

201125007A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 西口 修平

平成 24 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 23 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
<u>研究代表者</u>		
西口 修平	兵庫医科大学 内科学 肝・胆・膵科	教授
<u>研究分担者</u>		
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
古庄 憲浩	九州大学大学院医学研究院 感染環境医学	准教授
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	大阪市立大学大学院医学研究科 機能細胞形態学	教授
<u>研究協力者</u>		
飯室 勇二	兵庫医科大学 外科学 肝・胆・膵外科	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：

- 内科系班員による臨床合同研究 ..... 1  
西口 修平

## II. 分担研究報告

1. 肝硬変合併肝癌患者に対する脾摘の効果 ..... 6  
有井 滋樹
2. 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 ..... 9  
山本 和秀
3. 非侵襲的肝線維化診断方法に関する研究 ..... 11  
工藤 正俊
4. 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と鉄代謝 ..... 13  
日野 啓輔
5. ペグインターフェロン単独治療例における血小板数低下と  
ITPA 遺伝子多型に関する研究 ..... 16  
河田 則文
6. 天然型 IFN  $\alpha$  少量長期投与の臨床的意義 ..... 20  
八橋 弘
7. 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 ..... 24  
福井 博
8. 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 ..... 26  
上田 佳秀

9. 血小板数低値例のペグインターフェロン・リバビリン併用療法中の 血小板数動態に関する検討 .....	28
井出 達也	
10. 血小板低値(10万/ml未満)のC型慢性肝炎に対する ペグインターフェロン(PEG-IFN) $\alpha$ ・リバビリン(RBV)併用療法の効果・ 安全性に関する研究 .....	31
古庄 憲浩	
11. C型慢性肝疾患における血小板減少の病態解析 .....	36
富山 佳昭	
12. 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 .....	39
柏木 徹	
13. 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 .....	41
渡辺 恭良	
14. 脾臓摘出による感染免疫防御に関する研究 .....	43
筒井 ひろ子	
15. 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 .....	45
池田 一雄	
III. 診療ガイドラインの試案 .....	47
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	91
V. 資料	
第1回班会議(平成23年7月22日) .....	106
第2回班会議(平成23年12月16日) .....	116

# 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：内科系班員による臨床合同研究

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 C型慢性肝疾患において血小板数低値例に対しては血小板数増多による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。しかし、血小板低値例に対するIFN治療の実態と血小板対策の処置（脾摘またはPSE）と有効性の関連性等についての詳細な検討は行われていない。そこで当研究班の内科系班員が在籍する専門施設が合同で、IFN治療を実施した1363症例（SVR判定可能症例1291症例）のC型慢性肝疾患を対象に検討を行った。処置に関する詳細情報とIFN治療前の血小板数が確認できた1352例中血小板数10万以上の症例は829例であり、この中で826例（99.6%）は特別な処置無しでIFNが導入されていた。血小板数10万未満の症例は523例であり、脾摘149例(28.5%)、PSE19例(4.3%)、ピロリ菌除菌1例が行われ、特別な処置無しでIFNが導入されたのは354例（67.7%）であった。無処置例の検討では血小板数が減少するに従いIFNに対するアドヒアランスは低下し、血小板数8万未満の症例ではIFN投与のアドヒアランス低下と共にSVR率の低下も顕著であった。1b高ウイルス量症例においては処置によって有意なSVR率の増加は認めなかった。1b高ウイルス量で血小板数8万未満における脾摘症例のPegIFN+RBV治療ではCore70がmutant、ISDRの変異数が0~1、IL28がマイナーアレル（TG+GG）の3条件の1つでも存在すればSVRは達成できなかった。結語：1b高ウイルス量で処置前の血小板数が8万未満の症例では、Core70がmutant、ISDRの変異数が0~1またはIL28がマイナーアレル（TG+GG）のうち、どれか一つでもみられた場合はIFN治療目的の脾摘術またはPSEを行うべきではない。

研究協力者：

兵庫医科大学

飯室 勇二 外科学 肝胆膵外科 教授

山本 聡 放射線科 助教

今西 宏安 内科学 肝胆膵科 准教授

池田 直人 内科学 肝胆膵科 助教

程度、また血小板に対する処置がどの程度これらを改善させるのかについての詳細なデータはない。そこで当研究班の班員が在籍する専門施設での血小板低値のIFN治療症例の臨床成績を集計してこれらの点を明らかにする。

A. 研究目的

わが国のC型慢性肝疾患は、汎血球減少例が多く、IFN治療が困難な症例が多い。このため特に血小板低値例に対してはIFN治療の完遂率の向上のために、脾臓摘出術(脾摘術)や部分的脾動脈塞栓術(PSE)などの処置がIFN治療前に行なわれている。しかし、血小板低値例に対するIFN治療のアドヒアランスや治療効果の低下の

B. 研究方法

班員が在籍する11施設よりIFN治療が行われたC型慢性肝疾患1363症例の臨床成績の提供を受けた。このデータを基に血小板低値症例に対するIFN療法の実態を解析した。症例数の内訳を以下に示す。

九州大学	157 症例
久留米大学	139 症例
岡山大学	46 症例

京都大学（全例肝移植）	110 症例
近畿大学	46 症例
川崎医科大学	18 症例
大阪市立大学	208 症例
奈良県立医科大学	14 症例
福井県済生会病院	10 症例
兵庫医科大学（移植後 1 例）	530 症例
国立病院機構長崎医療センター	85 症例

### C. 研究結果

#### 1. 血小板低値例に対する IFN 投与前に施行された処置とその割合-脾摘, PSE の実施状況

血小板数が 10 万以上の症例は 829 例であり、その内 3 例に脾摘が施行されたが 826 例（99.6 %）は特別な処置無しで IFN が導入されていた。血小板数が 10 万未満 523 症例では脾摘 149 例(28.5%)、PSE19 例(4.3%)、ピロリ菌除菌 1 例が行われ、特別な処置無しで IFN が導入されたのは 354 例（67.7 %）であった。

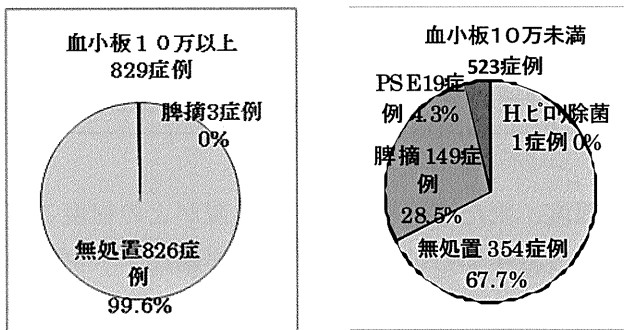


図 1. 血小板低値例に対して IFN 投与前に行う処置

#### 2. 血小板低値例の肝組織像：F 因子（肝移植症例は除く）

血小板低値例（10 万未満）において肝組織像（新犬山分類）の回答のあった 242 例中 F0:16 例(7%)、F1:32 例(13%)、F2:35 例(14%)、F3:90 例(37%)、F4:69 例(29%)であった。

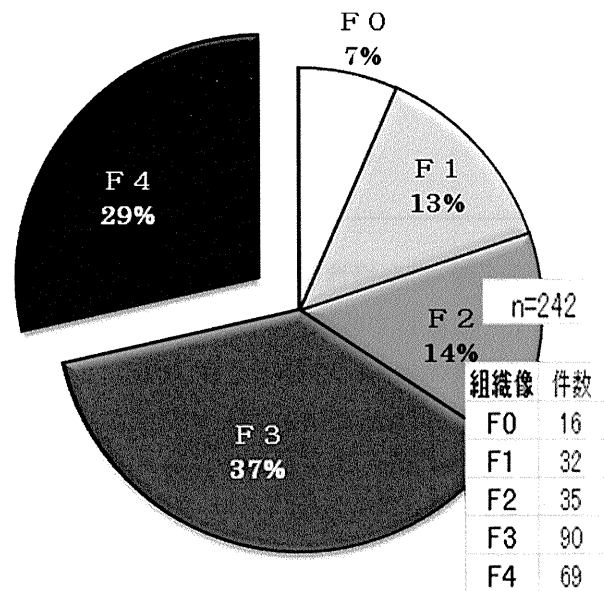


図 2. 血小板低値例の肝組織像（F 因子）

#### 3. 脾摘または PSE が行われた症例数-血小板数毎の分布

脾摘症例 152 例と PSE 症例 19 例を処置前の血小板数を 1 万毎に区切って分布を調べた。脾摘は血小板数が 4 万以上 7 万未満、PSE は血小板数が 5 万以上 7 万未満の症例に実施される事が多かった。

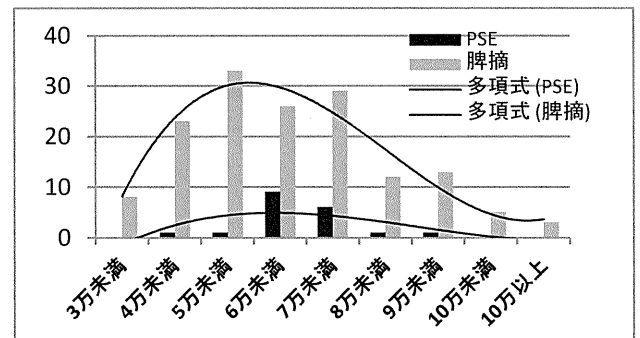


図 3. 各処置における血小板別症例数



#### 4. 血小板数別のアドヒアランスと治療効果（肝移植症例は除く）

IFN 治療のアドヒアランスと治療効果の関係を最も症例数の多い Ib 高ウイルス症例における解析可能な無処置例（566 例）について検討した。

血小板数別（6 万未満、6 万以上 8 万未満、8 万以上 10 万未満、以下同様に 2 万毎）に IFN の投与量が 80%以上、60%以上 80%未満、60%未満、中止症例の割合を図 4A に示す。血小板数が減少するに従い IFN に対するアドヒアランスは低下した。

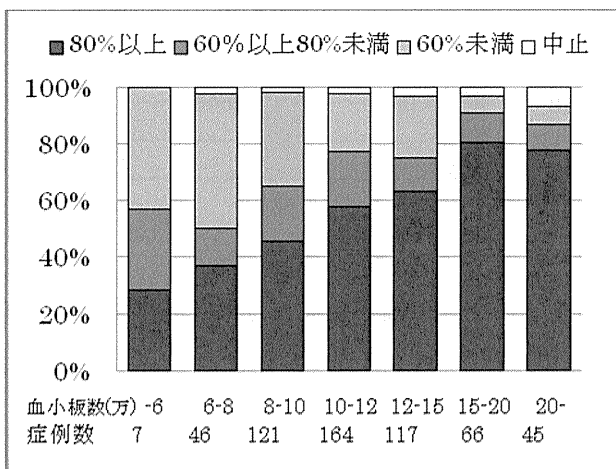


図 4A. 血小板数別の IFN 治療のアドヒアランスの割合

同様に Ib 高ウイルス症例における無処置例（566 例）について血小板数別に IFN 治療後の SVR 率を図 4B に示す。これらより血小板数 8 万未満の症例ではアドヒアランスの低下と共に SVR 率の低下も顕著であることがわかる。

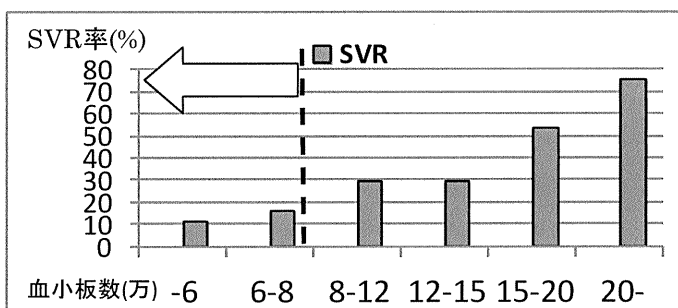


図 4B. 血小板数別に IFN 治療後の SVR 率

#### 5. 血小板数別のアドヒアランスと処置の有効性（肝移植症例は除く）

脾摘または PSE による IFN に対するアドヒアランスの改善を処置前の血小板数別に無処置群と比較した。脾摘例では 80%以上の IFN 量の投与ができた症例の割合は増加した（症例数が少ないためか 6 万未満の症例のみ統計的に有意差： $P < 0.01$  がみられた）。PSE 例では処置前の血小板数が 8 万未満の症例では、80%以上の IFN 量が投与できた例の割合は増加していないが、症例数が少なく統計学的評価は不可能である。

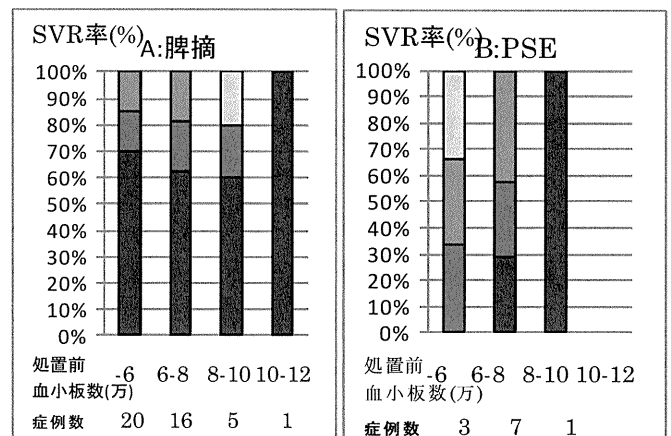


図 5. 処置前血小板数別の処置によるアドヒアランスの改善 (A:脾摘 ; B:PSE)

#### 6. SVR 率への脾摘, PSE の影響（肝移植症例は除く）

処置前の（無処置例では IFN 投与前の）血小板数が 8 万未満の IFN 治療症例について、無処置例、脾摘例、PSE 例における SVR 率を図 6 に示す。1b 高ウイルス量症例においては処置（脾摘または PSE）によって有意な SVR 率の増加は認めなかった。また 1b 高ウイルス量以外でも脾摘によって有意な SVR 率の増加がみられなかった、PSE は症例数が少なく統計学的評価は不可能である。

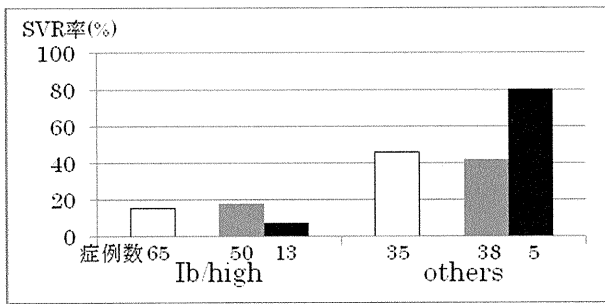


図 6-1. SVR 率への脾摘、PSE の影響  
(血小板数 8 万未満) □無処置、■脾摘、■PSE

脾摘例または PSE 例が無処置例に比して線維化が進んだ症例に行われている可能性を考慮して無処置例、脾摘例、PSE 例における処置前の（無処置例では IFN 投与前の）血小板数が 5 万以上～7 万未満に限定して 1b 高ウイルス例の IFN 治療症例について 3 群の SVR 率を比較した(図 6-2)。無処置例 9%(2/22)、脾摘例 20%(5/25)、PSE 例 8%(1/12)であり脾摘症例の SVR 率がやや高かったが症例数が少なく有意差はなかった。

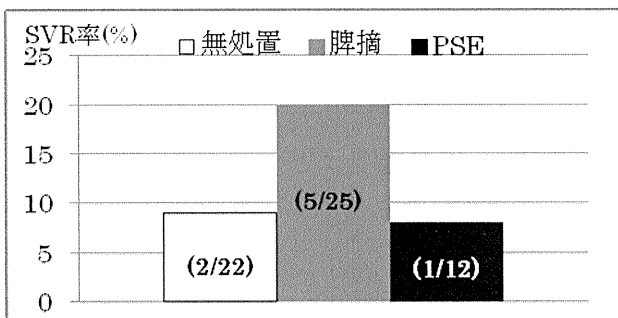


図 6-2. 1b 高ウイルス例における IFN 治療後の SVR 率への脾摘、PSE の影響(血小板数 5 万以上～7 万未満)

### 7. 1b 高ウイルス量、血小板数 8 万未満、脾摘症例の PegIFN+RBV による SVR 率に影響する因子 (肝移植症例は除く)

HCV コア領域アミノ酸 70(Core70)が wild であった 20 例中 4 例に SVR がみられたが、Core70 が mutant であった 8 例には SVR がみられな

った。interferon sensitivity determining region (ISDR)の変異数が 2 以上であった 10 例中 3 例に SVR がみられたが、ISDR が 0～1 であった 13 例には SVR がみられなかった。IL28 がメジャーアレル (TT) であった 28 例中 9 例に SVR がみられたが、マイナーアレル (TG+GG) であった 11 例には SVR がみられなかった。

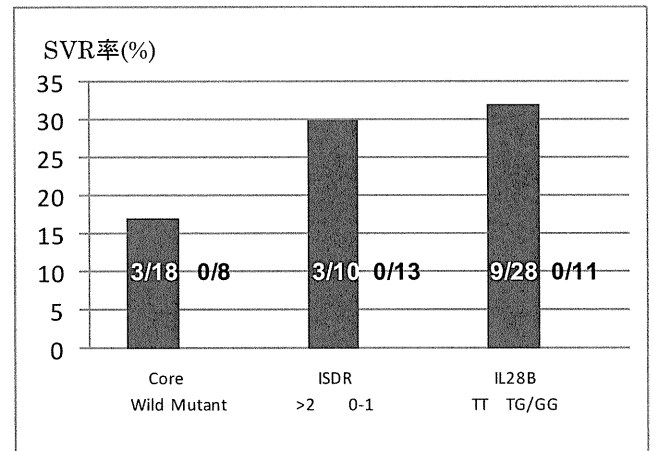


図 7. 1b High、血小板数 8 万未満、脾摘例の SVR 率 (PegIFN+RBV) に影響する因子

### D. 考察

班員の属する肝疾患治療の専門施設では IFN 治療が行われた血小板数 10 万未満の C 型慢性肝疾患症例は 1352 例中 523 例 (38.7 %)であった。専門施設に難治例が集まることも考えられるが、本邦では肝の線維化が進展した症例が多いことが背景にあると考えられる。脾摘例が多くみられたが、肝移植例が多く含まれていたためである。

血小板低値例 (10 万未満) において肝生検施行例では F0 から F2 までの症例が 34%であり、比較的多くを占めたが、この理由として血小板数低値症例においては明らかな肝線維化進展例と考えられる症例は肝生検されず、むしろ肝線維化進展例と考え難い症例が積極的に肝生検されているのではないかと考えられた。F0 から F2 までの症例の一部はサンプリングエラーのため実際より線維化の評価が低い症例も含まれているが、ITP や MDS などの血

液疾患合併例や肝線維化の程度と合致しない脾機能亢進症なども含まれていると思われる。

治療前の血小板数と IFN 治療のアドヒアランスの関係では血小板低値例 (10 万未満) では IFN が十分に投与 (総投与量 80% 以上) できた症例は半数にも満たず、血小板数 8 万未満の症例ではアドヒアランスのさらなる低下とともに SVR 率も 10% 台まで落ち込むことが明らかとなり、血小板数 8 万未満の症例は無処置では通常の IFN 治療が困難であると考えられた。

SVR 率への脾摘、PSE の影響を調べるために脾摘、PSE の症例が多い処置前の (無処置例では IFN 投与前の) 血小板数 8 万未満について無処置例、脾摘例、PSE 例における SVR 率を比較したが 1b 高ウイルス量ではこの 3 群に差がなく、1b 高ウイルス量以外 (Others) でも無処置例と脾摘例の間に差がなかった (PSE 例は症例数が少なく解析できなかった)。しかし血小板数 8 万未満という基準では、そのままでは IFN 治療が不可能な条件の悪い線維化が進んだ症例が脾摘例や PSE 例に含まれている可能性があり、症例間の条件をある程度均一化するため 1b 高ウイルス量で処置前の (無処置例では IFN 投与前の) 血小板数が 5 万以上~7 万未満に限定して 3 群間を比較したが、結果は有意差が見られなかった。すなわち、1b 高ウイルス量の線維化進展例ではアドヒアランスを改善しても、現行の PEG-IFN + RBV 療法では大幅な SVR 率の改善は期待し難い。Others 症例ではこの条件では症例数が充分ではないので解析していない。

さらに脾摘症例の SVR 率に影響する因子の検討結果から、1b 高ウイルス量かつ血小板数 8 万未満の症例では、Core70 が mutant, ISDR の変異数が 0~1 または IL28 がマイナーアレル (TG+GG) のうち、どれか一つでも存在した症例は、IFN 治療目的の脾摘術を行うべきではないと考えられる。脾摘によって期待できる有効性に比して、それらの合併症や死亡リスクの方が問題と考えられるためである。PSE についての検討はできなかったが PSE 後のアドヒア

ランス改善効果が脾摘を上回るとは考えられず、少なくとも脾摘と同様に、1b 高ウイルス量かつ血小板数 8 万未満の症例においては厳格に適応を判定すべきである。

## E. 結論

1. わが国の C 型慢性肝疾患は、汎血球減少例が多く、IFN 治療が困難な症例が多い。
2. C 型慢性肝疾患は血小板数が減少するに従い IFN に対するアドヒアランスは低下し、血小板数 8 万未満の症例では IFN 投与のアドヒアランス低下と共に SVR 率の低下も顕著であった。
3. 1b 高ウイルス量で処置前の血小板数が 8 万未満の症例では Core70 が mutant、ISDR の変異数が 0~1 または IL28 がマイナーアレル (TG+GG) のうち、どれか一つでもみられた場合は IFN 治療目的の脾摘術または PSE を行うべきではない。

## F. 健康危険情報

1b 高ウイルス量症例においては血小板数 8 万未満の血小板低値例では、Core70 が mutant、ISDR の変異数が 0~1 または IL28 がマイナーアレル (TG+GG) のうち、どれか一つでもみられた場合は合併症や死亡リスクを考えると、IFN 治療目的の脾摘術または PSE を行うべきではない。

## G. 研究発表

なし。

## 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

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 血小板減少を有する肝硬変合併肝癌の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、白血球増加をもたらすことが明らかとなった。また、脾摘に伴う重篤な門脈血栓症や感染症はなかった。以上より、本術式の有用性が示唆された。

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求められる場合、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肝癌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 忍容性につき検討する。脾摘出術は一般には肝切除と同時にを行うが、肝切除 2-4 週間前に行うこともある（2 期的手術）。

（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

昨年度から 9 例の症例が追加され、総計 45 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/ $\mu$  から 5000/ $\mu$ 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 42 例を対照とした場合、脾摘群では 1

年後の術後肝機能 Child-Pugh score)が改善した症例は 6 例（13.3%）、不変 18 例（40.0%）、増悪 21 例（46.7%）、一方、対照群では各々、0 例（0%）、27 例（46.3%）、15 例（35.7%）であり、脾摘群にのみ肝機能改善症例があった。IFN 忍容性については脾摘群では 7 例に IFN 施行し、全例が完遂したのに対し、対照群では 3 例に行ったがすべて有害事象により中止した。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（正常化）、白血球増加（正常化）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、白血球がなくなるために末梢血中レベルが上昇することによると考えられた。肝機能の改善効果は一部の症例に認められた。すべてが進行性疾患である肝硬変患者であり、肝切除後についても肝機



能は良好になることは一般には考えがたいが、脾摘後一部の症例に肝機能の改善が見られた。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、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上昇の抑制、肝再生の促進、また脾動脈遮断により肝の阻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術後の門脈血栓症、肺炎球菌に対する感受性亢進、易感染性の惹起などが予測されるが、ヘパリンの使用、肺炎球菌ワクチンの術前接種などにより回避することができると考えられた。

#### E. 結論

血小板低下、脾腫を有する肝硬変合併肝癌症例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 型肝硬変などに対して）の忍容性を高めることが示された。肝機能改善効果は限定的であったが、一部の症例に改善が認められた。

#### 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

1. Murakata. A, Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Arii S. Gene expression signature of the gross morphology in hepatocellular carcinoma *Ann Surg.* 253:94-100, 2011
2. Yoshitake K, Tanaka S, Mogushi K, Aihara A, Murakata A, Matsumura S, Mitsunori Y, Yasen M, Ban D, Noguchi N, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Ta-

naka H, Arii S. Importin- $\alpha$ 1 as a novel prognostic target for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 18:2093-2103, 2011

3. Eguchi S, Kanematsu T, Arii S., Omata M, Kudo M, Sakamoto M, Takayasu K, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, for the Liver Cancer Study Group of Japan Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma *Brit J Surg* 98:552-557, 2011
4. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S., Imai Y, Shima T, Kanbara Y, Saibara T, Mori T, Kawata S, Uto H, Takami S, Sumida Y, Takamura T, Kawanaka M, Okanoue T; Japan NASH Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *ClinGastroenterol Hepatol* 9:428-433, 2011
5. Tanaka S, Mogushi K, Yasen M, Ban D, Noguchi N, Kudo A, Nakamura N, Tanaka H, Yamamoto M, Kokudo N, Takayama T, Kawasaki S, Sakamoto M, Arii S. Oxidative stress pathways in non-cancerous human liver tissue to predict hepatocellular carcinoma recurrence; a prospective multi-center study. *Hepatology*, 54:1273-1281, 2011.
6. Miyaguchi K, Fukuoka Y, Mizushima H, Yasen M, Nemoto S, Ishikawa T, Uetake H, Tanaka S, Sugihara K, Arii S., Tanaka H. Genome-wide integrative analysis revealed a correlation between lengths of copy number segments and corresponding gene expression p

rofile. *Bioinformation* 7: 280-284, 2011.

7. Kudo A, Igari T, Kumagai J, Tanaka S, Ban D, Noguchi N, Irie T, Nakamura N, Arii S. A simple index to predict liver functional reserve after hepatectomy. *Hepatogastroenterology*. in press.
8. Tanaka S, Arii S. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma in the current and potential next strategies. *Journal of Gastroenterology*, 46:289-96, 2011.
9. Mitsunori Y, Tanaka S, Nakamura N, Ban D, Irie T, Noguchi N, Kudo A, Iijima H, Arii S. Contrast enhanced intraoperative ultrasound for hepatocellular carcinoma: High sensitivity of diagnosis and therapeutic impact. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, in press.

## 2. 学会発表

1. 入江 工, 中村典明, 伴 大輔, 野口典男, 工藤 篤, 田中真二, 有井滋樹, 堀川三郎. 肝硬変合併肝癌手術に対する脾摘の効果 - 臨床と動物実験モデルでの検討. 第111回日本外科学会定期学術集会, 東京, 2011. 5. (ポスターセッション)
2. 入江 工, 中村典明, 伴 大輔, 野口典男, 工藤 篤, 田中真二, 有井滋樹, 猪狩 亨. 脾摘術が再発肝癌切除時の肝線維化進行に与える影響について. 第66回日本消化器外科学会総会, 名古屋, 2011. 7. 14(ミニオーラル)

## 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。

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 C 型慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌症例 205 人で QOL をアンケート(SF-36v2)により調査し、線維化や血小板数などの患者因子と QOL スコアの関連を評価した。線維化進行例や低血小板数症例で QOL スコア低値例が多く、多変量解析では血小板数と HCVRNA 量が QOL スコアとの有意な相関を認めた。また、血小板低値（10 万/ $\mu$ L 未満）の C 型慢性肝炎例について、治療前後の QOL を評価した。血小板低値群では対照群（血小板 10 万/ $\mu$ 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 岡山大学保健管理センター准教授

池田房雄 岡山大学大学院分子肝臓病学助教

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。

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

2005～2010 年の 5 年間に当院入院加療した C 型慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌症例 205 人で QOL をアンケート(SF-36v2)により調査し、線維化や血小板数などの患者因子と QOL スコアの関連を評価した。また、血小板低値（10 万/ $\mu$ L 未満）症例を対象に、インターフェロン(IFN)治療前後の QOL を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/ $\mu$ L 以上）も含め治療に

C. 研究結果

C 型慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌症例 205 人での SF-36v2 による QOL 調査結果では、線維化進行例( $p=0.02$ )や低血小板数症例( $p<0.001$ )で QOL スコア低値例が多く、多変量解析では QOL スコア低値と血小板数 10 万/ $\mu$ L 未満(リスク比 2.56、 $p=0.004$ )および HCVRNA 量 5logIU/mL 未満(リスク比 1.67、 $p=0.028$ )が有意な相関を認めた。血小板低値群( $n=24$ )においては、対照群( $n=24$ )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。

#### D. 考察

血小板低値の C 型慢性肝炎例では、身体的精神的 QOL スコアが低い事が明らかとなった。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て、治療成績予測因子としての有用性を確立する。

#### 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) 山本和秀ほか Partial splenic embolization facilitates the adherence to peginterferon in chronic hepatitis C with thrombocytopenia. Intern Med. 2011;50:2731-2736.
- 2) 岩崎良章, 池田房雄, 山本和秀 C 型肝炎 C 型慢性肝炎に対する治療学の進歩 C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法 PEG-IFN・リバビリン併用療法を中心に IFN の副作用とその対策 日本臨床 69 巻増刊 4 新時代のウイルス性肝炎学 215-220
- 3) 池田房雄, 岩崎良章, 山本和秀 C 型慢性肝炎に対する治療学の進歩 高齢者の C 型慢性肝炎に対する治療 日本臨床 69 巻増刊 4. 221-226

#### 2. 学会発表

- 1) 池田房雄, 山本和秀, 岩崎良章ほか 第 18 回日本門脈圧亢進症学会総会, 血小板減少を伴う C 型慢性肝炎・肝硬変症例へのインターフェロン治療に関する QOL 評価の解析

#### 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。

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）  
分研究報告書

非侵襲的肝線維化診断方法に関する研究

研究分担者 工藤 正俊（近畿大学医学部消化器内科 主任教授）

研究要旨 研究要旨：血小板低値症例は肝硬変症例に多いが、肝硬変でない症例も存在する。部分的脾動脈塞栓術(PSE)や脾臓摘出術（脾摘）の適切な対象者の絞り込みのために、非侵襲的に肝線維化診断ができることが望ましい。C型慢性肝炎の症例の肝生検を結果と FibroScan および Real-time Tissue Elastography (RTE) の有用性を検討した。RTE は、炎症・黄疸・鬱血などの影響を受けない優れた非侵襲的肝硬度測定方法であり、PSE や脾臓摘出術（脾摘）の適切な対象者の絞り込みに有用である。

A. 研究目的

血小板低値症例は肝硬変症例に多いが、肝硬変でない症例も存在する。部分的脾動脈塞栓術(PSE)や脾臓摘出術（脾摘）の適切な対象者の絞り込みのために、非侵襲的に肝線維化診断ができることが望ましい。

B. 研究方法

C型慢性肝炎のうち肝生検を受けた症例に対して FibroScan および Real-time Tissue Elastography (RTE) を用いて肝硬度を測定し、肝生検組織診断結果と比較した。

（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

FibroScan および RTE と新犬山分類 F stage を比較したところ、 $r=0.57$  および  $r=0.69$  と有意な相関関係を示した。いずれも F1/F2、F1/F3、F1/F4、F2/F3、F3/F4 にて有意差を認めた。AUROC は、いずれも RTE の方が高値であった。

FibroScan は、炎症・黄疸・鬱血などの影響により高値を呈するのに対して RTE はこれらの影響を受けなかった。

D. 考察

Real-time Tissue Elastography は、炎症・黄疸・鬱血などの影響を受けない優れた非侵襲的肝硬度測定方法である。

E. 結論

PSE や脾臓摘出術（脾摘）の適切な対象者の絞り込みのためには、RTE を用いた非侵襲的肝線維化診断が有用である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayaishi S, Chung H, Kudo M, Ishikawa E, Takita M, Ueada T, Kitai S, Inoue T,



- Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Ueshima K: Oral branched-chain amino acid granules reduce the incidence of hepatocellular carcinoma and improve event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Digest Dis*29: 326-332, 2011
- 2) Chung H, Watanabe T, Kudo M, Chiba T: Correlation between hyporesponsiveness to Toll-like receptor ligands and liver dysfunction in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*18: e561-567, 2011
- 3) Kim SR, Saito J, Imoto S, Komaki T, Nagata Y, Nakajima T, Ando K, Fukuda K, Otono Y, Kim KI, Ohtani A, Sugimoto K, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, Hotta H, Maekawa Y, Hayashi Y, Kudo M: Correlation between insulin resistance and outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy, hepatic steatosis, hepatic fibrosis in chronic hepatitis C-1b and high viral load. *Digestion*84: 5-9, 2011
- 4) Kim SR, Saito J, Imoto S, Komaki T, Nagata Y, Kim KI, Sasase N, Kimura N, Sasatani K, Konishi E, Hasegawa Y, Fujinami A, Ohta M, Ei-Shamy A, Tanaka Y, Sugano M, Sakashita M, Nakamura A, Tsuchida S, Makino T, Kawada T, Nakajima T, Morikawa T, Muramatsu A, Kasugai H, Hotta H, Kudo M: Double-filtration plasmapheresis plus interferon- $\beta$  for HCV-1b patients with non-sustained virological response to previous combination therapy. *Digestion*84: 10-16, 2011
- 5) Takita M, Hagiwara S, Arizumi T, Hayaishi S, Ueda T, Kitai S, Yada N, Inoue T, Minami Y, Chung H, Ueshima K, Sakurai T, Kudo M: Association of interleukin-28B and hepatitis C genotype 1 with a high viral load and response to pegylated interferon plus ribavirin therapy. *Digestion*84: 56-61, 2011

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）  
分研究報告書

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と鉄代謝

分担研究者 日野 啓輔（川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授）

研究要旨 最近 HALT-C study において肝線維化が進展した C 型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）少量長期投与の肝発癌抑制効果が示された。しかし、その発癌抑制機序については不明のままである。そこで C 型肝炎の肝発癌機序と密接な関係にある酸化ストレス、鉄代謝の観点から IFN の肝発癌抑制効果について検討した。

IFN 無効、年齢などの理由により HCV 排除を目指さない C 型慢性肝炎患者のうち同意の得られた症例に対して PEG-IFN $\alpha$ 2a 90 $\mu$ g の皮下注射を週 1 回行い（IFN 群）、3 ヶ月ごとに酸化ストレスマーカーと鉄代謝関連マーカーを測定し、同意の得られなかった症例をコントロールとした。登録した IFN 群 10 例とコントロール 12 例では開始前の臨床背景に差を認めなかった。36 週目まで経過観察し得た結果では、IFN 群はコントロールに比べて ALT 値が 36 週目、AFP 値が 24、36 週目、血中の酸化ストレスマーカーである dROM が 24、36 週目に有意に低く、鉄代謝を負に制御する hepcidin は 12、24、36 週目に有意に高かった。

IFN 少量長期投与は ALT 値、AFP 値を低下させ、hepcidin の転写を活性化し鉄代謝異常を是正し、酸化ストレスを軽減した。これは IFN の肝発癌抑制機構のひとつである可能性が示唆された。

研究協力者

是永匡紹 川崎医科大学 肝胆膵内科学 准教授

A. 研究目的

血小板低値の C 型慢性肝炎は肝線維化進展症例が多く、肝発癌抑制の観点からも C 型肝炎ウイルス（HCV）排除を目指した抗ウイルス療法の適応であることが多い。しかし、一方で血小板低値のためインターフェロン（IFN）による更なる血小板数の減少が危惧され、十分量の IFN 投与が行えずに HCV 排除が不成功に終わる場合も多い。このため摘脾や脾動脈部分塞栓術を行い、血小板数を増加させた後に IFN 治療を行う場合も多いが、HCV 排除を目指すのではなく、肝発癌

抑制を目的として IFN の少量長期投与が行われることもしばしば認められる。

本邦ではいくつかの retrospective な大規模コホートにおいて、IFN 治療でたとえ sustained viral response (SVR) が得られなくても、治療終了後のトランスアミナーゼが安定化している症例は肝発癌が抑制されることが明らかにされてきた。加えて、線維化進展例の C 型慢性肝炎に対する IFN 少量長期投与の病態進展抑制効果を前向きに検証した HALT-C study において、約 8 年間の経過観察の後に肝硬変症例に対しては IFN 少量長期投与が肝発癌抑制効果を示すことが明らかとなった。しかし、HCV 排除を伴わない IFN 投与がどのようにして肝発癌を抑制するのかその機