

原 著

肝硬変患者に対する肝疾患専門医療機関の早期介入の有効性

久永拓郎, 山崎隆弘¹⁾, 前田雅喜, 岩本拓也, 佐伯一成, 松本俊彦¹⁾,
日高 勲, 丸本芳雄, 石川 剛, 高見太郎, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器内科学(内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
山口大学大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学(臨床検査医学)¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 肝硬変, Child-Pughスコア, 肝疾患専門医療機関, 診療連携, 予後

和文抄録

肝硬変に対する治療法は進歩しており, 個々の病態に応じた治療法の適切な選択と実施のため, 専門医の介入と診療連携の促進はますます重要となっている. 今回, 肝硬変患者に対する専門医(専門医療機関)介入の有効性を明らかにするため, 山口大学医学部附属病院消化器内科を受診した肝硬変患者について, その受診背景や介入後の無イベント生存期間やChild-Pughスコア等の臨床経過を検討した.

肝硬変の症状出現前に当科を受診した症例を早期介入群, 症状出現後に受診した症例を晩期介入群と設定した. 前者ではC型肝炎ウイルスの成因割合が高く, 肝機能異常や既知の肝硬変の精査を目的とした受診が多い一方, 後者ではアルコール性の割合が高く, 胃食道静脈瘤出血や肝不全症状出現により受診する症例が多かった. また前者は無イベント生存期間が有意に長く, 診断時のChild-Pughスコアが低値で, かつ以後も長期間維持された. 一方, 後者では診断時のスコアが高く, 介入開始後に一定期間は改善を認めるが長期持続せず, その効果は限定的であった.

肝硬変患者に対する専門医療機関の介入は有効であるが, 予後改善のためには症状出現前のより早期からの介入が必要であり, 患者紹介の促進等の診療連携体制の強化が今後も重要である. また, 晩期介

入例でも一定の効果は得られるが, 将来の再増悪を想定して移植や身障者手帳交付の検討など関係各所と連携を進めることが重要である.

緒 言

平成22年に施行された肝炎対策基本法において, 専門的な肝炎医療の提供等を行う医療機関の整備のほか, 他の医療機関との間における連携協力体制の整備が求められている¹⁻³⁾. 肝硬変はかつて慢性肝疾患の終末像とされていたが, その治療法は進歩し, C型肝炎における代償期の抗ウイルス治療のほか, 非代償期の合併症に対する専門的治療(内視鏡的治療や経カテーテル的治療など)や新規利尿薬, 栄養療法等が普及し, その有効性が報告されている⁴⁻⁷⁾. しかし実臨床においては, 代償期では自覚症状に乏しく積極的治療の動機付けに乏しく, また非代償期の治療も適応判断・実施に専門的判断と技術を要することなどから, 一般的な保存的加療や経過観察に留まっている症例も少なからず存在することが推察される.

肝硬変患者の予後改善のためには, 個々の病態に応じた専門的判断のもとで治療を行うことが重要であるが, 前提としていかに専門医療機関の受診に繋げるかが課題である.

われわれが所属する山口大学医学部附属病院(以下, 当院)は, 山口県における肝疾患診療連携拠点病院として, 県内の医療機関を中心に数多くの肝硬

変患者の紹介を受けてきた。その背景を活かし、当院消化器内科（以下、当科）を受診した肝硬変患者について、成因や重症度のほか受診経緯も含めた背景因子、当科受診後の新規イベント発生状況、Child-Pughスコア等の経時的な臨床情報を解析し、肝硬変患者の早期受診の有効性を明らかとすることを目的に本検討を行った。

対象・方法

当科で2006年1月から2016年2月の間に、血液検査や画像検査、肝生検、Fib-4 index⁸⁻¹⁰⁾などを参考に担当医（肝臓専門医）により臨床的に肝硬変症と診断された患者について、肝硬変診断時や紹介時点で原発性肝癌の合併あるいは既往がある症例を除外し、また診断時から6ヵ月以上の追跡が可能であった228人を研究対象とした。これには当科で慢性肝疾患の経過観察中に肝硬変へ移行と診断された症例のほか、受診時あるいは紹介時に既に肝硬変であった症例も含まれる。前者はFib-4 indexが不可逆的にカ

ットオフ値を超えた日を、後者は当科初診日を本研究における診断日とした。なおFib-4 indexのカットオフ値は3.25とし^{8, 9)}、肝硬変の成因が非アルコール性脂肪性肝炎/非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic steatohepatitis/nonalcoholic fatty liver disease, NASH/NAFLD) の場合のみ2.62とした¹⁰⁾。

対象症例について、肝硬変の診断時年齢、性別、肝硬変の成因や診断時の重症度 (Child-Pughスコア)、ビリルビン値、アルブミン値や血小板数などの各種検査値、受診経緯等の臨床データを収集した。受診経緯について、肝硬変に伴う症状 (静脈瘤破裂、腹水、黄疸、肝性脳症など) の出現前の受診または出現後の受診で区分し、受診の理由はカルテ情報をもとに表1に示す如く分類した。また診断後の当科定期受診の有無、新規イベント発生状況、Child-Pughスコアの経時的な臨床データを収集した。本研究では、肝発癌、胃食道静脈瘤破裂、黄疸・腹水貯留・肝性脳症など肝不全症状による入院および全死亡を新規イベントと定義した。なお、診断日と同じ日に静脈瘤破裂や肝不全症状による入院が発生して

表1 診断時の症状の有無別による肝硬変患者の臨床情報

診断時の肝硬変症状の有無		症状出現前の診断 (早期介入群)	症状出現後の診断 (晚期介入群)	計	p値		
症例数		166 (72.8%)	62 (27.2%)	228			
年齢	平均±標準偏差	65.8±10.1	63.4±11.6	65.1±10.5	NS		
	中央値 (最小~最大)	67 (25~85)	63.5 (33~87)	66 (25~87)			
性	男性/女性	81/85	33/29	114/114	NS		
肝硬変の主成因	HCV	102 (61.4%)	26 (41.9%)	128 (56.1%)	NS (0.11)		
	HBV	11 (6.6%)	3 (4.8%)	14 (6.1%)			
	Alcohol	27 (16.3%)	16 (25.8%)	43 (18.9%)			
	AIHまたはPBC	6 (3.6%)	5 (8.1%)	11 (4.8%)			
	NASH / NAFLD	15 (9.0%)	9 (14.5%)	24 (10.5%)			
	その他 (不明を含む)	5 (3.0%)	3 (4.8%)	8 (3.5%)			
Child-Pughスコア	平均±標準偏差	6.1±1.3	8.1±1.8	6.6±1.7	<0.01		
Child-Pugh分類	Grade A	118 (71.1%)	12 (19.4%)	130 (57.0%)	<0.01		
	B	44 (26.5%)	38 (61.3%)	82 (36.0%)			
	C	4 (2.4%)	12 (19.4%)	16 (7.0%)			
血液検査値 *平均±標準偏差	総ビリルビン (mg/dL)	1.3±0.7	1.9±1.5	1.4±1.0	<0.01		
	血清アルブミン (g/dL)	3.7±0.6	3.1±0.6	3.5±0.6	<0.01		
	プロトロンビン活性 (%)	73.5±15.0	63.7±15.8	70.4±15.8	<0.01		
	血小板数 (×10 ⁴ /μL)	9.6±4.0	9.3±4.3	9.6±4.1	NS		
肝硬変の合併症 *不明な症例は除く	腹水 (+/-)	15 / 151	30 / 32	45 / 183	<0.01		
	肝性脳症 (+/-)	0 / 166	5 / 57	5 / 223	<0.01		
	低ナトリウム血症 (<135mEq/mL) (+/-)	3 / 149	11 / 50	14 / 199	<0.01		
当科受診の理由	当科で慢性肝疾患のフォロー中に肝硬変に進行	30 (18.1%)	1 (1.6%)	31 (13.6%)	<0.01		
	肝障害の原因精査や既知の肝硬変の精査	67 (40.4%)	11 (17.7%)	78 (34.2%)			
	抗ウイルス治療導入や適応の判断	9 (5.4%)	0 (0.0%)	9 (3.9%)			
	胃食道静脈瘤の内視鏡的予防的治療	22 (13.3%)	5 (8.1%)	27 (11.8%)			
	PSEやB-RTOによる経カテーテル的治療	26 (15.7%)	8 (12.9%)	34 (14.9%)			
	消化管出血 (食道胃静脈瘤破裂)	0 (0.0%)	9 (14.5%)	9 (3.9%)			
	肝不全症状 (黄疸・腹水・脳症) の出現	0 (0.0%)	20 (32.3%)	20 (8.8%)			
	肝硬変症に対する先進医療や臨床研究の希望*注	8 (4.8%)	8 (12.9%)	16 (7.0%)			
	他疾患での受診を契機として肝硬変と診断	4 (2.4%)	0 (0.0%)	4 (1.8%)			
	診断後の肝硬変の フォロー体制	当科にてフォロー	137 (82.5%)	54 (87.1%)		191 (83.8%)	NS
		当科フォローなし (他科・他院または不明)	29 (17.5%)	8 (12.1%)		37 (16.2%)	

肝硬変患者の受診経緯については、カルテ情報をもとに表中の通り区分した。

PSE：部分的脾動脈塞栓術，B-RTO：バルーン下逆行性経静脈的塞栓術

*注：先進医療B「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」および臨床研究「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」をいう。

いる場合はこれに含めず、当該事象の軽快後に再発したもの、あるいは合併疾患として別途発生した事象を新規イベントとして検討対象とした。本研究開始以前に日常診療の中で取得されたデータは後ろ向きに、研究開始後に新たに取得されるデータや新規登録対象症例は前向きに収集した。

これらの臨床情報について、症状出現前に診断し当科で介入を開始した症例を「早期介入群」、症状出現の後に介入を開始した症例を「晚期介入群」とし、両群の患者背景の相違について χ^2 乗検定、もしくは年齢、血液検査やChild-Pughスコア等はMann-Whitney U-testを用い検討した。

また、診断後の経過について、Primary endpointを無イベント生存期間、Secondary endpointをChild-Pughスコアの変遷とし、今回解析を行った2016年8月末までの無イベント生存期間をKaplan-Meier推定法、Log-rank検定にて評価した上で、無イベント生存期間に影響する因子として、診断時における肝硬変症状出現の有無、Child-Pugh分類（AまたはBC）、低ナトリウム血症、肝硬変の成因、当科（山口大学医学部附属病院消化器内科）でのフォローの有無を用いて多変量Cox回帰分析を行った。また早期介入群および晚期介入群の各群における診断時からのChild-Pughスコアの推移を、Wilcoxonの符号順位検定にて解析した。

統計解析はJMP Pro 12.2.0を使用し、 $p < 0.05$ を有意とした。なお、本研究は山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認を得て実施した（H27-092, H27-104）。

結 果

1) 背景因子の検討

早期介入群と晚期介入群の背景の相違について表1に示す。診断時Child-Pughスコアは前者で有意に低値（早期： 6.1 ± 1.3 、晚期 8.1 ± 1.8 、 $p < 0.01$ ）であり、後者では食道胃静脈瘤や腹水のほか、低ナトリウム血症など肝硬変に関連する合併症や異常所見を伴う割合が高かった。なおChild-Pughスコアに関連した総ビリルビン値、アルブミン値やプロトロンビン活性については両群間で差を認めなかった。統計学的有意差はないが、早期介入群ではHCVの、晚期介入群では

アルコールの成因割合が高い傾向にあった。受診経緯については、早期介入群では肝障害の精査や抗ウイルス治療導入・適応判断を目的とした受診・紹介が多い一方で、晚期介入群では肝硬変による症状（腹水・黄疸・脳症など）の出現や消化管出血を契機とした受診・紹介が多かった。また、胃食道静脈瘤に対する予防的内視鏡的治療のほか、部分的脾動脈塞栓術（Partial splenic embolization：PSE）やバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術（Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration：B-RTO）等の経カテーテル治療を目的とした受診・紹介が両群とも一定の割合で認められた（表1）。

なお、肝硬変の成因別の診断時Child-Pughスコアに関して、HCV（平均 6.2 ± 1.5 ）と比較してアルコール（ 7.3 ± 2.0 、 $p < 0.01$ ）やNASH/NAFLD（ 7.2 ± 1.9 、 $p < 0.05$ ）のスコアは有意に高値であった（図1）。

2) 無イベント生存期間の検討

診断日以降の無イベント生存期間（Primary endpoint）について、早期介入群では晚期介入群と比較して有意に長いことが示された（Log-rank検定 $p < 0.01$ ）（図2）。また、これに影響する因子として、Child-Pugh分類が有意な因子として抽出された（ハザード比HR 2.61, 95%信頼限界1.59-4.28, $p < 0.01$ ）。なお、HCVを比較対照として各成因間でのハザード比を検討した結果、アルコール群で有意に低かった（HR：0.55, 0.30-0.99, $p < 0.05$ ）ほか、統計学的には有意でないが、当科で定期フォローしている群で低い傾向（HR：0.58, 0.32-1.06, $p = 0.08$ ）が示された（表2）。

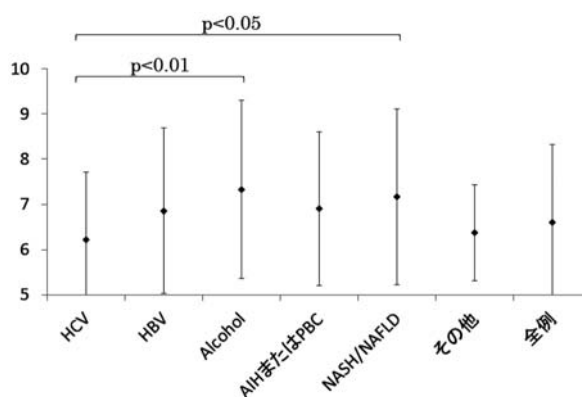


図1 肝硬変の成因別の診断時Child-Pughスコアの比較 (平均±標準偏差)

3) Child-Pughスコアの推移

Child-Pughスコアの変動 (Secondary endpoint) について、早期介入群では診断時の平均スコアが低く、その後の経過で有意な変化を認めず、長期的に上昇なく維持された (図3A)。一方、晚期介入群では診断時のスコアは高いが、介入後に改善傾向を示し、当初は有意差をもって低下した (診断時平均8.11, 1年後平均6.7, $p < 0.01$)。しかしその改善の維持は2年程度であり、その後は再び上昇に転じる傾向を示した (図3B)。

考 察

本研究において、早期介入群は診断時のChild-Pughスコアが低く、受診経緯として「肝障害の原因精査, 既知の肝硬変の病態精査」の割合が最も高かった。具体的には、肝疾患に伴う症状が出現する前に血液検査や消化管内視鏡検査, 画像検査などをもとに紹介となったケースである。また、早期介入群でHCVの症例の割合が高いことは、近年のウイル

ス性肝疾患を対象とした普及啓発, 検診および病診連携がHCV患者の専門医療機関受診と治療に結び付いていること示唆していると考えられた^{11, 12)}。そのほか当科ではB-RTOやPSEによる積極的介入を行っており、これらの治療を目的とした受診・紹介が多く認められた。これらの治療には専門的な技術や設備が必要であるが、適応症例の掘り起こしにより専門医療機関受診に繋がる副次効果もあるといえる。

一方、晚期介入群の特徴として診断時にすでにChild-Pughスコアが高く、受診経緯としては、肝不全に伴う症状の出現や胃食道静脈瘤破裂を契機として受診・紹介に至ったものが大半であった。症状出現により初めて肝疾患を指摘された症例もあるが、中には既知の肝疾患を有するも無症候期には受診せず、病態進行により初めて受診した症例も少なからず認められた。さらに、晚期介入群ではアルコール性の割合が高い傾向にあり、診断時Child-Pughスコアがアルコール性やNASH/NAFLD症例で高いことは、これらの症例ではウイルス性と比較して専門的治療の動機付けに乏しく、早期受診が進

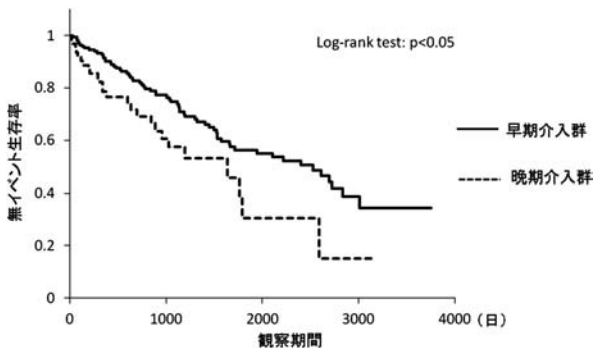


図2 無イベント生存期間 (Primary end point) に関する Kaplan-Meier 曲線 (早期介入群と晚期介入群の比較)

表2 無イベント生存期間 (Primary end point) に関する多変量Cox回帰分析

要因	カテゴリ	ハザード比 (95%信頼区間)	p値
診断時の症状の有無	症状出現後の診断	1	NS
	症状出現前の診断	0.83 (0.47-1.46)	
Child-Pugh 分類	Grade A	1	<0.01
	Grade B/C	2.61 (1.59-4.28)	
肝硬変の主成因	HCV	1	NS
	HBV	0.44 (0.13-1.45)	
	Alcohol	0.55 (0.30-0.99)	
	AIHまたはPBC	1.01 (0.37-2.73)	
	NASH/NAFLD	0.92 (0.43-1.97)	
	その他 (不明を含む)	0.27 (0.06-1.16)	
低ナトリウム血症 (<135 mEq/mL)	なし	1	NS
	あり	1.38 (0.53-3.60)	
肝硬変のフォロー体制	当科フォローなし	1	0.08
	当科にてフォロー	0.58 (0.32-1.06)	

本検討におけるイベントとは、肝発癌, 胃食道静脈瘤破裂, 肝不全による入院, 全死亡とした。

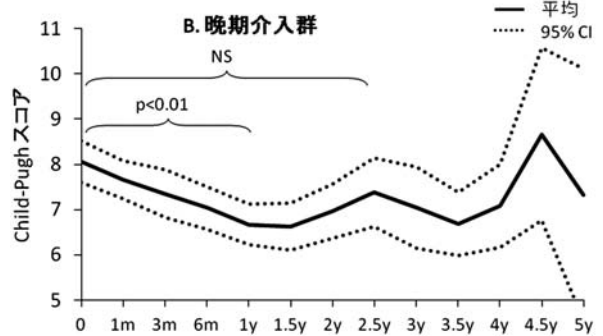
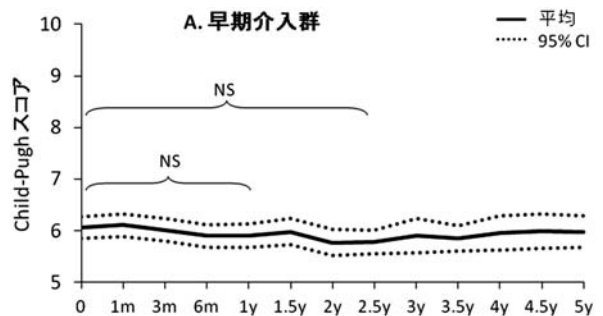


図3 Child-Pughスコアの推移 (Secondary endpoint) CI: 信頼区間
診断時と比較したChild-Pughスコアの変化はWilcoxonの符号順位検定にて検討した。

んでいないことを示唆していた。このように、いまだ専門医療機関受診に至っていない患者へのアプローチが今後の課題であり、引き続き肝炎・肝硬変に関する普及啓発とともに、新規治療法等に関する情報発信・診療連携の強化が求められる。

実際、肝硬変症に対する専門医療機関（肝臓専門医）の介入は有効であろうか。近年、ウイルス性肝炎や肝硬変症等の慢性肝疾患に対して新規抗ウイルス薬や新規利尿剤が登場し、これまで以上に肝臓専門医の専門性が特化されつつある上、肝疾患診療連携拠点病院である当科はB-RTOやPSE等の経カテーテル的治療や治験・臨床研究等のより専門性が高く、県内では当院に特化した内容の治療を行っている。今回の検討では、早期介入群は晚期介入群と比較し有意に無イベント生存期間が長く、また長期的にChild-Pughスコアが維持されていたことから、早期介入が予後改善に重要であることが示された。一方、晚期介入群でも一定期間はスコアの改善が認められ、介入の有効性は示されたが、2年半程度で再び増悪を認めており、その効果は限定的であった。さらに今回の検討では、当科（専門医療機関）の定期フォローとイベント発生抑制との関連が示唆された。その具体的な要因までは解析できないが、例えばきめ細やかな薬剤調整や継続的な指導など専門医介入が予後改善に寄与する可能性については異論ないところであろう。

実臨床では、肝硬変に伴う症状出現など病状がある程度進むと予後やADLが急速に悪化する症例が多くみられるが¹³⁾、根治的治療として確立しているのは肝移植に限られている。また本研究で示す通り、進行例では一定の改善を経ても長期予後は厳しいのが現状である。これらの情報を早めに患者家族に説明するとともに、肝移植可能例では移植外科医と連携したインフォームドコンセントと臓器移植ネットワークへの登録手続きを行うほか、肝疾患による身体障害者手帳の交付申請を進めるなど、各診療科・コメディカル・行政など関係各所と連携した診療を行うことも肝要である。

以上、肝硬変患者を早期に専門医療機関の受診に繋げることは生命予後の改善に寄与するが、これを促進するには、専門的治療の情報発信と診療連携体制の構築が不可欠である。また晩期の介入においても、長期経過を見据えた関係各所との連携が必要である。こ

れはまさに肝疾患診療連携拠点病院や専門医療機関に求められる活動内容であり、引き続きこれらの取り組みを継続・発展させることが重要である。

結 論

肝硬変患者に対する専門医療機関の早期介入により、生命予後が改善することが示唆された。今後の肝硬変医療の更なる推進にあたっては、専門的治療に関する情報発信、各診療科との連携など、肝疾患診療連携拠点病院や専門医療機関に課せられた役割は大きく、引き続きその推進が求められる。

謝 辞

本研究は平成27年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服政策研究事業の中で実施し、下記の山口県内の肝疾患専門医療機関の消化器内科の先生をはじめとして多くの方に多大なご協力を頂きました。大石俊之（山口県厚生農業協同組合連合会 周東総合病院）、新開泰司・桑代紳哉・大野高嗣（地域医療機能推進機構 徳山中央病院）、木村輝昭（山口県立総合医療センター）、浦田洋平（労働者健康安全機構 山口労災病院）、加藤 彰（地域医療機能推進機構 下関医療センター）、森 健治（恩賜財団済生会支部 山口県済生会下関総合病院）（以上順不同、敬称略）。また統計解析の手法について山口大学医学部附属病院臨床研究センターの川野侖緒先生にご指導を頂きました。皆様にはこの場を借りて深謝申し上げます。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

引用文献

- 1) 厚生労働省. 肝炎対策の推進に関する基本的な指針（平成23年5月16日厚生労働省告示第160号）. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09/pdf/hourei-17.pdf>.（参照2016-5-31）
- 2) 厚生労働省. 都道府県における健診後肝疾患診療体制に関するガイドライン全国C型肝炎診療懇談会報告書 平成19年1月26日. <http://>

- www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/03.html. (参照2016-5-31)
- 3) 泉 並木. 肝疾患の地域連携医療－肝疾患診療連携拠点病院, 公費助成制度, 治療計画の運用－肝疾患の地域連携計画. 肝胆膵 2010 ; 61 : 847-852.
 - 4) 狩野吉康. C型肝炎治療のinnovation. 日本農村医学会雑誌 2016 ; 65 : 129-135.
 - 5) Ishikawa T, Shiratsuki S, Matsuda T, et al. Occlusion of portosystemic shunts improves hyperinsulinemia due to insulin resistance in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Gastroenterol* 2014 ; 49 : 1333-1341.
 - 6) Sakaida I. Tolvaptan for the treatment of liver cirrhosis oedema. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 8 : 461-470.
 - 7) Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, et al. The effect of a late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2005 ; 31 : 95-103.
 - 8) Anaïs Vallet-Pichard, Vincent Mallet, Bertrand Nalpas, 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.
 - 9) Yuanyuan Li, Yu Chen, Ying Zhao. The Diagnostic Value of the FIB-4 Index for Staging Hepatitis B-Related Fibrosis : A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014 ; 9 : e105728.
 - 10) Wada T, Zeniya M. Background of the FIB-4 Index in Japanese Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med* 2015 ; 54 : 127-132.
 - 11) 長谷部千登美, 大竹孝明, 高後 裕. 肝疾患診療における病診連携の試み. 日本消化器病学会雑誌 2010 ; 107 : 214-219.
 - 12) 江口有一郎, 前山恵士郎, 尾崎岩太, 他. 肝炎診療体制－肝炎対策基本法をうけて. 日本内科学会雑誌 2014 ; 103 : 11-18.
 - 13) 八橋 弘. 肝硬変患者の生命予後の検討「平成26年度 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 障害者政策総合研究事業 (身体・知的等障害分野)「身体障害者の認定基準の今後のあり方に関する研究」研究報告書」 2014 ; p9-15.

Effectiveness of Early Intervention by Specialized Institutions for Liver Cirrhosis Patients

Takuro HISANAGA, Takahiro YAMASAKI¹⁾, Masaki MAEDA, Takuya IWAMOTO, Issei SAEKI, Toshihiko MATSUMOTO¹⁾, Isao HIDAHA, Yoshio MARUMOTO, Tsuyoshi ISHIKAWA, Taro TAKAMI and Isao SAKAIDA

Department of Gastroenterology & Hepatology (Internal Medicine I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Department of Oncology and Laboratory Medicine (Clinical Laboratory Science), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

This study examines liver cirrhosis (LC) patients' backgrounds and clinical courses to clarify the effectiveness of specialized institutional intervention. The early intervention group, examined prior to symptom manifestation, had a higher proportion of cases caused by HCV, and the purpose of the examination was to investigate abnormalities in liver function and the extent of pre-existing cirrhosis. Otherwise, the late intervention group, examined after symptom manifestation, had a higher proportion of cases caused by alcohol, and often patients only sought medical care after experiencing gastrointestinal variceal bleeding or other symptoms. The early group's Child-Pugh scores remained low over long periods and lived for long durations without incident. The late group, by contrast, had high scores and only showed short-term improvement. Specialized intervention in cases of LC is effective, but must take place early on to improve the prognosis. Also, promoting patient referrals and coordinated medical care continue to be important.