

200933017A

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

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

平成21年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 佐田 通夫

平成22(2010)年 3月

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

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

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐田 通夫

平成22(2010)年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

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 佐田 通夫	----- 1
---------------------------------------	---------

### II. 分担研究報告

#### A. 肝疾患の合併症に対する臨床病態解明と治療介入

##### 1) 栄養補助食品の開発

○肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染の認識と対策 - 多施設共同研究(班全体研究) -	----- 7
--	---------

○久留米大開発食品である「分岐鎖アミノ酸(BCAA)・亜鉛含有食品  
(アミノフィール®)が、肝疾患患者の味覚感覚に及ぼす影響  
研究分担者 長尾由実子

○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における 生物統計学的解析 研究分担者 角間辰之	----- 14
---	----------

##### 2) 自己免疫性肝炎の病態解析

○自己免疫性肝炎における肝硬変進展に関する病態解析 研究分担者 大平弘正	----- 18
---	----------

○自己免疫性肝炎における発癌の検討 研究分担者 井出達也	----- 20
---------------------------------	----------

##### 3) HCV関連肝疾患

○全C型肝炎例の最終転帰とIFN治療介入の効果 研究協力者 山崎一美	----- 24
---------------------------------------	----------

○糖尿病治療薬とHCV関連肝細胞癌 研究分担者 川口巧	----- 31
--------------------------------	----------

○C型肝炎を合併する乾癬患者の詳細調査（1）	-----	37
研究分担者 今福信一		
○C型肝炎組織を用いた酸化的DNA傷害の検討	-----	40
研究分担者 加藤淳二		
○肝内鉄沈着の定量化：拡散強調画像をベースとした エコープラナーイメージングの有用性	-----	44
研究協力者 東南辰幸		
4) 非B非C関連肝疾患		
○非B非C型肝炎の臨床的特徴に関する検討	-----	46
研究分担者 八橋弘		
○非B非C型肝炎細胞癌におけるB型肝炎ウイルスの関与	-----	51
研究分担者 横須賀收		
○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(第2報)； 非B非C肝癌の非癌部における酸化ストレスマーカー発現に関する病理学的検討	-----	55
研究分担者 矢野博久		
<b>B. 新規治療法の開発</b>		
○脾臓摘出が肝臓・脂肪組織の脂質代謝に及ぼす影響	-----	58
研究分担者 清家正隆		
○薬剤性肝硬変モデルラットに対するグレリンの治療効果	-----	60
研究協力者 細田洋司		
○ペプチドワクチンによる肝発癌・病態進展抑制 - 複数のHLAタイプ拘束性に細胞性免疫応答を誘導できる HCVコアタンパク質由来T細胞エピトープペプチド -	-----	63
研究分担者 伊東恭悟		
○血管内皮前駆細胞を用いた肝再生療法	-----	68
研究代表者 佐田通夫		
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	-----	71
<b>IV. 研究成果の刊行物・別刷</b>	-----	75

# I . 総括研究報告

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）  
総括研究報告書（平成 21 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

研究代表者： 佐田通夫 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 教授

研究要旨

肝疾患の終末像である肝硬変は、全身に種々の疾患・病態を引き起こすため多方面からの病態解明と対策が必要である。本研究班の目的は、肝疾患の進展抑制を視野にいたれた多方面からの病態解明と治療の介入による臨床効果の実証と抗ウイルス療法以外の新規治療法の確立である。本年度の治療介入研究では、当大学で開発した BCAA 含有栄養補助食品の安全性と有効性を市販後全例追跡調査で確認した。さらに、プラセボ対照二重盲検試験を多施設共同研究として開始した。また同食品による味覚感度改善効果を明らかにした。肝疾患患者のジブリオ・バルニフィカス感染症に対する認知度を調査し、認知度は極めて低いという結果をもとに患者、医療従事者への啓発活動を行った。共同研究として、AIH 患者での肝硬変進展因子と肝癌・他臓器癌の発生についての検討を行った。C 型肝炎の病態解析では、某地域住民の大規模疫学調査において IFN 療法の介入は、SVR には関連なく生命予後を非感染者と同等にすることが示された。インスリン製剤や SU 剤の投与は肝癌発生の独立因子であることが示された。一方、C 型慢性肝炎患者の肝細胞内では 8-OHdG が肝発癌や進展に関わる多数の遺伝子内に存在することが報告された。また肝内鉄濃度評価法として、MRI による高感度評価法の開発が報告された。HCV 感染と乾癆に関する詳細な調査結果が報告され、治療法についての提案がなされた。今後の増加が予想される非 B 非 C 型肝炎癌に関しての九州地区での大規模な調査結果と背景肝組織像の観察結果が示された。新規治療法の開発では、ハイブリッド訓練法の非アルコール性脂肪肝に対する効果、脾摘が脂質代謝に及ぼす影響や肝硬変ラットの肝再生におよぼすグレリンの効果、C 型肝炎患者に対するペプチドワクチンの肝発癌抑制効果、また血管内皮前駆細胞を用いた肝再生療法の新たな工夫などの検討結果と有効性が報告された。

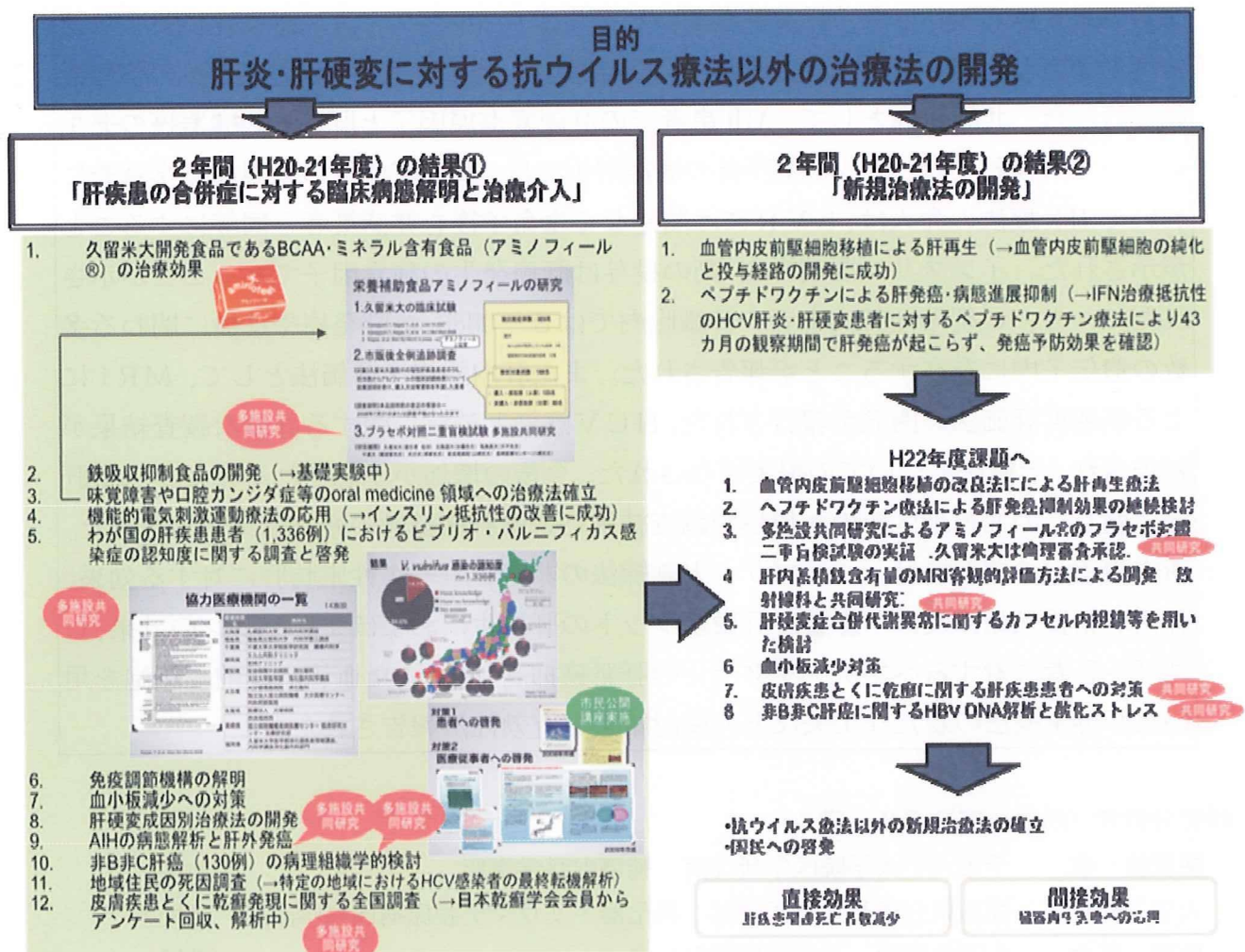
研究分担者（所属研究機関名・職名）

横須賀 収	千葉大学大学院医学研究院 腫瘍内科学講座	教授
大平 弘正	福島県立医科大学医学部 消化器・リウマチ膠原病内科学講座	教授
角間 辰之	久留米大学 バイオ統計センター	教授
伊東 恭悟	久留米大学医学部 免疫・免疫治療学講座	教授
矢野 博久	久留米大学医学部 病理学講座	教授
八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター	部長

加藤 淳二	札幌医科大学医学部 内科学第四講座	教授
清家 正隆	大分大学医学部 肝疾患相談センター	講師
今福 信一	福岡大学医学部 皮膚科学教室	准教授
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
川口 巧	久留米大学医学部 消化器疾患情報講座	講師
井出 達也	久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門	講師

研究協力者（所属研究機関名・職名）

山崎 一美	奈良尾病院	院長
細田 洋司	国立循環器病センター研究所生化学部	特任研究員
服部 淳彦	東京医科歯科大学 教養部 生物学	教授
東南 辰幸	久留米大学医学部 放射線医学講座	助教



## A. 研究目的

肝硬変への進展抑制、或いは肝硬変の進行や肝発癌阻止を視野にいたした抗ウイルス療法以外の新たな治療法の開発と多方面からの病態解明、治療の介入による臨床効果を実証することを目的とする。

## B. 研究方法

研究は班の全体研究、班員、班友によるグループ共同研究、班員、班友の個別研究に分類され行われている。研究内容は、肝疾患の合併症または合併する臨床病態の解析と治療の介入によっておこる病態に関する研究、新規治療法の開発を目指した研究によって構成されている。治療介入研究では久留米大学で開発された BCAA 含有栄養補助食品の摂取状況に関する全例追跡調査が行われ、安全性と有効性を検討し、今年度からはプラセボ対照二重盲検多施設共同研究が開始された。さらに同食品による味覚改善効果が検討された。班全体研究として肝疾患患者に対するビブリオ・バルニフィカス感染症の認知度に関するアンケート調査が実施され、その結果をもとに患者と、医療従事者への啓発活動を実施した。臨床病態解明では AIH における肝硬変進展に関する病態の解析、地域住民における C 型肝炎の最終転帰が長期大規模疫学調査によって検討された。また糖尿病治療薬と HCV 関連肝癌との関連を、肝癌群と非肝癌群の 2 群間で横断的解析により検討した。肝発癌の機序を解明するためにヒト肝癌の非癌部組織 DNA を用いて、8-OHdG を標的とした ChIP on ChIP assay が行われた。除鉄療法の指標を確立するために MRI による肝内鉄

濃度評価法を検討した。HCV の肝外病変との関連が示唆される乾癬の全国アンケート調査と患者の詳細調査を行うとともに治療法を検討した。非 B 非 C 型肝炎の九州地区での発生状況を調査すると共にその原因を明らかにするための検討を行った。非 B 非 C 型肝炎、肝硬変患者の血中 HBVDNA の陽性率を TaqManPCR を用いて検討した。新規治療法の開発では、ハイブリッド訓練法による非アルコール性肝障害患者に対する治療効果を検討した。動物モデルを用いた実験では、脾摘の脂質代謝に対する影響を検討した。肝硬変ラットの肝再生に対するグレリンの効果を検討した。HCV ペプチドワクチンによる肝発癌抑制効果を C 型肝炎患者への投与によって検討した。血管内皮前駆細胞を用いた肝再生療法についての治療法の工夫を行った。

(倫理面への配慮)

研究の実施に際しては倫理委員会での承認を得た。調査にあたっては患者に承諾を得ると共に、個人名が同定されない等の配慮をしたので倫理面では問題はない。

## C. 研究結果と考察

治療介入に関する研究では久留米大学で開発した BCAA 含有栄養補助食品の安全性と有効性を市販後全例追跡調査で確認した。安全性と有効性の統計解析はバイオ統計学の専門家によって行われたが、有効性については摂取群におけるコリンエステラーゼとプロトンピン値の有意な上昇が確認された。また今年度からプラセボ対照二重盲検試験の多施設共同研究を開始した。また同食品の摂取が肝疾患患者の味覚感度を改

善することが明らかになった。特に酸味の改善では有意差が認められた。肝疾患患者のビブリオ・バルニフィカス感染症に対する認知度を調査したが、認知度は極めて低い事実が確認された。そこで、その結果をもとに患者、医療従事者への啓発活動を行った。次に、共同研究として AIH の肝硬変進展因子と肝癌や他臓器癌への関与を解析した。肝硬変への進展が確認された患者は AIH 患者全体の 23% を占めており、このうちの 93% は診断時すでに肝硬変に進展していたこと、AIH の再燃例に肝硬変が多く、診断時年齢が若く、ALT、IgG の高値例に肝硬変進展例が多いことが明らかになった。AIH 長期観察例では肝癌だけでなく他臓器の発癌リスクも高いことが示唆された。

C 型肝炎の病態解析では某地域住民の大規模疫学調査によって、IFN 療法の介入によって SVR に関連なく生命予後は非感染者と同等になることが明らかにされた。無治療例では生命予後が非感染者の半分であることも示された。インスリン製剤や SU 剤の投与が肝癌発生の独立要因であることを示唆する結果が得られた。今後は、この件に関する医療従事者への啓発が必要である事と、インスリン抵抗性を有する C 型肝炎患者の新たな治療法の確立が急務であることが推察された。また C 型慢性肝炎患者の肝細胞内で 8-OHdG が肝発癌や進展に関わる多数の遺伝子内に存在することが示された。MRI による肝内鉄濃度高感度検出法が報告された。これは瀉血療法の効果の指標として、また肝内の鉄濃度と発癌や線維化進展との関連を解析する上で重要な検査法になりうる可能背がある。HCV 感

染と乾癬に関する詳細な調査結果と治療法についての提案がなされた。HCV が乾癬の発症要因になりうること、IFN 療法が乾癬を悪化させることが示された。今後の増加が予測されている非 B 非 C 型肝炎に関する九州地区の大規模な調査結果と肝組織像の検討結果が示された。非 B 非 C 型肝炎の明らかな増加、HCV 肝癌の減少と高齢化、HBV 肝癌は減少していないことなどが示された。非 B 非 C 型肝炎では血中から高頻度に HBVDNA が検出されることから成因に HBV の関与を明らかにする必要性が示された。新規治療法の開発では、ハイブリッド訓練法による非アルコール性脂肪肝の改善効果が確認された。動物モデルを用いて、脾摘が脂質代謝に及ぼす影響、グレリンの肝再生に及ぼす効果や機序が検討され、今後の研究の展開が期待される。C 型肝炎に対するペプチドワクチンの肝発癌抑制効果に関する検討では、ワクチンが肝発癌阻止に有効である可能性を示唆する結果が示された。血管内皮前駆細胞を用いた肝再生療法の開発では、純化した CD34 陽性細胞のみを経肝動脈的に投与する方法を考案し、この方法を 5 例の患者に施行した。総ビリルビン値の低下、血清アルブミン値の増加、CP スコアの改善、腹水の改善、内服利尿剤の減量などが観察されており、さらに症例を積み重ねる必要がある。

#### D. 結論

我々の班研究の目的は肝硬変に対する抗ウイルス以外の治療法の開発である。

肝硬変は全身疾患として捉えねばならない。したがって病態解明や治療法の確



立には多方面からの、アプローチが必要かつ、重要だと考えている。また病態解明や新規治療法の開発で得られた情報は国民に還元すべきであり、この観点からの啓発活動も行われていると判断している。

## E. 健康危険情報

ビブリオ・バルニフィカス感染症は、肝疾患患者にとって致死率の高い感染症であるにもかかわらず、患者に十分な情報提供がなされていない。正しい知識を普及するための措置を講じなければ、国民の生命や健康の安全を脅かす事態に陥ると考えられ、情報提供を積極的に実施すべきである。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Sata M. Aminofeel<sup>®</sup> improves the sensitivity to taste in patients with HCV-infected liver disease. Med Sci Monit 2010 in press.
2. Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsushashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge about *Vibrio vulnificus* infection in Japanese patients with liver diseases: A prospective multicenter study. Med Sci Monit 2009; 15: 115-120.
3. Taura N, Fukushima N, Yatsushashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabaru A, Komorizono Y, Taketomi A, Matsumoto S, Tamai T,

Muro T, Nakao K, Fukuizumi K, Maeshiro T, Inoue O, Sata M. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area: Trends of HCC incidence in western Japan. (submitted).

4. Yutani S, Komatsu N, Shichijo S, Yoshida K, Takedatsu H, Itou M, Kuromatu R, Ide T, Tanaka M, Sata M, Yamada A, Itoh K. Phase I clinical study of a peptide vaccination for hepatitis C virus-infected patients with different human leukocyte antigen-class I-A alleles. Cancer Sci. 2009; 100(10): 1935-1942.
5. Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, Shirachi M, Tateishi I, Nagata E, Sata M. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection. Liver Int. 2009; 30: 479-486.
6. Kawaguchi T, Yamagishi S, Sata M. Branched-chain amino acids and pigment epithelium-derived factor: novel therapeutic agents for hepatitis c virus-associated insulin resistance. Curr Med Chem. 2009;16:4843-57.

### 2. 学会発表

1. Tonan T, Fujimoto K, Qayyum A, Kawaguchi T, Kawaguchi A, Okuda K, Nagata S, Hayabuchi N, and Sata M. Quantification of Hepatic Iron Overload. Usefulness of Echo-Planar

Imaging Based Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. ISMRM in Sweden May, 2010.

2. Arinaga T , Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuhara K, Kuwahara R, Koga Y, Kumashiro R, Sata M. The risk factor for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. 19th APASL, Hong Kong, China, 2009.
3. Kawaguchi T, Taniguchi T, Morita Y, Shirachi M, Tateishi Y, Nagata E, Sata M. Use of exogenous insulin or sulfonylurea associated with an increased incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Copenhagen, Denmark, 2009.

## II . 分担研究報告

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）  
分担研究報告書（平成 21 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： 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

研究課題 1：肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染の認識と対策  
－ 多施設共同研究（班全体研究）－

研究課題 2：久留米大開発食品である「分岐鎖アミノ酸（BCAA）・亜鉛含有食品（アミノフィール®）」が、肝疾患患者の味覚感度に及ぼす影響

研究要旨： **研究課題 1 (Nagao Y et al. Med Sci Monit 2009)** ビブリオ・バルニフィカス感染症は、肝疾患患者にとって致死率の高い感染症である。厚生労働省や農林水産省では、ウェブサイト上で注意喚起を促しているが、「新しい肝炎総合対策の推進」サイトとはリンクがなく、患者への情報提供は不十分であると言わざるを得ない。今日までに、わが国で誌上発表されたビブリオ・バルニフィカス感染症患者は、その約 9 割が肝硬変や肝癌、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、班全体研究の一環として、肝疾患患者におけるビブリオ・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、同感染症に関する患者並びに医療従事者に向けた啓発活動に役立てることを目的とした。さらに平成 21 年度は、肝疾患患者の同感染症に関する認識度の向上を確認するための再調査を実施した。2008 年 8 月 1 日～10 月 31 日にかけて、肝臓専門医が常勤する全国 14 医療機関において、肝疾患患者がビブリオ・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。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である。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 %、肝硬変患者（304 例）では 17.4 %であり、いずれも十分な認識度ではなかった。また、たとえビブリオ・バルニフィカス感染症を認識しているハイリスク患者であっても、「季節を気にせず生もの（魚介類）を食べる」と回答した割合が高かった。肝疾患患者へのビブリオ・バルニフィカス感染症に対する正しい知識を普及するために、患者向けの小冊子（平成 20 年度）と医療従事者向けの小冊子（平成 21 年度）を作成した。また平成 21 年度の再調査の結果、肝疾患患者 205 例中 52.2%がビブリオ・バルニフィカス感染症を認識し、昨年度も回答した患者では 78.4%の認識度に向上していた。本感染症による死亡者を減らすために、国も啓発活動に努めるべきである（Nagao Y et al. Med Sci Monit 2009）。

**研究課題 2 (Nagao Y et al. Med Sci Monit in press)** 亜鉛欠乏状態は、生体にさまざまな病態を引き起こす。とくに慢性肝疾患患者では、味覚障害を合併する。一方、私ども久留米大学は、慢性肝疾患患者に対する臨床試験を経て、BCAA・亜鉛含有栄養補助食品（アミノフィール®）を開発し商品化した（2007年3月生活文化舎販売）（Kawaguchi T, Nagao

Y, Sata M et al. Int J Mol Med 2008) (Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M et al. Liver Int 2007)。本研究では、アミノフィールが肝疾患患者の味覚感度に及ぼす影響を検討した。対象は慢性肝疾患患者9名。このうち、1名のみが味覚異常を自覚し、8名は自覚がなかった。アミノフィール摂取前と90日摂取後(2包/日)の4味(甘・塩・酸・苦)についてテーストディスクによる定性定量検査並びに生化学検査を実施し、比較検討した。味覚感度は、4味の各々を6スケール(I・II・III・IV・V・VI)に分類し、I・II・IIIを標準感度、IV・V・VIを異常感度とした。1名のみが、味覚異常を自覚していたにもかかわらず、酸味では4名が味覚異常所見を、苦味では2名が味覚異常所見を示した。アミノフィール摂取90日後に、酸味の感度は有意に改善した(P=0.0313)。また甘味についても改善傾向を示した(P=0.0625)。生化学検査では、亜鉛値がアミノフィール摂取後に有意に上昇した(84.1±18.0 vs. 108.4±23.5, P=0.0209)。アミノフィールは、味覚異常者にとって有益なサプリメントであると考えられた(Nagao Y, Sata M et al. Med Sci Monit in press)。

## 研究1 肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染の認識と対策

— 多施設共同研究(班全体研究) —  
(Nagao Y et al. Med Sci Monit 2009; 15: 115-120.)

### A. 研究目的

ビブリオ・バルニフィカス感染症は、肝疾患患者にとって致死率の高い感染症である。厚生労働省や農林水産省では、ウェブサイト上で注意喚起を促しているが、「新しい肝炎総合対策の推進」サイトとはリンクがなく、患者への情報提供は不十分であると言わざるを得ない。

日本におけるビブリオ・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。

ビブリオ・バルニフィカス感染症について、わが国で今日までに誌上発表された約200論文のうち、患者の9割は、肝硬変や肝臓癌、慢性肝炎など何らかの肝疾患を有す。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ビブリオ・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。また本年度に再調査を実施することによって、肝疾患患者のビブリオ・バルニフィカス感染症に関する認識度が向上したかどうかを検討した。

### B. 研究方法

肝臓専門医が常勤する全国14医療機関(表1)において、肝疾患患者がビブリオ・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。

アンケート回答後、肝疾患患者に、ビブリオ・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。

表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	加藤淳二	100
2	福島県	福島県立医科大学	大平弘正	97
3	千葉県	千葉大学	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	社会保険中央病院	大野智義	100
7	大分県	大分大学	清家正隆	100
8	大分県	大分循環器病院	森 哲	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	八橋 弘	59
14	福岡県	久留米大学	佐田通夫、長尾由実子、井出達也、川口巧、松岡久子	213

(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ビブリオ・バルニフィカス感染症に対する認識

1,336例のアンケートを回収した(回収率97.3%)。1,336例(平均年齢61.4歳)における肝疾患の内訳は、HCV関連肝疾患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。

ビブリオ・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%)(図1)、肝硬変患者(304例)では、17.4%であり(図2)、決して十分な認識を持っていなかった。

図1

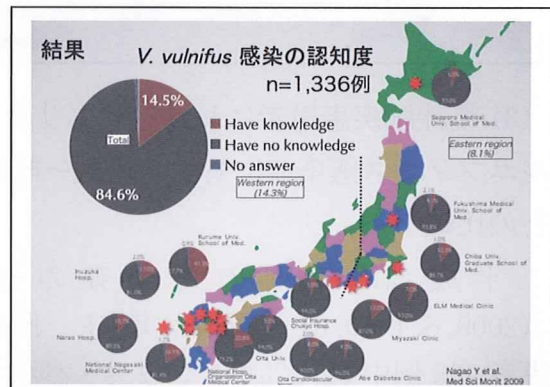
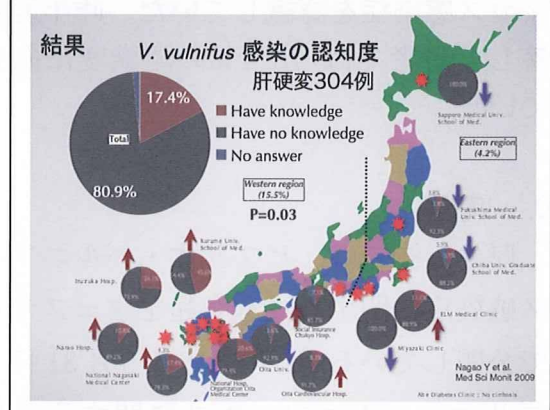


図2



また、たとえビブリオ・バルニフィカス感染症を認識しているハイリスク患者であっても、「季節を気にせず生の魚介類を食べる」と回答した割合が高かった。

## (2) 国民への啓発

肝疾患患者へのビブリオ・バルニフィカス感染症に対する正しい知識を普及するために、患者向けの小冊子（平成 20 年度）と医療従事者向けの小冊子（平成 21 年度）を作成した（図 3）。

図 3



(3) 慢性肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染症に対する認識へ昨年度との比較

平成 21 年度の再調査の結果（2009. 6. 1-10. 31 久留米大実施）、肝疾患患者 205 例中 52.2%がビブリオ・バルニフィカス感染症を認識していた。昨年度も回答した患者では 78.4%の認識度に向上していた。

## D. 考察

厚生労働省は、ビブリオ・バルニフィカス感染症に関する注意喚起をウェブサイトで公開しているが（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>）、「新しい肝炎総合対策の推進」サイトとはリンクがなく、患者への情報提供は不十分であると言わざるを得ない。本研究の結果、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を普及するためには、患者並びに医療従事者への教育が不可欠である。生の魚介類を避けるという指導だけでなく、感染した際の症状や緊急連絡先を患者に周知することが必要である。

## 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が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患者の認知度は低いことが明らかとなった。本感染症に対する患者並びに医療従事者への教育、そして国としての取り組みが必要である（Nagao Y et al. Med Sci Monit 2009）。

**研究 2** 久留米大開発食品である分岐鎖アミノ酸 (BCAA)・亜鉛含有食品 (アミノフィール®) が、肝疾患患者の味覚感度に及ぼす影響 (Nagao Y et al. Med Sci Monit 2010 in press)

**A. 研究目的**

亜鉛欠乏状態は、生体にさまざまな病態を引き起こす。とくに慢性肝疾患患者では、味覚障害を合併し、肝疾患の病態が進展するとともに、血中亜鉛濃度が低値を示すことが知られている。一方、非代償性肝硬変患者は、しばしば食事摂取量が十分であるにもかかわらず、低アルブミン血症を呈するため、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤による治療が行われる。BCAA 長期投与が、イベント発生率 (肝癌発生、静脈瘤破裂、肝不全の進行) を有意に低下させることも、本邦大規模臨床試験で証明されている。

ただし、BCAA 製剤の保険適用はアルブミン値が 3.5g/dL 以下である。そこで私どもは、慢性肝疾患患者に対する臨床試験を経て、BCAA・亜鉛含有栄養補助食品 (アミノフィール®) を開発した (2007 年 3 月発売生活文化舎販売、東京) (図 4)。本品摂取により、アルブミン値並びに亜鉛値が有意に上昇し、男性では本品摂取後 60 日の HOMA-IR および HOMA-%β の値が投与前と比較して有意に低下し、インスリン抵抗性改善作用を有することを明らかにした

(Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M et al. Int J Mol Med 2008) (Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M et al. Liver Int 2007)。

またアミノフィールの市販後調査により、安全性と効果が認められている (図 5 第 2

項目)。本研究では、アミノフィールが肝疾患患者の味覚感度に及ぼす影響を検討した。

図 4

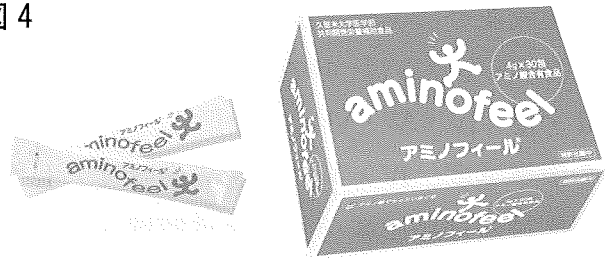
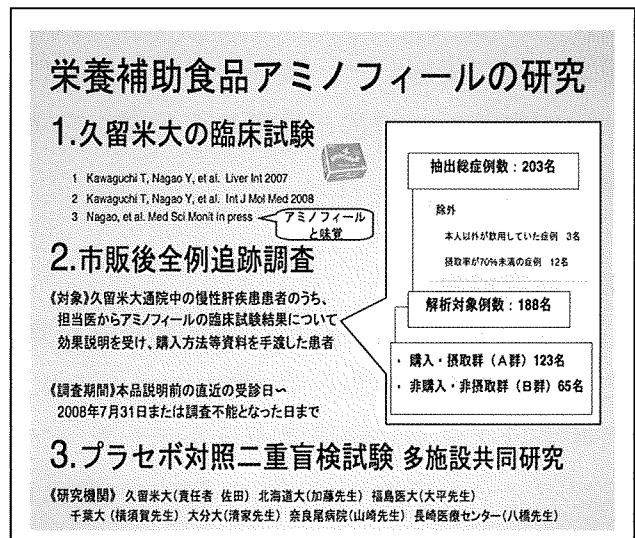


図 5



**B. 研究方法**

当大学病院通院中の患者で、下記の条件を満たす9名を対象にした。

適応基準：①ウイルス性肝疾患患者、②食事摂取量が保たれているにもかかわらず、低アルブミン血症 (3.5-4.0g/dL) を認める者。ただし、肝性脳症を認める者、腹水を認める者、肝細胞癌を認める者、腎不全を認める者は除外した。すなわち、慢性肝疾患患者9名 (C型慢性肝炎5名、C型肝硬変3名、C型慢性肝炎インターフェロン治療後 SVR1例) を対象とした。このうち、1名のみが味覚異常を自覚し、8名は自覚がなかった。



上記患者に対し、アミノフィール摂取前と90日摂取後（2包/日）の4味（甘・塩・酸・苦）についてテーストディスクによる定性定量検査並びに生化学検査を実施し、比較検討した。味覚感度は、4味を各々6スケール（I・II・III・IV・V・VI）に分類し、I・II・IIIを標準感度、IV・V・VIを異常感度とした。右側鼓索神経領域を判定味覚領域とした。

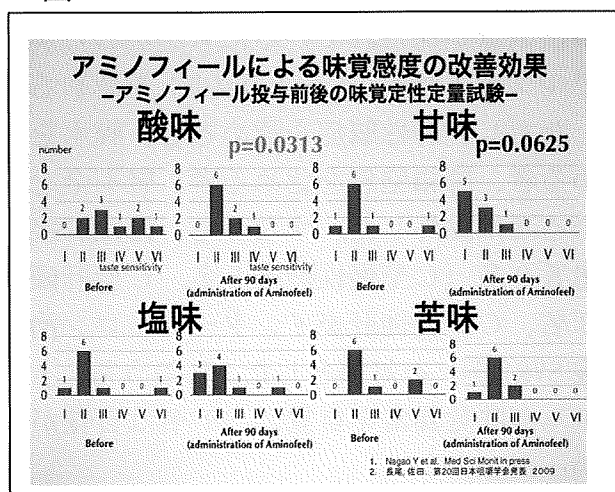
（倫理面への配慮）

本研究は久留米大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。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

9名のうち1名のみが、味覚異常を自覚していたにもかかわらず、酸味では4名が、苦味では2名が味覚異常所見を示した。アミノフィール摂取90日後に、酸味の感度は有意に改善し（ $P=0.0313$ ）、甘味も改善傾向を示した（ $P=0.0625$ ）（図6）。生化学検査では、亜鉛値がアミノフィール摂取後に有意に上昇した（ $84.1 \pm 18.0$  vs.  $108.4 \pm 23.5$ ,  $P=0.0209$ ）。

図6



常所見並びに血中亜鉛濃度が低値であることが示された。また、亜鉛を含有するアミノフィールは、味覚感度並びに亜鉛値の改善に有用であった。以上より、アミノフィールは、味覚異常者にとって有益なサプリメントであると考えられた (Nagao Y et al. Med Sci Monit 2010 in press)。

### F 研究発表

論文発表

1. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Sata M. Aminofeel® improves the sensitivity to taste in patients with HCV-infected liver disease. Med Sci Monit 2010 in press.
2. Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsunashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge about *Vibrio vulnificus* infection in Japanese patients with liver diseases: A prospective multicenter study. Med Sci Monit 2009; 15: 115-120.
3. Nagao Y, Sata M. High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma. Med Sci Monit 2009; 15: 453-459.
4. 佐田通夫, 長尾由実子, 大坪維範, 岡村孝. C型肝炎. HCV感染とB cell clonality、口腔癌、インスリン抵抗性についての検討. 犬山シンポジウム記録刊行会 2010; 27: 137-142.
5. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎でみ

られる肝外病変にはどのようなものがあるのか？現場の疑問に答える 肝臓病診療 Q&A 中外医学社 東京 113-116 頁.

6. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎ウイルス感染者における医療連携の在り方. 医療情報誌 シュネラー 2009; 71: 22-27.
7. 長尾由実子. 進歩する肝疾患診療と病診連携 「インターフェロン治療の理解・認知不足の背景を探るー患者・医師対象アンケート調査からの考察ー」 Medical Tribune 2009: 144.
8. 長尾由実子, 今福信一, 佐田通夫. ご存じですか？ビブリオ・バルニフィカス感染症 中外製薬株式会社 2009: 1-4.

#### 学会発表

1. 長尾由実子, 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. 第 83 回日本感染症学会総会・学術講演会 2009. 4. 23-24 東京
2. 長尾由実子, 佐田通夫. 歯科医療従事者における B 型並びに C 型肝炎ウイルス感染調査. 第 83 回日本感染症学会総会・学術講演会 2009. 4. 23-24 東京
3. 長尾由実子, 佐田通夫. 分岐鎖アミノ酸(BCAA)・亜鉛含有食品が味覚感度に及ぼす影響. 日本咀嚼学会学術大会第 20 回記念大会 2009. 10. 3-4 福岡
4. 長尾由実子, 佐田通夫. インターフェロン治療の理解・認知不足の背景を探るー患者・医師対象アンケート調査からの考察. JDDW 2009. 10. 14-17 京都

#### 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）  
分担研究報告書（平成 21 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：角間辰之 久留米大学バイオ統計センター 教授

研究課題： 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における生物統計学的解析

**研究要旨：**本研究事業の目標は、慢性肝疾患患者の病態の多様性（食欲の低下、インスリン抵抗性、口腔粘膜病変、肝再生力の低下）に対応しうる新規治療法の開発であるが、本年度は臨床病態に関する 2 つのデータを用いて生物統計学的解析を行なった。

A. 研究目的

- (1) 分岐鎖アミノ酸 (=BCAA) 食品（商品名アミノフィール）の市販後調査のデータを基に、有効性および安全性の統計解析を行なう。
- (2) 非B非C型肝炎患者の予測因子に関する統計学的考察を行なう。

B. 研究方法

(1) 分岐鎖アミノ酸 (=BCAA) 食品の統計解析：オリジナルデータは、アミノフィール摂取群 123 名、対照群 65 名の計 188 名から構成されている。有効性指標としてアルブミン、プロトロンビン時間、コリンエステラーゼを用いた。アルブミンに関しては、IFN 治療中はアルブミン値が低下することから、IFN 治療を受けた患者を除外して解析した。また、有効指標の測定時期が被験者内、被験者間でアンバランスであったことから、投与期間をベースライン時、1~2 ヶ月、2~3 ヶ月、3 ヶ月以上の 4 期間の分け、線

形混合モデルを用いて有効性を評価した。具体的な統計モデルの定義を記す：

有効性の解析では、時間インターバルを、 $c_0=(t \leq 0)$ ,  $c_1=(0,30]$ ,  $c_2=(30,60]$ ,  $c_3=(t > 60)$  の 4 つのインターバルで定義し、 $c_0$ =ベースライン値、 $c_1$ =最初の1ヶ月間、 $c_2$ =2ヶ月目、 $c_3$ =2ヶ月以上、の経時変化を検討した。具体的には、時間インターバルごとに定義された測定値  $Y_{i,c_k}$  を用いて以下で定義される線形混合モデルに

基づき有効性を検討する。基本的な線形混合モデルは、 $Y_{i,c_k} = \alpha + \lambda Y_{i,c_0} + \theta G + \beta_k c_k + \gamma_k (G c_k) + b_i c_k + \varepsilon_{i,c_k}$  とする。

ここで、 $\alpha$ =切片、 $\lambda$ =ベースライン値  $Y_{i,c_0}$  の効果、

$\beta_k$ =時間効果、 $G = \begin{cases} 0 & \text{対照群} \\ 1 & \text{摂取群} \end{cases}$

$\theta$ =群効果、 $\gamma_k$ =群\*時間相互作用、 $b_i$ =ランダム切片で

$b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$  に従う。 $\varepsilon_{i,c_k} \sim N(0, \sigma_G^2)$  は独立で同一分布に従う測定誤差と定義する。

(2) 非B非C型肝炎患者の予測因子に関する探索的統計解析：663 名の非B非C型肝炎患者をミラノ分類により 2 群に分類し、2 群間の患者特性の違いを探索した。特性に関するデータとして、年齢、性別、糖代謝異常、肝硬変、診断年、家

族歴、肝疾患名、輸血歴、ALT、AST、AFP、アルコール、HBc抗体、PIVKA-IIを用いた。予測因子と群の関連性の検討にグラフィカルモデリングと樹形モデルを用いた。

(倫理面への配慮)

解析に使用したデータは既に個人情報から削除されており、今回実施した統計解析及び統計解析結果に対する特別な倫理面の配慮は必要なかった。

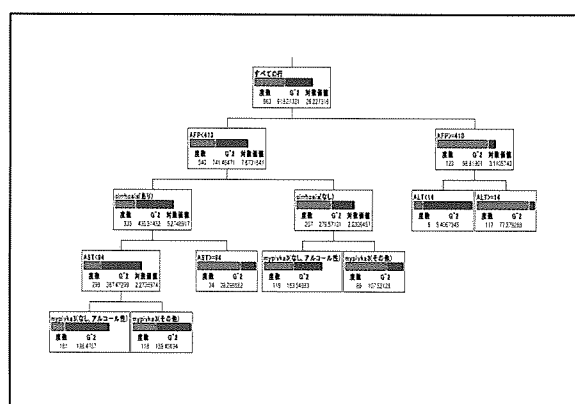
C. 研究結果

(1)分岐鎖アミノ酸食品の市販後調査データの解析：アルブミンでは、有効性が認められなかったが、プロトロンビン時間では、ベースラインと2ヶ月の変化の群比較が有意 ( $p=0.0019$ ) であった。コリンエステラーゼでは、ベースラインと2ヶ月の変化 ( $p=0.0019$ ) およびベースラインと3ヶ月の変化 ( $p=0.0124$ ) で有意差が見られた。安全性に関しては、有害事象および死亡・癌進行・合併症など全ての面で安全性が確認できた。

(2)非B非C型肝炎患者の予測因子の探索的解析：663名の非B非C型肝炎患者をミラノ分類により2群に分類し、2群間の患者特性の違いを探索した。特性に関するデータとして、年齢、性別、糖代謝異常、肝硬変、診断年、家族歴、肝疾患名、輸血歴、ALT、AST、AFP、アルコール、HBc抗体、PIVKA-IIを用いた。予測因子と群の関連性の検討にグラフィカルモデリングと樹形モデルを用いた。グラフィカルモデリングの長所は、(i)先験的(a priori)な統計モデル設定の

必要性がない、(ii)複数の変数の関連性を多変量解析の立場で捕らえることができる、(iii)変数の尺度は連続、離散の両方を同時に扱える、の3点が考えられる。一方、グラフィカルモデルは通常の線形モデルと違い、説明変数(原因)と反応変数(結果)の区別をしない。そこで、樹形モデルを用い予測因子の交互作用を考慮に入れた分類モデル (regression model for classification)を作成した。参考までに、樹形モデルの結果を図1下に示す。

図1 樹形モデル



D. 考察

分岐鎖アミノ酸食品の市販後調査データの解析において、アルブミンでは有効性が認められなかったが、プロトロンビン時間とコリンエステラーゼにおいて有効性が認められた。一方、アンバランスなデータを臨床的に妥当と考えられる摂取期間で分類し解析した。この有効性データの変換がどのように解析結果に影響を与えたか調べるのが重要だが、今回の統計解析ではこの点について深く切り込んでいないので、結果の解釈には十分な注意が必要であると考ええる。

非B非C型肝炎患者の予測因子の探索的解析に関しては、統計解析結果の臨床的解