
transcriptase inhibitor, efavirenz. *Jpn J Antibiot.* 2005 Feb;58(1):99-104.

⁸ United States Department of Health and Human Services (DHHS) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents - December 1, 2009

⁹ Guy WN, Andrew B, Andreas GT, Margaret R, Dushyantha J, Eugene RS, Obaid S, John JF ; Orthotopic Liver Transplantation in Patients With Human Immunodeficiency Virus and End-Stage Liver Disease. *Liver Transplant* Vol 9 No3 2003: 239-47

¹⁰ Castells L, Escartin A, Bilbao I, et al Liver transplantation in HIV-HCV Coinfected Patients : A Case-Control Study. *Transplantation* Vol83 No3 2007 ;354-58

¹¹ Walubo A The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007 Aug;3(4):583-98.

¹² Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2005 Jul 15;80(1):13-7.

¹³ Malfo K, Greenstein S. Antiretroviral and Immunosuppressive Drug-Drug Interactions in Human Immunodeficiency Virus-infected Liver and Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings* 41 2009;3796-99

¹⁴ Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Bonham CA, Ragni M, Fung JJ. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl.* 2002

Sep;8(9):841-5.

¹⁵ Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, Marcos A, Ragni M, Shapiro R, Rafail AB, Fung JJ. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl.* 2003 Sep;9(9):954-60.

¹⁶ Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007 Dec;7(12):2816-20. Epub 2007 Oct 19.

¹⁷ Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, Abbara C, Barrail A, Boissonnas A, Duclos-Vallée JC, Taburet AM, Samuel D, Vittecoq D. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(11):941-52.

¹⁸ Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2005 Jul 15;80(1):13-7.

¹⁹ Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R, Terrault NA, Frassetto LA, Palefsky JM, Tomlanovich SJ, Ascher NL. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation.* 2003 Jul 27;76(2):370-5.

²⁰ Abrescia N, D'Abbraccio M, Figoni M, Busto A, Maddaloni A, De Marco M.

Hepatotoxicity of antiretroviral drugs.
Curr Pharm Des. 2005;11(28):3697-710.

- 21 Moyle G. Toxicity of antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues: is mitochondrial toxicity the only mechanism? *Drug Saf.* 2000 Dec;23(6):467-81.
- 22 Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroh JK. Antiretroviral drug toxicity -- a challenge for the hepatologist? *J Hepatol.* 2002 Feb;36(2):283-94.
- 23 den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, Pakker NG, Reiss P, Danner SA, Weverling GJ, Lange JM. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS.* 2000 Dec 22;14(18):2895-902.
- 24 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」班 HIV薬剤耐性検査ガイドライン 200903
- 25 Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, Crumpacker C, Schooley RT, Hirsch MS. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science.* 1987 Mar 13;235(4794):1376-9.
- 26 Salmon-Céron D, Lassalle R, Pruvost A, Benech H, Bouvier-Alias M, Payan C, Goujard C, Bonnet E, Zoulim F, Morlat P, Sogni P, Pérusat S, Tréluyer JM, Chêne G; CORIST-ANRS HC1 Study Group. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: a CORIST-ANRS HC1 trial. *Clin Infect Dis.* 2003 May 15;36(10):1295-304.
- 27 Balzarini J, Lee CK, Herdewijn P, De Clercq E. Mechanism of the

potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxyinosine against human immunodeficiency virus. *J Biol Chem.* 1991 Nov 15;266(32)

- 28 Duclos-Vallée JC, Vittecoq D, Teicher E, Feray C, Roque-Afonso AM, Lombès A, Jardel C, Gigou M, Dussaix E, Sebah M, Guettier C, Azoulay D, Adam R, Ichaï P, Saliba F, Roche B, Castaing D, Bismuth H, Samuel D. Hepatitis C virus viral recurrence and liver mitochondrial damage after liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol.* 2005 Mar;42:341-9.
- 29 Poizot-Martin I, Marimoutou C, Benhaim S, Drogoul-Vey MP, Dinh T, Vion-Dury F, Frixon-Marin V, Tamalet C, Gastaut JA. Efficacy and tolerance of HCV treatment in HIV-HCV coinfecting patients: the potential interaction of PI treatment. *HIV Clin Trials.* 2003 Jul-Aug;262-8.
- F. 健康危険情報
特記する事項なし
- G. 研究発表
研究分担者：安岡 彰
1. Watanabe T, Yasuoka A, Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. Serum (1→3) β-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 2009, 49:1128-31.
2. Narukawa M, Yasuoka A, Note R, Funada H. Sequence-based spa typing as a rapid screening method for the areal and nosocomial outbreaks of MRSA. *Tohoku J Exp Med.* 2009, 218:207-13.

-
3. 安岡 彰. 呼吸器感染症の院内感染予防策とは. 呼吸器感染症のすべて 南江堂 2009. pp205-206.
 4. 安岡 彰. 免疫不全症で問題となる真菌症とは. 深在性真菌症 Q&A. 医薬ジャーナル社 2009. pp19-21.
 5. 安岡 彰. 口腔・食道カンジダ症の治療法は. 深在性真菌症 Q&A. 医薬ジャーナル社 2009. pp165-167.
 6. 安岡 彰. 医療・福祉施設における感染制御と臨床検査【各論 微生物別の種類別にみた施設内感染制御 真菌 ニューモシスチス・イロベツィ 臨床検査 2009, 53:1391-1394.

共同研究者：栗原 慎太郎

1. 栗原慎太郎, 安岡彰【造血器腫瘍の治療における感染症対策】 環境や食事の管理. 化学療法の領域 2009, 25:2244-2249.
2. 栗原慎太郎, 安岡彰【上手な抗菌薬の使い方】 抗真菌薬の使い方 臨牀と研究 2009, 86:1299-1304.
3. 栗原慎太郎. 医療安全対策 医療施設内感染対策 infection control team の役割 日本透析医会雑誌 2008, 23:405-409

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

PegIFN/RBV 併用療法における IP10 値定量の意義

研究分担者 八橋 弘
国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン(PegIFN)/リバビリン(RBV)併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子としてケモカインであるIP10の関与が最近、諸外国から報告されている。日本のHCV感染者を対象にIP10値定量の意義を明らかにする目的で病態と治療との関連で検討をおこなった。

PegIFN/RBV併用療法の治療症例110例の検討では、治療前後のIP-10値が治療効果と関連し、特に治療12週のIP-10値は、治療前後の因子の中でも多変量解析で有意な因子として抽出された。

血中IP-10値は、C型慢性肝炎患者に対するPegIFN/RBV併用療法において、簡便に測定できる新たな治療効果予測マーカーになりうると考えられた。

共同研究者

阿比留正剛、国立病院機構長崎医療センター（肝臓内科）

福田 実可、国立病院機構長崎医療センター（臨床研究センター、ウイルス研究室）

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン(PegIFN)/リバビリン(RBV)併用療法の治療効果に影響を及ぼす因子としてケモカインであるIP10が関与することが報告されている。(Diago.M.et.al.Gut.2006,55.374-9,Romero AL.et.al.J Infect Dis.2006.194(7):895-903,LaggingM.et.al.Hepatology.2006.44(6):1617-25)

IP-10は他のケモカインとは異なり、好中球に対する作用よりもTリンパ球、NK細胞、単球などの免疫細胞に作用するという。

またRoe. B (J.Infect Dis 2007.196(7)1053-7)らはHIV,HCV,HCV/HIV患者の血清IP値がコントロール群に比して、いずれも高値を示すこと、またReiberger T(Antivir Ther 2008.13(8):969-76)らは、HCV/HIV患者に対するPegIFN/RBV併用療法において、血清IP10値がALT値、肝の炎症と線維化と相関を示し、IP10値が400pg/ml以上の高い例では治療効果が不良であることを報告している。

血清IP10値は、日本人のHCV/HIV患者を対象とした場合でも、PegIFN/RBV併用療法の難治要因の解明、治療効果予測に有用であることが示唆される。

長崎医療センターのHCV感染者を対象に、IP10値定量の意義を明らかにする目的で、病態とPegIFN/RBV併用療法の治療効果の関連で検討をおこなった。

B. 研究方法

対象は、1992年1月から2003年12月までの期間に長崎医療センターにて肝生検を実施したC型慢性肝炎症例707例および2004年12月から2007年1月まで期間にPegIFN α2b/RBV併用療法をおこなったHCVgenotype 1b、高ウイルス量(HCVRNA量100KIU/ml以上)のC型慢性肝炎症例110例である。

治療前因子として年齢、性別、治療歴(初回/再)、体重、肝生検所見(F/A)、開始Peg量、開始RBV量、HCV-RNA量、AST値、ALT

値、Hb 値、WBC 数、好中球数、Plt 値、 γ -GTP 値、AFP 値、IP-10 値、および HCV-Core 変異を、また治療中因子として、Peg 総投与量、RBV 総投与量、治療期間、12 週目および終了時 IP-10 値、4 週目および 12 週目の HCV-RNA 陰性化 (RVR、EVR) の項目について単変量、多変量解析を行った。IP-10 値は ELISA 法で測定した。

(倫理面での配慮)

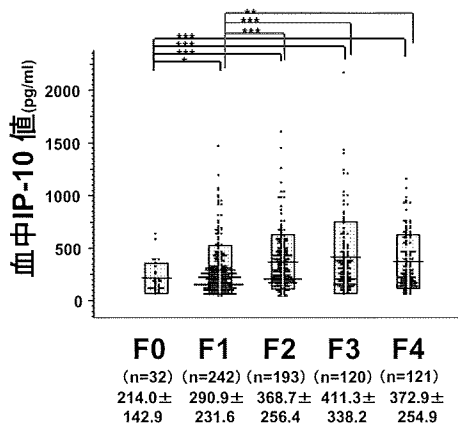
肝生検の実施および PegIFN α 2b/RBV 併用療法、また研究目的とした血清検体を用いた各種測定等は、書面にて説明をおこない患者の同意をえてから実施した。

C. 研究結果

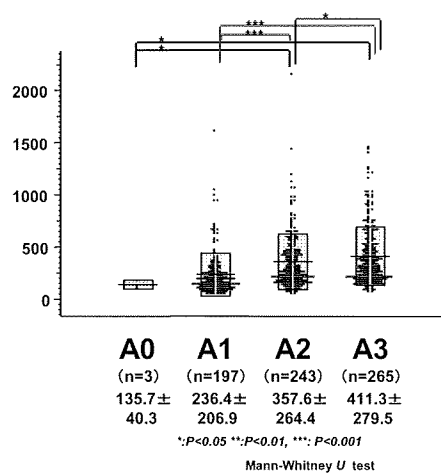
【成績】1. 肝生検を実施した 707 例での検討

肝線維化進展度、肝の炎症の程度の進展とともに血中 IP 値は有意に上昇した。血中 IP 値と AST 値、HCVCore 抗原量との関連では、前者において有意な相関関係が得られた ($P < 0.001$, $R = 0.4926$)。707 例を平均 8.2 年 (± 4.4 年) 経過を観察したところ、110 例 (15.5%) に肝癌の発生が認められた。肝発癌なし ($N = 598$) と有り ($N = 110$) の 2 群間で観察開始時点の血清 IP 値の平均値に差は見られなかった。

IP-10値と肝線維化進展度

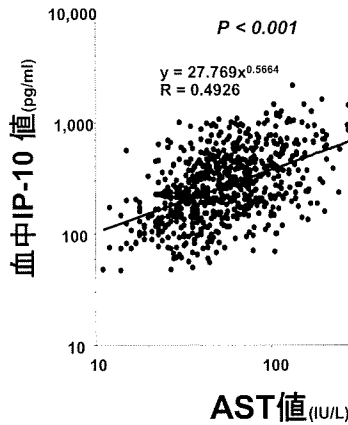


IP-10値と肝の炎症の程度

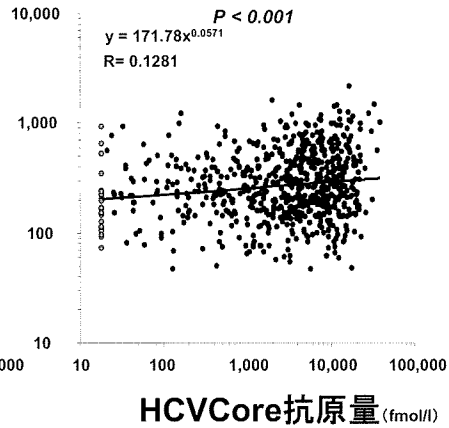


肝生検を施行したC型慢性肝炎707例(長崎医療センター)

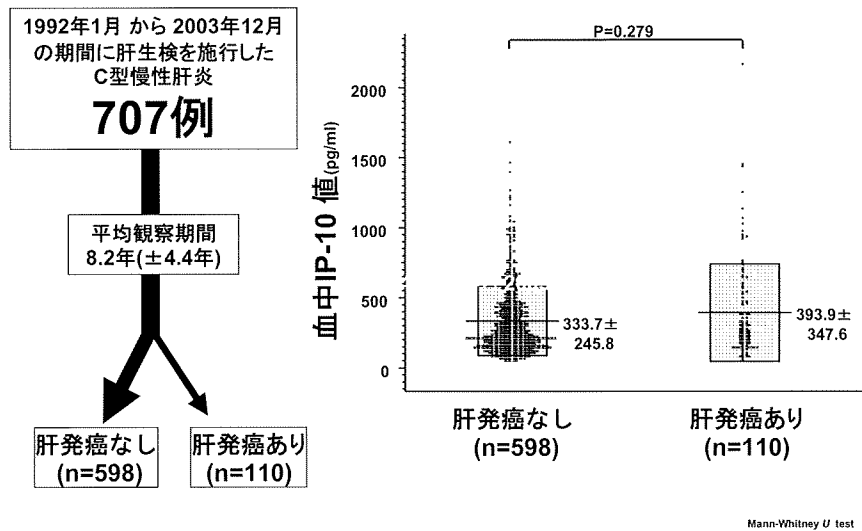
IP-10値とAST値



IP-10値とウイルス量 (HCVCore抗原量)



肝生検を施行したC型慢性肝炎707例(長崎医療センター)



肝生検を施行したC型慢性肝炎707例(長崎医療センター)

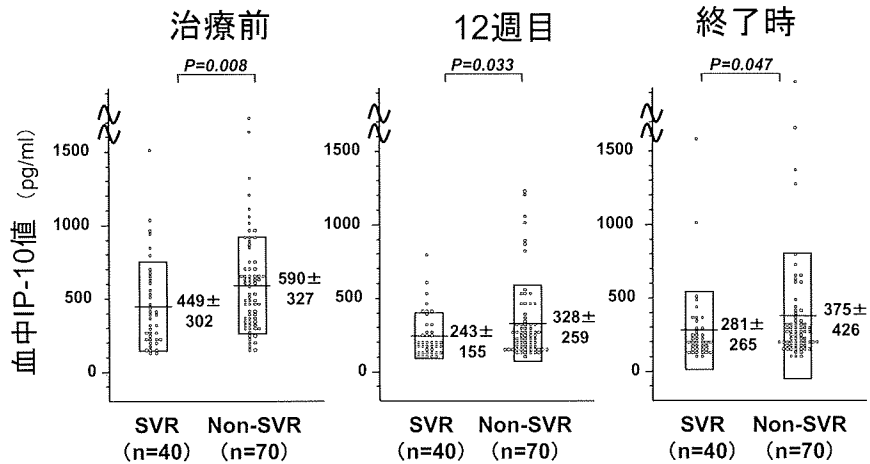
2. PegIFN α 2b/RBV 併用療法をおこなった110例での検討

110例中40例(36.4%)が著効(Sustained Viral Responder: SVR)となった。SVRに関する単変量解析では、血中IP-10値の(SVR群、Non-SVR群)の治療前、12週目、および終了時の平均値は(449、590: $P=0.008$)、(243、328: $P=0.033$)、(281、375: $P=0.047$)であり、いずれの時点においても

有意差が見られた。

治療前因子だけの多変量解析では、年齢(<56歳) ($P=0.046$)、AFP値(<6ng/ml) ($P=0.035$)。治療前、中の因子も併せての多変量解析では、年齢(<56歳) ($P=0.016$)、治療期間(≥ 47 週) ($P=0.009$)、EVR ($P<0.001$)、および12週IP-10値(<220pg/ml) ($P=0.031$)が有意な因子として抽出された。

Peg-IFN α 2b/RBV治療例における治療効果別、
血中IP-10値の治療経過(n=110)



Mann-Whitney U test, Chi-square test

PegIFN α 2b/RBV併用療法SVRに寄与する因子の検討(単変量解析)n=110

mean \pm SD or ratio	SVR (n=40: 36%)	Non-SVR (n=70: 64%)	P value
年齢 (歳)	51.8 \pm 11.0	57.8 \pm 8.5	0.004
性別 (M, F)	24, 16	36, 34	0.385
IFN治療期間 (初回, 再)	30, 10	33, 37	0.005
治療前体重 (kg)	61.0 \pm 11.0	61.8 \pm 10.4	0.970
肝線維化 (F0-2, 3-4)	29, 11	34, 36	0.015
肝炎症度 (A0-1, 2-3)	17, 23	19, 51	0.099
開始時Peg-IFN α 2b量 (μ g)	78.5 \pm 18.7	72.1 \pm 19.8	0.097
開始時RBV量 (mg/day)	660.0 \pm 121.5	637.1 \pm 109.2	0.276
Peg-IFN α 2b総投与量 (μ g)	3194.8 \pm 1202.6	2494.4 \pm 1124.9	0.005
RBV総投与量 (g)	192.4 \pm 52.4	161.3 \pm 60.4	0.004
HCV-RNA (KIU/ml)	1615.7 \pm 1367.6	2110.0 \pm 1378.8	0.046
AST (IU/L)	60.1 \pm 31.7	80.4 \pm 40.1	0.005
ALT (IU/L)	84.6 \pm 56.8	100.1 \pm 51.1	0.060
Hb (g/dL)	14.3 \pm 1.3	14.5 \pm 1.2	0.532
WBC ($1/\mu$ l)	5387.5 \pm 1919.4	4887.1 \pm 1315.2	0.582
Neutro ($1/\mu$ l)	2663.0 \pm 1099.8	2453.3 \pm 874.4	0.668
Plt ($\times 10^4/\mu$ l)	17.8 \pm 4.5	16.5 \pm 7.6	0.021
γ -GTP (IU/L)	44.2 \pm 28.8	72.9 \pm 45.2	<.001
AFP (ng/ml)	6.4 \pm 7.9	24.2 \pm 55.8	<.001
治療期間 (週)	46.4 \pm 5.1	40.1 \pm 11.6	0.005
治療前IP-10値 (pg/ml)	448.9 \pm 302.1	590.1 \pm 327.2	0.008
12週目IP-10値 (pg/ml)	243.1 \pm 155.4	328.4 \pm 259.1	0.033
終了時IP-10値 (pg/ml)	280.7 \pm 264.9	374.8 \pm 425.5	0.047
臨床診断 (慢性肝炎, 肝硬変)	37, 3	64, 6	>.999
4週目の治療効果 (RVR, Non-RVR)	12, 28	1, 69	<.001
12週目の治療効果 (EVR, Non-EVR)	36, 4	14, 56	<.001
AA70 (W, M)	30, 10	33, 37	0.005
AA91 (W, M)	21, 19	39, 31	0.745
AA70/91 (W/W, Non-W/W)	15, 25	19, 51	0.258

Mann-Whitney U test, Chi-square test

SVRに寄与する因子の検討 n=110

変数		単変量解析			多変量解析		
		P	Risk ratio (95% CI)		P	Risk ratio (95% CI)	
年齢 (歳)	<56	0.004	3.31	(1.48 - 7.38)	0.023	6.89	(1.30 - 36.49)
IFN治療歴 (初回, 再)	初回	0.004	3.36	(1.46 - 7.77)	0.030	6.74	(1.20 - 37.96)
肝線維化	F0-2	0.015	2.79	(1.22 - 6.37)			
Peg-IFN α 2b総投与量 (μ g)	<2500	0.149	0.56	(0.26 - 1.23)			
RBV総投与量 (g)	<170	0.013	0.36	(0.16 - 0.81)			
HCV-RNA (KIU/ml)	<1700	0.061	2.12	(0.97 - 4.65)			
AST (IU/L)	<60	0.039	2.29	(1.04 - 5.02)			
Plt ($\times 10^3/\mu$ l)	<16	0.002	0.27	(0.12 - 0.61)			
γ -GTP (IU/L)	<50	<.001	4.20	(1.86 - 9.46)			
AFP (ng/ml)	<6	<.001	6.67	(2.91 - 15.28)			
治療期間 (週)	<47	<.001	0.11	(0.04 - 0.35)	0.014	0.028	(0.00 - 0.48)
治療前IP-10値 (pg/ml)	<460	0.012	2.79	(1.26 - 6.17)			
12週IP-10値 (pg/ml)	<220	0.033	2.36	(1.07 - 5.19)	0.031	8.23	(1.22 - 55.69)
終了時IP-10値 (pg/ml)	<230	0.066	2.10	(0.95 - 4.62)			
4週目の治療効果 (RVR, Non-RVR)	RVR	<.001	29.57	(6.69 - 130.76)			
12週目の治療効果 (EVR, Non-EVR)	EVR	<.001	36.00	(13.37 - 96.91)	<.001	50.43	(6.02 - 422.14)
コア変異AA70	Wild	0.004	3.36	(1.46 - 7.77)			

D. 考察

治療前後の IP-10 値が本治療効果と関連し、特に治療 12 週の IP-10 値は、治療前後の因子の中でも多変量解析で有意な因子として抽出された。IP-10 は、IFN- γ で誘導されるケモカインだが、自験例で肝生検を実施した 707 例の検討でも、肝線維化進展度、炎症の程度、AST 値と有意な相関関係を示した。IP-10 は IFN 中の肝細胞における炎症の改善、ウイルス減少、消失との相関が報告されている。肝細胞の IFN 関連シグナル治療前過剰発現例では治療抵抗例と報告されており、今回の測定結果から IP-10 値はそれらの動向と一致していることが示唆された。

E. 結論

血中 IP-10 値は、C 型慢性肝炎患者に対する PegIFN/RBV 併用療法において、簡便に測定できる新たな治療効果予測マーカーになりうると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

HIV/HCV 重複感染患者受入れ包括的管理システム構築

研究分担者 山下 俊一
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科長

研究要旨；長崎大学病院における HIV/HCV 重複感染血友病患者受入れ体制の整備と、事業支援の為に医歯薬学総合研究科における学内支援体制構築を目指し、在外被爆者支援事業との比較対照による包括的な健康リスク管理の持続的戦略研究を推進する。

共同研究者

大津留 晶（長崎大学病院 永井隆記念国際ヒバクシャ医療センター）

秋田 定伯（長崎大学病院 形成外科）

A. 研究目的

長崎大学病院における兼松班と秋田班の連携をとり、HIV/HCV 重複感染患者受入れ事業を大学重点研究課題として位置づけ、移植再生医療の推進支援と患者本位の診療基盤整備を研究目的とする。研究科組織と病院臨床研究の統合を図り、包括的な健康リスク管理とリスクコミュニケーションを円滑に推進する方法を確立する。

B. 研究方法

大学における期間限定プロジェクトに対する学内支援体制の構築と持続的展開のための体制づくりはボトムアップとトップダウンの意見集約方法。包括的健康リスク管理は、病院内検診体制構築と患者団体との臨床研究交渉一本化で集約対応。秋田班（HIV リポジストロフィーの克服に向けて）との連携を強化し、はばたき福祉事業財団との協調の下でインフォームドコンセント、データベース作成に向けた予備調査は在外被爆者支援事業との比較対照研究。

（倫理面への配慮）

学内倫理委員会の承認を得た患者本位の診療と情報収集を推進すると同時に、常に患者側の便益に資する配慮を優先する。

C. 研究結果

2 回の班会議で現状と将来展望について

発表し、兼松班すなわち肝移植対象調査研究班と、秋田班すなわち自己脂肪細胞移植対象調査研究班の隘路を明らかにし、患者本位の包括的受入管理体制を協議した。

①肝移植手術適応対象者に対する倫理面の検討では、予期せぬ副作用や高リスク患者に対する責任の所在が不明瞭な場合の法的補償・賠償制度が不十分であることが判明し、医療側における無過失補償についての更なる調査検討が必要である。

②特に重篤患者（非肝移植対象患者）への包括的ケア開発の必要性から次期大学重点研究課題に移植再生医療と共に緩和ケア・終末期医療の必要性を提言した。その結果大学次期中期目標・中期計画案への取組が明記された。

③刻印を背負う HIV/HCV 重複感染血友病患者との比較対照では、高齢化が進むにつれて原爆被爆者の発がんリスクが増加し、包括的全人的ケアの必要性が明示された。

④原爆被爆者の被爆者登録システムの検証については原研施設試料収集保存部との連携から現状を調査検討し、効果的な利用と汎用性について検討を開始した。

⑤在外被爆者支援事業は、健診事業受診者アンケート調査の結果を解析し、データベース構築を開始した。その結果、現地健康相談による健康不安や心配ごとの解消率が飛躍的に向上した。双方向性のコミュニケ

ーションの重要性が示唆され、患者団体や患者個人と医療機関や医療人との関係についても被爆者から得られるデータの重要性と応用性が確認された。

D. 考察

薬剤治療の進歩により慢性疾患としての経過をとるもののその予後で重症化を避けられない HIV/HCV 重複感染血友病患者に対する個別対応が必要である。特に、移植再生医療の適応外患者への真摯な取組が望まれる。今回は、高齢化する原爆被爆者と、在外被爆者の心身両面からの健診とケアの取組を比較検討することで、エイズ対策事業における補償や賠償という影に隠れた真の患者実態掌握が置き去りにされているのではと考察された。大学病院内兼松班における充実した患者受入体制と診断治療に加えて秋田班の自己脂肪移植再生治療の成功例は一部の患者には光明となりうるものの、大多数の非適応患者における「温もり医療」への展開が新たに必要とされる。患者背景も含めた調査には患者参加型の臨床研究が不可欠であり、双方向性及び追跡可能な患者データベースの構築共有が秘匿性を保障された中で整備される必要がある。

今後の克服課題として、国内における HIV/HCV 重複感染血友病患者に対する移植再生医療適応ガイドラインの策定を足がかりに、大学病院臨床と患者団体あるいは個人との交渉連携窓口を一本化する専任の医療調整官の態勢作りが必要である。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染血友病患者の少数例観察と原爆被爆者臨床疫学調査から、薬害エイズ救済の基本理念に沿った人生に寄り添う包括的全人的なケアが肝移植対象・非移植対象いずれの患者にも不可欠である。大学における研究科組織と病院臨床研究の整合性を図り、全長崎大学として特色ある先進医療を実践する協力的体制作りと長期にわたる患者ケアへの対応が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamashita S. Molecular targeted therapy for thyroid cancer in Japan. *Endocr J* 56(8):919-200, 2009

Taira Y, Yamashita S., et al., Urinary iodine concentrations in urban and rural areas around Chernobyl Nuclear Power Plant. *Endocr J* 56(2): 257-261, 2009

Matsuse, M., Yamashita, S., et al., Mutation analysis of RAP1 gene in papillary thyroid carcinomas.

Endocr J 56(1): 161-164, 2009

Limsirichaikul, S., Yamashita, S., et al., A rapid non-radioactive technique for measurement of repair synthesis in primary human fibroblasts by incorporation of ethynyl deoxyuridine (EdU). *Nucleic Acids Res* 37(4): e31, 2009

Akulevich, N., Yamashita, S., et al., Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related

and sporadic papillary thyroid carcinoma.

Endocr Relat Cancer 16(2): 491-503, 2009

Drozd, V. M., Yamashita, S., et al., The usual ultrasonographic features of thyroid cancer are less frequent

in small tumors that develop after a long latent period after the Chernobyl radiation release accident.

Thyroid 19(7): 725-734, 2009

Matsuse, M., Yamashita, S., et al., Lack of GNAQ hotspot mutation in papillary thyroid carcinomas.

Thyroid 19(8): 921-922, 2009

2. エイズ関連学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌：

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hidaka M, Eguchi S, Okudaira S, Takatsuki M, Tokai H, Soyama A, Nagayoshi S, Mochizuki S, Hamasaki K, Tajima Y, <u>Kanematsu T.</u>	Multicentric occurrence and spread of hepatocellular carcinoma in whole explanted end-stage liver.	Hepatology Research	39	2, 143-148	2009
Inokuma T, Eguchi S, Tomonaga T, Miyazaki K, Hamasaki K, Tokai H, Hidaka M, Yamanouchi K, Takatsuki M, Okudaira S, Tajima Y, <u>Kanematsu T.</u>	Acute Deterioration of Idiopathic Portal Hypertension Requiring Living Donor Liver Transplantation.	A Case Report. Digestive Diseases and Sciences	54	1597-601	2008
Eguchi S, <u>Kanematsu T.</u>	What is the real contribution of extrahepatic cells to liver regeneration?	Surgery Today	39	1, 1-4,	2009
Kobayashi K, Fujioka H, Kamohara Y, Okudaira S, Yanaga K, Furui J, <u>Kanematsu T.</u>	Underlying Histological Activity of Hepatitis Plays an Important Role for Tumor Recurrence After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma.	Acta Medica Nagasakiensia	53	4, 97-104	2009
Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Eguchi S, Takatsuki M, Fujimoto M, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, <u>Kanematsu T.</u> , Eguchi K.	Hepatitis C virus kinetics during the first phase of pegylated interferon- α -2b with ribavirin therapy in patients with living donor liver transplantation.	Hepatology Research	39	856-864	2009
Eguchi S, Takatsuki M, Yamanouchi K, Hidaka M, Soyama A, Tomonaga T, Tajima Y, <u>Kanematsu T.</u>	Indocyanine Green Dye Excretion Bile Reflects Graft Function After Living Donor Liver Transplantation.	Transplantation	88	747-748	2009

Eguchi S, Hidaka M, Tomonaga T, Miyazaki K, Inokuma T, Takatsuki M, Okudaira S, Yamanouchi K, Miyaaki H, Ichikawa T, Tajima Y, <u>Kanematsu T.</u>	Actual therapeutic efficacy of pre-transplant treatment on hepatocellular carcinoma and its impact on survival after salvage living donor liver transplantation.	Journal of Gastroenterology	44	624-629	2009
Tokai H, Kawashita Y, Ito Y, Yamanouchi K, Takatsuki M, Eguchi S, Tajima Y, <u>Kanematsu T.</u>	Efficacy and limitation of bone marrow transplantation in the treatment of acute and subacute liver failure in rats.	Hepatology Research	39	1137-1143	2009
Eguchi S, Takatsuki M, Nakashima M, <u>Kanematsu T.</u>	Living -donor liver transplantation from second generation children for atomic bomb survivors.	Hepatology Research	39	1150-1152	2009
Hamada T, Eguchi S, Takatsuki M, Yamanouchi K, Sugiyama N, Kawashita Y, Okudaira S, Tajima Y, Ishii T, <u>Kanematsu T.</u>	Low-dose recombinant human hepatocyte growth factor enhances effect of hepatocyte transplantation in rats treated with retrorsine.	Hepato-gastroenterology	56	1466-1470	2009
Fujimoto M, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Sibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Nagaoka S, Yatsuhashi H, <u>Kanematsu T.</u> , Eguchi K.	The significance of Enzyme Immunoassay for the assessment of hepatitis B virus core-related antigen following liver transplantation.	Internal medicine journal	48	1577-1583	2009
Inokuma T, Haraguchi M, Fujita F, Tajima Y, <u>Kanematsu T.</u>	Oxidative stress and tumor progression in colorectal cancer.	Hepato-gastroenterology	56	343-347	2009
Inokuma T, <u>Eguchi S.</u> , Takatsuki M, Hidaka M, Yamanouchi K, Hamasaki K, Tajima Y, Kanematsu T.	Acute Deterioration of Idiopathic Portal Hypertension Requiring Living Donor Liver Transplantation.	Dig Dis Sci	54	1597-601	2008

Hidaka M, <u>Eguchi S</u> , Okudaira S, Takatsuki M, Soyama A, Tokai H, Hamasaki K, Nagayoshi S, Mochizuki S, Tajima Y, Kanematsu T.	Multicentric occurrence and spread of hepatocellular carcinoma in whole explanted end-stage liver.	Hepatol Res.	39	143-8	2009
Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Takatsuki M, Hidaka M, Yamanouchi K, Hamasaki K, Tajima Y, Kanematsu T.	A Secure Taping Technique for a Liver Hanging Maneuver Using a Surgical Probe.	Surgery Today	38	1155-6	2008
Nagayoshi S, Kawashita Y, <u>Eguchi S</u> , Kamohara Y, Takatsuki M, Miyamoto S, Mochizuki S, Soyama A, Tokai H, Hidaka M, Tajima Y, Kanematsu T.	Metabolism for cyclosporin A during liver regeneration after partial hepatectomy in rats.	World J Gastroenterol	14 (41)	6355-9	2008
<u>Eguchi S</u> , Hidaka M, Tomonaga T, Miyazaki K, Inokuma T, Takatsuki M, Okudaira S, Yamanouchi K, Miyaaki H, Ichikawa T, Tajima Y, Kanematsu T.	Actual therapeutic efficacy of pre-transplant treatment on hepatocellular carcinoma and its impact on survival after salvage living donor liver transplantation.	J Gastroenterol	44	624-9	2009
Tajima Y, Kuroki T, Tsuneoka N, Adachi T, Kosaka T, Okamoto T, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Kanematsu T.	Anatomy-specific pancreatic stump management to reduce the risk of pancreatic fistula after pancreatic head resection.	World J Surg.	33	2166-76	2009
Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, <u>Eguchi S</u> , Takatsuki M, Fujimito M, Akiyama M, Miura S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, Kanematsu T, Eguchi K.	Hepatitis C virus kinetics during the first phase of pegylated interferon-alpha-2b with ribavirin therapy in patients with living donor liver transplantation.	Hepatology Research	39	856-864	2009

Tokai H, Kawashita Y, Ito Y, Yamanouchi K, Takatsuki M, <u>Eguchi S</u> , Tajima Y, Kanematsu T.	Efficacy and limitation of bone marrow transplantation in the treatment of acute and subacute liver failure in rats.	Hepato Res.	39	1137-1143	2009
<u>Eguchi S</u> , Takatsuki M, Yamanouchi K, Kamohara Y, Tajima Y, Kanematsu T.	Regeneration of graft livers and limited contribution of extrahepatic cells after partial liver transplantation in humans.	A Case Report. Digestive Diseases and Sciences			2009
<u>Eguchi S</u> , Kanematsu T.	What is the real contribution of extrahepatic cells to liver regeneration?	Surg Today	39(1)	1-4	2009
江口 晋、日高 匡章、兼松 隆之	肝細胞癌に対する肝移植	MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW	54(4)	56-58	2009
Hamada T, <u>Eguchi S</u> , Takatsuki M, Yamanouchi K, Sugiyama N, Kawashita Y, Okudaira S, Tajima Y, Ishii T, Kanematsu T.	Low-dose recombinant human hepatocyte growth factor enhances effect of hepatocyte transplantation in rats treated with retrorsine.	Hepato gastroe nterology.	56	1466-1470	2009
Moriuchi H, Kamohara Y, <u>Eguchi S</u> , Gu W, Fujioka H, Yamamoto T, Tajima Y, Kanematsu T, Koji T.	Diverse Effects of FK506 on the Apoptosis of Hepatocytes and Infiltrating Lymphocytes in an Allografted Rat Liver.	J Surg Res.		1-9	2009
Yamada Y, Okada M, Kamitamari A, Moriuchi H, Yanai M, Hano O, Tsukasaki K, Tsuruda K, Hasegawa H, Yanagihara K, and <u>Kamihira S</u>	Multiple immune abnormalities in a patient with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia.	Internal Med.	48	1967-71	2009
Sasaki D, Sugahara K, Inokuchi N, Yanagihara K, Hasegawa H, Mori S, Yamada Y, and <u>Kamihira S</u>	Screening for genetic heterogeneity in the interferon sensitivity determining region of the hepatitis C virus genome by polymerase chain reaction with melting curve analysis.	Clin Chem Lab Med.	46	966-73	2008

Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Eguchi S, Takatsuki M, Fujimito M, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Shibata H, Takeshita S, Kanematsu T, Eguchi K	Hepatitis C virus kinetics during the first phase of pegylated interferon-alpha-2b with ribavirin therapy in patients with living donor liver transplantation.	Hepatology Research	39	856-864	2009
Watanabe T, <u>Yasuoka A</u> , Tanuma J, Yazaki H, Honda H, Tsukada K, Honda M, Gatanaga H, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S	Serum (1→3) β-D-glucan as a noninvasive adjunct marker for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia in patients with AIDS.	Clin Infect Dis.	49	1128-31	2009
Narukawa M, <u>Yasuoka A</u> , Note R, Funada H	Sequence-based spa typing as a rapid screening method for the areal and nosocomial outbreaks of MRSA.	Tohoku J Exp Med.	218	207-13	2009
<u>安岡 彰</u>	【医療・福祉施設における感染制御と臨床検査】微生物別の種類別にみた施設内感染制御 真菌 ニューモシスチス・イロベツイ	臨床検査	53	1391-1394	2009
栗原慎太郎、 <u>安岡 彰</u>	【造血器腫瘍の治療における感染症対策】 環境や食事の管理	化学療法の領域	25	2244-2249	2009
栗原慎太郎、 <u>安岡 彰</u>	【上手な抗菌薬の使い方】 抗真菌薬の使い方	臨床と研究	86	1299-1304	2009
<u>Yamashita S</u>	Molecular targeted therapy for thyroid cancer in Japan: A call to reduce the backlog.	Endocr J	56(8)	919-20	2009
Taira Y, Hayashida N, Zhavaranak S, Kozlovsky A, Lyzikov A, <u>Yamashita S</u> , Takamura N	Urinary Iodine Concentrations in Urban and Rural Areas around Chernobyl Nuclear Power Plant.	Endocr J	56(2)	257-261	2009
Matsuse M, Mitsutake N, Rogounovitch T, Saenko V, Nakazawa Y, Romyantsev P, Lushnikov E, Suzuki K, <u>Yamashita S</u>	Mutation analysis of RAP1 gene in papillary thyroid carcinomas.	Endocr J	56(1)	161-164	2009

Limsirichaikul S, Niimi A, Fawcett H, Lehmann A, <u>Yamashita S</u> , Ogi T	A rapid non-radioactive technique for measurement of repair synthesis in primary human fibroblasts by incorporation of ethynyl deoxyuridine (EdU).	Nucleic Acids Res	37(4)	e31	2009
Akulevich N, Saenko V, Rogounovitch T, Drozd V, Lushnikov E, Ivanov V, Mitsutake N, Kominami R, <u>Yamashita S</u>	Polymorphisms of DNA damage response genes in radiation-related and sporadic papillary thyroid carcinoma.	Endocr Relat Cancer	16(2)	491-503	2009
Drozd VM, Lushchik ML, Polyanskaya ON, Fridman MV, Demidchik YE, Lyshchik AP, Biko J, Reiners C, Shibata Y, Saenko VA, <u>Yamashita S</u>	The usual ultrasonographic features of thyroid cancer are less frequent in small tumors that develop after a long latent period after the Chernobyl radiation release accident.	Thyroid	19(7)	725-734	2009
Matsuse M, Mitsutake N, Nishihara E, Rogounovitch T, Saenko V, Rummyantsev P, Lushnikov E, Suzuki K, Miyauchi A, <u>Yamashita S</u>	Lack of GNAQ hotspot mutation in papillary thyroid carcinomas.	Thyroid	19(8)	921-922	2009

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>安岡 彰</u>	呼吸器感染症の院内感染予防策とは	藤田次郎 門田淳一	呼吸器感染症のすべて	南江堂	東京	2009	205 -206
<u>安岡 彰</u>	免疫不全症で問題となる真菌症は？	河野 茂	深在性真菌症 Q&A	医薬ジャーナル社	大阪	2009	19 -21
<u>安岡 彰</u>	口腔・食道カンジダ症の治療法は？	河野 茂	深在性真菌症 Q&A	医薬ジャーナル社	大阪	2009	165 -167

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Original Article

Multicentric occurrence and spread of hepatocellular carcinoma in whole explanted end-stage liver

Masaaki Hidaka, Susumu Eguchi, Sadayuki Okudaira, Mitsuhsu Takatsuki, Hirotaka Tokai, Akihiko Soyama, Shigeki Nagayoshi, Satoshi Mochizuki, Koji Hamasaki, Yoshitsugu Tajima and Takashi Kanematsu

Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

Aim: Hepatocellular carcinoma (HCC) arising from the end stages of liver cirrhosis is a fair indication for liver transplantation (LT). To pathologically investigate the multicentric occurrence of relatively early staged HCC in cirrhosis, we studied whole explanted livers.

Methods: Fourteen explanted livers from patients undergoing living donor LT (LDLT) were examined. The stage of the HCCs was judged to be within the Milan criteria (M-C; a single HCC less than 5 cm or three HCCs less than 3 cm). Histological examination was performed using serially sectioned specimens 5–7 mm in width. Characterization of preoperatively detectable and undetectable lesions was also performed.

Results: In nine patients (64.3%), a total of 34 nodules were found after whole liver histological examination (WLHE). In

five patients (31%), the results exceeded the M-C. The characteristics of undetectable HCCs included a minute (median size 6 mm), well-differentiated appearance (80%), with indistinct margins (85.3%) and without vascular invasion (94%). There was no recurrence in any patients at the time of follow up (median follow-up period, 30.1 months).

Conclusion: A multicentric occurrence of HCCs was demonstrated in cirrhotic livers with HCCs within the M-C. Undetectable HCCs in cirrhotic livers may have no impact on recurrence after LT.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver transplantation, Milan criteria, whole explanted liver

INTRODUCTION

PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR carcinoma (HCC) are a therapeutic challenge, since most tend to have chronic hepatitis or cirrhosis, which often develops into multicentric HCCs.^{1,2} Liver transplantation (LT) is indicated as the treatment of choice in selected HCC patients.^{3–6} In 1996, Mazzaferro and his colleagues proposed criteria for indications of LT for HCC, referred to as the Milan criteria (M-C).⁷ The M-C consists of the following: solitary nodules <5 cm in size or three nodules <3 cm for multinodular HCC; no distant metastasis; and no evidence of vascular involvement. These factors are determined by preoperative hepatic imaging modalities. In order to investigate the real spread of HCC, a whole liver examination is warranted.

However, most of the previously reported whole liver examinations were performed using livers obtained through autopsy (for example⁸). Moreover, in other studies in which incidental HCC was detected on the explanted liver, histological examination was performed only for those nodules deemed suspicious by macroscopic examination.^{9–16} Thus, there has not been sufficient investigation of HCCs in the whole explanted liver.

In the present study, we used whole liver histological examination (WLHE) of transplantation explants. Clinically, these livers contained relatively early stage HCC within the M-C. Therefore, the precise existence of HCCs in a cirrhotic liver with early staged HCC could be determined. The detectability and characterization of preoperatively undetectable HCCs was also examined.

METHODS

Patients

BETWEEN AUGUST 1997 and December 2006, 62 LDLTs were performed at the Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences. In the early

Correspondence: Dr Susumu Eguchi, Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki City 852-8102, Japan. Email: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp
Received 28 January 2008; revision 15 August 2008; accepted 16 August 2008.

years, we performed LDLT mostly in patients with biliary atresia with parental donors. Beginning in November 2000, however, we performed LDLT on 21 patients with cirrhotic livers who showed signs of HCC within the M-C, based on multidetector computed tomography scanning (MDCT) and magnetic resonance imaging (MRI) done within 1 month before transplant. Of these, 14 explanted livers underwent WLHE retrospectively and prospectively by remnant whole explanted liver. This study was approved by the local institutional review board, and written informed consent was obtained from all patients.

Patient characteristics

All 14 patients had liver cirrhosis classified as B or C stage by the Child–Pugh classification. The etiology in these cases was hepatitis C virus (HCV) infection in eight patients and hepatitis B virus (HBV) in six patients. There were six females and eight males, with a median age of 57 years (range, 48–61 years). The median values of α -fetoprotein (AFP) and protein-induced vitamin K antagonists II (PIVKaII) were 30.25 ng/mL (range, 0.8–806.1) and 23 μ g/mL (range, 6–247). The clinical characteristics of the 14 patients are summarized in Table 1.

Liver transplantation and preoperative therapy for HCC

In all 14 patients LDLT had been performed, using a right lobe graft in 11 patients and a left lobe graft in

three patients. The median follow-up period was 30.1 months (range, 0.53–48.5 months). In 11 patients (78.5%), pretreatment for HCC was performed prior to liver transplantation, which consisted of chemolipiodolization in six cases, radiofrequency ablation (RFA) or percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) in four cases and chemolipiodolization with PEIT in one case. Based on the imaging findings, all HCCs were considered to be within the M-C.

Whole liver histological examination

After explantation, the cirrhotic livers were fixed in formalin for 48 hours. The livers were then sectioned at 5–7 mm intervals, and each section was carefully inspected and mapped. All sections were embedded in paraffin, and all slides were made from the paraffin-embedded material and routinely stained with hematoxylin and eosin. The median total number of slides for each patient was 116.5 (range, 64–185 slides). All slides were examined by an experienced pathologist (co-author S. O.). The pathological diagnoses and analyses were made according to the fourth edition of *The General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer*, published by the Liver Cancer Study Group of Japan (LCSGJ).

Statistical analysis

A statistical comparison of categorical variables was performed using the Mann–Whitney *U*-test and the χ^2 -test. Results were considered statistically significant when the *P* values were less than 0.05.

Table 1 The clinical characteristics of 14 patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma

Age (year) (median, range)	57 (48–61)
Sex (male/female)	8/6
Cause of cirrhosis	
HBV	6
HCV	8
Child–Pugh classification	
B	5
C	9
α -fetoprotein (< 10/10–100/> 100 ng/mL)	3/7/3
PIVKaII (< 40/40 > μ g/mL)	8/6
Pretransplantation treatment	
Chemolipiodolization	6
PEIT or RFA	4
PEIT + Chemolipiodolization	1
none	3

HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; PEIT, percutaneous ethanol injection therapy; PIVKaII, protein-induced vitamin K antagonists II; RFA, radiofrequency ablation.

RESULTS

AT THE TIME of LDLT, there was no evidence of extrahepatic cancer spread in any of the patients. Preoperative imaging findings showed four patients with solitary HCC, five patients with double HCCs, one patient with triple HCCs and four patients with no viable HCCs. In three patients, viable HCCs had completely disappeared by the time of the preoperative treatment. Eight patients had a local recurrence or another new lesion in the liver based on imaging before LDLT. All patients met the M-C with a solitary nodule < 5 cm in size or three nodules < 3 cm for multinodular HCC.

Detection of HCCs by WLHE

In nine patients (64.3%), undetectable nodules were found after WLHE, and four patients (28.6%) had preoperatively detectable nodules but no new lesions (Fig. 1). In nine cases, small HCCs that could not be