

①疫学と実験疫学

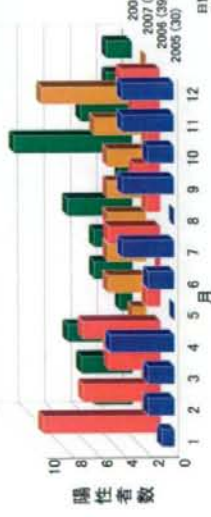
HEV NAT陽性献血者の月別発生数

2005年1月～2008年12月、北海道BC管内

献血者HEV抗体検査結果

検査月	検査総数	陽性者数	陽性率
2005年1月	1,098,989	142	1.3
2005年2月	1,098,989	142	1.3
2005年3月	1,098,989	142	1.3
2005年4月	1,098,989	142	1.3
2005年5月	1,098,989	142	1.3
2005年6月	1,098,989	142	1.3
2005年7月	1,098,989	142	1.3
2005年8月	1,098,989	142	1.3
2005年9月	1,098,989	142	1.3
2005年10月	1,098,989	142	1.3
2005年11月	1,098,989	142	1.3
2005年12月	1,098,989	142	1.3
2006年1月	1,098,989	142	1.3
2006年2月	1,098,989	142	1.3
2006年3月	1,098,989	142	1.3
2006年4月	1,098,989	142	1.3
2006年5月	1,098,989	142	1.3
2006年6月	1,098,989	142	1.3
2006年7月	1,098,989	142	1.3
2006年8月	1,098,989	142	1.3
2006年9月	1,098,989	142	1.3
2006年10月	1,098,989	142	1.3
2006年11月	1,098,989	142	1.3
2006年12月	1,098,989	142	1.3
2007年1月	1,098,989	142	1.3
2007年2月	1,098,989	142	1.3
2007年3月	1,098,989	142	1.3
2007年4月	1,098,989	142	1.3
2007年5月	1,098,989	142	1.3
2007年6月	1,098,989	142	1.3
2007年7月	1,098,989	142	1.3
2007年8月	1,098,989	142	1.3
2007年9月	1,098,989	142	1.3
2007年10月	1,098,989	142	1.3
2007年11月	1,098,989	142	1.3
2007年12月	1,098,989	142	1.3
2008年1月	1,098,989	142	1.3
2008年2月	1,098,989	142	1.3
2008年3月	1,098,989	142	1.3
2008年4月	1,098,989	142	1.3
2008年5月	1,098,989	142	1.3
2008年6月	1,098,989	142	1.3
2008年7月	1,098,989	142	1.3
2008年8月	1,098,989	142	1.3
2008年9月	1,098,989	142	1.3
2008年10月	1,098,989	142	1.3
2008年11月	1,098,989	142	1.3
2008年12月	1,098,989	142	1.3

検査総数 1,098,989
 HEV RNA 陽性者数 142
 陽性率(延べ1万人当) 1.3
 平均年齢 40.8±12.0 (17-88)
 男性/女性 105/37 (2.8:1)
 Genotype (G3/G4) 128/6 (21:1)

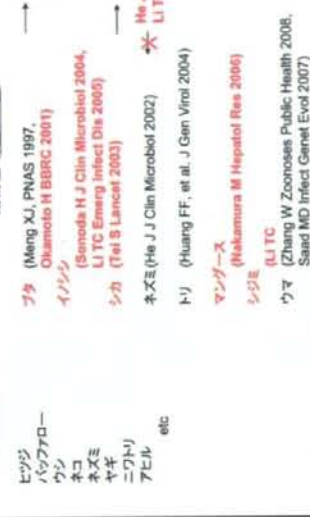


2008 (42)
 2007 (31)
 2006 (39)
 2005 (30)
 北海道血液センター
 日野学 職員、松林幸二 医友

②疫学経路と宿主域

HEV-人獣共通感染症

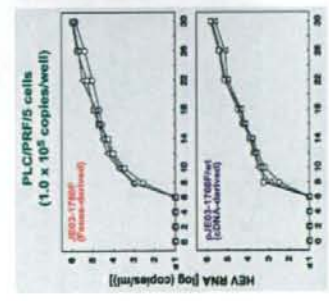
抗体の存在が確認されている動物種 (3型or 4型)
 HEV RNAの存在が確認されている動物種 (3型or 4型)



幅広い宿主域 → ヒト感染へのインバクト(ブタ>イノシシ>others?)
 少なくともHEV伝播には何らかの役割
 赤字→鳥類より出でた感度

③疫学経路と宿主域

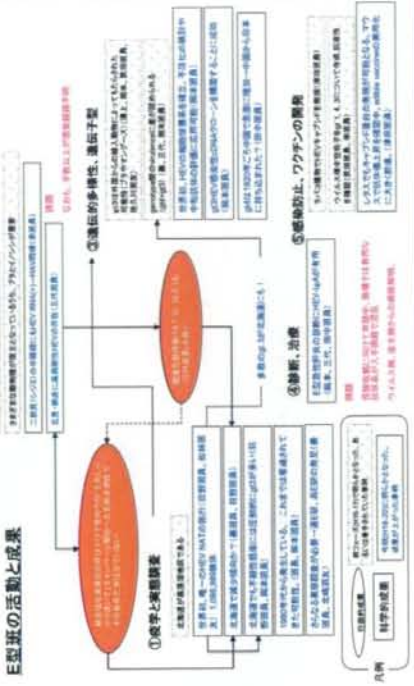
感染性cDNAクローンを用いた培養細胞におけるHEVの産生



岡本宏樹 医員
 自治医科大学

④疫学経路と宿主域

E型肝炎の成票



まとめと課題

- 平成18年-20年 E型肝炎の感染経路・宿主域・遺伝的多様性・感染防止・診断・治療に関する研究(第2次E型班)の成果抜粋
- 本邦の非ABC型急性肝炎の10-15%はE型肝炎である(矢野、姜班員)
- 世界初、唯一のHEV NATの施行(日野班員、松林班員) 超百万検体
- HEVの細胞培養系を確立(g13, g14)、感染性cDNAクローンの作成。(岡本班員)
- 宿主域に関する情報の拡大
 - ex. 二枚貝(シジミ)の中腸腺にもHEV RNA (+)(李班員)
- 北見・網走に高病原性HEVの存在(三代班員) - 危険情報発信、キャンペーン
- E型肝炎の診断にはIgAクラス測定系が有用
- なおも、半数以上が感染経路不明
- 臓器移植後のE型肝炎感染は慢性化、肝硬変進展の危険
- HEV-IgA抗体検査に向けて申請中。現場では有用な抗体系が入手困難で混乱
- 重症例・劇症例に関してウイルス断、宿主種からのさらなる病態解明。

358-811-8, Feb. 2008 from France
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRIEF REPORT

Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients

14 acute E hepatitis out of 217 transplanted recipients (6.5%)

Naoki Ezumi, M.D., Ph.D., Jun-ichi Ezumi, M.D., Jun-ichi Matsuda, M.D., Osamu Shimizu, M.D., Jun-ichi Ezumi, M.D., Hiroshi Kobayashi, Ph.D., Masaki Shimizu, M.D., Daisuke Yamada, M.D., Jun-ichi Ezumi, M.D., Joseph Grippone, Ph.D., Ph.D., and David Lindberg, M.D., Ph.D.

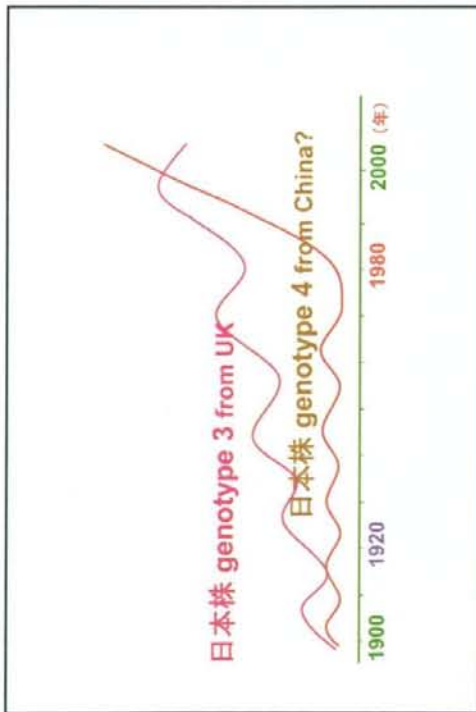
従来ないとされていた慢性化が8/14で認められた！！

北海道大学第一外科における移植体肝臓寄例

Total 131 samples:

Anti-HEV-Ab(IgG): positive in 14 cases
Anti-HEV-Ab(IgM): pos/neg in 1 case IgA (-)
HEV-RNA: all negative

橋村剛 直友
北海道大学



移植後の肝機能障害の原因

Mechanical
Small for size graft syndrome
Rejection
Infection (systemic, hepatitis)
Ischemia/Reperfusion injury
Fatty liver
Drug-related
Recurrent disease



Unexplained etiology
5-10%

Total 131 sample :

Anti-HEV-Ab(IgG): positive in 14 cases

Anti-HEV-Ab(IgM): pos/neg in 1 case IgA (-)

HEV-RNA: all negative

北海道大学 第一外科(臓器移植医療部) 橋村 剛 様次

平成20年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題： 透析施設におけるC型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究班

課題番号： H18-肝炎一般-

代表研究者： 秋葉 隆

I. 研究の意義

我々は血液透析患者のC型肝炎有病率が非常に高く予後不良であることを報告し、「透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル」(以下マニュアル)(2000年)を策定し、その予防に努力してきた。今回、地域ベースの疫学研究と基礎実験をおこない、ウイルス肝炎感染のリスクファクターを明らかに、CV感染予防ガイドラインの遵守との関連を明らかにすることで、透析施設におけるC型肝炎ウイルス感染患者からの院内感染を効率的に防止することができる。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 本研究の目的は透析関連C型肝炎感染の減少による透析患者の予後改善である。(2) C型肝炎ウイルス感染者の予後が不良であることを示し、治療対策が必要であることの裏付けが得られる。(3) 「マニュアル」の遵守と感染の関係を明らかにし、透析施設におけるC型肝炎をはじめとする院内感染対策の標準化をはかることができる。(4) 本研究により期待される成果は日本の透析現場の感染対策に関する問題点を浮き彫りにし、その改善に役立て、究極的には感染の撲滅を図る。

III. 3年間の研究成果

- 研究代表者：(1)安藤とともに感染症の現況に関するアンケート調査を行った。(2)安藤・佐藤・森兼らとともに「マニュアル」(三訂版)を作成した。(3)研究の統括を行った。
- 研究分担者(安藤亮一)：(1)全国透析施設3589ヶ所へ、感染の実態、感染防止対策、透析操作の実際のアンケート調査を施行した。(2)「マニュアル」(三訂版)を作成した。
- 研究分担者(中井滋)：日本透析医学会の統計調査にて、C型肝炎の新規感染率は2001年に2.1%だったが、2007年には1.04%と半減したことを確認した。
- 研究分担者(森兼啓太)：(1)米独伊の感染対策を調査し、日本も含めた4カ国で透析患者のC型肝炎伝播防止を目的とした感染対策は大きく異なっていた。各国それぞれの医療環境において、独自の方針を持ち、相違点や共通点が存在した。(2)各国の透析感染制御ガイドラインは質の高いエビデンスはあまり存在しなかった。現時点でグローバルスタンダードは存在せず、各国が自国の医療環境において現実的な感染対策を行っていく必要がある。
- 研究分担者(佐藤千史)：(1)4施設の血液透析患者304名の平成6年のHCV抗体陽性者は87名(28.6%)で、14年間の死亡率はHCV抗体陽性者が55%、HCV抗体陰性者が50%でありHCV抗体陽性者で高い傾向だった。死因は心疾患、脳血管疾患、感染症、悪性腫瘍であり、肝硬変肝癌による死亡8名はHCV抗体陽性者のみにみられた。透析患者の予後が改善すれば肝硬変肝癌は予後を左右する因子として留意すべきものである。(2)C型肝炎ウイルスは60度30分、または80度10分の加熱でレプリコンシステムによる検討で死滅することが明らかとなった。80度1分でも大部分は死滅することが示されたものの完全には死滅しないので注意が必要である。
- 研究分担者(小林光樹)：(1)H18~20年度の透析施設におけるHCV感染256症例では、観察のみ60.9%、治療はウルソデオキシコール酸7.4%、グリチロン製剤(注射)26.6%、グリチロン製剤(経口)0.4%、インターフェロン治療4.7%であった。治療の有効率(トランスアミナーゼ値正常の2倍以内、インターフェロンではHCV消失率)はそれぞれ95%、57%、75%、0%、78%であった。3年間の肝発がんは、3例あり、観察例0(0%)、ウルソデオキシコール酸1(発ガン年率1.8%)、グリチロン製剤(注射)1(0.5%)、グリチロン(経口)1(33%)、インターフェロン治療0(0%)だった。(2)宮城透析医協会の協力で「マニュアル」が「まもられていない」と「あまりまもられていない」と回答した施設が25%を超えた項目がH18年度には17項目であったが、

H19年度には5項目に減少し、感染予防策の徹底が図られつつある。

研究分担者(藤岡知昭): (1)地域ベースで集めた1000人を超える透析患者集団を対象として、同じ地域に住む一般住民22000人を基準としたC型肝炎の標準化有病比を算出し、透析患者が一般住民の5倍から8倍有病率が高いことを日本人透析患者で初めて示した。(2)C型肝炎抗体陽性者では陰性者と比較して1.8倍死亡リスクが高いことを示した。またC型肝炎感染により循環器疾患死亡リスクと感染症死亡リスクが上昇することを初めて示した。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 新しい「マニュアル」の周知徹底、遵守に努め、遵守率の経過を追跡する。
- (2) 日本の透析施設におけるC型肝炎の伝播をさらに減少させるために、必要な資材や環境とそれに伴うコストの算出
- (3) 発がん例と非発がん例の比較、インターフェロン治療有効例の解析を通して透析症例に最適化した治療ガイドラインを作成する必要がある。
- (4) C型肝炎抗体測定法が確立したあとに透析導入をした治療歴の短い世代でも有病率が一般住民と比較して高いこと、院内感染による新規発症事例だけでは透析患者のC型肝炎有病率の高さは説明できないことが示された。末期腎不全患者でのC型肝炎有病率が極めて高い理由として、院内感染による感染リスクの高さとともに、C型肝炎感染が腎不全をより悪化させて末期腎不全患者を増加させている可能性も示唆された。成人日本人人口の10-20%を占める慢性腎臓病(CKD)該当者において、C型肝炎感染が末期腎不全発症リスクを高めているのかを検証する必要がある。
- (5) もしC型肝炎感染がCKD患者において末期腎不全への移行率を高めているのであれば、C型肝炎に感染したCKD該当者を対象としたC型肝炎治療が、新規末期腎不全発症リスクをさげる可能性があるのかについての検証が必要となる。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 「透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル(三訂版)」を本研究班が策定することができ、透析施設の感染対策策定に役立つだけでなく、行政指導に用いられる。
- (2) 透析患者におけるC型肝炎の新規発症症例を減少させる一方で、それに必要な最低限の感染対策を明らかにすることによって医療資源の最適利用を図ることができる
- (3) C型肝炎ウイルス感染者に対する公費救済が行政的に行われるようになってきたが、透析患者においてもその必要性があることについての判断材料となりうる。
- (4) C型肝炎の根治的治療が、末期肝不全や肝細胞がん発症を減らすのみではなく、末期腎不全発症リスクを低下させることも考慮した医療費軽減効果についても研究課題として取り上げることが期待される。

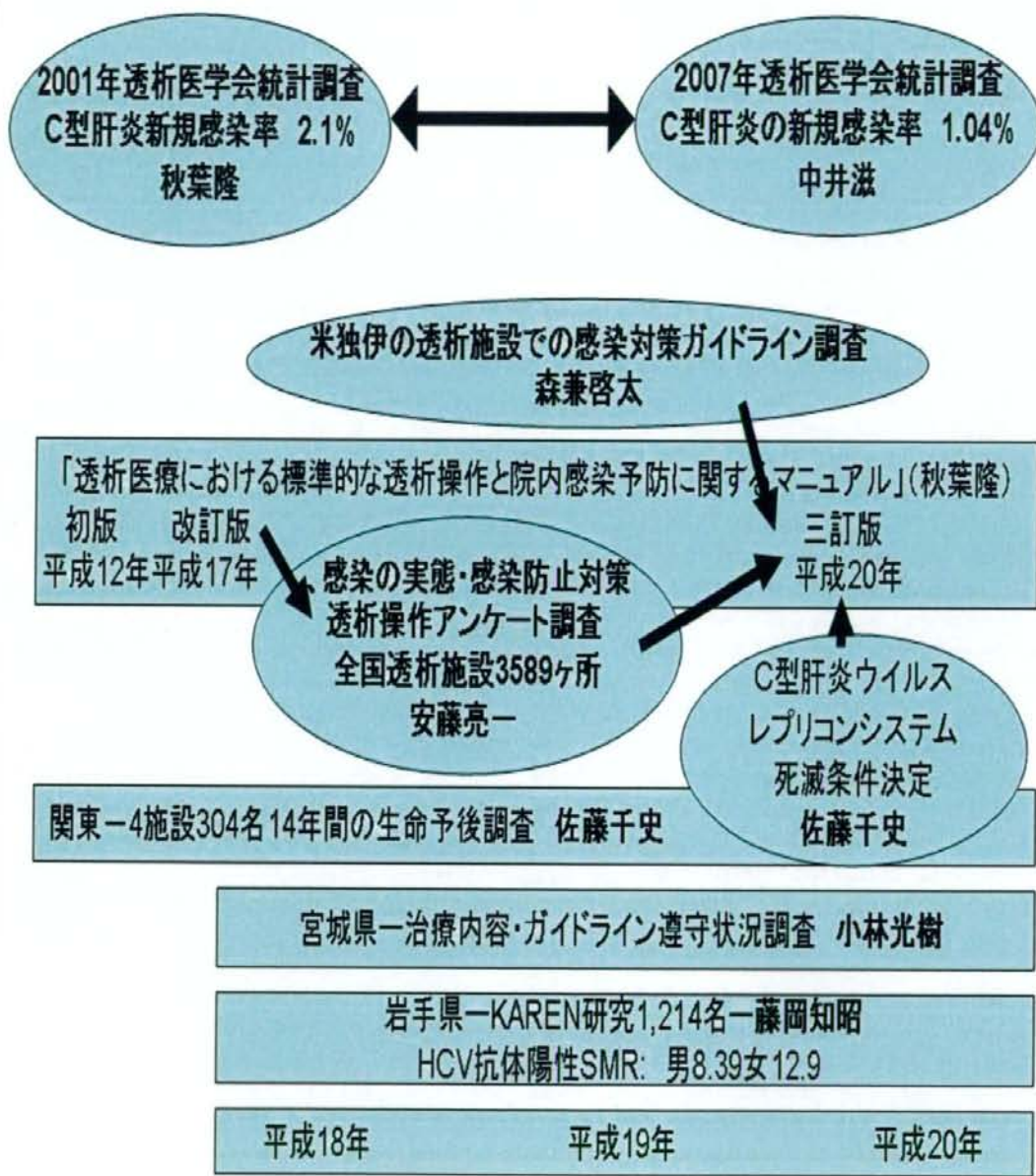
VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- (1) 平成19年度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)透析施設におけるC型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究(H18-肝炎一般-002)主任研究者 秋葉 隆 透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル(三訂版)2008
- (2) 安藤亮一, 秋葉隆: 血液透析施設におけるC型肝炎院内感染防止対策の現況~2000年との比較~, 第53回日本透析医学会学術集会 2008年6月
- (3) 安藤亮一: 最新の透析操作マニュアルと感染対策. 腎不全看護 Seminar Report, pp5-9, 先端医学社, 2008
- (4) 森兼啓太 ドイツにおける感染対策 感染制御 4(1):11-16, 2008
- (5) 森兼啓太 欧州感染対策事情 感染制御 4(5):413-418, 2008
- (6) 佐藤千史: 透析患者におけるC型肝炎の対策. 肝胆膵 2008, 57(5):1005-1011.
- (7) Nagasaki F, Niitsuma H, Cervantes JG, Chiba M, Hong S, Ojima T, Ueno Y, Bondoc E, Kobayashi K, Ishii M, Shimosegawa T. Analysis of the entire nucleotide sequence of hepatitis B virus genotype B in the Philippines reveals a new subgenotype of genotype B. J Gen Virol. 87:1175-80, 2006
- (8) Kobayashi K, Ueno Y, Kobayashi Y, Akahane T, Satoh S, Kikuchi K, Okamoto H, Ishii M, Shimosegawa T; Miyagi Ribavirin Study Group. Th1 response during ribavirin and interferon-alpha combination therapy in chronic hepatitis C. Hepatol Res. 34:104-10, 2006
- (9) 大澤正樹, 加藤香廉, 藤島洋介, 板井一好, 丹野高三, 近田龍一郎, 中村元行, 岡山山明, 小野田敏行, 坂田清美, 藤岡知昭, KAREN 研究グループ 岩手県透析患者の悉皆的コホート研究: 2年間の追跡調査結果報告 日本循環器病予防学会誌 42(2):86-96, 2007

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

透析患者のC型肝炎撲滅に向けて

透析施設におけるC型肝炎院内感染の状況・予後・予防に関する研究班



○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- (1) 東京医科歯科大学第2内科、(2) 東京大学医学部薬理学教室、(3) 昭和大学生化学教室、
(4) カリフォルニア大学サンフランシスコ校医学部腎臓学教室、(5) 東京女子医科大学。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

武内重五郎⁽¹⁾、丸茂文昭⁽¹⁾、中川成之輔⁽¹⁾、酒井文徳⁽²⁾、遠藤仁⁽²⁾、須田立男⁽³⁾、David G. Warnock⁽⁴⁾、Robert Alpern⁽⁴⁾、Fleud Rector⁽⁴⁾、二瓶宏⁽⁵⁾

・主な研究課題

尿酸性化機構の解明、慢性腎不全患者の腎性骨症の病態と治療、腎性貧血の病態と治療、
尿毒症の病態解析と治療法の開発、透析患者のC型肝炎感染予防と治療

・これまでの研究実績

・研究課題の実施を通じた政策提言数：透析患者の院内感染予防策、透析施設におけるSARS対策、透析施設における新型インフルエンザ感染対策

・寄与した指針又はガイドライン：【日本透析医学会】2004年版 慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン、透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン2008年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン、慢性透析患者におけるC型肝炎肝炎治療ガイドライン(委員長として作成中) 【日本腎臓学会】CKD治療ガイドライン(作成中)

【日本透析医学会 日本透析医学会共同】透析施設における新型インフルエンザ対策ガイドライン


・発表業績

1. Yokoyama H. Kawaguchi T. Wada T. Higashi T. OYamazaki S. Fukuhara S. Akiba T. Akizawa T. Asano Y. Kurokawa K. Saito A. J-DOPPS Research Group. Biocompatibility and permeability of dialyzer membranes do not affect anemia, erythropoietin dosage or mortality in Japanese patients on chronic non-reuse hemodialysis. *Nephron*. 109(2):c100-8, 2008.
2. Akiba T. Akizawa T. Tsukamoto Y. Uchida E. Iwasaki M. Koshikawa S. KRN1493 Study Group. Dose determination of cinacalcet hydrochloride in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 12(2):117-25, 2008.
3. Nakai S. Akiba T. Kazama J. Yokoyama K. Fukagawa M. Tominaga Y. Iseki K. Tsubakihara Y. Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 12(1):49-54, 2008.
4. Iwasa Y. Otsubo S. Sugi O. Eguchi A. Iwasaki T. Kikuchi K. Ikebe N. Miwa N. Kimata N. Uchida K. Uchida S. Nitta K. Akiba T. Patterns in the prevalence of hepatitis C virus infection at the start of hemodialysis in Japan. *Clin Exper Nephrology* 12(1):53-7, 2008.
5. Tentori F. Blayney MJ. Albert JM. Gillespie BW. Kerr PG. Bommer J. Young EW. Akizawa T. Akiba T. Pisoni RL. Robinson BM. Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kid Dis* 52(3):519-30, 2008
6. Saran R. Elder SJ. Goodkin DA. Akiba T. Ethier J. Rayner HC. Saito A. Young EW. Gillespie BW. Merion RM. Pisoni RL. Enhanced training in vascular access creation predicts arteriovenous fistula placement and patency in hemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Ann Surg* 247(5):885-91, 2008
7. Nakai S. Masakane I. Akiba T. Iseki K. Watanabe Y. Itami N. Kimata N. Shigematsu T. Shinoda T. Syoji T. Suzuki K. Tsuchida K. Nakamoto H. Hamano T. Marubayashi S. Morita O. Morozumi K. Amagata K. Yamashita A. Wakai K. Wada A. Tsubakihara Y. Overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2005). *Ther Apher Dial* 11(6):411-41, 2007.
8. Yoshida T. Sugiura H. Mitobe M. Tsuchiya K. Shiota S. Nishimura S. Shiohira S. Ito H. Nobori K. Gullans SR. Akiba T. Nitta K. ATF3 protects against renal ischemia-reperfusion injury. *Journal of the Am Soc Nephrology* 19(2):217-24, 2008

・平成21年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況



慢性血液透析患者のウイルス肝炎撲滅(病態の解明及び治療法開発に関する研究 21190201)

平成21年2月12日
厚生科学研究費



透析施設におけるC型肝炎 院内感染の状況・予防に 関する研究班

秋葉 隆 東京女子医科大学血液浄化療法科
小林光樹 東北大学 医学部保健増進学
安藤亮一 武蔵野赤十字病院 腎臓内科
藤岡知昭 岩手医科大学 泌尿器科学講座
佐藤千史 東京医科歯科大学 保健衛生学
森葉啓太 国立感染症研究所 感染症情報センター
中井 滋 藤田保健衛生大学短期大学専攻科臨床工学技術専攻

血液透析患者の14年後の予後(佐藤千史)

【目的と方法】血液透析患者の14年後の予後を観察し、C型肝炎ウイルス感染の影響を明らかにした。

【結果】

- ・ 4透析施設の血液透析患者304名の平成6年時点でのHCV抗体陽性者は87名(28.6%)であった。
- ・ 14年間の死亡率はHCV抗体陽性者が55%、HCV抗体陰性者が50%で、HCV抗体陽性者で高い傾向にはあったが、有意差はなかった。

主な死因は心疾患、脳血管疾患、感染症、悪性腫瘍で、肝硬変・肝癌による死亡8名はHCV抗体陽性者にのみみられた。

【考察】14年間で約半数の血液透析患者が死亡することから、肝硬変・肝癌による死亡が全体の死亡率に影響はしなかったものの、肝硬変・肝癌による死亡はHCV抗体陽性者のみにみられたことから、透析患者の予後が改善すれば**肝硬変・肝癌は予後を左右する因子**として留意すべきものであると考えられた。

HCV抗体陽性感染透析患者のSMR(藤岡知昭)

1. 地域ベースで集めた代表的な1,214名の透析患者集団を対象として(KAREN研究)、同じ地域に住む一般住民22,472人を基準としたC型肝炎の標準化有病比(C型肝炎抗体陽性者)を算出し、透析患者が一般住民の5.42倍(女性)から8.39倍(男性)有病率が高いことを日本人透析患者で初めて示した。
2. 吾澤らが平成16年度に提示したC型肝炎のスクリーニング法に則って透析患者のC型肝炎抗原陽性者を探し、透析患者でC型肝炎持続感染割合が7.8%であることを初めて日本人透析患者で提示した。
3. C型肝炎抗体陽性者では陰性者と比較して1.8倍死亡リスクが高いことを示した。死亡リスク上昇は、古典的危険因子で調整したあとも有意であった。またC型肝炎感染により循環器疾患死亡リスクと感染症死亡リスクが上昇することを初めて示した。

C型肝炎の治療の実態とHCV感染 予防ガイドラインの遵守(小林光樹)

【背景と目的】透析施設におけるC型肝炎治療の実態と予後への影響と、院内感染ガイドラインの遵守状況を明らかにする。

【結果】H18~20年度の透析施設におけるHCV感染256症例では、製剤のみ60.9%、治療例は、ウルソデオキシコール酸7.4%、グリチロン製剤(注射)26.6%、(経口)0.4%、インターフェロン治療4.7%だった。治療の有効率(トランスアミンアゼ値正常の2倍以上、インターフェロン治療についてのみHCV消失率)はそれぞれ95%、57%、75%、0%、78%だった。

肝炎がんは、3年間に3例あり、ウルソデオキシコール酸1(年率1.8%)、グリチロン製剤(注射)1(0.5%)、グリチロン(経口)1(33%)だった。宮城透析施設で院内感染予防に関するマニュアル(改訂版)に基づいた調査を実施し、「まもられていない」「あまりまもられていない」と回答した施設が25%を超えた項目がH18年度には17項目であったが、H19年度には5項目に減少した。

【考察】①HCV感染者の60%はほとんどがトランスアミンアゼ値正常の2倍以上で経過した。②治療を要する症例は40%で肝炎がん抑制の観点からはインターフェロン治療が最も有用であった。③感染予防策の徹底が図られつつある。

透析関連C型肝炎感染に関する 国内外の差異(森兼啓太)

- 感染源となるC型肝炎陽性透析患者の率
 - アメリカ7%、ヨーロッパ諸国2~6%、日本は13%
- 透析患者のベッド間隔
 - アメリカ・ドイツは少なくとも約1.5m
 - 日本は人が1人やっと入れる施設も多数
- 肝炎陽性患者の隔離を後押しするもの
 - アメリカ:州レベルのB肝患者隔離実施規則化
 - ドイツ: B・C肝患者等隔離に対する診療報酬増額

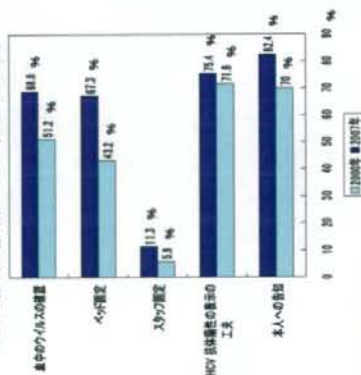
透析関連感染防止ガイドラインにみる C型肝炎伝播防止の方針(森兼啓太)

- グローバルスタンダードは存在しない

国	HCV(+)患者の透析	陽性患者専用透析装置
USA	他患者と同室で透析	用いない
ドイツ	同上(実際には多くの施設でしているよう)	用いない(実際には多くの施設で用いている)
カナダ	同上	用いない
UK	別室で透析	用いない
EU	別室で透析	用いない

我が国の透析施設における C型肝炎感染防止策の現状分析- HCV感染患者への対応(安藤)

- 感染対策体制の整備は進んできたが、改善の余地がある。
- HCV抗体陽性患者の隔離や複数スタッフによる透析操作については、議論すべき課題である。
- 注射薬の取り扱いについても、問題が残るが、プレフィルド化は解決策として有力である。
- HCV抗体陽性患者の検査・治療法については確立したものがない。



HCV抗体の新規陽性者発症率に関する解析 ~2006年末から2007年末にかけての1年間について(中井滋)

背景と目的

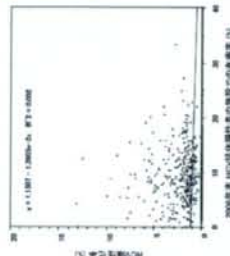
- 日本透析医学会は2000年末から2001年末にかけての1年間のC型肝炎ウイルス抗体(HCV)陽性化率を2.1%と報告した(秋葉)。
- 1999年に「透析医療における標準的な透析操作と院内感染予防に関するマニュアル(初版)」、2004年に改訂版を発表した。
- これらの対策がわが国の透析患者のHCV感染の新規発症抑制に対して実際に効果をあげたのか否かについては検証されていない。

HCV抗体の新規陽性者発症率

～2006年末から2007年末にかけての1年(中井滋)



HCV新規感染 のリスク解析



* 2006年末HCV抗体陽性者有病率とHCV陽性化率との相関関係を認めない。

基礎的な因子のHCV陽性化リスク

(2006年末HCV抗体陽性患者)

危険因子 相対危険度 (95%信頼区間) p値

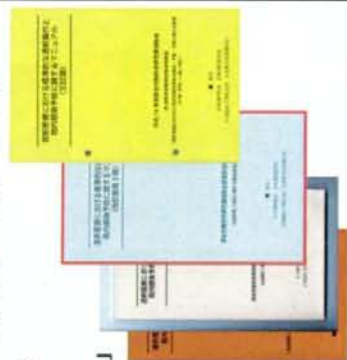
因子	相対危険度 (95%信頼区間)	p値
性別		
女性	1.000	(対照)
男性	0.846 (0.758~0.944)	0.0027
年齢		
30歳未満	0.633 (0.268~1.495)	0.2973
30歳<45	0.795 (0.616~1.026)	0.0785
45歳<60	1.000	(対照)
60歳<75	1.140 (1.007~1.280)	0.0387
75歳以上	1.161 (0.991~1.360)	0.0640
透析歴(年)		
0~	1.017 (0.868~1.190)	0.8389
2~	0.971 (0.833~1.132)	0.7073
5~	1.000	(対照)
10~	0.916 (0.751~1.118)	0.3604
15~	0.922 (0.708~1.203)	0.5607
20~	2.156 (1.658~2.786)	<.0001
25~	5.623 (4.42~7.16)	<.0001
30~	21.92 (15.94~28.52)	<.0001
導入原因		
急性糸球体腎炎	1.000	(対照)
糖尿病	1.209 (1.055~1.382)	0.0053
その他	0.922 (0.801~1.061)	0.2592

透析医療における標準的透析操作と院内感染予防に関するマニュアル (初版・改訂版・改訂第2刷、三訂版)

厚生労働科学研究費補助金
医薬安全総合研究事業
分担研究
「透析に関する院内感染対策」

協力
日本透析医学会
日本透析医学会
日本臨床工学士会
日本腎不全看護学会

平成11、15、16年、20年
発行



2001年透析医学会統計調査
C型肝炎新規感染率 2.1%

秋葉隆

2007年透析医学会統計調査
C型肝炎の新規感染率 1.04%

中井滋

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

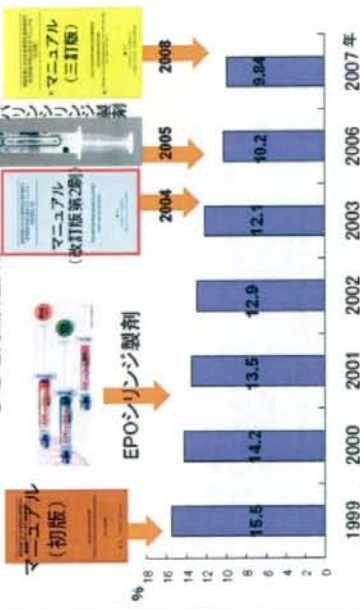
秋葉隆

秋葉隆

秋葉隆

HCV抗体陽性率の推移

日本透析医学会統計調査委員会



Patterns in the prevalence of hepatitis C virus infection at the start of hemodialysis in Japan

Y. Iwasa, S. Otsubo, T. Akiba Clin Exp Nephrol 2008 12:53-57.

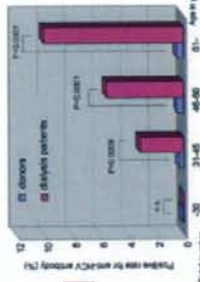
Table 1 Prevalence of HCV in patients new to hemodialysis therapy

Number	Anti-HCV antibody positive	Anti-HCV Ab positive	Anti-HCV Ab positive	P value
Age (years)	64.7 ± 14.3	54.8 ± 16.4	63/112	<0.001
Duration (months)	27.1	20.1/29		
Transfusion (No)	0	3/2	n.s.	
Transfusion* (No)	36.3	7.8	n.s.	
Positive for HBe Ag (%)	0	1.08	n.s.	
Positive for HBe Ab (%)	31.5	15.1	n.s.	
Positive for TFLA (%)	3.1	1.64	n.s.	

Table 2 Primary cause of end-stage kidney disease

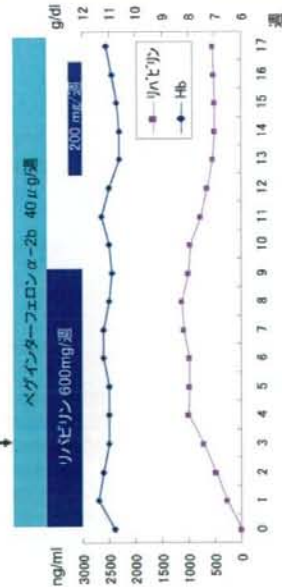
Cause of ESRD (%)	Anti-HCV antibody positive	Anti-HCV antibody negative	P value
Chronic glomerulonephritis	4 (20.0)	19	n.s.
Chronic pyelonephritis	0 (0.0)	1 (5.0)	n.s.
APON	1 (5.0)	8 (40.0)	n.s.
Hypertrophy of bands of glomerular mesangial matrix	0 (0.0)	1 (5.0)	n.s.
Other unspecified nephritis	1 (5.0)	1 (5.0)	n.s.
Polycystic kidney disease	1 (5.0)	14 (70.0)	n.s.
Nephroses	1 (5.0)	11 (55.0)	n.s.
Diabetic nephropathy	11 (55.0)	11 (55.0)	n.s.

透析患者は導入期よりHCV抗体陽性患者が、健康人より高頻度である(7.3%:0.15%)。そのリスク因子は、高齢・輸血歴有・男性・糖尿病だった。



PEG-IFN + リバビリン併用療法

HCV-RNA 陽性



当科における血液透析患者でのIFN治療(案)

東京女子医科大学血液浄化療法科

	Genotype 1	Genotype 2
100KIU/ml以上	PEG-IFN α-2b + リバビリン併用療法 PEG-IFN α-2a 135 μg	PEG-IFN α-2a 135 μg
100KIU/ml未満	PEG-IFN α-2a 90 μg	PEG-IFN α-2a 90 μg

平成20年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：C型肝炎の状況・長期予後の疫学像の解明に関する研究
 課題番号：H18-肝炎一般-003
 代表研究者：井上 真奈美

I. 研究の意義

- (1) C型肝炎ウイルス (HCV) 感染者がすべて肝硬変などの前がん病変や肝がんに進展するわけではないため、感染後これらの肝炎患への進展を促進あるいは防御する要因の存在が示唆されている。
- (2) HCV感染者に限定した疫学研究集団の設定が容易でなかったため、肝がん等への進展促進・防御要因の疫学的解明は進んでいない。
- (3) わが国では、原発性肝がん主要な原因である HCV 感染者に対しては、インターフェロン治療などその後の肝がん進展に対する治療的予防がおこなわれているが、期待できる著効率は 50%程度であり、治療的予防以外の方法による選択肢について解明していくことが重要である。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) ウイルス感染状況の確認できる幾つかの疫学集団 (大規模地域住民集団、病院受診者集団) を用いて、HCV 感染者における肝がんや肝硬変などの前がん病変への進展促進・防御要因を、環境要因、宿主要因、ウイルス関連要因、また環境要因と宿主要因との交互作用などの側面から疫学的に解明し、わが国における HCV 感染者のその後の HCV 関連疾患の発症予防対策に資する。

III. 3年間の研究成果

研究代表者 (井上真奈美)

- (1) 厚生労働省研究班による多目的コホート研究 (JPHC) 集団のうち 1993 年開始群の血液試料 (20835 検体) を用いてベースライン時の肝炎ウイルス感染状況を把握し、感染状況把握集団を設定した。
- (2) HCV 感染者における後の生活習慣要因と肝がん発症との関連を検討した結果、HCV 感染者において、メタボリック症候群関連要因のうち特に肥満及び糖尿病が肝がん進展を促進する可能性が示された他、ビタミンCや緑茶摂取、女性におけるイソフラボン摂取は肝がん進展リスクを増大させる可能性が示唆された。一方、カロテノイド及びコーヒー摂取は肝がん進展に予防的に関与していた。

研究分担者 (若井建志)

- (1) 文部科学省大規模コホート研究 (JACC Study) 集団で、1988-90 年の研究開始時に血液を提供した対象者のうち 10,771 人について肝炎ウイルス感染状況を把握し、抗 HCV 抗体陽性者集団 (1,012 人) を設定した。
- (2) 約 10 年間の追跡結果から、HCV 感染者において喫煙者、肥満者 (BMI \geq 25) では肝がんリスクが上昇した。一方、コーヒー多量摂取により後の肝がん死亡リスクが有意に低下し、HCV 感染後における、コーヒーによる肝がん進展予防効果の可能性が示唆された。
- (3) 約 10 年間の追跡結果から、HCV 感染者において血清 sFas が肝がん発生・死亡リスクと正に、TGF- β 1 が負に強く関連しており、血清 sFas と TGF- β 1 が肝がんリスクの指標となることが示唆された。

研究分担者 (田中英夫)

- (1) 地域がん登録資料、大阪府下 5253 例の肝細胞癌症例のデータおよび全国の人口動態死亡統計から、わが国の C 型肝炎罹患率は、50 歳代では 1980 年代後半、60 歳代では 90 年代半ば、70 歳代では 2000 年をピークとして急激に減少に転じていたことを示した。
- (2) 観察研究で得られた肝炎患者に対するコーヒーの肝細胞癌予防効果のエビデンスレベルを上げるため、C 型肝炎慢性活動性患者を対象としたコーヒーの抗炎症効果を評価するための介入試験を国内 (大阪、愛知) で開始した。

研究分担者 (田中恵太郎)

- (1) 病院受診者集団を用いた症例対照研究から、最近の喫煙が肝がんリスク上昇と強く関連しており、この喫煙の影響が CYP1A2 遺伝子多型によって修飾される事を報告した。
- (2) 同集団において、最近 1~2 年及び 10 年前のコーヒー摂取により、肝がんリスクが低下していることを報告した。
- (3) 地域住民集団における横断的研究で、肝炎ウイルス感染を含む他の要因を補正しても、コーヒー飲用が肝機能検査値 (AST、ALT、 γ -GTP) の低下と関連している事を明らかにした。

研究分担者 (廣田良夫)

- (1) 病院受診者集団を対象とした横断的研究により、コーヒーの高頻度摂取が肝硬変のリスクを低下させる可能性を示した。また、女性に限定した検討では、初潮から閉経までの期間が長いほど肝硬変のリスクが低下し、女性ホルモン関連要因による肝硬変進展予防効果を示唆した。
- (2) 同集団において、コーヒー摂取はその後 1 年間の ALT 値変動に対して抑制的に作用しない、という結果を得た。

IV. 今後考えられる新たな課題

(1) HCV 感染者における、肝がんなどC型肝炎関連疾患の更なる予防可能な要因の解明を進めていく。

V. 行政施策への貢献の可能性

(1) HCV 感染者における、肝がん進展要因は、肝炎の医療現場ではあまり知られておらず、本研究からの報告はHCV感染後の生活習慣変容による肝がん進展予防の可能性を科学的に提示するものである。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者 (井上真奈美)

- (1) Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, Mizokami M, Iwasaki M, Tsugane S. Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: A population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:26-32.
- (2) Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S. Isoflavone consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer* (in press)
- (3) Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan. *Brit J Cancer* (in press)
- (4) Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S. Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: A large-scale population based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II). *Cancer Causes Control* (in press)

研究分担者 (若井建志)

- (1) Wakai K, Kurozawa Y, Shibata A, Fujita Y, Kotani K, Ogimoto I, Naito M, Nishio K, Suzuki H, Yoshimura T, Tamakoshi A for the JACC Study Group. Liver cancer risk, coffee and hepatitis C virus infection: a nested case-control study in Japan. *Br J Cancer* 2007;97:426-8.

研究分担者 (田中英夫)

- (1) Tanaka H, Uera F, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A. Distinctive change in male liver cancer incidence rate between the 1970s and 1990s in Japan: comparison with Japanese-Americans and US whites. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:193-6.
- (2) Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, Hijioka T, Katayama K, Yabuuchi I, Yoshihara H, Inoue A, Kato M, Takehara T, Tamura S, Kasahara A, Hayashi N, Tsukuma H. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008;148:820-6.

研究分担者 (田中恵太郎)

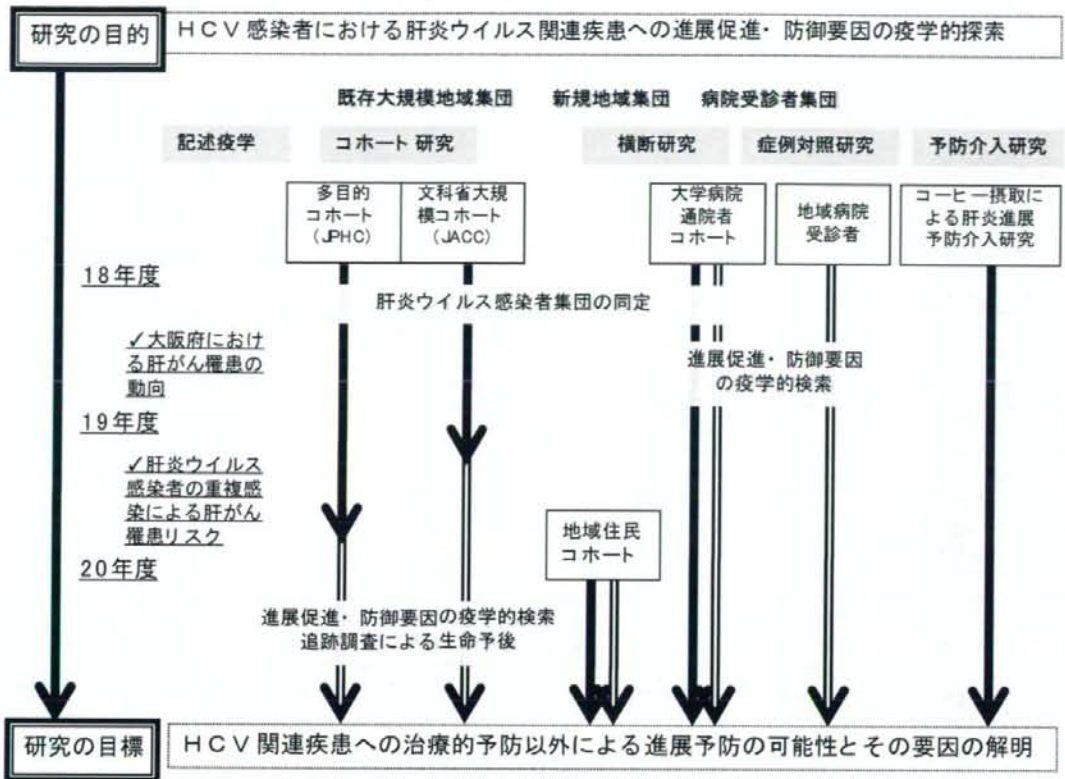
- (1) Sakamoto T, Hara M, Higaki Y, Ichiba M, Horita M, Mizuta T, Eguchi Y, Yasutake T, Ozaki I, Yamamoto K, Onohara S, Kawazoe S, Shigematsu H, Koizumi S, Tanaka K. Influence of alcohol consumption and gene polymorphisms of ADH2 and ALDH2 on hepatocellular carcinoma in a Japanese population. *Int J Cancer* 2006;118:1501-7.
- (2) Sakamoto T, Higaki Y, Hara M, Ichiba M, Horita M, Mizuta T, Eguchi Y, Yasutake T, Ozaki I, Yamamoto K, Onohara S, Kawazoe S, Shigematsu H, Koizumi S, Tanaka K. hOGG1 Ser326Cys polymorphism and risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *J Epidemiol* 2006;16:233-9.
- (3) Tanaka K, Hara M, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, Yasutake T, Ozaki I, Yamamoto K, Onohara S, Kawazoe S, Shigematsu H, Koizumi S. Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. *Cancer Sci* 2007;98:214-8.
- (4) Hara M, Tanaka K, Sakamoto T, Higaki Y, Mizuta T, Eguchi Y, Yasutake T, Ozaki I, Yamamoto K, Onohara S, Kawazoe S, Shigematsu H, Koizumi S. Case-control study on cigarette smoking and the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Sci* 2008;99:93-7.
- (5) Sakamoto T, Higaki Y, Hara M, Ichiba M, Horita M, Mizuta T, Eguchi Y, Yasutake T, Ozaki I, Yamamoto K, Onohara S, Kawazoe S, Shigematsu H, Koizumi S, Tanaka K. Interaction between interleukin-1 β -31T/C gene polymorphism and drinking and smoking habits on the risk of hepatocellular carcinoma among Japanese. *Cancer Lett* 2008;271:98-104.

研究分担者 (廣田良夫)

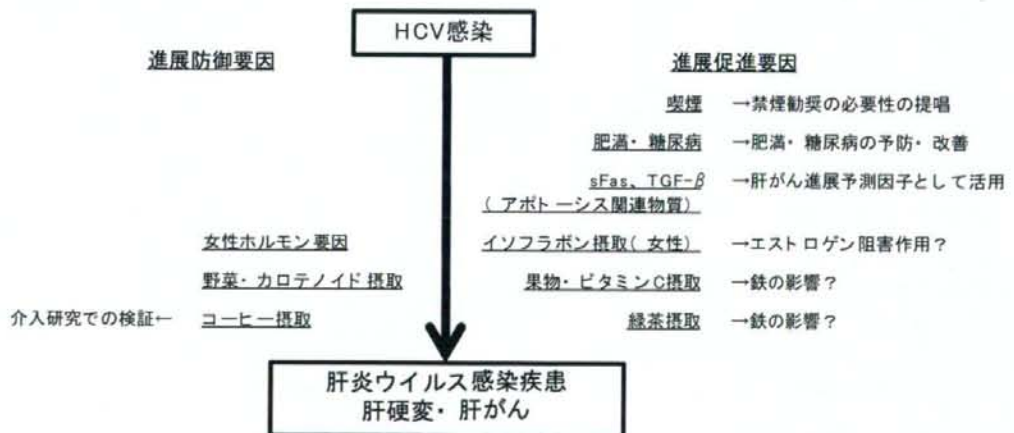
- (1) Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Takeda T, Tamori A, Sakaguchi H, Seki S, Kawada N, Nishiguchi S, Shiomi S, Hirota Y. Does a late evening meal reduce the risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C? *Hepato Res* 2008;38:860-8.
- (2) Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, Takeda T, Kawada N, Seki S, Nishiguchi S, Shiomi S, Hirota Y. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepato Res* 2006;36:201-8.

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等

本研究の流れ



本研究の成果



○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

1992年7月-2002年7月 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部 研究員・主任研究員
 2002年8月-2003年11月 国立がんセンター研究所支所 臨床疫学研究部 主任研究員・室長
 2003年10月-現在 国立がんセンターがん予防検診・研究センター 予防研究部 室長

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

津金 昌一郎(国立がんセンターがん予防検診・研究センター予防研究部 部長)
 田島 和雄(愛知県がんセンター研究所 所長)
 富永 祐民(愛知県がんセンター名誉総長)

・主な研究課題

大規模地域集団を用いたがんの疫学研究、消化管がんの分析疫学、がんの記述疫学、がん登録手法

・これまでの研究実績

1. Inoue M, et al. Metabolic factors and subsequent risk of hepatocellular carcinoma by hepatitis virus infection status: A large-scale population based cohort study of Japanese men and women (JPHC Study Cohort II). *Cancer Causes Control* (in press)
2. Kurahashi N, Inoue M, et al. Isoflavone consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer* (in press)
3. Kurahashi N, Inoue M, et al. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan. *Brit J Cancer* (in press)
4. Inoue M, et al. Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan (JPHC Study). *Eur J Cancer Prev* (in press)
5. Ishiguro S, Inoue M, et al. Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: A population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:26-32.
6. Inoue M, et al. Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol* 2008;168:391-403.
7. Inoue M, et al. Daily Total Physical Activity Level and Premature Death in Men and Women: Results From a Large-Scale Population-Based Cohort Study in Japan (JPHC Study). *Ann Epidemiol* 2008;18:522-30.
8. Mizoue T, Inoue M, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:1397-406.
9. Kurahashi N, Inoue M, et al. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: A prospective study. *Int J Cancer*. 2007;122: 653-657
10. Luo J, Iwasaki M, Inoue M, et al. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. *Cancer Causes Control*. 2007; 18: 603-12.
11. Lee KJ, Inoue M, et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer*. 2007; 121: 1312-1318.
12. Inoue M, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1871-1877.
13. Nitadori J, Inoue M, et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: Data from a large-scale population-based cohort study - the JPHC study. *Chest* 2006; 130: 968-975.
14. Inoue M, et al. Public awareness of risk factors for cancer among the Japanese general population: A population-based survey. *BMC Public Health* 2006; 6: 2.
15. Inoue M, et al. Impact of alcohol drinking on total cancer risk: data from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2005; 92: 182-187.
16. Inoue M, et al. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: A prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 293-300.
17. Inoue M, et al. Evaluation based on systematic review of epidemiological evidence among Japanese populations: tobacco smoking and total cancer risk. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 404-411.
18. Liu Y, Inoue M, et al. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: a large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer* 2005; 117: 662-666.
19. Inoue M, et al. Impact of tobacco smoking on subsequent cancer risk among middle-aged Japanese men and women: data from a large-scale population-based cohort study in Japan--the JPHC study. *Prev Med* 2004; 38: 516-522.
20. Inoue M, et al. Impact of Body Mass Index on the Risk of Total Cancer Incidence and Mortality Among Middle-Aged Japanese: Data from a Large-Scale Population-Based Cohort Study - The JPHC Study. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 671-680.

他、120編

・平成21年度 肝炎等克服緊急対策研究事業への新規研究課題の応募状況

なし

平成20年度厚生科学研究費 肝炎等克服緊急対策研究事業

C型肝炎の状況・長期予後の疫学像 の解明に関する研究 (H18-肝炎-一般-003)

研究代表者
井上真奈美(国立がんセンターがん予防・検診研究センター)
研究分担者

若井建志(名古屋大学大学院)
田中英夫(愛知県がんセンター研究所)
田中恵太郎(佐賀大学医学部)
廣田良夫(大阪市立大学大学院)

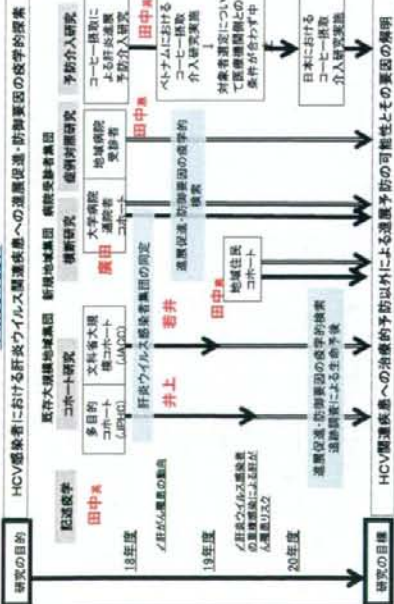
研究の目的
HCV感染者における、
肝炎ウイルス関連疾患への進展促進・防抑要因の
疫学的探索

▽肝炎ウイルス感染者集団の同定
●大規模地域住民集団
●献血者集団
●病院受診者集団

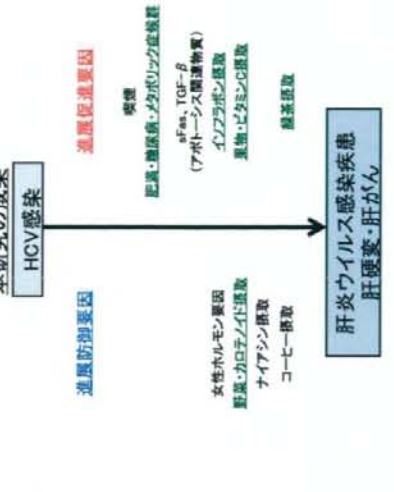
▽肝炎ウイルス感染者集団における肝炎ウイルス関連疾患への
進展・防抑要因の疫学的検討
●環境要因
●宿主要因
●ウイルス関連要因
●環境要因と宿主要因との相互作用

研究の目標
HCV感染者における、HCV関連疾患への治療
的予防以外による進展予防の可能性と
その要因の解明

本研究の流れ



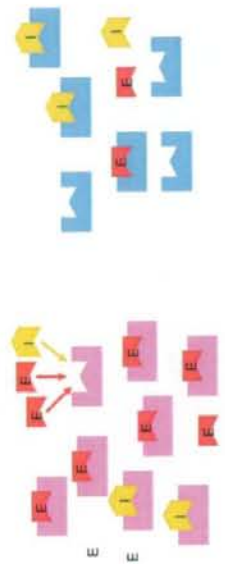
本研究の成果



イソフラボンとエストロゲン

女性: 内因性エストロゲンが
たくさんある。
→抗エストロゲン作用?

男性: 内因性エストロゲンは
あまりない。
→エストロゲン作用?



まとめ

- 女性ではイソフラボン摂取と肝がん罹患リスクに正の関連を示した。
→イソフラボンの抗エストロゲン作用
 - 男性では、イソフラボン摂取と肝がん罹患リスクに関連がなかった。
→男性では、肝がんリスクと正の関連が報告されているテストステロンが多いために、イソフラボンのエストロゲン作用の影響が弱い
- 肝炎ウィルスキャリアの女性は、イソフラボン摂取を控えた方がいかもしれない。

C型慢性肝炎患者に対するコーヒー介入研究

研究デザイン: ランダム、オープン、比較、介入研究
参加対象者: 慢性肝炎を有するC型肝炎患者(男女100人)
介入期間: 2009年1月
介入方法: イソフラボン豊富なコーヒー(10g) × 1週間
評価方法: ALT値の減少

Group	Intervention	Outcome
Control	コーヒー介入なし (A1)	観察期間 (A2)
Intervention	コーヒー摂取介入 (B1)	観察期間 (B2)

ALTの低下は肝臓で働く酵素 (6週間) にのみ顕著な減少を認め、介入期間中に、肝臓全体に炎症が広がらなかった。

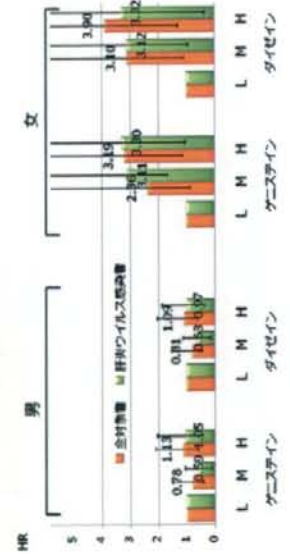
介入によるALT低下の機序は不明である。

① 介入期間中に肝臓の炎症が軽減されたこと
② 肝臓の炎症が軽減されたこと
③ 介入期間中に肝臓の炎症が軽減されたこと
④ 介入期間中に肝臓の炎症が軽減されたこと

(Yoshida et al., 2010)

イソフラボン・大豆摂取と肝がん罹患との関連

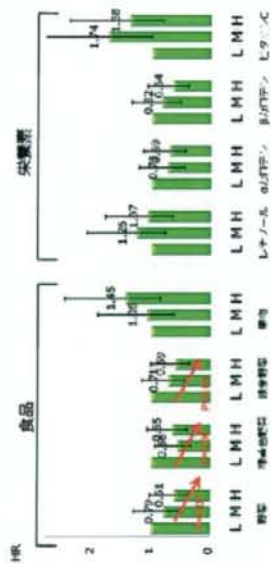
40-69歳日本人、男女15,916人を12年間追跡、107症例



全対象者15916人、肝がん罹患患者107名(男性57名/女性50名) 年齢、地域、喫煙、飲酒、コーヒー摂取量、イソフラボン摂取量、HbA1c調整、HDLコレステロール調整 (女性のみ)にて調整 (Kurahashi N, Inoue M et al, Int J Cancer in press)

野菜・果物及び関連栄養素と肝がん罹患との関連

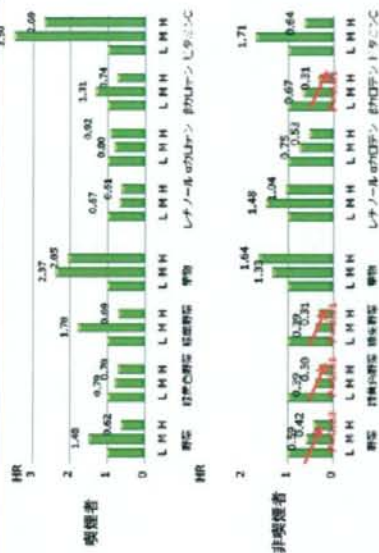
40-69歳日本人男女19,999人を12年間追跡、101症例



全対象者19999人、肝がんリスク低減者1007例(5.0%)、101症例発生、HCV抗体陽性者、HBsAg陽性者にて調整
 注: 野菜、果物、豆類、全粒穀物、緑茶、アルコール摂取、ビタミンC摂取、β-カロテン摂取、α-カロテン摂取、葉酸摂取、鉄摂取、亜鉛摂取にて調整
 (Kawachi N, Issa M et al. Br J Cancer 2009; 100: 1811-1840)

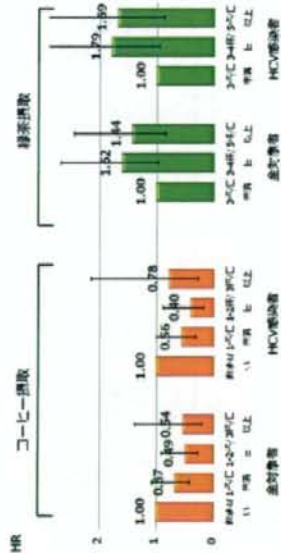
喫煙状況別にみた野菜・果物及び関連栄養素と肝がん罹患との関連

40-69歳日本人男女19,999人を12年間追跡、101症例



コーヒー及び緑茶摂取と肝がん罹患との関連

40-69歳日本人男女16,815人を13年間追跡、110症例



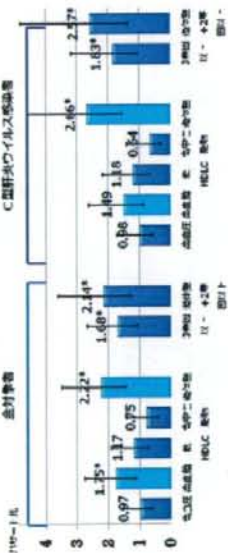
全対象者16815人、肝がんリスク低減者1107例(6.6%)、110症例発生、HCV抗体陽性者、HBsAg陽性者にて調整
 注: 野菜、果物、豆類、全粒穀物、緑茶、アルコール摂取、ビタミンC摂取、β-カロテン摂取、α-カロテン摂取、葉酸摂取、鉄摂取、亜鉛摂取にて調整
 (Dixon M et al)

まとめ

- 緑黄色野菜、α-カロテン、β-カロテンとの負の関連
→抗酸化作用による予防効果
- 果物、ビタミンCとの正の関連
→鉄吸収を促進するため(鉄は肝がんの危険因子の一つ)
- 喫煙者は、喫煙自体が酸化ストレスを産生するため、抗酸化作用の効果は減少する。また、喫煙者は組織内に酸素を運ぶ赤血球が少なくなるため、鉄の吸収を高める。
肝炎ウィルスキャリアーの人は、緑黄色野菜、α-カロテン、β-カロテンを多く摂取し、ビタミンCの摂取を控えた方がいいかもしれない。

メタボ関連要因及びその集積と肝がん罹患との関連 (17590人を約12.7年追跡、追跡期間中の肝がん罹患102人)

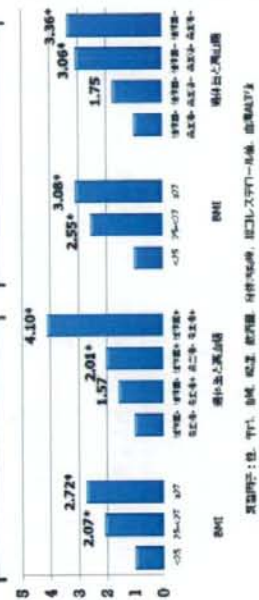
メタボ関連要因及びその集積がない場合を1とした、集積がある場合のリスク



Shinozaki M et al. Cancer Causes Control. In press.

過体重及び高血糖と肝がん罹患との関連 (17590人を約12.7年追跡、追跡期間中の肝がん罹患102人)

メタボ関連要因及びその集積がない場合を1とした、過体重及び高血糖がある場合のリスク



Shinozaki M et al. Cancer Causes Control. In press.

まとめ

- メタボリック症候群関連因子の集積は、HCV感染者においても肝細胞がん罹患リスクを増加させた。
- 特に高血糖と過体重がリスク上昇に大きく寄与していることが示唆された。

HCV感染者についても、これらの要因の改善が、肝がん発症の予防に重要な役割を果たすかもしれない。

本研究の成果



平成 20 年度 肝炎等克服緊急対策研究事業 成果概要

研究課題：肝がん患者のQOL向上に関する研究

課題番号：H18-肝炎一般-004

代表研究者：横浜労災病院 藤原 研司

I. 研究の意義

- (1) 肝がんは集学的に根治治療が実施されても、多中心性に発生するので再治療が不可避である。
- (2) 治療法を選択する場合には生存率のみならず、患者のQOLも考慮することが重要となる。
- (3) 当研究班で開発した疾患特異的な質問票を用いて、肝がんに対する各治療法の有用性を患者QOLの面から評価をする。その成果は、患者の生活習慣や社会的立場に応じた治療法を選択するためのエビデンスを提供することに繋がる。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 肝がんに関し各種治療を実施した際の治療効果と患者のQOLを評価するため、平成14年度から16年度の研究で、以下の特長を有する新たな質問票（新規質問票と称する）を完成した。
 - ・pilot studyの集計から、因子分析を行い、新規質問票は4種類の下位尺度に分類された。
 - ・新規質問票の信頼性分析は、Cronbach α 係数が0.70以上と十分な高さであった。
 - ・SF-36を外的基準とした検討で、新規質問票に基準関連妥当性を認めた。
 この新規質問票をSF-36と併用したProspective studyで、治療後3ヶ月までのQOLに関しては、治療時の鎮痛が十分ならばRFA治療後のQOLは他の治療法に比べて良好である可能性が既に示されている。18年度からの研究では、より長期のProspective studyを行うことを目的とした。
- (2) 患者のQOLに配慮した肝がん治療の指針を作成し、社会的に開示することを目指す。

III. 3年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 全国10施設で、当研究班が開発した肝がん患者用の新規質問票およびSF-36を用いて、登録症例370例において治療前および治療後3ヶ月毎に1年までのQOLをprospectiveに評価した。
- (2) この結果、全観察期間を通じてQOLスコアが安定していたのは局所療法であり、治療前後のスコアの改善率は肝移植で著明であることを明らかにした。
- (3) 慢性肝疾患症例596例の、EQ-5D、HUI-3による効用値調査では、C-P gradeの上昇と共に効用値は低下し、EQ-5Dスコアは、肝がん治療歴を有する症例では未発症例に比して有意に低値だった。

・研究分担者(東大肝胆膵外科・國土典宏)

- (1) 肝切除・移植症例ともに、身体的健康度は術後一旦低下するものの経時的に改善が認められ、手術侵襲によるQOL障害は短期的であった。また肝切除・移植症例ともに術後早期から精神的健康度の改善は著しく、手術治療により十分な満足度が得られる事が確認された。

・研究分担者(東大消化器内科・小俣政男)

- (1) RFAで加療した初発の非B非C肝癌患者84例を対象とした多変量解析の結果、内臓脂肪が肝がん再発を規定する有意な危険因子であることを示した。

・研究分担者(虎の門病院・熊田博光)

- (1) 初回治療法として肝切除53例、RFA102例を施行し、初回治療法の選択がその後の臨床経過に及ぼす影響を検討した。生存率に寄与する要因は、血小板数とICG R15であり、初回治療法(ハザード比1.05, P=0.86)は生存予後には影響しないことが判明した。