

我が国における 非B非C肝硬変の実態調査 2011

監修 高後 裕

編集 青柳 豊
橋本悦子
西口修平
鈴木康秋
大竹孝明

響文社

序

本書は、2011年に福岡で行われた2011年度日本消化器関連学会週間(JDDW2011)の第15回日本肝臓学会大会特別企画の調査結果と当日の討論に関する記録です。

慢性肝疾患の終末像は肝硬変、肝がんであり、とくに肝硬変についての成因調査は、過去20～30年間に我が国の肝疾患をめぐってどのような事がおこり、どのように肝硬変となり、さらに今後、肝がんへ推移していくかを見る貴重な資料であると思います。

日本では、過去に4回、肝硬変の成因別調査が行われました。1983年(第69回消化器病総会)、1991年(第27回肝臓総会)、1998年(第2回肝臓大会)、次いで2008年の第44回肝臓総会で、各々8,172例、8,576例、11,187例、そして33,379例がエントリー数でした。その間に、A,B,C,D,E型肝炎ウイルスが同定され非B非C肝硬変の原因として、代謝、自己免疫、アルコール等に加えて、非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic statoh hepatitis, NASH)が肝硬変の原因として登場してきました。

今回は、2008年に愛媛大学の恩地森一教授が行った調査からまだ3年しか経過していませんが、この間に、NASHの概念が広くいきわたるとともに、NASHからの肝硬変、肝がんが存在すること、肥満・メタボリック症候群との関連や、これまでの定義では、軽度から中等度飲酒習慣をもつ患者の非B非C肝硬変が浮き彫りになっていないこと、成人の代謝性肝疾患による肝硬変がどのくらいあるのか等、私自身を含めて現在、肝臓病学に携わる多くの者の疑問を現時点で、いくらかでも解決したいと思い、この調査を企画しました。

とくに、近年ウイルス性肝炎に対する抗ウイルス療法の進歩は目覚ましく、今後数年以内にまったく別次元の治療法が確立されている可能性が大きいこと、ウイルス肝炎においても宿主の代謝異常が深く関連していることも明らかとなりつつあり、肝臓病学の原点ともいえる生化学、細胞生物学などの知識に裏付けられた診療とともに研究内容への回帰が望まれていると考えました。

このことを、本肝臓学会大会における主題として、「肝臓病学の輪廻と未来」として表現した次第ですが、とくに、現在の肝硬変の成因を調査、分析することにより、過去の慢性肝疾患がたどってきた背景因子を現在のパラメーターや基準で明らかにすることができるとともに、その中から問題点を抽出し、これから肝臓病学を目指す若い医師・研究者に重要な示唆を与えることができるのではないかなど、様々な期待が心にうかびました。

また、私自身が肝臓病学の中でも、とくに鉄代謝、アルコール代謝に興味をもってこの間取り組んできたこともあり、これらの代謝異常が、我が国の慢性肝疾患、肝硬変の成因にどれだけ関与し、現時点での診断コンセンサスでどのくらいあるのかも興味がありました。

幸い、今回の公募企画には、全国から48施設、25,020例の症例が集まり、その中で6,999例の非B非C肝硬変の詳細なデータが得られました。企画シンポジウム当日には、その全体について報告するとともに、主な問題点を口頭発表、全施設からポスター発表をいただき、さらに全体での活発な討論が行われました。当日300部用意した全国集計の予備結果のリーフレットも瞬く間になくなり、多くの皆さんが関心をもって出席したことが証明されました。今回の記録集は、その詳細をできるだけ記述し、今後の臨床、研究に役立てるとともに、後世で比較できる資料として残すことを目的としています。

序を終えるにあたり、このシンポジウムの企画段階からかわり、さらに司会の労をとっていただいた、新潟大学医学部 青柳豊教授、東京女子医科大学 橋本悦子教授、兵庫医科大学 西口修平教授および前回の全国調査を主導され、今回も全面的にアドバイスをいただいた愛媛大学 恩地森一教授に感謝いたしますとともに、本企画の実行、まとめを一貫として支えていただいた旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 鈴木康秋講師、大竹孝明講師をはじめとした教室員、短期間にこの記録集の編集・出版にまでこぎつけていただいた株式会社響文社社長 高橋哲雄氏に深くお礼もうしあげます。

2012年2月

JDDW 2011

第15回日本肝臓学会大会 会長 **高後 裕**

(旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授)

序	高後 裕	2
集計報告 我が国における非B非C肝硬変の実態 — 第15回日本肝臓学会大会 特別企画「主題ポスター討論： 我が国における非B非C肝硬変の実態調査」の集計報告 —	鈴木康秋，他	6
1. 長野県における非B非C肝硬変の成因別実態	木村岳史，他	17
2. 当院における肝硬変の成因および臨床的特徴	安部 宏，他	22
3. 肝細胞癌を合併した非B非C肝硬変の臨床的特徴	川合弘一，他	27
4. 当科における非B非C肝硬変の成因別実態	片岡晃二郎，他	32
5. 秋田県における非B非C肝硬変の実態	後藤 隆，他	38
6. 当科における非B非C型肝炎肝硬変の実態	徳本良雄，他	43
7. 当科における非B非C肝硬変の実態	雨宮史武，他	48
8. 山陰地方における非B非C肝硬変の実態	大山賢治，他	53
9. NBNC 肝硬変：成因別特色と超音波剪断弾性波（VTTQ） による肝硬度の検討	青木智子，他	58
10. 当科における非B非C肝硬変の実態	吉丸洋子，他	64
11. 当院における非B非C型肝炎肝硬変の成因と病態に関する検討	細木卓明，他	69
12. 地方大学病院肝疾患専門外来における 非B非C肝硬変・肝線維化進展例の実態調査	中嶋駿介	73
13. 地方一中核病院肝疾患専門外来における 非B非C肝硬変の実態調査	斎藤義徳，他	76
14. 非B非C肝硬変の成因別実態	遠藤文菜，他	80
15. 非B非C肝硬変の成因別実態	中島知明，他	83
16. 非B非C型肝炎肝硬変の臨床的特徴	志田勇人，他	87
17. 当科における非B非C肝硬変の実態	土居 忠，他	91
18. 当科における肝硬変の成因別実態	石井里佳，他	95
19. 当科における非B非C肝硬変の実態	菅野有紀子，他	99
20. 当院における非B非C肝硬変の成因別実態	平野正明，他	103
21. 長野赤十字病院における非B非C肝硬変，肝細胞癌の検討	森 宏光，他	107
22. 北陸地方における非B非C肝硬変の成因別実態	齊藤 隆，他	111

23.	肝細胞癌切除症例における非B非C肝硬変症例の実態	松田政徳, 他	114
24.	群馬県における非B非C肝硬変の実態	橋爪洋明, 他	118
25.	栃木県におけるNBNC肝硬変の実態	室久俊光, 他	122
26.	当院入院患者における 非B非C肝硬変の成因と発癌状況に関する調査 2011	屋良昭一郎, 他	126
27.	非ウイルス性肝硬変の実態	稲生実枝, 他	129
28.	当科における非B非C型肝硬変の実態	中本晋吾, 他	134
29.	当院における肝硬変の実態調査 —非B非C肝硬変の頻度と特徴—	野崎雄一, 他	138
30.	当院における非B非C肝硬変の実態	三神昌樹, 他	142
31.	当科における非B非C肝硬変患者の成因別分類と その年次的変化について	荒川泰雄, 他	145
32.	当院における非B非C型肝硬変の実態調査	高橋有香, 他	150
33.	当院における非B非C肝硬変の現状	碓井真吾, 他	152
34.	非B非C肝硬変の実態に関する検討	櫻井 幸, 他	156
35.	非B非C肝癌の予後関連因子の検討	今 一義, 他	159
36.	当科における非B非C肝硬変の成因および発癌リスク	榎奥健一郎, 他	162
37.	非B非C肝硬変の成因別実態 —特にNASHから進展した肝硬変の臨床像	杉本龍亮, 他	166
38.	当院における非B非C型肝硬変患者の特徴について	盛田篤広, 他	169
39.	腹腔鏡にて診断した非B非C肝硬変の検討	森川浩安, 他	172
40.	当院における肝硬変の成因に関する検討	尾下正秀, 他	176
41.	当院における肝硬変成因別頻度とその臨床的特徴	西脇聖剛, 他	179
42.	非B非C型肝細胞癌の臨床的特徴 —アルコール群 vs 非アルコール群の比較検討	金 秀基, 他	183
43.	当科における非B非C肝硬変の実態	藤本正男, 他	186
44.	当科における非B非C肝硬変の実態調査	出口章広, 他	190
45.	当科における非B非C肝硬変の成因別実態	宇都宮大貴, 他	194
46.	非B非C肝硬変の実態調査 2010	川口 巧, 他	198

集計報告

我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態

— 第 15 回日本肝臓学会大会 特別企画

「主題ポスター討論：我が国における
非 B 非 C 肝硬変の実態調査」の集計報告 —

● 鈴木康秋¹⁾ ● 大竹孝明¹⁾ ● 青柳 豊²⁾ ● 橋本悦子³⁾ ● 西口修平⁴⁾
● 恩地森一⁵⁾ ● 高後 裕¹⁾

1) 旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科 2) 新潟大学大学院 消化器内科学分野 3) 東京女子医科大学 消化器内科
4) 兵庫医科大学 内科学肝胆脾科 5) 愛媛大学大学院 先端病態制御内科学

はじめに

我が国における肝硬変の全国集計調査は、肝硬変の成因別実態のテーマが主題演題として取り上げられた過去 4 回の全国学会—第 69 回日本消化器病学会 (1983 年), 第 27 回日本肝臓学会 (1991 年), 第 2 回日本肝臓学会大会 (1998 年), 第 44 回日本肝臓学会総会 (2008 年)—において、統一した基準のもとでおこなわれてきた¹⁻⁴⁾。3 年前におこなわれた第 44 回日本肝臓学会総会においては、初めて非アルコール性脂

肪性肝炎 (NASH) を検討成因に加えて検討され、NASH 関連肝硬変は全肝硬変の 0.9 ~ 2.1% であることが明らかになった⁴⁾。非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はわが国の成人の約 2 割が罹患し、その一部が NASH として肝硬変に進行し、また肝癌を発症することが明らかになり、非 B 非 C 肝癌・肝硬変の成因として注目されている。今回、非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度とその臨床像を明らかにすることを目的として、「主題ポスター討論：我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態調査」が第 15 回日本肝臓

表 1 | 主題ポスター討論「我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態調査」の応募要領

1 非 B 非 C 肝硬変の診断基準
HBsAg 陰性、HCV 抗体かつ HCV-RNA 陰性（治療で HCV-RNA が陰性化した例は除外する）で臨床的に肝硬変と診断された症例
2 成因の診断基準
① NASH：下記の基準を満たす例
1) エタノール摂取 1 日 20g 以下
2) 肝障害をきたす他の既知の原因が明らかでない
3) 肥満（特に内臓肥満）・メタボリック症候群・糖尿病の合併など、脂肪肝をきたしうる状態や合併症を有する上記を臨床的疑診例として集計し、1), 2) を満たし組織診断はないが脂肪沈着が画像で診断された例は画像診断例、組織で診断された例は組織診断例と明記する。
② アルコール性：アルコール性肝硬変の診断基準（案）（雑誌「肝臓」1993;34:888 - 896）を満たす例
③ 脂肪性：脂肪性肝障害（画像診断あるいは組織診断）を基盤にした肝硬変で、飲酒量がエタノール摂取 1 日 20g から 70 g までの例
④ 原発性胆汁性肝硬変：Stage IV
⑤ その他の胆汁うっ滞型：原発性硬化性胆管炎とその他の胆汁うっ滞型肝硬変を含み、それぞれの頻度も示す
⑥ 自己免疫性肝炎
⑦ 代謝性肝硬変：Wilson 病, Hemochromatosis, α 1-antitrypsin 欠損症などを明記する
⑧ うっ血性
⑨ 寄生虫感染
⑩ その他：成因が判明しているが上記に含まれない特殊なものは個々に記載する
⑪ 原因不明：上記以外

学会大会の特別企画としておこなわれた。全国より多数の応募をいただき、応募施設には調査票を送付して、約 7,000 例の非 B 非 C 肝硬変症例のデータが集積された。この集計データを解析した結果を、演題応募者のご了解を得て、「我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態」と題して報告する。

非 B 非 C 肝硬変の診断基準

集計にあたって、施設間での統一した診断基準が必要のため、第 44 回日本肝臓学会総会の主題ポスター「肝硬変の成因別実態」の診断基準を踏襲し、非 B 非 C 肝硬変の診断・成因分類の基準を表 1 に記載した内容で設定し、演題を応募した。今回は新たに「脂肪性」を成因分類に追加した。脂肪性肝障害を基盤にした肝硬変症例では、飲酒歴が無い場合（エタノール摂取 1 日 20g 以下）は NASH に、また常習飲酒歴がある場合（エタノール摂取 1 日 70g 以上）はア

ルコール性に分類されるが、その中間にあたる軽度～中程度の飲酒歴の場合は、従来の基準では原因不明群に含まれる。第 44 回日本肝臓学会総会の集計では、肝硬変全体の約 3% が原因不明群で、その 30% が糖尿病を有し、肥満例も含まれていた⁴⁾。これらの症例は、軽度～中程度の飲酒歴であるため、NASH やアルコール性の基準を満たさず原因不明群に含まれたと推測されるが、脂肪性肝障害が肝硬変の成因に関与している可能性がある。このため、エタノール摂取 1 日 20g から 70 g までの軽度～中程度の飲酒歴を有する、脂肪性肝障害を基盤にした肝硬変症例を「脂肪性」と分類して解析した。

応募施設

今回の「主題ポスター討論：我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態調査」には全国 48 施設（北海道 8、東北 4、関東 15、甲信越・北陸・東海 8、関西 7、中国・四国・九州 6 施設）か

表 2 | 主題ポスター討論「我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態調査」応募 48 施設 (50 音順)

秋田大学 消化器内科	市立札幌病院 消化器科
旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科	信州大学 消化器内科
旭川医科大学 病態代謝内科	千葉大学 腫瘍内科
旭川厚生病院 消化器科	手稲溪仁会病院 消化器病センター
旭川赤十字病院 消化器内科	鳥取大附属病院 がんセンター
岩手医科大学 消化器・肝臓内科	帝京大学 内科
愛媛県立中央病院 消化器病センター	東京医科大学 茨城医療センター・消化器内科
愛媛大学大学院 先端病態制御内科	東京医科歯科大学 消化器内科
王子総合病院 消化器内科	東京慈恵会医科大学 青戸病院・消化器・肝臓内科
大阪警察病院 内科	東京女子医科大学 消化器内科
大阪市立大学 肝胆膵病態内科	東京大学 消化器内科
大阪赤十字病院 消化器科	獨協医科大学 消化器内科
香川大学 消化器神経内科	長野赤十字病院 消化器内科
金沢医科大学 消化器内科	奈良県立医科大学 消化器・内分泌代謝内科
京都第二赤十字病院 消化器科	新潟県立中央病院 消化器内科
熊本大学 消化器内科	新潟大医歯学総合病院 検査部
久留米大学 消化器疾患情報センター	日本大板橋病院 消化器・肝臓内科
群馬大学 病態制御内科・肝臓代謝内科	兵庫医科大学 内科（肝・胆・膵科）
慶應義塾大学 消化器内科	福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科
国立国際医療センター病院 消化器科	三重大学 消化器内科
済生会吹田病院 消化器内科	武蔵野赤十字病院 消化器科
埼玉医科大学 消化器・肝臓内科	山形大学 消化器病態制御内科
札幌厚生病院 第 3 消化器科	山梨大学 第一内科
順天堂大学 消化器内科	山梨大学 第一外科

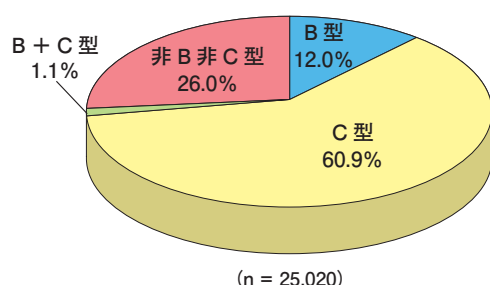
らの応募があった(表2)。

全国集計成績

1, 全肝硬変症例における非B非C肝硬変の頻度

施設調査として、各施設における全肝硬変症例数とその成因別頻度(B型, C型, B+C型, 非B非C)のアンケート調査を依頼し集計をした(表3)。25,020症例の肝硬変症例が集計され、内訳はB型12%, C型60.9%, B+C型1.1%で、非B非Cは26%であった(図1)。これまでの全国集計結果との比較を図2に示す。前回とは3年しか経過していないため著変は認めない

図1 全肝硬変症例における非B非C肝硬変の頻度



が、前々回(1998年)の集計と比較すると、C型が65%から60.9%とやや減少し、非B非Cが1998年21.8%, 2008年24%, 2011年26%と漸増傾向にあった。

2, 非B非C肝硬変の成因別頻度

非B非C肝硬変症例個別調査として、各施設における非B非C肝硬変症例数と各症例の成因、臨床像などのアンケート調査を依頼し集計

表3 主題ポスター討論「我が国における非B非C肝硬変の実態調査」応募施設へのアンケート調査項目

<施設調査>	
全肝硬変症例におけるB型, C型, B+C型, 非B非Cの割合	
<非B非C肝硬変症例個別調査>	
1	成因
2	年齢・性別
3	身長・体重・BMI
4	高血圧・脂質異常症・糖尿病合併の有無
5	肝予備能(Child-Pugh分類)
6	門脈圧亢進症(食道・胃静脈瘤)の有無
7	肝癌合併の有無
8	HBc抗体
9	血液生化学検査
10	予後

図2 肝硬変の成因別頻度の推移(肝硬変の成因別実態2008より改変)

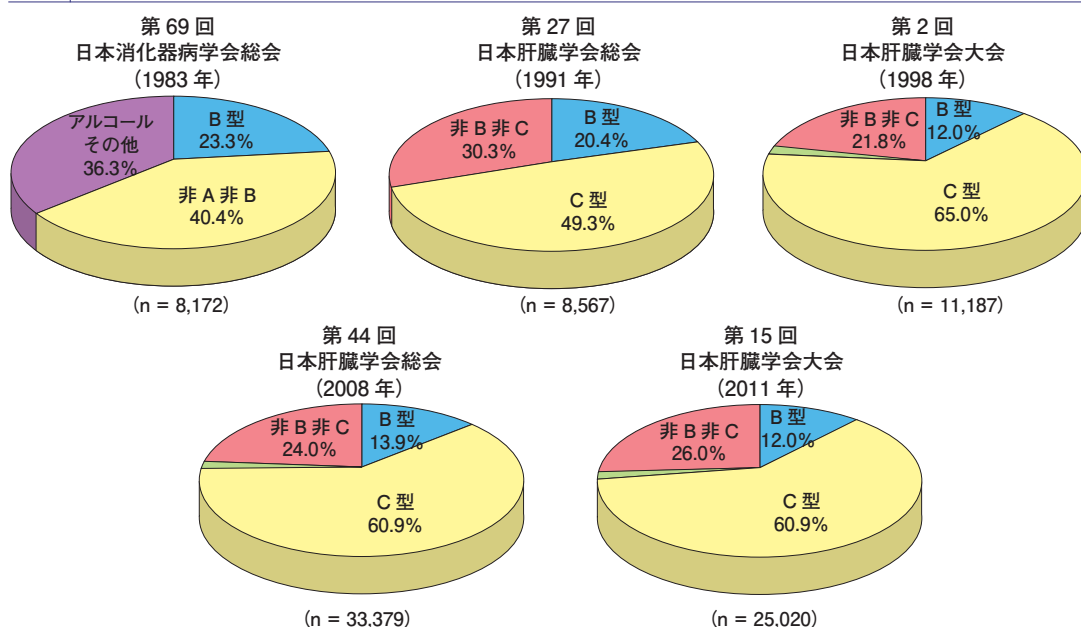


図3 非B非C肝硬変の成因別頻度

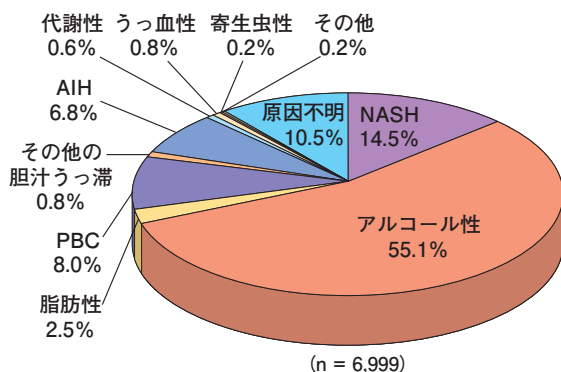
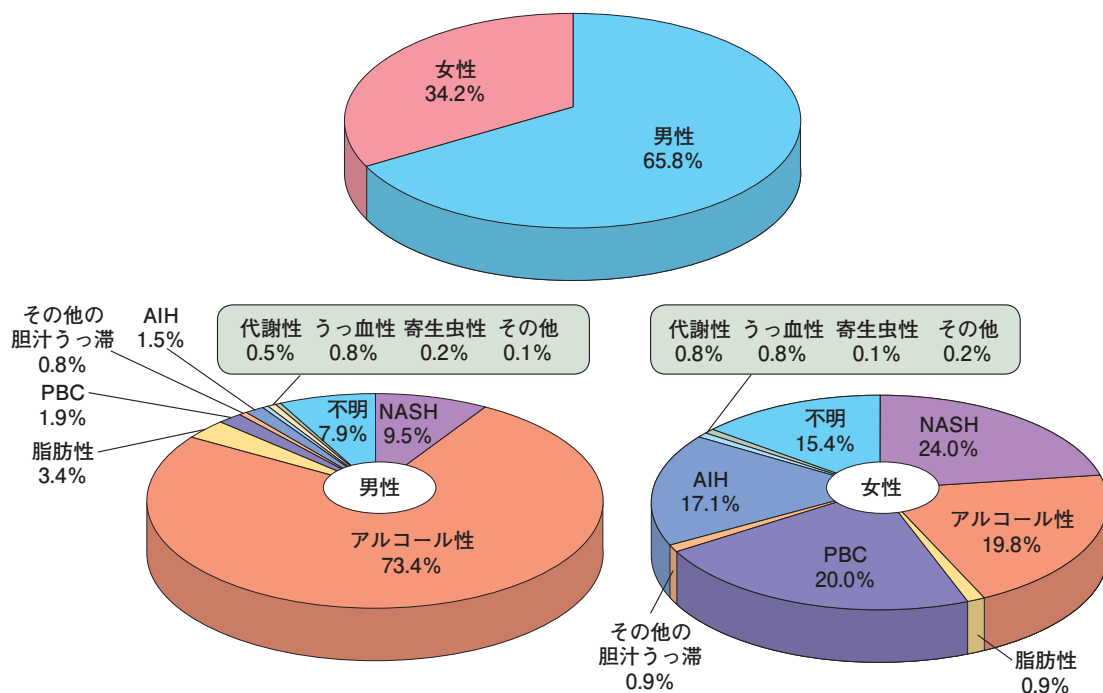


表4 非B非C肝硬変の成因別頻度の推移

	第15回 日本肝臓学会大会 (2011年) (n = 6,999)	第44回 日本肝臓学会総会 (2008年) (n = 8,011)	P value
NASH	14.5%	8.7%	$P < 0.001$
アルコール性	55.1%	56.3%	N.S.
脂肪性	2.5%	—	—
PBC	8.0%	9.9%	$P < 0.001$
その他の胆汁うっ滞	0.8%	1.2%	$P < 0.001$
AIH	6.8%	7.9%	$P = 0.018$
代謝性	0.6%	1.2%	$P < 0.001$
うっ血性	0.8%	1.2%	$P = 0.013$
寄生虫性	0.2%	0.4%	$P = 0.011$
その他	0.2%	0.8%	$P < 0.001$
原因不明	10.5%	12.4%	$P < 0.001$

* N.S. : not significant

図4 非B非C肝硬変の性差



をした(表3)。なお、統計処理は、Stat View および GraphPad Prism の統計ソフトを用い、カイ二乗検定、t 検定、Mann-Whitney の U 検定にて検討し、P 値が 0.05 未満の場合を有意差ありとした。6,999 症例の非B非C肝硬変症例が集計され、内訳は NASH 14.5%、アルコール性 55.1%、脂肪性 2.5%、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 8%、その他の胆汁うっ滞型 0.8%、自

己免疫性肝炎 (AIH) 6.8%、代謝性肝硬変 0.6%、うっ血性 0.8%、寄生虫性 0.2%、その他既知の原因の肝硬変 0.2%、原因不明 10.5%であった(図3)。

NASH の診断基準を満たした臨床的疑診例は 1,015 例で、うち組織診断例が 309 例 (30.4%)、画像診断例が 402 例 (39.6%)、診断法不明が 304 例 (30%) であった。その他の胆汁うっ滞に分類された症例は 60 例で、うち原発性硬化

図5 NASH、アルコール性、脂肪性
肝硬変の合併症

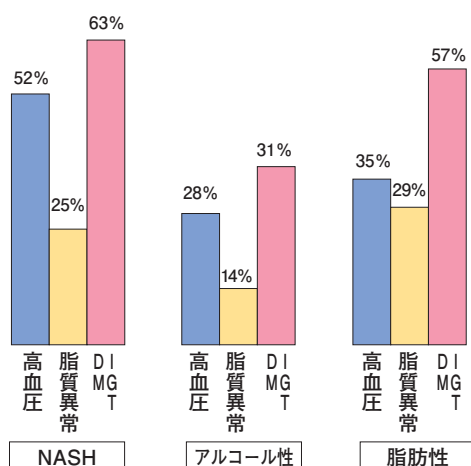
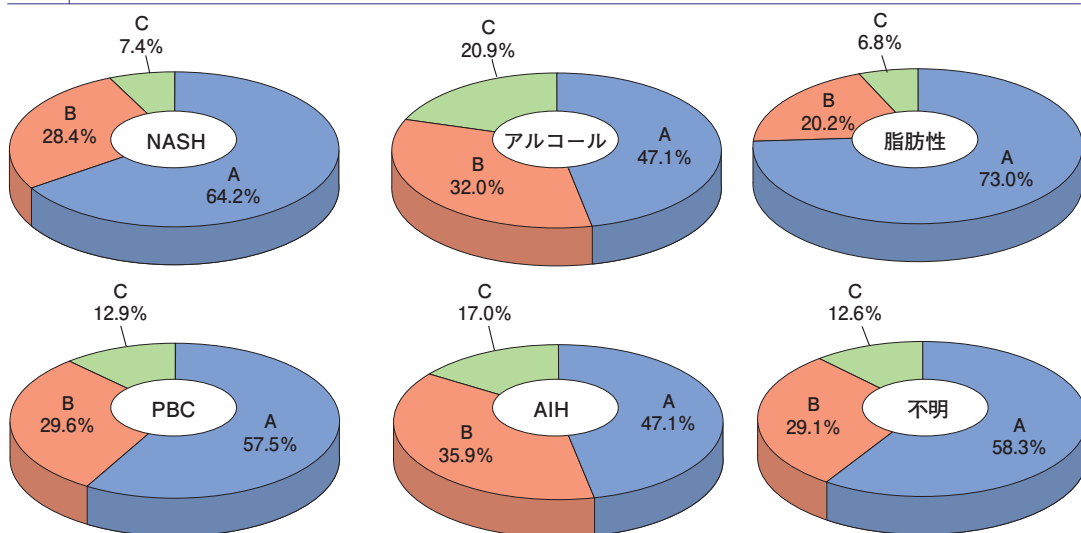


表5 非B非C肝硬変の成因別男女比

	男女比
NASH	0.77
アルコール性	7.12
脂肪性	6.86
PBC	0.18
その他の胆汁うっ滞	1.73
AIH	0.17
代謝性	1.29
うっ血性	2.17
寄生虫性	5.00
その他	0.83
原因不明	0.99

図6 非B非C肝硬変の成因別肝予備能 (Child-Pugh 分類)



性胆管炎が71.7%で、他は先天性胆道閉鎖症、二次性胆汁性肝硬変症であった。代謝性肝硬変は39例で、うちウイルソン病が66.7%、次いでヘモクロマトーシスが25.6%、他は糖原病、シトルリン血症、アミロイドーシスであった。寄生虫性肝硬変は12例で、全例日本住血吸虫症であった。その他既知の原因の肝硬変に分類された症例は11例で、サルコイドーシス、肝移植後、肝切除後、薬剤性肝障害、全身性エリテマトーシス関連肝障害などであった。前回

(2008年)の集計と比較すると、アルコール性肝硬変の割合は変わらないが(55.1% vs 56.3%)、NASH肝硬変の割合は有意に増加している(14.5% vs 8.7%; $P < 0.001$) (表4)。

3. 非B非C肝硬変の臨床像

1) 性差

非B非C肝硬変全体では、男性65.8%、女性34.2%で男女比1.93と男性の比率が高かった(図4)。男女別の成因別頻度を比較すると、男

図7 非B非C肝硬変の成因別門脈圧亢進症（食道・胃静脈瘤）合併率

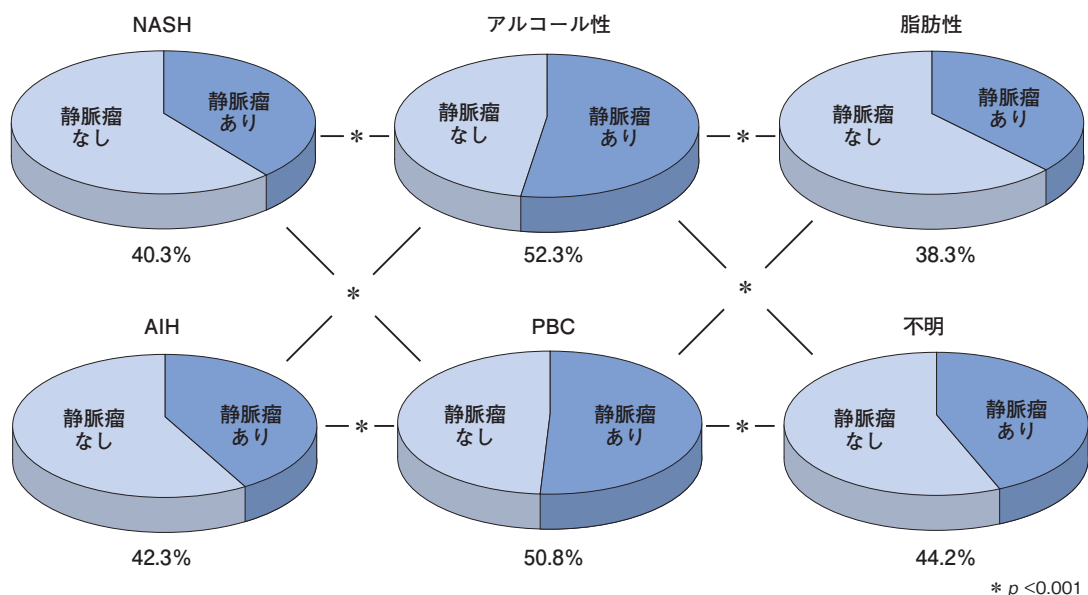


表6 非B非C肝硬変の成因別年齢

	全体 (n = 6 999)	男性 (n = 4 608)	女性 (n = 2 391)	P value (M vs. F)
NASH	66.9 ± 11.6	64.8 ± 13.2	68.5 ± 9.8	$P < 0.001$
アルコール性	60.3 ± 11.0	60.9 ± 10.7	55.7 ± 12.1	$P < 0.001$
脂肪性	64.2 ± 11.8	64.7 ± 11.3	61.2 ± 15.0	$P < 0.001$
PBC	63.6 ± 12.1	66.0 ± 11.3	63.2 ± 12.0	$P < 0.001$
その他の胆汁うっ滞	51.3 ± 20.7	52.0 ± 22.0	50.0 ± 19.0	$P < 0.001$
AIH	64.5 ± 12.2	63.3 ± 14.2	66.0 ± 11.7	$P < 0.001$
代謝性	42.6 ± 18.2	44.0 ± 18.0	40.7 ± 19.0	$P < 0.001$
うっ血性	52.7 ± 20.4	50.5 ± 20.7	57.4 ± 19.6	$P < 0.001$
寄生虫性	77.4 ± 5.9	76.5 ± 6.1	81.5 ± 2.1	$P < 0.001$
その他	56.1 ± 19.1	53.0 ± 18.7	58.7 ± 20.8	$P < 0.001$
原因不明	68.8 ± 11.9	67.9 ± 13.0	69.8 ± 10.7	$P < 0.001$

性ではアルコール性73.4%，NASH 9.5%，脂肪性3.4%，PBC 1.9%，AIH 1.5%であるのに対し，女性ではアルコール性19.8%，NASH 24%，脂肪性0.9%，PBC 20%，AIH 17.1%であった。各成因別の男女比は，アルコール性7.12，NASH 0.77，脂肪性6.86，PBC 0.18，AIH 0.17であり，アルコール性と脂肪性は男性の比率が高く，NASH，PBC，AIHでは女性の比率が高かった(表5)。

2) 年齢

成因別診断時平均年齢を表6に示す。NASH 66.9，アルコール性60.3，脂肪性64.2，PBC

63.6，その他の胆汁うっ滞型51.3，AIH 64.5，代謝性肝硬変42.6，うっ血性52.7，寄生虫性77.4，その他既知の原因の肝硬変56.1，原因不明68.8歳で，代謝性，うっ血性，その他の胆汁うっ滞型，その他既知の原因の肝硬変の年齢が60歳以下であり，NASH，アルコール性，脂肪性の中では，アルコール性が最も低かった。男女別に検討すると，NASH，AIH，うっ血性，原因不明では男性の方が，アルコール性，脂肪性，PBC，代謝性肝硬変では女性の方が年齢は低かった($P < 0.001$)。

3) BMIと高血圧・脂質異常症・糖尿病の合

図 8-1 肝癌を発症した非 B 非 C 肝硬変（肝癌合併率と診断時期）

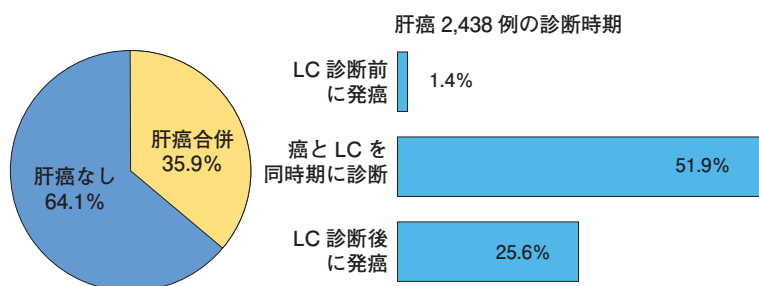
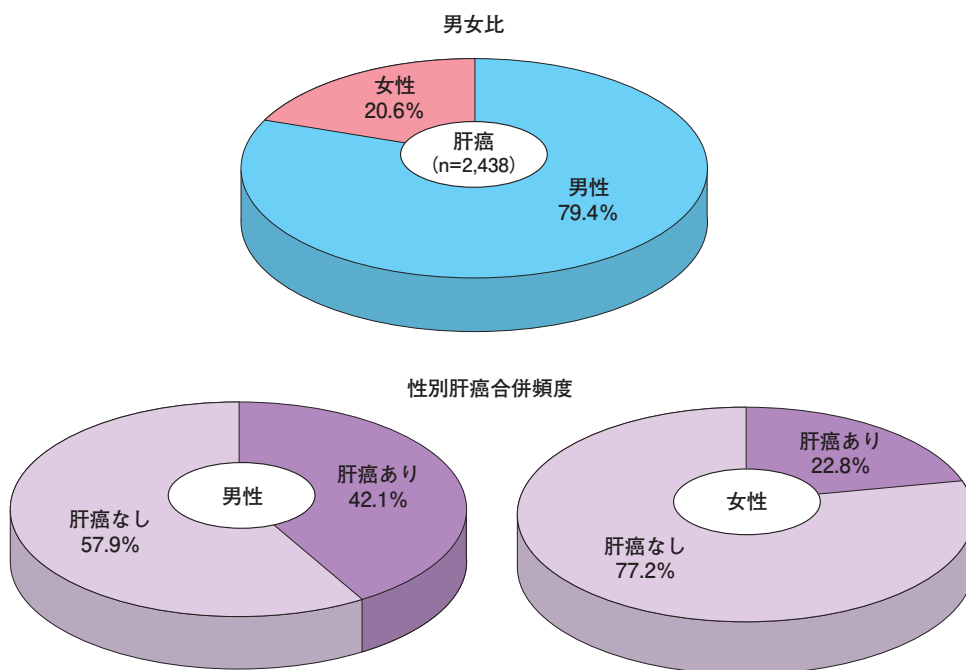


図 8-2 肝癌を発症した非 B 非 C 肝硬変（性差）



併頻度

脂肪性肝障害を基盤にした肝硬変である NASH, アルコール性, 脂肪性の 3 群において, body mass index (BMI) とメタボリック症候群のリスクファクターである高血圧, 脂質異常症, 糖尿病・耐糖能異常 (DM・IGT) の合併頻度について検討した. BMI は NASH 27 kg/m², アルコール性 23.4 kg/m², 脂肪性 25 kg/m² と, アルコール性<脂肪性<NASH の順に高かった ($P < 0.001$) (表 7). 高血圧の合併頻度は NASH (52%) がアルコール性 (28%) と脂肪性 (35%) より高かった ($P < 0.001$). 脂質異

図 8-3 肝癌を発症した非 B 非 C 肝硬変（成因別頻度）

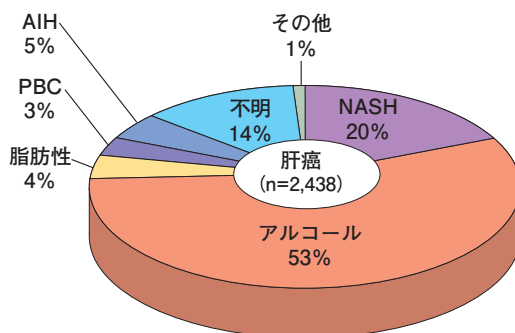


図 8-4 | 肝癌を発症した非 B 非 C 肝硬変 (成因別肝癌発症頻度)

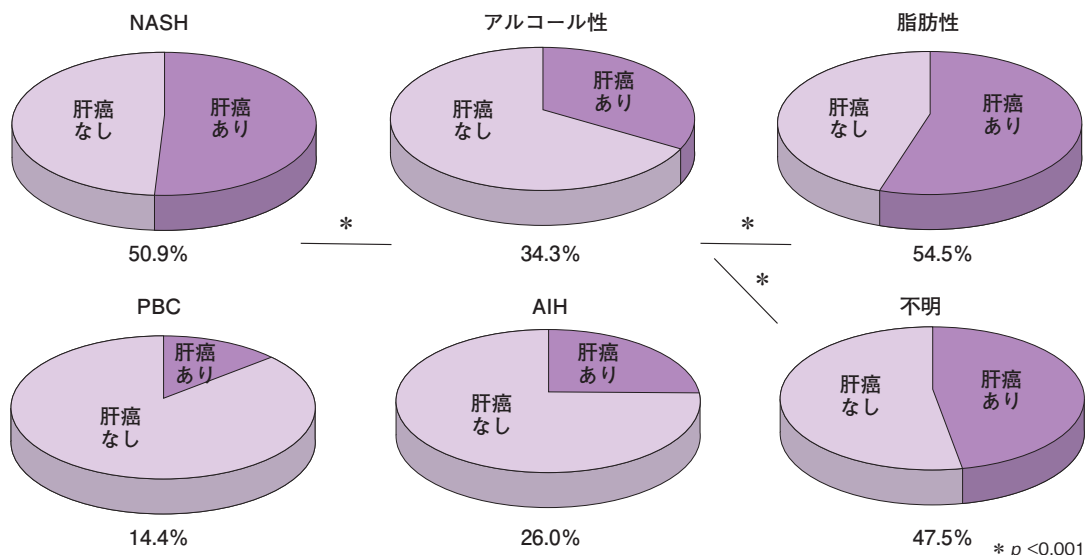


表 7 | NASH、アルコール性、脂肪性肝硬変の BMI

	全体	男性	女性
NASH	27.0 ± 4.3	26.9 ± 4.2	27.0 ± 4.4
アルコール性	23.4 ± 6.4	23.0 ± 6.7	22.3 ± 3.9
脂肪性	25.0 ± 3.7	25.3 ± 3.7	22.9 ± 2.5

* p < 0.001

常症の合併頻度は NASH (25%) と脂肪性 (29%) がアルコール性 (14%) より高く ($P < 0.001$), DM・IGT の合併頻度も NASH (63%) と脂肪性 (57%) がアルコール性 (31%) より高かった ($P < 0.001$) (図 5)。

4) 肝予備能 (Child-Pugh 分類)

成因別肝予備能 (Child-Pugh 分類) を図 6 に示す。肝予備能の軽度～高度低下を示す Child-Pugh スコア B と C の症例が占める比率は、アルコール性 (52.9%) と AIH (52.9%) が NASH (35.8%) と脂肪性 (27%) より高かった ($P < 0.001$)。

5) 門脈圧亢進症 (食道・胃静脈瘤)

成因別門脈圧亢進症 (食道・胃静脈瘤) の合

表 8 | 肝癌を発症した非 B 非 C 肝硬変 (成因別肝癌発症年齢)

	癌発症年齢
全体	68.2 ± 9.6
NASH	71.0 ± 9.1
アルコール性	65.9 ± 9.2
脂肪性	69.0 ± 7.6
PBC	70.6 ± 8.8
AIH	70.9 ± 6.1
原因不明	72.0 ± 10.9

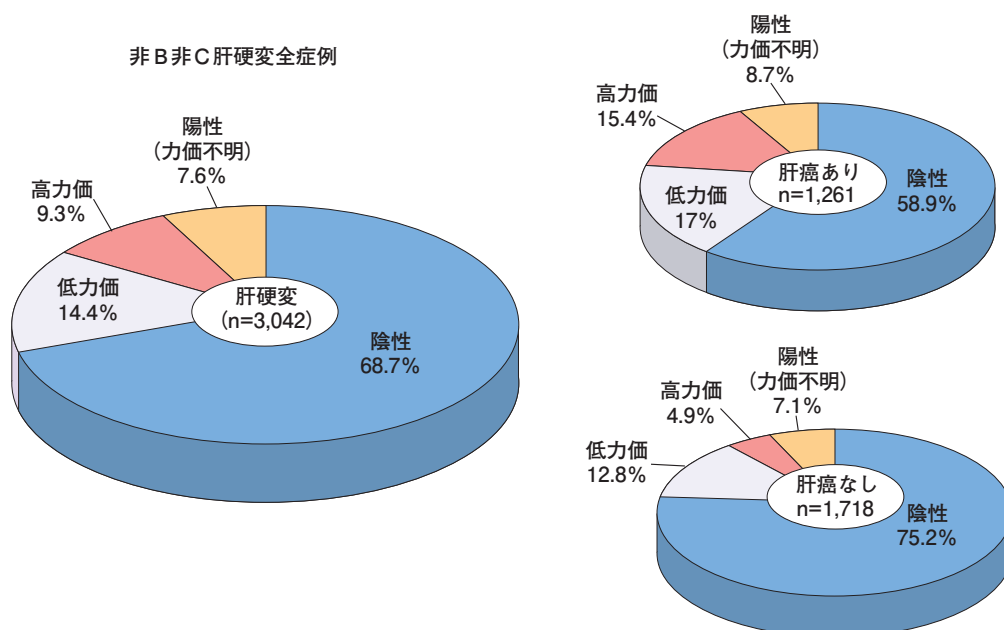
* p = 0.02

併率を図 7 に示す。アルコール性 (52.3%) と PBC (50.8%) が、他の成因に比較し食道・胃静脈瘤合併率が高かった ($P < 0.001$)。

6) 肝癌

肝癌の合併は 2,438 例 (35.9%) に認めた。これらの 51.9% は肝硬変の診断と同時期に癌が診断され、25.6% は肝硬変診断後に肝癌発症を認めた (図 8-1)。肝癌合併症例は男性 79.4%, 女性 20.6% で男女比 3.85 と、肝硬変全体 (1.93) よりさらに男性の比率が高かった。性別の肝癌

図9 非B非C肝硬変の肝癌合併有無別 HBc 抗体陽性率



合併率は、男性 42.1%，女性 22.8%と男性の合併率が高かった(図8-2)。

肝癌合併例の成因別頻度を図8-3に示す。最も高いアルコール性の頻度(53%)は肝硬変全体における頻度(55.1%)と同程度だが、肝癌合併例におけるNASHの頻度(20%)は肝硬変全体における頻度(14.5%)に比べ高く($P < 0.001$)、NASHは非B非C肝癌の重要な発癌リスク因子と考えられる。成因別肝癌発症平均年齢を表8に示す。全体の平均年齢は68.2歳で、NASH、アルコール性、脂肪性の3群においては、アルコール性(65.9歳) < 脂肪性(69歳) < NASH(71歳)の順に高かった($P < 0.001$)。成因別肝癌合併率を図8-4に示す。アルコール性(34.3%)に比べ、NASH(50.9%)、脂肪性(54.5%)の肝癌合併率が高く($P < 0.001$)、非飲酒者や軽度～中程度の飲酒者の脂肪性肝障害の発症・進展に関わる因子が肝発癌に関与している可能性が示唆される。

7) HBc 抗体

非B非C肝硬変や肝癌と occult HBV 感染の関連が報告されており⁵⁾、本集計においてもHBc抗体について検討した(図9)。HBc抗体

陽性率は31.3%(高力値9.3%、低力値14.4%、力価不明7.6%)であった。肝癌合併の有無で検討すると、肝癌合併群(41.1%)は非合併群(24.8%)より高かった($P < 0.001$)。今回は血清や肝組織のHBV DNAは検討されておらず、肝硬変や発癌への occult HBV 感染の関与は評価できなかったため、今後の検討を要する。

まとめ

今回の非B非C肝硬変全国集計調査により、以下のことが明らかになった。(1)非B非C肝硬変の頻度は全肝硬変の26%で漸増傾向である。(2)非B非C肝硬変の成因別頻度はアルコール性が55%で変わらないが、NASHは14.5%と増加している。(3)NASHは女性が多く、高齢で、肝癌合併率が高い。(4)アルコール性は男性が多く、年齢が低く、肝予備能不良で門脈圧亢進症が多い。(5)新たに設定した脂肪性は男性が多く、糖尿病や脂質異常症の合併がNASHと同様に高く、肝癌合併率も高い。(6)HBc抗体陽性率は約30%、肝癌合併例では約40%である。

おわりに

全国 48 施設より約 7,000 例の非 B 非 C 肝硬変症例が集積され、貴重なデータが得られた。

この調査結果が、現在増加している NASH や非 B 非 C 肝癌の実態の解明に寄与することを期待したい。

謝辞

本集計にご協力いただきました 48 施設の先生方に対して、心より謝意を表します。

[参考文献]

- 1) 太田康幸、原田尚編：肝硬変の成因と予後。南江堂：1984.
- 2) 太田康幸、原田尚、小林健一編：肝硬変の成因別実態。日本医学館：1992.
- 3) 小林健一、清澤研道、岡上武編：肝硬変の成因別実態 1998。中外医学社：1999.
- 4) 恩地森一監修、青柳豊、西口修平、道堯浩二郎編：肝硬変の成因別実態 2008。中外医学社：2008.
- 5) Ikeda K, Kobayashi M, Someya T et al. Occult hepatitis B virus infection increases hepatocellular carcinogenesis by eight times in patients with non-B, non-C liver cirrhosis : a cohort study. J Viral Hepatitis 2009 ; 16 : 437-43.

Discussion

鈴木康秋

事務局集計報告
旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科

青柳：現在の非 B 非 C 肝硬変の実態，主にアルコール性と NASH，それ以外の AIH, PBC，その他というところがあるわけですが，さて，このアルコール性の扱いにつきまして，NASH については 20g 以下ということでコンセンサスが得られている部分だとは思いますが，20g からアルコールという上での 70g というまでの間のこの部分についてどういう扱いをするかということで，規定を作る時にディスカッションがありました，この点について橋本先生から少しご説明いただけますか？

橋本：脂肪性肝障害は欧米ではアルコール性と非アルコール性に分かれていますが，欧米ではクリアに NASH とするにはエタノール換算で男性だと 30g 以下・女性では 20g 以下，あるいは性差なく 20g 以下として，それ以上を一般にはアルコール性としているのですが，日本ではアルコール性の診断には 1994 年の高田班の試案しかまだなく，そ

れではアルコール性は 70g 以上ということになります。そうしますと，脂肪性肝障害があった場合に，その中間の 20g から 70g の脂肪性肝硬変に関しては，診断基準がなく不明に入れるということもあるかと思うので，今回脂肪性ということを明らかにするために設けました。

青柳：実際に集計に当たった先生方にはわかりづらかったでしょうか？ いわゆる誰が見てもアルコール性だという中で，たとえば組織学的に wire mesh があって sublobular な cirrhosis があるものの，摂取量がそれほど多くないという症例をどっちに分けるかということがあると思います。今後は欧米にならって，20g 以下を NASH あるいは非アルコール性という形にし，それ以上をアルコール性という扱いでよろしいのでしょうか？

西口：ただ，歴史的に高田班の基準は長らく使っていた基準ですので，実際 20g 強位の

人をアルコール性と言っているかどうかという難しいのですが、分類としては20gで切ってしまうのは非常にクリアですので、こういった成因別の検討にはこの基準でいいのではないかと思います。

榎本（山梨大）：高田先生の基準の件ですが、その根拠はアルコールの絶対量ではなく、お酒をやめたらその肝障害が改善するかということが一番高田先生が強調されていた点で、例えば20gとか30gの肝障害であってもお酒をやめた時にその肝障害が良くなればその原因はアルコールであるという発想でやられていましたので、もしこれからその基準を見直すということがありましたら、そういった

観点をもう一度確認していただきたいと思います。30gとか40gとかのアルコール性脂肪肝の原因が、本当にアルコールが脂肪肝の原因であるのか、それとも肥満とか糖尿病とか他に合併している併存疾患が脂肪性肝障害の原因であるのかということを鑑別する上でも、そういう発想が必要なのではないでしょうか。

青柳：はい。わかりました。この点につきましてはまた何年後かに集計をいただくという時に etiology というところで non-alcohol の定義をきっちり決めていただくという課題として残しておかせていただければと思います。

長野県における 非B非C肝硬変の成因別実態

●木村岳史 ●梅村武司 ●市川 雪 ●森田 進 ●城下 智
●小松通治 ●松本晶博 ●田中榮司

信州大学 消化器内科

はじめに

肝硬変は、肝実質細胞の不可逆的な慢性障害を反映した再生結節の形成を伴う広範な線維症を病理学的な特徴とする疾患単位である。あらゆる慢性進行性肝疾患の終末像であるため、その成因は様々である。

第44回日本肝臓学会総会において、全国の58施設から33,379例（男20,817例，女12,562例）の肝硬変が集計され、日本における肝硬変の成因別実態が調査された¹⁾。この結果は、C型60.9%，B型13.9%，アルコール性13.6%，原発性胆汁性肝硬変（PBC）2.4%，非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）2.1%，自己免疫性肝炎（AIH）1.9%，胆汁うっ滞0.3%，代謝性0.3%，うっ血性0.3%，寄生虫0.1%，その他0.2%，原因不明3.0%であった。すなわち、全肝硬変の約25%を非B非C型が占めることが判明し、この非B非C型について、さらに

詳細な検討が必要であると考えられた。

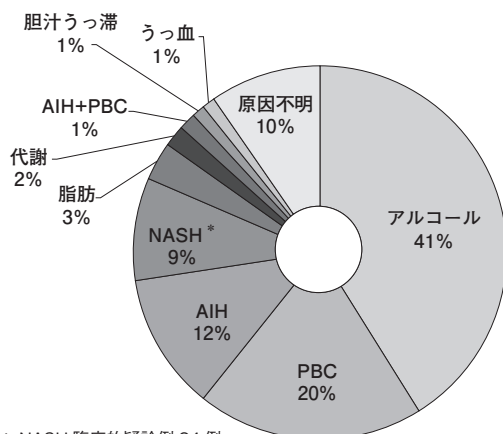
今回、我々は、長野県での非B非C肝硬変の実態を明らかにすることを目的とし、1976年から2011年までに経験した非B非C肝硬変症例を集計し、成因別および年次別に解析を行った。

対象と方法

1976年から2011年の36年間に、当科および関連病院にて臨床的および病理的に肝硬変と診断された1,675例のうち、第15回日本肝臓学会大会特別企画、主題ポスター討論「我が国における非B非C肝硬変の実態調査」の診断基準に従い、HBs抗原，HCV抗体，HCV-RNAが全て陰性であった270例（平均年齢54.7 ± 14歳，男：女=1：0.7）を非B非C肝硬変と診断し解析対象とした。

成因別の頻度とその経年変化、患者背景、発癌、死因について後ろ向きに検討した。成因診断は上記の学会の要項に従った。NASH、脂肪性、アルコール性、原因不明では、肥満やインスリン抵抗性、生活習慣病の合併の有無に関しても調査を行った。統計解析はSPSS17.0を用い、成因別のBMI、HOMA-IR値の比較はMann-Whitney U-test with Bonferroni correction、高血圧、糖尿病、脂質異常症の合併頻度の比較は χ^2 検定にて行った。

図1 成因別頻度



* NASH 臨床的疑診例 24 例
(うち組織診断例 18 例)

成績

1. 成因別頻度

全体での成因別頻度は、アルコール性が

41%と最も高く、次いでPBC(20%)、AIH(12%)が高かった(図1)。NASHは9%(臨床的疑診例24例、うち組織診断例18例)、脂肪性は3%、代謝性2%、AIH+PBC1%、胆汁うっ滞1%、うっ血性1%であった。原因不明は10%と、確定診断に至っていない肝硬変症例が少なからず存在することが確認された。

2. 成因別頻度の経年変化

上述の成因別頻度を、診断時の時期により過去6期6年毎に分け解析した(図2)。

非B非C肝硬変の総数は1976-1981年：51例、1982-1987年：48例、1988-1993年：40例、1994-1999年：37例、2000-2005年：53例、2006-2011年：41例であった。

2000-2005年を境にアルコール性、原因不明が減少し、NASHの割合が明らかに増加していた。2006-2011年では、NASHはPBC、AIHも抜き、本県では非B非C肝硬変の原因疾患として最も高頻度であった。

3. 背景

(a) 診断時年齢

診断時の年齢を表1に示した。先天的な疾患を含む、代謝性、胆汁うっ滞ではそれぞれ28±16、36±21歳と若年での診断例が多かった。これ以外の脂肪性、うっ血性、アルコール性、原因不明、AIH+PBC、NASH、AIH、PBCはそれぞれ50±14、52±11、53±11、57±14、58±8、59±17、59±10、60±14歳と多くの症例は50歳台で診断されていた。

(b) 性別

性別は(表1)、アルコール性、脂肪性、原因不明、胆汁うっ滞、うっ血性は男性が多く、NASHは性差なく、代謝、AIH、PBCでは女

図2 成因別頻度の経年変化

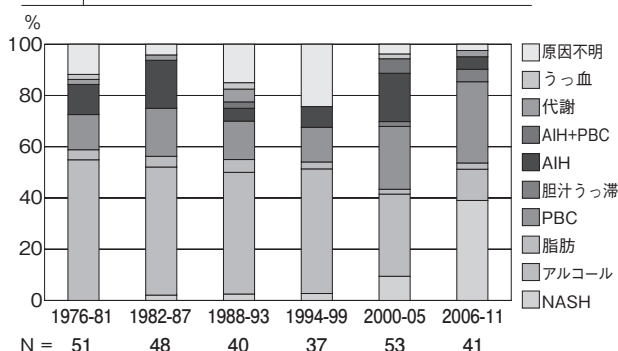
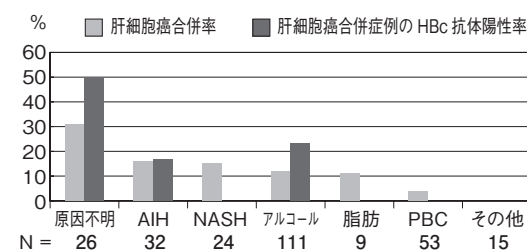


図3 肝細胞癌の合併



性が多かった。

4. 肝細胞癌の合併

肝硬変を診断された時点、もしくはその後の経過観察中に肝細胞癌が発生した症例につき検討した(図3)。原因不明肝硬変では31%と比較的高率に肝細胞癌の合併を認めた。肝細胞癌合併症例におけるHBsAg抗体陽性率を検討すると、原因不明において50%と高頻度に陽性であった。PBC、その他では肝細胞癌の合併は低率であった。

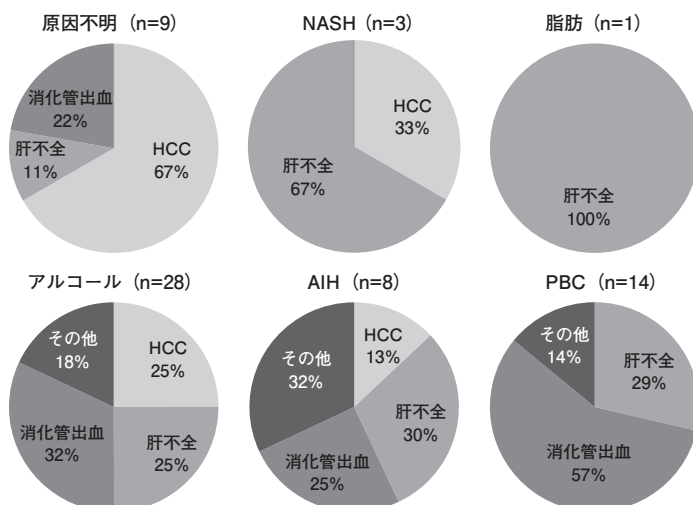
5. 死因

非B非C肝硬変の死因を図4に示した。原因不明では肝細胞癌での死亡が67%と高かつ

表1 患者背景

	代謝 (n=5)	胆汁うっ滞 (n=3)	脂肪 (n=9)	うっ血 (n=3)	アルコール (n=111)	原因不明 (n=26)	AIH+PBC (n=4)	NASH (n=24)	AIH (n=32)	PBC (n=53)
診断時年齢	28 ± 16	36 ± 21	50 ± 14	52 ± 11	53 ± 11	57 ± 14	58 ± 8	59 ± 17	59 ± 10	60 ± 14
性別 (男:女)	1:1.4	1:0.5	1:0.3	1:0.5	1:0.1	1:0.5	0:4	1:1	1:3.3	1:5

図4 死因



た。NASHでは、少数例での検討ではあるが、肝不全での死亡が67%を占めた。脂肪性は死因確認可能症例が1例のみであったが、当該症例は肝不全での死亡であった。アルコール性では、肝細胞癌、肝不全、消化管出血、その他の死亡がそれぞれ25%、25%、32%、18%と消化管出血での死亡がやや多かった。AIHでは、肝細胞癌、肝不全、消化管出血、その他の死亡がそれぞれ13%、30%、25%、32%とその他の死亡例が多かった。PBCでは肝細胞癌での死亡例はなく、消化管出血での死亡が57%と多かった。

6. 合併症 (表2)

(a) 肥満

BMIは、NASH 27.8 ± 3 、脂肪性 26.2 ± 4 、アルコール性 21.3 ± 4 、原因不明 24.4 ± 4 であった。アルコール性と比較し、NASH、脂肪性、原因不明でBMIは有意に高く(それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.02$, $p = 0.03$)、病態と肥満との関連が示唆された。

(b) インスリン抵抗性

HOMA-IRは、NASH 5.4 ± 3 、脂肪性 3.1 ± 2 、アルコール性 1.9 ± 1 、原因不明 2.3 ± 3 であった。アルコール性と比較し、NASHで

有意に高いという結果であった ($p < 0.001$)。脂肪性でインスリン抵抗性が高い傾向はあったが、アルコール性と比較し統計学的には有意差はなかった。

(c) 生活習慣病

高血圧は、NASH、脂肪性にてそれぞれ75%、29%と高率に合併し、アルコール性との統計学的な差を認めた(それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.02$)。

糖尿病はアルコール性と比較しNASHで有意に高率に合併していた ($p < 0.001$)。脂肪

性では合併率が33%と高い傾向はあったが、アルコール性と比較し統計学的に差はなかった。

脂質異常症は、アルコール性と比較し、NASH、脂肪性、原因不明でいずれも有意に高い合併率であった(それぞれ $p = 0.001$, $p = 0.02$, $p = 0.002$)。

考察

長野県における非B非C肝硬変の頻度は近年、アルコール性、原因不明が減少し、NASHが増加し、最多となっていた。国税庁統計年報表²⁾によると、本県では、1998年度は成人1人あたりの酒類販売(消費)数量が94.9 Lであったのに対し、2009年度は75.9 Lとアルコール消費量は減少傾向であり、飲酒量の減少そのものがアルコール性肝硬変の減少につながった可能性が示唆される。

1980年、Ludwigら³⁾が、アルコール多飲歴がないにも関わらず、組織学的にアルコール性肝炎に類似し、肝硬変への進展を認める20症例を集めNASHの概念を提案したが、本邦では欧米と比して非B型慢性肝炎(C型)が多く、NASHの存在はあまり注目されていなかった。1990年代後半に入り、肥満や糖尿病など

表2 合併症

	BMI (kg/m ²)	HOMA-IR	高血圧 (%)	糖尿病 (%)	脂質異常症 (%)
NASH (n=24)	27.8 ± 3	5.4 ± 3	76	74	30
脂肪 (n=9)	26.2 ± 4 **	3.1 ± 2 **	30 **	31 **	29 **
アルコール (n=111)	21.3 ± 4 *	1.9 ± 1	10	13	9
原因不明 (n=26)	24.4 ± 4 *	2.3 ± 3	18	20	27 *

** p < 0.01 * p < 0.05

の生活習慣病が増加，飲酒歴や肝炎ウイルスが陰性である肝炎，肝硬変，つまりNASHが注目されはじめたという歴史的経緯がある⁴⁾。本県においても，生活スタイルの変化により，肥満，生活習慣病を合併する成人が増加し，NASHの絶対数が増加していると考えられる。一方，もともと原因不明に分類されていた症例の中にNASH症例が混在しており，NASHの病態解明と認知度の上昇により診断能が上昇したことも，原因不明が減少しNASH症例が増加した一因と考えられる。いわゆるBurn-out NASHの診断は現在でも困難であり，これが原因不明肝硬変に分類されている可能性は考慮すべきである。Burn-out NASHを含めた，NASH診断能の更なる向上と，治療方法の確立が強く望まれる。

NASHは当然と考えられるが，今回の検討では脂肪性でもアルコール性と比較した際に，BMI，高血圧，脂質異常症の合併率が高くメタボリック症候群との関連が示唆された。中等量の飲酒で肝硬変に至る症例の中には，アルコールだけではなく，NASHに通じるような肥満に関連した病態が混在している可能性があると考えられた。

肝細胞癌の合併率は，原因不明で31%と高率であった。肝細胞癌合併症例におけるHBc

抗体陽性率を検討すると，原因不明において50%と高頻度に陽性であった。本県全体での健常コホートでのHBc抗体陽性率は未検討であり，本結果のみで結論を得ることはできない。しかし，1985年に本県のとある地域で行われた疫学調査では，住人のHBc抗体陽性率は14.3%であったとの報告⁵⁾や，他疾患で最も高い陽性率を示したアルコール性においてもHBc抗体陽性率は23%にとどまっている結果から，既報では諸説あるものの⁶⁾，HBVの潜伏感染と原因不明肝硬変での発癌の関連性に関して追加検討が必要であると考えられた。

結語

- 1) 長野県では，近年，アルコール性，原因不明が減少し，NASHが増加しており，現在，非B非C肝硬変の中で最多となっている。NASHの診断能を高めると同時に治療法の確立が強く望まれる。
- 2) アルコール性と比較し，NASH，脂肪性，原因不明はそれぞれメタボリック症候群との関連が示唆された。
- 3) 原因不明肝硬変では肝細胞癌の合併率が高率であり，HBVの潜伏感染の関与を含め追加検討が必要である。

【参考文献】

- 1) 青柳豊，西口修平，道堯浩二郎 他．本邦の肝硬変の成因と現状 第44回日本肝臓学会総会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ．肝硬変の成因別実態2008，恩地森一編，中外医学社，東京：2008：p1-10.
- 2) 国税庁．酒のしおり．<http://www.nta.go.jp/shiraberu/senmonjoho/sake/shiori-gaikyo/shiori/01/htm>
- 3) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB et al. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc 1980；55：434-438.
- 4) NASH・NAFLDの診療ガイド2010，日本肝臓学会編，文光堂，東京：2010：p4.
- 5) Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T et al. Transmission of hepatitis C in an isolated area in Japan：Community-acquired infection. Gastroenterology 1994；106：1596-1602.
- 6) Wong DK, Huang FY, Lai CL et al. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2011；54：829-836.

青柳：ありがとうございました。確認ですが、先生のところでは NASH での発癌が若年ということですが、おそらく他の施設ではどちらかというと高齢者側に傾いているところが多いと思うのですが、それは診断される前から NASH として follow up されていて、経過観察の中で発癌が見つかり、早く診断されているのでしょうか？

木村：そうですね。NASH の概念が確立されてきた近年では、周囲の病院の先生方からの御紹介が増えたこともあり、早い段階で生検で NASH と診断されて、その後の経過で HCC が発見された方もいらっしゃいました。

青柳：それは単純性脂肪肝か NASH なのかにかかわらず、経過観察すると決めているということでしょうか？例えば C 型のようにはっきりと high-risk として診ておられるのでしょうか？

木村：囲い込みをしているという明確な基準があるわけではないのですが、現時点ではどういう人が安心できて、どういう人が安心できないかというのがわからない現状です。で、フォローできる人はフォローさせていたでいることが多いです。

橋爪（群馬大）：NASH-HCC の症例は比較的若いというご指摘があったかと思いますが、我々の経験だと若い症例はやはり稀で、糖尿病と肥満の罹患歴が非常に長い高齢者が多い印象でした。先生方の若年の NASH-HCC の特徴というものがあれば教えていただきたいのですが。

木村：本院での 4 人に関しては、早期から、

具体的に言うと 10 代からの肥満と 20 歳代前半からの糖尿病歴がある症例でした。

西口：原因不明の中で HBc 抗体の陽性が約半数とご報告されましたが、B 型の関与はどの程度とお考えなのでしょうか？

木村：Occult B と発癌との関係についての議論がこれまでも多くあると思いますが、少なくとも私たちの検討するところでは 50% というと無視できない量ですから、今後 B 型の関与も考えていかなければいけないかなと。

西口：信州の場合、一般人の HBc 抗体の陽性率はどの程度ですか？

木村：長野県全体のデータはありませんが、県内のある地域では 14% であったというデータがあります。

橋本：一般人口の HBc 抗体の陽性率を札幌厚生の中島先生が示されていたように思いますが、中島先生いらっしゃいますか？

中島（札幌厚生病院）：検診からのデータでは男女差がありますが、北海道は高いということもあって、男性では 60 歳以上だと 60% ほど、50 歳代で 54%、女性だとそれから 10% ほど低く、60 歳代で 50%、50 歳代で 40 数% という値でした。

青柳：現在の少なくとも 40 歳以上の B 型の関与といいますか、何らかの感染を受けているのは本邦の特徴で、この辺をどう扱うかについて、後からまた課題に出ると思います。

当院における肝硬変の成因 および臨床的特徴

●安部 宏 ●吉澤 海 ●相澤良夫

東京慈恵会医科大学附属青戸病院 消化器・肝臓内科

はじめに

我が国の肝硬変の成因はB型肝炎ウイルス(HBV)・C型肝炎ウイルス(HCV)持続感染が多く¹⁾、これらの実態は次第に明らかとなり治療法も確立されつつある。一方でHBs抗原・HCV抗体陰性(非B非C)肝硬変は、飲酒状況や生活習慣などの関与が考えられているが原因不明の例も少なくない。生活様式の変化などから非B非C肝硬変および非B非C肝細胞癌(HCC)の頻度は増加しており²⁾実態究明が不可欠である。そこで、当院における肝硬変の成因および臨床的特徴につき検討した。

対象と方法

「我が国における非B非C肝硬変の実態調査」応募要項(肝臓 2011; 52巻2号)の診断基準に基づき、2000～10年に入院し臨床的に肝

硬変と診断された787例の成因および初回入院時の臨床的特徴につき検討した。諸因子の定義は応募要項に従い、その他の因子ではBody Mass Index (BMI) 25以上を肥満、すでに糖尿病(DM)治療中およびHbA1c 6.0%以上または連続2回以上随時血糖が200mg/dlを超える場合をDM、空腹時血中総コレステロールまたは中性脂肪が連続2回以上基準値を超えた場合を脂質異常と定義した。

成績

全肝硬変の内訳は、非B非C 40.5%、HBs抗原単独陽性6.9%、HCV抗体単独陽性51.6%、両者陽性1.0%であった。このうち、非B非C肝硬変の成因は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH) 9.1%、アルコール 56.4%、脂肪性 7.5%、原発性胆汁性肝硬変(PBC) 6.0%、自己免疫性肝炎(AIH) 3.8%、原発性硬化性胆

図1 肝硬変の原疾患

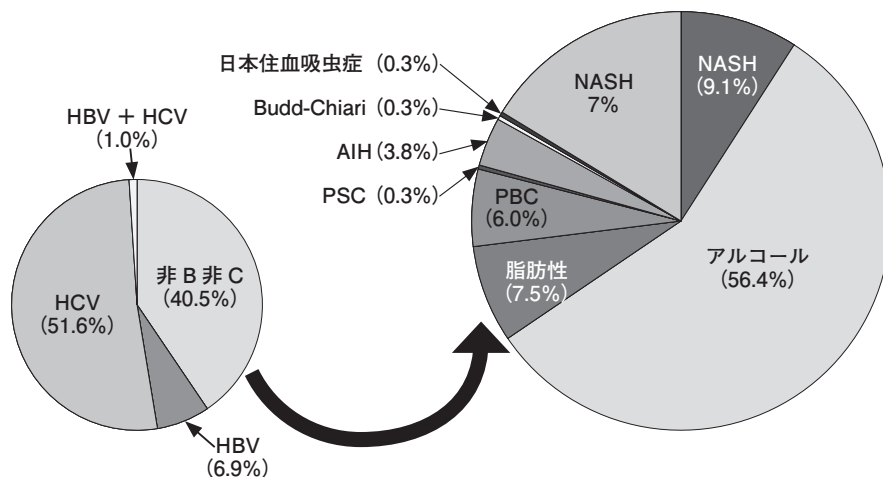


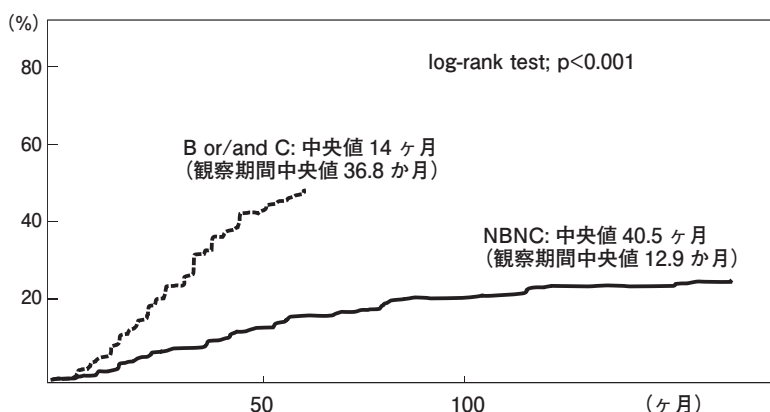
表 1 | 非 B 非 C 肝硬変とウイルス性肝硬変の臨床像の比較

		非 B 非 C n=319	ウイルス性 n=468	p-value
年齢 (歳)		66 (33-87)	68 (24-92)	0.019
性別 (男:女)		206:113	298:170	0.855
肥満合併		99 (31.0%)	92 (19.7%)	0.001 >
飲酒歴		211 (66.1%)	219 (46.8%)	0.001 >
糖尿病		104 (32.6%)	127 (27.1%)	0.116
入院契機	HCC 治療	88 (27.6%)	336 (71.8%)	0.001 >
	腹水	98 (30.7%)	73 (14.2%)	0.001 >
	黄疸	46 (14.4%)	31 (6.6%)	0.001 >
	食道静脈瘤	117 (36.7%)	75 (16.0%)	0.001 >
	肝性脳症	34 (10.7%)	18 (3.9%)	0.001 >
Child	A	170	299	0.004
	B	118	135	
	C	31	34	

管炎 (PSC), Budd-Chiari 症候群, 日本住血吸虫症がそれぞれ 0.3% であった (図 1). 非 B 非 C 肝硬変は HBs 抗原または HCV 抗体陽性 (ウイルス性) 肝硬変に比し, 肥満 (31.0% vs. 19.7%; $p=0.003$), 飲酒歴 (66.1% vs. 46.8%; $p < 0.001$) が高頻度で, Child-Pugh Stage が進行した例が多かった (A:B:

C 170:118:31 vs. 299:135:34; $p=0.003$). 初回入院契機として, HCC 治療目的の頻度は有意に低く (27.6% vs. 71.8%; $p < 0.001$), 腹水 (30.7% vs. 14.2%; $p < 0.001$), 黄疸 (14.4% vs. 6.6%; $p < 0.001$), 食道静脈瘤 (36.7% vs. 16.0%; $p < 0.001$), 肝性脳症 (10.7% vs. 3.9%; $p < 0.001$) の頻度が有意に高かった (表 1). DM の合併率には有意差を認めなかった. なお, 非 B 非 C 肝硬変の HBc 抗体陽性率は 38.4% であった. また, 初診時に HCC が認められていない肝硬変の経過観察中の HCC 発生率は有意に低く, 肝硬変診断後より HCC 発生までの期間は有意に長かった (14.5% vs. 58.8%; $p < 0.001$, 発生時期の中央値 40.5 ヶ月 vs. 14 ヶ月; $p = 0.010$) (図 2). 次に,

図 2 | 肝硬変診断時 HCC のない症例での HCC 出現状況

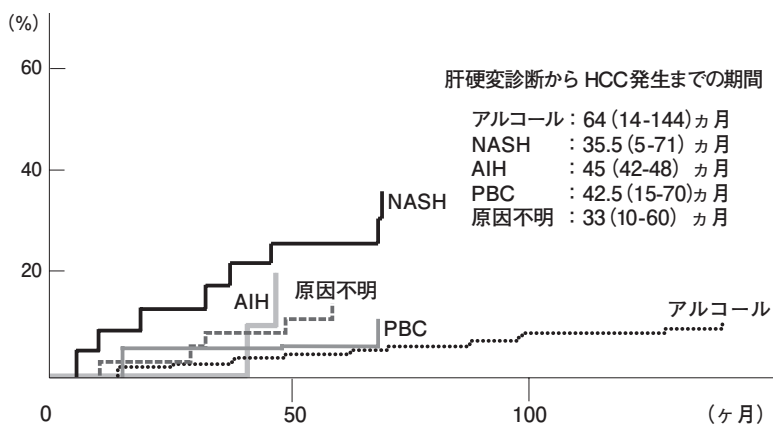


非 B 非 C 肝硬変を成因別に検討した. 性別ではアルコールと脂肪性で男性の頻度が高く, NASH, AIH, PBC では女性の頻度が高かった. 年齢には差を認めなかった. 初回入院契機では, HCC 治療目的は脂肪性, NASH, 原因不明例, 腹水および黄疸はアルコール, AIH, 食道静脈瘤はアルコール, PBC, 原因不明例で頻度が高かった. 合併疾患については, 肥満は脂肪性, NASH, 脂質異常は脂肪性, PBC, DM は脂肪性, NASH, 原因不明例で高頻度であった. HBc 抗体陽性率はアルコール, 原因不明例で高い傾向にあった (表 2). 肝硬変診断時あるいは経過観察中に HCC が認められた例 (HCC 発生例) についての検討では, HCC 診断時年齢はアルコールで若年の傾向を認め, 肝硬変診断時

表 2 | 非 B 非 C 肝硬変の成因別臨床像の比較

	アルコール n=180	脂肪性 n=24	NASH n=29	AIH n=12	PBC n=19	原因不明 n=52
年齢 (歳)	62 (33-87)	70.5 (51-84)	71 (54-82)	67.5 (42-85)	72 (40-82)	73.5 (49-86)
性別 (男:女)	147 : 33	24 : 0	7 : 22	2 : 10	0 : 19	23 : 29
肥満合併	24 (13.3%)	22 (91.7%)	22 (75.9%)	5 (45.5%)	3 (15.8%)	20 (38.5%)
飲酒歴	180 (100%)	24 (100%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (9.6%)
糖尿病	46 (25.6%)	14 (58.3%)	17 (58.6%)	2 (16.7%)	3 (15.8%)	20 (38.5%)
脂質異常	54 (30.0%)	14 (58.3%)	10 (34.5%)	4 (33.3%)	12 (63.2%)	7 (13.5%)
高血圧	49 (27.2%)	8 (33.3%)	8 (27.6%)	3 (25.0%)	3 (15.8%)	18 (34.6%)
入院契機						
HCC 治療	38 (21.1%)	20 (83.3%)	9 (31.0%)	3 (25.0%)	0 (0.0%)	17 (32.7%)
腹水	67 (37.2%)	2 (8.3%)	3 (10.3%)	5 (41.7%)	5 (26.3%)	14 (26.9%)
黄疸	34 (18.9%)	1 (4.2%)	1 (3.5%)	5 (41.7%)	2 (10.5%)	1 (1.9%)
食道静脈瘤	73 (40.6%)	3 (12.5%)	7 (24.1%)	1 (8.3%)	14 (73.7%)	18 (34.6%)
肝性脳症	20 (11.1%)	1 (4.2%)	2 (6.9%)	2 (16.7%)	2 (10.5%)	6 (11.5%)
HBc 抗体陽性	57/134 (42.5%)	8/22 (36.4%)	7/23 (30.4%)	2/12 (16.7%)	0/2 (0.0%)	14/34 (41.2%)
Child						
A	83	17	24	7	8	30
B	75	6	5	2	10	19
C	22	1	0	3	1	3

図 3 | 入院時 HCC のない NBNC-LC の疾患別 HCC 発生状況



に HCC を認めない例では成因間において Child-Pugh Stage に差を認めないにもかかわらず、NASH で発生頻度が高く、アルコールで肝硬変診断から HCC 発生までの期間が長い傾向にあった (図 3)。なお、脂肪性は全例が HCC 治療目的での初回入院であったため解析から除外した。最後に当院の非 B 非 C 肝硬変の成因で半数以上を占めるアルコール性肝硬変について、HCC 発生例と肝硬変診断時から経過観察中にも HCC が認められなかった例 (非発生例) に群別比較検討を行った。HCC 発生例では非発生例に比し Child-Pugh Stage は進行していない例が多かったが、年齢 (中央値 66

歳 vs. 60 歳 ; $p < 0.001$), 男性の頻度 (男 : 女 57 : 5 vs. 90 : 28 ; $p = 0.010$), 糖尿病合併率 (35.5% vs. 20.3% ; $p = 0.027$), 脂質異常合併率 (46.8% vs. 21.2% ; $p < 0.001$), 高血圧症合併率 (37.1% vs. 22.0% ; $p = 0.031$) が有意に高く、積算飲酒量が有意に多かった (中央値 2,409kg vs. 1,780kg ; $p < 0.001$)。多重ロジスティッ

ク回帰分析を用いた多変量解析では年齢、性別、積算飲酒量、脂質異常合併が有意な因子として抽出された (表 2)。

考察

当院における入院した肝硬変症例を対象とした今回の検討では、非 B 非 C 肝硬変はウイルス性肝硬変に比し、肥満や飲酒歴を有する例が多く、入院契機として肝予備能低下および門脈圧亢進に伴うものが多い一方で HCC 治療目的は少なく、肝硬変診断時 HCC のない症例においては HCC 出現が遅い傾向が認められた。非

B 非 C 肝硬変の成因別特徴としては、①アルコール関連は男性、自己免疫性は女性の頻度が高く、②アルコール性は入院時年齢が若年傾向にあり、③入院契機として、脂肪性関連は HCC 治療目的が多く肥満、糖尿病関与の可能性が考えられ、PBC は門脈圧亢進、AIH は肝予備能低下、アルコール性は門脈圧亢進および肝予備能低下に関与するものが多く成因により異なり、④原因不明例では HBc 抗体陽性率および DM 合併率が比較的高いことから既報のごとく HBV 感染³⁾や NASH⁴⁾に由来する例も少なからず存在する可能性が考えられ、⑤肝硬変診断時 HCC のない症例においては、脂肪性関連で HCC 出現が多い傾向が認められ、⑥アルコール性肝硬変における HCC 発生には、堀江ら⁵⁾の報告のように、年齢、性別、メタボリック症候群関連因子の関与が示唆され、さらに今回の検討では積算飲酒量が影響している可能性が考えられた。これらのことから、非 B 非 C 肝硬変は飲酒をはじめとした生活習慣の改善により、さらに成因を詳細に分析することにより肝不全への進展や HCC の発生を抑制できる可能性があり、その実態を明らかにすることは非常に意義のあることと考える。肝硬変の成因は我が国においても地方により異なるため風土や習慣を考慮に入れた解明が必要であるが、ウイルス性肝障害に比し非 B 非 C 型肝障害は診療を自己中断してしまう例も多いため長期予後の評価が困難であるなど実態を明らかにすることは容易ではない。また、自覚症状がほとんどなく外来のみで経過観察している肝硬変患者も少なくないが病歴や生活状況などが詳細に聴取できていない場合が多いため今回の検討は入院症

表 3 アルコール性肝硬変の HCC 発生に関与する因子
(多重ロジスティック回帰分析による多変量解析)

		Odds ratio	95% Confidence interval	p value
年齢		1.09	1.04-1.13	0.00017
性別	男	4.20	1.31-13.47	0.01512
	女	1		
積算飲酒量		1.09	1.04-1.13	0.01149
高血圧症	あり	1.63	0.72-3.67	0.23869
	なし	1		
脂質異常	あり	3.58	1.53-8.35	0.00299
	なし	1		
糖尿病	あり	1.70	0.72-3.98	0.21991
	なし	1		

例のみで行わざるを得ず、当院の全肝硬変の実態を把握できているわけではない。また、応募要項診断基準の「脂肪性肝硬変」の定義「脂肪性肝障害（画像診断あるいは組織診断）を基盤にした肝硬変で、飲酒量が、エタノール摂取 1 日 20g から 70 g までの例」についてはかなり配慮されたものであるにもかかわらず判断に困る例もあり、「脂肪性肝硬変」の位置づけについては今後も引き続き検討が必要である。

結語

非 B 非 C 肝硬変の臨床的実態と傾向について解析した。特にアルコール性肝硬変は診療を自己中断する例も多く、実態を明らかにするためにはさらに詳細な追跡調査が必要である。

【参考文献】

- 1) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan : a nationwide survey. J Gastroenterol 2010 ; 45 : 86-94
- 2) Abe H, Yoshizawa K, Kitahara T, et al. Etiology of non-B non-C hepatocellular carcinoma in the eastern district of Tokyo. J Gastroenterol. 2008 ; 43 : 967-74
- 3) Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding natural history of nonalcoholic steatohepatitis : from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2002 ; 123 : 134-40
- 4) Chan HL, Tsang SW, Leung NW, et al. Occult HBV infection in cryptogenic liver cirrhosis in an area with high prevalence of HBV infection. Am J Gastroenterol 2002 ; 97 : 1211-5
- 5) 堀江義則, 山岸由幸, 海老沼浩利, ほか. わが国における肝細胞癌合併アルコール性肝硬変患者の特徴. 肝臓 2011 ; 52 : 70-73

Discussion

安部 宏 東京慈恵会医科大学附属青戸病院 消化器・肝臓内科
当院における肝硬変の成因および臨床的特徴

青柳：ありがとうございました。PBC が advanced というのは入院しているからという意味ですよね？ 症候性の PBC でということ。

安部：そうですね。

青柳：それから、確認させていただきたいの

は HCC の follow-up 体制というのはウイルス性のそれとほぼ同じということでしょうか？

安部：実はそれが出来始めたのがここ 5,6 年のことで、それまではまだ実際に non-B, non-C に対して HCC が出るということを意識した体制にはなっていませんでした。

肝細胞癌を合併した 非B非C肝硬変の臨床的特徴

●川合弘一¹⁾ ●野本 実²⁾ ●青柳 豊²⁾

1) 新潟大学医歯学総合病院 検査部 2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学

はじめに

近年、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の増加に伴い非B非C肝硬変が注目され、その実態解明が求められている。非B非C肝硬変において肝細胞癌 (肝癌) はクリティカルイベントの一つであるが、その詳細な臨床像は明らかになっていない。そこで当科自験例における肝癌合併非B非C肝硬変の臨床的特徴につき検討した。

対象と方法

1992年から2009年までに新潟大学医歯学総合病院第3内科に入院し、肝硬変と診断した544例を対象とした。肝癌症例では癌治療により肝予備能が修飾され、慢性肝炎と肝硬変の鑑別が困難な症例が存在するため、癌治療後に初めて肝硬変と診断された症例は除外した。また同時期に入院し、非硬変肝から発癌した非B非C肝癌37例を対照に用いた。肝硬変の成因を、B型:HBs抗原(+)またはHBc抗体高力価(+),かつHCV抗体(-),C型:HBs抗原(-)かつHCV抗体(+),B+C型:HBs抗原(+)かつHCV抗体(+),非B非C:HBs抗原(-)かつHCV抗体(-)と定義し、成因別に臨床背景を検討した。

統計学的解析では、2群間の比較には χ^2 検定またはMann-Whitney U検定を、多群間の比較には χ^2 検定またはKruskal-Wallis検定を用いた。また生存率と累積発癌率はKaplan-Meier法にて算出し、生存率の比較にはlogrank検定を用いた。

成績

1. 肝硬変の成因別臨床的特徴

当科における肝硬変全体の成因別頻度は、B型:77例(14.3%),C型:283例(51.8%),B+C型:11例(2.0%),非B非C:173例(31.8%)だった。年次推移では、非B非Cは2000年代中頃より増加傾向で、近年では30%近くで推移していたが、直近の2009年では42%だった。性別(男/女)では、B型:64/13例,C型:155/128例,B+C型:6/5例,非B非C:98/75例で、B型は他の3群に比べて有意に男性の割合が高かった($p<0.001$)。初回入院時年齢(中央値 \pm SD)は、B型:60 \pm 11.4歳,C型:68 \pm 9.3歳,B+C型:68 \pm 12.1歳,非B非C:62 \pm 11.9歳で、C型はB型および非B非Cより有意に高齢だった($p<0.001$)。

肝癌合併率は、B型:57例(74.0%),C型:251例(88.7%),B+C型:10例(90.9%),非B非C:83例(47.7%)で、非B非Cでの割合は他の3群より有意に低かった($p<0.001$)。非B非Cでは、肝不全症状に対する治療や成因精査などを目的として入院した症例が多かったためと思われる。非B非Cでの生活習慣病合併率は、高血圧:26.0%,脂質異常症:9.2%,糖尿病:34.7%で、HBc抗体陽性率は32.1%だった。また非B非Cでは、外来初診時から肝硬変の診断までの期間が1年未満の症例が82.1%を占めており、肝癌の診断も1年未満の症例が63.9%と高率だった。

2. 肝癌合併肝硬変の成因別臨床的特徴

肝癌を合併した肝硬変の成因別頻度は、B型:

表 1 | 肝癌合併肝硬変の成因別背景因子

	B 型 (n = 57)	C 型 (n = 251)	非 B 非 C (n = 83)	P value
肝癌診断時年齢 (歳) [†]	60.5 ± 11.6	66.6 ± 8.8	67.9 ± 8.2	<0.001
男 / 女 (n)	49/8	146/105	51/32	0.001
T-Bil (mg/dl) [†]	1.0 ± 1.5	0.9 ± 1.0	1.1 ± 1.4	0.205
Alb (g/dl) [†]	3.9 ± 0.8	3.6 ± 0.5	3.7 ± 0.6	0.052
PT (%) [†]	79.0 ± 15.1	75.0 ± 16.5	78.0 ± 19.2	0.818
ICG R15' (%) [†]	20.0 ± 15.6	24.5 ± 16.2	25.0 ± 16.2	0.081
Child-Pugh A/B/C (n)	42/12/1	169/63/12	52/22/6	0.534
Platelet (×10 ⁴ /μl) [†]	10.8 ± 5.8	8.7 ± 4.8	11.3 ± 7.3	0.002
AFP (ng/ml) [†]	22 ± 61249.9	41.8 ± 6035.1	10.4 ± 35611.0	0.001
PIVKA-II (mAU/ml) [†]	34 ± 23321.7	32.5 ± 8831.8	34 ± 9949.7	0.705
最大腫瘍径 (mm) [†]	30.0 ± 37.7	23.0 ± 17.6	28.5 ± 26.9	0.028
TNM stage I/II/III/IV (n)	15/17/11/13	55/89/78/26	12/34/26/11	0.068

*, significant difference; †, median ± SD.

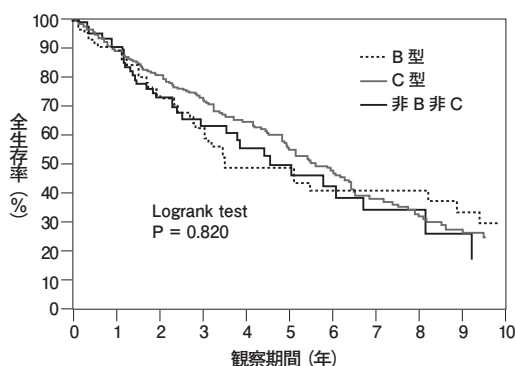
57 例 (18.9%), C 型:151 例 (50.2%), B+C 型:10 例 (3.2%), 非 B 非 C:83 例 (27.6%) で, 肝硬変全体の頻度とほぼ同様であり, 年次推移も非 B 非 C が近年増加傾向にあった. 肝癌合併肝硬変の臨床背景を, B 型, C 型, 非 B 非 C で比較すると, B 型は他群に比べ, 肝癌診断時年齢が低く, 男性の割合が高かった (表 1). 肝予備能では有意差はなかったが, 非 B 非 C は C 型に比べて血小板数が有意に高かった. また非 B 非 C は C 型より肝癌最大腫瘍径が有意に大きく, 巨大腫瘍により AFP が極めて高い症例もあったが, AFP 中央値はむしろ低かった. 全生存率には有意差を認めなかった (図 1).

3. 肝癌合併非 B 非 C 肝硬変の成因別臨床的特徴

当科における非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度を表 2 に示す. 非 B 非 C 肝硬変全体ではアルコール性が半数近くを占めており, 次いで NASH が約 15%, 自己免疫性肝炎 (AIH) が約 12% だった.

肝癌合併例と非合併例とで比較すると, いずれも約半数がアルコール性だが, 肝癌合併例では NASH, AIH と続くのに対し, 非合併例では原発性胆汁性肝硬変 (PBC), NASH という順であり, 非合併例では PBC の頻度が比較的高かった (表 2). PBC 症例の入院目的は肝生検

図 1 | 肝癌合併肝硬変の成因別全生存率



や食道静脈瘤治療などが多かったためと思われる.

臨床背景では, 肝癌合併例での肝硬変診断時年齢や初回入院時年齢は有意に高く, また肥満, 高血圧, 糖尿病といった生活習慣病の合併率も高かった (表 3). 一方, 肝癌非合併例では食道・胃静脈瘤の合併率が高く, T-Bil, PT, Child-Pugh 分類などの肝予備能はより低下していたが, 全生存率では肝癌合併例の方が有意に不良だった (図 2). 肝癌はきわめて強い予後不良因子であることを示している.

また解析可能だった非 B 非 C 肝硬変 120 例を対象とした肝癌累積発癌率は, 1 年:4.6%, 3 年:8.1%, 5 年:14.9%, 10 年:29.1% であり (図 3), 年発癌率は約 3% と推定された.

4. 非B非C肝癌における肝硬変と非肝硬変の比較

肝癌合併非B非C肝硬変における成因別頻度は上述のとおりだが(表2)、非肝硬変(n = 37)からの発癌例の成因別頻度は高い順に、アルコール性(45.9%)、成因不明(35.1%)、PBC(8.1%)、NASH組織診断例(5.4%)、NASH画像診断例(2.7%)、AIH(2.7%)だった。非肝硬変発癌例では成因不明例が多いのが特徴の一つと考えられる。

性別では、肝硬変が男性61.4%に対し、非肝硬変では男性83.8%で有意に男性の割合が高かった。肝予備能は当然のことながら肝硬変が不良だったが、腫瘍因子は非肝硬変で(中央値±SD)、AFP:80 ± 174065 ng/ml, PIVKA-II:269 ± 21,712 mAU/ml, 最大腫瘍径:500 ± 458 mmであり、PIVKA-IIと最大腫瘍径は非肝硬変で有意に高値だった。両群間の全生存率には有意差を認めなかった(p = 0.353)。

考察

本邦での肝硬変を対象とした全国調査によると、2008年調査時の成因別頻度はC型:60.9%, B型:13.9%, 非B非Cは25.2%だった¹⁾。近年NASHが増加傾向にあることより、非B非C肝硬変も今後増加する可能性があり、その臨床的特徴を把握しておく必要がある。

今回の検討では、非B非C肝硬変からの肝癌の年発癌率は約3%と推定された。C型肝炎肝硬変に比較するとその発癌率は低いが、B型肝炎肝硬変とほぼ同等と考えられ²⁻⁴⁾、成因に関わらず肝硬変では発癌ポテンシャルがあることに留意すべきである。しかし非B非C肝硬変では、外来初診時には既に病態がかなり進行した。肝硬変や肝癌で発見された例が多かった。B型やC型に比べ、非B非C肝癌や成因不明の肝硬変(cryptogenic cirrhosis:CC)を背景とした肝癌では、定期観察されていた症例が少なかっ

表2 非B非C肝硬変における肝癌合併例と非合併例の成因別頻度

成因	肝癌合併例 (n = 83)	肝癌非合併例 (n = 90)	合計 (n = 173)
NASH 臨床的疑診例 (n)	1 (1.2%)	3 (3.3%)	4 (2.3%)
NASH 画像診断例 (n)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.6%)
NASH 組織診断例 (n)	15 (18.1%)	10 (11.1%)	25 (14.5%)
アルコール性 (n)	40 (48.2%)	39 (48.3%)	79 (45.7%)
脂肪性 (n)	3 (3.6%)	1 (1.1%)	4 (2.3%)
PBC (n)	2 (2.4%)	11 (12.2%)	13 (7.5%)
PSC (n)	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (0.6%)
AIH (n)	12 (14.5%)	8 (8.9%)	20 (11.6%)
AIH+PBC overlap 症候群 (n)	1 (1.2%)	2 (2.2%)	3 (1.7%)
Wilson 病 (n)	0 (0%)	4 (4.4%)	4 (2.3%)
うっ血性 (n)	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)
Budd-Chiari 症候群 (n)	2 (2.4%)	3 (3.3%)	5 (2.9%)
アルコール性疑診例 (n)	1 (1.2%)	3 (3.3%)	4 (2.3%)
成因不明 (n)	4 (4.8%)	5 (5.6%)	9 (5.2%)

図2 非B非C肝硬変における肝癌合併例と非合併例の全生存率

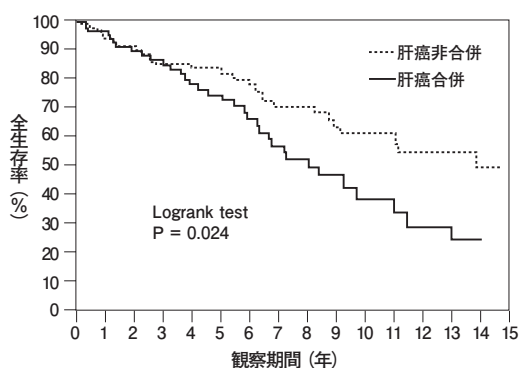
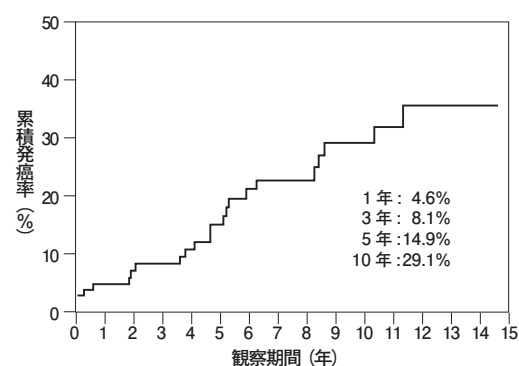


図3 非B非C肝硬変における肝癌累積発癌率



たとの報告もある^{5,6)}。アルコール多飲や慢性肝疾患などの発癌危険因子となりうる背景を有する場合には、肝硬変への進展防止を目的とした早期の治療介入と定期的な肝癌サーベイラン

表3 非B非C肝硬変における肝癌合併例と非合併例の背景因子

	肝癌合併例 (n = 83)	肝癌非合併例 (n = 90)	P value
肝硬変診断時年齢 (歳)*	66 ± 8.8	53 ± 11.8	<0.001
初回入院時年齢 (歳)*	69 ± 8.0	54 ± 11.6	<0.001
男 / 女 (n)	51/32	47/43	0.221
飲酒量 70g/日 以上 / 未満 (n)	40/43	39/51	0.522
BMI (kg/m ²) *	24.6 ± 3.7	22.5 ± 3.8	<0.001
高血圧 あり / なし (n)	32/51 (38.6%)	13/77 (14.4%)	<0.001
脂質異常症 あり / なし (n)	8/75 (9.6%)	8/82 (8.9%)	0.865
糖尿病 あり / なし (n)	41/42 (49.4%)	19/71 (21.1%)	<0.001
食道・胃静脈瘤 あり / なし (n)	47/34 (58.0%)	71/16 (81.6%)	<0.001
腹水 あり / なし (n)	19/64 (22.9%)	29/61 (32.2%)	0.171
肝性脳症 あり / なし (n)	8/75 (9.6%)	11/79 (12.2%)	0.587
AST (IU/l) *	51 ± 29.3	60 ± 87.4	0.010
ALT (IU/l) *	35 ± 28.0	40 ± 44.8	0.173
γ-GTP (IU/l) *	105.5 ± 224.8	104.5 ± 270.2	0.917
T-Bil (mg/dl) *	1.0 ± 1.4	1.6 ± 4.7	<0.001
Alb (g/dl) *	3.7 ± 0.6	3.6 ± 0.7	0.304
PT (%) *	82 ± 18.7	70 ± 21.5	0.002
Child-Pugh A/B/C (n)	46/19/15	46/7/33	0.002
Platelet (×10 ⁴ /μl) *	12.1 ± 4.8	11.3 ± 6.1	0.090
HBc 抗体 陽性 / 陰性 (n)	25/52 (32.5%)	19/41 (31.7%)	0.921

*, median ± SD.

スが必要と思われる。

肝癌合併非B非C肝硬変では、アルコール性やNASHなど、その成因によって臨床的特徴が異なる点にも注意が必要である^{7,8)}。また、CCには特徴的病理所見の消失したNASH、すなわちburned-out NASHが少なからず含まれていると考えられているが⁹⁾、当科における成因不明の肝癌症例の検討ではNASHに特徴的な背景因子は必ずしも認めず、成因が特定または推定できない症例も存在した¹⁰⁾。これらの

[参考文献]

症例の成因や自然経過の解明も、今後の重要な課題である。

結語

非B非C肝硬変には発癌ポテンシャルがあり、肝癌は強い予後不良因子である。非B非C肝硬変の臨床的特徴を把握した上で、肝硬変への進展防止および肝癌の早期発見・治療を適切に行うことが临床上重要である。

- 1) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, et al; Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2010; 45: 86-94.
- 2) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. Hepatology 1993; 18: 47-53.
- 3) Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. Gut 2000; 47: 131-136.
- 4) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al. Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts. J Hepatol 2006; 44: 1089-1097.
- 5) Abe H, Yoshizawa K, Kitahara T, et al. Etiology of non-B non-C hepatocellular carcinoma in the eastern district of Tokyo. J Gastroenterol 2008; 43: 967-974.
- 6) Giannini EG, Marabotto E, Savarino V, et al; Italian Liver Cancer (ITALICA) Group. Hepatocellular carcinoma in patients with cryptogenic cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 580-585.
- 7) Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2002; 123: 134-140.
- 8) Hashimoto E, Taniai M, Kaneda H, et al. Comparison of hepatocellular carcinoma patients with alcoholic liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Alcohol Clin Exp Res 2004; 28: 164S-168S.
- 9) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 248-254.
- 10) 川合弘一, 須田剛士, 上村顕也, 他. Cryptogenic 肝癌と他の非B非C型肝炎の臨床病理学的比較. 消化器内科 2011; 53: 440-446.

橋本：ありがとうございました。先生の最後の結語の1つで、非 B 非 C であっても成因によって病態が違うということですよ。今回脂肪性肝障害をどう分けるかということですが、中には脂肪性肝障害として1つに括って、その中にアルコール性やインスリン抵抗性と原因を分けるという考えもありますが、先生のお考えですと、アルコール性とメタボリックからくるインスリン抵抗性の肝硬変は病態が違うからやはり分けて考える方がよいとお考えでしょうか？

川合：私も先生の提唱された脂肪性という概念はやはり分類する時に非常に戸惑ったのですけれども、クリアカットにアルコールの有無で二者択一に分けられることはまずなく、少量飲酒の影響というのは必ずどのような病態でも関与してくるので、グレーゾーンを作っておくというのは良いアイデアかと思いながら分類させてもらいました。ただ、残念ながら当科の症例では、脂肪性に該当する症例がほとんどありませんでした。

橋本：もう1つのポイントが HBc 抗体ですけれども、先生のところでは担癌症例と非担癌症例との間で HBc 抗体の陽性率に差がなかったのですが、他の施設の先生方からご意見はないでしょうか？千葉大の先生が HBc 抗体の有無で発癌曲線を描かれていましたが、千葉大の先生はいらっしゃいますでしょうか？

中本（千葉大）：今回の検討では HBc 抗体が非 B 非 C 肝硬変の発癌に関係しているかどうかについてはあまりはっきりした関連はないという結果になりました。

西口：千葉大で HBV-DNA が陽性であった症例というのは非 B 非 C の中の何%くらいありましたか？

中本：だいたい30%くらいで検出できたと思います。

西口：HBs 抗原陰性の非 B 非 C の肝硬変の3割くらいに HBV-DNA が検出、これは血清ですか？

中本：はい。血清で測定しています。特に HBc 抗体陽性との関係ははっきりしませんが、特に HBc 抗体陽性で DNA が高いというわけではなく、全般的に測定した結果、3割程度で検出されたという結果でした。

西口：その HBV-DNA 陽性の症例の診断としては、B 型肝炎変とお考えですか？

中本：今回は血清を real time PCR 法で3領域（Core と X と S 領域）についてやりまして、全て陽性というわけではなく一部で陽性と出て、確定的に HBV-DNA がいると確認ができていないので、HBV-DNA 陽性というにはもう少し検討しなければならないと思っています。

川合：HBc 抗体については肝硬変以外でも、非 B 非 C の HCC、非硬変肝からの発癌例も含めて40例くらいで検討したことがありましたが、陽性率としては30%前後で変わりありませんでした。どのくらい発癌に関与しているのかについては疑問を感じながらデータ集積をしていました。

金（京都大）：非 B 非 C 肝硬変から発癌した症例と、してない症例の中で差はありましたか？

川合：今回多変量解析までは行っていません。というのは今回の対象は入院した症例というように限っています。HCC で発癌していない症例で入院した症例というのは静脈瘤の治療ですとか、肝不全症状で入院された方で、非常に肝線維化が強い症例で発癌ポテンシャルが非常に高まっている症例がいっぱい集まってくるので、なかなか正確な発癌リスクの同定というのは難しいかと思っています。

4

当科における 非B非C肝硬変の成因別実態

●片岡晃二郎 ●遠藤 啓 ●小野寺美緒 ●柿坂啓介 ●舘道芳徳
●及川隆喜 ●葛西幸穂 ●佐原 圭 ●宮本康弘 ●及川寛太 ●熊谷一郎
●黒田英克 ●宮坂昭生 ●葛西和博 ●遠藤龍人 ●滝川康裕 ●鈴木一幸

岩手医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科分野

はじめに

本邦の肝硬変患者の成因別実態調査は過去4回(1983年, 1991年, 1998年, 2007年)行われており, 前回の全国調査の結果では非B非C肝硬変は全体の24.0%であった。前回の調査から非アルコール性脂肪肝炎(NASH)または非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)が肝硬変の1成因として付け加えられたことで, 成因別頻度にも変化が見られている。今回我々は, 1998年から2011年までの当科入院症例をもとに, 非B非C肝硬変の成因別頻度と変遷, 各成因別の臨床像, 合併症頻度, 発癌率, そして栄養状態・栄養療法が予後・発癌に与える影響について検討したので報告する。

対象と方法

対象は1998年から2011年までに当科入院加療歴がある肝硬変症例全1,369症例のうち, 非B非C肝硬変の診断基準を満たした386症例である。成因分類は第15回日本肝臓学会大会・主題ポスター討論の基準に準拠した。男性275症例, 女性111症例で, 肝硬変診断時平均年齢は61.4歳(20-88歳)であった。肝硬変の診断は剖検, または肝生検で組織学的に診断されたもの, 腹腔鏡や画像検査により形態的に明らかなもの, および臨床的に食道静脈瘤, 腹水, 肝性脳症などを有するか, 血液一般・生化学検査・凝固能検査で肝硬変と診断できるものとした。

図1 成因別頻度 (1998～2011)

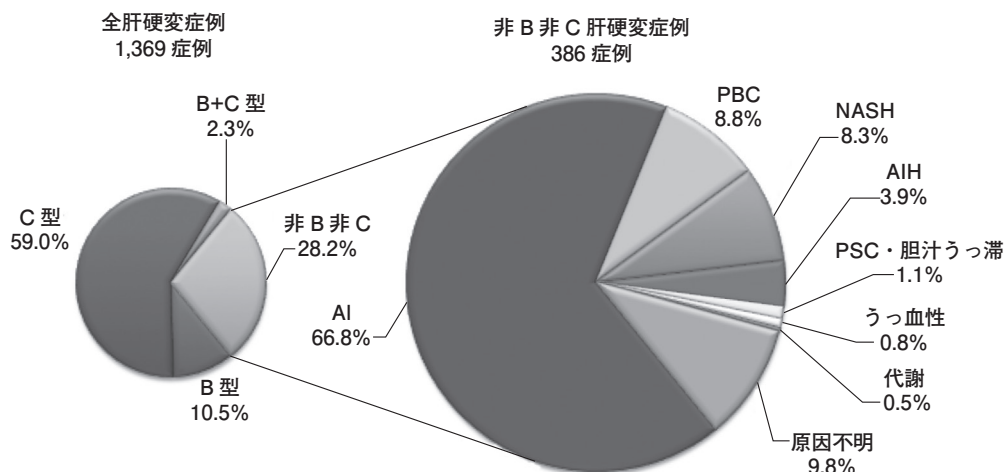


表 1 成因別背景因子

成因	症例数 (%)	男 / 女	診断時年齢 (歳)	Child-Pugh A/B/C	BMI (Kg/m ²)
AI	258 (66.8)	229 / 29	60.5 ± 10.6	97/91/70	23.5 ± 4.0
PBC	34 (8.8)	4 / 30	63.3 ± 10.1	6 / 18/10	23.0 ± 3.7
NASH	32 (8.3)	13 / 19	62.1 ± 11.7	12/10/10	29.3 ± 4.7
AIH	15 (3.9)	2 / 13	66.3 ± 12.9	3/ 7/5	22.3 ± 3.8
PSC/胆汁うっ滞	2/2 (1.1)	4 / 0	57.5 ± 23.7	1/ 2/1	19.5 ± 1.8
うっ血性	3 (0.8)	3 / 0	65.0 ± 27.9	1/ 1/1	21.3 ± 2.6
代謝 ヘモクロマトーシス	2 (0.5)	1 / 0	58	0/ 2/0	20.4 ± 5.4
Wilson 病		0 / 1	20		
原因不明	38 (9.8)	19 / 19	64.4 ± 13.5	9/17/12	22.3 ± 3.1
合計	386	275 / 111	61.4 ± 11.7	129/148/109	

**:p<0.01 * :p<0.05

表 2 合併症

	高血圧 (%)	脂質異常症 (%)	糖尿病 (%)	静脈瘤 (%)	腹水 (%)	肝性脳症 (%)	肝癌 (%)
AIH	6 (40.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (26.7)	9 (60.0)	9 (60.0)	5 (33.3)
AI	85 (32.9)	13 (5.0)	109 (42.2)	141 (54.7)	124 (48.1)	111 (43.0)	107 (41.6)
NASH	21 (65.6)	6 (18.8)	19 (59.4)	15 (46.9)	17 (53.1)	15 (46.9)	14 (43.8)
原因不明	15 (39.5)	4 (10.5)	13 (34.2)	14 (36.8)	15 (39.5)	22 (57.9)	22 (57.9)
PBC	6 (17.6)	4 (11.8)	4 (11.8)	22 (64.7)	20 (58.8)	19 (55.9)	6 (17.6)
うっ滞	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)
代謝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合計	136 (35.2)	28 (7.3)	148 (38.3)	198 (51.3)	187 (48.4)	177 (45.9)	154 (39.9)

成因別頻度と変遷，肝硬変診断時の年齢，性別，BMI，Child-Pugh 分類 (Grade A / B / C)，肝機能，ならびに肝細胞癌，静脈瘤，肝性脳症，腹水，そして糖尿病，高血圧，脂質異常症の合併率について検討した。また，成因別，Child-Pugh 分類別に栄養状態・栄養療法 (経口分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acids : BCAA) 製剤の有無) の生存率・発癌率に与える影響について検討した。

成績

1. 肝硬変の成因別頻度 (図 1)

全対象 1,386 症例での成因別頻度はウイルス性が約 7 割を占め，非 B 非 C 肝硬変症例は 386 症例 (28.2%) であった。

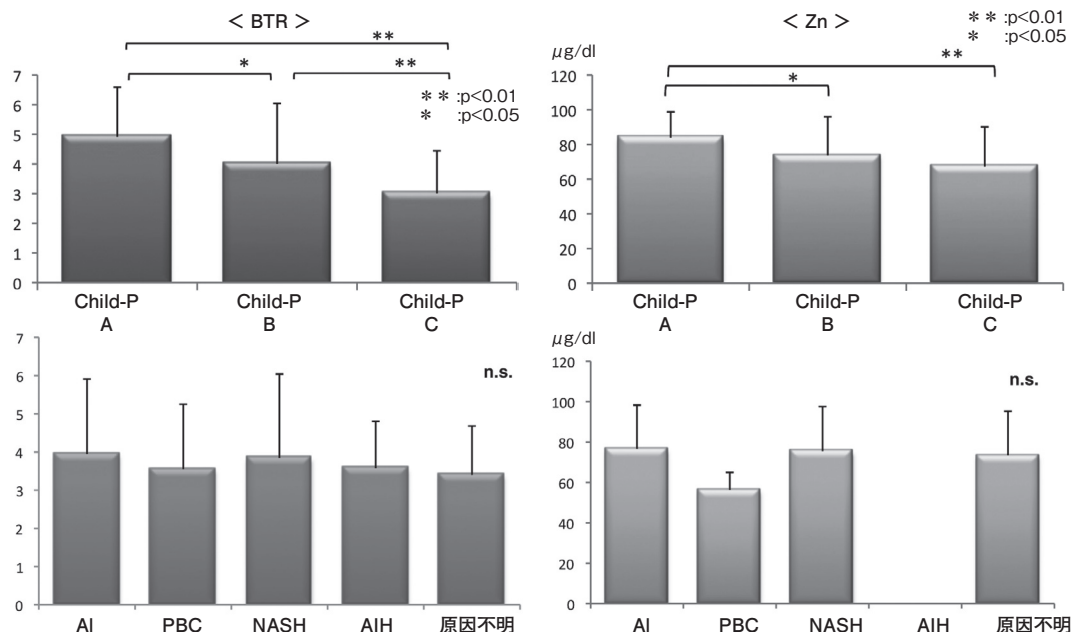
非 B 非 C 肝硬変症例 386 症例の成因別頻度はアルコール性 (AI) 258 症例 (66.8%)，原発

性胆汁性肝硬変 (PBC) 34 症例 (8.8%)，NASH 32 症例 (8.3%)，自己免疫性肝炎 (AIH) 15 症例 (3.9%)，原発性硬化性胆管炎 (PSC) / 胆汁うっ滞 4 症例 (2 症例 / 2 症例) (1.1%)，うっ血性 3 症例 (0.8%)，代謝性 2 症例 (ヘモクロマトーシス 1 症例，Wilson 病 1 症例) (0.5%)，原因不明 38 症例 (9.8%) であった。脂肪性とアルコール性では 1 日 70 g のアルコール摂取の区別が困難なため，今回は肝機能障害をきたす他の既知の成因が明らかでなく，常習飲酒以上の飲酒歴を有する症例はすべてアルコール性，アルコール性・脂肪性・NASH を疑うものの，アルコール摂取状況が不明なもの，画像・組織学的に脂肪沈着の有無が確認できていない症例は原因不明として分類した。

2. 当科における肝硬変の成因の変遷

1998 年の吉田らの報告では 129 症例中 B 型

図2 成因・Child-Pugh 分類別にみた BTR と血中亜鉛濃度



とC型のウイルス性が65.1%，非B非C型が34.9%（アルコール性16.3%，その他18.6%）であり¹⁾，2008年の黒田らの報告では814症例中ウイルス性が72.6%，非B非C型が27.4%（アルコール性18.3%，その他9.1%）であった²⁾．今回の集計ではウイルス性71.8%，非B非C型が28.2%（アルコール性19.6%，その他9.8%）であり，各年代もウイルス性が全体の約7割を占め，非B非C型ではアルコール性がその大半を占めていた．年代別には前回の報告からウイルス性が減少し，アルコール性が徐々に増加の傾向を示した．

3. 成因別背景因子（表1）

非B非C肝硬変の成因別の平均年齢はアルコール性60.5歳，PBC63.3歳，NASH62.1歳，AIH66.3歳，原因不明64.4歳と有意差を認めなかった．性別ではアルコール性の9割が男性であり，PBC，NASHは女性に多い傾向を示した．BMIはアルコール性23.5，PBC23.0，NASH29.3，AIH22.3，原因不明22.3とNASHで有意に高かった．肝硬変診断時の血液一般・生化学

検査・凝固・線維化マーカー・フェリチンなどには成因による群間差を認めなかった．

4. 合併症

1) 静脈瘤・腹水・肝性脳症・肝細胞癌合併率（表2）

静脈瘤，腹水，肝性脳症，肝細胞癌は全症例の51.3%，48.8%，45.9%，39.9%に認めた．成因別ではアルコール性54.7%，48.1%，43.0%，41.6%，PBC64.7%，58.8%，5.9%，17.6%，NASH46.9%，53.1%，46.9%，43.8%，AIH26.7%，60.0%，60.0%，33.3%，原因不明36.8%，39.5%，57.9%，57.9%であり，群間差は認めなかった．

2) 高血圧・脂質異常症・糖尿病合併率（表2）

高血圧・脂質異常症・糖尿病は全症例の35.2%，7.3%，38.3%に認めた．成因別ではアルコール性32.9%，5.0%，42.2%，PBC17.6%，11.8%，11.8%，NASH35.6%，18.8%，59.4%，AIH40.0%，6.7%，13.3%，原因不明39.5%，10.5%，34.2%であり，NASHにおいて高かった．

6. 栄養療法の生存率・発癌率への影響

図3 血中亜鉛濃度と NH3, BTR, 血清アルブミン値の比較

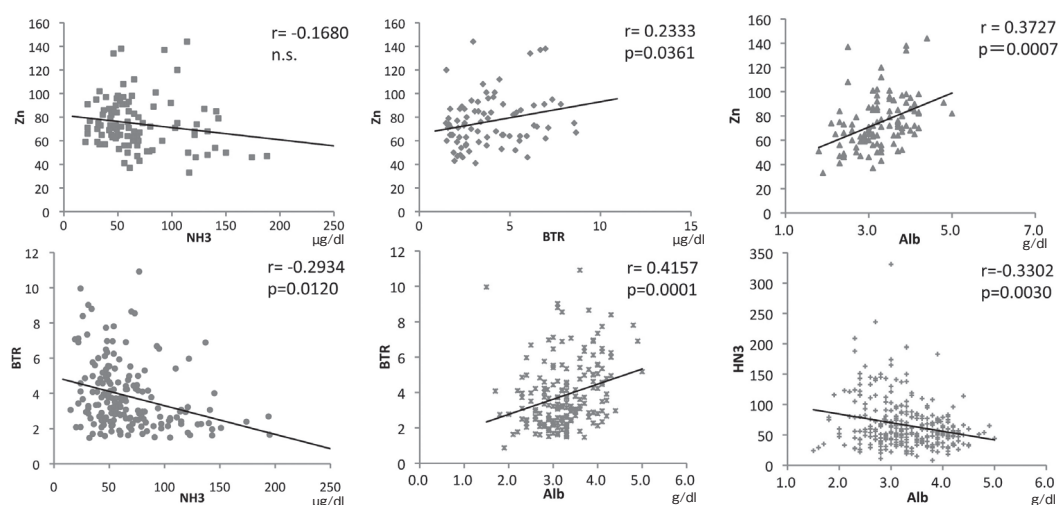
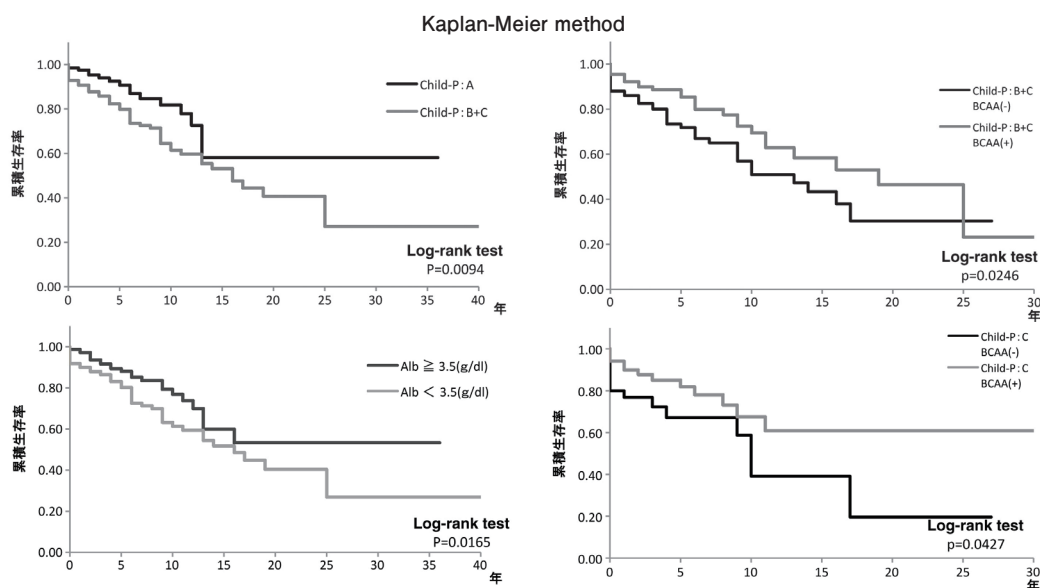


図4 生存曲線



栄養評価項目として①血清アルブミン値, ②血清亜鉛濃度, ③血中アンモニア濃度, ④BTRを選択し, 成因別・Child-Pugh 分類別に生存率・発癌率について比較・検討した。

1) 栄養状態・栄養療法と生存率の比較(図2・3・4)

BTRはChild-Pugh分類で病態の進展(Grade A:491, Grade B:401, Grade C:301)とともに低値を示し, 亜鉛もBTRと同様の傾向を認めた(Grade A:840, Grade B:739, Grade C:

672)。しかし, 成因による群間差はともに認められなかった。

亜鉛, アルブミン, BTRには正の相関傾向を認め, それら3項目とアンモニアには負の相関傾向を認めた。

非B非C肝硬変症例においても, Child-Pugh分類でみた病態の進行が生存率に関与し, Grade AとGrade B+Cとの間に有意な差を認めた。さらに, Grade B,Cの肝硬変症では経口

BCAA 製剤投与群で非投与群と比較して生存率の改善が認められた。ただし、アルブミンと正の相関を示した亜鉛、BTR には生存率の差は認められなかった。

2) 栄養状態・栄養療法と発癌率の比較

肝硬変診断時非肝細胞癌合併例の発癌率を検証した。66 症例 (22.7%) に発癌を認め、5 年累積発癌率は 17.5%、10 年で 34.6% であった。成因別では他の成因に比べ PBC で有意に発癌率が低かった。しかし、今回の検討では亜鉛、BTR、経口 BCAA 製剤の有無による発癌率への差は見られなかった。

考察

肝臓は糖質、脂肪、蛋白質、アミノ酸のみならずビタミン、ミネラル、微量元素など様々な栄養素代謝の中心的臓器であるが、肝硬変患者の約 8 割に食事摂取量の不適切、インスリン抵抗性増加によるエネルギー代謝異常、アミノ酸インバランスや微量元素やビタミン類の代謝異常による蛋白質・エネルギー低栄養状態 (Protein energy malnutrition : PEM) にあると考えられている。肝硬変患者の栄養状態の評価を行い、エネルギー代謝異常やアミノ酸インバランスを是正する栄養療法の導入は予後や QOL を改善するために非常に重要である³⁻⁵⁾。

経口 BCAA 製剤は肝性脳症の抑制と蛋白合成能の改善効果、エネルギー基質、そして発癌抑制作用など、肝硬変患者への有効性が数多く報告されている^{6,7)}。実際、今回の調査でも Alb 3.5g/dl 未満の症例で生存率に有意な低下

を認め、Child-Pugh 分類 Grade B または C で経口 BCAA 製剤を使用している症例で予後の改善を認めた。また、亜鉛も肝硬変では吸収低下や尿中排泄増加により欠乏している症例が多い。亜鉛の機能は多岐に渡り、肝臓ではアンモニア代謝やアミノ酸代謝、また肝の線維化にも関与していると言われており、亜鉛欠乏症例への補充療法により肝病態の改善も報告されている³⁾。しかし、今回の調査では肝硬変の進行とともに亜鉛が低下傾向を示したものの、血中亜鉛濃度による予後・発癌率への有意差は認められなかった。肝硬変症例では個々の症例に応じた食事療法、栄養指導による患者自身の病態・栄養療法の理解が必要であり、その実践・継続には医師のみならず、看護師、栄養士、薬剤師など多職種のコメディカルの協力が必要である。

結語

1. 肝硬変の成因頻度では C 型が減少していた。
2. 非 B 非 C 肝硬変の成因は約 7 割をアルコール性が占めた。
3. 性差ではアルコール性は男性がその大半を占め、PBC・AIH は女性に多く、NASH は女性に多い傾向を示した。
4. 非 B 非 C 肝硬変患者の予後には肝予備能 (Alb、Child-Pugh 分類 : Grade A) が最も関与していた。
5. 肝予備能が低下した症例では、経口 BCAA 製剤の投与により予後の改善が期待できる。

【参考文献】

- 1) 吉田俊巳, 桂島忠俊, 阿部弘一, 他. 岩手県における肝硬変の地域別成因の検討. 日消誌. 1997;94:826-833.
- 2) 青柳豊, 西口修平, 道亮浩二郎編 : 「肝硬変の成因別実態 2008」. 東京, 中外医学社 : 2008.
- 3) 西口修平編 : 肝硬変のマネジメント 改訂版. 医薬ジャーナル社 : 2011.
- 4) 福井博, 井廻道夫, 森脇久隆, 他 : 肝硬変診療ガイドライン (日本消化器病学会編). 南江堂. 東京. 2010.
- 5) 遠藤龍人, 加藤章信, 鈴木一幸 : 肝硬変患者の栄養ガイドライン. 肝胆膵 2011, 63 : 405-485.
- 6) Mnto Y, Sato S, Watanabe A et al : Effects of oral branched chain amino acid granules on eventfree survival in patients with liver cirrhosis. Clin gastroenterol Hepatol 2005 : 3 : 705-713.
- 7) Mnto Y, Sato S, Watanabe A et al : for the Long-Term Survival Study (LOTUS) Group. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2006 : 35 : 204-214.

橋本：BCAA 製剤を投与するということですが、それと肥満との関係はいかがでしょうか？糖尿病などがあるとなかなか投与しにくいことがあると思うのですが。

片岡：予備能が低下している場合、顆粒製剤の投与はできる限り行うようにはしてはいます。さすがに肝不全栄養剤に関してはカロリーの問題がありますので、個々の症例で判断しています。

青柳：BCAA 製剤自身の効果について発癌抑制があるかという問題と、結果としてアルブミンが改善してきて、それで発癌が低下するという考え方があると思いますが、先生のところでは発癌は BCAA 製剤で多少なりとも抑制されているかというデータはございますか？

片岡：今回の検討の中でははっきりとした差は出ていないですね。内服期間も他院から紹介されてきた時点でも内服していた例も多く、どの時点でもって発癌が抑制できたかという詳細な検討ができないものもあったので。

西口：C 型に比べて NASH において、BCAA 製剤自体が例えばインスリン抵抗性を改善するということが報告されておりますが、その効果に関して、C 型と比べて何か差はございますか？

片岡：BCAA 製剤を投与しなければならない症例で我々の施設にくる症例は肝障害度がけっこう重篤になった症例が多いので、正直なところ極端な差というのは実感できないと思います。

秋田県における 非 B 非 C 肝硬変の実態

● 後藤 隆¹⁾ ● 大嶋重敏¹⁾ ● 三浦光一¹⁾ ● 渋谷友美¹⁾ ● 佐藤 亘¹⁾
 ● 道免孝洋¹⁾ ● 山田育弘¹⁾ ● 鎌田健太郎¹⁾ ● 金田 遼¹⁾ ● 酒井利隆¹⁾
 ● 千葉 充¹⁾ ● 杉本侑孝¹⁾ ● 船岡正人²⁾ ● 中根邦夫³⁾ ● 小松真史³⁾
 ● 大西洋英¹⁾

1) 秋田大学 消化器内科 2) 市立横手病院 消化器内科 3) 市立秋田総合病院 消化器・代謝内科

はじめに

酒類消費量が全国平均を大きく上回り、肝硬変の成因に占めるアルコール性の割合が高いという特徴を有する秋田県の非 B 非 C 肝硬変の実態について検討した。

対象と方法

当科及び関連病院で診断された非 B 非 C 肝硬変 666 例を対象とした。成因別に分類し、頻度、平均年齢、性比、肝癌合併率について検討した。また、それらの症例を 1997 年まで（第 2 回肝臓学会大会集計時）と 1998 年から 2007 年まで（第 44 回肝臓学会総会集計時）と 2008 年以降の 3 期に分類し比較した。さらにアル

コール性肝硬変に注目し、積算飲酒量の割合、積算飲酒量と肝癌合併の関係、累積生存率について検討した。

成績

肝硬変 1,745 例中 666 例、全体の 38.2% が非 B 非 C 肝硬変であった。その非 B 非 C 肝硬変 666 例の成因別頻度 (%) は、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) : 7.1, アルコール性 (AL) : 62.0, 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) : 10.1, 自己免疫性肝炎 (AIH) : 7.8, 原因不明 (CC) : 13.1 であった (図 1)。成因別頻度 (%) を年代別にみると、1997 年までの 298 例では、NASH : 7.4, アルコール性 : 56.2, PBC : 11.4, AIH : 8.8, 原因不明 : 16.2, 1998 年から 2007 年までの

図 1 秋田県の非 B 非 C 肝硬変の成因

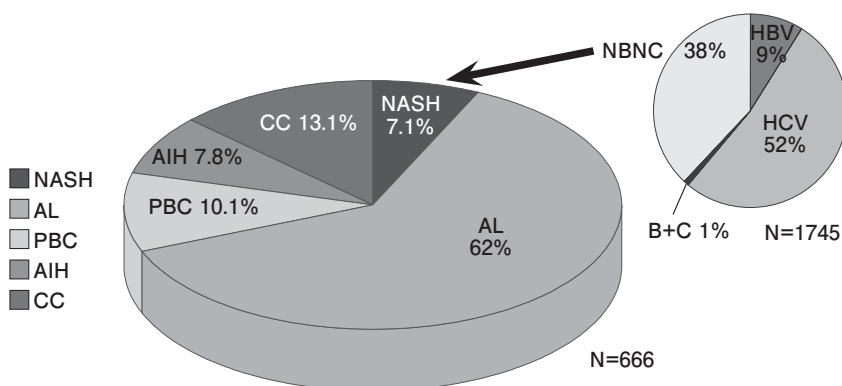


図2 秋田県の非B非C肝硬変の成因の推移

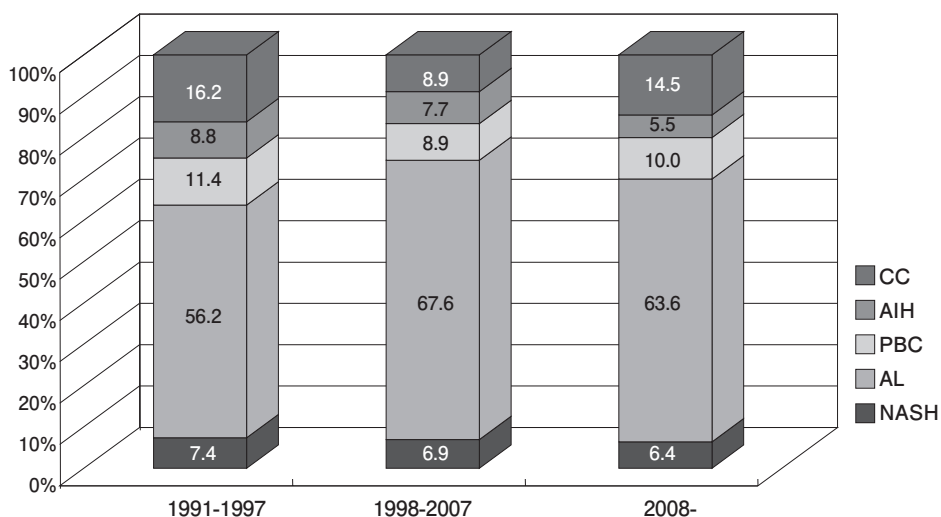
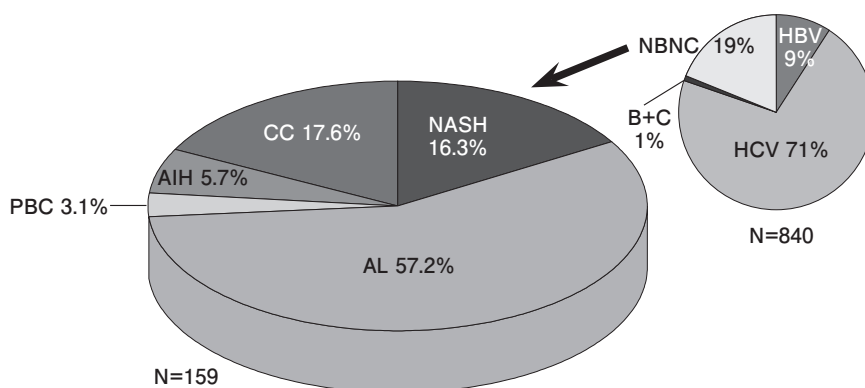


図3 秋田県の非B非C肝硬変肝癌合併例の成因

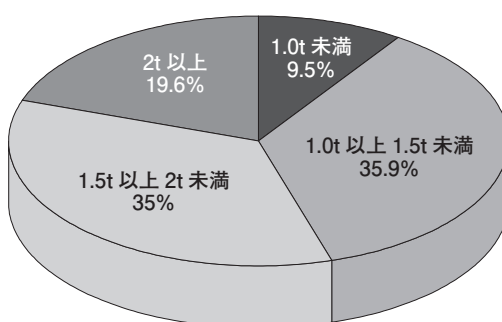


260例では、NASH：6.9、アルコール性：67.6、PBC：8.9、AIH：7.7、原因不明：8.9、2008年以降の108例では、NASH：6.4、アルコール性：63.6、PBC：10.0、AIH：5.5、原因不明：14.5であった(図2)。90年代前半と比較し、アルコール性の割合に増加傾向を認めた。平均年齢(歳)は、NASH：67.4、アルコール性：57.2、PBC：58.8、AIH：64.6、原因不明：65.3でNASHが最も高齢でありアルコール性が最も若年であった。男女比(男/女)は、NASH：17/30、アルコール性：361/52、PBC：12/55、AIH：7/45、原因不明：35/52

でアルコール性は男性優位であったが、その他の成因は女性優位であり、特にPBCとAIHで顕著であった。肝癌合併率(%)は、NASH：55.3、アルコール性：22.4、PBC：7.8、AIH：17.3、原因不明：32.6であり、NASHで最も肝癌合併率が高かった。肝硬変1,745例中840例で肝癌を合併しており、そのうち159例(18.9%)が非B非C肝硬変によるものであった。非B非C肝癌159例の成因別頻度(%)は、NASH：16.3、アルコール性：57.2、PBC：3.1、AIH：5.7、原因不明：17.6であった(図3)。

そこで秋田県の肝硬変の成因として特に頻度

図4 アルコール性肝硬変症例の積算飲酒量（100% エタノール換算）の割合



の高いアルコール性肝硬変に注目して以下の検討をした。アルコール性肝硬変の100%エタノール換算積算飲酒量の割合を見たところ、1トン未満が9.5%、1トン以上1.5トン未満が35.9%、1.5トン以上2トン未満が35.0%、2トン以上が19.6%であった（図4）。アルコール性肝硬変の90%以上が1トン以上の積算飲酒量であり、さらに2トン以上の症例が約20%であった。アルコール性肝硬変における積算飲酒量を肝癌合併症例と肝癌非合併症例で検討したところ、平均積算飲酒量は、肝癌合併例で1.66トン、肝癌非合併例では1.46トンであり肝癌合併例で有意に積算飲酒量が多かった（ $p < 0.01$ ）（図5）。最後にアルコール性肝硬変とC型肝硬変の累積生存率をKaplan-Meier法で検

討したところ、5年生存率はアルコール性71.1%、C型67.4%、10年生存率はアルコール性46.4%、C型43.2%で両群間に有意差を認めなかった（図6）。

考案

第44回日本肝臓学会総会主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめで肝硬変の成因の地域別の特徴が述べられ、東北地方はC型が過半数を占めたものの他地区よりもその割合はやや低くB型も少ない傾向でアルコールの割合が高いという特徴を有していた¹⁾。また、国税庁酒のしおりによると平成21年度都道府県別成人1人当たりの酒類消費数量では、秋田県は、消費数量が全国4位、特に清酒消費量は全国2位と他県に比較して飲酒量が多く、このことがアルコール性肝硬変の割合が高いことと関係していると考えられる。

第二次世界大戦中のフランスでアルコール消費量の減少とともに肝硬変患者の死亡率が減少したことよりアルコール性肝障害とアルコール消費量には強い相関が指摘されている²⁾。大酒家において必ずしも肝障害が発症するとは限らないが1日エタノール摂取120g（日本酒5合相当）、10年で肝硬変への進展率が高くなるとされている³⁾。さらに阿部は、積算飲酒量を詳細に検討し、自然経過において積算飲酒量1312kg以上で肝硬変に至ったと報告している⁴⁾。我々の検討でもアルコール性肝硬変症例の平均

図5 アルコール性肝硬変における積算飲酒量と肝癌合併の関係

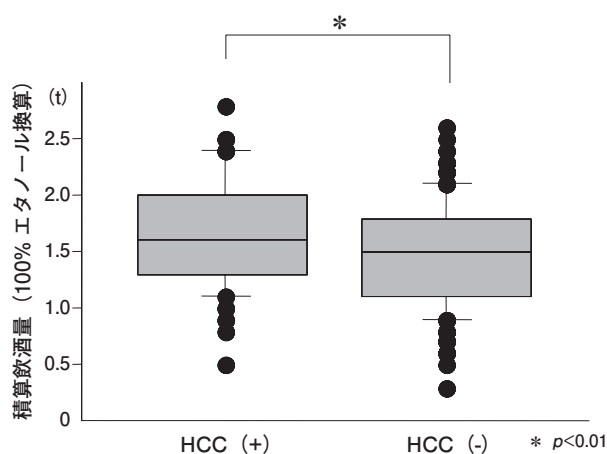
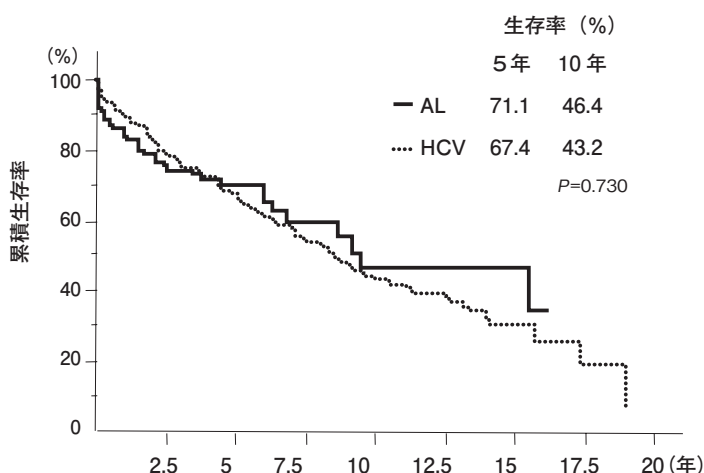


図6 アルコール性肝硬変，C型肝硬変の累積生存率



積算飲酒量は1.51トンであり，積算飲酒量1トン以上の肝硬変症例が90%以上を占めており，従来から指摘されている積算飲酒量1トン以上で肝硬変の危険が増すとの指摘は妥当であろうと考えられる．また，上竹らはアルコール性肝硬変の肝癌に及ぼす因子を91例（肝癌合併例13例）において多変量解析を用いて検討し，積算飲酒量が有意な因子であると報告している⁵⁾．我々の検討でも肝癌合併例に比較して肝癌合併例で有意に積算飲酒量が多量であった．肝癌予防の観点からは，たとえ肝硬変まで進展していても禁酒することにより肝癌を予防できる可能性が示唆される．また，累積生存率はC型とアルコール性では有意差がなかったが，アルコール性では初期の段階の生存率はC

型に比べ急速に減少するが，その後の減少は比較的緩やかであり，禁酒や治療の介入が予後の改善に結びつくことが示唆される．

結語

秋田県の非B非C肝硬変は過半数がアルコール性で占められていた．1990年代と比較してアルコール性の割合が増加していた．アルコール性肝硬変は50歳代の男性に多く，肝癌合併例での頻度が高いため注意が必要と考えらる．また，アルコール性肝硬変では積算飲酒量の増加とともに肝癌合併率が増加するため，積算飲酒量の軽減の重要性が示唆される．

〔参考文献〕

- 1) 青柳豊，西口修平，道堯浩二郎 他．本邦の肝硬変の成因と現状 第44回日本肝臓学会総会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ．2008 肝硬変の成因別実態．恩地森一監修，中外医学社，東京：2008：p1-10
- 2) Leibel WK. Epidemiology of alcoholic liver disease. Hall P ed. Alcoholic liver disease. New York：Wiley and Sons；1985：p130-166
- 3) 高橋美智子，山田剛太郎：アルコール性肝障害．肝炎・肝硬変・肝癌 分子メカニズムから病態・診断・治療まで．小俣政男編集，羊土社，東京：1996：p142-143
- 4) 阿部明郎．肝硬変の経過，予後，特に自然経過例を中心として．医療1991；45：1070-1073
- 5) 上竹慎一郎，山内真義，伊藤周二 他．アルコール性肝硬変の肝癌合併に及ぼす因子の検討．アルコールと医学生物学2002；22：108-112

橋本：お酒の酒類とか飲み方は関係あるのでしょうか？

後藤：そこまでは検討できないので、診察の感覚ですが、秋田の人は日本酒か焼酎が多いと思います。病院に来て肝硬変、肝癌が出るような人は、ほとんどが休肝日を設ける意志が弱い人だと思います。

橋本：わかりました。ありがとうございます。私がポスターを拝見した時に金沢医大の先生の発表ですごく頻度がやはり高かったようですが、金沢医大の斉藤先生いらっしゃいますか？何かコメントをいただければ。

斉藤（金沢医大）：うちはアルコール性の割合が 7 割でした。能登半島は漁師の方が多いのでアルコール性が多くを占めているかと思います。

橋本：アルコール性では肝癌合併と HBc 抗体はあまり関係ないということですか？

後藤：症例数は少ないのですが、この検討では有意差は出ませんでした。

西口：肝癌の合併例で積算の飲酒量が多いのですが、これは飲酒期間を考慮してもたくさん飲んでいる人が癌になっていると言えるのでしょうか？

後藤：飲酒期間については検討していません。今回の検討では、診断時に肝癌がある人でのそれまでの積算飲酒量でみましたが、累積の発癌率でみていかないと本当のことは言えないと思います。

西口：先生の印象としてはやはり、大酒家の方が発癌率はお考えですか？

後藤：大酒家の方が高いと考えますが、飲酒期間との関連については今後の検討課題としたいと思います。



当科における 非 B 非 C 型肝硬変の実態

● 徳本良雄 ● 眞柴寿枝 ● 恩地森一

愛媛大学大学院 先端病態制御内科学

はじめに

肝硬変患者の診療を行う上で成因診断は治療方針、予後の決定のために重要な因子である。今回、我々は当科における非 B 非 C 肝硬変の実態を示し、更に自己免疫性肝炎 (AIH) による肝硬変の臨床像を明らかにすることを目的として検討を行った。

対象と方法

対象は 2001 年 1 月から 2010 年 12 月までに当科に初回入院し、組織学的または臨床的に肝硬変と診断した症例 (肝細胞癌合併症例を含む)。各成因の頻度、肝細胞癌 (HCC) 合併率を検討し、これまでの当科における肝硬変の成因別頻度との比較を行った。AIH については

AIH 以外の成因との臨床像の比較を行った。当科の AIH 肝硬変 24 例、慢性肝炎 61 例の初期治療の比較を行い、肝硬変症例の予後について検討した。

成績

1. 非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度 (表 1)

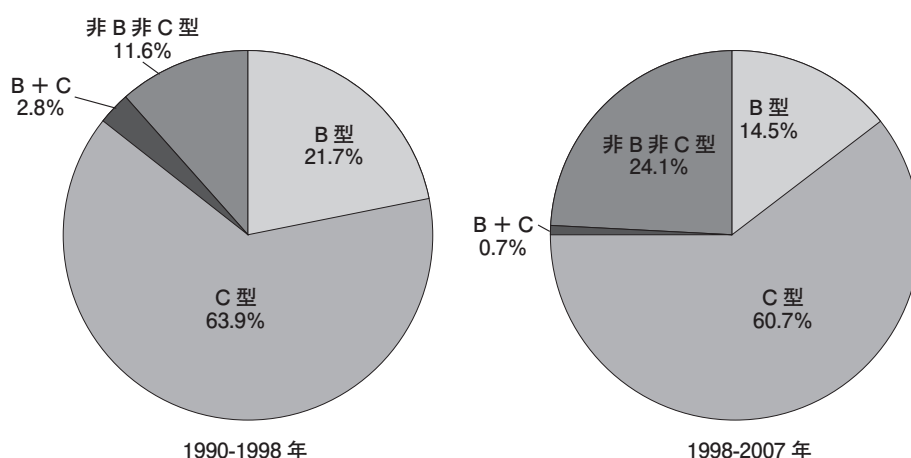
441 例の肝硬変症例のうち B 型、C 型は 320 例 (72.6%) であった。非 B 非 C 肝硬変は 121 例 (27.4%) であり、男性 71 例、女性 50 例、平均年齢は 61.4 ± 13.8 歳であった。診断時に HCC を有した症例は 35 例 (29.0%)、HBc 抗体は 33 例 (27.3%) で陽性であった。

非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度はアルコール (AL): 55 例 (45.5%)、原発性胆汁性肝硬変 (PBC): 19 例 (15.7%)、その他の胆汁うっ滞型:

表 1 当科における非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度

成因	全体 (n = 121)	前期 (2001-2005 年) (n = 54)	後期 (2006-2010 年) (n = 67)	男性 (n = 71)	女性 (n = 50)	肝細胞癌なし (n = 92)	肝細胞癌あり (n = 29)
NASH	16.5%	11.1%	20.9%	15.5%	18.0%	17.4%	13.8%
アルコール性	45.5%	46.3%	44.8%	67.6%	14.0%	37.0%	62.1%
脂肪性	1.7%	0.0%	3.0%	1.4%	2.0%	1.1%	3.5%
原発性胆汁性肝硬変	16.5%	18.5%	14.9%	0.0%	40.0%	18.5%	10.3%
その他の胆汁うっ滞	0.8%	0.0%	1.5%	0.0%	2.0%	1.1%	0.0%
自己免疫性肝炎	12.4%	14.8%	10.4%	7.0%	20.0%	14.1%	6.9%
代謝性	0.8%	1.9%	0.0%	1.4%	0.0%	4.3%	0.0%
うっ血性	3.3%	7.4%	0.0%	4.2%	2.0%	4.3%	0.0%
寄生虫感染	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
その他	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
成因不明	2.5%	0.0%	4.5%	2.9%	2.0%	2.2%	3.4%

図 1 | 当科における肝硬変の成因別頻度の推移



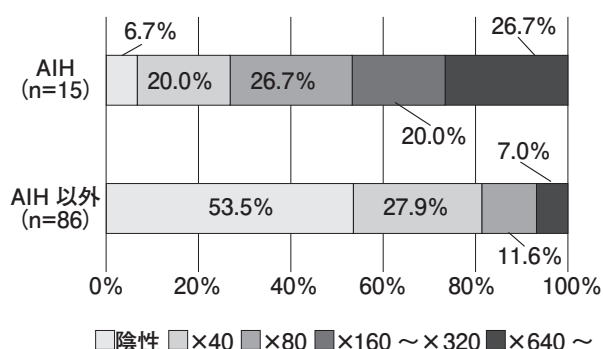
原発性硬化性胆管炎 1 例 (0.8%), 自己免疫性肝炎 (AIH) : 16 例 (13.2%), 代謝性肝硬変: Wilson 病 1 例 (0.8%), うっ血性: 4 例 (3.3%) であった。残る 25 例 (20.7%) が脂肪肝関連ないし原因不明と考えられ, 最終的に NASH : 20 例 (16.5%), 脂肪性: 2 例 (1.7%), 原因不明: 3 例 (2.5%) と診断した。NASH の内訳は臨床的疑診例: 6 例, 組織診断例: 14 例であった。

男性ではアルコール性が多く, 性別および診断時における肝細胞癌合併の有無では NASH の頻度に差はなかった。肝細胞癌合併例はアルコール性が 62.1% であり, AIH は 6.9%, PBC は 10.3% を占めていた。

2. 当科における非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度の推移 (図 1)

1990-1998 年における当科の肝硬変患者での頻度は B 型 21.7%, C 型 63.9% であり, 非 B 非 C 肝硬変の頻度は 11.6% であった¹⁾。NASH 関連肝硬変が成因として追加された 1998-2007 年における当科の肝硬変患者での頻度は B 型 14.5%, C 型 60.7%, 非 B 非 C 型 24.1% であった²⁾。今回の当科での非 B 非 C の頻度は 27.1% であり, 非 B 非 C の頻度が増加傾向にあった。今回の集計を 2 期に分類する

図 2 | 肝硬変診断時の抗核抗体価



と, 前期 (2001-2005 年) に比して後期 (2006-2010 年) では NASH 関連肝硬変の頻度が 11.1% から 20.9% へと増加しており, 非 B 非 C 肝硬変の頻度増加の一因として NASH 肝硬変の増加が考えられた (表 1)。

3. AIH による肝硬変の臨床像

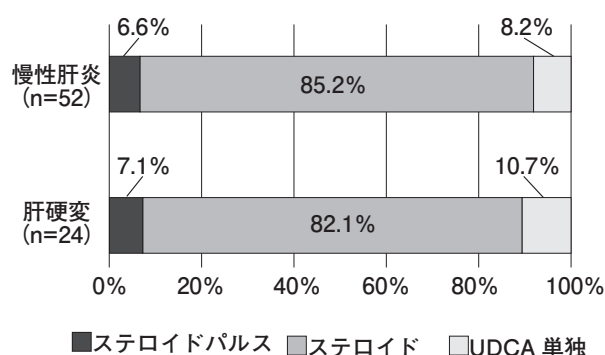
AIH による肝硬変は 15 例あり, 男女比は 1: 2。診断時の Child-Pugh 分類は A/B/C それぞれ 3/9/3 であり, 比較的予備能が不良の症例が多かった。肝生検は 12 例に対して施行した。また, 診断時に肝細胞癌を 2 例, 静脈瘤は 5 例に合併していたが, 経過中に肝細胞癌が新規に発生した症例はなかった。

AIH 肝硬変と AIH 以外の非 B 非 C 肝硬変

表 2 | 当科における AIH と AIH 以外の肝硬変における臨床像の比較

	AIH (n = 15)	AIH 以外 (n = 106)	P value
T.P (g/dl)	7.6 ± 1.4	7.2 ± 0.9	N.S
Alb (g/dl)	3.1 ± 0.6	3.3 ± 0.6	N.S
T.Bil (mg/dl)	2.2 ± 2.1	2.7 ± 3.9	N.S
AST (U/L)	228.1 ± 214.5	70.4 ± 62.1	<0.05
ALT (U/L)	198.0 ± 196.1	45.4 ± 49.4	<0.05
γ-GTP (U/L)	151.1 ± 115.1	178.5 ± 291.0	N.S
PT (%)	68.1 ± 23.3	74.2 ± 23.8	N.S
Platelet (× 104)	14.2 ± 8.8	12.2 ± 6.0	N.S
γ-globulin (g/dl)	3.1 ± 1.6	2.1 ± 0.8	<0.05
IgG (mg/dl)	3023 ± 1570	1958 ± 685	<0.05
抗核抗体陽性率	86.7%	46.5%	<0.05

図 3 | 自己免疫性肝炎に対する初期治療のうわけ



における臨床像の比較を行った (表 1)。他の成
因に比して AIH は診断時の AST, ALT が有
意に高く ($p<0.05$)、 γ -グロブリン、IgG が有
意に高値であった ($p<0.05$)。抗核抗体陽性率
(40 倍以上) は AIH 86.7%，AIH 以外 40.5%
と AIH で陽性率が高かった。力価も AIH 以外
では 80 倍以下の弱陽性例が有意に多かつ
た (図 2)。

これまでに当科で加療を行った AIH 肝硬変
24 例の初期治療はステロイドパルスまたはス
テロイドによる免疫抑制療法 21 例 (89.3%)、
ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 単独 3 例
(10.7%) であり、当科の AIH 慢性肝炎 61 例の
初期治療におけるステロイド治療 (91.8%)、

UDCA (8.2%) の頻度と差がなかった (図
3)。さらに経過を追えた AIH 肝硬変
15 症例の転帰を検討した。観察期間の
中央値は 836 日 (38-2645 日) であった。
肝臓死は肝不全死の 1 例 (6.7%) のみで
あり、非肝臓死が 4 例 (26.7%) であった。
非肝臓死のうち、免疫抑制療法に関連
したのはアスペルギルス感染の 1 例の
みであった。また、他の成因と比較し
ても AIH 肝硬変は肝臓死 (移植を含む)
が少なかった (図 4)。

考察

肝硬変の成因は診断方法や治療法の進歩、社
会環境の変化によって影響を受けると考えられ
る。当科では非 B 非 C 肝硬変の頻度増加があり、
特に NASH に関連する肝硬変が増加していた。

この増加には日本人の食生活が欧米化しつづ
り肥満人口が増加していること、疾患概念が
広く浸透することでこれまで成因不明に分類さ
れた肝硬変が NASH と診断できる頻度が増加
していることが原因と考えられ、今後も増加し
ていく可能性がある。

一方、AIH による肝硬変の臨床像、予後に
ついては充分明らかとなっていない。今回の検
討では、AIH 肝硬変は診断時のトランスアミ

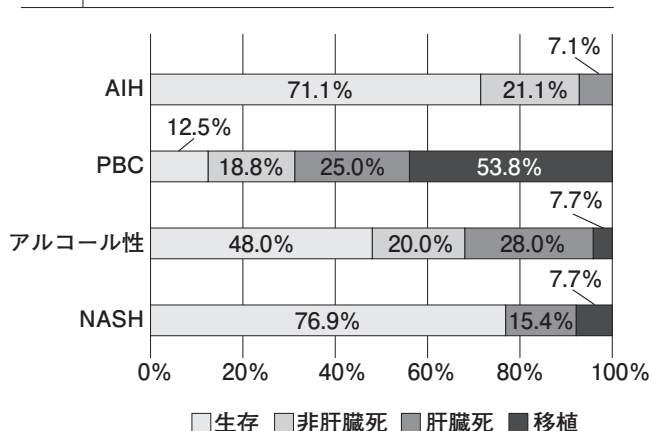
ナーゼが高値であり、肝生検により組織学的に診断を行えた症例では中～高度の炎症があったことから、肝硬変に進展しても高い活動性を維持している可能性がある。

また、肝硬変では γ -globulin の増加が見られることが多く、AIH 以外の肝硬変における IgG の平均値は 1958mg/dl、AIH 肝硬変では 3023mg/dl と有意に AIH で高値であった。阿部らは AIH 肝硬変の IgG のカットオフ値は 2091mg/dl と報告しており³⁾、今回の我々の結果も合致していた。抗核抗体の陽性率は AIH 以外においても約半数で陽性であったが、抗体価が 80 倍以上は AIH で 60.0%、AIH 以外で 18.6% と AIH 以外の症例では抗核抗体価が低い症例がほとんどであり、肝硬変の成因診断を行う際に抗核抗体が陽性であっても力価が低い場合には慎重に判断する必要があると考えられた。

慢性ウイルス性肝疾患と比較すると少ないとされてきたが AIH でも HCC が発生する。2008 年に行われた全国調査においても AIH 肝硬変 631 例中 97 例 (15.4%) で HCC の合併が見られた³⁾。当科でも診断時に 2/15 例 (13.3%) で HCC を合併していた。一方、治療中の新規発癌はなかった。HCC 合併例は経過中の血清 ALT 値が高いとの報告もあることから⁴⁾、十分な免疫抑制療法による肝炎の制御を行った結果、新規の肝細胞癌発生を抑制できた可能性がある。また、AIH 肝硬変においても、HCC のスクリーニング検査は定期的に行う必要がある。

治療法は慢性肝炎症例と同様に活動性に応じ

図 4 肝硬変の成因別の転帰



てステロイドパルスまたはステロイド単独で開始した症例が多かった。予後について当科の検討では、初期治療への反応が不良であった 1 例を除いて、長期的には肝臓に関連する死亡はなかった。また、当科では他の成因に比しても肝関連死が少なかった。このことから、肝硬変症例であっても慢性肝炎と同等にステロイドを充分量使用することとで、良好な肝臓の予後が期待できることが示唆された。

結語

当科における非 B 非 C 肝硬変の成因はアルコール性が 45.5%、NASH が 16.5%、AIH 12.4% であり、NASH の頻度増加があった。AIH による肝硬変においても肝細胞癌の合併があり、ウイルス性肝硬変に準じた定期的な HCC スクリーニングが必要と考えられた。また、十分な免疫抑制療法を行うことにより、HCC を含めた肝関連死を減少できる可能性がある。

参考文献

- 1) 山内雄介, 道堯浩二郎, 舩本俊一, 他. 肝硬変の成因別頻度と予後. 肝硬変の成因別実態 1998. 東京: 中外医学社: 1999. p53-55.
- 2) 徳本良雄, 眞柴寿枝, 道堯浩二郎, 他. 肝硬変の成因別実態. 肝硬変の成因別実態 2008. 東京: 中外医学社: 2008. p230-234.
- 3) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2011; 46: 1136-1141
- 4) Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, et al. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther 24: 1197-1205: 2006

橋本: 自己免疫性肝炎の肝硬変といいますと、肝硬変の診断が難しいと思いますが、先生の施設では腹腔鏡などもされていますでしょうか？

徳本: 原則として組織診断を行わないと診断はできないと思っております。腹水があることなどにより治療初期には診断できない症例もありますけれども、できる症例に関しては腹腔鏡下の肝生検を行って、肝表面像と組織を確認することと、それと治療した症例に関しても、治療に反応して腹水が減ってきた状態で、腹腔鏡ないし肝生検をして診断を心がけるようにしています。

橋本: 落ち着いてしまうとなかなか肝硬変の診断が難しいかと思いますが、大阪市大の先生が腹腔鏡診断について検討されていますが、AIH 肝硬変の腹腔鏡所見はウイルス性とは違いますか？

森川 (大阪市大): 肝硬変においても AIH に特徴的な赤色紋理をかなり認めるということがあると思います。

室久 (獨協医大): 我々も自己免疫性肝炎に関しては腹腔鏡像が非常に大切で、波打ち状の変化とか広範な脱落とか赤色紋理とかそういうものを見れば、腹腔鏡でかなり自己免疫性肝炎は診断できると考えています。しかし、人員不足で腹腔鏡があまりできない状況になっています。

西口: 自己免疫性肝炎ですから当然ステロイ

ドをはじめとする免疫抑制療法をするのですが、もともと HBs 抗原陰性から HBV の re-activation をおこすような症例はありますか？

徳本: 15 例のうち HBc 抗体が陽性であったのは 2 例のみで低力価でしたが、核酸アナログの併用をすることなく再活性化はみられていません。

西口: ステロイドも最初は多くの量を投与しますが、すぐにテーパリングしてしまうので大丈夫なのかもしれないということもあるかと思いますが、その点に関してはいかがですか？

徳本: やはりステロイドパルスを行った症例では 40mg/ 日を 2 週間、30mg/ 日を 2 週間と比較的多い量を使ってはいますが、特にそれで問題になったということはないです。

橋本: あと死因についてですが、ウイルス性などの肝硬変と違って肝不全死がぐっと低くなりますよね。

徳本: そうですね。やはり最初にいかに肝臓を落ち着かせるかということが大事で、いろいろ AIH の予後の報告がありますが、ステロイドの量が中途半端で、肝臓のトランスアミナーゼを完全に落ち着かせられない方が、肝硬変に進展したり増悪したりということがありますので、必要なものを十分量使って肝臓をしっかり落ち着かせる状態にすることが予後を改善する 1 つだと思っています。

当科における 非 B 非 C 肝硬変の実態

● 雨宮史武 ● 井上泰輔 ● 榎本信幸

山梨大学医学部 第一内科

はじめに

肝硬変は慢性肝疾患の終末像であり，診療を行う上でその成因診断と臨床像の把握は極めて重要である．近年わが国ではウイルス以外の原因による非 B 非 C 肝硬変が増加しており，アルコールや肥満，糖尿病などの生活習慣の関与が指摘されている．また，山梨県は日本住血吸虫症（日虫症）が過去に流行した背景があり，日虫症による肝硬変症例が他地域に比べて多い．今回，我々は当科における非 B 非 C 肝硬変症例の成因別実態を明らかにするために，肝硬変症例を成因別に分類し比較検討を行った．また日虫症肝硬変例と他の成因による肝硬変例との比較を行った．

対象と方法

1997 年 7 月より 2010 年 12 月までの期間に当院に初回入院となった肝硬変患者 826 例を対象とした．成因別に B 型，C 型，B + C 型，NASH，アルコール性（Al 性），脂肪性，原発

表 1 肝硬変の成因

	症例数	年齢	男	女	HCC 合併例(率)
B 型	87	54.3 ± 11.6	67	20	61 (70.1%)
C 型	531	66.8 ± 9.7	322	209	373 (70.2%)
B+C	5	63.6 ± 11.4	4	1	5 (100%)
アルコール	69	61.0 ± 12.5	63	6	20 (29.0%)
PBC	20	61.7 ± 12.8	4	16	5 (25.0%)
胆汁うっ滞	1	47		1	
AIH	7	54.6 ± 13.2	2	5	1 (14.3%)
PSC	2	56.0 ± 1.4		2	
寄生虫	13	75.3 ± 7.6	5	8	4 (30.8%)
その他	3	48.6 ± 23.2	2	1	1 (33.3%)
NASH	7	61.1 ± 7.0	4	3	4 (57.1%)
原因不明	81	69.8 ± 9.4	50	31	47 (58.0%)
計	826	64.8 ± 11.3	524	302	520 (63.0%)

性胆汁性肝硬変（PBC），その他の胆汁うっ滞型，自己免疫性肝炎（AIH），代謝性肝硬変，うっ血性，寄生虫感染，その他，原因不明，に分類した．非 B 非 C 型肝硬変症例の累積生存率を Kaplan-Meier 法により算出し，B 型，C 型肝硬変症例と比較した．また山梨県の地方病であった日本住血吸虫症例の平均年齢，肝癌合併率，静脈瘤合併率，累積生存率を比較的症例数の多かった B 型，C 型，アルコール，原因不明肝硬変例と比較した．

図 1 肝硬変の成因

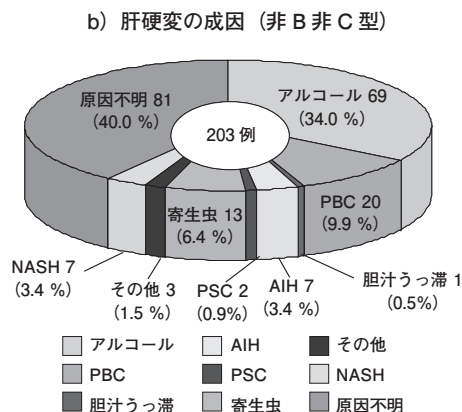
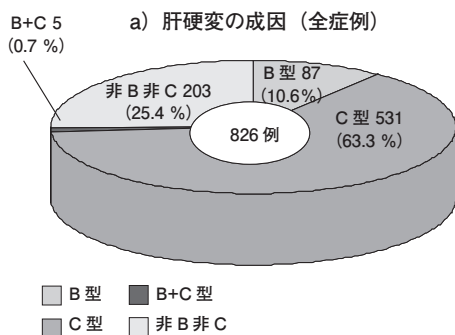
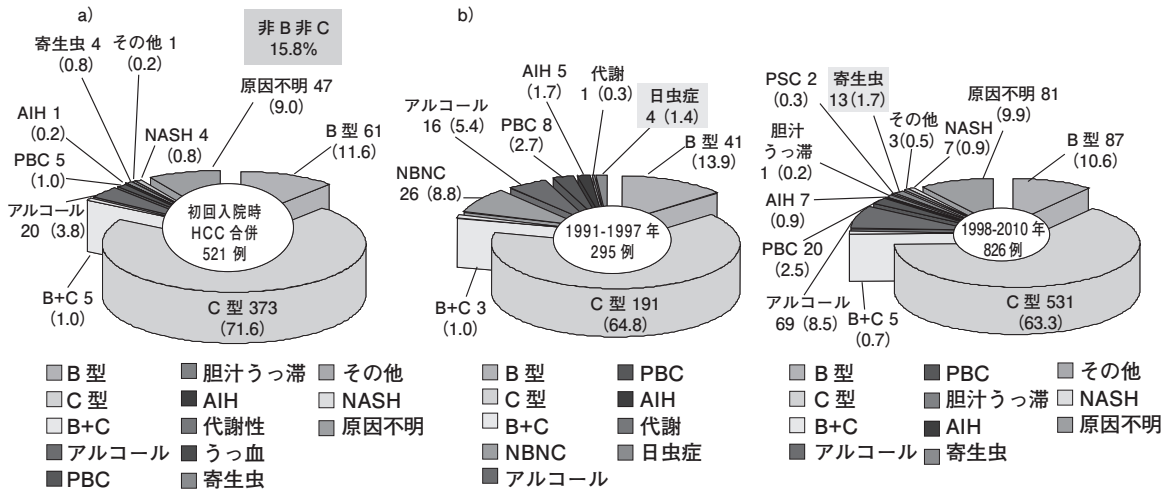


図2 肝硬変の成因 (HCC 合併、日虫症)



成績

成因別では B 型 87 例 (10.6%), C 型 531 例 (63.3%), B + C 型 5 例 (0.7%), 非 B 非 C 型 203 例 (25.4%) であった (図 1a)。非 B 非 C 型肝硬変 203 例中の内訳は AI 性 69 例 (34.0%), PBC 20 例 (9.9%), その他の胆汁うっ滞型 1 例 (0.5%), AIH 7 例 (3.4%), PSC 2 例 (0.9%), 寄生虫感染 13 例 (6.4%, 全例日本住血吸虫症), その他 3 例 (1.5%, Budd-Chiari 症候群 2 例, Alstrom 症候群 1 例), NASH 7 例 (3.4%), 原因不明 81 例 (40.0%) であった (図 1b)。年齢, 男女比 (男 : 女) は B 型 54.3 ± 11.6 歳 (67 : 20), C 型 66.8 ± 9.7 歳 (322 : 209), B + C 型 63.6 ± 11.4 歳 (4 : 1), NASH 61.1 ± 7.0 歳 (4 : 3), AI 性 61.0 ± 12.5 (63 : 6), PBC 61.7 ± 12.8 歳 (4 : 16), その他の胆汁うっ滞 53 歳 (0 : 1), AIH 54.6 ± 13.2 (2 : 5), 寄生虫感染 75.3 ± 7.6 歳 (5 : 8), その他 48.6 ± 23.2 (2 : 1), 原因不明 68.7 歳 ± 9.8 (50 : 31) で, B 型とアルコールは男性の割合が多く AIH, PBC は女性の割合が多かった (表 1)。

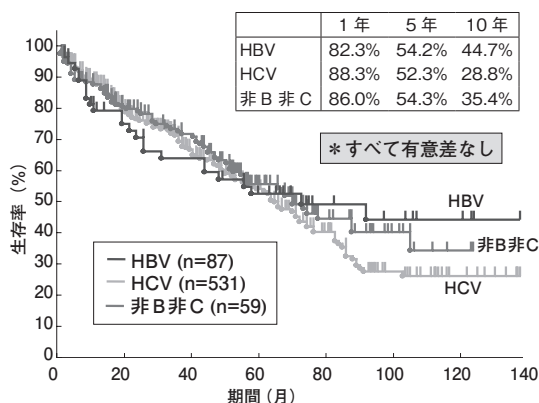
初回入院時 HCC の有無で成因の割合をみると HCC 例は 826 例中 521 例 (63.1%) であった。成因別内訳は B 型 61 例 (11.6%), C 型 373 例 (71.6%), B+C 型 5 例 (1.0%), アルコール 20 例 (3.8%), PBC 5 例 (1.0%), AIH 1 例 (0.2%),

寄生虫 4 例 (0.8%), その他 1 例 (0.2%), NASH 4 例 (0.8%), 原因不明 47 例 (9.0%) となっており, 非 B 非 C 型が占める割合は 15.8% となっていた (図 2a)。

B 型, C 型と非 B 非 C 型肝硬変群の累積生存率を比較すると, それぞれの 1 年・5 年・10 年生存率は HBV : 82.3 %, 54.2 %, 44.7 %, HCV : 88.3 %, 52.3 %, 28.8 %, 非 B 非 C : 86.0 %, 54.3 %, 35.4% であり各群間に有意差は認めなかった (図 3)。

全体に対する日虫症群の割合は 1991-1997 年の調査時¹⁾と比較して 4 例 (1.4%) から 7 例 (1.7%) と大きな変化はなかった (図 2b)。日虫症群と B 型, C 型, 原因不明群, アルコール群との比較では日虫症の平均年齢は 76.6 歳で B 型 54.4 歳, C 型 66.7 歳, 原因不明 69.8 歳, アルコール 61.2 歳のいずれの群よりも有意に高齢であった。また肝癌合併率は日虫症 30.8% で B 型 70.1%, C 型 70.2% と比べ有意に低く, またアルコール 29.0%, 原因不明 58.0% と比べても有意差は認めないが低い傾向にあった。静脈瘤合併率においては, 日虫症は 61.5% であり B 型 42.5%, C 型 40.6% と比べて高いが, 原因不明 67.9%, アルコール 71.0% よりも低い傾向にありいずれも有意差は認めなかった。それぞれの群の累積生存率を検討したが 1 年・5 年・7 年生存率は日虫症 76.2%・49.4%・

図3 累積生存率（成因別）



16.5%, B型 82.3%・54.2%・44.7%, C型 88.3%・52.3%・31.3%, 原因不明 83.7%・44.0%・32.0%, アルコール 79.2%・44.9%・28.1%と日虫症群の7年目の累積生存率那他群と比べ低かったが、有意差は認めなかった(図4). 日虫症の全13例中観察期間中に死亡したのは8例だが、死因は肝不全2例、肝癌死3例と肝臓関連死が5/8(62.5%)を占めていた.

住民検診における日虫症陽性例の推移を検討した. 山梨厚生連管理センターのデータによる

と、2002年に腹部超音波検診をうけた57,073人中日虫症陽性例は1,754人(3%)であったのに対し2008年では73,326人中1660人(2.3%)で減少傾向にあった(図5a). また年齢別にみた日虫症陽性例は2002年では60-69歳 5.2%, 70-79歳 9.3%, 80歳以上 9.5%であったのが2008年は60-69歳 1.8%, 70-79歳 6.2%, 80歳以上 9.7%となっていた. 2008年の結果では70歳以上の7.2%に日虫症の既往を認めていた(図5b).

考察

1998年の第2回肝臓学会大会時に行った当科での同様な検討ではB型 13.9%, C型 64.8%, B + C型 1.0%, アルコール性 5.4%, PBC 2.7%, AIH 1.7%, 代謝性 0.3%, 日虫症 1.4%であり¹⁾ 非ウイルス性のいわゆる非B非C型肝炎硬変の占める割合は20.3%であった. 今回の検討で非B非C型肝炎硬変は25.4%と10年で5%以上増加したことになる. 1991-1997年の集計の際にNBNC群とされた群を今回の

図4 日虫症と他の成因との比較

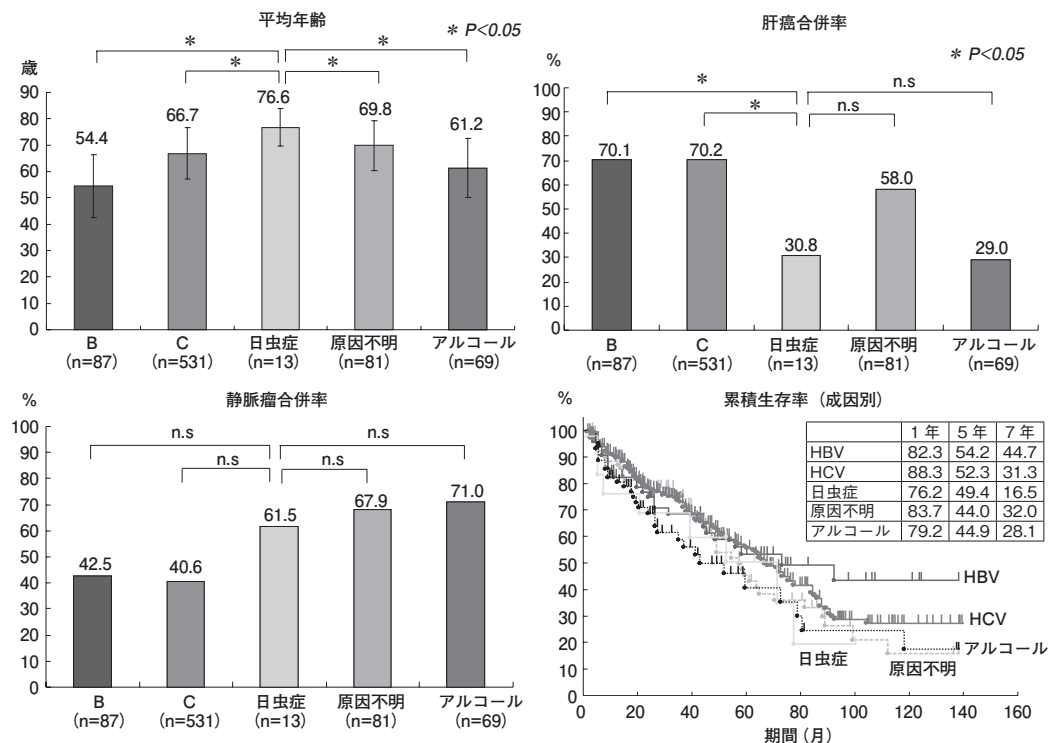
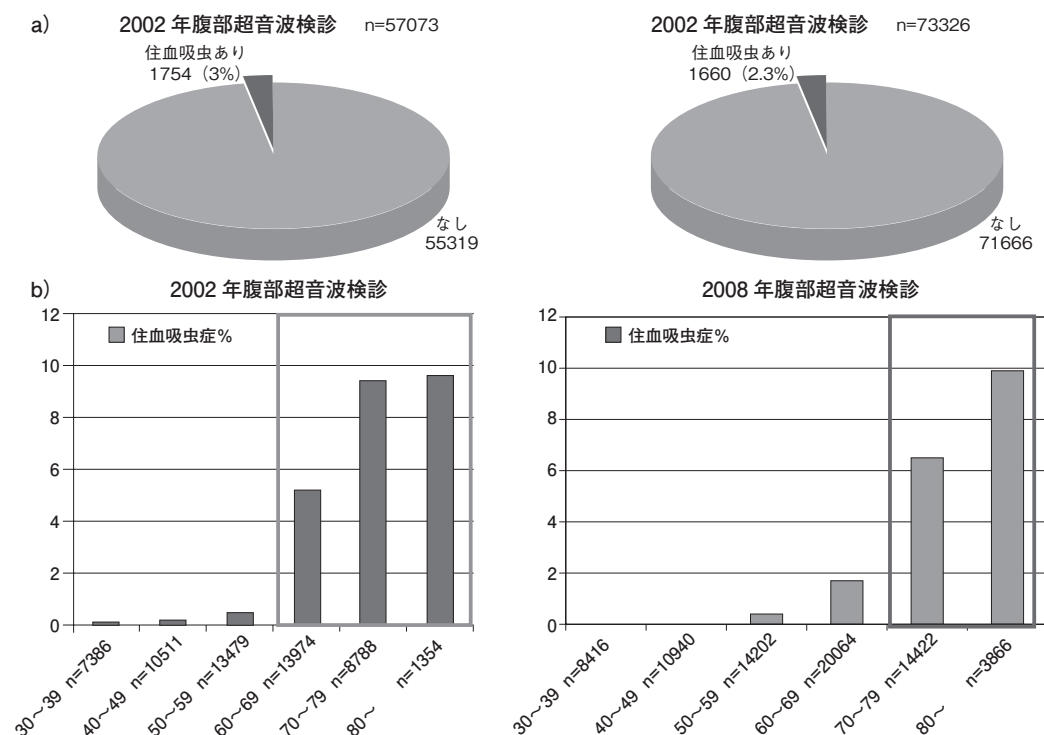


図5 検診データの比較



原因不明群とすると成因別に大きな割合の変化はないが、アルコール性と原因不明群がやや増加傾向であった。初回入院時に HCC を合併していた割合では非 B 非 C は 15.8% にとどまりウイルス性がいまだ大多数を占めていたが、これは解析対象が入院症例であり、定期的に観察されている割合の多い B 型、C 型が多くなるバイアスがかかった可能性がある。

肝硬変症例全体の中で日虫症群の占める割合は、10 年前と比べて大きな変化はなかった。日虫症群の平均年齢は他の群に比べて有意に高く、高齢化が進んでいることが示唆された。また日虫症群は肝細胞癌合併率が低いものの累積生存率は他の群より良好なわけではなく、死因も肝関連死が 62.5% を占め肝臓の定期的なスクリーニングや肝予備能の維持が重要である。ただし日虫症例の肝細胞癌スクリーニングにおいては、腹部超音波検査はその特徴的な所見である network pattern のために結節が不明瞭

な場合がある。造影 CT か最近では EOB-MRI が有用であると考えられる。

2008 年の腹部超音波検診データから推測すると現在山梨県（人口 90 万人）では 50 歳代の患者を最年少に 2.3%、約 2 万人の既感染者が存在すると推測される。2002 年と比較しても高齢化が進み 2008 年では 70 歳以上の 7.2% に住血吸虫の既往を認めた。しかし山梨県では約 20 年間新規の日虫症患者の報告は無く、1996 年に日虫症の終息宣言がなされており、今後 30-40 年後には日虫症は消滅する可能性が高い。

結語

全肝硬変症例における非 B 非 C 型肝硬変の割合は 10 年前と比べて 5% 上昇しており増加していた。日虫症例の肝癌合併率は比較的低値であった。日虫症例は高齢化が進み 30-40 年後には消滅すると思われる。

参考文献

- 1) 井上泰輔, 宮崎吉規: 肝硬変の成因別実態 小林健一, 清澤研道, 岡上武編. 肝硬変成因別実態 1998. 東京: 中外医学社; 1998. p.65-69

西口：13 例というのはこの経過の中で増えていないのですか？

雨宮：はい。元々純粋な日本住血吸虫症は 13 例ですが、B 型や C 型に合併していて日本住血吸虫症の既往があるという方はそれなりにいますので、それらを含めるともう少しいます。

西口：日本住血吸虫症例でほとんどが C 型肝炎の合併率が高いと思うのですが、全体で見ますと何例くらいお持ちでしょうか？

雨宮：70～80 例くらいだと思います。

西口：C 型で日本住血吸虫症を合併している症例はかなりの発癌率とみていいのですか？

雨宮：そちらに関して今回はデータをお示していませんが、昨年別の教室員が検討しましたところでは、C 型に関して日本住血吸虫症は癌の発生率や生命予後には影響を与えないという結果でした。ただ、肝機能がやや低下するという結果でした。

西口：他の施設で日本住血吸虫症を経験され

た教室はございますか？ ありましたらコメントをいただきたいのですが。

川口（久留米大）：私共も日本住血吸虫症を経験しますが、2010 年の調査では、慢性肝疾患患者 237 名中、日本住血吸虫症による肝硬変患者は 2 例 (0.8%) であり、減少傾向にあります。雨宮先生の発表にもありましたように、食道静脈瘤を発症しやすい印象はありますが、ウイルス性肝疾患のように肝がんを高率に発症するということはありません。また、患者層が高齢化しているためか、心血管病変や肺がんなど他の悪性腫瘍が死因となることもあり、全身の管理を行う必要があると考えています。

西口：日本住血吸虫症自体での発癌が低いということですが、日本住血吸虫症自体は治療されているからということでよろしいのでしょうか？

川口：ほとんどの日本住血吸虫症患者は治療を受けていますし、近年は新規発症者も経験しておりません。日本住血吸虫症患者の肝発がんに関与する因子を検討したこともなく、治療と肝発がんの因果関係はわかりません。

山陰地方における 非B非C肝硬変の実態

● 大山賢治^{1,2)} ● 前田直人²⁾ ● 村脇義和²⁾

1) 鳥取大学医学部 附属病院がんセンター 2) 鳥取大学医学部 機能病態内科学

はじめに

我が国では近年ウイルス以外の原因による非B非C肝硬変が増加しつつあり、その背景として飲酒、肥満、糖尿病などの関与が指摘されている。

今回、山陰地方における非B非C肝硬変の実態とその臨床的特徴につき検討した。

炎(NASH)，④自己免疫性肝炎(AIH)，⑤原発性胆汁性肝硬変(PBC)，⑥特殊型(糖原病，ヘモクロマトーシス，原発性硬化性胆管炎(PSC))，⑦原因不明，に分類した。各成因別に年齢，性，飲酒歴，肥満度(BMI)，高血圧・糖尿病・高脂血症・肝臓合併の有無を調査した。また今回，特殊型として我々が経験した糖原病の一例について検討を加えた。

対象と方法

1998年1月から2010年12月までの13年間に当科(鳥取大学消化器内科)に入院した新規肝硬変患者618例のうち，第15回日本肝臓学会大会主題ポスター討論の非B非C肝硬変の診断基準に従い，HBs抗原陰性でHCV抗体かつHCV-RNA陰性の171例を対象とした。これらを成因別に①アルコール性(エタノール換算1日70g以上)，②脂肪性(エタノール換算1日70g未満)，③非アルコール性脂肪肝

成績

1. 非B非C肝硬変の成因とその背景因子

新規肝硬変患者618人の成因は，B型139例(23%)，C型298例(48%)，B+C型10例(2%)，非B非C型171例(28%)であった。うち，非B非C型の内訳はアルコール性115例(67%)，脂肪性10例(6%)，NASH22例(13%)，AIH9例(5%)，PBC6例(4%)，特殊型3例(2%)，原因不明6例(4%)であった(図1)。特殊型には糖原病，ヘモクロマトーシス，PSCが1例

図1 肝硬変の成因

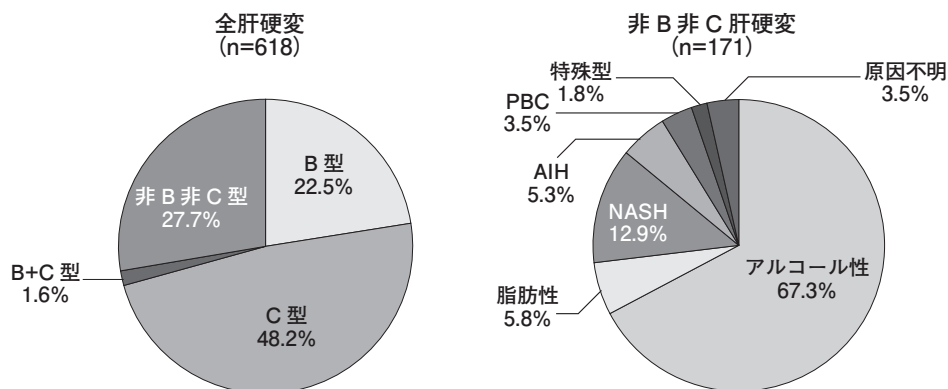


図 2 男女別の非 B 非 C 肝硬変の成因

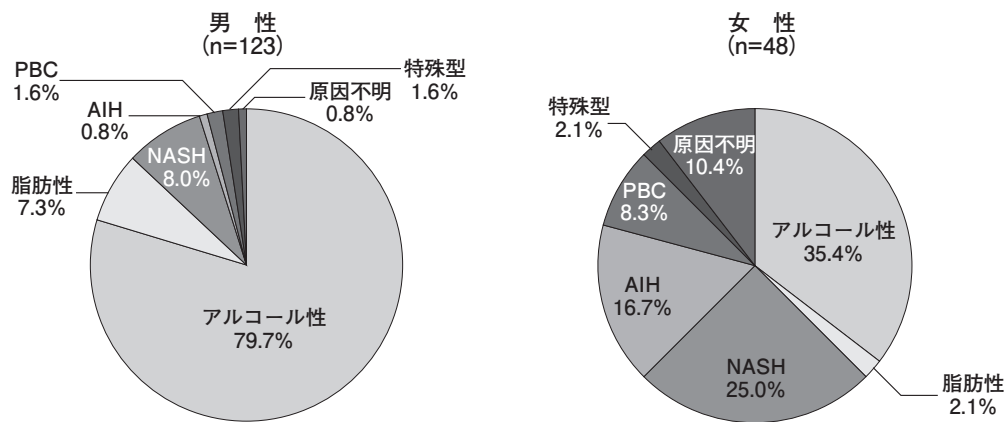


表 1 NBNC 肝硬変の成因別背景因子

	患者数	(%)	平均年齢	男 / 女	BMI 25 以上	高血圧	糖尿病	高脂血症	肝癌
アルコール性	115	67.3%	62.5	98/17	21.2%	42.1%	43.0%	9.6%	40.0%
脂肪性	10	5.8%	64.3	9/1	30.0%	60.0%	40.0%	20.0%	30.0%
NASH	22	12.9%	69.0	10/12	59.1%	45.4%	77.3%	18.2%	72.7%
A I H	9	5.3%	68.6	1/8	33.3%	11.1%	55.6%	11.1%	33.3%
P B C	6	3.5%	69.0	2/4	66.7%	66.7%	50.0%	0.0%	50.0%
特殊型	3	1.8%	45.0	2/1	33.3%	66.7%	0.0%	0.0%	33.3%
原因不明	6	3.5%	69.8	1/5	0.0%	66.7%	0.0%	0.0%	33.3%
全 NBNC 肝硬変	171	100.0%	63.9	123/48	28.4%	44.1%	45.9%	10.6%	43.3%

ずつ含まれていた。男女別でみると、男性ではアルコール性が80%と大部分を占める一方で、女性ではアルコール性35%、NASH25%、AIH17%、PBC8%とアルコール以外の成因も多くみられた(図2)。成因別にみた平均年齢はNASH69歳、AIH69歳、PBC69歳、原因不明70歳と比較的高齢であるのに対し、アルコール性は63歳、脂肪性64歳、特殊型45歳と低い傾向にあった。成因別の男女比ではアルコール性、脂肪性で特に男性が多く、NASHではほぼ同数、AIH、PBCでは女性が多かった。

BMI25以上の肥満者はNASH、PBCにて高率であった。高血圧の合併は脂肪性、PBC、特殊型、原因不明で高率であった。糖尿病の合併はアルコール性43%、脂肪性40%、AIH56%、PBC50%と比較し、NASHでは77%と高率で

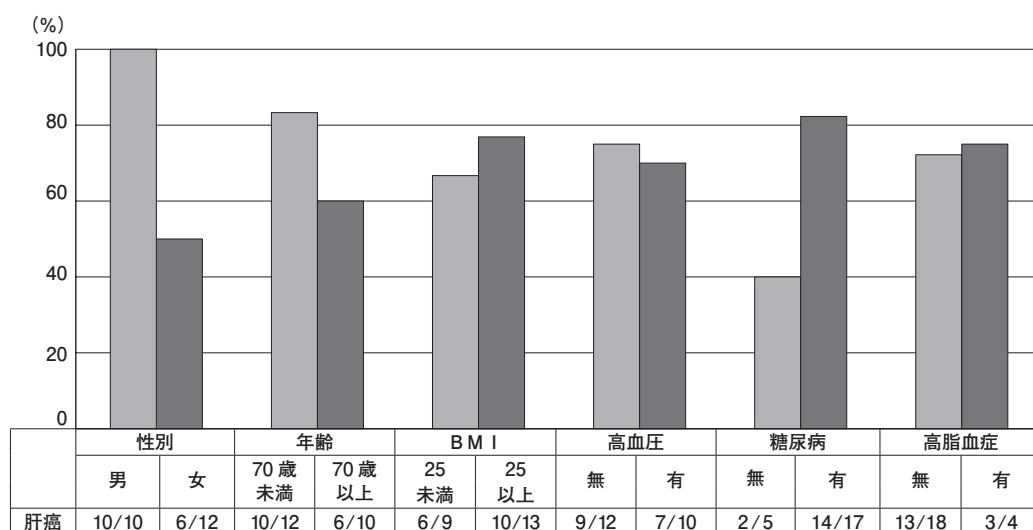
あった。高脂血症の合併はいずれの成因も頻度が少なかったが、脂肪性、NASHでやや高い傾向がみられた。肝癌の合併はNASHで73%と非常に高率であった(表1)。

2. NASH 背景因子と肝癌合併頻度

次いで、NASH背景因子と肝癌合併頻度の関連を検討した。男性では10例すべてに肝癌合併を認め、女性の合併率50%と比較して高率であった。年齢別では70歳未満の肝癌合併率は83%であり、70歳以上の60%と比較して高率であった。BMIについては、25未満67%に比べ25以上で77%と高率であった。

高血圧、高脂血症の有無は肝癌合併に影響を与えなかった。糖尿病のない5例での肝癌合併は2例(40%)に過ぎなかったが、糖尿病を合

図3 NASHの背景別肝癌合併頻度



併する17例では14例(82%)と極めて高率であり、NASH症例では肝癌と糖尿病の強い関連が認められた。

3. 前回調査との比較

1998年の調査¹⁾で全肝硬変のうち非B非C肝硬変は20%であったが、今回28%と増加していた。非B非C肝硬変に限ると1998年調査のアルコール性の割合は76%で、今回のアルコール性と脂肪性を合わせた73%と同様の

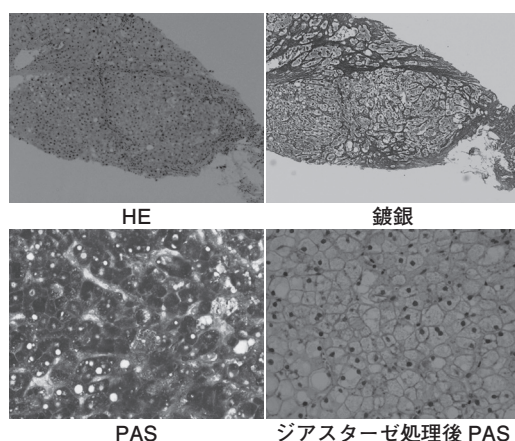
割合であったのに対し、NASHと原因不明を合わせた患者の割合は、12%から16%に増加していた。アルコール性に伴う肝癌合併は33%から今回(脂肪性を含む)39%へ、NASHおよび原因不明に伴う肝癌合併は57%から64%へ増加していた。

4. 糖原病の一例

症例は57歳の男性。小児期より低身長など発育不良があり、13歳時に肝腫大を指摘された。38歳時、低血糖症状を主訴に当科初診、精査の結果、糖原病VI型と診断された。57歳時に腹部超音波検査とCT検査で肝内に多発する腫瘤を認め当科入院となった。既往歴として54歳より高脂血症、高尿酸血症の加療中、家族歴には父親に筋萎縮性側索硬化症を認めるも、家族内近親婚なく、糖原病や肝疾患もない。飲酒歴は機会飲酒のみ、喫煙歴はなし。

身体所見は身長168.5cm、体重76kg、BMI26.8、左季肋部に脾を2横指触知した。肝生検で線維化が強く、肝硬変と診断された。PAS染色で肝細胞質に豊富なグリコーゲンの蓄積がみられ、糖原病に矛盾しない所見が得られた(図4)。腹部CT検査で肝S8、S7、S2領域に早期濃染を認め、肝細胞癌と診断した(図

図4 肝生検組織



5). 75g ブドウ糖負荷試験では120分後に乳酸値の軽度上昇を認め、グルカゴン負荷試験では120分後の血糖値上昇を認めなかった。Phosphorylase と debranching enzyme の酵素活性は低下していた。最終的に遺伝子診断にて糖原病 VI 型と確定診断した。肝細胞癌に対し肝動脈塞栓療法、ラジオ波凝固療法、経皮的エタノール注入療法、リザーバー留置による動注化学療法を行ったが、肝細胞癌発症後5年(62歳)で死亡した。

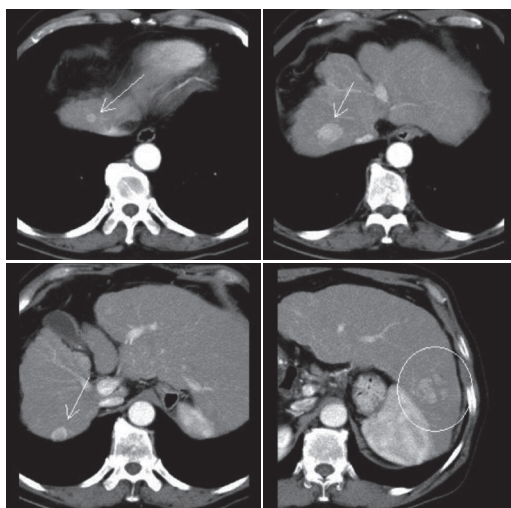
考察

山陰地方における非 B 非 C 肝硬変の割合は28%と1998年調査の20%と比較して増加しており、NASH 例は3.6%であった。一方、2008年の肝臓学会全国調査²⁾ではNASHは全肝硬変の2.1%であり、山陰地方でのNASHの割合は全国平均と比較して高率であった。本邦ではBMI25以上の肥満者は過去20年間で1.5倍、糖尿病患者は過去10年間で2倍に増加しており³⁾、山陰地方でもNASHが増加していると推測される。

また、今回の調査からNASH例では肝癌を高率に合併し、糖尿病との強い関連性が示された。2007年に糖尿病学会より、糖尿病患者の死因として肝癌8.6%、肝硬変4.7%と肝臓関連死が多いことが報告されており⁴⁾、このことから今後、NASHに由来する肝硬変、肝癌の増加に注意が必要と考えられる。なお、今回の調査では飲酒量によりアルコール性と脂肪性に分けて検討したが、平均年齢、糖尿病・肝癌の合併頻度など、脂肪性の患者背景はNASHよりもアルコール性に類似していた。

高血圧と肝癌の関連について、NASHでは肝癌合併に影響を与えなかったが、原因不明6例のうち高血圧を有する4例中2例にのみ肝癌が合併し、高血圧のない2例には肝癌を認めなかった。今後、肝硬変における高血圧と肝癌の関連については、単に加齢によるものかどうか、

図5 | 腹部CT検査



さらなる検討が望まれる。

糖原病について、I型からⅧ型までのうち肝臓にグリコーゲンの蓄積する肝型糖原病はI型、Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅵ型、Ⅷ型であり、空腹時低血糖と肝腫大が主要な特徴である⁵⁾。

糖原病I型に肝腺腫を合併することが知られており、I型、Ⅲ型、Ⅳ型では肝硬変、肝細胞癌の合併が報告されている⁶⁾。糖原病Ⅵ型での肝細胞癌合併は、本症例以外に我々が調べ得た範囲ではManziz TMらの1例のみ⁷⁾である。糖原病はまれな疾患であるが、遭遇した場合には肝硬変の合併あるいは肝細胞癌の発生を念頭において診療を行う必要があると考えられた。

結語

山陰地方における非 B 非 C 肝硬変を成因別に分類すると、アルコール性67%、脂肪性6%、NASH13%、AIH5%、PBC4%、特殊型2%、原因不明4%であった。

最近13年間の動向として、山陰地方においてもNASHに由来する肝硬変・肝癌が増加傾向にあることが示された。

[参考文献]

- 1) 前田直人、周防武昭、岸本幸広、他：山陰地方における肝硬変の成因別実態、「肝硬変の成因別実態 1998」、小林健一、清澤研道、岡上 武編、中外医学社、東京、1999、p42-47
- 2) 青柳 豊、西口修平、道堯浩二郎、他：本邦の肝硬変の成因と現状、「肝硬変の成因別実態 2008」、青柳 豊、西口修平、道堯浩二郎編、中外医学社、東京、2008、p220-223
- 3) 岡上 武：NASH・NAFLD、新領域別シリーズ No.13 肝・胆道系症候群（第2版）Ⅰ 肝臓編（上）、日本臨床社、東京：2010：p171-175
- 4) 堀田 饒、中村二郎、岩本安彦、他：アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991～2000の10年間、18,385名での検討—、糖尿病 2007；50：47-61
- 5) 青木菊麿：糖原病、小児科診療 2006；69：1667-1672
- 6) 永原天和、今本 龍、福井毅顕、他：肝細胞癌を合併した糖原病Ⅵ型の1例、遺伝性肝疾患、向坂彰太郎、孝田雅彦編、中外医学社、東京、2010、p 84-88
- 7) Manzia TM, Angelico R, Toti L et al. Glycogen storage disease type Ia and VI associated with hepatocellular carcinoma: two case reports. Transplant Proc. 2011; 43: 1181-3.

Discussion	大山賢治……………鳥取大学医学部附属病院がんセンター 山陰地方における非 B 非 C 肝硬変の実態
<p>西口：他の施設で糖原病を経験された施設はございますか？</p> <p>森川（大阪市大）：私共は糖原病のⅢ型を1例経験しております。たしか近親婚しており弟さんが早くに亡くなったという家族歴から糖原病を調べて、静岡のこどもセンターに検体を送って診断をつけていただいております。まだ肝癌の合併などはなかったのですが、3年前に転勤されてこちらの手を離れておりますが、食道静脈瘤があり、40歳代の時に</p>	<p>当院の腹腔鏡検査にて肝硬変と診断されました。3年前まではHCCの合併は認めませんでした。</p> <p>藤本（奈良医大）：詳細は覚えておりませんが、7～8年前に当時30歳代前半のⅠa型でした。感染症を多く発症しており、その経過観察中に増大傾向のある腫瘍を認め、肝生検でHCCと診断されました。治療を行い、1回だけ再発しましたが、その後3年間再発はみられておりません。</p>

NBNC肝硬変: 成因別特色と超音波剪断弾性波 (VTTQ) による肝硬度の検討

● 青木智子^{1,2)} ● 飯島尋子^{1,2)} ● 西口修平¹⁾

1) 兵庫医科大学 内科 肝胆膵科 2) 同 超音波センター

はじめに

肝硬変の成因として, hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV) などの肝炎ウイルスの関与する症例の占める割合が, 我が国では多い。しかし, このような肝炎ウイルスの感染を認めないにも関わらず, 肝硬変へと進展する症例も少なからず存在しており, nonB-nonC (NBNC) 型肝硬変として取り扱った。今回の検討では, NBNC 型肝硬変の既知の成因として, Alcoholic Steatohepatitis (ASH), Autoimmune hepatitis (AIH), Primary Biliary Cirrhosis (PBC), Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) なども含めているが, 全く肝硬変の成因を特定しえないものも少なからず存在する。成因不明の肝硬変の中には, HBsAg が陰性でも肝細胞中に episomal HBV DNA や integrated HBV DNA が存在する症例も存在すると考えられている。このような症例では HBV が肝線維化・発癌に影響している可能性も完全には否定できない。本研究では, 肝硬変や肝細胞癌の成因として occult HBV の関与に

ついても検討を加えた。

さらに, これらの成因によって肝硬度に差異が認められるのかは臨床的に重要であるが, Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) によるせん断弾性波速度 (Vs 値) を加味した研究は未だ少数にとどまっている。今回, 我々は肝硬変のそれぞれの成因と Vs 値を比較・検討した。

対象と方法

平成 19 年 7 月～平成 22 年 12 月に兵庫医科大学病院 (以下, 当院) に受診歴があり, 飲酒歴・肝硬変・脂肪肝の有無等を詳細に調査できた臨床的肝硬変 276 例中, NBNC 肝硬変 84 例を対象とした。

臨床的肝硬変の定義は, 肝生検で F4 と診断されたもの, 腹部超音波検査・CT 検査で肝辺縁の不整が明らかであるもの, 腹部超音波検査で脾腫を認めるもの, 食道胃静脈瘤・高アンモニア血症・腹水貯留などの臨床症状を認めるものとした。

① NBNC 肝硬変の成因を応募要項に従って,

図 1 肝硬変症の内訳と NBNC 肝硬変症の成因

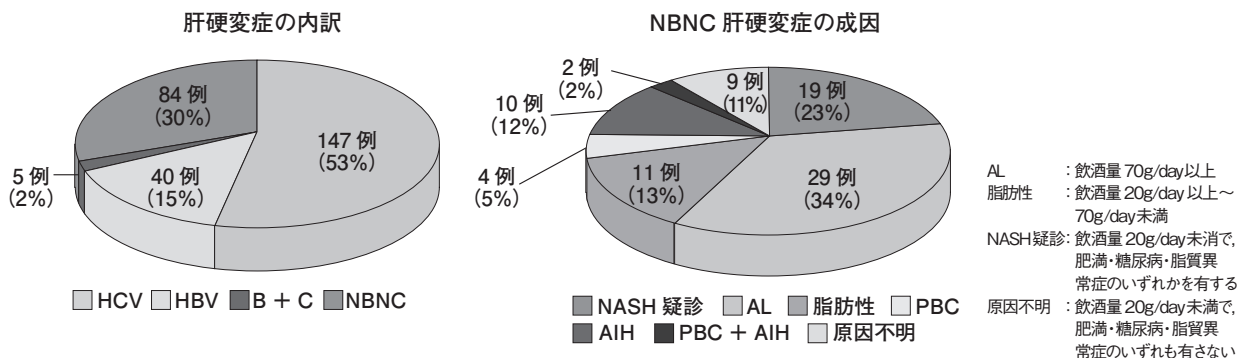


表 1 NBNC 肝硬変の背景肝因子の比較

	NASH 19 例	AL 29 例	脂肪性 11 例	PBC / AIH 16 例	原因不明 9 例	p-Value
男性 (%)	58	83*	91*	19	50	p=0.035
年齢 (歳)	73.3	64.7*	73.3	68.5	73.2	p=0.014
BMI (kg / m ²)	24.7	24.4	22.5	24.6	21.0	N.S.
糖尿病 (%)	58	24	46	31	0	N.S.
脂質異常 (%)	21	14	18	8	0	N.S.
脂肪肝 (%)	17	28	9	13	0	N.S.

AL 肝硬変は有意に若年で肝硬変となり (P=0.014), 20g/day 以上の飲酒歴を有する症例の大半は男性であった。

BMI, DM, 脂質異常症, 超音波上の脂肪肝は肝硬変の成因で差を認めなかった。

今回の検討では, NBNC 肝硬変は, HBsAg 陰性, HCV Ab 陰性とし, 背景肝因子 (年齢, 性別, Body Mass Index (BMI), 飲酒量, 生活習慣病の合併, 血液生化学データ, 腹部超音波所見) などの臨床的特徴と VTTQ による Vs 値について比較・検討した。

②また, 平成 19 年 7 月～平成 23 年 3 月に手術を受け, 血清・肝組織の保存がある NBNC 肝癌症例 32 例について, 血清 HBsAb, HBcAb を測定し, 血清・正常肝組織を用いて nested polymerase chain reaction (nested PCR) を行い, HBV-DNA の有無を検討した。癌部組織を用いて southern blotting 法を行い, integrated HBV DNA の存在を検討し, occult HBV の発癌への寄与を考察した。

成績

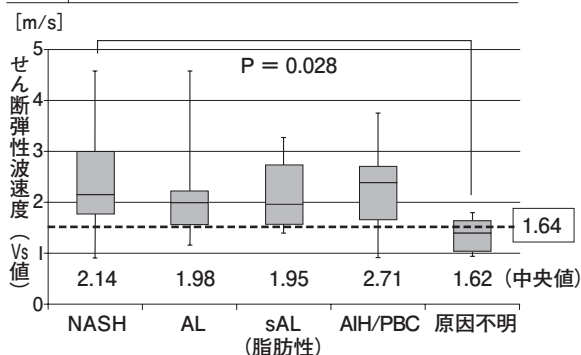
① NBNC 肝硬変の背景肝因子について

HBs Ag (+): 40 例 (14.5%), HCV Ab (+): 147 例 (53.3%), HBs Ag (+) かつ HCV Ab (+): 5 例 (1.8%), NBNC 肝硬変: 84 例 (30.4%) で, NBNC 肝硬変の成因別内訳とともに図 1 に示す。NBNC 肝硬変の背景肝因子の比較は表 1 に示す。

NBNC 肝硬変症例について, VTTQ による Vs 値を測定したところ, 非飲酒者のうち生活習慣病がなく NASH と診断に至らなかった「原因不明」の肝硬変症例は Vs 値 1.35m/s と他の肝硬変症例より柔らかい肝臓であることが分かった (図 2)。NASH 肝硬変では Vs 値 2.44m/s であり, 両者の間で有意差を認めた (P = 0.028)。

② occult HBV の関与について

図 2 NBNC 肝硬変 VTTQ によるせん断弾性波速度 (Vs 値) の比較



VTTQ によるせん断弾性波速度を計測し, 肝臓の硬さを比較した。原因不明以外の症例では, せん断弾性波速度の中央値が 2 を超えており, かなり固い肝臓であることが分かる。当院では, この Vs 値が 1.64 を超える症例を F4 相当の肝硬変であると判断しているが, 原因不明の肝硬変症例ではそれよりも肝臓が柔らかいことが分かる。原因不明の 9 例中, 2 例が肝生検で F4 と診断されており, また全例で食道静脈瘤を認めていた。

血清・肝組織の保存がある NBNC 肝癌症例 32 例 (男性 24 例, 女性 8 例, 平均年齢: 70.8 歳) を用いて nested PCR 法を行ったところ, 32 例中 9 例 (28%) で血清あるいは非癌部肝組織から HBV DNA が検出された。全例 EIA 法にて HBs Ag 陰性を確認していたが, HBs Ab あるいは HBc Ab が陽性である症例で 46% (13 例中 6 例) と HBV-DNA の検出率が高かった。しかし, 両者が陰性でも HBV DNA が検出された症例が存在し, 12.5% (16 例中 2 例) と決して低い値ではなかった (図 3)。HBV DNA が検出された 9 症例の詳細も合わせて表 2 に示す。

HBV-DNA が検出された 9 症例中 8 症例の癌部組織で, Southern blotting 法を施行した。(No.5 は検体不足で施行困難であった。)

症例 No.1 で integrated HBV DNA を示唆する 23.1kbs を超える band の出現を認め, HBV

図3 NBNC 肝癌の HBV DNA 検出率

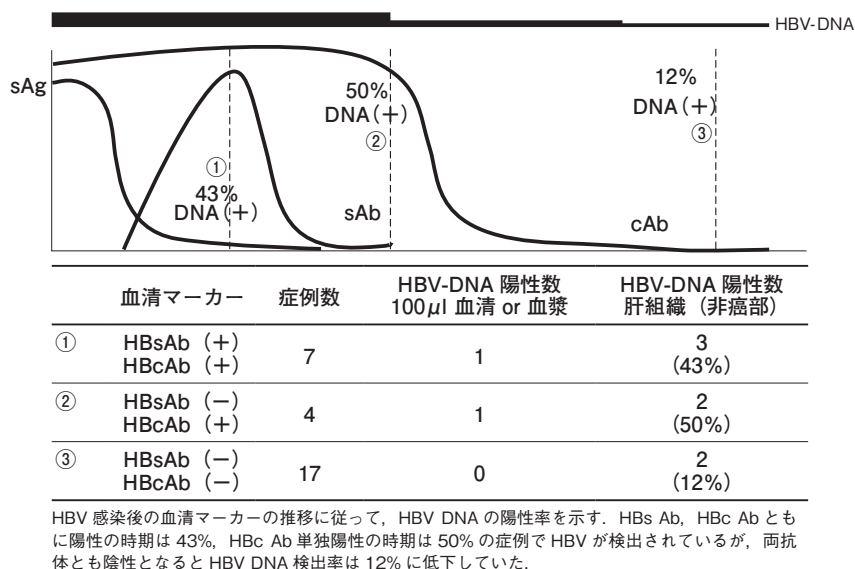
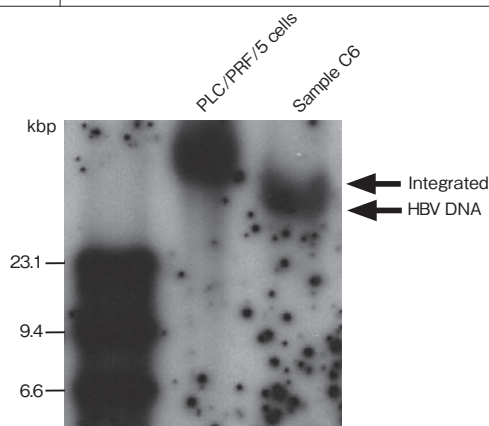


表2 HBV DNA が検出された 9 症例の詳細

No	年齢, 性	LC/CH	sAb	cAb	Serum 100μl	non tumor tissue			tumor tissue		
						S gene	X gene	C gene	S gene	X gene	C gene
1	73, M	CH	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
2	75, M	CH	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
3	81, M	LC	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	60, M	LC	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	70, M	CH	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
6	71, M	CH	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
7	74, M	CH	未	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
8	74, M	CH	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
9	69, F	CH	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Nested PCR 法で HBV-DNA が検出された 9 症例の詳細を示す。No.1 と No.5 で血清から HBV DNA が検出され、これらの症例は非癌部・癌部組織ともに HBV の各遺伝子領域が存在していた。また、No.8, No.9 のように HBsAb, HBcAb ともに陰性の症例からも、HBV-DNA が検出された。

図4 No.1 症例 癌部組織のSouthernblotting法



検討に用いた 8 症例のうち、血清から HBV-DNA が検出された No.1 の症例で integration を示唆する high molecular な DNA band が検出され、B 型肝炎であると判明した。

肝癌であることが判明した (図4)。他の 7 症例ではこのような band を認めず、nested PCR で検出された HBV DNA は episomal HBV DNA を見ていたものと考えられた。

考察

生活習慣病を有する非飲酒者 (NSAH) と、生活習慣病を有さず NASH と診断するに至っていない非飲酒者では Vs 値が大きく異なっており、生活習慣病が肝臓の硬さに影響を与える可能性が推測された。

非癌部肝組織中で HBV DNA が検出された NBNC 肝癌症例において、癌組織 DNA の Southern blotting 法により、低頻度 (8 例中 1 例)

表 3 NBNC 肝臓からの HBV DNA 検出率の比較 (過去の報告から)

PubMed : HCC HBV DNA integration

報告者		平均 年齢	HBcAb 陽性率	HBsAg 測定法	組織	HBV-DNA 検出率	検出方法
Imamura H. 肝臓学会 2011	Japan		42%	—	Serum NT	38% (12/60)	real time PCR
Wong DK. Hep. 2011	China	62	67%	—	NT	73% (24/33)	nested PCR
Tamori A. JMV 2003	大阪市大	61	33%	EIA (Dainabot)	NT	38% (8/21)	RT-PCR
Nakamoto N. Int. Med. 2003	慶応大学	64	31%	EIA	Serum	65% (17/26)	nested PCR Southern blot
Shiota G. JMV 2000	鳥取大学	65	64%	EIA	Serum	69% (18/26)	nested PCR Southern blot
Matsuzaki Y JECCR 1999	筑波大学	—	—	—	T NT	50% (3/6) 50% (3/6)	PCR
Paterlini P. Hep 1995	France	46	37%	—	T NT	53% (10/19) 11% (1/9)	PCR
提示症例 2011	兵庫医大	71	45%	EIA	Serum NT	28% (9/32)	nested PCR

EIA : enzyme immunoassay T : tumor tissue NT : non tumor tissue

過去に報告されている NBNC 肝臓症における HBV DNA の陽性率を比較した (参考文献 1) ~ 7))。ほとんどの報告で HBV DNA の検出率は 50% を超えており、その関与の強さがある。HBcAb 陽性率と HBV-DNA 検出率は相関する傾向にあった。

ながら HBV integration に起因する症例もあることが示された。

他施設から報告されている NBNC 肝臓症例からの HBV DNA 検出率を比較すると表 3 のようになる。当院からは 28% (9/32) で HBV DNA が検出されたが、多施設のデータよりも少ない陽性率であった。HBV DNA の検出率は、HBcAb の陽性率に比例している傾向にあった。Integrated HBV DNA が証明された報告はごく少数であるが、当院の検討では NBNC 肝臓症例のうち少なくとも 3% (32 例中 1 例) が occult HBV による発癌と考えられた。

結語

今回の結果から NBNC 肝臓への occult HBV の関与は決して多くはないが、見逃してはならない原因として一定の頻度で存在していることが示された。

今回 occult HBV の解析を行うにあたり、自治医科大学 感染・免疫学講座ウイルス学部門 岡本宏明 先生にご指導・ご協力を賜りました。最後になりましたが、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

【参考文献】

- 1) Wong DK, Huang FY, Lai CL et al Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma, Hepatology 2011 Jul 11. Doi : 10.1002
- 2) Tamori A, Nishiguchi S, Kubo S et al HBV DNA integration and HBV-transcript expression in non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan. JMV. 2003 Dec ; 71 (4) : 492-8
- 3) Nakamoto N, Saito H, Ebinuma H et al Genomic mutations with amino acid substitutions of circulating hepatitis B virus found in non-B, non-C patients with hepatocellular carcinoma. Intern Med. 2003 Apr ; 42 (4) : 322-30
- 4) Shiota G, Oyama K, Udagawa A et al Occult hepatitis B virus infection in HBs antigen-negative hepatocellular carcinoma in a Japanese population : involvement of HBx and p53. JMV 2000 Oct ; 62 (2) : 151-8
- 5) Matsuzaki Y, Sato M, Saito Y et al The role of previous infection of hepatitis B virus in HBs antigen negative and anti-HCV negative Japanese patients with hepatocellular carcinoma : etiological and molecular biological study. J Exp Clin Cancer Res. 1999 Sep; 18 (3) : 379-89
- 6) Paterlini P, Poussin K, Kew M, et al Selective accumulation of the X transcript of hepatitis B virus in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1995 Feb; 21 (2) : 313-21
- 7) Tanaka Y, Esumi M, Shikata T et al Frequent integration of hepatitis B virus DNA in noncancerous liver tissue from hepatocellular carcinoma patients. JMV 1988 Sep ; 26 (1) : 7-14

西口：非 B 非 C 肝硬変 32 例中 9 例 (28%) で HBV-DNA が肝組織で認められたと、血清では 32 例中 2 例であったと、そのうち 1 例だけ、32 例中 1 例に関しては、B の integration が Southern blot で認められるとのことで B 型の肝癌と考えておりますという発表です。会場からご質問はございますか？

今 (順天堂大)：1 つ確認したいのですが、HBc 抗体陽性と HBV-DNA との関連を議論する際に、HBc 抗体の titer の問題が出てくるかと思うのですが、今回 HBc 抗体陽性ととられた基準と titer について検討されていたらそれについて教えてください。

青木：今回は INH%により測定しておりますけれども、70%以上の症例を陽性と扱っております。Titer と DNA の陽性率の比較ですが、明確なものではなく低 titer のものからも DNA が検出されているため、今回報告からは省かせていただいております。

西口：大阪日赤の金先生の施設で、C 型のときに HBc 抗体が発癌に関与するということ Annals of Internal Medicine に出しておられたかと思うのですが、non-B, non-C で HBc 抗体と発癌に関してはどのようなデータをお持ちでしょうか？

金 (大阪日赤)：C 型肝炎に感染している患者さんに関して HBc 抗体が陽性であれば発癌率が高いという話はあったのですが、non-B, non-C の肝癌について検討すると、

HBc 抗体陽性率に関してはアルコール群と非アルコール群どちらも 40% 程度で差はありませんでしたし、生存などに関しても特に HBc 抗体が影響しているということはありませんでした。

西口：C の場合は B の持続感染があって、成人の時期に C 型が入ってくるとウイルスの干渉現象で B 型が消失するというのがかなりの確率で起こりうることですね。そうしますと、B, C の両方のウイルスマーカーが出てくる場合もありますけれども、多くの場合は B が駆逐されてしまって、HBs 抗原はマイナスになって HBc 抗体くらいしか残らなくなります。そうなると B と C の co-infection であるということで、C 型の場合は HBc 抗体陽性が発癌に関して有意な要因として出てくるということもわかると思うのですが、non-B, non-C という元々は何もないものとなると少し違いがあると考えてよろしいですか？

金：はい。

西口：あと cassette-ligation PCR により B 型の integration を検討しますと、かなりの確率で HBc 抗体の high-titer 例から B 型肝炎の関与が検出されるという結果でした、その際に問題なのは、B 型が検出されたこと＝B 型の発癌なのかというところが全く証明されないわけです。今回我々が示したのは、Southern blot で癌細胞の中に少なくとも 1 個の HBV-DNA が存在すること、PCR で増殖をしなくても検出できる

ということであれば、これはB型肝炎となります。もう一方で問題がありまして、Southern blotの検出感度の問題があまり高くないということで、Southern blotで陽性ということになりますと、全体の中の3%が関与しているということになるのですが、PCRでいくとこれが30%くらいまで跳ね上がってきます。おそらく実際のnon-B, non-Cの中のBの関与というのは、その間のどちらにいくのか(3%にいくのか30%にいくのか)、これはわかりませんが、そのあたりに関してどなたかご意見ございませんか？

青柳：このoccult HBVというのは、その昔アルコールでBのintegrationがあるということからずっとディスカッションがあります。HBVのintegrationという形ともう1つは既往感染でもCCC DNAという遺伝子みたいなDNAがずっと入り込んでいて、それがde novoの原因になるという2つのタイプがあるということになり、どうやって分けてやっていくのかという難しい問題があると思います。

松崎(東京医大)：西口先生が言われたように、PCRで増幅してSouthern blotをかけないとほとんどひっかかってきません。ですから通常のSouthern blotでintegrationがあるという形の証明というのはなかなか難しいというのが正直なところです。最初私たちもnon-B, non-CでないC型のHBc抗体のマーカー陽性者に対して従来のPCRをかけた場合とSouthern blotをやって、完全に

Southern blotだけでやればパーセンテージは少なくなります。これは議論になりまして、私どもも最初にこれを提示した時にはこれはcontaminationではないかと散々言われましたが、episomalにウイルスとして存在していることは確かだと思います。ですがそれが完全にPCRであれだけ増幅しないとSouthern blotで出てこないということになると、本当にそれが発癌に関与するかは現時点では証明できないというのが今のコンセンサスではないかと思っています。

西口：そうしますと、non-B, non-Cの中で先生自身が実際B型というものの関与というのはだいたい何%くらいあるとお考えでしょうか？ そういうデータをお持ちですか？

松崎：私はSouthern blotはやらなかったのです。PCRだけでやったものですから。PCRだけでやった時は50%が陽性に出ています。ですからそれを持って今西口先生が言われたように、全部が発癌に関与しているかというのは難しいと思うので、B型の関与そのものというのはやはり10%以下ではないかと私は考えます。

西口：そうしますと、我々のデータでいきますとPCRで出たのは30%でSouthern blotで出たのはそのうちの1例で、全体の3%ですね。だいたいSouthern blotが正しいとすると、その程度の関与ということでしょういいですね。

当科における 非B非C肝硬変の実態

●吉丸洋子 ●田中基彦 ●佐々木 裕

熊本大学大学院 消化器内科学

はじめに

肝硬変の成因については、これまで、数度にわたり主題演題として取り上げられ全国集計が行われてきた¹⁻⁴⁾。近年、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) において概念の普及と病態の解明が進むにつれ、非B非C肝硬変、肝癌への注目が集まっている。

今回、我々は過去8年間に当科に入院した非B非C肝硬変 (NBNC) 症例の実態について検討を行った。

対象と方法

2003年4月から2011年3月までの8年間に、当科に入院した肝硬変781例のうち、NBNCと診断した154例 (男性96例、女性58例) を対象とした。成因の診断基準については、JDDW2011 第15回日本肝臓学会大会特別企

画「主題ポスター討論：我が国における非B非C肝硬変の実態調査」の応募要領に従い、NBNCの臨床像をB型肝炎変 (HBV) およびC型肝炎変 (HCV) と比較するとともに、NBNCにおける成因別頻度、年齢、性差、合併症、B型肝炎ウイルスの関与について検討を行った。

成績

1. 全肝硬変での検討

①成因別頻度と入院時期別推移 (図1)

肝硬変781例中、HCV 511例 (65.4%) が最も多く、次いでNBNC 154例 (19.7%)、HBV 102例 (13.1%)、HBV + HCV 14例 (1.8%) であった。入院時期別にNBNCの頻度を検討すると、2003年から2006年までの4年間は16.3%、2007年から2010年までの4年間は23.5%と、有意に増加していた。

②成因別患者背景と臨床検査値 (表1、2)

図1 | 肝硬変の成因別頻度と入院時期別推移

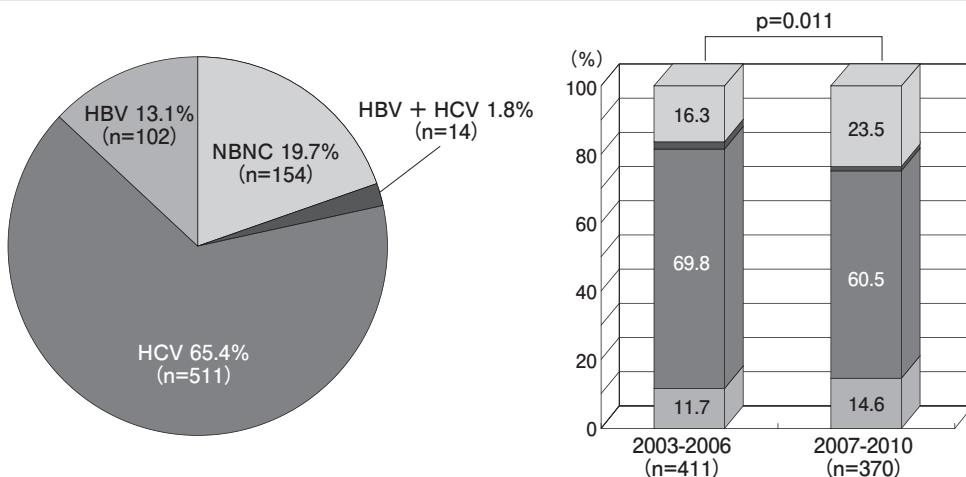


表 1 | 成因別患者背景

成因	HBV (n=102)	HCV (n=511)	NBNC (n=154)	p 値
年齢 (歳)	60.1 ± 10.8	68.5 ± 8.8	65.7 ± 12.5	a)
性 (男性 / 女性)	69 (66.7%) / 33	321 (62.8%) / 190	96 (62.3%) / 58	N.S.
Child-Pugh 分類 A/B/C	65/27/10	313/148/47	74/64/15	b)
肝細胞癌合併 (%)	83.3	81.6	55.8	c)
食道胃静脈瘤合併 (%)	54.5	61.7	60.4	N.S.
糖尿病合併 (%)	21.6	27.0	27.3	N.S.
高血圧合併 (%)	15.7	28.8	27.3	d)

a) p<0.01 HBV vs HCV HBV vs NBNC HCV vs NBNC

b) p=0.042 HBV vs NBNC p<0.01 HCV vs NBNC

c) p<0.01 HBV vs NBNC HCV vs NBNC

d) p<0.01 HBV vs HCV p=0.03 HCV vs NBNC

表 2 | 成因別臨床検査値

成因	HBV (n=102)	HCV (n=511)	NBNC (n=154)	p 値
T-Bil (mg/dl)	1.6 ± 1.5	1.6 ± 2.1	1.9 ± 2.4	N.S.
Alb (g/dl)	3.6 ± 0.6	3.4 ± 0.5	3.3 ± 0.6	a)
AST (U/l)	65.2 ± 77.3	68.2 ± 47.2	52.8 ± 34.5	b)
ALT (U/l)	47.6 ± 42.1	52.7 ± 35.6	37.0 ± 38.2	c)
γ-GTP (U/l)	137.4 ± 219.3	82.3 ± 113.9	139.9 ± 199.9	d)
血小板 (×10 ⁴ /μl)	11.5 ± 9.1	9.8 ± 7.5	11.9 ± 9.3	e)
PT (%)	77.0 ± 15.4	78.6 ± 16.1	75.0 ± 18.0	f)
FBS (mg/dl)	107.2 ± 39.4	113.2 ± 49.2	119.0 ± 56.5	N.S.
HbA1c (%)	5.4 ± 1.1	5.4 ± 1.2	5.4 ± 1.3	N.S.
IRI (μU/ml)	8.3 ± 7.6	14.7 ± 14.8	25.7 ± 40.7	g)
HOMA-R	2.1 ± 2.2	4.2 ± 5.2	8.4 ± 18.2	h)
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 3.3	23.8 ± 11.2	24.2 ± 4.5	i)

a) p<0.01 HBV vs HCV HBV vs NBNC

b) p<0.01 HCV vs NBNC

c) p=0.041 HBV vs NBNC p<0.01 HCV vs NBNC

d) p=0.015 HBV vs HCV p<0.01 HCV vs NBNC

e) p=0.01 HCV vs NBNC

f) p=0.02 HCV vs NBNC

g) p=0.036 HBV vs HCV p<0.01 HBV vs NBNC

h) p<0.01 HBV vs HCV p=0.01 HBV vs NBNC

i) p=0.018 HCV vs NBNC

入院時の平均年齢は、HBV 60.1 歳、HCV 68.5 歳、NBNC 65.7 歳と NBNC は HBV より有意に高齢で、HCV より有意に若年であった。肝機能の点では NBNC は Child-Pugh 分類で class B/C といった不良例が HBV、HCV より高率であった。また、肝癌合併率は、HBV、HCV が 80% 以上であるのに対し、NBNC は 55.8% と低かった。生活習慣病の合併については、NBNC は HBV より高血圧の合併が高率であったが、糖尿病の合併率に各群で有意差はなかった。性差、食道胃静脈瘤の合併率にも差はなかった。

臨床検査値では NBNC においてインスリン、

HOMA-IR、BMI が高値であり、アルブミンと PT は低値であった。

2. NBNC での検討

①成因別頻度

NBNC 154 例中、アルコール性 61 例(39.6%) が最も多く、次いで原因不明 53 例(34.5%)、原発性胆汁性肝硬変(PBC) 17 例(11.0%)、NASH 10 例(6.6%)、自己免疫性肝炎(AIH) 6 例(3.9%)、代謝性 5 例(3.2%)、うっ血性および脂肪性 各 1 例(0.6%) であり、代謝性の内訳は、糖尿病 2 例、Wilson 病、ヘモクロマトーシス、ポルフィリン症が各 1 例であった。

表 3 成因別患者背景

成因	NASH (n=10)	アルコール (n=61)	PBC (n=17)	AIH (n=6)	原因不明 (n=53)	p 値
年齢 (歳)	57.3 ± 16.2	66.0 ± 9.9	66.1 ± 12.8	65.8 ± 17.6	70.0 ± 8.1	a)
性 (男性 / 女性)	5(50.0%)/5	54(88.5%)/7	3(17.6%)/14	1(16.7%)/5	29(54.7%)/24	b)
Child-Pugh 分類 A/B/C	6/3/1	29/27/4	4/8/5	4/1/1	30/19/4	c)
肝細胞癌合併 (%)	50.0	63.9	23.5	16.7	64.2	d)
食道胃静脈瘤合併 (%)	50.0	55.7	82.4	83.3	60.4	e)
糖尿病合併 (%)	50.0	42.6	-	-	17.0	f)
高血圧合併 (%)	40.0	29.5	5.9	33.3	32.1	g)

a) p=0.02 NASH vs 原因不明 p=0.036 アルコール vs 原因不明

b) p<0.01 NASH vs アルコール アルコール vs PBC アルコール vs AIH アルコール vs 原因不明

c) p=0.018 PBC vs 原因不明

d) p<0.01 アルコール vs PBC PBC vs 原因不明 p=0.024 アルコール vs AIH p=0.025 AIH vs 原因不明

e) p=0.046 アルコール vs PBC

f) p=0.021 NASH vs 原因不明 p<0.01 アルコール vs 原因不明

g) p=0.028 NASH vs PBC p=0.045 アルコール vs PBC p=0.032 PBC vs 原因不明

表 4 成因別臨床検査値

成因	NASH(n=10)	アルコール (n=61)	PBC (n=17)	AIH (n=6)	原因不明(n=53)	p 値
T-Bil (mg/dl)	2.4 ± 4.7	1.6 ± 1.1	3.5 ± 5.1	1.7 ± 1.3	1.4 ± 0.9	N.S.
Alb (g/dl)	3.5 ± 0.8	3.3 ± 0.6	3.1 ± 0.5	3.2 ± 0.5	3.4 ± 0.7	N.S.
AST (U/l)	42.5 ± 22.6	52.8 ± 35.0	63.9 ± 32.9	38.0 ± 14.5	54.9 ± 38.5	N.S.
ALT (U/l)	36.2 ± 25.2	35.3 ± 47.5	44.7 ± 41.7	21.7 ± 2.8	39.2 ± 30.2	N.S.
γ-GTP (U/l)	82.7 ± 70.4	168.2 ± 194.7	207.9 ± 396.2	78.3 ± 54.8	109.8 ± 133.9	N.S.
血小板 (×10 ⁴ /μl)	12.0 ± 4.4	12.6 ± 5.7	13.3 ± 11.2	9.1 ± 2.5	10.0 ± 5.3	N.S.
PT (%)	74.8 ± 18.4	76.5 ± 18.0	66.6 ± 18.7	78.3 ± 25.6	75.8 ± 15.5	a)
FBS (mg/dl)	124.3 ± 43.7	131.0 ± 74.3	90.6 ± 98.4	90.6 ± 12.9	118.4 ± 43.7	N.S.
HbA1c (%)	6.2 ± 1.8	5.7 ± 1.4	4.6 ± 0.9	4.6 ± 0.8	5.9 ± 1.3	b)
BMI (kg/m ²)	28.4 ± 5.6	24.7 ± 3.3	22.4 ± 3.7	23.9 ± 4.7	24.2 ± 3.7	c)

a) p=0.046 PBC vs 原因不明

b) p=0.026 NASH vs PBC p<0.01 PBC vs 原因不明

c) p<0.01 NASH vs アルコール NASH vs PBC NASH vs 原因不明 p=0.026 アルコール vs PBC

②成因別患者背景と臨床検査値(表 3, 4)

NASH, アルコール性, PBC, AIH, 原因不明の間で比較検討を行った。入院時平均年齢は, 原因不明が NASH, アルコール性より有意に高齢であった。性差においては, アルコール性では 88.5% とその大半が男性であるのに対し, PBC, AIH では女性が多くを占めていた。肝臓合併率は, NASH 50.0%, アルコール性 63.9%, PBC 23.5%, AIH 16.7%, 原因不明 64.2% と, アルコール性, 原因不明で PBC, AIH より有意に高い一方, 食道胃静脈瘤合併率は, NASH 50.0%, アルコール性 55.7%, PBC 82.4%, AIH 83.3%, 原因不明 60.4% と,

アルコール性で PBC より有意に低かった。生活習慣病の合併については, NASH (50.0%), アルコール性 (46.2%) が, 原因不明 (17.0%) より糖尿病の合併率が高く, NASH (40.0%), アルコール性 (29.5%), 原因不明 (32.1%) が, PBC (5.9%) より高血圧の合併率が高かった。

臨床検査値では, NASH で HbA1c が 6.2%, BMI が 28.4kg/m² と高値を認めた。

③ B 型肝炎ウイルスの関与について

HBs 抗体および HBe 抗体の両者を CLIA 法にて測定していた 115 例を対象に検討を行った。これら症例の HBV ワクチンの接種歴は不明で, 若年時に急性肝障害にて治療歴のあるも

表 5 NBNC における潜在性 B 型肝炎ウイルス感染の検討

HBs 抗体 and/or HBc 抗体陽性例のうち、保存血液にて HBV DNA 量（リアルタイム PCR 法）測定が可能であった 15 例

症例	年齢	性別	成因	HBs 抗体	HBc 抗体	HBV DNA 量
1	71	男性	アルコール	(+) 5.3	(-) 0.65	検出せず
2	67	男性	PBC	(+) 12.2	(-) 0.57	検出せず
3	74	男性	アルコール	(-) 0.1	(+) 9.60	検出せず
4	66	男性	アルコール	(-) 0.9	(+) 8.67	検出せず
5	70	男性	アルコール	(-) 2.4	(+) 2.04	検出せず
6	67	男性	アルコール	(-) 0.4	(+) 5.62	検出せず
7	48	男性	アルコール	(-) 0.0	(+) 4.30	検出せず
8	63	男性	アルコール	(-) 2.0	(+) 10.87	検出せず
9	72	男性	NASH	(-) 0.6	(+) 2.93	検出せず
10	56	男性	NASH	(-) 0.3	(+) 1.12	検出せず
11	60	女性	原因不明	(-) 0.0	(+) 1.58	検出せず
12	80	女性	原因不明	(-) 0.0	(+) 11.09	検出せず
13	61	女性	原因不明	(+)789.6	(+) 9.55	検出せず
14	76	男性	原因不明	(+) 7.6	(+) 12.56	検出せず
15	72	男性	脂肪性	(+) 27.7	(+) 10.12	検出せず

のや、家族歴に B 型肝炎や原因不明の肝障害などを有するものは含まれなかった。その結果、HBs 抗体および HBc 抗体両者陽性は 18 例、HBs 抗体のみ陽性は 4 例、HBc 抗体のみ陽性は 35 例、両者陰性は 58 例であり、HBc 抗体陽性率は 46.1%、HBs 抗体および HBc 抗体の両方あるいはいずれか一方の陽性率は 49.6%と、同時期に当科に入院した C 型肝炎硬変患者の陽性率（各々、53.2%、56.7%）と有意差はなかった。HBc 抗体陽性例の抗体価については、10S/CO 未満の低力価が 53 例中 42 例、高力価が 11 例であった。HBc 抗体の年代別陽性率は、59 歳以下が 30.8%、60～69 歳が 48.6%、70～79 歳が 52.4%、80 歳以上が 62.5%と年齢があがるにつれ、陽性率も上昇しており、HBc 抗体陽性、陰性別に患者背景の検討を行ったところ、平均年齢において、陽性例（67.9 歳）が、陰性例（63.4 歳）より有意に高齢であったほかは、性差、肝機能、肝癌合併率に有意差はなかった。

また、潜在性 B 型肝炎ウイルス感染の検討を行うため、保存血液にてウイルス量の測定が可能であった 15 例において、HBV DNA 量（リアルタイム PCR 法）を測定したが、シグナル

の検出は認めず、今回の検討では B 型肝炎ウイルスの関与は指摘できなかった（表 5）。

考察

最近 8 年間の当科の肝硬変における NBNC の割合は 19.7%で、近年増加傾向にあった。ウイルス性と比較した臨床的特徴としては、平均年齢が HBV より有意に若年であること、肝機能不良例が多いこと、肝癌合併率が低いことが挙げられた。肝機能不良例が多い理由としては、当施設が大学病院であり、当科の専門性から他医より肝癌や食道

胃静脈瘤などの合併症の精査治療のため紹介され入院する例が大半であり、NBNC においては肝癌合併率が低く、難治性腹水の治療や肝移植の検討を目的とした症例が多数を占めるという偏りが生じているためと考えられる。糖尿病の合併率について、今回の検討では有意差は認めなかったものの、HOMA-IR 高値からインスリン抵抗性の存在は示唆され、いずれもこれまでの報告と同様の結果となった。

NBNC における主要成因の頻度は、アルコール性 39.6%が最も多く、次いで原因不明 34.5%、PBC 11.0%、NASH 6.6%であった。他施設からの報告と比べると原因不明の頻度が高いが、診断に際し中等量の飲酒歴や肥満、生活習慣病の既往はあるものの脂肪肝を指摘できなかった症例を原因不明に含めたためと考えられる。よって、これらの一部には、本来は脂肪性や NASH である症例も含まれている可能性は否定できない。このような症例の成因解析は、アルコール性の定義の見直しとも相まって今後の検討課題のひとつと考えられた。臨床像としては、平均年齢は原因不明で高齢であり、性差はアルコール性で男性が、PBC、AIH で女性が大半を占めた。肝癌は、NASH、アルコール、

原因不明で、食道胃静脈瘤は、PBC、AIHで、生活習慣病はNASHで合併率が高く、既報の通りであった。

NBNCにおけるB型肝炎ウイルスの関与については、今回指摘できなかった。検討症例が

少数であることのほか、HBc抗体陽性率において60～70代の健常者との比較がなされていない点や、組織中のB型肝炎ウイルスの検討がなされていない点など課題は多い。更なる症例の蓄積が必要と思われる。

[参考文献]

- 1) 太田康幸, 原田尚編: 肝硬変の成因と予後. 南江堂, 1984.
- 2) 太田康幸, 原田尚, 小林健一編: 肝硬変の成因別実態. 日本医学館, 1992.
- 3) 小林健一, 清澤研道, 岡上武編: 肝硬変の成因別実態 1998. 中外医学社, 1999.
- 4) 青柳豊, 西口修平, 道堯浩二郎編: 肝硬変成因別実態 2008. 中外医学社, 2008.

Discussion	吉丸洋子……………熊本大学大学院消化器内科学 当科における非B非C肝硬変の実態
<p>西口: HBV-DNA が検出できなかったのは血清ですか?</p> <p>吉村: 血清のみです。</p> <p>西口: そうしますと、HBc 抗体の値からは non-B, non-C の中で B 型の関与というのはかなり低いだろうということによろしいのでしょうか?</p> <p>吉村: まだ症例数が 15 例でという判断になるので、そのことに関しては何も言えないかとは思いますが、高率ではないと思っています</p> <p>西口: B 型に関して他に何かご意見のある方はいらっしゃるでしょうか?</p> <p>中島(札幌厚生病院): 我々の施設でも B 型の HBc 抗体陽性率がそれぞれ成因別にアルコール性, NASH, 原因不明例で比べてみま</p>	<p>すと、いずれも 50% 台くらいで、特に違いはありませんでした。あと、年齢別に健診データと比較いたしますと、non-B, non-C LC 群でちょっと HBc 抗体が高いような傾向がありました。</p> <p>西口: HBc 抗体ということですと、B 型の急性肝炎で大部分の患者さんは HBc 抗体が陽性になってしまいますので、そういった症例が大多数入ってくるだろうと、一部の症例だけが B 型の慢性肝炎いわゆるキャリアの状態がずっと長年続いた中で、HBs 抗原がだいたい年率 1% でたぶん消えてくると思いますが、そういった症例がこの non-B, non-C にどれくらい入り込んできているのかというのが、今回の検討の中でもわからないというのが未だに結論が出せない状況だろうと思います。組織を調べないとそのあたりのことに関してパーセンテージを出せないと思います。また熊本の方でもご検討いただくとお願いしたいと思います。</p>

当院における非B非C型肝炎の 成因と病態に関する検討

● 細木卓明 ● 長谷部千登美 ● 西川智哉

旭川赤十字病院

はじめに

近年、肝硬変症の原因疾患において、B型肝炎・C型肝炎などのウイルス性肝障害の他に、非アルコール性脂肪性肝炎などの代謝性要因による肝硬変が増加する傾向にあるといわれている。今回、JDDW2011 第15回日本肝臓学会大会特別企画においてこの非B非C型肝炎肝硬変の実態調査を行うにあたり、当院における肝硬変症例の成因に関しての実態調査を行った。

対象と方法

対象は、2010年10月から2011年9月までの間に、当院消化器内科・肝臓外来を受診して肝硬変と診断された123症例である。肝硬変の診断は、血液学的所見・画像所見を総合して行った。肝硬変の成因に関する診断基準は、今回の学会の基準に従った。

成績

肝硬変症例全体を成因別に分類すると、B型20例(16%)、C型57例(46%)、B+C型3例(3%)、非B非C型43例(35%)であった(図1)。非B非C型肝炎肝硬変に限ってその成因別分類を行うと、アルコール性(61%)、自己免疫性6例(14%)、NASH 7例(16%)、その他あるいは原因不明4例(9%)であった(図2)。

非B非C型の成因別に臨床背景を比較すると、性別では、アルコール性肝硬変で有意に男性例が多く、それ以外の肝硬変では女性が多かった。平均年齢は、アルコール性では若く自己免疫性では高齢の傾向がみられた(図2)。

成因別に肝硬変の重症度を比較すると、NASHではChild-Pugh Cまで進行した症例は少なく予備能が良好な例が多い傾向であった(図3)。合併症の頻度をみると、静脈瘤はアルコール性や自己免疫性肝硬変に多い傾向がみられた(図4)。肝細胞癌の合併はNASH症例

図1 肝硬変症例の成因別分類

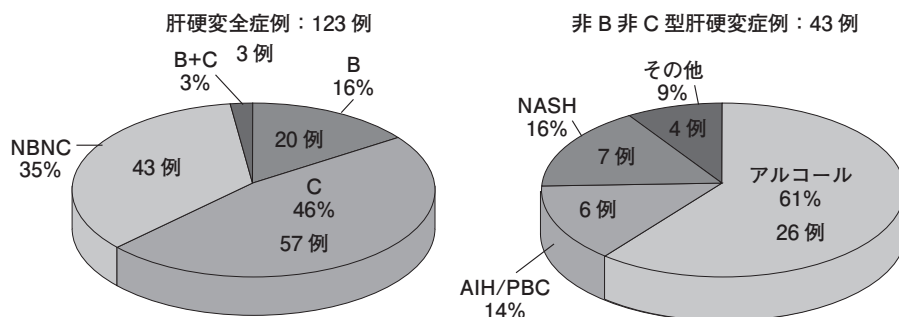


図2 非B非C型肝炎硬変症例の成因別男女比

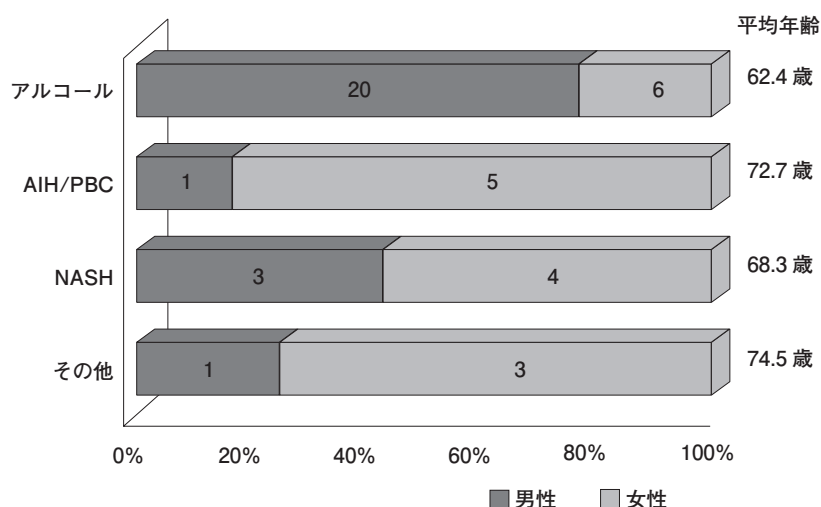
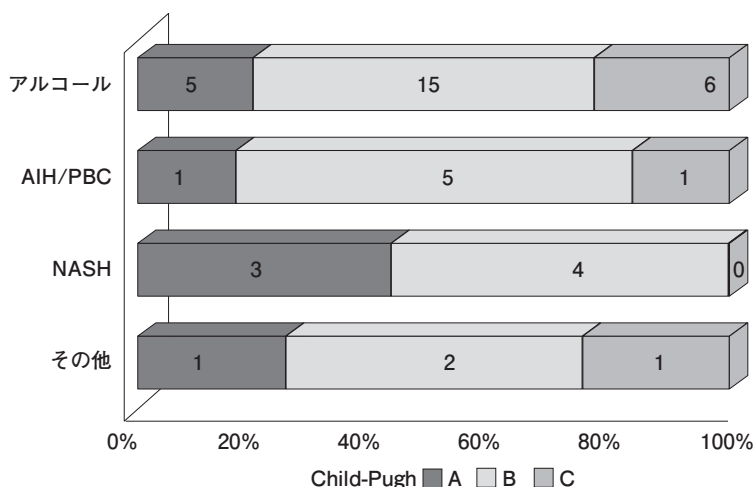


図3 非B非C型肝炎硬変症例の成因別進行度



に多い傾向であった。メタボリック症候群関連因子に関してみると、肥満は明らかにNASHに多く、糖尿病もNASHに多い傾向であった(図5)。肝細胞癌の発生をみた症例は非B非C型肝炎全体のうち5例であり、うち2例がアルコール性、2例がNASH、残り1例は原因不明であった。発見時のサイズは7mm～40mmであり、3例が肝切除手術、1例が肝動脈塞栓術、1例は肝動脈塞栓術とラジオ波焼灼術で根治的治療が可能であった(表1)。

経過中死亡に至った予後不良例は4例で、うち

3例はアルコール性で飲酒継続による肝不全が直接死因であった。

原因不明症例4例では、2例はHBc抗体陽性でHBVの関与の可能性が示唆された。1例は肥満傾向からNASHの可能性が示唆された。91歳の女性1例に関しては原因となりうる因子が指摘できなかった。

考察

肝硬変症例全体の成因別頻度をみると、以前

図 4 非 B 非 C 型肝硬変症例の成因別合併症比較

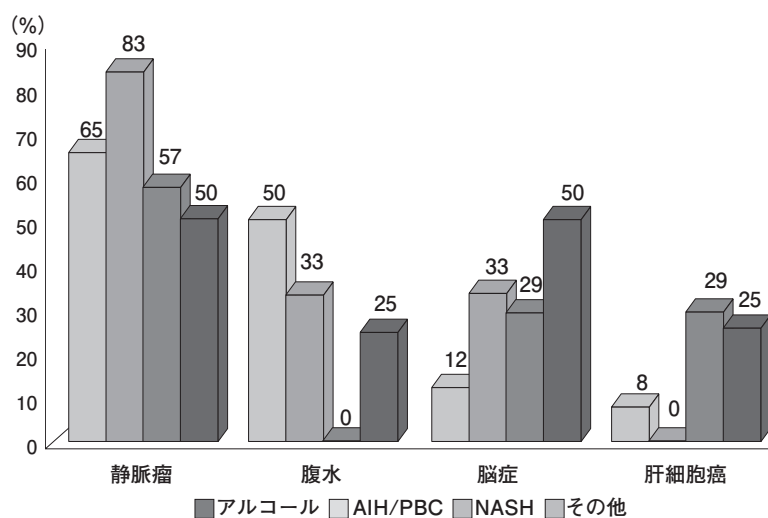


図 5 非 B 非 C 型肝硬変症例におけるメタボリック症候群関連因子の比較

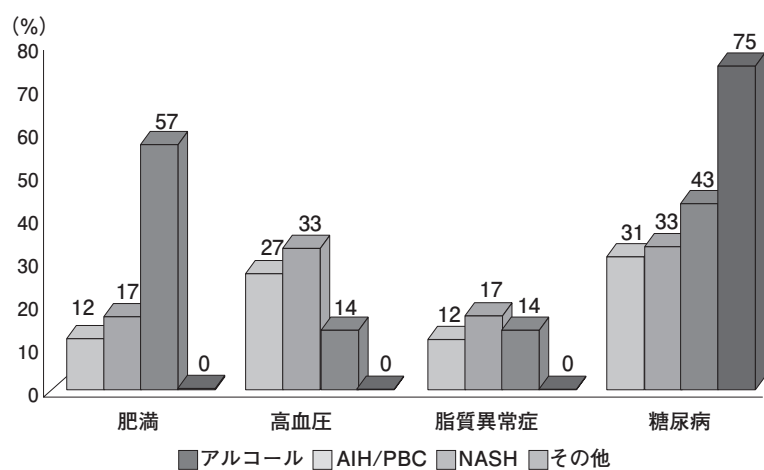


表 1 NASH による肝硬変症例

	性別	年齢	肥満	高血圧	脂質異常症	糖尿病	Child-Pugh	HCC
1	F	68	+	—	—	—	A	+
2	M	52	+	—	+	+	B	—
3	F	83	—	—	—	—	B	—
4	M	48	—	—	—	+	A	—
5	M	76	+	—	—	—	B	+
6	F	73	—	—	—	+	B	—
7	F	78	—	+	—	+	A	—

の当地域での検討に比べて、B型肝炎の割合がやや低下し、非B非C型の割合が増加している傾向であった。B型では抗ウイルス治療が広く行われるようになって、肝硬変に進展する症例が減少している可能性が考えられる。

今回のテーマである非B非C型肝炎硬変に関してみると、その約半数の症例がアルコール性で、自己免疫性とNASHがともに15%前後、約10%が原因不明という分類となった。当院は救急医療をなう急性期病院で、アルコール多飲による急性肝障害症例がしばしば搬入されるという条件であり、その結果としてアルコール性肝障害の頻度がやや高い傾向があるかもしれない。

これらの各種成因別に肝硬変の病態を比較すると、アルコール性肝障害では男性例が圧倒的に多く、腹水や食道静脈瘤の合併率が高い傾向であった。アルコールが原因となっている症例は、コンプライアンスが悪い症例が多く、厳密な治療・コントロールが実際はなかなか困難である。禁酒ができない症例においては肝不全のリスクが高く肝不全死をきたす症例も多い傾向であった。

自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変が原因の肝硬変においては、女性例が多く、静脈瘤合併率が高く、肝細胞がんの合併は少ない傾向であった。これらの症例は適切なコントロールで

肝不全進行を阻止しうる可能性もあり、病態によっては肝移植などの治療も考慮すべき病態と考えられる。

NASHが原因の肝硬変に関してみると、男女比はほぼ半々で、肝予備能は比較的保たれて合併症の頻度も低い傾向であったが、発癌例は多かった。当然ながらいわゆるメタボリック症候群の所見を伴う症例が多かった。

当院においては肝硬変の病因・病態を詳細に検討できている症例数はまだ少ない。しかし、肝硬変の成因別頻度などについては、一般的な報告と類似した成績となっており、当地域の状況がある程度反映されているであろうと考えられる。

結語

肝硬変症例123例のうち、43例(35%)が非B非C型であり、それらの成因別分類では、アルコール性26例(61%)、自己免疫性肝炎4例(9%)、原発性胆汁性肝硬変2例(5%)、NASH7例(16%)、原因不明4例(9%)であった。アルコール性肝硬変は、比較的若年で静脈瘤合併が多く、飲酒継続により予後不良であった。自己免疫性肝炎・PBC症例では静脈瘤合併が多かった。NASH所例は肥満・糖尿病合併例が多く、肝細胞癌の合併も多い傾向があった。

地方大学病院肝疾患専門外来における 非B非C肝硬変・肝線維化進展例の 実態調査

● 中嶋駿介

旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科

はじめに

肝臓学会特別企画の応募要領に従い、地方大学病院肝臓専門外来における非B非C肝硬変・肝線維化の成因および実態を明らかにするために当科外来受診患者全例で調査を行った。また、肝線維化を非侵襲的に評価する方法としてFibroscan[®]を用いる方法や、BARD scoreなどがあるが、近年欧米ではFIB-4 index¹⁾が有用であるという報告²⁾³⁾があり、当科外来患者においてFIB-4 indexを用いて各成因別に線維化の程度を比較検討した。

対象と方法

外来に定期通院中の患者は、通常1～3ヶ月

毎に外来を受診するため、任意の3～4ヶ月を設定し、この間に外来を受診した患者を調査することとし、2010年9月から2010年12月までの間に当院肝臓専門外来を受診した482例を対象として検討した。

今回我々は肝線維化マーカーであるFIB-4 index $\{(\text{年齢}[\text{歳}] \times (\text{AST}[\text{IU}/\ell]) / (\text{血小板数}[\text{10}^9/\ell]) \times (\text{ALT}[\text{IU}/\ell])^{1/2}\}$ を用いて非侵襲的に肝線維化の程度を評価した。我々はFIB-4 index ≥ 2 でもって線維化進行例を一次スクリーニングし、このうち肝生検施行により病理学的に肝硬変と診断した症例の他、画像検査で肝脾腫、肝表面の凹凸不整、側副血行路発達のいずれかを認めたもの、もしくはChild-Pugh score 6以上または血小板数10万/mm³未満の所見を持って肝硬変とした。

図1 FIB-4 index ≥ 2 を線維化進展例としてスクリーニングし、そのうち画像所見または組織所見から肝硬変としたものを非B非C肝硬変として44例を検討対象とした。

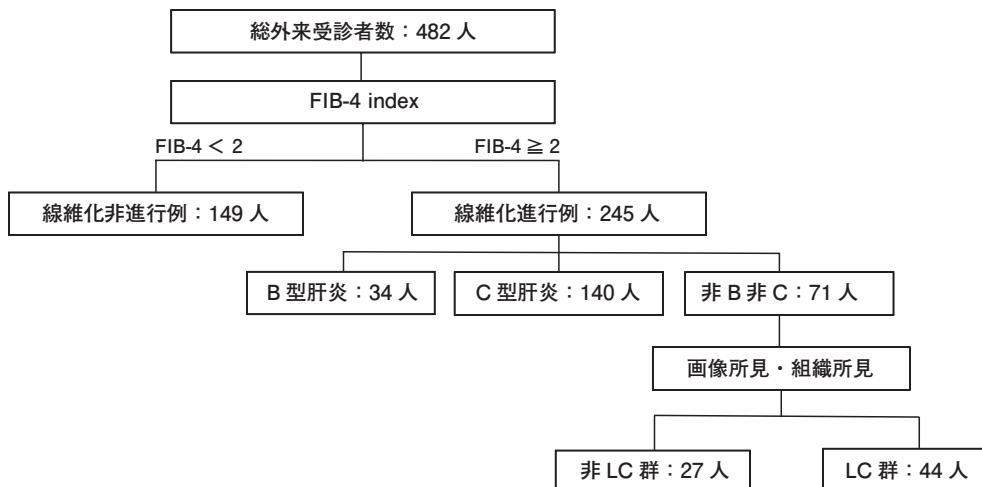
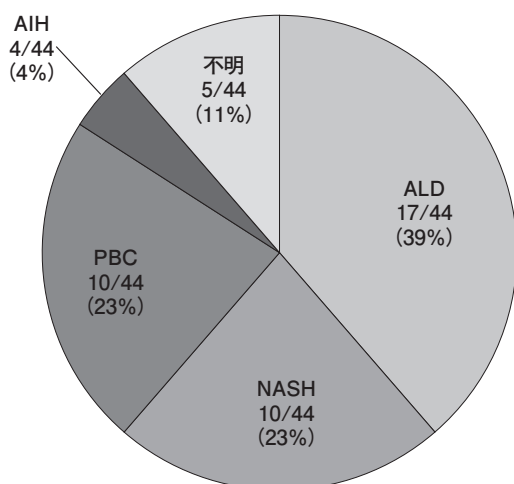


図 2 非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度



また、非 B 非 C 肝硬変において多くを占めるアルコール性肝障害 (alcoholic liver disease: ALD) と非アルコール性脂肪性肝炎 (Non-alcoholic steatohepatitis: NASH) において、FIB-4 index および合併するメタボリックシンドロームの有無に関して検討を行った。

成績

外来患者 482 例中 FIB-4 index 2 以上の線維化進展例は 245 例であり、B 型肝炎 34 例、C 型肝炎 140 例で非 B 非 C 群は 71 例 (29.0%) であった (表 1)。このうち画像所見もしくは組織学的に肝硬変 (liver cirrhosis: LC) と診断された例は 44 例で全体の 62.0% であった (図 1)。非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度は ALD 17 例、NASH 10 例、原発性胆汁性肝硬変 (Primary biliary cirrhosis: PBC) 10 例、自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis: AIH) 2 例、原因不明 5 例であった (図 2)。年齢には ALD、NASH、PBC では有意差はなかったが症例数は少ないものの AIH の LC 群および原因不明例では高齢であった。性差は ALD では圧倒的に男性が多く、PBC、AIH、原因不明例では女性に多く、NASH では性差は見られなかった (表 2)。また、LC 群と非 LC 群との間にお

表 1 2010 年 9 ～ 12 月の当院肝臓専門外来受診者の内訳 (単位: 人)

総外来受診者数	482
線維化進行例 (FIB-4 index \geq 2)	251
B 型	32
C 型	144
ALD	22
NASH	22
PBC	17
AIH	5
原因不明	5

る FIB-4 index の比較では、各群とも有意に LC 群の方が FIB-4 index が高値であった。

次に症例数の多かった ALD 群と NASH 群の 2 群間で比較検討を行った。FIB-4 index はどちらの群においても LC 群で非 LC 群よりも有意に高値であった。また、2 群間における FIB-4 index の比較では、統計学的に有意差はなかったものの ALD 群において NASH 群よりも FIB-4 index が高値である傾向がみられた ($p = 0.16$)。ALD は LC 症例では男性が優位に多いが NASH 症例では線維化進行例においては LC 症例・非 LC 症例ともに男女差はなかった。合併症について、肝硬変症例においては両群とも高血圧や糖尿病の合併が多くみられた。ALD 症例では脂質異常症が多くみられたが、NASH 症例では少ない傾向にあった (図 3)。また、両群における BMI の比較では NASH 群で有意に BMI が高値であった (図 4)。

考察

我々の施設において肝線維化進展例における非 B 非 C 例は 36.5% と全体の 1/3 を占めていた。このうち ALD と NASH の割合が約 2/3 を占めていた。ALD と NASH の比較では、ALD において肝硬変症例の割合が多かったが、ALD の場合は本人の都合により軽症例が follow up されていない可能性があり、これによるバイアスの影響は大きいと考えられる。

表 2 | 各成因別の LC 群と非 LC 群の比較

	FIB-4 index		年齢		男女比	
	LC 群	非 LC 群	LC 群	非 LC 群	LC 群	非 LC 群
ALD	7.26 ± 4.83	3.47 ± 1.10	65.8 ± 7.51	73.6 ± 8.80	13:4	4:1
NASH	5.78 ± 2.67	2.80 ± 0.73	66.2 ± 8.30	62.5 ± 9.67	3:2	5:7
PBC	11.00 ± 3.71	2.79 ± 0.75	65.0 ± 12.9	71.2 ± 6.21	3:7	5:2
AIH	4.46 ± 3.17	2.34 ± 0.24	72.0 ± 1.41	66.0 ± 4.36	0:3	0:2
原因不明	12.77 ± 4.95	-	70.0 ± 27.3	-	1:4	-

図 3 | ALD 群と NASH 群におけるメタボリック症候群合併の頻度

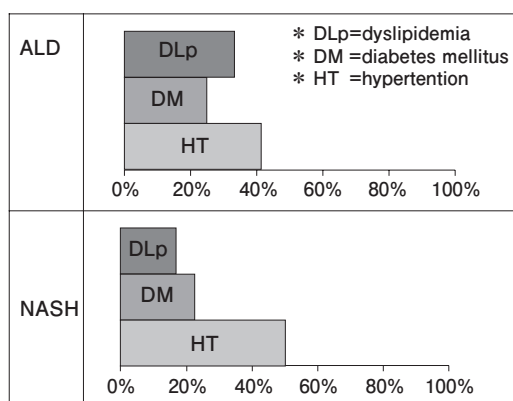
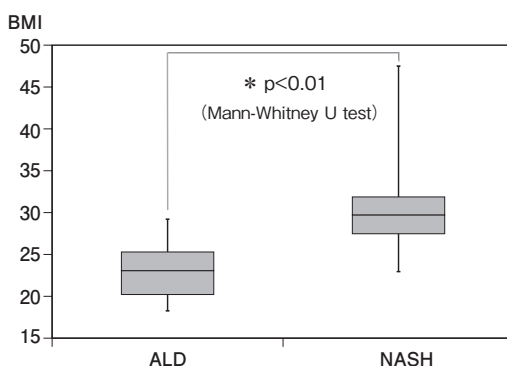


図 4 | ALD 群と NASH 群における BMI の比較



今回我々は線維化進行例の評価として FIB-4 index を用いた。これは特殊な検査は必要とせず最低限の血液検査のみで非侵襲的に肝臓の線維化を評価することができ、線維化進行例を評価するには有用なツールと考える。しかし、弱点として血小板数が極端に少ない例では FIB-4 index が高値になることが挙げられる。今回の検討では ALD 群において NASH 群と比較して FIB-4 index が高値になる傾向がみられた。ALD 群では血小板数が少ない患者が多かったことが要因として考えられる。

結語

地方大学病院肝臓専門外来患者における非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度およびその特徴について検討した。また、非 B 非 C 肝硬変におけるスクリーニング検査において FIB-4 index は簡易的な線維化マーカーとして有用と思われる。今回は症例数が少なかったため、今後症例数を増やしてさらなる検討が必要と思われる。

[参考文献]

- 1) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection, Hepatology 2006 ; 43 : 1317-1325.
- 2) Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. FIB-4 : an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest, Hepatology 2007 ; 46 : 32-36.
- 3) Shah A, Lydecker A, Murray K et al. Comparison of noninvasive marker of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease, Clin Gastroenterol Hepatol 2009 ; 7 : 1104-1112.

地方一中核病院肝疾患専門外来における非B非C肝硬変の実態調査

● 斎藤義徳¹⁾ ● 藤林周吾¹⁾ ● 前田重明¹⁾ ● 三好茂樹¹⁾ ● 大竹孝明²⁾
 ● 高後 裕²⁾

1) 旭川厚生病院 消化器科 2) 旭川医科大学 内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野

はじめに

2008年の第44回日本肝臓学会総会(松山)を含めてこれまで過去4度、肝硬変の成因別実態が主題演題のテーマとして取り上げられ、統一した基準のもとに全国の症例が分類され集計されてきた¹⁾。B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)の血清診断が確立し、大部分を占めていた肝炎ウイルス感染に対する抗ウイルス療法が進歩するにつれて非B非C肝硬変の病態解明が求められている。しかし、非B非C肝硬変の実態は不明な点が多く、これにフォーカスを絞っての全国規模の調査はない。今回我々はJDDW 2011 第15回日本肝臓学会大会の特別企画「主題ポスター討論；我が国における非B非C肝硬変の実態調査」において北海道の地方一中核病院に

における非B非C肝硬変の成因別頻度とその臨床像を明らかにするため、旭川厚生病院消化器科肝疾患専門外来における非B非C肝硬変の実態を調査した。

方法

2011年1月から3月までの間に当院肝疾患専門外来を受診した患者の中で病理組織学的確定診断またはCT検査で肝脾腫、肝表の凹凸不整、側副血行路発達を認め、臨床的に肝硬変と診断された非B非C肝硬変患者に関して調査した。

成績

3か月間に当院肝疾患専門外来を受診した患者の延べ人数は302人であった。その中で肝

図1 A. 肝硬変の成因(計76例)、B. 非B非C肝硬変の成因(計32例)

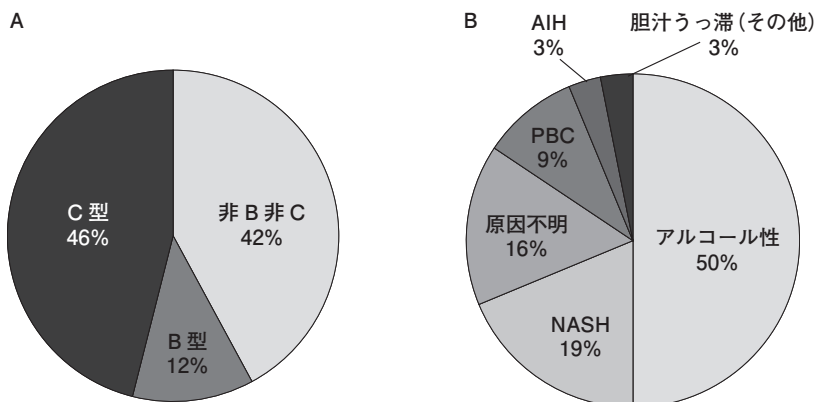
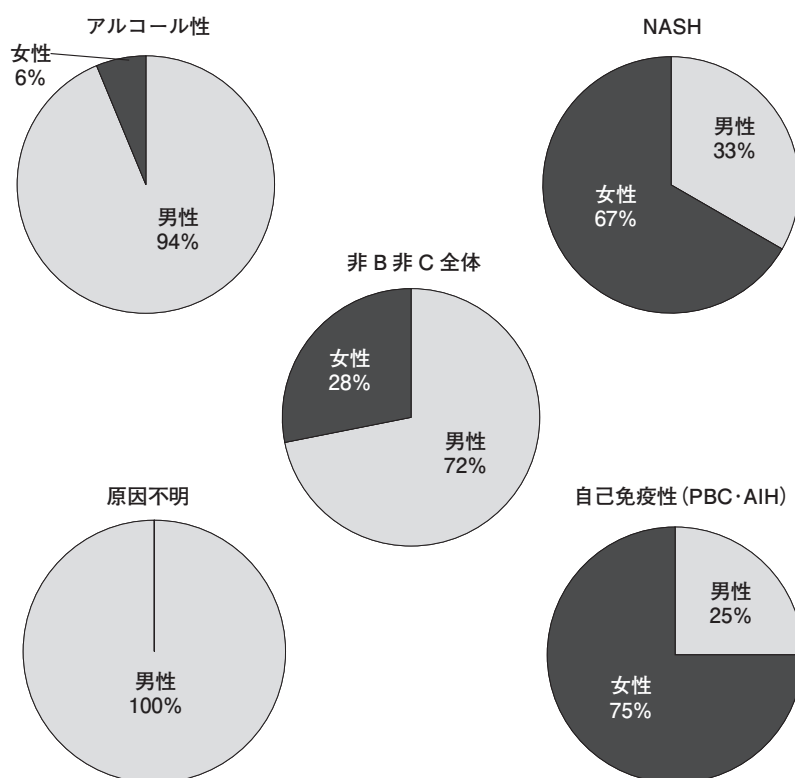


図2 | 非 B 非 C 肝硬変および各成因の男女比（アルコール性，NASH，自己免疫性，原因不明）



硬変症例は76例（25.2%）であった。肝硬変の成因はHBV関連が9例（12%），HCV関連が35例（46%），非B非Cが32例（42%）であった。非B非C肝硬変の成因はアルコール性が16例（50%），非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）関連が6例（19%），PBC 3例とAIH 1例を合わせた自己免疫性肝疾患が4例（12%），原因不明が5例（16%），その他の胆汁うっ滞性が1例（3%）であった（図1）。アルコール性の積算飲酒量はエタノール換算で平均1442kg（821-2505kg）であった。

非B非C肝硬変の男女比は23：9で，成因別ではアルコール性15：1，NASH 2：4，自己免疫性1：3，原因不明5：0で，アルコール性，原因不明では男性が多く，NASH，自己免疫性では女性が多かった（図2）。非B非C肝硬変の診断時年齢の中央値は64歳で，成因別ではアルコール性62歳，NASH 59.5歳，自己免疫性67.5歳，原因不明70歳であった（図3）。

メタボリックファクターに関しては，非B非C肝硬変のbody mass index（BMI）中央値は24.7で，成因別ではアルコール性24.7，NASH 27.8，自己免疫性24.6，原因不明20.6で（図4），NASHで高値であった。生活習慣病の合併頻度に関しては高血圧・糖尿病の合併は成因間に大きな差を認めないが，脂質代謝異常に関しては成因間で頻度が大きく異なっていた（図5）。

HBV感染に関してHbC抗体（CLIA法）を検索した17例中，陰性が6例，低力価が9例，高力価が2例（胆汁うっ滞性1例，アルコール性1例）であった。

非B非C肝硬変の35%に肝臓の合併を認めた。半数が肝硬変の診断後に発症している。肝臓発症例は全て男性だった。成因は73%がアルコール性で，27%が原因不明であった（図6）。HbC抗体陽性と肝臓合併とに相関は認めなかった。

図3 非B非C肝硬変および各成因の診断時年齢
(記載数値は中央値)

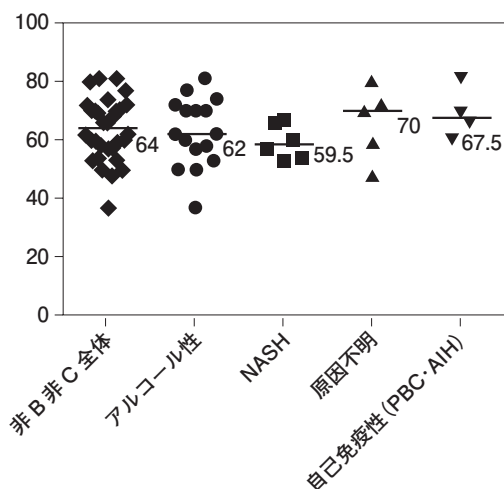


図4 非B非C肝硬変および各成因の診断時のBody mass index
(記載数値は中央値)

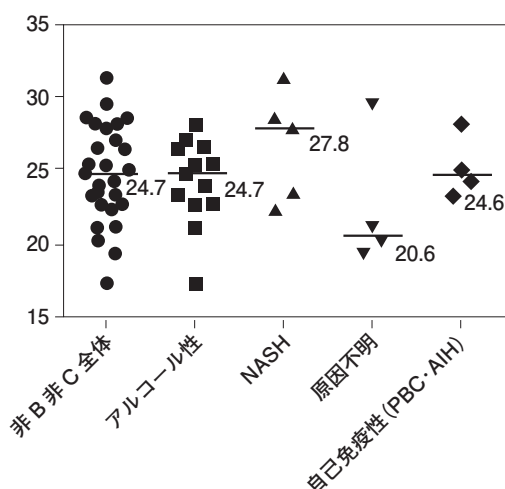
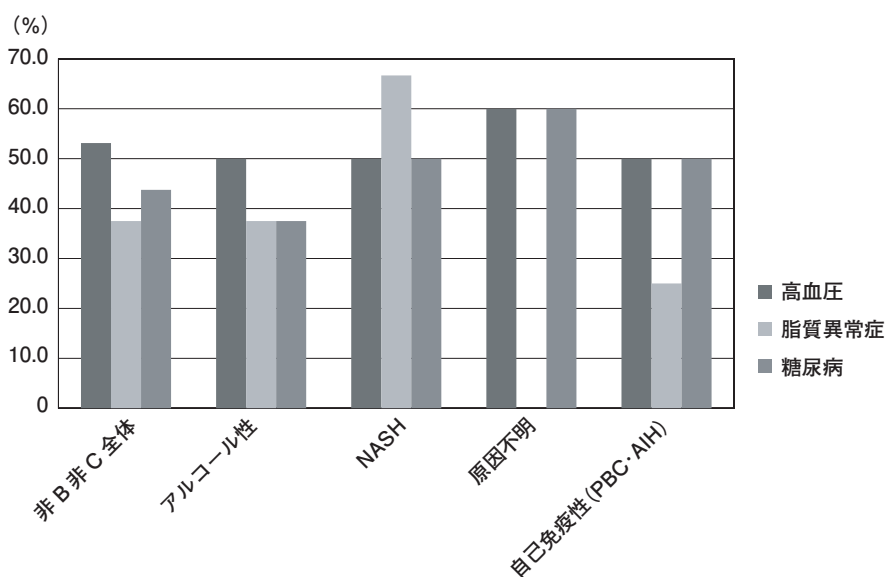


図5 非B非C肝硬変および各成因の生活習慣病合併頻度



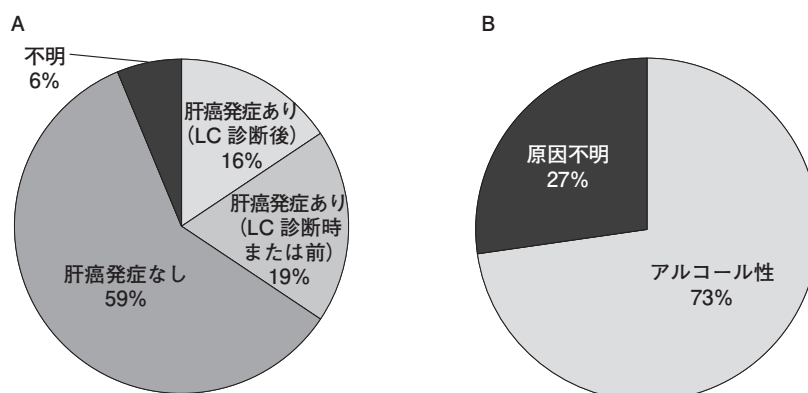
考察

2008年の第44回日本肝臓学会総会主題ポスター「肝硬変の成因別実態」の全国調査ではHBV関連13.9%, HCV関連60.9%, 非B非C24%で、非B非C肝硬変の成因はアルコール性57%, NASH関連9%, PBC10%, AIH8%, 原因不明を含めたその他17%であった¹⁾。

今回の当科の調査では全肝硬変に占める非B非C肝硬変が42%と上昇し、非B非Cに占めるNASHの比率が19%と高いことが注目される点である。抗ウイルス療法の進歩に伴い今後さらにこの傾向が強くなることは間違いない。

今回の調査の特徴として飲酒量を詳細に聴取して一日当たりのエタノール換算20g以上70g未満のアルコール性でもなくNASHでも

図6 | 非B非C肝硬変の肝癌合併. A. 肝癌合併の頻度, B. 肝癌合併した非B非C肝硬変の成因



ない症例を「脂肪性」として設定した事がある。しかし、当施設の肝臓外来フォロー症例の中には脂肪性と診断される症例は存在しなかった。一例だけ70歳代男性で「原因不明」と診断した症例が40歳代まで大酒家相当の飲酒歴があり、積算飲酒量もエタノール1140kgであったが、完全禁酒後30年経過していた。現在明らかな糖尿病・脂質代謝異常は合併していないがBMI 29と肥満がある。本例は脂肪性というよりは以前はアルコール性で現在はNASHに移行した症例と考えられる。

また、非B非C肝硬変におけるoccult infectionの有無も注目されている²⁾。今回の検討ではHBc抗体陽性率が65%と健常者に比べ有意に高く、その内2例は高力価でHBVキャリアの可能性が示唆された。HBVキャリアの中で特

に高齢者の中にはHBs抗原が消失し既感染パターンを呈する症例もいる。現在、HBVが病態に関与していないとしても過去においては不明である。HBc抗体陽性と肝癌合併との関連は認めなかったが、非B非C肝硬変においてHBc抗体陽性・陰性で層別化し、詳細な臨床像の比較検討が望まれる。

まとめ

当院における非B非C肝硬変の成因はアルコール性50%、NASH 19%、自己免疫性12%でアルコール性が最も多かったが、第44回日本肝臓学会総会時の全国集計結果と比較するとNASHの比率が高かった。

参考文献

- 1) 肝硬変の成因別実態 2008. 恩地森一 監修, 東京, 中外医学社, 2008.
- 2) Gerlich WH, Bremer C, Saniewski M, et al. Occult hepatitis B virus infection : detection and significance. Dig Dis. 2010 ; 28 (1) : 116-25.

●遠藤文菜 ●永坂 敦 ●小池祐太 ●藤田弘之 ●藤田與茂 ●中村路夫
●西川秀司 ●樋口晶文

市立札幌病院 消化器科

はじめに

1998年から2011年の約13年間における非B非C肝硬変の実態を明らかにするために、非B非C肝硬変を成因別に分類し、頻度、臨床的背景、肝細胞癌(HCC)合併率および予後について検討した。

対象

1998年1月から2011年3月までに非B非C肝硬変症と診断された238例を対象とした。今回の基準に従って成因別に分類し、頻度、臨床的背景、発癌状況を含めた予後に関し検討した。

成績

当院にて1998年1月から2011年3月までに肝硬変症と診断された症例のまとめを表1及び図1に示す。また、生存曲線を図2-a, 2-bに、HCC累積発生率を図3に示す。総数238例、平均年齢 66.4 ± 13.7 歳、男女比1.9:1[男146例(61%), 女92例(39%)]であった。平均生存期間は118ヶ月(中央値118ヶ月)、HCC合併は53例(22%)であった。更に成因別に示すと、①NASH: 20例(8.4%), 平均年齢 72.0 ± 7.5 歳、男女比1:3[男5例(25%), 女15例(75%)]、平均生存期間120.3ヶ月(中央値60ヶ月)、HCC合併4例(20%)、組織診断例は3例であった。②アルコール性:

表1 成因別まとめ

成因	症例数	男	女	平均年齢 ± SD	平均生存 期間	肝細胞癌 (HCC) 合併
NASH 総数	20例 (8.4%)	5例 (25%)	15例 (75%)	72.0 ± 7.5	120.3	4 (20%)
組織診断	3例					
アルコール性	152例 (63.9%)	125例 (82.2%)	7例 (17.8%)	65.5 ± 11.5	150.5	39例 (25.7%)
脂肪性	14例 (5.8%)	11例 (78.6%)	3例 (21.4%)	71 ± 8.3	232.4	1例 (7.1%)
PBC	15例 (2.5%)	3例 (20.0%)	2例 (80.0%)	65.6 ± 10.0	191.9	(6.7%)
胆汁うっ滞性	3例 (1.3%)	2例 (66.7%)	1例 (33.3%)	75	30.7	0例
AIH	15例 (6.3%)	1例 (6.6%)	4例 (93.3%)	70.0 ± 10.0	30.7	1例 (6.6%)
代謝性肝硬変	0例					0例
うっ血性	0例					0例
寄生虫疾患	0例					0例
その他	1例	男性		25	107	
原因不明	17例 (7.1%)	8例 (50.0%)	9例 (50.0%)	74.5 ± 7.1	72	7例 (41.9%)
計	238例	146例 (61.0%)	92例 (39%)	66.4 ± 13.7	118	53例 (22%)
		$p < 0.001$		有意差なし	$p < 0.001$	有意差なし

図 1 原因別割合

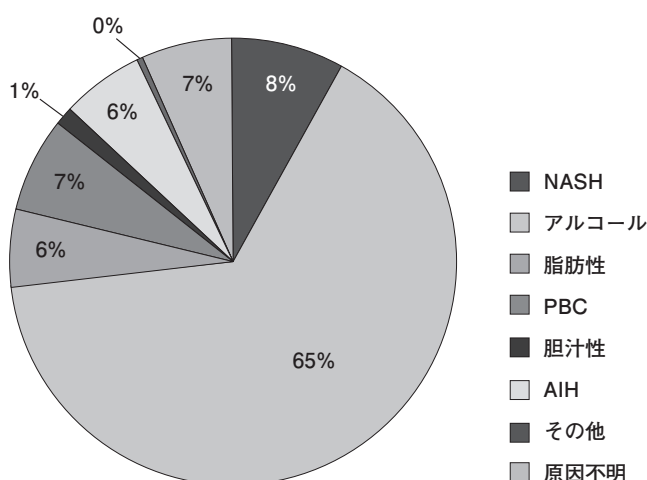
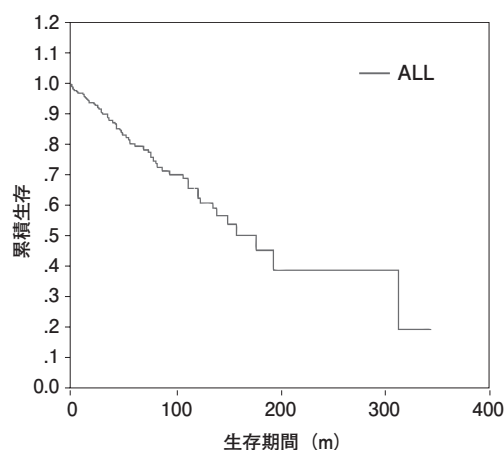
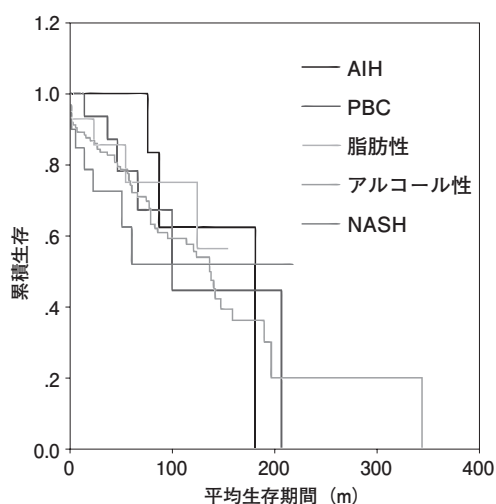


図 2-a 生存曲線 (全体)



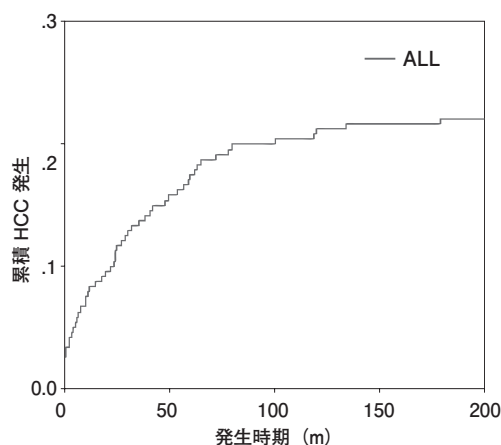
152 例 (63.9 %), 平均年齢 65.5 ± 11.5 歳, 男女比 4.6:1 [男 125 例 (82.2 %), 女 27 例 (17.8 %)], 平均生存期間 150.5 ヶ月 (中央値 136 ヶ月), HCC 合併 39 例 (25.7 %) ③脂肪性:14 例 (5.8%), 平均年齢 71 ± 8.3 歳, 男女比 3.7:1 [男 11 例 (78.6 %), 女 3 例 (21.4 %)], 平均生存期間 232.4 ヶ月 (中央値 314 ヶ月), HCC 合併 1 例 (7.1 %) ④原発性胆汁性肝硬変 (PBC):17 例 (7.1 %), 平均年齢 71.3 ± 15.2 歳, 男女比 1:

図 2-b 生存曲線
(NASH, アルコール性, 脂肪性, PBC, AIH)



3.5 [男 4 例 (23.5 %), 女 13 例 (76.5 %)], 平均生存期間 191.9 ヶ月, HCC 合併 1 例 (5.9 %) ⑤胆汁うっ滞型:3 例 (1.3 %), 平均年齢 75 歳, 男女比 2:1 [男 2 例 (66.7 %), 女 1 例 (33.3 %)], 平均生存期間 30.7 ヶ月 (中央値 24 ヶ月), HCC 合併 0 例 ⑥自己免疫性肝炎 (AIH):15 例 (6.3 %), 平均年齢 70.0 ± 10.1 歳, 男女比 1:14 [男 1 例 (6.6 %), 女 14 例 (93.3 %)], 平均生存期間 143.9 ヶ月 (中央値 180 ヶ月), HCC

図 3 HCC 累積発生率



合併 1 例 (6.6 %), その中で自己免疫性肝炎 + 原発性胆汁性肝硬変の合併を 1 例に認めた.
 ⑦代謝性肝硬変: 0 例 ⑧うっ血性: 0 例 ⑨寄生虫感染: 0 例 ⑩その他: 1 例 (0.4%; 先天性胆道閉鎖症), 年齢 25 歳, 男性, 生存期間 107 ヶ月, HCC 合併なし ⑪原因不明: 17 例 (7.1 %), 平均年齢 74.5 ± 7.1 歳, 男女比 1:1 [男 8 例 (50 %), 女 9 例 (50 %)], 平均生存期間 72 ヶ月 (中央値 53 ヶ月), HCC 合併 7 例 (41.1 %).

考案

当科における 13 年間の非 B 非 C 肝硬変症例 242 例を成因別に分類すると, アルコール性の頻度は 63.9 % と大半を占め, NASH は 8.4 % であった. なお, NASH に関して 20 例中 3 例が組織診断例であった. 全例で糖尿病を合併していた. 年齢では各群間でいずれも有意差を認めなかった. 男女比は, NASH, AIH では女性が多いが, アルコール性では男性が多く有意差を認めた. 平均生存期間に関しては, AIH と胆汁うっ滞型および原因不明で有意差を認めた. HCC 発生率に関しては全体では 22 % で, NASH, アルコール性で高かったが, 各群間で有意差は認めなかった.

結語

当科における 13 年間の非 B 非 C 肝硬変の成因別実態を検討し報告した. 肝硬変の成因として非 B 非 C 肝硬変が増加しており, アルコール性肝硬変が大半を占めるが, 糖尿病, 高脂血症を含む生活習慣病に関連する NASH も念頭に置くべき疾患であると考えられた.

非B非C肝硬変の 成因別実態

● 中島知明 ● 狩野吉康 ● 豊田成司

札幌厚生病院 第三消化器科

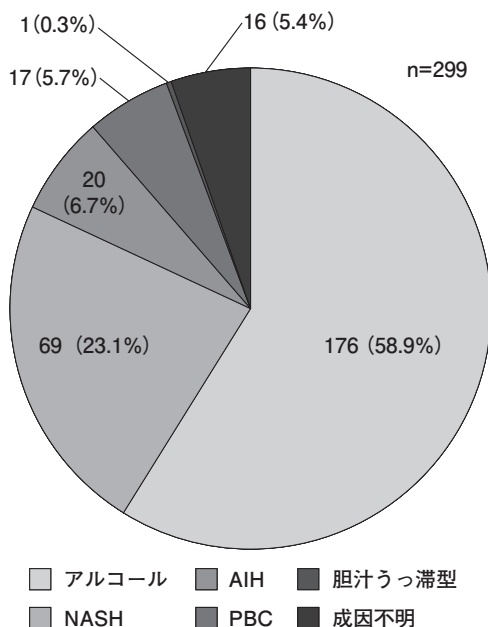
はじめに

我が国において肝硬変全体に占める非B非C肝硬変の割合は近年増加傾向にある。今回、当院における非B非C肝硬変症例を対象として、その臨床的特徴について検討した。また、北海道はB型肝炎の高罹患地区であり、非B非C肝硬変におけるHBc抗体陽性率も調査した。

対象と方法

当院において2001年から2010年の間に非B非C肝硬変と診断した299例の成因別頻度

図1 非B非C肝硬変の成因別内訳



(成因は応募要領に準じ分類)を調べた。次に成因別に診断時年齢、性別、BMI、高血圧・糖尿病合併率、肝細胞癌合併率を調査した。さらに保存血清を用いて、成因別ならびに性別年齢別のHBc抗体陽性率を、対照として2004年度の当院人間ドック受診者337例(HBs抗原陽性者、HCV抗体陽性者を除く)を用いて解析した(この際、非B非C肝硬変患者の年齢は2004年時の年齢に補正)。

成績

成因別内訳は、アルコール性176例(58.9%)、非アルコール性脂肪肝炎(NASH、疑診例を含む)69例(23.1%)、自己免疫性肝炎(AIH)20例(6.7%)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)17例(5.7%)であった(図1)。成因別背景では、診断時年齢はアルコール性 59.0 ± 11.5 歳、NASH 67.8 ± 10.4 歳、AIH 66.1 ± 9.2 歳、PBC 68.8 ± 6.6 歳、成因不明 75.4 ± 6.1 歳であり、アルコール性は年齢が低く、成因不明は年齢が高かった。性別は、アルコール性の86.9%が男性であり、NASH、AIH、PBCのそれぞれ65.2%、95.0%、76.5%が女性であった。肝細胞癌の合併はNASH、アルコール性、PBCの順に多く、それぞれ46.4%、38.6%、35.3%であった。BMIはアルコール性 24.1 ± 4.0 、NASH 28.4 ± 4.3 、AIH 24.7 ± 5.3 、PBC 23.1 ± 3.1 、成因不明 22.0 ± 2.4 で、NASHで最も高かった。糖尿病の合併もNASHで62.3%と最も高頻度であった(表1)。

次に年齢別に成因を調べてみると、60歳未満ではアルコール性の割合が高く、80歳以上

表 1 非 B 非 C 肝硬変の臨床背景

	アルコール	NASH	AIH	PBC	成因不明
症例数	176	69	20	17	16
年齢, 歳	59.0 ± 11.5	67.8 ± 10.4	66.1 ± 9.2	68.8 ± 6.6	75.4 ± 6.1
男性, n (%)	153 (86.9)	24 (34.8)	1 (5.0)	4 (23.5)	7 (43.8)
肝細胞癌合併, n (%)	68 (38.6)	32 (46.4)	5 (25.0)	6 (35.3)	4 (25.0)
BMI, kg/m ²	24.1 ± 4.0	28.4 ± 4.3	24.7 ± 5.3	23.1 ± 3.1	22.0 ± 2.4
高血圧合併, n (%)	52 (29.5)	36 (52.2)	11 (55.0)	5 (29.4)	10 (62.5)
糖尿病合併, n (%)	62 (35.2)	43 (62.3)	5 (25.0)	4 (23.5)	0 (0.0)

図 2 非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度

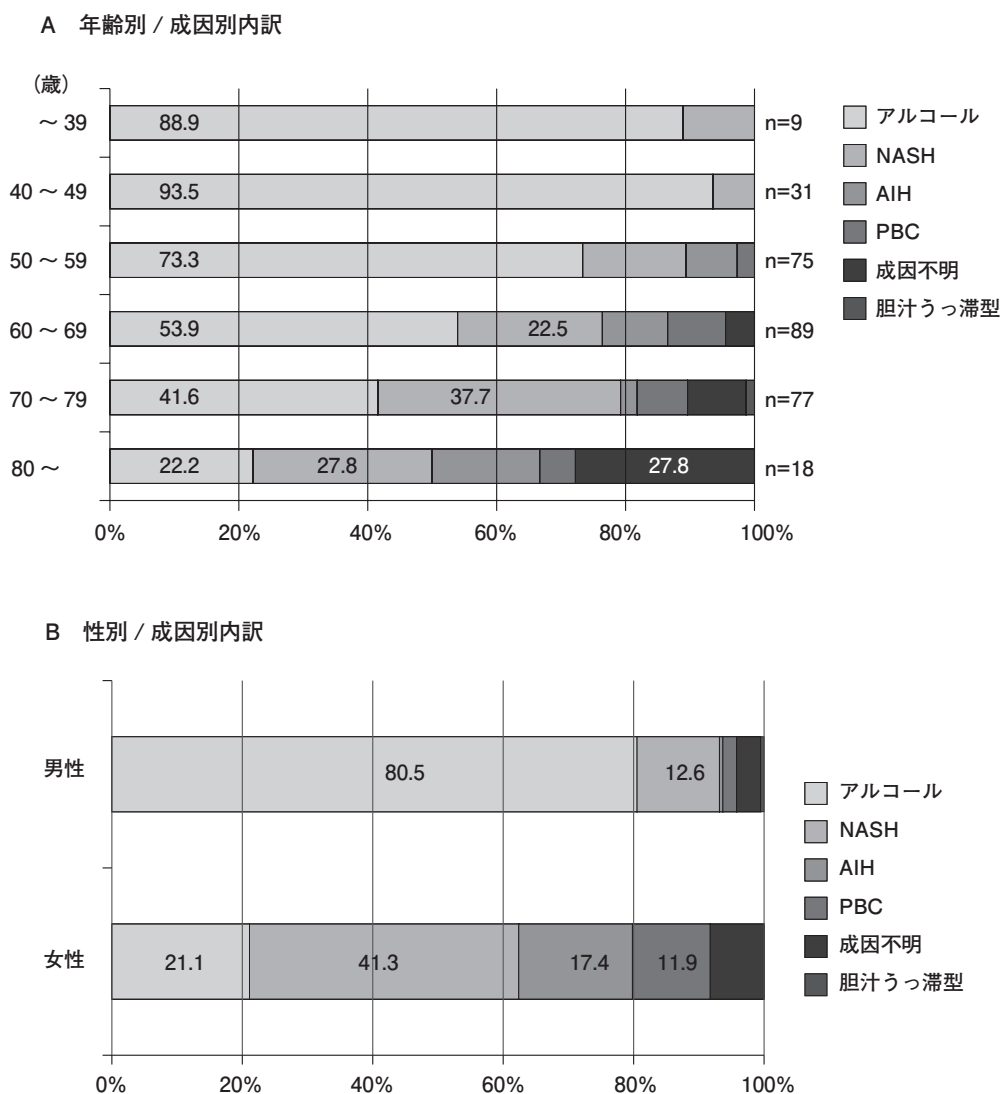
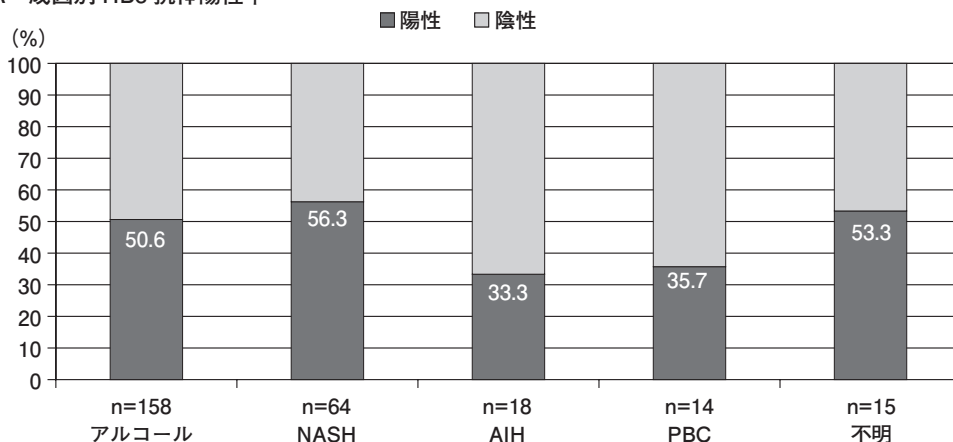
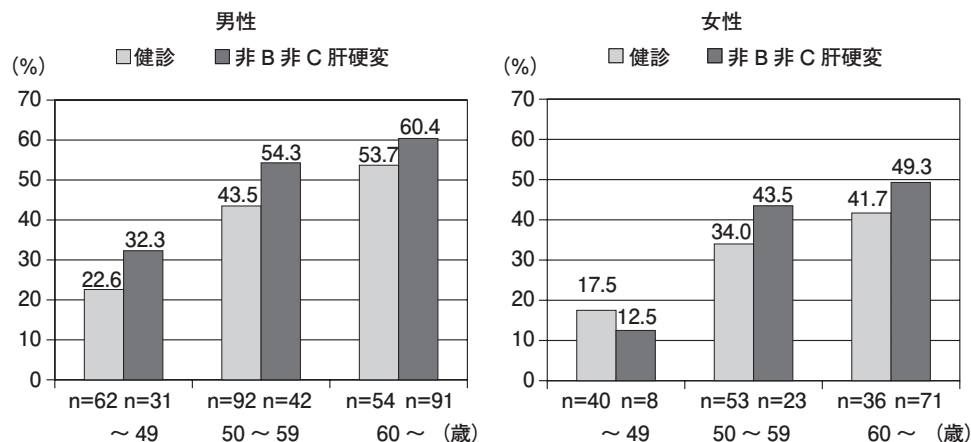


図3 非B非C肝硬変のHBc抗体陽性率

A 成因別 HBc 抗体陽性率



B 性別 / 年齢別 HBc 抗体陽性率



では成因不明の割合が高かった (図 2A)。性別は全体で男性が190例、女性が109例で、男性ではアルコール性が80.5%と大半を占めていたのに対して、女性ではNASHの占める割合が41.3%を示した (図 2B)。HBc抗体陽性率は全体では45.2%であり、成因別によるとアルコール性、NASH、成因不明で50.6%、56.3%、53.3%と高く、AIHとPBCでは33.3%、35.7%と低かった (図 3A)。人間ドック (健診) 受診者全体でのHBc抗体陽性率は36.5%であった。非B非C肝硬変群と健診群でHBc抗体陽性率を性別年齢別に比較検討したところ、いずれの群においても年齢が50歳以上になるとHBc抗体陽性率が高い傾向にあ

り、男女別に検討すると、男性では50-59歳で54.3%、60歳以上で60.4%、女性ではそれぞれ43.5%、49.3%であり、特に男性で高率であった。また健診群と比べて非B非C肝硬変群でHBc抗体陽性率が高い傾向にあった (図 3B)。

考察

近年注目されているNASH肝硬変ではBMIが高く、糖尿病合併率が最も高く、また肝細胞癌合併率が最も高かった。NASH肝硬変は比較的肝機能良好例が多く、肝細胞癌が早期に診断されれば根治治療が行える可能性が高いが、NASHが肝細胞癌のhigh risk群であるという

認識が医療者全般に周知されているとはまだまだ言い難く、不幸にも進行癌として発見される症例も多い。NASH 患者については糖尿病、肥満等に対する治療介入と併せて、発癌リスクの啓蒙、定期的な肝画像検査の周知徹底が必要である。

非 B 非 C 肝硬変全体での HBc 抗体陽性率は、全国集計では 31.3% であったのに対して、当院では 45.2% と高かった。北海道は全国より健常者における HBV 既感染率が高いことが知られているが、非 B 非 C 肝硬変患者と健診受診者で HBc 抗体陽性率を比較したところ、健診群では全体で 36.5% であり、非 B 非 C 肝硬

変群で健診群より高い傾向を認めた。さらに性別年齢別の解析においても同様に非 B 非 C 肝硬変群では健診群より HBc 抗体陽性率が高率であった。従って非 B 非 C 肝硬変症例の中には過去の HBV 感染が肝硬変への進展に関与した症例が含まれる可能性が示唆された。

結語

当院における非 B 非 C 肝硬変症例の成因別頻度、およびその臨床的特徴について調査した。肝発癌例は NASH 肝硬変が多かった。また、非 B 非 C 肝硬変の HBc 抗体陽性率は高かった。

非B非C型肝炎の臨床的特徴

●志田勇人 ●辻 邦彦 ●金 俊文 ●松居剛志 ●姜 貞憲 ●児玉芳尚
●桜井康雄 ●真口宏介

手稲溪仁会病院 消化器病センター

はじめに

近年、肝炎ウイルスを背景に持たない非B非C型肝炎（以下、NBNC-LC）が増加傾向にあり、その原因の一つとして生活習慣病の増加を背景とした非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）または非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の関与が注目されている。本邦における肝硬変の成因に関しては過去4回の全国調査が行われており、2008年の集計ではC型が60.9%、B型が13.9%、非B非C型が25.2%であり、NASH/NAFLDは全体の2.1%であった¹⁾。今回、我々はNBNC-LCの成因別実態と臨床的特徴について検討した。

対象と方法

対象は、2002年1月から2011年3月までに、当科で腹腔鏡または画像診断で形態的に明らかに肝硬変と診断した例、または臨床的に食道静脈瘤や腹水、肝性脳症などを認め、血液生化学所見から肝硬変と診断した計879例。B型及びC型以外の成因をNBNC群（HBsAg陰性、HCV抗体かつHCV-RNA陰性例）として、その内訳ではアルコール性はエタノール換算20g/日以上で10年以上の飲酒歴を持つ常習飲酒家、PBCはScheuer IV期、AIHは硬変期とし、その全てが除外された例を成因不明群と分類した。さらに、成因不明群を臨床的または組織学的にNASH/NAFLD群と非NASH/NAFLD群に分類した。なお、生検例ではNAS scoreが3点以上を疑診、5点以上を確診とした。

図1 LCの成因別内訳

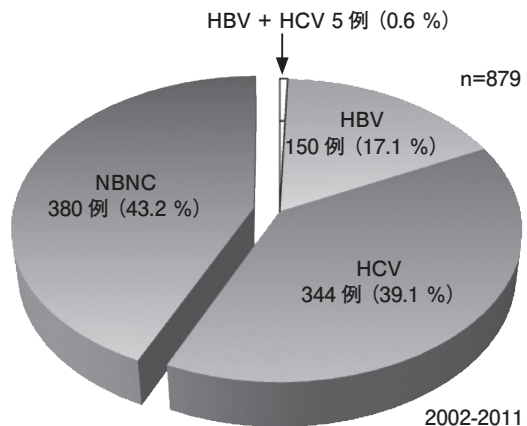
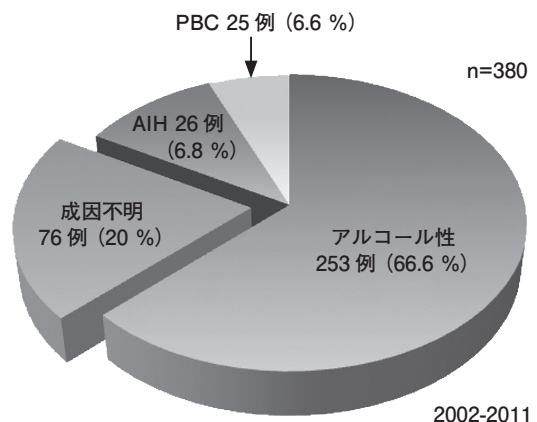


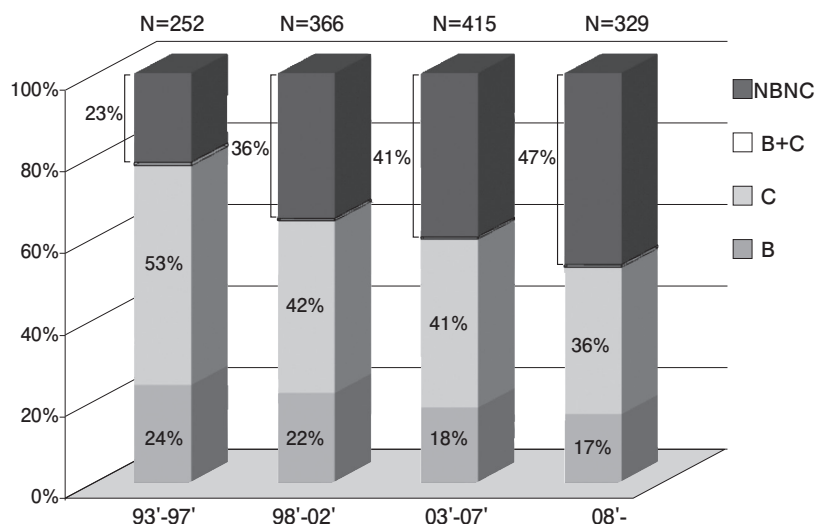
図2 NBNC-LCの内訳



検討項目

1. LC全体の成因別内訳, 2. NBNC-LCの内訳, 3. NBNC-LCの年次別推移, 4. NBNC-LCの背景因子（年齢、性別、肝機能、

図3 NBNC-LC の年次推移



飲酒歴，肥満合併)，5. NBNC-LC の生活習慣病，胃食道静脈瘤，肝臓合併の有無，6. 成
因不明例における NAFLD/NASH の頻度

成績

1. LC 全体の成因別内訳 (図1)

B 型は 150 例で 17.1%，C 型は 344 例で 39.1%，B+C 型が 5 例で 0.6% であり，NBNC は 380 例で全体の 43.2% を占めた。

2. NBNC-LC の内訳 (図2)

アルコール性が 253 例で 66.6% と最も多く，以下は成
因不明 76 例 (20%)，AIH 26 例 (6.8%)，PBC 25 例 (6.6%) であった。

3. NBNC-LC の年次別推移 (図3)

NBNC-LC の肝硬変全体に占める割合は 1993～1997 年は 23% であったが，1998～2002 年は 36%，2003～2007 年は 41%，2008 年～2011 年では 47% と経年的に増加する傾向が認められた。一方，B 型及び C 型は減少傾向を示した。

4. NBNC-LC の背景因子 (表1)

平均年齢は成
因不明例が 72 歳と他群と比べ高齢であった。男女比ではアルコール性が 9:1

と圧倒的に男性に多く，PBC や AIH は女性に多く，成
因不明例の男女比はほぼ同等であった。診断時の肝機能では，アルコール性や AIH で肝予備能の悪い例が多かったが，成
因不明例は予備能良好な例が多く認められた。さらに肥満の合併は成
因不明例で有意に多い傾向が認められた。

5. NBNC-LC での生活習慣病，胃食道静脈瘤，肝臓合併の有無 (表2)

成
因不明例は高血圧や脂質異常症，糖尿病など生活習慣病の合併が多く認められた。肝臓の合併は AIH や PBC では低頻度であり，アルコール性と成
因不明例で多い傾向が認められた。

6. 成 因不明例における NAFLD/NASH の頻度 (表3)

成
因不明 76 例中，NASH/NAFLD は 27 例 35.5% に認められ，非 NASH/NAFLD は 49 例 64.5% であった。さらに NASH/NAFLD 群において組織学的な検索が施行された 12 例中，NASH の確診は 10 例 83% であり，疑診は 2 例 16.7% であった。また，NASH/NAFLD 起
因 LC の頻度は LC 全体の約 3% であった。さらに，NASH/NAFLD 群と非 NASH/NAFLD

表 1 NBNC-LC の成因別背景因子

	アルコール (n=253)	AIH (n=26)	PBC (n=25)	成因不明 (n=76)
Age (mean ± SD)	63 ± 10	67 ± 11	66 ± 13	72 ± 9
Gender (M:F)	228:25 (9.1:1)	5:21 (1:4.2)	5:20 (1:4)	43:33 (1.3:1)
診断時 Child-Pugh A	107/253 (42%)	12/26 (46%)	16/25 (64%)	53/76 (70%)
B	95/253 (38%)	13/26 (50%)	5/25 (20%)	16/76 (21%)
C	51/253 (20%)	1/26 (4%)	4/25 (16%)	7/76 (9%)
BMI (mean ± SD)	23 ± 4	24 ± 11	23 ± 3	27 ± 5

* p<0.05 ** p<0.01 Mann-Whitney U's test

表 2 NBNC-LC の成因別の生活習慣病，静脈瘤，HCC 合併率

	アルコール (n=253)	AIH (n=26)	PBC (n=25)	成因不明 (n=76)
生活習慣病 HT	63/253 (25%)	6/26 (23%)	9/25 (36%)	37/76 (49%)
HL	32/253 (13%)	1/26 (4%)	2/25 (8%)	16/76 (21%)
DM	99/253 (39%)	1/26 (4%)	6/25 (24%)	30/76 (39%)
胃食道静脈瘤	94/253 (37%)	15/26 (58%)	8/25 (32%)	10/76 (13%)
HCC	110/253 (43%)	3/26 (12%)	2/25 (8%)	53/76 (70%)

* p<0.05 ** p<0.01 Fisher's exact test

群の背景因子を比較すると，両群ともに高齢で肥満者が多く，NASH/NAFLD 群では耐糖能異常や脂質異常症の合併が有意に多い傾向が認められた。

考察

当科における肝硬変の症例数は経年的に増加傾向にあり，成因別では B 型及び C 型が減少し，NBNC が増加する傾向が認められた^{2,3)}。B 型肝硬変の減少は 2000 年のラミブジン承認後よ

り普及した核酸アナログ製剤による肝炎進展予防の効果であり，C 型肝硬変の減少も同様に抗ウイルス療法の進歩によるものと思われる。増加傾向にある NBNC 肝硬変の内訳では，アルコール性肝硬変が増加しており，全国と比較してもその頻度は高く，地域性が反映されている可能性が示唆された。その一方で，NBNC 肝硬変の中で成因が不明な群は 20% に認められた。臨床的に現時点で明らかに NASH/NAFLD と診断されたのは 36% で LC 全体では 3%，非 NASH/NAFLD は 64% であった。その両群の背景因子を比較してみると，年齢や性差，肝機能，肝臓の合併率などに差はみられず，他の成因に比べ，肥満や生活習慣病の合併する割合が多い傾向が認められた。これは，成因不明で非 NASH/NAFLD とした例の中にも，Burn out NASH や，確定しえない

NASH の症例が多く含まれている可能性が示唆された。

近年，肥満や耐糖能異常が肝発癌に関連することが注目され，肝臓の独立した危険因子であるとする報告が集積されつつある^{4,5)}。その正確な機序は未だ明らかではないが，in vitro では肝細胞の増殖因子であるインシュリンに関連したインシュリン抵抗性の問題や，肥満と酸化ストレスなどの観点から発癌に関する報告も散見される^{6,7)}。今回の検討でも NASH/NAFLD 群では BMI が高く，糖尿病など生活習慣病の合併

が他の成因より有意に多い傾向が認められた(表1-3)。また、成因不明例では、他群に比べて肝癌の合併が多い傾向が認められた。しかしながら、この結果は発癌の問題とは別に、慢性肝疾患としての定期検査を受けている割合が低く、有症状となったり何らかの進行した段階で肝癌が発見されたことによって、初めて当科を紹介された例が多いことにも起因するものと思われた。成因不明例

に対しては現段階で明確な高危険群の設定は困難であるが、今後は糖尿病内科などとの連携も含め、生活習慣病を有する高齢者において、効率的なスクリーニング法の確立などさらなる検討が必要と考えられた。

結語

1. LCの成因ではB型及びC型が減少し、経

表3 | NASH/NAFLD と非 NASH/NAFLD の背景因子の比較

	NASH/NAFLD (n=27)	非 NASH/NAFLD (n=49)
Age (mean ± SD)	73 ± 9	72 ± 8
Gender (M:F)	15:12 (1.3:1)	28:21 (1.3:1)
診断時 Child-Pugh A	21/27 (78%)	32/49 (65%)
B	6/27 (22%)	10/49 (21%)
C	0/27 (0%)	7/49 (14%) *
飲酒歴	1/27 (4%)	3/49 (6%)
BMI (mean ± SD)	28 ± 4	26 ± 5
生活習慣病 HT	17/27 (63%)	20/49 (41%)
HL	11/27 (41%)**	5/49 (10%)
DM	17/27 (63%)**	13/49 (27%)
胃食道静脈瘤	5/27 (19%)	5/49 (10%)
HCC	21/27 (78%)	32/49 (65%)

* p<0.05 ** p<0.01

年的に NBNC-LC が増加する傾向が認められた。その内訳では、アルコール性や成因不明群が増加していた。

2. 成因不明群の中で明らかに NASH/NAFLD と診断されたのは 36% であり、LC 全体の約 3% であった。
3. NASH/NAFLD 群は肥満や生活習慣病の合併が有意に多く認められた。

[参考文献]

- 1) 青柳豊、西口修平、道堯浩二郎 他：肝硬変の成因別実態 2008. 東京：中外医学社：2008,p1-10
- 2) 姜 貞憲、辻 邦彦、湯沼朗生 他：肝硬変の成因別実態 1998. 東京：中外医学社 1999,p80-85
- 3) 松居剛志、辻 邦彦、姜 貞憲 他：肝硬変の成因別実態 2008. 東京：中外医学社：2008,p56-58
- 4) El-Serag HB,Hampel H,Javadi F.The association between diabetes and hepatocellular carcinoma : a systematic review of epidemiologic evidence.Clin Gastroenterol Hepatol 2006 ; 4 : 369-380
- 5) Calle EE,Rodriguez C,Waiker-Thurmond K,et al.Overweight,obesity,and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults.N Engl J Med 2003 ; 348 : 1625-1638
- 6) Seki S,Kitada T,Yamada T,et al.In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver diseases.J Hepatol 2002 ; 37 : 56-62
- 7) Sumida Y,Nakashima T,Yoh T,et al.Serum tioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.J Hepatol 2003 ; 38 : 32-38

●土居 忠 ●奥田敏徳 ●南 伸弥

王子総合病院 消化器内科

はじめに

近年、ライフスタイルの変化やウイルス性慢性肝疾患に対する治療の進歩により、肝硬変の成因は変化していると推定されるが、その実態については十分明らかにされていない。そこで、今回は当科における非B非C肝硬変(NBNC-LC)の実態について検討した。

対象と方法

2000年1月より2010年12月までに形態学的、臨床的あるいは組織学的に肝硬変と診断した287例中、NBNC-LCと診断した例122例を対象とした。NBNC-LCの各成因別頻度と

肥満および糖尿病の合併率、HBcAb陽性率などの背景因子と肝臓および腹水、肝性脳症などの肝硬変合併症について検討した。

成績

1. 肝硬変の成因別頻度と年次推移(図1)

2000年から2010年の当院における肝硬変の成因はHBVが15.7%, HCVが41.1%, NBNCが42.5%であった。2000年から2005年までの前期と2006年から2010年までの後期を比較すると、HBV, HCVは頻度、実数とも減少し、NBNC-LCが増加していた(図2)。

2. NBNC-LCの成因別頻度と年次推移

図1 当科における肝硬変の成因

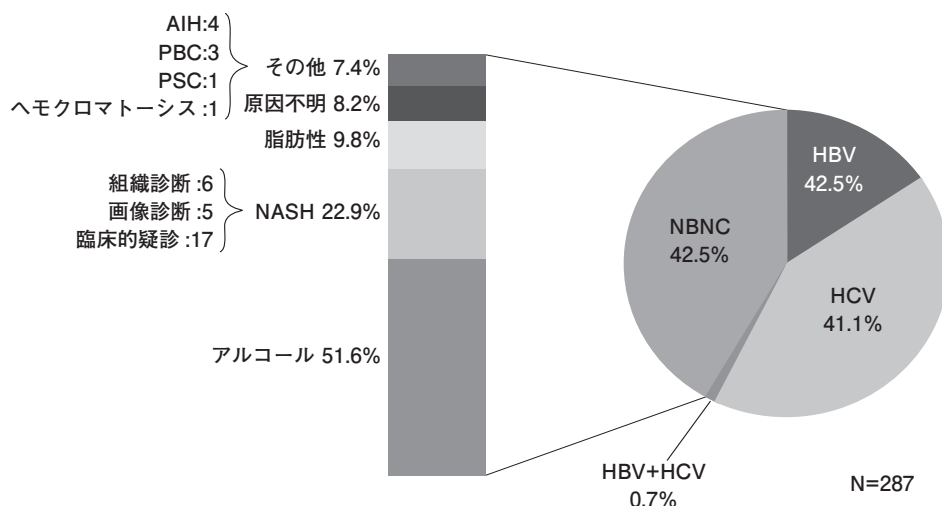


図2 肝硬変の成因の年次別推移

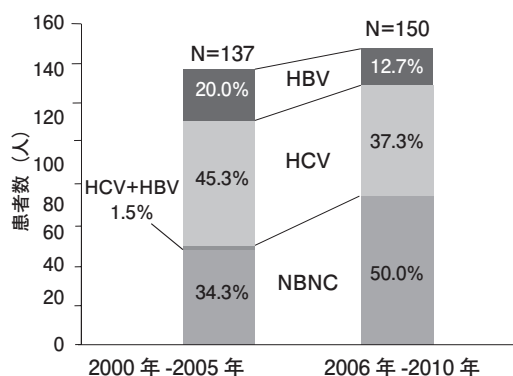


図3 NBNC-LCの成因別推移

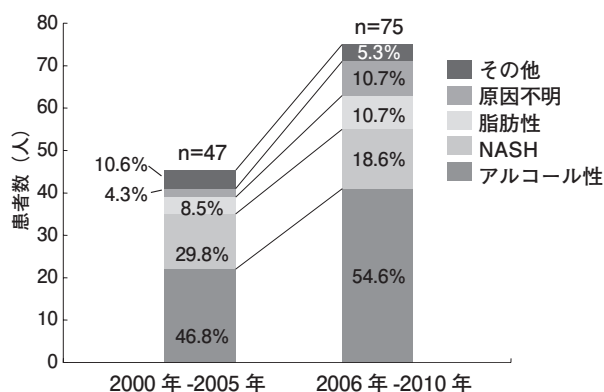


表1 NASHと脂肪性の背景因

	NASH	脂肪性
症例数	28	12
年齢	69.7 ± 8.8	71.1 ± 12.9
性別 (M/F) *	12/16	11/1
Child-Pugh 分類 (A/B/C)	11/11/6	9/1/2
診断時 HCC 有 (%)	13 (46.4)	5 (41.6)
BMI (kg/m ²)	27.2 ± 4.0	25.8 ± 3.3
糖尿病 有 (%)	19 (67.9)	6 (50.0)

* p<0.01

2000年から2010年のNBNC-LCの成因別頻度は、アルコール性が約半数を占め、NASHは21.3%、脂肪性11.5%、原因不明が8.2%、その他として自己免疫性肝疾患、PSCなどが合わせて7.4%であった(図-1)。前期と後期を比較すると、後期でアルコール性の増加が顕著であった(図-3)。

3. NBNC-LCの各成因別背景因子の比較

まずNASHと脂肪性の背景因子を比較したところ、脂肪性で有意に男性の比率が高く、飲酒量が多い以外に年齢、肝予備能、肝硬変診断時の肝細胞癌の有無、肥満や糖尿病の合併率に有意差はなく、NASHと類似した特徴を有していた(表-1)。このため臨床的特徴が類似て

いるNASHと脂肪性をひとつにまとめて、アルコール性、原因不明およびNASH+脂肪性の3群で背景を比較した。アルコール性では比較的若年の男性が多く、診断時の肝細胞癌合併率は低い肝予備能不良例が多かった。NASH+脂肪性と原因不明群はALC性より高齢であり、NASH+脂肪性は他群よりBMIが高く、糖尿病の合併率が高いという特徴を有していた。また原因不明群のHBcAb陽性率は他群より高い傾向にあった(表-2)。

4. 肝硬変診断時の食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症合併率および肝癌合併率

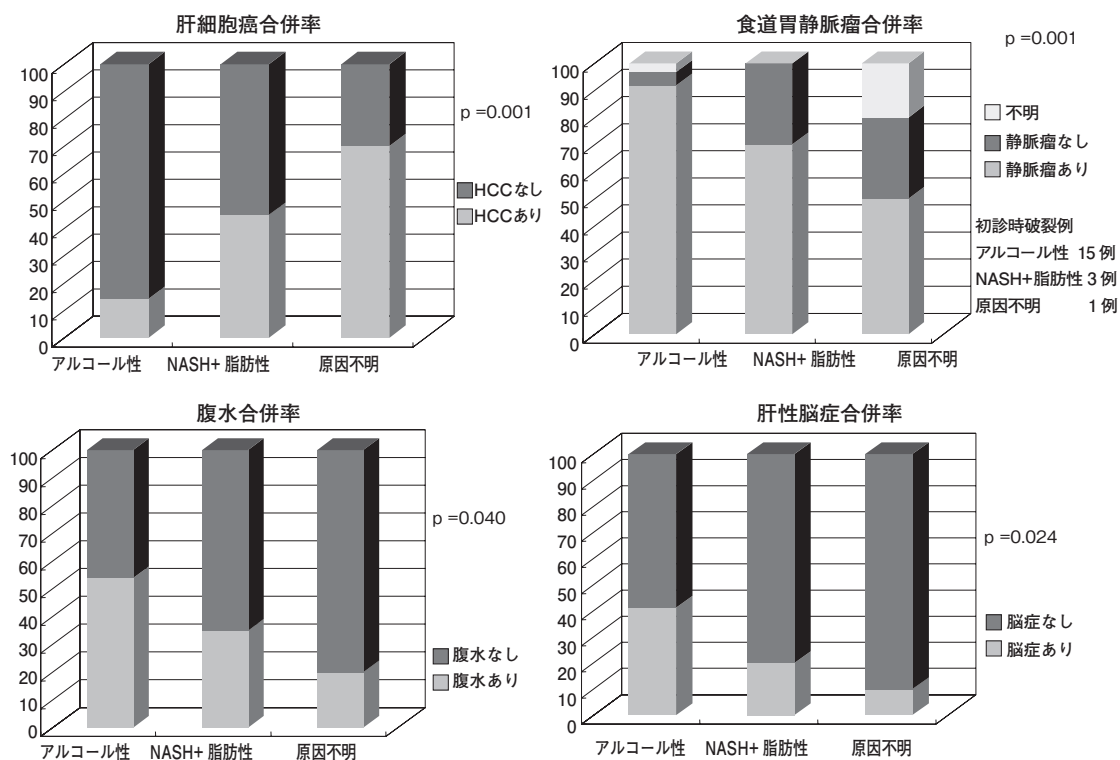
肝硬変診断時の食道静脈瘤合併率、有腹水率、肝性脳症合併率(既往も含む)はいずれもアル

表 2 NBNC LC の背景因子

	アルコール性	NASH+ 脂肪性	原因不明
症例数	63	40	10
年齢	58.4 ± 11.9	70.1 ± 10.0	72.4 ± 10.9
性別 (M/F) *	50/13	23/17	8/2
Child-Pugh 分類 * (A/B/C)	22/15/26	20/12/8	6/3/1
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 4.2	26.8 ± 3.8	22.6 ± 3.6
糖尿病 有 (%) *	24 (38.1)	25 (62.5)	2 (20.0)
HBcAb 陽性率 (%)	15.4	26.3	66.7

* p<0.01

図 4 アルコール性, NASH+脂肪性および原因不明群における肝細胞癌合併率と肝硬変合併症の頻度



アルコール性で高く、食道胃静脈瘤破を契機に肝硬変と診断されるケースもアルコール性が多かった。肝硬変診断時の肝細胞癌合併率はアルコー

ル性で14.3%と比較的低いが、NASH+ 脂肪性では45.0%、原因不明では70.0%と高率であった。

考察

当科における NBNC-LC の割合は 42.5% と比較的高く、その内訳では NBNC-LC の約半数がアルコール性であった。年次推移ではウイルス性肝硬変の減少と NBNC-LC の増加傾向を認めた。HCV,HBV に対する抗ウイルス療法の進歩によりウイルス性が減少する一方、飲酒や肥満などの生活習慣を背景とした NBNC-LC の増加が背景にあると推察された。

今回新たなカテゴリーとして加わった「脂肪性」の臨床的特徴はアルコール性よりもむしろ NASH に類似し、男性を中心に NBNC-LC の 1 割程度存在することが示された。2008 年の当院の健診受診者における 1 日当りのアルコー

ル摂取量が 20g 以上 60g 未満の飲酒者の割合は男性で 42.7%、女性 13.9% であった²⁾。健診受診者の約 3 割が脂肪肝であることから、NASH にもアルコール性にも該当しない中等度までの飲酒習慣を併せ持つ脂肪性肝障害患者は相当数に上ると推測される。このようなグループからの肝硬変への進展がどの程度あるのかについては今後の検討課題である。

結語

NBNC-LC の成因のうち、特にアルコール性肝障害と NASH を含む脂肪性肝障害は増加傾向にあり、これらに対する生活習慣病としての対策が必要である。

〔参考文献〕

- 1) 青柳 豊, 西口修平, 道堯浩二郎 他. 本邦の肝硬変の成因と現状. 肝硬変の成因別実態. 中外医学社, 東京: 2008: p1-10.
- 2) 土居 忠, 田中信悟, 佐藤康裕 他. 脂肪性肝疾患の頻度に及ぼすアルコール摂取の影響. 肝臓 2010;51: 501-507.

●石井里佳 ●斎藤貴史 ●佐藤智佳子 ●芳賀弘明 ●奥本和夫
●西瀬雄子 ●渡辺久剛 ●斎藤孝治 ●富樫 整 ●河田純男

山形大学医学部 内科学第二講座

はじめに

非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は肝硬変へ進展する予後不良の疾患であり, NASH を含む nBnC 肝硬変 (nBnC-LC) の現状を明らかにすることは, 疾患の病態を把握するために重要なことと考えられる. 当科では以前, 1977 ~ 2007 年の 30 年間に於ける LC 症例の成因別実態について第 44 回日本肝臓学会総会にて報告したが, 今回, 最近 3 年間の成因別頻度を過去の実態と比較したので報告する.

方法

2007 年 11 月から 2010 年 12 月の 3 年間に当科に初回入院した肝硬変患者 138 症例を対象とした. 内訳は男性 88 例 (66.6 ± 12.0 歳), 女性 50 例 (71.5 ± 10.2 歳) であった. LC の診断は, 画像検査により形態学的に明らかなもの,

食道静脈瘤, 腹水, 脳症を有するか血液・凝固, 生化学検査で LC と診断できるものとした. LC の成因を B 型, C 型, B + C 型, アルコール性, 原発性胆汁性肝硬変 (PBC), 自己免疫性肝炎 (AIH), NASH, 胆汁うっ滞型, 原因不明に分類し, 成因別頻度, 年齢分布, 年度別頻度, 合併症 (肝細胞癌 (HCC) および食道胃静脈瘤 (varix) 等) について検討した.

結果

1. 成因別発生頻度

最近 3 年間の LC の成因別頻度は B 型 8.7%, C 型 53.6%, B + C 型 1.5%, アルコール性 23.9%, PBC 2.9%, AIH 0%, NASH 5.1%, 胆汁うっ滞 0%, 原因不明 43% であった (表 1). 1991 ~ 2007 年における成因別頻度は, B 型 17.0%, C 型 63.4%, B + C 型 1%, アルコール性 16.6%, PBC 2.9%, AIH 1.2%, NASH

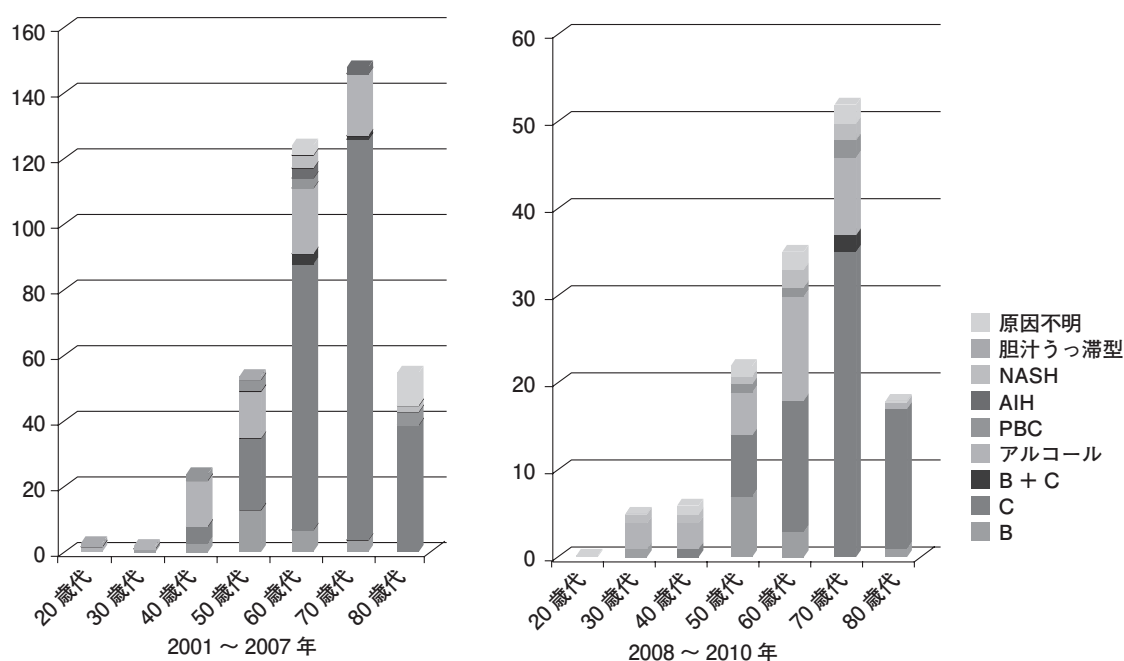
表 1 肝硬変例の成因別分類 (2008 ~ 2010 年)

	症例数 (%)	男性	女性	平均年齢 (歳)
B	12 (8.7%)	10	2	59.7 ± 11.1
C	74 (53.6%)	36	38	72.3 ± 9.0
B+C	2 (1.5%)	0	2	77.5 ± 2.21
アルコール	33 (23.9%)	32	1	62.5 ± 12.7
PBC	4 (2.9%)	1	3	66.8 ± 8.9
AIH	0	0	0	—
NASH	7 (5.1%)	3	4	59.1 ± 14.1
胆汁うっ滞型	0	0	0	—
原因不明	6 (4.3%)	6	0	63.7 ± 13.8
合計	138 (100%)	78	50	67.7 ± 11.7

表 2 nBnC 肝硬変における HBc 抗体陽性率 (CLIA 法 : C.O.I. < 1.00)

	HBc 抗体価 高値 (10 ≤)(%)	HBc 抗体価 低値 (< 10)(%)	陰性 (%)	不明 (%)
アルコール (n=33)	6 (18.2)	3 (9.1)	21 (63.6)	3 (9.1)
PBC (n=4)	0 (0)	1 (25)	3 (75)	0 (0)
AIH (n=0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NASH (n=7)	2 (28.6)	0 (0)	3 (42.9)	2 (28.6)
胆汁うっ滞型 (n=0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
原因不明 (n=6)	2 (33.3)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)
合計 (n=50)	10 (20)	4 (8)	31 (62)	5 (10)

図 1 肝硬変患者の年齢分布 (2001 ~ 2007 年および 2008 ~ 2010 年)



1.7%, 原因不明 3.7%であったことから¹⁾, 最近3年間ではC型が減少し, アルコール性LCの割合が1.4倍に増加していた. 男女比は, アルコール性では男性がほとんどを占め, NASHとPBCでは女性が多い傾向にあった. また, nBnC-LCにおけるHBc抗体陽性率は14/50 (28%)であった(表2).

2. 平均年齢, 年令分布

患者の平均年齢は, B型 59.7歳, C型 72.3歳, B+C型 77.5歳, アルコール性 62.5歳, PBC

66.8歳, NASH 59.1歳, 原因不明 63.7歳であり, C型は他に比較し高齢であった(表1). 年令分布を見ると, B型は50歳代, C型は70歳代, アルコール性は60歳代にピークを認めた(図1).

3. 合併症頻度

最近3年間のLC症例138例の60.1%にHCCを認め, 50.7%にvarixを認めた. LCの成因別合併症について検討したところ, アルコール性ではvarixの合併頻度が高く, C型お

表3 成因ごとの肝細胞癌，
食道胃静脈瘤の合併頻度

	肝細胞癌 (%)	食道胃静脈瘤 (%)
B (n=12)	9 (75)	8 (66.7)
C (n=74)	55 (74.3)	35 (47.3)
B+C (n=2)	2 (100)	0 (0)
アルコール (n=33)	6 (18.2)	22 (66.7)
PBC (n=4)	3 (75)	1 (25)
AIH (n=0)	0 (0)	0 (0)
NASH (n=7)	3 (42.8)	1 (14.3)
胆汁うっ滞型 (n=0)	0 (0)	0 (0)
原因不明 (n=6)	5 (83.3)	3 (50)
合計 (n=138)	83 (60.1)	70 (50.7)

よび NASH では HCC の合併頻度が高かった (表3)。また、NASH 例ではアルコール性に比し、高血圧と糖尿病の合併頻度が高かった (表4)。

考察

2007 年 11 月から 2011 年の 3 年間に経験した LC 症例の成因について検討したところ、それ以前と比較しウイルス性 LC が減少傾向であった。また我々の先の報告と比べると、アルコール性はウイルス性に次いで LC の成因の多くを占めていたが、その割合は増加傾向を示し、1.4 倍となっていた。B 型では約 10 歳、C 型では約 15 歳程度高齢化を認め、これは新規の感

染の減少と抗ウイルス療法が効を奏した結果と考えられた¹⁾。しかし、nBnC-LC のうち HBc 抗体陽性者は約 30% であり、特に原因不明の LC ではその頻度が高かったことから、潜在的 HBV 感染の関与についても考慮する必要がある²⁾。

近年、肥満が肝の炎症や肝線維化を惹起することが報告され、LC の原因として NASH が注目されている^{3, 4)}。今回の検討では、NASH に伴う LC 例の 42.9% に HCC の合併が見られた。高血圧と糖尿病の合併も高率であり、NASH における LC はメタボリックシンドロームの一表現型であることを広く認識する必要があると考えられた。

結語

LC の成因別頻度は変化しており、以前に比べ LC 例の高齢化の傾向を認めた。ウイルス性 LC は減少傾向である一方、アルコールおよび NASH はその成因として増加していた。また、nBnC-LC においては、潜在的な B 型肝炎感染が成因の一つとなっている可能性が示唆された。成因により合併症の頻度が異なり、nBnC-LC においても HCC や静脈瘤を高率に合併していた。このことから、nBnC-LC の拾い上げが重要であるとともに、そのような症例の慎重な経過観察が必要と考えられた。

表4 nBnC 肝硬変における合併症の頻度

	高血圧 (%)	高脂血症 (%)	糖尿病 (%)	なし (%)	不明 (%)
アルコール (n=33)	11 (33.3)	2 (6.1)	10 (30.3)	16 (48.5)	0 (0)
PBC (n=4)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	2 (50)	0 (0)
AIH (n=0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NASH (n=7)	4 (57.1)	0 (0)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (14.3)
胆汁うっ滞型 (n=0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
原因不明 (n=6)	1 (16.7)	0 (0)	1 (16.7)	4 (66.7)	0 (0)
合計 (n=50)	18 (36)	3 (6)	14 (28)	24 (48)	1 (2)

[参考文献]

- 1) 宇賀神智, 斎藤貴史, 河田純男, 他. 当科における肝硬変の成因別実態. 肝硬変の成因別実態, 恩地森一編, 中外医学社, 2008
- 2) Hatanaka K, Kudo M, Fukunaga T et al. Clinical characteristics of NonBNonC-HCC : Comparison with HBV and HCV related HCC, Intervirology 2007 ; 50 (1) : 24-31
- 3) Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer, Journal of Hepatology 2011 Nov 25.
- 4) Saito T, Misawa K, Kawata S. Fatty liver and Non-alcoholic steatohepatitis. Intern Med 2007 ; 46 (2) : 101-103

当科における 非B非C肝硬変の実態

●菅野有紀子 ●高橋敦史 ●大平弘正

福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科

はじめに

当科で過去5年間に経験した肝硬変症例は448例であった。今回我々はその成因を分類し、2007年時に解析した成因別頻度および合併症などの臨床像について比較検討した。

対象と方法

2007年1月から2011年3月までに当科で経験した肝硬変症448例を対象とした。成因別にB型、C型、HBV + HCV、アルコール性、自己免疫性肝炎(AIH)、原発性胆汁性肝硬変(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、代謝性、

うっ血性、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、原因不明、先天性、その他に分類した。さらに各々の成因別肝硬変における、性別、年齢、頻度、食道・胃静脈瘤および肝細胞癌の合併頻度、糖尿病、脂肪肝、BMIについて検討した。

成績

1. 肝硬変の成因別頻度

肝硬変の症例数は448例であり、男性261例、女性187例、平均年齢64.2歳(15～92歳)であった。肝硬変の成因別症例数および頻度は、B型41例(9.1%)、C型183例(40.5%)、B+C型2例(0.4%)、アルコール性119例(26.6%)、

表1 肝硬変症の成因別頻度

成因	症例数	男 / 女	平均年齢	糖尿病	脂肪肝	BMI
B型肝炎	41 (9.1%)	32/7	62.9 (45-86)	8 (20%)	2 (4.8%)	22.1
C型肝炎	183 (40.5%)	96/90	66.7 (32-87)	33 (18%)	8 (4.3%)	26.2
B + C型肝炎	2 (0.4%)	2/0	67.5 (66-69)	0 (0%)	0 (0%)	26.3
アルコール	119 (26.6%)	108/11	62.1 (39-91)	31 (26%)	11 (9.2%)	23.6
AIH	11 (2.5%)	0/11	63.6 (34-81)	2 (18%)	3 (27.2%)	24.4
PBC	28 (6.3%)	1/27	65.4 (45-83)	3 (11%)	1 (3.5%)	23.5
AIH + PBC	6 (1.3%)	1/5	58.1 (26-76)	2 (33%)	0 (0%)	18.0
PSC	6 (1.3%)	4/1	49.8 (27-64)	0 (0%)	1 (16.7%)	20.0
うっ血性	2 (0.4%)	1/1	53.4 (26-79)	0 (0%)	0 (0%)	20.9
Budd-Chiari	5 (1.1%)	4/1	44.6 (26-76)	0 (0%)	0 (0%)	23.8
NASH	16 (3.6%)	5/11	64.8 (43-79)	10 (63%)	9 (56.2%)	28.8
NASH + AIH	2 (0.4%)	0/2	69.5 (67-72)	1 (50%)	2 (100%)	31.0
原因不明	25 (5.6%)	6/19	68.5 (26-85)	6 (24%)	0 (0%)	24.8
先天性	2 (0.4%)	1/1	25.0 (15-35)	0 (0%)	0 (0%)	18.6
合計	448	261/187	64.2 (15-92)	97 (22%)	37 (8.2%)	24.6

表 2 成因別 静脈瘤・肝細胞癌合併頻度

成因	症例数	静脈瘤	肝細胞癌
B 型肝炎	41	24 (56%)	25 (61%)
C 型肝炎	183	111 (61%)	109 (60%)
B + C 型肝炎	2	2 (100%)	2 (100%)
アルコール	119	76 (64%)	28 (24%)
AIH	11	6 (55%)	6 (55%)
PBC	28	15 (54%)	0 (0%)
AIH + PBC	6	0 (0%)	0 (0%)
PSC	6	5 (83%)	0 (0%)
うっ血性 (Budd-Chiari)	2	0 (0%)	0 (0%)
	5	5 (100%)	0 (0%)
NASH	16	8 (50%)	4 (25%)
NASH + AIH	2	1 (50%)	1 (50%)
原因不明	25	19 (76%)	6 (24%)
先天性	2	2 (100%)	2 (100%)
合計	448	274 (61%)	183 (41%)

AIH 11 例 (2.5%), PBC 28 例 (6.3%), AIH + PBC 6 例 (1.3%), PSC 6 例 (1.3%), うっ血性 2 例 (0.4%), Budd-Chiari 症候群 5 例 (1.1%), NASH 16 例 (3.6%), NASH + AIH 2 例 (0.4%), 原因不明 25 例 (5.6%), 先天性 2 例 (0.4%) であった。B 型, C 型, アルコールは男性に多くみられ, AIH, PBC, NASH, 原因不明は女性に多くみられた。糖尿病合併症例数および頻度は 97 例 (22%), 脂肪肝は 37 例 (8.2%) であり, BMI 平均は 24.6 であった。糖尿病合併は NASH (10 例 63%), AIH + PBC (2 例 33%), アルコール (31 例 26%), 原因不明 (6 例 24%) に多くみられた。脂肪肝は NASH (9 例 56.2%), AIH (3 例 27.2%), PSC (1 例 16.7%) に多くみられた (表 1)。

2. 合併症

肝硬変の成因別に静脈瘤と肝細胞癌の合併頻度を検討した。

1) 食道・胃静脈瘤

食道・胃静脈瘤を合併した例は 274 例で肝硬変症の 61% であった。静脈瘤合併例の中で

の成因別症例数および頻度は, B 型 24 例 (56%), C 型 111 例 (61%), B+C 型 2 例 (100%), アルコール性 76 例 (64%), AIH 6 例 (55%), PBC 15 例 (54%), PSC 5 例 (83%), Budd-Chiari 症候群 5 例 (100%), NASH 8 例 (50%), NASH + AIH 1 例 (50%), 原因不明 19 例 (76%), 先天性 2 例 (100%) であった (表 2)。

2) 肝細胞癌

肝細胞癌を合併した症例は 183 例で肝硬変症の 41% であった。肝細胞癌合併例の中での成因別症例数および頻度は, B 型 25 例 (61%), C 型 109 例 (60%), B+C 型 2 例 (100%), アルコール性 28 例 (24%), AIH 6 例 (55%), NASH 4 例 (25%), NASH + AIH 1 例 (50%), 原因不明 6 例 (24%), 先天性 2 例 (100%) であった (表 2)。

考察

2007 年に当科で行った肝硬変の成因調査 (2003 年～2007 年, 394 例) と今回 (2007 年～2011 年) の検討を比較したところ, アルコー

図 1 年度別 肝硬変の成因別頻度

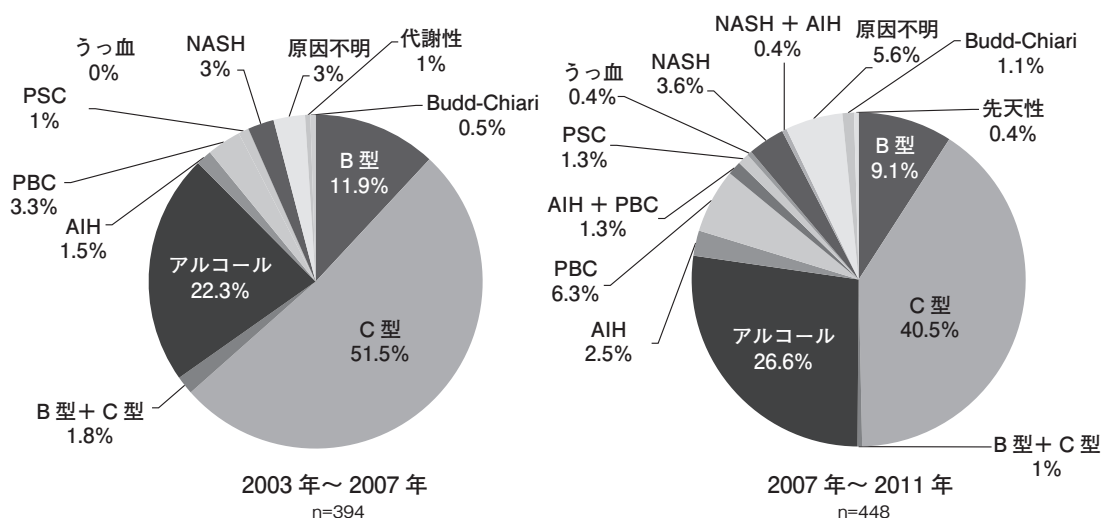
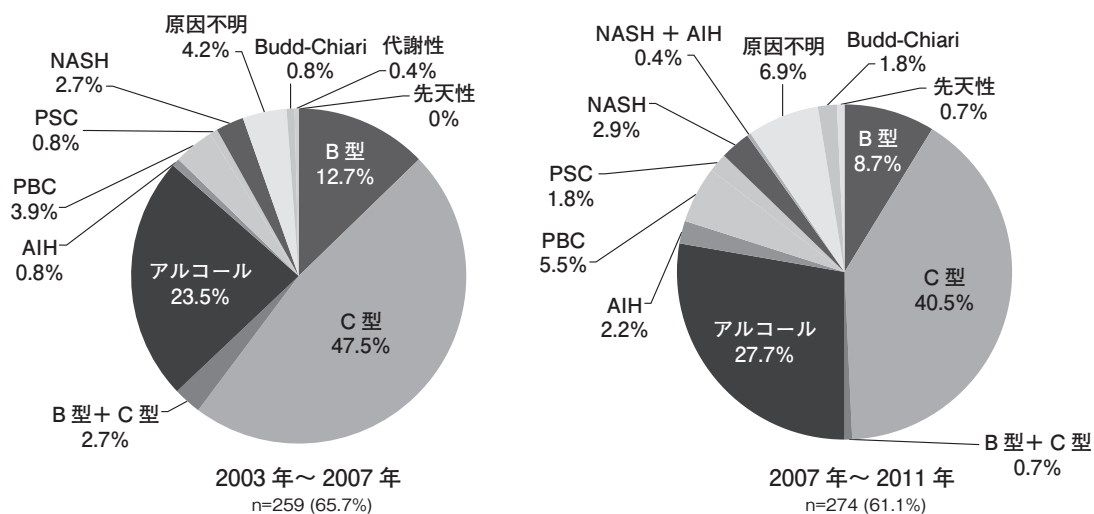


図 2 年度別 食道・胃静脈瘤合併頻度



ル (22% から 26.6%), NASH (2.5% から 3.6%), PBC (3% から 6.3%), 原因不明 (3.0% から 5.6%) が増加していた (図 1)。

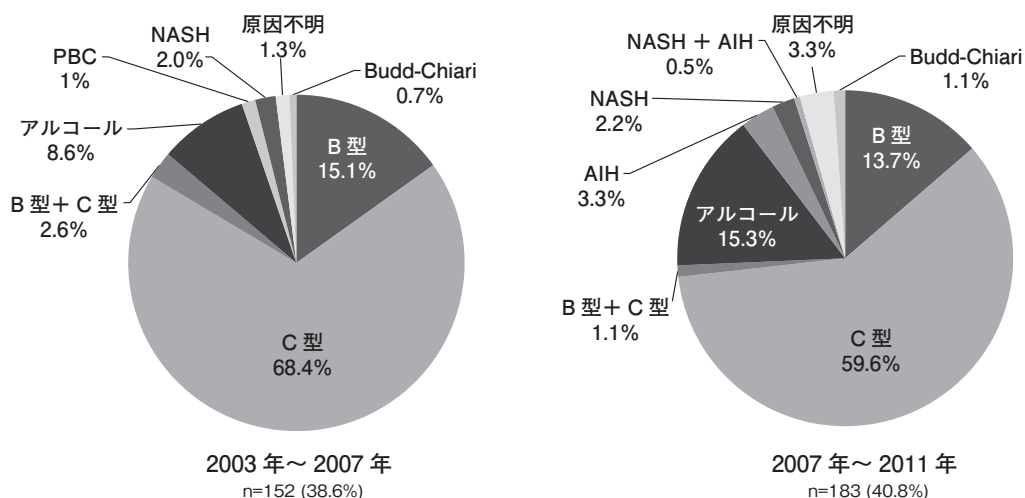
同様の比較で、静脈瘤合併症例が 65.7% から 61.1% へ減少し、内訳ではアルコール (23.5% から 27.7%), 原因不明 (4.2% から 6.9%) の割

合が増加していた (図 2)。

肝細胞癌合併症例が 38.6% から 40.8% へ増加し、内訳ではアルコール (8.6% から 15.3%), 原因不明 (1.3% から 3.3%), AIH (0% から 3.3%) において増加を認めた (図 3)。

原因不明例は、自己免疫性疾患 (AIH, PBC)

図 3 年度別 肝細胞癌合併頻度



に比べ糖尿病合併率は高かったが、脂肪肝やBMIは他疾患と差を認めなかった。しかし肥満の既往が確認できていない症例も多く、原因不明例の中にはNASHによるものが含まれている可能性は否定できないと考えられた。

門脈圧亢進に伴う静脈瘤合併症例の割合は低下したにも関わらず、肝細胞癌合併症例の割合の増加が認められており、特に非ウイルス性肝

硬変症例における発癌にも十分注意する必要があると考えられた。

結語

当科で経験した非B非C肝硬変例は、アルコール、NASH、原因不明例が増加しており、それらの癌合併に注意が必要と考えられた。

〔参考文献〕

- 1) 高橋敦史, 本間史子, 坂本夏美, 他 当科における肝硬変の成因別実態 恩地森一, 青柳豊, 西口修平, 道堯浩二郎編: 肝硬変の成因別実態, 中外医学社, 東京, 2008: p81-85

●平野正明 ●吉川成一 ●津端俊介

新潟県立中央病院 内科

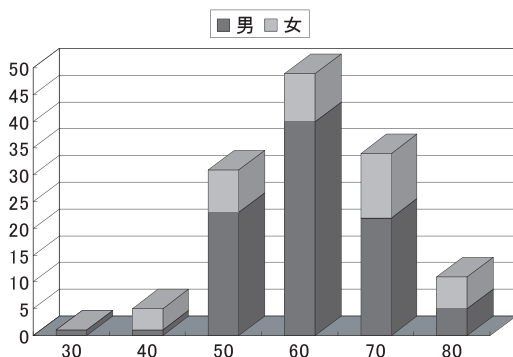
はじめに

ウイルス性肝炎に対する対策が進歩し肝硬変への進展抑制が効果をあげている中で、NASHを始めとする非B非C肝硬変が日常臨床で注目されている¹⁾。また当院のある地域ではアルコール、中でも清酒の消費量が全国有数である。このような観点から当院の非B非C肝硬変の成因別実態について検討を行った。

対象と方法

2006年から2010年までの5年間に当院で診療を行い、臨床所見および形態学・組織学的に非B非C肝硬変と診断した131例(男92例、女39例)を対象とした。平均年齢は66.1 ± 10.0歳で年齢分布・男女比率を図1に示す。主題応募要領に準拠した成因別に分類し、成因別頻度、臨床像、肝癌合併率、予後等について検討した。

図1 調査協力機関



成績

1. 肝硬変の成因別頻度 (図2)

非B非C肝硬変の成因別頻度を図2に示す。アルコール性が86例(65.6%)、原因不明13例(10.0%)、PBC 10例(7.6%)、NASH 7例(5.3%) (組織診断例4例、画像診断例3例)、AIH 7例(5.3%)、代謝性2例(1.5%)、胆汁うっ滞1例(0.8%)、うっ血性1例(0.8%)、その他4例(3.1%)であり、非B非C肝硬変の約2/3がアルコール性を占める結果であった。

男女別の頻度を図3に示すが、男性ではアル

図2 全症例の成因別頻度

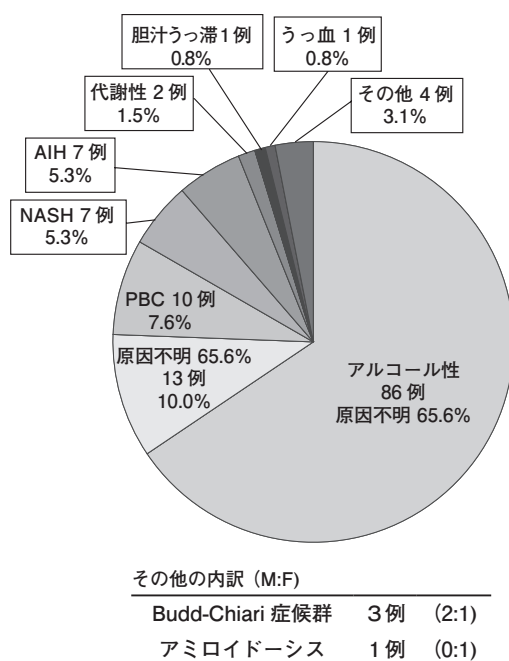


図3 男女別の非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度

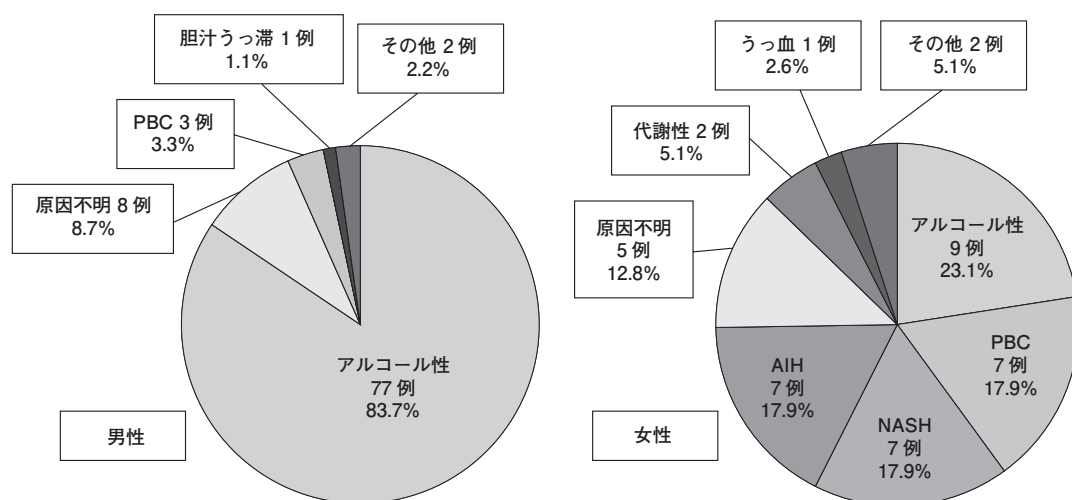


表1 成因別臨床像の検討

	アルコール性	PBC	NASH	AIH	原因不明
症例数	86	10	7	7	13
平均年齢 (歳)	63.0 歳	70.4 歳	72.6 歳	68.3 歳	74.8 歳
性別 (男：女)	77:9	3:7	0:7	0:7	8:5
BMI	21.9	22.0	24.7	20.6	23.3
高血圧	17 (19.8%)	1 (10%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	3 (23.1%)
高脂血症	7 (8.1%)	2 (20%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	2 (15.4%)
糖尿病	28 (32.6%)	1 (10%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	4 (30.8%)
静脈瘤	57 (66.3%)	7 (70%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	4 (30.8%)
腹水	50 (58.1%)	1 (10%)	6 (85.7%)	5 (71.4%)	6 (46.2%)
肝性脳症	22 (25.6%)	3 (30%)	5 (71.4%)	4 (57.1%)	2 (15.4%)
HCC 合併率 (%)	10 例 (11.6%)	1 例 (10%)	2 例 (28.6%)	0 例 (0%)	3 例 (23.1%)

アルコール性が77例(83.7%)を占めた一方、女性ではPBCやNASH、AIHがそれぞれ7例(17.9%)ずつ占めた。

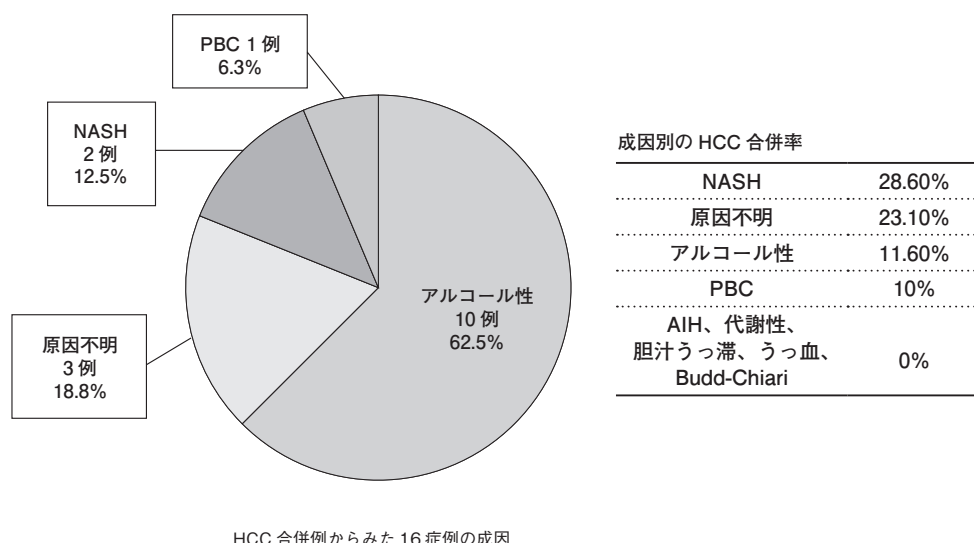
2. 成因別臨床像の特徴(表1)

各成因別の平均年齢は原因不明群が最も高齢であり、アルコール性が最も若年であった。

生活習慣病の合併率については、NASHでその合併率が高かった。またBMIについては24.7と他群に比べて有意差はないものの高い傾向が認められた。

静脈瘤の合併率はアルコール性、PBC、NASHで高く、腹水の合併はNASH、AIHで

図 4 | HCC の合併



高率であった。脳症の合併率も同様の結果であった。

3. 肝癌の合併（図 4）

肝癌合併は 131 例中 16 例（12.2%）であり、成因別の合併率は NASH 28.6%，原因不明 23.1%，アルコール性 11.6%，PBC 10% であった。

AIH や代謝性、胆汁うっ滞、うっ血などからの肝癌合併は認められなかった。

4. 非 B 非 C 肝硬変の死因（図 5）

観察期間中 53 例（40.5%）が死亡した。頻度別ではアルコール性 34 例 / 86 例，原因不明 7 例 / 13 例，NASH 4 例 / 7 例，PBC 2 例 / 10 例，AIH 2 例 / 7 例であった。

全症例の死因の内訳は、肝癌が 15.1%，肝不全が 35.8%，消化管出血が 13.2%，非肝臓死が 35.8% であった。

非肝臓死の大部分は敗血症や肺炎，尿路感染などの感染症死であった。

なお死因をアルコール性と非アルコール性に分けて比較すると，アルコール性では消化管出血による死亡の割合が高く，非アルコール性では肝不全の割合が高かった。

考察

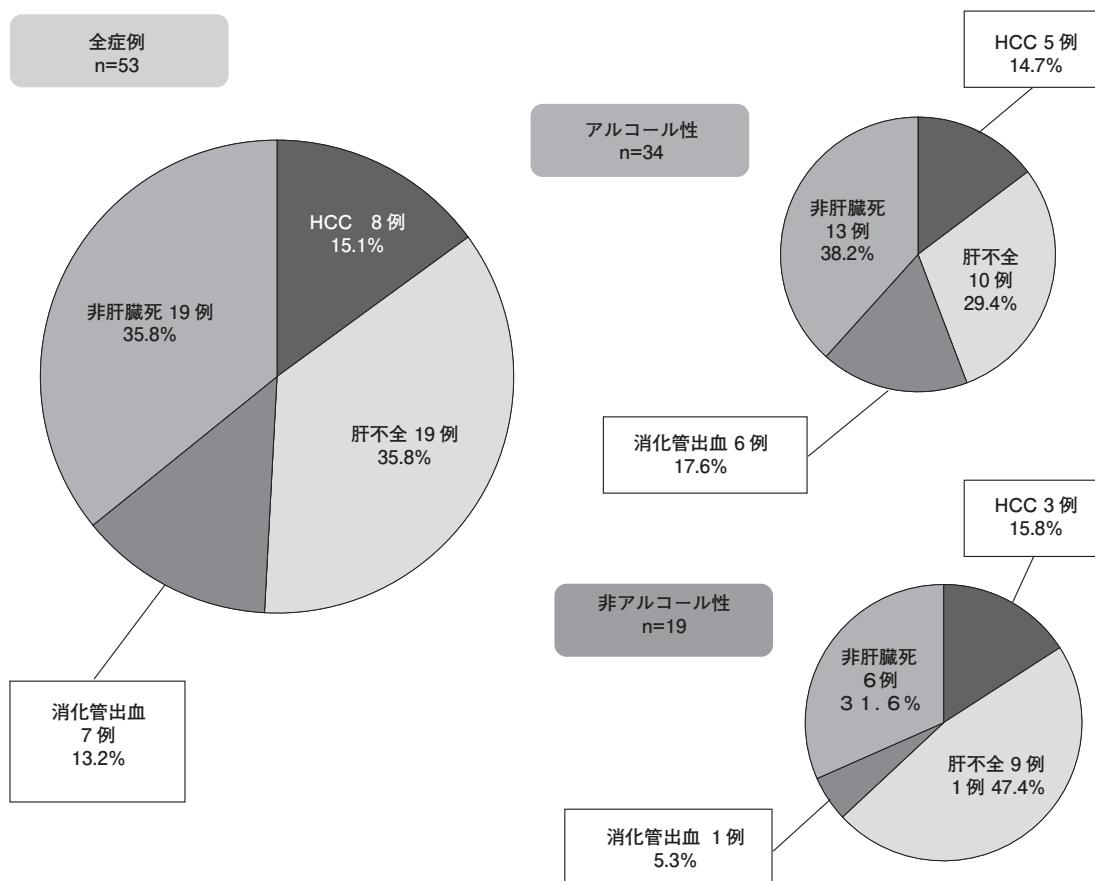
当院における非 B 非 C 肝硬変は，アルコール性が約 2/3 を占めており，アルコール消費量が多い地域性を反映した結果となった。また当院が 3 次救急医療期間であり，吐血などをはじめとする重症患者の搬送が多いことの影響も考えられた。

成因の男女別では，男性で圧倒的にアルコール性が多く，一方従来の報告の通り女性では NASH や AIH，PBC の割合が多かった。

また組織学的検索などにも関わらず原因不明肝硬変も 13 例（10.0%）を占めており，男女比は 8:5 で生活習慣病の合併率の割合や肝硬変合併症の割合が NASH とは異なる臨床像を呈していた。原因不明群には Burned-out NASH や基準外の AIH，HBs 抗原陰性化症例も混在している可能性もあるが，今回の検討からは異なる entity の存在が示唆された。

また当院の地域性の影響かもしれないが，過去の報告に比べて当院の患者の平均年齢は高い傾向があった。予後については肝臓関連死が約 2/3 で，アルコール性では静脈瘤からの出血に

図 5 | 非 B 非 C 肝硬変の死因



よる消化管出血死の割合が高く、非アルコール性では肝不全死の割合が高いという特徴を有していた。また感染症死などの非肝臓死も約 1/3 を占めており、肝硬変による免疫力低下と高齢化の影響があるものと思われた。原因不明肝硬変の死亡率は 53.8% と予後不良であり、その死因の内訳は肝癌が 1 例、肝不全が 5 例、非肝臓死が 1 例であった。今後、このような原因不明群に対する病因へのアプローチや管理をどのようにしていくべきかさらに詳細な検討が必要

と考えられた。

結語

非 B 非 C 肝硬変のうちアルコール性が約 2/3 を占め、その対策が重要と考えられた。また非 B 非 C 肝硬変の約 1 割を占め予後不良である原因不明肝硬変をどうマネジメントしていくかも検討課題と思われた。

参考文献

- 1) 青柳豊, 西口修平, 恩地森一 他. 本邦の肝硬変の成因と現状. 「肝硬変の成因別実態 2008」, 恩地森一監修, 東京: 中外医学社; 2008.p1-10.

長野赤十字病院における 非B非C肝硬変，肝細胞癌の検討

● 森 宏光 ● 和田秀一 ● 清澤研道

長野赤十字病院 消化器内科

はじめに

社会環境や生活習慣が変化し，抗ウイルス療法が進歩する中で，肝硬変の成因にも変化のきざしがみられる^{1), 2)}。近年，非B非C肝硬変が注目されつつあるが，その実態には不明な点も多い。そこで当院における非B非C肝硬変についての検討を行った。

対象と方法

2005年から2010年の6年間に当院に入院した肝硬変182例を対象とした。診断は第15回日本肝臓学会大会主題ポスター討論の診断基準に準拠した。年齢，性別，Child-Pugh分類，メタボリック症候群の有無，BMI，肝細胞癌(HCC)の合併，予後を中心に検討した。HCCについては，stage，JIS score，初回治療の検

討を行った。さらに上記期間中に入院したHCC164例(慢性肝炎，正常肝症例を含む)についても検討した。統計はstudent-t検定，ANOVA法，分割表分析を行った。

結果

肝硬変182例を集計し(表1)，解析を行った。年齢は男女間で有意差(男:66.1 ± 11.3才，女:71.2 ± 10.1才， $p < 0.01$)を認めた。成因ではウイルス性が約60% (C型が約50%)を占め，非B非Cは約40%あり，その中ではアルコール性が約25%と最も多かった。男女別に解析すると成因の比率に違いが見られた($p < 0.01$)。男性ではウイルス性が50%，非B非Cが45%で，その中ではアルコール性が37.7%と最も多かった。女性では70%がウイルス性(66.1%がC型)で，非B非Cは20%にとどま

表1 | 当院における肝硬変の実態

成因	症例数	年齢	男 / 女	Child-Pugh (A/B/C)	メタボリック 症候群合併	BMI	HCCの合併		予後 (死亡)
							入院時	経過中	
非B非C肝硬変	68	65.5 ± 10.7	52/16	13/18/37	44/68	24.8	18/68	5/50	22/51
NASH	5	72.5 ± 10.0	1/4	1/1/3	5/5	29.5	0/5	1/5	1/2
アルコール性	47	62.2 ± 9.7	43/4	5/12/30	28/47	23.3	13/47	1/34	12/34
脂肪性	4	66.7 ± 2.5	4/0	4/0/0	4/4	26.3	4/4	0/0	4/4
PBC	6	77.7 ± 12.6	2/4	2/3/1	3/6	18.5	1/6	1/5	4/5
AIH	4	70.3 ± 8.5	1/3	0/2/2	2/4	22.9	0/4	1/4	0/4
バッドキアリ	1	58	1/0	1/0/0	1/1	29.7	0/1	1/1	0/1
うっ血性	1	77	0/1	0/0/1	1/1		0/1	0/1	1/1
C型肝硬変	95	71.0 ± 9.4	50/45	52/26/17	41/95	23.5	44/95	29/50	43/74
B型肝硬変	12	60.8 ± 11.2	9/3	7/2/3	2/12	23.7	7/12	3/5	3/10
B + C型肝硬変	1	62	1/0	0/0/1	0/1	28.3	1/1	0/0	1/1
原因不明	6	69.7 ± 22.6	2/4	1/1/4	4/6	21.5	1/6	1/5	5/6
Total	182	68.1 ± 11.1	114/68	73/47/62	91/182	23.3	71/182	38/111	71/142

図 1 肝硬変症例の内訳

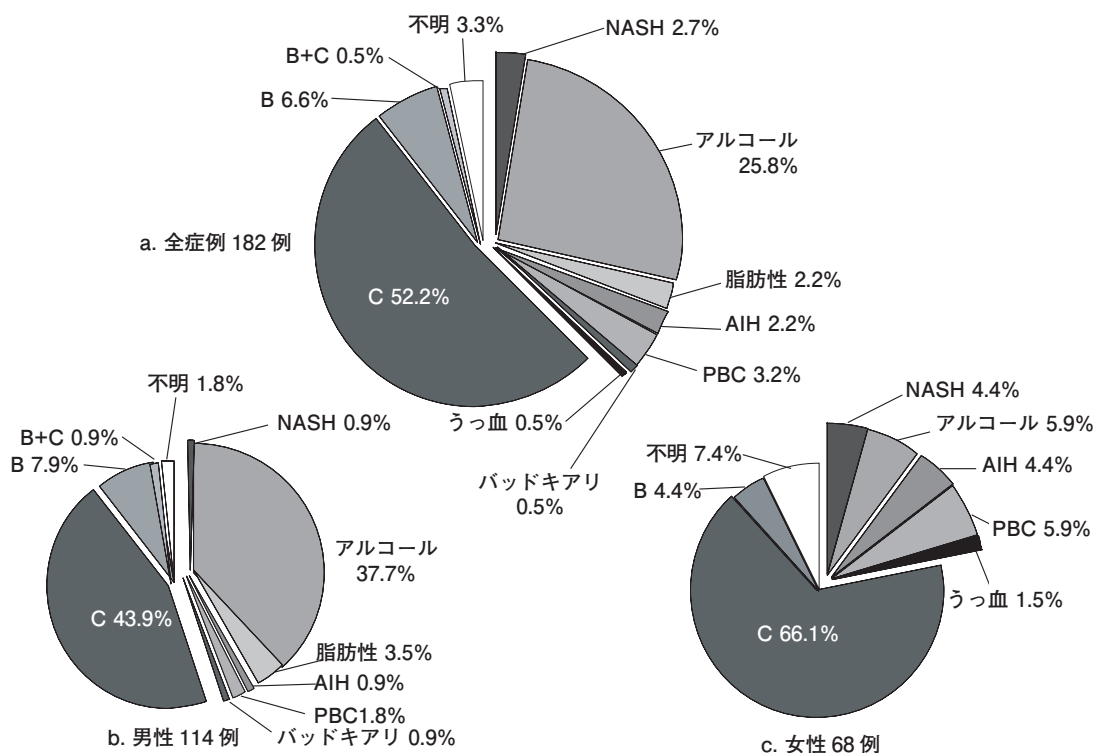
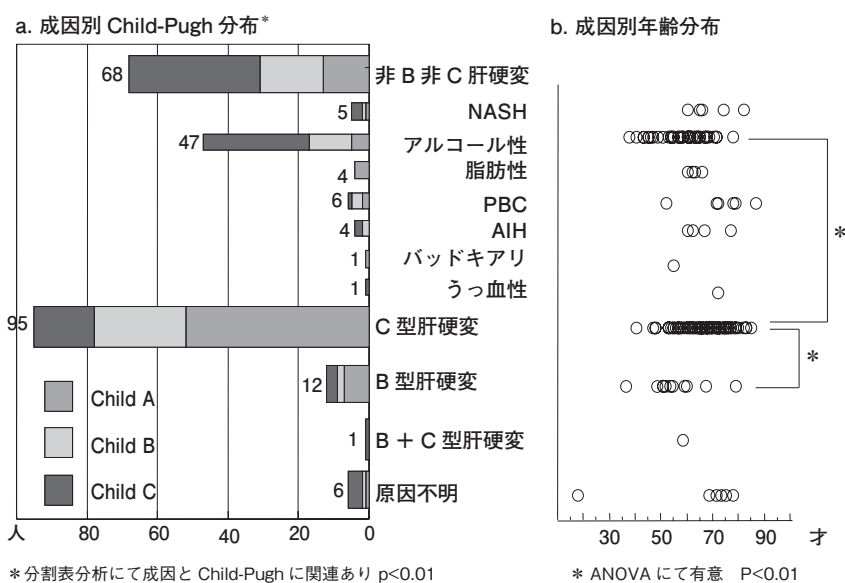


図 2 肝硬変 182 例の背景



り、アルコール性は少なかった (図 1)。次に肝予備能、年齢について解析した (図 2)。成因と Child-Pugh 分類の間に有意な関連があり、非 B 非 C、原因不明例ではウイルス性と比べ肝予

備能が低い症例が多かった。成因と年齢についての検討では、C 型はアルコール性および B 型と比べ有意に高齢であった。また、NASH、アルコール性、脂肪性の症例ではメタボリック

図3 メタボリック症候群の合併

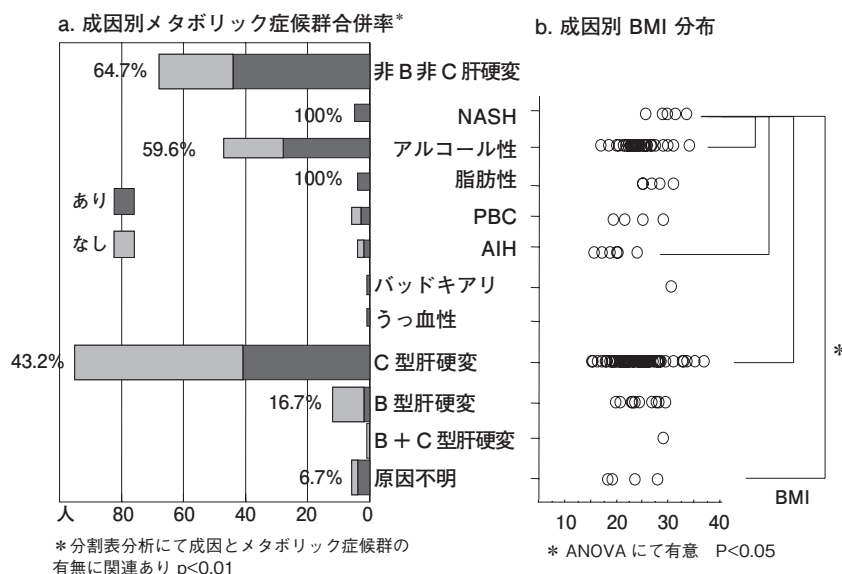


表2 入院時 HCC 合併例と非合併例の比較

	肝細胞癌の合併	
	あり	なし
<背景・予後>		
症例数	71	111
平均年齢	68.8	67.6
男女比	46/21	69/42
Child-Pugh (A/B/C)	41/21/9	33/26/52
予後 (死亡率)	34/56	37/82
<内訳>		
非 B 非 C	18	49
NASH	0	5
アルコール性	13	34
脂肪性	4	0
PBC	1	5
AIH	0	4
バッドキアリ	0	1
うっ血性	0	1
C	44	51
B	7	5
B+C	1	0
原因不明	1	5
<HCC について>		
観察期間中の発生率	38/111	
stage (I/II/III/IV)	11/25/23/12	17/15/5/1
JIS score (0/1/2/3/4/5)	6/20/19/17/6/3	9/13/12/4/0/0
初回治療(切除/RFA/TACE/無治療)	4/15/39/13	2/12/18/6

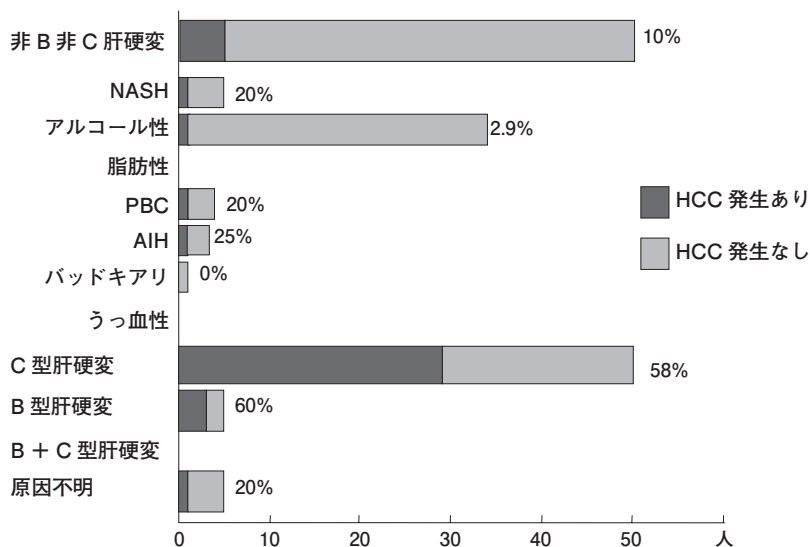
症候群（高血圧，脂質異常，糖尿病）の合併が多く，NASH 症例ではアルコール性，PBC，C 型肝炎に対して有意に BMI が高かった（図 3）．次に初回入院時における HCC 合併例と非合併例を検討した（表 2）．合併例では HCC の stage が進行しているものが多く，非合併例では Child-Pugh C が多かった．また，初回入院時に HCC の合併がない肝硬変 111 例を経過観察したところ，ウイルス性からは高率に HCC が発生し，非 B 非 C からはそれより低頻度ながら，HCC の発生が認められた（図 4）．

最後に当院に入院した HCC164 例について検討を行った．内訳は肝硬変 109 例（平均年齢 69.0 才），非肝硬変 54 例（平均年齢 73.1 才）であった．成因別ではウイルス性が 135 例；82.3%（C 型は 106 例；64.6%）と多く，非 B 非 C は 29 例；17.7%（NASH 2 例，アルコール性 17 例，脂肪性 6 例）であった．また，高齢男性で正常肝からの発癌が 4 例みられた．

考察

当院の非 B 非 C 肝硬変ではアルコール性が特に多かったが，2008 年の全国集計でもその

図 4 観察期間中の HCC 発生率



分割表分析にて成因と HCC の発生に関連あり $p < 0.01$

比率には地域差があることが報告されている²⁾。今回、年齢に性差がみられた要因として女性ではアルコール性や脂肪性が少なく、AIH や PBC が多いことが考えられる。このように男女で成因に差があることは 2008 年の全国集計でも報告されている²⁾。当院の検討では非 B 非 C 肝硬変は肝予備能の低下した症例が多かった。この理由としては、非 B 非 C はウイルス性と比べて HCC の発生が少ない、あるいは発生まで時間がかかるため肝不全での入院が多くなっていることが考えられる。また、肝硬変症例の経過観察期間中に、ウイルス性からは非常に高率に HCC が発生した。この理由として、観察の対象になった症例が進行した肝硬変であったことが考えられる。実際、この群は肝不全や食道静脈瘤の破裂による入院歴があるものがほとんどであり、このような症例からはきわめて高率に HCC を発症する可能性がある。また非 B 非 C 肝硬変であっても、ウイルス性よりは少ないものの、このような群からは HCC

への進展がありうることに注意する必要がある。

飲酒量の正確な把握は容易ではなく、少量飲酒と発癌の関係を検討することはできなかった。しかし飲酒量 20～70g の肝硬変症例が 4 例、HCC 合併例が 6 例あり（いずれも男性）、検討の余地は残るものの、この程度の飲酒でも肝硬変や HCC を発症する可能性がある。HCC 症例の検討では高齢男性 4 例で正常肝からの発癌がみられた。症例が少なく、憶測の域をでないが、高齢や男性という要因も発癌に関係があるのかもしれない。

結語

当院に入院した非 B 非 C 肝硬変において、①成因は男女で違いがあり、②入院時に肝予備能の低下しているものが多く、③ウイルス性より頻度は低い HCC の発生がみられ、注意が必要と思われる。

参考文献

- 1) 小林健一, 清澤研道, 岡上武. わが国の肝硬変の現状. 「肝硬変の成因別実態 1998」: 中外医学社: 1999. P1-5
- 2) 青柳豊, 西口修平, 他. 本邦の肝硬変の成因と現状: 中外医学社: 2009. P1-10

北陸地方における 非B非C肝硬変の成因別実態

● 齊藤 隆 ● 尾崎一晶 ● 堤 幹宏

金沢医科大学 消化器内科

はじめに

近年、わが国においても生活習慣の欧米化にともない、肥満、糖尿病、高血圧および高脂血症、いわゆるメタボリック症候群が増加してきている。このメタボリック症候群の肝臓の表現型である非アルコール性脂肪肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) の罹患患者は1,000万人を超えると推定されており、その10～20%に肝硬変や肝臓に進展する非アルコール性脂肪肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis: NASH) が含まれると考えられている¹⁾。一方、戦後増加し続けていたアルコール (AL) 消費量は、近年では横ばい傾向にあるが、日本酒に換算して毎日5合以上を飲酒する大酒家は250万人以上いると推定されている²⁾。このように、近年では肝炎ウイルス (B型およびC型) による肝硬変以外にも、AL性および非AL性肝硬変患者が増加していると考えられるが、その実態については明らかではなかった。そこで今回、2001年から2010年に金沢医科大学消化器内科に入院した非B非C肝硬変患者を対象に実態調査を行い、北陸地方における非B非C肝硬変

の成因別頻度を明らかにするとともに、肝臓の発生頻度についても検討することとした。

対象と方法

2001年1月から2010年12月までの11年間に当科に入院した非B非C肝硬変患者187例を対象とし、その成因別頻度および肝臓発生率について検討した。なお、非B非C肝硬変の診断と成因は、第44回日本肝臓学会総会の肝硬変の成因別実態の診断基準に従った。

成績

非B非C肝硬変患者187例の成因別頻度、年齢、性別および肝臓合併頻度を表1に示したが、131例、70%がAL性肝硬変であった。次いで、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の21例 (11.2%) で、NSAHは9例 (4.8%) と少なかった。一方、成因を特定できない原因不明の肝硬変が17例 (9.1%) も認められた。性別に関しては、AL性肝硬変では、87.8%が男性であったが、PBCでは81%が、自己免疫性肝炎 (AIH) では

表1 | 非B非C肝硬変患者の成因別患者背景

	数 (%)	男女比	平均年齢	肝臓合併 (%)
AL	131 (70%)	115:16	63 ± 11	26 (19.8%)
PBC	21 (11.2%)	4:17	62 ± 15	1 (4.8%)
NASH	9 (4.8%)	3:6	64 ± 6	3 (33.3%)
AIH	5 (2.7%)	0:5	68 ± 20	0 (0%)
原因不明	17 (9.1%)	7:10	70 ± 13	8 (47.1%)
その他	4 (2.1%)	3:1	62 ± 22	0 (0%)

図1 非B非C肝硬変の成因別年次推移

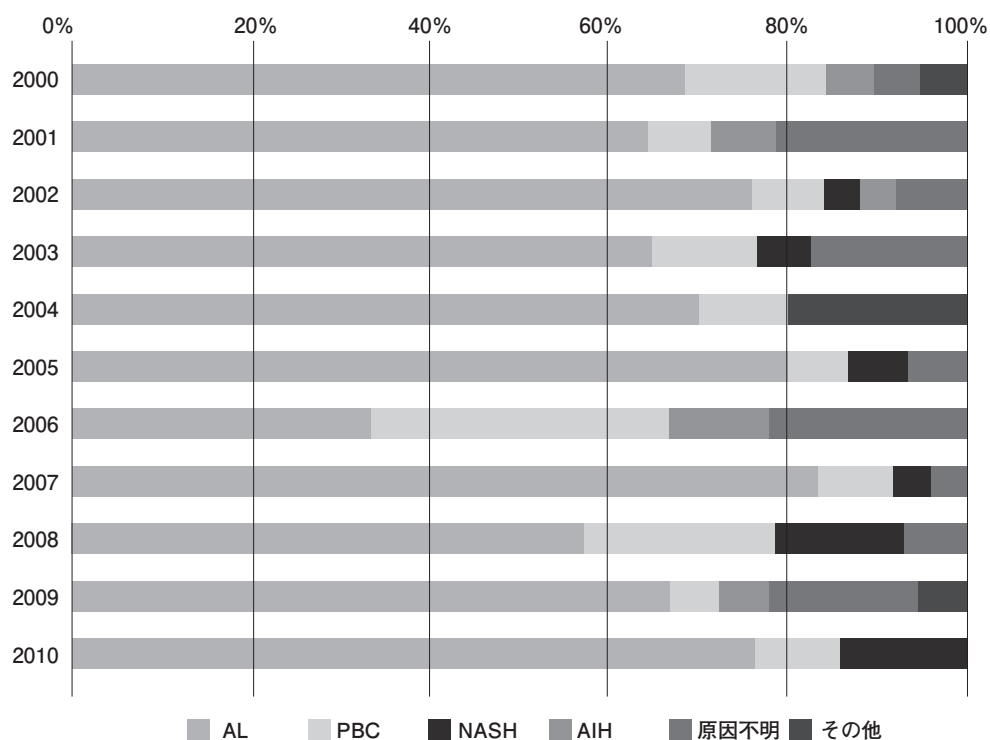
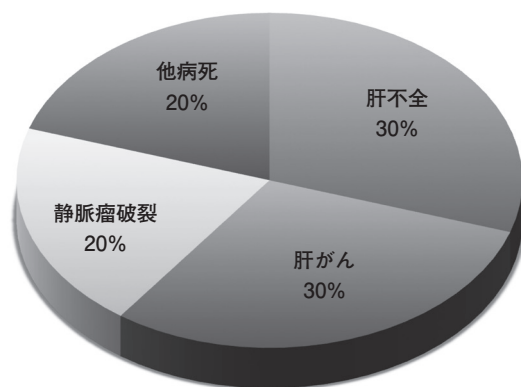


図2 肝硬変の死因内訳



100%が女性であった。年齢に関しては、原因不明の70才とAIHの68才が、他の成因の肝硬変62～64才に比べ高齢であった。肝臓の合併率は、原因不明の肝硬変17例中8例、47.1%と高率に認められた。また、NASHでは33.3%に、AL性では19.8%に肝臓の合併が認められた。

2000年から2011年まで各年代の非B非C肝硬変の成因別頻度の推移を図1に示したが、AL性肝硬変は、2006年以外各年度ではほぼ70%と高頻度に認められた。他の成因の肝硬変では明らかな特徴はみられなかったが、NASHについては、近年増加傾向がみられた。非B非C肝硬変の死因について検討したが(図2)、肝不全死と肝臓死がともに30%で、静脈瘤破裂による死亡が20%、他病死が20%であった。

考察

2001年1月から2010年12月までの11年間に当科に入院した非B非C肝硬変患者187例について、成因別に検討を行ったが、AL性肝硬変が70%と高頻度に認められ、次いでPBCの11.2%で、NSAHは4.8%と少なかった。性別では、AL性肝硬変の87.8%が男性であったのに対して、PBCの81%とAIHの全例が女性であり、成因による男女差に従来の報告と

一致するものであった。年齢に関しては、AIHが平均68才と高齢であったが、他の成因の肝硬変では62～64才で、成因別による明らかな差はなかった。肝臓の合併は、原因不明の肝硬変に47.1%と高率に認められ、NASHでは33.3%に、AL性肝硬変でも19.8%に認められたが、このことは、非B非C肝硬変でも肝臓が決して少なくない頻度で発生することを強く示唆していると考えられた。

2000年から2011年まで各年代の非B非C肝硬変の成因別頻度の推移についても検討したが、AL性肝硬変は、2006年度以外各年度で

ほぼ70%と高頻度に認められ(図1)、非B非C肝硬変の主な成因は飲酒によるものと考えられた。一方、2007年以降は、NASHも増加傾向にあったが、メタボリック症候群に伴うNAFLD/NASHの増加は、将来非B非C肝硬変の成因別頻度に影響を与える可能性のあることを示唆していると考えられた。

非B非C型肝硬変の死因については、肝不全死と肝臓死がともに30%で、静脈瘤破裂による死亡が20%、他病死が20%であり、肝炎ウイルスを含めたものとそれほど大きな差は認められなかった。

[参考文献]

- 1) 岡上 武. 本邦におけるNASH/NAFLDの現状と課題. 肝胆膵2010; 60: 889-890.
- 2) 堀江義則、石井裕正、山岸由幸 他. わが国におけるアルコール性肝硬変の実態とその進展因子に関する検討. 肝臓2009; 50: 507-513.

肝細胞癌切除症例における 非B非C肝硬変症例の実態

● 松田政徳 ● 藤井秀樹

山梨大学医学部 第一外科

はじめに

近年，肝細胞癌（肝癌）切除症例に占めるいわゆる非B非C肝癌の増加が著しい．しかし，このような非B非C肝癌切除症例における肝硬変併存症例の臨床的特徴は明らかにされていない．今回，肝癌症例における非B非C肝硬変症例の実態を明らかにする目的で，十分な病理学的検討が可能な当科の肝癌切除例を用いて，肝癌合併非B非C肝硬変症例の臨床病理学的特徴と肝癌切除後の予後を検討した．

対象と方法

1995年から2009年までの15年間の肝癌初回切除症例340例を対象とした．肝硬変の病因については切除標本の病理組織学的検討と与えられた診断基準に従って判定した．臨床病理学的因子と腫瘍因子の検討は原発性肝癌取扱い規約¹⁾に従った．肝細胞癌合併非B非C肝硬変（NBNC-LC+）症例の特徴を明らかにする目的で，肝細胞癌合併非B非C非肝硬変（NBNC-LC-）症例と各種臨床病理学的因子および肝切除後の予後を比較検討した．臨床病

図1 肝細胞癌切除症例のウイルス感染状況と肝硬変併存率

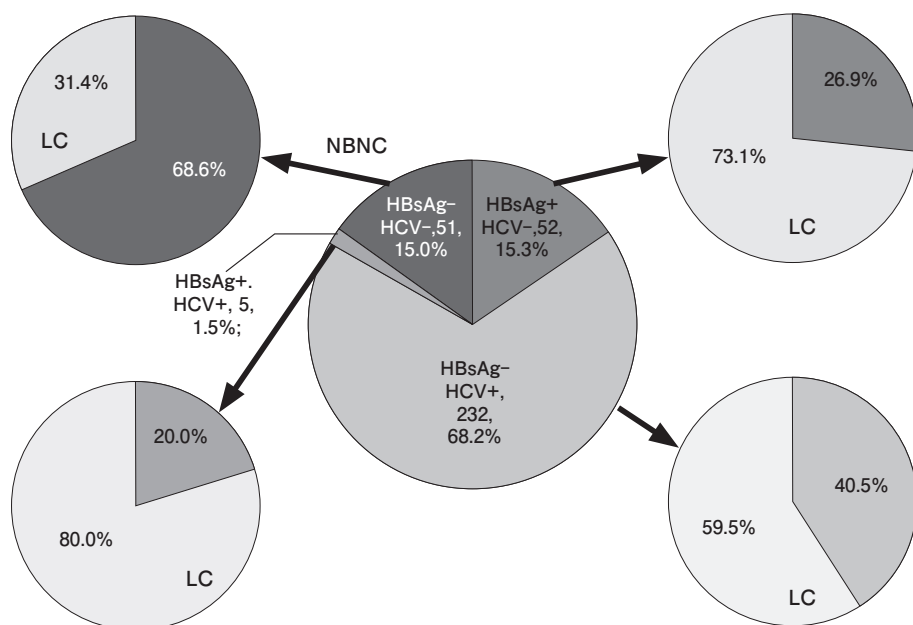


表 1 肝細胞癌合併非 B 非 C 症例における肝硬変の有無による臨床的因子の比較

	LC 群 (n = 16)	非 LC 群 (n = 35)	P value
性別 (男 / 女)	12/4	34/1	0.03
年齢 (歳) *	69 (49 - 80)	69 (16 - 85)	0.93
輸血歴 (あり / なし)	3/13	3/32	0.36
アルコール多飲歴 (あり / なし)	9/7	23/12	0.55
喫煙歴 (あり / なし)	10/6	26/9	0.51
糖尿病 (あり / なし)	9/7	18/17	0.77
日本住血吸虫症 (あり / なし)	2/14	10/25	0.30
食道静脈瘤 (あり / なし)	9/7	1/34	< 0.0001

* 中央値 (範囲)

理学的因子および腫瘍因子の比較は Fisher' s exact probability test と Mann-Whitney test を用いた。生存率分析は Kaplan-Meier 法を用い、有意差検定は Log-rank test を用いた。

成績

340 例中 HCV 関連 (HBsAg - HCVAb +) が 232 例 (68.2%), HBV 関連 (HBsAg + HCVAb -) が 52 例 (15.3%), HBV+HCV 関連 (HBsAg + HCVAb +) が 5 例 (1.5%), 非 B 非 C (HBsAg - HCVAb -) が 51 例 (15.0%) であった。肝硬変の割合は HBV+HCV 関連で最も高く 80.0%, 続いて HBV 関連の 73.1%, HCV 関連の 59.5%, 非 B 非 C の 31.4% (16 例, 全症例の 4.7%) の順で、非 B 非 C 肝癌が最も低率であった (図 1)。

NBNC-LC + 症例の肝硬変の成因はアルコール性 9 例, PBC 3 例, NASH 2 例, 日本住血吸虫症 2 例であった。アルコール性の 9 例はすべて男性であった。NBNC-LC + 症例は男性 12 例, 女性 4 例で NBNC-LC - 症例に比して有意に女性の割合が高かった ($p=0.03$)。年齢は 49 歳から 80 歳, 中央値 69 歳で NBNC-LC - 症例と差はなかった。糖尿病の合併は 9 例に認められ, NBNC-LC - 症例と差はなかった。食道静脈瘤の合併率は有意に NBNC-LC + 症例で高かった ($p<0.0001$) (表 1)。

検査所見の比較では, NBNC-LC + 症例で血

小板数 ($p<0.01$), アルブミン値 ($p=0.01$), PT% ($p<0.01$) は有意に低値であった。また, ICG15 分値は有意に高値であった ($p<0.01$)。肝障害度は A が 7 例, B が 9 例で NBNC-LC - 症例に比して有意に B の割合が高かった ($p<0.01$)。同様に Child-Pugh B の割合も NBNC-LC + 症例で有意に高かった ($p=0.03$)。AFP は NBNC-LC + 症例で高い傾向を認め ($p=0.08$), L3 分画は有意に高値であった ($p=0.04$)。NBNC-LC + 症例における成因別の HBcAb の陽性率 (陽性例 / 全例) はアルコール性 33% (3/9), PBC66.7% (2/3), NASH0% (0/2), 日本住血吸虫症 100% (2/2) であったが, 全体での陽性率は NBNC-LC - 症例と差はなかった (表 2)。

NBNC-LC + 症例の手術時の肝癌進行度は I が 5 例, II が 4 例, III が 5 例, IV-A が 2 例で, NBNC-LC - 症例と差はなかった。また, 肝細胞癌の病理学的所見にも差はなかった。NBNC-LC + 症例 16 例中 15 例で治癒切除が可能であったが, 治癒度に関しても両群で差はなかった (表 3)。

非治癒切除例を含む肝切除後の累積生存率は, 1 年, 3 年, 5 年の順に NBNC-LC + 症例 93.3%, 78.0%, 62.4%, NBNC-LC - 症例が 100%, 92.2%, 81.4%, と NBNC-LC + 症例は有意に不良であった ($p=0.05$) (図 2)。

また, 肝切除後の無再発生存率は, 1 年, 3 年, 5 年の順に NBNC-LC + 症例 (治癒切除 15 例)

表2 肝細胞癌合併非 B 非 C 症例の肝硬変における有無による血液検査学的因子の比較

	LC 群 (n=16)	非 LC 群 (n=35)	P value
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$) *	11.4 (5.7-23.8)	16.9 (7.2-37.9)	< 0.01
アルブミン (g/dU) *	3.65 (2.9-4.5)	4.1 (3.1-4.7)	0.01
総ビリルビン値 (mg/d L)	0.8 (0.4-1.9)	0.8 (0.4-1.6)	0.77
ALT (IU/L) *	27.5 (12-75)	33 (15-112)	0.38
ICG15 分値 (%) *	20.6 (10.7-60.1)	13.9 (5.9-30.5)	< 0.01
PT (%) *	71.6 (47.9-92.3)	86.2 (66.7-113.5)	< 0.01
Child-Pugh スコア (A/B)	12/4	34/1	0.03
肝障害度 (A/B)	7/9	30/5	< 0.01
AFP (ng/mL) *	14.2 (1.8-18499.0)	5.1 (2.2-128900)	0.08
AFP L3 (%) *	1.3 (0-74.1)	0 (0-70.9)	0.04
PIVKA - II (mAU/mL) *	89.5 (2-2203)	98 (8-143410)	0.85
HBcAb (+/-)	7/9	19/15 **	0.55

* 中央値 (範囲)

** 1 例未検

表3 肝細胞癌合併非 B 非 C 症例の肝硬変における有無による病理学的因子の比較

	LC 群 (n = 16)	非 LC 群 (n = 35)	P value
最大腫瘍径 (cm) *	3.3 (1.0-7.5)	4.0 (2.0-15.0)	> 0.99
腫瘍数 (単発 / 多発)	8/8	24/11	0.23
被膜形成 (あり / なし)	9/7	28/7	0.10
被膜浸潤 (あり / なし)	7/2	20/8	> 0.99
門脈浸潤 (あり / なし)	2/14	14/21	0.06
肝癌の分化度 (高中 / 低)	13/3	29/6	> 0.99
Stage (I・II/III・V)	9/7	17/18	0.76
治癒度 (治癒 / 非治癒)	15/1	32/3	> 0.99

* 中央値 (範囲)

が 85.7%, 47.0%, 47.0%, NBNC-LC - 症例 (治療切除 32 例) が 84.4%, 61.9%, 56.8%, と差は認められなかった ($p=0.85$) (図 3)。

考察

肝細胞癌切除症例における NBNC-LC + 症例は全肝臓切除症例の中では 4.7% と少数であった。成因としては種々の因子が含まれていたが、アルコール性が全体の 56.3% と半数以上を占めた。この結果は、全国的な集計結果²⁾ とほぼ一致するものであった。また、NBNC 肝細胞癌症例において慢性日本住血吸虫症の併

存の影響を検討した報告³⁾では、慢性日本住血吸虫併存者で線維化の進行した症例が多い以外は、臨床病理学的差異は認めなかったが、今回の検討では、肝硬変の合併に関して慢性日本住血吸虫併存による差は認められなかった。

NBNC-LC + 症例では NBNC-LC - 症例に比較して血小板やアルブミンは低値で肝機能は有意に不良であった。肝癌の進行度や病理学的所見に差はなく、治療切除後の再発率に差は認められなかったものの肝切除後の累積生存率は NBNC-LC - 症例に比して有意に不良であり、その原因には肝機能の不良が深く関与しているものと推定された。

図2 NBNC 肝癌症例における肝切除後の累積生存率の比較

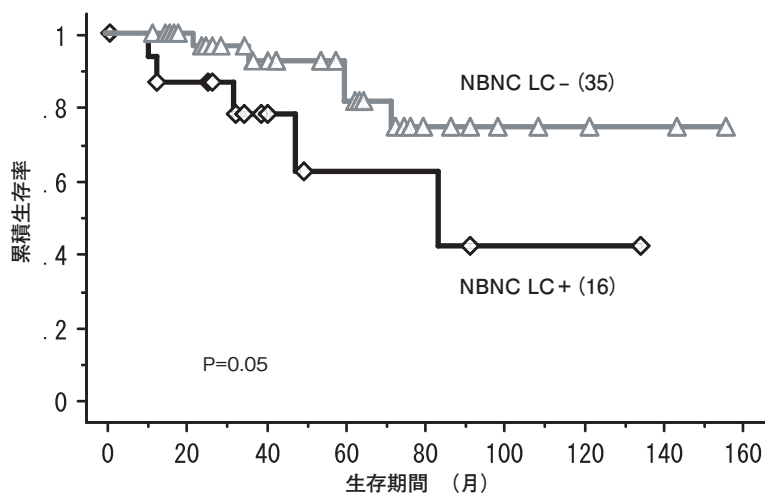
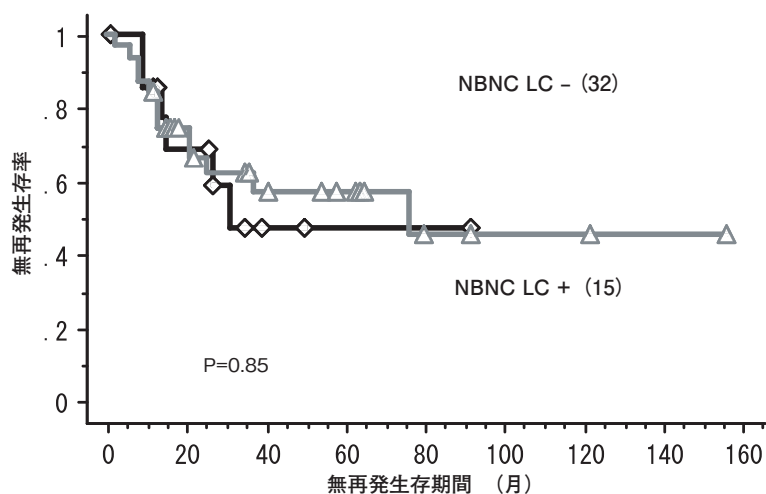


図3 NBNC 肝癌症例における肝切除後の無再発生存率の比較



〔参考文献〕

- 1) 日本肝癌研究会編：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約、第5版、金原出版、東京、2008
- 2) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y et al: Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2010;45:86-94.
- 3) 松田政徳、藤井秀樹：【本邦における非B非C肝癌の実態】HBV,HCVを除く各種慢性肝疾患における肝発癌の臨床的特徴 日本住血吸虫症、肝・胆・膵 2007;54:361-369.

群馬県における 非B非C肝硬変の実態

●橋爪洋明 ●佐藤 賢 ●森 昌朋

群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学

はじめに

わが国における肝硬変患者の成因別実態調査は過去に4回(1983, 1991, 1998, 2008年)行われ, その中で群馬県内における肝硬変の成因や臨床病理学的特徴も明らかにされてきた¹⁻⁶⁾. 近年, 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)が新たな疾患概念として確立し, NASH肝硬変も肝硬変の1成因として加わった⁷⁾. このような状況の中, 非B非C肝硬変(NBNC-LC)の成因別頻度と臨床像を知ることは非常に興味深かつ重要である. 今回, 群馬県下におけるNBNC-LCの成因別実態を明らかにするために, 当教室およびGunma liver study group

(GLSG)に属する県下の関連病院でのNBNC-LC症例の疫学的調査を行い検討した.

対象と方法

群馬県のNBNC-LCの実態に可能な限り近似するため県内を4地域に区分, それぞれに肝疾患診療の中核病院を設定の上(図1・調査協力機関参照), 各医療機関の中で2007年から2011年までの間に外来通院歴・入院歴のあるNBNC-LC患者を対象とした. 肝硬変の診断・肝硬変の成因については今大会で提案された分類に基づき行った. 対象患者に対し, 肝硬変の原因・年齢・性別・BMI (Body Mass Index)・

図1 調査協力機関

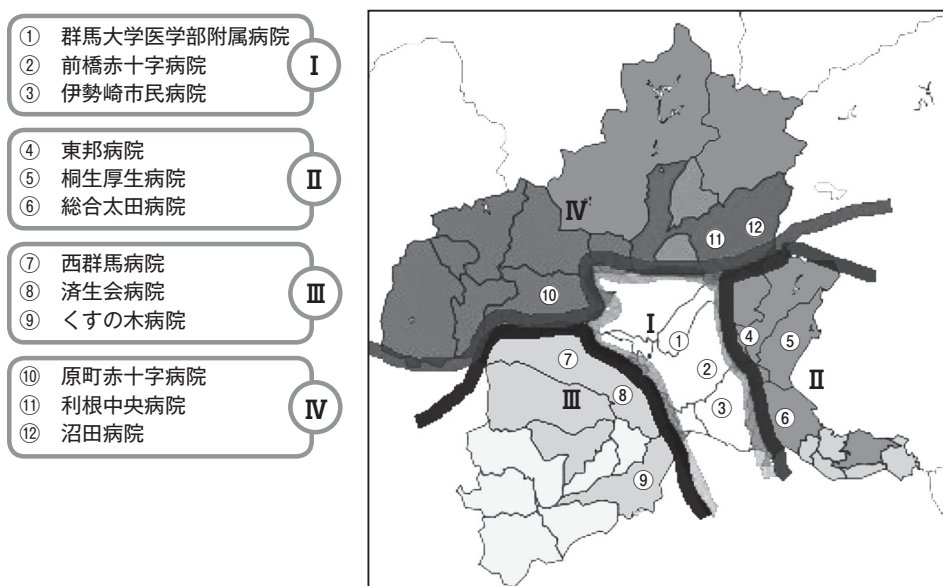
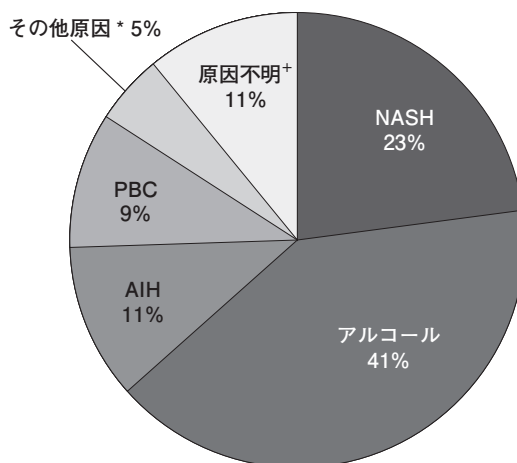


図2 非B非C肝硬変の成因別頻度

	症例数
① NASH (組織診断：画像診断)	44 (29:15)
② アルコール性	78
③ 脂肪性	⑪と合算
④ 原発性胆汁性肝硬変	18
⑤ その他の胆汁うっ滞型	1
⑥ 自己免疫性肝炎	21
⑦ 代謝性肝硬変	4 * 1
⑧ うっ血性	3
⑨ 寄生虫感染	1 * 2
⑩ その他	3
⑪ 原因不明：上記以外	19
合計	192

* 1, Wilson 病 3 例, α 1-antitrypsin 欠損症 1 例

* 2, 日本住血吸虫 1 例



* その他原因には右表の⑤, ⑦, ⑧, ⑨, ⑩を含む

+ 原因不明は右表③と⑪の合算

合併症 (糖尿病・肝細胞癌・食道胃静脈瘤)・肝予備能 (Child-Pugh 分類) について調査集計した。

成績

総登録数は192症例であり、その成因別頻度を図2に示した。アルコール性が78例(41%)と最も多く、次いでNASH 44例(23%)、自己免疫性肝炎(AIH) 21例(11%)、原発性胆汁性肝硬変(PBC) 18例(9%)、脂肪性+原因不明19例(10%)、その他原因11例(6%)の順であった。全体では男性100例、女性92例、年齢中央値67歳(31-89)、BMI中央値23.4(14.7-42.9)、Child-Pugh (C-P) 分類は評価可能であった177例中Grade A 89例、B 69例、C 19例、糖尿病(DM)合併は77例、肝細胞癌(HCC)合併は40例、静脈瘤(V)合併は114例に認めた(表1)。各成因別に各項目を見ると(以下、それぞれの括弧内は男:女、年齢中央値(歳)、BMI中央値、C-P分類(A:B:C)、DM合併率、HCC合併率、V合併率の順)、①NASH(12:32, 70, 27.3, 16:14:1, 58.9%, 36.4%, 20%)、②アルコール性(68:10, 61, 22.9, 38:28:7, 44.7%,

表1 NBNC-LC 192例の臨床背景

性別 男:女	100:92
年齢(歳)	67 (31-89)* ¹
BMI	23.4 (14.7-42.9)* ²
肝予備能 (A:B:C)	89:69:19* ³
糖尿病	77 (40.1)* ⁴
肝細胞癌	40 (20.8)* ⁵
静脈瘤	114 (50.4)* ⁶

* 1, 2, 中央値(範囲); *3, 評価可能177例中の各症例数;

* 4, 5, 6, 合併症例数 (%)

15.8%, 67.1%), ③脂肪性+原因不明(10:11, 68, 24.1, 9:7:3, 35%, 28.6%, 61.9%), ④原発性胆汁性肝硬変(1:17, 68, 20.4, 10:7:1, 23.5%, 5.6%, 72.2%), ⑤その他の胆汁うっ滞型(PSC, 男性1例), ⑥自己免疫性肝炎(6:15, 71, 21.1, 6:10:5, 38.1%, 23.8%, 54.5%)であった。

群馬県における非B非C肝硬変の成因別頻度について、今回調査と1998年調査時との比較を図3に示す。アルコール性・AIH・その他原因の頻度に差はなかった。1998年と比べ、PBCの頻度が減ったが、その絶対数は変化な

図3 非B非C肝硬変の成因別頻度

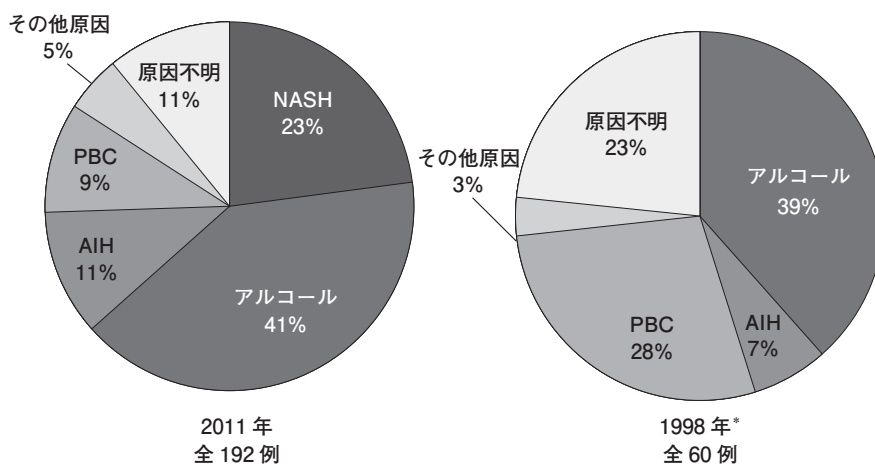
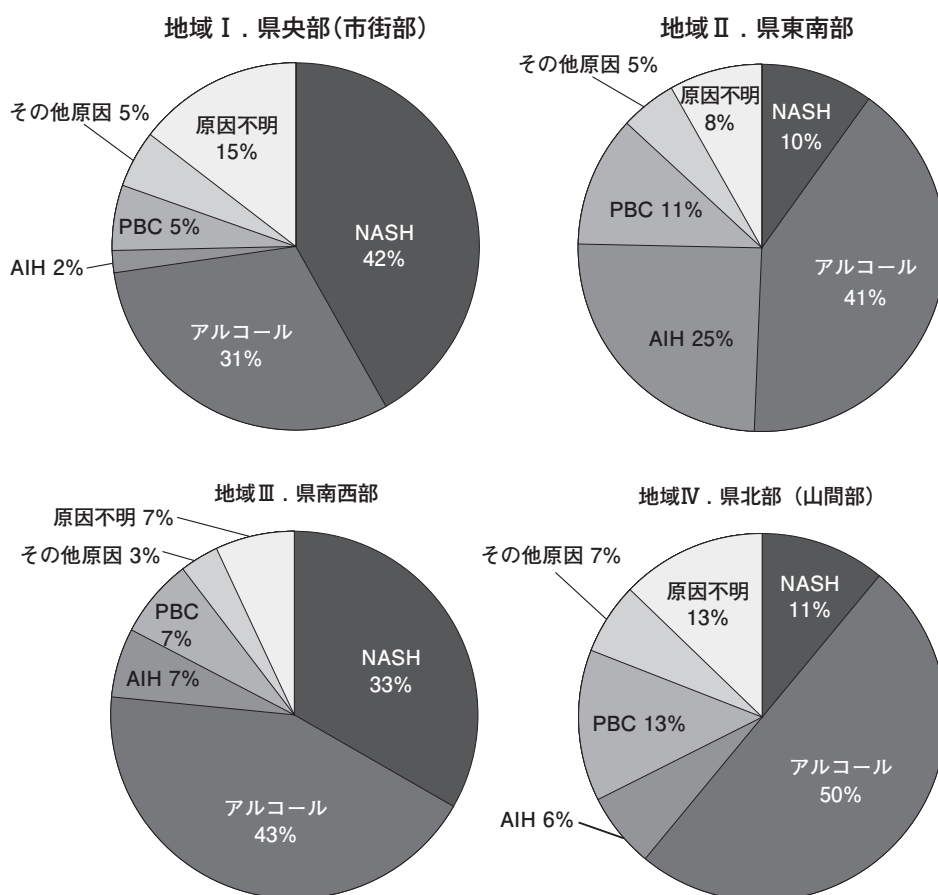


図4 地域別成因頻度



かった。

地域別成因頻度を図4に示す。県央部(市街)ではNASH患者が多く、山間部ではアルコール性が多かった。県東南部で他地域に比べ、AIHの頻度が高かった。

考察

今回の我々の調査と比較すると、1998年調査時には成因にNASHが含まれていないため、原因不明の割合が高く(図3)、この中にNASHが含まれる可能性が考えられる⁵⁾。

全国調査と比較すると、群馬県におけるNBNC-LCの一つの特徴としてNASHの頻度が高いこと、男女比がほぼ均衡していることが挙げられた。そして、今回の調査では県内の地域別に成因を検討したが、成因に地域差を認めたことも大変興味深い(図4)。これらの要因として、一つには地域によってアルコール摂取習慣の違いがある可能性が挙げられる。また、NASHやPBC、AIHなどはその診断に肝生検

を必要とすることが多く、確定診断に至るか否かが患者側因子だけでなく、主治医側因子にも依存する可能性がある。実際に、県内においてはそれぞれの疾患をテーマに研究している専門医⁸⁻¹⁰⁾が在籍する地域でそれぞれの疾患の頻度が高かった。

今後も県内の専門医と連携し、定時的な調査によってNBNC-LCの成因の変遷を明らかにしていくと共に、地域差の原因についても検討していく必要があると考えられた。

結語

2007年から2011年の群馬県におけるNBNC-LCの成因別頻度・臨床像が明らかになった。

謝辞

中島弘明先生、山田博子先生、GLSGの諸先生方に本調査において多大なご協力とご支援を頂きましたことに心より感謝申し上げます。

【参考文献】

- 1) 太田康幸, 原田尚編. 肝硬変の成因と予後. 南江堂, 東京: 1984.
- 2) 太田康幸, 原田尚, 小林健一編. 肝硬変の成因別実態. 日本医学館, 東京: 1991.
- 3) 竹澤二郎, 山田昇司, 斎藤修一, 他. 肝硬変の成因とその臨床病理学的検討. 肝硬変の成因別実態, 太田康幸編, 日本医学館, 東京: 1991: P24-28.
- 4) 小林健一, 岡上武, 清澤研道編. 肝硬変の成因別実態. 中外医学社, 東京: 1998.
- 5) 佐藤賢, 高木均, 高山尚, 他. 肝硬変の成因と臨床病理学的検討. 肝硬変の成因別実態, 小林健一編, 中外医学社, 東京: 1998: P102-106.
- 6) 山田博子, 高木均, 中島弘明, 他. 群馬県における肝硬変の実態, 肝硬変の成因別実態, 恩地森一編, 中外医学社, 東京: 2008: P90-94.
- 7) 日本肝臓学会編. NASH・NAFLDの診療ガイド2010. 文光堂, 東京: 2010.
- 8) 橋爪洋明, 佐藤賢, 高木均. NAFLD/NASH. 本邦における非B非C肝癌の実態. 肝胆膵 2007; 54: 339-348.
- 9) 細沼賢一, 廣川朋之, 高木均, 他. 原発性胆汁性肝硬変の実態と予後の検討. 肝臓 2008; 49: A564.
- 10) 町田崇, 高木均, 壁谷建志. 当科における自己免疫性肝炎52例の検討. 日本消化器病学会雑誌 2007; 100: A726.

栃木県における NBNC肝硬変の実態

● 室久俊光¹⁾ ● 平石秀幸¹⁾ ● 菅谷 仁²⁾

1) 獨協医科大学 消化器内科 2) 足利赤十字病院

はじめに

肝硬変の成因別実態については第27回日本肝臓学会(1991年)、第2回肝臓学会大会(1998年)そして第44回日本肝臓学会総会(2008年)に検討が行われた。そのうち第27回肝臓学会での集計ではC型肝炎の診断が可能となったためそれまでNANB肝炎として報告された大部分がC型肝炎であったことが証明され¹⁾、第2回肝臓学会大会の集計では1991年当時で原因不明に分類した多くがHCV抗体(第二世代)陽性であり原因不明のほとんどがC型肝炎であることが判明した²⁾。第44回日本肝臓学会

総会での当科の集計では1998年と比べてHCVがわずかにその割合が減少、アルコール性、自己免疫性肝炎の割合がわずかに増加傾向であった。また非アルコール性脂肪肝炎(NASH)肝硬変は0.6%であった。

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)はわが国の成人の約2割が罹患し、その一部が非アルコール性脂肪肝炎(NASH)として肝硬変に進行するのみでなく、他の病因による慢性肝障害に合併しその病態を修飾することが推測されて実態の解明が待たれる。そこで今回非HBV非HCV肝硬変の頻度をNASHと診断された肝硬変症例を含め検討した。

表1 非B非C肝硬変の診断基準

1 非B非C肝硬変の診断基準

HBsAg 陰性、HCV 抗体かつ HCV-RNA 陰性(治療で HCV-RNA が陰性化した例は除外する)で臨床的に肝硬変と診断された症例

2 成因の診断基準

① NASH: 下記の基準を満たす例

1) エタノール摂取 1 日 20g 以下

2) 肝障害をきたす他の既知の原因が明らかでない

3) 肥満(特に内臓肥満)・メタボリック症候群・糖尿病の合併など、脂肪肝をきたしうる状態や合併症を有する上記を臨床的疑診例として集計し、1)、2)を満たし組織診断はないが脂肪沈着が画像で診断された例は画像診断例、組織で診断された例は組織診断例と明記する。

② アルコール性: アルコール性肝硬変の診断基準(案)(雑誌「肝臓」1993;34:888-896)を満たす例

③ 脂肪性: 脂肪性肝障害(画像診断あるいは組織診断)を基盤にした肝硬変で、飲酒量がエタノール摂取 1 日 20g から 70 g までの例

④ 原発性胆汁性肝硬変: Stage IV

⑤ その他の胆汁うっ滞型: 原発性硬化性胆管炎とその他の胆汁うっ滞型肝硬変を含み、それぞれの頻度も示す

⑥ 自己免疫性肝炎

⑦ 代謝性肝硬変: Wilson 病, Hemochromatosis, α 1-antitrypsin 欠損症などを明記する

⑧ うっ血性

⑨ 寄生虫感染

⑩ その他: 成因が判明しているが上記に含まれない特殊なものは個々に記載する

⑪ 原因不明: 上記以外

表 2 成因と症例数

成因	症例数	性 (M/F)	平均年齢	飲酒歴	HCC 合併
NASH	7	3/4	58.4	0 (0%)	3 (42.9%)
Alcohol	124	113/11	54.8	124 (100%)	22 (17.7%)
PBC	7	2/5	69.3	0 (0%)	2 (28.6%)
Cholestasis	2	2/0	76.0	0 (0%)	0 (0%)
AIH	25	3/22	68.8	0 (0%)	6 (24.0%)
代謝性	1	1/0	64.0	0 (0%)	0 (0%)
うっ血性	4	1/1	67.5	0 (0%)	0 (0%)
原因不明	29	14/15	67.4	0 (0%)	5 (17.2%)

表 3 NASH 症例

	組織 診断例	性	年齢	BMI	高血圧	糖尿病	肝細胞癌 合併	T.Chol	TG	FPG (空腹時血糖)	抗核 抗体
1	○	女	54	25.2	-	+	○	137	110	131	-
2		女	70	22.2	-	+		141	91	125	-
3	○	男	29	23.7	-	-		119	62	97	-
4		男	75	27.4	-	+	○	132	103	146	-
5		男	71	28.3	-	-	○	129	69	88	
6	○	女	59	32.4	-	-		186	131	102	-
7	○	女	51	31.5	-	-				111	-

対象と方法

第 44 回日本肝臓学会総会において肝硬変の成因別実態の調査を行った 1998 年から 2007 年 7 月までに当科に入院した症例のうち腹腔鏡、画像検査により形態的に明らかな肝硬変、および臨床的に食道静脈瘤、腹水、脳症などを有するか血液、凝固、生化学検査で肝硬変と診断した症例のうち HBV および HCV 感染を除外した症例を対象とした。また肝生検による組織検査のみによる診断は除外した。成因は J-DDW「我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態調査」の診断基準案 (表 1) に従って原則的には分類したが、脂肪性肝硬変については原因不明に含めて検討した。

成績

対象症例は 199 例 (男性 139 例, 女性 60 例),

年齢は 29 ~ 92 歳 (平均年齢 59.8 ± 12.7 歳) であった。

原因別症例数は (1) NASH : 7 例 (3%) そのうち肝細胞癌 (HCC) は 3 例に認めた。 (2) アルコール : 124 例 (62%) HCC は 22 例。 (3) 原発性胆汁性肝硬変 : 7 例 (1%), HCC は 1 例。 (4) その他の胆汁うっ滞型 : 二次性胆汁うっ滞型肝硬変, PSC をそれぞれ 1 例の計 2 例。 (5) 自己免疫性肝炎 (AIH) : 25 例 (2%), HCC は 4 例。 (6) 代謝性肝硬変 : 1 例。 (7) うっ血性 : 4 例。 (8) 原因不明 : 29 例 (15%), そのうち HCC は 5 例であった (表 1, 2)。成因として最も多かったのはアルコール性であり、続いて原因不明、自己免疫性肝炎でありその他の原因は少数であった。

NASH 肝硬変は 7 例 (男性 3 例, 女性 4 例), 平均年齢は 58.4 歳, BMI 25 以上の肥満症例は 5 例, 糖尿病, 肝細胞癌の合併をそれぞれ 3 例に認めた (表 3)。組織診断例は 4 例, 画像診断

表 4 | 原因不明例

NASH疑診	性	年齢	BMI	高血圧	糖尿病	肝細胞癌 合併	HBc 抗体	T.Chol	TG	FPG (空腹時血糖)
○	男	55	26							
	男	54								
○	男	65	27.7	あり	有り (インスリン以外)			164	54	83
○	女	60	33.2	あり	有り (インスリン以外)					110
○	男	71	16.9	なし	有り (インスリン以外)	○	低値 (<10)	224	103	182
○	男	64			有り (インスリン以外)					
○	女	59			有り (インスリン以外)					
○	女	58	43.6	なし	有り (インスリン)		陰性	172	40	166
○	女	47	34.4	なし	なし			133	50	75
	女	81	24.3	あり	なし					118
○	男	53	28.0		なし		陰性			
○	女	61	30.9		なし			184	39	93
	女	69	22.2		なし		陰性			103
○	男	63	23.5		有り (インスリン)		陰性	69	135	257
○	男	44	19.5	なし	有り (インスリン以外)					
○	男	82			有り (インスリン以外)					
	女	83	19				低値 (<10)			116
○	女	71	28.0		なし					102
	男	58								
	女	79								
	女	75	18.3	あり				159	45	72
○	男	64	22	あり	有り (インスリン)			143	42	147
	女	78		あり		○				
	女	78				○				
○	男	81	22		有り (インスリン以外)	○		222	164	141
	男	68	24.9							
○	男	64	25.4	あり	有り (インスリン以外)			100	65	140
	女	92	20.7							
○	女	77	30.6	なし	有り (インスリン以外)	○	低値 (<10)			95

例が3例であった。症例1は初回肝生検時にNASHの診断がされていたが肝硬変となった後の肝生検では脂肪化が減少しておりそのみではNASH肝硬変とは診断できない症例であった。

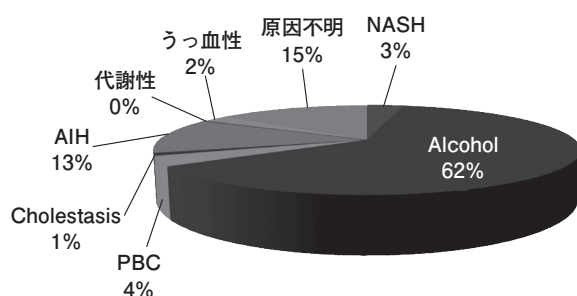
原因不明例は29例であり男性14例、女性15例、平均年齢は67.4歳であった(表4)。エタノール摂取1日20g以下、肝障害をきたす他の既知の原因が明らかなでない、肥満(特に内臓肥満)、メタボリック症候群、糖尿病の合併

など、脂肪肝をきたしうる状態や合併症を有している症例は18例であった。

考察

本邦の肝硬変の成因としてはいまだ肝炎ウイルスが最多であるもののその割合は低下傾向となっている。HBVの母子感染予防が効果を上げHBVキャリアーが減少し、HCVに対するインターフェロン治療によりC型肝炎の征圧

図 1 成因別頻度



も時間の問題となり、今後 NBNC 肝硬変が重要になると考えられる。そこで今回これら HBV、HCV を除いた非 B 非 C 肝硬変について検討した。その結果 NBNC 肝硬変の 62% はアルコール性が占めており現在最も多い成因であった。

またメタボリック症候群の増加にともない今後 NASH 肝硬変の増加が予想されている。今

回の検討では NASH 肝硬変と診断した症例は 7 例、約 3% のみであった。しかし今回は後ろ向き研究であったためアルコール摂取 20 以上 70g 未満の脂肪性肝硬変についての検討が不十分でありこれらを原因不明に含めて検討した結果、原因不明 29 例中、NASH 疑診例は 18 例と多数をしめた。原因不明の多くを NASH 肝硬変が占めている可能性が示された。

結語

今回の検討では非 B 非 C 肝硬変の 62% はアルコール性が占めており最も多い成因であった。そのうち NASH 肝硬変は 7 例、約 3% であった。

原因不明 29 例中、NASH 疑診例は 18 例と多数であった。

NASH 肝硬変の診断は肝硬変組織では困難な場合があり原因不明の一部に NASH 肝硬変が含まれている可能性が考えられた。

〔参考文献〕

- 1) 湯村和博, 菅谷 仁, 原田 尚: 肝硬変の成因と予後の臨床的検討: In: 太田康幸, 原田 尚, 小林健一 肝硬変の成因別実態 東京 日本医学館: 1992.P.21-23
- 2) 室久俊光, 菅谷 仁, 玉野正也他: 肝硬変の成因の臨床的検討 (1992) 年以降の検討: In 小林健一, 清澤研道, 岡上 武 肝硬変の成因別実態 1998 東京 中外医学社 1999. P.97-101

当院入院患者における非B非C肝硬変の成因と発癌状況に関する調査 2011

●屋良昭一郎 ●池上 正 ●小西直樹 ●村上 昌 ●伊藤真典
●平山 剛 ●齋藤吉史 ●岩本淳一 ●本多 彰 ●松崎靖司

東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科

はじめに

わが国における肝硬変は、その成因の大半がB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスの感染であり、これらが高率に肝細胞癌（HCC）を発症することは周知の事実である。近年、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）から肝硬変進展例、HCC発症例が注目を集めており、その実態の解明が待たれる。当科においてもHCC患者の多くはB型、C型肝炎ウイルスに由来するが、NASHやアルコール性などの非B非C肝硬変患者にも少なからず発癌が確認されている。今回、NASH関連肝硬変を中心に肝硬変の成因別頻度と臨床的特徴、HCCの発現状況を明ら

かにした。

対象と方法

2007年7月から2011年3月までの3年9ヶ月の間に、当院消化器内科に新規に入院した肝硬変患者285例（男性197例、女性88例）を対象として、肝硬変の成因、診断時年齢、肝細胞癌合併の有無についてカルテを調査しレトロスペクティブに検討した。

成因分類は第44回日本肝臓学会総会における肝硬変の成因別実態の診断基準及び、第15回日本肝臓学会大会における非B非C肝硬変の診断基準に従った。

図1 肝硬変の成因別頻度

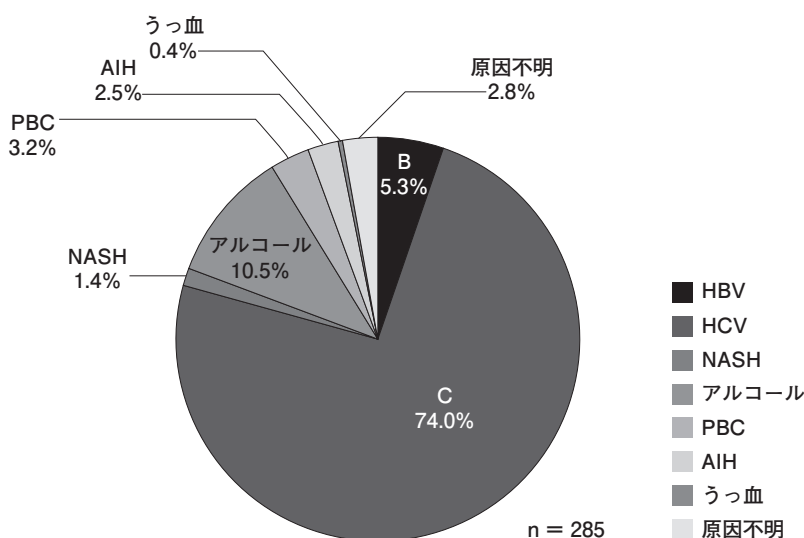
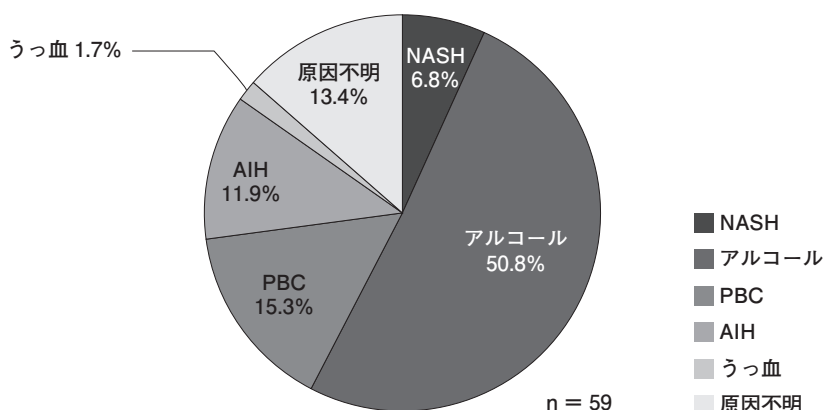


図2 非B非C肝硬変の成因別頻度



成績

肝硬変全 285 症例を成因別にみると、B 型 15 例 (5.3%)、C 型 211 例 (74.0%)、非 B 非 C 型 59 例 (20.7%) であった。B 型と C 型の重複感染は認められなかった。(図 1) 非 B 非 C 型肝硬変 59 例について成因別にみると、NASH 4 例 (画像診断 4 例) (6.8%)、アルコール性 30 例 (50.8%)、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 9 例 (15.3%)、自己免疫性肝炎 (AIH) 7 例 (11.9%)、うっ血性 1 例 (1.7%)、原因不明 8 例 (13.4%) であった。脂肪性、硬化性胆管炎、代謝性肝硬変、寄生虫感染は認めなかった (図 2)。

非 B 非 C 肝硬変の臨床像を表 1、NASH 症例を表 2 に示した。NASH は 4 例 (男性 2 例：女性 2 例) 認められ、いずれも画像診断例で診断時年齢は 72.3 ± 10.1 歳であった。また、4 例のうち 2 例 (50%) に HCC を合併したが、Child Pugh Grade A と肝機能は良好であった。アルコール性は 30 例 (男性 28 例：女性 2 例) で男性が有意に多かった。診断時年齢は 60.8 ± 9.9 歳で 6 例 (20%) に HCC の合併を認めた。PBC は 9 例 (女性のみ)、AIH は 7 例 (男性 1 例：女性 6 例) と女性が有意に多かった。診断時年齢は PBC で 59.4 ± 13.6 歳、AIH で 72.6 ± 8.7 歳であった。それぞれ 1 例ずつ (11.1%、14.3%) に HCC の合併が認められた。原因不

明例を 8 例認めたが、すべて女性であった。診断時年齢は 76.1 ± 10.7 歳と最も高齢で 3 例 (37.5%) に HCC の合併を認めた。その他、うっ血性を 1 例 (男性、診断時 30 歳) 認めた。非 B 非 C 肝硬変全 59 例のうち、HCC 合併例は 13 例 (22.0%) であった。

考察

当院における肝硬変の成因の大きな特徴は C 型の割合が高いことである。2008 年の前回調査でも同様の結果を示している¹⁾が、これは当院周辺地区の HCV キャリア率が茨城県内平均の 2～3 倍ほどの高浸淫地域である²⁾ことを反映していると考えられる。一方で今回の調査では前回調査と比べ、非 B 非 C 型の内訳に相違点がみられた。NASH 関連肝硬変の増加、PBC、AIH からの HCC 出現である。NASH 関連肝硬変は 4 例認められ、いずれも臨床的疑診 (画像診断例) であった。肝生検未施行の理由として、1 例は他疾患の精査中、1 例は高度の肥満により肝生検が困難、2 例は肝硬変の診断時、高齢ですでに進行した HCC を合併していた事が挙げられた。肝臓以外の合併症が多いことも NASH 関連肝硬変の診断を難しくする一因と思われる。NASH 関連肝硬変 4 例はいずれも Child Pugh Grade A と肝機能は良好で

表 1 | 非 B 非 C 肝硬変の臨床像

	例数	性別 (男：女)	診断時 年齢	肝細胞癌 合併 (例)	肝癌合併率 (%)
NASH	4	2：2	72.3 ± 10.1	2	50
アルコール	30	28：2	60.8 ± 9.9	6	20
脂肪性	0	0：0	－	－	－
PBC	9	0：9	59.4 ± 13.6	1	11.1
その他の胆汁うっ滞型	0	0：0	－	－	－
AIH	7	1：6	72.6 ± 8.7	1	14.3
代謝性	0	0：0	－	－	－
うっ血	1	1：0	30	－	0
寄生虫	0	0：0	－	－	－
その他	0	0：0	－	－	－
原因不明	8	0：8	76.1 ± 10.7	3	37.5
合計	59	32：27	64.2 ± 12.3	13	22

表 2 | NASH 症例

	診断根拠	性別	年齢	BMI	高血圧	糖尿病	T.Cho	TG	FPG	Child Pugh	肝細胞癌 合併
1	画像診断	男	59	26.1	-	+	162	48	112	A	-
2	画像診断	男	63	40.6	+	+	170	86	101	A	-
3	画像診断	女	74	31	+	+	158	76	122	A	+
4	画像診断	女	85	28.4	-	+	163	66	162	A	+

あったが、2 例 (50%) に HCC の合併があり、これは B 型、C 型に次いで高い合併率であった。

NASH 背景の HCC は肝硬変に至っていない脂肪性肝炎の段階からも高率に発癌する可能性があるとの報告³⁾もあり、嚴重に経過観察する必要があると考えられた。また AIH と PBC において発癌がそれぞれ 1 例ずつ認められた。これらは長期治療例が増多し、患者の高齢化が進んでいることが一因と考えられるため、今後とも増加する可能性がある。

結語

当院における肝硬変の成因別実態を明らかにした。C 型が 75% と最も高頻度で全国平均よりも高い値であった。NASH 関連肝硬変は増多傾向にあるが、肝硬変の成因としての頻度は、まだそれほど多くなかった。しかし高率に HCC を発症するため、嚴重な経過観察が必要と考えられた。

[参考文献]

- 1) 伊藤真典, 池上正, 竹原央 他. 当院入院患者における肝硬変の成因に関する調査. 肝硬変の成因別実態 2008, 青柳豊編, 中外医学社, 東京: 2008: p101-104
- 2) 松崎靖司, 宮崎照雄, 原孝 他. 茨城県の HCV 高度浸透地域における肝臓制圧事業－肝炎ウイルスキャリアーのフォローアップ体制の確立－. 厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業「B 型及び C 型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究」班平成 17 年度報告書.
- 3) 菊池勝一, 近藤寿郎, 生田真一 他. 肝細胞癌を合併した非アルコール性脂肪性肝 (NASH) の臨床病理学的検討. 肝臓 2009: 50: 626 - 633.
- 4) 岡上武, 西原利治, 小野正文 他. 日本肝臓学会コンセンサス神戸 2009: NASH の診断と治療. 肝臓 2009: 50: 741-747.

● 稲生実枝 ● 中山伸朗 ● 持田 智

埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科

はじめに

我が国の肝硬変はB型ないしC型肝炎ウイルスの感染に起因する症例が多くを占めている。しかし、埼玉医科大学病院で2008年に実施した調査では、1998年の調査に比較して、非B非C型および原因不明の症例が増加していた^{1,2)}。生活スタイルが欧米化し、肥満や糖尿病を伴った非ウイルス性肝硬変が増加している可能性がある。そこで、2008年以降の肝硬変症例を成因別に分類し、その背景因子、臨床像および予後を検討し、非ウイルス性とウイルス性を比較した。

対象と方法

2008年1月から2010年10月に入院した肝硬変346症例を対象とした。肝硬変は血液検査、腹部超音波検査などの所見を総合し担当医が診断した。アルコール性症例は高田らの基

準に準拠して診断し³⁾、各種ウイルス検査、自己免疫学的検査、画像検査所見を基に、学会応募要項の基準に従って成因を分類した。診療録の記載内容に基づいて、患者背景、飲酒および輸血歴、肝硬変診断と肝癌併発時の年齢と病態、肝機能検査成績および死亡原因と予後を調査した。統計解析にはANOVA検定、 χ^2 検定、Logrank検定を用いた。

成績

① 成因

ウイルス性はB型4.6%(16例)、C型50.0%(173例)で、非ウイルス性は45.4%(157例)であった。その内訳は、アルコール性24.3%(84例)、NASH7.8%(27例)、自己免疫性2.6%(9例)、原因不明8.6%(30例)であった(図1)。当院で1998年に実施した調査では、B型8.6%、C型75.0%、アルコール性8.4%であり¹⁾、2008年の調査では、B型5.8%、C型67.2%、アルコー

図1 肝硬変の成因

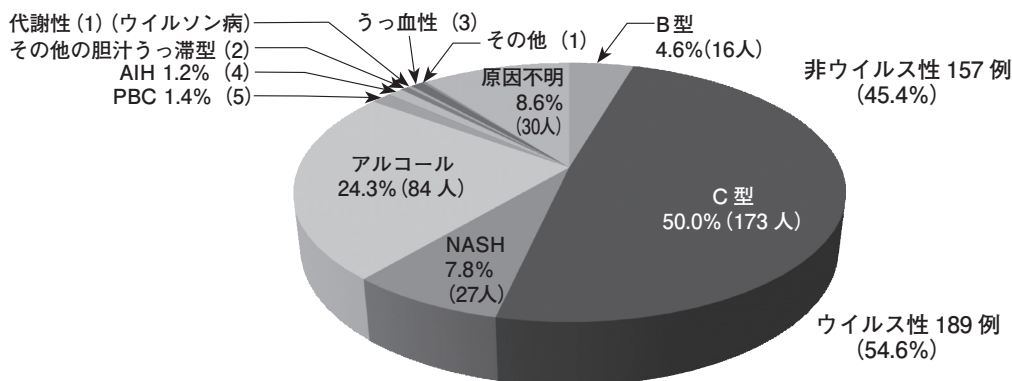


図 2 肝硬変の成因と性差

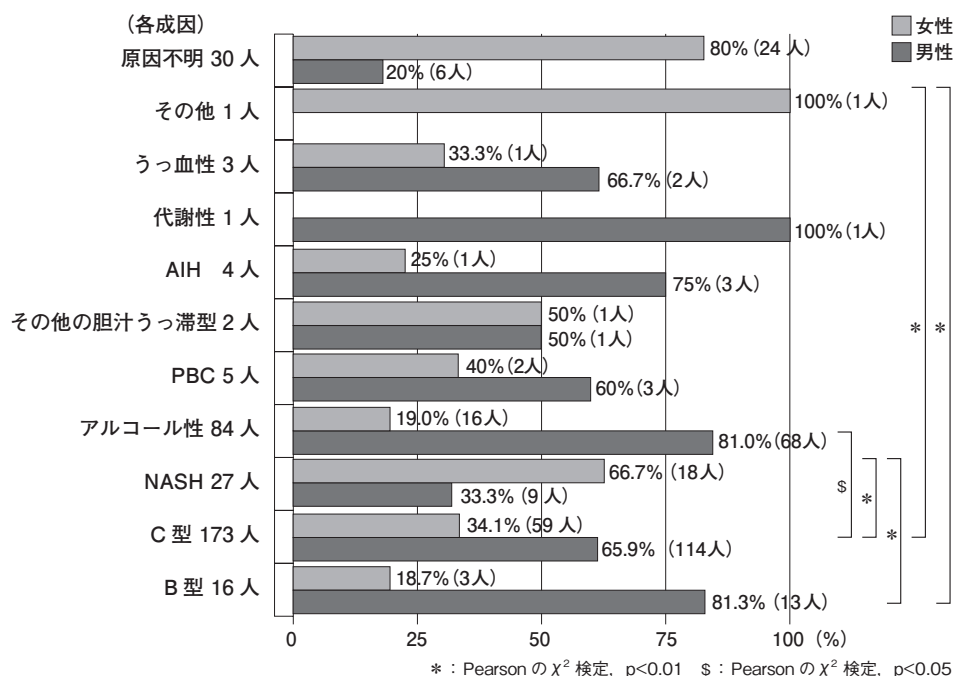


表 1 肝硬変診断時の年齢

	全体	男性	女性
総数	64.6 ± 11.7	62.5 ± 4.0	68.0 ± 10.5
ウイルス性	67.0 ± 10.6	65.2 ± 11.5	70.8 ± 7.4
B 型	57.8 ± 12.4	56.5 ± 13.5	63.7 ± 1.5
C 型	67.9 ± 10.1	66.2 ± 10.8	71.2 ± 7.4
非ウイルス性	61.6 ± 12.4	58.8 ± 11.7	65.5 ± 12.3
アルコール性	57.3 ± 10.4	57.5 ± 10.6	56.5 ± 10.0
自己免疫性	65.2 ± 13.6	73.0 ± 5.3	61.3 ± 15.2
NASH	67.5 ± 9.7	63.4 ± 10.5	69.6 ± 8.8
原因不明	70.2 ± 9.1	65.7 ± 7.6	71.3 ± 9.2

: ANOVA 検定 $p < 0.01$ * : ANOVA 検定 $p < 0.05$ 平均 ± SD

ル性 17.2% であった²⁾。従って、2000 年以降の症例では、C 型の頻度が減少し、アルコール性が約 2 倍に増加していた。また、2008 年の調査では、NASH 0.4%、原因不明 5.3% であり²⁾、最近はこれら症例の比率も増加していることが

明らかとなった。

② 性差

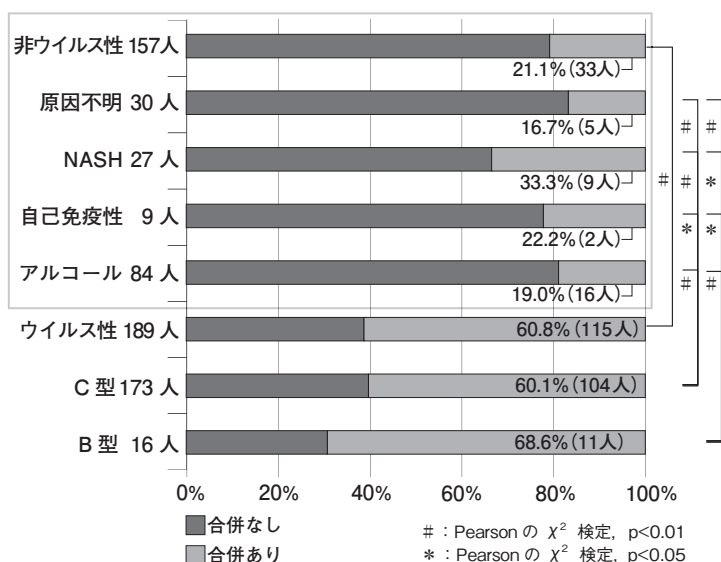
全症例では男 62.7% (217 例)、女 37.3% (129 例) であり、2008 年の調査における成績 (男 62.8%、女 37.2%) とほぼ同率であった²⁾。成因

表 2 肝細胞癌診断時の年齢

	全体	男性	女性
総数	67.4 ± 10.2	65.3 ± 10.6	71.8 ± 7.9
ウイルス性	67.9 ± 10.2	66.0 ± 10.6	72.3 ± 7.3
B 型	60.8 ± 10.5	60.1 ± 11.6	64.0 ± 0.0
C 型	68.6 ± 9.9	66.8 ± 9.9	72.8 ± 7.2
非ウイルス性	65.7 ± 10.4	62.6 ± 10.0	70.5 ± 9.4
アルコール性	59.8 ± 10.1	60.6 ± 10.2	57.0 ± 9.9
自己免疫性	65.5 ± 0.7	—	65.5 ± 0.7
NASH	70.0 ± 7.4	67.3 ± 10.8	71.3 ± 5.9
原因不明	75.0 ± 10.5	65.5 ± 10.6	81.3 ± 3.8

: ANOVA 検定 p<0.01 * : ANOVA 検定 p<0.05 平均±SD

図 3 肝硬変の成因と肝細胞癌合併率



びC型(42.2%)に比して高率であった。2008年の調査ではB型およびC型の29.3%で多飲歴が認められ²⁾、最近の症例ではウイルス性症例でも飲酒量が増加していることが明らかになった。

輸血歴は全体で13.9%(48例)に認めたが、非ウイルス性では4.5%(7例)であり、ウイルス性全体(21.7%)およびC型(23.4%)に比して低率であった。

④ 肝硬変診断時の年齢

肝硬変診断時の年齢(歳：平均±標準偏差)は、C型

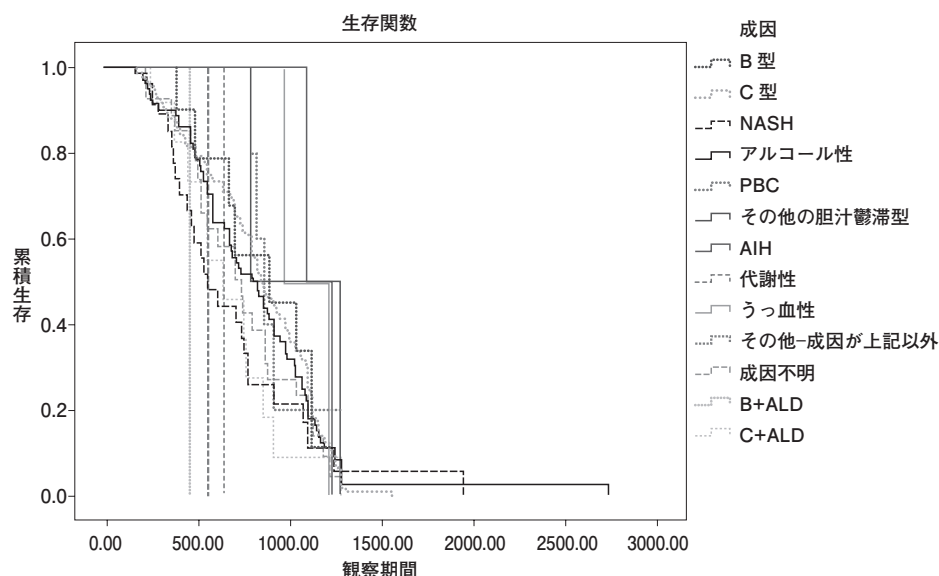
別に男女比を比較すると(図2)、アルコール性(男68：女16)はC型(114：59)に比して男が高率であった(p<0.05)。また、NASH(9：18)および原因不明(6：24)はB型(13：3)とC型に比して女が高率であった(p<0.01)。

③ 飲酒歴および輸血歴

非ウイルス性の67.5%(106例)で多飲歴を認め、この比率はウイルス性全体(43.5%)およ

(67.9±10.1)がB型(57.8±12.4)および非ウイルス性(61.6±12.4)に比して高齢であった(p<0.05)(表1)。全体では男性(62.5±4.0)に比して女性(68.0±10.5)が有意に高齢で、この傾向は非ウイルス性およびウイルス性、またC型に限定しても認められた。2008年の調査でもC型はB型およびアルコール性に比して有意に高齢であり、今回と同様であった²⁾。

図 4 肝硬変診断時からの累積生存率



⑤ 基礎疾患

糖尿病，高血圧症，高脂血症の合併頻度は，ウイルス性と非ウイルス性の間で差異が認められなかった．また，BMI (Kg/m^2) は NASH (28.1 ± 4.7) が他の成因に比して高値であった ($p < 0.01$, ANOVA 検定)．

⑥ 肝細胞癌の合併率

全体では 42.8% (148 例:男 101 例,女 47 例) に肝細胞癌の合併が見られた．この頻度は，ウイルス性が 60.8% (115 例) で，非ウイルス性の 21.1% (33 例) に比して有意に高率であった (図 3)．NASH 33.3% (9 例), 原因不明 16.7% (5 例) が肝細胞癌を合併していた

2008 年の調査でもウイルス性が非ウイルス性と比較し肝癌合併率は高率であった²⁾．原因不明例は 27.0% が肝細胞癌を合併しており，今回の調査と合わせ非ウイルス性の肝癌合併も決して少なくはないことが確認された．

⑦ 肝細胞癌診断時の年齢

男 (65.3 ± 10.6) に比して女 (71.8 ± 7.9) は有意に高齢であった (表 2)．ウイルス性全体，C 型および非ウイルス性での同様の性差が認められた．なお，アルコール性の肝細胞癌診断年齢 (59.8 ± 10.1) と若年であり，2008 年の調査

と同様の成績が得られた²⁾．

⑧ 肝細胞癌診断時の臨床所見

肝予備能，腫瘍マーカー，腫瘤径，腫瘍の進展度および門脈浸潤の有無は，ウイルス性と非ウイルス性で差異が認められなかった．肝細胞癌に対する治療法にも差異は見られなかった．

⑨ 死亡原因および予後

ウイルス性，非ウイルス性ともに死因は肝不全が多かった．肝硬変診断時からの累積生存率 (Logrank 検定) は，成因間で差異は認められなかった (図 4)．また，肝細胞癌の有無で区分しても，成因間で生存率に差異は見られなかった．

結語

当院における肝硬変の成因は非ウイルス性が約 45% を占めていた．過去の 2 回の調査と比較すると C 型が減少し，アルコール性，NASH，原因不明が増加する傾向にあった．これらのうち，NASH 症例では肝細胞癌併発率が高率であったが，その際の肝予備能，腫瘤の性状は C 型症例と差異が認められず，同様の治療により，同等の予後が期待できると考えられた．

[参考文献]

- 1) 松井 淳, 持田 智, 朝倉 泰 他. 肝硬変の成因別実態 1998, 小林健一編, 中外医学社, 東京: 1999: p104-110.
- 2) 稲生実枝, 中山伸朗, 高谷広章 他. 肝硬変の成因別実態 2008, 恩地森一編, 中外医学社, 東京: 2008: p105-109.
- 3) 高田 昭, 奥平雅彦, 太田康幸 他. アルコール性肝障害に対する新しい診断基準試案の提案. 肝臓 1993; 34: 888-896.

当科における 非B非C型肝炎の実態

● 中本晋吾 ● 今関文夫 ● 横須賀収

千葉大学大学院 医学研究院 腫瘍内科

はじめに

当科における非B非C型肝炎硬変症例の成因別実態を明らかにするため以下の検討をおこなった。

対象と方法

当科において1988年から2010年までにHBs抗原陰性、HCV抗体陰性で病理学的あるいは臨床的に肝硬変と診断された133例（平均年齢58歳，男女比67:66，表1）を対象とし，成因および臨床背景について後ろ向き検討を行った。成因は応募要領に従い分類した。対象症例のうち71例について血清HBV DNAの測定をおこなった（Taqman real-time PCR）。HBV C, S, X領域のうち2領域以上陽性となった症例をHBV DNA陽性と判定した。

表1

	n=133
年齢, years	59 (26-85)
性別 (M:F)	67 : 66
BMI (kg/m ²)	24 (17-41)
高血圧症 (%)	43 / 98 (44)
高脂血症 (%)	30 / 109 (28)
糖尿病 (%)	39 / 122 (32)
Child B,C (%)	51 / 106 (48)
肝癌 (%)	22 / 133 (17)
死亡 (%)	19 / 133 (14)
HBc抗体 (%)	29 / 99 (29)
HBV DNA 陽性 (%)	11 / 71 (15)

成績

当科における非B非C型肝炎硬変の成因を図1に示した。アルコール性が29%と最も多く，続いて自己免疫性肝炎（AIH，20%），原発性胆汁性肝硬変（PBC，13%），非アルコール性脂肪性肝炎（NASH，6%）の順であった。さらにPBCとAIHの合併例2例，アルコール性とAIHの合併例1例，NASHとAIHの合併例が1例あり，その他の原因として続発性胆汁うっ滞型肝硬変，ヘモクロマトーシス，サルコイドーシス，Wilson病をそれぞれ1例ずつ認めた。一方成因不明例が25%を占めた。

肝硬変成因別臨床背景を表2に示した。NASH例の特徴としてBMIが高く（中央値26kg/m²），糖尿病を高率に合併していた（89%）。一方アルコール性は男性比率が有意に高く（87%），HBc抗体陽性率が高かった（46%）。AIH，PBCは女性比率が有意に高く（それぞれ85%，100%），AIHでは高血圧合併率が低かった（27%）。PBCは高脂血症の合併率が高い傾向がみられた。

肝硬変成因別に臨床検査所見を比較すると（表3），NASH例ではHbA1c高値，アルコール性ではAST高値，ALT高値， γ -GTP高値，PBCではHb低値，Plt高値，総コレステロール（TC）高値，AFP低値の傾向がみられた。

肝癌の合併は17%（22/133，男女比1:1）でみられ，合併例は非合併例と比較してHbA1cが高く（ $5.8 \pm 1.4\%$ vs. $4.9 \pm 1.0\%$ ， $p=0.005$ ），AFPが高かった（ 35 ± 110 ng/mL vs. 8 ± 12 ng/mL， $p=0.02$ ）。肝硬変成因別にみた肝癌合併率はNASH 25%（2/8），アルコール性 15%（6/39），

図 1 非 B 非 C 型肝硬変の成因

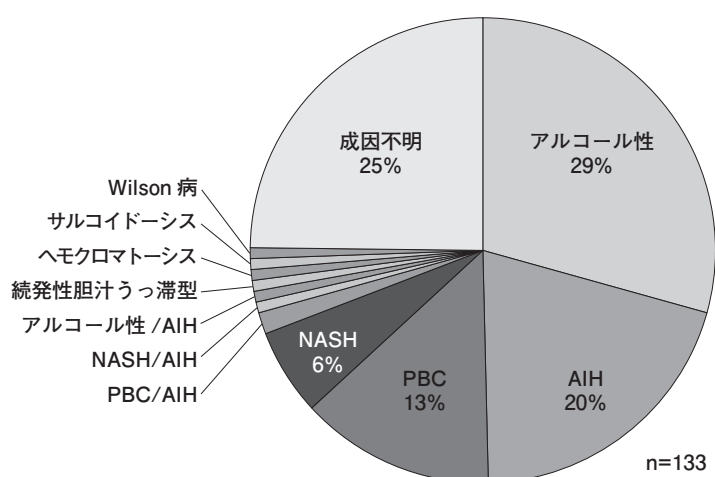


表 2

	NASH (n=8)	アルコール性 (n=39)	AIH (n=27)	PBC (n=18)	成因不明 (n=33)
組織診断, n	3	1	9	8	-
年齢, years	58 (46-68)	58 (37-81)	62 (36-85)	58 (46-72)	60 (26-79)
性別, M:F	6:2	34:5*	4:23*	0:18*	19:14
BMI (kg/m ²)	26 (20-41)**	24 (19-33)	24 (17-33)	22 (18-32)	24 (21-31)
高血圧症 (%)	71	48	27**	40	63
高脂血症 (%)	24	9	31	50	29
糖尿病 (%)	89*	41	24	25	21
Child B,C (%)	33	59	56	50	20
肝癌, n (肝硬変診断時)	2 (2)	6 (2)	6 (0)	0	7 (2)
死亡, n	2	6	2	3	4
HBc 抗体 (%)	14	46**	27	31	10

*p<0.01 (成因不明例との比較), **p<0.05 (成因不明例との比較)

AIH 22% (6/27), PBC 0% (0/18), 成因不明例 21% (7/33) であった。肝硬変診断時に肝癌を認めた 6 例を除外して経過観察中の肝発癌率を Kaplan-Meier 法で比較するとアルコール性, AIH, 成因不明例で発癌率に差がなかった (図 2)。NASH, PBC は経過観察中の発癌はみられなかった。

血清 HBV DNA は検討した 71 例のうち 11 例 (15%) で陽性であった。HBc 抗体陽性例の

HBV DNA 陽性率は 15% (4/26) で, HBc 抗体陰性例の 16% (7/44) と差がなかった (p=0.95)。肝硬変診断時に肝癌を認めなかった 127 例について HBc 抗体, HBV DNA 有無別に肝累積発癌率を比較した (図 3)。HBc 抗体陰性例では陽性例と比較して有意差はないが肝発癌率が高い傾向がみられた (p=0.1)。一方 HBV DNA の有無により肝発癌率に差を認めなかった (p=0.9)。

表 3

	NASH (n=8)	アルコール性 (n=39)	AIH (n=27)	PBC (n=18)	成因不明 (n=33)
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	48 (36-66)	60 (28-89) ^a	46 (17-104)	48 (26-92)	48 (24-135)
Hb (g/dL)	13.7 (9.9-15.9)	13.2 (7.5-16.5)	13 (9.4-15.6)	12.3 (6.7-15.5) ^b	13.3 (7.4-15.9)
Plt ($10^4/\text{mm}^3$)	9.5 (5.2-16.4)	10.7 (4.2-38.1)	11.4 (3.1-31.1)	16.2 (8.3-55.7) ^c	11.3 (3.9-24.1)
AST (U/L)	38 (24-55)	65 (16-496) ^d	50 (16-120)	44 (25-192)	42 (16-222)
ALT (U/L)	38 (12-61)	44 (10-170) ^d	36 (7-126)	30 (9-187)	28 (9-164)
γ -GTP (IU/L)	51 (10-269)	241 (18-1141) ^e	64 (4-1062)	149 (30-430)	52 (16-1717)
TC (mg/dL)	163 (97-208)	149 (60-296)	169 (72-460)	204 (120-523) ^f	169 (102-284)
HbA1c (%)	6.1 (3.3-9.6) ^g	5.3 (2.9-7.4)	5.1 (3.9-7.5)	4.6 (3.2-6.1)	5.1 (3.3-6.6)
AFP (ng/mL)	5.7 (2.1-19.6)	6 (1.9-33.3)	5.1 (0.7-52.9)	3.6 (1.4-7.2) ^h	8.1 (1.9-549)

a $p < 0.05$ (NASH, AIH との比較) ; b $p < 0.05$ (成因不明例との比較) ; c $p < 0.01$ (AIH, アルコール性, NASH, 成因不明例との比較) ; d $p < 0.05$ (成因不明例との比較) ; e $p < 0.05$ (NASH, 成因不明例との比較) ; f $p < 0.01$ (アルコール性との比較) ; g $p < 0.05$ (PBC, 成因不明例との比較) ; h $p < 0.05$ (NASH, アルコール性との比較)

図 2 肝発癌率

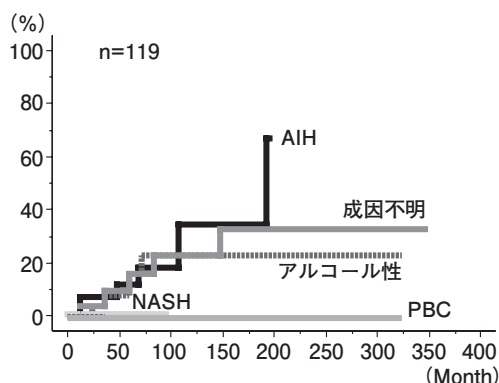
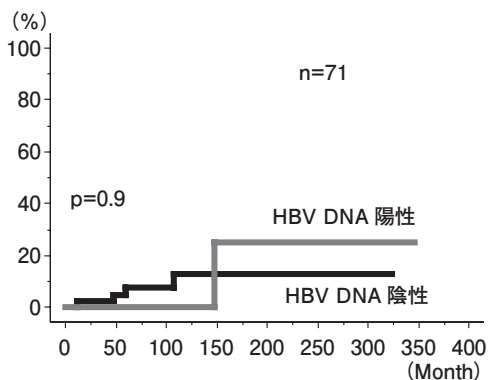
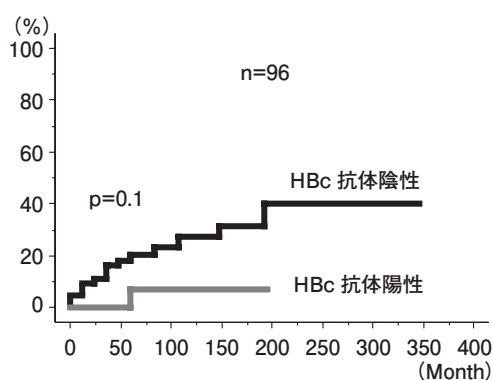


図 3 肝発癌率



考察

非 B 非 C 型肝炎硬変 133 例のうち成因が明らかであったのは 75% で、第 15 回日本肝臓学会の全国集計¹⁾と同様アルコール性、AIH、PBC、NASH が主要な成因であった。一方成因別割合を全国集計と比較するとアルコール性、NASH の割合が低く、AIH、PBC、成因不明例の割合が高かった。

本検討では性差により非 B 非 C 型肝炎硬変例数や肝臓合併率に差は見られなかった。しかし非 B 非 C 型肝炎硬変の成因は男女で異なり男性はアルコール性が半数を占め、一方女性はいはみられず、特に NASH や成因不明例で高いということとはなかった。発癌例では HbA1c が有意に高く、糖尿病合併率が高い傾向がみられた (48% vs. 29%, $p=0.09$)。

生活習慣病に関連する合併症については NASH 症例では BMI が有意に高く、HbA1c 高値で糖尿病合併率が高かった。一方 PBC は高脂血症の合併率が高い傾向がみられた。

肝硬変成因別の肝臓合併率については PBC で低かったがその他の成因については明らかな違

いはみられず、特に NASH や成因不明例で高いということとはなかった。発癌例では HbA1c が有意に高く、糖尿病合併率が高い傾向がみられた (48% vs. 29%, $p=0.09$)。

今回の対象症例は全例 HBs 抗原陰性であったが、HBc 抗体は 29% で陽性であり、血清 HBV DNA は検討した症例の 15% で陽性であった。HBV DNA の有無は HBc 抗体と明らかな関連を認めず、また肝発癌とも有意な関連を示さなかったことから、非 B 非 C 型肝炎硬変症例におけるその意義は今回の検討では明らかではなかった。

一方肝臓例は非癌例と比較して HBc 抗体陽性率が低く (6% vs. 34%, $p=0.01$)、全国集計と逆の結果となった。肝硬変成因との関連ではアルコール性で HBc 抗体陽性率が高く (46%)、一方成因不明例 (10%) において特に高いということとはなかった。

結語

当科における非 B 非 C 型肝炎硬変症例の成因別実態を明らかにした。

[参考文献]

- 1) 鈴木康秋 他. 非 B 非 C 型肝炎硬変の実態調査集計. 第 15 回日本肝臓学会 2011.

当院における肝硬変の実態調査 —非 B 非 C 肝硬変の頻度と特徴—

●野崎雄一¹⁾ ●正木尚彦^{1,2)} ●柳瀬幹雄¹⁾

1) 国立国際医療研究センター病院 消化器内科 2) 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

はじめに

慢性進行性肝疾患の終末像である肝硬変 (LC) に関して、我々はこれまで成因別実態調査を報告してきた¹⁾。成因としては依然として HCV および HBV のウイルス性とアルコール性が多くを占めるが、ウイルスの新規感染の減少や IFN 療法でのウイルス駆除が進むにつれ、昨今では非 B 非 C (nBnC) の LC (nBnC-LC) の占める割合が増加している。

そこで、当院での最近 10 年間の nBnC-LC の頻度や特徴を調査することを目的とした臨床疫学的検討をおこなった。

対象と方法

国立国際医療研究センター病院消化器内科へ 2001 年 -2010 年に初回入院した LC 患者 699 例のうち、初診後 30 日以上生存経過観察が可能であった 632 例を対象として、後方視的

に成因別実態調査をおこなった。LC の診断ならびに成因分類は第 44 回日本肝臓学会総会指定の基準 (肝臓 48 巻 11 号, 2007 年) に従った。統計解析には SPSS Statistics 19 (Windows 版) を用いて、カイ二乗検定にて $p < 0.05$ を有意とした。

成績と考察

1. nBnC-LC の成因別実態

1-1. nBnC-LC の頻度 (図 1)

LC 全体 ($n = 632$) の 26.7% ($n = 169$) が nBnC であり、63.3% ($n = 400$) が HCV 由来、8.5% ($n = 54$) が HBV 由来であった。性別では、男性全体 ($n = 400$) の 30.8% ($n = 123$)、女性全体 ($n = 232$) の 19.8% ($n = 46$) が nBnC であった。

1-2. nBnC-LC ($n = 169$) の内訳 (図 2)

nBnC 全体に占める割合として、アルコール性 (Alc) 66.3% ($n = 112$; 男性 96/ 女性 16),

図 1 nBnC-LC の頻度

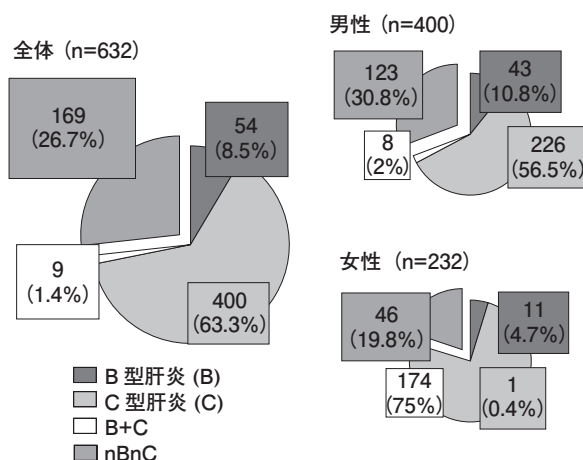


図2 | nBnC-LC (n = 169) の内訳

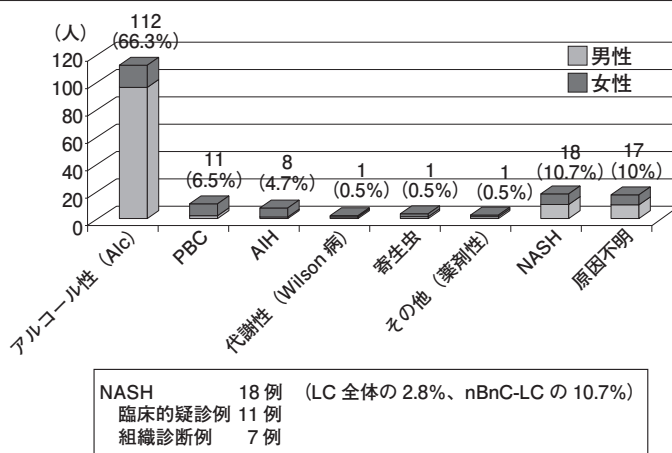
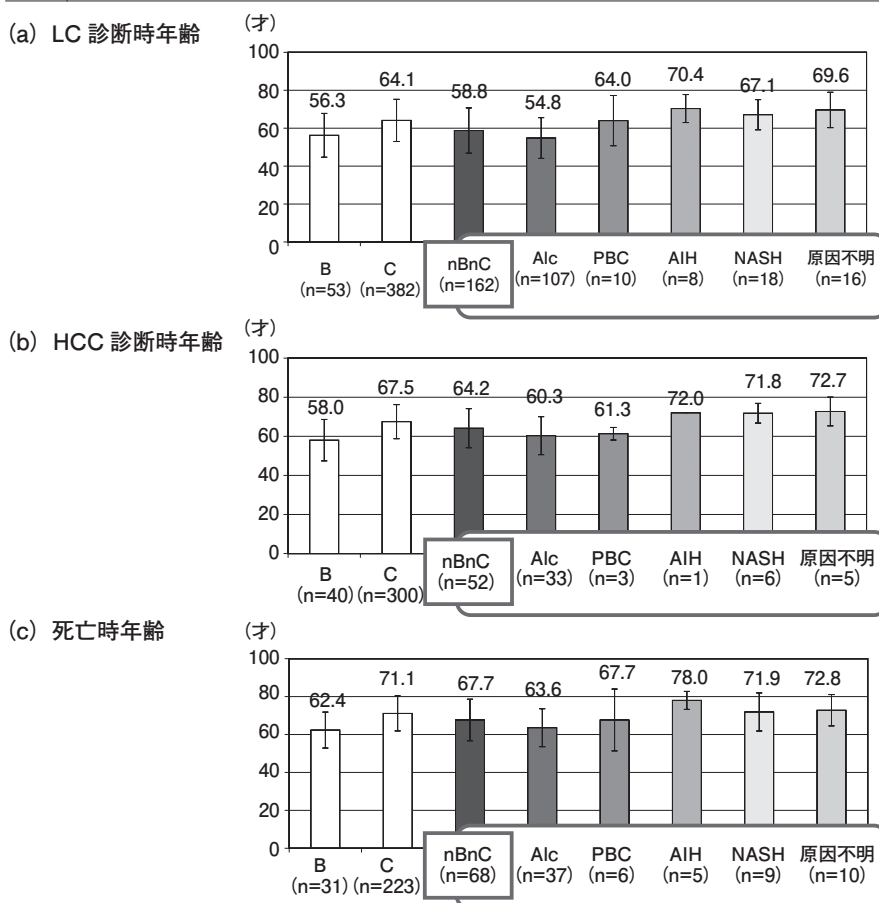


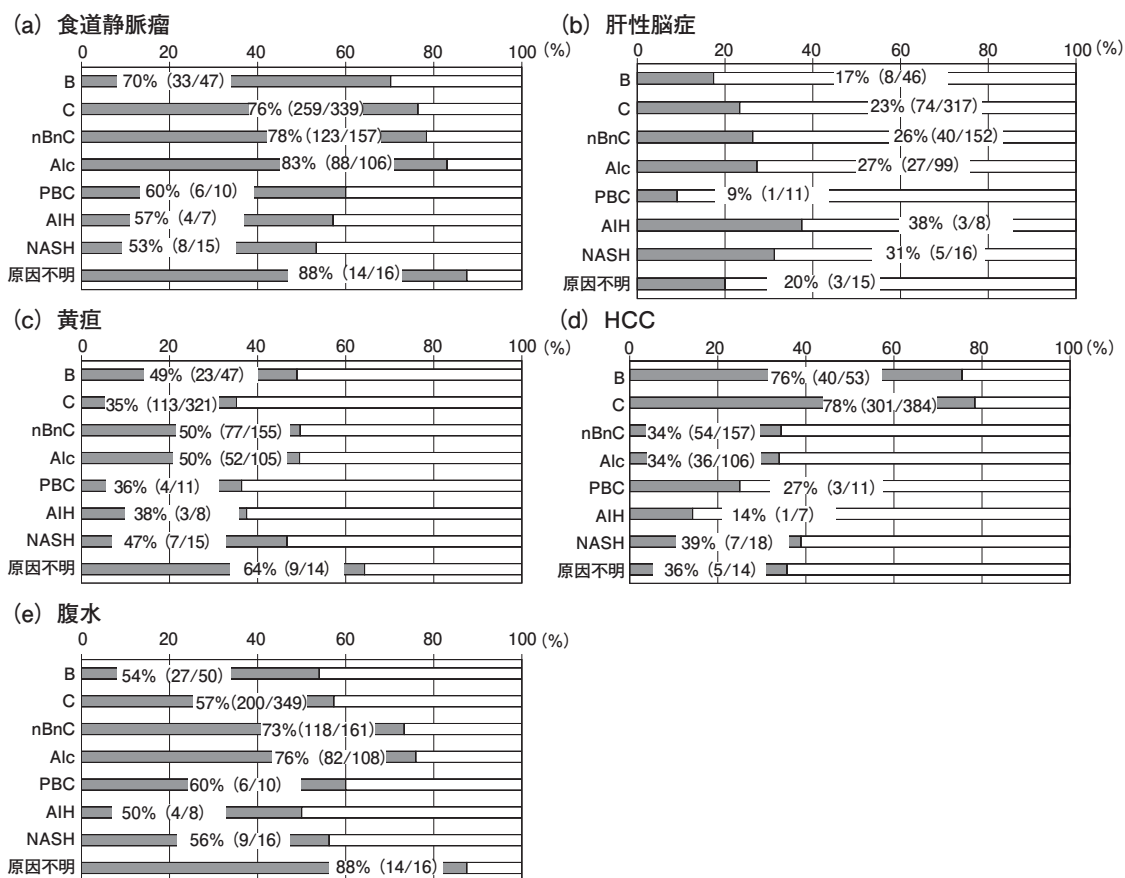
図3 | LC 診断時 / HCC 診断時 / 死亡時年齢



PBC 6.5% (n = 11; 男性1/ 女性10), AIH 4.7% (n = 8; 男性1/ 女性7), 代謝性 (Wilson病) 0.5% (n = 1; 男性1/ 女性0), 寄生虫 0.5% (n = 1; 男性1/ 女性0), その他 (薬剤性) 0.5% (n = 1;

男性1/ 女性0), NASH 10.7% (n = 18; 男性11/ 女性7), 原因不明 10% (n = 17; 男性11/ 女性6)であった。NASH由来のLC 18例はLC全体 (n = 632) の2.8%, nBnC-LC (n =

図4 合併症の頻度



169) の10.7%にあたり、臨床的疑診例11例、組織診断例7例であった。

1-3. LC 診断時 / 肝細胞癌 (HCC) 診断時 / 死亡時年齢 (図3)

[LC 診断時 / HCC 診断時 / 死亡時年齢 (歳)] は、nBnC-LC 全体 [58.8 ± 11.9 / 64.2 ± 10.1 / 67.7 ± 11.0], Alc [54.8 ± 10.7 / 60.3 ± 9.7 / 63.6 ± 10.0], PBC [64.0 ± 13.3 / 61.3 ± 3.2 / 67.7 ± 16.3], AIH [70.4 ± 7.4 / 72.0 / 78.0 ± 4.7], NASH [67.1 ± 8.0 / 71.8 ± 5.0 / 71.9 ± 10.0], 原因不明 [69.6 ± 9.3 / 72.7 ± 7.4 / 72.8 ± 8.3] であった。

1-4. 合併症の頻度 (図4)

nBnC-LC 全体では、食道静脈瘤 78.3% (123/157), 肝性脳症 26.3% (40/152), 黄疸 49.7% (77/155), HCC 34.4% (54/157), 腹水 73.3% (118/161) であり、HCV, HBV 由来の LC に比して HCC 合併率が低い傾向を示した

(HCV 78.4% (301/384), HBV 75.5% (40/53))。

1-5. 死因 (図5)

nBnC-LC 全体では、肝疾患関連死 62.3% (43/69) であり、成因別での肝疾患関連死は、Alc 65.8% (25/38), PBC 66.7% (4/6), AIH 80.0% (4/5), NASH 25.0% (2/8), 原因不明 72.7% (8/11) であり、NASH 由来の LC は肝疾患非関連死の割合が多かった。

2. NASH 群と「原因不明」群との比較 (図6)

NASH 由来の LC 18 例 (LC 全体の 2.8%, nBnC-LC の 10.7%, 臨床的疑診例11例 / 組織診断例7例) は、「原因不明」群17例との比較において、肥満・糖尿病・高脂血症の合併が有意に高く (NASH 群 16/18, 原因不明群 1/17), HCC の合併には有意差は認めず (NASH 群 7/18, 原因不明群 5/14), 死因では肝疾患非関連死の割合が有意に高かった (NASH 群

図5 死因

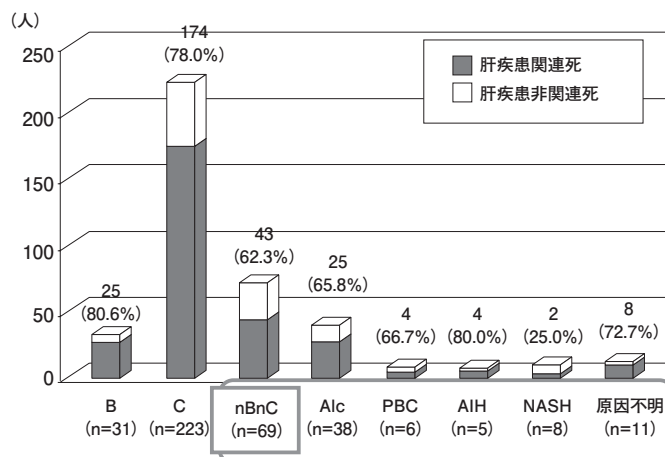
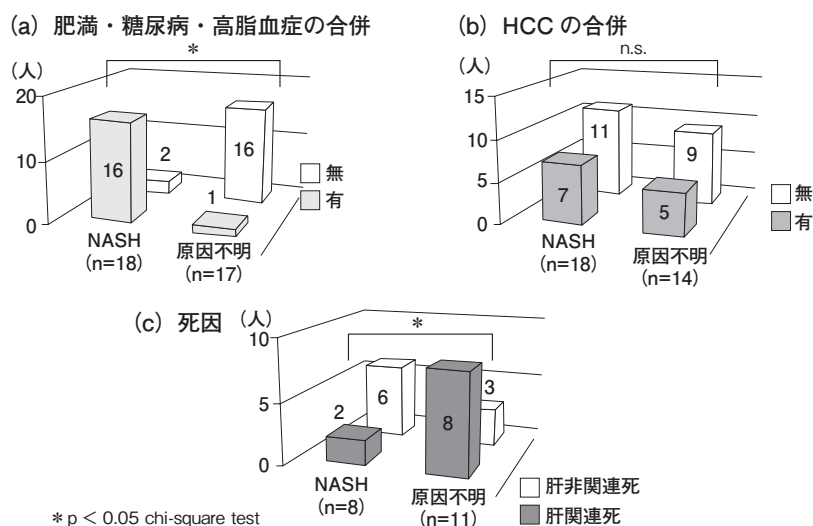


図6 NASH 群と「原因不明」群との比較



6/8, 原因不明群 3/11) .

結語

当科における過去 10 年間の nBnC-LC 症例の頻度と特徴に関する疫学的調査結果を紹介した。本調査の結果, LC 全体の 26.7% は nBnC であり, その中の 20.7% が burned-out NASH

を含む cryptogenic cirrhosis であった。nBnC-LC は HCV, HBV のウイルス性の LC に比して HCC 合併率が低い傾向を示した。Cryptogenic cirrhosis の中から, 臨床的疑診例と組織診断例として抽出した NASH 群は, 肝疾患非関連死が高率であり, 従来と異なる予後因子を有することが示唆された。

参考文献

- 1) 長沖祐子, 正木尚彦, 野崎雄一, 他: 肝硬変の予後に関する実態調査 -1990 ~ 1997 年と 2001 ~ 2006 年との比較-。『肝硬変の成因別実態 2008』恩地森一監修, 青柳豊, 西口修平, 道堯浩二郎編集。東京: 中外医学社; 2008.p116-120.

●三神昌樹 ●田中 篤 ●滝川 一

帝京大学医学部 内科

はじめに

現在、肝硬変の成因として全国で最も多いのはC型肝炎ウイルス感染である¹⁾。しかし、当院では以前よりC型肝炎についてアルコール性肝硬変が多い²⁾。今回、当院に入院歴のある非B非C肝硬変患者の実態について検討した。

対象と方法

2006年11月から2011年3月までの期間中に当院消化器内科に入院した症例から、非B非C肝硬変と診断された症例を抽出し、その成因および臨床的背景を検討した。非B非C肝硬変の診断は本主題ポスター討論の診断基準に依拠した。さらに肝細胞癌合併例と非合併例に分け、それぞれの臨床的特徴を比較した。統計学的解析はカイ二乗検定とMann-Whitney U testを用いた。

成績

当該期間に1回以上入院歴のある非B非C肝硬変患者は169例であった。成因はアルコール性が108例(64%)でもっとも高頻度であり、次いでNASH 21例(12%)、AIH 12例(7%)、PBC 12例(7%)などであった(図1)。NASHのうち組織診断例は4例にとどまり、他17例は画像診断例であった。全169例の初回入院時年齢は 61.1 ± 12.6 歳であり、2008年の調査におけるB型・C型をも含めた全肝硬変症例の平均年齢 67.4 ± 10.9 歳よりも有意に若かった($p < 0.001$)。

図1 非B非C肝硬変における成因別分類

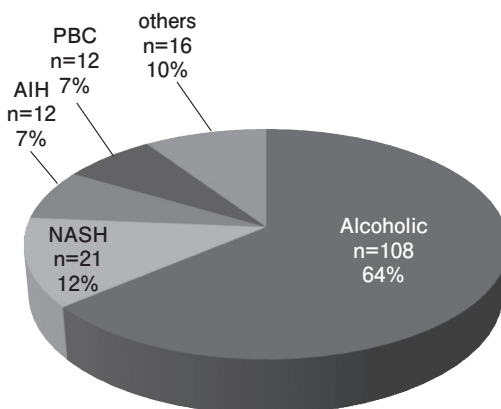
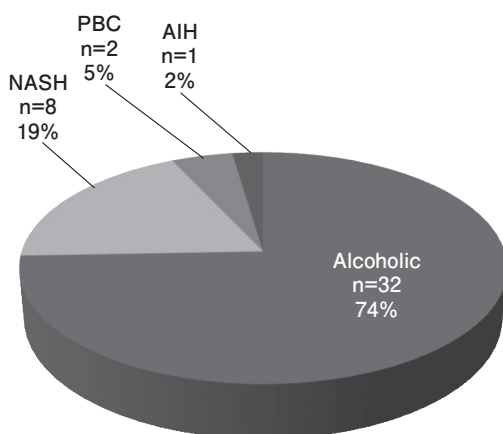


図2 非B非C肝硬変から肝細胞癌を発症した症例の成因別分類



成因別での比較では、まず平均年齢はアルコール性 57.8 ± 11.8 歳, NASH 67.5 ± 10.4 歳, AIH 63.0 ± 17.1 歳, PBC 65.8 ± 11.8 歳であり, NASH はアルコール性に比べ有意に高齢であった($p < 0.001$)。BMI は AIH 26.2, PBC

表 1 発癌例・非発癌例での臨床的背景の比較 *

	発癌例 (n=43)	非発癌例 (n=126)	P**
Age (歳)	62.3	59.4	NS
観察期間 (年)	3.3	3.5	NS
BMI	25.0	23.0	0.002
Child-Pugh (A/B/C)	23/11/9	41/42/39	0.07
Plt (万 /mm ³)	10.4	10	NS
ALT (U/l)	35	62	NS
Alb (g/dl)	3.3	3.0	NS
PT (%)	75	69	NS
ヒアルロン酸 (ng/ml)	1380	603	NS
HBcAb (+/-)	5/9	5/16	NS
DM の合併	17/26	30/92	0.08

* 連続値は中央値で表記 ** Child-Pugh, HBc 抗体, DM の合併はカイ二乗検定, それ以外の連続値は Mann-Whitney の U 検定

23.8, アルコール性 23.1, NASH 27.0 となり, AIH と NASH で高い傾向があった。

全 169 例中当該期間に肝細胞癌を発症した症例は 43 例 (25%) で, 内訳はアルコール 32 例, NASH 8 例, PBC 2 例, AIH 1 例であった (図 2)。発癌例 43 例と非発癌例 126 例の臨床的背景を比較すると, 発癌例では有意に BMI が高く ($p=0.002$), また Child-Pugh 分類では重症度が低い傾向にあり ($p=0.07$), 糖尿病合併例が多い傾向にあった ($p=0.08$) (表 1)。同様にアルコール性肝硬変における発癌例・非発癌例, NASH における発癌例・非発癌例の比較を行うと, アルコール性肝硬変の発癌例は非発癌例と比較して BMI が高く ($p<0.01$), Child-Pugh 分類ではやはり軽症であり ($p=0.01$), 積算アルコール量が有意に少なかった ($p=0.01$)。一方, NASH では発癌例・非発癌例に有意差はみられなかった。

考 察

当科において 2008 年に行った肝硬変の成因別実態調査では C 型が 58% で最も高頻度であったが, アルコールがそれに次ぎ 20% を占め, NASH は 15 例, 5% であった²⁾。3 年が経過した今回の調査では NASH は 21 例と前回調査よりも増加していた。近年の食生活の変化

によって肥満者は増加しており, NASH による肝硬変患者も増加傾向にあると推測されるが, そのことを裏付ける結果と考えられる。肝細胞癌発癌例は全 169 例中 43 例 (25%) であり, B 型・C 型を含めていた前回調査の 303 例中 85 例 (28%) とほぼ同等であり, 非 B 非 C 型肝硬変とはいえども肝細胞癌に対して十分な注意が必要と思われた。

一方, NASH 症例 21 例中 8 例に肝細胞癌発症がみられている。これはもちろん, NASH という疾患が今まで以上に発癌のリスクをもった疾患であると解釈できる。しかし今回のわれわれの検討では HBc 抗体を検索し得たのは NASH 21 例中 5 例にとどまり, HBV の関与についての検討が十分できていない。従って, NASH からの発癌ではなく HBV が関与した発癌である可能性もあり, この点については今後の検討が必要である。ともあれ, 全体での発癌・非発癌例の比較でも発癌例では有意に BMI が高値となっており, 肝硬変症例, ことに肥満している症例に対しては栄養指導などを通じて減量するように教育していくことが, 肝細胞癌発症を防止する上で重要と思われる。

結 語

当院に入院歴のある非 B 非肝硬変 169 例の

検討ではアルコール性が最も高頻度で全体の64%を占め,NASHによる肝硬変は12%であった。肝細胞癌発癌例は43例であり,NASHからの発癌は8例であった。

[参考文献]

- 1) 青柳 豊, 西口修平, 道堯浩二郎, 他. 集計 本邦の肝硬変の成因と現状. 第44回日本肝臓学会総会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ. 2008 肝硬変の成因別実態, 恩地森一監修, 中外医学社, 東京:2008:1-10.
- 2) 森澤嘉彦, 田中 篤, 三浦 亮, 他. 当院における肝硬変の成因別実態. 2008 肝硬変の成因別実態, 恩地森一監修, 中外医学社, 東京:2008:133-135.

当科における非B非C肝硬変患者の 成因別分類とその年次的変化について

● 荒川泰雄^{1, 2)} ● 松村 寛¹⁾ ● 中村仁美¹⁾ ● 楡井和重¹⁾ ● 山本敏樹¹⁾
● 山上裕晃¹⁾ ● 松岡俊一¹⁾ ● 田中直英¹⁾ ● 森山光彦¹⁾ ● 荒川泰行²⁾

1) 日本大学医学部 消化器肝臓内科 2) 公立阿岐留医療センター 内科

はじめに

肝硬変は多様な慢性肝疾患の終末像であり、わが国においてはその成因としてB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)によるウイルス性肝炎が約80%とその大半を占めている。そしてアルコール性が約10%、原発性胆汁性肝硬変(PBC)や自己免疫性肝炎(AIH)など、その他の原因が約3.5%とこれに続き、原因不明の肝硬変も約6%が存在する。(第二回肝臓学会集計, 1998年)

我々は当院当科に外来通院中の肝疾患患者の成因別頻度を検討し、非B非C肝硬変患者の年次的推移について検討した。

対象と方法

対象は、1991年、1994年、2003年、2005年、2011年に日本大学医学部附属病院消化器肝臓内科および駿河台日本大学附属病院内科の

外来を受診した肝疾患患者のうち、肝硬変と診断された症例である。それぞれの年次の患者

数は、355例、537例、245例、240例、242例で、肝硬変患者の成因別頻度と年次的推移について検討した。なお診断については第44回日本肝臓学会総会の肝硬変の成因別実態の診断基準に準じて行った。

2011年の1月から3月にかけて当院当科外来を受診した非B非C肝硬変患者115症例については、肝硬変成因別に血液生化学検査値(血小板、PT%, 総ビリルビン、AST、ALT、 γ -GTP、CHE、アルブミン、AFP、PIVKA II)について各々検討を行った。

成績

1) 成因別頻度 B型とC型は、1991年では13.2%と49.3%、1994年では12.2%と60.6%、2003年では6.5%と72.3%、2005年では8.9%と68.9%、2011年では8.7%と47.9%であった。アルコール性はそれぞれ26.3%、16.9%、15.7%、7.3%、14.2%、19.4%であった。B型、C型、アルコール性以外の頻度は、それぞれ7.2%、4.5%、3.3%、4.5%、8.8%、14.2%であっ

表1 日本大学附属病院における全肝疾患患者の成因別頻度

複数の肝疾患を合併した症例も含まれる

	AH	CH	LC	HCC	アルコール性 肝障害	脂肪肝	AIH	PBC	特殊型	NASH
1990年 ～1994年 (n=2334)	249例 (10.2%)	1244例 (51.0%)	313例 (12.8%)	293例 (12.0%)	122例 (5.0%)	69例 (2.8%)	54例 (2.2%)	74例 (3.00%)	13例 (0.5%)	
2005年 (n=1616)	39例 (2.40%)	903例 (55.9%)	184例 (11.4%)	123例 (7.6%)	72例 (4.5%)	85例 (5.3%)	71例 (4.4%)	126例 (7.80%)	13例 (0.8%)	
2011年 (n=2024)	25例 (1.20%)	130例 (64.0%)	251例 (12.9%)	135例 (6.7%)	120例 (5.9%)	219例 (10.8%)	121例 (6.0%)	146例 (7.20%)	85例 (4.2%)	3例 (0.1%)

た。その内訳は、2005年では AIH が 3.2 %，PBC が 4.4 %，Willson 病が 0.8 %，ヘモクロマトーシスが 0.4 %，NASH が 0.5 %であった。2011 年では AIH が 5.3 %，PBC が 4.9 %，Willson 病が 0.4 %，うっ血が 1.2 %，NASH が 0.8 %であった。原因が不明な非 B 非 C 型がやはり存在し、それぞれ 15.0 %，8.2 %，9.4 %，2.5 %，9.9 %であった。C 型の割合が年代とともに減少し、B 型は大きな変化はなく、アルコール性は 2003 年まで減少傾向にあり、その後再び増加傾向が認められた。それ以外の成因による肝硬変の割合が年代とともに増加した (表 1, 図 1, 図 2)。

2) 臨床的背景 2011 年の非 B 非 C 型肝硬変患者の成因別のそれぞれの年齢の平均 (mean ± SE) は、アルコール性が 65.4 ± 1.3 才で、男 44 例の 65.9 ± 1.4 才 (35 ~ 81)，女 9 例の 63.0 ± 3.8 才 (39 ~ 81)，AIH は女性のみ 12 例の 72.3 ± 3.2 才，PBC は 71.8 ± 3.7 才で、男 3 例の 62.0 ± 2.1 才，女 10 例の 74.7 ± 4.4 才，NASH は 62.3 ± 7.8 才で男 2 例の 54.4 ± 0.1 才，女性 1 例のみ 77 歳，原因不明は 70.6 ± 1.8 才で、男 18 例の 70.8 ± 2.7 才 (30 ~ 83)，女 12 例の 70.3 ± 2.4 才であった。Willson 病は男性 1 例のみで 50 才，ヘモクロマトーシスは男性 1 例のみで 62 才，Budd-Chiari 症候群は男性のみ 1 例で 73 才，うっ血性は男性 1 例のみで 73 才であった (表 2)。

3) 血液生化学的背景 2011 年の肝硬変成因別の血小板，PT%，総ビリルビン，AST，ALT，γ-GTP，CHE，アルブミン，AFP，PIVKA II についての解析では、アルコール性肝硬変の

図 1 慢性肝炎の成因別分類

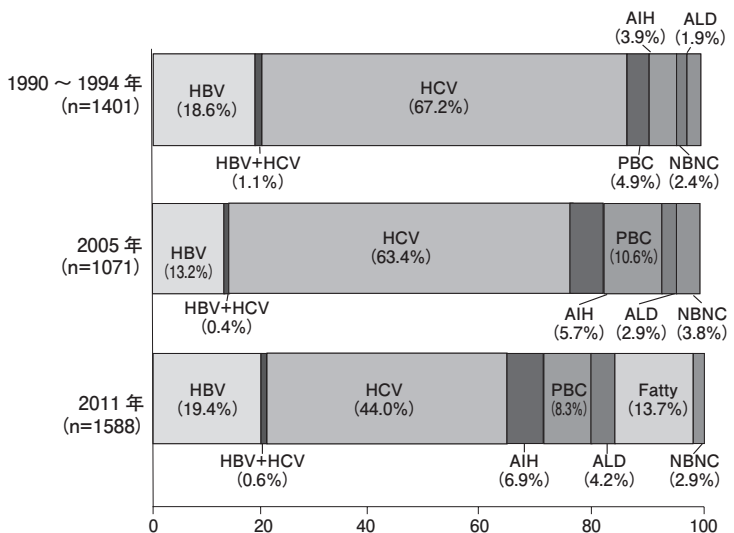
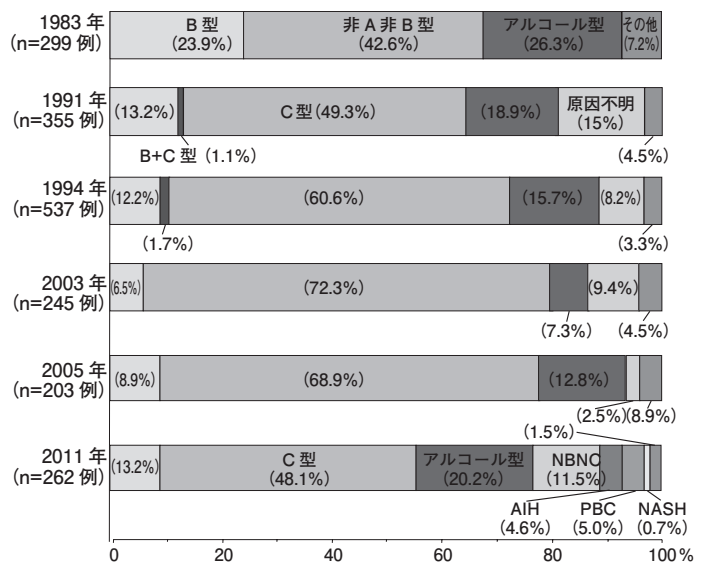


図 2 肝硬変の成因別頻度における年次推移



γ-GTP 値が AIH, PBC, 原因不明の各群に比較して優位に高値であり、アルコール性肝硬変症例の Child C 症例は Child A,B 症例と比較して優位に高値であった (図 3A, 図 3B)。

考察

肝硬変の成因別分類では、いずれの年代でも

表2 | 2011 年の非 B 非 C 型肝硬変患者の成因別頻度と臨床的背景

	全体	男性	女性
対象 (例)	115 例	71 例 (61.74%)	44 例 (38.26%)
年齢 (歳)	68.06 ± 0.99	70.52 ± 1.72	68.54 ± 1.71
成因			
①自己免疫性肝炎	12 例 (10.44%)	0 例 (0%)	12 例 (10.44%)
②原発性胆汁性肝硬変	13 例 (11.31%)	3 例 (2.61%)	10 例 (8.70%)
③アルコール性肝硬変	53 例 (46.09%)	44 例 (38.26%)	9 例 (7.83%)
④ NASH	3 例 (2.61%)	2 例 (1.74%)	1 例 (0.87%)
⑤ Wilson 病	1 例 (0.87%)	1 例 (0.87%)	0 例 (0%)
⑥ヘモクロマトーシス	1 例 (0.87%)	1 例 (0.87%)	0 例 (0%)
⑦うっ血性	1 例 (0.87%)	1 例 (0.87%)	0 例 (0%)
⑧ Budd-Chiari 症候群	1 例 (0.87%)	1 例 (0.87%)	0 例 (0%)
⑨原因不明	30 例 (26.08%)	18 例 (15.65%)	12 例 (10.43%)
高血圧症	37 例 (32.17%)	28 例 (24.35%)	9 例 (7.82%)
脂質異常症	37 例 (32.17%)	25 例 (21.74%)	12 例 (10.43%)
糖尿病	70 例 (60.87%)	48 例 (41.74%)	22 例 (19.13%)
Child-Pugh 分類 (A : B : C)	74 例 :28 例 :5 例 (69.16%:26.17%:4.67%)	43 例 :21 例 :4 例 (40.19%:19.63%:3.74%)	31 例 :7 例 :1 例 (28.97%:6.54%:0.93%)
腹水既往	38 例 (33.04%)	26 例 (22.61%)	12 例 (10.43%)
脳症既往	33 例 (28.70%)	27 例 (23.48%)	6 例 (5.22%)
静脈瘤既往	40 例 (34.78%)	27 例 (23.48%)	13 例 (11.30%)
肝細胞癌合併	3 例 (2.61%)	2 例 (1.74%)	1 例 (0.87%)
WBC (/mm ³)	4634.35 ± 190.50	4521.3 ± 181.75	4817.05 ± 404.27
Hb (g/dl)	12.24 ± 0.22	12.45 ± 0.28	11.88 ± 0.33
Plt (× 104/mm ³)	12.41 ± 0.93	12.19 ± 1.40	12.74 ± 0.86
PT% (%)	88.09 ± 1.89	81.52 ± 2.53	85.85 ± 2.69
T-Bil (mg/dl)	1.15 ± 0.07	1.29 ± 0.10	0.96 ± 0.09
AST (IU/L)	45.58 ± 2.96	45.13 ± 3.50	46.33 ± 5.38
ALT (IU/L)	33.27 ± 0.27	34.35 ± 3.66	31.52 ± 3.83
γ-GTP (IU/L)	56.61 ± 11.70	120.78 ± 17.20	55.69 ± 9.04
CHE (IU/L)	203.60 ± 0.99	198.50 ± 12.98	212.80 ± 14.78
Alb (g/dl)	3.60 ± 0.08	3.57 ± 0.10	3.85 ± 0.10
T-Chol(mg/dl)	161.42 ± 5.12	157.80 ± 7.55	166.71 ± 6.33
TG (mg/dl)	109.05 ± 11.58	128.14 ± 18.71	83.77 ± 9.21
AFP (ng/ml)	10.74 ± 5.23	13.94 ± 8.10	4.736 ± 0.55
PIVKA II (AU/L)	81.96 ± 27.04	100.100 ± 42.21	53.57 ± 21.19
FBS (mg/dl)	128.02 ± 4.17	133.48 ± 5.19	118.60 ± 6.82
HbA1c (%)	5.55 ± 0.13	5.580 ± 0.16	5.45 ± 0.22

C 型の割合が多く、次いでアルコール性、原因不明、B 型の順であった。そして、2003 年をピークに年代とともに C 型の割合が減少し、B 型は年代を通して大きな変化はみられなかったが、アルコール性は 2003 年まで減少傾向にあり、その後再び増加傾向が認められた。アルコール性を除く非 B 非 C 型の割合は 2005 年まで減少傾向であったが 2011 年の調査では上昇を認めた。

C 型の割合の低下は、C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の導入、垂直感染・水平感染の減少によるものと考えられた。

非 B 非 C 型、原因不明以外の成因の肝硬変の頻度の増加については、過去には原因不明であった肝硬変症が、年代とともに検査技術・精度が進歩し診断されるようになったためと考えられた。新たな疾患概念の出現の可能性も含め、今後もこの傾向は続くものと考えられた。

図 3A 肝硬変の各成因別の血液・生化学検査値比較

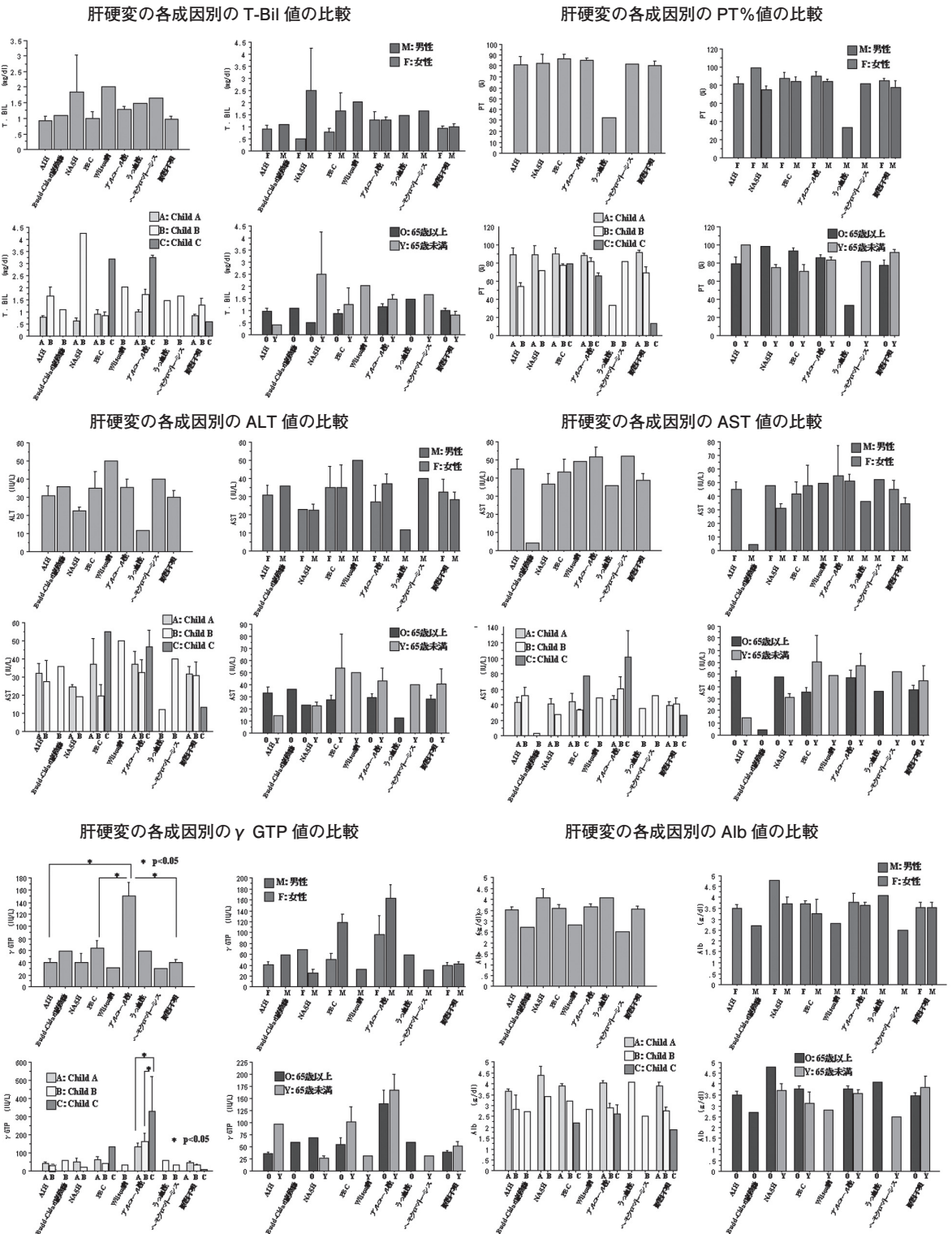
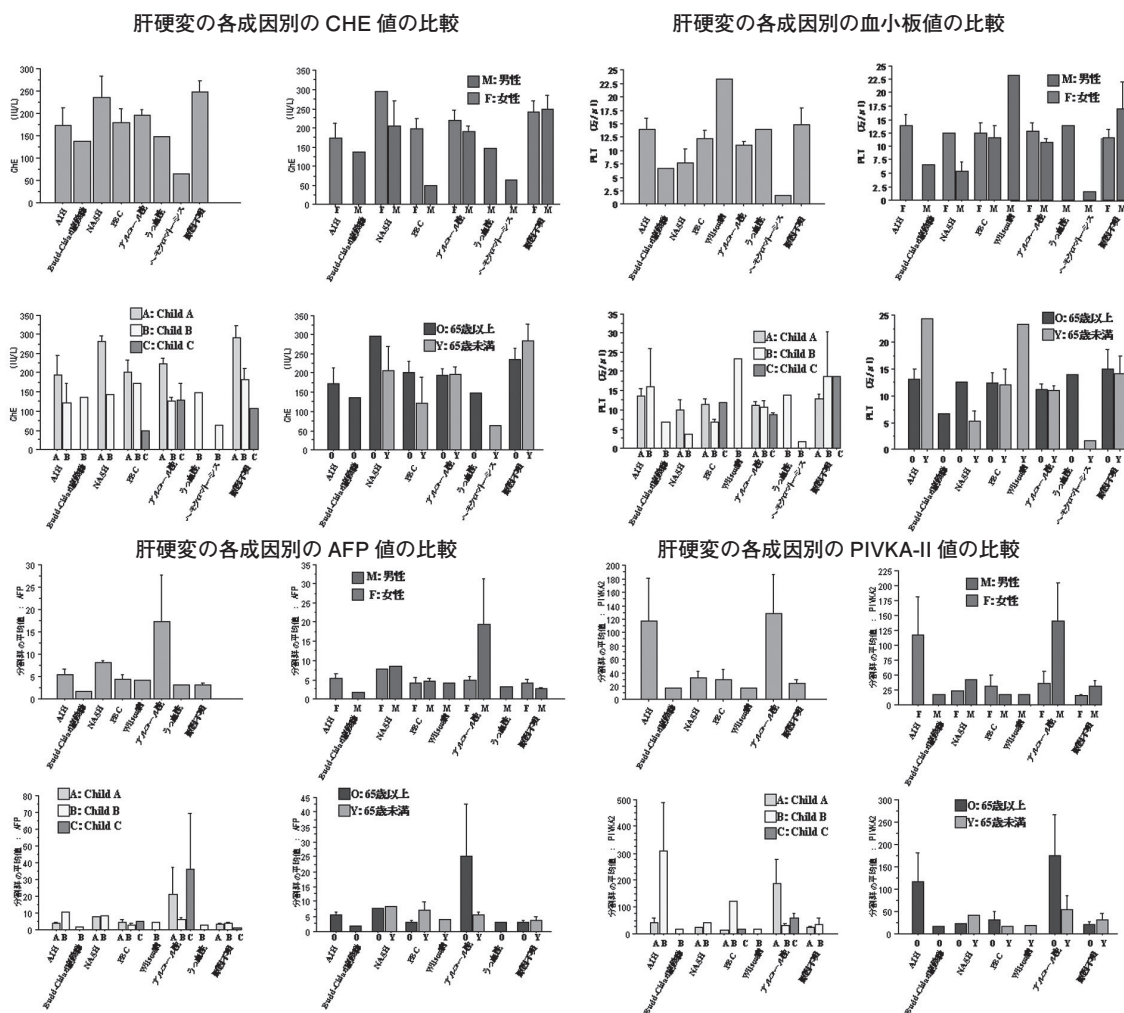


図3 B 肝硬変の各成因別の血液・生化学検査値比較



NASH に起因する肝硬変については、個々の症例についての肥満、糖尿病、インスリン抵抗性などの非アルコール性因子の分析が不可欠で、これまでの調査にて原因不明症例や他の成因に埋もれているであろう burnt-out NASH

症例についての検討が今後の課題であると思われる¹⁾²⁾。

またアルコール性肝硬変については飲酒量の大小による検討を今回行っておらず、飲酒量による層別化での検討が必要であると思われる。

[参考文献]

- 1) Toshiya Ishii, Michihiro Suzuki, Nobuyuki Matsumoto, et al. Changes in Clinical Characteristics of Non-B, Non-C Hepatocellular Carcinoma. St.Marianna Med. J. 2008 Vol36 293-301.
- 2) 佐々木素子, 中沼安二. 非 B 非 C 型肝硬変 (cryptogenic cirrhosis) の病理学. 臨床消化器内科 2006Vol.21 No.12 1637-1644.

当院における 非 B 非 C 型肝炎硬変の実態調査

● 高橋有香 ● 黒崎雅之

泉並木 武蔵野赤十字病院 消化器科

はじめに

近年非 B 非 C 型の肝疾患が増加し、なかでも non alcoholic steatohepatitis (NASH) の認識が高まり、その実態把握が重要である。今回当院における非 B 非 C 型肝炎硬変の肝癌合併症例とその臨床背景についての実態調査を行った。

対象と方法

H11 年 11 月から H23 年 2 月までに当院外来を受診し、組織、画像いずれかで肝硬変と診断された非 B 非 C 型肝炎硬変症例 333 例を対象とし、その成因、臨床像について検討した。

成績

非 B 非 C 型肝炎硬変症例 333 例中アルコール性肝硬変は 165 例 (平均年齢 65.8 ± 9.0 歳, 男 / 女 153/12), NASH 128 例 (平均年齢 71.6 ± 9.3 歳, 男 / 女 78/50 例) (組織診断例 8 例, 画像診断例 33 例, 疑診例 87 例), AIH 19 例 (平均年齢 67.3 ± 8.8 歳 男 / 女 4/15 例), PBC 7 例 (平均年齢 56.9 ± 11.5 歳 男 / 女 2/5 例), うっ血性 4 例 (男 / 女 3/1 例), 寄生虫 1 例,

原因不明 5 例 (男 / 女 3/2 例), その他 4 例 (IPH2 例, 先天性肝線維症 2 例) であった (図 1)。非 B 非 C 型肝炎硬変は、メタボリックな背景を有する症例が多く、肥満 141 例 (42.3%) (NASH 76 例, ALD 56 例) 糖尿病治療症例は全体で 160 例 (48%) (NASH 79 例, ALD 71 例), 高血圧 141 例 (42.3%) (NASH 71 例, ALD 61 例), 高脂血症 60 例 (18%) (NASH 31 例, ALD 27 例) であった (図 2)。糖尿病, 高血圧, 高脂血症合併率は、非 B 非 C 型肝炎硬変症例中では NASH で最も高かった。

当院は、肝癌治療で他院からの紹介症例が多く、非 B 非 C 型肝炎硬変のうち 206 例 (74.1%) が肝癌治療目的で紹介受診した症例であった。経過観察中の発癌症例を含めると、278 例が肝癌発症例であった。また、肝癌以外の受診契機としては、糖尿病通院中の肝障害、破裂を含めた胃・食道静脈瘤、血小板減少、健診で指摘された肝障害指摘が頻度の高いものであった。肝癌合併非 B 非 C 型肝炎硬変症例の肝硬変の原因は、アルコール性が 48.9% 139 例, NASH が 39.9% 111 例, AIH が 4.6% 13 例, 以下うっ血性, PBC, 寄生虫, その他, 原因不明の順であった。肝癌発症 278 症例と非癌症例 53 例とで比較すると、糖尿病 (50.4% vs 7.5%) p

図 1 非 B 非 C 型肝炎硬変の成因

	アルコール性	NASH	AIH	PBC	うっ血性	寄生虫	その他	原因不明
症例数	165	128	19	7	4	1	4	5
平均年齢	65.8 ± 9.0	71.6 ± 9.3	67.3 ± 8.8	56.9 ± 11.5	56.0 ± 5.7	82	61.9 ± 17.8	78.6 ± 8.6
男 / 女	153/12	78/50	4/15	2/5	3/1	1/0	3/1	3/2

その他: IPH2 例、先天性肝線維症

図2 臨床背景

	全体	アルコール性	NASH	AIH	うっ血性	PBC	寄生虫	その他	原因不明
全症例数	333	165	128	19	4	7	1	4	5
糖尿病	160 (48%)	71 (43%)	79 (61.7%)	7 (36.8%)	1 (12.5%)	0	1 (100%)	1 (12.50%)	0
高血圧	141 (42.3%)	61 (37.0%)	73 (57.0%)	4 (26.7%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	1 (100%)	0	0
高脂血症	60 (18%)	27 (16.4%)	31 (24.2%)	2 (10.5%)	0	0	0	0	0

図3 肝合併、非合併症例の臨床背景

	肝癌 (280 例)		非肝癌 (53 例)		p
肥満	121 例	43%	17 例	32%	p=0.002
高血圧	127 例	45%	14 例	26%	p=0.001
糖尿病	144 例	51%	16 例	30%	p=0.0001
高脂血症	54 例	19%	6 例	11%	p=0.23

=0.0001), 肥満 (37.8% vs20.8%, $p = 0.0023$), 高血圧 (43.7% vs18.4%, $p = 0.001$) と発癌症例と非癌症例では臨床背景のメタボリックな臨床背景を有意に多く合併していた。(図3)。

考察

近年、非 B 非 C 型肝硬変の頻度、かつ非 B 非 C 型肝硬変からの肝癌発生率が上昇している。しかし、非 B 非 C 型肝疾患の患者が肝臓専門医を受診するのは、上記のように糖尿病通院中の肝障害、破裂を含めた胃・食道静脈瘤、血小板減少、健診で指摘された肝障害指摘される症例の頻度が高いが、受診時すでに肝硬変であることも少なくない。また、肝癌発見は、糖尿病や循環器科通院中の偶発的な CT、腹部超音波検査や、健診での画像診断がきっかけとなることが多い。今回の非 B 非 C 型肝硬変の肝癌合併は、NASH、アルコール性症例が 9 割近くを占め、かつ肝癌合併症例は糖尿病、高血圧、

肥満合併例が多く、発癌とメタボリックな背景因子との関連が示唆された。メタボリック症候群、糖尿病の肝発癌リスクについての報告も散見されている。しかし、メタボリック症候群や糖尿病の患者数は非常に多く、肝臓専門医ですべて経過を見て

いくことは現実的ではない。メタボリック症候群や糖尿病、循環器科等非 B 非 C 型肝疾患、特に NASH、NAFLD の患者を扱う頻度の高い分野の医師とは連携をとり、発癌リスクについても啓蒙していくことにより、より多くの肝疾患、肝癌をより早く発見していくことができると思われる。また、通院をしていないメタボリック症候群や NASH、NAFLD の患者においては、超音波検査を含んだ健診が重要となるため、健診受診と生活習慣改善の必要性についての啓蒙と教育が必要と思われる。

結語

非 B 非 C 型肝硬変では、NASH、アルコール性症例がその大部分を占めており、非 B 非 C 型肝硬変からの肝発癌症例では、糖尿病、高血圧、肥満合併例が多く、発癌とメタボリックな背景因子との関連が示唆され、肝硬変の進展、発癌に生活習慣病の管理が重要と考えられた。

【参考文献】

- 1) Nagaoki Y, Hyogo H et al. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. 2011 ; 13 :
- 2) Welzel TM, Graubard BI et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States : a study in the SEER-Medicare database. Hepatology 2011 ; 54 : 463-471.
- 3) Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma : two growing epidemics with a potential link. Siegel AB, Zhu AX, Cancer 2009 ; 15 : : 5651-5661.

当院における 非B非C肝硬変の現状

● 碓井真吾¹⁾ ● 山岸由幸¹⁾ ● 海老沼浩利¹⁾ ● 齋藤英胤^{1,2)}
● 日比紀文¹⁾

1) 慶應義塾大学医学部 消化器内科 2) 同薬学部

はじめに

肝硬変の成因別実態については過去数回にわたり集計されてきたが、前回調査時において高齢化や非B非C肝硬変患者の増加といった特徴が見られている¹⁾。今回当院での肝硬変症例の集計を再度行い、肝硬変患者の現状、その中でも非B非C肝硬変の問題点等を検討した。

対象と方法

2004年以降、当院当科の外来および入院で診療し、画像もしくは肝生検により診断した肝硬変患者のうち、HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性の235例につき検討した。また、肝硬変の補助的診断としてFibroscan[®]による肝硬度を用い、今まで肝生検施行例から得られた

Fibroscan[®]値18kpa以上を肝硬変と定義した²⁾。なお、成因については第44回日本肝臓学会総会の肝硬変の成因別診断基準に従い、今回「脂肪性(エタノール摂取20～70g/日、脂肪性肝障害を基盤にした肝硬変)」というカテゴリーを追加した。

成績

成因別集計(表1)では、アルコール性(58.7%)、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)(10.6%)、脂肪性(7.2%)の順であった。全国集計と比較すると脂肪性の割合が多かったが、他はほぼ同様であった。

非B非C肝硬変における性差(図1)は、全体で男性166例(71%)女性69例(29%)であった。全体でもアルコール性は約半数を占めるが、

表1 成因別集計

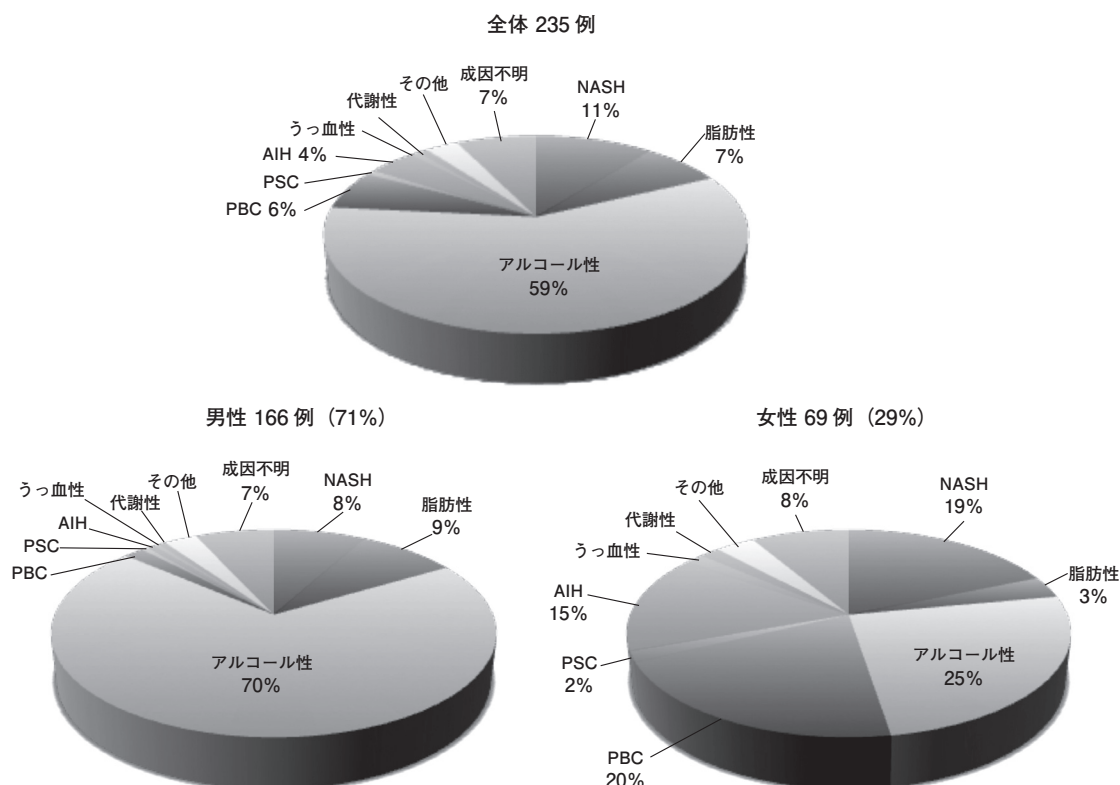
成因	人数(人) 全症例中の割合	性別 男:女	診断時年齢 (歳)	HCC(人) 各成因中の割合	Child-Pugh A/B/C	高血圧併存(人) 各成因中の割合	糖尿病併存(人) 各成因中の割合
NASH	25 (10.6%)	14:11	69.7	12 (48%)	17/4/0	13 (52%)	17 (68%)
脂肪性	17 (7.2%)	15:2	67.0	14 (82%)	10/1/0	6 (35%)	12 (71%)
アルコール性	138 (58.7%)	123:15	58.6	42 (30%)	51/30/29	33 (24%)	36 (27%)
PBC	15 (6.4%)	3:12	64.9	1 (7%)	7/6/0	5 (33%)	2 (13%)
PSC	2 (0.9%)	1:1	32.6	0 (0%)	0/2/0	0 (0%)	0 (0%)
AIH(+PBC) ^{※1}	10 (4.3%)	1:9	58.9	3 (30%)	2/4/0	3 (30%)	0 (0%)
うっ血性	2 (0.9%)	1:1	66.0	0 (0%)	1/0/1	1 (50%)	1 (50%)
代謝性 ^{※2}	2 (0.9%)	1:1	49.0	0 (0%)	0/0/1	0 (0%)	1 (50%)
その他 ^{※3}	7 (3.0%)	2:5	35.6	1 (14%)	0/0/1	0 (0%)	0 (0%)
成因不明	17 (7.2%)	5:12	61.9	4 (24%)	9/1/2	3 (18%)	2 (12%)
合計	235	166:69	60.0	77 (33%)	97/48/34	64 (27%)	71 (30%)

※1 PBCとのオーバーラップ2例を含む

※2 II型シトルリン血症1例と銅代謝異常1例

※3 先天性胆道閉鎖症術後3例、Budd-Chiari症候群術後2例、PSC肝移植後1例、Banti症候群食道断術後1例

図 1 性差による成因別割合



男性はアルコール性が圧倒的に多く、女性はアルコール性、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、NASH、自己免疫性肝炎 (AIH) の順に多かった。各成因別では、アルコール性群と脂肪性群は約 9 割が男性であり、AIH は 9 割、PBC は 8 割と女性が多かった。

肝硬変診断時の年齢 (平均値) は、全体で 60.0 歳であった。NASH (69.7 歳)、脂肪性 (67.0 歳) はアルコール性 (58.6 歳) に比し、高齢であった (いずれも $p < 0.01$)。また性別は、男 59.4 歳、女性 61.8 歳と女性の診断時年齢が高齢の傾向であったが有意差は認めなかった ($p = 0.30$)。

糖尿病併存率は全体で 30% であり、NASH 68%、脂肪性 71% と他の成因と比べ高率であった。

その他成因別の特徴として、NASH は高血圧の併存率が高く、メタボリック症候群との関連が示唆された。アルコール性では、Child-Pugh 分類 C の症例が多かった。

肝硬変に伴う合併症 (図 2) は、アルコール性と PBC で多く、次いで NASH、AIH で多かった。脂肪性はそれらに比べると合併症が少なかった。とりわけ、アルコール性と PBC では、腹水を伴っている割合が多く、他の成因によるものよりコントロール不良のケースが多いと考えられた。

肝癌の罹患率において、脂肪性は他の成因に比して肝細胞癌 (HCC) 罹患率が高かった (表 1)。HCC の診断時年齢を検討すると、NASH ではアルコール性と比較して有意に高齢であった ($p < 0.01$)。当然のことであるが、NASH では肝硬変の診断とともに HCC の診断時年齢も高かった (図 3)。

肝硬変患者の予後 (図 4) を Kaplan-Meier 法で比較検討すると、アルコール性 9.43 年に比べると NASH 2.18 年、脂肪性 2.12 年と予後不良であった。

図2 肝硬変に伴う成因別合併症

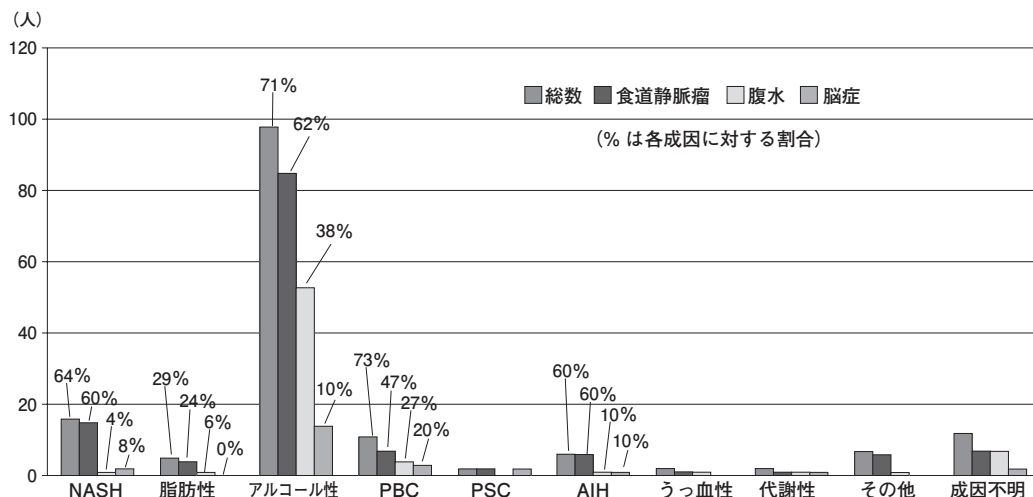
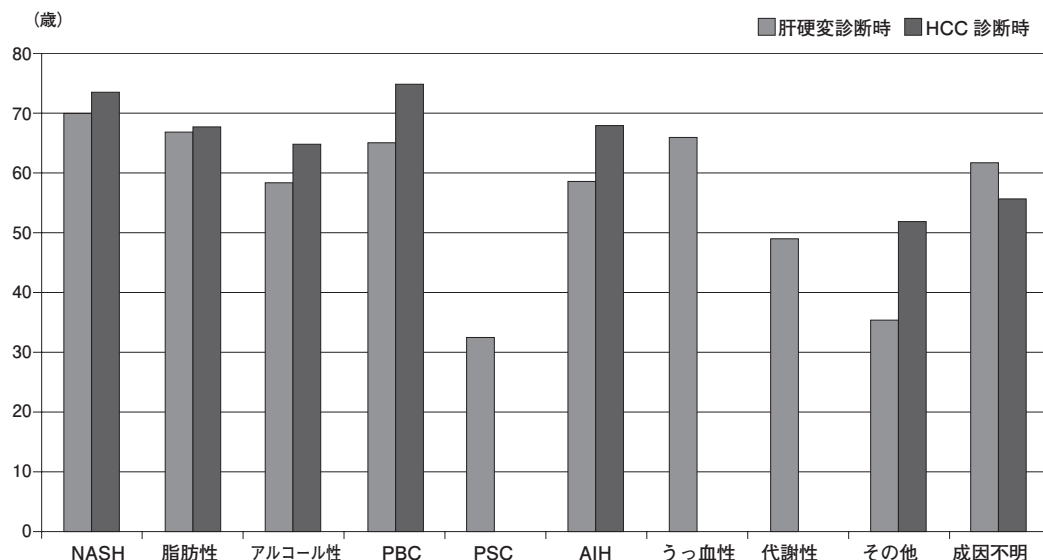


図3 成因別肝硬変・HCC 診断時年齢



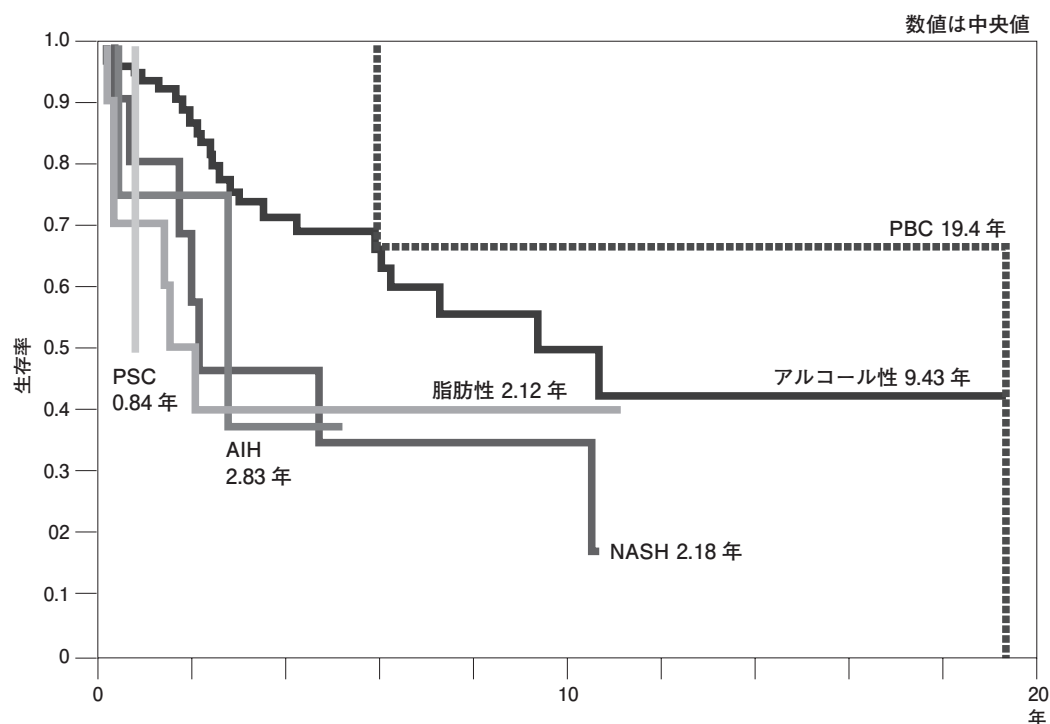
考察

今回脂肪性というカテゴリーが加わったことから、非B非C肝硬変に焦点をあて、当院における肝硬変患者の解析を試みた。脂肪性肝硬変患者は、糖尿病の併存率が高く、高齢であることからNASHに近い臨床像を示したが、性

差はアルコール性に近い印象であった。また肝硬変に伴伴する合併症については、他の成因より明らかに少なく、脂肪性肝硬変の診断、病態等その実態をもう少し詳細に把握していく必要があると考えられた。

予後の解析において、アルコール性は生存率が経時的に徐々に減少して行くのに対し、

図 4 予後 Kaplan-Meire 法



NASH, 脂肪性は診断から数年で著明に生存率が減少している。これは後者が高齢で診断されていることが最大の原因と考えられるが、HCC 罹患率も比較的高いことも起因していると考えられる。当院での非 B 非 C 肝癌患者の解析から、Child-Pugh 分類, TNM による stage, 初回治療内容の他に、高齢 (65 歳以上) や男性が生存率に寄与することを以前報告した³⁾。ウィルス性肝炎・肝硬変と異なり、非 B 非 C 肝疾患が存在していても無症状であれば医療機関への受診をせず、早期発見・早期治療ができていないことが示唆される。

結語

肝硬変に伴う合併症や HCC の合併の有無により、予後が大きく変わることは前回の調査で示した。また今回呈示していないが、非 B 非 C 肝癌患者においては肝硬変でなくとも肝癌を罹患していることが少なくない。今後も非 B 非 C 肝硬変患者は増加すると考えられ、多飲酒、高齢、糖尿病などをキーワードから対象者を絞り込み、Fibroscan[®] 等非侵襲的肝線維化測定法にてスクリーニングを行っていくことが予後の改善につながるのではないかと考えられる。

【参考文献】

- 1) 尾城啓輔, 海老沼浩利, 金森英彬 他. 当院における肝硬変の成因別実態. 肝硬変の成因別実態 2008, 恩地森一監修, 中外医学社, 東京: 2008: p128-132
- 2) Ebinuma H, Saito H, Komuta M, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse, comparison with Fibroscan[®], J Gastroenterol 2011; 46(10): 1238-48.
- 3) Saito H, Masuda T, Tada S, et al. Hepatocellular carcinoma in Keio affiliated hospitals—diagnosis, treatment, and prognosis of this disease, Keio J Med. 2009; 58(3): 161-75.

非B非C肝硬変の実態に関する検討

● 櫻井 幸¹⁾ ● 中川美奈¹⁾ ● 坂本直哉²⁾

1) 東京医科歯科大学 消化器内科 2) 東京医科歯科大学大学院 分子肝炎制御学

はじめに

昨今我が国では、新規のウイルス性肝炎患者は減少傾向にある反面、過去10年間でB型、C型肝炎ウイルスマーカー陰性のいわゆる非B非C肝硬変が増加している。非B非C肝硬変のうちの多くはアルコール起因性であるが、ここ数十年の間の日本人の生活スタイルの欧米化に伴い、糖尿病や肥満、高血圧症や脂質異常症といった生活習慣病を背景とした非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が、欧米同様日本でも増加しているのも特徴的である。

今回我々は、当院における非B非C (NBNC) 肝硬変の実態について検討を行った。

対象と方法

2000年～2010年に当科に入院し、臨床的所見または画像検査や肝生検にて形態学的に肝硬変と診断可能であった907例のうち、NBNC

肝硬変であった179例 (全体の20%) を対象とした。JDDW2011 特別企画基準 (アルコール性 (アルコール性肝硬変の診断基準 (案) (高田班) を満たす例)、NASH (画像診断例および組織診断例で、①エタノール摂取20g/day以下、②肝障害をきたす他の原因が明らかでない、③肥満・メタボリック症候群・糖尿病の合併等、脂肪肝をきたしうる状態を有する)、脂肪性 (脂肪性肝障害を基盤にした肝硬変で飲酒量がエタノール摂取20～70g/day)、原発性胆汁性肝硬変、その他の胆汁うっ滞型 (PSC、その他の胆汁うっ滞型肝硬変など)、自己免疫性肝炎、代謝性肝硬変、うっ血性、寄生虫感染、その他 (成因は判明しているも上記に含まれないもの)、原因不明) により成因別に分類し、年齢、性別、血液データ、および肥満や生活習慣病合併率、肝癌合併率等について検討を行った。

成績

対象179例中、男性：126例 (70%)・女性：53例 (30%) であり、年齢は36-88歳 (中央値67歳) であった。NBNC肝硬変における成因別頻度は、アルコール性 (AI) : 67.6%、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) : 6.8%、自己免疫性肝炎 (AIH) : 14.2%、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) : 3.4%、AIH・PBC合併例 : 1.7%、原因不明 : 6.3% であった (図1)。成因別患者背景を表1に示す。成因別の診断時平均年齢は、AI : 60歳、NASH : 64歳、AIH : 74歳、PBC : 71歳、AIH・PBC合併例 : 62歳であり、アルコール性肝硬変では診断時年齢が若かった。男女比は、AI : 92% / 8% (109/10)、

図1 NBNC肝硬変の成因別頻度

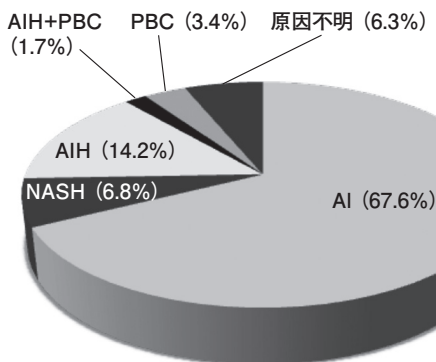
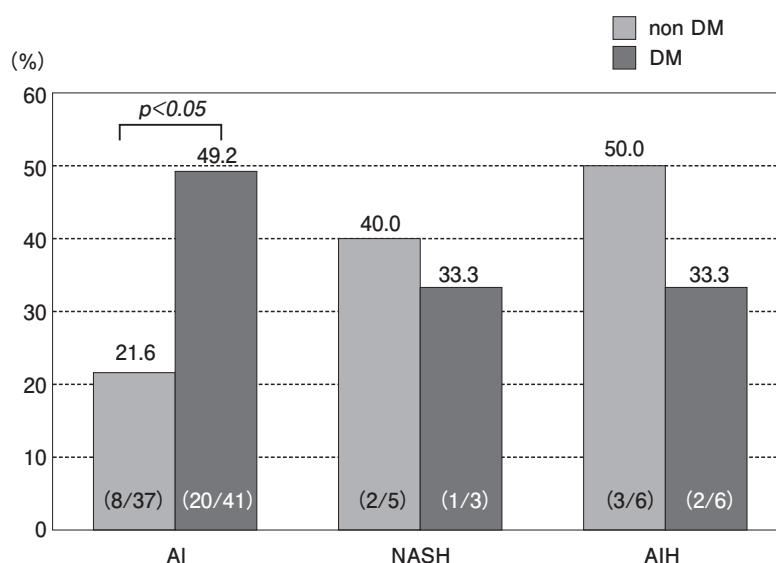


表 1 成因別患者背景

	AI	NASH	AIH	PBC	AIH/PBC
症例数	119	12	25	6	3
診断時年齢(歳)	60 ± 10	64 ± 11	74 ± 8	71 ± 4	62 ± 3
性別(男/女)	109/10	4/8	1/24	4/2	0/3
BMI	25.0 ± 4.1	30.5 ± 4.1	25.7 ± 3.5	19.0 ± 0.6	18.4 ± 4.0
1日飲酒量 (≤20g/20-70g/≥70g)	0/7/104	11/1/0	21/0/4	2/0/3	3/0/0
入院時					
Plt (x10 ⁴ /μl)	10.9 ± 6.2	11.8 ± 8.2	10.0 ± 5.6	10.7 ± 4.3	6.6 ± 4.1
ALT (IU/L)	105 ± 214	63 ± 47	57 ± 46	70 ± 25	44 ± 13
AST (IU/L)	76 ± 282	39 ± 30	34 ± 21	40 ± 30	27 ± 13
γGTP (IU/L)	298 ± 386	141 ± 172	67 ± 43	416 ± 368	73 ± 82
Child-Pugh 分類 (A/B/C)	40/29/35	3/6/3	7/5/7	1/3/2	0/2/1
HBcAb (CLIA) (陰性/低値(<10)/高値(10≤))	31/10/5	10/0/0	5/2/2	1/0/0	1/2/0

図 2 糖尿病合併・非合併患者における発癌率



NASH : 33 % / 67 % (4/8), AIH : 4 % / 96 % (1/24), PBC : 67 % / 33 % (4/2), AIH・PBC 合併例 : 0 % / 100 % (0/3)であり, アルコール性は男性が多く, NASH と自己免疫性肝炎, および AIH・PBC 合併例は女性が多かった. 各成因における糖尿病合併率は, AI : 52.6 %, NASH : 37.5 %, AIH : 50 %, PBC : 25 %, AIH・PBC 合併例 : 0 %であり, また脂質異常

症合併率は, AI : 42.5 %, NASH : 50 %, AIH : 33.3 %, PBC : 0 %, AIH・PBC 合併例 : 50 %であった. 肝臓合併率は, AI : 37.3 %, NASH : 37.5 %, AIH : 41.7 %, PBC : 25 %, AIH・PBC 合併例 : 0 %であったが, 特にアルコール性肝硬変のうち2型糖尿病を有する患者の肝臓合併率が49.2%と, 非合併患者の21.6%に比し有意に高率であった($p < 0.05$, 図2).

考察

NBNC 肝硬変患者においては、アルコール性が約 70% を占め、男性が多く診断時年齢が低かった。また NASH や自己免疫性肝炎による肝硬変は女性に多くみられたことも、従来の報告と同様であった¹²⁾。

当院における NBNC 肝硬変患者のうち NASH の占める割合は 6.8% であり、これはウイルス性を含む全肝硬変患者のうちの 1.3% であった。NASH の検討については症例数も少なく今後更なる症例の蓄積が必要であるが、年代を経るとともに入院患者数も増加傾向を示している。肝繊維化が進行すると脂肪蓄積が減少し、いわゆる burned out NASH の状態となるため、長期経過が不明な場合などは、肝生検による組織診を施行しても背景肝を NASH と診断することが非常に困難となる。よって実際には、原因不明例等の中に、背景肝が NASH である肝硬変患者がさらに存在することが予想さ

れる。

また、アルコール性肝硬変かつ糖尿病合併患者において高率な肝臓合併を認めたことは非常に興味深い。2007 年に日本糖尿病学会より糖尿病患者の死因のうち悪性腫瘍が 34.1%、さらに悪性腫瘍のなかでは肝癌が最も高率であることが報告されており³⁾、インスリン抵抗性と肝発癌との関連性等更なる病態解明が今後の課題であると思われる。

結語

アルコール性肝硬変のうち糖尿病を有する患者の肝臓合併率は有意に高かった。非 B 非 C 肝硬変における肝線維化や発癌抑制には、生活習慣病の改善が重要であるが、インスリン抵抗性に関連する因子などを手がかりとした高リスク群の囲い込みが、今後の新たな治療戦略につながる可能性がある。

〔参考文献〕

- 1) 恩地森一監修, 青柳 豊, 西口修平 他編. 肝硬変の成因別実態 2008. 中外医学社: 2008
- 2) 岡上 武. NASH/NAFLD の最近の知見. 日消誌 2011; 108: 1161-1169
- 3) 堀田 饒, 中村二郎, 岩本安彦, 他. アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991～2000 年の 10 年間、18,385 名での検討—. 糖尿病 2007; 50: 47-61

● 今 一義 ● 池嶋健一 ● 内山 明 ● 渡辺純夫

順天堂大学医学部 消化器内科

はじめに

B型・C型ウイルス性肝炎の新規罹患者の減少、生活習慣の欧米化に伴う脂肪肝の増加などを背景に、本邦の肝癌における非B非C肝癌の占める割合はここ10年で増加傾向にあり、臨床における非B非C肝癌の重要性がますます高くなっている^{1,2)}。我々はこれまでの報告で、非B非C肝癌が肝炎ウイルス性肝癌と比較して肝線維化の病期が早期の段階での発癌が多く、かつ発見時に肝癌の病期が進行している傾向にあることを示してきた。また、非B非C肝癌では肝炎ウイルス性肝癌よりもPIVKA IIの陽性率が高値であることを明らかにした。今回我々は、非B非C肝癌の予後に関する

因子についての検討を試みた。

対象と方法

2007年6月から2011年3月の間に当院で肝癌に対する治療を当院で行い、血清中HBs抗原およびHCV抗体陰性であった患者計62名(男女比47:15)を対象として検討を行った。肝癌の病期は日本肝癌研究会の病期分類を用いて評価した。

成績

非B非C肝癌患者の飲酒量の内訳としては、エタノール換算で20g/day以下の非飲酒者が

図1 肝癌発見時の肝硬変の病期

Child B以上の肝硬変からの発癌は6%のみで、大半は肝予備能が保たれた状態からの発癌であった。

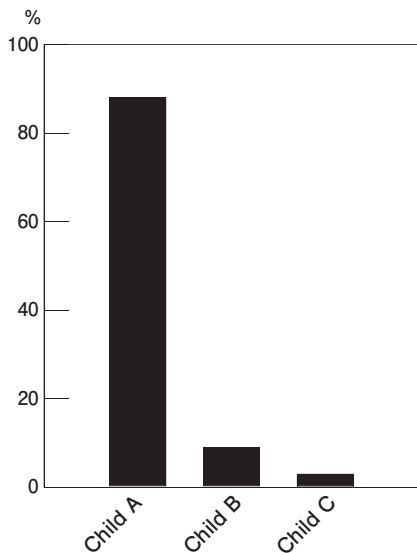


図2 発見時の肝癌の病期

発見時の病期はStage I-II 33%、III-IV 64%であった。

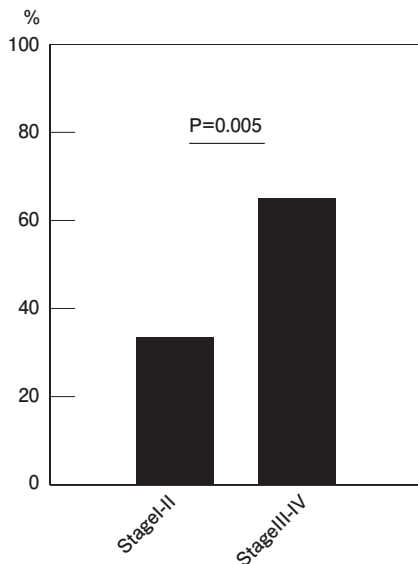
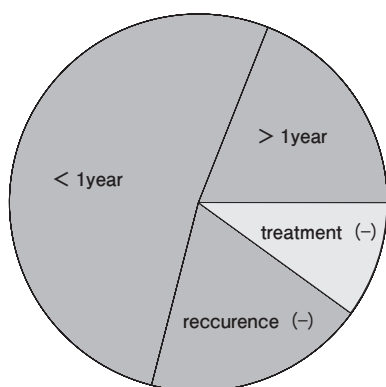


図3 初回治療後の再発までの期間

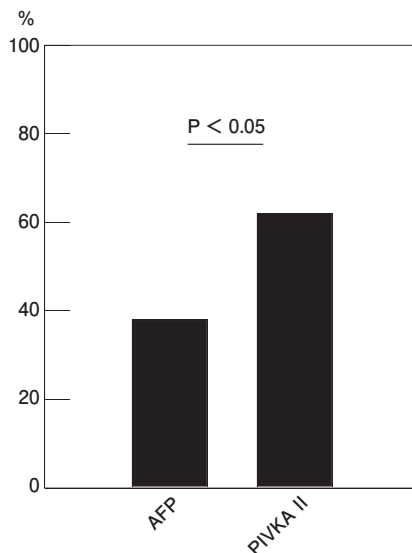
初回治療後に再発していないものは19%、治療後1年以内に再発したものが52%、一年以降の再発が19%、無治療が10%であった。



45.2%で60/day以上の大量飲酒者が38.7%であった。Child B以上の肝硬変からの発癌は6%のみで、大半はChild A以下の肝予備能が保たれた状態からの発癌であった(図1)。一回目に肝癌が発見された時の肝癌の病期はStage I-IIが33%で、III-IVが64%であった(図2)。全患者のうち、現時点まで生存が確認されているものが42%、死亡21%、転院、通院中断などの理由で不明が37%であった(図3)。死亡例の死因は全て肝癌によるものであった。肝癌初発から死亡までの中央値は623日(87-2770日)であったが、現時点でまだ生存している症例もあることから、最終的な生存期間の判定に関しては今後の経過観察が必要である。初回治療後に再発していないものは19%、治療後1年以内に再発したものが52%、一年以降の再発が19%、無治療が10%であった。肝癌発見時の病期がStage III以上であった群の生存率は55%で、Stage I-II群の生存率100%と比較して有意に不良であった。AFP陽性例の生存率は38%、PIVKA-II陽性例の生存率は62%で、AFP陽性例では陰性例と比較して生存率が有意に低値であった(図4)。また、治療後一年以内に再発した群では生存率47%で、一年以降の再発もしくは未再発の群と比較して有意に不良であった。再発に関与する因子の検討では、

図4 腫瘍マーカー陽性率と生存率

AFP陽性例は38%、PIVKA-II陽性例は62%で、AFP陽性例では陰性例と比較して生存率が有意に低値であった。



糖尿病治療歴ありで初回治療後1年以内の再発率が68%と糖尿病治療歴なしの48%と比較して高値であり、特にインスリン治療歴がある場合は再発率88%とさらに高値であった。発症時年齢、背景肝の肝硬変病期、BMI、多量飲酒歴、高血圧、脂質異常症、HBc抗体陽性率では再発率および生存率に差を認めなかった。

考察

肝癌が発見されたときの肝癌の病期は6割以上の症例でStage III以上に進行しており、Stage III以上の症例の一年後の生存率は有意に低かったことから、非B非C肝癌の発見時の進行例が多いことが予後を悪化させていると考えられた。背景肝の肝予備能が保たれている症例が多いことを考え合わせると、今後非B非C肝癌のスクリーニングを適切に行うことができれば、非B非C肝癌の予後は飛躍的に改善することが期待できる。

今回の検討では初回治療時に血清AFP値陽性例はPIVKA II陽性例と比較して予後不良であった。我々は以前の報告で非B非C肝癌ではPIVKA IIの陽性率が高く、肝癌の初期でも

陽性率が高いことを示してきた。今回の検討でも全体では PIVKA II の陽性率が高く、統計学的有意差は得られなかったものの AFP 高値の症例では肝癌病期の進行例が多かったことから、非 B 非 C 肝癌の初期段階では PIVKA II のみが上昇し病期が進行してきてから AFP も上昇してくるために、AFP 高値例では進行例が多いのではないかと考えられた。

糖尿病およびインスリンの治療歴を有する患者では、初期治療時の病期はほぼ同等であるにもかかわらず治療後再発率が高い傾向があり、糖尿病合併ないしはインスリン治療群が他の因子を背景とした非 B 非 C 肝癌と比べて予後不

良である可能性が示された。

結語

現時点での非 B 非 C 肝癌の拾い上げが不十分であることが浮き彫りになるとともに、今後非 B 非 C 肝癌のスクリーニングを適切に行うことが可能になれば、非 B 非 C 肝癌の予後は飛躍的に改善する可能性が示された。AFP 陽性の非 B 非 C 肝癌は予後不良であり、予後予測因子となり得ることが示された。肝癌再発に寄与する因子として糖尿病、特にインスリンの治療歴が関与している可能性が示唆された。

〔参考文献〕

- 1) Hatanaka K, Kudo M, Fukunaga T, Ueshima K, Chung H, Minami Y, et al. Clinical characteristics of NonBNonC- HCC : Comparison with HBV and HCV related HCC. Intervirology. 2007 ; 50 (1) : 24-31.
- 2) Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, et al. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. Dec 13.

当科における非B非C肝硬変の 成因および発癌リスク

●榎奥健一郎 ●建石良介 ●佐藤雅哉 ●三神信太郎 ●内野康志 ●新野 徹
●近藤祐嗣 ●五藤 忠 ●椎名秀一郎 ●小俣政男 ●吉田晴彦 ●小池和彦

群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学

背景・目的

我が国の非B非C肝癌患者数は増加しており、背景に肥満やそれに関連する脂肪肝、糖尿病の増加が推定されている¹⁾。しかし、非B非C肝癌は単一疾患ではなく、上記因子に加え、飲酒、加齢等が加わった複合的リスク因子を背景に発生すると考えられる。そこで、今回、当科を受診した慢性非B非C肝障害のうちNASH、アルコール性、脂肪性（両者の中間型）

の特徴および発癌危険因子を解析した。

方法

1991年1月から2006年12月までに当科を受診した持続的肝酵素異常を示す慢性非B非C肝障害患者のうち血小板が13万未満の170人を対象とし、発癌をエンドポイントとした後ろ向きコホート研究を行った。この170人を1日アルコール摂取量に基づいて次のよう

図1 | NASH、アルコール性、脂肪性と推定される各グループの累積発癌率

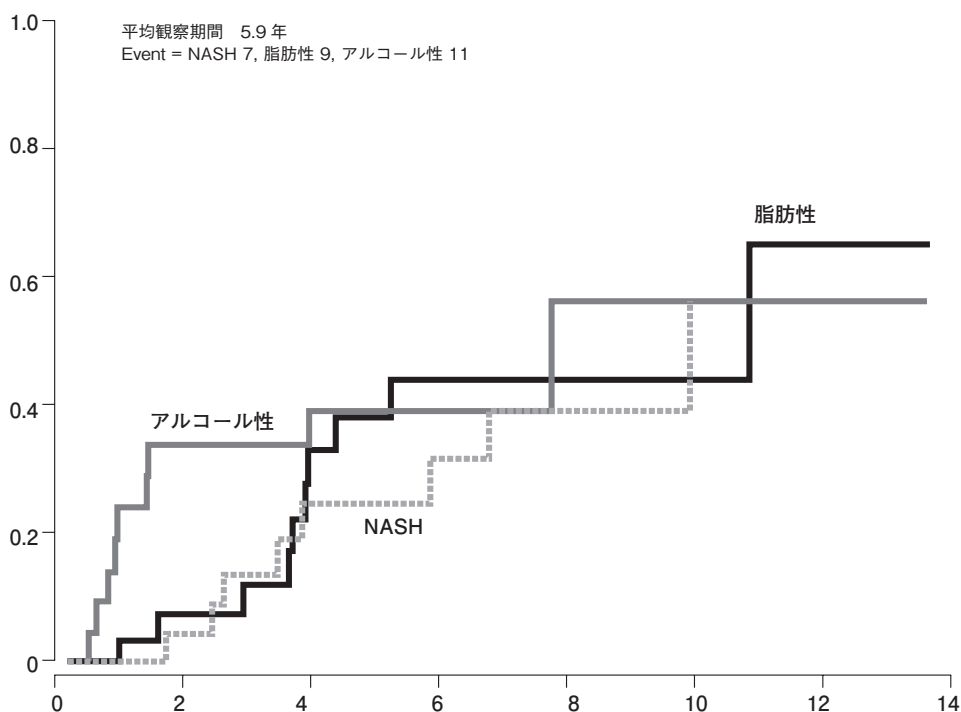


表 1 | NASH、アルコール性、脂肪性と推定される各グループのプロフィール

	NASH 68 人	脂肪性 56 人	アルコール性 46 人
年齢—歳	63.6 ± 8.9	60.3 ± 6.2	55.2 ± 5.5
男性—no. (%)	34 (50.0)	52 (92.8)	38 (82.6)
BMI (kg/m ²) — %			
18.5 未満	4%	0%	0%
18.6 – 25	30%	60%	52%
25.1 – 30	46%	32%	48%
30.1 以上	20%	8%	0%
糖尿病 — %			
なし	50%	48%	52%
食事療法	24%	28%	20%
内服	16%	22%	20%
インスリン	10%	2%	8%
HBc 抗体陽性—no. (%)	16 (23.5)	12 (21.4)	9 (19.6)
脂肪肝 — no. (%)	26 (38.2)	14 (25.0)	2 (4.3)
血小板 — × 10 ⁴ /μL*	10.3 (7.9-12.0)	10.8 (7.6-12.2)	9.5 (7.6-12.5)
アルブミン— g/dL*	3.9 (3.5-4.4)	3.9 (3.5-4.2)	3.6 (3.3-4.1)
ALT — IU/L*	45 (29-65)	46 (31-60)	36 (23-48)
GGT — IU/L*	75 (54-121)	96 (57-226)	179 (71-298)
T.Bil — mg/dL*	0.9 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.2)	1.1 (0.7-1.6)
PT — %*	72.5 (53.1-83)	71.9 (62.9-84.8)	66.7 (48.3-73.2)

* 中央値 (第 1- 第 3 四分位値)

に分類した.

0–19g	NASH	68 人
20–80g	脂肪性	56 人
81g 以上	アルコール性	46 人

このそれぞれのグループについて、プロフィール・累積発癌率を解析した.

成績

170 人のうちアルコール摂取量から NASH, アルコール性, 脂肪性と推定される各グループのプロフィールを表 1 に示した. 各グループの患者数および男女比はそれぞれ 68 人 (男性 50.0%), 46 人 (男性 82.6%), 56 人 (男性 92.8%) であった. 平均年齢は 63.6 ± 8.9 歳, 55.2 ± 5.5 歳, 60.3 ± 6.2 歳であった. 糖尿病はそれぞれで 28 人 (41.2%), 20 人 (43.5%), 32 人 (57.1%), BMI25kg/m² 以上の肥満は 42

人 (61.8%), 22 人 (47.8%), 24 人 (42.9%) に認められた. HBc 抗体陽性は 16 人 (23.5%), 9 人 (19.6%), 12 人 (21.4%) であった. 初診時に腹部超音波にて脂肪肝を確認できたのは 26 人 (38.2%), 2 人 (4.3%), 14 人 (25.0%) であった.

アルコール性は若く男性がほとんどであること, NASH は肥満が多いこと, またアルコール性は肝機能低下が進行していることが推測された.

NASH, アルコール性, 脂肪性と推定される各グループの累積発癌率を図 1 に示した. NASH では平均観察期間 5.9 年で 7 人に, アルコール性では平均観察期間 5.2 年で 11 人に, 脂肪性では平均観察期間 5.7 年で 9 人に肝発癌を認めた. 5 年での累積発癌率はそれぞれ 12.7%, 22.2%, 12.0% であった.

NASH, アルコール性, 脂肪性と推定される各グループの発癌危険因子を Cox 比例ハザードモデルにて解析した結果を表 2 に示した.

表2 | NASH、アルコール性、脂肪性と推定される各グループの発癌危険因子

	単変量		多変量	
NASH	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
年齢 (歳)	1.29 (1.01-1.82)	<0.001	1.14 (1.02-1.19)	<0.001
女性	0.83 (0.24-2.93)	0.78		
糖尿病	4.56 (0.96-21.6)	0.005	4.45 (1.01-13.7)	0.009
脂肪肝	0.35 (0.09-1.37)	0.13	0.33 (0.14-0.77)	0.38
BMI >25kg/m ²	3.53 (0.45-27.9)	0.23		
GPT >40 IU/L	0.557 (0.30-1.05)	0.07	0.74 (0.34-1.60)	0.44
PLT (/μL)	0.86 (0.68-1.09)	0.22		
脂肪性				
年齢 (歳)	1.29 (1.01-1.82)	<0.001	1.11 (1.02-1.18)	0.01
女性	0.68 (0.19-2.99)	0.68		
糖尿病	6.58 (1.07-31.3)	0.005	5.57 (1.28-16.9)	0.01
脂肪肝	0.43 (0.14-1.57)	0.13	0.31 (0.21-1.28)	0.25
BMI >25kg/m ²	4.81 (0.97-23.9)	0.03	3.03 (1.69-8.81)	0.04
GPT >40 IU/L	0.40 (0.12-1.68)	0.21		
PLT (/μL)	1.08 (0.26-4.57)	0.32		
アルコール性				
年齢 (歳)	1.19 (1.01-1.79)	0.006	1.11 (1.02-1.18)	0.009
女性	0.43 (0.05-3.46)	0.43		
糖尿病	6.58 (1.07-31.3)	0.005	4.13 (1.28-16.9)	0.024
脂肪肝	0.63 (0.21-3.78)	0.25		
BMI >25kg/m ²	2.30 (0.57-9.21)	0.24		
GPT >40 IU/L	1.57 (0.42-5.88)	0.50		
PLT (/μL)	1.09 (0.88-2.35)	0.40		

NASH では年齢 (ハザード比 [HR] 1.14/年, $P<0.001$), 糖尿病 ($HR=4.45$, $P=0.009$) が, アルコール性では年齢 ($HR=1.11$, $P=0.009$), 糖尿病 ($HR=4.13$, $P=0.024$) が, 脂肪性では年齢 ($HR=1.11$, $P=0.01$), 糖尿病 ($HR=5.57$, $P=0.01$), BMI25 以上の肥満 ($HR=3.03$, $P=0.04$) が発癌の危険因子として有意であった。また, いずれでも初診時に脂肪肝があると発癌リスクはむしろ低下した。

考察

日本を含む先進国での慢性非 B 非 C 肝臓の増加はアルコールによるものではなく, 糖尿病や肥満そしてそれらを背景とした脂肪肝の増加が主な原因と推定されている^{2,4)}。しかし 1 日 1

合以上の飲酒が内臓肥満, 高血圧, 高脂血症, 高血糖を増加させるという報告もある⁵⁾。慢性非 B 非 C 肝障害患者の非 B 非 C 肝臓は単一疾患ではなく, 糖尿病, 肥満, 脂肪肝といった因子に加え, 飲酒, 加齢等が加わった複合的リスク因子を背景として発生すると考えられる。今回解析対象となった症例の糖尿病の罹患率は NASH, アルコール性, 脂肪性の各グループで 50%, 52%, 48% であった。厚生労働省 2007 年国民健康栄養調査によると糖尿病の可能性を否定できない糖尿病予備軍 (HbA1c が 5.6% から 6.1%) を含めた糖尿病患者は日本人成人の 17% である。また BMI については, やはり 2007 年国民健康栄養調査によると BMI25 以上の肥満人口は 2,300 万人と言われているのに対し, 本研究の対象患者では NASH, アルコー

ル性、脂肪性の各グループで66%、40%、48%がBMI25以上である。糖尿病同様にBMIが25以上の割合は高いと言え、慢性非B非C肝障害を呈する患者の中にはメタボリックシンドロームが多く含まれていることが示唆される。飲酒量については平成8年健康づくりに関する意識調査(財団法人健康・体力づくり事業財団)によると、日本の成人全体でアルコールを1日60g以上消費する割合は、男性の4.1%、女性の0.3%と報告されている。本研究の対象患者は日本の一般人口に比べて多量飲酒者および中等量飲酒者が多く含まれていることがわかる。やはりメタボリックな因子、アルコールの因子のそれぞれが患者により様々な程度で関わって

慢性非B非C肝障害を起こしていると考えられる。

結論

非B非C肝癌は単一疾患ではなく、メタボリックシンドロームに関連した因子の他、飲酒、加齢等が加わった複合的リスク因子を背景に発生すると考えられる。慢性非B非C肝障害をアルコール摂取量のみで層別化した場合、ある一定の傾向はとらえられるが、明確な区分は難しい。非アルコール性の女性、アルコール性の男性の他、様々な背景を持った患者群が複合した疾患概念と捉えられる。

[参考文献]

- 1) Caldwell, S., Cryptogenic cirrhosis: what are we missing? Curr Gastroenterol Rep, 2010. 12 (1) : p. 40-8.
- 2) Marrero, J.A., et al., NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology, 2002. 36 (6) : p. 1349-54.
- 3) Kojima, S., et al., Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. J Gastroenterol, 2003. 38 (10) : p. 954-61.
- 4) Powell, E.E., et al., The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology, 1990. 11 (1) : p. 74-80.
- 5) Yokoyama, H., et al., Effects of excessive ethanol consumption on the diagnosis of the metabolic syndrome using its clinical diagnostic criteria. Intern Med, 2007. 46 (17) : p. 1345-52.

非 B 非 C 肝硬変の成因別実態 —特にNASHから進展した肝硬変の臨床像

● 杉本龍亮 ● 岩佐元雄 ● 竹井謙之

三重大学大学院 消化器内科学

はじめに

慢性肝疾患の終末像である肝硬変の成因としては、ウイルス性、アルコール性 (AL)、自己免疫性 (AIH)、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) などがある。2008 年の全国 58 施設の症例をもとに本邦の肝硬変の成因と現状を解析した調査結果によると、約 75% がウイルス性肝炎によるものであった¹⁾。しかしながら、今日、インターフェロン療法、核酸アナログ製剤など、ウイルス性肝炎に対する治療の進歩により、肝硬変の成因としてのウイルス性肝炎の割合が減少傾向にあることが指摘されている。一方で、生活習慣の欧米化に伴い、本邦においても NASH からの肝硬変へ進展する症例の割合が増加してきている²⁾。そこで、今回、非 B 非 C 肝硬変の実態を明らかにするため、当科における非 B 非 C 肝硬変を成因別に分類し、頻度、臨床所見を比較検討した。

対象と方法

対象は 2006 年 1 月から 2010 年 12 月までの 5 年間に当院に入院し、非 B 非 C 肝硬変と診断された 77 例 (男性 48 名、女性 29 名、平均年齢 66.7 ± 9.0 歳) である。今回の主題ポスター基準に従い成因別に分類を行い、その中で成因別上位 4 疾患である AL、NASH、PBC、AIH において、年齢、性別、Child 分類、血清アルブミン (Alb)、肝癌合併の有無などの患者背景、および糖尿病・脂質異常・高血圧などの生活習慣病合併の有無について比較検討した。また、InBody720 による体組成分析を施行した 44 例においては、BMI、内臓脂肪レベル (VFA) を解析した。

成績

非 B 非 C 肝硬変の成因別頻度 (図 1) は、AL43 例 (55.8%)、NASH9 例 (11.7%)、PBC7 例 (9.1%)、AIH3 例 (3.9%)、特発性門脈圧亢進症 2 例 (2.6%)、原発性硬化性胆管炎 1 例 (1.3%)、原因不明 12 例 (15.6%) で、AL が半数を占めていた。患者背景 (表 1) では、平均年齢は AL 65.3 ± 7.8 歳、PBC 56.3 ± 12.5 歳、AIH 72.7 ± 4.5 歳、NASH 69.9 ± 9.8 歳と、PBC が有意に ($P < 0.01$) 若年であった。男女比は AL 9.8 : 1、PBC 0 : 7、AIH 0 : 3、NASH 3 : 1 と、AL は男性に多く、AIH、PBC は全例女性であった。肝重症度として Child 分類、Alb 値を比較したが、4 群間では有意な差は認められなかった。肝癌の合併 (図 2) は、AL 65.9%、PBC 14.2%、AIH 66.7%、NASH 66.7% と、PBC の肝癌合併

図 1 成因別頻度 (n=77)

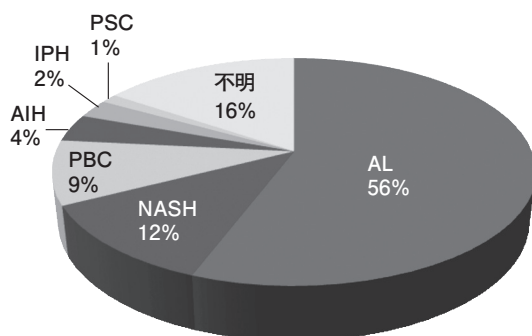


表 1 患者背景の検討

	AL	NASH	PBC	AIH
症例数	43 (55.8%)	9 (11.7%)	7 (9.1%)	3 (3.9%)
平均年齢 (歳)	65.3 ± 7.8	69.9 ± 9.8	56.3 ± 12.5 ※	72.7 ± 4.5
性別 (男 : 女)	9.8 : 1	3 : 1	0 : 7	0 : 3
Child 分類	7.2 ± 2.2	7.3 ± 2.6	7.3 ± 2.1	6.0 ± 1.0
Alb 値	3.4 ± 0.7	3.3 ± 0.7	3.5 ± 0.5	3.4 ± 0.2

※ P<0.01

表 2 生活習慣病合併割合

	AL	NASH	PBC	AIH
糖尿病	40%	78%	29%	67%
脂質異常	16%	33%	14%	0%
高血圧	44%	78%	0%	33%

図 2 肝臓合併割合

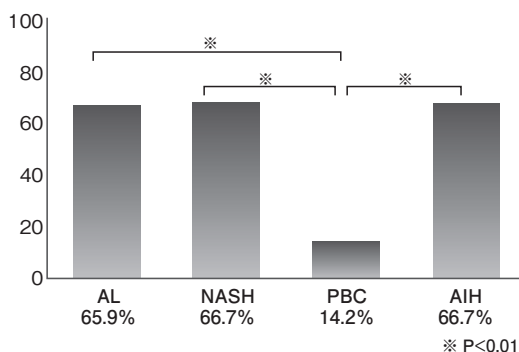
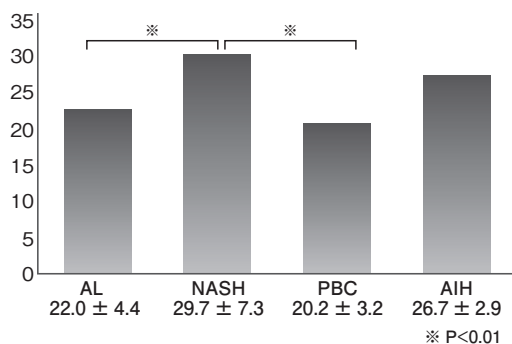
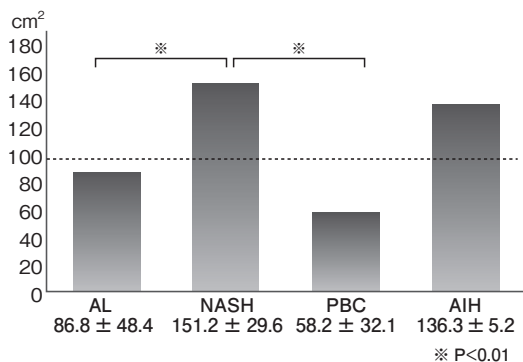


図 3 BMI の比較 (n=44)



が少なかった。糖尿病、脂質異常、高血圧の生活習慣病合併率(表2)は、AL 40% : 16% : 44%, PBC 29% : 14% : 0%, AIH 67% : 0% : 33%, NASH 78% : 33% : 78% と、NASH で高頻度に糖尿病および高血圧を合併が認められた。BMI の比較(図3)では、NASH は 26.7 ± 7.3 であり、AL 22.0 ± 4.4 , PBC 20.2 ± 3.2 と比較し有意に ($P < 0.01$) 高値であった。VFA の比較(図4)では、NASH $151.2 \pm 34.4 \text{ cm}^2$, AL $86.8 \pm 48.4 \text{ cm}^2$, PBC $58.2 \pm 32.1 \text{ cm}^2$, AL $86.8 \pm 48.4 \text{ cm}^2$ と、NASH 患者は AL, PBC と比較して有意に VFA が高かった ($P < 0.01$)。また NASH 患者全例が VFA 100 cm^2 以上の内臓肥満を伴っ

図 4 VFA の比較 (n=44)



ていた。

考察・結語

今回の当院における非 B 非 C 肝硬変の成因調査では、AL 性が肝硬変の原因の約半数以上を占めていた。次いで NASH から進展した肝硬変が 12% に認められ、内臓肥満、生活習慣

病を高頻度に合併していることが判明した。今後もウイルス性肝硬変が減少し、NASH から進展する肝硬変の増加が予想されるが、非 B 非 C 肝癌はウイルス性肝癌と比較して進行肝癌として発見されることが多い。非 B 非 C 肝硬変・肝癌の自然史を明らかにし、非 B 非 C 肝癌の適切なリスク集団を設定することが急務と考えられた。

〔参考文献〕

- 1) 肝硬変の成因別実態 (2008) 中外医学社
- 2) 橋本悦子. 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) : 病態と治療 臨床経過と予後. 肝臓. 2004 ; 45 : 71-76

当院における非B非C型 肝硬変患者の特徴について

● 盛田篤広 ● 西大路賢一 ● 宇野耕治 ● 中島正継

京都第二赤十字病院 消化器科

はじめに

平成 22 年人口動態統計の概況によると悪性新生物の部位別死亡者数において肝細胞癌 (HCC) は肺癌, 胃癌, 大腸癌に次いで第 4 位であり, またその原因は B 型や C 型に比べて非 B 非 C 型 (NBNC 型) の割合が 2000 年の第 14 回原発性肝癌追跡調査報告での 8.7% から 2006 年の第 17 回調査報告では 14.9% と増加している¹⁾。

また, HCC における肝硬変 (LC) の既往歴のある割合は 2010 年の第 18 回報告によると 60.0% を占めており²⁾, LC における NBNC 型の占める割合を検討することは重要であると思われる。当院における NBNC 型 LC 患者における臨床的特徴を明らかにし, 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の占める割合や糖尿病 (DM), 肝細胞癌 (HCC) の合併頻度などを検討した。

対象

対象は 2008 年 4 月より 2011 年 3 月までに当科にて病理学的に或いは臨床的に LC と診断された 97 症例である。これらの内訳は B 型 LC 患者が 8 例, C 型 LC 患者が 52 例, 第 15 回日本肝臓学会大会「主題ポスター討論; 我が国における非 B 非 C 型肝硬変の実態調査」での非 B 非 C 肝硬変の診断基準: ≪ HBsAg 陰性, HCV 抗体かつ HCV-RNA 陰性で臨床的に肝硬変と診断された症例 ≫ に合致する NBNC 型 LC 患者が 37 例である。

方法と検討項目

1) B 型 LC, C 型 LC, NBNC 型 LC での a) 年齢, 血液検査項目 (血小板数, アルブミン, PT) の比較, b) 性別分布, 肝細胞癌 (HCC) 合併頻度の比較を行い, 更に 2) NBNC 型 LC

表 1 | B 型 LC, C 型 LC, NBNC での年齢・検査数値の比較

	N	年齢	PLT	ALB	PT
B 型 LC	8	62.4 ± 7.5	10.6 ± 5.9	2.9 ± 0.6	70.2 ± 15.4
C 型 LC	52	73.3 ± 9.5	9.9 ± 4.6	2.9 ± 0.7	69.9 ± 17.9
NBNC	37	68.2 ± 11.6	11.7 ± 5.9	3.2 ± 0.8	74.4 ± 18.0
ANOVA		p=0.0057	p=0.2556	p=0.2094	p=0.4940
Tukey	B 型 LC vs. C 型 LC	p=0.0160	p=0.9409	p=0.9950	p=0.9992
	B 型 LC vs. NBNC	p=0.3168	p=0.8248	p=0.6578	p=0.8165
	C 型 LC vs. NBNC	p=0.0551	p=0.2259	p=0.1912	p=0.4758

表2 B型LC, C型LC, NBNCでの性別・HCC合併頻度の比較

	N	性別 (M/F)	HCC (あり / なし)
B型LC	8	5 / 3	6 / 2
C型LC	52	29 / 32	31 / 20
NBNC	37	9 / 27	16 / 21
χ^2 検定		$p=0.1827$	$p=0.1320$

について、a) 成因を JDDW 2011 特別企画の基準 (① NASH, ② アルコール性, ③ 脂肪性, ④ 原発性胆汁性肝硬変 (PBC), ⑤ その他の胆汁うっ滞型, ⑥ 自己免疫性肝炎 (AIH), ⑦ 代謝性肝硬変, ⑧ うっ血性, ⑨ 寄生虫感染, ⑩ その他, ⑪ 原因不明) に従い分類し、b) 各成因別に年齢, 糖尿病, 静脈瘤の合併頻度の比較, c) HCC の有無による糖尿病, 高血圧, 肥満の合併頻度の比較, d) HCC の腫瘍径を B 型 LC, C 型 LC と比較した。

成績

1) a) 年齢は B 型 LC : 62.4 ± 7.5 , C 型 LC : 73.3 ± 9.5 , NBNC 型 LC : 68.2 ± 11.6 歳で、NBNC 型 LC は C 型 LC より若年である傾向を認めたが有意差はなく、血小板数は B 型 LC : 10.6 ± 5.9 , C 型 LC : 9.9 ± 4.6 , NBNC 型 LC : 11.7 ± 5.9 万で有意差はないがやや血小板数が多い傾向にあり、アルブミンは B 型 LC : 2.9 ± 0.6 , C 型 LC : 2.9 ± 0.7 , NBNC 型 LC : 3.2 ± 0.8 mg/dl で PT は B 型 LC : 70.2 ± 15.4 , C 型 LC : 69.9 ± 17.9 , NBNC 型 LC : 74.4 ± 18.0 % と NBNC 型 LC でやや高い傾向を認めたが有意差はなかった (表 1)。b) 性別・HCC の合併頻度には有意な差は認められなかったが、HCC の合併は C 型 LC は 51 例中 31 例で認められたのに対して NBNC 型 LC では 37 例中 16 例で認められた (表 2)。

2) a) NBNC 型 LC の成因の内訳はアルコール性 : 15, NASH : 12, 不明 : 6, PBC : 3,

AIH : 1 とアルコール性が最も多く (40.5%), 不明 6 症例中で HBc 抗体陽性者が 3 例 (50%) 含まれていた。b) NBNC の成因別での年齢はアルコール性 : 65.1 ± 11.1 , NASH : 72.5 ± 13.9 , 成因不明 : 66.7 ± 9.9 , PBC : 67.0 ± 5.2 , AIH 75.0 歳と NASH で年齢が高い傾向を認めた。糖尿病合併は NASH の 12 例中 7 例と高い傾向を認めたが、食道静脈瘤合併は有意な差は認められなかった (表 3)。c) HCC の有無別の糖尿病合併率は HCC 合併群では高い傾向を認めたが、高血圧合併や肥満合併の頻度には有意差がなかった (表 4)。d) また、HCC 腫瘍径を B 型 LC, C 型 LC と NBNC 型 LC にて比較した所、それぞれ B 型 LC/C 型 LC : 29.37 ± 16.01 , NBNC 型 LC : 48.73 ± 33.52 と NBNC 型 LC で有意に ($p=0.001$) 大きく、(85 mm 以上のもの 3 例を含む) 40 mm 以上が 8 症例あり、3 症例が腫瘍破裂にて発症していた (表 5)。

考察

NBN 型 LCC の 43% で HCC を合併しており、C 型 LC 程ではないが、HCC 合併頻度は高い傾向が見られた。NBNC 型 LC の成因はアルコール性 + NASH で 73% が占められており、成因不明患者の 50% で HBc 抗体陽性を示していたが、いずれの症例も HBV DNA は検出感度以下であった。NBNC 型 LC の成因別での検討において、アルコール性、NASH とともに半数以上で DM を合併しており、HCC 合併群での DM 合併率は高かった。NBNC での

表 3 NBNC 成因別での年齢、糖尿病、静脈瘤合併頻度の比較

成因	N	年齢	糖尿病合併（あり / なし）	静脈瘤合併（あり / なし）
アルコール性	15	65.1 ± 11.1	8 / 7	4 / 11
NASH	12	72.5 ± 13.9	7 / 5	3 / 9
成因不明	6	66.7 ± 9.9	2 / 4	3 / 3
PBC	3	67.0 ± 5.2	0 / 3	1 / 2
AIH	1	75.0	0 / 1	0 / 1

表 4 HCC の有無別での糖尿病、高血圧、肥満合併頻度の比較

HCC	N	糖尿病合併（あり / なし）	高血圧合併（あり / なし）	肥満（BMI）
合併群	16	10 / 6	6 / 10	24.1 ± 4.5
非合併群	21	7 / 14	2 / 19	24.7 ± 4.4
		p=0.0778	p=0.0554	p=0.7165

表 5 B 型 LC, C 型 LC と NBNC での HCC 腫瘍径の比較

HCC	N	腫瘍径
B 型 LC C 型 LC	37	29.37 ± 16.01
NBNC	16	48.73 ± 33.52
		p=0.001

HCC は B 型 LC, C 型 LC よりも腫瘍径が有意に大きく、腫瘍破裂で発症する症例を含むことがあり、診断時には進行しているものがあつた。林らは NBNC 型 HCC 手術例の臨床病理学的

検討において、糖尿病を合併する頻度は 48.8% であり、B 型 27.7%, C 型 25.5% に比して有意に高いと報告しているが、腫瘍径や個数には有意な差は無かったと報告している³⁾。当科での NBNC 型の HCC 症例は症例や腫瘍破裂で発症した症例など 85mm 以上の巨大なものが 3 例含まれていたことが有意差を認めた原因と考えられる。

結語

NBNC 型 LC 症例の成因はアルコール性、NASH の頻度が高く、また HCC 合併例では腫瘍径が大きい傾向があつた。

【参考文献】

- 1) 日本肝癌研究会. 「第 17 回原発性肝癌追跡調査報告 (2003 ~ 2004)」
- 2) 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫 他. 第 18 回原発性肝癌追跡調査報告 (2004 ~ 2005) 肝臓 2010; 51: 460-484
- 3) 林 智之, 平井 聡, 島谷明義 他. 非 B 非 C 型肝細胞癌手術例の臨床病理学的特徴について. 肝臓 2010; 51: 697-705

腹腔鏡にて診断した 非B非C肝硬変の検討

● 森川浩安 ● 岩井秀司 ● 河田則文

大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学

はじめに

我々の施設では、第69回日本消化器病学会総会(1983年)、第27回日本肝臓学会総会(1991年)、第2回日本肝臓学会大会(1998年)および第44回日本肝臓学会総会(2008年)において「肝硬変の成因別実態の調査」のテーマについて腹腔鏡で診断した肝硬変症例を報告してきた¹⁻⁴⁾。当施設では腹腔鏡を肝疾患の診断、治療に積極的に利用し、累積の腹腔鏡施行数は現在3,000症例を超えている。今回、腹腔鏡にて診断した非B非C肝硬変について検討を行った。

対象と方法

1971年から2010年までに腹腔鏡を施行した2,570例のうち、HBs抗原とHCV抗体を測

定しえた非B非C肝硬変173例(男性86例、女性87例、年齢14-76歳、平均年齢52.2歳)を対象にした。また、詳細な検討が可能であった1990年以降とそれ以前に区分して検討を行った。肝硬変の診断については、腹腔鏡所見を生検組織所見より優先した。

成績

1. 全体の成因別内訳は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)11例、アルコール性58例、原発性胆汁性肝硬変(PBC)29例、原発性硬化性胆管炎1例、自己免疫性肝炎(AIH)25例、Wilson病5例、Hemochromatosis 2例、糖原病1例、門脈血行異常症(PH)6例、Budd-Chiari 1例、不明35例であった。また、HBc抗体陽性者は5例で、肝細胞癌発癌例は26例であった(図1)。

図1 全体の成因別内訳 (173例)

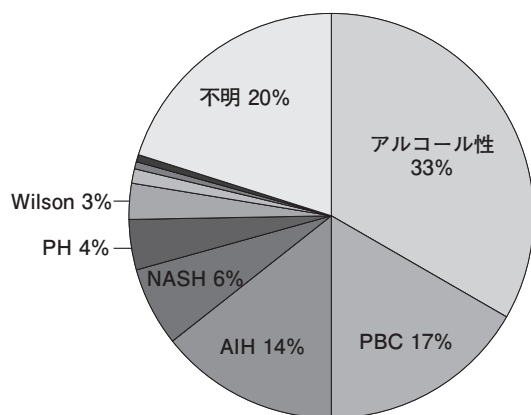


図2 1989年以前の内訳 (99例)

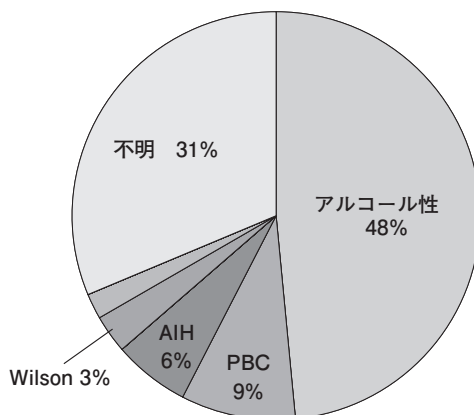


表 1 | 1990 年以降の成因別症例数

成因	症例数	男性	女性	年齢	BMI
アルコール性	10	9	1	56 (28-74)	22.5
原発性胆汁性肝硬変	21	2	19	56 (36-69)	22.8
自己免疫性肝炎	18	3	15	54 (32-69)	24.4
NASH	11	0	11	63 (53-71)	28.3
門脈血行異常症	7	2	5	52 (41-69)	22.0
代謝性肝硬変	3	1	2	33 (24-49)	23.5
原発性硬化性胆管炎	1	0	1	52	23.1
原因不明	3	0	3	63 (51-75)	25.6
総数	74	17	57	56 (28-75)	24.2

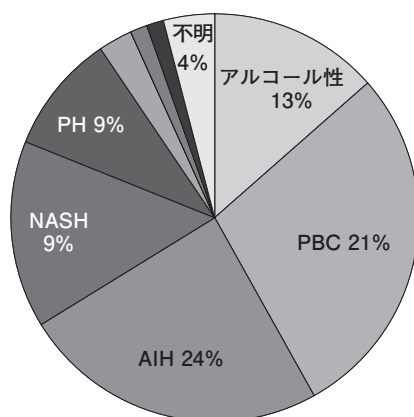
年齢・BMI (Body Mass Index) : 平均値 (範囲)

表 2 | 1990 年以降の成因別合併症

成因	肝生脳症	腹水	静脈瘤	肝癌	高血圧
アルコール性	0%	0%	60%	40%	50%
原発性胆汁性肝硬変	0%	10%	19%	5%	24%
自己免疫性肝炎	6%	0%	28%	0%	33%
NASH	9%	9%	36%	9%	73%
門脈血行異常症	0%	29%	86%	0%	0%
代謝性肝硬変	0%	0%	66%	0%	0%
原発性硬化性胆管炎	0%	0%	0%	0%	0%
原因不明	0%	0%	0%	33%	0%

2, 1989 年以前の症例は 99 例で, その内訳はアルコール性 48 例, PBC 9 例, AIH 6 例, 不明例 31 例, その他 5 例であった (図 2).

図 3 | 1990 年以降の内訳 (74 例)



3, 1990 年以降の症例は 74 例で, 男性 17 例, 女性 57 例, 平均年齢 56 歳 (28-75 歳), 平均 BMI 24.2 であった. 成因別内訳は NASH 11 例, アルコール性 10 例, PBC 21 例, AIH 18 例, PH 7 例, 代謝性 3 例, 原発性硬化性胆管炎 1 例, 不明 3 例であった (図 3, 表 1). 合併症として, 肝性脳症・腹水はほぼ認めず, 静脈瘤は 27 例に認めた. 肝癌合併はアルコール性において多く認めた. 高血圧の合併は NASH が最も多く, アルコール性も半数に合併例を認めた (表 2). 成因別の血液データの特徴として, 血小板値では, PH と代謝性肝硬変が平均値 10 万 / μ L

表3 | 1990 年以降の成因別血液データ

成因	白血球数	血小板値	Hb	ALT	γ GTP	T-Bil
アルコール性	4700 \pm 590	11.4 \pm 3.6	11.5 \pm 1.6	50 \pm 15.8	172 \pm 171	1.3 \pm 0.02
原発性胆汁性肝硬変	5500 \pm 1220	17.6 \pm 6.8	11.7 \pm 0.8	68 \pm 14.4	270 \pm 26.0	2.0 \pm 0.87
自己免疫性肝炎	5000 \pm 1530	14.5 \pm 12.9	13.1 \pm 0.8	114 \pm 4.4	162 \pm 556	1.9 \pm 0.21
NASH	4800 \pm 480	10.9 \pm 3.3	13.1 \pm 0.1	75 \pm 26.1	105 \pm 37.9	1.6 \pm 0.12
門脈血行異常症	3100 \pm 570	8.3 \pm 2.2	10.6 \pm 1.6	41 \pm 0.8	54 \pm 1.7	1.0 \pm 0.05
代謝性肝硬変	2900 \pm 900	6.6 \pm 2.1	13.9 \pm 1.0	83 \pm 70.0	74 \pm 48.1	1.0 \pm 0.27
原発性硬化性胆管炎	3800	14.3	11.9	41	26	0.9
原因不明	3500 \pm 460	10.9 \pm 5.9	13.1 \pm 0.7	43 \pm 14.5	94 \pm 10.6	1.2 \pm 0.63

成因	Alb	PT	T.cho	TG	FBS
アルコール性	3.5 \pm 0.02	70 \pm 9.9	161 \pm 19.8	110 \pm 13.8	107 \pm 22.2
原発性胆汁性肝硬変	3.5 \pm 0.19	97 \pm 9.2	208 \pm 5.0	98 \pm 28.6	104 \pm 4.8
自己免疫性肝炎	3.5 \pm 0.12	94 \pm 15.6	188 \pm 66.7	115 \pm 11.5	105 \pm 6.8
NASH	3.6 \pm 0.12	69 \pm 7.7	168 \pm 8.6	105 \pm 13.2	106 \pm 16.4
門脈血行異常症	3.4 \pm 0.33	84 \pm 12.0	155 \pm 3.9	62 \pm 14.4	93 \pm 9.0
代謝性肝硬変	4.0 \pm 0.29	106 \pm 31.6	151 \pm 7.3	91 \pm 29.8	104 \pm 30.0
原発性硬化性胆管炎	3.8	87	205	115	93
原因不明	3.9 \pm 0.75	92 \pm 12.5	231 \pm 82.2	106 \pm 42.5	93.7 \pm 9.5

全て；平均 \pm SD. 白血球数 [μ L], 血小板値 [$10^4/\mu$ L], Hb \cdot Alb [g/dL], ALT \cdot GGT [IU/L], T-Bil \cdot T.Cho \cdot TG \cdot FBS [mg/dL], PT [%].

を下回っており、ALT では AIH が最も高い値を示した。 γ GTP と総ビリルビンでは、PBC が最も高い値を示した。注目される NASH の血液データの特徴は PT 値が他疾患と比べ最も低値であり、総コレステロール \cdot 中性脂肪 \cdot 空腹時血糖は他疾患との差を認めなかった (表 3)。

考察

年代別症例数の減少や症例間の男女差等から、腹腔鏡施行例のための偏りが考えられることを最初に述べておく。しかしながら、その診断 \cdot 評価は確かで、情報量も多いため特殊原因である非 B 非 C 肝硬変の診断には適していると我々は考えている。上記を踏まえ、第 44 回総会での肝硬変の成因別実態 (全国報告)⁴⁾ と比較すると、当院の特徴として、腹腔鏡施行可

能例であるので早期の肝硬変であること、アルコール性の最近の減少 (48 % \Rightarrow 13 %) と門脈血行異常症の存在が考えられた。門脈血行異常症については、当施設は古くから、厚労省研究班の班員であり、症例数の多さはその登録例の進展と他施設からの紹介によるものと考えられる。肝硬変に伴う合併症の頻度については、肝性脳症や腹水合併例は少なく、静脈瘤合併を多数に認めた。肝発癌については、非 B 非 C の中ではアルコール性で肝癌合併率が高かった。全体では非 B 非 C 肝硬変患者の 14.9 % に発癌を認めたが、ウイルス要因を加えた全成因別と比較すると顕著に低値であった⁴⁾。NASH 症例は 1990 年以降では 9 % であるが、2000 年以降認めはじめ、以降の頻度は 30.5 % (36 例中 11 例) であった。血液データの平均値からは脂質異常や空腹時血糖の異常は認めなかったが、高率に高血圧の合併を認めた。

結語

非 B 非 C 肝硬変の診断を腹腔鏡にて行った。全国報告と比較して成因の偏りを認めるも、NASH 診断が可能となった 2000 年以降をみると、その頻度は 30.5% で、非 B 非 C 肝硬変の中で最多数であった。

〔参考文献〕

- 1) 針原重義, 山本祐夫, 肝硬変の成因と予後. 「肝硬変症の成因と予後」大田康幸, 原田尚編, 南江堂, 1984 : p64-69
- 2) Shiomi S, Kuroki T, Ueda T, et al. : Effect of drinking on the outcome of cirrhosis in patients with hepatitis B or C. J Gastroenterology and Hepatology 1992 ; 7 : 274-276
- 3) Habu D, Shiomi S, Nishiguchi S, et al. : Trends in the causes and outcome of liver cirrhosis diagnosed by laparoscopy in Osaka, Japan during the past three decades. Digestive Endoscopy 2001 ; 13 : 13-16
- 4) 森川浩安, 河田則文. 腹腔鏡にて診断した肝硬変の成因と予後について. 「肝硬変の成因別実態 2008」恩地森一 監修, 中外医学社. p52-5

当院における肝硬変の 成因に関する検討

●尾下正秀 ●榎原良一 ●宮竹英希

大阪警察病院 内科

はじめに

当院における肝硬変の成因について検討した。

対象と方法

2010年1月～12月に施行した超音波検査にて肝硬変と診断された患者483名(男:女=271:212, 年齢34～90才)。応募要領に基づき, その成因を検討した。

また, 1998年第2回肝臓学会大会, 2008年第44回肝臓学会総会において発表した当院の肝硬変の成因・臨床像との比較検討を行った。

成績

(1) 肝硬変の成因 (図1)

ウイルス性肝硬変は, 肝硬変の72%を占めた。B型肝炎ウイルス(HBV)による肝硬変(HBsAg陽性/HCVAb陰性)が47名(10%, 男:女=32:15, 63 ± 8 才, 肝臓合併率62%), C型肝炎ウイルス(HCV)による肝硬変(HBsAg陰性/HCVAb陽性)が292名(60%, 男:女=144:148, 72 ± 8 才, 肝臓合併率59%), HBV・HCV重複感染は5名, HCV・PBC, HBV・AIH, HCV・AIHの合併例がそれぞれ1名であった。残り136名(28%, 男:女=92:44)が非B非C肝硬変であった。

(2) 非B非C肝硬変の成因 (図2, 表1)

136例の非B非C肝硬変の成因は, NASH

図1 肝硬変483名の成因
(成因, 人数, %の順に示す)

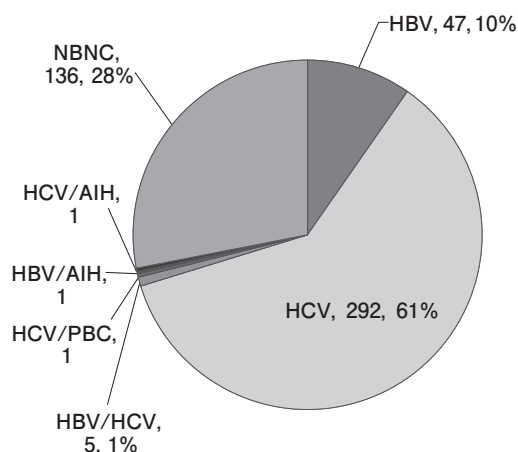


図2 非B非C肝硬変136名の成因
(成因, 人数, %の順に示す)

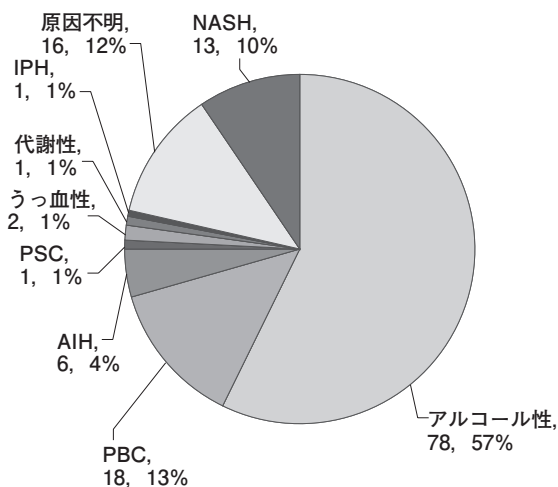
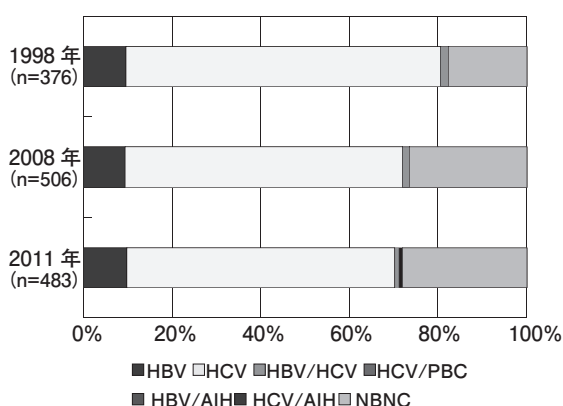


表 1 肝硬変の成因別の臨床像 (性別, 年齢, 肝癌の合併)

	人数	性別 (男 / 女)	年齢	肝癌合併
HBV	47	32/15	63 ± 8	29 (62%)
HCV	292	144/148	72 ± 8	171 (59%)
アルコール	78	67/11	66 ± 12	29 (37%)
NASH	13	8/5	75 ± 8	8 (62%)
PBC	18	4/14	73 ± 9	2 (11%)
AIH	6	1/5	74 ± 3	1 (17%)
成因不明	16	9/7	76 ± 8	10 (63%)

図 3 当院での肝硬変の成因の推移
(1998 年は肝臓学会大会, 2008 年は肝臓学会
総会で発表した成績である)

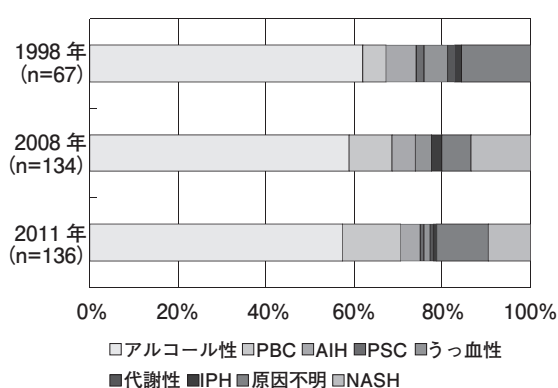


13 名 (肝硬変患者全体の 2.7%, 男:女 = 8:5, 75 ± 8 才, 肝癌合併 8 名) (画像診断例 4 名, 組織診断例 9 名), アルコール性 78 名 (16%, 男:女 = 67:11, 66 ± 12 才, 肝癌合併率 37%), 脂肪性 0 名, 原発性胆汁性肝硬変 18 名 (3.7%, 男:女 = 4:14, 73 ± 9 才, 肝癌合併 2 名), その他の胆汁うっ滞型 1 名 (原発性硬化性胆管炎例), 自己免疫性肝炎 6 名 (1.2%, 男:女 = 1:5, 74 ± 3 才, 肝癌合併 1 名), 代謝性肝硬変 1 名 (ヘモクロマトーシス例), うっ血性 2 名, 寄生虫感染 0 名, 特発性門脈圧亢進症 1 名, 原因不明 (上記以外) が 16 名 (3.3%, 男:女 = 9:7, 76 ± 8 才, 肝癌合併 10 名) であった。

(3) 肝硬変の成因の年次推移

1998 年肝臓大会, 2008 年肝臓総会, および, 今回の 2011 年 DDW で発表した肝硬変の成因

図 4 当院での非 B 非 C 肝硬変の成因の推移
(1998 年は肝臓学会大会, 2008 年は肝臓学会総会
で発表した成績である)

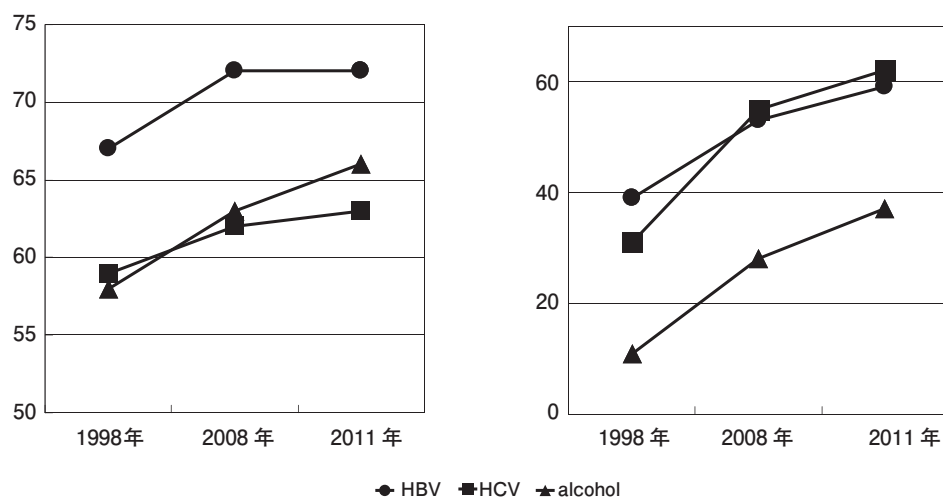


の年次推移をみてみると, H B V 肝硬変は 9.7% → 9.3% → 9.6% と変化なく, H C V 肝硬変は 71% → 63% → 60% と低下しており, 非 B 非 C 肝硬変の割合が 18% → 26% → 28% と大きくなってきていた (図 3, 4). また, 症例数の多い H B V, H C V, アルコール性肝硬変においては, いずれも平均年齢は上昇してきており, 肝癌の合併の割合も増えていた (図 5).

考察

肝硬変の成因では, H C V 肝硬変の割合が低下し, 非 B 非 C 肝硬変の増加がみられた. 非 B 非 C 肝硬変は, 肝硬変の 28% を占め, その半数以上がアルコール性であった. 年齢では H B V, アルコール, H C V の順に高齢になるが,

図5 肝硬変の成因別の平均年齢, HCC合併率 (1998年は肝臓学会大会, 2008年は肝臓学会総会で発表した成績である)



NASH・原因不明はさらに高齢であった。また、HBV・HCV・NASH・原因不明では約6割に肝臓の合併を認めた。原因不明とNASHの臨床像に類似点もあり、成因不明例の中に、過去の脂肪肝を把握されなかったNASH症例の一部が含まれているかもしれない。

結語

以上、非B非C肝硬変の成因について上記の結果をえた。

参考文献

- 1) 尾下正秀, 宮竹英希, 南條明子 他. 肝硬変の成因別実態 「肝硬変の成因別実態 1998」小林健一, 清澤研道, 岡上 武 編 中外医学社 東京 1999 : p235-238.
- 2) 榎原良一, 尾下正秀, 宮竹英希 他. 当院における肝硬変の成因別実態 「肝硬変の成因別実態 2008」恩地森一 監修, 青柳 豊, 西口修平, 道堯浩二郎 編 中外医学社 東京 2008 : p187-191.

●西脇聖剛 ●島 俊英 ●岡上 武

大阪府済生会吹田病院 消化器肝臓病センター

はじめに

近年、生活習慣の欧米化に伴い非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 患者が確実に増加し¹⁾、アルコール性肝障害 (ALD) 患者も増加傾向にある。今回我々は、非 B 非 C 肝硬変の大半を占めるとされる NAFLD, ALD を中心に

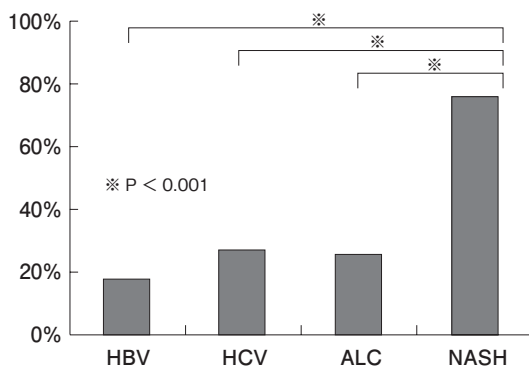
非 B 非 C 肝硬変の臨床像を明らかにすることとした。

対象と方法

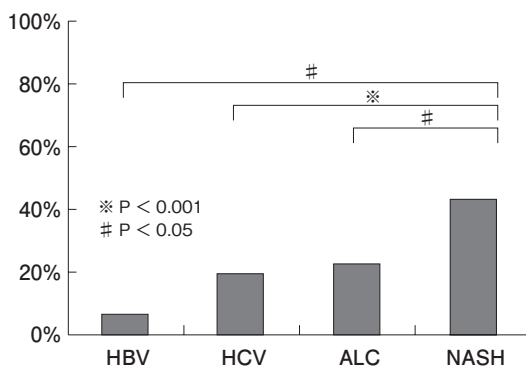
2007 年 1 月から 2010 年 12 月に、当院において肝硬変と診断された 337 例 (M/

図 1 肝硬変各群における生活習慣病の合併頻度

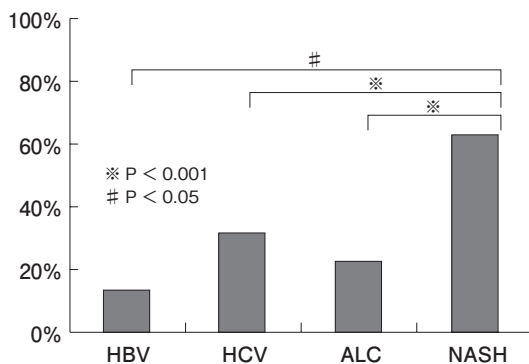
(A) BMI>25 の肥満合併頻度



(B) 糖尿病合併の頻度



(C) 高血圧症合併の頻度



(D) 脂質異常症合併の頻度

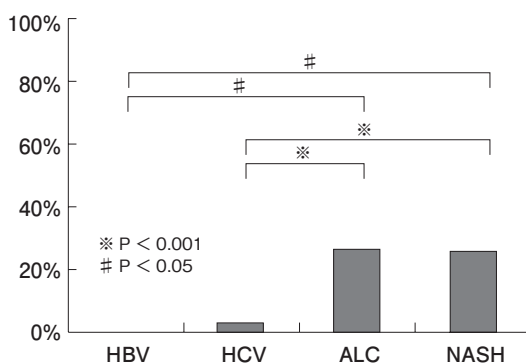


表 1 肝硬変各群における患者背景因子

	HBV (n=15)	HCV (n=191)	ALC (n=76)	NASH (n=35)	p value
性別 (男 / 女)	9/6	101/90	64/12	7/28	<0.001
年齢 (歳)	56 [43-65]	71 [30-90]	63 [36-91]	72 [46-88]	<0.001
BMI	21.5 [20.7-24.9]	22.9 [22.2-23.4]	22.4 [22.1-24.0]	25.5 [26.0-28.6]	<0.001
血小板数 (万 / μ l)	11.4 [8.5-16.4]	9.3 [9.8-11.2]	11.6 [11.4-14.8]	10.0 [9.0-11.0]	0.015
AST (U)	52 [38.0-81.3]	67 [67.1-81.3]	55 [71.7-108.5]	44 [40.9-56.7]	0.004
ALT (U)	33 [24.7-74.7]	49 [52.3-64.3]	37 [42.3-72.5]	31 [32.1-52.3]	0.02
AST/ALT	1.37 [1.15-1.82]	1.34 [1.36-1.54]	1.60 [1.65-2.13]	1.47 [1.23-1.58]	0.002
γ GTP (U)	61 [40.7-152.4]	45 [61.5-80.7]	181 [238.9-420.5]	81 [73.2-164.9]	<0.001
T-bil (mg/dl)	1.1 [0.93-1.84]	1.0 [1.21-1.56]	1.3 [1.73-3.76]	1.0 [0.98-1.31]	0.027
Alb (g/dl)	3.8 [3.32-4.06]	3.3 [3.24-3.40]	3.2 [3.06-3.42]	3.5 [3.23-3.67]	0.054
PT (%)	83.6 [71.9-94.5]	80.9 [76.7-81.2]	74.4 [70.6-80.1]	78.8 [76.1-85.8]	0.23
4型コラーゲン7S (ng/ml)	5.0 [4.1-5.5]	8.3 [7.7-9.9]	11.0 [8.7-14.4]	7.8 [7.2-8.7]	0.008
CP score	6.0 [5.3-6.5]	6.0 [6.4-6.9]	7.0 [7.3-8.4]	6.0 [5.9-6.7]	0.001

中央値 [95% 信頼区間上限 - 下限]

(Kruskal-Wallis 検定)

F:189/148, 年齢中央値 68 歳 [30 歳 -91 歳]) を対象とし, HBs 抗原陽性例を HBV 群, HCV 抗体陽性例を HCV 群, 両者とも陰性例を非 B 非 C 群とした. 非 B 非 C 群は『主題ポスター 討論: 我が国における非 B 非 C 肝硬変の実態調査』で提示された基準に従い, さらに成因別分類を行い, HBV, HCV, アルコール (ALC), 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の 4 群における性別, 年齢, BMI, 血液生化学的検査, Child Pugh (CP) score, 生活習慣病合併の有無, 肝細胞癌合併の有無について比較検討した.

成績

1) HBV 群は 15 例 (5%), HCV 群は 191 例 (56%), 非 B 非 C 群は 131 例 (39%) であった. 非 B 非 C 群のうち ALC は 76 例 (58%), NASH 35 例 (27%), 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 7 例 (5%), 原因不明 7 例 (5%), 脂肪性 5 例 (4%), 原発性硬化性胆管炎 (PSC) 1 例 (1%) であった.

2) 男女比は ALC 群で男性が HCV 群, NASH 群に比べ有意に多く ($p < 0.05$), NASH 群で女性が他群に比べ有意に多かった ($p < 0.05$). 年齢は HCV 群および NASH 群が HBV 群, ALC

群より有意に高かった ($p < 0.01$). BMI は NASH 群が他群に比べ有意に高値であった ($p < 0.01$). 血液生化学検査値は γ GTP が ALC 群において他群に比べ有意に高値であったが, NASH 群に特徴的な値を示す検査項目は認めなかった (表 1).

3) BMI 25 以上の肥満や糖尿病, 高血圧の合併率は NASH 群で他群に比べ有意に高率であった. 脂質異常症合併率は NASH 群および ALC 群が HBV 群, HCV 群より有意に高率であった (図 1).

4) NASH 群は他群に比べ, 生活習慣病合併数 2 個以上の頻度が高かった ($p < 0.01$) (図 2).

5) 肝細胞癌合併率は ALC 群が HBV 群, HCV 群より有意に低率であった (図 3). また, 肝細胞癌合併例の男女比は HBV 群, HCV 群, ALC 群で男性が多く, NASH 群では女性が多かった (図 4).

考察

当院の肝硬変 337 例のうち 39% が非 B 非 C 肝硬変であった. そのうち 58% が ALC, 27% が NASH で, 非 B 非 C 肝硬変の最大の原因は

図2 肝硬変各群における生活習慣病（肥満・糖尿病・高血圧症・脂質異常症）の合併数

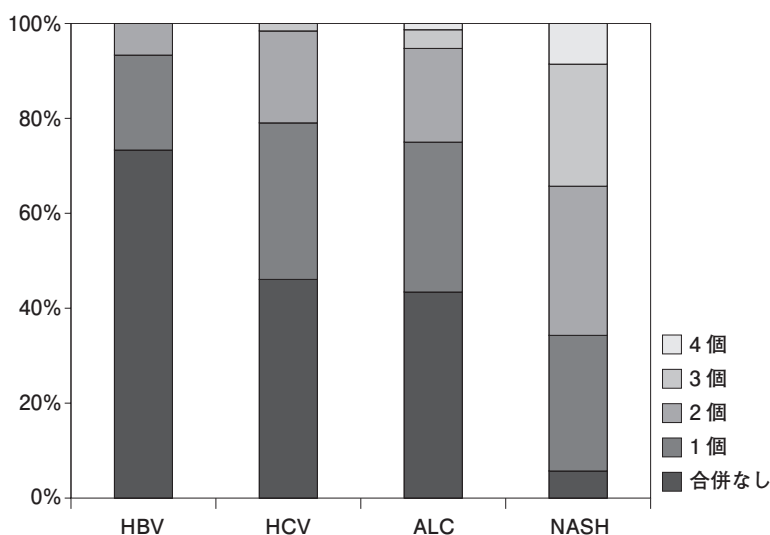
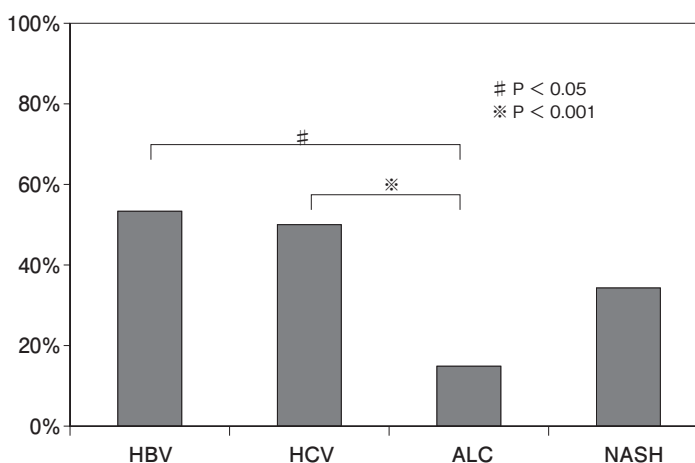


図3 肝硬変各群における肝細胞癌合併の頻度

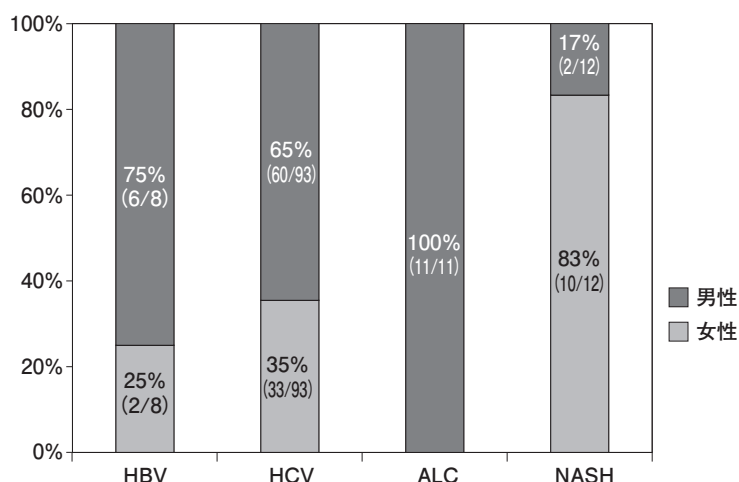


ALCであった。わが国の非B非C肝硬変の第一位の原因は過去の集計でもALCであるが²⁾、NASHは進行するとburn-out NASHとなり診断が困難になることから、実際の頻度はもう少し高い可能性がある。なお、ALC肝硬変は男性に多く、肝細胞癌の合併も男性に多い³⁾とされているが、当院での検討でも同様であった。NAFLDは生活習慣病の肝での表現形で、NASH肝硬変も生活習慣病が関与し、今回の検討でもNASH肝硬変は、肥満や糖尿病、高血圧、脂質異常症の合併率が他の肝硬変に比べ

高率であり、さらに、生活習慣病（肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症）合併数が高率であった。NASH肝硬変と他の肝硬変との間に明確な血液生化学的検査所見の差を認めず、かつburn-out NASHになると組織学的診断も困難となり、前述のようにその頻度が過小評価されている可能性があり、今後、長期フォローのNASH例が増加するとNASH肝硬変の比率が増加してくる可能性が高い。

肝硬変各群における肝細胞癌合併の頻度は、ALC群で低率であったが、ALDでは発癌に至

図4 肝硬変各群における肝細胞癌合併例の男女比



るまでに食道静脈瘤破裂や肝不全で死亡する症例があることもその一因と考えられる。また、肝発癌例における性別の検討では、ALC性は男性から、NASHは女性からの発癌が多かった。ALC性に関しては飲酒者が圧倒的に男性に多いことに起因しているが、NASH肝癌に関しては著者が研究代表者を務めた厚労省NASH研究班の全国集計で男性が女性の1.6倍高頻度であり⁴⁾、NASH肝硬変でもALCと同様に発癌率は男性が多い考えるべきである。米国からは糖尿病患者の肝細胞癌の相対リスクは2.5倍とされ⁵⁾、わが国からはNASH肝硬変の年率発癌率は2.2%/年で⁶⁾、B型肝炎に近い年率発癌率であった。また、NASH肝硬変の5年生存率はC型肝炎と同程度であり⁶⁾、

NASH肝硬変患者では肝不全や心血管系合併症への配慮とともに、肝癌の早期発見を念頭に診療することが重要である。

結語

当院の肝硬変の39%が非B非C肝硬変で、ALC性、NASHがその85%を占めた。NASH肝硬変は生活習慣病の合併率が有意に高かった。肝炎ウイルス陰性であっても、飲酒習慣や生活習慣病を合併するものでは肝硬変に進展している可能性があり、肝硬変の進展防止と予後改善のため、早期の診断と生活習慣の改善が重要である。

〔参考文献〕

- 1) 岡上 武. NAFLD/NASHの最近の知見. 日消誌 2011;108:1161-1169.
- 2) Mititaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. J. Gastroenterol 2010; 45: 86-94.
- 3) 堀江義則, 山岸由幸, 海老沼浩利 他. わが国における肝細胞癌合併アルコール性肝硬変患者特徴. 肝臓 2011; 52: 70-73.
- 4) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9: 428-433.
- 5) El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 369-380.
- 6) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. J Gastroenterol 2009; 24: 248-254.

非 B 非 C 型肝細胞癌の臨床的特徴

—アルコール群 vs 非アルコール群の比較検討

●金 秀基^{1,2)} ●丸澤宏之¹⁾ ●恵莊裕嗣^{1,2)} ●西川浩樹²⁾ ●上田佳秀¹⁾
 ●喜多竜一²⁾ ●木村 達²⁾ ●千葉 勉¹⁾ ●大崎往夫²⁾

1) 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 2) 大阪赤十字病院 消化器科

はじめに

非 B 非 C 型肝細胞癌 (HBs 抗原, HCV 抗体共に陰性である肝癌; 以下 NBNC 肝癌) は近年増加傾向にあり, 様々な報告が為されてきている¹⁻⁶⁾. 当院 (大阪赤十字病院) でも全肝癌中 NBNC 肝癌の占める割合は 1990 年代 8.1%, 2000 年代 14.6% と増えており, 特に 2009 年, 2010 年単年でそれぞれ 23%, 25% を占めるに至っている. しかし, その実態については依然明らかになっていない点も多い. そこで, 単一

施設 (大阪赤十字病院) における NBNC 肝癌の臨床的特徴について検討した.

対象と方法

2004 年 4 月から 2010 年 3 月までに診断された 1109 人の全初発肝細胞癌患者 (NBNC:177, HBV:27, HCV:783, HBV+HCV:22) のうち, 追跡可能であった 127 人の NBNC 肝癌患者 (AIH, PBC を除く) について, アルコール 1 日消費量 80g 以上をアルコール (AL) 群 42 人,

表 1 | Clinical characteristics of nonBnonC-HCC

Group	alcohol N=42	non-alcohol N=85	Statistics P value
Age	66.4 ± 7.6	71.4 ± 9.1	<0.001
Sex (Male/female)	39/3	66/19	0.034
DM (+ / -)	14/28	48/37	0.015
BMI (>25/ ≤ 25) (%)	41/59	41/59	NS
HT (+ / -)	13/29	35/50	NS
HBcAb (+ / -)	24/18	37/48	NS
AST (IU/L)	59.9 ± 35.5	50.9 ± 49.7	<0.001
ALT (IU/L)	44.8 ± 33.3	35.9 ± 34.6	0.042
T-Bil (mg/dl)	1.12 ± 0.65	0.92 ± 0.64	0.020
Alb (g/dl)	3.72 ± 0.54	3.92 ± 0.51	0.022
PT (%)	81.4 ± 21.8	90.3 ± 20.3	0.037
Child-Pugh grade (A/B/C)	28/13/1	67/14/4	NS
Maximum tumor size (cm)	4.20 ± 3.67	5.22 ± 3.88	0.007
Number of tumors (single/multiple)	21/21	50/35	NS
Portal invasion (+ / -)	5/37	13/72	NS
TNM Stage (I/II/III/IV)	10/16/11/5	6/43/23/13	NS
AFP (>100/ ≤ 100) (ng/ml)	5/37	27/58	0.014
DCP (>100/ ≤ 100) (mAu/ml)	26/16	58/27	NS

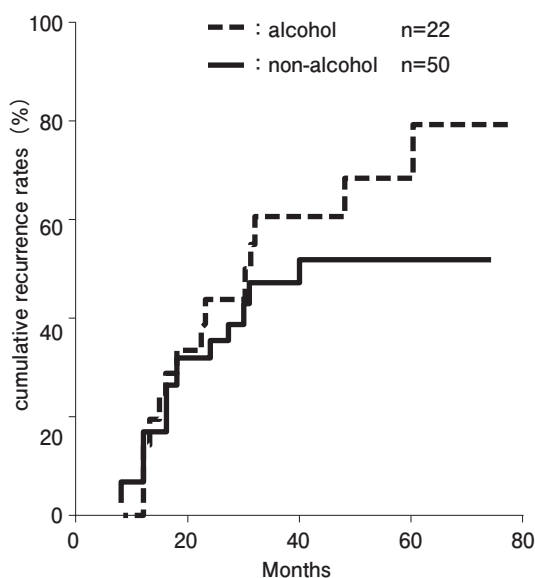
NS: not significant.

表 2 | Factors associated with survival according to Cox proportional hazard analysis

Group	alcohol N=42		non-alcohol N=85	
Risk factors	Hazard ratio (95% CI)	p	Hazard ratio (95% CI)	p
Maximum tumor Size >3cm	NS	NS	NS	NS
Portal invasion (+)	11.9 (0.90-157.4)	0.05	NS	NS
Tumor stage III/IV	NS	NS	NS	NS
AFP>100ng/ml	NS	NS	4.63 (1.57-13.6)	0.005
DCP>100mAU/ml	NS	NS	NS	NS

図 1 | Cumulative recurrence rates after initial remission.

The 5-year cumulative recurrence rates in ALD-HCC and nonALD-HCC patients were 69% and 52%, respectively. Although the ALD-HCC group was considered to have higher recurrent tendency than the nonALD-HCC group, the difference was not statistically significant ($P=0.304$).



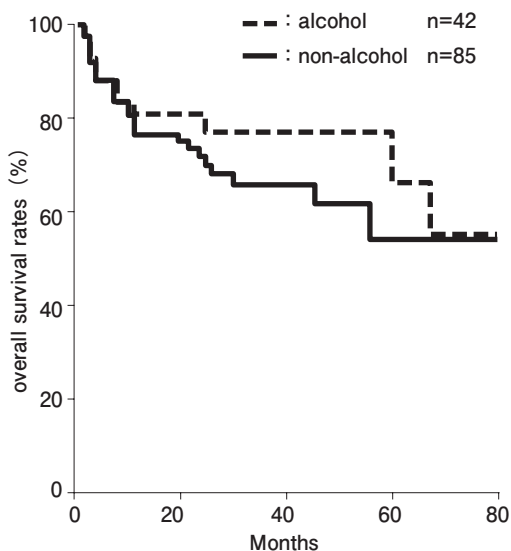
それ以下を非アルコール (nonAL) 群 85 人として 2 群に分け、その成因や臨床像、予後について比較検討を行った。

成績

1) nonAL 群は AL 群に比べて診断時平均年齢が有意に高かった (71.4 vs. 66.4, $p<0.001$)。が、男性の占める割合は AL 群の方が高かった (93% vs. 78%, $p=0.034$)。nonAL 群の糖尿病罹患率

図 2 | Overall survival rates.

The 5-year survival rates of ALD-HCC and nonALD-HCC patients were 66% and 53%, respectively, and the difference between groups was not significant ($P=0.352$).



は 56% で、AL 群に比べて有意に高かったが、肥満 (BMI>25) の割合は 41% と同等であった (表 1)。なお、HBc 抗体陽性率については両群で有意差は認めなかった。

2) nonAL 群は、AL 群に比べて診断時の腫瘍径が大きく (5.2cm vs 4.2cm, $p=0.007$)、AFP 陽性率 (>100ng/ml) も高値であった (32% vs 12%, $p=0.014$)。一方、nonAL 群は、AL 群よりも肝機能に関わる因子 (AST, ALT, T-Bil, ALb, PT) はすべて良好であった (表 1)。

3) 初回根治治療は AL 群 42 人中 22 人 (52%)、nonAL 群 85 人中 50 人 (59%) に行われた。初

回根治治療後5年再発率はAL群69%, nonAL群52%とAL群の方が高い傾向にあった($p=0.304$) (図1)が、有意差は認めなかった。一方、5年生存率はAL群52%, nonAL群59%と同等であった($p=0.352$) (図2)。生命予後については、AL群、nonAL群で単変量解析で有意差を認めた因子について、各群で多変量解析を行ったところ、予後に寄与する因子はAL群では門脈浸潤有り、nonAL群ではAFP陽性(>100ng/ml)であった(表2)。

考察

今回の検討では、NBNC肝癌の要因として最も多いのはアルコール多飲であった。また、非アルコール群では、糖尿病合併率が高かった。実際、糖尿病罹患者が非罹患者に比べて肝癌発症のリスクが2-3倍に上昇するという報告⁷⁾もあり、糖尿病罹患者が年々増えている現状を考慮する⁸⁾と、今後NBNC肝癌がさらに増加する可能性がある。この糖尿病を基礎疾患とするNBNC肝癌はNASH肝癌が一定の割合を占めている⁹⁾と考えられるが、肝癌発症時にはいわゆるburned out NASHの状態に至っている症例も多く¹⁰⁾、組織学的に確定診断可能であった症例は少なかった。

非アルコール群肝癌はアルコール群に比べて診断時腫瘍径が大きく、腫瘍マーカーも高かったが、これは慢性肝疾患として定期検査を受ける機会が少ないため、進行した状態で初めて発見される場合が多いことが原因であると考えられた。現時点でNBNC肝癌、特に非アルコール群の発癌リスクについては、十分に解明されていない。NBNC肝癌の早期診断・早期治療さらには予後の改善のために、今後さらなるリスクファクターの絞り込み、的確なサーベイランスシステムの確立が望まれる。

一方、アルコール群肝癌は非アルコール群と比べて、診断時肝機能は総じて不良であった。アルコール群は、肝機能不良であるため、治療後も慢性的に肝障害が蓄積し易く、この結果、非アルコール群に比べて初回根治治療後再発率が高いことに繋がっていると考えられた。

以上のように、非アルコール群はアルコール群に比べて、診断時腫瘍進行度は高い一方で、肝機能は良好であるため根治治療後再発は少ない。この2つの特徴が相殺されて、結果的に、両群の生存率に統計的有意差を認めなかった。また、多変量解析の結果から、NBNC肝癌の生命予後はetiologyよりもむしろ背景肝機能や腫瘍の進行度により影響されることが示唆された。

【参考文献】

- 1) Kim SK, Marusawa H, Eso Y et al. Clinical characteristics of nonBnonC-hepatocellular carcinoma: A single center retrospective study. *Digestion* 2011; 84 (suppl 1): 43-49.
- 2) Hatanaka K, Kudo M, Fukunaga T et al. Clinical characteristics of NonBNonC- HCC: Comparison with HBV and HCV related HCC. *Intervirology* 2007; 50: 24-31.
- 3) Abe H, Yoshizawa K, Kitahara T et al. Etiology of non-B non-C hepatocellular carcinoma in the eastern district of Tokyo. *J Gastroenterol* 2008; 43: 967-974.
- 4) Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsuhashi H et al. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2011; 41: 564-571.
- 5) Hashimoto E, Taniai M, Kaneda H et al. Comparison of hepatocellular carcinoma patients with alcoholic liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 164-168.
- 6) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2011; 9: 428-33.
- 7) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-468.
- 8) Morimoto A, Nishimura R, Tajima N. Trends in the epidemiology of patients with diabetes in Japan. *JMAJ* 2010; 53: 36-40.
- 9) Ascha MS, Hanounch IA, Lopez R et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972-1978.
- 10) Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: A case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 689-692.

当科における 非B非C肝硬変の実態

● 藤本正男 ● 植村正人 ● 福井 博

奈良県立医科大学 第3内科

はじめに

近年非B非C型肝炎硬変が増加傾向にあるとされているが、その実態、病態には未だ未解明の点が多い。今回当科における非B非C型肝炎肝硬変の実態を検討した。

対象と方法

当科に入院歴があり1998年1月から2011

年6月末の間に当科で診療した1,169例を検討対象とした。B型はHBsAg陽性またはHBc抗体高力価陽性例(RIA法:200倍希釈陽性、CLIA法:10 S/CO以上)とし、アルコール性はアルコール性肝硬変の診断基準(案)(雑誌「肝臓」1993;34:888-896)を満たす例とした。非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は既知の原因が除外できる肝硬変のうち、エタノール摂取1日20g以下で組織学的に診断された例に限ることとし、臨床的にNASHが疑われるものの

図1 成因別患者比率とNBNC患者数の年次推移

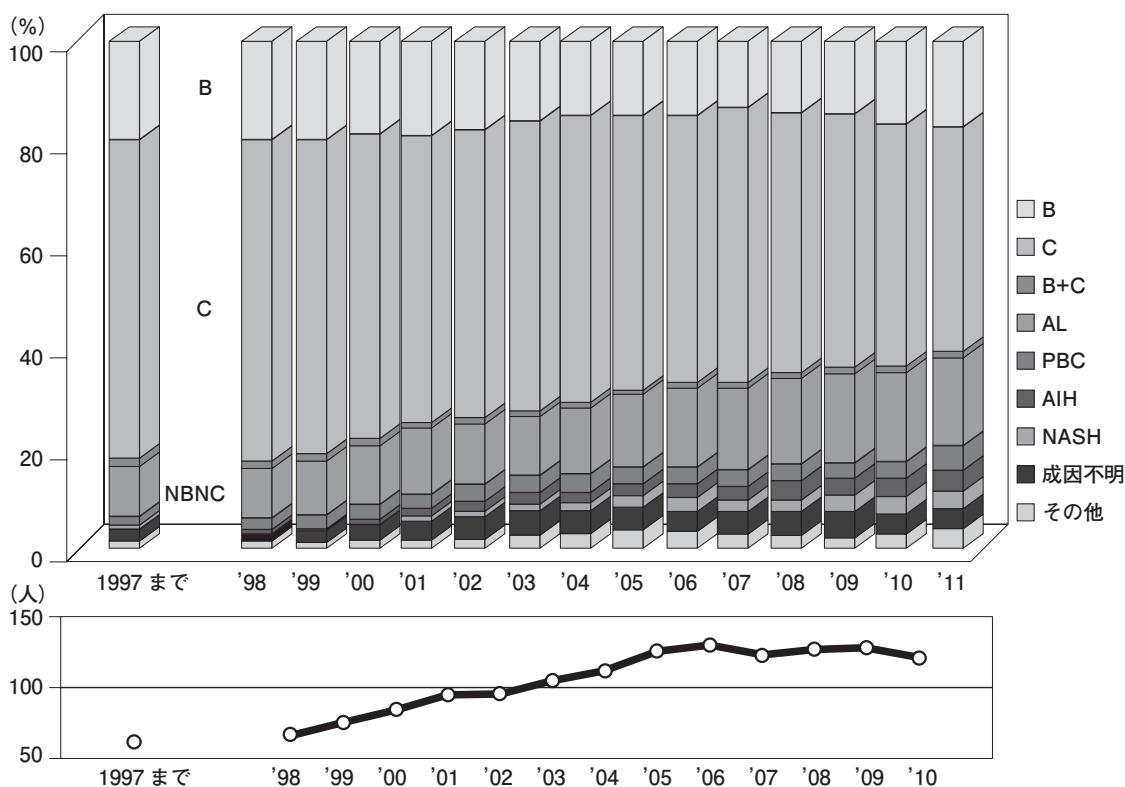


表1 肝硬変 1,169 例の成因別頻度、男女比および診断時年齢

成 因	%	症例数	男／女	診断時年齢		
				男性＋女性	男性	女性
B 型 () ; うち飲酒歴のあるもの	14.5	170(26)	126 (26) / 44	54.3 ± 10.7	53.5 ± 10.5	56.7 ± 11.0
C 型 () ; うち飲酒歴のあるもの	56.4	659(121)	452(112) / 207(9)	62.3 ± 10.5	61.7 ± 10.9	63.3 ± 9.3
B+C 型	1.2	14(12)	10(2) / 4	62.2 ± 12.3	62.8 ± 12.4	60.0 ± 11.9
NBNC	27.9	326(1)	202 / 124(1)	57.9 ± 12.9	56.6 ± 12.8	59.9 ± 12.8
アルコール性	15.1	177	148 / 29	55.4 ± 11.6	56.8 ± 10.9	49.1 ± 12.7
AIH	2.6	30(1)	5 / 25(1)	64.8 ± 11.1	55.0 ± 11.0	66.7 ± 9.4
PBC	2.4	28	5 / 23	60.8 ± 11.6	70.0 ± 12.9	59.1 ± 10.5
AIH+PBC	0.5	6	2 / 4	55.8 ± 8.2	62.5 ± 2.5	51.3 ± 7.5
硬化性胆管炎	0.3	3	0 / 3	67.7 ± 3.3	—	67.7 ± 3.3
ウイルソン病	0.1	1	1 / 0	27	27	—
ヘモクロマトーシス	0.3	3	3 / 0	55.7 ± 5.9	55.7 ± 5.9	—
サルコイドーシス	0.1	1	0 / 1	43	—	43
Budd-Chiari 症候群	0.7	8	7 / 1	31.9 ± 12.6	31.3 ± 13.4	36
うっ血	0.1	1	1 / 0	24	24	—
門脈血栓症 (APS)	0.1	1	0 / 1	52	—	52
アラジール症候群	0.1	1	0 / 1	24	—	24
NASH (すべて組織診断例)	2.2	26	11 / 15	62.3 ± 11.5	55.8 ± 9.5	67.1 ± 10.4
成因不明	3.4	40	19 / 21	65.6 ± 8.9	62.8 ± 9.9	67.8 ± 6.8
計	100	1169	790 / 379	59.8 ± 11.6	59.1 ± 11.8	61.4 ± 11.0

組織診未施行の症例は成因不明として集計した。

成績

(1) 成因別頻度と男女比、診断時年齢

1,169 例の成因別の内訳は B 型 14.5%, C 型 56.4 %, B+C 型 1.2 % であり, 非 B 非 C は 27.9% を占めた(表 1)。非 B 非 C では, アルコール性が 15.1% と最も多く, 自己免疫性肝炎 (AIH) 2.6%, 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 2.4%, AIH+PBC 0.5%, 硬化性胆管炎 0.3%, ウイルソン病 0.1%, ヘモクロマトーシス 0.3%, サルコイドーシス 0.1%, バッドキアリ症候群 0.7%, うっ血肝 0.1%, 門脈血栓症 0.1%, アラジール症候群 0.1% であり, NASH は 2.2%, 成因不明は 3.4% であった。

性別頻度をみると LC 全体では男性が 67.6% を占め, B 型 74.5%, C 型 68.6%, B+C 型 71.4% で, 非 B 非 C 全体では 62.0% と女性が

多い傾向がみられた。非 B 非 C ではアルコール性での男性の比率は 83.6% と極めて高く, 他方 AIH, PBC では 17～18% と低値であった。NASH および成因不明では女性がやや多いか, 男女ほぼ同等であった。

肝硬変診断時年齢は B 型 54.3 歳, C 型 62.3 歳, B+C 型 62.2 歳, 非 B 非 C 57.9 歳であり, C 型で高齢の傾向がみられた。非 B 非 C の内訳をみるとアルコール性, 代謝性, うっ血性疾患では若年の傾向があり, 特にアルコール性の女性例で顕著であった。一方 AIH, PBC, 胆汁うっ滞型では高齢の傾向がみられた。NASH は 62.3 歳, 成因不明例は 65.6 歳と高齢であり, 特に女性において高齢の傾向が強かった。

(2) 成因別患者比率と NBNC 患者数の年次推移

成因別の患者比率の年次推移をみると, 1998 年の B 型, C 型の占める割合はそれぞれ 19.2%, 63.5% で, 非 B 非 C は 15.9% であったが, その後 C 型の比率が徐々に減少するなか非

表2 成因別 BMI と肥満頻度

成 因	BMI (kg/m ²) mean ± SD	BMI の分布 (%)		
		<18.5	18.5 – 25	>25
B 型	23.5 ± 3.8	6.3	62.0	31.7
C 型	23.0 ± 4.2	8.5	63.8	27.7
NBNC	24.3 ± 5.8	8.7	48.7	42.6
アルコール性	23.3 ± 4.0	9.2	58.5	32.3
AIH	24.5 ± 5.7	6.3	62.4	31.3
PBC	23.1 ± 2.2	7.1	71.4	21.5
NASH	29.4 ± 4.5 *	0	11.8	88.2
成因不明	25.6 ± 4.5 **	4.2	45.8	50.0
計	23.8 ± 4.4	7.5	60.2	32.3

* p < 0.0001 vs others ** p = 0.0312 vs others
(Mann-Whitney U test)

表3 成因別肝細胞癌合併率

成 因	肝細胞癌合併率 (%)
B 型	68.2 (116/170)
C 型	76.2 (502/659)
B+C 型	71.4 (10/14)
NBNC	32.8 (107/326)
アルコール性	32.2 (57/177)
AIH	26.6 (8/30)
PBC	17.9 (5/28)
NASH	38.5 (10/26)
成因不明	55.0* (22/40)
計	74.5 (735/1169)

*p = 0.0336 vs other NBNCs
(Chi-square test)

表4 HBc 抗体陽性率

成 因	HBc 抗体陽性率 (%)
C 型	41.5 (76/183)
NBNC	32.6 (59/181)
アルコール性	31.4 (22/70)
AIH	26.1 (6/23)
PBC	30.0 (6/20)
NASH	37.5 (9/24)
成因不明	52.8 (19/36)

B 非 C の比率は年々増加し、2011 年半期の集計では B 型、C 型、非 B 非 C の割合はそれぞれ 16.9%、44.2%、37.5% となっており、B 型を凌駕し、C 型に迫る比率を占めるに至ってい

る (図 1)。

非 B 非 C の患者実数の推移をみると、1998 年～2005 年の間は約 12 人/年の割合で増加傾向が続き、2005 年以降は年間 120 人～130 人でほとんど増減はなかった。非 B 非 C のうち AIH、NASH、成因不明で患者構成比率に緩やかな増加傾向がみられたが、患者実数では非 B 非 C 全体でみられたのと同様に、2005 年までの増加以降は目立った増加傾向はみられていない。

(3) 成因別 BMI と肥満頻度

成因別の BMI 平均値は B 型 23.5、C 型 23.0 に対して、非 B 非 C は 24.3 で、やや高値であったが有意差はみられなかった (表 2)。NASH は 29.4、成因不明は 25.6 であり、他の非 B 非 C 疾患に比して有意に高値であった。BMI が 25 以上の肥満者の割合は NASH で 88.2%、成因不明で 50.0% であり、明らかな高値を示した。

(4) 成因別肝細胞癌合併率

成因別の肝癌合併率は B 型 68.2%、C 型 76.2%、B+C 型 71.4% に対し、非 B 非 C は 32.8% と低率であった (表 3)。非 B 非 C のなかでは NASH は 38.5%、成因不明は 55.0% と高率であった。

(5) HBc 抗体陽性率

HBc 抗体低力価陽性者の割合は C 型で 41.5%、非 B 非 C で 32.6% であり有意差はみ

表5 成因別高血圧，糖尿病，脂質異常症合併率

成 因	合併率 (%)		
	高血圧	糖尿病 [†]	脂質異常症
B 型	21.6	27.3	3.4
C 型	33.5	32.4	2.8
B+C 型	21.4	28.5	7.1
NBNC	24.2	32.3	12.1
アルコール性	16.4	29.5	10.7
AIH	19.0	33.3	4.8
PBC	22.2	22.2	16.7
NASH	50.0 *	45.8	20.8 **
成因不明	42.9	42.9	17.8 ***
計	28.8	31.2	6.1

* p = 0.0194 ** p = 0.0021 *** p = 0.0127 vs other NBNCs † IGT を含む (Chi-square test)

られなかった(表4)。成因不明は52.8%と他に比して高率であったが有意差はみられなかった。

(6) 成因別高血圧，糖尿病，脂質異常症合併率

B 型の高血圧，糖尿病，脂質異常症合併率はそれぞれ21.6%，27.3%，3.4%であり，C 型で33.5%，32.4%，2.8%，非 B 非 C では24.2%，32.3%，7.1%であった。NASH および成因不明で高血圧，糖尿病，脂質異常症の合併率が高く，アルコール性およびPBCでは脂質異常の合併率が高い傾向がみられた(表5)。

考察

今回われわれが検討した対象ではNASHは全肝硬変の2.2%，成因不明は3.4%を占めた。今回NASHを組織診断例に限り，臨床的なNASH疑診例を成因不明例として集計したため，実際にNASHが関連していると想定される肝硬変はさらに多いと思われる。

男女別，年齢別検討ではアルコール性で女性の占める割合が16.4%と極めて低く，発症年齢が49.1歳と低い点が目立った。AIH，PBCではともに女性に多く，発症年齢が高かったが，発症年齢を男女別にみるとAIHでは男性より女性において高齢で，PBCでは女性より男性で高齢であった。NASH，成因不明では特に女性で高齢の傾向がみられた。

成因別の患者比率の推移では非 B 非 C 全体およびAIH，NASH，成因不明の比率にゆるやかな増加傾向がみられたが，この患者比率の増加は1998年以降の患者実数の増加と最近5～6年間のC型肝硬変患者の減少傾向が相まったものと思われる。

非 B 非 C の肝臓合併率はB型，C型に比して低率であったが，非 B 非 C のなかではアルコール性，NASH，成因不明の肝臓合併率は高率であった。NASH および成因不明肝硬変からの累積肝発癌率については，以前の検討で肝硬変診断後4年の時点でB型，C型と同等であることを確認しており，今回みられた比較的高い肝臓合併率は，担癌状態で初診となった症例の比率が高かったことに起因すると思われる。

結語

当科における1998年～2011年6月末の間の非 B 非 C 肝硬変の比率は27.9%であり，年々増加傾向にあった。組織学的に確定されたNASH肝硬変は26例で全体の2.2%を占めた。またNASH類似症例を含めた成因不明例は40例で3.4%を占めた。今後この両者は肥満，脂肪肝，高脂血症，糖尿病等の有病率の増加に伴って重要な成因となる可能性があり，詳細な病態の把握と進展機序の解析が必要である。

当科における 非B非C肝硬変の実態調査

● 出口章広 ● 米山弘人 ● 正木 勉

香川大学医学部 消化器神経内科

はじめに

近年になり NASH を含む非 B 非 C 肝硬変および肝細胞癌の増加が指摘されている。今回我々は当科で過去 15 年間に経験した肝硬変症例を成因別に分類し、非 B 非 C 肝硬変についてその病態や予後に関して検討したので報告する。

対象と方法

平成 8 年から 22 年までに当科で経験した肝硬変症例 843 例で、これらの症例を募集要項に定められた診断基準により分類し、その臨床的特徴について検討を行った。特に NASH 症例と原因不明症例の 2 群については年齢、

BMI、血液生化学所見、予後などについて検討した。

成績

全 843 例中非 B 非 C 型肝硬変は 176 例 (20.9%) であり、1998 年¹⁾、2008 年²⁾の肝硬変の実態調査と比較しても NASH および原因不明例が増加傾向であった。NASH 群と原因不明群とを比較すると、診断時の年齢は原因不明群の方が高齢であった。BMI、糖尿病の合併割合は NASH 群の方が高かったが、高血圧や高脂血症の合併割合は両群間で差を認めなかった。肝硬変診断時の Child-Pugh score は両群間で差はなかったが、原因不明群では肝予備能が悪化した症例も含まれていた。HCC 合併症例にお

表 1 | 非 B 非 C 肝硬変の成因別実態 (平成 8 - 22 年) n=176 例 (男 101 例、女 75 例)

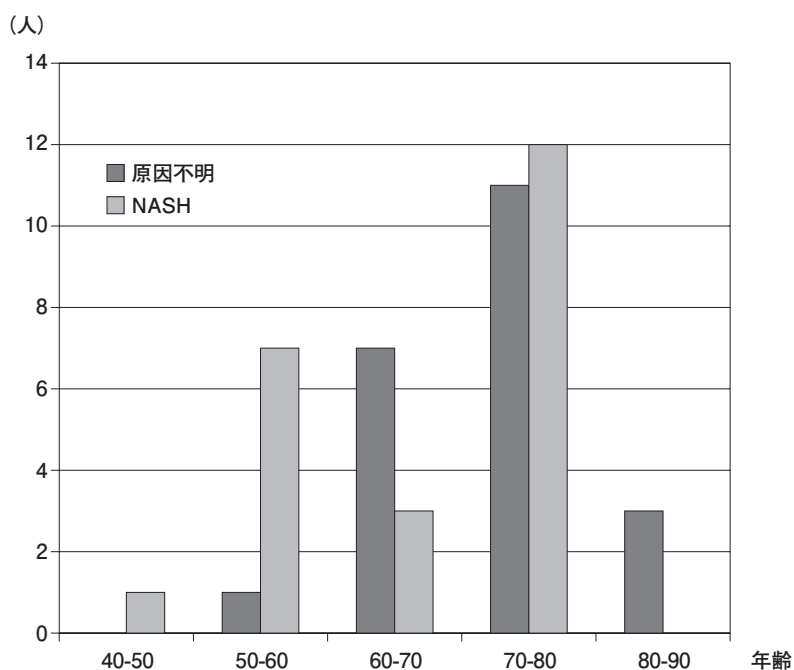
成因	症例	頻度 (女性割合) (%)	平均年齢
① NASH	23 (男 13, 女 10)	12.5 (45)	65.8
② alcohol	45 (男 43, 女 2)	25.6 (3)	58.4
③ 脂肪性	15 (男 15, 女 0)	8.5 (0)	60.5
④ PBC	34 (男 6, 女 28)	19.3 (82)	59.1
⑤ 胆汁うっ滞	8 (男 8, 女 0)	4.5 (0)	43.9
⑥ AIH	23 (男 4, 女 19)	13.1 (83)	63.8
⑦ 代謝性	2 (男 1, 女 1)	1.1 (50)	31.5
⑧ うっ血性	1 (男 1, 女 0)	0.6 (0)	61.5
⑨ 寄生虫	0 (男 0, 女 0)	0 (0)	—
⑩ その他	2 (男 0, 女 2)	1.7 (100)	54.5
⑪ 原因不明	22 (男 9, 女 13)	12.5 (59)	72

表 2 | NASH 症例と原因不明症例の比較

	NASH (n=23)	原因不明 (n=22)	
平均年齢 (歳)	65.8 (51-76)	72.0 (46-82)	p<0.05
M:F	13 : 10	9 : 13	NS
身長 (m)	1.51 (1.25-1.67)	1.53 (1.43-1.64)	NS
体重 (kg)	65.4 (22.3-89.1)	53.0 (34.2-64.5)	p<0.01
BMI	28.0	22.3	p<0.0001
BMI>25	17 / 23	5 / 22	p<0.001
糖尿病合併	20 / 23	6 / 22	p<0.01
高血圧合併	10 / 23	10 / 22	NS
高脂血症合併	2 / 23	2 / 22	NS
Child A/B	17 / 6	11 / 11	NS
HCC 合併	13 / 23	6 / 22	NS

Mann-Whitney'U test, χ^2 -test

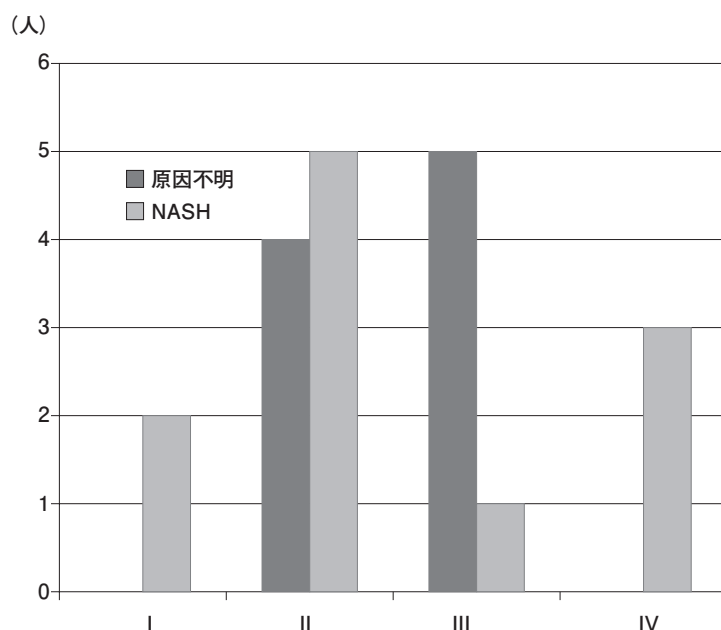
図 1 | HCC 診断時の年齢分布



ける HCC 診断時の年齢分布には両群間で差はなく、いずれも 70-80 歳代にピークがあり、年齢の要素がいずれの群でも発癌に関与している

のではないかと考えられた。HCC 診断時の臨床病期を比較すると、NASH 群ではいずれの stage の症例も見られているのに対して、原因

図2 HCC 合併症例の診断時の stage 分布



不明群では stage IV の症例はみられなかった。また、死因では NASH 群ではすべてが肝臓関連死であったのに対して原因不明群では肝臓関連死は 25% にとどまっていた。

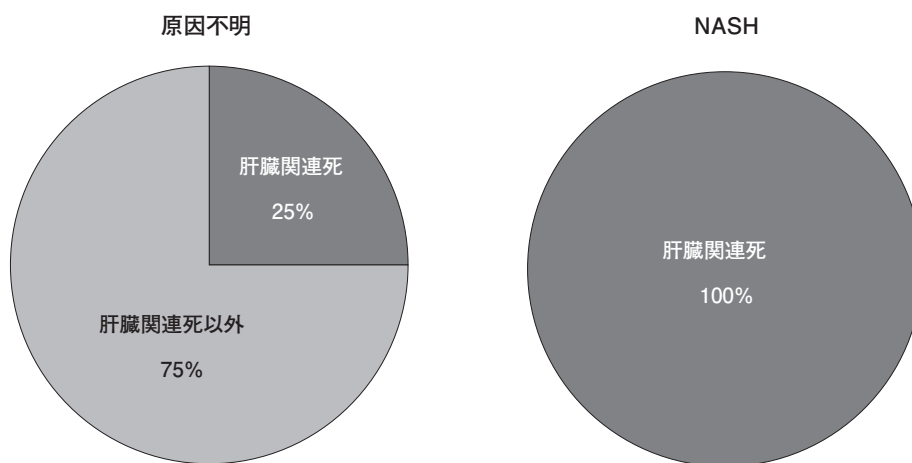
考察

我が国において糖尿病患者は増加の一途を辿り、2006 年の統計では、疑い例を含めると、1870 万人が耐糖能障害、820 万人が糖尿病であると診断されている³⁾。糖尿病と肝疾患との関連については NASH との関連で最近特に注目されており、多くの報告がなされている。El-Serag らは糖尿病と肝細胞癌についてのメタ解析を行い、9 つの断面的な case-control study の結果で糖尿病がある場合、糖尿用がない場合に比べて、肝細胞癌の有病リスクが約 2.5 倍になると報告している⁴⁾。また、糖尿病学会のアンケート調査では死因第一位は悪性新生物であり、中でも肝臓癌が糖尿病患者の死因全体の 8.6% と最も高率であり、これに肝硬変死の 4.7% を加えると実に 13.3% が肝疾患であっ

た⁵⁾。糖尿病を合併したウイルス性肝炎の症例もあるものの、糖尿病をベースにした肝硬変、肝細胞癌症例が多数存在すると考えられる。今回の検討でも NASH 症例において糖尿病の合併率が非常に高く、NASH 発症に糖尿病が関与している可能性が強く示唆された。

また、NASH の診断には、肝生検により病理所見で脂肪性肝炎を認めることが必要であるが、NASH においては線維化が進行し肝硬変に進展する過程で、病理学的特徴である、脂肪沈着や炎症所見が消失してしまうことが多く、cryptogenic cirrhosis における NASH の関与を困難にする一因となっている。この状態は burned-out NASH と呼ばれる。今回の検討で原因不明とした症例のなかにもこのような burned-out NASH が含まれている可能性は否定できないが、一方で BMI が低値であり、背景疾患として糖尿病や高血圧などのいわゆるメタボリック症候群を持たない症例もみられていた。このような症例では診断時の年齢を比較すると NASH 症例と比較して有意に高齢であり、予後も NASH 症例とはやや異なって、肝臓関

図3 死因の比較



連以外の原因で死亡していた。以上のことから原因不明症例の中にはNASHとは病態の異なる症例もあるのではないかと考えている。こうした症例では潜在的なHBVの関与の可能性は否定できないが、それだけで肝硬変にまでいたるとは考えにくく、今後さらに検討していく必要がある。

結語

NASH肝硬変と原因不明肝硬変では背景に差があり病態の違いが推測されるが、いずれの群においても高率にHCCの合併がみられ、その早期発見と治療が予後の改善には重要であると考えられた。

〔参考文献〕

- 1) 木村泰彦, 西岡幹夫: 肝硬変の成因別実態 1998. 当科における肝硬変の成因別実態—その特徴および経年的推移についての検討—. 小林健一, 清澤研道, 岡上武, 編. 東京: 中外医学社: 1999. P260-264.
- 2) 出口章広, 黒河内和貴, 正木勉: 肝硬変の成因別実態 2008. 当科における肝硬変の成因別実態. 恩地森一監修, 青柳豊, 西口修平, 道堯浩二郎, 編. 東京: 中外医学社: 2008. P226-229
- 3) 厚生労働省. 平成18年国民健康・栄養調査. 2008
- 4) El-Serag HB et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology. 2007; 132: 2557-76.
- 5) 堀田他. アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991～2000年の10年間, 18,385名での検討—. 糖尿病. 2007; 50: 47-61.

当科における 非B非C肝硬変の成因別実態

●宇都宮大貴 ●平岡 淳 ●道堯浩二郎 他

愛媛県立中央病院 消化器病センター

はじめに

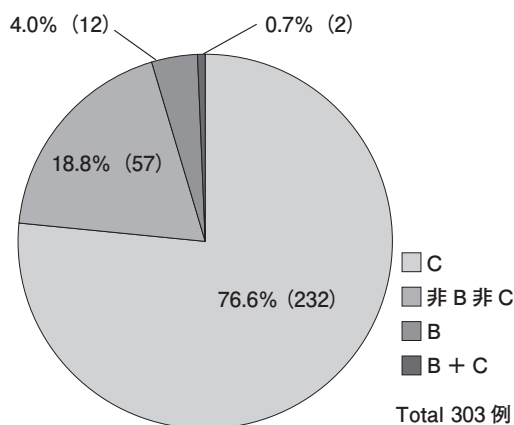
わが国の肝硬変はB型ないしC型ウイルスの持続感染による症例が大部分を占めるが、新規の感染患者は稀となり、ウイルスキャリアは高齢化の一途を辿っている。また、最近10年間で核酸アナログやインターフェロンの普及、プロテアーゼ阻害薬の臨床導入などウイルス性慢性肝炎・肝硬変に対する治療は飛躍的に進歩した。一方で、近年の食生活の欧米化に伴い、大量飲酒や高脂肪食摂取など生活習慣は変化しており、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)による肝硬変及び肝細胞癌(HCC)が散見されるようになった。こうした近年の肝硬変の成因・臨床像の変化の中で、非B非C肝硬変、特にNASHによる肝硬変の重要性は増している。今回第15回日本肝臓学会大会の主題として「非B非C肝硬変の実態調査」が取り上げら

れるのを期に、当院に2010年度に入院した肝硬変患者の成因および臨床像を検討した。

対象と方法

2010年1月から2010年12月までの1年間に愛媛県立中央病院消化器内科に入院し、肝硬変と診断された303症例(男性219例、女性84例)を対象にB・C型肝硬変、非B非C肝硬変の成因分類を行った。また、HCC合併群・非合併群に分類し、成因別頻度を比較した。なお、肝硬変の診断は第44回日本肝臓学会総会主題「肝硬変の成因別実態」(2008年)によって提唱された診断基準に従った。更に今大会で提案された診断基準に基づき、非B非C肝硬変と診断された57症例(男性42例、女性15例)を対象に成因分類を行った。また、肝細胞癌(HCC)合併群・非合併群に分類し、成因別頻度を比較した。

図1 肝硬変の成因別分類



成績

肝硬変の成因別頻度は、HBV14例(4.6%)、HCV性234例(77.2%)非B非C57例(18.8%)であった。非B非C型の成因はNASH:6例(10.5%)、アルコール性:33例(57.9%)、原発性胆汁性肝硬変(PBC):2例(3.5%)、その他の胆汁うっ滞型(肝内結石による二次性胆汁性肝硬変):1例(1.8%)、代謝性(Wilson病):1例(1.8%)、原因不明:14例(24.6%)であった。成因別の性別と年齢は、男:女、年齢中央値の順に、NASH2:4、80.5歳、アルコール31:2、62歳、原因不明7:7、73.5歳であっ

図2 HCC 合併・非合併群の成因別分類

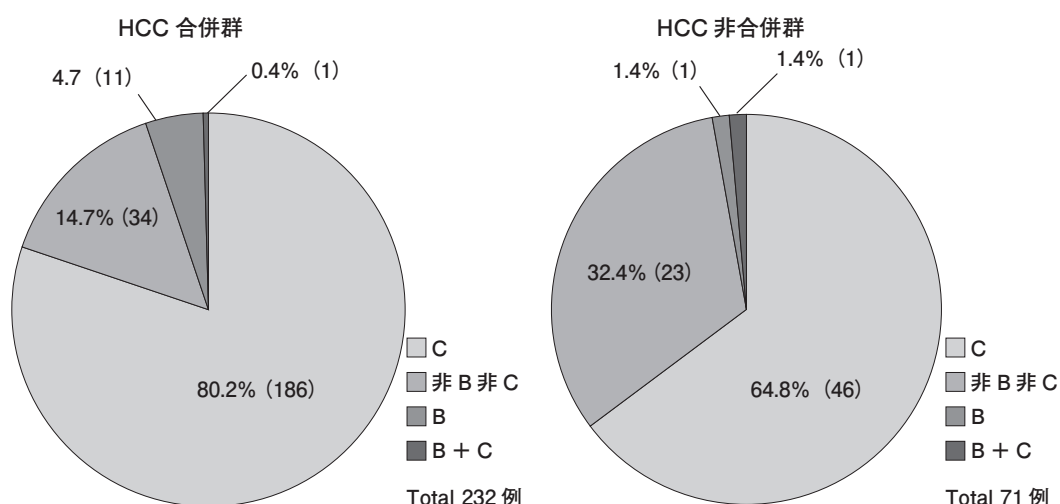


表1 調肝硬変の成因別背景

成因	症例数	性 (M/F)	平均年齢 (y.o)	HCC 合併 (%/ 例)
HBV	12	(11/1)	63.7	83.3% (10)
HCV	232	(166/66)	70.6	78.9% (183)
HBV + HCV	2	(2/0)	69	50% (1)
NASH	6	(2/4)	77.8	50% (3)
アルコール性	33	(31/2)	64.8	51.5% (17)
PBC	2	(0/2)	62.5	50% (1)
その他の胆汁うっ滞型	1	(1/0)	72	0% (0)
代謝性	1	(1/0)	37	100% (1)
原因不明	14	(7/7)	65	85.7% (12)

た. HCC 非合併群は23例で, その内訳は NASH:2 (8.7%), アルコール性:17 (73.9%), PBC:1 (4.3%), その他の胆汁うっ滞型:1 (4.3%), 原因不明:2 (8.7%) であった. HCC 合併群は34例 (59.6%) で, その内訳は NASH:4 (11.8%), アルコール性:16 (47.1%), PBC:1 (2.9%), 代謝性:1 (2.9%), 原因不明:12 (35.3%) であり, HCC 合併群に占める原因不明例の頻度は HCC 非合併群に占める頻度に比べて高かった ($p<0.05$)

考察

当科における非 B 非 C 肝硬変の割合は約 19%と全国統計における非 B 非 C 肝硬変の割合 (25.2%) と比べると低率であった. 成因別頻度ではアルコール性 57.9%, NASH 10.5%, 原因不明 24.6%であり, 全国統計における 54.0%, 8.3%, 11.9%と比較して, アルコール性と NASH は大差なかったが, 原因不明が高率であった. 当院の特徴として, C 型肝硬変

が高率 (76.6%) であり, B 型肝炎硬変が低率 (4.0%) あることが挙げられた。

HCC 合併群・非合併群に分類後の検討においては, HCC 合併群における原因不明が 35.3%と全国統計における 14.0%と比較して高率であった。また, HCC 非合併群におけるアルコール性が 73.9%と全国統計における 49.2%と比較して高率であった。NASHはHCC 合併群・非合併群において 11.8%, 8.7%と全国統計における 12.5%, 7.5%と大差なかった。

HCC 合併群における原因不明例のうちDMを合併した 6 例は脂肪肝がなく, NASHの診断基準を満たさなかったが, NASH症例の肝組織所見は病態の進行とともに炎症所見や脂肪滴の減少・消失 (burn-out NASH) が認められることがある。今回の入院症例においてHCC 合併群・HCC 非合併群を問わず, 原因不明例の一部に burn-out NASHが含まれてい

図 3 | 非 B 非 C 肝硬変の成因別分類

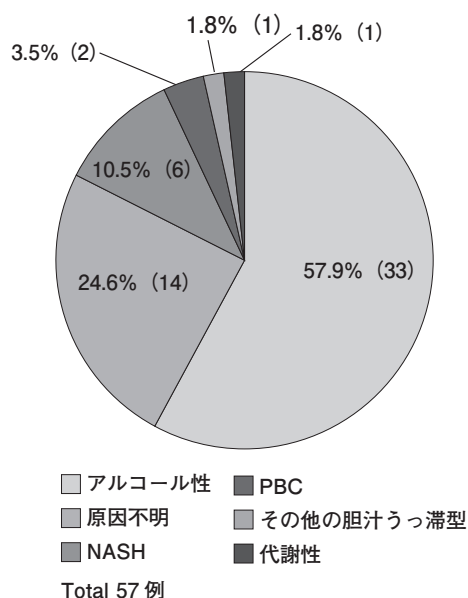
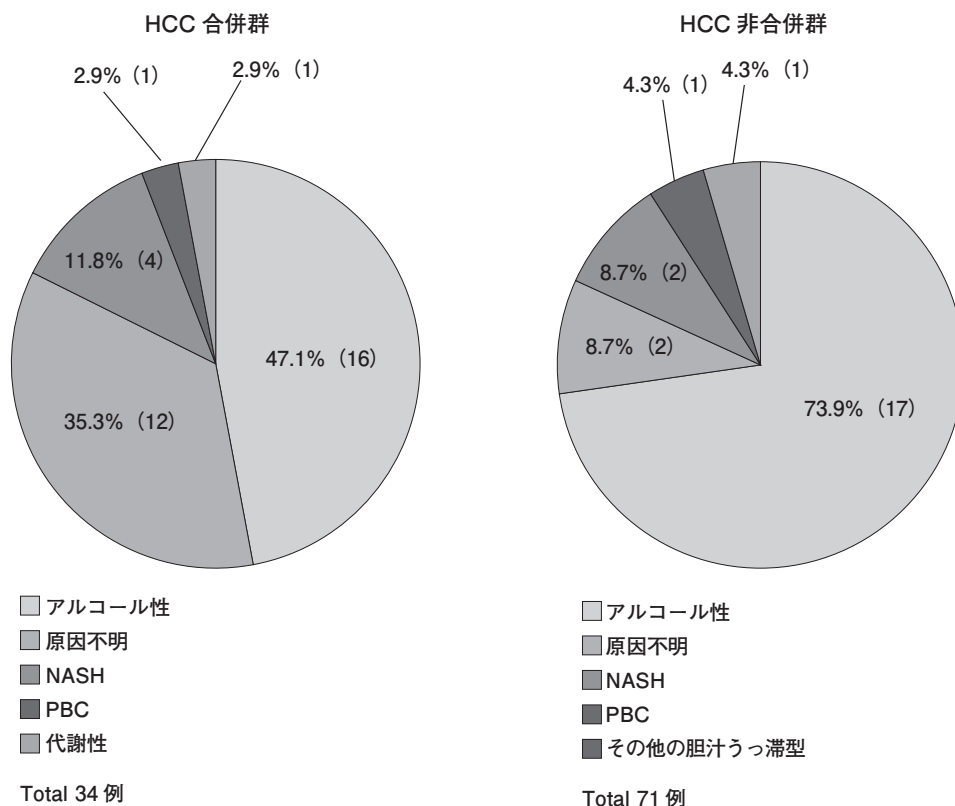


図 4 | HCC 合併・非合併群の成因別分類



る可能性があった。

HCC非合併群におけるアルコール性の割合が高率であった原因としてまず、問診において患者からの飲酒歴聴取が不十分であった可能性や患者自身の飲酒量の過少申告の可能性が挙げられる。その他、飲酒量とHCC発癌には正の相関関係が報告されているが、NASHの診断基準であるエタノール 20 g 以下とアルコール性の診断基準であるエタノール 60g 以上の中間領域である 20 g ～ 40 g の症例において正確にアルコール性・NASHと鑑別することができなかった可能性が挙げられる。

今後の課題として、エタノール摂取量の正確な把握方法と burn-out NASHに進行する前段階でのNASH診断の必要性が示唆された。

結語

当院の非B非C肝硬変の成因は、アルコール性 58%，NASH 10%，原因不明 25%であった。HCC非合併群とHCC合併群の成因別頻度を比較すると、原因不明例の頻度がHCC合併群で高かった。

●川口 巧 ●佐田通夫

久留米大学医学部 消化器疾患情報講座・内科学講座 消化器内科部門

はじめに

近年、非B非C慢性肝疾患は増加傾向にあるが、非B非Cの慢性肝疾患に占める割合や成因別の臨床的特徴は未だ明らかではない^{1,2)}。本研究の目的は、2010年における非B非C慢性肝疾患の実態を調査するとともに、NASH肝硬変とアルコール性(ALD)肝硬変の臨床的特徴を明らかにする事である。

対象と方法

1. 施設調査

2010年に当院消化器病センターを受診した患者のうち、HBs抗原とHCV抗体が測定された慢性肝疾患患者1,828名を対象とし、非B非Cの慢性肝疾患に占める割合を調査した。

2. 個別調査

上記、非B非C慢性肝疾患1,828名のうち、栄養外来を受診した239名を対象とした。本企画の診断・成因の診断基準に従い、非B非C慢性肝疾患の成因と各成因における肝硬変の割合を調査した。また、NASH肝硬変とALD肝硬変の臨床的特徴も検討した。

成績

1. 施設調査

非B非Cの慢性肝疾患患者における割合
2010年に当施設を受診した慢性肝疾患患者1,828名のうち、非B非Cは42.4%であった(図1)。

2. 個別調査

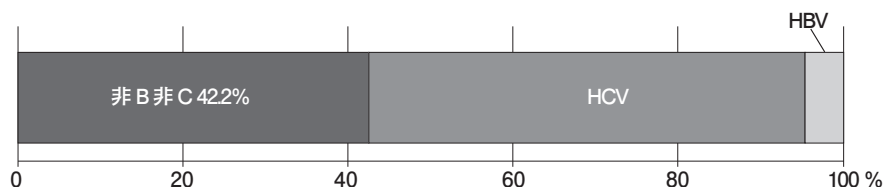
非B非C慢性肝疾患患者の成因と病期の実態

非B非C慢性肝疾患239名の成因は、NASH 134名(56.1%)、ALD 58名(24.1%)、PBC 32名(13.5%)、AIH 8名(3.3%)、その他の胆汁うっ滞型(PSC) 5名(2.1%)、寄生虫感染(日本住血吸虫症:日住症) 2名(0.8%)であった(図2)。また、各成因別に肝硬変と診断される症例は、NASH 23名(17.2%)、ALD 21名(36.2%)、PBC 4名(12.5%)、AIH 2名(25.0%)、PSC 5名(60.0%)、日住症 2名(100.0%)であった(図2)。

非B非C肝硬変における各成因の割合

非B非C肝硬変における各成因の割合は、NASH 41.8%、ALD 38.2%、PBC 7.3%、AIH 3.6%、PSC 5.5%、日住症 3.6%であった(図3)。

図1 非B非Cの慢性肝疾患患者における割合



NASH 肝硬変と ALD 肝硬変の臨床的特徴

NASH 群は ALD 群に比較し、有意に男性の割合が高く、高齢であった ($P < 0.01$; 表 1). BMI および高血圧症、脂質異常症、糖尿病の合併率は両群間で有意差を認めなかった. NASH 群のアルブミン値と Child-Pugh grade A の割合は、ALD 群と比較し有意に高く ($P < 0.01$), 腹水の合併率は有意に低かった ($P < 0.05$). 一方、肝癌合併率は NASH 群 17.4%, ALD 群 14.3% であり、両群間に有意差は認めなかった.

考案

本研究により、非 B 非 C 慢性肝疾患患者は、慢性肝疾患の 42.4% を占めていることが明らかとなった。また、NASH 肝硬変は ALD と比較し、高齢で肝予備能が保持されているといった臨床的特徴も明らかとなったが、肝癌合併率は両群間で有意差を認めなかった。

2008 年日本肝臓学会総会における実態調査では、非 B 非 C は肝硬変の 25.2% を占めると報告されている³⁾。本研究では、非 B 非 C は、慢性肝疾患の 42.4% と既報より高率であった。両研究の結果が異なる原因として以下の 2 点が考えられる。

①非 B 非 C では、肝硬変に比較して慢性肝炎の病期にある患者の割合が高い^{4, 5)}。既報では対象を肝硬変としているが、本研究の全体調査では慢性肝炎も対象に含めている。

②近年、非 B 非 C 肝疾患の患者数は増加傾向にある¹⁾。本研究では、2010 年受診患者を対象を限定したことも既報より非 B 非 C の割合が高率であった原因と考えられる。

本研究では、NASH 肝硬変と ALD 肝硬変の臨床的特徴を比較検討した。両群間で肝癌合併率に有意差は認めなかったが、NASH では ALD と比較して、高齢で、アルブミン値が高いといった特徴が明らかとなった。近年、加齢は肝発癌の危険因子である事が報告されており⁶⁾、本研究において NASH 群と ALD 群の肝癌合併率が同等であった理由の一因と考えられる。

図 2 非 B 非 C 慢性肝疾患患者の
成因と病期の実態

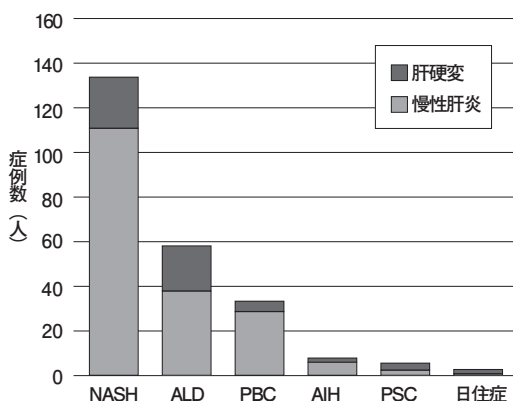
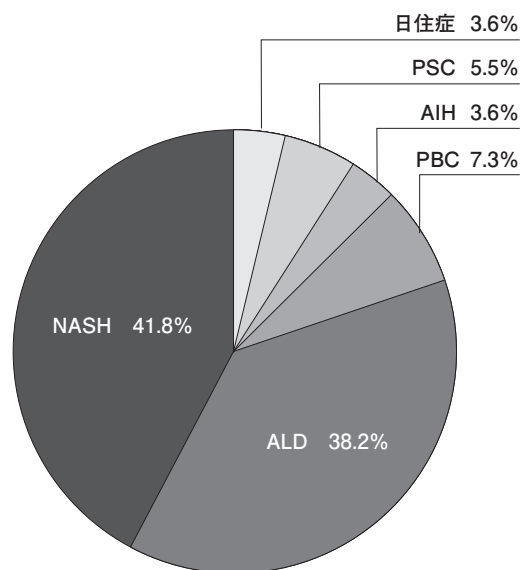


図 3 非 B 非 C 肝硬変における
各成因の割合



また、アルブミンは肝発癌に関与するが⁷⁾、その分画には酸化型と還元型分画が存在し、酸化型は抗酸化作用を含むアルブミンの機能が低下していることが報告されている⁸⁾。近年、我々は、酸化型アルブミンが肝硬変で増加するだけでなく、アルブミン値よりも体水分貯留に関与する事を明らかにした^{9, 10)}。NASH 肝癌における酸化型アルブミンの意義は未だ明らかではなく、今後の重要な検討課題と考えられる。

表 1 | NASH 肝硬変とアルコール性肝硬変の臨床的特徴

	NASH	ALD	P
Gender (F/M)	14/9	1/20	< 0.01
Age	67.9 ± 4.8	60.5 ± 5.2	< 0.01
BMI	25.4 ± 4.6	23.3 ± 5.4	0.11
Hypertension (Yes/No)	5/18	5/17	0.82
Dyslipidemia (Yes/No)	6/17	5/16	0.86
Diabetes Mellitus (Yes/No)	10/13	13/8	0.22
AST (U/L)	81.2 ± 46.1	82.9 ± 52.8	1.00
ALT (U/L)	85.0 ± 65.4	95.2 ± 94.6	0.89
GGT (U/L)	123 ± 170	221 ± 219	< 0.01
Total bilirubin (mg/dL)	0.94 ± 0.57	1.34 ± 2.04	0.88
Albumin (g/dL)	4.12 ± 0.43	3.61 ± 0.71	< 0.01
Prothrombin activity (%)	78.6 ± 23.7	79.5 ± 25.3	0.81
Child-Pugh Grade (A/B, C)	20/3	12/9	< 0.05
Encephalopathy (Yes/No)	1/22	2/19	0.49
E. Varix (Yes/No)	5/18	10/11	0.07
Ascites (Yes/No)	0/23	3/18	< 0.05
HCC (Yes/No)	4/19	3/18	0.78

結論

本研究により、2010 年の新患者における非 B 非 C 慢性肝炎患者は、慢性肝炎の約 40%を占めていることが明らかとなった。また、

NASH では ALD と比較し、高齢で肝予備能が保たれているといった臨床的特徴が明らかとなった。しかし、肝癌合併率は両群間で有意差を認めず、非 B 非 C 肝癌抑制のためには、成因別の治療戦略が必要であると考えられる。

[参考文献]

- 1) Taura N, Fukushima N, Yastuhashi H et al. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. Med Sci Monit 2011 ; 17 : PH7-11.
- 2) Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsuhashi H et al. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2011 ; 41 : 564-571.
- 3) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan : a nationwide survey. J Gastroenterol 2010 ; 45 : 86-94.
- 4) Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. J Gastroenterol 2011 ; 46 Suppl 1 : 63-9.
- 5) Okanoue T, Umemura A, Yasui K et al. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. J Gastroenterol Hepatol 2011 ; 26 Suppl 1 : 153-62.
- 6) Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol 2009 ; 44 Suppl 19 : 89-95.
- 7) Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR et al. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. Hepatology 2011 ; 54 : 1063-70.
- 8) Kawakami A, Kubota K, Yamada N et al. Identification and characterization of oxidized human serum albumin. A slight structural change impairs its ligand-binding and antioxidant functions. FEBS J 2006 ; 273 : 3346-57.
- 9) Sakata M, Kawaguchi T, Taniguchi E et al. Redox state of albumin is not associated with colloid osmotic pressure. Mol Med Report 2010 ; 3 : 685-7.
- 10) Sakata M, Kawaguchi T, Taniguchi E et al. Oxidized albumin is associated with water retention and severity of disease in patients with chronic liver diseases. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism 2010 ; 5 : e247-e253.

我が国における 非B 非C 肝硬変の実態調査 2011 ©

発 行 2012 年 3 月 31 日

監 修 高後 裕

編 集 青柳 豊
橋本悦子
西口修平
鈴木康秋
大竹孝明

制 作 マブチデザインオフィス

発行者 株式会社 響文社
高橋哲雄

〒062-0011

札幌市豊平区美園1 1 条4 丁目2-20

電話 011-831-7146 FAX 011-824-7366

印刷・製本 JTB 印刷株式会社

《非売品》