

- 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 Ca²⁺-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. Suzaki. (2008). Mechanism of salivary secretion enhancement by Byakkokaninjinto. *Biol Pharm Bull* 31:431–35.

HAV	HBV	HCV
1. 急性腎不全	1. 糸球体腎炎	1. クリオグロブリン血症
2. 血液疾患	2. 多発性動脈炎	2. 膜性増殖性糸球体腎炎
1) 赤芽球癆	3. 皮膚疾患	3. 悪性リンパ腫
2) 再生不良性貧血	1) Gianotti 病	4. 晩発性皮膚ポルフィリン症
3) 血小板減少症	4. 関節リウマチ	5. 扁平苔癬
3. 心筋障害	5. 多発性筋炎	6. Sjögren 症候群
4. 筋炎	6. 血液疾患	7. 糖尿病
5. 血管炎	1) 赤芽球癆	8. 甲状腺疾患
6. 髄膜炎	2) 血小板減少症	9. 口腔癌
7. 髄膜炎	3) 再生不良性貧血	10. 間質性肺炎
8. Guillain-Barré 症候群		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、腭炎、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型慢性肝炎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

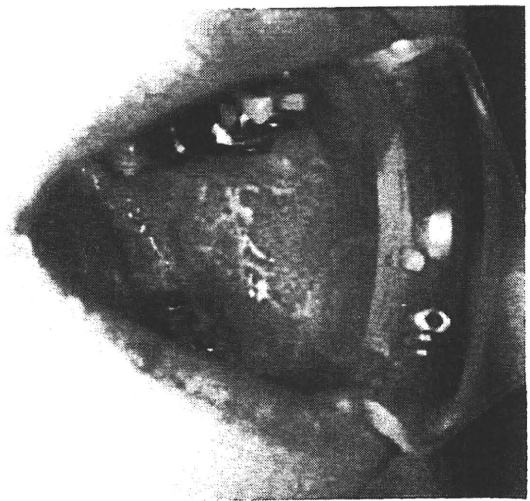


図11-6 C型慢性肝炎患者に認められた左頬粘膜の扁平苔癬

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 γ 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¹⁾、佐田通夫^{1) 2)}

- 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)^{1)～17)}。

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⁶⁾。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 ^{-logit} , 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²⁾。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²⁾。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感染を検討した。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・血縁関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感染も広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⁴⁾。

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⁴⁾。

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¹⁾。

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¹⁰⁾。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¹⁰⁾(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^{11) 12) 15)}。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与する因子
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	1.02	1.01-1.04	
	HCV RNA	2.568	0.5816	0.0000	13.04	4.17-40.77
Univariate analysis	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
	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¹¹⁾(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

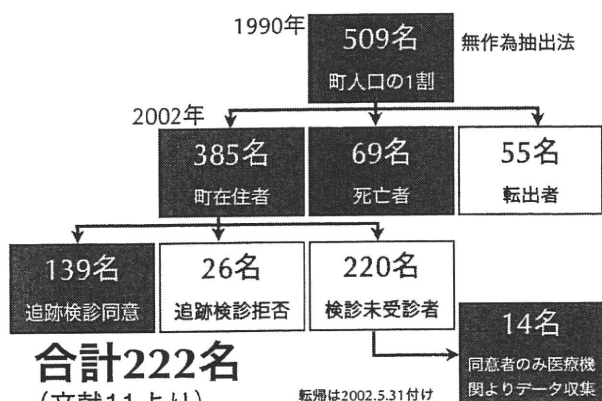


図1 12年後に転帰が判明した住民

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

(文献11より)

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

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 32名	肝庇護療法 10名	IFN治療 4名	肝癌の治療 3名	未治療 4名
02年の肝疾患名					
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 (6名)	●●●●●●	●●●●●●	●●		
C型慢性肝炎+ 肝癌 (2名)				●●	●●
C型肝炎+肝癌 (3名)		●●●		●●●	
無症候性HBV キャリア (4名)	●●●●				

(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(2.3%)有意に高率であった($p < 0.00001$)¹¹⁾。

c) 不顕性HBV感染と肝発癌との関連

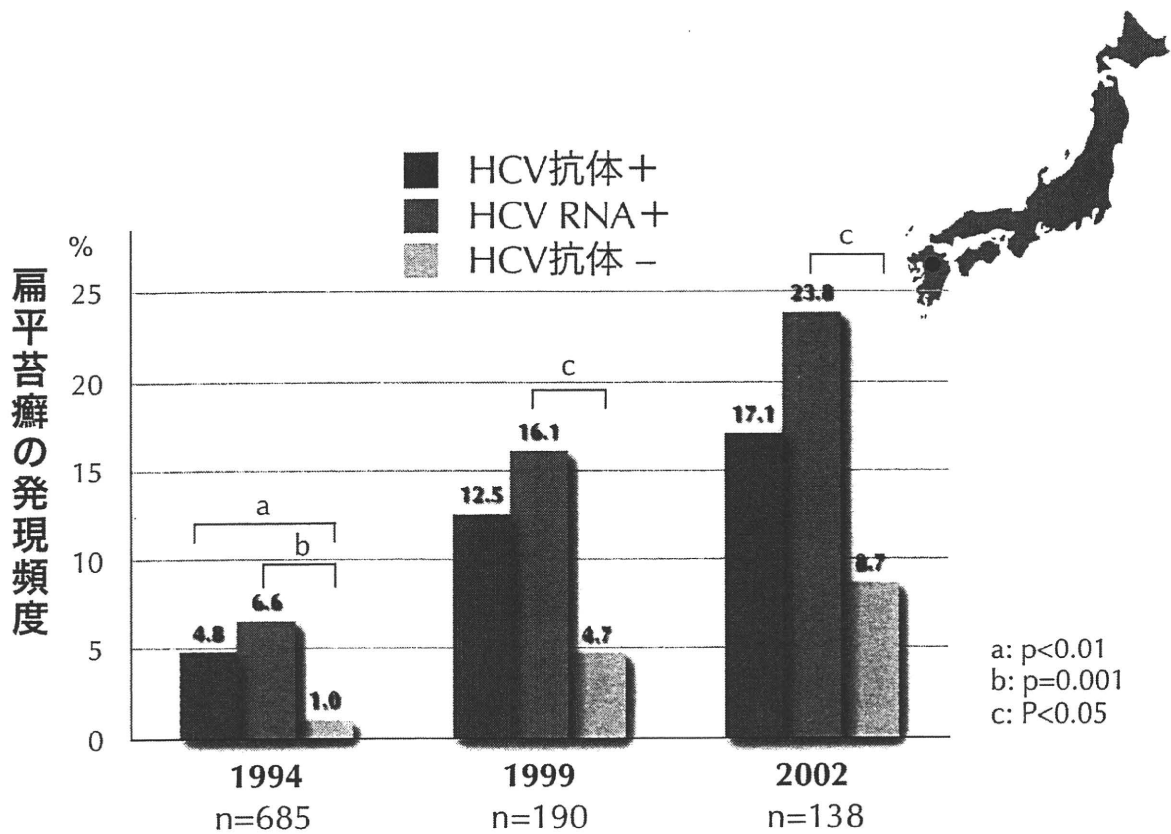
追跡調査により転帰が判明した222名のうち、HCV抗体が陽性であった74名(死亡者含む)について、HBc抗体の有無が肝発癌と関連があるのかどうかを検討した。HBc抗体陽性者(53名)での肝発癌率は24.5%(13/53名)、HBc抗体陰性者(74名)での肝発癌率は0%であった(表4)。つまり、HCVと不顕性HBV感染による重複感染は、HCV単独感染よりも肝発癌のリスクが高いことを示した¹⁵⁾。

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¹²⁾。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⁵⁾、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¹⁴⁾(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^{18) 19)}。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⁹⁾(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)¹³⁾(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¹⁴⁾(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^{16) 17)}。

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%

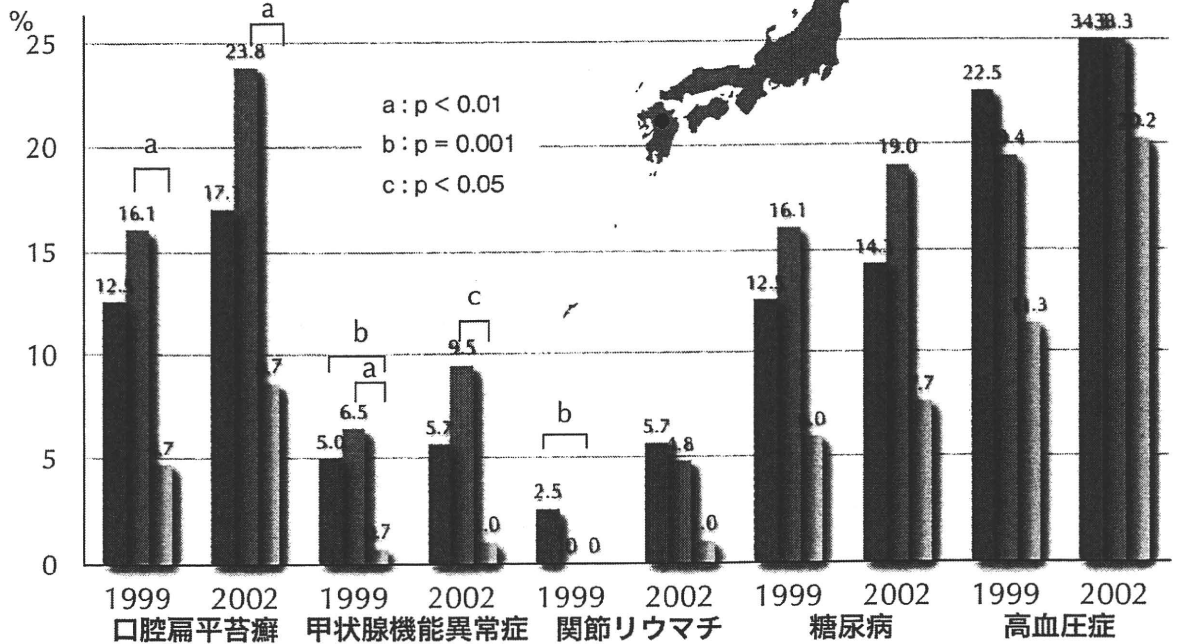


図4 HCVキャリアにおける肝外病変 (文献9、14より)

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)

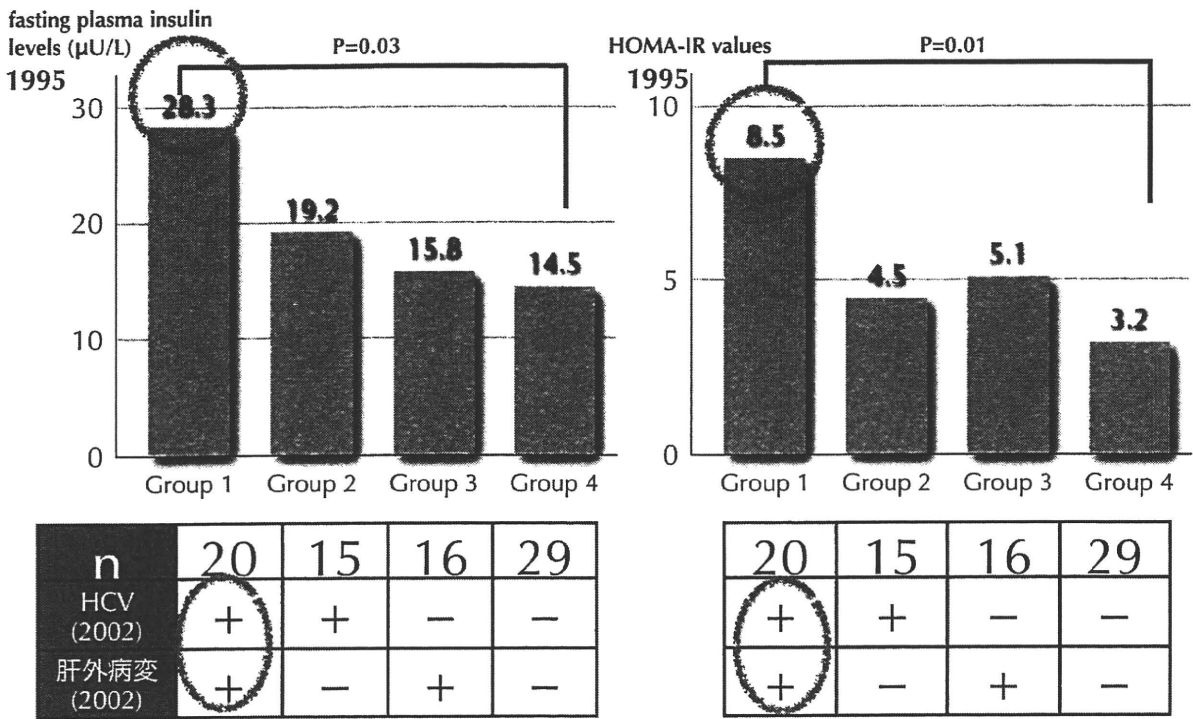
及に向けた医療の在り方を検討した¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。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¹⁷⁾(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—

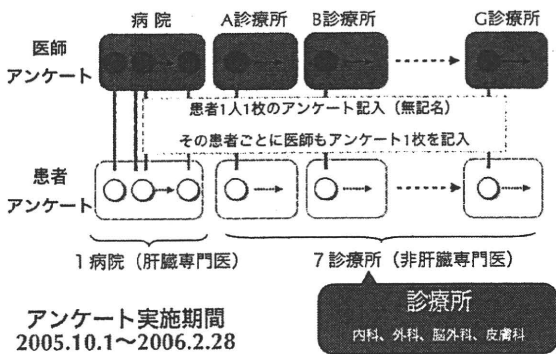


図6 方法

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るのは必ずである。

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

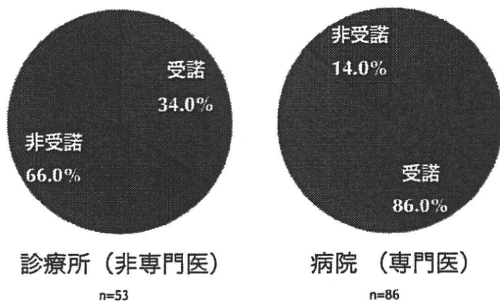


図7 IFN治療の受諾率 (文献17より)

表7 多変量解析の結果

		調整オッズ比		
		95%信頼区間	p値	
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

福岡県肝炎対策協議会 委員長 佐田浩光

かった住民の中に肝臓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、肝臓癌への進展とそこに関わる問題点について述べた。

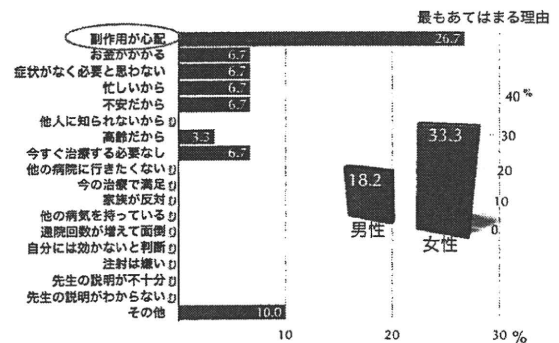


図8 IFN治療を受諾しなかった理由 (文献17より)

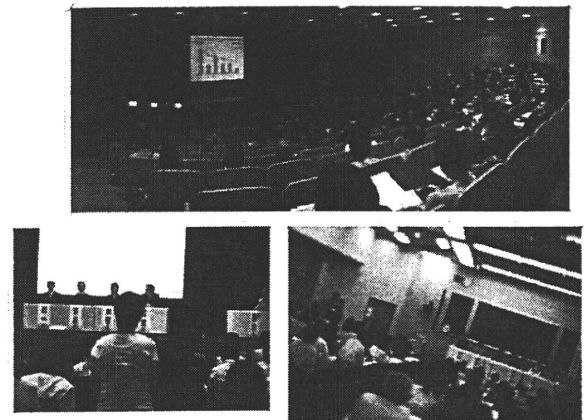


図9

文献

- 1) Yamakawa Y, Sata M, Suzuki H, et al. Higher elimination rate of hepatitis C virus among women. *J Viral Hepatitis* 3; 317-321, 1996.
- 2) Noguchi S, Sata M, Suzuki H, et al. Routes of transmission of hepatitis C virus in an endemic rural area of Japan. *Scand J Infect Dis* 29; 23-28, 1997.
- 3) Fukuizumi K, Sata M, Suzuki H, et al. Hepatitis C virus seroconversion rate in a hyperendemic area of HCV in Japan. a prospective study. *Scand J Infect Dis* 29; 345-347, 1997.
- 4) Fukuizumi K, Sata M, Suzuki H, et al. Natural disappearance of serum HCV RNA. prospective study in a hyperendemic area. *Hepatol Res* 9; 144-151, 1997.
- 5) Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, et al. High incidence of oral precancerous lesions in a hyperendemic area of hepatitis C virus infection. *Hepatol Res* 8; 173-177, 1997.
- 6) Sata M, Nakano H, Suzuki H, et al. Sero-epidemiologic study of hepatitis C virus infection in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol* 33; 218-222, 1998.
- 7) Sasaki K, Tajiri Y, Sata M, et al. *Helicobacter pylori* in the natural environment. *Scand J Infect Dis* 31; 275-279, 1999.
- 8) Toyonaga A, Okamatsu H, Sasaki K, et al. Epidemiological study on food intake and *Helicobacter pylori* infection. *Kurume Med J* 47; 25-30, 2000.
- 9) Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, et al. High incidence of oral lichen planus in HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 119; 882-883, 2000.
- 10) Nagao Y, Fukuizumi K, Tanaka K, et al. The prognosis for life in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 125; 628-629, 2003.
- 11) Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, et al. A cohort study of chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan. a prospective analysis for 12 years. *Int J Mol Med* 13; 257-265, 2004.
- 12) Nagao Y, Tanaka K, Kobayashi K, et al. Analysis of approach to therapy for chronic liver disease in an HCV hyperendemic area of Japan. *Hepatol Res* 28; 30-35, 2004.
- 13) Kawaguchi T, Nagao Y, Tanaka K, et al. Causal relationship between hepatitis C virus core and the development of type 2 diabetes mellitus in a hepatitis C virus hyperendemic area. a pilot study. *Int J Mol Med* 16; 109-114, 2005.
- 14) Nagao Y, Kawaguchi T, Tanaka K, et al. Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area. *Int J Mol Med* 16; 291-296, 2005.
- 15) Tanaka K, Nagao Y, Ide T, et al. Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected persons. a 12-year prospective study. *Int J Mol Med* 17; 827-832, 2006.
- 16) 長尾由実子、鈴木史雄、野林晴彦、他. 優れた薬物療法のさらなる普及をめざして—C型肝炎ウイルス感染者におけるインターフェロン療法の受療の現状と考察—. *リサーチペーパーシリーズ* 32; 1-181, 2006.
- 17) 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* 14; 45-52, 2008.
- 18) Nagao Y, Tanaka J, Nakanishi T, et al. High incidence of extrahepatic manifestations in an HCV hyperendemic area. *Hepatol Res* 22; 27-36, 2002.
- 19) Nagao Y, Myoken Y, Katayama K, et al. Epidemiological survey of oral lichen planus

among HCV-infected inhabitants in a town in Hiroshima Prefecture in Japan from 2000 to 2003. *Oncol Rep* 18; 1177- 1181, 2007.

著者連絡先：長尾 由実子

久留米大学医学部 消化器疾患情報講座

〒830-0011 久留米市旭町67

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？

Key point

- ↔ C型肝炎ウイルス（HCV）は、肝臓病だけでなく全身に種々の病態（いわゆる肝外病変）を引き起こす。
- ↔ C型肝炎ウイルス感染症は、全身性疾患であるとの認識で診療すべきである。
- ↔ 肝外病変は、患者の QOL や生命予後にも関わることを知っておかねばならない。

① C型肝炎ウイルス（HCV）との関連性が指摘されている肝外病変

HCV は、肝細胞だけでなく全身の種々の細胞や臓器にも感染し、増殖する¹⁾。末梢血リンパ球、心筋、脾臓、副腎、甲状腺、骨髄、脾臓、唾液腺、口腔粘膜、皮膚などさまざまな細胞や臓器で HCV RNA が検出される。このことは、HCV 感染を全身感染症として捉える必要があること、さらに HCV が種々の肝外病変の発生に重要な役割を担うことを示唆する根拠となっている。これまでに報告された肝外病変や代表的な病態には、表 1 に示すようにクリオグロブリン血症、膜性増殖性糸球体腎炎、Sjögren 症候群、悪性リンパ腫、扁平苔癬（図 1）などがある。

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

表 1 C型肝炎ウイルスの肝外病変

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

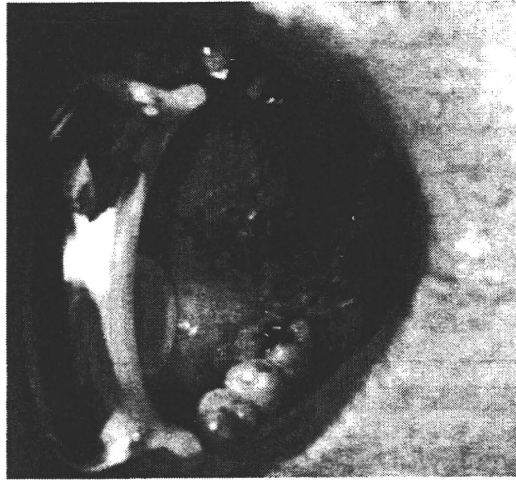


図 1 扁平苔癬

は、retrospective study では 74 % (1,202/1,604 人)²⁾，prospective study では 38 % (122/321 人) であったと報告されている³⁾。

一方、HCV はインスリン抵抗性や肝の脂肪化など肝関連の病態も惹起することがわかっている。これらの病態は、肝の線維化や発癌にも重要な役割を演じていることが推測されているだけでなく、C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果を低下させる可能性としても注目されている。

② 肝外病変の発症機序

HCV が肝外病変の成立機序にどう関わっているのか、現状では完全に解明されているわけではないが、HCV エンベロープ蛋白発現トランスジェニックマウスでは涙腺や唾液腺に唾液腺炎を引き起こすことが証明されている⁴⁾。また、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を我々は明らかにした⁵⁾。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 γ の発現が必須であることも報告されている⁶⁾。

これらの基礎的報告に加えて他にも肝外病変に対する HCV の関与を示唆する多くの臨床および疫学研究報告がなされている。我々の研究によって口腔扁平苔癬の発症には HCV が重要な役割を担っていることが明らかになったが⁷⁾、口腔癌の発生にも関連している可能性が高い。最近、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なされた⁸⁾。今後発症機序の解明に関する研究だけでなく発症予防や治療法に關しての基礎ならびに臨床研究に拍車がかかるであろう。

③ 肝外病変の治療

これまでにインターフェロン治療あるいはリバビリンとの併用療法による治療効果が確認された

肝外病変の病態として、膜性増殖性糸球体腎炎、クリオグロブリン血症、悪性リンパ腫、晩発性皮膚ポルフィリン症、扁平苔癬、Mooren 角膜潰瘍、インスリン抵抗性などが知られている。

一方、インターフェロン治療が肝外病変を増悪顕性化させることもあり、治療効果と増悪が表裏一体をなす場合があることを知っておかねばならない。インターフェロン治療前・中・終了後に、口腔扁平苔癬の出現率や病態変化を観察すると、口腔扁平苔癬は24例中4例（16.7%の出現率）に認められ、治療中に出現した病変は症状が一時的に増悪したことがわかっている⁹⁾。たとえ扁平苔癬が増悪しても、適切な対症療法を行えば、インターフェロン治療の継続が可能であることが多い。しかし、元来びらん型の扁平苔癬を合併しているC型慢性肝炎患者にインターフェロン治療を行うと、扁平苔癬が増悪し、インターフェロン治療の継続が不可能な場合も存在する¹⁰⁾。このような症例では、口腔粘膜のびらん、出血、激痛を伴うため、摂食障害を訴え、QOLが著しく低下する。

肝外病変の治療対策のコツは、早期に種々の専門医に紹介し、診療科間あるいは病診連携を行うことである。

おわりに

HCVは、全身に種々の病気を引き起こす可能性をもったウイルスであることを常に念頭において、ウイルス感染者の経過を観察すべきである。

■文献

- 1) Laskus T, Radkowski M, Wang LF, et al. Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues. *Hepatology*. 1998; 28: 1398-401.
- 2) Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum*. 1999; 42: 2204-12.
- 3) Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. *Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. Medicine (Baltimore)*. 2000; 79: 47-56.
- 4) Koike K, Moriya K, Ishibashi K, et al. Sialadenitis histologically resembling Sjögren syndrome in mice transgenic for hepatitis C virus envelope genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94: 233-6.
- 5) Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol*. 2004; 165: 1499-508.
- 6) Moriishi K, Mochizuki R, Moriya K, et al. Critical role of PA28gamma in hepatitis C virus-associated steatogenesis and hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 1661-6.
- 7) Nagao Y, Sata M, Noguchi S, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues. *J Oral Pathol Med*. 2000; 29: 259-66.
- 8) Giordano TP, Henderson L, Landgren O, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA*. 2007; 297: 2010-7.
- 9) Nagao Y, Sata M, Ide T, et al. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26: 1171-4.
- 10) Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, et al. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med*. 2005; 15: 237-41.



サイドメモ 扁平苔癬

扁平苔癬とは、角化異常を伴った慢性炎症性疾患であり、病変が口腔粘膜に限局するもの（口腔粘膜苔癬）（図 1 参照）と口腔粘膜・皮膚の両方に生じる場合がある。口腔粘膜では頬粘膜や下唇に、皮膚では下腿や前腕に好発する。50～60 歳以上の年齢に好発し、女性に多い。粘膜に発現した場合、炎症の程度によって、線条、網状、環状、丘疹状、水疱など、さまざまな形態をとり、左右対称性もしくは多発する傾向にある。軽症の場合、治療は必要ないが、難治性の場合にはステロイド剤が効果的である。鑑別診断として、白板症、早期浸潤癌、ニコチン性口内炎などがある。

〈長尾由実子 佐田通夫〉

Question

17

肝臓の発生に肥満，糖尿病は影響するか？

Key point

- ← 肥満・糖尿病は肝細胞癌の発症要因
- ← 管理栄養士による栄養評価に基づいた日常指導
- ← 体脂肪率，腹囲，食後血糖値を加味した肥満・糖尿病評価

① 肥満・糖尿病は肝細胞癌の発症要因である

肝細胞癌の多くは B 型もしくは C 型肝炎ウイルスの持続感染を背景とした慢性肝炎・肝硬変より発症する。飲酒や喫煙などの生活習慣が肝細胞癌の発症に促進的に作用することは知られているが、近年、肥満や糖尿病も慢性肝疾患患者からの肝臓の発症に影響を及ぼすことが明らかとなった。肥満や糖尿病を有する慢性肝疾患患者は有さない患者に比べ、肝細胞癌の発症は約 2～4 倍高率である。また、肝炎ウイルスに感染していない肥満・糖尿病患者においても、一般健常人に比べ肝細胞癌の発症は約 2～5 倍高率である。このように肥満・糖尿病は肝細胞癌発症において肝炎ウイルスとの相乗効果を有するだけでなく、単独でも発癌要因となりうる重要な病態である¹⁻³⁾。

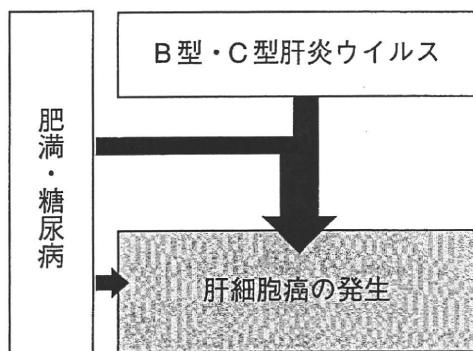


図 1 肥満・糖尿病と肝細胞癌発症の関係

② 肥満・糖尿病が肝臓を発生させるメカニズム

肥満・糖尿病は「インスリン抵抗性」を有している場合がほとんどである。インスリン抵抗性は脂肪性肝炎と肝線維化を介して肝細胞癌の発症を促進させると考えられる。また、インスリン抵抗性によって引き起こされるインスリン・インスリン様成長因子，性ホルモン，アディポカインなど