

# **厚生労働科学研究費補助金**

## **肝炎等克服政策研究事業**

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

**平成27年度 総合研究報告書**

**研究代表者 山崎 隆弘**

**平成28（2016）年 3月**

# 目 次

## I . 総合研究報告

肝硬変患者への早期・積極的介入を目指した

診療連携の強化・活性化に関する研究

山崎 隆弘

----- 1

## II . 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 1 8

## III . 研究成果の刊行物・別刷

----- 1 9

**平成 27 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)  
総合研究報告書

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

研究代表者氏名 : 山崎 隆弘

所属機関 : 山口大学大学院医学系研究科 臨床検査・腫瘍学分野 職名 : 教授

**研究要旨 :**

今後の肝硬変対策の推進において、専門医療機関への早期からの受診・紹介等の診療連携を促進することが重要であり、その促進因子や取り組みを明らかにすることが必要である。

本研究では、山口大学病院および県内の肝疾患専門医療機関から多数の肝硬変症例の情報を収集し、早期介入の促進因子と介入後の効果を検討した。

早期介入例においては有意に Event free survival が長く、Child-Pugh スコアの変遷からもそのスコアが長期間維持されることが示された。また晚期介入例においても一定期間は Child-Pugh スコアの改善を認めるが、その効果は限定的であった。早期介入の契機としては抗ウイルス治療や IVR 治療、先進医療・臨床研究など肝硬変に対する新たな治療を目的とした紹介・受診が多く、これらが早期介入や診療連携の促進に寄与することが示された。また、肝炎の治療法の変遷に伴い、先進医療や臨床研究は近年更に重度の肝硬変患者において求められていることが示された。

結語として、肝硬変患者に対する早期からの専門医療機関の介入により、予後の改善が期待される。早期介入のための診療連携の活性化にあたり、肝硬変に対する新規治療法の存在はその促進因子のひとつとなる。

**分担研究者 (所属機関・職名)**

坂井田 功(山口大学大学院医学系研究科  
消化器病態内科学 教授)

高見 太郎(山口大学大学院医学系研究科  
消化器病態内科学 講師)

門的な肝炎医療の提供等を行う医療機関の整備のほか、他の医療機関との間における連携協力体制の整備が求められている。

このような体制整備は肝炎のみならず肝硬変に対しても重要な課題である。現在、肝硬変に対する治療法も進歩し、C 型肝硬変における代償期での抗ウイルス治療や、非代償期の合併症に対する IVR 治療や新規利尿薬、栄養療法等が普及してきている。

**A. 研究目的**

平成 22 年に施行された肝炎対策基本法において、肝炎患者等がその居住する地域にかかわらず等しくその状態に応じた適切な肝炎医療を受けることができるよう、専

しかしその適応判断・実施については専門的判断を要し、現実的には一般的な保存的加療や経過観察に留まる症例も少なからず存在することが推察される。今後、肝硬変

対策を推進させるためには、専門医療機関への早期からの受診・紹介等の診療連携を促進することが重要であり、その促進因子や取り組みを明らかとすることが必要である。

研究者らが所属する施設は肝疾患診療連携拠点病院として地域の肝疾患専門医療機関との連携が強く、幅広く情報の収集と発信が可能である。また肝硬変症に対する新規治療法として世界に先駆けて自己骨髄細胞を用いた臨床研究を開始し、研究開発と治療の提供を行っている。これらの特性を活かし、限られた研究期間の中で成果を得るため、下記の3つの項目について検討した。

### **(1) 肝硬変症に対する専門医療機関の介入の有効性の検討**

研究者らは、肝硬変の診療体制の向上に資することを目指し、山口県下における肝疾患診療連携ネットワークを活用し、拠点病院及び専門医療機関を中心として肝硬変症例に関する臨床情報を集積した。新規抗ウイルス治療や合併症治療、肝不全に対する治療、臨床研究等の治療技術に関する受診など、様々な経緯より専門医療機関を受診した症例について、その臨床情報や経時的変遷を解析することにより、診療連携の促進につながる因子や取り組みを明らかとすることを目的として本研究を実施した。また、収集した臨床データと経時的変化をもとに、肝硬変の成因、専門医療機関の受診契機等の患者背景を踏まえた新規イベント発生状況、経過予後等を解析し、早期からの専門医療機関受診、患者紹介等の診療連携の有効性や課題を検討した。

### **(2) 肝硬変に対する新規治療法(先進医療B及び臨床研究)希望患者背景の検討**

肝炎および代償性肝硬変(特にC型肝炎)の治療成績が向上する一方で、残された非代償性肝硬変患者に対する肝機能の改善・維持のための新たな治療法の開発が待たれており、該当する患者群やニーズを分析することが今後の肝硬変治療の研究開発の方向性を検討する上で重要と考えられる。研究者らが所属する山口大学医学部附属病院ではこれらの患者に対する新たな治療法として先進医療や臨床研究を実施しており、全国から多数の非代償性肝硬変患者の紹介・診療情報提供を受けている。これらの臨床データを収集し、その患者背景や経時変化を分析・検討した。

### **(3) 肝硬変症に対する新規治療法の安全性・有効性の検討**

上述の肝硬変症に対する新規治療法の研究開発を推進するため、現在進捗中の先進医療B( )や臨床研究( )を引き続き実施し、その有効性や安全性を検討することが重要である。エントリー基準を満たす症例について研究登録の上、治療を実施し、その有効性や安全性について検討した。

なお、後者の臨床研究( )は本研究事業とは別途「再生医療実用化研究事業」において実施しており、その成果についてはそちらを参照されたい。

先進医療B「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の安全性と有効性に関する研究」

(ABMi療法)：全身麻酔下に患者の腸骨から約400mLの骨髓液を採取し、単核球細胞を洗浄濃縮した後、患者の末梢静脈から点滴投与、以後24週間のChild-Pughスコアの改善を評価する(図1)。

臨床研究「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髓細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」：局所麻酔下に患者の腸骨から少量の骨髓液を採取し、約3週間培養し間葉系細胞を増殖させた後、患者の末梢静脈から点滴投与、以後24週の安全性・有効性を評価する(図2)。

## B. 研究方法

### (1) 肝硬変症に対する専門医療機関の介入の有効性の検討

山口大学医学部附属病院(当院)及び情報提供施設(山口県内の主な肝疾患専門医療機関)で2006年1月以降に肝硬変と診断された患者(既知の肝硬変による紹介症例も含む)で収集可能な症例について、その年齢、性別、肝硬変の成因や重症度(Child-Pughスコアや血小板数等の検査所見)、併存疾患、受診経緯(受診時の症状の有無、受診・紹介の目的等)のほか、専門医療機関受診後の経過として、新規イベント(肝発癌、静脈瘤破裂、肝不全症状による入院、全死亡)およびChild-Pughスコアの推移などの臨床データを後ろ向きに収集した。また本研究開始後に新たに取得される臨床データや新規登録対象症例については前向き観察研究として収集した(図3)。

Primary end point を無イベント生存期間、Secondary end point を Child-Pugh ス

コアの変遷とし、専門医療機関受診後の臨床経過をKaplan-Meier推定法や反復測定分散分析などを用いて解析し、生存期間や病状経過に關与する因子を検討した。

また、症状出現前から専門医療機関の介入が可能であった症例を早期介入群、肝硬変に伴う症状が出現した後に介入となった症例を晚期介入群とし、両群間でその受診経緯や臨床経過の相違を明らかとし、早期介入の有効性とそれを促進するために必要な取り組みについて検討した。

本研究は前向き・後ろ向きともに観察研究であり、日常診療における既存の臨床データを収集し、介入や新たな生体試料を伴わないものである。また各情報提供施設から当科へのデータ提供においては患者氏名を匿名化するなど個人情報に十分配慮した。

(山口大学 IRB 承認 H27-092, H27-104)

### (2) 肝硬変に対する新規治療法(先進医療B及び臨床研究)希望患者背景の検討

<担当：坂井田 功、高見太郎>

当院で実施中の先進医療B及び臨床研究を希望して紹介となった患者について、(1)と同様に肝硬変の成因や年齢、重症度等の臨床データを収集し、その臨床的背景を検討した。肝硬変の成因割合や、成因別の年齢・Child-Pugh分類による重症度について、残差分析や分散分析等による検討を行った。成因間での相違や紹介時の重症度の経時的变化などの解析結果から、非代償性肝硬変患者のニーズや求められる新規治療法の開発の在り方について考察した。

### (3) 肝硬変症に対する新規治療法の安全

## 性・有効性の検討

<担当：坂井田 功、高見太郎>

肝硬変に対する新規治療法（うち先進医療 B：ABMi 療法）の適応を満たす症例について研究登録の上、治療を実施し、その有効性や安全性について検討した。

対象は、「90 日以上離れた 2 点において Child-Pugh スコアが 7 点（Child-Pugh 分類 B）以上の C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変の状態で現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例」で、全 34 例（ABMi 群 17 例、標準的治療群 17 例）であり、ABMi 群は細胞投与後（標準的治療群は登録後）24 週の Child-Pugh スコアが 1 点以上改善する割合を主要評価項目としている。

本研究は「ヒト幹細胞を用いる研究に関する指針」の承認（平成 22 年厚生労働省告示第 380 号）および平成 25 年 6 月 1 日付で先進医療 B の承認を得て実施しているが、平成 26 年 11 月 25 日に施行された「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」への移行手続きが必要となる。引き続き研究を推進するため、これら臨床研究や再生医療に関する体制整備も行った。

## C. 研究結果

### (1) 肝硬変症に対する専門医療機関の介入の有効性の検討

当院及び情報提供施設（県内の主な肝疾患専門医療機関）で研究期間中に収集・解析できた肝硬変症例 425 例（当院 261 例、情報提供施設 164 例）（観察期間の最長 10 年）を解析対象とした（表 4）。

Event free survival に関する多変量 Cox 回帰分析において「症状出現前後での受診・紹介」や実際の肝硬変の重症度「Child-Pugh スコア 7 点以上(分類 B、C)」、「受診医療機関（大学病院 vs 専門医療機関）」が有意な因子として抽出された。（表 5）

そこで症状出現前の紹介・受診を早期介入例、症状出現後の紹介・受診を晚期介入例とし、両群間で初診時以降の Event free survival を検討した結果、早期介入例では晚期介入例と比較して Hazard 比が有意に低値であった（Hazard 比 0.395, 95%信頼限界 0.277 ~ 0.563）（図 6）。

また専門医療機関介入後の変化として、初診時以降の Child-Pugh スコアの変動を反復測定分散分析にて検討した結果、早期介入例では開始時点のスコアが低く、その後の経過においても長期的に上昇なく維持されていた。一方、晚期例では初診時のスコアが高く、受診後は一時的に有意な低下を認め、約 3 年間は改善が維持されるものの、以後再び上昇に転じる傾向が示された（図 7）。

早期介入例と晚期介入例の患者背景の相違について、初診時 Child-Pugh スコアは早期介入例で有意に低値であるが、年齢に有意差は認められなかった。成因について早期介入例で HCV の割合が高いのに対し、晚期介入例ではアルコールが多く、成因に有意差を認めた。そのほか、晚期介入例では肝硬変による症状（腹水・黄疸・脳症など）の出現を契機とした受診が多いのに対し、早期介入例では肝障害の精査や抗ウイルス治療導入・適応判断、PSE（部分的脾動脈塞栓術）や B-RTO（バルーン閉塞下逆

行性経静脈的塞栓)などの専門的治療を目的とした受診・紹介が多かった(表8)。

また、受診医療機関(大学病院 vs 市中病院)による有意差も認められた。施設によって収集が可能であった症例数が異なり、選択バイアスが存在することは否めないものの、大学病院ではより早期の肝硬変症例の収集が可能であった。大学病院を受診・紹介となった症例に特徴的な事項として、これら専門的治療や先進医療・臨床研究の割合が高く、これらを受診契機とした早期介入例が多いことも示された(表9)。以上から、新規治療法の開発は、肝硬変症の診療連携を促進させ予後改善につながることが強く示唆された。

## (2) 肝硬変に対する新規治療法(先進医療 B 及び臨床研究) 希望患者背景の検討

当院では肝硬変に対する新規治療法(後述の先進医療 B および臨床研究「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の安全性に関する研究」)の実用化に向けた研究・体制整備等を進めており、肝硬変患者(とくに非代償期の Child-Pugh 分類 B, C 症例)の紹介が全国から寄せられている。これらのうち集計可能であった 2008 年 1 月から 2015 年 9 月までに診療情報提供のあった 338 例について、肝硬変の成因や重症度等の患者背景とその経時的変遷を検討した。

患者背景の検討結果を(図 10)に示す。

・紹介された肝硬変患者のうち、HCV が成因として最も多く、57%を占め、全成因と比較して女性の比率が高かった(HCV の男女比率 101 : 91 に対し、全体 206 : 132)。

・HBV では他の成因と比べて Child-Pugh 分類 A の紹介割合が高かった(HBV 48.6% に対し全体 34%)。

・アルコールを成因とするものは有意に若年(平均年齢は Alcohol 54.4 歳に対し全体 60.6 歳)かつ重症であった(Child-Pugh 分類 B または C 割合はアルコール 84.6% に対し全体で 66.1%)。

・紹介患者の経時的変化について、全体に Child-Pugh 分類 A の症例が減少し、B や C のより重症の症例の割合が増える傾向にあった。特に C 型肝硬変患者は新規抗ウイルス治療薬の登場時点(2013 年 12 月製造販売承認)を境として検討すると Child-Pugh 分類 A の症例割合が有意に減少し(40% 9.5%)、B または C 症例の割合が増加していた(60% 90.5%)(図 11)。

・紹介患者の中で、診療情報提供時点で適応の可能性がある症例は当院で精査を行った。その中には、当院の精査の結果初めて肝癌や治療の必要な静脈瘤等を指摘され、速やかに治療に至った症例があり、実に検査入院 44 例中 17 例(38.6%)にもものぼり、専門医療機関への紹介が治療導入の契機となることが確認された。

## (3) 肝硬変症に対する新規治療法の安全性・有効性の検討

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

進されている。

本研究はRandomized Control Trialであり、エントリー症例について細胞投与群と非投与群（通常治療群）の2群に無作為割り付けを行い、各群17例の計34例での検討を目標としている。研究開始後、これまでに3例の症例登録を行っており、現時点でABMi療法の実施に伴う重篤な有害事象の発現を認めていない。本臨床研究はRCTであり、投与群17例、コントロール群17例の計34例の登録を目標としており、引き続き対象症例のリクルートと適応患者の登録を進めていくこととしている。

また、ABMi療法における研究体制の整備を併せて行った。本研究は「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針（平成22年厚生労働省告示第380号）」に基づいて実施していたが、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律（平成26年11月27日施行）」へ移行するため、大阪大学第一特定認定再生医療等委員会における審査を経て厚生労働大臣に再生医療提供計画を提出し、平成27年11月17日付で承認を得た（計画番号：PB6150002）。これに引き続き、先進医療Bの変更申請を行い、平成28年3月末時点で審査中である。また、別途再生医療実用化研究事業の中で実施している臨床研究（培養自己骨髄細胞投与療法）についても同様に再生医療提供計画の認可を得て（計画番号：PB6150001）研究を進めている。このように、肝硬変に対する新規治療法の開発に資するため、国の法律事項の改訂・整備に迅速に対応し、切れ目なく臨床研究を推進しているところである。

## D. 考 察

肝硬変症は種々の成因による長期的な肝障害の終末期像と考えられており、インターフェロン治療など原疾患に対する根治的治療は困難とされ、肝庇護療法や対症療法など限られた対応となるケースが多かった。

本研究では多数の肝硬変症例の臨床データの収集と解析により、肝硬変に伴う症状が出現する前に専門医療機関が介入することで、肝硬変に伴う新規イベント発生の抑制及び長期的な病勢コントロールが可能となることが示された。一方、症状出現後に専門医療機関が介入した症例でも一定期間は肝機能の改善が認められ、晩期でも介入が有効であることが示されたが、数年後には再び増悪を認めており、その効果は早期介入症例に比べて限定的であった。

この結果から、肝硬変症患者の予後改善のためには、より早期からの専門医・専門医療機関の介入が重要であることが確認された。しかし実際には早期の症例では肝機能が代償され症状を呈さないことが多く、抗ウイルス治療などの根治的治療適応の場合を除き、患者が専門医療機関を受診する動機・機会が乏しいのが現状である。そこで、これらの患者をより早期の専門医療機関受診へと促す取り組みが必要である。

今回収集した肝硬変症例データのうち、早期介入が可能であった症例の受診経緯を検討すると、直接作用型抗ウイルス薬 direct-acting antivirals (DAAs) などの新規治療の導入あるいはその適応判断のための受診のほか、B-RTO や PSE など肝硬変症に付随する門脈圧亢進症に対する新たな専門的治療のための受診が多く認められた。



一方、晩期介入例においては自明ながら肝不全に伴う症状の出現や胃食道静脈瘤破裂を契機として受診・紹介に至った症例が大半であり、早期介入例とは明らかに受診経緯が異なっていた。

医療機関別の特徴として、当院では肝硬変症に対する新規治療法として先進医療 B 及び臨床研究を実施しており、当該治療を希望して紹介となる症例が数多く認められた。当院ではこれ以外にも後述するように多数の診療情報提供を受けており、今後の研究推進により、より多くの症例が当院を受診することで、新規治療法も含めて専門的治療介入が可能となると考えられる。

実際、これまでに先進医療 B 及び臨床研究に対しては、今回集計を行った 2008 年 1 月から 2015 年 9 月までの期間において、300 例を超える多くの診療情報提供が寄せられていた（現在も数多くの患者紹介があり、随時当科内のグループで検討を行い、適応の有無等検討しているところである）。その患者背景の検討として、経時的に Child-Pugh 分類 A の患者の割合が低下し、より重症である Child-Pugh 分類 B, C の患者の割合が増加していることが示され、特にこの変化は C 型肝硬変症について顕著であった。医学的背景を考察するに、C 型肝硬変症ではその成因である C 型肝炎ウイルスに対する新規治療法として、直接作用型抗ウイルス薬 DAAs が薬事承認・保険適用となったことが考えられる。同治療法は、肝硬変症に対しても高い有効性と安全性が示されており、代償性肝硬変まで適応となることから、該当患者が全国的に数多くその治療に移行したものと示唆される。実際

に、平成 26 年 9 月に最初の DAAs が薬事承認されて以降、追って承認となった他の DAAs とあわせ、種々の報告をふまえると現在までに 10 万人に迫る数の C 型肝炎・代償性肝硬変患者の治療が行われたと推測される。しかし、同治療は非代償性肝硬変患者における有効性と安全性が確立しておらず、適応外となる C 型肝硬変患者も全国に多数存在すると考えられている。このように、Child-Pugh 分類 A の患者の多くでウイルスの排除が可能になった一方で、当該治療の適応にない非代償性肝硬変患者において肝機能の維持・回復を図る治療法への期待はなおも強いことも確認された。

また、C 型肝炎以外でも課題は残されている。B 型肝炎は核酸アナログ製剤などでウイルス量の低下、病態安定が得られても、非代償期における根治治療は現状では困難であり、肝硬変に対する新規治療法への期待は高い。また今回の結果から、比較的肝硬変が軽度であっても、更なる治療や、専門医療機関受診へのニーズ、動機が強いことが伺われた。B 型肝炎については平成 24 年度より厚生労働科学研究「B 型肝炎創薬実用化等研究事業」が開始され、現在は日本医療研究開発機構（AMED）で実施されており、今後もその研究の推進が求められているといえる。

その他、アルコール性肝硬変症では、コンプライアンスに乏しいなどその成因の特性ゆえ、重症に至るまで紹介の機会・動機に乏しいため、アルコール依存症専門医療機関などとの連携も必要である。一方で比較的若年の非代償性肝硬変症の紹介が多く、これらの患者群における肝硬変治療のニーズの高さも示された。

このように、様々な成因に共通して、肝硬変症に対する肝線維化や肝機能の改善を目指した新規治療法への期待は高く、今後その研究の推進が求められていることが示唆された。また、このように当院における先進医療や臨床研究を目的に数多くの患者紹介が寄せられることから、これら肝硬変患者に対する新規治療法が患者紹介・専門医療機関での精査など診療連携の活性化・専門医療機関の早期介入に寄与しており、診療連携を促進する因子のひとつとなり得ると考えられた。

## **E. 結論**

肝硬変患者に対する早期からの専門医療機関の介入により、予後の改善が期待される。早期介入のための診療連携の活性化にあたり、肝硬変に対する新規治療法の存在

はその促進因子のひとつとなる。また患者の期待も高く、今後も研究開発の推進が求められる。

## **研究発表**

### **1. 論文発表**

なし

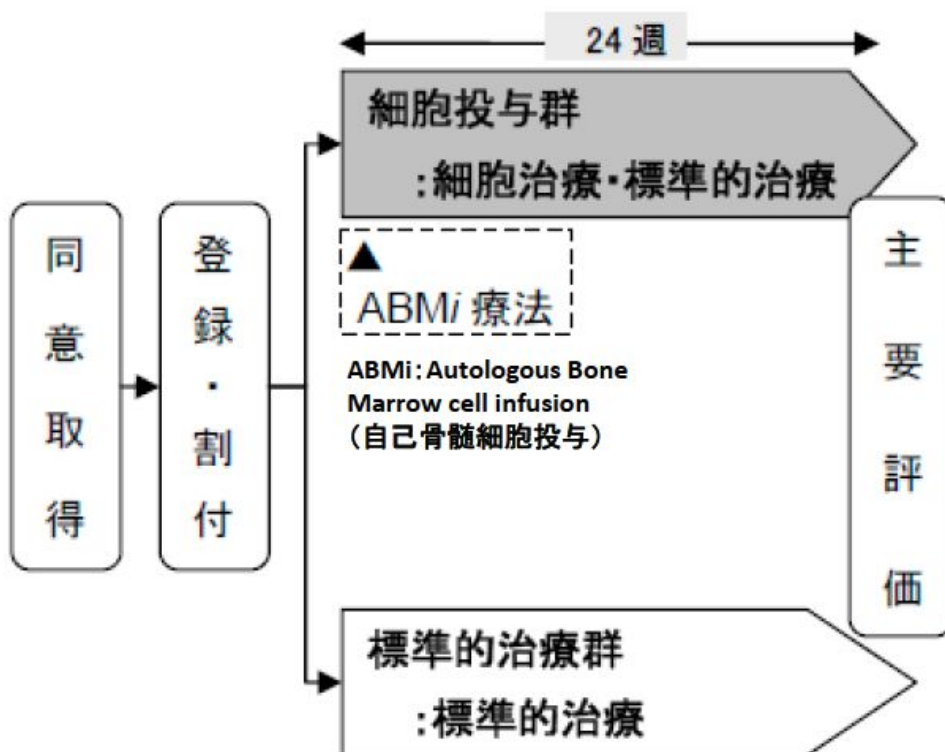
### **2. 学会発表**

・山口大学大学院医学系研究科の再生医療に関する成果報告会 平成27年12月13日  
宇部

## **H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**

1. 特許取得 2. 実用新案登録 3. その他  
なし

図1 先進医療B「C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法」の安全性と有効性に関する研究」



C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究

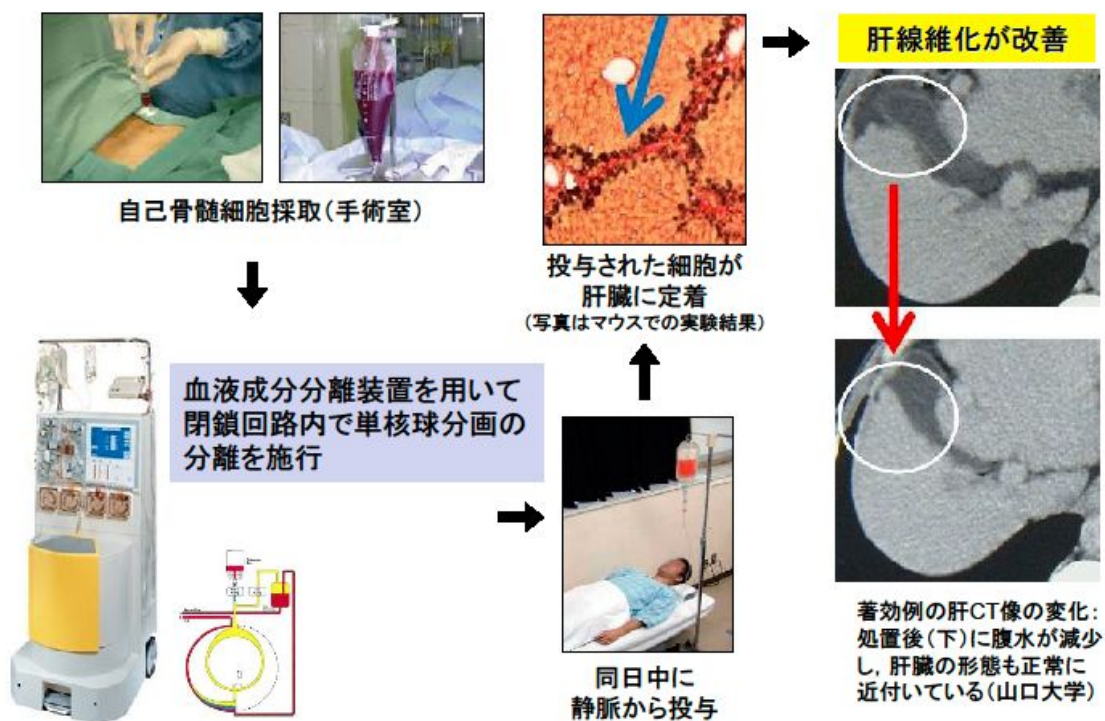
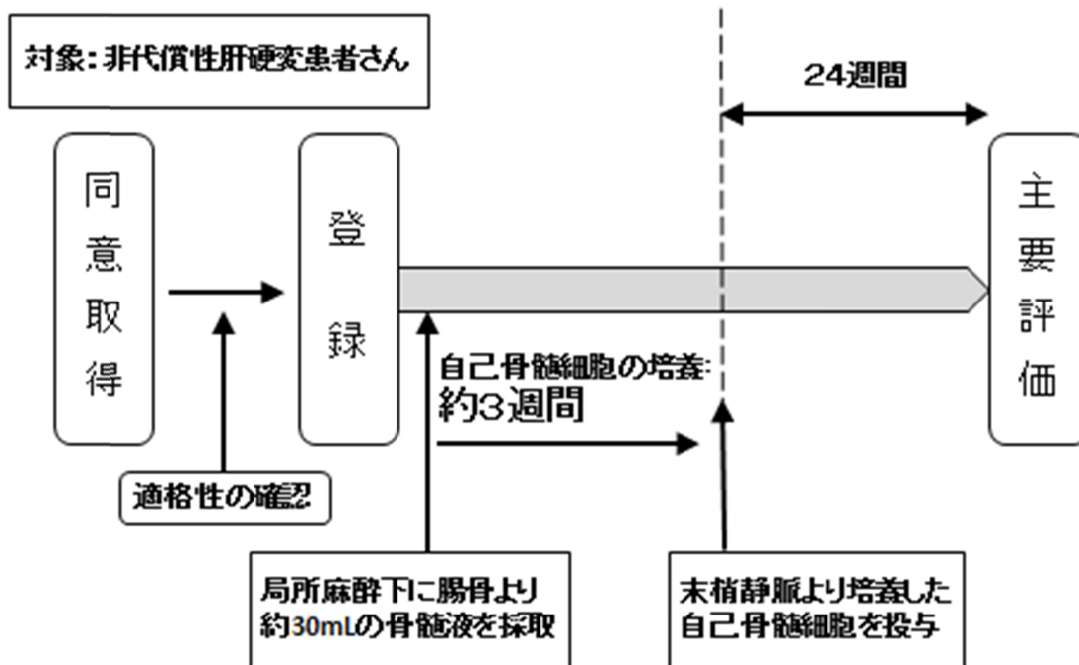


図2 臨床研究「非代償性肝硬変患者に対する培養自己骨髄細胞を用いた低侵襲肝臓再生療法の安全性に関する研究」



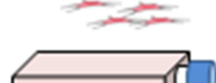
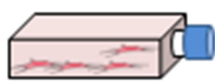
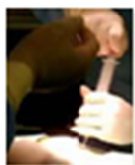
山口大学医学部附属病院 再生・細胞治療センター

## 自己骨髄液採取～細胞培養～細胞投与 治療イメージ

外来あるいは入院で  
局所麻酔下に腸骨より  
約30mL骨髄液を採取

骨髄間葉系幹細胞を  
体外で2回継代して  
約3週間程度培養

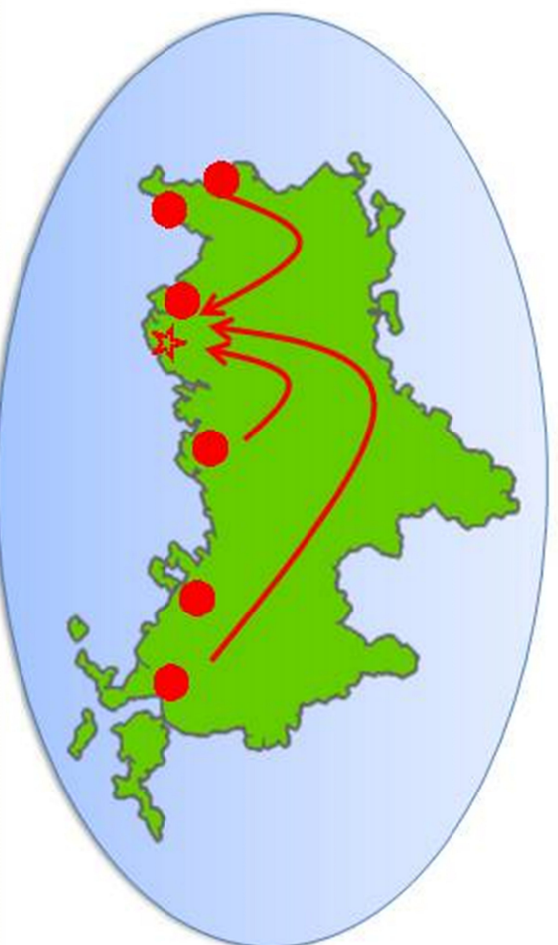
培養した細胞を  
回収し、本人の末梢  
静脈より点滴投与



品質評価・細胞規格チェック  
安全性評価

図3 肝硬変症例の臨床データ収集と解析

県下における肝疾患診療連携ネットワークを活用し、山口大学および県内の主要な肝疾患専門医療機関(情報提供施設)から肝硬変症例の臨床情報を後ろ向きに収集、解析する



○対象:2006年1月以降に各施設で肝硬変と診断された症例(紹介を含む)

○除外基準:肝硬変の診断時に肝癌の合併・既往を認める症例

○主たる調査項目

- ・生年月日(診断時年齢)、性別
- ・受診の経緯: 症状出現前の受診・紹介 / 症状出現後の受診・紹介
- ・受診の目的: 肝障害・肝硬変の精査/抗ウイルス治療導入・適応判断/静脈瘤の予防的治療/B-RTO・PSE / 消化管出血(静脈瘤破裂/先進医療・臨床研究の希望/その他の疾患での受診)
- ・肝硬変の成因 HBV/HCV/Alcohol/AIH or PBC / NASH-NAFLD / Others
- ・以後のフォローにおける連携体制 連携あり/連携なし(自科・他院のみ)
- ・診断後の新規イベント発生状況 肝発癌 静脈瘤破裂、肝不全による入院、全死亡
- ・経時的な臨床データ (初診時、1, 3, 6か月後、以後概ね6か月毎のデータ)
  - ←Primary end point
  - ←Secondary end point

表 4 肝硬変症例データの概要

総症例数		425
初診時の症状の有無	症状出現後の受診・紹介	164 (38.6%)
	症状出現前の受診・紹介	261 (61.4%)
年齢	平均値 ± 標準偏差	64.6 ± 10.7
	中央値 (最小値 ~ 最大値)	65.0 (22 ~ 85)
性別	男 / 女	192 (45.2%) / 233 (54.8%)
肝硬変の主成因	HCV	204 (48.0%)
	HBV	23 (5.4%)
	Alcohol	109 (25.6%)
	AIH or PBC	26 (6.1%)
	NASH / NAFLD	40 (9.4%)
	Others (Unknown 含む)	23 (5.4%)
Child-Pugh スコア	例数 (欠損数 : 欠損率)	393 (32 : 7.5%)
	平均値 ± 標準偏差	7.1 ± 2.0
Child-Pugh 分類	Grade A	180 (42.4%)
	B	161 (37.9%)
	C	52 (12.2%)

表 5 Event Free Survival に関する生存時間解析 (多変量 Cox 回帰分析)

Primary end point : 無イベント生存期間

(イベント : 肝発癌、胃食道静脈瘤破裂、肝不全による入院、全死亡)

	Hazard 比	95%信頼限界		
		下限	上限	
症状出現前の受診・紹介 vs 症状出現後の受診・紹介	0.596	0.378	0.940	
定期受診あり vs 定期受診なし	0.754	0.434	1.310	
定期受診なし vs 併診科と連携はないが定期受診あり	1.107	0.245	5.013	
併診科と連携 vs 併診科と連携なくフォロー	0.983	0.612	1.580	
肝硬変の成因	HCV vs Alcohol	2.091	1.272	3.437
	HBV vs Alcohol	1.224	0.466	3.221
	AIH or PBC vs Alcohol	1.128	0.467	2.723
	NASH/NAFLD vs Alcohol	2.084	1.053	4.127
	Others vs Alcohol	0.511	0.154	1.698
大学病院 vs 専門医療機関	0.526	0.341	0.809	
Child-Pugh スコア 7 以上 vs 7 未満	3.021	1.930	4.729	

図6 Primary end point (Event Free Survivalに関する生存時間)  
早期介入例と晩期介入例の比較

新規イベント: 初診時以降の肝発がん、胃食道静脈瘤破裂、肝不全による入院、全死亡

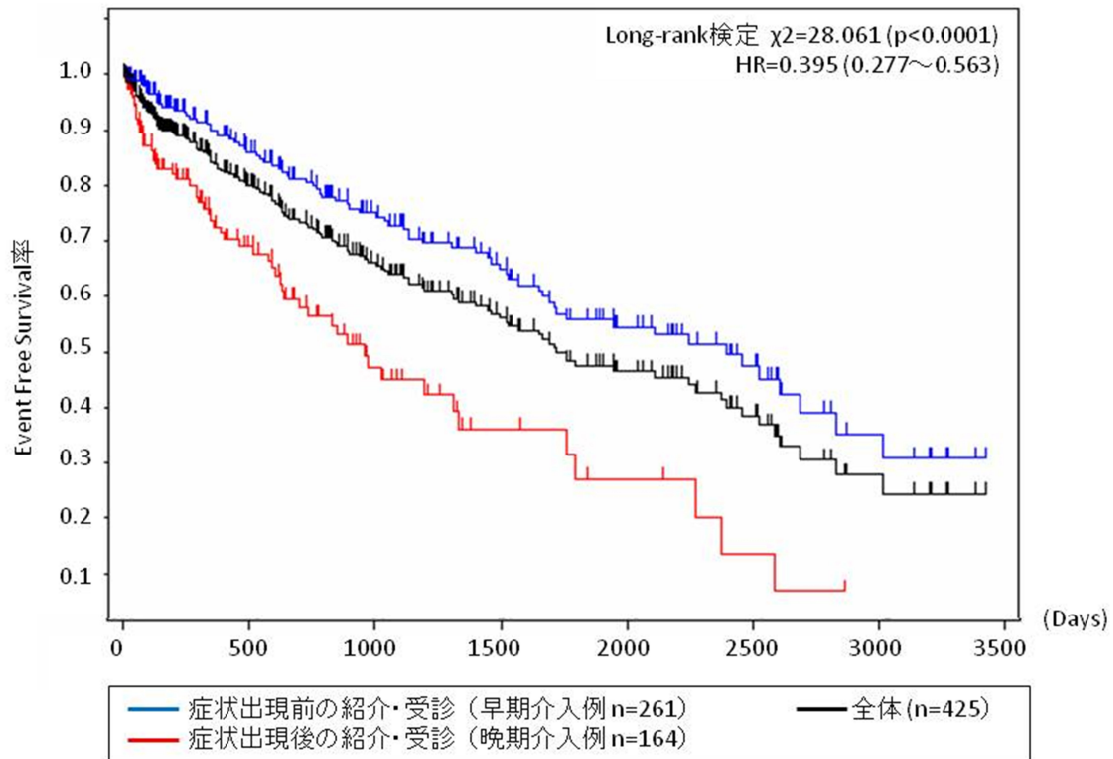


図7 Secondary end point Child-Pughスコアの経時変化  
早期介入例と晩期介入例の比較

Child-Pugh スコア実測値の反復測定分散分析

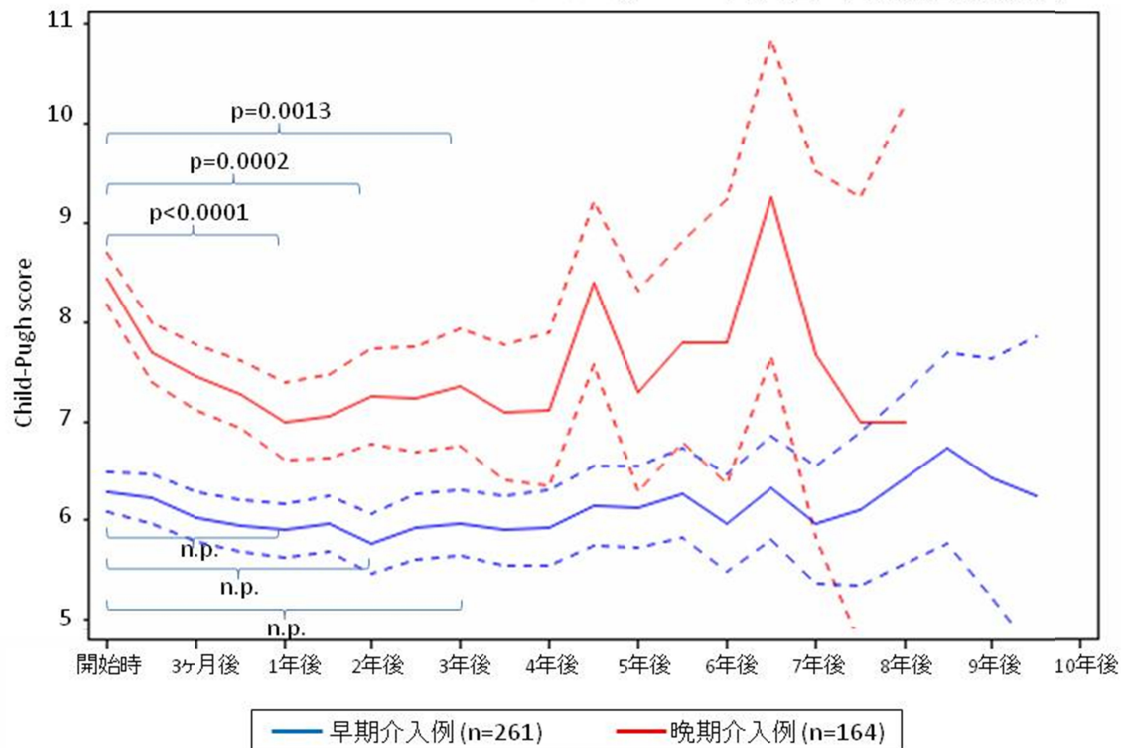


表 8 早期介入例と晚期介入例の患者背景比較

項目		早期介入例	晚期介入例	全体	p 値
症例数		261	164	425	
Child-Pugh スコア 分類	例数 (欠測例を除く) 平均値 ± 標準偏差 Grade A / B / C	239 6.3 ± 1.5 154 / 76 / 9	154 8.4 ± 2.1 26 / 85 / 43	393 7.1 ± 2.0 180 / 161 / 52	<0.0001 <0.0001
年齢	平均値 ± 標準偏差 中央値 (最小値 ~ 最大値)	65.2 ± 9.8 66.0 (34 ~ 85)	63.6 ± 12.0 64.0 (22 ~ 84)	64.6 ± 10.7 65.0 (22 ~ 85)	0.1435
性別	男 女	128 (49.0%) 133 (51.0%)	64 (39.0%) 100 (61.0%)	192 (45.2%) 233 (54.8%)	0.0434
受診・紹介の 目的	肝障害・肝硬変の精査 抗ウイルス治療導入・適応判断 静脈瘤の予防的治療 PSE・B-RTO 等の専門的 IVR 治療 消化管出血 (静脈瘤破裂) 肝不全症状 (腹水・黄疸・脳症) 先進医療・臨床研究の希望 その他の疾患での紹介・受診	129 (49.4%) 22 (8.4%) 26 (10.0%) 36 (13.8%) 0 (0.0%) 1 (0.4%) 28 (10.7%) 19 (7.3%)	36 (21.9%) 2 (1.2%) 9 (5.5%) 14 (8.5%) 27 (16.5%) 52 (31.7%) 19 (11.6%) 5 (3.0%)	165 (38.8%) 24 (5.6%) 35 (8.2%) 50 (11.8%) 27 (6.4%) 53 (12.5%) 47 (11.1%) 24 (5.6%)	<0.0001
肝硬変の 主成因	HCV HBV Alcohol AIH or PBC NASH / NAFLD Others (Unknown 含む)	150 (57.5%) 17 (6.5%) 47 (18.0%) 11 (4.2%) 23 (8.8%) 13 (4.9%)	54 (32.9%) 6 (3.7%) 62 (37.8%) 15 (9.1%) 17 (10.4%) 10 (6.1%)	204 (48.0%) 23 (5.4%) 109 (25.6%) 26 (6.1%) 40 (9.4%) 23 (5.4%)	<0.0001



表9 医療施設による肝硬変患者の受診・紹介目的の比較

受診・紹介の目的	大学病院	専門医療機関	全体	p 値
肝障害・肝硬変の精査	109 (37.5%)	56 (41.8%)	165 (38.8%)	<0.0001
抗ウイルス治療導入・適応判断	9 (3.1%)	15 (11.2%)	24 (5.6%)	
静脈瘤の予防的治療	29 (10.0%)	6 (4.5%)	35 (8.2%)	
PSE・B-RTO 等の専門的 IVR 治療	50 (17.2%)	0 (0.0%)	50 (11.8%)	
消化管出血 (静脈瘤破裂)	19 (6.5%)	8 (6.0%)	27 (6.4%)	
肝不全症状 (腹水・黄疸・脳症)	22 (7.6%)	31 (23.1%)	53 (12.5%)	
先進医療・臨床研究の希望	47 (16.2%)	0 (0.0%)	47 (11.1%)	
その他の疾患での紹介・受診	6 (2.1%)	18 (13.4%)	24 (5.6%)	

図10 先進医療・臨床研究目的の紹介肝硬変症例の背景

(2006年1月～2015年9月 338症例)

※p<0.05, ※※p<0.01

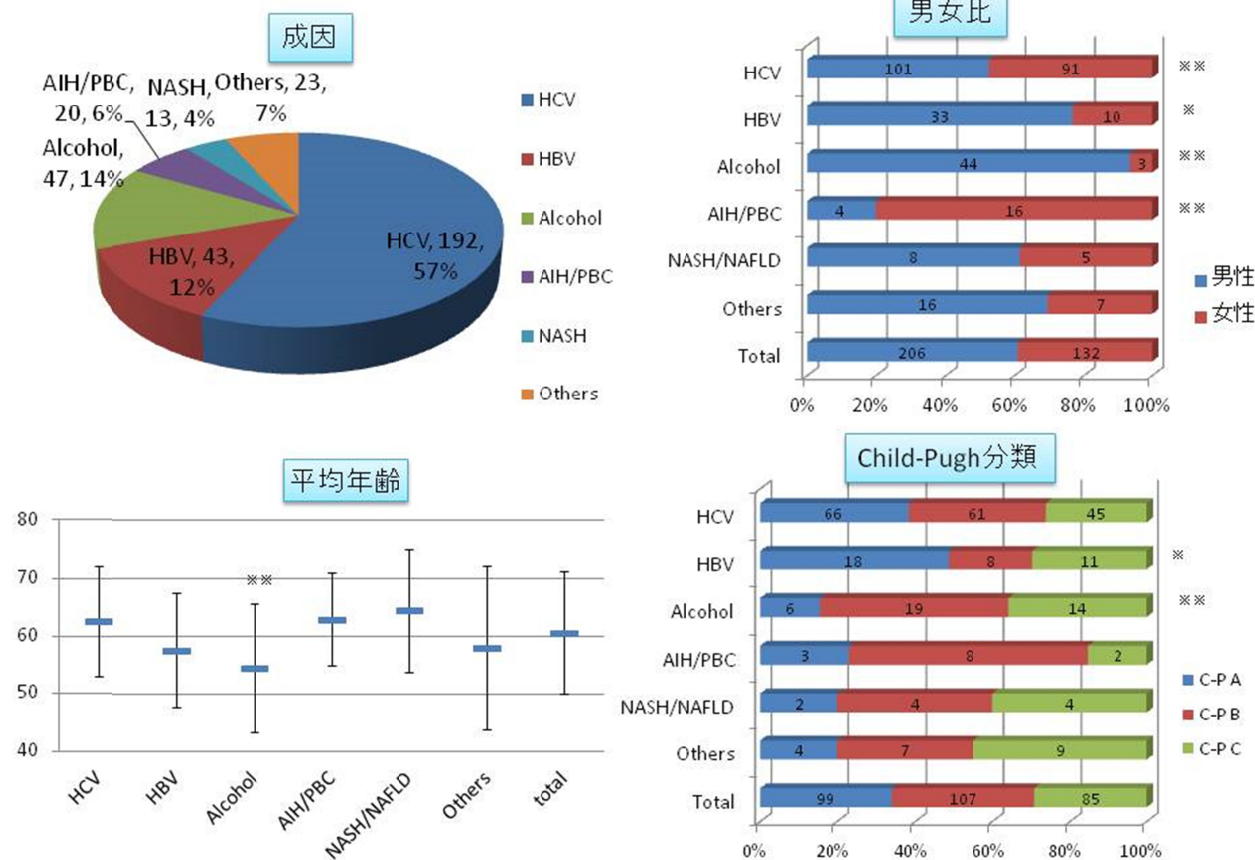
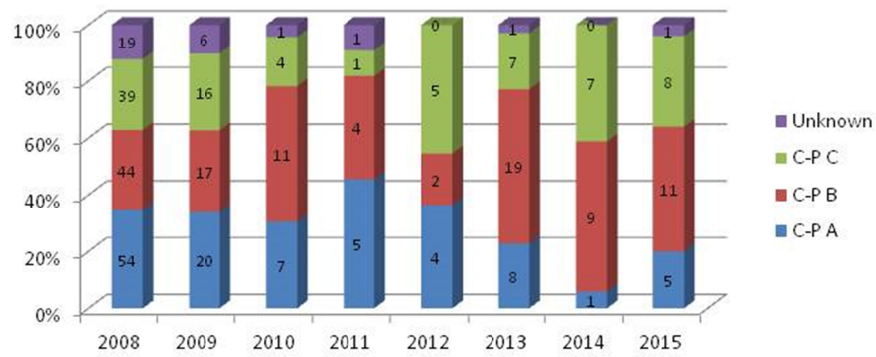
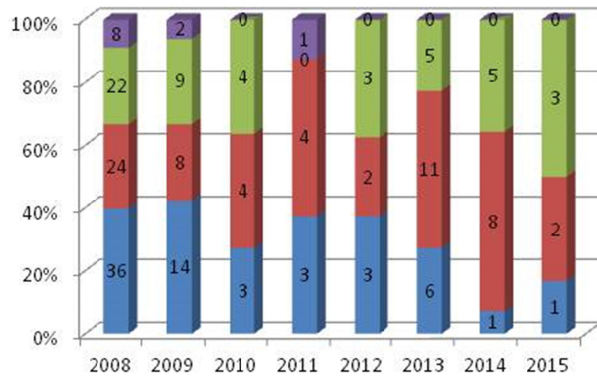


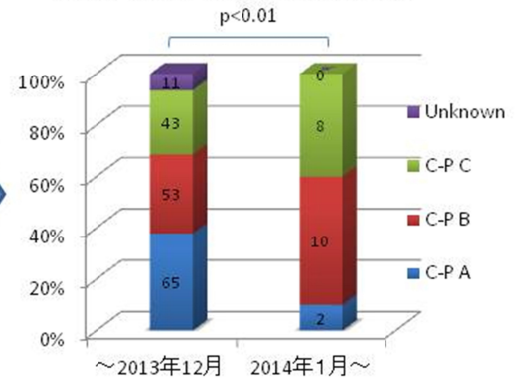
図11 先進医療・臨床研究目的の紹介肝硬変症例の重症度(Child-Pugh grade)動向



※ C型肝硬変の紹介症例の重症度動向



※2013年末:新規抗ウイルス治療薬 (DAA)内服のみによる治療法)薬事承認



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
日高 勲 坂井田 功		泉 孝英	今日の診療のために ガイドライン 外来診療 2016	日経メデ ィカル開 発	日本	2016	143-153

### 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
Matsumoto T, Takami T, Sakaida I.	Cell transplantation as a non-invasive strategy for treating liver fibrosis.	Expert Rev Gastroentero l Hepatol.	10(5)	639-48	2016