

「肝疾患ネットワークにおける自己免疫性肝炎予後調査と複数回肝生検例の検討」

分担研究者 渡部 幸夫 国立相模原病院 内科医長

研究要旨

1) 国立病院肝疾患政策医療ネットワーク参加施設で行った自己免疫性肝炎 (AIH) 予後調査の解析である。肝炎ウイルス合併例を除いた 259 例を調査対象とした。このうちの慢性肝炎 219 例は、治療経過中に 14 例 (6.4%) が肝硬変に進展した。この進展に影響した要因について、ステロイド (PSL) 剤の治療有無、反応性、治療経過中の肝機能再燃などについて検討した結果、PSL 投与が有意に肝硬変進展を抑制した。PSL 初期治療で完全寛解が得られることと、治療経過中に数回以上の肝炎再燃を起こさない点も肝硬変への進展を抑制する因子として挙げられるが有意差はなかった。

2) AIH は PSL 治療で予後が左右されるため、治療前と治療中に複数回肝生検を施行した 29 例について肝組織変化を検討した。2 回の肝生検の間で PSL 治療を行わなかった 11 例では、繊維化は大半が悪化進展するが、グ鞘炎や piecemeal necrosis、小葉炎の炎症所見は改善する例も散見された。PSL 治療で完全寛解し再燃のない 10 例では組織 4 項目ともすべて改善したが、治療開始早期から炎症所見 (グ鞘炎や小葉炎) が、遅れて繊維化の改善が始まり、組織改善開始には時間差があった。さらに改善の終点には 1 年ないし 1 年半以上を要した。PSL 治療で寛解・再燃のある 12 例では、各因子とも悪化改善が混在した。

AIH 長期治療において肝機能検査成績のみで判断せず、経過を追って肝生検を施行し、肝組織所見改善の程度を十分に把握して、PSL 投与量や中止などの治療方針を決定すべきである。

A. 研究目的

最近、自己免疫性肝炎 (AIH) は長期予後の良い疾患と考えられてきているが、必ずしもそうではない。寛解が得られると治癒したかのように思われるが、後に再燃を繰り返し肝硬変に進展していく症例も少なくない。当初より寛解が得られず、肝炎が持続し進展している症例、副作用のためプレドニゾロン (PSL) の使用が制限される症例など様々である。AIH の長期予後を考慮すると、免疫抑制剤の選択や投与量について、症例個々の適切量を十分に検討する必要がある。しかし、AIH 初期治療は肝機能検査

成績の重症度で漠然と決められているに過ぎない。さらに再燃時の投与量決定の判断は容易ではない。また、長期寛解した例の治療中止時期もいまだ具体的に方針が決定されていないのが現状である。よりの確な治療を行うためには何を指標とすべきかについて解析するため、今回は国立病院肝疾患ネットワーク施設から多数の AIH 症例の治療内容と予後調査を行った。さらに、治療経過と肝組織変化を詳細に把握することと。

## B. 研究方法

対象と方法: 国立病院療養所肝疾患政策医療ネットワーク施設において、1998年から4回のAIH症例の新規登録調査を行い、既に391例が集計された。このAIHを対象に平成14年11月、各施設にAIH予後調査を依頼した。AIH予後調査には背景因子のほか初診日からの通院状況や初期治療内容と効果、最近の治療内容と肝機能寛解状態、再燃の有無、そして最終受診時頃の肝病態などについて調査した。なお、肝炎ウイルス合併AIH例は解析対象から除外した。

今回の調査で、AIH治療前と経過中の肝生検について問い合わせた。各施設にも小数例において施行されていたが、最も多くの複数回肝生検を行っていた国立病院長崎医療センターと当院の2施設の症例について、臨床経過と肝組織所見を対比し検討した。

AIH治療と肝組織変化を検討するため、PSL治療内容で3群に分類した。①PSL未治療の11例、②PSL治療で完全寛解し、再燃のない10例、③PSL治療で寛解と再燃のある12例とした。肝組織所見は国立長崎医療センターで以前から使用されていた方法に準じた。肝組織をfibrosis、グネ炎、piecemeal necrosis、小葉炎の4項目について所見の強弱を0~4の5段階評価した。たとえばfibrosisでは0は正常、5は肝硬変である。剖検2例を含む総肝生検数は64検体(平均2.2回/1例)で、臨床経過の観察期間は7.2±5.3年(中央値5.9年)であった。肝生検間隔の中央値は各群それぞれ①1.3年、②1.8年、③4.3年であり、再燃のある例で長かった。

## C. 研究結果

### 1. AIHの予後調査

肝炎ウイルス合併AIHを除外した259例が集計された。背景因子のうち男女比は1:8.6、平均年齢は54歳。現在の通院状況は66%が通院中で、15%が診療を自己中断していた。診療中断は、PSL治療中断のための急性増悪を危惧

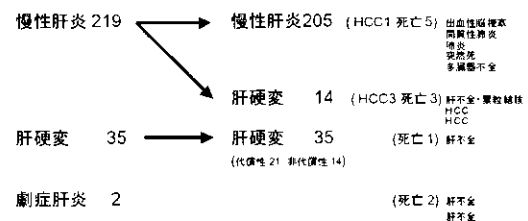
される。経過のなかでPSL治療は73%に行われた。PSL未治療69例中40例(58%)にUDCAが、8例にSNMCが投与されていた。予後調査を行った259例の観察期間平均は6.5年(表1)。

表1. 国立病院AIH予後調査例の背景

対象例数	259
男女比	27:232(1:8.6)
平均年齢	54.0 ± 13.1歳
通院状況	通院中 172 自己中断 38 (15%) 他院紹介 30
診断	確診 150 (58%) 疑診 109
ウイルス	HCV RNA陽性&HBV DNA陽性は除外 HCV抗体(+) HCV RNA(-) 3
観察期間	6.5 ± 4.6年(中央値 5.6年)
治療	PSLあり 190 (73%) (併用 UDCA 68 他免疫抑制剤 14) PSLなし 69 (UDCA 40 SNMC 8 無治療23)

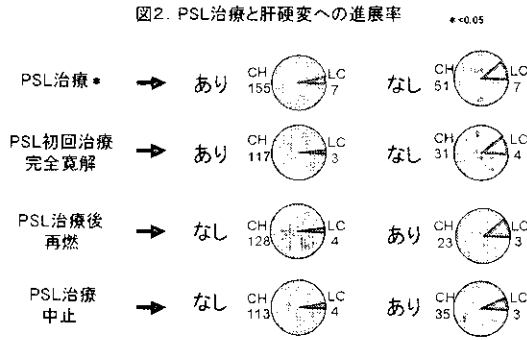
治療開始時のAIH肝病態は、慢性肝炎が219例(85.5%)で、そのうち治療中に肝硬変への進展が14例(6.4%)に見られた。治療当初から肝硬変であった例は35例(13.7%)で、劇症肝炎が2例にあった。死亡は11例で、慢性肝炎例で5例と最も多いが、死因は肺炎などの感染症を含むすべて他病死であり、AIHによる肝臓病以外であった。肝硬変では肝不全死2例、HCC死2例であった。他に劇症肝炎による肝不全死2例であった。HCCは4例あり、いずれも肝炎ウイルスは陰性でAIHによる発癌と考えられた(図1)。

図1. AIHの初期病態と最終病態への進展内容



PSL治療内容と慢性肝炎から肝硬変への進展率を検討した結果、PSL治療の有無で肝硬変への進展に差が認められた。AIH発症時のPSL初期治療で完全寛解を得られるか否かと、治療中に3回以上の肝炎再燃があるか否か、治療後PSLを中止したか継続中かについては、いずれも肝硬変への進展に影響を与える因子ではあ

ったが、統計上の有意差は認めなかった(図2)。



PSL 治療の初期投与量は記載されている症例の 73%において 30mg/日以上であったが、糖尿病などの合併や、関節リウマチなどの他疾患治療のためもある少くもあって少量投与開始例も見られた。初期投与量によってその後の完全寛解率に差があり、30mg/日以上では完全寛解率 78%と高率であったが、25mg/日以下では 66%にとどまった。初期投与量による肝硬変への進展率も差があり、30mg/日以上では 2.7%であるのに対して、25mg/日以下では 9.1%と高率であった。AIH における PSL 初期投与量は 30mg/日以上が必要である(表2)。

表2. PSL初期投与量と寛解率や予後について

PSL初期投与量と完全寛解率	
PSL n=259	初期投与量 n 完全寛解(率) 有効 無効
あり 190	~25mg 47 31 (66%) 15 1
	30mg~60mg 127 99 (78%) 25 3
	Pulse 2 0 2 0
	未記入判定不能 14
なし 69	

慢性肝炎例のPSL初期投与量と予後			
慢性肝炎 n=156	初期投与量 n	慢性肝炎	肝硬変進展(進展率)
	~25mg 44	40	4 (9.1%)
	30mg~60mg 112	109	3 (2.7%)

AIH の再燃に関する集計結果は、治療中 48%で肝炎再燃があり、再燃例のうち 3 回以上の再燃が 31%にあった。

再燃時の PSL 治療内容は PSL 投与中止後が 14%、PSL 減量・維持投与中が 58%であった。減量維持投与中の投与量は 5~10mg 未満/日をもっとも多く 49%で、10mg/日以上投与中も 33%と多かった。

## 2. 複数回肝生検例について

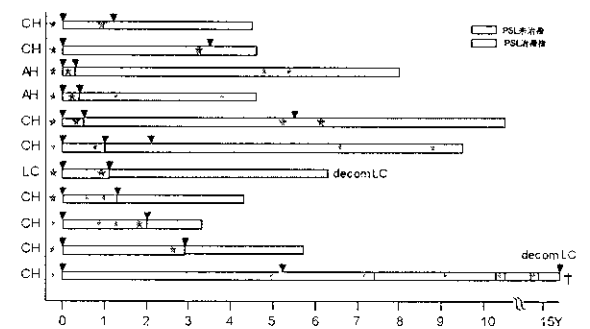
AIH の予後を検討するため、治療経過と肝組織変化について複数回肝生検 29 例を対象に検討した(表3)。

表3. 複数回肝生検対象

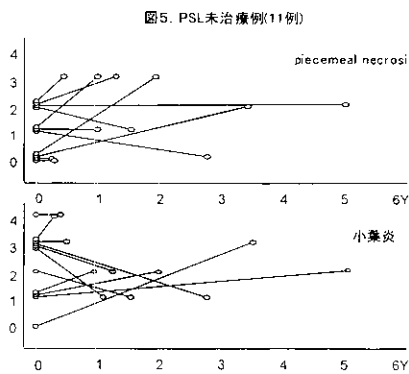
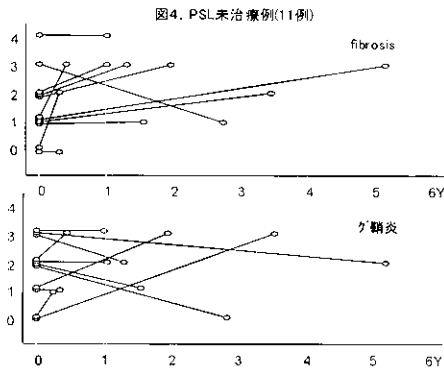
症例数	29 例
男女比	4:25 (女性86.2%)
年齢	56.0 ± 12.2 歳
観察期間	7.2 ± 5.3 年 (中央値5.9年)
肝生検回数	64回 (2.2回/例)
腹腔鏡回数	34回 / 24例 (1.6回/例)
所属医療機関	国立病院長崎医療センター 19例 国立相模原病院 10例

①PSL 未治療 11 例には、発症初期に AIH の確定診断がつかず、経過観察中に再燃して AIH の診断が得られ PSL 治療となった例が含まれているが、一部は発症時に肝組織所見から非 ABC 型急性肝炎と考えられた例も含まれていた。各症例の経過を示す。大きい星印は AST/ALT が 300 IU 以上か、T.Bil 3.0mg 以上の肝炎増悪を示し、小さい星印はそれ以下の肝炎増悪を示した。矢印は肝生検を示した(図3)。

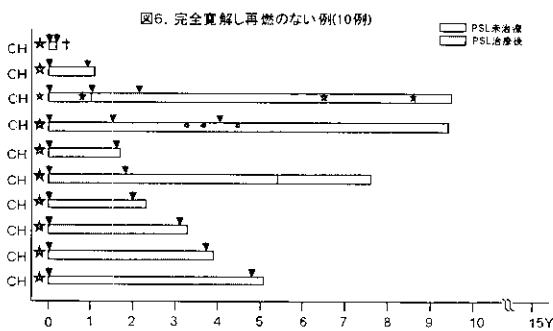
図3. PSL未治療期間に2回の肝生検例(11例)



未治療例の肝組織所見のうち fibrosis は 7 例が悪化し、改善は 1 例のみであった。グ靱炎や piecemeal necrosis、小葉炎については悪化する例や改善する例があった。PSL 未治療の AIH でも自然寛解し、肝組織も改善する点が注目されるが、多くは後に再燃していた(図4、図5)。

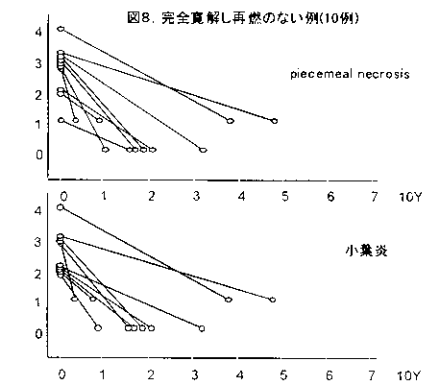
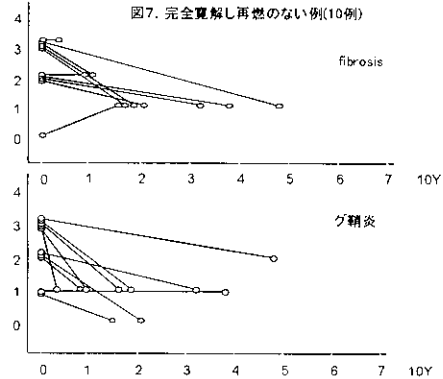


②PSL 治療で完全寛解し、再燃のない 10 例の経過を示す (図 6)。

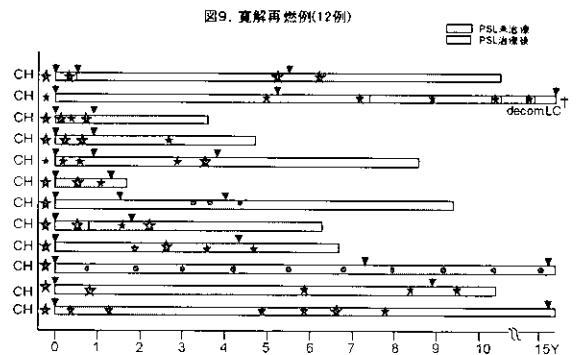


肝組織の推移については、fibrosis は 0 から 1 への悪化の 1 例を除き、大半が改善していた。しかし、改善を認める時期については 1 年以降、多くは 1 年 6 ヶ月以降であって、いずれも 1 までの改善となっており、完全に fibrosis が消失することはない。短い期間では fibrosis には変化がない。一方、グ鞘炎、piecemeal necrosis、小葉炎はすべて改善し、PSL 治療開始して 1 年未満の早期から改善が認められる。しかし、炎症所見も完全消失には 1 年以上は必

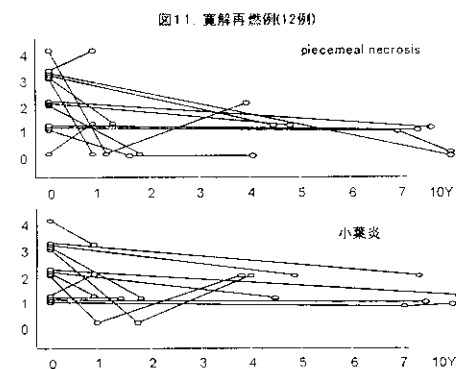
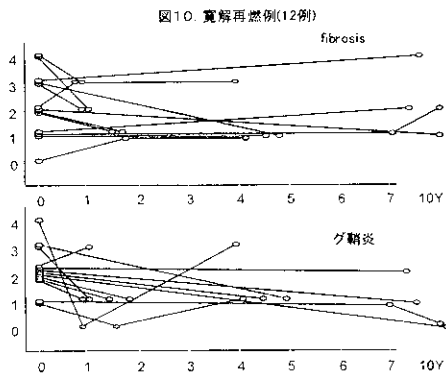
要である。1 回目の肝生検で炎症の強い例において数年間の治療後も炎症が完全消失せずわずかに残存する症例については、今後も PSL 治療を継続する必要があるか中止してよいかについて検討する必要がある (図 7、図 8)。



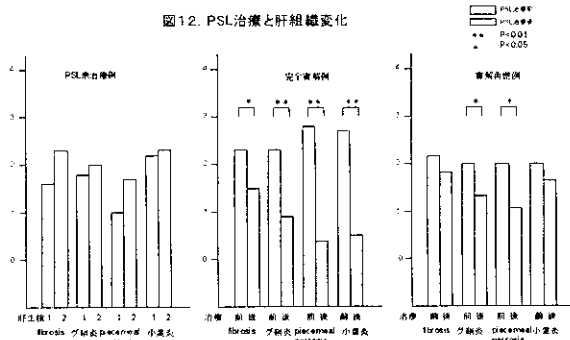
③PSL 治療で寛解・再燃のある例と肝炎持続の 12 例の経過を示した (図 9)。



肝組織所見では Fibrosis、グ鞘炎、piecemeal necrosis、小葉炎すべてに改善例や悪化例が混在し、数年を経て肝生検を行った長期例でも、明らかな改善のない例が目立つ。改善後に悪化する例もある (図 10、図 11)。



PSL 治療や寛解再燃の有無で分けた 3 群それぞれについての組織項目変化を、1 回目と 2 回目で比較した。PSL 未治療群では 4 項目とも悪化し、特に piecemeal necrosis において悪化が目立つが、有意差はなかった。完全寛解群では 4 項目とも PSL 治療で有意に改善し、特に piecemeal necrosis と小葉炎の改善が顕著であった。寛解再燃群ではグ靱炎と piecemeal necrosis で改善があったが、fibrosis などは有意に改善していない。寛解再燃群は完全寛解群と比べて、明らかに肝組織の改善は乏しい (図 12)。



肝組織所見における 4 つの項目間の相関関係を検討した結果、グ靱炎と piecemeal necrosis において最も関連性があった。肝硬変への進展に強く関与する fibrosis については piecemeal necrosis と関連があった。

#### D. 考案

AIH 治療においては、診断が得られたら十分な量の PSL 剤を用いて初期治療を躊躇することなく開始すべきである。確定診断がつかないため、治療開始が遅れ PSL 未治療のまま経過すると再燃を経て肝繊維化は確実に進展していく。当初、AIH の診断ができなくても後の再燃によって定型的 AIH と診断されている症例も少なくない。治療ではできるかぎり完全寛解をめざすべきであると思われる。完全寛解が得られると明らかに肝組織の繊維化や炎症所見が改善する。治療経過中数回以上の再燃は、肝硬変への進展が危惧される例もある。経過中に頻回な再燃が生じる場合は肝生検を行い、肝組織における繊維化や炎症の程度を十分把握したうえで、再燃時の PSL 増量や他の免疫抑制剤の使用を決定すべきである。さらに治療による繊維化の改善と炎症の改善には時間的なずれがあることも十分考慮して対応しなければならないと思われた。

#### E. 結論

自己免疫性肝炎の長期予後を考えるとき、肝炎再燃時の PSL の投与量や長期寛解のため PSL 治療の中止終了を決定するときには可能な限り肝生検を行い肝組織中の fibrosis や各炎症程度を把握して治療にあたるべきである。副作用もあるため、病態に合わせてより適切に PSL 投与を行うべきである。多施設合同で多数の治療経過と肝組織変化を集計し、治療の基本的指針をもう少し具体的に作成することが求められる。肝機能検査成績のみで治療を左右することは危険で、一部の肝硬変への進展を防止できない。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

国立横浜病院における C 型慢性肝炎 IFN 単独療法の治療成績

分担研究者 小松達司 国立横浜病院 臨床研究部

要旨

現在の IFN 単独療法の治療効果を明らかにする目的で、2000 年 1 月 1 日からの 2 年間に IFN 単独療法を導入した C 型慢性肝炎 20 例について検討した。初回治療例では、serotype 2 型低ウイルス群では 4 例全例、serotype 2 型高ウイルス群では 5 例中 2 例（40%）が著効であったが、serotype 1 型および再治療群では著効例は 1 例もなかった。副作用で治療を中止した症例は 1 例のみであった。従来型 IFN 単独療法の副作用は少ないが、その治療効果には限界があり、難治例、無効例に対する今後の治療法を早急に確立する必要がある。

協力研究者 松島昭三 国立横浜病院

A. 研究目的

C 型慢性肝炎は、通常進行性の疾患であり、将来高率に肝細胞癌を発症する。現在のところ、根治的治療法は IFN 療法のみであるが、IFN 単独療法の著効率は 30%前後にすぎない。2001 年 12 月よりリバビリン+IFN 併用療法、コンセンサス IFN の治療が可能となり、特に難治例といわれている genotype 1b 型高ウイルス症例への有効性が期待されるが、治療効果の評価には、まだ検討が必要である。今回われわれは、現在の IFN 単独療法の治療効果を明らかにし、IFN 難治例、無効例に対する今後の治療法を確立する目的で本研究を行った。

B. 研究方法

当院において 2000 年 1 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日までの 3 年間に、IFN 療法を導入した登録症例は、62 例（初回治療 38 例、再治療 24 例）である。今回はこのうち、治療効果判定が可能である 2000 年 1 月 1 日から 2001 年 12 月 31 日までに IFN 単独療法を導入した 20 例について、患者背景（年齢、性、肝組織所見）、IFN の種類、投与量、ウイルス因子（HCV serotype, HCV-RNA 量）、効果判定について検

討した。

C. 研究結果

対象症例 20 例のうち、初回治療例 17 例（85%）、再治療例 3 例（15%）であった。患者背景に関しては、男性 14 例（70%）、女性 6 例（30%）、平均年齢 55.7±10.4 歳であった。肝組織所見に関しては、F1 11 例（55%）、F2 8 例（40%）、F3 1 例（5%）で F0、F4 例はなかった（表 1）。IFN の種類については、αIFN 19 例（95%）、β と α の併用が 1 例（5%）であった。

IFN の総投与量に関しては、600MIU 以上 2 例（10%）、400～600MIU 16 例（80%）、400MIU 未満 2 例（10%）であった（表 2）。ウイルス因子については、治療前 HCV-RNA 量が高ウイルス群（100 KIU/ml 以上）15 例（75%）、低ウイルス群が 5 例（25%）、HCV-serotype は 1 型 8 例（40%）、2 型 10 例（50%）、1+2 型、判定不能が各 1 例であった（表 3）。治療効果に関しては、著効（A）6 例（32%）、有効（B）4 例（21%）、無効（C）9 例（47%）、drop out 1 例であった（表 4）。次に、ウイルス量、serotype 別に著効率を算出したところ、初回治療例で

は、serotype 2 型低ウイルス群では4例全例、serotype 2 型高ウイルス群では5例中2例(40%)が著効であったが、serotype 1 型および再治療群では1例も著効例はなかった(図1)。また、問題となるような副作用は、慢性関節リウマチの症状の悪化のために投与13週で治療を中止した1例のみでみられた。

#### D. 考察

今回の我々が検討した症例数は少ないが、従来言われていたように、serotype 1 型高ウイルス例や再治療症例では、著効例はみられず、IFN 難治例と考えられた。2001年12月よりリバビリン+IFN 併用療法、コンセンサス IFN の治療が可能となり、また、2002年2月からは、IFN 単独療法の治療期間制限、再投与症例の適応制限が撤廃され、C 型慢性肝炎の治療は転換期を迎えている。しかし新しい治療法の治療効果については、現時点では明らかではなく、

リバビリンによる副作用などの問題点も多い。従来型 IFN 単独療法は、低ウイルス症例にはかなりの効果が期待できる。また、副作用が比較的少ないことから、肝硬変への進展や発癌を抑制する目的での長期間投与も治療法の一選択肢ではないかと思われる。今後特に genotype1b 型高ウイルス症例などの難治例、無効例への対策、治療法の確立のために症例を蓄積し、検討していきたい。

#### E. 参考文献

Takimoto M. et al : Interferon inhibits progression of liver fibrosis and reduces the risk of hepatocarcinogenesis in patient with chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 2002;47:170-176

表 1. C 型慢性肝炎 IFN 治療例の患者背景因子  
(2000.1.1~2001.12.31 導入症例 n=20)

	初回治療 (n=17)	再治療 (n=3)	計 (n=20)
性差			
男	12 (71%)	2 (67%)	14 (70%)
女	5 (29%)	1 (33%)	6 (30%)
年齢	54.7±10.8	61.0±6.1	55.7±10.4
肝組織所見			
F0	0	0	0
F1	10 (59%)	1 (33%)	11 (55%)
F2	7 (41%)	1 (33%)	8 (40%)
F3	0	1 (33%)	1 (5%)
F4	0	0	0

表 2. C 型慢性肝炎 IFN 治療例の IFN の種類、投与量  
(2000.1.1~2001.12.31 導入症例 n=20)

	初回治療 (n=17)	再治療 (n=3)	計 (n=20)
IFN の種類			
nα	16 (94%)	3 (100%)	19 (95%)
β→nα	1 (6%)	0	1 (5%)
IFN 総投与量			



600 MIU 以上	2 (12%)	0	2 (10%)
400~600 MIU	14 (82%)	2 (67%)	16 (80%)
400 MIU 以下	1 (6%)	1 (33%)	2 (10%)

表 3. C 型慢性肝炎 IFN 治療例のウイルス因子  
(2000.1.1~2001.12.31 導入症例 n=20)  
初回治療 (n=17) 再治療 (n=3) 計 (n=20)

HCV-RNA 量			
100KIU/ml 以上	13 (76%)	2 (67%)	15 (75%)
100KIU/ml 未満	4 (25%)	1 (33%)	1 (5%)
serotype			
1	6 (35%)	2 (67%)	8 (40%)
2	9 (53%)	1 (33%)	10 (50%)
1+2	1 (6%)	0	1 (5%)
判定不能	1 (6%)	0	1 (5%)

表 4. C 型慢性肝炎 IFN 治療例の治療効果判定  
(2000.1.1~2001.12.31 導入症例 n=20)  
初回治療 (n=17) 再治療 (n=3) 計 (n=20)

治療効果判定			
A	6 (37.5%)	0	6 (32%)
B	4 (25.0%)	0	4 (21%)
C	6 (37.5%)	3 (100%)	9 (47%)
drop out	1	0	1

図 1. C 型慢性肝炎 IFN 治療 HCV-RNA 量、HCV serotype 別著効率

(2000.1.1~2001.12.31 導入症例 n=20)					
		初回治療群 (n=14)		再治療群 (n=3)	
量	高	40% (2/5)	0% (0/5)	0% (0/1)	0% (0/1)
	低	100% (4/4)			0% (0/1)
		2 型	1 型	2 型	1 型
		serotype		serotype	

「C型慢性肝炎に対する IFN- $\alpha$ 2b+Ribavirin 治療の効果予測因子に関する研究」

分担研究者 正木尚彦 国立国際医療センター第二消化器科医長

研究要旨： IFN- $\alpha$ 2b+Ribavirin 併用療法を導入したC型慢性肝炎患者を対象とし、末梢血ヘルパーT細胞分画の変動についてフローサイトメトリーを用いた intracellular cytokine assay で検討した。治療直前の各分画については、ジェノタイプ別に差はみられなかった。併用療法4週後において、Th2 分画の有意な増加、ならびに Th1/Th2 比の有意な低下を認めた。これらの変動は IFN 単独療法では認められていないことから、Ribavirinにより誘導された可能性がある。Ribavirinの作用機序に関する新たな知見と考えられた。

#### A. 研究目的

分担研究者らはC型慢性肝炎に対する IFN 単独療法における効果予測因子として、ウイルス側要因（ジェノタイプ、ウイルス量）に加えて、患者側要因として治療直前の末梢血ヘルパーT細胞分画のバランスがきわめて重要であることを報告してきた<sup>1)</sup>。本研究では、現時点で最も強力な抗ウイルス療法である IFN- $\alpha$ 2b+Ribavirin 併用療法（I/R 併用療法）における末梢血ヘルパーT細胞分画測定の意味について検証することを目的とした。

#### B. 研究方法

国立国際医療センター消化器科において 2002 年 1 月～12 月に I/R 併用療法を導入されたC型慢性肝炎患者 36 名のうち、協力の得られた 28 名（平均年齢 51 $\pm$ 12 歳；男 18 例/女 10 例；初回治療 16 例/再治療 12 例）を対象とした。尚、2002 年 12 月 31 日の時点で投与終了後少なくとも 3 ヶ月以上経過した症例は 10 例（著効 5 例、無効 5 例）に過ぎないため、治療効果予測因子に関する多変量解析は行ない得ていない。そこで今年度は、I/R 併用療法が末梢血ヘルパーT細胞分画に及ぼす影響について検討した。末梢血ヘルパーT細胞分画の測定は、既報<sup>1)</sup>のごとくフローサイトメトリーを用いた intracellular cytokine assay（大塚アッセイ）により治療直前および4週後の 2 ポイント行なった。

#### C. 研究結果

患者の内訳は、ジェノタイプ：1b/2a/2b=16 例/5 例/7 例、ウイルス量：<100/100～<500/500～<850/850～(KIU/ml)=1 例/5 例/7 例/15 例で、従来難治例とされる 1b・高ウイルス量を中心に、non-1b でもウイルス著高例がエントリーされた。尚、肝生検を施行しえた 26 例の結果は、A1/A2/A3=7 例/17 例/2 例、F0/F1/F2/F3/F4=1 例/13 例/7 例/4 例/1 例であった。

治療直前および4週後の Th1, Th2, Th1/Th2 比に関してジェノタイプによる差は全くみられなかった（data not shown）。治療直前および4週後の 2 ポイントを採取しえた 26 例に関して、各パラメーターの推移を検討したところ、I/R 併用治療により Th2 分画は有意に増加し、Th1/Th2 比は有意に低下することが明らかとなった（表参照）。

表 IFN- $\alpha$ 2b+Ribavirin 併用療法による末梢血ヘルパーT細胞分画の変動

パラメーター	治療直前	4 週後	P*
Th1 (%)	23.4 $\pm$ 7.1	23.8 $\pm$ 7.0	NS
Th2 (%)	2.5 $\pm$ 1.3	3.1 $\pm$ 1.6	0.002
Th1/Th2 比	12.2 $\pm$ 7.2	9.8 $\pm$ 6.2	0.026

\*Wilcoxon signed-ranks test.

#### D. 考察

分担研究者らは、IFN 単独療法によるウイルス排除において、ジェノタイプが non-1b であること、ウイルス量が 500 KIU/ml 以下であることの 2 つの

ウイルス側要因に加えて、患者の治療直前における Th1/Th2 比がより低値であることが重要であることを見出した<sup>1)</sup>。Th1 は細胞性免疫能、Th2 は体液性免疫能を反映することから、後者の相対的な賦活化状態が IFN によるウイルス排除に促進的に作用しうることを意味している。このことは IFN 導入時期の決定に際して、患者の免疫能のバランスを十分評価することがきわめて重要であることを示唆している。ところで、IFN 単独療法の場合には、4 週後の末梢血ヘルパー T 細胞分画は治療前値と比較して全く変動を認めなかった<sup>1)</sup>。これに対して、I/R 併用療法の場合には Th1/Th2 比が 4 週後において有意に低下していた。即ち、Ribavirin を併用することにより、患者の免疫能のバランスが IFN 治療にとってより効果的な状態へと誘導されている可能性がある。この知見は、I/R 併用療法による著効率改善の機序を考える上できわめて示唆に富むものである。

#### E. 結論

Ribavirin は体液性免疫能の賦活化を介して IFN の治療効果を改善している可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1) Masaki N., Fukushima S., and Hayashi S. Lower Th-1/Th-2 ratio before interferon therapy may favor long-term virological responses in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 47:2163-2169, 2002.

##### 口頭発表

2) 正木尚彦、林 茂樹、福島清乃、許山美和、長濱 玲、朝山雅子、本谷大介、黒坂一秀、建石綾子、太原 洋、秋山純一、松川雅也、大和 滋、村岡 亮、正田良介、下條ゑみ、松枝 啓、梅田典嗣。C 型慢性肝炎におけるヘルパー T 細胞分画の動態によるインターフェロン治療効果の予測。第 35 回日本肝臓学会総会、東京、6 月、1999 年。

3) Masaki N., Fukushima S., and Hayashi S. Lower Th1/Th2 ratio before interferon therapy may favor long-term virological response in patients with chronic hepatitis type C.

IASL-APASL Joint meeting 2000. Fukuoka, Japan, June 2-7, 2000.

### III. 參考資料

## 肝疾患政策医療ネットワーク支援システム概要

### はじめに

肝癌は死亡率 10 万対 3.5 とわが国では大腸癌に匹敵し第 4 位の死亡率を示す。また、その約 95% は B 型肝炎ウイルス (HBV) 及び C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリアであり、慢性肝炎、肝硬変を経て発癌する。一方、本邦においては B 型肝炎のほとんどが母子感染であることから、昭和 61 年厚生行政により母子感染対策は制度化され免疫グロブリン (HBIG) 及び HB ワクチンによりその 95% は予防されることになった。C 型肝炎においては輸血製剤の HCV 抗体検査により新規の輸血後肝炎はほぼ消失した。こうして新規の感染については阻止されたため、今後は現在 300 万人といわれる肝炎ウイルスキャリアからの発癌いかにくいとめるか、あるいは遅延させるかという点が重要な課題である。また急性肝炎においては最近発見された HGV、TTV のようにさらに新たな肝炎ウイルスが同定され、いまだ致死率の高い劇症肝炎との関連も明らかになっていくものと考えられる。肝疾患政策医療ネットワーク支援システム (L-net) は各肝疾患政策医療ネットワーク参加施設にて診療を受けている肝疾患患者を登録し多施設臨床研究を支援し得られた解析結果をもとに EBM に基づいた医療を実践するものである。

### 目的

肝疾患政策医療ネットワーク関連施設にて治療を受けている肝疾患患者のうち同意書の得られた者をデータベース登録し得られた患者情報を解析し臨床研究、診療支援を行なう。

### 対象

肝疾患政策医療ネットワーク高度専門医療施設、専門医療施設、協力施設にて診療を受けている同意書の得られた肝疾患患者

### 管理方法

肝疾患政策医療ネットワーク支援システム管理要綱に従う。管理運営方針は肝疾患政策医療運営協議会にて決定し倫理委員会の承認を受けるものとする。

### システム

国立国際医療センターに設置したデータベースサーバーにすべての診療情報を保存する。各施設からの情報のやり取りは国立病院・療養所情報ネットワーク (HOSPnet) 上で行なう。利用できる端末は HOSPnet に接続された windows NT 4.0 workstation もしくは windows 2000 Professional をオペレーションシステムに持つ端末とする。使用するソフトウェアは無料で配布されている Netscape Communicator 4.75 および JAVA plug in 1.3.0

とする。

#### 対象とする肝疾患

B 型慢性肝炎のラミブジン治療例から登録を開始し、登録状況を加味しながら急性肝炎、C 型慢性肝炎と対象範囲を広げる。

#### 利用者資格取得手順

肝疾患政策医療ネットワーク利用者 ID 申請書を総括管理者宛送付し電子メールにて利用者 ID および仮パスワードを取得する。

#### 運用報告

肝疾患政策医療ネットワーク支援システムシステム委員会および肝疾患政策医療ネットワーク運営協議会にて年 1 回報告する。

#### データ解析方法

疫学研究利用申請書を総括管理者宛提出し、個人を識別可能な情報を削除したデータを MO ディスクにて取得する。得られた結果は肝疾患政策医療ネットワーク運営協議会にて報告する。

## 肝疾患政策医療ネットワーク支援システム管理要綱

### 第1章 総則

(目的)

#### 第1条

この要綱は、肝疾患政策医療ネットワーク構成施設を結んだネットワークシステム並びにこれに接続させる機器等の運用及び管理に関し必要な事項を定め、システムの効率的な運用及び適正な管理を図り、併せてデータの漏えい、滅失及びき損等を防止し、データの安全かつ適正な管理を図ることを目的とする。

(名称及び適用範囲)

#### 第2条

- 1 このシステムの名称は、「肝疾患政策医療ネットワーク支援システム」(以下「L・n e t」という。)と呼ぶ。
- 2 このシステムの適用範囲は、厚生労働省が指定した肝疾患分野における国立高度専門医療施設(国立病院長崎医療センター)、専門医療施設及び協力施設に設置したネットワーク機器等及びこれらの機器を利用した政策医療支援システムとする。

### 第2章 管理

(総括管理者)

#### 第三条

- 1 L・n e tの適正な管理及び効率的な運用を行うため、肝疾患政策医療ネットワーク支援システム総括管理者(以下「総括管理者」という。)を肝疾患政策医療ネットワーク運営協議会(以下「運営協議会」という。)に置く。
- 2 総括管理者は、当分の間、運営協議会会長とし、システムの管理運用に関する事務を総括する。
- 3 総括管理者は、肝疾患政策医療ネットワーク運用管理者(以下運用管理者)に当該事務を行わせることができる。

- 4 総括管理者は、L・n e tの安全かつ適正な管理運用を図るため、システムの利用を制限又は禁止することができる。
- 5 総括管理者は、前項の措置を行うに当たっては、肝疾患政策医療ネットワーク高度専門医療施設に設置された倫理委員会（以下倫理委員会）の意見を聴くものとする。ただし、緊急を要する場合等、事前に倫理委員会の意見を聴くことができない場合には、事後において倫理委員会に報告するものとする。

（運用管理者）

#### 第4条

- 1 L・n e tの安全かつ適正な管理運用を行うために国立病院長崎医療センターに運用管理者を置く。
- 2 運用管理者は、総括管理者が国立病院長崎医療センター職員のうちから指名する。

（システム管理者）

#### 第5条

- 1 L・n e tの安全かつ適正な運用管理を行うために国立国際医療センターに L・n e tシステム管理者（以下「システム管理者」という。）を置く。
- 2 システム管理者は、国立国際医療センター総長が職員のうちから指名する。
- 3 国立国際医療センター総長がシステム管理者を指名したときは、速やかに総括管理者に報告しなければならない。また、これを変更したときも同様とする。

（担当責任者）

#### 第6条

- 1 肝疾患政策医療ネットワーク構成施設には、L・n e t担当責任者（以下「担当責任者」という。）を置く。
- 2 担当責任者は、肝疾患政策医療ネットワーク構成施設の病院長が職員のうちから指名する。
- 3 当該病院の長が担当責任者を指名したときは、速やかに総括管理者及びシステム管理者に報告しなければならない。また、これを変更したときも同様とする。



(担当責任者の責務)

#### 第7条

- 1 担当責任者は、施設における L・n e tの安全かつ適正な利用を図り、データの保護が確保される運用を推進しなければならない。
- 2 担当責任者は、システムに異常を認めた時は、直ちに L・n e t保守センターに報告しなければならない。

### 第3章 利用

(利用施設)

#### 第8条

- 1 L・n e tを利用できる施設は、総括管理者が利用を認めた肝疾患政策医療ネットワーク構成施設に限られる。

(利用者)

#### 第9条

- 1 L・n e tを利用できる者（以下「利用者」という。）は、前条の利用施設の医療関係者であり、かつ、総括管理者が認めた者に限られる。
- 2 担当責任者は、前項に規定する利用者以外の者にシステムを利用させてはならない。

(利用権の設定)

#### 第10条

- 1 L・n e tの利用に際しては、利用者毎に専用の利用者識別番号（ユーザID）を付与し、利用権の管理を行う。
- 2 利用者は、利用者識別番号に係る暗証番号（パスワード）について、第三者に知られないように厳重に管理するとともに、必要に応じて暗証番号を変更する等の措置を講じなければならない。

(利用者の責務)

#### 第11条

- 1 利用者は、L・n e tの安全かつ適正な利用に努め、データの保護が確保されるよう運用しなければならない。とくに、利用者識別番号及び暗証番号が第三者の知るところ

となり、結果として患者のデータが保護されない場合には、関係法令の規定により法的責任が問われるおそれがあるので、利用者はかかる運用をしてはならない。

- 2 利用者は、L・n e tの利用について、この要綱のほか、システム管理者が定める細則及びこれに基づくシステム管理者の指示に従わなければならない。
- 3 利用者は、L・n e tに異常を認めた時は、直ちに担当責任者に報告しなければならない。

## 第4章 運用

(患者の同意)

### 第12条

L・n e tに患者のデータを登録する場合には、各施設毎にその内容を患者に説明した上で文書にて同意を得なければならない。

(データの研究利用)

### 第13条

- 1 担当責任者は、疫学的研究等肝疾患医療の向上のためにデータを利用する場合には、総括管理者に申請し、許可を得なければならない。
- 2 総括管理者は、前項の申請に対しデータの利用を許可するに当たっては、運営協議会の意見を聴くものとする。

(データの運用)

### 第14条

L・n e tのデータは、運営協議会が了承している範囲内でサーバ上で利用するものとする。ただし、前条の場合及び総括管理者が必要と認める場合はその限りではない。

(運行時間)

### 第15条

- 1 L・n e tのサーバは、無停止で運行されなければならない。
- 2 総括管理者は、次の各号に掲げる場合、第1項の規定にかかわらず、機器等の運行の一部又は全部について、その利用を停止又は制限することができる。

- 1) L・n e tに障害が発生した場合
- 2) 機器等の増設又は交換等を行う場合
- 3) データの滅失及びき損からの復旧を行う場合
- 4) その他 L・n e tの管理上の理由から必要と認められる場合

(保守センター)

#### 第16条

- 1 L・n e tの保守及び管理のために L・n e t 保守センターを設置する。
- 2 L・n e t 保守センターは、システム管理者の命を受け、ネットワークの監視、定期的なデータのバックアップ等、システム管理者が行う業務の一部を代行する。
- 3 L・n e t 保守センターは、国立病院等総合情報ネットワークシステム（H O S P n e t）管理要綱に定める保守センターに併設する。

(大規模災害時)

#### 第17条

総括管理者は、大規模災害が発生した場合は、L・n e tの通常の運用を停止又は一部を制限することができる。

### 第5章 細則

(細 則)

#### 第18条

システム管理者は、この要綱を実施するために必要とされる事項について、別に細則を定める。

#### 附則

- 1) この要綱は、平成13年7月13日から施行する。
- 2) この要綱を改訂するときは、運営協議会にて行うものとする。

# 肝疾患政策医療ネットワーク支援システム運用管理細則

## 第1章 総則

(趣旨)

### 第1条

この細則は、肝疾患政策医療ネットワーク支援システム（以下「L・n e t」という。）を安全かつ適切に運用管理するための諸手続及び L・n e t 保守センターの保守業務を定めるものとする。

(用語)

### 第2条

この細則における用語の用法については、以下別途定められるものを除き、肝疾患政策医療ネットワーク支援システム管理要綱の例によるものとする。

## 第2章 運用管理

(システム管理者)

### 第3条

- 1 システム管理者は L・n e t の安全かつ適切な運用管理を行うため、次の業務を行う。
  - 1) L・n e t の利用に係る担当責任者及び利用者の指導並びに監督
  - 2) L・n e t の利用にかかわる利用者識別番号（ユーザー ID）及び暗証番号（パスワード）の管理
  - 3) L・n e t 保守センターの指導及び監督
  - 4) その他、L・n e t の運用及び管理に関すること
- 2 システム管理者は、前項の業務を補助するためにシステム管理補助者を置くことができる。

(システム管理補助者)

### 第4条

- 1 システム管理補助者は、システム管理者が国立国際医療センターの職員のうちから指名する。