

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

急性肝炎患者を対象としたC型肝炎ウイルスの感染経路についての検討

研究分担者 上司 裕史 国立病院機構東京病院 消化器内科医長

**研究要旨** 急性C型肝炎患者19名を対象に、その推定感染経路と各経路の特徴について検討した。静注用薬物乱用が3名（16%）、血液汚染事故が5名（26%）、医療行為が6名（32%）、夫婦間が4名（21%）、原因不明が1名（5%）であった。静注用薬物乱用者は明らかに若年者が多かった。夫婦間では、全てのカップルでHCV遺伝子配列の相同性が高く、夫婦間感染が確認されたが、有意に高齢者が多く、また性交渉による感染が疑われた。医療現場での感染が過半数を占め、より一層感染予防に努める必要があると考えられた。

#### A. 研究目的

輸血は、C型肝炎ウイルス（HCV）感染の最も重要な感染経路であったが、献血者のスクリーニング法の進歩により、輸血後肝炎はほとんどみられなくなった。しかしながら、頻度は低くなったとはいえ、それ以外の新たなHCV感染者が発生している。今回、我々は輸血以外のHCV感染の推定経路と、各経路の特徴について検討した。

#### B. 研究方法

1990年1月から2005年12月までに、20名の急性C型肝炎患者が当院を受診した。このうち問診が不十分であった1名を除く19名が、対象である。性別は男性が9名、女性が10名で、年齢は、 $48.8 \pm 19.2$ 歳（mean  $\pm$  S.D.）（17-77歳）である。HCV感染の危険因子（輸血、静注用薬物乱用、刺青、性交渉、医療機関の受診、HCV感染の家族歴、医療従事者に限っては業務上の汚染事故）の有無を、各対象者に問診したが、全ての対象者に全ての項目を確認できたわけではない。発症の3ヶ月以内にこれらの既往がある者を、危険因子ありとした。急性C型肝炎は、経過中のHCV抗体陽転または、明らかな抗体価の上

昇を以って、診断した。HCV抗体は、第2世代、または第3世代EIA法により測定した。

#### C. 研究結果

##### ①推定感染経路

19名の推定感染経路は、静注用薬物乱用が3名（16%）、血液汚染事故が5名（26%）、医療行為が6名（32%）、夫婦間が4名（21%）、原因不明が1名（5%）であった。

##### ②静注用薬物乱用者

静注用薬物乱用者は非薬物乱用者に比べ、明らかに若年であり（ $21.0 \pm 3.3$  v.s.  $54.1 \pm 14.2$  :  $P < 0.03$ ）、3名とも20歳代以下であった。

##### ③血液汚染事故

5名とも看護師で、全員がHCV感染患者に使用した針による事故であった。

##### ④医療行為

6名（32%）と最も多く、次に多い事故群と合わせると、対象の過半数（58%）が医療現場での感染と考えられた。6名全員が静脈注射か点滴を受けていたが、入院していた者は4名、手術を受けていた者は2名、上部消化管内視鏡検査を受けていた者は1名であった。

#### ⑤夫婦間

性別は男女とも2名で、年齢は非夫婦間群に比し、明らかに高齢であり ( $70.0 \pm 5.6$  v.s.  $43.2 \pm 15.6$ ;  $P < 0.01$ )、63から77歳であった。また、配偶者も72から74歳と高齢であった。HCV E1領域遺伝子配列の相同性は96.3%から99.5%と高率であった。4組とも、歯ブラシ、剃刀の共有や、同じ診療所の受診歴はなかったが、夫婦間の性交渉があることが確認された。結婚期間は41から50年、配偶者の確定感染期間は11から18年、配偶者3名の推定感染期間は44から48年といずれも長期に及んだ。

#### D. 考察

対象の95%が、発症前3ヶ月以内に何らかのHCV感染の危険因子を有していた。感染から間もない急性期に詳細な問診をとることは、感染経路の推定に極めて有用であり、また、既知の感染経路以外による感染は稀であると、考えられた。

静注用薬物乱用者で若年者が多いのは、静注用薬物乱用者が若年者に多く、また薬物使用開始後早期に感染する例が多いことから、尤もな結果と言える。

一方、HCV遺伝子配列の高い相同性から夫婦間感染と考えられた夫婦群では、高齢者が多かった。具体的には性交渉による感染が疑われた。配偶者のHCV感染期間と結婚期間が長いにもかかわらず、高齢になって初めて感染が成立したことになるが、老化により性器粘膜が委縮し、性交時の粘膜障害が生じやすくなったことが原因かもしれない。

医療行為による感染と推定された者が最も多かった。最も疑わしい行為は、点滴や静脈注射であった。次に多い事故群と合わせると、対象の過半数 (58%) が医療現場での感染と考えられ、医療現場での感染予防が重要であると考えられた。

#### E. 結論

- ①急性C型肝炎患者19名の内、95%が何らかのHCV感染の危険因子を有していた。
- ②医療現場での感染が多く、より一層感染予防に努める必要がある。
- ③高齢者では、性交渉で感染する可能性があり、注意を要する。

#### 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telaprevir + peginterferon + ribavirin 3剤併用療法の治療成績

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科科長

**研究要旨** Telaprevir (TVR) + peginterferon  $\alpha$  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。当院における治療効果について検討したので報告する。

**【方法】** 対象は当院にて3剤併用療法を導入し、治療終了後12週間以上経過し、効果判定可能であった70例である。全体の治療成績、TVR及びRBV減量投与の影響、48週間延長投与の影響について検討を行った。

**【成績】** (1) 全症例の治療成績：ITT解析でのRVRは67.1% (47/70)、EVRは80.0% (56/70)、EOTは72.9% (51/70)、SVR12は66.7% (46/69)、SVR24は66.2% (43/65)であった。このうち副作用中止例12例、無効中止4例、投与中再燃4例が含まれていた。全症例のSVR12を患者背景別に検討したところ、年齢、性差及びTVR開始用量別で有意差は認められなかった。IL28B別ではTG/GG症例がTT症例に対して、また、core70アミノ酸変異別ではmutant症例がwild症例比べ有意にSVR12は低率であった。また、前治療別では、再燃例が、初回例及び無効例に比してSVR12が高率であった。

(2) TVR及びRBV減量投与の検討：65歳未満あるいは65歳以上70歳未満でIL28B non TT (group 1, n=39) 症例では、TVR開始用量を2250mg/day、RBV開始用量は添付文書に従った。65歳以上70歳未満でIL28B TTあるいは70歳以上 (group 2, n=13) では、TVR開始用量1500mg/day、RBV開始用量400mg/dayとし検討した。group別のHCV-RNA陰性化率は、group 1でRVRは66.7%、EVRは79.5%、EOTは71.8%、SVR12は60.5%、SVR24は60.5%、group 2でRVRは84.6%、EVRは91.7%、EOTは69.2%、SVR12は69.2%、SVR24は69.2%と両群間に有意差は認めなかった。

(3) 24週投与と48週延長投与例での検討：24週投与例30例、48週投与例16例で検討した。両群におけるSVR24は24週投与群で88.9% (24/27)、48週投与群で100% (15/15) と有意差は認めなかったものの48週投与群で再燃が抑えられている可能性が示唆された (p=0.1803)。

**【結語】** 当科における3剤併用療法の治療成績について、報告を行った。

研究協力者

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター

について検討したので報告する。

## B. 研究方法

### A. 研究目的

Telaprevir (TVR) + peginterferon  $\alpha$  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。今回、その治療効果に

対象は当院にて3剤併用療法を導入し、治療終了後12週間以上経過し、効果判定可能であった70例である。全体の治療成績、TVR及びRBV減量投与の影響および48週間延長投与の影響について検討を行った。

### C. 研究結果

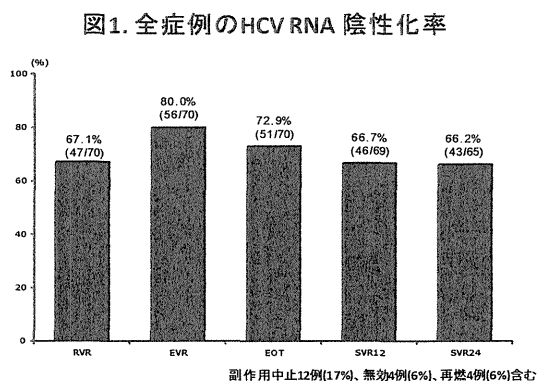
(1) 全症例の治療成績：患者背景は、年齢中央値は63.5歳、男女比は36:34、HCV-RNA中央値は6.4Logであった。IL28BはTT39例に対しnon TT25例、core70アミノ酸変異はWild18例に対しMutant28例、また前治療歴は初回9例、再燃22例、無効39例と難治性要因を有する患者の割合が高かった (表1)。

表1. 患者背景

	全症例 (n=70)
年齢：中央値(範囲)	63.5歳(25-76)
男/女	36 / 34
HCV RNA 量(Log IU/mL)：中央値(範囲)	6.4(4.0-7.6)
IL28B：TT / non-TT	39 / 25
ITPA：CC / non-CC	54 / 10
Core70：Wild / Mutant	18 / 28
前治療：初回 / 再燃 / 無効	9 / 22 / 39
難治化：F0/F1/F2/F3/F4	1 / 18 / 4 / 20 / 10
TVR開始用量：2250mg/1500mg	49 / 21
白血球数 (/μL)	4920 ± 1380
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /μL)	14.5 ± 5.9
Hgb (g/dL)	13.5 ± 1.6
ALT (IU/L)	47.5 ± 30.9
Cre (mg/dL)	0.8 ± 0.2
eSFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	76.0 ± 18.2
24週投与 / 延長投与	51 / 19

(平均値 ± 標準偏差)

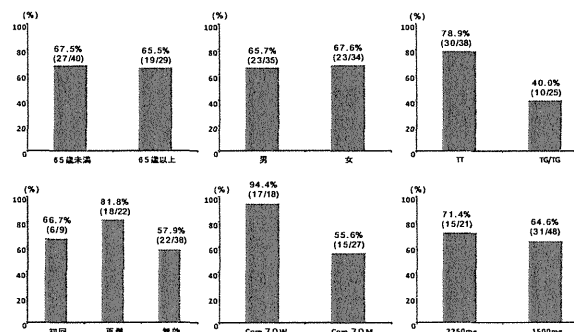
ITT解析でのRVRは67.1% (47/70)、EVRは80.0% (56/70)、EOTは72.9% (51/70)、SVR12は66.7% (46/69)、SVR24は66.2% (43/65)であった。このうち副作用中止例12例、無効中止4例、投与中再燃4例が含まれていた (図1)。



全症例のSVR12を患者背景別に検討したところ、年齢、性差及びTVR開始用量別で有意差は認められなかった。IL28B別では

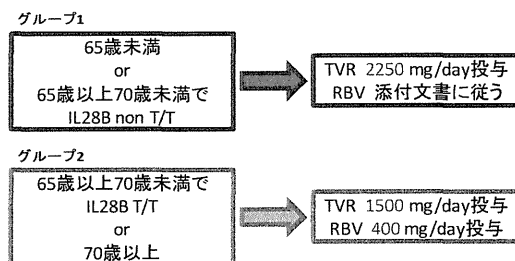
TG/GG症例がTT症例に対して、また、core70アミノ酸変異別ではmutant症例がwild症例比べ有意にSVR12は低率であった。また、前治療別では、再燃例が、初回例及び無効例に比してSVR12が高率であった (図2)。

図2. 全症例のSVR12率



(2) TVR及びRBV減量投与の検討：65歳未満あるいは65歳以上70歳未満でIL28B non TT (group 1, n=39) 症例では、TVR開始用量を2250mg/day、RBV開始用量は添付文書に従った。65歳以上70歳未満でIL28B TTあるいは70歳以上 (group 2, n=13) では、TVR開始用量1500mg/day、RBV開始用量400mg/dayとし検討した (図3)。

図3. 対象及び方法



\* PEG-IFNの投与量は添付文書に従う

両群の患者背景では、年齢がgroup 2においてgroup 1に比して有意に高齢であった以外に両群間に有意差は認めなかった (表2)。

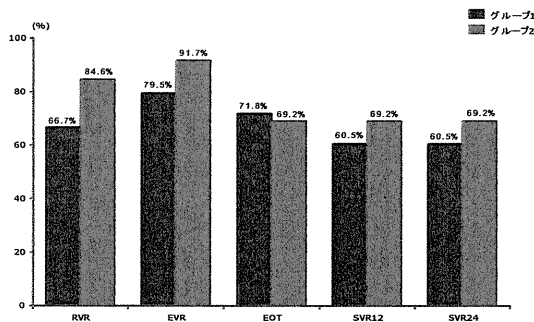
表2. 患者背景

	グループ1 (n=39)	グループ2 (n=15)
年齢：中央値(範囲)	59.0歳(25-68)	71.0歳(66-76)
男/女	21/18	4/9
HCV RNA 量(Log IU/mL)：中央値(範囲)	6.4(5.0-7.5)	6.2(4.3-7.6)
IL28B：TT / non-TT	20 / 19	9 / 4
ITPA：CC / non-CC	35 / 4	8 / 5
Core70：Wild / Mutant / 不明	14 / 20 / 5	2 / 6 / 5
前治療：初回 / 再燃 / 無効	5 / 11 / 23	4 / 4 / 5
難癒化：F0/F1/F2/F3/F4/不明	1 / 12 / 2 / 12 / 6 / 3	0 / 3 / 1 / 4 / 4 / 1
TVR開始用量：2250mg/1500mg	39 / 0	0 / 13
白血球数 (/μL)	4860 ± 1400	4950 ± 1850
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /μL)	14.3 ± 6.2	13.3 ± 5.9
Hgb (g/dL)	14.8 ± 5.6	13.5 ± 1.6
ALT (IU/L)	47.9 ± 34.0	54.2 ± 25.0
Cre (mg/dL)	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	79.4 ± 18.6	72.5 ± 13.6

独立行政法人国立がん研究センター がん医療推進センター・中国がんセンター

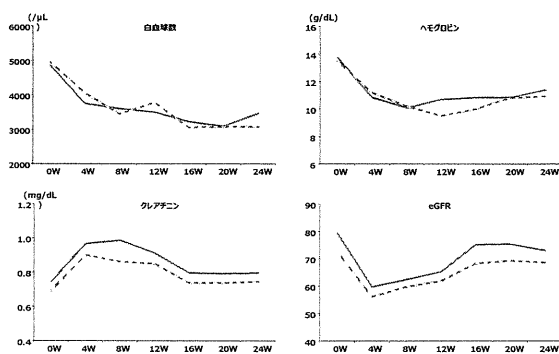
group別のHCV-RNA陰性化率は、group 1でRVRは66.7%、EVRは79.5%、EOTは71.8%、SVR12は60.5%、SVR24は60.5%、group 2でRVRは84.6%、EVRは91.7%、EOTは69.2%、SVR12は69.2%、SVR24は69.2%と両群間に有意差は認めなかった(図4)。

図4. グループ別HCV RNA陰性化率



また両群間の臨床検査値の推移にも有意差は認めなかった(図5)。

図5. 臨床検査値の推移



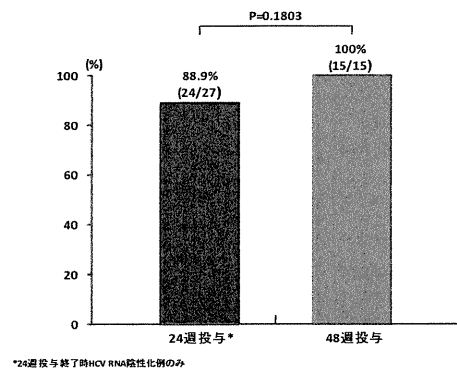
(3) 24週投与と48週延長投与例での検討：24週投与例30例、48週投与例16例で検討した。患者背景は年齢が48週投与群において有意に高齢で、TVR開始用量が有意に少なかった以外は両群間に有意差は認めなかった(表3)。

表3. 患者背景

	24週投与 (n=30)	48週投与 (n=16)	P値
年齢：中央値(範囲)	61.5歳(31-72)	68.5歳(58-76)	0.0013
男/女	18 / 12	5 / 11	0.0633
HCV RNA 量(Log IU/mL)：中央値(範囲)	6.5(4.0-7.5)	6.4(4.3-7.6)	0.4545
IL28B：TT / TG	20 / 5	8 / 7	0.0748
ITPA：CC / non-CC	22 / 3	11 / 4	0.2373
Core70：Wild / Mutant	12 / 8	4 / 8	0.1441
前治療：初回 / 再燃 / 無効	4 / 12 / 14	4 / 4 / 8	0.4686
難癒化：F0/F1/F2/F3/F4	0 / 9 / 0 / 10 / 5	0 / 7 / 0 / 3 / 3	0.5041
TVR開始用量：2250mg/1500mg	26 / 4	6 / 10	0.0006
白血球数 (/μL)	5080 ± 1250	5070 ± 1760	0.8032
血小板数 (x10 <sup>4</sup> /μL)	15.8 ± 5.5	15.5 ± 5.6	0.9150
Hgb (g/dL)	13.7 ± 1.8	13.7 ± 1.6	0.8680
ALT (IU/L)	42 ± 24	40 ± 22	0.7554
Cre (mg/dL)	0.8 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.1278
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	77.2 ± 17.8	76.5 ± 12.8	0.7307

両群におけるSVR24は24週投与群で88.9%(24/27)、48週投与群で100%(15/15)と有意差は認めなかったものの48週投与群で再燃が抑えられている可能性が示唆された(p=0.1803)(図6)。

図6. 24週投与と48週投与のSVR24率の比較



#### D. 考察

今回の全症例での3剤併用療法のSVR24は66.2%と全国の報告に比べると低値であったが、患者背景に難治要因を有する症例が多かったこと、副作用中止例が12例(17%)と多かったことが原因と考えられる。また、難治要因を有する症例が多かったことを反

映し、無効例4例、投与中再燃例が4例含まれたことも関係しているものと思われる。Per protocol解析で検討すると、SVR24は95.6% (43/45) と高いSVRが得られている。

TVR及びRBV減量での検討では、年齢及びIL28Bを考慮した開始用量の設定は、SVR24に差がなかったことから、妥当な設定と考えられた。

また、48週間への延長投与については、24週投与終了例から3例の再燃が認められたことより、延長投与により再燃が抑止される可能性が示された。しかしながら、個々の症例での検討が必要と思われる。

## E. 結語

当科における3剤併用療法の治療成績について、報告を行った。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) N. Toyota, Y. Nakamura, M. Hieda, N. Akiyama, H. Terada, N. Matsuura, M. Nishiki, H. Kouno, H. Kohno, T. Irei, Y. Yoshikawa, K. Kuraoka, K. Taniyama, K. Awai. Diagnostic Capability of Gadoxetate Disodium-enhanced Liver MRI for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Comparison with Multi-detector CT. Hiroshima J. Med. Sci. 2013; 62: 55-61.

2) Satoe Yokoyama, Shoichi Takahashi, Yoshiiku Kawakami, C. Nelson Hayes, Hiroshi Kohno, Hirotaka Kohno, Keiji Tsuji, Yasuyuki Aisaka, Shinsuke Kira, Keitarou Yamashina, Michihiro Nonaka, Takashi Moriya, Mikiya Kitamoto, Shiomi Aimitsu, Toshio Nakanishi, Hiroiku Kawakami, and Kazuaki Chayama. Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: A

randomized controlled trial. J. viral Hepatitis 2013; doi: 10.1111/jvh. 12146

### 2. 学会発表

1) 当院におけるC型肝炎患者に対する3剤併用療法の初期治療効果及び副反応の検討-高齢者対策を中心に- 高野弘嗣、保田和毅、山下 賢、檜山雄一、水本 健、木村治紀、山口敏紀、山口 厚、桑井寿雄、河野博孝. 第49回日本肝臓学会総会

2) 1型高ウイルス量以外のC型慢性肝炎再燃・無効例に対するPEG-IFN+Ribavirin併用療法におけるビタミンD上乗せ効果の検討 河野博孝、保田和毅、山下 賢、檜山雄一、水本 健、木村治紀、山口敏紀、山口 厚、桑井寿雄、高野弘嗣. 第49回日本肝臓学会総会

## 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

HBs抗原定量の問題点

－国立病院機構大阪南医療センターで発覚したHBs抗原測定値が  
高濃度域において低値に乖離する現象について－

研究分担者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 統括診療部長

**研究要旨** B型慢性肝炎の病態の研究及び治療法の進歩により、HBs抗原の測定は、定性的な役割だけでなく、HBs抗原量の経時的測定がB型肝炎治療の効果判定・予測に有用なマーカーとして、近年注目されている。2013年末に、国立病院機構大阪南医療センターにおいて、HBs抗原測定値がHBs抗原高濃度域において顕著に低値に乖離するという現象を経験したので、その詳細を報告した。当院消化器科外来通院中のB型慢性肝炎患者において経時的に観測していたHBs抗原量が、今までそれほど大きな変動を示していなかった患者の多くにおいても前値に比して30%前後低下している現象に外来主治医が気づき臨床検査科に通報した。HBs抗原（定量）測定キットのロットが2013年10月18日にZS3002からZS3003へ変更になっていた。精度管理用の試薬ヴィラトロールL1,L2を用いた測定では、規程の範囲内に測定値はおさまっており、精度管理上の問題はなかった。しかし、ZS3003を用いたヴィラトロールL1,L2の測定値 $1.79 \pm 0.04$ 、 $10.24 \pm 0.32$  IU/mLは、ZS3002を用いた測定値 $2.06 \pm 0.10$ 、 $11.48 \pm 0.59$  IU/mLに比較して低値（ $p < 0.0001$ ）を示していた。2013年10月18日から2013年12月3日までの間にZS3003でHBs抗原量を測定したB型慢性肝炎患者42例のHBs抗原量測定値は $2340.98 \pm 5181.08$  IU/mLであった。一方、これらの患者の前回、前々回、前々前回のHBs抗原の測定値はそれぞれ $3570.56 \pm 8516.18$ 、 $3692.05 \pm 8582.29$ 、 $3407.41 \pm 7128.30$  IU/mLであり、これらに比して有意に低下していた（ $p = 0.02$ 、 $0.016$ 、 $0.007$  ; paired t-test）。以上より、HBs抗原測定キットのロットZS3003に問題があるものと考え、試薬キット製造会社に原因究明を要求した。

精査の結果、HBs抗原測定キット試薬構成成分の内、ALP標識抗HBsモノクローナル抗体（マウス）2種のうちの変異HBs抗原との反応をカバーするモノクローナル抗体Bの活性が低下していたことに起因することが判明した。製品出荷前の品質管理検査にてこの現象をとらえることができなかった原因は、製品管理用血清が、メジャーなHBs抗原と反応するモノクローナル抗体Aと主に反応しており、変異HBs抗原があまり含まれていない検体群であったために、変異HBsAgに反応するモノクローナル抗体Bの不良には反応しなかったことであることが、その後の調査により判明した。製品管理用血清

を充実させ製造時の検査体制の強化が求められた。患者のHBs抗原量の経時の変化に関しては、その変化が患者血清中のHBs抗原量そのものの変化であると思われていたが、測定キットに反応しにくい変異HBs抗原の混合比率の変化を反映している場合もあると推測される。HBs抗原測定キットで使用されるHBs抗体には、より多くの変異HBs抗原に対応できるものであることが望まれる。

研究協力者

佐藤康子 国立病院機構大阪南医療センター  
臨床検査科 医化学主任

渡邊清司 国立病院機構大阪南医療センター  
臨床検査技師長

える。また、2011年11月にはペグインターフェロン $\alpha$ 2aがB型慢性活動性肝炎に対しても追加承認されHBeAg陰性症例にもインターフェロン療法が実施できるようになり、治療法の選択肢が拡充された。

HBs抗原は、HBcr抗原とともに、HBV感染肝細胞核内に存在するcccDNAから作成されるmRNAから合成される産物であり、progenomicRNAから逆転写酵素により作成されることから核酸アナログ製剤の直接の影響を受けるHBVDNA量と違って、肝細胞内のHBVの活動性を反映すると考えられている(図1)。

A. 背景

B型慢性肝炎の治療薬として、1985年にインターフェロン療法が認可され、13年前の2000年11月に核酸アナログ製剤のLamivudineが保険適応となり導入された。その後、2004年12月にAdefovir、2006年9月にEntecavirが導入されB型慢性肝炎患者の予後・QOLは飛躍的に改善してきたとい

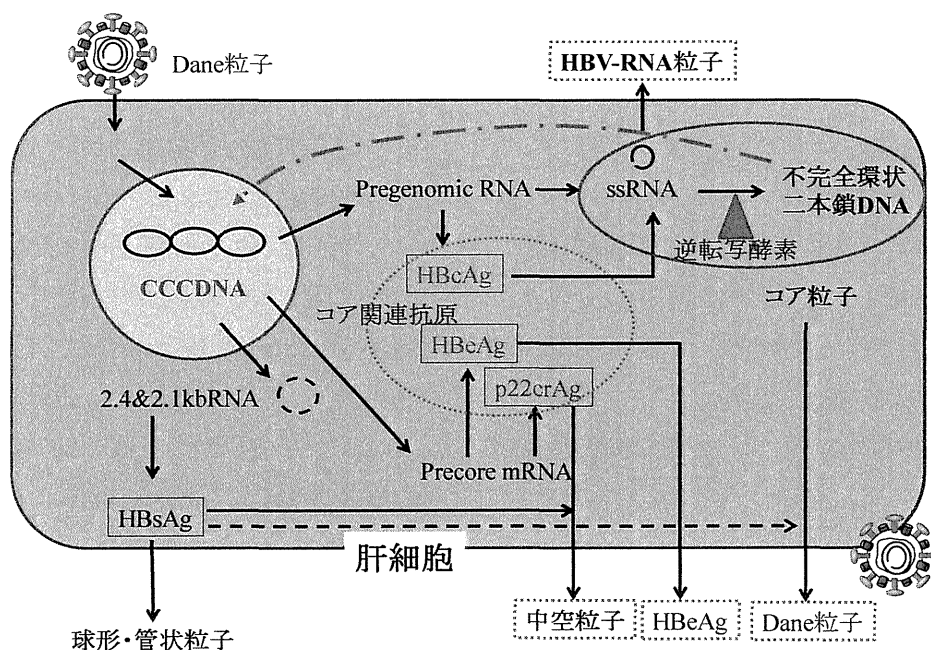


図1. B型肝炎ウイルスの感染・増殖



松本ら<sup>1)</sup>は、核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患者でHBe抗原陰性かつ血中HBVDNAが検出感度以下の場合に、核酸アナログ製剤を中止した際の再燃リスクを中止時のHBs抗原量 (<80、80 ≤ <800、800 ≤ IU/ml) とHBe抗原量 (<3.0、3.0 ≤ <4.0、4.0 ≤ log U/ml) でスコア化し、予測することが可能であると報告している。日本肝臓病学会のB型肝炎治療ガイドラインにおいても、このスコアリングシステムが採用されている。

一方、R.Moucariら<sup>2)</sup>は、HBe抗原陰性のB型慢性肝炎患者に対するPEG-IFN $\alpha$  2a治療において、HBs抗原量の早期低下により、SVRの達成（治療終了後24W時のHBVDNA陰性化）を予測できると報告している。このような状況下において、HBs抗原の測定は、HBs抗体やHBe抗体の測定と組合わせて、HBVへの感染状況を判定したり、B型肝炎治療のエンドポイントであるHBs抗原の陰性化を確認するための定性的な役割だけでなく、HBs抗原の定量がB型肝炎治療の効果判定や効果予測に有用なマーカーとして近年注目されている。

我々も、B型慢性肝炎患者の診療において、その治療効果・予後予測の為、HBs抗原量の変化を重要視し、定期的に測定してきた。2013年11月になって突然、HBs抗原測定値が、高濃度域において顕著に低値に乖離するという現象を経験したので、その詳細を報告する。

## B. 現象

大阪南医療センター消化器科にて治療しているB型慢性肝炎患者の多くを外来にて診療している医師Hが、2013年11月第2週目の受診予定の患者データを診察前にチェッ

クしていたところ、HBs抗原量がそれほど大きな変動を示していなかった患者の多くにおいてもHBs抗原量が前値に比して30%前後低下していることに気付いた。第3週目になっても同様の傾向が持続した（図2）ことから、大阪南医療センター臨床検査科に対して、HBs抗原測定の精度管理に問題がないか確認を行った。2013年10月18日にHBs抗原（定量）測定キットのロットがZS3002からZS3003へ変更になっていたが、精度管理用の試薬ヴィラトロールL1,L2を用いた測定では、規程の範囲内に測定値はおさまっており、精度管理上は問題がないとのことであった。しかし、2013年10月18日以降に使用したZS3003を用いたヴィラトロールL1,L2の測定値 $1.79 \pm 0.04$ 、 $10.24 \pm 0.32$  IU/mLは、それ以前に使用していたZS3002を用いた測定値 $2.06 \pm 0.10$ 、 $11.48 \pm 0.59$  IU/mLに比較して有意に低値（ $p < 0.0001$ ）を示していた（表1）。2013年10月18日から2013年12月3日までの間に問題ロットであるZS3003でHBs抗原量を測定したH医師が経過観察中のB型慢性肝炎患者42例のHBs抗原量測定値の経時変化を図2に示す。この期間のHBsAg量は $2340.98 \pm 5181.08$  IU/mLであったのに対して、前回、前々回、前々前回のHBs抗原の測定値はそれぞれ $3570.56 \pm 8516.18$ 、 $3692.05 \pm 8582.29$ 、 $3407.41 \pm 7128.30$  IU/mLであり、これらに比して有意に低下していた（ $p = 0.02$ 、 $0.016$ 、 $0.007$ ；paired t-test）。また、前回、前々回、前々前回のHBsAg量の測定値間には有意な変動はみられていなかった。以上より、HBs抗原測定キットのロットZS3003に問題があるものと考え、試薬キット製造会社に原因精査を要求した。

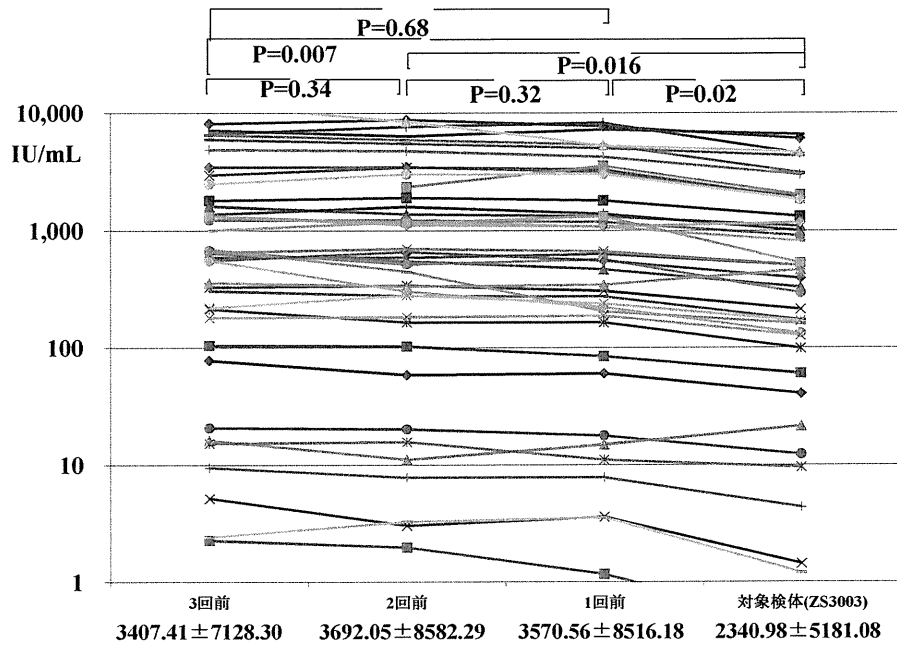


図2. 2013/10/18～2013/12/03の期間にHBs抗原を測定したB型慢性肝炎患者におけるHBs抗原量の経時変化 (n=42: paired t-test)

表1. 当院臨床検査科におけるHBs抗原測定に関する精度管理データ

精度管理日	ロット	L1	L2
2013/10/1	ZS3002	1.96	10.64
2013/10/2		1.98	11.00
2013/10/3		1.97	11.10
2013/10/4		1.99	10.88
2013/10/7		2.01	10.78
		2.19	11.97
		2.13	11.97
		2.14	12.02
		2.18	11.93
2013/10/8		2.16	12.06
		2.07	11.71
		2.15	12.14
		2.11	12.15
2013/10/9		2.04	11.44
2013/10/10		2.06	11.76
2013/10/11		2.10	11.79
2013/10/15		2.09	11.29
		1.81	10.38
		2.14	11.97
2013/10/16		1.86	10.63
mean (n=20)		2.06	11.48
SD		0.10	0.59

精度管理日	ロット	L1	L2
2013/10/18	ZS3003	1.77	10.58
2013/10/21		1.78	9.87
2013/10/22		1.74	10.52
2013/10/23		1.76	9.81
2013/10/24		1.74	10.35
2013/10/25		1.77	10.53
2013/10/26		1.81	10.35
2013/10/28		1.78	10.36
2013/10/29		1.81	10.24
2013/10/30		1.82	10.03
2013/10/31		1.82	10.41
2013/11/5		1.74	9.52
2013/11/8		1.76	9.97
2013/11/15		1.82	10.54
2013/11/22		1.90	10.53
mean (n=15)		1.79	10.24
SD		0.04	0.32

L1: ヴィトロローラーL1

L2: ヴィトロローラーL2

L1		L2
┌	ZS3002	┐
P<0.0001		P<0.0001
└	ZS3003	┘

### C. 原因究明

当院でのHBs抗原測定で前回より大きく測定値が低下していた6例の前回と今回の保存血清を提供し、問題ロットZS3003と良品ロットZS2007を用いて同時測定を行い比較検討してもらった(表2)。ZS2007でのHBs抗原の再検測定値 $1921.23 \pm 2378.74 \text{IU/mL}$ に対して問題ロットZS3003での再検測定値は $1159 \pm 1401.18 \text{IU/mL}$ と低下し( $p=0.02$ )、低下率の平均は約35%であり、やはりこのロットに問題があることが明らかになった。

当院で使用しているHBs抗原測定キットは、固相側に2種類、標識側に2種類の合計4種類のマウスモノクローナル抗体を用いた化学発光酵素免疫測定(2ステップサンドイッチ法)であり、その反応フローを図3に示す。R1:ビオチン結合抗HBsモノクローナル抗体(マウス)を液相で検体中のHBs抗原と反応させ、その後R2:ストレプトアビジン結合磁性粒子を添加し、アビジン・ビオチン反応によって、R1と反応したHBs抗原を磁性粒子へトラップし、固相化したうえで洗浄することにより一次B/F分離を効率化している。その後R3:ALP標識抗HBsモノクローナル抗体(マウス)と液相で反応させた後、再度固相化して洗浄(2次B/F分離)、液相化でR4:緩衝液、R5:化学発光基質を添加し、その発光強度を測定する。ロット間の格差が生じる可能性があるステップはR1からR3までの反応であると考えられることから、HBs抗原測定キット試薬構成品の組み合わせ試験が実施された(表3)。即ち、問題ロットの反応試薬のうち、R1,R2,R3のいずれかを良品ロットのものに置換した測定キットを作成し、良品ロット、問題ロットの測定値と比較検討された。R1,R2の反応試薬を良品ロットのものに置換した調整ロット1、2では、その測定値は問題ロットでの測定値とほぼ同等であったのに対してR3を良品ロットのものに置換した調整ロット3では、その測定値は良品

ロットでの測定値とほぼ同等にまで回復していた。このことから、R3:ALP標識抗HBsモノクローナル抗体(マウス)に問題があることが明らかとなった。

R3:ALP標識抗HBsモノクローナル抗体(マウス)は、メジャーなHBs抗原と反応するモノクローナル抗体Aと変異HBs抗原との反応をカバーするモノクローナル抗体Bの2種類の混合物であり、その後の検討から、問題ロットでは、変異HBs抗原との反応をカバーするモノクローナル抗体Bの活性が低かったことが判明した。また、検体を、モノクローナル抗体AとBの混合比率を変えた調整キットで測定してみると、その混合比率に相関してその測定値が増減するものと、ほとんど影響うけないものなどが見られることが明らかとなった。

今回の測定値が低値になる現象は、すべての検体で発生するものではなく、一部の検体、特に高濃度域で発生し、また、大きく低下している患者とそれほどでもない患者がいたが、患者血清中に含まれる変異したHBsAgの比率が患者ごとに違ったため、モノクローナル抗体Bの活性低下の影響の受け方に差がでたものと考えられた。

なお、製品出荷前の品質管理検査にてこの現象をとらえることができなかった原因が、製品管理用血清が、メジャーなHBs抗原と反応するモノクローナル抗体Aと主に反応しており、変異HBs抗原があまり含まれていない検体群であったために、変異HBsAgに反応するモノクローナル抗体Bの不良を検知することができなかったことにあると、その後の調査により判明した。

試薬キット製造会社では、モノクローナル抗体Aとモノクローナル抗体Bそれぞれに反応する管理用血清を充実させ、製造時の検査体制の強化を今後図ってゆくとのことであった。

表2. HBs抗原測定値変化の大きな症例(6例)の保存血清を用いた再検値

症例	採血日	当院での測定値			保存血清での再検値		ZS2007-ZS3003	
		ZS3001	ZS3002	ZS3003	ZS3003 (不良ロット)	ZS2007 (良品ロット)	低下量	低下率(%)
A	2013/8/6	8,229.89			3,514.51	5,712.31	2,197.80	38.5
	2013/11/5			4,562.87	3,326.55	5,994.55	2,668.00	44.5
B	2013/8/6	238.41			190.50	243.25	52.75	21.7
	2013/11/5			168.40	130.43	162.33	31.90	19.7
C	2013/8/9	4,248.06			2,743.98	4,559.44	1,815.46	39.8
	2013/11/8			2,992.50	2,494.86	3,975.55	1,480.69	37.2
D	2013/8/15		568.76		271.60	411.23	139.63	34.0
	2013/11/22			294.52	295.76	441.34	145.58	33.0
E	2013/8/23		164.26		76.81	121.60	44.79	36.8
	2013/11/15			98.69	60.37	88.51	28.14	31.8
F	2013/10/11		1,174.66		404.07	694.52	290.45	41.8
	2013/11/8			529.55	399.94	650.11	250.17	38.5
		mean (n=12)			1159.12	1921.23	762.11	34.8
		SD			1401.18	2378.74	984.49	7.5
					「 P = 0.02 」			
精度管理	ヴィトロールーL1				2.10	1.83	-0.27	-14.8
	ヴィトロールーL2				11.72	10.78	-0.94	-8.7

図3. HBs抗原測定(HISCL)キットの反応フロー

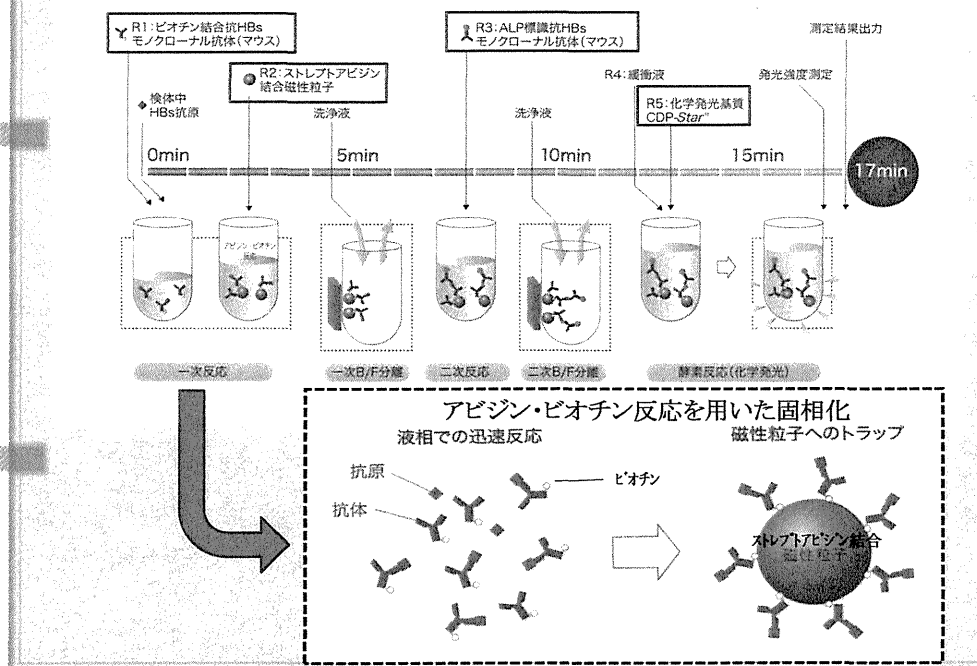


表3. HBs抗原測定キット試薬構成成品組み合わせ試験

反応試薬	良品ロット	調整ロット1	調整ロット2	調整ロット3	不良ロット
R1	A1	A1	B1	B1	B1
R2	A2	B2	A2	B2	B2
R3	A3	B3	B3	A3	B3

R1：ビオチン結合抗HBsモノクローナル抗体(マウス)

R2：streptavidin結合磁性微粒子

R3：ALP標識抗HBsモノクローナル抗体(マウス)

#### D. 再検結果

2013年10月18日から2013年12月3日までの間に問題ロットであるZS3003を用いてHBs抗原量を測定したB型慢性肝炎患者の保存血清を良品ロットZS2007を用いて再測定した。各患者におけるこの測定値とそれまでのHBs抗原量測定値との比較を図4に示す。前回の測定値に比し、平均で12.3%低下

(-73.2% ~ +75.7%) したが、修正値  $3252.07 \pm 7562.25$  は、前回、前々回、前々前回と比較しても有意な変化は見られなかった ( $p=0.11, 0.08, 0.67$ ; paired t-test)。対象となるHBs抗原量測定値は、ZS2007で測定されたものに電子カルテ上で修正を行った。

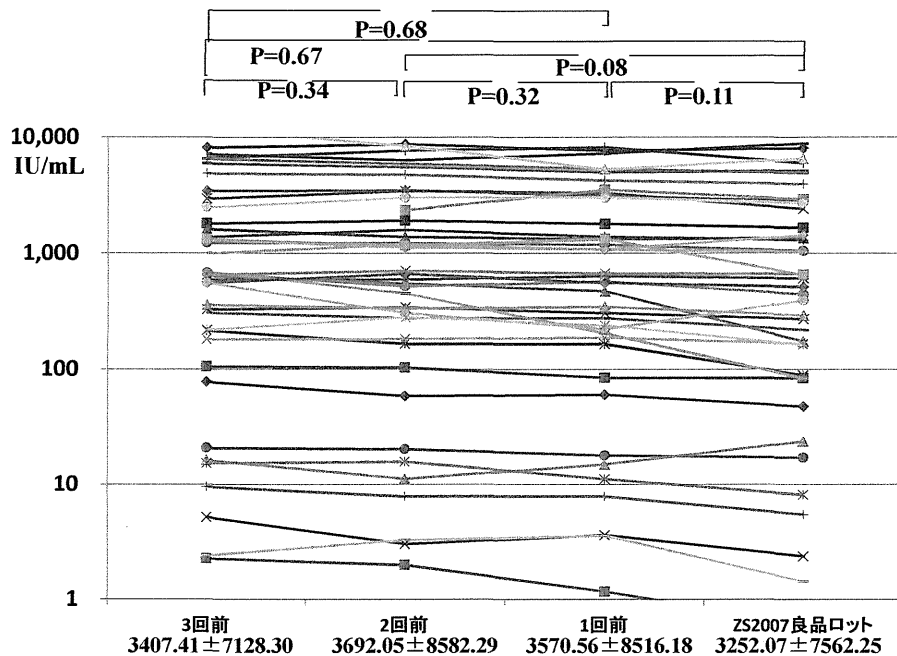


図4. 2013/10/18~2013/12/03の期間にHBs抗原を測定したB型慢性肝炎患者におけるHBs抗原量の経時変化 修正後 (n=42: paired t-test)

#### E. 考察

HBs抗原は HBcr抗原とともに、HBV感染肝細胞核内に存在するcccDNAから作成されるmRNAから合成される産物であり、progenomicRNAから逆転写酵素により作成されることから核酸アナログ製剤の直接の影響を受けるHBVDNA量と違って、HBs抗

原量は肝細胞内のHBVの活動性を反映すると考えられている。

この為、HBs抗原の測定は、HBs抗体やHBc抗体の測定と組合わせて、HBVへの感染状況を判定したり、B型肝炎治療のエンドポイントであるHBs抗原の陰性化を確認するための定性的な役割だけでなく、B型肝炎

治療の効果判定や効果予測にHBs抗原量が有用なマーカーとして近年注目されている。したがって、HBs抗原量の経時的変化をフォローアップすることは臨床上大変重要である。

今回、我々は測定キットのロット変更後に、HBs抗原定量値が多くの患者で約20%前後減少していることに気づき、問題ロットの精査を試薬製造メーカーに求めた。ALP標識抗HBsモノクローナル抗体（マウス）2種のうち、変異HBs抗原との反応をカバーするモノクローナル抗体Bの活性が低下していたことに起因することが判明した。測定キットの不備、ロット間格差はあつてはならない話で、出荷前に、企業として内部コントロールで、確認、管理すべき事柄であり、今までの管理体制がどうだったのか問われる事案である。実際、製品管理用血清は、変異HBs抗原をあまり含まない検体群であったために、メジャーなHBs抗原と反応するモノクローナル抗体Aと主に反応しており、変異HBsAgに反応するモノクローナル抗体Bの活性低下を検知することができなかった。製品管理用血清を充実させ製造時の品質管理体制の強化が求められた。HBs抗原測定キットは、いくつかのメーカーから発売されているが、それぞれにおいて、どのような製品管理がなされているのか確認する必要があると思われる。

なお、我々が使用していたHBs抗原測定キットでは、0IU/mLから2500IU/mLまで測定可能で、それよりも高濃度である場合には、自動的に血清を希釈して測定されるようにセッティングされている。キャリブレーションは、0、0.25、2.5、25、250、2500 IU/mLの6ポイントを用いて行われることになっているが、精度管理用に提供されている2種類の試薬ヴィラトロールL1,L2のHBs抗原濃度は2.0IU/mL、11.5IU/mLであり、その測定範囲と比較して極めて低いレンジに限定

されている。これは、歴史的にHBs抗原測定が、定性的意味合いを重要視してきたことに起因すると思われるが、高濃度域までの定量が重要視される現在では、測定限界である2500IU/mLでの精度管理も追加されるべきではないかと考える。高濃度領域での測定値のばらつきは、希釈により増幅される危険性があり、より注意が払われるべきであろう。

今回、問題ロットを使つての患者血清の測定では、その低下に患者間でばらつきがみられたことは、患者血清中のHBs抗原には、wild typeのHBVから産出されるHBs抗原だけでなく、PreS/S領域の変異を持ったHBVから産生されたいろいろな変異HBs抗原が存在していることを示している。測定キットで使用されているHBs抗体に反応しない変異HBs抗原が出現すれば、その患者のHBs抗原の測定は正確性を欠くものになってしまう。また、患者のHBs抗原量の経時変化に関しても、その変化が患者血清中のHBs抗原量そのものの変化であると思われていたが、測定キットに反応しにくい変異HBs抗原の混合比率の変化を反映している場合もあると推測される。HBs抗原測定キットで使用されるHBs抗体には、より多くの変異HBs抗原に対応できるものであることが望まれる。

## F. 結語

2013年10月18日以後に当院で測定したHBs抗原値が、それまでの測定値に比して多くの患者で低値を呈した原因は、測定キットのロット変更によるものであり、当該ロットを構成するALP標識抗HBsモノクローナル抗体（マウス）のうち変異HBs抗原との反応をカバーするモノクローナル抗体Bの活性低下によるものであった。また、製品管理用血清が、メジャーなHBs抗原と反応するモノクローナル抗体Aと主に反応しており、変異HBs抗原があまり含まれていない検体群であったためこのモノクローナル抗体Bの活

性低下を検出することができなかった。

製品管理用血清を充実させ製造時の検査体制の強化が求められた。患者のHBs抗原量の経時変化に関しても、その変化が患者血清中のHBs抗原量そのものの変化であると思われていたが、測定キットに反応しにくい変異HBs抗原の混合比率の変化を反映している場合もあると推測される。HBs抗原測定キットで使用されるHBs抗体には、より多くの変異HBs抗原に対応できるものであることが望まれる。

#### (文献)

- 1) A.Matsumoto, et al. Hepatol Res 2005; 32:173-84
- 2) R.Moucari,et al. Hepatology 2009;49: 1151-1157

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 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

当院におけるエンテカビル導入症例の検討

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・医長

研究要旨 当院で導入されたエンテカビル症例について検討を行った。

研究協力者

木下慶亮 大分医療センター消化器内科  
 齋藤衆子 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

A. 背景と目的

エンテカビルは2006年9月に国内で発売され、その耐性ウイルスの出現の少なさから、現在はB型肝炎に対する第一選択の薬剤となっている。

今回当院で導入されたエンテカビル症例について種々の検討を行った。

B. 対象

2006年9月から2013年11月までに当院でエンテカビルを導入した130例（表1）。

表1. 対象

男性：女性	88：42
AH：CH：LC	2：88：40
e抗原 陽性：陰性	55：60 (n=115)
年齢	56.2±12.5
HBV-DNA(リアルタイムPCR)	6.1±2.1 logcpies/ml
投与期間(日)	1176±858

C. 研究結果

エンテカビル導入数は発売翌年の2007年が最も多く、その後は毎年10～15例で推移していた（図1）。

導入目的は慢性活動性肝炎や肝硬変症のコントロールが約3/4を占めていた（図2）。

図1. エンテカビル導入数の推移

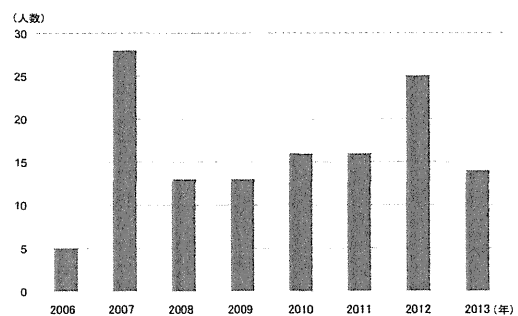
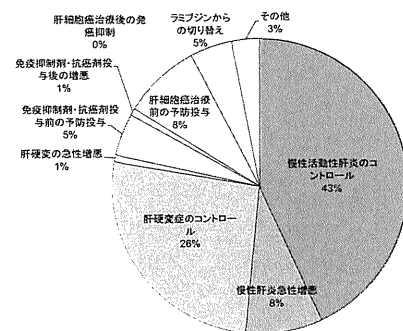
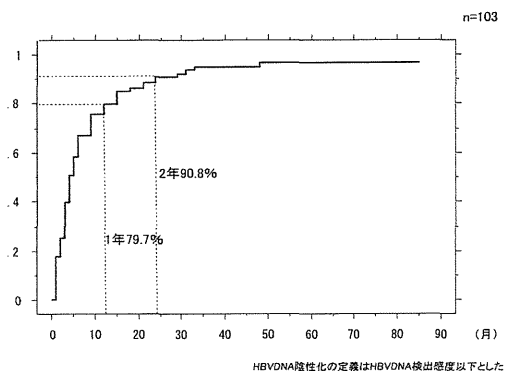


図2. 導入目的



HBVの累積陰性化率は1年79.7%、2年90.8%であった（図3）。

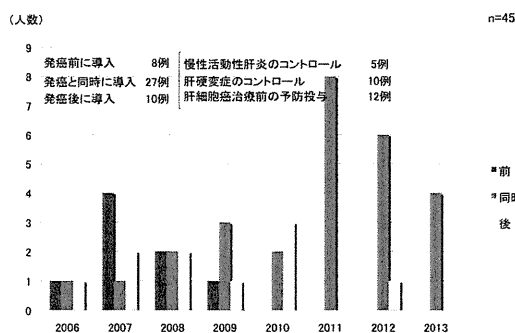
図3. HBVDNA累積陰性化率





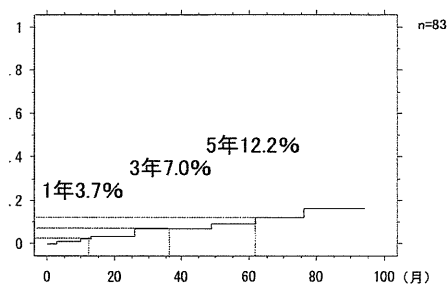
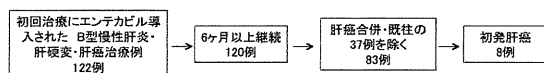
肝細胞癌症例のエンテカビル導入時期では、発癌と同時に導入された症例が27例と最も多く、そのうちの15例は発癌がなくてもエンテカビルの導入の適応のある症例であった(図4)。

図4. 肝細胞癌症例のエンテカビル導入時期(発癌の前・同時・後)



累積発癌率は1年3.7%、3年7.0%、5年12.2%であった(図5)。

図5. 累積発癌率



エンテカビル内服開始後に発癌した症例は8例であった。8例中5例が肝硬変であったが、ウイルス血症はコントロールされていた。導入時よりも、肝細胞癌発症時に肝機能が改善している症例も認められた(表2)。

表2. 肝細胞癌初発症例

No.	ETV開始時						DNA 陰性時期 (月)	DNA 最終	発症時期 (月)	導入時の Child	発症時の Child	備考	
	年齢	性別	ALT	血小板	腎臓肝	eAe							
1	57	M	49	5.4	LC	陽性	6.1	6	検出せず	9	B (9点)	B (9点)	胆管癌でステント挿入
2	67	F	42	11.0	LC	陽性	6.2	21	検出せず	62	B (7点)	A (5点)	
3	73	F	140	8.8	LC	陽性	7.7	15	2.1未満	48	B (7点)	A (5点)	
4	82	F	102	6.8	CH	不明	8.7	3	検出せず	24	A (5点)	A (5点)	乳癌化学療法
5	83	F	24	5.1	LC	陽性	4.0	1	検出せず	71	A (5点)	A (9点)	
6	48	M	87	12.2	CH	陽性	6.6	3	検出せず	24	A (5点)	A (5点)	
7	77	M	81	6.5	LC	陽性	8.2	2	2.1未満	12	B (8点)	A (5点)	
8	84	M	93	15.9	CH	陽性	4.2	9	検出せず	3	A (5点)	A (5点)	

エンテカビル投与後の発癌に関する因子を検討したところ、有意差を認めたものは、年齢、血清アルブミン値、血小板数、背景肝であった。多変量解析では、血小板のみが残った(表3)。

表3. エンテカビル投与後の発癌に関する因子

	発癌なし(n=75)	発癌あり(n=8)	p
年齢	52.8±12.0	63.9±9.0	<0.05
性(M/F)	50/25	4/4	0.41
ALB	4.1±0.5	3.4±0.7	<0.05
ALT	223.5±599.0	74.8±37.8	0.21
PLT	15.3±5.2	8.7±3.9	<0.05
HBVDNA	6.5±2.1	6.0±1.3	0.45
背景肝(CH/LC)	65/10	3/5	<0.05

耐性ウイルス出現症例を4例(3.1%)認めた。3例はHBe抗原が陽性で、うち1例はラミブジンからの切り替え症例で、2例は導入時のウイルス量が多く、エンテカビル投与後もウイルス量が陰性化しないまま耐性ウイルスが出現していた。

表4. 耐性ウイルス出現症例

No.	ETV開始時						耐性出現までの期間(月)	肝硬変	特徴		
	年齢	性別	腎臓肝	eAe	HBV DNA	ジェノタイプ					
1	44	F	CH	陽性	3.5	C	2	検出せず	80	あり	ラミブジンからの切り替え、トランス上昇しラミブジン+テノホビルに変更
2	57	M	CH	陽性	7.3	不明	陰性化せず	4.3	72	なし	導入時のウイルス量多く、陰性化せず
3	37	M	CH	陽性	9.1	B	陰性化せず	2.2	40	なし	導入時のウイルス量多く、陰性化せず
4	88	M	CH	陽性	4.1	C	1	検出せず	8	なし	進行肝硬変に対して肝移植は化学療法進行、HBVDNA上昇後1ヶ月で肝臓癌で死亡

耐性ウイルス出現の定義はHBVDNAの最低値より2logcopies/ml以上増加することとした

## D. 考察

エンテカビル投与によるHBVDNAの陰性化率は高かった。しかし、少ないながらも長期投与による耐性ウイルスの出現が認められた。

また、肝硬変症例ではウイルス血症がコントロールされていても発癌に注意が必要と考えられた。

## 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

当院におけるトルバプタン投与症例の検討

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** トルバプタンは、バゾプレシンV2-受容体拮抗剤で、2013年10月に「肝硬変における体液貯留」にも保険適応となった新しい利尿薬である。今回腹水を有する肝硬変13例に対してトルバプタンの投与を行い、その治療効果について検討した。病状の進行している3例で、尿量の増加が得られなかった。トルバプタン投与開始1週間後の体重が2kg以上減少した有効例は6例（46%）であった。有害事象については、肝機能、腎機能の増悪例はなく口渇、ふらつき、顕性脳症を伴わない高アンモニア血症など比較的軽度であった。トルバプタンは、肝硬変による難治性腹水に対する新たな治療選択肢となるものと思われる。

研究協力者

塩原 康正 横浜医療センター消化器内科  
野登はるか 横浜医療センター消化器内科  
鈴木 大輔 横浜医療センター消化器内科  
松島 昭三 横浜医療センター消化器内科

A. 研究目的

トルバプタンはバゾプレシンV2-受容体拮抗剤で、電解質排泄の増加を伴わず、過剰な水のみを排泄する水利尿薬である。

2010年10月心不全に対する治療薬として発売され、2013年9月「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」が効能・効果に追加された。難治性腹水症例治療の一選択肢として期待されている薬剤であるが、どのような症例に投与したらよいのか、明確な結論は得られていない。今回少数例ではあるが、当院でトルバプタン投与を行った症例について、その治療効果などを検討した。

B. 研究方法

対象は2010年10月～2013年12月までトルバプタンの投与を行った腹水を有する肝

硬変13例。年齢は38～81歳（平均年齢66.4歳）、男性5例、女性8例。肝硬変の成因はHCV 8例、アルコール3例、原発性胆汁性肝硬変1例、成因不明1例である。

Child-Pugh Bが6例 Cが7例、肝細胞癌合併は4例で、うち2例は門脈腫瘍栓を有するstageIVAの進行例である。食道胃静脈瘤合併例は10例（うち5例は治療があり）、非合併例 3例。入院からトルバプタン投与までの期間は、3日～49日（平均18.4日）。トルバプタンの投与開始量は3.75mg 2例（高齢のため減量）、7.5mg 5例、15mg 6例であった。

治療効果判定については、ベースライン（トルバプタン投与前3日間の平均尿量）から、投与後3日間の平均尿量の増加率が、50%以上の症例をresponder、50%未満の症例をnon-responderとした。non-responderについては、主治医の判断により短期間でトルバプタン投与を中止した。

また、トルバプタン7日間投与後の体重が投与直前より2kg以上減少した症例を有効例、体重減少が2kg未満の症例を無効例とした。

### C. 研究結果

トルバプタン開始後の尿量の変化は、responderが10例（症例1～10）、non-responderが3例（症例11～13）であった。responderの平均尿量は、ベースライン911.0±346.0ml、トルバプタン開始後3日間で2162.0±718.3ml。non-responderの平均尿量は、ベースライン720.0±115.0ml、開始後777.0±131.0mlであった。尿量の増加がみられないため、non-responder 3例中1例は3日で、1例は4日でトルバプタンの投与を中止した。

治療効果は有効6例（症例1～6）、無効7例（症例7～13）であった。有効例の1週間後の体重変化は4.6±2.0kg、ベースラインの平均1日尿量926±304ml、1週間の平均1日尿量1834±383ml。non-responderを除いた無効例4例の体重変化は0.1±1.0kg、ベースラインの平均1日尿量907±300ml、1週間の平均1日尿量2237±498mlであった。

Child-Pugh B 6例中有効例は2例（33.3%）、C 7例中有効4例（57.1%）、血清アルブミン

値が2.5g/dl以上の6例中3例（50.0%）。2.5g/dl未満7例中3例（42.9%）で有効であり、肝予備能が低下している症例、アルブミン値が低い症例でも効果に差はなかった。一方血清クレアチニン値が2.0mg/dl以上の症例では3例中1例（33.3%）のみが有効例であったが、2.0mg/dl未満の症例では10例中5例（50.0%）で有効であった。

血清Na値の変動は、投与前正常範囲（135～145mEq/dl）の5例は、投与1週間後全例正常範囲内、軽度低下（130mEq/dl以上135mEq/dl未満）の4例中2例で正常範囲内まで改善、2例は不変であった。高度低下例（130mEq/dl未満）でも4例中3例で正常範囲内に改善、不変は1例のみであった。

有害事象については、口喝が3例（症例4,8,9）、脱水に起因すると思われるふらつきが2例（症例2,3）、顕性脳症を伴わない高アンモニア血症が2例（症例7,8）であった。肝機能、腎機能の悪化例はなく、重篤な副作用もみられなかった。

表 1. トルバプタン投与症例（1）

症例	年	性	成因	併用利尿剤 (furosemide/spironolactone)	前治療	肝癌	門脈 腫瘍栓	食道胃 静脈瘤
1	59	F	HCV	50mg/25mg	無	無	—	有
2	81	F	PBC	40mg/100mg	CART	無	—	有
3	72	F	HCV	40mg/25mg	無	有	無	無
4	51	M	ALC	20mg/50mg	無	無	—	有
5	80	F	HCV	40mg/50mg	無	無	—	有
6	61	M	HCV	60mg/100mg	無	無	—	有
7	71	F	HCV	40mg/25mg	CART	有	無	無
8	48	M	HCV	20mg/50mg	CART	無	—	有
9	38	F	ALC	40mg/25mg	腹水穿刺排液	無	—	無
10	79	M	不明	80mg/75mg	無	無	—	有
11	80	F	HCV	20mg/-	CART	無	—	有
12	74	M	HCV	20mg/25mg	CART	有	有	有
13	70	F	ALC	20mg/25mg	無	有	有	有

CART：腹水濾過濃縮再静注法

表 2. トルバプタン投与症例 (2)

	年	性	Child-Pugh	Alb (g/dl)	T.Bil (mg/dl)	Creat (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)
1	59	F	B (9)	2.1	0.8	1.18	135.7	5.0
2	81	F	C(10)	2.7	3.6	0.61	125.9	4.7
3	72	F	C(12)	1.9	3.7	0.94	113.0	5.1
4	51	M	C(12)	2.1	5.6	0.79	127.0	3.4
5	80	F	B (9)	2.6	1.1	2.08	134.6	3.9
6	61	M	C(12)	2.8	4.3	0.79	134.2	3.7
7	71	F	B (9)	2.5	0.7	1.32	132.5	4.2
8	48	M	B (9)	2.3	1.4	1.17	133.6	5.2
9	38	F	C(10)	2.1	3.4	0.69	135.3	3.2
10	79	M	B (9)	3.3	0.4	1.00	142.4	4.8
11	80	F	B (9)	2.2	0.5	2.78	136.0	5.4
12	74	M	C(11)	2.6	7.1	4.35	139.9	4.7
13	70	F	C(13)	2.1	5.4	0.71	123.1	5.1

表 3. トルバプタン投与症例 (3)

	年	性	入院からトルバプタン 開始までの期間 (日)	トルバプタン投与開始量 (mg/日)	トルバプタン投与期間 (日)
1	59	F	10	7.5	7
2	81	F	34	15	14
3	72	F	12	15	20
4	51	M	3	7.5	87 (投与中)
5	80	F	8	3.75	39 (投与中)
6	61	M	12	7.5	12
7	71	F	49	15	55
8	48	M	14	15	240
9	38	F	38	7.5	67 (投与中)
10	79	M	20	7.5	7
11	80	F	9	3.75	7
12	74	M	22	15	3
13	70	F	8	15	4