

の有無、治療による ALT 値の正常化の有無、HCC 発症時あるいは最終観察時の ALT 値、脂肪肝・糖尿病・肥満・HBc 抗体の有無である。

(倫理面への配慮)

この研究は、retrospective な調査であり、また患者個人の情報も提示されないの
で倫理面は問題ないと考えられる。

C. 研究結果

(1) HCC の発症率

対象の 180 例中、HCC の発症は 6 例 (3.3%) であった。また 180 例の平均年齢は 59.9 歳で、女性:男性=159:21 であった。平均観察期間は 80.2 ヶ月であった。

(2) HCC 発症群と非発症群の比較

HCC 発症 6 例の平均年齢は、65.3 歳、全例女性であった。非発症群との比較で有意差が認められたものを以下に示す。AIH 発症時の ALT 値 (HCC 発症群 vs 非発症群 = 46.0 ± 17.5 vs 428.3 ± 505.2) ($P=0.0007$)、初診時に肝硬変 (LC) である例 (6 例中 5 例 (83.3%) vs 174 例中 29 例 (16.6%)) ($P=0.001$)、ALT 値の持続正常化が得られた例 (6 例中 0 例 (0%) vs 174 例中 154 例 (88.5%)) ($P<0.0001$)、糖尿病がある例 (6 例中 4 例 (66.7%) vs 174 例中 23 例 (13.4%)) ($P=0.003$) であった。一方、HCC 発症群と非発症群で有意差が認められなかったものを以下に示す。年齢、性、AIH score、AIH 発症時の IgG、AIH の発症様式、観察期間、PSL または AZA での治療の有無、脂肪肝の有無、肥満の有無、HBc 抗体陽性率であった。

(3) HCC 発症例の臨床像

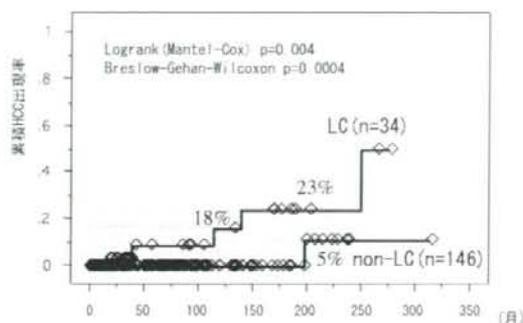
AIH 発症から HCC 発症までの平均期間は 127

か月 (18-189 か月) であった。HCC 発症時の背景肝はいずれも LC であった。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 値はそれぞれ 50 台、70 台であった。また 6 例中 4 例に糖尿病を認めた。HCC の性状に関しては、6 例中 5 例が単発で、その最大径は 17-50mm であった。治療は、2 例で PEIT と RFA の局所療法、2 例で TAE (1 例は RFA 追加) が行われた。この 4 例中 3 例で HCC の再発が認められた。この 4 例は現在平均 15.5 ヶ月間生存中である。また単発の HCC の 5 例中 1 例は肝予備能が悪く、HCC の治療は行われず、肝癌破裂により死亡した。HCC が多発であった残りの 1 例ではすでに HCC の Stage4A で、chemotherapy をおこなったが肝不全にて死亡した。

(4) HCC の累積発癌率

HCC 症例は、6 例中 5 例で AIH 診断時に LC であり、また全例で HCC 診断時に背景肝は LC であった。そこで、AIH 診断時の LC の有無別に、HCC の累積発癌率を求めた。LC 例の発癌率は 10 年で 18%、20 年で 23% であった。一方、non-LC (慢性肝炎) では、10 年で 0%、20 年で 5% であった (図 1)。

LCの有無によるHCCの累積出現率 (Kaplan-Meier法)



D. 考察

今回、我々は多数のAIH例で肝癌発症について検討することができた。これまでの報告通り、LCであることが肝癌発症の重要な因子であることが再確認された。C型肝炎ウイルスによるLCでは一般的に発癌率は年率約7%とされているので10年では約70%となるが、AIHでは10年で18%であったことから約1/4の発生率ということになる。つぎに発癌例は6例全例でALT値の正常化が得られていないことが特徴であった。ウイルス性肝炎でもALT値の高い例が発癌率が高いことは周知の事実である。AIHにおいても炎症の持続が発癌に関与していると考えられる。また6例中5例で免疫抑制剤が使用されていたにもかかわらずALT正常化がえられていないことは、これらの症例はAIHの難治例であると位置づけられる。今後はこのような症例をいかに治療するかが重要である。発癌例は高齢者が多く安易に免疫抑制剤を増量することは避けなければならないと考えられる。肝庇護療法などは高齢者でも行えるので、より積極的に行ってALT値を下げるべきと考えられる。ま

た今回の症例でも多発例が1例と最大径が30mm以上が2例もあったことから、AIHでも発癌することを年頭におき、定期的な画像診断が必要であると考えられた。今回の新しい所見としては、糖尿病が4例に認められたことである。最近、C型肝炎でも糖尿病発症例やインスリン抵抗性の例では肝癌の発症が高いという報告が見られることからAIHにおいても同様のことが関与しているのかもしれない。

HCCの発症様式について今回は特徴的なものは見いだせなかったが今後症例を蓄積することが必要と考えられた。

E. 結論

AIHにおいても肝硬変に進行した症例は、HCC発症を念頭に置きALT値の正常化を図るべきである。また、定期的に画像検査を行うことが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogata K, Kashiwagi T, Iwahashi J, Hara K, Honda H, Ide T, Kumashiro R, Kohara K, Sata M, Watanabe H, Hamada N. A mutational shift from domain III to II in the internal ribosome entry site of hepatitis C virus after interferon- α /ribavirin therapy. Arch Virol. 2008;153:1575-1579.
2. Kawaguchi T, Nagao Y, Matsuoka H, Ide T, Sata M. Branched-chain amino acid-enriched supplementation improves insulin resistance in patients with

chronic liver disease. *Int J Mol Med*. 2008;22:105-112.

3. Kuwahara R, Kumashiro R, Ide T, Koga Y, Hino H, Hisamochi A, Tanaka K, Ogata K, Koga H, Takao Y, Sata M. Predictive factors associated with the progression to hepatic failure caused by Lamivudine-Resistant HBV. *Dig Dis Sci*. 2008;53: 2999-3006.
 4. 長尾由実子, 川口 巧, 井出達也, 佐田通夫. HCV あるいは HBV 感染者における歯科治療時の自己申告調査. *感染症学雑誌* 2008;82:213-219.
 5. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. HBV and HCV infection in Japanese dental care workers. *Int J Mol Med* 2008; 21:791-799.
2. 学会発表
1. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、古賀郁利子、佐田通夫. Genotype 1, 高ウイルス量に対する PEG-Interferon/Ribavirin 併用療法の延長投与の検討. 第 44 回日本肝臓学会総会. 松山. 2008.
 2. 井出達也、佐田通夫、西田秀美、奥田誠也. 超高ウイルス量例への PEG IFN リバビリン+二重濾過膜血漿交換療法の治療効果. 第 53 回日本透析医学会総会. 神戸. 2008.
 3. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、佐田通夫. Genotype 1b、高ウイルス量に対する PEG-Interferon/Ribavirin 併用療法 - 12~16 週 RNA 陰性化例での nonSVR 例の特徴 - JDDW (第 12 回日本肝臓学会大会) 東京. 2008.
 4. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、佐田通夫. PEG-Interferon/Ribavirin 併用療法の延長投与例における SVR に関する因子の検討. 第 92 回日本消化器病学会九州支部例会. 大分. 2008.
 5. Tatsuya Ide, Michio Sata, Michiko Sindo, Kazuaki Chayama, Joji Toyota, Satoshi Mochida, Eiichi Tomita, Hiroshi Yatsushashi, Norio Hayashi, Hiroki Ishikawa, Taku Seriu, Masao Omata. Evaluation of long-term entecavir (ETV) treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine (LVD) therapy. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, USA. 2008.
 6. 桑原礼一郎、井出達也、佐田通夫. B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤による治療成績と現在の問題点. 第 94 回日本消化器病学会総会. 福岡. 2008.
 7. 久持顕子、神代龍吉、日野照子、井出達也、宮島一郎、緒方 啓、久原

- 孝一郎、桑原礼一郎、佐田通夫。最近 19 年間の薬物性肝障害の動向。第 44 回日本肝臓学会総会。松山。2008。
8. 緒方 啓、井出達也、古賀郁利子、有永照子、宮島一郎、久原孝一郎、桑原礼一郎、神代龍吉、佐田通夫。ペグインターフェロン・リバビリン (Peg-Rib) 併用療法に抵抗性・感受性を示す HCV clone の IRES 領域における遺伝子変異解析。第 44 回日本肝臓学会総会。松山。2008。
9. 福嶋伸良、黒松亮子、日野照子、秋葉 純、安東栄治、高田晃男、住江修治、井出達也、鳥村拓司、矢野博久、佐田通夫。IFN 投与によって HCV 消失後に発症した HCC 症例の検討。第 44 回日本肝臓学会総会。松山。2008。
10. Morita Y, Taniguchi E, Kawaguchi T, Shirachi M, Iwamoto H, Ide T, Nagata E, Sata M. An association between use of sulfonylureas or exogenous insulin and the presence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with diabetes mellitus. The 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Milan, Italy. 2008.
11. 日野照子、井出達也、神代龍吉、古賀郁利子、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、佐田通夫。自己免疫性肝炎におけるアザチオプリン治療の功罪。JDDW (第 12 回日本肝臓学会大会)。東京。2008。
12. Fukushima N, Kuromatsu R, Arinaga T, Ide T, Torimura T, Sata M. Adipocytokine involvement with hepatocellular carcinoma occurring after sustained virological response to interferon for chronic hepatitis C. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, USA. 2008.
13. Tanaka T, Mukaide M, Yuen MF, Shin-I T, Orito E, Kurbanov F, Fukai K, Yokosuka O, Sata M, Ide T, Karino Y, Yamada Y, Sakaguchi K, Inoue M, Gish RG, Lai CL, Mizokami M. Three-year assessment of entecavir resistance in chronic hepatitis B patients and the mechanism of viral breakthrough by the resistance substitutions. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, USA. 2008.
14. Mukaide M, Tanaka Y, Orito E, Kurbanov F, Sata M, Ide T, Karino Y, Mizokami M. Early detection of nucleotide analogue -resistant mutations of hepatitis B virus by novel sensitive methods for prediction of viral breakthrough. The 59th Annual Meeting of the

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) San Francisco, USA. 2008.

15. Kuhara K, Ide T, Uchimura N, Kumashiro R, Arinaga T, Ogata K, Kuwahara R, Miyajima I, Sata M. Importance of prior psychiatric consultation in pegylated interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. The 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). San Francisco, USA. 2008.

16. Yutani S, Komatsu N, Yamada A, Shichijo S, Yoshida K, Takedatsu H, Kuromatsu R, Ide T, Tanaka M, Sata M. 種々のHLA-class IAアレルを有する HCV 感染患者のためのペプチドワクチン第Ⅰ相臨床試験. 第38回日本免疫学会総会. 京都. 2008.

17. Ogata K, Hara T, Kashiwagi T, Ide T, Kumashiro R, Hamada N, Watanabe H, Sata M. A mutational analysis of the internal ribosome entry site in hepatitis C virus in patients treated with pegylated interferon with ribavirin. The 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Milan, Italy. 2008.

2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得 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：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1：肝疾患患者におけるピブリオ・バルニフィカス感染の認識と対策について
ー14医療機関の共同研究からー
- 研究2：慢性肝疾患患者における口腔カンジダ症
ーとくにインターフェロン治療前後の比較ー

研究要旨：**研究1** わが国で1975年ー2005年までに誌上発表された185論文におけるピブリオ・バルニフィカス感染症患者の9割は、肝硬変や肝癌、慢性肝炎など何らかの肝疾患を有し、その死亡率は7ー8割と高率である。本研究では、肝疾患患者におけるピブリオ・バルニフィカス感染症の認識について、患者の認識を分析すると共に、その結果に基づき、同感染症の啓発活動に役立てることを目的とした。肝臓専門医が常勤する全国14医療機関において、肝疾患患者がピブリオ・バルニフィカス感染を認識しているかどうかについて無記名によるアンケート調査を行った。アンケート調査項目は、肝疾患患者の同感染症に対する認識と予防法等の認識の有無、主治医による患者の属性、診断名、合併症、ステロイド治療の有無。アンケート実施期間は、2008年8月1日ー10月31日。肝疾患患者1,336例中（平均年齢61.4歳）、同菌を認識している患者の割合は14.5%（4.0ー41.3%）であり、東日本よりも西日本患者の方が高かった。肝硬変患者304例中、同菌を認識している患者の割合は17.4%（0ー45.6%）、糖尿病合併の肝硬変患者60例中では18.3%。リスクが上がると認知度が軽度上昇する一方で、逆に認知度が低下する施設は7施設に及んだ。ピブリオ・バルニフィカス感染を認識しているハイリスク患者は、「季節を気にせず生ものを食べる」と回答した割合が高かった。「夏場に生ものを食べない」という啓発指導は徹底されていないことが明らかとなった。肝疾患患者へのピブリオ・バルニフィカス感染症に対する正しい知識と普及のために、本年度、小冊子を作成した。**研究2** 肝疾患患者には、味覚障害、ドライマウス、扁平苔癬等の口腔粘膜疾患が随伴する。また健常者よりも肝炎患者は、口腔ケアが不良である。したがって、肝疾患患者には、オーラルメディシンのようなケアが必要となる。本研究では、C型慢性肝疾患患者において経時的に口腔カンジダ症の発症を観察し、インターフェロン治療患者のオーラルメディソンに関するサポートを目的とした。C型肝炎患者19名のうち、舌表面からカンジダ菌が検出されたのは9名（47.4%）であった。19名のうちインターフェロン治療を受けたのは9名で、9名全例でカンジダ菌が陰性化した。ヒトの常在菌であるカンジダ菌が消失した明らかなメカニズムは不明である。今後長期に観察を実施したい。

研究1 肝疾患患者におけるピブリオ・バルニフィカス感染症の認識と対策について ー14 医療機関の共同研究からー

A. 研究目的

日本におけるピブリオ・バルニフィカス感染症は、1978年（1976年発生）に報告されて以来、200例ほどの報告があるが、誌上報告例のみのため、未報告の国内発生事例は多い。同菌のサーベイランス調査結果では、年間発生患者は425例とされている。

わが国で1975年～2005年までに誌上発表された185論文におけるピブリオ・バルニフィカス感染症患者の9割は、肝硬変や肝癌、慢性肝炎など何らかの肝疾患を有し、その死亡率は7～8割と高率である。

本研究では、肝疾患患者におけるピブリオ・バルニフィカス感染症の認識について、患者の認識を分析すると共に、その結果に基づき、同感染症の啓発活動に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

肝臓専門医が常勤する全国14医療機関において、肝疾患患者がピブリオ・バルニフィカス感染を認識しているかどうかについて無記名によるアンケート調査を行った。アンケート調査項目は、肝疾患患者の同感染症に対する認識と予防法等の認識有無、主治医による患者の属性、診断名、合併症、ステロイド治療の有無。

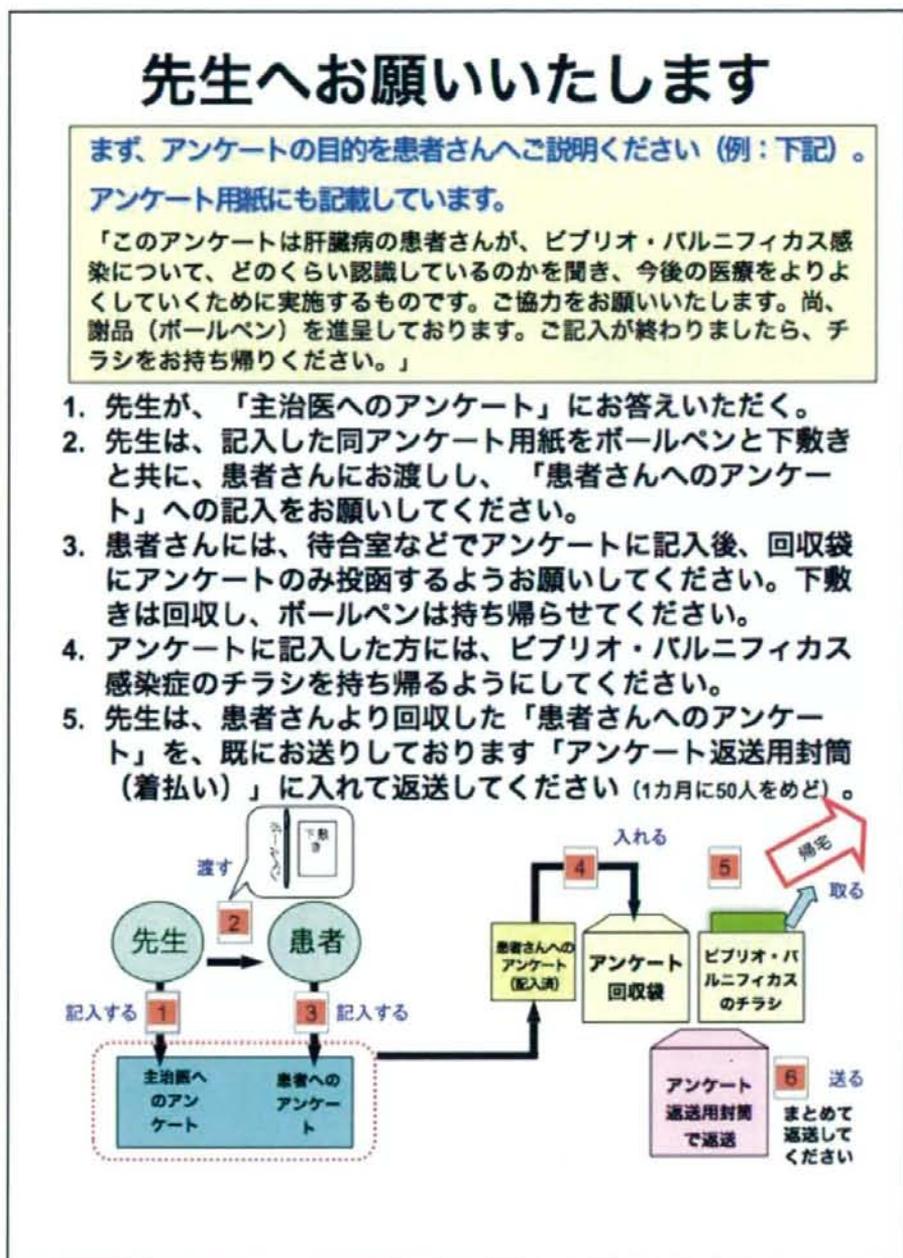
アンケート回答後、肝疾患患者に、ピブリオ・バルニフィカス感染に関する基礎知識を記述した文書を渡した。アンケート実施期間は、2008年8月1日～10月31日である（図1）。

アンケート実施医療機関

No.	都道府県	医療機関名	担当医師	実施数
1	北海道	札幌医科大学第四内科学講座	加藤淳二	100
2	福島県	福島県立医科大学内科学第二講座	大平弘正	97
3	千葉県	千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学	横須賀 収	97
4	静岡県	エルム内科クリニック	中島猛行	100
5	静岡県	宮崎クリニック	宮崎 裕	100
6	愛知県	社会保険中京病院消化器科	大野智義	100
7	大分県	大分大学医学部消化器内科学講座	清家正隆	100
8	大分県	大分循環器病院消化器科	森 哲、高橋祐幸	50
9	大分県	独立法人国立病院機構大分医療センター	本田浩一	48
10	大分県	内科阿部医院	清家正隆	50
11	佐賀県	医療法人犬塚病院	犬塚貞孝	100
12	長崎県	奈良尾病院	山崎一美	122
13	長崎県	国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター治療研究部	八橋 弘	59
14	福岡県	久留米大学医学部消化器疾患情報講座、内科学講座消化器内科部門	佐田通夫、長尾由実子、井出達也、川口巧、松岡久子	213

図1

アンケート実施の要領を下記に図示す



(倫理面への配慮)

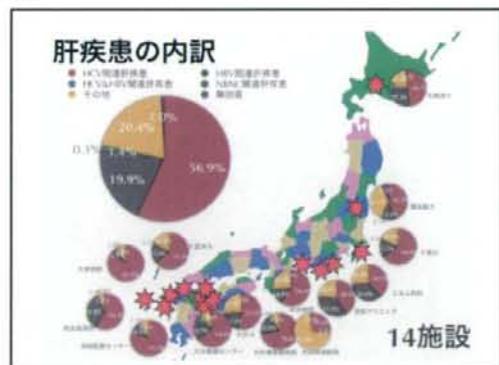
本調査は、無記名によるアンケート調査である。主治医は、アンケートを受ける患者に、調査の目的と方法について説明し、同意と承諾の下で調査を実施した。

C. 研究結果

(1) 慢性肝疾患患者におけるピブリオ・バルニフィカス感染症に対する認識

アンケート実施に協力した肝疾患患者は、1,336例であった(平均年齢61.4歳)。1,336例における肝疾患の内訳は、HCV 関連肝疾患が56.9%、HBV 関連肝疾患19.9%、HCV&HBV 関連肝疾患0.3%、NBNC 関連肝疾患1.4%、その他20.4%であった(図2)。

図2



ピブリオ・バルニフィカス感染症を認識している患者の割合は14.5% (4.0~41.3%)であり、東日本よりも西日本患者の方が高かった(図3)。肝硬変患者304例中、同菌を認識している患者の割合は17.4% (0~45.6%) (図4)、糖尿病合併の肝硬変患者60例中では18.3%。リスクが上がると認知度が軽度上昇する一方で、逆に認知度が低下する施設は7施設にも及んだ(図5)。

図3

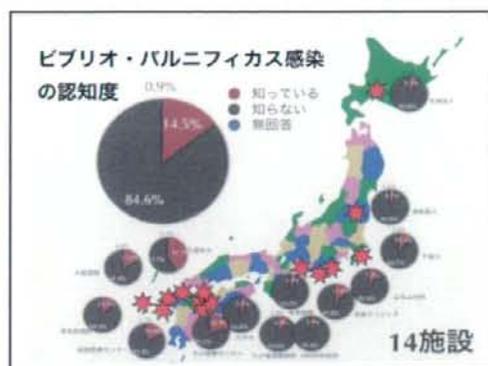


図4

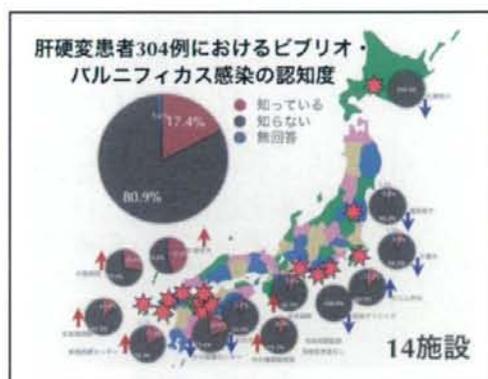
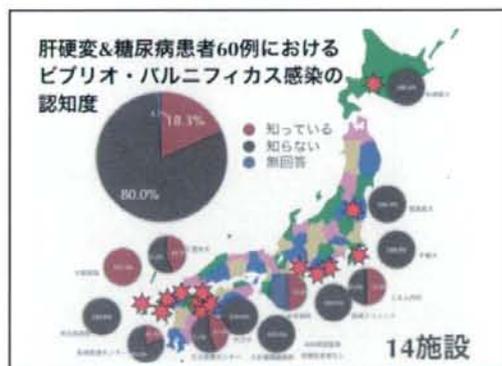
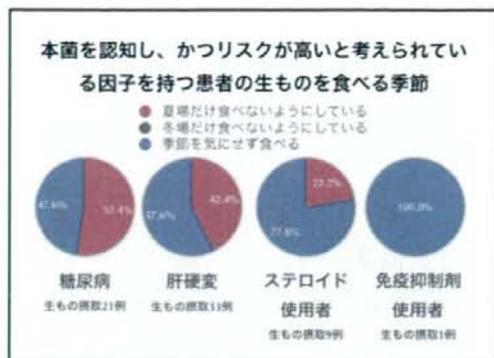


図5



ピブリオ・バルニフィカス感染症を認識しているハイリスク患者は、「季節を気にせず生ものを食べる」と回答した割合が高かった。「夏場に生ものを食べない」という啓発指導は徹底されていないことが明らかとなった(図6)。

図6



(2) 国民への啓発対策

肝疾患患者へのビブリオ・バルニフィカス感染症に関する正しい知識と普及のために、小冊子を作成すると共に(写真1)、国民への啓発活動も実施した(写真2)。

写真1



写真2:2008年11月16日に実施



小冊子連絡先

小冊子 無料配布中

ご希望の方は、ご連絡ください。

nagao@med.kurume-u.ac.jp

D. 考察

厚生省は、ビブリオ・バルニフィカス感染症に関する注意喚起をホームページで公開しているが(平成18年5月31日 ビブリオ・バルニフィカスに関するQ&A <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/qa/060531-1.html#4>)、肝疾患患者への同感染症の啓発は乏しいことが明白となった。久留米大学患者が他施設に比べ高い認知度を示したのは、2006年より啓発のためのポスターを院内に掲示し、チラシを設置しているためと考えられた。

肝疾患患者へのビブリオ・バルニフィカス感染症に関する正しい知識と普及のためには、栄養指導の際に取り入れる必要があると考える。また、市民公開講座等を通じて、患者への教育も重要である。

E. 結論

ビブリオ・バルニフィカスに感染すると、肝硬変や糖尿病の患者は、死亡率の高い事実が明白である。しかし本調査によって、ビブリオ・バルニフィカス感染に対するハイリスク患者の認知度は低いことが明らかとなった。正しい知識と理解のために、啓発活動が必須である。

研究2 慢性肝疾患患者における口腔カンジダ症—とくにインターフェロン治療前後の比較—

A. 研究目的

慢性肝疾患患者には、味覚障害、ドライマウス、扁平苔癬等の口腔粘膜疾患が随伴する。さらに、これらの粘膜疾患は、インターフェロン治療によって、新規に発現あるいは増悪を起こす。

一方、肝炎ウイルス感染患者は、自身の感染を認識していても、歯科医院などの医療機関で受診を拒否されるかもしれないと考える患者も存在し（長尾ら：感染症誌2008;82:213-219）、健常者よりも肝炎患者は、口腔ケアが不良であることもわかっている。したがって、肝疾患患者には、オーラルメディスンのケアが必要となる。

本研究では、C型慢性肝疾患患者において経時的に口腔カンジダ症の発症を観察し、インターフェロン治療患者のオーラルメディスンに関するサポートを目的とした。

B. 研究方法

久留米大学病院に通院中に慢性肝疾患患者について、スワブ法（綿棒）にて舌表面を擦過し、クロムアガーカンジダ培地を用いて塗抹培養を実施した。同一患者で、インターフェロン治療前、治療後2週間（入院中）、治療後3カ月、治療後6カ月、治療終了時、治療終了後6カ月と経時的に検体を採取し、カンジダ菌の培養を行い、その発現率や定量を検討した。

（倫理面への配慮）

本調査は、C型慢性肝疾患患者のクリニ

カルパスの中で実施した。久留米大学病院では、インターフェロン治療を受ける全患者が口腔粘膜の審査について義務づけられている。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

C型肝疾患患者（慢性肝炎18名、肝硬変1名）19名のうち、舌表面からカンジダ菌が検出されたのは9名（47.4%）であった。19名のうちインターフェロン治療を受けたのは9名で、9名全例でカンジダ菌が陰性化した（図7）。

図7



D. 考察

C型慢性肝疾患患者の約半数に、舌表面からカンジダ菌が検出された。ヒトの常在菌であるカンジダ菌が、インターフェロン治療導入後に消失した明らかなメカニズムは不明である。今後長期に観察を実施したい。

E. 結論

C型慢性肝疾患患者の約半数に、舌表面からカンジダ菌が検出された。

F. 研究発表

論文発表

1. Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 580-585.
2. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. HBV and HCV infection in Japanese dental care workers. *Int J Mol Med* 2008; 21: 791-799.
3. Kawaguchi T, Nagao Y, Matsuoka H, Ide T, Sata M. Branched-chain amino acid-enriched supplementation improves insulin resistance in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Med* 2008; 22: 105-112.
4. Nagao Y, Hiromatsu Y, Nakashima T, Sata M. Graves' ophthalmopathy and tongue cancer complicated by peg-interferon α -2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A case report and review of the literature. *Molecular Medicine Reports* 2008; 1: 625-631.
5. Nagao Y, Kawakami Y, Yoshiyama T, Sata M. Analysis of factors interfering with the acceptance of interferon therapy by HCV-infected patients. *Med Sci Monit* 2008; 14: 45-52.
6. 長尾由実子, 川口 巧, 井出 達也, 佐田 通夫. HCVあるいはHBV感染者における歯科治療時の自己申告調査. *感染症誌* 2008; 82: 213-219.
7. 長尾由実子, 佐田通夫. 日常診療に必要なウイルス肝炎の知識と対策 A型肝炎の現況と予防. *臨床と研究* 2008; 85: 964-968.
8. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎ウイルス感染者に対するインターフェロン治療の状況-患者と医師のアンケート調査から-. *HCV News letter* 2008; 3: 1-4.
9. 長尾由実子. HCV感染者におけるインターフェロン治療の実態調査-肝臓専門医と非専門医の違い-. 第5回肝臓病研究会シンポジウム記録集 2008; 12-16.
10. 長尾由実子, 今福信一, 佐田通夫. 肝臓病の方の皮膚や粘膜には、さまざまな症状が現れます。とくにインターフェロン治療中には注意が必要です。-肝臓病と皮膚・粘膜の病気-. *肝外病変シリーズ* 2008; 2: 1-22.
11. 長尾由実子, 佐田通夫. 患者さんの質問に答える 慢性肝疾患診療改訂 2版. 南山堂 東京 1-203頁.
12. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎患者が専門医に聞く 88の質問 追補版. 進行医学出版社 東京 1-132頁.

G 知的所得権の所得状況

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

研究協力者： 今福信一 福岡大学医学部皮膚科学講座 講師

研究： C型肝炎を有する乾癬患者の治療の現状調査及び治療方針の確立

研究要旨

乾癬は慢性的炎症性皮膚疾患で、乾癬患者にはC型肝炎合併頻度が高いという報告があり、C型肝炎の肝外病変の可能性もある。また、乾癬の治療にはシクロスポリンという免疫抑制剤が用いられるが、慢性的感染症であるC型肝炎を合併する患者に使用すべきか明らかな指針がない。肝炎治療のインターフェロンは乾癬を悪化させることが知られており、乾癬患者がC型肝炎治療を受ける際の障害となっている。乾癬患者のC型肝炎合併頻度を調査し、治療方針を確立するために、全国の皮膚科医を対象に調査を行った。結果では36%の皮膚科医がC型肝炎を合併する乾癬患者（該当患者）を診療していた。皮膚科医一人あたりの該当患者数は0.83人であった。皮膚科医の数から推測される患者数は3000人から5000人と考えられた。治療では20%の医師がシクロスポリンを使用しており、また40%がインターフェロンを受けていた。これらの患者の安全なインターフェロン治療と乾癬の治療の両立を目指す必要がある。

A. 研究目的

乾癬は本邦での有病率約0.06~0.1%、患者数10万人と推測されている慢性難治性の炎症性角化症である。過去の報告では乾癬患者にはC型肝炎の頻度が高く、疾患との関連性が考えられているが現状ではその相関は不明である。また乾癬の治療は軽症、中等症、重症で大別され、中等症以上の乾癬の治療には移植免疫抑制剤であるシクロスポリンの全身投与が中心となる。慢性的感染症を有する患者の場合にはシクロスポリンが使用しづらく、かつては禁忌とされていた。従って、C型肝炎を有する乾癬患者はその皮膚症状の十分な治療が受けられていない

例が散見される。一方、C型肝炎に使用されるインターフェロンは以前より乾癬の皮疹を悪化させたり、尋常性乾癬の患者に関節症状が生じたり（関節症性乾癬）、また新たに乾癬が発症したりすることが知られている。従って、乾癬を有する患者のC型肝炎に対しても十分な治療が行いにくいのが現状である。

C型肝炎を有する乾癬患者に対して安全でかつ有効な皮膚症状、および肝炎の治療法の確立が望まれる。そこで、われわれは現在本邦でそのような患者がどれくらい存在し、現実にとどのような治療を受けているかの現状を調査した。

B. 研究方法

乾癬を診療している全国 597 名の大学病院、一般病院、診療所の皮膚科医に調査票（図 1）を郵送、回収した。

（倫理面への配慮）本調査は皮膚科の医師を対象としており、患者個人の調査票などは作成しておらず、個人情報に関する問題はない。



図 1 調査票

C. 研究結果

(1) 患者数の調査

597 名（大学病院勤務医 302 名、一般病院勤務医 126 名、診療所医師 155 名）のうち 228 名（全体回収率は 36.9%）から回答が回収できた。内訳は大学病院勤務医 112 名（37%）、一般病院勤務医 57 名（43%）、診療所医師 59 名（37%）であった。C 型肝炎陽性乾癬患者を診療していた皮膚科医は 81（36%）名であった。そのうち大学病院医師は 56 名、一般病院勤務医 14 名、診療所医師 11 名であった。抽出できた患者総数は 187 名であった。それらの詳細を表 1 に示す。

医療機関	発送数	回収数	回収率	患者あり	陽性率	患者数	患者数/医師
大学病院	305	112	36.7	56	50	135	1.21
一般病院	134	57	42.5	14	24.6	26	0.46
クリニック	158	59	37.3	11	18.6	26	0.44
合計	597	228	38.2	81	35.5	187	0.82

表 1

(2) 治療の調査

治療については皮膚科医の 20%がシクロスポリンの全身投与を行っており（図 1）、一定数の皮膚科医が感染症の合併にもかかわらずシクロスポリンを投与している現状が明らかになった。また、肝炎の治療においては 40%の施設でインターフェロン療法が行われていた。

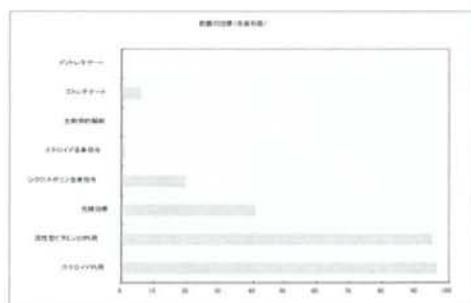


図 1 HCV 陽性乾癬患者に対する皮膚科医の治療の割合（複数回答可）

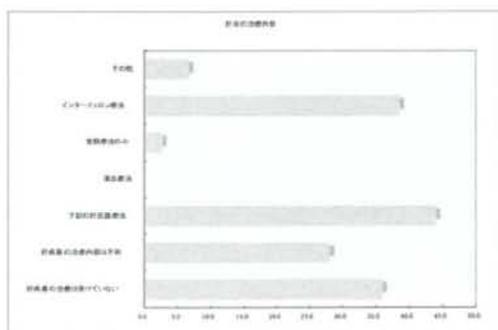


図 2 HCV 陽性乾癬患者が受けている治療

(3) 考察

患者数調査から全国で3000から5000人のC型肝炎を合併する乾癬患者が存在すると推測された。

これは乾癬患者数からすると3~5%に当たると考えられ、やはり乾癬患者に於いてHCV陽性者は多い可能性が高く、何らかの関与が考えられる。

治療の調査からは該当患者に対してはステロイド外用、活性型ビタミンD3外用が中心に用いられていたが、シクロスポリンも約2割の患者に投与されていた。肝炎の治療では40%の施設で乾癬があってもインターフェロン治療が行われていた。これからこれらの患者が肝炎の専門施設を受診しインターフェロン療法を受ける際に乾癬の悪化を避ける安全な投与法の確立が望まれる。

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

D. 健康危険情報 特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Imafuku S, Tashiro A, and Furue M. CYCLOSPORINE TREATMENT OF PSORIASIS IN A PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C. Br J Dermatol. 2007 Jun;156(6):1367-9.

2) 今福信一、中山樹一郎、沖縄地区CsA

乾癬のシクロスポリン1.2mg/kg療法

西日本皮膚科 70巻4号 Page436-441(2008)

3) 今福信一、中山樹一郎 シクロスポリン投与中

の乾癬患者におけるテルミサルタンの腎機能及び

血圧に対する効果・安全性の検討 西日本皮膚科

70巻2号 Page204-207(2008)

2. 学会発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

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： 札幌医科大学大学医学部内科学第四講座 教授 加藤淳二

研究協力者： 札幌医科大学大学医学部内科学第四講座 講師 宮西浩嗣

研究： C型肝炎に対する除鉄による肝発癌制御

研究要旨：C型慢性肝炎（CHC）では肝細胞内に増加した鉄がフリーラジカル産生に働きDNA損傷を引き起こしそれが肝発癌につながる可能性が想定されている。本研究では、除鉄療法群とIFN療法および除鉄療法を受けていないCHC症例を対象として、肝発癌率ならびに肝発癌に寄与する背景因子を解析した。1994年から1996年までに当科でCHCと診断し除鉄療法を施行した症例のうち初診時histological stage F2またはF3の35例を除鉄群とした。またIFN療法および除鉄療法を受けていないCHC症例40例を非除鉄群と設定した。解析期間は2008年11月までとし、年次発癌率はKaplan-Meier法により比較検討した。肝発癌に関わる背景因子の検討はLogranktestにより単変量解析を行い、 $p>0.15$ となった因子についてCox比例ハザード解析により多変量解析を行った。発癌率は非除鉄群において除鉄群に比べて有意に低下した。全体の肝発癌に寄与する有意な危険因子は男性、60歳以上および除鉄療法施行なしであった。長期除鉄療法はC型慢性肝炎からの肝発癌予防に寄与することが示された

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）は、C型慢性肝炎（CHC）では肝細胞内に増加した鉄がフリーラジカル産生に働きDNA損傷を引き起こしそれが肝発癌につながる可能性が想定されている。我々は、主にインターフェロン（IFN）治療抵抗性のCHCに対して瀉血および低鉄食栄養を併用した除鉄療法を施行し、本法により肝炎活動性、肝線維化および酸化的DNA傷害が改善されることを報告してきた。本研究では除鉄療法群とIFN療法および除鉄療法を受けていないCHC症例を対象とし、肝発癌率ならびに肝発癌に寄与する背景因子を解析した。

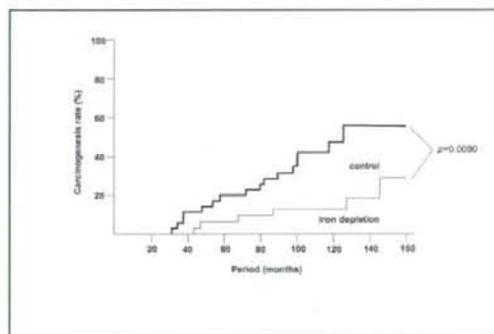
B. 研究方法

1994年から1996年までに当科でCHCと診断し除鉄療法を施行した症例35例を除鉄群とした。またIFN療法および除鉄療法を受けていないCHC症例40例を非除鉄群と設定した。除鉄療法はHb 10 g/dl または血清フェリチン 10ng/ml 未満となるまで週200-400gの瀉血を行い、以後1-3ヶ月に一度の瀉血の施行と低鉄食事療法（1日鉄摂取量 5-7mg）の併用により行った。年次発癌率はKaplan-Meier法により比較検討した。肝発癌に関わる背景因子の検討はLogranktestにより単変量解析を行い、 $p>0.15$ となった因子についてCox比例ハザード解析により多変量解析を行った。

C. 研究結果

年次発癌率は非除鉄群が3.9%であったのに対し、除鉄群では1.8%と有意に低下した ($p=0.0090$)。(図1)。更に除鉄群においては平均血清ALT値40 U/l未滿の症例と平均血清フェリチン値20ng/ml未滿の症例において発癌率が有意に低下した。

図1 肝発癌率



全体の肝発癌に寄与する有意な危険因子は男性、60歳以上および除鉄療法施行なしであった。(表1)。

表1 肝発癌の危険因子

肝発癌に関わる患者背景因子(多変量解析)			
	Hazard Ratio	P	95%CI
Gender		0.0118	
F	1		
M	1.78		1.13-3.03
Age		0.0079	
<59 y.o.	1		
60 y.o.-	1.89		1.17-3.31
pH		0.255	
10.0×10^{-4}	1		
-9.9×10^{-4}	1.37		0.78-2.19
Iron reduction therapy		0.0080	
yes	1		
no	1.86		1.17-3.22

除鉄療法が肝炎活動性、肝線維化および酸化DNA傷害を改善することは、種々の検討により報告されてきたが、実際に肝発癌を抑制するか否かについてはこれまで示されていなかった。本研究は、長期間にわたる除鉄療法が肝発癌を抑制することを

明らかにした。除鉄群のなかでも血清ALT低値例と血清フェリチン低値例での発癌率がより低かったことから、肝内鉄量の低下に伴う炎症の軽減ひいては変異原性塩基の減少が除鉄療法における発癌抑制効果の主因であったと考えられる。

E. 結論

長期除鉄療法はC型慢性肝炎からの肝発癌予防に寄与することが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Kukitsu T, Takayama T, Miyanishi K, Nobuoka A, Katsuki S, Sato Y, Takimoto R, Matsunaga T, Kato J, Sonoda T, Sakamaki S, Niitsu Y. Aberrant crypt foci as precursors of the dysplasia-carcinoma sequence in patients with ulcerative colitis. Clin Cancer Res. 2008;14:48-54.
- Fujimi A, Matsunaga T, Kobune M, Kawano Y, Nagaya T, Tanaka I, Iyama S, Hayashi T, Sato T, Miymanishi K, Sagawa T, Sato Y, Takimoto R, Takayama T, Kato J, Gasa S, Sakai H, Tsuchida E, Ikebuchi K, Hamada H, Niitsu Y. Ex vivo large-scale generation of human red blood cells from cord blood CD34(+) cells by co-culturing with macrophages. Int J Hematol. 2008;87:339-350.
- Miymanishi K, Ishiwatari H, Hayashi T, Takahashi M, Kawano Y, Takada K, Ihara H, Okuda T, Takanashi K, Takahashi S, Sato Y, Matsunaga T, Homma H, Kato J, Niitsu Y. A Phase I trial of arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and

5-fluorouracil for unresectable advanced pancreatic cancer after vascular supply distribution via superselective embolization. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38:268-74.

4. Sato Y, Murase K, Kato J, Kobune M, Sato T, Kawano Y, Takimoto R, Takada K, Miyanishi K, Matsunaga T, Takayama T, Niitsu Y. Resolution of liver cirrhosis using vitamin A-coupled liposomes to deliver siRNA against a collagen-specific chaperone. *Nat Biotechnol.* 2008;26:431-42.

6. Sagawa T, Yamada Y, Takahashi M, Sato Y, Kobune M, Takimoto R, Fukaura J, Iyama S, Sato T, Miyanishi K, Matsunaga T, Takayama T, Kato J, Sasaki K, Hamada H, Niitsu Y. Treatment of hepatocellular carcinoma by AdAFPep/rep, AdAFPep/p53, and 5-fluorouracil in mice. *Hepatology.* 2008;48:828-40.

2. 学会発表.

1. 菊地尚平, 小船雅義, 村瀬和幸, 井山論, 佐藤 勉, 田中信吾, 瀧本理修, 松永卓也, 矢野真由美, 虎渡恵子, 加藤淳二. 慢性鉄過剰症を合併した輸血依存性貧血患者2例に対するICL670(deferasirox)の使用経験. 第70回日本血液学会総会. 2008.

2. 河野 豊, 宮西浩嗣, 加藤淳二. 造影超音波による肝疾患診療の進歩-肝細胞癌に対するソナゾイド造影エコー下穿刺治療の有用性の検討-. 第37回日本肝臓学会東部会. 2008 (12/3-4) 東京.

3. 加藤淳二. Biolron 研究の将来展望-肝炎・肝がんと鉄制御-. Biolron 2007京都フォ

ローアップ シンポジウム. 2008 (2/15-16) 京都.

4. 加藤淳二, 小船雅義, 村瀬和幸, 井山論, 佐藤 勉, 河野 豊, 瀧本理修, 松永卓也. アデノウイルスベクターを用いたヘッジホッグ遺伝子の高発現は、T および Bリンパ球の分化抑制を誘導する. 第70回日本血液学会総会. 2008 (10/10-12) 京都.

5. 高田弘一, 加藤淳二, 河野 豊, 高橋 祥, 小船雅義, 瀧本理修, 宮西浩嗣, 佐藤康史, 佐藤 勉, 高山哲治, 新津洋司郎. 非アルコール性脂肪性肝疾患の病態と治療-非アルコール性脂肪性肝炎における肝内鉄過剰蓄積機序の解析-. 第44回日本肝臓学会総会. 2008 (6/5-6) 松山.

6. 佐川 保, 山田康之, 高橋 稔, 佐藤康史, 小船雅義, 瀧本理修, 井山 論, 佐藤 勉, 松永卓也, 加藤淳二. AFP 産生肝癌に対する制限増殖型アデノウイルス、p53 遺伝子、5-FU の3者併用は高い抗腫瘍効果を示す. 第46回日本癌治療学会総会. 2008(10/30-11/1) 名古屋.

7. 佐藤康史, 高山哲治, 佐川 保, 田中信悟, 高橋 祥, 永島裕之, 加藤淳二, 新津洋司郎, 山口浩司, 佐藤康裕, 大沼啓之, 新谷直昭, 高橋康雄, 黒田裕行, 太田英敏. 食道・胃がん -手術不能進行胃癌に対する Docetaxel+CCDP+TS-1 (DCS) 併用化学療法 の第II相試験-. 第6回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2008 (3/20-21) 福岡.

9. 小船雅義, 宮西浩嗣, 加藤淳二. HCV 感染における鉄過剰症の実態-C 型慢性肝炎における鉄代謝異常と鉄吸収関連分子の発現検討 -. 日本鉄バイオサイエンス学会学術集会. 2008 (9/13-14) 青森.

10. Takada K, Takimoto R, Takahashi S, Araki N, Kuribayashi K, Kato J, Niitsu Y. Inhibition of peritoneal dissemination of human colon cancer cell xenografted in nude mice by a Myr-PKC-zeta peptide: American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008. 2008 Apr 12-16: San Diego, U.S.A
11. Sato Y, Takayama T, Sagawa T, Tanaka S, Takahashi S, Takimoto R, Kato J, Ohnuma H, Takahashi Y, Niitsu Y. Phase II study of S-1, docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with unresectable metastatic gastric cancer: 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. 2008 May 30-Jun 3: Chicago, U.S.A
12. Kobune M, Murase K, Iyama S, Sato T, Kawano Y, Kikuchi S, Miyanishi K, Takimoto R, Kato J. Hedgehog Inhibitors Reduce the Survival and Drug Resistance in CD34+ Leukemic Cells: The American Society of Hematology 50th Annual Meeting and Exposition. 2008 Dec 6-9: San Francisco, U.S.A
13. Kobune M, Murase K, Iyama S, Sato T, Kikuchi S, Kawano Y, Takada K, Miyanishi K, Takimoto R, Kato J. Interaction with Human Stromal Cells Enhances CXCR4 Expression and Engraftment of Cord Blood Lin-CD34+ Cells Via Wnt Signaling: The American Society of Hematology 50th Annual Meeting and Exposition. 2008 Dec 6-9: San Francisco, U.S.A
14. Kobune M, Murase K, Iyama S, Sato T, Kawano Y, Kikuchi S, Miyanishi K, Takimoto R, Kato J. Wnt3 Signaling Augments Integrin $\beta 1$ -Dependent Adhesion-Mediated Drug Resistance of Multiple Myeloma in Autocrine and Paracrine Manner: The American Society of Hematology 50th Annual Meeting and Exposition. 2008 Dec 6-9: San Francisco, U.S.A
- G. 知的所得権の所得状況
1. 特許取得 2008-278764 肝細胞癌罹患リスク判定方法
 2. 特許取得 2008-050375 繊維化抑制のための薬物担体および薬物担体キット

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 消化器疾患情報講座 講師 川口 巧

研究：分岐鎖アミノ酸のインスリン抵抗性におよぼす影響

研究要旨：インスリン抵抗性は慢性肝疾患患者において重要な治療標的であるが、その治療法については未だ明らかでない。近年、分岐鎖アミノ酸（BCAA）は、培養細胞を用いた基礎的実験においてインスリン抵抗性を改善する事が報告され、注目されている栄養素である。本年度、我々は、慢性肝疾患患者を対象に、BCAAのインスリン抵抗性改善効果を検討した。慢性肝疾患患者（n = 12）に対し、BCAA含有食品を連日投与し、空腹時血糖、HbA1c、インスリン、homeostasis model assessment method for insulin resistance (HOMA-IR)とfor β cell function (HOMA-%B)を30日毎に測定した。全12名の解析において、BCAA含有食品摂取後30日、60日、90日のHOMA-IRおよびHOMA-%Bの値は投与前と比較して優位な低下を認めなかった。性別による層別化解析を行った結果、男性群において、BCAA含有食品摂取後60日のHOMA-IRおよびHOMA-%Bの値は投与前と比較して優位な低下を認めた(9.4 ± 4.8 vs. 2.4 ± 0.7 ; $P < 0.05$, 657 ± 345 vs. 126 ± 36 ; $P < 0.05$)。以上より、男性慢性肝疾患患者において、BCAAはインスリン抵抗性改善作用を有する事が明らかとなった。

A. 研究目的

肝臓はインスリンの標的臓器であり、糖質代謝の中心臓器である。これまでに、我々は、慢性肝疾患患者では高頻度にインスリン抵抗性が認められることを明らかにしてきた。インスリン抵抗性は肝線維化の進行・肝発癌・予後に関与することから、その改善は慢性肝疾患患者に対する抗ウイルス剤以外の治療法となりうる可能性がある。

ビグアナイド剤およびチアゾリジン誘導体はインスリン抵抗性を有する薬剤として広く一般臨床に用いられている。しかし、肝硬変患者では上記薬剤の使用により、乳

酸アシドーシスや重症肝炎・肝不全といった重篤な副作用が発生する事が知られており、禁忌および慎重投与と位置づけられている。

一方、分岐鎖アミノ酸（BCAA）の低下は慢性肝疾患に高頻度に見られ、アルブミン合成能低下やアンモニアの解毒能低下に関わる。そのため、BCAAは低アルブミン血症や肝性脳症の治療に用いられる。また、近年、基礎的検討により、BCAAが骨格筋・脂肪・肝細胞に作用し、インスリン抵抗性を改善することが明らかとなった。しかし、ヒト慢性肝疾患患者におけるBCAAのイン