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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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）
総合分担研究報告書（平成20年度～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。

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。

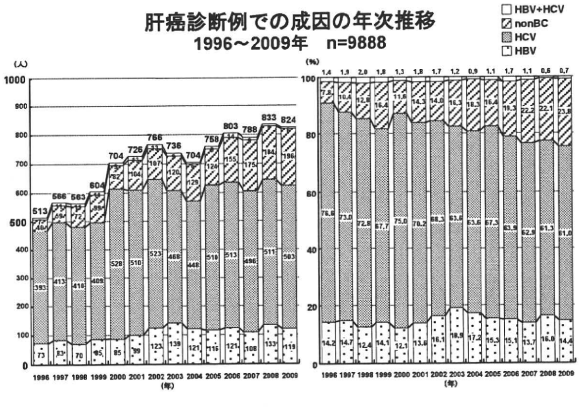
②：HBV関連肝癌の頻度は変化がなかった。

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。

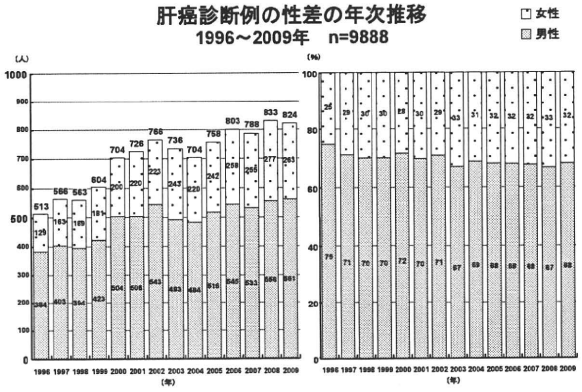
肝癌診断例での成因の年次推移1996-2009年 N=9888

	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

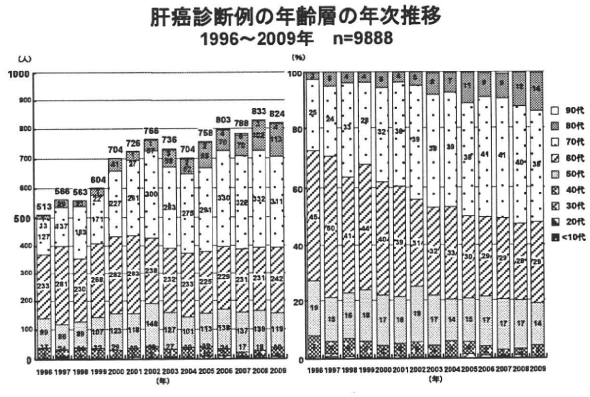
(%)



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。

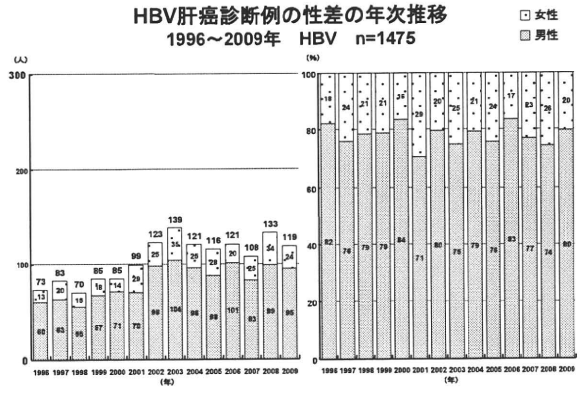


年齢層別に見ると、10歳代以下0.1%（8例）、20歳代0.1%（12例）、30歳代0.5%（54例）、40歳代4.2%（411例）、50歳代16.6%（1,644例）、60歳代34.8%（3,438例）、70歳代35.9%（3,550例）、80歳代7.5%（743例）、90歳代0.3%（28例）であった。

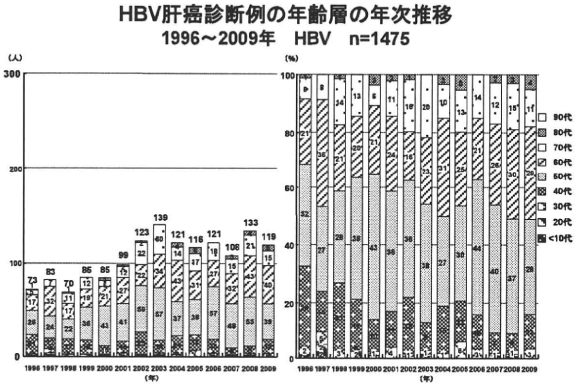


C3：ウイルス起因別集計、解析

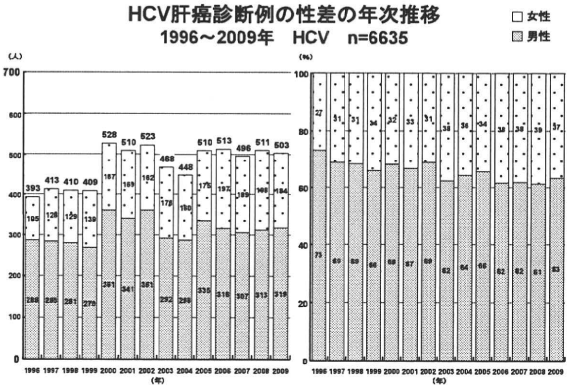
HBV関連肝癌1,475例中、男性78.0%（1,150例）、女性22.0%（325例）であった。



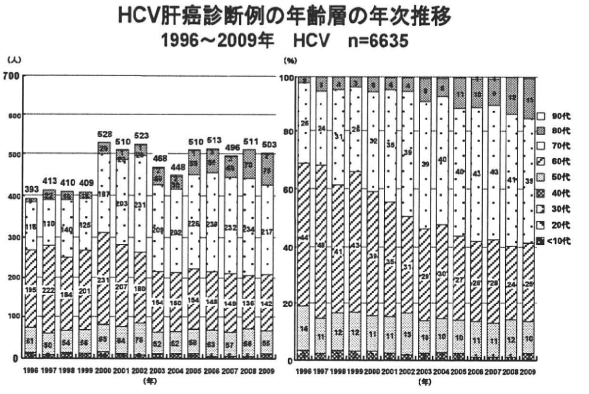
年齢層別に見ると、10歳代以下0.4%（6例）、20歳代0.5%（8例）、30歳代2.4%（36例）、40歳代14.4%（212例）、50歳代38.7%（571例）、60歳代27.5%（405例）、70歳代13.9%（205例）、80歳代2.2%（32例）、90歳代0%（0例）であった。



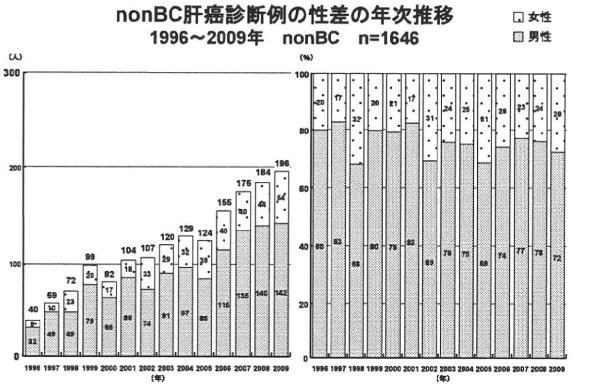
HCV関連肝癌6,635例中、男性65.7%（4,357例）、女性34.3%（2,278例）であった。



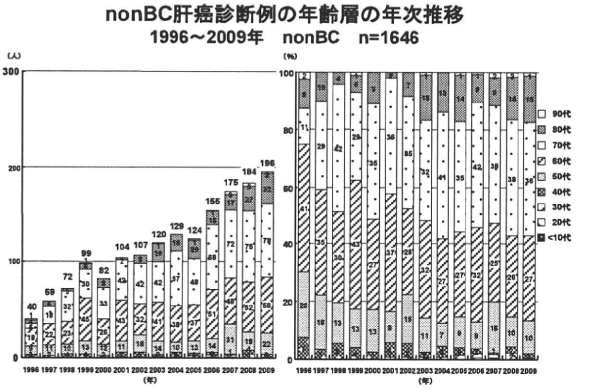
年齢層別に見ると、10歳代以下0%（1例）、20歳代0%（1例）、30歳代0.1%（4例）、40歳代2.1%（141例）、50歳代12.5%（829例）、60歳代37.0%（2,453例）、70歳代40.3%（2,671例）、80歳代7.8%（520例）、90歳代0.2%（15例）であった。



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。

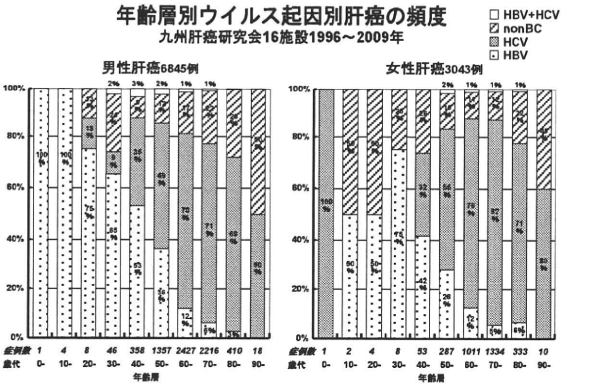


年齢層別に見ると、10歳代以下0.1%（1例）、20歳代0.2%（3例）、30歳代0.8%（13例）、40歳代2.8%（46例）、50歳代12.6%（207例）、60歳代32.4%（534例）、70歳代39.0%（642例）、80歳代11.4%（187例）、90歳代0.8%（13例）。



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。



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, Yatsuhashi H, Nakao K, Ichikawa T, Ishibashi H. Long-term trends of the incidence of hepatocellular carcinoma in the Nagasaki prefecture, Japan. Oncol Rep. 2009 Jan;21(1):223-7.
2. Taura N, Fukushima N, Yatsuhashi 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)
総合分担研究報告書(平成 20 年度～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。

Table1. Demographic characteristics of Patients

		Hepatitis C (n=744)	Control (n=1488)	difference
Male : Female		489: 255	978: 510	matched
Birth year	-1929	294	588	matched
	-1939	285	570	matched
	1940 -	165	330	matched
Age at first visit (mean ± SD), years		60.4 ± 10.1	60.4±10.1	matched
HBsAg positive		17 (2.3%)	59 (4.0%)	< .047
HCC at first visit		39 (5.2%)	4 (0.3%)	< .001
Liver biopsy/laparoscopy		309 (41.5%)	—	—
IFN administration		142 (19.1%)	0 (0.0%)	—
	SVR	56 (39.4%)	—	
	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、初診時の年令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。

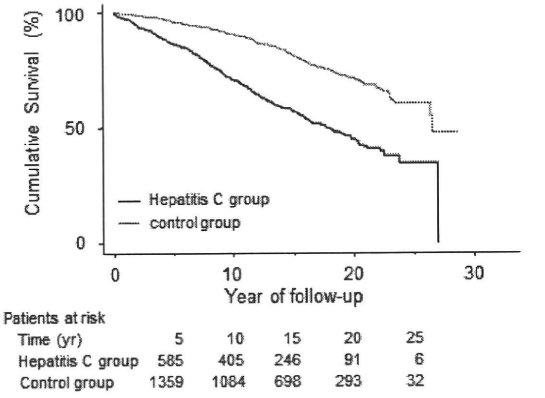
C 型肝炎群 744 例中 694 例（93.3%）において serogroup または genotype を測定した。1 型または 1b は 419 例（60.4%）、2 型または 2a、2b は 249 例（35.9%）、同定不可 26 例（3.7%）であった。

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。

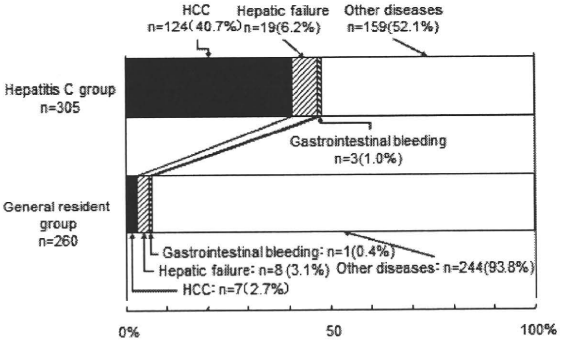


図2 死因の内訳

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。

死亡時平均年令は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。

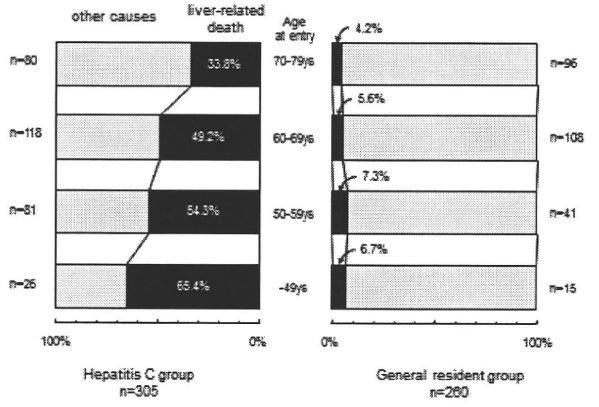


図3 初診時年齢別死因の内訳

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令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の初診時年令は、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=689]
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
HBsAg positive	0 (0%)	5 (2.9%)	26 (3.8%)
Genotype 1	47 (48%)	98 (56%)	—
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 (6%)
Other diseases	8 (80%)	29 (66%)	52 (95%)
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)。初診時年令は差異がなかった。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)。

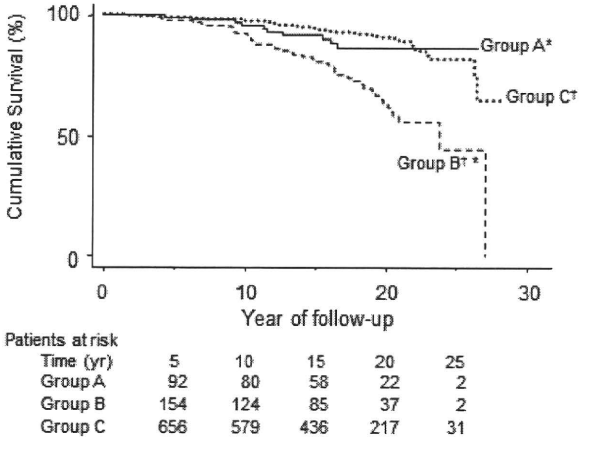


図4 IFN治療介入の有無別生存率の比較

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

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、肝癌死・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 の肝癌死亡者数は少なく、一般住民であるグループ C と差異がなかった。

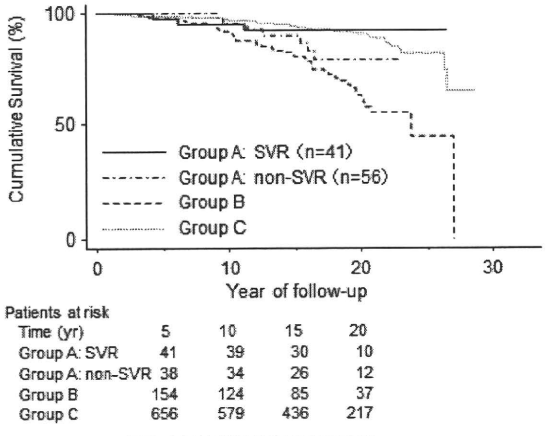


図5 IFN効果別の生存率の比較

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。

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)
総合分担研究報告書(平成 20 年度ー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：長尾由実子　久留米大学医学部消化器疾患情報講座　准教授

研究課題1：肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染の認識と対策
－ 多施設共同研究(班全体研究)－

研究課題 2：C型肝炎と Oral Medicine の重要性
(①肝炎と口腔カンジダ症、②BCAA・亜鉛含有食品と味覚、③肝炎と歯牙疾患)

研究課題 3：九州X町住民のアルブミン値と予後　-12 年間の疫学調査から

研究要旨：**研究課題1**(**Nagao Y et al. Med Sci Monit 2009**)ビブリオ・バルニフィカス感染症は、肝疾患患者にとって致死率の高い感染症である。厚生労働省や農林水産省では、Website上で注意喚起を促しているが、「肝炎総合対策の推進」サイトへのリンクがなく、患者への情報提供は不十分であると言わざるを得ない。今日までに、わが国で誌上発表されたビブリオ・バルニフィカス感染症患者は、その約9割が肝硬変や肝癌、慢性肝炎など何らかの肝疾患を有し、その死亡率は7ー8割と高率である。本研究では、班全体研究の一環として、肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染症の認識について、患者の認識を分析すると共に、同感染症に関する患者並びに医療従事者に向けた啓発活動に役立てることを目的とした。2008年8月1日ー10月31日にかけて、肝臓専門医が常勤する全国14医療機関において、肝疾患患者がビブリオ・バルニフィカス感染を認識しているかどうかについて無記名によるアンケート調査を行った。調査項目は、肝疾患患者の同感染症に対する認識と予防法等の認識の有無、主治医による患者の属性、診断名、合併症、ステロイド治療の有無。肝疾患患者1,336例中(平均年齢61.4歳)同菌を認識している患者の割合は14.5 %、肝硬変患者(304例)では17.4 %であり、いずれも十分な認識度ではなかった。また、たとえビブリオ・バルニフィカス感染症を認識しているハイリスク患者であっても、「季節を気にせず生もの(魚介類)を食べる」と回答した割合が高かった。肝疾患患者へのビブリオ・バルニフィカス感染症に対する正しい知識を普及するために、患者向けの小冊子(平成20年度)と医療従事者向けの小冊子(平成21年度)を作成した。さらに平成21年度の再調査の結果、肝疾患患者205例中52.2%がビブリオ・バルニフィカス感染症を認識し、認識度の向上を認めた。本感染症による死亡者を減らすために、国としても啓発活動に努めるべきである。**研究課題2** **①C型慢性肝疾患患者における口腔カンジダ症**：肝疾患患者は、味覚障害、ドライマウス、扁平苔癬等の口腔粘膜疾患を随伴するだけでなく、口腔ケアが健常者よりも不良である。したがって、肝疾患患者にはOral medicine(オーラルメディシン)的なケアが必要となる。本研究では、インターフェロン(IFN)治療を受けたC型慢性肝疾患患者において経時的に口腔カンジダ症の発症を観察した。IFN治療を完遂したC型肝炎患者14名のうち、舌表面からカンジダ菌が検出されたのは6名(42.9%)であった。IFN治療中にカンジダ菌が検出された患者は(7名)、検出されなかった患者(7名)に比べて、体重減少・粘膜病変の合併・外用ステロイド剤使用の3要因に有意差を示した。口腔カンジダ症発症者は、有意にアルブミン値が低値であった。IFN治療中は、カンジダ症等の日和見感染にも注意が必要である。**②BCAA・亜鉛含有食品が味覚に及ぼす影響(Nagao Y et al. Med Sci Monit 2010)**：BCAA・亜鉛含

有食品が肝疾患患者の味覚感度に及ぼす影響を検討した。対象は慢性肝疾患患者9名。同食品摂取前と90日摂取後の4味(甘・塩・酸・苦)について味覚定性・定量検査並びに生化学検査を実施した。味覚感度は、各味を6スケール(Ⅰ・Ⅱ・Ⅲ・Ⅳ・Ⅴ・Ⅵ)に分類し、Ⅰ・Ⅱ・Ⅲを標準感度、Ⅳ・Ⅴ・Ⅵを異常感度とした。1名のみが、味覚異常を自覚していたにもかかわらず、酸味では4名が、苦味では2名が味覚異常所見(他覚所見)を示した。同食品摂取により亜鉛値は有意に上昇(P=0.0209)、酸味感度は有意に改善(P=0.0313)、甘味感度も改善傾向を示した(P=0.0625)。BCAA・亜鉛含有食品は、味覚異常者にとって有益なサプリメントになりうる。③C型肝疾患患者における歯牙疾患の治療意義(Nagao Y et al. Virol J 2010):2003年12月ー2010年6月までに、PegIFN治療(併用を含む)目的のために久留米大に入院した570名について、歯牙疾患が原因で治療導入することができなかった症例について調査した。570名のうち6名が、根尖性歯周炎、辺縁性歯周炎、歯髄炎、智歯周囲炎等の歯牙疾患による急性感染によって導入できなかった。6名は、歯科治療終了後にIFN治療導入に成功したものの、平均61.3日遅延した(最高105日)。唾液分泌量を測定した531名のうち、10.2%にドライマウスを認めた。HCV感染者は、IFN治療前に歯牙疾患の感染源の治療が必要である。研究課題3(Nagao Y et al. Virol J 2010):低アルブミン血症は、生存率に関連すると言われているが、地域住民での長期予後に関する報告は少ない。私どもは1990年よりスクリーニングしている九州X町(HCV抗体陽性率24%)で、低アルブミン血症が生存率に関与しているかどうかを検討した。12年間の経過観察が行えた454名において、低アルブミン血症の住民(Alb< 4.0 g/dL, 25名)は有意に死亡率が高く(68%)、肝癌死亡者が多かった。地域住民の死亡に関わる因子は、50歳以上・低アルブミン血症・AST値異常・喫煙歴・非アルコール摂取で、オッズ比は各々20.65, 10.79, 2.58, 2.24, 2.08であった。低アルブミン血症は、死亡に関する独立因子であることが証明された。

研究1 肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染の認識と対策- 多施設共同研究(班全体研究)

-Nagao Y et al. Med Sci Monit 2009-

A. 研究目的

ビブリオ・バルニフィカス感染症は、肝疾患患者にとって致死率の高い感染症である。厚生労働省や農林水産省では、Website 上で注意喚起を促しているが、「肝炎総合対策の推進」サイトへのリンクはなく、患者への情報提供は不十分であると言わざるを得ない。

日本におけるビブリオ・バルニフィカス感染症は、1978 年(1976 年発生)に報告されて以来、200 例ほどの報告があるが、誌上報告例のみのため、未報告の国内発生事例は多い。同菌のサーベイランス調査結果では、年間発生患者は425 例とされている。

ビブリオ・バルニフィカス感染症について、わが国で今日までに誌上発表された約 200 論文のうち患者の 9 割は、何らかの肝疾患を有す。その死亡率は 7ー8 割と高率である。

本研究では、肝疾患患者における同感染症の認識について、患者の認識を分析すると共に、啓発活動に役立てることを目的とした。また再調査の実施により、肝疾患患者の同感染症に関する認識度が向上したかどうかを検討した。

B. 研究方法

肝臓専門医が常勤する全国 14 医療機関(表 1)において、肝疾患患者がビブリオ・バルニフィカス感染を認識しているかどうかについて無記名によるアンケート調査を行った。アンケート調査項目は、肝疾患患者の同感染症に対する認識と予防法等

の認識の有無、主治医による患者の属性、診断名、合併症、ステロイド治療の有無。

アンケート回答後、肝疾患患者にビブリオ・バルニフィカス感染に関する基礎知識を記述した文書を渡した。アンケート実施期間は、2008 年 8 月 1 日ー10 月 31 日である。

表 1 アンケート実施医療機関

No.	都道府県	医療機関名	担当医師	実施数
1	北海道	札幌医科大学	加藤淳二	100
2	福島県	福島県立医科大学	大平弘正	97
3	千葉県	千葉大学医学部	横須賀 収	97
4	静岡県	エルム内科クリニック	中島猛行	100
5	静岡県	宮崎クリニック	宮崎 裕	100
6	愛知県	社会保険中京病院	大野智義	100
7	大分県	大分大学医学部	清家正隆	100
8	大分県	大分循環器病院	森 哲	50
9	大分県	大分医療センター	本田浩一	48
10	大分県	内科阿部医院	清家正隆	50
11	佐賀県	犬塚病院	犬塚貞孝	100
12	長崎県	奈良尾病院	山崎一美	122
13	長崎県	長崎医療センター	八橋 弘	59
14	福岡県	久留米大学医学部	佐田通夫、長尾由実子、井出達也、川口 巧	213

（倫理面への配慮）

本調査は、無記名によるアンケート調査である。主治医は、アンケートを受ける患者に調査目的と方法について説明し、同意と承諾の下で調査を実施した。

C. 研究結果

(1) 慢性肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染症に対する認識

1,336 例のアンケートを回収した（回収率 97.3%）。1,336 例（平均年齢 61.4 歳）における肝疾患の内訳は、HCV 関連肝疾患 56.9%、HBV 関連肝疾患 19.9%、HCV&HBV 関連肝疾患 0.3%、NBNC 関連肝疾患 1.4%、その他 20.4 %であった。

ビブリオ・バルニフィカス感染症を認識している患者の割合は 14.5 %（4.0ー41.3%）（図 1）、肝硬変患者（304 例）では 17.4 %であり（図 2）、いずれも十分な認識を持っていなかった。

図 1：肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染症の認識

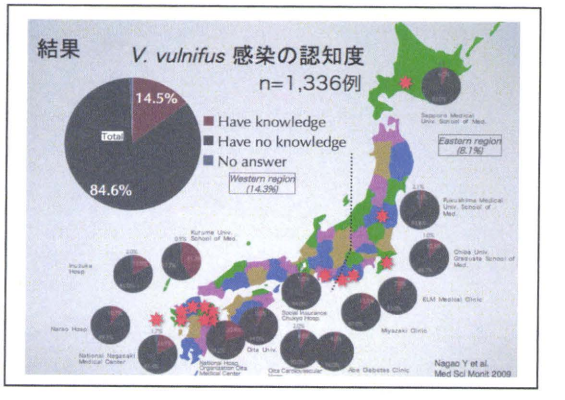
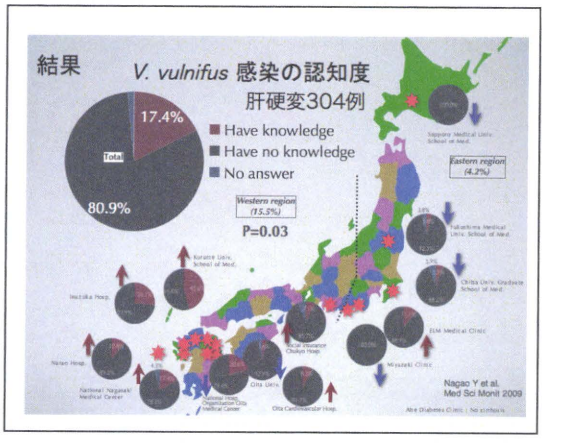


図 2：肝硬変患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染症の認識



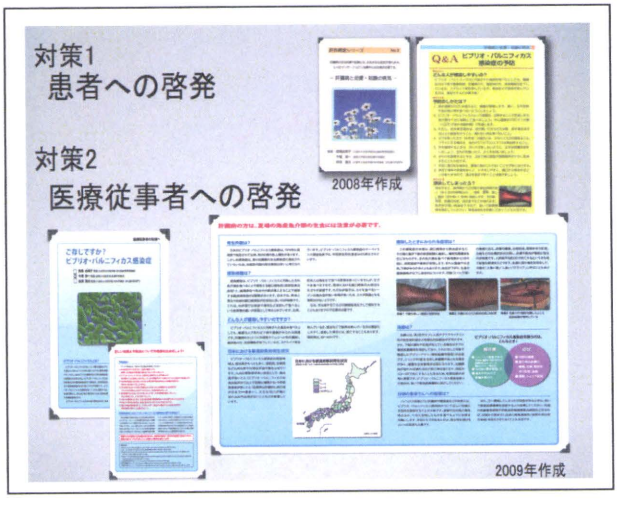
また、たとえビブリオ・バルニフィカス感染症を認識しているハイリスク患者であっても、「季節を気にせず生の魚介類を食べる」と回答した割合が高かった。

(2) 国民への啓発

ビブリオ・バルニフィカス感染症に対する正しい

知識を普及するために、患者向けの小冊子(平成20 年度)と医療従事者向けの小冊子(平成 21 年度)を作成した(図 3)。

図 3:啓発のための小冊子



(3)慢性肝疾患患者におけるビブリオ・バルニフィカス感染症に対する認識ー前年度との比較

平成 21 年度の再調査の結果(2009.6.1-10.31 久留米大実施)、肝疾患患者 205 例中 52.2%がビブリオ・バルニフィカス感染症を認識していた。昨年度も回答した患者は認識度が向上していた(78.4%)。

D. 考察

厚生労働省は、ビブリオ・バルニフィカス感染症に関する注意喚起を Website で公開しているが(平成 18 年 5 月 31 日 ビブリオ・バルニフィカスに関するQ & A http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/qa/060531-1.html#4)、「肝炎総合対策の推進」サイトとはリンクがなく、患者への情報提供は不十分であると言わざるを得ない。本研究の結果、肝疾患患者への同感染症の啓発は乏しいことが明白となった。

久留米大学患者が他施設に比べ高い認知度を示したのは、2006 年より啓発のためのポスターを院内に掲示し、チラシを設置しているためと考えられた。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正しい知識を普及するためには、患者並びに医療従事者への教育が不可欠である。生の魚介類を避けるという指導だけでなく、感染した際の症状や緊急連絡先を患者に周知することが必要である。

E. 結論

ビブリオ・バルニフィカスに感染すると、肝硬変や糖尿病の患者は死亡率が高い事実が明白である。しかし本調査によって、ビブリオ・バルニフィカス感染に対する患者の認知度は低いことが明らかとなった。本感染症に対する患者並びに医療従事者への教育、そして国としての取り組みが必要である(Nagao Y et al. Med Sci Monit 2009)。

研究2 C型肝炎と Oral Medicine の重要性

《①C型慢性肝疾患患者における口腔カンジダ症》

A. 研究目的

慢性肝疾患患者は、味覚障害、ドライマウス、扁平苔癬等の口腔粘膜疾患を随伴する。さらに、これらの粘膜疾患は、インターフェロン(IFN)治療によって、新規に発現あるいは増悪を起こすことがある。

一方、肝炎ウイルス感染患者は、自身の感染を認識していても、歯科医院などの医療機関で受診を拒否されるかもしれないと考え(長尾ら:感染症誌 2008;82:213-219)、健常者よりも口腔ケアが不良であることが報告されている。したがって、肝疾患患者には、Oral medicine(オーラルメディシン)的なケアが必要となる。

本研究では、C型慢性肝疾患患者において経時的に口腔カンジダ症の発症有無を観察した。

B. 研究方法

IFN 治療を完遂したC型慢性肝疾患患者 14 名について、スワブ法にて舌表面を擦過し、クロモアガーカンジダ培地を用いて塗抹培養を実施した。同一患者で、IFN 治療前、治療後 2 週間、治療後 3 カ月、治療後 6 カ月、治療終了時、治療終了後 6 カ月と経時的に検体を採取し、カンジダ菌の培養を行い、その発現率や定量を検討した。

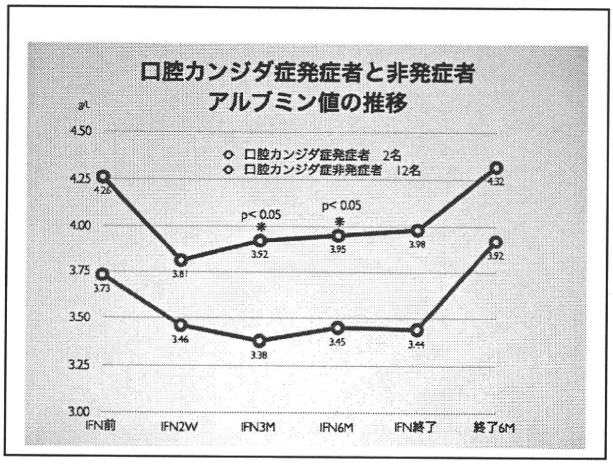
(倫理面への配慮)

調査は、久留米大学病院のクリニカルパスに基づき実施した。調査の目的と方法について説明し、同意と承諾の下で調査を実施した。

C. 研究結果

対象患者 14 名のうち、舌表面からカンジダ菌が検出されたのは 6 名 (42.9%) であった。IFN 治療中に1度でもカンジダ菌が検出された患者は (7 名)、全く検出されなかった患者 (7 名) に比べて、体重減少・粘膜病変の合併・外用ステロイド剤使用の 3 要因に有意差を示した。口腔カンジダ症発症者は、有意にアルブミン値が低値であった (図 4)。

図4: 口腔カンジダ症発症者と非発症者のアルブミン値の推移



《②BCAA・亜鉛含有食品が味覚に及ぼす影響》—Nagao et al. Med Sci Monit 2010—

A. 研究目的

慢性肝疾患患者は、味覚障害を合併し、肝疾患の病態が進展するとともに、血中亜鉛濃度が低値を示すことが知られている。一方、非代償性肝硬変患者は、しばしば食事摂取量が十分であるにもかかわらず、低アルブミン血症を呈するため、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤による治療が行われる。BCAA の長期投与が、イベント発生率 (肝癌発生、静脈瘤破裂、肝不全の進行) を有意に低下させることも、本邦大規模臨床試験で証明されている。

私どもは、慢性肝疾患患者に対する臨床試験を経て、BCAA・亜鉛含有栄養補助食品 (アミノフィール®) を開発した。本品摂取により、アルブミン値並びに亜鉛値が有意に上昇し、男性ではインスリン抵抗性改善作用を有することを明らかにした (Kawaguchi T, Nagao Y, et al. Int J Mol Med 2008) (Kawaguchi T, Nagao Y, et al. Liver Int 2007)。本研究では、本食品が肝疾患患者の味覚感度に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

当大学病院通院中の患者で、下記の条件を満たす 9 名を対象にした。

適応基準: ①ウイルス性肝疾患患者、②食事摂取量が保たれているにもかかわらず、低アルブミン血症 (3.5-4.0g/dL) を認める者。ただし、肝性脳症を認める者、腹水を認める者、肝細胞癌を認める者、腎不全を認める者は除外した。すなわち、慢性肝疾患患者 9 名 (C型慢性肝炎 5 名、C型肝硬変 3 名、C型慢性肝炎インターフェロン治療後 SVR1 例) を対象とした。このうち、1名のみが味覚異常を自覚し、8 名は自覚がなかった。

上記患者に対し、アミノフィール摂取前と90 日摂

取後の 4 味(甘・塩・酸・苦)について味覚定性定量検査並びに生化学検査を実施し、比較検討した。味覚感度は、4 味を各々6 スケール(Ⅰ〜Ⅵ)に分類し、Ⅰ・Ⅱ・Ⅲを標準感度、Ⅳ・Ⅴ・Ⅵを異常感度とした。右側鼓索神経領域を判定味覚領域とした。

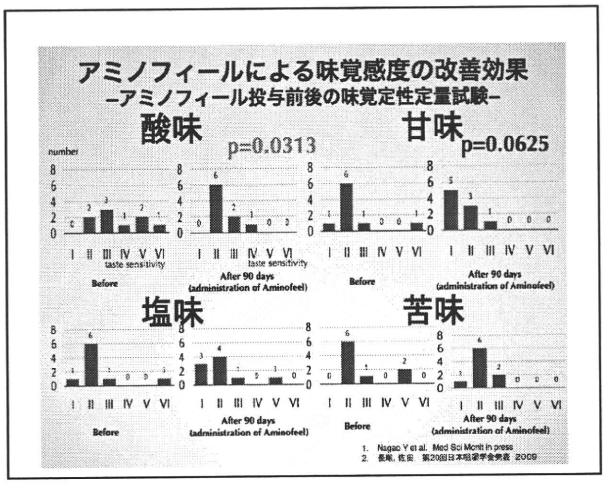
(倫理面への配慮)

本研究は久留米大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。調査の目的と方法について説明し、同意と承諾の下で調査を実施した。

C. 研究結果

9 名のうち 1 名のみが、味覚異常を自覚していたにもかかわらず、酸味では 4 名が、苦味では 2 名が味覚異常所見を示した。アミノフィール摂取 90 日後に、酸味の感度は有意に改善し(P=0.0313)、甘味も改善傾向を示した(P=0.0625)(図 5)。生化学検査では、亜鉛値がアミノフィール摂取後に有意に上昇した(84.1±18.0 vs. 108.4±23.5, P=0.0209)。

図5:BCAA・亜鉛含有食品による味覚感度の改善効果



《③C型肝疾患患者における歯牙疾患の治療意義》 -Nagao et al. Virol J 2010-

A. 研究目的

歯牙疾患が原因で IFN 治療導入することができなかった症例について検討した。

B. 研究方法

2003 年 12 月〜2010 年 6 月までに、PegIFN 治療(併用を含む)目的のために久留米大学に入院した570名について、口腔内とくに歯牙疾患による感染源の有無を審査し、歯牙疾患が IFN 治療の導入を妨げたかどうかを検討した。

(倫理面への配慮)

調査は、久留米大学病院のクリニカルパスに基づき実施した。調査の目的と方法について説明し、同意と承諾の下で調査を実施した。

C. 研究結果

570 名のうち 6 名が、根尖性歯周炎、辺縁性歯周炎、歯髄炎、智歯周囲炎等の歯牙疾患による急性感染によって導入できなかった。6 名は、歯科治療終了後にIFN治療導入に成功したものの、導入が平均 61.3 日遅延した(最高 105 日)(図 6)。唾液分泌量を測定した 531 名のうち、10.2%にドライマウスを認めた。

図6:歯牙疾患が IFN 治療導入を妨げた 6 例

歯牙疾患がIFN治療導入を妨げた6例

No.	年齢	性別	肝疾患	HCV RNA	HCV genotype	IFN治療が導入できなかった歯科疾患	IFN治療開始までの遅延期間	合併症	IFN治療	IFN効果
1	50	F	CH-C	960 KIU/ml	1b	右頬部炎 (6⌋ per.起因)	49	副鼻腔ポリープ	Peg-IFNα2b /RBV	TR
2	67	M	CH-C	3940 KIU/ml	1b	#1. 76⊤6 P急発, AA, #2. 76⊤6 P4, #3. ⌋67P4	105	胃潰瘍	Peg-IFNα2b /RBV	NR
3	36	M	CH-C	over 500 KIU/ml	1b	7⌉ per.	4	なし	Peg-IFNα2b /RBV	SVR
4	47	F	CH-C	43 KIU/ml	2a	#1. 4⌋5, 5⌉ Pul, #2 ⌋34, 4⌉ C4, #3 2⌋C	97	高血圧、進行癌癌、胆石	Peg-IFNα2a	SVR
5	59	F	LC-C	471 KIU/ml	2a	#1. 2⊤ per. GA, #2. 1⊤1 C2	105	うつ病、高血圧、変形性脊椎症	Peg-IFNα2b /RBV	SVR
6	25	F	CH-C	6.2 logIU/mL	1b	#1. 8⊤ perico. #2. 8⊤8 半埋伏歯	8	なし	Peg-IFNα2b /RBV	SVR

D. 考察

①C型慢性肝疾患患者における口腔カンジダ症: C型慢性肝疾患患者の約半数に、舌表面からカンジダ菌が検出された。IFN 治療中は、カンジダ症等の日和見感染にも注意が必要である。

②BCAA・亜鉛含有食品が味覚に及ぼす影響: C型慢性肝疾患患者には味覚異常を自覚していなくても、味覚異常所見並びに血中亜鉛濃度が低値であることが示された。亜鉛を含有するアミノフィールは、味覚感度並びに亜鉛値の改善に有用であった。以上より、アミノフィールは、味覚異常者にとって有益なサプリメントであると考えられた。

③C型肝疾患患者における歯牙疾患の治療意義: IFN 治療導入前には感染源の治療を行うべきである。

E. 結論

IFN 治療中は、唾液量が減少し、カンジダ菌の菌種が増える傾向にあった。口腔カンジダ症は、アルブミン値が有意に低い。粘膜病変の合併が、口腔カンジダ症を増加させることから、IFN 治療中はとくに粘膜疾患の治療が大切である。

一方、肝疾患患者は、自覚症状がなくても味覚感度が低下することがわかったが、BCAA・亜鉛含有食品(アミノフィール)は、味覚感度を上げるのに有用なサプリメントであった (Nagao et al. Med Sci Monit 2010)。

口腔内の感染源になりうるカリエスや歯周病といった歯牙疾患は、IFN 治療導入を妨げることが明確であり、IFN 治療導入前には感染源の治療を行うべきである (Nagao et al. Virol J 2010)。

研究3 九州X町住民のアルブミン値と予後 ～12 年間の疫学調査から

-Nagao et al. Virol J 2010-

A. 研究目的

低アルブミン血症は、生存率に関連すると言われているが、地域住民での長期予後に関する報告は少ない。私どもは 1990 年よりスクリーニングしている九州X町(HCV 高感染地区、地域住民のHCV 抗体陽性率 24%)で、低アルブミン血症が生存率に関与しているかどうかを検討した。

B. 研究方法

1990 年に検診を実施した九州X町住民の 1 割に相当する住民 509 名において、12 年後に生死が判明したのは 454 名であった。12 年間で、死亡した住民 69 名については、死亡に関わる因子を多変量解析した。

C. 研究結果

12 年間の経過観察が行えた地域住民 454 名において、低アルブミン血症の住民(Alb< 4.0 g/dL, 25 名)は有意に死亡率が高く(68%)、肝癌死亡者が多かった(図 7)。地域住民の死亡に関わる因子は、50 歳以上・低アルブミン血症・AST 値異常・喫煙歴・非アルコール摂取で、オッズ比は各々20.65, 10.79, 2.58, 2.24, 2.08 であった(図 8)。

図7:アルブミン値別の生存率

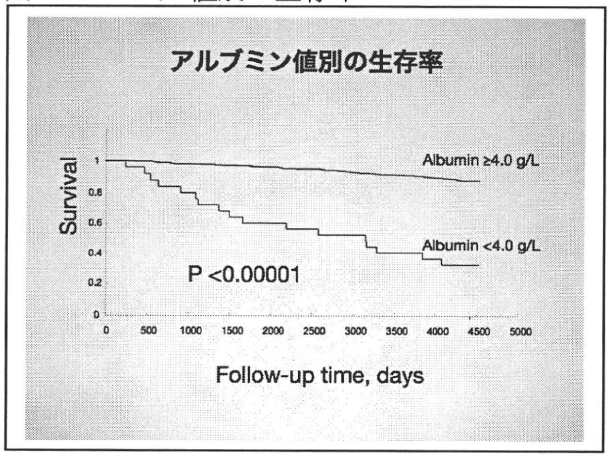


図8:死亡に関わる因子(多変量解析より)

死亡に関わる因子　多変量解析より

因子	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)		P value
50 years or older	20.65	7.08-88.71	< 0.0001
Albumin <4.0 g/L	10.79	4.02-32.75	< 0.0001
Abnormal AST level (≥ 40 IU/L)	2.58	1.14-5.79	< 0.05
History of smoking (yes)	2.24	1.08-4.65	< 0.05
Non-alcohol consumption	2.08	1.03-4.36	< 0.05

D. 考察

低アルブミン血症は、死亡に関する独立因子であることが証明された。高齢化するわが国の慢性肝疾患患者において、アルブミン値を上げる施策も大切となる。

E. 結論

低アルブミン血症は、死亡に関する独立因子として重要な因子である(Nagao et al. Virol J 2010)。

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

《2008 年度》

1. Nagao Y, Kawasaki K, Sata M. Insulin resistance and lichen planus in patients with HCV-infectious liver diseases. J Gastroenterol Hepatol 2008; 23: 580-585.
2. Nagao Y, Matsuoka H, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. HBV and HCV infection in Japanese dental care workers. Int J Mol Med 2008; 21: 791-799.
3. Kawaguchi T, Nagao Y, Matsuoka H, Ide T, Sata M. Branched-chain amino acid-enriched supplementation improves insulin resistance in patients with chronic liver disease. Int J Mol Med 2008; 22: 105-112.
4. 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: 625-631.
5. Nagao Y, Kawakami Y, Yoshiyama T, Sata M. Analysis of factors interfering with the acceptance of interferon therapy by HCV-infected patients. Med Sci Monit 2008; 14: 45-52.
6. 長尾由実子, 川口 巧, 井出 達也, 佐田通夫. HCV あるいは HBV 感染者における歯科治療時の自己申告調査. 感染症誌 2008; 82: 213-219.
7. 長尾由実子, 佐田通夫. 日常診療に必要なウイルス肝炎の知識と対策 A 型肝炎の現況と予防. 臨床と研究 2008; 85: 964-968.
8. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎ウイルス感染者に対するインターフェロン治療の状況ー患者と医師のアンケート調査からー. HCV News letter 2008; 3: 1-4.
9. 長尾由実子. HCV 感染者におけるインターフェロン治療の実態調査ー肝臓専門医と非専門医の違いー. 第5回肝臓病研究会シンポジウム記録集 2008; 12-16.
10. 長尾由実子, 今福信一, 佐田通夫. 肝臓病の方の皮膚や粘膜には、さまざまな症状が現れます。とくにインターフェロン治療中には注意が必要です。ー肝臓病と皮膚・粘膜の病気ー. 肝外病変シリーズ 2008; 2: 1-22.
11. 長尾由実子, 佐田通夫. 患者さんの質問に答える 慢性肝疾患診療改訂 2 版. 南山堂

東京 1-203 頁.

12. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎患者が専門医に聞く 88 の質問 追補版. 進行医学出版社 東京 1-132 頁.

《2009 年度》

13. Nagao Y, Matsuoka H, Seike M, Yamasaki K, Kato J, Nakajima T, Miyazaki Y, Ohno T, Inuzuka S, Ohira H, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Mori T, Honda K, Kawaguchi T, Ide T, Sata M. Knowledge about Vibrio vulnificus infection in Japanese patients with liver diseases: A prospective multicenter study. Med Sci Monit 2009; 15: 115-120.

14. Nagao Y, Sata M. High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma. Med Sci Monit 2009; 15: 453-459.

15. 長尾由実子,佐田 通夫. C型肝炎でみられる肝外病変にはどのようなものがあるのか？現場の疑問に答える 肝臓病診療 Q&A 中外医学社 東京 113-116 頁.

16. 長尾由実子, 佐田通夫. C型肝炎ウイルス感染者における医療連携の在り方. 医療情報誌 シュネラー 2009; 71: 22-27.

17. 長尾由実子. 進歩する肝疾患診療と病診連携 「インターフェロン治療の理解・認知不足の背景を探る－患者・医師対象アンケート調査からの考察－」 Medical Tribune 2009: 144.

18. 長尾由実子, 今福信一, 佐田通夫.ご存じですか？ビブリオ・バルニフィカス感染症 中外製薬株式会社 2009: 1-4.

《2010 年度》

19. 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: 7-12.

20. Nagao Y, Sata M. Dental problems delaying the initiation of interferon therapy for HCV-infected patients. Virol J 2010; 7: 192.

21. Nagao Y, Sata M. Serum albumin and mortality risk in a hyperendemic area of HCV infection in Japan. Virol J 2010; 7: 375.

22. 佐田通夫、長尾由実子、大坪維範、岡村 孝. C型肝炎. 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. 犬山シンポジウム記録刊行会 2010; 27: 137-142.

23. 長尾由実子、佐田通夫. C 型肝炎の臨床最前線. IFN 治療普及のための戦略. 肝胆膵 2010; 61: 28-35.

24. 長尾由実子、佐田通夫. 肝炎ウイルスによる肝外病変. 今日の消化器疾患治療指針 第3版. 医学書院 東京. 2010: 592-595.

25. 長尾由実子、佐田通夫. 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－. HCV 感染の natural course を探る: わが国におけるコホート研究. 山形大学出版会 山形. 2010: 23-32.

26. Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M. Taste alterration in palliative care. Handbook of Nutrition and Diet in Palliative Care. 2011 in press.

2. 学会発表

1. 長尾由実子,佐田通夫. HCV あるいは HBV 感染者における歯科治療時の自己申告調査. 第83回日本感染症学会総会・学術講演会 2009.4.23-24 東京

2. 長尾由実子, 佐田通夫. 歯科医療従事者における B 型並びに C 型肝炎ウイルス感染

調査. 第83回日本感染症学会総会・学術講演会 2009.4.23-24 東京

3. 長尾由実子, 佐田通夫. 分岐鎖アミノ酸(BCAA)・亜鉛含有食品が味覚感度に及ぼす影響. 日本咀嚼学会学術大会第 20 回記念大会 2009.10.3-4 福岡

4. 長尾由実子,佐田通夫. インターフェロン治療の理解・認知不足の背景を探る一患者・医師対象アンケート調査からの考察. JDDW 2009.10.14-17 京都

5. 長尾由実子. サテライトシンポジウム「HCV感染のnatural courseを探る:わが国におけるコホート調査」 九州X町の疫学研究一肝疾患並びに肝外病変の病態と治療の方策一. 第46回日本肝臓学会、山形市、2010.5.27-29.

6. 長尾由実子、佐田通夫. HCV あるいは HBV 感染者における歯科治療時の自己申告調査. 第 55 回 (社) 日本口腔外科学会総会・学術大会、千葉市、2010.10.16-18.

7. 長尾由実子、佐田通夫. 歯科医療従事者におけるB 型並びにC 型肝炎ウイルス感染の実態調査. 第 55 回 (社) 日本口腔外科学会総会・学術大会、千葉市、2010.10.16-18.

H. 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）
総合分担研究報告書（平成 20ー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： 今福信一　福岡大学医学部皮膚科学講座　准教授

研究： C型肝炎と乾癬の合併の現状および治療法確立のための研究

研究要旨

乾癬は慢性の炎症性皮膚疾患で、全国調査では乾癬患者の約 6%に C 型肝炎が合併していると推測され、皮膚疾患一般平均より高い。福岡大学病院での詳細調査では HCV は乾癬患者の 5.2%(24/451)で、HCV 感染は殆どの例で乾癬の発症に先行していて、乾癬の発症要因の一部の可能性があると考えられた。それらの患者は免疫抑制剤を含めた乾癬の治療によっても肝炎の悪化は認められなかった。逆に免疫を賦活化する IFNα治療は乾癬の症状を悪化させていた。これらのことから C 型肝炎は炎症を持続することで乾癬の誘因となると考えられた。全国の皮膚科専門医にアンケート調査を行ったところ、現状で 24%が HCV 陽性の乾癬患者に免疫抑制剤を使用していた。また、それらの患者の 40%は IFNα治療を受けていた。乾癬が悪化する可能性のある IFNα治療は十分な説明が必要で、乾癬患者の安全な IFN 治療のプロトコール策定が望まれた。HCV による乾癬の発症を検討するため患者血清、皮膚の TNFα をはじめとした炎症性サイトカインを測定したが HCV 感染の有無では差が無く、さらなる検討を要すると考えられた。

A．研究目的

乾癬は本邦での有病率約0.06~0.1%、患者数10万人と推測されている慢性難治性の炎症性角化症である。過去の報告では乾癬患者にはC型肝炎の頻度が高く、疾患との関連性が考えられているが現状ではその相関は不明である。従って初年度はHCV陽性の乾癬患者がどの程度存在するか、全国の皮膚科へ調査票を送って検討した。また乾癬の治療は移植免疫抑制剤であるシクロスポリンの全身投与が中心となるが、C型肝炎を有する患者に対してどのような治療が行われているか検討した。次年度はそのような症例の詳細調査を目的とした。すなわちHCV感染は乾癬の発症に先立っているのか、両者の治療は互いに影響を及ぼすのか、患者の転帰などについて検討した。さらに、3年目にはHCVと乾癬がなぜ合併するのかを免疫学的な側面から検討した。これらの研究はいずれもC型慢性肝炎を合併する乾癬患者がどのような治療を受ければ両疾患の安全な改善が得られるのかを確立する目的で行った。また派生的に乾癬とC型慢性肝炎の発症に関与する共通因子を探る目的もあった。

B．研究方法