

- ABLATION:RESULTS FROM A PHASE 2B,RANDOMIZED,DOUBLE-BLIND STUDY.  
EASL2014 2014.04.09-13 London
3. Shunsuke Kondo, Masafumi Ikeda, Masatoshi Kudo, Seijin Nadano, Junji Furuse, Yukio Osaki, Takashi Kumada, Kazuyoshi Ohkawa, Masashi Mizokami.  
Multicenter observational study of reactivation of hepatitis B virus caused by chemotherapy for solid tumors.  
ASCO2014 2014.05.30 Chicago
4. A.Sakamoto, M.Endo, Y.Ohara, S.Saito, N.Nishijima, A.Nasu, H.Nishikawa, H.Komekado, R.Kita, T.Kimura, Y.Osaki.  
MANEGEMENT OF HYPOVASCULAR HYPOINTENSE NODULES ON HEPATOBILIARY PHASE OF GD-EOB-DTPA ENHANCED MRI  
8th ILCA Annual Conference 2014.09.05-07 Kyoto
5. H.Takeda, H.Nishikawa, Y.Osaki, K.Tsuchiya, N.Izumi.  
A NEW PROGNOSTIC MODEL FOR UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATED WITH SORAFENIB : A LARGE MULTICENTER STUDY IN JAPAN.  
8th ILCA Annual Conference 2014.09.05-07 Kyoto
6. M.Endo, H.Takeda, H.Nishikawa, Y.Osaki, K.Tsuchiya, K.Joko, C.Ogawa, H.Taniguchi, E.Orito, Y.Uchida, N.IZumi.  
THE EFFECTS OF REDUCED DOSE OF SORAFENIB FOR UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA : A PROPENSITY SCORE MATCHING ANALYSIS.  
8th ILCA Annual Conference 2014.09.05-07 Kyoto
7. M.Kudo, K.Ueshima, Y.Osaki, M.Hirooka, Y.Imai, K.Aso, K.Numata, M.Ichinose, T.Kumada, N.Izumi, Y.Sumino, K.Akazawa.  
B-MODE ULTRASONOGRAPHY VERSUS CONTRAST-ENHANCED ULTRASONOGRAPHY FOR SURVEILLANCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA : A PROSPECTIVE MULTICENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL(NCTO1507168).  
8th ILCA Annual Conference 2014.09.05-07 Kyoto
- 総会主題 (シンポジウム , パネルディスカッション , ワークショップ)
8. 坂本 梓, 木村 達, 大崎往夫.  
シンポジウム ; Gd-EOB-DTPA 造影 MRI 肝細胞相画像を軸とした非多血性肝細胞結節に対する治療戦略  
第 100 回日本消化器病学会総会  
2014. 04. 23-26 東京
9. 米門秀行, 木村 達, 大崎往夫.  
パネルディスカッション ; FibroScan により測定された肝硬度値に対する肝内炎症の影響  
日本超音波医学会第 87 回学術集会  
2014. 05. 09-11 横浜
10. 坂本 梓, 喜多竜一, 奥 久徳, 佐田遼太, 福原 学, 丸井彩子, 井口恵里子, 大原芳章, 竹田治彦, 齋藤澄夫, 西島規浩, 那須章洋, 西川浩樹, 米門秀行, 木村 達, 大崎往夫.  
ワークショップ ; EOB-MRI 肝細胞相低信号を呈する非多血性結節の組織及び経過

観察による悪性度評価

第 50 回日本肝臓学会総会

2014. 05. 29-30 東京

11. 坂本 梓, 喜多竜一, 奥 久徳, 佐田遼太, 福原 学, 丸井彩子, 井口恵里子, 大原芳章, 竹田治彦, 齋藤澄夫, 西島規浩, 那須章洋, 西川浩樹, 米門秀行, 木村 達, 大崎往夫.

シンポジウム ; EOB-MRI 肝細胞相低信号を呈する非多血性結節の組織及び経過観察による悪性度評価

第 50 回日本肝臓学会

2014. 06. 05-06 京都

12. 坂本 梓, 喜多竜一, 奥 久徳, 佐田遼太, 福原 学, 丸井彩子, 井口恵里子, 大原芳章, 竹田治彦, 齋藤澄夫, 西島規浩, 那須章洋, 西川浩樹, 米門秀行, 木村 達, 大崎往夫.

ビデオセッション ; Volume Navigation System における Active Tracker の有用性

第 50 回日本肝臓学会

2014. 06. 05-06 京都

13. 西川浩樹, 遠藤正嗣, 丹家元祥, 佐田遼太, 丸井彩子, 福原 学, 井口恵里子, 大原芳章, 竹田治彦, 坂本 梓, 齋藤澄夫, 西島規浩, 那須章洋, 米門秀行, 喜多竜一, 木村 達, 大崎往夫.

ワークショップ ; Child C 肝硬変合併肝癌症例における治療例と未治療例の予後の比較

第 50 回日本肝臓学会

2014. 06. 05-06 京都

14. 西島規浩, 竹田治彦, 土谷 薫, 上甲康二, 河南智晴, 谷口博順, 折戸悦郎, 内田 靖, 泉 並木, 大崎往夫

ワークショップ ; ソラフェニブ投与後 3 年以上生存例の検討～全国赤十字病院肝

疾患ネットワークによる多施設共同研究

第 50 回日本肝臓学会

2014. 06. 05-06 京都

15. 那須章洋, 木村 達, 大崎往夫  
ワークショップ ; Celon 20mm アプリケーター 1 本使用時における凝固域拡大を目指した出力プロトコールの検討

第 50 回日本肝臓学会

2014. 06. 05-06 京都

16. 木村 達, 大崎往夫, 喜多竜一, 米門秀行, 西川浩樹, 那須章洋, 西島規浩, 坂本 梓, 齋藤澄夫, 邊見慎一郎, 松田史博, 中島 潤, 竹田治彦, 大原芳章, 井口恵里子, 佐田遼太, 福原 学, 丸井彩子, 遠藤正嗣, 丹家元祥  
ビデオセッション ; 当院における人工胸水および人工腹水を併用した超音波誘導下経皮的ラジオ波熱凝固療法 (RFA) の実際

第 50 回日本肝臓学会

2014. 06. 05-06 京都

17. 大崎往夫  
シンポジウム ; 切除不能肝癌に対するソラフェニブ奏効例の臨床的特徴—多施設共同研究

第 12 回日本臨床腫瘍学会学術講演会

2014. 07. 17-19 福岡

18. 西川浩樹, 大崎往夫, 泉 並木  
ワークショップ ; 肝細胞癌ソラフェニブ治療例における高齢者と非高齢者の予後の比較 (多施設共同研究)

第 18 回日本肝臓学会大会

2014. 10. 23-24 神戸

総会一般演題

19. 那須章洋  
症例検討セッション「肝臓」症例提示  
第 100 回日本消化器病学会総会

2014. 04. 23-26 東京
20. 坂本 梓, 木村 達, 齋藤澄夫, 西島規浩, 那須章洋, 米門秀行, 喜多竜一, 岡部純弘, 谷口敏勝, 大崎往夫  
Volume Navigation System における Active Tracker の有用性  
日本超音波医学会第 87 回学術集会  
2014. 05. 09-11 横浜
21. 西川浩樹, 榎本平之, 齋藤正紀, 会澤信弘, 津田泰宏, 樋口和秀, 岡崎和一, 関 寿人, 金 守良, 本合 泰, 城村尚登, 西田直生志, 工藤正俊, 大崎往夫, 西口修平  
高齢者 Genotype I b 高ウイルス量の C 型慢性肝炎患者における治療効果と安全性～ ReGIT-J 試験の層別解析～  
第 50 回日本肝臓学会総会  
2014. 05. 29-30 東京
22. 西川浩樹, 大崎往夫, 西口修平  
テラプレビル 3 剤併用療法症例における, 治療前血清インターフェロン $\gamma$ 誘導性蛋白 10kDa (IP-10) 測定の意義 (多施設共同研究)  
第 50 回日本肝臓学会総会  
2014. 05. 29-30 東京
23. 西島規浩, 丹家元祥, 遠藤正嗣, 佐田遼太, 福原 学, 丸井彩子, 奥 久徳, 大原芳章, 井口恵里子, 竹田治彦, 中島 潤, 松田史博, 邊見慎一郎, 坂本 梓, 齋藤澄夫, 那須章洋, 西川浩樹, 米門秀行, 関川 昭, 津村剛彦, 喜多竜一, 圓尾隆典, 岡部純弘, 木村 達, 大崎往夫  
B 型肝炎における核酸アナログ投与下での発癌リスク因子の検討ー AFP 値の推移と発癌との関連ー  
第 50 回日本肝臓学会総会  
2014. 05. 29-30 東京
24. 竹田治彦, 大崎往夫, 西川浩樹, 土谷 薫, 上甲康二, 小川 力, 谷口博順, 折戸悦郎,
- 内田 靖, 泉 並木  
切除不能肝癌に対する Sorafenib 療法の奏効に係る因子の検討～全国赤十字病院における多施設共同研究  
第 50 回日本肝臓学会総会  
2014. 05. 29-30 東京
25. 喜多竜一, 井口恵里子, 竹田治彦, 大原芳章, 坂本 梓, 齋藤澄夫, 西島規浩, 那須章洋, 西川浩樹, 木村 達, 大崎往夫  
バルーン閉塞下リピオドールエマルジョン動注に関する初期検討  
第 50 回日本肝臓学会  
2014. 06. 05-06 京都
26. 松本知訓, 西島規浩, 千葉 勉, 丸澤宏之  
慢性炎症は転写上昇を介してゲノム変異導入を亢進し肝発癌を促進する  
第 73 回日本癌学会学術総会  
2014. 09. 25-27 横浜
27. 坂本 梓, 木村 達, 佐田遼太, 福原 学, 丸井彩子, 大原芳章, 中島 潤, 松田史博, 邊見慎一郎, 齋藤澄夫, 西島規浩, 那須章洋, 西川浩樹, 米門秀行, 関川 昭, 津村剛彦, 喜多竜一, 圓尾隆典, 大崎往夫  
EOB-MRI 肝細胞相で低信号を呈する非多血性肝細胞性結節に対する治療指針  
第 56 回日本消化器病学会大会  
2014. 10. 23-26 神戸
- 地方会主題 (シンポジウム, パネルディスカッション, ワークショップ)
28. 西川浩樹, 大崎往夫, 河田則文, 西口修平  
シンポジウム; テラプレビル 3 剤併用療法症例における, 治療前血清インターフェロン $\gamma$ 誘導性蛋白 10kDa (IP-10) 測定の意義

(多施設共同研究)

日本消化器病学会近畿支部第 101 回例会  
2014. 10. 04 大阪

29. 米門秀行, 那須章洋, 木村 達, 大崎往夫

ワークショップ; 慢性肝疾患及び急性肝障害に対する FibroScan を用いた肝硬度測定の意義

日本消化器病学会近畿支部第 101 回例会  
2014. 10. 04 大阪

#### 地方会一般演題

30. 大岩容子, 池田敦之, 杉村真弓, 橋本喜代美, 青木由美子, 安原裕美子, 西躰隆太, 畦地英全, 喜多竜一, 國立裕之

明瞭な peritumoral spared area を有した脂肪化肝細胞癌の一例

日本超音波医学会第 41 回関西地方会  
学術集会 2014. 11. 22 京都

#### H. 知的所得権の出願・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。

## B 型肝炎からの発癌に関する研究

担当責任者：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。診療指針を作成するにあたり、その発癌リスクを判断する基準が必要であり、発癌予防を重要視した指針が必要となる。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し、B 型肝炎治療に関する診療指針を作成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。平成23年からの3年間で全国14カ所の赤十字病院から登録された、計1120症例の臨床データを収集し、登録症例に関する発癌の有無などの予後調査を追加し、臨床的病態・HBV DNA 量やHBs抗原量などと発癌の関連に関しての解析を行った。

### 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、特にHBs抗原量の変化に伴う発癌率の変化
- 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、後ろ向き研究を行う。

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う。

（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、登録基準に合致した 981 症例に関して検討した。症例の診断の内訳は、無症候性キャリア 198 例、慢性肝炎 674 例、肝硬変 102 例であり、発癌症例は 70 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、HBV DNA 値が高い症例の割合が有意に高かった。慢性肝炎・肝硬変症例に限定した検討においても、発癌例は高齢・線維化進展・DNA 高値の症例が有意に多かった。無症候性キャリアと診断された症例からの発癌症例は 2 例のみであった。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

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、特に病態進展が予想される症例に対して治療を積極的にすすめ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。

平成 26 年度までの本研究で明らかにされた点として、発癌リスクが高いのは線維化進

展群・高齢者群・肝細胞癌の家族歴を有する群という結果が出ていた。今年度は観察期間を延長して再検討した結果、上記要因に加えて、抗ウイルス治療開始前における HBV DNA が高値の群では有意に発癌率が高いという結果が得られた。

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。全国希望でデータを収集されている本研究においては、このような地域債に関わる検討も今後可能になるものと思われる。

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ような均てん化された対策を講じるための一助となる、治療指針の確立に役立てていきたい。

### 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。これらのデータを解析して、連携パスに反映させ、B 型肝炎疾患に対する治療指針を作成す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. 論文発表

- 1) Sawada K, Ohtake 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. *Hepatology Res* 2014; 44:920-934
- 2) Sawada K, Soma M, Hasebe C, et al. Effectiveness of pazopanib for postoperative recurrence of granulocyte colony-stimulating factor-producing primary hepatic angiosarcoma. *Int Canc Conf J* 2015; 4:41-47
- 3) 林秀美, 長谷部千登美, 澤田康司, 他. 腹水・浮腫を伴う非代償性肝硬変に対するトルバプタンの効果－尿浸透圧による有効性の評価－. *Fluid Management Renaissance* 2014; 4:90-94
- 4) 長谷部千登美. 薬物性肝障害の新展開－疑問点の集約とその解決を探る 強力ネオミノファーゲンC(SNMC)の効果. *肝胆膵* 2014;68:263-266
2. 学会発表
  - 1) 長谷部千登美, 折戸悦朗, 泉並木. B型慢性肝疾患における発癌に寄与する因子の検討－多施設共同研究－. 第50回日本肝臓学会総会. 2014, 東京
  - 2) 阿部真美, 中島駿介, 長谷部千登美他. 一地方都市のかかりつけ医を対象とした肝炎に関する意識調査－医療連携における問題点. 第50回日本肝臓学会総会. 2014, 東京
  - 3) 板倉潤, 長谷部千登美, 泉並木. ウイルス肝炎病診連携における連携パスの効用－導入前後アンケートの比較－. 第50回日本肝臓学会総会. 2014, 東京
  - 4) 折戸悦朗, 長谷部千登美, 泉並木. B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療中の肝発癌に關与する因子についての検討. 第50回日本肝臓学会総会. 2014, 東京
  - 5) 林秀美, 長谷部千登美, 細木弥生他. 腹水・胸水・浮腫を伴う非代償性肝硬変症例に対するトルバプタンの効果およびその効果予測に関する検討. 第50回日本肝臓学会総会. 2014, 東京
  - 6) 上甲康二, 長谷部千登美, 泉並木他. 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による再発抑制効果について－全国赤十字病院肝疾患ネットワークによる調査結果. 第50回日本肝臓学会総会. 2014, 東京
  - 7) 長谷部千登美, 澤田康司, 林秀美他. 高齢C型肝炎症例に対するインターフェロン治療効果と全身的合併症との関連について. 第17回日本高齢消化器病学会. 2014, 宇部
  - 8) 長谷部千登美, 林秀美, 細木弥生他. 腹水・胸水・浮腫を伴う非代償性肝硬変症例に対するトルバプタンの効果に関する検討. 北海道門脈圧亢進症研究会. 2014, 札幌
  - 9) 林秀美, 長谷部千登美, 澤田康司他. C型慢性肝炎のインターフェロン治療効果における性差の検討. 第10回消化器病における性差医学・医療研究会. 東京
  - 10) 長谷部千登美, 林秀美, 細木弥生他. 高齢C型肝炎症例のインターフェロン治療適応検討における全身的合併症評価の試み. 第18回日本肝臓学会大会. 2014, 神戸
  - 11) 細木弥生, 林秀美, 長谷部千登美他. シメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン3剤併用治療におけるHCV RNA breakthrough症例の検討. 第40回日本肝臓学会東部会. 2014, 東京
- H. 知的所得権の出願・登録状況
  1. 特許取得  
特になし
  2. 実用新案登録

特になし

3. その他



## 尿中アクアポリン2に関する研究

担当責任者：佐々木 成 明治薬科大学・客員研究員

研究趣旨：アクアポリン2 (AQP2) は尿濃縮に極めて大切な働きをする腎臓の集合管に存在する水チャネルである。AQP2 は尿中に存在することが知られており、細胞外小胞のエクソソームに含まれていると考えられている。また排泄はバソプレッシンに反応して増加する。この特性により尿 AQP2 は尿濃縮異常症のバイオマーカーとして臨床の場で脚光を浴びている。肝硬変においても予備的な検討では、尿中排泄の増加が認められており、さらにバソプレッシン受容体拮抗薬で低下する傾向も窺える。しかし、このような臨床データの積み重ねと同時に、尿 AQP2 の全てがエクソソームに含まれるか、そして尿中へ排泄されることの生理的な役割、さらにはバソプレッシン作用とのかかわりについては理解する必要がある。これらの基本的問題に対して、ヒト AQP2 発現細胞での培養実験、ヒト尿での高感度 ELISA 法・免疫沈降法・プロテオミクス手法による解析を行い、基本的理解を得る。

### A. 研究目的

AQP2 は尿濃縮に必須の腎集合管水チャネルである。AQP2 は尿中細胞外小胞のエクソソームに含まれていると考えられ、またバソプレッシンに反応して増加する。肝硬変においても、尿中排泄の増加が認められ、さらにバソプレッシン受容体拮抗薬で低下する傾向もある。しかし、このような臨床データの積み重ねと同時に、尿 AQP2 の全てがエクソソームに含まれるか、そして尿中へ排泄されることの生理的な役割、さらにはバソプレッシン作用の機序については不明である。これらの基本的問題に対して、ヒト AQP2 発現細胞での培養実験、ヒト尿での高感度 ELISA 法・免疫沈降法・プロテオミクス手法による解析を行い、基本的理解を得る。

### B. 研究方法

尿 AQP2 の全てがエクソソームの形で排泄されているか否かについては、尿の超遠心分画の AQP2 濃度を我々が最近開発した AQP2 の高感度サンドイッチ ELISA 法で測定した。ま

た、超遠心分画に存在する AQP2 がエクソソームに存在しているかどうかは、この分画に対して抗 AQP2 抗体で免疫沈降を行い、エクソソームに特有な蛋白 (ALIX, TSG101) と共存しているかどうかを Western blot 法で確認する。

(倫理面への配慮)

研究は明治薬科大学の倫理委員会の承諾を受けて行い、健常人のボランティアの尿使用については、尿提供者の文書による同意を得て行った。

### C. 研究結果

尿 AQP2 の全てがエクソソームの形で排泄されているか？ 我々の ELISA 法では、尿を濃縮することなくそのままの状態での測定できるので、超遠心前後で沈殿と上清中の AQP2 の量を測定した。この結果、尿中 AQP2 の 96% が 200,000g の超遠心で沈殿することが判明した。よって尿中に AQP2 は可溶性の形では存在せず、ほぼ全てが少なくとも細胞外小胞に存在していることが明らかになった。

この細胞外小胞がエクソソームであるかどうかは、超遠心分画に対して抗 AQP2 抗体で免疫沈降を行い、エクソソームに特有な蛋白 (CD9, ALIX, TSG101, Flotillin 1 など) と共存しているかどうかを Western blot 法で確認する作業が現在進行中である。免疫沈降した蛋白を網羅的に蛋白質質量分析法で調べる試料も準備中である。また集合管に共存する膜輸送体である上皮型 Na チャネル (ENaC) がエクソソーム上で AQP2 と共存しているかどうかも検討中である。

#### D. 考察

超遠心前後での尿 AQP2 量の正確な定量的測定により、尿中 AQP2 のほぼ全量が細胞外小胞に存在することが証明できた。さらに現在進行中の免疫沈降法により、この細胞外小胞がエクソソームであると証明されることが期待される。

#### E. 結論

尿中 AQP2 のほぼ全量が細胞外小胞に存在し、この細胞外小胞はエクソソームであると推定される。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Sasaki S, Yui N, Noda Y. Actin directly interacts with different membrane channel proteins and influences channel activities: AQP2 as a model. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1838:514-20.

##### 2. 学会発表

該当なし

#### H. 知的所得権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

## Conventional TACE 不応の肝細胞癌症例（ステージⅡ、Ⅲ、Ⅳa）に対する Sorafenib と DEB-TACE の比較（prospective と retrospective 観察研究）

担当責任者：上甲康二 松山赤十字病院副院長 第一肝臓・胆のう・膵臓内科 部長  
共同研究者：眞柴寿枝 松山赤十字病院 第一肝臓・胆のう・膵臓内科 副部長  
共同研究者：越智裕紀 松山赤十字病院 肝臓・胆のう・膵臓内科 医師

研究要旨：多孔性ゼラチン粒を用いた肝動脈塞栓化学療法（conventional TACE：c-TACE）不応症例に対する、ソラフェニブによる治療と Drug Eluting Beads-TACE(DEB-TACE) 治療との比較を目的とした。現在 DEB-TACE 治療群・Sorafenib 治療群としてそれぞれ 12 例を登録解析した。治療前後の追跡期間が 3 ヶ月と短期間ではあるため両群とも全生存率は 100%(12/12 例)であった。Sorafenib 群の奏功率は 4%(1 例 /12 例)であったのに対して、DEB-TACE 治療群の奏功率は 4%(1 例 /12 例)で奏効率についても両群間で差はなかった。また治療前と治療 3 ヶ月後の肝予備能を Child-pugh 分類で比較したが、Sorafenib 群においては治療前が平均 5.83、治療 3 ヶ月後が 7.08 であったのに対して、DEB-TACE 治療群では治療前が平均 5.75、治療 3 ヶ月後が 5.92 であり、肝機能の低下は DEB-TACE 治療群の方が軽微であった。以上より、DEB-TACE は C-TACE 不応症例に対して有効な治療となる可能性がある。

### A. 研究目的

多孔性ゼラチン粒を用いた肝動脈塞栓術（c-TACE）の不応症例におけるビーズを用いた肝動脈塞栓術（DEB-TACE）と Sorafenib の 2 群間での比較を行い、肝癌での診療ガイドラインにおける TACE 不応症例に対する治療法の確立に寄与する。本研究は全国赤十字病院肝疾患ネットワークでの共同研究である。

### B. 研究方法

c-TACE 不応症例に対して Sorafenib 治療群と DEB-TACE の治療群で、治療効果や生存期間などを後ろ向きおよび前向きコホート試験により比較検討する。

各群の定義は以下の通りである。

DEB-TACE 群：使用するビーズは DC-beads と Hepasphere を使用する。使用する抗癌剤は問わない。DEB-TACE の手技は抗癌剤を含浸させたビーズを適宜栄養血管から動注して

血液の停滞が得られたら、ビーズの再分布を待ち再び動注してこれを繰り返す。DEB-TACE は CT または MRI で再発があれば行う。

Sorafenib 群：Sorafenib を経口投与する群で投与量は薬剤添付文書通りに従う。

各群で同意書を取得後に、症例登録を行う。その後患者背景として各種血液検査項目や腫瘍情報などを指定の Excel シートに記載する。

各群ともに約 3 ヶ月おきに採血と CT 等の画像検査を行い、効果判定を行って以下の評価項目を中心に解析する。

主要評価項目は全生存率で副次評価項目は無再発生存期間と奏功率とする。

（倫理面への配慮）

多施設共同研究のため、各施設での倫理委員会での承認を得て、本人に書面で同意書を頂き登録する。プライバシーの保護に十分留意する。

### C. 研究結果

現在 DEB-TACE 群登録症例は 12 例である。性別は男性 11 例、女性 1 例、平均年齢は 75.2 ± 7.5 歳であった。肝疾患の成因は C 型肝炎が 11 例、B 型肝炎が 1 例であった。治療開始時の肝細胞癌の stage は stage III が 11 例、stage IVa が 1 例であった。平均最大腫瘍径は 36.7mm であった。Sorafenib 群と背景因子に大きな差はなかった (表 1)。

表 1 A. 2群間の登録症例の比較①(治療前)

両群ともに治療開始後3ヶ月後に効果判定し得ている症例  
(ただしSorafenib群は当院で治療した症例をretrospectiveに検討)

	DEB-TACE群	Sorafenib群
n	12例	12例
Sex	男性: 11例 女性: 1例	男性: 10例 女性: 2例
Age (mean ± SD)	75.2 ± 7.5	73.3 ± 9.3
Etiology	HCV: 11例 HBV: 1例	HCV: 10例 HBV: 2例

表 1 B. 2群間の登録症例の比較②(治療前)

	DEB-TACE群	Sorafenib群
TMN	Stage III: 10例 Stage IVa: 2例	Stage III: 9例 Stage IVa: 3例
Child-Pugh	5点: 4 6点: 7 7点: 1	5点: 6 6点: 2 7点: 4
AFP (mean ± SD)	251 ± 396	5036 ± 8819
PIVKA-II (mean ± SD)	3165 ± 5859	5207 ± 8816
TACE治療歴	5回未満: 6例 5回以上: 6例	5回未満: 7例 5回以上: 5例

Sorafenib 群の全生存率は 100% (12/12 例) で奏効率は 4% (1 例 / 12 例) であったのに対して、DEB-TACE 治療群の全生存率は 100% (12/12 例) で奏効率は 4% (1 例 / 12 例) で奏効率に差はなかった。DEB-TACE 治療群の奏効例は浸潤型肝細胞癌であり、非奏効例の 70% が結節型肝細胞癌の多発例であった (表 2)。

表 2. 2群間の登録症例の比較(3ヶ月後効果判定)

	DEB-TACE群	Sorafenib群
Child-Pugh	5点: 3 6点: 7 7点: 2	5点: 3 6点: 2 7点: 4 8点: 1 9点: 1 13点: 1
AFP (mean ± SD)	122 ± 248 (前: 251 ± 396)	4978 ± 9647 (前: 5036 ± 8819)
PIVKA-II (mean ± SD)	1869 ± 3467 (前: 3165 ± 5859)	24631 ± 28474 (前: 5207 ± 8816)
mRECIST	CR: 1例, PR: 0例 SD: 1例, PD: 10例	CR: 0例, PR: 1例 SD: 2例, PD: 9例
副作用	なし	全身倦怠感: 5例 HFS: 4例, 下痢: 4例 etc

また治療前と治療 3 ヶ月後の肝予備能を Child-pugh 分類で比較したが、Sorafenib 群の治療前が平均 5.83、治療 3 ヶ月後が 7.30 であったのに対して、DEB-TACE 治療群の治療前が平均 5.75、治療 3 ヶ月後が 5.92 であり、肝機能の低下は DEB-TACE 治療群の方が軽微であった (図 1)。

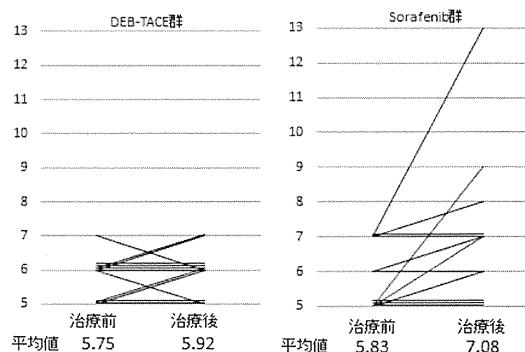


図 1. 2群間の治療前後のChild-pughの変化

### D. 考察

今回は治療開始からの評価期間が全て 3 ヶ月と短期間であるため、生存率に関しては正確な評価ができないため、奏効率と有害事象についての解析となった。

c-TACE 不応症例における DEB-TACE による治療は、少数例ではあるが奏効例が存在することが明らかになった。それは通常は奏効が困難とされる浸潤型肝細胞癌であった。また同治療の利点として治療による肝予備能の低下がほとんどなく、この点に関しては Sorafenib による治療より有利であると思わ

れた。

今後は症例を蓄積させて、生存率の解析、奏功に關与するの因子の解析、長期的な治療で肝予備能への影響などを検討していく予定としている。

#### E. 結論

c-TACE 不応症例に対する DEB-TACE は少数であるが奏功例が存在し、肝予備能が温存できる可能性が示唆された。以上より、DEB-TACE は C-TACE 不応症例に対して有効な治療となる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的所得権の出願・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

## 肝細胞癌治療後の C 型肝炎に対する DAAs 経口 2 剤と IFN を含む 3 剤併用療法の比較

担当責任者：上甲康二 松山赤十字病院副院長 第一肝臓・胆のう・膵臓内科 部長  
共同研究者：眞柴寿枝 松山赤十字病院 第一肝臓・胆のう・膵臓内科 副部長  
共同研究者：越智裕紀 松山赤十字病院 肝臓・胆のう・膵臓内科 医師

研究要旨：肝細胞癌治療後における抗ウイルス療法のあり方について検討する目的で、肝細胞癌治療後にペグインターフェロン・リバビリン・シメプレビルまたはテラプレビル（Peg-IFN/RBV/SMV or TPV）併用療法を施行した症例と、ダクラタスビル・アスナプレビル（DCV/ASV）併用療法を施行した症例の治療効果を比較検討するため症例登録を開始した。平成 27 年 1 月現在で、Peg-IFN/RBV/SMV(TPV) 併用療法 11 例、DCV/ASV 併用療法 15 例の登録があり、データ集積中である。2 群間で年齢、性別、HCC の stage 等に差は無かったが、DCV/ASV 併用療法群のほうが治療開始前のヘモグロビン値が低く、血小板数が少なかった。4週目での早期のウイルス反応に関しては両群間で大きな差はなかった。また Peg-IFN/RBV/SMV(TPV) 併用療法においては、SVR4 が得られたのちの再燃例が 8 例中 3 例に見られた。

### A. 研究目的

C 型慢性肝炎に合併する肝細胞癌は、治療法の進歩にもかかわらず再発率の高い疾患である。肝細胞癌治療後の再発抑制には、どのような抗ウイルス療法が最適か解明することが重要な課題である。そこで武蔵野赤十字病院を中心とした全国の赤十字病院において、肝細胞癌治療後の Peg-IFN/RBV/SMV (TPV) 併用療法と DCV/ASV 併用療法の症例調査を行い、肝細胞癌治療後の抗ウイルス療法の現状を把握することを目的とした。

### B. 研究方法

2012 年 12 月以降に Peg-IFN/RBV/SMV (TPV) 併用療法または DCV/ASV 併用療法を導入された肝細胞癌治療後の患者を retrospective に調査する。治療後は追跡調査を行い、治療効果、予後（発癌、死亡）を調査する。

（倫理面への配慮）

患者情報を事務局に送付し、事務局で番号

を割り振り、匿名化された情報をデータベース化して管理し、解析を行う。

なお、本研究は松山赤十字病院倫理委員会の承認を得ている（受付番号 422）。

### C. 研究結果

症例登録開始後、平成 27 年 1 月現在で 26 例の登録がある。今後も登録を継続していく。

26 例の背景は、Peg-IFN/RBV/SMV (TPV) 併用療法 11 例、DCV/ASV 併用療法 15 例であった。2 群間で年齢、性別、HCC の stage 等に差は無かったが、DCV/ASV 併用療法群のほうが治療開始前のヘモグロビン値が低く、血小板数が少なかった（表 1）。

表1A. 抗ウイルス療法開始時  
血液検査データ

	3剤	経口2剤
ALT	53.5 ± 22.2	58.2 ± 27.4
WBC	3452 ± 2141	2687 ± 2285
Hb	14.1 ± 1.5	12.3 ± 1.5
Plt	12.3 × 10 <sup>4</sup> ± 2.8 × 10 <sup>4</sup>	10.4 × 10 <sup>4</sup> ± 2.9 × 10 <sup>4</sup>

表1B. 抗ウイルス療法開始時  
血液検査データ

	3剤	経口2剤
T.Bil	0.98 ± 0.37	0.91 ± 0.28
PT(%)	80.9 ± 13.0	73.5 ± 18.0
Alb.	3.96 ± 0.64	3.75 ± 0.35

DCV/ASV 併用療法では、事前に PCR-Invader 法 and/or Direct Sequence 法にて耐性変異測定を行い、L31、Y93 に変異のない症例に限って治療を開始した。DCV/ASV 併用療法症例は全例投与中であるため、現時点での評価は困難だが、全例 2 週目で ALT は正常化し（図 1）、4 週目で 13 例中 9 例において HCV RNA は陰性化しており、早期のウイルス反応に関しては両群間で大きな差はなかった（表 2）。Peg-IFN/RBV/SMV (TPV) 併用療法においては、SVR4 が得られたのちの再燃例が 8 例中 3 例に見られ、遅発性の再燃が問題となる可能性がある。

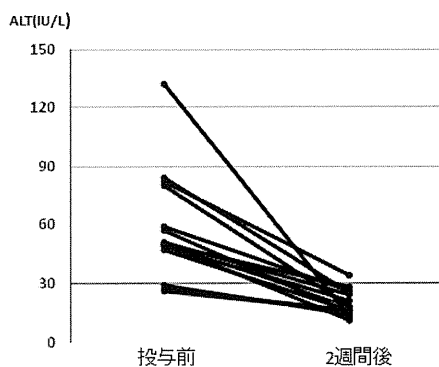


図1. 経口2剤投与開始後ALT

表2. 投与開始後経過

HCV-RNA	3剤	経口2剤
4週目	未検出8例/11例 (72.7%) 残り3例は4.2, 2.8, 1.2LogC/ml未満	未検出9例/13例 (69.2%) 残り4例はすべて 1.2LogC/ml未満

#### D. 考察

肝細胞癌根治後の症例では、一次癌予防と同様に二次癌予防を期待して、SVR を目指した治療が行われているが、再発抑制に最適な治療法を検証することが重要な課題である。

現在症例登録中であるが、解析を行うには不十分である。今後さらに多くのデータを集積し、SVR 率、肝細胞癌の再発率、生存率などを長期的に観察していく必要がある。

#### E. 結論

肝細胞癌治療後の抗ウイルス療法の検討に向けて症例蓄積中であり、今後解析を進めていく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的所得権の出願・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

## DAA 耐性変異の分布と治療薬選択状況

研究分担者：黒崎雅之 武蔵野赤十字病院 消化器科 部長

研究要旨：直接阻害剤（DAA）を含む治療がC型肝炎の標準治療となった。本研究では、DAA 未治療例における耐性変異の頻度、全国分布、および施設ごとの治療法選択状況を検討した。NS5A の L31 変異は 5.7%、Y93 変異は 18.7% に認めた。Y93 変異は 33% が Y93H 変異、67% が野生型と Y93H の混合型であった。地域分布を検討すると、Y93H の頻度は西日本に多い傾向を示した。20 施設中 8 施設（40%）では治療薬選択において同変異の存在を重要視し、Y93H 変異が検出された症例ではダクラタスビル・アスナプレビルを選択しなかったが、6 施設（30%）では変異陽性の全例に対してダクラタスビル・アスナプレビルを使用しており、同変異の存在が治療薬選択の判断基準に用いられていないと推察された。変異があってもダクラタスビル・アスナプレビルが投与された症例は高齢者の比率が高く、治療要求度が高いため治療待機せずに同薬剤で治療が開始されたと推察される。今後は、全 256 例のダクラタスビル・アスナプレビル治療例の治療成績と臨床背景、特に Y93H 変異との関連を仔細に検討し、現在の実臨床の実態に即した治療指針を作成する必要がある。

### A. 研究目的

直接阻害剤（DAA）を含む治療が C 型肝炎の標準治療となった。しかし DAA に対する耐性変異ウイルスが治療前に存在すると、治療効果が減弱する。

本研究では、DAA 未治療例における耐性変異の頻度、全国分布、および施設ごとの治療法選択状況を検討した。

### B. 研究方法

全国赤十字病院における DAA 未治療 837 例の血清から、Direct sequencing 法により NS5A 薬剤耐性変異を検出した。L31 変異の頻度とその内容、Y93 変異の頻度 その内容、変異率の全国分布、各施設における変異陽性例に対する治療薬選択状況について検討した。

（倫理面への配慮）

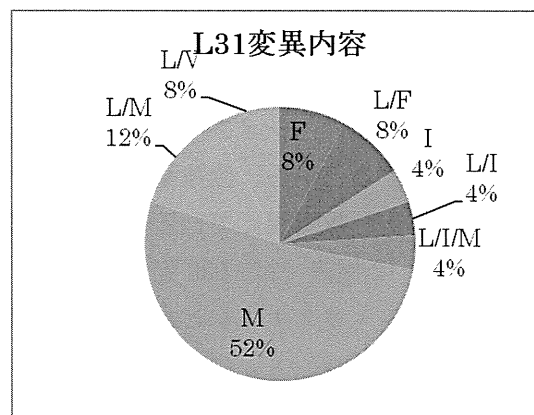
本研究の目的・方法、個人情報保護等について十分な説明を行い、同意を得たうえで遂

行した。を本研究については、当院の臨床研究委員会により倫理的妥当性を検討し、承認を得ている。

### C. 研究結果

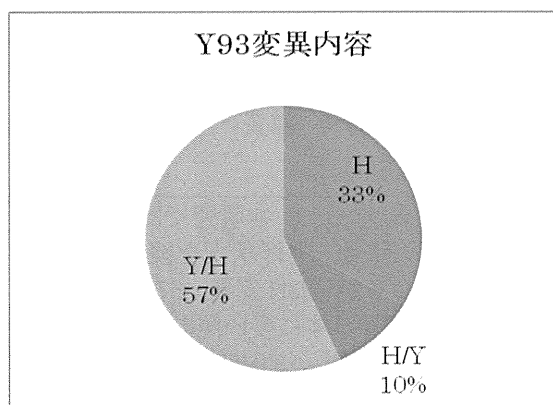
NS5A の L31 変異は 5.7%、Y93 変異は 18.7% に認めた。

L31 変異のうち、高度耐性を呈する L31F/M/V が 92% を占めていた。最も頻度の高い変異パターンは L31M であり、全体の 52%、L31M を含む変異は 68% であった。

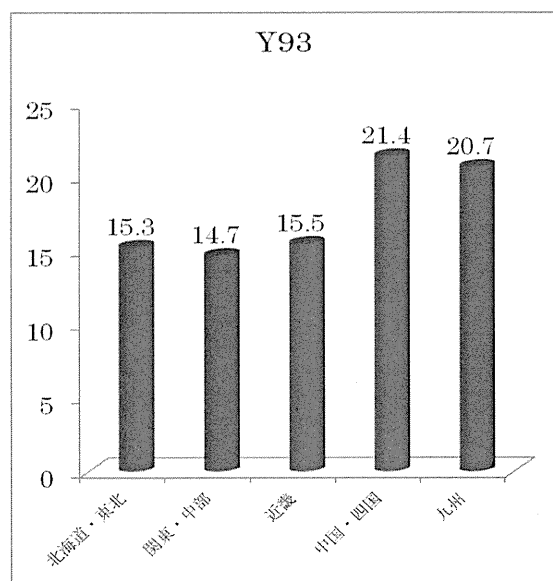




Y93 変異は 33% が Y93H 変異、67% が野生型と Y93H の混合型であった。混合型の場合、野生型が主体で Y93H 変異株が 50% 以下の頻度で混在するケースが大半であった。



地域分布を検討すると、Y93H の頻度は西日本に多い傾向を示した。



Y93H 変異が検出された症例に対する治療薬の選択状況は、20 施設中 8 施設 (40%) ではダクラタスビル・アスナプレビルを選択せず治療待機、あるいはシメプレビル併用療法を施行していたことから、治療薬選択において同変異の存在を重要視していることが示唆された。一方 12 施設では Y93H 変異陽性でもダクラタスビル・アスナプレビルで治療を開始していた。12 施設のうち 6 施設 (全体の 30%) では変異陽性の全例に対してダクラタ

スビル・アスナプレビルを使用しており、同変異の存在が治療薬選択の判断基準に用いられていないと推察された。

Y93H 変異が陰性でダクラタスビル・アスナプレビルが投与された 210 例のうち 65 歳以上は 71%、70 歳以上は 51% であったのに対し、Y93H 変異陽性でダクラタスビル・アスナプレビルが投与された 46 例のうち 41 例 (89%) が 65 歳以上、34 例 (74%) が 70 歳以上の高齢者であり、治療要求度が高い症例であった。

#### D. 考察

DAA 未治療例において、NS5A 耐性変異が高頻度に存在することが明らかとなった。日本肝臓学会のガイドラインの推奨を遵守し Y93H 変異陽性例に対してはダクラタスビル・アスナプレビルを投与しない施設が 40% であったのに対し、一部の症例に対して投与していたのが 30%、変異があっても全例に投与した施設が 30% であった。変異があってもダクラタスビル・アスナプレビルが投与された症例は高齢者の比率が高く、治療要求度が高いために治療待機せずに同薬剤で治療が開始されたと推察される。今後は、このような実臨床現場の状況を勘案したうえで、全 256 例の治療成績と臨床背景、特に Y93H 変異との関連を仔細に検討し、現在の実臨床の実態に即した治療指針を作成する必要がある。

#### E. 結論

Y93H 変異に基づく治療指針を作成するための基礎データベースが作成できた。これを基にした指針の作成が次年度の課題である。

#### F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Itakura J, **Kurosaki M**, Takada H, Nakakuki N, Matsuda S, Gondou K, Asano Y, Hattori N, Itakura Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Takahashi Y, Maekawa S, Enomoto N & Izumi N. Naturally occurring, resistance-associated hepatitis C virus NS5A variants are linked to IL28B genotype and are sensitive to interferon-based therapy. *Hepatol Res* in press.
- ② Yasui Y, Kudo A, **Kurosaki M**, Matsuda S, Muraoka M, Tamaki N, Suzuki S, Hosokawa T, Ueda K, Matsunaga K, Nakanishi H, Tsuchiya K, Itakura J, Takahashi Y, Tanaka S, Asahina Y, Enomoto N, Arii S & Izumi N. Reduced organic anion transporter expression is a risk factor for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients: a propensity score matching study. *Oncology* 2014; 86:53-62.
- ③ Tamaki N, **Kurosaki M**, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y & Izumi N. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients *Hepatol Res* 2014;44:720-727.
- ④ Tamaki N, **Kurosaki M**, Matsuda S, Muraoka M, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y & Izumi N. Non-invasive prediction of hepatocellular carcinoma development using serum fibrosis marker in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* in press.
- ⑤ Takahashi Y, **Kurosaki M**, Tamaki N, Yasui Y,

Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J & Izumi N. NAFLD fibrosis score and FIB-4 scoring system could identify patients at risk for systemic complications. *Hepatol Res* in press.

- ⑥ Nakanishi H, **Kurosaki M**, Tsuchiya K, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, Gondo K, Asano Y, Hattori N, Tamaki N, Suzuki S, Yasui Y, Hosokawa T, Itakura J, Takahashi Y & Izumi N. L-carnitine Reduces Muscle Cramps in Patients with Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* in press.
- ⑦ Tamaki N, **Kurosaki M**, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Gotoh M, Nakakuki N, Takada H, Matsuda S, Hattori N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Mizokami M, Narimatsu H & Izumi N. Wisteria floribunda agglutinin-positive human Mac-2-binding protein as a predictor of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* in press.

### 2. 学会発表

- ① 日本肝臓学会総会シンポジウム1 シンポジウム1 「C型肝炎に対するDAAを用いた治療戦略」インターフェロン反応性と耐性変異に基づくDAA治療戦略 黒崎雅之、泉並木
- ② 日本消化器病総会シンポジウム6 「難治性C型肝炎治療の展望」DAA耐性変異とIFN反応性に基づく難治性C型肝炎の治療戦略 黒崎雅之、鈴木祥子、泉並木
- ③ JDDW2014 パネルディスカッション1 「C型肝炎治療の新展開と到達点」シメプレビル併用療法における治療早期成績の検討 黒崎雅之、鈴木祥子、泉並木
- ④ APASL2014 Itakura J, Kurosaki M, Izumi

N et al. Naturally occurring hepatitis C virus variants that are resistant to direct acting antivirals: their prevalence and response to interferon based therapy

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

特になし

### Ⅲ. 学会等発表実績