

those without HCV, 2) an increasing number of HCV positive subjects with advancing age, 3) a significantly increased incidence, with age, of fasting insulin levels and HOMA-IR levels, indicators of insulin resistance, in both anti-HCV positive and negative groups, and 4) significantly higher frequency of hyperinsulinemia among subjects who had HCV infection with extrahepatic manifestations than among subjects who had neither HCV infection nor extrahepatic manifestations. We think that the increased incidence of different extrahepatic manifestations with time may be due to insulin resistance. HCV infection induces insulin resistance and may cause extrahepatic manifestations. This supports our previous report of an association between HCV core, insulin resistance, and the development of type 2 DM (22). Anti-HCV-positive subjects were nearly 3-fold as likely as anti-HCV-negative subjects to develop DM (22).

In recent years, the importance of insulin resistance has come to the fore after its role in the pathogenesis of many metabolic disorders had been clarified. Among patients with essential hypertension who did not have clinically defined DM, insulin resistance was often found. Agata *et al* reported that 33.3% of essential hypertension cases were found to be insulin-resistant (33). They suggested that disturbances of glucose and lipid metabolism in essential hypertension may be related to both insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, and that insulin-resistant patients with essential hypertension may have more risk factors for arteriosclerotic complications than patients with essential hypertension who were not insulin-resistant. The insulin resistance syndrome includes hypertension, changes in atherogenic lipoproteins, diabetes, and hypercoagulability (34). The presence of insulin resistance in patients with white coat hypertension has also been reported in many studies (35). Thus, hyperinsulinism is an important background factor in the pathogenesis of essential hypertension.

On the other hand, an association between abnormal thyroid function and hyperinsulinemia can be explained as following: When thyroid hormone increases, absorption of glucose from the bowel is promoted, and blood glucose increases so that gluconeogenesis in liver is enhanced (36). Thus, increased thyroid hormone concentration causes hyperglycemia and subsequent hyperinsulinemia. Moreover, it has been reported that OLP is significantly associated with HCV and DM in southern Taiwan (37) and that the co-association of LP with HCV is significant (38). In our report, OLP patients with DM were found only in HCV-infected patients (5).

It is well known that HCV infection can result in increased development of OLP (3-10,28-31). In addition, an association between DM and HCV has been shown (11-14,32). Our study suggests a mechanism for the pathogenesis of HCV-related extrahepatic manifestations such as OLP, a precancerous condition. Knowing the mechanism should be beneficial in improving the prevention and treatment of extrahepatic manifestations of HCV infection. Improved treatments of various extrahepatic manifestations as well as chronic liver diseases and HCC will increase quality of life and reduce medical costs.

In summary, we investigated the incidence of HCV-related extrahepatic manifestations among inhabitants of an HCV hyperendemic area. The incidence of extrahepatic manifesta-

tions in subjects with HCV infection was significantly higher than in subjects without HCV infection. Regardless of the presence of HCV infection, insulin resistance increases with aging. Insulin resistance in inhabitants who have an extrahepatic manifestation with HCV infection increases more than the insulin resistance of inhabitants who have neither an extrahepatic manifestation nor HCV infection. HCV infection induces insulin resistance and may cause an extrahepatic manifestation. Insulin resistance appears to cause HCV-related extrahepatic manifestations.

Acknowledgements

As a project for establishing new high technology research centers this study was supported, in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) (No.10162398), by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (No.14770256) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, by The 31st Daiwa Securities Health Foundation, and by Grant of the Clinical Research Foundation.

References

1. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, *et al*: Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 19: 841-848, 1994.
2. Gumber SC, Chopra SC and Hepatitis C: A multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 123: 615-620, 1995.
3. Rebora A, Robert E and Rongioletti F: Clinical and laboratory presentation of lichen planus patients with chronic liver disease. *J Dermatol Sci* 4: 38-41, 1992.
4. Gandolfo S, Carbone M, Carrozzo M and Gallo V: Oral lichen planus and hepatitis C virus (HCV) infection: is there a relationship? a report of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 23: 119-122, 1994.
5. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, Itoh K and Kameyama T: Lichen planus and hepatitis C virus in the Northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 25: 910-914, 1995.
6. Tanei R, Watanabe K and Nishiyama S: Clinical and histopathologic analysis of the relationship between lichen planus and chronic hepatitis C. *J Dermatol* 22: 316-323, 1995.
7. Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, Tanikawa K and Kameyama T: High incidence of oral precancerous lesions in a hyperendemic area of hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 8: 173-177, 1997.
8. Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, Ryu F and Ueno T: High incidence of oral lichen planus in HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 119: 882-883, 2000.
9. Nagao Y, Tanaka J, Nakanishi T, *et al*: High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area. *Hepatol Res* 22: 27-36, 2002.
10. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Ruoppo E and Lo Muzio L: Unexpected low incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area of southern Italy. *Gastroenterology* 121: 1528-1529, 2001.
11. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR and Alexander GJ: Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 21: 1135-1139, 1994.
12. Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, *et al*: Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 30: 1059-1063, 1999.
13. Mason AL, Lau JY, Hoang N, *et al*: Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 29: 328-333, 1999.
14. Zein NN, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Egan KS and Persing D: Prevalence of diabetes mellitus in patients with end-stage liver cirrhosis due to hepatitis C, alcohol, or cholestatic disease. *J Hepatol* 32: 209-217, 2000.
15. Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJ, Turner RC and O'Rahilly S: High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med* 12: 244-249, 1995.

16. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS and Kahn C: Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 113: 909-915, 1990.
17. Kawaguchi T, Harada M, Yoshida T, *et al*: Insulin resistance through down regulation of insulin receptor substrate (IRS)-1 and IRS-2 in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Pathol* 165: 1499-1508, 2004.
18. Sata M, Nakano H, Suzuki H, Nakano H and Tanikawa K: Sero-epidemiologic study of hepatitis C virus infection in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol* 33: 218-222, 1998.
19. Nagao Y, Fukuizumi K, Tanaka K, Tanaka K and Sata M: The prognosis for life in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 125: 628-629, 2003.
20. Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R and Sata M: A cohort study of chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan: a prospective analysis for 12 years. *Int J Mol Med* 13: 257-265, 2004.
21. Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, Kumashiro R and Sata M: Analysis of approach to therapy for chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan. *Hepatol Res* 28: 30-35, 2004.
22. Kawaguchi T, Nagao Y, Takana K, Ide T, Harada M, Kumashiro R and Sata M: 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* (In press).
23. Roed-Petersen B and Renstrup G: A topographical classification of the oral mucosa suitable for electronic data processing: its application to 560 leukoplakias. *Acta Odontol Scand* 27: 681-695, 1969.
24. Kramer IR, Pindborg JJ, Bezroukov V and Infriri JS: Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. *Community Dent Oral Epidemiol* 8: 1-26, 1980.
25. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197, 1997.
26. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF and Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985.
27. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, Vargas H and Rakela J: Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues. *Hepatology* 28: 1398-1401, 1998.
28. Nagao Y, Sata M and Kameyama T: Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *Am J Gastroenterol* 93: 850, 1998.
29. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, Seno'o T, Kinoshita M, Kameyama T and Ueno T: Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J Oral Pathol Med* 29: 259-266, 2000.
30. Arrieta JJ, Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M, *et al*: Detection of hepatitis C virus replication by *in situ* hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus. *Hepatology* 32: 97-103, 2000.
31. Carrozzo M, Quadri R, Latorre P, *et al*: Molecular evidence that the hepatitis C virus replicates in the oral mucosa. *J Hepatol* 37: 364-369, 2002.
32. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M and Thomas DL: Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 133: 592-599, 2000.
33. Agata J, Miyazaki Y, Takada M, *et al*: Association of insulin resistance and hyperinsulinemia with disturbed lipid metabolism in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 21: 57-62, 1998.
34. De Fronzo RA: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med* 50: 191-197, 1997.
35. Tunckale A, Aran SN, Karpuz H and Dirican A: Relationship between insulin resistance and end-organ damage in white coat hypertension. *Am J Hypertens* 17: 1011-1016, 2004.
36. Ahren B: Hyperthyroidism and glucose intolerance. *Acta Med Scand* 220: 5-14, 1986.
37. Chung CH, Yang YH, Chang TT, Shieh DB, Liu SY and Shieh TY: Relationship of oral lichen planus to hepatitis C virus in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci* 20: 151-159, 2004.
38. Denli YG, Durdu M and Karakas M: Diabetes and hepatitis frequency in 140 lichen planus cases in Cukurova region. *J Dermatol* 31: 293-298, 2004.

表 題

著 者 名

醫學のあゆみ 別刷

第 卷・第 号： 年 月 日号

消化器内科学

HCVの肝外病変

Hepatitis C and extrabepatic manifestations

C型肝炎ウイルス(HCV)は慢性肝障害を引き起こすだけでなく肝疾患以外の肝外病変を引き起こす。いままで見過ごされがちだった肝外病変に対してインターフェロン(IFN)療法やリバビリンとの併用療法が肝外病変に対しても効果がみられ、病変の消失や緩解がみられることがわかってきた。ここでは肝外病変のおもな病態、さらに肝外病変に対する治療法を中心に供述する。

III C型肝炎ウイルスが引き起こす肝外病変

HCVは肝細胞以外の細胞や臓器にも感染し、増殖する¹⁾。末梢血単核球、リンパ球、脳、脊髄液、

表1 C型肝炎ウイルスの肝外病変

1. クリオグロブリン血症
2. 膜性増殖性糸球体腎炎
3. Sjögren症候群
4. 悪性リンパ腫
5. 晩発性皮膚ポルフィリン症
6. 筋炎
7. 心筋障害
8. 扁平苔癬
9. 口腔癌
10. モーレン角膜潰瘍
11. 糖尿病
12. 間質性肺炎
13. 関節リウマチ
14. 慢性甲状腺炎

骨髄、心筋、膵、脾、副腎、甲状腺、唾液腺、皮膚、口腔粘膜、唾液などからHCV RNAの検出が確認されている。さらに、HCVは肝以外の疾患を引き起こし(肝外病変)、その代表的な疾患としてクリオグロブリン血症、膜性増殖性糸球体腎炎、Sjögren症候群、悪性リンパ腫(B-cell NHL)、晩発性皮膚ポルフィリン症、多発性筋炎、扁平苔癬、糖尿病などがある(表1)。糖尿病は肝細胞癌発生の危険因子であり、肝硬変の予後因子である。また、C型肝炎患者には、他の肝疾患に比較し糖尿病の合併率が高い事実も確認されている。HCV感染者が、すくなくともひとつ以上の肝外病変を有する率は、retrospective studyでは74%(1,202/1,604人)²⁾、prospective studyでは38%(122/321人)と報告されている³⁾。

近年、HCVによる肝外病変の発症機序が徐々に解明されつつある。HCVエンベロープ蛋白発現トランスジェニックマウスにおいて肝には組織変化はみられないが、涙腺や唾液腺に唾液腺炎が出現することが証明されている⁴⁾。また、著者らはC型慢性肝炎では他の肝疾患患者に比べてインスリン抵抗性が強く、その機序として

HCV core蛋白によって誘導されたSOCS3がinsulin receptor substrate(IRS)のプロテアソームにおける分解を引き起こすといった肝細胞内での分子メカニズムを証明した⁵⁾。さらに、HCVキャリアはノンキャリアに比較して新規に糖尿病を発症するリスクが高く(3.62倍)、HCV core抗原高値のキャリアはノンキャリアに比較してさらにハイリスクであることも疫学調査で確認した(5.60倍)⁶⁾。HCV感染が肝外病変を有意に引き起こし、それにはインスリン抵抗性が関与していることも示唆した⁷⁾。HCVによる肝外病変の発症にはHCV感染を契機に起こる宿主免疫機構の関与も重要である。

III 肝外病変の治療

HCV関連の肝外病変に対する治療として、インターフェロン(IFN)やリバビリンによる治療効果が確認されている。現在までに、効果の認められた疾患として膜性増殖性糸球体腎炎、クリオグロブリン血症、悪性リンパ腫、晩発性皮膚ポルフィリン症、扁平苔癬、モーレン角膜潰瘍などがある。難治性のHCV関連の膜性増殖性糸球体腎炎やクリオグロブリン血症に対してはIFNならびにリバビリン併用療法が有効な治療法であると考えられ、期待される治療であるともいえる。しかし、かならずしも肝外病変に対するIFN治療が有効な治療とはいえず、逆に肝外症状が悪化し、IFN治療を中止せざるをえないケースも存在することやIFNを中止すると再発することが問題視されている。したがって、肝外病変に対するIFN治療には注意が必要である。C型肝炎に対するIFN治療前には全身のスクリーニングと専門医への紹介を怠ってはならない。

肝外病変は年齢とともにその合併率が増加することがわかっている⁷⁾。近年のIFN治療対象者の高

齢化に伴い、肝外病変を合併しているC型慢性肝炎患者へのIFN治療の機会は増加していることが予想され、われわれ医療従事者が肝外病変を認識し、知識を深めることは非常に重要である。今後、肝外病変に対するIFNの治療効果については症例の集積と長期の経過観察が必要と思われる。

- 1) Laskus, T. et al.: Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues. *Hepatology*, **28**: 1398-1401, 1998.
- 2) Cacoub, P. et al.: Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum.*, **42**: 2204-2212, 1999.
- 3) Cacoub, P. et al.: Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine Baltimore*, **79**: 47-56, 2000.
- 4) Koike, K. et al.: Sialadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**: 233-236, 1997.
- 5) Kawaguchi, T. et al.: Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrate 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am. J. Pathol.*, **165**: 1499-1508, 2004.
- 6) Kawaguchi, T. et al.: Causal relationship between hepatitis C virus core and the development of type 2 diabetes mellitus in a hepatitis C virus hyperendemic area. *Int. J. Mol. Med.*, **16**: 109-114, 2005.
- 7) Nagao, Y. et al.: Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area. *Int. J. Mol. Med.*, **16**: 291-296, 2005.

長尾由実子, 佐田通夫 / Yumiko NAGAO^{1,2}, Michio SATA^{2,1}
 久留米大学医学部消化器疾患情報講座¹,
 同第二内科学講座²

4. HBc抗体は,HCV関連肝癌の発症に関与する: HCV高感染地区で得られた知見

佐田 通夫*** 長尾由実子*** 田中 一雄*

はじめに

血清中にHBs抗原が検出されないにもかかわらず、B型肝炎ウイルス(HBV)に感染している状態、いわゆる「不顕性B型肝炎ウイルス感染」の臨床的意義が問題視されている^{1,2)}。不顕性HBV感染は肝臓移植あるいはその他の臓器移植によって現実の問題としてさらに注目されるようになった。また以前からHBc抗体は、C型肝炎ウイルス(HCV)関連の肝癌にも関連があることを示唆する報告があった。しかし、これらの関連をprospective studyにより検討した報告はほとんどない。そこで、HCV高感染地区住民を対象に血中HBc抗体が肝発癌の有意な要因であるか否かをprospective studyによって解析した。

I. 対象と方法

われわれは1990年よりHCV高感染地区で肝疾患ならびに肝外病変の疫学調査を行っている。1990年に疫学調査を行った509名のうち³⁾、12年後の2002年に追跡調査を行うことのできた222名についてHBVの不顕性感染が肝発癌に影響しているか否かの検討を行った。

対象は、HCV高感染地区住民222名のうちHCV抗体陽性の74名について、肝癌が発生した

13名と肝癌が発生しなかった61名を対象にして、肝癌発生のrisk因子を解析した。Risk因子としては、性別、年齢、AST、ALT、 γ -GTP、総蛋白、Alb、総コレステロール値、T.B.、ZTT、HBcAb、HBsAg、HCV抗体、HCV RNA、喫煙、飲酒、輸血、黄疸の18項目とした。

II. 結果

222名のうち、HBc抗体陽性者は123名、HCV抗体陽性者は74名であった。HBc抗体陽性/HCV抗体陽性者は53名、HBc抗体陰性/HCV抗体陽性者は21名、HBc抗体陽性/HCV抗体陰性者は70名、HBc抗体陰性/HCV抗体陰性者は78名であった(図1)。HBc抗体陽性/HCV抗体陽性者群からの肝癌発生は13名(24.5%, 13/53)、HBc抗体陰性/HCV抗体陽性者群からの肝癌発生は0名(0%, 0/21)であった(表1)。HCV抗体陽性者74名のうち、肝癌発生13名と肝癌非発生61名について18項目のrisk背景因子のうち粗オッズ比として統計

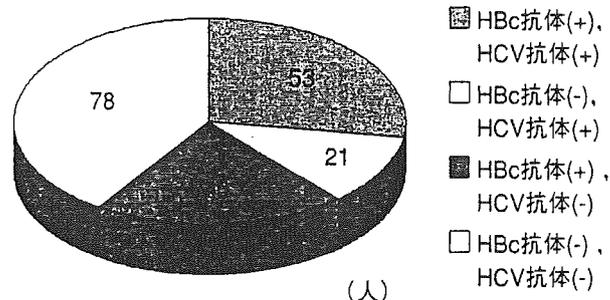


図1 住民222人の血中HBc抗体およびHCV抗体

*久留米大学医学部第2内科学講座

**同 消化器疾患情報講座

表1 HBc抗体陽性あるいは陰性のHCV抗体陽性者の解析

解析	HBc抗体陽性 (N=53)	HBc抗体陰性 (N=21)	P値
年齢 (歳)	62.3 ± 10.9	58.0 ± 16.4	NS
性別 (男:女)	23 : 30	5 : 16	NS
喫煙 (%)	16 (30.2)	4 (19.0)	NS
黄疸歴 (%)	8 (15.1)	3 (14.3)	NS
飲酒歴 (%)	3 (5.7)	2 (9.5)	NS
輸血歴 (%)	8 (15.1)	4 (19.0)	NS
ALT (IU/L)	40.6 ± 30.8	27.5 ± 17.9	NS
HBsAg (%)	1 (1.9)	0 (0)	NS
HCV RNA (%)	39 (73.6)	14 (66.7)	NS
HCC (%)	13 (24.5)	0 (0)	0.012

年齢と血中ALT値はmean ± SDで示す。

HCC : 肝細胞癌, NS; 有意差なし

表2 HCCの発生に影響を及ぼす危険因子の単変量解析

因子	HCC発生群 (n=13)	HCC非発生群 (n=61)	Odds ratio	95 % CI	P value
年齢 (歳)	65.3 ± 8.1 (53-82)	60.1 ± 13.4	1.035	0.984-1.088	0.1866
男性 (%)	6 (46.2)	22 (36.1)	0.658	0.196-2.205	0.4976
喫煙 (%)	4 (30.8)	13 (21.3)	1.641	0.435-6.190	0.4646
飲酒歴 (%)	5 (38.5)	22 (36.1)	1.108	0.323-3.804	0.8706
輸血歴 (%)	3 (23.1)	8 (13.1)	1.988	0.448-8.810	0.3659
黄疸歴 (%)	5 (38.5)	5 (8.2)	7.000	1.652-29.667	0.0083*
AST (IU/l)	65.5 ± 31.1 (28-131)	33.0 ± 21.9 (13-132)	1.041	1.015-1.068	0.0016*
ALT (IU/l)	57.5 ± 24.8 (20-108)	32.6 ± 27.1 (9-160)	1.028	1.006-1.050	0.0119*
γ-GTP (IU/l)	127.1 ± 195.3 (17-720)	32.4 ± 34.2 (7-196)	1.015	1.003-1.027	0.0158*
総蛋白量 (IU/l)	7.97 ± 0.88 (6.6-10.0)	8.05 ± 0.58 (6.6-9.8)	0.808	0.309-2.107	0.6622
アルブミン (g/dl)	3.98 ± 0.49 (3.0-4.9)	4.33 ± 0.31 (3.2-4.8)	0.094	0.017-0.507	0.0060*
総コレステロール (mg/dl)	160.5 ± 33.1 (111-224)	173.8 ± 32.5 (111-257)	0.987	0.967-1.007	0.1851
総ビリルビン (mg/dl)	1.01 ± 0.50 (0.5-2.3)	0.77 ± 0.27 (0.4-1.3)	7.537	1.170-48.533	0.0335*
ZTT (KU)	15.35 ± 5.76 (1.1-21.7)	11.40 ± 4.86 (2.5-27.4)	1.161	1.026-1.314	0.0183*
HBc抗体 (%)	13 (100)	40 (65.6)	9.150	1.407-	0.0161*
HCV RNA (%)	13 (100)	40 (65.6)	9.150	1.407-	0.0161*

HCC : 肝細胞癌, CI : 信頼区間

年齢, AST, ALT, γ-GTP, 総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, ZTTはmean ± SD (範囲)で示す。

*P<0.05

的に有意であった項目は, 9項目 (AST, ALT, γ-GTP, Alb., T.B., ZTT, HBc抗体, HCV RNA, 黄疸)であった (表2)。Logistic回帰分析では, 性別 (女性), HBc抗体陽性, HCV RNA陽性, 黄疸が肝癌の発生riskが高まる因子であった (表3)。

Ⅲ. 結論および考察

HCV高感染地区住民に対する長期にわたる前向き疫学調査によって, HCVと不顕性HBVの重複感染者は, HCV単独感染者に比べて肝癌発生のリスクが高い結果が得られた。HCV抗体陽性

表3 HCCの亢進に影響を及ぼす危険因子の多変量解析

因子	Odds ratio	95 % CI	P value
年齢 (歳)	0.987	0.852-1.132	0.8428
女性	190.517	2.157- >999.999	0.0188*
喫煙 (%)	40.580	0.656- >999.999	0.0824
飲酒歴 (%)	5.051	0.163-3.804	0.3644
輸血歴 (%)	0.964	<0.001- >999.999	0.9918
黄疸歴 (%)	311.186	5.066- >999.999	0.0042*
AST (IU/l)	1.013	0.855-1.244	0.8776
ALT (IU/l)	0.974	0.791-1.101	0.7013
γ-GTP (IU/l)	1.006	0.990-1.080	0.6950
総蛋白 (IU/l)	15.131	0.227- >999.999	0.2035
アルブミン (g/dl)	<0.001	<0.001-11.319	0.1236
総コレステロール (mg/dl)	1.018	0.952-1.106	0.6028
総ビリルビン (mg/dl)	7.911	0.060- >999.999	0.4127
ZTT (KU)	0.695	0.370-1.196	0.1853
HBc抗体陽性	>999.999	1.556-	0.0292*
HCV RNA陰性	>999.999	3.767-	0.0063*

HCC：肝細胞癌，CI：信頼区間

*P<0.05

者(肝癌発生13名と肝癌非発生61名)のLogistic回帰分析では、性別(女性)、HBc抗体、HCV RNA、黄疸の既往が肝癌の発生リスクを高める因子であった。以上のわれわれの結果からは、HBVとHCVの重複感染者は肝発癌のリスクがHCV単独感染の場合よりも高いことを示唆している。重複感染の病態や発癌のメカニズムについては不明であるが、今後の肝癌患者の増加や高齢肝癌患者の増加を考えた場合、HCVキャリアの中でHBc抗体陽性者はより高い肝発癌のリスクを持つ者として厳重なフォローが必要であるかもしれない。

文 献

- 1) Pollicino T, Squadrito G, Cerenza G et al : Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. Gastroenterology 126 : 102-110, 2004
- 2) Sata M, Nakano H, Suzuki H et al : Sero-epidemiologic study of hepatitis C virus infection in Fukuoka, Japan. J Gastroenterol 33 : 218-222, 1998
- 3) Yotuyanagi H, Shintani Y, Moriya K et al : Virologic analysis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: frequent involvement of hepatitis B virus. J Infect Dis 181 : 1920-1928, 2000

*

*

*

討論

【林】 どうもありがとうございました。ご質問がございましたらどうぞ。

【清澤】 年齢やBMIで違いはありましたか。

【佐田】 BMIはみておりませんが最初の方におだしましたように年齢には差はありません。

【林】 検診の最初するときなのですが、HCV陽性率の高い地域だということだったのですが、肝癌に

占める非B非Cの割合が非常に高いような気がしたのですけれども、両者のHBs抗原とHCV抗体陰性は最初から割合が高かったのですか。

【佐田】 はい。まず肝癌になったヒトはHCV抗体陽性者の人からしかでていません。

【林】 陽性者からしかでていない。

【佐田】 それとこの地域ではHBVキャリアの1例が肝癌になっています。

【林】 どうもありがとうございました。

*

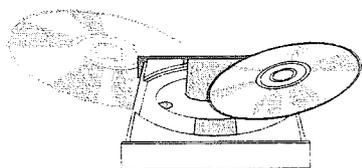
*

*

肝癌の発症予防－その対策と治療－

長尾 由実子 ・ 佐田 通夫

筑紫医師会報・第30巻 第3号（通巻第170号）
（2006年1月1日）



学術

肝癌の発症予防—その対策と治療—

久留米大学医学部第二内科・消化器疾患情報講座

長尾 由実子・佐田 通夫

はじめに

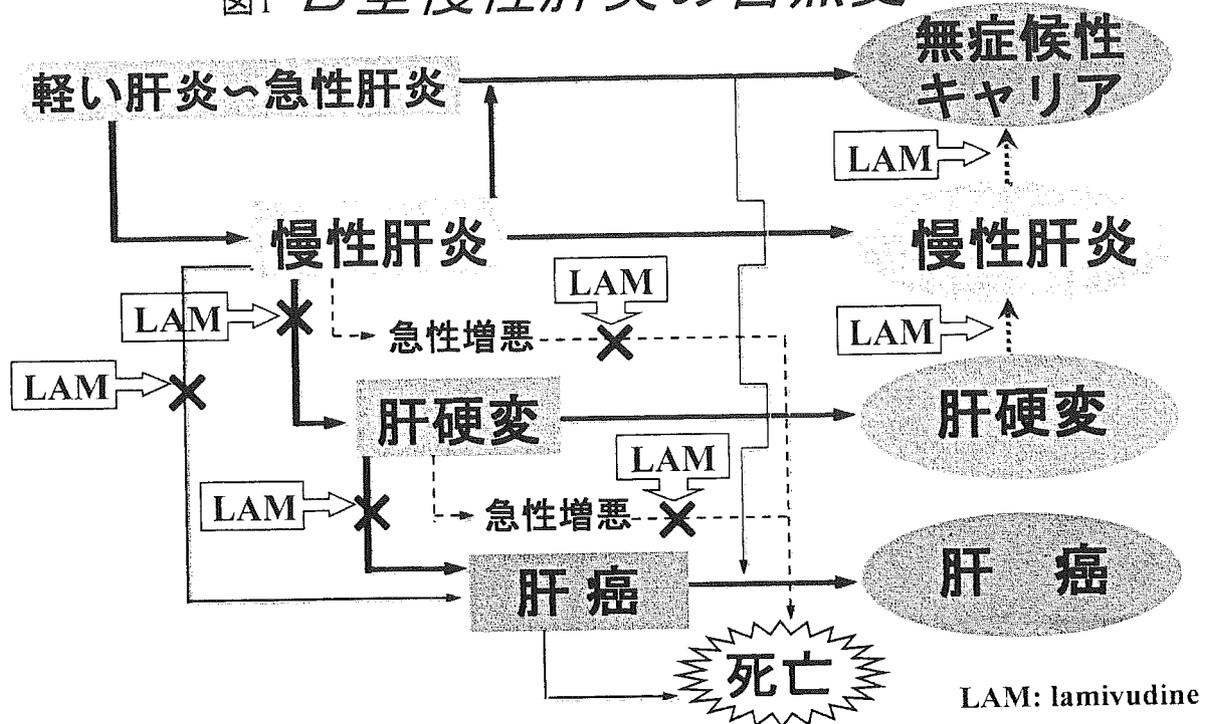
わが国の肝細胞がんによる死亡者数は増加の一途をたどり、この傾向は2015年まで続くと推測されている。よく知られているように肝細胞がん（以下肝がん）の原因の約80%がC型肝炎ウイルス（HCV）に起因するものであり、HCVによる肝がん患者の増加がわが国における肝がん死亡者数の増加の原因である。一方、B型肝炎ウイルス（HBV）による肝がんは約10%を占めているが、患者数は決して減少傾向を示してはいない。むしろ若年者で進行した状態で発見されるHBV起因の肝がん患者が、HCV起因の肝がんよりも多いことが問題となっている。

近年、C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）療法の導入が肝がんの発症予防と長期予後の改善に寄与することが明らかになった。C型慢性肝炎に対する新たな治療法としてリバビリンと持続型インターフェロン（Peg IFN）との1年間の併用投与が保険適応になり、治療効果の向上が期待されている。

B型肝炎の自然経過（図1）

治療の導入、治療法の選択に際してはHBVやHCV感染後の自然経過を十分に理解しておくことが肝要である。HBVは、HBVの母子感染、幼少児期の感染によって高率に持続感染状態を成立させる。即ちHBVキャリアに移行することが知られている。しかし、HBVワクチン、高力価HBs抗体含有グロブリン（HBIG）の投与や医療環境の整備により、母子間感染や幼少児期の感染によるキャリア化の例はあまりみられなくなった。一方、HBVキャリアの自然経過をみると、一般的に30-35歳までに80-90%のキャリアは生体の免疫反応によって“臨床的治癒”と呼ばれる状態に移行する。このような例の多くがウイルス健康保菌者として生涯を送ることになる。残りの10-20%が、慢性肝炎、肝硬変あるいは肝がんに移行するとされている。この移行を阻止する治療として経口の抗ウイルス薬であるラミブジンやインターフェロンの投与が行われている。

図1 B型慢性肝炎の自然史

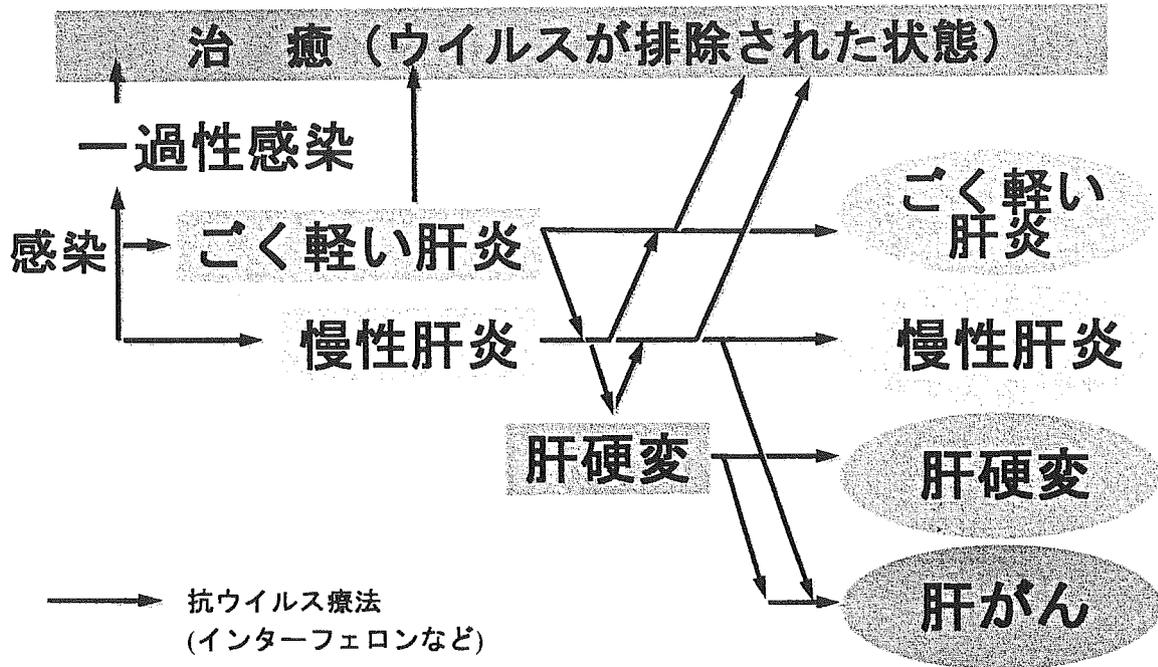


C型肝炎の自然経過 (図2)

HCV感染の場合、B型肝炎ウイルス (HBV) の感染とは異なり、どの年代においても初感染例から約60-70%の確率でキャリア化が成立する。HCVワクチンや抗HCV抗体高力価 γ -グロブリンがない現状では、C型急性肝炎の慢性化を阻止する治療法を確立する必要があるが、幸いにもインターフェロン療法が慢性化の阻止に有効であることが明らかになった。C型慢性肝炎から肝硬変への移行率は40-50%と推測されている。C型肝炎の場合、B型慢性肝炎にみられるような自然経過の中で肝炎の増悪を契機に起こる“臨床的治癒”と言われるような無症候性キャリアへの移行はみられない。またC型慢性肝炎の肝線維化の進行や肝硬変への進展によって起こる肝細胞がんの併発は、最も重大な合併症である。慢性肝炎の段階では年率1-3%の率で、肝硬変では年率7%の率で肝がんが発生することが知られている。一方、慢性肝炎でも線維化がみられないか、あっても軽度の状態そしてAST・ALT値が正常の状態からの肝がんの発症は稀であることがわかっている。我々の行ったHCV高感染地区における住民検診の結果からも肝がんや肝硬変死亡に寄与する重要な因子は、HCVの持続感染とALT値の異常であることも明らかになった。

このような事実から推測すると、HCVの持続感染を絶つこと、そして肝炎を鎮静化させ肝硬変への進展を阻止し、慢性肝炎を治癒させることこそが、肝がんの発症予防や肝

図2 C型慢性肝炎の自然史



がんの撲滅手段として、如何に重要であるかがわかる。実際インターフェロン療法を受けた慢性肝炎や肝硬変患者では、HCVの駆除やALT値の正常化が得られた例において、明らかに肝がんの発生頻度は低く、長期生命予後も良好であることが明らかにされている。

わが国のC型肝炎ウイルスの抗体陽性率

わが国におけるHCV抗体陽性者は、一体どのくらい存在するのであろうか。このことを知ることは肝がん患者の今後の発生状況や予防、治療対策を立てる上で重要である。広島県赤十字血液センター（1992.2月～2000.6月）の調査によると、出生年別にみた献血者のHCV抗体陽性率は平均1.05%、40歳未満では1.0%以下で、40歳以上になると抗体陽性率が上昇傾向を示し、60～64歳代では4.0%、70歳以上になると約7.0%の陽性率であることが示されている。これらの事実は40歳以降の年代にC型慢性肝疾患が多く、肝がん患者が高齢者層に多発するであろうということ、そしてこれらの中高齢者層を中心としたC型肝炎ならびに肝がん撲滅対策が急務であることを我々に示しているのである。我々の検診結果では、肝がん患者発生のピークは60～70歳代であり、10年前に比較すると患者発生のピークがさらに高齢者層にシフトしている現象が観察される。

治療

B型肝炎の治療

現在、「自然経過によって臨床的治癒状態に移行することが困難である」あるいは

「慢性肝炎から肝硬変に移行する可能性が高いと判断される例」「慢性肝炎や肝硬変の状況が長期に持続している例」に対しては、経口抗ウイルス剤であるラミブジン投与が実施されている。ラミブジンの効果がみられなくなった例に対しては、ラミブジンとアデフォビルの併用投与が実施されている。また最近では、インターフェロンの長期投与が効果的であるという報告やラミブジンやインターフェロンの投与による肝発がん阻止を示す報告も行われている。

C型肝炎の治療

C型肝炎の治療目的は肝組織進展と肝発がんの阻止である。この2つの目標を目指して肝炎の鎮静化とウイルス駆除をめざした治療が行われている。HCVの駆除が可能な治療法としてインターフェロン単独療法、インターフェロン・リバビリン併用療法が行われる。最近では、持続型インターフェロン・リバビリン併用療法が標準的な治療法になった。この併用療法を1年間施行すると、今まで難治例とされていたgenotype1b、高ウイルス量症例を含めた全ての治療対象者に対して半数に著効が得られることが明らかにされている。ただ最近、治療の対象となる患者の平均年齢が次第に高齢化しており、抗ウイルス療法を行う場合、副作用の発現や治療脱落例の増加など解決すべき問題点もいくつ指摘されるようになってきている。HCV感染者は、肝疾患だけでなく肝臓以外の障害や疾患を合併していることが知られている（いわゆる肝外病変）。肝外病変の中には、皮膚や粘膜に出現する扁平苔癬^{へんぺいたいせん}や糖尿病、またシェーグレン症候群など種々の病変があるが、このような肝外病変合併者にインターフェロン治療を行うと、肝外病変がさらに増悪する可能性があることが知られているため、治療前には全身疾患の把握と専門医との連携が重要である。

一方、インターフェロンには抗ウイルス効果と共に抗腫瘍効果があることもよく知られている。この効果に注目して肝がんの再発阻止あるいは肝発がん阻止を主体としたインターフェロンの少量長期投与が試みられている。一方、肝炎の鎮静化を主目的とする治療法として強力ネオミノファーゲンCの静注、ウルソや小柴胡湯^{しょうさいこうとう}の経口投与、さらに瀉血療法^{しゃけつりょうほう}が行われている。肝臓に蓄積した鉄を取り除くために行われる瀉血療法では肝臓内の炎症所見が改善し、さらには肝がんの発生も抑えられる報告がなされている。この治療においては鉄の摂取を制限することも重要とされており、従来肝疾患患者に多く摂取することが勧められた食物中には鉄含有量が多いものがあり「昔常識、今非常識」という観点から療養の方法を見直すことの必要性が論じられている。

肝臓がん

肝臓がんの早期発見と早期治療が重要であり、そのためには専門医による定期画像検

査が重要である。種々の治療法があるが、肝がんの大きさ、発生部位、生物学的悪性度、背景肝病変などを十分に考慮した上での治療法の選択、集学的治療が最も重要である。また病一診、病一病連携のもとでの経過観察や治療を忘れてはならない。

まとめ

わが国では平成14年度より肝がん撲滅を目指したB型とC型肝炎に対する国家レベルでの検診事業が開始された。HCVやHBVキャリアとして発見された者に対して、どのような治療対策や指導を行っていくかが日本の肝がん死亡を減少するためのkey pointである。

もっと詳しくお知りになりたい方へ

「B型肝炎について（一般的なQ&A）」「C型肝炎について（一般的なQ&A）」
「E型肝炎について（一般的なQ&A）」は、下記ホームページに掲載されている。

参考資料

1. 財団法人ウイルス肝炎研究財団 <http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/index.html>
2. 厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/>
3. 社団法人日本医師会 <http://www.med.or.jp/kansen/>
4. 久留米大学医学部消化器疾患情報講座（佐田通夫）
<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/joho/index.html>

医薬産業政策研究所

政策研ニュース No. 19

OPIR Views and Actions

2006年2月

目次

Points of View

- 国内承認申請資料にみる臨床データパッケージの特徴 — 外国臨床試験データの活用状況 —
 医薬産業政策研究所 主任研究員 安田 邦章…… 1
- 開発品目数にみる日本の新薬開発の現状
 医薬産業政策研究所 主任研究員 安積 織衛…… 6
- 日本における新医薬品の申請状況 — 2003年末と2005年末での比較調査結果 —
 医薬産業政策研究所 主任研究員 山本 光昭…… 9
- 新薬へのアクセスにみる日本の課題 — 未上市製品の現状からの考察 —
 医薬産業政策研究所 主任研究員 福原 浩行…… 14
- 長期的・幅広い視点での議論が求められる薬価制度改革
 医薬産業政策研究所 主任研究員 藤原 尚也
 医薬産業政策研究所 主任研究員 笹林 幹生…… 17

研究紹介

- C型肝炎ウイルス持続感染者に対する薬物療法 — インターフェロン療法の普及とその現状 —
 久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 助教授 長尾由実子
 久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 教授 佐田 通夫
 医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 史雄
 医薬産業政策研究所 主任研究員 野林 晴彦
 医薬産業政策研究所 前主任研究員 川上 裕…… 21

目で見える製薬産業

- バイオ医薬品の開発動向
 医薬産業政策研究所 主任研究員 池田 隆文…… 24

政策研だより

- 主な活動状況 (2005年7月～2006年2月) …………… 26
 レポート・論文紹介 (2005年7月～) …………… 28

C型肝炎ウイルス持続感染者に対する薬物療法 —インターフェロン療法の普及とその現状—

久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 助教授 長尾由実子
 久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 教授 佐田 通夫
 医薬産業政策研究所 主任研究員 鈴木 史雄
 医薬産業政策研究所 主任研究員 野林 晴彦
 医薬産業政策研究所 前主任研究員 川上 裕

優れた新しい医薬品や薬物療法は、広く医療現場に普及し患者に用いられることによって、初めて大きな価値を持つ。しかし、それらが普及していくのは、必ずしも容易なことではない。

人口動態統計によれば、2003年時点で日本人の死因のトップは悪性新生物（がん）によるもので、その数は年々増加の傾向にある。1990年頃までは胃がんがトップを占めていたが、最近では肺がんや肝がんの増加が目立っている。わが国では、2003年に第3次対がん10ヵ年総合戦略が策定されるなど、これらのがんの予防や治療法の開発・普及が唱えられている。

肝がんと肝炎ウイルス

日本における肝がん患者は3万人を超えている。その死亡率は他のアジア諸国とほぼ同等だが、欧米と比較するとかなり高い水準にある¹⁾。この主な原因はB型あるいはC型肝炎ウイルス（それぞれHBV、HCV）といわれており、これらのウイルスに感染した患者は、将来肝がん発症のリスクを背負うことになる。

日本では肝がんの原因の約80%はHCVの持続感染に起因するものである。HCVに感染した場合、そのまま放置すると70%前後が持続感染の状

態となり、さらに慢性肝炎へと進展する。その後20~30年を経て、さらにその半数が肝硬変、肝がんへと進展する。

かつては、持続感染したHCVを排除する手段はなく、慢性肝炎へ進行すると殆ど場合は自然治癒が望めず、肝がんへの進行を阻止することもできなかった。しかし、1980年代後半になり、HCVを患者の身体から排除し、肝炎の治癒、あるいは肝硬変への進展や肝がん発症に対しての抑制効果をもたらす画期的な薬剤として、インターフェロン（IFN）が使われはじめた。当初は、B型慢性肝炎だけの適応であったが、1989年にHCVが発見され、1992年にはC型肝炎の治療薬としても使用されるようになった。また、2001年には経口抗ウイルス薬リバビリンとIFNの併用、2003年には効果の持続性に優れるペグインターフェロンなど新たな治療法が保険適用とされており、これらの治療によるウイルス駆除例や肝炎鎮静例では、肝線維化の改善、肝がん発生の抑止、さらに生命予後の改善が明らかにされるなど治療成果をあげている。

現在わが国では、HCVに持続感染している人は、150万人以上存在すると推測されている。HCV持続感染者（HCVキャリア）は、自覚症状がない

1) 国立がんセンター「がんの統計'05」における2001年の肝および肝内胆管の悪性新生物による死亡率（人口10万人当たり）は、日本で男性38.3、女性16.7、以下それぞれ米国：5.8、3.4、イギリス：2.0、0.8、フランス：13.9、3.1、ドイツ8.2、5.0、中国35.7、14.9、韓国32.5、10.0となっている。

ことが多いため、感染していることを自覚しないままに慢性肝炎から肝硬変や肝がんに進展する例が多くみられ、適切な時期に治療を受ける機会のない感染者が存在することが問題となっている^{2,3)}。そのため、厚生労働省では、平成14年度より「C型肝炎等緊急総合対策」の一環として、地域住民を対象とした「肝炎ウイルス検診」(HCV並びにHBV)を開始した。この検診には、40歳から70歳までの老人保健法に基づく健康診査の受診者に対し5歳刻みに実施する節目検診と、過去に肝機能異常を指摘されたなど、早期に検査を受ける必要のある人を対象とした節目外検診⁴⁾がある。

普及していないインターフェロン (IFN) 療法

IFNがC型肝炎の治療薬として承認されてから13年が経過している。IFN療法は、インフルエンザ様症状やうつ症状が発現しやすいなどの副作用が伴うことによる制約があるものの、徐々に製剤の改良や治療法の改善が図られ、有効性が向上し、使用し易くなった結果、現在ではC型慢性肝炎の第一選択薬として肝臓専門医では高く評価されるに至っている。

ところが、平成15年度のアンケート調査から得られた全国調査(節目検診、節目外検診)によると、HCV陽性で要精密検査者数20,364名のうち二次医療機関へ受診した者7,769名の中で、何らかの治療を受けた者の割合は24%であり、このうちIFN治療が行われた割合は13%であったと報告されている。約半数は専門医への受診をしておらず、専門医への受診率向上が課題と考えられている⁵⁾。

現在われわれが行っている調査では、ある地域のHCV感染患者と医師を対象にアンケートを実施し、IFN療法が医療現場にどの程度普及してい

るのか、患者と医師とのIFN療法に対する認識はどの程度違いがあるのか、そしてあるべき治療と現実の間にギャップを生んでいる要因は何かを明らかにしようとしている。

本アンケート調査は現在実施中の段階にあるが、2006年1月6日までに回答の得られた患者および医師108例分のデータから、医療現場におけるIFN療法の実状の一部を紹介したい。

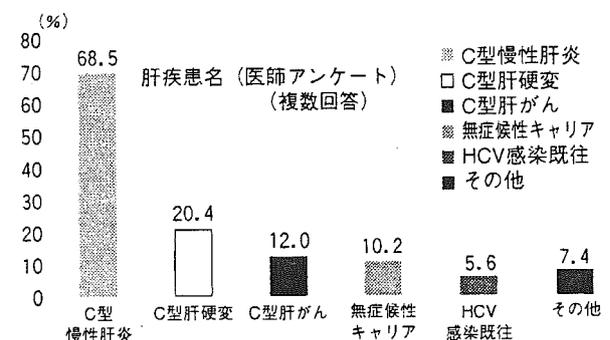
調査の対象と方法

ある地域の医療機関8施設(診療所7、病院1)において、通院患者の中でHCV感染者とその患者を診療している医師に対してそれぞれアンケート調査を実施した。

調査項目としては、患者、医師それぞれに、①患者背景、②IFN療法について、③IFN療法を行わなかった場合はその理由、などを尋ねている。

この度集計した段階では、対象患者108名の通院先は、診療所102名、病院6名であり、年代別では、約7割が60歳以上であった。図1に示すように、診断名はC型慢性肝炎が7割近くを占めていた。

図1 対象患者の診断名



2) 厚生労働省「C型肝炎について(一般的なQ&A)」(2003年8月)(改訂V版)

3) 厚生労働省「C型肝炎対策等の一層の推進について」(2005年8月2日)C型肝炎対策等に関する専門家会議

4) 節目外検診: 上記以外の節目検診の対象とならない者のうち、以下の人に対して実施する検診

・過去に肝機能異常を指摘されたことのある者

・広範な外科的処置を受けたことのある者又は妊娠・分娩時に多量に出血したことのある者であって定期的に肝機能検査を受けていない者

・基本健康診査の結果、ALT (GPT) 値により要指導とされた者

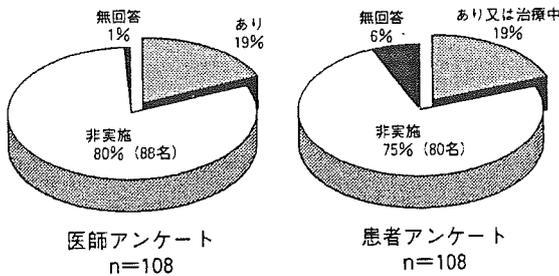
5) 沖田極「厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)肝炎ウイルス検診要精密検査者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査」

これまでの集計結果

(1) IFN 療法の実施状況

IFN 療法については、図 2 に示されるように、多くの患者で実施されていなかった。

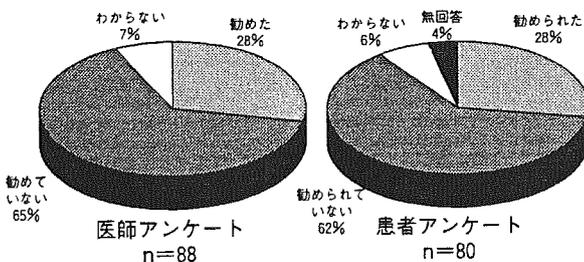
図 2 IFN 療法の実施状況



(2) IFN 療法の推奨について

多くの患者に IFN 療法は実施されていなかったが、背景にどのような経緯があったのだろうか。図 3 は、IFN 非実施患者に対する、医師から患者への IFN 療法の推奨状況を示したものである。これによると、6 割以上の患者に対し、医師は IFN 療法を勧めていなかった。

図 3 IFN 療法非実施患者への IFN 推奨状況



また、図 4 には、IFN 療法を受けていない患者が、IFN 療法を推奨された際にどのような判断をしたかを示している。ここでは、IFN 療法が勧められているにも拘らず、8 割を超える患者が受療を断っていた。なお、IFN 療法を受けた患者については医師からの推奨の有無を尋ねていないが、これらの患者は推奨を受けこの治療を受けるに至ったと考えられ、これを併せて集計すると、IFN 療法を

断った患者は、それを勧められた患者全体の 4 割強であった (図 5)。

図 4 IFN 療法推奨に対する患者の判断 (IFN 療法非実施患者のみ)

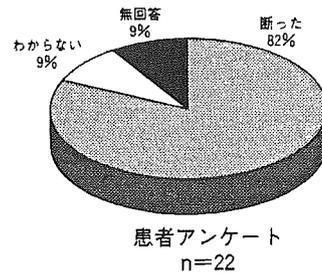
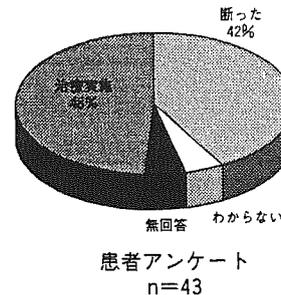


図 5 IFN 療法推奨に対する患者の判断 (IFN 療法実施者を含めた場合)



今後の集計・解析に向けて

以上はあくまで途中経過であり、今後回収が進む予定の病院 (専門医) による回答があまり反映されていない。しかし、現時点まで得られたデータからも IFN 療法を実施された患者は少ないこと、また多くの場合、医師からも勧められていないことが明らかになっている。今後さらに集計を進め、何故医師が IFN 療法を勧めなかったのか、何故患者は勧められても断ったのか、IFN 療法についての理解が医師と患者の双方において進んでいるのか、などについて、医師が専門医か一般医か、患者の診断名は何か、といった様々な属性別分析も加えることにより、解析していく。新しい医薬品や薬物療法が普及しにくい原因を考察し、その対応策について何らかの示唆が得られるのではないかと考える。

日本製薬工業協会
医薬産業政策研究所
OPIR

Office of Pharmaceutical Industry Research

政策研ニュース

2006年2月発行

〒103-0023

東京都中央区日本橋本町3-4-1

トリイ日本橋ビル5階

TEL 03-5200-2681

FAX 03-5200-2684

<http://www.jpma.or.jp/opir/>

無断転載引用を禁ずる