

厚生労働行政推進調査事業費補助金

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28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29(2017)年3月

目 次

・ 総括研究報告

- 1 . 八橋 弘
肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究
..... 1

・ 分担研究報告

- 1 . 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 25
- 2 . 古田 清
当院の**DAA**s治療 - 治療後急速に進行した肝細胞癌の**1**例 - 33
- 3 . 中牟田 誠
慢性**C**型肝炎に対する**Ombitasvir + Paritaprevir / Ritonavir**併用療法の治療
効果 41
- 4 . 三田 英治
Genotype 1型の**C**型慢性肝疾患に対する**Sofosbuvir/Ledipasvir**併用療法時の
心機能評価 44
- 5 . 高野 弘嗣
C型慢性肝疾患に対する**DAA**療法**SVR**後の肝発癌の臨床的検討 48
- 6 . 脇岡 泰三
大阪南医療センターにおける**IFN-free DAA**sによる**C**型慢性肝炎治療
(附) **SOF/LDV**終了時**HCVRNA**陽性にもかかわらず**SVR24**を達成できた一例
..... 52
- 7 . 室 豊吉
当院で**RFA**を施行した症例の血小板数についての検討 59
- 8 . 小松 達司
当院の**C**型慢性肝疾患に対する**DAA**療法の治療成績 61
- 9 . 正木 尚彦
相談員研修会事前レポートから検証する研修会参加者の課題について
~ 質的及び計量テキスト分析より..... 65
- 10 . 太田 肇
原発性胆汁性胆管炎診断時における血清**M2BPGi**測定の有用性 69
- 11 . 佐藤 丈顕
当院における**IFN-free DAA**治療後の肝発癌の検討 72

1 2 . 勝島 慎二	
慢性C型肝炎IFNフリー治療群とIFNベース治療群の抗ウイルス療法開始早期 における肝発癌率の比較	75
1 3 . 島田 昌明	
Transient elastography を用いたB型慢性肝疾患患者におけるエンテカビル 治療後の肝発癌に関する研究	78
1 4 . 杉 和洋	
C型肝炎慢性肝疾患におけるDAA治療の現状および肝発癌の実態に関する検討	81
1 5 . 二上 敏樹	
抗ミトコンドリア抗体陰性の原発性胆汁性胆管炎症例に関する検討	85
1 6 . 吉澤 要	
C型肝炎撲滅にむけた地域連携と相談支援の取り組み	91
1 7 . 中尾 一彦	
肝癌に対する定位放射線治療についての検討	94
1 8 . 矢野 博久	
C型肝炎ウイルス排除後に肝細胞癌を発症した症例の病理学的特徴	100
研究成果の刊行に関する一覧表	103

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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28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

平成27年度に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、研究協力施設において実際の運用をおこないながら、システムの改良を重ねた。

2016年12月15日までに1,661件の登録をおこなった。相談対応の回答事例は207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。

2. C型慢性肝炎、肝硬変に対するDAAs治療の評価

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 407例（76.8%）、non-SVR 111例（20.9%）、その他（死亡、転院、未受診）は12例（2.3%）であった。

アスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療導入症例の治療効果判定は、1,063例の登録症例中、SVR 951例（89.5%）、non-SVR 90例（8.5%）その他（死亡、転院、未受診）22例（2.1%）であった。

ソフォスブビル/リバビリン併用内服2剤治療導入症例の治療効果判定は、907例の登録症例中、SVR12判定可能な854例のうち、SVR 819例（95.9%）、non-SVR 35例（4.1%）、肝癌既往の有無別のSVR12は、既往有りは88.4%、無しは96.6%であった。

ハーボニー（ソフォスブビル/レディパスビル合剤）治療導入症例の治療効果判定は、1,927例の登録症例中、SVR12判定可能な1,591例のうち、SVR 1,580例（99.3%）、non-SVR 11例（0.7%）、肝硬変の有無別のSVR12は、肝硬変有りは97.7%、無しは99.6%であった。

3. DAAs治療導入症例の高LDL血症

SVR後の問題点としてPost SVR syndrome（高LDL血症、HBVの再活性化、発癌）という概念を提起した。DAAs治療中の高LDL血症にはDAAsの種類とHCVコア蛋白量の変化が関係すること（PlosOne2016）、SVR後の発癌予測にM2BPGiが有用であること、（PlosOne2015）を報告した。

研究分担者

古田 清 まつもと医療センター松本病院
統括診療部長

中牟田誠 九州医療センター
肝臓センター部長

三田英治 大阪医療センター
統括診療部長

高野弘嗣 呉医療センター
内科系診療部長

肱岡泰三 大阪南医療センター
副院長

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病院
臨床検査室医長

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
消化器内科科長/診療部長

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
院長

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

上司裕史 東京病院 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
消化器内科医長

菊池真大 東京医療センター
消化器内科医師

香田正晴 米子医療センター
消化器内科医長

酒井浩徳 別府医療センター 院長

藤田富士雄 渋川医療センター 副院長

苗代典昭 東広島医療センター
消化器内科医師

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。

各施設での倫理委員会承認後、本システムを実際に用いて患者相談、支援をおこないながら、本システムを評価するとともに、更なる改良をおこなう。

C型肝炎の新規抗ウイルス治療法(シメプレビル3剤併用治療、アスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療、フォスブビル/リバビリン併用内服2剤治療、ハーボニー(ソフォスブビル/レディパスビル合剤)治療)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。同意が得られない場合には、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。

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、相談内容の記録・検索・編集することができ、利用者内で意見交換もできる(図4)。

相談対応者は、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5)。

相談対応者は、相談対応の模範事例が参照できる(図6)。

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定できる(図7)。

各施設での倫理委員会承認後、研究協力施設において実際の運用をおこないながら、システムの改良を重ねた。上記の機能を利用して、1,661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207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

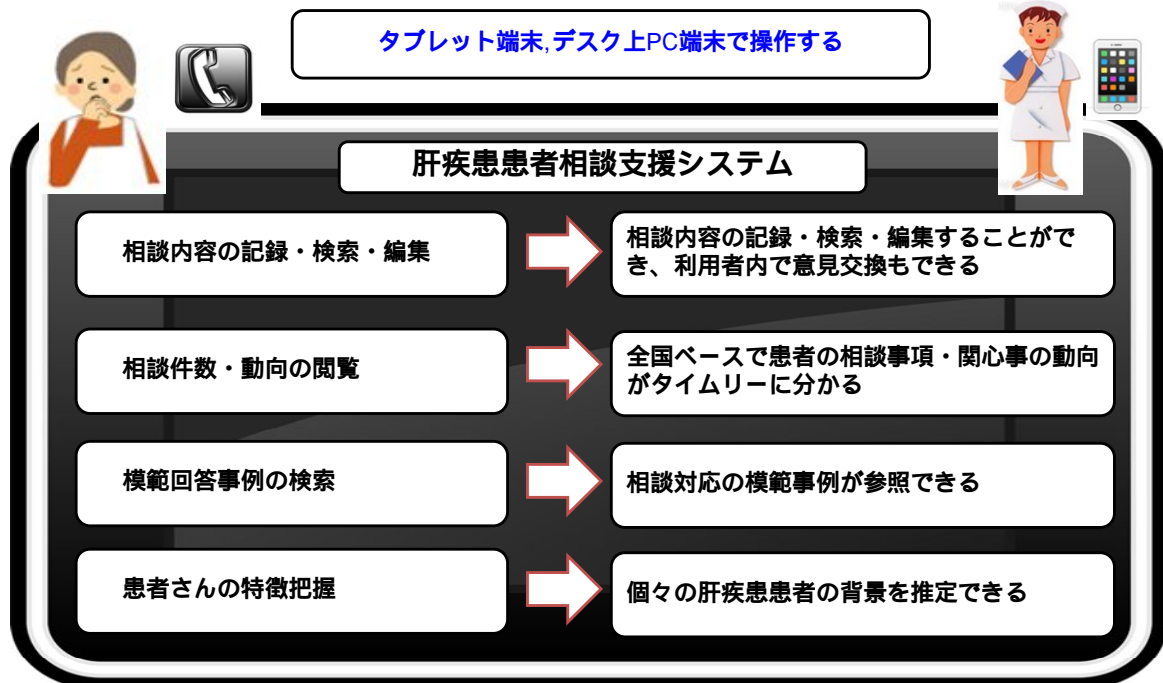


図1. 肝疾患患者相談支援システムの概要

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。

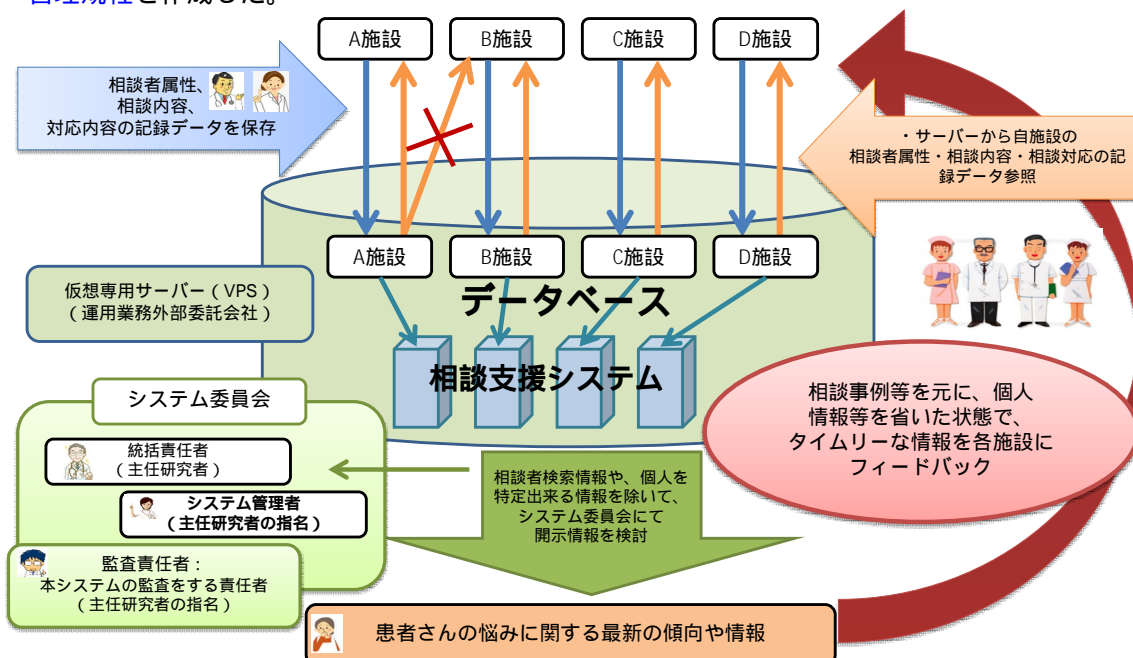


図2. 肝疾患患者相談支援システムの運用管理



本日までの全国総登録件数： 1071 件 （自施設： 28 件）

ユーザー情報編集



- 相談内容の記録・検索・編集
- 相談件数・動向の閲覧
- 模範回答事例の検索
- 患者さんの特徴把握

リンク集

- 肝炎情報センター
- ウイルス検査 (厚生労働省)
- 医療費助成制度 (厚生労働省)
- 肝臓専門医一覧 (日本肝臓学会)
- 各種ガイドライン
- 各施設外部HPリンク
- 講演記録資料

- 相談対応者の広場
- システム管理者への伝言
- 当システム運用管理規程

【NEWS】

2016年09月02日 TOP画面の相談件数表示に自施設の登録相談件数を追加しました。また、相談記録入力項目内に「所要時間（相談に要した時間）」、相談内容の分類の項目内に「SVR」を追加しました。是非、ご利用下さい。模範回答事例のエントリーも宜しくお願い致します。

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・検索・編集をすることができる

相談記録 (新規)

1: 相談内容の記録・検索・編集

2: 相談内容の分類

3: 相談内容の記録・検索・編集

4: 相談内容に対する助言・対応

図4. 相談内容の記録・検索・編集

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

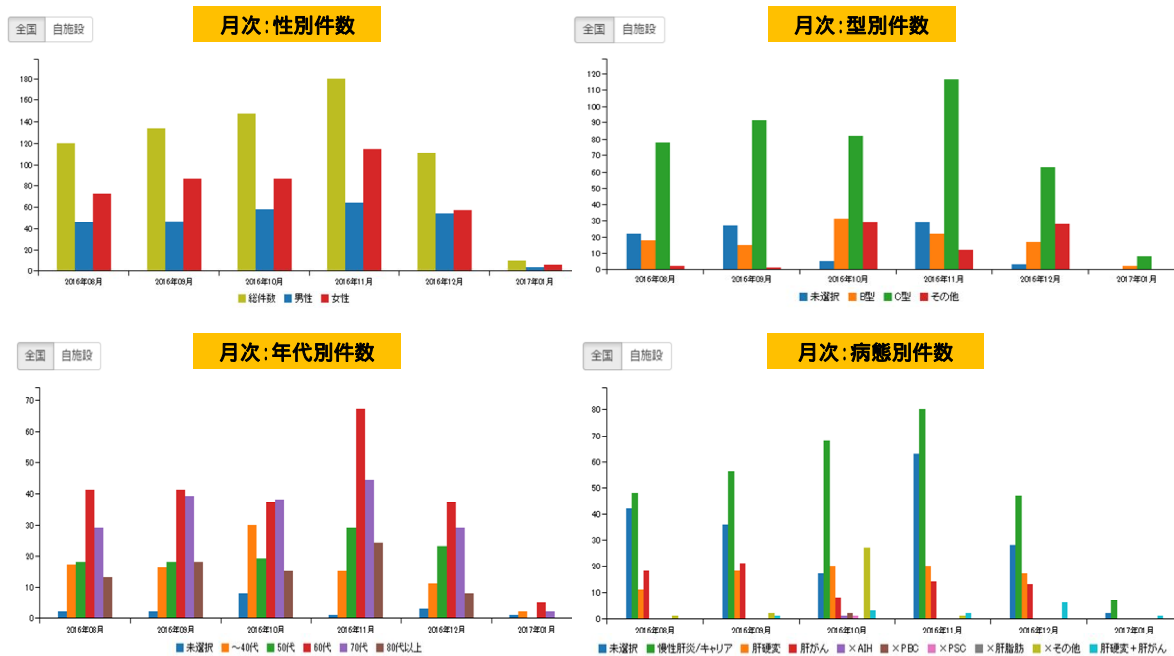


図5. 全国ベースでの患者の相談事項・関心事の動向

相談対応の模範事例207件が参照できる

The screenshot shows a Q&A platform interface with several callouts explaining the process:

- Top Callout:** 推奨登録した相談事例は下記のように表示されコアメンバーの審査が始まると「審査中」が表示される。(Recommended registered consultation cases are displayed as follows, and when the review of core members begins, '審査中' is displayed.)
- Bottom Callout:** コアメンバー全員が「採用」と評価した場合に、システム管理者が模範回答事例に登録処理を完了すると「登録済み」と表示される。(When all core members evaluate as '採用', the system administrator completes the registration process for the model answer case, and it is displayed as '登録済み').

The interface shows a question: 「C型肝炎、専門医のいる病院でハーブニー治療が終了し終了しSVRと言われたが、コレステロール、LDLが高くなった。治療前は正常範囲だった。かかりつけ医でコレステロール、LDLが高いことから、コレステロールという薬を処方され僕は正常になったが、今後も続ける必要があるのか。通院現代で(医者に出すわけを主観み続けてはいいかな)にコレステロールがでない」と。 The answer is: 「レスタールを服用することでコレステロール、LDLの検査値が正常になったと思われます。中止の痛かどうかはわかりません。コレステロールは、通院日では現役患者が自ら服用している薬、手放せない薬として紹介されています。CPK上昇の頻度は0.1-1.3%と報告されています。」

The status of the answer is shown as 「審査中」 (Under review) and 「登録済み」 (Registered).

At the bottom, there is a button that says 「いいね!」 (Like!) with a count of 1.

* 模範回答が参考になった・・・勉強になった・・・等の時に「いいね!」

図6. 相談対応の模範事例

個々の肝疾患患者の背景を推定できる

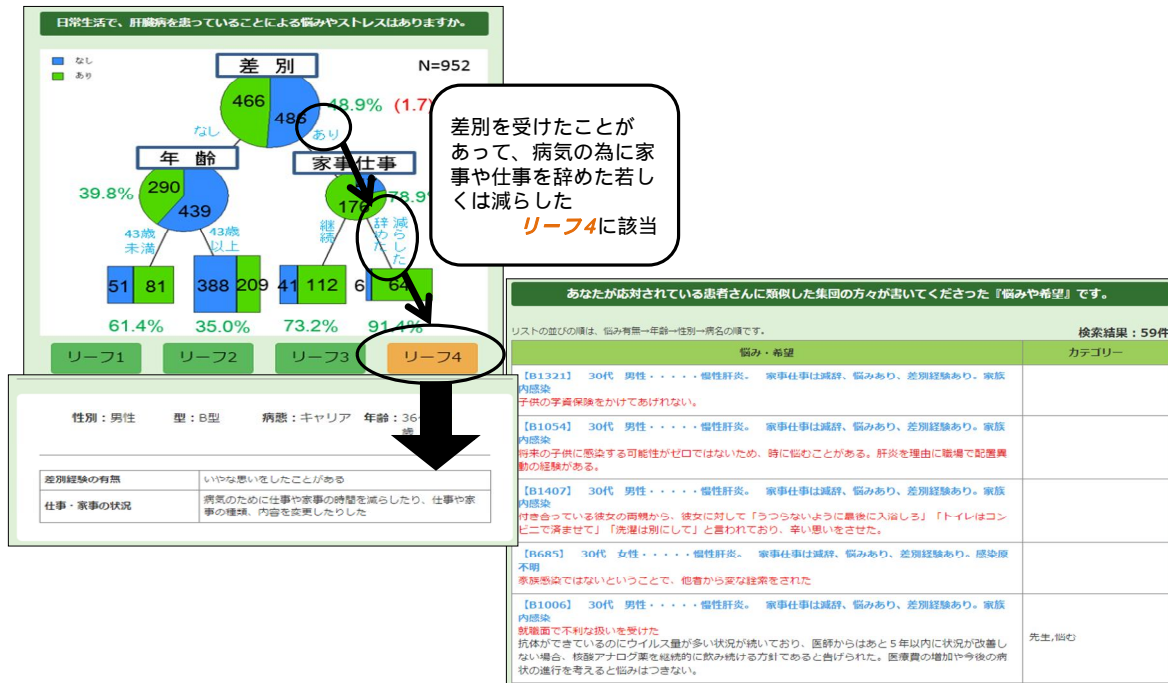


図7. 個々の肝疾患患者の背景

また、実際の運用をおこなった研究協力施設からは、肝疾患相談支援システムについて

様々な意見や要望、感想が寄せられたので、以下に示す。

相談内容の記録・検索・編集メニューについて
非常に入力しやすい。特に「？」マークで「何を入力するのか」の説明があるのでよい。 しいて言えば、項目に「当院の患者か当院以外の患者」かひと目でわかる項目があるとよい。また、相談者の連絡先の「？」マークの説明の中に「患者IDを入力」と入れた方がいいと思う。当院では当院の患者の場合は患者IDを入れている。
チェック方式で選択が出来るので、時間を取られずに入力をする事が出来ます。自施設の端末にも記録をする必要があるので、入力が楽に出来る事は助かります。
簡単に入力できるようになっているため、特に問題はありません。
検索しやすくなり使用しやすくなりました。一度で終了しない相談（退院支援等）はまとめて記載しましたが、他の方はどのように使用していますでしょうか。本来は複数回患者・家族や関係機関と面接や調整等をおこないます。
他の入力システムと比較しても入力しやすい。入力項目が多く、相談内容を把握できる範囲を超えているので空欄が多くなる。
記録に関してはチェック方式で記入が見やすく良かったです。 ただ、通常の業務記録と併せて記載をする必要があり、業務負担増加になったと感じております。
おおむね使いやすいと思います。
患者さんの満足度、QOLについての評価が難しい。
相談記録検索の、日付部分の入力がプルダウンメニューになると便利かと思います。“再相談”が、同じ人からの二回目以降の相談を示すのか、同じ人からの同内容の再相談を表すのか、少しわかりにくいと思いました。
再相談の記録 前回名前など聞いていればすぐに検索可能で相談履歴が確認できるので非常に便利。 しかし、名前がないと個人を特定しにくく検索に時間がかかり、相談時間内に検索できないこともある。
現在のところは、特に現行のメニューで問題ないかと思います。細かいことにはなりますが、患者さん満足度（感謝の言葉）・患者さんQOLの項目では、評価が難しいように思います。これらの項目を確認・集計することで、何に生かされているのか？システムを共有する上での利点を知りたいように思います。
以前に比べて入力しやすくなったと思います。但し、セキュリティ上から個人情報に関わる相談者検索情報や連絡先を入力することに不安があります。相談者識別されないようにすると、その相談者の前回の相談内容の検索がしづらくなり、意味が乏しくなってしまう。万が一情報漏えいした際の責任所在はどうなるのでしょうか？

相談件数・動向の閲覧メニューについて
相談数を一瞬で把握できるのはすばらしい。 可能であれば、自院で入力したデータをCSVで出力できるようになれば、各病院で分析したいデータを分析できるように思う。
当院からの件数は、多くはないが、集計を行う際には、使いやすいと思います。振り返しを行う事が出来ます。 月別、年間などの機能がついており、便利であると同時に、全国的なものもわかるので、動向がつかみやすいと思いました。
全国と自施設を比較することもでき、とても見やすいです。
わかりやすいです。
他施設、自施設と比べることができ見やすい。
病院毎の件数を知ることができれば、対抗意識を燃やすと思いますので、登録件数が伸びる気がします。
わかりやすいと思います。
件数がグラフと同時に確認できるので、行政への報告書など対応もスムーズにできる。 全国と児施設との比較が一目瞭然なのでスタッフのモチベーションが上がる。動向の閲覧というのは何を指しますか？
自施設の相談件数と全国の相談件数が月次、週次で見比べることが可能なので便利だと思う。週次総件数は必要？
件数、動向など大変見やすく、活用しやすいです。

模範回答事例の検索メニューについて
事例が増えれば増えるほど、問答集が充実することになるのでよいと思う。まとめる方が大変だと思うのでいつまでそれを続けるかになるのでしょうか。あと、実際の事例を読んでも、やはり薬剤等専門の答えについては対応時利用することは難しい。
検索についても、回答に困ったとき調べることが出来るし、気になることがあったら、確認をする事も出来るので、役立つ機能であると思っています。
特に問題ありません。
内容を読むと参考になるが、なかなか見る機会がない。相談対応する時に検索しない。
SW：『医療費』・『退院転院』の項目は検索をさせていただきましたが、模範解答が出てきませんでした。 『退院転院』など疾患を持つ患者さんの全ケースデータ入力をするのには大変だから入力しきれていないのか、いろいろ可能性は思いつきますがどこまでの項目を入力するべきか検討が必要と感じました。
おおむね問題ないと思います。相談内容のC型肝炎のところアピイが2個あるのですが、使い方が良く分かりませんでした。 使い分けを明確に表示していただければと思います。
メニューは使いやすいと思います。ただ、対応は患者さんごとに違いますが、制度も都道府県ごとに違うので、模範回答を参考にすることは多くありません。模範回答で確認してから患者さんに対応する、という時間的余裕もあまりありません。訴訟や患者会など、当地域だけではない情報を収集する際に利用することが多いです。
読んで参考になるが実際の相談の現場では活用が困難
都道府県、地域ごとに検索できるようになれば、事例は非常に参考になる。
検索が簡単に活用しやすいです。

患者さんの特徴把握メニューについて
あると便利だと思うが実際利用することはほとんどない状況。このような相談を受ける時に、このような患者さんの特徴把握をしておいた方がいいと通知してもよいと思う。
「ツリー選択メニュー」の『診断・治療・副作用』を選択すると、長崎医療センターさんの外来診療予定表が開くようですが。
ツール選択メニューで「診断・治療・副作用」を選択すると、長崎医療センターのホームページにリンクしている。
少し使い方がわかりにくい印象です。もう少し、画面に使い方の説明が欲しい気がしました。 また、ツリー選択メニューの「診断・治療・副作用」をクリックすると、長崎医療センターのHPに飛んでしまうのですが、これはバグでしょうか。
どんなときに利用するかのイメージがありません。
診断・治療・副作用メニューを選択すると長崎医療センターの外来診療予定表につながってしまいました。
活用方法がよくわからない
実際に患者様の方々がどのようなことを不安に感じているかや感謝されているのか等が検索して閲覧することができるので大変勉強になります。
このメニューを活用する場面があまりありません。

-1 その他、システム全体についてご自由にご記入下さい。
<p>肝疾患患者相談支援システムは非常に工夫されておりすばらしいシステムだと感じている。根本的にはそのように考えておるうえでの感想。相談部門では様々な相談に応じており、肝疾患患者にも多く対応はしているがこのシステムでデフォルトで設定されている(診断・治療・療養)相談内容の分類は使う(使える)機会が少なく感じている。当院は510床の病院で肝疾患患者も決して少なくない状況での感想となるが、おそらく大半の病院が同じような感想になるかと思う。そのため、このシステムの対象は(一般診療病院というより)肝疾患診療連携拠点病院に特化しているものと解釈している。</p>
<p>全国的にも統一された形で統計を取る事はなかなか難しいが、このようなシステムが運用されていくことは、ソーシャルワーカーとしても、助かります。又、自分が知らない知識も勉強する事が出来ます。</p>
<p>ほとんどが医療費助成制度に関する相談になるので、あまり検索メニューを利用することが少ないのですが、治療内容について質問があった際など参考にさせて頂いています。現在10個のユーザーIDを頂いております。相談員としてMSWにユーザーIDを割り当てていますが、もし相談員が増えた場合、ユーザーIDを増やして頂くことは可能でしょうか？</p>
<p>MSWと直接相談してというケースは少なかったです。相談システムというよりは肝疾患の患者さん・家族の相談体制を院内でシステム化していく必要がありますが、マンパワーも現実問題としてあります。医師以外の相談担当者のグループワークをぜひ開催してほしい。</p>
<p>「いいね」については、共感している方が多いというのが分かるので、良いシステムだと思いました。患者さんからの相談を受けている最中に、記録の同意を口頭でもらうのを忘れてしまうことがあるのですが、やはりこれは必須なのでしょうが。</p>
<p>相談記録は別に電子カルテに入力しており、データベースも別にあるため、肝疾患相談支援システムにも入力するというのは負担が大きいです。</p>
<p>これまでどおり一度記録を手書きしてからさらに入力という手間はあるが、行政、メディアに対し患者の相談実態を周知したり、その後の電話相談に生かしたり、過去の相談記録をデータとして活用するという観点から私たちの相談事業にとって非常に有益です！もっともっと活用していきたいと思えます。</p>

-2 その他、システム全体についてご自由にご記入下さい。
<p>『模範回答の推薦システムや、新たに「あなたならどう答えますか?」という、Dr間等で思わず答えに詰まる様な難しい質問などに困った時、他施設の先生方へシステムを通じて相談できる機能』につきましては大変ありがたく感じております。</p>
<p>今後、全国の肝疾患診療連携拠点病院での運用を考えている場合、それぞれの肝疾患相談支援センターでは、おそらく院内の業績報告が毎月あると思います。このシステムでは、入力が難しい部分、例えば：院外での行事、院内での行事、その他イベントなども集計しているため、別々での集計や入力を行わないといけないため、二重の負担が考えられる。</p>
<p>システム全体としては見やすく、使いやすく、分かりやすくなっており、利用しやすいと思います。但し、実際の臨床の場でシステムを運用しながら、有益に活用できるかという現実的には難しいかもしれません。相談員が扱う相談は疾患も内容も多岐に渡っており、疾患毎に別々のシステムを扱うことは事務作業の増大を招き、より非効率になってしまうからです。したがって個別の相談を入力して活用するというよりは、模範解答事例などを拝見して相談の参考にさせていただくことのほうが実際の臨床では活用できるかと思えます。</p>

2 . C型慢性肝炎、肝硬変に対するDAAs治療の評価

2-1. シメプレビル3剤併用治療

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530例を対象に解析をおこなった。

男女比、年齢分布および導入月分布を図8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、SVR24：407例(76.8%)、non-SVR24：111例(20.9%)、その他(死亡、転院、未受診等)：12例(2.3%)であった。その他を除外した503例の解析では、SVR24：78.6%、non-SVR24：21.4%であった(図8)。

2-2. アスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療

2014年9月から2015年8月の期間、C型慢性肝炎、肝硬変に対してアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療を導入した1,063例を対象に解析をおこなった。

男女比、年齢分布および導入月分布を図9に示す。男女比は男性421人(39.6%)、女性642人(60.4%)であった。年齢分布は39歳以下12人(1.1%)、40代35人(3.3%)、50代129人(12.1%)、60代307人(28.9%)、70代459人(43.2%)、80歳以上121人(11.4%)であった。導入月分布は2015年1月が最も多く138人であった。

24週目における効果判定結果は、SVR24:951例(89.5%)、non-SVR24:90例(8.5%)、その他(死亡、転院、未受診等):22例(2.1%)であった。その他を除外した1,041例の解析では、SVR24:91.4%、non-SVR24:8.6%であった(図9)。

2-3. ソフォスブビル/リバビリン併用内服2剤治療

2015年5月から2016年4月の期間、C型慢性肝炎、肝硬変に対してソフォスブビル/リバビリン併用内服2剤治療を導入した907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854例であった。

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450人(49.6%)、女性457人(50.4%)であった。年齢分布は39歳以下55人(6.1%)、40代92人(10.1%)、50代174人(19.2%)、60代267人(29.4%)、70代241人(26.6%)、80歳以上78人(8.6%)であった。導入月分布は2015年8月が最も多く156人であった。

12週目における効果判定結果は、SVR12:819例(90.3%)、non-SVR12:35例(3.9%)、その他(死亡、転院、未受診、未判定等):53例(5.8%)であった。その他を除外した854例の解析では、SVR12:95.9%、non-SVR12:4.1%であった(図10)。

2-4. ハーボニー(ソフォスブビル/レディパスビル合剤)治療

2015年8月から2016年8月の期間、C型慢性肝炎、肝硬変に対してハーボニー(ソフォスブビル/レディパスビル合剤)治療を導入した1,927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1,591例であった。

男女比、年齢分布および導入月分布を図11に示す。男女比は男性787人(40.8%)、女性1,140人(59.2%)であった。年齢分布は39歳以下51人(2.6%)、40代113人(5.9%)、50代287人(14.9%)、60代546人(28.3%)、70代731人(37.9%)、80歳以上199人(10.3%)であった。導入月分布は2015年11月が最も多く276人であった。

12週目における効果判定結果は、SVR12:1,580例(82.0%)、non-SVR12:11例(0.6%)、その他(死亡、転院、未受診、未判定等):336例(17.4%)であった。その他を除外した例の解析では、SVR12:99.3%、non-SVR12:0.7%であった(図11)。

上記のDAA 4療法治療導入症例の男女比、年齢分布および効果判定結果をまとめたものを図12に示す。

・研究分担者

研究分担者(古田 清、中牟田誠、三田英治、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) 2016年12月集計

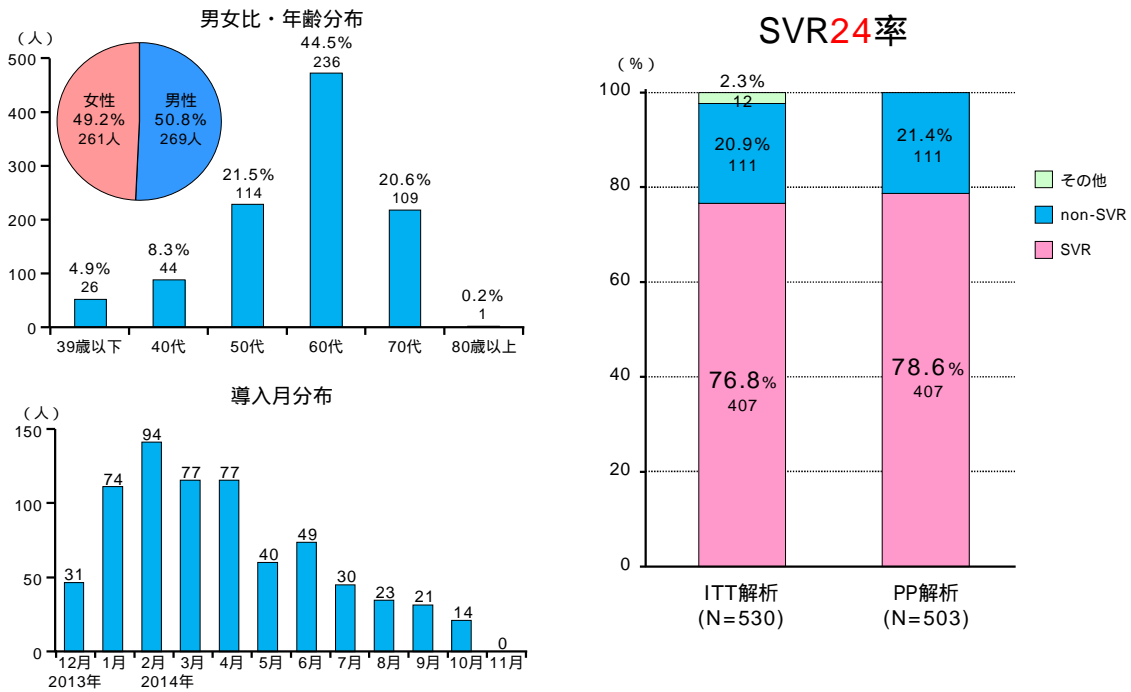


図8. シメプレビル療法導入症例の男女比、年齢分布、導入月分布およびSVR率

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=1,063) 2016年12月集計

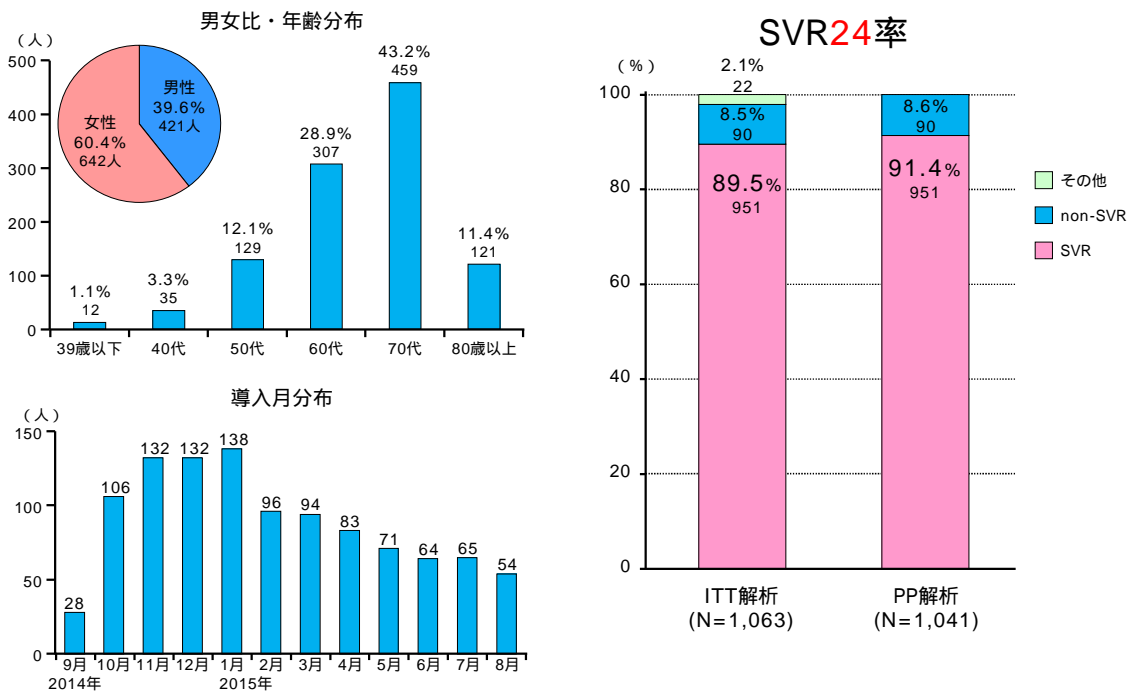


図9. アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法導入症例の男女比、年齢分布、導入月分布およびSVR率

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析(3)

ソホスブビル/リバビリン併用療法 (N=907) 2016年12月集計

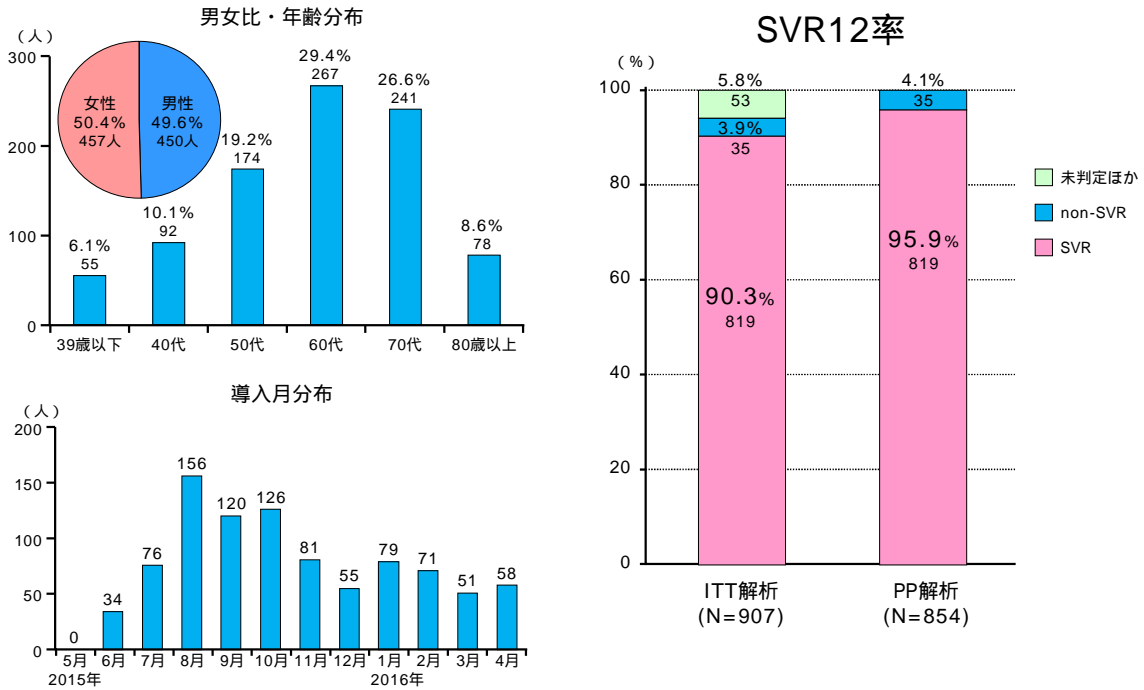


図10. ソホスブビル/リバビリン併用療法導入症例の男女比、年齢分布、導入月分布およびSVR率

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析(4)

ハーボニー療法 (N=1,927) 2016年12月集計

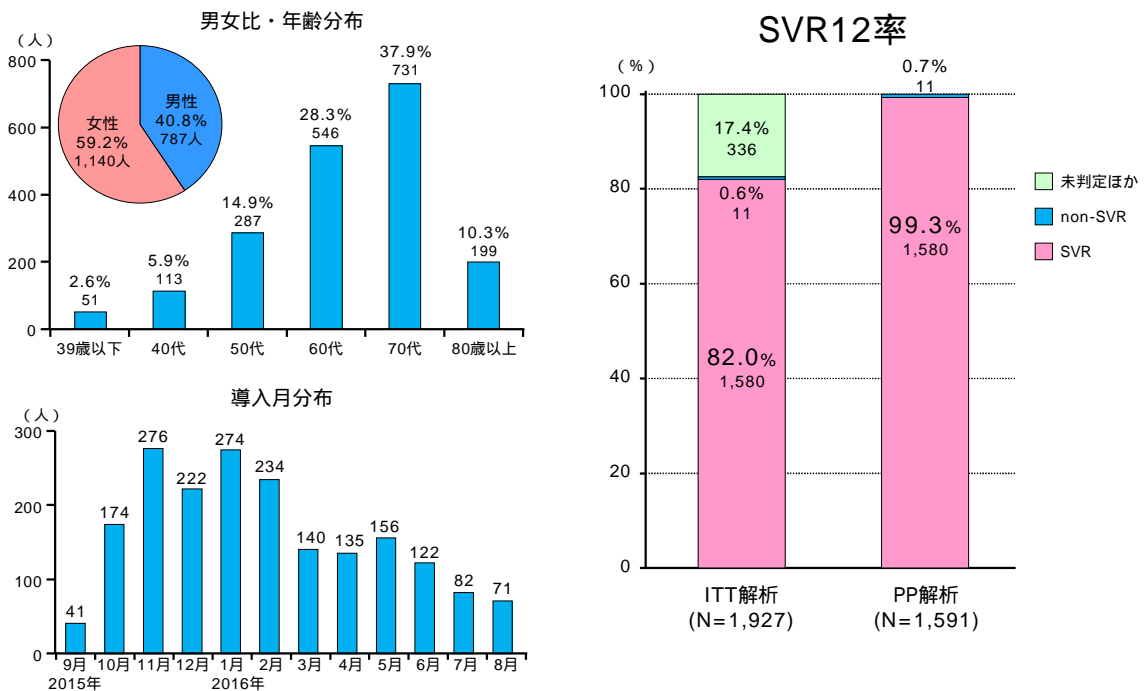


図11. ハーボニー療法導入症例の男女比、年齢分布、導入月分布およびSVR率

C型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータの集積と解析(5)
DAAs療法 (N=4,427) 2016年12月集計

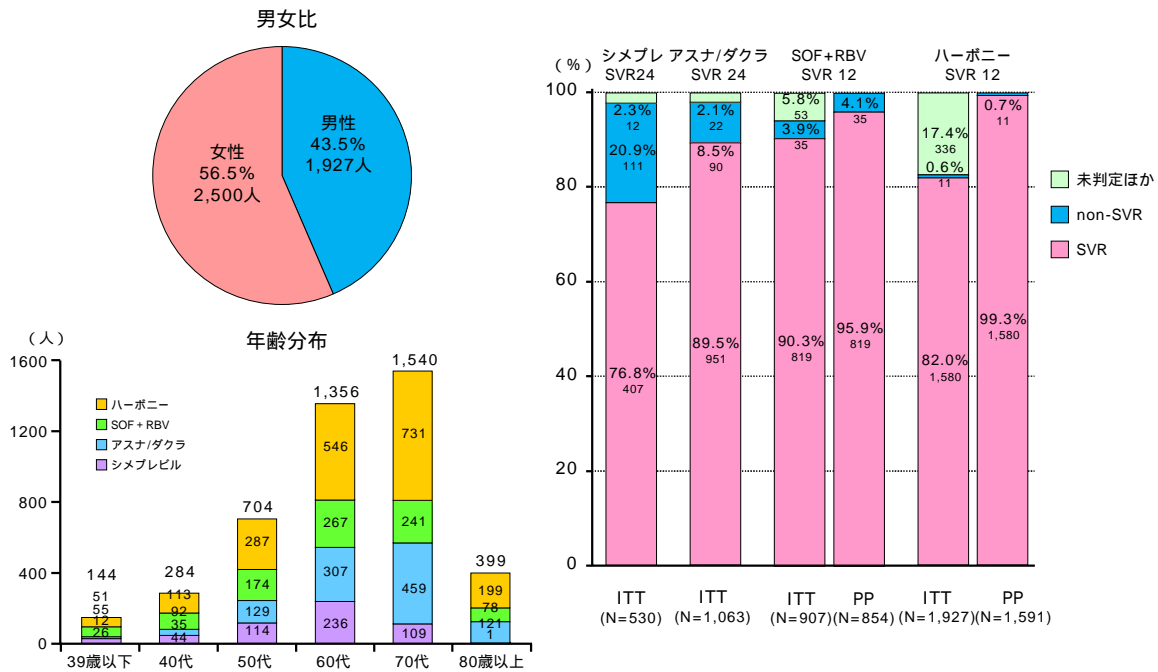


図12 . DAAs療法導入症例の男女比、年齢分布およびSVR率

3 . DAAs治療導入症例の高LDL血症

SVR後の問題点としてPost SVR syndrome (高LDL血症、HBVの再活性化、発癌) という概念を提起した。DAAs治療中の高LDL血症にはDAAsの種類とHCVコア蛋白量の変化が関係すること (PlosOne 2016) SVR後の発癌予測にM2BPGiが有用であること、 (PlosOne 2015) を報告した。

ハーボニー (ソフォスブビル/レディパスビル合剤) 治療を導入した76症例およびアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療を導入した24症例における、治療開始時および開始4週目のコレステロール値、LDL値の上昇の程度を図13に示す。治療の種類によってコレステロール値、LDL値の上昇の程度は有意な差が認められた。

また、ハーボニー (ソフォスブビル/レディパスビル合剤) 治療を導入した71症例およびアスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療を導入した20症例における、治療中

のLDL値の変化量とHCV Core蛋白量の変化量の相関関係を図14に示す。治療中のLDL値の変化量とHCV Core蛋白量の変化量には有意な相関関係が認められた (PlosOne 2016)。

D . 考察

今回構築した肝疾患患者相談支援システムは、今後は全国の肝疾患診療連携拠点病院や本システムを希望する医療機関での運用を予定している。その為にこれらの施設への本システムの移転、実際の運用、管理等について具体的に検討する必要がある。

C型肝炎の抗ウイルス治療に関しては、DAA製剤の普及により、高いSVR率を得ることが可能となったが、一方でSVR後の発癌、特に急速に進展する肝癌症例や他の部位の癌の発生が報告されている。今後、その頻度、DDAs治療との関連など、その実態と病態の解明が急務の検討改題と考えられた。

DAAsの種類により治療4週目の コレステロール、LDLの上昇の程度が異なる

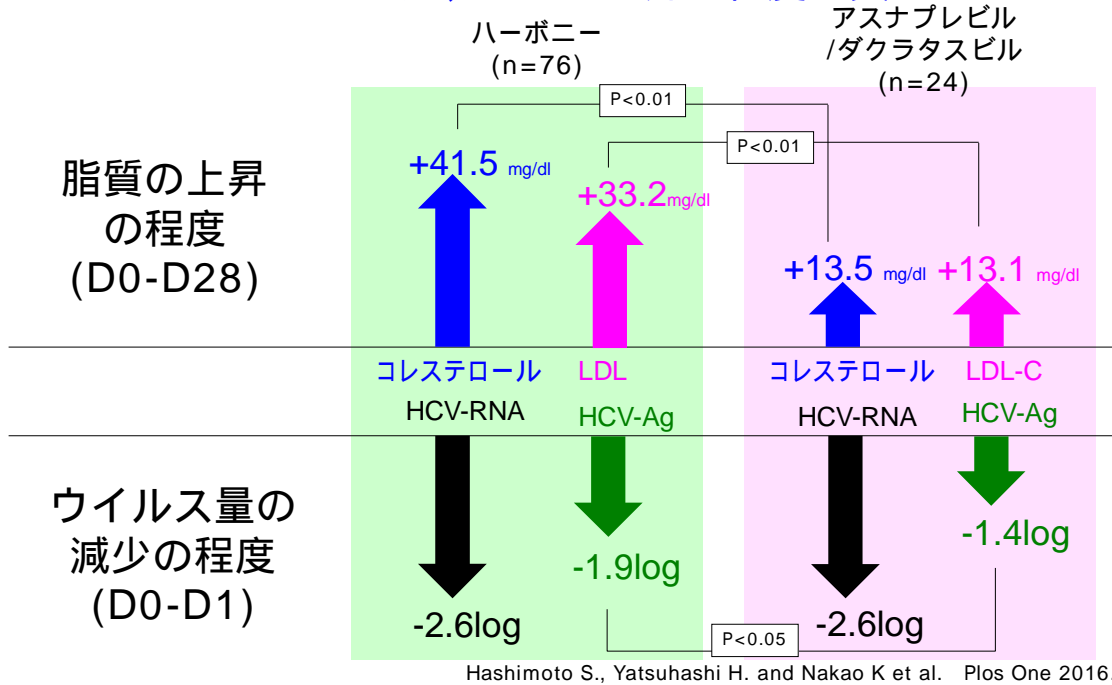


図13 . コレステロール値、LDL値の上昇の程度

DAA治療中のLDL値の変化量とHCVCore蛋白量の変化量には 相関関係がみられる

LDL-C(D0-D28)と HCV core Ag(D0-D1)の相関

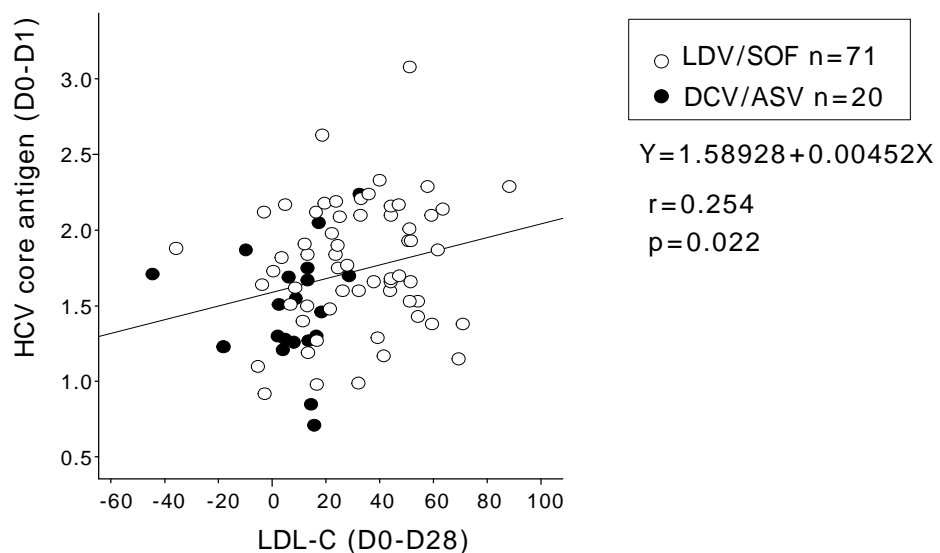


図14 . LDL値の変化量とHCV Core蛋白量の変化量の相関関係

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

平成27年度に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、研究協力施設において実際の運用をおこないながら、システムの改良を重ねた。

2016年12月15日までに1,661件の登録をおこなった。相談対応の回答事例は207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。

2 . C型慢性肝炎、肝硬変に対するDAAs治療の評価

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 407例(76.8%)、non-SVR 111例(20.9%)、その他(死亡、転院、未受診)は12例(2.3%)であった。

アスナプレビル/ダクラタスビル併用内服2剤治療導入症例の治療効果判定は、1,063例の登録症例中、SVR 951例(89.5%)、non-SVR 90例(8.5%)、その他(死亡、転院、未受診)22例(2.1%)であった。

ソフォスブビル/リバビリン併用内服2剤治療導入症例の治療効果判定は、907例の登録症例中、SVR12判定可能な854例のうち、SVR 819例(95.9%)、non-SVR 35例(4.1%)、肝癌既往の有無別のSVR12は、既往有りは88.4%、無しは96.6%であった。

ハーボニー(ソフォスブビル/レディパスビル合剤)治療導入症例の治療効果判定は、1,927例の登録症例中、SVR12判定可能な1,591例のうち、SVR 1,580例(99.3%)、non-SVR 11例(0.7%)、肝硬変の有無別のSVR12は、肝硬変有りは97.7%、無しは99.6%であった。

3 . DAAs治療導入症例の高LDL血症

SVR後の問題点としてPost SVR syndrome(高LDL血症、HBVの再活性化、発癌)という概念を提起した。DAAs治療中の高LDL血症にはDAAsの種類とHCVコア蛋白量の変化が関係すること(PlosOne 2016)、SVR後の発癌予測にM2BPGiが有用であること、(PlosOne2015)を報告した。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1) Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association

studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* (in press)

2) Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsuhashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1. *J Hum Genet.* (in press)

3) Maeda Y, Nakane S, Higuchi O, Nakamura H, Komori A, Migita K, Mukaino A, Umeda M, Ichinose K, Tamai M, Kawashiri SY, Sakai W, Yatsuhashi H, Kawakami A, Matsuo H. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with autoimmune diseases including primary biliary cirrhosis. *Mod Rheumatol.* (in press)

4) Sako A, Bae SK, Gushima T, Motoshita J, Bekki S, Abiru S, Komori A, Shimoda S, Ito M, Yatsuhashi H, Takahashi K. Drug-induced Liver Injury Associated with Mosapride Citrate: A Report of Two Cases. *Intern Med.* 2017;56(1):41-45.

5) Matsumoto A, Imaizumi M, Tanaka Y, Nishiguchi S, Yatsuhashi H, Ishida T, Moriyama K, Aoyagi K, Tanaka E. Novel and highly sensitive immunoassay for total hepatitis B surface antigen, including that complexed with hepatitis B surface antibody. *J Gastroenterol.* 2017 Mar;52(3):376-384

6) Taida T, Arai M, Kanda T, Hige S, Ueno Y, Imazeki F, Izumi N, Tanaka E, Shinkai

N, Yoshioka K, Nakamoto Y, Nishiguchi S, Tsuge M, Abe M, Sata M, Yatsuhashi H, Ido A, Kita K, Azemoto R, Kitsukawa Y, Goto N, Yokosuka O. The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study. *J Gastroenterol.* 2017 Jan;52(1):113-122

7) Yatsuhashi H. Past, Present, and Future of Viral Hepatitis C in Japan. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol.* 2016; 6(1):49-51.

8) Hashimoto S, Yatsuhashi H, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Uchida S, Bekki S, Kugiyama Y, Nagata K, Nakamura M, Migita K, Nakao K. Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment. *PLoS One.* 2016 Sep 28;11(9): e0163644.

9) Nagaoka S, Komori A, Yatsuhashi H. <Letter> Re: Do hepatic flares really promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance? *Hepatol Res.* 2016 Jun;46(7):720.

10) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 2016 Apr 19;6:24767.

- 11) 八橋 弘 .【第6章 肝胆膵疾患の診療】急性肝炎(伝染性単核球症, サイトメガロウイルス感染症を含む). 消化器研修ノート改訂第2版, 診断と治療社, シリーズ総監修: 永井 良三 (監修), 中島 淳 (編集), 五十嵐 良典 (編集), 改訂第2版 A5判 並製 708 頁, pp.428-432,2016.05.
- 12) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol.* 2016 Oct;88(10):1776-84.
- 13) Hatooka M, Kawaoka T, Aikata H, Morio K, Kobayashi T, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Murakami E, Waki K, Honda Y, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Nonaka M, Hyogo H, Aisaka Y, Chayama K. Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Anticancer Res.* 2016 Jul;36(7):3523-9.
- 14) Morio K, Imamura M, Kawakami Y, Nakahara T, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Hayes CN, Makokha GN, Ochi H, Amano H, Arataki K, Moriya T, Ito H, Tsuji K, Kohno H, Waki K, Tamura T, Nakamura T, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group. ITPA polymorphism effects on decrease of hemoglobin during sofosbuvir and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2016 Nov 7. (in press)
- 15) 小村卓也, 太田肇, 清島淳, 荒井邦明, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 古河浩之, 川島篤弘、鵜浦雅志. びまん浸潤型の乳がん肝転移により亜急性型の病型を呈した昏睡型急性肝不全の1剖検例. *日本肝臓学会雑誌* 57 320-326, 2016
- 16) Komura T, Ohta H, Nakai R, Seishima J, Yamato M, Miyazawa M, Kaji K, Marukawa Y, Kagaya T, Kitagawa K, Kawashima A, Kaneko S, Unoura M. Cytomegalovirus Reactivation Induced Acute Hepatitis and Gastric Erosions in a Patients with Rheumatoid Arthritis under Treatment with an Anti-IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab. *Internal Medicine.* 2016 ;55 1923-1927.
- 17) Shimada M, Iwase H, Hirashima N, Ryuge N, Urata N. Nutritional status and long-term prognosis in patients with refractory hepatic ascites treated with tolvaptan. *Gastroenterol Hepatol Endosc* 2017; 2: 1-5
- 18) Iio E, Shimada N, Abe H, Atsukawa M, Yoshizawa K, Takaguchi K, Eguchi Y, Nomura H, Kuramitsu T, Kang JH, Matsui T, Hirashima N, Tsubota A, Kusakabe A, Hasegawa I, Miyaki T, Shinkai N, Fujiwara K, Nojiri S, Tanaka Y. Efficacy of daclatasvir/asunaprevir according to resistance-associated variants in chronic hepatitis C with genotype 1. *J Gastroenterol.* 2017; 52: 94-103.
- 19) Hirashima N, Iwase H, Shimada M, Ryuge N, Imamura J, Ikeda H, Tanaka Y, Matsumoto N, Okuse C, Itoh F, Yokomaku Y, Watanabe T. Successful treatment of three patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus genotype 1b co-infection by

- daclatasvir plus asunaprevir. *Clin J Gastroenterol.* 2016; 20. (in press)
- 20) 島田昌明, 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. 肝性腹水に対するトルバプタン投与例におけるCONUT法を用いた栄養学的評価の検討. *日本病態栄養学会誌* 2016; 19: 405-411.
- 21) 島田昌明, 岩瀬弘明, 平嶋 昇, 龍華庸光. 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. *日門亢会誌* 2016; 22: 221-225.
- 22) Yoshizawa K, Joshita S, Matsumoto A, Umemura T, Tanaka E, Morita S, Maejima T, Ota M. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the Ueda area, Japan. *Hepato Res.* 2016 46: 878-3
- 23) Umemura T, Joshita S, Yamazaki T, Komatsu M, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Tanaka E, Ota M. Genetic Association of PTPN22 Polymorphisms with Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis in Japan. *Sci Rep.* 2016 Jul 11;6:29770.
- 24) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Yonemoto K, Tanaka A, Takikawa H; Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2016 Oct 8. (in press)
- 25) Ito A, Yoshizawa K, Fujimori K, Morita S, Shigeno T, Maejima T. Autoimmune Hepatitis Associated with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 2017;56 (2):143-147.
- 26) Akazawa Y, Nakao K: Lipotoxicity pathways intersect in hepatocytes: endoplasmic reticulum stress, c-Jun N-terminal kinase-1, and death receptors. *Hepato Res* 46(10): 977-984, 2016
- 27) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Toriyama K, Nakao K: Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with Chronic Hepatitis C and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med* 55(9): 1049-1054, 2016
- 28) Miuma S, Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K: Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation. *J Interferon Cytokine Res* 36(6): 358-366, 2016
- 29) Yoshimura E, Ichikawa T, Miyaaki H, Taura N, Miuma S, Shibata H, Honda T, Takeshima F, Nakao K: Screening for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by cirrhosis-related symptoms and a history of overt hepatic encephalopathy. *Biomed Rep* 5(2): 193-198, 2016
- 30) Haraguchi M, Miyaaki H, Ichikawa T, Shibata H, Honda T, Ozawa E, Miuma S, Taura N, Takeshima F, Nakao K: Glucose fluctuations reduce quality of sleep and of life in patients with liver cirrhosis. *Hepato Int.* 2016 Sep 13. (in press)
- 31) Uchida S, Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Haraguchi M, Senoo T, Nakao K: Risk factors for osteoporosis in patients with end-stage liver disease. *Biomed Rep* 5(5): 629-633, 2016
- 32) Katsura E, Ichikawa T, Taura N,

Miyaaki H, Miura S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K: Elevated Fasting Plasma Glucose before Liver Transplantation is Associated with Lower Post-Transplant Survival. *Med Sci Monit* 22: 4707-4715, 2016

33) 伊東亜由美, 森永芳智, 石原香織, 臼井哲也, 森 智崇, 原口雅史, 中尾一彦, 柳原克紀: 検査室の介入と患者指導によりカリウムの偽高値が改善した一例 . *医学検査* 65(3): 310-316, 2016

34) 三馬 聡, 中尾一彦: C型肝炎に対する新しい治療 . *長崎市医師会報* 50(7): 18-22, 2016

35) Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Kusano H and Yano H: Antiproliferative effect of ME3738, a derivative of soyasapogenol, on hepatocellular carcinoma cell lines in vitro and in vivo. *Biomedical reports* 5: 731-736, 2016.

36) Nomura Y, Nakashima O, Akiba J, Ogasawara S, Fukutomi S, Yamaguchi R, Kusano H, Kage M, Okuda K and Yano H: Clinicopathological features of neoplasms with neuroendocrine differentiation occurring in the liver. *J Clin Pathol*, 2016.

37) Eto D, Hisaka T, Horiuchi H, Uchida S, Ishikawa H, Kawashima Y, Kinugasa T, Nakashima O, Yano H, Okuda K and Akagi Y: Expression of HSP27 in Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer research* 36: 3775-3779, 2016.

38) Akiba J, Nakashima O, Hattori S, Naito Y, Kusano H, Kondo R, Nakayama M, Tanikawa K, Todoroki K, Umeno Y, Nakamura K, Sanada S, Yamaguchi R, Ogasawara S and Yano H: The expression of arginase-1, keratin (K) 8 and K18 in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, subtypes with stem-cell features,

intermediate-cell type. *J Clin Pathol* 69: 846-851, 2016.

2. 学会発表

1) Yatsushashi H. <Evening Symposium> The utility of M2BPGi, a novel serum glyco-biomarker, in the diagnosis and treatment of chronic hepatitis. The 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Tokyo, 2016.2.21.

2) Bekki S, Nagata K, Kugiyama Y, Uchida S, Hashimoto S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Yatsushashi H. <Oral> Serum levels of M2BPGi is a new marker to predict prognosis in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma. 17th Korea-Japan Hepatitis Meeting. Fukuoka, 2016.1.23-24.

3) Nagata K, Kugiyama Y, Bekki S, Uchida S, Hashimoto S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Yatsushashi H. <Oral> Dynamically Change of Serum Low-Density Lipoprotein Level during Sofosbuvir/Ledipasvir therapy of Hepatitis C Viral infection. 17th Korea-Japan Hepatitis Meeting. Fukuoka, 2016.1.23-24.

4) Kugiyama Y, Yamasaki K, Nagata K, Bekki S, Hashimoto S, Uchida S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Yatsushashi H. <Poster> Serum M2BPGi and sodium level are associated with increased risk of mortality in patients with LC. Late Breaking Abstracts: Complication Cirrhosis(2), The 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Tokyo, 2016.2.20-24. *Hepatol Int.* 10 (Suppl 1): S489, 2016

5) Hashimoto S, Hayashi K, Kugiyama Y,

Bekki S, Uchida S, Saeki A, Nagaoka S, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Yatsushashi H. <Poster> Analysis of Dynamic Change in Serum Low Density Lipoprotein Cholesterol Level during Hepatitis C Interferon-free Treatment. Clinical research, 23rd International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses (HCV2016). Kyoto, 2016.10.11-15.

6) 戸次鎮宗, 阿比留正剛, 八橋 弘. <シンポジウム> 血中 Mac2 binding protein 糖鎖修飾異性体(M2BPGi)は HCC 合併 C 型慢性肝炎患者の予後を予測する. 第52回日本肝臓学会総会. 幕張, 2016.5.19-20. 肝臓 57(suppl.1) : A37, 2016

7) 長田和義, 釘山有希, 戸次鎮宗, 内田信二郎, 橋元 悟, 佐伯 哲, 長岡進矢, 阿比留正剛, 山崎一美, 小森敦正, 八橋 弘. <ワークショップ> LDV/SOF療法における脂質代謝マーカーの検討. 第107回日本消化器病学会九州支部例会. 佐賀, 2016.6.24.

8) 内田信二郎, 山崎一美, 八橋 弘. <ワークショップ> C型肝炎患者のFibroscanとM2BPGiの治療前後の推移についての検討. 第108回日本消化器病学会九州支部例会. 熊本, 2016.11.25.

9) 山崎一美, 釘山有希, 戸次鎮宗, 内田信二郎, 橋元 悟, 佐伯 哲, 長岡進矢, 阿比留正剛, 小森敦正, 八橋 弘. <ポスター> 肝線維化マーカー M2BPGi 値の長期経過が追えたHCV関連肝癌の1例. 第52回日本肝癌研究会. 東京, 2016.7.1.

10) 橋元 悟, 長田和義, 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, 八橋 弘. <ポスター> C型慢性肝疾患に対するLDV/SOF療法における血中LDL-Cholesterol値の変化に関する検討. 第20回日本肝臓学会大会 (JDDW2016). 神戸, 2016.11.4. 肝臓 57(suppl.2) : A573, 2016

11) 山崎一美, 阿比留正剛, 八橋 弘. <ワークショップ> 全国国立病院機構・定点観測による A 型および E 型急性肝炎の病態. ワークショップ 9; ウイルス性肝炎の新時代に向けて, 第52回日本肝臓学会総会. 幕張, 2016.5.19-20.

12) 中牟田誠ほか: JDDW 2016

13) 中牟田誠ほか: 第108回日本消化器病学会九州支部例会

14) 清島 淳, 太田 肇, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 小村卓也, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 島上哲朗, 本多政夫, 酒井明人, 野田八嗣, 金子周一, 鶴浦雅志. C型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法非完遂例のウイルス学的予後について. 第52回日本肝臓学会総会, 幕張, 2016.5.

15) 小村卓也, 清島 淳, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 太田 肇, 笠島里美, 川島篤弘, 大場 栄, 原田憲一, 鶴浦雅志. NASHにoverlapした自己免疫肝疾患の2例. 第3回肝臓と糖尿病・代謝研究会, 金沢, 2016.7.

16) 小村卓也, 清島 淳, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 太田 肇, 笠島里美, 川島篤弘, 鶴浦雅志. 成人健常者サイトメガロウイルス肝炎患者における上部消化管内視鏡像 JDDW2016 神戸, 2015.11.

17) 太田 肇, 清島 淳, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 小村卓也, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 鶴浦雅志. 当院における中等症・重症アルコール性肝炎の現状 JDDW2016 神戸, 2015.11.

18) 中井亮太郎, 太田 肇, 清家拓哉, 清水吉晃, 大村仁志, 小村卓也, 加賀谷尚史, 鶴浦雅志. 当院で経験した重症アルコール性肝炎の2例. 第70回国立病院機構総合医学会, 宜野湾, 2016.11.

19) 笠原勝宏, 勝島慎二他. 全例SVRを目指した第一世代IFN-free治療の導入基準, 第102回日本消化器病学会総会, 一般演題

20) 勝島慎二他. 後期高齢者C型肝炎における抗ウイルス療法の選択, 第102回日本消化

器病学会総会，一般演題

21) 井本勉，勝島慎二他．散発性急性C型肝炎例に於ける血清IFN- λ 3値の動態—その臨床的意義，第52回日本肝臓学会総会，一般演題

22) 勝島慎二他．C型肝炎合併肝細胞癌根治後の抗ウイルス療法，第52回日本肝臓学会総会，一般演題

23) 勝島慎二他．C型肝炎合併肝細胞癌根治後のSVRの意義，JDDW2016統合シンポジウム

24) 勝島慎二他．Genotype/Serogroup不一致例への対応，JDDW2016優秀ポスター

25) 島田昌明，岩瀬弘明，都築智之，桶屋将之，龍華庸光，喜田裕一，久野剛史，田中優作，江崎正哉，加藤文一郎，浦田 登，後藤百子，水田りな子，平嶋 昇．B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療経過観察例におけるHBs抗原量と肝発癌についての検討．第100回日本消化器病学会総会 2014.4.25. 東京国際フォーラム

26) Kazuhiro Sugi, Akinori Nakata, Nasayuki Urata, Shotaro Ishii, Taichi Matsuyama, Hideto Yuruki, Toshiki Futakuchi, Takashi Nakagaki, Tomoyuki Goto, Jun Tomiguchi . Comparison of SVR and Incidence of HCC between DAA with and without IFN in HCV related liver diseases . The 26th conference of the APASL annual meeting, February 2017, Shanghai

27) 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

28) 吉澤 要、松本晶博、田中榮司．N県におけるC型肝炎撲滅に向けた取り組み．第41回日本肝臓学会東部会．2016.12.8

29) Miyazoe Y, Miuma S, Kanda Y,

Miyaaki H, Taura N, Nakao K, Shibata H: Characteristics of extracellular vesicles secreted from senescent hepatic stellate cells. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2016). HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】: 255A-30) Miyasaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Nakao K: Risk factors of liver steatosis or non-alcoholic steatohepatitis after living liver donor transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2016). HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】: 573A-574A

31) Miyasaki H, Taura N, Miuma S, Ozawa E, Shibata H, Honda T, Nakao K: Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with CHC and NAFLD. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Hepatol Int 10(Suppl 1): S166

32) Haraguchi M, Miuma S, Akazawa Y, Shibata H, Honda T, Miyasaki H, Taura N, Ichikawa T, Nakao T: Geranylgeranylacetone exerts anti-hepatitis B virus activity by suppressing enhancer-1 activity. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Hepatol Int 10(Suppl 1): S199

33) Miyazoe Y, Taura N, Miyasaki H, Nakao K: Relation of the nucleoside analogues therapy and HBsAg in patient with hepatitis B virus related HCC. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Hepatol Int 10(Suppl 1): S260

34) Sasaki R, Taura N, Nakao K: Changes in levels of venous blood ketone bodies

- after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. The 12th JSH Single Topic Conference. Program&Abstract Book 121P
- 35) Miyazoe Y, Taura N, Nakao K: RELATION OF THE NUCLEOSIDE ANALOGUES THERAPY AND HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN IN PATIENT WITH HEPATITIS B VIRUS RELATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA. International Liver Cancer Association Annual Conference (ILCA2016). FINAL PROGRAMME & BOOK OF ABSTRACTS 99P ILC2016
- 36) Taura N, Nakao K: SPONTANEOUS LOSS OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN AND ANTIBODY, BASED ON A LONG-TERM. FOLLOW-UP STUDY IN JAPAN. ILC2016
- 37) 宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、柴田英貴、本田琢也、中尾一彦: 非アルコール性脂肪性肝障害、C型慢性肝炎におけるインスリン分泌、肝インスリンクリアランスの検討 . 日本内科学会雑誌 105巻 Suppl. Page243, 2016
- 38) 山島美緒、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: ソラフェニブ治療における骨格筋量の変化と予後の関連性 . 肝臓 57 (Suppl.1): A163, 2016
- 39) 田浦直太、宮明寿光、三馬 聡、中尾一彦: 慢性腎疾患症例におけるダクラスビル、アスナプレビルの有用性についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.1): A180, 2016
- 40) 末廣智之、宮明寿光、佐々木 龍、原口雅史、宮副由梨、山道 忍、高木裕子、中鋪卓、山島美緒、柴田英貴、本田琢也、小澤栄介、三馬 聡、田浦直太、中尾一彦: HCCに対するTACE治療における血清中のexosomal micro-RNAの意義 . 肝臓 57 (Suppl.1): A248, 2016
- 41) 佐々木 龍、田浦直太、中尾一彦: 肝癌治療におけるケトン体測定の有用性 . 肝臓 57 (Suppl.1): A253, 2016
- 42) 宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、小澤栄介、柴田英貴、本田琢也、中尾一彦: C型慢性肝炎における脂肪肝およびインスリン抵抗性の遺伝子多型が病態に及ぼす影響について . 肝臓 57 (Suppl.1): A272, 2016
- 43) 原口雅史、宮明寿光、田浦直太、野崎 彩、原口 愛、市川辰樹、阿比留教生、中尾一彦: 肝硬変患者における血糖変動と睡眠障害及び肝性脳症との関連についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.1): A287, 2016
- 44) 森内拓治、馬場みなみ、賀来敬仁、田浦直太、柳原克紀、中尾一彦: 肝腎コントラストの有無区分による病理所見 steatosis とフィブロスキャン Controlled attenuation parameter (CAP) 値との関係について . 肝臓 57 (Suppl.1): A340, 2016
- 45) 玉田陽子、宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、佐藤丈顕、阿比留正剛、中尾一彦、八橋弘: デルタ肝炎例における HBV, HDV genotype の分子疫学的解析 . 肝臓 57 (Suppl.1): A421, 2016
- 46) 中尾一彦: 肝疾患と耐糖能異常、脂肪毒性について . 日本消化器病学会中部支部例会抄録集29P, 2016
- 47) 宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 当院での肝移植における内科医の役割 . 日本肝移植研究会抄録集59P, 2016
- 48) 三馬 聡、宮明寿光、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後HCV再感染症例に対するDAA製剤治療成績 . 日本肝移植研究会抄録集67P, 2016
- 49) 山道 忍、三馬 聡、佐々木 龍、宮副由梨、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV関連生体肝移植症例の移植前後のHCV NS5A耐性変異変化の解析 . 日本肝移植研究

会抄録集68P, 2016

50) 末廣智之、三馬 聡、柴田英貴、本田琢也、小澤栄介、宮明寿光、田浦直太、竹島史直、中尾一彦、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、安倍邦子、江口 晋: 生体肝移植後のタクロリムス増量に伴い増悪し、診断されたクローン病の一例。日本肝移植研究会抄録集91P, 2016

51) 永松雅朗、原口雅史、本田琢也、柴田英貴、小澤栄介、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植後患者における経皮的肝生検術後に発症した敗血症症例についての検討。日本肝移植研究会抄録集126P, 2016

52) 三馬 聡、宮明寿光、柴田英貴、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: HCV関連肝移植症例におけるDAA製剤治療の意義。移植 Volime51(第52回日本移植学会総会臨時号): 225, 2016

53) 宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植前後における骨密度についての検討。移植 Volime51(第52回日本移植学会総会臨時号): 247, 2016

54) 宮明寿光、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後患者における脂肪肝発生および耐糖能の変化に及ぼす因子の検討。肝臓 57 (Suppl.2): A488, 2016

55) 原口雅史、永松雅朗、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植後患者における経皮的肝生検術後に発症した敗血症についての検討。肝臓 57 (Suppl.2): A586, 2016

56) 三馬 聡、宮明寿光、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後HCV再感染症例に対するDAA製剤治療成績。肝臓 57 (Suppl.2): A587, 2016

57) 田浦直太、宮明寿光、中尾一彦: 非ウイ

ルス性肝癌の特徴についての検討。肝臓 57 (Suppl.2): A588, 2016

58) 宮副由梨、田浦直太、佐々木 龍、山道忍、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、高木裕子、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝硬変症例におけるIgG4関連疾患についての検討。肝臓 57 (Suppl.2): A609, 2016

59) 山道 忍、三馬 聡、佐々木 龍、宮副由梨、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV関連生体肝移植症例の移植前後のHCV NS5A 耐性変異変化の解析。肝臓 57 (Suppl.2): A587, 2016

60) 田浦直太、加藤有史、中尾一彦: 住民検診からみたHBs抗体の獲得率についての検討。肝臓 57 (suppl.3): A684, 2016

61) 近藤礼一郎、中島収、矢野博久: C型肝炎 SVR後の発癌高リスク群を考察する ~ C型肝炎 SVR後に肝発癌がみられた症例の臨床病理学的特徴。第52回日本肝臓学会総会, 2016年5月19日(木), 20日(金)

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。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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 2016年1月から12月の急性肝炎登録症例は、64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64例で、A型4例（6.3%）、B型21例（32.8%）、C型1例（1.6%）、E型6例（9.4%）、非ABCDE型32例（50.0%）であった。よって1980年から2016年までの過去37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5,021例となった。

散発性肝炎総登録症例5,021例の成因内訳はA型1,665例（33.2%）、B型1,482例（29.5%）、C型437例（8.7%）、非ABC型肝炎が1,437例（28.6%）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%）、2010-2016年（n=603）ではそれぞれ74例（12%）、231例（39%）、61例（10%）、237例（39%）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が、2016年は4例で過去最も少なかった。

E型肝炎の頻度は、2013年8例、2014年12例、2015年8例そして2016年は6例で、2016年A型の観測数を初めて超えた。

散発性B型肝炎のgenotypeについて保存血清を有する755例（1991～2016年）を検索した。genotype Aは226例（29.9%）であった。その発生頻度は2000年ごろから増加し、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	四国子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
香田 正晴	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 センター病院
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	渋川医療センター
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
研究協力者	
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。2016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の検出より診断した。

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

1．散発性急性肝炎の頻度

1980年から2016年までの過去37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5,021例であった。成因別ではA型1,665例(33.2%)、B型1,482例(29.5%)、C型437例(8.7%)、非ABC型肝炎が1,437例(28.6%)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例であった(図1)。

C型肝炎の頻度

2013年まで毎年10例以上の登録数であったが、2015年4例、2016年1例と減少傾向を認めた。

表1. 散発性急性肝炎の型別年次推移 (1980-2016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	16	4(6.3)	21(32.8)	1(1.6)	38(59.4)	64
97	49(43.4)	25(22.1)	9(8.0)	30(26.5)	113	計	1665	1482	437	1437	5021
98	30(21.9)	37(27.0)	7(5.1)	63(46.0)	137		(33.2)	(29.5)	(8.7)	(28.6)	(100.0)
99	52(43.3)	27(22.5)	7(5.8)	34(28.3)	120						

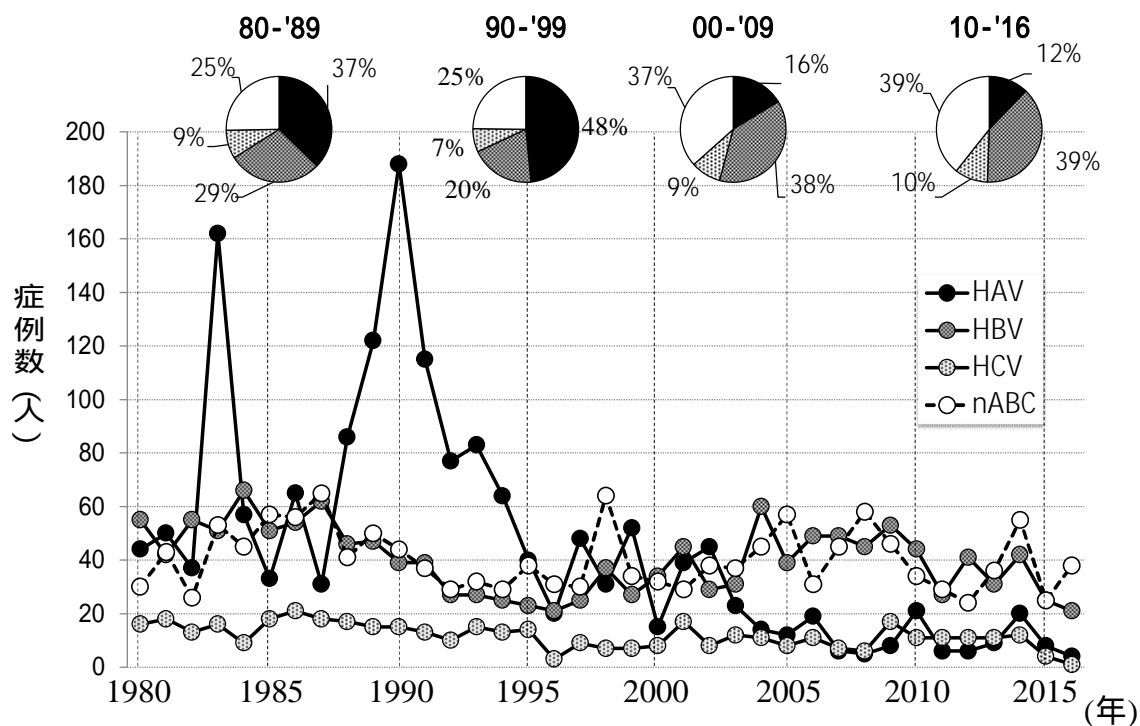


図1. 散発性急性肝炎の型別年次推移
1980年-2016年 (N=5,021, 37施設)

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、III期とほぼ同じ成因別頻度であった2010-2016年（n=603）ではそれぞれ74例（12%）、231例（39%）、61例（10%）、237例（39%）となり、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2016年までの過去37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ABC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型急性肝炎が報告された。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型急性肝炎が報告された。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型急性肝炎が報告されたが急性白血病の症例であった。2015年、2016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（1980-2016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	16	0	0	0	0
97	1	0	0	1	計	24	208	62	294
98	0	1	2	3		(8.2)	(70.7)	(21.1)	(100.0)
99	0	0	0	0					

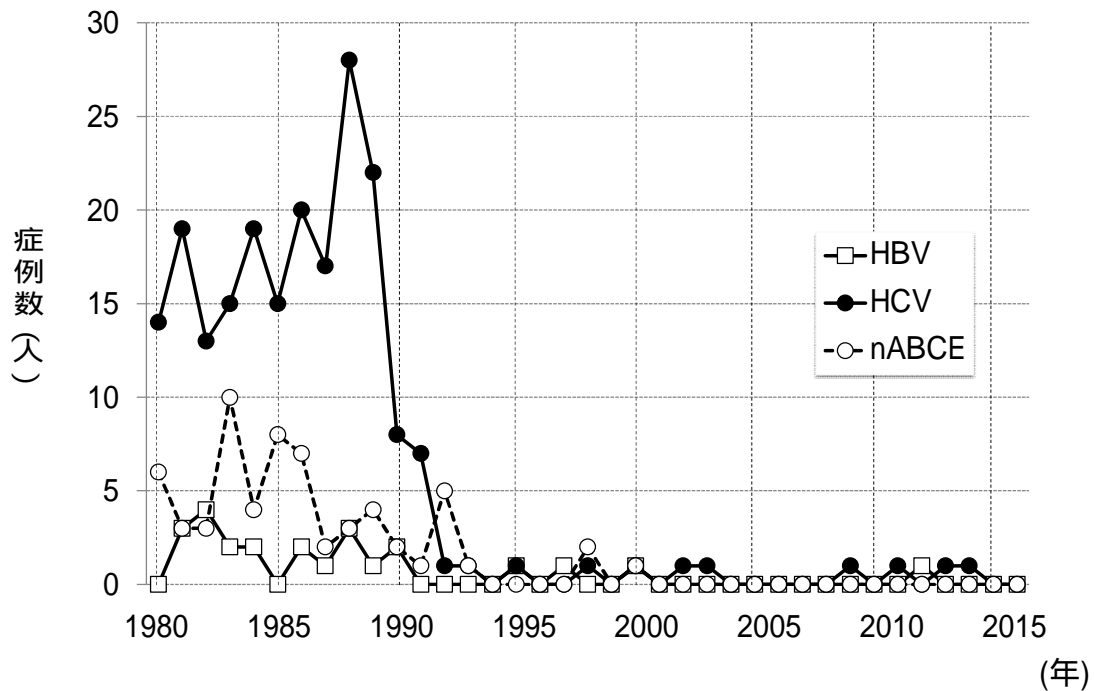


図2. 輸血後急性肝炎の型別年次推移
1980-2016年 (N=294, 37施設)

E型肝炎

本研究参加ネットワーク施設内で2016年までにE型肝炎と診断した登録例は94例となった。2012年までは非ABC型として登録された症例のうち血清が保存された症例でHEV-RNAを測定し、62例が診断された。IgA-HEV抗体が保険収載され診断されるようになった2013年以降の年間登録数は、2013年8例、2014年12例、2015年8例そして2016年は6例であった(表3)。2016年、E型肝炎の登録数はA型の観測数を初めて超えた。また2016年は男女比が3:3と同数であった。2013年以降はいずれも国内発症例であった。

HBV 遺伝子型

1991年から2016年までにB型肝炎として登録された症例のうち、保存血清のある755例を対象としてHBV遺伝子型(Gt.)を検討した(表4、図3)。755例中、Gt.A 226例(29.9%)、Gt.B 64例(8.5%)、Gt.C 461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年期中では197例中15例(7.6%*)、2000-2009年期中では351例中121例(34.5%*†)、2010-2016年期中では207例中90例(43.4%†)と観察年とともにGt.Aは有意に増加していた(*†: p<0.05)。

表3. 2013年 - 2016年当研究班で集積されたE型肝炎の詳細(37施設)

No.	発症年	年齢	性	居住地域	海外渡航歴	食歴	病型	Gt
63	2013	42	男	高崎	国内	なし	通常型	3jp
64	2013	38	男	高崎	国内	なし	通常型	3jp
64	2013	53	女	東京病院	国内	イノシシ燻製	通常型	3jp
65	2013	77	男	東京病院	?	?	通常型	3us
66	2013	59	女	名古屋	国内	生レバー	通常型	
67	2013	88	男	長崎	国内	なし	通常型	
68	2013	51	男	まつもと	国内	鹿肉	重症型	4
69	2014	58	男	仙台	国内	ブタ	通常型	3a
70	2014	76	男	東京	国内	なし	通常型	3b
71	2014	70	男	東京	国内	なし	通常型	3b
72	2014	48	男	東京病院	国内	不明	通常型	3b
73	2014	71	男	横浜	国内	不明	通常型	3b
74	2014	60	男	京都	国内	なし	通常型	3e
75	2014	57	女	九州	国内	ブタ	通常型	3b
76	2014	70	男	熊本	国内	なし	通常型	nd
77	2014	58	男	長崎	国内	なし	通常型	3b
78	2014	55	男	長崎	国内	イノシシ	通常型	3b
79	2014	54	男	長野	国内	不明	通常型	3b
80	2014	49	男	東京	国内	不明	通常型	3a
81	2015	61	男	信州上田	国内	なし	通常型	3b
82	2015	76	男	西群馬	国内	なし	通常型	3a
83	2015	64	男	高崎	国内	なし	通常型	3b
84	2015	44	男	横浜	国内	なし	通常型	ND
85	2015	51	男	横浜	国内	なし	通常型	-
86	2015	64	男	岡山	国内	なし	通常型	3b
87	2015	70	男	愛媛	国内	なし	重症型	3a
88	2015	64	女	愛媛	国内	なし	通常型	3a
89	2016	65	女	旭川	国内	なし	通常型	
90	2016	56	男	仙台	国内	なし	通常型	
91	2016	74	男	西埼玉中央	国内	有り	通常型	
92	2016	45	女	横浜	国内	有り	重症型	
93	2016	69	男	横浜	国内	なし	重症型	
94	2016	64	女	横浜	国内	なし	通常型	

表4. 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=755)

年	2017年3月31日時点								
	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
2016	8	1	12	0	0	0	0	0	21
計	226	64	461	2	1	0	1	1	755
(%)	(29.9)	(8.5)	(61.1)	(0.3)	(0.1)	(0.0)	(0.1)	(0.1)	(100)

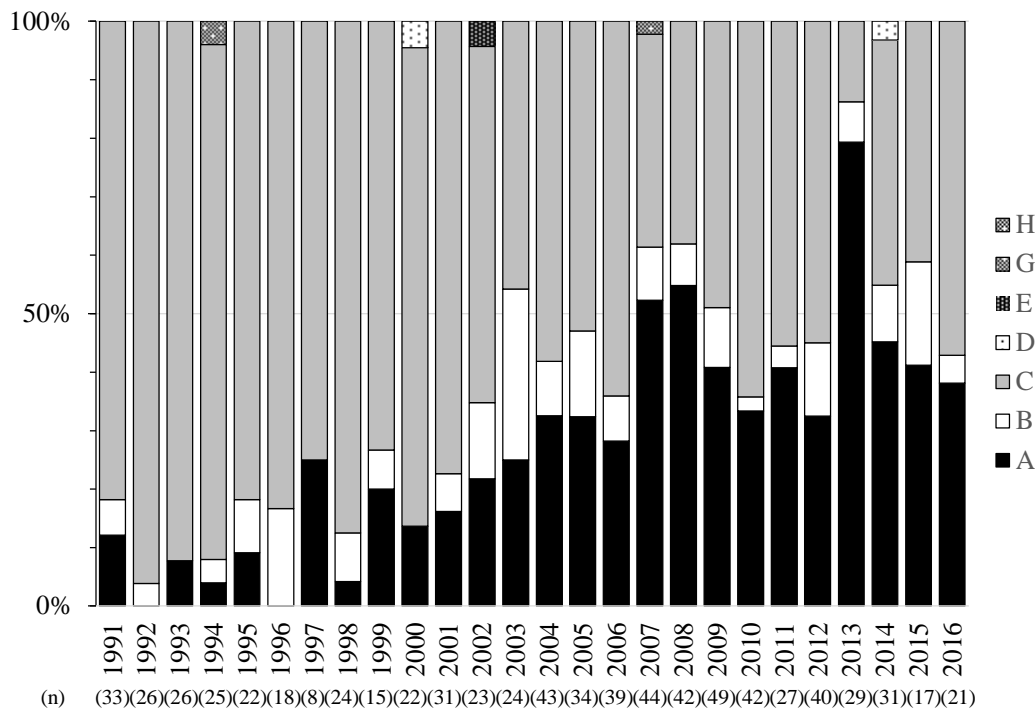


図3. 散発性B型急性肝炎 HBV genotype年次別頻度 (N=755)

2017年3月31日時点

D. 考察

過去37年間の本邦の散発性急性肝炎の発生状況を成因別に検討した。A型肝炎は、1983年と1990年にそれぞれ162例、187例と流行を認めたが、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型急性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。

C型肝炎の発生状況は、2015年、2016年と減少している。高い抗ウイルス効果を有す

るインターフェロンフリー治療が始まったことと関連するの否か、今後の動向が注目される。

E型肝炎の発生頻度はIgA-HEV抗体が保険収載され前向きに観測された2013年以降の推移では、2014年の12例が最多で毎年6例以上の報告がある。2016年はA型肝炎の登録数4例を初めて超えた。なお本研究における観測拠点病院は、関東以西の地域を主体とする調査であることは留意すべき点でもある。

HBV/Gt.AによるB型肝炎の発生数および割合は、2000年以後増加していた。1991-1999年期7.6%、2000-2009年期34.5%、2010-2015年期43.4%と増加した。HBV/Gt.A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Gt.AのB型肝炎例の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。また2016年10月から我が国でもユニバーサルワクチネーションが始まったことから、B型肝炎の水平感染の動向は将来的に注視されるものである。

E . 結論

1980年から2016年までの過去37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5,021例となった。A型1,665例(33.2%)、B型1,482例(29.5%)、C型437例(8.7%)、非ABC型肝炎が1,437例(28.6%)であった。

2010-2016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型肝炎は近年減少傾向で、E型肝炎の登録数をした回った。

散発性B型肝炎の中で、Gt. Aの発生頻度は、2000年前後以後増加している。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1) 八橋 弘 .【第6章 肝胆膵疾患の診療】急性肝炎(伝染性単核球症, サイトメガロウイルス感染症を含む). 消化器研修ノート改訂第2版, 診断と治療社, シリーズ総監修: 永井 良三 (監修), 中島 淳 (編集), 五十嵐 良典 (編集), 改訂第2版 A5判 並製 708頁, pp.428-432,2016.05.

2 . 学会発表

1) 山崎一美, 阿比留正剛, 八橋 弘 . <ワークショップ> 全国国立病院機構・定点観測による A 型および E 型急性肝炎の病態 . ワークショップ 9; ウイルス性肝炎の新時代に向けて ,第52回日本肝臓学会総会 .幕張, 2016.5.19-20.

2) 玉田陽子, 宮明寿光, 三馬 聡, 田浦直太, 佐藤丈顕, 阿比留正剛, 中尾一彦, 八橋 弘 . <ポスター> デルタ肝炎例における HBV , HDV genotype の分子疫学的解析. ポスターセッション 27; 急性肝炎, 第52回日本肝臓学会総会. 幕張, 2016.5.19-20.

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当院のDAAs治療 - 治療後急速に進行した肝細胞癌の1例 -

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 内科/統括診療部長

研究要旨 C型肝炎治療の進歩により最近では内服薬12週間で95%以上の症例でウイルスの持続消失SVR (sustained virological response) が得られるようになった。直接ウイルスに作用する内服薬 (DAAs) の登場で、副作用の強いインターフェロン (IFN) の注射を行う必要がなく、高齢でも、肝硬変でも代償性であればDAAs治療が可能であり、現在は治療の第一選択となっている。特に高齢者や、代償性肝硬変症例が多く治療されるようになったことから、SVR後の肝発癌も危惧されている。当院で治療を行った症例につき治療効果と治療後の肝発癌につき検討を行った。

2016年12月末までに当院でDAAs治療を終了した症例は71例。治療終了時の検査では全例で血中のHCV RNAは検出されなかった。他院で経過観察中の1例を除き、当院で経過を追えた70例につき、その後の経過を検討した。治療終了後5週の時点で、肝硬変症で肝細胞癌の既往のある女性1例にHCV RNAの再燃を認め、同時に肝細胞癌の再発を認めた。治療後24週を経過した症例は2016年12月末の時点で51例 (慢性肝炎38例、肝硬変13例)。上記1例を除くとHCV RNAが再燃した症例はなく、50例がSVR24を達成している。DAAs治療後に画像検査で肝細胞癌を確認した症例は、上記1例を含めて3例で、すべて肝細胞癌の治療歴がある肝硬変症例であった。DAAs治療後に肝細胞癌の再発を認めた症例の中に、急速に進行しTAEや陽子線治療などを行ったにも係わらずSVRを確認した直後に死亡した1例を経験したので報告した。

共同研究者

上條 敦、多田井敏治

A . 研究目的

C型肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療は、当初はIFN単独でウイルス排除率が5%程度であったものが、IFNとリハビリン(RBV)に、プロテアーゼ阻害薬(PI)である経口抗ウイルス薬を加えた3剤併用によって、初回治療例では9割の症例でウイルス排除が得られるようになった。更に現在、直

接作用する経口抗ウイルス薬Direct-Acting Antivirals (DAAs) のみによるインターフェロンフリーの治療で95%以上のウイルス排除が期待されるようになった。しかし、経口薬のみの場合には治療前に存在する薬剤耐性変異が治療効果に影響し、ウイルス排除が不成功になった場合には多剤耐性になり、その後の治療に難渋する可能性があるため、初回、あるいは前治療無効例対しても、十分な経験と知識を持った専門医による治療が要求される。

HCVに特異的な抗ウイルス剤であるDAAsを用いる、IFNを用いないインターフェロンフリーの治療でHCV感染に関連する新規の肝細胞癌患者数は今後の減少が期待されるが、その一方で、高齢者や肝硬変患者でのウイルス駆除成功例の実数が増加することから、ウイルス駆除後の肝発癌例の実数は今後増加することが予想される。IFNを含む治療では、過去の報告からSVR後の肝発癌率が低下することが示されている。DAAs治療は画期的であるが、新規あるいは癌治療後の肝細胞癌の発生をIFNと同程度に抑制するかを検討した報告は少ない。

今回、当院でC型肝炎に対してDAAs治療を行った症例の治療効果と、治療後に肝発癌を来した症例の検討を行ったので報告する。

B．研究方法

症例

当院において2016年12月末までに、C型肝炎に対しDAAs治療が終了した症例は71例（男：女=29：42）。治療の内訳は、1型では、ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）4例（1：3）、レジパスビル（LDV）+ソホスブビル（SOF）44例（20：24）、オムビタスビル（OBV）+パリタプレビル（PTV/r）2例（1：1）であった。2型では、ソホスブビル（SOV）+リバビリン（RBV）21例（7：14）が行われた。内服治療中は2週～4週間毎に、採血検査を行い、4週毎にHCV RNAを測定した。治療後はおおむね1ヶ月ごとに経過を追った。3ヶ月後にHCV RNA陰性を確認した症例をSVR12、6ヶ月後にHCV RNA陰性を確認した症例をSVR24と判定した。治療後の経過を追跡しえた症例では、2016年12月末の時点での画像診断上の肝細胞癌の発症の有無、生存を確認した。

C．研究結果

1．年齢、性別

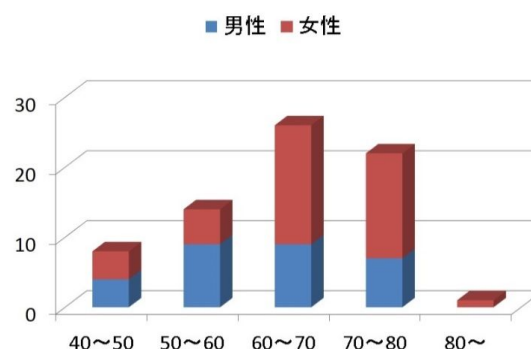


図1．DAAs治療例71例の年齢分布

71例の治療開始時の年齢は41歳から80歳までとなり平均年齢は63.7歳。性別では男性29例、平均年齢61.3（46～78）歳、女性42例、平均年齢65.4（41～80）歳であった。年齢分布（図1）では、男性例では50代60代が多く、女性では60代、70代が多くを占めた。最高齢は80歳の女性であった。

2．過去の治療歴

過去のインターフェロン治療歴の検討では、IFN治療歴なしが47例、IFN単独治療例が6例、PegIFN+RBV併用例が15例、PIを含む3剤併用例は認めなかった。

3．耐性ウイルス検査

セログループ1型（ジェノタイプ1b）で、治療前にウイルス耐性検査が勧められているダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）例、オムビタスビル（OBV）+パリタプレビル（PTV/r）例は、信州大学との共同研究、あるいは製薬会社負担の耐性検査を実施して、治療効果に影響のある耐性変異の無いことを確認してから投与を開始した。耐性検査でD168、L31、Y93の変異のいずれかが確認された症例は、レジパスビル+ソホスブビル配合錠による治療が実施可能となるまで、待つことをお勧めしご本人も了解された。上記耐性変異が検出された症例と、耐性検査を実施しなかった症例ではレジパスビル（LDV）+ソホスブビル（SOF）配

合錠が投与された。

セログループ2型（ジェノタイプ2a）症例ではソホスブビル（SOF）+リバビリン（RBV）併用治療が行われた。

4．DAAsの治療効果

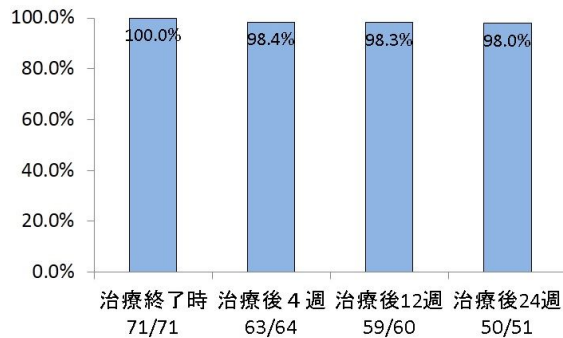


図2 .2016年12月末時点でのウイルス消失率

図2に示されるように、治療終了時には全例で血中のウイルスは検出されなかった。治療後5週の時点で、1例が血中のHCV RNA陽性を認め、再燃と判断した。この症例は肝硬変を合併した肝細胞癌の治療歴のある69歳女性であった。その一例を除き、HCV RNAは治療後の経過観察中に検出されず、SVR12は59/60（98.3%）、SVR24は50/51（98.0%）であった。

5．慢性肝炎と肝硬変、肝細胞癌の既往歴

図3に、背景肝の慢性肝炎、肝硬変の別に治療成績を示すと、肝硬変症の69歳女性1例のみが再燃していることが示された。

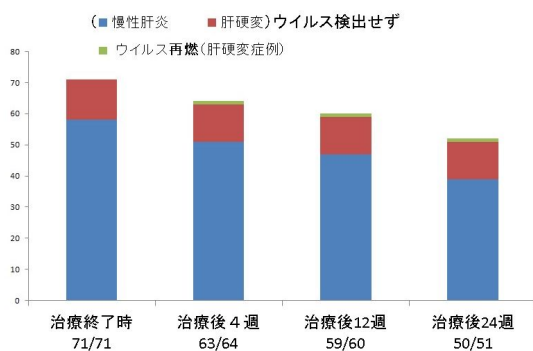


図3．2016年12月末時点での治療効果慢性肝炎と肝硬変の別

71例の内訳は慢性肝炎59例、肝硬変症例は12例であった。上述の如く肝細胞癌の既往のある肝硬変の1例（69歳女性）は治療終了時、HCV RNAは陰性であったが、5週の時点でHCV RNA 5.6と上昇しており再燃が見られ、同時に肝細胞癌の再発が確認され、手術切除が実施された。この症例は現在もHCV RNA陽性で経過観察中であり、次の抗ウイルス治療を模索中である。

治療前に肝細胞癌の既往のある症例は5例で、慢性肝炎1例、肝硬変4例あった。肝硬変症例の3例では治療後短期間で肝細胞癌の再発が確認された。症例1は、上述の69歳女性、DAAs治療後1ヶ月の時点で、HCV RNA再陽性となり、S4に直径1cmの肝細胞癌の再発を認め、肝部分切除を施行した。その後も経過観察中であるが現在肝細胞癌の再発を認めていない。症例2は76歳男性で、DAAs治療直後に画像診断で肝細胞癌の再発を確認した。肝S4の境界不明瞭で、動脈相で早期濃染を示し平衡相でwash outを認める肝細胞癌は、TAE、陽子線照射などの治療にも係わらず急速な進展経過をとり、SVR24を確認した直後に死亡された。

他の1例は1～2年毎に直径2cm以下で単発の肝細胞癌の再発を繰り返している方で、その都度治療を行い癌の消失を確認していた。DAAs治療直前にTAEを行って癌の完治を確認してDAAs治療を行ったが、DAAs治療終了直後に前回治療した部位近くに癌再発が見られ、直径2cmの肝細胞癌の再発を確認しRFAを行った。SVR24を確認した後、現在も肝細胞癌の再発を認めていない。

6．DAAs治療と治療後の予後

転医した女性1例を除き、DAAs治療後の経過を確認することができた症例は70例。2016年12月末までに、治療後の経過で死亡が確認されたのは3例。内訳は上記症例2の肝癌再発が確認された後に急速に進行し肝癌死された男性1例、そして突然死が2例（男性1例：未治療の胸部大動脈瘤、女性1例：脳動脈瘤クリッピング術後）であった。詳細は不明でDAAsとの関連も不明である。

症例提示

【症例1】69歳女性

既往歴：甲状腺機能亢進症、左人工股関節置換術後、骨粗鬆症。

現病歴：1998年よりC型慢性肝炎にて加療を受けていた。1型、高ウイルス量で2005年11月よりPeg-IFN + リバビリン治療を開始したが副作用で倦怠感・不眠が出現のため10週で中止となった。

2006年9月にUSでS7に径2cm弱のSOLが発見され腹部造影CTなどでHCCと診断、11月27日肝部分切除を施行した。病理は径1.5cmの高分化型肝癌であった。術後もALT高値が続くため、毎週ペガシスPeg-IFN2a 90µgを長期に投与しALTの改善は得られていたが、副作用で複視が出現したため2012年12月に中止。以後は、瀉血、SNMC、UDCAなどの加療を続けていた。

白血球数	2,800	/µL	TP	7.6	g/dL
Neut	49.2	%	ALB	4.2	g/dL
Lympho	43.2	%	T-BIL	0.8	mg/dL
Mono	5.4	%	AST	50	U/L
Eosino	1.8	%	ALT	36	U/L
Baso	0.4	%	CK	57	U/L
赤血球数	415	x10 ⁴ /µL	UN	17	mg/dL
血色素量	12.1	g/dL	CRE	0.42	mg/dL
ヘマトクリット値	37.1	%	Na	141	mM/L
MCV	89.4	fL	K	3.8	mM/L
MCH	29.2	pg	Cl	106	mM/L
MCHC	32.6	g/dL	PT秒	13.8	秒
血小板数	6.7	x10 ⁴ /µL	PT%	78.4	%
RPR	(-)		APTT	33.1	秒
HBs抗原	(-)		AFP	14	ng/mL
HCV抗体	(+)		PIVKAII	12	mAU/mL
HCV-Ab	15.23	S/CO	HCV RNA定量 (RT-PCR)	6.2	LogU/mL
HIV抗原抗体	(-)		ICG 15分値	14.5	%

図4. 症例1 肝再発癌診断時の検査値 69歳女性

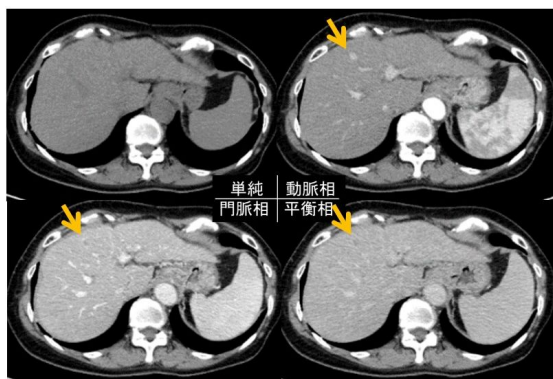


図5. 症例1 癌再発時の造影CT 69歳女性

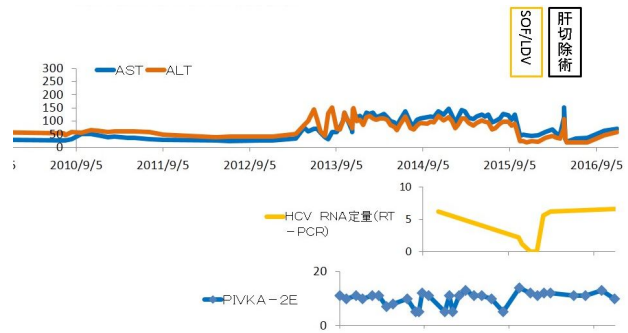


図6. 症例1 HCV RNA 再燃 肝癌再発例 69歳女性

2015年10月5日よりレジパスビル (LDV) + ソホスビル (SOF) 内服開始。トランスアミナーゼは大幅に改善し、治療開始後4週ではHCV RNA 2.2、8週でHCV RNAは検出されなくなった。DAAs内服は12週の12月28日に投与終了しそのときHCV RNAは検出されなかったが、2016年2月5週後にHCV RNAが再検出され5.6となった。その直後の造影CTで肝S4に肝細胞癌の再発が疑われ、MRI検査で診断し、肝部分切除術が施行された。以後、肝細胞癌は再発を認めていないが、現在もHCV RNAの陽性は続いている。

【症例2】76歳 男性

既往歴：悪性リンパ腫に化学療法 + 放射線治療施行し完全寛解後経過観察中。

現病歴：2012年3月に心窩部痛で受診、腹部造影CTで、C型肝硬変症に伴う肝細胞癌破裂 (S6) と診断され肝動脈塞栓術 (TAE) 実施した。2013年7月にS6腫瘍辺縁部の再発を認め、手術切除術 (S6肝部分切除) を実施した。以後再発なく経過し2015年9月の造影CT、USで明らかな再発認めないことから2015年11月30日よりLDV + SOFの内服を開始。速やかに血液中のHCV RNAが検出できなくなり、2016年2月22日内服治療を終了。以後、HCV RNAは検出されない状態が続いていた。

白血球数	3,060	/ μ L	ALB	3.8	g/dL
Neut	42.2	%	T-BIL	0.8	mg/dL
Lympho	45.4	%	ALP	277	U/L
Mono	8.5	%	γ -GTP	59	U/L
Eosino	3.6	%	AST	61	U/L
Baso	0.3	%	ALT	48	U/L
赤血球数	439	$\times 10^3/\mu$ L	LD	279	U/L
血色素量	14	g/dL	UN	15	mg/dL
ヘマトクリット値	39.9	%	CRE	0.69	mg/dL
MCV	90.9	fL	CRP	0.3	mg/dL
MCH	31.9	pg	HbA1c	6.2	%
MCHC	35.1	g/dL	血清Glu	134	mg/dL
血小板数	8.2	$\times 10^3/\mu$ L	PT秒	13	秒
			PT%	82.5	%
RPR	(-)		APTT	29.0	秒
HBs抗原	(-)		AFP	12	ng/mL
HCV抗体	46.4		PIVKAII	5460	mAU/mL
HIV抗原抗体	(-)		HCVRNA定量(RT-PCR)検出せず		
			sIL-2R	513	U/mL

図7. 症例2 肝細胞癌再発時の検査所見 76歳男性

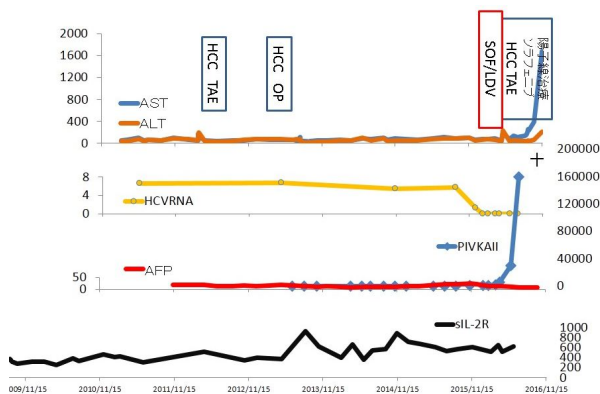


図8. 症例2 DAAs治療後 肝細胞癌急速進行例 76歳男性

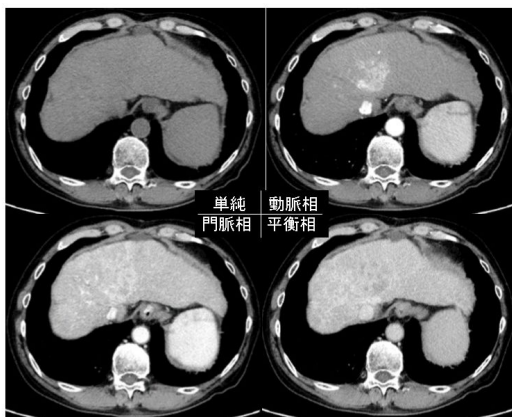


図9. 症例2 肝癌再発時の造影CT

DAAs治療直後の腹部造影CTで境界不明瞭な肝細胞癌をS4に認めた。CT画像所見では、S4を中心に境界不明瞭な早期濃染像を動脈相認め、平衡相ではwash outを認め肝細胞癌と考えた(図9)。境界不明瞭で浸潤性

の進展様式をとり急速に進行し、門脈浸潤を来たした。可溶性IL-2レセプターは経過中に上昇を認めず、AFPの上昇を認めなかったがPIVKA IIがDAAs治療中より上昇を始め、治療終了後急速に上昇し、画像所見からも肝細胞癌と診断。まず、TAE治療をおこなったが術後のリピオドール集積は限局的で十分な効果が得られなかったため、ソラフェニブ内服を開始した。ソラフェニブ治療にも反応なく経口摂取の低下などの副作用を認め、図10に示したごとくEOBプリモビスト造影MRI検査、T1強調画像で、腫瘍の増大と門脈腫瘍栓の進行を認めることから陽子線治療に踏み切った。

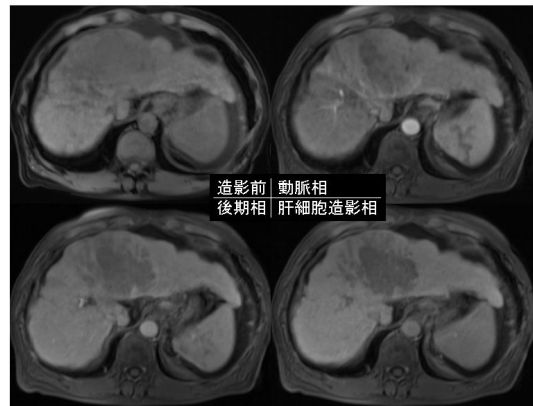


図10. 症例2 陽子線治療前のEOBプリモビスト造影MRI T1強調画像

陽子線治療中に腹水が増加したため、利尿剤を増量して対応したが、食欲低下、食事摂取量の低下の進行を認め、全身倦怠感は増強し、徐々に起床も困難となってきたため陽子線治療は49.5GyE/ 15分割で中断された。陽子線治療後1ヶ月目のCT造影検査(図11)では、照射された左葉内側区には腫瘍縮小効果を認めたが、肝臓内の他部位、左葉外側区と肝右葉は、門脈行性に広がったと思われる腫瘍が多発し肝内を占めている所見であった。その後も腹水と黄疸の進行を認め、経口摂取もほとんど不能となり、SVR24を確認した後に永眠された。

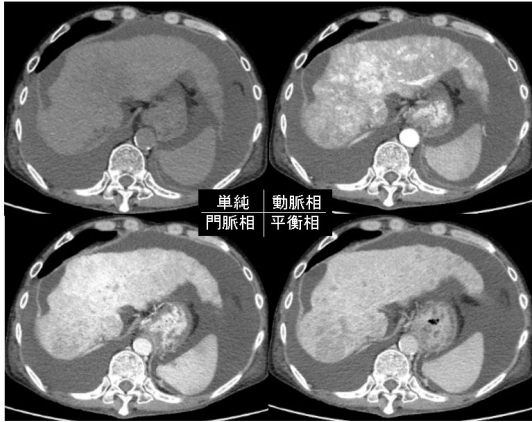


図 11 .症例 2 陽子線治療 1 ヶ月後の造影 CT

D . 考察

1989年に米国のChiron社によって、非A非B型肝炎患者から遺伝子断片が分離され、C型肝炎ウイルス（HCV）と名付けられ、1989年以後にHCV関連抗体系の測定法が確立し、急速に普及した。その結果、従来非A非B型肝炎とされていたものの多くがC型肝炎であることが明らかとなった。HCV感染が6ヶ月以上持続した場合を慢性化と定義され、その頻度は55～85%と報告されている。一度慢性化が確認されたHCV感染例では、その後自然消失する頻度は極めて低い。HCVの持続増殖と肝障害が慢性的に持続することで、約20年の観察期間内に慢性肝炎例の15～30%が肝硬変に進展し、肝硬変からの肝細胞癌への進展率は年率1～8%と報告されている。

C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus : HCV）に対する抗ウイルス療法が、ここに来て飛躍的に進歩した。過去を振り返ると、わが国で7割を占めるセロタイプ1型の感染症例については、IFN単独投与による治療で、高HCV RNA量であった場合にはSVRは5%程度であったが、RBVの内服併用やペグインターフェロン（pegylated IFN (PegIFN)）の導入によってSVR率が高くなり、PegIFNとRBV併用によって約半数の症例にSVRが得られるようになった。さらに直接HCVに

作用するdirect acting antivirals (DAAs) の併用によってSVR率は更に高くなり、第一世代プロテアーゼ阻害薬（protease inhibitor : PI）であるテラプレビル（TVR）の併用によってSVR率は73%に向上し、第二世代PIであるシメプレビル（SMV）とPeg IFN とRBV3剤併用によってSVR率は89%に向上した。

一方、DAAsは直接HCVに作用するため、宿主因子の差異による影響は出にくい、HCVが耐性変異を有している場合には、抗ウイルス作用が低下する。治療が不成功に終わった場合には、PIに対する耐性変異が出現することが知られている。この変異は第二世代PIの共通耐性であるため、前治療でPIを含む3剤治療が行われた症例では、DCV + ASV治療でのSVR治療効果が劣ることが指摘されている。DCV + ASV治療でSVRが得られない症例の特徴が解析され、治療前にNS5A阻害薬の耐性変異であるY93H変異がみられた症例ではウイルス排除が得られないばかりでなく、同時に投与したPIに対しても耐性が獲得され、多剤耐性になっていることが認められた。治療前に薬剤耐性変異の有無を調べて、投与する薬剤を選択することが重要と思われる。その後使用可能となったSOF/LDVの併用療法では、耐性の有無にかかわらず99%以上のウイルス消失が得られるようになり、同剤では耐性検査は不要となっている。

当院では、DCV/ASVと、OBV/PTV/rの治療に際しては、必ず事前に耐性検査を行って確認して治療を開始した。そのため当院の治療成績は全体で98%と良好であったと考えられる。当院ではインターフェロンフリーの治療としてのDAAsが臨床で使用可能となる前までに、死亡や発癌した症例、Child-Pugh B以上となった肝硬変症例もあり、結果として当院でのDAAs治療例は80才以下となった。また、インターフェロンフリー

一のDAAs治療効果は論文等で既に広く知られていたことから、仕事を継続されている世代の方はほとんどが慢性肝炎で仕事の都合もあり、治療を待つ事を希望されたため積極的に3剤を勧めて実施した症例は少なかった。結果として、今回のDAAs治療例にはPIを含む3剤治療を前治療としておこなった例は無かった。

また、当院では、既に肝硬変で肝細胞癌を発症し治療歴のある症例は、DAAs治療後も4例中3例と高頻度に肝再発癌を認めた。2016年4月のJournal of Hepatologyの論文ではDAAsによる治療後の肝癌再発率の高いことを報告している。HCV持続感染例で過去に肝細胞癌の治療治癒歴があり、治療開始時には肝内結節を認めなかった症例で、インターフェロンフリー治療を行った症例は58例で、平均観察期間5.7ヶ月、3例が死亡され、肝癌の再発率が58例中16例、27.6%であったと報告¹⁾している。再発様式は、肝内発育が3例で、新たな肝内腫瘍の発生が1結節あったのが5例、3個以下で3cm以下が4例、それ以上の多発が1例。浸潤性または肝外再発が3例であった。予想外に高率の再発が、DAAsによるウイルス消失と同時に出現しており、多発発癌や肝外発育も多く認めている。DAAsによる免疫サーベイランス機構の破綻が発癌に促進に関与していると言及されているが、この研究では症例が少なく、経過観察期間が短いことが指摘されている。同時期の別の報告では、HCV関連肝硬変患者では、DAAs治療でウイルスが消えても、過去に肝細胞癌の治療歴のある患者では、短期間でも癌再発の危険は高い。従って、肝硬変患者では、DAAs治療中も治療後も嚴重に経過をみる必要がある²⁾としている。DAAs治療前に画像診断では確認できない微小な癌が既に存在し、DAAs治療後の経過観察期間が短いと、HCVが消えても発癌プロセスは止まらずにしばらく肝発癌が続く可能性が

あり、DAAs治療後に長期間の観察を行わなければDAAs治療により発癌率の低下が得られるのか、真の結論を導くことは難しいと考えられる。肝硬変や肝細胞癌の既往のある症例では、DAAs治療中も治療後も常に肝発癌のリスクを意識する必要があると考えられた。

E . 結論

- 1 . 当院では2016年12月末までに71例のDAAs治療が終了した。過去のインターフェロン (IFN) 治療歴では、IFN治療無し47例、Peg-IFN+RBV治療15例の順位に多く、PIを含む3剤併用の治療例はなかった。
- 2 . 治療終了時には全例で血中ウイルスは検出されず、SVR24が確認できた症例は50例 (98%) 。1例で治療後5週の時点でウイルスの再燃を確認した。
- 3 . ウイルスの再燃した1例は、肝硬変で肝細胞癌の治療歴のある女性で、再発した肝細胞癌を切除した。
- 4 . DAAs治療後、肝細胞癌が再発し急速に進行し死亡した男性1例を経験した。境界不明瞭でびまん性の進展様式を示しTAE、陽子線照射を行い、SVR24を確認できたが死亡された。
- 5 . 当院でDAAs治療後に肝発癌を確認した症例は上記2例を含み3例で、すべて肝硬変で肝細胞癌の治療歴があった。肝細胞癌の既往のない症例、慢性肝炎症例からは、現在のところ肝発癌は確認されていない。
- 6 . DAAs治療により肝発癌が抑制されるのかは今後の検討が必要であり、未解決の問題も多く今後の検討が待たれる。

(文献)

- 1) Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related

HCC undergoing interferon-free therapy.
Reig M, et al. J. Hepatology 65(4):719-26.
2016

2) Early occurrence and reoccurrence of
hepatocellular carcinoma in HCV-related
cirrhosis treated with direct-acting
antivirals. Conti F, et al. J. Hepatology
65(4):727-33, 2016.

F . 研究発表

なし。

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

慢性C型肝炎に対するOmbitasvir + Paritaprevir/Ritonavir併用療法の治療効果

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨 C型慢性肝炎に対するOBV + PTV/r療法は先行する臨床試験では高い著効率が報告されているが、実臨床での有用性や安全性についての報告は、まだ少ない。そこで、OBV + PTV/r療法におけるウイルス学的著効率、副作用の発現頻度、治療前後での肝合成能の変化などを評価した。

OBV + PTV/r療法開始後、速やかにHCV-RNA量は低下しRVRは85.3%と他のDAA治療に比して高い傾向を認めた。副作用による中止例は3例であり、いずれも中止後に副作用症状は速やかに改善した。また、重篤な副作用は認めなかった。SVR12は95.7%に達し治療前と比して血清AlbやT-Choなどの肝合成能の改善を認めた。

以上よりOBV + PTV/r療法は有用性と安全性が高いと考えられた。

A．研究目的

HCV NS5A 阻害剤である Ombitasvir (OBV) とNS3/4阻害剤である Paritaprevir (PTV)、プースターである Ritonavir は配合剤として2015年12月に認可となり、現在C型慢性肝炎に対してOBV + PTV/r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、実臨床での有用性や安全性については、まだ不明である。今回我々はOBV + PTV/r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、OBV + PTV/r療法におけるウイルス学的著効率、副作用の発現頻度、治療前後での肝合成能の変化などの評価を行った。

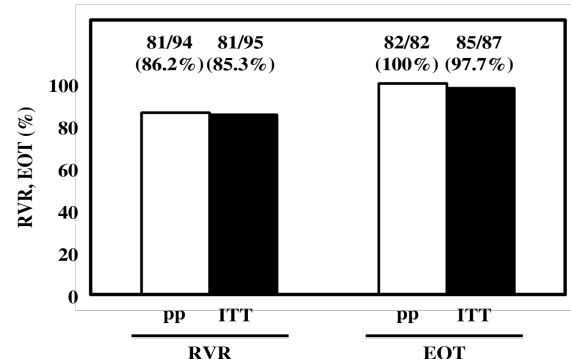
B．研究方法

2015年12月から2017年1月までに共同研究施設において、HCV Genotype 1b 100例に対しOBV + PTV/r療法を導入した。ウイルス学的効果や副作用、治療前後の変化について分析し評価した。

(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。

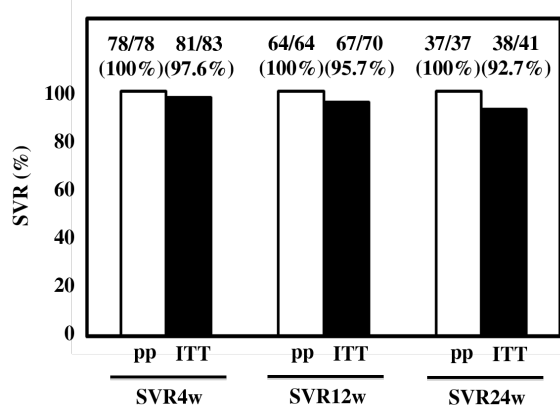
C．研究結果



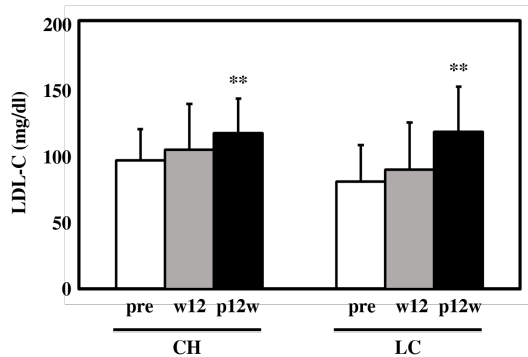
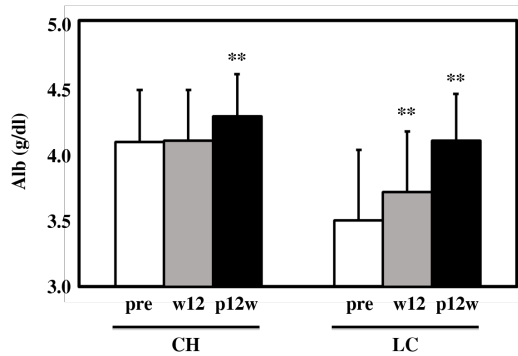
本研究におけるOBV + PTV/r療法のRVR、EOT達成率はITT解析でそれぞれ85.3%、97.7%であった。治療開始後、HCV-RNA量やトランスアミナーゼは急速に低下し、全身

倦怠感や食思不振等の自覚症状も顕著に改善した。

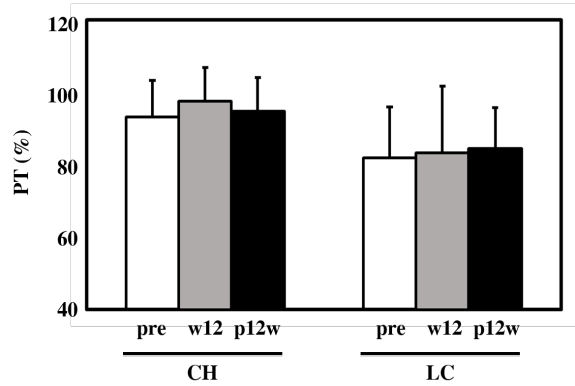
治療中止例は、Viral breakthroughが2例、有害事象が3例であった。有害事象症例はいずれも治療中止後に速やかに改善した。また今回の研究では重篤な副作用は認めなかった。



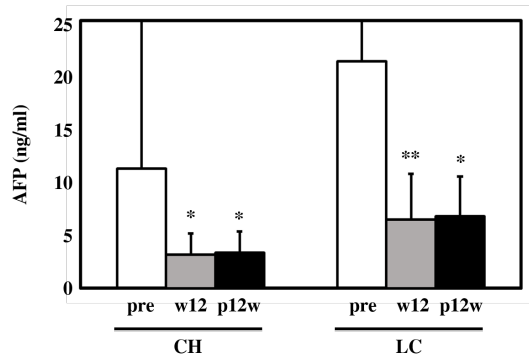
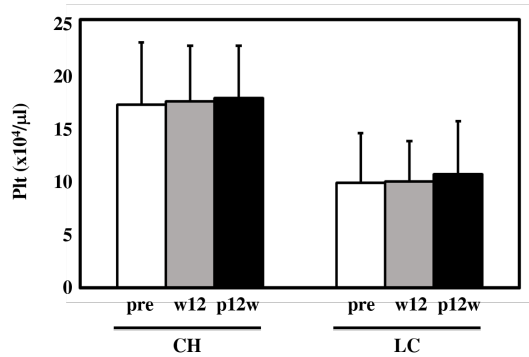
SVR12, SVR24達成率はITT解析でそれぞれ95.7%, 92.7%と高い奏功率を認めた。またNS5A領域のY93変異症例は6例であったが、うち4例はSVR12を達成しており、残り2例はHCV-RNA陰性化したまま経過観察中である。



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



血清Alb, T-Chol, LDL-Cholは慢性肝炎(CH)群、肝硬変(LC)群ともに治療開始前に比して治療終了12週後で有意に上昇した。しかし、PT活性は大きな変化を認めなかった。



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

治療前後の血小板数には差を認めず、LC群に限った解析でも有意差は認めなかった。血清AFPは治療終了時に有意な低下を認め、SVR12達成時にも同様に低下していた。

D. 考察

本研究におけるSVR12達成率は先行する臨床試験と同等の成績と考えられる。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。RVR達成率は85.3%に達し、他のDAAs治療に比して高い傾向にあると考えられる。今回、有害事象で中止となった症例は3例でいずれも投与中止後に速やかに症状改善しており、また重篤な副作用を呈した症例もないことから、安全性にも優れていると考えられる。

治療開始前に比してSVR12達成時の血清Alb, T-Cho, LDL-Cは有意に上昇しており、肝合成能の速やかな改善を認めた。この現象はHCV-RNAの速やかな低下により肝細胞内での代謝環境が劇的に変化したためであろう。一方、PT活性は大きな変化は認めておらず、HCV-RNAの存在自体が与える影響がAlbuminやCholesterol合成では大きく、凝固因子産生では小さいことが推察される。

また、今回、血小板数はLC群においても治療前後で有意な差は認めなかったが、血清AFPは治療終了時点で有意な低下を認めた。肝炎の鎮静化に伴う低下である可能性もあるが、治療終了12週後でも低下しているため、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、発癌抑制も期待される。

E．結論

OBV + PTV/r療法は高いウイルス学的奏功率を認め、また安全性に関しても十分に優れていた。

治療後に速やかな肝予備能の改善も認めており、HCV Genotype 1b症例に対するOBV + PTV/r療法は高い有用性と安全性を有していると言える。

F．研究発表

1．論文発表

なし。

2．学会発表

- 1) JDDW 2016
- 2) 第108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。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

Genotype 1型のC型慢性肝疾患に対するSofosbuvir/Ledipasvir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 消化器内科/統括診療部長

研究要旨 Genotype 1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インターフェロンフリー治療に大きくシフトした。特にポリメラーゼ阻害剤であるSofosbuvirにLedipasvirを加えた合剤が主流であるが、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。そのため、当科でSofosbuvir/Ledipasvir併用療法を行った72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 1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を併用したオプションも用意された。

本研究が開始された時、日本ではgenotype 1型のC型肝炎に対するIFNフリー治療として、(1) アスナプレビル（Asunaprevir、以下ASV）/ダクラタスビル（Daclatasvir、以下DCV）併用療法、(2) SOF/LDV併用療法、(3) パリタプレビル（Paritaprevir、以下PTV）

/リトナビル（ritonavir、以下r）/オムビタスビル（Ombitasvir、以下OMV）併用療法が認可されていた。このうち、ASV/DCV併用療法は他の2治療に比しSVR率が低く、またASV/DCV併用療法及びPTV/r/OMV併用療法はNS3領域及びNS5A領域の耐性変異によってはSVR率が低下する。したがって、SOF/LDV併用療法が主流になっているが、安全性に関する検討は少ない。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/LDV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 1型のC型慢性肝疾患に対しSOF/LDV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 1型のC型慢性肝炎および代償性肝硬変患者で、Sofosbuvir(SOF)400mg + LDV(Ledipasvir) 90mg/日 (ハーボニー[®]配合錠) を1日1回投与した。腎機能が保たれていることなど、投薬は添付文書を遵守し、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、同じポイントで心電図を記録した。

(倫理面への配慮)

個人情報の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

72例の患者背景を示す(表1)。男性43例、女性29例で、年齢の中央値は64.5歳であった。naïve例が30例と最も多く、前治療がPeg-IFN + RBV併用療法が20例で続いた。肝細胞癌の治療歴を有する者が7例(9.7%)、HBVとの重複感染が2例(2.8%)、HIVとの重複感染が8例(11.1%)含まれていた。また7例(9.7%)が代償性肝硬変であった。

全例、軽微な副作用のみで治療を完遂でき、すべての症例で12週目のSVR (SVR12) を得た。

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)。LVEFの変化率(表2)を検討したが、20%を超えて低下した症例はいなかった。もちろん治療期間中、心疾患を示唆するよう

な自覚症状を認めなかった。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。

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/LDV併用療法では憂慮すべき心毒性を認めなかった。

表1 . 患者背景

Median age (years) [range]	64.5 [33-83]
Gender : male / female	43 / 29
Severity of liver disease : no cirrhosis / cirrhosis	65 / 7
Previous history of HCC treatment	7
Co-infection with HBV	2
Co-infection with HIV	8
Previous interferon-based treatment	
No previous treatment	30
IFN only	9
Peg-IFN only	4
IFN plus RBV	2
Peg-IFN plus RBV	20
TVR, Peg-IFN, and RBV	2
SMV, Peg-IFN, and RBV	4
Unknown	1
Before SOF-LDV treatment	
Total bilirubin (mg/dL)	1.8 ± 0.2
ALT (IU/L)	63 ± 38
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.6
Platelet count (x 10 ³ /mL)	149 ± 62
Median HCV-RNA (log IU/mL) [range]	6.25 [4.6-7.2]

図1 . SOF/LDV併用療法前、治療中のLVEF

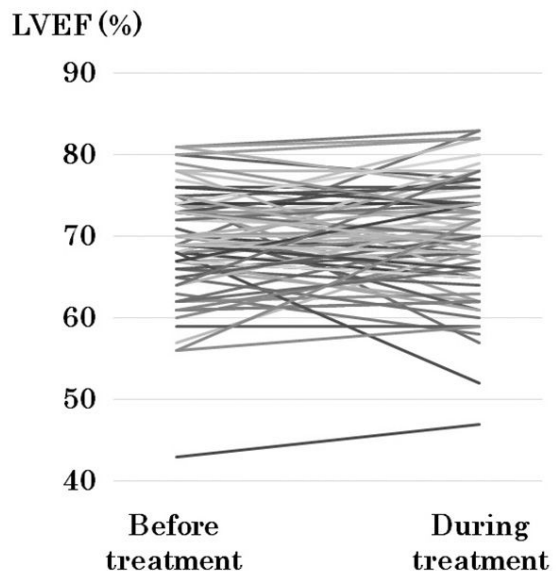


表2 . LVEFの変化率

Changes of LVEF (Δ LVEF%)	No. [n=72]
$11 \leq \Delta$ LVEF%	5 (6.9%)
$0 \leq \Delta$ LVEF% ≤ 10	36 (50.0%)
$-10 \leq \Delta$ LVEF% ≤ -1	27 (37.5%)
$-20 \leq \Delta$ LVEF% ≤ -11	4 (5.6%)

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るべきである。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 1型のC型慢性肝疾患に対するSOF/LDV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 1型のC型慢性肝疾患に対するSOF/LDV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. *Hepatol Res.* 2016 Sep;46(10):1002-10.
- 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, Yatsushashi H, Oketani M, Kohno H, Masumoto A, Ikeda K, Kumada H. Long-term follow-up of peginterferon- α -2a treatment of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B patients in phase II and III studies. *Hepatol Res.* 2016 Sep;46(10):992-1001.
- 3) Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M,

Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T. Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol.* 2016 Oct;88(10):1776-84.

4) Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M. Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis. *Sci Rep.* 2016 Apr 19;6:24767.

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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DAA療法SVR後の肝発癌の臨床的検討

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 内科系診療部長

研究要旨 C型慢性肝疾患に対するDAA療法後、SVRを達成した症例において、肝癌既往のない群とある群の肝発癌の検討を行ったので報告する。

【方法】当院にて2014年9月以降DAA療法を施行され、SVRが得られた271症例（ASV/DCV 141例、SOF/LDV 67例、SOF/RBV 63例）を対象とし、肝癌既往のない群、ある群2群間において癌発癌の検討を行った。肝癌治療歴のある症例は全例に治療開始前にダイナミック造影CTまたはEOB・プリモビスト造影MRIを施行し、肝癌再発がないことを確認した。

【結果】肝癌既往のない症例は214例、既往のある症例は57例であった。治療既往のない群214症例において、平均年齢は68歳、性別は男性が37.9%と少数であり、背景肝としてはLC 13.6%、CH 86.4%とCHが多く認められた。

肝癌治療既往のない214症例中6例にSVR達成後発癌を認めた。6例中5例が男性、背景肝はLCが3/6例と半数であったがCH症例についても3例中2例はF3と線維化進行例であった。治療開始時のPLT値は低値であり、併存症を伴う症例も多く、癌はSVR確率後、3-13M期間に認められた。発癌様式では単発が4/6症例であり、内2例は手術症例でありHCCは10mm以下と比較的小さく、中高分化と分化型であった。肝癌治療のない群214例の平均観察期間は7.26ヶ月、1年累積非発癌率は95.6%であり、背景肝別の1年累積非発癌率ではLC群、CH群各々91.0%、96.2%であった。

肝癌治療歴のある症例は57症例中17例に肝癌再発を認めた。平均年齢は74歳、性別は男性が56%と過半数であった。背景肝はLC 49%、CH 51%であった。肝癌治療既往のある群を、肝癌再発の有無別にさらに2群に分け比較したところ、平均年齢や性差に明らかな差異は認めないが、背景肝は再発症例でLC 82.4%と有意に高値であった（ $P < 0.05$ ）。

再発例における肝癌の最終治療方法は手術6%、TACE + RFA 94%であり、肝癌治療回数は1回が29.5%、2回以上が70.5%であった。一方非再発例の最終治療方法は手術45%、TACE + RFA 55%、肝癌治療回数は1回が70%、2回以上が30%であり、再発例においては肝癌治療が複数回であること、最終治療方法が手術以外であることが無再発群に比較し有意に多くみられた（ $P < 0.05$ ）。

肝癌治療既往のある群57例の1年累積非発癌率は45.3%、平均観察期間は5.84Mであった。また背景肝別の1年累積非発癌率は、LC群21.9%、CH群87.6%であった。

【結語】当科におけるC型慢性肝疾患に対するDAA療法SVR後の肝発癌症例について、報告を行った。

研究協力者

宮迫 由季 国立病院機構呉医療センター
消化器科医師

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター
消化器科医長

前平均値はAFP 10.9ng/mlと上昇は認めず
T.Bil 0.8mg/dl、ALB 4.1g/dl、PLT値は $15.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。併発症としてはDM 39例
(18.2%)、HLP 25例(11.7%)、HT 97例
(45.3%)認めた (Table 1)。

A . 研究目的

C型慢性肝炎に対する治療によって、直接作用型抗ウイルス薬DAAの治療で9割以上の患者にSVRが期待できるようになってきている。しかしながらSVR達成後の肝発癌抑制効果については明らかにされておらず、今回我々は当院にてDAA療法後SVRを達成した症例において、肝癌既往のない群と、ある群において、肝発癌の検討を行った。

B . 研究方法

当院にて2014年9月以降DAA療法を施行され、SVRが得られた271症例 (ASV/DCV 141例、SOF/LDV 67例、SOF/RBV 63例) を対象とし、肝癌既往のない群、ある群2群間において癌発癌の検討を行った。肝癌治療歴のある症例は全例に治療開始前にダイナミック造影CTまたはEOB・プリモピスト造影MRIを施行し、肝癌再発がないことを確認した。

C . 研究結果

肝癌既往のない症例は214例、既往のある症例は57例であった。肝癌発癌を認めた症例は治療歴のない群において6例、ある群において17例認めた (Fig 1)。治療既往のない群214症例において、平均年齢は 68 ± 11.2 歳、性別は男性が81例(37.9%)と少数であった。背景肝としてはLC 29例(13.6%)、CH 185例(86.4%)とCHが多く、Genotypeは1b 160例(74.8%)と大半を占めた。IFN治療既往のある患者は118例(55.1%)認めた。治療

Figure 1. 結果

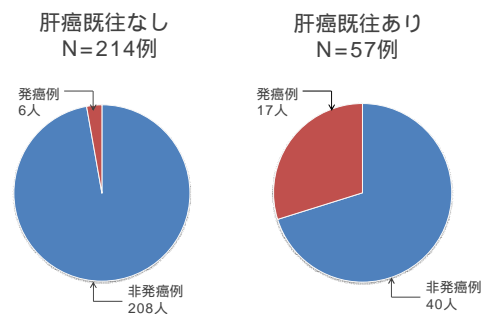


Table 1. 肝癌既往のない群

	N=214例
平均年齢[歳]	68.2±11.2
性別(男性)	81(37.9%)
背景肝	LC 29(13.6%) CH 185(86.4%)
genotype(1b/2a/2b)	160 (74.8%)/39 (18.2%)/15 (7.0%)
IFN治療歴(+)	118(55.1%)
治療前AFP[ng/ml]	10.9±23.1
T-Bil[mg/dl]	0.8±0.40
ALB[g/dl]	4.1±0.39
PLT[$\times 10^4/\mu\text{l}$]	15.7±6.1
併発症	DM 39(18.2%) HT 97(45.3%) HLP 25(11.7%)

肝癌治療既往のない214症例中6例にSVR達成後発癌を認めた。6例中5例が男性、背景肝はLCが3/6例と半数であったがCH症例についても3例中2例はF3と線維化進行例であった。治療開始時のAFP、T.Bil、Alb値は非発癌例と差を認めなかったがPLT値は低値であった。併発症を伴う症例も多く、癌はSVR確率後、3-13M期間に認めた。発癌様式では単発が4/6症例であり、内2例は手術症例でありHCCは10mm以下と比較的小さく、中高分化と分化型であった (Table 2)。肝癌治療のない群214例の平均観察期間は7.26ヶ月、1年累積非発癌率は95.6%であり (Fig 2)。背景肝別の1年累積非発癌率ではLC群、CH群各々91.0%、96.2%であった (Fig 3)。

Table 2. 発癌症例の一覧

	症例	症例	症例	症例	症例	症例
性別	F	M	M	M	M	M
年齢	83	78	79	68	70	77
背景肝	LC	CH(F3)	CH(F3)	Lc	Lc	CH
治療前AFP[ng/ml]	9.1	9.1	4.7	6.3	45	5.7
T-Bil[mg/dl]	0.7	0.7	0.8	2.8	3.1	0.7
ALB[g/dl]	3.0	3.6	4.2	4.1	3.5	4.4
PLT[×10 ⁴ /μl]	7.1	11.0	12.0	9.7	10.0	14.3
genotype	1b	1b	1b	2b	1b	2a
IFN治療歴	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
併存症	HT	HT	DM		DM	HLP
発癌時期	13M	6M	12M	3M	6M	12M
発癌様式治療	単発 (20mm) TACE+RFA	単発 (11mm) TACE+RFA	2個 (7mm,7mm) 手術 中・高分化型	2個 (7mm,8mm) 手術 中分化型	単発 (15mm) TACE+RFA	単発 (10mm) TACE+RFA

Figure 2. 肝癌既往のない群の累積非発癌率

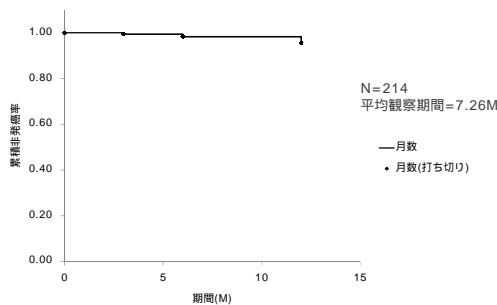
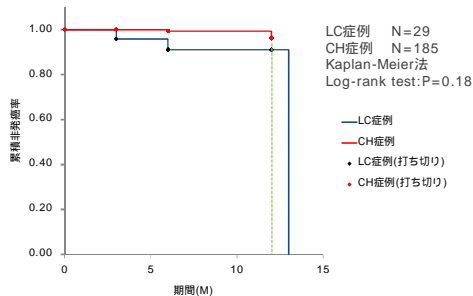


Figure 3. 肝癌既往のない群の累積非発癌率背景肝別



肝癌治療歴のある症例は57症例中17例に肝癌再発を認めた。平均年齢は74 ± 7.6歳、性別は男性が32例 (56%) と過半数であった。背景肝はLC 28例 (49%)、CH 29例 (51%) であり、Genotypeは1b 47例 (82.5%) であった。IFN治療既往のある患者は34例 (59.6%) であった。治療前平均値はAFP 14.8ng/ml、T-Bil 0.8mg/dl、ALB 3.9g/dl、PLT値11.1 × 10⁴/μlであった (Table 3)。肝癌治療既往のある群を、肝癌再発の有無別にさらに2群に分け比較した。再発群17例と非再発群40例を比較したところ、平均年齢や性差に明らかな差異は認めないが、背景

肝は再発症例でLC 14例 (82.4%) と有意に高値であった (P < 0.05)。Genotypeは相当共に1bが多数であり、IFN治療歴の割合に差はなかった。再発例における治療前平均値はAFP 21.3ng/ml、T-Bil 0.9mg/dl、ALB 3.8g/dl値、PLT値 9.4 × 10⁴/μlであった。一方非再発例における治療前平均値はAFP 12.0ng/ml、T-Bil 0.8mg/dl、ALB 3.9g/dl値、PLT値 11.8 × 10⁴/μlであった (Table 4)。

Table 3. 肝癌既往のある群

	N=57例	
平均年齢[歳]	74.0 ± 7.6	
性別(男性)	32(56%)	
背景肝	LC 28(49%)	CH 29(51%)
genotype	1b 47(82.5%)	2a 6(10.5%)
	2b 4(7%)	
IFN治療歴 (+)	34(59.6%)	
治療前AFP[ng/ml]	14.8 ± 16.7	
T-Bil[mg/dl]	0.8 ± 0.3	
ALB[g/dl]	3.9 ± 0.45	
PLT[×10 ⁴ /μl]	11.1 ± 4.6	

Table 4. 肝癌再発別の患者背景 1

	肝癌再発 17例	非肝癌再発 40例
平均年齢[歳]	73 ± 6.9	74.5 ± 7.8
性別(男性)	10(58.8%)	19(47.5%)
背景肝	LC 14(82.4%)	LC 14(35%) *
	CH 3(17.6%)	CH 26(65%)
genotype	1b 16(94%)	1b 31(77.5%)
	2a 1(6%)	2a 5(12.5%)
	2b 0(0%)	2b 4(10%)
IFN治療歴 (+)	8(47%)	27(67.5%)
治療前AFP[ng/ml]	21.3 ± 19.3	12 ± 14.7
T-Bil[mg/dl]	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.3
ALB[g/dl]	3.8 ± 0.4	3.9 ± 0.5
PLT[×10 ⁴ /μl]	9.4 ± 4.3	11.8 ± 4.5

*P<0.05

再発例における肝癌の最終治療方法は手術1例 (6%)、TACE + RFA 16例 (94%) であり、肝癌治療回数は1回が5例 (29.5%)、2回以上が12例 (70.5%) であった。一方非再発例の最終治療方法は手術18例 (45%)、TACE + RFA 22例 (55%)、肝癌治療回数は1回が28例 (70%)、2回以上が12例 (30%) であり、再発例においては肝癌治療が複数回であること、最終治療方法が手術以外であることが無再発群に比較し有意に多くみられた (P < 0.05) (Table 5)。

また再発時、単発例は9例、多発例8例であ

った。遠隔転移は2例あり、第1胸椎、腹膜播種を生じた例と肺門部、縦隔リンパ節転移を生じた例を認めた。胸椎転移例は前回肝癌に対し手術を施行した症例であり、その際の病理組織検査では低分化型癌と診断されていた。リンパ節転移症例はHCCに対しRFAを繰り返されている症例であった (Table 5)。

Table 5. 肝癌再発別の患者背景 2

	肝癌再発 17例		非肝癌再発 40例	
	単発	多発	単発	多発
HCC単発/多発	10(59%)	7(41%)	30(75%)	10(25%)
HCC最大腫瘍径[mm]	19.7±8.7		20.5±11.3	
HCC治療回数	1回	5(29.5%)	1回	28(70%)*
	2回以上	12(70.5%)	2回以上	12(30%)
HCC最終治療方法	手術	1(6%)	手術	18(45%)*
	TACE+RFA	16(94%)	TACE+RFA	22(55%)
再発様式	単発	9(52.9%)		
	多発	8(47.1%)		
	2個	2(11.8%)		
	3個以上	6(35.3%)		
	遠隔転移	2(12%)		
	第1胸椎、腹膜播種例			
	肺門部、縦隔リンパ節転移例			

* P<0.05

肝癌治療既往のある群57例の1年累積非発癌率は45.3%、平均観察期間は5.84Mであった (Fig 4)。また背景肝別の1年累積非発癌率は、LC群21.9%、CH群87.6%であった (Fig 5)。

Figure 4. 肝癌既往のある群の累積非再発率

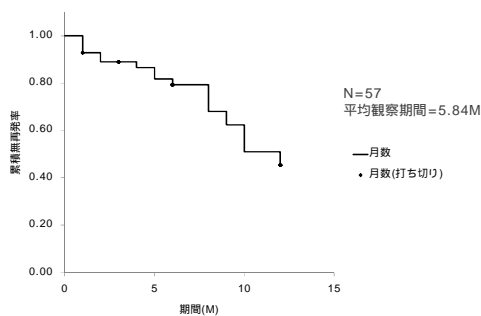
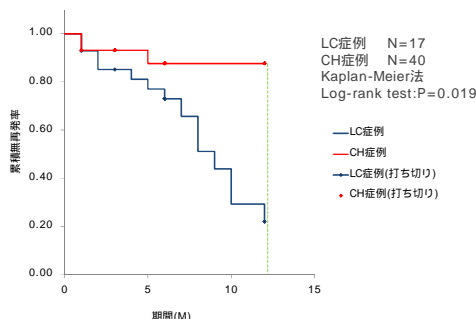


Figure 5. 肝癌既往のある群の累積非再発率
背景肝別



D. 考察

肝癌既往のない症例214例中6例に発癌を認め、発癌例は男性、線維化進行例が多く認められた。また肝癌既往のある57例中17例に肝癌再発を認め、癌再発例は肝硬変、複数回治療、最終治療が手術以外の症例で有意に多く認められた。

E. 結論

当科におけるC型慢性肝疾患に対するDAA療法SVR後の肝発癌症例について、報告を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hatooka M, Kawaoka T, Aikata H, Morio K, Kobayashi T, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Murakami E, Waki K, Honda Y, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Nonaka M, Hyogo H, Aisaka Y, Chayama K. Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization. Anticancer Res. 2016 Jul;36(7):3523-9.PMID:27354618
2) Morio K, Imamura M, Kawakami Y, Nakahara T, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Hayes CN, Makokha GN, Ochi H, Amano H, Arataki K, Moriya T, Ito H, Tsuji K, Kohno H, Waki K, Tamura T, Nakamura T, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group. ITPA polymorphism effects on decrease of hemoglobin during sofosbuvir and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2016 Nov 7. [Epub ahead of print]PMID: 27822709

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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IFN-free DAAsによるC型慢性肝炎治療
(附) SOF/LDV終了時HCVRNA陽性にもかかわらずSVR24を達成できた一例

研究分担者 肱岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 消化器科/副院長

研究要旨 C型慢性肝炎に対する治療は、この2年あまりの間にdirect-acting antiviral agents (DAAs) が次々と開発・承認にされたことにより大きな変化・進歩がみられている。

genotype1型C型慢性肝炎に対しては、2014年7月にダクラタスビル(DCV) + アスナプレビル(ASV)併用療法が認可されて以降、ソホスビル(SOF)/レジパスビル(LDV)併用療法、オムビタスビル(OBV)/パリタプレビル(PTV)/リトナビル(r)併用療法、グラゾプレビル(GZR) + エルバスビル(EBR)併用療法が次々と臨床現場に提供された。一方2型C型慢性肝炎に対してはSOF + リバビリルン(RBV)併用療法が2015年5月に認可され、最近OBV/PTV/r + RBVも治療で使えるようになった。しかし、著効が得られた症例での肝発がん抑制効果や、無効例に対する治療方法など未解決の問題も少なからず存在する。今回は、当院ではどのような患者にどのような治療選択が行われ、その治療効果がどうであったか評価することとした。DCV + ASV療法が認可された2014年7月以降2016年12月末までに大阪南医療センターにおいてIFN-free DAA療法にて治療を受けたC型慢性肝炎患者はSOF/LDV 87例、SOF + RBV 16例、OBV/PTV/r 1例の合計104例であった。肝癌治療歴のある症例は5例。SOF/LDV群では男性35例、女性52例に導入されておりその平均年齢は 68.0 ± 9.1 歳であったのに対して、SOF + RBV群では男性4例、女性12例に導入され、その平均年齢は 68.6 ± 8.3 歳であった。性別、年齢、治療開始前のALT, PLT, PT, eGFR、肝生検F因子、A因子、HBcAb陽性率などにおいて、SOF/LDV群、SOF + RBV群の群間に有意差は見られなかった。

臨床上問題となるような副作用が出現したのは、貧血の為RBVを減量しなければいけなかった3症例のみで、全症例中止することなく治療を完遂することができた。また、104例中、IFN療法不応、不適格・不耐容例が62例(60%)含まれているが、2016年12月末時点で、治療終了時のHCVRNA陰性化率は99% (101/102) で、陰性化しなかったSOF/LDV療法の1例も治療終了後4週目には陰性化しSVR24を達成している。SVR12達成率も、99% (86/87) と極めて高かった。非著効になる因子に関しては、非著効になったのが1例のみであったために分析できないが、この症例は、genotype2bに対するSOF + RBV治療例で高齢、肝線維化進行、前治療歴のない女性であった。IFN-free

DAA療法の忍容性・有効性は、従来のIFN-basedの治療法をはるかに凌駕するものであった。SOF/LDV終了時HCVRNA陽性にもかかわらずSVR24を達成できた一例を経験したことから、HCVRNAが陰性化しなくてもあきらめることなく12週間最後まで、きっちりと内服を継続するよう指導することが重要であると思われた。

A . 背景・研究目的

C型慢性肝炎に対する治療は、direct-acting antiviral agents (DAAs) の開発・承認により大きな変化・進歩がみられている。

genotype1型C型慢性肝炎(+代償性肝硬変)に対しては、2014年7月にNS5A阻害剤ダクラタスビル(DCV)+NS3阻害剤アスナプレビル(ASV)併用療法(24週間投与)が認可された。その著効率は85%前後であることから15%近くの症例でウィルス排除ができず、このような治療不成功例では両剤に対する多剤耐性ウィルスが出現し、その後の治療が難渋することが予想された。また、治療前からY93やL31に変異が存在する症例では、その著効率が著しく低下することも指摘されていた。この為、当時の日本肝臓学会のC型慢性肝炎治療ガイドラインには、その後に開発される薬剤が認可されるまでの期間「治療待機」することも選択肢の一つとして提示されていた。

そのような状況下で、2015年9月に認可されたNS5B阻害剤ソホスブビル(SOF)/NS5A阻害剤レジパスビル(LDV)合剤療法(12週間投与)は、DCV+ASVとは異なりeGFR 30 mL/min/1.73m²未満の重度腎障害合併例は適応外であるが、治療前からY93やL31に変異が存在する症例でもほぼ100%の著効率が得られることから第一選択薬として位置付けられた。2015年11月に認可されたNS5A阻害剤オムビタスビル(OBV)/NS3阻害剤パリタプレビル(PTV)/リトナビル(r)合剤療法(12週間投与)では、腎障害の有無にかかわらず投与可能で、約95%とDCV+ASVより高い著効率を得ることが

できる。しかし治療前Y93変異株が存在しない場合の著効率が99%であるのに対して存在する症例では83%と低下する為、治療導入前のY93変異の測定が必須であると考えられる。2016年11月になって認可されたNS3阻害剤グラゾプレビル(GZR)+NS5A阻害剤エルバスビル(EBR)併用療法(12週間投与)もOBV/PTV/r同様腎障害の有無にかかわらず投与でき、著効率が約97%とDCV+ASVより高く、またY93変異株が治療前から存在する場合でも著効率は低下しないとされている。

genotype2型C型慢性肝炎に対してはSOF+リバビリン(RBV)併用療法(12週間投与)が2015年5月に認可された。eGFR30mL/min/1.73m²未満やCcr 50mL/min未満の重度腎障害合併例は適応外であり、RBVによる貧血に応じてRBVの投与量の調整が必要であるが、その著効率は97%と高い。一方、2016年9月には、OBV/PTV/r+RBV併用療法(16週間投与)も治療で使えるようになったが、これもRBV併用の為Ccr 50mL/min未満の重度腎障害合併例は適応外である。また、genotype2bでは治療効果が不十分であるがgenotype2aに限れば著効率は約94%と高い。しかし、いずれにしてもRBV併用が必須であるため腎障害を合併したgenotype2型C型慢性肝炎に対するIFN-free DAAsによる治療法は現在までのところ残念ながら提供されていない。

この2年あまりの間に次々とIFN-free DAAsによる治療薬が導入されたが、著効が得られた症例での肝発がん抑制効果や、無効例に対する治療方法など未解決の問題も少

なからず存在する。今回は、当院ではどのような患者にどのような治療選択が行われ、その治療効果がどうであったか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2016年12月末までにIFN-free DAAs療法を導入されたC型慢性肝炎患者を対象に、性別、HCV genotype、治療開始年齢、ALT、HCVRNA量、血小板数、プロトロンビン時間(%)、eGFR、B型肝炎マーカー(HBsAg, HBsAb, HBcAb) 前治療歴、肝生検組織診断結果につき検討した。

C．研究結果

DCV + ASV療法が認可された2014年7月以降2016年12月末までに当院においてIFN-free DAAs療法が導入されたC型慢性肝炎患者は104例 (genotype1型88例、2型16例) であった (表1)。

表1. 大阪南医療センターにおけるIFN-free DAAsによるC型慢性肝炎治療

HCV	治療法	症例数	治療歴	肝細胞癌治療歴
1 型	DCV+ASV	0		
	SOF/LDV	87	無治療:40 TR:22 NR:15 中止:10	4例 (2, 2.5, 4, 5年後)
	OBV/PTV/r	1	中止: 1	
	EBR+GZR	0		
2 型	SOF+RBV	16	無治療:10 TR: 4 NR: 0 中止: 2	1例 (2年後)
	OBV/PTV/r+RBV (2a)	0		

Genotype1型C型慢性肝炎症例に対して最初に認可されたDCV + ASVの著効率は85%前後で15%近くの人でウィルス排除ができず、このような治療不成功例では両剤に対する多剤耐性ウィルスが出現し、その後の治療が難渋することが予想されること、さらに、1年後にはそのような危惧を考慮する必要がほとんどないSOF/LDV療法が臨床応用されるであろうことを考慮し、当院の基本方針としては、患者よりインフォームド・コンセントを得たうえでSOF/LDV合剤が導入さ

れるまで待機とし、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 内服や強力ミノファージェンC (SNMC) 静注療法を実施することとした。特に肝線維化進行例やALT高値症例に対してはSOF/LDV導入まで瀉血療法を併用した。この為、当院でDCV + ASV療法を導入された症例はなかった。SOF/LDV合剤での治療は87例に対して導入され、このうち、肝細胞癌治療歴のある症例は4例で、それぞれ治療終了後2, 2.5, 4, 5年経過し再発がみられていない患者に対して実施されていた。OBV/PTV/r合剤は重度の腎障害を合併し、以前にIFN単独療法がおこなわれたが副作用により中止になっていた1例に導入されていた。

EBR + GZRの導入症例は認可後時間が経過していないので導入症例は今のところ0例であった。今後、腎障害症例を中心に導入されていくものと思われる。

Genotype2型C型慢性肝炎症例で重度の腎障害を合併していない症例のうち16例に対してSOF + RBV併用療法が導入された。肝細胞癌治療歴のある症例は、治療終了後2年経過し再発がみられていない1例であった。OBV/PTV/r + RBVについては導入症例がなかった。

SOF/LDV導入症例、SOF + RBV導入症例の患者背景をそれぞれ表2、表3に示す。HBsAg陽性例はいずれの群でも認めなかった。性別、年齢、治療開始前のALT, PLT, PT, eGFR、肝生検F因子、A因子、HBcAb陽性率などにおいて、SOF/LDV群、SOF + RBV群の群間に有意差は見られなかった。

IFN治療歴のない症例が約半数に見られ、自己免疫疾患、鬱、間質性肺炎など、IFN療法禁忌の患者が11例含まれていた。プロテアーゼ阻害剤 + PEGIFN + RBV前治療例はSOF/LDV群で4例認められたがSOF + RBV群にはいなかった。

SOF/LDV群では、87例中86例で治療中に

HCV RNAは陰性化し、治療中にHCV RNAが再陽性化した症例は認めなかった。SOF/LDV投与中にHCV RNAが陰性化しなかった1例（OMMC-SOF/LDV-8）は投与終了後4週目にHCV RNAは陰性化し、その後陰性は持続した。

性別	F 52 : M 35	
年齢	68.0 ± 9.1	37~(69)~83
開始前HCV RNA量	5.9 ± 0.6	4.2~(6.1)~7
開始前ALT	55.1 ± 38.0	15~(42)~185
開始前血小板 PLT	15.1 ± 6.2	5.3~(14.8)~47.6
開始前止血機能 PT(%)	86.5 ± 10.1	59.5~(87.1)~108.9
開始前eGFR	73.1 ± 16.8	44.3~(71.8)~120.2
肝生検	F1:F2:F3:F4:(ND)	36:28:4:0:(19)
	A0:A1:A2:A3:A4:(ND)	1:36:31:0:0:(19)
HBsAg	+ : -	0 : 87
HBsAb/HBcAb	+/+ : +/- : -/+ : -/-	10 : 1(Nr) : 21:55 HBcAb 陽性35.6%
治療なし	40	AIH 3, HCC Tx後 3, 間質性肺炎 2, 昏1
IFN 単独	11	NR 1, TR 7, 中止(失神/昏) 3
IFNPEGIFN+RBV	31	NR 12 (HCC Tx後 1), TR 14, 中止 6 (RA悪化, 間質性肺炎, 眼底出血, 腎障害, 薬疹, 失神)
SMV+PEGIFN+RBV	4	NR 2, TR 1, 中止 1

性別	F 12 : M 4	
年齢	68.6 ± 8.3	54~(68)~81
開始前HCV RNA量	5.5 ± 0.8	3.9~(5.6)~6.8
Genotype	a : b	9 : 7
開始前ALT	63.9 ± 38.8	15~(61)~157
開始前血小板 PLT	15.7 ± 7.5	6.8~(13.9)~30.4
開始前止血機能 PT(%)	83.7 ± 13.2	57.9~(86.3)~104.4
Hb	13.2 ± 1.2	10.8~(13.1)~16.3
開始前eGFR	76.3 ± 12.7	56~(79.5)~98.4
肝生検	F1:F2:F3:F4:(ND)	7:6:1:0:(2)
	A0:A1:A2:A3:A4:(ND)	0:5:9:0:0:(2)
HBsAg	+ : -	0 : 16
HBsAb/HBcAb	+/+ : +/- : -/+ : -/-	6:0:2:8 HBcAb陽性 50.0%
治療なし	10	HCC Tx後 1, 脳梗塞 1, 昏1
IFN 単独	1	中止 1
IFNPEGIFN+RBV	5	TR 4, 中止 1 (食思不振)

この為SVR12、SVR24達成率はともに100%(73/73、53/53)であった(図1、図2)。

一方、SOF + RBV群では16例中16例全例で治療中にHCV RNAは陰性化し、治療中にHCV RNAが再陽性化した症例は認めなかった。1例でSOF + RBV投与終了後4週目にHCV RNAの再陽性化が見られた (TR : OMMC-SOF + RBV-3) 為、SVR12、SVR24達成率はそれぞれ92.3%、87.5% (12/13、7/8) であった (図3、図4)。RBVを減量したのは3例ですべて75歳以上の女性で、Hb低下によるものであった。

治療開始後HCV RNA陰性化までに要した週数は、SOF/LDV群 3.9 ± 2.2に対してSOF + RBV群 3.1 ± 2.0で有意差は見られなかった。

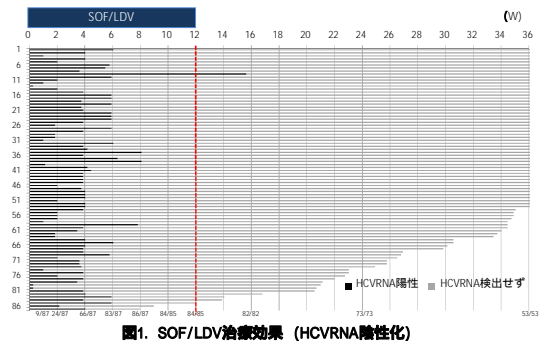


図1. SOF/LDV治療効果 (HCV RNA陰性化)

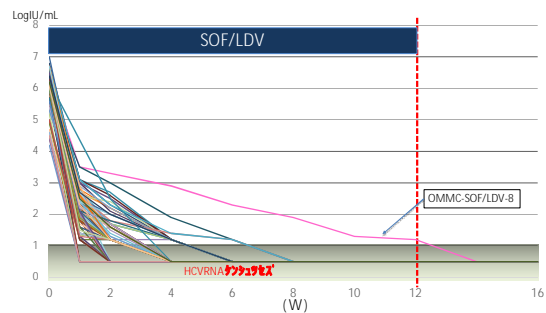


図2. SOF/LDV治療のHCV RNA量に及ぼす影響

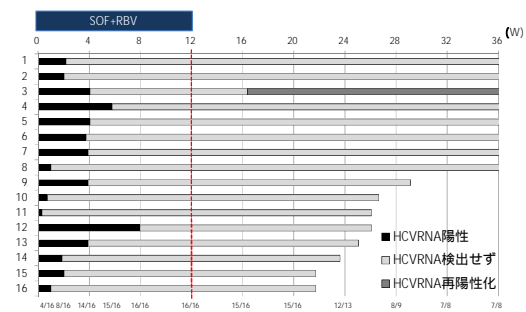


図3. SOF+RBV治療効果 (HCV RNA陰性化)

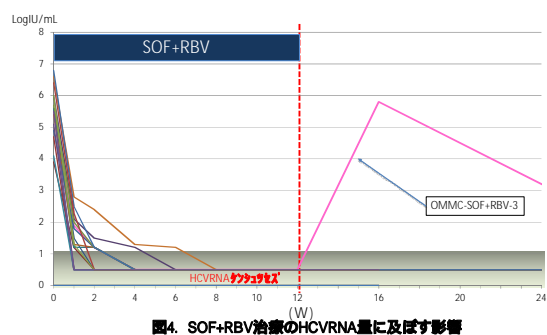


図4. SOF+RBV治療のHCV RNA量に及ぼす影響

SOF/LDV終了時HCV RNA陽性にもかかわらずSVRを達成できた症例 (OMMC-SOF/LDV-8) は、66歳の身長160cm、体重71kgの男性で2010年9月にペグインターフェロン (PEGIFN) ・リバビリン併用48週投与が導入されたが、HCV RNA陰性化が29週目と遅延したため、PEGIFNを24週間延

長投与 (総計PEGIFN72週間、RBV48週間) されていた。しかし、治療終了直前にHCVRNAが再陽性化し無効となった症例であった。2014年よりSOF/LDV合剤が認可されるまでの間瀉血療法が併用されていた。治療開始直前の臨床検査結果を表4、臨床経過を図5に示す。肝生検結果はF2A2で線維化進行症例ではなかった。

表4. SOF/LDV終了時HCVRNA陽性にもかかわらずSVR24を達成できた症例 (OMMC-SOF/LDV-8) 66歳 男性

SOF/LDV開始直前検査結果		SOF/LDV終了時検査結果	
HBsAb	0.1 (-)	ALB	3.9 g/dl
HBcAb	0.15 (-)	T.Bil	2.66 mg/dl
HCVRNA	6.3 LogIU/mL	D.Bil	0.63 mg/dl
logG	2891 mg/dl	AST	73 IU/l
ANA	<40 倍	ALT	69 IU/l
肝生検	F2A2	ALP	255 IU/l
WBC	4280 /μl	GTP	101 IU/l
RBC	505 x10 ⁶ /μl	BUN	14.1 mg/dl
Hb	13.1 g/dl	Crn	1.0 mg/dl
PLT	18.5 x10 ³ /μl	eGFR	58.3 mL/min/1.73m ²
		UA	7.4 mg/dl
		Na	138 mEq/l
PT	92.5 %	K	4.3 mEq/l
AFP	8 ng/ml	Cl	104 mEq/l
PIVKA	20 mAU/ml	T.Chol	191 mg/dl
γ-GTP	211.3 ng/ml	TG	72 mg/dl
		LDL	146 mg/dl
		BS	97 mg/dl
		HbA1c	6.2 %

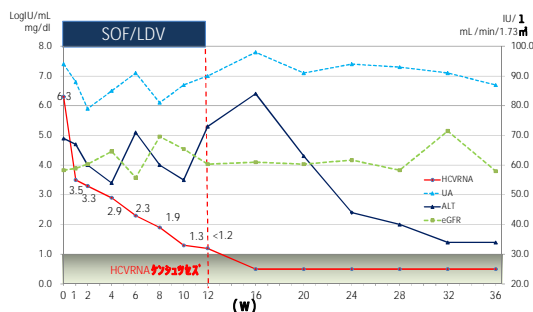


図5. 症例 OMMC-SOF/LDV-8 の臨床経過

HCVRNA量は、治療開始直前が6.3 LogIU/mlであったが、投与開始後1週間で3.5 LogIU/mlまで低下した。その後HCVRNA量は、徐々に低下し10週目で1.3 LogIU/mlとなったが、12週目治療終了時では1.2未満LogIU/ml・検出であり、陰性化しなかった。この間、ALTは60 IU/l前後を変動し基準値まで低下することはなかった。しかし、驚いたことに治療終了後4週目の検査ではHCVRNAは検出されなかった。一方、ALTはHCVRNAが陰性化したにも関わらず84 IU/lまで上昇していた。その後HCVRNAは再陽性化することなく経過しSVR24を達成した。ALTは治療終了後4週目以降漸減し34 IU/lまで低下した。

SOF + RBV終了後にHCVRNAが再陽性

化 (TR) した症例 (OMMC-SOF + RBV-3) は、81歳の身長150cm、体重53kgの女性で、IFN療法を勧められていたが、副作用を嫌悪し受けずにいた。IFN-freeの治療が導入されたのを機会に近医より紹介受診された。治療開始直前の臨床検査結果を表5、臨床経過を図6に示す。肝生検結果はF2A2であったが、PLTは80,000/μlと低下しており、ヒアルロン酸、type4コラーゲン・7S、P-III-P、M2BPGiのいずれの肝線維化マーカーも高値を示していたことから比較的肝線維化は進行していたものと思われる。RBVは600mg/日で開始したが治療開始1週目でHbが10.8g/dlから9.9g/dlと低下したことから400mg/日へ減量されていた。しかし、2週目には12.0g/dlと回復したことから400mg/日、600mg/日隔日投与とし、12週目まで継続されている。HCVRNA量は、治療開始直前が5.5 LogIU/mlであったのが、投与開始後1週間で1.9 LogIU/mlまで低下し、2週目で1.2未満LogIU/ml・検出、4週目に陰性化していた。その後投与開始12週目終了時まで陰性化は持続したが、治療終了後4週目には、HCVRNAは再陽性化し5.8 LogIU/mlまで急上昇し、その後は3 LogIU/ml台で推移している。ALTは治療開始前70 IU/lであったが、治療開始1週目で29 IU/lと低下し、その後治療終了時まで基準値上限未満を維持していた。しかし、HCVRNA再陽性化に伴い4週目で172 IU/l、5週目で205 IU/lまで上昇した。その後HCVRNA量の低下とともにALTも漸減し基準値上限未満にまで低下した。HCVの排除は残念ながら達成することはできなかったが、ALTの正常化を得ることができた。

表5. SOF+RBV終了後HCVRNAが再陽性化した症例 (OMMC-SOF+RBV-3) 81歳 女性 genotype b

SOF+RBV開始直前検査結果		SOF+RBV終了時検査結果	
HBsAg	0.00 (-)	ALB	2.9 g/dl
HBcAb	0.08 (-)	T.Bil	1.46 mg/dl
HCVRNA	5.5 LogIU/mL	D.Bil	0.44 mg/dl
logG	1760 mg/dl	AST	89 IU/l
ANA	<40 倍	ALT	70 IU/l
肝生検	F2A2	ALP	454 IU/l
WBC	4600 /μl	GTP	32 IU/l
RBC	359 x10 ⁶ /μl	BUN	10.2 mg/dl
Hb	10.8 g/dl	Crn	0.7 mg/dl
PLT	8.0 x10 ³ /μl	eGFR	64.2 mL/min/1.73m ²
		UA	5.7 mg/dl
PT	68.8 %	Na	144 mEq/l
AFP	10.9 ng/ml	K	3.9 mEq/l
PIVKA	1.8 mAU/ml	Cl	111 mEq/l
γ-GTP	1221.3 ng/ml	T.Chol	150 mg/dl
P-III-P	11 U/ml	TG	57 mg/dl
M2BPGi	5.8 COJ	LDL	93 mg/dl
		BS	92 mg/dl
		HbA1c	5 %

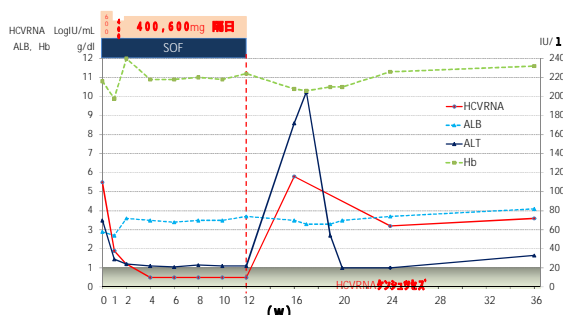


図6. 症例 OMMC-SOF+RBV-3 の臨床経過

OBV/PTV/rを導入されたのは、71歳の男性でIFN治療歴はあるも副作用で中止されていた。糖尿病があり、インシュリン療法中である。糖尿病性腎症で慢性透析を行い、心房細動・陳旧性脳梗塞にてワーファリンを内服している。高血圧に対してカルシウムチャンネルブロッカーが使用されていたが、OBV/PTV/r導入に備えて治療導入前にアンギオテンシン受容体拮抗薬に変更されていた。治療開始直前の臨床検査結果を表6、臨床経過を図7に示す。HCV RNA量は、治療開始前6.8 LogIU/mlであったが内服開始2週後には1.7 LogIU/mlまで低下し、4週目で陰性化した。治療終了12週後もHCV RNA陰性化は持続している（SVR12）。治療中特記すべき副作用は見られなかった。

表6. OBV/PTV/r治療症例 (OMMC-OBV/PTV/r-1) 71歳 男性

OBV/PTV/r 開始直前検査結果		
HBsAg	0.00 (-)	IU
HBcAb	8.27 (+)	S/CO
HCV RNA	6.8	LogIU/mL
IaG	2377	mg/dl
ANA	<40	倍
肝生検	未実施	
WBC	4620	/μl
RBC	446	$\times 10^4 / \mu l$
Hb	13.0	g/dl
PLT	13.2	$\times 10^4 / \mu l$
PT	48.1	%
AFP	1.7	ng/ml
PIVKA		mAU/ml
ヒアルロン酸	63.3	ng/ml

ALB	3.4	g/dl
T.Bil	0.74	mg/dl
D.Bil	0.16	mg/dl
AST	16	IU/l
ALT	15	IU/l
ALP	218	IU/l
GTP	19	IU/l
BUN	26.6	mg/dl
Crn	4.50	mg/dl
eGFR	11.0	mL/min/1.73 m ²
UA	7.5	mg/dl
Na	134	mEq/l
K	4.8	mEq/l
Cl	102	mEq/l
T.Chol	157	mg/dl
TG	58	mg/dl
LDL	110	mg/dl
BS	121	mg/dl
HbA1c	6.8	%

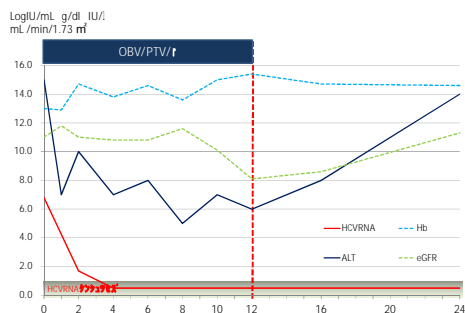


図7. 症例 OMMC-OBV/PTV/r-1 の臨床経過

D. 考察

2016年12月末までに大阪南医療センターにおいてIFN-free DAA療法にて治療を受けたC型慢性肝炎患者はSOF/LDV 87例、SOF + RBV 16例、OBV/PTV/r 1例の合計104例であった。臨床上問題となるような副作用が出現したのは、貧血の為RBVを減量しなければならなかった3症例のみで、全症例中止することなく治療を完遂することができた。また、104例中、IFN療法不応・不適格・不耐容例が62例(60%)含まれているが、2016年12月末時点で、治療終了時のHCV RNA陰性化率は99% (101/102)で、陰性化しなかったSOF/LDV療法の1例も治療終了後4週目には陰性化しSVR24を達成している。SVR12達成率も、99% (86/87)と極めて高かった。非著効になる因子に関しては、非著効になったのが1例のみであったために分析できないが、この症例は、genotype 2bのC型慢性肝炎に対するSOF + RBV治療例で高齢、肝線維化進行、前治療歴のない女性であった。

当院での治療経験からも、C型慢性肝炎に対するIFN-free DAA療法は、忍容性・有効性において従来のIFN-basedの治療法をはるかに凌駕するものであることが理解できる。C型慢性肝炎の治療の最終目標はHCV排除によって肝疾患の進展や肝発癌を抑制することであり、IFN-basedの治療では有意に肝発癌が抑制されることが示されている。IFN-free DAA療法終了後の肝発癌に関しては、肝癌治療歴のある症例も含めてこれからも注意深く観察する必要がある。

我々は、SOF/LDV終了時HCV RNA陽性にもかかわらずSVR24を達成できた一例を経験した。この症例は、PEGIFN + RBV無効であった66歳の男性で肝線維化は中等度 (F2) 進行していた。治療開始前のHCV RNA量は6.3 LogIU/mLであったが、SOF/LDV導入後4週目2.9 LogIU/mL、8週

目1.9 LogIU/mLと緩徐に漸減し治療終了時には1.2未満まで低下したが陰性化しなかった。当初、治療終了後HCVRNA量は再上昇し無効（NR）となり、ALTも増悪するものと思われていた。しかし、治療終了後4週目の血液検査では、ALTが84 IU/lまで上昇したがHCVRNAは検出されなかった。この際も我々は、HCVRNA測定感度の問題で、その後HCVRNAは再陽性化するものと推測していた。しかし、幸いにもHCVRNA陰性化は持続しSVR24を達成するに至った。

SOF/LDV 配合錠の添付文書によるとLDV, SOF, GS- 331007（SOFの主要代謝物）のt_{1/2}（h）は、それぞれ50.0、0.38、27.7とされていることから、投与終了後もSOF/LDVが直接作用してHCVを排除することができたとは考え難い。ALTの変動について着目してみると、HCVRNA量が投与開始8週目以降2.0未満LogIU/mLまで低下しているにもかかわらずALTは正常化することはなく、逆に10週目55 IU/l、終了時73 IU/l、終了後4週目84 IU/lと上昇し、その後漸減していった。治療終了前後で何らかの免疫応答が活性化されてHCVRNA排除に働いたのではないかと推察される。いずれにしても、治療開始後8週をすぎてもHCVRNAが陰性化しない症例においても、あきらめることなく12週間最後まで、きっちりと内服を継続させることが重要であると思われた。

重度の腎機能障害を伴うC型慢性肝炎患者に対して、genotype1型では、SOF/LDVと遜色ない治療効果が期待できるOBV/PTV/rやEBR + GZRが提供されているが、genotype 2型に対して認可されているSOF + RBV、OBT/PTV/r + RBVはともに重度の腎障害は禁忌とされている。重度の腎障害を合併するgenotype2型症例に有効な治療法の早期導入が要望される。

当院でのIFN-free DAA治療症例には、肝線維化進行例は含まれていなかった。C型慢

性肝炎が非代償性肝硬変に進行しても、分岐鎖アミノ酸製剤など治療法の進歩により、その予後やQOLの改善は著しい。しかし、IFN-free DAA療法にてHCVRNAが排除できれば、その病態の進行を著明に抑制できるだけでなく、肝代償能の改善も見込まれることから、非代償性肝硬変への適応拡大も望まれるところである。

E．結論

2016年12月末までに大阪南医療センターにおいてIFN-free DAA療法にて治療を受けたC型慢性肝炎患者104例の忍容性・有効性は、従来のIFN-basedの治療法をはるかに凌駕するものであった。C型慢性肝炎の治療の最終目標はHCV排除によって肝疾患の進展や肝発癌を抑制することである。IFN-free DAA療法終了後の肝発癌に関しては、肝癌治療歴のある症例も含めてこれからも注意深く観察する必要がある。

SOF/LDV終了時HCVRNA陽性にもかかわらずSVR24を達成できた一例を経験したことから、HCVRNAが陰性化しなくてもあきらめることなく12週間最後まで、きっちりと内服を継続することが重要であると思われた。

非代償性肝硬変への適応拡大や重度の腎障害を合併するgenotype2型症例に有効な治療法の早期導入が要望される。

F．研究発表

なし。

G．知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
 分担研究報告書

当院でRFAを施行した症例の血小板数についての検討

研究分担者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科/院長
 研究協力者 山下 勉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科第二部長

研究要旨 当院でRFAを施行した症例で、出血症例や血小板輸血症例について検討した。

研究協力者
 得丸 智子 大分医療センター消化器内科
 大塚雄一郎 大分医療センター消化器内科
 豊田 亮 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

174例はCOVIDIENのCool-tip RFAシステム Eシリーズを使用し、18例はメディコスヒラタのVIVARFシステムを使用。

出血の定義としては、明らかな出血によるものと考えられるecho free spaceが出現した場合と、フローで肝表面への血流を認めた場合とした。

A . はじめに

肝細胞癌に対する局所治療として、経皮的ラジオ波焼灼療法（RFA）は広く普及している。肝細胞癌症例は何らかの肝疾患を背景に有する症例がほとんどであり、血小板数が低下している症例も多い。当院でRFAを施行した症例について、血小板数に注目し、合併症としての出血症例、血小板輸血症例についての検討を行った。

B . 対象と症例の背景

H25年9月1日からH28年12月31日の間に当院でRFAを施行したのべ194例のうちルストロンボパグを投与した2例を除いた192例（表1）。

C . 研究結果

出血症例は11例で、11例中7例が女性であった。慢性肝炎の症例が2例含まれていたが、9例が肝硬変の症例であった。RFA前の血小板数は少ない症例もあったが、必ずしも少ない症例ばかりではなかった。そのためか、RFA前に血小板輸血を施行された症例はなかった。11例中7例は自然に止血したが、止血処置を必要とした症例が4例あり、全例女性であった。自然止血症例は止血処置症例と比較して有意に血小板数が多いという結果であった（表2）。

表1 . 症例の背景

男性 / 女性	118/74
年齢	75.0±7.0
肝細胞癌/転移性肝癌/胆管細胞癌	187/3/2
正常肝/慢性肝炎/肝硬変	1/32/159
HCV/HBV/NBNC	98/39/55
Child分類A/B/C	135/57/0
T-Bil (mg/dl)	0.9±0.5
ALB (g/dl)	3.6±0.5
PT (%)	76.6±14.7
RFA前血小板数 (/μl)	12.0万±5.4万
S1/S2/S3/S4/S5/S6/S7/S8	1/13/7/19/28/23/39/61
腫瘍径(mm)	17.9±6.2

表2 . 出血症例

年齢	性別	背景肝症	感染分類	Child分類	RFA前血小板	血小板輸血	場所サイズ	針	対処	
①	85	女	CH	HCV	A	14.2	なし	S8 10mm	1520	胆道内出血、自然に止血後日ERCPで血腫除去
②	84	女	LC	HCV	B	6.7	なし	S7 20mm	2020	肝表面に中等量のecho free spaceあり自然に止血
③	82	女	LC	HCV	B	10.5	なし	S8 13.5mm	1520	フローで肝表面からの血流あるも自然に止血
④	73	男	LC	HCV	B	8.3	なし	S8 19.1mm	2020	フローで肝表面からの血流あるも自然に止血
⑤	83	男	CH	NBNC	A	8.8	なし	S8 10mm	2020	フローで肝表面からの血流あるも自然に止血
⑥	70	男	LC	HCV	A	12.4	なし	S8 15.7mm	VIVA RF20	フローで肝表面からの血流あるも自然に止血
⑦	66	男	LC	NBNC	A	8.1	なし	S8 13.5mm	VIVA RF20	局麻後にecho free spaceあり自然に止血
⑧	71	女	LC	HBV	A	5.3	なし	S6 8mm	1520	CT1510穿刺で止血
⑨	72	女	LC	HCV	A	6.2	なし	S8 22.3mm	2020	CT1510穿刺で止血
⑩	75	女	LC	HCV	A	6.6	なし	-	-	人口腹水で出血CT1510穿刺で止血
⑪	72	女	LC	HBV	A	8.5	なし	S6 13.5mm	VIVA RF15	VIVARF10穿刺で止血

当院では、RFA症例はほぼ全例約1週間前にLip-TAIを行っている。Lip-TAI前の血小板数とRFA前（つまりLip-TAI後）の血小板数を比較したところ、有意差をもってRFA前に血小板数が増加していた（図1）。Lip-TAIによる炎症により、一時的に血小板数の増加していることが考えられた。

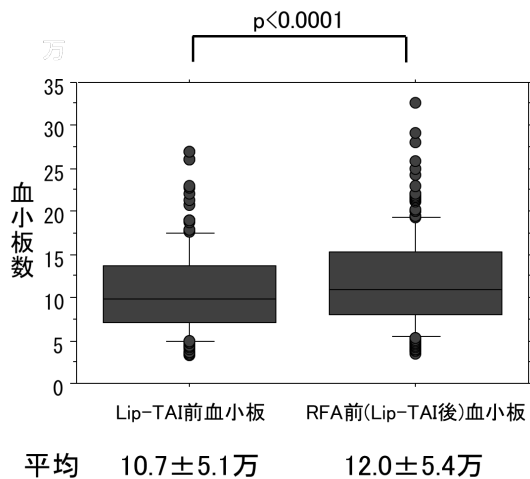


図1 . Lip-TAI前とRFA前（Lip-TAI後）の血小板数の比較

出血に關与する因子の検討で有意差を認めたものは、RFA前の血小板数のみであり、出血症例でRFA前の血小板数が少なかった。Lip-TAI前の血小板数では有意差は認められなかった（表3）。

表3 . 出血に關与する因子

	出血あり	出血なし	P
例数	11	181	
性(男/女)	4/7	114/67	0.08
年齢	75.7±6.6	75.0±7.0	0.72
肝硬変(あり/なし)	9/2	150/31	0.66
Child分類(A/B/C)	8/3/0	127/54/0	0.86
Lip-TAI前血小板	8.4±2.5	10.9±5.2	0.10
RFA前血小板	8.7±2.7	12.2±5.5	0.02
T-Bil (mg/dl)	1.07±0.40	0.89±0.51	0.28
ALB (g/dl)	3.5±0.5	3.7±0.5	0.35
PT (%)	79.0±10.8	77.5±14.9	0.75
肝細胞癌の径	16.0±4.8	18.0±6.3	0.32
肝細胞癌の場所 S1/S2/S3/S4/ S5/S6/S7/S8	0/2/0/2/ 1/1/2/4	1/13/7/19/ 28/23/33/57	0.34

血小板輸血を施行した症例は7例あった。全例肝硬変で、7例中6例がChild Bであった。当院では基本的に血小板数が4万未満の症例

は血小板輸血を行っており、その理由で輸血を行った症例は4例であった。他の3例の血小板輸血の理由としては、複数回の穿刺の可能性があった症例、肝予備能が不良であった症例、S7の腸管に接するもので、人工腹水の可能性があった症例であった。血小板輸血を施行した症例で出血症例はなかった（表4）。

表4 . 血小板輸血症例について

年齢	性	背景肝	感染症	Child分類	RFA前血小板	場所サイズ	針	出血	血小板輸血の理由	
①	67	男	LC	HCV	B	3.9	S6 15.2	2020	なし	血小板<4万
②	84	男	LC	HCV	A	3.4	S7 13.8	1520	なし	血小板<4万
③	68	男	LC	HCV	B	4.2	4個	2020	なし	複数回の穿刺
④	55	男	LC	HBV	B	4	S6 15.4	1520	なし	血小板≤4万 肝予備能不良
⑤	55	男	LC	HBV	B	3.8	S5 17.0	1520	なし	血小板<4万
⑥	85	女	LC	HCV	B	4.1	S7 13.8	1520	なし	肝表面 人工腹水の可能性あり
⑦	70	男	LC	HCV	B	3.9	S8 28.9	VIVA RF30	なし	血小板<4万

D . まとめ

RFA後の出血症例は11例（5.7%）であったが、止血処置が必要であった症例はそのうち4例（2.1%）であった。4例は全例女性であった。

RFA後の出血の有無に關与する因子として有意差を認めたものは、RFA前の血小板数のみであった。

出血症例の中で、自然止血症例は止血処置症例と比較してRFA前の血小板数が有意に多かった。

当院でRFA前に血小板輸血が施行された症例は7例（3.6%）で、血小板数が4万未満の症例、血小板数が5万未満で複数回の穿刺や人工腹水の可能性がある症例であった。

Lip-TAI前と比較してRFA前の血小板数は有意に増加しており、Lip-TAIによる炎症が関係した血小板増加が考えられた。

E . 研究発表

なし。

F . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当院のC型慢性肝疾患に対するDAA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 2016年10月31日までに当院で導入したDAA治療症例について検討した。現時点でのSVR12はDCV/ASVのSVR12は91.5%（54/59）、LDV/SOFは100%（62/62）、SOF/RBVは95.5%（42/44）と良好な成績であった。副作用による中止例は、DCV/ASVでは、肝機能障害2例、咳が1例であった。LDV/SOF、SOF/RBVでは中止例はなかった。

DAA治療終了後に肝発癌が確認された症例はDCV/ASV著効例の2例で、いずれも高齢男性、肝硬変症例で、1例は肝細胞癌の手術歴がある症例であった。肝細胞癌が確認された時期は、DCV/ASV投与終了16週後と16ヶ月後であった。HCCの高危険群では、HCV排除後も特に厳重なfollowが必要である。

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
宮澤 史朗	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
高瀬 昌浩	横浜医療センター地域連携室

A . 研究目的

各種DAA (Direct Acting Antivirals) 製剤の登場により、C型肝炎の治療成績は飛躍的に向上している。2014年9月に本邦初のIFNフリー治療薬ダクラタスビル (DCV) / アスナプレビル (ASV) 併用療法が保険適応となり、その後、ジェノタイプ2に対するソフォスブビル (SOF) / リバビリン (RBV) 併用療法、ジェノタイプ1に対するレディパスビル (LDV) / ソフォスブビル (SOF) 併用療法が保険適応となり、実臨床での良好な成績が報告されている。そこで今回、当院での治療例の治療成績について検討した。

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、2015年9月1日～2016年10月31日までLDV/SOFの投与を開始した70例、および2015年9月1日～2016年10月31日までSOF/RBVの投与を開始した54例である。全例すでに投与は終了している。

DCV/ASV投与60例 (表1) は、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)。慢性肝炎36例、肝硬変24例。肝細胞癌 (HCC) の既往の無い例が55例、HCCの治療歴あり5例。HCV genotypeは全例1bでHCV RNA量は4.5～7.4 (6.0 ± 0.7) LogIU/mlであった。NS5A領域の薬剤耐性変異はダイレクトシーケンス法で測定し、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は、患者の強い希望が有る場合以外、原則DCV/ASV併用療法の対象外とした)。

LDV/SOF投与70例 (表1) は、男性18例

(25.7%)、女性52例(74.3%)。年齢は38~86歳(平均年齢69.3±9.8歳)。慢性肝炎53例、肝硬変17例。肝細胞癌(HCC)の既往の無い例が64例、HCCの治療歴あり6例。HCV genotypeは54例で測定しており1a 2例、1b 52例、HCV RNA量は3.9~7.3(6.0±0.7) LogIU/mlであった。

表1. 対象症例 (genotype 1型)

	DCV/ASV (n=60)	LDV/SOF (n=70)
男:女	28:32	18:52
年齢	69.2±8.8 (41~80)	69.3±9.8 (38~86)
CH:LC	36:24	53:17
HCC無:有	55:5	64:6
HCV RNA (LogIU/ml)	6.0±0.7 (4.5~7.4)	6.0±0.7 (3.9~7.3)
Plat (×10 ⁶ /mm ³)	13.1±5.1 (4.4~24.3)	16.8±6.1 (4.8~39.0)
ALT (IU/L)	56.1±43.2 (11~225)	46.2±27.0 (13~140)
AFP (ng/ml)	17.1±41.0 (1.2~292.9)	6.1±10.6 (0.6~83.4)

SOF/RBV投与54例(表2)は、男性26例(48.1%)、女性28例(51.9%)。年齢は36~84歳(平均年齢63.1±12.9歳)。慢性肝炎39例、肝硬変15例。肝細胞癌(HCC)の既往の無い例が51例、HCCの治療歴あり3例。HCV genotypeは32例で測定しており2a20例、2b12例、HCV RNA量は3.5~7.3(5.9±0.9) LogIU/mlであった。

表2. 対象症例 (genotype 2型)

	SOF/RBV (n=54)
男:女	26:28
年齢	63.1±12.9 (36~84)
CH:LC	39:15
HCC無:有	51:3
HCV RNA (LogIU/ml)	5.9±0.9 (3.5~7.3)
Plat (×10 ⁶ /mm ³)	13.1±5.1 (4.4~24.3)
ALT (IU/L)	56.1±43.2 (11~225)
AFP (ng/ml)	17.1±41.0 (1.2~292.9)

治療効果については、治療開始後2週、4週、8週、12週、終了時(DCV/ASVでは24週、LDV/SOF、SOF/RBVでは12週)治療終了後4週、12週(SVR12)、24週(SVR24)時点のHCV RNA陰性化率について検討した。

また一部治療終了後のHCC発生状況についても検討した。

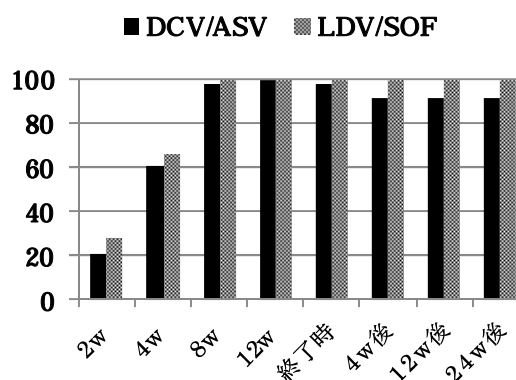
C. 研究結果

1) HCV RNA陰性化率(図1、図2)

DCV/ASV投与例の著効(SVR)率(図1)対象症例60例の治療終了時のHCV陰性化率は98.3%(59/60)、Breakthroughは1例のみであった。治療終了後来院していない1例以外はSVR24まで判定可能であり、SVR12、SVR24ともに91.5%(54/59)であった。再燃例4例は治療終了後4週以内にHCV RNAが陽性化した。副作用による中止例は、肝機能障害2例、咳が1例であった。

LDV/SOF投与例の著効(SVR)率(図1)対象症例70例の治療終了時のHCV陰性化率は100%、SVR12が判定可能な症例は62例、SVR24が判定可能な症例は49例で、著効率はいずれも100%であり、現在のところ再燃例はない。副作用による中止例はなく全例で治療を完遂できた。

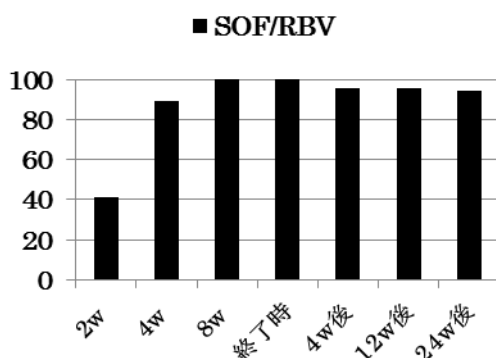
図1 HCV RNA陰性化率(%)



SOF/RBV投与例の著効（SVR）率（図2）

対象症例54例の治療終了時のHCV陰性化率は100%、治療終了後4週が経過しSVR4が判定可能な症例は48例で、うち46例（95.8%）がHCV RNA陰性であった。SVR12は95.5%（42/44）、SVR24は94.1%（32/34）であった。副作用による中止例はなかった。

図2 HCV RNA陰性化率(%)



再燃例2例を表3に示す。2例とも高齢女性。開始前のgenotypeは症例1が2a、症例2は未測定。2例とも貧血のため早期にRBVの減量を行った。RBVアドヒアランスはそれぞれ72%、69%であった。HCV RNA陰性化時期は、症例1が8週目、症例2が4週目でやや遅かった。治療終了後4週でHCV RNAは陽性化した。再燃時に測定したgenotypeは、症例1は2aであったが、症例2は1bであった。

表3 . SOF/RBV再燃例

	症例1	症例2
年齢/性	76/F	81/F
診断	CH	LC
前治療	なし	なし
HCC既往	なし	なし
ALT (IU/L)	13	36
Plat (×10 ⁴ /mm ³)	17.7	13.0
AFP (ng/ml)	1.2	6.7
HCV RNA (LogIU/ml)	6.2	5.7
HCV RNA陰性化	8w	4w
HCV RNA (LogIU/ml) 治療終了後4週	4.3	5.9
HCV群別 (治療前)	2	2
HCV群別 (再燃時)	nd	1=2
HCV genotype (治療前)	2a	nd
HCV genotype (再燃時)	2a	1b
SOF adherence	100%	100%
RBV adherence	72%	69%

2) 肝細胞癌（HCC）の発生例の検討

治療終了後に肝発癌が確認された症例は現在のところ2例である。

症例1は77歳男性。代償性肝硬変症例。genotype1b、PEG-IFN/RBVは無効、HCCの既往なし。飲酒歴なし。DCV/ASV治療前の血小板8.1万/mm³、alb 3.5g/dl、AFP 19.5ng/ml、DCV/ASV開始後16週に施行したUSでは明らかな腫瘍性病変なし。AFPは治療終了時9.6ng/ml、終了後12週99.4 ng/ml、16週481.8 ng/mlと上昇、USでS6に25×20 mmのHCCを認めた。CTではS6の他にS8に10mmほどのHCCを認めた。手術（肝S6、S8部分切除術）を施行。T3N0M0 stageIII組織所見は、両腫瘍ともに高分化型肝細胞癌の診断。非腫瘍部はF4、A1であった。なお、DCV/ASV併用療法終了6ヶ月以降のHCV RNAは陰性で著効例と判定した。

症例2は79歳男性。genotype1b、代償性肝硬変。飲酒歴なし。70歳の時にS5の4cmのHCCの診断でS5切除術施行。その後PEG-IFN/RBVを行ったが再燃。DCV/ASV開始前の血小板12.2万/mm³、alb 3.7g/dl、AFP 14.8ng/ml、DCV/ASV併用療法終了24週のHCV RNAは陰性で著効例と判定した。定期的にUS検査を行っていたが、治療終了後16ヶ月でS8に29×27mmのHCCを認めた。AFPは併用療法終了時4.3 ng/mlでその後も3.0～4.5で推移していた。心房細動（ワーファリン服用中）、慢性腎臓病、陳旧性脳梗塞など合併症も多く、HCCに対しては肝動脈化学塞栓療法（TACE）を施行し、現在経過良好である。

D. 考察

genotype1型のC型慢性肝疾患の治療は、長年にわたりIFNを主体とした治療であったが、副作用が少なく治療効果も高い、NS5A阻害剤のDCVとNS3/4プロテアーゼ阻害剤ASVの併用療法の登場により、高齢者

や合併症の多い症例などに対しても比較的
安全に治療が行われるようになった。しかし
NS5A領域のY93アミノ酸変異を有する例で
は治療効果が劣ることや、肝障害の副作用な
どが問題であった。その後NS5A阻害剤の
LDVとNS5Bポリメラーゼ阻害剤SOFの配
合剤（ハーボニー[®]）が2015年9月に発売と
なり、DCV/ASVよりもさらに高い100%近
い著効率、副作用もほとんどないという安全
性、耐性変異ウイルスの出現が少ないなどの
面から、重度の腎障害合併例以外では第一選
択の治療法となっている。当院での
LDV/SOFのSVR率は現在100%であり、副
作用中止例は1例もない。

genotype 2型の治療は、SOFとRBVの併
用が第一選択である。RBVはCcr50未満は禁
忌、貧血、皮疹などの副作用もあり、特に高
齢女性では、genotype 1症例でのLDV/SOF
よりは使いづらい印象がある。治験での著効
率は96.3%であり、当院での現時点のSVR12
95.5%とほぼ同等である。当院の再燃例2例
は高齢女性、naïve症例であり、貧血のため
早期にRBVの減量を行った症例である。
HCV陰性化時期も8週、4週とやや遅かった。
症例2では、治療開始前のセログループ2型
（genotypeは未測定）であったが、再燃時は
genotype 1b（セログループは1,2抗体価同等
のため判定保留）であった。この症例は、
genotype 1bとgenotype 2の混合感染であっ
た可能性があり、DAA治療の開始前には、
現在保険適応はないがgenotypeの測定は必
要と思われる。

DAAはその高い著効率から、患者は（肝
臓専門医以外の臨床医も）C型肝炎が治癒し
たと勘違いしてしまい、経過観察を自己中止
してしまうこともしばしばみられる。もとも
とDAA治療の対象者はIFN治療の対象者と
比べて、高齢者、組織学的に進展した症例が
多く、発がんリスクが高い集団であること、
またDAA自体には、IFNのような抗腫瘍効果

が期待できないことなどを考慮すると、
HCVが排除された後でも発癌については注
意深くfollowする必要がある。このことは、
患者のみならず、肝臓専門医以外の臨床医に
も啓蒙活動を行っていかねばならない
と思われる。

E．結論

2016年10月31日までに当院で導入した
DAA治療症例について検討した。

現時点でのSVR12はDCV/ASVのSVR12
は91.5%（54/59）、LDV/SOFは100%（62/62）、
SOF/RBVは95.5%（42/44）と良好な成績で
あった。

DAA治療終了後に肝発癌が確認された症
例は2例で、DCV/ASV投与例、高齢男性、肝
硬変症例、うち1例は肝細胞癌の手術歴があ
る症例であった。HCCの高危険群では、HCV
排除後も特に厳重なfollow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。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

相談員研修会事前レポートから検証する研修会参加者の課題について
～ 質的及び計量テキスト分析より

研究分担者 正木 尚彦 国立国際医療研究センターセンター病院
中央検査部門 臨床検査室医長

研究要旨 肝炎情報センターは肝疾患診療連携拠点病院の肝疾患相談・支援センター相談員向け研修会を平成22年度から開催し、参加者に対して「肝疾患診療連携拠点病院 相談員研修会事前レポート」の提出を義務づけてきた。平成23年から平成26年の間に提出された190レポートを、質的・計量的に解析した結果、肝疾患相談・支援センターの相談員の支援内容は多様であり、直面する主要な課題は、相談体制に関する項目、相談を行う上での支援技術、知識・情報に関する項目、広報や研修等に関する項目であることが明らかになった。また、相談員の職種の違いにより、課題内容には差異が見られた。相談員がより良い肝疾患相談支援を行うためには、相談員業務を円滑に遂行するための体制整備とともに、相談員が直面する具体的課題や職種の違いを考慮した研修プログラムの開発が非常に重要である。

研究協力者

北山裕子 国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター
上級研究員

A．研究目的

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（以下、「肝炎情報センター」）は、平成22年度から拠点病院の肝疾患相談・支援センター等に所属する相談員向け研修会を実施し、受講の要件として「相談員研修会事前レポート」（以下、「事前レポート」）の提出を義務付けてきた。事前レポートでは、所属施設名、氏名、年齢、性別、職種、職種の経験年数、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、相談員の置かれて

いる現状等の把握と様々な検討を行ってきた。

B．研究方法

本研究では、これまで蓄積した事前レポート（平成23年度から平成26年度まで）の中で、肝疾患相談・支援センター等に在籍する相談員が直面している課題を質的、計量的に分析を行い、より効果的かつ実的な研修プログラム開発に向けての基礎的検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、事前レポートの提出に際してその内容を研修会の質向上のために利用する旨を伝えるとともに、解析結果の公表において施設名と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。また本研究の遂行に関しては、国立国際医療研究センター倫理委員会において承認を得ている（承認番号：NCGM - 002078 - 00）。

C. 研究結果

1) 事前レポートの概要(属性):

平成23年度から平成26年度までの拠点病院の相談員向け研修会出席者の職種、性別、職種の経験年数、年齢、専任・兼任を図1から図5に示した。

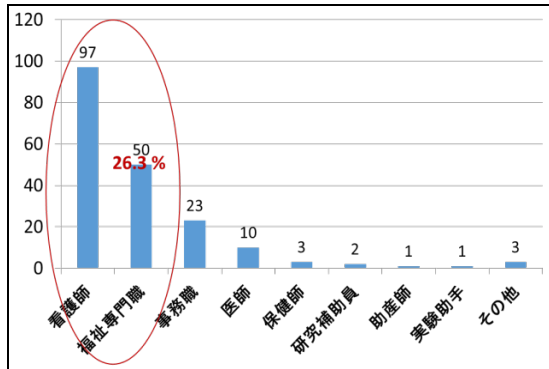


図1. 職種

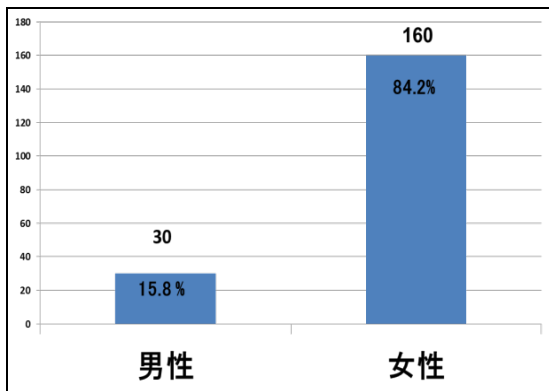


図2. 性別

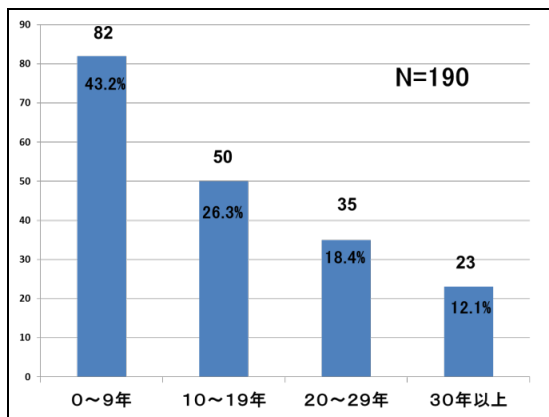


図3. 職種の経験年数

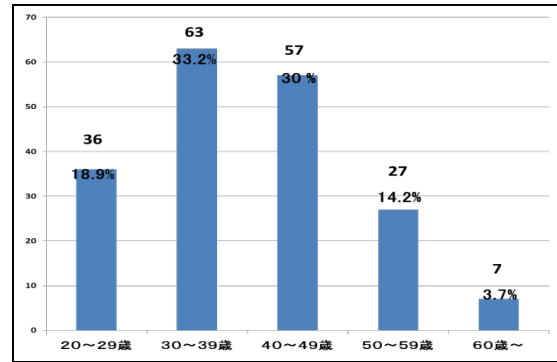


図4. 年齢

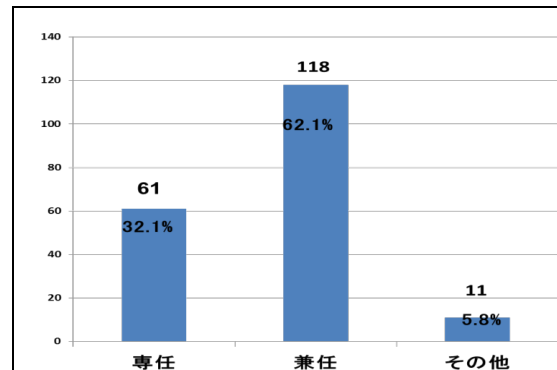


図5. 専任・兼任

2) 質的分析(自由記述データ):

事前レポートの「相談員として現在直面している課題や壁につきあたっていること」という設問に対し、相談員1名あたり平均4つの課題を抱えていた。「課題」に関する内容の該当延べ数は775であり、45の小項目に類型化された(結果省略)。これをさらに細かく分析した結果、13項目の大項目に分類され、上位5項目は、「支援技術等(178)」、「相談体制に関する事項(145)」、「知識・情報(109)」、「広報・啓発・研修等(83)」、「相談の傾向(質)(51)」であった(図6)。

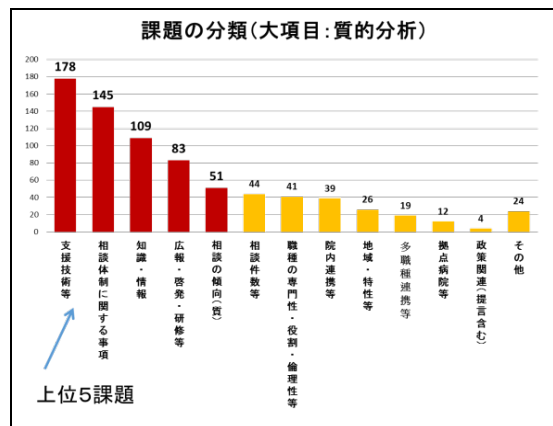


図6. 相談員が抱える課題(大項目)

3) 計量テキスト分析 (階層的クラスター分析):

自由記述データは8つのクラスターに分割された(図7)。デンドグラム上に示された各クラスターの特徴は以下となった。

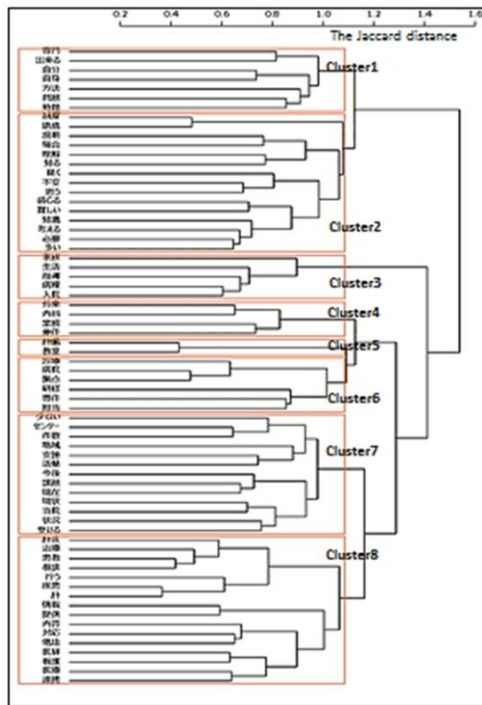


図7. 計量テキスト分析(階層的クラスター分析)

「クラスター1」は、相談体制上の問題や相談支援技術の不足等の悩みに関する語が表示された。「クラスター2」は、寄せられる相談内容の多様性や適切かつ十分な患者支援が行えていないのではないかと不安に関する語が表示された。「クラスター3」は、家族支援・調整を含めた患者の日常生活及び入院中の個別具体的な支援を行う上での課題と相談員の病棟での役割に関する語が表示された。「クラスター4」は、相談員の勤務体制を含めた相談体制に関する語が表示された。「クラスター5」は、肝臓病教室を行う上での広報、講義内容、運営面、参加数の低迷等に関する語が表示された。「クラスター6」は、各拠点病院における研修等の肝疾患診療連携拠点病院の機能に関する課題や、相

談体制上の課題に関する語が表示された。「クラスター7」は、肝疾患相談・支援センターの相談件数、活動上の課題に関する語が表示された。「クラスター8」は、情報収集、知識・技術の獲得等、患者支援の内容、院内連携等の課題に関する語が表示された。

4) コンピュータ集計による職種間(看護師・福祉専門職)の課題内容の差異:

「相談員が抱える課題(大項目)」(図6)で導き出された上位5項目を基にコーディング・ルールを作成し(省略)これらのコーディング・コードを用い、看護師と福祉専門職の二職種における自由記述データの総文章数中のコード出現率についてクロス集計を用いて検証した(表1)。

両職種において「相談と相談体制に関すること」が最も高い数値を示した。職業別に見ると看護師では「支援技術等に関すること」を課題と捉えている割合が福祉専門職に比べて高かった。福祉専門職では「知識と情報に関すること」を課題と捉えている割合が看護師に比べて高かった。

表1. 職種間(看護師・福祉専門職)の課題内容の差異

コーディング・コード	看護師	福祉専門職	P値 ^c
1. 相談と相談体制に関すること	475 (43.3%) ^a	213 (44.0%) ^b	0.783
2. 支援技術等に関すること	445 (40.5%) ^a	167 (34.5%) ^b	0.025
3. 知識と情報に関すること	321 (29.2%) ^a	204 (42.1%) ^b	<0.001
4. 広報と研修に関すること	123 (11.2%) ^a	32 (6.6%) ^b	0.004
5. 相談の質や傾向に関すること	55 (5.0%) ^a	28 (5.8%) ^b	0.541

a. 括弧内の数字は看護師の記載した総文章数中 (n=1098) の出現頻度を示す。
b. 括弧内の数字は福祉専門職の記載した総文章数中 (n=484) の出現頻度を示す。
c. Fisher's exact test による。

D. 考察

研修会には職種、年代、職種の経験年数、勤務形態が違う者が参加しており、このような職業的背景やキャリアが異なる受講生の

特性を踏まえたプログラムの提供が重要であることが示されたと考える

つぎに、自由記述データの質的分析とコンピュータによる計量テキスト分析から導き出された肝疾患相談・支援センターの相談員が抱える課題内容は、主要課題の順序に若干の違いはあったものの、同じ傾向が示された。つまり、肝疾患相談・支援センターの相談員が直面する課題は以下の四つに集約することが可能であることが分かった。

第一に、相談を受ける上で必要となる支援技術について、第二に、医療と福祉的専門知識や情報、さらにそれらの取得方法について、第三に、相談体制とそこから派生する各種課題、第四に、拠点病院活動に関する課題（啓発・情報発信、地域連携、人材育成・研修活動等）が導き出された。

同時に、看護師と福祉専門職の二職種間を比較すると、「相談と相談体制に関すること」の内容が両職種共通の課題でありつつも、看護師では「支援技術等に関すること」、「広報と研修に関すること」が、福祉専門職では「知識と情報に関すること」の割合が高いように、職種により課題内容に差異が存在することが明らかになった。

E．結論

より良い肝疾患相談支援のためには、相談体制の整備が不可欠である。その上で、肝疾患相談の多様性を前提とし、職種の違いによる課題に考慮しながら相談員の抱える具体的かつ実際の課題を軸に研修プログラムを開発することが非常に重要である。

F．研究発表

1．論文発表

投稿中。

2．学会発表

未定。

G．知的財産権の出願・登録状況
なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

原発性胆汁性胆管炎診断時における血清M2BPGi測定の有用性

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 今回我々は原発性胆汁性胆管炎（PBC）診断時におけるMac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体（M2BPGi）とNakanuma分類（以下新分類）との関連および臨床的意義について検討した。当院にて肝生検を施行しPBCと診断した未治療の24例と肝生検でPBCとAIHの組織像を同時に有しOLSと診断した9例を対象とし、保存血清を用いてM2BPGiを測定し、PBCならびにOLS患者病理組織像における新分類の各因子との相関、さらにPBCとOLSにおける差異について検討した。PBCではM2BPGiとStage, CA, BDL, OS, Fは相関を認めなかったが、HAで $r=0.357$ （ $p=0.086$ ）と正の相関を認めた。OLSではStage, CA, BDL, OSとの相関は認めなかったが、HAで $r=0.606$ （ $p=0.0086$ ）Fで $r=0.6325$ （ $p=0.076$ ）と正の相関を認めた。M2BPGiの平均値はPBC 0.63、OLS 2.61 COIでありOLSで有意に高値であった（ $p<0.01$ ）。M2BPGiはOLSの抽出において高いAUROC（0.847）を有し、IgG, ASTのAUROCより高値であった。M2BPGiはOLSの拾い上げにおいて、IgGやASTよりも優れている可能性があると思われた。

研究協力者

清家 拓哉	金沢医療センター	消化器科
清水 吉晃	金沢医療センター	消化器科
中井亮太郎	金沢医療センター	消化器科
大村 仁志	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
加賀谷尚史	金沢医療センター	消化器科
鶴浦 雅志	金沢医療センター	消化器科

A．研究目的

近年Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体（M2BPGi）の慢性肝疾患における線維化マーカーとしての有用性が報告されている。原発性胆汁性胆管炎（PBC）においてもFibrosis stageやactivity gradeとの相関が報告されているが、Nakanuma分類（以下新分類）の各因子との関連は不明である。またPBC診断時において自己免疫性肝炎

（AIH）とのオーバーラップ症候群（OLS）におけるM2BPGiの臨床的意義は明らかでない。今回我々はM2BPGiと新分類との関連および臨床的意義について検討した。

B．研究方法

1996年11月から2016年11月に当院にて肝生検を施行しPBCと診断した未治療の24例、肝生検でPBCとAIHの組織像を同時に有しOLSと診断した9例を対象とした。肝生検施行時の保存血清を用いてM2BPGiを測定し、他の血液検査も含めてPBCとOLSを比較検討した。PBCならびにOLS患者病理組織像における新分類の各因子（Stage, CA, HA, BDL, OS, F）との相関、さらにPBCとOLSにおける差異について検討した。またPBC症例におけるOLSの抽出に関してROC解析を行った。

C. 研究結果

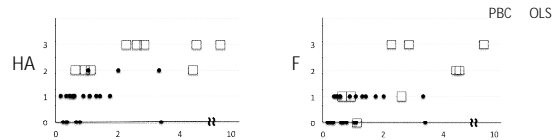
PBC 24例の診断時の平均年齢は59歳で、女性が20例(83%)、23例(96%)が無症候性PBCであった。OLS 9例の診断時の平均年齢は71.9歳で全例女性であった。AIH先行のOLSの1例において生検時に既にステロイドが開始されていた。PBCとOLSで新分類の各因子を比較すると、Stage(1/2/3/4)では5/19/0/0:1/7/1/0、CA(0/1/2/3)では5/6/3/10:2/1/1/5、HA(0/1/2/3)では6/15/3/0:0/0/4/5、BDL(0/1/2/3)では15/8/1/0:5/4/0/0、OS(0/1/2/3)では19/4/0/1:7/2/0/0、F(0/1/2/3)では10/14/0/0:1/3/2/3であった(図1)。診断時の血液検査でPBCとOLSを比較すると、Alb値の平均はPBC 4.4、OLS 3.7 g/dLとPBCで有意に高値(p<0.001)、AST値の平均はPBC 38、OLS 80 U/LとPBCで有意に低値(p<0.05)、IgG値の平均はPBC 1559、OLS 3165 mg/dLとPBCで有意に低値(p=0.01)、M2BPGiの平均値はPBC 0.63、OLS 2.61 COIでありPBCで有意に低値(p<0.01)であった。血小板値、ALT値、PT値、IgM値は両群で差は認めなかった。PBCにおいてM2BPGiとStage, CA, BDL, OS, Fは相関を認めなかったが、HAではr=0.3574(p=0.086)と正の相関を認めた。OLSではStage, CA, BDL, OSとの相関は認めなかったが、HAでr=0.6062(p=0.0086)、Fでr=0.6325(p=0.076)と正の相関を認めた(図2)。OLSの抽出においてROC曲線を作成すると、M2BPGiは高いAUROC(0.847)を有し、IgGのAUROC(0.796)、ASTのAUROC(0.75)より高値であった。

図1: 組織学的特徴

	PBC(n=24)	OLS(n=9)
Scheuer' criteria (/ / /)	21/3/0/0	5/2/0/2
NAKANUMA's criteria		
Stage(1/2/3/4)	5/19/0/0	1/7/1/0
CA(0/1/2/3)	5/6/3/10	2/1/1/5
HA(0/1/2/3)	6/15/3/0	0/0/4/5
BDL(0/1/2/3)	15/8/1/0	5/4/0/0
OS(0/1/2/3)	19/4/0/1	7/2/0/0
F(0/1/2/3)	10/14/0/0	1/3/2/3

図2: M2BPGiと組織パラメータの相関

Characteristic	PBC(n=24)		OLS(n=9)	
	rho	P value	rho	P value
Nakanuma' classification stage	0.2076	n.s.	0.0913	n.s.
CA (chronic cholangitis activity)	-0.114	n.s.	0.358	n.s.
HA (hepatitis activity)	0.357	p=0.086	0.606	p=0.0086
BDL (bile duct loss)	0.122	n.s.	-0.433	n.s.
OS (deposition of orcein-positive granules)	0.326	p=0.121	-0.126	n.s.
F (fibrosis)	0.220	n.s.	0.633	p=0.076



D. 考察

M2BPGiは慢性肝疾患における線維化マーカーとして注目されているほか、C型慢性肝炎においてはSVR後の発癌予測においても有用とされている。今回我々はM2BPGiと新分類との関連および臨床的意義についてOLSを比較対象として検討した。PBCとOLSで新分類の因子で差を認めたのは、HA(0/1/2/3)では6/15/3/0:0/0/4/5、F(0/1/2/3)では10/14/0/0:1/3/2/3で、OLSで肝炎および線維化進展例が多かった。PBCにおいてM2BPGiはHAと正の相関(r=0.3574 p=0.086)を認め、一方OLSではHA(r=0.6062 p=0.0086)およびFで正の相関(r=0.6325 p=0.076)を認めた。診断時の血液検査ではAlb値, AST値, IgG値, M2BPGiで有意差を認めたが、血小板値, ALT値, PT値, IgM値では差は認めなかった。有意差を認めたAlb値, AST値, IgG値, M2BPGiでOLSの抽出においてROC曲線を作成すると、M2BPGiは高いAUROC(0.847)を有し、IgG, AST, AlbのAUROCより高値であった。無症候性でもOLSはPBCよりも線維化が進んでいる場合があり、加えて肝炎性変化も目立つため、これらふたつの因子を反映するM2BPGiはその検出に有用である可能性があると思われた。本研究のlimitationは、後ろ向き研究であること、small size sample であること、症候性PBCが少ないことである。

E . 結論

M2BPGiはPBC、OLSともに新分類のHA因子と関連を認めた。無症候性PBCの診断例が増加している状況で、線維化マーカーとして有用とされるM2BPGiはOLSの拾い上げにおいて、IgGやASTよりも優れている可能性があると思われた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1) 小村卓也, 太田肇, 清島淳, 荒井邦明, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 古河浩之, 川島篤弘, 鶴浦雅志. びまん浸潤型の乳がん肝転移により亜急性型の病型を呈した昏睡型急性肝不全の1剖検例. 日本肝臓学会雑誌 57 320-326, 2016

2) Komura T, Ohta H, Nakai R, Seishima J, Yamato M, Miyazawa M, Kaji K, Marukawa Y, Kagaya T, Kitagawa K, Kawashima A, Kaneko S, Unoura M. Cytomegalovirus Reactivation Induced Acute Hepatitis and Gastric Erosions in a Patients with Rheumatoid Arthritis under Treatment with an Anti-IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab. Internal Medicine. 2016 ;55 1923-1927.

2 . 学会発表

1) 清島 淳, 太田 肇, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 小村卓也, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 島上哲朗, 本多政夫, 酒井明人, 野田八嗣, 金子周一, 鶴浦雅志. C型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法非完遂例のウイルス学的予後について. 第52回日本肝臓学会総会, 幕張, 2016.5.

2) 小村卓也, 清島 淳, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 太田 肇, 笠島里美, 川島篤弘, 大場 栄, 原田憲一, 鶴浦雅志. NASHにoverlapした自己免疫肝疾患の2例. 第3回肝臓と糖尿病・代謝研究会, 金沢, 2016.7.

3) 小村卓也, 清島 淳, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 太田 肇, 笠島里美, 川島篤弘, 鶴浦雅志. 成人健常者サイトメガロウイルス肝炎患者における上部消化管内視鏡像 JDDW2016 神戸 2015.11.

4) 太田 肇, 清島 淳, 中井亮太郎, 宮澤正樹, 小村卓也, 丸川洋平, 加賀谷尚史, 鶴浦雅志. 当院における中等症・重症アルコール性肝炎の現状 JDDW2016 神戸 2015.11.

5) 中井亮太郎, 太田 肇, 清家拓哉, 清水吉晃, 大村仁志, 小村卓也, 加賀谷尚史, 鶴浦雅志. 当院で経験した重症アルコール性肝炎の2例. 第70回国立病院機構総合医学会, 宜野湾, 2016.11.

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当院におけるIFN-free DAA治療後の肝発癌の検討

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 当院においてIFN-free DAA C型肝炎治療を導入した症例について、治療開始後の肝発癌について検討した。当院で2016年3月までにIFN-free DAA C型肝炎治療を開始した78症例の中、肝細胞癌の既往のない症例は61例（ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法 22例、ソホスブビル・リバビリン併用療法 22例、ソホスブビル・レジパスビル療法 17例）であった。この内、4例で肝細胞癌の新規発生を認めた。

4例中3例はTNM分類 Stage1で発見され、手術、ラジオ波焼灼療法で根治的治療が可能であったが、1例は増殖スピードの早い予後不良のdiffuse HCCであった。この1例は極めて特異な症例であったので詳述する。

研究協力者

山下 晋作 小倉医療センター

川元 美緒 小倉医療センター

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、劇的に進歩している。IFN時代に比べ副作用は軽減し、高齢者や代償性肝硬変患者でも安全に治療ができるようになった。さらに、治療成績も大きく向上し、近年では95%以上の症例でウイルス駆除（SVR）が可能となっている。

高齢者や線維化進展例のSVR症例が増えるにつれて、SVR後の発癌が問題となっているが、最近、DAA治療直後の発癌では、IFN治療後とは異なる発癌様式で発癌する症例もあるのではないかと指摘も一部でなされはじめた。

当院におけるIFN-free DAA治療後の新規の肝発癌について検討した。

B . 研究方法

対象は、当院でIFN-free DAA C型肝炎治療を開始した症例のうち、2016年3月までに治療を開始し、肝細胞癌の既往のない178例である。当院では、少なくとも治療開始前とSVR24判定時には画像診断と腫瘍マーカーの測定をおこなっているため、2016年3月までに治療を開始した症例は、2017年1月の時点で原則SVR24判定時の画像診断と腫瘍マーカーの測定による肝癌の有無に関する評価が行なわれている。

治療法別内訳は、ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法 22例（肝硬変8例、慢性肝炎14例）、ソホスブビル・リバビリン併用療法 22例（肝硬変5例、慢性肝炎17例）、ソホスブビル・レジパスビル療法 17例（肝硬変4例、慢性肝炎13例）であった。これらの症例について、治療開始後の肝細胞癌の発生について検討した。

C . 研究結果

DAA治療後の新たな肝発癌症例は4例で表に示すとおりである。治療法別内訳では、ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法後2例、ソホスブビル・リバビリン併用療法後1例、ホスブビル・レジパスビル療法後1例であった。4例中3例は、径20ミリ以内単発の早期肝癌で発見され、手術(2例)、ラジオ波焼灼療法(1例)で根治的に治療できた。一方、ソホスブビル・レジパスビル療法後の1例は、diffuse HCCで発見された(表)。

表 .

	年齢性別	基礎疾患	発癌時期	腫瘍径	治療
1	67歳男	慢性肝炎	DCV+ASV 終了6月後	15ミリ単発	手術(1年2月再発なし)
2	76歳女	肝硬変	DCV+ASV 終了2月後	10ミリ単発	RFA(1年5月再発なし)
3	64歳女	肝硬変、糖尿病	SOF+RBV 終了1年後	12ミリ単発	手術(術直後)
4	56歳男	肝硬変、糖尿病	SOF/LDV 終了2.5月後	diffuse	Sorefenib(無効、95日後死亡)

このdiffuse HCCで発見された症例は極めて特異な経過であったので、特に詳述する。

「ソホスブビル・レジパスビル療法直後に発見された極めて増殖スピードの早いdiffuse HCCの1例」

症例は56歳のC型肝炎の男性。合併症として糖尿病があり、SU剤とDPP-4阻害薬を服用していた。HCVのgenotype は1Bであった。

飲酒歴なく、IFN治療歴なく、HCCを含む癌罹患歴もない。治療開始8週前のCTでは、肝細胞癌を認めなかった。治療開始時のAFPは55.7ng/mlであったが、半年以上前から上昇傾向なく、PIVKaIIは30IU/Lであった。

ソホスブビル・レジパスビル療法開始後2週目のHCVRNAは1.2未満、4週目には検出感度以下となり、12週間の治療を完遂した。

治療終了後4週目の受診では、特に自覚症状なく、HCVRNAも陰性でSVR4を達成した。

治療終了後10週目の受診時に、腹部膨満感の訴えがあり、腹部超音波検査、CT検査を施行したところ、門脈腫瘍栓を伴うdiffuseな肝細胞癌が肝全体に広がっていた。AFP 31.9 ng/ml、PIVKaII 2439 IU/Lであった。ソラフェニブを投与したが、HCCは急速に進行し、PIVKaIIは19日後には7207 IU/L、さらにその33日後には33648 IU/Lに達した。PIVKaIIの推移から計算した腫瘍の倍加時間は13.9日であった。診断後34日目のCTで肺転移を確認、診断後95日目に死亡した。

D . 考察

ほとんどの症例で、ウイルス駆除が可能な時代にあつて、C型肝炎治療の関心はウイルス駆除よりも、ウイルス駆除後の発癌に移っている。そのなかで、最近、DAA治療直後の発癌では、IFN治療後とは異なる発癌様式で発癌する症例もあるのではないかと言う指摘が一部でなされている。

当院で経験したIFN-free DAA C型肝炎治療後の新規発癌4例中3例は、径20ミリ以内単発の早期肝癌で、手術やラジオ波焼灼療法ラジオ波で根治治療が可能であり、従来から経験するごく普通の発癌様式であったが、1例は極めて増殖スピードの早い予後不良で、従来あまり経験しないような症例であった。

このような症例は1例のみであり、DAA治療直後の発癌の特徴の一つとするには、症例の蓄積が必要だが、DAA治療直後にこのような増殖スピードの速い肝癌が発癌する可能性もあることも念頭に、DAA治療時にもDAA投薬およびSVR判定のみに気をとられずに、丹念に画像診断等でフォローしていくことが必要だと考えられた。

E．結論

当院でのIFN-free DAA治療後の初発肝癌4例中1例で極めて予後の悪いdiffuse HCCを経験した。その腫瘍の性質にIFN-free DAA治療が関係しているかどうかは現時点では不明であるが、DAA治療中および直後にも、発癌を念頭に丹念に画像診断等でフォローしていくことが必要だと考えられた。

F．研究発表

なし。

G．知的財産権の出願・登録状況

なし。

**厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書**

**慢性C型肝炎IFNフリー治療群とIFNベース治療群の
抗ウイルス療法開始早期における肝発癌率の比較**

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

同じくSVR達成例でもIFNフリー治療の発癌抑制効果がIFNベース治療のそれと同等かは未だ解明されていない。最近ではIFNフリー治療後に免疫系の急激な変動によって肝発癌が促進される可能性が示唆されている。IFNフリー治療の臨床導入から2年半、中長期的な発癌抑制効果の検証はこれからであるが、短期的な効果の比較は可能である。そこでIFNフリー治療群（以下フリー群）とIFNベース治療群（以下ベース群）の抗ウイルス療法開始早期における肝発癌率を比較することとした。

B . 研究方法

対象は1997年以降に当院で抗ウイルス療法を開始してSVR12を達成した全症例。肝癌既往無し641例および初発肝細胞癌根治後84例を対象とし、HBs抗原陽性、抗ウイルス療法開始前に2回以上の肝癌治療歴、初発肝癌根治後48週以内の再発例は除外した。

古典的肝細胞癌の他、乏血性結節ではEOBMRI肝細胞相欠損やKupffer機能低下が有る場合に発癌と診断した。

Primary Endpointは抗ウイルス療法開始3年以内の肝発癌とし、初発肝癌根治例では局所再発は除外した。両群間の発癌率をKaplan-Meier法で算出し、Log-rank testを実施、Cox比例ハザードモデルで発癌に寄与する因子を検討した。両群間の交絡因子のバイアスは傾向スコア解析で補正した。

C . 研究結果

フリー群とベース群の症例数は各々334例と391例であった（表1）。

表1 .

	IFNフリー治療群	IFNベース治療群	P
Number of patients	334	391	
Age, years	70 (20 - 88)	59 (13 - 82)	0.001
Male	137 (41.0%)	234 (59.8%)	0.001
Body weight, Kg	56 (33 - 112)	61 (36 - 118)	0.001
Bilirubin, mg/dl	0.9 (0.3 - 4.4)	0.8 (0.3 - 2.5)	0.030
Albumin, g/dl	4.0 (2.5 - 4.9)	4.2 (2.3 - 5.2)	0.001
Prothrombin time, %	92 (51 - 130)	93 (47 - 148)	0.249
AST, IU/l	44 (13 - 235)	51 (14 - 474)	0.001
ALT, IU/l	39 (5 - 319)	62 (9 - 560)	0.001
AFP, ng/ml	5 (1 - 527)	5 (1 - 516)	0.005
Hemoglobin, g/dl	13.1 (6.9 - 17.4)	13.9 (8.0 - 18.0)	0.001
Platelet count, x10 ⁴ /μl	14.7 (1.9 - 25.2)	10.4 (3.4 - 24.1)	0.009
eGFR, ml/min/1.73m ²	69 (6 - 130)	80 (5 - 145)	0.001
HCV, serotype 1	232 (70.7%)	230 (59.2%)	0.002
HCC治療歴	44 (13.2%)	40 (10.2%)	0.352
IFN治療歴	87 (26.0%)	71 (18.0%)	0.011
糖尿病	64 (19.2%)	69 (17.8%)	0.633

両群間には年齢、性別、肝予備能、腎機能などに有意差があった。観察期間中央値はフリー群1.18年、ベース群は3年で観察打ち切りしているため2.99年であった。発癌率は肝癌既往無し例ではフリー群で3.1%、ベース群で2.6%、初発肝癌根治例ではフリー群で15.9%、ベース群で37.5%であった（表2）。

表2 .

	IFNフリー治療群	IFNベース治療群
肝癌既往無し	9 / 290 (3.1%)	9 / 351 (2.6%)
初回根治後	7 / 44 (15.9%)	16 / 40 (37.5%)

Kaplan-Meier法による3年累積発癌率を図1に示す。フリー群はベース群よりも発癌率が高く、Log-rank testでは有意差があっ

た(図1)。Cox比例ハザードモデル単変量解析でも両群間には有意差があった(data not shown)。

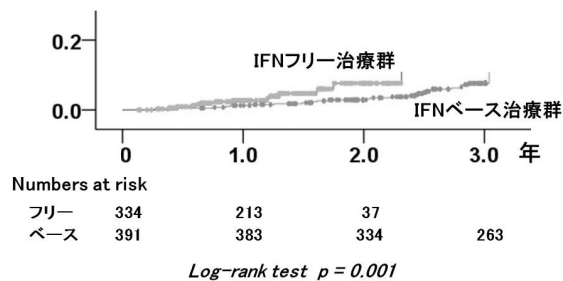


図1 .

両群間の背景因子には有意差があったので、交絡因子のバイアスを補正しないと治療法による発癌率の差があるのか、結論できない。多変量解析でもある程度バイアスの補正は可能であるが、イベント数(発癌例)が41であることから、多変量解析に投入できる共変量は8つ程度が限界であるが、それを上回る多くの背景因子において両群間に有意差がある。そこで傾向スコアを算出し、傾向スコアを多変量解析に投入することで交絡因子のバイアスを補正することとした。

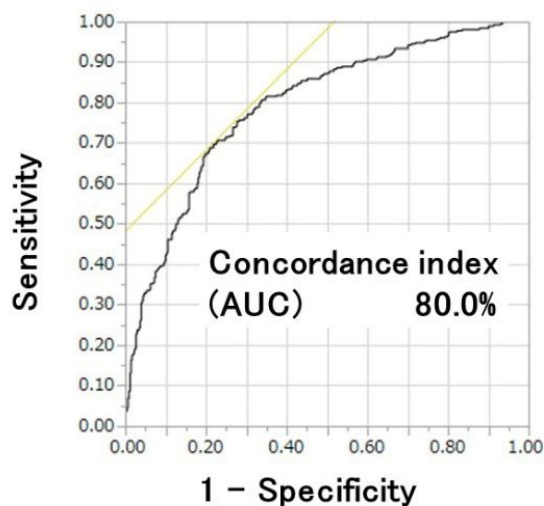


図2 .

表1の16因子をロジスティック回帰分析に投入し、傾向スコア、すなわちこの標本集団におけるIFNフリー治療を受ける確率を

計算した。C-indexは80%とこの傾向スコアの当てはまりは良好であった。

治療法(フリー治療かベース治療)とロジット変換した傾向スコアをCox比例ハザードモデルに投入した結果を示す(表3)。傾向スコアで交絡因子のバイアスを補正すると治療法は有意ではなくなった。

表3 .

	Hazard Ratio	95% C.I.	P
フリー治療	2.370	0.965 - 5.818	0.060
Logit (傾向スコア)	1.313	1.030 - 1.672	0.027

肝癌既往の有無で大きく発癌率が異なることから、肝癌既往の有無をさらに多変量Cox比例ハザードモデルに投入した結果を示す(表4)。肝癌既往で補正しても治療法には有意差は見られなかった。

表4 .

	Hazard Ratio	95% C.I.	P
フリー治療	2.217	0.915 - 5.369	0.078
Logit (傾向スコア)	1.287	0.982 - 1.686	0.068
肝癌既往	8.857	4.707 - 16.67	0.001

D . 考察

フリー治療によるHCVRNAの急速な排除の結果、免疫系の再構成が発生し、潜在していた(subclinicalな)肝癌が急速に発育して顕在化するとの報告がある。その詳細な機序としては内因性IFNの産生低下、NK細胞活性の低下、VEGF濃度上昇などが報告されているが、明らかではない。

Kobayashiらはフリー治療群とベース治療群間で肝発癌率を比較し、両群間に差は無かったと報告しているが、フリー治療群例数が77例と少なく、統計学的検出力は低い。今回われわれは両群300例以上のコホートで

抗ウイルス療法開始3年までの肝発癌率を検討したが、単変量解析ではフリー治療群例で明らかに肝発癌率が高かった。しかし両群間には多数の背景因子に有意差があり、これらの背景因子が交絡因子となって効果に影響を与えた場合は、交絡因子のバイアスによってフリー治療群で発癌率が高くなった可能性は否定できない。

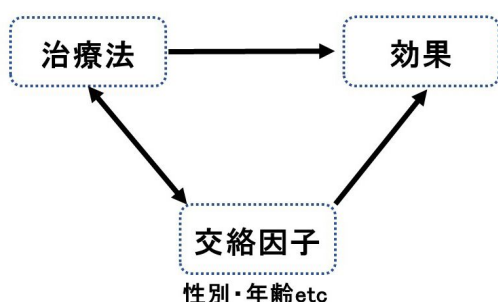


図3.

そこで両群間の交絡因子のバイアスを補正するために傾向スコアを算出、治療法と傾向スコアを多変量解析に投入したところ、治療法は有意には発癌率とは関連していなかった。しかし、フリー治療群で発癌率が高い傾向は認められた。今後フリー治療群での経過観察が進むにつれ、発癌例が増加して、統計学的に有意差を認めるようになることは否定できない。SVRを得れば肝予備能が改善し、集団としては発癌率の低減と生命予後の向上が期待できることから、フリー治療を適応例では躊躇ってはならないと考えるが、フリー治療群では治療中から入念な発癌監視を怠らないことが重要と考えられた。

E. 結論

C型肝炎フリー治療例は治療中からの入念な発癌監視が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) 全例SVRを目指した第一世代IFN-free治療の導入基準, 第102回日本消化器病学会総会一般演題, 笠原勝宏, 勝島慎二他
- 2) 後期高齢者C型肝炎における抗ウイルス療法の選択, 第102回日本消化器病学会総会一般演題, 勝島慎二他
- 3) 散発性急性C型肝炎例に於ける血清IFN-λ3値の動態—その臨床的意義, 第52回日本肝臓学会総会一般演題, 井本勉, 勝島慎二他
- 4) C型肝炎合併肝細胞癌根治後の抗ウイルス療法, 第52回日本肝臓学会総会一般演題, 勝島慎二他
- 5) C型肝炎合併肝細胞癌根治後のSVRの意義, JDDW2016統合シンポジウム, 勝島慎二他
- 6) Genotype/Serogroup不一致例への対応, JDDW2016優秀ポスター, 勝島慎二他

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

Transient elastographyを用いたB型慢性肝疾患患者における
エンテカビル治療後の肝発癌に関する研究

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 目的：今回、B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療例における肝発癌についてtransient elastographyを用いて後ろ向きに検討した。方法：2007年8月から2015年11月までにB型慢性肝疾患に対し、エンテカビル治療を100例に導入した。慢性肝炎89例、肝硬変11例で、HBe抗原陽性32例、HBV-DNAの中央値は3.0 log copies/mlで、平均観察期間は55.0±28.7ヶ月であった。エンテカビル治療導入1年後にALT値、HBV-DNA、AFP値を評価した。肝硬度はtransient elastographyを用いて測定した。結果：HBV-DNAは90%で検出感度以下となり、ALT値は86%で正常化した。AFP値は12.0±35.7から3.2±1.4 ng/mLへ有意に低下した（ $p<0.05$ ）。肝発癌は7例に認められた。1年後、3年後、5年後の肝発癌率は1%、4%、6%であった。ALT正常化やHBV-DNA陰性化は肝発癌に影響しなかった。肝発癌例は非発癌例と比べ肝硬変が高頻度であり、肝硬度が高値（ $\geq 6.8\text{kPa}$ ）であった（肝硬変：57.1% vs 7.5%、 $p<0.01$ ；肝硬度 $\geq 6.8\text{kPa}$ ：80% vs 22%、 $p<0.01$ ）。結論：肝硬度測定はエンテカビル治療を導入したB型慢性肝疾患患者における肝発癌を評価する上で有用と考えられた。

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、浦田 登、
梅下 仁、宇仁田 慧、近藤 高、
田中大貴

A．研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）感染は肝硬変や肝細胞癌へ進展することが危惧される。エンテカビル治療導入によりHBVの増殖が抑制され、肝機能が改善する意義は大きいですが、肝発癌について十分に検討されていない。今回、B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療導入例における肝発癌についてtransient elastography（Fibro scan502）を用いて検討した。

B．研究方法

2007年8月から2015年11月までに当院でB型慢性肝疾患に対しエンテカビル治療が導入された患者を対象とした。エンテカビル治療導入1年後にalanine aminotransferase（ALT）値、HBV-DNA、alpha fetoprotein（AFP）値を評価した。肝硬度はtransient elastographyを用いて10回以上測定し、中央値を測定値として採用した。

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、Chi-square testにて行った。 $p<0.05$ 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

男性64例、女性36例で平均年齢は54.8 ± 13.8歳であった。HBV genotypeは54例で測定され、genotype A 14.8%、B 5.5%、C 79.7%であった。ラミブジン 13例、ラミブジン/アデホビル 3例で前治療がおこなわれていた。慢性肝炎89例、肝硬変11例で、HBe抗原陽性32例、HBV-DNAの中央値は3.0 log copies/ml、平均観察期間は55.0 ± 28.7ヶ月であった。エンテカビル治療導入1年後にHBV-DNAは90%で検出感度以下となり、ALT値は109.2 ± 280.5から22.1 ± 14.8 IU/Lへ有意に低下し (p<0.05)、86%で正常化した。AFP値は12.0 ± 35.7から3.2 ± 1.4 ng/mLへ有意に低下した (p<0.05)。肝発癌は7例 (男性6例、女性1例、平均年齢58.0 ± 7.7歳) に認めた。肝発癌までの期間は36.3 ± 33.8ヶ月で、1年後、3年後、5年後の累積肝発癌率は1%、4%、6%であった。肝発癌例と非発癌例にALT正常化やHBV-DNA陰性化に有意差は認めなかった (ALT正常化: 71.4% vs 87%、p=0.249; HBV-DNA陰性化: 100% vs 89.2%、p=0.360)。肝発癌例は非発癌例と比べ肝硬変が高頻度であり、肝硬度が高値 (≥6.8kPa) であった (肝硬変: 57.1% vs 7.5%、p<0.01; 肝硬度≥6.8kPa: 80% vs 22%、p<0.01)。

D . 考察

日本肝臓学会“B型肝炎治療ガイドライン” (第二版) によるとHBV持続感染者に対する抗ウイルス療法の治療目標は「HBV感染者の生命予後およびQOLを改善すること」とされている。すなわちHBV-DNAの増殖を抑制することから肝炎を鎮静化し、肝硬変もしくは肝不全への進展の抑制および肝発癌を回避し、生命予後の延長やQOLを改善させることが治療目標である。また、核酸アナログ治療中の目標は、慢性肝炎・肝硬変にかかわらず、HBV-DNAの陰性化である。エンテカビルはHBV-DNA増殖抑制効果が高く、

短期間にHBV-DNA陰性化やALT正常化が90%程度に得られると報告されている。今回の検討でもエンテカビル治療導入1年後にHBV-DNA陰性化は90%、ALT値の正常化は86%であり、ほぼ同様な治療効果が得られた。しかしながらHBV-DNA陰性化、ALT正常化しても、現地点においてHBVの完全排除は困難である。エンテカビル治療により肝発癌が有意に抑制されることが報告されているが、依然として肝発癌例は存在し、その詳細は明らかとされていない。今回の経過観察中において肝発癌は7例に認め、累積肝発癌率は1年後、3年後、5年後でそれぞれ1%、4%、6%であり、ALT正常化やHBV-DNA陰性化は肝発癌に影響していなかった。

B型慢性肝疾患において、肝線維化の進行とともに肝発癌リスクは増加する。これまで肝線維化に伴う肝発癌リスクを評価する方法は肝生検によっておこなわれていたが侵襲的であり、非侵襲的な方法が望まれていた。近年、transient elastographyによる非侵襲的な肝線維化診断が注目されている。今回、エンテカビル治療導入後の肝硬度をtransient elastographyを用いて肝発癌例と非発癌例で測定し、肝発癌リスクの評価に有用かどうかを検討したところ、肝発癌例では肝硬度6.8kPa以上が80%と非発癌例の22%と比べ有意に高頻度であった。

今回の結果からエンテカビル治療中のALT正常化やHBV-DNA陰性化は肝発癌に影響しなかったが、肝硬度測定は肝発癌リスク予測に有用であり、エンテカビル治療後においても肝硬度が6.8kPa以上の高値持続例では肝発癌の発生について特に注意深く経過観察をおこなう必要があると考えられた。

E . 結論

Transient elastographyを用いた肝硬度測定はエンテカビル治療を導入したB型慢性肝疾患患者における肝発癌を評価する上で有用と考えられた。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Shimada M, Iwase H, Hirashima N, Ryuge N, Urata N. Nutritional status and long-term prognosis in patients with refractory hepatic ascites treated with tolvaptan. *Gastroenterol Hepatol Endosc* 2017; 2: 1-5
- 2) Iio E, Shimada N, Abe H, Atsukawa M, Yoshizawa K, Takaguchi K, Eguchi Y, Nomura H, Kuramitsu T, Kang JH, Matsui T, Hirashima N, Tsubota A, Kusakabe A, Hasegawa I, Miyaki T, Shinkai N, Fujiwara K, Nojiri S, Tanaka Y. Efficacy of daclatasvir/asunaprevir according to resistance-associated variants in chronic hepatitis C with genotype 1. *J Gastroenterol.* 2017; 52: 94-103.
- 3) Hirashima N, Iwase H, Shimada M, Ryuge N, Imamura J, Ikeda H, Tanaka Y, Matsumoto N, Okuse C, Itoh F, Yokomaku Y, Watanabe T. Successful treatment of three patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus genotype 1b co-infection by daclatasvir plus asunaprevir. *Clin J Gastroenterol.* 2016; 20. [Epub ahead of print]
- 4) 島田昌明, 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. 肝性腹水に対するトルバプタン投与例におけるCONUT法を用いた栄養学的評価の検討. *日本病態栄養学会誌* 2016; 19: 405-411.
- 5) 島田昌明, 岩瀬弘明, 平嶋 昇, 龍華庸光. 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. *日門亢会誌* 2016; 22: 221-225.

2 . 学会発表

- 1) B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療経過観察例におけるHBs抗原量と肝発癌についての検討. 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 桶屋将之, 龍華庸光, 喜田裕一, 久野剛史, 田中優作, 江崎正哉, 加藤文一郎, 浦田 登, 後藤百子, 水田りな子, 平嶋 昇. 第100回日本消化器病学会総会 2014.4.25. 東京国際フォーラム

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

C型慢性肝疾患におけるDAA治療の現状および肝発癌の実態に関する検討

研究分担者 杉 和洋 国立病院機構熊本医療センター 消化器内科部長

研究要旨 C型慢性肝疾患に対する直接作用型抗ウイルス薬（DAA）の導入により90%以上のウイルス駆除が達成できるようになったが、肝発癌抑止効果は未だ不明である。そこで当院におけるDAA治療の現状と肝発癌症例の実態を検討した。2014年11月より2016年10月までにDAA治療を行ったC型慢性肝疾患173例を対象とし、患者背景因子とSVR12および発癌症例の臨床的特徴に関して検討した。IFNベース治療としてTVR3剤療法20例およびSMV3剤療法43例と比較検討した。DAA治療のSVR12は平均95.4%、IFNベース治療のSVR24は平均85.7%だった。DAA治療では平均観察期間8.5ヶ月間に発癌を8例（4.6%）に認め、IFNベース治療では平均観察期間28.1ヶ月に1例（1.6%）の発癌を認め、発癌率はDAA治療に比べ有意に低値（ $p<0.05$ ）だった。DAA治療によるSVRは95%以上で良好だが、発癌抑止効果に関しては今後の検討課題である。

研究協力者

熊本医療センター 消化器内科

富口 純、後藤知由、中垣貴志、二口俊樹、
柚留木秀人、松山太一、石井将太郎、
浦田昌幸、中田成紀

DCV/ASV 47例、平均年齢70歳、男女比1:1
肝硬変31.0%、肝癌既往19.1%； SOF/RBV
66例、平均年齢58歳、男女比1:1.4、肝硬変
12.8%、肝癌既往4.5%； SOF/LDV 45例、
平均年齢65歳、男女比1:1.7、肝硬変11.1%、
肝癌既往6.7%； OBV/PTV/r 15例、平均年
齢62歳、男女比1:2、肝硬変26.7%、肝癌既
往13.7%を対象とした。患者背景因子と
SVR12および発癌症例の臨床的特徴に関し
て検討した。肝癌治療歴がある場合は6ヶ月
以上の無再発を確認し治療を開始した。また、
IFNベース治療としてTVR3剤療法20例お
よびSMV3剤療法43例と比較した。

（倫理面への配慮）

国立病院機構熊本医療センター倫理委員
会での承認を得た。

A．研究目的

C型慢性肝疾患に対する直接作用型抗ウ
イルス薬（DAA）の導入により90%以上の
ウイルス駆除が達成できるようになったが、
DAA治療の肝発癌抑止効果は未だ不明であ
る。そこで当院におけるDAA治療の現状と
肝発癌症例の実態を検討した。

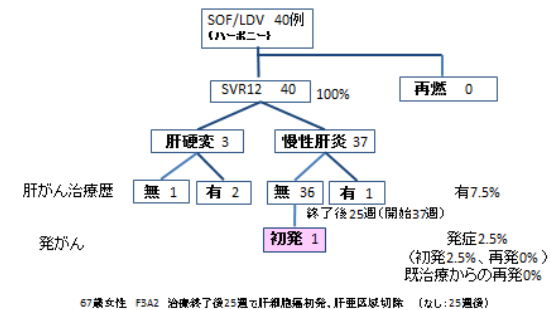
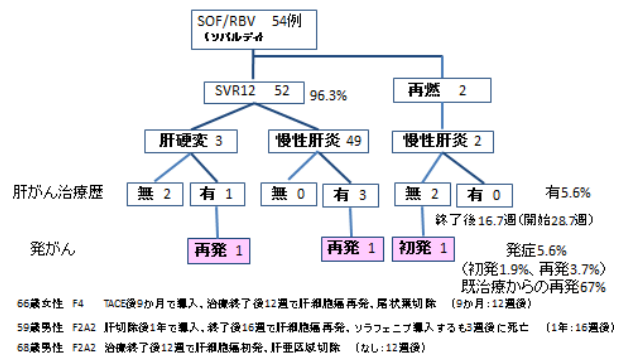
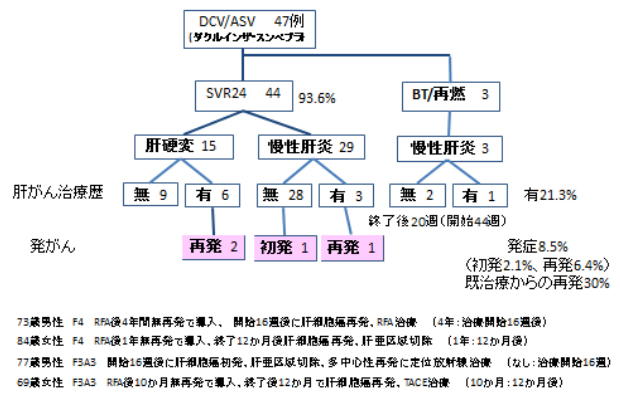
B．研究方法

2014年11月より2016年10月までにDAA
治療を行ったC型慢性肝疾患173例：

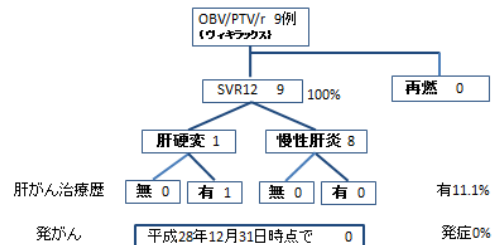
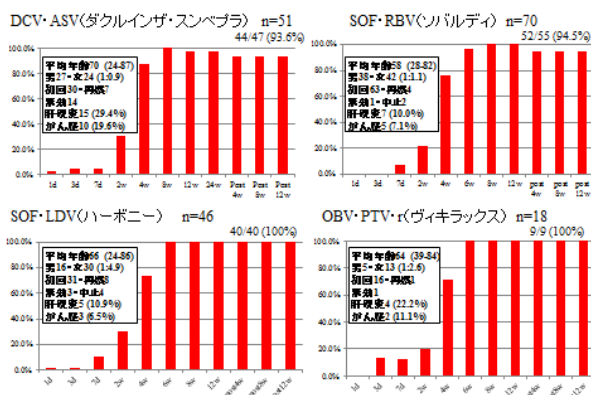
C. 研究結果

DAAのSVR12はDCV/ASVで93.6%、SOF/RBVで94.6%、SOF/LDVで100%、OBV/PTV/rで100%、平均95.4%だった。IFNベースのSVR24はTVRで85.0%、SMVで86.0%、平均85.7%だった。DAAでは平均観察期間8.5ヶ月間に発癌を8例(4.6%)に認めた。DCV/ASVでは4例認め、治療開始16週後に2例(初発1、局所再発1)終了後に2例(いずれも終了48週後に他部位再発)で、癌治療からDAA開始までの期間は平均23.3ヶ月(10-48)だった。SOF/RBVでは3例(初発1、局所再発1、他部位再発1)で、初発例は非SVRでDAA終了後12週に発症した。再発例は癌治療からDAA開始までの期間は平均10.5ヶ月(9-12)で、1例は急速に進行し死に至った(症例提示)。SOF/LDVでは初発1例で治療終了後25週に発症した。OBV/PTV/rで発癌はなかった。発癌症例は平均70歳(59-84)、男女比1:1、肝硬変50%、肝癌治療歴有62.5%、癌治療からDAA開始までの期間は平均18.2ヶ月、DAA開始から発癌までの期間は平均36.1週、SVRは7/8(87.5%)だった。IFNベースでは平均観察期間28.1ヶ月に1例(1.6%)のSVR後初発発癌を認め、発癌率はDAAに比べ有意に低値($p < 0.05$)だった。

当院でのDAA治療後肝がん



当院でのIFNフリー治療成績



DAAs治療後の発がん (8/149=5.4% 再発4/13=30.8%)

まとめ

治療	年齢	性別	肝硬変の有無	初発・再発	前治療	癌治療からDAAまでの期間(月)	DAA開始から発症までの期間(週)	DAA終了から発症までの期間(週)	DAA治療効果	発症後治療	備考
1	73	男	有	再発	RFA	48	16	-8	SVR	RFA	局再
2	84	女	有	再発	RFA	12	72	48	SVR	肝切除	他部位
3	77	男	なし	初発	なし	16	-8	SVR	SVR	肝切除	
4	69	女	なし	再発	RFA	10	72	48	SVR	TAE	他部位
5	66	女	有	再発	TAE	9	24	12	SVR	肝切除	局再
6	59	男	なし	再発	肝切除	12	28	16	SVR	ソラフェニブ	他部位 死亡
7	68	男	なし	初発	なし		24	12	再燃	肝切除	
8	67	女	なし	初発	なし		37	25	SVR	肝切除	
	平均 70.4	男 4	なし 5 (62.5%)	初発 3 (37.5%)	なし 3	平均 18.2	平均 36.1	平均 18.1	SVR 8 (88.9%)	RFA 1	
	SD 7.6	女 4	有 3 (37.5%)	再発 5 (62.5%)	RFA 3 TAE 1 切除 1	SD 16.7	SD 23.1	SD 21.6	再燃 1 (11.1%)	TAE 1 肝切除 5 その他 1	

DAAによるIFNフリー治療では95%以上のSVRを達成し、それまでのPEG-IFNとRBVを併用したTVRあるいはSMV3剤併用療法よりも高率だった。

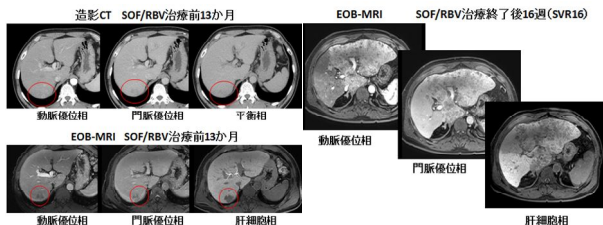
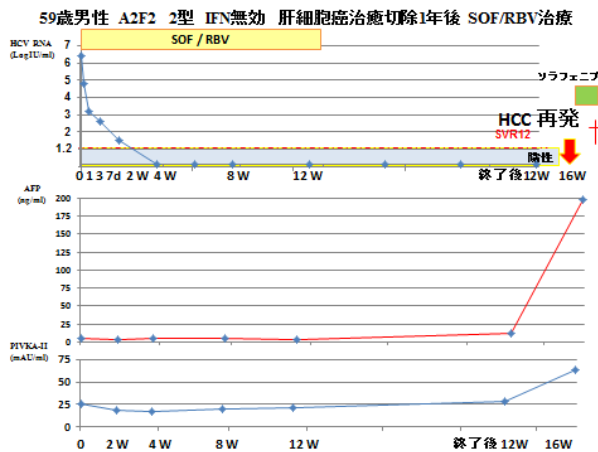
しかしながら、IFNフリー治療は3剤併用療法に比べ肝がんの発症は高率で、87.5%がSVR後だった。

IFNフリー治療は、背景がより高齢で肝線維化進展例が多く、肝がん治療歴が多いことがその原因と考えられる。

IFNフリー治療の肝がん抑制効果は大規模コホート研究によるさらなる検討が必要である。

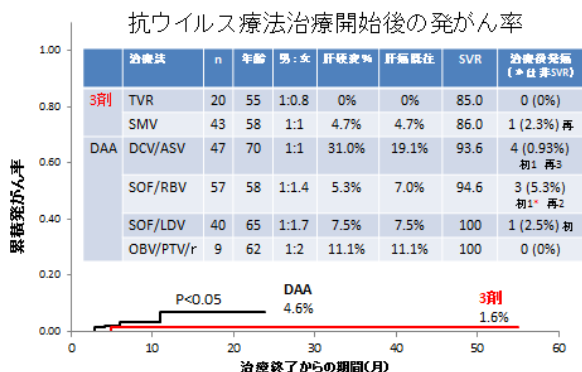
D. まとめ

1. DAAによるIFNフリー治療では95%以上のSVRを達成し、それまでのPEG-IFNとRBVを併用したTVRあるいはSMV3剤併用療法よりも高率だった。
2. しかしながら、IFNフリー治療は3剤併用療法に比べ肝がんの発症は高率で、87.5%がSVR後だった。
3. IFNフリー治療は、背景がより高齢で肝線維化進展例が多く、肝がん治療歴が多いことがその原因と考えられる。
4. IFNフリー治療の肝がん抑制効果は大規模コホート研究によるさらなる検討が必要である。



E. 結論

本研究ではDAAによるIFNフリー治療では95%以上のSVRを達成し、それまでのPEG-IFNとRBVを併用したTVRあるいはSMV3剤併用療法よりも高率だった。しかしながら、IFNフリー治療は3剤併用療法に比べ肝がんの発症は高率だった。肝がんに対するIFNフリー治療の抑制効果は大規模コホート研究によるさらなる検討が必要である。



F. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表

1) Kazuhiro Sugi, Akinori Nakata, Nasayuki Urata, Shotaro Ishii, Taichi Matsuyama, Hideto Yuruki, Toshiki Futakuchi, Takashi Nakagaki, Tomoyuki Goto, Jun Tomiguchi . Comparison of SVR and Incidence of HCC between DAA with and without IFN in HCV related liver diseases . The 26th conference of the APASL annual meeting, February 2017, Shanghai

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。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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の原発性胆汁性胆管炎症例に関する検討

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 国立病院機構肝ネットワーク共同研究参加施設から登録された原発性胆汁性胆管炎症例のデータを調査し、抗ミトコンドリア抗体（AMA）陰性群27例・陽性群120例について、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ALT, ALP, IgM値で評価した治療反応性は、AMA陰性群が陽性群より良い傾向にあったが、有意差は認められなかった。治療開始時血清IgM値はAMA陰性群が有意に低値（ $P=0.001$ ）、抗gp210抗体価もAMA陰性群が有意に低値（ $P=0.029$ ）となった。

A．研究目的

原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis：PBC）で診断のマーカーとして使用される抗ミトコンドリア抗体（anti-mitochondrial antibody：AMA）はPBC症例の90%以上で検出されるが、AMA陰性のPBCも存在し、PBCの診断がなされた症例のうち約10%はAMA陰性である¹⁾。AMA陰性PBCに関する報告には、AMA陽性PBCと臨床的に差異がないとするもの²⁻⁴⁾、差があるとするもの⁵⁻⁷⁾が存在する。一方、厚生労働省研究班編集の「原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診療ガイドライン」においては、AMA陰性PBCの臨床経過や予後はPBC典型例と同等であり、AMAの力価やレベルは臨床経過や予後とまったく関連しないと記載されている⁸⁾。このように、AMA陰性PBCの臨床的特徴についての見解は定まっていない。平成26年度⁹⁾につづいて27年度、当院におけるAMA陰性化・AMA陰性PBC症例の臨床的特徴について検討を行い、血清IgM中央値がAMA陽性PBCに比べて有意に低値であるとの報告を行った¹⁰⁾。

本年度は、国立病院機構肝ネットワーク共同研究に参加している多施設のデータを用いて、AMA陰性PBC症例の臨床的特徴に関する検討を行うこととした。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おり¹¹⁻¹⁴⁾、AMA陰性と陽性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

国立病院機構肝ネットワーク共同研究参加32施設から2015年12月までに登録されたPBC症例のデータを調査した。データ不十分な症例・観察期間6ヶ月未満・PBCではないことが判明した症例・自己免疫性肝炎overlap例・肝炎ウイルス感染例・肝細胞癌合併例・他臓器癌合併死亡例・プレドニゾロン（PSL）併用例・免疫抑制剤併用例・ウルソデオキシコール酸（Ursodeoxycholic acid:UDCA）投与量600mg/日未満例・無治療経過観察例・服薬コンプライアンス不良例は除外した。適格症例を、AMA陰性(非AMA

持続陽性)群とAMA持続陽性群に分類した(以下AMA陰性群・AMA陽性群と記載)。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抗体(以下M2)を示すものとした。AMA(間接蛍光抗体法)は20倍が陽性、M2(EIA法)は>20U/mlが陽性、M2(ELISA法/CLEIA法)は7unitが陽性である。抗核抗体(antinuclear antibody: ANA)は40倍が陽性、抗gp210抗体価は5unitが陽性、抗セントロメア抗体価は40unitが陽性である。

治療反応性に関しては、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で推奨される定義¹⁾に基づき、血清ALT, ALP, IgM値が、治療開始後2年以内に正常化した場合にgood(good response)治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以下をfair(fair response)治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以上をpoor(poor response)とした。なお、治療開始から最終観察時まで2年未満の症例にも、数値に応じてgood/fair/poorの評価を行った。

<主要評価項目>治療反応性(治療開始後2年経過時と治療開始後最終観察時)について、AMA陰性群とAMA陽性群で比較し評価すること。

<副次的評価項目>患者背景、症候、治療開始時laboratory data、自己抗体、自己免疫性疾患合併について、AMA陰性群とAMA陽性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

{ Characteristics (Table 1)}

症例数は、AMA陰性群27例、AMA陽性群120例。女性は、AMA陰性群25/27例(92.6%)、AMA陽性群106/120例(88.3%)。治療開始時年齢中央値(range)は、AMA陰性群59(35-78)歳、AMA陽性群58(33-87)歳。観察期間中央値(range)は、AMA陰性群63(6-276)ヶ月、AMA陽性群72.5(6-262)ヶ月。肝生検実施例数は、AMA陰性群24例、AMA陽性群87例。Scheuer's stage(I/II)は、AMA陰性群available data 22例中22例(100%)、AMA陽性群available data 86例中75例(87.2%)と前者が高率(有意差なし)。自己免疫性疾患合併は、AMA陰性群10例(37.0%)、AMA陽性群26例(21.7%)と前者が高率(有意差なし)。経過中ANA陽性は、AMA陰性群24例(88.9%)、AMA陽性群available data118例中91例(77.1%)。Bezafibrate併用例は、AMA陰性群7例(25.9%)、AMA陽性群37例(30.8%)。症候に関しては、AMA陰性群available data vs AMA陽性群available dataの形式で以下に記載。静脈瘤1/23例(4.3%) vs 12/93例(12.9%)、搔痒感7/24(29.2%)例 vs 27/100例(27.0%)、黄疸0/24例(0.0%) vs 4/100例(4.0%)、腹水0/24例(0.0%) vs 4/100例(4.0%)、腹水0/24例(0.0%) vs 2/100例(2.0%)、脳症0/24例(0.0%) vs 4/98例(4.1%)。

[Table 1.] Characteristics

Variable	AMA(-) (n=27)		AMA(+) (n=120)		P Value
	Available Data	Results	Available Data	Results	
治療開始時年齢(year)	27	59 (35-78)	120	58 (33-87)	0.936
女性	27	25 (92.6)	120	106 (88.3)	0.737
観察期間 (month)	27	63 (6-276)	120	72.5 (6-262)	0.585
Scheuer分類 (/)	22	22(100)	86	75 (87.2)	0.115
自己免疫性疾患合併	27	10 (37.0)	120	26 (21.7)	0.135
経過中ANA陽性	27	24 (88.9)	118	91 (77.1)	0.201
Bezafibrate併用	27	7 (25.9)	120	37 (30.8)	0.816
静脈瘤	23	1 (4.3)	93	12 (12.9)	0.460
振神薬	24	7 (29.2)	100	27 (27.0)	0.804
黄疸	24	0 (0.0)	100	4 (4.0)	1.000
腹水	24	0 (0.0)	100	2 (2.0)	1.000
腸症	24	0 (0.0)	98	4 (4.1)	0.584

Valuables are expressed as median (range) or number (% of available data)



Nishisaitama - chuo National Hospital

{ Characteristics (Table 2) }

AMA陰性群 <available data> 中央値 (range) vs AMA陽性群<available data> 中央値 (range) の形式で以下に記載。T-Bil; <26例> 0.61 (0.1-1.24) mg/dl vs <111例> 0.7(0.3-3.8)mg/dl、Alb; <26例> 4.15(3.6-5) g/dl vs <113例> 4.2(2.4-5.1)g/dl、ALT; <26例> 38(9-151)IU/l vs <117例> 47(13-801) IU/l、ALP; <26例> 465 (196-1521) IU/l vs <116例> 483.5 (171-3128) IU/l、γ-GT; <22

例> 171.5 (13-1101) IU/l vs <101例> 233 (17-2030)IU/l、IgM; <25例> 188(43-889) mg/dl vs <108例> 328 (74-3289) mg/dl、抗gp210抗体<18例> 0.4 (0-4.1) unit vs <70例>1.45 (0-89.6) unit、抗セントロメア抗体; <27例> 11.2 (0.2-164.2) unit vs <118例> 9.65 (0-288.5) unit であった。IgMはAMA陰性群が有意に低値 (P=0.001)、抗gp210抗体もAMA陰性群が有意に低値 (P=0.029) となった。

[Table 2.] Characteristics

Variable	AMA(-) (n=27)		AMA(+) (n=120)		P Value
	Available Data	Results	Available Data	Results	
T-Bil (mg/dl)	26	0.61 (0.2-1.24)	111	0.7 (0.3-3.8)	0.053
Alb (g/dl)	26	4.15 (3.6-5)	113	4.2 (2.4-5.1)	0.801
ALT (IU/l)	26	38 (9-151)	117	47 (13-801)	0.462
ALP (IU/l)	26	465 (196-1521)	116	483.5 (171-3128)	0.374
γ-GT (IU/l)	22	171.5 (13-1101)	101	233 (17-2030)	0.913
IgM (mg/dl)	25	188 (43-889)	108	328 (74-3289)	0.001
抗gp210抗体 (unit)	18	0.4 (0-4.1)	70	1.45 (0-89.6)	0.029
抗セントロメア抗体 (unit)	27	11.2 (0.2-164.2)	118	9.65 (0-288.5)	0.474

Valuables are expressed as median (range) or number (% of available data)



Nishisaitama - chuo National Hospital

{ Response to Treatment (Table 3) }

Table 3には、治療開始後2年経過時反応性をresponse 2 years、治療開始後最終観察時反応性をresponse at lastと表記した。AMA陰性群 good例数/available data (%) vs AMA陽性群 good例数/available data (%)

の形式で以下に記載。ALT response 2 years; 16/18例(88.9%)vs 68/79例(86.1%)、ALT response at last; 22/26例 (84.6%) vs 102/116例(87.9%)、ALP response 2 years; 13/18例(72.2%)vs 50/79例(63.3%)、ALP response at last; 22/26例(84.6%)vs 83/116

例 (71.6%) 〕 IgM response 2 years; 14/16例 (87.5%) vs 36/66例 (54.5%) 〕 IgM response at last; 25/26例 (96.2%) vs 65/94例 (69.1%) 〕 ALT・ALP・IgM response 2 years; 9/16例 (56.3%) vs 27/66例 (40.9%) 〕 ALT・ALP・IgM response at last; 18/26例 (69.2%) vs 50/94例 (53.2%) 〕であった。

IgM値については、response 2 yearsとat lastそれぞれP値0.021, 0.004となり、AMA陰性群のほうが有意に治療反応性良好とい

う結果であった。治療反応性を血清ALT・ALP・IgM値で合わせて評価すると、AMA陰性群で反応性が良い傾向にあるものの、有意差はみられなかった (response 2 yearsとat lastそれぞれP値 0.400, 0.182) 〕

抗gp210抗体価 at last中央値(range)は、AMA陰性群 (available data 23例) で0.3 (0-18) unit、AMA陽性群 (available data 101例) では0.3 (0-124.2) unit、の結果であり両群に有意差はみられなかった。

[Table 3.] Response to Treatment

Variable	AMA(-) (n=27)		AMA(+) (n=120)		P Value
	Available Data	Results	Available Data	Results	
ALT response 2 years: good	18	16 (88.9)	79	68 (86.1)	1.000
ALT response at last: good	26	22 (84.6)	116	102 (87.9)	0.744
ALP response 2 years: good	18	13 (72.2)	79	50 (63.3)	0.589
ALP response at last: good	26	22 (84.6)	116	83 (71.6)	0.220
IgM response 2 years: good	16	14 (87.5)	66	36 (54.5)	0.021
IgM response at last: good	26	25 (96.2)	94	65 (69.1)	0.004
ALT・ALP・IgM response 2 years: good	16	9 (56.3)	66	27 (40.9)	0.400
ALT・ALP・IgM response at last: good	26	18 (69.2)	94	50 (53.2)	0.182
抗gp210抗体価 at last	23	0.3 (0-18)	101	0.3 (0-124.2)	0.292

Values are expressed as median (range) or number (% of available data)



D . 考察

本研究においては、非AMA持続陽性例をAMA陰性群と定義し、AMA持続陽性例 (AMA陽性群) と分けて検討した。非AMA持続陽性例には、AMA持続陰性例・AMA陽性→陰性化例・AMA陰性→陽性化例・AMA陽性→陰性→陽性化例が含まれている。このような症例のAMA titerは概して陽性時でもきわめて低値であることから、AMA陰性群として一括したうえで検討することが実際的であろうと判断した。

血清IgM低値は、平成27年度の当施設データによる報告内容¹⁰⁾に合致していた。AMA陰性群は、PBCにおける免疫反応がAMA陽性群に比べて弱いのであろうか。

昨年度の検討¹⁰⁾では、最終観察時の抗gp210抗体価は、AMA陰性化例/AMA陰性例がAMA陽性例に比較して有意に低値であっ

た。この結果から、AMA陰性群の治療経過や予後が良いのではないかと予測をもとに本年度の研究を行っている。

治療反応性を血清ALT・ALP・IgM値で合わせて評価すると、AMA陰性群でAMA陽性群より反応性が良い傾向にあるものの、有意差はみられなかった。3項目それぞれの結果を見ると、IgM値はAMA陰性群のほうが有意に治療反応性良好、ALP値も有意差はないがAMA陰性群の治療反応が良い傾向である一方、ALTは両群でほぼ同等であった。ALT値については脂肪肝などの要因に修飾されやすいのではないかと考えられ、このことが、3項目を合わせて治療反応性を評価した場合に有意差がみられなかった一因かもしれない。

抗gp210抗体価に関して、今回は、最終観察時のみならず治療開始時についても検討

した。治療開始時の抗gp210抗体価は、AMA陰性群（中央値0.4 unit）が陽性群に比し有意に低値となった。最終観察時データは、昨年度と異なり有意差が認められなかったが、両群とも中央値は0.3 unitときわめて低値であった。AMA陰性群は低値のまま経過している可能性がある。AMA陰性群の治療経過が良好であると仮定すれば、開始時の抗gp210抗体価低値は治療経過の予測に有用かと思われる。

AMA陰性群27例のうちScheuer分類のavailable dataは22例であった。残り5例は、PBCの診断基準に当てはまらないかのようだが、そのうち3例が診断時AMA陽性例、2例が肝生検を施行しPBCと診断されるもScheuer分類不詳の症例であった。

E . 結論

血清ALT, ALP, IgM値で評価した治療反応性は、AMA陰性群が陽性群より良い傾向にあったが、有意差は認められなかった。治療開始時血清IgM値はAMA陰性群が有意に低値、抗gp210抗体もAMA陰性群が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) 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 .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)分担報告書 . 111-115, 2016.

11) 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

12) 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

13) 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

14) 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。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

C型肝炎撲滅にむけた地域連携と相談支援の取り組み

研究分担者 吉澤 要 国立病院機構信州上田医療センター 院長

研究要旨 近年、C型肝炎治療は急速な進歩を遂げ、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、C型肝炎撲滅にむけ最新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、地域連携を推進してきた。また、地域医療連携室を中心に肝炎相談員を養成し、長崎医療センターの肝疾患患者支援システムを活用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、特にここ1年は急激な増加となり、また、相談により疑問・不安を解消し、最新治療に結びつき、当初の目的である肝炎治療の均霑化が確実に進んでいる。

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、肝疾患専門医療機関、ネットワーク登録医を増や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、長崎医療センターを中心とした患者相談支援システムを活用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、直接作用型抗ウイルス薬（DAA）内服で良好な成績を収めている。当院での地域連携と相談支援の成果の1つとしてのC型肝炎最新治療（肝炎治療の均霑化）を検証する。

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/SMV 2012-15 16例

ダクラタスビル+アスナプレビル(DA) 2014-15 34例

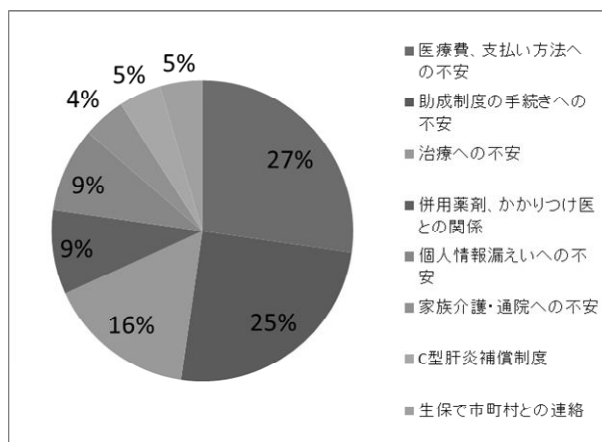
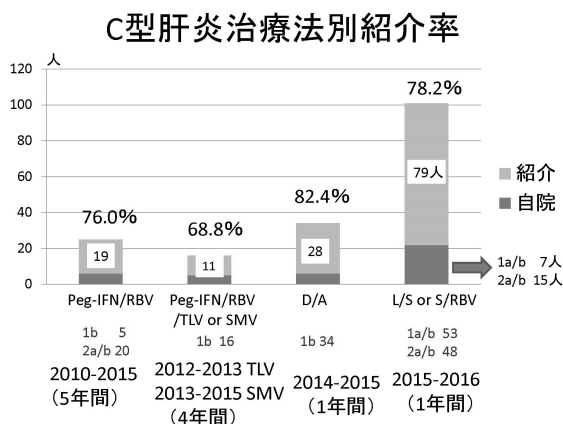
ソフォスブビル+レジパスビル/リバピリン(SL/SR) 2015-16 103例

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。

また、最新治療を考慮している全患者（136名）は、相談員と面談し、相談希望者にはそれに応じその相談内容を検討した。

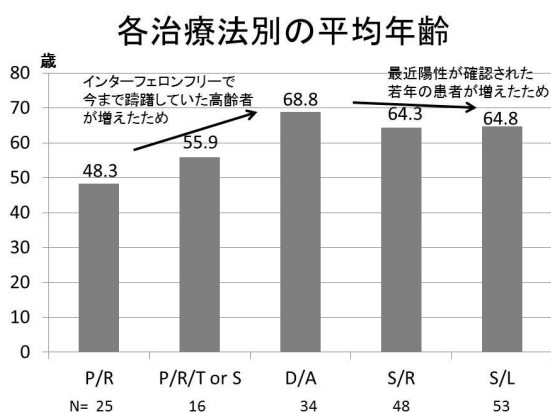
C．研究結果

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34人治療し、そのうち28人82.4%が連携からの紹介であった。LS/SRでは、1年間に103人が治療を行い、79人78.2%が紹介であった。



相談内容 (41人重複回答有)

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DAでは68.8歳と高齢であった。これは、インターフェロン治療を敬遠していた高齢者が、インターフェロンフリー治療を希望し、また、それをかかりつけ医が理解し高齢者の紹介が増えたことによる。しかし、SRでは64.3歳、SLでは64.8歳と減少傾向であった。これは、最近になって感染が判明した若年の患者の紹介が増えたことが一因である。なお、上記すべての治療群において、その治療成績は非常に良好であった。



肝炎相談に関しては、C型肝炎治療については、41名が相談し、27%が医療費、あるいはその支払に対する不安で、25%が助成制度の手続きの不安、そして、治療に対する疑問や不安、併用薬やかかりつけ医との関係などが多くを占めた。

D. 考察

肝疾患地域連携を開始して6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、あるいは新規の感染判明者の紹介につながり、それが最新治療に結びついている。相談支援システムの確立で相談員が患者に対応し、すべての患者を治療に結びつけることができた。さらに、今後も相談員の育成やシステムの活用が必要である。

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、メディアを通じ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) Yoshizawa K, Joshita S, Matsumoto A, Umemura T, Tanaka E, Morita S, Maejima T, Ota M. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the Ueda area, Japan. *Hepatology Res.* 2016 46: 878-3
- 2) Umemura T, Joshita S, Yamazaki T,

Komatsu M, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Tanaka E, Ota M. Genetic Association of PTPN22 Polymorphisms with Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis in Japan. *Sci Rep*. 2016 Jul 11;6:29770.

3) Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Yonemoto K, Tanaka A, Takikawa H; Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2016 Oct 8. [Epub ahead of print]

4) Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K,

Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2017 Jan 5. pii: ddw406. doi: 10.1093/hmg/ddw406. [Epub ahead of print]

5) Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsushashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1. *J Hum Genet*. 2016 Dec 15. doi: 10.1038/jhg.2016.155. [Epub ahead of print]

6) Ito A, Yoshizawa K, Fujimori K, Morita S, Shigeno T, Maejima T. Autoimmune Hepatitis Associated with Immune Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med*. 2017;56 (2):143-147.

2. 学会発表

1) 吉澤 要、松本晶博、田中榮司 . N県におけるC型肝炎撲滅に向けた取り組み . 第41回日本肝臓学会東部会 . 2016.12.8

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

肝癌に対する定位放射線治療についての検討

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

研究要旨 【目的】肝癌症例におけるSRTの適応と治療効果、有用性について検討した。【対象・方法】2010年より2015年7月までの期間、当院において肝癌と診断され、当院消化器内科・移植消化器外科・腫瘍外科・放射線科合同カンファレンスにてSRT適応と判断された45症例48結節を対象とした。男性が29例60%、女性19例40%、HCV抗体陽性が23例（48%）、HBs抗原陽性が12例（25%）、非B非Cが13例（27%）であった。治療時年齢の中央値は74歳であった。各種検査結果の中央値は、血小板数11.6万/ μ l、ALT 32 IU/l、AFP 54 ng/ml、PIVKA-II 150 mAU/mlであった。Child-Pugh gradeは、Aが39例（81%）、Bが9例（19%）、最大腫瘍径は、2cm以下が22例（46%）、2.1-3.0cmが15例（31%）、>3cmが11例（23%）、BCLCは、0：12例（28%）、A：21例（49%）、B：8例（19%）、C：2例（4%）であった。これらの症例に対し、総線量中央値44Gy（range: 40-50）、5.2回に分割し照射を行った。【結果】SRT後の治療効果判定は、原発性肝癌取り扱い規約に基づき行った。その結果、CRが26結節54%、PRが17結節35%、SDが2結節3%、PDが3結節5%であった。SRTを48結節に行いgrade 3以上の合併症がみられたのは、肝不全が2結節4%、放射線肺炎が1結節2%にみられた。さらに、肝予備能低下した症例について、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行ったところ、PT80%未満が肝予備能低下に寄与する因子であった。【結語】SRTは低侵襲で局所コントロールが可能であることより、他疾患を有する高齢者肝癌や手術・RFAが困難な症例に対し有用であるも肝予備能低下例ではその適応について慎重を要する。

共同研究者

田浦直太 長崎大学病院消化器内科

A．研究目的

ナイフによる頭蓋内腫瘍に対する約30年間の臨床経験をもとに、1990年代に定位放射線治療技術が体幹部腫瘍に対しても応用され始めた。しかし体幹部腫瘍は、固定の困難さ、特に肺腫瘍における呼吸性移動や不

均質補正という難題があり、新しい照射装置や治療計画方法が考案され、現在も試行錯誤が繰り返されている。新しい照射技術である体幹部定位放射線照射による治療は、主に肺癌、肝臓癌に対して応用され、特に早期肺癌を対象にして、めざましい治療結果を示している。

近年、肝癌症例の高齢化に伴い、75歳以上で後期高齢者の初発進行肝癌が増加してい

る。そのため、肝癌治療ガイドラインにて外科的肝切除、ラジオ波焼灼治療（RFA）が推奨される場合でも、併存疾患に伴う抗凝固療法や心機能、呼吸機能のため侵襲的治療が困難な症例が増加し、これらに対し、定位放射線治療（SRT）による、比較的低侵襲による治療が期待され、2013年肝癌診療ガイドラインSRTは、グレードC1となっており、低侵襲のため入院期間も短いことから今後症例数は増えてくることが予想される。SRTは、2006年に保険収載となり各施設にて施行されるようになるも、対象、治療効果、安全性、有用性について議論の必要性がある。本研究では、肝癌症例におけるSRTの適応と治療効果、有用性について検討した。

B．研究方法

2010年より2015年7月までの期間、当院において肝癌と診断され、当院消化器内科・移植消化器外科・腫瘍外科・放射線科合同カンファレンスにてSRT適応と判断された45症例48結節を対象とした。局所効果判定は肝癌治療効果判定基準に基づきSRT後6ヶ月以内での最大効果で判定を行った。男性が29例60%、女性19例40%、HCV抗体陽性が23例（48%）、HBs抗原陽性が12例（25%）、非B非Cが13例（27%）であった。治療時年齢の中央値は74歳であった。各種検査結果の中央値は、血小板数11.6万/ μ l、ALT 32 IU/l、AFP 54 ng/ml、PIVKA-II 150 mAU/mlであった。Child-Pugh gradeは、Aが39例（81%）、Bが9例（19%）、最大腫瘍径は、2cm以下が22例（46%）、2.1-3.0cmが15例（31%）、>3cmが11例（23%）、BCLCは、0：12例（28%）、A：21例（49%）、B：8例（19%）、C：2例（4%）であった。これらの症例に対し、総線量中央値44Gy（range: 40-50）、5.2回に分割し照射を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（1964年、以

降1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年サマーウエスト、2000年エジンバラ各世界医師会総会にて修正、2008年ソウル）の精神に基づいて実施する。

C．研究結果

SRTによる治療効果

SRT後の治療効果判定は、原発性肝癌取り扱い規約に基づき行った。その結果、complete response（CR）が26結節54%、partial response（PR）が17結節35%、stable disease（SD）が2結節3%、progressive disease（PD）が3結節5%であった。また、これら結節の48週累積局所再発率は、9%であったのに対し、累積異所再発は、28%であった。また、無再発累積生存率は、1年82%、2年82%、3年74%であり、累積生存率は、1年91%、2年86%、3年75%であった。

SRTの合併症

SRTを48結節に行いgrade 3以上の合併症がみられたのは、肝不全が2結節4%、放射線肺炎が1結節2%にみられ、45結節94%の症例には、grade 3以上の合併症は認めなかった。

SRT後が肝予備能に与える影響について

SRT後の治療1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後において、ASTは、治療前と比較し3ヶ月後まで徐々に上昇し、6ヶ月後には低下していた。また、繊維化予測式であるFib-4 index、APRIについては、1ヶ月後に有意な上昇が見られるも、6ヶ月後には前値と有意差を認めなかった。さらに、Child-Pugh scoreが3ヶ月後1点以上、上昇した症例を肝予備能増悪群、上昇しなかった症例を肝予備能不変群と規定し予備能増悪群に寄与する因子について検討した。Mann-Whitney検定にて両群を比較したところ、不変群では、アルブミン値が3.95g/dl、ビリルビン値が0.75mg/dl、PT

が87%であったのに対し、増悪群では、アルブミン値が3.55g/dl、ビリルビン値が1.05mg/dl、PTが79%と増悪群において有意にアルブミン値、PTが低値、ビリルビン値が高値であった。更に、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行ったところ、PT80%未満の症例が肝予備能増悪群に寄与する因子であった。

D . 考察

- 1 . 治療効果は、CR + PRが89%を占めていた。
- 2 . 合併症は放射線肺炎2%、肝不全4%が認められた。
- 3 . 累積局所再発率は48週で9%、無再発累積生存率は、1年82%、2年82%、3年74%であり、累積生存率は、1年91%、2年86%、3年75%であった。
- 4 . Child-Pugh score増悪群では治療前PTが有意に低値であった。

E . 結論

SRTは低侵襲で局所コントロールが可能であることより、他疾患を有する高齢者肝癌や手術・RFAが困難な症例に対し有用であるも肝予備能低下例ではその適応について慎重を要する。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Akazawa Y, Nakao K: Lipotoxicity pathways intersect in hepatocytes: endoplasmic reticulum stress, c-Jun N-terminal kinase-1, and death receptors. *Hepatology Res* 46(10): 977-984, 2016
- 2) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miura S, Honda T, Shibata H, Toriyama K, Nakao K: Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with Chronic Hepatitis C and Non-alcoholic

Fatty Liver Disease. *Intern Med* 55(9): 1049-1054, 2016

- 3) Miura S, Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K: Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation. *J Interferon Cytokine Res* 36(6): 358-366, 2016
- 4) Yoshimura E, Ichikawa T, Miyaaki H, Taura N, Miura S, Shibata H, Honda T, Takeshima F, Nakao K: Screening for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by cirrhosis-related symptoms and a history of overt hepatic encephalopathy. *Biomed Rep* 5(2): 193-198, 2016
- 5) Haraguchi M, Miyaaki H, Ichikawa T, Shibata H, Honda T, Ozawa E, Miura S, Taura N, Takeshima F, Nakao K: Glucose fluctuations reduce quality of sleep and of life in patients with liver cirrhosis. *Hepatology Int.* 2016 Sep 13. [Epub ahead of print]
- 6) Uchida S, Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miura S, Honda T, Shibata H, Haraguchi M, Senoo T, Nakao K: Risk factors for osteoporosis in patients with end-stage liver disease. *Biomed Rep* 5(5): 629-633, 2016
- 7) Katsura E, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miura S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K: Elevated Fasting Plasma Glucose before Liver Transplantation is Associated with Lower Post-Transplant Survival. *Med Sci Monit* 22: 4707-4715,

2016

8) 伊東亜由美, 森永芳智, 石原香織, 臼井哲也, 森 智崇, 原口雅史, 中尾一彦, 柳原克紀: 検査室の介入と患者指導によりカリウムの偽高値が改善した一例 . 医学検査 65(3): 310-316, 2016

9) 三馬 聡, 中尾一彦: C型肝炎に対する新しい治療 . 長崎市医師会報 50(7): 18-22, 2016

2. 学会発表

1) Miyazoe Y, Miuma S, Kanda Y, Miyaaki H, Taura N, Nakao K, Shibata H: Characteristics of extracellular vesicles secreted from senescent hepatic stellate cells. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2016). HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】: 255A

2) Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Shibata H, Nakao K: Risk factors of liver steatosis or non-alcoholic steatohepatitis after living liver donor transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD2016). HEPATOLOGY, VOLUME 64, NUMBER 1 (SUPPL) 【AASLD ABSTRACTS】: 573A-574A

3) Miyaaki H, Taura N, Miuma S, Ozawa E, Shibata H, Honda T, Nakao K: Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with CHC and NAFLD. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Hepatol Int 10(Suppl 1): S166

4) Haraguchi M, Miuma S, Akazawa Y, Shibata H, Honda T, Miyaaki H, Taura N, Ichikawa T, Nakao T: Geranylgeranylacetone exerts anti-hepatitis B virus activity by suppressing enhancer-1 activity. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Hepatol Int 10(Suppl

1) : S199

5) Miyazoe Y, Taura N, Miyaaki H, Nakao K: Relation of the nucleoside analogues therapy and HBsAg in patient with hepatitis B virus related HCC. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2016). Hepatol Int 10(Suppl 1) : S260

6) Sasaki R, Taura N, Nakao K: Changes in levels of venous blood ketone bodies after transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. The 12th JSH Single Topic Conference. Program&Abstract Book 121P

7) Miyazoe Y, Taura N, Nakao K: RELATION OF THE NUCLEOSIDE ANALOGUES THERAPY AND HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN IN PATIENT WITH HEPATITIS B VIRUS RELATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA. International Liver Cancer Association Annual Conference (ILCA2016). FINAL PROGRAMME & BOOK OF ABSTRACTS 99P ILC2016

8) Taura N, Nakao K: SPONTANEOUS LOSS OF HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN AND ANTIBODY, BASED ON A LONG-TERM. FOLLOW-UP STUDY IN JAPAN. ILC2016

9) 宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、柴田英貴、本田琢也、中尾一彦: 非アルコール性脂肪性肝障害、C型慢性肝炎におけるインスリン分泌、肝インスリンクリアランスの検討 . 日本内科学会雑誌 105巻 Suppl. Page243, 2016

10) 山島美緒、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: ソラフェニブ治療における骨格筋量の変化と予後の関連性 . 肝臓 57 (Suppl.1): A163, 2016

11) 田浦直太、宮明寿光、三馬 聡、中尾一

彦: 慢性腎疾患症例におけるダクラスビル、アスナプレビルの有用性についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.1): A180, 2016

12) 末廣智之、宮明寿光、佐々木 龍、原口雅史、宮副由梨、山道 忍、高木裕子、中鋪卓、山島美緒、柴田英貴、本田琢也、小澤栄介、三馬 聡、田浦直太、中尾一彦: HCCに対する TACE 治療における血清中の exosomal micro-RNA の意義 . 肝臓 57 (Suppl.1): A248, 2016

13) 佐々木 龍、田浦直太、中尾一彦: 肝癌治療におけるケトン体測定の有効性 . 肝臓 57 (Suppl.1): A253, 2016

14) 宮明寿光、田浦直太、三馬 聡、小澤栄介、柴田英貴、本田琢也、中尾一彦: C型慢性肝炎における脂肪肝およびインスリン抵抗性の遺伝子多型が病態に及ぼす影響について . 肝臓 57 (Suppl.1): A272, 2016

15) 原口雅史、宮明寿光、田浦直太、野崎 彩、原口 愛、市川辰樹、阿比留教生、中尾一彦: 肝硬変患者における血糖変動と睡眠障害及び肝性脳症との関連についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.1): A287, 2016

16) 森内拓治、馬場みなみ、賀来敬仁、田浦直太、柳原克紀、中尾一彦: 肝腎コントラストの有無区分による病理所見 steatosis と Fibrosis による Controlled attenuation parameter (CAP) 値との関係について . 肝臓 57 (Suppl.1): A340, 2016

17) 玉田陽子、宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、佐藤丈顕、阿比留正剛、中尾一彦、八橋弘: デルタ肝炎例における HBV, HDV genotype の分子疫学的解析 . 肝臓 57 (Suppl.1): A421, 2016

18) 中尾一彦: 肝疾患と耐糖能異常、脂肪毒性について . 日本消化器病学会中部支部例会抄録集29P, 2016

19) 宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 当院での肝移植における内科医

の役割 . 日本肝移植研究会抄録集59P, 2016

20) 三馬 聡、宮明寿光、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後HCV再感染症例に対するDAA製剤治療成績 . 日本肝移植研究会抄録集67P, 2016

21) 山道 忍、三馬 聡、佐々木 龍、宮副由梨、中鋪 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV関連生体肝移植症例の移植前後のHCV NS5A耐性変異変化の解析 . 日本肝移植研究会抄録集68P, 2016

22) 末廣智之、三馬 聡、柴田英貴、本田琢也、小澤栄介、宮明寿光、田浦直太、竹島史直、中尾一彦、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、安倍邦子、江口 晋: 生体肝移植後のタクロリムス増量に伴い増悪し、診断されたクローン病の一例 . 日本肝移植研究会抄録集91P, 2016

23) 永松雅朗、原口雅史、本田琢也、柴田英貴、小澤栄介、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植後患者における経皮的肝生検術後に発症した敗血症症例についての検討 . 日本肝移植研究会抄録集126P, 2016

24) 三馬 聡、宮明寿光、柴田英貴、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: HCV関連肝移植症例におけるDAA製剤治療の意義 . 移植 Volime51(第52回日本移植学会総会臨時号) : 225, 2016

25) 宮明寿光、三馬 聡、田浦直太、柴田英貴、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植前後における骨密度についての検討 . 移植 Volime51(第52回日本移植学会総会臨時号) : 247, 2016

26) 宮明寿光、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後患者における脂肪肝発生および耐糖能の変化に及ぼす因子の検討 . 肝臓 57 (Suppl.2): A488, 2016

- 27) 原口雅史、永松雅朗、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、江口 晋、中尾一彦: 生体肝移植後患者における経皮的肝生検術後に発症した敗血症についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.2) : A586, 2016
- 28) 三馬 聡、宮明寿光、佐々木 龍、宮副由梨、山道 忍、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、田浦直太、曾山明彦、日高匡章、高槻光寿、江口 晋、中尾一彦: 肝移植後HCV再感染症例に対するDAA製剤治療成績 . 肝臓 57 (Suppl.2) : A587, 2016
- 29) 田浦直太、宮明寿光、中尾一彦: 非ウイルス性肝癌の特徴についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.2) : A588, 2016
- 30) 宮副由梨、田浦直太、佐々木 龍、山道忍、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、高木裕子、本田琢也、柴田英貴、三馬 聡、宮明寿光、中尾一彦: 肝硬変症例におけるIgG4関連疾患についての検討 . 肝臓 57 (Suppl.2) : A609, 2016
- 31) 山道 忍、三馬 聡、佐々木 龍、宮副由梨、中舗 卓、山島美緒、末廣智之、柴田英貴、宮明寿光、田浦直太、中尾一彦: HCV関連生体肝移植症例の移植前後のHCV NS5A 耐性変異変化の解析 . 肝臓 57 (Suppl.2) : A587, 2016
- 32) 田浦直太、加藤有史、中尾一彦: 住民検診からみたHBs抗体の獲得率についての検討 . 肝臓 57 (suppl.3) : A684, 2016

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

C型肝炎ウイルス排除後に肝細胞癌を発症した症例の病理学的特徴

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】C型肝炎ウイルス（HCV）に対するSVR後に肝細胞癌がみられた症例の病理学的特徴を検討する。【方法】1）HCV SVR後に初発の肝細胞癌がみられた44例（SVR群）と、HCV持続感染を有し初発の肝細胞癌がみられた421例（CH-C群）の病理学的所見（非腫瘍部の線維化、炎症、類洞壁細胞でのCD34、SMAの発現）を検討した。更にSVR群を、抗ウイルス治療でインターフェロン（IFN）を用いたSVR-IFN群 37例と、DAAを用いたSVR-DAA群 7例に分け検討した。2）抗ウイルス治療前の肝組織が評価可能であった8例を用いて、SVR前後での病理学的所見を検討した。【成績】SVR群は、CH-C群より非腫瘍部肝組織の炎症、線維化ともに軽度であった（ $p < 0.01$ ）。SVR群の非腫瘍部肝組織における類洞壁細胞でのCD34の発現は全例、SMAの発現は22例（52%）にみられた。SVR-IFN群とSVR-DAA群では、SVR-DAA群がSVR後から発癌までの期間が明らかに短かった（ $p < 0.01$ ）。SVR前後で非腫瘍部肝組織を比較すると、炎症に有意な改善がみられたが、線維化は残存している症例があり、また、類洞壁細胞におけるCD34の発現は全例で減少がなく、SMAの発現は4例で減少がみられなかった。【結語】HCVによる慢性肝炎・肝硬変では、SVR達成により肝組織での炎症が低下するが、線維化が残存する症例がある。また、類洞壁細胞におけるCD34およびSMAの発現が減少しない症例がある。

研究協力者

近藤礼一郎 久留米大学医学部病理学講座

徴を検討し、SVR後の発癌高リスク群スクリーニングモデルを確率するための基盤とする。

A．研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）持続感染による慢性肝炎・肝硬変では、ウイルス学的著効（SVR）が得られHCV排除に成功すると、肝細胞癌の発生リスクが減少する。しかし、SVR後においても、種々の確率で肝発癌のリスクが残存することもわかっており、SVR後の発癌高リスク群の絞り込みが大きな課題となっている。本研究では、SVR後に肝細胞癌（HCC）がみられた症例の病理学的特

B．研究方法

1）2001年から2016年までに、当院でHCCのため肝切除術を施行した症例のうち、HCV SVR後に初発の肝細胞癌がみられた44例（SVR群）と、HCV持続感染を有し初発の肝細胞癌がみられた421例（CH-C群）の病理学的所見（非腫瘍部の線維化、炎症、類洞壁細胞でのCD34、SMAの発現）を検討した。更にSVR群を、抗ウイルス治療でイ

ンターフェロン（IFN）を用いたSVR-IFN群 37例と、DAAを用いたSVR-DAA群 7例に分け検討した。

2) 抗ウイルス治療前の肝組織が評価可能であった8例を用いて、SVR前後での病理学的所見を検討した。

C . 研究結果

1) 非腫瘍部肝組織において、SVR群の炎症はCH-C群より明らかに軽度で（新犬山分類A 1 ± 0 vs. 2 ± 0 , $p < 0.01$ ）、SVR群の線維化はCH-C群より軽度であった（新犬山分類F 2 ± 1 vs. 3 ± 1 , $p = 0.02$ ）。SVR群の非腫瘍部肝組織における免疫組織化学で、類洞壁細胞でのCD34の発現は全例、SMAの発現は22例（52%）にみられた。SVR達成から発癌までの期間と類洞壁細胞でのCD34およびSMAの発現の程度に相関はみられなかった。また、線維化や炎症が軽度の症例でも、類洞壁細胞にCD34およびSMAの発現がみられる症例があった。SVR群とCH-C群で年齢や腫瘍長径、腫瘍分化度、予後に有意差はみられなかった。門脈侵襲はSVR群27例（61%）に見られ、CH-C群（220例、52%）より多い傾向にあった。また、SVR-IFN群とSVR-DAA群では、SVR-DAA群がSVR後から発癌までの期間が明らかに短かった（SVR-DAA群、 1 ± 1 年; SVR-IFN群、 8 ± 5 年、 $p < 0.01$ ）。

2) SVR前後で非腫瘍部肝組織を比較すると、SVR後には7例（88%）で炎症に低下がみられ、SVR前よりSVR後に炎症は有意に低下した（ $p < 0.01$ ）。一方、線維化はSVR後に3例（38%）で低下が見られたが、4例は不変、1例では進行がみられた。免疫組織化学では、類洞壁細胞におけるCD34の発現は全例で減少がみられず、SMAの発現は5例（63%）で減少がみられなかった。

D . 考察

SVR群はCH-C群より、非腫瘍部肝組織における炎症も線維化も軽度であった。しかしながら、SVR群とCH-C群の予後に有意差はみられなかった。本研究では、SVR群にCH-C群より門脈侵襲を伴う症例が多くみられ、門脈侵襲の有無が予後に寄与した可能性が示唆された。SVR群とCH-C群で年齢や腫瘍長径、腫瘍分化度に有意差はみられなかった。

また、SVR群はCH-C群より線維化は軽度であったが、SVR前後で非腫瘍部肝組織を比較すると、SVR後に線維化が低下していない症例が多くみられた。免疫組織化学では、非腫瘍部肝組織における類洞壁細胞でのCD34とSMAの発現が、SVR後に減少していない症例が多くみられた。慢性肝疾患においてCD34は、病的状態にある類洞内皮細胞に発現することが報告されており、SMAは線維芽細胞様に形質変化した肝星細胞に発現すると報告されている。類洞壁細胞でのCD34とSMAの発現が、SVR後の線維化の残存に關与しているかもしれない。

加えて、本研究ではSVR-DAA群とSVR-IFN群とで臨床病理学所見の比較検討を行った。SVR-DAA群の症例数が限られていたが、SVR-DAA群はSVR-IFN群よりSVR達成から発癌までの期間が明らかに短かった。

E . 結論

HCVによる慢性肝炎・肝硬変では、SVR達成により肝組織での炎症が改善するが、一部の症例では線維化が残存する。SVR後も線維化が残存する症例は発癌のリスクがある可能性がある。また、SVR後の線維化の残存に、非腫瘍部肝組織の類洞壁細胞におけるCD34およびSMAの発現が寄与している可能性があり、更なる検討が必要である。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1) Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Kusano H and Yano H: Antiproliferative effect of ME3738, a derivative of soyasapogenol, on hepatocellular carcinoma cell lines in vitro and in vivo. Biomedical reports 5: 731-736, 2016.

2) Nomura Y, Nakashima O, Akiba J, Ogasawara S, Fukutomi S, Yamaguchi R, Kusano H, Kage M, Okuda K and Yano H: Clinicopathological features of neoplasms with neuroendocrine differentiation occurring in the liver. J Clin Pathol, 2016.

3) Eto D, Hisaka T, Horiuchi H, Uchida S, Ishikawa H, Kawashima Y, Kinugasa T, Nakashima O, Yano H, Okuda K and Akagi Y: Expression of HSP27 in Hepatocellular Carcinoma. Anticancer research 36: 3775-3779, 2016.

4) Akiba J, Nakashima O, Hattori S, Naito Y, Kusano H, Kondo R, Nakayama M, Tanikawa K, Todoroki K, Umeno Y, Nakamura K, Sanada S, Yamaguchi R, Ogasawara S and Yano H: The expression of arginase-1, keratin (K) 8 and K18 in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, subtypes with stem-cell features, intermediate-cell type. J Clin Pathol 69: 846-851, 2016.

2 . 学会発表

1) 近藤礼一郎, 中島収, 矢野博久. C型肝炎 SVR後の発癌高リスク群を考察する ～ C型肝炎 SVR後に肝発癌がみられた症例の臨床病理学的特徴. 第52回日本肝臓学会総会, 2016年5月19日(木), 20日(金)

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniyai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M.	Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population.	Hum Mol Genet.			in press
Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsushashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K.	Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1.	J Hum Genet.	62(4)	481-484	2017. Apr

Maeda Y, Nakane S, Higuchi O, Nakamura H, Komori A, Migita K, Mukaino A, Umeda M, Ichinose K, Tamai M, Kawashiri SY, Sakai W, Yatsuhashi H, Kawakami A, Matsuo H.	Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with autoimmune diseases including primary biliary cirrhosis.	Mod Rheumatol.				in press
Sako A, Bae SK, Gushima T, Motoshita J, Bekki S, Abiru S, Komori A, Shimoda S, Ito M, Yatsuhashi H, Takahashi K.	Drug-induced Liver Injury Associated with Mosapride Citrate: A Report of Two Cases.	Intern Med.	56(1)	41-45		2017
Matsumoto A, Imaizumi M, Tanaka Y, Nishiguchi S, Yatsuhashi H, Ishida T, Moriyama K, Aoyagi K, Tanaka E.	Novel and highly sensitive immunoassay for total hepatitis B surface antigen, including that complexed with hepatitis B surface antibody.	J Gastroenterol.	52(3)	376-384		2017
Taida T, Arai M, Kanda T, Hige S, Ueno Y, Imazeki F, Izumi N, Tanaka E, Shinkai N, Yoshioka K, Nakamoto Y, Nishiguchi S, Tsuge M, Abe M, Sata M, Yatsuhashi H, Ido A, Kita K, Azemoto R, Kitsukawa Y, Goto N, Yokosuka O.	The prognosis of hepatitis B inactive carriers in Japan: a multicenter prospective study.	J Gastroenterol.	52(1)	113-122		2017
Yatsuhashi H.	Past, Present, and Future of Viral Hepatitis C in Japan.	Euroasian J Hepato-Gastroenterol.	6(1)	49-51		2016
Hashimoto S, Yatsuhashi H, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Uchida S, Bekki S, Kugiyama Y, Nagata K, Nakamura M, Migita K, Nakao K.	Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment.	PLoS One.	11(9)	e0163644		2016
Nagaoka S, Komori A, Yatsuhashi H.	<Letter> Re: Do hepatic flares really promote rapid decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance?	Hepatol Res.	46(7)	720		2016

Nishida N, Ohashi J, Khor SS, Sugiyama M, Tsuchiura T, Sawai H, Hino K, Honda M, Kaneko S, Yatsuhashi H, Yokosuka O, Koike K, Kurosaki M, Izumi N, Korenaga M, Kang JH, Tanaka E, Taketomi A, Eguchi Y, Sakamoto N, Yamamoto K, Tamori A, Sakaida I, Hige S, Itoh Y, Mochida S, Mita E, Takikawa Y, Ide T, Hiasa Y, Kojima H, Yamamoto K, Nakamura M, Saji H, Sasazuki T, Kanto T, Tokunaga K, Mizokami M.	Understanding of HLA-conferred susceptibility to chronic hepatitis B infection requires HLA genotyping-based association analysis.	Sci Rep.	6	24767	2016
八橋 弘	【第6章 肝胆膵疾患の診療】急性肝炎(伝染性単核球症, サイトメガロウイルス感染症を含む)。	消化器研修ノート 改訂第2版, 診断と治療社, シリーズ総監修: 永井 良三 (監修), 中島 淳 (編集), 五十嵐 良典 (編集)	改訂第2版	428-432	2016
Tahata Y, Hiramatsu N, Oze T, Urabe A, Morishita N, Yamada R, Yakushijin T, Hosui A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Yamada Y, Inada M, Katayama K, Tamura S, Imai Y, Hikita H, Sakamori R, Yoshida Y, Tatsumi T, Hayashi N, Takehara T.	Impact of ribavirin dosage in chronic hepatitis C patients treated with simeprevir, pegylated interferon plus ribavirin combination therapy.	J Med Virol.	88(10)	1776-1784	2016
Hatooka M, Kawaoka T, Aikata H, Morio K, Kobayashi T, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Murakami E, Waki K, Honda Y, Mori N, Takaki S, Tsuji K, Kohno H, Kohno H, Moriya T, Nonaka M, Hyogo H, Aisaka Y, Chayama K.	Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma Refractory to Transcatheter Arterial Chemoembolization.	Anticancer Res.	36(7)	3523-9	2016
Morio K, Imamura M, Kawakami Y, Nakahara T, Nagaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Aikata H, Hayes CN, Makokha GN, Ochi H, Amano H, Arataki K, Moriya T, Ito H, Tsuji K, Kohno H, Waki K, Tamura T, Nakamura T, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group.	ITPA polymorphism effects on decrease of hemoglobin during sofosbuvir and ribavirin combination treatment for chronic hepatitis C.	J Gastroenterol.		27822709	in press

小村卓也、太田肇、清島淳、荒井邦明、中井亮太郎、宮澤正樹、丸川洋平、加賀谷尚史、古河浩之、川島篤弘、鵜浦雅志	びまん浸潤型の乳がん肝転移により亜急性型の病型を呈した昏睡型急性肝不全の1剖検例	日本肝臓学会雑誌	57	320-326	2016
Komura T, Ohta H, Nakai R, Seishima J, Yamato M, Miyazawa M, Kaji K, Marukawa Y, Kagaya T, Kitagawa K, Kawashima A, Kaneko S, Unoura M.	Cytomegalovirus Reactivation Induced Acute Hepatitis and Gastric Erosions in a Patients with Rheumatoid Arthritis under Treatment with an Anti-IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab.	Internal Medicine.	55	1923-1927	2016
Shimada M, Iwase H, Hirashima N, Ryuge N, Urata N.	Nutritional status and long-term prognosis in patients with refractory hepatic ascites treated with tolvaptan.	Gastroenterol Hepatol Endosc.	2	1-5	2017
Iio E, Shimada N, Abe H, Atsukawa M, Yoshizawa K, Takaguchi K, Eguchi Y, Nomura H, Kuramitsu T, Kang JH, Matsui T, Hirashima N, Tsubota A, Kusakabe A, Hasegawa I, Miyaki T, Shinkai N, Fujiwara K, Nojiri S, Tanaka Y.	Efficacy of daclatasvir/asunaprevir according to resistance-associated variants in chronic hepatitis C with genotype 1.	J Gastroenterol.	52	94-103	2017
Hirashima N, Iwase H, Shimada M, Ryuge N, Imamura J, Ikeda H, Tanaka Y, Matsumoto N, Okuse C, Itoh F, Yokomaku Y, Watanabe T.	Successful treatment of three patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus genotype 1b co-infection by daclatasvir plus asunaprevir.	Clin J Gastroenterol.	10(1)	41-46	2017
島田昌明、岩瀬弘明、平嶋昇、龍華庸光、加藤文一朗、浦田登、後藤百子、宇仁田慧、近藤高、田中大貴.	肝性腹水に対するトルバプタン投与例におけるCONUT法を用いた栄養学的評価の検討.	日本病態栄養学会誌	19	405-411	2016
島田昌明、岩瀬弘明、平嶋昇、龍華庸光.	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.	日門亢会誌	22	221-225	2016
Yoshizawa K, Joshita S, Matsumoto A, Umemura T, Tanaka E, Morita S, Maejima T, Ota M.	Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the Ueda area, Japan.	Hepatol Res.	46(9)	878-883	2016
Umemura T, Joshita S, Yamazaki T, Komatsu M, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Tanaka E, Ota M.	Genetic Association of PTPN22 Polymorphisms with Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis in Japan.	Sci Rep.	6	29770	2016

Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang JH, Nakamoto N, Fujisawa T, Yonemoto K, Tanaka A, Takikawa H.	Autoimmune Hepatitis Study Group-Subgroup of the Intractable Hepato-Biliary Disease Study Group in Japan. Autoimmune hepatitis in Japan: trends in a nationwide survey.	J Gastroenterol.				in press
Ito A, Yoshizawa K, Fujimori K, Morita S, Shigeno T, Maejima T.	Autoimmune Hepatitis Associated with Immune Thrombocytopenic Purpura.	Intern Med.	56(2)	143-147		2017
Akazawa Y, Nakao K.	Lipotoxicity pathways intersect in hepatocytes: endoplasmic reticulum stress, c-Jun N-terminal kinase-1, and death receptors.	Hepatol Res.	46(10)	977-984		2016
Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Toriyama K, Nakao K.	Significance of Hepatic Insulin Clearance in Patients with Chronic Hepatitis C and Non-alcoholic Fatty Liver Disease.	Intern Med.	55(9)	1049-1054		2016
Miuma S, Ichikawa T, Miyaaki H, Haraguchi M, Tamada Y, Shibata H, Taura N, Soyama A, Hidaka M, Takatsuki M, Eguchi S, Nakao K.	Efficacy and Tolerability of Pegylated Interferon and Ribavirin in Combination with Simeprevir to Treat Hepatitis C Virus Infections After Living Donor Liver Transplantation.	J Interferon Cytokine Res.	36(6)	358-366		2016
Yoshimura E, Ichikawa T, Miyaaki H, Taura N, Miuma S, Shibata H, Honda T, Takeshima F, Nakao K.	Screening for minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis by cirrhosis-related symptoms and a history of overt hepatic encephalopathy.	Biomed Rep.	5(2)	193-198		2016
Haraguchi M, Miyaaki H, Ichikawa T, Shibata H, Honda T, Ozawa E, Miuma S, Taura N, Takeshima F, Nakao K.	Glucose fluctuations reduce quality of sleep and of life in patients with liver cirrhosis.	Hepatol Int.	11(1)	125-131		2017
Uchida S, Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Miuma S, Honda T, Shibata H, Haraguchi M, Senoo T, Nakao K.	Risk factors for osteoporosis in patients with end-stage liver disease.	Biomed Rep.	5(5)	629-633		2016
Katsura E, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Honda T, Hidaka M, Soyama A, Takeshima F, Eguchi S, Nakao K.	Elevated Fasting Plasma Glucose before Liver Transplantation is Associated with Lower Post-Transplant Survival.	Med Sci Monit.	22	4707-4715		2016

伊東亜由美, 森永芳智, 石原香織, 白井哲也, 森智崇, 原口雅史, 中尾一彦, 柳原克紀	検査室の介入と患者指導によりカリウムの偽高値が改善した一例	医学検査	65(3)	310-316	2016
三馬 聡, 中尾一彦	C型肝炎に対する新しい治療	長崎市医師会報	50(7)	18-22	2016
Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Kusano H and Yano H.	Antiproliferative effect of ME3738, a derivative of soyasapogenol, on hepatocellular carcinoma cell lines in vitro and in vivo.	Biomedical reports	5	731-736	2016
Nomura Y, Nakashima O, Akiba J, Ogasawara S, Fukutomi S, Yamaguchi R, Kusano H, Kage M, Okuda K and Yano H.	Clinicopathological features of neoplasms with neuroendocrine differentiation occurring in the liver.	J Clin Pathol.			in press
Eto D, Hisaka T, Horiuchi H, Uchida S, Ishikawa H, Kawashima Y, Kinugasa T, Nakashima O, Yano H, Okuda K and Akagi Y.	Expression of HSP27 in Hepatocellular Carcinoma.	Anticancer research	36	3775-3779	2016
Akiba J, Nakashima O, Hattori S, Naito Y, Kusano H, Kondo R, Nakayama M, Tanikawa K, Todoroki K, Umeno Y, Nakamura K, Sanada S, Yamaguchi R, Ogasawara S and Yano H.	The expression of arginase-1, keratin (K) 8 and K18 in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, subtypes with stem-cell features, intermediate-cell type.	J Clin Pathol.	69(10)	846-851	2016