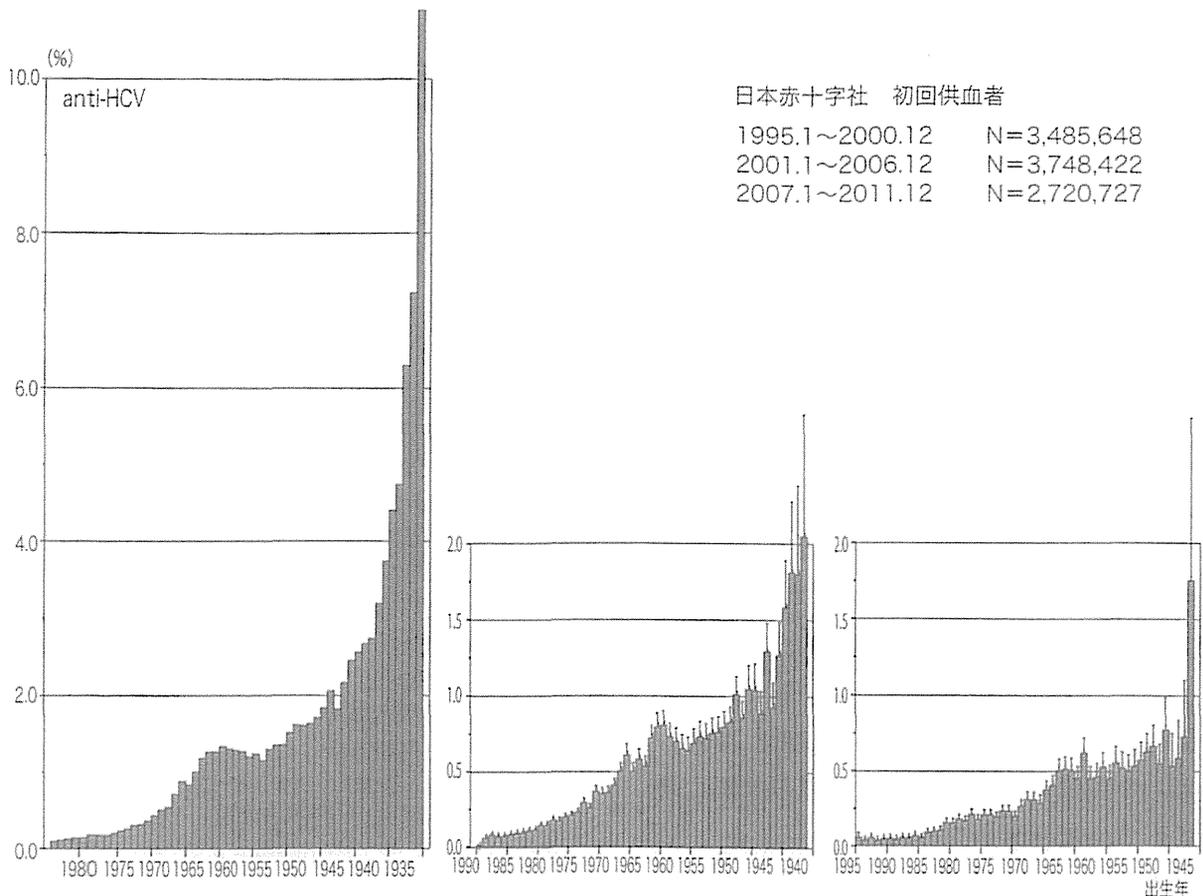


図4 初回供血者集団における年齢階級別にみたHCV抗体陽性率

当たり1.86人と推定された。単純に1億人に換算すると1年当たり1,000~3,000人程度の新規HCV感染者が発生していることを示唆している。統計学的な有意差は認められなかったが、女性は2.77人/10万人年と、男性(1.08人/10万人年)よりも新規感染率が高い傾向があった。特に、50歳代、20歳代、30歳代の女性において新規感染率が高い傾向が認められた。全体としてのHCV新規発生率は非常に低いと考えられるが、女性や50歳代での新規感染率が高い理由は不明であり、感染原因を明らかにするための今後の調査が必要と考えられる。

一方、急性C型肝炎は国の感染症サーベイランスへの届け出義務があるが、有症状者の

急性C型肝炎報告数は年間約30~70例であるが、この10年間の傾向から、女性や50歳代での報告数が他の年代よりも多いことが示されている。また、報告数は年々減少する傾向があり、罹患の減少を反映している、あるいは届け出洩れの可能性も考えられる。現時点に得られている新規感染率の疫学調査成績から頻度を計算すると、不顕性および顕性あわせて年間2,000例を超えるHCVの感染者が発生しているとも危惧されることから、感染予防対策の継続と同時に、サーベイランスの届け出義務の徹底と届けられた感染原因の解析が、わが国のHCV感染拡大を未然に防ぐために急務といえる。

なお、一般集団ではHCV感染の新規発生

はごく稀であることを示したが、血液を介する感染のハイリスク集団、例えば血液透析患者集団におけるHCV発生率は供血者集団と比較して10²倍程度高い頻度を示すことが多施設前向き調査成績⁷⁾から明らかとなっている。引き続き、感染予防対策は重要である。

6 おわりに

わが国では、一般集団におけるHCV新規感染が低率であることに加え、コホート効果により低年齢集団の低いHCVキャリア率が高年齢集団にスライドすることにより、全体でのHCVキャリア率がこの20年間に低下しているといえる。さらに、先駆的にHCVキャリア対策、HCV感染対策を行ってきた結果、全体のHCVキャリア率が低下傾向にあり、日本の疾病対策や臨床医療の効果が確実に現れてきていると考えられる。

一方、2011年時点における肝炎ウイルスキャリア数の推計中間値としては、治癒数や肝疾患以外での死亡を含んだ死亡数などを考慮すると、約210～280万人と推定される。ウイルス排除率の高い抗ウイルス薬の導入を迎えた今後のわが国の肝炎対策としては、肝炎ウイルス検査のさらなる推進、適切な治療導入対策、治療に至っていないキャリアへの対策が重要である。また、手術前検査などさまざまな機会に行われている肝炎ウイルス検査の結果を適切に受検者に通知し、必要に応じて医療費助成制度を利用するよう勧める仕組みも必要と考えられる。

新薬の導入とあわせて、効果的な肝炎・肝癌対策を実施していくためにも、フォローアップシステムの構築を含めた地域連携が重要であり、地域の実情に合わせた、行政、大学、医師会のそれぞれの役割が期待されている。

文 献

- 1) 平成24年人口動態統計上巻. 一般財団法人厚生労働統計協会: 593, 2012c
- 2) GLOBOCAN 2012. WHO, International Agency for Research on Cancer. <http://globocan.iarc.fr>
- 3) 大規模集団のキャリア率をもとにしたキャリア数推計の試み. 平成21,22年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究 研究報告書: 2010, 2011
- 4) 厚生労働省老健局老人保健課による老人保健法に基づく保険事業における肝炎ウイルス検診実績, 2001～2007, 平成20～24年地域保健・健康増進事業報告(健康増進編), 2008～2012
- 5) Tani Y, Aso H, Matsukura H et al: Significant background rates of HBV and HCV infections in patients and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan: a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections. *Vox Sang* 102: 285-293, 2012
- 6) Tanaka J, Mizui M, Nagakami H et al: Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology* 51: 33-41, 2008
- 7) Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J et al: Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J Med Virol* 76: 498-502, 2005

* * *

肝がん制圧をめざした肝炎ウイルスキャリア対策 —疫学的視点からみた検討—

広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

田中純子

はじめに

WHO（世界保健機関）の推計¹⁾によると、C型肝炎ウイルス（HCV）のHCV持続感染者（HCVキャリア）は世界で1.5億人存在し、HCVの持続感染に起因した肝疾患（慢性活動性肝炎、肝硬変や肝がん）による死亡は、毎年約35万人にのぼる。一方、B型肝炎ウイルス（HBV）の感染者は20億人、そのうちのHBV持続感染者（HBVキャリア）は2.4億人であり、HBVの持続感染に起因した肝疾患（慢性活動性肝炎、肝硬変や肝がん）による死亡は、毎年約78万人にのぼると報告されている²⁾。WHOは、7月28日を「世界肝炎デー」（日本肝炎デー）と定め、肝炎ウイルス検査の受検勧奨、肝炎予防対策、新規治療の研究の推進、患者や感染者に対する差別や偏見の解消を進めている。

わが国では、世界に先駆けて「肝炎対策基本法」を2010年に施行して以後、肝炎ウイルス検査の推進と肝疾患診療ネットワークの構築、新規治療法の開発や医療費助成制度事業などを積極的に実施している。

今回の講演では、これまでの疫学的調査成績に基づいてわが国で実施されている肝炎・肝がん対策の現況と課題について紹介する。

1. わが国の肝炎・肝がん対策推進の背景

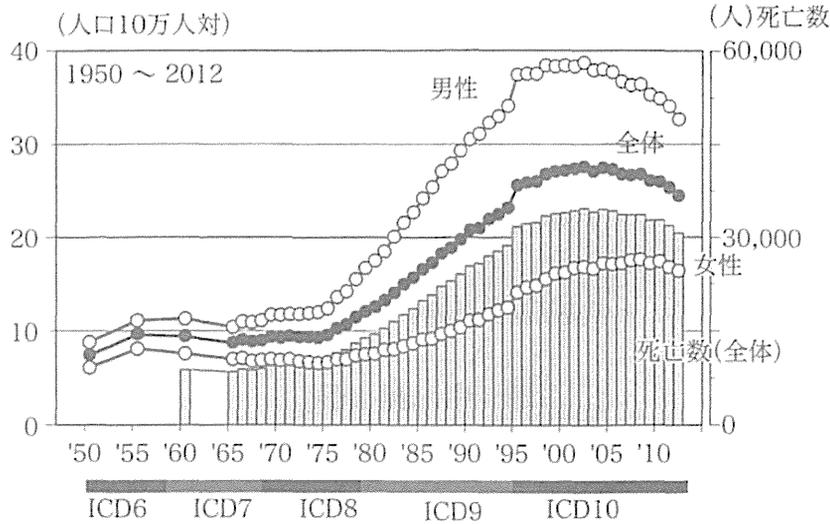
1) 肝がん死亡の推移

わが国の死因の第1位（28.7%）を占めている悪性新生物による死亡は2012年時点で360,963人（人口10万対286.6）であるが、そのうち、「肝」（肝および肝内胆管）の悪性新生物による死亡は30,690人であり、臓器別死亡数の上位（男性：4番目、女性：6番目）に位置している。肝がん死亡率は1970年代から急増し2002年にピークを示したが、現在はやや減少傾向となっている³⁾（図1）。

2) 肝がんの成因

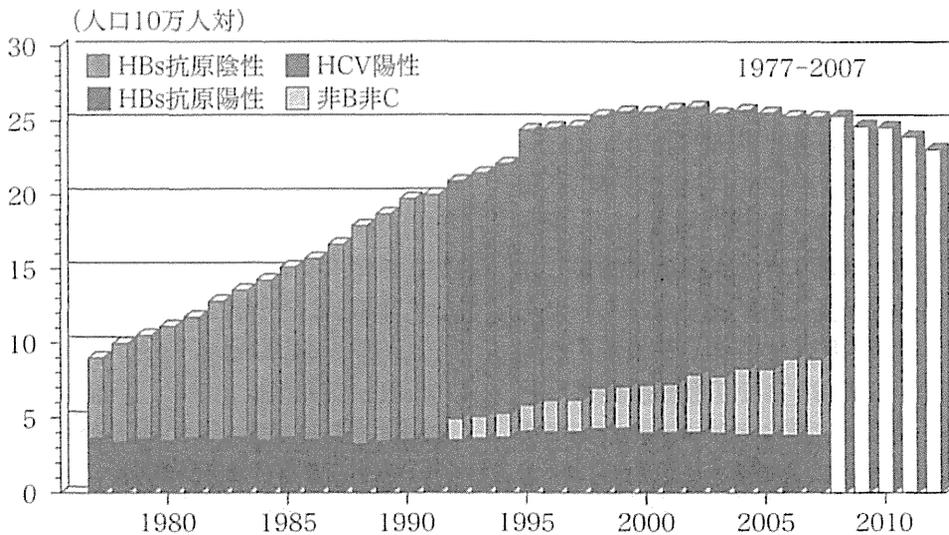
肝がんの成因について、肝細胞がんによる死亡を病因ウイルス別に厚労省肝炎疫学研究班（厚労省肝炎等克服政策研究事業 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究：代表研究者 田中純子）で推定した1977年からの推移を図2に示す⁴⁾。HBVの持続感染に起因する死亡は、1980年代から現在にいたるまで、10万人対3~4人と増減なくほぼ一定の値を示しており、きわめて特徴的である。現在の肝がん死亡の半分以下であった1977年には、死亡の約41%がHBVに起因すると考えられたが、1995年には約17%、2007年には約15%とHBVに起因する肝細胞がん死亡の割合は減少している。1998年以降の動向をみると、非B非C型に由来する死亡の割合が肝細胞がんによる死亡全体の10~17%を占めて増加傾向にあり、その原因についての研究や調査が行われているところで

平成26年4月26日（土）、ホテルニューオータニ 東京



人口動態統計より作成：2014.4

図1 わが国における肝がんによる死亡の推移



厚労省 肝炎等克服政策研究事業

「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班

図2 病因別にみた肝細胞がんによる死亡の経年的推移

ある。

依然としてわが国の肝細胞がん死亡の約8割はHCVあるいはHBVの持続感染に起因し、その多くはHCVによる持続感染であることから、肝がん撲滅には、肝炎ウイルス感染予防と肝炎ウイルスの持続感染者（キャリア）対策が重要であり、そのためにキャリア率と数を把握することが治療の推進とともに肝炎対策の柱となっている。

3) 市町村別肝がん死亡の状況とその推移

全国市町村別肝がん死亡の状況とその推移を把握することを目的として、同研究班で1971年以後2005年までの肝がん標準化死亡比（Standard Mortality Ratio: SMR）の算出を試みた⁵⁾。第1期（1971～1975年）と第7期（2001年～2005年）を比較すると、第1期には顕著な地域差は認められないが、第7期には、西日本地域を中心とした地域差が顕著となっている。

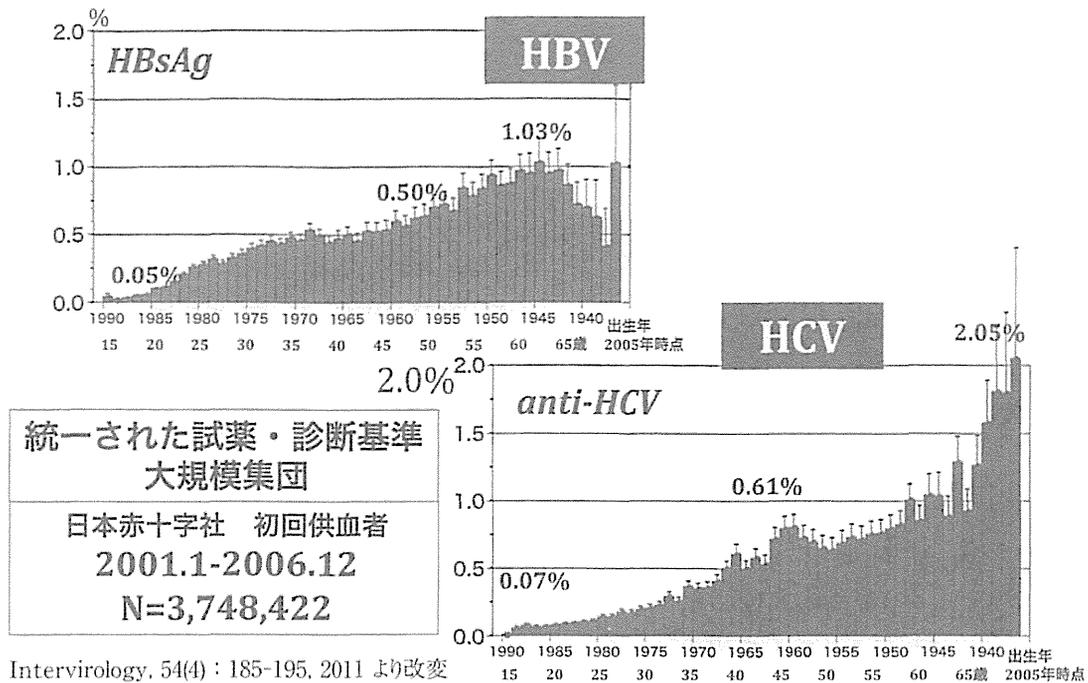


図 3 初回供血者集団における年齢階級別にみた HBs 抗原陽性率と HCV 抗体陽性率 (2000 年以後)

都道府県別の肝がん死亡 (人口 10 万人対) の順位を集計すると、2012 年には、佐賀県 (人口 10 万人対 39.4)、和歌山県 (36.8)、愛媛県 (36.4) が上位 3 県である。1993 年から 2012 年までの上位 10 県の約 4 分の 3 は中国・四国・九州地域に位置する県が占め、肝がん死亡率には地域に特徴があることがわかる。

2. 肝炎ウイルス持続感染者 (キャリア数) の全体数の把握

1) 肝炎ウイルスキャリア率

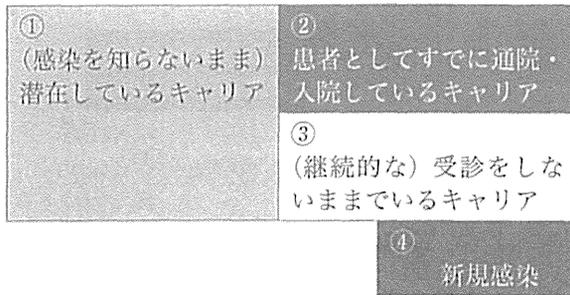
わが国では全国の血液センターで輸血用血液の安全性を確保するため、統一された試薬と診断基準により高い精度で検査が行われている。わが国の一般集団における HCV および HBV の感染状況については、初回供血者 3,748,422 人 (2001~2006 年) の資料から日赤の協力により肝炎疫学研究班で算出した成績⁶⁾を基に検討を行ってきた (図 3)。HCV 抗体陽性率は全体平均では 0.26% であるが、高年齢層では 2% を超え、一方若年層ではきわめて低い値を示している。また、HBs 抗原陽性率は全体平均では 0.31% であったが、団塊

の世代では 1% を超える高い値を示している。献血を契機に肝炎ウイルス感染が判明した集団は、それまで感染を知らないまま社会に潜在していたと考えられ、これらの成績は、2014 年時点換算で 70 歳以上の高年齢集団では、感染を知らないまま社会に潜在している HCV キャリア、HBV キャリアが依然として多いと推測される。

2) 肝炎ウイルスキャリア数

前項に示した初回供血者集団の成績と節目検診受診者集団の成績を用いて、2005 年時点のキャリア数の推定を行ったところ、HCV キャリア 80.8 万人 (68.0~97.4 万人)、HBV キャリア約 90.3 万人 (83.7~97.0 万人) と推計され、これは「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」数に相当すると考えられる。

一方、この推計値は、1990 年代に同様の方法で推定したキャリア数と比較すると減少しており、1990 年代後半から行政や医師会などが中心となって行ってきた種々の施策や広報による知識の普及による効果と考えられる。しかし、2005 年時点にはいまだ 100 万人以上が検査を受けることなく感染を知らないままであると推定されることか



①②③④分類の実態把握、実態に即した対策が効果的

肝炎等克服政策研究事業「急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究」班
a. 肝炎ウイルス感染状況に関する疫学基盤研究

図4 肝炎ウイルスキャリアの社会における存在状態4分類

ら、自覚症状がなくても一度は肝炎ウイルス検査を受検することを国民に勧めることが大事といえる。

社会における存在状態別キャリアには「①感染を知らないまま社会に潜在しているキャリア」「②患者としてすでに通院・入院しているキャリア」「③受診にいたっていない、あるいは継続受診にいたっていないキャリア」「④新規感染によるキャリア」が考えられ、この4分類によるキャリアの実態の把握がさまざまなアプローチで行われているところである(図4)。

3. 肝炎ウイルス検査後の動向について： 検査の通知と受診勧奨

肝炎・肝がん対策の取り組みの一つとして、肝炎ウイルス検査の推進が重要であるが、検査を受けて陽性と判定された後の動向については興味深い。

肝炎ウイルス検査後のキャリアの動向を把握する目的で行われた無記名自記式調査の結果⁷⁾、肝炎ウイルス検査で陽性と判定された2,177人のうち、「検査を受けたことを忘れていた者」は14.3%、受検したことは覚えているが結果通知が「陰性」であると間違っって認識していたのは9.3%にのぼった。したがって、検査で「陽性」と判定されたキャリアの医療機関受診率は66.2%と低率であり、3分の1は医療機関を受診していないことになる。これらのことから、「陽性」判定を通

知する際には、医療機関受診の必要性和受診勧奨のための具体的な情報提供をすることが重要であることが明らかとなった。

そこで、肝炎ウイルス検査を受けた人全員に、検査結果を伝える際に説明用下敷きを用いて説明を行い、カード(「肝炎ウイルス検査の記録」：検査日を記録)を配布する取り組み⁸⁾を開始している(図5)。また、国は、肝炎対策基本法に基づいて告示された「肝炎対策基本指針」において「手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果の通知について、受検者に適切に説明を行うよう」医療機関に要請している。さまざまなツール等を用いて、検査で「陽性」と判明した受検者が、医療費助成制度を活用し、適切な治療を受けられるしくみの構築が急務である。

4. 公費治療助成制度について

現在、特にHCVキャリアに対して、次々に治療効果の高い抗ウイルス薬が開発・市販導入されているが、抗ウイルス薬を用いた治療には高額の医療費負担がかかる。

わが国では2008年よりB型肝炎・C型肝炎のインターフェロン(IFN)治療に対する医療費助成が開始され、以後、助成期間の延長などの運用変更(2009年)、自己負担限度額の引き下げとB型肝炎治療の核酸アナログ製剤が助成対象へ追加(2010年)、さらに、テラプレビルを含む三剤併用療法等の新たな治療法が助成対象に追加(2011年)されてきた。

助成されるのは、月ごとのIFN治療等にかかる保険診療の負担額から患者自己負担額の上限額を除いた全額である。患者自己負担額は世帯全員の市町民税の合算によって区分され、2万円あるいは1万円のいずれかとなっている。指定医療機関に受診したうえで、住民票がある自治体に交付申請書等必要書類を提出・申請し、自治体ごとに設置された認定審査会で審査後、受給者証の発行を受けることができる。

2012年度治療受給者証交付実績⁹⁾は、核酸アナログ製剤治療の新規は10,971件、更新分は43,461件、C型・B型肝炎のIFN治療(単独あるいはリバビリン併用)の初回治療は11,196件

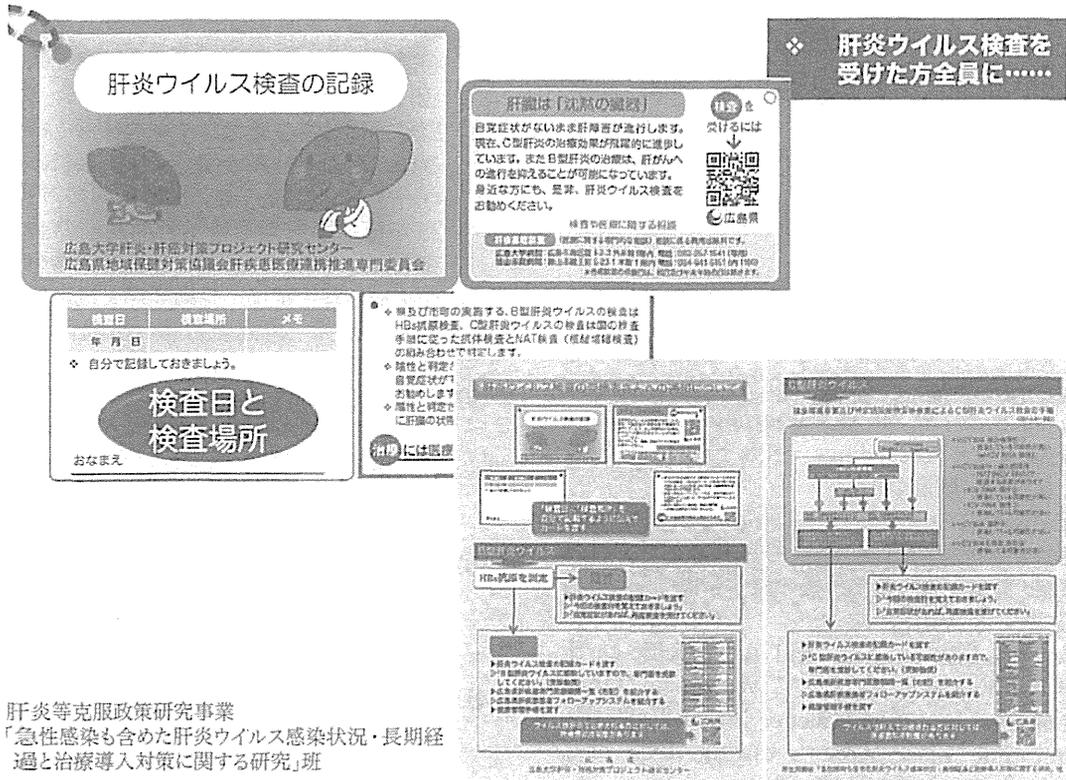


図 5 「肝炎ウイルス検査の記録」カードと検査結果補助説明用下敷き

(HCV), 1,244 件 (HBV), 2 回目治療は 1,070 件 (HCV), 143 件 (HBV) であった。また、テラプレビルを含む三剤併用療法には 6,889 件が交付された。なお、IFN 治療は 2008 年から 2012 年に合計 130,486 件が交付されている。

おわりに

わが国では、輸血用血液への HCV 抗体スクリーニング導入や肝炎ウイルス検査の住民健診への導入など、世界に先駆けた感染防止対策を講じてきた。また、肝炎対策基本法や医療費助成制度の制定や無料検査を取り入れ積極的に肝がん対策を行ってきている。

その結果、わが国の一般集団における新規 HCV 感染率は低率にとどまっているものの (10 万人年当たり 1.86 人¹⁰⁾), 観血的治療を頻回に実施する血液透析患者集団等ハイリスク集団における感染防止対策は引き続き重要であることも忘れてはならない (1,000 人年当たり 3.3 人¹¹⁾)。一方、HBV 母子感染防止事業が効果的に運用されたこ

とから、1986 年以後に出生した若年世代の HBV キャリア率はきわめて低く、次世代の HBV 母子感染はほぼ消滅することが期待されている。

現在、次々開発される治療効果の高い抗ウイルス薬の導入を見据えると、肝炎ウイルス検査の推進と同時に治療にいたっていないキャリアへの対策が重要である。また、抗ウイルス治療に対する医療費助成制度が整っている状況からみると、手術前検査等さまざまな機会に行われている肝炎ウイルス検査の結果を受検者に適切に通知し、「陽性」と判定されている場合には、一度は肝臓専門医を紹介することが必要である。新薬の導入と併せて、かかりつけ医と肝臓専門医、自治体との連携により効果的な肝炎・肝がん対策を推し進めることにより、国民の健康増進につながることから、医師会や行政、大学、病院のそれぞれの役割が期待されている。

文 献

- 1) World Health Organization Fact Sheet. June 2014
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- 2) World Health Organization Fact Sheet. N°204, June 2014
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- 3) 平成 24 年人口動態統計上巻, 一般財団法人厚生労働統計協会, 593 頁, 2012.
- 4) Yoshizawa, H., et al : International Kilmer Conference Proceedings, vol 8. p247-264, 2004 より引用, 改変 2014.
- 5) 肝がん死亡の地理的分布, 平成 21 年度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「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」班 報告書 2010.
- 6) Tanaka, J., et al : Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology*, 47 : 32-40, 2004.
- 7) 肝炎ウイルス検査後の意識動向調査の結果報告—2013 年度版— 平成 25 年度 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 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究 研究報告書 (研究代表者 田中純子) 197-202, 2014.
- 8) 広島県における肝炎ウイルス検査・治療に関する啓発活動と効果の検証《広島県におけるフォローアップ事業, 検査後の通知の方策》平成 25 年度 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 急性感染も含めた肝炎ウイルス感染状況・長期経過と治療導入対策に関する研究 研究報告書 (研究代表者 田中純子) 173-195, 2014.
- 9) 厚生労働省, 肝炎総合対策の推進 肝炎治療(インターフェロン, 核酸アナログ製剤治療)に対する医療費の助成
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09/080328_josei.html
- 10) Tanaka, J., et al : Incidence rates of hepatitis B and C virus infections among blood donors in Hiroshima, Japan, during 10 years from 1994 to 2004. *Intervirology*, 51 : 33-41, 2008.
- 11) Kumagai, J., et al : Hepatitis C virus infection in 2,744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J Med Virol*, 76 : 498-502, 2005.

Original Article

Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers

Kenji Ikeda,^{1,2} Namiki Izumi,³ Eiji Tanaka,⁸ Hiroshi Yotsuyanagi,⁴ Yoshihisa Takahashi,⁶ Junichi Fukushima,⁷ Fukuo Kondo,⁶ Toshio Fukusato,⁶ Kazuhiko Koike,⁵ Norio Hayashi,⁹ Hirohito Tsubouchi¹⁰ and Hiromitsu Kumada^{1,2}

¹Department of Hepatology, Toranomon Hospital, ²Okinaka Memorial Institute for Medical Research, ³Department of Gastroenterology, Musashino Red Cross Hospital, ⁴Department of Infectious Disease, ⁵Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, Tokyo University, ⁶Department of Pathology, Teikyo University School of Medicine, ⁷Department of Pathology, NTT Medical Center Tokyo, Tokyo, ⁸Department of Gastroenterology, Shinshu University of Medicine, Matsumoto, ⁹Department of Gastroenterology, Kansai-Rosai Hospital, Hyogo, and ¹⁰Department of Gastroenterology, Kagoshima University of Medicine, Kagoshima, Japan

Aim: In order to evaluate and judge a fibrotic stage of patients with chronic hepatitis C, multivariate regression analysis was performed using multiple fibrotic markers.

Methods: A total of 581 patients from eight hepatology units and institutes were diagnosed by needle biopsy as having chronic liver disease caused by hepatitis C virus. Twenty-three variables and their natural logarithmic transformation were employed in the multivariate analysis.

Results: Multivariate regression analysis finally obtained the following function: $z = 2.89 \times \ln(\text{type IV collagen 7S}) (\text{ng/mL}) - 0.011 \times (\text{platelet count}) (\times 10^3/\text{mm}^3) + 0.79 \times \ln(\text{total bilirubin}) (\text{mg/dL}) + 0.39 \times \ln(\text{hyaluronic acid}) (\mu\text{g/L}) - 1.87$. Median values of the fibrotic score of F1 ($n = 172$), F2 ($n = 80$),

F3 ($n = 37$) and F4 ($n = 16$) were calculated as 1.00, 1.45, 2.82 and 3.83, respectively. Multiple regression coefficient and coefficient of determination were 0.56 and 0.320, respectively. Validation with patient data from other institutions demonstrated good reproducibility of the fibrotic score for hepatitis C (FSC), showing 1.10 in F1 ($n = 156$), 2.35 in F2 ($n = 73$), 3.16 in F3 ($n = 36$) and 3.58 in F4 ($n = 11$).

Conclusion: A concise multiple regression function using four laboratory parameters successfully predicted pathological fibrotic stage of patients with hepatitis C virus infection.

Key words: chronic hepatitis, hepatitis C virus, liver cirrhosis, liver fibrosis, multiple regression analysis, stage

INTRODUCTION

WHEN HEPATITIS C virus (HCV)-related chronic liver disease was found by biochemical and virological examination, peritoneoscopy and/or liver biopsy can establish the definitive diagnosis of chronic hepatitis and liver cirrhosis. Although these pathological procedures are reliable and informative both in diagnosis and treatment, they sometimes require medical invasion and financial costs, including the risk of bleeding from needle puncture, some pain experienced during the examination, medical expenses and hospitalization for a

few days. The pathological examination is, therefore, rarely performed repeatedly in a short period of time, even when disease activity is severe and progression of liver disease is highly suspected. Recently, many authors described the usefulness of ultrasonographic elastography and magnetic resonance imaging technology in the estimation of staging of chronic hepatitis and cirrhosis.^{1–4} These ways of estimation using the imaging apparatuses seem truly useful for current patients, but it cannot evaluate and compare with past fibrotic states of patients retrospectively. Moreover, the same apparatus for elastometry will not be available for repeated measurement for a follow-up examination, several years later for example.

In spite of the accuracy of biopsy and of convenience of elastography in chronic liver disease, clinical diagnosis based on biochemistry and hematology is still indispensable for the daily practice of many patients with

Correspondence: Dr Kenji Ikeda, Department of Hepatology, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan. Email: ikedakenji@tora.email.ne.jp
Received 13 May 2013; revision 4 August 2013; accepted 8 August 2013.

HCV-related liver disease. Recently, several studies were published about estimation of hepatitis stages, using one or more serum biomarkers. Discriminant functions or multivariate analyses demonstrated that approximately 60–90% of patients with chronic hepatitis C were correctly classified as mild hepatitis and severe hepatitis with advanced fibrosis.^{5–16} The usefulness of the discriminant functions was, however, less valuable up to the present time for a few reasons. First, these functions were made for the purpose of discrimination of severe hepatic fibrosis from mild fibrosis, and four histological classifications (F1, F2, F3 and F4) were selected in almost of the studies. Second, some studies analyzed both hepatitis B virus and HCV infection, although the significance and actual values of each liver function test in the evaluation of the severity of liver disease were not similar among each viral hepatitis and alcoholic liver disease. Third, biochemical markers for liver fibrosis (e.g. hyaluronic acid, type IV collagen, procollagen III peptide)^{17–19} were not always included in those previous studies.

We tried to generate a function estimating fibrotic stages of HCV-related chronic hepatitis, which were objectively diagnosed by liver biopsy. The purpose of this study is, therefore, to make a reliable multiple regression function and to obtain practical coefficients for significant variables also using fibrotic markers.

METHODS

Patients

A TOTAL OF 605 Japanese patients with chronic hepatitis C were recruited for the study from eight hospitals in Japan: Toranomon Hospital, Hiroshima University Hospital (K. Chayama, M.D.), Ehime University Hospital (M. Onji, M.D.), Musashino Red Cross Hospital (N. Izumi, M.D.), Shizu University Hospital (E. Tanaka, M.D.), Showa University Hospital (M. Imawari, M.D.), Osaka University Hospital (T. Takehara, M.D.) and Kagoshima University Hospital (H. Tsubouchi, M.D.). Inclusion criteria for this study were: (i) positive HCV antibody for more than 6 months; (ii) persistent or intermittent elevation in aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) levels; and (iii) liver biopsy showing chronic hepatitis (F1, F2, F3 or F4). We excluded those patients with overt alcoholic liver disease or fatty liver, association of other types of liver disease (e.g. hepatitis B, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis), or those associated with hepatocellular carcinoma or other malignancy. Among the patients, 603 fulfilled the conditions for the

study: complete demographic data, basic laboratory data of hematology and biochemistry, required liver biopsy specimens, and sufficient amount of frozen sera. We also excluded an additional 22 patients with eventual histological diagnosis of F0 stage.

Finally, a total of 581 patients who were diagnosed as having chronic hepatitis or cirrhosis (F1, F2, F3 or F4) were analyzed for the following hematological, biochemical and histopathological examination. There were 305 males and 276 females aged 15–78 with a median of 55 years.

All the patients presented written informed consent in individual hospitals and medical centers, and the study was approved by each ethical committee.

Hematological and biochemical examination

Hematological and standard biochemical evaluation had been performed in each medical institution; white blood cell, red blood cell count, hemoglobin, platelet count, total bilirubin, AST, ALT, AST/ALT ratio (AAR), γ -glutamyltransferase (GGT), total protein, albumin and γ -globulin.

Special biochemical examinations including fibrotic markers were carried out using stored frozen sera at -20°C or lower: α 2-macroglobulin, haptoglobin concentration, haptoglobin typing, apolipoprotein A1, hyaluronic acid, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)-1, TIMP-2, procollagen III peptide and type IV collagen 7S.

Histological diagnosis of chronic hepatitis and cirrhosis

All of the 581 cases fulfilled required standards of histological evaluation: sufficient length of specimen, hematoxylin–eosin staining and at least one specimen with fiber staining. Four independent pathologists (Y. T., J. F., F. K. and T. F.), who were not informed of patients' background and laboratory features except for age and sex, evaluated the 581 specimens regarding the stages of fibrosis and activity. Pathological classification of chronic hepatitis staging was based on Desmet *et al.*²⁰

Before judgment of histological staging of individual specimens, the pathologists discussed objective and reproducible judgment of pathological diagnosis of hepatitis. They made a panel for obvious criteria using typical microscopic pictures for each stage, and it was always referred to during the procedure of pathological judgment. When inconsistent results were found in the diagnosis of stage of hepatitis among the pathologists, the final judgment was accepted as the majority rule among them.

Statistical analysis

Non-parametric procedures were employed for the analysis of background characteristics and laboratory data among patients in each stage, including Mann-Whitney *U*-test, Kruskal-Wallis test and χ^2 -test.

The normality of the distribution of the data was evaluated by Kolmogorov-Smirnov one-sample test. Because certain variables partly did not conform to a normal distribution, natural logarithmic transformation of bilirubin, AST, ALT, GGT, α 2-macroglobulin, hyaluronic acid, type IV collagen 7S and TIMP-2 were also analyzed in the following calculation. The natural logarithmic transformation of the results yielded a normal distribution or symmetrical distribution for all the analyzed factors. After the procedures, the following multiple regression analysis became rationally robust against deviations from normal distribution. In order to avoid introducing into the model any variables that were mutually correlated, we checked the interaction between all pairs of the variables by calculating variance of inflation factors. Of the highly correlated variables, less significant factors were removed from the viewpoint of multicollinearity.

Multivariate regression analysis was performed using 305 patient data from Toranomon Hospital (training dataset), to generate training data of predicting function. We used a stepwise method for selection of informative subsets of explanatory variables in the model. Multiple regression coefficient and coefficient of determination are also taken into account in the selection of variables. Next, we validated the obtained predictive function using the remaining 276 patient data from the other seven liver institutions (validation dataset).

A *P*-value of less than 0.05 with two-tailed test was considered to be significant. Data analysis was performed using the computer program SPSS version 19.²¹

For evaluation of the efficiency and usefulness of obtained function for estimation of fibrosis, we compared various fibrotic scores for hepatitis C, including AAR,⁸ AST-to-platelet ratio index (APRI),¹² FIB-4¹³ and FibroTest.⁹

RESULTS

Pathological diagnosis

FOUR PATHOLOGISTS INDEPENDENTLY judged the fibrotic stages and inflammatory activity for 581 specimens of chronic hepatitis/cirrhosis caused by HCV. A total of 328 patients (56.5%) had a fibrotic stage of F1, 153 (26.3%) F2, 73 (12.6%) F3 and 27 (4.6%) F4. In

the training subgroup (*n* = 305), judgment of F1 was made in 172, F2 in 80, F3 in 37 and F4 in 16. In the validation group (*n* = 276), judgment as F1 was made in 156, F2 in 73, F3 in 36 and F4 in 11.

According to hepatitis activity classification, A0 was found in nine patients (1.52%), A1 in 350 (60.2%), A2 in 198 (34.1%) and A3 in 24 (4.1%).

Laboratory data of each hepatitis stage in training group

There were 161 males and 144 females with a median age of 54 years (range, 22-69). Laboratory data of the 305 patients in the training group are shown in Table 1. Although several individual items were well correlated with the severity of hepatic fibrosis, significant overlap values were noted among F1 to F4 stages: platelet count, GGT, γ -globulin, hyaluronic acid and type IV collagen 7S.

Regression function generated from training patient group

After stepwise variable selection, multivariate regression analysis finally obtained the following function: $z = 2.89 \times \ln(\text{type IV collagen 7S}) (\text{ng/mL}) - 0.011 \times (\text{platelet count}) (\times 10^3/\text{mm}^3) + 0.79 \times \ln(\text{total bilirubin}) (\text{ng/mL}) + 0.39 \times \ln(\text{hyaluronic acid}) (\mu\text{m/L}) - 1.87$. Median values of the fibrotic score of F1 (*n* = 172), F2 (*n* = 80), F3 (*n* = 37) and F4 stages (*n* = 16) were calculated as 1.00, 1.45, 2.82 and 3.83, respectively (Fig. 1). The multiple regression coefficient and coefficient of determination were 0.56 and 0.32, respectively.

A 55-year-old man with F1 fibrotic stage (Fig. 2a) showed serum type IV collagen concentration as 3.8 ng/mL, platelet as 152×10^3 count/mm³, total bilirubin as 0.8 mg/dL and hyaluronic acid as 16 μ g/L. The regression function provided his fibrotic score as 1.16. Another man aged 43 years had F3 fibrosis with severe hepatitis activity of A3 on histological examination (Fig. 2b). His type IV collagen was 11.0 ng/mL, platelet 162×10^3 count/mm³, total bilirubin 0.7 mg/dL and hyaluronic acid 189 μ g/L, and regression function calculated his fibrotic score as 4.98.

Validation of discriminant function

Validation data of 276 patients (Table 2) were collected from the other seven institutions in Japan. When applying the regression function for the validation set, the fibrotic score for hepatitis C (FSC) demonstrated good reproducibility, showing 1.10 in patients with chronic hepatitis of F1 (*n* = 156), 2.35 in F2 (*n* = 73), 3.16 in F3 (*n* = 36) and 3.58 in F4 (*n* = 11) (Fig. 3). Although F4

Table 1 Demography and laboratory data of 305 patients in training group

	F1 (n = 172)	F2 (n = 80)	F3 (n = 37)	F4 (n = 16)
Demography				
Males : females	97:75	38:42	20:17	6:10
Age (median, range)	51 (22–69)	55 (29–68)	55 (27–69)	56.5 (29–65)
Laboratory data (median, range)				
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4.7 (2.0–10.1)	4.3 (2.3–8.5)	4.5 (2.9–6.8)	4.7 (3.3–6.9)
Hemoglobin (g/dL)	14.6 (11.0–18.2)	14.4 (9.3–17.4)	14.6 (11.5–17.7)	14.55 (12.1–16.5)
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	183 (52–364)	161 (82–387)	131 (74–237)	124 (7.7–191)
Albumin (g/dL)	4.1 (2.3–4.9)	4.0 (3.5–4.6)	3.9 (3.1–4.6)	3.8 (3.3–4.3)
Bilirubin (mg/dL)	0.8 (0.2–1.9)	0.7 (0.3–1.7)	0.9 (0.4–7.5)	0.8 (0.5–7.4)
AST (IU/L)	42 (16–386)	61 (16–332)	63 (13–238)	71 (30–160)
ALT (IU/L)	60.5 (12–1664)	84.5 (10–647)	108 (27–415)	90.5 (36–264)
γ -GTP (IU/L)	40 (7–383)	48 (10–262)	54 (13–209)	58 (21–195)
γ -Globulin (g/dL)	1.47 (0.58–3.40)	1.61 (1.02–2.41)	1.69 (0.66–2.64)	1.79 (1.22–2.73)
γ -Globulin (%)	19.4 (10.0–40.5)	20.9 (14.0–28.3)	21.3 (8.1–30.4)	22.7 (16.5–36.9)
$\alpha 2$ -Macroglobulin (mg/dL)	269 (123–505)	335 (154–551)	369 (183–627)	317 (207–511)
Haptoglobin (mg/dL)	94.5 (<5–265)	75.5 (<5–263)	56 (<5–2031)	75 (30–142)
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	132 (71–209)	131 (73–207)	124 (98–166)	121 (83–153)
Hyaluronic acid ($\mu\text{g/L}$)	25 (<5–407)	41.5 (<5–263)	71 (<5–326)	89.5 (5–246)
TIMP-1 (ng/mL)	165 (73–291)	173 (97–302)	182 (126–308)	192.5 (128–260)
TIMP-2 (ng/mL)	77.5 (31–210)	80 (34–307)	76 (46–143)	78 (58–110)
Procollagen III peptide (U/mL)	0.75 (0.47–1.50)	0.805 (0.61–1.70)	0.86 (0.53–1.50)	1.05 (0.66–1.60)
Type IV collagen 7S (ng/mL)	4.0 (1.7–73)	4.3 (2.1–11.0)	5.2 (3.2–11.0)	5.8 (4.3–9.4)

γ -GTP, γ -glutamyl transpeptidase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TIMP, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase; WBC, white blood cell.

fibrotic stage consisted of only 11 patients and the score 3.58 was regarded as a rather low value, the scores of other stages of fibrosis were concordant with histological fibrosis.

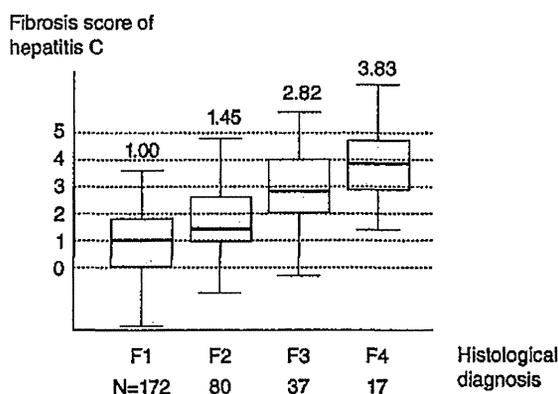


Figure 1 Box and whisker plots of fibrotic score of each group of histological fibrosis in the training dataset. Fibrotic score of hepatitis C (FSC) was generated by the function, $z = 2.89 \times \ln(\text{type IV collagen 7S}) (\text{ng/mL}) - 0.011 \times (\text{platelet count}) (\times 10^3/\text{mm}^3) + 0.79 \times \ln(\text{total bilirubin}) (\text{mg/dL}) + 0.39 \times \ln(\text{hyaluronic acid}) (\mu\text{g/L}) - 1.87$.

Comparisons of efficacy with various fibrotic scores (Fig. 4)

In order to evaluate the efficacy and usefulness of the obtained FSC, we compared with previously reported fibrotic scores using training data. AAR, APRI, FIB-4 and FibroTest showed only slight correlation with actual histological stage. APRI and FIB-4 demonstrated increasing trends of the score associated with histological fibrosis, but significant overlapping scores were found through F1 to F4. Spearman's correlation coefficients of AAR, APRI, FIB-4 and FibroTest were 0.021 ($P = 0.707$), 0.462 ($P < 0.001$), 0.440 ($P < 0.001$) and 0.415 ($P < 0.001$), respectively. Our FSC showed Spearman's correlation coefficient of 0.572 ($P < 0.001$), and was of much higher value than the others.

DISCUSSION

RECOGNITION OF SEVERITY of chronic hepatitis is essential in managing patients with chronic HCV infection: estimation of length of infection, existence of any previous hepatitis activity, presumption of current fibrotic stage, and prediction of future fibrotic progression and hepatocarcinogenesis. Differential diagnosis of cirrhosis from chronic hepatitis is especially important

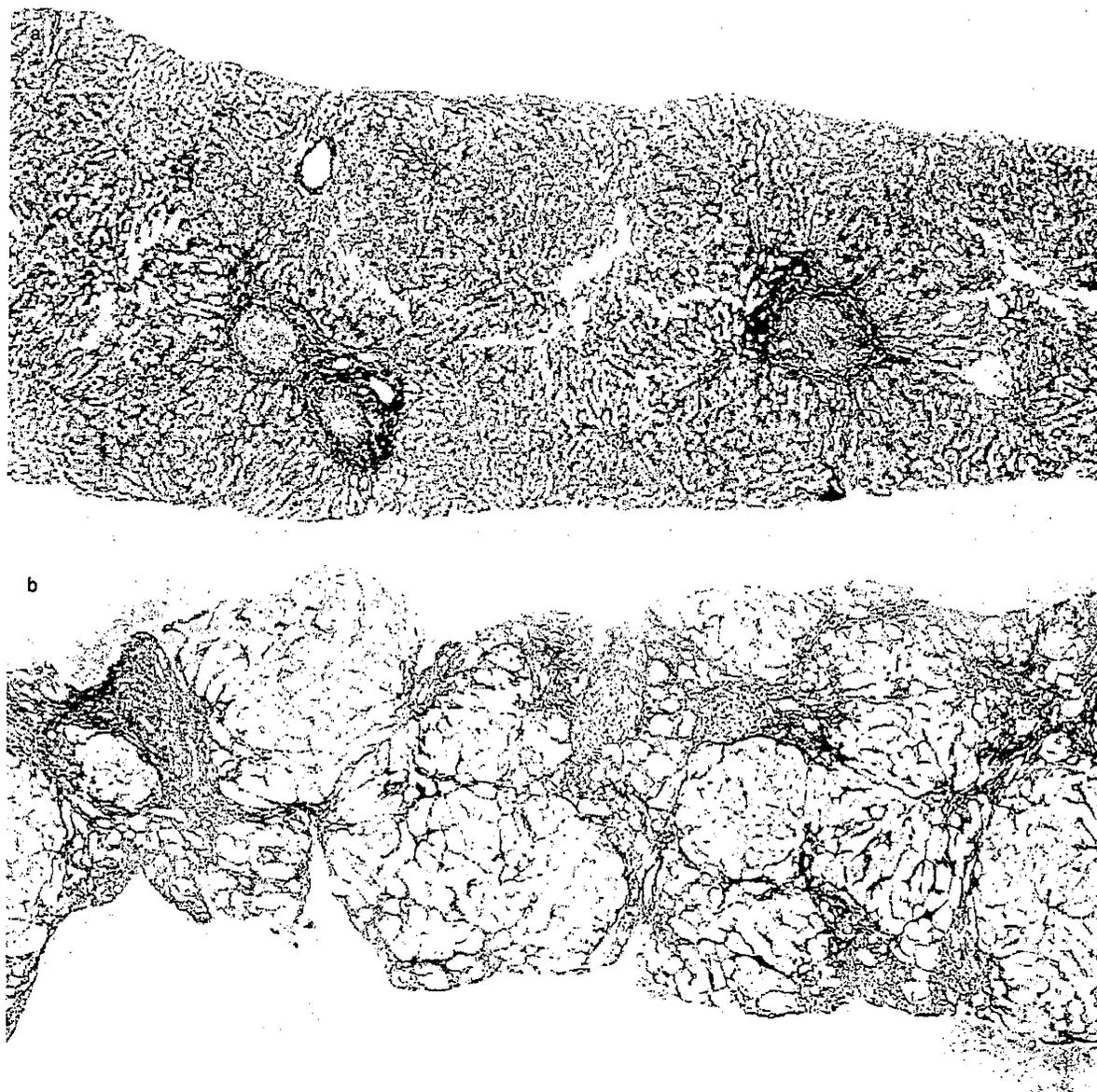


Figure 2 Case presentations of the training set. (a) A 55-year-old man with F1 fibrosis. Final regression function provided his fibrotic score as 1.16. (b) A 43-year-old man with F3 fibrosis with severe hepatitis activity. His regression coefficient was calculated as 4.98 (silver stain, $\times 40$).

in the evaluation of chronic HCV infection. Identification of liver cirrhosis often leads to an important change in management of the patients: needs for fiberoptic examination for esophageal varices, ultrasonographic exploration for the association of liver cancer, and prediction of hepatic decompensation.

Recently, non-invasive estimation of severity of liver fibrosis has been reported in patients with HCV-related chronic hepatitis.⁶⁻¹⁴ However, these studies were principally aimed at differentiation of advanced fibrotic stages of F3 or F4 from mild fibrotic stages of F1 or F2. Those discriminative functions were insufficient to

Table 2 Demography and laboratory data of 276 patients in validation group

	F1 (n = 156)	F2 (n = 73)	F3 (n = 36)	F4 (n = 11)
Demography				
Males : females	83:73	42:31	13:23	6:5
Age (median, range)	55 (15–74)	58 (32–77)	62.5 (30–78)	51 (38–73)
Laboratory data (median, range)				
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.1 (2.1–10.5)	4.8 (2.6–9.0)	4.85 (2.3–14.2)	3.9 (3.2–6.0)
Hemoglobin (g/dL)	14.2 (8.9–17.7)	14.4 (11.8–17.4)	14.1 (10.1–16.4)	13.6 (8.9–16.3)
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	183 (59–440)	153 (80–265)	136 (64–348)	135 (79–153)
Albumin (g/dL)	4.3 (3.1–5.3)	4.3 (3.3–5.2)	4.05 (3.0–5.5)	3.9 (3.0–4.7)
Bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.2–8.7)	0.7 (0.2–1.7)	0.8 (0.2–2.5)	0.8 (0.4–11.0)
AST (IU/L)	35 (11–1390)	49 (19–183)	80 (20–190)	96 (29–257)
ALT (IU/L)	49 (11–1635)	62 (12–575)	84 (14–218)	115 (29–303)
γ -GTP (IU/L)	35 (11–600)	52 (10–497)	51 (14–236)	112 (17–312)
γ -Globulin (g/dL)	1.47 (0.70–2.14)	1.60 (0.80–2.37)	1.71 (0.63–2.62)	2.19 (1.70–2.82)
γ -Globulin (%)	19.5 (9.2–26.4)	20.8 (10.8–30.8)	22.4 (9.5–29.9)	27.4 (21.8–35.3)
α 2-Macroglobulin (mg/dL)	271.5 (126–572)	381 (172–573)	405.5 (196–594)	468 (242–655)
Haptoglobin (mg/dL)	95 (<5–305)	80 (<5–223)	63.5 (<5–192)	65 (<5–130)
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	126 (45–198)	127 (63–191)	116 (46–172)	108 (62–171)
Hyaluronic acid ($\mu\text{g/L}$)	37.5 (<5–1260)	68 (5–1000)	140.5 (23–2610)	159 (33–364)
TIMP-1 (ng/mL)	157.5 (77–301)	172 (89–355)	188.5 (99–430)	192 (112–320)
TIMP-2 (ng/mL)	70 (21–294)	73 (21–207)	89 (27–280)	76 (36–120)
Procollagen III peptide (U/mL)	0.73 (0.52–8.30)	0.81 (0.53–1.60)	1.00 (0.63–1.90)	1.00 (0.68–1.60)
Type IV collagen 7S (ng/mL)	3.9 (1.2–12.0)	4.5 (2.3–9.9)	5.8 (2.8–16.0)	6.1 (4.6–10.0)

γ -GTP, γ -glutamyl transpeptidase; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TIMP, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase; WBC, white blood cell.

recognize the stepwise progression of viral hepatitis from F1 through F4. This dichotomy (mild or severe) of chronic hepatitis C seemed less valuable in the study of disease progression, disease control abilities of antiviral

drugs and estimation of histological improvement after anti-inflammatory drugs. A histology-oriented, practical and reliable formula is therefore required for the diagnosis and investigation of chronic hepatitis C.

This study was aimed to establish non-invasive evaluation and calculation of liver fibrosis for patients with chronic HCV infection. Although it was retrospectively performed as a multicenter study of eight institutions, judgment of histological diagnosis was independently performed by four pathologists in the other hospital, informed of nothing except for the patient's age, sex and positive HCV infection. Objective judgment of the histological staging and grading in sufficient biopsy specimens could be obtained.

As many as 581 patients with chronic hepatitis C were analyzed in this study, who had been diagnosed as having chronic hepatitis or cirrhosis by liver biopsy performed in experienced liver units in Japan. To obtain the most suitable equation approximating histological fibrotic stage, multivariate analysis was performed using two demographic parameters (age and sex) and 21 hematological and biochemical markers with or without logarithmic transformation. They included many kinds of fibrotic markers: α 2-macroglobulin, haptoglobin concentration, haptoglobin typing, apolipo-

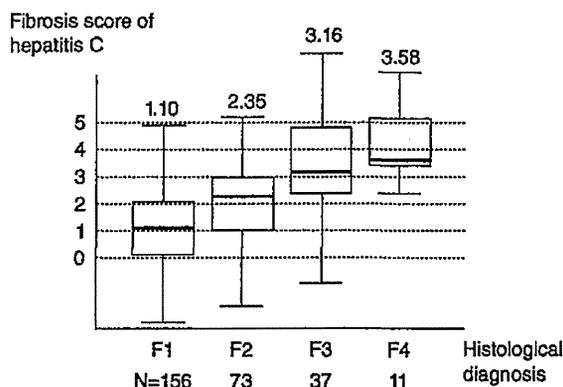


Figure 3 Box and whisker plots of fibrotic score of each group of histological fibrosis in the validation dataset. Fibrotic score of hepatitis C (FSC) was generated by the function, $z = 2.89 \times \ln(\text{type IV collagen 7S}) (\text{ng/mL}) - 0.011 \times (\text{platelet count}) (\times 10^3/\text{mm}^3) + 0.79 \times \ln(\text{total bilirubin}) (\text{ng/mL}) + 0.39 \times \ln(\text{hyaluronic acid}) (\mu\text{g/L}) - 1.87$.

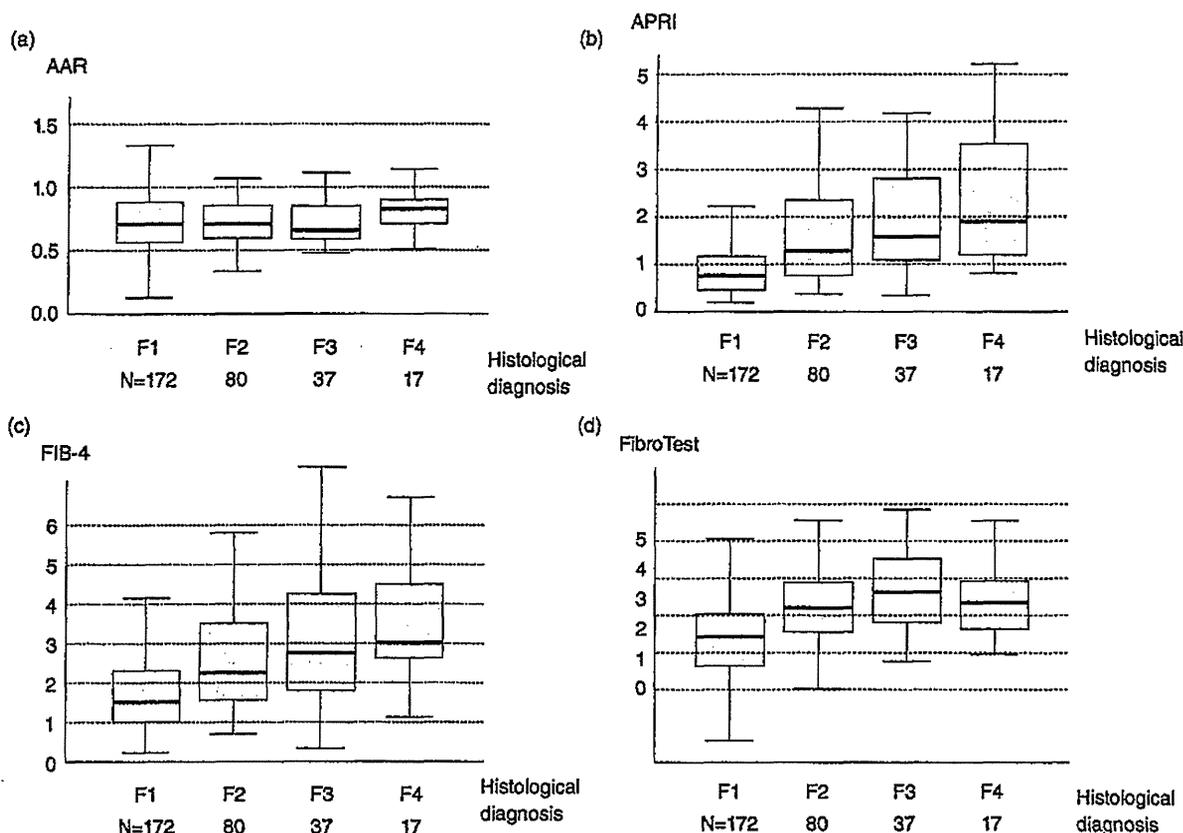


Figure 4 Previously published fibrotic scores: (a) aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) ratio (AAR),⁸ (b) AST-to-platelet ratio index (APRI), calculated by $AST / (\text{upper limit of normal of AST}) / (\text{platelet count} \times 10^9/L) \times 100$.¹² (c) FIB-4 score, calculated by $\text{age} \times AST \text{ [IU/L]} / (\text{platelet count} \times 10^9/L) \times ALT \text{ [IU/L]}^{0.6}$.¹³ (d) FibroTest score regression coefficient was: $Z = 4.467 \times \log^{10} (\alpha 2\text{-macroglobulin [g/L]}) - 1.357 \times \log^{10} (\text{haptoglobin [g/L]}) + 1.017 \times \log^{10} [\gamma\text{-glutamyltransferase [GGT] [IU/L]}] + 0.0281 \times \{\text{age [years]}\} + 1.737 \times \log^{10} (\text{bilirubin } [\mu\text{m/L}]) - 1.184 \times \log^{10} (\text{apolipoprotein A1 [g/L]}) + 0.301 \times \{\text{sex [female = 0, male = 1]}\} - 5.54$.⁹

protein A1, hyaluronic acid, TIMP-1, TIMP-2, pro-collagen III peptide and type IV collagen 7S. Multiple regression analysis finally generated a first-degree polynomial function consisting of four variables: type IV collagen 7S, platelet count, bilirubin and hyaluronic acid. A constant numeral (-1.87) was finally adjusted in the regression equation in order to obtain fitted figures for fibrotic stages of F1, F2, F3 and F4. From the magnitude of the standardized partial regression coefficient of individual variable in the function, *ln* (type IV collagen 7S) demonstrated the most potent contribution toward the prediction of liver fibrosis. Platelet count and *ln* (bilirubin) proved to be the second and third distinctive power in the model, respectively.

The obtained figure of FSC was generated to imitate actual "F factor" of histological staging. FSC was sufficiently fitted to actual fibrotic stages with certain overlapping as was usually found in histological ambiguity judged by pathologists. Because judgment of fibrosis in chronic hepatitis often shows a transitional histological staging, pathological examination could not always achieve a clear-cut diagnosis discriminating F1, F2, F3 or F4. Considering the limitation of pathological difficulty in differentiation of the four continuous disease entities, the obtained regression function showed satisfactory high accuracy rates in the prediction of liver disease severity. FSC can provide one or two decimal places (e.g. 2.4 or 2.46) and the utility of the score is possibly higher