

201030018A

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

血小板低値例へのインターフェロン治療法の
確立を目指した基礎および臨床的研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西口 修平

平成 23 年 3 月

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

～血小板低値例へのインターフェロン治療法の
確立を目指した基礎および臨床的研究～

研究代表者 西口 修平

研究組織

氏名	所属	職名
研究代表者		
西口 修平	兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科	教授
研究分担者		
有井 滋樹	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 肝胆膵・総合外科	教授
山本 和秀	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学	教授
工藤 正俊	近畿大学医学部 消化器内科	教授
日野 啓輔	川崎医科大学 肝胆膵内科学	教授
河田 則文	大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科	教授
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 内科・肝臓病学	治療研究部長
福井 博	奈良県立医科大学 第三内科	教授
上田 佳秀	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学	講師
内村 直尚	久留米大学 精神医学	教授
井出 達也	久留米大学医学部 内科学講座・消化器内科部門肝臓病学	講師
林 純	九州大学大学院医学研究院 肝炎ウイルス	教授
富山 佳昭	大阪大学附属病院 血栓止血（輸血部）	講師
柏木 徹	兵庫医科大学 核医学・PET センター	センター長
渡辺 恭良	独立行政法人理化学研究所 分子イメージング科学研究センター	センター長
筒井ひろ子	兵庫医科大学 病原微生物学	教授
池田 一雄	名古屋市立大学大学院医学研究科 機能解剖学	教授
研究協力者		
飯室 勇二	兵庫医科大学 外科学 肝・胆・膵外科	准教授
山本 聡	兵庫医科大学 放射線科	助教

目 次

I. 総括研究報告

血小板低値例へのインターフェロン治療：

- 脾摘, 部分脾動脈塞栓術に関するアンケート調査 1
西口 修平

II. 分担研究報告

1. 脾摘・PSE 実施例への IFN 治療 ～有効性を規定する因子～ 6
西口 修平
2. 肝硬変合併肝癌患者に対する脾摘の効果 9
有井 滋樹
3. 全身倦怠感の定量評価を指標とした血小板低値例への IFN 治療の評価 11
山本 和秀
4. 線維化進行 C 型肝炎例における
脾摘後インターフェロン治療における問題点に関する検討 13
工藤 正俊
5. インターフェロン(IFN)少量長期投与における
酸化ストレス・鉄代謝に関する研究 15
日野 啓輔
6. 血小板低値 C 型慢性肝炎例に対するインターフェロン治療成績の解析 18
河田 則文
7. IFN 少量長期投与の臨床的意義 21
八橋 弘
8. インターフェロンの副作用軽減と有効性向上に関する
基礎および臨床的研究に関する研究 25
福井 博

9. 肝移植後 C 型肝炎再発に対する抗ウイルス治療の効果と有害事象の検討	29
上田 佳秀	
10. インターフェロンに誘発されるうつ状態とその対処法の確立	31
内村 直尚	
11. インターフェロン治療におけるうつ病発症と血小板数の検討	33
井出 達也	
12. 血小板低値に対する脾臓摘出の効果と インターフェロン治療成績に関する研究	36
林 純	
13. C 型肝炎慢性疾患における血小板減少の病態解析	39
富山 佳昭	
14. IFN 投与による副作用発現の PET および SPECT による臨床的検討	42
柏木 徹	
15. 脾臓摘出術前後のサイトカインの分子イメージングによる検討	44
渡辺 恭良	
16. 脾臓摘出による感染免疫防御に関する研究	46
筒井 ひろ子	
17. 肝障害モデルにおける脾臓摘出の有無による マイクロRNAの発現変動についての解析	48
池田 一雄	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	50
IV. 資料	
第1回班会議(平成22年7月14日)	62
第2回班会議(平成22年11月24日)	72

I. 総括研究報告

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）
総括研究報告書

血小板低値例へのインターフェロン治療：脾摘、部分脾動脈塞栓術に関するアンケート調査

研究代表者 西口 修平 兵庫医科大学 内科学肝胆膵科

研究要旨：わが国のC型慢性肝疾患患者は海外に比べて高齢であり、肝線維化の進行などから汎血球減少例が多い。このような症例に対して血小板数増多によりIFN治療完遂率の向上を期待して脾摘やPSEが行なわれているが、その効果と安全性を評価することを目的として、肝疾患専門病院を対象に、内科、外科、放射線科のそれぞれの専門別にアンケート調査を実施した。調査結果によると、約6割の専門施設でIFN治療のために脾臓摘出術(脾摘)または部分的脾動脈塞栓術(PSE)が行なわれていることが明らかになった。肝予備能がよく、血小板数の少ない症例や巨脾の場合に脾摘が選択されていた。一方、行なわない理由として脾摘に関しては合併症、PSEでは合併症や効果が充分でないとの回答があった。さらに合併症を問題視して、IFN治療のための脾摘、PSEを行なうべきではないと考える内科系施設はそれぞれ24%、30%あった。脾摘後に788例中7例(0.89%)、PSE後では474例中4例(0.84%)が死亡していた。この11例中9例の死亡は脾摘、PSEに何らかの因果関係があると判定されていた。死亡例は、術前肝予備能が悪い症例に多い傾向であった。死因は9例が感染症と関連が見られたが、肺炎球菌ワクチン接種は脾摘患者1例のみであった。1b、高ウイルス量例ではSVR率はPSE群22%、脾摘群28%でありOthersではPSE群56%、脾摘群71%であり、OthersではIFNによるSVR率は脾摘の方が高率であった

研究協力者：

兵庫医科大学

飯室 勇二 外科学 肝胆膵外科 准教授

山本 聡 放射線科 助教

今西 宏安 内科学 肝胆膵科 講師

池田 直人 内科学 肝胆膵科 助教

A. 研究目的

わが国のC型慢性肝疾患は高齢で肝線維化が進み、汎血球減少例が多い。このため、インターフェロン(IFN)やリバビリン(RBV)の副作用が強く発現し、薬剤の減量・中断率が高い。現在、血小板減少症例に対してIFN治療の完遂率を向上させるために、脾臓摘出術(脾摘術)や部分的脾動脈塞栓術(PSE)などが行われているが、その実態については明らかでない。そこで脾摘、PSEに関して施行の是非、使い分け、死亡例を

含む合併症、効果、肺炎球菌ワクチンの接種率などの実情を調査研究する。

B. 研究方法

肝臓学会西部会・東部会評議員、肝癌研究会幹事、日本IVR学会評議員が在籍する413の肝疾患専門病院を対象に、それぞれの専門別(内科336施設、外科46施設、放射線科31施設)にアンケート調査を実施した(平成22年9月送付)。平成22年11月14日時点で、内科114施設、外科26施設、放射線科10施設から返答があった。

IFN治療前にPSE、脾摘を行なうことの是非、行なう場合には、その効果と死亡を含む合併症の頻度、肺炎球菌ワクチンの接種などを、行なわない場合にはその理由について調査した。

外科系施設に対しては脾摘について、放射線科

系施設に対しては PSE について、内科系施設とほぼ同様の項目について調査し、さらに手技上の質問を追加した。

さらに PSE、脾摘後に死亡例を報告していただいた施設に対して、死亡症例毎に詳細な調査を実施した。

C. 研究結果

1. 血小板低値例に対する IFN 投与前の脾摘、PSE の実施状況

内科系 114 施設においては血小板低値例に対して IFN 投与前に行う処置として脾摘:26 施設(23%), PSE:16 施設(14%), 症例に応じて両方を使い分ける:28 施設(24%), 脾摘や PSE は行わない:48 施設(39%)との回答があった。この結果は H21 年(本研究 1 年目)に実施したアンケート結果とほぼ同じであり約 6 割の専門施設で IFN 治療のために血小板対策が講じられていることが明らかになった(図 1)。

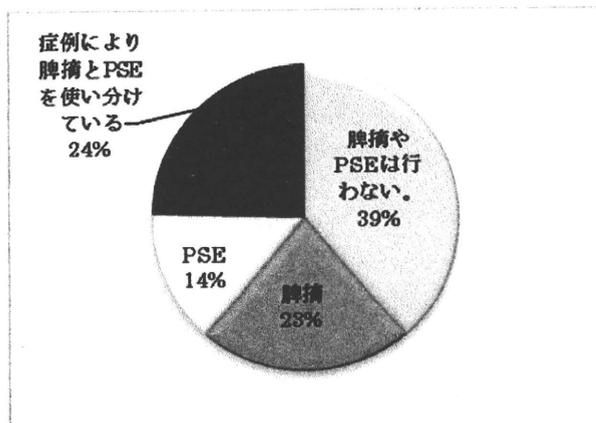


図 1. 血小板低値例に対して IFN 投与前に行う処置

2. 脾摘と PSE の使い分け

脾摘と PSE の使い分けは、肝予備能がよく、血小板数の少ない症例や巨脾の場合には脾摘が選択されていた(図 2)。治療後の血小板の上昇、肝予備能の改善効果は脾摘の方が PSE を上回り、長期間の持続がみられた。合併症に関して脾摘は門脈血栓症、PSE は門脈・脾静脈血栓症、脾膿瘍などの回答が多かった。

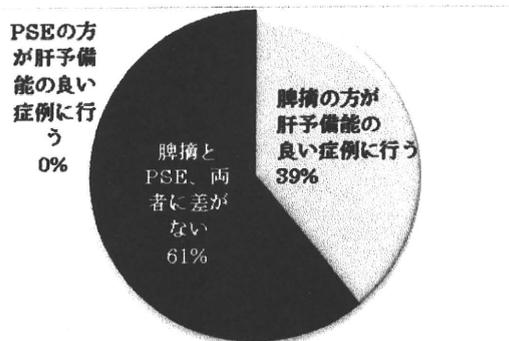


図 2. 脾摘と PSE の選択基準 (肝予備能)

3. 脾摘を行わない理由

内科系 114 施設のうち「IFN 治療目的で脾摘や PSE を行わない」44 施設はその理由として、「IFN の投与法を工夫すれば血小板が低値でも投与可能」、「脾摘の合併症が問題」、「施設として脾摘が行えない」等の回答が多かった。また「IFN 治療のために主に PSE を選択する」16 施設ではその理由として「血小板数の改善は PSE で充分」、「脾摘の合併症が問題」、「脾摘より侵襲が少ない」等の回答が多かった。「IFN 治療目的の脾摘を行わない」上記 44+16 施設において、脾摘の合併症が問題であると答えられたのは計 27 施設であり、内科系 114 施設のうち 24% は合併症のため、IFN 目的の脾摘を行なうべきでないと考えている。この中で IFN 目的の脾摘を過去に行なった事があるが現在中止している 4 施設ではすべて門脈血栓を経験していた。

外科系施設へのアンケートでは、26 施設中 17 施設 (64%)で IFN 治療目的の脾摘を行っており、その 6 割が術後門脈血栓症を経験していた。IFN 目的の脾摘を行わない外科施設はその理由として「合併症が問題」(2 施設)、「依頼がない」(2 施設)、等の回答があった。内科系、外科系施設ともに脾摘を行わない理由として合併症が強く意識されていた。

4. PSE を行なわない理由

内科系 114 施設のうち「IFN 治療目的で脾摘や PSE を行わない」44 施設において、PSE を行なわない理由は、「無処置で(工夫して)IFN を投与する」、「PSE の合併症が問題」、「PSE が行なえない」等の理由が多かった。また「IFN 治療のために主に脾摘を選択する」26 施設ではその理由としては「PSE では血小板数の改善が期待できない」、「PSE の合併症が問題」、「PSE が行なえない」等の回答が多かった。

上記 44+26 施設において、PSE の合併症が問題であると答えられたのは 34 施設であり、内科系 114 施設のうち 30%は合併症のため IFN 目的の PSE を行なうべきでないと考えている。

放射線科系施設へのアンケートでは、10 施設中 5 施設で IFN 治療目的の PSE を行った事があり、IFN 目的の PSE を行なわない放射線科系 5 施設はその理由として「依頼がない」、「合併症が問題」、「PSE が行なえない」等の回答があった。10 施設中 1 施設は合併症が問題として、IFN 目的の PSE は行なうべきでないと回答された。

5. 脾摘と PSE の合併症と死亡率

合併症の有無について回答があった症例のうち、脾摘では 788 例中 7 例 (0.89%)、PSE では 474 例中 4 例 (0.84%) が死亡していた。この 11 例の死亡についてさらに詳細な 2 次調査を行った。

死亡例は 2005 年から 2010 年までの症例であり(図 3)、11 例中 9 例は死亡と脾摘、PSE に何らかの因果関係が有ると考えられていた(図 4)。

死亡時の年齢は 46 歳から 70 歳であり、60 歳以上の症例が多かった(図 5)。性別は男 6 例、女 5 例であった。

脾摘 7 例中 2 例の直接の施行目的は IFN 治療ではなく 1 例は血小板低値を呈する肝細胞癌の手術のため、他の 1 例は外傷のための脾摘後に IFN 投与が行なわれた。また PSE 4 例中 2 例の直接の

施行目的も IFN ではなく 1 例は肝細胞癌をリザーバー動注化学療法するため、他の 1 例は血小板低値を呈する肝硬変患者の整形外科手術のために施行されていた。アンケートでの質問は IFN 治療目的と限定したものであるが、これらの症例も、その後の IFN 投与を意識した上での実施であったと考え、死亡例に含めた。

肝病変としては慢性肝炎 2 例、肝硬変 9 例 (Child A 2 例, B 6 例, 不明 1 例) であり(図 6)、肝予備能が悪い症例に死亡例が多い傾向がみられた。肺炎球菌ワクチンの接種は脾摘患者 1 例のみに施行されており他の 10 例は未接種であった。

死因は 9 例が感染症と関連あり (肺炎球菌感染が明らかなものは 1 例であり肺炎球菌ワクチンは未接種であった)、2 例は出血であった。処置から死亡までの期間は 3 カ月以内が 5 例と多かったが、それ以後にもみられた(図 7)。

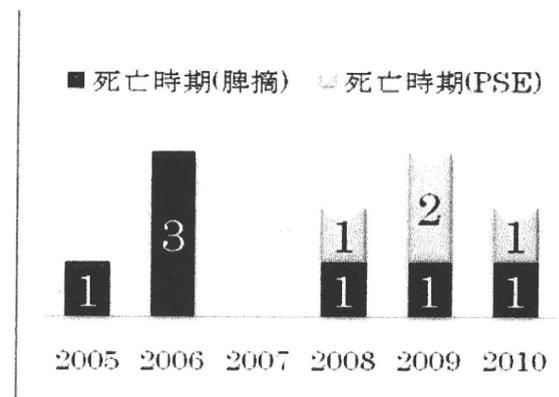


図 3. 脾摘、PSE 後死亡患者が死亡された年

	脾摘	PSE
強い因果関係	2	1
可能性がある	3	3
因果関係なし	0	0
判らない	2	0

図 4. 処置と死亡の因果関係

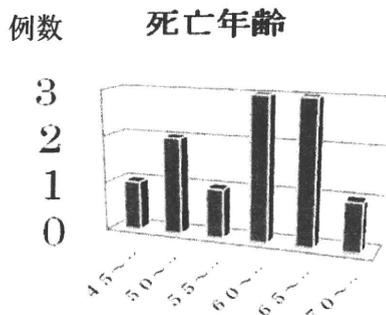


図5. 脾摘、PSE 後死亡患者の死亡時年齢

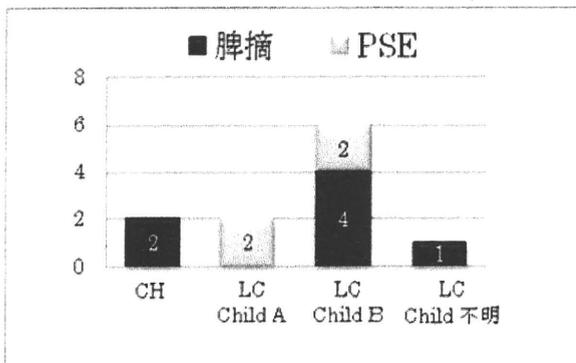


図6. 脾摘、PSE 後死亡患者の術前肝予備能

	脾摘	PSE
3ヶ月以内	3日:術後出血(血友病) 54日:臍液漏、局所感染	17日:血小板低下、脳出血 25日:肺炎、ARDS、敗血症(MRSA) 65日:腹膜炎
6か月以内	83日:MRSA腹腔内膿瘍	99日:脊椎椎間板炎、敗血症
1年以内	212日:くも膜下出血、MRSA菌血症 326日:敗血症	
2年以内	682日:肝不全、SBP疑	
2年超	6935日:肺炎球菌感染	

図7. 処置後の死亡までの期間

6. 脾摘、PSE 後に IFN 治療を行った症例の SVR 率

1b,高ウイルス量例ではSVR率は脾摘群 63/228 (28%)、PSE 群 42/228 (22%)、オッズ比 1.28 ($p=0.19$)であり(図8)、Others では脾摘群 84/119

(71%)、PSE 群 62/110 (56%)、オッズ比 1.85 ($p=0.025$)であり(図9)、Others では IFN による SVR 率は脾摘の方が有意に高率であった。

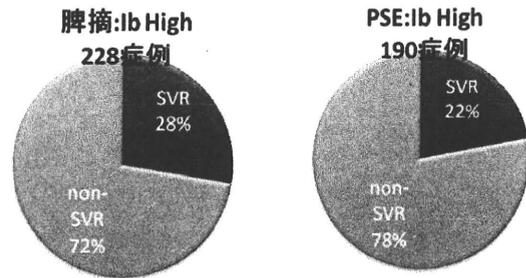


図8. 脾摘または PSE 後の IFN 治療の SVR 率(1b,high)

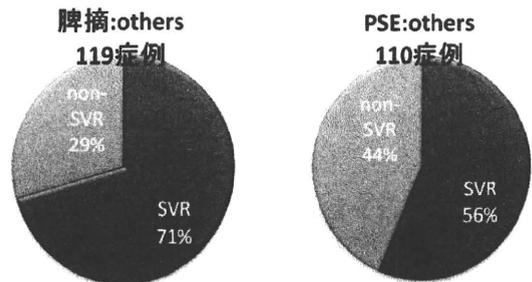


図9. 脾摘または PSE 後の IFN 治療の SVR 率(Others)

D. 考察

今回のアンケート調査では、血小板低値例に対して既に約 6 割の専門施設で IFN 投与のために脾摘または PSE が実際的な治療の選択肢として考えられていることが明らかになった。その反面、脾摘や PSE の全国的な安全性や効果に関する調査は行われていない。この点からも、今回行った「IFN 投与のために脾摘・PSE を施行すること」の是非を問うアンケート調査は意義があると考ええる。

効果に関しては、IFN の有効性が高い HCV genotype1b 以外(others)の症例においては、脾摘や PSE によって満足すべき IFN 治療効果が得られていた。とくに、脾摘群は PSE 群より SVR

率が有意に高かった。脾摘によって血小板数を十分に増加させ、IFN の治療期間中維持させることは、IFN の有効性の向上に繋がる推奨されてよい治療法と考えられた。一方、難治例である HCV genotype1b 症例では、これらの処置を行っても SVR 率は低率で、脾摘群をしても PSE 群に若干 SVR 率が上回ったに過ぎない。これらの処置による死亡例が存在することである。血小板低値例の多くは肝硬変であり、すでにある程度の死亡リスクを有し、無治療では、非代償性肝硬変や肝細胞癌へと進展し、死亡率が高まっていく集団であるが、この死亡率は看過すべき問題ではない。また、死因の多くは感染症であるのに肺炎球菌ワクチンの接種率が低いことも問題である。今回の検討では、とくに生体側因子として肝硬変 Child-Pugh B 以上、年齢 60 歳以上で死亡リスクが高い傾向がみられたので、肝予備能が悪い症例や、高齢者には脾摘、PSE の実施は慎重に行うべきである。さらに 1b 症例に関しては肝予備能、年齢に加えて、ISDR, Core 領域 aa70, IL-28B 遺伝子などを検討し、難治性要因があれば対象から外すべきである。

E. 結論

1. 肝疾患専門施設の約 6 割が IFN 治療のために脾摘または PSE を行なうことが明らかになった。
2. 肝予備能がよく、血小板数の少ない症例や巨脾の場合に脾摘が選択されていた。
3. 合併症を問題視して、IFN 治療のための脾摘、PSE を行なうべきではないと考える内科系施設はそれぞれ 24%、30%あった。
4. 脾摘後に 0.89%、PSE 後では 0.84%が死亡しており、術前肝予備能が悪い症例に死亡例が多い傾向であった。死因は感染症と関連するものが多かった。肺炎球菌ワクチン接種率は低かった。
5. 1b,高ウイルス量例では SVR 率は PSE 群 22%、脾摘群 28%であり Others では PSE 群 56%、

り、血小板数の改善効果がみられ、それによる IFN 治療のコンプライアンスが改善したとしても、ウイルス側因子が難治であり、かつ肝硬変という患者側因子も難治であれば十分な効果が得られないことが明らかにされた。

次に、安全性に関しては脾摘、PSE ともに多くの合併症が認められたが、特筆すべきは 1%弱の脾摘群 71%であり、Others では IFN による SVR 率は脾摘の方が高率であった。

F. 健康危険情報

脾摘後に 0.89%、PSE 後では 0.84%が死亡しており、対象患者の選択に際しては、術前の肝予備能や年齢、IFN の有効性を考慮して慎重に行うべきである。

G. 研究発表

Nishiguchi S. Effectiveness of partial embolization(PSE)or splenectomy before combination therapy with PEG-IFN and ribavirin (RBN) to treat HCV-related cirrhosis. The 7th APASL Single Topic Conference"Hepatitis C Virus" 2010.12 Chiba

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

Ⅱ. 分担研究報告

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）
分担研究報告書

脾摘・PSE 実施例への IFN 治療 ～有効性を規定する因子～

研究代表者 西口 修平（兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科 教授）

研究要旨：IFN 治療には血小板などの血球減少の副作用があり、脾機能亢進症が合併し血小板数が低値を呈している C 型肝硬変では IFN 治療の導入や治療の継続が困難である。これに対し、わが国では血小板低値対策として、脾機能亢進症を伴う C 型肝硬変に対し、脾摘術や部分的脾動脈塞栓術（partial splenic embolization ; PSE）が推奨されている。しかし、これらの血小板対策を IFN 治療目的に行うことの是非やその有効性については必ずしも国際的なコンセンサスが得られてはいない。今回、C 型肝硬変に対する脾摘・PSE 実施例への IFN 治療効果について検討した。

C 型肝硬変に対する IFN/RBV 療法の治療効果は 1a/1b, 2a/2b それぞれの ETR 率は 51%, 86%, SVR 率は 17%, 42%であった。肝硬変に対する IFN 治療では、奏功率は低く、副作用や肝癌発症による治療中止例も多い傾向を認めた。これらの症例のうち、脾摘（22 例）・PSE（2 例）を施行したものは、血小板数は処置によって 6.3 ± 1.5 万から 16.5 ± 5.6 万に改善し、IFN/RBV 療法が可能となり、IFN のコンプライアンスも改善した。しかし、脾摘・PSE 例の SVR は 1a/1b では 14% (2/14), 2a/2b では 50% (2/4) であり SVR 率は低かった。

IFN の奏功率に IL28B の遺伝子多型が強く関連していることが明らかになっており、肝硬変症例、脾摘・PSE 症例の IL28B 遺伝子多型と奏功率を検討した。1a/1b 高ウイルス症例の IL28B major homo 型では ETR と SVR が 56%, 21%, hetero/minor 型では ETR, SVR が 29%, 10%であった。そのうち脾摘・PSE 症例の IL28B major homo 型では ETR と SVR が 50%(5/9), 25%(2/8), hetero/minor 型では ETR, SVR が 50%(2/5), 0%(0/4)であった。少数例での検討ではあるが、IL28B hetero/minor 型は major homo 型に比べ奏功率は低い傾向であった。

脾摘・PSE を施行することにより、血小板数が上昇し IFN の導入が可能となるが、その奏功率は低かった。元来、肝硬変に対する IFN の奏功率は低く、血小板減少以外の理由による IFN 減量・中止例も多いこと、脾摘・PSE の合併症のリスク等を考慮すると、HCV genotype, IL28b 遺伝子多型などの効果予測因子を指標に、脾摘や PSE の適応を考えるべきであると考えられた。

共同研究者

会澤 信弘 兵庫医科大学 肝胆膵科 病院助手
今西 宏安 兵庫医科大学 肝胆膵科 講師

抑制の観点から、進行例ほど抗ウイルス療法によるウイルス排除が重要となってくる。しかし、IFN 治療には血小板などの血球減少の副作用があり、このような進行例ではすでに脾機能亢進症が合併し血小板数が低値を呈しており、IFN 治療の導入や治療継続が困難である。これに対し、わが国では血小板低値対策として、脾機能亢進を伴う C 型肝硬変に対し、脾摘術や部分的脾動脈塞栓術（partial splenic

A. 研究目的

C 型慢性肝炎では持続炎症により壊死と再生が繰り返され、肝線維化が進展する。これに伴い発癌率は増加し、肝硬変に至ると年間約 7% に肝癌を認める。そこで線維化進展、肝発癌の

emborization ; PSE) が推奨されている。しかし、これらの血小板対策を IFN 治療目的に行うことについての検討はなされていない。今回、C 型肝硬変に対する IFN 治療効果について、脾摘・PSE 実施例と非実施例を対象に検討した。

B. 研究方法

腹部エコー・CT などの画像検査、食道胃静脈瘤の有無、血液検査所見にて臨床的に肝硬変と診断し、兵庫医科大学にて PEG-IFN/RBV 併用療法を施行した C 型肝硬変 87 症例 (1a/1b・high: 73 例, 2a/2b: 14 例) について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究に用いた患者情報や検査結果は、研究目的ではなく、診療目的で得られたものであるが、研究目的に使用することに対して、書面にて患者の同意を得た。また、遺伝子研究については、兵庫医科大学の倫理委員会にて承認を受けている。これらの対象者には事前に研究目的と内容について説明を行い、文書同意を得た。研究の遂行にあたってはヘルシンキ宣言を遵守した。

C. 研究結果

C 型肝硬変に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の治療効果は、1a/1b, 2a/2b それぞれの ETR 率が 51%, 86%, SVR 率が 17%, 42% であった。投与終了した 83 例中治療中止は 33 例で、副作用によるものが 18 例 (21%)、ウイルス陰性化しないため中止したものが 9 例 (11%)、肝癌発症が 6 例 (7%) であった。

これらの症例のうち脾摘 (22 例)・PSE (2 例) を施行したものは、血小板数は処置によって 6.3 ± 1.5 万から 16.5 ± 5.6 万に改善し、通常投与量での IFN/RBV 療法が可能となり、投与期間中の IFN のコンプライアンスも改善した。しかし、脾摘・PSE 例の SVR は 1a/1b では 14% (2/14), 2a/2b では 50% (2/4) であり、難治例では脾摘・PSE を行っても有効率は低かった (図 1)。特に、1a/1b において、脾摘・PSE 例

は非処置例より SVR 率が低値であった。この理由として、脾摘・PSE 例は非処置例に比べ有意に血小板数が低値であり、肝硬変が進行しており、IFN 療法により難治の症例が集積していたと考えられた。

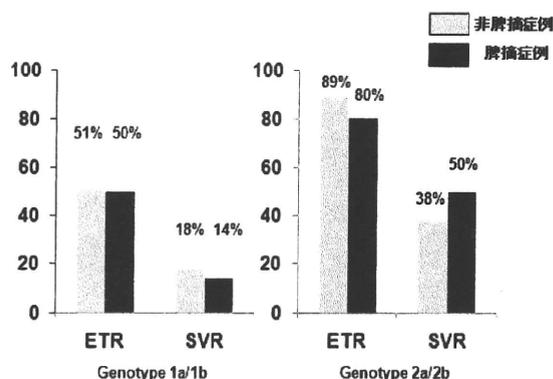


図 1 : Genotype 1a/1b, 2a/2b における ETR, SVR 率

IFN の奏功率は IL28B の遺伝子多型が強く関連していることが報告されており、非処置例、脾摘・PSE 症例の IL28B 遺伝子多型と奏功率を検討した。1a/1b 高ウイルス症例の IL28B major homo 型では ETR と SVR が 56% (18/32), 21% (6/29), hetero/minor 型では ETR, SVR が 29% (6/21), 10% (2/20) であった。そのうち脾摘・PSE 症例の IL28B major homo 型では ETR と SVR が 50% (5/9), 25% (2/8), hetero/minor 型では ETR, SVR が 50% (2/5), 0% (0/4) であった。(図 2)

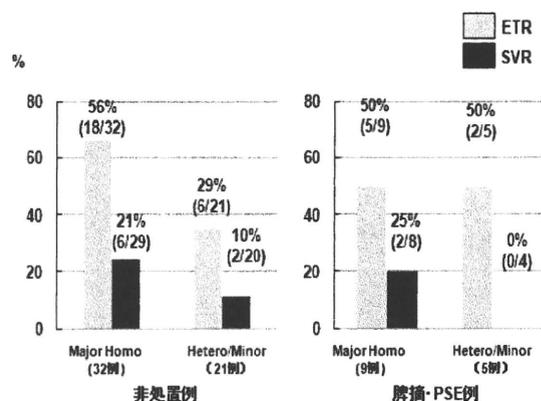


図 2 : IL28B と ETR, SVR 率の比較 (Genotype 1a/1b)

D. 考察

今回の検討で、肝硬変に対する IFN 治療では、奏功率は低く、副作用や肝癌発症による治療中止例も多い傾向を認めた。

脾摘・PSE を行うことにより、血小板数は改善し、IFN/RBV 療法が可能となり、IFN のコンプライアンスも改善した。しかし、難治例では脾摘・PSE を行っても IFN の有効率は低かった。

少数例での検討ではあるが、IL28B hetero/minor 型は major homo 型に比べ奏功率は低かった。脾摘・PSE の合併症を考えれば、IFN 療法目的でこれらの処置を行うには、事前に IL28B を検討するべきであると考えられた。

E. 結論

肝硬変に対する IFN の奏功率は低く、血小板減少以外の理由による IFN 減量・中止例も多いこと、脾摘・PSE の合併症のリスク等を考慮すると、HCV genotype, IL28b 遺伝子多型などの効果予測因子を指標に、脾摘や PSE の適応を考えるべきであると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 学会発表

Nishiguchi S. Effectiveness of partial embolization(PSE)or splenectomy before combination therapy with PEG-IFN and ribavirin(RBN) to treat HCV-related cirrhosis. The 7th APASL Single Topic Conference"Hepatitis C Virus" 2010.12 Chiba

2. 論文発表

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（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

肝硬変合併肝癌患者に対する脾摘の効果

研究分担者 有井 滋樹（東京医科歯科大学 肝胆膵・総合外科 教授）

研究要旨：肝硬変合併肝癌患者に対する肝切除は合併症頻度も高く、術後管理も容易ではない。本研究では脾腫を有し、血小板低下を来している上記肝癌患者に対して脾摘併施肝切除が血小板増加、肝機能改善、インターフェロン（IFN）治療（主にC型肝硬変に対して）の忍容性向上をもたらすとの作業仮説を立て、これらを検証した。その結果、血小板増加、白血球増加、PT%の増加、IFN忍容性の向上がもたらされた。

A. 研究目的

肝硬変合併肝癌患者で脾機能亢進のため血小板低下が認められる場合、脾摘が血小板増加、肝機能改善、IFN 忍容性向上をもたらすとの作業仮説を検証することを目的とする。

B. 研究方法

末梢血の血小板 8 万/ml 以下で脾腫を有する肝硬変合併患者を対象として脾摘出術の血小板増加作用、肝機能改善効果、IFN 忍容性向上につき検討する。脾摘出術は一般には肝切除と同時に行うが、肝切除の 2-4 週間前に行う（2 期的手術）こともある

（倫理面への配慮）ヘルシンキ宣言を遵守し、個人情報保護の立場から本研究を行った。

C. 研究概要

36 例に上記手術を施行した。その結果、血小板および白血球は全例増加し、最長 5 年の観察期間中その値は維持された（血小板；5 万/ml から 15 万/ml, 白血球；3000/ μ l から 5000/ μ l）。肝機能については血小板が 8 万/ml 以上を有し肝機能が同等な 33 症例を対照とした場合、PT%が有意な増加をした。IFN 忍容性については脾摘症例では 6 例中 6 例すべてにおいて治療が完遂できたが、対照症例では 3 例中すべ

てが完遂できなかった。脾摘の合併症としては門脈血栓症が 1 例に認められたが臨床上、特別な症状、肝機能低下は見られなかった。肺炎球菌感染は肺炎球菌ワクチン接種前の症例に 1 例認められたが、抗生剤により治癒した。

D. 考察

脾摘術は血小板低下を示す肝硬変合併肝癌患者において、確実にかつ長期間にわたり血小板増加、白血球増加をもたらすことが明らかとなった。増加の主たる要因は腫大した脾にプールされている血小板、白血球が減少するため、末梢血中に増加することと考えられた。肝機能の改善効果は限局的であるが、とくに悪化した症例は認めなかった。脾摘による肝機能改善作用の機序については不明であるが、腫大した脾から放出されるサイトカインなどの液性因子の関与、また脾摘による門脈圧亢進の軽減（脾摘により 3-4mg/Hg 低下）が関与している可能性が考えられる。動物実験においては脾摘によって肝切除の際の肝逸脱酵素の上昇の抑制、肝再生の促進、また脾動脈遮断術により肝の疎血再灌流障害の軽減を示す知見も得ている。脾摘の副作用については肺炎球菌の感受性亢進、門脈血栓が挙げられるが、前者については肺炎球菌ワクチンの術前接種、後者についてはヘパリンなど

の使用により回避することができる考える。

E. 結論

血小板低下、脾腫を有する肝硬変合併癌患者に対して肝切除とともに脾摘を行うことは血小板増加をもたらし、その後の IFN 治療（C 型肝炎などに対して）の忍容性を高めることが示された。肝機能改善効果については限局的であった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照。

G. 研究発表

1. 論文発表なし。

2. 学会発表

1) 入江工、中村典明、工藤篤、野口典男、小川康介、佐藤公太、岡島千怜、田中真二、有井滋樹 肝硬変合併肝細胞癌に対する脾摘併施肝切除の有効性について 第 110 回日本外科学会総会 2010.4.9 名古屋

2) 入江工、中村典明、渡辺雄一郎、小川康介、佐藤公太、伴大輔、野口典男、工藤篤、田中真二、有井滋樹 肝硬変併存肝細胞癌の肝切除術における脾摘の効果と再発治療について 第 22 回日本肝胆膵外科学会 2010.5.26 仙台

3) 入江工、中村典明、渡辺雄一郎、小川康介、佐藤公太、伴大輔、野口典男、工藤篤、田中真二、有井滋樹 肝硬変合併肝癌の肝切除に対する脾摘の有効性について 第 65 回日本消化器外科学会 2010.7.15 山口

H. 知的財産の出願・登録状況

（予定を含む。）

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（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

「全身倦怠感の定量評価を指標とした血小板低値例への IFN 治療の評価」に関する研究

研究分担者 山本 和秀（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）

研究要旨：血小板低値（10 万/ μ L 未満）の C 型慢性肝炎例について、治療前後の QOL をアンケート調査により評価した。その結果、血小板低値群では対照群（血小板 10 万/ μ L 以上）に比較して、インターフェロン治療前に既に身体的・精神的 QOL の低下がみられ、インターフェロン治療により更に低下していた。特に治療中にウイルス消失の得られなかった症例でその傾向を認めた。血小板低値例では QOL 低下に対する対策が重要と考えられる。

共同研究者

岩崎良章 岡山大学病院 消化器内科 講師
池田房雄 岡山大学大学院 分子肝臓病学 助教

A. 研究目的

血小板数低値例に対するインターフェロン治療時の全身倦怠感を検討し、治療法・治療効果との関連を解析することにより、副作用軽減の方策開発の一助とする。

B. 研究方法

血小板低値（10 万/ μ L 未満）の C 型慢性肝炎症例を対象に、インターフェロン（IFN）治療前後の QOL をアンケート（SF-36v2）により調査し、血小板以外の背景をマッチさせた対照例（血小板 10 万/ μ L 以上）も含め治療の及ぼす影響を解析・評価した。（倫理面への配慮）当該施設の IRB の承認が得られている。

C. 研究結果

血小板低値群（n=10）においては、対照群（n=10）に比較して IFN 治療前に QOL スコアがやや低い傾向にあり、治療経過においていずれにおいても QOL スコアが低下した。QOL スコア低下率に明らかな差を認めなかった。IFN 治療成績への関与では、対照群については IFN 治療中に

ウイルス消失が得られた症例（non-NR 症例）と得られなかった症例（NR 症例）で治療前の QOL スコア、治療中の変化に明らかな差を認めなかった。また、血小板低値群の中でも non-NR 症例は治療前の QOL スコアや治療中の変化も対照群と明らかな差を認めなかったが、NR 症例では QOL スコアが治療前から低く、治療中も低値で推移する傾向を認めた。特に身体的 QOL スコアが低値であった。

D. 考察

血小板低値の C 型慢性肝炎例では、対照群と比較し、身体的精神的 QOL スコアが低い事が明らかとなった。特に血小板低値群で IFN 治療前の QOL スコアが低値の症例では IFN 治療成績も NR である傾向にあるため、元々 QOL スコアの低下を認める症例では IFN 治療前に QOL スコアを改善する配慮が必要と考えられる。今後更に症例数を増やし、治療成績と QOL スコアの関係、QOL スコアの変化も含めた検討が必要である。

E. 結論

血小板低値の C 型慢性肝炎例では、身体的のみならず精神的な QOL の低下が見られ、IFN 治療によりさらに低下する。IFN 治療に際して QOL への十分な配慮が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべき事なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岩崎良章ほか 慢性ウイルス肝炎に対する抗ウイルス療法 C 型肝硬変のインターフェロン療法 カレントセラピー 2010;28(8):735-740.
- 2) 岩崎良章ほか C 型慢性肝炎(1 型高ウイルス量)に対する peg-IFN/RBV 療法における非著効例の解析と対策 消化器内科 2010;50(6):565-568.
- 3) 岩崎良章ほか C 型肝炎 症例別にみたインターフェロン治療の実際 高齢者 消化器の臨床 2010;13(3):277-282.
- 4) 岩崎良章ほか ガイドラインの補完 C 型肝炎に対する Add-On 療法の可能性について 肝・胆・膵 2010;60(2):213-221.

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（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

線維化進行 C 型肝炎例における脾摘後インターフェロン治療における問題点に関する検討

研究分担者 工藤 正俊（近畿大学医学部消化器内科 教授）

研究要旨：ペグインターフェロン、リバビリン併用療法導入目的にて脾摘を行った進行 C 型肝炎症例において、脾摘後血小板数および白血球数は有意に増加するものの好中球数は変化せず、好中球減少が治療開始後のインターフェロン減量の主な原因であった。進行 C 型肝炎症例に対する脾摘後インターフェロン治療成績向上においては特に好中球減少への対策が重要である。

A. 研究目的

血小板減少を伴う進行 C 型肝炎症例に対する脾摘後のペグインターフェロン治療における問題点を検討する。

B. 研究方法

当院にて進行 C 型肝炎症例に対してペグインターフェロン・リバビリン併用療法導入目的にて脾臓摘出を行った 20 例を対象とし、脾摘後白血球数の変化および治療導入後の問題点に関して検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理委員会にて承認された。

C. 研究結果

脾摘後、末梢血中の白血球数および血小板数は有意に増加する。しかし白血球分画のうちリンパ球数および単球数の有意な増加を認めるものの、好中球数に関しては増加を認めなかった。実際、治療開始後に好中球減少がインターフェロン減量に大きく関与する一方、血小板減少に関してはその関与は限定的であった。

D. 考察

脾摘後のインターフェロン治療効果を高めるためには好中球減少に対する対応（G-CSF 製剤

投与など）が重要である。

脾摘後においてもインターフェロン減量を余儀なくされる症例が多く、ウイルス学的効果を高めるためにはより長期にわたる治療期間を設ける必要がある可能性が示唆された。

E. 結論

進行 C 型肝炎症例に対する脾摘後のインターフェロン治療導入においては、特に好中球減少が重要な課題である。

F. 健康危険情報

特記すべき事なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

1) 鄭 浩柄、工藤正俊ほか、線維化進行 C 型肝炎患者における脾摘後のインターフェロン導入における問題点—好中球数の変化について— 第 14 会日本肝臓学会大会、2010 年 10 月 14 日、横浜