

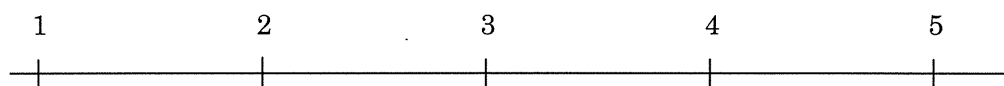
都道府県における肝疾患連携状況の調査

(2). 肝疾患診療における病診連携体制をどの程度の頻度で把握されていますか

- a. 毎年調査・報告を受けている
- b. 数年ごとに調査・報告を受けている
- c. 10年ごとに調査・報告を受けている
- d. 把握体制の構築について、効果的な方法を検討中
- e. その他()

(3). 貴課担当地域の病診連携体制の現状は全体として、どの程度だと思われませんか。

あまり構築されていない 良く構築されている



(4). 肝疾患診療における病診連携体制はどの区分で統一的に推進されるべきと思われますか

- a. 市区町村ごとに進めるべき
- b. 二次医療圏ごとに統一して進めるべき
- c. 都道府県単位で統一して進めるべき
- d. 全国で統一して進めるべき
- e. その他()

(5). 肝疾患診療における病診連携体制はどこが主体となって行われるべきと思われますか

- a. 都道府県行政担当課
- b. 肝疾患専門医
- c. 地域拠点・中核病院
- d. 地域医師会
- e. 保健所
- f. その他()

(6). 肝疾患における病診連携に関してかかりつけ医にどのような依頼を行っていますか。

(重複回答可)

- a. 患者の病状変化の際は専門医療機関に紹介するようお願いしている
- b. 少なくとも年1回は患者を専門医療機関に受診させるようお願いしている
- c. 肝疾患に関する最新知識を得るよう、研修会・講演会への出席をお願いしている
- d. 病診連携クリニカルパス・肝疾患診療手帳の整備・利用を積極的に行うようお願い

都道府県における肝疾患連携状況の調査

- している
- e. その他()
- (7). 肝疾患における病診連携に関して専門医療機関にどのような依頼を行っていますか。(重複回答可)
- a. 肝疾患に関する最新知識を得るよう、学会・研修会・講演会への出席をお願いしている
 - b. 最新の専門治療が可能な体制を確保するようお願いしている
 - c. かかりつけ医への診療支援や病診連携体制の構築・維持するようお願いしている
 - d. 病診連携クリニカルパス・肝疾患診療手帳の整備・利用を積極的に行うようお願いしている
 - e. 診療患者の追跡調査への可能な限りの協力を依頼している
 - f. その他()
- (8). 現在、病診連携を進める際に、支障となっているものは何ですか。(重複回答可)
- a. 病院もしくは診療所の医師の協力が得られにくい
 - b. 病院と診療所の仲立ちをする人員や機関がない
 - c. 連携用のツールが乏しいまたはない
 - d. 財源が確保しにくい
 - e. 保健所の協力が得にくい
 - f. その他()
- (9). 今後、病診連携を進めていく際に、支障となりうるものは何ですか。(重複回答可)
- a. 病院もしくは診療所医師の賛同・協力
 - b. 都道府県内部（外部委託も可）で病診連携を推進する人員の確保
 - c. 連携用のツールの開発
 - d. 財源の確保
 - e. 保健所機能の強化
 - f. その他()
- (10). 病診連携を促進するために貴課が行っている事業はどれですか
- a. 病診連携用のツール（パス、手帳、診療情報提供書など）を作成・配布している
 - b. 病診連携推進を医療機関に勧告し、専用ツール作成を医療機関に促している
 - c. 病診連携推進を市区町村役所に勧告、専用ツール作成を市区町村役所に促している
 - d. 病診連携件数に応じて医療機関に補助金事業を行っている
 - e. 事業として効果的な方法を検討中

都道府県における肝疾患連携状況の調査

f. その他()

(11). 病診連携促進のために貴課が行っている事業の評価はどのようにしていますか

- a. 病診連携用のツール（パス、手帳、診療情報提供書など）の作成状況を確認評価
- b. 病診連携用のツール（パス、手帳、診療情報提供書など）の配布数で評価
- c. 病診連携用のツール（パス、手帳、診療情報提供書など）の実利用数を確認評価
- d. 医療機関からの届け出数で評価
- e. 効果的な評価法を検討中
- f. その他()

(12). 病診連携をより良い方向へ促進するために必要と考えられる事業はどれですか。

- a. 病診連携用のツールの整備・改訂
- b. 病診連携を促す第三者評価機関の構築
- c. 病診連携に対する補助金事業
- d. 保健所が二次医療圏へ関与するシステムを構築する
- d. その他()

6. 他都道府県における病診連携構築状況の視察・認知についてお尋ねします

現在静岡県では肝疾患を含めた7疾病での県の計画が策定されており、2次医療圏単位で県・市の担当課が中心となって病診連携体制を構築、運営しています。特に富士市および富士宮市では肝疾患専門かかりつけ医制度を確立し、地域拠点病院や他疾患のかかりつけ医と、病診連携パスなどを活用した病診連携体制を構築しています。

(1). 静岡県のような他都道府県の病診連携促進施策に興味はありますか

- a. 興味がある
- b. 興味がない
- c. その他()

(2). 他都道府県の病診連携促進施策を視察・見学したことがありますか

- a. ある 視察・見学先()
- b. ない

(3). 他都道府県の病診連携促進施策で参考にしたいことはありますか

- a. ある 内容()
- b. ない
- c. 知らない

都道府県における肝疾患連携状況の調査

(4). 他都道府県の病診連携担当部署との交流状況について

- a. ある 交流先(記載可能な範囲で結構です：)
- b. ない

Ⅱ. 分担研究報告

B 型肝炎からの発癌 HBVDNA 量別の検討

研究分担者：長谷部千登美 旭川赤十字病院 消化器内科 部長

研究要旨 :B型慢性肝疾患においては肝細胞癌が重要な予後規定因子であり、発癌の危険因子予測と発癌予防対策が重要な課題となっている。一般に HBV DNA 量が多いほど発癌率が高いといわれており、抗ウイルス治療によって DNA 量を低下させることが発癌予防対策の一つであると考えられている。しかし、抗ウイルス治療効果や治療経過と発癌率との関係については未だ明確な知見が確立されていない。そこで、B 型慢性肝疾患症例における治療経過と発癌率との関係を明らかにすることを目的として、全国規模でB型慢性肝疾患症例のデータ収集を行い、解析を開始した。本年度は、昨年度までに収集された全国 14 カ所の赤十字病院からの計 1120 症例の臨床データを検討し、臨床的病態・HBV DNA 量などと発癌の関連に関しての解析を行った。

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

本研究の共同研究施設となっている全国 14 カ所の各赤十字病院において加療・経過観察されている、B 型慢性肝炎あるいは B 型肝硬変症例の臨床データを収集して解析する、後ろ向き研究を行う。

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

全国 91 の赤十字病院の中で、主として肝臓専門医が勤務している病院を対象に、通院または入院した B 型肝炎感染者を対象にして、研究方法に記載した内容についてエクセルファイルを作成し、長期経過観察例を収集した結果、14 の施設から計 1120 症例のデータが得られた。症例の診断の内訳は、無症候性キャリア 237 例、慢性肝炎 688 例、肝硬変 118 例であり、発癌症例は 88 例であった。登録症例全体における発癌例と非発癌例を比較すると、発癌例は初診時年齢が高く、肝硬変症例の割合が高く、HCC 家族歴を有する症例の割合が高かった。また、ウイルスマーカーの所見では、発癌例で DNA 値が高く経過中の HBs 抗原力価は低い症例が多かった。無症候性キャリア症例からの発癌症例はゼロであり、発癌率の比較検討には慢性肝炎と肝硬変症例を対象にした。慢性肝炎症例に限ってみると、肝細胞癌の家族歴を有する症例・年齢の高い症例で発癌が有意に多かった。また肝硬変症例をみると、観察開始前の DNA 高値の症例高値例で発癌が有意に多かった。また、全国からの症例収集ができていたので、病態進展などに関する地域差など、新しい観点からの分析も今後すすめていく予定である。

D. 考察

従来、B 型肝炎ウイルスキャリアは我が国では西日本に多く、東日本には少ないことが判明している。しかし、北海道では B 型肝炎ウイルス感染者が多い。これらの本邦における感染に地域差がみられることが、肝発癌率や治療実態にも反映され、地域毎の差がみられる可能性がある。B 型肝炎感染者においては、最終的に非代償性肝硬変に進展したり、肝癌を発症することが生命予後規定因子と考えられるため、全国で病態進展に差がみられ

るか否かの実態を把握することが重要である。また、B 型肝炎患者で肝発癌を防止するために、治療が必要な症例を適切に選択する基準が重要である。

本年度の検討で明らかにされた点として、肝細胞癌の家族歴を有する症例で有意に発癌率が高いという結果は、発癌の高危険群を特定するという意味で大変重要な知見であると考えられる。

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 長谷部千登美他. HBV ジェノタイプ別にみた B 型慢性肝疾患の自然経過および核酸アナログ治療効果の違いに関する検討. 第 49 回肝臓学会総会. 2013, 東京
- 2) 長谷部千登美他. 核酸アナログ治療中の B 型慢性肝疾患症例における HBs 抗原価の推移と肝病態との関連. 第 17 回日本肝臓学会大会. 2013, 東京

3) 核酸アナログ治療中における治療効果と肝発癌に関与する因子についての検討—多施設共同研究—. 第49回肝臓学会総会. 2013, 東京

4) 長谷部千登美他. B型慢性肝炎におけるジェノタイプ別にみた肝病態の性差に関する検討. 消化器病における性差医療・医学研究会. 2013, 大阪

2. 論文

1) sawada K, Hasebe T, Hasebe C, et al. Augmented hepatic Toll-like receptors by fatty acids trigger the pro-inflammatory state of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatol Res.* 2013 Jul9. Doi: 10.1111/hepr.12199[Epub ahead of print]

2) Okita K, Kawazoe S, Hasebe C, et al. Dose-finding trial of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res.* 2013 Mar27. Doi: 10.1111/ hepr.12099 [Epub ahead of print]

3) Ito T, Fujiya M, Hasebe C, et al. Intraluminal duodenal diverticulum with refractory pancreatitis successfully treated by endoscopic diverticulectomy. *Dig Endosc* 2013 ; 25 : 336-7

4) 宮本正之、谷口雅彦、長谷部千登美他. 肝疾患に対する外科治療 肝細胞癌治療の最近の話題. *北海道外科雑誌* 2013 ; 58 : 12-17

5) 長谷部千登美. 高齢のC型肝炎症例に対するインターフェロン治療成績. *日本高齢消化器病学会雑誌* 2013 ; 15 : 25-30

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究においてはとくになし。

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

研究代表者又は研究分担者：中田 良 日本赤十字社医療センター 消化器内科

研究要旨:C型慢性肝炎・肝硬変においては、肝線維化の進行、脾機能亢進により血小板減少が進み、インターフェロンによる抗ウイルス療法の導入や継続、完遂が困難となる。血小板減少症例に対して部分的脾動脈塞栓療法(PSE)や脾臓摘出術を行うことにより有効なインターフェロン治療を実施することの有用性、肝機能改善に及ぼす影響についても retrospective に解析した。PSEまたは脾摘によりSVRが得られた場合、Albの改善や血小板値の持続的な改善が認められた。単変量解析においてはSVR達成におけるIFNやRibavirin投与のAdherenceや脾摘が寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

多施設共同の後ろ向きコホート研究とし、症例登録によるデータベース構築を行う。PSEはコイル法及びスポンゼル法を用い、70%前後の梗塞率を目指す。脾摘は開腹または腹腔鏡下で行う。それぞれ施行後の血小板数の推移と合併症を検討する。脾摘かPSEのいずれを行うかについては、個々の症例で主治医が最適と判断した治療法を選択可能とし、脾摘やPSEを施行する前の値と、治

療施行後1週目と1カ月目の成績を集計する。PSEおよび脾摘後インターフェロン療法における、80%投与率、減量率、副作用と治療効果の検討を行い、長期予後について解析するため、治療終了後の経過観察も行う。(本年度も再度データ収集、統計解析を行い、2013年11月10日までにデータ収集、11月11日から1月10日までを研究期間とした。

C. 研究結果

研究期間中に60症例の登録が得られた。**I. 肝機能の変化についての検討**: 欠損値や治療効果観察中の症例を除き37例につき統計解析を加えた。① PSE/脾摘前② PSE/脾摘後IFN前③ IFN終了後24週での肝機能Alb/T.Bil/PTの推移につき検討した。SVR群では①③の時点での比較でAlb値の有意な改善をみとめたものの、non-SVR群においては不変であった。また、SVR群ではPSEや脾摘により一旦上昇した血小板がIFN終了後も保たれていたのに対し、non-SVR群では再度有意に低下することが判明した。

II. SVRに寄与する因子の検討: 1b high titer 例の内 2 剤併用 (Peg-IFN + Ribavirin) 20 症例につき単変量解析・多変量解析を行った。単変量解析の結果 脾摘の施行、IFN 減量無、Ribavirin 投与 8 割達成が SVR に寄与する因子として抽出されたが、多変量解析では何れも抽出されなかった。

D. 考察

SVR に寄与する因子としては脾摘の施行、IFN 減量無、Ribavirin 投与 8 割達成等臨床的経験に合致する因子が単変量解析により抽出されたが、交絡因子や症例数の制限などにより多変量では有意差を認めなかったと考えられる。

E. 結論

PSE または脾摘により SVR が得られた場合、Alb の改善や血小板値の持続的な改善が認められた。SVR 達成においては IFN や Ribavirin 投与の Adherence, や、脾摘が寄与する可能性が示唆された。

G. 研究発表

2013 年度解析結果を 2014 年第 50 回肝臓学会総会に発表予定である。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき点なし

本邦における急性ウイルス性肝炎の発生状況についての疫学的研究

研究分担者：和田秀一 長野赤十字病院

研究要旨：B型急性肝炎は Genotype A が増加し、感染の経路が変化している。ウイルス性肝炎、特に B 型急性肝炎の発生、蔓延状況、予後を明らかにするために、全国の赤十字病院への急性ウイルス性肝炎疫学調査を行い、本邦における急性ウイルス性肝炎の実態を明らかにし、universal vaccination の妥当性についても検討した。今回平成 23 年～25 年調査について報告する。

A. 研究目的

母子感染、輸血後肝炎の制御により B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアは減少したが、最近本邦では Genotype A の増加など感染の経路が変化し B 型急性肝炎は増加している。本邦における急性ウイルス性肝炎、特に B 型急性肝炎の発生とその蔓延状況、臨床経過を明らかにし、universal vaccination の導入の必要性も検証する。

B. 研究方法

平成 23 年、平成 24 年に引き続き平成 25 年は、同年 11 月に全国 46 施設の赤十字病院あてにアンケート (Excel file) を送付し、平成 25 年 1 月から 10 月までの急性ウイルス性肝炎患者を対象に結果を回収し検討した。

なお、研究にあたっては個人情報の管理に十分留意し、data は全て匿名化した。また、報告された内容は全て通常診療で必要な内容に留めた。なお、本研究の実施にあたっては各医療機関における生命倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

平成 23 年 1 月～平成 25 年 10 月の報告を集計した。平成 25 年 10 月 31 日までに計 21 施設より結果を回収した。A 型急性肝炎は 13 例、

B 型急性肝炎は 95 例、C 型急性肝炎は 11 例、E 型急性肝炎は 11 例の報告があった。

A 型急性肝炎の劇症化はなく、特に目立った傾向はなかった。海外での感染例を 3 例に認めた。

B 型急性肝炎は男性 75 例、女性 20 例と有意に男性例に多く、平均年齢は 37.4 才、最低 16 才最高 69 才であった。Genotype 測定は 78 例に行われ、A39 例、B6 例、C32 例、判定不能 1 例で、A が半数を占めた。感染経路は性行為 57 例、不明 36 例、医療行為 2 例であった。性行為感染では異性間の感染 37 例、同性間の感染 15 例、不明 5 例で、同性間では 15 例中 13 例が Genotype A、異性間では 29 例中 9 例が Genotype A であった。慢性化は Genotype A、C とも 1 例に認められた。劇症化は Genotype A、B、C で各 1 例に認められ、Genotype C の 1 例が死亡している。

(表)

また、Genotype A の感染は東京、大阪、名古屋、福岡、京都、神戸などの大都市で 27 例と多かったが、長崎、松山、長野、岐阜、姫路、松江、鳥取、那須などでも報告があり、全国に蔓延していた。

C 型急性肝炎は針刺し事故による医療者の感染が 2 例、性行為による感染と思われる例が 2 例、劇症化例が 1 例認められた。

E型急性肝炎は国内感染が10例、国外感染が1例で前者では2施設から8例の報告があり、地域的な偏りが見られた。豚内臓肉、鹿生肉、イノシシ生肉、馬刺しの摂取があった。Genotypeを測定した6例ではⅢが3例、Ⅳが3例であった。劇症化を1例に認めた。

表 急性B型肝炎におけるGenotype別感染経路と臨床像

Genotype	A	B	C
症例数	39	6	32
平均年齢	38.6才	41.7才	36.2才
男性(例数)	37(94.8%)	6(100%)	20(62.5%)
感染経路(例数)			
性行為	24(61.5%)	4(66.7%)	20(62.5%)
異性間	9	3	17
同性間	13	0	2
不明	15	2	11
医療行為	0	0	1
劇症化(例数)	1	1	1
慢性化(例数)	1	0	1
抗ウイルス療法(例数)	24	1	12

D. 考察

今回平成25年の急性ウイルス性肝炎を集計し、平成23年、平成24年の結果を合計して検討した。B型急性肝炎に関してはGenotype Aの感染が約半数を占め、特に同性間での性行為感染では86.7%と高率であった。慢性化の比率は高くなかったが、Genotype A、B、Cいずれも劇症化例を各1例認め、本邦でのB型肝炎ウイルス対策を考える上で重要と考えられた。また、Genotype Aの感染は都市部以外にも認められ、全国的な蔓延が示唆され、universal vaccinationの必要性が考えられた。

E. 結論

B型急性肝炎はGenotype Aの頻度が約半数を占め、同性間での性行為感染では特に頻度が高かった。Genotype Aの感染は全国に蔓延していると考えられ、公衆行政上極めて重要な問題と考えられた。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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 (肝炎関係研究分野))
分担研究報告書

慢性肝炎・肝硬変・肝癌の病態解明と各病態および
都市形態別で求められる医療を考慮したクリティカルパスモデル開発のための研究

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療中の肝発癌因子についての検討

研究分担者：折戸悦朗 名古屋第二赤十字病院 消化器内科部長

研究要旨：B 型慢性肝疾患に対し核酸アナログ治療が行われているが、HBV DNA が十分抑制されている患者においても、肝発癌がみられるのが実情であり、核酸アナログ治療中の肝発癌因子は未だ十分には解明されていない。日本赤十字病院肝疾患ネットワークのデータを集積し、核酸アナログ治療中の発癌因子を検討した。多変量解析の結果、治療中の肝発癌に寄与する因子は、治療前の病態が肝硬変であること、および治療期間が短いことが有意となった。また慢性肝炎例では HBV DNA 陰性かつ HBsAg<100IU ではまったく発癌が見られなかったが、肝硬変例では治療効果が十分であっても同様な発癌率を認めた。治療期間がまだ短い例や、肝硬変症例においては、核酸アナログ治療中であっても、依然として発癌が稀ではないため、十分な観察が必要であることが示された。

A. 研究目的

B 型慢性肝疾患患者に対する核酸アナログ治療における、HBs 抗原量を含めた各種因子と治療効果および治療中の肝発癌との関係についての多施設共同研究。

B. 研究方法

日本赤十字病院肝疾患ネットワークの各施設から、核酸アナログ治療中の症例についての、治療前、治療中の患者データを集積し解析した。治療前および治療開始 1 年以内に肝癌を発症した例は除外した。各患者の治療前および最終治療中の肝機能、血小板、B 型肝炎ウイルスマーカーなどのデータについて、肝発癌と関連する因子について、単変量および多変量解析を行った。

C. 研究結果

治療中の肝発癌に関与する因子の解析では、単変量では病態、核酸アナログ治療期間、血小板数、年齢が有意となったが、多変

量解析では、肝硬変と治療期間が有意となった。すなわち治療前の病態が肝硬変である場合は、その治療効果にかかわらず慢性肝炎例に比べて有意に発癌していた。逆に慢性肝炎においては、ウイルスが十分抑制されれば発癌は見られないことも判明した。また治療期間についても、約 4 年よりも短い場合には、有意に発癌率が高くなることも判明した。

一方慢性肝炎例においては、HBV DNA が陰性化しかつ HBs 抗原量も 100 IU/mL 以下にまで抑えることができた症例では 1 例も発癌しておらず、核酸アナログ治療が非常に有効であれば発癌は十分抑制されることが示された。

D. 考察

今回、日本赤十字病院肝疾患ネットワークの協力を得て、核酸アナログ治療中の肝発癌に関連する因子を解析した。その結果、治療前から肝硬変であること、および治療期間が 51 か月未満であることが、有意な因子であ

ることが示された。

B型慢性肝疾患における核酸アナログ治療の最終目標をどこに設定すればよいのかが問題となっている。ALTの正常化やHBe抗原のセロコンバージョンが以前は目標とされていたが、血中のHBV DNA量が多いほど発癌率が高いことが以前報告されてからは、HBV DNAの陰性化が目標となった。しかし実際の治療患者においては、ALT正常、HBe抗原セロコンバージョン、HBV DNA陰性化を達成した症例からも発癌している。今回の検討の結果、慢性肝炎例においては、上記の効果の他にさらにHBs抗原量の低下まで達成できれば、発癌が非常に抑制されることが判明した。しかし肝硬変例においては、治療効果にかかわらず発癌率が高く、しかも治療開始後約4年以内ではかなり高い発癌率があることが判明し、十分な経過観察が重要であることが示された。

E. 結論

多施設共同研究の結果、慢性肝炎に対する核酸アナログ治療の有用性、肝発癌抑制効果が示された。しかし既に肝硬変まで進展してしまっている症例に対しては依然として発癌が見られるため十分な観察が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

シンポジウム：B型肝炎—概念の変遷とその臨床的意義：核酸アナログ治療中における治療効果と肝発癌に関与する因子についての検討—多施設共同研究折戸悦朗、長谷部千登美、泉並木第49回日本肝臓学会総会、東京、平成25年6月6-7日

パネルディスカッション；B型肝炎治療

の最前線：B型慢性肝炎に対するPeg-interferon単独およびSequential療法の治療効果黒崎雅之、折戸悦朗、泉並木第17回日本肝臓学会大会、東京、平成25年10月9日～10日

Risk Factors Associated with Development of Hepatocellular Carcinoma during Nucleotide Analogs Therapy for Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. Etsuro Orito, Chitomi Hasebe, Masayuki Kurosaki, Atsunori Kusakabe, Yukio Osaki, Namiki Izumi The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington DC, USA, November 1-5, 2013.

当院におけるB型急性肝炎40例の臨床的特徴と劇症化予防に対する核酸アナログ投与の有効性についての検討日下部篤宣、金本高明、鈴木祐香、柴田俊輔、野尻優、吉峰崇、藤田恭明、野村智史、蟹江浩、坂哲臣、山田智則、澤木明、林克巳、折戸悦朗第40回日本肝臓学会西部会、平成25年12月6-7日、岐阜

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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 (肝炎関係研究分野))
分担研究報告書

「慢性肝炎・肝硬変・肝癌の病態解明と各病態および
都市形態別で求められる医療を考慮したクリティカルパスモデルの開発のための研究」 分担研究

切除不能進行肝細胞癌に対する分子標的治療の予後予測に係る研究
—観察研究 および biomarker 探索研究—

研究分担者：大崎往夫 大阪赤十字病院 消化器内科部長

研究要旨：切除不能肝細胞癌に対する分子標的薬治療が導入されて4年以上が経過したが、その有効率は必ずしも高くはなく、他方重篤な有害事象が多く報告されている。同療法を行う良好な対象を明らかにすることは不必要な投薬を回避し有害事象を避けるのみならず医療経済的にも意義のあることと思われる。参加施設におけるこれまでの投与例を集積し、都市形態別の投与の現状を分析する。全体として効果と有害事象の予測に関わる宿主および腫瘍諸因子に関して retrospective に解析検討する。また今後投与する症例を登録し Prospective にも同様の検討を行う。同時に付随研究として、可能な症例においては生検組織を用いて効果予測と有害事象発現を予測し得る biomarker の探索的研究を行う。結果として個体、腫瘍の状態に基づく進行肝細胞癌に対するテーラーメイド治療の確立を展望する。

A. 研究目的

切除不能肝細胞癌に対する分子標的治療を集約し、その効果と有害事象発現を予測し得る因子を明らかにする。付随研究としてこれらを予測し得る biomarker を探索研究する。結果として進行肝細胞癌に対するテーラーメイド医療の確立を展望する。

B. 研究方法

参加施設におけるカルテ調査結果をもとに、これまで分子標的薬治療を施行した症例に関して、患者背景、血液検査データ、画像所見を集約し効果予測、予後予測、有害事象発現に関わる因子を retrospective に解析検討する。また可能な症例においては、付随研究として腫瘍組織の包埋切片から RNA, DNA を抽出しそれぞれ効果に関わる遺伝子群の定量的測定、体細胞変異解析を行う。

本研究の実施にあたっては、ヘルシンキ宣言、厚生労働省「疫学に関する倫理指針」、

厚生労働省・文部科学省・経済産業省の三者合同「ヒトゲノム遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。全ての集計データは連結可能匿名化する。

C. 研究結果

各施設にて倫理委員会の承認を得て、14施設 489 例の症例データが集積された。生存解析の可能な 465 例のうち、画像効果判定の可能な 316 例につき統計解析を行った。

患者背景

全 465 例の内訳は

性別；男性：女性：376：89

平均年齢：71 歳 (37-90 歳)

ウイルスマーカー：HBV+：75 例，HCV+：272

例門脈浸潤：110 例

ECOG Performance Status：

0/1/2=350/101/14 例

Child Pugh:A/B/C=377/85/3 例

BCLC A/B/C/D=4/163/295/3 例
治療前腫瘍マーカー（中央値 [最小値 - 最大値]）

AFP: 137 ng/ml (1.9-146000)

DCP 651 mAU/ml (9-1685300)

前治療 TACE391 例, RFA:232 例, 手術 92 例
効果判定: 上記の中でデータ不十分の症例を除外し、効果判定が modified RECIST で判定可能な 316 例についての治療効果は下記の通りである。

CR/ PR/ SD/ PD=4/ 51/ 136/ 125 例

奏効率 17.4%、腫瘍制御率 60.4%

PR 以上の画像効果と関連した治療前因子として、単変量にて女性、LDH 正常範囲内、DCP500 未満、治療開始 1 カ月後の 20% 以上の AFP の低下が抽出され、多変量解析にて、女性 (odds ratio [OR], 2.876; 95% confidence interval [CI], 1.350-6.123; P=.001) および AFP の低下 (OR, 1.982; 95% CI, 1.026-3.829; P=.042) が良好な画像効果の独立した予測因子として抽出された。男女で差があったため、その背景因子につき詳細に調査を行ったが、女性のほうが PS が低く高齢で低体重の患者が多く体重当たりの sorafenib 開始量は女性のほうがむしろ少ない結果であった。

生存解析

全症例の予後調査を行い、全生存期間に寄与する因子の解析を行った。全生存期間は sorafenib 投与開始日から死亡あるいは最終受診日までの期間と定義した。解析対象因子は、年齢、性別、ECOG-PS, Child-Pugh grade, 開始量, 腫瘍占拠率, 門脈腫瘍栓有無, BCLC stage, 転移有無, ALT, AST, ChE, Alb, T-Bil, LDH, ALP, 腹水有無, AFP, DCP など、腫瘍因子、患者因子、肝機能などである。

単変量解析にて、腫瘍占拠率 50% 以上, 腹

水あり, 転移有無、骨転移あり, 門脈腫瘍栓あり, T-Bil 1 以上、ChE140 未満, DCP: 500 以上、LDH240 以上が予後不良因子と考えられた。

多変量解析にて、男性、腹水あり、骨転移あり、DCP 高値、ChE 低値、LDH 高値の 7 項目が独立した予後不良因子として抽出された。

D. 考察

海外における諸報告に比べて本邦での sorafenib 投与症例は高齢であり、前治療として TACE を繰り返してきた症例が多いことがこれまでに指摘されてきたが、本検討でもそれに違わぬ結果であった。また、企業の実施した特定使用成績調査の結果と患者背景に明らかな差異は認めていない。本研究の対象はがんに特化した病院ではなく救急医療や地域医療を担う各地域の基幹病院を中心としており、本研究の患者対象は比較的偏りのない日本の実臨床を反映していることが推察される。

これまでに肝癌に対する分子標的治療薬 sorafenib の予後因子については多数の報告がなされてきており、本検討における 465 例での解析結果でもそれらと同様「低い肝予備能」「門脈浸潤」「腫瘍マーカー高値」などが独立した予後不良因子として抽出された。今後 Child 分類別、癌の stage 別の解析や、SHARP 試験で除外基準となった高齢者や血小板低値症例の解析などを行うことで、sorafenib を投与すべき対象をより明確に示していくことが望まれる。また、PR 以上の効果を認めた症例が一定数あり、それらの患者背景および遺伝子検索を行うことで、sorafenib 奏功例の特徴をつかむことが期待できる。

E. 結論

全国赤十字病院における肝癌分子標的治療の実態が明らかになった。肝予備能および腫瘍因子が予後規定因子となり得ると考えられた。今後さらに詳細な検討が望まれる。

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

本検討の中間解析結果につき、下記国内外の学会および研究会にて発表を行った。

- ① The 7th International Liver Cancer Association Annual Meeting (ILCA) Poster Presentation (2013/9)
- ② 第11回日本臨床腫瘍学会総会 (2013/8)
- ③ 第8回日本肝癌分子標的治療研究会ワークショップ (2013/6)
- ④ 第49回日本肝癌研究会 シンポジウム (2013/7)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特になし

肝細胞癌治療後の C 型肝炎に対するインターフェロン療法を施行した 122 症例の検討 — 全国赤十字病院肝疾患ネットワークによる調査結果 —

研究分担者：上甲康二 松山赤十字病院 肝臓・胆のう・膵臓内科

研究要旨：全国赤十字病院肝疾患ネットワークにて肝細胞癌 (HCC) 治療後に C 型肝炎に対してインターフェロン (IFN) が投与された 122 症例について、再発率と生存期間に及ぼす因子の検討を行った。再発抑制に関与する因子は、HCC 治療法 (切除)、IFN 投与前の血小板と AFP、IFN アドヒアランス、および IFN 投与終了時の AFP であった。多変量解析では IFN 投与終了時の AFP が独立した因子として抽出された。生存期間延長に関与する因子は、IFN アドヒアランス、IFN 治療効果 (SVR)、IFN 投与前の ALT と AFP、IFN 投与終了時の AFP、無再発であった。多変量解析の結果は「無再発」が独立した因子として抽出された。また、再発と生存期間に IFN アドヒアランスは関与するものの RBV アドヒアランスの関与はなかった。IFN は抗ウイルス効果のみでなく抗腫瘍効果などによっても再発抑制や生存期間改善に関与している事が示唆された。

A. 研究目的

肝細胞癌 (HCC) 治療後の抗ウイルス療法は再発抑制や生存期間延長に有効とするレポートが多くみられ、実際に広く施行されているにもかかわらず、HCC は依然として再発が高率で予後不良の疾患である。HCC 治療後のインターフェロン (IFN) 療法の問題と限界を明らかにするために、HCC に対する根治的治療後に C 型肝炎に対して IFN 療法が施行された症例を、全国赤十字病院肝疾患ネットワークにおいて多施設共同で調査研究し、HCC 再発抑制や生存期間の延長に関与する因子の解析を行った。

B. 研究方法

全国赤十字病院ネットワークで集計された HCC 治療後に IFN 療法が施行された 122 症例 (表 1) について、生存期間や 1 回目～3 回目の HCC 再発までの期間に及ぼす因子について検討した。検討項目としては、腫瘍因子として HCC の数・大きさ・ステージ、HCC 治療後 (IFN 投与前) の腫瘍マーカー、HCC

治療法 (切除・RFA・TAE)、IFN 投与前の肝機能検査結果、IFN/リバビリン (RBV) アドヒアランス、IFN の治療効果 (Sustained Viral Response (SVR)・Non Responder (NR)・Transient Responder (TR))、IFN 治療後の肝機能検査結果・腫瘍マーカーを選択した。これらの検討事項について、統計ソフトは JMP ver. 9.0.2 を使用し、カプランマイヤー法とコックス比例ハザード生存モデルにて解析した。

表 1. 患者背景

	n=122
年齢 (years)	66(43-82)
性別 (男/女)	90/32
Genotype (1/2/不明)	88/28/6
HCV RNA (high/low/不明)	94/16/12
ALT (IU/L)	65(14-201)
AFP (ng/mL)	27.6(2.2-417)
血小板 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	13.6(5.8-32)
Stage (I/II/III/IV/不明)	37/32/11/0/32
Child-Pugh (A/B/C/不明)	91/8/1/22
IFN 単剤/RBV併用	25/97
IFN 治療期間 (週)	33(1-60)
Op/ RFA /TAE/PEIT	18/89/10/1

B. 研究結果

122 症例のうち SVR は 39 症例 (32%) であった。初回再発を抑制する因子としては、IFN 治療効果 (SVR もしくは NR 以外)、HCC 治療法 (切除)、IFN 前血小板 8 万 /mm³ 以上、IFN アドヒアランス (80% 以上)、IFN 後の AFP15 ng/ml 未満が有意であったが、多変量解析では IFN 後の AFP15 ng/ml 未満が独立した因子として抽出された (表 2)。

表2. HCC初回治療から初回再発までの期間に関する因子

予後因子	単変量			多変量 P value
	HR	95% CI	P value	
腫瘍数1個	0.76	0.41~1.51	0.4124	
腫瘍径2cm以下	1.04	0.63~1.77	0.8728	
Stage I	1.16	0.66~2.05	0.5985	
RFA単独	1.23	0.77~2.00	0.3970	
TACE+RFA	0.88	0.45~1.59	0.6866	
切除	0.48	0.20~0.99	0.0459*	0.8986
Child Pugh A	0.90	0.44~2.18	0.8050	
血小板8万以上	0.20	0.09~0.47	0.0007*	0.0536
ALT50未満(IFN前)	0.63	0.36~1.06	0.0848	
AFP20未満(IFN前)	0.68	0.39~1.26	0.2145	
SVR	0.50	0.29~0.84	0.0074*	0.8603
NR以外(SVR+TR)	0.60	0.37~0.97	0.0363*	0.8311
ALT30未満(IFN後)	0.62	0.34~1.10	0.1012	
AFP15未満(IFN後)	0.39	0.21~0.74	0.0046*	0.0222*
RBV80%以上	0.72	0.40~0.31	0.2820	
IFN80%以上	0.43	0.24~0.75	0.0029*	0.7493

Kaplan-Meier法では HCC 治療法以外有意差を認めた (図 1)、また IFN アドヒアランスは再発率を低下させてが、RBV アドヒアランスには関連がなかった (図 2)。IFN 後 2 回目の再発を抑制する因子としては、IFN 治療効果 (SVR もしくは NR 以外)、IFN 前の血小板 8 万 /mm³ 以上、IFN アドヒアランス、IFN 後の AFP 15 ng/ml 未満が有意であったが、HCC に対する初回治療法の関与はなかった (表 3)。IFN 後 3 回目の再発を抑制する因子としては IFN 治療効果 (SVR もしくは NR 以外) のみが有意であった (表 4、図 3)。

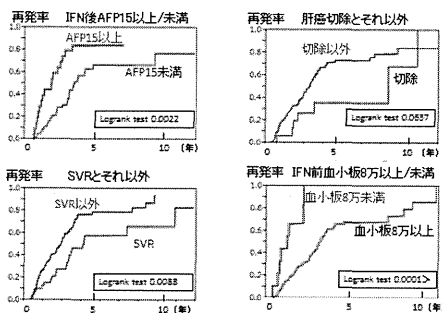


図1. IFN後AFP、HCC治療法、SVR、IFN前血小板と初回再発率

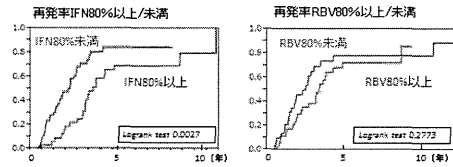


図2. IFNアドヒアランスとRBVアドヒアランスと初回再発率

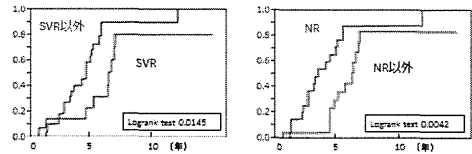


図3. IFN治療効果と3回目再発率

表3. HCC初回治療から3回目再発までの期間に関する因子

予後因子	単変量			多変量 P value
	HR	95% CI	P value	
腫瘍数1個	0.63	0.30~1.41	0.2451	
腫瘍径2cm以下	1.34	0.68~2.61	0.4080	
Stage I	1.03	0.53~2.01	0.9394	
RFA単独	1.66	0.89~3.19	0.1142	
TACE+RFA	0.66	0.31~1.30	0.2367	
切除	0.22	0.01~1.06	0.0617	
Child Pugh A	0.48	0.20~1.45	0.1766	
血小板8万以上	0.27	0.10~0.84	0.0256*	0.5577
ALT50未満(IFN前)	0.79	0.36~1.57	0.4966	
AFP20未満(IFN前)	0.80	0.39~1.68	0.5366	
SVR	0.48	0.23~0.95	0.0367*	0.7489
NR以外(SVR+TR)	0.56	0.29~1.06	0.0749	
ALT30未満(IFN後)	0.37	0.59~3.14	0.4562	
AFP15未満(IFN後)	0.33	0.12~0.86	0.0236*	0.6330
RBV80%以上	0.56	0.22~1.35	0.2005	
IFN80%以上	0.20	0.08~0.49	0.0003*	0.4894

表4. HCC初回治療から3回目再発までの期間に関する因子

予後因子	単変量			多変量 P value
	HR	95% CI	P value	
腫瘍数1個	1.07	0.43~3.24	0.8906	
腫瘍径2cm以下	1.58	0.69~3.95	0.2895	
Stage I	1.51	0.69~3.46	0.3063	
RFA単独	1.82	0.86~4.02	0.1154	
TACE+RFA	0.53	0.20~1.25	0.1540	
切除	0.26	0.02~1.77	0.2467	
Child Pugh A	1.05	0.30~6.59	0.9515	
血小板8万以上	0.50	0.20~1.52	0.2014	
ALT40未満(IFN前)	0.58	0.21~1.36	0.2205	
AFP20未満(IFN前)	0.58	0.25~1.43	0.2286	
SVR	0.35	0.15~0.81	0.0131*	0.2551
NR以外(SVR+TR)	0.34	0.15~0.73	0.0058*	0.3064
ALT30未満(IFN後)	0.55	0.33~2.67	0.9237	
AFP15未満(IFN後)	0.43	0.59~8.24	0.1682	
RBV80%以上	0.44	0.12~1.57	0.1621	
IFN80%以上	0.42	0.16~1.04	0.0609	

次に生存期間延長に関する因子について検討を行ったところ、IFN 治療効果 (SVR もしくは NR 以外)、HCC 再発のないこと、IFN 治療前の ALT40U/l 未満、IFN 治療後の血小板 8 万 /mm³ 以上、IFN 治療後の AFP 15 ng/ml 未満が有意であった (表 5)。多変量解析の結果は「HCC 再発のないこと」が独立した因子として抽出された。Kaplan-Meier法ではいずれの項目にも有意差を認めた (図 4)。IFN アドヒアランス 80% 以上は生存率

を改善させたが、RBV アドヒアランスの関与はなかった (図5)。

表5. 生存期間に関する因子

予後因子	単変量			多変量 P value
	HR	95% CI	P value	
腫瘍数1個	0.50	0.17~1.84	0.2749	
腫瘍径2cm以下	0.88	0.30~2.71	0.8217	
Stage I	1.99	0.50~4.16	0.5335	
RFA単独	1.14	0.42~3.36	0.8007	
TACE+RFA	1.19	0.23~3.50	0.7654	
切除	0.45	0.02~2.25	0.3851	
Child Pugh A	0.24	0.07~1.06	0.0583	
血小板8万以上	0.24	0.08~0.86	0.0308*	0.0534
ALT40未満(IFN前)	0.16	0.01~0.81	0.0221*	0.1818
AFP20未満(IFN前)	0.65	0.23~2.10	0.4499	
SVR	0.10	0.02~0.40	0.0002*	0.6620
NR以外(SVR+TR)	0.18	0.06~0.51	0.0012*	0.6239
ALT30未満(IFN後)	0.23	0.03~1.04	0.0558	
AFP15未満(IFN後)	0.43	0.02~0.59	0.0365*	0.0797
RBV80%以上	1.41	0.30~7.45	0.6604	
IFN80%以上	0.20	0.03~0.90	0.0218*	0.0952
再発なし	0.01>	0.24~0.24	0.0002*	0.0282*

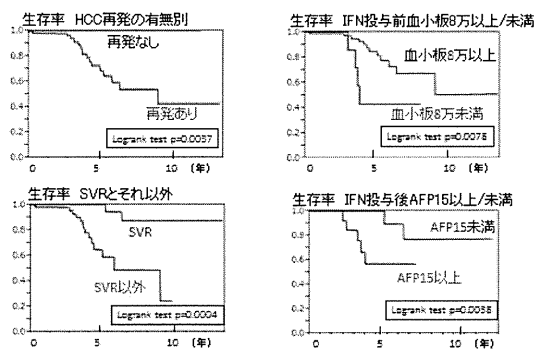


図4. 再発の有無、IFN前血小板、SVR、IFN後AFPと生存率

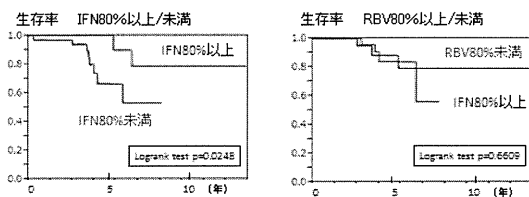


図5. IFNアドヒアランスとRBVアドヒアランスと生存率

D. 考察

今回の検討は HCC 治療後に IFN 療法が施行された症例のみを対象としているため、IFN 投与群と IFN 非投与群での治療成績や、IFN 治療効果の NR / TR 群と IFN 非投与群とを比較した場合の再発抑制効果や予後改善効果については不明である。しかし SVR と NR 群を比較した結果からは、SVR が再発抑制や生存期間延長に必須であることには間違いなく、今後もより SVR 率の高い抗ウイルス療法を HCC 治療後に適応していく必要がある。一方、確かに有意ではあるものの SVR が HCC 再発を

著しく抑制しているとは言い難い。今回の検討でも SVR 群においても 5 年で 60% の症例で再発がみられた。さらに再発を抑制する治療法を確立する必要があると思われる。

IFN アドヒアランスは再発抑制と生存率改善の両者に関与していた。しかし、IFN アドヒアランスや RBV アドヒアランスは比較的肝の線維化が少ない症例で維持されやすいため、アドヒアランスと再発率 / 生存率の関連をみているのか、肝の線維化の程度と再発率 / 生存率の関連を見ているのか判別しにくい。しかし、再発抑制や生命予後改善に IFN アドヒアランスのみが関与して RBV アドヒアランスが関与しなかったことから、IFN の抗ウイルス作用だけでなく、抗腫瘍効果などが治療成績に関与した可能性も考えられる。今後、HCC 治療後に IFN を使用しない Direct acting anti-viral agent (DAA) のみによる抗ウイルス治療が施行される症例が増加するものと考えられる。SVR 率の向上は肝機能の改善により間違いなく生存期間の延長につながると考えられるが、DAA には IFN のような抗腫瘍効果は期待できないため、DAA により得られた SVR 群と IFN による SVR 群での再発抑制効果の比較検討が必要と考えられる。生存率の大幅な改善のためには、場合によっては、HCC 治療後のアジュバント療法としては DAA と IFN の両者を含む治療プロトコルが第 1 選択となり得るのかもしれない。

再発を抑制する因子として「IFN 治療後の AFP15 以下」が、生存に寄与する因子として「再発のないこと」が独立した因子として抽出されたが、これは HCC 治療時の肝の状態、HCC 治療の根治性、IFN 効果などの全ての要素が総合して反映しているものと考えられる。

E. 結論

HCC 治療後に C 型肝炎に対して IFN 療法