

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 太田 肇, 清島 淳, 大和雅敏, 宮澤正樹, 梶喜一郎, 小村卓也, 丸川洋平, 島上哲朗, 本多政夫, 金子周一, 鶴浦雅志. 治療前肝内ISGs発現量からみた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. 第51回日本肝臓学会総会, 熊本, 2015.5.
- 2) 清島 淳, 大和雅敏, 宮澤正樹, 梶喜一郎, 小村卓也, 丸川洋平, 太田 肇, 鶴浦雅志. C型慢性肝疾患に対するダクラタスビル+アスナプレビル併用療法の早期ウイルス効果についての検討. 第69回国立病院総合医学会, 札幌, 2015.10.
- 3) 大和雅敏, 清島 淳, 宮澤正樹, 梶喜一郎, 小村卓也, 丸川洋平, 太田 肇, 鶴浦雅志. C型肝炎に対する経口2剤治療対象患者におけるウイルス変異状況と早期ウイルス効果の検討. JDDW2015, 東京, 2015.10.
- 4) 小村卓也, 清島 淳, 大和雅敏, 宮澤正樹, 梶喜一郎, 丸川洋平, 太田 肇, 鶴浦雅志. 健常者におけるサイトメガロウイルス肝炎の臨床経過. JDDW2015, 東京, 2015.10.
- 5) 太田 肇, 清島 淳, 大和雅敏, 宮澤正樹, 梶喜一郎, 小村卓也, 丸川洋平, 鶴浦雅志, 笠島里美, 川島篤弘. 自己免疫性肝疾患における肝組織IgGおよびIgM免疫染色の有用性についての検討. JDDW2015, 東京, 2015.10.
- 6) 宮澤正樹, 太田 肇, 清島 淳, 中井亮太郎, 小村卓也, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 吉田真理子, 西野隆平, 松下栄紀, 鶴浦雅志. Genotype2型C型慢性肝疾患に対するソフォスブビル・リバビリン併用療法の使用経験. 第121回日本消化器病学会北陸地方会, 金沢, 2015.11
- 7) 中井亮太郎, 太田 肇, 清島 淳, 宮澤

正樹, 小村卓也, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 鶴浦雅志. 高齢者に対するDCV+ASV併用療法の検討. 第41回日本肝臓学会西部会, 名古屋, 2015.12.

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

当院におけるDAA製剤登場以降のGenotype1、C型慢性肝疾患に対する治療成績

研究分担者 佐藤 丈頭 国立病院機構小倉医療センター 肝臓病センター部長

研究要旨 当院におけるDAA製剤登場以降のGenotype1、C型慢性肝疾患に対する治療成績について検討した。当院において、ペグインターフェロン α -2b+リバビリン+テラプレビル併用療法を導入した症例（以下、TPV治療）は22例であり、そのうちウイルス排除を達成できなかった症例は3例であった。ペグインターフェロン α -2b+リバビリン+シメプレビル併用療法を導入した症例（以下、SMV治療）は15例であり、その内ウイルス排除を達成できなかった症例は3例であった。ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法を導入した症例（以下、DCV/ASV治療）は28例であり、その内ウイルス排除を達成できなかった症例は4例であった。TPV治療でウイルス排除できなかった1例はDCV/ASV治療でウイルス排除できたが、SMV治療でウイルス排除できずDCV/ASV治療を試みた2例はいずれもウイルス排除に失敗した。

TPV治療、SMV治療、DCV/ASV治療の一連の治療で当院では62名症例に合計65回の治療を試みた。その内、7名（11.3%）について現時点でいまだウイルス排除を達成できていない。

研究協力者

山下 晋作	小倉医療センター
大江 真里	小倉医療センター
黒川 美穂	小倉医療センター

治療のなかで最終的にウイルス排除を達成できなかった症例に注目することも大事だと考えられる。

今回、我々は当院におけるDAA製剤登場以降のGenotype1、C型慢性肝疾患に対する治療成績を論じるにあたって、TPV治療、SMV治療、DCV/ASV治療の成績をそれぞれ検討するとともに、いずれかの治療を試みた症例のうち、再治療も含め現時点でウイルス排除を達成できていない症例の割合を検討した。

A. 研究目的

C型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法はDAA製剤登場以降、大きく治療成績を向上させた。従来、難治とされてきたGenotype1bのC型慢性肝疾患に対しても、2011年にテラプレビル併用、2013年シメプレビル併用のインターフェロン療法がさらに、2014年ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法が保険適応となり、そのSVR率はいずれも80%を超えている。このように次々の新たなDAA製剤が登場し、いずれも高いSVRを達成するなか、再治療も加味し一連の

B. 研究方法

対象は、当院において2012年1月以降、DAA製剤を含むレジメで治療を開始したGenotype1、C型慢性肝疾患患者である。

TPV治療は22例（平均年齢60.4才、男：女

=11 : 11)、2012年1月より2012年11月までに治療を開始した。SMV治療は15例（平均年齢58.9才、男：女=7：8）2014年1月から2014年6月までに治療を開始した。DCV/ASV治療は28例（平均年齢69.4才、男：女=8：20）、2014年9月から2015年6月までに治療を開始した。

DCV/ASV治療の内、1例はTPV治療からの再治療であり、2例はSMV治療からの再治療である。

TPV治療、SMV治療、DCV/ASV治療のいずれかの治療を経験した症例のうち、2016年2月時点でウイルスを排除できていない症例の割合を計算した。

C. 研究結果

表1にTPV治療の治療成績を示す、SVR24率は86%（19/22）であり、ウイルス排除を達成できていない症例は症例8、症例13、症例18の3例である。

	性	年齢	前治療歴	治療成績
1	男	44	PR	SVR24
2	女	57	PR	SVR24
3	男	64	PR	SVR24
4	女	66	PR	SVR24
5	男	60	なし	SVR24
6	女	69	PR	SVR24
7	女	61	なし	SVR24
8	女	59	PR	Breakthrough
9	男	61	なし	SVR24
10	女	66	なし	SVR24
11	男	72	PR	SVR24
12	女	54	PR	SVR24
13	女	67	PR	TR
14	男	64	PR	SVR24
15	女	72	PR	SVR24
16	男	60	PR	SVR24
17	女	56	PR	SVR24
18	女	29	なし	TR
19	男	67	PR	SVR24
20	男	56	なし	SVR24
21	男	60	なし	SVR24
22	男	64	PR	SVR24

PR： ペグインターフェロン+リバビリン

表2にSMV治療の治療成績を示す、SVR24率は87%（13/15）であるが、症例13は終了後24週ではHCV-RNA陰性（SVR24）であったものの、終了後43週目に再燃したので、ウイルス排除を達成できていない症例は症例4、症例6を含め3例である。

	性	年齢	前治療	治療成績
1	男	37	なし	SVR24
2	女	62	なし	SVR24
3	男	62	なし	SVR24
4	女	64	PR	NR
5	女	61	PR	SVR24
6	女	63	PR	NR
7	男	62	なし	SVR24
8	男	57	なし	SVR24
9	男	35	なし	SVR24
10	女	62	PR	SVR24
11	女	73	PR	SVR24
12	女	70	なし	SVR24
13	男	61	PR	SVR24後再燃
14	女	64	なし	SVR24
15	男	50	なし	SVR24

PR： ペグインターフェロン+リバビリン

表3にDCV/ASV治療の治療成績を示す。全例をSVR24で評価できていないが、SVR8率は86%（24/28）であり、ウイルス排除を達成できていない症例は症例4、症例9、症例16、症例25の4例である。症例1はTPV治療からの再治療例、症例4、症例16はTPV治療からの再治療例であった。

	性別	年齢	前治療	治療成績
1	女	62	TPV完遂	SVR24
2	男	75	PR	SVR24
3	男	53	なし	SVR24
4	女	63	SMV4週	NR（2週目で上昇）
5	女	76	PR	SVR24
6	男	84	なし	SVR24
7	女	69	PR	SVR8
8	男	69	IFN	SVR24
9	女	76	P	TR（終了4週陰性、9週陽性）
10	女	74	PR	SVR24
11	女	63	PR	SVR24
12	男	78	PR	SVR24
13	女	78	PR	SVR24
14	女	50	PR	SVR24
15	女	73	PR	SVR24
16	女	65	SMV3日	TR（終了12週陰性、16週陽性）
17	男	79	PR	SVR24
18	女	57	PR	SVR24
19	男	67	PR	SVR24
20	女	72	なし	SVR24
21	男	62	なし	SVR24
22	女	67	なし	SVR24
23	女	65	PR	SVR24
24	女	80	なし	SVR24
25	女	79	PR	SVR20
26	女	65	なし	SVR20
27	女	68	なし	SVR12
28	女	74	なし	NR（痒みで2週で中止）

IFN： インターフェロン
P： ペグインターフェロン
PR： ペグインターフェロン+リバビリン
TPV： テラプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン
SMV： シムプレビル+ペグインターフェロン+リバビリン

表4に治療無効例の経過を示す、2016年2月時点でウイルスを排除できていない症例は7例であった。TPV治療、SMV治療、DCV/ASV治療の一連の治療で当院では62名症例に合計65回の治療を試みており、その内、11.3%（7名）について現時点でいまだにウイルス排除を達成できていないことになる。

	TPV治療	SMV治療	DCV/ASV治療	非SVR
N	22	15	28	
1	症例8		→症例1 再治療SVR	
2	症例13			○
3	症例19			○
4		症例4	→症例16 再治療 TR	○
5		症例6	→症例4 再治療 NR	○
6		症例13		○
7			症例9	○
8			症例28	○

D. 考察

当院におけるTPV治療、SMV治療、DCV/ASV治療、それぞれ単独のSVR率はTPV治療86%、SMV治療87%、DCV/ASV治療86%とほぼ同等であった。

しかしこのように次々の新たなDAA製剤が登場し、いずれも高いSVRを達成するとともに、再治療も含めた治療評価が必要となる。

TPV治療、SMV治療、DCV/ASV治療で合計65回治療をおこなっているが、うち3回は同一人物の再治療であり、そのうち1名は再治療でウイルス排除に成功している。2016年2月時点でウイルスを排除できていない症例は、治療を試みた62名中7名（11.3%）であった。

DCV/ASV治療無効例4名中2名はSMV治療歴があり、SMV治療期間も4週間、3日間である。現時点ではSMV治療無効例がもつとも問題である。

SMV治療症例13は終了後24週ではHCV-RNA陰性（SVR24）であったものの、終了後43週目に再燃した。少数ながらこのような症例もあり、SVR24判定後も注意が必要である。

E. 結論

TPV治療、SMV治療、DCV/ASV治療の一連の治療で当院では62名症例に合計65回の治療を試みた。その内、7名（11.3%）について現時点でいまだウイルス排除を達成できていない。

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

C型肝炎合併肝細胞癌根治後にSVRを得る意義についての検討

研究分担者 勝島 慎二 国立病院機構京都医療センター 消化器内科・診療部長

A. 研究目的

IFN-free治療の登場でC型肝炎合併肝細胞癌症例でも癌根治後の抗ウイルス療法導入可能例は増加した。少数のMeta-analysisやRCT解析によってSVRを得ると生存率が改善すると報告されているが、RCTの性格上、対象症例数は少ない。観察研究では多数症例の解析が可能であるが、SVR群と対象群間の背景因子に差があることが多く、結果の解釈には注意を要する。バイアスを減らすために傾向スコア（Propensity Score、以下PS）を用いて両群から症例をマッチペアとして抽出し、マッチペア間で検討（傾向スコアマッチング法）する報告もあるが、全体を解析することはできず、解析対象例は少なくなる。われわれは傾向スコアの逆数を用いて全症例にそれぞれ個別の重み付けを行い、バイアスを補正する Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) 法を用いて当院で経験した全症例を解析し、SVRの意義を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は2002年1月から2015年6月までに当院で初発肝細胞癌を切除あるいはablationで根治したC型肝炎全213症例。根治後半年以内の再発5例は除外し、根治後半年以内に抗ウイルス療法を開始してSVRを得た60例をSVR群、それら以外の148例を対照群とした。

SVR群と対照群の背景因子はWilcoxon検定あるいはカイ2乗検定で検討した。両群の肝疾患関連死亡率をKaplan-Meier法で算出し、Cox比例ハザードモデルで寄与する因子

を検討した。

肝疾患関連死亡は肝癌死、肝不全死、静脈瘤出血死、非代償性肝硬変における脳出血死および感染症死と定義した。

C. 研究結果

SVR群ではIFN-based治療46例、IFN-free治療12例の他、根治後1年以内のHCVRNA自然消失例2例を含んでいた。対照群では33例にIFN-based治療、5例にIFN-free治療が導入されたが、NRであった。対照群の中で根治後半年以上経過してから抗ウイルス療法を開始し、SVR、継続中、あるいは終了経過観察中の24例は抗ウイルス療法開始時点で、また肝移植例1例は移植時点で、それぞれ打ち切りとした。

両群間の背景因子を表1に示す。両群間には年齢、性別、身長、体重、血清アルブミン値、Child-Pugh ScoreとIFN導入例数に有意差があり、これらに肝癌治療法（切除あるいはablation）と肝癌根治4-8週後AFP値を加えてロジスティック回帰分析で傾向スコアを算出した。傾向スコアによるROC曲線（図1）のAUCは84.4%であり、選択した変数からなるモデルのあてはまりは良好と考え、この傾向スコアから全症例の個々の重み付けを計算した。実際にはSVR群において傾向スコア（PS）が0.7の症例は $1/PS = 1.43$ と重み付けは1.43であるが、対照群で傾向スコア（PS）が0.7の症例は $1/(1 - PS) = 1/0.3 = 3.33$ と重み付けは3.33となる（図2）。図2の縦軸の密度は、ある値の傾向スコアの症例数の分布比である。

表1. 症例背景

	SVR群	対照群
症例数	80	148
年齢(歳)*	67 (45-84)	72 (46-88)
男性*	45 (56%)	80 (54%)
身長(cm)	162.7 (140-181)	157.5 (120-175)
体重(Kg)	58.9 (41-96)	54.8 (30-96)
T.Bil (mg/dL)	0.9 (0.3-2.3)	0.9 (0.3-2.9)
Alb (g/dL)	3.9 (1.6-4.9)	3.6 (2.3-4.8)
PT (%)	81 (55-125)	80 (39-119)
Hg b (g/dL)	13.3 (9.2-17.2)	12.7 (7.7-18.2)
Plt (x10 ⁴ /μL)	11.5 (3.3-22.5)	12.8 (2.2-29.0)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	69.7 (14-115)	71.2 (7-197)
肝予備能		
慢性肝炎	20 (33%)	47 (32%)
代償性肝硬変	37 (62%)	84 (57%)
非代償性肝硬変	3 (5%)	17 (12%)
Child-Pugh > 5	16 (27%)	62 (42%)
FIB-4 > 3.25	42 (70%)	120 (81%)
腫瘍因子		
T1/T2/T3	25 / 24 / 11	61 / 69 / 18
早期腫瘍感染有り	55 (92%)	125 (85%)
AFP > 10ng/ml	38 (63%)	96 (65%)
PIVKA2 > 40mAU/ml	27 (45%)	65 (44%)
治療因子		
肝臓外科切除有り	23 (38%)	37 (25%)
IFN導入有り*	46 (77%)	33 (22%)
根治後AFP > 10ng/ml	21 (35%)	68 (46%)

*: p<0.05

図1. 傾向スコアのROC曲線

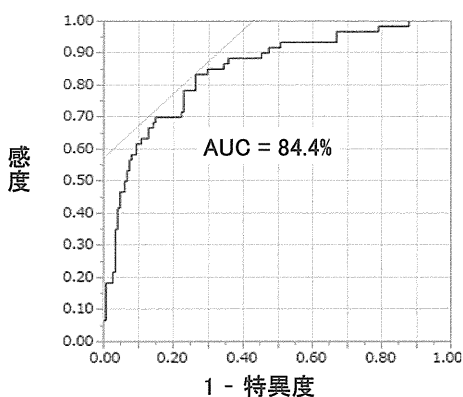
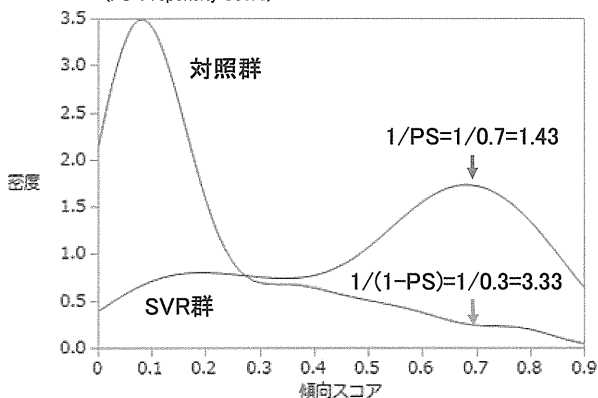


図2. IPTW法による重みづけ (PS=Propensity Score)



傾向スコアに基づいて両群から各々39例を抽出してマッチペア(傾向スコアマッチングコホート)とした。このマッチペアの背景因子を表2にしめす。全体比較(表1)で有意差のあった項目についてマッチペア間に有意差はなかったが、プロトロンビン時間と肝硬変の程度には有意差が見られた。いずれも

SVR群で肝予備能不良な傾向を示し、SVR群では生存率が対照群より良好と推定されることからこのマッチペアを採用した。

表2. 肝疾患関連死に関する因子Cox比例ハザードモデル(単変量解析)

	ハザード比	95%信頼区間 下限 - 上限	有意確率
SVR	0.171	0.068 - 0.428	0.001
T.Bil (mg/dL)	1.807	1.072 - 3.048	0.026
Alb (g/dL)	0.326	0.190 - 0.557	0.001
PT (%)	0.973	0.952 - 0.994	0.014
Plt (x10 ⁴ /μL)	0.930	0.881 - 0.981	0.007
肝硬変(Ref. 慢性肝炎)			
代償性	3.188	1.498 - 6.786	0.003
非代償性	20.669	7.594 - 56.255	0.001
Child-Pugh > 5	2.484	1.499 - 4.116	0.001
FIB-4 > 3.25	3.852	1.541 - 9.627	0.004
AFP > 10ng/ml	1.701	0.950 - 3.049	0.074
根治後AFP > 10ng/ml	1.903	1.145 - 3.162	0.013
肝内再発(局所再発除く)	4.180	1.797 - 9.724	0.001

観察期間中央値はSVR群5.0年、対照群4.1年であった。肝疾患関連累積死亡率はSVR群で3年および5年0%、7年9.8%、対照群で3年12.2%、5年36.7%、7年46.8%と両群間に有意差があった(Log-rank test, p<0.01、図3)。肝疾患関連死亡に寄与する因子を単変量Cox比例ハザードモデルで検討するとSVR、肝予備能、AFP値、肝内再発などが有意であり(表3、p<0.05)、これらを多変量解析に投入するとSVR、肝硬変、肝内再発が独立して有意(p<0.05)に寄与する因子として抽出された(表4)。各症例にそれぞれ重み付けをしたIPTW法およびマッチング法のいずれのコホートでも同様の結果であった。

図3. 肝疾患関連累積死亡率

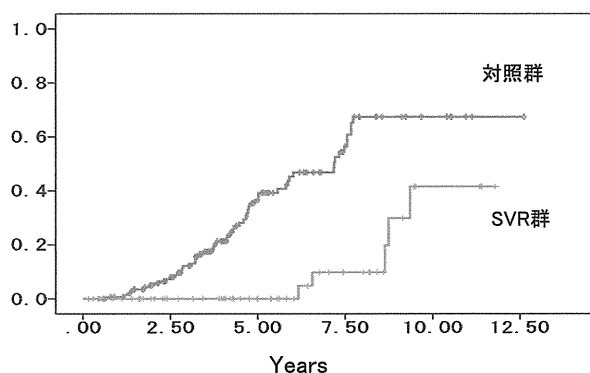


表3.

	Unweighted Cohort n = 208		IPTW n = 208		Matched-pairs n = 78	
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P
SVR	0.158	0.001	0.111	0.001	0.071	0.002
Cirrhosis (ref. C.H.)						
Compensated	3.285	0.002	3.484	0.002	13.953	0.005
Decompensated	20.056	0.001	21.734	0.001	50.490	0.003
AFP > 10 ng/ml	1.753	0.065	1.807	0.053	2.518	0.265
Recurrence (Intrahepatic distant recurrence)	3.140	0.009	3.806	0.004	8.661	0.044

IPTW, inverse probability of treatment weighting; SVR, sustained virological response; ref., reference; C.H., Chronic Hepatitis

D. 考察

肝癌根治後にSVRを得た例では生命予後が良好であることは文献的にも経験的にも知られている。しかしSVRが得られる例はIFN-based治療が可能な全身状態や肝予備能であり、IFN-based治療の間など一定期間は肝内再発がないなどのバイアスがある症例群であったことは否めない。今回の検討では肝予備能や肝内再発で補正してもSVRは肝疾患関連死亡を強く抑制することが明瞭であった。さらに傾向スコアを用いて背景因子をある程度均一化したIPTW法およびマッチング法のいずれのコホートでも同様の結果であったことから、肝癌根治後でも抗ウイルス療法を行い、SVRを得ると生命予後は改善すると考えられる。

観察研究で標準治療群と試験治療群を比較する場合、治療の選択に影響する因子を用いて治療割り当ての確率である傾向スコアを算出し、ほぼ同じ傾向スコアの症例を両群から抽出し、疑似的にRCTのように解析するのが傾向スコアマッチング法であり、多くの論文で採用されている。しかしこの方法では原理的に解析対象例は全症例より少なくなり、統計学的検出力は低下する(βエラー)。さらに症例数の少ない群にあわせてマッチングが行われるので、その解析結果を母集団全体に適用してよいのかという問題点があ

る。これに対してIPTW法は全症例に各々異なる重み付けを行ってバイアスを補正し、全体を解析に組み込むことが可能であり、最近注目されている。

今回の解析は観察研究であり、SVR群と対照群の間には多変量解析で補正できる肝予備能や肝内再発以外のさまざまなバイアスがある。RCTのような二群間の均等性は得られないが、IPTW法や傾向スコアマッチング法を用いることで、バイアスを少なくし、より解析の信頼性を高められたと考えられる。

IFN-free治療はIFN-based治療に比べて適応が広く、治療期間も短く、SVR達成率が高いために、肝癌根治後症例においてもSVR例は増加すると考えられる。同じ肝癌根治後SVR例でもIFN-free治療例とIFN-based治療例とでは生命予後に差があるのかないのかは興味があるところである。同様な問題は慢性C型肝炎全体でも議論されており、IFN-free治療例とIFN-based治療例とでは発癌抑制効果に差があるのか無いのかは未だ明らかになっていない。しかし、IFN-free治療とIFN-based治療をtwo armにしたRCTを実施することは困難である。そこでわれわれは観察研究として‘高齢者慢性C型肝炎に対する抗ウイルス療法の有効性の検討—多施設共同研究’(UMIN000017329)を開始している。高齢者ではSVR例でも発癌率が高く、イベントの頻度が多いと必要症例数は少なく済むため、高齢者を対象としているが、IFN-based治療例数に限りがあるため、全症例を解析に用いることができるようにIPTW法の応用を予定している。

E. 結論

C型肝炎合併肝細胞癌根治後にSVRを得ると生命予後が改善するので、積極的な抗ウイルス療法が推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 76歳以上のC型肝炎例におけるIFN-free therapy. 勝島 慎二, 米田 俊貴, 中野 重治, 下釜 翼, 熊谷 健, 太田 義之, 江坂 直樹, 遠藤 文司, 岩本 諭, 笠原 勝宏, 島 伸子, 水本 吉則. 2015JDDW, 東京, 2015.10.

2) 後期高齢者C型肝炎における抗ウイルス療法の選択. 勝島 慎二, 米田 俊貴, 中野 重治, 下釜 翼, 熊谷 健, 太田 義之, 江坂 直樹, 遠藤 文司, 岩本 諭, 笠原 勝宏, 島 伸子, 水本 吉則. 2015JDDW, 東京, 2015.10.

3) 全例SVRを目指した第一世代IFN-free therapyの導入基準. 勝島 慎二, 米田 俊貴, 中野 重治, 下釜 翼, 熊谷 健, 太田 義之, 江坂 直樹, 遠藤 文司, 岩本 諭, 笠原 勝宏, 島 伸子, 水本 吉則. 2015JDDW, 東京, 2015.10.

4) Randomized Double-blind Controlled Trial of the Pre-emptive Steroid Treatment on Hand-foot skin reaction with Sorafenib (PRESSO). Yumi Matsumura, Etsuro Hatano, Yosuke Yamamoto, Shinji Katsushima, Makoto Ueno, Hiroaki Nagano, Takanori Sakaguchi, Shoji Kubo, Hidemasa Azechi, Hideaki Takahashi, Atsushi Sugioka, Tatsuya Ioka. FACO International Poster. Palliative : Chemotherapy and Supportive Care. 日本癌治療学会, 京都, 2015.10.

5) 散発性急性C型肝炎例の転帰及び治療効果に関連した諸因子の検討. 井本 勉, 勝島 慎二, 米田 俊貴. 肝臓学会総会, 熊本, 2015.5.

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

トルバプタン治療を導入した難治性腹水合併肝硬変症のCONUT法を用いた栄養学的評価と
長期予後に関する検討

研究分担者 島田 昌明 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科医長

研究要旨 難治性腹水合併肝硬変症のトルバプタン治療について栄養学的治療効果と長期予後について検討した。2011年4月以降に腹水合併肝硬変症44例にトルバプタン治療を導入した。投与前と3週後の腹満をSupport Team Assessment Schedule日本語版（STAS-J）でスコア化したところ、65.9%に腹満の改善を認めた。食事摂取エネルギー量は 989 ± 396 kcalから 1109 ± 444 kcalへ増加した（ $p < 0.05$ ）。血清アルブミン（Alb）値、総リンパ球数（TLC）、総コレステロール（T-cho）値はいずれも増加し、これらから算出した栄養学的指標であるControlling Nutritional Status（CONUT）スコアは 8.6 ± 2.1 から 7.5 ± 2.7 へ改善した（ $p < 0.01$ ）。有効例と無効例について比較検討すると、有効例はトルバプタン治療導入前の分岐鎖アミノ酸（Branched Chain Amino Acid: BCAA）製剤投与量が多く（ 9.4 ± 3.8 vs 7.5 ± 5.3 g/日、 $p < 0.001$ ）、ループ利尿薬投与量は少なかった（ 33.1 ± 23.3 vs 38.7 ± 19.4 mg/日、 $p < 0.001$ ）が、無効例では栄養状態不良例（CONUTスコア： 8.2 ± 2.2 vs 9.6 ± 1.6 、 $p < 0.05$ ）、低Na血症例が多かった（ 136.6 ± 4.9 vs 135.1 ± 5.7 mEq/L、 $p < 0.01$ ）。長期予後について、平均生存期間は全体で412日、無効例は234日であったが、有効例では508日と予後が改善していた（ $p < 0.05$ ）。以上より患者の栄養状態とループ利尿剤投与量がトルバプタン治療効果予測因子となり得る可能性が示唆され、早期のトルバプタン治療導入やBCAA製剤併用が重要であると考えられた。トルバプタン治療により難治性腹水合併肝硬変患者の長期予後の改善が期待された。

研究協力者

名古屋医療センター消化器科
岩瀬弘明、平嶋 昇、龍華庸光、
加藤文一郎、浦田 登、後藤百子、
宇仁田 慧、近藤 高、田中大貴

A. 研究目的

トルバプタンは腎集合管でバソプレシンV2-受容体拮抗作用を有する新しいタイプの水利尿薬である。トルバプタンの国内第III相臨床試験において腹部膨満感の改善率は62.5%に認め、プラセボの37.3%と比べ有意

に高率であった。そのため従来の利尿薬で効果不十分な難治性腹水を合併する肝硬変患者に対し効果が期待されている。

肝硬変患者は低栄養状態の頻度が高く、Controlling Nutritional Status（CONUT）法は優れた栄養評価法の1つであり、肝疾患エンドステージにおける長期予後の予測にも有用であると報告されている。

今回、トルバプタン治療を導入した難治性腹水合併肝硬変患者について、CONUT法を用いた栄養学的評価と長期予後について検討した。

B. 研究方法

2011年4月から従来の利尿薬で効果不十分な難治性腹水を合併した肝硬変患者44例にトルバプタン治療を導入した。トルバプタン投与中の飲水制限は行わなかった。トルバプタン治療導入前と3週後で腹水による腹満についてSupport Team Assessment Schedule 日本語版 (STAS-J) を用い0~4にスコア化し、スコアが改善した患者を有効と定義した。体重、食事摂取エネルギー量、血清アルブミン (Albumin: Alb) 値、総リンパ球数 (Total lymphocyte count: TLC)、総コレステロール (Total cholesterol: T-cho) 値の変化を検討した。CONUTスコアはAlb値、TLC、T-cho値から算出した。また、分岐鎖アミノ酸 (Branched Chain Amino Acid: BCAA) 製剤投与量、ループ利尿薬投与量および血清ナトリウム (Na) 値を評価した。さらに栄養学的観点からトルバプタン治療効果と長期予後について検討した。

統計解析として連続値は平均値±標準偏差 (Mean±SD) で表記し、差の検定はpaired t test、Wilcoxon rank sum testにて行った。生存期間はKaplan-Meier法を用い、log-rank testで検定した。p<0.05をもって統計学的有意差ありと判定した。

本研究は当院臨床研究審査委員会の承認を得て後ろ向きに検討した。開示すべき利益相反状態はない。

C. 研究結果

患者背景は男性16例、女性28例で、平均年齢は68.8±14.1歳であった。肝硬変の原因はアルコール性:11例、B型:2例、C型:17例、原発性胆汁性肝硬変:5例、自己免疫性肝炎:2例、Others:7例であり、肝細胞癌の合併を12例に認めた。Child-Pugh分類はB:16例、C:28例で、Child-Pughスコアは10.0±1.5であった。

トルバプタン治療導入によりSTAS-Jスコ

アは3.1±0.6から2.0±1.0へ低下した (p<0.001)。体重の変化は59.0±13.9から53.9±12.9 kgへ減少した (p<0.001)。STAS-Jは29例 (65.9%) に改善を認めた。食事摂取エネルギー量は989±396 kcalから1109±444 kcalへ増加した (p<0.05)。血清Alb値 (2.6±0.5から2.8±0.5 g/dL、p<0.01)、TLC (988±533から1163±714/μL、p<0.05)、T-cho値 (108±39から120±42 mg/dL、p<0.05) はいずれも増加し、CONUTスコアは治療導入前の8.6±2.1から7.5±2.7へ改善した (p<0.01)。有効例と無効例についてトルバプタン治療導入前で比較検討したところ、CONUTスコア (8.2±2.2 vs 9.6±1.6、p<0.05)、BCAA (9.4±3.8 vs 7.5±5.3 g/日、p<0.001)、ループ利尿薬 (33.1±23.3 vs 38.7±19.4 mg/日、p<0.001)、血清Na値 (136.6±4.9 vs 135.1±5.7 mEq/L、p<0.01) であり、栄養状態不良例、低Na血症例で治療効果は乏しかった。また、有効例ではBCAA製剤投与量が多く、ループ利尿薬投与量は少なかった。

長期予後について検討すると、トルバプタン治療導入後の平均生存期間は412日で、無効例では234日と不良であったが、有効例では508日と予後の改善を認めた (p<0.05)。

D. 考察

CONUT法による栄養学的評価はたんぱく質貯蓄、免疫防御力、脂質代謝を反映しており、患者の栄養状態を正常、軽度障害、中等度障害、高度障害に分類する。また低栄養状態を早期に効率的に評価することが可能である。CONUT法により肝硬変患者の63%が低栄養状態と報告されている。今回のCONUTスコアの検討からトルバプタン導入前は中等度もしくは高度の栄養障害を呈していたと考えられた。

肝硬変患者に低Na血症、浮腫、腹水の合併があるとQOLが低下し、特に腹水貯留は

生命予後を悪化させると報告されている。腹水貯留による腹部膨満感は苦痛な身体症状であることから、医師や医療スタッフによって患者の身体症状を評価し、患者にとって負担がない評価法であるSTAS-Jを使用した。STAS-Jスコアの改善は65.9%に認め、難治性腹水でも効果のある治療と考えられた。腹満の改善とともに患者の苦痛は軽減もしくは消失し、食事摂取エネルギー量が増加した。血清Alb値、TLC、T-cho値のCONUTスコア構成3因子およびCONUTスコアはいずれも有意に改善した。トルバプタン治療導入前の患者背景について有効例と無効例を比較検討すると、有効例はBCAA製剤投与量が多く、ループ利尿薬投与量は少なかったが、無効例では栄養状態不良例や低Na血症例が多く、治療導入前の効果予測因子となり得る可能性が示唆された。

腹水合併肝硬変患者の予後は不良であると報告されている(6ヶ月:62%、12ヶ月:56%、24ヶ月:49%)。今回検討した症例は難治性腹水を合併するエンドステージの肝硬変症で、予後は極めて不良なことが予想されたが、トルバプタン治療導入により平均生存期間は無効例と比較し有効例で有意に改善を認めたことは、栄養状態の改善が予後に寄与したことが推察された。

トルバプタン治療は難治性腹水を有するエンドステージの肝硬変患者の栄養状態を改善し、さらには予後の向上をもたらすことが期待された。

E. 結論

トルバプタンは難治性腹水合併肝硬変症において有効で、患者の栄養状態を改善する治療であると考えられた。患者の栄養状態とループ利尿剤投与量は効果予測因子の可能性があり、早期のトルバプタン治療導入やBCAA製剤併用が治療効果を上げるために重要であると考えられた。トルバプタン治療により長期予後の改善が期待された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) CONUT法を用いた肝性腹水に対するトルバプタン投与例の栄養学的検討. 島田昌明, 岩瀬弘明, 平嶋昇, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登. 第112回日本内科学会講演会. 2015.4.10. みやこめっせ

2) トルバプタンは肝性腹水患者の栄養状態を改善させるかーCONUT法を用いた検討ー. 島田昌明, 岩瀬弘明, 平嶋昇. 日本肝臓学会総会2015.5.21. 熊本ホテルキャスル

3) 難治性腹水合併非代償期肝硬変に対するトルバプタン治療の効果予測に関する検討. 島田昌明, 岩瀬弘明, 平嶋昇, 龍華庸光, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田登, 後藤百子, 水田りな子, 宇仁田慧, 近藤高, 田中大貴. 第22回日本門脈圧亢進症学会総会. 2015.9.11. パシフィコ横浜

4) The evaluation of tolvaptan therapy concerned with the prediction of effect and long-term prognosis in patients with hepatic ascites. Masaaki Shimada, Hiroaki Iwase, Noboru Hirashima, Nobumitsu Ryuge, Masaya Esaki, Bunichiro Kato and Noboru Urata. 2015.12.5. APDW 2015 Taipei International Convention Center

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

C型慢性肝疾患に対するSMV3剤併用療法とDCV/ASV併用療法の治療成績

研究分担者 杉 和洋 国立病院機構熊本医療センター 消化器内科部長

研究要旨 当院で経験したC型慢性肝疾患に対するシメプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン3剤併用療法（SMV）43例とインターフェロンフリー治療としてのダクラタスビル・アスナプレビル併用療法（DCV/ASV）46例について治療成績を検討した。両者の患者背景、治療成績および治療効果に寄与する因子に関して比較検討した。患者背景は、SMVでの平均年齢57.5歳、初回治療例74.6%、前治療無効例9.3%、F3-4例9.3%、肝硬変2.3%に比べ、DCV/ASVでは平均年齢70.2歳、初回治療例56.6%、前治療無効例30.4%、F3-4例50.0%、肝硬変30.4%と高齢、前治療無効、高度線維化にシフトしていた。SVR12はSMVで86.0%（ITT）、89.7%（PP）、DCV/ASVで89.1%（ITT）、92.3%（PP）とDCV/ASVで向上していた。中止率はSMVで9.3%、DCV/ASVで2.2%とDCV/ASVはほぼ完遂できた。SMVではIL28Bが、DCV/ASVではSMV治療歴の有無が治療効果に寄与した。いずれの治療でもAFPは治療に伴い有意に低下したが、SVRとなった肝がん例をSMVで1例、DCV/ASVで2例経験した。SVR後発がんが今後の課題である。

研究協力者

熊本医療センター 消化器内科
二口俊樹、市川亮、柚留木秀人、松野健司、
本原利彦、松山太一、石井将太郎、
中田成紀

当院で導入したSMV3剤併用療法とDCV/ASV療法の治療成績を明らかにし、両者の特徴について検討した。

B. 研究方法

2014年1月より9月までにSMV3剤併用療法を導入した43例の治療成績と、2014年11月より2015年7月までにDCV/ASV併用療法を導入した46例の治療成績を検討した。SMV症例では43例全例治療終了後24週までの効果判定が可能で、DCV/ASV症例では導入47例中1例は投与終了後4週に満たないため、46例について検討した。

A. 研究目的

2013年12月よりC型慢性肝炎に対して第2世代プロテアーゼ阻害剤であるシメプレビル（SMV）・ペグインターフェロン・リバビリン3剤併用療法が使用可能になり、良好な治療成績が報告されている。

2014年9月にはIFNフリー治療としてダクラタスビル・アスナプレビル（DCV/ASV）併用療法が、IFN不適格・不耐容および代償性肝硬変症例への適応拡大とともに使用可能になった。2015年9月ソホスブビル・レジパスビル配合錠にその役割を引き継いだ。

C. 研究結果

SMV治療導入43症例では、平均年齢57.5歳で65歳超が12例（27.3%）、男性21例、女性22例、前IFN歴を有する例は11例（25.6%）

で前治療無効は4例（9.3%）だった。肝組織はF0-2 39例、F3-4 4例、肝硬変1例、肝細胞癌治療歴は1例（2.3%）だった。IL28Bは、TT 28、TG 12、GG 3で、Majorアレルが28例（65.1%）、Minorアレルが15例（34.9%）だった（表1）。治療成績は、SVR12とSVR24は等しく、ITT解析で86.0%、PP解析で89.7%だった。中止は4例で、1例はブレイクスルーによる中止で、3例は有害事象による中止（難治性嘔吐、外傷性くも膜下出血、小脳出血各1例）だった。そのうち2例はSVR24となった。IL28B別では、Majorアレル28例は全例SVR24を達成し、Minorアレル15例中9例（60%）がSVR24となった（図1）。SVRに寄与する因子を解析すると、IL28BがMajor / Minorアレルかが唯一有意だった（P=0.0008）（表2）。

表1. SMV治療導入43例の患者背景 n=43

年齢 (歳)	57.5±10.6	(23-73)
65歳以下:65歳超	31:12	(27.3%)
性別 (男性:女性)	21:22	
前IFN治療歴 (なし:あり)	32:11	(25.6%)
再燃	7	(16.3%)
無効	4	(9.3%)
背景肝 (慢性肝炎:肝硬変)	42:1	(2.3%)
F0-2	39	(90.7%)
F3-4	4	(9.3%)
HCC治療歴 (なし:あり)	42:1	(2.3%)
HCV RNA (log IU/mL)	6.3±1.0	(3.4-7.8)
IL28B (Major:Minor)	28:15	(65.1%)
TT	28	(65.1%)
TG	12	(27.9%)
GG	3	(7.0%)

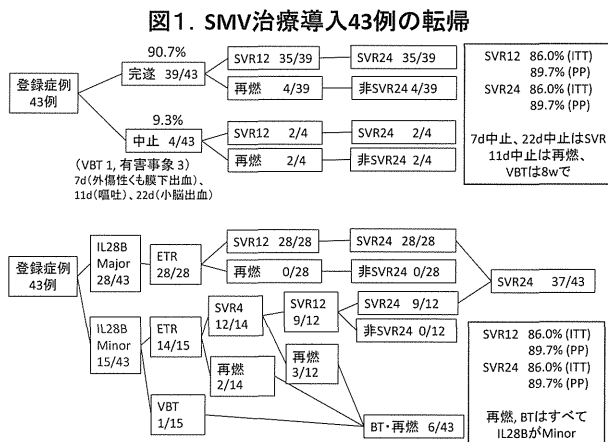


表2. SMV3剤併用療法SVRに寄与する因子

SVRに寄与する因子	P値
年齢(65歳未満・65歳超)	0.4552
前治療無効	0.0871
線維化(F0-2・F3-4)	0.5352
中止の有無	0.0871
IL28B (Major・Minor)	0.0008
RVR	0.4290
IFNアドヒアランス(80%未満・以上)	0.1270
RBVアドヒアランス(80%未満・以上)	0.0673
SMVアドヒアランス(80%未満・以上)	0.2625

DCV/ASV治療導入46症例では、平均年齢70.2歳で65歳超が36例（78.3%）、男性23例、女性23例、前IFN歴を有する例は20例（43.4%）で前治療無効は14例（30.4%）だった。肝組織はF0-2 23例、F3-4 23例、肝硬変14例、肝細胞癌治療歴は9例（19.6%）だった。NS3・5A耐性変異は、NS3変異ありが18例（39.1%）、そのうちD168変異が12例（26.1%）、NS5A変異ありが12例（26.1%）、そのうちY93変異は8例（17.4%）、L31変異は2例（4.3%）で、NS3またはNS5A変異ありは24例（52.2%）だった（表3）。

表3. DCV/ASV治療導入46例の患者背景 n=46

年齢 (歳)	70.2±12.5	(24-82)
65歳以下:65歳超	10:36	(78.3%)
70歳以下:70歳超	16:30	(65.2%)
性別 (男性:女性)	23:23	
前IFN治療歴 (なし:あり)	26:20	(56.6%)
再燃	6	(13.0%)
無効	14	(30.4%)
SMV治療歴	4	(8.7%)
背景肝 (慢性肝炎:肝硬変)	32:14	(30.4%)
F0-2	23	(50.0%)
F3-4	23	(50.0%)
HCC治療歴 (なし:あり)	37:9	(19.6%)
HCV RNA (log IU/mL)	5.9±0.9	(1.2-6.9)
NS3変異 (なし:あり)	28:18	(39.1%)
D168変異あり	12	(26.1%)
NS5A変異 (なし:あり)	12	(26.1%)
Y93変異あり	8(弱耐性)7	(17.4%)
L31変異あり	2(弱耐性)	(4.3%)
NS3またはNS5A変異 (なし:あり)	22:24	(52.2%)

治療成績は、SVR12は、ITT解析で89.1%、PP解析で92.3%だった。中止はGrade 3の皮膚傷害1例で、1例がブレイクスルーとなった。NS3/NS5A変異の有無別では、変異なし22例は全例SVR 4を達成し、判定可能な17例

は全例SVR12を達成した。変異あり24例では1例が副作用中止、1例がブレイクスルー、1例が再燃となり、2例の未判定を除き19例がSVR12を達成した。SMV前治療歴のある4例中2例が再燃し、1例はSVR4判定まで、1例がSVR12を達成した（図2）。

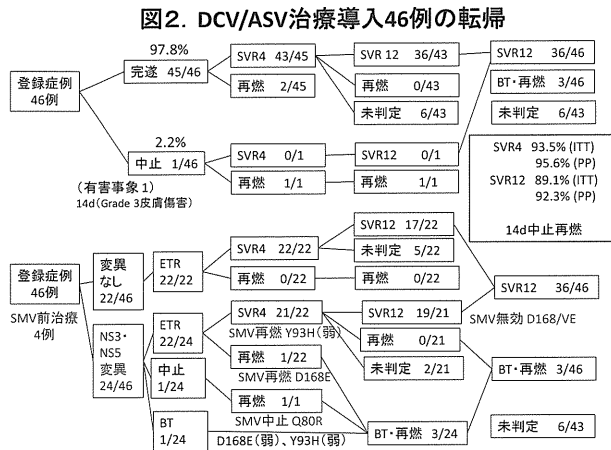


図2. DCV/ASV治療導入46例の転帰

表5. DCV/ASV治療例とSMV治療例の患者背景比較

	SMV (n=43)	DCV/ASV (n=46)	P value
年齢 (歳)	57.5 ± 10.6	70.2 ± 12.5	<0.001
65歳以下:65歳超	31:12	10:36	<0.001
70歳以下:70歳超	40:3	16:30	<0.001
性別 (男性:女性)	21:22	23:23	0.746
前IFN治療歴 (なし:あり)	32:11	26:20	0.0404
初回	32	26	0.0135
再燃	7	6	
無効	4	14	
背景肝 (慢性肝炎:肝硬変)	42:1	32:14	<0.001
F0-2	39	23	<0.001
F3-4	4	23	
HCC治療歴 (なし:あり)	42:1	37:9	0.059
HCV RNA (log IU/mL)	6.3 ± 1.0	5.9 ± 0.9	0.88
IL28B (Major: Minor)	28:15	-	-
TT	28	-	-
TG	12	-	-
GG	3	-	-
NS3変異 (なし:あり)	-	28:18	-
D168変異あり	-	12	-
N5A変異 (なし:あり)	-	34:12	-
Y93変異あり	-	8 (7例弱耐性)	-
L31変異あり	-	2 (弱耐性)	-
NS3またはN5A変異 (なし:あり)	-	22:24	-

表6. SMV3剤併用療法とDCV/ASV併用療法との比較

患者背景

	SMV3剤併用	DCV/ASV2剤併用	P値
年齢	57.5 ± 10.6	70.2 ± 12.5	<0.001
性別 (男性%)	48.8%	50.0%	0.746
前治療の有無 (初回)	74.4%	56.5%	0.0404
初回・再燃・無効	74.4%・16.3%・9.3%	56.5%・13.0%・30.4%	0.0135
背景肝 (肝硬変)	2.3%	30.4%	<0.001
線維化 (F0-2)	90.7%	50.0%	<0.001
肝細胞癌治療歴	2.3%	19.6%	0.059

SVRに寄与する因子を解析すると、多変量解析ではSMV治療歴の有無が唯一有意だった (P=0.0309) (表4)。

表4. DCV/ASV併用療法SVR12に寄与する因子

SVR12に寄与する因子	P値
年齢 (65歳以下・65歳超)	0.5296
前治療無効	0.2541
SMV治療歴	0.0176
線維化 (F0-2・F3-4)	1.0000
D168変異	0.1884
Y93・L31変異	0.5296

多変量解析

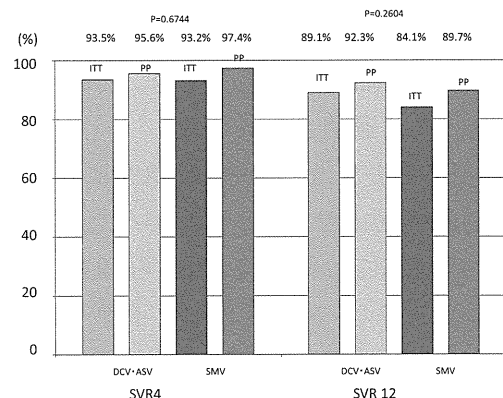
SVR12に寄与する因子	P値	Odds比
前治療無効	0.7279	0.5404
SMV治療歴	0.0309	0.0287
D168変異	0.2572	0.1634
Y93・L31変異	0.6588	0.4622

SMV治療とDCV/ASV治療での患者背景を比較すると、年齢、前治療歴、背景肝の線維化の程度に有意差がみられた (表5、表6)。一方、治療成績には両者間には有意差はなかった (表6、図3)。

治療成績

	SMV3剤併用	DCV/ASV2剤併用	P値
SVR4 (ITT/PP)	93.2% / 97.4%	93.5% / 95.6%	0.6744
SVR12 (ITT/PP)	84.1% / 89.7%	89.1% / 92.3%	0.2604
完遂率	39/43 (90.7%)	45/46 (97.8%)	0.1930

図3. 治療後ウイルス陰性化率



治療開始時と終了時のAFP値を比較すると、SMV治療で治療前6.8から4.2とDCV/ASV治療で治療前9.1から4.5 (ng/ml)といずれも治療前後で有意に低下したが、両治療間に差はなかった (図4)。SVR治療例から治療終了後24週に1例、DCV/ASV治療例から治療開始16週で2例の肝発がんを経験

した。2例が肝切除、1例が経皮的ラジオ波焼灼療法により治療を受け、すべてSVR24を達成した（表7）。

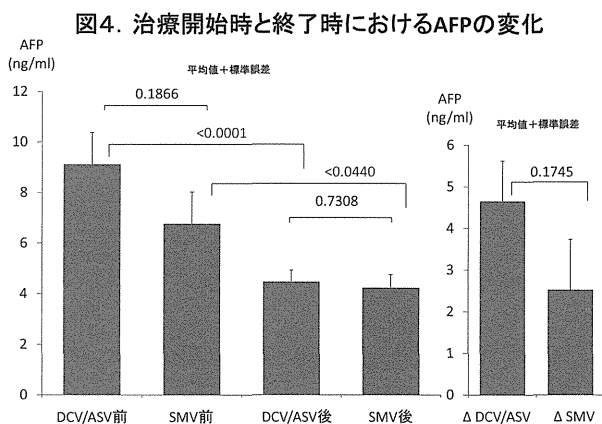


表7. DCV/ASV療法とSMV3剤併用療法における肝発がん

治療法	開始時年齢	性別	前治療	肝癌治療歴	線維化	血小板	
1	SMV	52	男性	なし	なし	F3	11.1万
2	DCV/ASV	77	男性	PEG/RBV（無効）	なし	F3	14.7万
3	DCV/ASV	73	男性	PEG/RBV（無効）	あり(RFA)	F4	23.6万(脾摘後)

開始時AFP	発癌時AFP	発癌時期	癌に対する治療	アドヒアランス	転帰	
1	4.4	4.7	終了後24週	肝切除	完遂(100%)	SVR24
2	36.7	9.0	開始後16週	肝切除	完遂(100%)	SVR24
3	10.1	7.4	開始後16週	RFA	完遂(100%)	SVR24

SMV：1例/43例(2.3%) DCV/ASV：2例/46例(4.3%)

D. まとめ

1. DCV/ASV併用療法は、SMV3剤併用療法に比べ、高齢、代償性肝硬変、前治療無効の症例に多く適用されていた。
2. SMV療法では中止率が9.3%に対して、DCV/ASV療法は2.2%と少なかった。
3. SMV療法では終了後4週から12週にかけての再燃が多く、全例IL28Bマイナーアレルだった。DCV/ASV療法での再燃・BT3例中2例はSMV治療歴を有していた。
4. いずれの治療でも、治療終了時にAFPは有意に低下した。治療開始からSVR判定時にかけての発癌症例を経験した。
5. DCV/ASV併用療法では患者が高齢および線維化進展例の発がん高リスク群にシフトしてきているため、治療中および治療終了後の発がんサーベイランスが必要である。

E. 結論

DCV/ASV併用療法では高齢、代償性肝硬変あるいは前治療無効を含む症例で高い完遂率と高い著効率が得られたが、SVR後発がんに関するサーベイランスが今後の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 杉 和洋、中田成紀、尾上公浩、木村圭志、庄嶋健、家村昭日朗、片山貴文. 地域連携クリティカルパスを活用したC型肝炎診療のアウトカム. 第51回日本肝臓学会総会、2015年5月、熊本
- 2) 松野健司、二口俊樹、市川 亮、柚留木秀人、本原利彦、松山太一、石井将太郎、中田成紀、杉 和洋. SMV3剤併用療法導入1週間後に中止となるもSVRが得られたC型慢性肝炎の一例. 第16回国立病院総合医学会、2015年10月、札幌

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

抗ミトコンドリア抗体陰性原発性胆汁性肝硬変症例についての検討

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3例（A群）・陰性例5例（B群）・陽性例32例（C群）の計40例を対象に、治療開始時laboratory dataおよび治療反応性の群間比較を主要評価項目として、検討を行った。血清IgM中央値（interquartile range）は、A群170（47）mg/dl、B群143（35）mg/dl、C群427（387）mg/dlであり、A群B群ともに、C群に比べて有意に低値であった。

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）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¹⁾。AMA陰性PBCに関する報告には、AMA陽性PBCと臨床的に差異がないとするもの²⁻⁴⁾、差があるとするもの⁵⁻⁷⁾が存在する。厚生労働省研究班編集の「原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン」においては、AMA陰性PBCの臨床経過や予後はPBC典型例と同等であり、AMAの力価やレベルは臨床経過や予後とまったく関連しないと記載されている⁸⁾。このように、

AMA陰性PBCの臨床的特徴についての見解は、定まっていないところがあると考えられる。また、AMA陽性から陰性化したPBC症例についても、その臨床的意義は明らかではない。昨年度、AMA陰性化・AMA陰性PBCに関する報告を行った⁹⁾が、その後、新たにAMA陰性が判明した症例もあり、今回、改めて当院のAMA陰性例・陰性化例・陽性例を抽出し、検討項目と方法を昨年度とは一部変更したうえで、これらの臨床的特徴について検討することとした。なお、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重要であることが明らかにされている¹⁰⁻¹³⁾ため、AMA陰性と陽性のPBCで抗体価に差異があるかどうか調査する目的で検討項目に含めた。

B. 研究方法

当院で1990年8月から2015年12月までの期間に経過観察を行ってきたPBC症例のうち、データ不十分な症例・プレドニゾロン（PSL）先行投与例・肝炎ウイルス感染例・服薬コンプライアンス不良例を除外したうえで、AMA陽性から陰性化した例をA群（Group A）、AMA陰性例をB群（Group B）、AMA陽性例をC群（Group C）として、計40

例を対象とした。

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EIA法/ELISA法/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 倍を陽性、M2(EIA法)は > 20 U/mlを陽性、M2(ELISA法/CLEIA法)は ≥ 7 unitを陽性とした。抗核抗体(antinuclear antibody: ANA)は ≥ 40 倍を陽性、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。

治療反応性については今回、次のように定義した。ALT res2 (ratio) = 血清ALT値(治療開始約2年後) ÷ 血清ALT値(治療開始時)。ALPとIgMについても同様とした。

＜主要評価項目＞治療開始時laboratory dataおよび治療反応性について、A群 vs C群、B群 vs C群、A・B群 vs C群で比較し評価すること。

＜副次的評価項目＞患者背景、症候、治療内容、自己抗体(とくに抗gp210抗体価)、合併症について、A群 vs C群、B群 vs C群、A・B群 vs C群で比較し評価すること。

抗gp210抗体については、このマーカーが経過中あるいは治療後も持続高値の症例は予後不良である、ということをもまえ、最終経過観察時すなわち治療後の抗体価に着目し、群間で差異があるか否か検討する。

＜統計学的解析＞連続変数の比較にはMann-Whitney検定を、カテゴリカル変数の

比較には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 (表1)}

症例数は、A群3例、B群5例、C群32例。性(女性/男性)は、A群3例/0例、B群4例/1例、C群29例/3例。治療開始時年齢中央値(interquartile range; IQR)は、A群70(3)歳、B群66(14)歳、C群61.5(9.75)歳で、A群 vs C群で有意差が認められた($P=0.021$)。観察期間中央値(IQR)は、A群72(84)ヶ月、B群81(63)ヶ月、C群91(94.25)ヶ月であった。肝生検実施例数は、A群0例/3例、B群5例/5例、C群23例/32例。Scheuer's stage (I/II/III/IV)は、B群で(4/1/0/0)例、C群で(12/10/1/0)例であった。

{治療開始時症候 (表2)}

静脈瘤・搔痒感・黄疸・腹水・肝性脳症に関して、群間で有意差はみられなかった。

{治療開始時laboratory data (表3)}

血清Alb, ALT, ALP, γ -GT, IgM値に関して中央値(IQR)を比較した。血清IgM中央値(IQR)は、A群170(47) mg/dl、B群143(35) mg/dl、C群427(387) mg/dlで、A群 vs C群($P=0.042$)、B群 vs C群($P=0.023$)、A・B群 vs C群($P=0.004$)となり、A群B群ともにC群よりも有意に低値であった。その他のdataについては、群間で有意差が認められなかった。

表1.

	Group A	Group B	Group C	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
症例数	3	5	32			
性(F/M)	3/0	4/1	29/3	$P=1$	$P=0.456$	$P=1$
治療開始時年齢(year) Median (IQR)	70 (3)	66 (14)	61.5 (9.75)	$P=0.021$	$P=0.463$	$P=0.060$
観察期間(month) Median (IQR)	72 (84)	81 (63)	91 (94.25)			
肝生検(実施数/症例数) Scheuer分類(I / II / III / IV)	0/3	5/5 (4/1/0/0)	23/32 (12/10/1/0)			

IQR : interquartile range

表2.

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
静脈瘤	1 / 2 (50%)	0 / 5 (0%)	4 / 32 (12.5%)	P=0.276	P=1	P=1
掻痒感	0 / 3 (0%)	1 / 5 (20%)	11 / 32 (34.4%)	P=0.536	P=1	P=0.396
黄疸	0 / 3 (0%)	0 / 5 (0%)	1 / 32 (3.1%)	P=1	P=1	P=1
腹水	0 / 3 (0%)	0 / 5 (0%)	0 / 32 (0%)			
肝性脳症	0 / 3 (0%)	0 / 5 (0%)	0 / 32 (0%)			

IQR : interquartile range

表3.

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
Alb (g/dl) Median(IQR)	4.1 (0.2)	4.3 (0.2)	4.3 (0.33)	P=0.058	P=0.576	P=0.130
ALT (IU/l) Median(IQR)	38 (11)	91 (103)	63.5 (65.75)	P=0.099	P=0.351	P=0.813
ALP (IU/l) Median(IQR)	480 (176.5)	563 (302)	500.5 (548)	P=0.346	P=0.564	P=0.919
γ -GT (IU/l) Median(IQR)	232 (208)	260 (77)	322 (394)	P=0.448	P=0.837	P=0.781
IgM (mg/dl) Median(IQR)	170 (47)	143 (35)	427 (387)	<i>P=0.042</i>	<i>P=0.023</i>	<i>P=0.004</i>

IQR : interquartile range

{治療内容 (表4)}

ウルソデオキシコール酸(Ursodeoxycholic acid:UDCA)を600mg/日から900mg/日に増量または初めから900mg/日の症例、すなわち900mg/日の高用量投与を要した症例の割合に関して、群間で有意差はみられなかった。ベザフィブラート併用、PSL併用例についても各群で有意差はなかった。

{治療反応 (表5)}

ALT res2 (ratio)、ALP res2 (ratio)、IgM res2 (ratio)それぞれの中央値 (IQR) を、

群間で比較した。数値が小さいほど治療反応性が良好であったことになる。いずれも有意差は認められなかった。

{自己抗体 (表6)}

最終観察時の抗gp210抗体価中央値 (IQR) は、A群0.1 (0.25) unit、B群0.1 (0.2) unit、C群0.7 (9.825) unitであり、A・B群 vs C群ではA・B群が有意に低値であった。抗セントロメア抗体価と経過中のANA (陽性/陰性) については有意差が認められなかった。

表4.

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
UDCA (mg/day) 600→900	2 / 3 (67%)	3 / 5 (60%)	8 / 32 (25%)	P=0.227	P=0.304	P=0.102
Bezafibrate併用	0 / 3 (0%)	2 / 5 (40%)	8 / 32 (25%)	P=1	P=0.597	P=1
PSL併用	0 / 3 (0%)	1 / 5 (20%)	0 / 32 (0%)		P=0.135	P=0.2

表5.

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
ALT res 2 (ratio) Median(IQR)	0.7 (0.065)	0.33 (0.27)	0.44 (0.31)	P=0.081	P=0.395	P=0.726
ALP res 2 (ratio) Median(IQR)	1.19 (0.35)	0.56 (0.38)	0.66 (0.39)	P=0.075	P=0.733	P=0.203
IgM res 2 (ratio) Median(IQR)	0.94 (0.15)	0.9 (0.25)	0.52 (0.51)	P=0.120	P=0.161	P=0.052

IQR : interquartile range

表6.

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
抗gp210抗体 at last (unit) Median(IQR)	0.1 (0.25)	0.1 (0.2)	0.7 (9.825)	P=0.223	P=0.084	<i>P=0.044</i>
抗セントロメア 抗体 (unit) Median(IQR)	10.4 (7.9)	11.2 (2.3)	8.85 (22.25)	P=0.906	P=0.657	P=0.685
抗核抗体 (+) during observation	3 / 3 (100%)	4 / 5 (80%)	31 / 32 (96.9%)	P=1	P=0.255	P=0.364

IQR : interquartile range

表7.

	Group A (n=3)	Group B (n=5)	Group C (n=32)	Group A vs C	Group B vs C	Group A,B vs C
Overlap (AIH)	1 / 3 (33.3%)	0 / 5 (0%)	1 / 32 (3.1%)	P=0.166	P=1	P=0.364
Collagen disease and/or Hypothyroidism	0 / 3 (0%)	2 / 5 (40%)	7 / 32 (21.9%)	P=1	P=0.577	P=1
HCC	1 / 3 (33.3%)	0 / 5 (0%)	0 / 32 (0%)	P=0.086		P=0.2
Cancer in other organs	0 / 3 (0%)	0 / 5 (0%)	5 / 32 (15.6%)	P=1	P=1	P=0.563

{合併症 (表7)}

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis: AIH) とのoverlap、膠原病、甲状腺機能低下症、肝細胞癌、他臓器癌について調査したが、各群で有意差はみられなかった。

D. 考察

本検討において、AMA陰性化群と陰性群では、AMA陽性群に比べて血清IgMが有意に低値であった。AMA陰性例は陽性例と差異があるとする文献^{5,7)}では共通して、IgM値が有意に低値と記載されており、既報に合致する結果となった。

「PBCの診療ガイドライン,2012」¹⁾で推奨される治療反応性の定義は、血清ALT, ALP, IgM値が、治療開始後2年以内に正常化をgood、治療開始後2年経過時点で正常上限の1.5倍以下をfair、治療開始後2年経過時点で1.5倍以上をpoorと分類するものである。今回、より定量的な判断が行いやすいものを、という意図から、治療反応性を比率で表してみた。その有用性は明らかでないが、今後検討していく余地はあるかもしれない。

上述の治療反応性に関する検討で、群間に

有意差は認められなかったが、最終観察時すなわち治療後の抗gp210抗体価は、AMA陰性化群とAMA陰性群をあわせると、AMA陽性群に比較して有意に低値であった。この結果は、AMA陰性化群とAMA陰性群の治療経過や予後が比較的良いことを示唆している可能性がある。

ANAは3群ともほとんどの例において陽性であった。このことを考えに入れると、AMA陰性化群・AMA陰性群は、AIHとのoverlapやPBC以外の自己免疫性疾患を有する率が高いのではないかと予測したが、今回の結果からそのような傾向は明らかでなかった。

症例数の少ないことは本研究の問題点であり、今後、さらなる症例の蓄積と検討の積み重ねが必要となる。

E. 結論

当院で経過観察してきたAMA陰性化・AMA陰性PBC症例の臨床的特徴について検討した。AMA陰性化・AMA陰性PBC症例では、血清IgM値が、AMA陽性PBC症例に比べて有意に低値であった。

(文献)

- 1) 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.
- 2) Inverzinni P, et al : Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 25: 1090-1095, 1997.
- 3) Liu B, et al: Antimitochondrial antibody -negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 28: 233-239, 2008.
- 4) Muratori P, et al: 'True' antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both? *Clin Exp Immunol* 135: 154-158, 2004.
- 5) Jin Q, et al: Comparative analysis of portal cell infiltrates in antimitochondrial autoantibody-positive versus antimitochondrial autoantibody - negative primary biliary cirrhosis. *HEPATOLOGY* 55: 1495-1506, 2012.
- 6) Sakauchi F, et al: Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J Epidemiol* 16: 30-34, 2006.
- 7) Michieletti P, et al: Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 35:260-265, 1994.
- 8) 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.
- 9) 二上敏樹：当院で経過観察中の原発性胆

- 汁性肝硬変症例に関する検討～抗ミトコンドリア抗体陰性化例および陰性例に関して～. 平成26年度厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服政策研究事業) 分担報告書. 57-61, 2015.
- 10) 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
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。