

Fig.2. HBワクチン3回接種後のHBs抗体価の推移（指数近似曲線）（n=131）

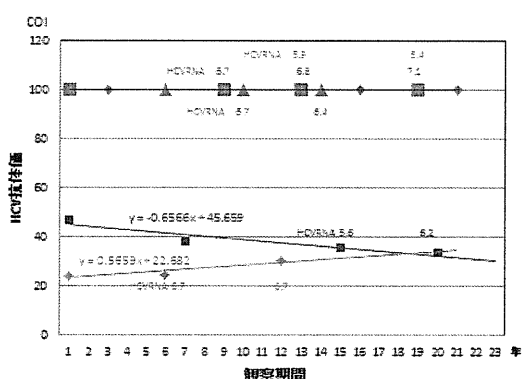


Fig.3. IFN未治療C型慢性肝炎5例（線形近似曲線）

D. 考察

抗体価減衰の機序としては以下のことが考えられる。獲得免疫の最も重要な特徴として、再感染に対して迅速に応答する免疫記憶がある。抗原によって一旦活性化されたT細胞やB細胞は感染がおさまるとほとんどが死滅するが、一部は生き残って記憶細胞となる。その寿命は数年から数十年とされている。記憶B細胞の維持には抗原が維持される必要が無いことが明らかにされており、徐々にその活性化されているB細胞の比率が低くなるため、少しずつ抗体価も低下するが一般的に陰性化はしない（感度以下まで下がることはある）。

E. 結論

C型慢性肝炎、急性肝炎ではIFN治療でvirusが消失した場合、HCV抗体価は指数関数的に減衰し、その速度は両群間で差はなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) M.Nakamura, N.Nishida, M.Kawashima, Y.Aiba, A.Tanaka, M.Yasunami, H.Nakamura, A.Komori, M.Yagura and H.Ishibashi. Genome-wide Association Study Identifies TNFSF15 and POU2AF1 as Susceptibility Loci for Primary Biliary Cirrhosis in the Japanese population. *Am J of Human Genetics* 91:721-728, 2012

2) T.Toyama, H.Ishida, H.Ishibashi, H.Yatsushashi, M.Nakamura, M.Shimada, H.Ohta, T.Satoh, M.Kato, T.Hijioka, H.Takano, T.Komeda, M.Yagura, H.Mano, Y.Watanabe, M.Kobayashi and E.Mita. Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatology Research* 42:1168-1174, 2012

3) K.Takaguchi, H.Moriwakaki, H.Doyama, M.Iida, M.Yagura, N.Shmada, M.Kang, H.Yamada and H.Kumada. Effects of branched-chain amino acid granules on serum albumin level and prognosis are dependent on treatment adherence inpatients with liver cirrhosis. *Hepatology Research* 43:2013 in press

2. 学会発表

1) 田中晃久, 瀬尾 圭, 井利雅信, 上司裕史, 矢倉道泰. 感染経路不明の急性E型肝炎の1例. 第52回三多摩肝臓談話会 2012.2.17 東京

2) 小路 裕, 田中晃久, 井利雅信, 上司裕

史, 矢倉道泰. 薬剤性肝障害を契機に活動化した慢性C型肝炎1例. 第19回肝臓の耳よりな症例を検討する会 2012.7.13 東京

3) 井利雅信, 小路 裕, 田中晃久, 上司裕史, 矢倉道泰. 外側高エコー層が保たれるSS胆嚢癌で内部エコーが均一低エコーか, 病巣中心部が不均一エコーかによる治療方針の相違について. 第48回日本胆道学会学術集会 2012.9.21 東京

4) 矢倉道泰, 小路 裕, 田中晃久, 井利雅信, 上司裕史. C型肝炎における酸化ストレスの検討. 第48日本肝臓学会総会. 2012.10.11 金沢

5) 田中晃久, 小路 裕, 井利雅信, 上司裕史, 矢倉道泰. 感染経路不明の急性E型肝炎の1例. 第12回北多摩北部・所沢地区消化器疾患勉強会 2012.11.6 東京

6) 矢倉道泰, 小路 裕, 田中晃久, 井利雅信, 上司裕史, 矢倉道泰. C型肝炎の発癌に及ぼす肥満の影響-酸化ストレスとの関係. 第37回日本肝臓学会東部会 2012.12.6 東京

7) 小路 裕, 田中晃久, 井利雅信, 上司裕史, 矢倉道泰. 原発性胆汁性肝硬変における抗gp210抗体、抗セントロメア抗体と臨床像. 第37回日本肝臓学会東部会 2012.12.6 東京

8) 小路 裕, 田中晃久, 井利雅信, 上司裕史, 矢倉道泰. 薬剤性肝障害を契機に活動化した慢性C型肝炎1例. 第37回日本肝臓学会東部会 2012.12.7 東京

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

当院におけるtelaprevir+peginterferon+ribavirin 3剤併用療法の現況

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科医長

研究要旨 Telaprevir (TVR) + peginterferon α 2b (PEG-IFN) + Ribavirin (RBV) による3剤併用療法は強力な抗ウイルス効果と高い治癒率が期待されるが、副反応も強く、65歳以上の高齢者に対する投与方法や安全性の検討が必要と考えられる。

【方法】 対象は当院にて3剤併用療法を導入し、治療開始24週以上経過した56例である。TVR開始投与量を、65歳未満の症例及び65歳以上70歳未満のIL28B non TT症例については2250mg、65歳以上70歳未満のIL28B TT症例及び70歳以上の症例については1500mgを基本とし、65歳未満 (n=35) と65歳以上 (n=21) の症例において、治療効果、副反応による中止率について検討した。

【成績】 治療前の両群間の患者背景では、年齢、前治療の有無、TVR初期投与量、投与前eGFRにて有意差を認めしたが、IL28Bやcore70変異の割合は両群間で有意差を認めなかった。治療開始後の白血球数、血小板数の減少に両群間で差は認めなかった。Hgb値については65歳未満で投与開始後6週～14週において低い傾向にあった。血清Cr、eGFRについては両群とも投与開始1週目で悪化し、その後徐々に回復しており、両群とも同様の経過をたどっていた。累積HCV-RNA陰性化率は、65歳以上では、4週目14/21 (66.7%)、8週目15/21 (71.4%)、12週目16/21 (76.2%)、16週目13/21 (61.9%)、24週目13/21 (61.9%) であったのに対し、65歳未満ではそれぞれ21/35 (60.0%)、27/35 (77.1%)、27/35 (77.1%)、25/35 (71.4%)、25/35 (71.4%) であった。全治療期間を通じてHCV-RNAの累積陰性化率に有意差は認めなかった。65歳未満では35例中3例、65歳以上では21例中5例に投与中止を認めた。第一週目における中止例は2例とも腎機能障害が原因であった。また食欲不振、うつといった症状も早い段階での中止例の主な原因となっていた。テラプレビル初期投与量に注目すると65歳以上の症例においては2250mg初期投与した5例中3例で中止となっていた。

【結論】 高齢者に対しては有効性と安全性から考えて、TVR1500mgで開始することは有用と考えられた。

研究協力者

山下 賢 国立病院機構呉医療センター
河野 博孝 国立病院機構呉医療センター

A. 研究目的

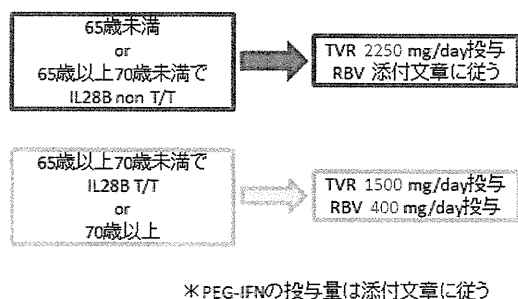
Telaprevir (TVR) + peginterferon α 2b (PEG-IFN) + Ribavirin (RBV) による3剤併用療法は強力な抗ウイルス効果と高い

治癒率が期待されるが、副反応も強い。国内臨床試験では65歳以下の症例が対象とされているため、今後65歳以上の高齢者に対する投与方法や安全性の検討が必要と考えられる。

B. 研究方法

対象は3剤併用療法を開始し、投与開始後24週を経過した56例である。65歳未満が35例、65歳以上が21例であった。TVR開始投与量を、65歳未満の症例及び65歳以上70歳未満のIL28B non TT症例については2250mg、65歳以上70歳未満のIL28B TT症例及び70歳以上の症例については1500mgを基本とし、65歳未満 (n=35) と65歳以上 (n=21) の症例において、治療効果、副反応による中止率について検討した (図1)。

図1. 対象と投与方法



C. 研究結果

治療前の両群間の患者背景では、年齢、前治療の有無、TVR初期投与量、投与前eGFRにて有意差を認めたが、IL28Bやcore70変異の割合は両群間で有意差を認めなかった (表1, 2)。

治療開始後の白血球数、血小板数の減少に両群間で差は認めなかった (図2, 3)。Hgb値については65歳未満で投与開始後6週～14週において低い傾向にあった (図4)。血清Cr、eGFRについては両群とも投与開始1週目で悪化し、その後徐々に回復しており、両群とも同様の経過をたどっていた (図5, 6)。

表1. 患者背景①

	65歳未満 (n=35)	65歳以上 (n=21)	p
年齢	56.3±9.1	68.7±2.6	P<0.001
性別,男/女	20/15	10/11	N.S.
HCV-RNA (Log IU/ml)	6.3±0.56	6.4±0.79	N.S.
IL28B,TT/nonTT	20/15	14/7	N.S.
core70, Wild/Mutant	13/18	4/10	N.S.
前治療,有/無	24/11	8/13	P<0.05
組織,FD/F1/F2/F3/F4	1/12/1/8/5	0/3/2/6/4	N.S.
TVR,2250mg/1500mg	33/2	5/16	P<0.001

平均値(標準偏差)

表2. 患者背景②

	65歳未満 (n=35)	65歳以上 (n=21)	p
白血球 (μl)	4840±1350	4980±1460	N.S.
血小板 (10 ⁴ /μl)	14.4±6.7	14.0±5.4	N.S.
Hgb (g/dl)	13.4±1.7	13.6±1.3	N.S.
ALT (IU/l)	49.9±34.1	45.7±24.8	N.S.
Cre (mg/dl)	0.70±0.19	0.80±0.30	N.S.
eGFR (ml/min/1.73m ²)	82.0±17.3	69.2±14.9	P<0.01

平均値(標準偏差)

図2. 経時的白血球数の推移

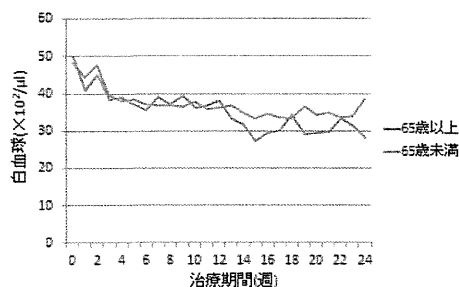


図3. 経時的血小板数の推移

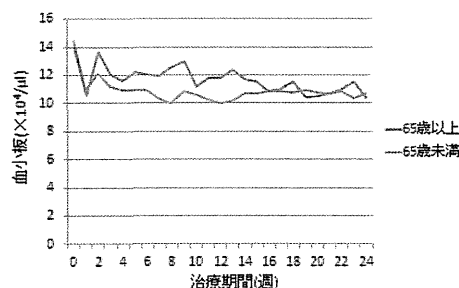


図4. 経時的ヘモグロビンの推移

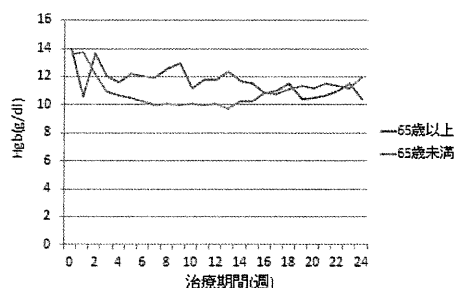


図5. 経時的血清クレアチニンの推移

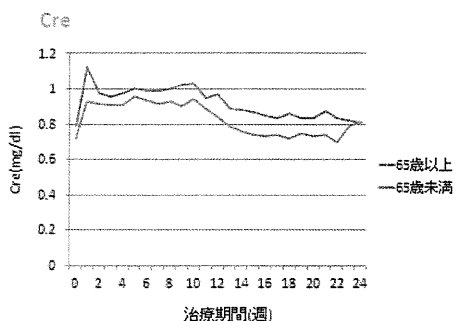


図6. 経時的eGFRの推移

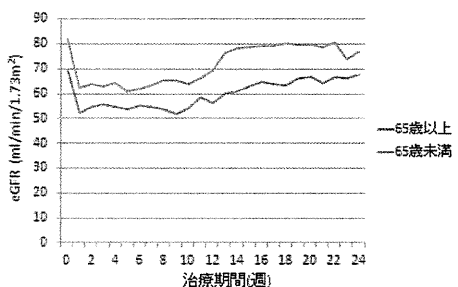
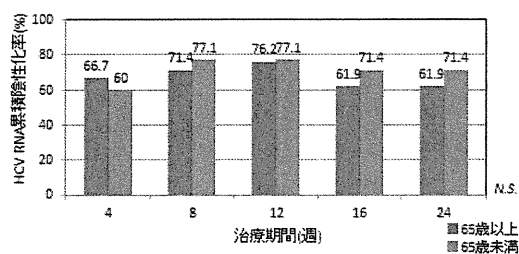


図7. 累積HCV-RNA陰性化率



副反応による中止例の一覧を表3に示す。中止時期順に並べており、赤枠が65歳以上である。65歳未満では35例中3例、65歳以上では21例中5例に投与中止を認めた。第一週目における中止例は2例とも腎機能障害が原因であった。また食欲不振、うつといった症状も早い段階での中止例の主な原因となっていた。テラプレビル初期投与量に注目すると65歳以上の症例においては2250mg初期投与した5例中3例で中止となっていた。

表3. 副反応による中止例

年齢	性別	IL28B	中止時期	TRV開始量	RBV開始量	中止理由
69	男	T/T	1週目	1500	400	腎機能障害
67	女	T/G	1週目	2250	600	腎機能障害
67	女	T/T	2週目	2250	600	食欲不振、うつ
62	男	T/T	3週目	1500	800	食欲不振、貧血
58	女	T/T	4週目	2250	800	うつ
62	男	T/G	4週目	2250	800	皮膚掻痒感
66	女	T/T	6週目	1500	400	食欲不振
67	男	T/T	6週目	2250	800	貧血

累積HCV-RNA陰性化率は、65歳以上では、4週目14/21(66.7%)、8週目15/21(71.4%)、12週目16/21(76.2%)、16週目13/21(61.9%)、24週目13/21(61.9%)であったのに対し、65歳未満ではそれぞれ21/35(60.0%)、27/35(77.1%)、27/35(77.1%)、25/35(71.4%)、25/35(71.4%)であった。全治療期間を通じてHCV-RNAの累積陰性化率に有意差は認めなかった(図7)。

D. 考察

65歳以上の症例での3剤併用療法の治療効果や安全性に対する報告は少ない。今回、65歳以上のIL28B T/T症例及び70歳以上の症例に対して、RBV及びTVRの減量投与について検討した。累積のHCV-RNAの陰性化率に65歳未満の症例と有意差を認めなかったこと、65歳以上の症例でTVR2250mgにて治療開始した症例では副反応による中止例が多かったことを考慮すると、高齢者におい

てはTVR1500mgでの投与が望ましいと思われた。今後、高齢者に対する3剤併用療法のガイドラインの変更も考慮されており、減量投与が選択肢となるものと考えられる。

E. 結論

高齢者に対しては有効性と安全性から考えて、TVR1500mgで開始することは有用と考えられた。

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

国立病院機構大阪南医療センターにおける肝機能障害による身体障害者手帳の交付状況

研究分担者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 消化器科・統括診療部長

研究要旨 平成22年度から、身体障害者福祉法における身体障害として、新たに肝臓機能障害の一部について、障害認定の対象とされた。この制度の問題点を明らかにする目的で、国立病院機構大阪南医療センターを2012年1月1日から2012年12月31日の期間に肝疾患関連死で死亡した患者を抽出し、①「肝機能障害による身体障害者手帳」の交付状況、②Child-Pugh分類の合計点数10点以上（Grade C）となった時点を調査した。調査期間中の延退院患者数は12,271名であり、そのうち死亡退院となったのは360名であった。その疾病大分類を見ると新生物が169名（46.9%）と約半数を占めていた。肝疾患関連死と考えられたのは37名であり、その死因は、原発性肝癌29名（肝細胞癌24名、肝内胆管癌5名）、肝不全6名、出血2名であった。「肝機能障害による身体障害者手帳」が交付されていたものは皆無であった。生前に認定基準を満たしていた可能性があると考えられる、死亡退院日より3ヶ月以上前にChild-Pugh分類Grade Cと判定できた症例は、肝疾患関連死37名中僅か4名（死亡前4, 5, 7, 24ヶ月）であった。死亡の24ヶ月前からGrade Cであり肝機能障害による身体障害者手帳の交付による何らかの公的支援を享受できたと思われる1例は、原発性胆汁性肝硬変の患者であったが、実際には申請しておられなかった。進行した肝疾患患者の大多数を占める肝癌患者やウイルス性肝硬変患者では肝機能障害の身体障害者手帳の交付による恩恵にあずかるのは難しいのではないかと考えられ、制度の有用性を再検討する必要があるのではないかと思われた。また、この制度の告知を勧めてゆく必要があると考えられた。

研究協力者

島田裕子 国立病院機構大阪南医療センター
診療情報管理士

A. 背景と目的

肝炎がわが国最大級の感染症であり、肝炎に対するインターフェロン治療及び核酸アナログ製剤治療によって、その後の肝硬変や肝細胞癌といった重篤な病態への進行を防止することができることから、早期治療の導

入が望まれる。しかし、これらの治療費が高額で患者の治療へのアクセスが良くないことから、厚生労働省は平成20年度からB型・C型肝炎のインターフェロン治療に対する医療費助成を開始し、平成22年度からは、B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤治療による多大な経済的負担からまぬがれることができるようになり、有効な治療の早期導入が図られるようにな

った。

一方、肝障害が進行すると、その身体機能の低下を招き、患者のQOLを著しく損なうようになる。肝炎から進行した肝硬変及び肝がんは、根治的な治療法が少なく、また、患者の高齢化が進んでいる現状がある。このため、肝硬変及び肝がん患者の不安を軽減するために、平成22年度から、一定の条件の下、身体障害者福祉法（昭和24年法律第283号）における身体障害として、新たに肝臓機能障害の一部について、障害認定の対象とされた。その認定を受けた者の肝臓移植、肝臓移植後の抗免疫療法とそれらに伴う医療については、自立支援医療（更生医療）の対象となっており、引き続き当該措置を継続することとなった。しかし、この制度は前述の医療費助成制度に比べて一般に浸透しているとは言えず、また運用もあまりされていないように思われる。

本研究は、当院における肝臓機能障害による身体障害者手帳の交付状況を検討することによりこの制度の問題点を明らかにすることである。

B. 研究方法

国立病院機構大阪南医療センターを2012年1月1日から2012年12月31日の期間に退院した患者から死亡退院患者を抽出し、その中から、肝疾患関連死と考えられる患者を選定した。これらの患者について、①「肝臓機能障害による身体障害者手帳」の交付状況、②入院・外来診療録から、当該患者が臨床経過中で、Child-Pugh分類の合計点数10点以上、即ちGrade Cになった時点を調査した。

C. 研究結果

国立病院機構大阪南医療センターを2012年1月1日から2012年12月31日までに退院した患者は、延12,271名であった。その疾病大分類では、新生物によるもの3,435名

(33.4%)、循環器系疾患1,409名(13.7%)、消化器系疾患1,247名(12.1%)であった(図1)。このうち、転帰が死亡であったものは360名であった。死亡退院症例の疾病大分類を見ると新生物が169名(46.9%)と約半数を占めていた(図2)。肝疾患関連死と考えられたのは37名であり、その死因は、原発性肝癌29名(肝細胞癌24名、肝内胆管癌5名)、肝不全6名(劇症肝炎1名を含む)、出血2名であった。肝疾患関連死症例のなかに肝臓機能障害による身体障害者手帳を交付されているものは、残念ながら認めなかった。肝臓機能障害による身体障害には1から4級の等級があるが、その認定基準を見ると肝臓機能障害の重症度分類であるChild-Pugh分類の合計点数10点以上(Grade C)が3ヶ月以上継続することが必須条件になっていることから、その臨床経過中においてChild-Pugh分類Grade Cと判定できる最初の日を調査した。

生前に認定基準を満たしていた可能性があると考えられる死亡退院日より3ヶ月以上前にChild-Pugh分類Grade Cと判定できた症例は、肝疾患関連死37名中僅か4名であった。4名中3名は肝細胞癌症例で、1名は原発性胆汁性肝硬変の症例であった。

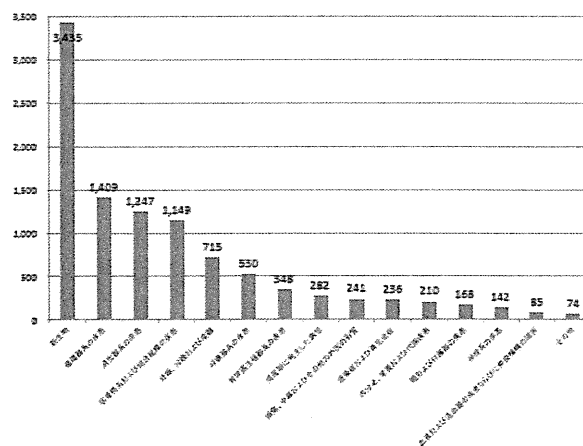


図1. 大阪南医療センター退院患者の傷病名別患者数

(2012/01/01~2012/12/31 n=10,271)

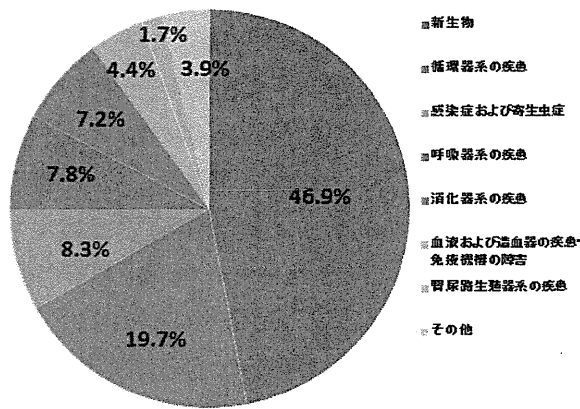


図2. 大阪南医療センター死亡退院患者の傷病名別患者数
(2012/01/01~2012/12/31 n=360)

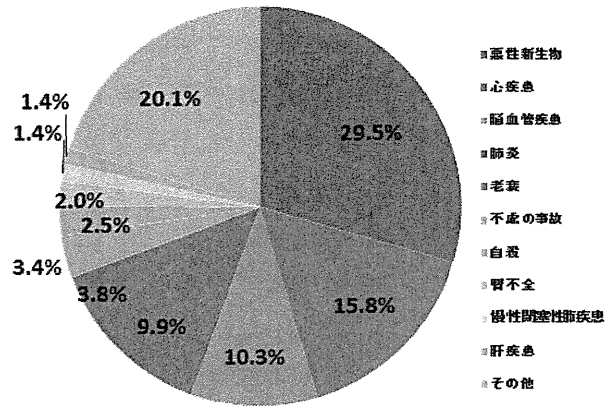


図3. 主要死因別死亡者数 平成22年
1,197,066人
平成22年度人口動態統計(厚生労働省)

肝細胞癌死の3症例については、Child-Pugh分類Grade Cと認定できたのは、それぞれ死亡の4, 5, 7ヶ月前であった。

一方、原発性胆汁性肝硬変の1例では、死亡の24ヶ月前であったが、肝機能障害による身体障害者手帳の申請はなされていなかった。

D. 考察

2012年に国立病院機構大阪南医療センターを退院した延12,271人の患者の33.4%ががん患者であり、12.1%が消化器疾患患者であった(図1)。また、死亡退院患者の約半数である46.9%の死因ががん疾患であり、7.2%が消化器系の疾患で亡くなっていた(図2)。2010年の日本における死亡者の主要死因別統計によると、がんによる死亡が29.5%、肝疾患による死亡が1.4%である(図3)ことと比べると、国立病院機構 大阪南医療センターでは、がんや消化器系疾患の占める割合が極めて高かった。このことは、国立病院機構大阪南医療センターが、地域のより重篤ながん患者や消化器・肝疾患患者の診療を行っており、大阪府の地域医療支援病院、肝炎専門医療機関、また厚生労働省指定がん診療連携拠点病院として南河内2次医療圏におけるがん診療・肝疾患診療で重要な役割を果たしていることがうかがえる。

1970年代では、肝硬変の死因は肝不全、消化管出血、肝細胞癌が1/3ずつを占めていたが、最近では肝硬変患者の死因は約70%が肝癌で、20%が肝不全、消化管出血は10%以下である。これには内視鏡的治療技術の進歩、分岐鎖アミノ酸製剤などによる残存肝機能維持療法の進歩や核酸アナログ製剤などの新規薬剤の開発が大きく寄与していると考えられている。2012年死亡退院患者のうち肝疾患関連死と判断されたのは37名(10.3%)であった。その死因別内訳は、肝癌死29名(78.4%)、肝不全死6例(16.2%)、出血死2例(5.4%)であり、全国平均と同様の分布を呈していた。このうち死亡退院日より3ヶ月以上前にChild-Pugh分類Grade Cと判定できた症例は、肝疾患関連死37名中、僅かに4名しかでしかなかった。4名中の3名は肝細胞癌症例で、Child-Pugh分類Grade Cと認定できたのは、それぞれ死亡の4~7ヶ月前であり、たとえ肝機能障害による身体障害者の、申請をしていたとしてもその恩恵に被ることができた期間は、最長で1、2、4ヶ月に過ぎなかった。肝癌患者の多くはウイルス性肝炎に伴う肝硬変を合併しているが、肝癌を合併している場合Child-Pugh分類Grade BからGrade Cに移行してからの予後は極め

て悪く、肝癌診療ガイドラインでも積極的治療の対象外で、緩和医療（一部肝移植）の適応とされている。合併症や肝癌の進展によりGrade Cへ移行した症例が多いためこれらの肝疾患関連死の症例では、肝機能障害による身体障害者認定の対象とはなりえなかったと考えられる。また、出血死や肝不全死の多くの症例が、感染や出血を契機に急速に状態が悪化し、Child-Pugh分類Grade AないしBからGrade Cへ移行し死亡していた。

死亡の24ヶ月前からChild-Pugh分類Grade Cであり、肝機能障害による身体障害者手帳の交付による何らかの公的支援を享受できたと思われる唯一の症例は、原発性胆汁性肝硬変の患者であった。この症例は、特定疾患の申請はしていたものの、肝機能障害による身体障害者手帳交付のための申請はしておられなかった。ウイルス性の肝硬変と比較すると、原発性胆汁性肝硬変ではその病態から、Child-Pugh分類による肝障害度判定のための5つの判定因子のうち、血清アルブミン値やプロトロンビン期間、腹水、肝性脳症に比べて血清総ビリルビン値が早期に高値になり3.0g/dl以上（3点）を示すことが多く、実際の肝実質細胞機能障害がより低い段階からChild-Pugh分類Grade Cと判定されたのではないかと考えられる。

今回の検討では、肝癌患者やウイルス性肝硬変患者では肝機能障害の身体障害者手帳の交付による恩恵にあずかるのは難しいのではないかと考えられ、この制度の有用性を再検討する必要があるのではないかと考えられた。また、この制度の告知を勧めてゆく必要があると考えられた。

今回は、肝疾患関連死の患者での検討であることから、今後、Child-Pugh分類Grade B及びCである外来通院患者を対象とした詳細な検討が必要であると思われる。

E. 結論

進行した肝疾患患者の大多数を占める肝癌患者やウイルス性肝硬変患者においては、肝機能障害の身体障害者手帳の交付による恩恵にあずかるのは難しいのではないかと考えられ、制度の有用性を再検討する必要があるのではないかと考えられた。また、この制度の告知を勧めてゆく必要があると考えられた。

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

当院におけるPEG-IFN α 2b+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法の現状

研究分担者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科・院長
 研究協力者 山下 勉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科

研究要旨 当院でのPEG-IFN α 2b+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法の現状について報告する。

研究協力者

齋藤衆子 大分医療センター消化器内科
 内田宅郎 大分医療センター消化器内科
 新関 修 大分医療センター消化器内科
 福地聡士 大分医療センター消化器内科

している。3例は治療中である。1例は重篤な皮膚症状のため、8週目に中止となったが、治療終了1ヶ月目のHCVは陰性であった。

A. 背景と目的

PEG-IFN α 2b+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法は高い治療効果により期待されている。しかし、重篤な副作用の報告もあり、注意が必要である。

今回当院で導入した症例の治療の現状について報告する。

B. 対象

対象はH24年2月からH25年1月までの間に当院でPEG-IFN α 2b+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法を導入した10例中、テラプレビルの投与が終了した8例。

男性4例、女性4例で平均年齢は61.5歳であった。

C. 研究結果

各症例の背景と治療状況を表1に示す。8例中5例が再治療であり、いずれも前回治療が再燃の症例であった。2例は治療終了し、SVRが確認されている。2例は治療終了し、それぞれ5ヶ月目、3ヶ月目でHCVは陰性化

表1 各症例の背景と治療状況

症例	年齢	性別	初回・再治療	前回治療効果	ウイルス量	肝生検(A/F)	治療状況
①	55	F	再治療	再燃	6.1	0~1/1	治療終了(SVR)
②	58	F	再治療	再燃	5.91	1/2	治療終了(SVR)
③	60	F	初回		6.9	1/1~2	治療終了(5ヶ月目HCV陰性)
④	63	M	再治療	再燃	7.3	肝生検なし	治療終了(3ヶ月目HCV陰性)
⑤	65	M	再治療	再燃	7	肝生検なし	治療中(24週目)
⑥	66	F	初回		7	2/1~2	治療中(23週目)
⑦	62	M	再治療	再燃	7.3	肝生検なし	治療中(19週目)
⑧	65	M	初回		7.3	肝生検なし	中止(中止後1ヶ月目HCV陰性)

前回治療との比較を表2に示す。前回治療はPEG-IFN+リバビリンの2剤併用であった。3剤併用でのHCV陰性化までの期間は前回治療と比較して短く、1例を除いて4週目にはHCVは陰性化していた。初回治療の3例はいずれも4週目で陰性化していた。

表2 前回治療との比較

症例	年齢	性別	前回治療内容	HCV陰性化までの期間		
				前回治療	3剤併用	
①	55	F	PEG-IFN α -2b+リバビリン	48週	36週	4週
②	56	F	PEG-IFN α -2a+リバビリン	48週	15週	4週
④	63	M	PEG-IFN α -2b+リバビリン	48週	20週	8週
⑤	65	M	PEG-IFN α -2a+リバビリン	72週	20週	4週
⑦	62	M	PEG-IFN α -2a+リバビリン	72週	16週	4週

当院ではテラプレビルの初回投与量は1500mgを基本としており、2250mgは体格のいい男性の1例のみであった。

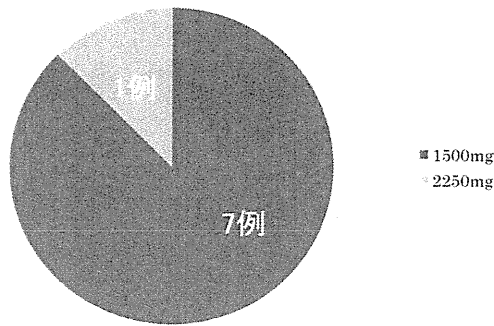


図1 テラプレビルの初回投与量

図2に示すように治療開始後の貧血は全ての症例で認められた。2例でリバビリン中止後にテラプレビル減量が必要であったが、テラプレビルの中止症例はなかった。また、リバビリンを中止した症例も、テラプレビル終了後に再開できた。

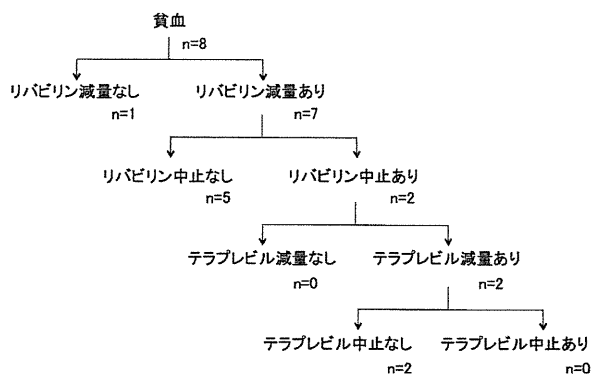


図2 貧血について

腎機能障害を2例に、高尿酸血症を6例に認めたが、いずれの症例も輸液やアロプリノールの内服を行うことで治療継続が可能であった。

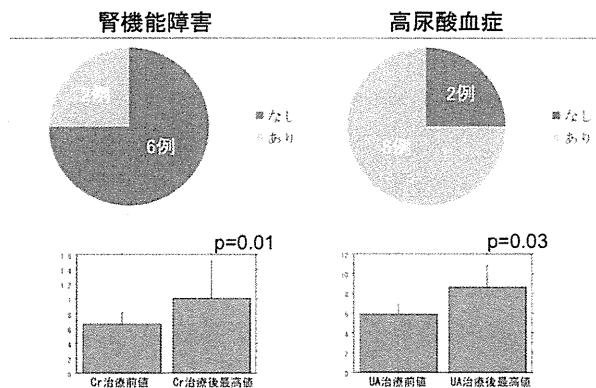


図3 腎機能障害・高尿酸血症について

皮膚症状を2例に認め、1例は重篤な皮膚症状のため8週目で中止となった。

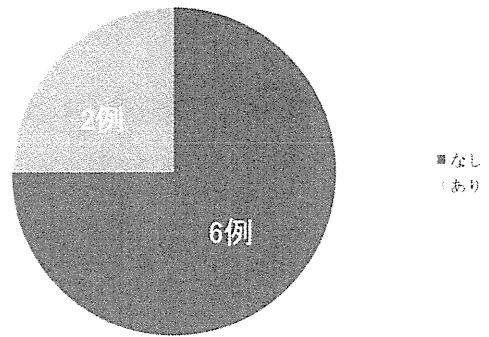


図4 皮膚症状について

皮膚症状による中止症例の経過を示す。2型糖尿病、狭心症、高血圧等の合併症のある症例であった。8週目の定期受診時にGrade3の皮膚症状を認め、同日連携病院の皮膚科を受診した。びらんの範囲が広くないため、TENではないが今後移行する可能性がある状態と判断された。ステロイドの外用薬で慎重に経過を見ることとなり、治療開始2週後にはかなり改善していたが、遅れて手掌の皮膚剥離を認めたため、約4週間ステロイドの外用薬を使用した。

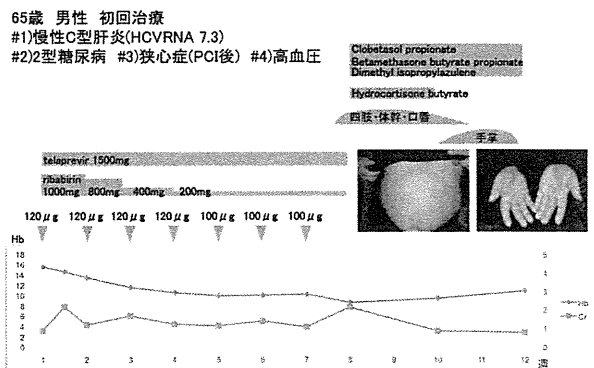


図5 皮膚病変による中止症例の経過

D. 考察

当院では8例中1例を除いて、テラプレビルの初回投与量は1500mgであった。そのためか皮膚症状の認められた症例は少なく、皮膚症状で治療中止が必要となったのは1例のみであった。治療効果は高く、8例中7例は4週

目にHCVRNAが陰性化した。貧血や腎機能障害・高尿酸血症を高い頻度で認めたが、対症療法を行うことで治療継続が可能であった。

今後も症例を蓄積し、検討を重ねる予定である。

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TVR / Peg-IFN / RBV 3剤併用療法の治療成績

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

研究要旨 当院でTVR / Peg-IFN α 2b / RBVの3剤併用療法を導入し、終了後8週間以上が経過しており、SVR8の判定が可能なGenotype1高ウイルス量のC型慢性肝炎12症例について検討を行った。SVR7例（58.3%）、再燃3例、breakthrough2例であった。IL28B TT症例は全例SVRであったが、IL28B nonTT症例は全例SVRに至らなかった。主な副作用は、皮疹と貧血であった。ステロイドの内服投与が必要な高度な皮疹はTVRの投与開始量を2250mg/日とした3例中2例でみられたが、1500mg/日で開始した9例では1例のみであった。治療効果及び安全性を考慮すると、IL28B TT症例でのTVRの投与量は1500mg/日が適当なのではないかと思われる。

研究協力者

野登はるか 横浜医療センター消化器科
鈴木 大輔 横浜医療センター消化器科
松島 昭三 横浜医療センター消化器科

A. 研究目的

2011年11月に発売となったプロテアーゼ阻害薬テラプレビル (TVR) は、Peg-IFN α 2b、リバビリン (RBV) との3剤併用により、genotype1型高ウイルス量のC型慢性肝炎初回治療症例で70%以上、前治療再燃例では90%近い著効率が報告されている。しかし、前治療無効例の著効率は30%程度である。また、皮膚障害、貧血、血小板減少、腎機能障害など重篤な副作用も報告されており、特に高齢者やHb低値症例に対しては、安全かつ効果的な治療を行うために、適応、薬剤投与量などを慎重に検討すべきと思われる。

今回のわれわれは、当院にてTVR / Peg-IFN / RBV 3剤併用療法を導入、治療終了8週間以上経過して、ある程度の効果判定が可能な症例について、検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象は、当院でTVR / Peg-IFN α 2b / RBVの3剤併用療法を導入し、2013年2月15日の時点で終了後8週間以上経過しているGenotype1高ウイルス量のC型慢性肝炎12症例。男性4例、女性8例。平均年齢60.3 \pm 8.2歳（41～71歳）（図1）。IFN治療歴は初回治療例が3例、再治療例が9例（1例はIFN単独療法のみ、8例でPeg-IFN+RBV併用療法を施行）。前治療でPeg-IFN+RBV併用療法施行症例の治療効果は再燃6例、無効2例（pEVR 1例、null 1例）であった。肝生検を施行した10例の組織所見は、F1 8例、F2 2例であった。IL28B (rs8099917) 及びCore領域aa70は、IL28B TT7例中、Core aa70野生型 (W) 6例、変異型 (M) 1例、IL28B nonTT 5例中、Core aa70 W 1例、M4例であった。

次に各薬剤の治療開始時の投与量は以下のように設定した。TVRは、①年齢65歳以下、②体重50kg以上、③Hb値が男性13g/dl以上、女性14g/dl以上の3項目を満たす症例では2250mg/日、それ以外の症例では

1500mg/日で開始した。RBVは、体重60kg未満で600mg/日、60kg以上80kg未満で800mg/日、80kg以上で1000mg/日を開始時の投与量とした。ただし、Hb値が男性13g/dl未満、女性14g/dl未満の症例では、200mg減量して開始した。Peg-IFN α 2bの開始投与量は1.5 μ g/kg/週とした。なお、治療中のRBV、Peg-IFN α 2bの減量は、添付文書に記載された基準に従った。

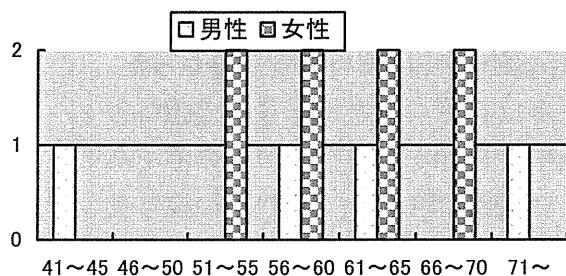


図1 対象症例の性別及び年齢

C. 研究結果

1) 治療成績

①HCV-RNA陰性化時期

全12症例でのHCV-RNAの陰性化率は、投与開始後2週8.3% (1/12)、4週75% (9/12)、6週83.3% (10/12)、8週、12週100% (12/12)、治療終了時 (24週) 83.3% (10/12)であった。

IL28B TT例では、2週14.3% (1/7)、4週71.4% (5/7)、6週85.7% (6/7)、8週100% (7/7)、24週100% (7/7)。IL28B nonTT症例では、2週0% (0/5)、4週、6週80% (4/5)、8週100% (5/5)、24週60% (3/5)、であり、HCV-RNA陰性化時期は、IL28B TT例とnonTT例で差はなかった (図2)。

TVRを2250mgで開始した3例では、2週、4週、4週で陰性化したが、1500mg開始例では2週0% (0/9)、4週66.7% (6/9)、6週77.8% (7/9)、8週100% (9/9) と陰性化時期が遅い傾向にあった (図3)。

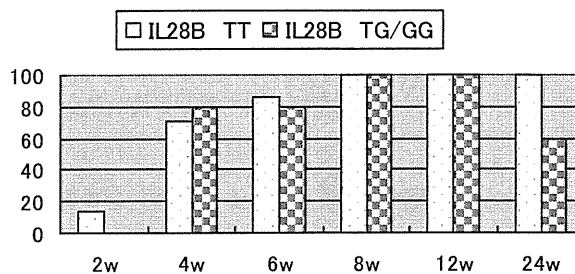


図2 IL28B別のHCV-RNA陰性化率

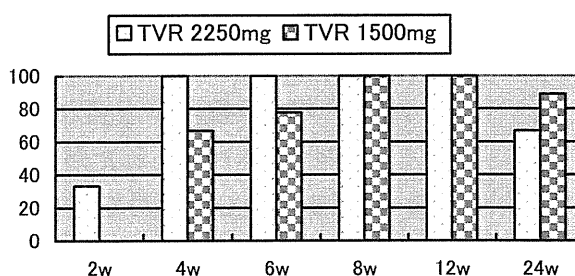


図3 TVR開始時投与量別のHCV-RNA陰性化率

②治療効果

全体では、SVR (終了後8週時点でのHCV-RNA陰性例 = SVR8を含む) 7例 (58.3%)、再燃3例、breakthrough2例であった。IL28B TT 7症例はCore aa70が野生型でも変異型でも全例SVRであり、一方nonTT 5例はいずれもnon SVRであった。IL28B TTのうち5例ではTVRを1500mgに減量して投与開始したが、いずれもSVRであった。また、4週までにHCV-RNAが陰性化したRVR症例は9例であったが、IL28B nonTTの4例でSVRに至らなかった一方、nonRVRの3例中2例 (いずれもIL28B TT症例) ではSVRが得られた (表1)。

表1 IL28B、Core aa 70別のSVR率

		IL28B TT	IL28B TG/GG
aa70	Wild	6/6 (100%)	0/1 (0%)
aa70	Mutant	1/1 (100%)	0/4 (0%)

2) 副作用の検討

薬剤投与量の変更を必要とした貧血は11例(91.7%)にみられ、2例ではTVR、RBVともに減量、9例でRBVのみの減量を行った。貧血による中止例、治療中断例はなかった。皮膚症状は10例(83.3%)に認められ、3例ではステロイドの内服投与が必要であった。このうちの1例では治療開始9週目にGrade3の皮膚症状が出現したため、3剤併用療法を中止し、皮膚症状の改善後にPeg-IFNとRBVの2剤で再開し24週まで治療を遂行した。終了後8週が経過した現在もHCV-RNAは陰性のままである(SVR8)。

また、ステロイド内服投与が必要であった比較的高度な皮疹症例3例中2例がTVR 2250mg開始症例であった。

その他の副作用は、高尿酸血症6例、食欲不振2例、甲状腺機能亢進症1例、好中球減少1例(Peg-IFN減量)、血小板減少1例(Peg-IFN減量)好酸球増多1例であった。

D. 考察

TVR、Peg-IFN α 2b、RBV 3剤併用療法は、著効率が高い反面、皮疹、貧血などの副作用が高率に発症し、また時に重篤であるために治療中止、中断に至る症例も多い。高い著効率を保ちつつ安全に施行できる投与法の確立が重要であると考えられる。

今回の我々の検討症例は少数ではあるが、IL28B TTの症例では、全例SVRが得られており、TVRを1500mgに減量して投与を開始した症例でも治療効果は変わらなかった。一方副作用については、ステロイドの内服を必要とするような高度の皮疹がみられた3症例のうちの2例はTVR 2250mg開始例であった。以上より安全面を考慮すれば、IL28B TT症例では、TVRは1500mg/日で開始するのがよいのではないかと考えられる。

IL28B nonTT症例では、RVRが得られた4例中2例でTVR投与終了後のPEG-IFN、

RBV2剤併用期間にviral breakthroughを起こし、残りの2例では再燃した。IL28B nonTT症例では、治療終了時にHCV-RNAが陰性であればRVR例であっても、Peg-IFN、RBVの延長投与を考慮すべきであると思われる。

なお、当院のSVR率が従来の報告よりも低率なのは、IL28B nonTTかつCore aa70変異型の症例が多いためと思われる。

E. 結論

1) 当院でTVR / Peg-IFN α 2b / RBVの3剤併用療法を導入し、SVR8の判定が可能なGenotype1高ウイルス量のC型慢性肝炎12症例について検討を行った。全体でのSVR率は58.3%であった。IL28B TT症例は全例SVRであったが、IL28B nonTT症例は全例SVRに至らなかった。

2) 治療効果及び安全性を考慮すると、IL28B TT症例でのTVRの投与量は1500mg/日が適量ではないかと思われる。

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

肝疾患診療連携拠点病院の肝疾患相談センター相談員の果たすべき役割について

研究分担者 正木 尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨 肝炎情報センターは肝疾患診療連携拠点病院の肝疾患相談センター相談員向け研修会を平成22年度から開催しており、特に、グループワークで教材として使用するビデオを含めた研修プログラムの作成を行っている。拠点病院に対する現状調査結果から明らかになった「相談員に求められるニーズ」を中心に検討した。肝疾患相談センターに寄せられる相談項目は、「病気の治療」、「医療費助成制度」、「病気自体」、「医療機関」に関する内容がトップ4を占めたが、これに引き続いて、「肝炎訴訟」、「日常生活上の留意点」、「肝炎ウイルス検診」、「生活支援」、「偏見・差別」など、きわめて多岐にわたっていた。効率的な研修会を企画するには、これらの課題を万遍なく学べる内容にする必要がある。

A. 研究目的

本研究班では指定研究として、「肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム」の策定が求められている。分担研究者は肝炎情報センターとして、全国70施設の肝疾患診療連携拠点病院医療従事者向け研修会を平成20年度以降主催しているが、特に、平成22年度以降は肝疾患相談センター相談員向け研修会も年1回開催しており、そのための研修プログラムの作成を行うとともに、研修会受講生を対象としたアンケート調査も実施してきた。相談員を担っている職種として、看護師とメディカルソーシャルワーカーが大半であり、しかも、経験年数10年以上のベテランが配置されているにもかかわらず、スキルの向上を求める意見が多く出されている。また、平成22年からその前年度における拠点病院活動に関する現状調査を行い、その中で肝疾患相談センターに係わる情報を収集している。今年度の分担研究では、これらのデータを元に相談員

研修に求められる要件を明らかにすることとした。

B. 研究方法

全国70施設の肝疾患診療連携拠点病院を対象に行った平成22年度分、23年度分の現状調査のうち、主要な相談項目の内訳について検討した。

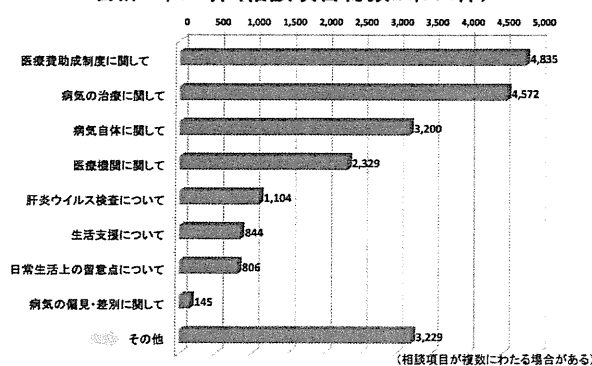
（倫理面への配慮）

拠点病院現状調査には個人情報に含まれていない。また、研修会アンケートにも個人を特定しうる情報は全く含まれておらず、その解析結果を公表する可能性のあることも調査票に明記した。

C. 研究結果

1) 平成22年度分として66施設において16,419件（相談項目総数21,064件）、平成23年度分として70施設において17,501件（相談項目総数20,678件）の相談が肝疾患相談センターへ寄せられていた。その内訳の詳細を図1、2に示す。

拠点病院肝疾患相談センターへの相談件数
合計16,419件(相談項目総数21,064件)



「C型、B型肝炎訴訟に関する問い合わせ」が急増

図1 平成22年度相談内容

拠点病院肝疾患相談センターへの相談件数
合計17,501件(相談項目総数20,678件)

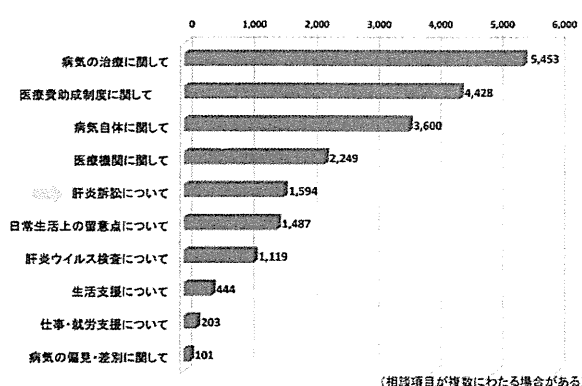


図2 平成23年度相談内容

両年度とともに、「病気の治療」、「医療費助成制度」、「病気自体」、「医療機関」に関する相談内容がトップ4を占めたが、これに引き続いて、「肝炎訴訟」、「日常生活上の留意点」、「肝炎ウイルス検診」、「生活支援」、「偏見・差別」など、きわめて多岐にわたっていた。これらの結果に基づいて、平成23年度の相談員研修会では、「国の肝炎総合対策、医療費助成について」、「B型肝炎訴訟について」、「B型肝炎に関する最新の話題」、「C型肝炎に関する最新の話題」の4テーマの講義を企画するとともに、グループワーク教材として、「社会資源に関する情報提供」、「肝疾患に関わる偏見・差別」を盛り込んだシナリオ（10分間のビデオ）を作成した。受講生44名（医師4名、看護師22名、MSW10名、

その他7名、未記入1名）に対するアンケート調査結果からグループワークに関する回答を抽出すると、「満足33名：やや満足10名：未記入1名」で、「不満足、やや不満足」は皆無であった。特に、グループワークの途中に、「肝疾患について」、「生活保護、社会資源について」のミニレクチャを実施したことは、「事例への理解を進める上で有用」と評価されていた。受講生は多職種から構成されていたが、「相違点や共通点が明らかになって有意義であった」、「現場の相談室もそうあるべき」等、むしろ前向きに受け止められていた。

D. 考察

肝疾患患者からの相談内容はきわめて多岐にわたっているが、限られた時間内で効率的な研修を行うためには、研修プログラムを“時宜を得た”内容に絞り込む必要がある。肝疾患に関わる喫緊の課題に関する3～4テーマの講義と、相談員としてのスキルアップを目指したグループワークの二部形式で構成する方針が今後も望ましいと思われる。

E. 結論

肝疾患相談センターの機能強化、相談員のスキルアップのためには、肝疾患に関する最新情報、社会資源（医療費助成制度等）の活用法、さらには、肝炎訴訟などわが国独自の特殊事案への十分な理解を深める必要がある。特に、相談員研修会では、「きちんとした“聴く”姿勢で相談に臨む」という理念、すなわち、「対人援助能力」を磨くためのプログラム策定が重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M,

Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res.* 2012 Oct;42(10):958-965.

2) Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2012 Oct;56(4):1448-56.

3) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ito K, Masaki N, Mizokami M. Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Sep;27 (9):1461-6.

4) Miyagi Y, Nomura H, Yamashita N, Tanimoto H, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Shibuya T. Estimation of two real-time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virus RNA during PEG-IFN plus ribavirin therapy by HCV genotypes and IL28B genotype. *J Infect Chemother* 2013 Feb;19(1):63-9. doi: 10.1007/s10156-012-0452-1. Epub 2012 Jul 21. PMID: 22821355

5) 正木尚彦. 肝炎をめぐる医療政策. *医学のあゆみ* 240(12): 997-999, 2012. (3月24日号)

2. 学会発表

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

当院における、肝疾患以外の患者に対する肝炎検査の説明に関する意識調査結果

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科医長

研究要旨 当院における、手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果の説明状況等について実態を把握するために無記名アンケート調査を実施した。当院にて勤務する初期研修医を除く、常勤医師88人と非常勤医師5人の合計93人を対象に平成24年11月21日～12月20日の1ヶ月間に無記名アンケート調査を実施した。全体の回収率は51%であった。20～30歳代・経験年数20年未満の医師、および外科系医師の回収率が低値であった。肝炎検査で陽性であっても患者に説明していない医師が15%に認められた。また、陽性患者を消化器病専門医・肝臓専門医へ紹介していない医師が15%存在した。さらに、7割以上の医師が肝炎検査陰性であることを患者に説明していなかった。以上より肝疾患以外の患者に対する肝炎検査の説明は不十分であり、今後若手医師・外科系医師を中心に患者への結果説明を徹底する必要があると思われる。また肝炎検査の説明に際し、主治医以外での説明についても慎重に検討する必要があると思われる。

研究協力者

羽柴 智美	金沢医療センター	消化器科
吉田真理子	金沢医療センター	消化器科
矢野 正明	金沢医療センター	消化器科
丹尾 幸樹	金沢医療センター	消化器科
丸川 洋平	金沢医療センター	消化器科

業) 病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究班では、国立病院機構施設に1ナショナルセンター（国立国際医療研究センター）を加えた35施設に勤務する医師（初期研修医を除く）を対象として、肝疾患以外の患者に対する肝炎検査の説明に関する意識調査を実施することとした。今回当院における、手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果の説明状況等について実態を把握するために無記名アンケート調査を実施した。

A. 研究目的

平成23年5月16日に定められた肝炎対策の推進に関する基本的な指針の中に、国は肝炎対策の推進に資することを目的として、医療機関において手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果の説明状況等について実態を把握するための研究をおこなう、ということが明記されている。上記のことを受けて、平成24年度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

B. 研究方法

当院にて勤務する初期研修医を除く、常勤医師88人と、非常勤医師5人の合計93人を対象に平成24年11月21日～12月20日の1ヶ月間に無記名アンケート調査を実施した。