

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究分担者：国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 部長 八橋 弘

研究：九州地域における肝癌発生状況に関する検討

研究要旨：近年、日本においても非B非C肝癌の発生数の増加が問題となっている。しかし、九州地区における肝炎ウイルス関連肝癌および非B非C肝癌の発生状況、年次的症例数の変化は明らかでない。本研究では、九州地区における肝疾患専門施設21施設において1996年から2008年までの過去13年間に肝癌とした診断症例の登録をおこない、ウイルス起因別、性別、年齢別にその頻度、年次推移等について解析をおこなった。

登録症例7,579例のうちHCV関連肝癌が68.6% (5,198例)、HBV関連肝癌が15.0% (1,137例)、非B非C肝癌が15% (1,134例)、B+C関連肝癌が1.5% (110例)であった。13年間の推移に関しては、HCV関連肝癌の頻度は有意に減少し、非B非C肝癌は有意に増加していたが、HBV関連肝癌は頻度、絶対数ともに変化が見られなかった。一方、過去13年間の肝癌診断時年齢の推移は、HBV関連肝癌・HCV関連肝癌・非B非C肝癌、いずれのものも診断時年齢の高齢化が認められた。

研究協力者

国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター 医師 田浦 直太

解析をおこなった。

B. 研究方法

当院および九州地区における肝疾患専門施設にて1996年から2008年までの期間、肝癌と診断された症例の診断年・診断時年齢・性別・肝炎ウイルスの有無をアンケート形式にて登録し集計をおこなった。なお、調査に協力いただいた参加施設は下記の21施設である。

長崎医療センター・久留米大学消化器内科科・長崎大学病院第一内科・九州大学第二外科・長崎労災病院・福岡徳州会病院・産業医科大学消化器代謝内科・宮崎大学第二内科・大分大学第一内科・南風病院・大分医療センター消化器内科・琉球大学・佐賀大学内科・鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学・福岡市民病院・福

A. 研究目的

2007年厚生労働省における人口動態調査では肝癌による死亡率が悪性疾患の中で男女とも4位と上位を占めている。近年、日本において非B非C肝癌の増加が問題となっている。しかし、九州地区における肝炎ウイルス関連肝癌および非B非C肝癌の発生状況、年次的症例数の変化は明らかでない。本研究では、九州地区における肝疾患専門施設21施設において1996年から2008年までの過去13年間に肝癌とした診断症例の登録をおこない、ウイルス起因別、性別、年齢別にその頻度、年次推移等について

岡赤十字病院・西日本病院・熊本大学消化器内科・九州医療センター消化器内科・九州医療センター外科・九州癌センター

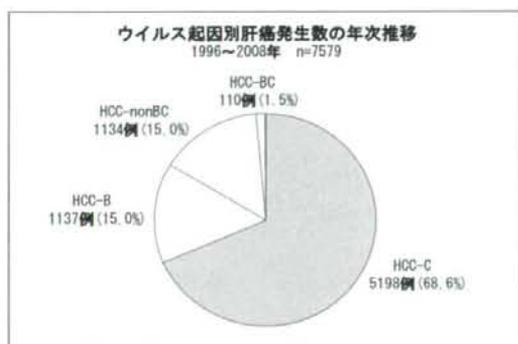
(倫理面への配慮)

多施設共同研究でのアンケート方式にて症例の登録をおこなった。その際、個人を特定できる情報(個人名・生年月日・ID番号・入院日)の記入はおこなわず、診断時年齢・性別・肝癌診断年・ウイルス感染症の情報のみを回収した。

C. 研究結果

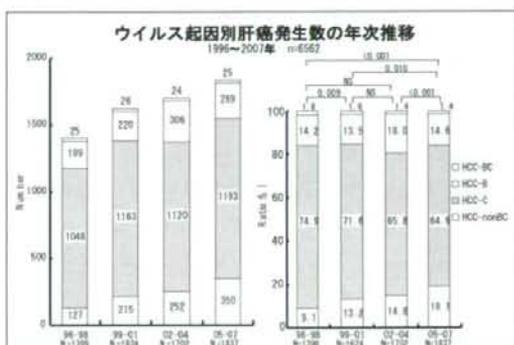
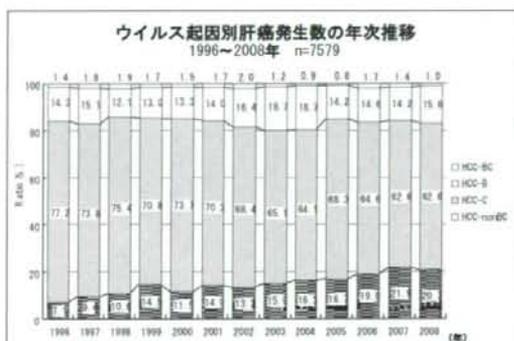
1. ウイルス起因別肝癌症例数の頻度

上記施設で、1996年より2008年までの期間に肝癌と診断した7,579例のうちHCV関連肝癌が68.6% (5,198例)、HBV関連肝癌が15.0% (1,137例)、非B非C肝癌が15% (1,134例)、B+C関連肝癌が1.5% (110例)であった。



2. ウイルス起因別肝癌年次推移

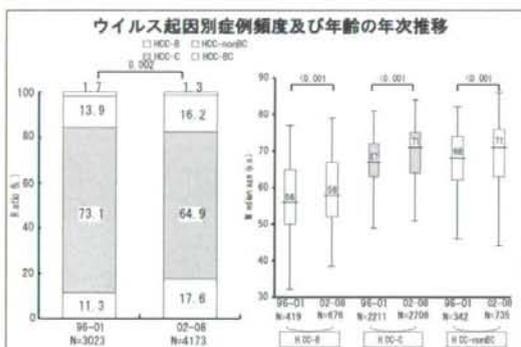
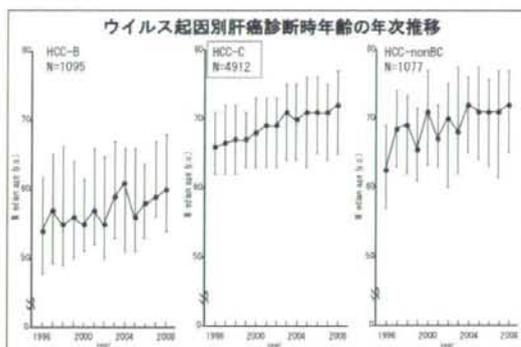
- ①: HCV関連肝癌は1996年77.2%を占めていたのに対し2008年には62.6%と有意に減少していた。
- ②: HBV関連肝癌は変化がなかった。
- ③: 1996年非B非C肝癌の比率は7.1%であったが2008年は20.7%と有意に増加していた。



3. 肝癌診断時年齢

1996年から2001年までの登録症例と2002年から2008年までの登録症例の肝癌診断時年齢の比較では、

- ①: HBV関連肝癌は診断時年齢中央値が56歳から58歳へと有意に高齢化していた。
- ②: HCV関連肝癌は診断時年齢中央値が67歳より71歳と有意に高齢化していた。
- ③: 非B非C肝癌では診断時年齢中央値が68歳より71歳と有意に高齢化していた。



D. 考察・結論

九州地区での肝臓登録症例7,579例のうちHCV関連肝臓が68.6%、HBV関連肝臓が15.0%、非B非C肝臓が15%、B+C関連肝臓が1.5%であった。

13年間の推移に関しては、HCV関連肝臓の頻度は有意に減少し、非B非C肝臓は有意に増加していたが、HBV関連肝臓は頻度、絶対数ともに変化が見られなかった。

一方、過去13年間の肝臓診断時年齢の推移は、HBV関連肝臓・HCV関連肝臓・非B非C肝臓、いずれのものも診断時年齢の高齢化が認められた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究分担者： 矢野博久 久留米大学医学部病理学講座 教授
研究協力者： 中島 収 久留米大学医学部病理学講座 准教授

研究：非B非C慢性肝炎・肝硬変における肝発癌要因解明のための病理形態学的研究

研究要旨：近年増加している非B非C肝細胞癌（肝癌）の発癌原因を明らかにするため、非B非C肝癌症例を対象としてその背景肝の病理形態学的検討を行った。非B非C肝癌のうちHBc抗体の有無の記載があるものは130例を対照として背景肝組織について炎症・線維化の程度、実質肝細胞の脂肪化、肝細胞腫大、マロリー体、糖原核、好酸性変化、脂肪肉芽腫、鉄沈着などについて評価した。130例のうちB型肝炎ウイルスとアルコールの関与が無い[HBc(-), AL(-)]症例は33例(25.4%)であり、4例(3例は糖尿病合併)に脂肪肝炎が見られ、一般的肝癌より高齢者・女性に多く見られた。また、33例中糖尿病を伴わない[DM(-)]症例は15例(11.5%)であった。炎症や線維化の程度はHBc(-), AL(-), DM(-)症例では、grade:1.9±1.2, stage:1.3±0.7でHBc(+),AL(-),DM(-)症例、HBc(-), AL(+), DM(-)症例、HBc(-), AL(-), DM(+)症例と比較するといずれも軽度の傾向にあった。非B非C肝癌の発癌に糖尿病を含む代謝性疾患、NASH等の病態が関与する可能性が推察されるが、他の病因の可能性も考慮し今後更に詳細な検討を行う必要がある。

A. 研究目的

近年 HBsAg 陰性、HCVAb 陰性の肝癌症例（非B非C型肝癌）の増加傾向が指摘される様になり、診断と治療の両面から肝発癌における要因の解析が必要とされるようになってきた。非B非C型肝癌患者における発癌の要因についてはB型肝炎ウイルスの既感染（HBs抗原陰性、HBs抗体、HBe抗体陽性を含む）、B型およびC型肝炎ウイルス以外の肝炎ウイルス感染症、日本住血吸虫を含む寄生虫感染症、アルコール性肝障害、代謝性疾患（糖尿病、高脂血症、肥満などを含むメタボリック症候群やNASHなど）、酸化ストレス、自己免疫性肝炎、胆汁性肝硬変などの他に様々な要因が指摘さ

れているが未だ不明な点も多い。

そこで、非B非C肝細胞癌（肝癌）症例を対象としてその背景肝の病理形態学的検討を行い肝発癌の要因の解明を目的とする。

B. 研究方法

九州肝癌研究会の会員施設において原発性肝癌（肝細胞癌、肝内胆管癌、混合型肝癌、その他を含む）の診断および治療のために採取された肝生検組織や肝切除組織のうち「非B非C肝癌の発癌要因解析のための九州肝癌研究会ワーキンググループ」にエントリーされた症例の中から肝細胞癌（肝癌）症例で背景肝組織の十分な病理学的検討が可能なものを材料とし

た。

対象：肝癌症例で病理形態学的に検討可能な症例は 223 例（男：女=177:46）。このうちアルコール歴、糖代謝異常の有無の記載がある症例は 164 例、さらに HBc 抗体の有無の記載があるものは 130 例である。

初回の検討ではこの 130 例を対照として背景肝組織について以下の項目について病理形態的な評価を行った。

- (1) 炎症の程度（Ludwig 分類：0-4 の 5 段階）
- (2) 線維化の程度（Ludwig 分類：0-4 の 5 段階）
- (3) 実質肝細胞の変化の程度（軽度：5%未満、中等度：5%以上-30%未満、高度：30%以上）
 - (a) 脂肪化
 - (b) 肝細胞腫大
 - (c) マロリー体
 - (d) 糖原核
 - (e) 肝細胞の好酸性変化（oxphlic change）
 - (f) 脂肪肉芽腫
 - (g) 鉄沈着

（倫理面への配慮）

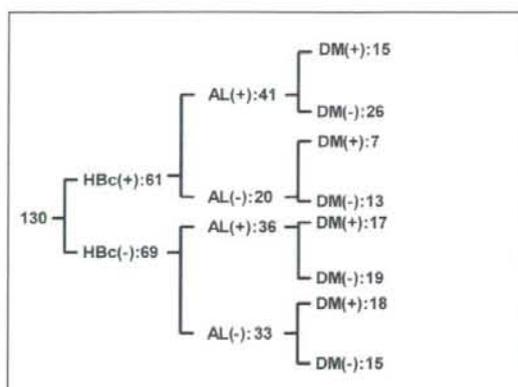
検討した標本は、採取された各施設で研究に使用可能な症例を送って頂いており、こちらで個人を特定する事もできないため倫理面に関して問題ないと思われる。

C. 研究結果

(1) 130 症例の解析結果（図 1）

1. HBc(+)症例は 61/130(46.9%), AL(+)症例は 77/130(59.2%), DM(+)症例は 57/130(43.8%)であった。
2. 非 B 非 C 症例(130 例)のうち HBc(-),AL(-)症例は 33 例(25.4%)であり、さらに DM(-)症例は 15 例(11.5%)であった。

図 1 130 症例の内訳を示す。



図の略字の説明 HBc 抗体あり:HBc(+), HBc 抗体なし:HBc(-)、アルコール歴あり:AL(+), アルコール歴なし:AL(-)、糖代謝異常あり:DM(+), 糖代謝異常なし:DM(-)

3. HBc(-),AL(-)の 33 例の平均年齢は 73 ± 9SD 歳、男女比は 6:5 であり一般的な肝癌と比べて高齢者、女性に多い傾向があった。
4. HBc(-), AL(-):33 症例中 4 例(12.1%)で病理学的に NASH の像を認めた。この 4 例はすべて女性で 3 例は DM(+)であった。

図2 HBc(-), AL(-), DM(-)の症例

HBc(-), AL(-), DM(-):15例							
	脂肪化	肝細胞腫大	マロリー体	糖原核	肝細胞の好酸性変化	脂肪肉芽腫	鉄沈着
-	9	13	14	5	5	14	12
+	3	2	0	8	10	1	2
++	3	0	1	2	0	0	1
+++	0	0	0	0	0	0	0

Grade:1.9±1.2, Stage:1.3±0.7

5. 炎症や線維化の程度は HBc(-), AL(-), DM(-)症例;grade:1.9 ± 1.2, stage:1.3 ± 0.7 (図 2) で HBc(+),AL(-),DM(-) 症

例:grade:2.7±1.4, stage:1.9±1.2(図3)、
HBc(-), AL(+), DM(-)症例:grade:2.3±1.2,
stage:2.1±1.4(図4)、HBc(-), AL(-),
DM(+)症例:grade:2.8±1.1, stage:1.8±1.1
(図5)と比較するといずれも軽度の傾向に
あった。

図3 HBc(+), AL(-), DM(-)の症例

HBc(+), DM(-), AL(-):13例							
	脂肪化	肝細胞腫大	γGt-体	糖原核	肝細胞の 好酸性変化	脂肪肉芽腫	鉄沈着
-	10	9	12	8	7	13	8
+	2	4	1	5	5	0	4
++	0	0	0	0	1	0	1
+++	1	0	0	0	0	0	0

Grade:2.7±1.4, Stage:1.9±1.2

図4 HBc(-), AL(+), DM(-)の症例

HBc(-), DM(-), AL(+):19例							
	脂肪化	肝細胞腫大	γGt-体	糖原核	肝細胞の 好酸性変化	脂肪肉芽腫	鉄沈着
-	11	12	17	13	7	18	11
+	6	7	2	4	11	1	5
++	2	0	0	2	1	0	2
+++	0	0	0	0	0	0	1

Grade:2.3±1.2, Stage:2.1±1.4

図5 HBc(-), AL(-), DM(+)の症例

HBc(-), AL(-), DM(+):18例							
	脂肪化	肝細胞腫大	γGt-体	糖原核	肝細胞の 好酸性変化	脂肪肉芽腫	鉄沈着
-	5	14	15	10	10	15	12
+	8	3	2	3	6	3	5
++	4	1	1	4	2	0	1
+++	1	0	0	1	0	0	0

Grade:2.8±1.1, Stage:1.8±1.1

D. 考察

非B非C肝癌の背景肝においてHBVの既感染
やアルコールの影響がない場合には発癌に関
して糖尿病をはじめとする代謝疾患を含めた

NASHの関与する可能性があげられる。また炎
症や線維化の乏しい肝臓や高齢者の症例も含
まれることから他の病因の可能性も考慮する
必要がある。今後の問題点と検討項目としては、
他病理医との評価比較、特殊染色による病理組
織の検討(アザン染色、鉄染色)、肝細胞ミト
コンドリア増生と酸化ストレスや抗酸化物質
との関連について検討するための免疫組織学
的検討(ミトコンドリア染色、8-OHdG, 4HNE,
MnSODなど)、凍結組織でのHBVウイルス関
与の否定のための分子生物学的検討等が挙げ
られる。

E. 結論

非B非C肝癌の発癌に糖尿病を含む代謝性疾
患、NASH等の病態が関与する可能性が推察さ
れるが、他の病因の可能性も考慮し今後更に詳
細な検討を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yano H. Inhibitory function of
interferon on hepatocarcinogenesis.
Oncology 2008;75(suppl 1):22-29.

2. 学会発表

なし。

G. 知的所得権の所得状況

なし。

厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
研究報告書（平成 20 年度）

肝炎・肝硬変に対す抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究協力者：山崎一美 奈良尾病院 院長
白濱 敏 有川病院
辻研一郎 上五島病院

研究：全C型慢性肝疾患症例の最終転帰

研究要旨：長崎県上五島地区の全住民を対象に、1990年よりHCVスクリーニングを行ってきた。スクリーニング後HCVRNAを確認された全C型慢性肝疾患症例の最終転帰を検索し、肝疾患関連死以外の他病死も含めた予後について評価した。観察期間中央値11年で最終転帰不明つまり脱落例は8.7%であった。観察期間中336名の死亡例を確認。その死因は肝癌死129例（38.4%）、肝不全死21例（6.3%）、消化管出血死3例（0.9%）、他病死174例（51.8%）、死因不明9例（2.7%）であった。他病死の174例の内訳は、他の悪性腫瘍が最も多く77例（44.3%）、肺炎28例（16.1%）、心疾患15例（8.6%）、脳血管障害12例（6.9%）、その他の死因42例（24.1%）、死因不明2例（1.1%）であった。また死亡した336例において、肝硬変に進展していたのは172例（51.2%）であった。つまり全死亡の転帰まで観察すると、約半数が肝硬変に進展していた。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルスは一度感染すると高率に慢性化する。慢性化すればウイルスの自然排除はほとんど期待されず、20～30年の経過で肝硬変、さらに肝癌に進展することが知られている。しかし、すべてのC型肝炎症例が肝硬変、肝癌に進展するわけではない。一方では肝炎症状を呈することなくトランスアミナーゼ正常のまま経過するものも少なくない。すべてのC型肝炎症例が最終的にどのような転帰で一生を終えるのか、その詳細は

十分明らかではない。離島という環境のなか、比較的最終転帰が把握しやすい小さな地域集団において、全C型慢性肝疾患症例の最終転帰を明らかにし、肝疾患関連死以外の他病死も含めた予後について検討した。

B. 研究方法

1990年4月より上五島地域においてHCV抗体スクリーニングを開始した。スクリーニングの機会は、毎年行われる地域基本健診および職域健診、さらに医療機関受診時にも行った。2007

年3月までのスクリーニング受診者は、17,712名であった。当診療地域(上五島地域)の全人口は2005年25,039人であったがこれを母数とすれば、70.7%とのスクリーニング率となる。現時点においてスクリーニングが困難な1990年以降出生した若年者(20歳未満)を除けば、17,591名/21,325名(82.5%)の受診率である。

全受診者17,712名においてHCV抗体陽性例は1,343名(7.6%)であった。このうち、2次精査受診者は1,023名(76.2%)であった。2次精査受診者のうちHCV RNA陽性(PCR法)を確認した812例を対象とした。

2008年11月30日を最終観察期日とした。観察開始日は、スクリーニング受診時が初診であればその日であるが、以前より非A非B肝炎として観察を継続していた症例はその初診日にさかのぼった。観察期間中央値は11年(最大27年)であった。

患者背景を表1に示す。初診時平均年齢61才(9-93才)、出生年1903年-1981年生まれ、男女比1.9:1.0、セログループ(SG)またはgenotype(Gt)は742例において測定され、SG1型または・かつGt.Ibは444例、SG2型または・かつGt.IIa/IIbが277例、判定保留は21例となり、それぞれの比は表1のように示される。HBs抗原陽性者は18名(2.2%)であった。初診時のAST中央値45IU/ml(5-2038IU/ml)、ALT42IU/ml(4-1232IU/ml)、血小板値16万/mm³(1-78万/mm³)。初診時す

に肝硬変であった症例は185例(23%)。初診時すでに肝癌を認めたのは52例(6%)であった。また経過中肝生検かつ・または腹腔鏡にて組織診断がされた症例は459例(57%)となった。経過中インターフェロンを導入した症例は153例(19%)で、このうち65例はウイルス学的著効を得ている。

最終観察時点において転帰不明者、つまり脱落例は71名(8.7%)であった。

(表1)背景

年齢中央値	61才(9-93歳)
出生年	1903-1981年生
男:女	1.9:1.0
SG(1:2:判定不可:未測定)	54.7:34.1:2.6:8.6
HBs抗原陽性	18名(2.2%)
AST中央値	45U/ml(5-2038)
ALT中央値	42U/ml(4-1232)
PLT中央値	16 x 10 ⁴ (1-78)
Alb中央値	4.1(2.2-5.2)
初診時肝硬変	185名(23%)
初診時肝癌あり	52名(6%)
肝生検・腹腔鏡施行例	459名(57%)
IFN導入	153名(19%)

C. 研究結果

1) 最終転帰

最終観察時点において生存中の症例は405例(49.9%)、死亡例は336例(41.4%)、転帰不明者は71例(8.7%)であった。

初診時診断で肝硬変であった185例において現在も生存している症例は41例(22%)、死亡例は140例(75.7%)、転帰不明者は4例(2.1%)であったが、初診時、非硬変肝であった627例において生存例364例(58.1%)、死亡例196例(31.2%)、転帰不明者67例(10.7%)と初診時

肝硬変例の生存例は有意に少なかった ($p < 0.001$)。

2) 死亡原因の解析

観察期間中、死亡を確認した 336 例においてその死因を分析した。肝癌死 129 例 (38.4%)、肝不全死 21 例 (6.3%)、消化管出血死 3 例 (0.9%)、他病死 174 例 (51.8%)、死因不明 9 例 (2.7%) であった。肝癌死、肝不全死、消化管出血などの肝疾患関連死亡は合計 153 例 (45.5%) であった。

初診時病態別に検討すると、肝硬変 140 例では肝癌死 84 例 (60.0%)、肝不全死 15 例 (11.0%)、消化管出血死 3 例 (2.1%)、他病死 34 例 (24.3%)、死因不明 4 例 (2.9%) であった。非硬変肝 196 例では肝癌死 45 例 (23.0%)、肝不全死 6 例 (3.1%)、消化管出血死 0 例 (0%)、他病死 140 例 (71.4%)、死因不明 5 例 (2.6%) であった。肝疾患関連死亡は肝硬変 140 例で 102 例 (72.9%)、非硬変肝 196 例で 51 例 (26.0%) と肝硬変例で有意に高かった ($p < 0.001$)。

さらに初診時の血小板数別に検討、12 万/mm³未満で観察開始し死亡した 121 例において肝癌死 72 例 (60.0%)、肝不全死 14 例 (11.6%)、消化管出血死 3 例 (2.5%)、他病死 29 例 (24.0%)、死因不明 3 例 (2.5%)。血小板 12 万~18 万/mm³未満の 128 例において肝癌死 42 例 (32.8%)、肝不全死 5 例 (4.0%)、消化管出血死 0 例 (0%)、他病死 78 例 (60.1%)、死因不明 3 例 (2.3%)。血小板 18 万/mm³以上の 87 例において肝癌死 15

例 (17.2%)、肝不全死 2 例 (2.3%)、消化管出血死 0 例 (0%)、他病死 67 例 (77.0%)、死因不明 3 例 (3.4%) であった。肝疾患関連死亡は血小板 12 万/mm³未満で 89 例 (73.6%)、12 万~18 万/mm³未満で 47 例 (36.7%)、18 万/mm³以上で 17 例 (19.5%) と血小板数が減少すれば有意に肝疾患関連死亡が増加した ($p < 0.001$) (図 1)。

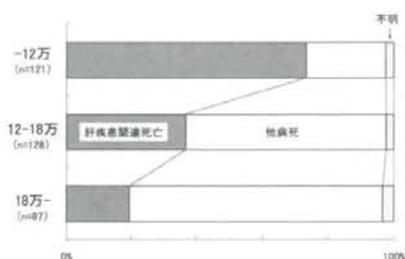
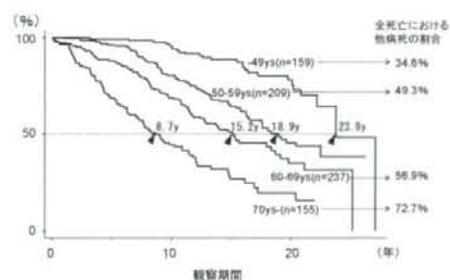


図1 血小板数層別化死因

次に初診時年齢を層別化して死因を検討した。50 才未満で観察を開始し死亡の転帰となった 26 例において、肝癌死 10 例 (38.4%)、肝不全死 6 例 (23.0%)、消化管出血死 1 例 (3.8%)、他病死 9 例 (34.6%)、死因不明 0 例 (0%) であった。50 才~59 才の 84 例では、肝癌死 41 例 (48.8%)、肝不全死 1 例 (1.2%)、消化管出血死 2 例 (2.4%)、他病死 38 例 (45.2%)、死因不明 2 例 (2.4%) であった。60 才~69 才の 121 例において、肝癌死 51 例 (42.1%)、肝不全死 8 例 (6.6%)、消化管出血死 0 例 (0%)、他病死 68 例 (56.2%)、死因不明 3 例 (2.5%)。70 才以上の 105 例では肝癌死 27 例 (25.7%)、肝不全死 6 例 (5.7%)、消化管出血死 0 例 (0%)、他病死 68

例 (64.8%)、死因不明 4 例 (3.8%) であった。年齢の上昇に従い肝疾患関連死亡は減少し他病死が有意に増加した ($p<0.01$)。

また初診時肝癌を認めなかった 760 例において初診時年齢別に累積生存率を検討した (図 2)。50% 生存率は 49 才以下で 23.8 年、50-59 才で 18.9 年、60-69 才で 15.2 年、70 才以上で 8.7 年であった。それぞれの全死亡における他病死の割合は 49 才以下 34.6%、50-59 才で 49.3%、60-69 才で 56.9%、70 才以上で 72.7% と年齢が上昇するに従い他病死による死因の割合が増加した。



(図 2) 初診時肝癌を認めなかった症例の初診時年齢別生存率

3) 他病死の成因

観察期間中死亡した 336 例中 174 例が肝疾患以外の他疾患にて死亡したが、その内訳は、他の悪性腫瘍が最も多く 77 例 (44.3%)、肺炎 28 例 (16.1%)、心疾患 15 例 (8.6%)、脳血管障害 12 例 (6.9%)、その他の死因 42 例 (24.1%)、死因不明 2 例 (1.1%) であった。

4) 死亡時の基礎肝病変

死亡した 336 例において、死亡時まで肝硬変に進展したのは 172 例

(51.2%) であった。つまりひと一人を一生観察すると、約半数が肝硬変に進展していたといえる。

D. 考察

限定地域の成人の 80% 以上をスクリーニングし、HCV 抗体 7.6% という高侵淫地区において、スクリーニング後観察期間 11 年、脱落率 8.7% という集団を対象として、全 C 型肝炎の最終転帰を検討した。

基礎肝病変の進展に伴い、肝癌を主とした肝疾患関連死が増加し、肝硬変または血小板 12 万以下となれば 70% を超えていたことがわかった。肝癌死亡抑止のためには肝線維化進展阻止が重要であることは今回の研究でも確認された。死の転帰まで観察した C 型肝炎症例全 336 例においては、死亡時半数が肝硬変に進展していたことは重要な点であり、少しでも進展リスクのある症例には肝組織進展の阻止を図る治療介入が考慮されるべきである。

一方で年齢が高くなるにつれ、肝疾患関連死亡以外の原因による死亡の割合が増加することがわかった。特に初診時肝癌を合併していなかった 70 才以上では 72% もの割合で他病死の転帰をとっていた。このことは高齢者の肝疾患に対する治療介入を行う際、他の疾患のリスクについても十分評価することが重要であることを示唆している。

E. 結論

C 型肝炎症例はすべての死亡転帰

まで観察したとき半数が肝硬変に進展し、肝疾患関連死亡が70%を超えていた。しかし一方で高齢になるに従い肝疾患以外の死亡リスクが高くなっていた。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究分担者： 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学講座 教授 横須賀 収

研究： C 型肝細胞癌における B 型肝炎ウイルスの関与

研究要旨：C 型肝細胞癌における B 型肝炎ウイルスの関与を検討するため、C 型肝細胞癌を対象として HBV-DNA の存在様式を調べた。HCV 抗体陽性、HBs 抗原陰性の肝細胞癌 21 例の癌部より抽出した DNA を用い、episomal HBV DNA を増幅する primer (X 領域、pre-C/core 領域) を用いて PCR 法で増幅したところ、10 例 (48%) で陽性であった。血中 HBc 抗体または HBs 抗体陽性の 16 例では 10 例 (63%) に HBV-DNA が認められた。一方、integrated form を検出する Alu 配列と HBV-DNA の配列との PCR では増幅は認められなかった。対照として 17 例の HBs 抗原陽性の肝細胞癌では全例に B 型肝炎ウイルスの episomal form と integrated form が確認された。今後、非 B 非 C 型肝細胞癌も含め症例を増やして検討する予定である。

A. 研究目的

本邦における肝細胞癌の約 70% は C 型肝炎ウイルス感染症によるものであるが、B 型肝炎の既往感染の頻度が高い本邦においては B 型肝炎ウイルスの関与も否定できない。そこで C 型肝細胞癌における B 型肝炎ウイルスの関与について検討した。

B. 研究方法

当科および関連病院において、肝細胞癌と診断され肝切除術が施行された 38 例を対象とした。血中 HBs 抗原陰性、HCV 抗体陽性 21 例（男 19 例、女 2 例；平均年齢 63 歳）、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陰性 17 例（男 15 例、女 2 例；平均年齢 52 歳）である。癌部より DNA を抽出し、episomal HBV DNA

を増幅する primer (X 領域、pre-C/core 領域) と integrated form を検出する Alu 配列と HBV-DNA の配列との PCR で増幅をおこなった。本研究では手術前に患者から遺伝子検査の同意を得ており、倫理面での問題は無いと考える。

C. 研究結果

(1) C 型肝細胞癌における HBV-DNA の頻度
episomal HBV DNA を増幅する primer を用いて増幅したところ、21 例中 10 例 (48%) で陽性であった。血中 HBc 抗体または HBs 抗体陽性の 16 例では 10 例 (63%) に HBV-DNA が認められた。一方、integrated form を検出する Alu 配列と HBV-DNA の配列との PCR では増幅は認められなかった。

(2) B 型肝細胞癌における HBV-DNA の頻度

を対照として検討した。17例のHBs抗原陽性の肝細胞癌では全例にB型肝炎ウイルスのepisomal formとintegrated formが確認された。

D. 考察

C型肝細胞癌ではHBV-DNAのintegrated formは確認できなかったが、B型肝炎と異なり検出限界以下のごく微量存在する可能性はある。C型肝炎の約半数に認められたepisomal HBV-DNAは核内に存在するcovalently closed circular DNA由来と考えられる。生体肝移植症例や免疫抑制剤投与例でHBc抗体陽性者においてはde novoのB型肝炎ウイルス感染が生じることから、肝癌例に潜在的に存在するHBVの肝発癌への関与は不明である。

E. 結論

C型肝細胞癌には高頻度にHBVの存在が示されたが、発癌機構に及ぼす影響についてはさらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報 特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chiba T, Miyagi S, Saraya A, Aoki R, Seki A, Morita Y, Yonemitsu Y, Yokosuka O, Taniguchi H, Nakauchi H, Iwama A. The polycomb gene product BMI1 contributes to the maintenance of tumor-initiating side population cells in

hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 7742-7749.

2. Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, Okugawa H, Okabe S, Yoshikawa M, Yokosuka O. Ultrasound-guided treatments under low acoustic power contrast harmonic imaging for hepatocellular carcinomas undetected by B-mode ultrasonography. *Liver Int.* 2008 Sep 18.
3. Maruyama H, Okugawa H, Yoshizumi H, Kobayashi S, Yokosuka O. Hemodynamic features of gastroduodenal shunt: a Doppler study in cirrhotic patients with gastric fundal varices. *Acad Radiol.* 2008; 15: 1148-1154.
4. Tomizawa M, Toyama Y, Ito C, Toshimori K, Iwase K, Takiguchi M, Saisho H, Yokosuka O. Hepatoblast-like cells enriched from mouse embryonic stem cells in medium without glucose, pyruvate, arginine, and tyrosine. *Cell Tissue Res* 2008; 333: 17-27.
5. Kobayashi S, Maruyama H, Okugawa H, Yoshizumi H, Matsutani S, Ebara M, Yokosuka O. Contrast-enhanced US with Levovist for the diagnosis of hepatic hemangioma: time-related changes of enhancement appearance and the hemodynamic background. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1222-1228.

6. Tada M, Kanai F, Tanaka Y, Tateishi K, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Muroyama R, Fukai K, Imazeki F, Kawabe T, Yokosuka O, Omata M. Down-regulation of hedgehog-interacting protein through genetic and epigenetic alterations in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3768-3776.
7. Inada M, Yokosuka O. Current antiviral therapies for chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2008; 38: 535-542.
8. Maruyama H, Yoshikawa M, Yokosuka O. Current role of ultrasound for the management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 1710-1719.
9. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kojima H, Saisho H. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients. *Liver Int* 2008; 28: 355-362.
10. Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Fukai K, Arai M, Imazeki F, Suzuki A, Suzuki H, Sadahiro T, Oda S, Yokosuka O. Efficacy of combination therapy of antiviral and immunosuppressive drugs for the treatment of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2008; 43: 711-719.
2. 学会発表
1. 今関文夫, 藤原慶一, 横須賀 收. A 型肝炎ウイルス, D 型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態. 第 12 回日本肝臓学会大会 (JDDW2008) 東京, 2008.
 2. 千葉哲博, 横須賀 收, 岩間厚志. 肝臓における癌幹細胞システムの成立・維持メカニズム. 第 12 回日本肝臓学会大会 (JDDW2008) 東京, 2008.
 3. 丸山紀史, 奥川英博, 横須賀 收. 孤立性胃静脈瘤に対するB-RTO:治療時の背景因子と予後の関連について. 第 37 回日本肝臓学会東部会 東京, 2008.
 4. 岡部真一郎, 吉川正治, 横須賀 收. 初回治療として内科的局所療法を施行した肝細胞癌例の治療経過—死亡例における検討. 第 37 回日本肝臓学会東部会 東京, 2008.
 5. 関 厚佳, 千葉哲博, 宮城 聡, 中内啓光, 横須賀 收, 岩間厚志. ポリコム遺伝子産物Bmilは肝癌における癌幹細胞の維持に必須である. 第 44 回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
 6. 藤原慶一, 小島広成, 横須賀 收. Real time RT-PCRによるA型肝炎症例におけるウイルス量の推移の検討. 第 12 回日本肝臓学会大会 (JDDW2008) 東京, 2008.
 7. 別宮 壇, 新井誠人, 今関文夫, 米満裕, 藤原慶一, 深井健一, 横須賀 收.

- HBe抗体陽性HBVキャリアの予後予測因子の検討. 第94回日本消化器病学会総会 福岡, 2008.
8. 高橋正憲, 丸山紀史, 石橋啓如, 奥川英博, 岡部真一郎, 吉川正治, 横須賀 收. B-mode超音波での認識が困難な肝内小病巣の検出に対するソナゾイド造影超音波の応用. 第94回日本消化器病学会総会 福岡, 2008.
 9. 高橋正憲, 丸山紀史, 石橋啓如, 奥川英博, 岡部真一郎, 吉川正治, 横須賀 收. ソナゾイド造影超音波における腫瘍血流検出能の検討: 経静脈性造影CT, 血管造影下CTとの比較. 第44回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
 10. Fujiwara K, Nakano M, Yasui S, Yonemitsu Y, Yokosuka O. Examination of hepatic progenitor cell and ductular reaction in acute onset autoimmune hepatitis. AASLD (The Liver Meeting 2008) San Francisco, USA, 2008.
 11. Fujiwara K, Kojima H, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Fukai K, Imazeki F, Yokosuka O. Hepatitis a viremia in the course of hepatitis a by real-time PCR. AASLD (The Liver Meeting 2008) San Francisco, USA, 2008.
 12. 高橋正憲, 丸山紀史, 石橋啓和, 岡部真一郎, 吉川正治, 横須賀 收. 肝細胞癌における経時的なソナゾイド造影超音波所見の変化に関する検討. 第37回日本肝臓学会東部会 東京, 2008.
 13. 米満 裕, 今関文夫, 深井健一, 千葉哲博, 新井誠人, 藤原慶一, 張 凱宇, 岩間篤志, 横須賀 收. 肝細胞癌におけるポリコム遺伝子発現の臨床病理学的検討. 第94回日本消化器病学会総会 福岡, 2008.
 14. Maruyama H, Okugawa H, Yokosuka O. Hemodynamics in the gastrosplenic shunt on doppler ultrasound reflect the grading and bleeding of gastric fundal varices. 2008 D D W San Diego, USA, 2008.
 15. 米満 裕, 今関文夫, 深井健一, 藤原慶一, 新井誠人, 横須賀 收. 当科における肝硬変の成因別実態. 第44回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
 16. 藤原慶一, 福田吉宏, 小出明範, 真田昌彦, 横須賀 收. 自己免疫性肝炎の急性肝炎様発症と考えられた症例の臨床病理的検討. 第44回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
 17. 丸山紀史, 奥川英博, 横須賀 收. 排水路の血行動態からみた孤立性胃静脈瘤の病態. 第44回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
 18. 青木竜太郎, 千葉哲博, 宮城 聡, 紙谷聡英, 横須賀 收, 岩間厚志. Bmil遺伝子欠損マウスを用いた肝幹・前駆細胞の機能解析. 第44回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
 19. 石橋啓如, 丸山紀史, 高橋正憲, 奥川英博, 今関文夫, 横須賀 收, 神山直久. 高温圧送信法を併用したソナゾイド造影超音波による肝線維化の診断. 第12回日本肝臓学会大会 (JDDW2008) 東京, 2008.
 20. 石橋啓如, 丸山紀史, 高橋正憲, 奥川英博, 今関文夫, 横須賀 收, 神山

直久, 慢性肝疾患の線維化診断に対するソナゾイド造影超音波の応用: 微小気泡の流入動態からみた検討. 第 12 回日本肝臓学会大会 (JDDW2008) 東京, 2008.

21. 米満 裕, 今関文夫, 千葉哲博, 深井 健一, 藤原慶一, 新井誠人, 岩間厚志, 横須賀 收. 肝細胞癌における EZH2, Bmi1 の発現と、その機序解析. 第 12 回日本肝臓学会大会 (JDDW2008) 東京, 2008
22. 高橋正憲, 丸山紀史, 石橋啓如, 奥川英博, 岡部真一郎, 吉川正治, 横須賀 收. ソナゾイド造影超音波における腫瘍血流検索能の検討: 経静脈性造影 CT、血管造影下 CT との比較. 第 50 回日本消化器病学会大会 (JDDW2008) 東京, 2008.
23. 岡部真一郎, 吉川正治, 篠崎勇介, 丸山紀史, 横須賀 收. 肝障害度 C の患者の肝細胞癌における局所治療の適応の再検討. 第 50 回日本消化器病学会大会 (JDDW2008) 東京, 2008.

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究分担者：大平弘正 福島県立医科大学医学部内科学第二講座 教授

研究協力者：阿部和道 福島県立医科大学医学部内科学第二講座 助教

研究：自己免疫性肝炎における肝硬変進展に関する病態解析

研究要旨：本研究は、自己免疫性肝炎(AIH)における肝硬変(LC)進展例の実態を明らかにし、その臨床病態を解明することを目的とした。方法は、診断時に肝生検が施行されている、または、IAHGスコアで疑診例以上のAIH症例を対象とし、久留米大学、大分大学、福島県立医科大学の3施設において調査項目を記載し、集計、解析することとした。予備検討として161例について検討した結果では、LC症例は43例(26.7%)であり、うち40例(93.0%)は発見時すでにLCであった。LC症例、非LC症例間で比較検討すると、年齢、診断時年齢、ALT、Alb、血小板数、PT、 γ グロブリン値において両群に有意差を認めた。今後は再燃例と非再燃例との比較、発見時LCと診断された症例と経過中LCへ進展した症例との比較、さらに、病理組織学所見を含めた解析が必要である。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis、AIH)は、中年の女性に多く発症する肝炎で、血中 γ グロブリンやIgG値の上昇と抗核抗体(ANA)、抗平滑筋抗体(ASMA)、肝腎ミクロソーム1抗体(aLKM-1)といった自己抗体の出現を特徴とする。その成因は不明だが、自己肝細胞を標的とする免疫学的機序が肝実質炎の持続に関与することが想定される自己免疫性疾患の一つである。

AIHでは、急性肝炎様に発症する例と慢性の経過中に発見される例があるが、初診時にすでに肝硬変(LC)となっている症例も少なくない。経過観察中のAIHのうち約20%がLCへ進展し、再燃と関連があることが報告されている(Czaja A, et al. 1980, Verma S, et al. 2004)。LCへ進展するAIHの病態は未だ不明な点が多く、この病態解明には再燃に関する因子を解析することが重要である。これまで、診断時の γ グロブリン値が再燃の予測因子であること、再

燃例は寛解例と比較して治療終了時のAST、 γ グロブリン、IgG値が有意に高値であること、寛解に至る期間や abnormal transaminases index (ATI)、portal plasma cell score (PPCS)が再燃とLC進展に関連する重要な因子であることが報告されている(Czaja A, et al. 2002, Montano-Loza A, et al. 2007, Verma S, et al. 2004)。そこで、本研究では、AIHにおけるLC進展例の実態を明らかにし、その臨床病態を解明することを目的とした。

B. 研究方法

当科および関連病院、久留米大学、大分大学の3施設において、診断時に肝生検が施行されている、または、IAHGスコアで疑診例以上のAIH症例を対象とし、調査項目を記載し、集計、解析することとした。今回は、予備検討として161例について臨床的検討をおこなった。

(倫理面への配慮)

厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、匿名化した上で患者のプライバシーに配慮し、調査、解析を実施する。

C. 研究結果

(1) 今回の中間報告として、各施設から登録された症例数は161例であった。背景は以下に示す(図1, 2)。

図1 AIH 症例の背景 1

AIH 症例 1	
症例数	161
男女比	19 : 142(88.1%)
居住地(県)	福島71, 大分65, 福岡23, 佐賀1, 秋田1
平均年齢(歳)	60.1 ± 13.1
観察期間(ヶ月間)	92.4 ± 70.2
家族内発症	5 / 161 (3.1%)
他自己免疫疾患	64 / 161 (39.7%) SLE8, SjS14, PBC12, 橋本病22 etc.
輸血歴	5 / 108 (4.6%)
手術歴	32 / 111 (28.8%)
喫煙	10 / 117 (8.5%)
飲酒	12 / 151 (7.9%)

図2 AIH 症例の背景 2

AIH 症例 2	
薬物投与	52 / 150 (34.6%)
健康食品	8 / 125 (6.4%)
糖尿病合併	11 / 161 (6.8%)
脂肪肝合併	19 / 94 (20.2%)
肝炎ウイルス	B型10, C型11
HLA	DR4 42 / 129 (32.5%) DR8 10 / 129 (7.7%)
AIH score	15.6 ± 3.4
Fibrosis staging	
F1	25
F2	24
F3	16
F4	13

(2) LC の診断は、肝生検所見または臨床検査/画像所見(1. 血小板数が10万/ μ l以下、2. 腹部エコー/CT所見でLC pattern、3. ヒアルロン酸が130ng/ml以上などを含め判断)で行った。161例中43例(26.7%)がLCと診断され、その43例中40例(93.0%)は初診時にすでにLCであった。非LC症例と比較して、平均年齢、AIH

診断時年齢が有意に高齢であった(図3)。AIH診断時のLC症例と非LC症例における臨床検査値の比較を以下に示す(図4)。

図3 AIH 診断時の LC 症例

AIHのLC症例		
	LC症例	非LC症例
症例数	43 (26.7%)	118 (73.2%)
男女比	7:36(83.7%)	12:106(89.8%)
平均年齢	64.4 ± 13.4*	58.1 ± 12.5
診断時年齢	58.1 ± 15.7*	50.1 ± 13.5
再燃	9/43 (20.9%)	17/118 (14.4%)
初診時LC	40/43 (93.0%)	0
経過中LC	3/43 (6.9%)	0

*P<0.005

図4 AIH 診断時における臨床検査値の比較

AIH診断時における臨床検査値の比較		
	LC症例	非LC症例
T-Bil(mg/dl)	3.8 ± 5.5	3.5 ± 6.0
Alb(g/dl)	3.2 ± 0.6**	3.6 ± 0.6
AST(IU/L)	277.5 ± 330.8	302.0 ± 398.2
ALT(IU/L)	231.4 ± 265.9*	347.6 ± 415.5
ALP(IU/L)	404.8 ± 206.0	390.3 ± 207.6
γ -GTP(IU/L)	135.4 ± 161.0	147.9 ± 131.3
Plt($\times 10^4/mm^3$)	13.6 ± 7.7 **	18.4 ± 5.6
PT(%)	67.1 ± 21.3 **	84.3 ± 20.3
抗核抗体(中央値)	x320	x160
抗平滑筋抗体(中央値)	x40	x40
γ -globulin(g/dl)	2.7 ± 1.0 **	2.2 ± 0.7
IgG(mg/dl)	2902.7 ± 931.3	2683.4 ± 1000.2
IgM(mg/dl)	257.0 ± 231.9	224.4 ± 161.9
AIH score	16.0 ± 3.6*	14.9 ± 3.1

**p<0.005 *p<0.05

D. 考察

予備検討でAIH症例161例について検討した結果、LC症例は43例(26.7%)であり、うち40例(93.0%)は発見時すでにLCであった。LC症例、非LC症例でAIH診断時の臨床検査値を比較検討した結果、年齢、診断時年齢、ALT、Alb、血小板数、PT、 γ グロブリン値で有意差を認めた。今後は再燃例と非再燃例の比較、発見時LCと診断された例と経過中LCと診断された例の比較、病理組織所見を含めた更なる検討が必要と思われた。

E. 謝辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた

久留米大学、大分大学の先生方に深謝致します。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）
研究報告書（平成20年度）

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究分担者： 久留米大学医学部内科学講座 消化器内科部門 講師 井出達也

研究： 自己免疫性肝炎における肝癌発生例の検討

研究要旨：【目的】自己免疫性肝炎(AIH)からの肝細胞癌(HCC)発症の頻度は少ない。当科でのHCC発症例を検討しその背景・特徴を明らかにする。【方法】当科および関連病院で経過観察中のAIH 180例を対象とし、HCC発症の6例と非発症174例の臨床データ、発症様式、肝組織、プレドニン(PSL)治療の有無について検討した。

【成績】180例の平均年齢は59.9歳。F:M=159:21。平均観察期間は80.2ヶ月。HCC発症は6例。全例女性でHCC発症の平均年齢は65.3歳であった。AIH発症からHCC発症までの平均期間は127か月(18-189か月)。背景肝はいずれも肝硬変であった。6例中4例に糖尿病を認めた。AIHに対する治療は6例中4例にPSL治療が行われ、治療中のALT値は30-50台で正常化は認めていない。残りの1例はアザチオプリンで、もう1例は無治療でALT値は50台、70台であった。HCCは5例が17-50mmの単発、1例は発見時すでにstage 4Aであった。治療を行った4例は平均15.5ヶ月生存中。その他の2例はHCC破裂と肝不全にて死亡した。【結論】HCC発症の6例は、いずれも肝硬変進行例であり、ALT値の正常化は認めなかった。肝硬変に進行した症例は、HCC発症予防のために肝機能の正常化を図ることが必要と思われる。

なった。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(AIH)からの肝細胞癌(HCC)発症はウイルス性肝炎に比し、少ないことが以前から知られている。しかしながらAIHにおいてもHCCを発症する例があり、その発症要因として、肝硬変であること、潜在性のウイルス感染、免疫抑制剤の使用、脂肪肝(Nonalcoholic SteatoHepatitis)などが報告されてきた。しかしながら我が国では欧米に比しAIHの発症率も低く、その要因も明らかではない。そこで今回我々はAIHからのHCCの発症頻度を明らかにし、さらにHCC発症例の背景・特徴を明らかにするために検討をおこ

B. 研究方法

対象は当科および関連病院において、診断され経過観察中のAIH(type1)180例である。平均年齢は59.9歳(17-88歳)で、女性：男性は159：21、平均観察期間は80.2か月(0.9-316.7か月)であった。プレドニゾン(PSL)あるいはアザチオプリン(AZA)の免疫抑制剤による治療歴は145例(80.7%)で認められた。検討項目は、年齢、性別、AIH score、発症様式、AIH診断時のALT値・IgG値、免疫抑制剤(PSL, AZA)治療の有無、診断時の肝組織-肝硬変(LC)