

201125007B

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 21 年度～平成 23 年度 総合研究報告書

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 21 年度～平成 23 年度

総合研究報告書

～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. 総合研究報告

血小板低値例へのインターフェロン治療：

- その実態と脾摘・部分脾動脈塞栓術に関する調査・検討 1
西口 修平

II. 分担研究報告

1. 血小板減少を有する肝硬変合併肝癌患者に対する脾摘併施肝切除の有用性 56
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 59
山本 和秀
3. 造影超音波による脾摘効果予測に関する検討
非侵襲的肝線維化診断方法に関する研究 62
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-基礎的、臨床的検討 65
日野 啓輔
5. C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療における血小板数低値例と
全身倦怠感に関する研究 70
河田 則文
6. 天然型 IFN α 少量長期投与の臨床的意義 75
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 79
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 81
上田 佳秀

9. ①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	
②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	83
井出 達也	
10. 血小板減少の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果に関する研究 ..	88
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	92
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	97
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	99
渡辺 恭良	
14. 脾臓摘出による感染免疫防御に関する研究	101
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	103
池田 一雄	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	105

I. 総合研究報告

血小板低値例へのインターフェロン治療：その実態と脾摘・部分脾動脈塞栓術に関する調査・検討

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 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)の副作用が強く発現し、薬剤の減量・中断率が高い。なかでも、血小板数の低値は IFN 治療の中断に繋がる最も重要な要因である。そこで血小板減少症例における IFN 治療の実態さらに IFN 治療前に血小板数増多目的に行なわれる脾摘・PSE の効果、施行の是非、使い分け、死亡例を含む合併症、肺炎球菌ワクチン接種などを調査・検討することを目的とする。

研究 1：肝疾患専門病院を対象にアンケート調査を行った。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有ると主治医により判定されていた。術前肝予備能が悪い症例に死亡例が多く、9 例の死因は感染症と関連していた。肺炎球菌ワクチン接種は脾摘患者 1 例のみであった。1b・高ウイルス量例の SVR 率は PSE 群 22%、脾摘群 28%であり、Others では PSE 群 56%、脾摘群 71%であった。Others に限り SVR 率は PSE に比べ脾摘の方が有意に高率であった。

研究 2：当研究班の班員から集めた 1363 症例（SVR 判定可能症例 1291 症例）の C 型慢性肝疾患について検討した。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%)、PSE 19 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。血小板数 8 万未満で IFN 投与のアドヒアランスの低下と SVR 率の低下が顕著であった。脾摘、PSE によってアドヒアランス改善が見られたが、1b 高ウイルス量症例では有意な SVR 率の増加は認めなかった。血小板数 8 万未満・1b 高ウイルス量例に脾摘後 PegIFN+RBV 治療を行っても、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 は得られなかった。さらに、これらの検討結果を踏まえて、文献検索を行い血小板低値例に対する診療ガイドラインと治療のディシジョンツリーの試案を作成した。

結語：脾摘・PSE は血小板数 8 万未満に限定すべきであり、さらに 1b 高ウイルス量症例では処置によるアドヒアランスの改善が SVR 率の向上に結び付かないため IFN 治療目的の脾摘、PSE の実施は HCV と生体側の条件を厳密に検討し、対象を制限すべきである。

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

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)や部分的脾動脈塞栓術(PSE)などが行われているが、血小板減少症例における IFN 治療の実態さらに IFN 治療目的の脾摘・PSE の効果、施行の是非、使い分け、死亡例を含む合併症、肺炎球菌ワクチン接種などの実情は明らかではなく、これらを調査研究することを目的とする。

さらに当研究班での検討や班員からのデータを踏まえて、文献検索を行い血小板低値例に対する診療ガイドラインと治療のディシジョンツリーを作成する。

B. 研究方法

この論文では血小板低値例を血小板数が 10 万未満の症例と定義する。

1. アンケート調査

対象は日本肝臓学会西部会・東部会評議員、肝癌研究会幹事、日本 IVR 学会評議員が所属する 413 医療機関とした。このアンケートの実施については、事前に 3 学会の承認を得た。本研究はアンケート調査の集計であり、患者に対する倫理的配慮は個人情報の匿名化によって担保されている。アンケートは、内科医、外科医、放射線科医を対象とした 3 種類を作成し、それぞれ 336 施設、46 施設、31 施設にアンケートを送付した。1 医療機関には原則として 1 つのアンケートを送付した。

アンケートの内容は、第一回アンケートにおいては、血小板低値例に対して IFN 治療完遂率を向上させるための各施設における脾摘・PSE またはそれ以外の対策法の実施の有無、脾摘・PSE の選択基準（血小板数、肝機能など）について調査を行った（2009 年 9 月に送付、回収は 2009 年 12 月 22 日）。第二回アンケートにおいても、脾摘、PSE の実施状況について再度質問したさらに、第二回アンケートでは、血小板低値症例に対する IFN 治療のために、脾摘または PSE を施行する事の是非、脾摘、PSE の有効性、合併症、肺炎球菌ワク

チン接種の有無等についての質問を重点的に行った。（2010 年 9 月送付、回収は 2011 年 1 月 14 日）。第三回アンケートとして、死亡例を報告した 10 施設に対して、死亡症例について詳細な調査を行った。（2010 年 11 月送付、回収は 12 月 6 日）。以上の調査において、質問に対して明らかに逸脱する回答は認めなかった。

2. 班員より提出された症例の検討

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減少症例に対する 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

統計：統計量は平均±標準偏差で表し、脾腫と PSE 施行例の比較では chi square test を用い、それ以外では Student's t-test, Mann-Whitney's U test を用いた（ $P < 0.05$ を統計学的に有意差とした）。

3. 診療ガイドライン

診療ガイドライン（小児例は除く）は Clinical question : CQ（大項目 9, 小項目 23）に対し 18 人の班員が分担し回答した。

論文の網羅的検索法としては Pub-Med, 医中誌を中心に 2000 年以降の論文を中心に key-word を

それぞれ CQ ごとに設定し検索した。また、指定年代以外の文献や、書物、WHO などのホームページなどは必要に応じて追加を行った。

暫定ガイドラインに対し肝臓学会評議員・理事・名誉会員 257 名にパブリックコメントを求め、73 名から回答を得、それをもとにさらにブラッシュアップを行った。

引用文献のエビデンスレベルは Oxford Centre for Evidence-based Medicine Level of Evidence、推奨グレードは Minds 推奨グレードをそれぞれ準拠した。

引用文献のエビデンスレベル

I	システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究 (コホート研究)
IVb	分析疫学的研究 (症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究 (症例検討やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

C. 研究結果

1. アンケート調査

第一回アンケートにおいて、内科医へのアンケートは 336 施設中 107 施設 (アンケート用紙の回収率 32%)、外科医へのアンケートは 46 施設中 24 施設 (同: 52%)、放射線科医へのアンケートは 31 施設中 7 施設 (同: 23%) から回答が得られた。第二回アンケートでは、内科医へのアンケートは 336 施設中 114 施設 (同: 34%)、外科医へのアンケートは 46 施設中 26 施設 (同: 57%)、放射線科医へのアンケートは 31 施設中 10 施設 (同: 32%) から回答が得られた。第三回のアンケートは 10 施設全て (同: 100%) から回答が寄せられた。

1.1 IFN 治療前の血小板値の施設基準と IFN 治療スケジュールへの影響

IFN 治療導入時の施設基準を質問した。血小板数 10 万/ μ L 未満でも IFN 治療を行っている施設は 89% (95/107) であった。IFN 治療前に最低必要と考える血小板数に関して、回答があった 90 施設について検討を行った。結果は 5 万 \leq 6 万 (34%) と回答される施設が最も多く、次いで、8 万 \leq 9 万の施設 (28%)、7 万 \leq 8 万 (23%) の順であった (図 1-1)。

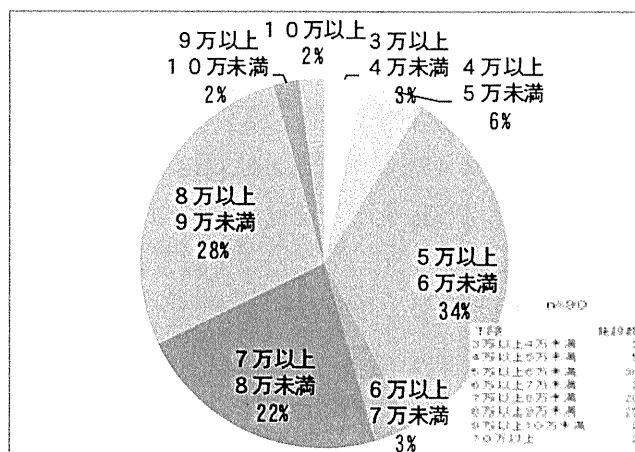


図 1-1. IFN 治療前の血小板数の下限値

血小板低値例の肝組織像（新犬山分類）としては多い順に F4(38%)、F3(31%)、F2(19%)、F1(11%)、F0(1%)であった(図 1-2)。

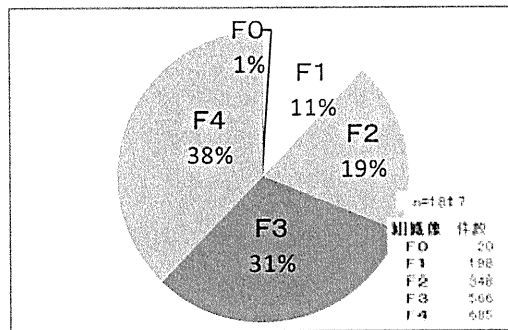


図 1-2. 血小板低値例の肝組織像 (F 因子)

血小板低値例に対する IFN 導入量に関して、通常量の 80%以上の IFN 量で治療が開始されていた率は IFN 治療前の血小板数が 8 万以上の症例では 90% (72/80) だが、血小板数 8 万未満の症例では 27% (25/93) であった。つまり、IFN 治療前の血小板数が 8 万未満の症例の多くは、IFN の効果が期待できないレベル(投与量)まで IFN の減量が行われていた(図 1-3)。

RBV に関しては、血小板低値例に RBV を使用しておられる施設は今回の調査では 92% (73/79) であり、そのうち 84%の施設では治療開始時の RBV 量は通常量であった。

1.2 血小板低値例に対する IFN 治療前の脾摘、PSE の実施状況

第一回アンケートでは、回答のあった施設中 37% (38/94) は血小板低値例に対する IFN 治療前に脾摘や PSE をともに行っていない事がわかった。第二回アンケートでは、それぞれの施設の治療方針を尋ねた。内科医へのアンケートの結果は血小板低値例に対して IFN 治療前に行う処置として脾摘:23%(26/114)、PSE:14%(16/114)、症例に応じて両方を使い分ける:24%(28/114)、脾摘や PSE は行わない 39%(48/114)との回答があった(図 1-4)。第二回のアンケート結果において第一

回アンケート結果とほぼ同じように 61%の専門施設で IFN 治療のために脾摘や PSE が行われていることが明らかになった。

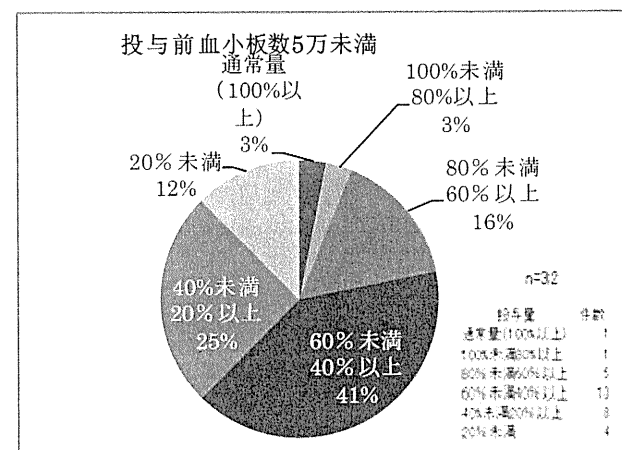
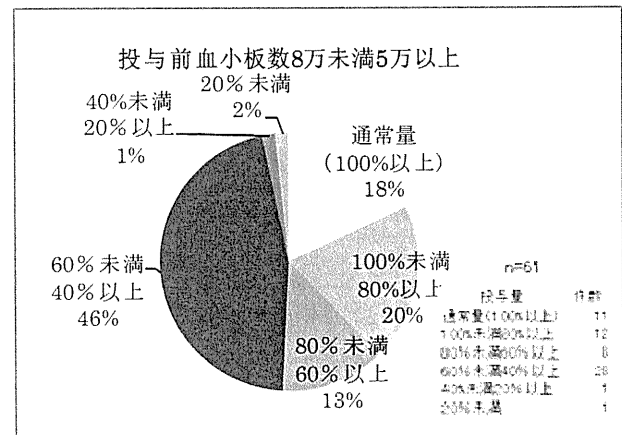
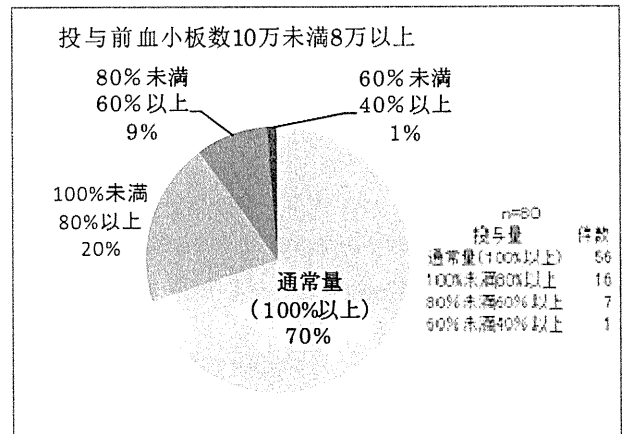


図 1-3. 投与前血小板数と IFN の開始量

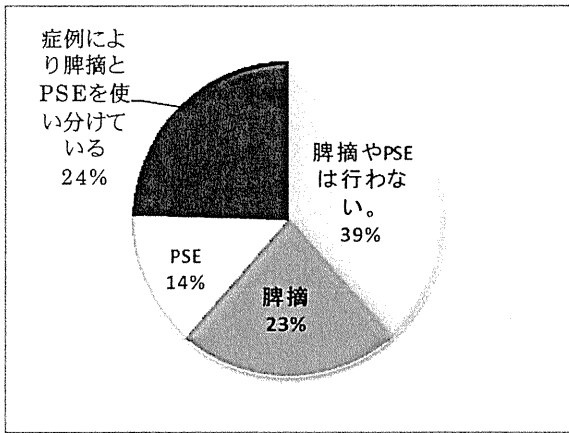


図 1-4. 血小板低値例に対して IFN 投与前に行う処置

脾摘、PSE 施行前の血小板値（つまりこれ以下なら脾摘、PSE を考慮するという値）は 8 万未満、5 万未満とする施設が多くみられた（脾摘：10 万未満 10%、8 万未満 44%、5 万未満 41%； PSE：10 万未満 25%、8 万未満 47%、5 万未満 25%）。PSE の方が脾摘より高い血小板数から施行されている傾向が見られた（図 1-5A, 1-5B）。

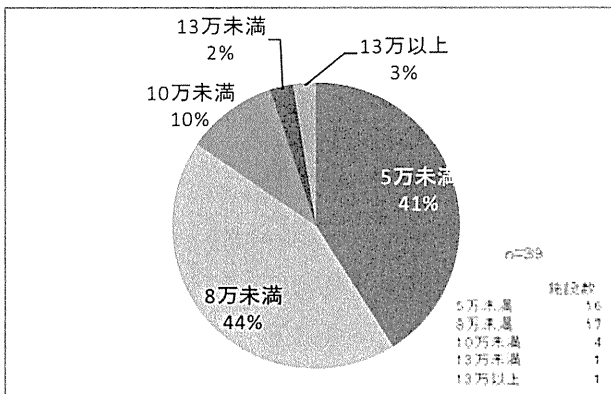


図 1-5A. 脾摘施行前の血小板値

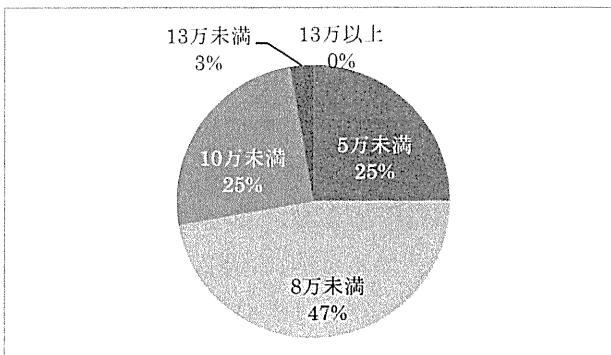


図 1-5B. PSE 施行前の血小板値

脾摘または PSE から IFN 投与開始までの期間に関して、PSE 後は多くは 1~3 カ月以内に、脾摘後は多くは 3~6 カ月以内 IFN が投与されている。脾摘の方が IFN 開始時期に関しては時間的余裕をもって行えていると解釈できる(図 1-6)。

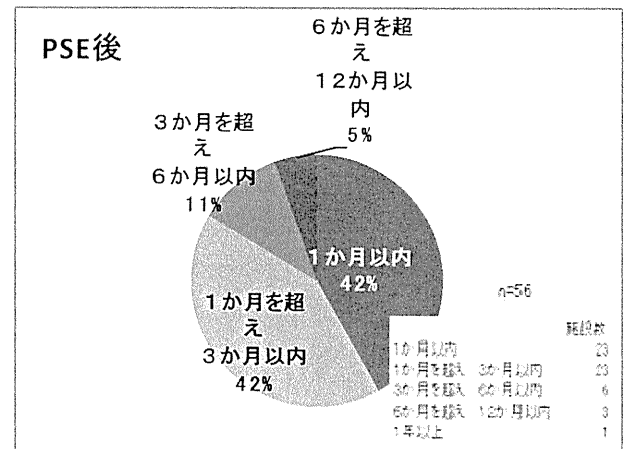
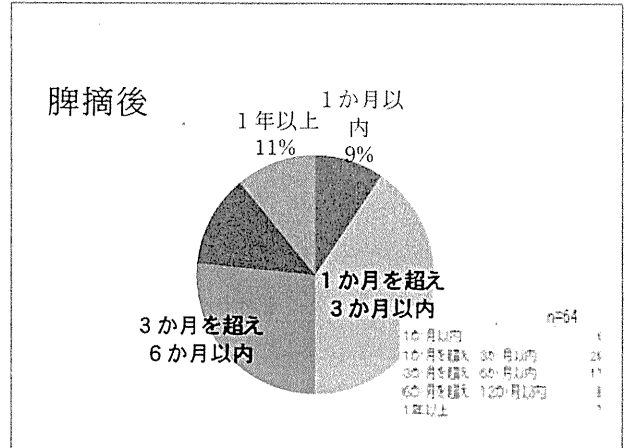


図 1-6. 脾摘・PSE から IFN 投与開始までの期間

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 1-7）。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。

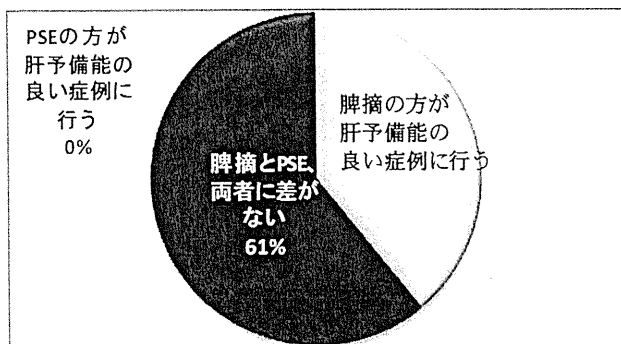


図 1-7. 脾摘と PSE の選択基準（肝予備能）

脾摘に関する外科医へのアンケート結果：1 回目のアンケートでは、回答のあった 23 施設中 13 施設が IFN 治療目的に脾摘を行っておられた。術式は開腹術、HALS、腹腔鏡下の術式が各施設で行われていた。脾摘時のワクチン投与については 13 施設中 3 施設で投与されており、すべて肺炎球菌ワクチンであった。2 回目のアンケートでは IFN 治療目的で実際に脾摘を行った経験がある施設が 69%(18/26)あり、IFN 目的での脾摘を行うべきと考える施設が 15%(4/26)、条件付きで行うと考える施設が 81%(21/26)あった。

PSE に関する放射線科医へのアンケート結果：IFN 治療目的の PSE 施行の是非について質問したところ、返答のあった 9 施設中行うべきとの回答が 1 施設、条件付きで行うとの回答が 7 施設あった。

1.3 脾摘、PSE 後の血小板数の推移と IFN 治療開始までの期間

脾摘、PSE 後の血小板数の変化を施設毎に調査したところ脾摘または PSE 施行により血小板数の増加がみられるが、脾摘症例の方が血小板数増加効果は高く、その持続も長いと考えられた。PSE は 6 ヶ月でほぼ処置前の値まで血小板数が低下すると考えられた（処置後に IFN 投与を行った症例を含む）。

IFN の開始時期に関しては、多くの症例で PSE 後は 1～3 カ月以内に、脾摘後は 3～6 カ月以内に IFN の投与が開始されている。

1.4 脾摘を行わない理由

内科医を対象とするアンケートを行った 114 施設のうち「IFN 治療目的で脾摘や PSE を行わない」と返答した 44 施設において、脾摘を行わない理由は、IFN の投与法を工夫すればよい(33 施設)、脾摘の合併症が問題(20 施設)、脾摘が行えない(10 施設)等の理由が多かった。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は血小板数の改善は PSE で充分(12 施設)、脾摘の合併症が問題(8 施設)、PSE は脾摘より侵襲が少ない(2 施設)との回答が多かった。上記の 60 施設において脾摘の合併症をその理由としてあげたのは 28 施設であった。この 28 施設の中で IFN 目的の脾摘を過去に行った事がある 4 施設ではすべて門脈血栓症を経験していた。

外科医を対象とするアンケートを行った 26 施設中 18 施設(69%)で IFN 治療を目的とした脾摘を行っており、その 59%が術後に、門脈血栓症を経験していた。IFN 目的の脾摘を行わない 8 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)等の回答が有った。26 施設中 1 施設が IFN 目的の脾摘は行うべきでないと回答した。内科医、外科医を対象とするアンケートでは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。また以前は行っていたが、現在は IFN 目的の脾摘を行わなくなった理由としては、回答のあった 8 施設のうち“合併症”の問題（2 施設）が挙げられた。

1.5 PSE を行わない理由

内科を対象としたアンケート（114 施設）のうち「IFN 治療目的で脾摘や PSE を行わない」44 施設の PSE を行わない理由は、無処置でも工夫して IFN を投与する(28 施設)、PSE の合併症が問題(20 施設)、PSE が行えない(11 施設)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(24 施設)、PSE の合併症が問題(16 施設)、PSE が行えない

い(4施設)等の回答が多かった。

放射線科医を対象とするアンケートを行った10施設のうち、IFN 目的の脾摘を行なわない5施設はその理由として、依頼がない(2施設)、PSEが行なえない(1施設)等の回答があったが、1施設は合併症が問題として、IFN 目的の PSE は行うべきでないと回答された。

1.6 脾摘・PSE 後の合併症 (死亡例を含む)

各施設が経験された脾摘の合併症として、門脈血栓症 (63施設中 28施設)、術後感染症 (63施設中 11施設)、腹水 (62施設中 12施設) がみられた。しかし施設によってその頻度にはばらつきがみられた。

PSE 後の合併症として、64施設中、発熱 28施設、血栓症 22施設、膿瘍 4施設、腹水 12施設がみられた。しかし施設によってその頻度にはばらつきがみられた。

脾摘症例では 788 例中 7 例 (0.89%)、PSE 症例では 474 例中 4 例 (0.84%) が死亡していた。この死亡 11 例は 2005 年から 2010 年までの症例であり(図 1-8)、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 (因果関係があると考えた施設が脾摘 7 施設中 5 施設、PSE 4 施設中 4 施設) (図 1-9)。死亡時の年齢は 46 歳から 70 歳まで分布し、60 歳以上の症例が多かった(図 1-10)。性別は男 6 例、女 5 例、肝病変としては慢性肝炎 2 例、肝硬変 9 例 (Child 分類 grade A 2 例、B 6 例、不明 1 例) であり、肝予備能が悪い症例に死亡例が多い傾向であった(図 1-11)。肺炎球菌ワクチン (ニューモバックス®) 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 (肺炎球菌感染症が明らかなものは 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 1-12)

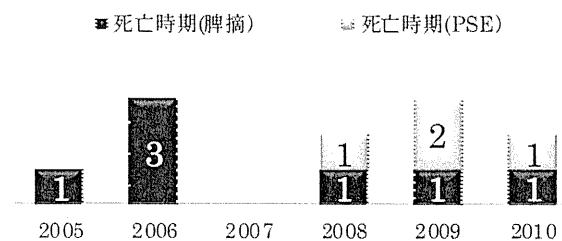


図 1-8. 脾摘・PSE 後、患者が死亡された年

	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 1-9. 脾摘・PSE と死亡の因果関係

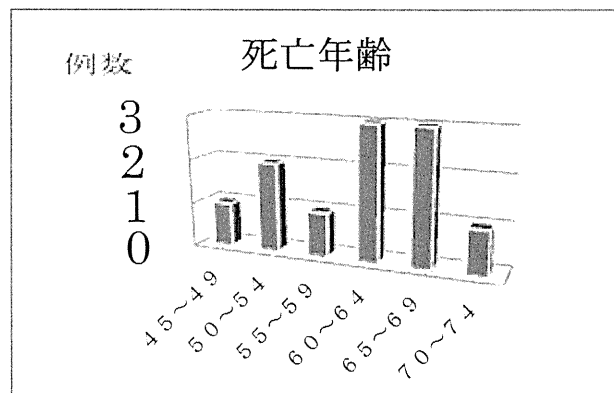


図 1-10. 脾摘・PSE 後死亡患者の死亡時年齢

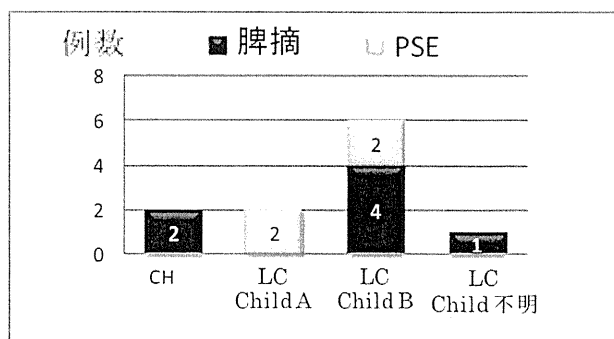


図 1-11. 脾摘・PSE 後死亡患者の術前肝予備能

	脾摘	PSE
3ヶ月以内	3日:術後出血(血友病) 54日:脾液漏、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 1-12. 脾摘・PSE 後から死亡までの期間

1.7 脾摘またはPSE後にIFN治療を行った症例のSVR率

血小板低値例に対して、IFN治療目的で脾摘を行った症例、PSEを行った症例、IFN治療前にこれらの処置を行わなかった症例にIFN治療が導入された率は、それぞれ92% (n=257)、94% (n=314)、84% (n=285)であり、IFN中止率は脾摘例、PSE例、処置を行わなかった例で、それぞれ22%、28%、33%であった。処置によってIFN導入率が向上し (P<0.001: χ^2 検定)、IFN中止率が低下した (P=0.02: χ^2 検定)。SVR率は、40%、27%、33%であり、各群の有効率に有意差を認めた (P=0.018: χ^2 検定) IFN治療を目的とした、脾摘やPSE施行前の血小板数は脾摘例 6.4万 \pm 1.7万、PSE例 7.6万 \pm 2.1万に対して脾摘またはPSEを行わなかった例のIFN投与前の血小板値は 8.5万 \pm 1.6万であり、血小板数がおよそ8万以上の症例では血小板数を増加させる処置を行わないでIFNが導入する施設が多くを占めた。各施設での症例のIFN治療効果を集計したものを図 1-13 及び 1-14 に示す。HCV genotype 1b、高ウイルス量例ではSVR率はPSE群 42/228 (22%)、脾摘群 63/228 (28%)オッズ比 0.78(p=0.19)であり、OthersではPSE群 62/110 (56%)、脾摘群 84/119 (71%)オッズ比 0.54 (p=0.025)であり、OthersではIFNによるSVR率は脾摘の方がPSEに比べ高率であった。

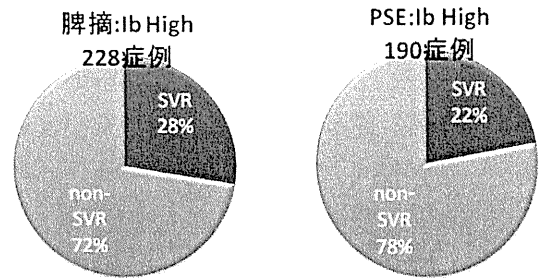


図 1-13.脾摘・PSE 後の IFN 治療の SVR 率(1b 高ウイルス量)

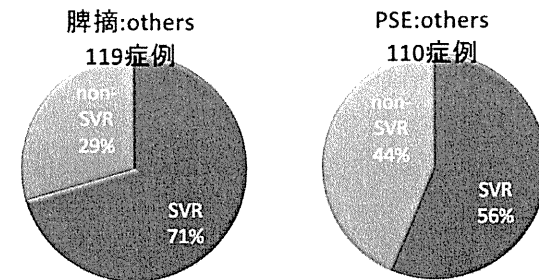


図 1-14. 脾摘・PSE 後の IFN 治療の SVR 率 (Others)

2. 班員より提出された症例の検討

2.1 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。

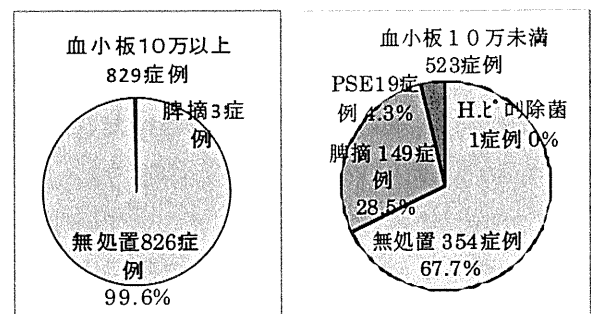


図 2-1. 血小板低値例に対してIFN投与前に行う処置

2.2 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。

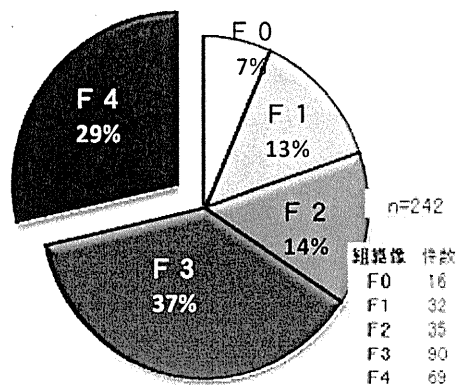


図 2-2. 血小板低値例の肝組織像（F 因子）

2.3 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。

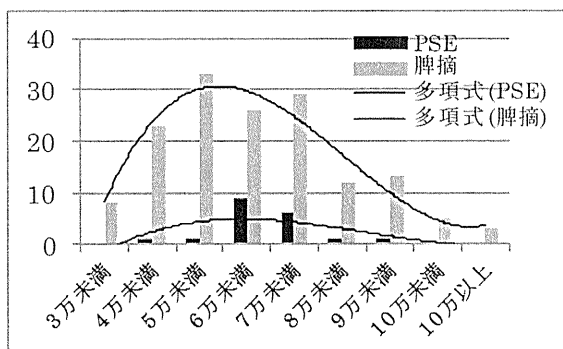


図 2-3. 各処置における血小板別症例数

2.4. 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 高ウイルス症例に限定し、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 2-4A 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。

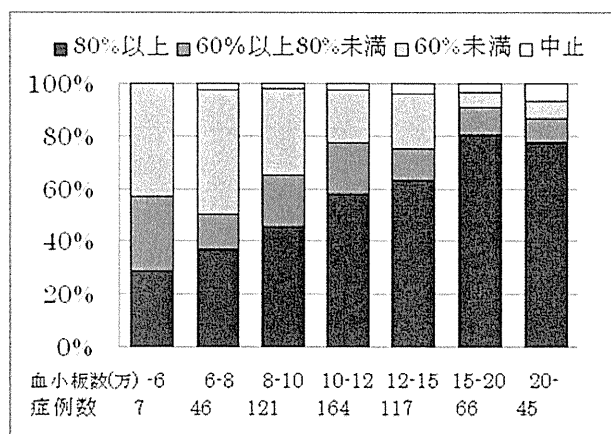


図 2-4A. 血小板数別の IFN 治療のアドヒアランスの割合

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 2-4B 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。

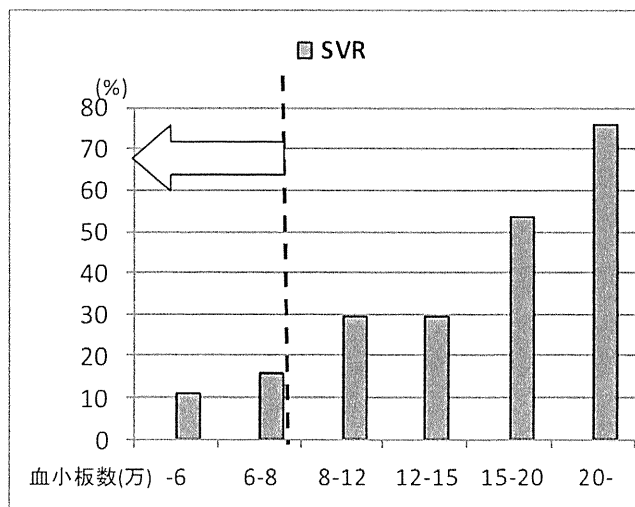


図 2-4B. 血小板数別に IFN 治療後の SVR 率

2.5 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学的に有意差： $P < 0.01$ 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 量が投与可能であった割合は増加しなかったが、症例数が少なく統計学的評価に適さない。

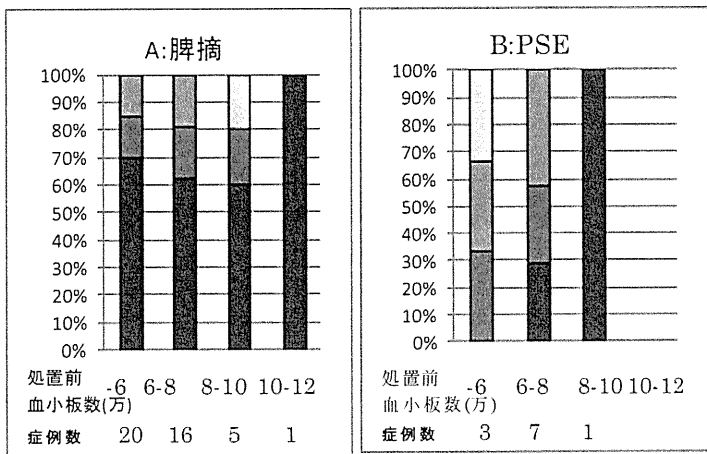


図 2-5. 処置前血小板数別の処置によるアドヒアランスの改善(A:脾摘； B:PSE)

2.6 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 2-6A 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に値しない。

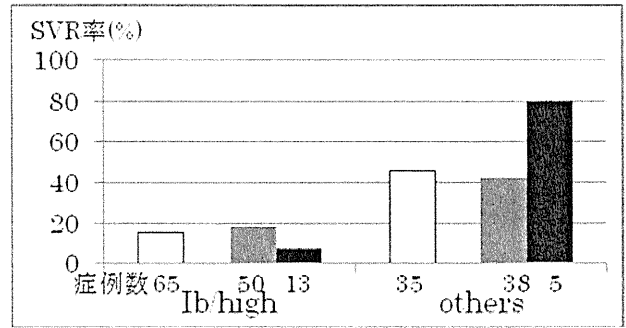


図 2-6A. SVR 率への脾摘、PSE の影響（血小板数 8 万未満）□無処置，■脾摘，■PSE

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 2-6B）。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。

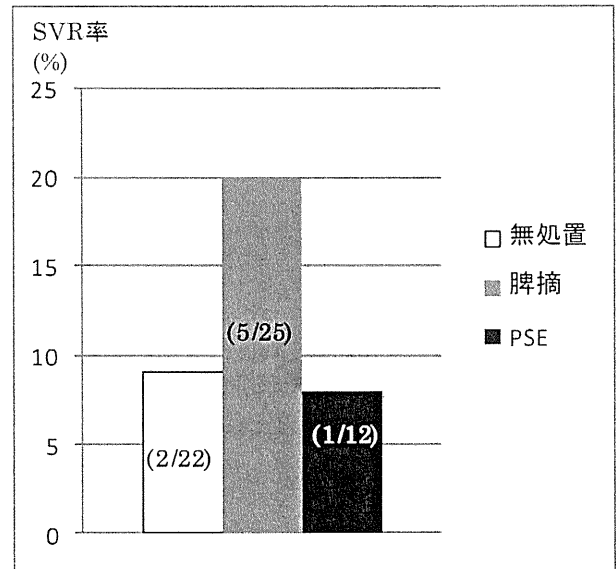


図 2-6B. 1b 高ウイルス例における IFN 治療後の SVR 率への脾摘、PSE の影響（血小板数 5 万以上～7 万未満）□無処置，■脾摘，■PSE

2.7 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 がみられなかった。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。

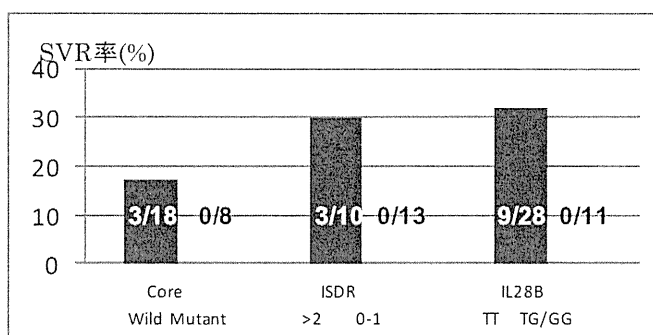


図 2-7. 1b High, 血小板数 8 万未満、脾摘例の SVR 率(PegIFN+RBV)に影響する因子

3. 診療ガイドライン

どの分野においても十分なエビデンスが示されている質の高い文献は少なく、ガイドラインは未だ試作的なものではあるが、現時点での班員の臨床経験を加味した上での一定の見解を示した。

3.1 診療ガイドラインの作成：別紙 1 に示す

3.2 ディシジョンツリーの作成：別紙 2 に示す

D. 考察

アンケート調査では、C 型慢性肝疾患において血小板数 8 万以上の症例では、脾摘・PSE なしで十分な IFN 量で治療導入が可能であったが、血小板数 8 万未満の症例の多くは IFN の投与量を減らして治療が開始されており、SVR を期待し難い

という結果であった。このため投与目的での脾摘・PSE の施行基準を 8 万未満または 5 万未満に設定している施設が多いと考える。

班員からの症例の検討においても、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 IFN 治療が困難であると考えられ、アンケート調査と同様の結果であった。また班員の属する専門施設では 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、やはり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た。

脾摘・PSE の効果に関して、アンケート調査では HCV genotype1b かつ高ウイルス量、以外の症例(Others)においては脾摘・PSE によって満足すべき IFN 治療効果が得られ、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 高ウイルス量症例では、これらの処置を行っても SVR 率は低率であり、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、肝硬変という患者側因子も難治であれば現行の治療では十分な効果が得られないと考えられた。

班員からの症例の検討においても血小板数 8 万未満症例、さらに血小板数が 5 万以上~7 万未満に限定した症例について無処置例、脾摘例、PSE 例の SVR 率を比較したが 1b 高ウイルス量では、

この3群に差がなくアンケート結果と同様にアドヒアランスの改善だけで大幅にSVR率は改善しないという結論を得た。しかしOthersでも無処置例と脾摘例の間に差がなく(PSE例は症例数が少なく解析できなかった)、アンケート調査ほどSVR率は高くなかった。Others症例においては無処置群と処置群の間でウイルス側の因子と患者因子(せめて血小板数が5万以上~7万未満に限定した症例)を合わせて再検討する必要があると考える。

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%弱の死亡例があったことである。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。さらに班員からの症例の検討において脾摘症例の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、どれか一つでもみられた症例はSVRがみられなかったことから、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り、とくに1b高ウイルス量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と考え。

脾摘術そのものに関しては、よほどリスクの高い症例でなければ、腹腔鏡下またはHALSによるアプローチで外科的侵襲を最小限に抑えれば、門脈血栓(治療可能)の発生は10-20%程度に認められるものの、比較的安全に脾摘は行いうる。一方、肝予備能が悪い症例に、侵襲の大きい開腹術を行うと(手術手技-同時に静脈郭清を

行っているなど-によるかもしれないが)、腹水、感染などに起因する死亡も起こりうる、といえるかもしれない。

アンケート調査、班員からの症例の検討において血小板低値例には肝線維化がF2以下の症例が約3割も含まれていた。この原因として、血小板数は低い但他的臨床所見から肝線維化進展例とは考え難い症例がむしろ積極的に肝生検されているためではないかと推測できる。いずれにせよこれらの症例には組織のサンプリングエラーも含まれているだろうが、一部にITPやMDSなどの血液疾患や肝線維化の程度と合致しない脾機能亢進症などが含まれていると考えられる。

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が実際的な治療法の選択肢の一つ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かった。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」の是非を問う調査、検討は意義があったと考える。

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. 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。
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

のが多かった。肺炎球菌ワクチン接種率は低かった。

3. その他なし。

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%、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。

6. 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、どれか一つでも存在した場合は 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

1. 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。

2. 脾摘時に肺炎球菌ワクチン接種率が低いのは問題である。

3. 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. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

【別紙 1】

- CQ-1-1. 血小板低値例では高値例に比べ、治療中の副作用発現率は高いのか？
- CQ-1-2. 血小板低値例では高値例に比べ、IFN やリバビリン投与量は標準投与量より低いのか？
- CQ-1-3. 血小板低値例では高値例に比べ、IFN やリバビリン投与時の副作用の発現率が高いのか？
○うつ症状の発現について
- CQ-1-4. 血小板低値例では高値例に比べ、SVR 率が低値なのか？
- CQ-2-1. 血小板数低値の C 型慢性肝疾患において、脾機能亢進症以外の症例はどの程度含まれているか？ また、どのような病態が考えられるのか？
- CQ-2-2. 血小板減少の原因が、脾機能亢進症か否かを如何に診断するのか？
①血液学的な検査
②画像診断
- CQ-2-3. 脾機能亢進症以外の症例では、どのような治療を行えば血小板低値を改善できるのか？
①H. ピロリ菌陽性例への除菌
②ITP 合併例への治療
- CQ-3-1. 脾機能亢進症合併 C 型慢性肝疾患に対して脾摘、PSE を行うと、IFN (+RBV) の adherence は向上するのか？
- CQ-3-2. 脾機能亢進症合併 C 型慢性肝疾患に対して脾摘、PSE を行うと、IFN (+RBV) 治療した場合と比して SVR 率は上昇するのか？
- CQ-4-1. IFN 治療を前提とした脾摘の対象患者は？
- CQ-4-2. 脾摘の標準術式と合併症(死亡含む)は？
- CQ-4-3. 成人脾摘並びに PSE 例に対する肺炎球菌ワクチンの投与はどうすべきか？
- CQ-4-4. 脾摘例に対する門脈血栓予防対策は？
- CQ-5-1. IFN 治療を前提とした PSE の対象患者は？
- CQ-5-2. PSE の標準術式と合併症(死亡含む)は？
①脾容量による術式の選択
②梗塞範囲の設定
- CQ-5-3. PSE 例に対する血栓予防対策は？
- CQ-6-1. 血小板低値の C 型慢性肝疾患に対する肝移植後に IFN 治療を行うことは可能か？: 肝移植と適応
- CQ-6-2. 肝移植後の最適な IFN 治療法は？
①治療開始時期
②治療法と効果
- CQ-7-1. 血小板数低値の C 型慢性肝疾患に対して IFN 少量長期投与の有効性は？
- CQ-7-2. IFN 少量長期投与の対象は？
- CQ-8. 血小板低値の C 型慢性肝疾患に対して、IFN 以外の治療法として肝庇護療法および線維化抑制療法の有効性および対象は？
- CQ-9-1. 血小板数低値の C 型慢性肝疾患に対して、IFN 以外の治療法として瀉血療法の有効性は？
- CQ-9-2. 瀉血療法の対象は？