

中田 良

日本赤十字社医療センター 消化器内科部長

研究課題名

C型慢性肝炎・肝硬変における脾摘・PSE例でのインターフェロン効果と長期経過の中で肝機能に及ぼす影響

研究分担者名 中田 良 日本赤十字社医療センター消化器内科 部長

研究要旨： C型慢性肝炎や肝硬変では、高率に肝癌を合併するためその防止が重要である。しかし、難治例に対して最も治療効果が高いペグインターフェロンとリバビリン併用治療を行うためには、血小板数低下によって治療を完遂できないことが多く、その対策が必要である。脾摘や部分脾動脈塞栓術(PSE)によって、血小板数が増多するためいずれが有用であるか、ペグインターフェロンとリバビリン併用治療での完遂率が向上するかについて検討することとした。さらに、脾摘とPSEによってアルブミン合成や総ビリルビンが長期的に改善するか否かについて、多数例で解析することが重要である。そこで、全国赤十字病院において調査を行うために、エクセルファイルを作成して全国に配布して、経年的に抗ウイルス療法の効果と副作用、および肝機能に与える影響をしらべる事業を開始した。各病院での個人情報に対する配慮と倫理指針に十分注意していく予定である。

A. 研究目的

C型慢性肝炎・肝硬変においては、肝線維化の進行、脾機能亢進により血小板減少が進み、インターフェロンによる抗ウイルス療法の導入や継続、完遂が困難となる。そこで、その様な血小板減少症例に対して部分的脾動脈塞栓療法(PSE)や脾臓摘出術を行うことにより有効なインターフェロン治療を実施することの有用性を検討する。また、従来より脾摘によって門脈血流が改善し、アルブミン合成能や黄疸改善効果が報告されているために、長期経過の中でこれらの肝機能改善に及ぼす影響についても解析することとした。

B. 研究方法

PSEはコイル法及びスポンゼル法を用い、70%前後の梗塞率を目指す。脾摘は開腹または腹腔鏡下で行う。またそれぞれ施行後の血小板数の推移と合併症を検討する。

全国赤十字病院の各施設責任者に対してエクセルファイルの調査票を送付した。脾摘かPSEのいずれを行うかについては、個々の症例で主治医が最適と判断した治療法を選択可能とした。まず、脾摘やPSEを施行する前の値と、治療施行後1週目と1カ月目の成績を集計した。さらにペグインターフェロンとリバビリン併用治療施行例では、効果のみならず副作用や、薬剤投与率についても調査を行うこととした。

PSEおよび脾摘後インターフェロン療法における、80%投与率、減量率、副作用と治療効果の検討を行う。ペグインターフェロンおよび

リバビリンは、体重あたりの予定投与量に投与予定週数を掛けて、これを100%とし、実際の投与できた比率を計算する。全国の赤十字病院の多施設共同で解析することとし、中央登録を開始した。また、脾摘とPSEの肝機能に与える長期予後について解析するため、治療終了後の経過観察を行うこととした。

また、これまで脾摘やPSEをうけたC型慢性肝炎や肝硬変を、後ろ向きに集積して長期経過観察を行い、肝発癌率や蛋白合成能を集計する。

C. 研究結果

今年度は実際の成績を集計するため、エクセルファイルを作成し、実施計画書を作成した。各施設で臨床研究委員会や倫理委員会の審議を経て、実際の臨床成績の集計にとりかかる。

ペグインターフェロンはα2a製剤とα2b製剤いずれも使用可能とし、集計することとした。脾摘やPSEを行う場合については、身体におよぼす負担を考慮してIL28Bを可能な限り測定して、ウイルス排除(sustained virological response; SVR)がえられる見込みを勘案して、適応を決めることが望ましい。また、長期の蛋白合成能の改善効果や、血小板数の推移、QOLの改善などを検討するため、臨床成績はこれらを網羅して集積する予定である。

脾摘は腹腔鏡下あるいは開腹のいずれでも可とした。また、PSEは、Seldinger法で大腿動脈よりカテーテルを挿入し、脾動脈に選択的にカニューレションして、コイルまたはゼラチンスポンジのいずれを用いる方法も可とした。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等に

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（肝炎関係研究分野））
分担研究報告書

ついて十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行する（新GCPに遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得る。

D. 考察

わが国では、genotype 1bかつ高HCV RNA量の難治性C型慢性肝炎が7割を占め、治療抵抗性であることが問題となっている。高い発癌率を改善するために治療効果を改善することが重要である。最近、宿主の遺伝子であるIL28Bの遺伝子多型が、PEGIFN α とRBV併用療法の効果と関連することが認められ、治療前に測定して治療戦略をたてるのが求められている。さらに、RBVによる溶血性貧血にかかわるITPA遺伝子多型が発見され、これらの宿主遺伝子多型と治療戦略の関わりを解析することの意味付けが重要となっている。

また、C型肝炎硬変の場合には、肝線維化進展や血小板数低下のためSVRを得ることが困難と考えられる。HCV RNAの陰性化が治療開始12週間目以降に遅延しても、72週間の延長治療を行うことによって半数以上にSVRが得られることが証明された。24週目までにHCV RNAが陰性化しない例では、それ以上治療期間を延長してもSVRが得られない。肝硬変で脾摘やPSEを併用することによって、これらがどの程度改善するのかについて、多くの症例で解析することが望まれる。

12週間以降にHCV RNAの陰性化が得られた例では、72週間の期間延長治療を行うとSVRが得られることが多いが、その症例はITPAの遺伝子多型がminor alleleであることが多い。そこでこれらの宿主因子との関わりを明らかにすることが重要である。ITPA遺伝子がminor alleleであった場合には、RBVによる貧血になりにくいいため、RBVの投与量を確保できるためSVR率が向上すると考えられた。これらの宿主遺伝子情報をもとに、難治性C型慢性肝炎の治療戦略をたてていくことが重要と考えられる。

E. 結論

脾摘や部分脾動脈塞栓術(PSE)によって、血小板数が増多するためいずれが有用であるか、ペグインターフェロンとリバビリン併用治療での完遂率が向上するかについて検討することとした。さらに、脾摘とPSEによってアルブミン合成や総ビリルビンが長期的に改善するか否かについて、多数例で解析することが重要である。この点について多数例で検討していきたい。

G. 研究発表

現時点ではない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究ではなし。

長谷部 千登美

旭川赤十字病院 消化器内科部長

研究課題名
B型肝炎からの発癌 HBVDNA量別の検討

研究分担者名 長谷部千登美
所属 旭川赤十字病院 消化器内科 部長

研究要旨：

B型慢性肝疾患においては肝細胞癌が重要な予後規定因子であり、発癌の危険因子予測と発癌予防対策が重要な課題となっている。一般にHBV DNA量が多いほど発癌率が高いといわれており、抗ウイルス治療によってDNA量を低下させることが発癌予防対策の一つであると考えられている。しかし、抗ウイルス治療効果や治療経過と発癌率との関係については未だ明確な知見が確立されていない。そこで、B型慢性肝疾患症例における治療経過と発癌率との関係を明らかにすることを目的として、全国規模でB型慢性肝疾患症例のデータ収集を行い、解析を行う計画である。本年度は、データ収集の準備作業まで進行し、収集すべき内容をエクセルファイルを作成して全国赤十字病院に配布し、集計を開始した。

A. 研究目的

B型慢性肝疾患における長期経過観察症例の多数例検討から、以下のことを明らかにする。

- ① ウイルス治療前のHBV DNA量と発癌率の関係
- ② 抗ウイルス治療とその効果による発癌率の変化
- ③ 肝細胞癌発生予測因子の検討
- ④ 肝細胞癌発生予防をめざした抗ウイルス治療の適応ならびに治療目標の検討

これらの検討は、我が国で問題となっているB型肝炎感染者からの肝発癌の全国での実態を把握し、医療費助成となっている核酸アナログの使用状況が把握でき、最終的に肝発癌を防止するために有効な手立てをたてる対策につながると思われる。

B. 研究方法

本研究の共同研究施設となっている全国の各赤十字病院において加療・経過観察されている、B型慢性肝疾患あるいはB型肝炎硬変症例の臨床データを収集して解析する、後ろ向き研究を行う。

症例登録基準は、B型慢性肝疾患で、観察開始時に肝細胞癌の合併あるいは既往がなく、HBV DNA（TMA法あるいはリアルタイムPCR法）のデータがあり、1年以上経過観察されている症例とする。

各症例に関して、症例基礎データ（年齢・性別など）、観察開始時データ（診断・肝機能検査値・HBV DNA量を含む各種HBVマーカーなど）、治療データ（治療の有無と種類、治療効果）、観察結果（発癌の有無、発癌例では発癌時の各種血液検査データ）を収集する。

集められたデータから、累積発癌率に影響を及ぼす因子の解析・発癌予測因子の解析を行う。

（倫理面への配慮）

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行する（新GCPに遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得る。

C. 研究結果

全国91の赤十字病院の中で、主として肝臓専門医が勤務している病院を対象に、通院または入院したB型肝炎感染者を対象にして、研究方法に記載した内容についてエクセルファイルを作成し、長期経過観察例を集計することとした。これらの成績をもとにB型肝炎感染者のうち、肝発癌しやすい症例を同定し有効な治療対象を選択できると考えられる。また、B型肝炎については全国で地域差がみられると考えられるため、その実態を把握することが重要であると考えられる。従来年齢が高いことや男性であること、肝病変が進行していることがB型肝炎からの発癌に関与していると考えられていたが、核酸アナログが使用できるようになって、どのように変化したかについて、全国での実態を調査することが重要である。ASTやALTなどの肝機能異常や、血小板数、HBe抗原が陽性か否か、HBVDNA量などの関与も重要である。他の研究班員と共同して、核酸アナログ耐性が肝発癌に与える影響について解析できると考えられる。

D. 考察

従来、B型肝炎ウイルスキャリアは我が国では西日本に多く、東日本には少ないことが判明している。しかし、北海道ではB型肝炎ウイルス感染者が多い。これらの本邦における感染に地域差がみられることが、肝発癌率や治療実態にも反映され、地域毎の差がみられる可能性がある。B型肝炎感染者においては、最終的に非代償性肝硬変に進展したり、肝癌を発症することが生命予後規定因子と考えられるため、全国で病態進展に差がみられるか否かの実態を把握することが重要である。また、B型肝炎患者で肝発癌を防止するために、治療が必要な症例を適切に選択する基準が重要である。

これらの実態調査に基づき、都市形態毎の連携パスに反映させ、治療適応や耐性ウイルス出現時の対策などを盛り込んだものを作成して、発癌をはじめとするB型肝炎の病態の進展を防止するための均てん化された対策を講じるための一助となるような、全国での実態を調査していきたい。

E. 結論

B型肝炎ウイルス感染の全国での実態を把握して、肝発癌しやすい症例を同定して治療に結びつける基準を作成することが重要である。これらを都市形態別に解析し、連携パスに反映させることで有効な発癌防止対策を講じる一助となると期待される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 長谷部千登美他. ウイルス性肝炎に対する医療費助成制度—北海道における現状とさらなる充実をめざして— 第38回日本肝臓学会東部会ワークショップ5. 肝炎ウイルス検診と医療連携および公的医療費助成制度の現状と問題点. 2009, 東京.
- 2) 長谷部千登美, 正木尚彦. 肝拠点病院網と肝診療均てん化の現状課題. 第15回日本肝臓学会大会パネルディスカッション5司会. 2011, 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究においてはとくになし。

