

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服政策研究事業

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの  
構築、運用、評価に関する研究

平成26年度

**総括研究報告書**  
**分担研究報告書**  
(1 / 2)

研究代表者

**八 橋 弘**

平成 27(2015)年 3 月

# 目 次

## ・ 総括研究報告

- 1 . 八橋 弘  
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  
..... 1

## ・ 分担研究報告

- 1 . 古田 清  
HBV再活性化の予防をめざして..... 8
- 2 . 中牟田 誠  
Peg-IFN + RBV + TVR三剤療法治療とコレステロール代謝に関する研究..... 13
- 3 . 三田 英治  
IFNフリー治療候補のNS3およびNS5A変異について..... 15
- 4 . 上司 裕史  
当院におけるA型急性肝炎患者の臨床疫学的検討  
- 特に海外感染例について - ..... 19
- 5 . 高野 弘嗣  
当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績..... 21
- 6 . 脇岡 泰三  
当科外来において核酸アナログ製剤にて加療中のB型慢性肝炎患者における  
HBs抗原定量とHBcr抗原量との関係について..... 24
- 7 . 室 豊吉  
アデホビルによる腎機能障害の検討..... 31
- 8 . 小松 達司  
ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療効果と有害事象（特に  
肝機能障害）の検討..... 34
- 9 . 正木 尚彦  
肝疾患診療連携拠点病院の相談員研修会事前レポートから検証する肝疾患  
患者へのより良い相談支援のあり方について..... 38
- 10 . 太田 肇  
当院における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..... 42
- 11 . 佐藤 丈顕  
当院におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療成績..... 45

1 2 . 米田 俊貴	
免疫抑制療法に際するHBVキャリアの掘り起こしとDNA変動症例の発生に ついて .....	48
1 3 . 島田 昌明	
CONUT法を用いた肝性腹水トルバプタン投与例に対する栄養学的有効性の 検討 .....	51
1 4 . 杉 和洋	
地域連携クリティカルパスを活用したC型肝炎診療の成果 .....	54
1 5 . 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ついての検討 ～抗ミトコンドリア抗体陰性化例および陰性例に関して～ .....	57
1 6 . 吉澤 要	
肝疾患診療ネットワークにおける地域中核病院の役割と病診連携に関する研究 .....	62
1 7 . 中尾 一彦	
肝癌症例における定位放射線療法の治療効果についての検討 .....	64
1 8 . 矢野 博久	
肝細胞癌における新規生物学的悪性度規定分子の検討 .....	67

・ **研究成果の刊行に関する一覧表**

分冊 ( 2 / 2 ) 参照

・ **研究成果の刊行物・別刷**

分冊 ( 2 / 2 ) 参照

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）**  
**総括研究報告書**

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 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

**研究要旨** 肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究をおこなうことで、完成度の高い肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）を構築し、主に肝疾患患者相談支援を実施している肝疾患連携拠点病院や専門医療施設に本システムを配布することで、肝疾患患者の悩みの軽減、QOLの向上を目指すことを目的とする。

平成23年-25年の3年間に実施した病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究班で集積された6,331名の患者アンケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこない、その情報を基にして肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）のプロトタイプをスパイラル的に検討会を重ねながら構築した。

肝疾患患者からの電話相談に対応している患者会での平成24年度の相談件数は1,460件で、そのうち1,000件（68.4%）は療養相談内容であった。新しい治療に関する問い合わせ、治療適応、治療時期、副作用などに関する問い合わせ、相談が多数を占めた。

C型慢性肝炎患者145例を対象にNS5AのRAVs（Resistance-Associated Variants）の有無を次世代シーケンサー法、ダイレクトシーケンサー法、インベーター法で検出の比較をおこなった。次世代シーケンサー法とインベーター法はほぼ同等の感度であることを確認した。またRAVsの頻度は、L31M 6.2%、Y93H 21.4%、L31M + Y93H重複変異例は1.4%と低頻度であった。

肝線維化に関連する新たな糖鎖マーカーであるWFA<sup>+</sup>-M2BPが、C型慢性肝炎患者の肝癌発生リスクマーカーとなりうることを明らかにした。

**研究分担者**

古田 清 まつもと医療センター松本病院  
統括診療部長  
中牟田誠 九州医療センター  
肝臓センター部長  
三田英治 大阪医療センター  
地域医療連携推進部長

上司裕史 東京病院  
消化器内科医長  
高野弘嗣 呉医療センター  
消化器科科長  
肱岡泰三 大阪南医療センター  
統括診療部長  
室 豊吉 大分医療センター 院長

小松達司	横浜医療センター 臨床研究部長
正木尚彦	国立国際医療研究センター 肝炎情報センター長
太田 肇	金沢医療センター 消化器科部長
佐藤丈顕	小倉医療センター 肝臓病センター部長
米田俊貴	京都医療センター 消化器科医長
島田昌明	名古屋医療センター 消化器科医長
杉 和洋	熊本医療センター 消化器内科部長
二上敏樹	西埼玉中央病院 臨床研究部長/消化器科医長
吉澤 要	信州上田医療センター 地域医療教育センター部長
中尾一彦	長崎大学医学部 教授
矢野博久	久留米大学医学部 教授
<b>研究協力者</b>	
大原行雄	北海道医療センター 消化器内科医長
眞野 浩	仙台医療センター 消化器内科医長
山下晴弘	岡山医療センター 消化器科医長
林 亨	四国こどもとおとなの医療センター 消化器内科医長
島田祐輔	災害医療センター 消化器科医師
中村陽子	相模原病院 消化器内科医長
有尾啓介	嬉野医療センター 肝臓内科医長
高橋正彦	東京医療センター 消化器内科医長
山本哲夫	米子医療センター 副院長
酒井浩徳	別府医療センター 副院長
蒔田富士雄	西群馬病院 副院長
長沖祐子	東広島医療センター 消化器内科医師
西村英夫	旭川医療センター 特命副院長

加藤道夫	南和歌山医療センター 副院長
長沼 篤	高崎総合医療センター 消化器内科医長
高橋宏尚	東名古屋病院 消化器内科医長
牧野泰裕	岩国医療センター 副院長
杉本理恵	九州がんセンター 消化器・肝胆膵内科医長
富澤 稔	下志津病院 消化器内科医長
山内一彦	愛媛医療センター 消化器内科医長
米澤敦子	東京肝臓友の会

## A . 研究目的

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究をおこなうことで、完成度の高い肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）を構築し、主に肝疾患患者相談支援を実施している肝疾患連携拠点病院や専門医療施設に本システムを配布することで、肝疾患患者の悩みの軽減、QOLの向上を目指すことを目的とする。

先行研究での解析結果によると、C型肝炎患者では治療によりウイルスが駆除されると患者の悩み、ストレスが軽減することが確認されている。近年、C型肝炎、B型肝炎の抗ウイルス治療法の進歩は目覚ましく、新規治療法に関する様々な情報、治療経験は、肝疾患患者の相談支援をおこなう上で重要な要素と考えられる。本研究班においてもC型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータを集積するとともに、治療前後で本相談支援システムを活用することで、患者QOLの変化についても明らかにする。

## B . 研究方法

平成23年-25年の3年間に実施した病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する

る研究班で集積された6,331名の患者アンケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこなうことで、肝疾患患者を対象とした相談支援システム(アプリケーション)のプロトタイプを構築する。

C型肝炎の新規抗ウイルス治療法(シメプレビルを用いた3剤療法、インターフェロンフリー内服治療法)の治療効果、患者QOLを評価する為に、患者登録をおこなう。

### (倫理面への配慮)

本臨床研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。倫理委員会での承認後に、患者情報の収集を開始する。

プロトタイプの肝疾患患者相談支援システムを用いて実際に患者と対話しながら肝疾患患者の相談支援をおこなう場合には、個人情報への扱いは、細心の配慮をおこない、情報の収集、解析時点では連結可能匿名化の処置をおこなった上で処理をおこなう。

また本システムへの登録に関しては、本システムおよび患者情報の扱いに関する運用規定を作成し、ホームページ等で公開した後に実施する。肝疾患患者相談支援システムへの個人情報の記録、分析は、説明同意が得られた場合にのみおこなう。同意がえられない場合には、個人情報の記録、分析はおこなわず、相談支援のみおこなう。

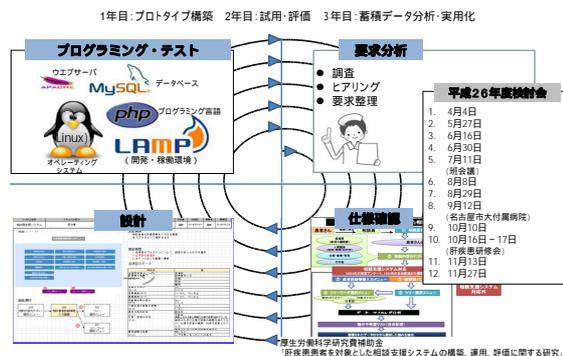
C型肝炎の新規抗ウイルス治療法の治療効果は、診療情報で得られた情報に限定して集積をおこなう。

## C. 研究結果・考察

(1) 平成23年-25年の3年間に実施した病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究班で集積された6,331名の患者アン

ケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこない、その情報を基にして肝疾患患者を対象とした相談支援システム(アプリケーション)のプロトタイプをスパイラル式に検討会を重ねながら構築した(図1)。

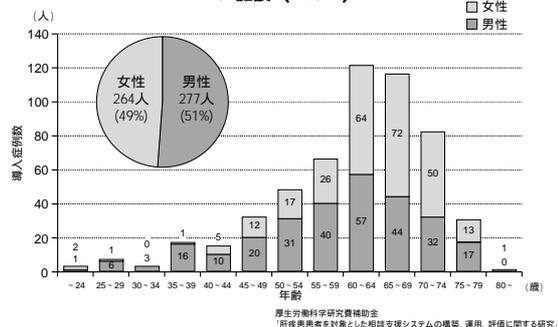
図1.肝疾患患者を対象とした相談支援システムはスパイラル方式で開発をおこなう



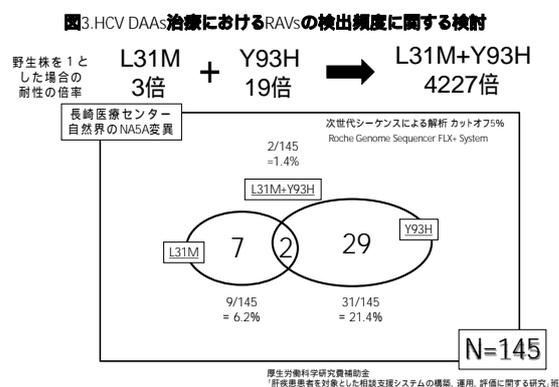
(2) 肝疾患患者からの電話相談に対応している患者会での平成24年度の相談件数は1,460件で、そのうち1,000件(68.4%)は療養相談内容であった。新しい治療に関する問い合わせ、治療適応、治療時期、副作用などに関する問い合わせ、相談が多数を占めていた(米澤敦子)。

(3) 平成23年12月から平成24年10月末までの期間、37施設においてC型慢性肝炎に対するシメプレビルを用いた3剤併用療法は541例に導入された。今後、治療効果判定をおこなう予定である(図2)。

図2.シメプレビル3剤併用療法導入症例数(年齢・男女別) 37施設 (N=541)



(4) 今後のC型肝炎治療の主流となるDAAs (Direct Acting Antivirals)を用いた治療法では、RAVs(Resistance-Associated Variants)の存在が問題となる。長崎医療センターで3剤併用療法、2剤併用療法をおこなった145例を対象に治療前の時点でのNS5AのRAVsの有無を次世代シーケンサー法、ダイレクトシーケンサー法、インベーター法で検出の比較をおこなった。次世代シーケンサー法とインベーター法はほぼ同等の感度であることを確認した。またRAVsの頻度は、L31M 6.2%、Y93H 21.4%、L31M + Y93H 重複変異例は1.4%と低頻度であった(図3)。



(5) 肝線維化に関連する新たな糖鎖マーカーであるWFA<sup>+</sup>-M2BPが、C型慢性肝炎患者の肝癌発生リスクマーカーとなりうるか検討した。

対象は1992年から2003年の期間、国立病院機構長崎医療センターにて肝生検にてC型慢性肝疾患と診断した707例である。707例の背景因子は、表1に示すとおりで、年齢の中央値は57歳、男性は49.6%、肝線維化進展度は、F0/1が274例、F2が193例、F3が120例、F4が120例である。AFP値の中央値は6ng/mL、WFA<sup>+</sup>-M2BP値の中央値は1.9 Cut Off Index : COIである。

表1.解析対象(C型慢性肝疾患 N=707)

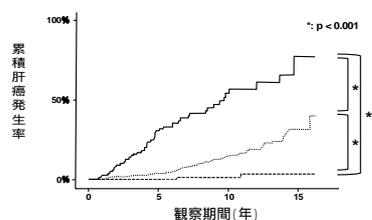
Age (years)	57.0 (19-79)	AST (IU/mL)	53 (11 - 422)
Male (N, %)	351 (49.6%)	ALT (IU/mL)	82 (1 - 1057)
Observation period (years)	8.2 ± 4.4*	AFP (ng/mL)	6 (0.7 - 510)
Interferon therapy	373 (52.8%)	HCV core antigen ≥ 1000 fmol/L	539 (76.2%)
Habitual alcohol intake	135 (19.1%)	HCV genotype	
Pathological findings		1b (N, %)	510 (72.1%)
Fibrosis (N) 0-1/2/3/4	274/193/120/120	2a/2b (N, %)	195 (27.6%)
Activity (N) 0-1/2/3	199/365/143	Unknown (N, %)	2 (0.3%)
Platelet count (×10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	15.6 (3.0 - 39.1)	WFA <sup>+</sup> -M2BP	1.9 (0.2 - 19.2)
Albumin (g/dL)	4.2 (2.7 - 5.3)		
Bilirubin (mg/dl)	0.7 (0.1 - 2.5)		

Values are the medians with ranges in parentheses.  
\*Results are expressed as the mean ± standard deviation.

WFA<sup>+</sup>-M2BP値によって対象例を3群に区分した(図4)、WFA<sup>+</sup>-M2BP値の値が1COI未満の群は155例で、その累積肝癌発生率は、5年目0%、10年目1.1%、15年目3.1%と低い値を示した。WFA<sup>+</sup>-M2BP値の値が1COI以上4COI未満の群は434例で、その累積肝癌発生率は5年目が3.9%、10年目が14.8%、15年目が31.6%であった。WFA<sup>+</sup>-M2BP値の値が4COI以上の群は118例で、その累積肝癌発生率は5年で30.5%、10年で54.1%、15年で77.0%であった。WFA<sup>+</sup>-M2BP値によって、観察開始後の累積肝癌発生率は大きく異なっていた(P<0.001)。

図4.WFA<sup>+</sup>-M2BP値と累積肝癌発生率

WFA <sup>+</sup> -M2BP levels(COI)	N	The cumulative HCC incidence rates (number at risk)		
		5 <sup>th</sup> year	10 <sup>th</sup> year	15 <sup>th</sup> year
≥ 4	118	30.5% ( 89)	54.1% ( 61)	77.0% (50)
1-4	434	3.9% (342)	14.8% (197)	31.6% (90)
< 1	155	0% (109)	1.1% ( 60)	3.1% (10)



707例を解析対象として肝癌発生寄与因子について多変量解析をおこなったところ、独立因子として線維化進展度、AFP値、年齢、インターフェロン(IFN)治療の有無とWFA<sup>+</sup>-M2BP値の5つの因子が抽出され、IFN治療でウイルスが駆除されると発癌リスクは0.08と約10分の1以下に低下していた。WFA

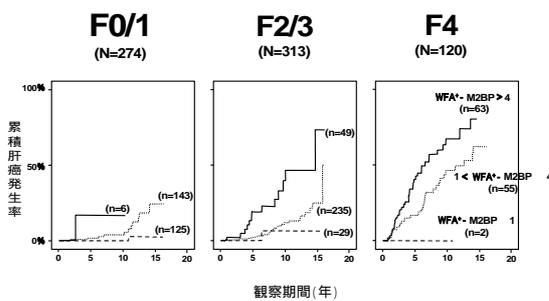
$+$ -M2BP値として、1COI未満の群の発癌率を1とすると、WFA $+$ -M2BP値 1COI以上4COI未満の群では発癌リスク5.13倍、WFA $+$ -M2BP値 4COI以上の群では8.4倍、発がんリスクが高いという結果であった(表2)。

表2. 肝癌発生寄与因子

寄与因子		Cox比例ハザードモデル stepwise selection	
		Hazard ratio	P value
Fibrosis	F0/1	1	
	F2	0.882 (0.410 - 1.895)	0.747
	F3	1.341 (0.621 - 2.892)	0.455
	F4	3.136 (1.540 - 6.387)	0.002
AFP	< 6 ng/mL	1	
	6 - 20 ng/mL	1.725 (0.972 - 3.062)	0.063
	> 20 ng/mL	3.414 (1.805 - 6.458)	< 0.001
Age	< 57 years	1	
	≥ 57 years	2.055 (1.289 - 3.277)	0.002
IFN therapy	None	1	
	Non-SVR	0.725 (0.465 - 1.131)	0.725
	SVR	0.088 (0.0270 - 0.286)	< 0.001
WFA+M2BP(COI)	< 1	1	
	1 - 4	5.134 (1.177 - 22.405)	0.030
	> 4	8.423 (1.806 - 39.270)	0.007

肝の線維化進展度を揃えた上で、同じ線維化進展度の中でもWFA $+$ -M2BPの値で発癌リスクが異なるのか検討した結果が図5である。F0/1の274例、F2/3の313例、F4の120例、いずれの群においてもWFA $+$ -M2BPの値が高い症例では、累積発癌率は高い値を示した。症例数が少ないながらもF4でもWFA $+$ -M2BP値が1以下の2例では、10年の観察期間に肝癌発生は認められなかった。

図5. 線維化進展度別のWFA $+$ -M2BP値と累積肝癌発生率



また、C型慢性肝炎の肝癌発生寄与因子として報告されてきたAFP値と血小板数とWFA $+$ -M2BP値の3つのマーカーについて、発がんリスクに関する感度、特異度について観察年別のROCカーブを作成して検討したところ、観察開始後3年目から5年目の期間は、

WFA $+$ -M2BP値が血小板数、AFP値よりも感度、特異度ともに肝癌を予測する意味では最も優れていた(Hepatology 2014)。

研究分担者(古田 清、中牟田誠、三田英治、上司裕史、高野弘嗣、脇岡泰三、室 豊吉、小松達司、正木尚彦、太田 肇、佐藤丈顕、米田俊貴、島田昌明、杉 和洋、二上敏樹、吉澤 要)らは、相談支援システム(アプリケーション)の評価をおこなうとともに、C型肝炎の新規抗ウイルス治療法に関する臨床研究をおこなった。研究分担者、中尾一彦は肝炎の基礎研究、矢野博久は肝癌の基礎研究を実施した。

## D. 結論

6,331名の患者アンケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこない、その情報を基にして肝疾患患者を対象とした相談支援システム(アプリケーション)のプロトタイプをスパイラル式に検討会を重ねながら構築した。

肝疾患患者からの電話相談に対応している患者会での平成24年度の相談件数は1,460件で、そのうち1,000件(68.4%)は療養相談内容であった。新しい治療に関する問い合わせ、治療適応、治療時期、副作用などに関する問い合わせ、相談が多数を占めた。

C型慢性肝炎患者145例を対象にNS5AのRAVsの頻度を検討したところ、L31M 6.2%、Y93H 21.4%で、L31M + Y93H重複変異例は1.4%と低頻度であった。

肝線維化に関連する新たな糖鎖マーカーであるWFA $+$ -M2BPが、C型慢性肝炎患者の肝癌発生リスクマーカーとなりうることを明らかにした(Hepatology 2014)。

## E. 健康危険情報

なし。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsushashi H. Elevated serum levels of WFA<sup>+</sup>-M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology*. 60(5):1563-1570, 2014
- 2) Ohishi Y, Nakamuta M, Ishikawa N, Saitoh O, Nakamura H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsushashi H, Fukushima N, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Ishibashi M, Nishino T, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Ishibashi H, Nakamura M; PBC Study Group of NHOSLJ. Genetic polymorphisms of OCT-1 confer susceptibility to severe progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol*. 49(2):332-342, 2014
- 3) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol*. 49(5):941-953, 2014
- 4) 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
- 5) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with Peginterferon/Ribavirin for Treatment-Naïve Hepatitis C Genotype 1 Patients in Japan: CONCERTO-1, a Phase III Trial. *J Hepatol*. 61(2):219-227, 2014
- 6) Bae SK, Yatsushashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatol Res*. 44(10):E267-272, 2014
- 7) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsushashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat*. 21(11):762-768, 2014
- 8) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res*. PMID: 24961662 (in press)
- 9) Yokoyama S, Kawakami Y, Imamura M, Hayes CN, Kohno H, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Takahashi S, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K. Effect of prolonged administration of pegylated interferon/ribavirin therapy in genotypes 2a and 2b: Propensity score-matched analysis. *J Gastroenterol*

Hepatology. 30(2):337-344, 2015

10) Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. KIR3DL1- HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. Hum Immunol 75:822-826, 2014

11) Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients. Tissue Antigens. 83(1):45-48, 2014

12) Okuhara S, Umemura T, Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E. Serum Levels of Interleukin-22 and Hepatitis B Core-related Antigen Are Associated with Treatment Response to Entecavir Therapy in Chronic Hepatitis B. Hepatology Res. 44:E172-180, 2014

13) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatology Res. 44:E45-53, 2014

14) Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Nakashima O, Torimura T and Yano H. Epithelial cell adhesion molecule-positive human hepatic neoplastic cells can develop combined hepatocellular -cholangiocarcinoma in mice. J Gastroenterol Hepatol. 30(2): 413-420, 2015

15) Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondo R, Kinoshita H, Ohshima K and Yano H. Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. Hepatology Res. 44(10):E100-109, 2014

16) Nakayama M, Ogasawara S, Akiba J, Ueda K, Koura K, Todoroki K, Kinoshita H and Yano H. Side population cell fractions from hepatocellular carcinoma cell lines increased with tumor dedifferentiation, but lack characteristic features of cancer stem cells. J Gastroenterol Hepatol. 29(5): 1092-1101, 2014

17) Chung JE, Tan S, Gao SJ, Yongvongsoontorn N, Kim SH, Lee JH, Choi HS, Yano H, Zhuo L, Kurisawa M and Ying JY. Self-assembled micellar nanocomplexes comprising green tea catechin derivatives and protein drugs for cancer therapy. Nat Nanotechnol. 9(11): 907-912, 2014

18) Kondo R, Kage M, Ogata T, Nakashima O, Akiba J, Nomura Y and Yano H. Therapeutic efficacy of splenectomy is attenuated by necroinflammation of the liver in patients with liver cirrhosis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 22(3):217-224, 2015

19) 近藤礼一郎, 矢野博久, 鹿毛政義. 肝臓への血小板集積は肝硬変における脾摘の効果に關与するか. 消化器内科59(2): 194-200, 2014

## **2. 学会発表**

なし。

## **G. 知的財産権の出願・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。

**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**

HBV再活性化の予防をめざして

研究分担者 古田 清 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 統括診療部長

**研究要旨** 免疫抑制剤や分子標的治療薬の進歩は目覚ましく、多くの疾患で予後の改善などの恩恵が受けられるようになったが、治療中や治療後にB型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が起こることがあり問題となっている。

造血幹細胞移植例でも、高頻度にHBVの再活性化が起こることが報告され、肝炎が重症化・劇症化した場合の治療は極めて困難で救命率は低く、当院でもガイドライン公表前に死亡例を経験し報告した。当院血液内科では、最近も造血幹細胞移植例で再活性化例を経験し、H26年12月から当院血液内科で造血幹細胞移植が開始されたことから、HBVの再活性化の予防の重要性が高まっている。

昨年、2012年度当院血液内科入院治療例のHBVマーカーの検査実施率を報告した。HBs抗原の検査実施率は100%近くであったが、HBc抗体またはHBs抗体検査の実施率は、HBV再活性化が多いとされるリツキシマブとステロイドを使用するレジメを中心とする悪性リンパ腫でも決して高くはなかった。その後、医師に対する啓発活動など積極的な介入を行うとともに、HBs抗原、HBs抗体に加えてHBc抗体の院内測定を導入した。その結果2014年には、HBc抗体またはHBs抗体検査の実施率を92%まで向上させることができた。当院血液内科入院患者（平均年齢69.9歳）におけるHBV感染の頻度は、HBs抗原陽性率1.5～2.6%、HBc抗体またはHBs抗体陽性率18.7～26.8%であった。当院では現在紙カルテで運用されており、今後は電子カルテの導入、新病棟建設が予定されている。ICTの活用により、電子カルテによる支援を得て、ガイドラインに沿った予防体制を構築するのが望ましいが、それまでの間は、他職種協力により組織的に予防ガイドライン順守を目指した診療をすすめて必要があると考えた。

研究協力者

上條 敦 まつもと医療センター松本病院

**A . 研究目的**

最近、B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が注目されている。免疫抑制剤、分子標的治療薬の進歩により、高度な免疫抑制状態を作り出し、今まで治癒したと思われていたHBVが目覚め再増殖を起し、重症化・劇

症化した場合の救命率は極めて低く、社会的にも問題となっている。HBVキャリアやHBV既感染者の免疫抑制・化学療法中のHBV再活性化への対応が、2009年「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」（以下ガイドライン）として発表され、更にガイドラインの改定版<sup>1)</sup>が発表されている。当院では過去に造血幹細胞移植後の症例で、HBV再活性化による劇症肝炎

を経験し、核酸アナログ製剤の投与でも救命できなかった。昨年当班会議で、当院で経験したHBV再活性化症例を報告し、2012年度当院の血液内科に入院した血液疾患症例でのHBVマーカー検査実施率を報告した。HBVマーカー検査実施率向上のために、院内で啓発活動を行い、院内の組織的協力体制を進め、2014年におけるガイドライン遵守率を検討した。

## B. 症例

1. 対象は当院血液内科に入院した血液疾患症例。2012年4月から2013年3月までを前期とし、2014年1月から2014年12月までを後期とした。前期は、悪性リンパ腫64名で平均年齢69.4歳（男：女 = 45：19）、白血病36名で平均年齢70.6歳（24：12）、骨髄腫31名で平均年齢70.9歳（15：16）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）11名で平均年齢59.1歳（3：8）、合計142名で平均年齢69.2歳（87：55）。後期は、悪性リンパ腫81名で平均年齢70.5歳（男：女 = 44：37）、白血病62名で平均年齢69.2歳（36：26）、骨髄腫32名で平均年齢73.4歳（15：17）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）11名で平均年齢66.5歳（8：3）、貧血その他10名で平均年齢71.5歳（2：8）、合計196名で平均年齢70.4歳（105：91）。

2. 造血幹細胞移植症例で、過去にHBV再活性化した1症例を経験し報告している。最近も、臍帯血移植後にHBV再活性化を認めた1症例を経験した。核酸アナログ製剤使用例のリストアップの中から血液内科症例を検索することにより、HBV再活性化症例を抽出できた。今回、新たな3例が抽出され、1例は上記の造血幹細胞移植例であり、他の2例は当院でリツキシマブ+ステロイド治療された悪性リンパ腫の症例である。

## 結果

1. 前期2012年度の血液疾患入院症例におけるHBVマーカー検査実施率の検討では、HBs抗原検査実施率はほぼ100%であったが、HBc抗体、HBs抗体の検査実施率は高くなく、HBV再活性化率の高いリツキシマブ+ステロイドを含むレジメが中心の悪性リンパ腫におけるHBc抗体の検査実施率は83%であった。そのため2014年の検査実施率を向上させるために、積極的な介入を試みた。HBV再活性化予防への取り組みとして、

### 医師への啓発活動

H26年2月5日、当院血液内科医を含む内科系の検討会で、HBV再活性化によるデノボ肝炎は重症化・劇症化しやすく重篤なことを提示した。H26年3月20日、院外の医師も含めた勉強会である内科・外科カンファランスで、内科系・外科系医師に、デノボ肝炎症例の提示を行ってHBV再活性化の啓発活動に努めた。

### HBc抗体の院内測定への移行

当院では、H25年7月よりHBs抗原の院内測定が高感度のアボット社の測定法に移行。従来より職員定期検査、針事故時の緊急検査に用いていたHBs抗体に加えて、H26年7月よりHBc抗体も院内で測定可能となった。

H26年7月よりHBs抗原、HBs抗体に加え、HBc抗体が院内測定可能となった旨、肝臓学会の「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン（改訂版）」と並べて医局に掲示を行った。

後期2014年1月から12月までの当院血液内科に入院した血液疾患症例において、疾患別にHBVマーカーの検査実施率は、HBs抗原はほぼ100%で、悪性リンパ腫ではHBc抗体またはHBs抗体が92%となっていた。

HBVマーカー検査実施率を介入前後で比較するため、前期2012年度と後期2014年のグラフを重ねて表示した(図1)。前期2012年度は前面に黒い縁取りをして、後期2014年を背面に重ねて示したところ、HBc抗体またはHBs抗体の検査実施率は、後期2014年の方が、どの疾患でも向上していることが示された。

HBVマーカー検査実施率の比較  
2012年度 前面 vs 2014年 背面

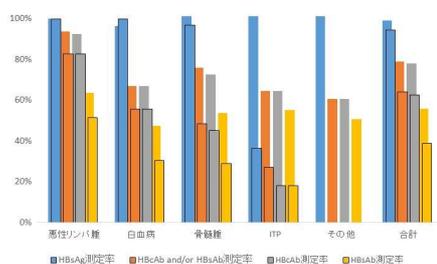


図1 . HBVマーカー検査実施率の比較

次にHBVマーカー陽性率を血液疾患毎に比較した。前期2012年度と後期2014年の疾患毎の陽性率をグラフに示した(図2)。血液疾患入院患者のHBVマーカーの陽性率は、HBs抗原1.5-2.6%、HBc抗体またはHBs抗体の陽性率は18.7-26.8%、であった。統計学的な検討は行っていないが、悪性リンパ腫と特発性血小板減少性紫斑病(ITP)において、HBVマーカーの陽性率が他の疾患と比較して高いように見えた。悪性リンパ腫はその発症にHBVやHCVとの関与が指摘されており、ITPは血小板減少をきたす慢性肝疾患との鑑別で問題となることがあると考えた。

後期2014年の症例で血液内科入院患者におけるHBc抗体COIの分布を検討した(図3)。陽性例は、1以上から12まで分布し、1.0刻みで度数分布図を描くと、陽性例のCOIは、抗体価の低い例から、高い例までほぼ均等に分布していることが分かった。

HBVマーカー陽性率の比較  
2012年度 前面 vs 2014年 背面

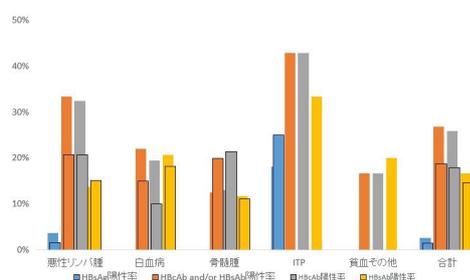


図2 . HBVマーカー陽性率の比較

血液疾患患者における  
HBc抗体COIの分布2014年

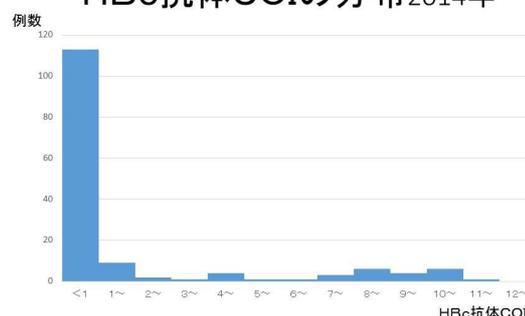


図3 . 血液疾患患者におけるHBc抗体COIの分布

2 . まつもと医療センター血液内科では、2014年12月第1例目の末梢血幹細胞移植が実施され、今後は造血幹細胞移植が本格的に実施されることになる。当院では過去に造血幹細胞移植を受けた症例で、デノボ肝炎を発症しラミブジンを投与したが死亡した症例があり、英文誌に報告している<sup>3)</sup>。その症例は、HBs抗原陰性、HBc抗体陽性の再生不良性貧血の患者で、HBV陰性ドナーからの同種幹細胞移植を施行後、20ヶ月後にHBV再活性化をきたし、劇症肝炎を発症した。患者のHBV-DNA解析ではコアプロモーター部位(T1762/A1764)の2つの遺伝子変異を認め、ラミブジン治療によりウイルス量は減少したものの最終的には肝不全で死亡された。

最近、当院で経験した造血幹細胞移植後のHBV再活性化例を示す(図4)。症例は、68歳女性 急性骨髄性白血病AML(M4)。検診で白血球増多、血小板減少を指摘され、特に自覚症状は認めなかったが、末梢血に芽球を認め当院に紹介、AMLが疑われ入院となった。当院でAra-Cを含む化学療法を施行したが寛解に至らず、信州大学に転院、臍帯血移植を受けた。しばらく信州大学に通院していたが、再発し当院に紹介入院となった。当院入院後、AraCを中心に対症的に治療を行った。骨髄移植時にはHBs抗原陰性、HBc抗体陽性、HBs抗体陽性。AMLに対して臍帯血移植を施行後、11ヶ月後にHBV再活性化をきたしエンテカビルの投与を開始した。既にAMLは再発しており、エンテカビルの投与によりHBV-DNA量は減少したが、ご本人に再移植の意思なく、原疾患のため状態悪化し死亡された。

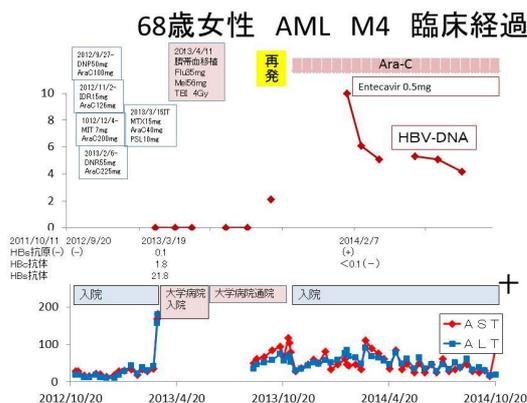


図4. 臨床経過

当院で最近核酸アナログ製剤が投与開始された例をリストアップし、血液内科が主治医の症例を抽出。初診時にHBs抗原陰性のHBV再活性化症例を3例見出すことができた。1例は前述した臍帯血移植を行った例。他の2例は、当院で悪性リンパ腫に対してリツキシマブとステロイドを含む治療が行われた症例であった。

## HBV-DNA測定値の一括管理

HBV-DNAの定期測定結果の一元管理をH26年5月より開始している。具体的には2012年度に当院血液内科に入院した症例の中で、HBs抗原陽性2名、HBcまたはHBs抗体陽性の17例、合計19名を登録し、その後のHBV-DNA測定値を毎月集計し一括管理し追跡調査した。担当の医師事務補助者が、毎月、月初めに前月分のHBV-DNAの検査結果をエクセルの表に入力し、私と血液内科医長に院内メールで報告。検査結果を血液内科各医師が確認して、症例と照らし合わせている。このシステムが有用なのは、血液内科医師の反応次第と思っていたが、H26年8月より血液内科医長より自発的に、医師事務補助者の追跡リストに症例の追加登録が行われた。このことから、私たちの提唱したHBV-DNAの一元管理が有用と認識され、血液内科医師の診療に役立っていると考えている。

当院では、今年11月に電子カルテ導入が予定されている。ICTを活用した取り組みを当院でも導入するように働きかけていきたい。それまでは、職員への啓発と、測定状況の把握と検査値の一括管理に努めていくことが必要と考えられる。

## C. 研究結果

HBV再活性化の予防をめざした当院での取り組みを報告した。

1. 2014年一年間に行った、医師に対する啓発活動、HBc抗体の院内検査の導入により、血液疾患症例におけるHBcまたはHBs抗体の検査実施率は、前期2012年度と比べて後期2014年では悪性リンパ腫で83%から92%まで向上した。

2. 前期2012年度との後期2014年の結果の集計より、当院血液内科入院患者におけるHBs抗原陽性率は1.5-2.6%、HBc抗体またはHBs抗体陽性率は18.7-26.8%であった。悪

性リンパ腫と特発性血小板減少性紫斑病（ITP）でHBVマーカーの陽性率が高い傾向にあった。

3. 当院で過去に、De novo肝炎で重症化・劇症化した造血幹細胞移植後の症例を経験し、核酸アナログを使用したのが救命困難であった。最近も、臍帯血移植を行った症例でHBV再活性化をした1例を経験し、更にリツキシマブとステロイドを使用した悪性リンパ腫でHBV再活性化した2症例を新たに経験した。

4. HBVマーカー陽性症例において、HBV-DNAの検査実施状況と検査値の一元管理を医師事務補助者の協力により実施している。

肝臓学会の「B型肝炎治療ガイドライン（第2版）2014年6月」では、造血幹細胞移植におけるHBV再活性化の特徴として以下の指摘がある。

HBV既往感染者の再活性化は、14～20%の頻度で見られる。同種末梢血幹細胞移植では、移植片対宿主病（graft-versus-host disease；GVHD）に対して長期間にわたりステロイドや免疫抑制剤が使用されるため再活性化のリスクが高い。造血幹細胞移植における既往感染者の再活性化の特徴は、GVHDに対する免疫抑制の影響や、免疫再構築の遅延などにより、HBV再活性化が遅れることである。移植後からHBs抗原の陽転化までの期間は、中央値 19ヶ月（6～52ヶ月）と長く、移植後は長期間のHBV-DNAモニタリングが必要である。

したがって、通常の免疫抑制・化学療法に比して長期間HBV-DNA検査の測定を継続できる体制作りが必要である。当院で開始された造血幹細胞移植の安全な実施を目指して、ガイドラインを遵守するため、HBVマーカー検査の実施状況の把握、HBV-DNA測定値の一元管理を継続し、今後も更に組織的協力体制の構築を進めていく必要があると考える。

## （文献）

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン（第2版）2014年6月
- 2) Kusumoto S et al. J Gastroenterol. 2011;46:9-16.
- 3) Kitano K et al. J Haematol. 2006 Sep; 77(3):255-8. Fulminant hepatitis after allogenic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promotor region.

## D．研究発表

なし。

## E．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**

Peg-IFN + RBV + TVR三剤療法治療とコレステロール代謝に関する研究

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

**研究要旨** C型慢性肝炎に対するPeg-IFN + RBV + TVR併用療法は非常に高い有効率が報告されている。Peg-IFN + RBV + TVR三剤療法中、TVRの効果によりコレステロール代謝は大きな影響を受けていた。TVRはHCVのprotease活性を阻害し抗ウイルス効果を持つのみならず、LDL-receptorの発現を制御することでウイルスの再感染を阻害することにより抗ウイルス効果を増強している可能性が考えられ、この反応性の違いが治療効果に大きく影響していることが示唆された。

**A . 研究目的**

NS3/4A阻害剤であるTelaprevir ( TVR ) は2011年に認可となり、現在C型慢性肝炎に対してPeg-IFN + ribavirin ( RBV ) + TVR併用療法が行われている。先行する試験の成績ではGenotype 1b症例に対して70%以上の著効率が得られており、その有用性が期待されている。C型肝炎感染肝では脂質代謝異常を来しており、この変化はC型肝炎ウイルスの増殖に深く関連している。しかし、三剤併用療法の治療経過・治療効果と脂質代謝の関連については不明な点が多く、今回治療前・治療中のコレステロール代謝の変化と治療効果への影響について検討を行った。

**B . 研究方法**

2011年12月より当院においてHCV Genotype 1b 高ウイルス群119例に対しpeg-IFN + RBV + TVR治療を行い、治療中のコレステロール値の変化と治療効果について解析を行った。肝細胞へのTVRの影響はHepG2細胞を用い、定量的RT-PCR法を用いて各種遺伝子発現を測定した。

**(倫理面への配慮)**

遺伝子多型解析においては、患者の同意の

下に行い、個人情報処理するコンピュータについては、他の一切のコンピュータと切り離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

**C . 研究結果**

Peg-IFN + RBV + TVR治療時には、治療早期より血中総コレステロール(TC)とLDLコレステロール(LDL-C)値が有意に上昇し、TC, LDL-CともTVR投与終了後改善した。治療効果との関連について検討したところ、治療前のTC値は著効群で有意に高かった。また、著効群ではTVR治療経過中のTC値が高く、治療開始前からのTCの変化量も大きかった。HepG2細胞にTVRを付加したところ、HCVの細胞への侵入に關与するLDL-receptorの発現が有意に阻害された。また脂肪酸合成酵素の発現低下も見られた。この作用は同じ第一世代プロテアーゼ阻害剤であるボセプレビルや第二世代プロテアーゼ阻害剤であるシメプレビルでは認められなかった。実際シメプレビル投与時において血清コレステロール値は有意に低下していた。

## **D . 考察**

Peg-IFN + RBV + TVR三剤療法中、TVRの効果によりコレステロール代謝は大きな影響を受けていた。TVRはHCVのprotease活性を阻害し抗ウイルス効果を持つのみならず、LDL-receptorの発現を制御することでウイルスの再感染を阻害することにより抗ウイルス効果を増強している可能性が考えられ、この反応性の違いが治療効果に大きく影響していることが示唆された。

## **E . 結論**

Peg-IFN + RBV + TPV併用療法は従来のPeg-IFN + RBV療法と比較し、副作用は多いながらもその有用性は明らかに高く、治療困難と考えられた症例においても高い著効率が期待できる。脂質代謝のコントロールは、プロテアーゼ阻害剤のみならずその他DAA製剤使用時にも治療効果に影響する重要な因子と考えられる。

## **F . 研究発表**

### **1 . 論文発表**

なし。

### **2 . 学会発表**

- 1) EASL 2014
- 2) DDW 2014
- 3) 第50回 日本肝臓学会総会
- 4) 第18回 日本肝臓学会大会

## **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**

IFNフリー治療候補のNS3およびNS5A変異について

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 地域医療連携推進部長

**研究要旨** C型肝炎に対するIFNフリー治療がgenotype 1型で始まったものの、耐性変異によって著効率に差を認めるため、治療導入前に耐性変異の保険適応外検査が必要となる。当院においてAsunaprevir・Daclatasvir併用療法を希望した46例のNS5A領域の耐性変異をInvader法で検討したところ、L31・Y93ともに変異を認めなかったのは、15例（32.6%）であったが、耐性変異弱陽性まで許容すると29例（63.0%）となった。耐性変異陰性者を加療対象とすることが望ましいものの、該当は全体の1/3にとどまるため、耐性変異弱陽性の意義を今後検討する必要がある。

研究協力者

石田 永 大阪医療センター消化器内科医長  
西尾公美子 大阪医療センター消化器内科医員

### A．背景

IFN治療難治とされたgenotype 1型に対し、2014年Asunaprevir（以下ASV）・Daclatasvir（以下DCV）の経口薬だけのIFNフリー治療が承認となった。しかし、NS5A阻害剤であるDCVがNS5A領域の遺伝子変異（Y93HおよびL31M/V）によって耐性を示すことが明らかになっている。すなわち、IFN不適格もしくは不耐容例で、Y93H変異を有すると著効率は47.6%、変異がないと95.3%、一方L31M/V変異があると50.0%、変異がないと88.1%であった。また以前のIFN治療が無効であった症例で、Y93H変異を有すると著効率は33.3%、変異がないと85.7%、一方L31M/V変異があると16.7%、変異がないと85.0%であった。肝臓学会のC型肝炎治療ガイドラインでも、ASV/DCV併用療法前には耐性変異を測定し、事前の評価を行うことが推奨されている。

### B．研究目的と方法（含、倫理面への配慮）

今回、当科でASV/DCV併用療法を希望した症例に対し行った耐性変異の結果を検討し、ASV/DCV併用療法の課題を検証した。また、実際にASV/DCV併用療法を開始している症例の反応性も検討する。

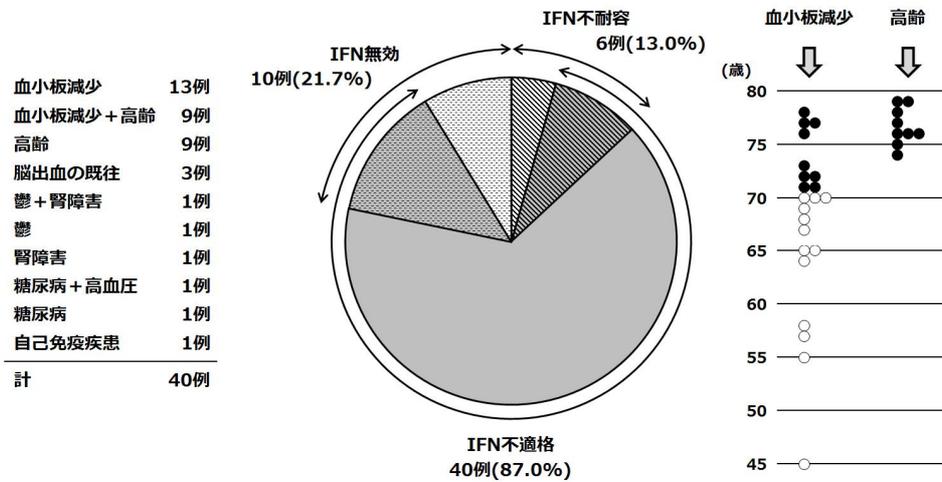
対象は当院でASV/DCV併用療法を希望し、耐性変異の検査を受けたC型慢性肝疾患46例である。耐性変異はBML社のInvader法とした。個人情報には匿名化し、管理を徹底した。

### C．研究結果

#### （1）NS3およびNS5A変異の結果

対象となった46例のうちIFN不適格は40例（87.0%）、IFN無効は10例（21.7%）、IFN不耐容は6例（13.0%）であった。IFN不適格40例のうち、6例はIFN無効、4例はIFN不耐容もあわせ持っていた。IFN不適格の詳しい内容は図1の通りで、一部の症例は複数の理由を有している、すなわち血小板減少と71歳以上の高齢が理由であった症例は9例、鬱傾向と腎障害、重症の糖尿病と高血圧の合併がそれぞれ1例ずつであった。

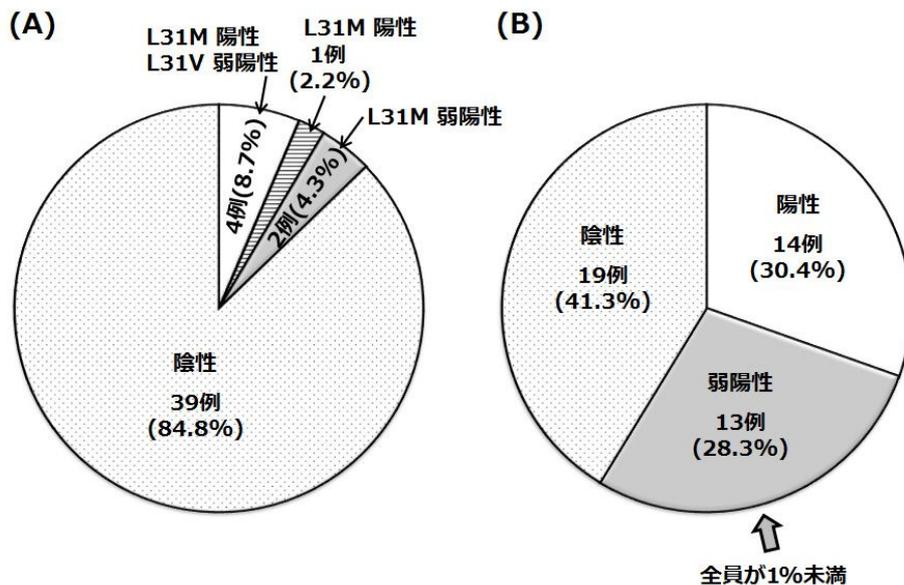
図1 . ASV/DCV併用療法を希望した症例の背景



NS5A領域L31の変異では陰性が39例(84.8%)であったのに対し、陽性の内訳はL31M陽性+L31V弱陽性が4例(8.7%)、L31Mのみ陽性が1例(2.2%)、L31Mのみ弱陽性が2例(4.3%)であった。一方、Y93H

の変異は陰性が19例(41.3%)、弱陽性が13例(28.3%)、陽性は14例(30.4%)であった。弱陽性は全例が定量で陽性クローンは1%未満という結果であった(図2)。

図2 . ASV/DCV併用療法を希望した症例のL31M/V変異(A)とY93H変異(B)



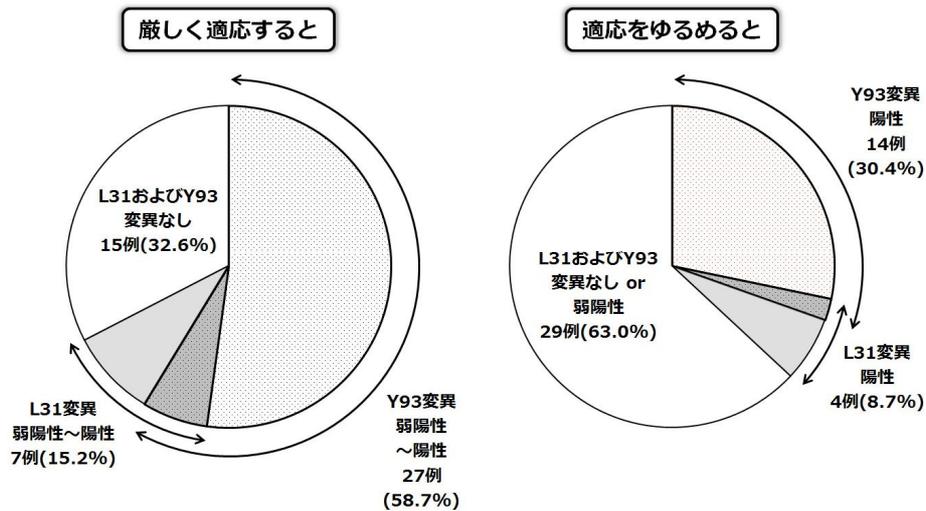
C型肝炎治療ガイドラインでもNS3領域の変異は時間経過とともに変異クローンが減少するのに対し、NS5A領域の変異は持続することが示され、NS5Aの変異をもって治療の判断をすることを推奨している。したが

ってNS5A変異の結果が治療の可否を決定する。L31およびY93変異を、ともに陰性を治療対象とするか、弱陽性まで範囲を広げるかで適応症例数が異なる。今回の検討で両者陰性は15例(32.6%)、L31変異が弱陽性+

陽性が7例（15.2%）、Y93変異が弱陽性+陽性は27例（58.7%）であった、一方で、両者が陰性+弱陽性は29例（63.0%）、L31変異

が陽性は4例（8.7%）、Y93変異が陽性は14例（30.4%）であった（両者陽性の重複を含む）（図3）。

図3 . NS5A変異の解釈によるASV/DCV適応症例の差異



NS3変異は、V36Aが2例（4.3%）、T54A/Sが6例（13.0%）、Q80Lが5例（10.9%）、R155Kが1例（2.2%）、A156Sが1例（2.2%）、D168A/E/T/Vが24例（52.2%）であった。

ASV/DCV併用療法を受けた12例の経過を示す（図4）。全例6週目までにHCV-RNAが陰性化していた。中止1例の経過を図5に示す。3週目にHCV-RNAが陰性化したのが、grade 3のAST/ALT上昇を認め、6週目でASV/DCV併用療法を中止した。現在、中止後8週経過しているが、HCV-RNA陰性を維持できている。

**(2) ASV/DCV併用療法の経過（中間報告）**

NS3およびNS5A変異検査を受け、NS5A変異陰性であった症例の中で、4週以上

図4 . ASV/DCV併用療法例の経時的HCV-RNAの経過

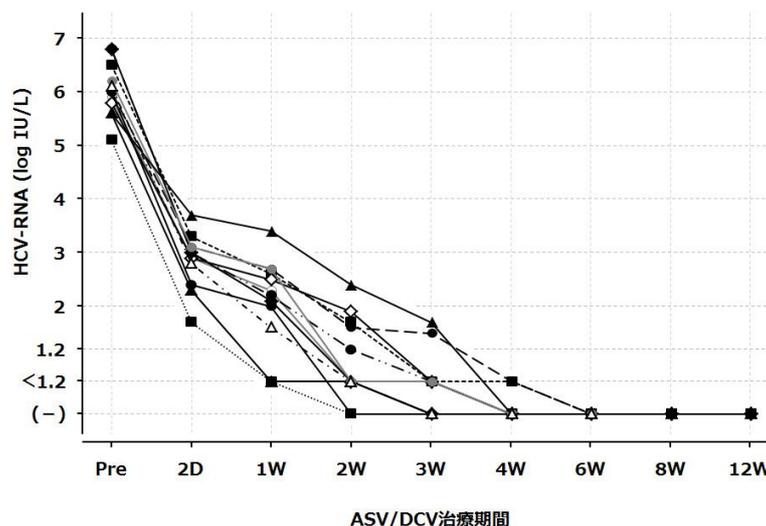
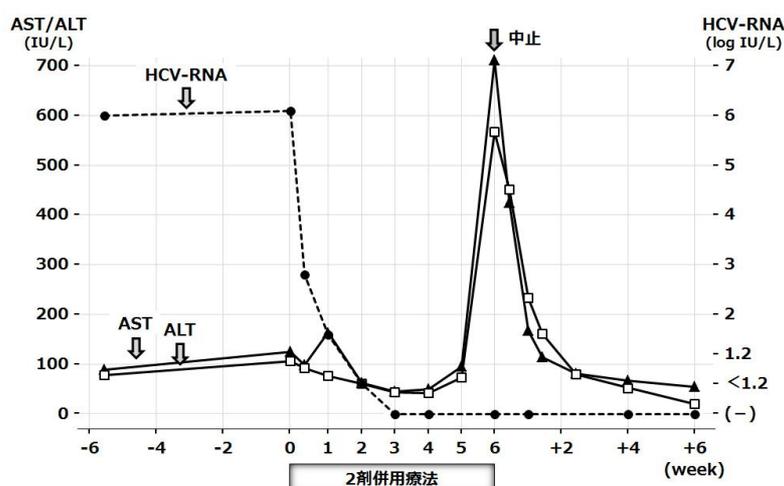


図5 . ASV/DCV併用療法中止例の臨床経過



#### D . 考察

ASV/DCV併用療法は保険適応外検査の事前チェックが推奨されるという特異な治療法である。また、変異の程度、すなわち弱陽性の取扱いも一定の見解がない。この状況の中では、多数の症例集積による情報発信が重要と考える。

また安全性に関しても、治験のデータだけでは不足感が否めない。今後の検討を待ちたい。

#### E . 結論

NS5A変異の結果をもとに陰性のみでASV/DCV併用療法の対象を決めると全体の約1/3、弱陽性まで含めると全体の約2/3が治療推奨に該当した。弱陽性症例の多数例での治療効果を今後集積していく必要があると思われる。またgrade 3のAST/ALT上昇で6週目で中止した症例を1例経験したが、この症例を含めNS5A耐性変異陰性を対象とした実臨床の治療経過は良好であった。

#### F . 研究発表

なし。

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）**  
**分担研究報告書**

当院におけるA型急性肝炎患者の臨床疫学的検討  
- 特に海外感染例について -

研究分担者 上司 裕史 国立病院機構東京病院 消化器内科医長

**研究要旨** A型急性肝炎患者44名を対象に、特に海外感染例について臨床疫学的検討を行った。国内、海外感染例はそれぞれ34名（80%）、9名（20%）であった。年代ごとの患者数は、1990-1995年は27名であったが、その後激減し、2011-2014年には3名となった。これは国内感染例の減少によるものであり、海外感染例は少数ながらどの年代にも変わらずみられた。Genotypeは、国内感染の33名はすべてIA型であったが、海外感染の9名は3名がIA型以外（IB型：1名、IIIA型：2名）であり、両者の間にはGenotypeに明らかな差がみられた（ $P<0.01$ ）。また、海外感染例のIA型ウイルスは、日本土着と考えられるウイルスのクラスターから外れていた。海外感染の9名のうち、7名は東南アジアでの感染であった。また、4名は現地で発症し急遽帰国したものであった。結論：国内感染例の減少により、A型肝炎ウイルス浸淫地域、特に東南アジアへの旅行者に対する感染対策の重要性が相対的に増していた。また、Genotypeの測定、および分枝系統解析は、感染地域の確認に有用であった。

**A . 研究目的**

A型急性肝炎は、A型肝炎ウイルス（HAV）に汚染された水、魚介類、生鮮野菜などを、加熱せずに摂取することで発症する肝炎である。近年、国内の衛生環境の整備により患者数は減少しているが、海外感染例の実態は明らかではない。

今回、我々は当院で経験したA型急性肝炎患者を対象として、特に海外感染例の臨床疫学的検討を行った。

**B . 研究方法**

1990年1月から2014年12月までに、当院を受診したA型急性肝炎患者のうち、保存血清からGenotypeが測定できた44例が対象である。国内感染例が35名（80%）、海外感染例が9名（20%）であった。性別は男性が21名

（48%）、女性が23名（52%）で、年齢は、 $37.9 \pm 12.3$ 歳（mean  $\pm$  S.D.）（18-68歳）で、発生年は $1996.1 \pm 5.6$ 年（1990-1992）であった。GenotypeはIAが40名（91%）、IIIAが2名（5%）、IBが1名（2%）、検出できなかったものが1名（2%）であった。

**C . 研究結果**

国内外感染別のA型急性肝炎の発生動向  
発生患者数は、1990-1995年は27名（国内感染、海外感染：24名、3名）、1996-2000年は8名（6名、2名）、2001-2005年は5名（4名、1名）、2006-2010年は1名（1名、0名）、2011-2014年は3名（0名、3名）であった。患者数は激減しているが、これは国内感染例の減少によるものであった。一方、海外感染例は少数ながらどの年代にもみられ、2011

年以降に発生した3名はすべて海外感染例であった。

Genotypeおよび遺伝子系統樹と国内外感染

国内感染例は検出できなかった1名を除く33名すべてがGenotype I A HAVに感染していたが、海外感染例は6名がGenotype I A、2名がIII A、1名がI Bであり、国内外感染例の間には明らかなGenotypeの差がみられた ( $P < 0.01$ )。また遺伝子系統解析では、海外感染6例のI A型ウイルスは、日本土着と考えられるI A型ウイルスのクラスターから外れていた。

海外感染例

9名中、7名が東南アジアでの、2名がオセアニアでの感染であった。問診がとられていた6名中2名に牡蠣の生食歴があった。5名は帰国後に発症、4名は現地で発症後、速やかに帰国したものであった。

#### D . 考察

近年、A型急性肝炎の発生は減少しているが、今回の検討でもそれが確認された。ただしこれは国内感染例の減少によるものであり、海外感染例は少数ではあるものの、以前と変わらずみられていることが示された。HAV浸淫地域、特に東南アジアへの旅行者に対する感染対策の重要性が相対的に増している。現地での魚介類の生食を避けること、さらにはワクチン接種が勧められる。

海外感染例の約半数は現地で発症し、その後慌ただしく帰国していた。日本から遠く離れた見知らぬ土地で、必ずしも信頼しきれない医療を受けている患者の不安は計り知れない。急性肝炎に限らず、海外での急病患者に対する支援体制の充実が望まれる。

Genotypeの検討では、海外感染例では明らかにI A型以外が多く、I A型であっても日本土着と考えられるクラスターからは外れており、海外感染を証明する結果であった。

しかしながら、近年、従来日本に常在しておらず、海外から持ち込まれたと思われる株の国内流行が報告されており、注意を要する。

#### E . 結論

A型急性肝炎の発生は、国内感染例の減少により激減した。しかし海外感染例は少数ながら以前と変わらずみられており、東南アジアなどのHAV浸淫地域への旅行者に対する感染対策の重要性が相対的に増している。Genotypeの測定、および分子系統解析は、感染地域の確認に有用である。

謝辞：HAVの遺伝子解析をして頂いた、自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門、岡本宏明教授に深謝いたします。

#### 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**

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科科長

**研究要旨** daclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法は、genotype 1bのHCV慢性感染患者でIFN不適格/不対応症例、IFN無効症例に対し治療適応となり、高い治癒率が期待される。当院における初期治療成績について検討したので報告する。

**【方法】**対象は当院にて経口2剤併用療法を導入し、4週目HCV-RNA効果判定可能であった93例である。患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。

**【結果】**

**患者背景：**

観察期間の中央値は11ヶ月であった。年齢中央値は71歳（41-81）、性別は男性30人（28%）と女性が多く認められた。IL28 genotypeはNon-TT 29人（31%）、肝硬変患者は16人（18%）、前治療あり患者は67人（69%）、前治療無効症例は23人（33%）、HCC治療歴ありは15人（16%）であった。

HCV耐性変異判定はインベーター法にて測定し、耐性変異はY93Hは15人（16%）、L31Mは5人（5.4%）、Y93H+L31Mは1人（1%）、D168は2人（2%）に認められた。

**ウイルス学的反応性：**

治療開始後のHCV-RNA陰性率は、4W-83.3%、8W-98.2%、12W-95.2%、16W-100%であった。

耐性関連変異検出患者（n=21）の経過は、8週目の効果判定可能な者は、治療開始後8週目に再燃をきたした1例を除いて全例HCV-RNA陰性であった。4週目効果判定可能な者は1例を除いてHCV-RNA陰性が得られている。

**安全性の検討：**

グレード1, 2の軽微な有害事象は、肝機能障害14人（15%）、発熱4人（4.3%）、鼻咽頭炎4人（4.3%）、頭痛4人（4.3%）、下痢2人（2.1%）、掻痒感、蕁麻疹2人（2.1%）、脱毛1人（1%）が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人（1%）に認められた。

肝機能障害出現患者（n=15）は、投与開始3週目から肝機能障害が出現し、6週から8週に多く認められた。また経過中好酸球増加を認める症例が66%に認められた。

**【まとめ】**

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績を報告した。

研究協力者

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター

## A . 研究目的

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績。

## B . 研究方法

対象は当院にて経口2剤併用療法を導入し、4週目HCV-RNA効果判定可能であった93例である。患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。

## C . 研究結果

(1) 患者背景：

観察期間の中央値は11ヶ月であった。年齢中央値は71歳(41-81)、性別は男性30人(28%)と女性が多く認められた。IL28 genotypeはNon-TT 29人(31%)、肝硬変患者は16人(18%)、前治療あり患者は67人(69%)、前治療無効症例は23人(33%)、HCC治療歴ありは15人(16%)であった(表1)。

表1. 当院におけるインターフェロンフリー治療開始患者

N=93	
観察期間, -Median, -Range	11W(4-18W)
年齢(歳)	
-Median, -Range	71(41-85)
男性, n(%)	30(28%)
IL28 genotype, n(%)	
Non-TT	29(31%)
TT	64(69%)
HCV RNA, Mean log <sub>10</sub> IU/ml ± SD	5.94 ± 0.58
肝硬変, n(%)	16(18%)
前治療あり, n(%)	67(69%)
Response to prior therapy -null, n(%)	23(33%)
HCC治療歴あり, n(%)	15(16%)

HCV耐性変異判定はインベーター法にて測定し、耐性変異はY93Hは15人(16%)、L31Mは5人(5.4%)、Y93H+L31Mは1人(1%)、D168は2人(2%)に認められた(表2)。

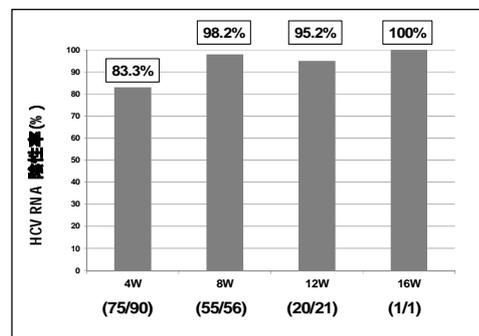
表2. 耐性関連変異検出 (n=21)

Y93H, n (%)	15 (16%)	Y > H 3 Y = H 8 Y < H 1 Y << H 1 Mutant(H) 1
L31M, n (%)	5 (5.4%)	L > M 2 L = M 2 Mutant(M) 1
Y93H+L31M, n(%)	1(1%)	Y = H, L > M
D168, n(%)	2 (2%)	D = V 2

(2) ウイルス学的反応性：

治療開始後のHCV-RNA陰性率は、4W-83.3%、8W-98.2%、12W-95.2%、16W-100%であった(図1)。

図1. ウイルス学的効果 (n=93)



耐性関連変異検出患者(n=21)の経過は、8週目の効果判定可能な者は、治療開始後8週目に再燃をきたした1例を除いて全例HCV-RNA陰性であった。4週目効果判定可能な者は1例を除いてHCV-RNA陰性が得られている(表3)。

表3. 耐性関連変異検出患者(n=21)

性別	年齢	Y93H	L31M	D168	IL28B	IFN療法	HCV RNA 効果判定	4W	8W	12W
M	70	wild(Y)	Mutant(M)	wild(D)	T/T	+	6.7	(-)	6.3	6.7
F	83	wild(Y)	Mix(L=M)	wild(D)	T/T	-	6.2	(-)	(-)	(-)
M	63	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	<1.2+	(-)	(-)
F	80	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/G	-	6.0	(-)	(-)	(-)
F	81	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)
M	77	Mutant(H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)
F	75	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	-	6.1	<1.2+	(-)	(-)
F	73	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.2	<1.2+	(-)	(-)
M	75	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)
M	79	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/G	-	5.1	(-)	(-)	(-)
M	73	Mutant(H)	wild(L)	wild(D)	T/G	+	6.7	(-)	(-)	(-)
M	67	wild(Y)	Mix(L=M)	wild(D)	T/G	+	6.4	<1.2+	(-)	(-)
M	62	Mix(Y<+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	-	6.8	(-)	(-)	(-)
M	82	wild(Y)	Mix(L=H)	wild(D)	T/T	-	5.3	(+)	(+)	(+)
F	81	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/G	+	6.0	(-)	(-)	(-)
F	85	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.7	(-)	(-)	(-)
F	85	Mix(Y+H)	Mix(L=H)	wild(D)	T/T	-	5.7	(-)	(-)	(-)
M	80	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	5.8	(-)	(-)	(-)
M	76	Mix(Y+H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	5.5	(-)	(-)	(-)
F	72	wild(Y)	wild(L)	Mix(D=V)	T/G	+	6.6	(-)	(-)	(-)
F	76	wild(Y)	wild(L)	Mix(D=V)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)

### (3) 安全性の検討：

グレード1, 2の軽微な有害事象は、肝機能障害14人(15%)、発熱4人(4.3%)、鼻咽頭炎4人(4.3%)、頭痛4人(4.3%)、下痢2人(2.1%)、掻痒感、蕁麻疹2人(2.1%)、脱毛1人(1%)が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人(1%)に認められた(表4)。

表4. 有害事象

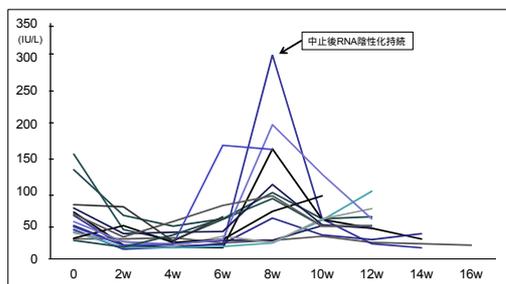
有害事象	グレード1,2, n(%)	グレード3, n(%)
肝機能障害	14 (15%)	1 (1%)
発熱	4 (4.3%)	-
鼻咽頭炎	4 (4.3%)	-
頭痛	4 (4.3%)	-
下痢	2 (2.1%)	-
掻痒感、蕁麻疹	2 (2.1%)	-
脱毛	1 (1%)	-

肝機能障害出現患者(n=15)は、投与開始3週目から肝機能障害が出現し、6週から8週に多く認められた。また経過中好酸球増加を認める症例が66%に認められた(表5, 図2)。

表5. 肝機能障害出現患者(n=15)

性別	年齢	体重 (kg)	肝臓病	IL28B	Y93H	L31M	D163	トランスアミナーゼ	トランスアミナーゼ	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Eosil(%) 最大値
F	73	38	CH	T/G	wild	wild	wild	3W	12W	76	41	9.1
F	77	57	Lc	T/G	wild	wild	wild	8W	8W	379	303	8.0
M	64	58	CH	T/G	wild	wild	wild	9W	15W	120	112	8.0
F	63	43	CH	T/T	wild	wild	wild	8w	9W	164	139	2.0
M	66	63	Lc	T/T	wild	wild	wild	8W	11W	90	73	17.3
F	69	62	CH	T/T	wild	wild	wild	8W	8W	46	61	14.2
F	65	56	CH	T/T	wild	wild	wild	11W	13W	69	101	3.7
M	64	50	CH	T/T	wild	wild	wild	9W	9W	51	60	2.4
F	70	43	CH	T/T	wild	wild	wild	6W	11W	75	94	16.9
M	60	73	CH	G/G	wild	wild	wild	7W	7W	139	200	4.6
M	62	73	CH	G/G	wild	wild	wild	6W	6W	89	111	6.6
F	83	42	CH	T/T	wild	wild	wild	4w	5W	80	54	34.2
F	78	54	CH	T/G	wild	wild	wild	6W	6W	182	169	9.2
M	76	43	CH	T/T	Mix(γ+H)	wild	wild	6W	6W	55	61	0.5
F	66	69	CH	T/T	wild	wild	wild	2W	2W	86	93	5.4

図2. 肝機能障害出現患者 ALT経過(n=15)



### D. 考察

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の開始患者背景は女性が多く、肝硬変患者が18%、耐性変異は開始患者中24%に認められた。

観察期間の中央値が11ヶ月ではあるがHCV-RNA陰性化は良好に得られている。

有害事象もグレード1, 2の軽微なものであった。

### E. 結論

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績を報告した。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Yokoyama S, Kawakami Y, Imamura M, Hayes CN, Kohno H, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Takahashi S, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K. Effect of prolonged administration of pegylated interferon/ribavirin therapy in genotypes 2a and 2b: Propensity score-matched analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug 5. doi: 10.1111/jgh.12706. [Epub ahead of print]

#### 2. 学会発表

1) 河野博孝, 保田和毅, 山下 賢, 山口敏紀, 山口 厚, 桑井寿雄, 高野弘嗣. 当院におけるtelaprevir+peginterferon+ribavirin 3剤併用療法の治療成績. 第18回日本肝臓学会大会

### 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**

当科外来において核酸アナログ製剤にて加療中のB型慢性肝炎患者における  
HBs抗原定量とHBcr抗原量との関係について

研究分担者 脇岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 統括診療部長

**研究要旨** B型慢性肝炎の病態の研究及び治療法の進歩により、HBs抗原量とHBcr抗原量は、肝細胞内のHBV（cccDNA）の活動性を反映し、核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患者の治療効果判定・予測に重要な指標と考えられ最近注目されている。大阪南医療センター消化器科において核酸アナログ製剤にて加療中のB型慢性肝炎患者108例（男性62例、genotype C 89例、治療開始年齢56.6才）におけるHBs抗原量とHBcr抗原量との関係について検討しその臨床的意義につき評価した。HBs抗原量とHBcr抗原量との間には明らかな相関関係は認められず、HBs抗原量はHBcr抗原3.0 LogU/ml未満の症例においても陰性から1000 IU/ml以上まで幅広く分布していた。また、シスメックス社製のHISCL HBsAg陰性の症例では、より高感度とされる富士レビオ社製のルミパルスHBsAg-HQで再測定しても陰性であったが、HBcr抗原を測定してみると3.0 LogU/ml以上を示す症例が認められた。HBcr抗原の測定感度の改善が必要ではないかと思われた。B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の最終目標としてHBs抗原陰性化が明示されているが、HBs抗原陰性かつHBcr抗原3.0 LogU/ml以上の症例が存在しこのような症例に対する治療方針を確立する必要がある。B型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法は、HBVDNA量、ALTを低下させ、肝線維化を改善させるなど有益であるが、中止による再燃リスクが低リスクと判定されたのは16.7%に過ぎず、より高いHBs抗原陰性化率が得られる治療法の開発が望まれる。HBs抗原量80 IU/ml未満の症例の検討から、症例を選べば核酸アナログ製剤を長期投与することでHBs抗原陰性化が達成できる可能性が示唆された。

**研究協力者**

佐藤康子 国立病院機構大阪南医療センター  
臨床検査科 医化学主任  
渡邊清司 国立病院機構大阪南医療センター  
臨床検査技師長

2000年11月に核酸アナログ製剤のLamivudine（LAM）が保険適応となり導入された。その後、2004年12月にAdefovir（ADV）、2006年9月にEntecavir（ETV）が導入されB型慢性肝炎患者の予後・QOLは飛躍的に改善してきたといえる。さらに、Tenofovir（TDF）が2014年3月にB型慢性肝炎治療薬として承認され、治療選択肢が今後拡大するものと期待されている。

**A．背景・目的**

B型慢性肝炎の治療薬として、1985年にインターフェロン療法が認可され、14年前の

HBs抗原は、HBcr抗原とともに、HBV感染肝細胞核内に存在するcccDNAから作成されるmRNAから合成される産物であり、progenomicRNAから逆転写酵素により作成

されることから核酸アナログ製剤の直接の影響を受けるHBVDNA量と違って、肝細胞内のHBVの活動性、cccDNA量を反映すると考えられている<sup>1)</sup>(図1)。

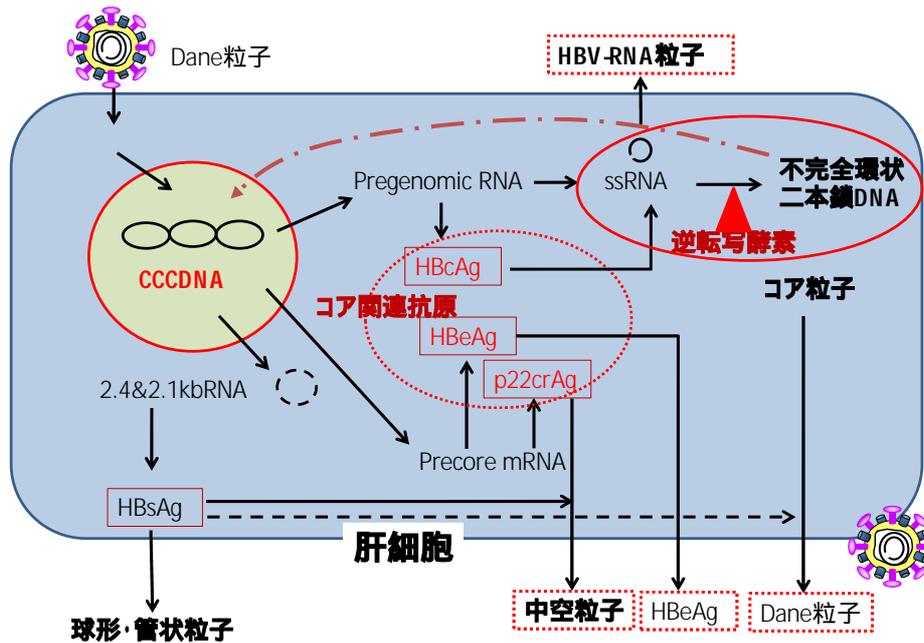


図1. B型肝炎ウイルスの感染・増殖

松本ら<sup>2)</sup>は、核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患者でHBe抗原陰性かつ血中HBVDNAが検出感度以下の場合に、核酸アナログ製剤を中止した際の再燃リスクを中止時のHBs抗原量 (<80, 80 <800, 800 IU/ml)とHBcr抗原量(<3.0, 3.0 <4.0, 4.0 logU/ml)でスコア化し、予測することが可能であると報告している。日本肝臓病学会のB型肝炎治療ガイドラインにおいても、このスコアリングシステムが採用されている。

このような状況下において、HBs抗原の測定は、HBs抗体やHBe抗体の測定と組合わせて、HBVへの感染状況を判定したり、B型肝炎治療のエンドポイントであるHBs抗原の陰性化を確認するための定性的な役割だけでなく、HBcr抗原定量とともにB型肝炎治療の効果判定や効果予測に有用なマーカーとして近年注目されている。

我々も、B型慢性肝炎患者の診療において、

その治療効果・予後予測の為、HBs抗原量及びHBcr抗原量の変化を重要視し、定期的に測定してきた。

今回は、当科外来において核酸アナログ製剤にて加療中のB型慢性肝炎患者におけるHBs抗原定量とHBcr抗原量との関係について検討しその臨床的意義につき評価することとした。

## B. 研究方法

大阪南医療センター消化器科外来において2014年末時点で核酸アナログ製剤を用いて治療しているB型慢性肝炎患者を対象に、性別、HBV genotype、核酸アナログ療法開始年齢、投与核酸アナログの種類、その投与期間、治療開始時のALT, PLT, HBe抗原、HBVDNA量、調査時直近のALT, PLT, HBe抗原、HBVDNA量、HBs抗原量、HBcr抗原量につき検討した。HBs抗原量は、シスメック社製のHISCL HBsAg (HISCL)にて、

HBcr抗原量は、富士レピオ社製のルミパルス HBcrAgを用いて測定した。また、HISCL HBsAgで測定したHBs抗原量が80 IU/ml未満であった症例に対しては、富士レピオ社製ルミパルスHBsAg-HQ (HQ) でのHBs抗原量の外注測定を追加した。

### C. 研究結果

大阪南医療センター消化器科外来において2014年末時点で核酸アナログ製剤を用いて治療しているB型慢性肝炎患者は108例であり、男性が62例57.4%と男性がやや多かった(表1)。

表1. 患者背景

	性別 (M:F)	62:46
	治療開始年齢	56.6 ± 12.9 (58.5)
	genotype (A : B : C : D : 判定保留)	2 : 6 : 89 : 1 : 4
	治療法 (LAM ; LAM+ADV : ETV)	11 : 20 : 77
治療期間 (W)	総投与期間	332 ± 194 (312)
	LAM 単独	553 ± 97
	ADV併用までのLAM	220 ± 157
	ADV併用期間	393 ± 150
治療開始時	ETV単独	232 ± 126
	ALT (IU/L)	204 ± 268 (91)
	PLT (x10 <sup>4</sup> /μl)	14.3 ± 6.0 (13.7)
	HBeAg (+ : -)	48 : 55
直近	HBVDNA (log copies/ml)	6.3 ± 1.6
	ALT (IU/L)	24 ± 16 (20)
	PLT (x10 <sup>4</sup> /μl)	15.2 ± 5.2 (15.2)
	HBeAg (+ : -)	16 : 92
	HBVDNA (<2.1 : ~3 : ~4 : 4~)	99 : 3 : 4 : 2
	HBsAg( 0 : ~80 : ~800 : 800~ IU/ml)	8 : 17 : 37 : 46
	HBcrAg( ~3 : ~4 : 4~ Log U/ml)	29 : 29 : 40

( ) 中間値

HBV genotypeはAが2例、B 6例、C 89例、D 1例、判定保留 4例と、genotype Cが87.3%を占めていた。判定保留症例には、genotype評価時に既にHBs抗原量が少なかった症例が含まれている。核酸アナログ療法開始年齢は、56.6 ± 12.9才で中間値は58.5才であり、20代3例、30代9例と若年者は少なかった。投与されていた核酸アナログ製剤は、LAM単独が11例で投与期間は553 ± 97Wで、LAM・ADV併用は20例 (ETV耐性後1例を含む) でADV併用までのLAM単独投与期間が220 ± 157W、ADV併用期間が393 ± 150Wであったのに対してETV投与症例は77例と71.2%を占め、その投与期間は232 ± 126WとLAM単独、LAM/ADV併用に比し短かった。治療開始時のALTは204 ± 268 IU/L、PLT 14.3 ± 6.0万/μl、HBe抗原陽性は48例で46.7%、HBVDNA量は6.3 ± 1.6 log

copies/mlであった。一方、2014年末直近のALTは24 ± 16 IU/Lと著明に改善し30 IU/L以下が81例であった。PLTは15.2 ± 5.2万/μlと治療開始時に比し優位 (P<0.05) に増加していた。HBe抗原陽性は16例で32例 (67%) においてHBe抗原陰性化が認められ、HBe抗原陰性は92例であった。HBVDNA量は、99例91.7%で測定感度以下にまで低下し、治療開始1年以上経過した症例で4 log copies/ml以上を示した症例は見られなかった。HBs抗原は80 IU/ml未満が25例でその内8例 (7.4%) で陰性化が達成されていた。80 IU/ml以上800 IU/ml未満が37例で、800 IU/ml以上は46例 42.6%であった。HBcr抗原は3.0 LogU/ml未満が29例、3.0 LogU/ml以上4.0 LogU/ml未満が29例、4.0 LogU/ml以上は40例40.8%であった。

松本ら<sup>2)</sup>の核酸アナログ製剤を中止した際の再燃リスク予測の為のスコアに従い、当院消化器科外来で核酸アナログ製剤を用いた治療実施中のB型慢性肝炎患者でHBe抗原陰性かつ血中HBVDNAが測定感度以下の78症例につき、HBs抗原量とHBcr抗原量の分布をみると(表2) 総スコア0の低リスク群に属するHBcr抗原3.0 LogU/ml未満かつHBs抗原80 IU/ml未満の症例はHBs抗原陰性の5例を含む13例16.7%であった。1~2の中スコア群は38例であったが、この中にはHBs抗原陰性例3例が含まれていた。3~4の高リスク群は27例34.6%であり、3分の1以上の症例で治療の継続が強く推奨された。

表2. 核酸アナログ療法中でHBeAg(-) かつHBVDNA量 2.1 logcopies/ml未満のB型慢性肝炎患者のHBsAg量とHBcrAg量

		HBcrAg (LogU/m l)			
		<3.0	3.0	<4.0	4.0
低リスク	13 (5) 16.7%				
中リスク	38 (3) 48.7%				
高リスク	27 34.6%				
HBsAg (IU/ml)	<80	13 (5)	5 (3)	3	
	80 <800	7	16	8	
	800	7	7	12	

核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBs抗原量 (LogIU/ml) を横軸にHBcr抗原量 (LogU/ml) を縦軸にプロットし相関を見てみた (図2)。

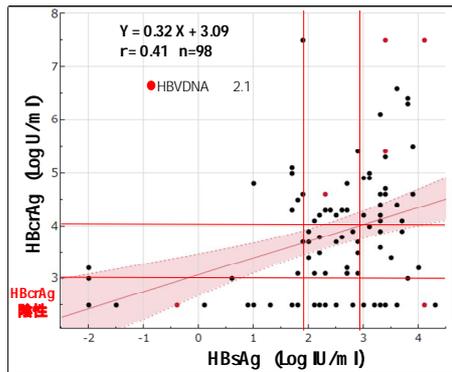


図2. 核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAgとHBcrAg

肝細胞内cccDNA量を反映するとされるHBs抗原量とHBcr抗原量であるが、2者の間には明らかな相関関係は見いだせず、HBcr抗原測定感度以下の3.0 LogU/ml未満の症例の中にはHBs抗原陰性の症例から10,000 IU/ml以上の症例まで幅広いHBs抗原量を示す症例が含まれていた。一方HBs抗原80 IU/ml (1.9 LogIU/ml) 未満の症例につき着目してみると10 IU/ml (1.0 LogIU/ml) 以上の症例では、HBcr抗原量は3.0 LogU/ml未満から7.0 LogU/ml以上まで幅広く分布していたが、HBs抗原10 IU/ml未満の症例のほとんどでHBcr抗原量は測定感度未満または低値を示していた。

富士レビオ社製ルミパルスHBsAg-HQは、従来のHBsAg試薬と異なり検体前処理によりHBV粒子、小型球形粒子ならびに管状粒子のウィルス膜からHBs抗原を遊離させ、担体側抗体としてウィルス膜の外側に露出した抗原部位を認識する抗体 (HBs163 マウスモノクローナル抗体)の他に内側の抗原部位を認識する抗体 (HBs5c3マウスモノクローナル抗体) を使用しており、高感度にHBs抗原を検出できるとともに、変異が少ないと考えられているウィルス膜内側の抗原部位を捕捉することによりエスケ-

プ変異株等のHBs抗原もより検出しやすくとされている。

そこで、HISCL HBsAg (HISCL) で測定したHBs抗原量が80 IU/ml未満であった25症例のうち20例に対して富士レビオ社製ルミパルスHBsAg-HQ (HQ) でのHBs抗原量の外注測定を追加し、その測定値を比較検討してみた (図3)。1例でHISCL 76.34 IU/mlに対して、HQ 129.40 IU/mlと大きく乖離した症例が見られたが、HISCLとHQの測定値には良好な相関関係が認められ、この症例を除外して再検討すると極めて強い直線的な正の相関を示していた (図4)。また、HISCLにてHBs抗原陰性と判定された6例では、HQにて全例陰性であった。

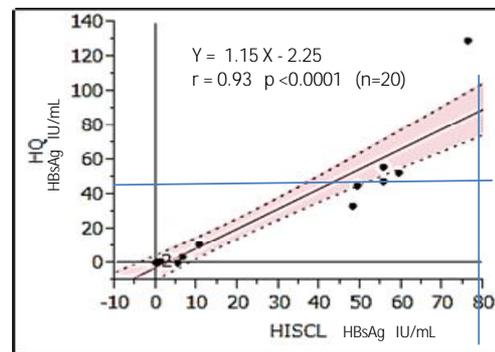


図3. 核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAg量HISCL (シスメックス社) とルミパルス HBsAg-HQ (富士レビオ) の比較

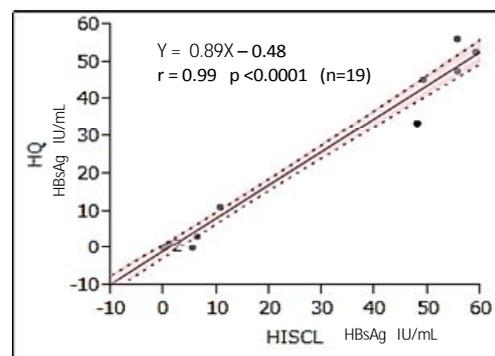


図4. 核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAg量HISCL (シスメックス社) とルミパルス HBsAg-HQ (富士レビオ) の比較

B型慢性肝炎の抗ウィルス療法長期目標はHBs抗原の消失であるが、核酸アナログ療法中にHBs抗原は漸減してくることからHBs抗原量80 IU/ml未満を達成することはHBs抗原陰性化へのmilestoneと位置付ける

ことができる。HBs抗原量が80 IU/ml未満の症例(80未満群)と80 IU/ml以上の症例(80以上群)を比較検討した(表3)。80未満群では男性が18例、女性が7例と80以上群に比して男性が多かった。核酸アナログの総投与期間は80未満群では446 ± 212Wであったのに対して80以上群では301 ± 176Wと80未満群の方が有意に長かった。治療法別では、ETV投与症例の比率が80以上群で高く、ETV単独投与群の治療期間では80未満群は80以上群より長かったが有意差は見られなかった。LAM/ADV併用投与群でADV併用期間が80未満群で有意に長かった。治療開始時のHBe抗原陰性症例が80未満群で多く、HBVDNA量は80未満群で5.5 ± 2.2 log copies/mlと80以上群の6.6 ± 1.8 log copies/mlに比して少なかった。2014年12月直近のALT、PLT値には80未満群と80以上群に有意な差は見られなかった。HBcr抗原3.0 LogU/ml未満の症例は80未満群で80以上群より多かった。

者の多くはETVで治療中であるが、初期にLAMで導入された患者の多くは、現在もLAM単独又はLAM耐性が出現したためLAM/ADV併用療法を受けている。この為、LAM単独投与症例の核酸アナログ投与期間は最短で450W、最長で716W、LAM/ADV併用投与症例では、それぞれ453W、712Wと2006年9月に認可されたETV単独投与症例の23W、589W(治験例)に比べて長かった。いずれの治療を行ってもALTはほぼ基準値内で安定し、ほとんどの症例でHBVDNA量は2.1 log copies/ml未満に抑制されており、十分な抗ウイルス効果が長期間にわたって維持されていることがわかる(表1)。長期投与症例ではPLTの改善が見られ肝線維化の改善も示唆された。一方、治療中にHBs抗原の低下も観察されており、HBs抗原量が80 IU/ml未満にまで達した症例は、HBs抗原陰性例8例を含めて25例(23.1%)であった。これらの症例では、治療継続によりHBs抗原が陰性化する可能性があると思われる。

表3. HBsAg 80IU/ml未満症例と80IU/ml以上症例の比較

	HBsAg < 80	HBsAg ≥ 80	
性別 (M:F)	18:7	43:38 *	
治療開始年齢	59.4 ± 12.4 (61.1)	55.9 ± 12.9 (66.3)	
genotype (A:B:C:D判定例数)	2:2:15:1:4	0:4:73:0:4	
治療法 (LAM/LAM+ADV/ETV)	4:0:13	6:12:63	
治療期間(W)	総投与期間	446 ± 212 (465)	301 ± 176 (272) *
	LAM 単独	599 ± 95	513 ± 88
	ADV併用までのLAM	153 ± 41	212 ± 99
	ADV併用期間	459 ± 114	349 ± 159 *
	ETV単独	283 ± 186	227 ± 116
治療開始時	ALT	218 ± 274 (82)	201 ± 270 (94)
	PLT	15.2 ± 6.5 (19.6)	14.1 ± 5.9 (14.0)
	HBeAg (+/-)	9:16	37:40 *
	HBVDNA	5.5 ± 2.2	6.6 ± 1.8 *
直近	ALT	24 ± 12 (21)	24 ± 15 (20)
	PLT	15.1 ± 3.8 (14.9)	15.3 ± 5.6 (16.6)
	HBeAg (+/-)	3:22	12:69
	HBVDNA (<2:1~3:~4:4~)	24:0:1:0	73:3:3:2
	HBsAg(O:~80:)	8:17	
	HBcrAg(~3:~4:4~)	14:5:7	15:24:34

\*: P<0.05

## D. 考察

核酸アナログ製剤のLamivudine (LAM)がB型慢性肝炎の治療薬として保険適応を受けてからはや14年の年月が経過した。その後、ADV, ETV, TDFが認可され、核酸アナログ製剤はB型慢性肝炎患者の予後改善に多大な貢献をしている。当院消化器科にて核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患

者HBs抗原量が80 IU/ml未満にまで低下している症例とそうでない症例を比較してみると(表3)80 IU/ml未満の症例では、男性、治療開始時HBe抗原陰性例が多く、治療開始時HBVDNA量が少ないことが示された。一方、投与期間はHBs抗原80IU/ml未満の症例では446Wと80 IU/ml以上群の301Wと比べて極めて長かった。核酸アナログ療法を長期継続することによってHBs抗原量が低下し、最終的にはHBs抗原陰性化を達成できる可能性が示唆された。しかし、HBs抗原が陰性化した8症例の治療法をしてみるとLAM単独 2例、ETV 6例であり、LAM/ADV併用例は見られなかった。耐性変異ウイルスが出現しているLAM/ADV併用療法を受けているHBs抗原低値の症例に対しては、HBs抗原陰性化をめざして、より強力な抗ウイルス効果が期待できるLAM/TDF又はETV/TDF併用療法への積極的な変更を試みてほしいの

ではないかと思われた。

富士レピオ社製ルミパルスHBsAg-HQは、従来のHBs抗原試薬と異なり検体前処理により、HBs抗原と結合している内因性のHBs抗体を遊離・不活化するとともにHBV粒子、小型球形粒子ならびに管状粒子のウィルス膜からHBs抗原を遊離させ、担体側抗体としてウィルス膜の外側に露出した抗原部位を認識する抗体（HBs163 マウスモノクローナル抗体）の他に内側の抗原部位を認識する抗体（HBs5c3マウスモノクローナル抗体）を使用することにより、高感度にHBs抗原を検出することができ、変異が少ないと考えられているウィルス膜内側の抗原部位を捕捉することによりエスケープ変異株等のHBs抗原もより検出しやすくとされ、HBV再活性化高リスク症例等の経過観察に有用ではないかと注目されている。シスメックス社製のHISCL HBsAgにてHBs抗原量が80 IU/ml未満を示した症例で富士レピオ社製ルミパルスHBsAg-HQでのHBs抗原量測定を追加してみると、1例でHQの方がHISCLより高値（129.40 IU/ml：76.34 IU/ml）を示した以外ほぼ同等の測定値であり、高い一致率を示した。HISCLとHQでHBs抗原測定値に乖離のみられた1例は、女性の治療開始時HBe抗原陽性、肝線維化進行症例でLAMで治療開始しその後ADVが併用されていた。その核酸アナログ製剤総投与期間は510Wと長く、治療中にHBe抗原は陰性化していた。直近のHBVDNA量は2.1 log copies/ml未満となっているがHBcr抗原は4.6 LogU/mlと高値を示していた。この症例ではHBs抗原に変異が見られていたためHISCLで低いHBs抗原量を呈したのではないかと思われる。

CLIA法で測定したHBs抗原量が、無治療で経過観察中に自然消失した症例の血清を、より高感度であるルミパルスHBsAg-HQで測定してみるとHBs抗原消失後も数か月以上陽性を示していたと報告されている<sup>3)</sup>。

我々の核酸アナログ投与症例での測定では、HISCLでHBs抗原陰性を示した症例は、HQでも陰性であった。この理由としては、HISCLがCLIA法より感度がいいとされるCLEIA法であることと、HQでの測定がHISCLでのHBs抗原陰性化が確認されてから1年以上経過していた為と思われる(表4)。今後、治療経過中にHBs抗原がHISCLで陰性化した際には、HQでの再検を実施してみる必要がある。

表4. シスメックス社HISCL HBsAg(HISCL)陰性症例における富士レピオ社ルミパルスHBsAg-HQ(HQ)でのHBsAg量

性別	治療法	Genotype	核酸アナログ製剤総投与期間	直近のHBsAg量 (IU/ml)		HBcrAg (Log U/ml)	HBsAg陰性化確認時NA製剤期間 (W)	HISCL HBsAg陰性化確認時HBsAg-HQ測定までの期間(W)	
				HISCL	HQ				
1	M	LAM	C	55.4	0.00	<0.0050	<3.0	301	212
2	M	LAM	C	49.6	0.00	<0.0050	<3.0	469	59
3	F	ETV	C	39.0	0.00	<0.0050	3	235	220
4	F	ETV	C	52.4	0.00	<0.0050	3.2	453	137
5	M	ETV	判定保留	63.8	0.00	<0.0050	<3.0	180	247
6	M	ETV	Ae	75.1	0.00	<0.0050	<3.0	36	201

HBs抗原とHBcr抗原は、HBV感染肝細胞核内に存在するcccDNAから作成されるmRNAから合成される産物であり、逆転写酵素阻害薬である核酸アナログ製剤の直接の影響を受けるHBVDNA量と違って、肝細胞内のHBV (cccDNA) の活動性を反映すると考えられている(図1)。しかし、HBs抗原量(LogIU/ml)を横軸に、HBcr抗原量(LogU/ml)を縦軸にプロットしてみると(図2)、HBs抗原とHBcr抗原には明らかな相関性は見られず、HBcr抗原が3.0 LogU/ml未満の症例の中にはHBs抗原陰性のものから1000 IU/ml以上の高値を示すものまで認められた。HBcr抗原の測定感度の向上が望まれる。一方、HBs抗原80 IU/ml未満の症例においてもHBcr抗原は様々な値を示していたが、HBs抗原量が10 IU/ml未満の症例に限ればHBcr抗原はほとんどの症例で3.0 LogU/ml未満であった。肝細胞内のcccDNA量が極めて減少してくるのはHBs抗原が10

IU/ml未満になってからではないかと思われる。

松本ら<sup>2)</sup>の核酸アナログ製剤を中止した際の再燃リスクの予測スコアに従い、当院消化器科外来で核酸アナログ製剤を用いた治療実施中のB型慢性肝炎患者でHBe抗原陰性かつ血中HBVDNAが測定感度以下の78症例につき、HBs抗原量とHBcr抗原量の分布をみると(表2)、核酸アナログ製剤中止後の再燃リスクが低い症例はHBs抗原陰性例5例を含めても13例、16.7%であり、多くの症例で核酸アナログ製剤の中止が困難であることがわかる。より高いHBs抗原陰性化率が得られる治療法の開発が望まれる。

一方、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の最終目標はHBs抗原の陰性化であると日本肝臓学会の治療ガイドラインにも明記されているが、HBs抗原陰性症例8例中3例でHBcr抗原が3.0 LogU/ml以上であった。このような症例に対して当院では、核酸アナログ製剤を中止せず、継続投与することとし、最終目標をHBs抗原陰性かつHBcr抗原3.0 LogU/ml未満に設定している。B型慢性肝炎治療におけるHBcr抗原の重要性が高まれば、最終治療目標も再検討されるようになるのかもしれない。

## E . 結論

HBs抗原とHBcr抗原は、肝細胞内のHBV (cccDNA) の活動性を反映し、核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患者の治療効果判定に重要な指標と考えられているが、相関関係は認められず、HBs抗原量はHBcr抗原3.0 LogU/ml未満の症例においても陰性から1000 IU/ml以上まで幅広く分布していた。また、HBs抗原陰性の症例においてもHBcr抗原3.0 LogU/ml以上を示す症例が見られた。HBcr抗原の測定感度の改善が必要ではないかと思われる。B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の最終目標としてHBs抗

原陰性化が明示されているが、HBs抗原陰性かつHBcr抗原3.0 LogU/ml以上の症例に対する治療方針を確立する必要がある。B型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法は、HBVDNA量、ALTを低下させ、肝線維化を改善させるなど有益であるが、中止による再燃のリスクが低リスクと判定されたのは16.7%に過ぎず、より高いHBs抗原陰性化率が得られる治療法の開発が望まれる。HBs抗原80 IU/ml未満の症例の検討から、症例を選べば核酸アナログ製剤を長期投与することでHBs抗原陰性化が達成できる可能性が示唆された。

## (文献)

- 1) 田中靖人, 溝上雅史: モダンメディア 54(12); 347-352, 2008
- 2) A. Matsumoto, et al. Hepatol Res 2005; 32:173-84
- 3) N. Shinkai, et al. J. Clin. Microbiol. 2013;51: 3484-3491

## 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**

アデホビルによる腎機能障害の検討

研究分担者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科・院長  
研究協力者 山下 勉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科・医長

**研究要旨** 当院で導入されたアデホビル症例の腎機能障害について検討を行った。

**研究協力者**

木下慶亮 大分医療センター消化器内科  
梶本展明 大分医療センター消化器内科  
新関 修 大分医療センター消化器内科  
福地聡士 大分医療センター消化器内科

**A．背景と目的**

アデホビルはラミブジン耐性例に併用投与されているが、容量依存性に腎機能障害を生じることが知られている。

今回当院でアデホビルを導入した症例の腎機能障害についての検討を行った。

**B．対象**

2004年1月から2013年9月までに当院でアデホビルを導入した35例中、経過を追えている33例（表1）。

表1．対象

男性：女性	23:10
CH：LC	15:18
e抗原 陽性：陰性	16:16 (n=32)
年齢	57.7±9.5
HBV-DNA(リアルタイムPCR)	5.6±2.0 logcopies/ml
投与期間(日)	1843.1±1103.8
ラミブジン内服からアデホビル投与までの期間(日)	1382.2±823.0
変異株 YIDD:YVDD:混合	11:13:1 (n=25)

**C．研究結果**

導入時よりもeGFRが20%以上低下した症例を腎機能障害ありとした場合、腎機能障害ありは33例中12例の36.3%であった。また、経過中に一度でもeGFR<50となった症例を腎機能障害ありとした場合、腎機能障害ありは33例中15例の45.5%であった（図1）。

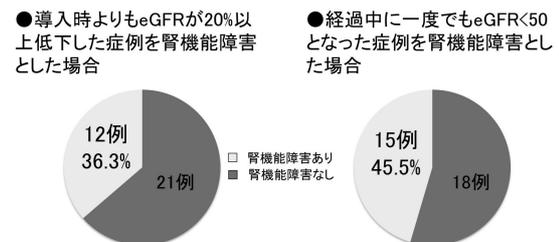


図1．アデホビルによる腎機能障害の頻度

経過中に一度でもeGFR<50となった症例を腎機能障害ありとした場合に、アデホビルによる腎機能障害に関与する因子を検討したところ、単変量解析で有意差を認めたものは、導入時の年齢、ALT、eGFR、背景肝であった（表2）。腎機能障害がある症例で、年齢が高く、導入時のALTが高値、導入時のeGFRが低値、背景肝で肝硬変が多いという結果であった。

表2．アデホビルによる腎機能障害に関する因子(単変量解析)

	腎機能障害なし (n=18)	腎機能障害あり (n=15)	p
年齢	53.6±8.5	62.6±8.4	0.003
性(M/F)	14/4	9/6	0.268
T-Bil	0.94±1.0	2.0±2.9	0.089
ALB	4.2±0.6	3.7±0.7	0.056
ALT	62.3±47.0	196.1±279.6	0.032
Cr	0.76±0.16	0.87±0.20	0.069
eGFR	81.3±12.4	63.9±13.4	0.0002
血小板	13.8±5.2	13.0±5.7	0.648
HBVDNA	5.3±2.0	5.9±1.9	0.380
背景肝(CH/LC)	11/7	4/11	0.045

多変量解析を行うと、残ったのは導入時のALTとeGFRであった(表3)。

表3．アデホビルによる腎機能障害に関する因子(多変量解析)

	腎機能障害なし (n=18)	腎機能障害あり (n=15)	p
年齢	53.6±8.5	62.6±8.4	0.113
ALT	62.3±47.0	196.1±279.6	0.010
eGFR	81.3±12.4	63.9±13.4	0.004
背景肝(CH/LC)	11/7	4/11	0.225

腎機能障害によりアデホビルが減量された症例は9例で、2011年以前には減量症例はなく、2011年から減量症例があった。2011年に1例と2014年に2例Fanconi症候群を発症した症例があった(図2)。

2011年以前に減量症例がなかったのは、投与期間の問題かもしれないが、当院で検査結果にeGFRが表示されるようになったのは2009年12月からであり、腎機能障害に気づきやすくなったために2011年以降減量症例が出てきたという可能性も考えられた。

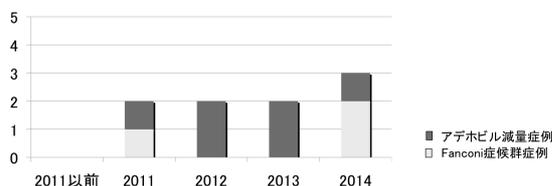


図2．アデホビルが減量された症例

腎機能障害によりアデホビルが減量された9例のうち、減量後6ヶ月以上経過が追えた6例の減量の12ヶ月前からのeGFRの経過を示す(図3)。症例①～④は減量後さらなる腎機能の増悪は認めないが、改善もしていない印象である。症例⑤は減量後比較的改善していた。

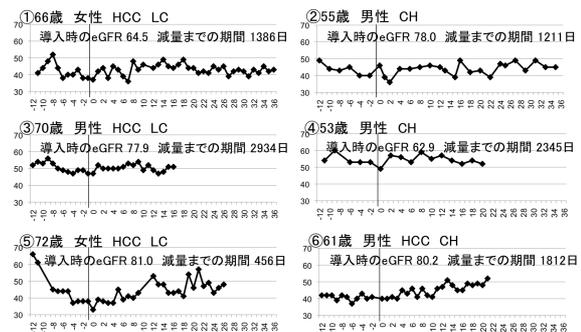


図3．アデホビル減量前後のeGFRの推移

## D．まとめ

アデホビルによる腎機能障害は33例中、eGFRが20%以上低下した症例を腎機能障害とした場合12例(36.3%)、eGFR<50となった症例を腎機能障害とした場合15例(45.5%)であった。

33例のうち3例がFanconi症候群を発症した。

アデホビルによる腎機能障害の出現に関する因子として多変量解析で有意差を認めたものは、導入時のALTとeGFRであった。

アデホビルによる腎機能障害は、減量により改善する症例も認められた。

## E．結語

アデホビル投与症例は、eGFRの推移に注意を払い、腎機能障害を認めた場合には、減量やテノホビルへの変更を検討する必要がある。

## **F . 研究発表**

### **1 . 論文発表**

なし。

### **2 . 学会発表**

1) The 11th JSH Single Topic Conference  
in Hiroshima .

2) 第104回日本消化器病学会九州支部例会

## **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**

ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療効果と  
有害事象（特に肝機能障害）の検討

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

**研究要旨** ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）併用療法は、抗ウイルス効果が高く、副作用は少ない治療法として期待されている。今回2014年12月31日までに当院で併用療法を導入したGenotype 1b C型慢性肝疾患30例について、その初期治療効果と有害事象について検討した。HCV陰性化率は、2週で7%（5/30）、4週57%（17/30）、8週96%（26/27）、12週100%（24/24）と良好であり、現在までbreakthrough症例もない。

一方、ALT 100 IU/L以上の肝機能検査異常は6例（20%）でみられ、そのうち300 IU/L以上の症例が3例であり、1例で中止、2例は休薬後減量再開している。これらの症例では、肝障害出現以前に好酸球増多がみられることから、高齢者、肝線維化進行例で好酸球増多が認められた場合には、より慎重な経過観察が必要と思われる。

**研究協力者**

野登はるか	横浜医療センター消化器内科
鈴木 大輔	横浜医療センター消化器内科
松島 昭三	横浜医療センター消化器内科
有泉 牧人	横浜医療センター薬剤科
高瀬 昌浩	横浜医療センター地域連携室

も少ないことから、高齢者や合併症を有する症例にも安全な治療法として期待されている。そこで当院での治療導入例の初期治療効果、有害事象（特に肝機能検査異常）について検討した。

**A．研究目的**

2011年11月にNS3/4プロテアーゼ阻害剤Telaprevir（TPV）が、また2013年12月にSimeprevir（SMV）が、ペグインターフェロン（PEG-IFN）とリバビリン（RBV）との3剤併用療法により保険認可となり、genotype 1型C型肝炎の治療効果が飛躍的に向上している。しかし、高齢や合併症などの理由で、3剤併用療法の適応とならない症例も少なからず存在する。一方2014年9月IFNフリーの経口薬2剤ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）併用療法が保険認可となり、治療効果が高く、副作用

**B．研究方法**

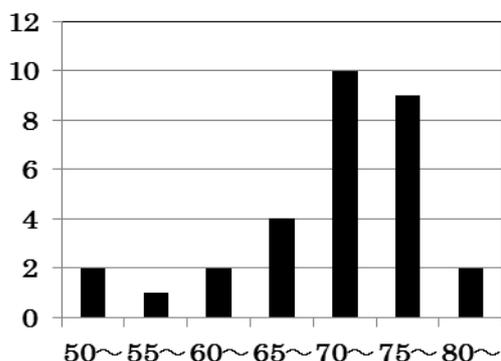
対象は2014年9月2日～12月31日までに当院でDCV+ASVの投与を開始した30例。男性12例（40%）、女性18例（60%）。年齢は53～80歳（平均年齢71.1±7.5歳）（図1）。

慢性肝炎19例、肝硬変11例。肝細胞癌（HCC）の合併、既往無し28例、HCCの治療歴あり2例（いずれも現在HCCの再発無し）。IFN不適格未治療例12例（その理由は高齢7例、血小板減少2例、精神疾患2例、心疾患1例）。IFN不耐容例3例（皮疹2例、網膜症1例）。前治療無効例15例（従来型IFN 1例、PEG-IFN+RBV 9例、TPV+PEG-IFN+RBV 4例、SMV+PEG-IFN+RBV 1例）。

全例HCV genotypeは1bでHCV RNA量は5.0～7.2(6.2±0.6)LogIU/mlである。NS5A領域の薬剤耐性変異はダイレクトシーケンシング法で測定し、L31の変異例が1例、Y93の変異例はなかった。(薬剤変異がある症例では、患者の強い希望が有る場合以外は、原則DCV+ASV併用療法の対象外とした)

初期治療効果については、治療開始後2,4,8,12週時点のHCV RNA陰性化率について検討した。また有害事象についても検討を行った。

図1 年齢分布

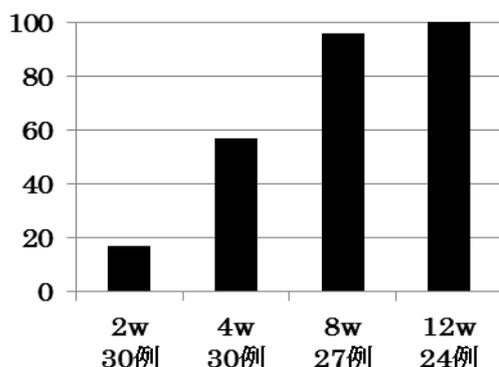


## C. 研究結果

### 1) HCV RNA陰性化率

対象症例30例のうち、有害事象による中止例が2例で、28例が治療継続中である。初期のHCV陰性化率は、2週で7% (5/30)、4週57% (17/30)、8週96% (26/27)、12週100% (24/24)と良好であった。現在までのところbreakthroughを起こした症例はない。

図2 HCV RNA陰性化率(%)



### 2) 有害事象

主な有害事象は、自覚症状では、発熱4例(13%)、うち38以上が2例。下痢、咽頭痛各2例(7%)、咳1例(3%)などであった。臨床検査値の異常では、AST、ALT 100 IU/L以上の肝機能検査異常が6例(20%)。黄疸出現例や胆道系酵素優位の肝障害症例はなかった。6%以上の好酸球増多が8例(27%)で認められた。自覚症状が強かった咳の1例と、肝機能検査異常の1例で治療中止に至った。

表1. 肝機能検査異常を認めた6症例

症例	年齢	性	治療開始前		
			血小板 (/μl)	ALT (IU/L)	好酸球 (%)
1	79	F	8.2万	112	1.3
2	67	M	12.1万	18	8.8
3	71	M	14.6万	31	3.3
4	66	M	14.7万	42	14.6
5	54	M	13.4万	48	1.8
6	74	F	9.5万	28	2.1

全症例のALT値の推移を図3に示す。ALT 100 IU/L以上の肝障害を認めた6例での肝機能異常(正常上限値以上)出現時期は、6週が1例、8週が4例、10週が1例であった。DDW-J2004薬物性肝障害診断基準のスコアリングによれば、7点が3例(症例1,2,6)、5点3例(症例3,4,5)であった。ALT 100 IU/L以上300 IU/L未満の3例(症例3,4,5)では、投与量の変更もなく治療継続しているが、ALT値は改善している。ALTが300 IU/L以上となった3例のうち、症例1は高齢、肝硬変症例のため治療を中止した。ALT値は、速やかに低下し終了後12週の時点でALT正常、HCV RNA陰性を維持している。症例2と症例6では、1週間休薬後、ALT値の改善がみられたため、DCV通常量+ASV 1/2量で治療を再開した。2例ともに現在のところALT値の再上昇はみられていない。

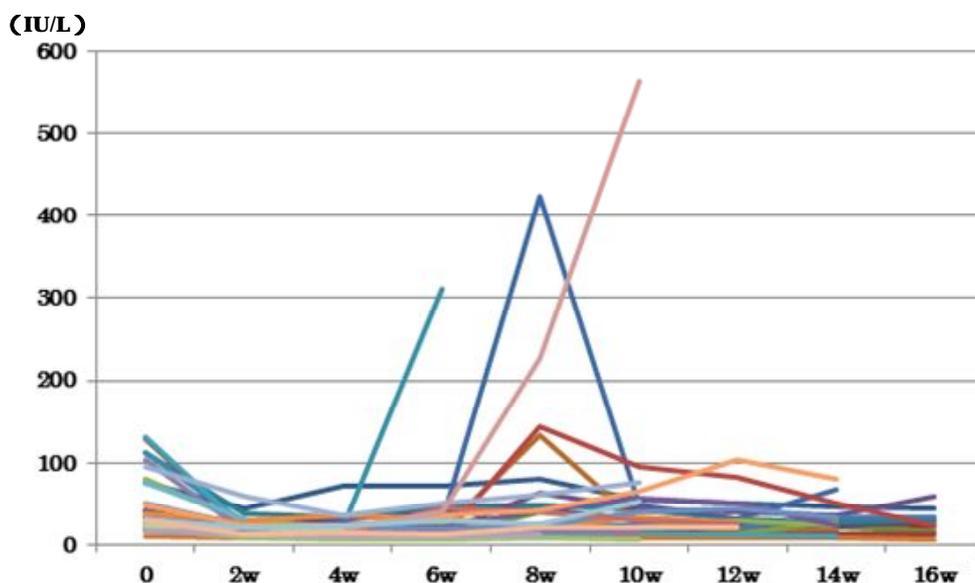


図3．全30症例のALT値の推移

次に好酸球増多について検討した（表2）。治療開始前から持続的に好酸球が増多（6%以上）している症例が3例。うち2例でALT 100 IU/Lの肝機能検査異常を認めた。治療中に6%以上の好酸球増多を認めた症例は8例であった。出現時期は治療開始2週後が1例、4週後が7例であった。8例中4例でALT 100 IU/Lの肝機能検査異常を認めた。一方、好酸球増多のみられていない19例では1例もALT 100 IU/L以上の上昇を認めなかった。

表2．ALT値と好酸球

	好酸球			計
	治療開始前から6%以上	治療中に6%以上	治療中も6%未満	
ALT <100	1	4	19	24
ALT 100	2	4	0	6
計	3	8	19	30

#### D．考察

DCV/ASV併用療法の国内3相試験では、IFN不適格未治療あるいはIFN不耐容例で87.4%、前治療無効例でも80.5%と非常に高い著効率であった。また、有害事象による中

止例は5%で、そのほとんどが肝機能検査値異常によるものであり、IFNのような発熱、全身倦怠感などの自覚症状や血球減少などの多彩の副作用はほとんど認められなかった。

当院で経験した有害事象は、やはり肝機能検査異常が最も多く（20%）、全例、好酸球の増多を伴い、アレルギー性、肝細胞障害型薬物性肝障害による肝機能検査異常の可能性が高いと判断した。

ALT値と好酸球数の関係では、治療中に6%以上に好酸球が増多していない19例ではALT 100 IU/L以上の肝機能検査異常値を認めた症例はなかった。一方、治療開始以前から長期間にわたり好酸球増多している3例中2例、治療開始時には好酸球増多がなく、開始後に6%以上になった8例中4例でALT 100 IU/Lの肝機能検査異常を呈した。肝機能検査異常より、好酸球増多は先行していることから、好酸球増多合併例では、薬剤性肝障害に特に留意すべきである。

#### E．結論

2014年12月31日までに当院でDCV/ASV併用療法を導入した30例について検討した。

ALT 100 IU/L以上の肝障害検査異常は6例（20%）で認められた。ALTの上昇に先行して好酸球増多がみられることから、特に高齢者、肝病変進行例で好酸球増多が認められた症例では、より注意深い経過観察が必要であると思われる。

**F．研究発表**

なし。

**G．知的財産権の出願・登録状況**

なし。

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）**  
**分担研究報告書**

肝疾患診療連携拠点病院の相談員研修会事前レポートから検証する肝疾患患者への  
より良い相談支援のあり方について

研究分担者 正木 尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター  
肝炎情報センター長

**研究要旨** 肝炎情報センターは肝疾患診療連携拠点病院の肝疾患相談センター相談員向け研修会を平成22年度から開催し、参加する相談員に対して「肝疾患診療連携拠点病院 相談員研修会事前レポート」の提出を義務づけている。提出されたレポートの検証結果から、肝疾患相談センターの相談員は、多様かつ総合的な課題に直面していること、相談員が抱える課題及び研修会ニーズとは「支援技術」、「知識・情報」、「相談体制の充実」が主たる内容であることが明らかになった。相談員がより良い肝疾患患者支援を行うためには、より実践的かつ具体的な支援技術及び知識を習得できる教育システムの構築とともに、円滑な相談員業務を遂行するための環境整備がきわめて重要である。

研究協力者  
北山裕子 国立国際医療研究センター  
肝炎・免疫研究センター 上級研究員

### A . 研究目的

肝疾患患者や家族は様々な悩みを抱えながら日常生活を送っている。昨今ようやく国の肝炎対策は、治療に特化した項目だけではない総合的対策へと大きく転換してきているが、患者や家族に対する相談支援や相談支援を行う専門的人材の育成・確保等に関する本格的な研究は始まったばかりである。

肝炎情報センターは、相談員が患者や家族からの相談に柔軟かつ適切に対応することができるよう平成22年度から相談員向け研修会を実施し、参加する相談員に対して相談業務の実態を把握するために各種アンケート調査やレポート調査等を実施してきた。また、肝疾患診療連携拠点病院に対し現状調査

を行い、肝疾患相談センターに係る情報を収集し、相談員の現状等を中心に検討を行ってきた。これまでの集計結果の分析から、1) 肝疾患相談センターに寄せられる相談項目は非常に多岐にわたっており高度な専門性が求められること、2) 「肝炎相談」の枠組みを超えた内容の相談が散見され、支援を行う上での障壁になっていること等が明らかになった。しかしながら、3) 現場の相談員は多様かつ総合的な相談内容への対応に難しさを抱えることも少なくなく、相談者が必要とする支援の提供が容易ではないケースも見られること、4) 相談員が現場において必要とされる知識・情報収集、相談支援の技術を独力で得ることの困難さ等が示された。

本研究の目的は、「相談業務を行う側」即ち、「肝疾患相談センターの相談員」が直面する相談支援を行う上での課題と、相談員が研修会に求める項目（ニーズ）を、受講生が



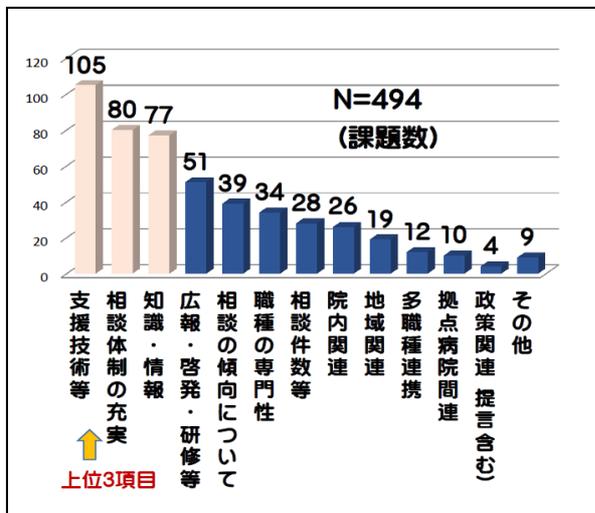


図3. 課題の分類 (13の大項目)

3) 相談研修会に求めていること(ニーズ):

事前レポートの「相談研修会に求めていること(ニーズ)」という設問に対し、相談員1名あたり平均4.6個のニーズを抱えていた。「相談員の研修会へのニーズ」に関する内容の該当延べ数は454であり、32の小項目に類型化された(図4)。

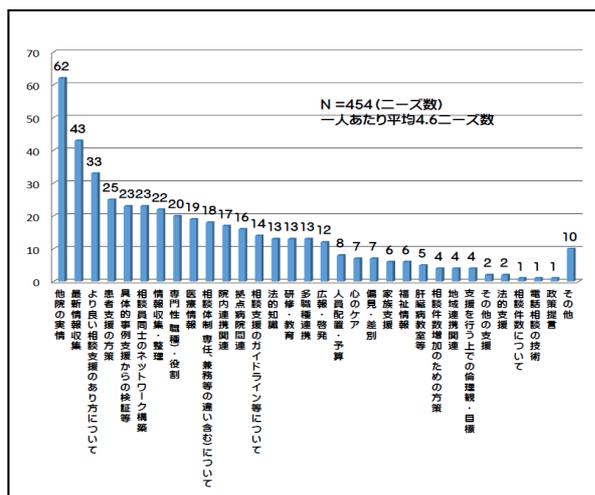


図4. 研修会ニーズの類型化 (32の小項目)

32の小項目をさらに細かく分析した結果、12項目の大項目に分類され、上位3項目は、「知識・情報」、「支援技術等」、「拠点病院関連」であった(図5)。

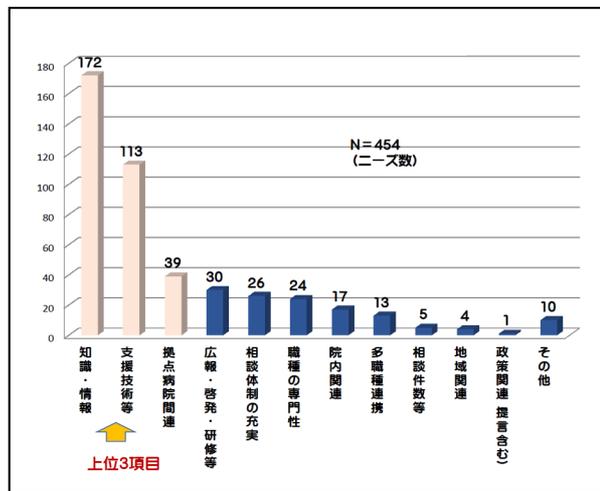


図5. 研修会ニーズの分類 (12の大項目)

4) 研修会受講の満足度:

平成23年度では「研修会の目的は十分に達成された」39%、「だいたい達成された」57%であった。平成24年度では「研修会の目的は十分に達成された」34%、「だいたい達成された」62%であった(図6)。

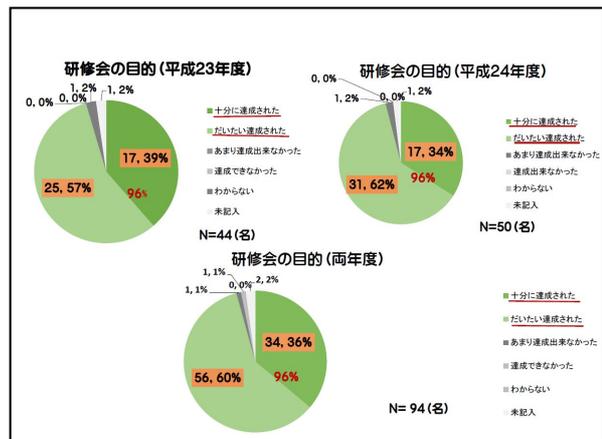


図6. アンケート調査の結果

D. 考察

肝疾患相談センターの相談員は、多様かつ総合的な課題に直面していること、相談員が対応する相談内容は医療の問題にとどまらず相談者の生活を含めた複合的内容であること、さらに、相談支援を行う上で高度な専門性が必要とされる実態が改めて確認された。すなわち、相談員が抱える課題として「支援技術」、「相談体制の充実」、「知識・情報」

に関する3項目で約半数を占め、「広報・啓発・研修等」と続くこと、研修会ニーズに関しては、「知識・情報」、「支援技術等」に関する2項目で全体の約6割を占めることが明らかとなった。

「アンケート調査」から、肝炎情報センターが平成22年度から開催している相談員向け研修会は一定の満足度と評価を得ていることは確認されたものの、少数ながら「あまり達成できなかった」と答える受講生もいた。今後、受講生の求める個別的、具体的なニーズにも十分配慮しつつ、人材育成を行うことの重要性が示唆された。

## **E．結論**

肝疾患相談センター相談員がより良い肝疾患患者支援を行うためには、支援に関する知識や技術を習得するための継続的な教育システムの構築とともに、円滑な相談員業務を遂行するための環境整備がきわめて重要である。

## **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**

当院における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

研究分担者 太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科部長

**研究要旨** C型慢性肝炎に対する3剤併用療法が行われ、高いSVRが期待されている。今回3剤併用療法の治療効果について検討した。I型C型慢性肝炎に対して当院で3剤併用療法を導入した38例を対象とし、ウイルス陰性化率と各種マーカーの変動を検討した。Teraprevir (TVR) 治療の対象は男性：女性 = 12：7、初回治療：再治療 = 4：15、投与期間24週：48週投与 = 16：3であった。HCV-RNAは治療4W後には2例を除き陰性化、6W後には中止例を除いた全例が陰性化した。IL28BがHEの再治療例の2例が12WまでにVBTとなった。治療終了16W後に再燃した1例があり、最終的にはSVR24はITT解析で74%、PP解析で81%だった。前治療再燃例におけるTVR治療のSVRに寄与する因子は、男性、EVR例 (p<0.01) であった。血清Cr値は治療中に0.07～1.08 mg/dl上昇し (p<0.001)、前値より0.5 mg/dl以上上昇した5例でTVRを減量した。治療後FENa (n=12) は0.31～1.37 (中央値0.72) と腎前性腎不全の関与が示唆された。また尿中NAG (n=12) は0.8～14 (中央値4.0 U/L) でうち6例は4.2 U/L以上に上昇し、尿細管障害の関与が示唆された。一方、Simeprevir (SMV) 治療の対象は男性：女性 = 7：12、初回治療：再治療 = 7：12、投与期間24週：48週投与 = 13：6であった。24週投与9例のうちSVRは4例 (44.4%) であった。non-SVR 5例のうち2例は中止例だった。24W完遂後に再燃した3例は治療終了後8W以内に再燃した。当院におけるTVR治療の効果は、既存の報告と同等であった。

**研究協力者**

清島 淳	金沢医療センター	消化器科
大和 雅敏	金沢医療センター	消化器科
宮澤正樹	金沢医療センター	消化器科
梶 喜一郎	金沢医療センター	消化器科
小村 卓也	金沢医療センター	消化器科
丸川 洋平	金沢医療センター	消化器科
鶴浦 雅志	金沢医療センター	消化器科

**A . 研究目的**

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) が行われ、高いSVRが期待されている。今回3剤併用療法の治療効果について検討した。

**B . 研究方法**

I型C型慢性肝炎に対して当院で3剤併用療法を導入した38例 (TVR 19例、SMV 19例) を対象とし、ウイルス陰性化率と各種マーカーの変動を検討した。またTVR例では、腎機能に関する副作用についても検討した。

**C . 研究結果**

TVR治療の対象は男性：女性 = 12：7例、年齢の中央値は57歳、初回治療：再治療 = 4：15例 (再治療15例すべてが前治療再燃例)、投与期間24週：48週投与 = 16：3例、TVR開始量は17例が2250 mg、2例が1500 mgであ

った。IL28BはMA：HE=12：7例。Core70変異は野生型：変異型=6：12例であった。HCV-RNAは治療4W後には2例を除き陰性化、6W後には中止例を除いた全例が陰性化した。IL28BがHEの再治療例の2例が12WまでにVBTとなった。治療終了16W後に再燃した1例があり、最終的にはSVR24はITT解析で14/19例（74%）、PP解析で13/16例（81%）だった。初回治療4例の治療成績は中止の1例を除き3例がSVRだった。前治療再燃例におけるTVR治療のSVRに寄与する因子は、男性（ $p=0.01$ ）EVR例（ $p<0.01$ ）であり、IL28B SNPs変異は $p=0.08$ 、治療開始時の年齢やウイルス量はSVRに関連しなかった（図1, 2）。血清Cr値は治療中に0.07～1.08 mg/dl上昇し（ $p<0.001$ ）前値より0.5 mg/dl以上上昇した5例でTVRを減量した。治療後FENa（ $n=12$ ）は0.31～1.37（中央値0.72）と腎前性腎不全の関与が示唆された。また尿中NAG（ $n=12$ ）は0.8～14（中央値4.0 U/L）でうち6例は4.2 U/L以上に上昇し、尿細管障害の関与が示唆された。一方、SMV治療の対象は男性：女性=7：12例、年齢の中央値は67歳、初回治療：再治療=7：12例、投与期間24週：48週投与=13：6例であった。IL28BはMA：HE=8：11例。Core70変異は野生型：変異型=7：11例であった。治療効果が判明している24週投与9例のうちSVRは4例（44.4%）であった。non-SVR 5例のうち2例は中止例だった。24W完遂後に再燃した3例は治療終了後8W以内に再燃した。

図1. TVR治療のSVRに寄与する因子（前治療再燃例）

因子	SVR ( $n=11$ , 73.3%)	Non-SVR ( $n=4$ )	P値
年齢(中央値)	59(43-66)	55.5(44-69)	0.86
性別(男/女)	9:2	0:4	0.01
体重kg(中央値)	65.5(45-85.6)	63.3(44-69)	0.55
線維化(F1-2/3-4)	9:1	2:2	0.18
IL28B SNPs(MA/HE)	9:2	1:3	0.08
AA-70 W/M	3:7	1:3	0.69
ISDR W/M	9:2	2:2	0.27

図2. TVR治療のSVRに寄与する因子（前治療再燃例）

因子	SVR ( $n=11$ , 73.3%)	Non-SVR ( $n=4$ )	P値
HCV-RNA(中央値)	6.0(1.7-6.9)	6.2(4.7-6.3)	0.89
WBC(中央値)	4600(2600-5900)	4900(3700-9300)	0.51
Hb(中央値)	14.3(12.4-16.5)	13.6(11.9-15)	0.20
Plts(中央値)	16.3(11.4-25.6)	16.9(14.7-26)	0.60
ALT(中央値)	31(19-74)	32(23-49)	0.80
rGTP(中央値)	36(18-74)	35(24-43)	0.95
AFP(中央値)	3(2-13)	4(3-8)	0.60
RVR/non RVR	10:1	3:1	0.48
EVR/non EVR	11:0	1:3	<0.01

## D. 考察

プロテアーゼ阻害剤の登場により1型高ウイルス量のC型慢性肝炎の治療成績は、従来のPeg-IFN+RBV治療がSVR約50%であったのに対して約80%と飛躍的に向上した。しかしTVR治療は、皮膚症状・貧血・腎障害・高尿酸血漿などの副作用が出現し、認容性が低い治療法であった。SMVは管状骨格をもつ第2世代のプロテアーゼ阻害剤であり、副作用が軽減され、認容性も高い治療法でIFN治療を含む治療の中では第一選択となっている。今回当院でPeg-IFN+RBV+プロテアーゼ阻害剤療法（3剤併用療法）が行われた38例（TVR 19例、SMV 19例）を対象とし、ウイルス陰性化率と各種マーカーの変動を検討した。TVR 19例のHCV-RNAは治療4W後には2例を除き陰性化、6W後には中止例を除いた全例が陰性化し、早期ウイルス効果は良好であった。SVR24はITT解析で74%、PP解析で81%と既存の報告と同等であった。TVR初回治療4例のうち3例（75%）でSVRが得られ、自殺企図にて中止した1例がnon-SVRであった。前治療再燃例におけるTVR治療のSVRに寄与する因子は、男性（ $p=0.01$ ）EVR例（ $p<0.01$ ）であり、IL28B SNPs変異は $p=0.08$ 、治療開始時の年齢やウイルス量はSVRに関連しなかった。既存の報告では性別はSVRに関連しないといわれているが、当院ではnon-SVR 4例すべてが女性であったため有意差がでたと思われる。腎機

能に関する副作用では、治療早期の血清Cr値の有意な ( $p < 0.001$ ) 上昇が認められた。前値より0.5 mg/dl以上上昇した5例でTVRを減量したが継続治療可能であった。治療後のFENaは0.31 ~ 1.37 (中央値0.72) と低値であり腎前性腎不全の関与が、また尿中NAGは0.8 ~ 14 (中央値4.0 U/L) でうち6例が4.2 U/L以上に上昇し尿細管障害の関与が示唆された。これらについても既存の報告と同様であった。

SMV治療の年齢の中央値は67歳でTVR治療に比して10歳高齢であった。TVR治療より認容性が高いため治療開始年齢が上がったと思われる。治療効果が判明している24週投与9例のうちSVRは4例(44.4%)であった。non-SVR 5例のうち2例は中止例だった。24W完遂後に再燃した3例は治療終了後8W以内に再燃した。治療終了後早期の再燃は、IL28BがHE症例や前治療無効例に多いといわれている学会報告もあり、今後の症例集積が期待される。

## E . 結論

当院におけるTVR治療の効果は、既存の報告と同等であった。SMV治療例の検討は少数例であり、今後症例をさらに集積し、48週投与例も含めて検討したいと考えている。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし。

### 2 . 学会発表

- 1) 太田 肇, 大和雅敏, 羽柴智美, 梶喜一郎, 林 智之, 矢野正明, 丸川洋平, 笠島里美, 川島篤弘 . PBC-AIH overlap症候群の臨床病理学的特徴 -IgGおよびIgM免疫染色を用いての検討- . JDDW2014、神戸、2014.10
- 2) 大和雅敏, 太田 肇, 羽柴 智美, 梶喜一郎, 林 智之, 矢野 正明, 丸川 洋平 . イン

テカビル長期投与中のB型慢性肝疾患患者におけるHBs抗原低値症例の検討 . JDDW2014、神戸、2014.10.

## 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**

当院におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療成績

研究分担者 佐藤 丈顕 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Genotype1bの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初期治療成績について検討した。当院では平成25年2月までに22症例にダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の治療導入をおこなった。平均年齢は69.4歳で従来の治療より高齢者が対象となった。

HCV-RNAの低下は概ね良好で、RVR率は78.9%であった。1症例でHCV-RNA低下が悪く治療を中止したが、この症例はシメプレビル、ペグインターフェロン、レベトール併用療法の既往のある患者であった。

副作用は軽微で、副作用のために治療を中止した症例はない。

**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
正月 泰士	小倉医療センター

適応となった。当院におけるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療成績を検討した。

**A . 研究目的**

C型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法は着実に治療成績を向上させてきた。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保険適応となり、SVR率は90%前後となっている。

しかし、これらのインターフェロンを使う治療法は、副作用のため過去の治療で不耐容であった症例や、様々な理由からインターフェロンを含む治療に不適格の症例では使えない。また、過去のインターフェロンで全くウイルスが低下しなかった症例では、十分な治療成績を得ることができない。

このような状況で、2014年初めてのインターフェロンを使わない治療法であるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法が保険

**B . 研究方法**

当院において2014年9月より2015年1月までにダクラタスビル・アスナプレビル併用療法(DCV+ASV)を導入した22例を対象とした。表1に患者背景を示す、参考のため当院でのシメプレビル、ペグインターフェロン、レベトール併用療法(SMV+PR)15例の患者背景と比較した。

DCV+ASV症例の平均年齢は69.4歳であり、SMV+PR症例に比べ約10歳高かった。DCV+ASV症例の最高齢は84歳であった。血小板数はDCV+ASV症例でSMV+PR症例に比し優位に低く、より線維化が進行した症例が多く含まれているもの考えられた。

DCV+ASV症例については、direct sequence法でNS5A領域Y93、L31、NS3領域D168の耐性変異がないことを確認して治療開始した。

表1．患者背景

	DCV+ASV	SMV+PR
症例数	22	15
年齢(才)	69.4±8.8	58.9±10.4
男：女	8：14	7：8
HCV-RNA (LogIU/ml)	6.1±0.7	6.4±0.8
Hb (g/dl)	12.6±1.5	13.6±1.4
PLT(万/mm <sup>3</sup> )	13.0±5.3	17.8±6.2

### C．研究結果

表2に前症例の治療経過を示す。

表2．治療経過

性	年齢	前治療	0W	1W	2W	4W	8W	12W	16W		
1	女	62	TPV/PR	LC	6.3	1.9	<1.2+	未検出	未検出	未検出	未検出
2	男	75	PR	CH+HCG	6.5	2.1	<1.2+	未検出	未検出	未検出	未検出
3	男	53	初回	LC	5.6	未検出	<1.2+	<1.2+	未検出	未検出	未検出
4	女	63	SMV/PR 4週間	CH	7.2	2.4	2.6	5.5			
5	女	76	PR	LC	5.9	2.5	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
6	男	84	初回	LC	6.3	2.0	<1.2+	<1.2+	未検出	未検出	未検出
7	女	69	PR	LC+HCG	5.8	1.2	<1.2+	未検出	未検出	未検出	未検出
8	男	69	IFN単剤	CH	4.3	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
9	女	76	PegIFN単剤	CH	6.5	2.5	2.0	1.3	未検出	未検出	未検出
10	女	74	PR	LC	6.5	3.0	1.7	未検出	未検出	未検出	未検出
11	女	63	PR	CH	5.6	1.5	<1.2+	未検出	未検出	未検出	未検出
12	男	78	PR	LC+HCG	5.2	<1.2+	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
13	女	78	PR	CH	5.5	1.5	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
14	女	50	PR	LC	6.2	2.2	1.7	未検出	未検出	未検出	未検出
15	女	73	PR	CH+HCG	6.7	2.3	<1.2+	未検出			
16	女	65	SMV/PR 3日間	CH	6.5	<1.2+	<1.2+	未検出			
17	男	79	PR	CH	6.5	3.0	2.3	未検出			
18	女	57	PR	CH	6.7	1.5	<1.2+	未検出			
19	男	67	PR	CH	6.4	2.5	<1.2+	未検出			
20	女	72	初回	CH	6.0	1.9	<1.2+	未検出			
21	男	62	初回	CH	6.4	1.6					
22	女	67	初回	CH	5.2	2.4					

ほとんどの症例で、治療開始後すみやかにHCV-RNAが低下した。4週目を経過した19症例中15症例でHCV-RNAが陰性化した(RVR率、78.9%)。

症例4のみが最初の1週間でHCV-RNAが7.2から2.4まで低下したもののその後低下せず、4週目で中止した。症例4は、SMV+PR療法の既往のある症例で、SMV+PR療法時、最初の1週間でHCV-RNAが7.0から3.1まで低下したもののその後低下せず、4週目で中止している。DCV+ASV療法はSMV+PR療法中止23週間後の開始で、DCV+ASV療法前の耐性検査では、NS5A領域Y93、L31、NS3領域D168は陰性であったものの、NS3領域Q80の耐性変異が陽性であった。

22症例中6症例で感冒症状がみられたがいずれも一過性で臨床問題となった症例はなかった。

図1にALTの経過を示す、ほとんどの症例で治療開始とともに速やかに正常化するが、その後3例で100前後まで上昇した。しかし、3例とも治療継続にも関わらず自然に低下し

た。

毎回、服薬確認しているが、1症例を除いて忘れずに服薬できている。症例7(69歳、女性)については飲み忘れが発生し、その都度服薬指導を必要としている。軽度の認知症の合併の可能性がある。

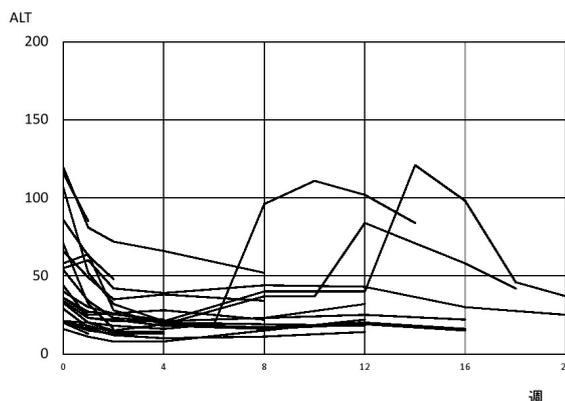


図1．ALTの推移

### D．考察

インターフェロンを使わない治療法であるダクラタスビル・アスナプレビル併用療法が保険適応となり、今までインターフェロン療法ができなかった症例にまで治療対象が広がった。当院のDCV+ASV症例も従来治療に比べ、より高齢に、より線維化進行例になっている。

HCV-RNAの低下はほとんどの症例で良好であったが、SMV+PR療法の既往のある1例のみがHCV-RNAの低下が不良で中止となった。この症例の治療前の耐性変異としては、NS5A領域Y93、L31、NS3領域D168は陰性であったが、NS3領域Q80の耐性変異が陽性であった。HCV-RNA低下不良の主な原因がQ80の耐性変異によるものか、治療開始後D168などの別の耐性変異が新たに生じたものかは不明である。

ALTはほとんどの症例で治療開始とともに速やかに正常化した。その後急に100前後まで上昇する症例があった。国内臨床試験においても急激にALTが上昇し治療中止となった症例があり、DCV+ASV療法にあっ

ては、ALT上昇に注意することとなっている。しかし、当院での経験のように急に100前後まで上昇しても、その後自然に低下し治療継続可能となる症例があることも留意する必要がある。

DCV+ASV療法は、内服薬で耐性の問題もあり、確実な服薬が必須である。当院では導入時は2泊3日の入院とし、病棟薬剤師が服薬指導している。それでも1症例はどうしても服薬が忘れがちとなっている。その要因は軽度の認知症と思われるが、対象患者が高齢化するなか、治療対象の選定も含め今後問題となってくるものと考えられる。

#### **E . 結論**

当院でのダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療成績を報告した。大きな副作用もなく、HCV-RNA低下不良で中止した1例を除き治療経過は良好である。

#### **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**

免疫抑制療法に際するHBVキャリアの掘り起こしとDNA変動症例の発生について

研究分担者 米田 俊貴 国立病院機構京都医療センター 消化器科医長

**研究要旨** 当院では、免疫抑制療法による再活性化B型肝炎を予防するため、電子カルテ情報を二次利用することにより対策必要症例のデータベース化を行っている。今回、453例の既往感染例を定期的にフォローしたところ、13例のHBV-DNAの増加を認めた。DNAが定量可能となったのは4例で、うち3例はリツキシマブを使用していた。定量可能域に至らなかった9例はその後慎重観察を行ったが、定量可能域未満で推移し、臨床的意義は乏しい可能性が示唆された。

### A．背景

免疫抑制療法によるB型肝炎ウイルス（以下HBV）の再活性化を予防するため、厚生労働省研究班および日本肝臓学会から「免疫・抑制化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」（以下ガイドライン）が提示されており、その有効性も検証されている。当院ではこのガイドラインを実践するため、電子カルテ情報を抽出し、再活性化リスクを有する症例をデータベース登録した。これらの症例の中から、核酸アナログによる介入なしに免疫抑制療法がなされていた症例、および治療中にHBV-DNAの陽性化を認めた既往感染例を認めたため、これらの背景を解析して発表する。

### B．対象・手法

対象は、H25年4月よりH26年1月まで、当院にて免疫抑制療法を受けた2,837例。免疫抑制療法の定義は昨年報告書の通りで、略述すると標準的薬療法、PMDAデータベースに再活性化リスクありと報告された薬剤、プレドニゾン換算で5mg/kg体重以上の副腎皮質ステロイド剤の2週間以上処方、機序

的に免疫抑制が想定される分子標的薬。

電子カルテから免疫抑制療法を実施した症例を抽出し、対象症例にHBV関連マーカーを測定し、未感染（HBs抗原・HBs抗体・HBc抗体全て陰性）、既往感染（HBs抗原・HBV-DNAともに陰性、かつHBs抗体・HBc抗体のいずれか陽性）、キャリア（HBs抗原またはHBV-DNAのいずれか陽性）に分類した。キャリア例は基本的に核酸アナログを導入し、既往感染例は定期的にHBV-DNAを反復測定し、DNA量の増加を見た場合はガイドラインに則った対応を行った。

### C．研究結果

2013年3月25日から2015年1月16日までに免疫抑制療法を施行し、スクリーニングの対象になった症例は総計2,837例（男性1,533、女性1,504）で、このうちHBs抗原が測定なされた症例は2,706例で、HBs抗原またはHBV-DNAが陽性のキャリア例は43例（1.6%）発見された。このうち経過中に核酸アナログ投与がなされなかった症例は10例存在し、その理由は投与前の死亡・病状悪化・転院、緩和目的のステロイド投与、



ためのガイドラインの有効性については疑問の余地がないが、現在患者背景・治療の種類とHBV再活性化の関連については明確にされていない。また、どのタイミングで抗ウイルス療法の介入を行うべきかも定まっていない。このような臨床的疑問に答えるためには、偏りのないコホートにおいて再活性化事象の発生を観察し、背景因子・治療因子とリスクとの関連性を評価することが望まれる。当施設では、免疫抑制療法実施症例をデータベース化し、大多数の症例においてHBV-DNAの変動が観察可能となっている。この患者集団における再活性化肝炎について報告することは、他施設に資する物があると考えた。

既往感染者は453例が診断され、中央値242日の観察において13例のHBV-DNA陽性化が認められた。このうちDNAが定量可能だったのは4例でいずれも核酸アナログの投与を行った。核酸アナログ投与後はHBVは良好に反応し、いずれも再活性化肝炎の発生を示さなかった。一般にDNA出現から肝炎の発生までは数ヶ月を要するとされており、決して即応性が強く求められているわけではないが、当院では検査オーダーから1ヶ月以内にアナログの導入が実施できており、十分な体制が構築できていると考えた。

DNAが定量可能域に至らなかった9例は、核酸アナログの介入を行わず、その後観察間隔を短縮してHBV-DNAをフォローした。しかし、その後DNAが定量可能域に至ることはなく、肝炎を発生することもなかった。従来より、HBV-DNAの出現は免疫抑制療法と無関係に自然経過でも生じると推論されており、我々が観察した9例は免疫抑制ではなく、自然経過に由来するウイルス量のゆらぎを示しただけなのかも知れない。

## **E．結論**

13例に再活性化が認められたが、うち9例でのHBV-DNAはその後定量感度未満で推移した。定量可能となった4例中3例はリツキシマブ投与がなされていた。

## **F．研究発表**

なし。

## **G．知的財産権の出願・登録状況**

なし。

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書**

CONUT法を用いた肝性腹水トルバプタン投与例に対する栄養学的有効性の検討

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** 肝性腹水に対するトルバプタン治療の栄養学的有効性について Controlling Nutrition Status (CONUT) 法を用い検討した。最近3年間に肝性腹水27例に対しトルバプタンを投与した。腹水排液もしくはアルブミン製剤が投与された7例を除外した。腹部膨満感を投与2週前後のSupport Team Assessment Schedule日本語版 (STAS-J) で0～4にスコア化したところ、60% (12/20) に改善を認めた。食事摂取エネルギー量は $860.1 \pm 364.7$   $961.2 \pm 433.9$  kcalと増加し、特にSTAS-Jスコア改善例では $1153.3 \pm 343.1$  kcalと著明に増加した。血清アルブミン値 ( $2.6 \pm 0.5$   $2.7 \pm 0.6$  g/dl)、総リンパ球数 ( $892.9 \pm 560.2$   $1122.8 \pm 812.4 / \mu\text{l}$ )、総コレステロール値 ( $111.0 \pm 48.0$   $119.3 \pm 41.0$  mg/dl) とともに増加した。CONUT法で0～12にスコア化したトルバプタン治療の栄養評価は $8.7 \pm 2.3$   $7.6 \pm 2.5$  と改善した ( $p < 0.05$ )。一方、トルバプタン投与直前の同一症例 ( $n=11$ ) において従来利尿剤治療のCONUTスコアは $8.0 \pm 1.9$   $8.9 \pm 2.3$  と増悪していた ( $p < 0.05$ )。トルバプタン治療によるSTAS-JスコアとCONUTスコアは強い相関関係を認めた ( $p < 0.01, r=0.717$ )。今回の検討から、CONUT法は肝性腹水に対するトルバプタン治療の栄養評価に有用であった。トルバプタンは従来利尿剤と比較して栄養状態の改善が期待できた。

**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, 桶屋将之, 龍華庸光,  
喜田裕一, 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

ている(表)。栄養状態を正常、軽度障害、中等度障害、高度障害に分類し、効率的かつ早期に低栄養状態の評価が可能である。肝硬変患者ではCONUT法を用いた栄養評価により63%が低栄養状態と報告されている。

表 CONUT法による栄養評価

Alb (g/dl)	$\geq 3.5$	3.49~3.00	2.99~2.50	2.50>
Alb score	0	2	4	6
TLC ( $\mu\text{l}$ )	$\geq 1600$	1599~1200	1199~800	800>
TLC score	0	1	2	3
T-cho (mg/dl)	$\geq 180$	179~140	139~100	100>
T-cho score	0	1	2	3
CONUT評価	正常	軽度障害	中等度障害	高度障害
CONUT score	0~1	2~4	5~8	9~12

CONUT score=(Alb score)+(TLC score)+(T-cho score)

**A . 研究目的**

Controlling Nutrition Status (CONUT) 法は血清アルブミン (Alb) 値、総リンパ球数 (TLC)、総コレステロール (T-cho) 値の3つをスコア化し加算したもので、たんぱく質貯蓄、免疫防御力、エネルギー量を反映し

最近、体液貯留を有する肝硬変で従来の利尿剤の効果が不十分な症例にトルバプタンが使用できるようになった。トルバプタンは腎集合管に存在するバソプレシンV<sub>2</sub>-受容体拮抗作用を有し、水チャネルであるアクアポリン2の発現を抑制し、水の再吸収を阻害することにより利尿作用を発揮する水利尿剤である。従来の利尿剤とは異なる作用機序と低アルブミン血症の影響を受けることなく利尿効果を認めることから、難治性腹水に対する治療効果が期待されている。トルバプタンの国内第III相臨床試験における腹部膨満感改善率は62.5%とプラセボの37.3%と比較し有意に改善していた。その点に着目し、腹部膨満感の改善から食事摂取エネルギー量の増加、さらには栄養状態の改善が得られるかどうかについて、栄養学的視点からCONUT法を用い検討した。

## B . 研究方法

- 1)最近3年間に従来の利尿剤効果不十分な肝性腹水27例にトルバプタンを投与した。今回、投与開始2週間以内に腹水排液施行もしくはアルブミン製剤が投与された7例を除外した20例を対象とした。
- 2)腹部膨満感を投与2週間後のSupport Team Assessment Schedule 日本語版 (STAS-J)で評価した。STAS-Jは症状が患者に及ぼす影響について0~4にスコア化した(0: なし、1: 時折、断続的。患者は今以上の治療を必要としない、2: 中等度。時に悪い日もあり、日常生活動作に支障をきたすことがある、3: しばしばひどい症状があり、日常生活動作や集中力に著しく支障をきたす、4: ひどい症状が持続的にある)。
- 3)食事摂取エネルギー量、血清Alb値、TLC、T-cho値の変動を検討した。
- 4)CONUT法で0~12にスコア化し栄養評価を行った(表)
- 5)トルバプタン投与直前の従来利尿剤治療

における栄養状態の変動を評価可能な同一症例(n=11)で検討した。

## C . 研究結果

男性7例、女性13例、平均年齢は67.2 ± 14.7歳であった。疾患の内訳はアルコール性肝硬変: 7例、B型肝硬変: 1例、C型肝硬変: 5例、原発性胆汁性肝硬変: 2例、自己免疫性肝炎: 1例、原因不明: 4例で4例に肝癌、1例に卵巣癌の合併を認めた。Child-Pugh分類はB: 5例、C: 15例で、Child-Pughスコアは10.4 ± 1.5であった。STAS-Jスコアの改善は60% (12/20)に認め、体重変動は3.3 ± 3.2kg減少した。食事摂取エネルギー量は860.1 ± 364.7 961.2 ± 433.9 kcalと増加し、特にSTAS-Jスコア改善例では1153.3 ± 343.1 kcalと著明に増加した。Alb値(2.6 ± 0.5 2.7 ± 0.6 g/dl) TLC(892.9 ± 560.2 1122.8 ± 812.4 / μl) T-cho値(111.0 ± 48.0 119.3 ± 41.0 mg/dl)とも増加し、CONUTスコアは8.7 ± 2.3 7.6 ± 2.5と改善した(p < 0.05)。一方、従来利尿剤治療でのCONUTスコアは8.0 ± 1.9 8.9 ± 2.3と増悪した(p < 0.05)。トルバプタン治療によるSTAS-JスコアとCONUTスコアは強い相関関係を認めた(p < 0.01, r=0.717)。

## D . 考察

当院は高度急性期病院であることから、トルバプタン治療の効果判定を投与前後の2週間に設定した。肝性腹水による腹部膨満感は患者にとって苦痛な身体症状であり、患者負担がなく医師や医療スタッフによって評価されるSTAS-Jは有益な効果判定法と考えられる。今回、STAS-Jスコアによる腹部膨満感の改善は60%に認め、トルバプタンの国内第III相臨床試験における腹部膨満感改善率(62.5%)と同等の成績であった。トルバプタン治療は従来の利尿剤で効果が乏しい場合でも短期間に治療効果が得られた。

肝性腹水患者の食事摂取エネルギー量はトルバプタン投与前では極めて不良であったが、トルバプタン投与により腹部膨満感が改善した症例では食事摂取エネルギー量は著明に増加した。そのため、栄養評価法の1つであるCONUT法を用い栄養状態の改善について検討した。

今回のCONUT法による検討で、従来利尿剤で改善を認めない肝性腹水患者の栄養状態はさらに不良となり、トルバプタン投与前のCONUTスコアは $8.7 \pm 2.3$ と中等度ないし高度障害と判定され、極めて深刻な低栄養状態であった。トルバプタン投与後はCONUTスコアの改善を認め、さらにSTAS-JスコアとCONUTスコアとの間に強い相関関係を認めたことから、トルバプタン治療による腹部膨満感の改善と栄養状態の改善は深く関わっていると考えられた。

## E . 結論

今回の検討から、CONUT法は肝性腹水に対するトルバプタン治療の栄養評価に有用で、トルバプタンは従来利尿剤と比較して栄養状態を改善させる治療と考えられた。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし。

### 2 . 学会発表

- 1) 栄養状態からみた非B非C型肝炎細胞癌の検討 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 久野剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登, 後藤百子, 水田りな子, 平嶋 昇. 第111回日本内科学会講演会 2014.4.11. 東京国際フォーラム
- 2) B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療経過観察例におけるHBs抗原量と肝発癌についての検討 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 久野

剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登, 後藤百子, 水田りな子, 平嶋 昇. 第100回日本消化器病学会総会 2014.4.25. 東京国際フォーラム

3) 栄養学的視点からの肝性腹水に対するトルバプタン投与の検討 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 平嶋 昇, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 久野剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登, 後藤百子, 水田りな子. 第18回日本肝臓学会大会 2014.10.24. 神戸国際展示場

## 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**

地域連携クリティカルパスを活用したC型肝炎診療の成果

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** C型肝炎診療に関して肝疾患診療ネットワークが構築され医療の均てん化が図られている。連携ツールとしての地域連携クリティカルパスの有用性を検討した。2004年3月より2008年3月まで（パス導入前）にペグインターフェロン単独またはリバビリン併用療法を行ったC型慢性肝炎112例と2008年4月以降2012年12月まで（パス導入後）に治療導入した188例の治療成績を比較検討した。また、2014年1月より9月までにSMV3剤併用療法を導入した43例の治療成績も検討した。治療成績は、パス導入前後で比較すると全症例でSVR 58.9% : 76.1% ( $P < 0.01$ )、1型48.6% : 59.8%、2型78.9% : 93.3% ( $P < 0.05$ )、1型高ウイルス量では44.3% : 54.7%、それ以外では76.5% : 92.7% ( $P < 0.01$ )と導入後に向上が見られた。発がん症例は連携パス導入前では、13例に発症し、5例が死亡した。導入後では、7例に発症し、すべて治療が奏効し生存した。連携パスを活用したことで治療効果の向上がみられた。SMV3剤併用療法においても、連携パスを用いることで高い根治率と医療の均てん化の両立が期待される。

**研究協力者**

熊本医療センター 消化器内科  
市川亮、持永崇恵、柚留木秀人、松野健司、  
本原利彦、石井将太郎、尾上公浩、  
中田成紀

**A . 研究目的**

C型肝炎診療に関して都道府県での肝疾患診療ネットワークが構築され医療の均てん化が図られている。肝臓専門医療機関とかかりつけ医との連携ツールとしての地域連携クリティカルパスの有用性を検討した。当院では2008年4月よりC型肝炎IFN地域連携クリティカルパス（連携パス）を用いて地域医療ネットワークを構築してきた。連携パス導入前と導入後の治療成績を比較することで、その成果を検討した。また、テラプレビル導入により一時中断した地域連携がシメプレビル（SMV）3剤併用療法により再開し

ているが、その成果についても検討した。

**B . 研究方法**

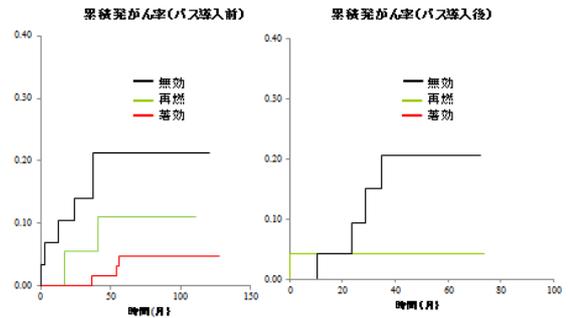
2004年3月より2008年3月まで（パス導入前）にペグインターフェロン単独またはリバビリン併用療法を行ったC型慢性肝炎112例と2008年4月以降2012年12月まで（パス導入後）に治療導入した188例の治療成績を比較検討した。また、2014年1月より9月までにSMV3 剤併用療法を導入した43例の治療成績も検討した。

**C . 研究結果**

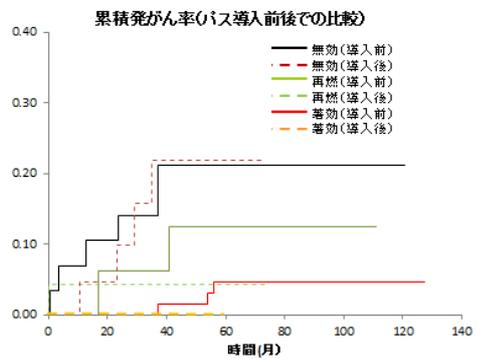
パス導入前症例では、平均年齢57歳、男性59例、女性53例、肝組織はF0-2 72例、F3-4 36例、未施行4例、セログループは1型74例、2型38例、高ウイルス量88例、低ウイルス量24例だった。パス導入後症例では、平均年齢57歳、男性93例、女性95例、肝組織は生検

施行178例中F0-2 145例、F3-4 34例、未施行9例、セログループは1型97例、2型90例、3型1例、高ウイルス量152例、低ウイルス量36例だった。治療成績は、パス導入前後で比較すると全症例でSVR 58.9% : 76.1% (P < 0.01)、1型48.6% : 59.8%、2型78.9% : 93.3% (P < 0.05)、1型高ウイルス量では44.3% : 54.7%、それ以外では76.5% : 92.7% (P < 0.01)と導入後に向上が見られた。発がん症例は連携パス導入前では、SVR症例から3例、非SVR症例から10例で、合計5例が死亡した。導入後では、SVR症例から1例、非SVR症例から6例ですべて治療が奏効し生存している。SMV 3剤併用療法では平均年齢58歳、男性22例、女性21例、肝組織はF0-2 38例、F3-4 5例、全例1型高ウイルス量だった。43例全例連携パスを運用し、自己中断はなく、38例が治療終了している(2015年1月31日時点)。治療効果は、ブレイクスルー1例、再燃3例、SVR24 15例、SVR12 12例、SVR4 4例で、EOTR 3例を除外するとSVR4以上は89%だった。

連携パス導入前後での発がん比較



連携パス導入前後での発がん比較



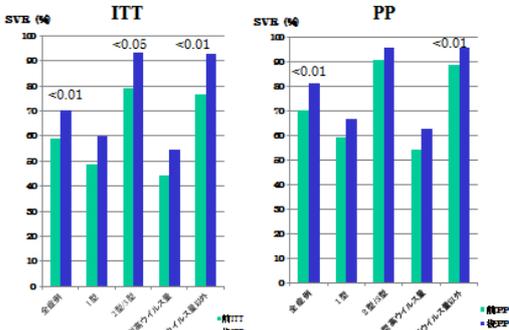
患者背景

パス導入前	症例数	男性	女性	年齢	F0-2	F3-4	1型	2型	高ウイルス	低ウイルス	初回	再治療
PEG-IFN α2b + RBV	78	41	35	58	48	27	80	18	88	8	51	25
PEG-IFN α2a + RBV	11	7	4	87	5	5	9	2	8	3	2	9
PEG-IFN α2a	25	11	14	55	19	4	5	20	13	12	25	0
合計 (%)	112	59 (52.7)	35 (47.3)	57	72 (64.7)	38 (33.3)	74 (66.1)	38 (33.9)	89 (79.5)	25 (20.4)	78 (69.8)	34 (30.4)

パス導入後	症例数	男性	女性	年齢	F0-2	F3-4	1型	2型	高ウイルス	低ウイルス	初回	再治療
IFN β + RBV	3	3	0	85	2	1	2	1	2	2	0	3
PEG-IFN α2b + RBV	92	44	48	54	89	18	32	59	85	7	81	11
PEG-IFN α2a + RBV	72	31	41	59	54	18	38	18	82	10	52	20
PEG-IFN α2a	21	15	6	58	20	1	7	14	4	17	20	1
合計 (%)	188	93 (49.5)	95 (50.5)	57	145 (77.1)	34 (18.3)	97 (51.6)	90 (47.9)	152 (80.3)	36 (19.1)	153 (81.4)	35 (18.6)

連携パス導入前後での治療成績比較



SMV3剤併用療法の成績

症例	PEG-IFN	年齢	性別	前治療歴	結果	肝生検 F	4W	8W	12W	24W	中止 理由	最終治療結果
1	α2b	51	M	者	再燃	1	1	0	0	0		SVR24
2	α2a	88	F	なし		2	3	0	0	0		Relapsed
3	α2b	54	F	なし		1	2	0	0	0		SVR24
4	α2b	85	F	なし		2	3	0	0	0		SVR24
5	α2b	58	M	なし		1	1	<1.2	0	0		SVR24
6	α2a	84	F	者	再燃	2	3	0	0	0		SVR24
7	α2b	88	F	なし		1	1	0	0	0		SVR24
8	α2a	85	M	なし		1	1	0	0	0		SVR24
9	α2a	71	M	者	再燃	2	1	0	0	0		SVR24
10	α2b	25	F	者	再燃	1	2	<1.2	8.8	5.9	者	BT
11	α2b	82	M	なし		1	2	1	0	0		SVR24
12	α2a	52	M	なし		1	3	0	0	0		SVR24
13	α2a	84	M	者	再燃	0	1	0	0	0		SVR24
14	α2a	54	F	者	再燃	2	2	<1.2	0	0		Relapsed
15	α2b	27	M	者	再燃	1	1	1.3	0	0		SVR24
16	α2b	51	F	なし		2	2	0	0	0		SVR24
17	α2a	84	M	者	再燃	2	3	0	0	0		SVR12
18	α2b	80	F	なし		1	0	0	0	2.9	腹膜炎	Relapsed
19	α2a	84	F	なし		2	3	0	0	0	副作用	SVR24
20	α2b	82	M	なし		3	2	<1.2	0	0		SVR18
21	α2b	57	F	者	再燃	1	0	0	0	0		SVR12
22	α2a	57	M	なし		1	2	0	0	0		SVR12
23	α2a	78	M	なし		2	3	0	0	0		SVR12
24	α2a	49	M	なし		1	2	<1.2	0	0		SVR12
25	α2a	58	F	なし		1	1	0	0	0		SVR12
26	α2a	88	F	なし		1	2	0	0	0		SVR12
27	α2b	49	M	者	再燃	2	3	0	0	0		SVR12
28	α2a	88	M	なし		1	2	<1.2	0	0		SVR12
29	α2a	50	M	なし		1	3	<1.2	0	0		SVR3
30	α2a	85	F	なし		1	2	1年後、 (右側下出血)			者	SVR24
31	α2a	87	F	者	再燃	4	2	0	0	0		SVR12
32	α2b	55	F	なし		3	3	0	0	0		SVR12
33	α2b	42	M	なし		1	2	0	0	0		SVR5
34	α2a	52	M	なし		3	2	0	0	0		SVR3
35	α2b	72	M	なし		1	2	0	0	0		EOTR
36	α2b	81	F	なし		1	1	1	0	0		SVR4
37	α2a	85	F	なし		1	1	1	0	0		EOTR
38	α2b	44	M	なし		1	2	0	0	0		EOTR
39	α2b	55	F	なし		2	2	0	0	0		EOTR
40	α2b	78	M	なし		3	3	1.4				中止
41	α2a	88	M	なし		2	3	0				
42	α2b	82	F	なし		1	1	0				
43	α2a	50	F	なし		1	2	0				

平均 58(22-78)歳 M:F=22:21 F0:1:2:3:4=1:24:13:4:1

## D. 考察

C型肝炎に対するIFN治療の進歩は目覚ましく、医療の均てん化と医療機関の機能分担の観点から地域医療連携が推進されている。

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

## E．結論

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

## F．研究発表

### 1．論文発表

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

## 2．学会発表

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

## G．知的財産権の出願・登録状況

なし。

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）**  
**分担研究報告書**

当院で経過観察中の原発性胆汁性肝硬変症例についての検討  
～抗ミトコンドリア抗体陰性化例および陰性例に関して～

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

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

## A．研究目的

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

PBCで診断のマーカーとして使用される抗ミトコンドリア抗体（anti-mitochondrial antibody：AMA）の検出には、間接蛍光抗体法による測定法（抗ミトコンドリア抗体）とELISA法による測定法（抗ミトコンドリアM2抗体）が臨床的に用いられてきた。ELISA法は感度・特異度ともに間接抗体法を上回る<sup>1)</sup>ため、『原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイド』では、まずELISA法でAMAを測定すべきであるとしている<sup>2)</sup>（SRL株式会社では、平成24年12月から、抗ミトコンドリアM2抗体の測定は、より疾患特異性の高い

CLEIA法に変更している）。

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

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

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

## B . 研究方法

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

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

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

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

A-1群、A-2群、B群に関して、以下の検討を行った。

{ 検討 1-a } 治療後の抗gp210抗体価との関係

{ 検討 1-b } 抗セントロメア抗体価との関係

{ 検討 1-c } 治療後のANAとの関係

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

治療反応

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

## C . 研究結果

### { 患者背景 (Table 1) }

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

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

Table 1. 患者背景

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

IQR : interquartile range

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

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

**{ 検討 1-a } 治療後の抗gp210抗体価との関係（Table 4）**

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

**{ 検討 1-b } 抗セントロメア抗体との関係（Table 5）**

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

**{ 検討 1-c } 治療後の抗核抗体（ANA）価との関係（Table 6）**

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

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

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

res: response

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

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

res: response

Table 4. 治療後の抗gp210抗体価との関係

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

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

$P = 0.015$  \* test

Table 5. セントロメア抗体価との関係

\*抗セントロメア抗体価陽性をセントロメア+、陰性をセントロメア-とした。

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

$P = 0.191$  \* test

Table 6. 治療後の抗核抗体(ANA)価との関係

\*治療後のANA陽性をANA+、陰性をANA-とした。

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

$P = 0.359$  \* test

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

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

Table 7. UDCA開始2年後の治療反応

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

	A-1群 <AMA陰性化>	A-2群 <AMA陰性>	B群 * light res グレードの例は割愛
G / F	5	2	13
P	2	3	14

two tailed  $P = 0.621$   
Fisher's exact test  
 $P = 0.810$  \* test  
 $P = 0.5$  \* test

## D . 考察

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

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

それでは結果についての考察に移る。

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

A-1群、A-2群いずれも、治療後の抗gp210

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

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

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

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

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

## E . 結論

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

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

#### 文献

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

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

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

#### F . 研究発表

なし。

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書**

肝疾患診療ネットワークにおける地域中核病院の役割と病診連携に関する研究

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

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

**A . 研究目的**

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

**B . 研究方法**

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

**(倫理面への配慮)**

アンケートは無記名であり、個人情報漏れることはない。

**C . 研究結果**

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

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

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

## D . 考察

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

## E . 結論

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

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. Hum Immunol 2014; 75:822-826
- 2) Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S,

Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated interferon- and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients. Tissue Antigens. 2014 Jan;83(1):45-8.

3) Okuhara S, Umemura T, Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E. Serum Levels of Interleukin-22 and Hepatitis B Core-related Antigen Are Associated with Treatment Response to Entecavir Therapy in Chronic Hepatitis B. Hepatol Res. 2014; 44:E172-180

4) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2014;44: E45-53

### 2 . 学会発表

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

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）**  
**分担研究報告書**

肝癌症例における定位放射線療法の治療効果についての検討

研究分担者 中尾 一彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器病態制御学 教授

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

共同研究者

田浦 直太 長崎大学病院消化器内科

### A . 研究目的

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

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

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

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

## B．研究方法

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

### (倫理面への配慮)

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

## C．研究結果

### SRT選択の理由

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

RFAが困難であった症例が13%、患者の希望による症例が8%であった。

### SRTによる治療効果

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

### SRTの合併症

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

### 治療後の腫瘍マーカーの推移

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

## D．考察

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

## **E . 結論**

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

## **F . 研究発表**

なし。

## **G . 知的財産権の出願・登録状況**

なし。

**厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）**  
**分担研究報告書**

肝細胞癌における新規生物学的悪性度規定分子の検討

研究分担者 矢野 博久 久留米大学医学部 病理学 教授

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

### A．研究目的

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

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

### B．研究方法

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

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

### C . 研究結果

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

### D . 考察

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

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

### E . 研究発表

#### 1 . 論文発表

- 1) Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Nakashima O, Torimura T and Yano H: Epithelial cell adhesion molecule-positive human hepatic neoplastic cells can develop combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in mice. *J Gastroenterol Hepatol*, 30: 413-420, 2015.
- 2) Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondo R, Kinoshita H, Ohshima K and Yano H: Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. *Hepatol Res* 44: E100-109, 2014.
- 3) Nakayama M, Ogasawara S, Akiba J, Ueda K, Koura K, Todoroki K, Kinoshita H and Yano H: Side population cell fractions from hepatocellular carcinoma cell lines increased with tumor dedifferentiation,

but lack characteristic features of cancer stem cells. *J Gastroenterol Hepatol* 29: 1092-1101, 2014.

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

5) Kondo R, Kage M, Ogata T, Nakashima O, Akiba J, Nomura Y and Yano H: Therapeutic efficacy of splenectomy is attenuated by necroinflammation of the liver in patients with liver cirrhosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, in press, 2014.

6) Chung JE, Tan S, Gao SJ, Yongvongsoontorn N, Kim SH, Lee JH, Choi HS, Yano H, Zhuo L, Kurisawa M and Ying JY: Self-assembled micellar nanocomplexes comprising green tea catechin derivatives and protein drugs for cancer therapy. *Nat Nanotechnol* 9: 907-912, 2014.

7) 近藤礼一郎, 矢野博久, 鹿毛政義. 肝臓への血小板集積は肝硬変における脾摘の効果に關与するか. *消化器内科* 59(2): 194-200, 2014.

## 2. 学会発表

1) 野村頼子, 秋葉 純, 中島 収, 小笠原幸子, 鹿毛政義, 矢野博久. 肝細胞癌における新規生物学的悪性度規定分子の検討. 第50回日本肝臓学会総会. 東京 2014年5月29日.

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

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

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsuhashi H.	Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients.	Hepatology.	60(5)	1563-1570	2014
Ohishi Y, Nakamuta M, Ishikawa N, Saitoh O, Nakamura H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsuhashi H, Fukushima N, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Ishibashi M, Nishino T, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Ishibashi H, Nakamura M; PBC Study Group of NHOSLJ.	Genetic polymorphisms of OCT-1 confer susceptibility to severe progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients.	J Gastroenterol.	49(2)	332-342	2014
Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanou T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S.	Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies.	J Gastroenterol.	49(5)	941-953	2014
Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsuhashi H, Fujiyama S, Imawari M.	Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study.	Mol Clin Oncol.	2(3)	349-355	2014

Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanou T, Tsubouchi H, <u>Yatsuhashi H</u> , Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S.	Simeprevir with Peginterferon/Ribavirin for Treatment-Naïve Hepatitis C Genotype 1 Patients in Japan: CONCERTO-1, a Phase III Trial.	J Hepatol.	61(2)	219-227	2014
Bae SK, <u>Yatsuhashi H</u> , Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H.	Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club.	Hepatol Res.	44(10)	E267-272	2014
Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, <u>Yatsuhashi H</u> , Mizokami M.	Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial.	J Viral Hepat.	21(11)	762-768	2014
Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanou T, Tsubouchi H, <u>Yatsuhashi H</u> , Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S.	Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study.	Hepatol Res.	PMID: 24961662		in press
Yokoyama S, Kawakami Y, Imamura M, Hayes CN, <u>Kohno H</u> , Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Takahashi S, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K.	Effect of prolonged administration of pegylated interferon/ribavirin therapy in genotypes 2a and 2b: Propensity score-matched analysis.	J Gastroenterol Hepatol.	30(2)	337-344	2015

Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E.	KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C.	Hum Immunol	75	822-826	2014
Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E.	Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated interferon- $\alpha$ and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients.	Tissue Antigens.	83(1)	45-48	2014
Okuhara S, Umemura T, Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E.	Serum Levels of Interleukin-22 and Hepatitis B Core-related Antigen Are Associated with Treatment Response to Entecavir Therapy in Chronic Hepatitis B.	Hepatol Res.	44	E172-180	2014
Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E.	Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B.	Hepatol Res.	44	E45-53	2014
Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Nakashima O, Torimura T and Yano H.	Epithelial cell adhesion molecule-positive human hepatic neoplastic cells can develop combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in mice.	J Gastroenterol Hepatol.	30(2)	413-420	2015
Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondo R, Kinoshita H, Ohshima K and Yano H.	Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism.	Hepatol Res.	44(10)	E100-109	2014

Nakayama M, Ogasawara S, Akiba J, Ueda K, Koura K, Todoroki K, Kinoshita H and <u>Yano H.</u>	Side population cell fractions from hepatocellular carcinoma cell lines increased with tumor dedifferentiation, but lack characteristic features of cancer stem cells.	J Gastroenterol Hepatol.	29(5)	1092-1101	2014
Chung JE, Tan S, Gao SJ, Yongvongsoontorn N, Kim SH, Lee JH, Choi HS, <u>Yano H.</u> , Zhuo L, Kurisawa M and Ying JY.	Self-assembled micellar nanocomplexes comprising green tea catechin derivatives and protein drugs for cancer therapy.	Nat Nanotechnol.	9(11)	907-912	2014
Kondo R, Kage M, Ogata T, Nakashima O, Akiba J, Nomura Y and <u>Yano H.</u>	Therapeutic efficacy of splenectomy is attenuated by necroinflammation of the liver in patients with liver cirrhosis.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	22(3)	217-224	2015
近藤礼一郎, 矢野博久, 鹿毛政義	肝臓への血小板集積は肝硬変における脾摘の効果に關与するか	消化器内科	59(2)	194-200	2014