

厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服実用化研究事業(肝炎等克服緊急対策研究事業))
分担研究報告書

「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する
自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性の検討」

研究分担者氏名 : 柳瀬 幹雄

所属機関 : 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 消化器内科 職名 : 医長

研究要旨 :

【目的】C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性の検討を目的とする。

【方法】主研究機関(山口大学)による当療法の多施設ランダム化比較試験への参加: 現行の内科的な治療法では改善が見込めない C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症で、組み入れ基準を満たす同意症例をランダムに細胞投与群、標準的治療群に割り付ける。細胞投与群は、入院のうえ治療前評価と全身麻酔下での自己骨髄細胞採取・投与を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。標準的治療群では、登録から 24 週後まで標準的治療を実施する。併せて当試験参加対象となりうる C 型肝炎患者に関する当試験への適格性ならびに血小板値に着目した調査を行った。

【成績】当研究に関し厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会を経て厚生労働大臣承認を得、先進医療 B 施設認定に向け申請手続きを進めている。また対象となる C 型肝炎患者に対する調査では、肝予備能の変動への留意や血小板値に関する他疾患関連肝硬変との違いが示唆された。

【考案】自己骨髄細胞投与療法開始に向けた手続きならびに体制整備を進めた。次年度の実施を目指し準備を継続する。

共同研究者

野崎 雄一 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 消化器内科医師

ランダム化比較試験に参加するにあたりその研究体制の整備、ならびに該当疾患患者に関する調査を行った。

A. 研究目的

線維化の進展した慢性肝疾患に対する根本的治療法はいまだ確立されていない。肝移植に与る患者は一部に限られ、その侵襲性や医療経済的な問題は大きい。再生医療の一環として、今回 C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性を検討する多施設

B. 研究方法

1、自己骨髄細胞投与療法に関するプロトコル

肝硬変を有する 20 歳から 75 歳の肝硬変患者のうち、現行の内科的な治療法では改善が見込めない C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に限定した症例で、本研究へ

の参加に同意が得られ、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録する。

登録された症例をランダムに、細胞投与群、標準的治療群に割り付ける。

細胞投与群は、入院のうえ治療前評価と全身麻酔下での自己骨髄細胞採取・投与を行う。術後1週間は原則として入院下で厳重な観察を行い、以後定期的に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。

標準的治療群では、登録から24週後まで標準的治療を実施する。細胞投与治療を実施した場合には、投与後24週時までの安全性を確認する。

2、C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に関する調査

1)平成24年度～26年度において継続通院している非代償期C型肝炎患者の一部に関して、上記プロトコルにおける適格性をみた。

2)2000年～2013年に当院で診断された肝硬変患者に関し、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)関連肝硬変とC型肝炎関連肝硬変患者群において、血小板値ならびにCT画像を基に脾体積の算出を行い比較検討した。

C. 研究結果

1、当研究について平成24年7月院内倫理委員会承認後、同年9月厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会を経て継続審議となった。その後当研究を先進医療Bとして実施するための多施設間調整を経て、平成26年5月同審査委員会にて審議、

同年9月厚生労働大臣承認を得た。現在先進医療B施設追加に関する申請準備を行っている。

2、1)調査対象患者8名の内訳はChild-Pughスコア7点2名、8点2名、9点2名、10点1名、11点1名。経過中、総ビリルビン値が3.0mg/dl以上になったことのある患者は2名、肝細胞がん発生にて調査対象から除外された患者が1名いた。2)619例の肝硬変患者のうちNASH関連32例、C型肝炎関連342例。NASH関連肝硬変患者の血小板値は 13.4 ± 5.9 万/ μ L、C型肝炎関連肝硬変では 11.2 ± 5.6 万/ μ Lで両群間に有意差をみとめた($p < 0.05$)。Child分類で層別化したところChild分類Aにおいて両群間の血小板値に有意差をみとめた(14.8 ± 5.9 万/ μ L vs 11.5 ± 5.3 万/ μ L, $p < 0.01$)。脾体積に関しては両群間で有意差をみとめなかった(128 ± 61 cm³ vs 155 ± 117 cm³)。

D. 考察

自己骨髄細胞投与療法開始に向けた先進医療B施設追加手続きならびに体制整備に関しては、来年度の実施を目指し引き続き作業準備に傾注する。

同療法に関する対象患者の組み入れに関しては、潜在候補者のなかにプロトコル基準から逸脱する経過をとる患者が少なからずみられ、安全性を担保する観点から慎重な観察を要すると思われた。

肝硬変患者における成因背景別の血小板値に関しては、B型肝炎患者においてC型肝炎患者より有意に高値であるとの報告がある。今回当院における後ろ向き検討ではNASH肝硬変患者群とC型肝炎患者

群間では C 型肝硬変患者群での血小板値が低いことが示唆された。血小板値を規定する因子として、循環プールとしての脾体積の他、トロンボポエチンなどの産生因子、血小板関連 PA-IgG などの免疫機序など多岐に亘る因子が挙げられる。C 型肝硬変において他の成因背景と画した血小板減少機序が存在するのか関心がもたれる。

特記事項なし。

E. 結論

C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法開始に向けた体制整備を行った。

本療法の対象となる C 型肝炎関連肝硬変患者に関し、プロトコル適格性の検討ならびに血小板値に関する他疾患由来肝硬変との比較検討を行った。

研究発表

1. 論文発表

本研究に関する発表はなし。

2. 学会発表

1. 三島 沙織、野崎 雄一、正木 尚彦、青木 智則、大武 優希、藤澤 真理子、小森 寛之、櫻井 恵、三神 信太郎、小島 康志、今村 雅俊、柳瀬 幹雄

非アルコール性脂肪性肝炎由来の肝硬変患者の血小板値の検討

JDDW 2014 神戸 2014.10

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1.特許取得

特記事項なし。

2. 実用新案登録

特記事項なし。

3. その他