

D. 考察

非代償性肝硬変における腹水、浮腫などの体液貯留の治療としては、安静、塩分制限、利尿剤の投与がまず行われる。トルバプタンは、既存の利尿剤のみでは改善しない難治性腹水に対しても、その効果が期待されている新しい利尿剤である。

トルバプタンの投与を行っても、尿量の増加がみられなかった3症例（non-responder）は、門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌（症例12,13）、腎機能低下（症例11,12）、黄疸（症例12,13）、腹水濾過濃縮再静注を反復して施行している例（症例11）であった。

ループ利尿剤は、低アルブミン血症例では奏功しにくいいため、アルブミン製剤と併用されることが多い。一方、今回の検討で、トルバプタンはアルブミン値が2.5g/dl未満の症例でも半数例で有効であった。低アルブミン血症の症例では、アルブミン製剤を使用する前に、トルバプタンを併用することも選択肢の一つと思われる。

既存の利尿薬のほとんどが、Na排泄型利尿薬であり、低Na血症のために利尿薬を増量できないこともしばしば経験される。トルバプタンは低Na血症を是正する作用があり、低Na血症例はトルバプタンのよい適応である。

副作用については、急激な利尿による脱水が最も懸念される。非高齢者では、口喝を訴える例が多かったが、高齢者では、口喝を感じないためか水分補給が不十分となり、脱水によると思われるふらつきがみられた。また、顕性脳症はみられなかったものの、高アンモニア血症を来した例もあり、脱水や電解質異常に起因した肝性脳症の発症には、十分注意する必要がある。

また、現在のところ、肝硬変でのトルバプタン長期投与例は少なく、治療効果や安全性に関しては今後の検討課題である。

E. 結論

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。しかし現在のところ、長期治療効果については明らかではなく、今後の検討が必要である。

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

当院における急性B型肝炎の発生動向と転帰
～HIV非合併例とHIV合併例との差異について～

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
研究協力者 野崎 雄一 国立国際医療研究センター病院 消化器内科医師
菊地 嘉 国立国際医療研究センター エイズ治療研究開発センター
臨床研究開発部長

研究要旨 2002年1月～2013年6月までに当院で診断された急性B型肝炎症例80例のうち、発症から6ヶ月以上の経過観察が可能であった69例（HIV非合併[non-HIV群]48例、HIV合併[HIV群]21例）を対象とし、慢性化に関する因子についての後方視的検討を行った。背景因子では、性別、年齢、HBV遺伝子型には両群間において有意差を認めなかったが、感染経路としてMSMはHIV群において有意に多く、HBVプレコア・コアプロモーター変異の頻度は、non-HIV群においてのみゲノタイプ（Gt）AよりGt non-Aで有意に多かった。検査値では、血清ALT最高値はnon-HIV群で有意に高かったが、総ビリルビン最高値、プロトロンビン時間最低値、初診時HBV DNA量には有意差はなかった。発症からHBs抗原消失までの日数を比較すると、HIV群が有意に長く（ $P=0.017$ ）、12ヶ月目の慢性化率はnon-HIV群で4.3%（2/46）、HIV群で21.1%（4/19）であった（ $P=0.036$ ）。Gt別の慢性化率（12ヶ月目）は、non-HIV群ではGt Aで4.2%（1/24）、Gt non-Aで4.5%（1/22）、HIV群ではGt Aで33.3%（3/9）、Gt non-Aで10.0%（1/10）であり、HIV群のGt Aにおいて最も高率であった。尚、発症後6～12ヶ月の間にHBs抗原の陰性化する症例が少なからず存在することから、慢性化判定の時期について再検討すべきと考えられた。

A. 研究目的

急性B型肝炎の発生動向については、国立病院機構肝疾患ネットワークのこれまでの詳細な検討の結果、ウイルス性急性肝炎の成因として、B型肝炎ウイルス（HBV）感染が約40%以上を占めていること、特に、2000年以降において欧米型ゲノタイプ（Gt）Aの比率が急増し、年間発症例の40～50%を占めるまでに到っていることが判明している。さらに、厚生労働省研究班の多施設共同研究

により、Gt AによるB型急性肝炎の慢性化率が7～8%と高率であることが報告されていることから、わが国においても全出生児に対するユニバーサル・ワクチネーション、あるいは、青年期におけるセレクトティブ・ワクチネーションの必要性が論じられているところである。また、HBVと感染経路が共通するHIV感染の存在が、急性B型肝炎の病態に影響を与えることは周知の事実ではあるものの、単一施設における検討はいまだ少ない

のが現状である。今年度の分担研究では、当院における急性B型肝炎の発生動向と転帰（慢性化の有無）について、HIV感染の有無に注目して検討した。

B. 研究方法

国立国際医療研究センター病院消化器内科、エイズ治療研究開発センターにおいて、2002年1月～2013年6月までに診断された急性B型肝炎症例80例（HIV非合併群[non-HIV群]59例、HIV合併群[HIV群]21例）のうち、発症後6ヶ月以上経過観察が可能であった69例（non-HIV群48例、HIV群21例）を対象とし、後方視的に検討を行った。

検討項目は、性別、年齢、感染経路、初診時HBV DNA量、HBV遺伝子型（ゲノタイプ（Gt）、プレコア・コアプロモーター変異、血清ALT最高値、総ビリルビン最高値、プロトロンビン時間最低値、HIV群については初診時CD4数、入院期間である。「慢性化」の定義は、「急性肝炎発症から6ヶ月目、12ヶ月目の時点」で、「HBs抗原（CLEIA法）陽性」、もしくは、「HBV DNA（TMA法、アンプリコア定量法、RT-PCR法のいずれか）検出感度以上」とした。

（倫理面への配慮）

個人が特定されることのないよう、データを連結可能匿名化する。患者個人情報の保護には十分留意している。

C. 研究結果

1) 2002年以降2013年までの12年間における急性B型肝炎年間症例数（括弧内はHIV合併例）は、順に9例（2例）、11例（4例）、10例（5例）、4例（0例）、7例（1例）、4例（2例）、7例（3例）、3例（0例）、2例（0例）、3例（1例）、4例（1例）、5例（2例）で、non-HIV群48例、HIV群21例であった。

2) non-HIV群とHIV群との比較：

性別、年齢に有意差なし。Gt Aの頻度は

non-HIV群で52.1%（25/48）、HIV群で47.6%（10/21）で有意差なし。感染経路として、[MSM/Heterosexual/その他]の頻度はnon-HIV群で14/21/13例、HIV群で17/3/1例でMSMは後者で有意に多かった（ $P=0.007$ ）。プレコア・コアプロモーター変異の頻度はnon-HIV群17.8%（8/44）、HIV群12.5%（1/8）で両群間に有意差はなかったが、さらにGtで層別化すると、non-HIV群ではGt AよりGt non-Aにおいて有意に多かった（0% vs 36%： $P=0.004$ ）。また、血清ALT最高値は、HIV群に比してnon-HIV群の方が有意に高かった（ $P=0.017$ ）。

3) 慢性化率の比較：

発症6ヶ月目については、血清ALT値異常率、HBs抗原陽性率、HBV DNA陽性率のいずれに関しても、non-HIV群とHIV群とで有意差はなかったが、発症12ヶ月目でみると、HBV DNA陽性率はHIV群で有意に高い傾向がみられた（22.2% vs 4.4%： $P=0.057$ ）。さらに、Gtで層別化すると、12ヶ月目における慢性化頻度は、non-HIV群：Gt A, 4.2%（1/24）；Gt non-A, 4.5%（1/22）に対し、HIV群：Gt A, 33.3%（3/9）；Gt non-A, 10.0%（1/10）であり、HIV群のGt Aにおいて最も高率であった。また、発症からHBs抗原消失までの日数を比較すると、HIV群の方が有意に長いことが判明した（ $P=0.017$, Log-rank test）。発症12ヶ月目における慢性化に関与する因子を多変量解析で検討すると、血清ALT最高値（ $P=0.028$ ；O.R.=0.999；[0.997-1.000]）、HIV合併（ $P=0.068$ ；O.R.=0.183；[0.030-1.132]）が抽出された（[95%信頼区間]）。

D. 考察

急性B型肝炎はHIV合併により、発症12ヶ月目で評価した慢性化率が有意に高くなり、HBs抗原消失までの日数も有意に延長した。特に、HIV合併のゲノタイプAの場合には慢

性化率が33.3%と最も高かったが、これは、宿主側要因（免疫応答低下）とウイルス側要因（ゲノタイプA）が複合的に作用したためと考えられた。尚、HIV合併の有無に関わらず、発症後6～12ヶ月の間にHBs抗原が陰性化する症例が少なからず存在することから、慢性化判定の時期については再検討すべきと考えられた。

E. 結論

過去12年間における当院の急性B型肝炎の発生動向と転帰について、HIV合併の有無の観点から検討した。慢性化の定義を発症12ヶ月目とすると、慢性化に対するゲノタイプAの関与は、non-HIV群では必ずしも明らかではなく、HIV群においてのみ認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014 Jan;59(1):89-97. doi: 10.1002/hep.26635. Epub 2013 Nov 20.

2) 正木尚彦. ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など. 特集 ウイルス肝炎の新展開. *診断と治療* 101(9): 1375-1380, 2013.

3) 正木尚彦、斎藤英胤、朝比奈靖浩. 鼎談：ウイルス性肝炎はまだなくなるらない. *成人病と生活習慣病* 43(11): 1287-1304, 2013.

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

PBC-AIH overlap症候群の臨床病理学的特徴についての検討

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科部長

研究要旨 原発性胆汁性肝硬変（PBC）-自己免疫性肝炎（AIH）overlap症候群（OLS）の疾患概念や診断基準はいまだ確定していない。今回、OLSの臨床病理学的特徴について検討した。肝生検にてPBCとAIHの病像を同時に認めた症例をOLSと定義した。同じく肝生検にて診断したPBCを比較対象として検討した。病理組織学的分類は新分類を用い、また両群の各種自己抗体の陽性率、合併症について検討した。OLS 7例は全例女性で診断時の平均年齢は69.4歳で、PBC 45例（男女比6：39）の58.3歳に比し有意に高齢であった。OLS 7例のうち5例はPBCと同時期発症、1例はAIH先行、1例はPBC先行で、ステロイド投与がなされていたAIH先行例を除く6例のIAIHG simplified criteriaはdefinite AIHであった。OLSは7例すべてが新分類stage2または3であったのに対し、PBCではstage 1：2以上=11：34であった。病理スコアではHAおよびFにおいてOLSで有意に高値だったが、CA・BDL・OSは両群間で差を認めなかった。血清IgG値はOLSで2921mg/dlとPBCの1785mg/dlに比し有意に高値だった。自己抗体では抗平滑筋抗体の陽性率がOLSで有意に高値だったが、抗核抗体・抗ミトコンドリアM2抗体・抗gp210抗体・抗セントロメア抗体の陽性率に差は認めなかった。OLSの合併症数は平均3.1（2-7）でPBCの平均1.8（0-5）に比し有意に多かったが、癌の合併は両群で差を認めなかった。OLS 7例中4例がステロイド+UDCA併用、2例がUDCA単独治療、1例がUDCA+Beza併用療法を施行されていた。OLSはPBCに比し高齢で診断され、組織学的には肝炎性変化と線維化の高度例が多く、また他の膠原病などの合併症も多かった。

研究協力者

大和 雅敏	金沢医療センター	消化器科
羽柴 智美	金沢医療センター	消化器科
梶 喜一郎	金沢医療センター	消化器科
林 智之	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
丸川 洋平	金沢医療センター	消化器科

概念や診断基準はいまだ確定していない。今回、OLSの臨床病理学的特徴について明らかにするためにPBCとOLSを比較検討した。

B. 研究方法

肝生検にてPBCとAIHの病像を同時に認めた症例をOLSと定義した。同じく肝生検にて診断したPBC 45例を比較対象として検討した。病理組織学的分類は新分類を用い、また両群の各種自己抗体の陽性率、合併症について検討した。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（PBC）-自己免疫性肝炎（AIH）overlap症候群（OLS）の疾患

C. 研究結果

OLS 7例は全例女性で診断時の平均年齢は69.4 (57-78) 歳で、PBC 45例 (男女比6 : 39) の58.3 (19-78) 歳に比し有意 ($p=0.03$) に高齢であった (図1)。OLS 7例のうち5例はPBCと同時期発症、1例はAIH先行、1例はPBC先行で、ステロイド投与がなされていたAIH先行例を除く6例のIAIHG simplified criteriaはdefinite AIHであった。OLSは7例すべてが新分類stage2または3であったのに対し、PBCではstage 1 : 2以上 = 11 : 34であった。病理スコアではHAおよびFにおいてOLSで有意に高値 ($p < 0.01$) だったが、CA ($p=0.11$)・BDL ($p=0.85$)・OS ($p=0.29$) は両群間で差を認めなかった (図2)。血清IgG値はOLSで2921mg/dlとPBCの1785mg/dlに比し有意 ($p=0.03$) に高値だった。自己抗体では抗平滑筋抗体の陽性率がOLSで有意 ($p=0.03$) に高値だったが、抗核抗体・抗ミトコンドリアM2抗体・抗gp210抗体・抗セントロメア抗体の陽性率に差は認めなかった。OLSの合併症数は平均3.1 (2-7) でPBCの平均1.8 (0-5) に比し有意 ($p=0.03$) に多かったが、癌の合併は両群で差を認めなかった (図3)。OLS7例中4例がステロイド+UDCA併用、2例がUDCA単独治療、1例がUDCA+Beza併用療法を施行されていた。

図1. OLSとPBCの比較①

	OLS(n=7)	PBC(n=45)	P値
性別(M:F)	0:7	6:39	0.4
年齢	69.4±6.8	58.3±12.6	0.03
重症度(a:s1)	6:1	36:9	0.59
Clinical stage	4:3:0	39:5:1	
1:2:3	4:3	39:6	0.09
生存:死亡	7:0	32:8	0.24
観察期間(M)	17.9±11.6	116.4±86.7	<0.01

図2. OLSとPBCの比較②

	OLS(n=7)	PBC(n=45)	P値
Scheuer分類(1:2:3:4)	3:2:0:2	33:8:4:0	
1:2-4	3:4	33:12	0.12
新分類(1:2:3:4)	0:6:1:0	11:30:2:2	
1:2-4	0:7	11:34	0.17
CA(胆管炎)	2.14±1.2	1.24±1.3	0.11
HA(肝炎)	2.57±0.5	0.8±0.7	<0.01
BDL(胆管消失)	0.43±0.5	0.56±0.8	0.85
OS(オルセイン陽性顆粒)	0.33±0.5	0.36±0.8	0.29
F(肝線維化)	2.14±0.9	0.82±0.7	<0.01

図3. OLSとPBCの比較③

	OLS(n=7)	PBC(n=45)	P値
Gp210抗体 陽性:陰性	1:5	9:36	0.67
AMA(M2) 陽性:陰性	5:2	36:9	0.46
ACA 陽性:陰性	1:5	18:25	0.24
ANA 陽性:陰性	7:0	32:13	0.11
ASMA 陽性:陰性	3:4	3:37	0.03
IgG(mg/ml)	2292±1036	1785±465	0.03
合併症数	3.14±1.8 (2-7)	1.78±1.8 (0-5)	0.04
癌の合併(有:無)	3:4	6:39	0.99

D. 考察

PBCとAIHは自己免疫機序が深く関与する代表的な自己免疫性肝疾患である。PBCとAIHの病像が同時に、あるいは異時性に共存するOLSの病態については一定の見解が得られていない。またOLSの確定した診断基準もなく、臨床経過や自己抗体、病理組織学的所見などから総合的に判断されることが多い。病理組織学的検討が診断に最も寄与するといわれており、今回は肝生検にてPBC、AIHの病像を同時に認めた症例をOLSと定義した。OLS 7例は全例女性で診断時の平均年齢は69.4歳で、PBC 45例58.3歳に比し有意に高齢であった (図1)。IAIHGのAIH国際診断基準ではAMAと胆管病変が加味されるためAIHと診断されない可能性がある。このためIAIHG simplified criteriaを用いたところ、ステロイド投与がなされていたAIH先行例を除く6例のsimplified criteriaはdefinite AIHと診断された。新分類による病理学的検討では、OLSは7例すべてが新分類stage2または3で、stage1は1例もなかったのに対し、PBCではstage 1 : 2以上 = 11 : 34

とstage1の軽症が約1/4を占めた。過去のOLSについての検討では、interface hepatitisの頻度が比較的高いと報告されているが、新分類における検討でもHAスコアがOLSで有意に高値だった。さらにFスコアにおいてもOLSで有意に高値だったが、CAスコア・BDLスコア・OSスコアは両群間で差を認めなかった(図2)。以上よりOLSは組織学的にAIH的要素が強く、診断時線維化が比較的前進していることが判明した。血清学的検討からは、IgG値はOLSで2921mg/dlとPBCの1785mg/dlに比し有意に高値で、抗平滑筋抗体の陽性率もOLSで有意に高値だった。一方で抗核抗体・抗ミトコンドリアM2抗体・抗gp210抗体・抗セントロメア抗体の陽性率に差は認めなかった。OLSの合併症数は平均3.1でPBCの平均1.8に比し有意に多かったが、癌の合併は両群で差を認めなかった(図3)。以上よりOLSは血清学的にもAIH的要素が強いことが判明した。OLSの治療では診断時からのステロイド+UDCA併用療法が推奨されているが、今回の7例のうち4例で上記治療がなされていた。また2例がUDCA単独治療であったが、うち1例は効果不十分でステロイド併用が予定されていた。UDCA単独治療では経過中に肝機能の増悪を認める症例もあり、慎重な経過観察が必要と思われた。

E. 結論

OLSはPBCに比し高齢で診断され、組織学的には肝炎性変化と線維化の高度例が多く、また血清学的にはAIH的要素が強く、また他の膠原病などの合併症も多かった。今後、症例をさらに集積し、HLA検索なども追加して検討したいと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 吉田真理子, 太田肇, 羽柴智美, 矢野正明, 丹尾幸樹, 丸川洋平. 各種自己抗体および新病期分類から見た原発性胆汁性肝硬変の治療反応性. 第49回日本肝臓学会総会, 東京, 2013.6
- 2) 太田肇, 吉田真理子, 羽柴智美, 矢野正明, 丹尾幸樹, 丸川洋平, 笠島里美, 川島篤弘, 原田憲一, 中沼安二. PBC-AIH overlap症候群の臨床病理学的特徴. JDDW2013, 東京, 2013.10
- 3) 吉田真理子, 太田肇, 羽柴智美, 矢野正明, 丹尾幸樹, 丸川洋平. B型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療例のHBs抗原, HBcr抗原からみた治療予後予測の検討. JDDW2013, 東京, 2013.10

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 α -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 α -2b+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法（以下、PegIFN/RBV/TVR 3剤併用療法）についてその治療効果を検討した。65歳を超える高齢者7例を含む22例にPegIFN/RBV/TVR 3剤併用療法を施行した。22例中21例でテラプレビル投与期間12週間を完遂でき、20例で全治療期間を完遂できた。全体のSVR率は86.4%（19/22）であり、65歳を超える高齢者に限っても85.7%（6/7）と高率であった。高齢者を含めPegIFN/RBV/TVR 3剤併用療法は高い治療効果を得ることができた。

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
合谷 孟	小倉医療センター
正月 泰士	小倉医療センター

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、全例、治療終了後24週目のHCV-RNAの陰性化（SVR）で判定した。脱落例はなかった。

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歳以下を対象としており、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PegIFN/RBV/TVR 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 ³)	16.5 ± 5.0 (9.7-29.8)
eGFR(ml/min/1.73m ²)	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PegIFN/RBV/TVR 3剤併用療法を導入した22例を対象とした。表1に患者背景を

C. 研究結果

表2に治療経過を示す。テラプレビルの投与量を錠数で示しているが、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）から開始した。患者さんの状態を十分に観察し適宜減量した。12週まで2250mg投与を完遂できた症例は7例、1500mgまで減量した症例は12例、1000mgまで減量した症例が2例であった。減量した症例を含むと22例中21例でテラプレビル投与期間12週間を完遂でき、20例で全治療期間を完遂できた。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 α -2b、リバビリンの投与を中止した。

表2. 治療経過

テラプレビルの投与量を錠数で示す

No.	性	年齢	種別	開始	PEG-IFN/RBV												備考
					Telaservir												
					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					投与完遂
2	女	57	TR	TT	9	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					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					投与完遂
7	女	61	初回	TG	9	6	6	6	6	6	6	6					投与完遂
8	女	59	NR	TG	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					投与完遂
10	女	66	初回	TG	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					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	9	6	6	6	6	6				投与完遂
15	女	72	TR	TT	9	6	6	6	6	6	6	6					投与完遂
16	男	60	NR	TT	9	6	6	6	6	6	6	6					投与完遂
17	女	56	TR		9	9	9	9	9	9	6	4					投与完遂
18	女	29	初回	TG	9	9	9	9	9	9	9	9					投与完遂
19	男	67	NR	TG	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					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					投与完遂
22	男	64	TR	TT	9	9	9	9	9	9	9	9					投与完遂

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ベトール休薬もおこなったがすみやかなレベ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。

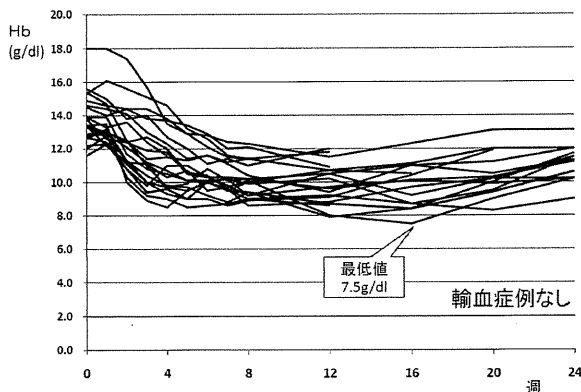


図1. ヘモグロビンの推移

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 α -2a 90 μ 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。

22例中19例（86.4%）がSVRした。65歳を超える高齢者7例に限っても、投与開始5週で中止した症例13を除く6例（85.7%）でSVRしている。

SVRしなかったのは①投与開始5週で中止した症例13 ②HCV-RNA陰性化が8週と遅く、テラプレビル終了後16週でbreakthroughした症例8 ③3週目でHCV-RNA陰性化し、テラプレビル2250mg完遂しながら再燃してしまった症例18の3例のみであった。

表3. ウイルス動態と治療効果

		PEG-IFN/RBV														
		Telaprevir														
性	年齢	初回	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	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
2	女	57	TR	TT	6.6	2.1	2.1	1.9	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
3	男	64	TR	TT	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
4	女	66	TR	TT	5.9	2.0	<1.2	<1.2	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
5	男	60	初回	TT	7.1	2.9	2.2	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
6	女	69	NR	TT	4.9	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
7	女	81	初回	TG	7.6	3.2	2.6	<1.2	(-)	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
8	女	59	NR	TG	6.4	2.6	1.6	<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	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
10	女	66	初回	TG	4.4	1.3	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
11	男	72	TR		5.5	1.7	<1.2	(-)	(-)	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
12	女	54	NR	TG	6.3	3.0	2.2	1.3	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
13	女	67	NR	TG	6.6	2.5	2.1	<1.2	(-)	(-)	(-)				TR	
14	男	64	TR	TT	7	2.5	2.1	1.3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
15	女	72	TR	TT	6.3	2.3	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
16	男	60	NR	TT	7	2.6	1.6	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
17	女	56	TR		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
18	女	29	初回	TG	5.2	1.9	<1.2	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	TR	
19	男	67	NR	TG	7.4	3.1	2.0	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
20	男	56	初回	TT	7.5	2.1	1.6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
21	男	60	初回	TT	6.8	2.9	1.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	
22	男	64	TR	TT	6.3	3.0	2.2	<1.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	SVR	

D. 考察

PegIFN/RBV/TVR 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。

当院でのPegIFN/RBV/TVR 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、22症例中19症例(86.4%)でSVRを達成した。65歳を超える高齢者についても7症例中6症例(85.7%)でSVRしており、高齢者でも十分に効果が期待できる治療と考えられた。

E. 結論

高齢者含む市販後の治療対象者においてもPegIFN/RBV/TVR 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

電子カルテ二次利用によるHBV関連マーカー情報の一元管理について

研究分担者 米田 俊貴 国立病院機構京都医療センター 消化器科医長

研究要旨 B型肝炎再活性化予防ガイドラインを実践するため、電子カルテ情報の二次利用により、処方箋ベースでの症例ピックアップとウイルスマーカーのデータベース化を行い、肝臓専門医から各担当医へのアラートシステムを構築した。システム稼働時にHBs抗原の測定率は89.0%、HBc抗体の測定率は29.4%に過ぎなかったが、稼働6ヶ月でHBs抗原97.6%、HBc抗体85.0%まで改善した。対象症例1,865例中、HBV関連マーカーが3種測定されたのは1,276例で、キャリア30例（2.4%）、既往感染264例（20.7%）が診断された。

A. 背景

免疫抑制療法によるB型肝炎ウイルス（以下HBV）の再活性化を予防するため、厚生労働省研究班および日本肝臓学会から「免疫・抑制化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」（以下ガイドライン）が提示されており、その有効性も検証されている。従って、安全に免疫抑制療法を施行するためには、ガイドラインを遵守することが望まれる。しかし、実際には各担当医への徹底に問題があり、適切なスクリーニング・フォローアップがなされていない。

当院でもガイドラインを徹底させるための体制を協議した結果、電子カルテ情報を二次利用することで症例を絞り込み、マーカー測定状況を肝臓専門医が把握した上で、対応不備時には担当医へアラートを送付するシステムを構築することとなった。

B. 対象・手法

当院は京都市南部に位置する定床数600、外来患者数1,340人/日の医療施設である。39診療科、研修医を含む常勤医師225人による診療体制を有し、外来化学療法センター利用

者は488人/月である。電子カルテシステムは日本アイ・ビー・エム製、カルテ情報二次利用システムはCLISTA!（医用工学研究所製）。

ガイドラインを遵守するための体制構築にあたり、以下の状況を整えた。①電子カルテの処方箋オーダー情報より、免疫抑制療法（定義は後述）実施症例を抽出、②該当症例についてHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBV-DNAの測定結果、モニタリング対象薬の薬剤名、処方日などの情報をデータベースに登録、③肝臓専門医がデータベースを閲覧し、マーカー測定不備を発見した場合、各診療科長へ電子メールにて連絡施行、④監視が必要な症例については血清保存を適宜施行。監視対象薬は厚労省研究班（持田班）の対象に準拠し、i) 標準的化学療法（経口剤単剤による治療、膀胱注入などの局所投与を除外）、ii) 医薬品医療機器総合機構（以下PMDA）データベースに、再活性化のリスクありとして注意喚起されている薬剤、iii) プレドニゾロン換算5mg/kg体重以上のステロイドホルモン剤の2週間以上投与、iv) 作用機序的に免疫抑制作用が想定される分子標的薬、とした。なお、2週間以上の投与がなされるステ

ロイドホルモン剤について、HBs抗原だけは用量を問わず全例測定することを基本とした。ステロイドホルモンの用量は、一連の経過中の最大量をもって、対象是非の判断とした。

毎週の免疫抑制療法施行症例につき、その臨床情報は翌週火曜日に抽出され、提供される。この情報は一次処理を経た上で木曜日にデータベース登録され、週末に肝臓専門医がデータを閲覧し、アラート発行の必要性を決定する。この段階におき、HBs抗原陽性またはHBV-DNA陽性者はHBVキャリア、HBs抗体またはHBc抗体陽性者は既往感染者と分類した。この指示に基づき、さらに翌週の木曜日にメディカルクラークから各診療科長宛に電子メールが発送され、診療科長はその情報を診療科医師に配布することとなった。アラートの種類としては、①抽出全症例についてHBs抗原が測定されていない場合、②監視対象症例についてHBs抗体・HBc抗体が測定されていない場合、③HBVキャリア症例では核酸アナログ投与など適切な診療がなされていない場合、④HBV既往感染症例ではHBV-DNAが適切な間隔でなされていない場合、に分類した。なお、当院では測

定オーダーは各主治医の実施とし、強制オーダーは施行していない。

統計解析はJMP11を使用し、Chi-square検定で判定を行った。

C. 研究結果

2013年3月25日から2014年1月10日までに免疫抑制療法を施行し、スクリーニングの対象になった症例は総計1,840例（男性983、女性857）、年齢8-97歳（平均64.4±14.4歳、中央値67歳）で、年齢分布は図1に示した。2013年6月から12月にかけての1ヶ月あたり新規登録者は平均77人（45-149人）であった。

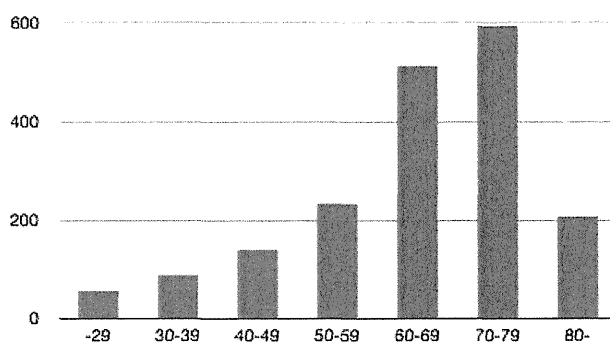


図1. 免疫抑制療法実施全症例の年齢分布

表1. 2013年5-12月における、免疫抑制療法実施症例数、HBVマーカー測定率（データは各月第1週の数値のみを記した）

	症例数	HBs抗原測定率	HBc抗体測定率	HBc抗体測定率 (抗癌剤のみ)
5月	282	89.0	29.4	29.6
6月	189	91.5	40.2	43.2
7月	228	95.6	62.3	77.0
8月	265	92.8	68.7	86.2
9月	275	94.5	70.5	86.4
10月	307	95.1	73.6	92.3
11月	249	94.4	75.9	92.0
12月	241	96.3	79.3	91.7

HBV関連マーカー測定結果が定期的に登録されるようになった、2013年5月初頭におけるHBs抗原測定率は89.0%、HBc抗体測定率は29.4%であり、抗癌剤カテゴリに限ってもHBc抗体測定率は29.6%の低率であった(表1)。各診療科に対して、測定の不備を知らせるアラートメール送付を開始し、5月末をもって既登録症例へのメール発送を終了した。その後は新規登録症例・PMDA登録薬の追加に伴って対象に加わった症例・HBV-DNAのフォローが不完全である症例などにメールを送付し、6ヶ月後にてHBs抗原測定率95.3%、HBc抗体測定率79.5%(抗癌剤カテゴリのみでは94.7%)と改善した。院内におけるHBc抗体測定数を図2に示すが、システム稼働後明らかにオーダー数が増加している。

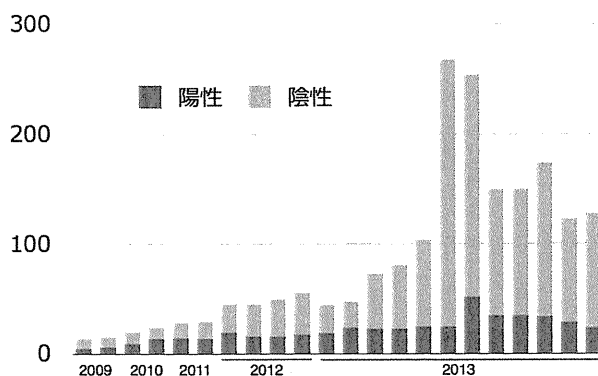


図2. 1ヶ月あたりのHBc抗体オーダー数の推移

2009-2011年は各年前半と後半、2012年は各四半期、2013年は毎月のデータを示した。2009-2012年は合算ではなく、各月あたりの平均を示す。ガイドライン公開後も測定数増加は限定的だが、2013年5月のアラートメール開始後に著しく増加している。

表2. 各臨床科別症例数とHBs抗原、HBc抗体測定率
総数の1%に満たない臨床科はその他にまとめた。

臨床科	症例数	割合	主な使用薬剤	HBs抗原測定率 (%)	HBc抗体測定率 (%)
腫瘍内科	287	15.6%	抗癌剤、分子標的薬	99.7	94.1
呼吸器科	241	13.1%	抗癌剤、ステロイド、分子標的薬	97.6	80.5
消化器科	155	8.4%	免疫抑制剤、ステロイド、抗癌剤、分子標的薬	96.8	88.4
内分泌・甲状腺センター	133	7.2%	ステロイド (多くは生理量)	78.2	18.0
皮膚科	123	6.7%	ステロイド、免疫抑制剤	79.7	51.2
外科	117	6.4%	抗癌剤	99.2	93.2
婦人科	109	5.9%	抗癌剤	100	78.9
腎臓内科	108	5.9%	ステロイド	98.2	81.5
総合内科	108	5.9%	ステロイド、免疫抑制剤	97.3	74.1
泌尿器科	95	5.2%	抗癌剤 (多くは局所投与)	100	31.6
血液内科	69	3.8%	抗癌剤、ステロイド	95.8	78.3
耳鼻咽喉科	66	3.6%	抗癌剤、ステロイド	95.5	61.5
神経内科	58	3.2%	ステロイド、免疫抑制剤	83.8	36.2
呼吸器外科	40	2.2%	抗癌剤	100	80.0
脳神経外科	38	2.1%	抗癌剤、ステロイド	92.1	63.2
整形外科	27	1.5%	免疫抑制剤、生物学的製剤	92.6	51.2
緩和ケア科	20	1.1%	ステロイド	100	40.0
眼科	20	1.1%	ステロイド	100	15.0
その他	26	1.4%		84.6	38.5
合計	1840				

診療科別に測定状況を集計したところ(表2)、調査対象症例を多く登録している診療科は順に腫瘍内科、呼吸器科、消化器科であった。HBs抗原は多くの診療科で高い測定率が見られたが、生理量投与が中心の内分泌・甲状腺センターや血液検査の実施回数が少ない皮膚科で低率であった。

HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の3マーカーが全て測定された症例は1,276例(男性677、女性599)、年齢12-97歳(平均64.4±14.1歳、中央値67歳)であった。このうちキャリア30例(2.4%)、既往感染264例(20.7%)が診断され、病態に応じてガイドラインに従った診療を行った。

3マーカー測定例においてHBc抗体陽性率と患者背景との相関について検討を行った。HBc抗体陽性者は40代までは低率であるが、50代以降増加し、70代以降では全症例の28.4%にのぼった(図3)。性別としては総症例では有意差を持って男性に多く認められたが、年齢層別に解析したところ50代以外では男女間に有意差は見られなかった(図4)。

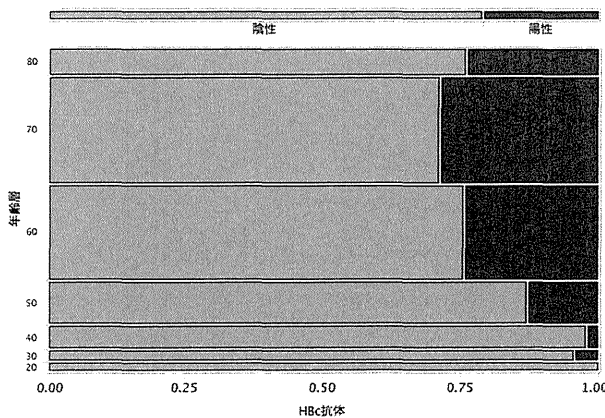


図3. 年齢層別HBc抗体陽性率
バーの太さは各年代における症例数を表す。年齢層が上がるに従ってHBc抗体陽性率は上昇した($p<0.001$)。

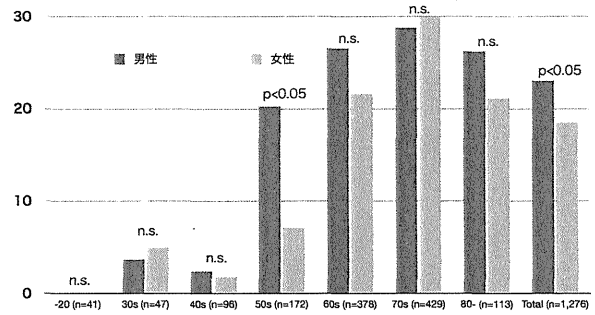


図4. 各年代におけるHBc抗体陽性率の性差
全症例で検討すると、HBc抗体は男性において有意に陽性率が高かったが、年齢層別に解析すると50代以外、特に最も症例数の多い70代では有意差はなかった。

今回スクリーニングを強化したことにより、介入がなされないまま免疫抑制療法がなされていたHBVキャリアを3例を含めて多くの既往感染例が発見された。既往感染のフォロー中、リツキササン併用化学療法で1名、その他の治療中に2名のDNA陽性化例が認識された。

D. 考察

強力な免疫抑制療法の施行に伴い、HBV再活性化のリスクは増加しており、ときに致命的な肝炎を発症する事例も報告されている。予防のためのガイドラインが提示され、持田班による検証ではその有用性も確認されている。しかし、ガイドラインを適切に運用するための最大の課題は、免疫抑制療法を施行する各現場での遵守率をいかに高めるかという点である。この課題に対して各施設で様々な取り組みがなされているとはいえ、医師を啓蒙して意識を高めることは当然の努力ではあれ、全ての担当医が粗漏なくスクリーニング・フォローアップを遂行できるとは限らない。オーダリングの際にチェックポイントを設けるというアプローチでは、単にアラートを表示するだけでは無視にもつながる上、多岐にわたる免疫抑制療法の全てに対応するためには大規模なカルテシステム

の改修が要求される。このため、当院では既存のシステムに多少の手を加えるだけで免疫抑制療法の実態を一元管理し、管理に不備が見られる症例については個別に担当医にフィードバックを行う態勢を構築した。

当院では電子カルテ情報の二次利用システムCLISTA¹を導入しており、各臨床医の権限で患者情報・臨床検査・治療内容などに関わる情報を抽出・解析することが容易となっている。今回、検索アルゴリズムに多少の改修を行うことにより、免疫抑制療法施行症例の基礎情報に加え、HBV関連マーカーの測定結果・使用薬剤・ステロイドの用量などが毎週抽出されるようになった。これらの情報はメディカルクラークの一次処理を経た上でデータベース上へ登録され、前週の免疫抑制療法施行症例について治療内容やマーカー測定状況が一覧できるようになる。この情報を肝臓専門医が定期的に閲覧し、全症例でのスクリーニング実施状況・キャリア例での治療介入の有無・既往感染例でのフォローアップ実態を把握し、ガイドラインからの逸脱があれば院内メールを介してアラートを発送することとした。

過去に医局会などでガイドラインの徹底を呼びかけてきたが、HBs抗原の測定率すら9割に満たず、HBc抗体測定率は3割にも及ばなかった。そこで本システム稼働に伴い、メール発送により注意喚起を行ったところ、HBc抗体測定数は飛躍的に増加し、対象症例中でのマーカー測定不備率も大幅に低下した。さらに、症例登録時点で既に3マーカーが完備している症例、すなわち各診療科主治医が自発的にスクリーニングを完遂しているケースが増加しており、本システムは担当医が受け身で検索を行うのみならず、能動的にスクリーニングに取り組むという効果も発揮している。

診療科別のマーカー測定状況は、各診療科の特性が反映されていた。HBc抗体測定率は、

抗癌剤治療が大多数を占める腫瘍内科・外科で実施が多く、局所投与が多くなされる泌尿器科、あるいはステロイド投与が中心の診療科では用量が少ない症例が多いこともあり実施率が低かった。実施率の高い症例は、抗癌剤全身投与がなされていて4週以内のインターバルで定期的に診療を受けるものであり、逆に実施率が低い症例は、リウマチ性疾患などで受診間隔が長いもの、病状や投薬内容が固定していて採血実施が少ないものに多く認められた。ただ、一般に実施率の低い診療科では、本来測定が要求される症例であってもアラートメールに対する対応が遅れる傾向があり、今後さらに注意喚起を続ける必要性を感じている。

一方、スクリーニングの充実に伴い、どれだけの症例が掘り起こされたかについては、3マーカー完備例中HBs抗原陽性者（キャリア）は2.4%、HBs抗原陰性でHBs抗体またはHBc抗体のいずれかが陽性である既往感染者は20.7%に観察された。このような既往感染者は、明らかな肝疾患罹患歴がない集団でも相当数見られるという報告がなされており、今回は免疫抑制療法がなされる患者集団において同様の知見が得られた。HBc抗体の陽性率は40代以下では低率で、50代以降で次第に増加し、70代以降では1/4以上で抗体陽性が見られた。一方、男女比では全症例では男性にHBc抗体陽性者が多く認められたものの、年代別に解析するとこの傾向は50代にのみ認められ、最も陽性者が多く分布する70代では男女差はなかった。従って、HBc抗体陽性率の男女差についての安易な考察は困難であった。

再活性化予防の意義については広く認められているものとは言え、ガイドラインを徹底することに関しては、多忙な日常診療の傍ら常に意識し続けることは困難である。従って、当院では処方オーダーという診療アウトプットから症例を絞り込み、必要な情報を肝

臓専門医に集約することで、対応不備例について随時注意喚起を行う態勢を樹立した。本システムにより、免疫抑制療法に際してHBVをケアするという共通認識が各医師の間に浸透しつつあることも収穫である。

今後の問題点として、監視対象症例の選択については十分に知見を集積していく必要がある。現在、経口抗癌剤単剤投与についてはPMDAに注意喚起がなされていない場合は対象外としたが、本当に安全であるかの検証はなされていない。分子標的薬は免疫調整作用のある薬剤は監視対象としているが、キナーゼ阻害剤などは監視から外れている。とりわけ問題となるのはステロイドホルモンであり、当院を含めた複数の施設から、少量のステロイド投与で再活性化を見たという報告がなされているが、多くはHBVマーカーが完備しておらず、その頻度や背景については推測の域を出ない。ひとまず、体重あたりプレドニゾン換算0.5mg以上という閾値を設けたが、この基準が妥当であるという根拠は存在しない。本来は、用量を問わず2週間以上の投与がなされる場合は全例スクリーニングを行うように対象を広げるべきではないかと考えているが、補償目的の生理量投与の扱いも含め、今後各臨床現場のコンセンサスを形成していく必要がある。

その他の課題としては、診療アウトプットからのアプローチであるため、アラート発生までにタイムラグが生じてしまう点、治療が終了した症例についてリアルタイム性が損なわれてしまう点、他院からの持ち込み処方がピックアップできない点などが考えられるので細かな工夫を重ねていく必要がある。

最後に、本システムにより管理されていなかったHBVキャリア3例と既往感染からの治療中再活性化3例が発見された。いずれも標準的な治療介入を行い、順調な臨床経過を辿っている。このような、免疫抑制療法実施集団というコホートを把握し、経過を観察し

ていくことで、種々の治療におけるHBV活性化リスクについての前向きな情報が集積されていくものと期待している。

E. 結論

電子カルテ情報の二次利用による、HBV再活性化対策支援システムの有効性が示された。

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B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療経過観察例の
HBs抗原量と肝発癌についての検討

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 B型慢性肝疾患に対するエンテカビル（ETV）治療例のHBs抗原量と肝発癌について検討した。治療前のALT値は 121.5 ± 159.1 IU/Lであり、治療後に83.3%（25/30）がALT<30 IU/Lとなった。HBV-DNA量は6ヶ月以内に73.3%、最終観察時に96.7%が検出感度以下となった。治療開始後にHBeAgセロコンバージョンを2例（20.0%）に認めた。HBsAg<80 IU/mLは2例に認め、内1例は陰性化した。これらの症例は治療開始時のHBsAg量が少なかった。治療後にHBcrAg量<2.9 logU/mLの症例はHBeAg陰性率が高く、HBsAg<80 IU/mLとなる症例を認めた。AFP値は治療後、有意に低下した（治療前: 16.7 ± 40.5 ng/mL、最終観察時: 3.1 ± 2.0 ng/mL）。1例に肝発癌を認めた（治療開始22ヶ月後）。発癌例ではETV治療後にHBV-DNA量は検出感度以下となっていたが、HBsAg量の減少は認めなかった。ETVは高率にALT正常化やHBV-DNA陰性化が期待でき、AFP値も低下させる有効な治療であった。一方、HBsAg陰性化は極めて低率で、HBsAg量が減少しない症例から肝発癌を認めた。今後はHBsAg陰性化を目指した治療法の工夫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，
喜田裕一，久野剛史，田中優作，江崎正哉，
加藤文一朗，浦田 登，後藤百子，水田りな
子，平嶋 昇

いる30例を対象とした。ALT値、HBV-DNA量（real time PCR法）、HBsAg量（CLIA法）、HBcrAg量、AFP値、肝発癌などについて検討した。

C. 研究結果

患者背景は男性20例、女性11例で治療開始時の平均年齢は 51.9 ± 10.3 歳、平均観察期間は 46.4 ± 11.5 ヶ月であった。治療はETVで投与開始25例、ラミブジンからETVへ切り替え5例であった。治療前にHBeAg陽性は10例（33.3%）に認めた。

ALT値は治療前: 121.5 ± 159.1 IU/Lであったが、治療後: 20.6 ± 13.3 IU/Lと有意に低下し（ $p < 0.01$ ）、83.3%（25/30）がALT<

A. 研究目的

当院においてB型慢性肝疾患に対するエンテカビル（ETV）治療がおこなわれた症例でHBsAg量と肝発癌について検討した。

B. 研究方法

当院でB型慢性肝疾患に対し1年以上ETV治療がおこなわれ、HBsAg量が測定されて

30 IU/Lと正常化した。HBV-DNA量は6ヶ月以内に73.3%、24ヶ月観察時に96.7%が検出感度以下となった。HBeAg陰性例は陽性例と比べ早期に検出感度以下となった。治療経過中2例(20.0%)にHBeAgセロコンバージョン(SC)を認めた。SCを認めた症例ではHBsAg量が少ない傾向であった。ETV単独治療25例のなかで、2例(8.0%)がHBsAg<80 IU/mLとなり、内1例(4.0%)は陰性化した。これらの症例の治療開始時検査所見ではHBsAg \geq 80の症例と比べ、ALT値が低値(74.0 \pm 70.7 vs 147.1 \pm 173.3 IU/L)で、HBsAg量が少ない(1176.2 \pm 1648.7 vs 8576.1 \pm 14673.0 IU/mL)傾向であった。治療後にHBcrAg量<2.9 logU/mLである症例はHBeAg陰性率が100%(10/10)と高く、HBsAg<80 IU/mLとなる症例も認めたが、HBcrAg量 \geq 4.0 logU/mLの症例ではHBeAg陰性率は16.7%(1/6)と低く、HBsAg<80 IU/mLとなる症例は認めなかった。AFP値は治療前:16.7 \pm 40.5 ng/mL、治療後:3.1 \pm 2.0 ng/mLと治療により有意に低下した(p<0.01)。

肝発癌を認めた1例を提示する。症例は60歳、女性でHBeAg陰性、ゲノタイプCであった。ETV治療開始後、HBV-DNA量(治療前:6.1 log copies/mL、治療後:<2.1 log copies/mL)は著明に減少したが、HBsAg量(治療前:691 IU/mL、治療後:815 IU/mL)は減少しなかった。AFP値は4 ng/mLと正常値であったが、治療開始22ヶ月後に肝S5に14x12mm大の肝細胞癌(HCC)を認めた。肝前亜区域切除術が施行された。病理組織学的所見はHepatocellular carcinoma, tumor size 1.5 cm in largest diameter, St, im(-), eg(+), fc(-), fc-inf(-), sf(-), s0, n0, vp0, vv0, va0, b0, sm(-), lc(A1F2), pT1N0M0 Stage Iで治癒的切除であった。術後22ヶ月経過しているが、HCCの再発は認めていない。

D. 考察

B型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法の短期目標は、ALT持続正常化、HBeAg陰性かつHBeAb陽性、HBV-DNA増殖抑制であり、長期目標はHBsAg消失である。これまでHBV-DNA量が高値の症例は肝発癌のリスクに関与すると報告されてきたが、最近ではHBV-DNA量が低値であってもHBsAg量が高値の症例からも肝発癌が認められており、HBsAg量が肝発癌のリスク因子として注目されている。

今回の検討からETV治療はALT正常化やHBV-DNA増殖抑制、AFP値低下については極めて有効な治療と考えられたが、一方でSC率が低率でHBsAg消失も1例のみであったことは問題点であった。治療経過中にHBcrAg量が検出感度以下となる症例ではHBeAg陰性率が高く、HBsAgが低値となる症例もみられたが、HBcrAg量が高値ではHBeAg陰性率は低率で、HBsAg量が低値となる症例はみられなかった。このことから、HBcrAg量の測定は検出感度以下でHBeAgやHBsAgの陰性化もしくはHBcrAg量高値では陰性化できないことを予測するのに有意義であると考えられた。

今回、肝発癌を認めた症例はゲノタイプC、HBeAg陰性でETV治療によりHBV-DNA量は検出感度以下となっていたが、残念ながらHBsAg量の低下は認めなかった。このことからHBsAg量を定期的に測定し、低下を認めない症例には肝発癌抑制に向けてのHBsAg陰性化を考慮した治療法を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

ETVは高率にALT正常化やHBV-DNA陰性化が期待でき、AFP値も低下させる有効な治療であった。一方、HBsAg陰性化は極めて低率で、HBsAg量が減少しない症例から肝発癌を認めた。今後はHBsAg陰性化を目指した治療法の工夫が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 平嶋 昇, 小林慶子, 高橋宏尚, 喜田裕一, 久野剛史, 横井美咲, 齋藤雅之, 龍華庸光, 都築智之, 島田昌明, 岩瀬弘明. 原因不明のHBV再活性化を疑う高齢2症例 医療67:70-78:2013.

2. 学会発表

1) 病理組織学的に評価した当院における非アルコール性非B非C型肝炎細胞癌の検討 島田昌明, 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, 平嶋 昇. 第110回日本内科学会講演会 2013.4.13. 東京国際フォーラム

2) 当院におけるB型肝炎慢性肝疾患に対するエンテカビル治療長期経過例についての検討 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 久野剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登, 平嶋 昇. 第17回日本肝臓学会大会 2013.10.11. グランドプリンスホテル新高輪

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

地域連携クリティカルパスを活用したC型肝炎診療における地域医療連携の再構築

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 肝炎対策基本法により、C型肝炎診療に関して医療の均てん化が図られるとともに各都道府県に肝疾患診療拠点病院が設置され診療ネットワークが構築されている。実際的な治療においては基幹病院とかかりつけ医の緊密な連携が重要と考えられ、連携のツールとしての地域連携クリティカルパス（連携パス）が広く活用されている。1型高ウイルス量症例で2剤併用療法では50-60%だった著効率は、テラプレビル3剤併用療法では80%に達した。しかしながら副作用の出現頻度が高く、特に皮膚副作用が高率に出現するため皮膚科専門施設連携とともに治療施設が限定され、診療ネットワークが縮小した。第2世代プロテアーゼ阻害薬シメプレビルは従来の2剤併用療法と副作用の頻度が変わらず、90%近くの奏効率が得られる。シメプレビル3剤併用療法において、連携パスを用いることで国が目指す高い根治率と医療の均てん化の両立が推進されることが期待される。

研究協力者

熊本医療センター 消化器内科
持永嵩恵、古閑睦夫、本原利彦、石井将太郎、
尾上公浩、中田成紀

A. 研究目的

2010年1月に肝炎対策基本法が施行され、C型肝炎診療に関して医療の均てん化が図られるとともに2008年4月より開始された肝炎治療特別促進事業が見直され、各都道府県に肝疾患診療拠点病院が設置され診療ネットワークが構築されている。実際的な治療においては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考えられ、連携のツールとしての地域連携クリティカルパスの有用性と現在の課題と今後の展望について検討した。

B. 研究方法

当院では2008年よりC型肝炎IFN地域連携クリティカルパス（連携パス）を用いて地域医療ネットワークを構築してきた（図1）。連携パスを用いたこれまでの取り組みと成果について時系列に沿って見直し、C型肝炎治療に関する現在の問題点と今後の課題を抽出した。

図1. クリティカルパスを用いた地域医療連携の変遷

