

2008年より連携パスを用いた地域医療ネットワークが構築されたが、治療効果に関する地域医療連携の成果の報告はない。本研究では地域連携パス導入後に1型高ウイルス量群で成績向上の傾向が見られたが、それ以外の群では有意に成績が向上した。これは、専門医療機関が定期的に治療内容や副作用をチェックすることや、患者自身が積極的に治療に参加する意識の向上に繋がったことで薬剤アドヒアランスの確保ができたことなどによると考えられる。また、治療後の発がんにおいてはがん死亡例が減少した。これは治療終了後も連携パスのスケジュールに沿って定期的にフォローアップができ、早期発見・早期治療に繋がったことによると考えられる。SMVは、高い著効率とともに従来の2剤併用療法と変わらない副作用発現率が報告されているが、これまで構築した地域医療連携ネットワークによる更なる成績向上が期待される。

E. 結論

2008年より連携パスを用いた地域医療ネットワークが構築されたが、肝臓専門医療機関を中心とした診療ネットワークを構築する上で連携パスを活用したことで治療効果の向上がみられた。SMV3剤併用療法においても、連携パスを用いることで高い根治率と医療の均てん化の両立が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 杉 和洋：プロセス毎のクリティカルパスと医療安全。クリティカルパスの新たな展開 X医療安全におけるクリティカルパスの役割と今後の展望（宮崎久義企画）。ライフサイエンス，東京，2014，pp31-36
- 2) 杉 和洋：C型肝炎～抗ウイルス薬適正使用のために～特集＝消化器疾患の医療連携～プライマリケアの役割～ Medicament News 2179：1-3、2014

2. 学会発表

- 1) 杉 和洋，尾上公浩，中田成紀，江崎愛理紗，本田華子，桑原千尋，本田彩乃，田中幸子．シメプレビル3剤併用療法地域連携クリティカルパス～C型肝炎診療地域医療連携の再構築．第16回日本医療マネジメント学会学術集会．2014年6月．岡山
- 2) 杉 和洋．プロセス毎のクリティカルパス．第16回日本医療マネジメント学会学術集会．2014年6月．岡山
- 3) 久保陽介，江頭 翔，米満 文，牧野公治，杉 和洋．当院における新しいC型慢性肝炎の治療中に生じた皮膚症状の検討．第215回日本皮膚科学会熊本地方会．2015年2月．熊本

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

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～

研究分担者 二上 敏樹 国立病院機構西埼玉中央病院 臨床研究部長・消化器科医長

研究要旨 当院で経過観察してきた原発性胆汁性肝硬変症例のうち、抗ミトコンドリア抗体陰性化例7例（A-1群）および陰性例5例（A-2群）を対象として、自己抗体（抗gp210抗体・抗セントロメア抗体・抗核抗体）との関係および治療反応性を主たる調査項目としてその臨床的特徴について検討を行った。抗ミトコンドリア抗体陰性化例および陰性例以外の30例（B群）と比較対照した。今回の検討結果から、A-1群は、経過や予後が比較的良好な群であるという可能性が示唆された。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis：PBC）は、病因・病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。病理学的には肝内小型胆管にみられる慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic non-suppurative destructive cholangitis：CNSDC）と進行性の小葉間胆管の消失を特徴とする。中高年女性に好発し、長期経過観察でもほとんど進行しないものから、進行して肝移植が必要となるものまで、様々な重症度の症例が存在する。

PBCで診断のマーカーとして使用される抗ミトコンドリア抗体（anti-mitochondrial antibody：AMA）の検出には、間接蛍光抗体法による測定法（抗ミトコンドリア抗体）とELISA法による測定法（抗ミトコンドリアM2抗体）が臨床的に行われてきた。ELISA法は感度・特異度ともに間接抗体法を上回るため、『原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイド』では、まずELISA法でAMAを測定すべきであるとしている²⁾（SRL株式会社では、平成24年12月から、抗ミトコンドリアM2抗体の測定は、より疾患特異性の高い

CLEIA法に変更している）。

AMAはPBC症例の90%以上で検出されるが、AMA陰性のPBCも存在し、PBCの診断がなされた症例のうち約10%はAMA陰性である³⁾。AMA陰性PBCの臨床経過や予後はPBC典型例と同等であるとされている²⁾。

一方、診断時にAMA陽性でも、治療経過中に陰性化する症例を経験することがある。この場合、AMA陰性化の臨床的意義は明確でない。

AMA陰性例、AMA陰性化例いずれに関しても、最近の、まとまった症例数をもとにした報告は多くない。今回の研究は、当院にて経過観察を行ってきたPBC症例中、AMA陰性例および陰性化例を抽出し、その臨床的特徴についてあらためて検討することを目的とした。なお、抗gp210抗体・抗セントロメア抗体・抗核抗体（antinuclear antibody：ANA）との関係を検討項目に含めているが、抗gp210抗体と抗セントロメア抗体は臨床経過の予測因子として⁴⁾⁷⁾、ANAはとくにAMA陰性例においてPBC-AIHオーバーラップ症候群の可能性を考えるうえで重要と判断したためである。

B. 研究方法

当院で1990年8月から2014年12月までの期間に経過観察を行ってきたPBC症例を、AMA陽性から陰性化した例（陰性化例）とAMA陰性例、それ以外の症例に分類した。データが不十分な症例、プレドニゾロン（PSL）が先行投与されている症例、肝炎ウイルスに感染している症例、服薬コンプライアンス不良の症例は除外した。AMA陰性化例をA-1群、AMA陰性例をA-2群、それ以外の症例をB群とした。計42症例のデータをもとに検討を行った。なお当研究においてAMAという表記は、間接蛍光抗体法によるAMAとELISA法あるいはCLEIA法による抗ミトコンドリアM2抗体（以下M2）を示すものとした。

AMA（間接蛍光抗体法）は20倍以上を陽性、M2（ELISA法あるいはCLEIA法）は7 unit以上を陽性とした。ANAは40倍以上を陽性、抗gp210抗体価は ≥ 5 unitを陽性、抗セントロメア抗体価は ≥ 40 unitを陽性とした。

治療反応性に関しては、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で推奨される定義⁸⁾に基づき、血清ALT, ALP, IgM値が、治療開始後2年以内に正常化した場合に good（good response）、治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以下をfair（fair response）、治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以上をpoor（poor response）とした。

抗gp210抗体価とANAについては、治療前（もしくは開始時）から治療開始後最終観察時までの推移を調査した。

A-1群、A-2群、B群に関して、以下の検討を行った。

{検討 1-a} 治療後の抗gp210抗体価との関係

{検討 1-b} 抗セントロメア抗体価との関係

{検討 1-c} 治療後のANAとの関係

{検討 2} ウルソデオキシコール酸（Urso deoxycholic Acid : UDCA）投与開始2年後の

治療反応

統計学的解析には、 χ^2 検定、Fisherの直接検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

C. 研究結果

{患者背景（Table 1）}

対象症例は計42例。A-1群、A-2群、B群の順で各項目のデータを以下に記載した。症例数は7例、5例、30例。性別（女性/男性）は、（7/0）例、（4/1）例、（27/3）例。治療開始時平均年齢（range）は、64（53～76）歳、62.6（49～74）歳、57.8（39～75）歳。観察期間中央値（range）は、5（2～19.5）年、10（3～22）年、8（2～18）年。肝生検施行有は、7例中1例、5例中5例、30例中25例。Scheuer's stage（I/II/III）は、（1/0/0）例、（2/3/0）例、（12/12/1）例。静脈瘤有は、7例中1例、5例中0例、30例中2例。Bezafibrate併用は、7例中1例、5例中2例、30例中7例。PSL併用は、7例中1例、5例中1例、30例中2例であった。

治療開始時ALT中央値（interquartile range ; IQR）は、42（16）IU/L、77（43）IU/L、65.5（85）IU/L、治療開始時ALP中央値（IQR）は、396（126.5）IU/L、792（295）IU/L、657（536.5）IU/L、治療開始時IgM中央値（IQR）は、170（74）mg/dl、149（262）mg/dl、423（380）mg/dlとなった。治療開始時ALT値とALP値は、A-1群が、A-2群とB群に比べて低値の傾向にあった。治療開始時IgM値は、B群が、A群に比べて高値であった。

Table 1. 患者背景

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性>	B群
症例数	7	5	30
Female/Male	(7/0)	(4/1)	(27/3)
治療開始時 年齢(歳) average (range)	64(53-76)	62.6(49-74)	57.8(39-75)
観察期間 (年) median (range)	5(2-19.5)	10(3-22)	8(2-18)
肝生検 (有/無)	(1/6)	(5/0)	(25/5)
Scheuer's stage (I / II / III)	(1/0/0)	(2/3/0)	(12/12/1)
静脈瘤 (有/無)	(1/6)	(0/5)	(2/28)
治療開始時 ALT (IU/L) median (IQR)	42 (16)	77 (43)	65.5 (85)
治療開始時 ALP (IU/L) median (IQR)	396 (126.5)	792 (295)	657 (536.5)
治療開始時 IgM (mg/dl) median (IQR)	170 (74)	149 (262)	423 (380)
Bezafibrate併用 (有/無)	(1/6)	(2/3)	(7/23)
PSL併用 (有/無)	(1/6)	(1/4)	(2/28)

IQR : interquartile range

{A群各症例の自己抗体価（抗gp210抗体・抗セントロメア抗体・ANA）と治療反応性}

A-1群を（Table 2）、A-2群を（Table 3）に示した。なお、B群については紙面の都合上各症例のデータ呈示を割愛した。

{検討 1-a} 治療後の抗gp210抗体価との関係（Table 4）

治療後の抗gp210抗体価陽性例は、A-1群で0/7例、A-2群で0/5例、B群で11/30例であった。A群は治療後の抗gp210抗体価がすべて陰性であり、B群に比べて有意に低率であった（ $P=0.015$ ）。

{検討 1-b} 抗セントロメア抗体との関係（Table 5）

抗セントロメア抗体価陽性例は、A-1群で0/7例、A-2群で1/5例、B群で8/30例であった。A群のうち抗セントロメア抗体価陽性は1例のみであった。ただしB群との有意差はみられなかった。

{検討 1-c} 治療後の抗核抗体（ANA）価との関係（Table 6）

治療後のANA陽性例は、A-1群で7/7例、A-2群で5/5例、B群で28/30例であった。治療後のANAは全例で陽性だったが、B群においてもほとんどが陽性であった。

Table 2. A-1群(AMA陰性化例)各症例における自己抗体価と治療反応性

A-1群	年齢(治療開始)	性	観察期間(年)	UDCA(mg)	併用薬	経過中gp210	経過中セントロメア	経過中ANA	ALT res	ALP res	IgM res
①	55	F	10	600	PSL(RA)	+ → -	-	+	good	fair	good
②	70	F	5	600 → 900	-	-	-	+	good	good	good
③	76	F	5	600 → 900	-	-	-	→ +	good	poor	good
④	53	F	5	600 → 900	-	-	-	+	poor	fair	good
⑤	61	F	2.5	600	Beza	-	-	+	good	good	good
⑥	64	F	2	600	-	-	-	→ +	good	good	good
⑦	70	F	19.5	600	-	-	-	+	good	good	good

res: response

Table 3. A-2群(AMA陰性化例)各症例における自己抗体価と治療反応性

A-2群	年齢(治療開始)	性	観察期間(年)	UDCA(mg)	併用薬	経過中gp210	経過中セントロメア	経過中ANA	ALT res	ALP res	IgM res
①	55	F	22	600 → 900	-	-	+	+	good	fair	poor
②	49	F	16	900 → 600 → 900	Beza	-	-	+	poor	poor	fair
③	74	F	10	600	PSL	-	-	+	good	good	good
④	69	M	3	900	Beza	-	-	→ +	poor	poor	good
⑤	66	F	6	600	-	-	-	+	good	good	good

res: response

Table 4. 治療後の抗gp210抗体価との関係

* 治療後の抗gp210抗体価陽性をgp210+、陰性をgp210-とした。

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性化>	B群
gp210 +	0	0	11
gp210 -	7	5	19

$P = 0.015$ χ^2 test

Table 5. セントロメア抗体価との関係

* 抗セントロメア抗体価陽性をセントロメア+、陰性をセントロメア-とした。

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性化>	B群
セントロメア +	0	1	8
セントロメア -	7	4	22

$P = 0.191$ χ^2 test

Table 6. 治療後の抗核抗体(ANA)価との関係

* 治療後のANA陽性をANA+、陰性をANA-とした。

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性化>	B群
ANA +	7	5	28
ANA -	0	0	2

$P = 0.359$ χ^2 test

{検討 2} ウルソデオキシコール酸（Urso deoxycholic Acid : UDCA）投与開始2年後の治療反応（Table 7）

血清ALT, ALP, IgM値が、すべてgood, fairの場合をG/F、いずれかがpoorの場合をPと表した。A-1群ではG/F 5例・P 2例、A-2群ではG/F 2例・P 3例、B群ではG/F 13例・P 14例という結果であった。なおB群からは、IgM値responseのデータがない2例を検討から除いている。A-1群の治療反応は良い傾向であったが、他群との有意差は認められなかった。

Table 7. UDCA開始2年後の治療反応

* ALT, ALP, IgMのresponseが、すべて good/fair を G/F、いずれか poorを Pと表した。

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性化>	B群 * IgM res データのない3例を除く
G / F	5	2	13
P	2	3	14

two tailed $P = 0.621$
Fisher's exact test
 $P = 0.810$ χ^2 test
 $P = 0.5$ χ^2 test

D. 考察

『原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイド』では、間接蛍光抗体法あるいはELISA法により得られたAMAの力価やレベルは、臨床経過や予後とはまったく関連しない、と記載されている。また、AMA陰性PBCの臨床経過や予後はPBC典型例と同等である²⁾ともいわれている。これらの事実から当然類推されるのは、本研究における、AMA陰性化群 (A-1群)・AMA陰性群 (A-2群)・それ以外の群 (B群) とともに、臨床経過にあまり差異はないであろうことである。以上をふまえて、今回の結果についての考察を述べていきたい。

なお、研究目的でも触れたが、抗gp210抗体・抗セントロメア抗体・ANAとの関係を検討項目に含めた意図は次の通りである。抗gp210抗体はPBCに疾患特異性が極めて高く、臨床経過の予測因子として有用であると報告されており^{4,6)}、急速に進行し肝不全、肝移植に至る黄疸肝不全型進行の強い危険因子であり経過中あるいは治療後も陽性の症例は予後不良とされる。抗セントロメア抗体は黄疸出現より前に門脈圧亢進症を呈する症例で門脈圧亢進症型進行の有意な危険因子であることが明らかにされている^{7,9)}。AMA陰性例および陰性化例の臨床経過を検討するうえでこれらの自己抗体は重要であると考えた。ANAについては、とくにAMA陰性例において、PBC-AIHオーバーラップ症候群の可能性を考えるうえで参考になると判断した。

それでは結果についての考察に移る。

A-1群は、治療開始時ALT値とALP値がA-2群とB群に比して低値の傾向にあり、IgM値もB群に比べれば低値であった。このことは、AMA陰性化例は、PBCの病勢が治療開始時点で比較的軽度な症例群である可能性を示唆しているのかもしれない。

A-1群、A-2群いずれも、治療後の抗gp210

抗体価がすべて陰性であり、B群に比べて有意に低率であったという結果は、AMA陰性化例・AMA陰性例の予後がそれ以外の症例に比し良好であるというひとつの可能性を考えさせるものである。ただし、昨年度のわれわれの報告でも述べたように、抗gp210抗体価の推移と治療経過には典型的でないものが存在することも事実であり¹⁰⁾、一概に予後良好と結論づけることには難がある。

抗セントロメア抗体陽性例についての検討では各群に有意差がなく、静脈瘤を有する症例もごく少数であり、特徴は見いだせなかった。

治療後のANAはA群の全例で陽性だったが、B群においてもほとんどが陽性であり、差異がみられなかった。なお、AMA陰性化例で唯一肝生検を行った症例 (A-1群④) は、PBC-AIHオーバーラップ症候群の可能性が指摘されており、これまでUDCA投与のみであるが治療反応性不良であり、今後PSL投与も検討していく必要がある。AMA陰性例でオーバーラップ症候群の可能性が指摘されていたのはA-2③と⑤の2例であった。A-2③はPSL併用し治療反応は良好、A-2⑤はUDCA投与のみで予後良好であった。

UDCA投与開始2年後治療反応の検討結果から、AMA陰性化例の治療反応は、他との有意差は認めないものの良い傾向にあった。治療開始時のALT値、ALP値、IgM値、抗gp210抗体価に関する結果も総合すると、少なくともAMA陰性化例は、治療経過や予後が比較的良好な群である、という可能性を否定しきれないものとする。

症例数が少ないこと、最終観察までの期間にばらつきがあることは本研究における問題点である。

E. 結論

当院で経過観察してきたPBC症例のうち、AMA陰性化例およびAMA陰性例に関して、

自己抗体との関係、治療反応性を主たる調査項目として臨床の特徴について検討を行った。AMA陰性化例は、経過や予後が比較的良好な群であるというひとつの可能性が示唆された。今後さらなる症例の蓄積と経過観察が必要となる。

文献

- 1) 大曲勝久、他：原発性胆汁性肝硬変の経過観察における「MESACUP-2テスト ミトコンドリアM2」測定 of 臨床的意義—蛍光抗体間接法との比較検討—。医学と薬学 50 : 543-550, 2003.
- 2) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編集：原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイド。22-27, 2010. 文光堂, 東京.
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班：原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン, 2012.
- 4) 中村 稔：原発性胆汁性肝硬変における抗核膜（gp210）抗体の意義。日本臨床免疫学会会誌 28 : 117-122, 2005.
- 5) Nakamura M, et al: Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. J Hepatol 42: 386-392, 2005.
- 6) Nakamura M, et al: Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. J Autoimmun 26: 138-145, 2006.
- 7) Nakamura M, et al: Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. Hepatology 45: 118-127, 2007.
- 8) 厚生労働省難治性疾患克服事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班平成22年度報告書, 2011.

9) Nakamura M, et al: Predictive role of anti-gp210 and anti-centromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. Hepatol Res 37: S412-419, 2007.

10) 二上 敏樹：当院にて経過観察中の原発性胆汁性肝硬変症例に関する検討。平成25年度厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）分担報告書。177-182, 2014.

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 吉澤 要 国立病院機構信州上田医療センター 地域医療教育センター部長

研究要旨 肝疾患診療ネットワークにおける病診（病病）連携の推進のため、積極的な講演や医師会活動を行った。その結果、かかりつけ医と良好な関係を築き、多くの紹介患者に対して、連携パスを使用して、日常管理と専門治療を分担することが可能になった。また、患者アンケートから、当地区の患者の実情を解析し、日常生活での悩み、かかりつけ医との信頼関係構築、専門治療における注意や助成制度の説明等、肝疾患相談員の役割、育成の必要性が示された。

A. 研究目的

長野県における肝疾患診療ネットワークは、信州大学医学部附属病院を肝疾患診療連携拠点病院とし、2次医療圏ごとに肝疾患専門医療機関を設置して2008年10月にスタートした。当院は、人口約21万人の2次医療圏唯一の肝疾患中核病院である。当院での病診連携パスを用いた、かかりつけ医との病診連携の現状と課題につき検討した。また、当地域における肝疾患患者実態調査をアンケート形式で行い、カルテでは解析できない、生活実態や悩みなど含めた現状を分析し、かかりつけ医との病診連携や拠点病院との高度医療を含めた病病連携における肝疾患相談員の役割の検討を目的とした。

B. 研究方法

パスの使用状況、病診連携、病病連携の状況を解析した。さらに、これらを円滑に行うための市民講座・医師会向け肝疾患講演会などの活動を評価した。また、患者アンケート対象は2013.10.1-12.31の間に肝臓外来を受診した、1年以上通院歴のある患者246例。

（倫理面への配慮）

アンケートは無記名であり、個人情報漏れることはない。

C. 研究結果

県内共通の病診連携パス（肝炎パスポート）を積極的に活用し、患者にはかかりつけ医を必ずもつよう指導している。連携している患者のほぼ100%に使用し、情報交換に有用であるとかかりつけ医からの評価を得ている。しかしながら、当院ですべてを診てもらいたいと希望する患者も多く、かかりつけ医を持たない患者も約半数いる。医療機関に対しては、肝疾患講演会を開催し、さらに、医師会活動にも積極的に参加し、かかりつけ医との信頼関係を築いてきたため紹介患者が増加し、核酸アナログ薬やインターフェロンなど専門的な治療に結びつくなどの成果がでている。かかりつけ医には積極的にパスを活用し、日常管理をお願いしている。

患者実態アンケートの有効数は214（87.0%）。60歳以上が2/3、80歳以上も12%。居住地は市内が90%近く、通院も30分以内が3/4、ほとんど一時間以内。ウイルス性肝疾患が約半数、肝細胞癌約10%、自己免疫性肝疾患17%であった。約80%は、2-3ヶ月に1度通院の非重症例で、交通費を含めた医療費も62%は月5千円未満、72%は年間10万円未満であった。拠点病院紹介は26%で、肝細

胞癌手術、肝動脈塞栓術など治療目的とC型肝炎患者での遺伝子検査(IL28SNP)であった。病診連携は浸透し、80%以上で満足、また、拠点病院との連携も80%で満足であったが交通の便には不満もあった。

D. 考察

肝疾患患者は、高齢者が多く、高血圧や糖尿病など他の疾患を持つ患者に対しては日常生活、服薬、栄養等の指導が重要となってくる。未だにかかりつけ医を持たない患者に対して、相談員が仲立ちとなって、病診連携を推進していくことが求められる。また、インターフェロン、インターフェロンフリーの経口2剤や核酸アナログ製剤、肝がん治療においても、助成申請や治療上の指導、拠点病院との病診連携などの相談に相談員の役割は大きいと思われる。

E. 結論

今後、合併症を持つ高齢者がますます増加するため、病診連携、病病連携が重要性を増し、また、現在養成している肝疾患相談員の役割が重要となってくると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 2014; 75:822-826
- 2) 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*. 2014 Jan;83(1):45-8.

3) 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. *Hepatol Res*. 2014; 44:E172-180

4) 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. *Hepatol Res*. 2014;44:E45-53

2. 学会発表

- 1) 吉澤 要, 森田 進, 中村 晃, 奥原禎久, 藤森一也, 滋野 俊, 堀内尚美, 手島優子, 上原静枝, 中村幸子, 田中清美. 肝疾患患者の実態調査と病診連携、病病連携. 第68回国立病院総合医学会. 横浜 2014.11.15
- 2) 吉澤 要, 森田 進, 沖山 洋. 一地方都市の急性肝炎の実態. 第40回日本肝臓学会東部会. 東京 2014.11.28

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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

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 消化器病態制御学 教授

研究要旨 【目的】肝癌症例におけるSRTの適応と治療効果、有用性について検討した。【対象・方法】2010年より2014年5月までの期間、当院において肝癌と診断され、SRTを施行された、38結節を対象とした。男性が21例55%、女性17例45%、治療時年齢の中央値は74歳であった。各種検査結果の中央値は、血小板数11.2万/ μ l, ALT 31 IU/l, AFP 51 ng/ml, PIVKA-II 187 mAU/mlであった。Child-Pugh gradeは、Aが30例（79%）、Bが8例（21%）、最大腫瘍径は、2cm以下が15例（40%）、2.1-3.0cmが13例（34%）、>3cmが10例（26%）、TNM stageは、I：8例（21%）、II：19例（50%）、III：11例（29%）であった。【結果】治療効果を検討したところ、CR 79%、PR 15%、SD 3%、PD 5%であった。また、SRT後の48週累積局所再発率は6%、48週累積異所再発率53%であった。Grade 3以上の合併症は、96%の症例で認めず、grade 5の肝障害が4%にみられた。さらに、治療前後のAFP、PIVKA-IIの変動について検討を行った。治療前のAFPは60 ng/ml、1ヶ月後70 ng/ml、3ヶ月後16 ng/mlと治療後AFPの低下がみられたのに対し、PIVKA-IIは、治療前124 mAU/ml、1ヶ月後144 mAU/ml、3ヶ月後132 mAU/mlと治療後の変化は認めなかった。【結語】SRTは、低侵襲で局所コントロールが可能であることより、他疾患を有する高齢者肝癌や手術、RFAが困難な症例に対し有用であると考えられた。また、AFPはSRTの治療効果判定で有用であるも、PIVKA-IIは治療効果判定に適さない可能性が示唆された。

共同研究者

田浦 直太 長崎大学病院消化器内科

A. 研究目的

γナイフによる頭蓋内腫瘍に対する約30年間の臨床経験をもとに、1990年代に定位放射線治療技術が体幹部腫瘍に対しても応用され始めた。しかし体幹部腫瘍は、固定の困難さ、特に肺腫瘍における呼吸性移動や不均質補正という難題があり、新しい照射装置や治療計画方法が考案され、現在も試行錯誤が繰り返されている。新しい照射技術である

体幹部定位放射線照射による治療は、主に肺癌、肝臓癌に対して応用され、特に早期肺癌を対象にして、めざましい治療結果を示している。

近年、肝癌症例の高齢化に伴い、75歳以上で後期高齢者の初発進行肝癌が増加している。そのため、肝癌治療ガイドラインにて外科的肝切除、ラジオ波焼灼治療（RFA）が推奨される場合でも、併存疾患に伴う抗凝固療法や心機能、呼吸機能のため侵襲的治療が困難な症例が増加し、これらに対し、定位放射線治療（SRT）による、比較的侵襲による治療が期待される。SRTは、2006年に保険

収載となり各施設にて施行されるようになるも、対象、治療効果、安全性、有用性について議論の必要性がある。本研究では、肝癌症例におけるSRTの適応と治療効果、有用性について検討した。

B. 研究方法

2010年より2014年5月までの期間、当院において肝癌と診断され、SRTを施行された、38結節を対象とした。男性が21例55%、女性17例45%、HCV抗体陽性が17例(45%)、HBs抗原陽性が11例(29%)、非B非Cが8例(26%)であった。治療時年齢の中央値は74歳であった。各種検査結果の中央値は、血小板数11.2万/ μ l, ALT 31 IU/l, AFP 51 ng/ml, PIVKA-II 187 mAU/mlであった。Child-Pugh gradeは、Aが30例(79%)、Bが8例(21%)、最大腫瘍径は、2cm以下が15例(40%)、2.1-3.0cmが13例(34%)、>3cmが10例(26%)、TNM stageは、I: 8例(21%)、II: 19例(50%)、III: 11例(29%)であった。これらの症例に対し、総線量中央値44Gy (range: 40-50)、5.3回に分割し照射を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(1964年、以降1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーウエスト、2000年エジンバラ各世界医師会総会にて修正、2008年ソウル)の精神に基づいて実施する。

C. 研究結果

① SRT選択の理由

外科的肝切除やRFAの適応であるにもかかわらずSRTを選択した理由について検討を行った。腫瘍結節の発生部が脈管や胆管に接しているなどの理由で選択された症例が31%、腫瘍径のRFAが適応外であった書例が24%、エコーでの描出が困難であった症例が24%、他疾患を併存しているため肝切除や

RFAが困難であった症例が13%、患者の希望による症例が8%であった。

② SRTによる治療効果

SRT後の治療効果判定は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver.1.1にておこなった。その結果、complete responseが79%、partial responseが15%、stable diseaseが3%、progressive diseaseが5%であった、また、これら結節の局所再発率は、48週累積局所再発率は、6%であったのに対し、異所再発は、53%であった。

③ SRTの合併症

SRTを38結節に行いgrade 3以上の合併症がみられたのは、肝不全が3%、放射線肺炎が3%にみられ、97%の症例には、grade 3以上の合併症は認めなかった。

④ 治療後の腫瘍マーカーの推移

SRT後の治療1ヶ月後、3ヶ月後のAFP、PIVKA-IIの推移を検討した。AFPは、治療前が60 ng/ml、1ヶ月後が70 ng/ml、3ヶ月後が16 ng/mlと治療後低下が見られたのに対し、PIVKA-IIは、治療前124 mAU/ml、1ヶ月後が144 mAU/ml、3ヶ月後が132 mAU/mlと低下していなかった。

D. 考察

1. 治療効果は、CRが79%を占めていた。
2. 累積局所再発率は、48週で6%であった。
3. 合併症は、放射線肺炎3%、肝不全が3%に認められた。
4. 治療前後のAFP、PIVKA-IIの変動について検討を行った。治療前のAFPは60 ng/ml、1ヶ月後70 ng/ml、3ヶ月後16 ng/mlと治療後AFPの低下がみられたのに対し、PIVKA-IIは、治療前124 mAU/ml、1ヶ月後144 mAU/ml、3ヶ月後132 mAU/mlと治療後の変化は認めなかった。

E. 結論

SRTは、低侵襲で局所コントロールが可能であることより、他疾患を有する高齢者肝癌や手術、RFAが困難な症例に対し有用であると考えられた。また、AFPはSRTの治療効果判定で有用であるも、PIVKA-IIは治療効果判定に適さない可能性が示唆された。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

肝細胞癌における新規生物学的悪性度規定分子の検討

研究分担者 矢野 博久 久留米大学医学部 病理学 教授

研究要旨 【目的】肝細胞癌（HCC）の生物学的悪性度は治療や予後などと関連しており、その評価は重要である。近年、種々のがんにおいて、がん幹細胞が、がんの悪性度と関連しており、Side population（SP）細胞にがん幹細胞が豊富に含まれると報告されている。今回、2つのHCC細胞株において非SP細胞に比べSP細胞で共通に遺伝子発現が上昇していた分子のうち3つ（ANXA1, JAKMIP3, ELF3）に着目して肝癌の生物学的悪性度との関連性を検討した。【方法】2007年から2009年の間に当院で切除された腫瘍径5cm以下の100症例のHCC部と非腫瘍部におけるANXA1, JAKMIP3及びELF3の発現を免疫組織学的に検討した。また、それぞれの発現スコアとHCCの臨床病理学的因子との関連性の検討を行った。【成績】ANXA1, JAKMIP3, ELF3のそれぞれの発現スコアは低分化型HCC、門脈侵襲が高度なHCC、肝内転移を伴うHCCで有意に高値であった。これらの結果は、3つの発現スコアの合計の比較では、同等あるいはより顕著に認められた。3つの発現スコアの合計により100症例を低スコア群(<6)と高スコア群(>6)分けた場合、低スコア群は高スコア群に比べ有意に長い全生存期間を示した。【結語】ANXA1, JAKMIP3, ELF3は、生物学的悪性度が高く、予後不良なHCCで高発現しており、肝腫瘍生検組織のこれら3種類の分子の染色によりHCCの生物学的悪性度や予後などを推察できる可能性がある。

A. 研究目的

肝細胞癌（HCC）の生物学的悪性度は治療や予後などと関連しており、その評価は重要である。以前、我々は、結節内結節像を示すHCCより樹立された高分化型HCC細胞株（HAK-1A）とその脱分化により生じた低分化型HCC細胞株（HAK-1B）のside population（SP）細胞を解析し、HAK-1BのSP細胞は非SP細胞に比べ生物学的悪性度が高いことを報告した（Nakayama M et al. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014）。今回、HAK-1BとHAK-1A細胞のmicroarray解析において、非SP細胞に比べSP細胞において共通に遺伝子発現が上昇していた分子のう

ち、ANXA1（Annexin A1, lipocortin-1, calpactin II）、JAKMIP3（Janus kinase and microtubule interacting protein 3）（C10orf14 or NECC2（neuroendocrine long coiled-coil protein 2））、ELF3（E74-like factor 3）の3つに着目して肝癌の生物学的悪性度との関連性を検討した。

B. 研究方法

2007年から2009年に久留米大学病院で切除された5cm以下の単発及び初回治療の肝癌患者100例を対象とし、ANXA1, JAKMIP3及びELF3の発現を免疫組織化学的に検討した。発現スコアは、発現強度を4段階にスコ

ア化 (0, Negative; 1, Weakly positive; 2, Moderately positive; 3, Strongly positive) し、発現領域も同様に4段階にスコア化 (0, 0%; 1, < 30%; 2, 30% <, <50%) ; 3, 50% <) し、2つのスコアの積を算出し求めた発現スコアと臨床所見や病理学的所見 (組織分化度、門脈侵襲、肝内転移など) との関連性の検討を行った。さらに、発現スコアを低スコア群 (< 6) と高スコア群 (> 6) に分けて全生存期間の比較を行った。

C. 研究結果

ANXA1, JAKMIP3, ELF3のそれぞれの発現スコアは低分化型HCC、門脈侵襲が高度なHCC、肝内転移を伴うHCCで有意に高値であった。更に、3つの発現スコアの合計を分化度、門脈侵襲、肝内転移、肝癌の肉眼型において検討したところ、高分化、中分化、低分化型HCCの値は、それぞれ、3.0, 5.9, 9.7と有意に低分化型で高く、門脈侵襲なし、軽度、高度の値は、4.1, 6.3, 8.6と有意に門脈侵襲高度例で高く、肝内転移なし、ありの値は、5.7と8.4で肝内転移ありに有意に高値であった。また、肉眼型との関係の検討では、多結節癒合、単純結節周囲増殖型、単純結節型の値は、それぞれ、7.9, 7.6, 5.1と多結節癒合と単純結節周囲増殖型で有意に高値であった。更に、発現スコアを低スコア群 (< 6) と高スコア群 (> 6) に分けて全生存期間の比較を行ったところ、高発現群で有意に予後不良であった。

D. 考察

今回、2つの肝癌細胞株を用いて、がん幹細胞を豊富に含むSP分画の細胞を分離し、マイクロアレイ解析を行い、遺伝子発現が共通して上昇している遺伝子を検索し、更にその生物学的意義に関して検討を行った。8つの遺伝子が同定され、その8つの遺伝子のうちANXA1, JAKMIP3とELF3の3つに着目

して更に免疫組織化学的に検討を行った。ANXA1は、38 kDaのカルシウム依存性リン脂質であるAnnexin familyの1つで、抗炎症作用と関連した蛋白である。JAKMIP3は、非レセプター型のチロシンキナーゼで、IL-2、IL-4のシグナル伝達経路に関与し、ATAT6, IRS1, IRS2及びPI3Kをリン酸化する。JAKのシグナル伝達や微小管細胞骨格の再構成の制御に関連している。ELF3は、ERBB2シグナル伝達経路の重要な下流の作用因子で、転写活性化因子である。血管の炎症に関与するが、上皮細胞の脱分化や発癌にも重要な役割を果たしている。いずれの分子も、肝癌の分化度、門脈侵襲、肝内転移など肝癌の生物学的悪性度を大きく規定する因子との有意な関連性を認めた。肝腫瘍生検組織を用いて、これら3種類の分子を染色することによりHCCの生物学的悪性度や予後などを推察できる可能性が示唆されたことから、更に検討を続ける予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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: 413-420, 2015.
- 2) 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. *Hepatol Res* 44: E100-109, 2014.
- 3) 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: 1092-1101, 2014.

4) Kondo R, Nakashima O, Sata M, Imazeki F, Yokosuka O, Tanikawa K, Kage M and Yano H: Pathological characteristics of patients who develop hepatocellular carcinoma with negative results of both serous hepatitis B surface antigen and hepatitis C virus antibody. *Hepatol Res* 44: 1039-1046, 2014.

5) 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*, in press, 2014.

6) 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: 907-912, 2014.

7) 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關与するか. *消化器内科* 59(2): 194-200, 2014.

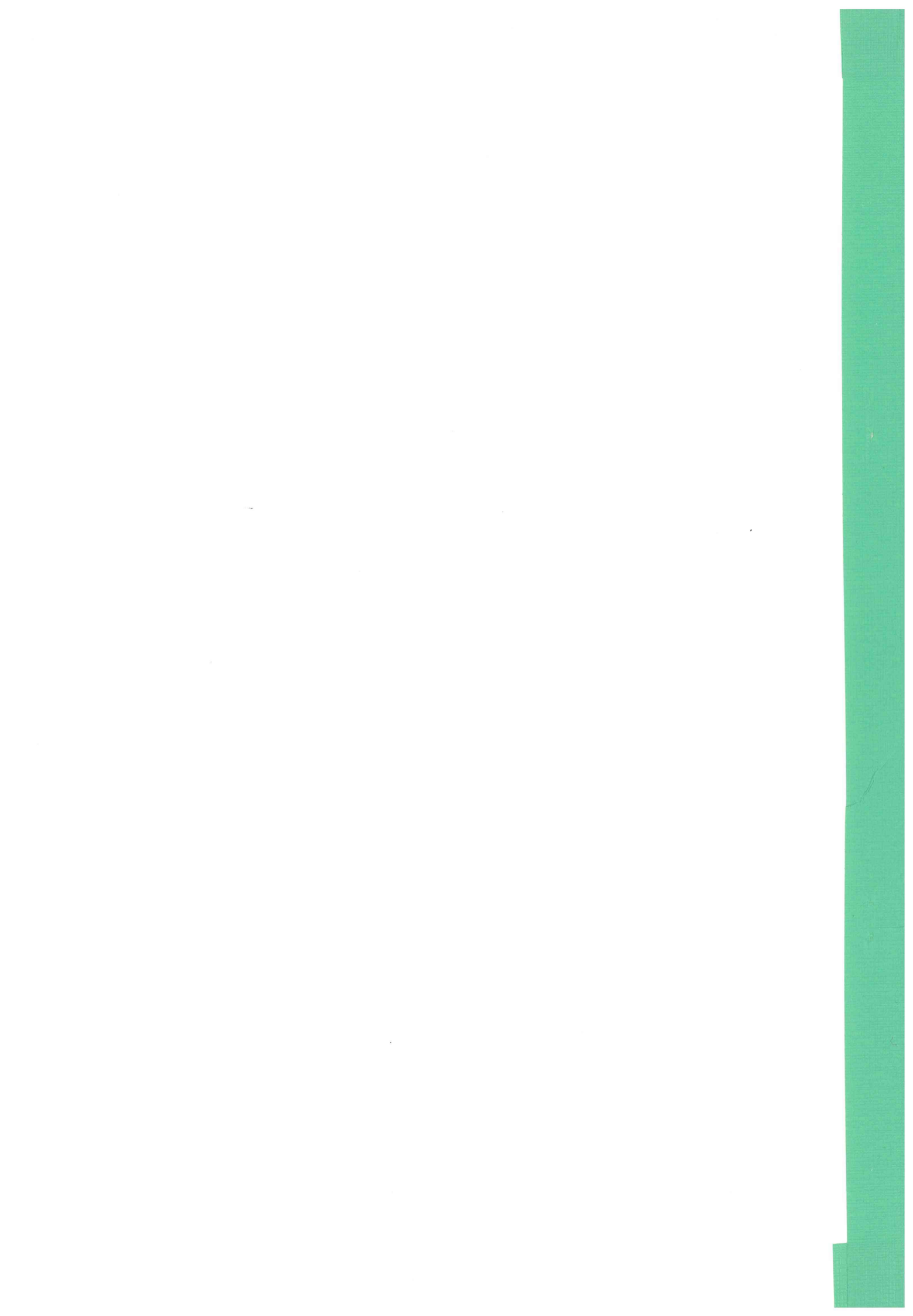
2. 学会発表

1) 野村頼子, 秋葉 純, 中島 収, 小笠原幸子, 鹿毛政義, 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. 第50回日本肝臓学会総会. 東京 2014年5月29日.

2) Nomura Y, Ogasawara S, Akiba J, Kusano H, Nakayama M, Nakashima O, Yano H. Identification of new tissue biomarkers to predict biologic features of hepatocellular carcinoma. The 65th Annual Meeting of the American

Association for the Study of Liver Diseases. Boston, USA, November, 2014.

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし。



201422004A(2/2)

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
(2/2)

論 文 集

研究代表者

八 橋 弘

平成 27(2015)年 3 月

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
(2/2)

論 文 集

研究代表者

八 橋 弘

平成 27(2015)年 3 月

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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

Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, <u>Yatsuhashi H</u> , 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
Bae SK, <u>Yatsuhashi H</u> , 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
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, <u>Yatsuhashi H</u> , 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
Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, <u>Yatsuhashi H</u> , 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

Yokoyama S, Kawakami Y, Imamura M, Hayes CN, <u>Kohno H</u> , 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 of Hepatol.	30(2)	337-344	2015
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, <u>Yoshizawa K</u> , 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
Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, <u>Yoshizawa K</u> , 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
Okuhara S, Umemura T, Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, <u>Yoshizawa K</u> , 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.	Hepatol Res.	44	E172-180	2014