

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27年度

**総括研究報告書**  
**分担研究報告書**

研究代表者

**八 橋 弘**

平成 28(2016)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  
(資料：別紙1) 肝疾患患者相談支援システム運用管理規程  
(資料：別紙2) 肝疾患患者からの相談内容に関する実態調査研究 実施計画書

## ・ 分担研究報告

- 1 . 八橋 弘  
本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究 ..... 41
- 2 . 古田 清  
HBV再活性化による肝炎の予防をめざして ..... 49
- 3 . 中牟田 誠  
Daclatasvir + Asunaprevir併用療法の治療時の肝機能・線維化マーカー・AFP  
の変化 ..... 55
- 4 . 三田 英治  
Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対するSofosbuvir・Ribavirin併用療法時の  
心機能評価 ..... 58
- 5 . 上司 裕史  
自然経過で再活性化したoccult/既往HBV感染例 ..... 63
- 6 . 高野 弘嗣  
当科におけるdaclatasvir/asunaprevir併用療法の治療成績 ..... 69
- 7 . 脇岡 泰三  
大阪南医療センターにおけるB型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン  
2a療法 ..... 73
- 8 . 室 豊吉  
外来通院肝疾患患者の「かゆみ」の現状について ..... 81
- 9 . 小松 達司  
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治療成績 ..... 84
- 10 . 正木 尚彦  
肝疾患診療連携拠点病院における相談業務の実態と課題 ..... 88
- 11 . 太田 肇  
当院における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  
療法の治療成績と肝障害についての検討 ..... 93

12 . 佐藤 丈顕	当院におけるDAA製剤登場以降のGenotype1、C型慢性肝疾患に対する治療成績 .....	97
13 . 勝島 慎二	C型肝炎合併肝細胞癌根治後にSVRを得る意義についての検討 .....	100
14 . 島田 昌明	トルバブタン治療を導入した難治性腹水合併肝硬変症のCONUT法を用いた栄養学的評価と長期予後に関する検討 .....	104
15 . 杉 和洋	C型慢性肝疾患に対するSMV3剤併用療法とDCV/ASV併用療法の治療成績 .....	107
16 . 二上 敏樹	抗ミトコンドリア抗体陰性原発性胆汁性肝硬変症例についての検討 .....	111
17 . 吉澤 要	C型肝炎最新治療における地域連携 .....	116
18 . 中尾 一彦	非侵襲的検査による肝繊維化、脂肪沈着率の検討 .....	118
19 . 矢野 博久	Regulator of G-protein signaling 5は肝細胞癌の門脈侵襲を促進する .....	120
<b>・ 研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....		<b>123</b>

## . 総括研究報告

**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**

本研究では、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での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27年度は以下のような成果が得られた。

**1. 肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築**

肝疾患患者相談支援システム運用管理規程と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）のプロトタイプを作成した。

今年度は、このシステムを研究協力施設において試験的に運用をおこない487件のデモ症例の相談記録を登録した。また相談対応の模範解答事例を204件作成した。

**2. C型慢性肝炎に対するDAAs治療の評価**

C型慢性肝炎に対してシメプレビル3剤併用治療導入症例の治療効果判定は530例の登録症例中、SVR 396例（74.7%）、non-SVR 107例（20.2%）、判定保留、脱落27例（5.1%）であった。C型慢性肝炎、肝硬変に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療導入症例の効果判定では、1,066例の登録症例中、12週目SVR判定が可能な603例のうち、SVR 551例（91.4%）、non-SVR 52例（8.6%）例であった。

**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/消化器内科医長  
三田英治 大阪医療センター  
総合診療部長  
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  
消化器内科科長  
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

勝島慎二 京都医療センター  
診療部長・消化器内科科長

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  
特命副院長/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

**研究協力者**

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  
消化器内科医長

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  
消化器内科医師

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

菊池真大 東京医療センター  
消化器内科医師

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 院長

蔭田富士雄 西群馬病院 副院長

苗代典昭 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 院長

籾内和夫 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  
消化器内科部長

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、個人情報の扱いには、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

### 1．肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築

肝疾患患者相談支援システムの運用管理に関する事項を定め、患者個人情報を適正に扱うとともに、運用に関する正当性の確保を目的とした、肝疾患患者相談支援システム運用管理規程を作成した(別紙1)。

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方式に検討会を重ねて構築してきた(図1-3)。このシステムは、以下の4項目の機能を有している。

相談対応者は、相談内容を記録するとともに、自施設内の相談記録を参照することができる(図4)。

相談対応者は、患者さんに寄り添いながら、個々の肝疾患患者の背景を推測することができる(図5-6)。

相談対応者は、相談対応の回答事例を参照することができる(図7-8)。

相談対応者は、全国ベースでの相談件数集計をタイムリーに知ることが出来る(図9)。

今年度は、このシステムを研究協力施設において試験的に運用をおこなった。上記の機能を利用して、現在487件のデモ症例の相談記録を登録した。また上記の相談対応の回答事例は、現在204件の模範解答を登録し、相談対応者が参照できるようにした。

「肝疾患患者からの相談内容に関する実態調査研究」に関する研究計画書を作成し、2015年10月5日に長崎医療センターの倫理審査委員会での承認を得た(別紙2)。各施設における倫理審査の進行状況は、2016年2月12日の時点で、37施設中、承認済み 31施設、条件付承認済み1施設、申請中 4施設、回答なし 1施設であった。

# 肝疾患患者相談支援システムの概要

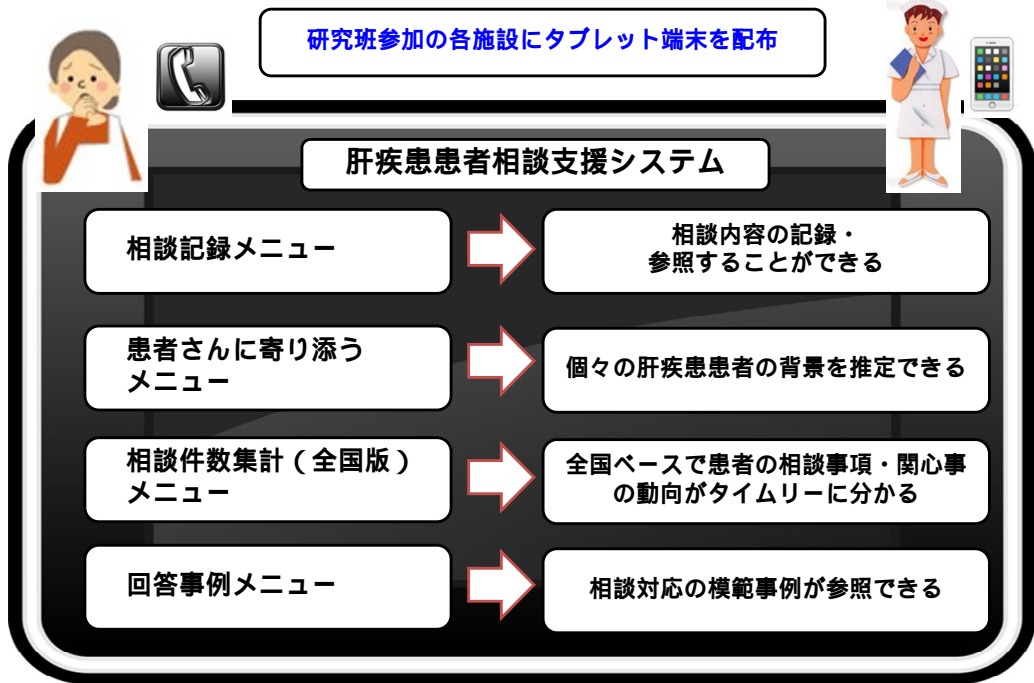


図1．肝疾患患者相談支援システムの概要

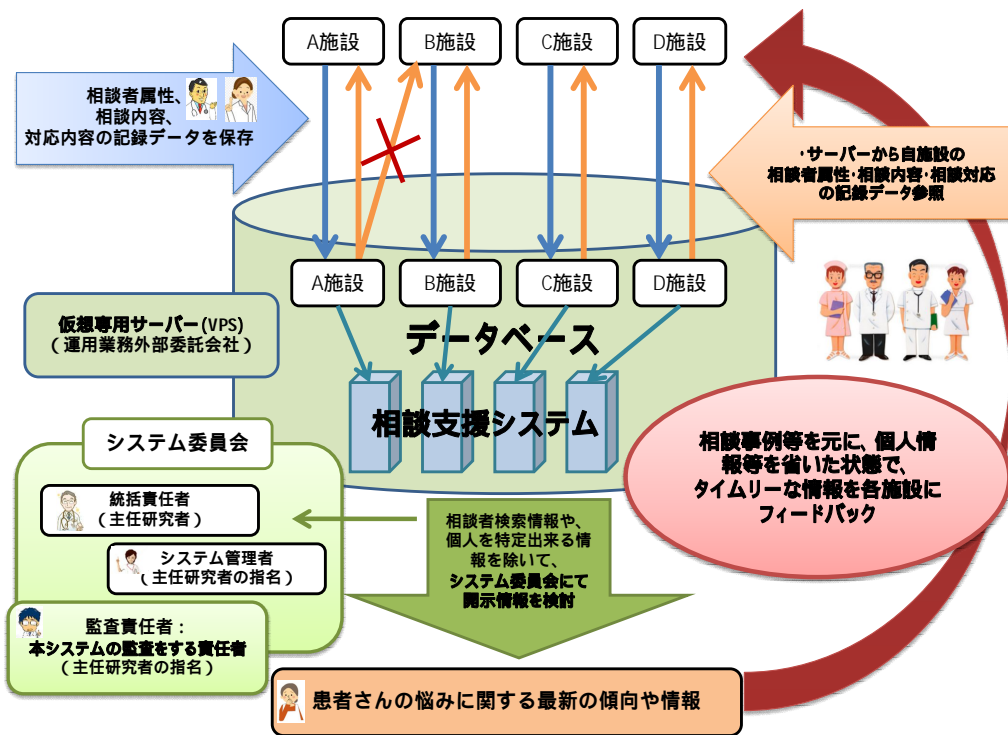


図2．肝疾患患者相談支援システムの概要





図3．肝疾患患者相談支援システムのトップページ画面

## 相談内容の記録・参照することができる

### 相談記録（新規）

回答事例検索

2016 年 01 月 19 日

相談員: 澤田      記録番号:      相談回数:

記録の同意 ?	相談形態	相談者 ?
<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし	<input type="radio"/> 電話 <input type="radio"/> 対面 <input type="radio"/> その他メール	<input type="radio"/> 本人 <input type="radio"/> 家族・親族 <input type="radio"/> その他

相談者検索情報 ?	相談員属性
相談者検索情報	<input type="radio"/> 医師 <input type="radio"/> 看護師 <input type="radio"/> ソーシャルワーカー <input type="radio"/> その他

年齢(年代) ?	性別 ?	都道府県 ?	相談者の連絡先 ?
未選択	<input type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性	未選択	連絡先

肝炎ウイルス型	肝疾患の病態
未選択	未選択

図4．相談内容の記録・参照

## 個々の肝疾患患者の背景を推定できる

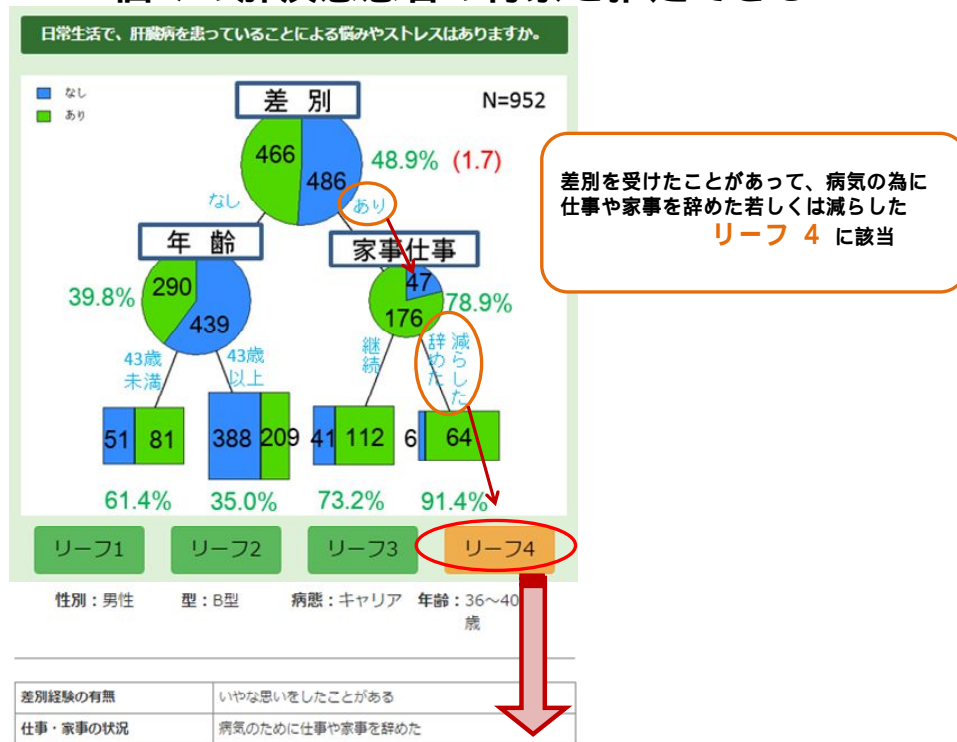


図5．個々の肝疾患患者の背景

## 個々の肝疾患患者の背景を推定できる

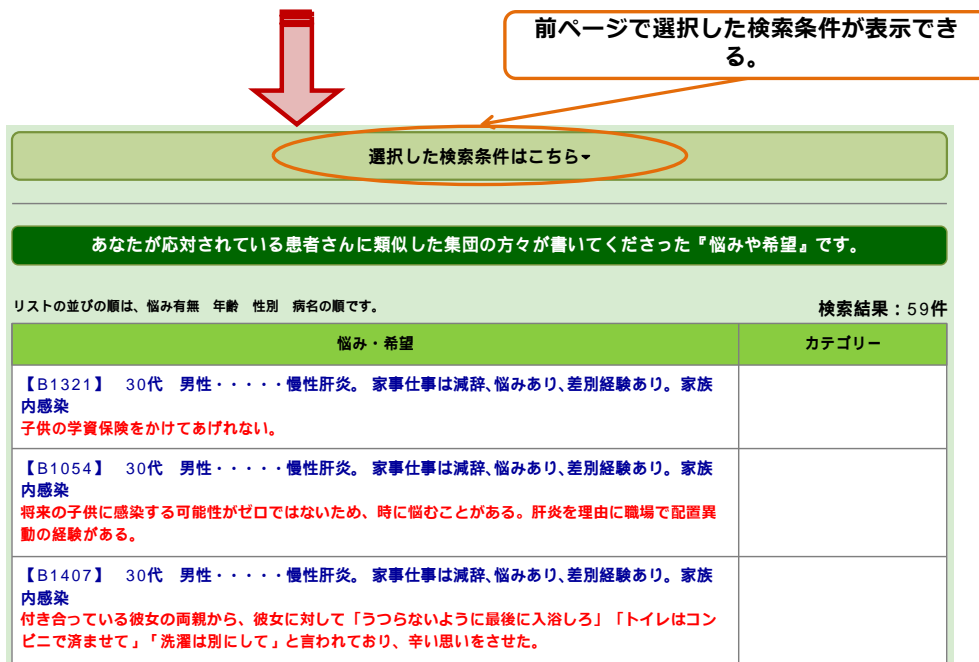


図6．個々の肝疾患患者の背景

## 相談対応の模範事例が参照できる

「相談内容」と「回答例」	
<span>肝炎ウイルス型</span> <span>肝疾患の病態</span> <span>診断・治療・療養</span> <span>その他分類</span>	
相談内容	回答例
<span>C型</span> <span>慢性肝炎/キャリア</span> <span>C型肝炎/治療/種類/IFNフリー/BMS</span> <span>C型肝炎/治療/種類/IFNフリー/ギリアド</span> <span>C型肝炎/治療/種類/IFNフリー/アビイ</span>	
① 新しい飲み薬の2剤は服薬に条件がありますか？	② 全ての薬には服用してはいけない人（禁忌）、注意しながら服用する人（要注意）などがあります。内服2剤で注意すべきはいくつかの薬と併用する場合、禁忌と注意がありますので主治医ないし薬剤師の先生と相談が必要です。 （2015年1月 八橋）

図7．相談対応の模範事例

## 相談対応の模範事例が参照できる 204の回答事例を作成した

ウイルス型	病態	具体的な相談内容	相談内容に対する助言・対応
B型	慢性肝炎/キャリア	バラクルード服用中は子供は作れないのでしょうか？	バラクルードを服用して妊娠した場合の安全性は確認できていませんが、バラクルードを服用している男性から出産した事例は多い様です。バラクルードよりもテノホビルの方が妊娠に対する安全性が高い事が示されており、テノホビルへの変更を検討すべきかと思えます。
C型	肝がん	肝癌の診断を受けているが、BMSの経口2剤を自費でも構わないので投与してくれるところはありませんか？	肝癌と診断されても、現在再発していない状況なら経口2剤治療の適応があります。
C型	慢性肝炎/キャリア	ソプリアド治療があと3Wで、一旦マイナスになったが、その後1.3~2.1に戻ってしまった。IL28BはGG。これは耐性ができてしまったということですか？ そうなるとBMS（NS3、NS5A）は効かない？	状況からはソプリアド耐性となった可能性があり、その場合はアスナ/ダクラ治療で治せるかデータはありません。但し、ハーボニーの場合にはソプリアド耐性でも治療が期待出来ます。
C型	肝がん	ベグ・リバ72週無効。HCCができて、ラジオ波をしたけど、BMS経口剤を勧められた。新薬でてくるが、90%以上の完治率でどの薬も大差はないから早く治療した方がいいと耐性の事やALTの上昇についての説明は全くなかった。	アスナ/ダクラの内服2剤では15~20%の方でウイルス変異の関係から治療率が40%前後となります。また、10%の方で治療中肝障害の副作用が出現します。治療前にウイルス変異があるか否か測定するように学会ガイドラインでは推奨されています。
C型	肝がん	予防接種で感染した。国を訴えたいと言っている患者がいるが、C型肝炎も予防接種で訴訟できるか。	C型肝炎の予防接種は訴訟対象外です。血液製剤投与歴が証明された方が対象となります。

図8．相談対応の模範事例が参照できる204の回答事例

## 全国ベースで患者の相談事項・関心事の動向がタイムリーに分かる

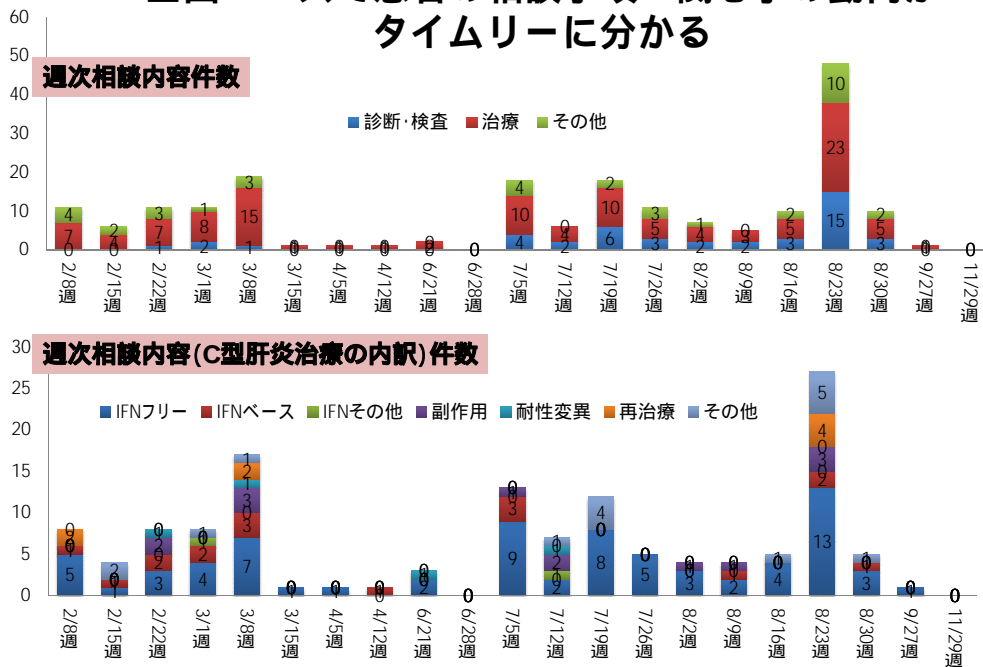


図9. 全国ベースでの患者の相談事項・関心事の動向

### 2. C型慢性肝炎に対するDAAs治療の評価

2013年12月から2014年10月の期間、C型慢性肝炎に対してシメプレビル3剤併用治療を導入した症例の24週目の治療効果判定 (SVR判定) をおこなった。

33施設で530例が登録された。

男女比、年齢分布および導入月分布を図10に示す。男女比は男性269人 (50.8%)、女性261人 (49.2%) であった。年齢分布は39歳以下26人 (4.9%)、40代44人 (8.3%)、50代114人 (21.5%)、60代236人 (44.5%)、70代109人 (20.6%)、80歳以上1人 (0.2%) であった。導入月分布は2014年2月が最も多く94人であった。

24週目における効果判定結果は、SVR24: 396例 (74.7%)、non-SVR24: 107例 (20.2%)、判定保留、脱落: 27例 (5.1%) であった。未判定例等を除外した503例の解析では、SVR24: 78.7%、non-SVR24: 21.3% であった (図11)。

2014年9月から2015年8月の期間、C型慢性肝炎、肝硬変に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療を導入症例した1,066例を対象に解析をおこなった。

12週目SVR判定が可能な症例は603例で

あった。

男女比、年齢分布および導入月分布を図12に示す。男女比は男性418人 (39.2%)、女性648人 (60.8%) であった。年齢分布は39歳以下12人 (1.1%)、40代34人 (3.2%)、50代129人 (12.1%)、60代305人 (28.6%)、70代464人 (43.5%)、80歳以上122人 (11.4%) であった。導入月分布は2015年1月が最も多く139人であった。

12週目における効果判定結果は、SVR12: 551例 (91.4%)、non-SVR12: 52例 (8.6%) 例であった。未判定例等を除外した603例の解析では、SVR12: 91.4%、non-SVR12: 8.6% であった (図13)。

・研究分担者

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、勝島慎二、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)の作成、評価をおこなうとともに、C型肝炎の抗ウイルス治療法に関する臨床研究をおこなった。研究分担者の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。

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析(1)  
シメプレビル療法 (N=530)

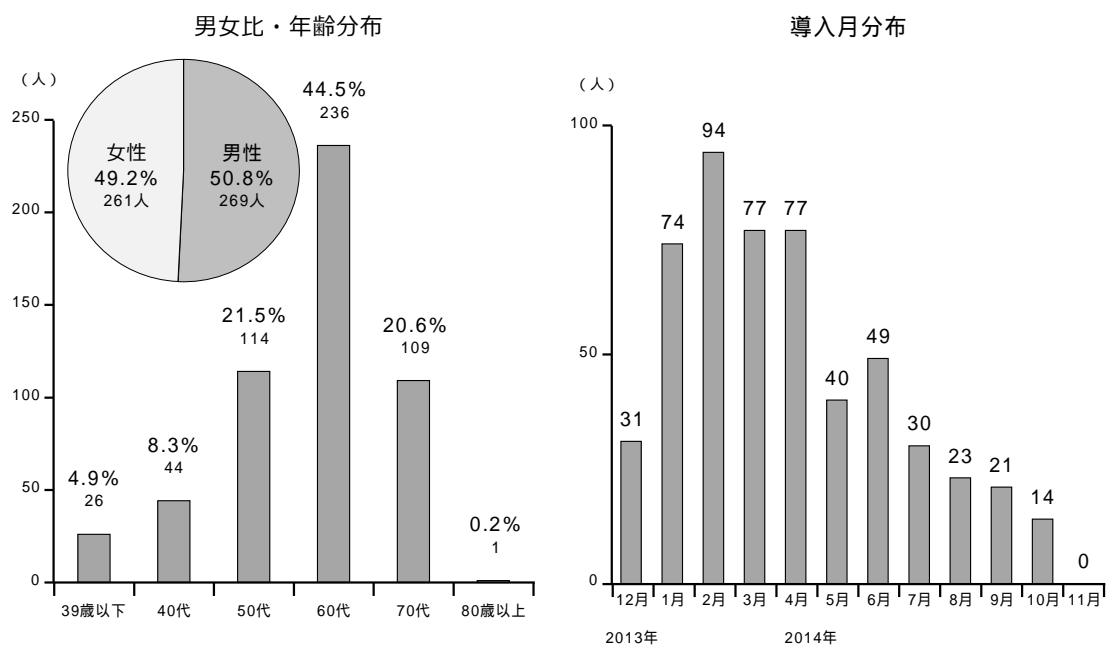


図10. シメプレビル療法の男女比、年齢分布および導入月分布

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析(1)  
シメプレビル療法 (N=530)

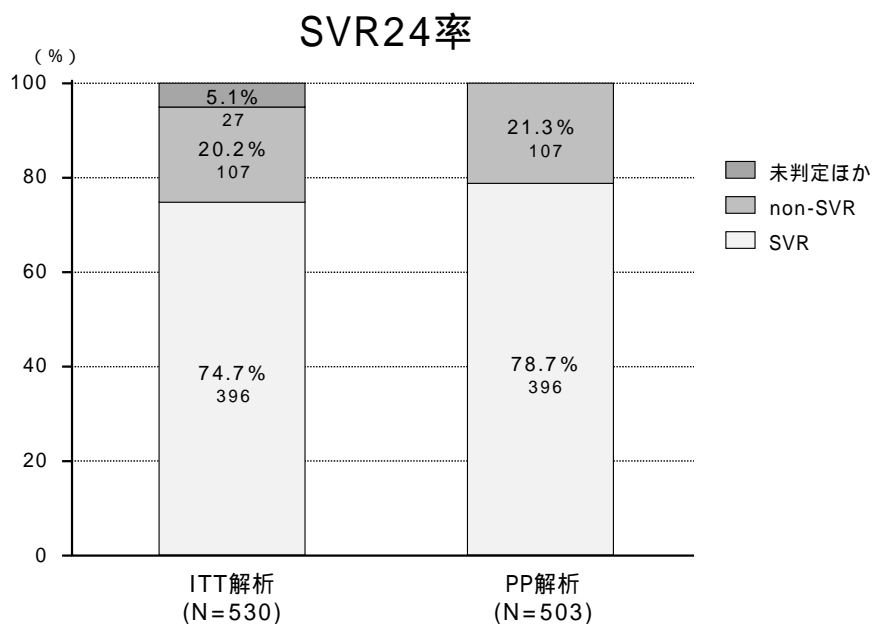


図11. シメプレビル療法のSVR24率

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析(2)  
 アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法 (N=1,066)

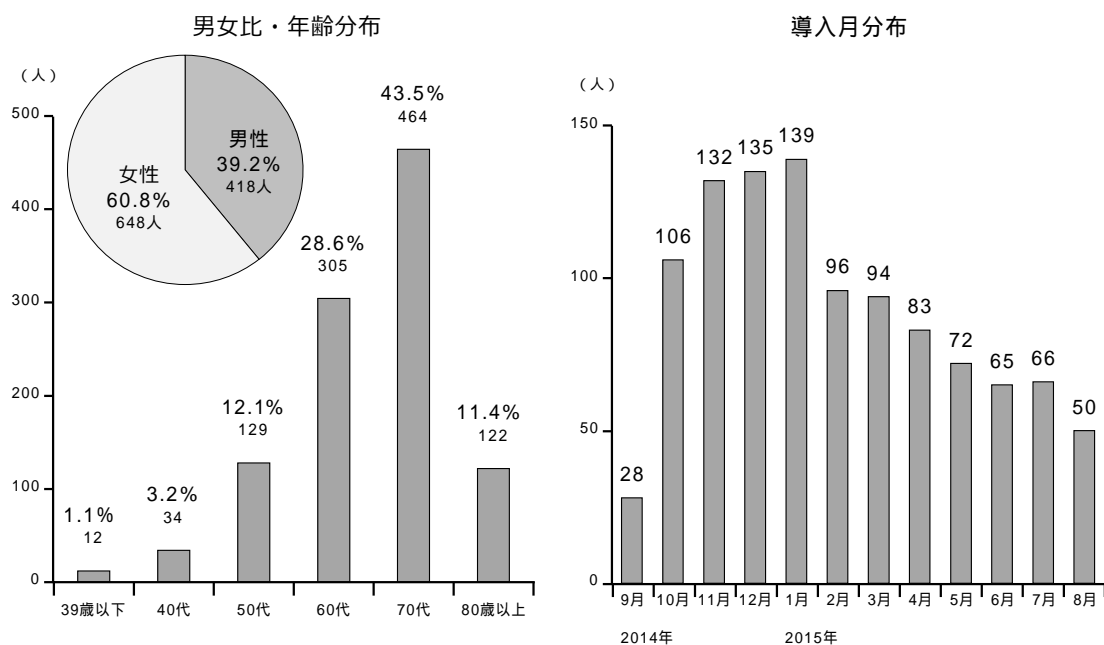


図12. アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法の男女比、年齢分布および導入月分布

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析(2)  
 アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法 (N=1,066)

SVR12率

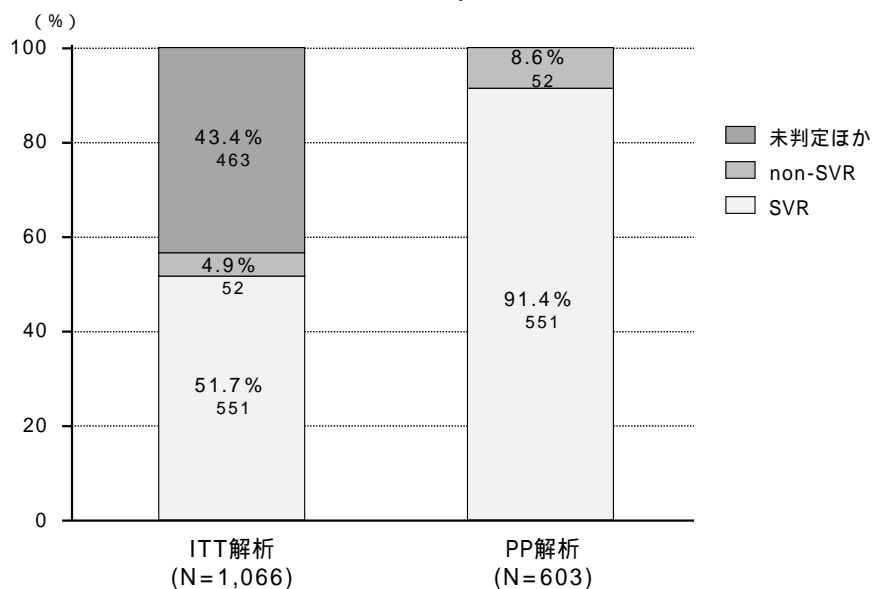


図13. アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法のSVR12率

## D . 考察

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築に関する今後の予定として、平成28年度には、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)を実際に用いて患者相談、支援をおこないながら、このシステムを評価するとともに、更なる改良をおこなう。3年間の研究終了後には、肝疾患診療連携拠点病院など、多くの患者相談をおこなっている施設での導入、利用を目指しながら改良を重ねる予定にしている。

C型慢性肝炎に対するDAAs治療の評価に関しては、症例導入施設でのアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療登録症例の効果判定を進めるとともに、ソホスプレビル/リバビリン併用治療、ハーボニー治療導入症例を新たに登録する。これらを順次、効果判定をおこなうとともにnon-SVR症例の特徴、問題点を明らかにする。non-SVR症例の相談支援の在り方を本研究班の中で検討をおこなう予定である。

## E . 結論

### 1 . 肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築

肝疾患患者相談支援システム運用管理規程と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)のプロトタイプを作成した。

今年度は、このシステムを研究協力施設において試験的に運用をおこない487件のデモ症例の相談記録を登録した。また相談対応の模範解答事例を204件作成した。

### 2 . C型慢性肝炎に対するDAAs治療の評価

C型慢性肝炎に対してシメプレビル3剤併用治療導入症例の治療効果判定は530例の登録症例中、SVR 396例( 74.7% )、non-SVR 107例( 20.2% )、判定保留、脱落27例( 5.1% )であった。C型慢性肝炎、肝硬変に対するアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療導入症例の効果判定では、1,066例の登

録症例中、12週目SVR判定が可能な603例のうち、SVR 551例( 91.4% )、non-SVR 52例( 8.6% )例であった。

## F . 健康危険情報

なし。

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1) Yatsushashi H, Kodani N, Ugai H, Omata M. Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatol Res.* 2015 May 20. (in press)

2) Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsushashi H. Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatol Res.* 2015 May 7. (in press)

3) Iio E, Ocho M, Togayachi A, Nojima M, Kuno A, Ikehara Y, Hasegawa I, Yatsushashi H, Yamasaki K, Shimada N, Ide T, Shinkai N, Nojiri S, Fujiwara K, Joh T, Mizokami M, Narimatsu H, Tanaka Y. A novel glyco biomarker, Wisteria floribunda agglutinin macrophage colony-stimulating factor receptor, for predicting carcinogenesis of liver cirrhosis. *Int J Cancer.* 2016 Mar 15;138(6):1462-71.

4) Maeda Y, Migita K, Higuchi O, Mukaino A, Furukawa H, Komori A, Nakamura M, Hashimoto S, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Matsuo H, Kawakami A, Yasunami M, Nakane S.

Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese Population. *PLoS One*. 2016 Jan 25;11(1):e0146048.

5) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;31(1):180-9.

6) Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamuta M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y, Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsushashi H. Lack of association between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese population. *BMC Res Notes*. 2015 Dec 12;8(1):777.

7) Nishida N, Ohashi J, Sugiyama M, Tsuchiura T, Yamamoto K, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsushashi H, Koike K, Yokosuka O, Tanaka E, Taketomi A, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Eguchi Y, Sasazuki T, Tokunaga K,

Mizokami M. Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals. *Tissue Antigens*. 2015 Dec;86(6):406-12.

8) Matsumoto A, Yatsushashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E. Factors associated with the effect of interferon- $\alpha$  sequential therapy in order to discontinue nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res*. 2015 Dec;45(12):1195-202.

9) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. *PLoS One*. 2015 Nov 17;10(11):e0136908.

10) Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T. Association of serum IFN- $\lambda$ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol*. 2015 Aug;50(8):894-902.



- 11) Bae SK, Abiru S, Kamohara Y, Hashimoto S, Otani M, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Komori A, Ito M, Fujioka H, Yatsushashi H. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma. *Intern Med.* 2015;54(7):771-5.
- 12) Kuwabara H, Westerhout K, Treur M, Cerri K, Mahlich J, Yatsushashi H. Cost-effectiveness analysis of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients in Japan. *J Med Econ.* 2015;18(7):502-11.
- 13) Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. *PLoS One.* 2015 Jun 12;10(6):e0129053.
- 14) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsushashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Jun;15(6):645-53.
- 15) Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsushashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hum Genet.* 2015 Mar;134(3):279-89.
- 16) Kohjima M, Kurokawa M, Enjoji M, Yoshimoto T, Nakamura T, Ohashi T, Fukuizumi K, Harada N, Murata Y, Matsunaga K, Kato M, Kotoh K and Nakamuta M. Analysis of renal function during telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C. *Exp Ther Med.* (in press)
- 17) Kuwayama M, Uchino K, Takayoshi K, Komoda M, Kohjima M, Nakamuta M, Momosaki S, Kusaba H, Akashi K, Baba E. Immunosuppressant therapy successfully improved regorafenib-induced severe hepatic injury in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor: A case report. *Oncol Lett.* 2016 Jan;11(1):85-88.
- 18) Kohjima M, Yoshimoto T, Enjoji M, Fukushima N, Fukuizumi K, Nakamura T, Kurokawa M, Fujimori N, Sasaki Y, Shimonaka Y, Murata Y, Koyama S, Kawabe K, Haraguchi K, Sumida Y, Harada N, Kato M, Kotoh K, Nakamuta M. Hepcidin/ferroportin expression levels

- involve efficacy of pegylated-interferon plus ribavirin in hepatitis C virus-infected liver. *World J Gastroenterol.* 2015 Mar 21;21(11):3291-9.
- 19) Kohjima M, Enjoji M, Yada R, Yoshimoto T, Nakamura T, Fukuizumi K, Fukushima N, Murata Y, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, Shirabe K, Maehara Y, Nakajima A, Nozaki Y, Honda A, Matsuzaki Y, Nakamuta M. Pathophysiological analysis of primary biliary cirrhosis focusing on choline/phospholipid metabolism. *Liver Int.* 2015 Mar;35(3):1095-102.
- 20) Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepatol Res.* 2016 (in press)
- 21) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R, Yakushijin T, Mita E, Hagiwara H, Yamada Y, Ito T, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Irishio K, Kato M, Hikita H, Sakamori R, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin. *J Gastroenterol.* 2016 (in press)
- 22) Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsushashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- $\alpha$ -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepatol Res.* 2016. (in press)
- 23) Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Mita E, Okamoto T, Matsuura Y, Okuno A, Takikawa O, Mizokami M, Kanto T. Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B. *Hepatology.* 2016 Jan;63(1):83-94.
- 24) Sakakibara Y, Nakazuru S, Yamada T, Iwasaki T, Iwasaki R, Ishihara A, Nishio K, Ishida H, Kodama Y, Mita E. Anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma with colon involvement. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Oct;29(7):345-6.
- 25) Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus

- infection. *J Gastroenterol.* 2015 Jul;50(7):785-94.
- 26) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Oshita M, Mita E, Ito T, Inui Y, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. *J Viral Hepat.* 2015 Mar;22(3):254-62.
- 27) Asazawa H, Kamada Y, Takeda Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Kim Y, Nezu R, Kuzushita N, Mita E, Kato M, Miyoshi E. Serum fucosylated haptoglobin in chronic liver diseases as a potential biomarker of hepatocellular carcinoma development. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Jan;53(1):95-102.
- 28) Kamitsukasa H, Iri M, Tanaka A, Nagashima S, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in patients with resolved or occult HBV infection. *J Med Virol.* 2015 Apr;87(4):589-600.
- 29) Kawaoka T, Aikata H, Hyogo H, Morio R, Morio K, Hatooka M, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Miyaki D, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Waki K, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Chayama K. Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib monotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Dig Dis.* 2015 Sep;16(9):505-12.
- 30) 正木尚彦 . 各論 B型肝炎 , B型慢性肝炎の動向 : 概論 . *日本臨牀* 73(増9):336-342, 2015.12.20.
- 31) Hirashima N, Iwase H, Shimada M, Imamura J, Sugiura W, Yokomaku Y, Watanabe T. An Hepatitis C Virus (HCV)/HIV Co-Infected Patient who Developed Severe Hepatitis during Chronic HCV Infection: Sustained Viral Response with Simeprevir Plus Peginterferon-Alpha and Ribavirin. *Intern Med.* 2015;54(17):2173-7.
- 32) 平嶋 昇 , 岩瀬弘明 , 島田昌明 , 田中優作 , 宇仁田 慧 , 水田りな子 , 後藤百子 , 浦田 登 , 加藤文一郎 , 江崎正哉 , 喜田裕一 , 久野剛史 , 龍華庸光 , 桶屋将之 . 肝細胞癌に対する加温ミリプラチンとゼラチンスポンジによる経カテーテル的化学塞栓療法の治療成績 . *医療* 69(4):181-186, 2015.4.
- 33) 森田 進 , 吉澤 要 , 内山夏紀 , 藤森一也 , 滋野 俊 , 岡本宏明 . 同一地区内で発症した遺伝子配列の異なるE 型肝炎ウイルス株による急性肝炎の2例 . *肝臓* 56(11):625-627, 2015
- 34) Senoo T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Eguchi S, Nakao K. Incidence of and risk factors for bile duct stones after living donor liver transplantation: an analysis of 100 patients. *Hepatol Res* 45(9):969-975, 2015.
- 35) Miyaaki H, Nakamura Y, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Shibata H, Honda T, Nakao K. Predictive value of the efficacy of tolvaptan in liver cirrhosis patients using free water clearance. *Biomed Rep* 3(6):884-886, 2015.
- 36) Kamo Y, Ichikawa T, Miyaaki H, Uchida S, Yamaguchi T, Shibata H,

Honda T, Taura N, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K. Significance of miRNA-122 in chronic hepatitis C patients with serotype 1 on interferon therapy. *Hepatol Res.* 45(1):88-96, 2015.

37) Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, Seike M, Ide Y, Mizuta T, Honda K, Nakao K, Nakamura M, Sata M. The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey. *J Gastroenterol* 50(3):333-341, 2015.

38) 中尾一彦 . トロトラスト肝障害と発癌 . 日本臨牀 73 (増刊号1):139-141, 2015.

39) 山下万平, 曾山明彦, 高槻光寿, 日高匡章, 宮明寿光, 黒木 保, 中尾一彦, 江口 晋 . インターフェロン・リバビリン併用療法中に脾摘後劇症型感染症を発症し、救命し得た生体肝移植後患者の1例 . 日本消化器病学会雑誌 112(2):325-331, 2015.

40) 徳光純一、原口雅史、市川辰樹、田浦直太、宮明寿光、柴田英貴、三馬 聡、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦 . 特発性血小板減少性紫斑病を急性発症したC型肝炎硬変症例に対し集学的加療を行うことで生体肝移植を施行し得た1例 . *肝臓* 56(6):296-302, 2015.

41) 柴田英貴、中尾一彦 . 原発性胆汁性肝硬変と骨合併症 . *CLINICAL CALCIUM* 25(11):35-40(1633-1638), 2015.

42) 三馬 聡, 中尾一彦 . 肝移植後の抗ウイルス療法 . *肝胆膵* 71(6):1247-1252, 2015.

43) Umeno Y, Ogasawara S, Akiba J, Hattori S, Kusano H, Nakashima O, Koga H, Torimura T, Yamakawa Y, Yano H. Regulator of G-protein signaling 5 enhances portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett.* 2015 (in press)

44) 高嶋智之, 飯島尋子, 青木智子, 中野智景, 會澤信弘, 岸野恭平, 霜野良弘, 長谷川国大, 高田亮, 楊和典, 石井昭生, 坂井良行, 西村貴士, 西川浩樹, 岩田恵典, 池田直人, 榎本平之, 廣田誠一, 藤元治朗, 矢野博久, 中島 収, 鹿毛政義, 西口修平 . <速報>慢性肝炎における肝線維化マーカーELF スコアの有用性 . *肝臓*56(10):543-545, 2015

## 2 . 学会発表

なし。

## H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1 . 特許取得

なし。

### 2 . 実用新案登録

なし。

### 3 . その他

なし。

# 別紙 1

(別紙1)

# 肝疾患患者相談支援システム 運用管理規程

厚生労働科学研究費補助金

「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」

八橋研究班

平成27年7月6日(初版)

平成27年8月31日(第2版)

改版履歴

版数	更新日	改版場所	改版内容
初版	平成 27 年 7 月 6 日	—	「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」八橋研究班 肝疾患患者相談支援システム運用管理規程初版作成
第 2 版	平成 27 年 8 月 31 日	第 4 章一般管理における運用管 理事項、2 . 個人情報の取り扱い 規程	個人情報を電気通信回線で伝送する間の個人情報保護策および特定個人情報、相談者検索情報の情報保護策の追記

## 目次

はじめに

### 第 1 章 管理目的と対象情報

- 1．管理目的
- 2．対象情報

### 第 2 章 運用管理体制

- 1．統括責任者、施設責任者、肝疾患患者相談支援システム委員会、システム管理者、監査責任者
- 2．事故対策

### 第 3 章 管理者及び利用者の責務

- 1．統括責任者の責務
- 2．施設責任者の責務
- 3．システム管理者の責務
- 4．監査責任者の責務
- 5．利用者の責務

### 第 4 章 一般管理における運用管理事項

- 1．本システムへのアクセス制限の決定方針
- 2．個人情報の取り扱い規程



## 第5章 業務委託の守秘義務

1. 委託契約における守秘事項
2. 再委託の場合の守秘事項
3. 本システム変更及び保守でのシステム管理者による作業管理、監督、作業報告確認

## 第6章 研修

1. マニュアルの整備
2. 定期または不定期なシステムの取り扱い及び個人情報保護やセキュリティ意識向上に関する研修

## 第7章 その他

## はじめに

「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」班（主任研究者 八橋弘）は、患者の悩みに寄り添った相談対応を実現することで、悩みの軽減と患者の生活の質（QOL）の向上の一助となるように、『肝疾患患者相談支援システム』を構築した。

当相談支援システムは、主任研究者が参加を呼び掛けた複数の施設内で運用を行う。

各施設の医師、看護師、相談員、医療ソーシャルワーカー等（以下、「利用者」という）は、本相談支援システムを用いることで、多岐にわたる肝疾患患者の悩み・相談等に対処することが可能となる。

本システムは、以下の4項目の機能を有している。

利用者は、相談内容を記録するとともに、自施設内の相談記録を参照することができる。

利用者は、患者さんに寄り添いながら、個々の肝疾患患者の背景を推測することができる。

利用者は、相談対応の回答事例を参照することができる。

利用者は、全国ベースでの相談件数集計をタイムリーに知ることが出来る。

本システムでは、自施設内の相談記録を検索する方法として、相談者の名前を入力できる項目を設けているが、データベース上には暗号化されて保存される仕組みであり、個人情報 は 厳重 に 管理 される。

以下、当相談支援システムの正しい運用管理をすることで、患者の悩みの軽減と QOL 向上の一助となるよう、『肝疾患患者相談支援システム運用管理規程』を定める。

## 第1章 管理目的と対象情報

### 1. 管理目的

この規程は、肝疾患患者相談支援システム（以下、「本システム」という）の運用管理に関する事項を定め、患者個人情報を適正に扱うとともに、運用に関する正当性の確保を目的とする。

### 2. 対象情報

本システムは、各施設の医師、看護師、相談員、医療ソーシャルワーカー等（以下、「利用者」という）が、肝疾患患者を対象として、患者本人もしくは近親者（以下、「相談者」という）からの診療及び療養に関する相談内容と、その相談への回答や対応の内容を自施設内相談記録として記録するものである。対象情報には、利用者が相談記録を検索するための相談者検索情報や連絡先など個人情報に始まり、相談者が医師から受けた説明や検査結果などの診療に関わる様々な情報が含まれる。

## 第2章 運用管理体制

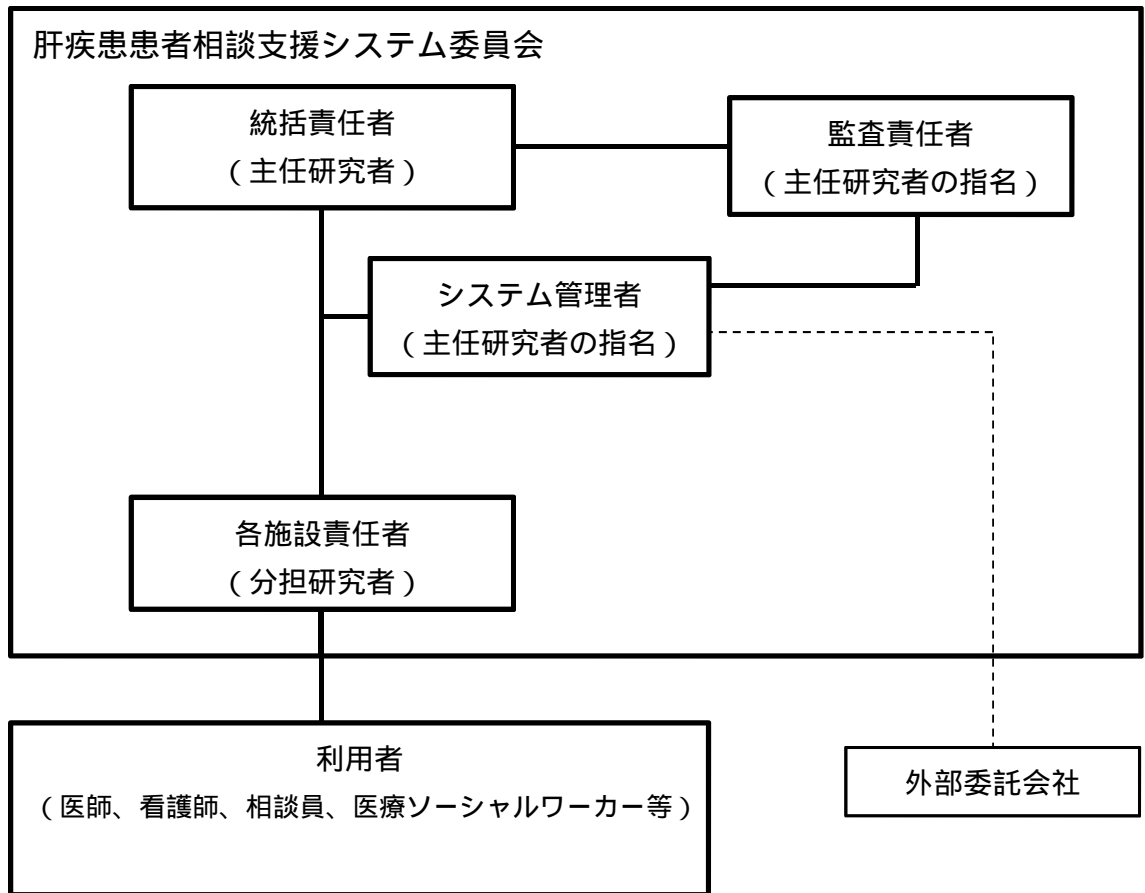
### 1. 統括責任者、施設責任者、肝疾患患者相談支援システム委員会、システム管理者、監査責任者

- (1) 当研究班は、本システムの全体を管理するために統括責任者を置き、当研究班の主任研究者をもってこれに充てる。
- (2) 主任研究者は必要な場合、統括責任者を別に指名することができる。
- (3) 当研究班は、本システムの利用者が所属する施設ごとに施設責任者を置き、当研究班の分担研究者をもってこれに充てる。
- (4) 当研究班は、本システムに関する取扱い及び管理に関し必要な事項を審議するため、統括責任者のもとに肝疾患患者相談支援システム委員会を置き、当研究班の分担研究者をメンバーとする。
- (5) 本システムを円滑に運用するため、運用を担当する管理者（以下「システム管理者」という）を置き、統括責任者が指名する。
- (6) 本システムを適正に運用するため、本システムに関する監査を担当する責任者（以下「監査責任者」という）を置き、統括責任者が指名する。

### 2. 事故対策

システム管理者は、緊急時及び災害時など本システムが利用できない状態にあるときは、復旧までの停止時間等を利用者に連絡できる手段を確立しておく。

「運用管理体制図」



第3章 管理者及び利用者の責務

1. 統括責任者の責務

- (1) 統括責任者は、利用者からの、本システムについての問い合わせを受け付ける窓口を設ける。
- (2) 本システムに関する取扱い及び管理に関し必要な事項を審議するため、肝疾患患者相談支援システム委員会を適宜開催する。
- (3) 監査責任者に毎年2回、本システムの監査を実施させる。
- (4) 必要な場合、臨時の監査を監査責任者に命ずる。

2. 施設責任者の責務

- (1) 施設責任者は、システム管理者に自施設内での本システムの利用者の登録、変更、削除を申請する。
- (2) 本システムに関して受けた相談者からの苦情に対して、必要に応じて統括責任者の協力を得て責任をもって対処する。

3. システム管理者の責務

- (1) システム管理者は、本システムの利用者の登録、変更、削除を行い、そのアクセス権限を規定することで不正な利用を防止する。
- (2) 定期的に監査責任者に運用状況の報告をする。
- (3) 利用者からの、本システムについての問い合わせの受け付け後は、その内容を検討し、速やかに必要な措置を講じる。
- (4) 相談者から記録の同意を得て本システムに登録された各施設の相談記録の中から、利用者が相談記録を検索するための相談者検索情報や連絡先などの個人情報を除いた形で抽出された相談内容を一般化し、肝疾患患者相談支援システム委員会メンバーに提示し回答例を募り、模範回答としてまとめ、統括責任者の了解を得て、模範回答を本システムに追加し、回答事例として利用者全員が参照できるようにする。
- (5) 本システムへの変更要求がある場合は、仕様を確定し、統括責任者の了解を得て、外部委託会社に変更を依頼する。
- (6) 本システムの機能要件に挙げられている機能が支障なく運用されるよう、外部委託会社の管理を行う。
- (7) 本システムの運用開始時に技術的対策を、チェックリストに記載し、必要時には第三者への説明に使える状態で保存する。

#### 4. 監査責任者の責務

- (1) 監査責任者は、システム管理者から提出される運用状況の報告内容を監査し、監査内容を統括責任者に報告する。
- (2) 当運用管理規程が正しく適用されているかどうかを肝疾患患者相談支援システム委員会に報告し、審議を経て問題点の指摘がある場合には、直ちに必要な措置を講じる。

#### 5. 利用者の責務

- (1) 利用者は、自身の認証番号やパスワードを管理し、これを他者に利用させてはならない。
- (2) 相談者のプライバシーを侵害することのないよう、参照した情報を目的（患者相談）以外に利用してはならない。
- (3) 本システムの異常を発見した場合、速やかにシステム管理者に連絡し、指示に従う。
- (4) 本システムへの不正アクセスを発見した場合、速やかにシステム管理者に連絡し、指示に従う。

### 第4章 一般管理における運用管理事項

#### 1. 本システムへのアクセス制限の決定方針

システム管理者は、施設責任者が申請した利用者の職務により定められた権限によるデータアクセス範囲を定め、必要に応じて本システムの設定を行う。

#### 2. 個人情報の取り扱い規程

本システムは、いわゆるインターネットによる接続形態で仮想専用サーバー（VPS）上にあるデータベースに記録される仕組みであることから、内容の秘匿性の確保のため適切な暗号化を行う。

- (1) 個人情報を電気通信回線で伝送する間の個人情報保護策  
相談記録等のメッセージを暗号化して送受信する SSL 認証をつかった通信手段とする。そのことにより、送信元の送信機器（利用者が使うパソコンやモバイル端末）から送信先の受信機器までの間の通信経路において「なりすまし」や送受信データに対する「盗聴」および「改ざん」、通信経路への「侵入」および「妨害」等の脅威からの保護策を講じる。
- (2) 特定個人情報、相談者検索情報の情報保護策  
特定個人情報は本システムでは扱わない。相談者検索情報はデータベースに登録する際には暗号化し、解析集計には用いない。
- (3) 暗号化アルゴリズムは AES 方式（本書文末の補記 1 を参照）とし、全国統一で管理する。

- (4) 当研究班において、研究報告および相談件数集計のため各施設で登録された相談記録を利用する場合には、利用者が相談記録を検索するための相談者検索情報や連絡先などの個人情報を除いた形で取り扱うものとする。
- (5) 利用者および本システムに関わった者は、当研究が終了した後も知りえた個人情報に関する守秘義務を負う。

## 第5章 業務委託の守秘義務

### 1. 委託契約における守秘事項

本システムの運用管理の業務を外部に委託する場合は、守秘事項を含む業務委託契約を結ぶ。また、システム管理者は委託作業が適正に行われていることを確認する。

### 2. 再委託の場合の守秘事項

業務委託の契約書には、再委託での守秘義務に関する事項を含む。

### 3. 本システムの変更及び保守でのシステム管理者による作業管理、監督、作業報告確認

システム管理者は、外部委託会社に対して変更作業または保守作業を委託する場合、その作業員および作業内容につき報告を求め適切であることを確認する。必要と認めた場合は適宜監査を行う。

## 第6章 研修

### 1. マニュアルの整備

システム管理者は、本システムの取扱いについてオンラインマニュアルを整備し、利用者に周知の上、常に利用可能な状態におく。

### 2. 定期または不定期なシステムの取扱い及び個人情報保護やセキュリティ意識向上に関する研修

施設責任者は、必要に応じて利用者に対し、本システムの取扱い及び個人情報保護に関する研修を行う。

## 第7章 その他

- 1. この規程の実施に関し必要な事項がある場合は、肝疾患患者相談支援システム委員会の審議を経て、統括責任者がこれを定める。

2. この規程は、平成 27 年 7 月 6 日から施行する。  
平成 27 年 8 月 31 日に一部改訂した。

#### 補記 1 . 暗号化アルゴリズムの補足説明

AES は、Advanced Encryption Standard の略で、データ暗号化方式のひとつである。従来、アメリカでは DES やトリプル DES と呼ばれる暗号化方式が使われていたが、この方法は古くなってきたため、アメリカ政府はより強力な暗号化方式を公募した。その結果、選ばれた方式が AES となった。

AES は、128/192/256 ビットの 3 種類の鍵を使い、暗号化するための方法で従来のものとはまったく異なる。現在、実用化している方式の中では、極めて強度が高い。

例えば、この AES 方式は、無線 LAN の暗号化方式として目にする機会が多い。無線 LAN を使うと、電波を使って離れたパソコン同士で、あるいはルーターやプリンタなどとデータを交換できる。実際には、LAN に接続された親機（アクセスポイント）と、パソコンに取り付けられた子機のあいだを電波で結んでいる。

しかし電波というのは、親機と子機のあいだを直線的につなぐのではなく四方八方に飛んでいるため、無線 LAN の親機の近くにいると電波を傍受することも可能になる。これでは、個人情報など大事なデータを送受信することができない。

そのため当初は、データを暗号化して送受信するために WEP 暗号化が広く使われていた。そこで、より強い暗号化方式として、現在は TKIP が普及している。ただし、TKIP も WEP と同じ方法論で暗号化するため絶対に安全とはいえない。AES は、WEP や TKIP より、さらに安全な方式とされている。



## 別紙 2

(別紙2)

## 実施計画書

「肝疾患患者からの相談内容に関する実態調査研究」

研究代表者

国立病院機構長崎医療センター  
臨床研究センター長

八橋 弘

第1版 平成27年 9月24日作成

第2版 平成27年 10月15日作成

## 目次

1. 研究の名称
2. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）
3. 研究の背景
4. 研究の目的及び意義
5. 研究の方法と期間
6. 研究対象者の選定方針
7. 研究の科学的合理性の根拠
8. インフォームドコンセントを受ける手続き
9. 個人情報等の扱い
10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策
11. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法
12. 研究機関の長への報告内容及び方法
13. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
14. 研究に関する情報公開の方法
15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
16. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

## 1. 研究の名称

肝疾患患者からの相談内容に関する実態調査研究

## 2. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）

厚生労働省 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（H26-肝政-指定-004）』班

研究代表者 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長 八橋 弘

情報管理者 国立病院機構長崎医療センター 臨床疫学研究室長 山崎一美

解析実務委託 株式会社トータルナレッジ

（東京都千代田区九段北四丁目2番2号 桜ビル7階）

### 研究協力者

山崎一美	国立病院機構長崎医療センター 疫学研究室長
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
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
上司裕史	東京病院 消化器内科医長
小松達司	横浜医療センター 臨床研究部長
古田 清	まつもと医療センター 内科/統括診療部長
太田 肇	金沢医療センター 消化器科部長
三田英治	大阪医療センター 総合診療部長
高野弘嗣	呉医療センター 消化器内科科長
山下晴弘	岡山医療センター 消化器科医長
林 亨	四国子どもとおとなの医療センター 消化器内科医長
佐藤丈顕	小倉医療センター 肝臓病センター部長
中牟田誠	九州医療センター 肝臓センター部長
室 豊吉	大分医療センター 院長
島田祐輔	災害医療センター 消化器科医師
二上敏樹	西埼玉中央病院 臨床研究部長
中村陽子	相模原病院 消化器内科医長
島田昌明	名古屋医療センター 消化器科医長
勝島慎二	京都医療センター 診療部長・消化器内科科長
脇岡泰三	大阪南医療センター 統括診療部長
有尾啓介	嬉野医療センター 肝臓内科医長
菊池真大	東京医療センター 消化器内科医師
山本哲夫	米子医療センター 副院長
杉 和洋	熊本医療センター 消化器内科部長/消化器病センター長
酒井浩徳	別府医療センター 院長

西村英夫	旭川医療センター 院長
籾内以和夫	南和歌山医療センター 副院長
苗代典昭	東広島医療センター 消化器内科医師
蒔田富士雄	西群馬病院 副院長
長沼 篤	高崎総合医療センター 消化器内科部長
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
吉澤 要	信州上田医療センター 特命副院長・地域医療教育センター部長
富澤 稔	下志津病院 消化器内科医長
杉本理恵	九州がんセンター 消化器・肝胆膵内科医長
山内一彦	愛媛医療センター 消化器内科医長

### 3. 研究の背景

「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」班（主任研究者 八橋弘）は、患者の悩みに寄り添った相談対応を実現する為に、悩みの軽減と患者の生活の質（QOL）の向上の一助となるように、『肝疾患患者相談支援システム』を構築した。

当相談支援システムは、主任研究者が参加を呼び掛けた複数の施設内で運用を行うことを予定している。各施設の医師、看護師、相談員、医療ソーシャルワーカー等（利用者）は、本相談支援システムを用いることで、多岐にわたる肝疾患患者の悩み・相談等に対する適切な対応が可能となることが期待される。

本システムは、以下の4項目の機能を有している。

利用者は、相談内容を記録するとともに、自施設内の相談記録を参照することができる。

利用者は、患者さんに寄り添いながら、個々の肝疾患患者の背景を推測することができる。

利用者は、相談対応の回答事例を参照することができる。

利用者は、全国ベースでの相談件数集計をタイムリーに知ることが出来る。

### 4. 研究の目的及び意義

本研究の目的は、上記の国立病院機構肝疾患専門医療施設及び国立国際医療研究センター病院・国府台病院に寄せられた肝疾患の診療内容をはじめとする医療相談内容について、本研究班で開発した『肝疾患患者相談支援システム』を用いて登録、解析集計をおこなう。各施設の医師、看護師、相談員、医療ソーシャルワーカー等は、本相談支援システムを用いることで、多岐にわたる肝疾患患者の悩み・相談等に適切に対応することが可能となることを目指す。

### 5. 研究の方法と期間

上記の国立病院機構肝疾患専門医療施設及び国立国際医療研究センター病院・国府台病院に寄せられた肝疾患の診療内容を含む医療相談内容について『肝疾患患者相談支援システム』に登録をおこなう。

調査予定期間： 平成 27 年 10 月 19 日～ 平成 29 年 2 月 28 日

解析予定期間： 平成 27 年 11 月 1 日～ 平成 29 年 3 月 31 日

調査項目は、以下のとおりである。

年齢、性別、都道府県（居住地）

肝炎ウイルス型（B 型、C 型、その他）

肝疾患の病態（慢性肝炎キャリアー、肝硬変、肝癌、脂肪肝、その他）

診断・治療・療養相談の分類

C 型肝炎 診断・検査・HCV 型（1 型/2 型/その他）・治療（IFN フリー＜BMS/ギリアド/アビィ/その他＞、IFN ベース＜シメプレ/パニプレ/その他＞、副作用、耐性変異、再治療、その他）

B 型肝炎 診断・検査・治療（核酸アナログ＜エンテカビル/テノホビル/その他＞、IFN 治療、その他）

肝硬変→診断・検査・治療（腹水治療＜リーバクト/利尿剤/その他＞、静脈瘤治療、脳症治療、その他）

肝がん→診断・検査・治療（手術/ラジオ波治療/血管造影下治療/放射線治療/抗がん剤治療/その他）

脂肪肝/NASH 治療・診断・検査・その他、PBC 治療・診断・検査・その他

AIH 治療・診断・検査・その他、PSC 治療・診断・検査・その他

その他の肝疾患 治療・診断・検査・その他

診断・治療・療養以外の相談内容の分類（感染心配/差別偏見/助成制度/医療保険/訴訟/医療費/就労・家事・仕事/収入・家計・生活費/健康食品/病院紹介/退院転院/療養介護/資料情報/セカンドオピニオン/その他）

相談内容

相談内容に対する助言、対応

患者さんの満足度、患者さんの QOL

## 6. 研究対象者の選定方針

### 選択基準

国立病院機構肝疾患専門医療施設、国立国際医療研究センター病院・国府台病院に、肝疾患の診療内容をはじめとする医療相談をおこなった相談者

患者のみならずその家族、また肝疾患患者でない者も対象とする。

20歳以上の成人とする

### 除外基準

相談内容について『肝疾患患者相談支援システム』に登録することについて口頭説明をおこなうも、同意が得られなかった者

## 7. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は実態調査であり、ある仮説を統計学的な有意差の有無で検証する研究ではないが、国立病院機構肝疾患専門医療施設、国立国際医療研究センター病院・国府台病院の計38施設において、1施設あたり月10例を基準として1年間に計4500件前後の相談内容の登録がおこなわれることを予定している。

## 8. インフォームドコンセントを受ける手続き

本研究は、厚生労働省・文部科学省による「人を対象とした医学研究に関する倫理指針」に準拠し、ヘルシンキ宣言のすべての医学研究のための基本原則に則って実施する。対象者には十分な説明を口頭で行い、対象者の自由意思による参加とする。

具体的には、上記38施設に医療相談を持ちかけた相談者に対して、相談に対応する各施設の医師、看護師、相談員、医療ソーシャルワーカーは、相談内容を『肝疾患患者相談支援システム』に登録することについて口頭説明をおこない、同意が得られた相談者からの相談内容に関して登録をおこなう。この際、相談者が登録しない意向を示した場合にも、その後、相談者に不利益が被ることはないことを説明する。

また本研究に関する情報を研究対象者である相談者が閲覧できるように病院ホームページに掲載する。なお、公開する情報は、以下の内容を含むものとする。

- 1) 研究の概要
- 2) 病院名及び研究責任者の氏名、参加施設
- 3) 研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨(他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む。)並びにその入手・閲覧の方法
- 4) 個人情報の開示について研究対象者及びその関係者からの相談等への対応に関する情報
- 5) 試料・情報の利用を拒否できる旨

## 9. 個人情報等の扱い

登録した相談内容の個人情報に関しては『肝疾患患者相談支援システム』の運用管理規定の第4章2に記載された個人情報の取り扱い規定に基づいて対処する。

本システムは、いわゆるインターネットによる接続形態で仮想専用サーバー（VPS）上にあるデータベースに登録される仕組みであることから、内容の秘匿性の確保のため適切な暗号化を行う。

### （1）個人情報を電気通信回線で伝送する間の個人情報保護策

相談記録等のメッセージを暗号化して送受信するSSL認証をつかった通信手段とする。そのことにより、送信元の送信機器（利用者が使うパソコンやモバイル端末）から送信

先の受信機器までの間の通信経路において「なりすまし」や送受信データに対する「盗聴」および「改ざん」、通信経路への「侵入」および「妨害」等の脅威からの保護策を講じる。

(2) 特定個人情報、相談者検索情報の情報保護策

特定個人情報は本システムでは扱わない。相談者検索情報はデータベースに登録する際には暗号化し、解析集計には用いない。

(3) 暗号化アルゴリズムは AES 方式とし、全国統一で管理する。

(4) 当研究班において、研究報告および相談件数集計のため各施設で登録された相談記録を利用する場合には、利用者が相談記録を検索するための相談者検索情報や連絡先などの個人情報を除いた形で取り扱うものとする。

(5) 利用者および本システムに関わった者は、当研究が終了した後も知りえた個人情報に関する秘義務を負う。

入力された情報の分析は解析の実務を委託した株式会社トータルナレッジでおこなう。

#### AES 方式の補足説明

AES は、Advanced Encryption Standard の略で、データ暗号化方式のひとつである。従来、アメリカでは DES やトリプル DES と呼ばれる暗号化方式が使われていたが、この方法は古くなってきたため、アメリカ政府はより強力な暗号化方式を公募した。その結果、選ばれた方式が AES となった。

AES は、128/192/256 ビットの 3 種類の鍵を使い、暗号化するための方法で従来のものとはまったく異なる。現在、実用化している方式の中では、極めて強度が高い。

例えば、この AES 方式は、無線 LAN の暗号化方式として目にする機会が多い。無線 LAN を使うと、電波を使って離れたパソコン同士で、あるいはルーターやプリンタなどとデータを交換できる。実際には、LAN に接続された親機（アクセスポイント）と、パソコンに取り付けられた子機のあいだを電波で結んでいる。

しかし電波というのは、親機と子機のあいだを直線的につなぐのではなく四方八方に飛んでいるため、無線 LAN の親機の近くにいると電波を傍受することも可能になる。これでは、個人情報など大事なデータを送受信することができない。

そのため当初は、データを暗号化して送受信するために WEP 暗号化が広く使われていた。そこで、より強い暗号化方式として、現在は TKIP が普及している。ただし、TKIP も WEP と同じ方法論で暗号化するため絶対に安全とはいえない。AES は、WEP や TKIP より、さらに安全な方式とされている。

#### 10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

医療機関等に寄せられた医療相談内容は、通常その施設ごとにその記録がおこなわれ、保存されている。この『肝疾患患者相談支援システム』では、特定個人情報は扱わないことおよび収集した情報は万全なセキュリティ対策を施す。



## 11. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

研究に用いられる情報に係る資料の保管、廃棄、管理は、研究代表者の八橋弘（国立病院機構長崎医療センター）がおこなう。

『肝疾患患者相談支援システム』に登録された情報は、国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター内の施設された研究室内で保存する。本研究等の実施に関わる文書や情報の保管期間は、研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。

保管期間終了後、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し破棄する。其他媒体に関しては適切な方法で破棄する。

## 12. 研究機関の長への報告内容及び方法

(1) 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、当該事項及び対処方法を、文書により速やかに報告する。

(2) 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、当該事項及び対処方法を、文書により速やかに報告する。

(3) 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を、文書により少なくとも年 1 回報告する。

(4) 研究を終了（中止の場合を含む）した場合には、研究を終了（中止）した旨及び研究の結果概要を文書により研究終了後 3 カ月以内に報告する。

(5) 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、当該事項を文書により速やかに報告する。

(6) 試料・情報等の管理状況については定められた手順に従って適切に報告する。

## 13. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究に関する経費は、厚生労働科学研究費補助金で負担し実施する。研究対象者に対する謝金はなく、また経済的な新たな負担もない。また、本研究は特定の民間企業等への利益に資するものではなく、またこれらからの制限を受けて実施するものではない。

## 14. 研究に関する情報公開の方法

研究成果は、厚生労働科学研究費補助金による研究成果として研究報告会で発表をおこなうとともに報告書を作成する。

15. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者やその関係者からの相談窓口は、研究責任者とし、連絡先を公開文書に記載する。

相談窓口 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター肝臓内科 八橋 弘  
住所：長崎県大村市久原 2 丁目 1001-1、電話（代表）：0957-52-3121

16. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

解析の実務を委託した株式会社トータルナレッジとは、当該業務内容、情報保護方法及び委託先での監督方法を業務委託契約書および覚書に明記、確認した上でおこなう。

臨床研究へのご協力をお願い

「肝疾患患者からの相談内容に関する実態調査研究」  
の臨床研究へのご協力をお願い

「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」班（主任研究者 八橋弘）は、患者の悩みに寄り添った相談対応を実現する為に、悩みの軽減と患者の生活の質（QOL）の向上の一助となるように、『肝疾患患者相談支援システム』を構築しました。この相談支援システムは、下記の参加施設で運用を行います。各施設の医師、看護師、相談員、医療ソーシャルワーカー等（利用者）は、本相談支援システムを用いることで、多岐にわたる肝疾患患者さんの悩み・相談等に対して適切に対処できることを目指しています。

本研究では、平成 27 年 10 月 19 日から平成 29 年 2 月 28 日までの期間、下記の参加施設に寄せられた肝疾患の診療内容を含む医療相談内容について『肝疾患患者相談支援システム』に登録して解析集計をおこなう予定です。相談者の方々は、相談対応者から『肝疾患患者相談支援システム』に登録することについて口頭で説明をおこない、同意が得られた方からの相談内容について登録して解析集計をおこないます。相談者が登録しない意向を示した場合でも、その後、相談者に不利益が被ることはなく通常通り相談に対応いたします。

本研究に参加することで相談者に新たな負担が生じることはないと考えています。また、『肝疾患患者相談支援システム』に登録した情報に関しては個人情報と切り離して個人が特定されない形で厳重に扱います。具体的な対応の仕方としては、氏名、年齢、電話番号などの連絡先は再度の相談をお受けする為にお尋ねしますが、これらの相談者検索情報をデータベースに登録する際には、第三者に認識されないように暗号化しています。また、その暗号化をおこなう方法は現時点では最も厳重な方法を採用しています。また、当研究班において研究報告および相談件数集計のために相談記録を利用する場合には、相談記録を検索するための検索情報や連絡先などの個人情報を除いたものを扱います。

皆さんの貴重な情報を使用させていただくことにご理解とご協力をお願いいたします。

本研究に関する研究計画書および研究の方法に関する資料を入手又は閲覧されたい場合は、下記の連絡先までご連絡ください。

連絡先：〒856-8562 長崎県大村市久原 2 丁目 1001-1  
国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター  
臨床研究センター長 八橋 弘  
☎ 0957-52-3121（代表）

参加施設

1. 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター
2. 独立行政法人国立病院機構北海道医療センター
3. 独立行政法人国立病院機構仙台医療センター
4. 独立行政法人国立病院機構東京病院
5. 独立行政法人国立病院機構横浜医療センター
6. 独立行政法人国立病院機構まつもと医療センター
7. 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター
8. 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター
9. 独立行政法人国立病院機構呉医療センター

10. 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター
11. 独立行政法人国立病院機構四国こどもとおとなの医療センター
12. 独立行政法人国立病院機構小倉医療センター
13. 独立行政法人国立病院機構九州医療センター
14. 独立行政法人国立病院機構大分医療センター
15. 独立行政法人国立病院機構災害医療センター
16. 独立行政法人国立病院機構西埼玉中央病院
17. 独立行政法人国立病院機構相模原病院
18. 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター
19. 独立行政法人国立病院機構京都医療センター
20. 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター
21. 独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター
22. 独立行政法人国立病院機構東京医療センター
23. 独立行政法人国立病院機構米子医療センター
24. 独立行政法人国立病院機構熊本医療センター
25. 独立行政法人国立病院機構別府医療センター
26. 独立行政法人国立病院機構旭川医療センター
27. 独立行政法人国立病院機構南和歌山医療センター
28. 独立行政法人国立病院機構東広島医療センター
29. 独立行政法人国立病院機構西群馬病院
30. 独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター
31. 独立行政法人国立病院機構東名古屋病院
32. 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター
33. 独立行政法人国立病院機構信州上田医療センター
34. 独立行政法人国立病院機構下志津病院
35. 独立行政法人国立病院機構九州がんセンター
36. 独立行政法人国立病院機構愛媛医療センター
37. 国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院
38. 国立研究開発法人国立国際医療研究センター国府台病院

## . 分担研究報告

**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**

本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究

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** 2015年1月から12月の急性肝炎登録症例は、62例（de novo B型肝炎2例は含まず）であった。輸血後肝炎の報告はなかった。散発性肝炎は62例で、A型8例（12.9%）、B型25例（40.3%）、C型4例（6.5%）、E型4例（6.5%）、非ABCE型21例（33.9%）であった。よって1980年から2015年までの過去36年間の国立病院機構肝疾患ネットワークの急性肝炎症例総登録数は輸血後肝炎294例、散発性急性肝炎4,957例となった。

散発性肝炎総登録症例4,957例の成因内訳はA型1,661例（33.5%）、B型1,461例（29.5%）、C型436例（8.8%）、非ABC型肝炎が1,399例（28.2%）であった。成因別頻度の経年的変遷は、1980-89年（n=1830）では、A型687例（37%）、B型529例（29%）、C型161例（9%）、非ABC型453例（25%）、1990-99年（n=1481）ではそれぞれ、718例（48%）、288例（20%）、110例（7%）、365例（25%）とA型は多かったが、2000-2009年（n=1107）ではそれぞれ186例（16%）、434例（38%）、105例（9%）、382例（37%）、2010-2015年（n=539）ではそれぞれ70例（13%）、210例（39%）、60例（11%）、199例（37%）となりA型の症例数と割合は減少し、相対的にB型と非ABC型の割合が増加していた。

A型肝炎は、1983年（162例）と1990年（187例）に2度全国的な流行を認めたが、それ以後は大きな流行もなく近年漸減傾向にある。2007年以降は毎年10例未満の報告数の中、2010年21例、2014年20例と小規模な流行的発生を認めた。

E型肝炎の頻度は、1980年から2010年の期間、非ABC型肝炎の5.7%（56例/983例）であったが、2011年、2012年、2013年、2014年、2015年ではそれぞれ11.5%（3例/26例）、11.1%（3例/27例）、20.6%（7例/34例）、21.8%（12例/55例）、16.0%（4例/25例）であった。

散発性B型肝炎のgenotypeについて保存血清を有する737例（1991～2015年）を検索した。genotype Aは220例（29.9%）であった。その発生頻度は2000年前後以後増加し、2007年以降は40～50%台で推移している。

**分担研究者**（H28年1月時点）

大原 行雄	北海道医療センター
眞野 浩	仙台医療センター
上司 裕史	東京病院

小松 達司	横浜医療センター
古田 清	まつもと医療センター
太田 肇	金沢医療センター
三田 英治	大阪医療センター

高野 弘嗣	呉医療センター
山下 晴弘	岡山医療センター
林 亨	四国こどもとおとなの医療センター
佐藤 丈顕	小倉医療センター
中牟田 誠	九州医療センター
室 豊吉	大分医療センター
島田 祐輔	災害医療センター
二上 敏樹	西埼玉中央病院
中村 陽子	相模原病院
島田 昌明	名古屋医療センター
勝島 慎二	京都医療センター
肱岡 泰三	大阪南医療センター
有尾 啓介	嬉野医療センター
菊池 真大	東京医療センター
山本 哲夫	米子医療センター
杉 和洋	熊本医療センター
酒井 浩徳	別府医療センター
西村 英夫	旭川医療センター
正木 尚彦	国際医療研究センター 国府台病院
藪内以和夫	南和歌山医療センター
苗代 典昭	東広島医療センター
蒔田富士雄	西群馬病院
長沼 篤	高崎総合医療センター
高橋 宏尚	東名古屋病院
牧野 泰裕	岩国医療センター
吉澤 要	信州上田医療センター
杉本 理恵	九州がんセンター
富澤 稔	下志津病院
山内 一彦	愛媛医療センター
<b>研究協力者</b>	
山崎 一美	長崎医療センター

## A . 研究目的

1980年より開始された国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設による急性肝炎の発生状況、成因別検討、重症度、死亡の転帰などを検討した。

## B . 研究方法

1980年より全国3国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設を観測拠点として急性肝炎症例を登録した。2015年の観測施設は37施設である。各施設に急性肝炎として診断した症例の年齢、性、起因ウイルスの同定(A型、B型、C型、非ABC型肝炎)重症度評価、転帰を登録した。また感染経路から、散発性と輸血後の2群に分類した。

E型肝炎はIgA-HEV抗体およびHEV-RNAの検出より行った。

HBV genotypeはPCR-rSSO法で行った。

本研究は「疫学研究のための倫理指針」および「個人情報保護法」を順守し、患者への研究協力の説明と同意は、書面にて遂行した。国立病院長崎医療センターの倫理委員会の承認を得た。

## C . 研究結果

### 散発性急性肝炎の頻度

1980年から2015年までの過去36年間に、本研究参加ネットワーク施設内で、散発性急性肝炎として登録された症例数は4,957例であった。成因別ではA型1,661例(33.5%)、B型1,461例(29.5%)、C型436例(8.8%)、非ABC型肝炎が1,399例(28.2%)であった(表1)。

### A型肝炎の頻度

1980-1989年(I期)、1990-1999年(II期)、2000-2009年(III期)の3期に区分して、A型肝炎の発生頻度をみるとI期では37.5%、II期では48.5%であったが、III期では16.8%と減少していた。A型肝炎は、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めたが、それ以後は減少傾向にある。2007年以降は毎年10例未満の報告数の中、2010年21例、2014年20例と小規模な流行的発生を認めた。2015年は8例で明らかな流行的発生ではなかった(図1)。

表1. 散発性急性肝炎の型別年次推移 (1980-2015年, 37施設)

年	A型	B型	C型	非ABC型	計	年	A型	B型	C型	非ABC型	計
80	44(30.6)	55(38.2)	16(11.1)	29(20.1)	144	00	15(17.7)	34(39.0)	8(9.2)	30(35.3)	87
81	50(33.4)	42(28.0)	17(11.3)	41(27.3)	150	01	39(30.0)	45(34.6)	17(13.1)	29(22.3)	130
82	37(28.2)	55(42.0)	13(9.9)	26(19.8)	131	02	45(38.5)	29(24.8)	8(6.8)	35(29.9)	117
83	162(57.7)	51(18.1)	16(5.7)	52(18.5)	281	03	23(22.5)	31(30.4)	12(11.8)	36(35.3)	102
84	57(32.8)	66(37.9)	9(5.2)	42(24.1)	174	04	14(11.0)	60(47.2)	11(8.7)	42(33.1)	127
85	33(20.9)	51(32.3)	18(11.4)	56(35.4)	158	05	12(9.8)	39(34.8)	8(7.1)	53(47.3)	112
86	65(33.5)	54(27.8)	21(10.8)	54(27.8)	194	06	19(17.8)	49(45.8)	11(10.3)	28(26.2)	107
87	31(17.9)	62(35.8)	18(10.4)	62(35.8)	173	07	6(5.9)	49(48.0)	7(6.9)	40(39.2)	102
88	86(45.3)	46(24.2)	17(8.9)	41(21.6)	190	08	5(4.6)	45(41.7)	6(5.6)	52(48.1)	108
89	122(51.9)	47(20.0)	16(6.8)	50(21.3)	235	09	8(7.0)	53(46.1)	17(14.8)	37(32.2)	115
90	187(65.8)	39(13.7)	14(4.9)	44(15.5)	284	10	21(19.6)	44(41.1)	11(10.3)	31(29.0)	107
91	115(55.8)	37(18.9)	15(7.3)	37(18.0)	204	11	6(8.6)	27(38.6)	11(15.7)	26(37.1)	70
92	77(54.6)	27(19.1)	9(6.4)	28(19.9)	141	12	6(7.4)	41(50.6)	11(9.9)	26(32.1)	84
93	84(52.8)	27(17.0)	16(10.1)	32(20.1)	159	13	9(10.3)	31(35.6)	11(12.6)	36(41.3)	87
94	64(49.6)	23(17.8)	13(10.1)	29(22.5)	129	14	20(15.5)	42(32.6)	12(9.3)	55(42.6)	129
95	40(33.6)	24(20.2)	17(14.3)	38(31.9)	119	15	8(12.9)	25(40.3)	4(6.5)	25(40.3)	62
96	20(26.7)	22(29.3)	3(4.0)	30(31.9)	75						
97	49(43.4)	25(22.1)	9(8.0)	30(26.5)	113						
98	30(21.9)	37(27.0)	7(5.1)	63(46.0)	137						
99	52(43.3)	27(22.5)	7(5.8)	34(28.3)	120						
						計	1661 (33.5)	1461 (29.5)	436 (8.8)	1399 (28.2)	4957 (100.0)

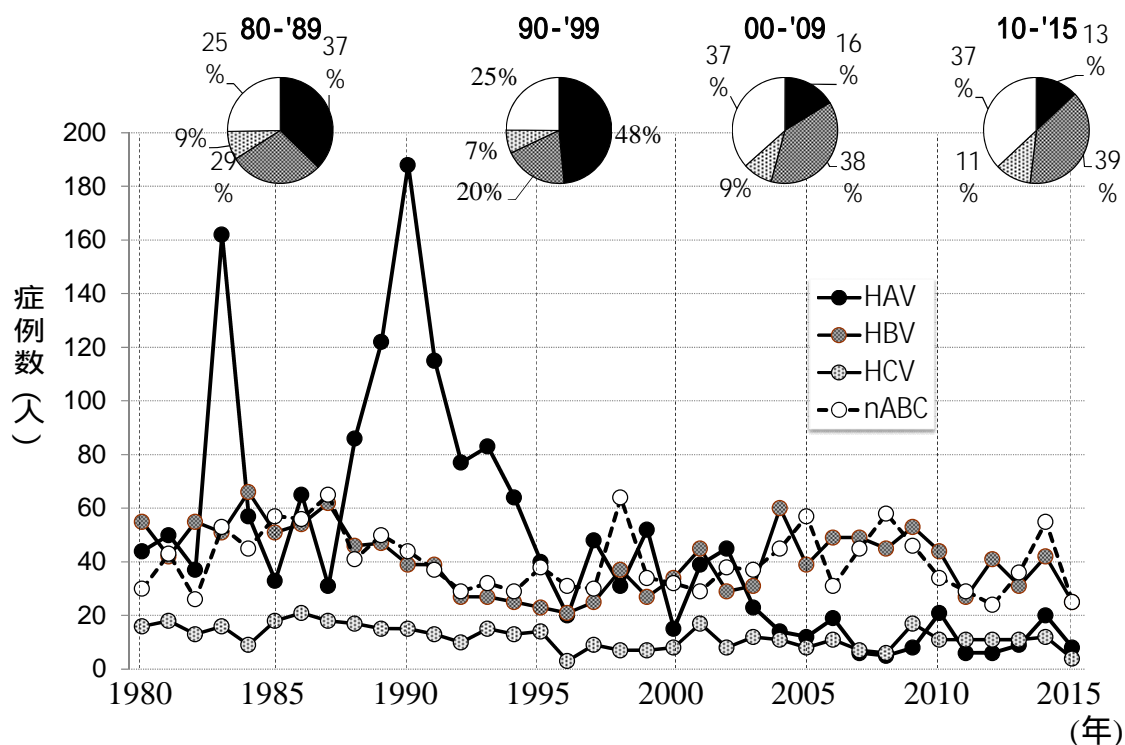


図1. 散発性急性肝炎の型別年次推移  
1980年-2015年 (N=4,946, 37施設)



## 2000年以後の成因別頻度

III期での起因ウイルス別の頻度は、A型16.3%、B型38.0%、C型9.2%、非ABC型36.6%であったが、2010-2015年（n=539）ではそれぞれ70例（13%）、210例（39%）、60例（11%）、199例（37%）であり、III期とほぼ同じ成因別頻度であった（図1）。

## 輸血後急性肝炎

1980年から2015年までの過去36年間に輸血後急性肝炎として登録された症例数は294例で、うちB型が24名（8.2%）、C型が208例（70.7%）、非A非B非C型が62例（21.1%）であった（表2、図2）。2011年は

1例、C型急性肝炎 + de novo B型肝炎例 + CMVなどの重複感染例が報告された。2012年はB型肝炎が報告された。この症例は血液疾患を基礎疾患として末梢血幹細胞移植後に輸血製剤を投与し、これにより感染したと報告された。2013年はC型肝炎が報告された。心臓弁膜症の手術を受けた際、輸血を受けたが、献血者15名を精査するもいずれもHCV-RNAは検出されなかった。またそのうちの6名は再献血でHCV陽転なしとの報告を受けている。2014年は、C型肝炎が報告されたが急性白血病の症例であった。2015年の登録例はいなかった。

表2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移（1980-2015年, 37施設）

年	B型	C型	非ABC型	計	年	B型	C型	非ABC型	計
80	0	14	6	20	00	1	1	1	3
81	3	19	3	25	01	0	0	0	0
82	4	13	3	20	02	0	1	0	1
83	2	15	10	27	03	0	1	0	1
84	2	19	4	25	04	0	0	0	0
85	0	15	8	23	05	0	0	0	0
86	2	20	7	29	06	0	0	0	0
87	1	17	2	20	07	0	0	0	0
88	3	28	3	34	08	0	0	0	0
89	1	22	4	27	09	0	1	0	1
90	2	8	2	12	10	0	0	0	0
91	0	7	1	8	11	0	1	0	1
92	0	1	5	6	12	1	0	0	1
93	0	1	1	2	13	0	1	0	1
94	0	0	0	0	14	0	1	0	1
95	1	1	0	2	15	0	0	0	0
96	0	0	0	0					
97	1	0	0	1					
98	0	1	2	3					
99	0	0	0	0					
					<b>計</b>	<b>24</b>	<b>208</b>	<b>62</b>	<b>294</b>
						<b>(8.2)</b>	<b>(70.7)</b>	<b>(21.1)</b>	<b>(100.0)</b>

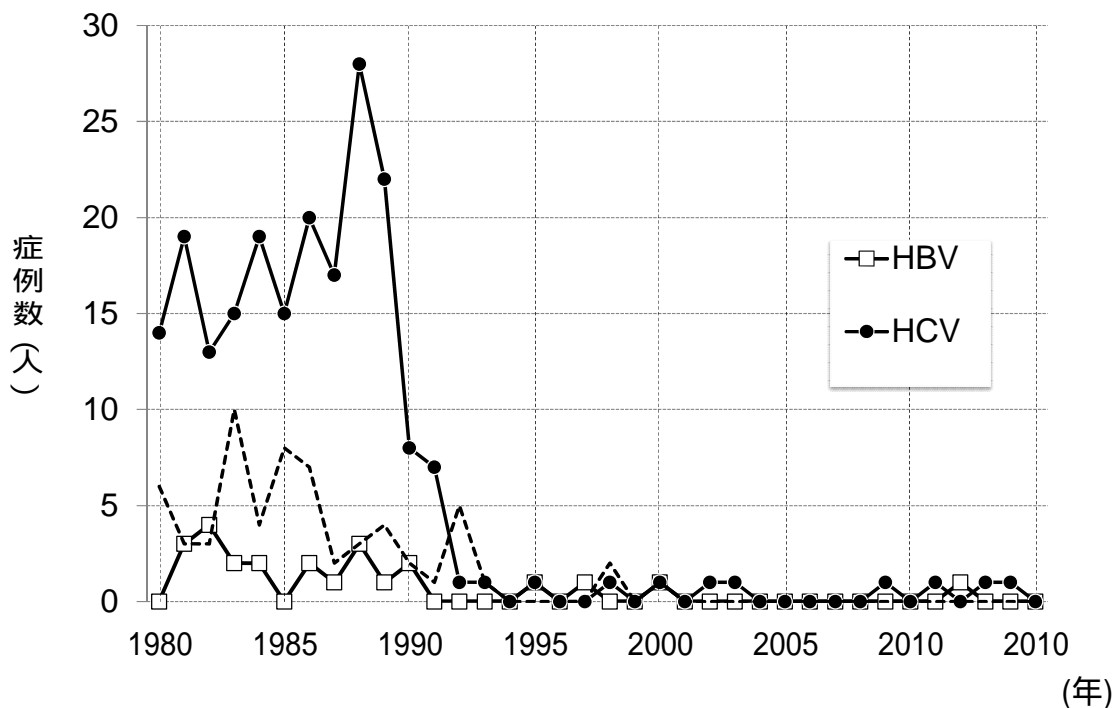


図2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移  
1980-2015年 (N=294, 37施設)

### E型肝炎

本研究参加ネットワーク施設内で2015年までに非ABC型急性肝炎と診断した1,399例中、1096例で初診時血清を用いてHEV抗体を測定した。その結果、84例(7.7%)がIgA-HEV抗体陽性を示しE型急性肝炎と診断した(表3)。84例の内訳は、男性74名(88.1%)、女性10名(11.9%)と男性に多く、平均年齢は53.4才であった。50才以上は53例(59.5%)であった。

E型肝炎の非ABC型における発生頻度の推移は、2011年11.5%(3/26)、2012年11.1%(3/27)、2013年20.6%(7/34)、2014年21.8%(12/55)と漸増傾向であったが、2015年16.0%(4例/25例)であった。2011年以降の発症者に明らかな国外感染例は認めず、全員国内感染例であった。

### HBV 遺伝子型

1991年から2015年までにB型急性肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある737例を対象としてHBV遺伝子型(Gt.)を検討した(表4、図3)。737例中、Gt.A 220例(30.0%)、Gt.B 63例(8.5%)、Gt.C 450例(61.1%)、Gt.D 2例(0.3%)、Gt.E 1例(0.1%)、Gt.G 1例(0.1%) (Gt.Aと共感染)、Gt.H 1例(0.1%)例であった。

急性B型肝炎においてGt.Aの占める割合の年次推移について検討した。1991-1999年期では197例中15例(7.6%\*)、2000-2009年期では351例中121例(34.5%\*†)、2010-2015年期では189例中84例(44.4%†)と観察年とともに有意に増加していた(\*†: p<0.05)。

表3. 1980年 - 2015年当研究班で集積されたE型肝炎84例の詳細(37施設)

No.	発症年	年齢	性	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt	No.	発症年	年齢	性	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt
1	1980	74	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	45	2009	72	男	埼玉	国内	イシタ鍋	通常型	3
2	1981	51	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	46	2009	77	男	埼玉	国内	不明	通常型	3
3	1981	38	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	47	2009	37	男	東京(目黒)	不明	不明	通常型	1
4	1983	45	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	48	2009	48	男	東京(立川)	国内	生牡蠣?生牛肉?	通常型	3
5	1984	39	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	49	2009	42	男	東京(清瀬)	国内	なし	通常型	3
6	1984	35	男	横浜	不明	不明	通常型	ND	50	2009	56	男	相模原	国内	カ/イシタ	通常型	ND
7	1984	46	男	長崎	不明	不明	通常型	ND	51	2009	53	男	長崎	国内	生牡蠣?	通常型	3
8	1985	73	男	習志野	不明	不明	通常型	ND	52	2009	44	男	長崎	国内	イシタ焼肉	通常型	3
9	1986	62	男	相模原	不明	不明	通常型	ND	53	2009	47	男	長崎	国内	豚肉?	通常型	3
10	1986	21	女	習志野	不明	不明	通常型	ND	54	2010	37	男	仙台	アメリカ?	なし	通常型	3
11	1987	53	男	相模原	不明	不明	通常型	ND	55	2010	68	男	金沢	国内	なし	通常型	3
12	1987	48	男	習志野	不明	不明	通常型	ND	56	2010	64	女	長崎	国内	なし	通常型	3
13	1987	52	男	滝沢	不明	不明	通常型	ND	57	2011	61	男	札幌	国内	シカ肉	重症型	不明
14	1992	55	男	習志野	国内	不明	通常型	ND	58	2011	78	女	高崎	国内	なし	通常型	3
15	1996	45	女	横浜	国内	不明	通常型	3	59	2011	61	男	横浜	国内	なし	通常型	3
16	1996	58	男	長崎	中国	不明	通常型	4	60	2012	65	男	横浜	国内	なし	通常型	3
17	1998	45	男	横浜	タイ	不明	通常型	3	61	2012	73	男	旭川	国内	不明	重症型	4
18	2000	51	女	横浜	国内	不明	通常型	3	62	2012	30	女	国際医療	国内	なし	通常型	3
19	2000	73	女	大分	国内	横川吸虫	通常型	3	63	2013	42	男	高崎	国内	なし	通常型	3ip
20	2002	26	男	東京	ハワイ	不明	通常型	1	64	2013	38	男	高崎	国内	なし	通常型	3ip
21	2002	54	男	相模原	国内	不明	通常型	3	64	2013	53	女	東京病院	国内	イシタ煙製	通常型	3ip
22	2002	52	男	大分	国内	(刺身)	通常型	3	65	2013	77	男	東京病院	?	?	通常型	3us
23	2003	22	男	東京	インド	不明	通常型	1	66	2013	59	女	名古屋	国内	生レバー	通常型	
24	2004	44	男	中国	不明	不明	通常型	4	67	2013	88	男	長崎	国内	なし	通常型	
25	2004	34	男	埼玉	国内	生牡蠣	通常型	3	68	2013	51	男	まつもと	国内	鹿肉	重症型	4
26	2004	55	男	長崎	中国	なし	通常型	4	69	2014	58	男	仙台	国内	ブク	通常型	3a
27	2005	52	男	長崎	国内	イシタ焼	通常型	3	70	2014	76	男	東京	国内	なし	通常型	3b
28	2005	69	男	横野	国内	刺身	通常型	3	71	2014	70	男	東京	国内	なし	通常型	3b
29	2005	55	男	大阪(南)	国内	不明	通常型	3	72	2014	48	男	東京病院	国内	不明	通常型	3b
30	2005	54	男	東京	中国	不明	通常型	4	73	2014	71	男	横浜	国内	不明	通常型	3b
31	2006	60	男	東京	国内	生豚肝	通常型	3	74	2014	60	男	京都	国内	なし	通常型	3e
32	2006	50	男	横浜	国内	なし	通常型	3	75	2014	57	女	九州	国内	ブク	通常型	3b
33	2006	77	男	米子	国内	なし	通常型	3	76	2014	70	男	熊本	国内	なし	通常型	nd
34	2007	30	男	仙台	国内	なし	通常型	3	77	2014	58	男	長崎	国内	なし	通常型	3b
35	2007	56	男	東京	国内	なし	通常型	4	78	2014	55	男	長崎	国内	イシタ	通常型	3b
36	2007	44	男	東京	国内	なし	通常型	3	79	2014	54	男	長崎	国内	不明	通常型	3b
37	2007	21	男	別府	ハワイ	なし	通常型	1	80	2014	49	男	東京	国内	不明	通常型	3a
38	2007	46	男	長崎	国内	なし	通常型	3	81	2015	61	男	豊州上田	国内	なし	通常型	
39	2008	63	男	横浜	国内	なし	通常型	3	82	2015	76	男	西野瀬	国内	なし	通常型	
40	2008	70	男	横浜	国内	なし	通常型	3	83	2015	64	男	高崎	国内	なし	通常型	
41	2008	49	男	相模原	中国	なし	通常型	4	84	2015	64	男	岡山	国内	なし	通常型	
42	2008	34	男	相模原	国内	なし	通常型	3									
43	2008	15	男	別府	ハワイ	不明	重症型	1									
44	2008	18	男	別府	ハワイ?	不明	通常型	1									

表4. 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=734)

2016年2月5日時点

年	A	B	C	D	E	F	G	H	計(例)
1991	4	2	27	0	0	0	0	0	33
1992	0	1	25	0	0	0	0	0	26
1993	2	0	24	0	0	0	0	0	26
1994	1	1	22	0	0	0	0	1	25
1995	2	2	18	0	0	0	0	0	22
1996	0	3	15	0	0	0	0	0	18
1997	2	0	6	0	0	0	0	0	8
1998	1	2	21	0	0	0	0	0	24
1999	3	1	11	0	0	0	0	0	15
2000	3	0	18	1	0	0	0	0	22
2001	5	2	24	0	0	0	0	0	31
2002	5	3	14	0	1	0	0	0	23
2003	6	7	11	0	0	0	0	0	24
2004	14	4	25	0	0	0	0	0	43
2005	11	5	18	0	0	0	0	0	34
2006	11	3	25	0	0	0	0	0	39
2007	23	4	16	0	0	0	1	0	44
2008	23	3	16	0	0	0	0	0	42
2009	20	5	24	0	0	0	0	0	49
2010	14	1	27	0	0	0	0	0	42
2011	11	1	15	0	0	0	0	0	27
2012	13	5	22	0	0	0	0	0	40
2013	23	2	4	0	0	0	0	0	29
2014	14	3	13	1	0	0	0	0	31
2015	7	3	7	0	0	0	0	0	17
計	218	63	449	2	1	0	1	1	734
(%)	(29.7)	(8.6)	(61.2)	(0.3)	(0.1)	(0.0)	(0.1)	(0.1)	(100)

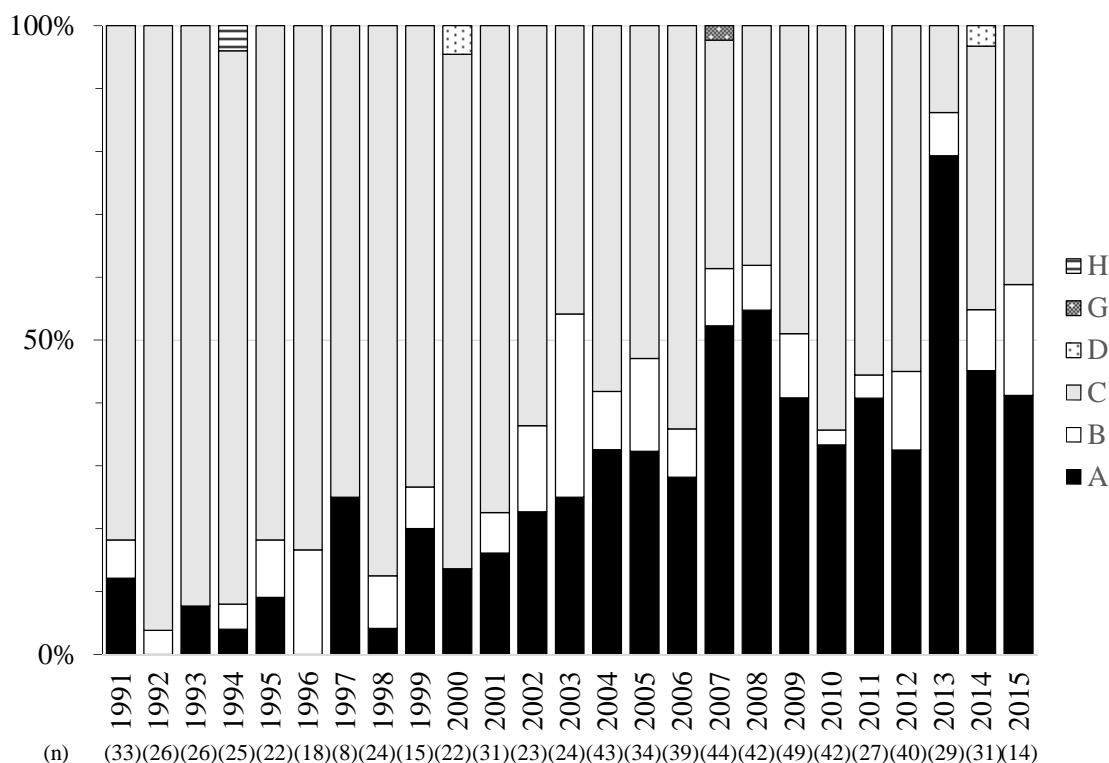


図3 . 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=734)

#### D . 考察

過去36年間の本邦の散発性急性肝炎の発生状況は、A型肝炎の発生頻度を軸に、経年的に変化を示した。A型肝炎は、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めたと、それ以後は大流行は認めず近年減少傾向にある。2007年から2009年の3年間は毎年10例未満の発生数であったが、2010年は21例、2014年20例の発生を認め小規模ながら全国的流行を認めた。2010年、2014年のA型肝炎の小流行は、1999年からの感染症研究所への届出数による感染症発生動向調査の結果とほぼ同様である。A型肝炎の発生数は減少しているが、A型肝炎ウイルスの感染力は極めて強く、戦後生まれの日本人の多くが中和抗体であるHA抗体を保有していないことから、今後も衛生環境の変化、食物の流通状況の変化によっては、流行する可能性があり、その発生状況にこれからも注視す

る必要がある。

E型肝炎の発生頻度の推移に関しては、図3に示すように2004年以後、増加傾向にあり、特に2014年には最多の12例が登録された。北海道のE型肝炎の発生頻度に関して、1998年から2008年までの期間の札幌市内3施設での集計報告では2001年をピークに減少傾向にあることが報告されているが、国立病院機構での集計は、関東以西の地域を主体とする調査である。関東以西においては、最近においても散発的E型肝炎が発生し、E型肝炎が終息していないことを示していた。今後の発生動向に引き続き、注意する必要がある。

いわゆるHBV/GtAによるB型肝炎の発生数および割合は、2000年以後急速に増加していた。1991-1999年期7.6%、2000-2009年期34.5%、2010-2015年期44.4%と増加していた。HBV/GtAは、本来わが国には存在

しない外来の感染源、外国人との接触によるものと考えられており、最近の社会状況の変化、国際化を反映した現象と考えられている。成人例でもGtAのB型急性肝炎例の10%は慢性化することが示唆されている。もっとも効果的な感染予防方法は、ワクチン接種であり、ハイリスク者に対しては早急な対策が必要であると考えられた。今後もわが国においてHBV/GtAの新規感染者の動静についても、本研究班で観測を継続する。

## E . 結論

1980年から2015年までの過去36年間に、国立病院機構肝疾患ネットワーク参加37施設内で散発性急性肝炎として登録された症例数は4,957例となった。成因別ではA型1,661例(33.5%)、B型1,461例(29.5%)、C型436例(8.8%)、非ABC型1,399例(28.2%)であった。

2010-2015年期の5年間の登録例の成因は2000-2009年期とほぼ同様の割合であった。

A型肝炎は1983年(162例)と1990年(187例)に流行を認めるも、それ以後は減少傾向にあり、近年では年間10例未満の登録数である。

E型肝炎は、1980年から2010年の期間、非ABC型肝炎の5.7%から2014年21.8%まで漸増傾向であった。

散発性B型急性肝炎の中で、Gt. Aの発生頻度は、2000年前後以後増加し、2007年は52.3%、2008年54.8%、2013年は79.3%と50%超の観測年もあった。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

1) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M,

Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Jan;31(1):180-9.

2) 八橋 弘, 山崎一美 .V 各論 A型肝炎, A型急性肝炎の臨床的特徴. 日本臨牀 73(増9):584-588, 2015.12.20.

3) 山崎一美, 八橋 弘 .特集/肝炎ウイルスA to E, 急性A型肝炎 - 最近の動向. 肝胆膵 71(6)特大号:977-982, 2015.12.28.

### 2 . 学会発表

1) 園田悠紀, 橋元 悟, 釘山有希, 戸次鎮宗, 内田信二郎, 佐伯 哲, 長岡進矢, 阿比留正剛, 山崎一美, 小森敦正, 伊東正博, 八橋 弘 . B型急性肝炎とB型慢性肝炎急性増悪の鑑別に苦慮した一例. 第106回日本消化器病学会九州支部例会/第100回日本消化器内視鏡学会九州支部例会(福岡 2015.12.4.)

## 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**

HBV再活性化による肝炎の予防をめざして

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により、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、一方で予想もしなかったB型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が起こることが明らかとなった。HBV既感染者ではHBs抗原陰性でも、治療中や治療後に（HBV）の再活性化が起こることがあり、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<sup>1</sup>問題となっている。当院でも再活性化による死亡例を経験し、HBVの再活性化のガイドライン<sup>2</sup>)に沿った予防対策が重要性和と考えて対応を行ってきた。

2012年度の当院血液内科での入院治療例のHBVマーカーの検査実施率を調査報告し、その後に医師に対する啓発活動など積極的な介入を行った。その結果2014年には、血液内科の入院治療例のHBc抗体またはHBs抗体検査の実施率が92%まで向上し、2015年2月に報告した。

迅速性と利便性を考えて、HBs抗体に加え、HBc抗体の測定を、2014年7月より院内で開始、同時に、肝臓学会のHBV再活性化対策のガイドラインを病院全体に周知した。

今回、2014年7月以降に院内でHBc抗体の測定をおこなった638件について、依頼した診療科別の件数を検討したところ、血液内科、肝臓内科、糖尿病内科ばかりでなく、腎臓内科、耳鼻科、皮膚科よりの依頼が多くあったことが分かった。しかし、消化器悪性腫瘍の治療を中心的に行っている外科をはじめとする外科系の診療科からの依頼は極めて少数であり今後の取り組みが必要と考えられた。

HBV再活性化による肝炎を発症した一例を報告した。89歳の女性で、肺炎を繰り返し治療中に肝機能障害を認め、HBs抗原の陽転を認めた。詳細に検討を行ったが、HBV再活性化を来す明らかな要因を見出すことはできなかった。ガイドラインに沿ってリスクのあるグループすべての患者に、検査を実施しても、再活性化による肝炎を完全に予防する事は難しいと思われた。

当院では本年2月から電子カルテが導入され、建設中の新病棟の完成が2017年春に予定されている。ICTの活用により、電子カルテによる支援を得て、再活性化の可能性のある注射薬、内服薬の処方の際に、警告を出すことなどにより、ガイドラインに沿ったHBV再活性化の予防体制を構築することを目指して、今後も活動を進める予定である。

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

B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化が一般に認知され、その予防についてもガイドライン<sup>2)</sup>で示されるようになった。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、HBs抗原陰性でもHBVの既感染者ではHBVの再活性化を来し、肝炎が重症化・劇症化した場合の救命率は極めて低く<sup>1)</sup>、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>2)</sup>が発表されている。当院では、HBV再活性化による劇症肝炎をきたし核酸アナログ製剤の投与でも救命できなかった症例を経験している。HBVマーカー検査実施率の向上のために、院内で啓発活動を行い、院内の組織的協力体制を進め、再活性化症例の多い血液内科疾患<sup>3,4)</sup>の入院患者におけるガイドライン遵守率を検討し報告した。その後、医師へのデノボ肝炎症例の提示を通してHBV再活性化の啓発活動に努めた。当院では、2013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。2014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事から、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。その結果、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抗体の検査実施率が92%となっていた。2012年度に比べ2014年は、HBc抗体またはHBs抗体の検査実施率が、どの疾患でも向上していることが示された。

今回、2014年7月より院内で測定可能となったHBc抗体の測定を行った症例を中心に検討を行った。

## B．症例

1．2014年7月より2015年12月までにHBc抗体の測定が施行された638件につき検討を行った。HBc抗体が測定された症例のうち、HBs抗体の測定は524例、HBs抗原の測定は482例であった。

2．HBV再活性化症例を経験し、明らかな再活性化の要因を見出せなかった高齢女性の1症例を報告する。

## 結果

1．HBc抗体の検査は、2014年7月から2015年12月までの間に1年6ヶ月の間に院内で638件に実施された。HBc抗体の検査を依頼した診療科の内訳は、血液内科392件、肝臓・糖尿病内科90件、耳鼻科53件、腎臓内科56件、皮膚科19件、外科2例であった(図1)。血液内科よりの依頼が多いのはリツキサンの治療など、HBV再活性化のリスクの高い疾患や治療を行っているため<sup>3,4)</sup>と考えた。肝臓内科、糖尿病内科でも、原因不明あるいはNASH疑いの肝機能異常者に測定されているものと考えた。耳鼻科では突発性難聴、顔面神経麻痺など、皮膚科では薬物性中毒疹などに、副腎皮質ホルモン(プレドニゾン)が使用されることから、依頼件数が多いものと考えた。測定された検体に占めるHBc抗体の陽性率は153/638(23.9%)であった。依頼した診療科ごとの陽性率は、血液内科86/392(21.9%)、肝臓糖尿病内科29/90(32.2%)、耳鼻科5/53(9.4%)、腎臓内科13/32(40.6%)、皮膚科6/19(31.6%)であった。陽性率は年齢による偏りがあり高齢者で陽性率が高いことが示されており、年齢ごとの陽性率の検討が必要である。HBc抗体陽性例の分布は、HBc抗体価の高低に係わらずほぼ均等に分布した(図2)。

今回、HBc抗体測定例のうち、HBs抗体と同時測定例は524件あり、97例が陽性であっ

た。HBs抗体陽性例では陰性例と比べて、HBc抗体陽性率が高かった。HBc抗体陽性例の中でHBs抗体陽性例と、HBs抗原陽性例を解析した(図3)。HBs抗体とHBs抗原の両者が同時に陽性となった例は今回の測定では認めなかった。HBs抗体が高値の例はHBc抗体がすべて11未満であったが、HBs抗体が弱陽性の例を含めるとHBc抗体が11以上でも存在した。HBs抗原陽性例は、カットオフの0.05に近い弱陽性例でも、1例を除き、HBc

抗体価が8.75以上であった。その1例は、HBc抗体0.1 (< 1.0)、HBs抗原0.05 (< 0.05)で、タイプのベンスジョーンズ型の多発性骨髄腫の症例であった。HBe抗原(CLIA) S/CO < 0.50 判定 イレイ、HBe抗体(CLIA) Inhibition < 35 判定 イレイ、HBV DNA定量リアルタイムPCR 検出せず、HBVゲノタイプは判定保留であった。偽陽性の可能性を考えた。

図1. HBc抗体測定を依頼した診療科  
638件(2014.7-2015.12)

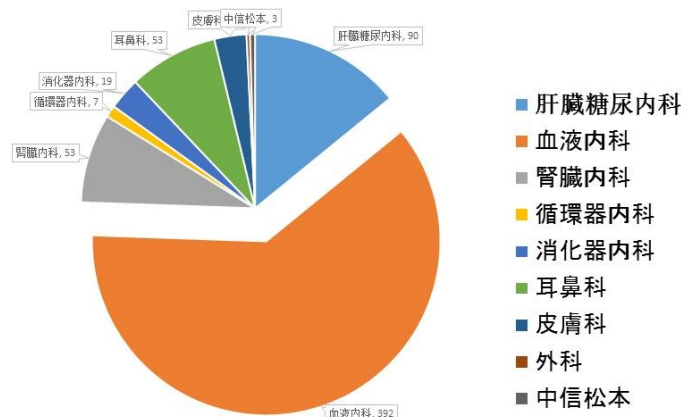


図2. 測定されたHBc抗体価の分布

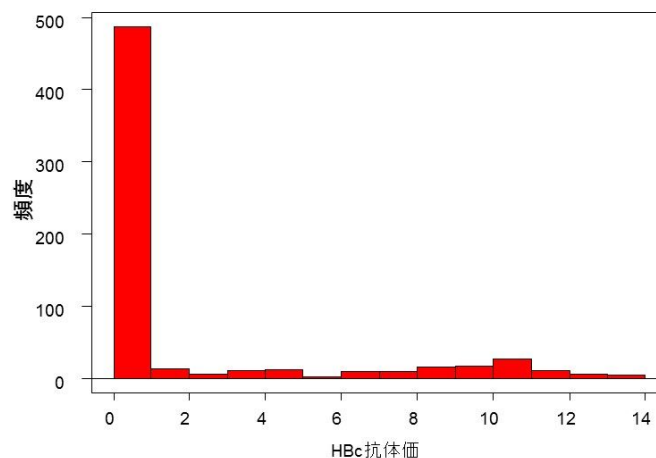
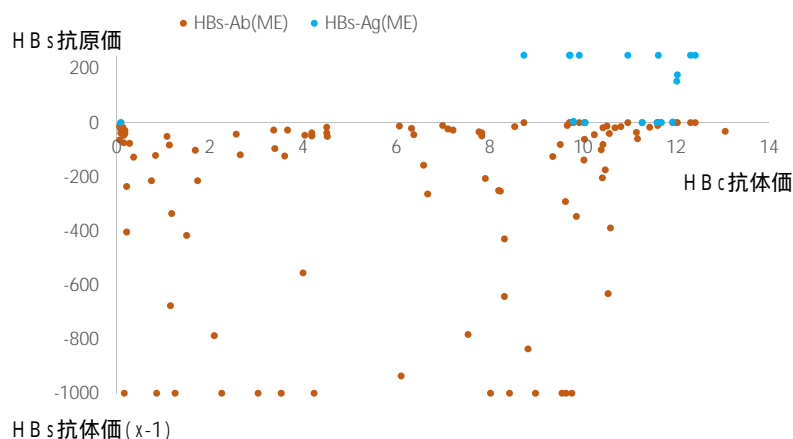




図3 . HBc抗体価とHBs抗体/HBs抗原



2 . 今回、HBV再活性化と考えられる高齢女性の1症例を経験したので報告する。

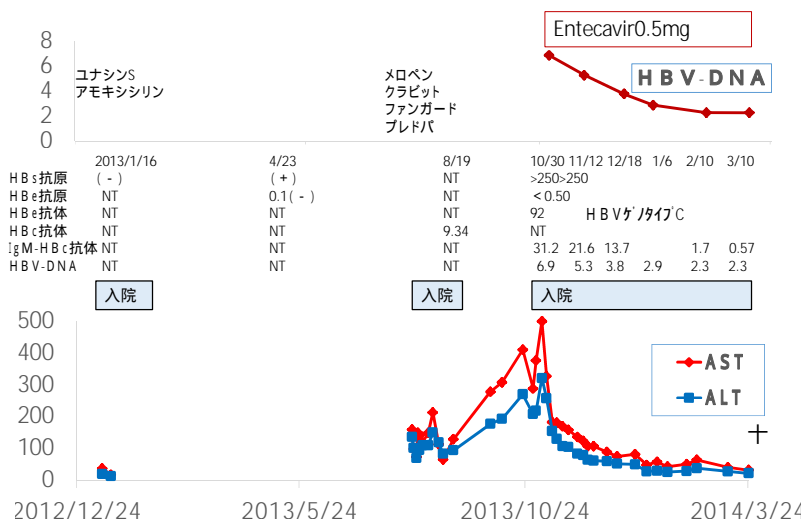
症例は89歳女性。近医からの紹介で肝機能障害の増悪で2013年10月末に入院となった。既往歴では、基底細胞癌にて当院皮膚科で2006年に手術。この時、HBs抗原陰性を確認している。急性肺炎で、2013年1月当院に入院。抗生剤の点滴で改善し、抗生剤を内服として退院。副腎皮質ホルモンなどの使用歴はない。入院時の測定でHBs抗原は陰性。2013年の7月から当院のHBs抗原の測定系が高感度になっている。気管支喘息、高血圧で、近医で加療中であったが、投薬内容をすべて確認したが、免疫抑制剤などは含まれていない。

2013年8月の始めより発熱、喘鳴を認め近医受診、胸部Xpで肺野に浸潤影を認め、当院紹介となり外来受診。重症肺炎として入院し抗生剤の点滴が行われた。呼吸不全に加え、血圧低下もありドパミンが使用された。治療により全身状態が改善した事から8月末に退院となった。入院経過中に肝機能障害の出現を認めたため、自己抗体を測定。抗核抗体陰

性、抗ミトコンドリア抗体陰性であった。2013年1月にHBs抗原が陰性であったことから、HBc抗体を測定し9.34と高値であった。肝機能検査値は持続高値であったが有意な変動を認めず、HBV再活性化を来たす薬物の使用がない事から、HBs抗原、HBV DNAは測定されずに退院となった。

退院後、再び紹介元の近医に通院となるが、肝機能障害の更なる増悪を認め、再度当院に紹介され2013年10月末に入院。紹介元の医院での検査では、2013年4月に施設入所のため実施したHBs抗原検査が陽性、HBe抗原は陰性であった。当院入院時の検査でHBs抗原陽性、HBe抗体陽性、HBV DNA陽性であったことから、HBV再活性化と診断し、エンテカビル投与を開始した。その後、HBV DNAは徐々に低下し、トランスアミナーゼの改善を認めたが、約半年の経過で、肝の委縮、胸腹水を認め死亡された。できる限り治療歴の遡及調査を行ったが、免疫抑制剤、抗がん剤など明らかなHBV再活性化に関する要因を見いだせなかった。

図4. 89歳女性 臨床経過



### C. 研究結果

過去においてHBV再活性化の予防をめざした当院での取り組みを過去に報告し、血液内科入院患者でのHBVマーカーの測定率は向上してきていることが確認された。今回は、2014年7月から院内で開始したHBc抗体測定の検査結果を、依頼した診療科と検査値の面から解析を行った。血液内科、肝臓、糖尿病内科以外に、腎臓内科、耳鼻科、皮膚科の医師よりの依頼が多く見られた。しかし、当院の外科系の診療科では消化器癌を中心に抗がん剤、分子標的製剤を使用しての治療が多くなされているにも関わらず、測定依頼件数が極めて少ないことが明らかとなった。固形癌では、血液疾患と比べてHBV再活性化の頻度が低いと考えられるが、直腸癌での症例報告<sup>5)</sup>があり、現時点ではHBVマーカーがいずれか1つでも陽性の場合、HBV DNAのモニタリングは必須の検査であることが提唱されている。当院における今後の課題と考えた。

今年2月の電子カルテ化の機会をとらえ、添付文書にも警告が記載されているHBV再活性化例の報告がある薬剤では、電子カルテ上で当該薬剤の処方時に、ポップアップメニ

ューでHBV関連マーカーの測定を促す警告が出るように準備している。データの二次利用のためのデータウェアハウス (DWH) の利用により、HBVマーカーの測定状況の把握、必要な患者におけるHBV DNA測定と検査値の一括管理を目指すことも今後の課題と考えられた。

また、肝機能障害を認め、HBs抗原が陽性のため紹介となった高齢女性で、過去に当院でHBs抗原が陰性であったことが判明した。臨床経過の中で、HBV再活性化につながる免疫抑制剤、抗がん剤などの使用による診療上のリスクが見いだせない症例であった(図4)。当院の過去のHBs抗原測定系の感度が低かったことも関連していると考えられたが、肝機能障害は経過途中から出現しており、明らかな再活性化の要因なく、HBs抗原が陽転化し、HBV DNAも高値となっていた。この症例を経験して、HBs抗原測定系の高感度化と、HBs抗原を事ある毎に測定することの重要性を認識した。過去のHBs抗原陰性データを信じて、以後のHBs抗原の測定が遅れ、症例の予後に影響を与えた可能性も否定できず、常にHBV感染に対するチェックを怠らない意識をもつ必要があると痛感した。ガイ

ドラインにあるHBV再活性化の高リスク症例ばかりでなく、低リスクを含むすべての対象患者にHBVマーカーを検索しても、HBV再活性化を完全に防ぐことは難しいと感じた。

### **(文献)**

- 1) Umemura T et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. Clin Infect Dis 47:e52-56, 2008.
- 2) 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2.1版) 2015年5月
- 3) Kusumoto S et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. Int J Hematol 90:13-23,2009
- 4) Kusumoto S et al. Reactivation of hepatitis B virus following ritukisimab-plus-steroid combination chemotherapy. J Gastroenterol. 46:9-16, 2011
- 5) 野口裕介, 他：Bevacizumab+FOLFIRI療法施行中に発症したHBV既往感染患者における再活性化の1例 . Jpn J Cancer Chemother 40:1561-1563,2013

### **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**

Daclatasvir + Asnaprevir併用療法の治療時の肝機能・線維化マーカー・AFPの変化

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 消化器内科医長

**研究要旨** C型慢性肝炎に対するDCV + ASV併用療法は高い著効率が報告されているが、ウイルス排除後の発癌抑制効果については不明である。そこでDCV + ASV併用療法における肝機能・線維化マーカー・AFPの動きに着目した。

DCV + ASV併用療法中、早期より血清AlbやT-Cholなどの肝合成能の改善を認めた。線維化マーカーは治療前後でそれぞれ低下傾向を示し、AFPも同様の低下傾向を認めた。これらの結果よりDCV + ASV併用療法においてもウイルス排除によって発癌抑制効果が得られることが期待された。

**A . 研究目的**

HCV NS5A 阻害剤である Daclatasvir ( DCV ) と NS3 阻害剤である Asnaprevir ( ASV ) は 2014 年 7 月に認可となり、現在 C 型慢性肝炎に対して DCV + ASV 併用療法が行われている。先行する臨床試験では高い著効率が得られておりその有用性が期待されているが、IFN を使用しないためウイルス排除後の発癌抑制効果が得られるかは現時点では不明である。今回我々は DCV + ASV 併用療法時の治療経過について他施設で前向きに検討を行い、DCV + ASV 併用療法が肝線維化や AFP 改善に寄与するかについて検討を行った。

**B . 研究方法**

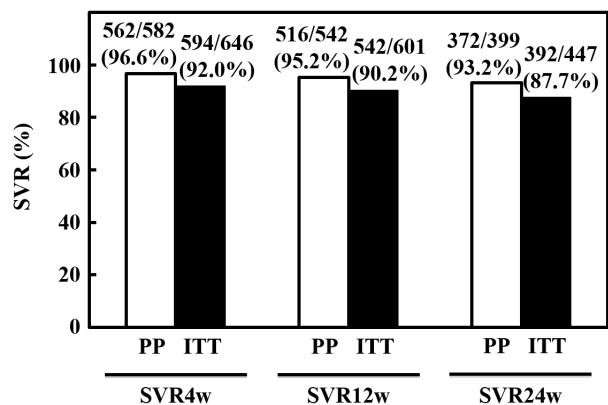
2014 年 9 月から 2015 年 8 月までに共同研究施設において、HCV Genotype 1b 691 例に対し DCV + ASV 併用療法を導入した。治療前後の肝機能・線維化マーカー・AFP の変化について解析を行った。

**(倫理面への配慮)**

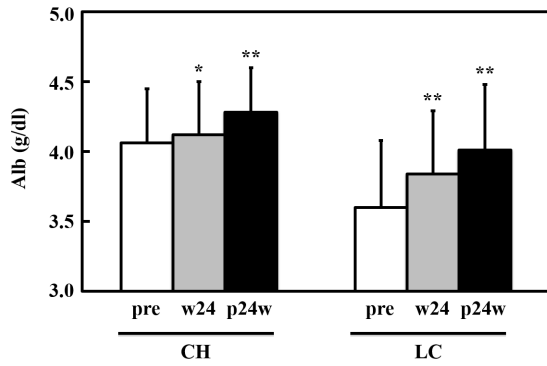
解析を行う患者には文書にて同意を得た。

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。

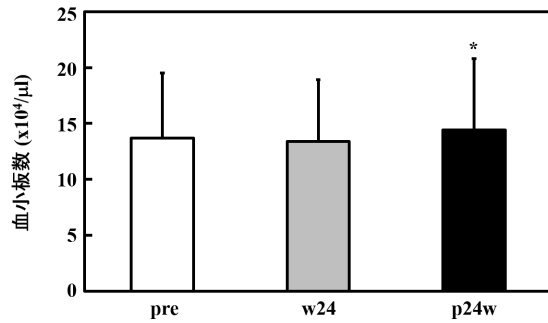
**C . 研究結果**



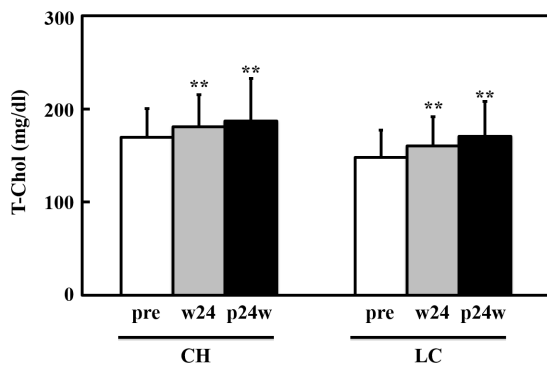
本研究における DCV + ASV 併用療法の SVR12, SVR24 達成率は ITT 解析でそれぞれ 90.2%, 87.7% であった。治療開始後、HCV-RNA 量やトランスアミナーゼは急速に低下し、全身倦怠感や食思不振等の自覚症状も顕著に改善した。



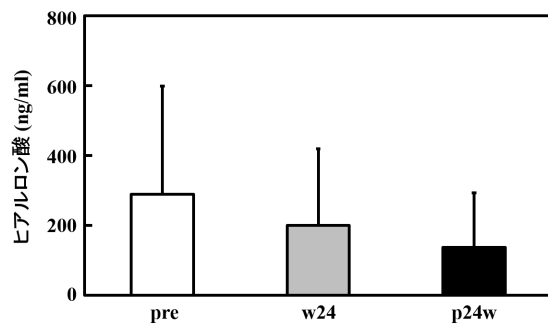
\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre



\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre



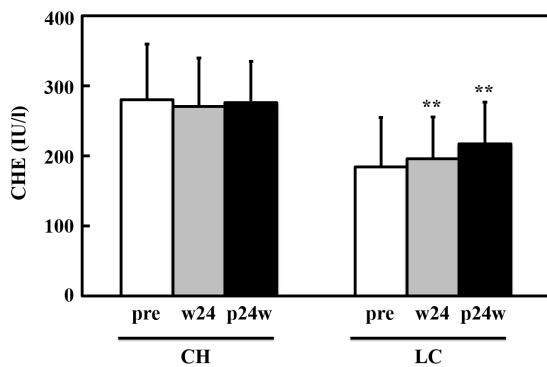
\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre



\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre

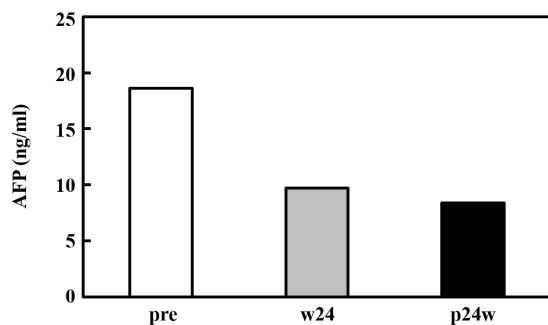
血清Alb、T-Chol、LDL-Cholは治療開始後早期より上昇し、治療前後で有意に上昇した。

治療開始時と治療終了時での血小板数には差を認めなかったが、SVR24達成時の血小板数は有意な上昇を認めた。線維化マーカーとして測定したIV型コラーゲン 7S、P-III-P、血清ヒアルロン酸はそれぞれ低下傾向を示した。



\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre

血清ChEは肝硬変（LC）症例において治療前後で有意な上昇を認めたが、PT活性は大きな変化を認めず、LC症例に限った解析でも同様の結果であった。



\*p < 0.05 vs. pre, \*\*p < 0.01 vs. pre

AFPは治療開始後早期より低下し、統計学的有意差はないものの治療前後で低下を認めた。

## D . 考察

本研究におけるSVR24達成率は先行する臨床試験と同等の成績であったと考えられる。治療開始後、速やかにHCV-RNAは低下し、それに伴いトランスアミナーゼや自覚症状の改善を認めた。今回、治療開始後早期より血清AlbやT-Choの上昇を認めたが、この現象はHCV-RNAの速やかな低下が直接影響していると考えられる。すなわちHCV-RNAの存在自体がAlbuminやCholesterol合成に大きく影響しているために、HCV-RNA量の低下に伴い速やかな血清Alb、T-Choの上昇につながったと推察される。一方、ChEやPTは大きな変化を認めなかったが、これらの合成にはもともとHCV-RNA自体の影響が小さいためと考えられる。

また、今回、線維化マーカーやAFPの低下傾向を認めたが、肝炎の鎮静化に伴う低下である可能性も考えられる。しかし、治療終了時よりも終了6ヶ月後でさらに低下傾向を認めており、やはり肝組織における線維化の改善や発癌ポテンシャルの低下などを反映していると考えられた。

## E . 結論

DCV + ASV併用療法治療によって肝予備能の改善を認め、6ヶ月の短期間ながらも肝線維化改善効果も認められた。一方AFPについても治療前後で改善を認めた。肝線維化やAFP値はウイルス排除後の発癌リスクと密接に関与しており、DCV + ASV併用療法においても発癌抑制効果が認められる事が期待される。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし。

## 2 . 学会発表

- 1) AASLD 2015
- 2) 第51回日本肝臓学会総会
- 3) 第105回日本消化器病学会九州支部例会
- 4) JDDW 2015
- 5) 第41回日本肝臓学会西部会
- 6) 第106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**

Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対するSofosbuvir・Ribavirin併用療法時の心機能評価

研究分担者 三田 英治 国立病院機構大阪医療センター 総合診療部長

**研究要旨** Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法は、インターフェロンを基軸とした治療からポリメラーゼ阻害剤であるSofosbuvirにRibavirinを併用したインターフェロンフリー治療に大きく変貌した。Sofosbuvirに続くポリメラーゼ阻害剤は心毒性のため開発中止が報告されているため、当科でSofosbuvir・Ribavirin併用療法を行った17例について、治療前と治療中に左室駆出率を測定することで、心機能に対する影響を評価した。その結果、有意な左室駆出率の低下を認めず、安全に治療を遂行することが可能であった。

**研究協力者**

石田 永	大阪医療センター消化器内科
西尾公美子	大阪医療センター消化器内科
石原 朗雄	大阪医療センター消化器内科
田代 拓	大阪医療センター消化器内科

**A．研究目的**

Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対する抗ウイルス治療は長らくインターフェロン（interferon、以下IFN）を基軸としたもので、ペグIFN（pegylated IFN以下Peg-IFN）とRibavirin（以下RBV）の併用24週治療が主流であった。Peg-IFN・RBV併用療法で持続的ウイルス陰性化（Sustained virological response、以下SVR）が得られなかった一部の症例にはさらにプロテアーゼ阻害剤Telaprevirを併用したオプションも用意された。

2015年5月に、日本でもようやくSofosbuvir（以下SOF）・RBV併用12週治療が認可され、IFNフリー治療の時代を迎えた。Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対するSOF・RBV併用療法では抗ウイルス療法未治療例に対し98%（88/90）既治療例に対し95%（60/63）

のSVRが得られた（Omata M et al. J Viral Hepat. 2014;21:762-8）。一方で、SOFと同じchain terminatorである核酸型ポリメラーゼ阻害剤BMS-986094は心毒性のため開発中止となった（Ahmad T, et al. Hepatology 2015;62:409-16）。SOF・RBV併用療法は欧米で多くの経験はあるものの、日本では大半が高齢者に投与されるものと思われ、SOFの心機能に対する影響は再評価すべき課題と考える。今回、当科でgenotype 2型のC型慢性肝疾患に対しSOF・RBV併用療法を行った症例において心エコーでの左室駆出率（left ventricular ejection fraction、以下LVEF）を治療前、治療中に測定し、心機能評価を行うことが本研究の目的である。

**B．研究方法**

対象は当科に通院中のgenotype 2型のC型慢性肝炎および代償性肝硬変患者で、SOF 400mg/日（ソバルディ®400mg錠を1日1回）、RBV 600mg/日（体重60kg未満）もしくは800mg/日（体重60kg以上80kg未満）（コペガス®200mg錠を1日3錠もしくは4錠）を12週間投与した。RBVの減量基準は添付文書

にしたがった。腎機能が保たれていることなど、投薬は両剤の添付文書を遵守し、併用禁忌薬及び併用注意薬の内服はないものとした。

HCV-RNAの測定は、投与前、3日目、1週目、2週目、4週目、以降は4週毎とし、治療終了後は4週後、12週後とした。心エコーは治療前、治療開始4週目以降の治療中に施行した。また、血漿BNP値を治療前、4週目、8週目、12週目(=治療終了時)に測定した。

### (倫理面への配慮)

個人情報取り扱いに関しては厳重に注意を払い、単施設の検討ながら、匿名化してデータを解析した。

## C. 研究結果

17例の患者背景を示す(表1)。男性5例、女性12例で、年齢の中央値は59歳であった。前治療はnaïve例が13例と最も多かったが、これはgenotype 2型はIFN治療でのSVR率が高いためと考えられた。eGFRが47mL/minと、50mL/min未満の症例があったが、この症例は治療方針決定時にはeGFRが50mL/min以上であったが、開始当日に47mL/minであった。慎重に経過観察したが、有害事象なく12週治療を完遂した。

表1. 患者背景

性別	男性: 5例	女性: 12例
年齢 (歳) [range]	59	[ 37 - 83 ]
前治療歴	naïve : 13例 IFN-α mono : NR 1例 IFN-β mono : NR 1例 Peg-IFN mono : relapser 2例	
臨床診断	慢性肝炎: 15例 肝硬変: 2例	
T-Bil (mg/dL) [range]	0.7	[ 0.3 - 1.7 ]
AST (U/L) [range]	38	[ 16 - 107 ]
ALT (U/L) [range]	44	[ 15 - 114 ]
ALP (U/L) [range]	225	[ 146 - 663 ]
γ-GTP (U/L) [range]	26	[ 12 - 123 ]
Alb (g/dL) [range]	4.0	[ 3.2 - 4.8 ]
Cre (mg/dL) [range]	0.62	[0.48-0.92]
eGFR (mL/min) [range]	77	[ 47 - 106 ]
Hb (g/dL) [range]	13.1	[10.3-15.5]
Plt (x 10 <sup>4</sup> /μL) [range]	15.4	[ 1.5 - 25.3 ]
HCV-RNA (log IU/L) [range]	5.7	[ 3.2 - 7.1 ]

HCV-RNAの陰性化率は、3日目11.8% (2/17)、1週目11.8% (2/17)、2週目23.5% (4/17)、4週目94.1% (16/17)、8週目100% (17/17)、12週目100% (17/17)であった。現在、終了後のフォロー中である。有害事象としては、貧血を3例に認め、RBVの減量を必要としたが、治療中止には至らなかった。頭痛を3例(1週目に2例、4週目に1例)、咽頭痛を1例(1週目)に認めた。

心エコーにおけるLVEFを治療前と治療中で検討したが、有意な低下は認めなかった(図1)。

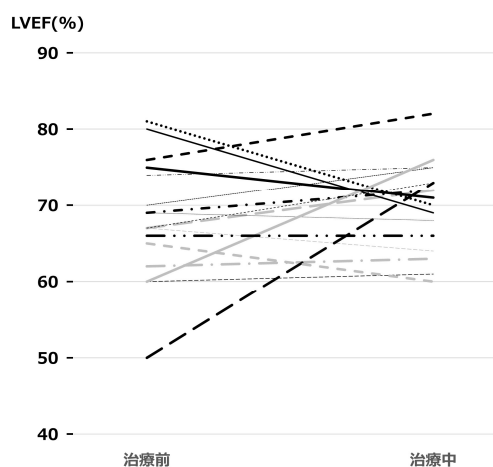


図1. SOF・RBV併用療法前、治療中のLVEF

血漿中のBNPも測定したが、測定値にバラツキが出て、心機能の評価には適さないと考えた(図2)。

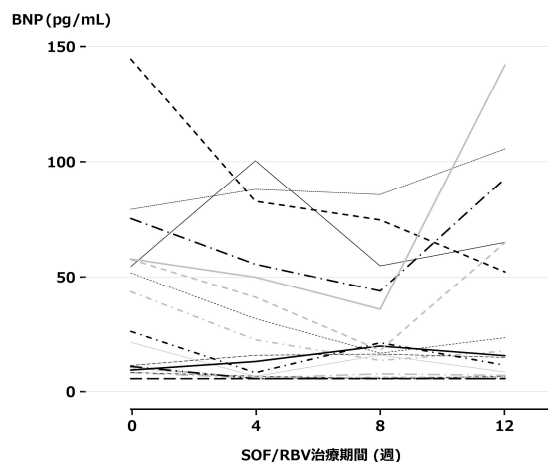


図2. SOF・RBV併用療法中のBNPの推移



一方、ALT値の推移を見ると、HCV-RNAの陰性化にもかかわらず、ALT値が上昇している症例があり、薬剤性の肝障害の可能性も考えられた（図3）。

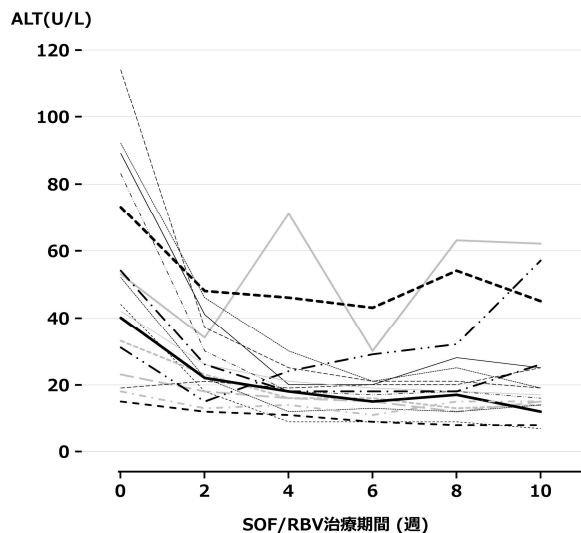


図3 .

以上、少数例の検討ながら、心エコーにおけるLVEFからみて、SOF・RBV併用療法では憂慮すべき心毒性を認めなかった。

#### D . 考察

海外で承認された抗ウイルス剤が国内で上市された場合、たとえ治験を経ていても経験豊富な医師が当初は慎重に投薬すべきである。欧米人と日本人では、C型肝炎に対するプロテアーゼ阻害剤 Simeprevir が人種差によって血中濃度に差が出ることで報告されている。また同じくプロテアーゼ阻害剤 Telaprevir は治験の際には問題にならなかった腎障害を経験した。SOF の場合、欧米の治験対象、日本での治験対象、日本において実臨床で使用が想定される対象、それぞれの年齢を考慮することが重要である。当科では原則80歳までをIFNフリー治療の対象としており、高齢者では心疾患の合併率は高く、予期せぬ心血管イベントがおこる可能性は否定できない。今回、より慎重な導入を意識

して、genotype 2型のC型慢性肝疾患に対するSOF・RBV併用療法では心エコーを行い、LVEFで心機能を評価した。少数例の検討ながら、心機能に対する影響が少ないことを報告できたことは重要なことと考える。今後は症例数を増やして、安全性に関する知見を発信していきたい。

#### E . 結論

Genotype 2型のC型慢性肝疾患に対するSOF・RBV併用療法では、心機能に関する有害事象は調べた範囲で認めなかった。

#### F . 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL. Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study. *Hepato Res.* 2016 in press.
- 2) Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- $\alpha$ 2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepato Res.* 2016 in press.
- 3) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R,

- Yakushijin T, Mita E, Hagiwara H, Yamada Y, Ito T, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Irishio K, Kato M, Hikita H, Sakamori R, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T. The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin. *J Gastroenterol*. 2016 in press.
- 4) Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 in press.
- 5) Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Mita E, Okamoto T, Matsuura Y, Okuno A, Takikawa O, Mizokami M, Kanto T. Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1): 83-94.
- 6) Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamuta M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y, Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsushashi H. Lack of association between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese population. *BMC Res Notes*. 2015 Dec 12;8(1):777.
- 7) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. *PLoS One*. 2015 Nov 17;10(11):e0136908.
- 8) Sakakibara Y, Nakazuru S, Yamada T, Iwasaki T, Iwasaki R, Ishihara A, Nishio K, Ishida H, Kodama Y, Mita E. Anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma with colon involvement. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;29(7):345-6.
- 9) Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum. Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol*.

2015 Jul;50(7):785-94.

10) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Oshita M, Mita E, Ito T, Inui Y, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. J Viral Hepat. 2015 Mar;22(3):254-62.

11) Asazawa H, Kamada Y, Takeda Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Kim Y, Nezu R, Kuzushita N, Mita E, Kato M, Miyoshi E. Serum fucosylated haptoglobin in chronic liver diseases as a potential biomarker of hepatocellular carcinoma development. Clin Chem Lab Med. 2015 Jan;53(1):95-102.

## **2 . 学会発表**

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**

自然経過で再活性化したoccult/既往HBV感染例

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** 免疫抑制剤や抗癌剤の投与なく、自然経過で再活性化したoccult/既往HBV感染例を経験した。症例1は73歳の男性。2008年10月に冠動脈バイパス術を受けたが、この時、ALTは22 IU/l、HBs抗原が陰性、HBs抗体は陽性であった。2009年5月にALTが上昇し、7月23日に当科を初診した。ALTは318 IU/lで、HBs抗原とHBV DNAはともに陽性であったが、IgM-HBc抗体は陰性であった。直ちにエンテカビルを開始したところ、8月10日にはHBs抗原、HBV DNAとも検出できなくなった。症例2は73歳の男性。2009年に薬物誤用で当院を初診したが、HBs抗原は陰性であった。その後糖尿病のため通院していた。2012年8月23日にもHBs抗原は陰性であったが、8月31日の保存血清ではHBV DNAが陽性（2.2 log copies/ml）であった。9月3日に食道癌の手術を受けたが、腹膜播種を診断された。12月6日にはALTが11 IU/lで、HBs抗原とHBV DNA（5.1 log copies/ml）がともに陽性であったが、IgM-HBc抗体は陰性であった。12月17日よりエンテカビルを開始したが、2013年2月17日に癌により死亡した。HBVの全塩基配列の解析から、症例1はsubgenotype C2でwild typeの、症例2はsubgenotype B2でprecore変異（G1896A）のHBV感染が確認された。結論：自然経過で再活性化したoccult/既往HBV感染例を報告した。再活性化は、wild type、precore mutantのどちらにもみられた。また高齢、手術侵襲と、癌、動脈硬化性疾患、糖尿病などの免疫低下状態を伴う疾患が、再活性化の誘因となった可能性が示唆された。

**A . 研究目的**

B型肝炎ウイルス（HBV）既往感染例におけるHBVの再活性化は通常、免疫抑制剤や抗がん剤投与、あるいはHIV感染などによりもたらされ、このような危険因子がなく発症した例の報告はない。

今回、我々は自然経過での再活性化が確認できたoccult/既往HBV感染例を経験したので報告する。

**B . 研究方法**

自然経過でHBVの再活性化がみられた2症例について臨床的検討を、さらにはこれらから分離されたHBVの全塩基配列を解析しウイルス学的検討を行った。

**C . 研究結果**

症例1（表1）

症例：74歳、男性。

主訴：特になし。肝機能障害。

現病歴：2008年10月17日に、冠動脈バイパス術を受けたが、この時、ALTは22 IU/l、HBs抗原が陰性で、HBs抗体は陽性(12.7mIU/l)であった。2009年4月にはALT値は12 IU/lであったが、5月28日に79 IU/l、7月9日には273 IU/lと上昇し、HBs抗原の陽転も確認された。7月23日に、当科初診し入院となる。

既往歴：1970年に虫垂炎のため手術、2001年に脳梗塞。

アルコール歴：焼酎、2合/日、35年

入院時検査所見(表2)：AST、ALTはそれぞれ436 IU/l、318 IU/lと高値を呈し、Albは3.5 g/dlと低下し、T-Bil.は1.98 mg/dlと上昇していた。PTは34.0%と延長していたが、ワーファリン内服中であった。HBs抗原、HBe抗原、HBV DNAは陽性(6.4 log copies/ml; genotype C)であったが、IgM-HBc抗体(0.2 S/CO) IgM-HAV抗体、HCV抗体、HDV抗体、IgM/IgA-HEV抗体はいずれも検出されなかった。なお、HIV1/2抗体、HTLV1抗体も陰性であった。

入院後の経過：HBV既往感染からの再活性化と診断し、7月24日よりエンテカビル(0.5mg/日)を開始したところ、8月10日に

はHBs抗原、HBV DNAとも検出できなくなった。

症例2(表3)

症例：73歳、男性。

主訴：特になし。HBs抗原陽転。

現病歴：2009年2月に薬物誤用のため当院を初診したが、HBs抗原は陰性であった。その後糖尿病のため当院に通院していた。2012年8月23日にもHBs抗原は陰性であったが、後日8月31日の保存血清を測定したところ、HBV DNA(2.2 log copies/ml)が低値で陽性であった。9月3日に、食道癌のため下部食道切除術、胃全摘術、脾摘術を受け、その際腹膜播種を診断された。12月6日に化学療法目的で当院外科に入院したが、HBs抗原が陽転(9.9 COI)していたため、当科を紹介された。

既往歴：2002年に食道癌のため内視鏡的粘膜下層剥離術。2004年に胆嚢結石のため胆嚢摘出術。

アルコール歴：日本酒、5合/日、40年、2007年より断酒。

輸血歴：食道癌手術時と術後に濃厚赤血球10単位(5パック)

表1. 肝機能とHBVマーカーの推移(症例1)

Date of sampling (yr/mon/day)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	T-Bil (mg/dl)	HBsAg (COI)	Anti-HBs (mIU/ml)	Anti-HBc (COI)	HBeAg (COI)	Anti-HBe (%)	HBV DNA	
									TaqMan (log copies/ml)	In-house (copies/ml)
2008/10/10	29	22		-	+(12.7)					
2009/02/23	22	20		-	+(16.3)					
2009/05/28	58	79								
2009/07/09	449	273		+(>2000)			+(1590)	-	+(8.0)	
2009/07/23 <sup>a</sup>	436	318	2.0	+(2000)	+(118.0)	+(100.0)	+(1600)	-	+(6.4)	
2009/07/25 <sup>b,c</sup>				+						+(1.4 x 10 <sup>7</sup> ) +(2.2 x 10 <sup>5</sup> )
2009/07/27 <sup>b</sup>	302	254	2.1	+						
2009/07/30	316	245	1.9							
2009/08/03	254	246	1.6							
2009/08/06	77	125	1.3							
2009/08/10 <sup>b</sup>	28	49	1.1	-						
2009/09/14 <sup>b</sup>	16	9	0.8	-			+(5.6)	-	-	-
2009/11/16	19	8	0.8	-			+(1.2)	-	-	-
2009/12/21 <sup>b</sup>	17	11	0.7	-			-	-	-	-
2010/01/26	23	12	0.9	-			-	-	-	-
2010/03/29 <sup>b</sup>	27	15	0.8	-		+(100.0)	-	+(93.8)	-	-
2010/04/27	20	13	0.7	-	+(28.0)		-	+(71.1)	-	-
2011/09/26 <sup>b</sup>	18	9	1.0	-			-	+(75.1)	-	-
2012/04/09	16	9	0.8	-			-	+(66.6)	-	-

<sup>a</sup>On admission.

<sup>b</sup>Stored serum samples were available.

<sup>c</sup>The entire genomic sequence of HBV was determined.

表2 . 入院時検査所見 ( 症例1、 2 )

	Patient 1	Patient 2
Hematology		
WBC	5,300/ $\mu$ l	5,500/ $\mu$ l
RBC	360 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	324 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l
Hemoglobin	11.9 g/dl	10.0 g/dl
Hematocrit	35.9%	31.2%
Platelet	14.1 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	24.6 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l
Blood Chemistry		
Total protein	8.0 g/dl	5.5 g/dl
Albumin	3.5 g/dl	2.2 g/dl
Total bilirubin	2.0 mg/dl	0.6 mg/dl
AST	436 IU/L	14 IU/L
ALT	318 IU/L	11 IU/L
ALP	860 IU/L	540 IU/L
$\gamma$ -GT	219 IU/L	39 IU/L
BUN	19.1 mg/dl	9.9 mg/dl
Creatinine	1.1 mg/dl	1.0 mg/dl
Total Cholesterol	96 mg/dl	72 mg/dl
Coagulation		
PT%	34%	74%
APTT	45.5 sec	31.0 sec
Viral markers		
Anti-HAV IgM	(-)	(-)
Anti-HCV	(-)	(-)
Anti-HDV	(-)	(-)
Anti-HEV IgM/IgA	(-)/(-)	(-)/(-)
HBsAg	2000.0 c.o.i (-)	9.9 c.o.i (-)
Anti-HBs	118.0 IU/ml (-)	<5.0 IU/ml (-)
Anti-HBc (whole)	100 c.o.i (-)	9.1 c.o.i (-)
Anti-HBc IgM	0.2 S/CO (-)	0.1 S/CO (-)
HBeAg	1600.0 S/CO (-)	<1.0 S/CO (-)
Anti-HBe	<5.0% (-)	92.7% (-)
HBV DNA	6.4 log copies/ml	5.1 log copies/ml
HBV genotype	C	B
Anti-HIV1/2	(-)	(-)
Anti-HTLV1	(-)	(-)
Immunology		
IgA	386 mg/dl	354 mg/dl
IgG	2577 mg/dl	1394 mg/dl
IgM	76 mg/dl	92 mg/dl
ANA	40x	80x

表3 . 肝機能とHBVマーカーの推移 ( 症例2 )

Date of sampling (yr/mon/day)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	T-Bil (mg/dl)	HBsAg (COI)	Anti-HBs (mIU/ml)	Anti-HBc (COI)	HBeAg (COI)	Anti-HBe (%)	HBV DNA	
									TaqMan (log copies/ml)	In-house (copies/ml)
2009/02/24	24	18		-						
2009/08/10	34	25		-						
2010/07/30	29	30								
2011/08/04	32	30								
2012/08/02	30	28	0.6							
2012/08/23	43	34	1.7	-						
2012/08/27	55	48								
<b>2012/08/31<sup>ab</sup></b>				-	-	+ (12.4)			+ (2.2)	+ (2.1 x 10 <sup>2</sup> )
2012/09/04	43	19	2.8							
2012/11/05	22	21	0.5							
2012/12/06 <sup>c</sup>	14	11	0.6	+ (9.9)	-	+ (9.1)	-	+ (92.7)	+ (5.1)	
<b>2012/12/10<sup>ab</sup></b>				+ (43.5)	-		-			+ (1.9 x 10 <sup>6</sup> )
<b>2012/12/14<sup>ab</sup></b>	15	9								+ (2.5 x 10 <sup>6</sup> )
2012/12/23	15	10	0.5							
<b>2013/01/16<sup>a</sup></b>				+ (310.1)		+ (50.0)	-	+ (89.3)	+ (2.6)	+ (7.0 x 10 <sup>3</sup> )
2013/01/17	61	28	0.6							
2013/01/23	19	14	0.7							
2013/02/04	123	110	0.7							

<sup>a</sup>Stored serum samples were available.

<sup>b</sup>The entire genomic sequence of HEV was determined.

<sup>c</sup>On admission.

入院時検査所見 (表2): ALTは11 IU/lであったが、Albは2.2 g/dlと低下し栄養状態は不良であった。HBV DNA量は8月31日より増えていたが (5.1log copies/ml; genotype B)、IgM-HBc抗体は陰性 (0.1 S/CO)であった。HDV抗体は陽性であったが、HDV RNAは検出されず、HDV感染の既往と考えられた。

入院後の経過: 12月17日よりエンテカビル (0.5 mg/日) が投与されたが、2月17日癌

のため死亡した。

症例1、2から得られたHBVの全塩基配列からの検討

症例1の2009年7月25日の血清 (P1-090725) を用い、HBVの全塩基配列を検討した。分離されたHBVは3215塩基長で、全塩基配列に基づく分子系統解析により subgenotype C2に属することが判明した (図1)。分離HBVはcore promoterおよび

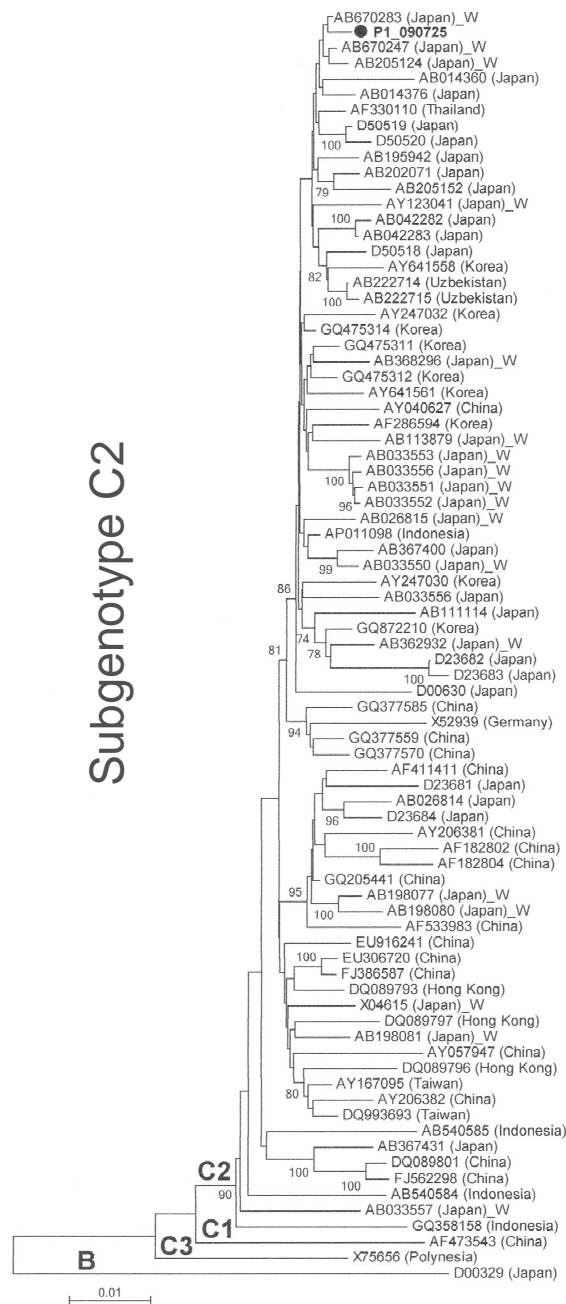


図1. 全塩基配列に基づくHBVの分子系統樹 (症例1)

precore領域に変異を認めず、最も相同性が高いNon-HCC\_pt\_No.10 (AB670283)とは99.5%、日本のHBs抗原陽性の無症候性キャリアから得られたpNDR260 (AB033550)とは98.6%、さらに18株の日本のwild-type subgenotype C2から得られた consensus sequenceとは99.3%、遺伝子配列が一致していた(表4)。以上よりP1-090725から分離されたHBVはwild typeと考えられた。

症例2では、再活性化前の1検体 (P2-120831)と再活性化後の2検体(P2-121210、P2-121214)からHBVを分離した。分離されたHBVはいずれも3215塩基長で、全塩基配列に基づく分子系統解析により subgenotype B2に属することが判明した(図2)。いずれもprecore変異 (G1896A)を認めたが、core promoterの変異はなかった。

表4．症例1から分離されたHBVと既報の日本におけるSubgenotype C2でwild type HBVとの遺伝子配列の一致率の比較

HBV isolates compared <sup>a</sup>	Nucleotide sequence identity%				
	Entire genome (3,215 nt)	P gene [2,529 nt (843 aa)]	preS1/preS2/S gene [1,200 nt (400 aa)]	X gene [462 nt (154 aa)]	C gene [549 nt (183 aa)]
P1_090725 vs. AB033550 <sup>b</sup>	98.6	98.5 (98.5)	99.1 (98.2)	97.8 (96.1)	98.6 (100)
P1_090725 vs. AB670283 <sup>b</sup>	99.5	99.6 (99.7)	99.8 (99.5)	99.1 (99.3)	99.8 (100)
P1_090725 vs. Cons <sup>c</sup>	99.3	99.4 (99.5)	99.7 (99.3)	98.4 (98.7)	99.6 (100)

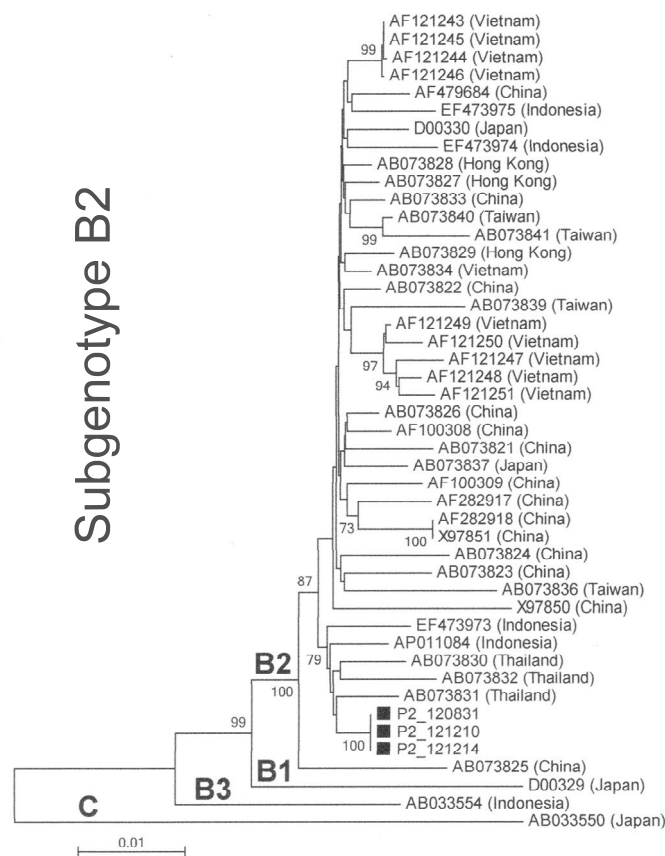


図2．全塩基配列に基づくHBVの分子系統樹 (症例2)



## D . 考察

近年、分子標的薬や生物学的製剤などの新たな薬剤の出現によりHBVの再活性化例が増加しており、また再活性化例は重症化しやすいことが知られている。

通常、再活性化は免疫抑制剤や抗がん剤投与、あるいはHIV感染などにより惹起されるが、今回報告した2例はこれらの危険因子がないにもかかわらず、自然経過で再活性化した。いずれも高齢で手術後に発症しており、症例1は動脈硬化性疾患を、症例2は進行癌と糖尿病を合併していた。高齢、手術侵襲と、癌、動脈硬化性疾患、糖尿病などの免疫低下状態を伴う疾患が、再活性化の誘因となった可能性がある。

症例1からはwild typeが、症例2からはprecore mutantが検出されており、自然経過での再活性化はこれらのどちらにもみられることが示された。

## E . 結論

免疫抑制剤や抗癌剤の投与なく、自然経過で再活性化した既往HBV感染の1例と、occult HBV感染の1例を報告した。再活性化は、wild type、precore mutantのどちらにもみられた。また高齢、手術侵襲と、癌、動脈硬化性疾患、糖尿病などの免疫低下状態を伴う疾患が、再活性化の誘因となった可能性が示された。

謝辞：HBV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

### 1 . 論文発表

1) Hiroshi Kamitsukasa, Masanobu Iri, Akihisa Tanaka, Shigeo Nagashima, Masaharu Takahashi, Tsutomu Nishizawa, and Hiroaki Okamoto. Spontaneous

reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in patients with resolved or occult HBV infection. J Med Virol 87: 589-600, 2015

### 2 . 学会発表

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併用療法の治療成績

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器内科科長  
研究協力者 河野 博孝 国立病院機構呉医療センター 消化器内科医長

**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。当院における治療成績等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、SVR12の効果判定が可能であった130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。患者背景：

観察期間の中央値は42ヶ月であった、年齢中央値は72歳（41-85）、性別は男性53人（41%）と女性が多く認められた。HCV耐性変異は194人中52人に耐性変異を認めた。52人に対し説明を行い28人に治療希望があった。28人の耐性変異はY93H-21人、L31M-5人、D168-2人であった。

ウイルス学的反応性：

全症例の治療開始後のHCV RNA陰性率は、ETR-96.9%、SVR12-93.8%であった。

耐性関連変異のない患者（n=102）の経過は、ETR-99%、SVR12-98%、耐性関連変異検出患者（n=28）の経過は、ETR-85.7%、SVR12-78.6%であった。

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39人（29.2%）、発熱4人（3%）、鼻咽頭炎4人（3%）、頭痛4人（3%）、下痢2人（1.5%）、掻痒感、蕁麻疹5人（4%）、脱毛2人（1.5%）が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人、脳梗塞1人に認められた。

ALT 100以上の肝機能障害出現患者（n=18）は、投与開始3週目から20週までに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84%に認められた。

**【まとめ】**

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。

## A . 研究目的

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

## B . 研究方法

対象は当院にて2014年9月より2015年3月までにdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法を導入し、SVR12の効果判定が可能であった130例。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42ヶ月、年齢中央値は72歳（41-85）、性別は男性53人（41%）と女性が多く認められた。IL28 genotypeはNon-TT44人（34%）、肝硬変患者は22人（18%）、前治療あり患者は82人（63%）、前治療無効症例は39人（47%）、HCC治療歴ありは22人（18%）であった（表1）。

表1. 患者背景

	N=130
観察期間, -Median, -Range	42W(38-48W)
年齢 (歳)	
-Median, -Range	72(41-85)
男性, n(%)	53(41%)
IL28 genotype, n(%)	
Non-TT	44(34%)
TT	86(66%)
HCV RNA, Mean log <sub>10</sub> U/ml ± SD	5.94 ± 0.58
肝硬変, n(%)	22(18%)
前治療あり, n(%)	82(63%)
Response to prior therapy -null, n(%)	39(47%)
HCC治療歴あり, n(%)	22(18%)

HCV耐性変異判定はインペーダー法にて測定し対象194人中52人に耐性関連変異を認めた。52人に対し説明を行い28人に治療希望があった。28人の耐性関連変異はY93H変異を有する21人、L31M変異を有する5人、D168変異を有する2人であった。

### (2) ウイルス学的反応性：

全症例の治療後のHCV-RNA陰性率は、ETR-96.9%、SVR12-93.8%であった。

耐性関連変異のない患者（n=102）では、ETR-99%、SVR12-98%、耐性関連変異検出患者（n=28）では、ETR-85.7%、SVR12-78.6%であった（図1,2）。

図1. ウイルス学的効果

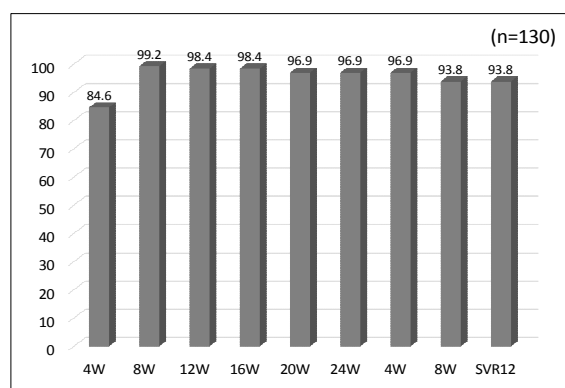
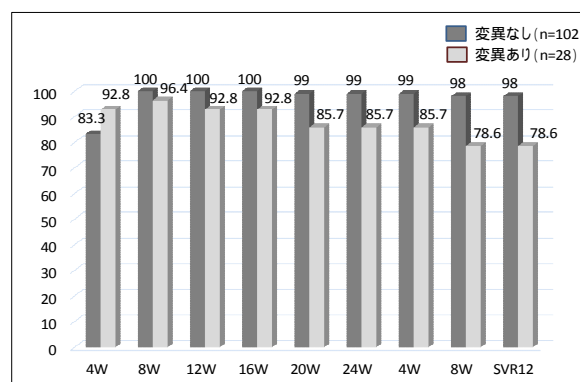


図2. 耐性変異検出別ウイルス学的効果



耐性関連変異検出患者では投与中再燃が3人、投与後再発を3人認めた（表2）。

耐性関連変異のない患者からは投与中再燃が1人、投与後再発を1人認めた。耐性関連変異のない患者かの投与中再燃を認めた1人はシメプレビル + Peg-IFN + リバビリン併用療法を投与2週目で副作用のため中止した既往があった（表3）。

表2. 耐性変異検出患者(n=28)

性	年齢	背景肝	Y93H	L31M	D168	IL28	IFN既往	HCV-RNA 開始時	4W	8W	12W	16W	20W	ETR	4W	8W	SVR12
M	77	CH	mutant			TT	(*)	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	73	Lc	mutant			TG	(*)	6.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	71	CH	mutant			TT	(-)	5.9	(-)	(-)	5.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	62	CH	Mix(Y<H)			TT	(-)	6.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	73	CH	Mix(Y<H)			TT	(*)	6.2	<1.2+	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	63	CH	Mix(Y=H)			TT	(*)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	80	Lc	Mix(Y=H)			TG	(-)	6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	4.3	5.6
F	81	Lc	Mix(Y=H)			TT	(-)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	75	CH	Mix(Y=H)			TT	(-)	6.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	5	5.7
M	75	CH	Mix(Y=H)			TT	(*)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	85	Lc	Mix(Y=H)			TT	(*)	6.7	<1.2+	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	85	Lc	Mix(Y=H)			TT	(-)	5.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	3	5.6
M	80	CH	Mix(Y=H)			TT	(*)	5.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	82	CH	Mix(Y=H)			TT	(*)	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	79	CH	Mix(Y=H)			TT	(-)	6.3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	68	CH	Mix(Y=H)			TT	(*)	6.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	76	CH	Mix(Y=H)			TG	(*)	6.2	<1.2+	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	79	CH	Mix(Y=H)			TG	(-)	5.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	81	CH	Mix(Y=H)			TG	(*)	6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	76	Lc	Mix(Y=H)			TT	(*)	5.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	83	CH	Mix(Y=H)			TG	(-)	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	70	CH		mutant		TT	(+)TPV	6.3	(-)	5.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	83	Lc		Mix(L=MI)		TT	(-)	6.3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	67	Lc		Mix(L=MI)		TG	(+)TPV	6.2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M	82	CH		Mix(L=H)		TT	(-)	5.3	<1.2+	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	72	Lc		Mix(L=H)		TT	(-)	5.7	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
F	72	CH			Mix(D=V)	TG	(+)SMV	6.6	(-)	(-)	(-)	(-)	1.2		5.7		5.4
F	76	CH			Mix(D=V)	TT	(*)	6.4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

表3. 再燃を認めた、耐性変異無し症例2例

背景												
	性別	年齢	体重 (Kg)	AST	PLT	Cre	背景肝	Y93H	L31M	D168	IL28B	IFN既往
症例 1	M	74	56	24	22.5	0.6	CH	wild	wild	wild	G/G	SMV(2週中止)
症例 2	M	78	52	23	7.4	1.1	CH	wild	wild	wild	T/T	-

治療経過										
	HCV-RNA 開始時	4W	8W	12W	16W	20W	ETR	4W	8W	SVR12
症例 1	5.3	(-)	(-)	(-)	(-)	<1.2+	4.7	5.0	4.9	4.9
症例 2	5.6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	<1.2+	2.6

(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39人(29.2%)、発熱4人(3%)、鼻咽頭炎4人(3%)、頭痛4人(3%)、下痢2人(1.5%)、掻痒感,蕁麻疹5人(4%)、脱毛2人(1.5%)が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人、脳梗塞1人に認められた(表4)。

ALT/AST 100U/L以上の肝機能障害出現患者(n=18)は、投与開始3週目から20週までに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84%に認められた。肝機能障害で中止となった症例は1例で、その他の症例はウル

ソデオキシコール酸、SNMC投与で肝機能の改善が得られ投与継続が可能であった。また肝機能障害に対してasunaprevirの減量を行った症例を1例認めた(表5)。

表4. 有害事象

有害事象	Grade 1,2, n(%)	Grade 3, n(%)
肝機能障害(ALT)	Grade 1, -31(23%) Grade 2, -8(6.2%)	1 (1%)
発熱	4 (3%)	-
鼻咽頭炎	4 (3%)	-
頭痛	4 (3%)	-
下痢	2 (1.5%)	-
掻痒感,蕁麻疹	5 (4%)	-
脱毛	2 (1.5%)	-
脳梗塞		1 (1%)

D. 考察

耐性関連変異のない患者では、ETR-99%、SVR12-98%と良好な結果が得られた。一方耐性関連変異検出患者では、ETR-85.7%、SVR12-78.6%であった。

有害事象はグレード1,2の軽微なものが多く、グレード3の有害事象は肝機能障害1人、脳梗塞1人に認められた。

表5 . 肝機能障害出現患者 (ALTorAST100以上,n=18)

性別	年齢	体重 (g)	肝組織	Y93H	L31M	D163	トランス上昇週	トランスMax週	AST (U/L)	ALT (U/L)	Eos(%) 最大値	治療
F	73	38	CH	wild	wild	wild	3W	12W	77	140	5.1	UDCA,SNMC
M	62	73	CH	wild	wild	wild	6W	6W	89	111	6.6	UDCA,SNMC
F	77	57	Lc	wild	wild	wild	6W	8W	379	303	8.0	中止
F	78	54	CH	wild	wild	wild	6W	8W	182	169	9.2	UDCA,SNMC
M	60	73	CH	wild	wild	wild	7W	7W	139	200	4.6	UDCA,SNMC
F	69	62	CH	wild	wild	wild	8W	8W	95	104	14.2	UDCA,SNMC
F	63	43	CH	wild	wild	wild	8w	9W	164	139	2.0	UDCA,SNMC 減量
M	66	63	Lc	wild	wild	wild	8W	11W	69	102	17.3	UDCA,SNMC
F	66	69	CH	wild	wild	wild	8W	15W	97	127	5.4	UDCA,SNMC
M	64	58	CH	wild	wild	wild	9W	15W	120	112	8.0	UDCA,SNMC
M	64	50	CH	wild	wild	wild	10W	10W	108	107	10.8	UDCA,SNMC
M	76	43	CH	Mix(Y>H)	wild	wild	10W	15W	118	100	5.5	UDCA,SNMC
F	65	56	CH	wild	wild	wild	11W	13W	69	101	3.7	UDCA,SNMC
F	70	60	CH	wild	wild	wild	12W	22W	114	171	11.9	UDCA,SNMC
M	83	57	CH	wild	wild	wild	14W	15W	118	179	7.7	UDCA,SNMC
F	70	43	CH	wild	wild	wild	20W	21W	189	120	16.9	UDCA,SNMC

## E . 結語

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の成績を報告した。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし。

### 2 . 学会発表

1) 河野博孝、山口敏紀、山口 厚、桑井寿雄、高野弘嗣 . 当院におけるDCV/ASV経口2剤併用療法の初期治療成績 . JDDW 2015

## 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**

大阪南医療センターにおけるB型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン 2a療法

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** C型慢性肝炎に対する治療は、DAAs（direct-acting antiviral agents）の開発・承認により大きな進歩が得られ、現在ほとんどのC型肝炎患者においてウィルス排除を達成できることが期待されている。一方、肝細胞核内cccDNAが極めて安定なためHBV排除は困難で、B型慢性肝炎治療の長期的エンドポイントは、HBsAgの陰性化とされている。核酸アナログ療法では副作用は少なく、肝炎の沈静化を維持することは容易であるがHBsAgの陰性化達成は極めてまれとされている。一方、2011年9月に適応拡大されたPeg-interferon 2a（PEG IFN）は、期間限定の治療法ではあるが、多彩な副作用が出現し、その治療効果も不安定である。しかし、治療終了後のHBeAg陰性化やHBsAg量の低下や消失が期待されることから、治療中のHBV DNA量低下という目標を設定せず、一定期間の治療を完遂することが望ましく、慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPEG IFN単独治療を第一に検討するよう推奨されている。当院でPRG IFNを投与されたB型慢性肝炎の投与方法、治療効果を検討し、当院で核酸アナログ製剤で治療継続されている患者の治療成績と比較した。当院でPEG IFN療法が導入されたのは9例（男性3例）のみで、この期間に核酸アナログ製剤（entecavir；ETV）にて新規に治療開始されたのは28例であった。その内一例は治療開始後早期に副作用の為に治療中止になっており、一例は治療開始後まだ10週目であった。一例は拳児希望でETV中止目的で導入したシークエンシャル療法によるものであった。3例でPEG IFN治療開始早期にETVを併用し、PEG IFN終了後もETV内服継続していた。PEG IFN単独で48W投与終了した4例中3例で治療終了後肝炎の再燃が認められた。ETV単独で加療されている症例のHBsAgの年間減少率は $0.10 \pm 0.10 \log\text{IU/ml}$ と推定されたのに対し、PEG IFN投与中のHBsAg減少率は $0.59 \pm 0.53 \log\text{IU/ml}$ であった。特にPEG IFN投与初期にETV内服を併用した症例の減少率は $0.84 \pm 0.26 \log\text{IU/ml}$ と大きかった。B型慢性肝炎に対する抗ウィルス療法薬として、PEG IFNと核酸アナログ製剤が使用可能であるが、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところである。核酸アナログ製剤投与開始直前から、又は投与途中でPEG IFNを併用するプロトコールが有用ではないかと思われた。

## A . 背景・目的

C型慢性肝炎に対する治療は、近年DAAs (direct-acting antiviral agents) の開発・承認により大きな進歩が得られ、特に2015年度に臨床応用可能となったSofosbuvir (SOF) やLedipasvir (LDV) の登場により、ほとんどのC型肝炎患者においてウィルス排除が達成できることが期待されている。

一方、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、15年前の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)、2014年3月にTenofovir (TDF) が導入された。ETVは、副作用が少なく、薬剤耐性も稀で、非常に高率にHBV DNAの陰性化、ALTの正常値維持が得られることから、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。しかし、B型肝炎患者においてウィルス排除を達成するには、感染肝細胞核内に潜むcccDNAに直接作用する治療薬が必要と思われるが、未だ臨床応用できるものはない。

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HBV DNA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。

日本肝臓病学会のB型肝炎治療ガイドラインにおいて、B型慢性肝炎治療の長期的エンドポイントは、HBsAgの陰性化とされているが、核酸アナログ製剤を長期投与しても、HBsAgの陰性化を達成できる症例は少なく、当院で核酸アナログ療法を導入され長期観察可能であったB型慢性肝炎患者108例中わ

ずか7例(6.5%)に過ぎない。

一方、Peg-interferon 2a(PEG IFN)が、2011年9月にB型慢性肝炎にも適応拡大された。週1回の投与で治療できるようになっただけでなく、48週間の治療が可能となり、また、HBeAg陰性のB型慢性肝炎患者にまで治療対象が広がった。

B型慢性肝炎に対するPEG IFN療法は、核酸アナログ療法と比べて、期間限定で薬剤耐性はないものの、副作用は、高頻度でかつ多彩であるにもかかわらず、その治療反応例の頻度は高くなく、予後予測も困難とされている。B型肝炎治療ガイドラインでは、PEG IFN治療では、治療終了後のHBeAg陰性化やHBsAg量の低下や消失が期待されることから、治療中のHBV DNA量低下という目標を設定せず、一定期間の治療を完遂することが望ましく、慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPEG IFN単独治療を第一に検討するよう推奨されている。

B型慢性肝炎に対する抗ウィルス療法薬として、PEG IFNと核酸アナログ製剤が使用されているが、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところであるが、現在のところ推奨されるレジメンは存在しない(図1)。

### PegIFN又は核酸アナログを用いたB型慢性肝炎に対する治療プロトコル例

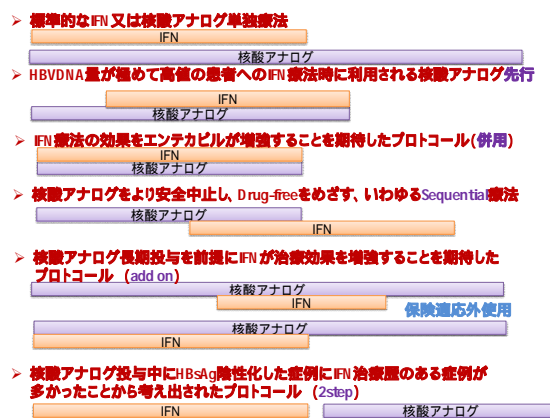


図1 .

今回は、当院にてPEG IFNを用いて治療を受けたB型慢性肝炎患者の治療効果、特にHBsAg量に対する影響を核酸アナログ単独療法で治療された患者と比較し、PEG IFN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においてPEG IFNを投与されたB型慢性肝炎患者を対象に、性別、HBV genotype、PEG IFN開始年齢、その投与期間及び、ALT、HBe抗原、HBV DNA量、HBs抗原量の変動につき検討した。HBs抗原量は、シスメックス社製のHISCL HBsAg( HISCL )を用いて測定した。また、ETV単独にて治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAg量の変化についても検討した。

## C. 研究結果

PEG IFNがB型慢性肝炎にも適応拡大された2011年9月以降に大阪南医療センター消化器科において、PEG IFN又は核酸アナログ製剤にて新規に治療開始されたのは36例であり、その内28例(77.8%)はENT単独で治療開始されていた。一方、PEG IFNを投与されたB型慢性肝炎患者は9例であり、男性が3例(33.3%)であった。HBeAg陽性は6例、HBV genotypeは全例Cであった(表1、図2-9)。

当院にて PEG-IFN 2aを投与したB型慢性肝炎症例(2011/9~)

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
年齢	33	39	31	32	46	59	45	32	41
性別	女	女	男	男	女	女	女	女	男
肝臓病	F1A2	F1A2	F2A2	F1A1	F2A2	F1A1	F1A1	F3A2	F2A2
genotype	C	C	C	C	C	C	C	C	C
HBeAg	-/+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-/-	+/-
投与方法	2step	2step	IFN単独	IFN単独	add on	add on	add on	Seq	IFN単独
PEG IFN投与量	90 $\mu$ g $\times$ 8+180 $\mu$ g $\times$ 40	90 $\mu$ g $\times$ 8+180 $\mu$ g $\times$ 40	180 $\mu$ g $\times$ 5(中止)	90 $\mu$ g $\times$ 3+180 $\mu$ g $\times$ 45	90 $\mu$ g $\times$ 24+180 $\mu$ g $\times$ 24	90 $\mu$ g $\times$ 16+180 $\mu$ g $\times$ 26(中止)	90 $\mu$ g $\times$ 28+180 $\mu$ g $\times$ 20	90 $\mu$ g $\times$ 4+180 $\mu$ g $\times$ 44	90 $\mu$ g $\times$ 10(投与中)
経過	BIFN治療後に一過性急性増悪、HBeAg陰性化するもALT上昇見られ、PEGIFN導入。PEGIFN終了後15Mで急性増悪し、ALT変動みられるためETV開始。	PEGIFN終了後急性増悪しETV開始	IFN24W投与後に急性増悪し入院加療。PEGIFN導入も全身倦怠感等強いため5Wで中止。	肝炎治療なし。PEGIFN開始後ETV追加し経過観察中	PEGIFN投与開始後2W目よりETV追加し継続中	PEGIFN投与開始後7W目よりETV追加し継続中	PEGIFN投与開始後5W目よりETV追加し継続中	IFNTx後に急性増悪しETV2009年開始。拳児希望でシーケインシャルTx開始。PEGIFN投与終了後4WでHBV DNA再陽性化、ALT上昇、11WよりTDF	肝炎治療なし。

表1.

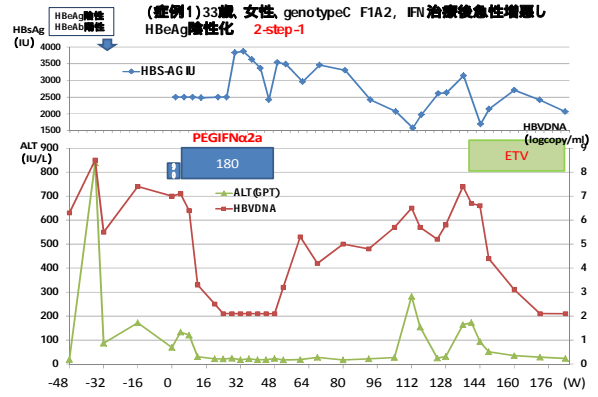


図2.

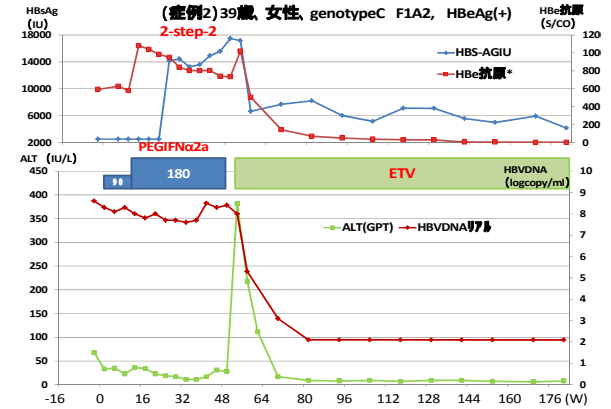


図3.

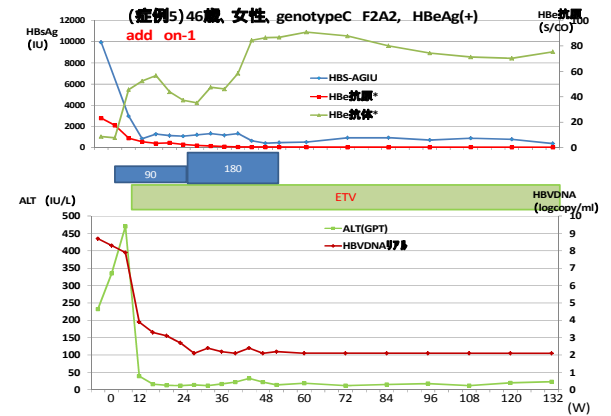


図4.

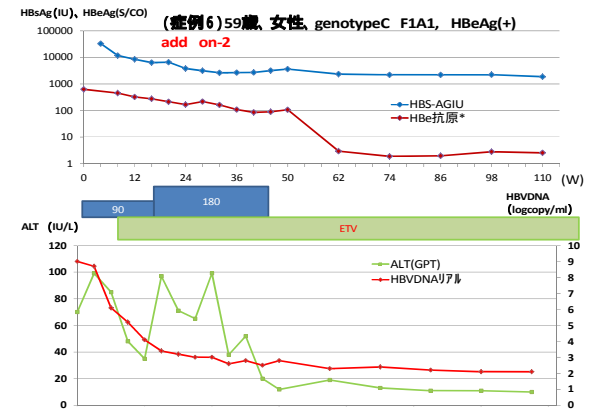


図5.



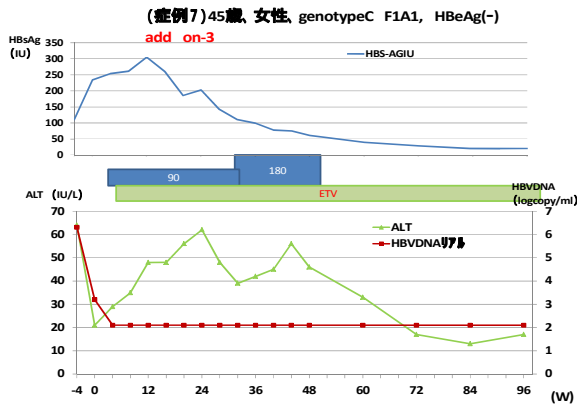


図6 .

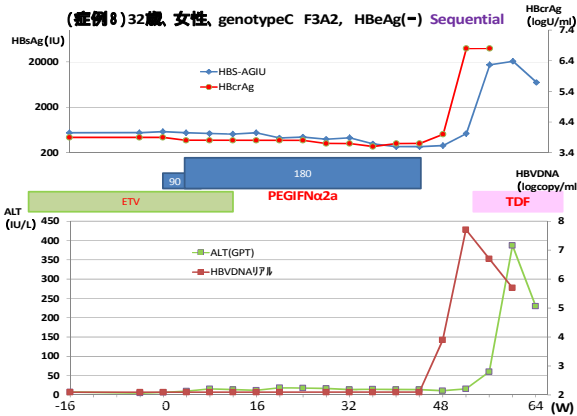


図7 .

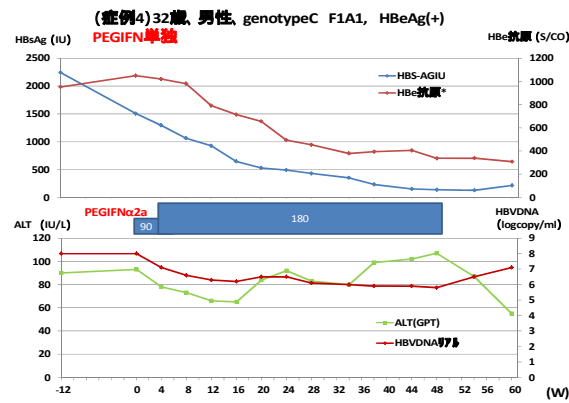


図8 .

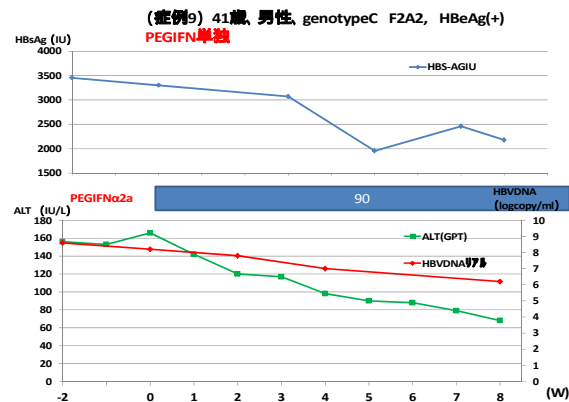


図9 .

治療開始年齢は30代が5例、40代3例、50代1例で $39.8 \pm 9.2$ 才であった。PEG IFN量は、9例中8例において90  $\mu$ gで治療開始され、その内7例において、治療途中から180  $\mu$ gに増量されていた。一方、180  $\mu$ gで治療開始された1例(症例3)では、副作用の為、治療導入初期に中止となっていた。

9例中2例(症例1,2)でPEG IFN療法終了後に急性増悪をきたし、この際にETV療法が導入されていた。また、3例(症例5,6,7)でPEG IFN導入開始後早期(2,5,7週目)からETVが併用され、PEG IFN終了後もETVが継続されていた。1例(症例8)は、ETV療法中であったが拳児希望の為シーケンシャル療法を実施した症例で、ETV終了後もIFN投与中は陰性持続していたHBV DNAが投与終了後4週目に再陽性化し、10週目にALT上昇の為TDF導入となっていた。

ETVを併用しないでIFN単独で投与された4症例(1,2,4,9)において、HBV DNAの低下が明らかであったのは1例(症例1)のみであり、ALTが改善しない症例が1例(症例4)、HBsAg量の低下が見られない症例は2例(症例1,2)見られた。

ETVを途中から併用した3例(症例5,6,7)では、全例でHBV DNA量の速やかな低下と、HBsAg量の減少が観察された。しかし、2例ではALTの正常化は得られなかった。

シーケンシャル療法を実施した症例8では、PEG IFN投与前からHBV DNA陰性、ALT正常、HBcrAg低値、HBsAg低値であったが、PEG IFN投与開始し、IFN開始後12週目にETVを中止してもHBV DNA陰性、ALT正常は持続し、HBsAg、HBcrAgは緩徐に減少した。しかし、PEG IFN終了後間もなくHBV DNA、HBcrAgが急増し、少し遅れてHBsAgが増加、その後ALTの急上昇が観察された。この症例はTDF導入により良好な経過を示している(図7)。

当院でのHBs抗原量の測定には、シスメツ

クス社製のHISCL HBsAg (HISCL) が用いられている。このシステムでは2500 IU/ml以上を示した検体については、自動希釈により、さらに高濃度まで測定することが可能であることから、2012年8月より2500 IU/ml以上の検体についても定量するように測定法が改善され、すべての症例でHBsAg量の経時変化が検討できるようになった。

そこで、ETVで加療されているB型慢性肝炎患者で、2012年8月以降定期的にHBsAgが30ヶ月以上にわたって測定されている患者46例のHBsAg量の経時変化につき検討した。これらの症例では2012年後半期のHBsAg量の平均は $3.08 \pm 0.64$  logIU/mlであったのに対して30ヶ月後には $2.83 \pm 0.70$  logIU/mlへ有意に低下 ( $p < 0.0001$ ) していた (図10)。その変化量は  $-0.25 \pm 0.25$  logIU/mlであり、年間減少率は $0.10 \pm 0.10$  logIU/mlと推定された。

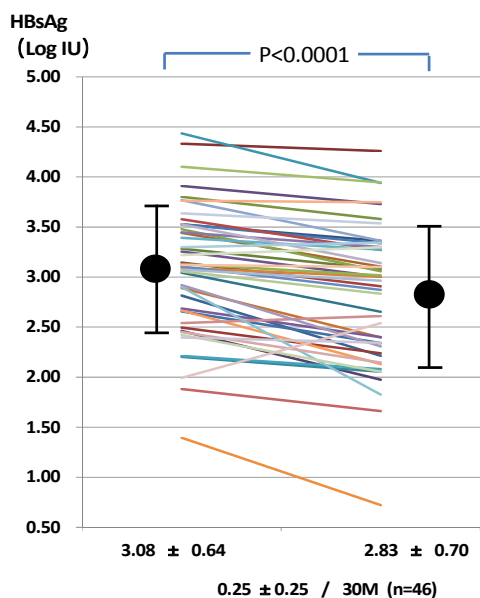


図10 .

一方、PEG IFNを単独で投与され、その後再燃しETVを投与された症例1,2では、PEG IFN投与開始時期が2012年8月以前であり、2500IU/ml以上と高値であったために投与開始時のHBsAg量は定量できていない

(図2,3)。投与開始24週目のHBsAg量はそれぞれ3.58、4.15 logIU/mlであったのに対してPEG IFN投与終了時のHBsAg量は、3.55、4.24 logIU/mlであった。PEG IFN単独投与のみの症例4では、投与開始時3.18 logIU/mlであったのが終了時には2.14 logIU/mlへと低下していた (図8)。

PEG IFN投与初期にETV内服を併用した症例5,6,7では、それぞれ投与開始時3.47、4.51、2.37 logIU/mlであったのが終了時には2.62、3.43、1.79 logIU/mlへとそれぞれ0.85、1.09、0.58 logIU/ml低下した ( $0.84 \pm 0.26$  logIU/ml ;  $n=3$ 、図4,5,6)。

シークエンシャル療法を導入した症例8でも投与開始時2.76 logIU/mlであったのが終了時には2.43 logIU/mlへと低下していた (図7)。

これらのデータから、PEG IFN投与中のHBsAg年間減少率は $0.59 \pm 0.53$  logIU/ml ( $n=7$ 、3例はETV併用)と推定され、ETV単独療法で得られる $0.10 \pm 0.1$ に比べると、PEG IFN投与によりHBsAg量はETV単独投与よりもより減少するものと思われた(図11)。

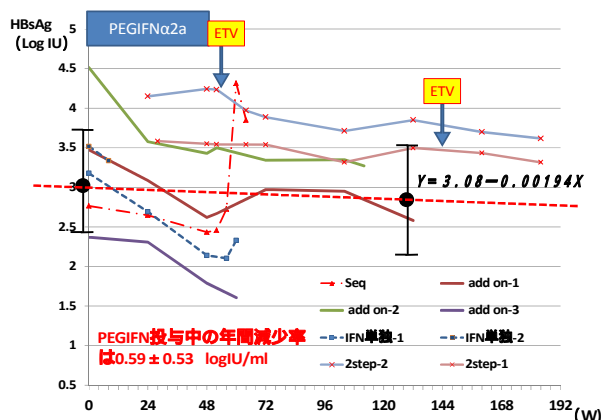


図11 .

#### D . 考察

DAAsの導入によりC型慢性肝炎患者のほとんどでHCV排除が可能となったが、B型慢性肝炎患者からのHBV排除は未だ困難な状

況が続いており、日本肝臓学会の治療ガイドラインでも、治療のエンドポイントはHBsAgの陰性化にとどまっている。

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15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・QOL改善に多大な貢献をしている。特に急性増悪の心配がなくなることから安心して日常生活を送ることができ社会生活上のストレスも感じることは少なくなった。

一方、インターフェロン製剤は、核酸アナログ療法に先立つこと15年、1985年にHBeAg陽性のB型慢性肝炎のウィルス血症改善を目的として保険適応が認められ、臨床応用された。2011年9月にはPeg-interferon 2a (PEG IFN) が、B型慢性肝炎にも適応拡大され、週1回の投与で治療できるようになっただけでなく、48週間の治療が可能となり、また、HBeAg陰性のB型慢性肝炎患者にまで治療対象が広がった。B型肝炎治療ガイドラインでは、慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPEG IFN単独治療を第一に検討するよう推奨されている。

しかし、B型慢性肝炎に対するPEG IFN療法は、核酸アナログ療法と比べて、期間限定で薬剤耐性はないものの、副作用は、高頻度でかつ多彩であるにもかかわらず、その治療反応例の頻度は高くなく、予後予測も困難なため導入をためらわれがちで、副作用の心配がほとんどなく、安定して良好な治療効果が期待できる核酸アナログ療法を治療法として選択される場合が多い傾向にある。実際、PEG IFNがB型慢性肝炎に対して適応拡大された2011年9月以降に大阪南医療センター消化器科にて抗ウィルス療法が新規に実施されたB型慢性肝炎患者は36例であったが、その約80%にあたる28例において核酸

アナログ (entecavir) のみを用いて治療開始されていた。この間PEG IFN療法が使用されたのはわずか9例に過ぎなかった。

この9例を詳細に検討してみると、1例はその多彩な副作用により早期に治療中止に追い込まれ、2例では、治療終了後の急性増悪でETVの導入を余儀なくされている。

B型慢性肝炎治療においては、副作用の少ない、安定した治療効果が期待できる薬剤により肝炎の進行を予防し、患者のQOLを高く維持する一方で、早期にHBsAgの陰性化を達成することが肝要である。

核酸アナログ療法では、HBV DNA減少・陰性化及びALT正常化はほとんどの症例で達成することが可能であるが、HBsAg陰性化達成は稀であり、当科で核酸アナログ療法継続症例108例中HBsAg陰性化を達成できたのはわずか7例 (6.5%) であった。PEG IFN療法では、HBsAg陰性化は長期経過で約11%にみられるとされている。

PEG IFN又は核酸アナログ療法を用いた治療プロトコールとしては、図1に示すように、プロトコール や のような単独療法以外に、PEG IFN療法の治療反応性を高めるために期間限定で核酸アナログを併用するプロトコール ( 、 )、核酸アナログ長期投与を前提にPEG IFNを期間限定で併用することによりHBsAg陰性化をより高率に達成しようとするプロトコール ( add on : 、 )、PEG IFN療法を先行し、PEG IFN投与終了後休薬期間をおいてから核酸アナログを開始するプロトコール ( 2step : )、核酸アナログをより安全に中止しdrug-freeをめざすいわゆるSequential療法 ( ) などが考えられる。

しかし、PEG IFNの保険適応がウィルス血症の改善であることから、核酸アナログにてHBV DNAが陰性化している状況でPEG IFNを投与するプロトコール は保険適応外と言える。

当科では、PEG IFNを投与した9例中3例でプロトコールでの治療を行った。即ちPEG IFN投与開始後2ヶ月以内にETVの内服を開始した。この3例では、PEG IFN終了後もETVを内服しているため、症例1,2のように再燃することなくHBV DNAの陰性化は維持され、ALTも正常化した。

核酸アナログ製剤ETV投与中のHBsAg量は30ヶ月間に有意に減少していたが、その減少量は0.1 logIU/mlに過ぎず(図10)、1/1000に減少するのに30年間内服し続けなければならないことになる。

一方、PEG IFNを投与中のHBsAg量の減少は年率にして $0.59 \pm 0.53$  logIU/mlであり、ETV単独投与に比して、明らかに速やかに減少するものと思われた(図11)。PEG IFN投与初期にETVを併用開始した群では、HBsAg量は年率にして $0.92 \pm 0.28$  logIU/ml減少し、その傾向は顕著であった。このことから、PEG IFN療法開始初期からETVを併用し、PEG IFN終了後もETVを継続する(プロトコール)ことによりHBsAg陰性化までに必要な時間をETV単独療法より短縮できる可能性が示唆された。症例数が少ないため症例を重ねて評価する必要がある。

Marc Bourliereらは2015EASLで、HBeAg陰性のB型慢性肝炎で、核酸アナログ製剤により1年以上HBV DNAが陰性化している患者にPEG IFNを48週併用すると、核酸アナログ単独群では48週時のHBsAg陰性化率は0%であったのに対しPEG IFN併用群では8%であったと報告し、HBsAg平均値のベースラインからの低下量をみると48週時において単独群で $-0.19$  log IU/mlであったのに対してPEG IFN併用群では $-0.91$  logIU/mlと有意に低下していたとしている。このことは、プロトコールも有用である可能性を示唆している。

HBe抗原陰性かつ低ウイルス量の症例(<2000 IU/mL)においては肝細胞癌の発

症はHBs抗原量に相関している<sup>1)</sup>という報告や、HBsAg消失により優位に肝細胞癌の発症が低下する<sup>2)</sup>という報告が見られることから、より早期にHBsAgを減少させ、陰性化に導く治療プロトコールがB型慢性肝炎患者の肝発癌予防の点からも有用であると思われる。

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法薬として、PEG IFNと核酸アナログ製剤が使用可能であるが、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところである。核酸アナログ製剤投与開始直前から、又は投与途中でPEG IFNを併用するプロトコールが有用ではないかと思われた。

## E . 結論

肝細胞核内のHBV cccDNAに直接作用する薬剤が存在しない現状では、HCVと違って慢性ウイルス性肝炎患者からHBVの排除は困難である。現在、HBsAg陰性化が治療の長期目標とされており、HBsAg量の低下や消失が肝細胞癌の発症を抑制するとも考えられていることから、HBsAg量の低下・陰性化を少しでも早期に達成できる治療レジメンの策定が望まれるところである。核酸アナログ製剤の単独長期投与や、PEG IFNの期間限定投与では、HBs抗原量の低下・陰性化が達成できる可能性は低い。核酸アナログ製剤投与開始直前から、又は投与途中でPEG IFNを併用するプロトコールが有用ではないかと思われた。

## (文献)

- 1) Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-49.
- 2) Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, et

al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. Hepatology 2010;51:1531-7.

**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**

外来通院肝疾患患者の「かゆみ」の現状について

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** 当院通院中の肝疾患患者の「かゆみ」についてアンケート結果を基に検討した。

**研究協力者**

得丸智子 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**

「かゆみ」は不快な感覚で、その原因には様々なものがある。肝疾患も「かゆみ」の原因となる場合があるが、患者の中で肝疾患と「かゆみ」が結びついていないこともあり、十分な対応ができていないことも多い。今回肝疾患で当院外来通院中の患者の「かゆみ」について聴取し検討を行った。

**B．対象**

H27年11月30日から12月11日の2週間に外来を受診した慢性肝疾患患者86例（表1）。

表1．対象

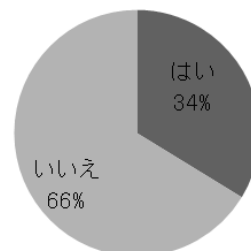
性別(男/女)	42/44
年齢(平均)	66.9
病名	
C型肝炎	23
B型肝炎	21
PBC	5
AIH	12
アルコール	15
脂肪肝	7
その他	3
背景肝(慢性肝炎/肝硬変)	51/35

右のチェックシート（図1）を用いて直接聴取した。

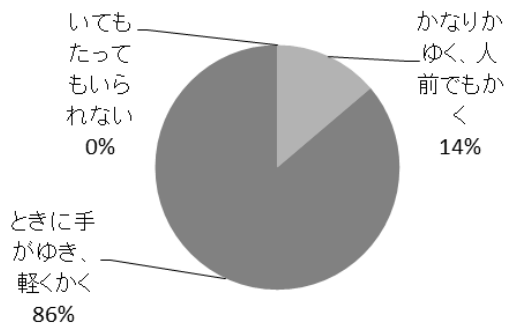
図1．肝臓病によるかゆみチェックシート

**C．研究結果**

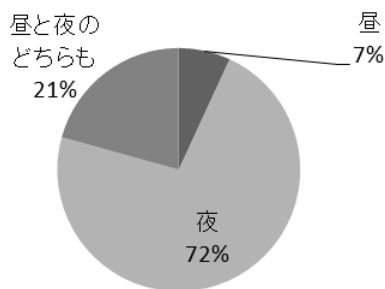
Q1 あなたは現在「かゆみ」を感じることがありますか？



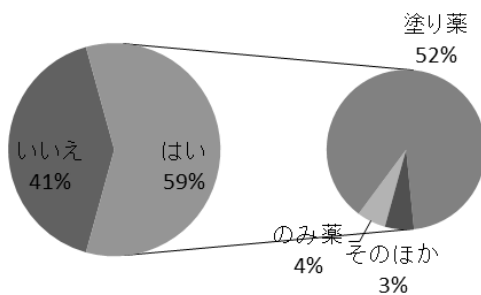
Q2 かゆみの程度はどのくらいですか？



Q3 昼と夜どちらの方がかゆいですか？



Q4 あなたは現在「かゆみ」のお薬を使用していますか？



Q5 「かゆみ」はよくなりますか？

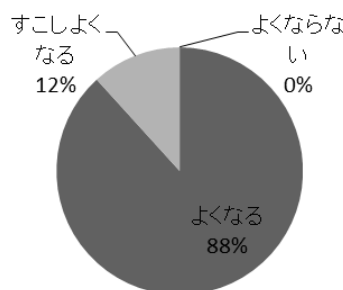


表2に疾患別のかゆみの有無を示す。上のグラフが実数で、下が割合を示している。下のグラフを見ると、やはりPBCにかゆみを自覚している方の割合が多かった。C型肝炎、PBC、AIHは半分以上の方がかゆみを自覚していた。

表2. 疾患別のかゆみの有無

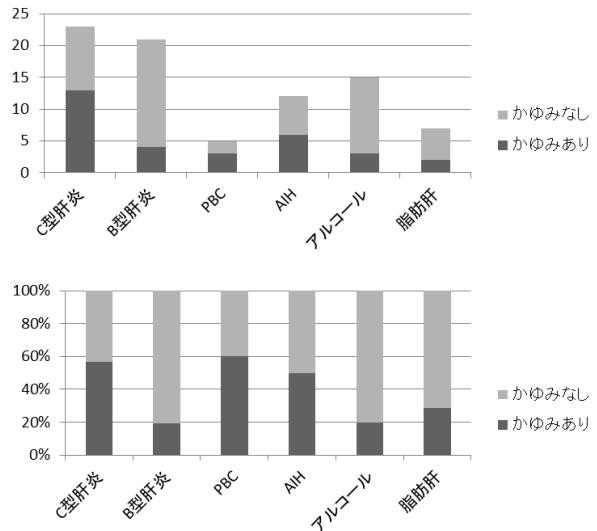


表3に肝炎ウイルスの有無とかゆみの関係を示す。C型肝炎ではウイルスが陽性の方が多く、HCV陽性の方にかゆみが多い傾向であった。B型肝炎は核酸アナログの治療介入によりウイルスがコントロールされている方が多く、ウイルスの有無とかゆみとの関係には明らかな傾向は認められなかった。

表3. 肝炎ウイルスの有無とかゆみの関係

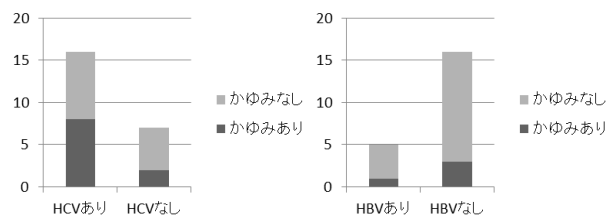


表4はかゆみの有無での比較である。明らかな有意差を認めたものはなかった。しかし、年齢の高い方、利尿剤を内服している方にかゆみを自覚している方が多い傾向にあった。

表4．かゆみの有無での比較

	かゆみあり	かゆみなし	p
例数	29	57	0.15
性(男/女)	11/18	31/26	0.15
年齢	69.7±7.8	65.4±11.1	0.06
肝硬変(あり/なし)	12/17	23/34	0.93
肝細胞癌(あり/なし)	5/24	14/43	0.43
利尿剤(あり/なし)	8/21	7/50	0.06
HCV(あり/なし)	8/2	8/5	0.33
HBV(あり/なし)	3/1	4/13	0.95
T-Bil	1.04±0.83	0.97±0.45	0.83
GPT	27.7±15.3	26.8±16.4	0.28
γGTP	65.4±74.9	76.9±116.5	0.93
ALP	311.3±214.0	285.1±120.4	0.92
血小板	19.8±19.6	16.4±5.8	0.50

#### D．まとめ

慢性肝疾患で通院中の外来患者の34%が「かゆみ」を自覚していた。

「かゆみ」は夜間に感じている方が多かったが、程度は軽度であり、ほとんどが対症療法で改善していた。

PBC、C型肝炎、AIHの患者は半分以上の方が「かゆみ」を自覚していた。

「かゆみ」の有無の比較で有意差を認めたものはなかったが、年齢の高い方や利尿剤を内服している方に多い傾向であった。

#### E．研究発表

なし。

#### F．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治療成績

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、2014年9月に保険認可となった。今回2014年9月1日～2015年8月31日までに当院でDCV/ASV併用療法を導入したGenotype1b C型慢性肝疾患60例の治療成績について検討した。治療終了/中止時のHCV RNA陰性化率は98%（59/60）、SVR12は90%（44/49）、SVR24は86%（32/37）と良好な成績であった。副作用は、治療の中止・減量を必要とした肝機能障害が8例（13%）みられたが、その他には咳で治療中止になった1例以外に臨床上問題となるような副作用はみられなかった。治療中止例・シメプレビル（SMV）治療例以外の無効例3例はいずれも男性で、うち2例は肝硬変、ALT高値例であり、HCCの発生に十分注意しつつ、今後の治療を検討する必要がある。

**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部
高瀬 昌浩	横浜医療センター地域連携室

**A . 研究目的**

C型肝炎の治療は、DAA（Direct Acting Antivirals）の登場により飛躍的に向上している。特に2014年9月に保険認可となった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）併用療法は、従来IFNが投与できなかった高齢者、合併症を有する症例やIFN無効例にも高い治療効果を期待される。そこで今回、当院での治療例の治療成績、有害事象などについて検討した。

**B . 研究方法**

対象は2014年9月1日～2015年8月31日までに当院でDCV+ASVの投与を開始した60例である。全例すでに投与は終了している。男性28例（46.7%）、女性32例（53.3%）、年齢は41～80歳（平均年齢69.2±8.8歳）、国内第III相臨床試験では対象外であった75歳以上の高齢者が21例（35%）を占めていた（図1）。慢性肝炎36例、肝硬変24例。肝細胞癌（HCC）の合併や既往無し55例、HCCの治療歴あり5例（いずれもDCV/ASV治療開始時点でHCCの再発無し）、IFN未治療例29例。うちIFN適格例4例、IFN不適格例25例。（その理由は高齢14例、血小板減少6例、精神疾患3例、心疾患2例）、IFN不耐容例4例（皮疹3例、網膜症1例。）前治療無効例27例（従来型IFN、PEG-IFN単独6例、PEG-IFN+RBV15例、TPV+PEG-IFN+RBV4例、SMV+PEG-IFN+RBV2例）。

全例HCV genotypeは1bでHCV RNA量は

4.5~7.4(6.0±0.7)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の変異例が1例であった(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)。

治療効果については、治療開始後2,4,8,12週、終了時、治療終了後4,12,24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

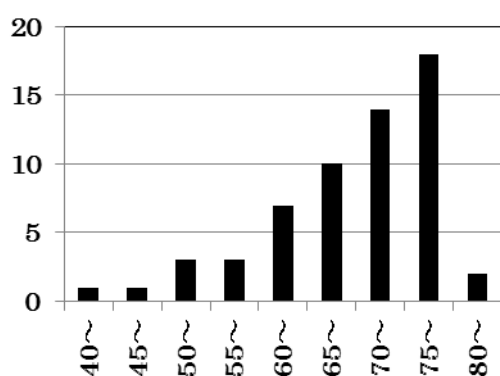


表1. 対象症例

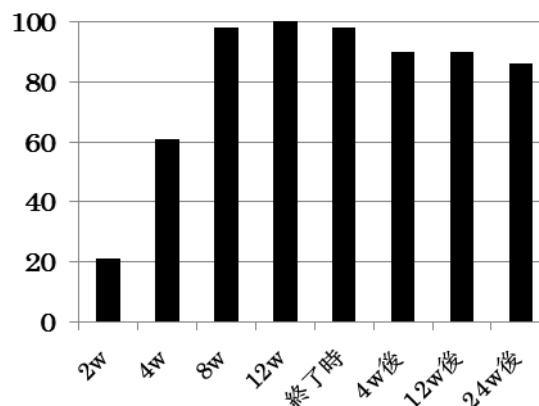
男:女	28:32
年齢	41~80歳(69.2±8.8歳)
CH:LC	36:24
HCC無:有	55:5
HCV RNA	4.5~7.4(6.0±0.7)LogIU/ml
Plat	4.4~24.3(13.1±5.1)x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>
AST	19~212(58.3±44.2)IU/L
ALT	11~225(56.1±43.2)IU/L
AFP	1.2~292.9(17.1±41.0)ng/ml

## C. 研究結果

### 1) HCV RNA陰性化率

対象症例60例のうち、有害事象などによる中止例が4例で、残りの56例はすでに24週の治療を終了している。HCV陰性化率は、2週で21%(11/53)、4週61%(36/59)、8週98%(56/57)、12週100%(57/57)、終了時(あるいは中止時)98%(59/60)と良好であった。Breakthroughは1例のみであった。

図2 HCV RNA陰性化率(%)



治療終了4週が経過しSVR4が判定可能な症例は50例で、うち45例(90%)がHCV RNA陰性であった。SVR12は90%(44/49)、SVR24は86%(32/37)であった。

副作用などで中止例は4例、その治療効果はSVR24が3例、再燃が1例。前治療がTPV+PEG+RBVの4例はいずれもSVR24、SMV+PEG+RBVの2例は1例が再燃、1例は終了時HCV RNA陰性で経過観察中である。

L31変異例、Y93変異例は2例ともSVR24であった。治療完遂例のうち、前治療がSMV+PEG+RBVの症例と、Y93変異例を除いた43例のSVR12は93%(40/43)であった。

再燃例4例とBreakthrough 1例を表2に示す。治療中止例と前治療SMV例以外の3例は、いずれも男性で、うち2例はLC、治療開始前のAST、ALTが高値であった。

表2. 再燃例・Breakthrough例

症例	年齢	性	診断	前治療	投与期間	AST	ALT
1	77	F	CH	なし	4w	69	96
2	70	F	CH	SMV	24w	25	20
3	71	M	CH	なし	24w	27	31
4	79	M	LC	IFN	24w	158	130
5	59	M	LC	なし	24w	169	225

症例1~4 再燃例、症例5 Breakthrough例

## 2) 有害事象

主な有害事象は、自覚症状では、発熱5例（8%）、うち38℃以上が3例。下痢、咽頭痛各2例（3%）、咳1例（2%）、全身倦怠感1例（2%）などであった。自覚症状が強かった咳の症例（表2の症例1）で治療を中止した。

臨床検査値の異常では、AST、ALT

150IU/L以上の肝機能検査異常が7例（12%）であった。全症例のALT値の推移を図3に示す。ALT 150IU/L以上の肝障害を認めた7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5例、10週が1例であった。

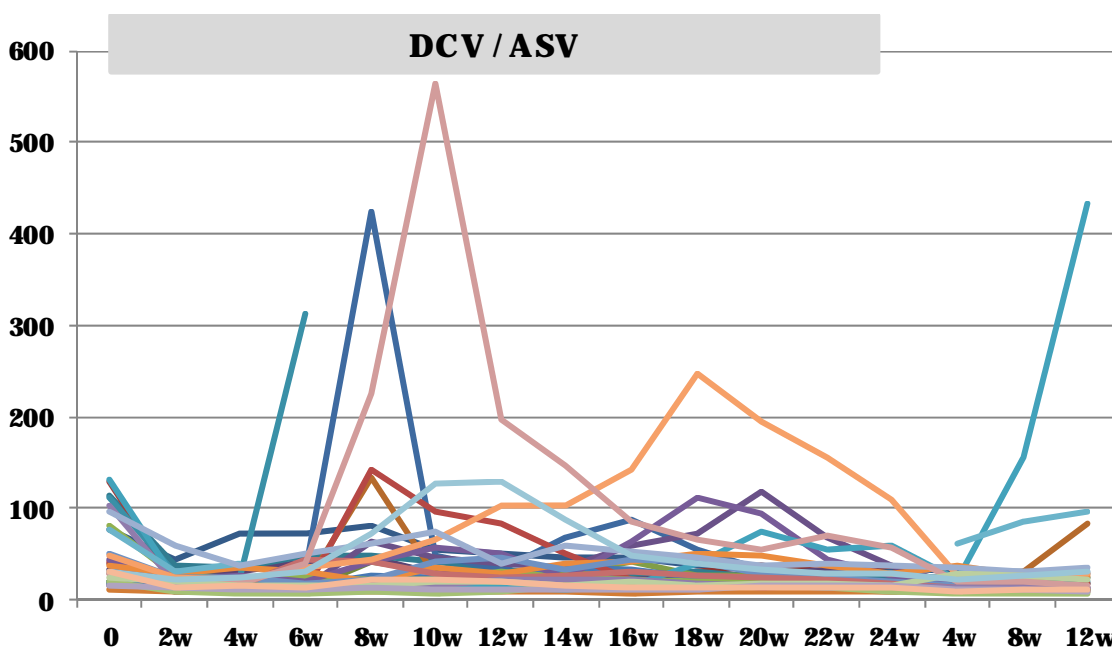


図3．DCV/ASV投与60症例のALT値の推移

高齢（79歳）かつ肝硬変のため1例で6週時点で治療を中止したが、他の6例は休薬やASVの減量により肝機能データは改善したため24週間の治療を行うことができた。

またAST、ALTの著明な上昇を伴わない黄疸（T.Bil 4.3mg/dl）出現例が1例あり、3週で治療を中止した。上記肝障害出現例8例中6例で終了後12週以上経過しており、全例SVR12となっている。

副作用による中止例は3例、他に治療中にHCCと診断しHCC治療を行うためにDCV/ASVの投与を中止した症例が1例ある。

治療中止例4例を表3に示す。

表3．治療中止例

症例	年齢	性	診断	中止理由	中止時期	効果判定
1	77	F	CH	咳	4w	再燃
2	79	F	LC	ALT高値	6w	SVR24
3	66	F	CH	黄疸	3w	SVR24
4	76	M	LC	HCC治療	16w	SVR24

## D．考察

DCV/ASV併用療法の国内第III相臨床試験では、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。しかし、Y93に変異がある症例での著効率は43.3%と非常に悪い（Y93に変異のない例では91.3%の著効

率)。

そのため、当院では全例治療開始前にL31とY93の変異をダイレクトシーケンス法にて測定し、変異がある症例には原則治療を行わなかった。また、国内第III相臨床試験では対象外であった前治療にSMV + PEG + RBVを行っている症例では、市販後のデータから治療成績が極端に悪いことが知られている。

当院の治療成績では、治療完遂例でSVR12が判定可能な45例のうち、SMV + PEG + RBVによる前治療例と、Y93変異例を除いた43例のSVR12は93.0%であり、国内第III相臨床試験の成績とほぼ同等であった。今回の検討で、SMV治療歴もなく、DCV耐性変異もない症例で無効例が3例あった。いずれも男性、このうち2例は肝硬変で、治療前のAST、ALTが高値であり、HCC発生のリスクが非常に高いと思われる症例であった。

2015年9月にはレジパスビル(LDV) + ソホスブビル(SOF)が保険認可された。DCV/ASVよりもさらに高い治療効果(変異ウイルスにも有効)治療期間の短縮(12週)薬剤耐性ウイルスの出現もほとんどなく、副作用も少なく安全性も高いことから、genotype1b C型肝炎の治療の第一選択となっている。一方、DCV/ASVで著効に至らなかった症例では、両剤の薬剤耐性変異(D168、L31、Y93)が出現し、多剤耐性になっている可能性が高い。LDV/SOFが前治療DCV/ASV例に対しても有効かどうかは、まもなく結論が出るであろうが、現時点では次世代の治療まで待機するべきと思われる。

## E . 結論

2014年9月1日から2015年8月31日までに当院でDCV/ASV併用療法を導入した60例について検討した。

治療終了/中止時のHCV RNA陰性化率は

98% (59/60)、SVR12は90% (44/49)と良好であった。副作用は、治療の中止・減量を必要とした肝機能障害が8例(13%)みられたが、その他には咳で治療中止になった1例以外に臨床上問題となるような副作用はみられなかった。

DCV/ASV非著効例の治療については、今後検討が必要である。

## 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**

肝疾患診療連携拠点病院における相談業務の実態と課題

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** 都道府県肝疾患診療連携拠点病院に設置されている肝疾患相談センター相談員の業務実態について、肝炎情報センターが平成22～26年度に実施した現状調査結果を中心に解析した。70拠点病院のうち68施設に肝疾患相談センターが設置されており、窓口対応者数は1名が半数であった。専任相談員の配置は平成25年度62施設に比べ、26年度は48施設に減少した。相談方式は電話、面談、メール、FAXの順で、平成26年度の1ヶ月あたりの相談件数は10件以下34施設（49%）、11～20件以下10施設（14%）と依然伸び悩んでいた。平成26年度は相談件数、相談項目総数ともに増加していたが、C型肝炎経口剤治療に関する相談の増加を反映したものと考えられた。肝炎情報センター主催の研修会受講生190名が提出した事前レポートの質的検証結果から、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を類型化すると、「支援技術」、「相談体制の充実」、「知識・情報」、「広報・啓発・研修」、「相談の傾向・質」の順であったことから、その解決のためには、研修会プログラムの一層の充実、病院管理者への働きかけ、相談支援システムの利活用等がきわめて重要であることが示唆された。

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

本研究では、拠点病院に勤務する相談員の実態、課題とニーズを明らかにし、本システムの今後の展開に資することを目的とする。

### A．研究目的

厚生労働科学研究八橋班では、「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」として、「Q&A機能を搭載した相談支援システム（以下、本システム）」の開発が進められている。肝疾患診療連携拠点病院（以下、拠点病院）はその認定条件として、肝疾患相談センターの設置が必須であることから、本システムを利活用する臨床現場として大いに期待されているところである。

### B．研究方法

1) 肝炎情報センターが全国70拠点病院を対象として毎年実施してきた「拠点病院現状調査」結果から、「肝疾患相談センター」に関するデータを抽出し検討した（平成21～26年度）。  
2) 相談員業務の実態・課題については、平成23～26年度に実施した肝炎情報センター主催相談員向け研修会の受講生190名が提出した事前レポートを解析対象とし、今後の対策のあり方について検討した。

・事前レポートでは、所属施設名、氏名、年齢、性別、職種、経験年数（キャリア）、相談員業務が専任か兼任かという外的状況とともに、相談員として現在直面している課題や壁、研修会に求めていること（ニーズ）等の内的状況についての自由記述を依頼した。  
 ・本研究では、事前レポートの分類、検証から肝疾患相談センターの相談員が抱える課題と研修会ニーズの把握を試みた。

具体的手法として、事前レポートの自由記述を読み込み、相談員が抱えている「課題」の内容を抽出し、得られた内容をデータごとに1枚のカードに要約して記載し、そのカードをグループごとにまとめる手法を用いて小項目への類型化、さらに大項目への分類を行い、「課題」の内容を明確化した。

**（倫理面への配慮）**

本研究では、施設名及び個人が特定されないように個人情報保護の徹底に努めた。

**C . 研究結果**

1) 肝疾患相談センターの実態：肝疾患相談センターは平成26年度は68拠点病院に設置されているが、専任相談員の配置については、平成25年度62施設に比べ、26年度は48施設に減少した。窓口対応者数は1人、2人、3人以上の施設が各々37（53%）、20（28%）、13（19%）拠点病院であった（図1）。

平成26年度における相談方式は多い順に電話、面談、メール、FAXで、各々67、60、27、16拠点病院で行われていた。平成26年度の1ヶ月あたりの相談件数は10件以下34施設（49%）、11～20件以下10施設（14%）と伸び悩みの状況が持続していた（図2）。

相談件数（括弧内は相談項目総数）の推移は平成22、23、24、25、26年度の順に、16,419件(21,064件)、17,501件(20,678件)、19,608件(20,305件)、19,474件(20,548件)、24,402件（30,019件）と平成26年度に急増してい

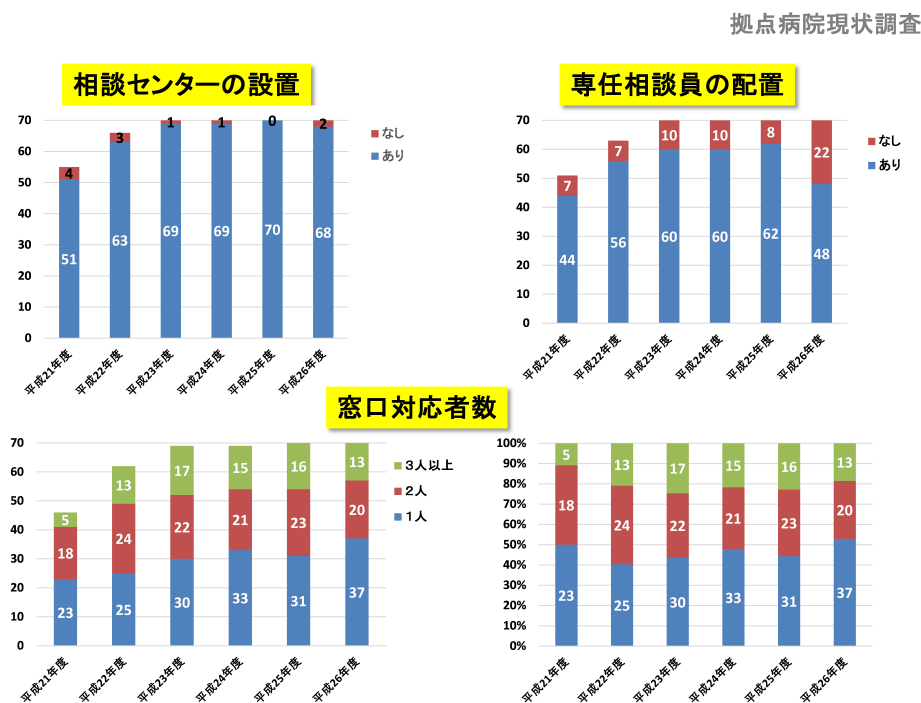


図1 . 肝疾患相談センターの実態

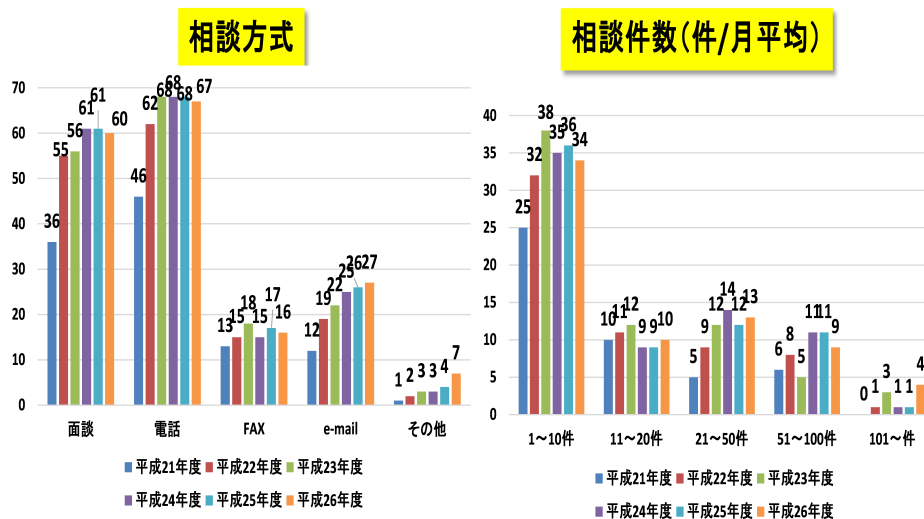
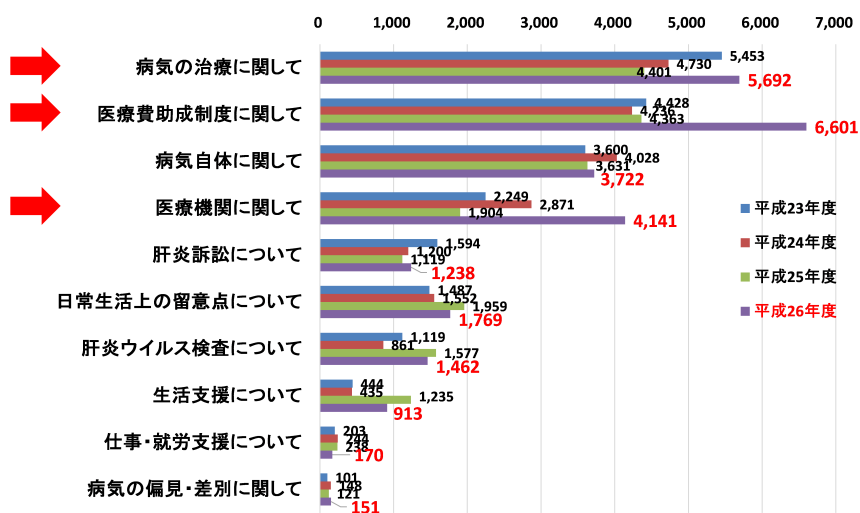


図2. 相談方式と相談件数の推移



(相談項目が複数にわたる場合がある)

図3. 相談項目内訳の推移

た。相談項目の内訳の推移を平成23～26年度で比較すると、平成26年度には「医療費助成制度に関して」、「病気の治療に関して」、「医療機関に関して」の3項目が急増していることから、同時期に導入が開始されたC型肝炎インターフェロン・フリー治療に関する各種相談の増加を反映したものと推定された(図3)。

相談員が多岐にわたる相談項目に対応せねばならない現状が如実に示されている。

2) 相談員が直面する課題に関する検討:

事前レポートを提出した190名の属性は、職種：看護師97名(51.1%)、福祉専門職50名(26.3%)、事務職23名(12.1%)、医師10名(5.3%)、保健師3名(1.6%)等。経験年数：0～9年82名(43.2%)、10～19年

50名（26.3％）、20～29年35名（18.4％）、30年以上23名（12.1％）。勤務体制：専任61名（32.1％）、兼任118名（62.1％）、その他11名（5.8％）であった。

相談員として現在直面している課題や壁について質的データ分析を行ったところ、図4に示すように、13項目に類型化することが可能であった。特に、上位5位までを見ると、

「支援技術」、「相談体制の充実」、「知識・情報」、「広報・啓発・研修のあり方」、「相談の傾向・質」の順であった。これらを解決するためには、「相談体制の充実」については病院管理者への働きかけが必須であり、それ以外については研修会プログラムの一層の充実、相談支援システムの利活用がきわめて重要であると考えられた。

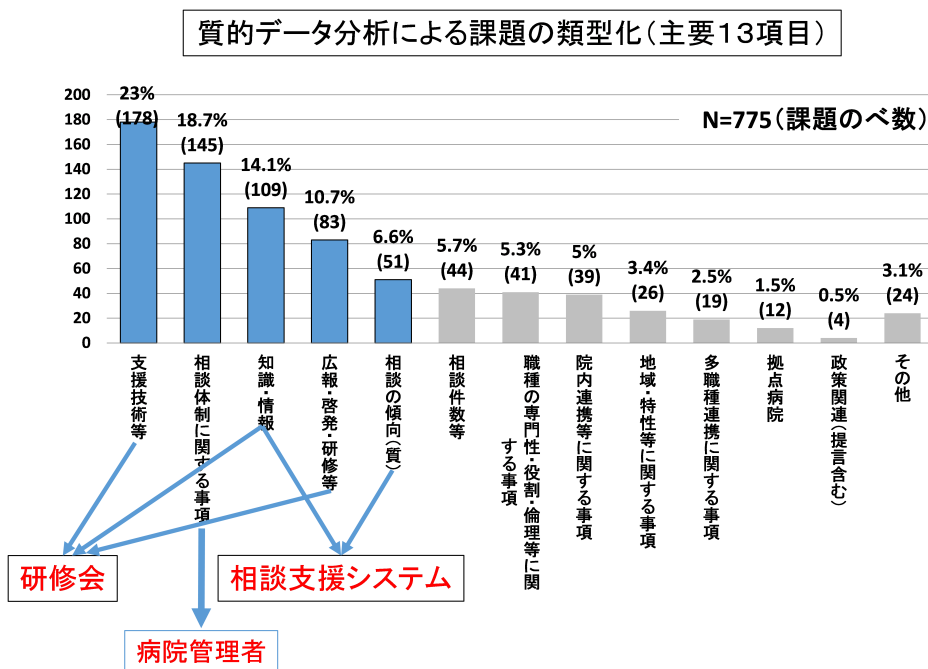


図4. 相談員が直面している課題や壁

尚、上記の質的データ解析の妥当性を検証するために、コンピュータソフトのコーディング機能を用いた集計も同時に実施したところ、「支援技術」と「相談体制の充実」が僅差で入れ替わるのみで、ほぼ同様の結果が導き出された。

#### D. 考察

拠点病院肝疾患相談センターはほぼ整備されたものの、相談件数の伸び悩みが依然持続していること、相談員はきわめて多岐にわたる相談項目に対応する必要性に迫られていることが判明した。前者については、肝疾

患相談センターの認知度を高めるために、「独自のホームページ開設、チラシ作成による広報活動」など、さまざまな試みがなされているもののいまだ不十分であることが示唆された。現場で相談業務を行っている相談員が直面している課題や壁を詳細に検討しえたことで、肝疾患相談センターの機動力を高めるために必要な対策が明確化したと考えている。すなわち、「相談体制の充実」に関しては、当事者から病院管理者への積極的な働きかけが不可欠ではあるが、国、肝炎情報センター等からの後方支援も必要であろう。「支援技術」、「知識・情報」、「広報・啓



発・研修のあり方」に関しては、これらの課題を盛り込んだ研修会プログラムを策定する必要がある。特に、「知識・情報」の効率的な取得、「相談の傾向・質」(複合化する内容)への対応には、本研究班で開発している本システムの利活用がきわめて有用であると考えられる。

## **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、円滑な相談業務を遂行するための環境整備がきわめて重要である。本システムは相談業務支援のための有用なツールとなり得る。

## **F . 研究発表**

### **1 . 論文発表**

1) 正木尚彦 . B型慢性肝炎の動向 : 概論 . 新ウイルス性肝炎学 - 最新の基礎・臨床研究情報 - 、日本臨牀73巻増刊号9、日本臨牀社、東京、pp336-342、2015.

### **2 . 学会発表**

1) 山極洋子、正木尚彦、溝上雅史 . 肝疾患診療連携拠点病院の現状と課題 . ワークショップ 10「肝疾患診療レベルのさらなる均てん化を目指して～現状の把握と未来への展望～」、第 51 回日本肝臓学会総会、熊本、2015.5.22.

## **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  
併用療法の治療成績と肝障害についての検討

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DAA 2剤併用療法が承認され、高い治療効果が期待されている。今回我々はDCV + ASV併用療法の治療成績と肝障害について検討した。I型C型慢性肝疾患に対して当院でDCV + ASV併用療法を導入し、治療が終了している43例を対象とし、患者背景因子、血液検査所見、NS3およびNS5A領域の薬剤耐性変異の有無、ウイルス陰性化時期、肝障害を含む有害事象、高齢者における治療効果と安全性について検討した。DCV + ASV併用療法のSVR12は87.5%で、不成功例4例のうち1例は前治療SMV例、3例に薬剤耐性変異を認めた。前治療SMVのSVR24は、2/3（66.7%）であった。治療中止は7例で5例が肝機能障害（うち1例はVBTを伴う）、1例が肝機能障害を伴わないVBT、1例が十二指腸癌合併であった。正常上限値の2倍を超える肝機能障害は37.5%に出現したが、肝機能障害の出現の有無でSVR12に差は認められなかった。AST及びALT値の最大値はそれぞれ43～595（中央値105 IU/ml）、56～781（中央値144 IU/ml）であった。肝機能障害の出現時期は3～12週後（中央値8週後）で、最増悪時期は5～24週後（中央値12週後）であった。肝機能障害の経過は中止例5例のうち4例で正常化・1例で低下、治療中正常化4例、治療終了後正常化7例であった。75歳以上の高齢者と75歳未満の非高齢者では、有害事象・治療効果に差はなかった。DCV + ASV併用療法は、前治療SMV以外・薬剤耐性変異が無ければ高い治療効果が期待できると思われた。

**研究協力者**

中井亮太郎	金沢医療センター	消化器科
清島 淳	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
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
加賀谷尚史	金沢医療センター	消化器科
鷓浦 雅志	金沢医療センター	消化器科

**A . 研究目的**

ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）によるDAA 2剤併用療法が承認され、今まで年齢や合併症によりIFN治療の適応とならない症例の多くが治療が可能になった。本邦では65歳以上のC型慢性肝疾患患者の割合が多く、今後さらに治療対象患者の高齢化が予想される。今回我々はDCV + ASV併用療法の治療成績と肝障害について検討した。

## B . 研究方法

I型C型慢性肝疾患に対して当院でDCV + ASV併用療法を導入し、治療が終了している43例を対象とし、患者背景因子、血液検査所見、NS3およびNS5A領域の薬剤耐性変異の有無、ウイルス陰性化時期、肝障害を含む有害事象、高齢者における治療効果と安全性について検討した。薬剤耐性変異はPCR-Invader法を用い、陽性・弱陽性・測定不能も含めて陽性とした。正常上限の2倍以上の肝機能異常を肝障害と定義し検討した。また75歳以上の高齢者群と74歳未満の非高齢者群の2群に分けて比較検討した。

## C . 研究結果

43例の対象は男性：女性 = 13：30例、年齢の中央値は67歳、初回治療：再治療 = 13：30例、慢性肝炎：肝硬変 = 32：11例、IL28BはMA:HE=30：10例であった。治療前のNS5A L31変異は8例（18.6%、陽性2、弱陽性1、判定不能5）、Y93変異は19例（44.2%、陽性1、弱陽性18、判定不能0）、L31・Y93多重変異は5例（11.6%）であった。またNS3領域の変異は28例（65.1%、陽性11、弱陽性11、判定不能6）にみられ、NS3 + NS5A領域変異の変異は15例（34.8%）であった。DCV + ASV併用療法のSVR12は28/32例（87.5%）で、VBTが3例（9.4%）、NRは1例もなく、relapserを1例（3.1%）に認めた（図1）。NS5Aの変異の有無で検討すると、NS5A変異なしではSVR12は15/16例（93.8%）、L31変異例では1/2例（50%）、Y93変異例では9/10例（90%）、L31・Y93多重変異例では3/4例（75%）であった（図2）。不成功例4例のうち1例は前治療SMV例、3例に薬剤耐性変異（L31V弱陽性1例、D168A弱陽性 + D168V弱陽性 + Y93H<1% 1例、Y93H 99% 1例）を認めた。前治療SMVは3例あり、治療前にD168V陽性1例、D168V陽性 + D168A弱陽性1例の2例はSVR24を達成

したが、治療前にウイルス耐性を認めなかった1例がETR時にVBTとなった。治療中止は7例で5例が肝機能障害（うち1例はVBTを伴う）、1例が肝機能障害を伴わないVBT、1例が十二指腸癌合併であった。正常上限値の2倍を超える肝機能障害は、17/43例（37.5%）に出現した。AST及びALT値の最大値はそれぞれ43～595（中央値105 IU/ml）、56～781（中央値144 IU/ml）であった。肝機能障害の出現時期は3～12週後（中央値8週後）で、最増悪時期は5～24週後（中央値12週後）であった。肝機能障害の経過は中止例5例のうち4例で正常化・1例で低下、治療中正常化4例、治療終了後正常化7例であった。肝機能障害の出現の有無でSVR12に差は認められなかった。75歳以上の高齢者と75歳未満の非高齢者を比較すると、高齢群12例はすべて女性であるのに対し、非高齢群31例では男：女 = 13：18例でその差は有意であった（ $p < 0.01$ ）。また高齢群でHb値が有意（ $p < 0.05$ ）に低値（高齢群：非高齢群 = 11.7：12.6）であった。治療前の薬剤耐性変異には差はなく、HCV-RNA陰性化率も4週後で高齢群：非高齢群 = 75%：71%、8週後で高齢群：非高齢群 = 91.7%：100%で、両群間で差はなかった。SVR12は両群ともに87.5%（高齢群7/8例：非高齢群21/24例）有害事象にも差はなく、DCV + ASV併用療法は比較的安全で75歳未満の症例と同等の治療効果であった。

図1：治療成績

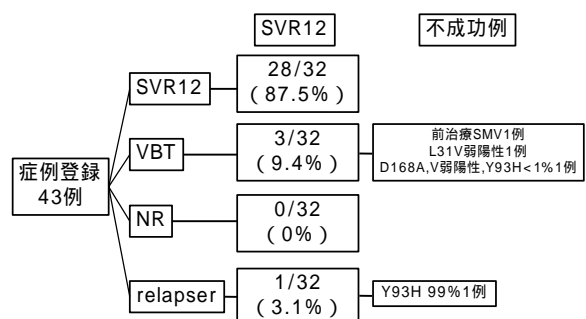
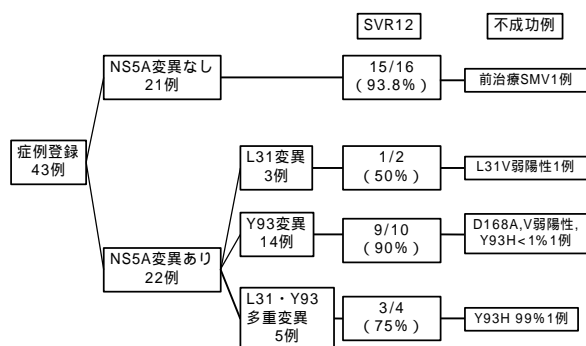


図2：治療成績



## D．考察

ダクラタスビル (DCV) + アスナプレビル (ASV) によるDAA 2剤併用療法が承認され、今まで年齢や合併症によりIFN治療の適応とならない症例の多くが治療が可能になった。本邦では65歳以上のC型慢性肝疾患患者の割合が多く、今後さらに治療対象患者の高齢化が予想される。今回当院でDCV + ASV併用療法を導入し、治療が終了している43例を対象とし、患者背景因子、血液検査所見、NS3およびNS5A領域の薬剤耐性変異の有無、ウイルス陰性化時期、肝障害を含む有害事象、高齢者における治療効果と安全性について検討した。43例の年齢の中央値は67歳であり、当院でのTVR治療に比して10歳高齢、SMV治療と同等であった。特に75歳以上の高齢者が12例と多く、80歳以上も2例含まれていた。IFN治療によらないため忍容性が高くなり、高齢者にも投与し易くなったと思われる。現在32例がSVR12の判定が可能であり、28/32例 87.5%がSVR12を達成していた。すべての症例がETR後であり今後はrelapseの危険のみがあるがさらにSVR12率は向上すると思われる。一方で治療不成功だった4例は前治療SMVが1例、3例に薬剤耐性変異 (L31V弱陽性1例、D168A弱陽性 + D168V弱陽性 + Y93H<1% 1例、Y93H 99% 1例) を認めた。Y93耐性は19例 (44.2%) に

認め、陽性群はY93H 99%陽性の1例のみだったがSVR4にrelapserとなった。残りのY93H<20%の弱陽性18例では1例 (D168A弱陽性 + D168V弱陽性 + Y93H<1% 1例) がVBTとなった。前治療SMVは3例あり、治療前に薬剤耐性変異を認めた2例はSVR24を達成したが、治療前にウイルス耐性を認めなかった1例がETR時にVBTとなった。今後前治療SMVの症例は治療前に薬剤耐性変異の有無を問わずSofosbuvir + Ledipasvir治療が第一選択となる。治療中止は7例で5例が肝機能障害 (うち1例はVBTを伴う)、1例が肝機能障害を伴わないVBT、1例が十二指腸癌合併であった。正常上限値の2倍を超える肝機能障害は、17/43例 (37.5%) に出現し5例が中止に至ったが、そのうち治療後5-7Wで肝機能障害のために中止した3例でSVRが得られている。肝機能障害の経過は、中止例では中止後に5例のうち4例で正常化・1例で低下、治療中正常化4例、治療終了後正常化7例と良好であり、また肝機能障害の出現の有無でSVR12に差は認められなかった。75歳以上の高齢者12例はすべて女性で、Hb値が有意 ( $p < 0.05$ ) に低値であったが、治療前の薬剤耐性変異には差はなく、HCV-RNA陰性化率も4週後および8週後で両群間で差はなかった。またSVR12は両群ともに87.5%、有害事象にも差はなく、75歳以上の高齢者のDCV + ASV併用療法は比較的安全で75歳未満の症例と同等の治療効果であった。

## E．結論

DCV + ASV併用療法は、前治療SMV以外・薬剤耐性変異が無ければ高い治療効果が期待できると思われた。また75歳以上の高齢者に対してもDCV + ASV併用療法は、比較的安全で75歳未満の症例と同等の治療効果であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

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

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

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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

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

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

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

**研究協力者**

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

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

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

**A．研究目的**

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

**B．研究方法**

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

TPV治療は22例（平均年齢60.4才、男：女

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

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

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

### C . 研究結果

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

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

PR : ペグインターフェロン+リバビリン

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

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

PR : ペグインターフェロン+リバビリン

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

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

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

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

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

#### D．考察

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

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

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

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

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

#### E．結論

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

#### F．研究発表

なし。

#### G．知的財産権の出願・登録状況

なし。



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

C型肝炎合併肝細胞癌根治後にSVRを得る意義についての検討

研究分担者 勝島 慎二 国立病院機構京都医療センター 消化器内科・診療部長

**A . 研究目的**

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

**B . 研究方法**

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

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

を検討した。

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

**C . 研究結果**

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

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

表1. 症例背景

	SVR群	対照群
症例数	60	148
年齢 (歳)	67 (45 - 84)	72 (46 - 88)
男性	45 (75%)	80 (54%)
身長 (cm)	162.7 (140 - 181)	157.5 (120 - 175)
体重 (Kg)	58.9 (41 - 96)	54.8 (30 - 98)
T.Bil (mg/dL)	0.9 (0.3 - 2.3)	0.9 (0.3 - 2.9)
Alb (g/dL)	3.9 (1.6 - 4.9)	3.8 (2.3 - 4.8)
PT (%)	81 (55 - 125)	80 (39 - 119)
Hgb (g/dL)	13.3 (9.2 - 17.2)	12.7 (7.7 - 18.2)
Plt (x10 <sup>4</sup> /μL)	11.5 (3.3 - 22.5)	12.8 (2.2 - 28.0)
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	69.7 (14 - 115)	71.2 (7 - 197)
肝予備能		
慢性肝炎	20 (33%)	47 (32%)
代償性肝硬変	37 (62%)	84 (57%)
非代償性肝硬変	3 (5%)	17 (12%)
Child-Pugh > 5	16 (27%)	62 (42%)
FIB-4 > 3.25	42 (70%)	120 (81%)
腫瘍因子		
T1/T2/T3	25 / 24 / 11	61 / 69 / 18
早期腫瘍感染あり	55 (92%)	125 (85%)
AFP > 10ng/ml	38 (63%)	96 (65%)
PIVKA2 > 40mAU/ml	27 (45%)	65 (44%)
治療因子		
肝臓外科切除あり	23 (38%)	37 (25%)
IFN導入あり	46 (77%)	33 (22%)
根治後AFP > 10ng/ml	21 (35%)	68 (46%)

\*: p<0.05

図1. 傾向スコアのROC曲線

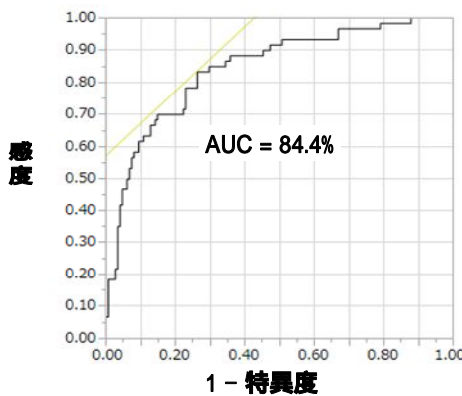
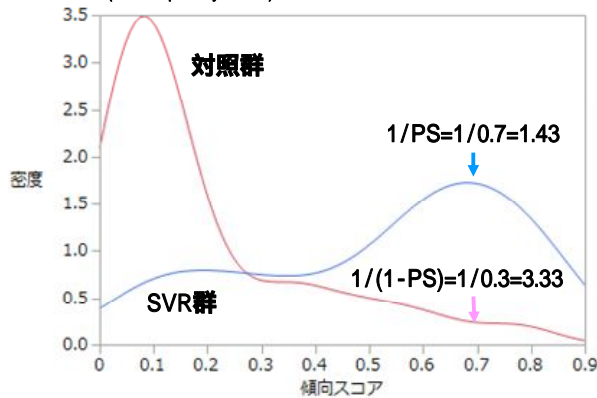


図2. IPTW法による重みづけ (PS=Propensity Score)



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

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

表2. 肝疾患関連死に關する因子Cox比例ハザードモデル(単変量解析)

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

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

図3. 肝疾患関連累積死亡率

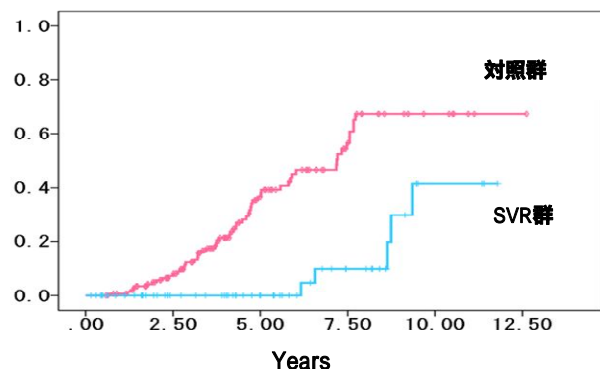


表3.

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

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

## D. 考察

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

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

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

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

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

## E. 結論

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

## **F . 研究発表**

### **1 . 論文発表**

なし。

### **2 . 学会発表**

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

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

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

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

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

## **G . 知的財産権の出願・登録状況**

なし。

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

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

研究分担者 島田 昌明 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科医長

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

**研究協力者**

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

**A．研究目的**

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

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

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

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

## B . 研究方法

2011年4月から従来の利尿薬で効果不十分な難治性腹水を合併した肝硬変患者44例にトルバプタン治療を導入した。トルバプタン投与中の飲水制限は行わなかった。トルバプタン治療導入前と3週後で腹水による腹満についてSupport Team Assessment Schedule 日本語版 (STAS-J) を用い10~4にスコア化し、スコアが改善した患者を有効と定義した。体重、食事摂取エネルギー量、血清アルブミン(Albumin: Alb)値、総リンパ球数(Total lymphocyte count: TLC)、総コレステロール(Total cholesterol: T-cho)値の変化を検討した。CONUTスコアはAlb値、TLC、T-cho値から算出した。また、分岐鎖アミノ酸(Branched Chain Amino Acid: BCAA)製剤投与量、ループ利尿薬投与量および血清ナトリウム(Na)値を評価した。さらに栄養学的観点からトルバプタン治療効果と長期予後について検討した。

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

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

## C . 研究結果

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

トルバプタン治療導入によりSTAS-Jスコ

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

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

## D . 考察

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

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

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

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

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

## E . 結論

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

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

なし。

### 2 . 学会発表

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

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

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

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

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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

C型慢性肝疾患に対するSMV3剤併用療法とDCV/ASV併用療法の治療成績

研究分担者 杉 和洋 国立病院機構熊本医療センター 消化器内科部長

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

**研究協力者**

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

**A．研究目的**

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

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

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

**B．研究方法**

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

**C．研究結果**

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



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

表1. SM V治療導入43例の患者背景 n=43

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

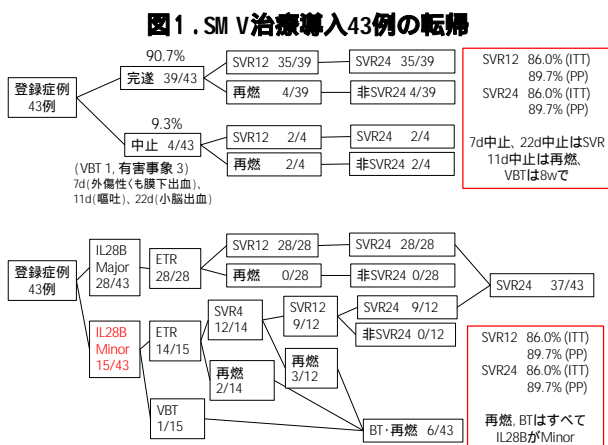


表2. SM V3剤併用療法SVRに寄与する因子

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

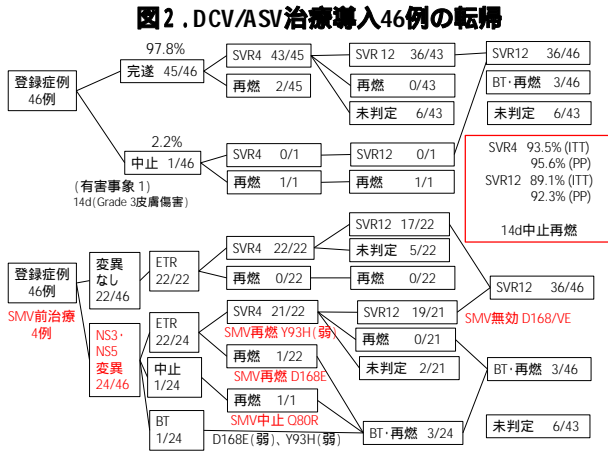
DCV/ASV治療導入46症例では、平均年齢70.2歳で65歳超が36例(78.3%)、男性23例、女性23例、前IFN歴を有する例は20例(43.4%)で前治療無効は14例(30.4%)だった。肝組織はF0-2 23例、F3-4 23例、肝硬変14例、肝細胞癌治療歴は9例(19.6%)だった。NS3・5A耐性変異は、NS3変異ありが18例(39.1%)、そのうちD168変異が12例(26.1%)、NS5A変異ありが12例(26.1%)、そのうちY93変異は8例(17.4%)、L31変異は2例(4.3%)で、NS3またはNS5A変異ありは24例(52.2%)だった(表3)。

表3. DCV/ASV治療導入46例の患者背景 n=46

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

治療成績は、SVR12は、ITT解析で89.1%、PP解析で92.3%だった。中止はGrade 3の皮膚傷害1例で、1例がブレイクスルーとなった。NS3/NS5A変異の有無別では、変異なし22例は全例SVR4を達成し、判定可能な17例

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



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

**表4 . DCV/ASV併用療法SVR12に寄与する因子**

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

**多変量解析**

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

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

**表5 . DCV/ASV治療例とSMV治療例の患者背景比較**

	SMV (n=43)	DCV/ASV (n=46)	P value
年齢(歳)	57.5 ± 10.6	70.2 ± 12.5	<0.001
65歳以下:65歳超	31:12	10:36	<0.001
70歳以下:70歳超	40:3	16:30	<0.001
性別(男性:女性)	21:22	23:23	0.746
前IFN治療歴(なし:あり)	32:11	26:20	0.0404
初回	32	26	0.0135
再燃	7	6	
無効	4	14	
背景肝(慢性肝炎:肝硬変)	42:1	32:14	<0.001
F0-2	39	23	<0.001
F3-4	4	23	
HCC治療歴(なし:あり)	42:1	37:9	0.059
HCV RNA (log IU/mL)	6.3 ± 1.0	5.9 ± 0.9	0.88
IL28B (Major: Minor)	28:15	-	-
TT	28	-	-
TG	12	-	-
GG	3	-	-
NS3変異(なし:あり)	-	28:18	-
D168変異あり	-	12	-
NS5A変異(なし:あり)	-	34:12	-
Y93変異あり	-	8(7例弱耐性)	-
L31変異あり	-	2(弱耐性)	-
NS3またはNS5A変異(なし:あり)	-	22:24	-

**表6 . SMV3剤併用療法とDCV/ASV併用療法との比較**

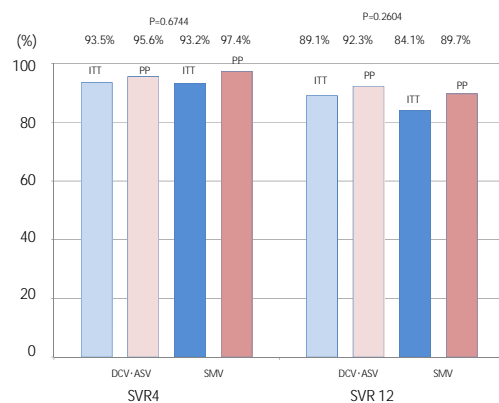
**患者背景**

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

**治療成績**

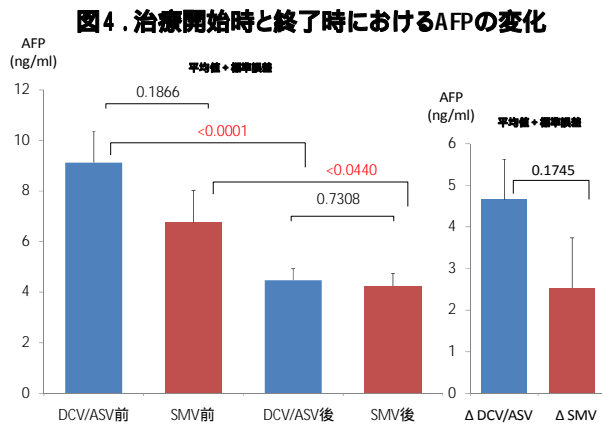
	SMV3剤併用	DCV/ASV2剤併用	P値
SVR4 (ITT/PP)	93.2% / 97.4%	93.5% / 95.6%	0.6744
SVR12 (ITT/PP)	84.1% / 89.7%	89.1% / 92.3%	0.2604
完遂率	39/43 (90.7%)	45/46 (97.8%)	0.1930

**図3 . 治療後ウイルス陰性化率**



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

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



**表7. DCV/ASV療法とSMV3剤併用療法における肝発がん**

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

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

SMV: 1例/43例 (2.3%) DCV/ASV: 2例/46例 (4.3%)

## D. まとめ

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

## E. 結論

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

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

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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

抗ミトコンドリア抗体陰性原発性胆汁性肝硬変症例についての検討

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

**研究要旨** 当院で経過観察してきた原発性胆汁性肝硬変症例のうち、抗ミトコンドリア抗体陰性化例3例（A群）・陰性例5例（B群）・陽性例32例（C群）の計40例を対象に、治療開始時laboratory dataおよび治療反応性の群間比較を主要評価項目として、検討を行った。血清IgM中央値(interquartile range)は、A群170(47)mg/dl、B群143(35)mg/dl、C群427(387)mg/dlであり、A群B群ともに、C群に比べて有意に低値であった。

### A．研究目的

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

PBCで診断のマーカーとして使用される抗ミトコンドリア抗体(anti-mitochondrial antibody:AMA)はPBC症例の90%以上で検出されるが、AMA陰性のPBCも存在し、PBCの診断がなされた症例のうち約10%はAMA陰性である<sup>1)</sup>。AMA陰性PBCに関する報告には、AMA陽性PBCと臨床的に差異がないとするもの<sup>2-4)</sup>、差があるとするもの<sup>5-7)</sup>が存在する。厚生労働省研究班編集の「原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン」においては、AMA陰性PBCの臨床経過や予後はPBC典型例と同等であり、AMAの力価やレベルは臨床経過や予後とまったく関連しないと記載されている<sup>8)</sup>。このように、

AMA陰性PBCの臨床的特徴についての見解は、定まっていないところがあると考えられる。また、AMA陽性から陰性化したPBC症例についても、その臨床的意義は明らかではない。昨年度、AMA陰性化・AMA陰性PBCに関する報告を行った<sup>9)</sup>が、その後、新たにAMA陰性が判明した症例もあり、今回、改めて当院のAMA陰性例・陰性化例・陽性例を抽出し、検討項目と方法を昨年度とは一部変更したうえで、これらの臨床的特徴について検討することとした。なお、抗gp210抗体と抗セントロメア抗体は臨床経過の予測因子として重要であることが明らかにされている<sup>10-13)</sup>ため、AMA陰性と陽性のPBCで抗体価に差異があるかどうか調査する目的で検討項目に含めた。

### B．研究方法

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

例を対象とした。

当研究においてAMAという表記は、間接蛍光抗体法によるAMAとEIA法/ELISA法/CLEIA法による抗ミトコンドリアM2抗体(以下M2)を示すものとした。

AMA(間接蛍光抗体法)は20倍を陽性、M2(EIA法)は $> 20$  U/mlを陽性、M2(ELISA法/CLEIA法)は7 unitを陽性とした。抗核抗体(antinuclear antibody: ANA)は40倍を陽性、抗gp210抗体価は5 unitを陽性、抗セントロメア抗体価は40 unitを陽性とした。

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

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

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

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

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

比較にはFisherの直接検定を用い、 $P<0.05$ を有意差ありとした。

## C . 研究結果

{ 患者背景 (表1) }

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

{ 治療開始時症候 (表2) }

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

{ 治療開始時laboratory data (表3) }

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

表1 .

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

IQR : Interquartile range

表2 .

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

IQR : interquartile range

表3 .

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

IQR : interquartile range

{ 治療内容 (表4) }

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

{ 治療反応 (表5) }

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

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

{ 自己抗体 (表6) }

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

表4 .

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

表5 .

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

IQR : interquartile range

表6 .

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

IQR : interquartile range

表7 .

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

{合併症 (表7)}

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

#### D . 考察

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

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

上述の治療反応性に関する検討で、群間に

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

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

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

#### E . 結論

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

## (文献)

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班：原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン, 2012.
- 2) Inverzinni P, et al : Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 25: 1090-1095, 1997.
- 3) Liu B, et al: Antimitochondrial antibody -negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int* 28: 233-239, 2008.
- 4) Muratori P, et al: ' True ' antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both? *Clin Exp Immunol* 135: 154-158, 2004.
- 5) Jin Q, et al: Comparative analysis of portal cell infiltrates in antimitochondrial autoantibody-positive versus antimitochondrial autoantibody - negative primary biliary cirrhosis. *HEPATOLOGY* 55: 1495-1506, 2012.
- 6) Sakauchi F, et al: Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis in Japan: utilization of clinical data when patients applied to receive public financial aid. *J Epidemiol* 16: 30-34, 2006.
- 7) Michieletti P, et al: Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 35:260-265, 1994.
- 8) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編集：原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイド .22-27,2010.文光堂、東京 .
- 9) 二上敏樹：当院で経過観察中の原発性胆

- 汁性肝硬変症例に関する検討～抗ミトコンドリア抗体陰性化例および陰性例に関して～ .平成26年度厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服政策研究事業)分担報告書 . 57-61, 2015.
- 10) 中村 稔:原発性胆汁性肝硬変における抗核膜(gp210)抗体の意義 .日本臨床免疫学会会誌 28 : 117-122 , 2005
  - 11) Nakamura M, et al: Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis . *J Hepatol* 42:386-392, 2005.
  - 12) Nakamura M, et al: Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis . *J Autoimmun* 26: 138-145, 2006.
  - 13) Nakamura M et al: Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis . *Hepatology* 45:118-127, 2007.

## F . 研究発表

なし。

## G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。



# 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業） 分担研究報告書

## C型肝炎最新治療における地域連携

研究分担者 吉澤 要 国立病院機構信州上田医療センター 副院長

**研究要旨** 近年、C型肝炎治療は急速な進歩を遂げ、インターフェロンあるいは直接作用型抗ウイルス薬（DAA）内服治療で良好な成績を収めている。当院では、ウイルス肝炎治療の均霑化を目指し、肝疾患地域連携診療ネットワークを構築し広報活動も行い、また、地域医療連携室を中心に肝炎相談員を養成し、肝炎相談を行ってきた。この取り組みにより、かかりつけ医からの紹介患者が年々増加し、それが最新治療に結びついていることが証明され、当初の目的である、肝炎治療の均霑化が達成されつつある。

### A．研究背景・目的

平成20年から、ウイルス肝炎治療の均霑化を目指した厚生労働省肝炎総合対策「肝炎治療7か年計画」が実施されている。当院は平成22年から、肝疾患地域連携診療ネットワークを構築し、肝炎パスを使用し病診連携を推進してきた。また、地域医師会講演会、市民講座、メディアを通じた積極的な広報活動も行っている。さらに地域医療連携室を中心に肝炎相談員を養成し、相談を行ってきた。近年、C型肝炎治療は急速な進歩を遂げ、インターフェロンあるいは直接作用型抗ウイルス薬（DAA）内服治療で良好な成績を収めている。当院でのC型肝炎最新治療における地域連携の現状を評価することを目的とした。

### B．研究方法

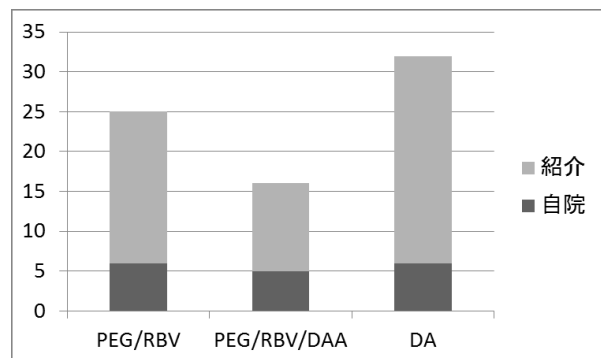
C型肝炎治療として、

Peg-IFN + RBV 2010-15 1b 5例、2a/b 20例  
Peg-IFN + RBV + TLV 2012-13 7例  
Peg-IFN + RBV + SMV 2013-15 9例  
経口DAA 2剤 ダクラタスビル + アスナプレビル 2014-15 32例

上記治療患者における病診連携を介した紹介率、紹介患者の実態を解析した。

### C．研究結果

Peg-IFN + RBVは5年間の治療25人中19人76.0%が連携を介した紹介患者であった。Peg-IFN + RBV + DAAは4年間で16人治療し、11人68.8%が紹介であり、DAA 2剤(DA)治療では2014-15年1年間に32人治療し、そのうち26人81.3%が連携からの紹介であった。



各治療別の平均年齢はPeg-IFN + RBV 48.3歳、Peg-IFN + RBV + DAA 55.9歳であるのに対してDAA 2剤では68.8歳と高齢であった。年齢構成も70歳以上が60%以上を占めていた。治療成績は非常に良好であった。

## D . 考察

肝疾患地域連携を開始して5年、治療の進歩がすばやくかかりつけ医にも理解され、紹介患者が増加している。さらにDAA経口2剤の登場は、明らかに今まで紹介のなかった高齢患者を掘り起こし、それが最新治療に結びついている。

## E . 結論

かかりつけ医との肝炎パスを介した連携や地域医師会講演会がかかりつけ医からの紹介を増やし、市民講座、メディアを通した積極的な広報活動や地域医療連携室を中心とした患者相談などが患者の意識を高め、C型肝炎最新治療の均霑化に貢献している。

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsushashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. PLoS One. 2015 Nov 17;10(11):e0136908
- 2) Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamuta M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y,

Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsushashi H. Lack of association between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese population. BMC Res Notes. 2015 Dec 12;8(1):777.

3) 森田 進, 吉澤 要, 内山夏紀, 藤森一也, 滋野 俊, 岡本宏明. 同一地区内で発症した遺伝子配列の異なるE型肝炎ウイルス株による急性肝炎の2例. 肝臓 2015; 56: 625-27.

### 2 . 学会発表

- 1) 吉澤 要, 森田 進, 藤森一也, 滋野 俊, 手島優子, 上原静枝, 遠山千絵美, 牛山祐子, 田中清美. 肝疾患診療における地域中核病院の役割とクリニカルパスを用いた病診連携. 第65回日本病院学会. 軽井沢 2015.6.19
- 2) 吉澤 要, 森田 進, 大野和幸, 福澤慎哉, 藤森一也, 滋野 俊, 手島優子, 上原静江, 遠山千絵美, 牛山祐子, 田中清美. C型肝炎最新治療における地域連携. 第69回国立病院総合医学会. 札幌 2015.10.2

## 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**

非侵襲的検査による肝繊維化、脂肪沈着率の検討

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】慢性肝疾患症例を対象とし、肝組織内脂肪沈着度と各種検査との関連について検討を行った。【対象・方法】2014年1月～12月の期間、当院にて肝脾VTTQ、FSによる肝硬度及びCAPを計測した223名（男99名、女124名）B型関連慢性肝疾患34例（15%）、C型慢性肝疾患80例（36%）、NAFLD44例（21%）、AIH+PBC34例（15%）その他28例（13%）を対象とし、CAP測定値と各種検査所見を比較検討した。【結果】223例中肝組織検査が行われた97例でCAPと肝への脂肪沈着度を検討するとSteatosis 0（10%未満）が214 dB/m、Steatosis 1（10-33%）が252 dB/m、Steatosis 2（34-66%）が287 dB/m、Steatosis 3（67%以上）が295とSteatosis 0と比較し有意にSteatosis 2、Steatosis 3のCAP値が高値であった。さらに、CAP中央値である239 dB/mに寄与する因子についてロジスティック回帰分析にて多変量解析を行ったところ、BMI（23kg/m<sup>2</sup>以上：odds ratio 2.61, P=0.011）、LDLコレステロール（106mg/dl以上：odds ratio 2.11, P=0.049）、脾臓Vs（2.5m/s以上：odds ratio 2.31, P=0.025）が有意な因子であった。【結語】CAPは、肝組織内脂肪沈着量の増加に伴い有意な上昇がみられた。また、CAP上昇に寄与する因子としてBMI、LDL-C、脾臓Vsが上げられ、これらは、肝組織の脂肪下の危険因子と考えられた。

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

近年、ウイルス性慢性肝疾患症例の高齢化にともない、心疾患など他疾患を併存して有する症例が増加している。そのため、慢性肝疾患の診断、肝内の脂肪沈着の評価に必要な経皮下肝生検、腹腔鏡検査など侵襲的な検査が困難な症例が散見され、非侵襲的な検査の重要性が増している。そのため、Virtual Touch Tissue Quantification（VTTQ）、ファイブロスキャン（FS）による肝線維化の進展度評価が非侵襲的に、行えるような検査機器が出現している。また、2010年 Sassoら

がファイブロスキャンによる非侵襲的な肝組織内脂肪沈着度測定を報告した。以後、CAP（Controlled Attenuation Parameter）がFSでの測定が可能となり、非侵襲的な肝組織内脂肪沈着の測定に注目が集まっている。本研究では、2014年1月より当院においてCAPを測定した慢性肝疾患症例を対象とし、肝組織内脂肪沈着度と各種検査との関連について検討を行った。

### B．研究方法

2014年1月～12月の期間、当院にて肝脾VTTQ、FSによる肝硬度及びCAPを計測した223名（男99名、女124名）B型関連慢性肝疾患34例（15%）、C型慢性肝疾患80例

(36%)、NAFLD 44例(21%)、AIH+PBC 34例(15%)、その他28例(13%)を対象とし、CAP測定値と各種検査所見を比較検討した。

### (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

FSと他の非侵襲的検査との相関

肝繊維化の非侵襲的検査による指標とされているFS、VTTQ、Fib-4 index、APRI indexとの相関について検討を行った。FSとVTTQ、Fib-4 index、APRI indexについてスピアマンの順位相関係数を、求めたところ、各々  $R_s=0.622$  ( $P<0.001$ )、 $R_s=0.511$  ( $P<0.001$ )、 $R_s=0.540$  ( $P<0.001$ )と良好な相関がみられた。

Elastography検査と肝繊維化の検討

対象の223例の中、肝組織検査が行われた97例にて、肝繊維化とFS、VTTQの値を検討した。FSでは、stage別に0が4kPa、1が6kPa、2が10kPa、3が11kPa、4が18kPaと肝繊維化の進展に伴いFS値の有意な上昇がみられた。また、VTTQでもstage 0が1.03m/s、1が1.38m/s、2が1.62m/s、3が2.28m/s、4が2.75m/sと肝繊維化の進展に伴いVS値の有意な上昇がみられた。

CAP値と肝組織脂肪沈着率

対象の223例中、肝組織検査が行われた97例にて肝組織脂肪沈着率をS0が10%未満、Steatosis 1が10-33%、Steatosis 2が34-66%、Steatosis 3が67%以上と分類しCAP値との関連を検討した。各ステージのCAP値は、Steatosis 0が214dB/m、Steatosis 1が252

dB/m、Steatosis 2が287 dB/m、Steatosis 3が295 dB/mと有意に脂肪沈着率の上昇に伴いCAP値の上昇がみられた。

CAP値上昇に寄与する因子についての検討

CAP中央値である239 dB/mに寄与する因子について性別、年齢、BMI、血小板数、総コレステロール、中性脂肪、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、アルブミン値、ビリルビン値、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、AFP、VTTQによる肝Vs値と脾Vs値、FS値を検討項目とし、ロジスティック回帰分析にて多変量解析を行ったところ、BMI(23 kg/m<sup>2</sup>以上: odds ratio 2.61,  $P=0.011$ )、LDLコレステロール(106mg/dl以上: odds ratio 2.11,  $P=0.049$ )、脾臓Vs(2.5m/s以上: odds ratio 2.31,  $P=0.025$ )が有意な因子であった。

## D. 考察

1. 肝繊維化進展に伴いFS値、Vs値ともに有意な上昇がみられた。
2. 肝脂肪沈着率の上昇に伴いCAP値の有意な上昇がみられた。
3. CAP上昇に寄与する因子としてBMI、LDL-C、脾臓Vsが上げられ、これらは、肝組織の脂肪下の危険因子と考えられた。

## E. 結論

Elastography 検査による肝組織繊維化進展予測は有用であった。また、脂肪沈着率についてもCAP値の測定が有用であり、非侵襲的検査による肝組織の進展、肝脂肪沈着率の予測が可能であると考えられた。

## 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**

Regulator of G-protein signaling 5は肝細胞癌の門脈侵襲を促進する

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）において門脈侵襲は予後を規定する重要な因子とされている。今回我々は、laser microdissection（LMD）法を用いてHCC非癌部、癌部、門脈侵襲部から選択的に細胞を採取し、cDNA microarrayによる網羅的な解析を行い、肝細胞癌において門脈侵襲と関連する分子の同定を試みた。【方法】3例のHCC凍結標本を対象に、LMDを用いて非癌部、癌部、門脈侵襲部から細胞を採取しRNAを抽出した。cDNA microarrayにより網羅的解析を行い、複数の症例で共通して発現の増減の見られたmoleculeを同定し、32例のHCCの癌部と非癌部の凍結組織を用いて quantitative RT-PCR（qRT-PCR）を、60例のホルマリン固定後パラフィン包埋組織を用いて免疫染色を施行し、臨床病理学的因子との関連を検討した。【成績】cDNA microarrayによる解析の結果、癌部より門脈侵襲部で発現の高い分子としてITGB3, SPP1, RGS5を、発現が低い分子としてMT1G, MT1Hを同定した。これらの分子のqRT-PCR解析では、RGS5は非癌部より癌部での発現が有意に増加しており、MT1G, MT1Hは非癌部より癌部での発現が有意に低下していたが、門脈侵襲を含む臨床病理学的因子との関連性は認めなかった。HCC組織におけるRGS5の発現を免疫染色で検討した結果、RGS5は60例中38例（63.3%）で癌部において高発現がみられ、門脈侵襲、肉眼型（単純結節周囲増殖型や多結節癒合型）と有意な関連性を認めた。【結語】RGS5は非癌部より癌部に多く発現しており、癌部での高発現は門脈侵襲と深く関連している可能性が示唆された。

### A．研究目的

肝細胞癌（HCC）において門脈侵襲は進行癌では高頻度に認められ、予後を規定する重要な因子とされている。門脈侵襲の分子機構の解明は、分子標的治療に繋がり、患者の予後改善に寄与すると思われるが、未だ不明の点が多い。今回我々は、laser microdissection（LMD）法を用いてHCC非癌部、癌部、門脈侵襲部から選択的に細胞を採取し、cDNA microarrayによる網羅的な解析を行い、肝細胞癌において門脈侵襲と関連する分子の同定を試みた。

### B．研究方法

3例の肝細胞癌凍結標本を対象に、LMDを用いて非癌部、癌部、門脈侵襲部から細胞を採取しRNAを抽出した。cDNA microarrayにより網羅的解析を行い、複数の症例で共通して癌部に比べ門脈侵襲部で発現が高いあるいは低い分子の同定を試みた。更に同定した分子に関して、32例の肝細胞癌の癌部と非癌部の凍結組織を用いて quantitative RT-PCR（qRT-PCR）を行い、各分子の発現を比較検討し、発現と臨床病理学的因子との関連性を検討した。また、60例のホルマリン

固定後パラフィン包埋組織を用いて、いくつかの分子に関しては免疫染色を施行し、癌部、非癌部、門脈侵襲部の発現を検討し、更に、臨床病理学的因子との関連性も検討した。

### C . 研究結果

cDNA microarrayによる解析の結果、癌部より門脈侵襲部で発現の高いmoleculeとして integrin beta 3 ( ITGB3 ) , secreted phosphoprotein 1 ( SPP1 ) , regulator of G-protein signaling 5 ( RGS5 ) を、発現が低い molecule として metallothionein 1G ( MT1G ) , metallothionein 1H ( MT1H ) を同定した。これらの分子についてqRT-PCRを施行した。RGS5は非癌部より癌部での発現が有意に増加していた。MT1G, MT1Hは非癌部より癌部での発現が有意に低下していた。ITGB3, SPP1の発現に有意差は認めなかった。これら5つのmoleculeいずれにおいても門脈侵襲を含むその他の臨床病理学的因子と癌部におけるRNAレベルでの発現に相関は見られなかった。

更にRGS5について免疫染色を施行した結果、60例中38例 ( 63.3% ) で癌部において高発現がみられ、さらに癌部で高発現を示す症例に門脈侵襲が有意に高頻度にみられた。また肉眼型では単純結節型より単純結節周囲増殖型や多結節癒合型を呈する頻度が有意に高かった。また、発現が高い症例で肝内転移が多い傾向を認めた。腫瘍径、被膜形成、被膜浸潤、分化度と癌部におけるRGS5の発現に相関は認めなかった。多変量解析では、RGS5の発現は、PVIの独立した予後因子ではなかったが、肉眼形態については、独立した因子であった。RGS5は、他の因子とは独立して肉眼形態と関連しており、それは、RGS5が肉眼形態の決定に重要な役割を果たしており、それが、PVIに寄与していると考えられる。

### D . 考察

RGS5は、RGSタンパク質familyのメンバーの一つで、RGSタンパク質は、ヘテロ三合体G-タンパク質にサブユニットのGTPaseを活性化するタンパク質として作用し、G-タンパク質のシグナル伝達を負に制御する。RGS5は、心臓、肺、骨格筋、小腸に豊富に発現していると報告されており、血管においては、周皮細胞や血管平滑筋細胞に発現していると報告されている。腫瘍におけるRGS5の発現は、血管内皮細胞とする報告が過去にいくつか報告されており、肝臓での研究では、Chenらは、ISHで、RGS5は非腫瘍性の肝組織の類洞内皮細胞にはRGS5は発現しておらず、mRNAは、HCC組織の類洞内皮細胞にみられたと報告している。しかしながら、我々の検討のように、癌細胞の細胞質に発現を認めたという報告も見られる。Wangらは、胃癌におけるRGS5の免疫染色を施行し、RGS5は癌細胞の細胞質に発現がみられたと報告している。また、Huangらは、非小細胞性肺癌における免疫染色で、癌細胞の細胞質または細胞膜にRGS5の発現がみられたと報告している。肝癌の細胞株でRGS5の発現報告もあり、我々も同様の結果を得ている。以上、LMDにより選択的に採取された組織を用いたcDNA microarrayによる網羅的な解析を行い門脈侵襲と関連すると分子としてRGS5を同定し、今後更にその機能などについて解析を行う予定である。

### E . 研究発表

#### 1 . 論文発表

1) 高嶋 智之, 飯島 尋子, 青木 智子, 中野 智景, 會澤 信弘, 岸野 恭平, 霜野 良弘, 長谷川 国大, 高田 亮, 楊 和典, 石井 昭生, 坂井 良行, 西村 貴士, 西川 浩樹, 岩田 恵典, 池田 直人, 榎本 平之, 廣田 誠一, 藤元 治朗, 矢野 博久, 中島 収, 鹿毛 政義, 西口 修平. 慢性肝炎における肝線維化マーカー

ELFスコアの有用性. 肝臓 56巻10号  
Page543-545 (2015.10)

2) Umeno Y, Ogasawara S, Akiba J, Hattori S, Kusano H, Nakashima O, Koga H, Torimura T, Yamakawa R, Yano H. Regulator of G-protein signaling 5 enhances portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. Oncology Reports (in press), 2016.

## **2. 学会発表**

1) 梅野有美,小笠原幸子,秋葉純,草野弘宣,中島収,古賀浩徳,鳥村拓司,矢野博久. Regulator of G-protein signaling 5は肝細胞癌の門脈侵襲を促進する.第41回日本肝臓学会西部会.名古屋 2015年12月3, 4日.

2) Umeno U, Ogasawara S, Akiba J, Kusano H, Nakashima O, Koga H, Torimura T, Yano H. Regulator of G-protein signaling 5 enhances portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. The 66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, USA, November 13-17, 2015.

## **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



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
Yatsunami H, Kodani N, Ugai H, Omata M.	Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection.	Hepatol Res.			2016
Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsunami H.	Hepatic flares promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study.	Hepatol Res.			2016
Iio E, Ocho M, Togayachi A, Nojima M, Kuno A, Ikehara Y, Hasegawa I, Yatsunami H, Yamasaki K, Shimada N, Ide T, Shinkai N, Nojiri S, Fujiwara K, Joh T, Mizokami M, Narimatsu H, Tanaka Y.	A novel glyco biomarker, Wisteria floribunda agglutinin macrophage colony-stimulating factor receptor, for predicting carcinogenesis of liver cirrhosis.	Int J Cancer.	138(6)	1462-1471	2016
Maeda Y, Migita K, Higuchi O, Mukaino A, Furukawa H, Komori A, Nakamura M, Hashimoto S, Nagaoka S, Abiru S, Yatsunami H, Matsuo H, Kawakami A, Yasunami M, Nakane S.	Association between Anti-Ganglionic Nicotinic Acetylcholine Receptor (gAChR) Antibodies and HLA-DRB1 Alleles in the Japanese Population.	PLoS One.	11(1)	e0146048	2016
Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M; Japanese AHB and CHB Study Group.	Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan.	J Gastroenterol Hepatol.	31(1)	180-189	2016

Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamuta M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y, Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsuhashi H.	Lack of association between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese population.	BMC Res Notes.	8(1)	777	2015
Nishida N, Ohashi J, Sugiyama M, Tsuchiura T, Yamamoto K, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Koike K, Yokosuka O, Tanaka E, Taketomi A, Kurosaki M, Izumi N, Sakamoto N, Eguchi Y, Sasazuki T, Tokunaga K, Mizokami M.	Effects of HLA-DPB1 genotypes on chronic hepatitis B infection in Japanese individuals.	Tissue Antigens.	86(6)	406-412	2015
Matsumoto A, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E.	Factors associated with the effect of interferon- $\alpha$ sequential therapy in order to discontinue nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B.	Hepatol Res.	45(12)	1195-1202	2015
Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsuhashi H.	Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis.	PLoS One.	10(11)	e0136908	2015

Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsushashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T.	Association of serum IFN-λ3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.	J Gastroenterol.	50(8)	894-902	2015
Bae SK, Abiru S, Kamohara Y, Hashimoto S, Otani M, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Komori A, Ito M, Fujioka H, Yatsushashi H.	Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma.	Intern Med.	54(7)	771-775	2015
Kuwabara H, Westerhout K, Treur M, Cerri K, Mahlich J, Yatsushashi H.	Cost-effectiveness analysis of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients in Japan.	J Med Econ.	18(7)	502-511	2015
Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H.	Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response.	PLoS One.	10(6)	e0129053	2015
Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, Nakane K, Enomoto H, Ikeda F, Yanase M, Toyoda H, Genda T, Umemura T, Yatsushashi H, Ide T, Toda N, Nirei K, Ueno Y, Nishigaki Y, Betular J, Gao B, Ishizaki A, Omote M, Mo H, Garrison K, Pang PS, Knox SJ, Symonds WT, McHutchison JG, Izumi N, Omata M.	Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial.	Lancet Infect Dis.	15(6)	645-653	2015

Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsuhashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, Masaki N, Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y.	Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C.	Hum Genet.	134(3)	279-289	2015
Kohjima M, Kurokawa M, Enjoji M, Yoshimoto T, Nakamura T, Ohashi T, Fukuizumi K, Harada N, Murata Y, Matsunaga K, Kato M, Kotoh K and Nakamuta M.	Analysis of renal function during telaprevir - based triple therapy for chronic hepatitis C.	Exp Ther Med.			2016
Kuwayama M, Uchino K, Takayoshi K, Komoda M, Kohjima M, Nakamuta M, Momosaki S, Kusaba H, Akashi K, Baba E.	Immunosuppressant therapy successfully improved regorafenib-induced severe hepatic injury in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor: A case report.	Oncol Lett.	11(1)	85-88	2016
Kohjima M, Yoshimoto T, Enjoji M, Fukushima N, Fukuizumi K, Nakamura T, Kurokawa M, Fujimori N, Sasaki Y, Shimonaka Y, Murata Y, Koyama S, Kawabe K, Haraguchi K, Sumida Y, Harada N, Kato M, Kotoh K, Nakamuta M.	Hepcidin/ferroportin expression levels involve efficacy of pegylated-interferon plus ribavirin in hepatitis C virus-infected liver.	World J Gastroenterol.	21(11)	3291-3299	2015
Kohjima M, Enjoji M, Yada R, Yoshimoto T, Nakamura T, Fukuizumi K, Fukushima N, Murata Y, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, Shirabe K, Maehara Y, Nakajima A, Nozaki Y, Honda A, Matsuzaki Y, Nakamuta M.	Pathophysiological analysis of primary biliary cirrhosis focusing on choline/phospholipid metabolism.	Liver Int.	35(3)	1095-1102	2015

Imanaka K, Ohkawa K, Tatsumi T, Katayama K, Inoue A, Imai Y, Oshita M, Iio S, Mita E, Fukui H, Yamada A, Hijioka T, Inada M, Doi Y, Suzuki K, Kaneko A, Marubashi S, Fukui YI, Sakamori R, Yakushijin T, Hiramatsu N, Hayashi N, Takehara T, Forum OL.	Impact of branched-chain amino acid supplementation on the survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib; a multicenter retrospective cohort study.	Hepatol Res.			2016
Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yamada R, Yakushijin T, Mita E, Hagiwara H, Yamada Y, Ito T, Hijioka T, Inada M, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Irishio K, Kato M, Hikita H, Sakamori R, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T.	The impact of an inosine triphosphate pyrophosphatase genotype on bilirubin increase in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin.	J Gastroenterol.			2016
Okanoue T, Shima T, Hasebe C, Karino Y, Imazeki F, Kumada T, Minami M, Imai Y, Yoshihara H, Mita E, Morikawa T, Nishiguchi S, Kawakami Y, Nomura H, Sakisaka S, Kurosaki M, Yatsuhashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H.	Long-term follow-up of peginterferon- $\alpha$ -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies.	Hepatol Res.			2016
Yoshio S, Sugiyama M, Shoji H, Mano Y, Mita E, Okamoto T, Matsuura Y, Okuno A, Takikawa O, Mizokami M, Kanto T.	Indoleamine-2,3-dioxygenase as an effector and an indicator of protective immune responses in patients with acute hepatitis B.	Hepatology.	63(1)	83-94	2016
Sakakibara Y, Nakazuru S, Yamada T, Iwasaki T, Iwasaki R, Ishihara A, Nishio K, Ishida H, Kodama Y, Mita E.	Anaplastic lymphoma kinase-negative anaplastic large cell lymphoma with colon involvement.	Can J Gastroenterol Hepatol.	29(7)	345-346	2015
Yamada R, Hiramatsu N, Oze T, Morishita N, Harada N, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Yamada A, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Oshita M, Itoh T, Fukui H, Hijioka T, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hamasaki T, Hayashi N, Takehara T; Osaka Liver Forum.	Impact of alpha-fetoprotein on hepatocellular carcinoma development during entecavir treatment of chronic hepatitis B virus infection.	J Gastroenterol.	50(7)	785-794	2015

Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, Oshita M, Mita E, Ito T, Inui Y, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kasahara A, Hayashi N, Takehara T.	The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1.	J Viral Hepat.	22(3)	254-262	2015
Asazawa H, Kamada Y, Takeda Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Kim Y, Nezu R, Kuzushita N, Mita E, Kato M, Miyoshi E.	Serum fucosylated haptoglobin in chronic liver diseases as a potential biomarker of hepatocellular carcinoma development.	Clin Chem Lab Med.	53(1)	95-102	2015
Kamitsukasa H, Iri M, Tanaka A, Nagashima S, Takahashi M, Nishizawa T, Okamoto H.	Spontaneous reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in patients with resolved or occult HBV infection.	J Med Virol.	87(4)	589-600	2015
Kawaoka T, Aikata H, Hyogo H, Morio R, Morio K, Hatooka M, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Miyaki D, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Waki K, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Chayama K.	Comparison of hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib monotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma.	J Dig Dis.	16(9)	505-512	2015
正木尚彦	各論 B型肝炎, B型慢性肝炎の動向: 概論	日本臨牀	73 (増9)	336-342	2015
Hirashima N, Iwase H, Shimada M, Imamura J, Sugiura W, Yokomaku Y, Watanabe T.	An Hepatitis C Virus (HCV)/HIV Co-Infected Patient who Developed Severe Hepatitis during Chronic HCV Infection: Sustained Viral Response with Simeprevir Plus Peginterferon-Alpha and Ribavirin.	Intern Med.	54(17)	2173-2177	2015
平嶋 昇, 岩瀬弘明, 島田昌明, 田中優作, 宇仁田 慧, 水田りな子, 後藤百子, 浦田 登, 加藤文一朗, 江崎正哉, 喜田裕一, 久野剛史, 龍華庸光, 桶屋将之	肝細胞癌に対する加温ミリプラチンとゼラチンスポンジによる経カテーテル的化学塞栓療法の治療成績	医療	69(4)	181-186	2015
森田 進, 吉澤 要, 内山夏紀, 藤森一也, 滋野俊, 岡本宏明	同一地区内で発症した遺伝子配列の異なるE型肝炎ウイルス株による急性肝炎の2例	肝臓	56(11)	625-627	2015

Senoo T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Eguchi S, Nakao K.	Incidence of and risk factors for bile duct stones after living donor liver transplantation: an analysis of 100 patients.	Hepatol Res	45(9)	969-975	2015
Miyaaki H, Nakamura Y, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Shibata H, Honda T, Nakao K.	Predictive value of the efficacy of tolvaptan in liver cirrhosis patients using free water clearance.	Biomed Rep	3(6)	884-886	2015
Kamo Y, Ichikawa T, Miyaaki H, Uchida S, Yamaguchi T, Shibata H, Honda T, Taura N, Isomoto H, Takeshima F, Nakao K.	Significance of miRNA-122 in chronic hepatitis C patients with serotype 1 on interferon therapy.	Hepatol Res.	45(1)	88-96	2015
Kawaguchi T, Kohjima M, Ichikawa T, Seike M, Ide Y, Mizuta T, Honda K, Nakao K, Nakamura M, Sata M.	The morbidity and associated risk factors of cancer in chronic liver disease patients with diabetes mellitus: a multicenter field survey.	J Gastroenterol	50(3)	333-341	2015
中尾一彦	トロボラスト肝障害と発癌	日本臨牀	73(増1)	139-141	2015
山下万平, 曾山明彦, 高槻光寿, 日高匡章, 宮明寿光, 黒木 保, 中尾一彦, 江口 晋	インターフェロン・リバビリン併用療法中に脾摘後劇症型感染症を発症し、救命し得た生体肝移植後患者の1例	日本消化器病学会雑誌	112(2)	325-331	2015
徳満純一、原口雅史、市川辰樹、田浦直太、宮明寿光、柴田英貴、三馬聡、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦	特発性血小板減少性紫斑病を急性発症したC型肝硬変症例に対し集学的加療を行うことで生体肝移植を施行し得た1例	肝臓	56(6)	296-302	2015
柴田英貴、中尾一彦	原発性胆汁性肝硬変と骨合併症	CLINICAL CALCIUM	25(11)	35-40	2015
三馬 聡, 中尾一彦	肝移植後の抗ウイルス療法	肝胆膵	71(6)	1247-1252	2015
高嶋智之, 飯島尋子, 青木智子, 中野智景, 會澤信弘, 岸野恭平, 霜野良弘, 長谷川国大, 高田亮, 楊和典, 石井昭生, 坂井良行, 西村貴士, 西川浩樹, 岩田恵典, 池田直人, 榎本平之, 廣田誠一, 藤元治朗, 矢野博久, 中島収, 鹿毛政義, 西口修平	<速報>慢性肝炎における肝線維化マーカーELFスコアの有用性	肝臓	56(10)	543-545	2015