

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 平成 21 年度以降は、肝がんの再発や治療を反復した患者における QOL への影響について、初回治療後 1 年以上にわたり prospective に検討して評価する。
- (2) この際、ED-5Q, HUI-3 および SF-36 を利用した SF-6D も併用し、QOL の効用値も経時的に調査した上で、QALYs を算出して治療に関わる経費を評価する。
- (3) 肝がん治療後のインターフェロン治療が QOL に及ぼす影響についても評価する。
- (4) 更に肝がんの進行度、臨床病期、肝予備能ごとに算定した各治療法の QALYs 及び経費から、患者の QOL と医療経済を考慮した治療指針を作成することが最終的な目標である。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 肝がん撲滅対策の充実
- (2) 患者の立場に立った医療の実践に有用
- (3) 医療経済に役立つ可能性

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

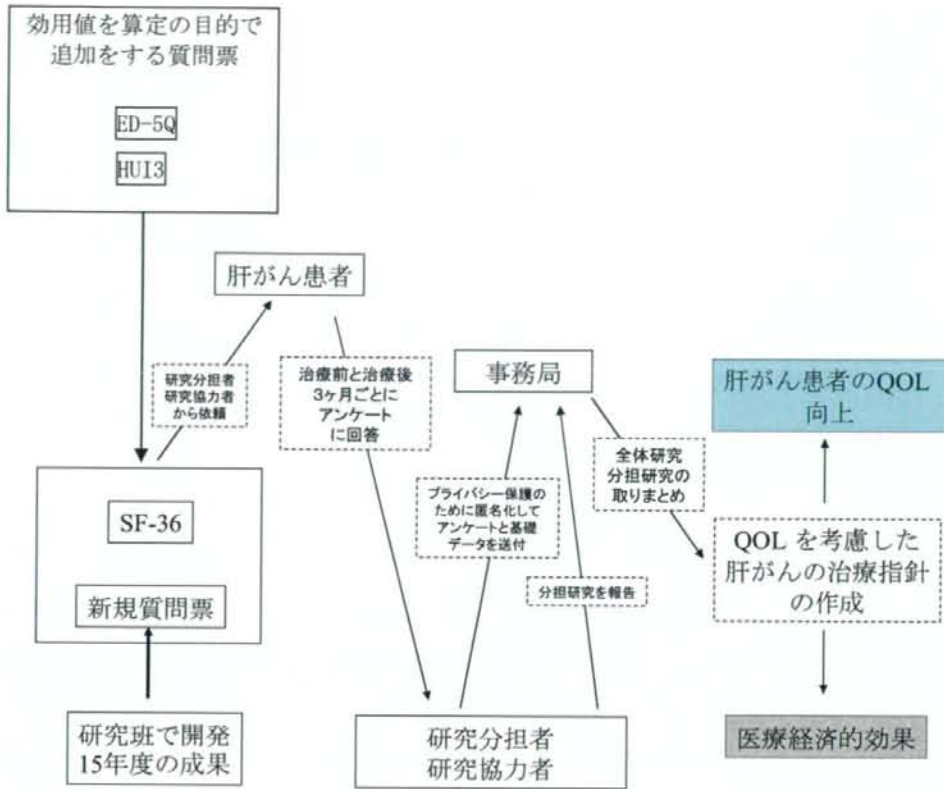
・研究代表者

- (1) Nakayama N, Akamatsu M, Kakinuma T, Matsui A, Nagoshi S, Mochida S, Omata M, Kudo K, Kumada H, Sata M, Kokudo N, Monden M, Kanematsu T, Tanaka K, Moriaki H, Fujiwara K. The Novel Questionnaire to Evaluate Health-Related Quality of Life Specific for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 44:503A, 2006
- (2) 藤原研司. QOL の実際, 肝胆膵 57, 1097-1099, 2008
- (3) 中山伸朗, 持田 智, 藤原研司. 肝癌QOL調査票 (厚生省班会議), 肝胆膵 57, 1155-1167, 2008
- (4) 中山伸朗, 持田 智, 藤原研司. QOL からみた RFA 治療「肝癌ラジオ波凝固療法 そのノウハウとエビデンス」, 診断と治療社, 223-227, 2007

・研究分担者

- (1) Kondo Y, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Mine N, Yamashiki N, Sato S, Kato N, Kanai F, Yanase M, Yoshida H, Akamatsu M, Teratani T, Kawabe T, Omata M. Health-related quality of life of chronic liver disease patients with and without hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 22:197-203, 2007
- (2) Chung H, Kudo M, Kawasaki T, Minami Y, Fukunaga T, Ogawa C. Radiofrequency ablation combined with reduction of hepatic blood flow: effect of lipiodol on coagulation diameter and ablation time in normal pig liver. *Hepato-Gastroenterol*. 54:701-704, 2007
- (3) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, Kobayashi M, Someya T, Hosaka T, Akuta N, Suzuki Y, Suzuki F, Sezaki H, Kumada H, Tanaka A, Harada H. Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts. *J Hepatol*. 44:1089-1097, 2006
- (4) 國土典宏, 幕内雅敏. 肝癌診療ガイドライン. コンセンサス癌治療 5(2):76-79. 2006
- (5) Makuuchi M, Kokudo N. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the first evidence based guidelines from Japan. *World J Gastroenterol*. 12:828-9, 2006
- (6) Yoshida K, Tomita Y, Okuda Y, Yamamoto S, Enomoto H, Uyama H, Ito H, Hoshida Y, Aozasa K, Nagano H, Sakon M, Kawase I, Monden M, Nakamura H. Hepatoma-derived growth factor is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 13: 159-167, 2006.
- (7) Eguchi S, Ijtsma AJ, Slooff MJ, Porte RJ, de Jong KP, Peeters PM, Gouw AS, Kanematsu T. Outcome and Pattern of Recurrence after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Normal Liver Compared to Patients with a Diseased Liver. *Hepatogastroenterology*. 53: 592-96, 2006.
- (8) Egawa H, Uemoto S, Takada Y, Ozawa K, Teramukai S, Haga H, Kasahara M, Ogawa K, Sato H, Ono M, Takai K, Fukushima M, Inaba K, Tanaka K. Initial steroid bolus injection promotes vigorous CD8+ alloreactive responses toward early graft acceptance immediately after liver transplantation in humans. *Liver Transpl*. 13:1262-71, 2007.

Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等



肝がん患者のQOL向上に関する研究 研究の概要 流れ図

○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- ・ 1986年10月～1994年1月 東京大学医学部講師
- ・ 1994年2月～2005年3月 埼玉医科大学第三内科主任教授 (疫消化器・肝臓内科専門)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 主任教授 持田 智
- ・ 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 講師 中山伸朗

・主な研究課題

- *平成18～19年度 厚生労働科学研究費補助金 統計情報総合研究事業 我が国の統計における死因及び傷病構造の把握精度の向上を図るための具体的な方策についての研究 (分担研究者)
- *平成16～18年度 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等緊急克服研究事業 (肝炎分野) C型肝炎への肝移植後の免疫制御法に関する研究 (分担研究者)
- *平成17年度 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 国際分類ファミリー (FIC) にかかる国際的貢献及びその改善にかかる国内の検討のあり方に関する研究 (主任研究者)
- *平成15～17年度 厚生労働科学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業 医療事故を防止するための対策の効果的な実施及び評価に関する研究 (分担研究者)
- *平成13～16年度 厚生労働科学研究費補助金 ヒトゲノム・再生医療等研究事業 臓器移植の社会基盤に向けての研究 (分担研究者)
- *平成11～16年度 難治性疾患克服研究事業 難治性の肝疾患に関する調査研究 (分担研究者)
- *平成14～16年度 文部科学研究費補助金 基盤研究 (B) (2) 肝炎ウイルス感染に対する免疫応答を規定する宿主側要因の検討

・これまでの研究実績

- (1) Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatology Research*, 38, 970-979, 2008
- (2) Fujiwara K, Kaneko S, Kakumu S, sata M, Hige S, Tomita E, Mochida S, and the Virus Reduction Therapy Study Group. Double filtration plasmapheresis and interferon combination therapy for chronic hepatitis C patients with genotype 1 and high viral load. *Hepatology Research*, 37, 701-710, 2007
- (3) Koike M, Takahashi K, Mishiro S, Matsui A, Inao M, Nagoshi S, Ohno A, Mochida S, Fujiwara K. Full-Length Sequences of Two Hepatitis E Virus Isolates Representing an Eastern China-Indigenous Subgroup of Genotype 4. *Intervirology*, 50, 181-189, 2007
- (4) Nakayama N, Akamatsu M, Kakinuma T, Matsui A, Nagoshi S, Mochida S, Omata M, Kudo K, Kumada H, Sata M, Kokudo N, Monden M, Kanematsu T, Tanaka K, Moriaki H, Fujiwara K. The Novel Questionnaire to Evaluate Health-Related Quality of Life Specific for Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, 44, 503A, 2006
- (5) Mimura S, Mochida S, Inao M, Masui A, Nagoshi S, Yoshimoto T, Fujiwara K. Massive liver necrosis of imbalance between Th1 and Th2 immune reaction in osteopontin transgenic mice. *Gastroenterology*, 39, 867-872, 2005
- (6) Tejima K, Arai M, Ikeda H, Tomiya T., Yanase M, Inoue Y, and Nagashima K, Nishikawa T, Watanabe N, Omata M, and Fujiwara K. Ischemic preconditioning protects hepatocytes via reactive oxygen species derived from Kupffer cells in rats. *Gastroenterology*, 127, 1488-1496, 2004
- (7) Nagoshi S, Ota S, Fujiwara K. Contribution of spermidine to stimulation by hepatocyte growth factor in repair after damage of rabbit gastric mucosal cells in primary culture. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1619, 187-192, 2003
- (8) Inoue Y, Tomiya T, Ynasase M, Arai M, Ikeda H, Tejima K, Ogata I, Kimura S, Omata M, and Fujiwara K. p53 may positively regulate hepatocyte proliferation in rats. *Hepatology*, 36, 336-344, 2002
- (9) YouSuFu Y, Mochida S, Matsui A, Okamoto H, and Fujiwara K. TT virus infection in cases of fulminant hepatic failure: Evaluation by clonality based on amino acid sequence of hypervariable regions. *Hepatology Research*, 21, 85-96, 2001
- (10) Wang YH, Mochida S, Kawashima R, Inao M, Matsui A, YouLuTuZ Y, Nagoshi S, Uede T, and Fujiwara K. Increased expression of osteopontin in activated Kupffer cells and hepatic macrophages during macrophage migration in *Propionibacterium acnes*-treated rat liver. *J of Gastroenterology*, 35, 696-701, 2000
- (11) Kawashima R, Mochida S, Matsui A, YouLuTuZ Y, Ishikawa K, Toshima K, Yamanobe F, Inao M, Ikeda H, Ohno A, Nagoshi S, Uede T, and Fujiwara K. Expression of osteopontin in Kupffer cells and hepatic macrophages and stellate cells in rat liver after carbon tetrachloride intoxication: A possible factor for macrophage migration into hepatic necrotic areas. *Biochem Biophys Res Commun*, 256, 527-531, 1999
- (12) Tomiya T, Fujiwara K. Liver regeneration in fulminant hepatitis as evaluated by serum transforming growth factor alpha levels. *Hepatology*, 23, 253-257, 1996
- (13) Ikeda H and Fujiwara K. Cyclosporin A and FK-506 in inhibition of rat Ito cell activation *In Vitro*. *Hepatology*, 21, 1161-1166, 1995
- (14) Nagoshi S, Fujiwara K. Putrescine as a Comitogen of epidermal growth factor in rat liver growth. *Hepatology*, 20, 725-230, 1994
- (15) Fujiwara K, Nagoshi S, Ohno A, Hirata K, Ohta Y, Mochida S, Tomiya T, Higashio K, and Kurokawa K. Stimulation of liver growth by exogenous human hepatocyte growth factor in normal and partially hepatectomized rats. *Hepatology*, 18, 1443-1449, 1993
- (16) Tomiya T, Nagoshi S, Fujiwara K. Significance of Serum Human Hepatocyte Growth Factor Levels in Patients with Hepatic Failure. *Hepatology* 15:1-4, 1992
- (17) Nagoshi S, Tomiya T, Sato Y, Oka Y, Ogata I, Fujiwara K. Stimulation of Putrescine Production by Epidermal Growth Factor in Rat Liver after Partial Hepatectomy. *Hepatology*, 14, 901-905, 1991
- (18) Fujiwara K, Ogata I, Ohta Y, Hayashi S, Mishiro S, Takatsuki K, Sato Y, Yamada S, Hirata U, Oka H, Oda T, Kawaji H, Matsuda S, Niiyama Y, Tsukuda E. Decreased Collagen Accumulation by a Prolyl Hydroxylase Inhibitor in Pig Serum-Induced Fibrotic Rat Liver. *Hepatology*, 8, 804-807, 1988
- (19) Fujiwara K, Ogata I, Ohta Y, Hirata K, Oka Y, Yamada S, Sato Y, Masaki N, Oka H. Intravascular Coagulation in Acute Liver Failure in Rats and its Treatment with Antithrombin III. *Gut*, 29, 1103-1108, 1988
- (20) Fujiwara K, Oka H. Plasma Exchange for Acute Hepatic Failure: Effectiveness and Indication. *Japanese J of Medicine*, 25, 199-201, 1986
- (21) Fujiwara K, Ohta Y, Ogata I, Sato Y, Oka Y, Hayashi S, Takatsuki K, Oka H. Protective Effect of 4-(3,7,11,15-Tetramethyl-6,10,14-Hexadecatrienyl)-Morpholine on Liver Injury Induced by Hepato-toxins in Rats. *Hepatology*, 4, 1134-1136, 1984
- (22) Fujiwara K, Sakai T, Oda T, Igarashi S. Demonstration of Collagenase Activity in Rat Liver Homogenate. *Biochem Biophys Res Commun*, 60, 166-171, 1974
- (23) Fujiwara K, Sakai T, Oda T, garashi S. The Presence of Collagenase in Kupffer Cells of the Rat Liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 54, 531-537, 1973

・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

※「肝がん患者のQOL向上に関する研究」 e-Radによる申請に不備があり、不採択の通知あり。

肝がん患者のQOL向上に関する研究 (研究立案・総括 藤原 研司) 20年度研究成果発表

横浜労災病院
藤原 研司

研究協力者： 中山 伸朗、中村有香、持田 智 (埼玉医科大学)

背景

- 近年、我が国ではC型肝炎ウイルス(HCV)感染に起因する肝がん患者数が急増し、その対策が急務である。
- 肝がんに対しては、局所療法、interventional radiology、肝切除、肝移植など様々な治療が集学的に実施されている。しかし、根治的な治療後にも、肝がんは多中心性に発生するので再治療が不可避となり、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。
- 当研究班では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3年間の研究で、新たな質問票(新規質問票と称する)を完成した。

目的

- 肝がんに対する各種治療法の有用性を、生存率のみではなく、患者のQOLを考慮した全人的医療の観点より評価する。
- 平成16年度には肝がん治療後3ヶ月までの評価が可能であった患者QOLの調査をより長期に行い、治療の根治性や経済性も考慮にいれて各種治療後の患者QOLを検討する。
- 患者のQOLに配慮した肝がん治療の指針を作成し、肝がん患者の治療法選択に役立てるよう社会的に開示することを目指す。

平成18～20年度全体研究課題

- Prospective studyを継続する。
 - 新規質問票とSF36を用いて平成16年1月から、初回治療例を対象に3カ月毎にQOLを評価する。
 - 再治療例も対象として多数の症例で調査を行う。
- 患者QOLを、医療経済分析にも有用な効用値から評価する。

各施設のprospective study 症例登録状況

登録症例計 392

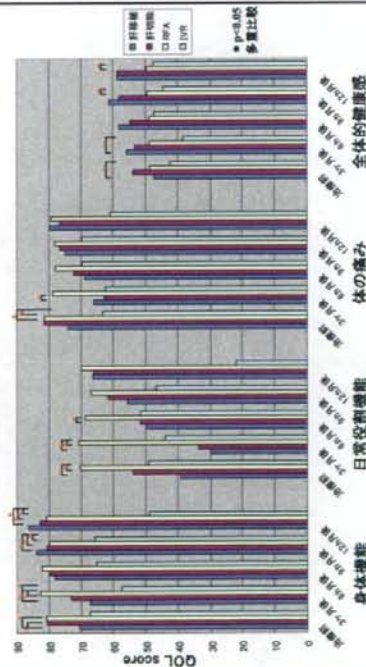
施設	肝切除	肝移植	IVR	RFA	その他	不明
東大消化器内科	2	77				2
近畿消化器内科	5	20			1	2
虎の門消化器科	11	5	19		1	
久留米第二内科			準備中			
東大肝胆臓外科	107	27				1
阪大外科	24	2	1		1	3
長崎大外科	19	4	6			
京大移植外科		10				
岐阜第一内科			14	11		
埼玉消化器内科						17

Department of Gastroenterology & Hepatology, Internal Medicine, Saitama Medical University

平成20年度 prospective study 症例の概要 治療前と治療後12カ月までのアンケート

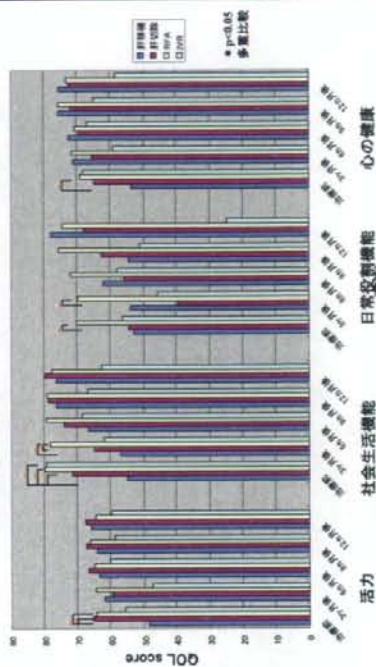
症例数	319例
年齢	65.2 ± 10.5歳 (22-90歳)
性別	男性 234例 女性 85例
診断	B型肝炎 69例 C型肝炎 184例
	アルコール性 13例 その他 6例
治療	肝移植 34例 肝切除 158例
	RFA 98例 IVR 29例
	不明 47例

肝がん治療前後のSF-36-身体的健康度



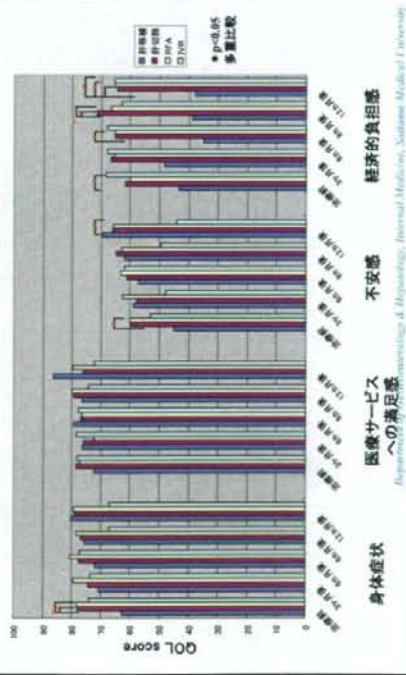
Department of Gastroenterology & Hepatology, Internal Medicine, Saitama Medical University

肝がん治療前後のSF-36-精神的健康度



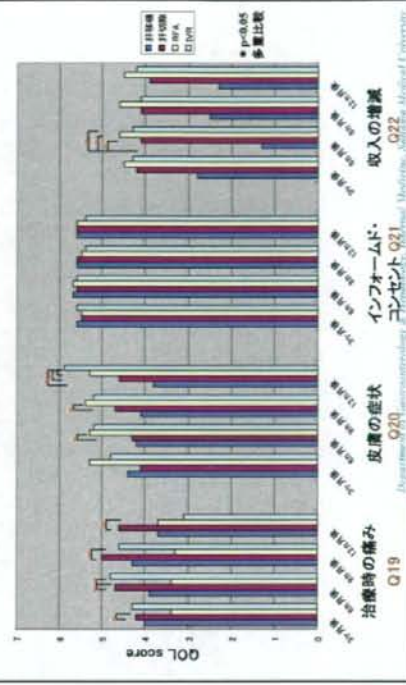
Department of Gastroenterology & Hepatology, Internal Medicine, Saitama Medical University

肝がん治療前後の新規質問票スコア



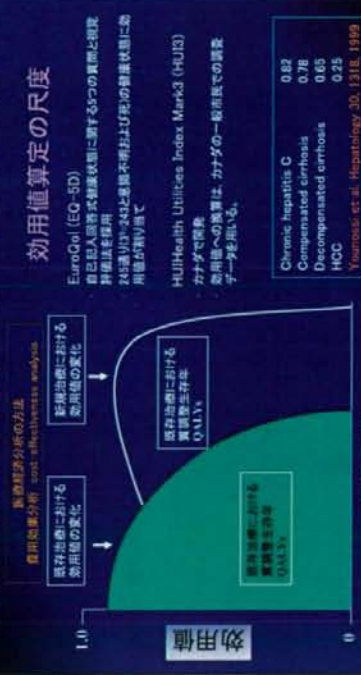
Department of Gastroenterology & Hepatology, Internal Medicine, Natsushima Medical University

肝がん治療後に追加される項目の新規質問票スコア



Department of Gastroenterology & Hepatology, Internal Medicine, Natsushima Medical University

効用値 (utility) と質調整生存年 (QALYs) の概念



Department of Gastroenterology & Hepatology, Internal Medicine, Natsushima Medical University

平成20年度効用値調査症例の概要

総数643例 (肝がん発症例 359例)

年齢 64.7 ± 11.6歳 (25-91歳)

性別	男性	417例	女性	222例	不明	4例
診断	B型肝炎	122例	C型肝炎	416例		
	AIH	5例	PBC	9例		
	NASH	12例	アルコール性	19例		
	その他	11例	不明	49例		

肝がん症例及び慢性肝疾患症例のEQ-5D、HUI3のデータ解析

Child-Pugh gradeとEQ-5DおよびHUI3スコア



慢性肝疾患の成因とEQ-5DおよびHUI3スコア



肝がん治療歴とEQ-5DおよびHUI3スコア



入院状態・通院頻度・EQ-5DおよびHUI3スコア



<要約>

- 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、治療後のスコアの改善は肝移植で著明であった。
- 新規質問票でRFA群の治療時の痛み(Q19)スコアは、12ヶ月後でも肝切除群より有意に低値であったが、治療後の皮膚症状(Q20)スコアは、9ヶ月後でも有意に高値であった。
- 肝予備能(Child-Pugh grade)別の効用値は欧米とほぼ同様であった。一方、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であった。

<結論>

- 治療後12ヶ月までの観察では、治療時の痛みを制御できれば、RFA治療後の患者QOLは他の治療法に比べて良好である可能性がある。
- 肝がん特異的な新規質問票は、SF-36と共に用いることで、肝がん患者のQOLを適切に評価するのに有用であると考えられた。

平成18～20年度の成果

分担研究

近畿大学	工藤正俊	肝がん患者のQOLに関する研究
虎の門病院	熊田博光	小型肝がんの段階的進行と治療選択の評価
大阪大学	門田守人	肝がん患者のQOL向上に関する研究 —分岐型アミノ酸製剤(BCAA)の有用性—
岐阜大学	森脇久彦	Short form-36 (SF-36) を用いた肝硬変・肝がん患者におけるQuality of life (QOL) 評価の検討
東京大学 (HCC研究センター)	國土典宏	HCCに対する手術治療後のQOL変化
久留米大学	佐田通夫	— QOLに影響を及ぼす因子の検証 — — 進行肝がん患者におけるQOL
埼玉医科大学 (藤原研司)		肝がん患者の栄養状態とQOLの関連
長崎大学	栗松彦之	高齢者肝細胞癌患者に対する肝切除術
東京大学 (HCC研究センター)	小俣改男	EORTC QLQ-HCC18日本版の開発
京都大学	江川裕人	Anti-HBe陽性ドナーからの肝移植後の肝炎発症

今後の新たな課題

- 肝がんの再発や治療を反復した患者におけるQOLへの影響について、初回治療後1年以上にわたりprospectiveに検討して評価する。
- この際、ED-5Q、HUI-3およびSF-36を利用したSF-6Dも併用し、QOLの効用値も経時的に調査した上で、QALYsを算出して治療に關わる経費を評価する。
- 肝がん治療後のインタフェロン治療がQOLに及ぼす影響に関しても評価する。
- 更に肝がんの進行度、臨床病期、肝予備能ごとに算定した各治療法のQALYs及び経費から、患者のQOLと医療経済を考慮した治療方針を作成することを最終目標とする。

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課題番号：H18-肝炎一般-005研究代表者：小池 和彦**I. 研究の意義**

- 1) 我が国ではC型肝炎ウイルス (HCV) 持続感染者が約 200 万人、B型肝炎ウイルス (HBV) 持続感染者が約 140 万人存在し、慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと到り、治療抵抗性の難病である。
- 2) HCV 感染症、HBV 感染症は単に肝臓だけの感染症ではなく、クリオグロブリン血症、膜性増殖性腎症、シェーグレン症候群、扁平苔癬、B 細胞リンパ腫などの全身性病変を起こすことが示唆されてきた。しかし、我が国における実態は不明である。
- 3) C 型肝炎には肝外病変である脂質代謝異常や糖代謝異常・インスリン抵抗性が合併しやすく、慢性肝炎の進行、肝癌発生への影響も示唆されてきているが、その実態と予後に与える影響は不明である。

II. 研究の目的、期待される成果

- 1) 我が国の HCV、HBV 持続感染症における全身性病変の頻度と本態を明らかにする。
- 2) 全身性病変が持続感染者の予後に与える影響を、臨床および基礎の両面から明らかにする。特に、肝疾患の進行、合併症の経過に与える影響を詳細に解明する。
- 3) C型肝炎、B型肝炎は全身性の感染症であることを明らかにし、それが肝臓に与える影響、予後に与える影響を明らかにして、治療法を開発することを目的とする。本研究によって、ウイルス性慢性肝炎における治療効果及び予後の改善が期待される。

III. 3年間の研究成果**➤ 研究代表者 (小池和彦)**

- 1) HCVそのものによって脂質代謝異常とインスリン抵抗性が起こることを明らかにした。
- 2) C型肝炎肝発癌と脂質代謝異常、インスリン抵抗性の間の密接な関連性を動物モデルで明らかにした。

➤ 研究分担者 (佐田通夫) (H20年度まで)

- 1) 住民検診や外来患者の調査により、HCV感染者において扁平苔癬の合併頻度が高いことを明らかにした。

➤ 研究分担者 (岡上 武)

- 1) C型肝炎では、糖尿病、インスリン抵抗性、肝脂肪化の合併が多く慢性肝炎の進行に関与していることを明らかにした。

- 2) C型肝炎患者において酸化ストレスとインスリン抵抗性とが密接に関連することを明らかにした。

➤ 研究分担者 (熊田博光)

- 1) リバビリン併用ベグ・インターフェロン療法における治療効果予測因子として、HCV コア蛋白のアミノ酸 70・91 置換と脂質代謝要因が重要である事を明らかにした。

- 2) 抗ウイルス療法による HCV が排除された例ではインスリン抵抗性が有意に少ないことを明らかにした。

➤ 研究分担者 (石坂信和)

- 1) 人間ドック受診症例の検討によって HCV 陽性例でのインスリン抵抗性の亢進を確認した。

- 2) C型肝炎の肝外病変として、動脈硬化および慢性腎臓病が存在することを明らかにした。

➤ 研究分担者 (林 純)

- 1) 住民検診の解析によって、HCV 感染症では血清総コレステロール値、LDL コレステロール値が有意に低いことが明らかにした。

- 2) リバビリン併用ベグ・インターフェロン療法における治療効果予測因子として、インスリン抵抗性が有意である事を明らかにした。

➤ 研究分担者 (松浦善治)

- 1) HCV コア蛋白質によるインスリン抵抗性発現のためには、プロテアソーム・アクティベーターPA28 γ が必須であることを明らかにした。

- 2) HCV の病原性発現におけるコア蛋白質の核移行の重要性を明らかにした。

➤ 研究分担者 (森屋恭爾)

- 1) C型肝炎においては血清脂質異常、低コレステロール血症が起こることを明らかにした。

- 2) インターフェロン治療著効例では、血清脂質異常、インスリン抵抗性が正常化することを確認した。

➤ 研究分担者 (山口一成)

- 1) HCV 慢性感染者の末梢 B 細胞に HCV が感染・複製することを確認し、B 細胞が HCV 貯留細胞 (reservoir) となっている可能性を示唆した

➤ 研究分担者 (小原恭子)

- 1) B 細胞で全長 HCV 遺伝子を発現するトランスジェニックマウスを樹立しリンパ腫の発生を確認した。HCV が B 細胞リンパ腫発生の重要な要因であることが明らかとなった。

➤ 研究分担者 (勝二郁夫)

- 1) HCV コア蛋白発現 B 細胞株において、B 細胞表面分子のうち接着分子で CD2 の主要リガンドである CD48 抗原の発現低下が最も顕著であった。

➤ 研究分担者 (岡村 孝) (H20年度のみ)

- 1) HCV 感染高侵いん地区である本大学での B リンパ腫発症率を統計的に求め、HCV とリンパ腫発症の関連性を確認する。

IV. 今後考えられる新たな課題

- 1) HCV による脂質代謝異常 (脂質代謝、インスリン抵抗性) 発生機序を分子レベルで検討する必要がある。
- 2) HCV により誘発される脂質代謝異常、インスリン抵抗性が肝発症に与える影響を明らかにする必要がある。
- 3) HCV による脂質代謝異常、インスリン抵抗性の発生に対する HCV コア蛋白アミノ酸変異の影響を明らかにする必要がある。
- 4) リバビリン併用ペグ・インターフェロン (PegIFN) 治療効果に対する肝脂肪化の影響が、我が国の症例において明らかにされた。今後は、欧米ほどに肥満の度合いが強くない我が国において、治療効果に対するインスリン抵抗性の影響を、更に検討する必要がある。
- 5) C 型肝炎ではインスリン抵抗性が合併しやすいものの、疫学調査では脳・心臓血管病変は増加しない可能性が示唆された。これを確認するとともに、C 型肝炎患者のインスリン抵抗性とメタボリックシンドローム合併の解離の実態を明らかにする。
- 6) 我が国においても、B 型肝炎に比して C 型肝炎患者では B 細胞リンパ腫の発生が多いことを示唆するデータが得られた。今後は、HCV 感染から B 細胞リンパ腫へと至る経路について明らかにする必要がある。
- 7) C 型肝炎では免疫系との相互作用が重要であることが示されたが、B 型肝炎においても同様の検討を行なう必要がある。

V. 行政政策への貢献の可能性

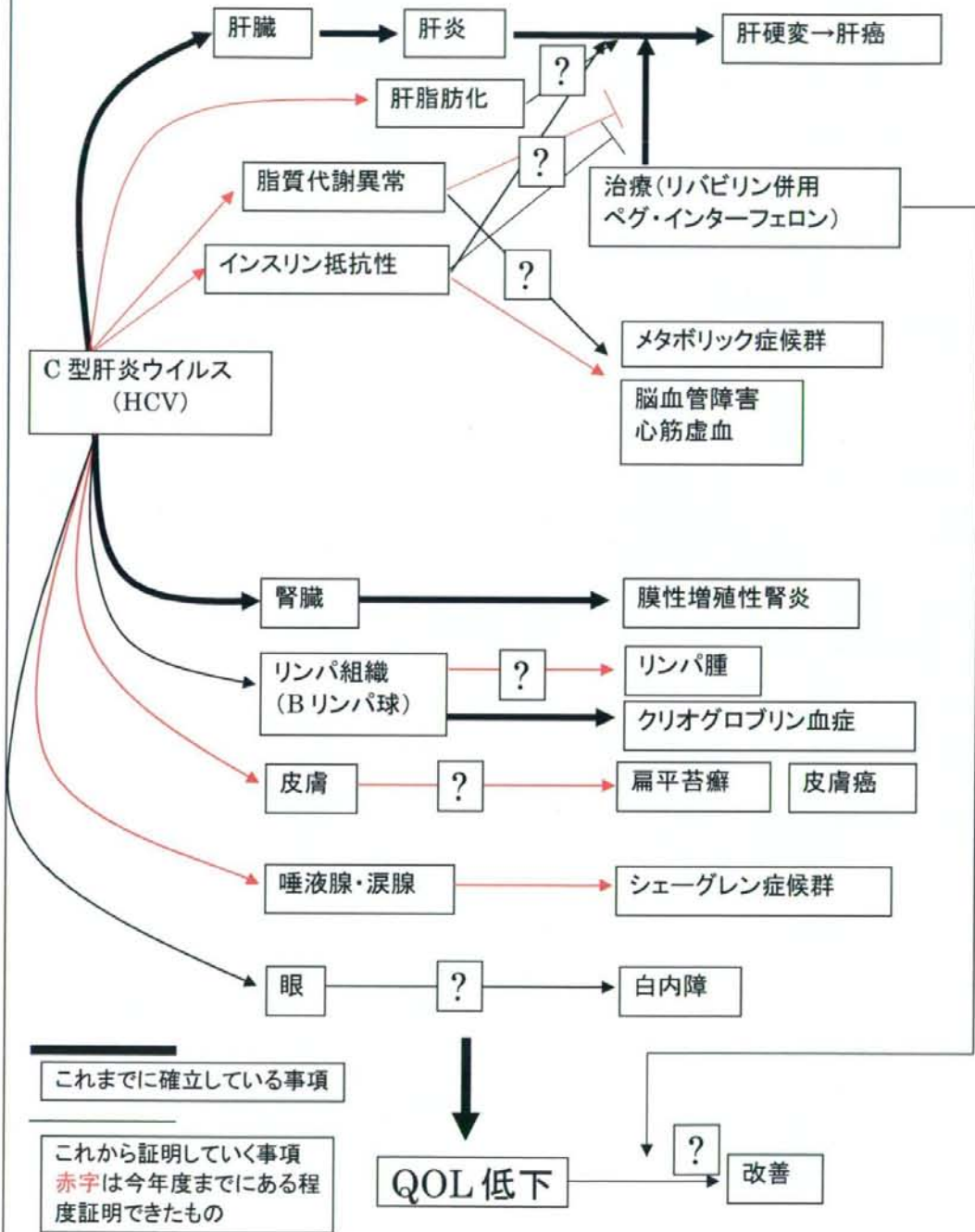
肝炎ウイルス感染症は全身性の疾患である。肝炎ウイルスの感染によってヒト体内において、免疫、代謝に多大な変化が起こり、それが病像、治療への反応に深い影響を与えているという病態を認識することが不可欠である。この様な認識をもって感染者の治療・管理に当ることにより、患者の予後、QOL を大幅に改善することが期待される。

VI. 本研究の成果 (発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

- 1) Tanaka N, Moriya K, Kiyosawa K, Koike K, et al. PPAR- α is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein. *J Clin Invest* 2008;118: 683-694.
- 2) Aizaki H, Morikawa K, Fukasawa M, Hara H, Inoue Y, Tani H, Saito K, Hanada K, Matsuura Y, et al. A critical role of virion-associated cholesterol and sphingolipid in hepatitis C virus infection. *J Virol* 2008; 82, 5715-5724.
- 3) Okamoto K, Mori Y, Komoda Y, Okamoto T, Okochi M, Takeda M, Suzuki T, Moriishi K, Matsuura Y. Intramembrane processing by signal peptide peptidase regulates the membrane localization of hepatitis C virus core protein and viral propagation. *J Virol*, 2008; 82, 8349-8361.
- 4) 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. *Hepatology* 2008;38:348-53.
- 5) Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008 in press
- 6) Nishimura T, Saito M, Takano T, Nomoto A, Kohara M, and Tsukiyama-Kohara K. Comparative Aspects on the Role of Polypyrimidine Tract Binding Protein in Internal Initiation of Hepatitis C Virus and Picornavirus RNAs. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2008, 5:435-48.
- 7) Ishizaka N, Ishizaka Y, Seki G, Nagai R, Yamakado M, Koike K. Association between hepatitis B/C viral infection, chronic kidney disease and insulin resistance in individuals undergoing general health screening. *Hepatology* 2008;38:775-783.

VII. III (3年間の研究成果の概要図等)

全身感染症としてのC型肝炎



○主任研究者の研究歴等**・過去に所属した研究機関の履歴**

昭和55年東京大学医学部医学科卒業。臨床研修、病院勤務後、昭和58年より東京大学医学部第一内科にてウイルス肝炎の研究を開始。

昭和59年より国立予防衛生研究所（現、感染研）腸内ウイルス部にて、分子ウイルス学、特にB型肝炎ウイルスに関する研究。

昭和61年より米国癌研究所(NCI)、米国赤十字社ホランド研究所にてアデノウイルス、B型肝炎ウイルス、HTLV-I、HIV-1に関する研究。

平成元年より東京大学医学部第一内科にてB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス感染症に関する研究。改称により東京大学医学部感染症内科にて同研究を継続。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

飯野四郎博士（東京大学医学部）

宮村達男博士（国立感染研）

Gilbert Jay 博士（米国癌研究所(NCI)、米国赤十字社ホランド研究所）

松浦善治博士（大阪大学微生物学研究所）

Christian Brechot 博士（フランス INSERM）

・主な研究課題

B型肝炎ウイルスによる病源性発現機構

B型肝炎における肝発癌機構、特にX遺伝子の役割

C型肝炎ウイルスによる病源性発現機構

C型肝炎における肝発癌機構、特にコア遺伝子の役割

C型肝炎における代謝異常の発生と肝病態への影響

HIV・HCV・HBV重複感染症における肝病態と治療

急性B型肝炎におけるウイルス増殖について

B型肝炎ウイルスの遺伝子型と病源性発現機構、等

・これまでの研究実績

- 1) PPAR- α is essential for severe hepatic steatosis and hepatocellular carcinoma induced by HCV core protein. **J Clin Invest** 2008;118:683-694.
- 2) Critical role of PA28 γ in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. **Proc Natl Acad Sci USA** 2007;104:1661-1666.
- 3) Hepatitis C virus and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. **Gastroenterology** 2004;126:840-848.
- 4) Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis. **Cancer Res** 2001;61: 4365-4370.
- 5) Hepatitis C virus core protein induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. **Nature Med** 1998;4:1065-1068.
- 6) Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. **Hepatology** 1998;27:1377-1382.
- 7) Sialadenitis resembling Sjögren's syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997;94:233-236.
- 8) Induction of cell cycle progression by hepatitis B virus HBx gene expression in quiescent mouse fibroblasts. **J Clin Invest** 1994;94:44-49.
- 9) High-level expression of hepatitis B virus HBx gene and hepatocarcinogenesis in transgenic mice. **Hepatology** 1994;19:810-819.
- 10) The serology of chronic hepatitis B infection revisited. **J Clin Invest** 1993;91:2586-2595.
- 11) HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice. **Nature** 1991;351:317-320.
- 12) Transgenic mouse model for human gastric cancer. **Proc Natl Acad Sci USA** 1989;86:5615-5619.

・平成21年度 肝炎等克服緊急対策事業への新規研究課題への応募状況

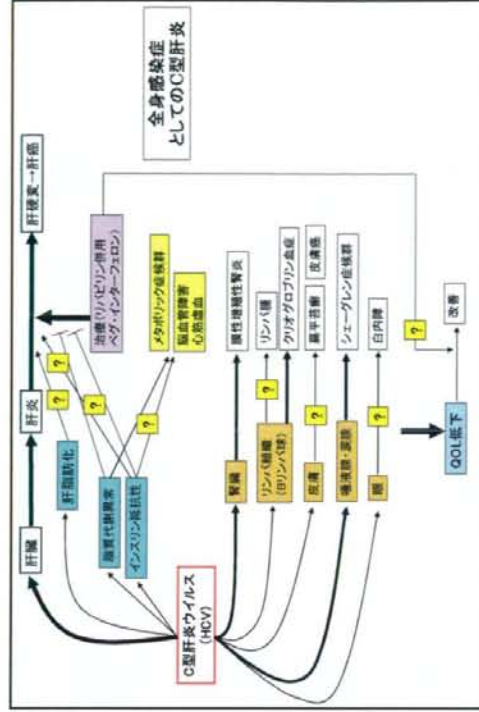
肝炎ウイルスと代謝・免疫系の相互作用に関する包括的研究 (21281101) に研究代表者として申請中

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 (ウイルス病因班)

(H18-肝炎一般-005)

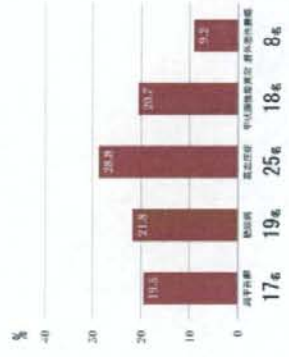
研究組織

- | | | |
|-------|---|--------|
| 主任研究者 | 東京大学医学部 感染症内科 | 小池 和彦 |
| 分担研究者 | 久留米大学医学部 消化器疾患情報講座
(久留米大学医学部内科学血液内科部門) | 佐田 通夫 |
| | 大阪府済生会吹田病院 | (岡村 孝) |
| | 虎ノ門病院分院 | 熊田 博光 |
| | 九州大学医学部 総合診療部 | 純 |
| | 東京大学医学部 循環器内科 | 信和 |
| | 東京大学医学部 感染症学 | 森藤 恭博 |
| | 国立感染症研究所 分子ウイルス学分野国立 | 松浦 善治 |
| | 大阪大学微生物病研究所 血液・安全性研究部 | 山口 一成 |
| | 熊本大学医学部 感染症阻止学 | 森子 勝二 |
| | 神戸大学大学院医学系研究科微生物学分野 | 勝二 部夫 |



C型慢性肝炎患者での多臓器疾患の合併
久留米大学医学部消化器疾患情報講座
長尾由美子, 佐田通夫

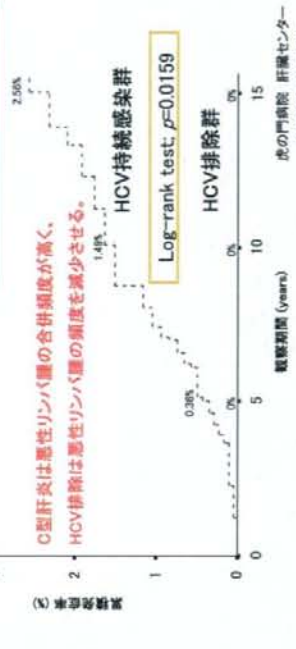
扁平苔癬とは
口は痛い!
皮膚はかゆい!



Nagan Y, Sato M et al. J Gastroenterol Hepatol 2007

C型肝炎におけるIFN治療効果と悪性リンパ腫出現率

健康人	0.008%/年
C型肝炎無治療群	0.23%/年
C型肝炎IFN群	0.06%/年



虎の門病院 肝臓センター
芥田憲夫・植田博光

B cell clonality: HCV(+)群とHCV(-)肝疾患群の比較

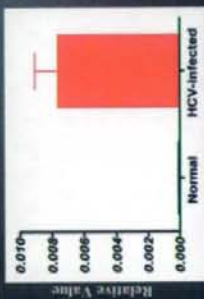
久野水次 内科学講座 血液内科部門(1) 消化器内科部門(2)
岡村 幸(1) 大坪博徳(1) 坂田謙太(2)

Characteristics of patients with liver disease with or without HCV.

Variables	HCV(+) n = 240	HCV(-) n = 150	P
Age (years)	67.0 ± 8.8	68.5 ± 8.6	0.513
Sex (Male/Female)	116/124	66/84	0.404
WBC ($\times 10^9$)	44.0 ± 13.7	47.4 ± 13.7	0.016
ALT (U/L)	56.0 ± 36.9	38.3 ± 70.0	<0.001
T.B (mg/dl)	1.08 ± 0.70	0.95 ± 0.51	0.054
Clones with clonal B cells	7 (2.9%)	0 (0%)	0.047

Enhancement of AID mRNA/protein expression in the B cell subset of HCV-infected patients

Real time RT-PCR



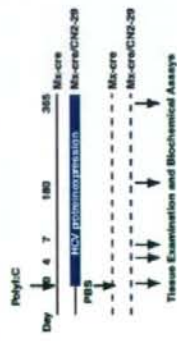
Western Blotting



国立感染症研究所 血液・免疫・女性研究部
水島利明 山口一哉

MxCre GN2マウスにおけるBリンパ腫の発生

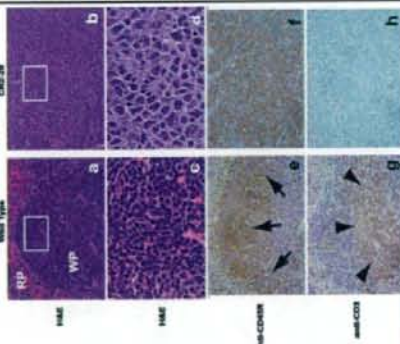
(A)HCV遺伝子発現スケジュール



(B)HCVタンパク質発現確認

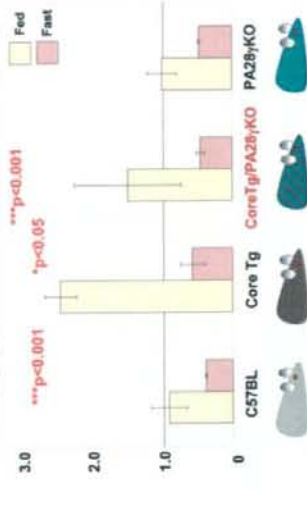


(C)リンパ腫組織



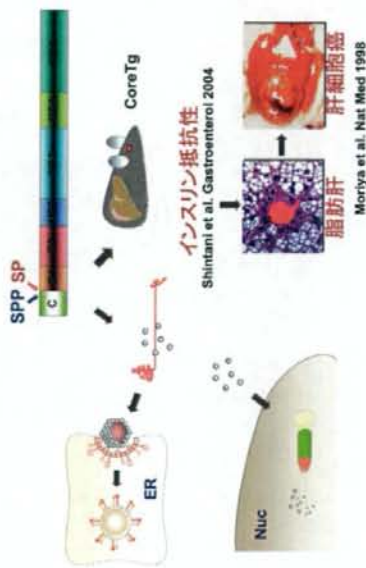
摂食時および絶食時における血中インスリン濃度 PA28 γノックアウト・コア遺伝子トランスジェニックマウス

Plasma insulin (ng/ml)



2ヶ月齢

HCVコア蛋白質の核移行と病原性



大阪府済生会吹田病院
岡上 武

C型慢性肝炎における脂肪化に関する因子(多変量解析)

Factors	Odds ratio	95% confidence interval	P
Age	1.02	1.00-1.05	0.11
Male gender	0.78	0.42-1.46	0.44
BMI	1.20	1.07-1.33	0.001
Fasting glucose	1.00	0.98-1.02	0.90
Triglyceride	1.01	1.01-1.02	0.001
Activity grade A2 or A3	2.18	1.15-4.13	0.02
Fibrosis stage F3 or F4	2.53	1.15-5.59	0.02

IFN治療効果別に見た累積DM発症率



大阪府済生会吹田病院
岡上 武

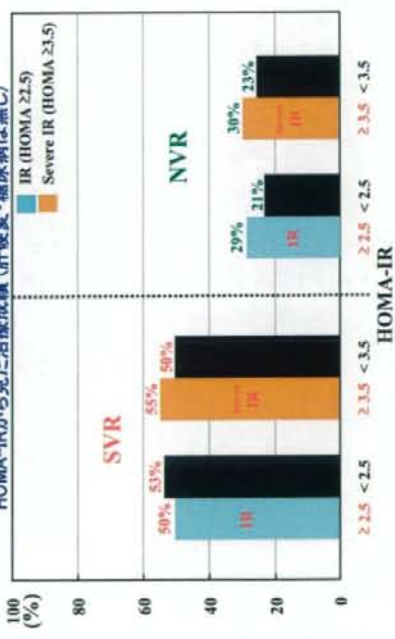
肥満者における高度線維化予測因子の解析

	軽度線維化群	高度線維化群	univariate	multivariate	Odds's ratio
年齢	57.0 (27-79)	57.5 (36-66)	0.113	-	-
性別: 男/女	50 / 183	16 / 28	0.718	-	-
BMI (kg/m ²)	21.3 (16.5-24.7)	22.3 (19.3-24.8)	0.302	-	-
IFN歴: 有/無	40 / 113	13 / 31	0.791	-	-
ALT (U/L)	51 (17-194)	88 (33-290)	<0.001	0.957	-
中性脂肪 (mg/dl)	79 (32-209)	85 (44-131)	0.321	-	-
血小板数 (万/μl)	17.2 (6.3-28.8)	12.7 (5.9-22.5)	<0.001	0.185	-
4週間γ-GT (ng/ml)	41 (2.4-7.6)	5.4 (3.4-8.8)	<0.001	0.102	-
γ-GT (ng/ml)	26 (9-556)	195 (28-488)	<0.001	0.263	-
γ-GP (ng/ml)	112 (19-318)	132 (19-419)	0.008	0.554	-
HOXA1B	1.4 (0.2-4.8)	3.5 (0.7-6.6)	<0.001	0.825	1.1
Tra (ng/ml)	25.4 (10.0-43.7)	35 (18.2-83.4)	0.001	0.029	2.439

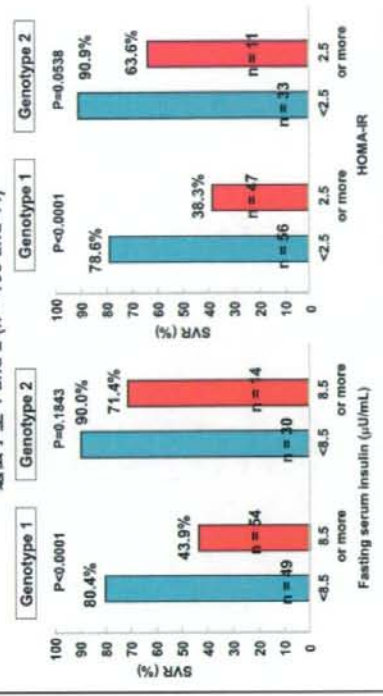
Univariate: Mann-Whitney's U test (*Fisher's exact probability test, multivariate: logistic regression analysis)

【検討3】インスリン抵抗性から見たPEG-IFN/RBV併用療法の成績

PEG-IFN-RBV併用を完遂したHCV-1b 72例における
HOMA-IRから見た治療成績(肝硬変・糖尿病は無し)



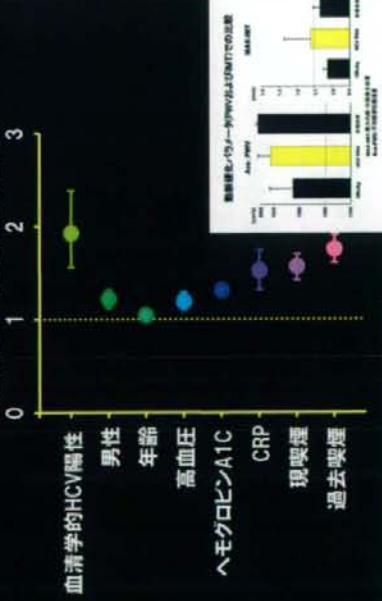
インスリン抵抗性とPegIFN/RBV治療SVR
遺伝子型 1 and 2 (n = 103 and 44)



九州大学病院 総合診療科 (感染症内科)
林 誠、古江重浩

多変量ロジスティック回帰分析

頸動脈プラークに対するオッズ比



東京大学循環器内科 石坂卓和

