

201422004A (1/2)

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服政策研究事業

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの
構築、運用、評価に関する研究

平成26年度

総括研究報告書
分担研究報告書
(1/2)

研究代表者

八橋 弘

平成 27(2015)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

1. 八橋 弘
肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究
..... 1

II. 分担研究報告

1. 古田 清
HBV再活性化の予防をめざして 8
2. 中牟田 誠
Peg-IFN+RBV+TVR三剤療法治療とコレステロール代謝に関する研究 13
3. 三田 英治
IFNフリー治療候補のNS3およびNS5A変異について 15
4. 上司 裕史
当院におけるA型急性肝炎患者の臨床疫学的検討
ー特に海外感染例についてー 19
5. 高野 弘嗣
当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績 21
6. 脇岡 泰三
当科外来において核酸アナログ製剤にて加療中のB型慢性肝炎患者における
HBs抗原定量とHBcr抗原量との関係について 24
7. 室 豊吉
アデホビルによる腎機能障害の検討 31
8. 小松 達司
ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療効果と有害事象（特に
肝機能障害）の検討 34
9. 正木 尚彦
肝疾患診療連携拠点病院の相談員研修会事前レポートから検証する肝疾患
患者へのより良い相談支援のあり方について 38
10. 太田 肇
当院におけるC型慢性肝炎に対するPeg-IFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤療法
（3剤併用療法）の治療効果に関する検討 42
11. 佐藤 丈頭
当院におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療成績 45

1 2.	米田 俊貴	免疫抑制療法に際するHBVキャリアの掘り起こしとDNA変動症例の発生について	48
1 3.	島田 昌明	CONUT法を用いた肝性腹水トルバプタン投与例に対する栄養学的有効性の検討	51
1 4.	杉 和洋	地域連携クリティカルパスを活用したC型肝炎診療の成果	54
1 5.	二上 敏樹	当院で経過観察中の原発性胆汁性肝硬変症例についての検討 ～抗ミトコンドリア抗体陰性化例および陰性例に関して～	57
1 6.	吉澤 要	肝疾患診療ネットワークにおける地域中核病院の役割と病診連携に関する研究	62
1 7.	中尾 一彦	肝癌症例における定位放射線療法の治療効果についての検討	64
1 8.	矢野 博久	肝細胞癌における新規生物学的悪性度規定分子の検討	67

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

分冊（2／2）参照

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷

分冊（2／2）参照

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

総括研究報告書

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究

研究代表者 八橋 弘 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 肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究をおこなうことで、完成度の高い肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）を構築し、主に肝疾患患者相談支援を実施している肝疾患連携拠点病院や専門医療施設に本システムを配布することで、肝疾患患者の悩みの軽減、QOLの向上を目指すことを目的とする。

平成23年-25年の3年間に実施した病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究班で集積された6,331名の患者アンケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこない、その情報を基にして肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）のプロトタイプをスパイラル式に検討会を重ねながら構築した。

肝疾患患者からの電話相談に対応している患者会での平成24年度の相談件数は1,460件で、そのうち1,000件（68.4%）は療養相談内容であった。新しい治療に関する問い合わせ、治療適応、治療時期、副作用などに関する問い合わせ、相談が多数を占めた。

C型慢性肝炎患者145例を対象にNS5AのRAVs（Resistance-Associated Variants）の有無を次世代シーケンサー法、ダイレクトシーケンサー法、インベーター法で検出の比較をおこなった。次世代シーケンサー法とインベーター法はほぼ同等の感度であることを確認した。またRAVsの頻度は、L31M 6.2%、Y93H 21.4%、L31M+Y93H重複変異例は1.4%と低頻度であった。

肝線維化に関連する新たな糖鎖マーカーであるWFA⁺-M2BPが、C型慢性肝炎患者の肝癌発生リスクマーカーとなりうることを明らかにした。

研究分担者

古田 清 まつもと医療センター松本病院
統括診療部長
中牟田誠 九州医療センター
肝臓センター部長
三田英治 大阪医療センター
地域医療連携推進部長

上司裕史 東京病院
消化器内科医長
高野弘嗣 呉医療センター
消化器科科長
肱岡泰三 大阪南医療センター
統括診療部長
室 豊吉 大分医療センター 院長

小松達司 横浜医療センター
臨床研究部長

正木尚彦 国立国際医療研究センター
肝炎情報センター長

太田 肇 金沢医療センター
消化器科部長

佐藤丈顕 小倉医療センター
肝臓病センター部長

米田俊貴 京都医療センター
消化器科医長

島田昌明 名古屋医療センター
消化器科医長

杉 和洋 熊本医療センター
消化器内科部長

二上敏樹 西埼玉中央病院
臨床研究部長/消化器科医長

吉澤 要 信州上田医療センター
地域医療教育センター部長

中尾一彦 長崎大学医学部 教授

矢野博久 久留米大学医学部 教授

研究協力者

大原行雄 北海道医療センター
消化器内科医長

眞野 浩 仙台医療センター
消化器内科医長

山下晴弘 岡山医療センター
消化器科医長

林 亨 四国こどもとおとなの医療センター
消化器内科医長

島田祐輔 災害医療センター
消化器科医師

中村陽子 相模原病院 消化器内科医長

有尾啓介 嬉野医療センター
肝臓内科医長

高橋正彦 東京医療センター
消化器内科医長

山本哲夫 米子医療センター 副院長

酒井浩徳 別府医療センター 副院長

蒔田富士雄 西群馬病院 副院長

長沖祐子 東広島医療センター
消化器内科医師

西村英夫 旭川医療センター
特命副院長

加藤道夫 南和歌山医療センター
副院長

長沼 篤 高崎総合医療センター
消化器内科医長

高橋宏尚 東名古屋病院 消化器内科医長

牧野泰裕 岩国医療センター 副院長

杉本理恵 九州がんセンター
消化器・肝胆膵内科医長

富澤 稔 下志津病院 消化器内科医長

山内一彦 愛媛医療センター
消化器内科医長

米澤敦子 東京肝臓友の会

A. 研究目的

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究をおこなうことで、完成度の高い肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）を構築し、主に肝疾患患者相談支援を実施している肝疾患連携拠点病院や専門医療施設に本システムを配布することで、肝疾患患者の悩みの軽減、QOLの向上を目指すことを目的とする。

先行研究での解析結果によると、C型肝炎患者では治療によりウイルスが駆除されると患者の悩み、ストレスが軽減することが確認されている。近年、C型肝炎、B型肝炎の抗ウイルス治療法の進歩は目覚ましく、新規治療法に関する様々な情報、治療経験は、肝疾患患者の相談支援をおこなう上で重要な要素と考えられる。本研究班においてもC型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータを集積するとともに、治療前後で本相談支援システムを活用することで、患者QOLの変化についても明らかにする。

B. 研究方法

平成23年-25年の3年間に実施した病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する

る研究班で集積された6,331名の患者アンケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこなうことで、肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）のプロトタイプを構築する。

C型肝炎の新規抗ウイルス治療法（シメプレビルを用いた3剤療法、インターフェロンフリー内服治療法）の治療効果、患者QOLを評価する為に、患者登録をおこなう。

（倫理面への配慮）

本臨床研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。倫理委員会での承認後に、患者情報の収集を開始する。

プロトタイプ肝疾患患者相談支援システムを用いて実際に患者と対話しながら肝疾患患者の相談支援をおこなう場合には、個人情報扱いには、細心の配慮をおこない、情報の収集、解析時点では連結可能匿名化の処置をおこなった上で処理をおこなう。

また本システムへの登録に関しては、本システムおよび患者情報の扱いに関する運用規定を作成し、ホームページ等で公開した後に実施する。肝疾患患者相談支援システムへの個人情報の記録、分析は、説明同意が得られた場合にのみおこなう。同意がえられない場合には、個人情報の記録、分析はおこなわず、相談支援のみおこなう。

C型肝炎の新規抗ウイルス治療法の治療効果は、診療情報で得られた情報に限定して集積をおこなう。

C. 研究結果・考察

(1) 平成23年-25年の3年間に実施した病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究班で集積された6,331名の患者アン

ケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこない、その情報を基にして肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）のプロトタイプをスパイラル式に検討会を重ねながら構築した（図1）。

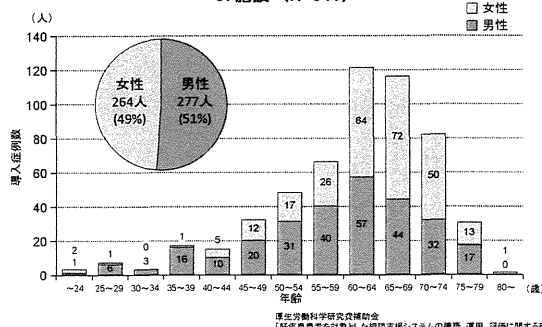
図1.肝疾患患者を対象とした相談支援システムはスパイラル方式で開発をおこなう



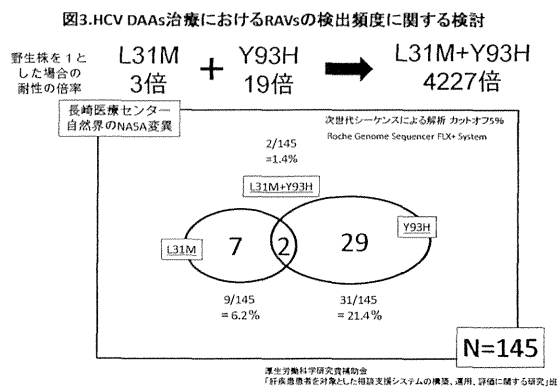
(2) 肝疾患患者からの電話相談に対応している患者会での平成24年度の相談件数は1,460件で、そのうち1,000件（68.4%）は療養相談内容であった。新しい治療に関する問い合わせ、治療適応、治療時期、副作用などに関する問い合わせ、相談が多数を占めていた（米澤敦子）。

(3) 平成23年12月から平成24年10月末までの期間、37施設においてC型慢性肝炎に対するシメプレビルを用いた3剤併用療法は541例に導入された。今後、治療効果判定をおこなう予定である（図2）。

図2.シメプレビル3剤併用療法導入症例数（年齢・男女別）
37施設（N=541）



(4) 今後のC型肝炎治療の主流となるDAAs (Direct Acting Antivirals) を用いた治療法では、RAVs (Resistance-Associated Variants) の存在が問題となる。長崎医療センターで3剤併用療法、2剤併用療法をおこなった145例を対象に治療前の時点でのNS5AのRAVsの有無を次世代シークエンサー法、ダイレクトシークエンサー法、インベーター法で検出の比較をおこなった。次世代シークエンサー法とインベーター法はほぼ同等の感度であることを確認した。またRAVsの頻度は、L31M 6.2%、Y93H 21.4%、L31M+Y93H重複変異例は1.4%と低頻度であった(図3)。



(5) 肝線維化に関連する新たな糖鎖マーカーであるWFA⁺-M2BPが、C型慢性肝炎患者の肝癌発生リスクマーカーとなりうるか検討した。

対象は1992年から2003年の期間、国立病院機構長崎医療センターにて肝生検にてC型慢性肝炎と診断した707例である。707例の背景因子は、表1に示すとおりで、年齢の中央値は57歳、男性は49.6%、肝線維化進展度は、F0/1が274例、F2が193例、F3が120例、F4が120例である。AFP値の中央値は6ng/mL、WFA⁺-M2BP値の中央値は1.9 Cut Off Index : COIである。

表1.解析対象 (C型慢性肝炎患者 N=707)

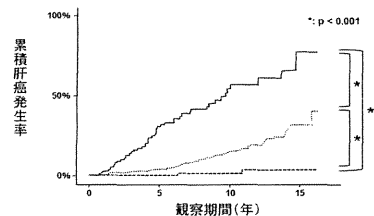
Age (years)	57.0 (19-79)	AST (IU/mL)	53 (11 - 422)
Male (N, %)	351 (49.6%)	ALT (IU/mL)	82 (1 - 1057)
Observation period (years)	8.2 ± 4.4*	AFP (ng/mL)	6 (0.7 - 510)
Interferon therapy	373 (52.8%)	HCV core antigen ≥ 1000 fmol/L	539 (76.2%)
Habitual alcohol intake	135 (19.1%)	HCV genotype	
Pathological findings	Fibrosis (N) 0-1 / 2 / 3 / 4 Activity (N) 0-1 / 2 / 3	1b (N, %)	510 (72.1%)
		2a / 2b (N, %)	195 (27.6%)
Platelet count (10 ⁹ mm ⁻³)	15.6 (3.0 - 39.1)	Unknown (N, %)	2 (0.3%)
Albumin (g/dL)	4.2 (2.7 - 5.3)	WFA ⁺ -M2BP	1.9 (0.2 - 19.2)
Bilirubin (mg/dl)	0.7 (0.1 - 2.5)		

Values are the medians with ranges in parentheses.
*Results are expressed as the mean ± standard deviation.

WFA⁺-M2BP値によって対象例を3群に区分した(図4)。WFA⁺-M2BP値の値が1COI未満の群は155例で、その累積肝癌発生率は、5年目0%、10年目1.1%、15年目3.1%と低い値を示した。WFA⁺-M2BP値の値が1COI以上4COI未満の群は434例で、その累積肝癌発生率は5年目が3.9%、10年目が14.8%、15年目が31.6%であった。WFA⁺-M2BP値の値が4COI以上の群は118例で、その累積肝癌発生率は5年で30.5%、10年で54.1%、15年で77.0%であった。WFA⁺-M2BP値によって、観察開始後の累積肝癌発生率は大きく異なっていた (P<0.001)。

図4.WFA⁺-M2BP値と累積肝癌発生率

WFA ⁺ -M2BP levels(COI)	N	The cumulative HCC incidence rates (number at risk)		
		5 th year	10 th year	15 th year
≥ 4	118	30.5% (89)	54.1% (61)	77.0% (50)
1-4	434	3.9% (342)	14.8% (197)	31.6% (90)
< 1	155	0% (109)	1.1% (60)	3.1% (10)



707例を解析対象として肝癌発生寄与因子について多変量解析をおこなったところ、独立因子として線維化進展度、AFP値、年齢、インターフェロン (IFN) 治療の有無とWFA⁺-M2BP値の5つの因子が抽出され、IFN治療でウイルスが駆除されると発癌リスクは0.08と約10分の1以下に低下していた。WFA

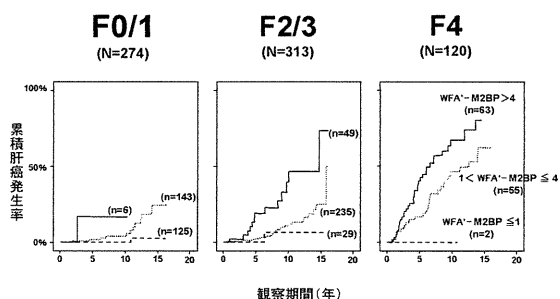
+M2BP値として、1COI未満の群の発癌率を1とすると、WFA⁺-M2BP値 1COI以上4COI未満の群では発癌リスク5.13倍、WFA⁺-M2BP値 4COI以上の群では8.4倍、発がんリスクが高いという結果であった（表2）。

表2. 肝癌発生寄与因子
Cox比例ハザードモデル stepwise selection

寄与因子	Hazard ratio	P value	
Fibrosis	F0/1	1	
	F2	0.882 (0.410 - 1.895)	0.747
	F3	1.341 (0.621 - 2.892)	0.455
	F4	3.136 (1.540 - 6.387)	<u>0.002</u>
AFP	< 6 ng/mL	1	
	6 - 20 ng/mL	1.725 (0.972 - 3.062)	0.063
	≥ 20 ng/mL	3.414 (1.805 - 6.458)	<u>< 0.001</u>
Age	< 57 years	1	
	≥ 57 years	2.055 (1.289 - 3.277)	<u>0.002</u>
IFN therapy	None	1	
	Non-SVR	0.725 (0.465 - 1.131)	0.725
	SVR	0.088 (0.0270 - 0.286)	<u>< 0.001</u>
WFA-M2BP(COI)	< 1	1	
	1 - 4	5.134 (1.177 - 22.405)	<u>0.030</u>
	≥ 4	8.423 (1.806 - 39.270)	<u>0.007</u>

肝の線維化進展度を揃えた上で、同じ線維化進展度の中でもWFA⁺-M2BPの値で発癌リスクが異なるのか検討した結果が図5である。F0/1の274例、F2/3の313例、F4の120例、いずれの群においてもWFA⁺-M2BPの値が高い症例では、累積発癌率は高い値を示した。症例数が少ないながらもF4でもWFA⁺-M2BP値が1以下の2例では、10年の観察期間に肝癌発生は認められなかった。

図5. 線維化進展度別のWFA⁺-M2BP値と累積肝癌発生率



また、C型慢性肝炎の肝癌発生寄与因子として報告されてきたAFP値と血小板数とWFA⁺-M2BP値の3つのマーカーについて、発がんリスクに関する感度、特異度について観察年別のROCカーブを作成して検討したところ、観察開始後3年目から5年目の期間は、

WFA⁺-M2BP値が血小板数、AFP値よりも感度、特異度ともに肝発癌を予測する意味では最も優れていた（Hepatology 2014）。

研究分担者（古田 清、中牟田誠、三田英治、上司裕史、高野弘嗣、肱岡泰三、室 豊吉、小松達司、正木尚彦、太田 肇、佐藤丈顕、米田俊貴、島田昌明、杉 和洋、二上敏樹、吉澤 要）らは、相談支援システム（アプリケーション）の評価をおこなうとともに、C型肝炎の新規抗ウイルス治療法に関する臨床研究をおこなった。研究分担者、中尾一彦は肝炎の基礎研究、矢野博久は肝癌の基礎研究を実施した。

D. 結論

6,331名の患者アンケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこない、その情報を基にして肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）のプロトタイプをスパイラル式に検討会を重ねながら構築した。

肝疾患患者からの電話相談に対応している患者会での平成24年度の相談件数は1,460件で、そのうち1,000件（68.4%）は療養相談内容であった。新しい治療に関する問い合わせ、治療適応、治療時期、副作用などに関する問い合わせ、相談が多数を占めた。

C型慢性肝炎患者145例を対象にNS5AのRAVsの頻度を検討したところ、L31M 6.2%、Y93H 21.4%で、L31M+Y93H重複変異例は1.4%と低頻度であった。

肝線維化に関連する新たな糖鎖マーカーであるWFA⁺-M2BPが、C型慢性肝炎患者の肝癌発生リスクマーカーとなりうることを明らかにした（Hepatology 2014）。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 60(5):1563-1570, 2014
- 2) Ohishi Y, Nakamuta M, Ishikawa N, Saitoh O, Nakamura H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsuhashi H, Fukushima N, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Ishibashi M, Nishino T, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Ishibashi H, Nakamura M; PBC Study Group of NHOSLJ. Genetic polymorphisms of OCT-1 confer susceptibility to severe progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol*. 49(2):332-342, 2014
- 3) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol*. 49(5):941-953, 2014
- 4) Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsuhashi H, Fujiyama S, Imawari M. Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol*. 2(3):349-355, 2014
- 5) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with Peginterferon/Ribavirin for Treatment-Naïve Hepatitis C Genotype 1 Patients in Japan: CONCERTO-1, a Phase III Trial. *J Hepatol*. 61(2):219-227, 2014
- 6) Bae SK, Yatsuhashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatol Res*. 44(10):E267-272, 2014
- 7) 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*. 21(11):762-768, 2014
- 8) 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*. PMID: 24961662 (in press)
- 9) Yokoyama S, Kawakami Y, Imamura M, Hayes CN, Kohno H, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Takahashi S, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K. Effect of prolonged administration of pegylated interferon/ribavirin therapy in genotypes 2a and 2b: Propensity score-matched analysis. *J Gastroenterol*

- Hepatology. 30(2):337-344, 2015
- 10) Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. KIR3DL1- HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Hum Immunol* 75:822-826, 2014
- 11) Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated interferon- α and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients. *Tissue Antigens*. 83(1):45-48, 2014
- 12) Okuhara S, Umemura T, Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E. Serum Levels of Interleukin-22 and Hepatitis B Core-related Antigen Are Associated with Treatment Response to Entecavir Therapy in Chronic Hepatitis B. *Hepatology Res.* 44:E172-180, 2014
- 13) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology Res.* 44:E45-53, 2014
- 14) Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Nakashima O, Torimura T and Yano H. Epithelial cell adhesion molecule-positive human hepatic neoplastic cells can develop combined hepatocellular -cholangiocarcinoma in mice. *J Gastroenterol Hepatol.* 30(2): 413-420, 2015
- 15) Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondo R, Kinoshita H, Ohshima K and Yano H. Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *Hepatology Res.* 44(10):E100-109, 2014
- 16) Nakayama M, Ogasawara S, Akiba J, Ueda K, Koura K, Todoroki K, Kinoshita H and Yano H. Side population cell fractions from hepatocellular carcinoma cell lines increased with tumor dedifferentiation, but lack characteristic features of cancer stem cells. *J Gastroenterol Hepatol.* 29(5): 1092-1101, 2014
- 17) Chung JE, Tan S, Gao SJ, Yongvongsoontorn N, Kim SH, Lee JH, Choi HS, Yano H, Zhuo L, Kurisawa M and Ying JY. Self-assembled micellar nanocomplexes comprising green tea catechin derivatives and protein drugs for cancer therapy. *Nat Nanotechnol.* 9(11): 907-912, 2014
- 18) Kondo R, Kage M, Ogata T, Nakashima O, Akiba J, Nomura Y and Yano H. Therapeutic efficacy of splenectomy is attenuated by necroinflammation of the liver in patients with liver cirrhosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 22(3):217-224, 2015
- 19) 近藤礼一郎, 矢野博久, 鹿毛政義. 肝臓への血小板集積は肝硬変における脾摘の効果に関与するか. *消化器内科*59(2): 194-200, 2014
2. 学会発表
なし。
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

HBV再活性化の予防をめざして

研究分担者 古田 清 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 統括診療部長

研究要旨 免疫抑制剤や分子標的治療薬の進歩は目覚ましく、多くの疾患で予後の改善などの恩恵が受けられるようになったが、治療中や治療後にB型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が起こることがあり問題となっている。

造血幹細胞移植例でも、高頻度にHBVの再活性化が起こることが報告され、肝炎が重症化・劇症化した場合の治療は極めて困難で救命率は低く、当院でもガイドライン公表前に死亡例を経験し報告した。当院血液内科では、最近も造血幹細胞移植例で再活性化例を経験し、H26年12月から当院血液内科で造血幹細胞移植が開始されたことから、HBVの再活性化の予防の重要性が高まっている。

昨年、2012年度当院血液内科入院治療例のHBVマーカーの検査実施率を報告した。HBs抗原の検査実施率は100%近くであったが、HBc抗体またはHBs抗体検査の実施率は、HBV再活性化が多いとされるリツキシマブとステロイドを使用するレジメを中心とする悪性リンパ腫でも決して高くはなかった。その後、医師に対する啓発活動など積極的な介入を行うとともに、HBs抗原、HBs抗体に加えてHBc抗体の院内測定を導入した。その結果2014年には、HBc抗体またはHBs抗体検査の実施率を92%まで向上させることができた。当院血液内科入院患者（平均年齢69.9歳）におけるHBV感染の頻度は、HBs抗原陽性率1.5～2.6%、HBc抗体またはHBs抗体陽性率18.7～26.8%であった。当院では現在紙カルテで運用されており、今後は電子カルテの導入、新病棟建設が予定されている。ICTの活用により、電子カルテによる支援を得て、ガイドラインに沿った予防体制を構築するのが望ましいが、それまでの間は、他職種協力により組織的に予防ガイドライン順守を目指した診療をすすめて必要があると考えた。

研究協力者

上條 敦 まつもと医療センター松本病院

A. 研究目的

最近、B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が注目されている。免疫抑制剤、分子標的治療薬の進歩により、高度な免疫抑制状態を作り出し、今まで治癒したと思われていたHBVが目覚め再増殖を起し、重症化・劇

症化した場合の救命率は極めて低く、社会的にも問題となっている。HBVキャリアやHBV既感染者の免疫抑制・化学療法中のHBV再活性化への対応が、2009年「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）として発表され、更にガイドラインの改定版¹が発表されている。当院では過去に造血幹細胞移植後の症例で、HBV再活性化による劇症肝炎

を経験し、核酸アナログ製剤の投与でも救命できなかった。昨年当班会議で、当院で経験したHBV再活性化症例を報告し、2012年度当院の血液内科に入院した血液疾患症例でのHBVマーカー検査実施率を報告した。HBVマーカー検査実施率向上のために、院内で啓発活動を行い、院内の組織的協力体制を進め、2014年におけるガイドライン遵守率を検討した。

B. 症例

1. 対象は当院血液内科に入院した血液疾患症例。2012年4月から2013年3月までを前期とし、2014年1月から2014年12月までを後期とした。前期は、悪性リンパ腫64名で平均年齢69.4歳（男：女=45：19）、白血病36名で平均年齢70.6歳（24：12）、骨髄腫31名で平均年齢70.9歳（15：16）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）11名で平均年齢59.1歳（3：8）、合計142名で平均年齢69.2歳（87：55）。後期は、悪性リンパ腫81名で平均年齢70.5歳（男：女=44：37）、白血病62名で平均年齢69.2歳（36：26）、骨髄腫32名で平均年齢73.4歳（15：17）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）11名で平均年齢66.5歳（8：3）、貧血その他10名で平均年齢71.5歳（2：8）、合計196名で平均年齢70.4歳（105：91）。

2. 造血幹細胞移植症例で、過去にHBV再活性化した1症例を経験し報告している。最近も、臍帯血移植後にHBV再活性化を認めた1症例を経験した。核酸アナログ製剤使用例のリストアップの中から血液内科症例を検索することにより、HBV再活性化症例を抽出できた。今回、新たな3例が抽出され、1例は上記の造血幹細胞移植例であり、他の2例は当院でリツキシマブ+ステロイド治療された悪性リンパ腫の症例である。

結果

1. 前期2012年度の血液疾患入院症例におけるHBVマーカー検査実施率の検討では、HBs抗原検査実施率はほぼ100%であったが、HBc抗体、HBs抗体の検査実施率は高くなく、HBV再活性化率の高いリツキシマブ+ステロイドを含むレジメが中心の悪性リンパ腫におけるHBc抗体の検査実施率は83%であった。そのため2014年の検査実施率を向上させるために、積極的な介入を試みた。HBV再活性化予防への取り組みとして、①医師への啓発活動、②HBc抗体検査の院内測定への移行、③HBV-DNA検査結果の一元管理を行った。

①医師への啓発活動

H26年2月5日、当院血液内科医を含む内科系の検討会で、HBV再活性化によるデノボ肝炎は重症化・劇症化しやすく重篤なことを提示した。H26年3月20日、院外の医師も含めた勉強会である内科・外科カンファレンスで、内科系・外科系医師に、デノボ肝炎症例の提示を行ってHBV再活性化の啓発活動に努めた。

②HBc抗体の院内測定への移行

当院では、H25年7月よりHBs抗原の院内測定が高感度のアボット社の測定法に移行。従来より職員定期検査、針事故時の緊急検査に用いていたHBs抗体に加えて、H26年7月よりHBc抗体も院内で測定可能となった。

H26年7月よりHBs抗原、HBs抗体に加え、HBc抗体が院内測定可能となった旨、肝臓学会の「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（改訂版）」と並べて医局に掲示を行った。

後期2014年1月から12月までの当院血液内科に入院した血液疾患症例において、疾患別にHBVマーカーの検査実施率は、HBs抗原はほぼ100%で、悪性リンパ腫ではHBc抗体またはHBs抗体が92%となっていた。

HBVマーカー検査実施率を介入前後で比較するため、前期2012年度と後期2014年のグラフを重ねて表示した(図1)。前期2012年度は前面に黒い縁取りをして、後期2014年を背面に重ねて示したところ、HBc抗体またはHBs抗体の検査実施率は、後期2014年の方が、どの疾患でも向上していることが示された。

HBVマーカー検査実施率の比較
2012年度_{前面}vs2014年_{背面}

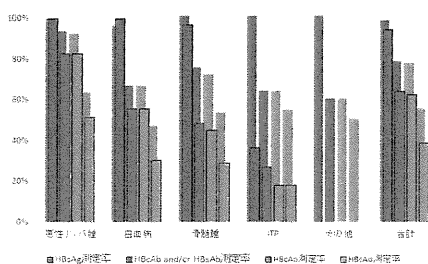


図1. HBVマーカー検査実施率の比較

次にHBVマーカー陽性率を血液疾患毎に比較した。前期2012年度と後期2014年の疾患毎の陽性率をグラフに示した(図2)。血液疾患入院患者のHBVマーカーの陽性率は、HBs抗原1.5-2.6%、HBc抗体またはHBs抗体の陽性率は18.7-26.8%、であった。統計学的な検討は行っていないが、悪性リンパ腫と特発性血小板減少性紫斑病(ITP)において、HBVマーカーの陽性率が他の疾患と比較して高いように見えた。悪性リンパ腫はその発症にHBVやHCVとの関与が指摘されており、ITPは血小板減少をきたす慢性肝疾患との鑑別で問題となることがあると考えた。

後期2014年の症例で血液内科入院患者におけるHBc抗体COIの分布を検討した(図3)。陽性例は、1以上から12まで分布し、1.0刻みで度数分布図を描くと、陽性例のCOIは、抗体価の低い例から、高い例までほぼ均等に分布していることが分かった。

HBVマーカー陽性率の比較
2012年度_{前面}vs2014年_{背面}

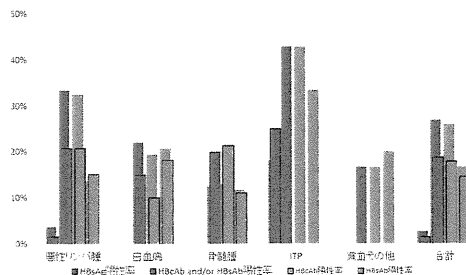


図2. HBVマーカー陽性率の比較

血液疾患患者における
HBc抗体COIの分布2014年

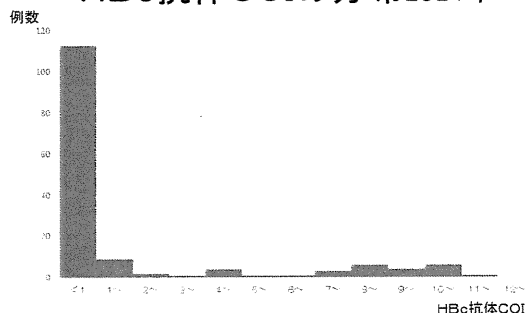


図3. 血液疾患患者におけるHBc抗体COIの分布

2. まつもと医療センター血液内科では、2014年12月第1例目の末梢血幹細胞移植が実施され、今後は造血幹細胞移植が本格的に実施されることになる。当院では過去に造血幹細胞移植を受けた症例で、デノボ肝炎を発症しラミブジンを投与したが死亡した症例があり、英文誌に報告している³⁾。その症例は、HBs抗原陰性、HBc抗体陽性の再生不良性貧血の患者で、HBV陰性ドナーからの同種幹細胞移植を施行後、20ヶ月後にHBV再活性化をきたし、劇症肝炎を発症した。患者のHBV-DNA解析ではコアプロモーター部位(T1762/A1764)の2つの遺伝子変異を認め、ラミブジン治療によりウイルス量は減少したものの最終的には肝不全で死亡された。

最近、当院で経験した造血幹細胞移植後のHBV再活性化例を示す(図4)。症例は、68歳女性 急性骨髄性白血病AML (M4)。検診で白血球増多、血小板減少を指摘され、特に自覚症状は認めなかったが、末梢血に芽球を認め当院に紹介、AMLが疑われ入院となった。当院でAra-Cを含む化学療法を施行したが寛解に至らず、信州大学に転院、臍帯血移植を受けた。しばらく信州大学に通院していたが、再発し当院に紹介入院となった。当院入院後、AraCを中心に対症的に治療を行った。骨髓移植時にはHBs抗原陰性、HBc抗体陽性、HBs抗体陽性。AMLに対して臍帯血移植を施行後、11ヶ月後にHBV再活性化をきたしエンテカビルの投与を開始した。既にAMLは再発しており、エンテカビルの投与によりHBV-DNA量は減少したが、ご本人に再移植の意思なく、原疾患のため状態悪化し死亡された。

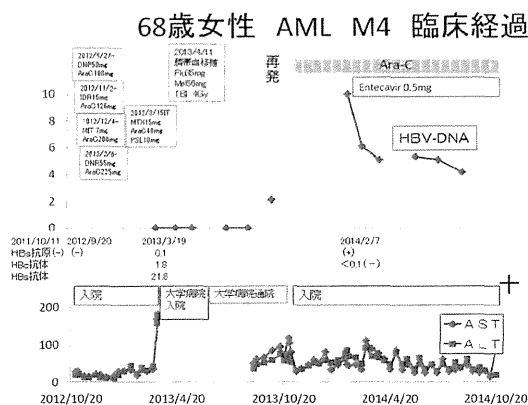


図4. 臨床経過

当院で最近核酸アナログ製剤が投与開始された例をリストアップし、血液内科が主治医の症例を抽出。初診時にHBs抗原陰性のHBV再活性化症例を3例見出すことができた。1例は前述した臍帯血移植を行った例。他の2例は、当院で悪性リンパ腫に対してリツキシマブとステロイドを含む治療が行われた症例であった。

③HBV-DNA測定値の一括管理

HBV-DNAの定期測定結果の一元管理をH26年5月より開始している。具体的には2012年度に当院血液内科に入院した症例の中で、HBs抗原陽性2名、HBcまたはHBs抗体陽性の17例、合計19名を登録し、その後のHBV-DNA測定値を毎月集計し一括管理し追跡調査した。担当の医師事務補助者が、毎月、月初めに前月分のHBV-DNAの検査結果をエクセルの表に入力し、私と血液内科医長に院内メールで報告。検査結果を血液内科各医師が確認して、症例と照らし合わせている。このシステムが有用なのかは、血液内科医師の反応次第と思っていたが、H26年8月より血液内科医長より自発的に、医師事務補助者の追跡リストに症例の追加登録が行われた。このことから、私たちの提唱したHBV-DNAの一元管理が有用と認識され、血液内科医師の診療に役立っていると考えている。

当院では、今年11月に電子カルテ導入が予定されている。ICTを活用した取り組みを当院でも導入するように働きかけていきたい。それまでは、職員への啓発と、測定状況の把握と検査値の一括管理に努めていくことが必要と考えられる。

C. 研究結果

HBV再活性化の予防をめざした当院での取り組みを報告した。

1. 2014年一年間に行った、医師に対する啓発活動、HBc抗体の院内検査の導入により、血液疾患症例におけるHBcまたはHBs抗体の検査実施率は、前期2012年度と比べて後期2014年では悪性リンパ腫で83%から92%まで向上した。

2. 前期2012年度との後期2014年の結果の集計より、当院血液内科入院患者におけるHBs抗原陽性率は1.5-2.6%、HBc抗体またはHBs抗体陽性率は18.7-26.8%であった。悪

性リンパ腫と特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) でHBVマーカーの陽性率が高い傾向にあった。

3. 当院で過去に、De novo肝炎で重症化・劇症化した造血幹細胞移植後の症例を経験し、核酸アナログを使用したのが救命困難であった。最近も、臍帯血移植を行った症例でHBV再活性化をした1例を経験し、更にリツキシマブとステロイドを使用した悪性リンパ腫でHBV再活性化した2症例を新たに経験した。

4. HBVマーカー陽性症例において、HBV-DNAの検査実施状況と検査値の一元管理を医師事務補助者の協力により実施している。

肝臓学会の「B型肝炎治療ガイドライン (第2版) 2014年6月」では、造血幹細胞移植におけるHBV再活性化の特徴として以下の指摘がある。

HBV既往感染者の再活性化は、14～20%の頻度で見られる。同種末梢血幹細胞移植では、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease ; GVHD) に対して長期間にわたりステロイドや免疫抑制剤が使用されるため再活性化のリスクが高い。造血幹細胞移植における既往感染者の再活性化の特徴は、GVHDに対する免疫抑制の影響や、免疫再構築の遅延などにより、HBV再活性化が遅れることである。移植後からHBs抗原の陽転化までの期間は、中央値 19ヶ月 (6～52ヶ月) と長く、移植後は長期間のHBV-DNAモニタリングが必要である。

したがって、通常の免疫抑制・化学療法に比して長期間HBV-DNA検査の測定を継続できる体制作りが必要である。当院で開始された造血幹細胞移植の安全な実施を目指して、ガイドラインを遵守するため、HBVマーカー検査の実施状況の把握、HBV-DNA測定値の一元管理を継続し、今後も更に組織的協力体制の構築を進めていく必要があると考える。

(文献)

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン (第2版) 2014年6月
- 2) Kusumoto S et al. J Gastroenterol. 2011;46:9-16.
- 3) Kitano K et al. J Haematol. 2006 Sep; 77(3):255-8. Fulminant hepatitis after allogenic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promoter region.

D. 研究発表

なし。

E. 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（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

Peg-IFN+RBV+TVR三剤療法治療とコレステロール代謝に関する研究

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対するPeg-IFN+RBV+TVR併用療法は非常に高い有効率が報告されている。Peg-IFN+RBV+TVR三剤療法中、TVRの効果によりコレステロール代謝は大きな影響を受けていた。TVRはHCVのprotease活性を阻害し抗ウイルス効果を持つのみならず、LDL-receptorの発現を制御することでウイルスの再感染を阻害することにより抗ウイルス効果を増強している可能性が考えられ、この反応性の違いが治療効果に大きく影響していることが示唆された。

A. 研究目的

NS3/4A阻害剤であるTelaprevir (TVR) は2011年に認可となり、現在C型慢性肝炎に対してPeg-IFN+ribavirin (RBV) +TVR併用療法が行われている。先行する試験の成績ではGenotype 1b症例に対して70%以上の著効率が得られており、その有用性が期待されている。C型肝炎感染肝では脂質代謝異常を来しており、この変化はC型肝炎ウイルスの増殖に深く関連している。しかし、三剤併用療法の治療経過・治療効果と脂質代謝の関連については不明な点が多く、今回治療前・治療中のコレステロール代謝の変化と治療効果への影響について検討を行った。

B. 研究方法

2011年12月より当院においてHCV Genotype 1b 高ウイルス群119例に対しpeg-IFN+RBV+TVR治療を行い、治療中のコレステロール値の変化と治療効果について解析を行った。肝細胞へのTVRの影響はHepG2細胞を用い、定量的RT-PCR法を用いて各種遺伝子発現を測定した。

(倫理面への配慮)

遺伝子多型解析においては、患者の同意の

下に行い、個人情報进行处理するコンピュータについては、他の一切のコンピュータと切り離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

C. 研究結果

Peg-IFN+RBV+TVR治療時には、治療早期より血中総コレステロール(TC)とLDLコレステロール(LDL-C)値が有意に上昇し、TC、LDL-CともTVR投与終了後改善した。治療効果との関連について検討したところ、治療前のTC値は著効群で有意に高かった。また、著効群ではTVR治療経過中のTC値が高く、治療開始前からのTCの変化量も大きかった。HepG2細胞にTVRを付加したところ、HCVの細胞への侵入に関与するLDL-receptorの発現が有意に阻害された。また脂肪酸合成酵素の発現低下も見られた。この作用は同じ第一世代プロテアーゼ阻害剤であるボセプレビルや第二世代プロテアーゼ阻害剤であるシメプレビルでは認められなかった。実際シメプレビル投与時において血清コレステロール値は有意に低下していた。

D. 考察

Peg-IFN+RBV+TVR三剤療法中、TVRの効果によりコレステロール代謝は大きな影響を受けていた。TVRはHCVのprotease活性を阻害し抗ウイルス効果を持つのみならず、LDL-receptorの発現を制御することでウイルスの再感染を阻害することにより抗ウイルス効果を増強している可能性が考えられ、この反応性の違いが治療効果に大きく影響していることが示唆された。

E. 結論

Peg-IFN+RBV+TPV併用療法は従来のPeg-IFN+RBV療法と比較し、副作用は多いながらもその有用性は明らかに高く、治療困難と考えられた症例においても高い著効率が期待できる。脂質代謝のコントロールは、プロテアーゼ阻害剤のみならずその他DAA製剤使用時にも治療効果に影響する重要な因子と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) EASL 2014

2) DDW 2014

3) 第50回 日本肝臓学会総会

4) 第18回 日本肝臓学会大会

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

IFNフリー治療候補のNS3およびNS5A変異について

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 地域医療連携推進部長

研究要旨 C型肝炎に対するIFNフリー治療がgenotype 1型で始まったものの、耐性変異によって著効率に差を認めるため、治療導入前に耐性変異の保険適応外検査が必要となる。当院においてAsunaprevir・Daclatasvir併用療法を希望した46例のNS5A領域の耐性変異をInvader法で検討したところ、L31・Y93ともに変異を認めなかったのは、15例（32.6%）であったが、耐性変異弱陽性まで許容すると29例（63.0%）となった。耐性変異陰性者を加療対象とすることが望ましいものの、該当は全体の1/3にとどまるため、耐性変異弱陽性の意義を今後検討する必要がある。

研究協力者

石田 永 大阪医療センター消化器内科医長
西尾公美子 大阪医療センター消化器内科医員

A. 背景

IFN治療難治とされたgenotype 1型に対し、2014年Asunaprevir（以下ASV）・Daclatasvir（以下DCV）の経口薬だけのIFNフリー治療が承認となった。しかし、NS5A阻害剤であるDCVがNS5A領域の遺伝子変異（Y93HおよびL31M/V）によって耐性を示すことが明らかになっている。すなわち、IFN不適格もしくは不耐容例で、Y93H変異を有すると著効率は47.6%、変異がないと95.3%、一方L31M/V変異があると50.0%、変異がないと88.1%であった。また以前のIFN治療が無効であった症例で、Y93H変異を有すると著効率は33.3%、変異がないと85.7%、一方L31M/V変異があると16.7%、変異がないと85.0%であった。肝臓学会のC型肝炎治療ガイドラインでも、ASV/DCV併用療法前には耐性変異を測定し、事前の評価を行うことが推奨されている。

B. 研究目的と方法（含、倫理面への配慮）

今回、当科でASV/DCV併用療法を希望した症例に対し行った耐性変異の結果を検討し、ASV/DCV併用療法の課題を検証した。また、実際にASV/DCV併用療法を開始している症例の反応性も検討する。

対象は当院でASV/DCV併用療法を希望し、耐性変異の検査を受けたC型慢性肝疾患46例である。耐性変異はBML社のInvader法とした。個人情報には匿名化し、管理を徹底した。

C. 研究結果

(1) NS3およびNS5A変異の結果

対象となった46例のうちIFN不適格は40例（87.0%）、IFN無効は10例（21.7%）、IFN不耐容は6例（13.0%）であった。IFN不適格40例のうち、6例はIFN無効、4例はIFN不耐容もあわせ持っていた。IFN不適格の詳しい内容は図1の通りで、一部の症例は複数の理由を有している、すなわち血小板減少と71歳以上の高齢が理由であった症例は9例、鬱傾向と腎障害、重症の糖尿病と高血圧の合併がそれぞれ1例ずつであった。