

平成 21 年 3 月 13 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18592213

研究課題名（和文） 前癌状態である扁平苔癬の発現と HCV によるインスリン抵抗性獲得との関連

研究課題名（英文） Relationship between lichen planus, a precancerous lesion, and insulin resistance induced by hepatitis C virus

研究代表者 長尾 由実子 (Nagao Yumiko)  
 久留米大学・医学部・准教授  
 研究者番号：90227992

研究成果の概要：わが国における肝臓癌の 95%以上は、B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルスの持続感染が原因です。これらの肝炎ウイルスは、肝臓の病気だけではなく、さまざまな肝臓病以外の病気も起こしてくることがわかっています。皮膚や粘膜に現れる扁平苔癬もその一つです。本研究を通じて、C型肝炎ウイルスに感染している扁平苔癬患者はインスリン抵抗性が高いこと、インスリン抵抗性の高いC型肝炎ウイルス関連の口腔癌は重複癌を発症しやすいことがわかりました。インスリン抵抗性とは、インスリン濃度に見合った作用が得られない状態を指します。C型肝炎ウイルス感染者は、肝臓病だけでなく、扁平苔癬や口腔癌、そして重複癌について注意深く経過観察する必要があります。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,500,000	0	1,500,000
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：扁平苔癬、口腔扁平上皮癌、重複癌、C型肝炎ウイルス、肝外病変、インスリン抵抗性、歯学、消化器内科

## 1. 研究開始当初の背景

わが国の肝細胞癌（以下、肝癌）による死亡者数は増加の一途をたどり、この傾向は 2015 年まで続くと推測されている。肝癌の原因の約 80%を占めるC型肝炎ウイルス（HCV）感染は、慢性肝障害や肝癌の発生に密接に関与しているが、一方で様々な肝疾患以外の重篤な疾患、いわゆる肝外病変の発症にも関与する。そ

の代表的な疾患として、扁平苔癬、糖尿病、悪性リンパ腫、シェーグレン症候群、クリオグロブリン血症、膜性増殖性糸球体腎炎などがある。

最近では、今まで見過ごされがちだった種々の肝外病変に対してインターフェロン（IFN）・リバビリン併用療法が効果的であることもわかってきた。

現在までに、HCV 関連の扁平苔癬では、

皮膚や口腔粘膜内で HCV が増殖していることが証明され (Nagao Y, Sata M et al, *J Oral Pathol* 2000)、HCV 感染を伴う扁平苔癬は非感染者よりも口腔癌の発生率が高いこともわかっている。しかし、種々の HCV 関連の肝外病変に関する発症メカニズムは、ほとんど解明されていない。近年、前癌状態として知られる扁平苔癬は、HCV 感染や糖尿病合併者に有意に発現することが報告された (Chung et al, *Kaohsiung J Med Sci* 2004)。我々の報告においても、糖尿病合併の扁平苔癬患者は、HCV 感染者のみに認められ、HCV 非感染者には認められなかった (Nagao Y, Sata M et al, *Eur J Clin Invest* 1995)。

一方、糖尿病も HCV の肝外合併症の一つとして指摘されてきたが、エビデンスには乏しかった。現在までに糖尿病は肝癌発生の危険因子であり、肝硬変の予後因子であること、また C 型肝硬変患者には他の肝疾患に比較し糖尿病の合併率が高いことがわかっている。我々は HCV core 蛋白が suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS3) を誘導し、肝癌の発生に直接関与していることを肝癌細胞株および HCV core 蛋白トランスジェニックマウスを用い証明した (Yoshida T, Sata M et al, *J Exp Med* 2002)。更に C 型慢性肝炎では、他の肝疾患患者に比べてインスリン抵抗性が強く、その機序として HCV core 蛋白によって誘導された SOCS3 が、insulin receptor substrate (IRS) のプロテアソームにおける分解を引き起こすといった肝細胞内での分子メカニズムを証明した (Kawaguchi T, Nagao Y, Sata M et al, *Am J Pathol* 2004)。

さらに、HCV キャリアは、ノンキャリアに比較して新規に糖尿病を発症するリスクが高く (3.62 倍)、HCV core 抗原高値のキャリアはノンキャリアに比較してよりハイリスクであることも疫学調査で確認した (5.60 倍) (Nagao Y, Sata M et al, *Int J Mol Med* 2005)。

## 2. 研究の目的

本研究では、中・高齢者の C 型慢性肝疾患患者を対象に、C 型慢性肝疾患患者における肝外病変発現者 (主に扁平苔癬) と非発現者について耐糖能異常の合併率を調査し、扁平苔癬を中心とする肝外病変の発症機序におけるインスリン抵抗性との関連を検討することを目的とする。

慢性肝障害や肝癌の発生予防だけでなく、さまざまな肝外病変に関与する合併症の対策は、HCV キャリアである住民や患者にとって QOL の低下や医療費の負担

軽減につながるものである。しかし、その知識の普及は十分ではない。近年の IFN 治療対象者の高齢化に伴い、肝外病変を合併している C 型慢性肝炎患者への IFN 治療の機会は増加していることが予想され、我々医療従事者が肝外病変を認識し、知識を深めることは重要である。

## 3. 研究の方法

【研究 1】1988 年 4 月～2005 年 8 月までに久留米大学病院消化器病センターを初めて受診した慢性肝疾患患者 (C 型慢性肝疾患, B 型慢性肝疾患, その他の肝疾患) 105,984 名のうち、2006 年 4 月までに定期通院している生存患者で、肝外病変の精査が行えた 87 名を対象とした。

- (1) 扁平苔癬の検索：扁平苔癬の診断は、口腔外科専門医が臨床病理学的に診断する。
- (2) 肝疾患の検索：問診聴取後 (飲酒、輸血、黄疸)、血液生化学検査並びに肝炎ウイルスマーカー (HBs 抗原、HBe 抗原、HBc 抗体、HBe 抗体、HCV 抗体)、HCV RNA、HCV genotype、HCV RNA 量、HCV core 抗原量、HBV DNA 量等の測定、画像診断 (腹部超音波エコー検査あるいは CT) 後に肝疾患の病態を把握する。
- (3) 糖尿病の検索：食事や運動量についての問診後、身長・体重測定、BMI の算定、空腹時血糖、HbA1c、血清インスリンを測定する。さらにインスリン抵抗性の指標である Homeostasis model assessment (HOMA)-IR を算出し、肝疾患の進展度による耐糖能異常の合併率・インスリン抵抗性について統計学的検討を行う。
- (4) その他の肝外病変の検索：その他の肝外病変としてシェーグレン症候群、甲状腺機能異常、関節リウマチ、その他の肝外悪性腫瘍の有無について検索する。

【研究 2】1992 年～1994 年に久留米大学を初めて受診し、入院加療した口腔扁平上皮癌 60 例を対象とし、重複癌とインスリン抵抗性について検討した。

- (1) 多重重複癌の検索方法：(1992 年～1994 年) 入院時に上部消化管、腹部エコー検査、生化学検査、肝炎ウイルスマーカーについて検査した。多重重複癌発生有無は、レトロスペクティブにカルテを調査すると共に、全診療科から提出された病理組織診断

を確認した。

(2) 多重複発癌の観察期間：久留米大学初診日から最終再来日（2008年10月17日直近日）とした。

(3) 重複癌の定義：Warren S. and Gates 0.の基準に基づく(①-③)。また、第1癌と第2癌の診断間隔が6ヶ月未満を同時性、6ヶ月以上を異時性とした。

- ① 個々の腫瘍は、明らかに悪性像を呈す。
- ② 個々の腫瘍は、別個に存在する。
- ③ 一方の腫瘍は、他方からの転移ではない。

#### 4. 研究成果

##### 【研究1】

HCV感染患者における肝外病変の有病率は各々下記の結果であった。扁平苔癬：19.5%、糖尿病：21.8%、高血圧症：28.8%、甲状腺機能異常症：20.7%、肝外悪性腫瘍：9.2%。

対象患者87名のうち、扁平苔癬の合併を認めた患者は17名(グループA)、合併のない患者は70名(グループB)であった。グループAにおいて、喫煙歴、高血圧、肝外悪性腫瘍罹患率に有意差を認め(表1)、さらに、グループAはグループBに比べて、インスリン値、HOMA-IRが有意に高かった(表2)。

対象患者87名のうち扁平苔癬を認めた17名における発現部位は表3に示す通り、口腔が24部位(頬粘膜76.5%、下唇35.3%、上唇11.8%、歯肉5.9%、舌5.9%)に及び下肢皮膚23.5%、上腕皮膚5.9%、体幹皮膚11.8%、咽頭粘膜5.9%、膣粘膜5.9%であった。

(表1)

	Total	グループA 扁平苔癬あり17名	グループB 扁平苔癬なし70名	P値
年齢	60.0±11.5	63.7±10.6	59.1±11.6	NS
性別	44/43	11/6	33/37	NS
BMI	22.8±2.9	23.9±2.8	22.5±2.9	NS
喫煙歴	36.8%	58.8%	31.4%	0.0356
飲酒歴	57.5%	58.8%	57.1%	NS
HCV肝疾患				
既感染	1	0	1	
慢性肝炎	69	11	58	NS
肝硬変	9	3	6	
肝癌	8	3	3	
糖尿病	21.8%	23.5%	21.4%	NS
高血圧	28.7%	58.8%	21.4%	0.0022
甲状腺機能異常	20.7%	29.4%	18.6%	NS
肝外悪性腫瘍	9.2%	29.4%	4.3%	0.0013

年齢、喫煙歴、性別、BMI、飲酒歴、慢性肝炎、肝硬変、肝癌、糖尿病、高血圧、甲状腺機能異常、肝外悪性腫瘍

(表2)

	Total	グループA 扁平苔癬あり17名	グループB 扁平苔癬なし70名	P値
AST <sub>U/L</sub>	61.1±38.1	60.9±33.5	61.2±39.5	NS
ALT <sub>U/L</sub>	68.2±46.7	62.4±39.6	69.6±48.5	NS
LDH <sub>U/L</sub>	216.8±62.8	205.8±72.1	219.6±60.6	NS
γ-GTP <sub>U/L</sub>	64.1±68.4	63.5±50.0	64.2±72.5	NS
TP <sub>g/dL</sub>	7.7±0.5	7.7±0.5	7.7±0.5	NS
Alb <sub>g/dL</sub>	4.1±0.5	3.9±0.5	4.2±0.5	NS
PLT <sub>10<sup>3</sup>/μL</sub>	13.8±5.1	12.5±5.0	14.1±5.09	NS
T.Bil <sub>mg/dL</sub>	1.1±0.6	1.2±0.9	1.0±0.5	NS
D.Bil <sub>mg/dL</sub>	0.2±0.2	0.2±0.5	0.2±0.2	NS
TTT	16.2±6.7	18.4±4.7	15.8±7.0	NS
TC <sub>mg/dL</sub>	172.3±35.8	164.3±41.9	174.1±34.4	NS
インスリン <sub>μU/mL</sub>	23.5±42.0	47.3±87.8	17.4±15.4	0.0076
血糖値 <sub>mg/dL</sub>	97.4±30.1	103±33.2	96.1±29.5	NS
HOMA-IR	7.1±18.8	17.4±44.0	4.6±6.0	0.0113
H.pylori抗体 <sub>+</sub>	66.7%	58.8%	68.6%	NS

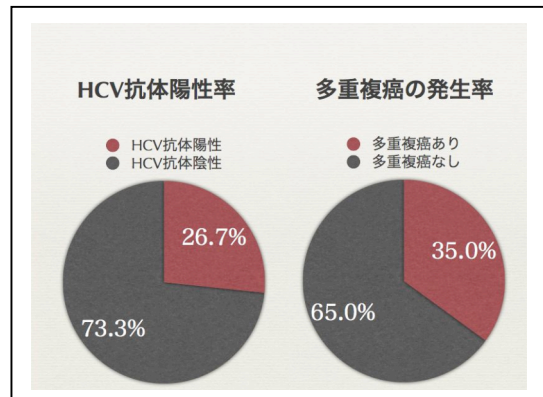
(表3)

No.	性別	年齢	肝疾患	皮膚	口腔	その他
1	M	71	CH	上腕		
2	M	60	CH	体幹		
3	F	70	LC		歯肉	
4	M	72	LC		下唇	
5	F	64	LC	下肢	頬粘膜、上下唇	
6	M	66	CH	下肢	頬粘膜、上下唇	
7	M	89	CH		頬粘膜	咽頭
8	M	66	CH	下肢	頬粘膜、下唇	
9	M	57	CH		頬粘膜	
10	M	50	CH		頬粘膜、下唇、舌	
11	F	77	CH		頬粘膜	
12	F	75	CH		頬粘膜	
13	M	62	HCC		頬粘膜、下唇	
14	F	83	HCC	下肢	頬粘膜	膣
15	M	41	CH		頬粘膜	
16	M	58	HCC	下肢	頬粘膜、口底	
17	F	53	CH		頬粘膜	

##### 【研究2】

口腔SCC患者60例において、多重複発癌の発生率は35%(21/60)、HCV抗体陽性率は26.7%(16/60)であった(図1)。

(図1)



HCV抗体陽性者における多重複発癌発生率(62.5%)は、HCV抗体陰性者(25%)よりも有意に高率であった(表4)。HCV抗体陽性者における多重複発癌として最も多く認められた臓器は肝臓であり、HCV抗体陰性者では胃であった。

(表4)

HCV感染有無による重複癌の発生			
	HCV抗体陰性 n=44(%)	HCV抗体陽性 n=16(%)	P value
年齢	64.3±14.5	66.1±11.0	NS
男性・女性	30・14	9・7	NS
発生数	11 (25.0)	10 (62.5)	P<0.01
重複癌 発生臓器	胃 6	肝臓 5	
	食道 2	大腸 2	
	皮膚 2	肺 1	
	甲状腺 1	甲状腺 1	
	咽頭 1	AML 1	
	腎臓 1	肝臓 1	
発生時期	同時性6・異時性6*	同時性5・異時性5	

\* 同一臓器・同一皮膚の同時性発症例、異時性に下咽頭癌発症例あり



重複癌 21 例と口腔単発癌 39 例における有意な因子は、肝疾患の既往歴、輸血歴、HCV 抗体陽性率であった (表 5, 6)。

(表 5)

頭頸部SCC患者60例の背景因子				
	Total n=60(%)	重複癌 n=21(%)	単発癌 n=39 (%)	P value
年齢	64.8±13.7	67.3±11.9	63.4±14.4	NS
男性・女性	39・21	15・6	24・15	NS
Stage I	15 (25.0)	4 (19.0)	11 (28.2)	NS
Stage II	24 (40.0)	6 (28.6)	18 (46.2)	
Stage III	6 (10.0)	2 (9.5)	4 (10.3)	
Stage IV	15 (25.0)	9 (42.9)	6 (15.4)	
観察日数 (日)	29146±15367	35123±13550	26755±14579	NS
肝疾患の既往歴	あり 16 なし 41 不明 3	あり 10 なし 9 不明 2	あり 6 なし 32 不明 1	<b>P&lt;0.01</b>
輸血歴	あり 7 なし 48 不明 5	あり 5 なし 13 不明 3	あり 2 なし 35 不明 2	<b>P&lt;0.05</b>
飲酒歴	あり 29 なし 29 不明 2	あり 11 なし 10 不明 0	あり 18 なし 19 不明 2	NS
喫煙歴	あり 24 なし 34 不明 2	あり 10 なし 11 不明 0	あり 14 なし 23 不明 2	NS

(表 6)

頭頸部SCC患者60例の血液検査				
	Total n=60(%)	重複癌 n=21(%)	単発癌 n=39 (%)	P value
AST	31.1 ± 23.5	34.6 ± 22.4	29.1 ± 24.1	NS
ALT	19.5 ± 18.5	22.7 ± 15.4	17.7 ± 19.9	NS
ALP	15.6 ± 2.0	33.2 ± 2.1	7.1 ± 1.9	NS
γGTP	23.4 ± 20.5	25.5 ± 18.7	22.3 ± 21.3	NS
LDH	337.1 ± 66.8	351.1 ± 56.5	330.4 ± 70.8	NS
TP	7.6 ± 0.5	7.7 ± 0.5	7.6 ± 0.5	NS
Alb	4.0 ± 0.4	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.4	NS
Insulin	11.9 ± 9.4	14.1 ± 9.0	10.8 ± 9.5	NS
血糖値	90.9 ± 40.6	89.8 ± 19.3	91.5 ± 47.7	NS
HCV抗体陽性	16 (26.7)	10 (47.6)	6 (15.4)	<b>P&lt;0.01</b>
HCV RNA陽性	13 (21.7)	7 (33.3)	6 (15.4)	NS
HBsAg陽性	1 (1.7)	0 (0)	1 (2.6)	NS
HBc抗体陽性	39 (65.0)	14 (66.7)	25 (64.1)	NS

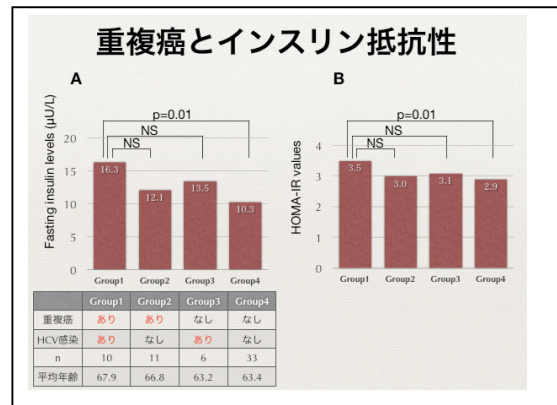
多変量解析により重複癌発生に関わる因子は、StageIV、HCV 抗体陽性、70 歳以上の年齢層であった (表 7)。

(表 7)

多変量解析による 重複癌発生因子			
	Adjusted odds ratio (95% confidence interval)		P value
Stage IV	15.50	(0.39 - 2.58)	P=0.0124
HCV抗体陽性	13.45	(0.50 - 2.30)	P=0.0039
70歳以上	4.46	(0.04 - 1.56)	P=0.0480

対象者 60 例を次のように 4 つのグループに分けて重複癌とインスリン抵抗性について検討した。すなわち、グループ 1 (重複癌あり、HCV 感染あり)、グループ 2 (重複癌あり、HCV 感染なし)、グループ 3 (重複癌なし、HCV 感染あり)、グループ 4 (重複癌なし、HCV 感染なし)。各グループの n 数と平均年齢は、グループ 1 : 10 例、67.9 歳、グループ 2 : 11 例、66.8 歳、グループ 3 : 6 例、63.2 歳、グループ 4 : 33 例、63.4 歳。各グループのインスリン値は、グループ 1 : 16.3 μU/L、グループ 2 : 12.1 μU/L、グループ 3 : 13.5 μU/L、グループ 4 : 10.3 μU/L、であった。HOMA-IR は、グループ 1 : 3.5、グループ 2 : 3.0、グループ 3 : 3.1、グループ 4 : 2.9 であった。グループ 1 は、グループ 4 に比べ、有意にインスリン抵抗性が高率であった (図 2)

(図 2)



HCV は、肝疾患だけでなく肝外病変を引き起こす。HCV 感染者には、インスリン抵抗性の測定を実施すると共に、さまざまな肝外病変のチェックが必要である。今回の結果により、HCV 感染のある口腔癌患者では、とくに多重癌について注意深く経過観察する必要がある。一方、HCV 感染者においても肝疾患以外の疾患について診査するべきである。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

- 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. 査読有り
- 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. 査読有り



- 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. 査読有り
- ④ Nagao Y, Hiromatsu Y, Nakashima T, Sata M. Graves' ophthalmopathy and tongue cancer complicated by peg-interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A case report and review of the literature. *Molecular Medicine Reports* 2008; 1: 625-631. 査読有り
- 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. 査読有り
- 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. 査読有り
- 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. 査読無し
- 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-患者と医師のアンケート調査から-. *HCV News letter* 2008; 3: 1-4. 査読無し
- 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-肝臓専門医と非専門医の違い-. 第5回肝臓病研究会シンポジウム記録集 2008; 12-16. 査読無し
- 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。-肝臓病と皮膚・粘膜の病気-. *肝外病変シリーズ* 2008; 2: 1-22. 査読無し
- ⑪ Takao Y, Yamada A, Yutani S, Ono T, Nagao Y, Ando E, Ide T, Itoh K, Sata M. Serum levels of IgG to the peptide of HCV1b core at positions 35-44 correlated with persistent infection, while levels of IgG to the peptide of NS5A at positions 2132-2140 correlated with better prognosis in HCV-infected patients. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196: 157-164. 査読有り
- ⑫ Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M. Clearance of HCV improves insulin resistance, Beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 570-576. 査読有り
- ⑬ Kawaguchi T, Taniguchi E, Itou M, Sumie S, Oriishi T, Matsuoka H, Nagao Y, Sata M. Branched-chain amino acids improve insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related liver disease: report of two cases. *Liver Int* 2007; 50: 1287-1292. 査読有り
- ⑭ Nagao Y, Myoken Y, Katayama K, Tanaka J, Yoshizawa H, Sata M. Epidemiological survey of oral lichen planus among HCV-infected inhabitants in a town in Hiroshima Prefecture in Japan from 2000 to 2003. *Oncol Rep* 2007; 18: 1177-1181. 査読有り
- ⑮ Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, Sata M. 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* 2006; 17: 827-832. 査読有り
- ⑯ Taniguchi E, Kawaguchi T, Shimada M, Kuwahara R, Nagao Y, Otsuka M, Iwasaki S, Matsuda T, Ibi R, Shiraishi S, Itou M, Oriishi T, Kumashiro R, Tanaka S, Saruwatari Y, Sata M. Branched-chain amino Acid supplementation complements conventional treatment for spontaneous bacterial peritonitis. *Digest Dis Sci* 2006; 51:1057-1060. 査読有り
- ⑰ 長尾由実子, 佐田通夫. 肝癌の発症予防-その対策と治療-. *筑紫医師会報* 2006; 30: 41-45. 査読無し
- ⑱ 長尾由実子, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上裕, 佐田通夫. C型肝炎ウイルス持続感染者に対する薬物療法 -インターフェロン療法の普及とその現状- *政策研ニュース* 2006; 19: 21-23. 査読無し
- ⑲ 長尾由実子, 鈴木史雄, 野林晴彦, 川上裕, 佐田通夫. 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* 2006; 32: 1-81. 査読無し

[学会発表] (計 4件)

- ① Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M. Eradication of HCV Improves Hepatic Expression of Insulin Receptor Substrate 1/2 and Insulin Resistance. *Digestive Disease Week-2007,*

2007. 5. 21, Washington.

- ② Kawguchi T, Ide T, Taniguchi E, Itou M, Sumie S, Abe M, Yanagimoto C, Koga H, Harada M, Sata M. Clearance of HCV improves glucose metabolisms and up-regulates hepatic expression of insulin receptor substrates. The 6th JSH Single Topic Conference, 2007. 9. 28-29, Iwate.
- ③ Tanaka K, Nagao Y, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-infected people; a 12-year prospective study. 11th World Congress on Advances in Oncology and 9th International Symposium on Molecular Medicine. 2006. 10. 12-14, Crete, Greece.
- ④ 犬塚貞孝, 池上素樹, 池田 悟, 榎 宗徳, 田中俊彦, 土橋清高, 松尾 功, 森 倫人, 西田多津子, 岩崎亮二, 古川次男, 古賀満明, 有島恒明, 長尾由実子, 佐田通夫. 佐賀県南部医療圏(杵藤地区)における肝臓撲滅を目指した取り組み. 第76回日本感染症学会 西日本地方会総会, 2006. 11. 23-24, 岡山.

[図書] (計 4 件)

- ① 長尾由実子, 佐田通夫. 南山堂 東京、患者さんの質問に答える 慢性肝疾患診療改訂2版. 2008, 203 頁.
- ② 長尾由実子, 佐田通夫. 新興医学出版社 東京、C型肝炎患者が専門医に聞く 88 の質問 追補版. 2008, 132 頁.
- ③ 佐田通夫, 長尾由実子. 五紘舎 東京、C型肝炎はなぜ怖いのか. 2006; 131-143.
- ④ 長尾由実子, 佐田通夫. 新興医学出版社 東京、C型肝炎患者が専門医に聞く 88 の質問. 2006, 129 頁.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長尾 由実子 (NAGAO YUMIKO)  
久留米大学・医学部・准教授  
研究者番号: 90227992

(2) 研究分担者

佐田 通夫 (SATA MICHIO)  
久留米大学・医学部・教授  
研究者番号: 10162398

川口 巧 (KAWAGUCHI TAKUMI)

久留米大学・医学部・講師  
研究者番号: 00320177

(3) 連携研究者

なし