

#### IV . 研究成果の刊行物・別刷

---

# 18 Taste Alteration in Palliative Care

*Takumi Kawaguchi, Yumiko Nagao, and Michio Sata*

## CONTENTS

18.1 Introduction .....	215
18.2 Types of Taste Alterations .....	215
18.2.1 Assessments of Taste Alteration .....	216
18.2.2 Mechanisms of Taste Alteration .....	216
18.3 Practical Methods and Techniques .....	217
18.3.1 Modification of Food .....	217
18.3.1.1 Flavors.....	217
18.3.1.2 Palatability .....	218
18.3.2 Agents .....	218
18.3.2.1 Sialogogues .....	218
18.3.2.2 Saliva substitutes.....	218
18.3.3 Nutrients .....	219
18.3.3.1 Zinc .....	219
18.3.3.2 BCAA .....	219
18.4 Conclusion .....	219
Summary Points .....	219
Acknowledgments.....	220
List of Abbreviation .....	220
References.....	220

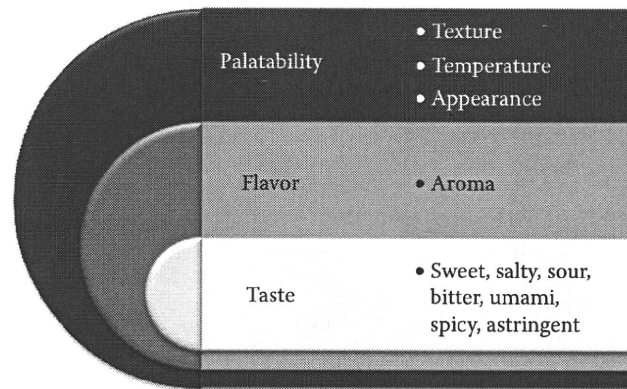
## 18.1 INTRODUCTION

Sufficient food intake is indispensable for maintaining nutritional status as well as quality of life in patients with cancer (Kawaguchi et al. 2006). Food intake is affected by multiple factors including sensory properties. Texture, temperature, and appearance of food are properties that regulate food intake (Kawaguchi et al. 2006). In addition, taste is a notable factor in sensory-specific satiety, as shown in Figure 18.1 (Rolls, Hetherington, and Burley 1988).

In patients with cancer, taste alterations are frequently seen because of not only therapeutic intervention such as chemotherapy and radiotherapy, but also cancer itself (Ravasco 2005). Taste alteration causes a decrease in dietary food intake and subsequent malnutrition. Malnutrition is a primary morbidity and has an impact on quality of life in patients with cancer (Ottery 1994). Thus, the management of taste alterations is important in palliative care (Table 18.1).

## 18.2 TYPES OF TASTE ALTERATIONS

Two types of taste alterations are seen in patients with cancer. Hypogeusia and ageusia are changes in taste acuity. Dysgeusia and phantogeusia are changes in taste quality (Hong et al. 2009) (Table 18.2).



AU: Figure legend has been merged. Please review for all figures.

**FIGURE 18.1** Factors associated with dietary food intake. This figure shows factors associated with dietary food intake. In addition to taste, flavor and palatability affect dietary food intake.

### 18.2.1 ASSESSMENTS OF TASTE ALTERATION

AU: "acuity to determine" Please check meaning

Taste alteration is assessed by taste acuity to determine recognition and detection thresholds for any of the five basic tastes: sweet, sour, salty, bitter, and umami (a Japanese word for delicious) (Wisner 2008). This examination can assess precise taste alteration; however it is not always available for patients in palliative care because of its complicated procedure.

Taste alteration can be assessed by questionnaires. Among a variety of patient-reported tools for taste alteration, the 14-questionnaire scored tool is evaluated in patients with advanced cancer (Hutton, Baracos, and Wisner 2007). The tool shows a significant correlation between the self-perceived chemosensory experience, energy intake, and quality of life (Hutton et al. 2007), suggesting a usefulness in palliative care.

### 18.2.2 MECHANISMS OF TASTE ALTERATION

Taste alterations are induced by anticancer therapy and/or cancer itself (Ravasco 2005). Although the mechanisms of taste alteration are largely unknown, impairment of sensory receptor cells and zinc deficiency are well-known causative factors for taste alteration (Hong et al. 2009). Turnover rates of sensory receptor cells for taste are about 7–10 days. Since these high turnover cells are sensitive for radiation and chemotherapy (Hong et al. 2009), anticancer therapy may cause taste alteration. Zinc is a trace element that is involved in the sensitivity of taste (Henkin et al. 1976). Some anticancer agents bind with zinc and inhibit an activation of sensory receptor cells. In addition,

**TABLE 18.1**  
**Key Features of Taste**

1. Taste is the sense that distinguishes the flavor or savor of dissolved substances by contact with the taste receptors on the tongue
2. Humans can detect seven taste qualities: sweet, sour, salty, bitter, umami, spicy, and astringent
3. Taste alterations are frequently seen in patients with cancer, because of not only therapeutic intervention, but also cancer itself
4. Taste alterations reduce interest in food, resulting in decreased dietary food intake and subsequent malnutrition
5. Malnutrition is a major morbidity and reduces quality of life in patients with cancer

AU: Are the legends under the table necessary? Additional legend information has been changed as Table footnote. Please review for all tables.

*Note:* This table lists the key facts of taste alterations in patients with cancer. The management of taste alterations is important in palliative care.

---

**TABLE 18. 2**  
**Definitions of Taste Alterations**

<b>Abnormalities</b>	<b>Definition</b>
<i>Changes in taste acuity</i>	
Hypogeusia	Decreased sensitivity to taste perception
Ageusia	Loss of taste perception
<i>Changes in taste quality</i>	
Dysgeusia	Distorted sensitivity to taste perception
Phantogeusia	Perception of metallic or salty taste

*Note:* This table lists definitions of taste alterations. Symptoms of taste alterations are classified into changes in taste acuity and in taste quality.

---

a depletion of serum zinc is frequently seen in patients with hypermetabolism, malnutrition, and cachexia (Hong et al. 2009). Abnormalities in digestive tract also affect taste sensitivity and other possible mechanisms of taste alteration are summarized in Table 18.3.

### 18.3 PRACTICAL METHODS AND TECHNIQUES

#### 18.3.1 MODIFICATION OF FOOD

##### 18.3.1.1 Flavors

Since taste is modified by flavors, adding flavor to foods is a strategy to alleviate taste alteration (Schiffman 2007) (Figure 18.2). In patients with breast or lung cancer, aromatic flavors improved nutritional status and physical function compared to those in the control group (Schiffman 2007). In addition, flavoring is reported to enhance patient compliance and quality of life (Steinbach et al. 2009).

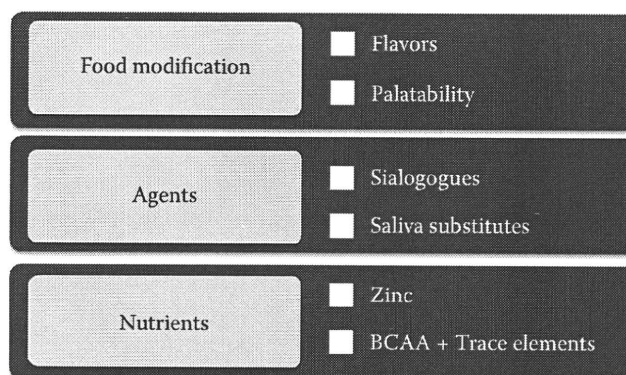
---

**TABLE 18.3**  
**Mechanisms of Taste Alteration in Patients with Cancer**

<i>Mechanisms</i>
Impairment of sensory receptor cells by anti-cancer therapy
Zinc deficiency
Oral mucositis
Oral infection
Reflux esophagitis
Gastric ulcer
Impairment of peristaltic movement in digestive tract
Impairment of chorda tympani nerve
Changes in tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and interleukin-6
Increased oxidative stress
Cachexia

*Note:* This table lists mechanisms of taste alteration in patients with cancer. Not only anticancer agents, but also various factors including gastrointestinal disorders, affect taste alteration.

---



**FIGURE 18.2** Therapeutic approach to taste alteration of cancer patients in palliative care. This figure shows a therapeutic approach to taste alteration of cancer patients in palliative care. A holistic approach is recommended in order to alleviate taste alteration.

### 18.3.1.2 Palatability

Temperature of food is an important palatability regulating food intake (Smith et al. 2009) (Figure 18.1). Warming of foods activates thermosensitive molecules in the taste transduction pathway, leading to changes in taste (Ullrich et al. 2005). The bitter taste of the branched-chain amino acids (BCAA)-enriched supplement is significantly improved by prewarming at 60°C compared to that served at 25°C. BCAA is stable at 60°C and warming of food results in an increased calorie intake and improvement of nutritional status in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma (Itou et al. 2009). Texture and appearance of food are also important palatabilities regulating food intake.

Au: Should this read "Smith, Smith, and Houpt 2010" as in reference list?

## 18.3.2 AGENTS

### 18.3.2.1 Sialogogues

Decreased salivary secretion is involved in taste alteration and therefore, sialogogues or saliva substitutes may improve taste alteration. Nizatidine, a histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist, is known to stimulate salivary secretion. Nizatidine inhibits acetylcholine esterase and subsequently increases acetylcholine, which stimulates muscarinic receptors of salivary glands (Nin et al. 2008). Cevimeline hydrochloride, a muscarinic acetylcholine receptor agonist, increases the salivary flow rate significantly (Vissink et al. 2004). These sialogogues may help patients with preserved salivary gland cells.

Chinese-Japanese herbal medicines are known to stimulate salivary secretion. Byakkokaninjinto increases the expression of aquaporin 5, a regulator of salivary secretion, through activation of muscarinic M<sub>3</sub>, and stimulates salivary secretion (Yanagi et al. 2008). Bakumondo-to is another Chinese-Japanese herbal medicine, which promotes salivary gland cell proliferation and enlarges the mean size of secretion granules (Kagami et al. 1996). These sialogogues may also have benefit in patients with preserved salivary gland cells.

### 18.3.2.2 Saliva substitutes

In patients with devastating damage to salivary glands, saliva substitutes are effective for taste alteration. There are now a variety of saliva substitutes available such as gel, carmellose spray, oil, and mucin spray (Momm et al. 2005). Significant benefits of different saliva substitutes on taste alteration are shown in patients treated by radiotherapy for head and neck cancer (Momm et al. 2005). Since palatability differs with each patient and no severe adverse effects of saliva substitutes are reported, testing different saliva substitutes is an effective approach to taste alteration in patients with cancer.

### 18.3.3 NUTRIENTS

#### 18.3.3.1 Zinc

Zinc is a well-known nutrient associated with taste alteration and zinc supplementation improves taste disorders (Henkin et al. 1976). Although its mechanism remains unclear, zinc plays important roles in the physiology of taste function. Zinc is involved in the synthesis of gustin, a salivary protein regulating taste (Shatzman and Henkin 1981). In patients with cancer, zinc supplementation improves taste disorders in cancer patients treated by chemotherapy (Yamagata et al. 2003). However, it is also reported that zinc does not prevent taste alterations in cancer patients treated by radiotherapy (Halyard et al. 2007). Thus, zinc supplementation does not always improve taste alterations and the effects of zinc on taste may differ with types of cancer, its treatments, or nutritional status.

#### 18.3.3.2 BCAA

BCAA are amino acids that cannot be synthesized endogenously in humans (Kawaguchi, Yamagishi, and Sata 2009). BCAA are constituents of protein and are known to have some relevant pharmacologic properties in muscle-protein synthesis, the immune system, ammonia metabolism, and glucose metabolism (Kawaguchi et al. 2009). Recently, the Department of Digestive Disease Information & Research, Kurume University School of Medicine and Seikatsu Bunkasya Co. Inc. (Tokyo, Japan) developed the BCAA-enriched supplement Aminofeel® (Tokyo, Japan) (Kawaguchi et al. 2007) and found that it improves taste alterations in patients with chronic liver diseases (Nagao et al. 2010). As the supplement contains not only BCAA, but also zinc, the impact of BCAA on alleviation of taste sensitivity remains unclear. However, the effect of zinc on taste improvement is still controversial (Halyard et al. 2007) and BCAA may alleviate taste alteration associated with chronic liver disease. In patients with cancer, decreased serum BCAA levels are frequently seen (Choudry et al. 2006), so BCAA may improve taste alterations in patients with cancer (Kawaguchi et al. 2009). Furthermore, BCAA has an ability to synthesize muscle protein. Moreover, BCAA has the potential to suppress cancer proliferation through improvement of insulin resistance (Kawaguchi et al. 2009). For these reasons, BCAA supplementation is recommended for patients in palliative care.

Au: Please provide the opening bracket for 'Aminofeel®'

## 18.4 CONCLUSION

Taste alteration has a variety of etiologies and therefore the management of taste alteration in palliative care is still challenging. In order to alleviate taste alteration and subsequently improve food intake and quality of life, holistic approaches are needed. In addition, current care regarding these issues is not sufficient and further research into the pathogenesis of and development of new treatments for taste alteration is required.

Au: "current care regarding these issues" Please check meaning.

## SUMMARY POINTS

- Since taste alteration is frequently seen in patients with cancer, routine assessment for taste alteration is recommended.
- A variety of etiologies may underlie taste alteration.
- Modification of food is an approach to taste alteration. Use of flavors or warming of food may improve taste alteration.
- Sialogogues and saliva substitutes are useful agents that may have a beneficial effect on taste alteration. Various types of saliva substitutes are now available and it is therefore recommended to test different saliva substitutes.
- Supplementation of zinc may alleviate taste alteration. Aminofeel®, a supplement including BCAA plus trace elements, has the potential to affect taste alteration.

## ACKNOWLEDGMENTS

This chapter is based upon work supported in part by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (No. 19790643 to T.K.), a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) (No. 21590865 to M.S.) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan, a Health and Labour Sciences Research Grant for Research on Hepatitis from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and a Grant for Cancer Research from the Fukuoka Cancer Society.

AU: Please review placement of abbreviations is fine here?

## LIST OF ABBREVIATION

BCAA Branched-chain amino acids

## REFERENCES

- Choudry, H. A., M. Pan, A. M. Karinch, and W. W. Souba. (2006). Branched-chain amino acid-enriched nutritional support in surgical and cancer patients. *J Nutr* 136:314S–18S.
- Halyard, M. Y., A. Jatoti, J. A. Sloan, J. D. Bearden 3rd, S. A. Vora, P. J. Atherton, E. A. Perez et al. (2007). Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of phase III double-blind, placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N01C4). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1318–22.
- Henkin, R. I., P. J. Schecter, W. T. Friedewald, D. L. Demets, and M. Raff. (1976). A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction. *Am J Med Sci* 272:285–99.
- Hong, J. H., P. Omur-Ozbek, B. T. Stanek, A. M. Dietrich, S. E. Duncan, Y. W. Lee, and G. Lesser. (2009). Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol* 7:58–65.
- Hutton, J. L., V. E. Baracos, and W. V. Wismer. (2007). Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 33:156–65.
- Itou, M., T. Kawaguchi, E. Taniguchi, S. Shiraishi, R. Ibi, M. Mutou, T. Okada et al. (2009). Heating improves poor compliance of branched chain amino acids-rich supplementation in patients with liver cirrhosis: A before after pilot study. *Mol Med Report* 2:983–87.
- Kagami, H., K. Horie, H. Nishiguchi, T. Shigetomi, and M. Ueda. (1996). Effect of ‘bakumondo-to’, a Chinese-Japanese herbal medicine, on cultured and dispersed salivary gland cells. *J Ethnopharmacol* 53:89–95.
- Kawaguchi, T., E. Taniguchi, M. Itou, J. Akiyoshi, S. Itano, M. Otsuka, S. Iwasaki et al. (2006). Appearance-specific satiety increases appetite and quality of life in patients with metastatic liver tumor: A case report. *Kurume Med J* 53:41–46.
- Kawaguchi, T., E. Taniguchi, M. Itou, S. Sumie, T. Oriishi, H. Matsuoka, Y. Nagao, and M. Sata. (2007). Branched-chain amino acids improve insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related liver disease: Report of two cases. *Liver Int* 27:1287–92.
- Kawaguchi, T., S. Yamagishi, and M. Sata. (2009). Branched-chain amino acids and pigment epithelium-derived factor: Novel therapeutic agents for hepatitis C virus-associated insulin resistance. *Curr Med Chem* 16:4843–57.
- Momm, F., N. J. Volegova-Neher, J. Schulte-Monting, and R. Guttenberger. (2005). Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study. *Strahlenther Onkol* 181:231–36.
- Nagao, Y., H. Matsuoka, T. Kawaguchi, and M. Sata. (2010). Aminofeel® improves the sensitivity to taste in patients with HCV-infected liver disease. *Med Sci Monit* (in press).
- Nin, T., M. Umemoto, A. Negoro, S. Miuchi, and M. Sakagami. (2008). Nizatidine enhances salivary secretion in patients with dry mouth. *Auris Nasus Larynx* 35:224–29.
- Ottery, F. D. (1994). Cancer cachexia: Prevention, early diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2:123–31.
- Ravasco, P. (2005). Aspects of taste and compliance in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs* 9 (Suppl 2): S84–91.
- Rolls, B. J., M. Hetherington, and V. J. Burley. (1988). Sensory stimulation and energy density in the development of satiety. *Physiol Behav* 44:727–33.
- Schiffman, S. S. (2007). Critical illness and changes in sensory perception. *Proc Nutr Soc* 66:331–45.
- Shatzman, A. R., and R. I. Henkin. (1981). Gustin concentration changes relative to salivary zinc and taste in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78:3867–71.

- Smith, P. L., J. C. Smith, and T. A. Houpt. (2010). Interactions of temperature and taste in conditioned aversions. *Physiol Behav* 99:324–33.
- Steinbach, S., T. Hummel, C. Bohner, S. Berktold, W. Hundt, M. Kriner, P. Heinrich et al. (2009). Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J Clin Oncol* 27:1899–905.
- Ullrich, N. D., T. Voets, J. Prenen, R. Vennekens, K. Talavera, G. Droogmans, and B. Nilius. (2005). Comparison of functional properties of the Ca<sup>2+</sup>-activated cation channels TRPM4 and TRPM5 from mice. *Cell Calcium* 37:267–78.
- Vissink, A., F. R. Burlage, F. K. Spijkervet, E. C. Veerman, and A. V. Nieuw Amerongen. (2004). Prevention and treatment of salivary gland hypofunction related to head and neck radiation therapy and chemotherapy. *Support Cancer Ther* 1:111–18.
- Wismer, W. V. (2008). Assessing alterations in taste and their impact on cancer care. *Curr Opin Support Palliat Care* 2:282–87.
- Yamagata, T., Y. Nakamura, Y. Yamagata, M. Nakanishi, K. Matsunaga, H. Nakanishi, T. Nishimoto, Y. Minakata, M. Mune, and S. Yukawa. (2003). The pilot trial of the prevention of the increase in electrical taste thresholds by zinc containing fluid infusion during chemotherapy to treat primary lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 22:557–63.
- Yanagi, Y., M. Yasuda, K. Hashida, Y. Kadokura, T. Yamamoto, and H. Suzuki. (2008). Mechanism of salivary secretion enhancement by Byakkokaninjinto. *Biol Pharm Bull* 31:431–35.



- HAV
1. 急性腎不全
  2. 血液疾患
    - 1) 赤芽球癆
    - 2) 再生不良性貧血
    - 3) 血小板減少症
  3. 心筋障害
  4. 筋炎
  5. 血管炎
  6. 髄膜脳炎
  7. 髄膜炎
  8. Guillain-Barré 症候群

- HBV
1. 糸球体腎炎
  2. 多発性動脈炎
  3. 皮膚疾患
    - 1) Gianotti 病
  4. 関節リウマチ
  5. 多発性筋炎
  6. 血液疾患
    - 1) 赤芽球癆
    - 2) 血小板減少症
    - 3) 再生不良性貧血

- HCV
1. クリオグロブリン血症
  2. 膜性増殖性糸球体腎炎
  3. 悪性リンパ腫
  4. 晩発性皮膚ポルフィリン症
  5. 扁平苔癬
  6. Sjögren 症候群
  7. 糖尿病
  8. 甲状腺疾患
  9. 口腔癌
  10. 間質性肺炎
  11. 関節リウマチ
  12. モーレン角膜潰瘍
  13. 心筋障害

細胞からの抗原の検出，血清での抗体価の上昇から判断する。

## 治療方針

ウイルス肝炎治療の原則は，原因が何であれ，①ウイルスが一過性に排除されるときは対症療法を中心に，②ウイルス増殖が持続する場合には，抗ウイルス療法を行う，という2点である。IMは特異的な治療法は存在しない。基本的に安静と経過観察だけである。EBV, CMVもウイルス増殖が持続して重症化した場合にのみ特異的抗ウイルス療法が必要となるが，ガンシクロビルの有効性を報告する例はあるものの，現在のところ有効性が証明された治療法はない。HSVやVZVによる肝障害についてもアシクロビルやバラシクロビルの有効性は想定されるが，いまだにはっきりと証明されたものはない。

## 肝炎ウイルスによる肝外病変

hepatitis virus and extrahepatic manifestation

長尾由実子

久留米大学准教授・医学部消化器疾患情報講座

佐田通夫

久留米大学教授・医学部内科学講座消化器内科部門

### 【概念】

肝炎ウイルスは，肝臓以外の臓器や組織にも障害を引き起こすことが知られている。特にC型肝炎ウイルス(HCV)は，さまざまな肝外病変を引き起こす(表11-17)。HCVは，末梢血リンパ球，心筋，膵臓，副腎，甲状腺，骨髄，脾臓，唾液腺，口腔粘膜，皮膚など全身の種々の細胞や臓器にも感染し，増殖する。肝炎ウイルスが引き起こす肝外病変は，しばしば肝疾患そのものよりも重篤な症状として発現することが多い。したがって，合併する肝外病変の種類によって，肝疾患患者の治療を決定することが大事である。

ここでは，今後さらにその機序を明らかにする必要があると考えられている病態を

中心に記述する。

## 【疾病分類・病態】

### ① A型肝炎ウイルス(HAV)と肝外病変

a) 急性腎不全：重症肝炎例に合併することが多いが、通常の急性肝炎例にもみられ、A型急性肝炎の1%前後に出現するといわれる。発生機序は明らかではないが、A型肝炎では血中免疫複合体が高頻度に検出され、エンドトキシンも他のウイルス肝炎に比べ高頻度に検出されることから、エンドトキシン、免疫複合体、ウイルスによる直接障害、循環不全、肝障害による代謝産物の関与など種々の要因が考えられている。

b) 血液疾患：合併する重篤な血液疾患として、赤芽球癆、再生不良性貧血、溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病などが報告されている。その発生機序はまだ明らかにされていないが、造血細胞に対するウイルスの直接障害を示唆する報告もある。

c) その他：心筋障害、髄膜炎、髄膜脳炎、Guillain-Barré症候群、腓炎、自己免疫性肝炎の誘発、耐糖能異常などがある。

### ② B型肝炎ウイルス(HBV)と肝外病変

a) 腎疾患：HBVキャリアやB型慢性肝疾患では、数%～20%の頻度で蛋白尿を認め、組織学的には膜性腎症など糸球体病変の所見が得られる頻度が高い。肥厚した糸球体基底膜にHBe抗原の沈着を認めることが多く、HBe抗原と抗体の免疫複合体が糸球体に沈着することが原因であると考えられている。

b) 多発性動脈炎：病因は不明であるが、10～54%にHBV感染の合併が認められる。治療法として、ステロイドを用いる方法と、インターフェロン(IFN)や抗ウイルス薬を用いる方法などがある。

c) 皮膚疾患：Gianotti病では、肝機能障害とHBs抗原が証明される。

d) その他：関節リウマチ、Schönlein-Henoch紫斑病、多発性筋炎、血小板減少

症、再生不良性貧血などがある。

③ C型肝炎ウイルス(HCV)と肝外病変：HCV感染者における肝外病変の有病率として、少なくとも1つ以上の肝外病変を合併する割合は、38～74%という報告がある。肝炎ウイルスの中でも、HCVが関与する肝外病変は多岐に及ぶ。HCV感染症には、糖・脂質代謝異常やインスリン抵抗性を合併しやすく、患者の治療に際しては全身疾患について認識しておく必要がある。

a) クリオグロブリン血症：混合型クリオグロブリン血症は、HCV感染に伴う肝外病変として最もよく知られる疾患である。クリオグロブリンは、4℃に放置すると白色沈殿物を形成し、37℃に再加温すると溶解する温度依存性蛋白であり、異常免疫グロブリンの1つである。混合型クリオグロブリン血症では、血管壁に免疫複合体が沈着し、局所で補体系が活性化され血管炎、腎障害、紫斑、関節痛、浮腫などが発症すると考えられている。

混合型クリオグロブリン血症合併のHCV感染者に対するインターフェロン(IFN)治療後、HCVの排除に伴い、血管炎の改善と血中クリオグロブリンレベルの低下を認めたと報告されている。最近では、IFNとリバビリンの併用療法が有効であると報告されている。

b) 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)：HCV感染症にはMPGNの発症率が高い。わが国ではOhtaらが、C型慢性肝炎患者の腎病変の合併について臨床病理学的に検討を行い、腎生検953例中12例にMPGNが認められ、そのうちHCV抗体陽性は4例(33%)であり一般供血者に比べ有意に高率であったと報告している。IFN療法は、予後が悪いHCV-MPGN症例に対して効果の期待できる治療法である。

c) 悪性リンパ腫：non-Hodgkin B-cell lymphoma(NHL)ではHCV感染率が高

い。C型慢性肝疾患患者には腫大した腹部リンパ節がしばしば観察され、リンパ節からはHCV-RNAが検出される。

Ferriらは、B-cell NHL患者50例のうちHCV感染率は34%に達し、この率はhealthy controlsの1.3%に比較しきわめて高率であったと報告している。さらに彼らは、C型慢性肝炎患者500例における悪性リンパ腫合併の発生頻度は2.8%で(14例、diffuse B-cell NHL)、14例全員に末梢血リンパ球からHCV-RNAが検出されたと報告している。

HCVが持続的な慢性炎症を起こすことでリンパ球が刺激され、B細胞のポリクローナルな増殖が起こると推測される。米国の退役軍人を対象に行われたHCV感染と肝外病変に関する大規模疫学研究において、クリオグロブリン血症やリンパ増殖性疾患、そしてnon-Hodgkin lymphomaの発症要因としてHCVの重要性を示唆する報告がある。

d) 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT) : HCVとPCTの関連を示唆する報告は多く、スコットランドでは、本症の91%にHCV抗体が陽性であったと報告されている。国によって差はあるものの、PCT患者におけるHCV感染率は、40~50%である。しかし、その病因論的意義については不明である。PCTは、C型肝硬変患者に高率に認められるため、本症発症の役割に肝硬変の何らかの関与が示唆されるともいわれている。

なお、HCV抗体陽性のPCTにIFNを投与することで、HCV-RNAが消失するだけでなく皮膚症状も軽快したことを示す報告がある。今後の無作為化臨床試験(RCT)が望まれる。

e) 扁平苔癬(OLP) : OLP患者には高率にHCV感染がみられる(図11-6)。特に日本、イタリア、スペインでは高率で、北部九州では64.4%である。OLP患者に

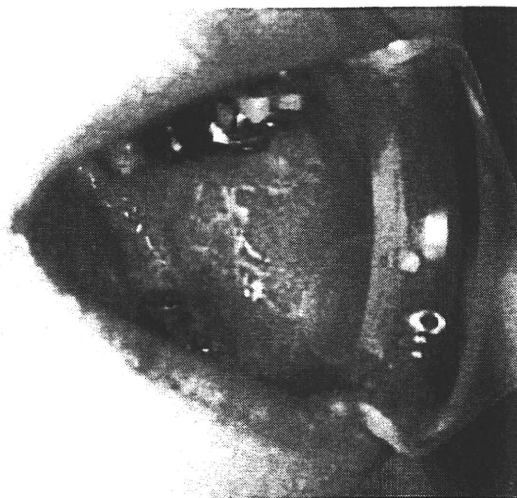


図11-6 C型慢性肝炎患者に認められた左頬粘膜の扁平苔癬

は、約8割に肝疾患を認め、このことは大規模な疫学調査からも同じ結果が得られている。

今までにOLPの発症にかかわるウイルス側の因子としてHCV genotypeやウイルス量との関連、OLPの免疫組織学的検討、IFN療法との関連、HCV感染を伴った難治性OLPに対する治療、組織中におけるHCVの存在と増殖、hepatitis G virus(HGV)などが検討されてきた。いずれの結果からも、HCVはこれらの疾患の病因として重要な役割を担っていると考えられる。

f) Sjögren症候群 : Haddadらは、C型慢性肝炎患者のうち、57%が慢性唾液腺炎の組織像を示したと報告した。Koikeらによると、HCVトランスジェニックマウスにおける唾液腺炎の発現を報告し、HCVとSjögren症候群類似唾液腺炎との関連を明らかにするとともに、HCVのエンベロープ蛋白が唾液腺炎の発症に深く関与していることを示唆した。

g) 糖尿病 : HCV感染者では、一般人と比べ糖尿病の合併率が高い。HCVは糖尿病のリスクファクターである。HCV関連の糖尿病は、進展した肝線維化や肝硬変と深く関連し、肝硬変患者における糖尿病

発症率は25%、アルコール性肝障害の糖尿病発症率は19%と報告されている。

C型慢性肝疾患と糖尿病合併患者には、インスリン抵抗性が高い。糖尿病の発症機序に関するこれまでの検討では、インスリン抵抗性の出現にウイルスコア蛋白が重要な役割を担っており、insulin receptor substrate (IRS) に対してSOCS3を介したプロテアゾームでの分解をコア蛋白が促進していることが明らかになっている。さらに、HCVコア蛋白によるインスリン抵抗性発現には、プロテアゾームアクチベーターPA28 $\gamma$ の発現が必須であることも報告されている。

h) 甲状腺疾患：甲状腺機能低下症をはじめとした甲状腺疾患は、HCV感染者によく認められる疾患である。HCV感染者の約13%に甲状腺機能低下を認め、25%以上の患者に甲状腺関連の自己抗体が陽性であるという報告がある。またHCV感染者には、甲状腺癌の発症率が高いという報告もある。

一方、抗ウイルス療法そのものが甲状腺疾患を引き起こしたり、自己免疫疾患を誘発することもある。IFN治療によって甲状腺疾患を発症させるリスク因子は、抗甲状腺関連抗体が陽性であること、女性、IFN投与量などとされる。甲状腺機能低下症が認められた場合、IFN治療を止めると、約半数の患者で甲状腺機能が正常に戻るとされている。IFN治療中には、甲状腺機能に関するモニタリングを実施することも大事である。

i) 口腔癌：口腔癌患者のHCV感染率は他の消化器癌グループの中で有意に高率であり、このことは頭頸部扁平上皮癌患者の全国多施設の共同研究によっても、特定地域に限られた現象ではないことが実証されている。また口腔癌の重複癌は、胃癌に次いで肝臓癌が多く、重複癌にはHCV感染率が有意に高いこともわかっている。

HCVの口腔癌への作用機序は不明であるが、口腔癌組織中でHCVが増殖することがわかっている。

j) その他：関節リウマチ、モーレン角膜潰瘍、心筋障害、間質性肺炎などがある。

### 【患者説明のポイント】

日常臨床の中で、「肝炎ウイルスは、肝疾患だけでなく肝臓以外の疾患を引き起こす」という事実を医師は患者に説明し、教育することが大切である。患者自身に認識させることで、肝外病変の早期発見ならびに治療につながる可能性が高い。

### 【医療スタッフへの注意】

肝外病変を合併した場合、各専門医と連携しながら治療を進めることが大事である。

### 【知っておくと役立つこと】

口腔粘膜疾患は、診断・治療が難しく、簡単に「口内炎」と片づけてしまう傾向にあるが、色と形態から病変の分類を行えば、口腔を観察する機会の少ない内科医にも比較的診断は容易である。HCVと関連性のあるOLPは、白色病変の代表的疾患である(図11-6)。

OLPの多くが、頬粘膜に左右対称性のレース模様として出現し、周囲に紅斑やびらんを伴えば、有痛性で治療が必要である。白色病変の表面に潰瘍形成、隆起病変や亀裂が認められると、癌との鑑別が重要となる。口腔癌は、初期症状として限局性の腫脹を示すが、進行するとびまん性に拡大する。

# 九州X町の疫学研究～肝疾患並びに肝外病変の病態と治療の方策～

長尾由実子<sup>1)</sup>、佐田通夫<sup>1) 2)</sup>

- 1) 久留米大学医学部消化器疾患情報講座,  
2) 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門

キーワード：C型肝炎、インターフェロン、肝外病変、扁平苔癬、病診連携

## はじめに

私どもは、肝癌の訂正死亡率が全国平均の約3倍である九州X町の住民に対して、1990年より長期的なコホート疫学研究を実施してきた。本研究を通じて、C型肝炎ウイルス(HCV)感染者の自然経過や肝発癌に関わる因子だけでなく、肝外病変の頻度、ヘリコバクターピロリ菌(H.pylori)の感染率や自然界での存在、伝播様式、栄養状態との関連なども明らかにすることができた(表1)<sup>1)~17)</sup>。

## 1. HCV感染率と肝疾患

1990年に、九州X町の成人人口約7,400名を対象に肝臓病検診を実施した<sup>6)</sup>。7,400名の1割に相当する739名の住民を無作為に抽出した。実際に検診に応じた509名(受診率68.9%)におけるHCV抗体の陽性率は23.6%(120/509名)と高率であった。精査の結果、509名の検診者のうち何らかの肝疾患を有する住民は174名(34.2%)であり、C型慢性肝炎(61名)、C型肝炎硬変(6名)、C型肝炎癌(1

表1 九州X町における主な研究結果

1	1990年検診 -無作為抽出-	町住民のHCV抗体陽性率は、23.6%(120/509名)	Sata M, Nakao H et al: J Gastroenterol 1998
2	1992年検診	HCV抗体陽性率は年齢と共に上昇。genotype1bが最多。HCV抗体保有率は、年齢40歳以上・輸血歴・HBc抗体有無・手術歴が関与(多変量解析)。家族内感染は関与しない。	Noguchi S, Sata M et al: Scand J Infect Dis 1997
3	1995年検診	1990年検診者の前向き調査。HCV新規感染者4名への詳細インタビューにより感染経路は、医療行為が関与。	Fukuizumi, Sata M et al: Scand J Infect Dis 1997
4	町のS地区検診 -検診者824名-	女性の方が、HCVの自然排除率が高く、肝障害が少ない。	Yamakawa Y, Sata M et al: J Viral Hepatitis 1996
5	HCVの自然消失率と その因子	自然消失率因子は、ZTT値7.9KU以下、HCV RNA量1.0 Meq/mL以下、ALT値30IU/L以下。消失率の可能性=1/1+e <sup>-logit</sup> , logit=1.77×HCV RNA量+2.64×ZTT+2.41×ALT-1.45	Fukuizumi K, Sata M et al: Hepatol Res 1997
6	1996年検診 -H. pylori-	町住民のH.pyloriの陽性率は、83.7%(237/283名)。川の水・池の水・土・ハエ・牛糞からのH.pyloriの検出率：各々15.4%・33.3%・36.8%・38.0%・80.6%・50.0%	(1) Sasaki K, Sata M et al: Scand J Infect Dis 1999 (2) Toyonaga A, Sata M et al: Kurume Med J 2000
7	2002年検診	1990年に検診を実施した509名の12年後のコホート調査。経年変化による肝疾患の病期の進展度や不顕性HBV感染による肝癌への影響を調査。ウイルス性肝疾患を有する住民について、病態と治療法を解析した。	(1) Nagao Y, Sata M et al: Int J Mol Med 2004 (2) Nagao Y, Sata M et al: Hepatol Res 2004
8	1994・1999・2002年検診 -肝外病変-	HCV感染住民は、有意に高率に扁平苔癬を合併し、その有病率は加齢と共に上昇。その他の肝外病変もHCV感染者に合併していた。肝外病変の合併には、インスリン抵抗性が関与していることを示唆した。	(1) Nagao Y, Sata M et al: Hepatol Res 1997 (2) Nagao Y, Sata M et al: Gastroenterology 2000 (3) Nagao Y, Sata M et al: Int J Mol Med 2005 (4) Kawaguchi T, Nagao Y et al: Int J Mol Med 2005
9	2005年～2006年	IFN治療の導入を妨げる要因について、X町の住民と医療機関で調査	Nagao Y, Kawakami Y et al: Med Sci Monit 2008

名)、B型慢性肝炎(1名)、B型肝炎硬変(1名)等が発見された。

また、HCV抗体陽性率は年齢と共に上昇し、genotype 1bが最も多かった<sup>2)</sup>。多変量解析によるHCV抗体保有率に關与する因子は、年齢40歳以上、輸血歴、HBc抗体の有無、手術歴であった。一方、家族内感染は關与しないことを証明した<sup>2)</sup>。すなわち、HCV抗体が陽性であった同居家族全員に対して二次検診を行い、家族内でのHCV感染を檢討した。検診で発見されたHCV抗体陽性者(発端者)からみて、父・子供・同胞・血縁關係に關連なく同居している者、あるいは家族全体のHCV抗体陽性率とH町住民のHCV抗体陽性率との間には有意差がなかった。ただ、発端者の妻のHCV抗体陽性率は、H町住民やHCV抗体陽性者が発見された家族全体の抗体陽性率に比べて有意に高かった。夫婦間でのHCV感染の可能性が考えられたが、家族内でのHCV感染がこの地域の高率な抗体陽性率に影響しているわけではなかった。

X町住民のHBs抗原陽性率は2.6%と高くはない。HBc抗体陽性率をHCV抗体の有無別に検討すると、HCV抗体陽性者の方が陰性者よりも有意に高い陽性率であり、S地区が最も高率であった(55%、72/131名)。以上より、この町ではS地区を中心にHCVもHBV感染も拡がった可能性を示唆した。

私どもは、このような検診を通じて、肝癌のハイリスクグループを設定するには、HBs抗原とHCV抗体を測定することによって、肝炎ウイルス感染者を選別し、陽性者に対して肝機能検査と腹部超音波検査を施行することが、肝癌とウイルス肝炎の撲滅戦略として最良の方法であることを学んだ。

## 2. HCV感染者の自然消失率

1990年以降、毎年検診を行う計画を立て実施することとなった。その中で、C型肝炎に対する治療介入の重要性を明らかにするため

に、HCV RNAの自然消失率と消失に關わる因子について検討した<sup>4)</sup>。

HCV RNAの自然消失率は、年率28%であった。また、ZTT値7.9 KU/mL以下、HCV RNA量1.0 Meq/mL以下、ALT値30 IU/L以下の因子を有する症例に自然消失率が高いことを明らかにした。その消失率の可能性は、 $1/1 + e^{-\text{logit}}$ ,  $\text{logit} = 1.77 \times \text{HCV RNA量} + 2.64 \times \text{ZTT} + 2.41 \times \text{ALT} - 1.45$ で示されることもわかった<sup>4)</sup>。

また、HCV抗体陽性率は男女間で有意差は認めなかったが、HCV抗体陽性者でのHCV RNA陽性率は、男性の方が有意に高率で、HCV RNA陽性者でのALT異常者の割合も男性の方が有意に高率であった。女性の方がHCVの自然排除率が高く、肝障害が少なかった<sup>1)</sup>。

以上より、HCVの自然消失は起こり得るが、その頻度は決して高くない。ウイルス駆除には、治療介入の必要性が重要であることを明確にした。

## 3. 肝発癌の要因

肝発癌と肝硬変の進展に關わる因子について解析した<sup>10)</sup>。肝硬変の進展あるいは肝癌の発生を認めた住民35例(死亡者)と、認めなかった住民147例(死亡者)を多変量解析により検討すると、ALT値の異常とHCV RNAが陽性であることが、肝硬変症への進展や肝発癌に寄与していた<sup>10)</sup>(表2)。このことは、ウイルス駆除と肝炎の鎮静化が肝発癌阻止に重要であることを示した。

## 4. 12年間の追跡調査によって得られた事項

1990年の検診を受診した509名の住民について、12年後の追跡調査を行った<sup>11) 12) 15)</sup>。図1に示すように、12年後に転帰が判明した住民は222名であった。追跡調査でわかったことは、下記の事項である。

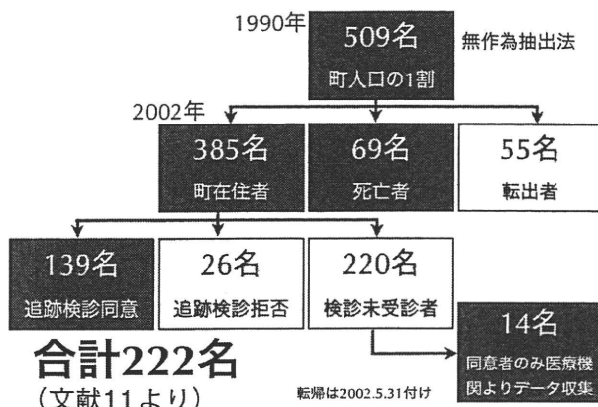
表2 肝癌死あるいは肝硬変死に関する因子  
多変量解析 (1990~1999年にかけて死亡したX町  
住民182名)

		regression coefficient	sampling error	p values	odds ratio	95% confidence interval
Multivariate analysis	ALT	0.0232	0.0079	0.0034	1.02	1.01-1.04
	HCV RNA	2.568	0.5816	0.0000	13.04	4.17-40.77
	ALT	0.043	0.0077	0.0000	1.04	1.03-1.06
	HCV RNA	3.1607	0.4993	0.0000	23.59	8.86-62.76
	anti-HCV	3.0316	0.5627	0.0000	20.73	6.88-62.46
Univariate analysis	sex	0.4921	0.4004	0.2191	1.64	0.75-3.59
	alcohol	0.6286	0.7173	0.3809	1.87	0.46-7.65
	HBsAg	0.7731	0.8873	0.3836	2.17	0.38-12.33
	age	0.9089	1.0662	0.3939	2.48	0.31-20.06
	duration of the observation	0.0405	0.0826	0.6238	1.04	0.89-1.22
	anti-HBc	0.0979	0.3884	0.8011	1.10	0.52-2.36

(文献10より)

a) 経年変化による肝疾患の進展度

C型慢性肝炎からの肝癌の発症率は年率1.7%、C型肝硬変からの肝癌の発症率は6.7%であった<sup>11)</sup>(図2、表3)。また、新規のHCV感染率は、年率0.12%であった。ただし、12年後の検診では、HCV抗体の年代別陽性者のピークは70歳代であり、HCV感染者の高齢化を認めた。また、2002年度の検診では、30歳代・40歳代にHCVキャリアが認められなかった。このことから、X町では最近の新規のHCV感



合計222名  
(文献11より)

図1 12年後に転帰が判明した住民

表3 肝疾患の経年変化

発癌率	CH-CからのHCC発生	1.7%/年
	LC-CからのHCC発生	6.7%/年
新規HCV感染率		0.12%/年

(文献11より)

1990年

ALD or 脂肪肝	16
異常なし	127
HCV感染既往	20
ASC	8
CH	39
LC	5
HCC	1

2002年

ALD or 脂肪肝	10
異常なし	89
HCV感染既往	16
ASC	1
CH	21
LC	生存 6 死亡 4
HCC	生存 5 死亡 8

(文献11より)

肝疾患以外の死亡 56名

図2 肝疾患の経年変化 (1990年と2002年の比較)

表4 HBc抗体有無によるHCV抗体陽性者74名の解析  
(転帰が判明した222名のうちHCV抗体陽性者は74名)

Factor	HBc抗体陽性 n=53	HBc抗体陰性 n=21	p values
年齢	62.3 ± 10.9	58.0 ± 16.4	NS
性別 (男性: 女性)	23 : 30	5 : 16	NS
喫煙歴	16 (30.2%)	4 (19.0%)	NS
飲酒歴	3 (5.7%)	2 (9.5%)	NS
輸血歴	8 (15.1%)	4 (19.0%)	NS
黄疸歴	8 (15.1%)	3 (14.3%)	NS
ALT (IU/l)	40.6 ± 30.8	27.5 ± 17.9	NS
HBs抗原	1 (1.9%)	0 (0%)	NS
HCV RNA	39 (73.6%)	14 (66.7%)	NS
肝癌	13 (24.5%)	0 (0%)	0.012

(文献15より)

表5 ウイルス性慢性肝疾患を有する住民53名の治療法

1990年～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	肝硬変療法	IFN治療	肝癌の治療	未治療
102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型肝炎変 (6名)	●●●●●●	●●●●●●	●●●●●●		
C型慢性肝炎+ 肝硬 (2名)				●●	●●
C型肝炎変+肝癌 (3名)		●●●		●●●	
無症候性HBV キャリア (4名)	●●●●				

● 肝臓専門医 10名 ● 肝臓専門医ではない

(文献12より)

染は起きていないことが考えられた。また日本における高齢化したC型肝炎患者の治療の在り方や肝癌の特徴とその治療効果などについて検討が必要であることを提言した。

#### b) 死亡が確認された69名の分析

追跡調査により転帰が判明した死亡者69名のうち、肝癌死は9名(13%)であり、いずれもHCVもしくはHBV感染者であった。69名のうちHCV RNA陽性者は19名で、このうち8名(42.1%)が肝癌で死亡していた。HCV持続感染者のうち、肝癌もしくは肝硬変による死亡者の割合は52.6%であり、非感染者に比べ(23%)有意に高率であった( $p < 0.00001$ )<sup>11)</sup>。

#### c) 不顕性HBV感染と肝発癌との関連

追跡調査により転帰が判明した222名のうち、HCV抗体が陽性であった74名(死亡者含む)について、HBc抗体の有無が肝発癌と関連があるのかどうかを検討した。HBc抗体陽性者(53名)での肝発癌率は24.5%(13/53名)、HBc抗体陰性者(74名)での肝発癌率は0%であった(表4)。つまり、HCVと不顕性HBV感染による重複感染は、HCV単独感染よりも肝発癌のリスクが高いことを示した<sup>15)</sup>。

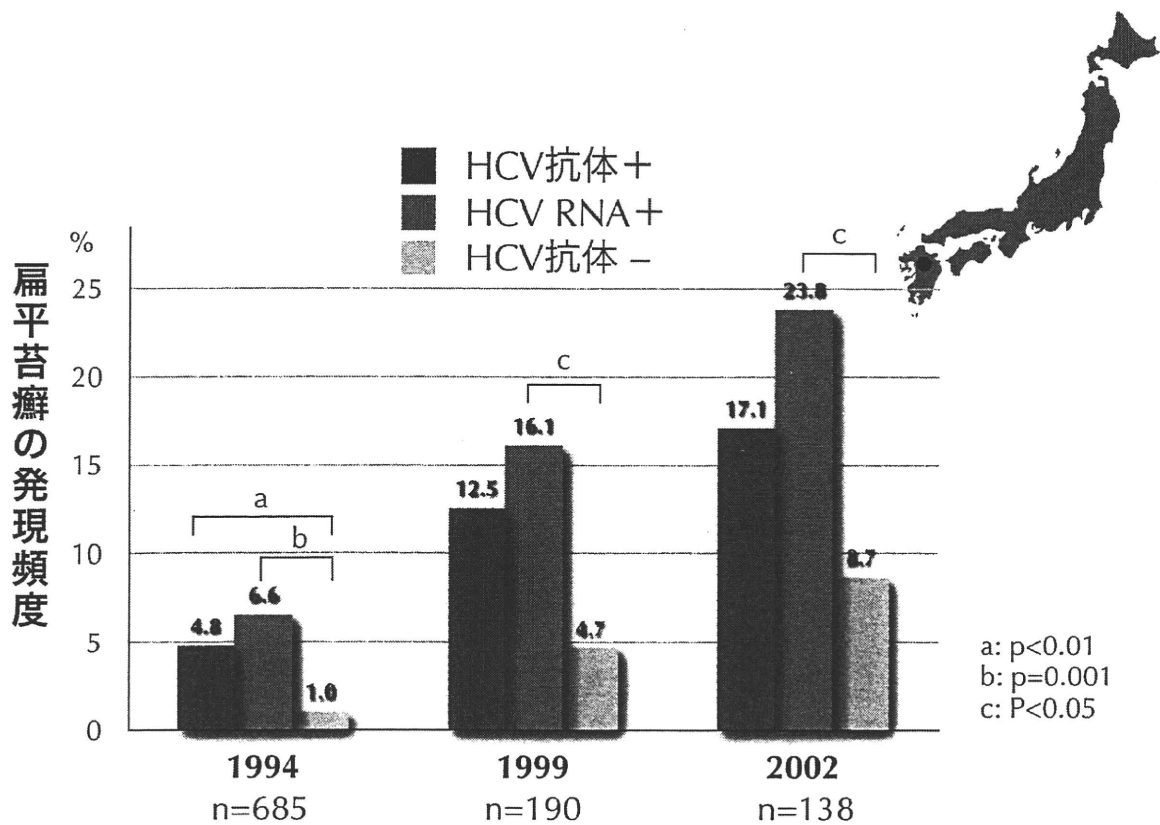
#### d) ウイルス性慢性肝疾患を有する生存者53名の分析

12年後に病態解析が可能であったウイルス性慢性肝疾患を有する生存者は53名であった。53名のうち、肝臓専門医に通院している住民は10名に留まっていた(18.9%)(表5)。1990年より定期的に通院していなかった住民や肝臓専門医への受診がなかった住民に肝癌が発生していた<sup>12)</sup>。インターフェロン(IFN)治療を受けた住民の75%(3/4名)は、肝臓専門医に通院していた。この結果は、かかりつけ医と肝臓専門医の病診連携による治療が重要であることを認識させるものである。

## 5. 肝外病変の有病率

HCVは、肝障害のみならず種々の臓器障害を引き起こす。扁平苔癬もHCV感染の肝外病変の1つとして知られている。九州X町では、扁平苔癬に関する調査を1994年より開始した。その結果、HCV持続感染者は、非持続感染者よりも有意に高率に扁平苔癬を合併していたこと<sup>5)</sup>、その後の検診により、扁平苔癬の有病率は加齢と共に上昇していたことがわかった<sup>14)</sup>(図3)。このことは、九州X町だけでなく広島県で実施したコホート調査でも同様の結果であった<sup>18) 19)</sup>。さらに、扁平苔癬を含めた甲状腺機能異常症、関節リウマ





(文献5、9、14より)

図3 HCVキャリアにおける扁平苔癬

チ、糖尿病、高血圧症といったその他の肝外病変においても、HCV持続感染者に有意に高率に合併したことも明らかにした<sup>9)</sup>(図4)。

1995年～2002年までの7年間で糖尿病の新規発症率について検討すると、HCV持続感染者は非持続感染者よりもその発症率が高く(3.62倍)、HCVコア抗原量が高値の持続感染者では、さらに発症率が高かった(5.60倍)<sup>13)</sup>(表6)。

さらに、何らかの肝外病変を有するHCV感染住民は、インスリン抵抗性の合併が多いことも証明した<sup>14)</sup>(図5)。つまり、HCV感染は肝外病変を引き起こし、それにはインスリン抵抗性が関与していることを示唆した結果である。

## 6. IFN治療が普及しない問題点の解決とその方策を求めて

ペグインターフェロン (Peg-IFN)・リバビリン併用療法は、わが国におけるC型慢性肝炎に対する標準治療である。しかし、どんなに優れた薬物療法であっても、IFN療法の適応患者に治療が導入されなければ価値はない。IFN治療を適切に普及するためには、どのような戦略が必要なのだろうか？IFN治療の導入が妨げられている要因について解析した<sup>16) 17)</sup>。

私どもは、全国に先駆けて、なぜIFN治療が想定よりも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調査した。調査期間は、2005年10月より2006年2月までである。九州X町におけるHCV感染患者及びその担当医師の双方へアンケートによる調査を実施することにより、IFN治療の普

	人数	年齢	M/F	HCV抗体
1999年	190	59.3	74/116	21.1%
2002年	139	60.6	51/88	25.2%

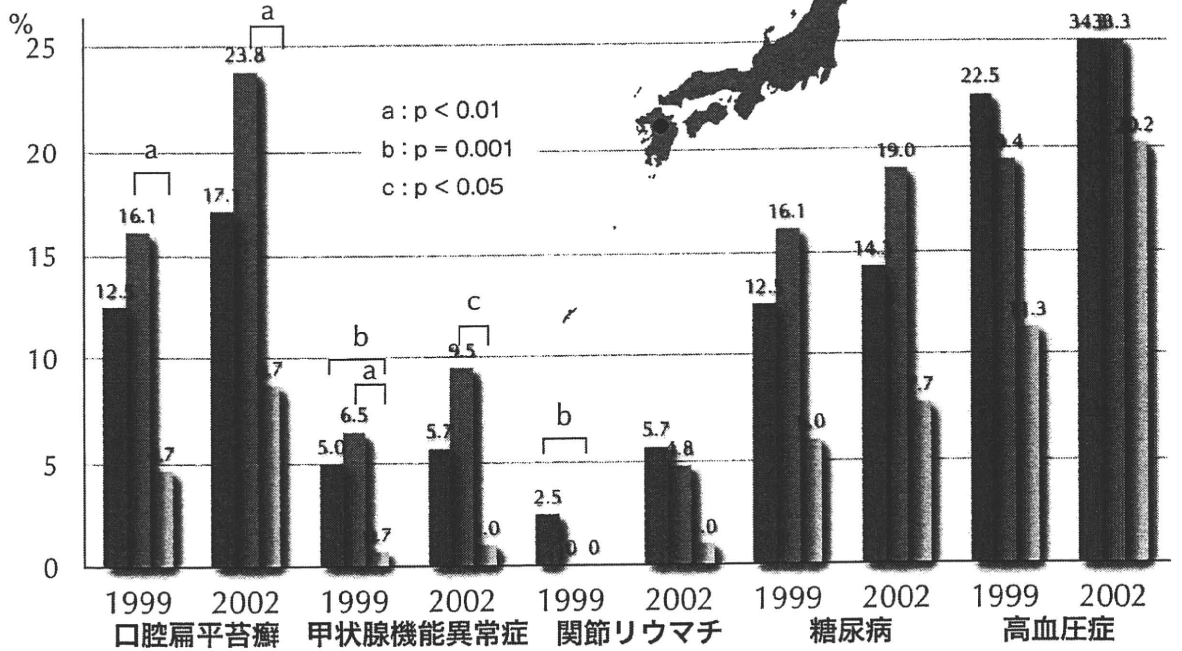


図4 HCVキャリアにおける肝外病変 (文献9、14より)

表6 地域住民におけるHCV感染と糖尿病発症

方法

X町住民の糖尿病発症率(新規発症)について、HCVキャリアとノンキャリアで比較検討(1995年-2002年の7年間の経過観察期間)

HCV抗体	HCV core titer	n数	糖尿病発症数	P value	Relative Risk	95% CI
-		42	2		1	
+		29	5	0.08	3.62	0.83-20.89
	Low	14	1	0.73	1.50	7.66-18.11
	High	15	4	0.02	5.60	1.41-37.42

(文献13より)

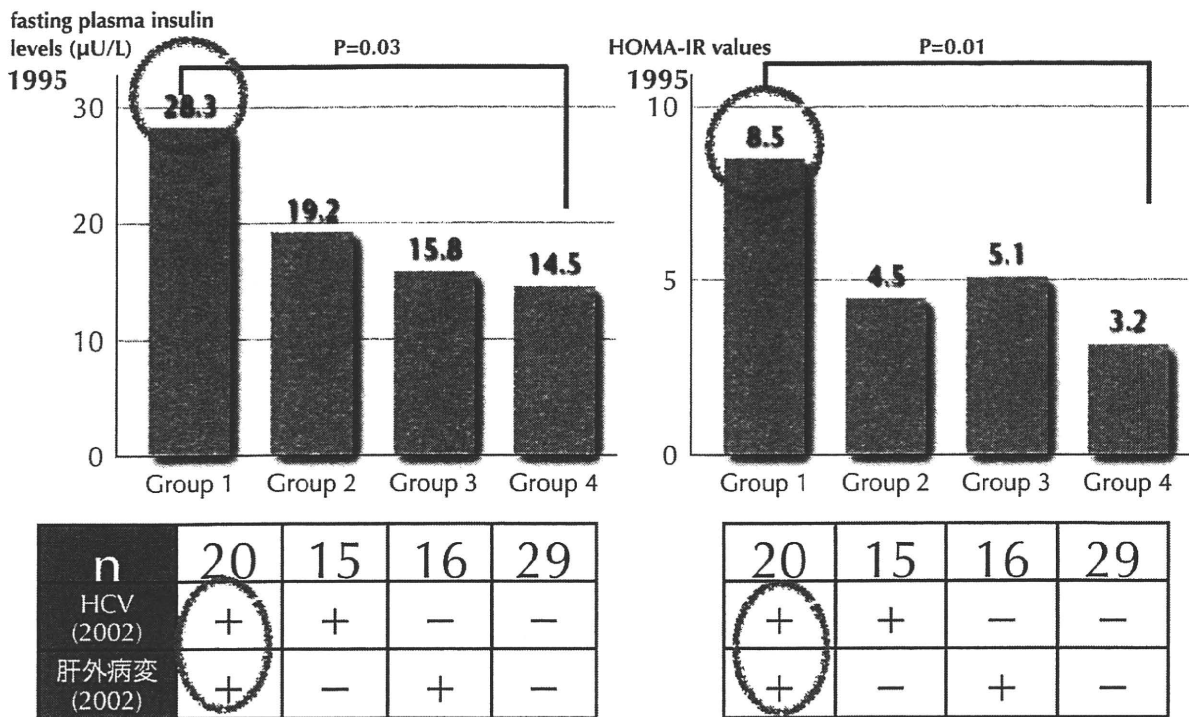
及に向けた医療の在り方を検討した<sup>16)</sup>。

対象は、九州X町で開業している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一医療機関)の全てと、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6)。

さらに、254組のうち医師が患者にIFN治療の推奨を行なったと回答した139例(IFN治療の適応患者とみなす)の患者群について、

患者のIFN治療の諾否に影響を与える要因を分析した<sup>17)</sup>。139例のうち92例(66.2%)が治療を受諾した。肝臓専門医が常勤する病院では86.0%の患者が、非肝臓専門医の診療所では34.0%の患者が、各々IFN治療を受諾した(図7)。ロジスティック回帰分析の結果、通院先、性別、および合併症が、患者のIFN治療の諾否に影響を与える因子であり、調整オッズ比は各々18.06、3.65、3.63であった(表7)。医師がIFN治療を推奨しない要因に挙げている年齢(高齢者)や肝病態の進展度は、患者のIFN治療の諾否には影響していなかった。患者がIFN治療を断る最大の理由は「副作用の心配」であり、副作用を心配するのは、男性よりも女性の方が多かった<sup>17)</sup>(図8)。

IFN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。地域の専門医と



(文献14より)

図5 肝外病変とインスリン抵抗性  
—住民検診—

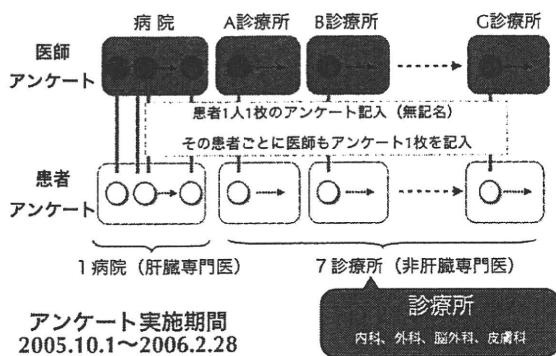


図6 方法

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。本研究は、福岡県の肝炎対策にも反映されている(表8)。

7. 消化器病教室の活動を通してIFN治療の普及と医療連携の効率化をめざす  
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いと望むなら、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もらうための教育として「消化器病教室」を開催している(図9)(<http://www.med.kurume-u.ac.jp/med/joho/>)。この教育が、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。

### おわりに

九州X町のコホート調査を通じて、HCVキャリアの過半数が最終的に肝癌あるいは肝硬変で死亡することやHCVキャリアは肝外病変を有意に高率に合併することを報告してきた。一方で、HCVキャリアが高齢化しており、高齢者の肝炎さらには肝癌治療対策が望まれることや、最近ではHCVの新規感染は起きていないこと、また定期受診をしな

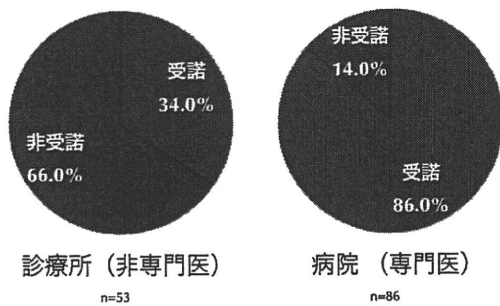


図7 IFN治療の受諾率 (文献17より)

表7 多変量解析の結果

		調整オッズ比		p値
			95%信頼区間	
通院先	非専門医/専門医	18.06	6.81 - 47.89	p < 0.0001
性別	女性/男性	3.65	1.33 - 9.98	p=0.0119
合併症	あり/なし	3.63	1.13 - 11.67	p=0.0306

(文献17より)

表8 福岡県におけるIFN初期導入医療機関の指定要件

1	施設内に、肝臓専門医 (社団法人日本肝臓学会認定) が1名以上常勤
2	C型慢性肝炎に対する年間概ね10例以上のIFN初期導入実績がある
3	B型慢性肝炎に対するIFN治療あるいは経口抗ウイルス剤の投与実績がある
4	IFN治療導入時に必要となる内科、精神科、眼科、皮膚科など複数の診療科との連携システムを構築できる
5	救急対応が可能
6	過去5年間にウイルス性疾患に関する研究事業報告が1つ以上ある
7	医療機関における肝炎ウイルス無料検査の陽性者について県へ必ず報告する
8	ウイルス性肝炎の治療において、かかりつけ医との紹介・逆紹介へ努めている
9	講習会を受講すること

福岡県肝臓病協議会 委員長 佐田清夫

かった住民の中に肝癌の発生が認められたこと、肝臓専門医への通院率は19%に留まっていたこと、IFN治療歴のある住民の75%は肝臓専門医で加療を受けていたことなどを明らかにしてきた。これらの結果を通じて、私どもは2002年にかかりつけ医と肝臓専門医との病診連携の重要性を提示した。

IFN治療が普及しない問題点を探るために、さらに調査を重ねた結果、私どもは、得られた結果をX町の住民と医療機関にフィードバックすると共に (市民公開講座と研修会を実施)、本研究を福岡県の肝炎対策にも反映させた。すなわち、福岡県でIFNを初期導入する医療機関には9つの必須指定要件があり、現在60施設が福岡県庁ホームページ上で公開されている (平成21年度、22年度は60施設)。

以上、私どものフィールドワークを基に、肝発癌への進展とそこに関わる問題点について述べた。

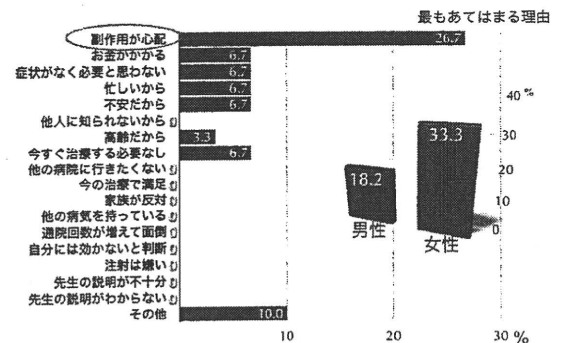


図8 IFN治療を受諾しなかった理由 (文献17より)

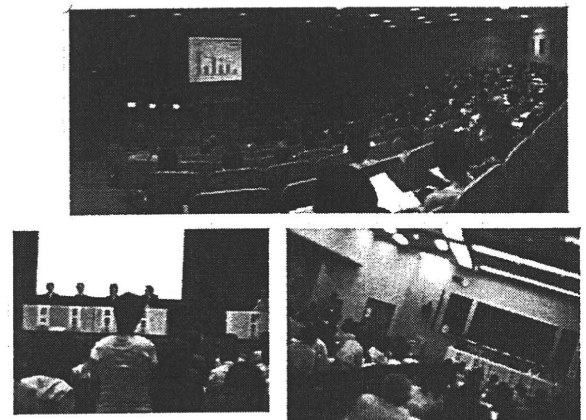


図9