

Z00500914A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

B型及びC型肝炎ウイルスの新たな感染予防法の確立のための
感染病態解明に関する研究

平成17年度 研究報告書

主任研究者 河田 純男

平成18年（2006）4月

目次

I. 総括研究報告	1
班長報告 (河田 純男)	2
II. 分担研究報告	11
1. 急性B型肝炎におけるウイルス量の経過と重症化との 関連 (鈴木 一幸)	12
2. B型・C型肝炎ウイルス感染病態に関する研究 (佐田 通夫)	17
3. HBV RNA測定とその臨床的意義 (田中 榮司)	25
4. HCVキャリアの進展、非進展に関する臨床的検討 (加藤 道夫)	28
5. B型急性肝炎慢性化例のウイルス側からの検討 (荒瀬 康司)	31
6. ラジカルイムノアッセイ法によるHBs抗原測定の特異 性について (青山 正明)	33
7. C型肝炎多発地区における肝検診およびHCV抗体陽性 者に対する逐年検診で得られた結果についての検討 (新澤 陽英)	36
8. 超高感度免疫測定法を用いた新規のHBs抗原測定 の臨床的意義 (富樫 整)	41
9. HCVの感染感受性に係わる宿主要因ならびにHCV NS3 領域のサブグループと発がんリスクの検討 (斎藤 貴史)	45
10. B型及びC型肝炎ウイルスの新たな感染予防法の確立 のための感染病態解明に関する研究 (林 純)	49
11. C型肝炎における新しい酸化ストレスマーカーとして の脂質由来低分子化合物の網羅的分析 (今井 康陽)	53
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	61
IV. 研究成果の刊行物・別刷	67

I. 総括研究報告

B型及びC型肝炎ウイルスの新たな感染予防法の確立のための
感染病態解明に関する研究

主任研究者 河田 純男 山形大学消化器病態制御内科学教授

研究要旨：B型及びC型肝炎ウイルスの感染病態を解明するために、本研究班ではとくに感染成立にかかわるウイルス要因と遺伝素因に着目した。

- (1) B型肝炎では低ウイルス量の感染病態を検討するために、新規蛋白定量法であるラジカルイムノアッセイ法を応用した HBs 抗原の超微量自動化測定法を開発した。本法により HBV DNA 量が 10 コピー/ml の低ウイルス量状態であっても HBs を高感度に検出可能になっている。本法の特異性についてはすでに確認しており、実用化に向けた測定の迅速化が図られている。今後の課題として低ウイルス感染状態の臨床的意義を明らかにすることが挙げられる。すなわち、潜在性 B 型肝炎の臨床的意義、例えば化学療法後の B 型肝炎ウイルスの再活性化などに関して検討を加える。
- (2) C型肝炎ではウイルス感染感受性遺伝子を明らかにし、感染防御さらには治療法開発へ資することを目指している。具体的には HCV 抗体陽性者を RNA 陽性（持続感染者）と RNA 陰性（既感染者）に分け、生体防御にかかわる遺伝子の SNP について検索した。その結果、候補として 10 遺伝子（SULT2B1, AP1B1, IFNAR2, IFI27, IFI41, PRL, CD4, TGFB1, LTBP2, TNFRSF1A）を既に報告したが、その後に感染感受性遺伝子として、HCV が肝細胞表面に最初に吸着するヘパラン硫酸プロテオグリカンへ硫酸基を転移する一酵素をコードする遺伝子を見出した。
- (3) HCV genotype 1b において、高発がん株が存在することを見出した。すなわち、HCV NS3 領域の N-末端 120 アミノ酸残基を決定し、その 2

次構造より A グループと B グループに分け、いわゆる retrospective/prospective study により B グループで有意に累積発がん率が高いことを示した。

<分担研究者（班員）>

鈴木 一幸 岩手医科大学第一内科 教授
佐田 通夫 久留米大学医学部第二内科 教授
田中 栄司 信州大学医学部内科学第二 助教授
加藤 道夫 国立大阪医療センター消化器科 医長
荒瀬 康司 虎の門病院消化器内科 医長
青山 正明 山形県産業技術振興機構 研究開発部プロジェクトリーダー
新澤 陽英 山形県立日本海病院 院長
富樫 整 山形大学医学部消化器病態制御内科学 助教授
斉藤 貴史 山形大学医学部消化器病態制御内科学 講師

<研究協力者（班友）>

林 純 九州大学大学院医学研究院感染環境医学 教授
今井 康陽 市立池田病院 副院長

A. 研究目的

B 型及び C 型肝炎は慢性化し、長年月を経て肝硬変に進展し、さらには肝細胞がんの発症に至る。しかも本邦における肝炎ウイルスキャリアーは数百万人を数え、肝疾患死亡者は増加の一途を辿っている。さらには新規の感染者は増加傾向にある。しかし、B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染病態、とくに感染成立にかかわるウイルス要因と遺伝素因については必ずしも明らかではない。

1. ウイルスの感染病態を解明するために、まず感染成立にかかわるウイルス要因と遺伝素因について検討する（富樫班員、斉藤班員）。

(1) ラジカル免疫アッセイ法による HBs 抗原測定法の特異性を確立する（青山班員）。

(2) B 型肝炎においては低ウイルス量の血液を媒介とした感染成立とそ

の病態を解明する（富樫班員）。

（3）さらに、B型肝炎ウイルスキャリアーにおける低ウイルス病態（たとえば化学療法後の再活性化など）について検索する（富樫班員）。

（4）C型肝炎においてはウイルス感染感受性遺伝子を明らかにし、感染防御さらには治療法開発へ資する（斉藤班員）。

2. HBcr 抗原測定法の開発と感染病態の解明を行う（田中班員）。

3. HCV における高発がん株の検索を行う（斉藤班員）。

4. ウイルス動態と感染病態との関連を検討する。

（1）急性B型肝炎におけるウイルス量の経過と重症化との関連（鈴木班員）。

（2）HCV キャリアーにおける進展および非進展にかかわる因子について検討する（加藤班員）。

（3）B型急性肝炎で慢性化した症例におけるウイルス要因を検討する（荒瀬班員）。

（4）新しい酸化ストレスマーカーを検索する（今井班友）。

5. 地域検診による HCV 感染様態の解析を行う。

（1）HCV 高感染地区における糖尿病発症率を検討し、C型肝炎における新しい感染病態、インスリン抵抗性のメカニズムを解明する（佐田班員）。

（2）一般住民検診における HCV キャリアーにおける肝機能異常にかかわる生活習慣等の解析を行う（林班友）。

（3）C型肝炎多発地区における肝検診の長期経過を検討する（新澤班員）。

B. 研究方法

1. 感染成立にかかわるウイルス要因および遺伝素因

（1）B型肝炎の感染成立におけるウイルス要因を検索するために超高感度全自動化 HBs 抗原分析装置の開発を行う（青山班員）。

（2）生体サンプルを使用して本装置の精度を検証する（富樫班員）。

（3）上記全自動分析装置を使用して低ウイルス病態の解析を行う。対象としては、通常の測定法(EIA)により HBs 抗原が陰性であると確認

された健常ボランティア、C型肝炎ウイルス関連慢性肝疾患患者およびエジプト人C型慢性肝炎患者におけるHBs抗原陽性率を検討する(富樫班員)。

- (4) C型肝炎ウイルス感染感受性候補遺伝子を検索する。山形県某町のC型肝炎ウイルス感染者が集積している地区において14年前より肝検診を行っているが、これらの地域住民に呼びかけ自発的な参加によりSNP解析を施行する(斉藤班員)。(本研究は国の倫理指針に準拠して行った。とくにSNP解析は山形大学倫理委員会の承認を受けており、かつ被験者の自発的な参加により、書面による同意を得て施行し、サンプルは直ちに匿名化を行い、個人情報保護に万全を期した。)

2. ウイルス動態と感染病態

- (1) HBVcr抗原量とHBV RNA量を測定する(田中班員)。
(2) HCV genotype 1のNS3領域におけるN末端アミノ酸残基120を決定し、サブグループ化する(斉藤班員)。

C. 研究成果

1. 感染成立にかかわるウイルス要因および遺伝素因

- (1) 超高感度自動化HBs抗原分析装置を開発した(青山班員)。
(2) HBs抗原の吸収試験を行い、アッセイ法の特異性を確認した(青山班員)
(3) 生体サンプルを用いて、HBV DNA 10コピー/ml以下の低ウイルス量においてHBs抗原を検出可能であることを示した(富樫班員)。
(4) いわゆるHBs抗原陽性例を除く正常人ボランティア434人において3.0%の低濃度HBs抗原を検出した。低濃度陽性率は、非B非C肝硬変で約8%、非B非C肝細胞癌で約10%であった。低濃度HBs抗原陽性例にreal-time PCRを行い、HBV DNAを検出すると、正常人では0%、C型慢性肝炎で約26%、非B非C肝硬変で20%、非B非C肝細胞癌で約33%であった。(富樫班員)。

- (5) HCV の感染感受性 (防御) に係わる宿主要因を明らかにする目的で、平成 16 年度研究成果に基づき、ヘパラン硫酸プロテオグリカンの糖鎖硫酸化に関与する酵素 N 遺伝子および感染初期の自然免疫の成立に関与する TGF- β 1 遺伝子について、SNP 解析を行った。酵素 N の 1 亜型である N3 遺伝子の 2 つの SNP および TGF- β 1 遺伝子のプロモーター領域の SNP に有意差を認めた (齊藤班員)。
2. 血清をシヨ糖密度勾配で分画し、HBV DNA、HBV RNA、HBVc 抗原を測定したが、いずれのピークも一致し、HBV RNA を遺伝子として持つ HBV 粒子が血中に存在することを明らかにした。Lamivudine 投与開始後、HBV 量は速やかに低下したのに対し、HBV RNA 量と HBVcr 抗原量は除々に低下した。今回の検討から、血中 HBV RNA 量は肝細胞中の cccDNA 量を反映するマーカーであることが示唆された。(田中班員)。
3. HCV genotype 1b の NS3 領域のサブグルーピングを行い、いわゆる retrospective/prospective study の結果から、B グループの感染者では A グループに比較して有意に累積発がん率が高いことが示唆された (齊藤班員)。
4. ウイルス動態と感染病態の関連を検討することにより、
- (1) 急性 B 型肝炎例を劇症肝炎、急性肝炎重症型、急性肝炎に分けて、HBV ウイルス量の推移と重症度との関連を検討した。最大ウイルス量は劇症化例で高値であり、死亡例では生存例に比して有意に高かった。また、PreC 領域と CP 領域の変異の有無との関連を検討すると、いずれの領域にも変異を有する例でウイルス量が高く、予後が不良であることが判明した (鈴木班員)。
 - (2) 輸血歴を有する HCV キャリアー例を対象に、肝機能進展例と非進展例に関する臨床的検討を行った。その結果、肝機能良好な若年者に対しても積極的に IFN 療法を導入する必要があることが確認された (加藤班員)。
 - (3) B 型急性肝炎 125 例のうち 15 例 (12%) が慢性化した。genotype 別の慢性化率は、genotype A が 21%、B が 6%、C が 7%であった。また、genotype A は生体側因子により、破壊されに

- くく HBV DNA の複製が持続しやすいと考えられた（荒瀬班員）。
- (4) 酸化ストレスマーカーとして、ヒドロキシリノール酸およびヒドロキシコレステロールを測定し、有用性を認めた（今井班友）。
5. 地域検診による感染病態の解析の結果、
- (1) 一般住民においても HCV キャリアーは非感染者に比べて糖尿病を高率に発症することを明らかにした（佐田班員）。
- (2) HCV 感染例における ALT 値異常にかかわる因子は、多変量解析により、男性、血小板、重労働および飲酒歴が有意な因子であった（林班友）。
- (3) 夫婦間感染を示唆する所見は得られなかった。自然経過で HCV RNA が消失する例が認められたが、経過を観察すると、RNA が出没する例があり、なお慎重な経過観察が必要である（新澤班員）。

D. 考察

B 型および C 型肝炎ウイルスの感染病態を明らかにするために、それぞれウイルス要因と宿主要因を検討し、C.研究成果に示すような結果を得た。3 年目に向けて、それぞれの項目でより詳細な検討が必要であり、得られた成果の検証と意義について各班員および班友と連携を密にし、所期の目的を達成する必要がある。

E. 結論

B 型および C 型肝炎ウイルスの感染病態を解明するために、3 年計画 2 年目は、とくに感染成立にかかわるウイルス要因と遺伝素因について検討し、以下の結果を得た。

- 1) 超高感度全自動化 HBs 抗原分析装置を開発し、その特異性を確認した。
- 2) 本装置を使用して、HBV DNA 10 コピー/ml 以下の低ウイルス量の血液においても HBs 抗原が検出できる可能性を示し、潜在性 B 型肝炎の病態解明に役立つことが推測された。
- 3) 血中 HBV RNA 量は肝細胞中の cccDNA 量を反映するマーカーで

あることが明らかにされた。

- 4) HCV genotype 1b における NS3 領域のサブグループの中に高発がん性のあることが示唆された。
- 5) C 型肝炎ウイルス感受性候補遺伝子を SNP 解析から抽出し、今年度はヘパラン硫酸プロテオグリカンへ硫酸基を転移する N 酵素の 1 亜型遺伝子の 2 SNP と TGF- β 1 遺伝子のプロモーター領域の 1 SNP が見出された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kimura T, Saito T, Muramatsu M, Kawata S, et al. Association of transforming growth factor- β 1 functional polymorphisms with natural clearance of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2006, in press
2. Watanabe H, Saito T, Togashi H, Kawata S, et al. Reduction of serum ghrelin concentration during interferon- α therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2005; 33: 14-18.
3. Imanaka K, Tamura s, Imai Y, Kawata S, et al. Enhanced expression of suppressor of cytokine signaling-1 in the liver of chronic hepatitis C: possible involvement in resistance to interferon therapy. *J Viral Hepat* 2005; 12: 130-138.
4. Kasai Y, Suzuki K, et al. Genotypes of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan : Results from health-screening program. *J Iwate Med Assoc* 2005; 57: 419-426.
5. Kimura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Hepatitis B virus DNA-negative Dane particles lack core protein but contain a 22-kDa precore protein without c-terminal arginine-rich domain. *J Boil Chem* 2005; 280: 21713-21719.
6. Rokuhara A, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Hepatitis B virus core and core-related antigen quantitation in Chinese patients with

- chronic genotype B and C hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1726-1730.
7. Tanaka E, Matsumoto A, Kiyosawa K, et al. Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. *Liver Int* 2006; 26: 90-96.
 8. Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M, et al. Causal relationship between hepatitis c virus core and the development of type 2 diabetes mellitus in a hepatitis C virus hyperendemic area: a pilot study. *Int J Mol Med* 2005; 16: 109-114.
 9. Nagao Y, Kawaguchi T, Sata M, et al. Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area. *Int J Mol Med* 2005; 16: 291-296.
 10. Yuki N, Matsumoto M, Kato M, et al. Significance of liver negative-strand HCV RNA quantitation in chronic hepatitis c. *J Hepatol* 2006; 23: 51-55.
 11. Suzuki Y, Kobayashi M, Arase Y, Kumada H, et al. Persistence of acute interferon with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 33-39.
 12. Kobayashi M, Suzuki F, Arase Y, Kumada H, et al. Clinical and virological outcomes of patients chronically infected with hepatitis B virus genotype A in Japan. *J Med Virol* 2006; 78: 60-67.
 13. Kubo N, Furusyo N, Hayashi J, et al. Strenuous physical labor is important as a cause of elevated alanine aminotransferase levels in Japanese patients with chronic hepatitis C viremia. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 251-261.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許出願

「C型肝炎ウイルス感染者の経過に関する遺伝子およびその利用」

特許出願番号：特願 2004-13667

識別番号：No. 504026465

II. 分担研究報告

急性 B 型肝炎におけるウイルス量の経過と重症化との関連

分担研究者 鈴木一幸 岩手医科大学第一内科 教授

研究要旨：

急性 B 型肝炎 32 例を，劇症化した 10 例(FH-B)，プロトロンビン時間が 40%以下を示すも劇症化には至らなかった急性肝炎重症型 8 例(AHS-B)，通常の経過をたどった急性肝炎 14 例(AH-B)に分けて，HBV ウイルス量の推移と重症化との関連を検討した．病初期の HBV ウイルス量は 3 群間で有意差は認めなかったが，経過中のウイルス量の低下は重症化例(AHS-B, FH-B)で早い傾向を示した．AHS-B と FH-B について劇症化の有無で検討すると，最大ウイルス量は劇症化例で高値であり，死亡例では生存例に比較し有意に高値であった．また，PreC 領域と CP 領域の変異の有無との関連を検討すると，いずれの領域にも変異を有する例でウイルス量が高く，予後が不良であることが判明した．

共同研究者

妻神重彦 奥州市総合水沢病院
肝臓科
岩手医科大学第一内科
研究生
阿部弘一 岩手医科大学第一内科
講師
滝川康裕 岩手医科大学第一内科
助教授

genotype, precore(PreC)および core promoter(CP)領域の遺伝子変異が劇症化例に多いことが既に報告されている．一方，HBV ウイルス量については劇症化例で少ないとの報告がなされているが，劇症化の多くの例において病初期の正確なウイルス量が測定されているとはいえず，結論は得られていない．そこで，発病初期より経過を観察しえた急性 B 型肝炎例について HBV の遺伝子解析を行い，HBV ウイルス量を経時的に測定し，ウイルス量と重症化および予後との関連を検討した．

A. 研究目的

ウイルス性急性肝炎の重症（劇症）化にはウイルス要因と宿主要因が相互に関わっている．とくに，B 型ウイルス(HBV)による急性肝炎では HBV

B. 研究方法

1990年より2005年4月までに岩手医科大学第一内科において入院加療を受けた急性B型肝炎例のうち、発病初期の入院時より血清学的に経時的に観察が可能であった32例を対象とした。なお、HBVキャリアからの急性発症例は除外した。

これら対象を劇症化した10例(FH-B)、プロロンビン時間が40%以下を示すも劇症化には至らなかった急性肝炎重症型8例(AHS-B)、通常の経過をたどった急性肝炎14例(AH-B)に分けて比較検討した。

HBVのgenotypeの測定は、ゲノムサイエンス社のHBVジェノタイプ判定キットを用いた。Precore(PreC)領域からbasic core promoter(BCP)領域の遺伝子解析は、direct sequence法、HBV DNA量の定量はreal time PCR法(定量域を超えた場合はNHSで10倍希釈)にて行った。

C. 研究結果

1) 各群の背景因子とウイルス学的背景

AH-B, AHS-B, FH-Bの背景因子を表1に示した。AHS-BとFH-Bで女性の頻度がやや高く、FH-Bでは年齢がやや高い傾向を示したが有意差は認めなかった。肝機能では重症度を反映し、PTはFH-Bで最も低値であ

った。

表1. 患者背景

	AH-B	AHS-B	FH-B
No.	14	8	10
Male/Female	8/6	3/5	4/6
年齢(mean±SD)	33±16.0	29±8.1	38±5.4
飲酒歴(エタノール50g/日以上)	5	1	1
極期の検査成績			
T.Bil (mg/dl)	8.4±5.3	11.0±7.8	8.5±3.3
AST (IU/L)	1449±923	2466±1904	3000±2762
ALT (IU/L)	2533±1174	3133±2179	3924±2457
PT活性(%)	66.5±26.9	33.6±7.9	16.5±10.3
ウイルス学的背景			
Genotype(A/B/C/B+C)	1/2/10/1	0/2/6/0	0/2/8/0
PreC変異	1	4	8
CP変異	2	2	8
PreC/CP共変異	0	1	6
治療			
IFN療法	1	0	0
ラミブジン内服	2	1	1
ステロイドパルス療法	2	1	1
血漿交換	0	0	10

ウイルス学的背景では、genotypeはいずれの病型でもCが多く、次いでBであった。AH-Bではgenotype A, B+Cがそれぞれ1例に認められた。PreC領域およびCP領域の変異は従来の報告と同様に、AHS-B, FH-Bで頻度が高く、とくにFH-BではPreC領域およびCP領域のいずれの領域にも変異を有する例が6例(60%)と高頻度であった。なお、抗ウイルス療法、ステロイドパルス療法、血漿交換の頻度を表1に示したが、血漿交換を除いて他の治療法の差異はいずれの群間で認めなかった。

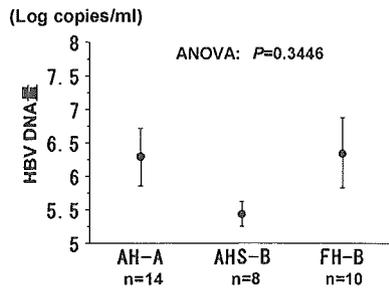
2) 入院時のHBVウイルス量

各群における入院時のHBVウイルス量を図1(平均値±標準偏差)に示した。AHS-BではAH-Bに比較してウイルス量が低い傾向を示したが有意差はなく、FH-BはAH-Bと差異を認めなかった。

3) 経時的なHBVウイルス量の推移

経時的（発病日～60日）なウイルス量の推移をみると、AH-Bは緩徐にウイルス量が低下するのに対して、AHS-BとFH-Bでは病初期のウイルス量の低下が大きくその後緩徐に低下する傾向が認められた。

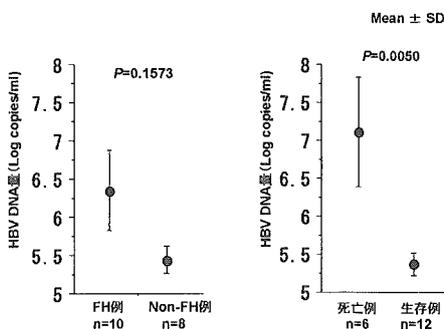
図1. 重症度別にみた入院時のウイルス量



4) HBV 最大ウイルス量と劇症化および予後との関連

AHS-BとFH-Bの計18例をFH例と非FH例に分けてと比較検討すると、両群では有意差は認めなかったが、FH例で高値の傾向を示した。一方、予後との関連では死亡例では生存例に比較し有意に最大ウイルス量が高値であった（図2）。

図2. 最大ウイルス量と劇症化および予後



なお、最大ウイルス量と genotype B

と C での差異、PreC 領域および CP 領域の変異の有無での差異を検討したが、明らかな有意差は認めなかった。しかし、PreC と CP 領域の共変異を有する例では有しない例に比較して有意に最大ウイルス量が高かった。

D. 考察

今回の検討より、劇症肝炎例の病初期の HBV ウイルス量は通常の経過を辿る急性肝炎例と明らかな差異はなかったが、最大ウイルス量は劇症化例で高値傾向を示し、死亡例では生存例に比較し有意に高値であった。さらに、PreC 領域と CP 領域に共変異を有する例でウイルス量が高く、予後が不良であることが判明した。

HBV 変異株による感染と劇症化機序との関連については未だ十分に解明されていないが、HBe 抗原の翻訳・産生に関与する PreC および CP 領域の変異が HBV ウイルス量の増加とあいまって宿主の免疫反応を増強させること、Core 領域は CTL の認識部位の一つであるところからこの領域の変異が宿主のウイルスに対する免疫反応を惹起すること、などが想定されている。最近、HBV genotype の違いによって HBV ウイルスの増殖能が異なるとの成績も示されてきており、今後の展開が期待される。

E. 結論

急性 B 型肝炎の劇症化と予後には病初期の HBV ウイルス量と PreC 領域と CP 領域の共変異株の感染による病初期の活発なウイルス増殖が関与しており、これにより宿主に強い免疫反応を惹起する可能性がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

学会発表

- 1) Y. Yasumi, Y. Takikawa, K. Suzuki. et al. Serum interleukin-17 level is a new and reliable marker for prognosis of severe acute hepatic injury. AASLD 2005 年 11 月 13 日 (於サンフランシスコ)
- 2) Y. Takikawa, Y. Yasumi, K. Suzuki, et al. Usefulness of MELD score for prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis. International Liver Transplantation Society 2005 年 7 月 22 日 (於ロサンゼルス)
- 3) 滝川康裕、片岡晃二郎、鈴木一幸、他。広範肝細胞死成立に対する肝細胞アポトーシスの関与とプロスタグランディン受容体アゴニストの有効性に関する検討 第 30 回日本急性肝不全研究会 シンポジウム「劇症肝炎の病態解明－肝細胞の生と死のメカニ

ズム」。2005 年 6 月 15 日 (於大阪市)

- 4) 宮坂昭生、阿部弘一、鈴木一幸 : B 型慢性肝疾患の病態別にみた Lamivudine 療法の治療効果と限界. 第 91 回日本消化器病学会シンポジウム(2)「B 型慢性肝疾患の病態別の抗ウイルス療法の現状と今後の課題」2005 年 4 月 15 日 (於東京)
- 5) 佐藤彰宏、滝川康裕、鈴木一幸. 劇症化予知と早期治療開始による救命率向上の可能性. 第 47 回日本消化器病学会大会パネルディスカッション(1)「劇症肝炎、肝不全治療のあり方－診断から治療へ」2005 年 10 月 5 日 (於神戸)

論文発表

1. Y. Takikawa, R. Endo, K. Suzuki, K. Fujiwara, M. Omata and Fulminant Hepatitis Study Group of Japan. Prediction of hepatic encephalopathy development in patients with severe acute hepatitis. Dig Dis Sci in print.
2. K. Kataoka, Y. Takikawa, S. D. Lin and K. Suzuki. Prostaglandin E2 receptor EP4 agonist induces Bcl-xL and independently activates proliferation signals in mouse primary hepatocytes. J Gastroenterol 2005; 40(6):610-616.
3. S. Sainokami, K. Abe, K. Ishikawa and K. Suzuki. Influence of load of hepatitis A virus on

- disease severity and its relationship with clinical manifestations in patients with hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(8):1165-1175
4. M. Takahashi, S. Kusakai, H. Mizuno, K. Suzuki, K. Fujimura, K. Masuko, Y. Sugai, T. Aikawa, T. Nishizawa, and H. Okamoto. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 2005;43:49-56.
5. Y. Kasai, K. Suzuki, K. Abe, T. Koyama, H. Okamoto. Genotypes of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan: Results from health-screening program. *J Iwate Med Assoc* 2005;57:419-426.
6. 宮坂昭生, 熊谷一郎, 鈴木一幸, 他: B型非代償性肝硬変に対するラミブジンの治療効果と限界. *消化器科* 2005;4:358-363.
7. 熊谷一郎, 葛西幸穂, 鈴木一幸, 他: ウイルス性肝障害 E型肝炎の重症例. *肝・胆・膵* 2005;51:61-67.
8. 滝川康裕, 佐藤彰宏, 鈴木一幸, 他: 劇症肝不全の全国統計. *肝・胆・膵* 2005;51: 7-15.
9. 鈴木一幸: E型肝炎の臨床. *日本農村医学会雑誌* 2005;53:919-923.
10. 遠藤龍人, 八角有紀, 鈴木一幸, 他: 原因不明の急性肝炎および劇症肝炎の実態と病態. *消化器科* 2005;40:174-179.

B型・C型肝炎ウイルス感染病態に関する研究

分担研究者:佐田通夫 久留米大学医学部内科学(二)講座・消化器疾患情報講座 教授
研究協力者:長尾由実子 久留米大学医学部消化器疾患情報講座 助教授
研究協力者:川口 巧 久留米大学医学部消化器疾患情報講座・内科学(二)講座 助手

研究テーマ : C型肝炎ウイルス高感染地区における糖尿病発症率の検討

研究要旨:C型慢性肝炎患者には2型糖尿病が高率に合併することがこれまでに報告されている。しかし、そのほとんどが患者を対象とした検討であり、一般住民における、両者の因果関係については明らかにされていない。今回、我々は、C型肝炎ウイルス高感染地区において一般住民を対象に糖尿病発症率について検討を行った。1995年にC型肝炎ウイルス高感染地区において住民検診を行い、7年間の経過観察後(2002年)、同地区における住民検診よりC型肝炎ウイルス感染と2型糖尿病の因果関係をケース・コホート研究にて検討した。anti-HCV陽性者(29名)の糖尿病発症率は無作為に抽出したanti-HCV陰性者(42名)の糖尿病の発症率に比べ約3倍高値を示したが、統計学的には優位差を認めなかった(Relative Risk 3.62, $P = 0.08$, C. I. 0.83 - 20.89)。しかし、anti-HCV陽性者をHCV core抗原量にて層別化したところ、HCV core high titer群(15名)ではanti-HCV陰性者に比べ、5.6倍糖尿病の発症率が高く、統計学的にも優位な差として認められた(Relative Risk 5.60, $P = 0.02$, C. I. 1.41 - 37.42)。本研究により、一般住民においても、C型肝炎ウイルス感染者は非感染者に比べ糖尿病を高率に発症することが明らかとなった。

A. 研究目的

C型慢性肝炎患者には2型糖尿病が高率に合併することがこれまでに報告されている。しかし、そのほとんどが患者を対象とした検討であり、高度の肝障害が糖尿病発症に関与した可能性は否定できない。

一方、我々は1990年よりC型肝炎ウイルス高感染地区において住民検診をおこなっており、これまでに様々なC型肝炎ウイルス感染病態に関する研究を行ってきた。

本研究の目的はC型肝炎ウイルス高感染地区

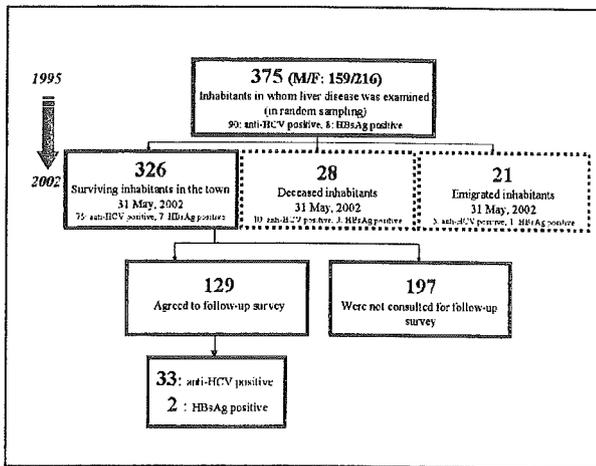
において一般住民を対象に、C型肝炎ウイルスと糖尿病発症の因果関係を検討することである。

B. 対象と研究方法

1995年、C型肝炎ウイルス高感染地区における住民検診受診者を対象に、空腹時血糖値、空腹時インスリン値、homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)、HCV core抗原量を測定した。7年後

(2002年)同地区において再度住民検診に訪れ、本研究に同意を示した住民は129名であった(anti-HCV 陽性 33名)(図1)。同意を示した住民のうち、anti-HCV 陽性者29名(1995年の検診にて糖尿病を合併していた2名、保存血清のない2名は除外)および無作為に抽出したAnti-HCV 陰性者42名を対象とし、ケース・コホート研究にてC型肝炎ウイルス感染と2型糖尿病の因果関係を検討した。

図1



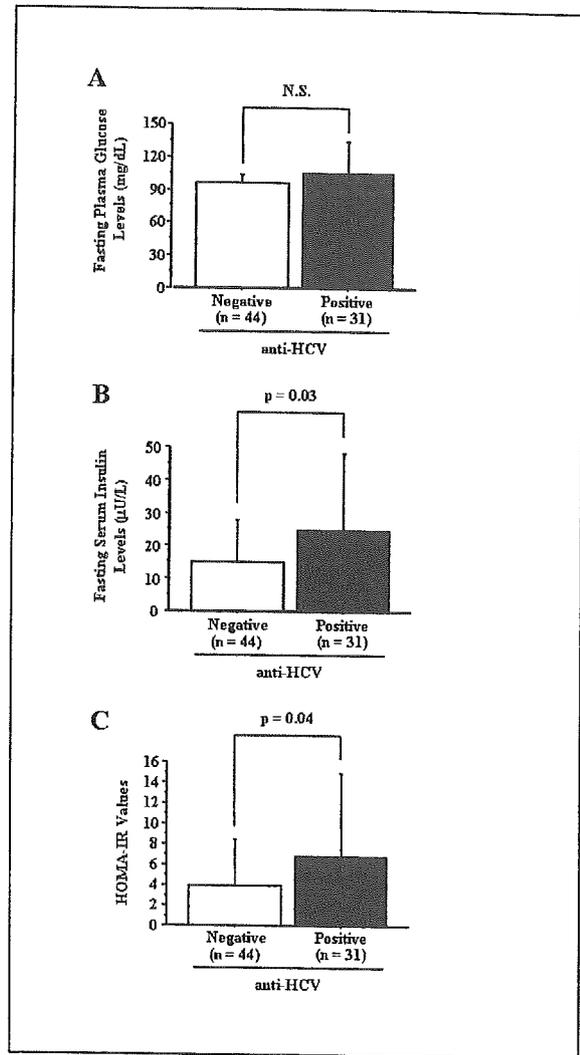
C. 研究結果

anti-HCV 陽性群、anti-HCV 陰性群の両群間において年齢、性、body mass index、アルコール摂取量、 γ -GTP 値に優位差は認めなかった。AST、ALT 値は anti-HCV 陽性群において優位に高値であったが、それぞれ、 32.0 ± 21.2 U/l、 24.9 ± 20.7 U/l と正常範囲内であった。

空腹時血糖値は両群間において優位差は認めなかったが(図2A)、空腹時インスリン値は anti-HCV 陽性群が anti-HCV 陰性群に比べ優位に高値であった(図2B)。また、インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR においても anti-HCV 陽性群が anti-HCV 陰性群に比べ優位に高値

であった。(図2C)

図2



我々は、昨年度の検討にて HCV core 抗原がインスリン抵抗性を引き起こす一因であることを明らかにした。そのため、本研究においても HCV core 抗原量にて層別化 (high titer ≥ 300 fmol/l, low titer < 300 fmol/l) を行い、各群における糖質代謝を評価した。anti-HCV 陰性群、HCV core high titer 群、HCV core low titer 群の3群間において、空腹時血糖値に優位差は認めなかったが(図3A)、空腹時インスリン値および HOMA-IR は HCV core high titer 群が anti-HCV 陰性群および HCV core low