

### C. 研究結果

全体の回収率は47/93 (51%) であった。年代別回収率は20歳代 4/9 (44%)、30歳代 9/25 (36%)、40歳代 15/26 (58%)、50歳代 14/26 (54%)、60歳代 5/7 (71%) であった。医師経験年数からみると回収率は、10年未満 8/23 (35%)、10年以上20年未満 12/26 (46%)、20年以上30年未満 17/30 (57%)、30年以上 10/14 (71%) であった。内科系医師 (一般内科・呼吸器科・消化器科・循環器科・神経内科) の回収率は17/28 (61%) であったのに対し、外科系医師 (一般外科・呼吸器外科・脳外科・心臓血管外科) では5/17 (29%)、その他 (整形外科・脳外科・麻酔科) では6/15 (40%) と低値であった。過去1年間、手術や観血的処置などの事前検査として、肝疾患以外の患者に肝炎検査 (HBs抗原検査、HCV抗体検査) を行ったことのある医師は39/47 (83%) で、行ったことがない医師8人は麻酔科医・放射線科医・病理診断医であった。肝炎検査で、陽性の結果が出た場合、陽性結果を説明している医師は33/39 (85%)、説明していない医師は6/39 (15%) だった。陽性の結果が出た場合、消化器病専門医または肝臓専門医を有していない医師が同専門医に紹介しているのは24/33 (73%)、紹介していないのは5/33 (15%) であった。肝炎検査で、陰性の結果が出た場合に陰性結果を説明している医師は11/39 (28%)、説明していない医師は28/39 (72%) だった。今後の方針として、陽性・陰性にかかわらず説明したいと思っている医師は、13/39 (33%)、陰性例では説明しないが陽性例は説明したいと思っている医師が23/39 (59%)、その他 (どうしたらよいか教えてほしい) が2/39 (5%) であったが、陽性・陰性にかかわらず説明は行わないと思っている医師も1名 (3%) 存在した。

### D. 考察

平成20年4月1日からB型肝炎およびC型肝炎のインターフェロン治療に係る医療費助成 (肝炎治療特別促進事業) が開始となり、平成22年からはB型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療も追加対象となっているが、医療費助成を受けている患者は国が予想した目標数に達していないのが現状である。また、検診受診率が低いこと、肝炎ウイルス検査で要診療と判断された者が医療機関を受診しないことも問題となっている。肝炎検診で要診療とされた者が医療機関を受診することは、検診後肝炎診療の第一歩であり、受診率の低下は、検診後肝炎診療全体の有効性を大きく低下させるものである。このような状況下で、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を個々の患者へ説明することは、検診後肝炎診療全体の有効性を増加させ、より多くの人々が肝炎ウイルス検査の結果を知る機会となりうる。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。当院でのアンケート回収率は51%と低率であり、特に年齢で20~30歳代、医師経験年数では20年未満の回収率が低値であった。若手医師のアンケートに対する協力度が低く、またアンケート内容に対しても興味がわかenかった可能性があると思われた。また、肝炎検診の必要性、意義について若手医師に十分に浸透していない可能性も示唆された。診療科別では内科系医師の回収率は61%であったのに対し、外科系医師では29%、その他では40%と低値であった。これは、手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の多くは内科系医師がオーダーすることが多く、外科系医師はその結果のみを術前に確認していると思われ、アンケートに対する関心が低かった可能性が示唆された。これら若手医師や外科系医師が、手術前等に行われる肝炎ウイル

ス検査の結果の説明を十分に行っていないとすぐには断定はできないが、関心が低い可能性は十分にありうると思われた。手術前等に行われる肝炎ウイルス検査を行ったことのある医師のうち、陽性にもかかわらず結果を説明していない医師は15%、また陽性でも専門医に紹介していない医師も15%存在した。このことは、肝炎検診で要診療とされた患者に専門医受診の必要性を話さないことと同様に、検診後肝炎診療の有効性を低下させる原因となりうる。また肝炎検査で、陰性の結果が出た場合に陰性結果を説明している医師は28%に過ぎず、説明していない医師が7割以上を占めた。肝炎検診を行っているのに結果説明がなされていないこととなり、こちらも検診後肝炎診療の有効性を低下させる原因となりうる。さらに今回の検討では、今後も陽性・陰性にかかわらず説明したいと思っている医師は33%、陰性例では説明しないが陽性例では説明したいと思っている医師が59%と現状より若干の増加にしか過ぎず、患者への結果説明を遂行するよう指導しなくてはならないが、医師以外からの説明ができないか慎重に検討する必要もあると思われた。

## E. 結論

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た。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た。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

1) 高田昇, 寺島健志, 吉田真理子, 竹越快, 神野正隆, 丸川洋平, 太田肇. HBコア関連

抗原量からみたB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法の検討. 第48回日本肝臓学会総会, 金沢, 2012.6

2) 竹越快, 太田肇, 高田昇, 吉田真理子, 神野正隆, 寺島健志, 丸川洋平. Hb低値症例のC型慢性肝炎に対する治療戦略の検討. 第48回日本肝臓学会総会, 金沢, 2012.6

3) 太田肇, 高田昇, 吉田真理子, 竹越快, 神野正隆, 寺島健志, 丸川洋平. Peg-IFN +ribavirin併用療法のウイルス非陰性化からみたC型慢性肝炎に対する治療戦略. 第48回日本肝臓学会総会, 金沢, 2012.6

4) 吉田真理子, 太田肇, 高田昇, 竹越快, 神野正隆, 寺島健志, 丸川洋平. 高齢者のPeg-IFN +ribavirin併用療法からみたC型慢性肝炎に対する治療戦略. 第48回日本肝臓学会総会, 金沢, 2012.6

5) 高田昇, 寺島健志, 吉田真理子, 竹越快, 神野正隆, 丸川洋平, 太田肇. B型慢性肝疾患の核酸アナログ治療例におけるHBs抗原量およびHBコア関連抗原量の検討. JDDW2012, 神戸, 2012.10

## 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

当院におけるペグインターフェロン $\alpha$ -2b+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法

研究分担者 佐藤 丈頭 国立病院機構小倉医療センター 肝臓病センター部長

**研究要旨** 当院におけるGenotype1b、高ウイルス量のC型慢性肝疾患に対するペグインターフェロン $\alpha$ -2b+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法（以下、3剤併用療法）についてテラプレビルの忍容性と治療成績について検討した。65歳を超える高齢者7例を含む22例に3剤併用療法を施行した。急激な貧血や皮膚症状、腎障害などテラプレビル特有の副作用で投与を中止した症例はなく、経過中脳出血をおこした1例を除く21例でテラプレビル12週間投与を完遂できた。SVR8評価対象12例中11例で投与終了8週後のHCV-RNA陰性を達成し、SVR8率はITT、PPとも91.6%（11/12）と高率であった。テラプレビルを含む3剤併用療法は極めて有用性の高い治療法である。

研究協力者

國吉 政美	小倉医療センター
山下 晋作	小倉医療センター
大江 真里	小倉医療センター
鈴木 秀生	小倉医療センター

患者背景を示す。平均年齢は60.4歳であり、65歳を超える高齢者が7例含まれている。最高齢は72歳（男女各1例）であった。糖尿病で治療を受けている症例が3例（インスリン1例、経口血糖降下薬2例）含まれている。

治療効果については、2012年5月以前に導入した12例について、投与終了8週間後のHCV-RNA陰性（SVR8）で評価した。

A. 研究目的

Genotype1b、高ウイルス量のC型慢性肝疾患に対する3剤併用療法の国内第III相臨床試験では65歳以下を対象しており、65歳以上の高齢者への有用性は明らかでない。高齢者や合併症をもった症例の多い市販後の治療対象者においても、臨床試験と同様の治療成績を得られるのか、当院の市販後の3剤併用療法導入症例で検討した。

表1 患者背景

性別	男:女 11:11
年齢(歳)	60.4 ± 6.2 (29-72)
前治療歴(初回:NR:TR:BT)	7:6:8:1
IL-28	TT:TG or GG 11:7
ITPA	CC:CA 13:5
合併症	糖尿病 3
HCV RNA (LogIU/mL)	6.4 ± 0.7 (少量長期投与後開始のため開始時陰性2例)
Hb (g/dL)	13.7 ± 0.9 (11.6-18.0)
PLT (万/mm <sup>3</sup> )	16.5 ± 5.0 (9.7-29.8)
eGFR(ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	88.3 ± 10.6 (51.2-110.9)
Telaprevir 開始量	2250mg :1500mg 20:2

B. 研究方法

当院において2012年1月より2012年11月までに3剤併用療法を導入した22例を対象とし、2013年2月1日時点で検討した。表1に

### C. 研究結果

表2にテラプレビル投与経過を示す。20例はテラプレビルを添付文書どおり1日9錠（2250mg）、2例は1日6錠（1500mg）に減量して開始した。安全に12週間のテラプレビル投与を完遂することを目標に副作用の程度によって適宜減量した。12週間2250mg投与を完遂できた症例は7例であるが、1500mg以上の投与を完遂できた症例は12例、1000mgまで減量した症例が2例で、減量した症例を含むと22例中21例でテラプレビルの12週間投与を完遂できた。途中中止となった症例13は投与開始5週で脳出血をおこしたが、直前の血小板は13.3万で、脳出血と3剤併用療法との因果関係は否定的と考えている。症例20は、テラプレビルの投与期間を完遂後、13週目に間質性肺炎をおこし、ペグインターフェロン $\alpha$ -2b、リバビリンの投与を中止した。

表2 テラプレビルの投与経過

テラプレビルの投与量を錠数で示す

No.	性	年齢	Hb	Ht	開始	Telaprevir												備考
						3日	1週	2週	3週	4週	6週	8週	12週	16週	20週	24週		
1	男	44	BT	TG	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9				投与完遂
2	女	57	TR	TT	9	6	6	6	6	6	6	6	6				投与完遂	
3	男	64	TR	TT	9	9	9	9	9	9	6	6	6				投与完遂	
4	女	66	TR	TT	9	9	9	9	9	9	9	9	9				投与完遂	
5	男	60	初回	TT	9	9	9	9	9	9	9	6	6				投与完遂	
6	女	69	NR	TT	9	6	6	6	6	6	6	6	6				投与完遂	
7	女	61	初回	TG	9	6	6	6	6	6	6	6	6				投与完遂	
8	女	59	NR	TG	9	9	9	9	9	9	9	9	9				投与完遂	
9	男	61	初回		9	9	9	9	9	9	9	9	9				投与完遂	
10	女	66	初回	TG	6	6	6	6	6	6	6	6	6				投与完遂	
11	男	72	TR		6	6	6	6	6	6	4	4	4				投与完遂	
12	女	54	NR	TG	9	6	6	6	6	6	6	6	6				投与完遂	
13	女	67	NR	TG	9	9	9	9	9								脳出血のため5週で中止	
14	男	64	TR	TT	9	9	9	6	6	6	6	6	6				投与完遂	
15	女	72	TR	TT	9	6	6	6	6	6	6	6	6				投与完遂	
16	男	60	NR	TT	9	6	6	6	6	6	6	6	6				投与完遂	
17	女	56	TR		9	9	9	9	9	9	6	6	4				投与完遂	
18	女	29	初回	TG	9	9	9	9	9	9	9	9	9				投与完遂	
19	男	67	NR	TG	9	9	9	9	9	9	9	9	6				投与完遂	
20	男	56	初回	TT	9	9	9	6	6	6	6	6	6				間質性肺炎のため13週で中止	
21	男	60	初回	TT	9	9	9	9	9	9	9	9	9				2剤投与中	
22	男	64	TR	TT	9	9	9	9	9	9	9	9	9				2剤投与中	

図1にヘモグロビンの推移を示す。ヘモグロビンの低下が急激な時はレボトール休薬もおこなったがすみやかなレボトール再開を心掛けた。全症例の経過中のヘモグロビン最低値は7.5g/dlであり、輸血を要した症例はなかった。

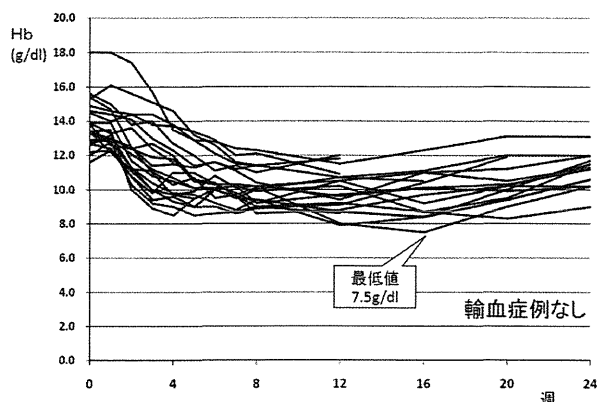


図1 ヘモグロビンの推移

尿酸の上昇や一過性の腎機能の悪化はほとんどの症例で認めたが、そのために治療を中止した症例はなかった。

10例で皮膚症状を認め、3例で経口ステロイドを投与したが重篤な症例はなかった。

以上、テラプレビル特有の副作用による中止例はなかった。

表3にウイルス動態と治療効果について示す。症例3と症例17は治療開始時のHCV-RNAが陰性であるが、治療開始直前に発癌防止目的でペグインターフェロン $\alpha$ -2a 90 $\mu$ を投与していた症例で、治療開始1-2ヶ月前まではHCV-RNA陽性であったので、投与開始時からSVRしていたわけではないと考えられる。

4週目の陰性化率は86.4% (19/22)であった。4週目陽性であった3例の内、6週目にHCV-RNAが<1.2+で、8週目で初めて陰性化した症例8のみが投与開始16週でbreakthroughした。

2012年5月以前に導入しSVR8を評価できる12例（症例1-12）では11例が投与終了8週間後のHCV-RNA陰性を達成しており、SVR8率はITT、PPとも91.6% (11/12)と高率であった。また、このうち4例は65歳を超える高齢者であるがいずれもSVR8を達成している。

表3 ウイルス動態と治療効果

		PEG-IFN/RBV														
		Telaprevir														
性	年齢	開始	3日	1週	2週	3週	4週	6週	8週	12週	16週	20週	24週	効果判定		
1	男	44	BT	TG	7.6	2.6	1.9	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR24	
2	女	57	TR	TT	6.6	2.1	2	1.9	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR24	
3	男	64	TR	TT	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR24	
4	女	66	TR	TT	5.9	2.0	<1.2	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR16	
5	男	60	初回	TT	7.1	2.9	2.2	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR16	
6	女	69	NR	TT	4.9	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR12	
7	女	61	初回	TG	7.5	3.2	2.6	<1.2	(-)	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR12	
8	女	59	NR	TG	6.4	2.6	1.8	<1.2	<1.2	<1.2	(-)	(-)	<1.2	3.2	6.2	BT
9	男	61	初回		7.1	3	2.3	<1.2	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR8	
10	女	66	初回	TG	4.4	1.3	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR8	
11	男	72	TR		5.5	1.7	<1.2	(-)	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR8	
12	女	54	NR	TG	6.3	3.3	2.2	1.3	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR8	
13	女	67	NR	TG	6.6	2.5	2.1	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
14	男	64	TR	TT	7	2.5	2.1	1.3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR4	
15	女	72	TR	TT	6.3	2.3	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR4	
16	男	60	NR	TT	7	2.6	1.6	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR4	
17	女	56	TR		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR4	
18	女	29	初回	TG	5.7	1.9	<1.2	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
19	男	67	NR	TG	7.4	3.1	2.0	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
20	男	56	初回	TT	7.5	2.1	1.6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
21	男	60	初回	TT	6.8	2.9	1.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
22	男	64	TR	TT	6.3	3.0	2.2	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		

D. 考察

3剤併用療法の国内第Ⅲ相臨床試験では初回治療例でSVR率73%と従来のペグインターフェロンα-2b+リバビリン2剤併用療法に比べて高い有用性を示しているが、対象症例が65歳以下であり、65歳を超える高齢者に対する有用性は明らかにされていなかった。また、皮膚症状、急激な貧血、腎障害等、テラプレビル特有の副作用があり、高齢者の多い市販後症例においてテラプレビルの忍容性が十分得られるのか懸念されていた。

当院での3剤併用療法症例の平均年齢は60.4歳で、国内第Ⅲ相臨床試験はもちろん、市販後の全国使用成績調査（全例調査）に比べてもより高齢者を対象としているが、65歳を超える高齢者を7例含む22症例中21症例でテラプレビル12週間の投与を完遂することができた。

市販後はテラプレビルの忍容性の懸念から多くの施設で、高齢者を中心にテラプレビルを1500mgから開始する減量投与がおこなわれている。しかし、当院では高齢者を含め原則2250mgから開始し、副作用に応じて減量することとしている。個々の症例における減量時期の見極めさえできれば、2250mgから開始しても十分テラプレビルの投与を完遂できることが示された。

また、治療成績についてもSVR8で評価するとSVR8率はITT,PPとも91.6%（11/12）と高率であった。3剤併用療法においてはSVR8とSVR24はそれほど変わらないとされており、この成績は国内第Ⅲ相臨床試験をも上回るものと考えられる。

E. 結論

高齢者を含む市販後の治療対象者においてもテラプレビルを含む3剤併用療法は有用性の高い治療法である。

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

当院におけるHBV genotype A症例について

研究分担者 米田 俊貴 国立病院機構京都医療センター 消化器科医師

**研究要旨** HBV genotype Aはヨーロッパなどから持ち込まれた輸入ウイルス株とされるが、既に日本人口のなかに少なからず感染者を有し、急性肝炎例、急性肝炎後の慢性化例などで問題となっている。今後肝炎についての相談員が対処する問題の中に、genotype Aが含まれてくることが予想されるため、当院で遭遇したHBV genotype A症例を提示した。これらにはHIVとの重複感染・性交渉による急性肝炎・遷延例・化学療法による再活性化・海外からの渡航者・母子感染疑いが含まれており、genotype A症例は多岐にわたる問題を抱えると考えられる。

#### A. 研究目的

B型肝炎ウイルス（以下HBV）感染症は、疾患治療や移動手段の進歩に伴って多様性を示しており、そのひとつに本邦にもともと存在しない輸入HBV株の問題も含まれている。とりわけ、ヨーロッパにおける主要なHBV株であるgenotype A型HBVは病態が外のHBV株と異なることより注意が必要とされている。近年、都会部における急性B型肝炎では、genotype Aが占める割合が急増しており、今後肝炎相談において無視することのできない問題になることが予想される。

現在当院では、保険認可となったHBVゲノタイプ検査を利用して、HBV新規患者のgenotype 診断を行っており、数例のgenotype A患者を診療している。東京・大阪・横浜といった国際交流都市に比較して低頻度ではあるが、今後のHBV臨床において特徴的となるであろう症例も経験しているので、代表例を報告する。

#### B. 対象と方法

2011年6月-2012年10月におけるHBV罹患新規症例及び通院症例に対し、イムニス

HBVゲノタイプEIAを用いてgenotype解析を行い、各genotypeの分布を観察した。これに加え、上記検査の保険適応前にPCR法によるgenotype解析を行いgenotype Aと診断された3症例を追加した。

#### C. 研究結果と考察

EIA法による解析対象は125例で、このうち判定不能などを除外して103例がタイピングされた。内訳はA3例、B6例、C93例、D1例であった。この期間における急性肝炎症例は2例だったが、両者ともgenotype Cであった。

上記のgenotype A3例と、PCRでタイピングした3例を以下に紹介する。

**【症例1：30代男性】** 体重減少・咳嗽喀痰を訴え当院総合内科受診した際にHIV感染症と診断される。同時にHBsAg0.97が判明。次第にsAg増加し、IgM-HBc抗体陽性より急性B型肝炎と診断した。肝炎は沈静化するがsAgは陰性化せず、eAg陽性の慢性肝炎に移行した。その後HIV感染に対するHAART療法が開始され、1ヶ月後にT-Bil4.8と上昇し、

当科紹介となった。この際の肝酵素上昇は免疫再構築に伴うものと後に判断した。HAART療法にTDF+FTCが含まれていたため、追加治療なしに観察したところ、以後ウイルスは順調に低下し、sAg陰性・sAb陽性となった。

考察：HIV症例はHBV、特にgenotype AのHBV重感染を有することが多く、HIV診療の上ではHBV感染にも留意する必要がある。逆にHBV患者を診療する際にはHIVの検索は不可欠である。今後重感染症例の増加が懸念されるため、初期診療においては注意が必要となる。

【症例2：30代男性】倦怠感を自覚した1週間後に当院受診。ALT2716, T-Bil7.1で急性B型肝炎と診断し、入院加療を開始した。肝炎は通常型の経過を取り、次第に軽快。感染経路は2ヶ月ほど前に性交渉があったとのことであった。2週間後に退院するが、外来では生化学検査はフォローされたがウイルスマーカーの転帰は確認されず、3ヶ月でフォローが終了された。

考察：HBV genotype Aの無症候性キャリアが一般人口に増加していることが懸念される。genotype Aは慢性化率が10%程度存在するとされているため、たとえ生化学検査が改善してもウイルスマーカーを観察し、sAbの出現を確認することが、爾後の二次感染・三次感染を防ぐ上で重要と考えられる。

【症例3：20代男性】全身倦怠感を自覚し、これが4ヶ月ほど持続するため当科を受診した。ALT331でキャリア発症の慢性B型肝炎と考えたため、しばらく外来で経過が観察されるも、ALT高値が持続するためIFN投与を企図して入院となる。しかし、再度病歴を聴取したところ家族にHBVのキャリアがおらず、急性肝炎の遷延例と診断した。感染経路は定かではなかったが、海外帰国者の心肺蘇生

を行ったことがあるとのことであった。IFN投与を行い、sAg陰性化・sAb陽性化を確認した。

考察：genotype Aにおいては急性肝炎後の遷延・慢性化が見られるので、一見キャリア発症に見えたとしても、その固定観念にとらわれず、急性肝炎も考慮しながら診断を進めていく必要がある。一方、genotype AはIFNに対する反応性が良好であるとされているため、タイミングによってはsAgの陰性化も期待できる。

【症例4：80代女性】40代で輸血後肝炎の既往がある。膀胱癌と診断され、初診時にHBsAg陽性が判明し、当科紹介にて無症候性キャリアと診断した。免疫抑制療法時には当科受診する方針であったが受診がなされず、泌尿器科で化学療法が開始されていたことが2ヶ月後に判明した。ウイルス量は0.9ログ増加していたが、幸い肝炎は発症していなかった。エンテカビル投与が開始され、その後肝炎は呈さなかった。

考察：genotype Aと並び、今後のHBV診療で問題となるであろうキャリア再活性化症例である。免疫抑制療法にあたっては、当該科と消化器内科の緊密な連携が必要とされる。本症例では40年ほど前の輸血でgenotype Aに感染し、その後持続感染に移行したと考えられる。genotype Aは我々が予想するよりも以前から日本に存在した可能性がある。

【症例5：30代男性】フィリピンから就労のために渡日した患者で、来日10ヶ月前に肝炎と診断され、クレブジン投与がなされていた。初診時にはウイルス量抑制・ALT正常であり、エンテカビルに変更して投薬を継続した。以後経過良好。

考察：感染経路は明らかではなかったが、急性B型肝炎の慢性化が想定される。海外では

日本で使用できない抗ウイルス薬が投与されている可能性があり、外国人や帰国後邦人の診療の際には注意を要する。

【症例6：30代女性】20歳頃にHBV陽性を指摘されたが放置していた。初診の2年前に女児を出産し、児にワクチン投与がなされている。内痔核根治術目的でスクリーニングを行った際にALT異常を認め、当科受診。問診により、母と姉もHBV感染者であること、配偶者が10年前に劇症肝炎に罹患したことが判明した。ただ、この症例はその後受診がなされず、フォローが途絶えている。

考察：本症例はその母親がgenotype Aに罹患している可能性が想定される。患者の姉がHBVを有することから、母親は40年近く前にはgenotype Aに罹患していたと思われる。症例4同様、genotype Aは決して最近の症例にのみ認められるものではなく、母子感染であっても決して否定してしまうことはできない。

#### D. 結論

今回我々が経験した症例は、HIVとの重複感染・性交渉による急性肝炎・遷延例・化学療法による再活性化・海外からの渡航者・母子感染疑いと、今後genotype Aの臨床を行っていく上で遭遇するであろう様々な事例を有していた。genotype AはこれまでのHBV臨床の常識とは違った挙動を取ることも多く、肝炎相談においては留意すべき問題と思われる。

#### 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

当院で経験した非アルコール性非B非C型肝細胞癌の病理組織学的評価例についての検討

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** 当院で経験した非アルコール性非B非C型肝細胞癌（HCC）のうち、肝切除が施行され病理組織学的に評価した8例の臨床像と病理組織学的所見、予後などについて検討した。生活習慣病として高血圧：87.5%、糖尿病：75%、高脂血症：25%を認めた。BMI：25以上は25%であった。全例Child-Pugh Aと肝機能良好例であった。腫瘍最大径は平均7.9±3.2cmで単発を7例に認めた。腫瘍マーカーはPIVKA-II：1000以上の高値例が75%であった。TNM stageはII：4例、III：2例、IV：2例であり、高分化型：1例、中分化型：5例、低分化型：2例であった。非腫瘍部はF0：1例、F1：3例、F3：2例、F4：2例であった。4例がNAFLDで、内3例はNASHであった。TNM stage IIの3年生存率は100%であったが、III/IVでは1年生存率は25%と不良であった。非アルコール性非B非C型HCCは生活習慣病合併例が多く、NAFLD/NASHからの発癌も認められたが、早期発見されると予後良好であった。このことから特に生活習慣病合併例は肝スクリーニング検査が必要と考えられた。

**研究協力者**

名古屋医療センター消化器科

岩瀬弘明，都築智之，桶屋将之，龍華庸光，  
横井美咲，喜田裕一，久野剛史，田中優作，  
江崎正哉，加藤文一朗，浦田 登，平嶋 昇

**A. 研究目的**

今回、当院で経験した非アルコール性非B非C型肝細胞癌（HCC）のうち、病理組織学的に評価した症例について検討した。

**B. 研究方法**

対象は2009年1月からの4年間に血中HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性の非アルコール性非B非C型HCCで肝切除が施行された8例を対象とした。生活習慣病（糖尿病、高脂血症、高血圧）、BMI、肝癌の病期、腫瘍マーカー、病理組織学的所見、予後などについて検討した。

**C. 研究結果**

非アルコール性非B非C型HCCの男女比は6：2で平均年齢は76.1±7.0歳であった。

生活習慣病として高血圧：7例（87.5%）、糖尿病：6例（75%）、高脂血症：2例（25%）を認めた。また、BMI：25以上の肥満例を2例（25%）に認めた。

全例Child-Pugh Aであった。背景肝の組織所見はF0：1例（12.5%）、F1：3例（37.5%）、F3：2例（25%）、F4：2例（25%）であった。

腫瘍最大径は平均7.9±3.2cmであり、全例5cm以上であった。腫瘍個数は単発：7例（87.5%）、3個：1例（12.5%）であった。

腫瘍マーカーについて、AFP（ng/ml）は20未満：5例（62.5%）、1000以上：3例（37.5%）、PIVKA-II（mAU/ml）は40未満：1例（12.5%）、40以上1000未満：1例（12.5%）、

1000以上：6例（75%）であった。

肝切除標本の腫瘍部の病理組織所見は高分化型：1例（12.5%）、中分化型：5例（62.5%）、低分化型：2例（25%）であった。

非腫瘍部の病理学的検討をおこなった8例中4例がNAFLD（nonalcoholic fatty liver disease）でその内3例はNASH（nonalcoholic steatohepatitis）と考えられた。

TNM 分類はstage II：4例（50%）、stage III：2例（25%）、stage IV：2例（25%）であった。

全症例の1年、2年、3年生存率は60%であった。TNM stage IIの1年、2年、3年生存率は100%であったが、stage III/IVの1年生存率は25%であった。無再発生存期間の平均は全症例：341.0±397.3日、stage II：624.8±389.5日、stage III/IV：57.3±44.3日であり、stage IIの予後は良好であったが、stage III/IVの予後は不良であった。

#### D. 考察

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、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とHCCの関連性が報告されている。

今回の検討でも高血圧：87.5%、糖尿病：75%に認めており、さらにNASHを含むNAFLDが8例中4例と半数を占めたことは注目すべきことであった。このことは、NASH関連疾患が非B非C型HCCの発生増加に密接に関係していると考えられる。

非アルコール性非B非C型HCCの背景肝は肝機能が良く、肝硬変例が少なかった。しかしながら、腫瘍最大径は全例5cm以上で、半数はTNM stage III/IVの進行した時期に発見された。TNM stage IIの予後が良好であることを考えると残念なことであった。

非アルコール性非B非C型HCCはNASHを含むNAFLDからの発癌がみられ、また、

進行例で発見されることが多く、進行例では予後が不良であることから、特に生活習慣病を合併する症例ではHCCの発生を念頭に肝スクリーニング検査をおこなう必要があると考えられた。

#### E. 結論

非アルコール例の生活習慣病合併例はNAFLD/NASHからの発癌も認められたが、早期発見されると予後良好であることから、定期的な肝スクリーニング検査が必要であると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 都築智之, 岩瀬弘明, 島田昌明, 平嶋 昇, 日比野佑介, 龍華庸光, 齋藤雅之, 玉置 大, 神谷麻子, 横井美咲, 横幕能行, 藤崎誠一郎, 杉浦 互, 後藤秀実. 当院におけるHIV、HCV重複感染症例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. 日消誌109; 1186-1196, 2012.

##### 2. 学会発表

1) 当院における非B非C型肝細胞癌の臨床像と予後についての検討. 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 日比野佑介, 龍華庸光, 齋藤雅之, 横井美咲, 喜田裕一, 久野剛史, 平嶋昇, 後藤秀実. 第16回日本肝臓学会大会 2012.10.11. 神戸国際展示場

2) NASHに発生した肝細胞癌の1例. 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 桶屋将之, 日比野佑介, 龍華庸光, 齋藤雅之, 横井美咲, 喜田裕一, 久野剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一朗, 浦田 登, 平嶋 昇. 第66回国立病院総合医学会 2012.11.16. 神戸国際展示場

#### 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

クリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療の実践

研究分担者 杉 和洋 国立病院機構熊本医療センター 消化器内科部長

**研究要旨** 診療が高度かつ煩雑になるにつれ、多職種による役割分担と相互の連携が重要になってきている。クリティカルパスは関係する職種スタッフの共同作業により作成された診療・看護・リハビリテーションなどの時系列の計画書であり、医療の標準化とともにチーム医療の向上にも効果がある。平成25年2月における、クリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療の構築と実践を病院運営、連携医療機関および患者・住民啓発、職員教育の観点から明らかにし、得られたアウトカムに関して検討した。結果、クリティカルパスにより各職種の役割の明確化と情報共有がなされた。患者および一般住民への啓発活動を活性化させ、かかりつけ医との連携を深める機会をもたらした。医師以外の医療職種における教育的効果をもたらした。活用することで医療チームとしての一体化、さらには各職種のモチベーションの向上につながり、チーム医療の向上に貢献すると考えられた。

**研究協力者**

熊本医療センター 消化器内科  
 古閑睦夫、田島知明、小林起秋、尾上公浩、  
 村尾哲哉、中田成紀

今日では入院から外来への切れ目ない様々な地域連携クリティカルパスが運用されており、クリティカルパスは当初の診療計画書から、医療者と患者、院内および院外の医療者間の情報共有のツールとしての役割を果たしている。

当院でのクリティカルパスを用いた肝臓病チーム医療の実践と、それにより見えてきたアウトカムを検討する。

**A. 研究目的**

診療が高度かつ煩雑になるにつれ、医師による医療行為以外に、生活、服薬あるいは栄養指導・管理、さらには医療費助成手続きや病院経営管理など多職種による役割分担と相互の連携が重要になってきている。クリティカルパスは関係する職種スタッフの共同作業により作成された診療・看護・リハビリテーションなどの時系列の計画書であり、医療の標準化とともにチーム医療の向上にも効果がある。クリティカルパスの作成・見直しにあたっては、医師、看護師、薬剤師、栄養士、検査技師のみならず医療ソーシャルワーカーや医事課職員等、関連職種の共同作業が求められる。

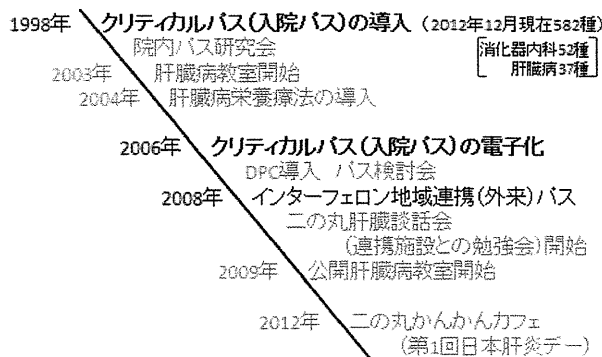


図1. 国立病院機構熊本医療センターにおける肝臓病チーム医療の変遷

## B. 研究方法

当院では平成10年よりクリティカルパスを導入した(図1)。平成20年4月よりC型慢性肝炎インターフェロン地域連携クリティカルパスの運用を開始した。平成25年2月における、クリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療の構築と実践を病院運営、連携医療機関および患者・住民啓発、職員教育の観点から明らかにし、得られたアウトカムに関して検討した。

## C. 研究結果

院内クリティカルパス研究会は1年に5回開催され、毎回4-5例の一般演題と1題の教育講演がある。消化器内科関連の発表は、平成20年を契機にそれまでの年間約1件から約4件へと飛躍的に増加した。また、肝臓病に関する医師を除くコメディカルの学会や講演会発表数も平成21年よりそれまでの年間5件から11-12件に増加した(図2)。これは肝臓病地域連携クリティカルパスの作成・運用、肝臓病に関するかかりつけ医や患者、住民に対する啓発活動への取り組みにより関係職種がそれぞれのモチベーションを高めるとともに専門性を深め、その成果を外に向かって発信する、すなわち肝臓病チーム医療の職員教育に関する成果である。C型慢性肝炎紹介患者数が増加し(図3)、入院患者数も増加する(図4)ことで診療実績が向上したことも啓発活動の成果と考えられる。

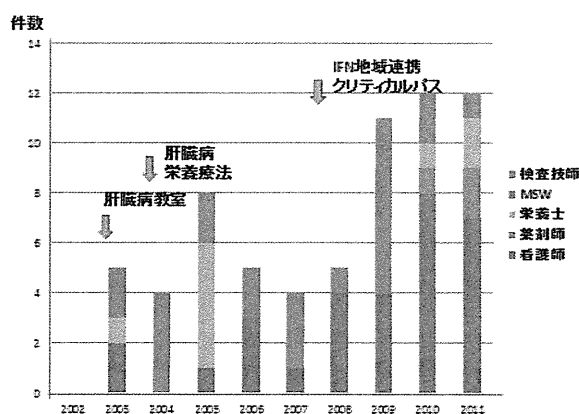


図2. コメディカルによる学会・講演会発表件数の変化(肝臓病関連)

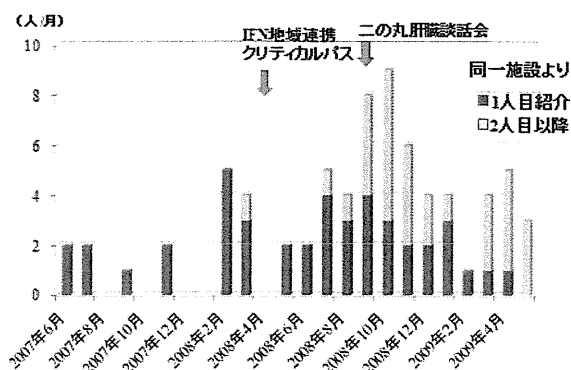


図3. C型慢性肝炎紹介患者の推移

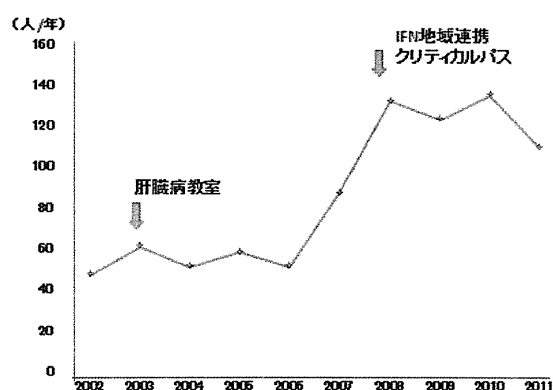


図4. C型慢性肝炎入院患者数

## D. 考察

クリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療を実践し、現時点でのアウトカムについて解析した。

目指すところは病院機能の向上はもとより、地域の肝臓病診療レベルの向上および患者をはじめ地域住民の生活の質の向上である。肝臓病はウイルス肝炎、肝硬変、さらには肝がんを包括しており、がん対策を含めた総合的なチーム医療の実践が望まれる。そして、ここに示されたごとく、クリティカルパスはそのツールとなり得る。

## E. 結論

クリティカルパスを用いた肝臓病チーム医療を実践して以下のことが、明らかとなった。

1. 地域連携クリティカルパスを作成・運用する過程で、各職種の役割が明確になり、情報共有がなされている。
2. 診療における病院実績の向上のみならず、患者および一般住民への啓発活動を活性化させ、かかりつけ医との連携を深める機会ができた。
3. 医師以外の医療職種におけるモチベーション向上の成果として、学会・講演会への発表数が増加し、教育的効果が見られた。
4. クリティカルパスは単なる診療計画としての役割以上に、活用することで医療チームとしての一体化、さらには各職種のモチベーションの向上につながり、チーム医療の向上に貢献していると考えられる。

健一, 牧野公治, 尾上公浩, 中田成紀, 杉 和洋. テラプレビル+PEG-IFN  $\alpha$  2b+リバビリン併用療法の患者日記の作成と副作用状況の調査. 第22回日本医療薬学会年会, 2012年10月, 新潟

5) 杉 和洋, 古閑睦夫, 田島知明, 小林起秋, 尾上公浩, 村尾哲哉, 中田成紀, 桑原千尋, 豊永友恵, 西山慎吾, 田中幸子. プロセスパス導入による消化器内科診療標準化におけるバリエーション解消の試み. 第66回国立病院総合医学会, 2012年11月, 神戸

6) 今村彩乃, 古川美由紀, 櫻木 愛, 西山慎吾, 田中幸子, 平池美香子, 椿 裕子, 杉和洋. インターフェロン地域連携クリティカルパス運用の評価～患者・医療者への調査より～. 第15回日本医療マネジメント学会熊本支部学術集会, 2013年3月, 熊本

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 杉 和洋: クリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療の実践. メディカル クォール 219: 26-29, 2013

### 2. 学会発表

1) 杉 和洋, 尾上公浩, 中田成紀. パネルディスカッション チーム医療で提供する最善の肝臓病診療 クリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療の実践. 第16回日本肝臓学会学大会, 2012年10月, 神戸

2) 杉 和洋. プロセスパスによる消化器疾患診療標準化の試み～バリエーション逸脱の解消を目指して～. 日本医療マネジメント学会第14回学術集会, 2012年10月, 佐世保

3) 古川美由紀, 上田奈々枝, 今村彩乃, 西山慎吾, 田中幸子, 平池美香子, 椿 裕子, 杉 和洋. インターフェロン地域連携クリティカルパス運用の評価～患者・医療者への調査より～. 日本医療マネジメント学会第14回学術集会, 2012年10月, 佐世保

4) 平池美香子, 白澤宏美, 平木洋一, 真鍋

## 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

長期観察中の原発性胆汁性肝硬変における自己抗体の推移

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・抗セントロメア抗体とPBCの臨床経過や予後との関連性を示唆する報告がある。今回我々は、長期観察し得たPBC症例において、自己抗体と臨床経過及び病理学的病期との関連性について検討を行った。肝生検を実施されたPBC 37例を対象とし、治療開始から約2年時のALT、ALP、IgMの治療反応性を、good response、fair response、poor response、に階層化分類し検討を行った結果、ALTおよびIgMの治療反応性において、poor群・fair群はgood群と比較して抗gp210抗体高値例が多い傾向を認めた。

#### 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<sup>1)</sup>。しかし、AMAはPBCの活動性や予後とは相関しないため、その評価には有用ではない<sup>2)</sup>。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。

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<sup>3-5)</sup>。

長崎医療センターの中村らは、PBCは①急速に進行し肝不全、肝移植に至る肝不全型（or 黄疸型）進行群、②緩徐に進行し門脈圧亢進症に至る門脈圧亢進症型（or 非黄疸型）進行群、③長期経過観察でもほとんど進行しない非進行群の3群に分類され、抗gp210抗体陽性は肝不全型（or 黄疸型）進行の強い危険因子であり、抗セントロメア抗体陽性は門脈圧亢進症型（or 非黄疸型）進行の有意な危険因子であることを明らかにした<sup>6)</sup>。

今回我々は、これらの自己抗体と治療反応性との関係を明らかにするため、長期観察し得たPBC症例において自己抗体と臨床経過及び病理学的病期との関連性について検討を行った。

#### 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、肝生検を実施され、かつウルソデオキシコール酸（Ursodeoxycholic Acid : UDCA）投与開始後2年以上経過観察可能で

Table 1. 対象症例の臨床背景

症例数	37例
性別 (M/F)	3/34
初診時の年齢	59.9±9.1歳
Scheuer's stage	
I	18例 (48.6%)
II	16例 (43.2%)
III	3例 (8.2%)
治療	
UDCA 600mg	25例 (67.6%)
UDCA 900mg	12例 (32.4%)
+Bezafibrate併用	7例 (18.9%)
AST (IU/L)	47.5±36.7
ALT (IU/L)	51.5±54.1
ALP (IU/L)	495.6±391.1
Alb (g/dl)	4.3±0.4
T-Bil (mg/dl)	0.7±0.4
TC (mg/dl)	217.6±64.3
IgM (mg/dl)	361.2±315.1
AMA-M2 (unit)	99.8±58.3
抗gp210抗体高値 (≥5 unit)	15例 (40.5%)
抗セントロメア抗体高値 (≥40 unit)	11例 (29.7%)
抗gp210抗体高値+抗セントロメア抗体高値	5例 (13.5%)

\*Values are number and percentage or mean ± standard deviation.

Table 2. 病理学的病期 (Scheuer's stage) による比較検討

	Stage I (n=18)	Stage II (n=16)	Stage III (n=3)
AST (IU/L)	49.8±35.9	42.8±34.9	59.3±61.3
ALT (IU/L)	50.9±46.4	50.9±62.2	58.3±72.5
ALP (IU/L)	471.6±192.7	502.9±562.9	600.0±198.7
Alb (g/dl)	4.4±0.2	4.2±0.5	4.1±0.4
T-Bil (mg/dl)	0.7±0.3	0.8±0.4	0.5±0.3
TC (mg/dl)	208.5±30.9	227.6±90.6	219.3±60.5
IgM (mg/dl)	319.6±226.6	352.2±386.9	659.3±279.2
AMA-M2 (unit)	104.8±50.8	83.8±66.5	151.8±5.2
抗gp210抗体 +/-	9/9	5/11	1/2
抗セントロメア抗体 +/-	6/12	3/13	2/1

\*Values are number or mean ± standard deviation.

あった37例を対象とした。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投与開始時にScheuer's stageでの病理学的病期を評価し、血液・生化学検査を施行、抗gp210抗体・抗セントロメア抗体を測定し、それぞれの関連性について検討を行った。

抗gp210抗体高値例については、抗体価を6ヶ月毎に測定し、個々の症例について治療開始時からの抗gp210抗体価の推移を評価し、各検査値との相関について検討した。

さらに、治療開始から約2年時のALT、ALP、IgMの治療反応性を判定し (判定基準: good response (治療開始後2年以内に正常化)、fair response (治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以下)、poor response (治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以上))、3群間での比較検討を行った。

Table 3. 抗gp210抗体による比較検討

	抗gp210抗体 $\geq 5$ (n=15, 41.2 $\pm$ 26.7)	抗gp210抗体 $< 5$ (n=22, 1.8 $\pm$ 1.1)
Scheuer's stage( I / II / III)	(9/5/1)	(9/11/2)
AST(IU/L)	52.0 $\pm$ 43.1	44.5 $\pm$ 32.4
ALT(IU/L)	55.4 $\pm$ 55.6	48.9 $\pm$ 54.2
ALP(IU/L)	549.0 $\pm$ 556.6	459.1 $\pm$ 228.5
Alb(g/dl)	4.3 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.5
T-Bil(mg/dl)	0.8 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.3
TC(mg/dl)	218.3 $\pm$ 89.5	217.2 $\pm$ 38.5
IgM(mg/dl)	474.9 $\pm$ 363.1	283.7 $\pm$ 258.4
AMA-M2(unit)	114.9 $\pm$ 48.5	88.6 $\pm$ 63.6
抗セントロメア抗体+/-	5/10	6/16

\*Values are number or mean $\pm$ standard deviation.

Table 4. 抗セントロメア抗体による比較検討

	抗セントロメア抗体 $\geq 40$ (n=11, 128.6 $\pm$ 48.0)	抗セントロメア抗体 $< 40$ (n=26, 9.3 $\pm$ 5.5)
Scheuer's stage( I / II / III)	(6/3/2)	(12/13/1)
AST(IU/L)	55.4 $\pm$ 46.7	44.2 $\pm$ 32.1
ALT(IU/L)	57.3 $\pm$ 53.7	49.1 $\pm$ 55.1
ALP(IU/L)	457.3 $\pm$ 172.5	511.8 $\pm$ 455.4
Alb(g/dl)	4.4 $\pm$ 0.2	4.2 $\pm$ 0.5
T-Bil(mg/dl)	0.6 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.4
TC(mg/dl)	215.5 $\pm$ 30.6	218.6 $\pm$ 75.5
IgM(mg/dl)	417.6 $\pm$ 357.2	337.3 $\pm$ 299.9
AMA-M2(unit)	116.4 $\pm$ 55.6	92.3 $\pm$ 59.1
抗gp210抗体+/-	5/6	10/16

\*Values are number or mean $\pm$ standard deviation.

### C. 研究結果

対象症例は37例（男性3例、女性34例）、初診時の年齢は59.9 $\pm$ 9.1歳で、平均観察期間は27.9ヶ月（中央値26ヶ月 $\pm$ 6.3）であった。治療はUDCA 600mg投与が25例（67.6%）、UDCA 900mg投与が12例（32.4%）で、bezafibrate併用は7例（18.9%）であった。抗gp210抗体高値（ $\geq 5$  unit）は15例（40.5%）、抗セントロメア抗体高値（ $\geq 40$  unit）は7例（18.9%）、抗gp210抗体と抗セントロメア抗体の両者が高値であったの

は5例（13.5%）であった（Table 1）。

病理学的病期（Scheuer's stage）による比較検討では、Scheuer's stage III群は、I群およびII群に比してAMA-M2が有意に高値であった（ $P < 0.01$ ）。病理学的病期と自己抗体との相関は認めなかった（Table 2）。抗gp210抗体、抗セントロメア抗体による比較検討では、抗gp210抗体高値群は、低値群に比してIgMが有意に高値であった（ $P < 0.05$ ）（Table 3, 4）。

抗gp210抗体高値例（15例）について、各々



Table 5. 治療反応性 (ALT response) による比較検討

	good (n=25)	fair (n=6)	poor (n=6)
Scheuer's stage( I / II / III)	(11/12/2)	(4/2/0)	(3/2/1)
AST (IU/L)	54.5±21.7	61.0±49.4	88.3±44.0
ALT (IU/L)	34.8±46.3	69.0±52.6	103.7±54.4
ALP (IU/L)	408.8±200.4	467.3±131.0	885.3±818.8
Alb (g/dl)	4.3±0.5	4.2±0.2	4.4±0.3
T-Bil (mg/dl)	0.7±0.3	0.6±0.2	1.1±0.5
TC (mg/dl)	201.7±34.8	218.7±23.0	277.8±129.3
IgM (mg/dl)	336.5±301.8	312.3±175.1	513.0±461.8
AMA-M2 (unit)	98.4±57.9	114.4±53.8	89.3±74.6
抗gp210抗体 +/-	8/17	4/2	3/3
抗セントロメア抗体 +/-	5/20	4/2	2/4

\*Values are number or mean ± standard deviation.

Table 6. 治療反応性 (ALP response) による比較検討

	good (n=16)	fair (n=13)	poor (n=8)
Scheuer's stage( I / II / III)	(5/9/2)	(9/4/0)	(4/3/1)
AST (IU/L)	28.6±14.1	51.4±39.0	79.3±43.5
ALT (IU/L)	30.9±49.0	57.9±49.8	82.3±59.2
ALP (IU/L)	316.0±132.6	457.3±118.6	916.9±667.5
Alb (g/dl)	4.2±0.5	4.3±0.3	4.3±0.3
T-Bil (mg/dl)	0.6±0.2	0.7±0.3	1.0±0.5
TC (mg/dl)	200.5±38.4	213.5±25.1	262.0±125.0
IgM (mg/dl)	340.2±335.3	243.8±137.7	594.0±385.5
AMA-M2 (unit)	111.9±49.2	82.0±61.1	107.3±71.0
抗gp210抗体 +/-	5/11	8/5	2/6
抗セントロメア抗体 +/-	4/12	5/8	2/6

\*Values are number or mean ± standard deviation.

Table 7. 治療反応性 (IgM response) による比較検討

	good (n=21)	fair (n=8)	poor (n=8)
Scheuer's stage( I / II / III)	(10/11/0)	(4/1/3)	(4/4/0)
AST (IU/L)	37.1±22.4	60.5±38.7	61.9±70.3
ALT (IU/L)	44.6±52.5	53.4±42.0	67.9±70.3
ALP (IU/L)	385.9±133.2	613.0±255.2	666.0±765.4
Alb (g/dl)	4.3±0.5	4.3±0.4	4.2±0.2
T-Bil (mg/dl)	0.7±0.3	0.6±0.3	0.8±0.5
TC (mg/dl)	213.2±34.8	213.6±40.3	232.3±122.7
IgM (mg/dl)	175.0±109.2	474.3±226.1	736.9±381.5
AMA-M2 (unit)	77.6±58.6	126.3±51.2	126.1±46.5
抗gp210抗体 +/-	6/15	3/5	6/2
抗セントロメア抗体 +/-	6/15	3/5	2/6

\*Values are number or mean ± standard deviation.

治療開始時からの抗gp210抗体価の推移を評価したところ、その経過は、抗gp210抗体下降型9例（60.0%）、上昇型2例（13.3%）、変動型4例（26.7%）であった。抗gp210抗体の経過による比較検討では、下降型、上昇型、変動型で有意差は認めなかった。

治療反応性による比較検討では、統計学的有意差は認めなかったが、ALT response、IgM responseでの比較において、poor群およびfair群では、good群に比して抗gp210抗体高値例が多い傾向を認めた。また、IgM responseでの比較において、poor群およびfair群では、good群に比してAMA-M2が有意に高値であった（ $P < 0.05$ ）（Table 5, 6, 7）。

#### D. 考察

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<sup>3,5)</sup>。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、統計学的有意差は認めなかったが、ALT response、IgM responseにおいて、poor群およびfair群では、good群に比して抗gp210抗体高値例が多い傾向を認め、抗gp210抗体の測定がPBC患者の治療反応性を予測するための有用な血清マーカーである可能性が示唆された。

また、UDCA投与開始後の抗gp210抗体価の推移は、下降型9例（60.0%）、上昇型2例（13.3%）、変動型4例（26.7%）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。今後は、抗gp210抗体価の推移と治療反応性との関連性についても検討が必要である。

今回の我々の検討の問題点は、症例数が37例（抗gp210抗体高値15例、抗セントロメア抗体高値7例）と少なく、自己抗体と治療反応性との関連性の検討において、統計学的有意差が得られなかったことである。今後、症例を蓄積し、さらに長期的な経過観察を行い、自己抗体の推移が長期予後予測因子となり得るか検討が必要である。

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<sup>7,8)</sup>。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。また、UDCAに治療抵抗性の症例に対する治療薬として、PPAR $\alpha$ のリガンドであるbezafibrateの有効性が報告されている<sup>9)</sup>。Bezafibrateは高脂血症の治療薬であるが、MDR3蛋白の発現を誘導し胆汁中へのリン脂質の排泄を増加させる作用を有し、胆汁毒性を低下させると考えられている。しかし、治療抵抗性の症例に対するUDCA増量投与やbezafibrate併用に関する明確な基準は定まっていない。今後は、治療抵抗性の症例や進行例に対するUDCA増量投与、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、長期観察中のPBCにおいて、抗gp210抗体と治療反応性との関連性が示唆された。今後、症例を蓄積し、さらに長期的な経過観察を行い、自己抗体が治療反応性や長期予後の予測因子となり得るか検討が必要である。

## 【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) Nakamura, M. et al.: Predictive role of anti-gp210 and anti-centromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res.*, 37: S412-419, 2007.
- 7) Corpechot, C. et al.: Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 48: 871-877, 2008.
- 8) 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.
- 9) Iwasaki, S. et al.: The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res.*, 38: 557-564, 2008.

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
1) 第16回日本肝臓学会大会 (2012年)

## 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

長崎県におけるC型慢性肝疾患に対する三剤療法の現状

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授

**研究要旨** 【目的】2011年9月ペグインターフェロン $\alpha$ -2b (PEG-IFN) /Ribavirin (RBV) /テラプレビル 三剤併用療法承認後、長崎県で三剤併用療法導入された症例を蓄積し、ウイルス消失率、副作用を明らかにする。【対象・方法】2011年9月より2013年1月までの期間、長崎肝疾患研究会 (NASLD) 参加施設においてと登録された22例を対象とした。【結果】これらの症例で rapid virologic response (RVR) 達成例は、81%をしめた。導入4週以上経過観察可能な21例をテラプレビル2250mg投与群と1500mg投与群に分け検討したところ2250mg投与群と比較して、1500mg投与群では、ヘモグロビン値の低下、クレアチニン値の上昇が緩徐であり、投与4週後のRNA消失率は、2250mg投与群が75%であったのに対し、1500mg投与群は、85%と1500mg投与群においてRVRの達成率が高い傾向がみられた。

【結論】PEG-IFN/RBV/テラプレビル三剤併用療法におけるRVR達成症率は、テラプレビル2250mg投与群と比較し1500mg投与群で高く、ヘモグロビンの低下、クレアチニンの上昇が緩徐であった。テラプレビル1500mg減量投与は、RVR達成率を維持したままクレアチニン上昇などの副作用が軽減できる可能性が示唆された。

共同研究者

田浦直太 長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

C型慢性肝疾患におけるgenotype 1に対し、2011年9月ペグインターフェロン $\alpha$ -2b (PEG-IFN) /Ribavirin (RBV) /テラプレビル 三剤併用療法が承認された。これまでの治験によると、従来のPEG-IFN、RBV療法より、良好なウイルス学的著効率 (SVR) が報告されている。その一方、高度の貧血、Stevens-Johnson 症候群等の重篤な皮膚障害、消化器症状などが報告されている。本研究では、承認後、長崎県で三剤併用療法導入された症例を蓄積し、ウイルス消失率、副作用を明らかにする。

B. 研究方法

2011年9月より2013年1月までの期間、長崎県における三剤療法の導入が行われた症例は33例であった。これらの症例の内、長崎肝疾患研究会 (NASLD) 参加施設においてと登録された22例を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (1964年、以降1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーウエスト、2000年エジンバラ 各世界医師会総会にて修正、2008年ソウル) の精神に基づいて実施する。実施にあたっては施設の倫理委員会あるいはそれに準じた委員会の審査、承認を受けている事が必要である。患者本人 (未成年者の場合は親権者の