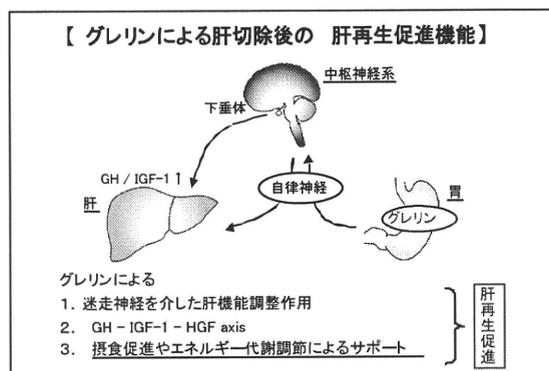


今回の研究では、70%肝部分切除ラットにおいてグレリンは肝再生を促進し、特に摂食制限下での肝再生効果が明らかとなった。肝再生とエネルギー代謝系には密接な関連がある。齧歯類において70%肝部分切除を行うと、切除後数日間は脂肪肝様の外観を呈し、肝細胞内に脂肪滴を形成する。*Caveolin-1*ノックアウトマウスでは、この脂肪滴形成が見られず、また肝細胞内グリコーゲン量も減少し、肝細胞分裂が抑制され死亡率が上昇する。このマウスに肝切除後グルコース投与を行うと、肝再生能は回復し、死亡率も低下する。我々はこれまでの研究から、グレリンの肝グリコーゲン量増加作用を明らかとなった。70%肝部分切除ラットにおけるグレリン投与による肝再生促進効果は、少なくともグレリンの肝細胞に対するエネルギー代謝調節作用も寄与しているものと思われる。

- 1. 論文発表  
なし（現在英文雑誌に投稿中）
- 2. 学会発表  
なし
- H. 知的所得権の所得状況  
なし

図4



E. 結論

グレリンは肝切除後の肝組織再生を促進する効果を有し、これまでにないアプローチによる肝再生の改善薬として応用可能と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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 22 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: 伊東恭悟 久留米大学医学部免疫・免疫治療学講座 教授

研究課題:「ペプチドワクチンによる標準治療抵抗性・不適格 HCV 感染症例における発がんの抑制」

研究要旨:C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus :HCV)感染に伴う発がんに対するペプチドワクチンの発がん予防効果について検討を行った。

2003年から2009年の間に33名のHCV陽性慢性肝炎患者と6名のHCV陽性肝硬変患者に対し6回以上のHCVペプチドワクチン投与を行い、観察期間中央値は47カ月(22から76カ月)である。3名の慢性肝炎患者がspace-occupying hepatic lesions(SOLs)を有し、6名の肝硬変患者全員に肝細胞がん(hepatocellular carcinoma :HCC)の既往歴があった。その結果、ワクチン投与期間においてSOLsを有した3名の慢性肝炎患者のうち2名がHCCの発症を認めたが、残りのSOLsを有しない36名のHCV陽性患者ではワクチン投与期間中の発がんを認めなかった。一方36名のうち4名は最終ワクチン投与後に発がんを認めた。最終ワクチン投与から発がんまでの期間はそれぞれ、46カ月と29カ月(慢性肝炎患者)、49カ月と18カ月(肝硬変患者)であった。発がん後の免疫状態について検討した結果、ワクチンとして投与したペプチドに対する抗ペプチド抗体価の減少が確認された。以上の結果から、ペプチドワクチンはSOLsを有しないHCV陽性慢性肝炎患者並びに肝硬変患者において発がん予防の観点から有用であると考えられる。

これらの成績を継承して平成22年度は新たな臨床試験を実施し当該ワクチンによる再発予防効果について更に検証している。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)は世界中で約1億8千万人が感染しているといわれ、感染者は肝細胞がん(HCC)を発症するリスクが未感染者に比較して高い。HCV 根治のためのインターフェロン(IFN)治療はHCVゲノタイプ2型及び3型の感染に対し約80%の効果を示すが、日本人や西洋人に感染が多いといわれるHCVゲノタイプ1b型の感染に対しては50%以下の効果しか示さない。加えて、IFN治療は医学的制約や有害事象、高コストが問題となっている。

HCV感染者の一部は自己治癒的にウイルスの排除が認められることから、治療ワクチンの開発が期待されるが、ウイルスの遺伝子多型や変異の多さなどから、そのワクチン開発は困難な課題が多い。我々はHCV由来ペプチドでC免疫系によ

って認識されるペプチドを複数同定したのでそれらを用いて臨床試験を2003年より実施してきた。本研究班ではこれらのペプチドワクチンのHCC発がん予防効果の可能性について長期観察からその可能性を検討した。

B. 研究方法

臨床試験:我々は二つの臨床試験即ちヒト白血球抗原(HLA)がHLA-A24陽性のヒトを対象としたもの及び複数のHLA(HLA-A2, -A2, -A11, -A24, -A26, -A31, もしくは-A33のうちいずれか)が陽性のヒトを対象とした臨床試験を実施した。臨床試験参加の条件として、①HCV感染状態にあること、②病理学的診断で慢性肝炎、肝硬変と診断されるもの、③インターフェロン不応答性である

もの、④臨床試験参加時に肝細胞がんの発がんのないこと等である。2003年から2008年までに40名の方が臨床試験に登録し、その内39名の方が6回以上のワクチン投与を行うことができ、当該研究班では本フォローアップ研究を実施した。

また、本年度は、HCV陽性肝臓がん再発予防目的の新たな臨床試験を開始した。対象はHCV陽性肝臓がん術後症例でSOLを認めない症例でかつHLA-A2, -A2, -A11, -A24, -A26, -A31, もしくは-A33のうちいずれかが陽性症例である。投与ペプチドはHCV由来ペプチド3種類及びがん抗原由来ペプチド10種類である。これら全ての臨床試験は久留米大学倫理委員会の承認を得て実施し、患者に対するインフォームド・コンセントの後、同意を得られた方にのみワクチンを投与した。

臨床試験で用いるペプチドワクチンはGMP施設で製造され、製剤化の後、側腹部皮下に2-4週間間隔で投与した。

免疫解析:それぞれのペプチドに対するIgG抗体はマイクロサスペンションアレイにて実施し、ALTやAFP、HCVコア抗体やウイルス量測定は検査会社に委託した。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は、以下のプロトコールに基づいて行い、倫理委員会の承認を得た。研究番号 課題番号:06029「インターフェロン治療の適応とならないC型慢性肝炎症例に対するペプチドワクチン療法第I相臨床試験」;課題番号 2576「C型慢性肝炎症例に対するペプチドワクチン療法第II相臨床試験」。また、付随研究に用いた患者検体は患者自身に対しインフォームドコンセントを行い承諾を得た。なお、本研究では動物実験及びヒトゲノムの実験は含まれていない。

## C. 研究結果

(1) 登録症例、ペプチドワクチンの安全性の検討及び臨床的応答:すでに報告済みであるが評価可能な39名中1名がHCVゲノタイプ2a型でそれ以外はHCVゲノタイプ1b型であった。臨床試験参加時において35名がIFN治療に対し不応答であり、4名はIFN治療を拒否した。6名の肝硬変患者はいずれもHCCの既往歴を有していた。ペプチドワクチンの有害事象については、投与部皮膚反応が主体で重篤な有害事象は認められなかった。ALTの減少を認めた症例が39名中11例、血小板の著しい減少はワクチン単独投与の28名中ゼロであり、1名は増加した。IFN療法を併用した11名においては4名の患者で血小板の減少を認めた。AFPの著しい減少をワクチン単独投与の28名中1名に認め、IFN療法を併用した11名のうち4名に減少を認めた。SVR症例はワクチン単独投与群にはゼロで、インターフェロン併用の群で4名認められた。

### (2) 肝臓がんの発症

ワクチン投与期間中における発がんはSOLsを有した慢性肝炎患者の2名で認められた。残りの37名はワクチン投与期間中の発がんを認めなかった。しかしながら4名の患者においてワクチン投与終了後の観察期間に発がんを認めた。内訳としては2名の慢性肝炎患者(最終ワクチン投与後46カ月と29カ月)と2名の肝硬変患者(最終ワクチン投与後49カ月と18カ月)であった。発がんの4名中3名はワクチン投与終了後にIFN治療を実施していたが、応答しなかった。

### (3) 抗体の応答について

HLA-A24陽性患者におけるワクチン臨床試験において、13名すべての患者で少なくとも一つの投与ペプチドに対するIgG抗体の増加を認めた(図

1-A)。

図 1-A)HLA-A24 陽性患者におけるワクチンペプチドに対する抗体価の変化

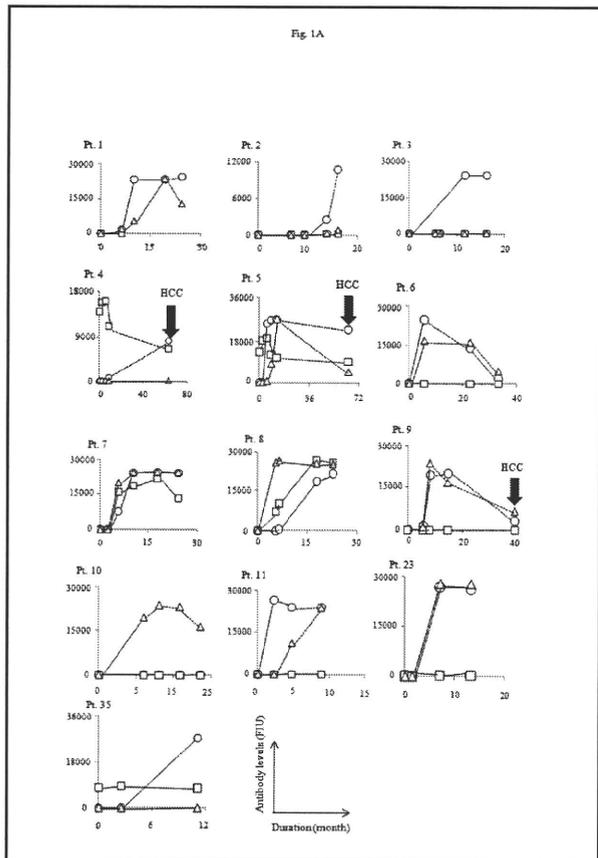


図 1-B)汎 HLA 臨床試験におけるワクチンペプチドに対する抗体価の変化その1

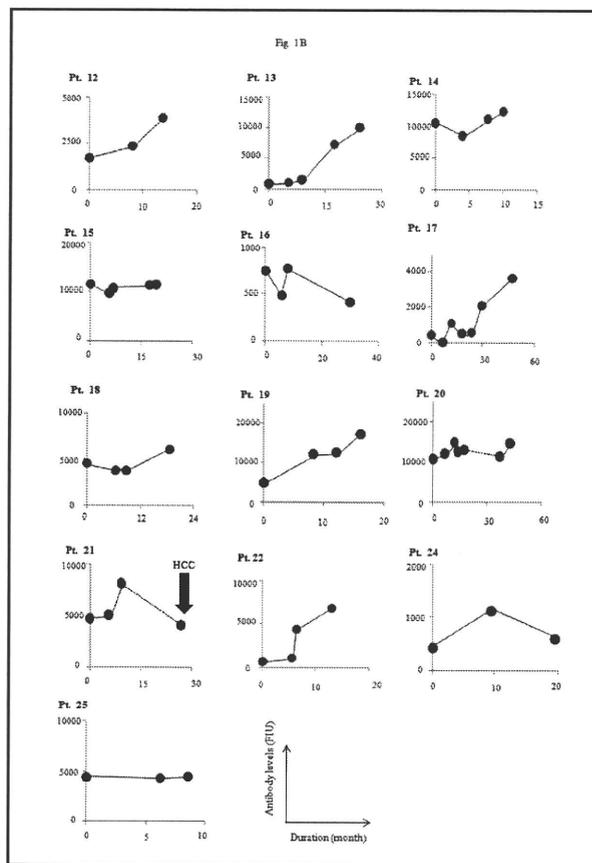
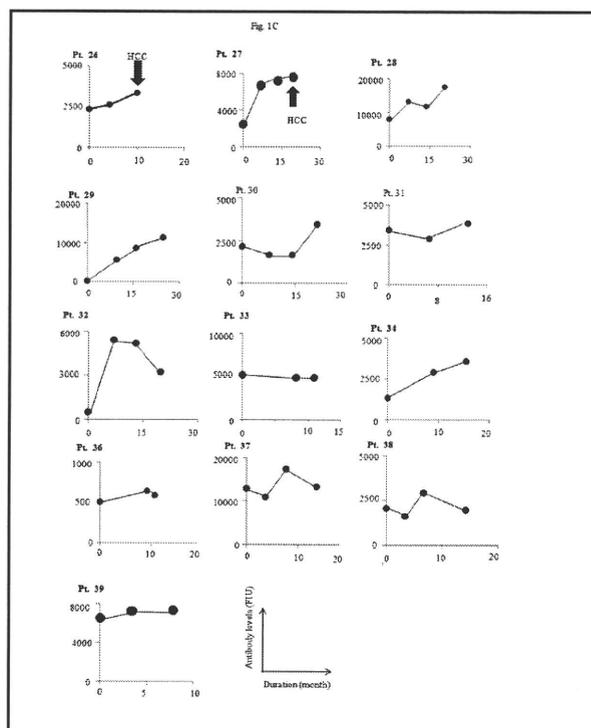


図 1-B)汎 HLA 臨床試験におけるワクチンペプチドに対する抗体価の変化その2



汎 HLA の臨床試験では 26 名中 22 名において C<sub>35-44</sub> ペプチドに対する IgG 抗体の増加を認めた(図 1-B、図 1-C)。

一方、発がんした4症例(図1-A 及び-B の矢印症例)においては発がん前にワクチンにより抗体が増加していたものが、発がん時に投与ペプチドに対する抗体価の減少が確認された、但し HCV コア抗体に対しては著しい変化を認めなかった。

これらの成績を継承して平成 22 年度は新たな臨床試験を実施し当該ワクチンによる再発予防効果について更に検証している。現在1症例が登録されており臨床試験を継続中である。

#### D. 考察

HCV の感染は慢性肝炎から年率 1-5%、肝硬変から年率 5-8%、HCC の既往者の場合年率で 10-20%の確率で発がんするといわれている。本研究では慢性肝炎患者及び肝硬変患者(HCC 既往を含む)に対するペプチドワクチン臨床試験を施行し、6 回以上のワクチン投与を行った。それらの方々は、ワクチン投与回数の中央値が 26 回(6 から 89 回まで)で、ワクチン投与期間の中央値が 16 カ月(2 から 61 カ月)、及びその後の観察期間中央値は 47 カ月(22 から 76 カ月)であった。投与期間中のワクチンペプチドに対する抗体価は増加する傾向が多く症例で認められ、ワクチン投与 12 回後に 68%の患者で増加した。また、ワクチン投与に伴う EBV や FLU に対する CTL 活性の抑制は認められなかった。ウイルス量の低下はほとんどの症例で認められなかったものの、AFP といった発がんマーカーの低下が認められた。

発がん症例における抗体価を測定したところワクチン投与により惹起された抗体価が減少していることが確認されたことから、発がんワクチンの効果に関係があると示唆された。しかしながら、そのメカニズムについては不明の点が多く、今後の説明が期待される。

#### E. 結論

ペプチドワクチンは SOLs を有しない HCV 陽性慢性肝炎患者並びに肝硬変患者において発がん予防の観点から有用であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Komatsu N, Yutani S, Yamada A, Shichijo S, Yoshida K, Itou M, Kuromatsu R, Ide T, Tanaka M, Sata M, and Itoh K  
Prophylactic effect of peptide vaccination against hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus  
Experimental and Therapeutic Medicine.  
2010; 1(4):619-626

##### 2. 学会発表

特記事項なし

#### G. 知的所得権の所得状況

##### 1. 特許取得

特記事項なし

##### 2. 実用新案登録

特記事項なし

##### 3. その他

特記事項なし

研究課題:宇宙医学“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改善効果

研究要旨:運動療法は非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) の基本治療であるが、継続的な実践が困難である症例が多い。一方、“ハイブリッド訓練”は、宇宙ステーション滞在にともなう筋萎縮予防を目的に開発された電気刺激による新たな運動療法で、短時間でかつ歩行障害を有する者でも訓練が可能といった特徴を有する。本研究の目的は、NAFLD患者を対象に、ハイブリッド訓練の脂肪肝、インスリン抵抗性および血清IL-6値におよぼす影響を検討することである。生活指導を3ヶ月間行ったにも関わらず肝障害の改善を認めなかったNAFLD患者35名を対象とした。両大腿部の筋肉に対し、ハイブリッド訓練を3ヶ月間行ったハイブリッド訓練群(12名)と口頭にて3ヶ月間生活指導を行ったコントロール群(23名)の2群において、ハイブリッド訓練の有効性を比較検討した。ハイブリッド群は、コントロール群と比較して血清ALT値と脂肪肝の有意な改善を認めた。両群間において骨格筋量の変化に有意差は認めなかったが、ハイブリッド群のHOMA-IRと血清IL-6値はコントロール群と比較して有意に減少した。本研究により、ハイブリッド訓練は、NAFLD患者の脂肪肝、インスリン抵抗性および高IL-6血症改善効果を有する事が明らかとなった。ハイブリッド訓練は、NAFLDの新たな運動療法となり得る可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

運動療法は、食事療法とともに非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) の基本治療である。また、現在は肝硬変患者の約30%が BMI25以上の肥満であり、運動療法は肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の重要な治療法である。しかし、場所と時間を必要とするだけでなく、関節への負担の問題から、継続的な実践が困難である症例も少なくない。

近年、宇宙飛行士の廃用性筋萎縮改善を目的に、志波らにより“ハイブリッド訓練”が開発された。ハイブリッド訓練は、主動筋の自発的収縮に対し、拮抗筋を電氣的に収縮させることで抵抗を作り出す新たなトレーニングシステムである(図1)。このように、主動筋と拮抗筋を同時に訓練すること

#### 膝伸展

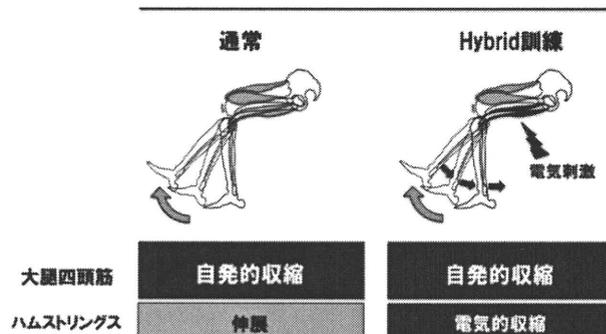


図1. ハイブリッド訓練のメカニズム

が可能であるため、トレーニングも短時間で行える。これまでにハイブリッド訓練を用いた臨床研究がなされており、若年者だけでなく、高齢者や長期臥床患者においても筋肉量および筋力の増強効果が明らかとなっている。また、電気刺激は拮抗

筋に対する微弱な電流であり、これまでに重篤な筋障害は認めていない。

本研究の目的は、NAFLD 患者を対象に、ハイブリッド訓練の脂肪肝、インスリン抵抗性および血清 IL-6 値におよぼす影響を検討することである

## B. 研究方法

久留米大学病院 消化器病センターを受診した 136 名の NAFLD 患者のうち、生活指導を 3 ヶ月間行ったにも関わらず肝障害の改善を認めなかった 35 名を対象とした。

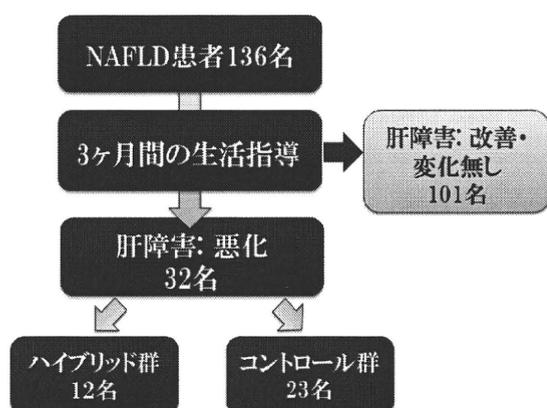


図2. 対象症例

両大腿部の筋肉に対し、ハイブリッド訓練(1回 19分・週 1~2回)を 3 ヶ月間行ったハイブリッド訓練群(12名)と口頭にて 3 ヶ月間生活指導を行ったコントロール群(23名)の 2 群において、下記の評価項目を比較検討した。

### 評価項目

- ① 体重、腹囲、ウエスト・ヒップ比、体組成
- ② 安静時エネルギー消費量
- ③ 肝機能検査  
ALT, GGT, ALP, albumin, total bilirubin
- ④ 腹部超音波検査  
脂肪肝の程度(1: none、2: mild、3: moderate、4: severe)

- ⑤ 糖代謝・インスリン抵抗性  
血糖, HbA1c, insulin, HOMA-IR
- ⑥ 脂質代謝  
総コレステロール, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール, 中性脂肪
- ⑦ 血清インターロイキン(IL)-6
- ⑧ 筋肉  
骨格筋体重率・部位別筋肉量 InBody720®, Biospace, Tokyo, Japan), AST, LDH, CK
- ⑨ 腎機能  
BUN, クレアチニン  
(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

登録時におけるハイブリッド群とコントロール群の背景因子に有意差は認めなかった(表1、表2)。

表1. 登録時における年齢および身体計測の比較

	コントロール	ハイブリッド	P
年齢	54.3 ± 3.5	55.2 ± 4.1	0.81
Body mass index	27.4 ± 1.0	28.6 ± 0.8	0.26
腹囲 (cm)	97.1 ± 3.1	95.4 ± 2.0	0.37
ウエスト・ヒップ比	0.94 ± 0.02	0.95 ± 0.01	0.65

表2. 登録時における血液生化学検査および腹部超音波検査所見の比較

	コントロール	ハイブリッド	P
AST (U/L)	48.8 ± 4.6	51.6 ± 6.1	0.65
ALT (U/L)	62.4 ± 4.9	67.4 ± 6.7	0.53
Total cholesterol (mg/dL)	195.4 ± 12.7	205.2 ± 14.3	0.98
HDL-C (mg/dL)	51.0 ± 4.8	56.7 ± 2.0	0.28
LDL-C (mg/dL)	126.7 ± 10.0	138.1 ± 16.1	0.94
中性脂肪 (mg/dL)	136.8 ± 17.8	125.9 ± 16.5	0.96
空腹時血糖 (mg/dL)	127.5 ± 11.3	139.4 ± 13.7	0.24
血清インスリン (μIU/mL)	23.2 ± 4.6	33.4 ± 9.3	0.33
HOMA-IR	8.1 ± 2.1	11.3 ± 3.1	0.22
HbA1c (%)	5.8 ± 0.2	6.2 ± 0.4	0.55
Fatty Liver (US)	3.4 ± 0.1	3.6 ± 0.2	0.19

### 体重、身体計測

ハイブリッド群は、コントロール群と比較して体重(-0.56 ± 0.60 vs. 2.39 ± 0.56 kg; P < 0.05)、腹囲(-1.7 ± 0.9 vs. 3.9 ± 0.6 cm; P < 0.01)、ウエスト・ヒップ比 (-0.003 ± 0.01 vs. 0.03 ± 0.01; P < 0.01)、体脂肪量(-0.62 ± 0.65 vs. 2.5 ± 0.50 kg; P < 0.05)の有意な減少を認めた(図3 A-D)。

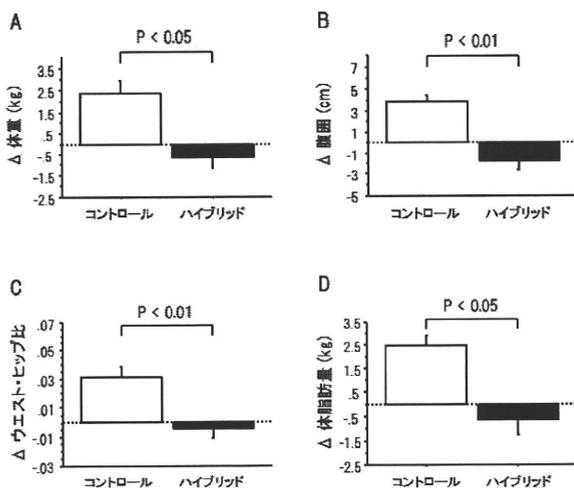


図3. 体重と身体計測の変化

### 脂肪性肝障害

ハイブリッド群は、コントロール群と比較して血

清 ALT 値(-14.1 ± 5.8 vs. 3.5 ± 5.4 IU/mL; P < 0.05)と脂肪肝 score(-0.67 ± 0.19 vs. 0.09 ± 0.06 grade; P < 0.01)の有意な減少を認めた(図4 A, B)。

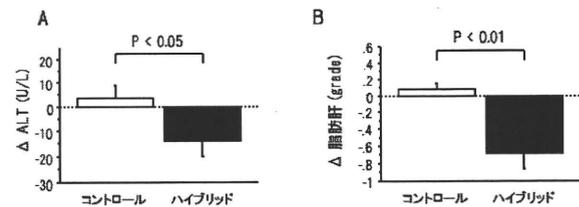


図4. ALTと脂肪肝の変化

### 糖代謝とインスリン抵抗性

空腹時血糖とHbA1cは両群間で有意な変化を認めなかったが(図5A, B)、ハイブリッド群の空腹時インスリン値(-17.2 ± 8.4 vs. 3.4 ± 2.8 μIU/mL; P < 0.05)とHOMA-IR値(-6.2 ± 3.2 vs. 0.4 ± 0.6; P < 0.05)はコントロール群と比較して有意に低下した(図5C, D)。

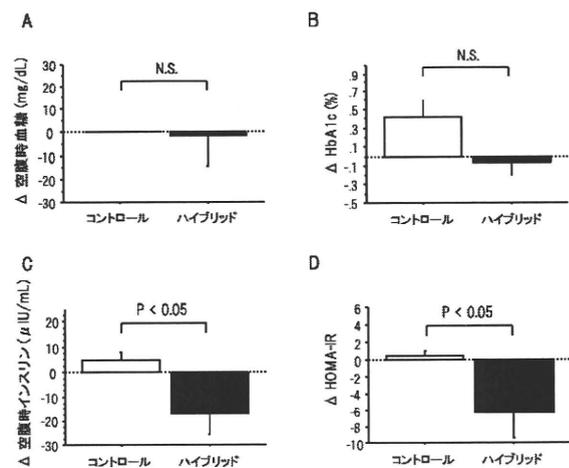


図5. 糖代謝とインスリン抵抗性の変化

### 骨格筋量と安静時エネルギー消費量

骨格筋量、右脚骨格筋量、左脚骨格筋量は両群間で有意差な変化を認めなかった(図6A-C)。安静時エネルギー消費量も両群間で有意な変化

を認めなかった(図6D)。

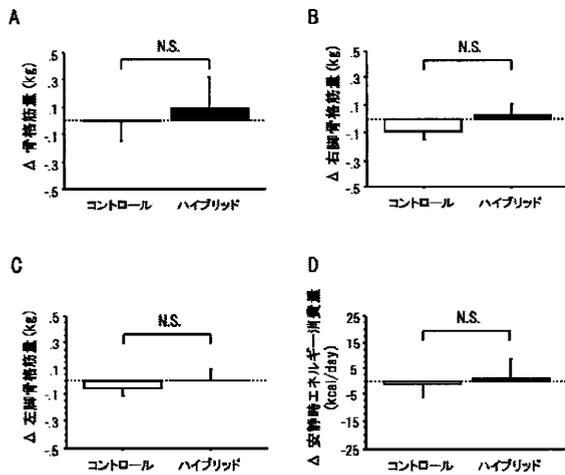


図6. 骨格筋量と安静時エネルギー消費量の変化

### 脂質代謝

血清総コレステロール値(-2.79 ± 4.91 vs. -3.64 ± 6.24 mg/dL; P = 0.56)、LDL-コレステロール値(-4.2 ± 4.8 vs. 2.4 ± 3.9 mg/dL; P = 0.11)、中性脂肪値(18.7 ± 19.5 vs. -0.3 ± 12.2 mg/dL; P = 0.28)は両群間において有意な変化が見られなかったが、HDL-コレステロール値はハイブリッド群においてコントロール群と比較し、有意な上昇が認められた(-4.9 ± 1.4 vs. 0.6 ± 1.5 mg/dL; P = 0.03)。

### 血清 IL-6

ハイブリッド群の血清 IL-6 値はコントロール群と比較して有意に減少した(-3.1 ± 1.1 vs. 1.1 ± 0.5 pg/mL; P < 0.01)(図7)。

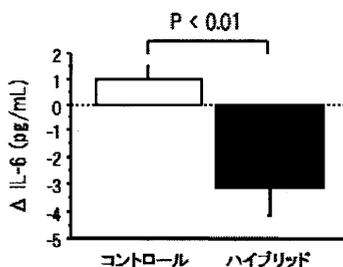


図7. 血清 IL-6 の変化

### 筋源性酵素と腎機能

血清 AST、LDH、CK、BUN、クレアチニンは両群間において有意な変化を認めなかった(表3)。

表3. 筋源性酵素と腎機能の変化

	コントロール	ハイブリッド	P
Δ AST (U/L)	-2.4 ± 3.3	-11.2 ± 4.1	0.0950
Δ LDH (U/L)	-5.0 ± 4.8	-14.8 ± 7.4	0.3126
Δ CK (U/L)	12.7 ± 8.4	45.9 ± 18.8	0.4153
Δ BUN (mg/dL)	-0.1 ± 0.7	0.3 ± 0.9	0.8570
Δ クレアチン (mg/dL)	-0.01 ± 0.01	-0.01 ± 0.02	0.9399

### D. 考察

本研究により、ハイブリッド訓練は、NAFLD 患者の脂肪肝、インスリン抵抗性および高 IL-6 血症改善効果を有する事が明らかとなった。

当初、ハイブリッド訓練により「NAFLD 患者の両大腿部の筋肉量増加、およびそれにとまなう安静時エネルギー消費量の増加が NAFLD 改善効果を有する。」という仮説をたて本研究を開始した。しかし、ハイブリッド訓練を3ヶ月間施行しても、下肢骨格筋量の優位な増加は認めなかった。

本研究におけるハイブリッド訓練の脂肪肝およびインスリン抵抗性の改善機序は明らかではないが、これまでに、電気刺激により筋細胞の glucose transporter (GLUT)-1 および GLUT-4 の発現が亢進し、インスリン感受性と糖取り込みの亢進が報告されている(Chilibeck PD, Bell G, Jeon J, et al. Metabolism. 48: 1409-13, 1999.)。また、電気刺激により、嫌気的および好气的解糖系を有し糖質代謝に深く関わる type IIa 筋線維の割合が増える事も明らかとなっている(Mohr T, Andersen JL, Biering-Sorensen F, et al. Spinal Cord. 35: 1-16, 1997)。さらに、近年、筋肉は内分泌臓器として認識され、Interleukin (IL)-6 をはじめ様々なサイトカインを分泌する事が報告されている(Pedersen BK,

Febbraio MA. *Physiol Rev.* 88: 1379-406, 2008.)。IL-6 はインスリン抵抗性や脂肪肝の発現に関与するサイトカインであるが (van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. *Hepatology.* 48: 449-57, 2008.)、継続的な運動により IL-6 は低下する (Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 290: E961-7, 2006.)。以上より、電気刺激による①GLUT の発現亢進、②type IIa 筋線維の増加、③IL-6 を含むマイオカインの変化などにより、インスリン抵抗性と脂肪肝が改善した可能性が考えられる。

本研究において明らかな有害事象は認められなかった。ハイブリッド訓練は電気刺激を用いた訓練法であるが、従来の電気刺激運動療法とは異なり、拮抗筋に対する微弱な電流のみであり、痛みを感じない。このことが良好な治療コンプライアンスにつながったと考えられる。

#### E. 結論

ハイブリッド訓練は、NAFLD 患者の脂肪肝、インスリン抵抗性および高 IL-6 血症改善効果を有する事が明らかとなった。ハイブリッド訓練は、NAFLD の新たな運動療法となり得る可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kawaguchi T, Shiba N, Maeda T, et al. Hybrid-Training of Voluntary and Electrical Muscle Contractions Reduces Steatosis, Insulin Resistance and IL-6 Levels in Patients with NAFLD: A Pilot Study. *J Gastroenterol* 2011 in press.
2. Kawaguchi T, Shiba N, Takano Y, Maeda T,

Sata M. Hybrid-Training of Voluntary and Electrical Muscle Contractions Decreased Fasting Blood Glucose and Serum Interleukin-6 Levels in Elderly People: A Pilot Study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011 in press.

3. Ito M, Kawaguchi T, Taniguchi E, et al. Supplementation before Endoscopic Therapy for Esophageal Varices Reduces Mental Stress in Patients with Liver Cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2011 in press.
4. Kawaguchi T, Ito M, Taniguchi E, et al. Serum Level of Free Fatty Acids is Associated with Nocturnal Hypoglycemia in Cirrhotic Patients with HCV Infection: A Pilot Study. *Hepatogastroenterology* 2011 in press.
5. Taniguchi E, Kawaguchi T, Ito M, et al. Subjective global assessment is not sufficient to screen patients with defective hepatic metabolism. *Nutrition* 2011 in press.
6. Fujimoto K, Kawaguchi T, Nakashima O, Ono J, Ohta J, Kawaguchi A et al. Periostin, a matrix protein, has potential as a novel serodiagnostic marker for cholangiocarcinoma. *Oncol Rep* 2011 in press.
7. Sakata M, Kawaguchi T, Taniguchi E, et al. Oxidized albumin is associated with water retention and severity of disease in patients with chronic liver diseases. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2010;5:e247-e53.
8. Sakata S, Kawaguchi T, Taniguchi E, et al. Redox state of albumin is not associated with colloid osmotic pressure. *Molecular Medicine Reports* 2010;3:685-7.
9. Kawaguchi T, Sata M. Importance of hepatitis C virus-associated insulin resistance:

- therapeutic strategies for insulin sensitization. *World J Gastroenterol* 2010;16:1943-52.
10. Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sumie S, Yamagishi S, Sata M. The pathogenesis, complications and therapeutic strategy for hepatitis C virus-associated insulin resistance in the era of anti-viral treatment. *Rev Recent Clin Trials* 2010;5:147-57.
  11. Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, et al. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2010;30:479-86.
  12. Kawaguchi T, Yamagishi S, Itou M, et al. Pigment epithelium-derived factor inhibits lysosomal degradation of Bcl-xL and apoptosis in HepG2 cells. *Am J Pathol* 2010;176:168-76.
  13. Kawaguchi T, Yamagishi SI, Sata M. Structure-function relationships of PEDF. *Curr Mol Med* 2010;10:302-11.
  14. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Sata M. Aminofeel improves the sensitivity to taste in patients with HCV-infected liver disease. *Med Sci Monit* 2010;16:PI7-12.
2. 学会発表
1. Kawaguchi T, Shiba N, Maeda T, et al. Hybrid-Training of Voluntary and Electrical Muscle Contractions Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Reduces Insulin Resistance and Interleukin-6 Levels. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, USA, 2010.
  2. Kawaguchi T, Fujimoto K, Nakashima O, et al. Periostin, a Matrix Protein, is a Novel Serodiagnostic Marker for Cholangiocarcinoma. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, USA, 2010.
  3. Kawaguchi T, Yamagishi SI, Matsui T, et al. Branched-chain Amino Acid (BCAA) Treatment May Improve Insulin Resistance by Elevating Circulating Levels of Pigment Epithelium-derived Factor (PEDF) in Cirrhotic Patients with HCV Infection. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, USA, 2010.
  4. Kawaguchi T, Yatsushashi H, Watanabe H, et al. Data Mining Revealed Clinical Feature Profiling Associated with Staging of non HBV- and non HCV-related Hepatocellular Carcinoma. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, USA, 2010.
  5. Taniguchi E, Kawaguchi T, Itou M, Oriishi T, Sata M. Assessment of anti-obese effect in obese patients with metabolic disorders. 11th International Congress on Obesity, Stockholm, Sweden, 2010.
  6. 後藤恵美子、小川由美、友永愛美、川口巧、谷口英太郎、伊藤実、居石哲治、石橋紀子、上田真理子、佐田通夫、平川道子。消化器疾患患者における肥満の実態調査。第26回日本静脈経腸栄養学会，愛知，2011。
  7. 今永美波、荻原ゆかり、末継拓郎、武藤芳哲子、大津山樹理、谷口英太郎、伊藤実、川口巧、居石哲治、内田夕希、大塚百香、田中稔子、小野緑、佐田通夫。肝硬変患者に対する疾患・栄養療法・生活習慣認知からみた患者教室の有効性。第26回日本静脈経腸栄養学会，愛知，2011。
  8. 谷口英太郎、川口巧、伊藤実、居石哲治、今永

美波、荻原ゆかり、末継拓郎、武藤芳哲子、大津山樹理、内田夕希、大塚百香、田中粹子、小野緑、佐田通夫。主観的包括的評価による栄養障害を示す消化器疾患患者のスクリーニング。第 14 回 日本病態栄養学会，神奈川，2011。

9. 川口巧、谷口英太郎、森田恭代、白地美紀、佐田通夫。糖尿病治療薬とHCV陽性肝細胞癌の関連。第 95 回日本消化器病学会九州支部例会，福岡，2010。
10. 川口 巧、谷口英太郎、佐田通夫。糖尿病治療薬とHCV陽性肝細胞癌。第 46 回日本肝臓学会総会，山形，2010。
11. 大津山樹理、伊藤実、武藤美智子、末継拓郎、荻原ゆかり、川口巧、谷口英太郎、居石哲治、内田夕希、大塚百香、永松あゆ、田中粹子、佐田通夫、秋山良子、小野緑。肝癌・食道胃静脈瘤治療の栄養状態におよぼす影響。第 2 回 日本静脈経腸栄養学会 九州支部学術集会，福岡，2010。

#### H. 知的所得権の所得状況

1. 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。
2. 国内出願特願 2009-274873, 胆管細胞癌の検出方法および予防・治療剤のスクリーニング方法, 出願人 学校法人久留米大学、国立大学法人佐賀大学 共同出願, 発明者 藤本公則、川口巧、佐田通夫、中島収。

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22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：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 治療研究部長

研究課題：九州地域における肝癌発生状況に関する検討

**研究要旨：**九州地域の肝癌の発生状況を明らかにする為に、九州の肝疾患専門医療施設16施設での1996年から2009年までの過去14年間の肝癌診断症例の登録をおこない、ウイルス起因別、性別、年齢別にその頻度、年次推移等について解析をおこなった。

登録症例9,888例のうちHCV関連肝癌が67.1%（6,635例）、HBV関連肝癌が14.9%（1,475例）、非B非C肝癌が16.6%（1,646例）、B+C関連肝癌が1.3%（132例）であった。14年間の推移に関しては、HCV関連肝癌の頻度は有意に減少し、非B非C肝癌は有意に増加していたが、HBV関連肝癌は頻度、絶対数ともに変化が見られなかった。

男女とも、50歳以下の肝癌症例ではHBV関連肝癌の頻度が高く、特に男性においてその傾向は顕著であった。HCV関連肝癌の頻度は、男女とも60歳以上でもっとも高いも、男性の非B非C肝癌の頻度は、80歳代、90歳代と高齢になるにつれて頻度が高くなる傾向がみられた。

#### A. 研究目的

2007年厚生労働省における人口動態調査によると、肝癌による死亡率は悪性疾患の中で男女とも4位と上位を占めている。近年、日本において非B非C肝癌の増加が問題となっている。しかし、九州地区における肝炎ウイルス関連肝癌および非B非C肝癌の発生状況、年次的症例数の変化は明らかでない。本研究では、九州地区における肝疾患専門施設16施設での、1996年から2009年までの過去14年間に肝癌とした診断症例の登録をおこない、ウイルス起因別、性別、年齢別にその頻度、年次推移等について解析をおこなった。

#### B. 研究方法

当院および九州地区における肝疾患専門施設にて1996年から2009年までの期間、肝癌と診断された症例の診断年・診断時年齢・性別・肝炎ウイルスの有無をアンケート形式にて登録し集計をおこなった。なお、調査に協力いただいた参加施設は下記の16施設である。

長崎医療センター・久留米大学消化器内科・九州医療センター外科・九州医療センター消化器内科・福岡赤十字病院・九州大学第二外科・福岡徳州会病院・産業医科大学消化器代謝内科・大分大学第一内科・大分医療センター消化器内科・佐賀大学内科・長崎大学病院第一内科・長崎労災病院・宮崎大学第二内科・南風病院・琉球大学。

（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。

全登録症例9,888例中、男性69.2%(6,845例)、女性30.8%(3,043例)であった。

### C. 研究結果

#### C1 : 全体集計

上記施設で、1996年より2009年までの期間に肝癌と診断した9,888例のうちHCV関連肝癌が67.1%(6,635例)、HBV関連肝癌が14.9%(1,475例)、非B非C肝癌が16.6%(1,646例)、B+C関連肝癌が1.3%(132例)であった。

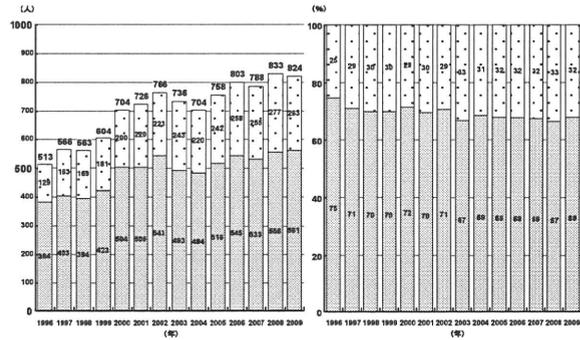
#### C2 : 肝癌診断例での成因、性差、年齢層の年次推移

- ① : HCV関連肝癌の頻度は1996年76.6%を占めていたのに対し2009年には61.0%と有意に減少していた。
- ② : HBV関連肝癌の頻度は変化がなかった。
- ③ : 1996年非B非C肝癌の頻度は7.8%であったが2009年は23.8%と有意に増加していた。

肝癌診断例での成因の年次推移 1996-2009年 N=9888

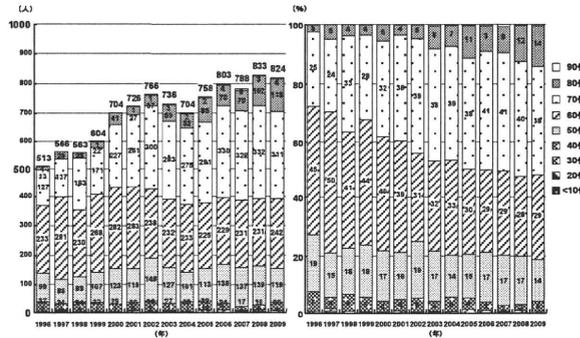
	HBV	HCV	nonBC	HBV+HCV	合計
1996	73 (14.2)	393 (76.6)	40 (7.8)	7 (1.4)	513
1997	83 (14.7)	413 (73.0)	59 (10.4)	11 (1.9)	566
1998	70 (12.4)	410 (72.8)	72 (12.8)	11 (2.0)	563
1999	85 (14.1)	409 (67.7)	99 (16.4)	11 (1.8)	604
2000	85 (12.1)	528 (75.0)	82 (11.6)	9 (1.3)	704
2001	99 (13.6)	510 (70.2)	104 (14.3)	13 (1.8)	726
2002	123 (16.1)	523 (68.3)	107 (14.0)	13 (1.7)	766
2003	139 (18.9)	468 (63.6)	120 (16.3)	9 (1.2)	736
2004	121 (17.2)	448 (63.6)	129 (18.3)	6 (0.9)	704
2005	116 (15.3)	510 (67.3)	124 (16.4)	8 (1.1)	758
2006	121 (15.1)	513 (63.9)	155 (19.3)	14 (1.7)	803
2007	108 (13.7)	496 (62.9)	175 (22.2)	9 (1.1)	788
2008	133 (16.0)	511 (61.3)	184 (22.1)	5 (0.6)	833
2009	119 (14.4)	503 (61.0)	196 (23.8)	6 (0.7)	824
合計	1475 (14.9)	6635 (67.1)	1646 (16.6)	132 (1.3)	9888

肝癌診断例の性差の年次推移 1996~2009年 n=9888



年齢層別に見ると、10歳代以下0.1%(8例)、20歳代0.1%(12例)、30歳代0.5%(54例)、40歳代4.2%(411例)、50歳代16.6%(1,644例)、60歳代34.8%(3,438例)、70歳代35.9%(3,550例)、80歳代7.5%(743例)、90歳代0.3%(28例)であった。

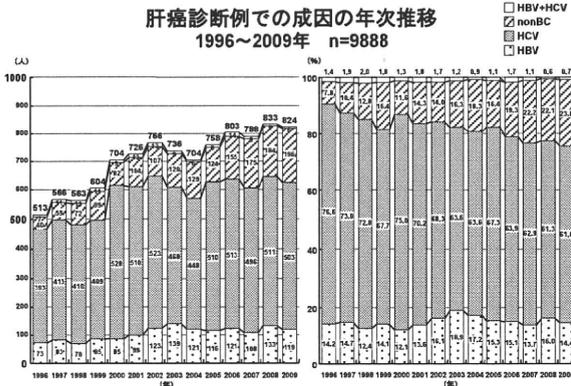
肝癌診断例の年齢層の年次推移 1996~2009年 n=9888



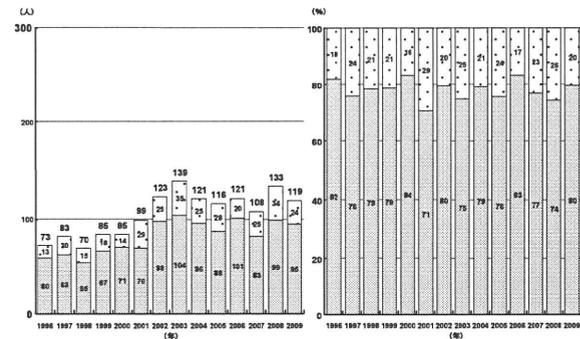
#### C3 : ウイルス起因別集計、解析

HBV関連肝癌1,475例中、男性78.0%(1,150例)、女性22.0%(325例)であった。

肝癌診断例での成因の年次推移 1996~2009年 n=9888

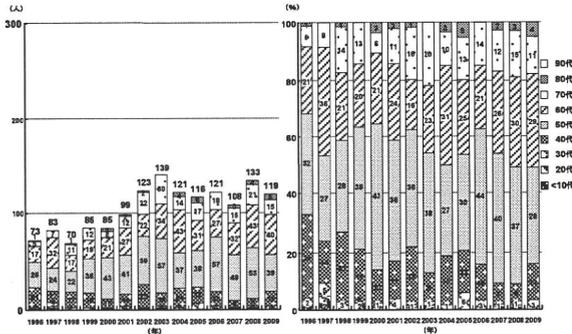


HBV肝癌診断例の性差の年次推移 1996~2009年 HBV n=1475



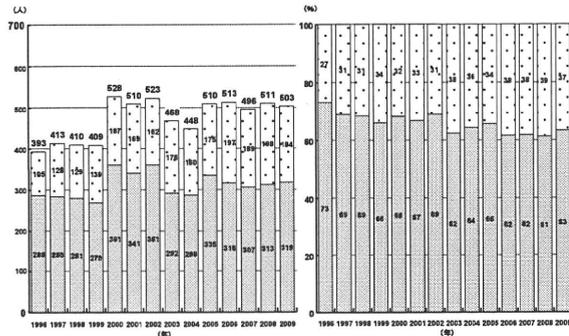
年齢層別に見ると、10歳代以下0.4% (6例)、20歳代0.5% (8例)、30歳代2.4% (36例)、40歳代14.4% (212例)、50歳代38.7% (571例)、60歳代27.5% (405例)、70歳代13.9% (205例)、80歳代2.2% (32例)、90歳代0% (0例)であった。

HBV肝癌診断例の年齢層の年次推移  
1996~2009年 HBV n=1475



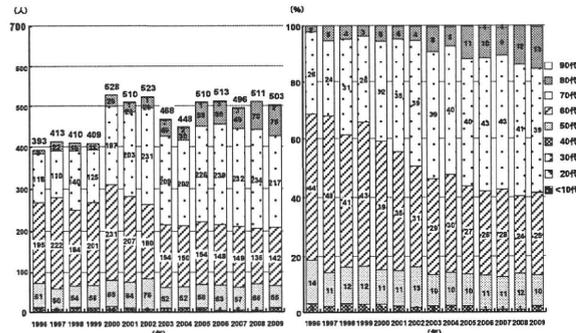
HCV関連肝癌6,635例中、男性65.7% (4,357例)、女性34.3% (2,278例)であった。

HCV肝癌診断例の性差の年次推移  
1996~2009年 HCV n=6635



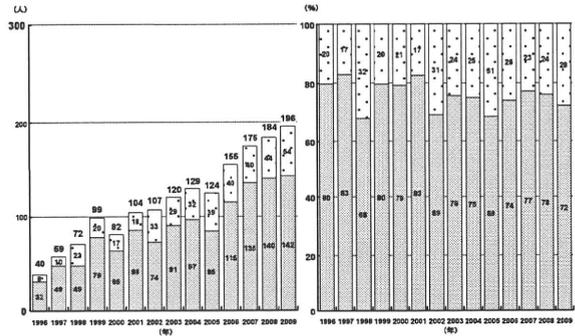
年齢層別に見ると、10歳代以下0% (1例)、20歳代0% (1例)、30歳代0.1% (4例)、40歳代2.1% (141例)、50歳代12.5% (829例)、60歳代37.0% (2,453例)、70歳代40.3% (2,671例)、80歳代7.8% (520例)、90歳代0.2% (15例)であった。

HCV肝癌診断例の年齢層の年次推移  
1996~2009年 HCV n=6635



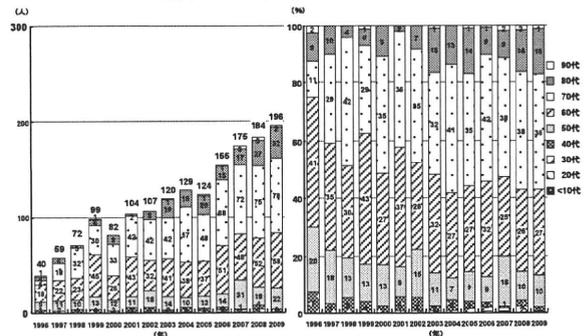
非B非C肝癌1,646例中、男性75.3% (1,239例)、女性24.7% (407例)であった。

nonBC肝癌診断例の性差の年次推移  
1996~2009年 nonBC n=1646



年齢層別に見ると、10歳代以下0.1% (1例)、20歳代0.2% (3例)、30歳代0.8% (13例)、40歳代2.8% (46例)、50歳代12.6% (207例)、60歳代32.4% (534例)、70歳代39.0% (642例)、80歳代11.4% (187例)、90歳代0.8% (13例)。

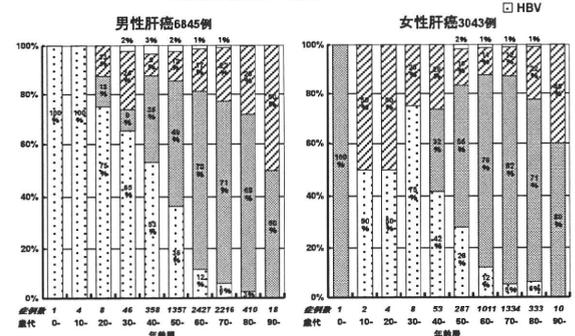
nonBC肝癌診断例の年齢層の年次推移  
1996~2009年 nonBC n=1646



#### C4: 年齢層別ウイルス起因別肝癌の頻度

男女とも、50歳以下の肝癌症例ではHBV関連肝癌の頻度が高く、特に男性においてその傾向は顕著であった。HCV関連肝癌の頻度は、男女とも60歳以上でもっとも高いも、男性の非B非C肝癌の頻度は、80歳代、90歳代と高齢になるにつれて頻度が高くなる傾向がみられた。

年齢層別ウイルス起因別肝癌の頻度  
九州肝癌研究会16施設1996~2009年



## D. 考察・結論

九州地域の肝癌の発生状況を明らかにする為に、九州の肝疾患専門医療施設16施設での1996年から2009年までの過去14年間の肝癌診断症例の登録をおこない、ウイルス起因別、性別、年齢別にその頻度、年次推移等について解析をおこなった。

登録症例9,888例のうちHCV関連肝癌が67.1% (6,635例)、HBV関連肝癌が14.9% (1,475例)、非B非C肝癌が16.6% (1,646例)、B+C関連肝癌が1.3% (132例)であった。14年間の推移に関しては、HCV関連肝癌の頻度は有意に減少し、非B非C肝癌は有意に増加していたが、HBV関連肝癌は頻度、絶対数ともに変化が見られなかった。

男女とも、50歳以下の肝癌症例ではHBV関連肝癌の頻度が高く、特に男性においてその傾向は顕著であった。HCV関連肝癌の頻度は、男女とも60歳以上でもっとも高いも、男性の非B非C肝癌の頻度は、80歳代、90歳代と高齢になるにつれて頻度が高くなる傾向がみられた。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Taura N, Fukushima N, Yatsunami H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, Mizuta T, Sasaki Y, Nagata K, Tabara 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. Med Sci Monit. 17(2): PH7-11.2011.

## 2. 学会発表

なし

## F. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

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 22 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:奈良尾病院 内科 院長 山崎一美

研究協力者:上五島病院 内科 診療部長 辻研一郎

有川医療センター 内科 名誉院長 白濱敏

**研究課題:**C 型肝炎症例の最終転帰と IFN 治療介入の効果

**研究要旨:**日本西端の離島の住民に対し、C型慢性肝疾患の最終転帰を明らかにし、インターフェロン(IFN)治療が長期予後にどの程度影響しているのか検討した。1990年より全住民(人口23,665人)を対象にHCV抗体スクリーニングを開始。HCVRNA陽性例だった812例のうち、初診時80歳をすでに超えた症例と、最終観察時点で50歳に達していない症例を除外した744例を対象とした。またスクリーニング受診者のうちC型肝炎群744例の出生年と性を一致させたHCV抗体陰性の1,488例を一般住民群とした。なおC型肝炎群とコントロール群の最終転帰不明者は、各々57例(7.7%)、57例(3.8%)、観察期間中央値は、各々11.2年、12.7年。end pointは総死亡とした。C型肝炎群の生存率は有意に低率だった( $p<0.001$ ; hazard risk ratio, 0.380; 95% CI, 0.325-0.445)。またC型肝炎群における肝疾患関連死亡割合は一般住民群より有意に高率であり( $P<0.001$ )、高齢になるに従い他病死の占める割合は増加した。60歳未満のC型肝炎群においてIFN治療が導入されると、その生存率は治療導入されなかった群に比し有意に高く、一般住民の生存率に近似するまでに改善した。

**A. 研究目的**

C型肝炎は、肝硬変、肝癌へと進展しやすく、とくに肝癌はわが国において、C型肝炎の主な死亡原因のひとつである。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、総死亡をエンドポイントとした生命予後の比較を行った前向き研究は過去に報告がない。そこで本研究では、長崎県の離島住民を対象に、C型肝炎患者の生命予後とIFN治療による生命予後の改善効果を検討した。

**B. 研究方法**

日本西端の長崎県・五島列島の北部の離島住民(人口2.3万人)を対象とした。1990年4月よりHCV抗体(ELISA法)スクリーニングを無料で実施。2007年3月までに17,712名が受診した。

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PCR法によってHCVRNA陽性を確認した症例は812例(79.4%)であった。この812例において、初診時、80歳をすでに超えていた症例( $n=35$ )、および最終観察時点(2008年11月)において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型慢性肝疾患患者744例を解析対象とした。

またスクリーニング受診者のうちHCV抗体陰性を確認した16,369名の中から、C型慢性患者744例のそれぞれの性、出生年を一致させた住民各2例を抽出した計1,488例を一般住民群とした。なお出生年については生誕日時がより近似しているものから順次抽出した。

最終観察時点は2008年11月とした。

(倫理面への配慮)

HCV スクリーニングおよびインターフェロン治療の導入において、インフォームドコンセントを得て実施した。

C. 研究結果

(1) 観察開始時の症例背景

C型肝炎症群 744 例とHCV 抗体陰性の一般住民群 1,488 例の背景を table1 に示す。

	Hepatitis C (n=744)	Control (n=1488)	difference
Male : Female	429 : 255	972 : 510	matched
Birth year	-1929 -1939 1940	538 570 330	matched
Age at first visit (mean ± SD), years	60.4 ± 10.1	60.4 ± 10.1	matched
HBeAg positive	17 (2.3%)	59 (4.0%)	< .047
HCC at first visit	39 (5.2%)	4 (0.3%)	< .001
Liver biopsy/hepatoscopy	309 (41.5%)	—	—
IFN administration	142 (19.1%)	0 (0.0%)	—
SVR	66 (29.4%)	—	—
non-SVR	72 (50.7%)	—	—
Not determined	14 ( 9.9%)	—	—
Outcomes			
Survival	373 (50.1%)	1,119 (75.2%)	
Death	314 (42.2%)	312 (21.0%)	< .0001
Unknown	57 ( 7.7%)	57 ( 3.8%)	

性、出生年は両群一致させているが、初診時の年齢は調整して一致させている。経過中 IFN 治療を導入された症例は、C 型肝炎群 142 例(19.1%)、一般住民群 0 例であった。

C 型肝炎群 744 例中 694 例(93.3%)において serogroup または genotype を測定した。1 型または 1b は 419 例(60.4%)、2 型または 2a、2b は 249 例(35.9%)、同定不可 26 例(3.7%)であった。

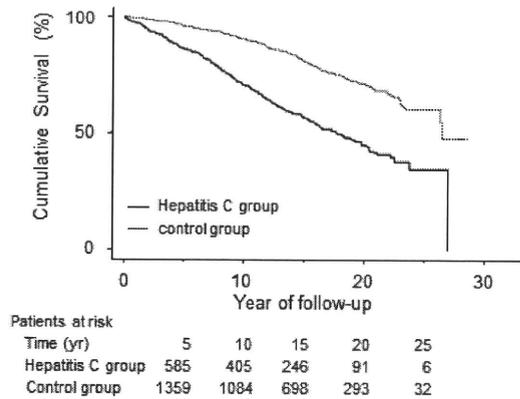
C 型肝炎群と一般住民群の最終観察時点における生存・死亡・不明は、各々 373 例(50.1%)・314 例(42.2%)・57 例(7.7%)、1,119 例(75.2%)・312 例(21.0%)・57 例(3.8%)であった。

観察期間中央値は、C 型肝炎群で 11.2 年(最大 27.0 年)、一般住民群で 12.7 年(最大 22.2 年)であった。

(2) 生存率

C 型肝炎群と一般住民群の、総死亡を end point とした生存率は、5 年時点で各々 86.0% vs.

95.5%、10 年時点 70.7% vs. 90.3%、15 年時点 56.9% vs. 80.8%、20 年時点 45.1% vs. 71.3% であり、C 型肝炎群の生存率は有意に低かった (p<0.0001) (図1)。また Hazard risk 比は 0.380; 95%CI, 0.325-0.445 (p<0.001)であった。



(図1) 累積生存率の比較

(3) 死因

観察期間中に死亡した C 型肝炎群 314 例と、一般住民群 312 例について、死因不明例を除いて分析した。

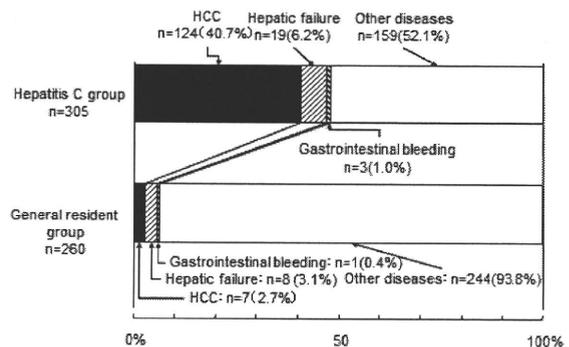


図2 死因の内訳

図2に示すように、C型肝炎群 305 例において、肝疾患関連死は 146 例(47.9%) (肝癌死 124 例、肝不全死 19 例、消化管出血死 3 例)、他病死は 159 例(52.1%)であった。一方、一般住民群 260 例において、肝疾患関連死は 16 例(6.2%) (肝癌死 7 例、肝不全死 8 例、消化管出血死 1 例)、他病死は 244 例(93.8%)であった。すなわち C型肝炎群の肝疾患関連死亡の占める割合は、一般住民

群に比べ約8倍高率であった。

死亡時平均年齢はC型肝炎群 72.8±8.0歳、一般住民群 77.8±8.5歳とC型肝炎群が低かった(p<0.0001)。

初診時の年齢層別に死因の内訳を図3に示した。

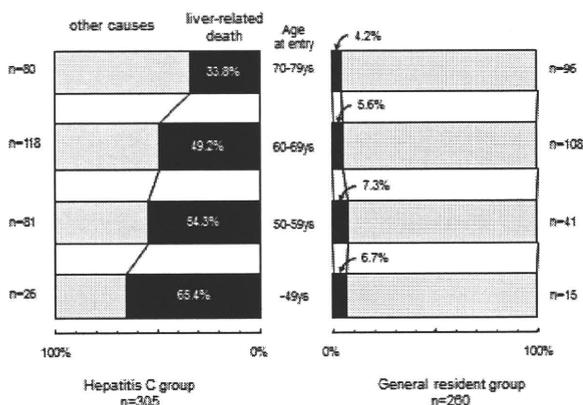


図3 初診時年齢別死因の内訳

一般住民群において肝疾患関連死亡の占める割合はどの年齢においても10%未満であり、年齢による勾配は認められない。一方C型肝炎群は59歳以下までは肝疾患関連死亡の占める割合は50%を超えるが、高齢になるに従い他病死のイベント発生が増加、全体に占める割合も増える。その反面、肝疾患関連死亡の占める割合は相対的に減少してくる。

#### (4) IFN 治療の介入効果

肝疾患関連死亡が半数以上を占めていた初診時年齢59歳以下の症例のうち、初診時に肝癌および肝硬変を合併していなかったC型肝炎群は272例であった。このうち、経過観察期間中にIFNが投与された群(グループA、97例)と投与されなかった群(グループB、175例)を、初診時59歳以下で、肝硬変または肝癌を合併していなかった一般住民群(グループC、529例)の生存率と比較した。

グループA、グループB、グループCの初診時

年齢は、各々50.2±7.6歳、51.5±6.9歳、51.7±6.8歳であった。また、各グループの男女比は、各々73:24、110:65、354:175であった。なお、グループAのSVR率は42.3%(41/97例)であった。

Table 2 Patient background with and without IFN treatment

	IFN treatment: Hepatitis C group Group A (n=97)	Without IFN: Hepatitis C group Group B (n=175)	General resident group Group C (n=529)
Male: Female	73: 24	110: 65	459: 230
Age at first visit (mean ± SD), years	50.2 ± 7.6	51.5 ± 6.9	51.7 ± 6.9
HBeAg positive	0 (0%)	5 (2.8%)	26 (2.1%)
Genotype 1	47 (48%)	92 (52%)	—
ALT (IU/ml): <40: 40-80: >80	2: 20: 75 (2.0%: 20.6%: 77.3%)	67: 54: 54 (38.3%: 30.9%: 30.9%)	—
Total deaths	10	45	60
HCC	1 (10%)	14 (32%)	0 (0%)
Hepatic failure	1 (10%)	1 (2%)	3 (5%)
Other diseases	8 (80%)	29 (65%)	52 (86%)
Unknown	0	1	5

3群の背景をTable 2に示す。男女差については、グループAが他の2群よりも男性が多かった(p<0.05)。初診時年齢は差異がなかった。グループA、グループBの初診から2年後までのALTの推移は、各々40IU/ml未満:2例(2.0%)、67例(38.3%)、40~80IU/ml未満:20例(20.6%)、54例(30.9%)、80IU/ml以上:75例(77.3%)、54例(30.9%)であった。グループAのALT低値例40IU/ml未満は少なく、高値例80IU/ml以上が有意に多かった(p<0.001)。

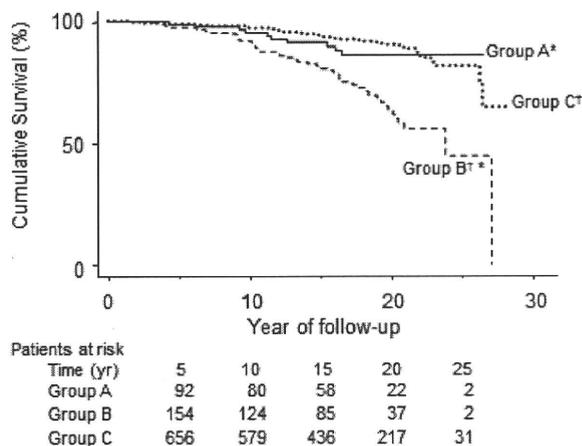
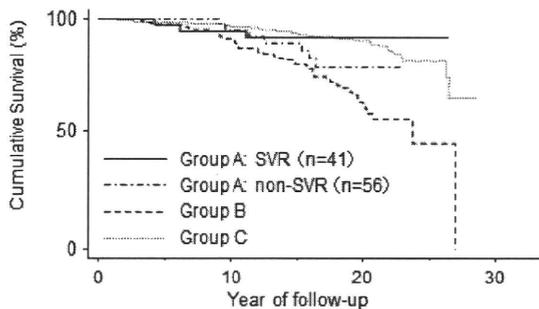


図4 IFN治療介入の有無別生存率の比較

グループA、グループB、グループCの5年生生存率は、各々98.9%、97.5%、98.1%、10年生生存率は

各々95.5%、92.0%、96.8%、15年生存率は各々91.8%、80.6%、92.2%、20年生存率は各々86.2%、63.4%、84.5%であった(図4)。各群間の hazard risk はグループ B vs. グループ C は 0.37(95%CI. 0.24-0.58);  $p < 0.0001$ 、グループ B vs. グループ A は 0.36(95%CI. 0.18-0.71);  $p = 0.0023$ 、グループ A とグループ C には差異はなかった。

Table2 に示すように、グループ A、グループ B、グループ C の死亡者のうち、肝臓死・肝不全死・他病死の示す割合は、各々10%・10%・80%、32%・2%・66%、0%・8%・92%であった。すなわち、IFN 治療を介入したグループ A の肝臓死亡者数は少なく、一般住民であるグループ C と差異がなかった。



Patients at risk				
Time (yr)	5	10	15	20
Group A: SVR	41	39	30	10
Group A: non-SVR	38	34	26	12
Group B	154	124	85	37
Group C	656	579	436	217

図5 IFN効果別の生存率の比較

さらにグループ A を SVR と non-SVR に分けて追加比較した(図 5)。SVR 群、non-SVR 群の5年生存率は各々97.5%、100%、10年生存率は各々94.9%、95.2%、15年生存率は各々92.1%、89.9%、20年生存率は各々92.1%、79.1%であった。SVR 群の生存率は、IFNを介入しなかったグループ B より有意に高かった( $p = 0.0077$ )。また SVR 群、non-SVR 群は、各々一般住民群とは差異がなかった。

#### D. 考察

本研究は、限定された地域においてスクリーニングされた C 型肝炎症例を、同じ地域に居住する HCV 抗体陰性の一般住民と比較研究を行ったものである。コントロールとなる一般住民群は、C 型肝炎症例の出生年と性を一致させ、観察開始時年齢(初診時年齢)を調整し、前向き研究で比較している。なおかつ最終転帰不明例はともに 10%未満という、良好な追跡状態であった。よって、HCV 感染の有無による生存率の差異の評価として明快な結論が導き出せたといえる。

C 型肝炎症例において IFN 治療を介入させ、ウイルスの持続消失が得られれば、その後の肝発癌が抑制され、生存率が良好となることはすでに報告されていたが、HCV 抗体陰性の一般住民と差異がないほどまで改善が得られたという知見は大変興味深い。

#### E. 結論

HCV 持続感染により、肝疾患関連死亡が約 8 倍に増加し、ハザード比は 0.38 と不良になる。しかし、60 才以前に IFN を介入することで、HCV 感染リスクは解消され、一般住民の予後とほぼ同等程度まで改善する。

#### F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

特記事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

現在投稿中

##### 2. 学会発表

1. 山崎一美、白濱敏、辻研一郎、C 型肝炎・IFN 治療介入のインパクト、第 46 回日本肝臓学会総会、山形市、2010 年

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし。