

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：慢性肝炎・肝硬変・肝がんの遺伝子やバイオマーカーを含めた病態解明と各病態で求められる診療指針の開発と普及のための研究
2. 研究開発代表者：武蔵野赤十字病院 副院長 泉 並木
3. 研究開発の成果
  - (1) B型慢性肝炎に対して核酸アナログ内服中の症例のうち、ペグインターフェロンによる sequential 療法を施行した症例では、1年間の核酸アナログ治療期間における HBs 抗原減少速度の平均値が 0.16Log IU/year に対し、Peg-interferon を sequential に投与した1年間では 0.64Log IU/year となった。観察開始時の HBs 抗原が 1000 未満の症例では、この効果が顕著であり sequential 療法は核酸アナログ治療により HBs 抗原が 1000 未満になったタイミングで施行するのが効率的である。
  - (2) ダクラタスビルとアスナプレビル併用治療を、全国から 551 例集積し SVR 率は 91%であった。ウイルス排除が不成功であった症例の薬剤耐性変異を全国から集積された 230 例で解析し、NS5A 阻害薬の耐性変異の Y93 変異は 79%、L31 変異は 77%で認められ、治療前よりも高頻度であった。レプリコンレベルで約 7,000 倍の耐性強度である L31 と Y93 の二重耐性変異 69%、約 12,000 倍の耐性強度を示す L31+Q54+Y93 の三重耐性は 14%の症例に認められた。この耐性はレディパスビルの効果が乏しく、ソフォスビルに対する耐性を誘発する可能性が高い。またレプリコンでは非常に高い耐性を示す P32 欠損症例は、治療前は 1 例も見られなかったが、不成功後には 7 例で検出された。NS5A 阻害剤に対して、強い耐性変異を獲得した症例では、次にどのような薬剤で治療を行えばよいかについての指針を示すことが急務である。
  - (3) 全国赤十字病院から持続的ウイルス陰性化 (SVR) が得られた 1080 例を集計し、SVR 後の肝発癌を率を解析し 5 年で 4.3%、10 年で 10.8%であった。男性、高齢、線維化進行、AFP 高値がリスク因子であり、これらの 4 因子のうち 3 以上を有する症例の累積発癌率は 5 年 20%、10 年 39%と極めて高率であった。このようなリスク保有者はインターフェロン治療対象例では 15%であるが、インターフェロンフリー治療薬の対象者では 30%であり、SVR 後は個々の症例における肝発癌リスクスコアを算出し、外部評価を行い、診療指針を作成して普及していくことが肝癌の早期発見のために必要である。
  - (4) シメプレビル 3 剤併用治療は IL28B マイナー型や肝線維化進展例では期間延長しても効果が改善せず、インターフェロンフリー治療を選択すべきである。
  - (5) 肝硬変で腹水を有する例に対して、トルバプタン投与後のアクアポリン 2 (AQP2) の尿中排泄と尿浸透圧の関連性を検討した。トルバプタン投与後、4、8 時間で尿中 AQP2 排泄が速やかに低下し尿浸透圧の低下と極めて強い相関が認められた。V2 レセプターをブロックすることによって腎集合管の AQP2 が抑制され、尿浸透圧が低下するという薬効を示したものと考えられ、診療指針を作成したい。
  - (6) Intermediate stage 肝癌症例は腫瘍径や腫瘍個数など多数の因子を含んでおり TACE の予後に関与する因子や分子標的薬に移行するための指標が提示されていない。TACE で治療された症例について、予後解析をした結果、腫瘍径と腫瘍個数を加えた up-to-7 基準以内の症例が TACE による生命予後が最も優れていた。Up-to-7 基準超の症例は TACE 後 Child-Pugh B に進行しやすく、早期の分子標的治療薬への移行を考慮すべきである。