

Figure 1. Association of carcinomas with insulin resistance depend on the presence or absence of OSCC and HCV infection. (A) Fasting serum insulin levels and (B) HOMA-IR values.

In the present study, the incidence of MPCs in patients with OSCC was 35% (21/60 patients) during 2914.6±1536.7 days of follow-up. The incidence of anti-HCV positivity was 26.7% (16/60 patients). The incidence of MPCs in an OSCC patient that was HCV-infected was significantly higher than in one that was not infected (62.5% vs 25%, $p<0.01$). HCC was the most common form of HCV-infected MPCs, and gastric cancer was the most common form of non-HCV-infected MPCs. These findings suggest a strong association between HCV infection and OSCC. The incidence of MPCs with the exclusion of 5 HCC in an OSCC patient that was HCV-infected was also higher than in one that was not infected (45.1% vs 25%). The affected carcinomas in extrahepatic organs of OSCC patients with HCV infection were: 2 colons, 1 lung, 1 thyroid, and 1 bone marrow (leukemia). Even excluding HCC, HCV-infected patients were at a high risk of developing extrahepatic MPCs.

Multivariate analysis demonstrated that stages of OSCC, being anti-HCV positive, and being over 70 years old increased the risk that patients with OSCC would develop MPCs. In OSCC patients who are HCV-infected, it is important to clinically examine the liver other than the oral cavity and gastrointestinal regions.

HCV infection induces not only chronic liver disease but also extrahepatic manifestations. Indeed, we experienced and reported five head and neck SCC among HCV-infected patients: (i) the patient who developed buccal mucosa cancer after IFN therapy for chronic hepatitis C [19], (ii) the patient who had simultaneous double primary cancers, including tongue cancer and HCV-related HCC [20], (iii) the patient who developed tongue cancer during the treatment of HCV-related liver disease [20], (iv) the patient with chronic hepatitis C, who developed worsening of lichen planus lesions during treatment with IFN plus ribavirin [21] and subsequently developed larynx cancer, and (v) the patient who developed tongue cancer during treatment for chronic hepatitis C [22].

It is presumed that between 1 and 2 million Japanese people are chronically infected with HCV. Because many such people are unaware that they are infected, carriers may develop liver cirrhosis and HCC, and this poses a serious problem. HCV-related HCC has increased and is now the cause

of a majority of cases in Japan. Thus, the increased rates of death due to primary liver cancer in Japan appear to reflect the increase in numbers of HCV-related HCC [5]. IFN therapy, an antiviral agent, contributes to the prevention of occurrence of HCC and to improvement in long-term prognosis [23,24]. HCV-infected OSCC patients should also receive medical treatment to inhibit development of HCC, especially in Japan where the average life expectancy has increased year after year. In 2006, the life expectancies at birth were 79.0 years for males and 85.8 for females (Abridged Life Table, Ministry of Health, Labour and Welfare). Meanwhile, in patients with HCV infection, it is important to clinically examine organs other than the liver.

Satoh et al reported autopsy cases collected from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan, which is issued by the Japanese Society of Pathology for the past five years 1997–2001 [4]. A total of 134,997 cases had autopsies in Japan over five years. Of these, 321 were tongue cancer. The incidence of MPCs, affecting both the tongue and other organs, was reported to be 35.2% (113/321). In cases of double cancers including tongue cancer, commonly occurring cancers were reported to be lung, liver, esophagus, and thyroid. We think that there is a strong relation between OSCC and HCV infection, as can be seen from the fact that the second most common MPCs with tongue cancer, according to the results of autopsies, is liver cancer (reported by Satoh et al).

Several studies and our previous reports suggest that HCV infection antedates insulin resistance [25,26]. We showed molecular mechanisms for HCV core-induced insulin resistance [26]. Meanwhile, in a large population-based cohort study, Park et al. reported that among male cancer survivors, prediagnosis smoking, alcohol consumption, obesity, and insulin resistance (all risk factors for cancer development) affected cancer prognosis [27]. Previous studies in breast, prostate, and colorectal cancers demonstrated that insulin resistance can influence outcomes through systemic consequences of hyperinsulinemia [28–30]. Insulin receptors are overexpressed in those cancer tissues, so high insulin levels could promote the selective growth advantage of cancer cells [28–30]. We conclude that HCV infection induces insulin resistance and may cause lichen planus, a precancerous lesion [12,13]. In the present study,

the MPC patients who were HCV-infected had hyperinsulinemia. Insulin resistance may be involved in the development of MPCs in patients with HCV infection, although the mechanisms are unclear.

CONCLUSIONS

We demonstrated a high incidence of MPCs in HCV-infected OSCC patients. Risk factors for MPCs developing in OSCC patients are high stage of primary cancer, HCV infection, and older age. Our study emphasizes the importance of periodic examination of the oral cavity among patients with HCV infection. Success in the detection and treatment of MPCs at early stages requires close cooperation between different medical specialists.

REFERENCES:

- Day GL, Blot WJ: Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer*, 1992; 70: 14-19
- Crosher R, McIlroy R: The incidence of other primary tumours in patients with oral cancer in Scotland. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1998; 36: 58-62
- Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK: Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17: 467-76
- Satoh M, Oikawa Y, Furuya I: A statistical study of autopsy cases of tongue cancer in Japan (Part VI) (in Japanese). *Dent J Iwate Med Univ*, 2005; 30: 53-64
- Kiyosawa K, Uemura T, Ichijo T et al: Hepatocellular Carcinoma: Recent Trends in Japan. *Gastroenterology*, 2004; 127 (5 Suppl.1): 17-26
- Shibuya K, Yano E: Regression analysis of trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Japan, 1972-2001. *Int J Epidemiol*, 2005; 34: 397-402
- Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C et al: Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: A prospective case-control study. *Hepatology*, 1994; 19: 841-48
- Nagao Y, Sata M, Tanikawa K et al: High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. *J Oral Pathol Med*, 1995; 24: 354-60
- Nagao Y, Sata M, Itoh K et al: High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Hepatology*, 1997; 7: 206-12
- Yoshida M, Nagao Y, Sata M et al: Multiple primary neoplasms and hepatitis C virus infection in oral cancer patients. *Hepatology*, 1997; 9: 75-81
- Saito K, Inoue S, Saito T et al: Augmentation effect of postprandial hyperinsulinaemia on growth of human hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2002; 51: 100-4
- Nagao Y, Kawaguchi T, Tanaka K et al: Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area. *Int J Mol Med*, 2005; 16: 291-96
- Nagao Y, Kawasaki K, Sata M: Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008; 23: 580-85
- Nagao Y, Sata M, Tanikawa K et al: Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest*, 1995; 25: 910-14
- Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M et al: Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol*, 2002; 40: 77-83
- Hayashi J, Yoshimura E, Nabeshima A et al: Seroprevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients and the general population in Fukuoka and Okinawa, Japan. *J Gastroenterol*, 1994; 29: 276-81
- Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer*, 1932; 16: 1358-414
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985; 28: 412-19
- Nagao Y, Sata M, Fukuiizumi K et al: Oral cancer and hepatitis C virus (HCV): can HCV alone cause oral cancer? - a case report. *Kurume Med J*, 1996; 43: 97-100
- Nagao Y, Sata M, Noguchi S et al: Various extrahepatic manifestations caused by hepatitis C virus infection. *Int J Mol Med*, 1999; 4: 621-25
- Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T et al: Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med*, 2005; 15: 237-41
- Nagao Y, Hiromatsu Y, Nakashima T, Sata M: Graves' ophthalmopathy and tongue cancer complicated by peg-interferon α -2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A case report and review of the literature. *Molecular Medicine Reports*, 2008; 1: 625-31
- Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IJIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*, 1999; 131: 174-81
- Yoshida H, Arakawa Y, Sata M et al: Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*, 2002; 123: 483-91
- Hui JM, Sud A, Farrell GC et al: Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology*, 2003; 125: 1695-704
- Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M et al: Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol*, 2004; 165: 1499-508
- Park SM, Lim MK, Shin SA, Yun YH: Impact of prediagnosis smoking, alcohol, obesity, and insulin resistance on survival in male cancer patients: National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 5017-24
- Jee SH, Ohrr H, Sull JW et al: Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA*, 2005; 293: 194-202
- Dawson SI: Long-term risk of malignant neoplasm associated with gestational glucose intolerance. *Cancer*, 2004; 100: 149-55
- Hsing AW, Gao YT, Chua S Jr et al: Insulin resistance and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 2003; 95: 67-71



〈演題2〉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

佐田 通夫^{*, **}・長尾 由実子^{**}・大坪 維範^{***}
岡村 孝^{***}

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)は、肝疾患だけでなく肝疾患以外の重篤な疾患の発症にも関与している。悪性新生物としては、悪性リンパ腫と口腔扁平上皮癌が、肝外病変の代表疾患である。一方、発癌のメカニズムについては不明のままである。本研究では、HCVと発癌との関連や病態を明らかにするために、HCV陽性者における末梢血Bリンパ球のclonality解析並びに口腔扁平上皮癌患者におけるHCVと重複癌との関連について検討した¹⁾²⁾。

研究1：HCV陽性者における 末梢血Bリンパ球のclonality解析

A. 目的

フローサイトメトリーを用いて、HCV陽性者における末梢血Bリンパ球のclonality解析を行ない、その発生頻度を検討する。さらに、clonalな増殖を示すB細胞の性状について精査することにより、HCVとリンパ増殖性疾患との関連を検討する。

B. 対象と方法

HCV感染者240例(インターフェロン治療、化学療法、免疫療法施行中、リンパ腫瘍・血液疾患を有する患者は除く)と、HCV非感染者150例

(コントロール)の末梢血リンパ球をCD19、 κ 、 λ の3種の抗体を用いて染色し、B細胞の κ 、 λ の発現比率を解析し、clonalityの有無を検討した。Clonality陽性例では、CD5、CD20染色を追加し、免疫グロブリン重鎖遺伝子の再構成(IgH rearrangement)とBcl-2/IgH(t(14;18)転座の有無に関してPCR法を用いて検討した。

C. 結果

HCV感染者と非感染者の間では、年齢、性別、白血球数、T. Bil値に有意な差は認められなかった。血清ALT値は、HCV感染者 56.0 ± 36.9 IU、非感染者 38.3 ± 70.0 IUと有意差があった($p < 0.001$)。

一方、HCV感染者240例中では、7例(2.9%)にclonalなBリンパ球増殖が認められたのに対し、コントロールでは認めなかった($p < 0.05$)。7例全てにIgH rearrangementが確認され、Bcl-2/IgH(t(14;18)転座は7例中1例で陽性であった(表1, 図1)。

Clonalに増殖したBリンパ球のCD5発現強度は均一ではなく、正常のBリンパ球と比較して有意差は認めなかった。7例中2例がインターフェロン治療を受けたが、2例ともにclonalなBリンパ球の消失がみられた。

*久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門(〒830-0011 福岡県久留米市旭町67)

**久留米大学医学部 消化器疾患情報講座

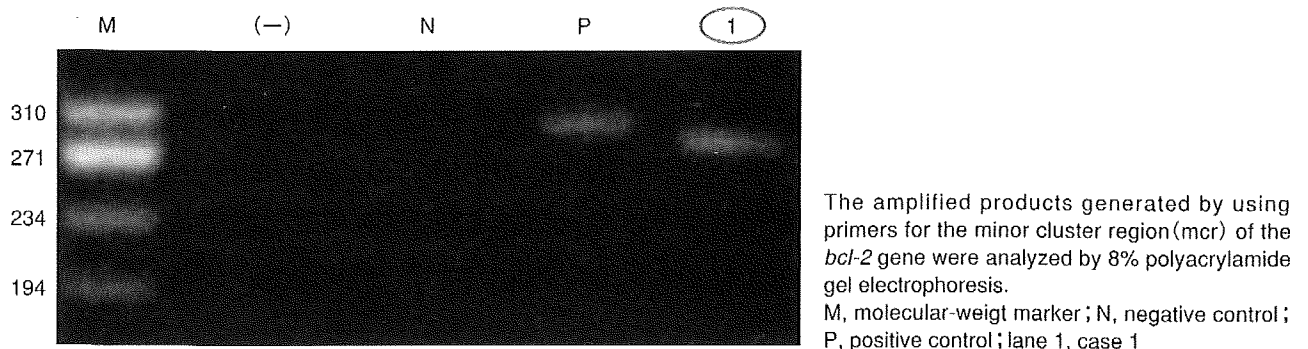
***久留米大学医学部 内科学講座血液・腫瘍内科学部門

表1 The clinical data of the 7 cases with monoclonal B cells

Case No	Age	Sex	Cryoglobulin	HCV genotype	WBC count./uL	Lymphocyte count./uL	CD19+ cells in lymphocytes, %	Light chain	κ/λ ratio	CD5+ B cell, %
1	78	M	+	2a	2,800	710	26.46	κ	33.59	17.45
2	65	M	-	2a	3,400	720	5.41	λ	0.23	15.93
3	84	M	+	1b	5,700	3,520	46.68	κ	11.31	6.8
4	74	F	-	1b	3,300	1,750	15.01	λ	0.037	46.31
5	65	F	+	1b	2,500	580	34.46	κ	8.07	40.17
6	72	F	-	1b	2,000	940	25.4	λ	0.198	38.77
7	66	M	+	1b	4,200	1,380	9.73	λ	0.41	3.53

Ohtsubo K, Sata M et al : *Int J Haematol* 89 : 452-459, 2009.

図1 Analysis of the presence of t(14 ; 18) fusion gene in the 7 cases



Ohtsubo K, Sata M et al : *Int J Haematol* 89 : 452-459, 2009.

D. 考察

本研究では、clonalなBリンパ球の増殖がコントロール患者と比較して、HCV感染者の末梢血に有意に多く認められた。この事実は、HCVがリンパ球をclonalに増殖させる作用があることを示唆する。さらに、HCVの消失と出現がclonalなBリンパ球の消失と再燃に並行する事実は、HCVとリンパ増殖性疾患との関係を強く示唆するものである。

海外の論文では、PCR法を用いてHCV感染者の末梢血にclonalなBリンパ球が存在することは示されているが、その集団がBリンパ球集団全体の中で、どの程度を占めるかは検討されていない。筆者らは、フローサイトメトリーを用いて同内容を検討した。その結果、Bリンパ球数は

正常範囲を維持しつつ、その中でclonalな腫瘍性Bリンパ球が大多数を占めていることが示された。

また、HCV感染に伴うCD5陽性Bリンパ球の増殖に関しては以前よりいくつかの報告はあるが、見解は一致していない。そこで本研究では、HCV陽性者においてclonalに増殖することが確認されたBリンパ球のCD5発現に関して、正常リンパ球と比較して検討した。

その結果、HCV関連のclonalなBリンパ球は正常Bリンパ球と同様、個々の細胞によりそのCD5発現強度が異なり、またCD5陽性細胞の占める割合も正常Bリンパ球と比較して有意差はないという事実が示された。これは、末梢血で増殖するHCV関連clonal Bリンパ球細胞は、「慢

性リンパ性白血病細胞」とは異なるphenotype細胞であることを示している。

HCV関連clonal Bリンパ球細胞が、将来悪性リンパ腫、クリオグロブリン血症などのリンパ増殖性疾患へと進展していくか否かに関して、今後の経時的観察が必要である。

研究2：口腔扁平上皮癌患者におけるHCVと重複癌とインスリン抵抗性

A. 目的

口腔扁平上皮癌(SCC)患者は、消化器癌(食道癌、胃癌、大腸癌)の中でHCV感染率が高く(24%)、コントロール患者より有意にHCV感染率が高率である³⁾。このことは、国内多施設共同研究(北海道大・神奈川がんセンター・日本大・熊本大・久留米大)においても、頭頸部SCC患者は、コントロール患者よりも有意にHCV感染率が高率であることがわかっている⁴⁾。

一方、1974年～1995年までの口腔SCC患者327例における多重複癌例は57例(17.4%)であり、その重複臓器は胃に続き、肝臓が第2位である。重複癌患者のHCV感染率(36.7%)は有意に高率である⁵⁾。

さらに、HCV感染者の口腔SCC組織において、(+)⁺鎖及び(-)⁻鎖のHCV RNAの存在を確認した⁶⁾⁷⁾。

頭頸部SCCは、全身の癌を母集団とした場合に比較して、有意に多重複癌の発症率が高い。また、頭頸部における多重複癌症例は、年々増加している。一方、口腔SCCは、HCV感染が引き起こす肝外病変である。

本調査では、1992年～1994年に口腔SCCを発症し、初めて久留米大学病院を受診し入院加療した患者60例について、HCV感染者と非感染者における重複癌について検討した。

B. 研究方法

全対象患者は、初診時もしくは入院時に上部消化管検査、腹部エコー検査、生化学検査、肝炎ウイルスマーカーが検査された。

重複癌発生の観察期間は、久留米大学初診から最終再来日まで(2008年10月17日直近口)とした。レトロスペクティブにカルテを調査すると共に、全診療科から提出された病理組織学的診断を確認した。

重複癌の定義は、(i) 個々の腫瘍は、明らかに悪性像を呈する、(ii) 個々の腫瘍は、別個に存在する、(iii) 一方の腫瘍は、他方からの転移ではないとした。第1癌と第2癌の診断間隔が6ヵ月未満を同時性、6ヵ月以上を異時性とした。口腔内に複数の腫瘍が多発した場合は、同じ組織型は口腔多発癌、異なる組織型は重複癌とし、今回の検討では口腔多発癌は除外した。

C. 結果

口腔SCC患者60例において、多重複癌の発症率は35%(21/60)、HCV抗体陽性率は26.7%(16/60)であった。

HCV抗体陽性者における多重複癌発症率(62.5%)は、HCV抗体陰性者(25%)よりも有意に高率であった。HCV抗体陽性者における多重複癌として最も多く認められた臓器は肝臓であり、HCV抗体陰性者では胃であった(表2)。

重複癌21例と口腔単発癌39例における有意な因子は、肝疾患の既往歴、輸血歴、HCV抗体陽性率であった。多変量解析により重複癌発生に関わる因子は、StageIV、HCV抗体陽性、70歳以上の年齢層であった(表3)。

HCV感染のある重複癌患者(SCC)は、HCV感染も重複癌も認めないSCC患者よりも、初診時のインスリン値が有意に高かった(図2)。

表2 HCV感染有無による重複癌の発生

		HCV抗体陰性 n=44 (%)	HCV抗体陽性 n=16 (%)	p value
年齢		64.3±14.5	66.1±11.0	NS
男性・女性		30・14	9・7	NS
重複癌	発生数	11 (25.0)	10 (62.5)	p<0.01
	発生臓器	胃 6	肝臓 5	
		食道 2	大腸 2	
		皮膚 2	肺 1	
		甲状腺 1	甲状腺 1	
		咽頭 1	AML 1	
		腎臓 1		
		肝臓 1		
発生時期	同時性6・異時性6*	同時性5・異時性5		

*歯肉一食道一皮膚の同時性癌発症後、異時性に下咽頭癌発症症例あり

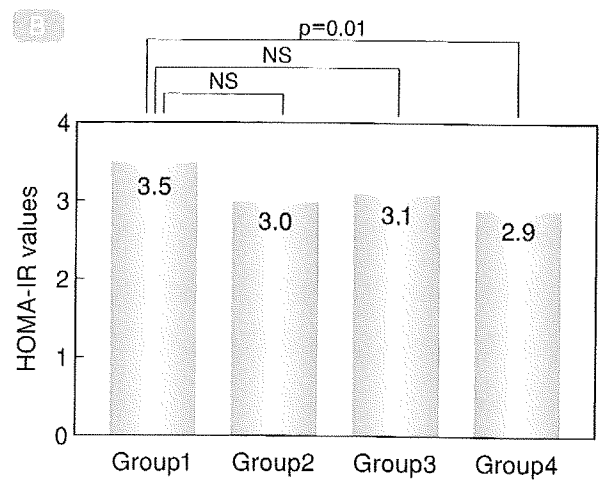
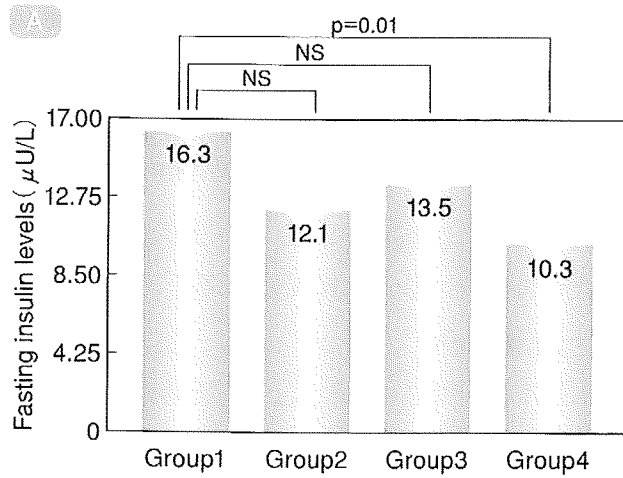
Nagao Y, Sata M : *Med Sci Monit* 15 : 453-459, 2009.

表3 多変量解析による重複癌発生因子

	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)		p value
StageIV	15.50	(0.39-2.58)	p=0.0124
HCV抗体陽性	13.45	(0.50-2.30)	p=0.0039
70歳以上	4.46	(0.04-1.56)	p=0.0480

Nagao Y, Sata M : *Med Sci Monit* 15 : 453-459, 2009.

図2 重複癌とインスリン抵抗性



	Group1	Group2	Group3	Group4
重複癌	あり	あり	なし	なし
HCV感染	あり	なし	あり	なし
n	10	11	6	33
平均年齢	67.9	66.8	63.2	63.4

Nagao Y, Sata M : *Med Sci Monit* 15 : 453-459, 2009.

D. 考察

わが国で1997年～2001年までに全国で病理解剖された症例総数は34,997例であり、このうち舌癌剖検症例は321例である。321例中、多重複癌発生率は35.2% (113/321) で、発生臓器は、肺、肝臓、食道、甲状腺等と報告されている。国内における舌癌剖検症例の重複臓器の第2位が肝臓であることから、HCVと口腔SCCは強い関連があることが推測された。

今回の結果により、HCV感染のある口腔SCC患者では、とくに多重複癌について注意深く経過観察する必要がある。一方、HCV感染者においても肝疾患以外の疾患について診査すべきである。またHCV感染者に多重複癌が多い理由や、発癌のメカニズムを明らかにする必要がある。

〈文献〉

- 1) Ohtsubo K, Sata M, Kawaguchi T et al : Characterization of the light chain-restricted clonal B cells in peripheral blood of HCV-positive patients. *Int J Hematol* **89** : 452-459, 2009.
- 2) Nagao Y and Sata M : High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Sci Monit* **15** : 453-459, 2009.
- 3) Nagao Y, Sata M, Tanikawa K et al : High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. *J Oral Pathol Med* **24** : 354-360, 1995.
- 4) Nagao Y, Sata M, Itoh K et al : High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Hepato Res* **7** : 206-212, 1997.
- 5) Yoshida M, Nagao Y, Sata M et al : Multiple primary neoplasms and hepatitis C virus infection in oral cancer patients. *Hepato Res* **9** : 75-81, 1997.
- 6) Nagao Y, Kameyama T, Sata M : Hepatitis C virus RNA detection in oral lichen planus tissue. *Am J Gastroenterol* **93** : 850, 1998.
- 7) Nagao Y, Sata M, Noguchi S et al : Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J Oral Pathol Med* **29** : 259-266, 2000.

* * *

討 論

【小池】ありがとうございました。前半はB cell clonality、後半は口腔内の扁平上皮癌とHCV感染の関係についてお話いただきました。佐田先生のご施設では、B cell clonalityが2.9%ですね。井廻先生のご報告では10.7%でしたので、それに比べると少し低いですね。

それでは、ご質問はございませんか。

【石橋】以前から口腔癌との関係については聞かせていただいておりますが、どのような原因が考えられますか。

【佐田】HCVが関与する口腔癌は、白板症や扁平苔癬などの前癌病変を経て発症することがあります。HCV感染のある口腔癌がなぜ重複癌を発症するかは明らかではありません。われわれの検討からは、HCV感染によって引き起こされ

るインスリン抵抗性の病態が重複癌の発症に何らかの影響を及ぼしている可能性はあると思われます。

【石橋】CD-81などのレセプターは証明されているのですか。

【佐田】レセプターとの関係は、まだ検討しておりません。ただ言えることは、口腔癌の患者さんの組織中に見られるHCVのアミノ酸配列と、血中で見られる配列は異なります。HCV側の因子と生体側の因子の両方があると思いますが、現時点ではよくわかっていません。

【小池】以前、扁平苔癬にHCVが存在するとお聞きしたことがあります。前癌病変と考えられるところでも同じですか。

【佐田】ええ、同じです。

* * *

C型肝炎ウイルス感染者における 医療連携の在り方

久留米大学医学部
消化器疾患情報講座
准教授

長尾 由実子

Yumiko Nagao



略歴

2005年4月より久留米大学医学部消化器疾患情報講座准教授に就任。専門領域はオーラルメディスン、特に肝炎ウイルスによる肝外病変。口腔外科専門医。肝臓をはじめとする消化器疾患に関する医療情報の発信と医療連携を目的とした啓発活動として消化器病教室を定期的に開催するとともに、分岐鎖アミノ酸(BCAA)食品(アミノフィール®)の開発と商品化に従事。(URL: <http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/joho/> 参照)。

共著：久留米大学医学部
内科学講座消化器内科部門
教授

佐田 通夫

Michio Sata



略歴

1998年5月より久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門主任教授。2005年4月より同大学消化器疾患情報講座を兼任。専門領域は消化器内科学、ウイルス肝炎および肝がんの病態と治療。認定内科医、消化器病専門医、肝臓専門医、感染症専門医、日本がん治療認定医機構 暫定教育医。

はじめに

近年、病気に関する知識や情報の共有化は、インターネットの普及により今まで以上に進み、一方では治療の変遷と標準化治療により医療現場は目まぐるしく変化している。このようなわが国の医療環境の変化に伴い、「患者の視点に立って考える医療」が重要視されている。医師にすべてを委ねる従来の医師中心の医療ではなく、患者の意思と判断を尊重した、いわゆる患者中心の医療である。患者中心の医療が、医療の在り方を見直すものとして注目されている。

厚生労働省は、2003年8月に「医療提供体制の改革のビジョン」を公表し、予防から治療までのニーズに応じた医療サービスが提供される患者主体の医療を確立するための具体的施策を提言した。

日本製薬工業協会医薬産業政策所の調査によると、医療消費者は患者中心の医療を望み、治療の意思決定に主体的に関与したいと考えているとともに、医療に関してある程度の知識を持っていることが明らかにされた¹⁾。しかしながら、病気の有無や世代間あるいは、患者会という準拠集団に所属しているか否かにより、医療への関与や知識、行動プロセスが大きく異なっているなど医療消費者の多様性が指摘されている。従って、患者中心の医療の実現には、医療消費者のエンパワーメントが必要であり、そのための3つの促進術が提示されている。すなわち、①医療消費者の自立、②医療消費者のヘルスリテラシー(医療を理解する能力)の向上、③医療消費者と医療従事者との情報共有と相互信頼をベースにした信頼関係の構築である。

患者中心の医療を実現するためには、患者自身も医療に参加する必要がある。その医療を選択する根拠として、EBM(Evidenced Based Medicine)すなわち科学的根拠にもとづいた医療の実践が求められる時代を迎えている。

日本の肝臓がん

日本における急速な高齢化は、死亡原因の変化をもたらしている。1981年以降、悪性新生物の死因が第1位となり、以後悪性新生物の死亡率は増え続けている。なかでも国民病と呼ばれている肝臓がんは、発症者の95%以上がB型肝炎ウイルス(HBV)もしくはC型肝炎ウイルス(HCV)感染者であるため、他の悪性新生物と異なり、ハイリスクグループを絞り込むことができる唯一のがんである。しかし、肝炎ウイルス感染者の多くは自覚症状がない。そこで、感染者を発見するために、厚生労働省は2002年度から、肝炎等緊急総合対策の一環として、地域住民を対象とした肝炎ウイルス検診を開始した。本事業は5年間実施されたが、肝炎ウイルス感染者が発見されても、そのすべてが治療に結びつくわけではないという問題点が浮き彫りになった。

現在、HCV感染者の治療に用いられるインターフェロン治療は、ウイルスの駆除に留まらず、肝線維化の改善、肝臓がんの発生阻止、肝外病変への治療効果、更に生命予後の改善が明らかにされるなどの効果を上げている²⁻⁴⁾。すなわち、肝臓がんの撲滅にはC型肝炎に対する治療戦略が重要な意義を持つ。インターフェロン治療は、さまざまな副作用はあるものの治療効果の向上はめざましく、C型肝炎の第一選択薬として高く評価されている。ただし、肝炎ウイルス感染者のインターフェロン治療の効率化には、医療連携システムが重要であり、患者の視点に立った医療が求められる。

肝臓がん多発地域での医療連携

私どもは、HCVの高浸淫地域について、1990年より長期的な疫学調査を行ってきた⁵⁻¹²⁾。住民のHCV抗体陽性率は23%と極めて高く、肝臓がんの死亡率は全国平均に比し約3倍高い地域である。この地域における肝臓がんの撲滅を目指して、行政機関や地域医師会との協力で定期的な肝臓病検診を実施してきた。私どもは、地域住民に対してはウイルス肝炎に対する啓発活動を、医師会に対してはウイルス肝炎に対する知識の普及と医療連携の重要性を訴えてきた。地域住民の中でHCVキャリアと診断された方々が、その後どのような経過観察や治療を受けてきたかを示したものが表1である。つまり、HCV抗

体もしくはHBs抗原が陽性で、しかも1990年より2002年までの肝疾患の病期の追跡と治療法が可能であった町在住の慢性肝疾患生存住民53名について、現在の治療法や肝疾患の病態(血液検査、画像検査、カルテを分析)をかかりつけ医より聴取した。

C型慢性肝炎と診断された22名の中で、肝臓専門医に少なくとも1回以上紹介されたことのある者は4名のみであった。またインターフェロン治療を受けた住民は3名で、このうち2名は肝臓専門医のもとで経過観察がなされていた。かかりつけ医だけで経過観察を受けていた18名の中でインターフェロン治療を受けた患者は1名のみであり、他はかかりつけ医からはインターフェロン治療の説明もなされていなかった¹²⁾。

このような現状はまさに役割分担を明確にしたこの地域での医療連携の更なる重要性を示したものである。

肝臓がんの早期発見と治療に対する医療連携の重要性

C型肝炎の問題点は、肝組織の進展に伴う発がんリスクにある。日本に200万人は存在するといわれているHCV感染者の多くが、がん年齢に達し、今後も肝臓がん患者は増えると予想される。ただ前述したように、肝臓がんは、他の悪性新生物と異なりハイリスクグループを絞り込むことができる唯一のがんで

表1 HCV高浸淫地区におけるウイルス性慢性肝疾患を有する住民53名の治療法

文献12)より改変

—1990年から2002年まで肝疾患の追跡調査が可能で、病態と治療法が明らかにできた生存住民—

治療法	経過観察	肝庇護療法	インターフェロン治療	肝臓がんの治療	未治療
2002年の肝疾患名	32名	10名	4名	3名	4名
無症候性HCVキャリア (1名)	●				
HCV感染既往 (15名)	●●●●●●●●●●●●●●●●				●
C型慢性肝炎 (22名)	●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●	●●●●●●●●	●●●		●●
C型肝硬変 (6名)	●	●●●●●	●		
C型慢性肝炎+肝臓がん (2名)				●	●
C型肝硬変+肝臓がん (3名)		●		●●	
無症候性HBVキャリア (4名)	●●●●				

● 肝臓専門医 ● 肝臓専門医ではない

図1 アンケート実施方法
 一医師と患者による 1 対 1 のアンケート
 (アンケート実施期間：2005 年 10 月 1 日～2006 年 2 月 28 日)

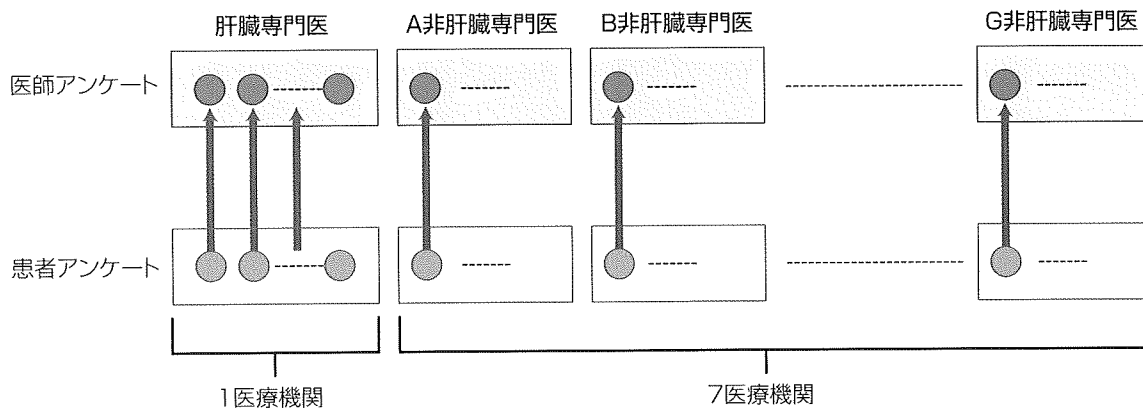


図2 インターフェロン治療の諾否に影響を与える要因 (ロジスティック解析による)

医師が、患者にインターフェロン治療を勧めても、拒否する患者はどんなことに影響されるのか?

1	通院先	非専門医にかかっている患者は、専門医にかかっている患者に比べ、 治療を拒否する倍率が 18.06 倍 高い
2	性別	女性は、男性より、 治療を拒否する倍率が 3.65 倍 高い
3	合併症	合併症を持つ患者は、持たない患者に比べ、 治療を拒否する倍率が 3.63 倍 高い

ある。従って肝疾患の病期の把握と腫瘍マーカーの測定や腹部超音波検査、CT・MRIなどの画像検査を用いた肝臓がんの発見と治療法の選択が、C型肝炎患者では常に重要となる。すなわち、肝臓がんの発症者の多くは、予想が可能であり、早期発見と治療が行えるわけである。

しかし、早期の肝臓がんを診断し、治療方針を決定するには、より優れた専門知識と技術が要求される。1995年から2006年まで久留米大学で肝臓がんと診断された1,074例について、肝臓がんの長期予後に対して専門病院での肝臓がんサーベイランスの有用性を検討した¹³⁾。1,074例を3つにグループ化した。すなわち、当院でのサーベイランスにより肝臓がんが発見された211例(Aグループ)、他院でのサーベイランスにより肝臓がんが発見された544例(Bグループ)、偶発的に肝臓がんが発見された319例(Cグループ)である。

Aグループは、他の2グループに比べ、がん発見時の最大腫瘍径が有意に小さく、初回治療の侵襲も小さく、かつ生存率が高いことも明らかとなった。つまり、肝臓専門医による肝臓がんの治療は、一般の医療機関に比べて早期にがんを発見することが可能で、結果的に治療成績も向上する。そのためには、かかりつけ医と専門医間の医療連携システムが重要な鍵となる。

肝臓がんのリスクが上がる50歳以上のC型肝炎患者に対して、ただ漫然と経過観察するだけでは、肝臓がんの早期発見は遅れる。同時に、食道や胃静脈瘤の出現にも注意を払い、上部内視鏡検査が必要なことも知っておく必要がある。

インターフェロン治療の更なる普及を目指して ~患者と医師双方のアンケート調査から得られたもの

肝臓がんに至る前に、インターフェロン治療を施すことが不可欠であるが、国の検診事業は効率よく行われておらず、十分なインターフェロン治療が行われていないことが問題となっている。わが国では、2008年4月よりインターフェロン治療に関する

医療費助成をはじめとした総合対策が推し進められているものの、インターフェロン治療の申請者数は伸び悩んでいる。

私も、2005年10月より全国に先駆けて、なぜインターフェロン治療が普及しないのかについて、その問題点の解析と解決策の確立を求めて検討してきた。インターフェロン治療を受けべき患者、すなわち治療の適応患者がインターフェロン治療を受けない要因を分析し、治療の導入を妨げる要因を明らかにするための解析を行ったのである¹⁴⁾。

ある地域で開業しているすべての8医療機関(肝臓専門医ではない内科、外科、脳神経外科などの7医療機関、肝臓専門医が常勤する1医療機関)と、そこに通院しているHCV慢性肝疾患患者らに同意を取得し、担当医師と患者に1対1のアンケート調査を実施した(図1)。これにより254組の回答を回収した。医師が患者にインターフェロン治療の推奨を行ったと回答した139例(インターフェロン治療の適応患者とみなす)の患者群を本研究の検討対象群とし、患者のインターフェロン治療の諾否に影響を与える要因を分析した¹⁵⁾。

医師が患者にインターフェロン治療を推奨した139例のうち、92例(66.2%)が治療を受諾した。肝臓専門医の病院では86例中74例(86.0%)が、非肝臓専門医の診療所では53例中18例(34.0%)がインターフェロン治療を受諾した。またロジスティック回帰分析の結果、通院先、性別、および合併症の調整オッズ比が各々18.06、3.65、3.63となり、統計学的に有意であった(図2)。インターフェロン治療を断る理由としてインターフェロン治療の副作用を心配するのは、男性よりも女性の方が多かった。

インターフェロン治療をはじめとする薬物療法が適切に普及するためには、専門医と非専門医間で医療の在り方を協議し、医療連携の仕組みを整備すること、そして一方では患者と医師のコミュニケーションの向上を図るための施策を考えることが不可欠である。患者がインターフェロン治療を受諾しないリスクと関連する因子は、通院先、性別、合併症の有無であった。地域の専

門医と非専門医が協議し、病院と診療所が連携できる仕組みづくりが求められている。

肝外病変と医療連携の重要性

HCVは、肝障害のみならず種々の臓器障害を引き起こす。いわゆる肝外病変として、クリオグロブリン血症、膜性増殖性糸球体腎炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、シェーグレン症候群、悪性リンパ腫、筋炎、心筋障害、扁平苔癬、口腔癌、糖尿病、間質性肺炎、モーレン角膜潰瘍、慢性関節リウマチ、慢性甲状腺炎などが報告されている(表2)¹⁶⁾。図3に示すように、口腔領域に高頻度に出現する扁平苔癬は、慢性肝疾患患者のQOLの低下につながるだけでなく、インターフェロン治療により増悪することがあるため注意が必要な疾患である¹⁷⁾。しかし、このような肝外病変についての知識は、医療従事者でさえ必ずしも認知しているわけではない。私どもは、某医師会に所属する医師を対象に、HCVが引き起こす肝外病変の存在を認知しているかどうかを検討した。図4に示すように、内科医であっても、4人のうち1人は肝外病変の知識がない。また、各肝外病変の疾患についても認知度は低い(図5)。

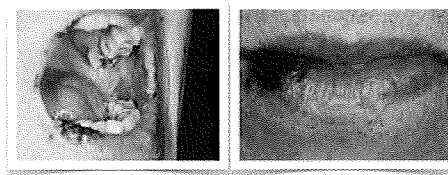
引き起こされる病態が多岐に及ぶという特徴が肝外病変の早期発見を遅らせる。特に臓器別診療体制の傾向が強い医療施設では、各診療科間の十分な連携のもとで、C型肝炎ウイルス感

表2 肝外病変の種類

- | | |
|---------------|-----------|
| ●悪性リンパ腫 | ●甲状腺機能異常症 |
| ●クリオグロブリン血症 | ●関節リウマチ |
| ●膜性増殖性糸球体腎炎 | ●糖尿病 |
| ●シェーグレン症候群 | ●筋炎 |
| ●晩発性皮膚ポルフィリン症 | ●間質性肺炎 |
| ●扁平苔癬 | ●モーレン角膜潰瘍 |
| ●口腔癌 | ●心筋障害 |

図3 口腔領域に高頻度に出現する扁平苔癬 (文献17)より改変

扁平苔癬を合併したC型肝炎の方に、
インターフェロン治療を行うと



扁平苔癬が悪化

図4 診療科別の肝外病変の認知 (某医師会で実施)

(アンケート実施期間：2003年10月1日～11月30日/回答数82)

●知っている ●知らない

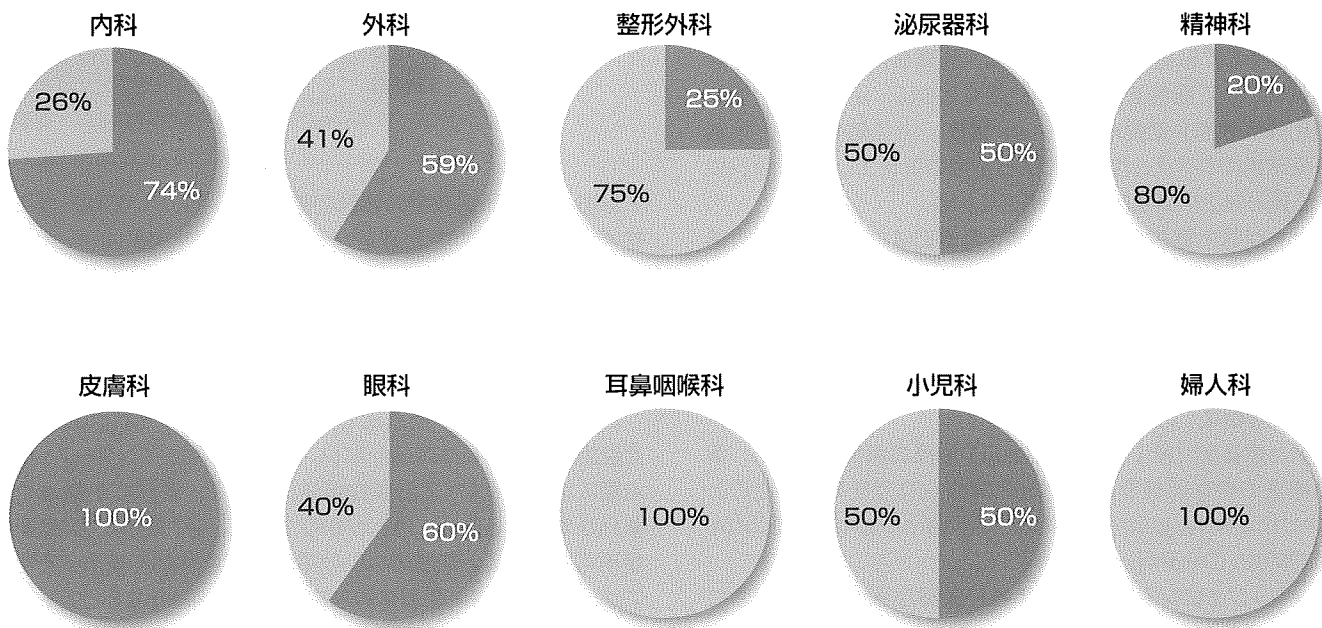
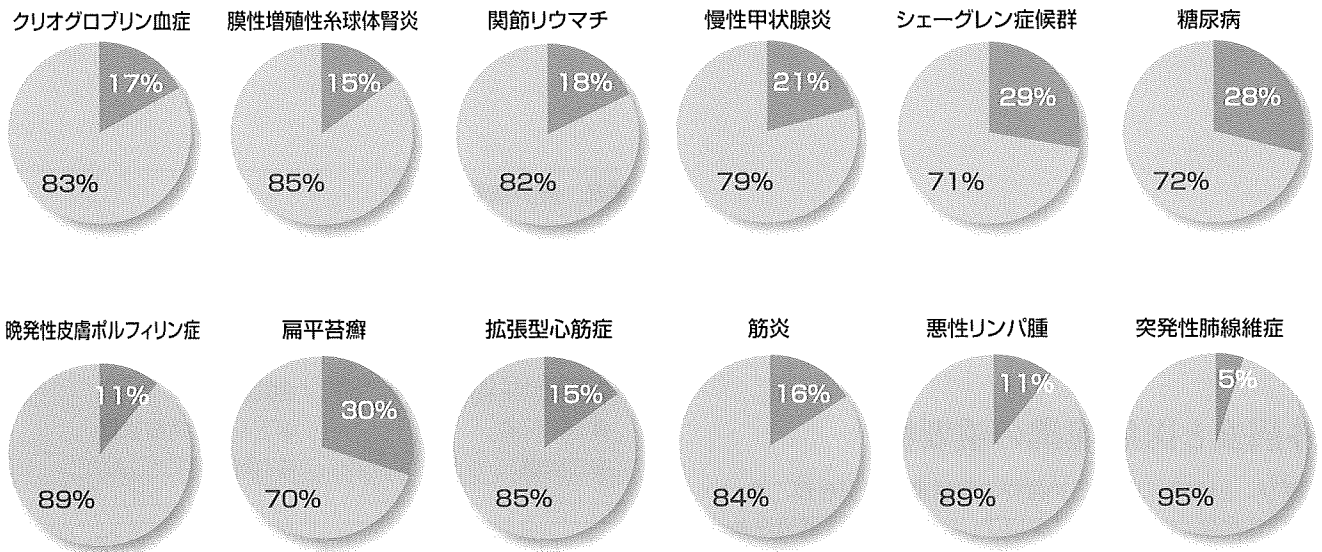


図5 各肝外病変の認知度 (某医師会で実施)
(アンケート実施期間: 2003年10月1日~11月30日/回答数82)

● 知っている ● 知らない



染者の経過観察が必要となる。

久留米大学では、インターフェロン治療を受ける患者は、循環器内科医、眼科医、精神科医、それに口腔外科医による精査を受けることがクリニカルパスになっている。事前に検査を受けることで、インターフェロン治療中の副作用発現時にも、診療科間の連携がスムーズに行うことができる長所を持ち、このことは結果的にインターフェロン治療の完遂率を上げると推測している。肝外病変からみた医療連携も今後更に重要になるはずである。

消化器病教室の活動を通して医療連携の効率化を目指す

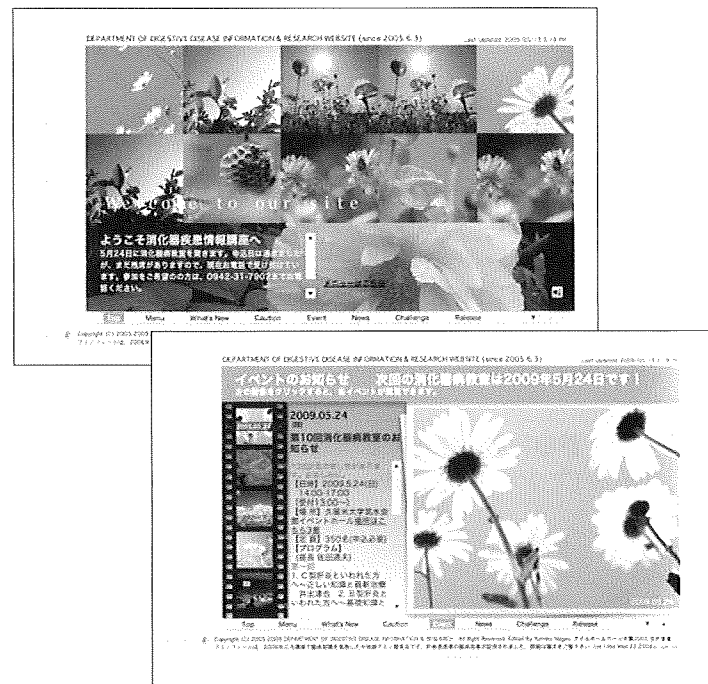
各々の専門医と専門医ではない医師の間で、情報を共有する環境作りや適切な治療を患者に行うためには、地域の特徴に沿った仕組みを考える必要がある。医療連携の環境整備によって、患者が受ける医療の質を向上させられるはずである。

医療消費者である患者が、治療の意思決定に主体的に関わりたく望むなら、患者自身も積極的に医師とコミュニケーションを図る必要がある。そのために、私どもでは、2005年より患者と家族そして医療従事者を対象に、肝臓を中心とした消化器の病気について理解を深めていただくために、定期的に勉強会(消化器病教室)を開催している(図6)。この勉強会が、地域の医療連携のシステム作りや医師と患者のコミュニケーションに関する質の向上につながればと考えている。

私どもが消化器病教室を開催する背景には、次のような根拠にもとづいている。

- 1990年より長期的に実施してきたHCV高浸淫地区のさまざまな疫学調査(検診)を通じて、十数年前から医療連携の重要性を訴えてきたこと
- 医師と患者を対象にインターフェロン治療の実態を把握し、薬物療法の更なる普及に向けた医療の在り方を考察したこと(<http://www.jpma.or.jp/opir/research/article32.html>にてダウンロード可)
- インターフェロン治療の適応患者が医師から治療を推奨されても治療を拒絶する因子は、「通院先」と「性別」と「合併症の有無」に規定されること(「非肝臓専門医に通院中の患者は、

専門医に通院中の患者に比べ、インターフェロン治療の拒絶率が18倍高い]→つまり、患者がどの医療機関を選択するかによって、治療法が異なる)

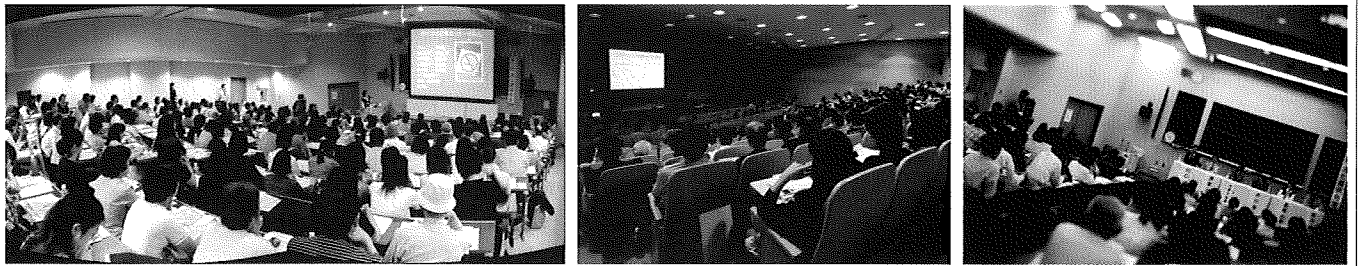


なお、消化器病教室の活動の趣旨と予定については、ウェブサイトを参照していただきたい(<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/joho/>)。

おわりに

どんなに優れた薬物療法であったとしても、それは医療現場で使用されなければ意味がない。このことは、インターフェロン治療に限らず、すべての薬物療法に通じる。優れた治療法や医薬品が普及するためには、かかりつけ医と専門医間の医療連携が不可欠である。無駄のない効率的な医療体制を構築するためには、診療所と病院の具体的な役割分担を明確化するとともに、行政のサポートも必要である。また、患者の視点に立って考える医療の進展には、患者が治療を受ける際に、診療のアクセスを

図6 定期的に開催されている消化器病教室の勉強会



改善するための情報公開や相談窓口の設置など必要であろう。

更に、医療従事者が患者の説明に使う医療用語が、患者の理解と判断の障害にならないように、分かりやすく話すことも非常に重要である。独立行政法人国立国語研究所の「病院の言葉」委員会は、2009年3月に患者にとって難しい医療用語を分か

りやすく説明するための最終報告を発表した。書籍としても発刊された(『病院の言葉を分かりやすく—工夫の提案—(勁草書房)』)。患者中心の医療の実現には、医療従事者が分かりやすく説明するという基本的な姿勢を忘れてはならない。

参考文献

- 1) 藤原尚也, 野林晴彦: 意識調査に基づく医療消費者のエンパワーメントのあり方. リサーチペーパーシリーズ 17; 1-56, 2004.
- 2) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 131; 174-181, 1999.
- 3) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al: Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 123; 483-491, 2002.
- 4) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al: Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346; 1051-1055, 1995.
- 5) Sata M, Nakano H, Suzuki H, et al: Sero-epidemiologic study of hepatitis C virus infection in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol* 33; 218-222, 1998.
- 6) Fukuizumi K, Sata M, Suzuki H, et al: Hepatitis C virus seroconversion rate in a hyperendemic area of HCV in Japan: a prospective study. *Scand J Infect Dis* 29; 345-347, 1997.
- 7) Fukuizumi K, Sata M, Suzuki H, et al: Natural disappearance of serum HCV RNA; prospective study in a hyperendemic area. *Hepatol Res* 9; 144-151, 1997.
- 8) Noguchi S, Sata M, Suzuki H, et al: Routes of transmission of hepatitis C virus in an endemic rural area of Japan. Molecular epidemiologic study of hepatitis C virus infection. *Scand J Infect Dis* 29; 23-28, 1997.
- 9) Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, et al: High incidence of oral precancerous lesions in a hyperendemic area of hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 8; 173-177, 1997.
- 10) Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, et al: High incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 119; 882-883, 2000.
- 11) Nagao Y, Fukuizumi K, Tanaka K, et al: The prognosis for life in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 125; 628-629, 2003.
- 12) Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, et al: Analysis of approach to therapy for chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan. *Hepatol Res* 28; 30-35, 2004.
- 13) Ando E, Kuromatsu R, Tanaka M, et al: Surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma in Japan: results of specialized department of liver disease. *J Clin Gastroenterol* 40; 942-948, 2006.
- 14) 長尾由実子, 佐田通夫, 鈴木史雄他: 優れた薬物療法のさらなる普及をめざして - C型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法受療の現状と考察 - . リサーチペーパーシリーズ 32; 1-81, 2006 (<http://www.jpma.or.jp/opir/research/article32.html>).
- 15) Nagao Y, Kawakami Y, Yoshiyama T, Sata M: Analysis of factors interfering with the acceptance of interferon therapy by HCV-infected patients. *Med Sci Mont* 14; 45-51, 2008.
- 16) Sata M, Nagao Y: Hepatitis virus and extrahepatic manifestations -skin, mucosa, muscle, and hematopoietic organs-. *Int Med* 40; 185-189, 2001.
- 17) Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, et al: Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med* 15; 237-241, 2005.

予防法は?

ハイリスク患者には、下記のような注意点を指導してください。

- ① 海水温度が20℃を超えると、細菌が増殖します。
夏場に、生や加熱不足の魚介類を食べないようにしましょう。
- ② ビブリオ・バルニフィカスという細菌は、加熱することで死滅します。
魚介類は十分に加熱して食べましょう。中心温度が70℃・1分間(100℃であれば数秒間)で死滅します。
- ③ 貝を煮る場合は、貝が開いてからも5分間、煮す場合は9分以上の調理が必要です。
開かない貝は食べてはいけません。
- ④ カラを取ったカキ(むき身)の場合には、少なくとも3分間煮ることが必要です。
フライにする場合は、油の中で191℃以上・10分間加熱しましょう。
- ⑤ 貝を調理するときは、手にケガをしないように、丈夫な防護手袋をしましょう。
生ものを触ったら、よく手を洗いましょう。
- ⑥ 生ものを調理するときは、流水で魚の表面や調理器具を十分に洗浄することも大切です。
- ⑦ 手足にキズのある場合は、夏場に海水に入らないことも予防になります。
- ⑧ 素足で海岸や岩場を歩くと、ケガをしやすく、傷口から感染することがありますので、
海辺を素足で歩くことは避けましょう。

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啓発は?

厚生労働省や農林水産省、また国立感染症研究所 している全国14施設で、肝臓病の方を対象に調査が行われました。1,336名の患者においてビブリオ・バルニフィカス感染症を認められている患者の割合は14.5%、肝硬変患者304名では17.4%の認知率でした。肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染の認知度は低いのが現状です。2008年に、肝臓専門医が常勤専門医を中心とした患者教育が必要で、

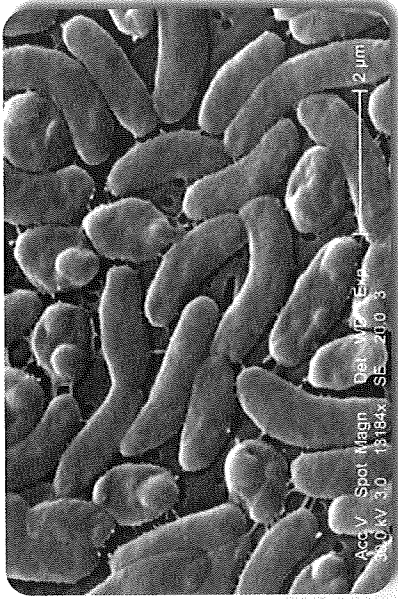
健康な方は過敏になる必要はありません。海産魚介類は一般の方の健康に有益ですので、
摂食の減少につながらないように、正確なご指導をお願いします。

【参考文献】

- 1) Matsuo T, et al. Fulminating lactose-positive *Vibrio* septicemia. Acta Pathol Jpn. 1978; 28: 937-48.
- 2) 大石 他. わが国における *Vibrio vulnificus* 感染症患者誌上調査. 感染症誌. 2006; 80: 680-9.
- 3) Osaka K, et al. *Vibrio vulnificus* septicemia in Japan: an estimated number of infections and physicians' knowledge of the syndrome. Epidemiol Infect. 2004; 132: 993-6.
- 4) Nagao Y, et al. Knowledge about *Vibrio vulnificus* infection in Japanese patients with liver diseases: A prospective multicenter study. Medical Science Monitor. 2009; 15 in press.
- 5) 国立感染症研究所のホームページ (<http://ids.nih.go.jp/disease/vulnificus/index.html>)
- 6) 厚生労働省のホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kyaku/syoku-anzen/qa/060531-1.html>)
- 7) 農林水産省のホームページ (http://www.maff.go.jp/syouan/seisaku/foodpoisoning_f_encyclopedia/vibrio_vulnificus.html)

ご存じですか? ビブリオ・バルニフィカス感染症

監修
長尾 由実子 先生 (久留米大学医学部 消化器疾患情報講座)
今福 信一 先生 (福岡大学医学部 皮膚科学教室)
佐田 通夫 先生 (久留米大学医学部 内科学講座 消化器内科部門)



ビブリオ・バルニフィカスの電子顕微鏡写真

ビブリオ・バルニフィカスとは?

ビブリオ・バルニフィカスは、コレラ菌や腸炎ビブリオ菌などと同じビブリオ科に属するグラム陰性桿菌です。ただし、他のビブリオ属菌が主に消化管感染症の原因になるのに対し、ビブリオ・バルニフィカスは肝疾患などの慢性疾患を有する患者に、原発性敗血症や創傷部感染を引き起こすのが特徴です。ビブリオ・バルニフィカス感染症は、いったん発症すると急速に悪化し、きわめて死亡率が高いため、注意を要する細菌感染症です。

「運動性を有しています。」「ビブリオ (Vibrio)」とは「振動する」という意味で、「バルニフィカス (vulnificus)」とは「創傷に関係ある」という意味を持ちます。主に暖かい海水や海泥の魚介類や甲殻類などに付着しつつ増殖し、周囲の海水中に広く分布しています。ビブリオ・バルニフィカスは、低い塩分濃度を好んで増殖しますので、とくに河口に近い海水と真水が交わる汽水域に存在します。また、海水温度が20℃を超す夏から秋に活発に増殖するため、発症も7月から9月に集中しています。

ビブリオ・バルニフィカスは一端に鞭毛を持ち、活発

肝臓病の方は、夏場の海産魚介類の生食には注意が必要です。

発生件数は？

日本のビブリオ・バルニフィカス感染症は、1978年に長崎県で報告されて以来、約200例の誌上報告があります。しかし本感染症は、届け出義務のある感染症に指定されていないため、未報告の国内発生事例は多いと考えられます。

感染経路は？

感染経路は、ビブリオ・バルニフィカスに汚染した生の魚介類を食べることで感染する経口感染型（原発性敗血症型）と、創傷部位へ海水中の菌が侵入することで感染する経皮感染型の2種類があります。日本では、欧米と異なり前者の経口感染型が圧倒的に多いのが特徴です。これは、わが国では刺身や寿司などを好んで食べるという食習慣の違いが原因として考えられています。元来、

どんな人が感染しやすいのですか？

ビブリオ・バルニフィカスに汚染された食品を食べたとしても、健康な人であれば下痢や腹痛のみみられる程度です。肝臓病の方（とくに肝硬変やアルコール性肝臓病）、糖尿病の方、免疫機能が低下している方、ステロイド剤を

感染したときにみられる症状は？

この感染症の本態は、経口感染から敗血症を生じ、その後、菌が下肢の軟部組織に着床し、壊死性筋膜炎を生じるものです。生の魚介類を食べる数時間から1日の間に、突然高熱や悪寒が現れます。まれに腹痛や吐き気、下痢がみられることもあります。血圧が下がったり、全身の臓器機能が低下し致命的になります。四肢（とくに下肢）

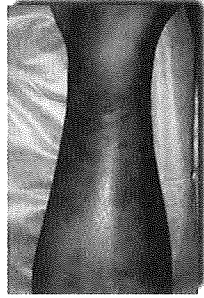


写真1 下腿の著しい腫脹と暗紫色斑

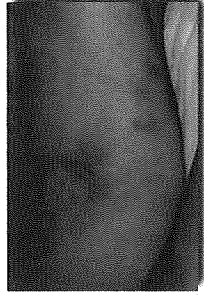


写真2 大腿にみられた紫斑を理する紅斑

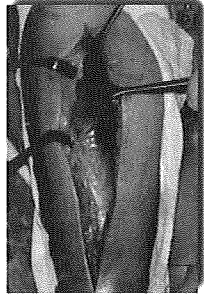


写真3 写真1の下腿を切開したところ。脂肪組織が壊死している

治療は？

治療には、第3世代セフェム系やテトラサイクリン系の抗生剤の投与と的確な対症療法が不可欠です。また、下肢に痛みや紅斑が生じている場合はすでに壊死性筋膜炎を発生しており、これに対して早急で徹底的なデブリードマン（壊死組織切除術）が必要です。シヨックやDICを合併し多臓器不全となる場合が多く、激重な全身管理が必要になります。治療開始が遅れば遅れるほど死亡率は高くなり、発症から2〜3日で死亡することもあるため、初期治療が非常に重要です。ビブリオ・バルニフィカス感染を疑った場合は、急いで救急医療機関に紹介してください。

日頃の患者さんへの指導は？

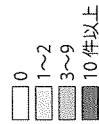
ハイリスク患者とくに肝臓病や糖尿病などの患者には、ビブリオ・バルニフィカス感染症について正しい知識と予防法を説明することが大事です。夏場の生の魚介類を控えるか、十分に加熱したものを食べるように指導をお願いします。手足にキズがあるときは、海水浴を避けるといった助言も大事です。

ビブリオ・バルニフィカス感染症を疑うのは、こんなとき！

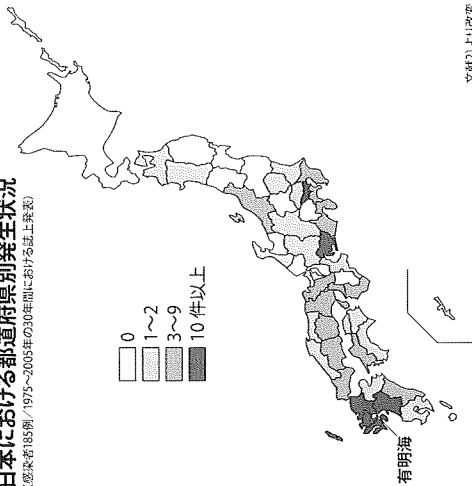


日本における都道府県別発生状況

(従来者165例 / 1973〜2005年の30年間に於ける誌上発表)



ビブリオ・バルニフィカス感染症の発生地域は、熊本県がもっとも多く、福岡県、佐賀県など九州北部での発生が過半数を占めています。九州に感染者が多い原因として、海水温が高いこと（ビブリオ・バルニフィカスは海水温が20℃以上で活発に増殖する）、や肝疾患患者が多いこと（佐賀県は肝臓がん死亡者が日本で一番多い）、大きな河川が湾に流れ込み汽水域が広いことなどが影響しています。



文部省より改変

A Randomized Study of Extended Treatment With Peginterferon α -2b Plus Ribavirin Based on Time to HCV RNA Negative–Status in Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C

Tatsuya Ide, MD¹, Teruko Hino, MD¹, Kei Ogata, MD¹, Ichiro Miyajima, MD¹, Reiichiro Kuwahara, MD¹, Koichiro Kuhara, MD¹ and Michio Sata, MD¹

OBJECTIVES: The treatment of patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1 with peginterferon plus ribavirin treatment for more than 48 weeks demonstrated high sustained virological response (SVR) rates. Although many studies extended the duration of therapy from 48 weeks to 72 weeks, the optimal duration has not yet been determined.

METHODS: A total of 113 genotype 1b patients with high viral load were randomized at baseline to the standard ($n=56$) or extended ($n=57$) treatment group. The standard group patients received 48 weeks of peginterferon plus ribavirin treatment. In the extended group, the treatment was performed for 44 weeks after patients became negative for HCV RNA (total duration 48–68 weeks).

RESULTS: The SVR rate of the standard and extended group was 36% (20 of 56) and 53% (30 of 57; $P=0.07$). However, the extended group patients who became negative for HCV RNA between weeks 16 and 24 had a significantly higher SVR rate (78%; 7 of 9) than that of standard group (9%, 1 of 11; $P=0.005$). The predictive factors for the SVR were the treatment regimen (the standard vs. extended treatment) and the time to HCV RNA negative–status.

CONCLUSIONS: The extended treatment significantly increased the SVR rate in patients who were HCV RNA negative at 16–24 weeks.

Am J Gastroenterol 2009; 104:70–75; doi:10.1038/ajg.2008.60

INTRODUCTION

The combination of peginterferon plus ribavirin is recognized as a standard treatment for patients with chronic hepatitis C. Specifically, a 48-week regimen of treatment is currently the recommended therapy for hepatitis C virus (HCV) genotype 1-infected patients (1,2). However, there is only a 40–50% likelihood of achieving a sustained virological response (SVR) (3–6). Therefore, to increase the rate of SVR, trials extending the duration of treatment have thus been conducted (7–12). These studies indicated that the extension of treatment significantly increased the rate of SVR in patients with slow virological response. However, as these studies extended the treatment uniformly, it is therefore desirable to tailor the treatment regimen to achieve the SVR more efficiently.

HCV genotype 1-infected patients who become HCV RNA negative after 4 weeks of treatment have been reported to achieve an excellent SVR rate of almost 90% (3,13,14). This means that these patients had 44 weeks of treatment with a disappearance of HCV RNA. In addition, a recent analysis based on a mathematical model suggested that the rate of SVR in patients infected with HCV genotype 1 directly correlates with the duration of treatment once HCV RNA has been cleared from serum (15).

Following this concept, an extended therapy regimen was therefore designed to ensure the patients become HCV RNA negative for 44 weeks. HCV genotype 1b patients with high viral loads were randomized into two groups receiving the treatment for 48 weeks (standard group) or 48–68 weeks (extended group) and then the outcomes were evaluated.

¹Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Fukuoka-ken, Japan. **Correspondence:** Tatsuya Ide, MD, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, 67, Asahi-machi, Kurume-shi, Fukuoka-ken 830-0011, Japan. E-mail: ide@med.kurume-u.ac.jp

Received 4 February 2008; accepted 8 May 2008

METHODS

Patients

Male and female patients aged 20–75 years with a compensated chronic HCV genotype 1b infection were eligible for enrollment. The eligible patients tested positive for HCV RNA by a quantitative reverse-transcription polymerase chain reaction (PCR; Amplicor Monitor HCV version 2.0 using the 10-fold dilution method; Roche Diagnostics, Tokyo, Japan; lower limit of detection 5KIU/ml) with a concentration >100KIU/ml, and had at least one elevated serum alanine aminotransferase level at the time of screening or entry into the trial. Patients with an HCV genotype other than 1b infection, hepatitis B surface antigen, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis, decompensated cirrhosis (Child–Pugh class B or C), or with evidence of hepatocellular carcinoma were excluded. The patients with platelet counts of 8×10^4 per mm^3 or less, leukocyte counts of 2,500 per ml or less, or hemoglobin levels of 12 g/dl or less were also excluded from the study. HCV genotyping was performed according to Okamoto’s method (16), and the genotypes were classified according to Simmonds’ classification system (17). Chronic hepatitis was diagnosed based on the histological scoring system of Desmet *et al.* (18).

Study design

This randomized controlled trial was carried out from January 2005 to November 2006. All patients provided their written informed consent. The study was in accordance with the principles of the 1975 Declaration of Helsinki.

A total of 113 protocol-eligible patients were assigned randomly using sealed envelopes with a 1:1 randomization ratio. All patients received both 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per week s.c. peginterferon α -2b (Pegintron; Schering-Plough, Kenilworth, NJ) and oral

ribavirin (Rebetol; Schering-Plough) at 600 mg per day (body weight <60 kg), 800 mg per day (body weight between 60 and 80 kg), or 1000 mg per day (body weight >80 kg) according to the manufacturer’s drug information for ribavirin. All patients were monitored every 4 weeks. A total of 56 patients (standard group) received a 48-week course of peginterferon plus ribavirin combination therapy. The other 57 patients (extended group) received a 48–68 weeks of the combination therapy. The extended treatment was performed for 44 weeks after HCV RNA first became negative (e.g., if HCV RNA became negative at week 16, total treatment duration was 60 weeks; **Figure 1**). If the patient was HCV RNA positive at week 24, the patient discontinued this trial design treatment. If a patient wished to continue the treatment, the treatment could be given for 48 weeks. Serum HCV RNA was determined using the standardized automated qualitative PCR (Cobas Amplicor Hepatitis C Virus Test, version 2.0; Roche Diagnostics; detection limit: 50IU/ml). Dose modification followed standard procedures in principle. Therefore, according to the intensity of the adverse event or when laboratory results showed hemoglobin <10 g/dl in subjects with no cardiac disease, the dose of ribavirin was thus decreased by 200 mg per day. When the neutrophil count was <750 per mm^3 or the platelet count was <80,000 per mm^3 , the dose of peginterferon was decreased by 50%. When the hemoglobin was <8.5 g/dl, the neutrophil count was <500 per mm^3 , or the platelet count was <50,000 per mm^3 , then both drugs were discontinued.

After the end of the treatment protocol, patients from both groups were followed up for a further 24 weeks. The primary aim of this study was to assess the SVR, which was defined as undetectable serum HCV RNA levels by qualitative PCR at the end of the 24-week post-treatment follow-up period. The others were classified as non-SVR.

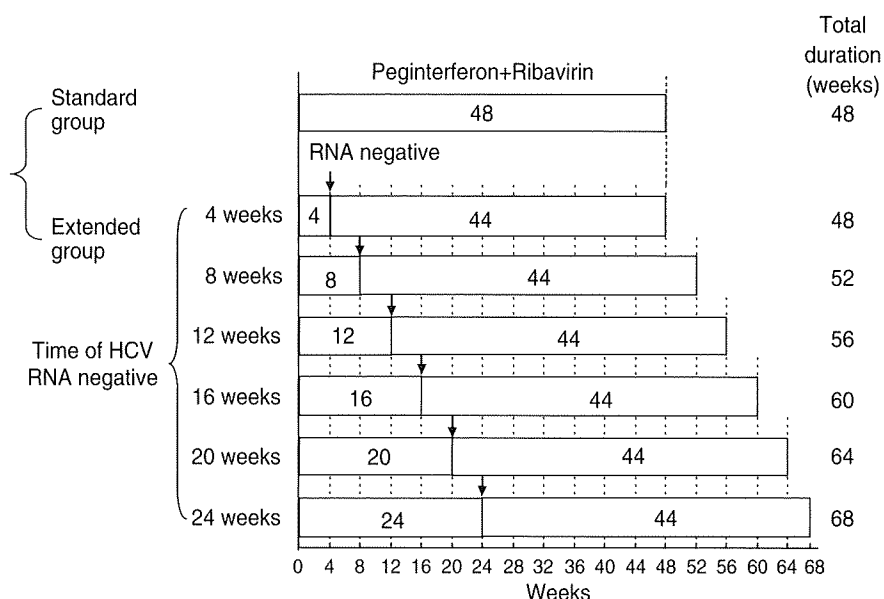


Figure 1. Trial design. The standard group received 44 weeks of treatment. The duration of the extended treatment was determined based on the time to hepatitis C virus (HCV) RNA negative–status.

Statistical analysis

At the time of conceiving this study plan no published reports were available for efficacy of extended treatment for patients with genotype 1. The sample size calculation was based on the assumption that SVR rate of late viral responder (HCV RNA of the patients become negative between weeks 12 and 24) was 30% in the standard group and 60% in the extended group. On the basis of two-sided tests with a significance level of 0.05 and a statistical power of 80%, recruiting of 90 patients in the two arms was planned. To compensate for dropped out patients, we planned to enroll 110 patients.

Frequency was compared between the groups using the χ^2 -test with Yates' correction, or Fisher's exact test. The group means, presented as the mean values \pm the standard deviations, were compared using the Mann-Whitney *U*-test. All reported *P* values were two sided, and *P* values of <0.05 were considered to be significant. A multivariate analysis was carried out using a multiple logistic regression analysis. Statistical analyses were performed using the JMP software (SAS, Cary, NC).

RESULTS

Patient profiles

Patients were enrolled between January 2005 and June 2006. A total of 113 patients (mean age: 54.9 \pm 10.2-year old, men/women: 56/57) were included in this study. The patients in the two treatment groups were well matched for the baseline characteristics (Table 1). The trial profile is shown in Figure 2. Seven patients in the standard group and six in the extended group discontinued treatment because of adverse events. Thirteen patients in the standard group and twelve in the extended group discontinued this trial design treatment due to positive HCV RNA at week 24. There were two patients (one in the standard and the other in the extended group) who became HCV RNA negative after 25 weeks and completed the 48-week treatment. However, the HCV RNA of these patients was relapsed after the treatment. In total, 32 patients in the standard group and 36 patients in the extended group became HCV RNA negative within 24 weeks and thus completed the treatment. The mean duration of the total treatment in the extended group was 56.1 \pm 5.0 weeks.

The on-treatment virological response rates (intention-to-treat analysis) between the standard and the extended group were not significantly different at week 12 (26 of 56 (46%) patients vs. 29 of 57 (51%) patients, respectively) or at the end of treatment (39 of 56 (70%) patients vs. 40 of 57 (70%) patients, respectively).

SVR rates

On the basis of an intention-to-treat analysis, the SVR rate of standard group and extended group were 36% (20 of 56) and 53% (30 of 57; *P*=0.07). Figure 3 shows the SVR rates in patients in the standard and extended groups whose HCV RNA became negative within 24 weeks and the planned therapy was completed. In the patients who became HCV

Table 1. Characteristics of patients at baseline

	Standard group	Extended group	<i>P</i> value
Age (years)	55.3 \pm 11.6	54.6 \pm 8.7	0.69
Sex (M:F)	26:30	30:27	0.51
Body mass index (kg/m ²)	23.1 \pm 3.1	23.4 \pm 3.4	0.72
ALT (IU/l)	69.8 \pm 45.3	71.1 \pm 34.6	0.37
Platelet count ($\times 10^3$ /mm ³)	16.1 \pm 4.4	15.8 \pm 4.7	0.53
<i>Grade of activity^a</i>			
1	17	13	
2-3	32	28	0.76
<i>Fibrosis stage^a</i>			
1-2	38	30	
3-4	11	11	0.63
HCV RNA level (KIU/ml)	2056 \pm 1482	2211 \pm 1461	0.51
Initial received dose of peginterferon (μ g/kg/week)	1.46 \pm 0.17	1.47 \pm 0.11	0.81
Initial received dose of ribavirin (mg/kg/day)	11.5 \pm 1.1	11.1 \pm 1.9	0.31

M, male; F, female; ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus.

Note: Continuous variables are presented as the mean \pm s.d. ^aData were unavailable from 23 patients, including 7 and 16 from the standard and extended groups, respectively.

RNA negative within week 8, more than 90% of the patients achieved an SVR in both groups. In the standard group, as the time of HCV RNA negative was later, the SVR rate was lower. However, in the extended group, the patients who became HCV RNA negative after 16 also had high SVR rates. The SVR rates of the patients who became HCV RNA negative at 16, 20, and 24 weeks were 33% (1 of 3), 0% (0 of 0), 0% (0 of 2) in the standard group and 100% (5 of 5), 0% (0 of 1), and 67% (2 of 3) in the extended group, respectively. Therefore, the extended group patients who became HCV RNA negative from week 16 to 24 demonstrated a significantly higher SVR rate (78%, 7 of 9) than those of the standard group (9%, 1 of 11; *P*=0.005, 95% CI: 0.002-0.38) (Figure 3).

As the number of patients who became HCV RNA negative from week 16 to 24 was small, we performed a multiple regression analysis of the patients who became HCV RNA negative from week 12 to 24. The independent predictive value of the treatment regimen (standard vs. extended group), age, sex, body mass index, pretreatment levels of alanine aminotransferase, platelet, HCV RNA, grade of activity, fibrosis stage, received daily doses of ribavirin and weekly dose of peginterferon, the time of first HCV RNA negative, and duration of the treatment was determined using a multiple logistical regression analysis. The independent predictors of SVR were the treatment

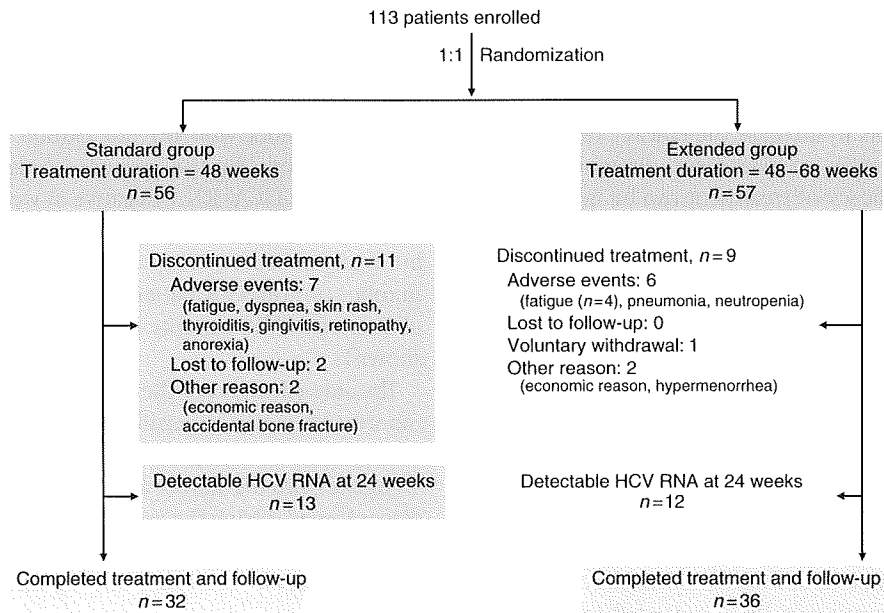


Figure 2. Study participant flow.

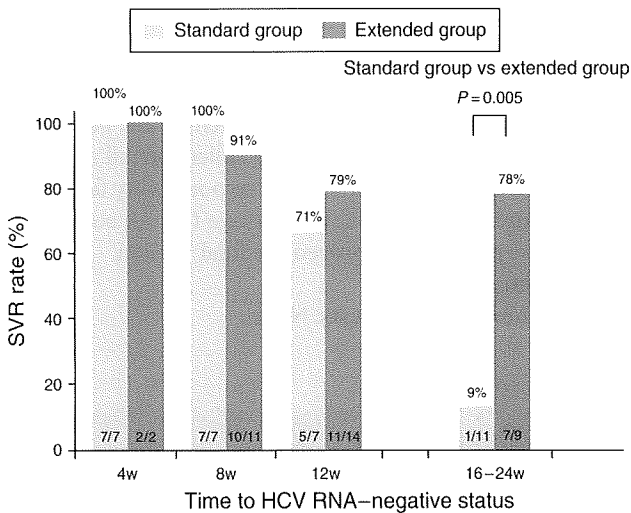


Figure 3. The SVR rate in patients who became hepatitis C virus (HCV) RNA negative within 24 weeks and the planned therapy was completed.

regimen (odds ratio, 4.8; 95% CI, 0.4-3.4, $P=0.031$) and the time of HCV RNA negative (odds ratio, 1.4; 95% CI, 0.04-0.7, $P=0.0495$).

Adherence

Peginterferon plus ribavirin combination therapy was discontinued in 7 of 56 (12.5%) patients of the standard group and 6 of 57 (10.5%) patients of the extended group because of side effects (Figure 2). The growth factors were not used in any patients. There were no differences in the discontinuation rate between the standard group and the extended group ($P=0.78$).

Table 2. Outcome of treatment

	Standard group	Extended group	P value
Duration of therapy (week) ^a	48	56.1±5.0	<0.0001
Treatment completion, n (%)	32 (57)	36 (63)	0.56
On full-dose therapy	18 (38)	21 (37)	0.69
With any dose reduction ^b	14 (29)	15 (26)	1.00

^aPatients who completed the planned therapy. ^bPatients who had dose reduction of peginterferon, ribavirin, or both are included.

All therapy discontinuation occurred within 48 weeks; none of the therapy discontinuation in the extended group occurred between 48 and 68 weeks.

The dose of peginterferon and/or ribavirin was reduced in 14 of 56 (29%) patients of the standard group and 15 of 57 (26%) patients of the extended group (Table 2).

DISCUSSION

A 48-week regimen of peginterferon ribavirin combination therapy is the main therapeutic regimen for chronic hepatitis C patients with genotype 1 with a high viral load. In 48-week regimen of this therapy, the efficacy of treatment varies according to the time when HCV RNA first became negative. Specifically, in clinical trials that have been conducted in Japan, patients who became HCV RNA negative within 4 weeks