

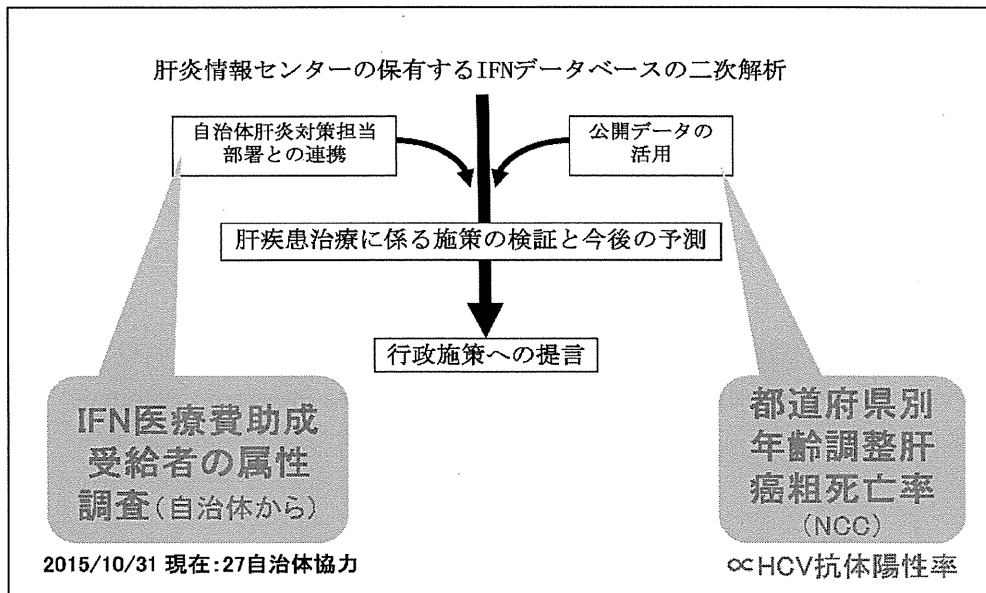
VI. 1年間の本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

・研究代表者(正木尚彦)

- (1) Masaki N, Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, Korenaga M, Kanto T, Mizokami M, prefectural members contributing to the Japanese Interferon Database. Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study. **BMC Public Health** 2015 Jun 19;15:566. doi: 10.1186/s12889-015-1891-2.
- (2) Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Masaki N. Comparison of Peginterferon alfa-2a and alfa-2b for treatment of patients with chronic hepatitis C: a retrospective study using the Japanese Interferon Database. **Drug Design, Development and Therapy** 9: 283-290, 2015.
- (3) Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Mizokami M, Masaki N. Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database. **Hepatol Res** 45(8): 829-836, 2015.

Ⅶ. 1 年間の研究成果の概要図等

研究の概略



研究成果

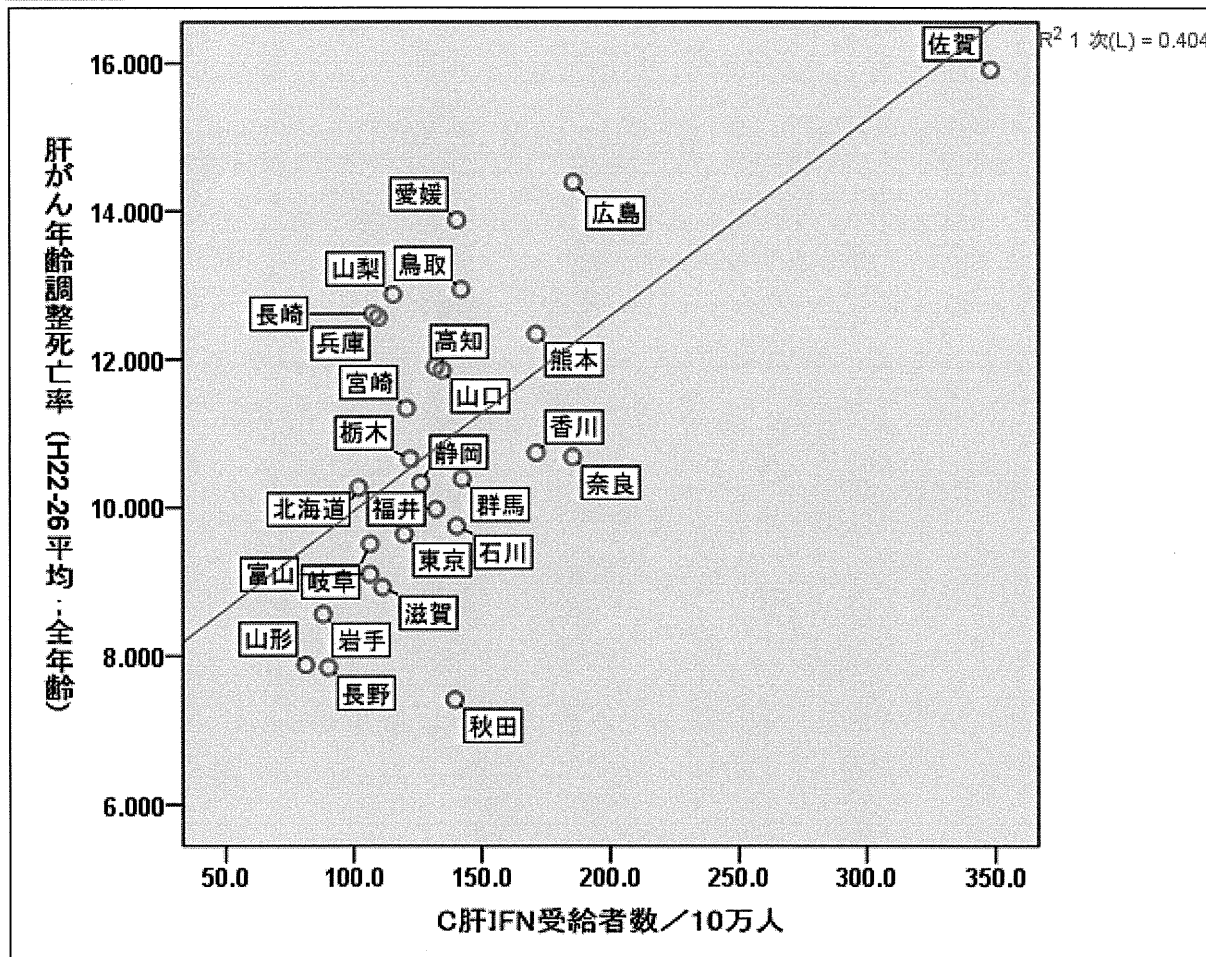


図1 C型肝炎インターフェロン医療費助成受給者数(H20-25年;人口10万人あたり)と肝がん年齢調整死亡率(H22-26年;5年平均;全年齢)との対比

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- ・昭和59年7月～昭和61年8月:東京大学医学部附属病院第一内科(室長:藤原研司)
- ・昭和61年9月～昭和63年9月:米国フィラデルフィア市トマス・ジェファーソン大学病理
(John Farber 教授)
- ・昭和63年10月～平成4年1月、平成5年10月～平成8年8月:東京大学医学部附属病院第一内科
(室長:藤原研司)
- ・平成8年9月～:国立国際医療センター(戸山病院)消化器科
- ・平成20年10月～:国立国際医療センター(現 国立研究開発法人国立国際医療研究センター)
肝炎・免疫研究センター(センター長:溝上雅史)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・藤原研司(前埼玉医科大学第三内科教授、元日本消化器病学会理事長、前横浜労災病院院長)
- ・溝上雅史(国立研究開発法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター長)
- ・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 センター長)
- ・泉 並木(武蔵野赤十字病院副院長)
- ・小池和彦(国立大学法人東京大学医学部附属病院消化器内科教授、日本肝臓学会理事長)

・主な研究課題

- ・「脂質過酸化による肝細胞死のメカニズムに関する研究」
- ・「急性肝不全治療における各種プロスタグランジンの有効性とその作用機序に関する研究」
- ・「肝癌増殖活性化のメカニズムに関する研究」
- ・「C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法における治療効果規定因子に関する研究」
- ・「HIVと肝炎ウイルスの重複感染患者の病態に関する研究」
- ・「開発途上国におけるウイルス肝炎キャリアの疫学および治療介入の実態に関する研究」
- ・「肝炎診療全国ネットワーク構築に関する研究」
- ・「肝炎に関する全国規模データベース構築に関する研究」

・これまでの研究実績

【政策提言】

- ・平成24～26年:厚生労働科学研究「肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた肝炎治療の評価及び肝炎医療の向上に資する研究」において、インターフェロン医療費助成を受けたC型肝炎患者2万例以上を解析し、受療状況、治療効果に地域差のあることを見出し、提言した。平成26年5月には課題を有する一地域を対象とし、厚生労働省主催のブロック会議とは別に、「当該ブロックにおける肝疾患診療のあり方について」の意見交換会を実施した。
- ・平成21年～23年:厚生労働科学研究「肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究」の一環として遂行した「インターフェロン治療における診療アクセスの改善策に関する前向き・後ろ向き研究(研究代表者)」;ペグインターフェロン治療における外来導入の有用性、安全性を検証し、診療アクセス改善策の一つであることを提

言した(原著論文)。

- ・平成19年～21年:国際医療協力研究委託費「開発途上国における血液媒体疾患に対する総合的な対策のあり方に関する研究(研究代表者)」;アジア、アフリカ11カ国におけるウイルス肝炎治療薬導入後の実態、特に、耐性株出現状況を明らかにしウイルス肝炎・HIV対策のあり方について提言した。
- ・平成19年9月～平成20年3月:厚生労働科学研究費特別研究事業「肝炎診療全国ネットワーク構築とその支援のための情報センターのあり方に係る研究(研究代表者)」;肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター設立に貢献した。
- ・平成9年～平成14年:国際医療協力研究委託費「開発途上国におけるウイルス肝炎キャリアの実態及び防御に関する研究(研究分担者)」;ネパール国における肝疾患対策のあり方についてカウンターパートを通してネパール国当局へ提言した。

【業績】(2010年以降分)

和文:

- (1) 正木尚彦. B型肝炎ウイルスキャリアのフォローアップ戦略とエビデンス. 最新肝臓学—基礎と臨床の最新研究動向—日本臨牀 73 巻増刊号1、日本臨牀社、東京、pp782-787、2015.
- (2) 村田一素、正木尚彦. 肝炎・肝硬変. ガイドライン外来診療 2015、日経メディカル開発、東京、pp173-184、2015.
- (3) 正木尚彦、坂口孝作、海嶋照美、荒尾元博、須田烈史、島上哲朗. 座談会:肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか. 日本内科学会雑誌 103(1): 123-140, 2014.
- (4) 正木尚彦. [特集]ウイルス肝炎診療の最前線と今後の展開. ウイルス肝炎に対するワクチン予防～ユニバーサルワクチンネーションの動向も含めて. 内科 113(4): 703-708, 2014.
- (5) 正木尚彦. 肝炎ウイルス検診. 成人病と生活習慣病 44(6): 657-661, 2014.
- (6) 正木尚彦. ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など. 特集 ウイルス肝炎の新展開. 診断と治療 101(9):1375-1380, 2013.
- (7) 正木尚彦、斎藤英胤、朝比奈靖浩. 鼎談:ウイルス性肝炎はまだなくなるらない. 成人病と生活習慣病 43(11): 1287-1304, 2013.
- (8) 正木尚彦. 肝炎をめぐる医療政策. 医学のあゆみ 240(12):997-999, 2012.
- (9) 正木尚彦. 急性肝炎サーベイランスの現状. わが国における急性肝炎の現状 全国調査2008-2011(山本和秀 監修、考田雅彦・能祖一裕編集)、中外医学社、東京、pp20-25、2012.
- (10) 正木尚彦、西村 崇、忌部 航、山田晃弘、柳瀬幹雄、矢野公士、伊藤清顕、今村雅俊、伊東和樹、宜保行雄、垣内雅彦、川上由育、川上広育、畠山重秋、小松眞史、金 守良、八橋 弘、泉 並木、野村秀幸、西原利治、中尾春壽、米田政志、平松直樹、林 紀夫、溝上雅史. ペグインターフェロン治療における診療アクセスの改善策に関する多施設共同研究～前向き研究と後ろ向き研究からの考察～. 肝臓 51(7):348-360, 2010.
- (11) 白井聖一、酒匂赤人、朝山直樹、尾上淑子、中島 亮、西村 崇、藤谷啓一、矢田智之、山田晃弘、赤澤直樹、櫻井俊之、大嶋隆夫、永田尚義、矢郷祐三、笹島圭太、小早川雅男、秋山純一、柳瀬幹雄、正木尚彦、上村直実. 新しい急性肝炎重症度判定基準の有用性と問題点—単一施設における後ろ向き検討. 日本消化器病学会雑誌 2010;107(1):48-60.

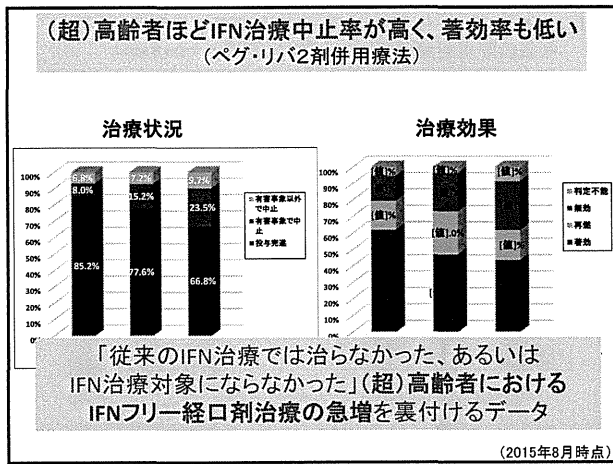
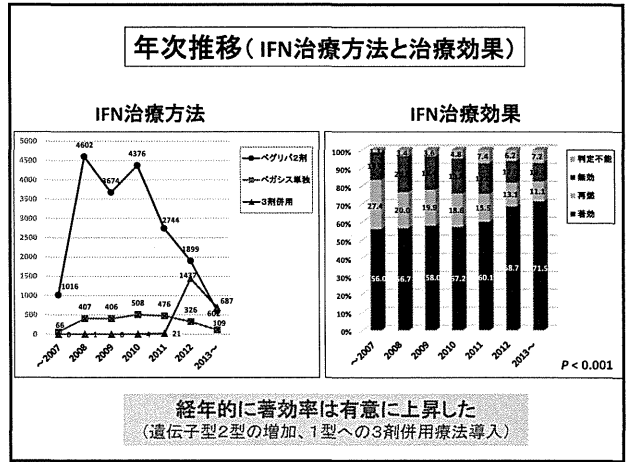
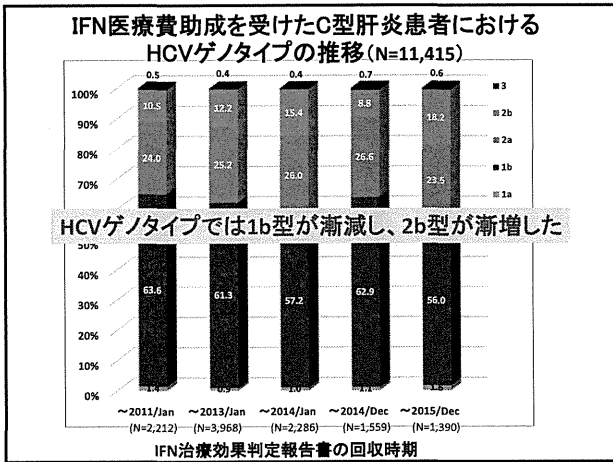
英文:

- 1) Masaki N, Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, Korenaga M, Kanto T, Mizokami M, *prefectural members contributing to the Japanese Interferon Database. Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study. BMC Public Health 2015 Jun 19;15:566. doi: 10.1186/s12889-015-1891-2.*
- 2) Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Masaki N. Comparison of Peginterferon alfa-2a and alfa-2b for treatment of patients with chronic hepatitis C: a retrospective study using the Japanese Interferon Database. *Drug Design, Development and Therapy 9: 283-290, 2015.*
- 3) Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Mizokami M, Masaki N. Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database. *Hepatol Res 45(8): 829-836, 2015.*
- 4) Kumagai E, Korenaga K, Korenaga M, Imamura M, Ueyama M, Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S. Appropriate use of virtual touch quantification and FibroScan® M and XL probes according to the skin capsular distance. *J Gastroenterol 2015 Oct 13. [Epub ahead of print]*
- 5) Tokushige K, Hyogo H, Nakajima T, Ono M, Honda K, Eguchi Y, Nozaki Y, Kawanaka M, Tanaka S, Imajo K, Sumida Y, Kamada Y, Fujii H, Suzuki Y, Kogiso T, Karino Y, Munekage K, Kuromatsu R, Ooeda S, Yanase M, Mori K, Ogawa Y, Seko Y, Takehara T, Itoh Y, Nakajima A, Kanemasa K, Nishino K, Masaki N, Takahashi H, Seike M, Torimura T, Saibara T, Toyota J, Chayama K, Hashimoto E. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: Multicenter survey. *J Gastroenterol 2015 Oct 11. [Epub ahead of print]*
- 6) Ueyama M, Nishida N, Korenaga M, Korenaga K, Kumagai E, Yanai H, Adachi H, Katsuyama H, Moriyama S, Hamasaki H, Sako A, Sugiyama M, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kawaguchi T, Torimura T, Hyogo H, Aikata H, Ito K, Sumida Y, Kanazawa A, Watada H, Okamoto K, Honda K, Kon K, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S. The impact of PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol 2015 Sept 3. [Epub ahead of print]*
- 7) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M, and the Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol 2015 Jun 25. doi: 10.1111/jgh.13030. [Epub ahead of print]*
- 8) Nozaki Y, Fujita K, Wada K, Yoneda M, Kessoku T, Shinohara Y, Imajo K, Ogawa Y, Nakamuta M, Saito S, Masaki N, Nagashima Y, Terauchi Y, Nakajima A. Deficiency of iNOS-derived NO accelerates lipid accumulation-independent liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis mouse model. *BMC Gastroenterol 2015, 15:42. doi:10.1186/s12876-015-0269-3*
- 9) Hiramane S, Sugiyama M, Furusyo N, Uto H, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Hayashi J, Thomas DL, Mizokami M. A thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus. *J Gastroenterol 50(10):1069-77, 2015.*

- 10) Masaki N, Shrestha PK, Nishimura S, Ito K, Sugiyama M, Mizokami M. Use of nucleoside analogs in patients with chronic hepatitis B in Nepal: A prospective cohort study in a single hospital. **Hepatol Res** 2015 Jan 12. doi: 10.1111/hepr.12482. [Epub ahead of print] PMID: 25581418
- 11) Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. **Hum Genet** 134(3):279–289, 2015.
- 12) Masaki N, Sugiyama M, Shimada N, Tanaka Y, Nakamuta M, Izumi N, Watanabe S, Tsubota A, Komatsu M, Masaki T, Enomoto N, Yoneda M, Murata K, Ito K, Koike K, Mizokami M. Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. **J Gastroenterol Hepatol** 29(12): 1996–2005, 2014.
- 13) Khudayberganova D, Sugiyama M, Masaki N, Nishida N, Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, Mizokami M. IL28B polymorphisms and clinical implications for hepatitis C virus infection in Uzbekistan. **PLoS One** 2014 Mar 24;9(3):e93011. doi: 10.1371/journal.pone.0093011. eCollection 2014.
- 14) Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia. **PLoS One** 2014 Feb 10;9(2):e86449. doi: 10.1371/journal.pone.0086449. eCollection 2014.
- 15) Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsushashi 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.
- 16) Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, Nozaki Y, Yanase M, Igari T, Masaki N, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. Acute hepatitis C in HIV-1 infected Japanese cohort: single center retrospective cohort study. **PLoS One** 2014 Jun 19;9(6):e100517. doi: 10.1371/journal.pone.0100517. eCollection 2014.
- 17) Mukaide M, Sugiyama M, Korenaga M, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M. High-throughput and sensitive next-generation droplet digital PCR assay for the quantitation of the hepatitis C virus mutation at core amino acid 70. **J Virol Methods** 2014 Jul 11. pii: S0166-0934(14)00262-6. doi: 10.1016/j.jviromet. 2014.07.006.
- 18) Kobayashi M, Sako A, Ogami T, Nishimura S, Asayama N, Yada T, Nagata N, Sakurai T, Yokoi C, Kobayakawa M, Yanase M, Masaki N, Takeshita N, Uemura N. Validation of the 3-day rule for stool bacterial tests in Japan. **Intern Med** 53: 533–539, 2014.
- 19) Murata K, Sugiyama M, Kimuta T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramane S, Matsui T, Ito K, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Mizokami M. Ex vivo induction of IFN- λ 3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. **J Gastroenterol** 49(1):126–37, 2014.

- 20) Abe T, Hashiguchi A, Yamazaki K, Ebinuma H, Saito H, Kumada H, Izumi N, Masaki N, Sakamoto M. Quantification of collagen and elastic fibers using whole-slide images of liver biopsy specimens. **Pathol Int** 63(6):305–10, 2013.
- 21) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. **Hepatology** 59(1):89–97, 2014.
- 22) Miyagi Y, Nomura H, Yamashita N, Tanimoto H, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Shibuya T. Estimation of two real-time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virus RNA during PEG-IFN plus ribavirin therapy by HCV genotypes and IL28B genotype. **J Infect Chemother** 19(1):63–9, 2013.
- 23) Tamada Y, Yatsuhashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. **Gut** 61(5):765–73, 2012.
- 24) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. **Hepatol Res** 42(10):958–965, 2012.
- 25) Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. **Hepatology** 56(4):1448–56, 2012.
- 26) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ito K, Masaki N, Mizokami M. Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy. **J Gastroenterol Hepatol** 27(9):1461–6, 2012.
- 27) Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide Association Study Identifies TNFSF15 and POU2AF1 as Susceptibility Loci for Primary Biliary Cirrhosis in the Japanese Population. **Am J Hum Genet** 91(4):721–728, 2012.
- 28) Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, Maruyama H, Yokosuka O, Mochida S, Uemura M, Fukui H, Sumino Y, Matsuzaki Y, Masaki N, Kokubu S, Okita K. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. **J Gastroenterol** 47(3):313–20, 2012.

- 29) Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M. Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. **Hepatol Res** 41(10):936–945, 2011.
- 30) Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, Yamamoto K, Koike Y, Saito K, Koyanagi N, Kawabe T, Kawazoe S, Kobashi H, Kasugai H, Osaki Y, Araki Y, Izumi N, Oka H, Tsuji K, Toyota J, Seki T, Osawa T, Masaki N, Ichinose M, Seike M, Ishikawa A, Ueno Y, Tagawa K, Kuromatsu R, Sakisaka S, Ikeda H, Kuroda H, Kokuryu H, Yamashita T, Sakaida I, Katamoto T, Kikuchi K, Nomoto M, Omata M. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind phase II/III study. **Hepatology** 54(2):532–540, 2011.
- 31) Aiba Y, Nakamura M, Joshita S, Inamine T, Komori A, Yoshizawa K, Umemura T, Horie H, Migita K, Yatsuhashi H, Nakamuta M, Fukushima N, Saoshiro T, Hayashi S, Kouno H, Ota H, Muro T, Watanabe Y, Nakamura Y, Komeda T, Shimada M, Masaki N, Komatsu T, Yagura M, Sugi K, Koga M, Tsukamoto K, Tanaka E, Ishibashi H; The PBC Study Group in NHOSLJ. Genetic polymorphisms in CTLA4 and SLC4A2 are differentially associated with the pathogenesis of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. **J Gastroenterol** 46(10):1203–1212, 2011.
- 32) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsuhashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 polymorphism, determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated interferon-alpha/ribavirin therapy in Japanese patients than other SNPs associated with IL28B. **J Clin Microbiol** 49(5):1853–60, 2011.
- 33) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. **J Hepatol** 54(3):439–448, 2011.
- 34) Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, Hashimoto H, Masaki N, Matsuda S. Acute hepatitis B in Japan: The incidence, clinical practices and health policy. **Hepatol Res** 41(1):39–45, 2011.
- 35) Yano K, Tamada Y, Yatsuhashi H, Komori A, Aribu S, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Ishibashi H, Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. **Intervirol** 53(1):70–75, 2010.
- 36) Nozaki Y, Yanase M, Masaki N. Usefulness of positron emission and computed tomography scan in early evaluation of treatment response in gastrointestinal stromal tumor. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2010 Mar;8(3):A22. doi: 10.1016/j.cgh.2009.03.029. Epub 2009 Apr 9.
- 37) Akazawa N, Yanase M, Masaki N. Erythropoietic protoporphyria. **Clin Gastroenterol Hepatol** 2010 Aug;8(8):e82. doi: 10.1016/j.cgh.2010.02.019. Epub 2010 Mar 11.



ペグ・リバ2剤併用療法の投与中止に関与する因子

因子	B	P値	オッズ比	95%信頼区間
女性(vs 男性)	-0.004	0.925	0.996	0.914-1.085
高齢(vs 65歳未満)	-0.275	<0.001	0.759	0.691-0.834
再治療(vs 初回治療)	-0.019	0.705	0.981	0.890-1.082
HCV遺伝子型1型(vs 2+3型)	-1.100	<0.001	0.333	0.288-0.371
HCV高ウイルス量(vs 低ウイルス量)	-0.118	0.198	0.890	0.748-1.062
前AST値(U/L)	0.009	<0.001	1.003	1.001-1.004
前ALT値(U/L)	-0.005	0.415	0.995	0.985-1.006
前PLT値(x10 ⁴ /μL)	-0.118	0.198	0.890	0.748-1.062
FIB-4 index高値	-1.180	<0.001	0.335	0.307-0.365
治療開始年			Reference	
2007年以前	-1.517	<0.001	0.219	0.180-0.300
2008年	-1.581	<0.001	0.210	0.153-0.288
2010年	-1.722	<0.001	0.179	0.130-0.245

オッズ比: 北海道 < 東北 < 四国 < 中国 < 近畿の順

地域	B	P値	オッズ比	95%信頼区間
北海道	-0.443	0.001	0.642	0.496-0.831
東北	-0.330	<0.001	0.719	0.619-0.843
関東	0.092	0.243	1.098	0.907-1.325
信越	-0.110	0.337	0.895	0.714-1.122
北陸	-0.091	0.385	0.913	0.744-1.121
東海	0.105	0.241	1.110	0.932-1.323
近畿	-0.145	0.034	0.867	0.759-0.990
中国	-0.148	0.044	0.863	0.747-0.998
四国	-0.288	0.016	0.765	0.615-0.952
九州			Reference	

(N=17,237; ロジスティック回帰分析)

ペグ・リバ2剤併用療法の非著効に関与する因子

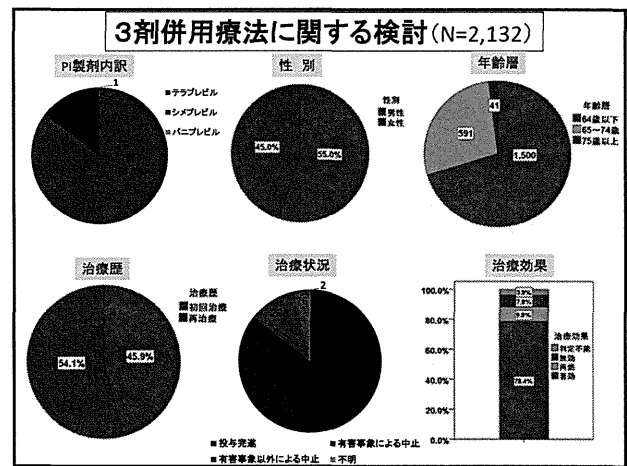
因子	B	P値	オッズ比	95%信頼区間
女性(vs 男性)	-0.314	<0.001	0.731	0.678-0.787
高齢(vs 65歳未満)	-0.288	<0.001	0.750	0.689-0.815
再治療(vs 初回治療)	-0.454	<0.001	0.635	0.585-0.690
HCV遺伝子型1型(vs 2+3型)	-1.180	<0.001	0.311	0.288-0.338
HCV高ウイルス量(vs 低ウイルス量)	-1.535	<0.001	0.215	0.179-0.259
前AST(U/L)	-0.001	0.320	0.999	0.998-1.001
前ALT値(U/L)	0.006	<0.001	1.006	1.004-1.007
前PLT値(x10 ⁴ /μL)	0.020	<0.001	1.020	1.010-1.030
FIB-4 index高値	-1.154	<0.001	0.357	0.322-0.394

オッズ比: 四国 < 北海道 < 東北 < 関東 < 東海 < 近畿の順

地域	B	P値	オッズ比	95%信頼区間
北海道	-0.278	0.023	0.767	0.595-0.983
東北	-0.216	0.002	0.805	0.703-0.923
関東	-0.202	0.009	0.817	0.702-0.951
信越	-0.078	0.440	0.927	0.794-1.124
北陸	-0.075	0.392	0.928	0.783-1.101
東海	-0.183	0.028	0.849	0.738-0.980
近畿	-0.139	0.016	0.870	0.777-0.974
中国	-0.113	0.069	0.893	0.791-1.009
四国	-0.364	<0.001	0.695	0.574-0.841
九州			Reference	

地域差の拡大が示唆: 診療アクセスの問題+α?

(N=17,237; ロジスティック回帰分析)



3剤併用療法の投与中止に関する因子

因子	B	P値	オッズ比	95%信頼区間	
女性 (vs 男性)	-0.333	0.016	0.717	0.548-0.939	
高齢 (vs 65歳未満)	-0.528	<0.001	0.590	0.444-0.785	
前AST (U/L)	-0.001	0.825	0.999	0.998-1.003	
前PLT低値 (x10 ⁴ /μL)	0.039	0.020	1.040	1.006-1.075	
FiB-4 index	-0.045	0.181	0.958	0.898-1.021	
地域	北海道	-0.894	0.012	0.428	0.219-0.830
	東北	-1.315	0.003	0.268	0.112-0.645
	関東	-0.544	0.041	0.580	0.345-0.978
	信越	-0.705	0.150	0.494	0.189-1.289
	北陸	-0.658	0.548	0.518	0.060-4.434
	東海	-1.101	<0.001	0.332	0.202-0.548
	近畿	-0.578	0.123	0.561	0.269-1.169
	中国	-0.791	0.001	0.453	0.283-0.726
	四国九州	-1.046	0.003	0.352	0.176-0.702
			Reference		

単変量解析では治療歴、HCVウイルス量、血清ALT値、治療開始年に有意差なし。
(N=2,014; ロジスティック回帰分析)

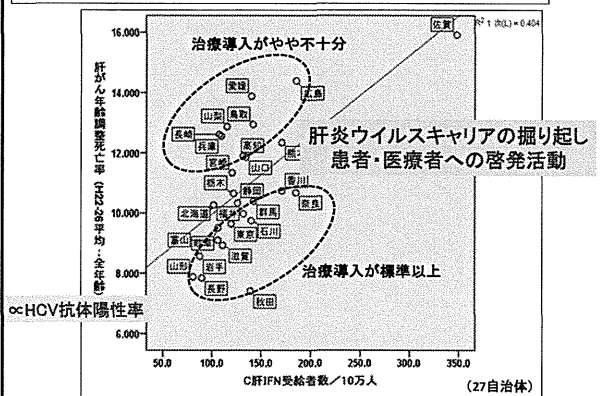
3剤併用療法の非著効に関する因子

因子	B	P値	オッズ比	95%信頼区間	
女性 (vs 男性)	-0.478	<0.001	0.621	0.482-0.800	
高齢 (vs 65歳未満)	-0.059	0.877	0.943	0.715-1.244	
再治療 (vs 初回治療)	-0.390	0.004	0.677	0.521-0.880	
HCV高ウイルス量 (vs 低ウイルス量)	-1.064	0.022	0.338	0.133-0.858	
前AST (U/L)	-0.002	0.175	0.998	0.994-1.001	
前PLT低値 (x10 ⁴ /μL)	0.058	<0.001	1.059	1.028-1.093	
FiB-4 index	-0.025	0.447	0.976	0.915-1.040	
投与中止 (vs 完遂)	-2.125	<0.001	0.119	0.088-0.161	
地域	北海道	-0.468	0.112	0.627	0.352-1.115
	東北	-0.385	0.385	0.681	0.286-1.621
	関東	-0.110	0.828	0.898	0.578-1.393
地域	中国	-0.271	0.178	0.762	0.514-1.132
	四国九州	-0.289	0.419	0.765	0.399-1.465
				Reference	

単変量解析では血清ALT値、地域に有意差なし。
(ロジスティック回帰分析の結果は地域を含める、含めないで変わらず)
(N=1,995; ロジスティック回帰分析)

3剤併用療法の治療効果に地域差を認めなかった理由として、「**肝臓専門医の関与**」が寄与した可能性がある

C肝IFN医療費助成受給者数 (H20-25年; 人口10万人あたり) と肝がん年齢調整死亡率 (H22-26年; 5年平均; 全年齢) との対比



検証

「肝炎ウイルス検査マップ」新バージョンのイメージ

研究分担者: 渡邊 (首都大学東京)

スクロール+ズームイン・アウトによる直感的な操作

医療機関のカテゴリでわかりやすく色分け

無料検査
詳しい検査
専門治療

肝臓専門医の関与を写真とメッセージで表示

Googleストリートビューと連携し、道順を提示

オープンソース・ソフトウェアで実装
国土地理院のタイルデータを利用
佐賀大学×首都大学東京による「佐賀・肝炎マッピング」をプロトタイプとして開発
厚生労働省「知って、肝炎プロジェクト」との協働作業

「肝炎ウイルス検査マップ」新バージョンのイメージ

研究分担者: 渡邊 (首都大学東京)

「数万件の保健所・肝炎ウイルス検査委託医療機関」情報を一元的に表示

カテゴリ・検索キーワードに依存しない直感的な情報探索

スマートフォンに対応
現在地表示を可能に

- 2016年3月に仮公開予定
- 約2万件のデータを網羅予定
- データ更新用のインターフェイスを実装予定
- 「70拠点病院/2,668専門医療機関」についてもマップを作成

【結論】

1. その後のデータ蓄積により、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療完遂率、著効率における地域差の拡大が示唆された。
2. 一方、3剤併用療法における著効率には地域差を認めなかった。肝臓専門医の関与が好影響をもたらした可能性が示唆された。
3. 肝がん抑制を目的としたインターフェロン医療費助成がまだ不十分な自治体の存在が明らかとなった。肝炎ウイルスキャリアの掘り起し、患者・医療者への啓発活動のさらなる推進が必要である。
4. 改良版「肝炎ウイルス検査マップ」は抗ウイルス療法への患者誘導のための有用なツールとなることが期待される。

利益相反について

利益相反の有無等(平成27年度)

ア 利益相反の有無 なし

合同研究会議開催状況

他の研究班と合同での研究会議開催状況(平成27年度)

ア 他の研究班と合同で研究会議を開催していない。

他の研究班への参加状況

研究代表者が、「肝炎等克服政策研究事業」の他の研究班の研究分担者として参加しているか(ア又はイに記載)(平成27年度)

イ 他の研究班の研究分担者として参加している。(以下①、②を記載)

- ① 「我が国のウイルス肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究」
(研究代表者:香川大学 平尾智広)
② 主として費用対効果、QOL評価に関する研究であり、内容が全く異なる。
- ① 「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:国立病院機構長崎医療センター 八橋 弘)
② 相談員が使用する相談記録システムの開発や研修会用ツールの開発を目的としており、内容が全く異なる。
- ① 「効率的な肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの構築のための研究」(研究代表者:国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 是永匡紹)
② 肝疾患診療連携拠点病院、自治体肝炎対策部署、各種労働団体とともに肝炎ウイルス検査陽性者のフォローアップシステムを構築する研究であり、内容が全く異なる。

平成27年度 肝炎等克服政策研究事業 『成果概要』

研究課題：肝硬変患者への早期・積極的介入を目指した診療連携の強化・活性化に関する研究

課題番号：H27-肝政- 指定 - 008

予定期間：H27年8月からH27年度まで

研究代表者：山崎 隆弘

所属研究機関・所属部局：山口大学大学院医学系研究科 臨床検査・腫瘍学分野

職名：教授

交付額(含む間接経費)：1年目 13,000,000 円 合計 13,000,000 円

I. 研究の背景・意義

- (1) 新規抗ウイルス治療の登場など肝硬変に対する治療法の進歩・変遷により、専門医療機関の介入や診療連携の促進はますます重要となってきた。
- (2) 肝硬変患者の専門医療機関への早期受診を促進する因子や取り組みを明らかにすることが今後の肝硬変対策の推進に重要である。
- (3) 肝炎の治療成績が向上する一方で、残された非代償性肝硬変患者に対する肝機能の改善・維持のための新たな治療法の開発が待たれている。

II. 研究の目的

- (1) 研究者らが所属する拠点病院及び専門医療機関を中心として肝硬変症例の臨床情報を収集・解析し、新規イベント発生状況、経過予後等から、早期からの専門医療機関受診、患者紹介等の診療連携の有効性や課題を検証する
- (2) 肝硬変患者の受診勧奨、患者紹介等の診療連携の促進につながる因子や取り組みを明らかにする
- (3) 肝硬変患者に対する新たな治療法（先進医療Bおよび臨床研究）の有効性・安全性を検討する。

III. 1年間の研究成果

(1) 当院及び情報提供施設（県内の主な肝疾患専門医療機関）で平成18年以降に肝硬変と診断された患者（既知の肝硬変による紹介症例も含む）について、肝硬変の成因や重症度、受診経緯（受診時の症状の有無）、専門医療機関介入後の経過（新規イベント発生やChild-Pughスコアなど）を後ろ向きに（最長10年）収集・解析した。現在までの291例を解析対象とした検討を提示する。

・早期から専門医療機関の介入を受けた症例（症状出現前の介入例：平均年齢65.1±9.5歳、平均CPスコア6.3±1.5；以下早期例）と晚期から専門医療機関の介入を受けた症例（症状出現後の介入例：同61.6±11.3歳、同8.2±1.8；以下晚期例）でその後の臨床経過を比較した。

肝発癌、静脈瘤破裂、肝不全による入院、死亡を新規イベントとしたevent free survivalの検討により、早期例は晚期例より平均年齢が有意に高いものの（ $P<0.01$ ）有意に無イベント率が低く（Long-rank検定： $P<0.01$ ）、ハザード比も低値であり（ $HR=0.51$ ）、専門医への早期介入の重要性が示唆された。

臨床経過において、晚期例では専門医療機関受診後スコアの改善を認め、約4年間その介入効果が維持されたが、以後は再び悪化する傾向にあった。一方、早期例においては受診後一貫してスコア改善傾向を示し

た。根治的治療法に乏しく、保存的加療が主体とされる非代償期の肝硬変症例でも、専門医療機関による積極的治療や後述の新規治療等による介入の有効性が示された。また早期からの介入により更に長期的に肝硬変の進行を抑制できることが示された。

なお現在も山口県内の主な肝疾患専門医療機関の協力を得て症例データの収集を続けており、最終的に更に多くの症例データを用いて肝硬変の成因等の群間比較による詳細な検討を行う予定である。

(2) 当院では肝硬変に対する新規治療法（後述の先進医療 B および臨床研究「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の安全性に関する研究」）の実用化に向けた研究・体制整備等を進めており、非代償性肝硬変患者（とくに Child-Pugh B, C）の紹介が全国から寄せられている。これらのうち集計可能であった 2006 年 11 月から 2015 年 10 月までに紹介のあった 339 例について、肝硬変の成因別に患者背景の相違を検討した。

- ・ C 型肝硬変患者は近年の新規抗ウイルス治療薬の登場（2013 年 12 月製造販売承認）に伴い、これを境として Child-Pugh A 症例の紹介が相対的に減少し（40%→9.5%, $p < 0.01$ ）、B または C 症例の割合が増加していた（60%→90.5%, $p < 0.01$ ）。Child-Pugh A 患者の多くでウイルスの排除が可能になった一方で、当該治療の適応にない非代償性肝硬変患者において肝機能の維持・回復を図る治療法への期待はなおも強く、これらの患者の専門医療機関紹介の動機となることが示唆された。
- ・ B 型肝硬変患者は他の成因と比べて Child-Pugh A の紹介割合が高かった（HBV 48.6%に対し全体 34%, $p < 0.05$ ）。B 型肝炎は核酸アナログ製剤などでウイルス量の低下、病態安定が得られても、更なる治療や、専門医療機関受診へのニーズ、動機が強いことが伺われる。
- ・ アルコール性肝硬変患者は他の成因と比較して有意に若年（平均年齢はアルコール性 54.4 歳に対し全体 60.6 歳, $p < 0.01$ ）、かつ重症であった（Child-Pugh B または C 割合はアルコール性 84.6%に対し全体で 66.1%, $p < 0.01$ ）。成因ゆえ重症に至るまで紹介の機会・動機に乏しいことが原因と考えられるが、当該治療法を契機として専門医療機関紹介となった症例も多く蓄積された。
- ・ また、新規治療法による紹介を契機として当院などの専門医療機関を受診したことで、肝癌や治療の必要な静脈瘤等を指摘され、速やかに治療に至った症例が数多く経験された（臨床研究エントリー前検査入院 44 例中 17 例の 38.6%）。
- ・ 新たな治療技術は現在も研究が進捗しているが、副次的にも患者紹介・精査など診療連携の活性化・専門医療機関の早期介入に寄与しており、診療連携を促進する因子の 1 つとなり得ると考えられた。

(3) 肝硬変症に対する新規治療法の安全性・有効性の検証

当院で実施中の「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法（ABM / 療法）」は 2013 年 6 月 1 日に先進医療 B として認可され、研究が推進されている。

同治療は Randomized Control Trial であり、エントリー症例について細胞投与群と非投与群（通常治療群）の 2 群に無作為割り付けを行い、各群 17 例の計 34 例での検討を目標とし、これまでに 3 例の症例登録を行った。

昨年 12 月にエントリーを行い、細胞投与を実施した第 1 例目が 6 か月の観察期間を満了した。当該症例については現在も肝機能が良好に維持されている。

また、昨年度 2 月にエントリーを行い、非投与群に割り付けとなっていた 2 例目についても、通常治療下

における6か月間の観察期間が終了したが、期間中に腹水・浮腫の増悪あり、利尿薬の増量を要した。当該症例は観察期間終了時点で適応を満たしており、患者の希望を確認し、レスキューとして8月にABM/療法を実施した。

さらに、3例目についても8月に新規エントリーを行い、細胞投与群に割り付けとなったため、治療を実施した。当該症例では12月(治療後4か月)現在まで肝機能は良好に維持されている。

いずれの症例においても現時点で治療に伴う重篤な有害事象の発現を認めておらず、肝機能は維持されており、引き続き対象症例のリクルートと適応患者の登録を進めている。

一方、研究体制の整備を併せて行い、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針」から「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」へ移行するため、大阪大学第一特定認定再生医療等委員会における審査を経て厚生労働大臣に再生医療提供計画を提出し11月17日付で承認を得た(計画番号:PB6150002)。これに引き続き、先進医療Bの変更申請を行った。また、ABM/療法とともに非代償性肝硬変患者に対する新規低侵襲治療法として開発中の培養自己骨髄細胞投与療法は、別途再生医療実用化研究事業の中で実施しており、同様に再生医療提供計画の認可を得て(計画番号:PB6150001)研究を進めている。このように、肝硬変に対する新規治療法の開発に資するため、国の法律事項の改訂・整備に迅速に対応し、切れ目なく臨床研究を推進しているところである。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 肝硬変症患者の早期からの専門医受診促進のため、病態や治療法などの情報提供や早期治療を促すための普及啓発の推進。
- (2) アルコール性肝障害や抗ウイルス治療適応外の患者など、肝臓専門医による介入・フォローの契機・動機に乏しい肝硬変患者に対する診療連携(患者の早期紹介、専門医による定期フォロー、情報共有)の促進。
- (3) 肝硬変症に対する新規治療法の臨床研究を引き続き推進し、有効性・安全性の評価を進め、最終的な実用化を目指す。

V. 行政施策への貢献

- (1) 肝硬変患者に対する診療連携を促進する因子の検討により、今後の受診勧奨・患者紹介等の連携の推進のための基礎資料となることが期待される。
- (2) 肝硬変に対する新規治療法の実用化の推進において、その政策的有用性の根拠を示す資料となることが期待される。

VI. 1年間の本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

(研究代表者) なし

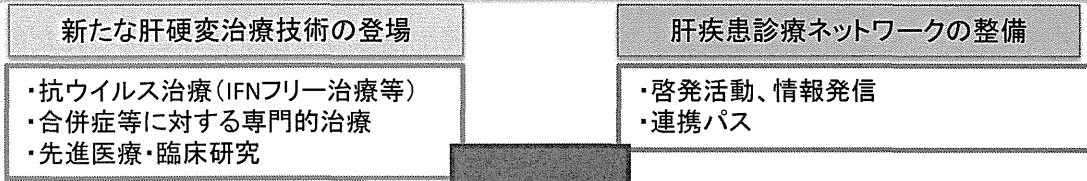
(研究分担者)

1. Taro Takami and Isao Sakaida. OUR DEVELOPED LIVER REGENERATION THERAPIES USING AUTOLOGOUS BONE MARROW-DERIVED CELLS FOR CIRRHOTIC PATIENTS. SYMPOSIUM "Alcohol induced Organ Damage", 15th ESBRA Congress, Spain, 12-15 September 2015.

(研究協力者) なし

Ⅶ. 1年間の研究成果の概要図等

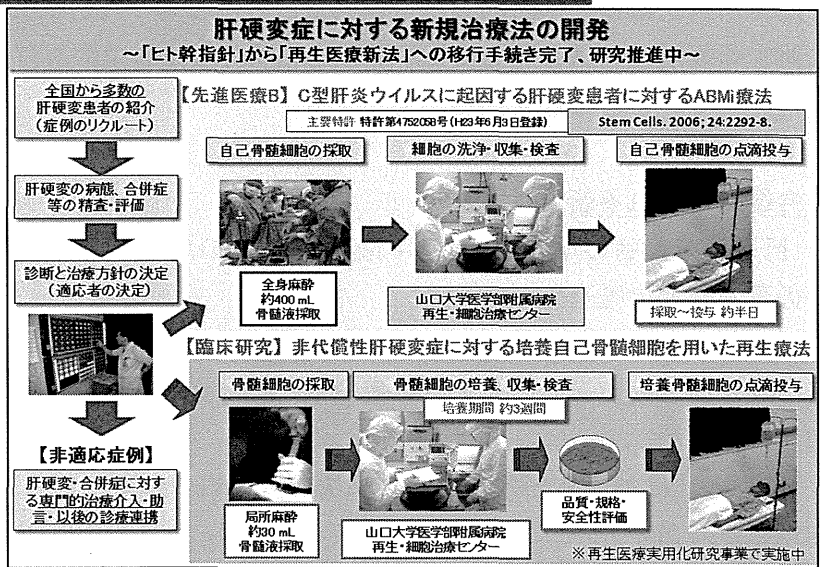
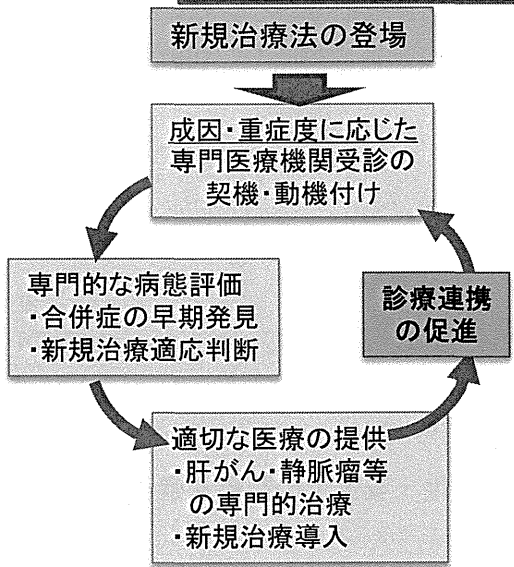
肝硬変患者への早期・積極的介入を目指した診療連携の強化・活性化に関する研究



肝硬変に対する治療技術・施策による変遷を検討

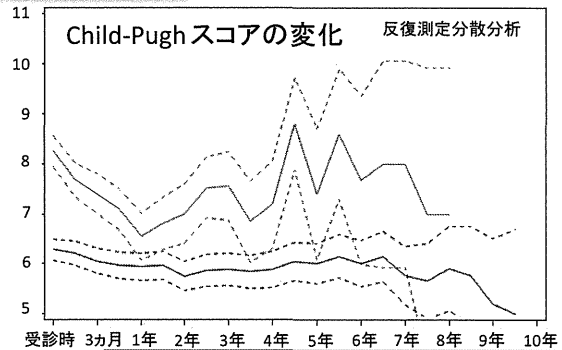
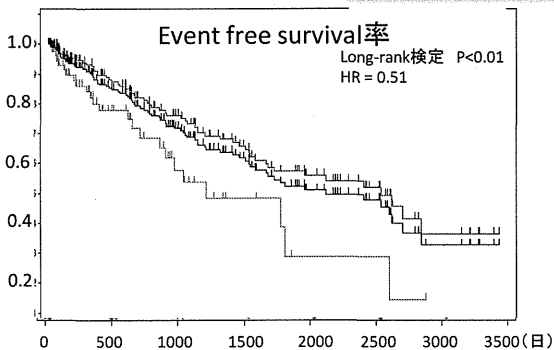
～山口大学病院(拠点病院) & 県内の専門医療機関での臨床情報集積～

- ・診療連携の促進について: 新規治療の登場等による患者紹介の経時的変遷
→ 患者紹介・診療連携を促進させる因子の検討
- ・連携の有用性について: 専門医療機関介入後の病態推移、予後経過
→ 患者紹介・診療連携の有効性の検証



専門医療機関の介入による病態改善

青: 症状出現前の介入(早期例)
赤: 症状出現後の介入(晩期例)



早期介入例における新規イベントを有意に抑制

早期例への介入: より長期的な改善
晩期例への介入: 一定期間改善→以後再増悪

新規治療法の開発・登場により、肝硬変症の診療連携は促進される。
(専門医療機関の早期介入、患者紹介の促進)
代償期・非代償期ともに専門医療機関の介入による病態改善が期待される。
(早期介入でより長期的効果)

●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

平成10年 4月 山口大学医学部附属病院第1内科 助手
平成15年 7月 山口大学医学部附属病院第1内科 学内講師
平成17年 7月 山口大学医学部附属病院第1内科 講師
平成19年10月 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学准教授
平成22年 4月 山口大学医学部附属病院光学医療診療部准教授
平成25年11月 山口大学大学院医学系研究科臨床検査・腫瘍学分野教授
現在に至る。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

沖田 極 (山口大学医学部消化器病態内科学前教授・日本肝臓学会前理事長・現下関厚生病院名誉院長)
坂井田 功 (山口大学医学部消化器病態内科学教授)
溝上雅史 (国立国際医療研究センター国府台病院肝炎・免疫センター長)
工藤正俊 (近畿大学医学部消化器内科教授)
田邊 剛 (山口大学医学部 環境統御健康医学分野教授)

・主な研究課題

肝細胞癌の診断と新規治療法の開発に関する研究
肝硬変患者の病態の維持・改善に関する研究

・これまでの研究実績

1. Deferasirox, an oral iron chelator, prevents hepatocarcinogenesis and adverse effects of sorafenib. Yamamoto N, Yamasaki T (equal contributor), Takami T, Uchida K, Fujisawa K, Matsumoto T, Saeki I, Terai S, Sakaida I. J Clin Biochem Nutr. In press.
2. A new therapeutic assessment score for advanced hepatocellular carcinoma patients receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. Saeki I, Yamasaki T (corresponding author), Tanabe N, Iwamoto T, Matsumoto T, Urata Y, Hidaka I, Ishikawa T, Takami T, Yamamoto N, Uchida K, Terai S, Sakaida I. PLoS One. 2015 May 20;10(5):e0126649.
3. Clinical characteristics and prognosis of non-B non-C hepatocellular carcinoma patients with modest alcohol consumption. Urata Y, Yamasaki T (equal contributor), Saeki I, Iwai S, Kitahara M, Sawai Y, Tanaka K, Aoki T, Iwadou S, Fujita N, Nakayama Y, Maeshiro T, Takami T, Sakaida I. Hepatol Res. 2015 Aug 19. doi: 10.1111/hepr.12572.
4. Long-fragment DNA as a potential marker for stool-based detection of colorectal cancer. Zhang Y, Suehiro Y, Shindo Y, Sakai K, Hazama S, Higaki S, Sakaida I, Oka M, Yamasaki T. Oncol Lett. 2015 Jan;9(1):454-458.
5. Association of tyrosine with insulin resistance in hepatitis C virus-related chronic liver disease. Oono T, Yamasaki T (corresponding author), Zaitso J, Saeki I, Iwamoto T, Harima Y, Marumoto Y, Hidaka I, Urata Y, Ishikawa T, Takami T, Segawa M, Uchida K, Terai S, Kunitugu I, Tanabe T, Sakaida

- I. Hepatol Res. 2014 Oct;44(10):E54–62.
6. Occlusion of portosystemic shunts improves hyperinsulinemia due to insulin resistance in cirrhotic patients with portal hypertension. Ishikawa T, Shiratsuki S, Matsuda T, Iwamoto T, Takami T, Uchida K, Terai S, Yamasaki T, Sakaida I. J Gastroenterol. 2014 Sep;49(9):1333–41.
7. Efficacy of iron chelator deferoxamine for hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma patients refractory to current treatments. Yamasaki T, Saeki I, Sakaida I. Hepatol Int. 2014;8(suppl 2):S492–8.
8. Status and prospects of liver cirrhosis treatment by using bone marrow-derived cells and mesenchymal cells. Terai S, Takami T, Yamamoto N, Fujisawa K, Ishikawa T, Urata Y, Tanimoto H, Iwamoto T, Mizunaga Y, Matsuda T, Oono T, Marumoto M, Burganova G, Fernando Quintanilha L, Hidaka I, Marumoto Y, Saeki I, Uchida K, Yamasaki T, Tani K, Taura Y, Fujii Y, Nishina H, Okita K, Sakaida I. Tissue Eng Part B Rev. 2014 Jun;20(3):206–10.
9. Serum transferrin as a predictor of prognosis for hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. Zaitso J, Yamasaki T, Saeki I, Harima Y, Iwamoto T, Harima Y, Matsumoto T, Urata Y, Hidaka I, Marumoto Y, Ishikawa T, Takami T, Yamamoto N, Kaino S, Uchida K, Terai S, Sakaida I. Hepatol Res. 2014 May;44(5):481–90.
10. Systemic gemcitabine combined with hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, and isovorin for the treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a pilot study. Marumoto M, Yamasaki T, Marumoto Y, Saeki I, Harima Y, Urata Y, Hidaka I, Ishikawa T, Takami T, Segawa M, Yamaguchi Y, Uchida K, Terai S, Sakaida I. Hepatogastroenterology. 2014 Jan–Feb;61(129):162–7.
11. Occlusion of portosystemic shunts improves hyperinsulinemia due to insulin resistance in cirrhotic patients with portal hypertension. Ishikawa T, Shiratsuki S, Matsuda T, Iwamoto T, Takami T, Uchida K, Terai S, Yamasaki T, Sakaida I. J Gastroenterol. 2013 Oct 5.
12. Association of tyrosine with insulin resistance in hepatitis C virus-related chronic liver disease. Oono T, Yamasaki T, Zaitso J, Saeki I, Iwamoto T, Harima Y, Marumoto Y, Hidaka I, Urata Y, Ishikawa T, Takami T, Segawa M, Uchida K, Terai S, Kunitugu I, Tanabe T, Sakaida I. Hepatol Res. 2013 Aug 1. [Epub ahead of print]
13. Saeki I, Terai S, Fujisawa K, Takami T, Yamamoto N, Matsumoto T, Hirose Y, Murata Y, Yamasaki T, Sakaida I. Bortezomib induces tumor-specific cell death and growth inhibition in hepatocellular carcinoma and improves liver fibrosis. J Gastroenterol. 2013 Jun;48(6):738–50.
14. Tsuchiya M, Yamasaki T, Sakaida I. Evaluation of a novel non-invasive (13) C-glucose breath test for the identification of diabetes mellitus in cirrhotic patients. Hepatol Res. 2012 Dec;42(12):1196–201.
15. Effect of transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma. Yamasaki T, Saeki I, Harima Y, Zaitso J, Maeda M, Tanimoto H, Iwamoto T, Hidaka I, Urata Y, Ishikawa T, Takami T, Yamaguchi Y, Uchida K, Terai S, Sakaida I. J Gastroenterol. 2012 Jun;47(6):715–22.


16. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma and future treatments for the poor responders. Yamasaki T, Sakaida I. Hepatol Res. 2012 Apr;42(4):340-8.
17. Okita K, Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, Harima Y, Terai S, Sakaida I. Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Combination with Pegylated Interferon- α -2b for Advanced Hepatocellular Carcinoma. Hepatogastroenterology. 2012 Mar-Apr;59(114):533-7.
18. Terai S, Tanimoto H, Maeda M, Zaito J, Hisanaga T, Iwamoto T, Fujisawa K, Mizunaga Y, Matsumoto T, Urata Y, Marumoto Y, Hidaka I, Ishikawa T, Yokoyama Y, Aoyama K, Tsuchiya M, Takami T, Omori K, Yamamoto N, Segawa M, Uchida K, Yamasaki T, Okita K, Sakaida I. Timeline for development of autologous bone marrow infusion (ABMi) therapy and perspective for future stem cell therapy. J Gastroenterol. 2012 May;47(5):491-7.
19. Yamasaki T, Sakaida I. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma and future treatments for the poor responders. Hepatol Res. 2012 Apr;42(4):340-8. Iwamoto T, Terai S, Yamasaki T, et al. Splenectomy enhances the anti-fibrotic effect of bone marrow cell infusion and improves liver function in cirrhotic mice and patients. J Gastroenterol. 2012 Mar;47(3):300-12.
20. Iwamoto T, Terai S, Mizunaga Y, Yamamoto N, Omori K, Uchida K, Yamasaki T, Fujii Y, Nishina H, Sakaida I. Splenectomy enhances the anti-fibrotic effect of bone marrow cell infusion and improves liver function in cirrhotic mice and patients. J Gastroenterol. 2012 Mar;47(3):300-12.
21. Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. Yamasaki T, Terai S, Sakaida I. N Engl J Med. 2011 Aug 11;365(6):576-8.
22. 特許 2011-264687 鉄キレート剤によるキナーゼ阻害剤の副作用低減作用
山本 直樹, 山崎 隆弘, 坂井田 功

平成27年度肝炎等克服政策研究事業
成果報告

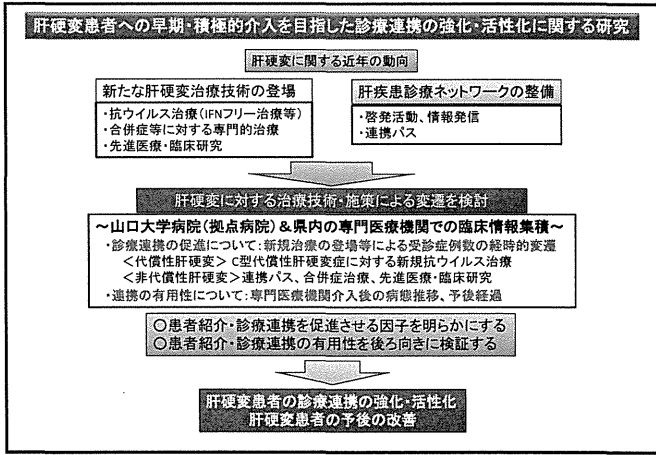
肝硬変患者への早期・積極的介入を目指した 診療連携の強化・活性化に関する研究

(H27-肝政-指定-008)

研究代表者: 山口大学大学院医学系研究科 臨床検査・腫瘍学分野
教授 山崎 隆弘
研究分担者: 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学
教授 坂井田 功
講師 高見 太郎



YAMAGUCHI UNIVERSITY



肝硬変症例の臨床データ収集と解析

山口大学および県内の主要な肝疾患専門医療機関(情報提供施設)から肝硬変症例の臨床情報を後ろ向きに収集、解析する




山口大学IRB承認 平成27年8月26日

- 対象: 2005年1月以降に各施設で肝硬変と診断された症例(紹介を含む)
- 除外基準: 肝硬変の診断時に肝臓の合併を認める症例
- 調査項目
 - ・生年月日(診断時年齢)、性別
 - ・受診の経緯 (慢性肝炎患者フォロー→中LCへ進行/直接受診時→LC/紹介時でLC(症状出現前の受診・紹介 / 症状出現後の受診・紹介(肝障害の精査 / 肝不全兆候 / 消化管出血 / 合併症の予防的治療 / ...))
 - ・肝硬変の診断日、紹介日
 - ・肝硬変の原因 (HBV / HCV / Alcohol / AIH or PBC / ...)
 - ・以後のフォローにおける連携体制 (連携あり / 自院・他院のみ)
 - ・診断後の新規イベント発生状況 (肝発がん、静脈瘤破裂、肝不全による入院、全死亡) ← Primary end point
 - ・経時的な臨床データ (初診時、1, 3, 6か月後、以後概ね6か月毎のデータ) ← Secondary end point

現時点で425症例(大学病院 291症例、専門医療機関 134症例)を収集・解析

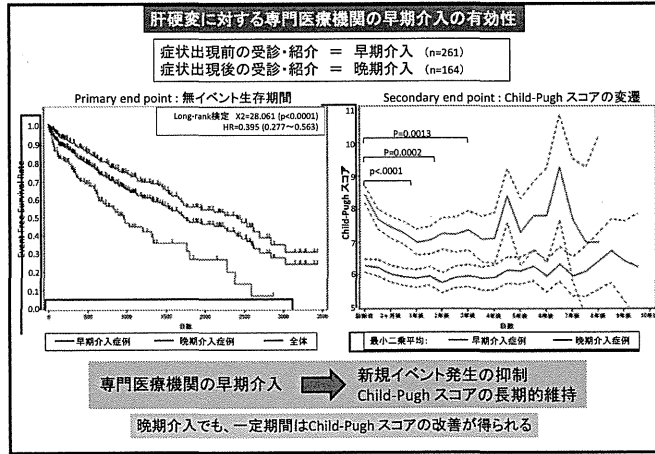
収集した肝硬変症例データの概要

総症例数	425
初診時症状の有無	164(38.6%)
年齢	64.8±10.7
性別	男 / 女 192(45.2%) / 233(54.8%)
肝硬変の主原因	HCV 204(48.0%) HBV 23(5.4%) Alcohol 109(25.6%) AIH or PBC 26(6.1%) NASH/NAFLD 40(9.4%) Others (Unknown含む) 23(5.4%)
Child-Pugh スコア	7.1±2.0
分類	平均値±標準偏差 180(42.4%) / 161(37.9%) / 52(12.2%) Grade A / B / G

Event Free Survivalに関する生存時間解析(多変量Cox回帰分析)

Primary end point: 無イベント生存期間(イベント: 肝発がん、静脈瘤破裂、肝不全による入院、死亡)

効果	ハザード比	95%信頼区間	
		下限	上限
症状出現前の受診・紹介 vs 症状出現後の受診・紹介	0.598	0.378	0.940
肝硬変の原因 HCV vs Alcohol	2.091	1.272	3.437
肝硬変の原因 NASH/NAFLD vs Alcohol	2.084	1.053	4.127
大学病院 vs 県内の専門医療機関	0.528	0.341	0.809
Child-Pughスコア 7以上 vs 7未満	3.021	1.930	4.729



早期介入症例と晚期介入症例の患者背景

項目	早期介入症例	晚期介入症例	全体	p値
症例数	261	164	425	
Child-Pugh スコア	例数(欠測数・欠測率) 239(22.84%)	154(10.6.1%)	393(32.7.5%)	
平均値±標準偏差	6.3±1.5	8.4±2.1	7.1±2.0	<.0001
分類	Grade A / B / C 154 / 76 / 9	26 / 85 / 43	180 / 161 / 52	<.0001
年齢	平均値±標準偏差 65.2±9.9	63.6±12.0	64.6±10.7	0.1435
中央値(最小値~最大値)	66.0(34~85)	64.0(22~84)	65.0(22~85)	
性別	男 128(49.0%)	64(39.0%)	192(45.2%)	0.0434
女	133(51.0%)	100(61.0%)	233(54.8%)	
受診・紹介の目的	肝障害・肝臓癌の精査 129(49.4%)	36(21.9%)	165(38.8%)	<.0001
抗ウイルス治療導入・適応判断	72(8.4%)	2(1.2%)	24(5.6%)	
静脈瘤の予防的治療	28(10.0%)	9(5.5%)	35(8.2%)	
IPS・B-RTO等の専門的IB治療	38(13.8%)	14(8.5%)	50(11.8%)	
肝不全症状(嚔水・黄疸・脳症)	10(4%)	52(31.7%)	53(12.5%)	
消化管出血(静脈瘤破裂)	0(0.0%)	27(16.5%)	27(6.4%)	
先進医療・臨床研究の希望	28(10.7%)	19(11.6%)	47(11.1%)	
その他の疾患での受診・紹介	19(7.3%)	5(3.0%)	24(5.6%)	
肝硬変の主原因	HCV 150(57.5%)	54(32.9%)	204(48.0%)	<.0001
HBV	17(6.5%)	6(3.7%)	23(5.4%)	
Alcohol	47(18.0%)	62(37.8%)	109(25.6%)	
AIH or PBC	11(4.2%)	15(9.1%)	26(6.1%)	
NASH/NAFLD	23(8.8%)	17(10.4%)	40(9.4%)	
Others(Unknown含む)	13(4.9%)	10(6.1%)	23(5.4%)	