

- 下野淳哉、酒井浩徳、下田慎治、林 純九州大学関連肝疾患研究会 (KULDS) HCV 1型高ウイルス量C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン $\alpha$ 2b・リバビリン併用療法のSVRに關与する因子の検討 第43回日本肝臓学会総会 東京、2007.
- 11) Ogawa E. A noninvasive and quantitative assessment of liver fibrosis by using transient elastography for patients with chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection The 3rd European Congress of Virology Germany、2007.
- 12) Toyoda K. Efficacy of angiotensin-II receptor blocker administration combined with pegylated interferon-alpha plus ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection The 3rd European Congress of Virology Germany、2007.
- 13) Murata M. Pegylated interferon-alpha plus ribavirin treatment of Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection. The 3rd European Congress of Virology, Germany、2007.
- 14) Furusyo N. Association between insulin resistance and efficacy of pegylated interferon-alpha plus ribavirin combination treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection The 3rd European Congress of Virology Germany、2007.
- 15) 古庄憲浩. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン $\alpha$ 2b・リバビリン併用療法と耐糖能異常 九州大学関連肝疾患研究会 (KULDS) 日本消化器関連学会週間Japan Digestive Disease Week 2007 神戸、2007.
- 16) 古庄憲浩. C型肝炎ウイルス(HCV) 1型高HCV量C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン $\alpha$ 2b・リバビリン併用療法 第77回日本感染症学会西日本地方会 佐賀、2007.
- 17) Nobukazu Ishizaka, Kan Saito, Kyoko Furuta, Gen Matsuzaki, Ryozo Nagai. Altered iron homeostasis as an underlying mechanism of Angiotensin II-induced cardiovascular damage. 2nd Congress of International BioIron Society (BioIron 2007), 2007.
- 18) Nobukazu Ishizaka, Kan Saito, Kyoko Furuta, Gen Matsuzaki, Ryozo Nagai. Regulation of iron metabolism-related genes in the kidney by angiotensin II. 2nd Congress of International BioIron Society (BioIron 2007), 2007.
- 19) Nobukazu Ishizaka, Toru Aizawa, Kan Saito, Kyoko Furuta, Gen Matsuzaki, Ryozo Nagai. Angiotensin II induces upregulation of heme oxygenase-1 and deposition of iron in the kidney of rat---possible link to oxidative stress and cellular apoptosis. 2nd Congress of International BioIron Society (BioIron 2007), 2007.
- 20) 石坂信和、坂本愛子、齋藤 幹、武田憲文、平田泰信、永井良三. FDG-PET が診断、治療効果判定に有用であった後腹膜線維症の一例. 第17回日本心血管画像動態学会、東京、2007.
- 21) Kan Saito, Nobukazu Ishizaka, Ryozo Nagai. Upregulation of PDGF and its receptor in renal cells containing lipid deposits in Angiotensin II-infused rats. 第71回日本循環器学会総会・学術集会、神戸、2007.
- 22) 石坂信和、永井良三. アンジオテンシン

II 投与動物モデルにおける脂質代謝障害と臓器障害について. 第 8 回 Aging Science Forum、大阪、2007.

23) 石坂信和、石坂裕子、山門 実、永井良三. 慢性腎臓病は頸動脈硬化の危険因子か. 第 55 回日本心臓病学会学術集会、浦安、2007.

24) 石坂裕子、石坂信和、山門 実. アルブミン尿は早期動脈硬化病変の危険因子か. 第 55 回日本心臓病学会学術集会、浦安、2007.

25) 石坂信和、石坂裕子、永井良三、山門 実. 慢性腎臓病が高血圧と頸動脈壁肥厚の関連におよぼす影響の検討. 第 30 回日本高血圧学会、沖縄、2007.

26) Shuhei Taguwa, Toru Okamoto, Takayuki Abe, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: Human butyrate-induced transcript 1 interacts with HCV NS5A and regulates HCV replication. 14th International Meeting on HCV and Related Viruses, Glasgow, September 9-13, 2007.

27) Takayuki Abe, Yuuki Kaname, Xiaoyu Wen, Kohji Moriishi, Tatsuya Kanto, Norio Hayashi, and Yoshiharu Matsuura: Enhancement of IP-10 expression via TLR signaling pathway in cells expressing HCV proteins. 同上。

28) Hideki Tani, Yasumasa Komoda, Eiko Matsuo, Kensuke Suzuki, Itsuki Hamamoto, Tetsuo Yamashita, Kohji Moriishi, Kazuhito Fujiyama, Tatsuya Kanto, Norio Hayashi, Ania Owsianka, Arvind H. Patel, Michael A. Whitt, and Yoshiharu Matsuura:

Replication-competent recombinant vesicular stomatitis virus encoding HCV envelope proteins. 同上。

29) Yoshio Mori, Kiyoko Okamoto, Toru Okamoto, Yasumasa Komoda, Masayasu Okochi, Masatoshi Takeda, Tetsuro Suzuki, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura: Intramembrane processing by SPP regulates membrane localization of HCV core protein and viral propagation. 同上。

30) Toru Okamoto, Kohji Moriishi, and Yoshiharu Matsuura : FKBP8 Plays a Crucial Role in the Replication of Hepatitis C Virus, HEP DART 2007, Hawaii, 9-13 December, 2007.

31) 森石恆司、森屋恭爾、村田茂穂、田中啓二、鈴木哲朗、宮村達男、小池和彦、松浦善治:HCV コア蛋白質による脂肪酸合成促進と肝細胞癌発症における PA28 $\gamma$  の役割:第 43 回日本肝臓学会総会ワークショップ、東京、5 月 31 日-6 月 1 日、2007.

32) 田鋤修平、岡本 徹、阿部隆之、森 嘉生、森石恆司、松浦善治 : C 型肝炎ウイルスゲノム複製に關与する宿主蛋白質 B-ind1 の機能解析:第 55 回日本ウイルス学会総会、札幌、10 月 21 日-23 日、2007.

33) 阿部隆之、森石恆司、考藤達哉、林 紀夫、審良静男、松浦善治 : C 型肝炎ウイルスによる TLR シグナル伝達経路を介した炎症性ケモカイン IP-10 の過剰産生、同上。

34) 谷 英樹、菰田泰正、鈴木健介、山下哲生、稲田大彦、森石恆司、考藤達哉、林 紀夫、松浦善治 : シュードタイプと組換え水疱性口内炎ウイルスを用いた C 型肝炎ウイルスの感染機構の解析、同上。

35) 岡本 徹、森石恆司、松浦善治 : C 型肝炎

炎ウイルスゲノム複製における FKBP8 の役割、同上。

36) 森 嘉生、岡本貴世子、岡本 徹、菟田泰正、鈴木哲朗、森石恆司、松浦善治：C型肝炎ウイルスコア蛋白質のシグナルペプチドペプチダーゼによるプロセッシングの生物学的意義、同上。

37) 山下哲生、森 嘉生、森石恆司、李 天成、宮村達男、武田直和、月原富武、吉村政人、松浦善治：E型肝炎ウイルス様粒子の結晶化とX線結晶構造解析、同上。

38) HCV感染による肝外病変：慢性C型肝炎患者末梢血B細胞の免疫学的解析：水落利明、山口一成 第55回日本ウイルス学会学術集会（2007年10月、札幌市）

39) HCV感染により誘導される肝外病変：メモリーB細胞の動態：水落利明 第37回日本免疫学会学術集会（2007年11月、東京都）

40) Virological characterization of HCV JFH-1 strain in B-lymphocytes. Murakami K, Shoji I, Hamamoto I, Suzuki T, Miyamura T, and Wakita T. 14th International Meeting on Hepatitis C Virus & Related Viruses, Glasgow, UK, September 9-13, 2007

41) Shoji I, Murakami K, Fukuda K, Osaki M, Suzuki T, Miyamura T, and Wakita T.

Molecular determinants of E6AP-dependent degradation of hepatitis C virus core protein.

AASLD, Boston, November 2-6, 2007.

42) 血球系細胞におけるHCV JFH-1株の感染および複製の検討。村上恭子、勝二郁夫、木村敬郎、鈴木哲朗、宮村達男、脇田隆字。第55回日本ウイルス学会、2007年11月21-23日、札幌。

43) HCVコア蛋白と結合する新規宿主因子 hnRNPH1/H2の同定と相互作用解析。阿部克俊、村上恭子、市村徹、高宮智史、大崎一直、鈴木哲朗、宮村達男、小池和彦、脇田隆字、勝二郁夫。第55回日本ウイルス学会、2007年11月21-23日、札幌。

44) 笠間由里、田中康介、佐藤正明、齋藤誠、桑原一彦、阪口薫雄、小原道法、小原恭子 C型肝炎ウイルスにおける肝外病変モデルマウスの作製 第44回日本ウイルス学会九州支部総会 長崎 2007.

45) M. Saito, K. Tsukiyama-Kohara Hepatitis C Virus-associated Regulatory Mechanism for DHCR24 Gene Expression. (C型肝炎ウイルスによる新規腫瘍関連分子DHCR24遺伝子の発現制御機構) 第66回日本癌学会学術総会 横浜 2007.

46) T. Takano, M. Kohara, C. Kai, K. Tsukiyama-Kohara. The novel regulatory pathway of TOM70 concerning with cell death. 第66回日本癌学会学術総会 横浜 2007.

47) 西村知裕、笠間由里、齋藤誠、小原道法、小原恭子 C型肝炎ウイルス誘導蛋白質DHCR24によるp53の修飾制御 第55回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2007.

48) 齋藤 誠、高野貴士、笠間由里、小原道法、小原恭子 C型肝炎ウイルス(HCV)のライフサイクルにおける宿主因子 DHCR24の機能解析第55回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2007.

49) 佐藤正明・笠間由里・小原道法・小原恭子. Dehydrocholesterol reductase 24 (DHCR24)をターゲットとした単クローン抗体処理のC型肝炎ウイルス複製細胞に対する生理学的影響を担う宿主因子の同定。第55回日本ウイルス学会学術集会 札幌

2007.

50) 高野 貴士、小原 道法、甲斐 知恵子、小原 恭子 HCV 関連抗原 P70 の同定及び解析 第 55 回日本ウイルス学会学術集会 札幌 2007.

51) 西村知裕、笠間由里、齋藤誠、小原道法、小原恭子 C 型肝炎ウイルス全長遺伝子発現細胞における p53 の修飾制御 BMB2007.

(第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会年会・合同大会) 横浜 2007

52) 佐藤正明・齋藤誠・田中康介・岩永寿真子・岡田誠治・甲斐知恵子・小原恭子 ヒトリンパ球 NOD/SCID マウス (huPBL NOD/SCID) を用いた組換麻疹ウイルス評価系の構築 第 44 回日本ウイルス学会九州 2007.

53) 佐藤正明、徳永優子、笠間由里、小原道法、小原恭子 C 型肝炎ウイルス(HCV)の腫瘍原性亢進機序およびライフサイクルにおける宿主因子 DHCR24 の機能解析

The role of DHCR24 in

hepatocarcinogenesis and the viral life cycle during hepatitis C virus (HCV)

infection BMB2007 ワークショップ

5W9\* (第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会年会・合同大会) 横浜 2007.

## I. 知的所有権の出願・取得状況

特許取得

- 1) 「C 型肝炎治療用抗体」、特願：2006-49572、発明者：小原恭子、甲斐知恵子、西村友裕、出願日：平成 18 年 2 月 27 日、出願人：国立大学法人 熊本大学、甲斐知恵子、(財)化学及血清療法研究所
- 2) 「ウイルスの複製に関与する宿主因子」

発明者：小原恭子、小原道法、佐藤正明、西村知裕. 出願人：国立大学法人 熊本大学、(財)化学及血清療法研究所

3) 出願準備中

## J. その他

なし

肝炎ウイルス感染の肝外病変の基礎的及び臨床的包括研究  
分担研究報告書

HCV感染と扁平苔癬

分担研究者 佐田 通夫 久留米大学医学部消化器疾患情報講座 教授  
同大学医学部内科学講座消化器内科部門 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 准教授  
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 講師

研究要旨： C型肝炎ウイルス（HCV）は、扁平苔癬の発症に関わっている。本研究では、中・高齢者のC型慢性肝疾患患者を対象に、C型慢性肝疾患患者における肝外病変発現者（主に扁平苔癬）と非発現者について耐糖能異常の合併率を調査し、扁平苔癬を中心とする肝外病変の発症機序におけるインスリン抵抗性との関連を検討した。久留米大学病院に通院するHCV感染患者87名について検討すると、扁平苔癬の有病率は19.5%、糖尿病21.8%、高血圧28.8%、甲状腺機能異常症20.7%、肝外悪性腫瘍9.2%であった。扁平苔癬を合併しているグループA（17名）と合併していないグループB（80名）において検討すると、喫煙歴、高血圧、肝外悪性腫瘍の罹患率に有意差を認めた。さらに、グループAはグループBに比べて、インスリン値、HOMA-IRが有意に高かった。HCVがインスリン抵抗性を引き起こし、このことが扁平苔癬の発症に関与している可能性を示唆した。HCV感染者には、インスリン抵抗性の測定が必要であり、さまざまな肝外病変のチェックが必要である。C型慢性肝疾患に高頻度に認められる扁平苔癬を早期発見し、早期治療を行うことは、患者や住民の生活のQOLを向上させることにも繋がるのが予想され、今後の方策や啓発を探ることを実施したい。

一方、扁平苔癬の認識を深める啓発活動の一環として、小冊子を作成した（肝外病変シリーズ No1.「C型肝炎ウイルスは、肝臓以外の病気も起こします－扁平苔癬とC型肝炎ウイルス－」）。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）は、扁平苔癬の発症に関与する。私どもでは『肝炎ウイルス感染の肝外病変の基礎的及び臨床的包括研究』に関する研究において、扁平苔癬とHCVに関する基礎的並びに臨床的検討を課題とし、HCV感染とインスリン抵抗性について検討した。

一方で、扁平苔癬の認識を深める啓発活動の一環として小冊子を作成した（肝外病変シリーズ No1.「C型肝炎ウイルスは、肝臓以外の病気も起こします－扁平苔癬とC型肝炎ウイルス－」）。

B. 研究方法

1988年4月～2005年8月までの間に、

慢性肝疾患として久留米大学病院を初めて受診した105,984名のうち、ある一名の肝臓専門医が診察した9,396名の患者で、その後2006年4月までに定期的に通院を続けているHCV抗体陽性患者は522名であった。522名のうち肝外病変（扁平苔癬、糖尿病、甲状腺機能異常、肝外悪性腫瘍）が精査できた87名の患者を対象とした。

ただし、HBs抗原陽性者、IFN治療歴のある者や治療中の患者、自己免疫肝炎患者は除外した。

対象患者に対し血液生化学検査、肝炎ウイルスマーカーの測定、腹部エコー、肝生検、腹部CT検査、上部消化管、下部消化管の検査、甲状腺精査、口腔粘膜精査、皮膚の精査を行なった。

（倫理面への配慮）

対象患者へは、調査の目的と方法について説明し、同意と承諾の下で調査を実施した。

### C. 研究結果

#### (1) HCV感染とインスリン抵抗性

HCV感染患者における精査では、肝外病変の有病率は各々下記の結果であった。扁平苔癬の有病率：19.5%、糖尿病の有病率：21.8%、高血圧症の有病率：28.8%、甲状腺機能異常症の有病率：20.7%、肝外悪性腫瘍の有病率：9.2%。

対象患者87名のうち、扁平苔癬の合併を認めた17名（グループA）と合併のない70名（グループB）について検討すると、グループAにおいて、喫煙歴、高血圧、肝外悪性腫瘍罹患率に有意差を認めた（表1）。さらに、グループAはグループBに比

べて、インスリン値、HOMA-IRが有意に高かった（表2）。

対象患者87名のうち扁平苔癬を認めた17名における発現部位は表3に示す通り、口腔が24部位（頬粘膜76.5%、下唇35.3%、上唇11.8%、歯肉5.9%、舌5.9%）に及び下肢皮膚23.5%、上腕皮膚5.9%、体幹皮膚11.8%、咽頭粘膜5.9%、膣粘膜5.9%であった。

表1

	Total	グループA 扁平苔癬あり 17名	グループB 扁平苔癬なし 70名	P値
年齢	60.0±11.5	63.7±10.6	59.1±11.6	NS
性別	44/43	11/6	33/37	NS
BMI	22.8±2.9	23.9±2.8	22.5±2.9	NS
喫煙歴	36.8%	58.8%	31.4%	0.0356
飲酒歴	57.5%	58.8%	57.1%	NS
HCV肝疾患				
感染	1	0	1	
慢性肝炎	69	11	58	NS
肝硬変	9	3	6	
肝癌	8	3	5	
糖尿病	21.8%	23.5%	21.4%	NS
高血圧	28.7%	58.8%	21.4%	0.0022
甲状腺機能異常	20.7%	29.4%	18.6%	NS
肝外悪性腫瘍	9.2%	29.4%	4.3%	0.0013

表2

	Total	グループA 扁平苔癬あり 17名	グループB 扁平苔癬なし 70名	P値
AST	61.1±38.1	60.9±33.5	61.2±39.5	NS
ALT	68.2±46.7	62.4±39.6	69.6±48.5	NS
LDH	216.8±62.8	205.8±72.1	219.6±60.6	NS
γ-GTP	64.1±68.4	63.5±50.0	64.2±72.5	NS
TP	7.7±0.5	7.7±0.5	7.7±0.5	NS
Alb	4.1±0.5	3.9±0.5	4.2±0.5	NS
PLT	13.8±5.1	12.5±5.0	14.1±5.09	NS
T.Bil	1.1±0.6	1.2±0.9	1.0±0.5	NS
D.Bil	0.2±0.2	0.2±0.3	0.2±0.2	NS
TTT	16.2±6.7	18.4±4.7	15.8±7.0	NS
TC	172.3±35.8	164.3±41.9	174.1±34.4	NS
インスリン	23.3±42.0	47.3±87.8	17.4±15.4	0.0076
血糖値	97.4±30.1	103±33.2	96.1±29.5	NS
HOMA-IR	7.1±18.8	17.4±44.0	4.6±6.0	0.0113
H.pylori抗体	66.7%	58.8%	68.6%	NS

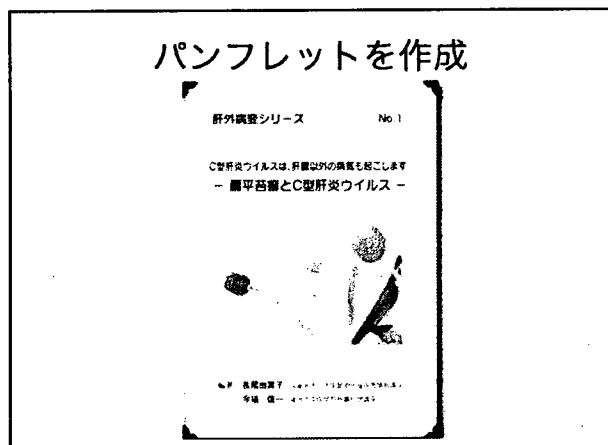
表3

No.	性別	年齢	肝疾患	皮膚	口腔	その他
1	M	71	CH	上腕		
2	M	60	CH	体幹		
3	F	70	LC		歯肉	
4	M	72	LC		下唇	
5	F	64	LC	下肢	頬粘膜、上下唇	
6	M	66	CH	下肢	頬粘膜、上下唇	
7	M	89	CH		頬粘膜	咽頭
8	M	66	CH	下肢	頬粘膜、下唇	
9	M	57	CH		頬粘膜	
10	M	50	CH		頬粘膜、下唇、舌	
11	F	77	CH		頬粘膜	
12	F	75	CH		頬粘膜	
13	M	62	HCC		頬粘膜、下唇	
14	F	83	HCC	下肢	頬粘膜	膣
15	M	41	CH		頬粘膜	
16	M	58	HCC	下肢	頬粘膜、口底	
17	F	53	CH		頬粘膜	

#### D. 考察

HCV は、慢性肝疾患や肝臓に起因しているだけでなく、肝外病変を引き起こすことが知られている。HCV 感染患者で扁平苔癬を合併している者には、合併していない者に比べて有意にインスリン抵抗性が高い。C 型慢性肝疾患に高頻度に認められる扁平苔癬を早期発見し、早期治療を行うことは、患者や住民の生活の QOL を向上させることにも繋がるのが予想され、今後の方策や啓発を探ることを実施したい。

扁平苔癬の認識を深める啓発活動の一環として小冊子を作成した（肝外病変シリーズ No1. 「C 型肝炎ウイルスは、肝臓以外の病気も起こします－扁平苔癬と C 型肝炎ウイルス－」）（写真 1）。



#### E. 結論

HCV は、肝疾患だけでなく肝外病変を引き起こす。HCV 感染者には、インスリン抵抗性の測定を実施すると共に、さまざまな肝外病変のチェックが必要である

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takao Y, Yamada A, Yutani S, Ono T, Nagao Y, Ando E, Ide T, Itoh K, Sata M. Serum levels of IgG to the peptide of HCV1b core at positions 35-44 correlated with persistent infection, while levels of IgG to the peptide of NS5A at positions 2132-2140 correlated with better prognosis in HCV-infected patients. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196: 157-164.
2. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M. Clearance of HCV improves insulin resistance, Beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570-576.
3. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sumie S, Oriishi T, Matsuoka H, Nagao Y, Sata M. Branched-chain amino acids improve insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related liver disease: report of two cases. *Liver Int* 2007; 50: 1287-1292.
4. Nagao Y, Myoken Y, Katayama K, Tanaka J, Yoshizawa H, Sata M. Epidemiological survey of

oral lichen planus among HCV-infected inhabitants in a town in Hiroshima Prefecture in Japan from 2000 to 2003. *Oncol Rep* 2007; 18: 1177-1181.

5. Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *J Gastroen Hepatol* in press.

## 2. 学会発表

1. Kawguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M. Eradication of HCV Improves Hepatic Expression of Insulin Receptor Substrate 1/2 and Insulin Resistance. *Digestive Disease Week-2007*, Washington, 2007.
2. Taniguchi E, Kawguchi T, Itou M, Oriishi T, Sata M. Body cell mass estimated by DSM-BIA is a possible parameter for disease severity in patients with liver cirrhosis. The 6th JSH Single Topic Conference, Iwate, 2007.
3. Itou M, Kawguchi T, Taniguchi E, Sumie S, Oriishi T, Mitsuyama K, Tsuruta O, Ueno T, Sata M. Down-regulation of glucagon-Like peptide-1 in patients with HCV-related glucose intolerance. The 6th JSH Single Topic Conference, Iwate, 2007.
4. Kawguchi T, Ide T, Taniguchi

E, Itou M, Sumie S, Abe M, Yanagimoto C, Koga H, Harada M, Sata M. Clearance of CHV improves glucose metabolisms and up-regulates hepatic expression of insulin receptor substrates. The 6th JSH Single Topic Conference, Iwate, 2007.

5. 吉田清美、井樋涼子、川口 巧、鳥居まり、安達裕子、管真理子、吉山愛美、谷口英太郎、伊藤 実、居石哲治、大塚百香、三原夕希、岩崎昌子、田中粹子、佐田通夫、高倉真知子。検査前捕食による肝硬変患者の絶食ストレス軽減効果。第22回日本静脈経腸栄養学会、愛媛、2007。
6. 鳥居まり、井樋涼子、谷口英太郎、吉田清美、安達裕子、管真理子、吉山愛美、川口 巧、伊藤 実、居石哲治、大塚百香、三原夕希、岩崎昌子、田中粹子、佐田通夫、高倉真知子。肝疾患患者の主観的包括的評価の実態。第22回日本静脈経腸栄養学会、愛媛、2007。
7. 三原夕希、大塚百香、岩崎昌子、川邊留里、川口 巧、谷口英太郎、伊藤 実、居石哲治、井樋涼子、吉田清美、鳥居まり、安達裕子、管真理子、高倉真知子、田中粹子、佐田通夫。体組成計を用いた食道静脈瘤治療に伴う体重変化の検討-より良い栄養パスを目指して-。第22回日本静脈経腸栄養学会、愛媛、2007。
8. 管 真理子、井樋涼子、谷口英太郎、吉田清美、鳥居まり、安達裕子、吉山愛美、川口 巧、伊藤 実、居石哲



- 治、大塚百香、三原夕希、岩崎昌子、田中粹子、佐田通夫、秋山良子、高倉真知子、田中芳明。肝疾患患者の主観的包括的評価の実態。第 32 回九州代謝・栄養研究会、沖縄、2007.
9. 安達裕子、井樋涼子、吉田清美、鳥居まり、管 真理子、吉山愛美、川口 巧、谷口英太郎、伊藤 実、居石哲治、大塚百香、三原夕希、岩崎昌子、田中粹子、佐田通夫、秋山良子、高倉真知子、田中芳明。検査前捕食による肝硬変患者の絶食ストレスの軽減効果。第 32 回九州代謝・栄養研究会、沖縄、2007.
10. 川口 巧、谷口英太郎、伊藤 実、住江修治、黒木淳一、居石哲治、河野弘志、佐田通夫。食事療法と分岐鎖アミノ酸顆粒製剤の就寝前投与にて血糖コントロールの改善を認めた肝硬変症の 1 例。第 277 回日本内科学会九州地方会、佐賀、2007.
11. 川口 巧、谷口英太郎、佐田通夫。体組成計を用いた肝疾患の重症度評価。第 15 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan)、兵庫、2007.
12. 谷口英太郎、川口 巧、佐田通夫。体組成を視標とした肥満患者に対する生活指導効果の評価。第 15 回日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan)、兵庫、2007.

G. 知的所得権の所得状況

なし

## 肝炎ウイルス感染の肝外病変の基礎的及び臨床的包括研究 分担研究報告書

### C型肝炎における糖代謝異常と抗ウイルス療法

分担研究者 岡上 武 大阪府済生会吹田病院 院長

研究協力者 光吉 博則 京都府立医科大学大学院 消化器内科学 助教

研究要旨：C型肝炎の糖代謝異常の実態と抗ウイルス療法への影響を検討した。生活習慣病関連因子の合併頻度は線維化進展で増加し、非アルコール性脂肪性肝疾患と同様であった。線維化促進因子の解析では酸化ストレスやインスリン抵抗性が独立した因子であった。一方、インスリン受容体基質の発現は病態の進展に従って減少し、ウイルス量と相関しなかった。PEG-IFN/Rib療法の著効例の予測因子は性別、stage、EVR達成率であり、インスリン抵抗性の影響は認めなかった。一方、著効例と非著効例のHOMA-IRの改善度に差は認めなかった。以上より、C型肝炎では酸化ストレスなどによる肝障害がインスリン抵抗性を増悪させ、その結果として糖代謝異常が合併すると考えられた。さらに、インスリン抵抗性と抗ウイルス療法の効果に直接の関連性はないと推測された。

#### A. 研究目的

C型肝炎では糖代謝異常が高頻度に合併する。しかし、その実態や抗ウイルス療法への影響は明確でない。一方、C型肝炎は生活習慣病の表現型である非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）や非アルコール性脂肪性肝疾患（NASH）と病態が類似する。そこで、これらの肝疾患の肝組織像、インスリン抵抗性、酸化ストレス、生活習慣病を対比させ、C型肝炎における糖代謝異常の実態を解析した。さらに、PEG-IFN/Ribavirin（PEG-IFN/Rib）療法の治療効果との関連性を検討した。

#### B. 研究方法

##### (1) 対象

京都府立医科大学消化器内科において肝生検を施行したC型肝炎患者203名とNAFLD患者79名（単純性脂肪肝23名、NASH56名）を対象とした。一日20グラム以上の飲酒歴がある症例は除外した（表1）。

##### (2) 生活習慣病関連因子

それぞれの疾患で肥満（BMI $\geq$ 25kg/m<sup>2</sup>）、高脂血症（中性脂肪 $\geq$ 150mg/dlまたはHDLコレステロール $<$ 40mg/dlまたは高脂血症薬服用）、

異常はC型肝炎では糖代謝異常を空腹時血糖値110mg/dl以上、NAFLDでは経口血糖降下剤やインスリン治療を受けている者とした。

##### (3) 肝生検

全例で肝生検を実施し、C型肝炎の肝組織所見は新犬山分類で、NAFLDの肝組織所見はBruntらの基準でそれぞれ評価した。脂肪変性は小葉内の脂肪沈着を認める肝細胞の比率(%)で表した。さらに、鉄染色にて鉄沈着レベルを評価した。一部の症例では肝生検組織を凍結保存し、RT-PCR法で遺伝子の発現解析を行った。

##### (4) 血液生化学検査

原則として肝生検入院時の空腹時採血で検査を実施した。一部の血清を凍結保存し酸化ストレスマーカーであるチオレドキシン（Trx）の測定に用いた。インスリン抵抗性指数（HOMA-IR）は以下の式より算出した：HOMA-IR=空腹時血糖値(mg/dl)×インスリン濃度( $\mu$ U/nl)。

##### (5) 抗ウイルス療法

京都府立医科大学とその関連施設でPEG-IFN/Rib療法を受けた175名の1b高ウイルス血症のC型肝炎患者で解析を行った。48週の



を増やしてコア抗原の量との関係も検討する必要がある。海外からの報告ではインスリン抵抗性がPEG-IFN/Rib療法の著効率の予測因子として報告されている。しかし、今回の検討ではそのような関係は認められなかった。その原因の一つに、対象症例に肥満が少なかった可能性も考えられる。一方、ウイルスの排除とHOMA-IRの改善に直接の関連性は認めなかった。むしろ、PEG-IFN/Rib療法による肝炎の沈静化がインスリン抵抗性の改善につながった可能性も考えられる。このことは肝病態進展とインスリン抵抗性が密接に関連していることと一致する。いずれにしても、肥満や糖尿病が肝発癌の危険因子となるため、肥満症例のPEG-IFN/Rib療法についてインスリン抵抗性の役割をさらに解析する必要がある。

#### E. 結論

1. C型肝炎の糖代謝異常や生活習慣病の合併はNAFLDに類似し、肝病態における酸化ストレスが重要な役割を果たしていると推測される。
2. C型肝炎の糖代謝異常の改善には、抗ウイルス療法によるHCVの排除ではなく、肝炎の沈静化が重要と推測される。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Hashimoto H, Yasui K, Yotsuyanagi H, Kumada T, Tanaka E, Nishiguchi S, Izumi N, Sata M, Onji M, Yamada G, Okita K, Kumada H. Guidelines for the antiviral therapy of hepatitis C virus carriers with normal serum aminotransferase based on platelet counts. Hepatol Res 38:27-36,2008
- 2) Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, Takeraha T, Tamura S, Kasaraha A, Oshita M, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Kawata S, Tsubouchi H, Kumada H, Okanoue T, Kakumu S, Hayashi N. Early decline of hemoglobin can predict

progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res 38: 52-59, 2008

- 3) Mitsuyoshi H, Itoh Y, Sumida Y, Minami M, Yasui K, Nakashima T, Okanoue T. Evidence of oxidative stress as a cofactor in the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. Hepatol Res, in press

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

表1 対象

C型肝炎 (n = 203)                      NAFLD (n = 79)

age	56.0 ± 11.9	56.1 ± 17.0
male / female	73 / 146	50 / 29
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.9 ± 3.1	26.4 ± 3.4
fatty liver / NASH	—	23 / 56
ALT (IU/L)	56.0 ± 51.0	98.0 ± 75.9
Plt (x10 <sup>4</sup> /ml)	17.4 ± 5.3	20.8 ± 6.6
TG (mg/dl)	99.5 ± 50.5	170.3 ± 174.6
ferritin (ng/ml)	174.2 ± 161.0	249.6 ± 212.2
FPG (mg/dl)	96.8 ± 13.1	108.0 ± 28.8
HOMA-IR	2.3 ± 1.4	3.4 ± 1.6
Trx (ng/ml)	30.4 ± 15.4	50.4 ± 24.2
HCV-RNA (KIU/ml)	1516 ± 1484.7	—
serogroup 1 / 2	162 / 41	—

(mean ± S.D.)

表2 線維化促進因子

C型肝炎	係数	単変量解析	重回帰解析
年齢	0.163	p < 0.05	p = 0.958
BMI	0.199	p < 0.005	p = 0.903
生活習慣病関連因子	0.273	p < 0.0001	p = 0.943
Trx	0.365	p < 0.0001	p < 0.05
A score	0.868	p < 0.0001	p < 0.001
I score	0.155	p < 0.05	p = 0.443
steatosis (%)	0.412	p < 0.0001	p = 0.757
ALT	0.416	p < 0.0001	p = 0.262
血小板	-0.376	p < 0.0001	p = 0.122
フェリチン	0.189	p < 0.05	p = 0.231
HOMA-IR	0.406	p < 0.0001	p < 0.05

NAFLD	係数	単変量解析	重回帰解析
年齢	0.36	p < 0.005	p = 0.324
生活習慣病関連因子	0.339	p < 0.005	p = 0.402
A score	0.850	p < 0.0001	p < 0.01
Trx	0.45	p < 0.001	p < 0.05
血小板	-0.474	p < 0.001	p = 0.566
総コレステロール	-0.376	p < 0.001	p < 0.05

表3 SVR群・non SVR群における背景因子の比較

	SVR	non SVR	P
M/F	61/28	38/48	0.001
Age (yrs)	51.3±10.9	56.5±8.2	0.001
EVR/non EVR	83/5	39/39	<0.001
Stage (F0/F1/F2/F3/F4)	4/29/29/9/2	0/18/34/28/1	0.001
Grade (1/2/3/4)	29/42/1/1	19/47/12/0	0.007
Hb (g/dl)	14.8±1.4	14.2±1.2	0.002
WBC (/mm <sup>3</sup> )	5416.3±1512.9	4752.8±1222.1	0.003
Plt (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	18.5±5.5	15.8±4.5	0.001
HCV RNA量 (KIU/mL)	1451.3±1354.6	1770.7±1082.9	0.007
レプチン (ng/ml)	6.9±5.3	9.1±6.2	0.025
アディポネクチン (µg/ml)	9.8±5.2	11.7±5.4	0.033

表4 SVRに寄与する因子の検討(48w投与)

	P	Odds	95 % Confidential interval
性 (女性→男性)	0.005	比	2.04 - 60.67
年齢	0.424	13.09	0.96 - 1.09
stage (F2-4→F0-1)	0.009	1.02	1.48 - 16.10
Hb	0.571	7.75	0.71 - 1.84
Plt (×10 <sup>4</sup> /μL)	0.700	1.15	0.86 - 1.11
アディポネクチン(ug/ml)	0.980	0.98	0.92 - 1.10
HCV-RNA (KIU/ml)	0.127	1.00	1.00 - 1.00
response (EVR → non EVR)	<0.001	1.00	14.26 - 262.40

55.29



表5 SVR群・non SVR群における背景因子の比較 -男性-

	SVR	non SVR	P
Age (yrs)	50.6±10.9	56.4±8.0	0.012
EVR/non EVR	57/3	18/16	<0.001
Stage (F0/F1/F2/F3/F4)	4/16/22/7/1	0/6/13/14/0	0.005
Plt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	18.0±4.3	16.0±4.6	0.028
HCV RNA $\square$ (KIU/mL)	1544.3±1407.8	2000.4±1230.0	0.028

SVRに寄与する因子のロジスティック多変量解析 -男性-

	P	Odds 比	95.0% 信頼区間
Stage	0.05	1.89	1.01 3.52

表6 SVR・non SVR群における治療効果の比較 -女性-

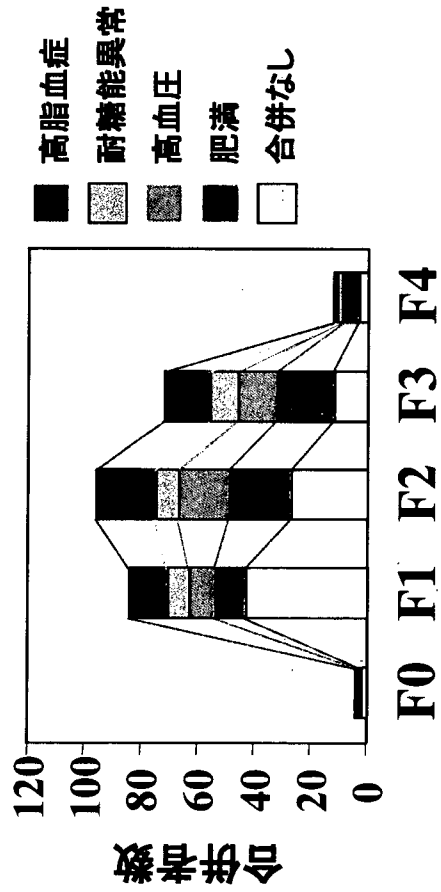
	SVR	non SVR	P
EVR/non EVR	26/2	21/23	<0.001
Fatty Change (0/1/2/3/4)	6/2/0/0	13/13/8/1	0.038
Stage (F0/F1/F2/F3/F4)	13/7/2/1	12/21/11/1	0.026
WBC (/mm <sup>3</sup> )	4976.8±1176.0	4465.6±1280.9	0.040
Plt (×104/mm <sup>3</sup> )	19.6±7.4	15.6±4.5	0.017
γGTP (IU/L)	29.1±22.3	48.4±38.7	0.013
HCV RNA量 (KIU/mL)	1248.7±1230.3	1585.1±919.7	0.037

SVRに寄与する因子のロジスティック多変量解析-女性

	P	Odds 比	95.0% 信頼区間
Stage	0.007	6.84	1.69 27.76

図1 肝病態進展と生活習慣病

C型肝炎



NAFLD

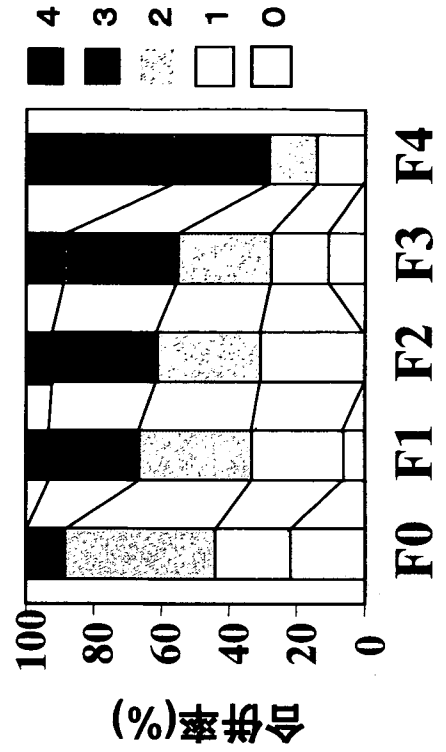
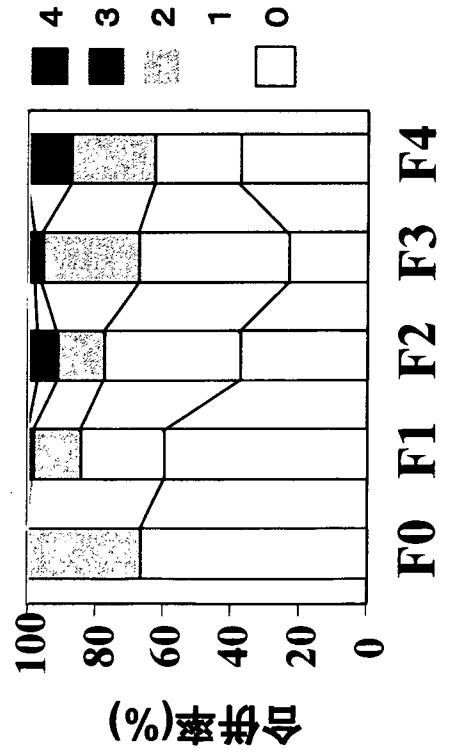
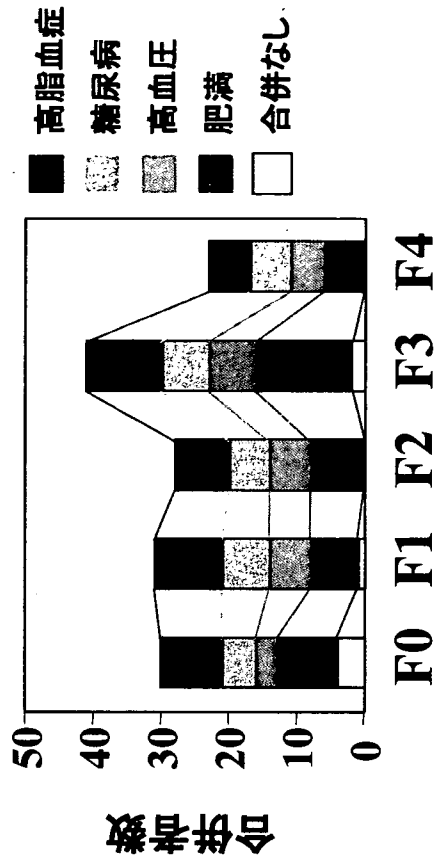


図2 インスリン受容体基質の発現レベル：C型肝炎

