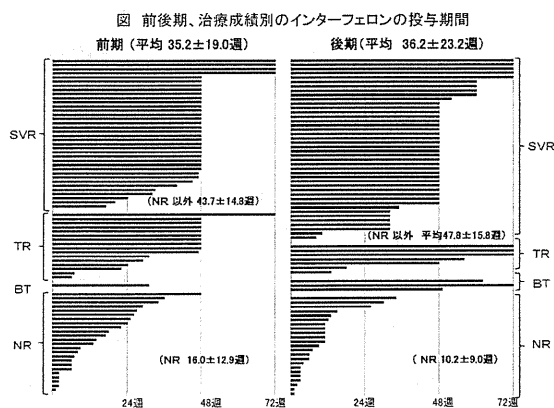


(42/75)、TR 9.3% (7/75)、BT 4.0% (3/75)、NR 30.7% (23/75)であった。後期は前期に比してSVR率が有意に高く、約10%のSVR率の向上を認めた。NR率は変化なく(前期30.8%、後期30.7%)、SVR率の向上はTR率の低下(前期21.8%、後期9.3%)によるものである(表)。

インターフェロンの平均投与期間は前期35.2±19.0週、後期が36.2±23.2週であった。平均投与期間は変わっていないが、その標準偏差は後期で大きくなっている。NR症例の平均投与期間は前期16.0±12.9週、後期が10.2±9.0週と短縮していた。いっぽう、NR以外の症例の平均投与期間は前期43.7±14.8週、後期が47.8±15.8週と延長し、その標準偏差も大きくなっている(図)。

表 患者背景および治療成績

		前 期	後 期
患者背景	男：女	50:28	37:28
	年 齢	56.4歳	56.1歳
治療成績	SVR	46.2% (36/78)	56.0% (42/75)
	TR	21.8% (17/78)	9.3% (7/75)
	BT	1.3% (1/78)	4.0% (3/75)
	NR	30.8% (24/78)	30.7% (23/75)



D. 考察

当院ではインターフェロン治療開始後のウイルス動態をより正確に把握し、より効率的な治療計画の立案するために2008年4月からHCV-RNAが陰性化するまでウイルス量を毎週測定している。2008年4月を基準に

前期と後期に分けて治療成績を比較すると、後期では約10%のSVR率の向上を認めた。

NR症例は、率では前後期で変化がないが後期では平均投与期間が短縮している。ウイルス動態を早めに把握することで、SVRの可能性がないNR症例を早めに見極めて中止しているものと考えられる。

SVR率の向上は、TR率の減少、すなわち一旦ウイルスが陰性化した症例(NR以外の症例)の再燃を減らしたことによるものである。

NR以外の症例の平均投与期間は延長し、その標準偏差は大きくなっているが、個々の症例のウイルス動態から適切なインターフェロン投与期間を設定した結果、再燃が抑えられたものと考えられる。

前後期でインターフェロンの平均投与量は変わっていない。集団として考えると、前期でおこなわれていたSVRの見込みがない症例や標準投与では過剰投与である症例に対する無駄な投与が、後期ではうまく再燃を防ぐのに振り向けられたことになり、ウイルス動態の把握により、医療経済的にもより効率的な治療がなされるようになったと考えられる。

E. 結論

当院において、Genotype1b、高ウイルス症例に対するPeg-IFN α -2b/RBV併用療法の治療成績は前期(2004年12月から2008年3月)に比べ後期(2008年4月から2010年9月)ではSVR率が約10%向上している。インターフェロンの平均投与期間は変化なく、より効率的な治療がなされるようになったと考えられる。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

PEG-IFN市販後のC型肝炎に対するIFN治療の変遷

研究分担者 米田 俊貴 国立病院機構京都医療センター 消化器内科医師

研究要旨 ペグインターフェロン α 2bが市販されて以後7年が経過し、現在は慢性C型肝炎に対する標準的治療薬となっている。実臨床でインターフェロン治療を行っている、どのような症例を対象に治療を行っているかが実感しづらいため、これまでの期間での症例を4期に分類し、時期別の治療対象・治療内容・著効率を比較した。次第に難治例中心の治療に推移していることを予想したが、実際には治療対象の分布に大きな変化がないことが明らかとなった。その一方、著効率は具体的な改善が示せておらず、今後新たな治療が導入されるにあたり、反省とともに治療に反映していかなければならないと実感した。

共同研究者

国立病院機構京都医療センター消化器科
前川高天、勝島慎二、島伸子、水本吉則、友野輝子、江坂直樹、遠藤文司、太田義之、太田励、田中義人、出口美智代

布（ジェノタイプ、ウイルス量、肝細胞癌の既往、過去の治療歴、年齢分布）、治療法の比較（リバビリンの併用、使用されたインターフェロン、治療期間の調整）、治療成績等を比較した。

A. 研究目的

ペグインターフェロン（以下PEG-IFN） α 2bが市販されて以後7年が経過し、現在はリバビルン併用PEG-IFN治療が慢性C型肝炎に対する標準的治療となっている。この間、PEG-IFN α 2aの適応拡大や延長投与の認可、公費による医療費助成、様々な効果予測因子の発見などの変化を経ている。今回、2004年から2011年までの8年間を4期に分け、時期の変遷によりIFN治療がどのような影響を受けてきたかを観察した。

B. 研究方法

当院のカルテシステムが電子化されて以降の期間（2004-2011）を2年ずつの4期に分類し、それぞれの時期における治療対象の分

C. 研究結果

治療対象分布を表1に示す。治療法進歩に伴い、治療が容易な症例は著効に導かれ、次第に難治例だけが取り残されていくことを想定したが、難治例であるグループ1症例、特にグループ1高ウイルス量症例は第1期が最も多く、その後の3期については大きな変動を示していないことがわかった。肝細胞癌の既往、過去のインターフェロン治療歴、平均治療回数にも一定の傾向はなし。対象患者の年齢も決して増加は認められなかった。

表2には治療内容の変遷を示した。2004年の大半はPEG-IFNを用いた併用療法が行えなかったため、併用療法の割合が7割に満たないが、その後は8割前後で推移しており、時期を追うにつれ積極的に併用療法を実施しているという傾向は特になし。使用インタ

ーフェロンについては、PEG-IFN α 2aとリ
バビリンの併用が2007年に認可され、その
後PEG-IFN α 2aの使用頻度が高まっている
ことがわかる。入院導入の割合も年次別の
大きな変化はなかった。近医（多くは紹介医）
での投与の割合は、時期が進むにつれ減少し
た。

図1は治療期間がどのように調整されたか
を示した。治療時期別のバーは下から順に標
準治療（添付文書通り）、延長（一般に保険
適応とされる延長症例）、延長（保険適応か
ら外れる延長）、短縮（副作用による短縮）、
短縮（効果良好による短縮）、それ以外の短
縮（自己中断など）と示した。

表1 患者背景

	2004-2005	2006-2007	2008-2009	2010-2011
グルーピング（括弧内はG1が占める割合）				
G1	75(67.0%)	60(58.3%)	76(55.9%)	70(57.9%)
G2+不明	37	43	60	51
G1高ウイルス量か否か（括弧内はG1 highが占める割合）				
G1 high	64(57.1%)	55(53.4%)	61(44.9%)	64(52.9%)
Others	48	48	75	57
肝細胞癌既往（括弧内は既往ありが占める割合）				
あり	15(13.4%)	13(12.6%)	17(12.5%)	17(14.1%)
なし	97	90	119	104
初回治療：再治療（括弧内は初回治療が占める割合）				
	82：30(73%)	64：39(62%)	102：34(75%)	89：32(74%)
平均治療回数（回）				
	1.3	1.6	1.4	1.3
年齢分布（歳）				
最高齢	74	76	81	79
中央値	60	57	59	59

表2 治療法の比較

	2004-2005	2006-2007	2008-2009	2010-2011
リバビルン併用の有無				
併用療法	77	82	111	91
単独療法	35	21	25	30
使用インターフェロン				
α 2aのみ	27	15	44	32
α 2bのみ	64	68	75	50
上記以外	21	20	17	11
入院導入の割合(%)				
入院導入	64	66	72	73
外来導入	36	34	28	27
病診連携投与の割合(%)				
近医と連携	28	12	11	10
当院のみ	72	88	89	90

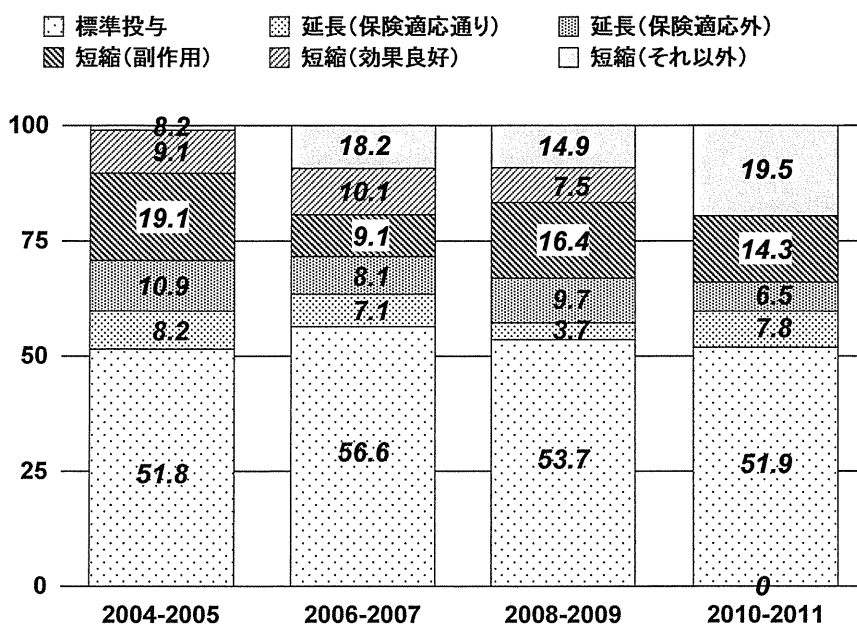


図1 治療期間の調節

表3. 著効率の比較

	2004-2005	2006-2007	2008-2009	2010-2011
G1 high	36	44	47	22
Others	77	69	66	62

表3には時期別の著効率を示した（少量持続投与などは除外）。2010-2011年については、治療開始症例中、非著効例は早く診断されるために著効率は低くなっている。これを除くと、著効率は時期を追っても特に高くなっているわけではなかった。

D. 考察

本研究は、インターフェロン治療の経験が深まるにつれ、次第に困難な症例が治療対象とされているのではないかと、それらの困難例に対してどのような工夫が施され、治療成績が維持・向上されているかを調べるために実施された。しかし、予想に反して対象症例に大きな変化が見られていないことがわかった。グループ1高ウイルス量の難治例が増加しているわけでもなく、肝細胞癌治療後にやむにやまれず投与している症例が増えているわけでもなく、何度も治療を反復している

超難治例が残ってきているわけでもなかった。全体に患者が高齢化していることはしばしば議論されているが、今回の対象では決して治療導入例が高齢化しているとは言えなかった。

その一方、治療内容は概ね一定であり、しかし著効率では目立った改善が示せておらず、今後の肝疾患診療を行う上で反省すべき点であると痛感した。さらに、病診連携投与が実践できている症例は次第に減少しており、これも別の観点から深く反省すべき点と考えた。

E. 研究発表

なし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

当院における非B非C型肝細胞癌の検討

研究分担者 島田 昌明 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科医長

研究要旨 当院における非B非C型肝細胞癌（HCC）35例の臨床像と予後について検討した。HCCにおける非B非C型は40.2%であり、原因としてアルコール性は40%、AIHが2.9%にみられた。非飲酒例の病理学的検討で8例中4例がNAFLDでその内1例がNASHであった。生活習慣病は糖尿病60%、高血圧45.7%、高脂血症25.7%に認め、BMI:25以上は23.5%であった。Child-Pugh A:65.7%と肝機能良好例が多かったが、TNM stage IV:40%、腫瘍最大径5cm以上:70.6%と進行例が多くみられた。BMI値が大きいほどTNM stage、腫瘍最大径、腫瘍個数、腫瘍マーカー（PIVKA-II）は不良となる傾向であった。TNM stage I/IIの予後は良好であったが、stage III/IVでBMI 25以上の予後は極めて不良であった。BMI高値例はHCC進行例で発見される傾向にあるため、特に生活習慣病合併例では経過に注意する必要があると考えられた。

研究協力者

1)名古屋医療センター消化器科

2)東名古屋病院消化器科

岩瀬弘明¹⁾、都築智之¹⁾、日比野祐介¹⁾、龍華庸光¹⁾、齋藤雅之¹⁾、横井美咲¹⁾、喜田裕一¹⁾、久野剛史¹⁾、田中優作¹⁾、平嶋 昇¹⁾²⁾

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）の原因として、B型やC型に比べ非B非C型の割合が増加してきており、2006年の第17回原発性肝癌追跡調査報告では非B非C型の割合は14.9%となっている。また、生活習慣病や肥満、NASH（nonalcoholic steatohepatitis）と肝細胞癌の関連性が報告されているが、未だ十分には検討されていないのが現状である。今回、当院で経験した非B非C型HCC症例の臨床像と予後について検討した。

B. 研究方法

対象は2009年1月から2011年12月までの3年間に当院でHCCと診断した87例のうち、血中HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性の非B非C型HCC 35例を対象とした。飲酒歴、糖尿病、BMI、高脂血症、高血圧、血液生化学検査結果、肝癌の病期、腫瘍径、腫瘍個数、腫瘍マーカー、予後などについて検討した。

C. 研究結果

全HCC 87例において、非B非C型は35例（40.2%）で、B型は10例（11.5%）、C型は42例（48.3%）であった。

非B非C型の男女比は26：9で平均年齢は74.3±9.4歳であった。非B非C型の原因としてアルコール性は14例（40%）、AIHが1例（2.9%）であり、非飲酒例の内、病理学的に検討した8例中4例がNAFLD（nonalcoholic fatty liver disease）でその内1例がNASHと考えられた。

生活習慣病は糖尿病21例（60%）、高血圧16例（45.7%）、高脂血症9例（25.7%）に認めた。また、BMI:25以上の肥満例を26.5%に認めた。生活習慣病合併例では非合併例と比べBMIが高値であった。

Child-Pugh Aが23例（65.7%）と多くを占め、B:4例（11.4%）、C:8例（22.9%）であった。背景肝（n=13）はF0:2例（15.4%）、F1:4例（30.8%）、F2:1例（7.7%）、F3:2例（15.4%）、F4:4例（30.8%）とF0-F3が69.2%であった。一方、TNM 分類はstage I:3例（8.6%）、stage II:13例（37.1%）、stage III:5例（14.3%）、stage IV:14例（40%）で、腫瘍最大径は2cm未満:3例（8.8%）、2cm以上5cm未満:7例（20.6%）、5cm以上:24例（70.6%）と進行例が多くみられた。腫瘍個数は1個:22例（62.9%）、2個:4例（11.4%）、3個:2例（5.7%）、4個以上:7例（20%）、AFP（ng/ml）は20未満:18例（52.9%）、20以上1000未満:6例（17.6%）、1000以上:10例（29.4%）、PIVKA-II（mAU/ml）は40未満:5例（15.6%）、40以上1000未満:10例（31.3%）、1000以上:17例（53.1%）であった。

BMI:25以上ではTNM stage IV:55.6%、腫瘍最大径5cm以上:77.8%、腫瘍個数4個以上:33.3%、AFP 1000以上:22.2%、PIVKA-II 1000以上:62.5%であり、BMIとTNM stage、腫瘍最大径、腫瘍個数、腫瘍マーカー（PIVKA-II）との関係は、いずれもBMI25以上で不良となる傾向がみられた。

全症例の2年生存率は50.7%であった。TNM stage I/IIの2年生存率は90%と予後良好であったが、stage III/IVは21.3%と予後不良であった。さらにstage III/IVでBMI25未満の2年生存率は23.1%、BMI25以上では0%とstage III/IV症例でBMI 25以上の症例は極めて予後不良であった。

D. 考察

最近、肥満が発癌に関与するとの報告がなされてきており、特にBMI高値では有意にHCC発癌リスクが増加すると言われている。また、NASH関連では糖尿病と高血圧の合併が多くみられ、生活習慣病との関連が認められている。今回の検討でも糖尿病は60%、高血圧が45.7%に認めており、NASHを含むNAFLDが非飲酒例の半数を占めたことは注目すべきことであった。

今回のHCC全体に対する非B非C型の割合は40.2%で、2006年の第17回原発性肝癌追跡調査報告の14.9%と比べ非B非C型の占める割合が多かった。近年、B型およびC型肝炎ウイルスに対する核酸アナログ療法やインターフェロン療法の進歩と共に、メタボリック症候群を背景にNASHを含むNAFLDが急速に増加しており、NASH関連疾患が非B非C型HCCの発生増加に深く関係しているものと考えられた。

ウイルス性HCCと比べ、非B非C型HCCの背景肝は肝機能が良く、肝硬変例が少ないことから、早期にHCCと診断された症例の予後は良好であったが、半数以上の症例（54.3%）はTNM stage III/IVの進行した時期に発見され、しかも腫瘍最大径5cm以上が77.8%と大多数を占めたことは残念なことであった。

BMI高値例ではHCC進行例で発見されることが多く、しかも予後が極めて不良であったことから、生活習慣病を合併する肥満患者の生活指導および肝スクリーニングは今後、極めて重要となってくるものと考えられた。

E. 結論

非B非C型HCCは生活習慣病の合併率が高く、NASHからの発癌症例も認めた。さらにBMI値が高い症例ほど進行してHCCが発見される傾向にあるため、特にBMI高値で生活習慣病を合併している症例では経過に注意する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 平嶋昇, 岩瀬弘明, 都築智之, 神谷麻子, 横井美咲, 斎藤雅之, 玉置大, 龍華庸光, 日比野佑介, 島田昌明, 後藤秀実. 前インターフェロン非治癒の1b高ウイルス量C型慢性肝炎に対する二重濾過血漿交換併用ペグインターフェロン・リバビリン療法(第2報) 肝臓52;575-583:2011.

2. 学会発表

1) HBV/HIV重複感染例に対するTDF/FTCを含むHAART施行例の検討 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 日比野祐介, 龍華庸光, 玉置大, 斎藤雅之, 神谷麻子, 横井美咲, 平嶋昇, 後藤秀実. 第15回日本肝臓学会大会 2011.10.20. マリンメッセ福岡

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

HIV/HCV重複感染に対するペグインターフェロン/リバビリン併用療法の治療成績

都築 智之 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科医長
研究分担者 島田 昌明 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科医長

研究要旨 名古屋医療センターにてHIV、HCV重複感染10症例に対しペグインターフェロン、リバビリン併用療法が行われた。HCV genotypeは、1bが3例、3bが2例、2b, 2c, 3a, 4a, 6nがそれぞれ1例ずつであった。9例に抗HIV療法が併用され、そのうち5例で抗HIV剤の変更が行われた。予定治療完遂例は7例であった。全例で治療中に重篤な有害事象は認めなかった。HCVの持続的ウイルス陰性化は、genotype 1または4で4例中1例（25%）、1または4以外で6例中5例（83%）に認められた。HIV、HCV重複感染症例に対する本治療法は、安全で有用な治療と考えられた。

研究協力者

- 1) 名古屋医療センター 消化器科
- 2) 東名古屋病院 消化器科
- 3) 名古屋医療センター 感染症科
- 4) 国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター
- 5) 名古屋医療センター 臨床研究センター
岩瀬弘明¹⁾, 島田昌明¹⁾, 平嶋 昇¹⁾²⁾, 日比野祐介¹⁾, 龍華庸光¹⁾, 齋藤雅之¹⁾, 横井美咲¹⁾, 喜田裕一¹⁾, 久野剛史¹⁾, 田中優作¹⁾, 横幕能行³⁾, 藤崎誠一郎⁴⁾, 杉浦 互⁵⁾

A. 研究目的

HIV、HCV重複感染例における、ペグインターフェロン（PEG-IFN）、リバビリン（RBV）併用療法は、多剤併用抗HIV療法（highly active anti-retroviral therapy : HAART）との相互作用の問題や、HCV genotypeの多様性においてHCV単独症例に対する治療と異なる側面を有する。今回、名古屋医療センターにおける同治療の現状を検討し、その問題点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2004年12月から2011年4月までに当院でPEG-IFN、RBV併用療法を行ったHIV、HCV重複感染例全症例を対象に、患者背景、HCV genotype、投与薬剤のadherence、治療成績、副作用を検討した。HCV genotypeは、C/E1およびNS5B領域の塩基配列に基づいて分類した。

治療における薬剤選択と投与量は、HCV単独感染に対する治療に準じて行われたが、全例PEG-IFN α 2bが用いられた。投与期間は、genotype 1または4では48から72週、genotype 1または4以外では24から48週を目標とし、genotype、副作用および治療反応性に応じて決定した。

C. 研究結果

対象症例の背景因子と治療結果をTable 1に示す。対象症例は10例、男性7例、女性3例、平均年齢は40.5 \pm 12.7歳で、女性は3例とも40歳未満であった。人種は、黄色人種が8例、白色人種が2例（症例3、7）であった。推測感染地域は、国内が5例と半数にとどま

っており、そのうちの2例（症例1、6）は血友病に対する輸入非加熱血液製剤が感染源と考えられた。感染経路は先述の2例が輸入非加熱血液製剤、4例が男性同性愛、2例が経静脈麻薬常習、2例が不明であった。HCV genotypeは、1bが3例、3bが2例、2b, 2c, 3a, 4a, 6nがそれぞれ1例ずつであった。ウイルス量は全例5 logIU/ml以上であった。C型慢性肝炎の推測罹病期間は平均9.9±2.3年で、6例において10年以内と比較的短かった。なお、全例においてHBs抗原は陰性であった。

治療期間は、治療反応性不良や副作用にて治療中断となった3症例を含め、最短で12週、最長で48週であった。Genotype 1または4の症例では4例中2例（50%）において48週投与が行われ、1例では治療反応性不良にて32週で、1例ではインフルエンザ様症状の副作用にて24週で中止となった。Genotype 1または4以外の6例においては、3例（50%）で

48週、2例（33%）で24週の投与が行われ、1例で治療反応性不良にて12週で中止となった。

治療成績は、全体でみると持続的ウイルス陰性化（SVR）を6例（60%）に認めた。genotype 1または4高ウイルス症例においてSVRは4例中1例（25%）、無効1例、治療中の再燃（breakthrough）1例、治療後の再燃1例であった。Genotype 1または4以外の症例では、SVRを6例のうち5例（83%）に認め、無効1例であった。

PEG-IFN、RBV併用療法中の血球減少に対して4例でPEG-IFNの減量を、2例でRBVの減量が必要であった。PEG-IFNのadherenceは最低で50%、RBVのadherenceは最低で65%であった。治療経過全般を通じて全例において重篤な副作用は認めなかった。

Table 1. 患者背景とPEG-IFN/RBV併用療法の効果

症例	性	年齢	推定感染地域	HCV genotype	ウイルス量 (log/ml)	PEG-IFNの adherence	RBVの adherence	HCV-RNA 陰性化時期	治療期間	治療効果
1	M	30歳代	国内*	1b	6.0	100%	100%		48週	NR
2	M	40歳代	国内	1b	6.0	100%	100%	4週	48週	SVR
3	F	20歳代	ヨーロッパ	1b	6.1	50%	100%	8週	32週	BT
4	M	60歳代	国内	2b	6.4	70%	65%	8週	48週	SVR
5	M	30歳代	国内	2c	7.0	100%	100%	8週	24週	SVR
6	M	40歳代	国内*	3a	5.9	70%	70%	8週	48週	SVR
7	M	30歳代	南アジア	3b	6.3	100%	100%	4週	24週	SVR
8	F	30歳代	東アジア	3b	6.8	50%	100%		12週	NR
9	F	30歳代	東南アジア	4a	5.8	100%	100%	16週	24週	Rel
10	M	50歳代	東南アジア	6n	6.7	100%	100%	8週	48週	SVR

* ; 国内での輸入非加熱製剤による感染, PEG-IFN ; ペグインターフェロン, RBV ; リバビリン, NR ; non-response, SVR ; sustained virological response, Rel ; relapse, BT ; breakthrough

Table 2にHIVに対する治療について示した。PEG-IFN、RBV併用療法開始前のCD4陽性細胞数は323から935であったが、併用療法中の白血球の減少に伴い全例でその減少を認めた。日和見感染症を発症し易いとされるCD4陽性細胞数200/ μ l以下への減少は

3例に認めたが、全症例において治療中に日和見感染症の合併は認めていない。PEG-IFN、RBV併用療法開始前のHIV-1定量値は7例で検出感度以下であり、それ以外の症例も低値な症例が多かった。1例（症例1）で5.0 log/mlであったが、この症例は経過観

察のみでCD4陽性細胞数が500以上を維持していた。HAARTについては、この1例を除いて9例にPEG-IFN、RBV併用療法開始前から行われていた。PEG-IFN、RBV併用療法の開始にあたって、4例がジドブジン（AZT）から他の核酸系逆転写酵素阻害剤に変更が行われた。変更時期については1例でPEG-IFN、RBV併用療法開始2週後、1例で同併用療法開始とほぼ同時期に、他の3例は

同併用療法の開始6から24週前に変更されていた。また、非核酸系逆転写酵素阻害剤のエファビレンツ（EFV）は抑鬱などの精神症状を来しやすいことを理由に、PEG-IFN、RBV併用療法導入に当たって2症例において他の薬剤に変更が行われた。なお、症例3はHAARTに対するadherenceが不良なため、治療中にHIVの再活性化が認められたが、CD4陽性細胞数は200以上を維持していた。

Table 2. HIV治療の状況

症例	IFN前CD4陽性細胞数 (μl)	IFN投与中のCD4陽性細胞数最少値 (μl)	IFN前HIV-1定量 (log/ml)	IFN投与中のHIV-1定量最高値 (log/ml)	HIV治療 (HAART)	HIV治療の変更	HIV治療の変更時期
1	631	455	5.0	5.0	なし		
2	599	344	検出せず	検出せず	<u>AZT</u> , 3TC, NVP	<u>ABC</u> , 3TC, NVP	IFN導入 12週前
3	599	393	検出せず	4.3	TDF, FTC, EFV		
4	488	111	検出せず	検出せず	ABC, 3TC, LPV/r		
5	532	416	検出せず	検出せず	<u>AZT</u> , <u>3TC</u> , <u>EFV</u>	<u>TDF</u> , <u>FTC</u> , <u>RAL</u>	IFN導入時
6	461	116	1.1	1.1	<u>AZT</u> , 3TC, LPV/r	<u>TDF</u> , 3TC, LPV/r	IFN導入 2週後
7	590	344	検出せず	検出せず	TDF, FTC, <u>EFV</u>	TDF, FTC, <u>RAL</u>	IFN導入 24週前
8	711	533	検出せず	検出せず	TDF, FTC, FPV		
9	323	119	1.6	1.6	<u>AZT</u> , 3TC, SQV-HGC, RTV	<u>ABC</u> , 3TC, SQV-HGC, RTV	IFN導入 6週前
10	935	490	検出せず	検出せず	d4T, 3TC, NVP		

AZT; ジドブジン, 3TC; ラミブジン, NVP; ネビラピン, ABC; アバカビル, TDF; テノホビル, FTC; エムトリシタピン, EFV; エファビレンツ, LPV/r; ロピナビル (少量リトナビル含有), RAL; ラルテグラビル, FPV; ホスアンプレナビル, SQV-HGC; サキナビル, RTV; リトナビル, d4T; サニルブジン

D. 考察

今までのところ、HIV、HCV重複感染におけるC型慢性肝炎治療は、HCV単独感染と同様にPEG-IFN、RBV併用療法を中心に行われてきている。

今回、当院でのHIV、HCV重複感染症例におけるC型慢性肝炎に対するPEG-IFN、RBV併用療法の現状を検討したところ、忍

容性にはおおむね問題がなかった。一部症例でHIVに対する治療内容の変更を必要としたが、重篤な合併症は経験しなかった。ただし、経過中には全ての症例で白血球減少を認め、それに伴ってCD4陽性細胞数も減少を認めた。PEG-IFNの投与量は通常C型慢性肝炎治療に準じて好中球数に応じて適宜増減を行い、結果的にはほぼCD4陽性細胞数にあわ

せたIFN投与量の増減が行われていた。3例でCD4陽性細胞数 $200/\mu\text{l}$ を下回ったが、治療中の日和見感染の合併症は認めなかった。

治療を受けた症例のHCV genotypeは1が3例、4が1例でそれら以外が6例であった。Genotype 1の症例が少なかったのは、難治が予測され治療開始を躊躇する症例が多かった結果と考えられる。我が国における血友病症例などでの輸入非加熱血液製剤による感染では、1a, 1bがそれぞれ約30%、3aが約20%と推測されている。HIV、HCV重複感染症例の中でも血液製剤以外での感染症例ではgenotypeは多様である。今回、治療を受けた患者のうち5症例は海外での感染と推測され、うち3症例（症例3、7、8）は海外出身者であった。推定感染地域から考えても、今回の症例群は日本でのHCV単独感染例における感染経路とは異なり、その結果genotypeの分布も異なる結果となっている。

今回の治療効果としてはgenotype 1または4の症例ではSVRを認めたのは1例のみで結果としては芳しいものではなかった。一方、genotype 1または4以外の症例では治療効果は良好で多くの症例でSVRを認めた。この結果は、HCV単独感染症例で予測されるものと同様な結果であった。

同療法の治療期間については、2011年に発表された我が国の抗HIV治療ガイドラインにおいて、response guided therapyが推奨されている。具体的には、HCV-RNAが4週目に陰性のrapid virological response (RVR)を認めれば、genotype 1または4で48週間、1または4以外で24週間の投与が、RVRを達成しなければ、genotype 1または4で72週間、1または4以外で48週間の投与が推奨されている。今回の症例のうちSVRを認めた6症例についてガイドラインで示された内容と比較検討すると、genotype 1または4でSVRを達成した1症例（症例2）では、RVRを認めた後、ガイドラインと合致した48週投

与にてSVRを達成している。一方、Genotype1 または4以外でSVRを達成した5症例では、1例（症例7）でRVRを経て24週投与、3例（症例4、6、10）で8週目のウイルス陰性化を経て48週投与とガイドラインに合致した治療でいずれもSVRを認めた。ここで注目すべきなのは、genotype 1または4以外の2例（症例4、6）でPEG-IFN、RBVのadherenceは決して良好ではなかったが、単独感染の投与期間より長い48週間の投与を行ったところSVRを認めていることである。両症例ともHCV-RNAの陰性化時期は5週目以降で、結果的には現在のガイドラインに沿った形での治療を行っていた。ガイドラインに示されている response guided therapy では、単独感染よりやや長めの投与期間が設定されているが、adherenceが比較的不良な症例に対しても対応可能な内容と考えられ、現在当院でも、この内容に沿った治療が行われている。

今回治療を受けたgenotype 1bの症例のうち、PEG-IFN α 2a、RBV併用療法の保険適応が認められた2007年以降に治療を開始された症例が1例（症例2）のみあったが、全例PEG-IFN α 2bを用いた治療が行われた。一般にPEG-IFN、RBV併用療法において、PEG-IFN α 2aを用いる方がPEG-IFN α 2bでの治療よりもわずかにSVR率が高く有害事象は同程度との報告が多い。一方、HIV、HCV重複感染症例では、両薬剤のSVR率に差がなく、PEG-IFN α 2aの方がより血球減少が高度であるとの報告もある。前出のガイドラインにおいても、PEG-IFN、RBV併用療法においてPEG-IFN α の種類にまでは言及しておらず、症例ごとに各薬剤の特徴を考慮して使用すべきと考えられる。

また、本療法の注意事項として、PEG-IFN及びRBVと抗HIV薬との相互作用についての報告も散見されている。一般に抗HIV薬はPEG-IFNとの相互作用はないとされている

が、一方でいくつかの抗HIV薬はRBVとの相互作用が報告されており注意が必要である。特に核酸系逆転写酵素阻害剤であるAZTは血液毒性が比較的高度であるがRBVとの併用で重篤な貧血を起こすことから原則併用禁忌である。今回、AZTを使用した状態でPEG-IFN、RBV併用療法が開始されたことにより、急速に貧血を呈し一時PEG-IFN、RBV併用療法が中止となった症例（症例6）が存在した。その後、AZTをTDFに変更することで速やかに貧血は改善しPEG-IFN、RBVの48週間投与を行うことができた、また、核酸系逆転写酵素阻害剤であるジダノシン（ddi）とサニルブジン（d4T）は、ミトコンドリア障害による乳酸アシドーシスや膵炎を生ずる危険があり、RBVとの併用で細胞内濃度が上昇することでその頻度が増大すると報告されており、特にddiは併用禁忌である。但し、他の核酸系逆転写酵素阻害剤においても乳酸アシドーシスや膵炎のリスクは存在しており、血中乳酸値を測定するなどの注意を払って治療に当たるべきである。

相互作用ではないが、非核酸系逆転写酵素阻害剤であるEFVは抑鬱などの精神神経症状を来しやすいため、PEG-IFN投与に当たっては多剤への変更が望ましいとされている。今回の症例でも3症例でEFVが使用されていたが、PEG-IFN、RBV併用療法の開始に当たって2症例で薬剤の変更が行われていた。

今後の展望としては、HCVに対するプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルとの併用によるC型慢性肝炎の治癒率向上が期待されているが、今のところHIV、HCV重複感染症例に対するテラプレビルの投与についての報告は限られており、抗HIV薬との相互作用の全貌が明らかになっているとは言い難く、現在も検討途中の段階である。

E. 結論

今回の検討でHIV、HCVの重複感染症例に対するPEG-IFN、RBV併用療法は、適切な抗HIV療法のもとで行えば安全で有効な治療と考えられた。特に、genotype1または4以外の症例では、単独感染より長期間の治療を行うことで良好な治療成績を得ることができた。今後は、genotype 1高ウイルス症例を主とした難治例に対するテラプレビル、PEG-IFN、RBV併用療法による治療成績の向上が期待されている。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) HIV陽性の慢性C型肝炎症例におけるPEG-IFN、RBV併用療法の成績 都築智之、岩瀬弘明、島田昌明、平嶋 昇、日比野祐介、渡邊久倫、龍華庸光、斉藤雅之、玉置 大、神谷麻子、寺尾美咲、浦岡正尚、濱口元洋、横幕能行、藤崎誠一郎、杉浦 互、後藤秀実、第96回日本消化器病学会総会（2010年4月23日、新潟市）

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

肝炎・肝がん地域連携の現状と今後の課題

研究分担者 杉 和洋 国立病院機構熊本医療センター 消化器内科医長

研究要旨 肝疾患の予防と早期発見ならびに医療の均てん化を図り、医療の質および患者の生活の質の向上させるためには診療連携拠点病院、二次医療圏の基幹病院とかかりつけ医の緊密な連携が重要となる。これら連携を円滑に行うツールとしての地域連携クリティカルパス（連携パス）が運用され始めてきている。熊本県肝臓専門施設のアンケート調査結果より、肝炎・肝がんの地域連携の現状と種々の問題点が明らかになった。肝炎の連携は3年間で増加していたが、肝がんの連携はまだ十分に確立されていなかった。肝がんは、他のがんに比べ再発の可能性が高く、アウトカム（エンドポイント）が設定し難い。背景に高率に肝炎や肝硬変が合併するためこれらの治療を含めた連携が必要であり、そのためには専門性に応じた連携施設の役割分担を設定する必要がある。肝がんの連携の確立は今後の課題である、また肝炎対策とがん対策における行政面からの連携も必要である。

研究協力者

熊本医療センター 消化器内科
田島知明、吉成元宏、尾上公浩、小林起秋、
村尾哲哉、中田成紀、前田和弘

本研究では、肝炎・肝がんの地域連携の現状と今後の課題を明らかにし、肝炎および肝がん連携パスを運用することで、包括的な肝疾患診療の機能分担と連携による地域完結型医療を構築し、医療の質と効率を向上させることを目的とする。

A. 研究目的

現在、国・地方自治体を挙げて肝炎・肝がん対策がなされている。平成22年1月に肝炎対策基本法が施行され、肝炎医療の均てん化が図られるとともに肝炎治療特別促進事業が見直され、肝疾患診療拠点病院が設置されている。

また肝がんに関しては平成19年4月にがん対策基本法が施行され、都道府県がん診療連携拠点病院とともに地域がん診療連携拠点病院が設置されている。これらの肝炎・肝がん対策基本法の骨子は、疾患の予防と早期発見ならびに医療の均てん化を目的としているが、目指すところは医療の質および患者の生活の質の向上である。そのためには診療連携拠点病院、二次医療圏の基幹病院とかかりつけ医の緊密な連携が重要となる。

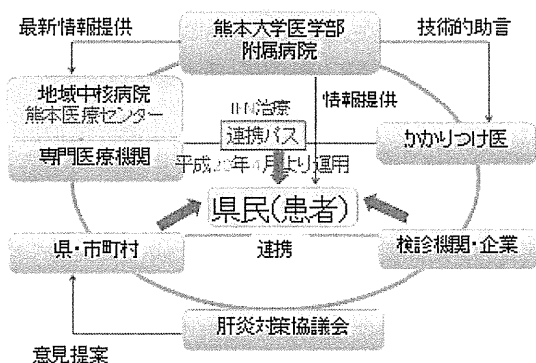
B. 研究方法

当院では平成20年4月よりC型慢性肝炎地域連携パスを運用し、地域医療連携を構築している（図1）。平成22年4月の診療報酬改定以後、その他の地域中核病院でも連携パスを運用し始めている。C型慢性肝炎連携パス運用の実態とその問題点を明らかにする目的で、平成23年6月に熊本県肝臓専門14施設に対してC型慢性肝炎診療と連携パスの運用およびその問題点に関するアンケート調査を行った。調査項目は、1. 平成22年4月から平成23年3月までのIFN導入数、2. 地域連携クリティカルパスの運用率、3. 運用している場合自施設で作成か多施設のものを利用か、4. 運用していない場合その理由、5. 地

域連携クリティカルパスを運用した感想、6. 地域連携クリティカルパスに期待すること、の6項目とした。

一方、肝がんの連携パスに関しては、平成22年2月に熊本県主導で肝がん連携パス「肝がん私のカルテ」の運用を開始した。当院では平成23年3月より「肝がん私のカルテ」の運用を開始した。肝炎と同様に肝がん診療と連携パスの運用およびその問題点に関するアンケート調査を行った。調査項目は、1. 平成22年4月から平成23年3月までの肝がん治療症例数、2. 肝がん地域連携クリティカルパスの運用数、3. 運用している場合そのまま運用か一部改変して運用か、4. 運用していない場合その理由、5. 肝がん地域連携クリティカルパスを運用した感想・意見、の5項目とした。

図1. 熊本県における肝疾患診療ネットワーク



C. 研究結果

熊本県の肝臓専門14施設へのアンケート調査結果では8施設と半数以上の施設で連携パスを運用していた。特に治療数の多い施設で運用率が高い傾向がみられた。連携施設とのコミュニケーションの向上や連携施設での診療内容と予定が把握できるといった回答が寄せられた（表1）。

肝がんの連携に関しては、14施設のうち4施設で連携パスを運用し、2施設は10例以上だが、他の2施設は1例にすぎなかった。運用していない理由としては、自施設で治療を完遂する、肝がんの特殊性すなわち高頻度の再発や背景肝疾患の治療の必要性といった回答が多かった（表2）。

D. 考察

IFN療法連携パスは、平成20年4月に当院で運用を開始した時点では、熊本県下では当院を含め2施設での運用にすぎなかった。3年経過した平成23年6月では熊本県肝臓専門14施設中8施設と半数以上の施設で連携パスを運用していた。パスの有用性の認識に加え、平成22年4月の診療報酬改定による肝炎IFN治療計画料および連携加算の新設も連携パス運用拡大のインセンティブになっていると考えられる。

肝がんは、がん治療連携計画策定料およびがん治療連携指導料が新設されたにもかかわらず連携パスの運用数が少なかった。肝がんは他のがん比べ再発の可能性が高く、アウトカム（エンドポイント）が設定し難い。背景に高率に肝炎や肝硬変が合併するためこれらの治療を含めた連携が必要であることも、他のがんの連携と違った複雑さがある。そのため自施設のみで治療を完遂する施設が多く、これらの点が連携パスの運用が少ない要因と考えられた。

肝がんは、高い再発の可能性や背景に高率に肝炎や肝硬変が合併するためこれらの治療を含めた連携が必要であり、そのためには専門性に応じた連携施設の役割分担を設定する必要がある。肝がん初回治療後に再発が起こった場合、治療法に応じて別の医療機関に治療を依頼する場合があります。これらの点を踏まえ、情報共有のツールとしてのクリティカルパス作成を行う必要がある（図2）。

図2. 肝炎・肝がん連携の課題

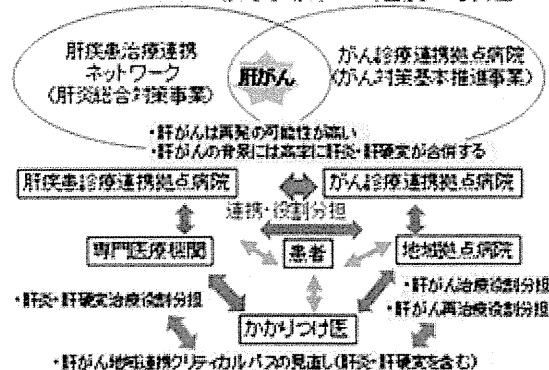


表1. 熊本県内の肝臓専門施設でのアンケート調査 平成23年6月

C型肝炎インターフェロン治療に関して
14施設中14施設回答(回答率100%)

* 赤字は肝疾患拠点病院・地域中核病院

1. 平成22年4月から平成23年3月までのIFN導入数

- ① 30以上
- ② 20-29
- ③ 10-19
- ④ 5-9
- ⑤ 1-4
- ⑥ 0

医療機関	A	B	C	D	E	G	I	J	K	L	M	N	O	P
4	○	○	○	○										
2					○	○								
6							○	○	○	○	○			
1													○	
0														
1														○

2. 地域連携クリティカルパスを運用していますか

- ① はい
 - a) 導入症例の75%以上
 - b) 50-75%
 - c) 25-50%
 - d) 25%未満
- ② いいえ
- ③ これから導入を考えている

8	○	○	○	○	○		○						○	○
4	○	○												○
0														
0														
4				○	○		○						○	
6						○		○	○	○	○			○
0														

2-1運用している場合

- ① 自施設で作成
- ② 他施設のものを利用

5	○	○	○										○	○
3					○	○	○	○						

2-2運用していない場合、その理由は

- ① 自施設で治療を完遂するから
- ② 特に必要と考えていない
- ③ 連携先からの要望がない
- ④ その他

3					○	○				○				
2						○		○						
3								○	○		○			
1														○

かかりつけ医に
任せられない
(成績が下がる)

3. 地域連携クリティカルパスを運用した感想

- ① 外来診療が円滑になった
- ② 患者とのコミュニケーションが向上した
- ③ 連携機関とのコミュニケーションが向上した
- ④ 基幹病院での診療内容と予定が確認できる
- ⑤ 連携機関での診療内容と予定が確認できる
- ⑥ その他

2		○	○											
1			○											
4	○												○	○
1			○											
3			○	○	○									

消化器内科
常勤医不在

副作用も確認できる データの記載が面倒 記載が面倒

4. 地域連携クリティカルパスに期待することがあれば記入してください

データ書き込みに時間が取られる点が改善されれば使いたい 医師以外が記載できるようになると楽になる
連携機関で治療の参考になり、分かりやすくすること カルテとは別に手間がかかるのが解消できれば導入が増える

表2. 熊本県内の肝臓専門施設でのアンケート調査 平成23年6月

II. 肝がん(肝細胞癌)に関して

* 赤字はがん拠点病院

1. 平成22年4月～平成23年3月 肝がん治療症例数

- ① 30以上
- ② 20-29
- ③ 10-19
- ④ 5-9
- ⑤ 1-4
- ⑥ 0

医療機関	A	B	C	D	E	G	I	J	K	L	M	N	O	P
7	○	○	○	○			○		○					○
4							○		○		○		○	
3					○							○		○
0														
0														
0														

2. 「肝がんわたしのカルテ」を運用していますか

- ① はい
 - a) 6例以上
 - b) 5例
 - c) 4例
 - d) 3例
 - e) 2例
 - f) 1例
- ② いいえ
- ③ これから導入を考えている

4			○	○									○	○
2			○	10										○15
0														
0														
0														
2				○									○	
8	○				○	○	○	○	○	○	○			
2		○											○	

2-1運用している場合

- ① そのまま運用
- ② 自施設で一部改変している

3			○	○									○	
1														○

2-2運用していない場合、その理由は

- ① 自施設で治療を完遂するから
- ② 特に必要と考えていない
- ③ 連携先からの要望がない
- ④ 患者からの要望がない
- ⑤ 統一パスが煩雑で運用しづらい
- ⑥ 運用までの手続きが面倒
- ⑦ 肝がんの特殊性(再発、背景肝疾患治療)
- ⑧ その他

6	○					○		○	○	○	○			
1						○								
1							○							
2	○													
1														○
1						○								
4						○	○	○					○	
2						○	自施設で改変中							○大学に送る

3. 「肝がんわたしのカルテ」に対する感想・意見

患者さんにとっては有用 肝炎よりも複雑で難しい 地域医療機関の啓蒙が必要
診療情報提供書の代わりになれば使いたい 医師の仕事量が減るように工夫してほしい
紹介元で3-4か月ごとにデータを教えてもらおうと基幹病院の負担軽減になる

また肝がんは、肝炎総合対策事業としての肝疾患治療連携ネットワークと5大がんを中心とするがん対策基本推進事業としてのがん診療連携拠点病院ネットワークが重複する位置にあり、行政面からの連携も必要である。

E. 結論

肝炎・肝がんの地域連携の現状を踏まえ、今後の課題を明らかにした。肝炎の連携は確立されつつあるが、肝がんの連携の確立は今後の課題である。肝炎および肝がん診療相互の連携が必要であり、そのツールとして肝炎および肝がん連携パスを総合的に運用することで、包括的な肝疾患診療の機能分担と連携による地域完結型医療を構築し、医療の質と効率を向上させる可能性が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 杉 和洋. シンポジウム1. 地域連携クリティカルパスの現状と今後の課題：肝炎・肝がん地域連携クリティカルパス—現状と今後の課題. 日本医療マネジメント学会第13回学術集会、2011年6月、京都
- 2) 上田奈々枝、古川美由紀、西山慎吾、岩下えみ、田中幸子、杉 和洋、平池美香子、椿 裕子. 患者の視点に立ったインターフェロン地域連携クリティカルパスの改訂と運用. 日本医療マネジメント学会第13回学術集会、2011年6月、京都
- 3) 椿 裕子、大野仁美、近藤高弘、立石容子、石崎明子、西山慎吾、田中幸子、平池美香子、杉 和洋. 患者の視点に立った地域連携クリティカルパスの改訂～IFNパスポートを活用した管理栄養士の関り～. 第65回国立病院総合医学会、2011年10月、岡山
- 4) 杉 和洋、田島知明、吉成元宏、小林起

秋、尾上公浩、村尾哲哉、中田成紀、前田和弘. 肝炎・肝がん地域連携の現状と今後の課題. 第39回日本肝臓学会学西部会、2011年12月、岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

PBCにおけるUDCA増量投与の検討

研究分担者 石田 仁也 国立病院機構西埼玉中央病院 消化器科医師

研究要旨 近年、抗gp210抗体はPBCに極めて疾患特異性が高く、薬物の治療効果の判定やPBCの予後予測ができる可能性が示唆されている。今回我々は、UDCA投与量と抗gp210抗体との関係を明らかにするため、UDCA 600mg投与群と900mg投与群における抗gp210抗体価の推移について比較検討を行った。

対象例はUDCA 600mg投与群 10例、900mg投与群 7例で、その経過は抗gp210抗体下降型 11例（65%）、上昇型 1例（6%）、変動型 5例（29%）であった。両群の比較検討では、UDCA 900mg投与群では600mg投与群と比較して、抗gp210抗体価が持続的に低下する傾向が確認された。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis：PBC）は、病理学的に肝内小葉間胆管の障害・破壊を呈する慢性非化膿性破壊性胆管炎を特徴とする慢性の肝疾患である。中年女性に好発し、生涯ほとんど進行しない症例から、進行して肝移植が必要となる症例まで、様々な重症度の症例が存在する。

PBCではミトコンドリアや核成分に対する様々な自己抗体が出現する。抗ミトコンドリア抗体（anti-mitochondrial antibody：AMA）は疾患特異性が高く、90%以上の症例で陽性となるため、PBC診断のために不可欠な血清マーカーである¹⁾。また、疾患特異性は高くないが、抗セントロメア抗体も約20～40%の症例で陽性となる。しかしこれらの自己抗体はPBCの活動性や予後とは関連しないため、その評価には有用ではない²⁾。

近年の研究で、核膜孔タンパクであるgp210に対する自己抗体（抗gp210抗体）とPBCの活動性との関係が報告された。PBCにおける抗gp210抗体の陽性率は約20～30%と低いものの、PBCに極めて疾患特異

性が高く、抗gp210抗体の経過観察を行うことで薬物の治療効果の判定やPBCの予後予測ができる可能性が示唆されている³⁻⁵⁾。

今回我々は、UDCA投与量と抗gp210抗体との関係を明らかにするため、UDCA 600mg投与と900mg投与における抗gp210抗体価の推移について比較検討を行った。

B. 研究方法

当院消化器科にて経過観察中のPBC 60例のうち、抗gp210抗体価高値、かつUDCA投与開始後2年以上経過観察可能であった症例を対象とした（ただし、UDCA 600mgより開始し、経過観察中に900mgに増量した症例については、増量後から2年以上の経過観察とした）。除外対象は、1) 診断確定日が不明な症例、2) 肝炎ウイルスに感染している症例、3) 副腎皮質ステロイド薬を投与している症例、4) 服薬コンプライアンスが不良な症例、とした。

各々、UDCA投与開始時より6ヶ月毎に抗gp210抗体価を測定し、個々の症例について、治療開始時からの抗gp210抗体価の推移に

ついて検討した(各々治療開始時の抗体価を100%とし, その推移について比較検討を行った)。さらに, UDCA 600mg投与群と900mg投与群に分類し, 各群における抗gp210抗体価の推移について比較検討を行った。

C. 研究結果

対象症例は, UDCA 600mg投与群 10例(治療開始時年齢 56.6 ± 6.8 歳, 治療期間 8.0 ± 4.3 年), UDCA 900mg投与群 7例(治療開始時年齢 58.1 ± 11.6 歳, 治療期間 10.0 ± 6.6 年(900mg投与期間 6.1 ± 5.2 年))であった(Table 1, 2)。治療開始時の抗gp210

抗体価はUDCA 600mg投与群 53.0 ± 28.3 , UDCA 900mg投与群 42.7 ± 19.6 であった。

治療開始時の抗gp210抗体価を100%とし, 各々の抗体価の推移を検討したところ, その経過は, 抗gp210抗体下降型 11例(65%), 上昇型 1例(6%), 変動型 5例(29%)であった(Figure 1, 2)。UDCA 600mg投与群と900mg投与群での比較検討では, 抗gp210抗体価はUDCA 600mg投与群では6ヶ月で治療開始時の76%, 24ヶ月で54%, 54ヶ月で40%に低下したのに対し, UDCA 900mg投与群では, 6ヶ月で77%, 24ヶ月で73%, 54ヶ月で12%に低下した(Figure 3)。

Table 1. UDCA 600mg投与群 10例の患者背景

生年	治療開始	治療期間	bezafibrate併用
①F . 1947年	52歳	9年	(-)
②F . 1950年	53歳	4年	100mg
③F . 1947年	58歳	6年	(-)
④F . 1938年	58歳	14年	(-)
⑤F . 1946年	52歳	16年	(-)
⑥F . 1960年	43歳	8年	200mg
⑦F . 1942年	62歳	7年	(-)
⑧F . 1942年	60歳	9年	200mg
⑨F . 1945年	61歳	5年	(-)
⑩F . 1941年	67歳	2年	(-)
AV \pm SD	56.6 ± 6.8 歳	8.0 ± 4.3 年	

Table 2. UDCA 900mg投与群 7例の患者背景

生年	治療開始	治療期間(900mg)	bezafibrate併用
①F . 1945年	46歳	21年(12年)	(-)
②F . 1947年	52歳	13年(4年)	(-)
③F . 1950年	53歳	8年(4年)	100mg
④F . 1925年	79歳	6年(2年)	(-)
⑤M . 1934年	62歳	15年(15年)	(-)
⑥F . 1941年	66歳	4年(4年)	(-)
⑦F . 1959年	49歳	3年(2年)	100mg
AV \pm SD	58.1 ± 11.6 歳	10.0 ± 6.6 年(6.1 ± 5.2 年)	

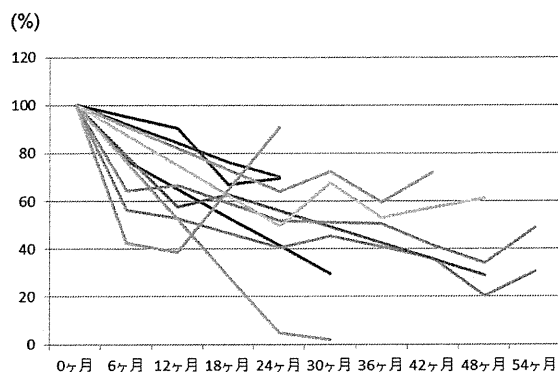


Figure 1. 抗gp210抗体価の推移
(UDCA 600mg投与群)

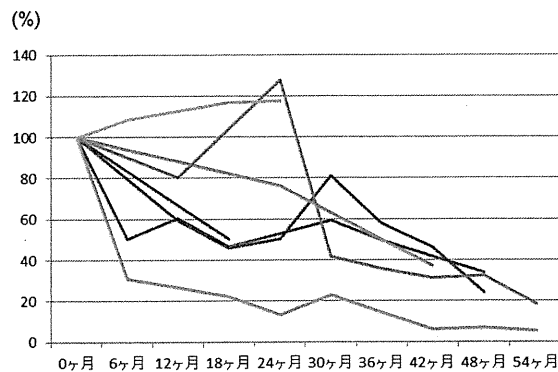


Figure 2. 抗gp210抗体価の推移
(UDCA 900mg投与群)

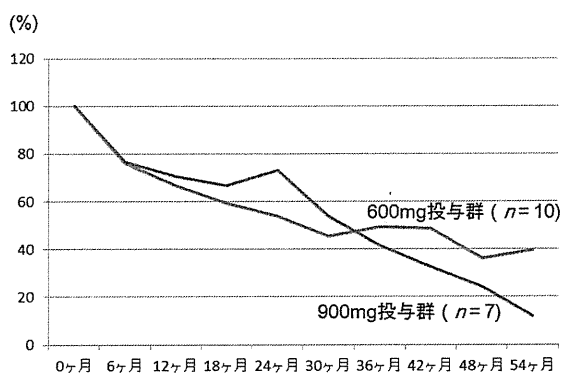


Figure 3. 抗gp210抗体価の推移
(UDCA 600mg投与群と900mg投与群との比較)

D. 考察

PBCの治療薬としてUDCAが登場して以来、PBCの予後は著明に改善してきた^{6,7)}。UDCAの作用機序は、毒性の強い疎水性の胆汁酸を水溶性で毒性のないUDCAで置換することにより胆汁毒性を低下させることと考えられている。

一方、近年の研究で、抗gp210抗体とPBCの活動性や長期予後との関係が報告されている。長崎医療センターの中村らは、PBCにおける抗gp210抗体の陽性率は約20～30%とAMAに比して低いものの、抗gp210抗体はPBCに極めて疾患特異性が高い自己抗体であり、その持続陽性例は肝不全型 (or 黄疸型) 進行の強い危険因子であることを明

らかにした³⁻⁵⁾。中村らの報告は、抗gp210抗体の経過観察を行うことで薬物の治療効果の判定やPBCの予後予測ができる可能性を示唆するものであった。

今回の我々の検討では、UDCA投与開始後の抗gp210抗体価の推移は、下降型 11例 (65%)、上昇型 1例 (6%)、変動型 5例 (29%) であり、UDCA投与により抗gp210抗体価は低下する傾向が確認された。また、UDCA 600mg投与群と900mg投与群での比較検討では、UDCA 600mg投与群では治療開始後24ヶ月以降で抗gp210抗体価の低下が緩やかになったのに対し、UDCA 900mg投与群では抗gp210抗体価を持続的に低下させる傾向が確認された。抗gp210抗体価は、UDCA 600mg投与群では54ヶ月で40%に低下したのに対し、UDCA 900mg投与群では54ヶ月で12%に低下した。

今回の我々の検討の問題点は、UDCA 900mg投与群の中で、治療開始時からUDCA 900mg投与を行って経過観察できた症例は1例であり、UDCA 600mgより開始し、経過観察中に900mgに増量した症例が多いということが挙げられる。当院では主に、1) UDCA 600mg投与にて治療反応性が乏しい症例、2) 抗gp210抗体持続陽性例、3) 臨床病期Ⅱ、Ⅲの進行例、に対してUDCA 900mg投与を行っているが、増量に関する明確な基

準は定まっていない。また、今回の対象症例のうちbezafibrate併用例が5例あったが、bezafibrate併用の効果について、今後検討が必要である。

今後は、治療開始時からUDCA 900mg投与する症例を蓄積し、さらに長期的な経過観察を行うことで、UDCA 900mg投与の有効性について検討していく必要があると思われる。また、UDCAに治療抵抗性の症例や進行例に対するUDCA 900mg投与、bezafibrate併用等の適切な治療基準の規定、抗gp210抗体を含めた正確な治療効果判定や長期予後予測が可能な因子の同定、およびその病態解明が重要な研究課題と思われる。

E. 結論

今回の検討で、UDCA 900mg投与は600mg投与と比較して、抗gp210抗体価を持続的に低下させる傾向が確認された。今後、UDCAを治療開始時から900mg投与する症例を蓄積し、その治療反応性や臨床像についてさらなる検討が必要である。

(文献)

- 1) Leung, P. S. et al. : Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.*, 17 : 61-69, 1997.
- 2) Nakamura, M. : The significance of anti-nuclear envelope (gp210) antibody in primary biliary cirrhosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 28 : 117-122, 2005.
- 3) Nakamura, M. et al. : Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.*, 42 : 386-392, 2005.
- 4) Nakamura, M. et al. : Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun.*, 26 : 138-145, 2006.

5) Nakamura, M. et al. : Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 45 : 118-127, 2007.

6) Corpechot, C. et al. : Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 48 : 871-877, 2008.

7) Pares, A. et al. : Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*, 130 : 715-720, 2006.

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。