

## 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、全国 14 カ所の赤十字病院から、計 1120 症例の臨床データを収集し、臨床的病態・HBV DNA 量などと発癌の関連についての解析を行った。

### 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

これらの検討により、我が国で問題となっている B 型肝炎ウイルス感染者からの肝発癌の全国規模における実態を把握し、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対策立案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 型慢性肝疾患症例の臨床データを収集して解析する、後ろ向き研究を行った。

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した。

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) を収集した。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った。

(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への守秘義務、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した (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た。

### 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 82 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とした。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。病態進展の地域差に関しては、これまでに収集されたデータからは明らかな差は見いだせていないが、今後さらに経過観察をした上で詳細な分析を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、非代償性肝硬変への進展や肝癌発症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。

これまで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) 長谷部千登美他. ウイルス性肝炎に対する医療費助成制度—北海道における現状とさらなる充実をめざして— 第 38 回日本肝臓学会東部会ワークショップ 5. 肝炎ウイルス検診と医療連携および公的医療費助成制度の現状と問題点. 2009, 東京.
- 2) 長谷部千登美、正木尚彦. 肝拠点病院網と肝診療均てん化の現状課題. 第 15 回日本肝臓学会大会パネルディスカッション 5 司

会. 2011, 福岡.

3) 長谷部千登美他. 核酸アナログ治療中のB型慢性肝疾患におけるHBs抗原低下症例に関する検討. 第48回日本肝臓学会総会. 2012, 金沢

4) 長谷部千登美他. 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. 第15回日本高齢消化器病学会. 2012, 青森

5) 長谷部千登美他. B型肝炎ウイルスキャリアにおけるHbs抗原力価の性差に関する検討. 第8回消化器病における性差医学・医療研究会. 2012, 京都

6) 長谷部千登美他. B型肝炎慢性肝疾患の核酸アナログ治療症例におけるHBV DNA値Hbs抗原量の検討. JDDW2012, 神戸

7) 長谷部千登美他. 脳死肝移植待機症例の臨床経過に関する検討. 第18回北海道肝移植適応研究会. 2012, 札幌

8) 細木卓明、長谷部千登美他. 当院における薬剤性肝障害の検討. 第39回日本肝臓学会東部会、2012, 東京

9) 長谷部千登美他. HBVジェノタイプ別にみたB型肝炎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

10) 長谷部千登美他. 核酸アナログ治療中のB型肝炎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

11) 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

12) 長谷部千登美他. B型肝炎慢性肝疾患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) 長谷部千登美、細木卓明、関谷千尋. 腹腔鏡・肝生検の位置づけ. *Medicina* 49, 1155-1157, 2012

2) 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]

3) 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]

4) 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

5) 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

6) 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

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。



## 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。(本年度に再度データ収集、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、平成 23 年～平成 25 年の 3 年間に於ける本邦の急性ウイルス性肝炎の実態を報告した。B 型急性肝炎では 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。

### 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した。

### B. 研究方法

平成 23 年から平成 25 年の 3 カ年にわたり全国 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 23 年 1 月から平成 25 年 10 月末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に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 月までの間に合計 21 施設よりアンケートを回収し、結果を集計した。A 型肝炎は 13 例、B 型肝炎は 95 例、C 型肝炎は 11 例、E 型肝炎は 11 例の報告があった。

A 型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

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



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。この3年間で日本赤十字病院肝疾患ネットワークからのデータ602症例を集積し、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602例を集積し解析した。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、HBV DNA が陰性化しかつHBsAg<100 IU/Lであ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は、51か月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かの問題となっている。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

1) Quantitation of HBsAg predicts response to entecavir therapy in HBV genotype C patients. Orito E, Fujiwara K, Kanie H, Ban T, Yamada T, Hayashi K. World Journal of Gastroenterology 2012; 18(39): 5570-5575.

2) Genome-Wide Association Study

Confirming Association of HLA-DP with Protection against Chronic Hepatitis B and Viral Clearance in Japanese and Korean. Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. PLoS One. 2012;7(6):e39175. Epub 2012 Jun 21.

3) Clinical factors related to long-term administration of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. Nojiri S, Kusakabe A, Fujiwara K, Shinkai N, Matsuura K, Iio E, Miyaki T, Nomura T, Sobue S, Sano H, Hasegawa I, Ohno T, Takahashi Y, Orito E, Joh T. Cancer Management and Research 2012; 4: 423-429.

4) Serum IP-10 concentrations and IL28B genotype associated with responses to pegylated interferon plus ribavirin with and without telaprevir for chronic hepatitis C. Kentaro Matsuura, Tsunamasa Watanabe, Sayuki Iijima, Shuko Murakami, Kei Fujiwara, Etsuro Orito, Etsuko Iio, Mio Endo, Atsunori Kusakabe, Noboru Shinkai, Tomokatsu Miyaki, Shunsuke Nojiri, Takashi Joh, Yasuhito Tanaka. Hepatology Research (in press)

### 2. 学会発表

1) 核酸アナログ長期投与における治療反応不良例の検討. 折戸悦朗、藤原圭、堀寧、岩崎弘靖、梅村修一郎、蟹江浩、坂哲臣、山

田智則、林克巳．第47回日本肝臓学会総会、東京、平成23年6月2～3日

2) 当院における急性B型肝炎の検討青木美帆、藤原圭、林克巳、山田智則、坂哲臣、蟹江浩、梅村修一郎、野村智史、岩崎弘靖、堀寧、伊藤清顕、溝上雅史、折戸悦朗．第15回日本肝臓学会大会、福岡、平成23年10月20～21日

3) Characteristics of Slow-responders to Long-term Naïve-entecavir Therapy in Chronic Hepatitis B Japanese Patients. Etsuro Orito, Kei Fujiwara, Hiroshi Kanie, Tesshin Ban, Tomonori Yamada, Katsumi Hayashi. The Liver Meeting 2011, The 62nd AASLD, San Francisco, Nov. 4-8, 2011.

4) Analysis of a Novel “Replacement Mutation” in Core Promoter of Hepatitis B virus. Kei Fujiwara, Yasuhito Tanaka, Etsuro Orito, Achara SK, Takashi Joh, Robert D. Allison, Masashi Mizokami. The Liver Meeting 2011, The 62nd AASLD, San Francisco, Nov. 4-8, 2011.

5) Treatment of renal transplant recipients infected with chronic hepatitis C with peg-interferon and ribavirin combination therapy. K. Fujiwara, N. Goto, K. Hayashi, T. Yamada, T. Ban, H. Kanie, A. Kusakabe, T. Miyaki, S. Nojiri, Y. Watarai, T. Joh, E. Orito. The Liver Meeting 2012, Boston, USA, 2012.

6) 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.

7) IL28B genetic variants and serum IP-10 level associated with virological response to PEGIFN/RBV and PEGIFN/RBV/Telaprevir therapy. K. Matsuura, Y. Tanaka, T. Watanabe, S. Murakami, E. Iio, M. Endo, N. Shinkai, K. Fujiwara, T. Miyaki, S. Nojiri, A. Kusakabe, E. Orito, T. Joh, M. Mizokami. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington DC, USA, November 1-5, 2013.

8) 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6-7-7日、岐阜

9) 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

10) シンポジウム：B型肝炎一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

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

「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  
目か独立した予後不良因子として抽出され  
た。

### 腫瘍組織の解析

定量的遺伝子発現解析・42 検体を測定

体細胞遺伝子変異解析・29 検体を測定

①定量的遺伝子発現解析については、臨床情  
報との相関解析を行いネクサバールの効果に  
関する因子を探索するため、測定を実施中  
である。

②計 29 例の体細胞遺伝子変異解析から、KIT  
(v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma  
viral oncogene homolog)、FGFR (Fibroblast  
growth factor receptor) 等のネクサバール  
の標的分子における遺伝子変異が見出され  
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」「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 回日本肝がん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

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

#### (I) 前向き研究

選択基準としては、①肝癌治療 (外科手術、ラジオ波焼灼術、肝動脈塞栓術) によって根治しえた C 型肝炎に合併した肝細胞癌症例②年齢 70 歳以下③好中球 1500/ $\mu$ L 以上、血小板 7.5 万/ $\mu$ L 以上、Hb12g/dl 以上④治療終了 3 か月以降⑤ Child-Pugh 分類

A または B ⑥肝細胞癌 stage III まで⑦ PSE/脾摘症例を含むとした。以上の症例について、IL28B の遺伝子多型を検索し、Major 症例は pegylated (peg) IFN と RBV 併用療法を、Minor 症例は pegIFN 単独投与を施行し、主要評価項目を再発率 (or 累積再発率) と生存率とし、副次的評価項目は SV R 率、AFP 正常化率 (or ALT 正常化率) とした。

#### (II) 後ろ向き研究

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、 Kaplan-Meier 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(1-80)
Op/ RFA /TAE/PEIT	18/89/10/1

## B. 研究結果

### (I) 前向き研究：症例登録中

### (II) 後ろ向き研究

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 /mm<sup>3</sup> 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 AFP15ng/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	HR	95% CI	P value	多変量 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	0.8720	
Stage I	1.16	0.56~2.05	0.6825	
RFA単剤	1.33	0.77~2.00	0.3970	
TACE+RFA	0.63	0.45~1.59	0.6866	
切除	0.48	0.20~1.09	0.0459*	0.6966
Child Pugh A	0.90	0.44~2.18	0.0650	
血小板8万以上	0.30	0.09~1.07	0.0307*	0.0536
ALT150未満(IFN前)	0.63	0.36~1.06	0.0848	
AFP20未満(IFN前)	0.62	0.28~1.26	0.2145	
SVR	0.50	0.29~0.84	0.0074*	0.8603
NR以外(SVR+TR)	0.60	0.37~0.97	0.0368*	0.8311
ALT150未満(IFN後)	0.62	0.34~1.10	0.1012	
AFP15未満(IFN後)	0.32	0.21~0.74	0.0046*	0.0000*
RBV80%以上	0.72	0.40~0.81	0.2820	
IFN80%以上	0.63	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 /mm<sup>3</sup> 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)。

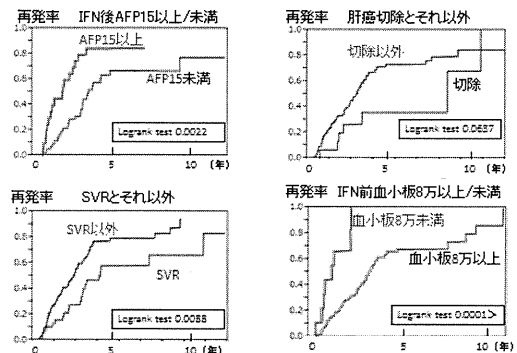


図1. IFN後AFP、HCC治療法、SVR、IFN前血小板と初回再発率

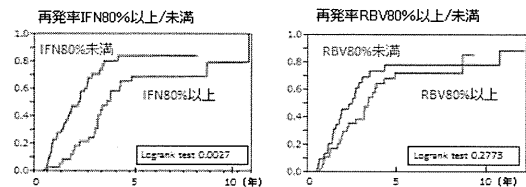


図2. IFNアドヒアランスとRBVアドヒアランスと初回再発率

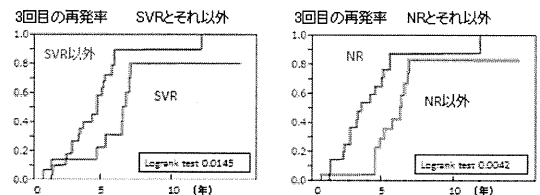


図3. IFN治療効果と3回目再発率

表3. HCC初回治療から2回目再発までの期間に関する因子

予後因子	HR	95% CI	P value	多変量 P value
腫瘍数1個	0.63	0.30~1.41	0.2451	
腫瘍径2cm以下	1.34	0.68~2.81	0.4060	
Stage I	1.03	0.53~2.01	0.9364	
RFA単剤	1.66	0.88~3.19	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
ALT150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	0.0357*	0.7489
NR以外(SVR+TR)	0.56	0.29~1.06	0.0749	
ALT150未満(IFN後)	0.37	0.59~3.14	0.4562	
AFP15未満(IFN後)	0.32	0.12~0.86	0.0236*	0.6330
RBV80%以上	0.56	0.22~1.35	0.2005	
IFN80%以上	0.20	0.03~0.49	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	0.3083	
RFA単独	1.82	0.86~4.02	0.1164	
TACE+RFA	0.53	0.20~1.26	0.1540	
切除	0.36	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	0.36	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)	0.95	0.33~2.67	0.9237	
AFP15未満(IFN後)	0.43	0.69~8.24	0.1682	
RBV80%以上	0.44	0.12~1.37	0.1621	
IFN80%以上	0.42	0.16~1.04	0.0609	

## 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思われるが、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療法を施行した122症例について検討した結果、HCC症例の無再発長期生存に必要なことは、根治性の高い肝癌治療が施行され、十分なIFN投与によりSVRになり、IFN投与終了後AFPが正常化することであると考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

第17回 日本肝臓学会大会 (DDW)

C型肝炎を背景とした肝細胞癌治療後のインターフェロン療法 - 全国赤十字病院肝疾患ネットワークによる調査結果 - 上甲康二<sup>1)</sup>、後藤亨<sup>2)</sup>、渡邊洋<sup>3)</sup>、長谷部千登美<sup>4)</sup>、木

村浩之<sup>5)</sup>、鶴田正太郎<sup>6)</sup>、泉並木<sup>7)</sup> 松山赤十字病院・肝胆膵センター<sup>1)</sup>、大森赤十字病院・消化器内科<sup>2)</sup>、福岡赤十字病院・肝臓内科<sup>3)</sup>、旭川赤十字病院・消化器内科<sup>4)</sup>、京都第一赤十字病院・消化器内科<sup>5)</sup>、長崎原爆病院・消化器内科<sup>6)</sup>、武蔵野赤十字病院・消化器科<sup>7)</sup>

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

## C型代償性肝硬変に対するペグインターフェロン アルファ-2a,2b 及びリバビリン併用治療の効果の解析

研究分担者：玉田 尚 高槻赤十字病院 消化器科

研究要旨：C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法は1992年の認可以来20年近くの間広く臨床応用され、治療効果は投与前のウイルスのジェノタイプやウイルス量に大きく依存することが分かった。一方、C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善に対する治療法は、国内では週3回投与のインターフェロン単独療法のみであり、ジェノタイプ1型で、かつ高ウイルス量(500KIU/mL以上)の患者については抗ウイルス治療が認められておらず、新たな治療の選択肢が求められていた。平成23年7月に、ペグインターフェロン アルファ-2a及びリバビリン併用療法がさらに12月にペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリン併用療法がC型代償性肝硬変に認可された。今回この新しい治療法の効果を左右する因子を解析した。また肝疾患パスを用いた投与方法を検討した。

### A. 研究目的

C型代償性肝硬変患者に対する、PegIFN  $\alpha$  2a、 $\alpha$  2b 及びリバビリン併用療法の治療効果の予測因子を解析する。また、肝疾患パスを使用してかかりつけ医での投与の可能性を検討した。

### B. 研究方法

C型代償期の肝硬変患症例にPegIFN  $\alpha$  2a、 $\alpha$  2b (遺伝子組換え、皮下注) を週1回48週間皮下に投与し、合わせてリバビリン錠を内服しウイルス血症の改善を評価する。代償性肝硬変の診断は肝生検あるいは血小板数13万以下の症例とした。

高槻赤十字病院倫理委員会の審査を通過し本研究が開始されたのは平成24年1月からであり対象症例は全国赤十字病院肝疾患ネットワークにおいて治療終了し評価可能であった104例である。

評価項目：

主要評価項目：下記説明変数による治療効果予測因子を求める。

(説明変数)

#### 1) 宿主因子

年齢、性別、身長、体重、BMI、WBC、好中球数、Hb値、血小板数、Staging、Grading、ALT値、AST値、ALB値、 $\gamma$  GTP、Child-Pughのポイント数 A:5～6、AFP、PIVKA II、脾摘の有無、PSEの有無、IL28B 等

#### 2) ウイルス因子

HCV-RNA量、セロタイプ(ジェノタイプ)、Core70/91の変異、ISDRの変異等

#### 3) 薬剤因子

治療期間中のアミノ酸製剤の内服の有無、PEG-IFN量、RBV量、投与期間等

#### 4) 社会的因子

独居の有無、在宅中の介護者の有無 都市形態の分類、コーヒー摂取の有無等

副次評価項目：SVR率

### C. 研究結果

104例のうちSVR38例、nonSVR66例認めた。SVR群の平均年齢は63.3 $\pm$ 7.3歳でnonSVR59.3 $\pm$ 9.0歳でSVR群の方が高齢であった。WBC、Hb、PLT、AST、ALT、ALB、