

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（肝炎分野）

分担研究報告書

劇症肝炎患者の B 型肝炎ウイルスに認められた precore 領域の frameshift について

研究分担者 上野義之 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 准教授

研究要旨：【目的】 Genotype B の B 型肝炎ウイルス（HBV）は劇症肝炎と関連があると報告されている。今回、我々は genotype B が多い東北地方における劇症肝炎患者から得られた HBV の特徴を明らかにすることを目的として研究をおこなった。**【方法】** 16 名の B 型劇症肝炎患者の結成を用いて HBV の S 領域および core promoter/precore 領域の部分塩基配列を決定した。認められた変異、挿入、欠失の意義について in vitro の HBV 複製系を用いて検討した。**【結果】** 16 株の HBV の subgenotype を検討すると、31%が B1/Bj、38%が B2/Ba、31%が C2/Ce であった。特筆すべきことに、B1/Bj の 60%に precore 領域の frameshift を生じるような一塩基の挿入または欠失が認められた。In vitro の HBV 複製系において、これらの変異体では野生型に比較して有意に HBV DNA 量が増加していた。これらのうち、nt 1900 と 1901 の間への一塩基（A）の挿入はコア蛋白の Kozak 配列を 3 塩基変化させ、コア蛋白の発現を増加させていた。**【結果】** Precore 領域の frameshift を生じる挿入あるいは欠失は HBV の複製を亢進させ、subgenotype B1/Bj の HBV による劇症肝炎に関連していると考えられた。

A. 研究目的

世界的に HBV の genotype の分布が異なることが報告されており、genotype C が多い日本においても genotype B が東北地方に多いといった違いがある。しかしながら、そのような地域における劇症肝炎患者から得られた HBV のウイルス学的特徴は明らかになっていない。そこで、今回我々は当院の劇症肝炎患者の HBV の特徴について、特に genotype B に着目して解析することを目的とした。

B. 研究方法

1996年1月から2010年11月までの間の当院に入院した60名の HBV 急性感染患者のうち、15名（25%）が劇症肝炎と診断されていた。HBV キャリアからの劇症肝炎1名を加えて16例の患者血清を用いて解析を行った。

患者血清50μl から DNA を抽出し、HBV の S 領域の396塩基（nt 272-667）および core promoter/precore 領域の225塩基（nt 1673-1927）を nested PCR により増幅した。PCR 産物の塩

基配列を direct sequencing により決定した。

1.3倍長（nt 1051-3215/1-1953）の HBV genome を含む plasmid を genotype B1/Bj の急性肝炎患者の HBV を基に構築した。これを template として、site-directed mutagenesis を用いて G1896A、nt 1837/1838への A の挿入（1838insA）、nt 1846の一塩基の欠失（1846del）、nt 1900/1901への一塩基の挿入（1901insA）のあるクローンを作成した。1901insA のクローンはさらに T1855C の変異を導入したのもも構築した。

0.5μg の plasmid を 24 well plate に培養した HepG2 にトランスフェクションし、3日後に培養上清と細胞を回収した。Southern blotting の解析には 6 well plate で培養した細胞に 1.5μg の plasmid をトランスフェクションして解析した。

培養上清を DNase I で2時間処理して input DNA を消化した後に QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) を用いて DNA を抽出した。

Real-time PCR により HBV DNA 量を測定した。HBsAg、HBeAg については ELISA kit を用いて測定した。細胞内の HBV 複製中間体量については Southern blotting により定量化した。

コア蛋白の開始コドン周辺の Kozak 配列が蛋白発現に与える影響について、無細胞蛋白発現系 (TNT T7 Quick for PCR DNA, Promega) を用いて検討した。Template として、Kozak 配列からコア蛋白の停止コドンまでを含む領域の PCR 産物を用い、anti-HBc polyclonal 抗体 (Dako) を用いた Western blotting により発現蛋白量を解析した。

C. 研究結果

16例の劇症肝炎患者の平均年齢は53.0

(29-71) 歳で男性が13例 (81%) であった。総ビリルビンの最高値の平均は14.7、ALT の最高値の平均は4932、PT の最低値の平均は18.6%であった。9例 (56%) が劇症肝炎が原因で死亡した。2003年以降は4例の劇症肝炎に対して生体肝移植が行われ、全例が救命された。

HBV の S 領域の部分塩基配列を基に分子系統樹解析を行い subgenotype を分類すると、16株の劇症肝炎 HBV 株のうち5株 (31%) が B1/Bj、6株 (38%) が B2/Ba、5株 (31%) が C2/Ce であった。なお、B2/Ba のうち5株は一つのクラスターを形成していたが、これは感染源が同一と考えられた集団として過去に報告したものであった (Nagasaki et al., J Med Virol 2008)。従って、genotype B が69%を占めており、これは過去の日本における報告 (22-33%) よりも高い割合であった。また、これは過去の東北地方における急性肝炎での genotype B の割合 (21%) よりも高かった。

Core promoter/precure 領域の解析では、配列がほぼ同一の B2/Ba の5株を一つにまとめると、nt 1753、1754、1762/1764、1862、1896、1899の変異がそれぞれ17%、33%、42%、8%、67%、25%に認められた。これらの分布は

subgenotype 間で異なり、T1754G は B1/Bj にのみ認められ、nt 1762/1764の変異は B2/Ba と C2/Ce のみに認められ、G1899A は B1/Bj にのみ認められるといった特徴があった。興味深いことに、precure 領域の一塩基の挿入あるいは欠失が B1/Bj にのみ認められ (3/5、60%) た。この挿入あるいは欠失は precure 蛋白に frameshift を生じ、HBeAg の産生が停止させると考えられた。このような frameshift は過去の報告では HBeAg 陰性の HBV キャリアに認められたという報告はあるが、急性肝炎患者では報告されていなかった。

一般的な precure 領域の frameshift を生じる挿入あるいは欠失の分布を秋からかにするため、Hepatitis Virus Database に登録されている HBV 全長塩基配列を解析した。2010年11月の時点で3457株の登録があり、このうち3391株が genotype A-I に分類された。全体で genotype A、B、C、D の11株 (0.3%) に precure frameshift が認められ、genotype 以外の株にも生じうるものと考えられた。

劇症肝炎患者に認められた変異・挿入・欠失のうち G1896A、G1899A、1901insA が HBV の epsilon signal に影響を与える可能性が考えられた。Epsilon signal はプレゲノム RNA の二次構造を形成し、プレゲノム RNA の encapsidation に必須であると報告されている。この二次構造の安定性が HBV 複製効率に影響すると考えられている。1901insA はこの構造を不安定にしており、同じ株に認められた T1855C という変異がそれを代償しているものと考えられた。その安定性を二次構造から計算される自由エネルギーで検討すると、G1896A や G1899A は安定性を高めていたが、1901insA+T1855C では野生型よりも安定性は低いと考えられた。

劇症肝炎患者に認められた変異・挿入・欠失の劇症肝炎発症における意義を検討するため、これらを in vitro の HBV 複製系に導入してウイルス複製能を検討した。すると、培養上清

中の HBV DNA 量はいずれの frameshift の株においても野生型に比較して有意に増加していた。T1855C は単独では影響しなかったが、1901insA と共存すると HBV DNA 量をさらに増加させた。

細胞内の複製中間体については Southern blotting で検討し、培養上清中のウイルス量と同様の傾向が確認された。

Epsilon signal の構造の安定性が効率的な HBV 複製に必要であると考えられているが、1901insA+T1855C ではむしろ不安定であり、HBV DNA 量増加の機序は別に存在すると考えられた。そこで我々は、1901insA がコア蛋白の開始コドン周辺の Kozak 配列を変化させることに着目した。無細胞蛋白発現系を用いて検討すると、1901insA でコアタンパク量の増加が確認され、このことが HBV DNA の増加、さらには劇症肝炎発症と関連する可能性が考えられた。

D. 考察

HBV による劇症肝炎発症の機序としては HBV の急激な増加と HBV 感染細胞に対する強い免疫応答が考えられている。これまでにいくつかの劇症肝炎 HBV 株に認められた変異がウイルス複製能を高めていることが *in vitro* の研究で報告されている。本研究では HBeAg の産生を停止させるような precore 領域の frameshift が subgenotype B1/Bj の劇症肝炎株に多く認められた。このような frameshift は HBeA 陽性の割合が高い (56-84%) 急性肝炎例では報告がなかった。

近年、慢性肝炎例において東北地方では genotype B が日本全体よりも多いことが報告されている (44% vs. 14%、Matsuura et al., J Clin Microbiol 2009)。本研究では劇症肝炎例の中でも genotype B の割合が高いことが確認された。

本研究では precore 領域の frameshift が subgenotype B1/Bj にのみ認められた。データ

ベースに登録されている HBV 全長塩基配列を検討すると、frameshift は他の genotype (少なくとも A-D) でも起こり得るが、低頻度 (0.3%) であった。興味深いことに、Sugauchi らは B1/Bj の HBV 慢性感染の患者において 7/275 (2.5%) に 1838insA を認めたと報告している (Sugauchi et al., Clin Infect Dis 2004)。従って、B1/Bj では frameshift が生じやすい可能性がある。

E. 結論

東北地方における劇症肝炎患者の subgenotype B1/Bj の HBV には precore 領域の frameshift を生じる挿入・欠失が高頻度に認められた。この frameshift が HBV の複製効率を高めることが *in vitro* の実験で明らかとなり、特に 1901insA という新規の挿入はコア蛋白の Kozak 配列を変化させてウイルス複製能を高めていると考えられた。従って、precore 領域の frameshift は劇症肝炎発症において意義のあるものと考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kondo Y, Ueno Y, Kakazu E, Kobayashi K, Shiina M, Tamai K, Machida K, Inoue J, Wakui Y, Fukushima K, Obara N, Kimura O, Shimosegawa T. Lymphotropic HCV strain can infect human primary naive CD4(+) cells and affect their proliferation and IFN-gamma secretion activity. J Gastroenterol 2011;46:232-41.
- 2) Inoue J, Ueno Y, Wakui Y, Niitsuma H, Fukushima K, Yamagiwa Y, Shiina M, Kondo Y, Kakazu E, Tamai K, Obara N, Iwasaki T, Shimosegawa T. Four-year study of lamivudine and adefovir combination therapy in lamivudine-resistant hepatitis B patients: influence of hepatitis B virus genotype and

- resistance mutation pattern. *J Viral Hepat* 2011;18:206-15.
- 3) Alpini G, Franchitto A, Demorrow S, Onori P, Gaudio E, Wise C, Francis H, Venter J, Kopriva S, Mancinelli R, Carpino G, Stagnitti F, Ueno Y, Han Y, Meng F, Glaser S. Activation of alpha(1)-adrenergic receptors stimulate the growth of small mouse cholangiocytes via calcium-dependent activation of nuclear factor of activated T cells 2 and specificity protein 1. *Hepatology* 2011;53:628-39.
- 4) Woo K, Sathe M, Kresge C, Esser V, Ueno Y, Venter J, Glaser SS, Alpini G, Feranchak AP. Adenosine triphosphate release and purinergic (P2) receptor-mediated secretion in small and large mouse cholangiocytes. *Hepatology* 2010;52:1819-28.
- 5) Wakui Y, Inoue J, Ueno Y, Fukushima K, Kondo Y, Kakazu E, Obara N, Kimura O, Shimosegawa T. Inhibitory effect on hepatitis B virus in vitro by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand, rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;396:508-14.
- 6) Ueno Y, Ambrosini YM, Moritoki Y, Ridgway WM, Gershwin ME. Murine models of autoimmune cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:274-9.
- 7) Tamai K, Tanaka N, Nakano T, Kakazu E, Kondo Y, Inoue J, Shiina M, Fukushima K, Hoshino T, Sano K, Ueno Y, Shimosegawa T, Sugamura K. Exosome secretion of dendritic cells is regulated by Hrs, an ESCRT-0 protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;399:384-90.
- 8) Obara N, Fukushima K, Ueno Y, Wakui Y, Kimura O, Tamai K, Kakazu E, Inoue J, Kondo Y, Ogawa N, Sato K, Tsuduki T, Ishida K, Shimosegawa T. Possible involvement and the mechanisms of excess trans-fatty acid consumption in severe NAFLD in mice. *J Hepatol* 2010;53:326-334.
- 9) Kondo Y, Ueno Y, Kobayashi K, Kakazu E, Shiina M, Inoue J, Tamai K, Wakui Y, Tanaka Y, Ninomiya M, Obara N, Fukushima K, Ishii M, Kobayashi T, Niitsuma H, Kon S, Shimosegawa T. Hepatitis B virus replication could enhance regulatory T cell activity by producing soluble heat shock protein 60 from hepatocytes. *J Infect Dis* 2010;202:202-13.
2. 学会発表
- 1) 井上 淳, 上野義之, 下瀬川 徹. 劇症肝炎患者から得られたHBVの解析による劇症肝炎発症機序の解明. 第26回ウイルス肝炎談話会. 栃木. 2010年.
- 2) 井上 淳, 上野義之, 下瀬川 徹. 劇症肝炎の集団発生例の原因となったB型肝炎ウイルスに認められた変異の意義. 第46回日本肝臓学会総会. 山形. 2010年.
- 3) 井上 淳, 上野義之, 下瀬川 徹. 劇症肝炎患者から得られたHBVの解析による劇症肝炎発症機序の解明. 第6回 広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム. 広島. 2010年.
- 4) 井上 淳, 上野義之, 下瀬川 徹. B型劇症肝炎における genotype, precore 領域 frameshift の意義. 第14回 日本肝臓学会大会. 横浜. 2010年.
- 5) 井上 淳, 上野義之, 下瀬川 徹. B型劇症肝炎における precore 領域 frameshift の意義について. 第27回 ウイルス肝炎談話会. 大宮. 2010年
- 6) Jun Inoue, Yoshiyuki Ueno, Yuta Wakui, Koji Fukushima, Yasuteru Kondo, Eiji Kakazu, Masashi Ninomiya, Hirofumi Niitsuma, Tooru Shimosegawa. The Significance of Frameshift in the Precore Region of Hepatitis B Virus Obtained from Fulminant Hepatitis Patients. The 61th Annual Meeting of the American

Association for the Study of Liver
Disease (AASLD). Boston. 2010.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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（肝炎分野）

分担研究報告書

ADV 長期投与による腎機能への影響に関する研究

研究分担者 豊田成人 札幌厚生病院 院長

研究要旨：核酸アナログを3年以上継続投与した症例について、LAM/ADV 併用例 72 例、ADV 以外の核酸アナログ投与例 144 例に分けて Scr および eGFR を指標として腎機能の推移を検討した。また、HBV Carrier の無治療観察例 47 例を対照群とした。LAM/ADV 併用群では、Scr が他の二群に比べて有意に上昇し、eGFR も有意の低下を示して 20%以上の低下例が 31.9%を占めていた。今後、ADV の長期投与例については Scr や eGFR を参考として腎機能低下例の対しては適切に減量投与を考慮すべきと考えられた。

A. 研究目的

B型肝炎に対するAdefovir dipivoxil (ADV) の長期投与による腎機能への影響について他の核酸アナログ投与例および無治療HBV Carrier 例と比較して検討した。

B. 研究方法

2000年11月-2007年5月までに核酸アナログを投与開始し3年以上継続投与した216例を対象とし、ADV非投与群144例 (Lamivudine; LAM投与例40、Entecavir; ETV投与例33例、LAM/ETV切り替え例71例) とLAM/ADV併用例72例に分けて解析した。また3年以上経過観察した無治療HBV Carrier 47例を対照群とした。腎機能は血清クレアチニン値 (Scr) および推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) により検討した。eGFRの算出は2008年に日本腎臓学会より報告された算出式 $[194 \times (\text{Scr} - 1.094) \times (\text{Age} - 0.287) \times (0.739 \text{ if female})]$ によった。統計解析は、対応のない二群はt検定、Fisherの直接確認検定もしくは χ^2 検定を用いた。対応する二群の検定にはpaired t検定もしくはノンパラメトリックデータの解析にはWilcoxon signed rank testを使用した。単変量解析にて $p < 0.25$ を示した因子にたいして多変量解析 (ロジスティック

回帰分析) をおこなった。

(倫理面の配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した (新GCPに遵守)。

C. 研究結果

ADV 非投与群および LAM/ADV 併用群の背景因子を比較すると、年齢、性、BMI、糖尿病あるいは高血圧の合併などに差はみられなかったが、LAM/ADV 併用群では HBe 抗原陽性例および肝硬変例が有意に高率であった (表-1)。Scr の推移は、対照とした HBV Carrier 群および ADV 非投与群では3年でそれぞれ $0.71 \pm 0.14 \text{ mg/dl}$ から $0.74 \pm 0.18 \text{ mg/dl}$ 、 $0.72 \pm 0.15 \text{ mg/dl}$ から $0.74 \pm 0.15 \text{ mg/dl}$ と軽度の変化にとどまったが、LAM/ADV 併用群では $0.74 \pm 0.16 \text{ mg/dl}$ から $0.86 \pm 0.29 \text{ mg/dl}$ と平均で 0.12 mg 上昇した。また、3年目までに Scr が基準値を超えた症例も、対照群では1例も認めず ADV 非投与群でも1例のみであったのに対

し、LAM/ADV 併用群では72例中8例(11.1%)で正常上限を超えていた。さらに eGFR でも HBV Carrier 群および ADV 非投与群ではそれぞれ $82.0 \pm 15.4\%$ から $78.7 \pm 16.4\%$ 、 $85.3 \pm 17.3\%$ から $81.1 \pm 15.9\%$ と Scr 同様軽度の変化で推移したが、LAM/ADV 併用群では $82.5 \pm 15.4\%$ から $71.9 \pm 18.0\%$ と低下し、Scr, eGFR とともに他の二群に比べて有意の上昇あるいは低下を認めた(表—2)。また、個々の症例でみると、ADV 非投与群では Scr が 0.2mg/dl および 0.3mg/dl 以上上昇した症例はそれぞれ4.2%、0.7%であったのに対し、LAM/ADV 併用群では22.2%と12.5%と高率であった。eGFR が10%および20%以上低下した症例も ADV 非投与群ではそれぞれ29.2%、6.9%であったが、LAM/ADV 併用群では10%以上低下した症例が51.4%と半数以上を占め、20%以上の低下例をみても31.9%と高率であった。このような成績を踏まえ、LAM/ADV 併用群のうちどのような症例で eGFR の低下をきたしやすいかを明らかにする目的で、3年の経過で eGFR が20%以上低下した23例と20%未満にとどまった49例でその背景因子を比較すると、投与前の Scr や eGFR などには差を認めなかったが、年齢を平均でみると20%未満低下例の52.6歳に比べ20%以上低下例では57.2歳と高齢であった(表—3)。

このLAM/ADV 併用例のうち7例で Scr の上昇により ADV を隔日投与に変更した。男性6例、女性1例で平均年齢は57歳、減量開始までのADV 投与期間は中央値で26ヶ月(4~50ヶ月)であった(図—1)。Scr は減量後6例で緩徐に低下し1例のみ 1.2mg/dl 前後のまま推移した。HBV DNA 量の変化をみると、6例では減量前と同様の値で推移したが、1例はDNAが増加を示し減量後6ヶ月の時点でLAM耐性変異に加えてADV およびETVの耐性変異を認めたためETV/ADV 併用療法に変更して現在経過観察中である(図—2)。

D. 考察

HBV に対する核酸アナログの抗ウイルス効果は極めて強力であるが、その一方で安全な中止基準については一定の見解が得られていないことから今後も長期投与例が増加すると推察される。ADV に関しては用量依存性に腎障害が発現することが知られており、B型肝炎疾患に対しては有効性と安全性を考慮して 10mg/day が適正投与量とされた。しかし、最近海外からB型肝炎疾患のADV 投与例でも長期に投与することによって腎障害の頻度が増加することが報告されており、今回の検討でも他のアナログ投与例に比べてLAM/ADV 併用例では3年間の投与でScrの上昇例やeGFRが低下する例を多数認めるという結果であった。しかし、一方ではADVによる腎障害は可逆的であると報告されており、今回の減量例でも7例中6例で緩徐に低下した。また、DNA量も1例を除いて変化なく推移したことから、Scr や eGFR をモニターして必要があれば適切にADV を減量すべきと考えられた。

E. 結論

核酸アナログ長期投与例について腎機能の推移を検討した結果、LAM/ADV 併用例ではADV 非投与例に比べて有意に腎機能低下を示した。したがって、ADV の長期投与による腎機能低下例には減量投与を考慮すべきと考えられる。

F. 健康危険情報

今回の研究内容については特になし。

G. 研究発表

1. 論文

1) 小関 至、狩野吉康、赤池 淳、木村睦海、荒川智宏、中島知明、桑田靖昭、大村卓味、佐藤隆啓、豊田成司、アデホビルによる腎障害の検討 肝臓 in press

2. 学会発表

1) 小関 至、狩野吉康、豊田成司 Lamivudine とAdefovir治療抵抗例にたいする

Adefovir+Entecavir療法 第96回日本消化
器病学会 2010. 新潟

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

2. 実用新案登録

今回の研究内容については特になし。

3. その他

今回の研究内容については特になし。

表一 Baseline Characteristics									
Factors	HBV Carrier (A)	Not receiving ADV (B)				Treated with ADV (C) ADV added to ongoing LAM	p-value		
		LAM	ETV naive	LAM→ETV	Total NAs		A vs B	A vs C	B vs C
Number of patients	47	40	33	71	144	72			
Male sex	28 (59.6%)	28 (70.0%)	23 (69.7%)	52 (73.2%)	103 (71.5%)	54 (75.0%)	0.125	0.075	0.519
Age, years	57.4 ± 13.1	55.5 ± 10.4	51.9 ± 13.2	54.3 ± 11.1	54.1 ± 11.5	55.5 ± 10.4	0.062	0.098	0.996
Body mass index, kg/m ²	22.2 ± 3.8	23.7 ± 3.9	24.5 ± 3.4	23.5 ± 2.9	23.6 ± 3.3	23.8 ± 3.1	0.055	0.033	0.994
HBeAg-positive	4 (8.5%)	12 (42.9%)	12 (36.4%)	15 (21.1%)	39 (27.1%)	41 (56.9%)	0.014	< 0.001	< 0.001
Cirrhosis	4 (8.5%)	16 (40.0%)	6 (18.2%)	18 (25.4%)	40 (27.8%)	39 (54.2%)	0.012	< 0.001	< 0.001
Hypertension	7 (14.9%)	6 (15.0%)	5 (15.2%)	9 (12.7%)	20 (13.9%)	16 (22.2%)	0.864	0.322	0.133
Diabetes mellitus	4 (8.5%)	4 (10.0%)	1 (3.0%)	6 (8.5%)	11 (7.6%)	6 (8.3%)	0.905	0.761	0.858
HBV DNA, log ₁₀ copies/ml	3.3 ± 1.7	6.5 ± 1.2	6.2 ± 1.5	6.2 ± 1.3	6.3 ± 1.3	6.5 ± 1.5	< 0.001	< 0.001	0.541
Treatment duration, months		59 (36-88)	36 (36-41)	50 (36-95)	45 (36-95)	47 (35-83)			0.125

Value are expressed as the mean ± standard deviation, number of patients (%)

ADV: adefovir dipivoxil, LAM: lamivudine, ETV: entecavir, LAM→ETV: switched from lamivudine to entecavir, NAs: nucleotide analogues

表二 Changes of Scr & eGFR levels					
		Baseline	Year 1	Year 2	Year 3
Scr	HBV carrier	0.71 ± 0.14	0.72 ± 0.14	0.72 ± 0.17	0.74 ± 0.18
	Not receiving ADV	0.72 ± 0.15	0.74 ± 0.16	0.74 ± 0.16	0.74 ± 0.15
	Treated with ADV	0.74 ± 0.16	0.79 ± 0.15	0.82 ± 0.20	0.86 ± 0.29
eGFR	HBV carrier	82.0 ± 15.4	80.6 ± 15.4	80.3 ± 16.8	78.7 ± 16.4
	Not receiving ADV	85.3 ± 17.3	82.8 ± 17.8	82.1 ± 17.8	81.1 ± 15.9
	Treated with ADV	82.5 ± 15.4	76.4 ± 17.4	73.7 ± 15.6	71.9 ± 18.0

Value are expressed as the mean ± standard deviation

Scr: Serum creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate

*: p<0.05

表-3

Background factors contributing to a $\geq 20\%$ reduction in eGFR over 3 years

Factors	eGFR decrease of		Univariate Analysis P Value
	$\geq 20\%$	$< 20\%$	
Number of patients	33	183	
Age, years	57.6 ± 9.2	53.4 ± 10.8	0.024
Sex Male versus female	24 / 9	131 / 52	0.893
Liver disease Chronic hepatitis versus liver cirrhosis	15 / 18	118 / 65	0.024
Body mass Index, kg/m^2	24.0 ± 3.6	23.7 ± 3.3	0.250
Hypertension and/or Diabetes mellitus Absent versus present	20 / 13	139 / 44	0.066
Baseline serum creatinine, mg/dl	0.68 ± 0.15	0.73 ± 0.15	0.057
HBV DNA, \log_{10} copies/ml	6.56 ± 1.26	6.34 ± 1.39	0.398
HBeAg Positive versus negative	18 / 15	118 / 65	0.277
Genotype Type C versus others	26 / 6	154 / 22	0.341
Treated with ADV Yes versus no	10 / 23	134 / 49	<0.001

Multivariate logistic regression analysis

Factor	Odds ratio (95%CI)	p value
Treated with ADV	6.582 (2.690-16.11)	<0.001

Only variables that achieved statistical significant ($p < 0.25$) on multivariate logistic regression are shown.
CI : Confidence Interval

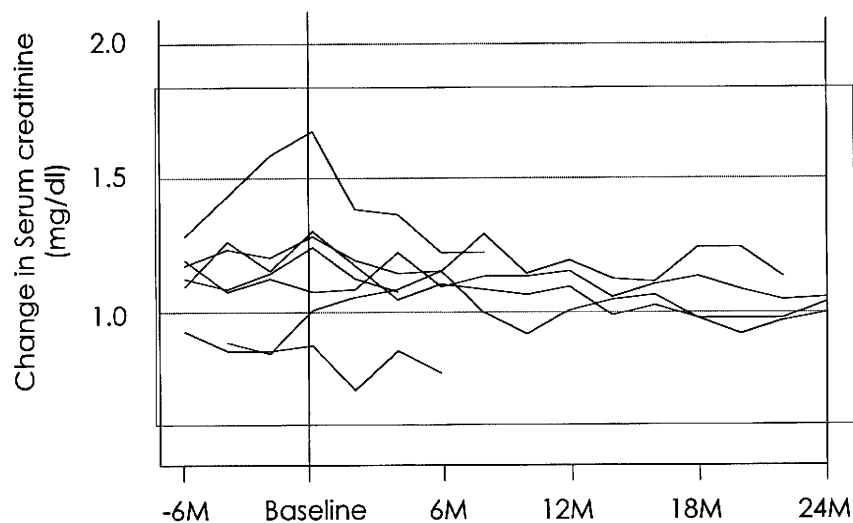
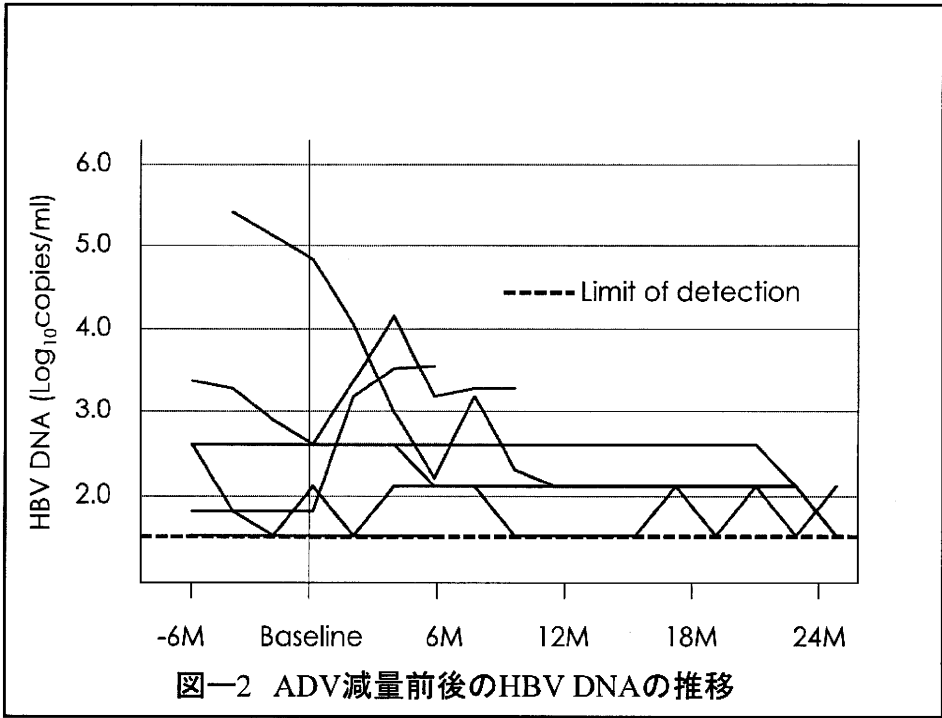


図-1 ADV減量前後のScrの推移



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（肝炎分野）

分担研究報告書

B型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の有用性に関する研究

研究分担者 森脇久隆 岐阜大学大学院医学研究科 消化器病態学

研究要旨：B型非代償性肝硬変に対し抗ウイルス療法を施行し、その安全性と有効性を検討した。当院において2001年より123例の核酸アナログ製剤投与例があるが、非代償性肝硬変は12例であった。平均使用期間は31.2ヶ月（0.4-83ヶ月）、開始時に全例中等度以上の腹水があり、肝癌合併は4例認めている。6ヶ月後の7例が有効と判断され、使用中に明らかな副作用は認めず、安全性は確認された。開始時のChild-Pughスコアリングでは平均10.8点（10-13点）であり、投与後は平均7.8点まで改善を認めている。2010年時点での長期経過は5例の生存と7例の死亡（癌死3例および肝不全死4例）であった。全体の長期予後としては1年生存率83.3%、3年生存率41.7%であり、症例数が少ない検討ではあるが、抗ウイルス療法の有効性に関する因子を検討すると、stage3以上の肝細胞癌の合併と著明なシャント（F2以上の静脈瘤等）症例が有効性および予後を下げる因子と考えられた。

共同研究者

永木正仁 岐阜大学消化器病態学 臨床教授
内木隆文 岐阜大学消化器病態学 助教

A. 研究目的

近年、ラミブジンおよびエンテカビルを初めとした核酸アナログ製剤によりB型肝炎キャリアのHBV量をコントロールすることが可能になってきている。慢性B型肝炎や肝細胞癌の予防においてはその有効性が明らかにされつつあるが、慢性肝不全、特に非代償性肝硬変においては有効性が必ずしも明らかではない。本研究により抗ウイルス療法が非代償性肝硬変の状態においても有効であり、さらにその予後の改善や肝再生の有無を検証する。

B. 研究方法

(1) すでに当院ならびに当科関連施設にて、非代償性肝硬変において抗ウイルス療法を施行された症例においてレトロスペクティブに解析しその有効例と、無効例の治療効果の差異を検討する。

(2) 今後は当院ならびに当科関連施設においてB型非代償性肝硬変症例（目標20-30症例）に対し、文書による同意を取得した上で、下記の諸検査を施行し、抗ウイルス療法内服治療を開始する（エンテカビル）。ただし、原

疾患が生命的に危機的な状態と考えられるため、今回の検討ではRCTによる対照群は設定できず、過去における症例の検討をもって対照とする。投与方法は腎障害度に応じて検討されるが、通常はエンテカビル0.5mg/dにて連日投与を基本とする。耐性ウイルスにより治療効果不十分である症例は、さらに抗ウイルス薬（アデホビル）の追加を原則とする。

【検討項目】非代償性肝硬変（黄疸・腹水・肝性脳症のいずれかを認める症例）における抗ウイルス療法の検討

○抗ウイルス療法の安全性と効果

○開始前の下記項目の評価

- ・生化学的マーカー
- ・ウイルスマーカー
- ・線維化マーカー

・生検（可能例）

・画像診断（肝の容量）

・栄養学的評価（筋肉量、脂肪量、その他）

○有効性および安全性を1ヶ月単位で検討する。

○有効性の総合評価を6ヶ月経過した時点で初期検討とする。

○有効例と無効例の治療効果の差異を検討する

(倫理面への配慮)

臨床研究の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報、守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、書面による同意を得たうえで臨床研究を遂行する。

C. 研究結果

レトロスペクティブな検討により非代償性肝硬変における抗ウイルス療法の有効性を検討した。平成16年から22年までに当院にて入院加療したB型非代償性肝硬変症例12例(男性8例,女性4例,平均年齢55.6±11.2歳)。抗ウイルス剤はラミブジン4例,エンテカビル8例を使用し,2例は経過中にbreak through hepatitisを併発しアデホビルを併用した。経過中ラミブジンから移行した1症例がエンテカビルに耐性と思われたが,門脈血栓による度重なる静脈瘤の破裂のため抗ウイルス療法が不十分であることも一因であると考えられた。この症例は早期に失っており薬剤耐性の確認は行われていない。慢性肝炎急性増悪による肝不全は今回の検討では除外している。今回の平均使用期間は31.2ヶ月(0.4-83ヶ月)である。開始時に全例中等度以上の腹水があり,肝性脳症の併発は1例に認めた。投与時において肝癌合併は4例認めている。投与開始時(平均)はAlb 2.9g/dl, PT 50.5%, T.Bili 5.8mg/dl, AST 252.0IU/dl, ALT 256.0IU/dl, plt 6.0万/uI, HBV-DNA 6.2Log copy/ml, HBe抗原陽性例は4例, HBe抗体陽性例6例であり, genotype Cを5例に認めた。肝予備能の評価としては全例Child-Pugh C, 平均10.8点(10-13点)であった。投与開始6ヶ月後を効果判定とし,検討すると,1例の死亡(門脈血栓合併の肝不全死)を認めているが,投与6ヶ月での治療効果(平均)はAlb 3.0g/dl, PT 57.9%, T.Bili 2.9mg/dl, AST 47.3IU/dl, ALT 31.7IU/dl, plt 7.0万/uI, HBV-DNA 3.7Log copy/ml, Child-Pughスコアは平均7.8点へと改善を認めている。いずれの症例も安全に抗ウイルス剤の投与が施行できた。6ヶ月後の判定において,有効と考えられた症例が7例,未回復の症例が5例と考えられた。Child-Pughスコアの改善はおもに腹水の消失と,黄疸の改善が寄与していると考えられ,その他のデータでは有意差は得られなかった平成22年10月末までの最終転帰の検討では5例生存し,7

例の死亡を認めている。回復例7例のうち2例が肝予備能の再増悪を認め2例が肝不全死であり,5例の未回復例は2例が肝不全死,3例が肝癌死であった。全体の長期予後としては1年生存率は83.3%,3年生存率は41.7%であり,以前の当科におけるHCVも含めた非代償性肝硬変の予後の検討より長いと考えられた。予後に影響を与える因子を解析すると開始時のstage3以上の肝細胞癌の合併と,著明なシャント(F2以上の食道静脈瘤やCT等で確認出来るもの)症例が予後を悪くする因子と考えられた。

D. 考察

- (1) 今回までに集積されている症例においては,抗ウイルス療法による副作用を初めとした問題は認められず,非代償性肝硬変症例においても安全に投与できることが確認された。
- (2) すべての投与症例においてウイルスは基準以下まで改善しており,抗ウイルス効果は慢性肝炎と比し遜色はなかった。
- (3) 今回の検討では長期予後を検討したが,およそ2年程度の生存が得られる症例であれば,比較的長期の予後が得られる傾向にあると考えられた。

E. 結論

症例数が少ない検討ではあるが,非代償性肝硬変においても抗ウイルス療法は安全かつ有効であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表
別紙参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

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（肝炎分野）

分担研究報告書

C型慢性肝炎患者における Real-time Tissue Elastography を用いた肝硬度診断方法の確立

研究分担者 恩地森一 愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座 教授

研究要旨： Real-time Tissue Elastography (RTE)による肝線維化診断方法を確立し、測定に影響を及ぼす因子と肝硬変診断能について検討した。対象はC型肝炎患者70例。肝硬度測定値は、2人の術者間で良好な相関がみられた($r^2=0.869$, $p<0.0001$)。測定部位を変えても肝硬変の診断能に差はみられなかった(ICC 0.966, $\kappa=0.835$)。RTEを用いたF4診断能はAUROC 0.95であり、血液学的肝硬変診断式よりも高い診断能を示した。肝硬度測定値はF2群とF3群の間($r^2=0.36$, $P=0.02$)、およびF3群とF4群の間に有意差が見られ($r^2=0.41$, $P<0.0001$)た。特にF3以上の診断に有用であった。RTEは非侵襲的で、かつ正確な肝線維化評価が可能であり、肝炎患者に対して臨床的に有用なモダリティである。

共同研究者

日浅陽一	愛媛大学	准教授
廣岡昌史	愛媛大学	助教
小泉洋平	愛媛大学	大学院生

A. 研究目的

肝線維化の確定診断は肝生検組織によるが、肝生検検査は観血的で侵襲があり、繰り返しい行い難い。そのため非侵襲的な肝線維化診断方法として、血液学的診断式や超音波を用いた組織弾性画像技術が開発されてきた。血液学的診断式は簡便であるが、その診断能は充分とはいえない。また、これまでに多くの報告が見られる Transient Elastography を用いた肝硬度測定は、肝炎の程度や肥満の影響を受け、測定部位により測定値の再現性に差が見られる。報告者らは新しい診断装置である Real-time Tissue Elastography (RTE)に注目した。RTEは、B modeで通常の超音波観察と同時に硬度が測定可能である。しかしながら RTEを用いた肝硬度測定は、確立された測定方法が無い。そこで我々は、まず RTEによる診断方法を確立し、次いで RTEの肝線維化診断能を血液学的診断式と比較検討して、

RTEによる肝線維化診断の有用性を明らかにすることを目的に検討した。

B. 研究方法

対象は2009年1月から2009年9月に当院に入院し、経皮的肝生検を施行したC型肝炎患者70例。超音波診断装置はEUB-7500(日立メディコ)、探触子はリニアプローブ(EUP-L52、中心周波数5.5MHz)を用いて、2人の術者が測定した。測定を肝右葉の4箇所それぞれ5回ずつ行った(図1)。測定はプローベで圧迫を加えずに、心拍動によって伝わる振動を利用して測定を行った。肝実質に Region of interest (ROI)を置き、ROI内の歪み値から肝硬度値を測定した。また、対照として肝内の小血管にROIを置いて、その歪み値を測定した。対照血管としては門脈よりも肝静脈が有用であった。(肝静脈の歪み値)/(肝実質の歪み値)で得られる値を Elastic ratio と定義し、5回測定した平均値を用いた。その線維化診断能を肝生検組織と比較して検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、超音波を用いた非侵襲的検査方

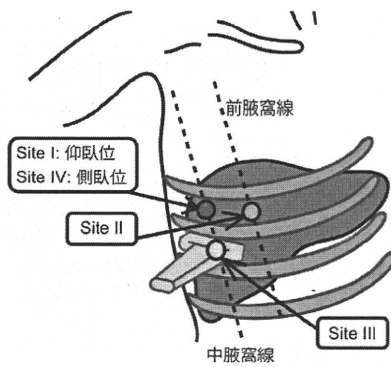


図1. 肝硬度測定部位

法を用いた。経皮的肝生検は、本研究を目的としてではなく治療の一環として肝生検を施行した事例を対象とした。研究方法、データ回収、分析については臨床倫理委員会に承認された上で、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分に配慮し遂行した。

年齢	65.5 ± 11.7
性別 (M/F)	46 / 24
BMI (Kg)	23.2 ± 3.37
ALT (U/L)	42.8 ± 31.4
Albumin (g/dL)	3.68 ± 0.60
Platelet count (10 ⁴ /μL)	14.1 ± 7.1
PT (%)	91.6 ± 18.1
T. Bilirubin (mg/dL)	0.9 ± 0.4
γ-GTP (U/L)	55.5 ± 46.8
Child-Pugh (A/B/C)	16 / 7 / 0
Fibrosis stage (F1/F2/F3/F4)	12 / 16 / 19 / 23
Activity grade (A0/A1/A2/A3)	1 / 67 / 2 / 0
Steatosis (mild/moderate/severe)	68 / 2 / 0

表1. C型肝炎患者背景 (n=70)

C. 研究結果

患者背景を表 1 に示す。年齢の平均値は 65.5 歳、男性が 46 例、女性 24 例。Fibrosis stage は各ステージ 10 例以上。C 型肝炎の患者のみを対象として、他の成因による肝障害、腹水症例は除外した。

RTE 測定値は、2 人の術者間での相関は良好で(図 2)、測定部位による Elastic ratio の値と肝硬変の診断能に差はみられなかった(表 2)。

Elastic ratio と肝線維化の程度には有意な相関が見られた($\rho=0.82$, $P<0.001$)。また Elastic ratio は肝の炎症の程度とは相関がみられなかった($p=0.36$)。

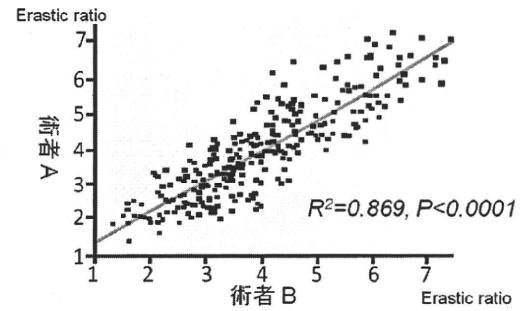


図2. 術者間の再現性

	I	II	III	IV
ICC	0.95	0.92	0.91	0.94
95%CI	0.92-0.97	0.87-0.95	0.83-0.93	0.90-0.96
κ係数(F4診断)	0.94	0.77	0.77	0.86

ICC: Interclass correlation coefficient

表2. 測定部位による再現性の検討

図 3 にそれぞれの線維化の程度における Elastic を示す。F1 の Elastic ratio の中央値は 2.21 (95% 信頼区間 1.94-2.70)、F2 : 2.69 (2.29-2.97)、F3 : 3.42 (3.07-3.65)、F4 : 4.66 (4.40-4.93)であった。Elastic ratio 値は F2 群と F3 群の間に有意差が見られた($r^2=0.36$, $P=0.02$)。F3 群と F4 群の間にも有意差が見られた($r^2=0.41$, $P<0.001$)。

Elastic ratio の cut off 値と AUROC はそれぞれ $F \geq 2$ (cut off 値: 2.79, AUROC: 0.89)、 $F \geq 3$ (3.25, 0.94)、 $F = 4$ (3.93, 0.95)であり、とくに F3 以上の診断において高い診断能を示した。F4 診断の Elastic ratio と血液学的診断の AUROC を比較した(図 4)。その結果、Elastic ratio の診断能が最も高かった。

肥満症例における RTE を用いた肝硬度測定についても評価した。検討した全ての症例で良好な診断能を示したが、とりわけ BMI が 25 以下の症例と、皮下脂肪厚が 20mm 以下の症例において診断能が高かった。

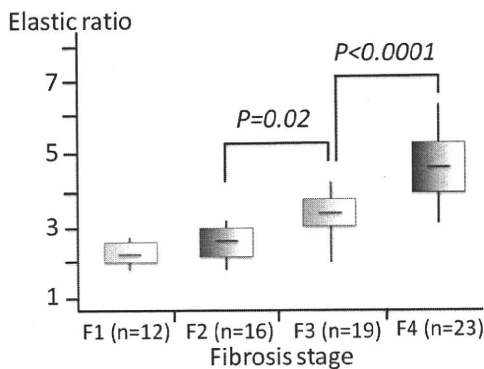


図3. 線維化ステージ別のElastic ratio

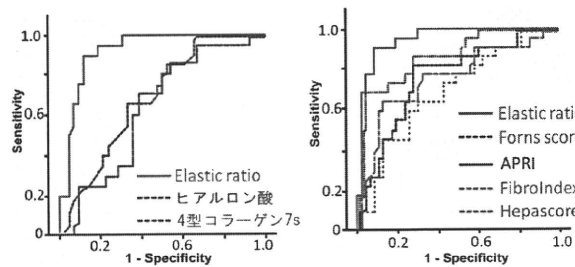


図4. Elastic ratioと血液学的診断式の肝硬変診断能の比較

この RTE による Elastic ratio を用いて、IFN 治療後 SVR となった 14 症例の肝線維化の経過について検討した(図 5)。IFN 治療前の経皮的肝生検の結果と Elastic ratio の Cut off 値を用いて診断した F stage の結果を比較したところ、F stage が進行している症例はみられず、数例において線維化の改善がみられた。

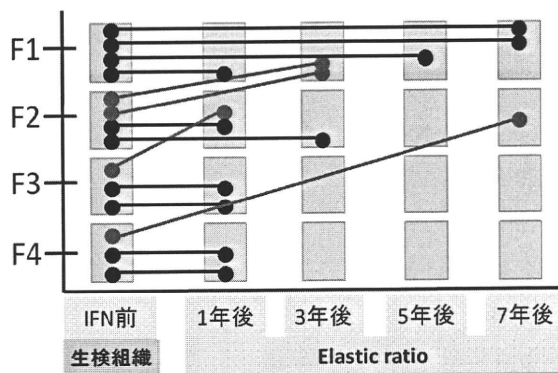


図5. IFN治療後SVR症例の肝線維化の経過

D. 考察

RTE による Elastic ratio を用いた肝線維化診断は測定部位と術者間における高い再現性があり、RTE を用いた肝線維化診断方法を確立

できた。Elastic ratio を用いた肝線維化診断は、とくに F4 の診断能が高く、血液学的診断式と比べて高い線維化診断能を有した。また、RTE を用いた肝硬度測定は、Transient Elastography でみられる肝の肝炎活動性の影響や肥満の影響が少ないという利点が明らかになった。

我々が確立した Elastic ratio を用いることで、RTE は非侵襲的かつ正確な肝硬度評価のモダリティーとなりうる。経皮的肝生検が肝線維化診断の Gold standard であるが、肝線維化の follow up など、頻回の肝生検は困難である症例に、非侵襲的な RTE は臨床上有用と考えられる。また、RTE で得られる正確な肝硬変診断により、肝線維化の進展した肝細胞癌の高リスク群の囲い込みが今まで以上に可能となると考えられる。

E. 結論

RTE による肝硬度測定は、Elastic ratio を用いることにより、測定部位と術者間の影響が少なく、血液学的肝線維化診断よりも肝硬変の診断能に優れ、非侵襲的な肝線維化診断方法として有用なモダリティーであることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: Noninvasive Diagnosis by Means of Real-time Tissue Elastography-Establishment of the Method for Measurement. Radiology. 2011;258:2:610-617.

2. 学会発表

Yohei Koizumi, Yoichi Hiasa, Hirooka M, Kisaka Y, Ochi H, Konishi I, Abe M, Matsuura B, Morikazu Onji. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C by real-time tissue elastography: Establishment of the method for measurement The 61th annual meeting of the american association for the study of liver disease . Boston, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

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（肝炎分野）

分担研究報告書

C型肝炎における運動療法の有用性についての検討

研究分担者 恩地森一 愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座 教授

研究要旨：肥満やインスリン抵抗性はC型肝炎患者において抗ウイルス療法の効果を減弱させたり、肝発癌との関連が報告されている。一方、有酸素運動は肥満成人や糖尿病患者においてインスリン抵抗性を改善し内臓脂肪を減少させることが示されている。そこで我々はC型肝炎患者に対する運動療法を行った。C型慢性肝炎、肝硬変患者17例に対して、有酸素運動として一日8000歩の歩行を6ヶ月間指導した。結果、運動前後において体重、BMI、インスリン抵抗性を示すHOMA指数、ALTは有意に低下し、皮下脂肪量、内臓脂肪量も有意に減少した。肝機能検査異常の増悪や肝予備能の低下はみられなかった。C型肝炎に対する歩行による運動療法は内臓脂肪の減少とインスリン抵抗性改善させることにより、抗ウイルス療法の効果の改善、肝発癌予防などに有用である可能性が示唆された。

共同研究者

日浅陽一 愛媛大学 准教授
小西一郎 愛媛大学 講師

- BCAA 製剤を投与中
- HBsAg 陽性
- 妊娠中
- 指導する運動を実施できない
- 収縮血圧 > 180 mmHg、拡張期血圧 > 110 mmHg
- 虚血性心疾患、重篤な不整脈
- ヘモクロマトーシス、PBC、Wilson 病、アルコール性肝障害、自己免疫性肝疾患の合併
- 空腹時血糖 > 250 mg/dl、尿中ケトン体陽性

A. 研究目的

C型肝炎患者、特に肝硬変患者では耐糖能異常を高率に合併する。肥満やインスリン抵抗性はC型肝炎患者において抗ウイルス療法の効果を減弱させたり、肝発癌との関連が報告されている。一方、有酸素運動は肥満成人や糖尿病患者においてインスリン抵抗性を改善し内臓脂肪を減少させることが示されている。そこで我々はC型肝炎患者に対する有酸素運動として歩行による運動療法を行い、有用性を検討した。

B. 研究方法

対象は当院にて外来通院中のC型慢性肝炎、肝硬変患者17例。以下の項目を除外基準とした。

- 抗ウイルス療法を受けている
- 非代償性肝硬変
- 肝細胞癌の合併

患者指導スケジュールを図1に示す。

○栄養指導 2ヶ月毎に栄養指導と栄養調査を行った。

目標摂取カロリー：標準体重(kg)×30 kcal

○運動指導：2ヶ月間の食事療法を行った後、6ヶ月間の運動（目標8000歩の歩行）を週3日以上行う。

目標運動量：50～60%最大運動強度（カルボーネンの式により算出）

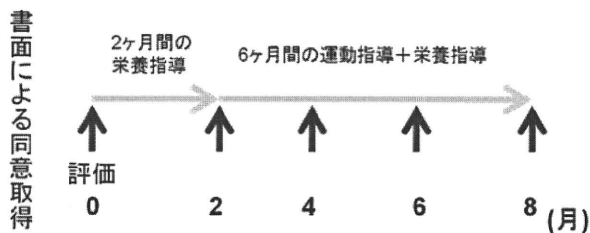


図1

評価項目として以下の項目を2ヶ月毎に評価した。

- 体重、BMI
- 摂取カロリー
- 歩数 (ライフコーダーを使用)
- 体脂肪量、筋肉量 (CTにて評価)
- 内臓脂肪量、皮下脂肪量 (InBody 720にて評価)
- インスリン抵抗性 (HOMA-IR)
- 肝機能検査、脂質検査
- 血清 TNF- α , IL-6, total adiponectin, leptin
- Short Form-36 (QOL)の変化

運動指導前後における各評価項目の変化を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の治療は、通常の外来診療の範疇での臨床研究である。本研究は臨床倫理委員会に承認されており、臨床研究への参加については、書面による同意を得た上で行った。患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分に配慮し遂行した。

C. 研究結果

患者背景を表1に示す。年齢の中央値は61歳、女性が65%、BMI 25.6 (中央値)、臨床的に慢性肝炎14例、肝硬変3例であった。47% (7/15)が運動指導開始6ヶ月目で目標歩数の8000歩/日を達成した。17例中2例は、それぞれうつ病、腰痛で中断した。

性別(男/女)	6/11
年齢	61 (43-70)
体重(kg)	62.7 (45-88)
BMI(kg/mm ²)	25.6 (18.7-29.7)
脂肪量(kg)	23.0 (14.0-32.0)
筋肉量(kg)	21.9 (16.4-33.0)
SFA(cm ²)	213.0 (126.5-350.1)
VFA(cm ²)	125.4 (43.9-211.6)
慢性肝炎/肝硬変	14/3
目標歩数(8000歩)達成率	47% (7/15)
脱落	12% (2/17)

表1. 患者背景(n=17)

図2に一日摂取カロリー(a)と一日平均歩数の変化(b)を示す。運動指導前後において、摂取カロリーの変化はみられなかった。一日平均歩数は有意な増加が見られた (P=0.004)。

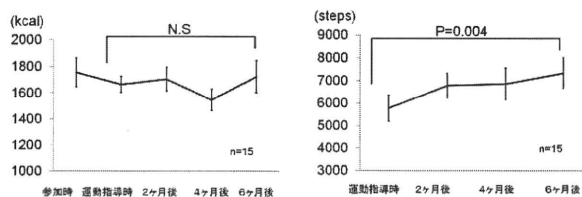


図2a. 摂取カロリー経過

図2b. 一日平均歩数

表2に運動指導前後の各評価項目の変化を示す。体重、BMI、脂肪量、subcutaneous fat area、visceral fat area、ALT、HOMA-IRは運動指導開始6ヶ月目において有意に低下した。筋肉量、血清アルブミン値の低下はみられなかった。

	Pre	After 6 months	p value
Body weight (kg)	62.7 (45.0-88.0)	61.5 (45.3-88.1)	P=0.004
Body mass index (kg/m ²)	25.6 (18.7-28.5)	25.4 (18.6-28.6)	P=0.004
Fat weight (kg)	23.2 (12.4-30.9)	21.0 (12.2-30.6)	P=0.006
Muscle weight (kg)	22.5 (16.9-32.9)	22.8 (17.2-33.3)	P=0.955
SFA (cm ²)	204.0 (126.5-350.1)	169.4 (93.5-347.2)	P=0.001
VFA (cm ²)	127.4 (43.9-211.6)	116.0 (26.6-207.0)	P=0.041
Total protein (g/dL)	7.8 (6.7-8.5)	7.7 (6.8-9.0)	P=0.887
Serum Albumin (g/dL)	4.4 (3.5-4.7)	4.3 (3.5-4.8)	P=0.917
AST (IU/L)	32 (22-41)	32 (20-36)	P=0.410
ALT (IU/L)	43 (19-85)	32 (16-93)	P=0.023
γ -GTP (IU/L)	31 (14-121)	27 (13-105)	P=0.298
FPG (mg/dL)	105 (88-185)	102 (88-185)	P=0.963
HOMA-IR	2.7 (1.2-23.9)	2.0 (1.3-5.6)	P=0.002
Total cholesterol (mg/dL)	178 (129-218)	187 (130-251)	P=0.234
LDL-cholesterol (mg/dL)	99 (56-138)	107 (46-165)	P=0.861
HDL-cholesterol (mg/dL)	50 (23-111)	57 (29-101)	P=0.077
Triglyceride (mg/dL)	90 (38-335)	82 (39-301)	P=0.059

表2. 運動療法導入前後での変化(n=17)

図3に運動前後における血清 TNF- α , IL-6, total adiponectin, leptin の変化を示す。TNF- α の変化はみられなかったが、IL-6 は運動後低下傾向を示した (P=0.053)。また、total adiponectin

は変化しなかったが、leptin は運動指導後、有意に低下した (P=0.002)。Short Form-36によるQOL評価では運動指導後、Vitality が改善する傾向が見られたが (P=0.087)、その他の項目に変化はみられなかった。

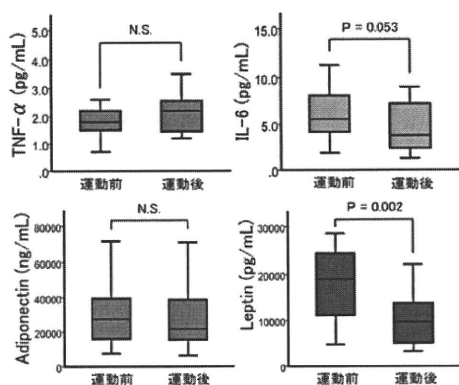


図3. 運動前後におけるサイトカイン・アディポカインの変化

D. 考察

今回の検討により C 型肝炎患者に対する歩行による運動療法が安全に施行でき、インスリン抵抗性の改善と体脂肪の減量が得られることを明らかにした。問題点として、目標歩数の達成率の低さがある。理由として患者の高齢化により歩行の実施が困難なことがあること、動機付けが困難なことがあげられる。運動指導法のさらなる工夫が必要である。また、どの程度進行した肝硬変患者にまで運動療法が許容できるか調査する必要がある。運動療法はコストをかけることなく C 型肝炎患者の病態の改善をもたらすため、将来的な医療経済にも貢献する治療法であると考え。更なる検討により、C 型肝炎患者に対する運動療法の標準化が必要である。

E. 結論

C 型慢性肝疾患患者における歩行による運動療法は内臓脂肪の減少とインスリン抵抗性を改善させることにより、抗ウイルス療法の効果の改善、肝発癌予防などに有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Konishi I, Hiasa Y, Nonaka T, Hiraoka A, Joko K, Tokumoto Y, Abe M, Michitaka K, Horiike N, Onji M et al. Prospective study of chronic hepatitis C treated with reduced initial ribavirin dose. Hepato-Gastroenterology. (in press.)

2. 学会発表

- 1) Konishi I, Hiasa Y, Tokumoto Y, Mashiba T, Abe M, Furukawa S, Matsuura B, Onji M. Insulin resistance and obesity is improved by aerobic exercise that can be safely performed even by patients with hepatitis C virus. The 61th annual meeting of the american association for the study of liver disease. Boston USA, 2010
- 2) Konishi I, Joko K, Seike Y, Okada S, Miyaoka H, Nakanishi S, Michitaka K, Horiike N, Hiasa Y, Onji M. Compliance with peg-interferon affects sustained virological response of peg-interferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 2. The 7th APASL Single Topic Conference. Chiba Japan, 2010.
- 3) 日浅陽一、上甲康二、道堯浩二郎:HCV genotype 2 型 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予測因子の検討. 第 38 回日本肝臓学会西部会. 米子, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。