

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, et al.
Acute Hepatitis C in HIV-1 Infected
Japanese Cohort: Single Center
Retrospective Cohort Study. PLoS One. 2014
Jun 19;9(6):e100517.

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（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書
血液製剤によるHIV/HCV重複感染患者に対する脳死肝移植
研究分担者 高槻 光寿
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 講師

研究要旨

本研究班の研究結果に基づき HIV/HCV 重複感染患者の脳死肝移植登録ランクアップが日本肝移植適応評価委員会に承認されたが、このたび新基準により登録された症例に対する国内初の脳死肝移植を施行した。症例は 40 代男性、血友病 A に対し汚染血液による凝固因子製剤により HIV/HCV 重複感染した。HIV は antiretroviral therapy (ART) により治療されたが HCV の治療に難渋し、肝硬変へ進展、脳死肝移植へ登録した。登録当初は医学的緊急度 3 点であったが、その後肝機能の悪化に伴いランクアップも加味されて 8 点での待機となった。待機開始後 10 か月で脳死ドナーが発生し、脳死肝移植を施行した。免疫抑制療法や HIV 治療を工夫し順調に経過、術後 44 日で自宅退院し現在外来通院中である。

A. 研究目的

本研究班の研究結果により、HIV/HCV 重複感染者は HCV 単独感染者と比較して肝不全への進行が早く、より早期に肝移植を考慮すべきことが明らかとなったため、脳死肝移植適応評価委員会に上申し同患者への脳死肝移植登録の緊急度がランクアップされた。その基準により緊急度 8 点での登録となり脳死肝移植を施行した症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

患者は 40 代の男性。血友病 A に対して使用した凝固因子により HIV/HCV 重複感染した。HIV-RNA は ART により測定感度以下となったが、HCV 治療に難渋した。interferon + ribavirin の標準治療は無効、また血小板減少の副作用で継続不能となった。また、臨床研究である自己骨髄細胞投与も施行したが、これも無効で徐々に肝硬変へと進展した。2012 年に Child-Pugh 8 点 (B) となり医学的緊急度 3 点で脳死肝移植へ登録した。その後、本研究班による提案により、日本肝移植適応評価委員会に重複感染者

の脳死肝移植登録のランクアップが承認された (2013 年 2 月)。2013 年には Child-Pugh 10 点 (C) となり、従来ならば医学的緊急度 6 点のところランクアップが適用され 8 点で待機となった。2014 年、待機期間 10 か月で脳死ドナー発生、脳死肝移植を施行した。ドナーは 40 代男性、交通外傷による硬膜下血腫の症例であった。同所性全肝移植術 + 脾摘出術を施行した。手術時間は 11 時間 45 分、出血量 16,500 で、摘出した肝は肉眼的にも病理所見でも完成した肝硬変の所見を呈していた。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、画像収集や血液などの検体採取に際して、インフォームドコンセントのもと、被験者の不利益にならないように万全の対策を立てた。匿名性を保持し、データ管理に関しても秘匿性を保持した。

C. 研究結果

肝移植の周術期管理において、HIV 治療と血友病の管理がポイントとなった。HCV 治療については、移植後安定したところで治療を開始することとした。HIV 治療については、脳死肝移植登録中の 2013 年 6 月よ

り免疫抑制剤との相互作用の少ない RTV (raltegravir) を含む antiretroviral therapy (ART) (FTC (emtricitabine) + TDF (tenofovir) + RTV) とし、HIV は測定感度以下 (<20 copy/ml) のまま肝移植を施行しえた。ART は患者の状態が安定したところで術後可及的早期に再開することとし、術後 7 日目に術前と同じレジメンで開始した。血友病の管理は、手術室入室前より第 8 因子製剤をボラス投与し、モニタリングしつつ活性 80% 以上を目標に間欠的にボラス投与した。第 8 因子活性は肝移植後速やかに正常化し、術後 3 日目で中止し以後投与不要となった。免疫抑制療法は basiliximab 40mg を術後 1 日目と 4 日目に投与し、tacrolimus を 9 日目に開始、血中濃度 10ng/ml 前後を目標とした。投与量は 10mg/日前後で安定し、血中濃度の不安定により投与量調整に難渋することはなかった。CD4 実数は術直後 34/ μ l であったが 14 日目には 231/ μ l となり、以後低下することなく経過した。患者は術後 44 日目に自宅退院となり、外来通院中で肝機能は安定している。

D. 考察

HIV/HCV 重複感染患者に対する肝移植においては、HCV 単独感染者と比較し、適応の判断と周術期管理がポイントとなる。適応に関しては、当研究班の研究結果により緊急度のランクアップが日本肝移植適応評価委員会に承認され、本症例でも通常であれば緊急度 6 点のところ 8 点での待機となり、待機期間 10 か月でドナー出現、肝移植が施行された。周術期管理については、特に①HIV、②血友病、③HCV の管理がポイントとなるが、①については免疫抑制剤との相互作用のない RTV を術前より ART に組み入れ、術後 7 日目より再開、HIV は良好に制御された。②に対しては凝固因子をモニタリング下に間欠投与することにより良好に維持され、肝移植後速やかに正常化して投与不要となった。術前、長期にわたり凝固因子製剤の自己注射が必要であった患者にとって、極めて大きな利益となった。③

については短期的には急激な肝障害を発症することなく経過し、治療は開始せずに退院となった。今後治療が必要となるが、いわゆる direct acting antivirals (DAA) の開発により HCV の治療も飛躍的に進歩がみられる現在、これも制御可能となることが期待される。免疫抑制療法に関しては T 細胞機能と腎機能を考慮して basiliximab を使用し、tacrolimus の開始を遅らせるプロトコルを採用した。HIV 治療に RTV を使用することにより、従来問題であった tacrolimus との相互作用による血中濃度の変動はなく、安定した管理が可能であった。本症例の経験をもとに、引き続き同様の適応判断と周術期管理を継続し、その妥当性と改善点を今後検証していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Nakao K, Shirasaka T, Yamamoto M, Tachikawa N, Gatanaga H, Kugiyama Y, Yatsushashi H, Ichida T, Kokudo N. Analysis of the hepatic functional reserve, portal hypertension, and prognosis of patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection through contaminated blood products in Japan. *Transplant Proc.* 2014; 46: 736-8.

2. Takatsuki M, Soyama A, Eguchi S: Liver transplantation for HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Hepatology Res.* 2014; 44: 17-21.

3. Eguchi S, Takatsuki M, Kuroki T: Liver transplantation for patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infection: update in 2013. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 ; 21 : 263-8.

4. Natsuda K, Soyama A, Takatsuki M, Kitasato A, Adachi T, Kuroki T, Eguchi S: The Efficacy of the ImmuKnow Assay for Evaluating the Immune Status in Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus-Coinfected Patients. Transplant Proc. 2014 ; 46 : 733-735.

5. 夏田孔史、曾山明彦、高槻光寿、山口東平、虎島泰洋、北里周、足立智彦、黒木保、市川辰樹、中尾一彦、江口晋 HIV/HCV 重複感染患者の肝障害病期診断における acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography の有用性. 日本消化器病学会雑誌 : 111(4) : 737-742, 2014.

2. 学会発表

1. Muraoka I, Nishida S, Hotta R, Panagiotis T, Fan J, Tekin A, Beduschi T, Vianna R, Hidaka M, Takatsuki M, Soyama A, Adachi T, Kitasato A, Kuroki T, Eguchi S: Outcomes of Orthotopic Liver Transplant Patients With human-Immunodeficiency-Virus (HIV) Infection at Miami University. World Transplant Congress 7. 26 - 31, 2014, San Francisco, USA

2. 高槻光寿、夏田孔史、日高匡章、曾山明彦、木下綾華、バイマカノフ・ジャスラン、カーペンター・いづみ、足立智彦、北里周、藤田文彦、金高賢悟、黒木保、江口晋.

血液製剤による HIV/HCV 重複感染患者における肝線維化評価 : APRI と FIB4 の有用性). 第 40 回肝臓学会東部会

3. 夏田孔史、高槻光寿、日高匡章、曾山明彦、村岡いづみ、木下綾華、釘山統太、バイマカノフ・ジャスラン、藤田文彦、金高賢悟、黒木保、江口晋. HIV/HCV 重複感染患者における非硬変性門脈圧亢進症 (NCPH). 第 2 回九州門脈圧亢進症研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

分担研究報告書

肝移植後 C 型肝炎ウイルス再感染に対する 3 剤併用インターフェロン療法の治療効果検討

研究分担者 中尾 一彦

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器内科学 教授

研究要旨 C 型肝炎患者の肝移植後の C 型肝炎再燃は必発であるが、そのインターフェロン治療は難治であり、新たな治療法の確立は喫緊の課題である。近年、DAA 製剤（Direct Acting Antivirals；直接作用型抗ウイルス製剤）が新たに開発、承認され、C 型肝炎慢性肝炎症例においてペグインターフェロン、リバビリンとの併用により高い抗ウイルス効果が報告されている。本研究では、同療法を肝移植後 C 型肝炎再燃症例に対し導入し、その治療効果について、解析を行った。

共同研究者

宮明寿光（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病内科学 助教）

三馬 聡（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病内科学 助教）

A. 研究目的

C 型肝炎患者の肝移植後の C 型肝炎再燃は必発であるが、そのインターフェロン (IFN) 治療は難治である。当科では、teraprevir、simeprevir をペグインターフェロン、リバビリンと併用した 3 剤併用 IFN 療法を、肝移植後 C 型肝炎再燃例に対し 2013 年 1 月より導入しており、その治療効果について報告する。

B. 研究方法

肝移植後 C 型肝炎再燃例に対し、3 剤併用 IFN 療法を行った 18 例(teraprevir 併用療法：5 例、simeprevir 併用療法：13 例) の治療効果を解析した。

(倫理面への配慮)

個人名については個人情報管理者および研究担当者のみが保管管理する。資料取扱の際は極力 ID 等での個人識別を行うよう取り計らった。

C. 研究結果

3 剤併用療法が導入された症例は、全例血清型 1 型、高ウイルス量であった。simeprevir 併用療法群には、HIV 抗体陽性症例が 1 例含まれていた。

teraprevir 併用療法は、1 例で全身状態不良のため中止（治療開始 2 週）したが、

他の 4 症例は全て 24 週間の治療を完遂した。SVR12 3 例、Relapse 1 例であった。

simeprevir 併用療法は 2 例で治療中の HCV RNA 再陽転化(viral breakthrough) が認められ、治療中止された。また HIV 抗体陽性症例は、治療開始後早期より HCV RNA 減退が他の症例と比べ著しく不良であり、治療抵抗性であった。その他 10 症例においては、いずれも治療効果は良好であり、HCV RNA 陰性化し持続している。現在までに 7 症例において SVR12 が達成された。

D. 考察

既に非移植症例において 3 剤併用療法の高い治療効果が報告されているが、本研究により、従来効果不良であった肝移植後 C 型肝炎再燃症例においても、同様の高い治療効果が示された。

simeprevir 併用療法では 2 症例に viral breakthrough が認められたが、いずれも以前の IFN 治療において null responder であった。IFN 前治療歴は、移植後症例においても 3 剤併用療法治療効果を規定すると思われる。teraprevir 併用療法、simeprevir 併用療法を比較すると、teraprevir 併用療法は、薬物相互作用のため、治療中の免疫抑制剤の減量及び、頻回の血中濃度モニタ

リングが必要であるが、simeprevir 併用療法では不要であり、simeprevir 併用療法の方がより治療導入、継続が容易であると考えられる。

また HIV 抗体陽性症例は、治療開始後のウイルス減退が著しく不良であった。より大規模の研究が必要であるが、今後の課題と考えられる。

E. 結論

teraprevir、simeprevir による 3 剤併用 IFN 療法は肝移植後 C 型肝炎再燃症例においても高い抗ウイルス効果を認めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1.論文発表

- 1) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miura S, Isomoto H, Nakao K. Endoscopic management of esophagogastric varices in Japan. *Ann Transl Med.* 2(5):42, 2014
- 2) Senoo T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miura S, Shibata H, Honda T, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Eguchi S, Nakao K. Incidence of and risk factors for bile duct stones after living donor liver transplantation: An analysis of 100 patients. *Hepato Res.* 2014 Oct 20. doi: 10.1111/hepr.12438. [Epub ahead of print].
- 3) Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, Seike M, Ide Y, Mizuta T, Honda K, Nakao K, Nakamura M, Sata M. The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver

disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey. *J Gastroenterol.* 2014. [Epub ahead of print]

- 4) Kamo Y, Ichikawa T, Miyaaki H, Uchida S, Yamaguchi T, Shibata H, Honda T, Taura N, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K. Significance of miRNA-122 in chronic hepatitis C patients with serotype 1 on interferon therapy. *Hepato Res.* 2014 Feb 25. doi: 10.1111/hepr.12317. [Epub ahead of print]
- 5) Nakao K, Miyaaki H, Ichikawa T. Antitumor function of microRNA-122 against hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* 49(4):589-93, 2014
- 6) Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, Nakao K. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 34(7):e302-7, 2014
- 7) 田浦直太, 市川辰樹, 中尾一彦. 高齢者肝癌症例の特徴と予後についての検討. *消化器内科.* 58(1) : 72-76
- 8) 田浦直太, 加藤有史, 市川辰樹, 中尾一彦. 住民検診による T 地区における HBs 抗原消失についての検討. *消化器内科.* 58(2) : 203-206

- 9) 柴田英貴、北山 素、加茂泰広、本田琢也、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、市川辰樹、中尾一彦. 精神疾患を有するC型慢性肝炎に対してインターフェロンBによる治療を行った例の検討. 肝臓. 55(12) : 764-766

HEPATOLOGY. 60(SUPPL.4): 738A, 2014

Taura N, Miyaaki H, Nakao K. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in elderly patients:A retrospective, multicenter study. HEPATOLOGY. 60(SUPPL.4):846A, 2014

2. 学会発表

- 1) Taura N, Ichikawa T, Nakao K. CHARACTER OF NBNC-HCC. EASL HCC SUMMIT ABSTRACTS. Psge305, 2014
- 2) Honda T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Uchida S, Kamo Y, Seno T, Yoshimura E, Takahara I, Ashizawa K, Nakao K. PREDICTIVE BIOMARKER FOR SORAFENIB THERAPY IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA. EASL HCC SUMMIT ABSTRACTS. Psge313, 2014
- 3) Miuma S, Ichikawa T, Miyaaki H, Taura N, Nakao K. Efficacy of protease inhibitor in combination with pegylated interferon and ribavirin to treat hepatitis C after living donor liver transplantation. HEPATOLOGY. 60(SUPPL.4): 542A, 2014
- 4) Takaki H, Akazawa Y, Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Honda T, Kanda T, Kido Y, Nakao K. HCV infection increases JNK phosphorylation and accentuates hepatocyte lipoapoptosis.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究分担者 永野 浩昭

大阪大学大学院 消化器外科 准教授

研究要旨 HIV/HCV 重複感染患者は、HCV 単独感染患者などに比して急速に肝不全へと進行するリスクが高いとされる。今回、大阪大学・大阪医療センター・神戸大学の共同研究者により、大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染患者について評価し、今後の検討課題を確認した。

共同研究者

白阪琢磨、上平朝子 (国立病院機構大阪医療センター 感染症内科)

三田英治 (国立病院機構大阪医療センター 消化器内科)

笠井大介 (神戸大学医学部附属病院 呼吸器内科)

浅岡忠史 (大阪大学大学院 消化器外科 助教)

A. 研究目的

血液製剤由来の HIV/HCV 重複感染者の予後は、HAART 導入後に著しい改善を認めたが、その一方で HCV 肝硬変から肝不全に至る症例が増加している。このような症例に対しては、肝移植が唯一の救命手段であるが、現時点ではその適応については明らかにされていない。

本研究では、このような移植適応の判断が困難である HIV/HCV 重複感染患者の肝機能や治療経過を解析することで、肝移植施行の至適時期を探索することを目的とする。

B. 研究方法

大阪医療センターに通院歴のある薬害による HIV/HCV 重複感染症例の治療経過や肝機能について検討した。

C. 研究結果

現在までに大阪医療センターで通院歴のある症例は 82 名であった。そのうち、現在も通院中の患者は 28 名 (30 歳代 : 14 名、40 歳代 : 10 名、50 歳代 : 4 名) で、24 名 (86%) は Child-Pugh 分類 A であり、Child B 1 名 (4%)、不明 3 名とそのほとんどの症例において肝機能は保たれていた。また、

MELD スコアもほとんどの症例が 10 未満であった。対象となった 82 例中、通院中に死亡した症例は 20 例あり、そのうち 11 例 (55%) は肝疾患を原因に死亡していた。現在、門脈圧亢進による食道静脈瘤などで 18 例が治療を要しているが、そのうち 17 例は Child A で肝機能は保たれていた。Child B であった 1 例については、寛大な肝障害の進行があり、脳死肝移植登録を検討中である。

D. 考察

本邦での脳死移植はドナー提供者が非常に少なく、実際には医学的緊急度が 8~10 点の患者が大部分を占めている。HIV/HCV 重複感染患者は比較的肝機能は保たれているため、現行の待機点数評価では脳死肝移植待機リストに登録しても移植に至らないことが予想される。既存の報告によると、重複感染例は肝線維化の進行が早いとされ、最適な移植のタイミングを考慮した適応基準を検討する必要があるとされる。今後、少なくとも現在通院中の患者においては、肝線維化の評価、食道静脈瘤を含めた門脈圧亢進症の精査を行うことが必要である。

E. 結論

HIV/HCV 重複感染患者の肝線維化の進行は早いことから、通常の HCV 肝硬変よりも移植適応の判断が困難であるが、通院施設と肝移植実施施設との円滑な診療連携を目指すとともに、脳死および生体肝移植の至適施行時期の検討が今後も重要な課題である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

外国語論文

- 1) Marubashi S, Nagano H, et al.
Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy: rationale for performing LADH. World J Surg 38(6): 1562-1563, 2014
- 2) Tomimaru Y, Nagano H, et al.
Clinical outcome of pancreas transplantation from marginal donors in Japan. Transplant Proc 46(3): 954-957, 2014

日本語論文

- 1) 山下雅史, 永野浩昭, 他. Question72 C型肝炎ウイルスとスタチン・幹細胞癌との関連について. SURGERY FRONTIER, 21(3), 319-321, 2014

2. 学会発表
国際学会

- 1) Marubashi S, Nagano H, et al.
Laparoscopy-assisted hybrid left-side donor hepatectomy. The 2nd International Consensus Conference on Laparoscopic Liver Resection. 2014/10, Morioka, Japan.

国内学会

- 1) 丸橋繁, 永野浩昭, 他. 腹腔鏡補助下肝ドナー手術の工夫と成績. 第50回日本移植学会総会, 2014/9, 東京.
- 2) 濱直樹, 永野浩昭, 他. 改正臓器移植法施行後の脳死肝移植の現状. 第69回

日本消化器外科学会総会, 2014/7, 郡山.

- 3) 和田浩志, 永野浩昭, 他. ABO 不適合およびリンパ球クロスマッチ陽性症例に対する成人生体肝移植成績の検討. 第50回日本移植学会総会, 2014/9, 東京.
- 4) 和田浩志, 永野浩昭, 他. 急性肝不全に対する当院における取り組みと今後の課題. 第50回日本移植学会総会, 2014/9, 東京.
- 5) 富丸慶人, 永野浩昭, 他. 肝移植術後症例における腎機能障害の検討. 第69回日本消化器外科学会総会, 2014/7, 郡山.
- 6) 富丸慶人, 永野浩昭, 他. 当院における脳死肝移植症例の提供肝に関する検討. 第50回日本移植学会総会, 2014/9, 東京.
- 7) 大久保恵太, 永野浩昭, 他. 生体部分肝移植における胆嚢管を用いた胆道再建の工夫. 第50回日本移植学会総会, 2014/9, 東京.
- 8) 大久保恵太, 永野浩昭, 他. 門脈血栓症・塞栓症を伴った末期肝硬変症例に対する肝移植における門脈再建の工夫. 第69回日本消化器外科学会総会, 2014/7, 郡山.
- 9) 和田浩志, 永野浩昭, 他. 教室における ABO 不適合肝移植に対する周術期プロトコールの変遷とその治療成績. 第39回日本急性肝不全研究会, 2013/6, 東京.
- 10) 濱直樹, 永野浩昭, 他. 教室における ABO 不適合肝移植に対する周術期プロトコールの変遷とその治療成績. 第32回日本肝移植研究会, 2014/7, 東京.
- 11) 丸橋繁, 永野浩昭, 他. 腹腔鏡補助下肝ドナー手術の成績と妥当性. 第32回日本肝移植研究会, 2014/7, 東京.
- 12) 藪中 重美, 永野浩昭, 他. レシピエント移植コーディネーターと病棟看護師との連携. 第32回日本肝移植研究会, 2014/7, 東京.
- 13) 濱直樹, 永野浩昭, 他. 胆嚢管を用いて

胆道再建を施行した生体肝移植の 2
例. 第 32 回日本肝移植研究会, 2014/7,
東京.

- 14) 富丸慶人, 永野浩昭, 他. 当院における
急性肝不全に対する劇症肝炎ワーキン
グの取り組み. 第 32 回日本肝移植研
究会, 2014/7, 東京.
- 15) 友國 晃, 永野浩昭, 他. 当院における脳
死肝移植症例の提供肝に関する検討.
第 32 回日本肝移植研究会, 2014/7, 東
京.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）
分担研究報告書

本邦における脳死肝移植の現況

研究分担者 古川 博之
旭川医科大学 外科学講座消化器病对外科学分野

研究要旨 血液製剤による HIV/HCV 重複感染者については、HARRT 療法により HIV 感染そのものによる死亡例は少なくなったが、HCV 感染症による肝不全死が注目されている。肝不全が進行した場合は肝移植が唯一の治療法であるが、HIV/HCV 重複感染者は通常の肝硬変に比べ病状の進行が速いことを受け、適応基準が変更となった。この新しい適応基準を実施していくにあたり、肝移植が適切に施行されているか検証する必要がある。2010 年 8 月から 2014 年 12 月かけて、脳死肝移植患者 194 例を対象として緊急度と疾患に関して、移植の時期によって 5 群に分類し比較分析を行った。結果として、緊急度 6 点ならびに、肝硬変を含むその他の疾患において、移植法改正直後に比べ 2011 年 4 月から 2014 年 12 月にかけて、移植機会が有意に少なくなっていることが判明した。したがって、現状では HIV/HCV 重複感染者について緊急度が 8 点、すなわち Child C になって初めて移植になる可能性が高く、救済の道が開けたことは画期的であるが、この制度を生かすためにもさらなる臓器提供の推進が必要である。

A. 研究目的

血液製剤による HIV/HCV 重複感染者については、HARRT 療法により HIV 感染そのものによる死亡例は少なくなったが、HCV 感染症による肝不全による死亡が注目されている。しかも、HIV/HCV 重複感染者の肝不全の進行は、通常の肝硬変のそれより早いことが問題であったため、この点が脳死肝移植適応委員会でも検討され、HIV/HCV 重複感染者については、緊急度点数が upgrade するところが制度化されている。しかしながら、たとえ、緊急度点数が upgrade されても、実際に脳死肝移植をうけることができる可能性については、十分な根拠がない。臓器移植法改正以降の

5 年間について脳死肝移植の可能性について検討した。

B. 研究方法

臓器移植ネットワークならびに、肝移植研究会事務局が集積している脳死肝移植患者のデータをもとに、臓器移植法改正後 2010 年 8 月から 2014 年 12 月にかけて、脳死肝移植をうけた 194 例について、移植時の緊急度を分析して、HIV/HCV 重複感染者の非代償性肝硬変の患者の肝移植の可能性について検討した。194 例中、劇症肝不全が 53 例、再移植が 35 例で、その他の疾患は 106 例であった。時期を 5 群に分けて比較検討した。移植法改正直後の

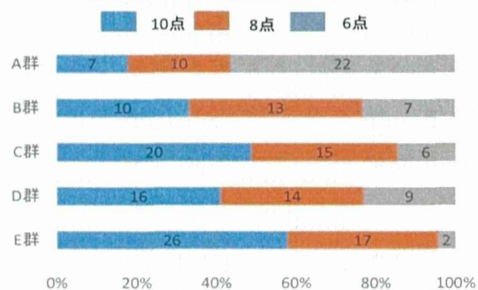
5ヶ月（2010年8月以降2011年2月まで）に肝移植を受けた患者をA群、2011年4月から12月までをB群、2012年から2014年の1月から12月までに肝移植を受けた患者をC、D、E群として、それぞれの患者の緊急度と移植の可能性について検討した。東日本大震災が起こった2011年3月は臓器提供がなく、国全体が非常事態であったことを鑑み分析から除外した。2011年11月より、それまで脳死肝移植の緊急度が9点であった疾患の劇症肝不全を10点に、肝硬変の重篤なものを8点、に分類することとなった。A~E群を比較するため、便宜上、9点の中の劇症肝炎ならびに再移植を10点に、その他の疾患を8点に振り分けて分析した。A~E群の中の緊急度や疾患の割合に関する統計はカイ二乗検定を用い、A~E群と緊急度3群比較、疾患3群の比較は、A~E群と緊急度3群の待機時間の比較は、二元配置分散分析で、それぞれの群においては、一元配置分散分析で、群間の比較はTurkey HSDで行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

A~E群における脳死肝移植数は、39件、30件、41件、39件、45件であり、これを月あたりの件数に換算すると、それぞれ月平均5.6件、3.3件、3.4件、3.3件、3.8件で有意差はないが、法改正直後の7カ月に比べその後は減少傾向であったが、2014年はやや上向いている。各群を緊急度で分類してみると、図1に示すように、A群からE群へと5年を経る間に、10点が7

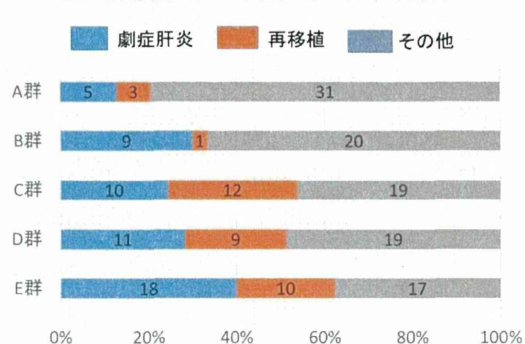
例（18%）から26例（58%）に、8点が10例（26%）から17例（38%）に、6点が22例（56%）から2例（4%）へと、10点が大幅に増加し（40%）、8点は微増（12%）、6点が激減（52%）しているのがわかる。（ $P < 0.05$ ）

図1:肝移植における各緊急度が占める割合



また、疾患別においても、図2に示すように、A群からE群へと5年を経る間に、劇症肝炎が5例（13%）から18例（40%）に、再移植が3例（8%）から10例（26%）に、その他が31例（79%）から17例（38%）へと、劇症肝炎が増加し（27%）、再移植は2012年以降に増加しているが（18%）、「その他」は大幅に減少している（41%）。（ $P < 0.05$ ）

図2:肝移植における各疾患が占める割合



緊急度の分析では、緊急度10点ならびに8点で5群間に有意差はなかったが、緊急度6点については、有意差があった。（ $p = 0.0001$ ）各群間の分析

では、B、C、D、E群がA群に比して有意に少なく、緊急度6点の脳死肝移植数は、2011年4月以降、明らかに減少していることがわかる。なお、緊急度6点は、ほとんどが劇症肝炎、再移植以外の「その他」の症例であり、6点のなかの「その他」の症例の分析でも同様の結果であった。

表1. 緊急度による症例数の変化

	症例	緊急度		
		10点	8点	6点
A群 (2010/8~2011/2)	39 (5.6)	7 (1.0)	10* (1.4)	22# (3.1)
B群 (2011/4~2011/12)	30 (4.1)	10 (1.1)	13* (1.4)	7# (0.8)
C群 (2012/1~2012/12)	41 (3.4)	20 (1.7)	15 (1.3)	6# (0.5)
D群 (2013/1~2013/12)	39 (3.3)	16 (1.3)	14 (1.2)	9# (0.8)
E群 (2014/1~2014/12)	45 (3.8)	18 (1.5)	10 (0.8)	17# (1.4)

()内は月平均

*2011年10月までは、便宜上、緊急度9点を疾患に基づき10点と8点に振り分けている。

#5群間 ($p=0.001$); A群 vs B群 ($p=0.002$), vs C群 ($p=0.0001$), vs D群 ($p=0.001$), vs E群 ($p=0.001$)

疾患別の分析では、劇症肝炎、ならびに再移植で4群間に有意差はなかったが、その他の疾患については、有意差があり、各群間の分析では、B群がA群に比して有意に少なくなっている。 ($p=0.003$)

表2. 疾患別による症例数の変化

	症例	疾患		
		劇症肝炎	再移植	その他
A群 (2010/8~2011/2)	39 (5.6)	5 (0.7)	3 (0.4)	31 [†] (4.4)
B群 (2011/4~2011/12)	30 (4.1)	9 (1.0)	1 (0.1)	20 [†] (2.2)
C群 (2012/1~2012/12)	41 (3.4)	10 (0.8)	12 (1.0)	19 [†] (1.6)
D群 (2013/1~2013/12)	39 (3.3)	11 (0.9)	9 (0.8)	19 [†] (1.6)
E群 (2014/1~2014/12)	45 (3.8)	18 (1.5)	10 (0.8)	17 [†] (1.4)

()内は月平均

[†]4群間 ($p=0.003$); A群 vs B群 ($p=0.047$), vs C群 ($p=0.004$), vs D群 ($p=0.004$)

さらに、緊急度別の移植までの待機期間の中央値は、10点については、10

日前後とほぼ一定している。8点については、群によって7日から375日とかなりのばらつきが存在する。6点については、待機期間中央値がA群よりD群が有意に延長していたが(p=0.035)、E群(2014年)は881.5日とほぼA~E群と同じ値にもとっている。

表3. 緊急度による待機日数

	緊急度		
	10点	8点	6点
A群 (2010/8 ~ 2011/2)	9 (2-95 4)	7 (3-753)	908 [¶] (45-45 68)
B群 (2011/4 ~ 2011/12)	11 (2-88)	68 (10-135 8)	949 (221-217 3)
C群 (2012/1 ~ 2012/12)	13 (5-92)	375 (3-1348)	769 (571-218 7)
D群 (2013/1 ~ 2013/12)	7 (2-97 0)	238.5 (3-1933)	1799 [¶] (837-357 0)
E群 (2014/1 ~ 2014/12)	11 (4-73)	318 (2-1772)	881.5 (649-111 4)

数値は中央値、単位は日、()内は範囲

^{†5} 群間 (p=0.003); A群 vs D群 (p=0.035),

D. 考察

HIV/HCV 重複感染者では、HCV 単独感染者に比して非代償期の肝硬変の予後が悪化することは海外ではすでに知られていたが、本邦の HIV/HCV 重複感染者患者については、曾山らによる30例の検討によって、Child-Pugh 分類では A が 90%であるにもかかわらず、CT では 37%に肝硬変を、57%に脾腫を、27%に静脈瘤を認めていることが判明し、これら患者においては、肝線維化が加速している可能性が示唆された。また、HARRT 治療薬である Didanosine が肝線維症を悪化させる一因であることが判明しており、これらのことから、HIV/HCV 重複感染者患者については、早期に肝移植の待機リストに登録することが重要である。以上のことから、本研究班より脳死肝移植適応委員会に働きかけ、HIV/HCV 重複感染者については、現行の脳死肝移植の緊急度を upgrade することが決定し、緊急度 6 点が 8 点に、3 点が 6 点にそれぞれ upgrade されることが決定している。

こうした中、HIV/HCV 重複感染者が実際、脳死肝移植の待機患者として登録された場合にタイミングよく移植にいたることができるかどうかを検証しておく必要がある。結果で示すように、臓器移植法改正直後の 2010 年 8 月から 2011 年 2 月までは、脳死肝移

植も月平均 5.6 例が行われていたが、2013 年は月平均 3.4 例、2013 年には 3.3 例と有意差はないものの低下がみられようやく、2014 年になって 3.8 と回復の兆しがみられる。緊急度の観点から臓器移植法施行直後から 2014 年末までを 5 期に分けて比較した結果、緊急度 10 点や 8 点（2011 年 10 月以前は 9 点）については、ほぼ変わりなくそれぞれ月平均 1.33 例、1.30 例の移植が行われているが、緊急度 6 点に関しては、2010 年 8 月から 2011 年 2 月まで月平均 3.14 例と比較的多く行われているものの、それ以後から 2011 年から 2013 年にかけて 0.50 から 0.78 例と低下しており、さらに 2014 年に至っては月平均 0.17 であり、5 年間で 18 分の 1 まで低下したことになる。すなわち、その他に含まれ最も慢性肝不全の適応として多い肝硬変を有する患者が緊急度 6 点で登録している場合、HIV/HCV 重複感染者では Child B に相当するが、ほとんど肝移植は望めないことになる。また、疾患別での検討においても、劇症肝炎例では、月平均 0.9 例と安定していたが 2014 年になって急増している。再移植症例については 0.1 例から 1.0 例まで時期によるばらつきがある。その他の疾患では、臓器移植法改正直後が月平均 4.43 件であったのに対して、その後は時とともに、2.22 件、1.58 件、1.58 件、1.42 件と低下を示している。

このように、肝硬変などその他の疾患の場合には、緊急度 6 点での脳死肝移植はほとんど望めなくなっており、HIV/HCV 重複感染者については、

緊急度 6 点（Child B の患者）については肝移植になるか可能性は極めて少なく、緊急度 8 点（Child C の患者）になって、初めて肝移植になる可能性が高い。逆に言えば、一旦 Child C になれば肝移植に至る可能性が高く、HIV/HCV 重複感染者における upgrade によって恩恵をうける患者が増加するともいえる。

これらのことは、待機時間からも裏付けられており、2014 年のデータでは、待機日数の中央値は、緊急度 10 点で 11 日、緊急度 8 点で 315 日、緊急度 6 点で 881.5 日であり、緊急度 8 点でも中央値で 1 年近く待たなければならぬことが判明した。従って、主治医は、患者が脳死肝移植を受けることができる日まで、肝不全の治療はもちろん、感染症などを起こさぬようきめ細かなケアを行っていく必要がある。

E. 結論

臓器配分の緊急度を gradeup することで、HIV/HCV 重複感染者の非代償期肝硬変（Child C）の患者を救済する制度は整ったが、その制度をいかす意味でも、我が国で臓器提供を増やす努力が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Furukori M, Imai K, Karasaki H, Watanabe K, Oikawa K, Miyokawa N, Taniguchi M, Furukawa H.

Clinicopathological features of small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2014 21;20:17949-54.

Kato K, Iwasaki Y, Taniguchi M, Onodera K, Matsuda M, Kawakami T, Higuchi M, Kato K, Kato Y, Furukawa H. Primary colon cancer with a high serum PIVKA-II level. *Int J Surg Case Rep.* 2015;6C:95-9.

Taniguchi M, Okizaki A, Watanabe K, Imai K, Uchida K, Einama T, Shuke N, Miyokawa N, Furukawa H. Hepatic clearance measured with (99m)Tc-GSA single-photon emission computed tomography to estimate liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2014 28;20:16714-20.

Einama T, Uchida K, Taniguchi M, Ota Y, Watanabe K, Imai K, Karasaki H, Chiba A, Oikawa K, Miyokawa N, Furukawa H. Successful curative resection of gallbladder cancer following S-1 chemotherapy: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2014;8:2443-2447.

Oura T, Yamashita K, Suzuki T, Watanabe M, Hirokata G, Wakayama K, Taniguchi M, Shimamura T, Furukawa H, Todo S. A technique for orthotopic liver

transplantation in cynomolgus monkeys. *Transplantation.* 2014 27;98:e58-60.

Ueno T, Wada M, Hoshino K, Uemoto S, Taguchi T, Furukawa H, Fukuzawa M.

Impact of intestinal transplantation for intestinal failure in Japan. *Transplant Proc.* 2014;46:2122-4.

Taniguchi M, Shimamura T, Todo S, Furukawa H. Small-for-size syndrome in living-donor liver transplantation using a left lobe graft. *Surg Today* 2014 Jun 5.

Matsuno N, Uchida K, Furukawa H. Impact of machine perfusion preservation of liver grafts from donation after cardiac death. *Transplant Proc* 2014;46:1099-103.

Taniguchi M, Furukawa H, Kawai T, Morikawa H, Morozumi K, Goto M, Kondo T, Aikawa A, Ito T, Takahara S, Nio M, Kokudo N, Uemoto S, Fukushima N, Yoshida K, Kenmochi T, Date H, Ono M, Eguchi S, Shimamura T, Mizuta K, Yoshizumi T, Ueno T. Establishment of educational program for multiorgan procurement from deceased donors. *Transplant Proc* 2014;46:1071-3.

Watanabe K, Karasaki H, Mizukami Y, Kawamoto T, Kono T, Imai K, Einama T, Taniguchi M, Kohgo Y, Furukawa H. Cyst infection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: management of a rare complication: report of 2 cases. *Pancreas*. 2014; 43:478-81.

Kubo S, Uemoto S, Furukawa H, Umeshita K, Tachibana D; Japanese Liver Transplantation Society. Pregnancy outcomes after living donor liver transplantation: results from a Japanese survey. *Liver Transpl*. 2014;20:576-83

Nakahashi S, Furukawa H, Shimamura T, Todo S, Gando S. APRV in patients with atelectasis after liver transplantation. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42:138-40.

Egawa H, Nishimura K, Teramukai S, Yamamoto M, Umeshita K, Furukawa H, Uemoto S. Risk factors for alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic

cirrhosis in Japan. *Liver Transpl*. 2014; 20:298-310.

川原敏靖, 古川博之 免疫抑制療法の進歩と展開 *医学のあゆみ* 252: 820-821: 2015

2. 学会発表

“Establishment of Educational Program in Liver Procurement with E-learning with Animation and Simulation using Large Animals”
World Transplant Congress 2014, San Francisco, July 26-31, 2014

「脳死下臓器提供の推進に向けて」 第32回日本肝移植研究会 シンポジウム: 日本の脳死肝移植の推進 2014年7月3日

「北海道における小児肝移植の経験」第66回北日本小児科学会 教育講演 東洋ホテル 2014年8月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業)
分担研究報告書

C 型肝炎の肝不全病態進展度と予後の検討

研究分担者 八橋 弘
独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

研究要旨 C 型肝炎患者の肝不全病態進展速度について検討した。対象は長崎医療センターで 2009 年～2010 年に腹部超音波検査を受けた C 型肝炎 115 例である (年齢中央値 69.5 才、男 49 例 (42.5%))。観察期間中央値は 3.4 年 (最大 4.1 年)。経過中初発肝癌が診断された症例は 30 例 (26.1%)。最終観察時 (2013 年 11 月 30 日) の生存例は 75 例 (65.2%)、死亡例 23 例 (20.0%)、不明 17 例 (14.8%) であった。死亡例 23 例のうち肝癌 13 例 (65.2%)、肝不全 1 例 (4.3%)、他病死 7 例 (30.4%)、不明 2 例 (8.7%)。肝疾患関連死亡は 14 例 (60.9%) であった。観察開始時 Child A であった 86 例の累積病態進展率は 1 年後 19.0%、2 年後 32.5%、3 年後 41.6% であった。観察開始時 Child B または C であった 29 例の累積病態進展率は、1 年後 21.4%、2 年後 42.9%、3 年後 63.0% であった。C 型肝炎においては、Child A より B/C が肝不全病態進展速度は速い。

共同研究者

山崎 一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・臨床疫学研究室長
阿比留正剛 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・肝臓内科
釘山 有希 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター・肝臓内科

A. 研究目的

本邦では、血液製剤による HIV 感染者の 95%以上が HCV に重複感染していると報告されている。一方、抗 HIV 治療のめざましい進歩により良好な病態コントロールが行われてきたことで、HIV・HCV 重複感染症例の死因において肝疾患の占める割合が高くなってきた。特に HIV・HCV 重複感染者は、若年で、肝予備能の程度に比し、非硬化性門脈圧亢進症による側副血行路の発達や血小板数が低下を来している場合があり、このような病態が肝関連死の一因ともいわれている。また HIV・HCV 重複感染の線維化は HCV 単独感染より 10 年早いという報告もある (Ann Intern Med. 2013)。

本研究では、邦人における HIV・HCV 重複感染者の病態進展速度を今後評価する必要がある。そのため HIV を合併していない C 型肝炎の病態進展様式について検討した。

B. 研究方法

対象は、独立行政法人国立病院機構長崎医療センターで 2009 年～2010 年に腹部超音波検査を受けた C 型肝炎 115 例である。観察開始日は 2009 年～2010 年の腹部超音波検査施行日。最終観察日は 2013 年 11 月 30 日として観察開始時からの病態進展を評価した。

またエンドポイントを総死亡として生存率を評価した。

(倫理面への配慮)

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

1) 対象患者の背景

対象患者 C 型肝炎 115 名の背景を表 1 に示す。

表1. 患者背景

症例数	115例
男性 (%)	49例 (42.6)
年齢中央値(才)	69.5 (41-86)
腹水 n,(%)	17例 (14.8)
脳症 n,(%)	14例 (12.2)
肝癌合併 n,(%)	28例 (24.3)
Child A n,(%)	86例(74.5)
B n,(%)	24例(20.9)
C n,(%)	5例(4.3)
T.Bil	1.0 (0.3-6.0)
AST	55 (13-173)
ALT	44 (10-205)
Albumin	3.9 (2.1-5.2)
PT%	81.8(41.4-112.5)
Platelet	9.2 (1.0-22.5)
Creatinine	0.7 (0.4-8.6)
Na	140 (133-150)
K	4.1 (2.5-5.1)
Cl	106 (96-114)
AFP	10 (1-133,044)

(数値は中央値 (最小 - 最大))

2) 転帰

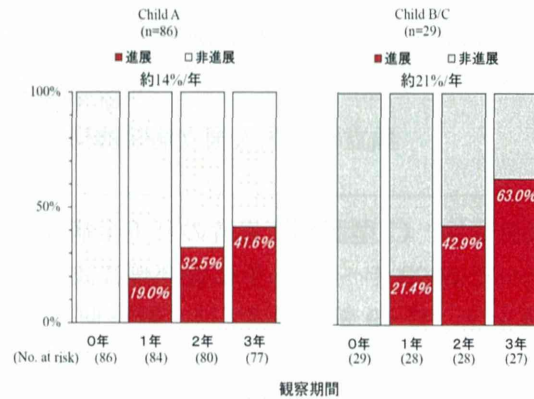
観察期間中央値は3.4年(最大4.1年)。経過中初発肝癌が診断された症例は30例(26.1%)。最終観察時点で生存例は75例(65.2%)、死亡例23例(20.0%)、不明17例(14.8%)であった。死亡例23例の内訳は、肝癌13例(65.2%)、肝不全1例(4.3%)、他病死7例(30.4%)、不明2例(8.7%)であった。肝癌、肝不全を合わせた肝疾患関連死亡は14例(60.9%)であった。

3) Child分類による病態進展率の評価

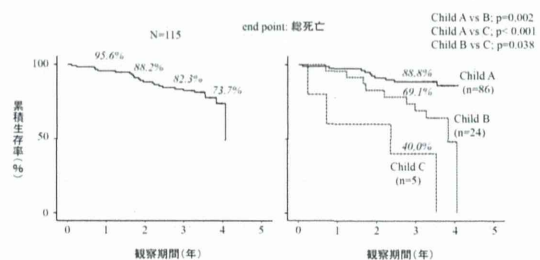
Child分類による病態進展率を図1に示す。観察開始時Child Aであった86例の累積病態進展率を評価した。観察開始から1年後にChild Aから病態進展した症例(Child B、Cまたは死亡)は19.0%(被リスク者84例)であった。2年後は32.5%(被リスク患者80例)、3年後41.6%(被リスク患者77例)であった。

観察開始時Child BまたはCであった29例の累積病態進展率を評価した。観察開始から1年後にChild BまたはCから病態進展した症例(Child BはChild Cまたは死亡、Child Cは死亡)は21.4%(被リスク者28例)であった。2年後は42.9%(被

リスク患者28例)、3年後63.0%(被リスク患者27例)であった。



(図1) C型肝硬変のChild分類による病態進展率



(図2) C型肝硬変の生存率

C型肝硬変全体(n=115)の累積生存率は、1年95.6%、2年88.2%、3年82.3%、4年73.3%であった。Child分類別の3年生存率は、Child A(n=86)で88.8%、Child B(n=24)で69.1%、Child C(n=5)で40.0%であった。

D. 考察

C型慢性肝疾患の線維化の進行速度に関する検討ではPoynardらが肝生検を施行した2235人で検討している。それによれば線維化の進展速度は0.133段/年と計算され4段上がって肝硬変になるまでに約30年かかるとしている。またShiratoriらも2回の肝生検をもとに肝線維化速度を計算しているが、0.10段/年であった。進行速度に関与する因子として感染時の年齢(40歳以上)、飲酒(50g/日以上)、男性の3つを挙げられ、20歳以下で感染した場合30-40年かけて肝硬変へと進展するが40歳以上の年齢で感染した場合、感染後10年くらいで急速に肝硬変へ進行することがあるとの報告もある。注意すべき点は、線維化の進行速度(傾き)は直線的ではなく

年齢が進むに従って加速することであり、50代に入ると進行速度が速くなり 50 歳代後半から 60 歳台にかけて肝硬変になりやすいと考えられる。

しかし肝硬変に至ったのち、代償期から非代償期への病態進展についてはまだ明らかでない。そこでわれわれは肝硬変の病態進展速度について検討した。進展速度の基準は Child 分類を用いた。観察開始時 Child A であった症例は 3 年後には 41.6% が病態進展していた。一方 Child B・C では 3 年間で 63% が病態進展していた。各 Child 病期における病態進展速度は同じではなく、肝病態の進展に従い、早くなっていた。そして Child B・C は A より約 1.5 倍の加速度で進展していた。肝不全コントロールを図る目的で治療介入を行う際、病態進展速度が高い時期では治療抵抗性となると考えられる。

HIV・HCV 重複感染例の肝線維化進展速度は、HCV 単独感染例よりも早いとする海外の報告が散見される。邦人における検討は我々が昨年、この研究班で報告した。国立国際医療研究センターで管理された HIV・HCV 重複感染例 9 例の病態推移の評価を、当院の HCV 単独感染 27 例の病態推移と比較検討した。これまでの欧米の報告と同様に、邦人においても HIV・HCV 重複感染例の病態進展速度は速かった。HIV が共感染している C 型肝硬変では肝不全の病態進展も早い可能性がある。HIV・HCV 重感染肝硬変症例では Child A から移植待機を想定しておことが重要かもしれない。

E. 結論

HCV 単独感染の肝硬変症例の病態進展速度は、Child A よりも B/C の進展速度が速い。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S,

Symonds WT, McHutchison JG, Yatsuhashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014 Nov;21(11):762-8.

2. Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res.* 2014 Jun 24. PMID: 24961662

3. Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsuhashi H. Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1563-70.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし