

- retrograde transvenous obliteration for gastric varices in relation to haemodynamics in the short gastric vein. *Br J Radiol.* 2009 Nov;82(983):930–5.
26. Yonemitsu Y, Imazeki F, Chiba T, Fukai K, Nagai Y, Miyagi S, Arai M, Aoki R, Miyazaki M, Nakatani Y, Iwama A, Yokosuka O. Distinct expression of polycomb group proteins EZH2 and BMI1 in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol.* 2009 Sep;40(9):1304–11.
 27. Fujiwara K, Kojima H, Yonemitsu Y, Yasui S, Imazeki F, Miki M, Suzuki K, Sakaida I, Okita K, Tanaka E, Omata M, Yokosuka O. Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in sera from patients with hepatitis A of various severities. *Liver Int.* 2009 Jul;29(6):838–45.
 28. Maruyama H, Takahashi M, Ishibashi H, Okugawa H, Okabe S, Yoshikawa M, Yokosuka O. Ultrasound-guided treatments under low acoustic power contrast harmonic imaging for hepatocellular carcinomas undetected by B-mode ultrasonography. *Liver Int.* 2009 May;29(5):708–14.
 29. Nakamoto S, Kanda T, Yonemitsu Y, Arai M, Fujiwara K, Fukai K, Kanai F, Imazeki F, Yokosuka O. Quantification of hepatitis C amino acid substitutions 70 and 91 in the core coding region by real-time amplification refractory mutation system reverse transcription-polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(7):872–7.
 30. Chiba T, Miyagi S, Saraya A, Aoki R, Seki A, Morita Y, Yonemitsu Y, Yokosuka O, Taniguchi H, Nakauchi H, Iwama A. The polycomb gene product BMI1 contributes to the maintenance of tumor-initiating side population cells in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 7742–7749.
 31. Maruyama H, Okugawa H, Yoshizumi H, Kobayashi S, Yokosuka O. Hemodynamic features of gastrosplenic shunt: a Doppler study in cirrhotic patients with gastric fundal varices. *Acad Radiol.* 2008; 15: 1148–1154.
 32. Tomizawa M, Toyama Y, Ito C, Toshimori K, Iwase K, Takiguchi M, Saisho H, Yokosuka O. Hepatoblast-like cells enriched from mouse embryonic stem cells in medium without glucose, pyruvate, arginine, and tyrosine. *Cell Tissue Res* 2008; 333: 17–27.
 33. Kobayashi S, Maruyama H, Okugawa H, Yoshizumi H, Matsutani S, Ebara M, Yokosuka O. Contrast-enhanced US with Levovist for the diagnosis of hepatic hemangioma: time-related changes of enhancement appearance and the hemodynamic background. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 1222–1228.
 34. Tada M, Kanai F, Tanaka Y, Tateishi K, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Muroyama R, Fukai K, Imazeki F, Kawabe T, Yokosuka O, Omata M. Down-regulation of hedgehog-interacting protein through genetic and epigenetic alterations in human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3768–3776.
 35. Inada M, Yokosuka O. Current antiviral therapies for chronic hepatitis B. *Hepatology Res.* 2008; 38: 535–542.

36. Maruyama H, Yoshikawa M, Yokosuka O. Current role of ultrasound for the management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 1710-1719.
37. Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kanda T, Kojima H, Saisho H. Prevalence of diabetes mellitus and insulin resistance in patients with chronic hepatitis C: comparison with hepatitis B virus-infected and hepatitis C virus-cleared patients. *Liver Int* 2008; 28: 355-362.
38. Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Fukai K, Arai M, Imazeki F, Suzuki A, Suzuki H, Sadahiro T, Oda S, Yokosuka O. Efficacy of combination therapy of antiviral and immunosuppressive drugs for the treatment of severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2008; 43: 711-719.
2. 学会発表
1. 東郷聖子、新井誠人、沖津恒一郎、米満裕、千葉哲博、神田達郎、藤原慶一、金井文彦、深井健一、今関文夫、横須賀收。高感度HBs抗原定量と臨床的背景および発癌との関連の検討。第46回日本肝臓学会総会 山形、肝臓 51 巻、A141 頁、2010 年
 2. 東郷聖子、新井誠人、沖津恒一郎、米満裕、千葉哲博、神田達郎、藤原慶一、金井文彦、深井健一、今関文夫、横須賀收。HBs 抗原量に着目した HBe 抗原陽性慢性 HBV キャリアの長期フォローアップ検討。第 46 回日本肝臓学会総会 山形、肝臓 51 巻、A141 頁、2010 年
 3. 石橋啓如、丸山紀史、高橋正憲、横須賀收。急性門脈血栓症の治療効果予測におけるソナゾイド造影超音波の有用性の検討。第 46 回日本肝臓学会総会 山形、肝臓 51 巻、A222 頁、2010 年
 4. 神田達郎、今関文夫、横須賀收。急性 A 型肝炎に対する新たな対策。第 14 回日本肝臓学会大会 横浜、肝臓 51 巻、A489 頁、2010 年。
 5. 新井誠人、今関文夫、横須賀收。HBe 抗体陽性 HBV キャリアにおける発癌スクリーニング。第 14 回日本肝臓学会大会 横浜、肝臓 51 巻、A496 頁、2010 年。
 6. 新井誠人、今関文夫、横須賀收。高精度 HBs 抗原定量検査は、B 型肝炎ウイルスキャリアの治療戦略を変えるか。第 14 回日本肝臓学会大会 横浜、肝臓 51 巻、A461 頁、2010 年。
 7. 楊伶俐、神田達郎、今関文夫、藤原慶一、横須賀收。A 型肝炎ウイルスの翻訳、複製に対する Amantadine、IFN 併用効果の検討。第 14 回日本肝臓学会大会 横浜、肝臓 A605 頁、2010 年
 8. 石橋啓如、丸山紀史、横須賀收。門脈血栓症の治療効果予測におけるソナゾイド造影超音波の有用性。第 14 回日本肝臓学会大会、横浜、肝臓 A513 頁、2010 年
 9. 高橋正憲、丸山紀史、横須賀收。肝細胞癌の分化診断におけるソナゾイド造影超音波の有用性。第 95 回日本消化器病学会総会 札幌、日本消化器病学会雑誌 106 巻、A193、2009 年
 10. 中本晋吾、今関文夫、深井健一、藤原慶一、新井誠人、米満裕、神田達郎、横須賀收。HCV コア aa70、91 変異に関する臨床背景の検討。第 45 回日本肝臓学会総会 神戸、肝臓 50 巻 A70、2009 年。
 11. 今関文夫、深井健一、横須賀收。HBV 変異と病態。第 45 回日本肝臓学会総会 神戸、肝臓 50 巻 A37、2009 年

12. 高橋正憲、丸山紀史、石橋啓如、岡部真一郎、吉川正治、横須賀收. ソナゾイド造影超音波は肝細胞癌の分化度診断に有用である. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸、肝臓 50 卷 A60, 2009 年
13. 安井伸、藤原慶一、横須賀收. 急性発症型自己免疫性肝炎重症例、劇症例の検討. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸、肝臓 50 卷 A102, 2009 年
14. 新井誠人、別宮壇、今関文夫、米満裕、神田達郎、藤原慶一、深井健一、横須賀收. HBe 抗原陰性、慢性 B 型肝炎の長期予後の検討. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸、肝臓 50 卷 A195, 2009 年。
15. 石橋啓如、丸山紀史、高橋正憲、今関文夫、横須賀收、神山直久. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸、肝臓 50 卷 A221, 2009 年。
16. 藤原慶一、安井伸、米満裕、中野雅行、横須賀收. 急性発症型自己免疫性肝炎における肝再生状態の形態的検討. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸、肝臓 50 卷 A389, 2009 年。
17. 今関文夫、中本晋吾、横須賀收. PEG-IFN、RBV 併用治療無効例の背景と対策. 第 13 回日本肝臓学会大会 京都、肝臓 50 卷 A452, 2009 年。
18. 中本晋吾、今関文夫、米満裕、新井誠、神田達郎、藤原慶人、深井健一、金井文彦、横須賀收. HCV コア変異の IFN シグナルに与える影響に関する解析. 第 13 回日本肝臓学会大会 京都、肝臓 50 卷 A516, 2009 年。
19. 中本晋吾、今関文夫、米満裕、新井誠、神田達郎、藤原慶人、深井健一、金井文彦、横須賀收. HCV コア変異と肝発癌との関連に関する解析. 第 13 回日本肝臓学会大会 京都、肝臓 50 卷 A559, 2009 年。
20. 神田達郎、今関文夫、横須賀收. C 型肝炎ウイルス NS5A によるインターフェロンガンマ産生抑制の検討. 第 51 回日本消化器病学会大会 京都、日本消化器病学会雑誌 106 卷、A555, 2009 年。
21. 今関文夫、中本晋吾、横須賀收. PEG-IFN、RBV 併用治療無効例の背景と対策. 第 51 回日本消化器病学会大会 京都、日本消化器病学会雑誌 106 卷、A629, 2009 年。
22. 高橋正憲、丸山紀史、横須賀收. 早期肝癌の診断ストラテジー:ソナゾイド造影超音波による分化度の推定. 第 51 回日本消化器病学会大会 京都、日本消化器病学会雑誌 106 卷、A694, 2009 年。
23. 今関文夫、藤原慶一、横須賀收. A 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態. 第 12 回日本肝臓学会大会 (JDDW2008) 東京, 2008.
24. 千葉哲博、横須賀收、岩間厚志. 肝臓における癌幹細胞システムの成立・維持メカニズム. 第 12 回日本肝臓学会大会 (JDDW2008) 東京, 2008.
25. 丸山紀史、奥川英博、横須賀收. 孤立性胃静脈瘤に対する B-RTO:治療時の背景因子と予後の関連について. 第 37 回日本肝臓学会東部会 東京, 2008.
26. 岡部真一郎、吉川正治、横須賀收. 初回治療として内科的局所療法を施行した肝細胞癌例の治療経過一死亡例における検討. 第 37 回日本肝臓学会東部会 東京, 2008.
27. 関 厚佳、千葉哲博、宮城 聡、中内啓光、横須賀收、岩間厚志. ポリコム遺伝子産物 Bmil は肝臓における癌幹細胞の維持に必須である. 第 44 回日本肝臓学会総会 松山, 2008.

28. 藤原慶一, 小島広成, 横須賀 收. Real time RT-PCRによるA型肝炎症例におけるウイルス量の推移の検討. 第12回日本肝臓学会大会(JDDW2008) 東京, 2008.
29. 別宮 壇, 新井誠人, 今関文夫, 米満 裕, 藤原慶一, 深井健一, 横須賀 收. HBe抗体陽性HBVキャリアの予後予測因子の検討. 第94回日本消化器病学会総会 福岡, 2008.
30. 高橋正憲, 丸山紀史, 石橋啓如, 奥川英博, 岡部真一郎, 吉川正治, 横須賀 收. B-mode超音波での認識が困難な肝内小病巣の検出に対するソナゾイド造影超音波の応用. 第94回日本消化器病学会総会 福岡, 2008.
31. 高橋正憲, 丸山紀史, 石橋啓如, 奥川英博, 岡部真一郎, 吉川正治, 横須賀 收. ソナゾイド造影超音波における腫瘍血流検出能の検討:経静脈性造影CT, 血管造影下CTとの比較. 第44回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
32. Fujiwara K, Nakano M, Yasui S, Yonemitsu Y, Yokosuka O. Examination of hepatic progenitor cell and ductular reaction in acute onset autoimmune hepatitis. AASLD (The Liver Meeting 2008) San Francisco, USA, 2008.
33. Fujiwara K, Kojima H, Yasui S, Yonemitsu Y, Arai M, Fukai K, Imazeki F, Yokosuka O. Hepatitis a viremia in the course of hepatitis a by real-time PCR. AASLD (The Liver Meeting 2008) San Francisco, USA, 2008.
34. 高橋正憲, 丸山紀史, 石橋啓和, 岡部真一郎, 吉川正治, 横須賀 收. 肝細胞癌における経時的なソナゾイド造影超音波所見の変化に関する検討. 第37回日本肝臓学会東部会 東京, 2008.
35. 米満 裕, 今関文夫, 深井健一, 千葉哲博, 新井誠人, 藤原慶一, 張 凱宇, 岩間篤志, 横須賀 收. 肝細胞癌におけるポリコム遺伝子発現の臨床病理学的検討. 第94回日本消化器病学会総会 福岡, 2008.
36. Maruyama H, Okugawa H, Yokosuka O. Hemodynamics in the gastroduodenal shunt on doppler ultrasound reflect the grading and bleeding of gastric fundal varices. 2008DDW San Diego, USA, 2008.
37. 米満 裕, 今関文夫, 深井健一, 藤原慶一, 新井誠人, 横須賀 收. 当科における肝硬変の成因別実態. 第44回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
38. 藤原慶一, 福田吉宏, 小出明範, 真田昌彦, 横須賀 收. 自己免疫性肝炎の急性肝炎様発症と考えられた症例の臨床病理的検討. 第44回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
39. 丸山紀史, 奥川英博, 横須賀 收. 排血路の血行動態からみた孤立性胃静脈瘤の病態. 第44回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
40. 青木竜太郎, 千葉哲博, 宮城 聡, 紙谷聡英, 横須賀 收, 岩間厚志. Bmi1遺伝子欠損マウスを用いた肝幹・前駆細胞の機能解析. 第44回日本肝臓学会総会 松山, 2008.
41. 石橋啓如, 丸山紀史, 高橋正憲, 奥川英博, 今関文夫, 横須賀 收, 神山直久. 高温圧送信法を併用したソナゾイド造影超音波による肝線維化の診断. 第12回日本肝臓学会大会(JDDW2008) 東京, 2008.
42. 石橋啓如, 丸山紀史, 高橋正憲, 奥川英博, 今関文夫, 横須賀 收, 神山直久. 慢性肝疾患の線維化診断に対するソナゾイ

ド造影超音波の応用:微小気泡の流入動態からみた検討. 第 12 回日本肝臓学会大会(JDDW2008) 東京, 2008.

43. 米満 裕, 今関文夫, 千葉哲博, 深井健一, 藤原慶一, 新井誠人, 岩間厚志, 横須賀 收. 肝細胞癌における EZH2, Bmi1 の発現と、その機序解析. 第 12 回日本肝臓学会大会(JDDW2008) 東京, 2008
44. 高橋正憲, 丸山紀史, 石橋啓如, 奥川英博, 岡部真一郎, 吉川正治, 横須賀 收. ソナゾイド造影超音波における腫瘍血流検索能の検討:経静脈性造影 CT、血管造影下 CTとの比較. 第 50 回日本消化器病学会大会(JDDW2008) 東京, 2008.
45. 岡部真一郎, 吉川正治, 篠崎勇介, 丸山紀史, 横須賀 收. 肝障害度 C の患者の肝細胞癌における局所治療の適応の再検討. 第 50 回日本消化器病学会大会(JDDW2008) 東京, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

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:大平 弘正 福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科学講座 教授

研究協力者:阿部 和道 福島県立医科大学消化器・リウマチ膠原病内科学講座 助教

研究課題:自己免疫性肝炎における肝硬変進展に関する病態解析

研究要旨:自己免疫性肝炎(AIH)における肝硬変(LC)進展例の実態を明らかとし、その臨床病態を解明することを目的とし、班研究に参加する久留米大学、大分大学、千葉大学、福島県立医科大学の4施設で3年間に登録されたAIH症例300例を対象として検討を行った。登録されたLC症例は62例(20.6%)であり、うち54例(87.1%)は初診時すでにLCであった。LC例、非LC例の2群間でAIH診断時の臨床検査値を比較すると、それぞれ、年齢、Alb、血小板数、PT、 γ -globulin値、AST、ALT、生存率において有意差が認められた。肝組織所見には、線維化の進行度以外には差を認めなかった。経過観察中のLC進展例は、非LC例と比較し有意に再燃率が高かった。また、ステロイド剤使用前に血清IgG4が測定可能であったAIH 69例を検討すると、血清IgG4高値(135 mg/dl以上)は5例(7.2%)であり、IgG4高値例と低値例で比較すると、LC率、血小板数、TBで有意差を認めた。一部の症例で免疫染色にて門脈域にIgG4陽性形質細胞を認めたが、いずれも浸潤の程度は軽度であった。本研究の結果、①AIHにおけるLC症例は診断時にすでに多くがLCへ進展していること、②再燃するAIH症例はLC進展の可能性が高いことが明らかとなり、これら症例では早期に診断し速やかにステロイド剤や免疫抑制剤を導入することが重要である。さらに、血清IgG4高値例でLC率が高いことからIgG4とLC進展との関連が示唆され、今後更なる検討が必要と思われた。

A. 研究目的

自己免疫性肝炎(Autoimmune hepatitis, AIH)は、中年の女性に多く発症する肝炎で、血中 γ グロブリンの上昇と抗核抗体(ANA)といった自己抗体の出現を特徴とする。初診時にすでに肝硬変(LC)となっている症例も少なくない。経過観察中のAIHのうち約20%がLCへ進展し、再燃と関連があることが報告されている(Czaja A, et al.1980, Verma S, et al.2004)。LCへ進展するAIHの病態は未だ不明な点が多く、この病態解明には再燃に関する因子を解析することが重要である。

本研究の目的は、AIHにおけるLC進展例の実態を明らかとし、その臨床病態を解明することである。

B. 研究方法

本研究は、AIH登録症例全てを対象とするretrospective studyである。診断時に肝生検が施行されている、または、I AHGスコアで疑診例以上のAIH症例を対象に、調査項目を記載し、集計・解析した結果を公表する。久留米大学、大分大学、千葉大学、福島県立医科大学の4施設で約300例を目標とした。

(倫理面への配慮)

厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて匿名化した上で、登録患者のプライバシーに配慮し、調査、解析を実施する。

C. 研究結果

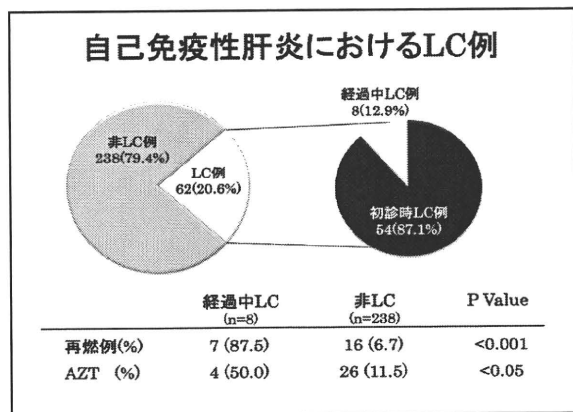
(1) AIH 症例の背景

各施設から登録された症例数は 300 例であった。男女比は 35:265, 平均年齢 61 歳, 平均観察期間は 78 ヶ月, AIH スコア 15 点であった。

(2) AIH における LC 例

LC 症例は 62 例 (20.6%) であり, うち 54 例 (87.1%) は診断時すでに LC であった。LC 例, 非 LC 例の 2 群間で AIH 診断時の臨床検査値を比較検討すると, 年齢 (66 vs 60, $p < 0.01$), Alb (3.2 vs 3.7 g/dl, $p < 0.01$), 血小板数 (14.3 vs 19.2 $\times 10^4/\text{mm}^3$, $p < 0.01$), PT (69 vs 85 %, $p < 0.01$), γ -globulin 値 (2.8 vs 2.2 g/dl, $p < 0.01$), ALT (183 vs 368 IU/L, $p < 0.05$), 生存率 (81.3% vs 97.5%, log-rank test; $p < 0.05$) で有意差を認めた。肝組織所見には, 線維化以外は有意な差は認めなかった。観察中の LC 進展例は, 非 LC 例と比較し有意に再燃率, 免疫抑制剤使用率が高かった (図 1)。

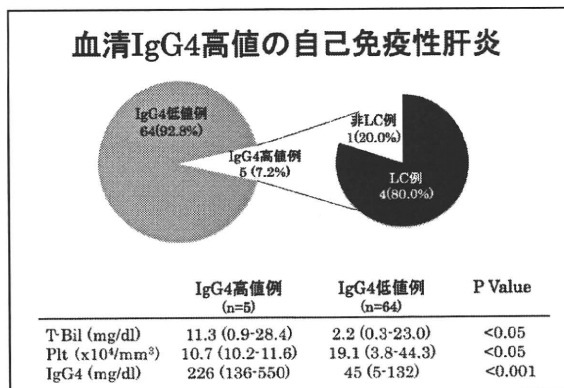
図1: AIH における LC 例



さらに血清 IgG4 高値 (135 mg/dl 以上) は 5 例 (7.2%) であり, IgG4 高値例と低値例 (135 mg/dl 未満) で比較すると, LC 率 (80.0 vs 20.3%, $p < 0.05$), 血小板数 (10.7 vs 19.1 $\times 10^4/\text{mm}^3$, $p < 0.05$), TB (11.3 vs 2.2 mg/dl, $p < 0.05$) で有意差を認めた。門脈域に IgG4 陽性形質細胞を認めた症例は, いずれも浸

潤の程度は軽度であった。血清 IgG4 高値例はいずれもステロイド反応性は良好であった (図 2)。

図2: 血清 IgG4 高値の AIH



D. 考察

AIH 症例 300 例について検討した結果, LC 症例は 20.6% であり, うち 87.1% は初診時すでに LC であった。LC 例, 非 LC 例の 2 群間で AIH 診断時の臨床検査値を比較検討すると, 年齢, Alb, 血小板数, PT, γ -globulin 値, AST, ALT, 生存率で有意差を認めた。初診時 LC であることを反映している結果であった。肝組織所見には, 特に有意差は認められなかった。観察中の LC 進展例は, 非 LC 例と比較し有意に再燃率, 免疫抑制剤使用率が高かった。ステロイド抵抗性で再燃を起こす症例が多く含まれ, LC 進展に関与していると思われた。さらに, 血清 IgG4 が測定可能であった AIH 69 例を検討してみると, 血清 IgG4 高値 5 例 (7.2%) であり, IgG4 高値例と低値例より, LC 率が有意に高かった。しかし門脈域に IgG4 陽性形質細胞を認めた症例は, いずれも浸潤の程度は軽度であった。

E. 結論

再燃する AIH 症例は, 早期に診断し速やかにス

テロイド剤や免疫抑制剤を導入することが重要である。さらに、血清 IgG4 高値例で LC 率が高いことから IgG4 と LC 進展との関連が示唆され、今後更なる検討が必要と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

作成中

2. 学会発表

1. 阿部和道 高橋敦史 大平弘正, 自己免疫性肝炎の肝硬変進展における IgG4 の関与についての検討, 第 46 回日本肝臓学会総会, 山形, 2010

2. Kazumichi Abe, Kyoko Monoe, Yukiko Kanno, Hironobu Saito, Atsushi Takahashi, Masataka Seike, Osamu Yokosuka, Michio Sata, Hiromasa Ohira, Cirrhosis development associated with elevated serum IgG4 in type I autoimmune hepatitis, 46th EASL, Berlin, 2011

H. 知的所得権の所得状況

なし

肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス剤以外の治療法に関する研究

研究分担者： 久留米大学医学部内科学講座 消化器内科部門 講師 井出達也

研究： 自己免疫性肝炎における発癌の検討

研究要旨：【目的】自己免疫疾患では、発癌のリスクが高いと報告され、その背景として免疫学的異常にもとづくもの、免疫抑制剤などの治療によるもの、あるいは慢性的な炎症によるものなどが考えられている。当科の自己免疫性肝炎(AIH)における発癌状況を検討した。【方法】当科および関連病院で経過観察中のAIH 187例を対象とし、肝癌発症例の6例と肝癌以外の癌発症例13例、癌非発症168例を検討した。【成績】187例の平均年齢は57.8歳。F:M=163:24。発癌部位の内訳は、肝・胆道系が7例(35%)（肝癌は6例）、胃3例(15%)、膵臓2例(10%)、肺2例(10%)、その他6例(30%)であった。発癌の有無により、背景を比較すると発癌例ではALT値、血小板数、AIHスコアが有意に低く、糖尿病を有する例が有意に多かった。PSLやアザチオプリンの使用歴と発癌率には差は認められなかった。肝癌発症例の6例は、ALT値、血小板数、AIHスコアが有意に低く、糖尿病を有する例、肝硬変である例が有意に多かった。PSLやアザチオプリンの使用歴と発癌率には差は認められなかった。【結論】AIH症例において、他のウイルス性肝炎に比べると肝癌発症例はすくないものの、肝癌以外の発癌率も高い可能性があり、特に長期治療症例に対しては発癌のリスクを念頭に注意深く観察する必要がある。

A. 研究目的

いわゆる自己免疫疾患では、発癌のリスクが高いと報告されている。今回我々はAIHからの発癌発生頻度を明らかにし、さらにその背景・特徴を明らかにするために検討を行った。今回我々はAIHからの発癌発生頻度を明らかにし、さらにその背景・特徴を明らかにするために検討を行った。

B. 研究方法

対象は当科および関連病院において、診断され経過観察中のAIH(type1) 187例で

ある。検討項目は、発癌率、発癌時期、AIH score、ALT値、IgG値、血小板数、BMI、糖尿病・脂肪肝・肝硬変・HBc抗体の有無、AIHに対する治療内容である。

(倫理面への配慮)

この研究は、retrospectiveな調査であり、また個人の情報も提示されないので倫理面は問題ないと考えられる。

C. 研究結果

(1) 発癌率

対象の187例の平均年齢は57.8歳(17-88

歳)で、女性：男性は163：24であった。

187例中、癌の発症は19例(10.2%)であった。女性17例、男性2例で、AIH発症から発癌までの平均観察期間は87.3ヶ月であった。うち3例はAIH発症前に発癌していた。

(2) 発癌部位の内訳

発癌部位の内訳は、肝・胆道系が7例(35%)、胃3例(15%)、膵臓2例(10%)、肺2例(10%)、口腔癌2例(10%)、下咽頭・大腸・乳房・白血病が各1例(各5%)であった。

(3) 肝癌例と非肝癌例の比較

肝癌発症例は6例であり、非肝癌例181例と背景を比較すると、肝癌発症例では、有意にALT値低値(発癌例：非発癌例=46±17:433±504, P=0.0006)、血小板数低値(発癌例：非発癌例=6.2±2.3:17.3±7.2, P=0.002)であり、糖尿病有り(発癌例：非発癌例=66.7% (4/6): 14.0% (25/179), P=0.02)、肝硬変有り(発癌例：非発癌例=66.7% (4/6): 16.8% (30/179), P=0.002)の例が多かった。

またPSLやアザチオプリンの治療歴でも差は認められなかった。しかし肝癌以外の癌13例と癌がない例168例を比較すると、AIH scoreが癌有りでは13.9±2.9、癌無しでは16.0±3.1と有意に癌有りではAIH scoreが低かった。

(4) 発癌例と非発癌例の比較

発癌例19例と非発癌例168例の背景を比較すると、発癌例では、有意にALT値低値(発癌例：非発癌例=156±149 IU/L:450±518, P=0.001)、血小板数低値(発癌例：非発癌例=12.1±7.2 10⁴/mm³:17.5±7.2, P=0.01)、AIH score低値(発癌例：非

発癌例=14.4±2.7:16.0±3.1, P=0.003)であり、糖尿病有り(発癌例：非発癌例=58.3% (7/19): 15.3% (22/166), P=0.02)の例が多かった。またAIHの治療別に発癌率をみると、PSL治療例では、9.9%(15/152)、アザチオプリン治療例では、11.4%(4/35)、いずれでも治療していない例では、9.1%(3/33)であり、治療別に有意差は認められなかった。

考察

今回、我々はAIH例で癌の発症について検討した。肝癌が最も多いことから、肝癌に最も注意を払いつつ診療を行うことが重要と考えられた。しかし一方で多臓器の癌の発症もあり、注意が必要である。今回の検討では、肝癌以外の部位の発癌の危険因子は明らかではなかった。AIHスコアが低い例が発癌率が高かったがこの理由については不明であった。また国立がんセンターがん対策情報センターのデータから推測すると、同年齢の人口10万人対の発癌率は、0.80%であり、AIH患者は発癌率が高い可能性があると考えられる。

一方で、AIHではPSLやアザチオプリンを使用することが多いが、PSLやアザチオプリンを使用した例の方が発癌率が高いということはなく、発癌という観点からは使用を控える必要はないことが示唆された。

一方、肝癌発症例では、ALT値低値、血小板数低値、肝硬変であることなど肝線維化進展例での肝癌発症が有意に多かった。今回はさらに糖尿病がある例の方が肝癌の発症率が高いことが判明した。研究分担者の川口が報告しているように、C型肝炎でも、糖尿病が危険因子となることが判明してお

り、AIHにおいても同様のことが関与しているのかもしれない。

D. 結論

AIHにおける発癌は、187例中19例の10.2% (肝癌6例(3.2%)、肝癌以外13例(7.0%))にみられた。AIH症例は肝癌以外の発癌率も高い可能性があり、特に長期治療症例に対しては発癌のリスクを念頭に注意深く観察する必要がある。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. Peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C as assessed by a multi-institutional questionnaire in Japan. *Hepatol Resear* 2010; 40: 557-565.
2. Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 70-75.

2. 学会発表

1. Ide T, Arinaga T, Ogata K, Miyajima I, Kuhara K, Kuwahara R,

Sata M. Type IV collagen as predictive factor of relapsers in elderly women with chronic hepatitis C, genotype 1b, treated with peginterferon and ribavirin. The 7th APASL Single Topic Conference "Hepatitis C Virus" Chiba, Japan, 2010.

2. Ogata K, Ide T, Arinaga T, Miyajima I, Kumashiro R, Kuwahara R, Sata M. Comparative study of mutations of HCV IRES is useful for the prediction of the effectiveness of the pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. The 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Boston, USA, 2010.
3. Goto T, Yoshida H, Miyase S, Fujimaya S, Imazeki F, Yokosuka O, Matsumura H, Moriyama M, Yamamoto Y, Nishiguchi S, Kondo Y, Ueno Y, Sindo M, Yasutake A, Yamada G, Genda T, Ichida T, Tatsuya Ide, Michio Sata, Shibuya A, Omata M, Koike K. Prospective randomized controlled "Head to Head" trial of peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b in combination with ribavirin (IHIT-II) study: the second report. 20th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), Beijing, China 2010.

4. Ogata K, Kashiwagi T, Ide T, Hamada N, Watanabe H, Sata M. Strong correlation between mutations in internal ribosome entry site(IRES) domain III region of hepatitis C virus and sensitivity to anti-viral therapy for chronic hepatitis C BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会) 神戸 2010.
5. Miyajima I, Ide T, Arinaga T, Ogata K, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. Management for younger patients with chronic hepatitis B in Japan The 8th JSH Single Topic Conference, Tokyo, Japan, 2009.
6. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、佐田通夫. 高齢女性における C 型慢性肝疾患のインターフェロン治療効果の検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形 2010.
7. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、桑原礼一郎、佐田通夫 C 型慢性肝炎難治例に対する IFN β 1 日 2 回投与および二重濾過血漿交換療法の応用と HCV アミノ酸変異. 第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010.
8. 井出達也、C 型慢性肝炎におけるインターフェロン治療. - 治療の工夫とウイルス側要因 - 第 22 回肝臓フォーラム(西部)大阪 2010.
9. 有永照子、井出達也、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、古賀郁利子、鳥村拓司、神代龍吉、佐田通夫 自己免疫性肝炎における診断基準としての IAIHG 改訂版と simplified criteria の評価検討. 第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010.
10. 阿部和道、菅野有紀子、齊藤広信、高橋敦史、横川純子、有永照子、井出達也、西村順子、井上 恵、清家正隆、佐田通夫、入澤篤志、大平弘正 自己免疫性肝炎の肝硬変進展における IgG4 の関与についての検討. 第 46 回日本肝臓学会総会 山形 2010.
11. 宮島一郎、井出達也、桑原礼一郎、久原孝一郎、緒方 啓、有永照子、佐田通夫 B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤投与中止例の検討. 第 14 回日本肝臓学会大会 横浜 2010.
12. Ide T, Arinaga T, Ogata K, Miyajima I, Kuhara K, Kuwahara R, Sata M. PEG-interferon /ribavirin combination treatment for genotype 1b with high viral load - The characteristics of the non sustained viral response patients whose HCV RNA became negative at 12-16 weeks. 19th APASL, Hong Kong, China, 2009.
13. Ide T. Novel therapeutic strategy for chronic hepatitis C - Double filtration plasmapheresis and (PEG)

- interferon / ribavirin combination therapy. 12th World Apheresis Association and 7th International Society for Apheresis Congress, Buenos Aires, Argentina, 2009.
14. Ide T. Apheresis for liver failure & viral hepatitis. Renal Diseases and BioTechnology for Blood Purification. Chiang Mai, Thailand, 2009.
 15. Ide T. Novel therapeutic strategy for Hepatitis C treatment - Double Filtration Plasmapheresis and Interferon / Ribavirin combination Therapy - World Summit of antivirals, Beijing, China, 2009.
 16. Arinaga T, Ide T., Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuhara K, Kuwahara R, Koga Y, Kumashiro R, Sata M. The risk factor for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. 19th APASL, Hong Kong, China, 2009.
 17. Miyajima I, Ide T., Arinaga T, Ogata K, Kuwahara R, Kuhara K, Sata M. Management for younger patients with chronic hepatitis B in Japan The 8th JSH Single Topic Conference, Tokyo, Japan, 2009.
 18. 井出達也、有永照子、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、佐田通夫. 55〜65Kg での体重別にみた PEG IFN リバビリン併用療法の治療効果 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸, 2009.
 19. 井出達也、佐田通夫. 体重別にみた PEG IFN リバビリン併用療法の治療効果. JDDW 京都, 2009.
 20. 井出達也、有永照子、佐田通夫. 体重別にみた PEG IFN リバビリン併用療法の治療効果. 第 38 回日本肝臓学会西部会 米子, 2009.
 21. 井出達也、佐田通夫. C型慢性肝炎における二重濾過血漿交換 (DFPP) 併用療法の治療効果とその工夫. 第 30 回日本アフェレシス学会学術大会 札幌, 2009.
 22. 宮島一郎、井出達也、桑原礼一郎、久原孝一郎、緒方 啓、有永照子、佐田通夫. B型肝硬変に対する核酸アナログ治療の成績. 第 45 回日本肝臓学会総会 神戸, 2009.
 23. 宮島一郎、井出達也、佐田通夫. 若年 B型慢性肝炎における抗ウイルス療法の現状. JDDW 京都, 2009.
 24. 緒方 啓、井出達也、古賀郁利子、有永照子、宮島一郎、久原孝一郎、桑原礼一郎、神代龍吉、佐田通夫. HCV IRES の塩基配列比較によるペグインターフェロン・リバビリン (Peg-Riba) 併用療法感受性の検討. JDDW 京都, 2009.
 25. 有永照子、井出達也、宮島一郎、緒方 啓、久原孝一郎、桑原礼一郎、古賀郁利子、鳥村拓司、佐田通夫. 自己免疫性肝炎における発癌. JDDW 京都, 2009.
 26. 黒松亮子、井出達也、高田晃男、住江修治、有永照子、宮島一郎、

緒方 啓、福嶋伸良、中野聖士、
佐田通夫. C型肝硬変症例におけ
る肝癌根治後の IFN 治療の現状.
第 45 回日本肝臓学会総会 神
戸, 2009.

G. 知的所得権の所得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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: 清家 正隆 大分大学医学部 肝疾患相談センター 講師
研究協力者: 井上 恵 大分大学医学部 総合内科学第一講座 大学院
後藤 孔郎 大分大学医学部 総合内科学第一講座 医員

研究課題: 過栄養性脂肪肝から脂肪肝炎への進展過程における脾臓の関与

研究要旨: 肥満症やそれに伴うメタボリック症候群患者の増加により、その肝部分症とされる脂肪性肝疾患症例の肝臓外来に占める割合は年々増加傾向にある。一方で、メタボリック症候群発症と免疫との関係が注目されている。脾臓は生体内の主要な免疫臓器であり、肝臓と門脈を介して密接な関係にある臓器であるが、脂肪性肝疾患における脾臓機能の役割については明らかとされていない。そこで、本研究では脂肪性肝疾患とその進展過程における脾臓の関与について、脾臓摘出をした高脂肪食誘導性肥満ラットを用いて検討を行った。高脂肪食誘導性肥満ラットの脾臓を摘出すると、肝臓は単純性脂肪肝から脂肪肝炎へ進行し、脾臓摘出後6ヶ月経過すると肝細胞変性や肝細胞周囲性の線維化も観察されるようになった。さらに、肝臓クッパー細胞は活性化され、肝臓内の炎症性サイトカイン濃度も上昇していた。同様の変化は脾臓部分摘出した肥満ラットの肝臓でも観察され、脾臓摘出後の脂肪肝炎への進展が、脾臓全組織の喪失による変化ではなく、脾臓機能の低下によって惹起されたと考えられた。本研究により、過栄養性脂肪肝から脂肪肝炎へ進展する過程に、脾臓機能、特に脾臓機能低下が、病態進展における負の因子の一つになり得ることが示された。これは、ヒト非アルコール性脂肪肝炎の病態解明およびその治療方法開発において、新たな展開をもたらす有用な結果であると思われる。

A. 研究目的

近年、肥満やそれに伴うメタボリック症候群患者の増加により、その肝部分症とされる脂肪性肝疾患症例の肝臓外来に占める割合は年々増加傾向にある。また、脂肪性肝疾患を含むメタボリック症候群の発症には、肥満が有する“慢性炎症状態”が深く関与しているとされ、メタボリック症候群と免疫との関係が注目されている。脾臓は生体内の主要な免疫臓器であり、肝臓と門脈を介して密接な関係にある臓器であるにもかかわらず、脂肪性肝疾患における脾臓の役割については明らかとされていない。そこで、本研究では脾臓を摘出した高脂肪食誘導性肥満ラットを用い、脂肪性肝疾患とその進展過程における脾臓の関与について検討した。

B. 研究方法

8 週齢の雄性 SD ラットに 60%高脂肪食を 4 週間投与して単純性脂肪肝を有する肥満ラットを作成した。(1)まず、脾臓摘出(SPX 群)とシャム手術(Sham 群)を行い、術後 24 週間の高脂肪食負荷の後、肝臓を摘出し、脾臓の有無が脂肪肝に与える影響を調べた。(2)次いで、同様に作成した脂肪肝ラットに、脾臓全摘出術(T-SPX 群)とシャム手術(Sham 群)、脾臓半摘出術(H-SPX 群)を行い、術後 12 週目に血液採取・臓器を摘出し、脾臓機能低下状態と脂肪肝の病態進展との関係を検討した。採取した末梢血の血清 ALT 値を測定した。まず、HE 染色にて摘出肝臓の組織学的変化を観察し、組織中の中性

脂肪含有量を測定して肝臓の脂肪化を評価した。さらに、CD68 免疫染色と western blot 法にてクッパー細胞への影響を評価し、組織中の炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1) 含有量を測定した (ELISA 法)。さらに、肝臓の脂肪酸代謝に関与する各種マーカー (合成系: SREBP-1, FAS、分解系: PPAR- α , UCP-2, CPT-1) の蛋白発現を western blot 法にて評価した。また、採取した末梢血の血清 ALT 値を測定した。

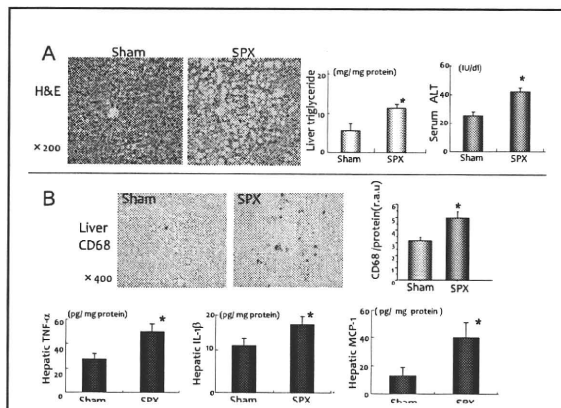
C. 研究結果

(1) 脾臓摘出が単純性脂肪肝に与える影響

脾臓を摘出した高脂肪食誘導性肥満ラットの肝臓では、肝脂肪化の増悪を認め、肝機能障害は悪化した (図 1A)。さらに、著明な炎症細胞浸潤、クッパー細胞数の増加も観察され、組織中の炎症性サイトカイン含有量も脾臓摘出群で有意に増加していた (図 1B)。

脾臓摘出後の肝脂肪化増悪の原因を検索するため、肝臓内の各種脂肪酸代謝マーカーの蛋白発現を測定したところ、脾臓摘出後の肝臓では β 酸化に関与する CPT-1 の発現が有意に抑制されていた。

図 1: 脾臓摘出による肝臓の変化

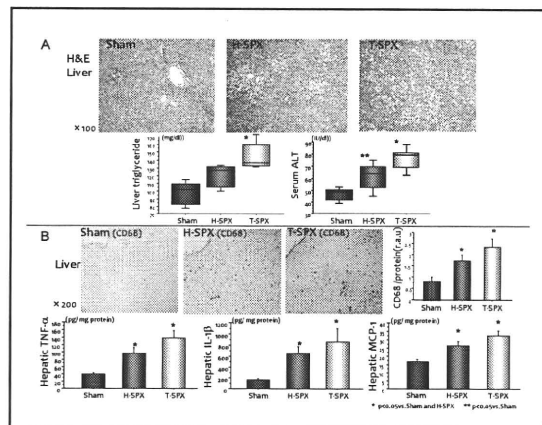


(2) 脂肪肝進展過程における脾臓機能低下の

関与

シャム手術群、脾臓半摘群、脾臓全摘群と残存脾臓容積が減少するに従って、末梢血の脂質異常は悪化し、肝臓の脂肪沈着は増加していた (図 2A)。また、残存脾臓容積の減少に伴ってみられる変化は、肝臓クッパー細胞数の増加および肝臓内炎症性サイトカイン濃度上昇としても認められた (図 2B)。

図 2: 脾臓切除が脂肪肝に与える影響



D. 考察

動物実験において、過栄養性脂肪肝は脾臓摘出により脂肪肝炎へ進展することが明らかとなった。この変化は、脾臓組織を部分的に摘出した過栄養性脂肪肝においても同様に観察された。脾臓部分摘出が脾臓機能低下を伴う状態であるとみなすと、この結果は、脾臓摘出後の肝炎発症が脾臓組織を全摘出したことによる「脾臓機能の喪失」に起因するのではなく、慢性的な脾臓機能低下状態が引き起こした病態であることを示唆している。さらに、脾臓摘出後慢性期となる 24 週目に至った肝臓では、炎症所見のみならず肝細胞変性や細胞周囲性の線維化など、ヒト非アルコール性脂肪肝炎が肝硬変へと進行する過程と酷似した肝組織所見を呈していたことから、ヒトにおける非アルコ

一ル性脂肪肝炎の病態進展の過程においても慢性的な脾臓機能低下状態が関与している可能性が考えられた。

E. 結論

本研究により、過栄養性脂肪肝から脂肪肝炎へ進展する過程に、脾臓機能、特に脾臓機能低下が、病態進展における負の因子の一つであることが示された。これは、ヒト非アルコール性脂肪肝炎の病態解明およびその治療方法開発において、新たな展開をもたらす有用な結果であると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1. 井上恵,清家正隆,後藤孔郎,正木孝幸,加隈哲也,吉松博信 脾臓摘出による肝臓における脂質代謝への影響 第45回日本肝臓学会総会 神戸 2009
2. 井上恵,清家正隆,後藤孔郎,正木孝幸,本田浩一,加隈哲也,吉松博信 単純性脂肪肝から脂肪肝炎への進展過程における脾臓の役割 第46回日本肝臓学会総会 山形 2010
3. Inoue M, Gotoh K, Seike M, Masaki T, Kakuma T, Yoshimatsu H. The role of spleen in regulating diet-induced steatohepatitis in rats. 14th International Congress of Endocrinology. Kyoto 2010

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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： 角間辰之 久留米大学バイオ統計センター教授

研究課題： 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における生物統計学的解析

研究要旨：肝炎等克服緊急対策研究事業の目標は、慢性肝疾患患者の病態の多様性(食欲の低下、インスリン抵抗性、口腔粘膜病変、肝再生力の低下)に対応しうる新規治療法の開発であるが、この研究テーマに対し最先端の統計手法とその有用性を紹介し、更にこれらの手法を通して妥当性・頑健性のある科学的根拠をデータ解析から導くことが本研究課題の目標である。平成20年度は、多様な臨床病態のデータから新規治療法を開発するための「統計解析からみたChallenging Issues」について考察し、有用と考えられる統計手法を示唆した。平成21年度は、アミノフィールの有効性と安全性に関するデータ解析を通し、アンバランスな経時データの解析法の有効性について検討した。平成22年度はアミノフィールの有効性を検証する2重盲検化無作為化臨床試験が実施され、有効性に関する科学的エビデンスが期待されるが、現時点でデータ収集が完了しておらず、データ解析の実施は後日となる。このような理由から平成22年度は、663名の非B非C肝細胞癌患者のデータを用い、1960年ごろより統計学者J.W.Tukeyによって提唱された探索的データ解析の有用性を検証した。

A. 研究目的

本研究は臨床病態データ(非B非C肝細胞癌患者のデータ)や臨床疫学データ(健康食品の市販後調査データ)などの多様なデータに対し最先端の統計手法を用いた生物統計学的解析を行い科学的根拠に基づいた結果を得ることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 分岐鎖アミノ酸(=BCAA)食品(商品名アミノフィール)の市販後調査データを用いた有効性および安全性の統計解析：

オリジナルデータは、アミノフィール摂取群123名、対照群65名の計188名から構成されている。経時データのプロットによる視覚的検討から欠損値が相対的に少なく、ある程度の繰り返しデータが揃っているプロトロンビン時間(秒)、コリンエステラーゼ(U/l)、アルブミン(g/dL)の3つの変数を有効

性指標として用いた。アルブミンに関しては、IFN治療中はアルブミン値が低下することから、IFN治療を受けた患者を除外して解析した。

摂取群と対照群の有効性指標の経時変化を比較することにより有効性の検討を行った。データは、有効指標の測定時期が被験者内、被験者間において統一されていないアンバランスデータであった。測定時間が揃っていないデータでは、各測定時間における群平均値を計算し、平均プロファイルの比較を行なう。平均プロファイルが直線、2次曲線、3次曲線などの線形関数で近似できる場合は線形関数の比較を行なう。線形関数で近似出来ない時は、非線形の平均プロファイルを比較したり、ベースラインからの変化量を比較したりすることができる。今回のデータは、測定時間がアンバランスで、平均プロファイルを直接計算できない。更に経時データのプロットによる視覚的検討から、各患者の

測定値は非線形的な反応を呈しており、直線、2次曲線、3次曲線などの線形関数で近似するのが困難と思われた。現実的で柔軟な統計モデルを指定するためには、まず測定時間と測定値のバランス化が必要と思われ、投与期間をベースライン時、1~2ヶ月、2~3ヶ月、3ヶ月以上の4期間の分け、線形混合モデルを用いて有効性を評価した。以下、データのバランス化の定義を示す：

被験者*i* ($i=1, \dots, n$) から m_i 個の有効評価指標

$\{Y_{i,t_{ij}} : t_i=(t_{i1}, t_{i2}, \dots, t_{im_i}), j=1, \dots, m_i\}$ が時間 $t_i=(t_{i1}, t_{i2}, \dots, t_{im_i})$

で測定されている時、時間インターバルを

$c_k=(t_k, t_{k+1}]$ ($k=0, 1, \dots, S-1$) とする。

例えば、 $t_i=(-20, 25, 80, 90, 126)$ とし、

$c_1=(-\infty, 0], c_2=(0, 50], c_3=(50, 100], c_4=(100, \infty)$ と定義する。

その時、対応する $Y_{i,t_{ij}}=(Y_{i,-20}, Y_{i,25}, Y_{i,80}, Y_{i,90}, Y_{i,126})$ は

時間インターバルによって複数個ある可能性があり、

同じ時間インターバル c_k に属す $Y_{i,t_{ij}} \in c_k$ は

その平均値

$$Y_{i,c_k} = \frac{\sum_{t_{ij} \in c_k} Y_{i,t_{ij}}}{\sum_{t_{ij} \in c_k} 1(t_{ij} \in c_k)}$$

を用いるとする。

この例では、 $Y_{i,c_1}=Y_{i,-20}, Y_{i,c_2}=Y_{i,25}, Y_{i,c_3}=\frac{(Y_{i,80}+Y_{i,90})}{2}$,

$Y_{i,c_4}=Y_{i,126}$ となる。

有効性の解析では、時間インターバルを、 $c_0=(t \leq 0)$,

$c_1=(0, 30], c_2=(30, 60], c_3=(t > 60)$ の4つのインターバル

で定義し、 c_0 =ベースライン値、 c_1 =最初の1ヶ月間、

c_2 =2ヶ月目、 c_3 =2ヶ月以上、の経時変化を検討した。

具体的には、時間インターバルごとに定義された

測定値 Y_{i,c_k} を用いて以下で定義される線形混合モデルに

基づき有効性を検討する。

基本的な線形混合モデルは、

$$Y_{i,c_k} = \alpha + \lambda Y_{i,c_0} + \theta G + \beta_k c_k + \gamma_k (G c_k) + b_i c_k + \varepsilon_{i,c_k}$$

ここで、 α =切片、 λ =ベースライン値 Y_{i,c_0} の効果、

$$\beta_k = \text{時間効果}, G = \begin{cases} 0 & \text{対照群} \\ 1 & \text{摂取群} \end{cases}$$

θ =群効果、 γ_k =群*時間相互作用、 b_i =ランダム切片で

$b_i \sim N(0, \sigma_b^2)$ に従う。 $\varepsilon_{i,c_k} \sim N(0, \sigma_G^2)$ は独立で同一分布

に従う測定誤差と定義する。

有効性の検定は、 $H: \gamma_k=0, K: \gamma_k \neq 0$ によって行った。

(2) 非B非C型肝癌患者の予測因子に関する統計学的考察：

1995年から2006年に九州23施設で非B非C肝細胞癌と診断された1,363名の患者のうち、13のリスク因子 (Diagnostic Year of HCC, AST, ALT, AFP, DCP, LC, DM, Alcohol Intake, Liver Disease, age, sex, Family History of Liver Disease, History of Blood Transfusion) の欠損値がない663名からのデータを用いた。今回用いたデータは、(A) 具体的な仮説の検証を行う目的で収集されたデータでなく、(B) 更に具体的な治療効果などの介入効果の影響を検討するために収集されたデータでもなく、(C) 治療が無作為割付は行われておらず、比較群も設置されていない、特徴を持つデータである。このようなデータの解析では、交絡因子を考慮しないことによる見せ掛けの相関が生じたりするが、臨床的根拠に基づくリスク因子モデルが存在しないので、病期進展に関与するリスク因子の検討はあくまで探索的観点から行った。具体的には、graphical modeling と classification tree といった探索的データ解析の手法を用いて、リスク因子間の非対称な交互作用のモデル化、更には13の

リスク因子を用いた臨床的プロファイリング作成をおこなった。

(倫理面への配慮)

統計解析に用いられるデータは、個人が特定できないように加工されており、解析データはセキュリティーの高いコンピュータのハードディスクに保存され、データが外部へ流出する危険性は極めて低い。

C. 研究結果

(1) 分岐鎖アミノ酸食品の市販後調査のデータ解析結果: 分岐鎖アミノ酸食品の市販後調査データの解析: アルブミンでは、有効性が認められなかったが、プロトロンビン時間では、ベースラインと2ヶ月の変化の群比較が有意 ($p=0.0019$) であった。コリンエステラーゼでは、ベースラインと2ヶ月の変化 ($p=0.0019$) およびベースラインと3ヶ月の変化 ($p=0.0124$) で有意差が見られた。

安全性に関しては、有害事象および死亡・癌進行・合併症など全ての面で安全性が確認できた。

図1: アルブミンの経時変化

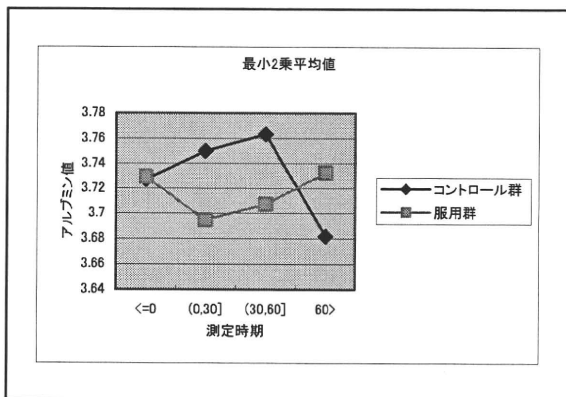


図2: プロトロンビンの経時変化

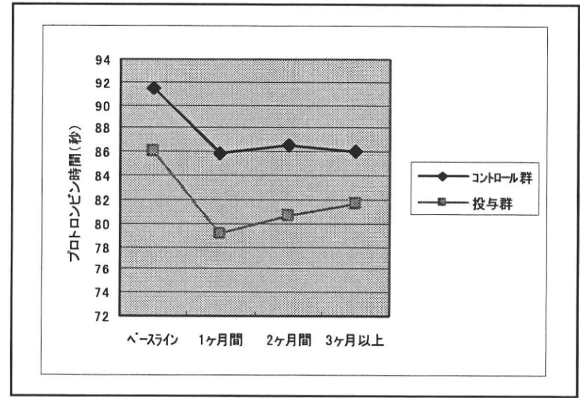
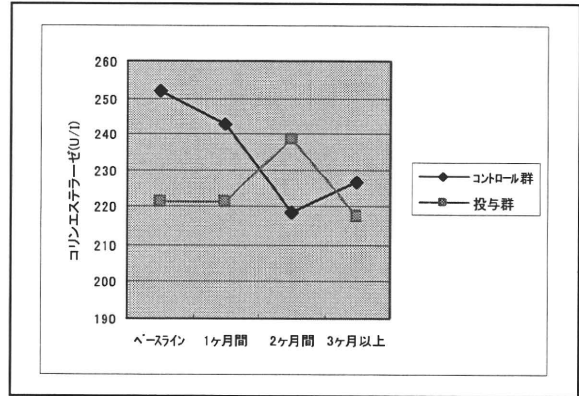


図3: コリンエステラーゼの経時変化



(2) 非B非C型肝癌患者の予測因子に関する解析結果

(2.1) グラフィカルモデリングの結果

統計ソフト MIM (<http://www.hypergraph.dk/>) を用いグラフィカルモデリングを行った。その結果、6つのリスク因子 {diagnostic year of HCC, diagnosis of liver cirrhosis, serum AST, ALT, alpha-fetoprotein (AFP), and des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) levels}、と病期進展度 (Milan criteria) の間に直接関連性が見られた(図1)。

図1: Milan criteria とリスク因子の関係

