

積・臨床的意義についての考察が必要となると考える。

## E. 結論

市販後調査データ解析から一定の結果が得られたが、更なる科学的エビデンスを得るためには、分岐鎖アミノ酸食品(商品名アミノフィール)の有効性を無作為割付比較試験によって検討する必要性があり、既にRCTのプロトコルが作成されている。来年度は、RCTによって得られたデータを用いて有効性の検討を行なう予定である。

非B非C型肝癌患者の予測因子の探索的解析に関しては、論文等を通して解析結果を発表できる段階にあると考える。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hayamizu K, Yamashita N, Hattori S, Kakuma T. A Change-Point Regression Approach for Efficacy Evaluation of Dietary Supplements. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 44, 285-290, 2009
2. Miyamoto M, Kodama C, Kinoshita T, Yamashita F, Hidaka S, Mizukami K, Kakuma T, Asada T, Dementia and mild cognitive impairment in non-responders to an community survey, *Journal of Clinical Neuroscience*, 16 (2009) 270-276
3. Takemoto S, Ushijima K, Kawano K, Yamaguchi T, Terada A, Fujiyoshi N, Nishio S, Tsuda N, Iichi M, Kakuma T, Kage M, Hori D, Kamura T. Expression of activated signal transducer and activator of transcription-3 predicts poor prognosis in cervical squamous-cell carcinoma. *British Journal of Cancer* 101, 967-972, 2009.
4. Okamatsu Y, Matsuda K, Hiramoto I, Tani H, Kimura K, Yada Y, Kakuma T, Higuchi S, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin and leptin modulate immunity and liver function in overweight children. *Pediatrics International*, (in press).
5. Yonekura S, Okamoto Y, Suzuki H, Kakuma T, Okubo K, Beneficial effects of leukotriene receptor antagonists in prevention of cedar pollinosis in a community setting, *Allergy*, (in press).
6. Inoue Y, Kakuma T, Nonaka Y, Sumi S, Okamura K, Kodama S, Ando C, Niimura H, Miyoshi K, Tsuchiya Y, Yamanouchi Y, Urata H, Beneficial Effect of Combination Therapy Comprising Angiotensin II Receptor Blocker Plus Calcium Channel Blocker on Plasma Adiponectin Levels, *Clinical and Experimental Hypertension*, (in press).
7. Noguchi I M, Kakuma T, Uemura H, Nasu Y, Kumon H, Hirao Y, Moriya F, Suekane S, Matsuoka K, Komatsu N, Shichijo S, Yamada A, Itoh K. A randomized phase II trial of personalized peptide vaccine plus low dose estramustine phosphate (EMP) versus standard dose EMP in patients with castration resistant prostate cancer *Cancer Immunology Immunotherapy* (in press)
8. Ishikawa I, Hayama S, Morita K, Nakazawa T, Yokoyama H, Honda R, Satoh K, Kakuma T. Long-term Natural History of acquired Cystic Disease of the Kidney. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* (in press)
9. Nagamitsu S, Araki Y, Ioji T, Yamashita F, Ozono S, Kouno M, Iizuka C, Hara M, Shibuya I, Ohya T, Yamashita Y, Tsuda A, Kakuma T, Matsuishi T Prefrontal brain function in children with anorexia nervosa:A near-infrared spectroscopy study (in press)
10. 角間辰之、速水耕介「(総説)機能性食品の有効性評

## 2. 学会発表

1. Wan-Ling Hsu, Kazuo Neriishi, Tatsuyuki Kakuma,  
Yuko Araki, Phil Ross. Application of Survival Analysis  
in Latent Variable Models. The 3rd International Kurume  
Symposium on Biostatistics, January 31, 2009, Fukuoka.
2. Wan-Ling Hsu, Kazuo Neriishi, Tatsuyuki Kakuma, Yuko  
Araki. Application of Joint Modeling for Growth Model  
and Time-to-Event Analysis. 2009 Joint Statistical  
Meeting August1-6, Washington D.C.

## H. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
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： 大平弘正 福島県立医科大学医学消化器・リウマチ膠原病内科学講座 教授  
研究協力者： 阿部和道 福島県立医科大学医学消化器・リウマチ膠原病内科学講座 助教

研究課題：自己免疫性肝炎における肝硬変進展に関する病態解析

**研究要旨：**本研究の目的は、自己免疫性肝炎(AIH)における肝硬変(LC)進展例の実態を明らかとし、その臨床病態を解明することである。方法は、AIH登録症例全てを対象とするretrospective studyである。各施設で調査項目を記載し、集計・解析した結果を公表する。対象は、診断時に肝生検が施行されている、または、IAHGスコアで疑診例以上のAIH症例、久留米大学、大分大学、千葉大学、福島県立医科大学の4施設で約300例を目標とした。登録されたAIH症例189例について検討した結果、LC症例は44例(23.3%)であり、そのうち41例(93.1%)は初診時すでにLCであった。LC症例、非LC症例で比較検討した結果、年齢、診断時年齢、ALT、Alb、血小板数、PT、 $\gamma$ -globulin値で有意差を認めた。再燃症例は25例(13.2%)であり、非再燃症例と比較して、診断時年齢、ステロイド使用率、免疫抑制剤使用率、ALT、IgG値で有意差を認めた。さらに、当科でステロイド投与前に血清IgG4が測定可能であったAIH 31例を検討してみると、血清IgG4高値症例は5例であり、いずれも女性で、平均年齢が高く、そのうち4例(80.0%)がLC症例であった。今後さらに症例を増やし、IgG4との関連も含め検討していく予定である。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis, AIH) は、中年の女性に多く発症する肝炎で、血中 $\gamma$ グロブリンの上昇と抗核抗体(ANA)といった自己抗体の出現を特徴とする。初診時にすでに肝硬変 (LC) となっている症例も少なくない。経過観察中の AIH のうち約 20%が LC へ進展し、再燃と関連があることが報告されている (Czaja A, et al. 1980, Verma S, et al. 2004)。LC へ進展する AIH の病態は未だ不明な点が多く、この病態解明には再燃に関する因子を解析することが重要である。

本研究の目的は、AIH における LC 進展例の実態を明らかとし、その臨床病態を解明することである。

B. 研究方法

本研究は、AIH 登録症例全てを対象とする retrospective study である。診断時に肝生検が施行されている、または、IAHGスコアで疑診例以上の AIH 症例を対象に、調査項目を記載し、集計・解析した結果を公表する。久留米大学、大分大学、千葉大学、福島県立医科大学の 4 施設で約 300 例を目標とした。

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

#### (1) AIH 症例の背景

各施設から登録された症例数は 189 例であった。男女比は 22:167, 平均年齢 59.7 歳, 平均観察期間は 85.9 ヶ月, AIH スコア 15.6 であった。

#### (2) AIH の LC 症例

AIH の LC 症例は 44 例 (23.3%) であり, そのうち 41 例 (93.1%) は初診時すでに LC であった。平均年齢, 診断時年齢が非 LC 症例と比較し, 有意に高齢であった (図 1)。

図 1 AIH の LC 症例

	LC例	非LC例
症例数	44 (23.3%)	145 (76.7%)
男女比	7:37	15:130
平均年齢	64.2 ± 13.6*	58.2 ± 13.5
診断時年齢	57.4 ± 15.8*	52.1 ± 14.0
再燃	9/44 (20.4%)	16/145 (11.0%)
初診時LC	41/44 (93.1%)	0
経過中LC	3/44 (6.8%)	0

#### (3) AIH の再燃症例

AIH の再燃症例は 25 例 (13.2%) であった。非再燃症例と比較し, 有意に診断時年齢が若年で, 診断時の ALT 値, IgG 値が高値であった。ステロイド (predonisolone:PSL) 使用、免疫抑制剤 (azathioprine:AZP) 使用率が有意に高率であった (図 2)。

また, 測定可能な AIH 31 例における血清 IgG4 高値 (130 mg/dl 以上) 症例は 5 例で, うち 4 例 (80.0%) が LC であった (図 2)。

図 2 AIH の再燃症例

	再燃例	非再燃例 <sup>**P&lt;0.001</sup>
症例数	25 (13.2%)	164 (86.8%)
男女比	4:21	16:148
平均年齢	55.8 ± 11.2	60.3 ± 14.1
診断時年齢	44.0 ± 13.5**	54.7 ± 14.3
観察期間(ヶ月)	121 (16-258)	84 (4-279)
LC例	9/25 (36.0%)	35/164 (21.3%) <sup>P=0.053</sup>
ALT (IU/L)	555.8 ± 496.6*	305.7 ± 358.3
IgG (mg/dl)	3207.4 ± 1189.3*	2747.4 ± 987.3
PSL使用	25/25 (100%)*	142/164 (86.6%)
AZP使用	9/25 (36.0%)*	12/164 (7.3%)

測定可能であったAIH31例中血清IgG4高値は5例のうち4例がLCであった

### D. 考察

AIH症例189例について検討した結果, LC症例は26.7%であり, うち93.0%は初診時すでにLCであった。LC症例, 非LC症例でAIH診断時の臨床検査値を比較検討した結果, 年齢, 診断時年齢, ALT, Alb, 血小板数, PT,  $\gamma$ -globulin値で有意差を認めた。また再燃症例は13.2%であり, 非再燃症例と比較して有意に診断時年齢が若年で, ALT 値, IgG 値が高値であった。また有意差はないが LC 症例に多かった (P=0.053)。今後 IgG4 の免疫組織学的検討も含め行っていく予定である。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### G. 知的所得権の所得状況

なし

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究分担者：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

研究課題： 自己免疫性肝炎における発癌の検討

**研究要旨：**【目的】自己免疫疾患では、発癌のリスクが高いと報告され、その背景として免疫学的異常にもとづくもの、免疫抑制剤などの治療によるもの、あるいは慢性的な炎症によるものなどが考えられている。今回、当科の自己免疫性肝炎(AIH)における発癌状況を検討した。【方法】当科および関連病院で経過観察中の AIH 187 例を対象とし、発癌症例の 19 例と非発症 168 例の臨床データ等につき検討した。

【成績】187 例の平均年齢は 57.8 歳。F:M=163:24。発癌例 19 例は、F:M=17:2 であった。発癌部位の内訳は、肝・胆道系が 7 例(35%)、胃 3 例(15%)、膵臓 2 例(10%)、肺 2 例(10%)、その他 6 例 (30%)であった。発癌の有無により、背景を比較すると発癌例では ALT 値、血小板数、AIH スコアが有意に低く、糖尿病を有する例が有意に多かった。PSL やアザチオプリンの使用歴と発癌率には差は認められなかった。肝細胞癌(n=6, HCC)発症例と非発症例を比較すると、HCC 発症例では ALT 値、血小板数が有意に低く、糖尿病を有する例、肝硬変である例が有意に多かった。【結論】AIH における発癌は 10.2% (HCC 以外 7.0%)にみられた。AIH 症例は HCC 以外の発癌率も高い可能性があり、特に長期治療症例に対しては発癌のリスクを念頭に注意深く観察する必要がある。

## A. 研究目的

関節リウマチや SLE などの自己免疫疾患では、発癌のリスクが高いと報告されている。その背景として免疫学的異常にもとづくもの、免疫抑制剤などの治療によるもの、あるいは慢性的な炎症によるものなどが考えられている。しかしながら我が国での AIH における発癌率に関してはほとんど報告がない。そこで今回我々は AIH からの発癌発生頻度を明らかにし、さらにその背景・特徴を明らかにするために検討を行った。

## B. 研究方法

対象は当科および関連病院において、診断され経過観察中の AIH(type1) 187 例である。平均年齢は 57.8 歳 (17-88 歳)で、女性：男性は 163 : 24 であった。

検討項目は、発癌率、発癌時期、AIH score、ALT 値、IgG 値、血小板数、BMI、糖尿病・脂肪肝・肝硬変・HBc 抗体の有無、AIH に対する治療内容である。

(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) 発癌率

対象の187例中、癌の発症は19例(10.2%)であった。女性17例、男性2例で、AIH発症から発癌までの平均観察期間は87.3ヶ月であった。うち3例はAIH発症前に発癌していた。

### (2) 発癌部位の内訳

発癌部位の内訳は、肝・胆道系が7例(35%)、胃3例(15%)、膵臓2例(10%)、肺2例(10%)、口腔癌2例(10%)、下咽頭・大腸・乳房・白血病が各1例(各5%)であった。

### (3) 発癌例と非発癌例の比較

発癌例19例と非発癌例168例の背景を比較すると、AIH発症年齢、性、IgG値、観察期間、BMI、HBc抗体の有無、肝硬変の有無、脂肪肝の有無に差は認められなかった。しかし発癌例では、有意にALT値低値(発癌例：非発癌例=156±149 IU/L:450±518, P=0.001)、血小板数低値(発癌例：非発癌例=12.1±7.2 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>:17.5±7.2, P=0.01)、AIH score低値(発癌例：非発癌例=14.4±2.7:16.0±3.1, P=0.003)であり、糖尿病有り(発癌例：非発癌例=58.3% (7/19)：15.3% (22/166), P=0.02)の例が多かった。またAIHの治療別に発癌率をみると、PSL治療例では、9.9%(15/152)、アザチオプリン治療例では、11.4%(4/35)、いずれでも治療していない例では、9.1%(3/33)であり、治療別に有意差は認められなかった。

### (4) 肝癌例と非肝癌例の比較

肝癌発症例は9例であり、非肝癌例181例と背景を比較すると、AIH発症年齢、性、

AIH score、IgG値、観察期間、BMI、HBc抗体の有無、脂肪肝の有無に差は認められなかった。またPSLやアザチオプリンの治療歴でも差は認められなかった。しかし肝癌発症例では、有意にALT値低値(発癌例：非発癌例=46±17:433±504, P=0.0006)、血小板数低値(発癌例：非発癌例=6.2±2.3:17.3±7.2, P=0.002)であり、糖尿病有り(発癌例：非発癌例=66.7% (4/6)：14.0% (25/179), P=0.02)、肝硬変有り(発癌例：非発癌例=66.7% (4/6)：16.8% (30/179), P=0.002)の例が多かった。肝癌以外の癌13例と癌がない例168例を比較すると、上述したような背景に差はなく、AIH scoreが癌有りでは13.9±2.9、癌無しでは16.0±3.1と有意に癌有りではAIH scoreが低かった。

## D. 考察

今回、我々は多数のAIH例で肝癌およびその他の癌の発症について検討することができた。肝癌が最も多いことから、日常の臨床でも肝癌に最も注意を払いつつ診療を行うことが重要と考えられた。しかし一方で多臓器の癌の発症もあり、注意が必要である。肝癌以外の癌の発症率が一般の人口より高いかどうかは重要であるが、癌発症率の正確なデータが日本に存在しない(死亡率はあるが)ため、比較が難しい。参考までに国立がんセンター・がん対策情報センターのデータから人口10万人対の年齢別罹患率をみると胃癌、大腸癌、膵癌などは若干AIHの症例の発癌が高いようであるが、今回は症例数も少なく、正確なことは言えない。

一方で、AIH では PSL やアザチオプリンを使用することが多いが、今回の解析からは、PSL やアザチオプリンを使用した例の方が発癌率が高いということはなく、発癌という観点からは使用を控える必要はないことが示唆された。

一方肝臓については、AIH 例では年率 4.3% であり、がんセンターの 0.06% に比し高いものと考えられた。肝臓発症例では、ALT 値低値、血小板数低値、肝硬変であることなど肝線維化進展例での肝臓発症が有意に多かった。今回はさらに糖尿病がある例の方が肝臓の発症率が高いことが判明した。研究分担者の川口が報告しているように、C 型肝炎でも、糖尿病が危険因子となることが判明しており、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。

## E. 結論

AIH における発癌は 10.2% (肝臓以外 7.0%) にみられた。AIH 症例は肝臓以外の発癌率も高い可能性があり、特に長期治療症例に対しては発癌のリスクを念頭に注意深く観察する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 70-75.

## 2. 学会発表

1. Ide T, Arinaga T, Ogata K, Miyajima I, Kuhara K, Kuwahara R, Sata M. PEG-interferon/ribavirin combination treatment for genotype 1b with high viral load - The characteristics of the non sustained viral response patients whose HCV RNA became negative at 12-16 weeks. 19th APASL, Hong Kong, China, 2009.
2. Ide T. Novel therapeutic strategy for chronic hepatitis C - Double filtration plasmapheresis and (PEG) interferon/ribavirin combination therapy. 12th World Apheresis Association and 7th International Society for Apheresis Congress, Buenos Aires, Argentina, 2009.
3. Ide T. Apheresis for liver failure & viral hepatitis. *Renal Diseases and BioTechnology for Blood Purification*. Chiang Mai, Thailand, 2009.
4. Ide T. Novel therapeutic strategy for Hepatitis C treatment - Double Filtration Plasmapheresis and Interferon/Ribavirin combination Therapy - World Summit of antivirals, Beijing, China, 2009.
5. 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.
6. Miyajima I, Ide T, Arinaga T, Ogata K, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. Management for younger patients with chronic hepatitis B in Japan The 8th JSH Single Topic Conference, Tokyo, Japan, 2009.
  7. 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. 55～65Kg での体重別にみたPEG IFN リバビリン併用療法の治療効果 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸, 2009.
  8. 井出達也、佐田通夫. 体重別にみたPEG IFN リバビリン併用療法の治療効果. JDDW 京都, 2009.
  9. 井出達也、有永照子、佐田通夫. 体重別にみたPEG IFN リバビリン併用療法の治療効果. 第 38 回日本肝臓学会西部会 米子, 2009.
  10. 井出達也、佐田通夫. C型慢性肝炎における二重濾過血漿交換 (DFPP) 併用療法の治療効果とその工夫. 第 30 回日本アフェレシス学会学術大会 札幌, 2009.
  11. 宮島一郎、井出達也、桑原礼一郎、久原孝一郎、緒方 啓、有永照子、佐田通夫. B型肝硬変に対する核酸アナログ治療の成績. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸, 2009.
  12. 宮島一郎、井出達也、佐田通夫. 若年B型慢性肝炎における抗ウイルス療法の現状. JDDW 京都, 2009.
  13. 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. HCV IRES の塩基配列比較によるペグインターフェロン・リバビリン (Peg-Riba) 併用療法感受性の検討. JDDW 京都, 2009.
  14. 有永照子、井出達也、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、古賀郁利子、鳥村拓司、佐田通夫. 自己免疫性肝炎における発癌. JDDW 京都, 2009.
  15. 黒松亮子、井出達也、高田晃男、住江修治、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、福嶋伸良、中野聖士、佐田通夫. C型肝硬変症例における肝癌根治後のIFN治療の現状. 第45回日本肝臓学会総会 神戸, 2009.

#### G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）  
分担研究報告書（平成 21 年度）

肝炎・肝硬変に対す抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

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

研究課題：全 C 型肝炎症例の最終転帰と IFN 治療介入の効果

**研究要旨：**長崎県上五島地区の全住民を対象に、1990 年より HCV スクリーニングを行ってきた。スクリーニング後 HCVRNA を確認された全 C 型慢性肝疾患症例の最終転帰を検索し、肝疾患関連死以外の他病死も含めた予後について評価した。C 型肝炎群は HCV 抗体陰性一般住民と比し生命予後は不良でハザード比は 2.05 (95%CI. 1.75-2.41) であった。C 型肝炎群は 60 才以下では肝疾患関連死が半数以上であるが、60 才以上から肝疾患以外の他病死の割合が増加する。肝硬変・肝癌を合併しない 60 才以下の C 型肝炎群においてインターフェロンを導入すると、HCV 抗体陰性の一般住民の生命予後にはほぼ近似するまで改善していた。

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルスが感染し慢性化すれば、自然にウイルス消失することはまれであり、その後肝硬変、肝癌へ進展しやすい。そして肝癌は C 型肝炎の主な死亡原因のひとつとなる。そのような中 1990 年代前半からインターフェロン治療が臨床応用され、トランスアミナーゼの正常化、HCV ウイルスの消失化、肝線維化の改善効果が得られた。持続的なウイルス消失状態となれば肝癌の発生も抑止されることが報告されている。このようなことからインターフェロン治療は肝疾患関連死亡を抑止し、生命予後を改善していることも明らかになってきた。

しかしながら、C 型肝炎の長期予後と最終転帰を HCV 抗体陰性の一般集団を比較対照とし、全死亡をエンドポイントとした生命予後の比較を行った研究は見られない。われわれは人口移動が比較的少なく、生死の状態が把握しやすい離島という条件を利用して、この点を明らかにすること目的とし、さらに IFN 治療介入による生命予後改善効果が、一般集団にどれほど近づけるのか検討した。

B. 研究方法

Patient

長崎県西部にある五島列島の北部に位置する離島である上五島地域、ここに在住の住民（2005 年時人口

25,654人)を対象とし、1990年4月より医療機関受診時および地域の基本健診または職域健診受診機会にHCV抗体(ELISA法)スクリーニングを無料で行った。2007年3月までに17,712名が受診。なお2005年25,654人であり、これを母数とすればスクリーニング率は70.7%である。さらに現時点においてスクリーニングが困難な1990年以降出生した若年者(20歳未満)を除けば、82.5%(17,591名/21,325名)のスクリーニング率となる。

全受診者17,712名においてHCV抗体陽性例は1,343名(7.6%)であった。このうち、2次精査受診者は1,023名(76.2%)であった。2次精査受診者のうちHCVRNA陽性(PCR法)を確認した症例は812例であった。このうち初診時、わが国の平均余命である80才をすでに超えていた症例(n=35)、および現時点50歳に達していない1960年以降の出生者(n=33)を除外したC型慢性肝炎患者744例を対象とした。

Table 1. Demographic characteristics of Patients

	C型肝炎群 (n=744)	control群 (n=1488)	difference
男:女	489:255	978:510	matched
出生年			matched
-1919	58	116	matched
-1929	237	474	matched
-1939	265	570	matched
-1949	112	224	matched
-1959	52	106	matched
初診時年齢	60.4±10.1	62.9±10.3	<.001
HBe抗体陽性者	17 (2.3%)	58 (4.0%)	<.047
初診時肝臓合併	39 (5.2%)	4 (0.3%)	<.001
肝生検・病理検査施行	308 (42%)	—	<.001
IFN投与	142 (19%)	0 (0.0%)	—
冠動脈病不明	57 (7.7%)	57 (3.8%)	<.001

またスクリーニングでHCV抗体陰性を確認した16,369名のうち、C型慢性患者744例のそれぞれ出生年と性を一致させた各2例を抽出した計1,488例を比較対照群とした。なお出生年については生年月日がより近似しているものを抽出した。

### Interferon therapy

日本においてインターフェロンが公的保険診療の適応となった1992年からC型肝炎群の142例(19%)が、治療を受けた。投与期間は4~48週。このうち治療後6ヶ月以降もHCVRNAが陰性であったsustained virologic responderは56例(39%)であった。治療を受けなかった602例の理由は、インターフェロンの副作用に対する不安、治療に要する時間が作れない、他の合併症のため、治療に要する費用が負担できないなどであった。

### Follow-up

観察開始日は、原則HCV抗体スクリーニング受診時とした。1990年のスクリーニング開始以前から非A非B型肝炎と診断してすでに経過観察を行っていた265名(HCV抗体陽性225名、陰性40名)は、1990年以前の実際の初診日を観察開始日とした。

2008年11月時点を最終観察とした。

## C. 研究結果

1) Patient characteristics at entry  
C型肝炎症群744例とHCV抗体陰

性の一般住民 1488 例の背景を table 1 に示す。HCV 抗体陰性一般住民群は性、出生年を一致させているが、初診時の年齢は C 型肝炎群  $60.4 \pm 10.1$  才、HCV 抗体陰性一般住民群  $62.9 \pm 10.3$  才で、C 型肝炎例は有意に低かった ( $p < 0.001$ )。HBs 抗原陽性者はそれぞれ、17 例 (2.3%)、59 例 (4.0%) と C 型肝炎例で有意に低かった ( $p < 0.047$ )。初診時すでに肝癌を有していたものはそれぞれ、39 例 (5.2%)、4 例 (0.3%) と C 型肝炎群が有意に高率であった ( $p < 0.001$ )。経過中インターフェロン治療を受けた症例は、C 型肝炎群 142 例 (19%)、HCV 抗体陰性一般住民群 0 例であった。

C 型肝炎群 744 例において経過中、435 例 (58%) に腹腔鏡またはかつ肝生検を施行した。インターフェロン投与した 142 例は投与前 1 ヶ月以内に全例肝生検を施行している。

最終観察時点において、生存、死亡、不明は、C 型肝炎群でそれぞれ 373 例 (50%)、313 例 (42%)、58 例 (7.8%)、HCV 抗体陰性一般住民群で 1120 例 (75%)、311 例 (20.9%)、57 例 (3.8%) であった。

## 2) 生存率と死因

C 型肝炎群と一般住民群の、全ての死亡を end point とした生存率は、5 年時点でそれぞれ 86.0% vs. 94%、10 年時点 70.7% vs. 88%、15 年時点 56.9% vs. 75.6%、20 年時点 45.1% vs. 63.0% と C 型肝炎群の生存率は有意に低かった ( $p < 0.0001$ ) (figure 1)。

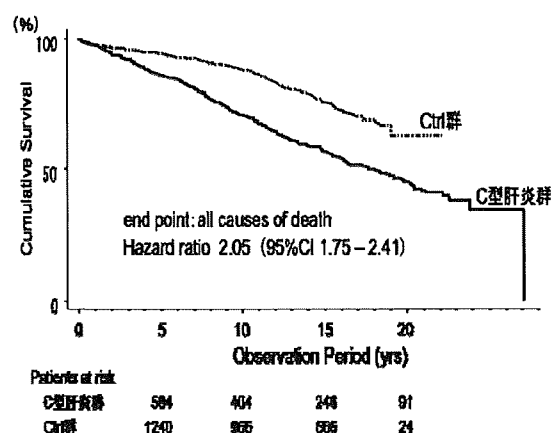


Figure 1. C型肝炎群 (solid line) とコントロール群 (dotted line) の累積生存率。全死亡をエンドポイントとしてKaplan-Meier法で示した。Hazard比は2.05(95%CI 1.75-2.41)であった。

Hazard risk 比は 2.05 (95%CI 1.75 - 2.41) であった。

C 型肝炎群において観察期間中死亡を確認した 336 例においてその死因を分析した。肝癌死 129 例 (38.4%)、肝不全死 21 例 (6.3%)、消化管出血死 3 例 (0.9%)、他病死 174 例 (51.8%)、死因不明 9 例 (2.7%) であった。肝癌死、肝不全死、消化管出血などの肝疾患関連死亡は合計 153 例 (45.5%) であった。また死亡例 336 例において、死亡時までに肝硬変へ進展した症例は 172 例 (52%) であった。また他病死 174 例において悪性腫瘍による死亡は 44%、肺炎 16%、心疾患 9%、脳血管障害 7%、その他 24%、不明 1% であった。

初診時の年齢層別に全死亡を end point とした累積生存率を C 型肝炎群と ctrl 群で比較した (figure 2)。

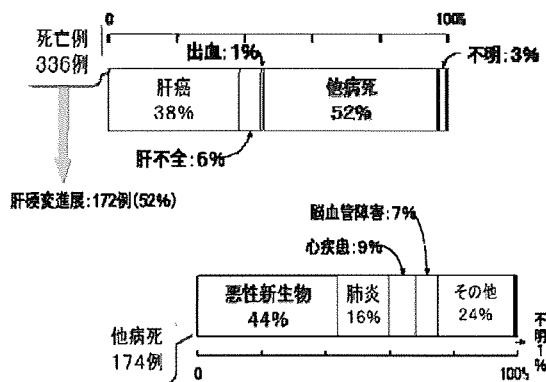


Figure 2. C型肝炎群の死因

ctrl 群の 49 才以下では 5 年生存率 98.9%、10 年 97.7%、15 年 94.9%、20 年 89.4%。50-59 才では 5 年 97.6%、10 年 96.3%、15 年 90.6%、20 年 81.6%。60-69 才では 5 年 97.1%、10 年 91.4%、15 年 76.4%、20 年 60.9%。70-79 才では 5 年 84.7%、10 年 69.7%、15 年 44.7%。年齢層が上がると当然生存率は低下する。一方、C 型肝炎群の 49 才以下では 5 年生存率 99.2%、10 年 96.5%、15 年 88.0%、20 年 77.9%。50-59 才では 5 年 93.8%、10 年 78.4%、15 年 64.1%、20 年 49%。60-69 才では 5 年 84.2%、10 年 64.7%、15 年 48.3%、20 年 33.0%。70-79 才では 5 年 64.0%、10 年 42.3%、15 年 26.7%、20 年 21.8%。C 型肝炎群も当然年齢層が上がるとともに生存率が低下するが、各年齢層において ctrl 群よりもそれぞれ有意に低率であった (49 才以下 : Hazard risk 0.434(95%CI. 0.212-0.889), p=0.0224、50-59 才 : Hazard risk 0.226(95%CI. 0.149-0.344), p<0.001、60-69 才 : Hazard risk 0.332(95%CI.

0.255-0.433)、p<0.001、70-79 才 : Hazard risk 0.562(95%CI. 0.431-0.734)、p<0.001)。

また C 型肝炎群と ctrl 群のそれぞれの死因を検討した。肝癌死、肝不全死、胃・食道静脈瘤からの出血死などの肝疾患関連死と肝疾患と関連しない他病死についてその割合を検討した ( figure 3 ) 。

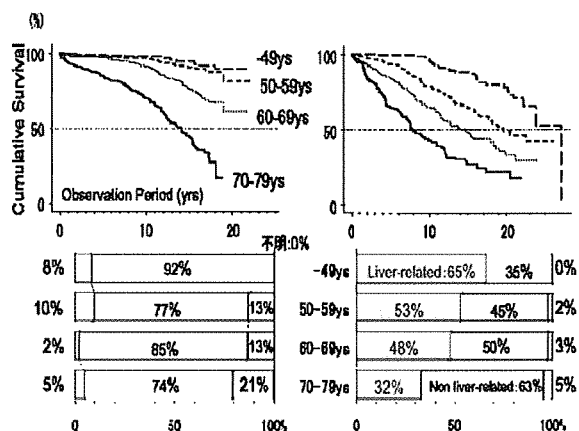


Figure 3. C型肝炎群とコントロール群の初診時年齢層別の累積生存率と死因。

C 型肝炎群において 49 才以下 (n=126) で肝疾患関連死 65%、他病死 35%、不明 0%、50-59 才 (n=219) では肝疾患関連死 53%、他病死 45%、不明 2%、60-69 才 (n=259) では肝疾患関連死 48%、他病死 50%、不明 3%、70-79 才 (n=140) では肝疾患関連死 32%、他病死 63%、不明 5%。ctrl 群では 49 才以下 (n=186) で肝疾患関連死 8%、他病死 92%、不明 0%、50-59 才 (n=344) では肝疾患関連死 10%、他病死 77%、不明 13%、60-69 才 (n=536) では肝疾患関連死 2%、他病死 85%、不明 13%、70-79 才 (n=422) では肝疾患関連死 5%、他病死 74%、不明 21%。各年齢層とも C 型肝炎群は肝疾患関連死亡割合が

ctrl 群よりも高いが、年齢が上がるに従い他病死の割合が増え、70-79 才では他病死の割合は肝疾患関連死の約 2 倍となっていた。

### 3) インターフェロンの介入効果

初診時 60 才未満かつ肝臓および肝硬変を合併していなかった C 型肝炎群 (n=272) と ctrl 群 (n=529) において全死亡を end point とした生存率を比較した。ctrl 群の生存率は、5 年 98.3%、10 年 97.0%、15 年 92.3%、20 年 84.5%。一方 C 型肝炎群では 5 年 98.0%、10 年 93.3%、15 年 84.8%、20 年 71.4% と ctrl 群に比し有意に低く (p<0.001)、Hazard risk は 2.18 (95%CI 1.44 - 3.32) であった。

さらに C 型肝炎群 272 例中、IFN が投与された 97 例 (初診時年齢 50.2 ± 7.6 才、男女比 73 : 24、SVR41 例 (42%)) と非投与例 175 例 (51.5 ± 6.9 才、男女比 110 : 65) に群分けして ctrl 群 (51.7 ± 6.8 才、男女比 355 : 175) と比較した (figure 4)。

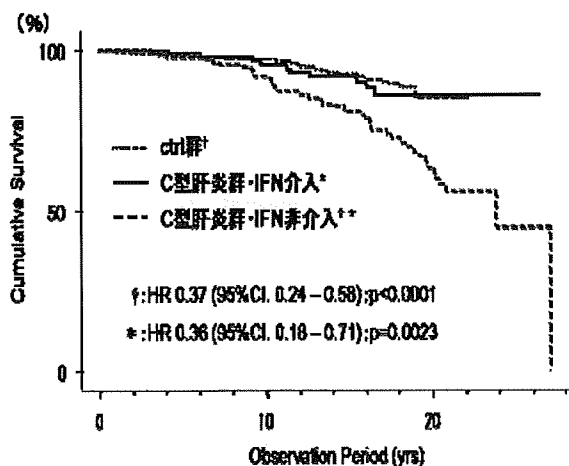


Figure 4. C型肝炎群へのIFN介入の有無による生存率

5 年生存率はそれぞれ順に、98.9%、97.5%、98.1%。10 年生存率はそれぞれ 95.5%、92.0%、96.8%。15 年生存率はそれぞれ、91.8%、80.6%、92.2%。20 年生存率はそれぞれ、86.2%、63.4%、84.4%であった。各群間の hazard risk は IFN 非介入 C 型肝炎群 vs. ctrl 群 0.37 (95%CI. 0.24 - 0.58) ; p<0.0001、IFN 非介入 C 型肝炎群 vs. IFN 介入 C 型肝炎群 0.36 (95%CI. 0.18 - 0.71); p=0.0023、IFN 介入 C 型肝炎群と ctrl 群には差異はなかった。

つぎに年齢の条件は解除し、初診時肝臓および肝硬変を合併していなかった C 型肝炎群 560 例と ctrl 群 1484 例について、全死亡を end point とし、IFN の介入率の異なる出生年ごとに累積生存率を比較した (figure 5)。

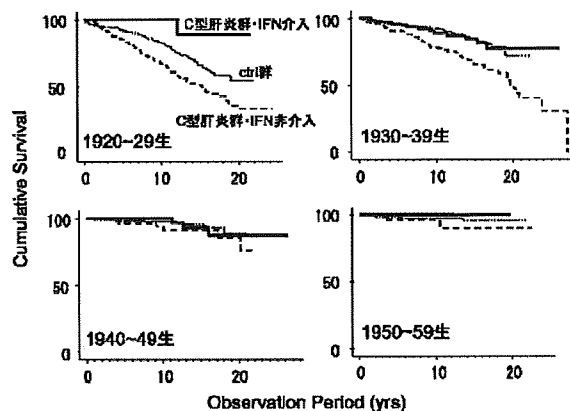


Figure 5. C型肝炎群の出生年別におけるIFN介入別生存率

1920-29 年出生者の ctrl 群、IFN 非介入 C 型肝炎群、IFN 介入 C 型肝炎群の 10 年生存率はそれぞれ、82.3%、67.4%、100%、20 年生存率は 54.4%、33.8%、88.9%。1930-1939 年出生者では 10 年生存率でそれぞれ 92.4%、78.1%、88.3%、20 年生存率で 71.8%、

50.0%、77.5%。1940-49 年出生者では 10 年生存率でそれぞれ 97.5%、94.0%、100%、20 年生存率はそれぞれ 87.5%、85.6%、87.3%。1950-1959 年出生者では 10 年でそれぞれ 97.0%、95.8%、100%。20 年生存率で 95.1%、90.2%、100%。1950-1959 年出生者で IFN 介入を受けた C 型肝炎群 20 例は観察期間中死亡例を確認されていない。

#### D. 考察

全 C 型肝炎症例の生命予後と最終転帰を、出生年と性を一致させた HCV 抗体陰性一般住民と前向きと比較検討をした。転帰不明例はともに 10%未満と比較検討をするには良好なサンプルであった。

全死亡をエンドポイントとした C 型肝炎症例の予後は、非 C 型肝炎群に比し生存率は低くハザード比は 2 倍であった。そして死亡例のうち肝疾患関連死亡は 45%を占めていた。他病死のうち最も多かった死因は他の悪性腫瘍で、つぎに肺炎であった。一般にわが国においては、悪性腫瘍、心疾患、脳血管障害が 3 大死因であり、肺炎はこれらに次いで 4 番目の死因である。C 型肝炎例では、心疾患、脳血管障害より、肺炎死亡が上位であった。これは C 型肝炎の病態上、血液凝固系に影響を及ぼす疾患であることが考えられる。

また全死亡例 336 例において死亡時肝硬変まで進展していたのは 52%存在していたことより、C 型肝炎症例

の一生をみたとき半数が肝硬変に進展すると言えるかもしれない。

年齢層別に生存率と死因を比較検討したが、C 型肝炎症例は 49 才以下、50 歳台までは、20 年程度の観察期間において主に肝疾患関連死亡の割合が半数以上を超えるが、60 歳以上となれば他病死が半数を超える。年齢が上がるに従い他病死の割合が増加し生存率が低下する。C 型肝炎の主な抗ウイルス療法であるインターフェロンが介入すべきタイミングは 50 才以前の若い時期に導入することが、その後の予後を効率的に改善させると期待される。

インターフェロンの介入効果について検討したが、60 才以下の比較的若い年齢層で、非硬変肝かつ肝癌の合併がないとした標準的な治療条件で検討。その予後は非治療例より生存率は改善し、ハザード比で 0.36 であった。そして興味深いことに、治療効果の有無を問わず、すべてのインターフェロン治療導入例は、HCV 抗体陰性の対照群の予後に近似するまで改善していた。これはインターフェロンの免疫賦活作用が様々な悪性腫瘍に対する抗腫瘍効果として作用した可能性も推測される。一方で IFN 治療導入患者は肝疾患以外の疾患管理まで予防的行動変容が起き、各疾病の早期発見、コントロールを行ったことで、HCV 抗体陰性のコントロール群の予後に近似出来たのではないかと推量される。

#### E. 結論

我々はすべての C 型肝炎の最終転帰と予後を比較したが、C型肝炎全体では、非 C型肝炎群より予後不良でハザード比は 2.05 であった。しかし 60 才以下の高齢でない年令でインターフェロンを導入すれば、非 C型肝炎群の予後にまでほぼ近似することがわ

かった。

#### F. 健康危険情報

特記すべきこと無し。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究分担者：川口 巧 久留米大学医学部 消化器疾患情報講座 講師

研究課題：糖尿病治療薬と HCV 関連肝細胞癌

**研究要旨：**

HCV陽性肝細胞癌患者は、インスリン抵抗性を特徴とする糖尿病を高率に合併するが、その治療においてインスリン製剤やスルホニル尿素（SU）剤が用いられることも少なくない。インスリンは細胞増殖作用を有することから、糖尿病治療薬は肝細胞癌に促進的に働く可能性がある。今回、我々は、HCV陽性肝疾患患者を対象に、糖尿病治療薬と肝細胞癌との関連について検討した。HCV陽性肝疾患患者449名を対象とし、肝細胞癌合併の有無により、肝癌群（n = 230）もしくは非肝癌群（n = 219）に群分けし、横断的解析にて肝細胞癌と関連する因子を解析した。多変量解析の結果、高齢、男性、肝硬変といった既知の肝発癌危険因子に加えて、インスリン製剤や第2世代SU剤の使用も、肝細胞癌と関連する独立した危険因子であった（HR 3.37, 95% CI 1.691 - 6.717,  $P < 0.01$ ）。層別化解析の結果、インスリン製剤や第2世代SU剤の使用と肝細胞癌の関連は、男性よりも女性に（HR 4.487, 95%CI 1.155 - 17.432,  $P = 0.03$ ）、70歳以上よりも60-69歳に（HR 10.82, 95% CI 2.318 - 50.588,  $P < 0.01$ ）、肝硬変よりも慢性肝炎に（HR 8.08, 95% CI 2.314 - 28.249,  $P < 0.01$ ）強く認められた。本研究により、血清インスリン濃度を上昇しうる糖尿病治療薬が、特定の集団において肝発癌に促進的に働く可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

2型糖尿病患者では、高血糖および高インスリン血症が持続することで様々な合併症を発症する。網膜症、腎症、末梢神経障害や心血管系病変は広く認知された2型糖尿病の合併症であるが、近年では悪性腫瘍もその一つと考えられている。これまでに、咽頭癌、食道癌、大腸癌、膵臓癌、子宮癌、乳がん、前立腺癌に加え、肝細胞癌も2型糖尿病との関連が報告されている。

一方、本邦の肝細胞癌の主な発生母地で

あるC型慢性肝疾患は他の慢性肝疾患に比べて高インスリン血症を特徴とする2型糖尿病を高頻度に合併する。一般診療において、高血糖の是正を目的にインスリン製剤やスルホニル尿素（SU）剤が用いられる事も少なくないが、これらの薬剤の使用は高インスリン血症を助長する。インスリンは同化作用のみならず、遺伝子変異作用・細胞増殖作用を有するホルモンであることより（図1）、糖尿病治療薬は肝発癌に促進的に働く可能性がある。



今回、我々は、HCV 陽性肝疾患患者を対象に、糖尿病治療薬と肝細胞癌との関連について検討した。

## 図1. インスリンの作用

- 糖取り込み
- グリコーゲン合成
- 脂肪分解抑制
- 脂肪酸合成
- 蛋白合成
  
- 細胞分裂作用
- 細胞増殖作用

### B. 研究方法

外来通院中の患者で下記の基準を満たす者を対象とした。

#### 【適応基準】

- ① Anti-HCV 陽性もしくは HCV-RNA 陽性
- ② 40 歳以上

#### 【除外基準:下記のいずれかに該当する者】

- ① B型慢性肝炎を合併する者
- ② 自己免疫性肝疾患を合併する者
- ③ 遺伝性肝疾患を合併する者
- ④ 1型糖尿病を合併する者
- ⑤ 急性膵炎もしくは慢性膵炎の既往を有する者もしくは罹患中の者
- ⑥ ステロイド薬内服中の者
- ⑦ 転移性肝癌を合併する者
- ⑧ 胆管細胞癌を合併する者

上記基準を満たした496名中47名は内服薬剤の情報が欠落していたため対象より除外した。対象を計449名とし、肝細胞癌合併の有無により、肝癌群 (n = 230) もしくは

非肝癌群 (n = 219)に群分けした。

血液生化学検査は空腹時に施行し、以下の項目を測定した:platelet count, plasma glucose, hemoglobin A1c (HbA1c), serum AST, alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP), and albumin, total bilirubin.

肝硬変の診断は、肝生検組織診断もしくはAST to platelet ratio index (APRI) : serum AST level (U/L) / upper limit of normal AST (U/L)  $\times$  100/platelet count ( $\times 10^4$ /mL) 2.0 以上にて行った。

糖尿病治療薬は下記の如く分類した。

- ① インスリン製剤
- ② 第二世代SU剤
- ③ 第三世代SU剤
- ④  $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤
- ⑤ グリニド系薬剤
- ⑥ ビグアナイド剤
- ⑦ チアゾリジン系薬剤

登録時に収集した上記データをもとに、肝細胞癌と関連する因子を多変量解析にて検討した。また、①性別 (男性、女性)、②年齢 (60歳未満、60-69歳、70歳以上)、③肝予備能 (慢性肝炎、肝硬変 Child-Pugh grade A, 肝硬変 Child-Pugh grade B and C) により層別化解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の研究内容はヘルシンキ宣言 (1975年) に準じており、久留米大学倫理委員会にて承認を受けている。本研究では、通常の日常診療における医療従事者が行う

べき守秘義務に加え、個人が識別できる情報 (I. D., 氏名) は、暗号化し、プライバシーの保護に留意した。また、本研究により得られたデータは本試験の目的以外には利用していない。

### C. 研究結果

#### 患者背景

BMI、空腹時血糖値およびHbA1c値は肝癌群と非肝癌群の両群間において有意差を認めなかった。しかし、肝癌群における糖尿病治療薬の使用頻度は、非肝癌群に比して有意に高率であった ( $p = 0.02$ )。糖尿病治療薬別の解析では、肝癌群におけるインスリン製剤および第2世代SU剤の使用頻度が非肝癌群に比して有意に高率であった ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ )。

#### 多変量解析

肝細胞癌に関連する独立危険因子を検討した結果、年齢 (60歳以上)、男性、肝硬変といった既知の肝発癌危険因子に加えて、インスリン製剤や第2世代SU剤の使用も、肝細胞癌と関連する独立した危険因子であった (HR 3.37, 95% CI 1.691 - 6.717,  $P < 0.01$ , 表1)。

表1. 肝細胞癌の独立危険因子 (n = 449)

Variable	Multivariate		
	Hazard ratio	95% CI	P value
年齢 (≥ 60 yr)	3.710	2.050 - 6.714	< 0.0001
男性	2.342	1.421 - 3.860	0.0008
肝硬変	4.935	2.739 - 8.891	< 0.0001
インスリン製剤もしくはSU剤(第2世代)	3.371	1.691 - 6.717	0.0006
アルブミン (< 3.5 g/dL)	1.729	1.011 - 2.957	0.0456
血小板 (< $1 \times 10^5 / \mu\text{L}$ )	1.226	0.708 - 2.123	0.4664

#### 層別化解析

インスリン製剤や第2世代SU剤の使用と肝細胞癌の関連を認める集団の特徴を検討するため、下記の層別化解析を行った。

- ①性別 (男性、女性)
- ②年齢 (60歳未満、60-69歳、70歳以上)
- ③肝予備能 (慢性肝炎、肝硬変 Child-Pugh grade A, 肝硬変 Child-Pugh grade B and C)

##### ① 性別

インスリン製剤や第2世代SU剤の使用と肝細胞癌の関連は男性、女性ともに認められたが、危険率は女性の方が高値であった (HR 4.487, 95%CI 1.155 - 17.432,  $P = 0.03$ , 表2)。

表2. 層別解析:性別

Variable	Male (n = 262)		Female (n = 187)	
	HR	95% CI	HR	95% CI
年齢 (≥ 60 yr)	3.685	1.826 - 7.435	3.131	1.030 - 9.514
肝硬変	4.888	2.134 - 11.197	7.734	2.956 - 20.235
インスリン製剤もしくはSU剤(第2世代)	2.890	1.290 - 6.476	4.487	1.155 - 17.432
アルブミン (< 3.5 g/dL)	2.226	1.072 - 4.622	1.155	0.494 - 2.702

##### ② 年齢

インスリン製剤や第2世代SU剤の使用と肝細胞癌の関連は70歳以上では認められなかった。しかし、69歳以下では上記糖尿病薬の使用は肝細胞癌の独立危険因子として同定された。なかでも、60-69歳ではインスリン製剤や第2世代SU剤の使用が最も効率な肝細胞癌の危険因子であった (HR 10.82, 95% CI 2.318 - 50.588,  $P < 0.01$ , 表3)。

表3. 層別解析:年齢

Variable	< 60 years old (n = 98)		60 - 69 years old (n = 138)		> 70 years old (n = 213)	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
肝硬変	4.99	1.48 - 16.82	4.56	1.47 - 14.19	6.94	2.82 - 17.08
インスリン製剤もしくはSU剤(第2世代)	3.48	1.02 - 11.87	10.83	2.32 - 50.59		
男性					2.53	1.20 - 5.34
飲酒(> 50 g/day)					5.56	1.03 - 29.95

③ 肝予備能

インスリン製剤や第2世代SU剤の使用と肝細胞癌の関連は肝硬変では認められなかった。しかし、慢性肝炎では上記糖尿病薬の使用は肝細胞癌の独立危険因子として同定され、その危険率は他の因子と比較して最も高率であった (HR 8.08, 95% CI 2.314 - 28.249, P<0.01, 表4)。

表4. 層別解析:肝予備能

Variable	Chronic Hepatitis (n = 194)		Child-Pugh Grade A (n = 103)		Child-Pugh Grade B & C (n = 152)	
	HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
男性	3.26	1.28 - 8.32	3.70	1.45 - 9.44		
インスリン製剤もしくはSU剤(第2世代)	8.08	2.31 - 28.25				
年齢 (> 60 yr)			4.98	1.59 - 15.58		

D. 考察

本研究により、インスリン製剤や第2世代SU剤の使用はHCV陽性肝細胞癌と関連する独立した因子であり、その関連は、女性、60-69歳、慢性肝炎患者において顕著であることが示された。

インスリン製剤や第2世代SU剤が肝発癌と関連を認めた理由は明らかではないが、

以下の理由より、インスリン製剤や第2世代SU剤使用による血中インスリン濃度の上昇が、肝発癌に促進的に働いたと考えられる。1) インスリンは mitogen-activated protein kinase を活性化し、細胞増殖を促すホルモンである (Barker B E et al. Exp Cell Res 1964; 35: 437-48.)。2) 肝癌細胞では細胞内インスリンシグナルに対する抑制分子である SH2 domain-containing inositol phosphatase-2 の発現が低下しており、インスリン感受性が亢進している (Sumie S et al. Oncol Rep 2007; 18: 545-52.)。3) insulin-like growth factor (IGF)-1 は強力な発癌因子である。高インスリン血症では、IGF-1 と IGF-1 受容体の結合が妨げられ、反応性に IGF-1 濃度が上昇する (Leroith D et al. Ann Intern Med 1995; 122: 54-9.)。また、高インスリン血症は、ヒトにおいても肝発癌および肝細胞癌の増殖を促進するといった既報も我々の仮説を支持する (Balkau B et al. Diabetes Care 2001; 24: 843-9, Saito K et al. Gut 2002; 51: 100-4.)。

性別・年齢・肝予備能による層別解析の結果、インスリン製剤や第2世代SU剤の使用と肝細胞癌の関連は、女性・70歳未満・慢性肝炎患者において顕著であった。上記集団において糖尿病治療薬と肝細胞癌の関連が強く認められた明らかな理由は不明であるが、女性・70歳未満・慢性肝炎患者は肝発癌に対する抑制因子であることが報告されている (El-Serag HB et al. Gastroenterology 2007; 132: 2557-76.)。すなわち、インスリン製剤や第2世代SU剤は、肝細胞癌の発症が抑制されている状況下において、より肝発癌に対し促進的な作用を有すると考えられる。

## E. 結論

インスリン製剤や第2世代SU剤の使用はHCV陽性肝細胞癌と関連する独立した危険因子であった。また、上記関連は女性、70歳未満、慢性肝炎患者において顕著であった。本研究により、血清インスリン濃度を上昇しうる糖尿病薬が、特定の集団において肝発癌に促進的に働く可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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 of *Vibrio*

*vulnificus* infection among Japanese patients with liver diseases: a prospective multicenter study. *Med Sci Monit.* 2009;15:PH115-120.

4. Kawaguchi T, Yamagishi S, Itou M, Okuda K, Sumie S, Kuromatsu R, Sakata M, Abe M, Taniguchi E, Koga H, Harada M, Ueno T, Sata M. Pigment epithelium-derived factor inhibits lysosomal degradation of Bcl-xL and apoptosis in HepG2 cells. *Am J Pathol.* 2010;176:168-76.

### 2. 学会発表

1. Kawaguchi T, Taniguchi T, Morita Y, Shirachi M, Tateishi Y, Nagata E, Sata M. Use of exogenous insulin or sulphonylurea 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.
2. Kawaguchi T, Yamagishi S, Itou M, Okuda K, Sumie S, Kuromatsu R, Taniguchi E, Koga H, Harada M, Ueno T, Sata M. Pigment Epithelium-derived factor suppresses apoptosis through lysosomal degradation of Bcl-xL in HepG2 cells. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of