

Liver Diseases, Boston, USA, 2009.

3. 川口巧, 志波直人, 佐田通夫. 無重力状態における筋萎縮予防“ハイブリッド訓練”の非アルコール性脂肪性肝障害に対する効果. 第13回日本肝臓学会大会, 京都, 2009.
4. 谷口英太郎, 川口 巧, 佐田通夫. 肝疾患患者を対象とした握力による栄養状態のスクリーニング. 第13回 日本肝臓学会大会, 京都, 2009.
5. 坂田雅浩, 川口 巧, 安倍満彦, 谷口英太郎, 佐田通夫. ウイルス性慢性肝疾患における酸化型アルブミンと体水分貯留及び肝疾患重症度との関連. 第13回 日本肝臓学会大会, 京都, 2009.
6. 伊藤実, 川口 巧, 谷口英太郎, 居石哲治, 光山慶一, 鶴田 修, 上野隆登, 佐田通夫. 消化管ホルモン GLP-1 ミメティクス “exenatide” の不死化ヒト肝細胞の糖取り込み能におよぼす影響. 第51回 日本消化器病学会大会, 京都, 2009.

H. 知的所得権の所得状況

国際出願 PCT/JP2009/56586, 肝疾患に伴う浮腫の判定方法, 出願人 学校法人久留米大学、味の素株式会社 共同出願, 発明者 佐田通夫、川口巧、坂田雅浩、惣中一郎

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： 今福 信一 福岡大学医学部皮膚科学教室 准教授

研究協力者： 中山樹一郎 福岡大学医学部皮膚科学教室 教授

研究課題：C型肝炎を合併する乾癬患者の詳細調査（1）

研究要旨：乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患で、C型肝炎合併頻度が高いという報告があり、C型肝炎の肝外病変の可能性がある。また肝炎のインターフェロン(IFN)治療は乾癬を悪化させることが知られており、乾癬患者がC型肝炎治療を受ける際の障害となる。先に行った全国調査では乾癬患者の約6%にC型肝炎が合併していると推測され、約40%の施設がIFN治療を受けていた。今回は詳細調査として、実際にHCV陽性乾癬患者を福岡大学病院皮膚科を受診した乾癬患者から抽出して、その詳細を検討した。結果は1) HCV陽性の頻度は乾癬患者の5.2% (24/451)で全国調査結果に近い値であった。2) HCV感染は殆どの例で乾癬の発症に先行して、乾癬の発症要因の一部の可能性があると考えられた。3) 免疫抑制剤を含めた乾癬治療によって肝炎の悪化は認められず、HCV陽性であっても患者のQOL向上を目指した治療を行ってよいと考えられた。4) IFN治療は明らかに乾癬の悪化をもたらしており、治療を中断しないためには皮膚症状への積極的な治療介入する方法の確立が必要と考えられた。

A. 研究目的

乾癬は本邦での有病率約 0.06~0.1%、患者数 10 万人と推測されている慢性難治性の炎症性角化症である。先に行った皮膚科医を対象とした全国調査では乾癬患者の約 6%に C 型肝炎が合併していると推測され、患者数約 6000 人と推測された。また免疫抑制剤であるシクロスポリンは 24%の皮膚科医が使用しており、約 40%の内科医が乾癬患者に IFN 治療を行っていた (Imafuku S and Nakayama J, JEADV 2009, in press)。今回はこのような症例について福岡大学病院における過去 10 年間の全ての尋常性乾癬患者から C 型肝炎合併例を診療録ベースで抽出、その詳細について調査した。

B. 研究方法

1998 年から 2009 年までに福岡大学病院を受診した乾癬と確定診断された患者を対象にその陽性率、両疾患の発症の時間的關係、治療、合併症、転帰について調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向きの調査で介入は無く、個人情報 は除去して集計されていて倫理面で問題はない。

C. 研究結果

(1) 患者数と背景

451 名の乾癬患者のうち 24 名 (5.2%) 男：女=20:4、年齢 43~82 歳、平均 62 歳、中央

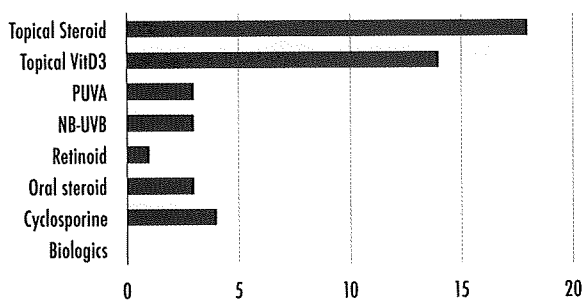
値 64 歳が C 型肝炎陽性であった。両疾患のうち病歴上乾癬が先行したと考えられたのが 1 例、C 型肝炎が先行したと考えられたのが 21 例、そのうち IFN 開始後に発症した患者が 2 例、不明が 2 例であった。合併症として糖尿病 8 例 (33%)、高血圧 6 例 (25%)、B 型肝炎、舌癌、縦隔内肺癌、精神疾患、動脈硬化症、腎不全がそれぞれ 1 例ずつみられた。乾癬の重症度では軽症 5 例 (21%)、14 例 (58%)、4 例 (17%) であった。

C 型肝炎の診断は肝硬変例が 8 例 (33%) 肝細胞癌 6 例 (25%) (うち肝細胞癌で死亡 5 例、死亡例は全例男性、糖尿病合併 4 例)、慢性肝炎が 11 例 (46%) HCV 抗体陽性肝機能正常例 5 例 (21%) (うち、HCV-RNA 陰性例が 1 例) であった。

(2) 治療

乾癬の治療内容は図 1 に示すとおりであった。(図 1)。

図 1 HCV 陽性乾癬患者の乾癬に対する治療
(単位：人)



肝炎の治療については IFN 治療が 6 例に行われていた。それらのうち既存の乾癬が悪化 4 例、新たに乾癬が発症 2 例、乾癬の悪化による治療中断例 2 例

うち 1 例が肝細胞癌により死亡していた。また 2 例が IFN 治療を今後導入する予定であった。

D. 考察

当院の乾癬患者の 5.2% が HCV 陽性であり、これは先の調査に近い数字であった。全ての乾癬患者において HCV 抗体が測定されているわけではないので、陽性者はさらに高い可能性は残されている。受診の初診時年齢は 40 歳以上で 60 歳代にピークがあり、男女比が 5:1 と HCV 陰性の乾癬と比較すると男性の比率が高いのが特徴と考えられた。HCV 感染の時期の特定は不明だが、乾癬発症時には既に HCV 感染が確認されている例が大半で、乾癬の発症に関係がある可能性が推測された。1/3 の症例で糖尿病を合併していた。乾癬は metabolic syndrome の合併率が一般人の 1.5 倍高いことが知られているが、これは通常の乾癬での合併率よりもさらに高いと考えられた。免疫抑制剤を含めた乾癬治療によって肝炎の悪化は認められず、HCV 陽性であっても通常の乾癬患者と同じく QOL 向上を目指した治療を行ってよいと考えられた。肝炎の治療では IFN 治療は明らかに乾癬の悪化をもたらしており、治療を中断しないためには皮膚症状への積極的な治療介入する方法の確立が必要と考えられた。今年から乾癬の治療に生物学的製剤も認められたため、これらを活用した肝炎を悪化させない乾癬治療の確立が望まれる。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 今福信一、中山樹一郎、沖縄地区 CsA 乾癬のシクロスポリン 1.2mg/kg 療法、西日本皮膚科、2008 ; 70 (4) : 436-441.

2. 今福信一、中山樹一郎、シクロスポリン投与中の乾癬患者におけるテルミサルタンの腎機能及び血圧に対する効果・安全性の検討、2008；西日本皮膚科 70（2）； 204-207.
3. Imafuku S and Nakayama J. Questionnaire based survey of psoriasis patients with hepatitis C in Japan. in press; Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology

2. 学会発表

なし

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： 加藤淳二 札幌医科大学医学部内科学第四講座 教授
研究協力者： 宮西浩嗣 札幌医科大学医学部内科学第四講座 講師

研究課題： C型肝炎組織を用いた酸化的 DNA 傷害の検討

研究要旨：C型慢性肝炎（CHC）では持続慢性炎症によって惹起される発癌の機序は明らかとなっていないが、発癌過程において細胞内で生じた活性酸素（reactive oxygen species; ROS）による酸化的DNA損傷が関与する可能性が想定されており、またC型肝炎の増悪因子として肝細胞に蓄積した鉄の関与が注目され、鉄イオンがFenton反応等を介してヒドロキシルラジカル等のROSの産生を促進し、酸化的DNA損傷を増強することが知られている。われわれは、C型慢性肝炎およびHCCの肝組織中に8-hydroxy-deoxyguanosine（8-OH-dG）が著明に蓄積していることを報告してきた。本研究では、8-OH-dGが傷害する遺伝子群を検索することと、HCC患者における酸化的DNA損傷の修復系遺伝子群の異常の有無を検討することを目的とした。検討の結果、8-OH-dGが実際に発癌にかかわる遺伝子群に存在すること、酸化的DNA損傷の修復系酵素活性の個体差が発癌危険因子となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究は肝炎・肝硬変の進行における肝内過剰鉄の意義を解明することを目的とし、これまでにそれが慢性肝炎の炎症増悪と肝発癌を惹起することを明らかにしてきた。持続慢性炎症によって惹起される発癌の機序は明らかとなっていないが、発癌過程において細胞内で生じた活性酸素（reactive oxygen species; ROS）による酸化的 DNA 損傷が関与する可能性が想定されており、また C 型肝炎の増悪因子として肝細胞に蓄積した鉄の関与が注目され、鉄イオンが Fenton 反応等を介してヒドロキシルラジカル等の ROS の産生を促進し、酸化的 DNA 損傷を増強することが知られている。われ

われは、C 型肝炎および HCC の肝組織中に 8-hydroxy-deoxyguanosine（8-OH-dG）が著明に蓄積していることを報告してきた。本研究では、8-OH-dG が傷害する遺伝子群を検索することと、HCC 患者における酸化的 DNA 損傷の修復系遺伝子群の異常の有無を検討することを目的とした。

B. 研究方法

1) 抗 8-OH-dG ChIP on Chip 解析

C 型肝炎患者で肝細胞癌を発症し肝切除術を施行された 4 例を対象とした。非癌部肝組織より genomic DNA を抽出し制限酵素 XbaI で切断後、抗 8-OH-dG 抗体またはコントロール抗体と反応させ、抗体と結合し

た DNA 断片を免疫沈降により得た。さらに DNA を purification し、両端に adapter を付加し、adapter specific primer を用いて PCR により標的 DNA 断片を増幅した。得られた産物を断片化し蛍光標識して 50K mapping array で解析した。

2) 酸化的 DNA 傷害修復遺伝子の SNP 解析
C 型肝炎患者の末梢血リンパ球から高分子 DNA を抽出し、酸化的 DNA 損傷修復酵素である OGG1 および MUTYH 遺伝子の SNPs 解析を direct sequence により行った。他の患者背景因子に SNP 解析結果を加え、肝発癌の危険因子を多変量解析し検討した。

(倫理面への配慮)

研究に先立って倫理委員会および IRB 委員会の審査・承認を受け、さらに検体採取に際しては患者に対して十分なインフォームドコンセントを書面で得た。

C. 研究結果

1) 抗 8-OH-dG ChIP on Chip 解析

8-OH-dG が含まれる遺伝子が約 100 個検出された。これらの遺伝子群の中には細胞接着に関わる因子、転写因子、細胞周期に関わる因子、血管新生因子などが多数含まれ、酸化ストレスによる DNA 損傷が発癌に関与していることが示唆された。

2) 酸化的 DNA 傷害修復遺伝子の SNP 解析
HCC 発症群において未発症群に比べて有意に minor allele 保有頻度の高い MUTYH の 1 種の SNP が同定できた。両群間の背景因子において単変量解析で有意差を認めたものは、年齢、血清アルブミン値、血小板数に加えて、この SNP であった。多変量解析を行ったところ、年齢と同 SNP が独立した肝

発癌危険因子として抽出された(表 1)。

表 1 肝発癌危険因子の多変量解析

	<i>P</i>	OR	95%CI
Age (≥70yr)	0.0007	5.22	2.00-14.6
Platelet (<120x10 ⁴ /μl)	0.9349	1.10	0.087-11.76
Albmine (<3.5g/dl)	0.1928	4.10	0.55-43.6
MutYH SNP (minor homo or hetero)	0.0144	4.66	1.35-18.0

D. 考察

本研究における抗 8-OH-dG ChIP on Chip 解析により、発癌と癌の進展に関わる多数の遺伝子に 8-OH-dG が認められることが確認できたが、癌部の遺伝子損傷パターンと比較するなどして 8-OH-dG が具体的にどのような機序で発癌・進展に関与しているのかを今後検討する必要がある。

酸化的 DNA 傷害修復遺伝子の解析においては 8-OHdG による DNA 損傷の修復酵素である MUTYH の発現低下により、種々の遺伝子損傷が蓄積することが肝発癌の一因と考えられた。同 SNP の minor allele 保有は、肝発癌の危険因子となり得ることが示唆されたが、その機序については現在解析中である。

E. 結論

肝内過剰鉄による酸化的 DNA 傷害が C 型肝炎から肝発癌の原因のひとつであり、酸化的 DNA 傷害修復酵素の活性個体差が発癌危険因子となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang J-H, Sumino Y, Yatsushashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res* 2009;39:648-656.
3. Hirayama Y, Kohda K, Konuma Y, Hirata Y, Kuroda H, Fujimi Y, Shirao S, Kobune M, Takimoto R, Matsunaga T, Kato J. Late Onset Neutropenia and Immunoglobulin Suppression of the Patients with Malignant Lymphoma Following Autologous Stem Cell Transplantation with Rituximab. *Intern Med* 2009;48:57-60.
4. Kobune M, Takimoto R, Murase K, Iyama S, Sato T, Kikuchi S, Kawano Y, Miyanishi K, Sato Y, Niitsu Y,

Kato J. Drug resistance is dramatically restored by hedgehog inhibitors in CD34+ leukemic cells. *Cancer Sci* 2009;100:948-955.

2. 学会発表.

1. Takimoto R, Sagawa T, Kobune M, Sato Y, Sato T, Niitsu Y, Miyanishi K, Kato J. Treatment of hepatocellular carcinoma by AdAFPep/rep, AdAFPep/p53 and 5-fluorouracil in mice. AACR 100th Annual Meeting 2009. 2009(Apr/18-22), Colorado, U.S.A.
2. Takimoto R, Kato J, Takada K, Kuroiwa G, Kobune M, Takahashi S, Sato T, Sato Y, Miyanishi K, Niitsu Y. Transactivation of p15INK4b induced by TGF β is mediated by a novel signaling pathway via PP2A-p53. AACR 100th Annual Meeting 2009. 2009(Apr/18-22), Colorado, U.S.A.
3. Miyanishi K, Kobune M, Kawano Y, Nagahima H, Kikuchi S, Takada K, Takimoto R, Sato T, Sato Y, Niitsu Y, Kato J. The comparative analyses of single nucleotide polymorphism of oxidative DNA repair genes in patients with HCV related liver disease. 2009 International BioIron Society Meeting. 2009(Jun/7-11), Porto, Portugal.
4. Kobune M, Takada K, Kawano Y, Miyanishi K, Nagahima H, Takimoto R, Kikuchi S, Sato T, Sato Y, Niitsu Y, Kato J. Increased iron absorption is associated with upregulation of

duodenal DMT1, Dcytb and hephaestin expression in patients with nonalcoholic steatohepatitis. 2009 International BioIron Society Meeting.

2009(Jun/7-11), Porto, Portugal.

5. Kobune M, Murase K, Iyama S, Sato T, Takimoto R, Kawano Y, Kikuchi S, Miyanishi K, Sato Y, Kato J.

Cyclopamine induced apoptosis in primary CD34+acute leukemic cells.

The 51st Annual Meeting of American Society of Hematology. 2009(Dec/5-8), New Orleans, U.S.A.

6. Kikuchi S, Kobune M, Murase K, Iyama S, Sato T, Miyanishi K, Sato Y, Takimoto R, Kato J. CD34+ cobblestone area-forming cells are a valuable

indicator to screen the soluble inhibitors of hematopoiesis in the serum of aplastic anemia and MDS patients. The 51st Annual Meeting of American Society of Hematology. 2009(Dec/5-8), New Orleans, U.S.A.

7. 佐藤康史, 高山哲治, 加藤淳二. 胃癌、大腸癌化学療法最前線-手術不能進行胃癌に対する Docetaxel+CDDP+TS-1 (DCS) 併用化学療法における 2 次治療の検討. 第 95 回日本消化器病学会総会. 2009(5/7-9), 札幌.

8. 宮西浩嗣. NASH 診断と治療-NASH における鉄代謝異常と肝内鉄貯留-. 第 22 回肝臓フォーラム (東部). 2009(6/20), 東京.

8. 河野豊, 高田弘一, 加藤淳二. -ヘプシジン定量の基礎と臨床-NASH 患者における血中ヘプシジン測定. 第 33 回日本鉄

バイオサイエンス学会学術集会. 2009(9/12-13), 倉敷.

9. 宮西浩嗣, 小船雅義, 加藤淳二. 炎症と消化器発癌-C 型肝炎からの肝発癌における DNA 修復遺伝子の SNPs と損傷遺伝子群の検討. 第 13 回日本肝臓学会大会. 2009(10/14-16), 京都.

10. 宮西浩嗣, 河野豊, 加藤淳二. C 型慢性肝炎に対する peg-IFN+RBV 併用無効例に対する方策-除鉄療法の C 型慢性肝炎からの肝発癌抑制効果. 第 13 回日本肝臓学会大会. 2009(10/14-16), 京都.

11 河野豊, 宮西浩嗣, 加藤淳二. 肝・胆道疾患における栄養療法-NST のあり方 非アルコール性脂肪性肝炎における鉄蓄積機序の解析および低鉄食 (鉄制限食) と瀉血併用療法の有用性について. 第 13 回日本肝臓学会大会. 2009(10/14-16), 京都.

12. 石渡裕俊, 林毅, 加藤淳二. 肝門部悪性胆道狭窄に対するステンティングの現状と工夫-肝門部悪性胆道狭窄に対する Tube stent 胆管内留置法の検討. 第 78 回日本消化器内視鏡学会総会. 2009(10/14-16), 京都.

H. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得 2008-278764 肝細胞癌罹患リスク判定方法
2. 特許取得 2008-050375 繊維化抑制のための薬物担体および薬物担体キット

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究協力者： 東南辰幸 久留米大学医学部放射線医学講座 助教
藤本公則 久留米大学附属病院画像診断センター 准教授

研究課題：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

研究要旨：肝内への鉄過剰状態は遺伝性ヘモクロマトーシスをはじめ、多くの慢性肝疾患、溶血性貧血や輸血など様々な病態で引き起こされる。慢性ウイルス性肝炎や肝硬変患者においても軽度から中等度の肝への鉄沈着が観察され、肝臓へ直接、障害を引き起こす鉄沈着は様々なhepatotoxinを誘導し、線維化の進行や肝癌の発現に関与していると考えられている。

近年、活動性のウイルス性慢性肝炎患者において鉄制限食や瀉血療法などの除鉄療法の有用性が報告され、これらの治療は抗ウイルス剤に代わる治療として推奨されており、患者への治療効果判定や治療計画を行う上では正確に肝内の鉄沈着量を定量化する事は必要不可欠と考えられる。臨床的に肝内の鉄量の評価に関しては血液検査をはじめ、肝生検など行われるが、より正確で、かつ非侵襲的な評価を行う上では、近年、MRIによる肝内の鉄沈着の定量化が注目されている。

A. 研究目的

ウイルス性慢性肝炎患者における肝内鉄濃度の定量化に関する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について検討した。

B. 研究方法

当院において、肝細胞癌の診断にて手術が行われ、術前のMRIがおこなわれたウイルス性慢性肝炎（24名）および肝硬変（10名）の患者を対象とし、2名の画像診断医によって得られたMRIの信号強度（T2-weighted gradient recalled-echo, Diffusion weighted images; b=0, 500, 1000s/mm²）と組織学的に評価した肝内鉄濃度（ $\mu\text{g/g wet liver}$; Spectrophotometry）

の相関性を retrospective study にて検討した。

（倫理面への配慮）

久留米大学倫理委員会の承認済み

個人データは研究責任者によりセキュリティ管理され、個人情報の保護に努める。また、登録患者の同定や照合は、登録時に発行される被験者識別番号・施設内整理番号などを用いておこなわれ、第三者が個人を特定できないよう、人権・プライバシーの保護に努める。

C. 研究結果

(1) 2名耐の画像診断医によって得られたMR画像の信号強度の一致率

いずれの撮像法においても2名の診断医

によって得られた信号強度の一致率は良好であった。また、診断医間における信号強度の相関係数(γ ;ピアソン)は以下の如くであった。

T2-GRE; $\gamma = 0.96$

DWI (b=0); $\gamma = 0.98$

DWI (b=500); $\gamma = 0.98$

DWI (b=1000); $\gamma = 0.96$

(All, $P < 0.001$)

(2) 各撮像法における肝の信号強度と肝内鉄濃度の相関性

各撮像法における肝の信号強度と肝内鉄濃度の相関係数(γ ;スピアマン)は以下の如くであった。

T2-GRE; $\gamma = -0.74$

DWI (b=0); $\gamma = -0.91$

DWI (b=500); $\gamma = -0.89$

DWI (b=1000); $\gamma = -0.85$

(All, $P < 0.001$)

D. 考察

肝内に沈着した鉄は常磁性体の特性に関連した T2*/T2 短縮効果により MR 信号を低下させるため、MRI は肝内の鉄沈着評価に有用と考えられている。T2-GRE シーケンス鉄に鋭敏なシーケンスであり、従来より肝内の鉄沈着評価に用いられてきた。

一方、拡散強調画像は近年、脳神経領域における急性期脳梗塞の診断をはじめ、腹部領域においては悪性腫瘍の診断に応用され、様々な施設で撮像されている。また、この撮像法の特徴の一つに、T2-GRE と同様、高い磁化率効果を有するため肝内の鉄沈着に鋭敏と思われる。本研究における結果においても、その事が証明され、さらには従来

の撮像法(T2-GRE)と比較して、高い磁化率効果を有する事が証明された。

E. 結論

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は高い磁化率効果を有する撮像法であり、ウィルス性慢性肝炎・肝硬変患者における微量な肝内の鉄濃度の定量化に有用である撮像法と思われた。

F. 健康危険情報

通常、臨床の場で行われている検査であり、特に問題はないと思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表(今後、発表予定)

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.

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
特記すべき事項なし

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：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

研究課題：非B非C型肝炎の臨床的特徴に関する検討

研究要旨：

九州地区における肝疾患専門施設16施設において1996年から2006年までの過去11年間の新規肝癌症例7,944例のうちHCV関連肝癌が69.6%（5,531例）、HBV関連肝癌が14.7%（1,169例）、非B非C型肝炎が14.3%（1,135例）、HBV+HCV関連肝癌が1.4%（109例）であった。非B非C型肝炎の特徴は、男性の比率が75.4%で年齢層としては70歳代37.7%、60歳代32.9%と高齢者の占める割合が高く、肝癌腫瘍マーカーとしては、AFPの陽性率38.6%よりもPIVKAIIの陽性率65.0%が高値という特徴がみられた。

A. 研究目的

九州地区の肝疾患専門施設を対象として、肝癌の成因別頻度を明らかにするとともに、非B非C型肝炎の臨床的特徴を明らかとする。

B. 研究方法

九州地区の肝疾患専門施設を対象として、成因別の新規肝癌症例の特徴を調査した。解析肝癌の適応基準、除外基準は下記のとおりである。

1. 肝癌初回診断時の状態を把握する。2. 原発性肝癌を対象とし、転移性肝癌は対象外とする。3. 肝原発であれば、肝細胞癌以外に、胆管細胞癌、混合型肝癌、硬化性肝癌、肉種等も対象とする。4. HBs抗原陽性肝癌をHBV関連肝癌とする。5. HCV抗体陽性肝癌をHCV関連肝癌とする。6. HBs抗原陰性、HCV抗体陰性肝癌を非B非C型（nonBC肝癌）とする。7. HBs抗原陰性HBV-DNA陽性肝癌もしくは

HBs抗原陰性HBc抗体陽性肝癌はnonBC肝癌とする。8. 過去にHBs抗原陽性が確認できていても肝癌診断時HBs抗原陰性例は nonBC肝癌とする。9. HCV-RNA陰性でHCV抗体陽性例（IFN治療後）は、HCV関連肝癌とする。

なお、調査参加施設（研究協力者）は下記の16施設である。

国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター（八橋弘）、久留米大学医学部医学科（中野聖士）、国立病院機構九州医療センター外科（高見裕子）、国立病院機構九州医療センター消化器科（福泉公仁隆、福嶋伸良）、福岡赤十字病院肝臓内科（渡邊洋）、九州大学病院消化器・総合外科（第二外科）（武富紹信、戸島剛男）、福岡徳州会病院 内科（松本修一）、産業医科大学消化管内科・肝胆膵内科（田原章成）、大分大学医学部第一内科（清家正隆）、国立病院機構大分医療センター消化器科（室豊吉、本

田浩一)、佐賀大学内科学(水田敏彦)、長崎大学病院消化器内科(中尾一彦、田浦直太)、長崎労災病院(井上長三)、宮崎大学内科学二(永田賢治)、南風病院(小森園康二)、琉球大学第一内科(前城達次)

(倫理面への配慮)

多施設共同研究でのアンケート方式にて症例の登録をおこなった。その際、個人を特定できる情報(個人名・生年月日・ID番号・入院日)の記入はおこなわず、診断時年齢・性別・肝癌診断年・ウイルス感染症の情報のみを回収した。

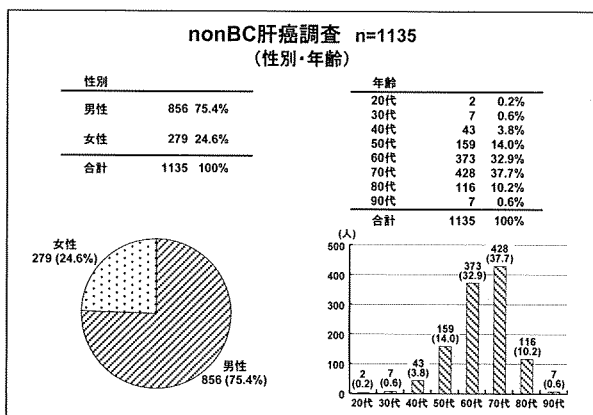
C. 研究結果

九州地区における肝疾患専門施設16施設において1996年から2006年までの過去11年間の新規肝癌症例7,944例のうちHCV関連肝癌が69.6%(5,531例)、HBV関連肝癌が14.7%(1,169例)、非B非C型(nonBC肝癌)が14.3%(1,135例)、HBV+HCV関連肝癌が1.4%(109例)であった。

nonBC肝癌の特徴は、

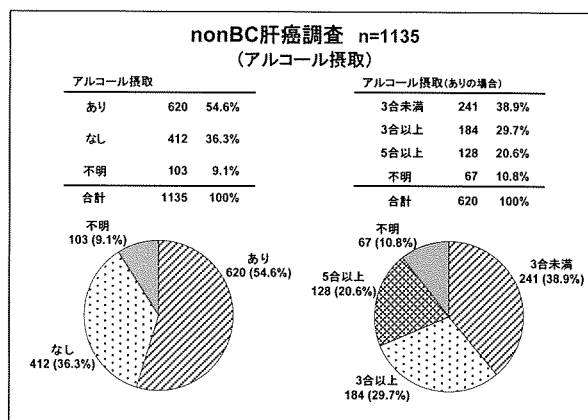
性別では男性856例(75.4%)、女性279例(24.6%)であった。

年齢層は20代2例(0.2%)、30代7例(0.6%)、40代43例(3.8%)、50代159例(14.0%)、60代373例(32.9%)、70代428例(37.7%)、80代116例(10.2%)、90代7例(0.6%)であった。



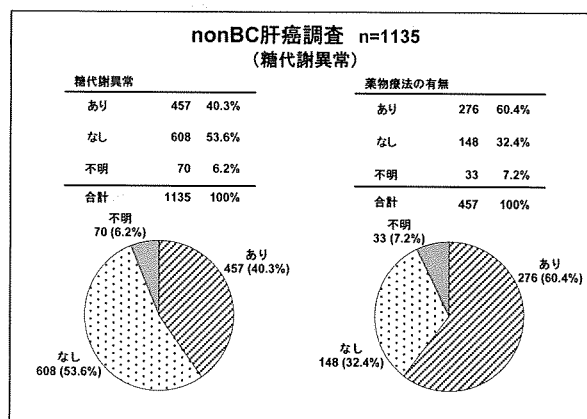
アルコール摂取者は、摂取有り620例(54.6%)、摂取無し412例(36.3%)であった。

そのアルコール摂取量は、3合未満241例(38.9%)、3合以上184例(29.7%)、5合以上128例(20.6%)であった。



糖代謝異常の有り無しでは、有り457例(40.3%)、無し608例(53.6%)であった。

糖代謝異常有りの者の中での薬物療法の有り無しでは、有り276例(60.4%)、無し148例(32.4%)であった。

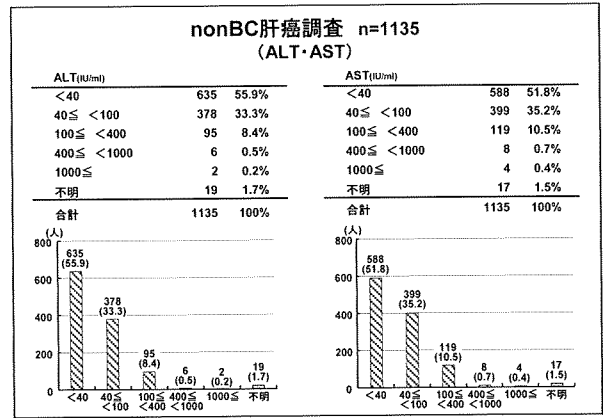


男女別に、nonBC肝癌での飲酒有りと糖代謝異常有りの頻度を求めると、飲酒有りは、男性で577/856例(67.4%)、女性で43/279例(15.4%)、糖代謝異常有りは、男性で361/856(42.2%)、女性で96/279例(34.4%)の頻度であった。

nonBC肝癌調査 n=1135
(飲酒と糖代謝異常)

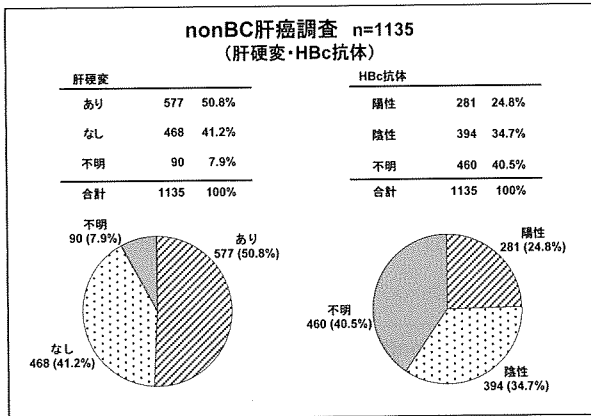
	男性	女性
飲酒あり	67.4% (577/856)	15.4% (43/279)
糖代謝異常あり	42.2% (361/856)	34.4% (96/279)

(%)



肝硬変の有無に関しては、有り577例 (50.8%)、無し468例 (41.2%) であった。

HBc抗体陽性率に関しては、陽性281例 (24.8%)、陰性394例 (34.7%) であった。

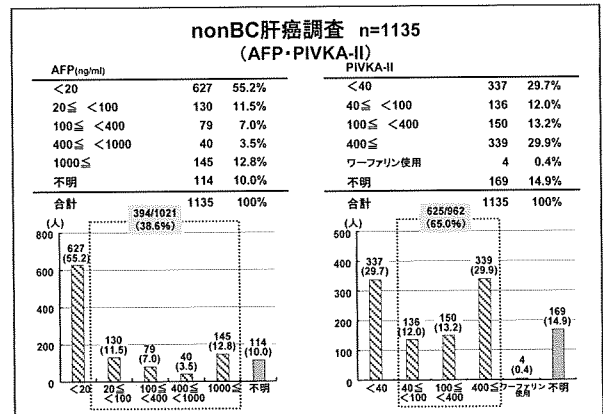


ALT値に関しては、40IU/ml未満635例 (55.9%)、40以上100未満378例 (33.3%)、100以上400未満95例 (8.4%)、400以上1000未満6例 (0.5%)、1000以上2例 (0.2%) であった。

AST値に関しては、40IU/ml未満588例 (51.8%)、40以上100未満399例 (35.2%)、100以上400未満119例 (10.5%)、400以上1000未満8例 (0.7%)、1000以上4例 (0.4%) であった。

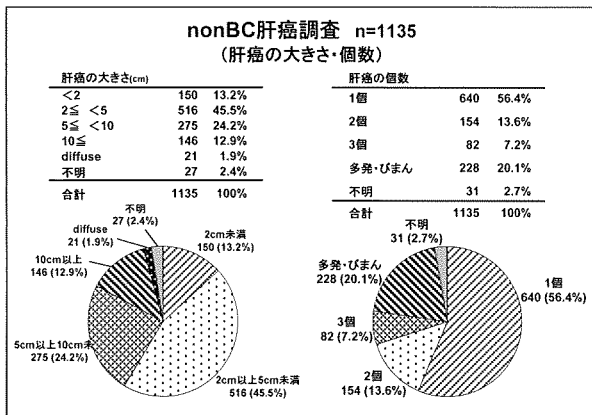
AFP値に関しては、20ng/ml未満627例 (55.2%)、20以上100未満130例 (11.5%)、100以上400未満79例 (7.0%)、400以上1000未満40例 (3.5%)、1000以上145例 (12.8%) であった。

PIVKA-IIの値に関しては、40未満337例 (29.7%)、40以上100未満136例 (12.0%)、100以上400未満150例 (13.2%)、400以上339例 (29.9%) であった。

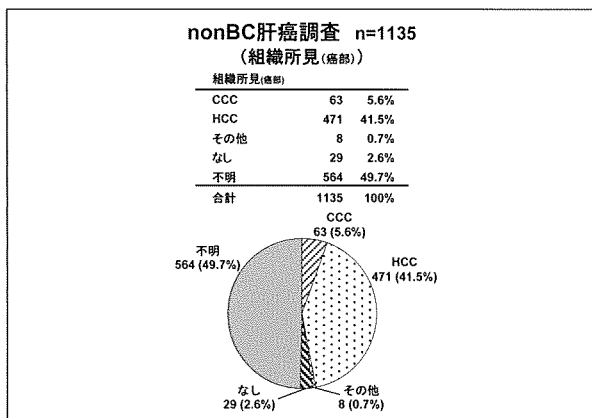


肝癌の大きさに関しては、2cm未満150例 (13.2%)、2cm以上5cm未満516例 (45.5%)、5cm以上10cm未満275例 (24.2%)、10cm以上146例 (12.9%)、diffuse 21例 (1.9%) であった。

肝癌の個数に関しては、1個640例 (56.4%)、2個154例 (13.6%)、3個82例 (7.2%)、多発・びまん228例 (20.1%) であった。



肝癌部の組織所見に関しては、CCC 63例 (5.6%)、HCC 471例 (41.5%)、その他8例 (0.7%)、なし29例 (2.6%)であった。



D. 考察

非B非C型肝炎の特徴としては、男性の比率が75.4%で年齢層としては70歳代37.7%、60歳代32.9%と高齢者の占める割合が高い傾向がみられた。男女別に、飲酒有りと糖代謝異常有りの頻度を求めると、飲酒有りは、男性67.4%、女性15.4%と性差があるも、糖代謝異常有りは、男性42.2%、女性34.4%で差がみられなかった。AST値、ALT値はともに50%以上において40IU/ml未満で、過半数の患者で正常範囲内ないし軽度の異常値を示す程度であった。

肝癌の大きさ、2cm以上5cm未満 (頻度45.5%)、肝癌の個数、単発1個 (頻度56.4%)

が非B非C型肝炎診断時の最も典型的なサイズ、個数と考えられた。

肝癌腫瘍マーカーとしては、AFPの陽性率38.6%よりもPIVKaIIの陽性率65.0%が高値という特徴がみられた。

E. 結論

九州地区における肝疾患専門施設16施設において1996年から2006年までの過去11年間の新規肝癌症例7,944例のうちHCV関連肝癌が69.6% (5,531例)、HBV関連肝癌が14.7% (1,169例)、非B非C型肝炎が14.3% (1,135例)、HBV + HCV関連肝癌が1.4% (109例)であった。非B非C型肝炎の特徴は、男性の比率が75.4%で年齢層としては70歳代37.7%、60歳代32.9%と高齢者の占める割合が高く、肝癌腫瘍マーカーとしては、AFPの陽性率38.6%よりもPIVKaIIの陽性率65.0%が高値という特徴がみられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Taura N, Yatsushashi H, Nakao K, Ichikawa T, Ishibashi H. Long-term trends of the incidence of hepatocellular carcinoma in the Nagasaki prefecture, Japan. *Oncol Rep.* 2009 Jan;21(1):223-7.
- (2) 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).

2. 学会発表

なし。

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： 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
研究協力者： 今関 文夫 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学講座 准教授

研究課題： 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

研究要旨：【目的】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については未だ十分に解明されてはいない。そこで、肝硬変、肝癌症例の血中におけるHBV-DNAの陽性率を検討した。【対象】非B非C型肝炎患者8例と肝癌を合併しない非B非C型肝炎患者65例の各々診断時の保存血清を用いて、HBVのsurface、core、Xの3領域に設定したprimerでTaqMan PCR法により定量的に測定した。検出感度は52 copies/mlである。【成績】1か所以上HBV-DNAが陽性であったのは肝癌8例中4例（50%）、肝硬変65例中23例（35%）で肝癌に多い傾向が認められた（ $p=0.33$ ）。2か所以上陽性だったのは肝癌8例中1例（12.5%）、肝硬変65例中9例（13.9%）（ $p=0.70$ ）、3か所以上陽性は各々1/8（12.5%）、1/65（1.5%）（ $p=0.21$ ）であった。1か所でも陽性であったものをHBV-DNA陽性とすると、陽性群27例と陰性群46例で背景因子に有意差が見られたのはG-GTP値のみであった（ 143 ± 198 vs 246 ± 273 , $p=0.02$ ）。HBc抗体陽性の26例中10例（38%）と陰性の47例中17例（36%）がHBV-DNA陽性であり関連は認められなかった。【結論】非B非C型肝炎細胞癌、肝硬変の血中には高頻度にHBV-DNAが認められた。今後、肝組織を含めさらに検討する予定である。

のうち血清が保存されていた73例について、

A. 研究目的

非B非C型肝炎細胞癌は種々の原因により生じる疾患群であり、本邦における肝癌の約10%を占めており、C型肝炎の減少に伴い今後増加が予想される。この非B非C型肝炎細胞癌におけるB型肝炎ウイルスの関与については未だ十分に解明されてはいない。そこで、肝硬変、肝癌症例の血中におけるHBV-DNAの陽性率を検討した。

B. 研究方法

2008年までに千葉大学医学部附属病院消化器内科に通院した肝硬変患者505例（男285例、女220例、平均年齢 58.1 ± 10.3 歳）のうち、非B非C型肝炎は87例（17%）であった。こ

肝発癌8例と非発癌65例の各々診断時の保存血清を用いて比較検討した。HBVのsurface（S）、core（C）、Xの3領域に設定したprimerを用いてTaqMan PCR法により定量的に測定した。検出感度は52 copies/mlである。

本研究では患者からウイルス一般遺伝子検査の同意を得ており、倫理面での問題はないと考える。

C. 研究結果

(1) HBV-DNAの陽性率

1か所以上HBV-DNAが陽性であったのは肝癌8例中4例（50%）、肝硬変65例中23例（35%）

で肝癌に多い傾向が認められた ($p=0.33$)。2 か所以上陽性だったのは肝癌 8 例中 1 例 (12.5%)、肝硬変 65 例中 9 例 (13.9%) ($p=0.70$)、3 か所以上陽性は各々 8 例中 1 例 (12.5%)、65 例中 1 例 (1.5%) ($p=0.21$) であった。

HBV-DNA の領域別に陽性率をみると肝癌と肝硬変で S が陽性は 1 例と 4 例、X が陽性は 4 例と 16 例、C が陽性は 1 例と 14 例で、X が最も陽性率が高かった。

HBV-DNA 量は肝癌例では 1.8 ~ 2.8 logcopies/ml (中央値 2.5)、肝硬変例では 1.8 ~ 3.4 logcopies/ml (中央値 2.6) であった。

(2) HBV-DNA 陽性例と陰性例の背景比較

1 か所でも陽性であったものを HBV-DNA 陽性とする、陽性群 27 例と陰性群 46 例で背景因子に有意差が見られたのは G-GTP 値のみであった (143 ± 198 vs 246 ± 273 , $p=0.02$)。HBc 抗体陽性の 26 例中 10 例 (38%) と陰性の 47 例中 17 例 (36%) が HBV-DNA 陽性であり関連は認められなかった。

D. 考察

今回用いた TaqMan PCR 法は感度、特異度とも高い検査法であり、HBV-DNA の異なる 3 領域に設定した primer で検討したが、1 か所でも陽性になった場合を HBV-DNA 陽性とする、非 B 非 C 型肝癌の 50%、肝硬変の 35% と高頻度に HBV-DNA の存在が示された。また、HBV-DNA 量は 1.8 ~ 3.4 logcopies/ml とすべて低値であった。既往感染の指標である HBc 抗体との関連は認められないことから、HBV に対し健常者とは異なる免疫反応を呈する可能性が示唆された。

E. 結論

非 B 非 C 型肝細胞癌、肝硬変の血中には高頻度に HBV-DNA が認められた。今後、肝組織を含めさらに検討する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chiba T, Kamiya A, Yokosuka O, Iwama A. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma: Recent progress and perspective. *Cancer Lett.* 2009 Dec 28;286(2):145-53.
2. Maruyama H, Okugawa H, Kobayashi S, Yoshizumi H, Yokosuka O. Pre-treatment hemodynamic features involved with long-term survival of cirrhotic patients after embolization of gastric fundal varices. *Eur J Radiol.* 2009.
3. Kanda T, Gauss-Müller V, Cordes S, Tamura R, Okitsu K, Shuang W, Nakamoto S, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Hepatitis A virus (HAV) proteinase 3C inhibits HAV IRES-dependent translation and cleaves the polypyrimidine tract-binding protein. *J Viral Hepat.* 2009 Nov 2.
4. Okugawa H, Maruyama H, Kobayashi S, Yoshizumi H, Matsutani S, Yokosuka O. Therapeutic effect of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices in relation to haemodynamics in the short gastric

- vein. Br J Radiol. 2009 Nov;82(983):930-5.
5. Nakamoto S, Imazeki F, Fukai K, Fujiwara K, Arai M, Kanda T, Yonemitsu Y, Yokosuka O. Association between mutations in the core region of hepatitis C virus genotype 1 and hepatocellular carcinoma development. J Hepatol. 2009 Oct 23.
 6. Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, Okabe S, Yoshikawa M, Yokosuka O. Changes in tumor vascularity precede microbubble contrast accumulation deficit in the process of dedifferentiation of hepatocellular carcinoma. Eur J Radiol. 2009 Sep 22.
 7. Yonemitsu Y, Imazeki F, Chiba T, Fukai K, Nagai Y, Miyagi S, Arai M, Aoki R, Miyazaki M, Nakatani Y, Iwama A, Yokosuka O. Distinct expression of polycomb group proteins EZH2 and BMI1 in hepatocellular carcinoma. Hum Pathol. 2009 Sep;40(9):1304-11.
 8. Maruyama H, Ishihara T, Ishii H, Tsuyuguchi T, Yoshikawa M, Matsutani S, Yokosuka O. Blood flow parameters in the short gastric vein and splenic vein on Doppler ultrasound reflect gastric variceal bleeding. Eur J Radiol. 2009 Jul 18.
 9. Fujiwara K, Kojima H, Yonemitsu Y, Yasui S, Imazeki F, Miki M, Suzuki K, Sakaida I, Okita K, Tanaka E, Omata M, Yokosuka O. Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in sera from patients with hepatitis A of various severities. Liver Int. 2009 Jul;29(6):838-45.
 10. Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, Okugawa H, Okabe S, Yoshikawa M, Yokosuka O. Ultrasound-guided treatments under low acoustic power contrast harmonic imaging for hepatocellular carcinomas undetected by B-mode ultrasonography. Liver Int. 2009 May;29(5):708-14.
 11. Nakamoto S, Kanda T, Yonemitsu Y, Arai M, Fujiwara K, Fukai K, Kanai F, Imazeki F, Yokosuka O. Quantification of hepatitis C amino acid substitutions 70 and 91 in the core coding region by real-time amplification refractory mutation system reverse transcription-polymerase chain reaction. Scand J Gastroenterol. 2009;44(7):872-7.

2. 学会発表

1. 高橋正憲、丸山紀史、横須賀收. 肝細胞癌の分化診断におけるソナゾイド造影超音波の有用性. 第95回日本消化器病学会総会 札幌 (2009/5/7) 日本消化器病学会雑誌 106巻、A193, 2009年
2. 中本晋吾、今関文夫、深井健一、藤原慶一、新井誠人、米満裕、神田達郎、横須賀收. HCV コア aa70、91 変異に関する臨床背景の検討. 第45回日本肝臓学会総会 神戸 (2009/6/4). 肝臓 50巻 A70, 2009年
3. 今関文夫、深井健一、横須賀收. HBV 変異と病態. 第45回日本肝臓学会総会 神戸 (2009/6/4). 肝臓 50巻 A37, 2009年

4. 高橋正憲、丸山紀史、石橋啓如、岡部真一郎、吉川正治、横須賀收. ソナゾイド造影超音波は肝細胞癌の分化度診断に有用である. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸 (2009/6/4). 肝臓 50 卷 A60, 2009 年
5. 安井伸、藤原慶一、横須賀收. 急性発症型自己免疫性肝炎重症例、劇症例の検討. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸 (2009/6/4). 肝臓 50 卷 A102, 2009 年
6. 新井誠人、別宮壇、今関文夫、米満裕、神田達郎、藤原慶一、深井健一、横須賀收. HBe 抗原陰性、慢性 B 型肝炎の長期予後の検討. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸 (2009/6/4). 肝臓 50 卷 A195, 2009 年
7. 石橋啓如、丸山紀史、高橋正憲、今関文夫、横須賀收、神山直久. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸 (2009/6/4). 肝臓 50 卷 A221, 2009 年
8. 藤原慶一、安井伸、米満裕、中野雅行、横須賀收. 急性発症型自己免疫性肝炎における肝再生状態の形態的検討. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸 (2009/6/4). 肝臓 50 卷 A389, 2009 年
9. 今関文夫、中本晋吾、横須賀收. PEG-IFN、RBV 併用治療無効例の背景と対策. 第 13 回日本肝臓学会大会 京都 (2009/10/14). 肝臓 50 卷 A452, 2009 年
10. 中本晋吾、今関文夫、米満裕、新井誠、神田達郎、藤原慶一、深井健一、金井文彦、横須賀收. HCV コア変異の IFN シグナルに与える影響に関する解析. 第 13 回日本肝臓学会大会 京都 (2009/10/14). 肝臓 50 卷 A516, 2009 年
11. 中本晋吾、今関文夫、米満裕、新井誠、神田達郎、藤原慶一、深井健一、金井文彦、横須賀收. HCV コア変異と肝発癌との関連に関する解析. 第 13 回日本肝臓学会大会 京都 (2009/10/14). 肝臓 50 卷 A559, 2009 年
12. 神田達郎、今関文夫、横須賀收. C 型肝炎ウイルス NS5A によるインターフェロンガンマ産生抑制の検討. 第 51 回日本消化器病学会大会 京都 (2009/10/14) 日本消化器病学会雑誌 106 卷、A555, 2009 年
13. 今関文夫、中本晋吾、横須賀收. PEG-IFN、RBV 併用治療無効例の背景と対策. 第 51 回日本消化器病学会大会 京都 (2009/10/14) 日本消化器病学会雑誌 106 卷、A629, 2009 年
14. 高橋正憲、丸山紀史、横須賀收. 早期肝癌の診断ストラテジー: ソナゾイド造影超音波による分化度の推定. 第 51 回日本消化器病学会大会 京都 (2009/10/14) 日本消化器病学会雑誌 106 卷、A694, 2009 年

H. 知的所得権の所得状況

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

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：矢野 博久 久留米大学医学部病理学講座 教授
研究協力者：中島 収 久留米大学医学部病理学講座 准教授
谷川 健 久留米大学医学部病理学講座 助教

研究課題：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

研究要旨：非 B 非 C 肝癌の背景肝における酸化ストレス発現の有無を検討するために免疫組織学的な検討を行った。非 B 非 C 肝癌 39 例の非癌部肝組織を材料として鉄染色（ベルリン青）と 8OHdG, 4HNE, MnSOD に対する抗体を用いて免疫組織学的検討を行った。臨床背景は男性：女性=32:7, 年齢：55～84 歳（平均 67.9 歳）。HBcAb(+)：5 例、HBcAb(-)：8 例、不明：26 例。飲酒歴あり：26 例、高血圧歴あり：14 例、糖尿病歴あり：13 例であった。鉄染色の結果は鉄沈着なし：13 例(33%)、鉄沈着あり（軽～中等度）：16 例(41%)、鉄沈着あり（高度）：10 例(26%)であった。免疫組織化学的検討の結果：(a)8OHdG：(I)小葉全体に発現する症例：14 例(II)門脈域周囲あるいは中心静脈周囲に発現する症例：14 例(III)全体的にほとんど発現しない症例：17 例。(b)4HNE：門脈域周囲および中心静脈周囲を中心として強弱はあるが全体的に発現していた。(c)MnSOD：門脈域周囲に散在性に認められた。酸化ストレスマーカーの発現の有無、程度、局在と臨床的背景（飲酒歴、基礎疾患）や抗酸化物質マーカーの発現の間には明らかな関連性は指摘できなかつた。また肝の組織学的所見（線維化や炎症、脂肪化、鉄沈着などの程度）と酸化ストレスマーカー発現の間にも明らかな関連性は指摘できなかつた。今回の検討結果からは非 B 非 C 肝における発癌のメカニズムに酸化ストレスの有意な関与が乏しい可能性が示唆された。今後さらに対象症例数を増加し臨床背景や病理像との関連性を検討するとともに、他の視点からの解析も検討する必要性があると考えられる。

A. 研究目的

非 B 非 C 肝癌の背景肝における酸化ストレス発現の有無を検討するために免疫組織学的な検討を行う。同時に鉄沈着の有無についても検討する。

B. 研究方法

久留米大学で 1996 年～2004 年の間に切除さ

れた非 B 非 C 肝癌 39 例の非癌部肝組織を材料として鉄染色（ベルリン青）と 8OHdG, 4HNE, MnSOD に対する抗体を用いて免疫組織学的検討を行う。

（倫理面への配慮）

検討した標本は、当大学で研究に使用可能な外科切除症例で（術前に研究対象としての使用も含め患者の同意を得ているため）倫理面に關し