


平成30年度業績評価委員会医学研究評価部会

2018年6月11日

勤労世代肝疾患



 独立行政法人 労働者健康安全機構

関西労災病院 消化器内科

萩原 秀紀

研究の概要

1. 研究開発領域: 労働者の健康支援

2. 研究開発テーマ: 勤労世代肝疾患

3. 研究開発予定期間:

平成30年7月1日～平成33年3月31日

4. 研究開発組織

研究代表者: 萩原 秀紀(関西労災病院副院長)

研究分担者: 伊藤 善基(関西労災病院第二消化器内科部長)

研究分担者: 太田 高志(関西労災病院消化器内科副部長)

研究分担者: 平松 直樹(大阪労災病院消化器内科部長)

研究分担者: 法水 淳(大阪労災病院肝臓内科部長)

研究分担者: 足田 隼人(大阪大学大学院医学系研究科

消化器内科学学内講師)



治療と職業生活の両立支援

事業場における治療と職業生活の
両立支援のためのガイドライン

平成28年2月

厚生労働省



治療と両立支援

肝疾患に関する留意事項

以下は、肝疾患に罹患した労働者に対して治療と職業生活の両立支援を行うにあたって、ガイドラインの内容に加えて、特に留意すべき事項をまとめたものである。

1 肝疾患に関する基礎情報

(1) 肝疾患の発生状況

肝臓は、身体に必要な様々な物質をつくり、不要になったり、有害であったりする物質を解毒、排泄するなど、生きていくために必須の臓器である。

肝臓は再生する能力が高く、病気がある程度進行しないと自覚症状が現れないため、「沈黙の臓器」と呼ばれている。そのため、症状が出るころには、肝硬変など病気が進行した状態となっている場合がある(図1)。

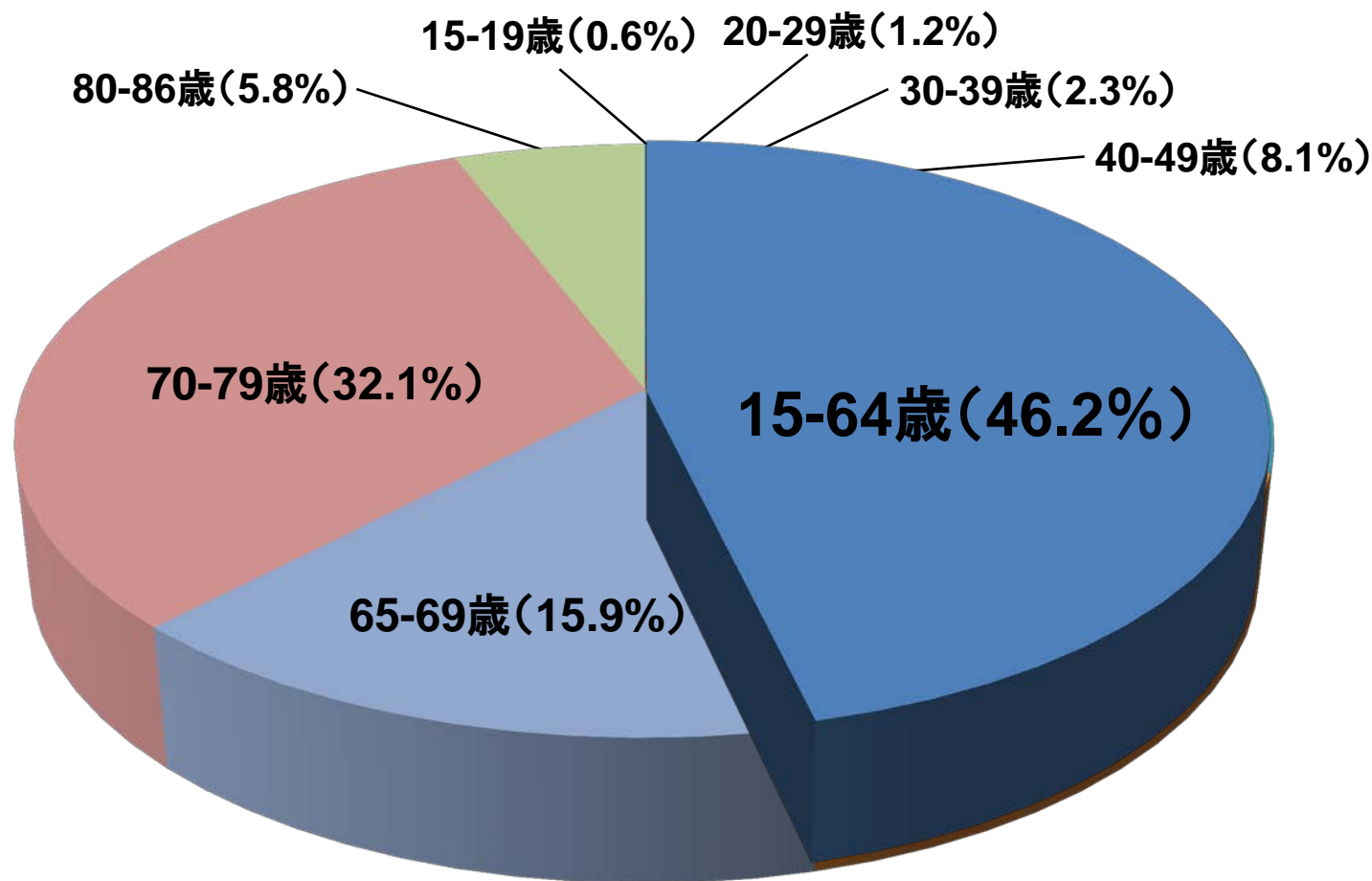
肝臓の機能は、一般定期健康診断等で行う血液検査において正常かどうか分かる。検査項目のうちAST (GOT)やALT (GPT)は肝臓の細胞が壊れると上昇し、 γ -GTPは飲酒や肥満で上昇することから、これらを測定することは肝疾患の早期発見につながる。

肝疾患は長期間にわたると肝がんを併発する頻度が高く、その原因や進展度に応じた間隔で、腹部超音波などの画像検査とがん発見のための血液検査を実施する必要がある。



抗ウイルス療法を受けたC型肝炎患者の年齢分布

関西労災病院消化器内科 2015年6月~2018年3月 346例



勤労者におけるインターフェロンフリーDAA治療の利点

	インターフェロン治療	DAA*治療
治療期間	48～72週(1型) 24週(2型)	8～12週
副作用	高頻度で多彩	ほとんどなし
SVR**率	55%(1型) 80%(2型)	95%以上

* DAA:直接作用型抗ウイルス薬 Direct-acting Antivirals

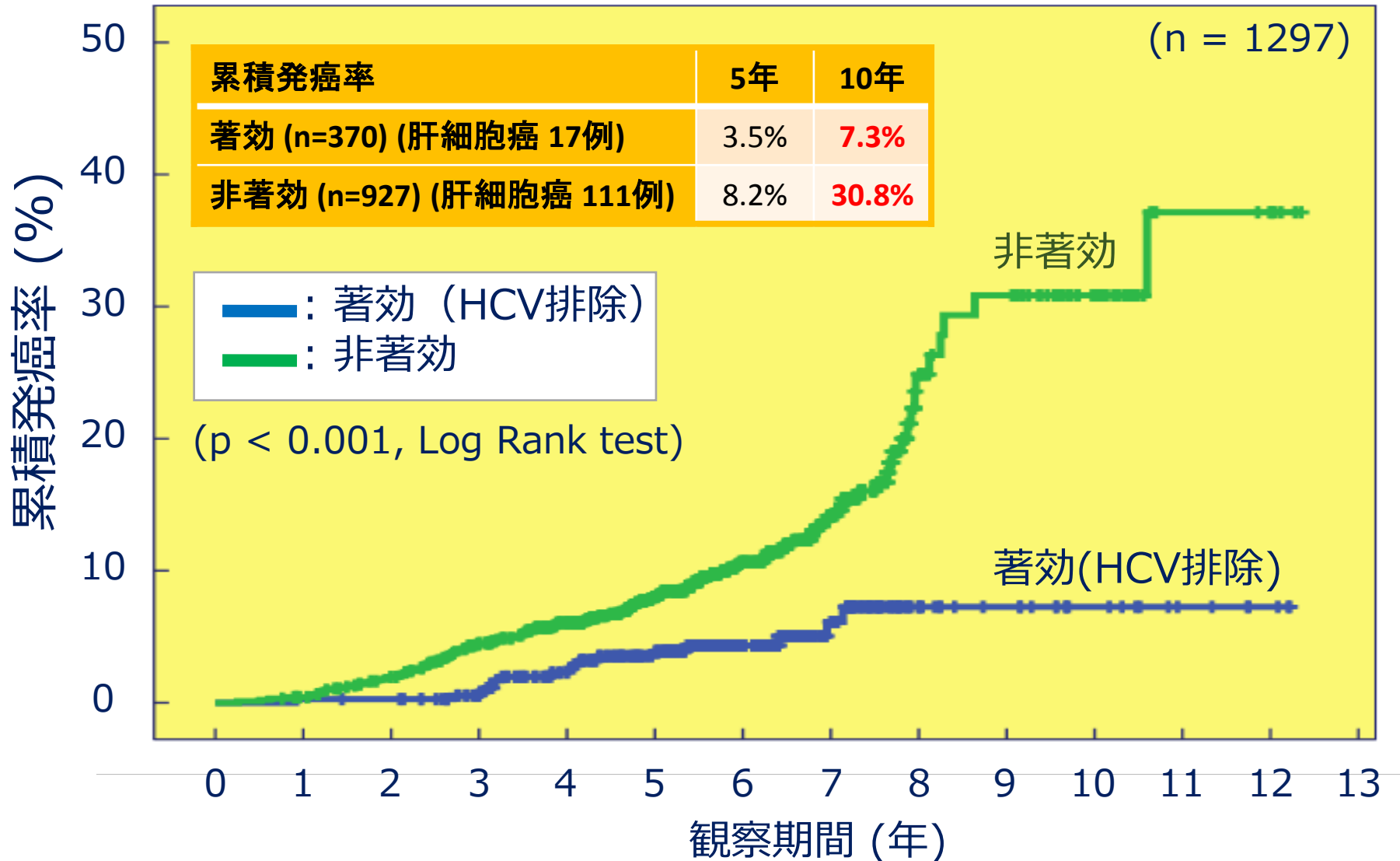
** SVR:ウイルス学的著効 Sustained Virological Response

副作用がほとんどなく、治療も短期間となり、仕事を続けながら治療を受けることが容易。



累積発癌率(インターフェロン治療効果別)

大阪大学消化器内科関連施設(OLF)



SVR後の問題点

抗ウイルス療法でHCV排除に成功しても、肝発癌は完全には抑制されない。

SVR後の年数	5年	10年
発癌率	2.3-8.8%	3.1-11.1%

日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン 2018年3月

SVR達成後も継続的な検査のための通院が必要。

発癌リスクを抱えていることのストレス。



解決すべき問題点

インターフェロンフリーのDAAAsによってSVRが得られた場合、インターフェロンによるSVRと同程度の肝発癌抑制効果が得られるか？



発癌抑制効果が明らかとなれば、C型肝炎への治療導入がさらに推進.



勤労者世代肝疾患患者の健康増進.



解決すべき問題点

SVR後肝発癌のリスク因子はなにか？



高発癌リスクとなる勤労者が同定できれば、高リスク群の囲い込みによる治療後の最適なフォローアップ体制が確立できる。



通院回数の適正化による両立支援への貢献。
発癌の早期発見による肝疾患関連死の減少。



今回予定する研究

- 臨床研究としてDAA治療のSVR後の肝発癌率，SVR後の肝発癌リスク因子を検討.
- 基礎研究としてマウスおよび培養細胞を用いて，肝発癌や肝線維化進展に関与する因子を検討.
- 基礎研究と臨床研究の有機的統合により、新たなバイオマーカーなどの探索にもつなげる.



対象（臨床研究）

大阪大学消化器内科学関連施設の共同研究として、各種のDAAを用いた治療の有効性及び安全性を検討する研究*に書面で同意し登録されたC型慢性肝疾患患者。

- 1) 関西労災病院で同意取得した患者
- 2) 大阪労災病院で同意取得した患者
- 3) 大阪大学消化器内科から情報提供可能であると判定された患者

20歳以上65歳未満の勤労者世代のSVR例を抽出する。
目標症例数：600例

- * 1. Genotype1型C型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討
2. Genotype2型C型慢性肝疾患に対するソホスブビル・リバビリン療法の治療効果ならびに安全性についての検討
3. Genotype1型C型慢性肝疾患に対するレジパスビル・ソホスブビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討
4. Genotype1型C型慢性肝疾患に対するパリタプレビル・オムビタスビル療法の治療効果ならびに安全性についての検討
5. C型慢性肝疾患に対するインターフェロン・フリー治療の治療効果ならびに安全性についての検討



方法（臨床研究）

1. 発癌の有無の評価

定期的な画像検査により肝癌を検出.

腹部エコーを原則とし, 必要に応じ造影CT, 造影MRI, 腫瘍狙撃生検を追加.

2. 発癌リスク因子の検討

1) 血液検査

末梢血, 生化学, 腫瘍マーカー, 肝線維化マーカー

2) 非侵襲的肝硬度測定 (Fibroscan)

3) TLL1遺伝子多型測定



肝線維化マーカー

- 1) ヒアルロン酸 184点
- 2) IV型コラーゲン・7S 148点
- 3) プロコラーゲン-III-ペプチド 140点
- 4) Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体(M2BPGi) 194点

これらの検査を「併せて実施した場合は、主たるもののみ算定する」とされており、保険診療では一項目のみしか検査できない。

保存血清を用いて保険診療で測定できない項目を評価。



TLL1遺伝子多型

ゲノムワイド関連解析(GWAS)で、インターフェロン治療によるHCV排除後の肝癌発症にTLL1(トロイド様遺伝子1)内に位置する一塩基多型(SNP)が関連すると報告.

Matsuura K, et al. Gastroenterology 2017;152:1383–1394

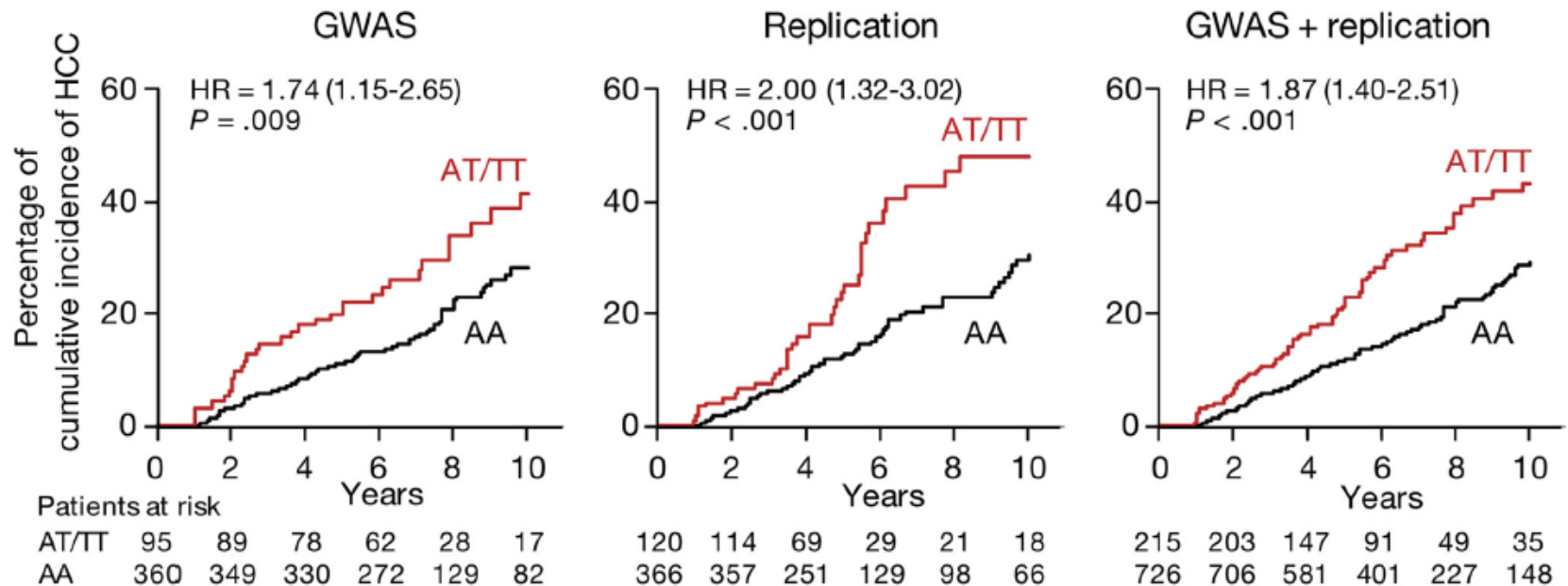


Figure 1. Cumulative incidence of HCC occurring after the eradication of HCV by IFN-based therapy according to rs17047200 genotype in patients of the discovery GWAS, the replication cohort and both combined. HR (95% CI) up to 10 years after the end of treatment were calculated by the Cox proportional hazard method. *P* values were calculated by log-rank testing. Data of subjects whose genotypes were not determined were excluded.



方法（臨床研究）

項目	測定間隔・時期	備考
画像検査	3-6か月毎	
末梢血・生化学	1-6か月毎	
腫瘍マーカー	3-6か月毎	
肝線維化マーカー	3-6か月毎	保存血清も利用
非侵襲的肝硬度	3-6か月毎	
TLL1遺伝子多型	経過観察中1回	新規同意*が必要

* 抗ウイルス療法でSVRとなったC型肝炎例からの肝発癌における宿主遺伝子多型の関与の検討

SVR後の発癌率，発癌に関与する因子を検討する。



基礎研究

大阪大学消化器内科学教室では、C型肝炎ウイルス感染モデルを用いたウイルス排除後の病態に関する研究が主題の一つであり、肝細胞死の分子機構の解明の分野において、肝細胞のアポトーシスによる細胞死の持続が酸化ストレスの蓄積を介して肝癌誘発につながる知見をえている。

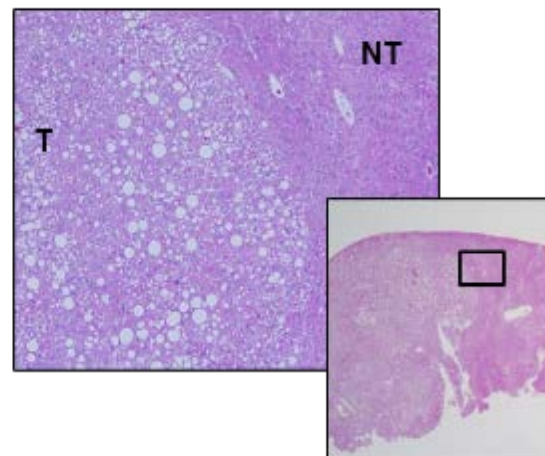
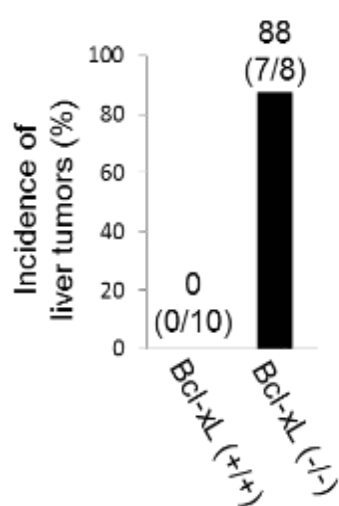
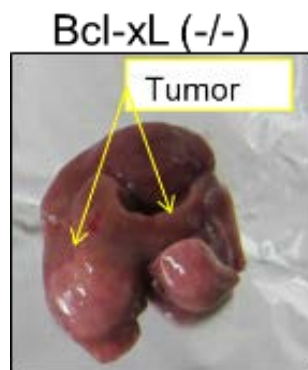
Hikita H, et al. J Hepatol. 57: 92-100, 2012



持続的肝細胞アポトーシスを認めるマウスの肝発癌

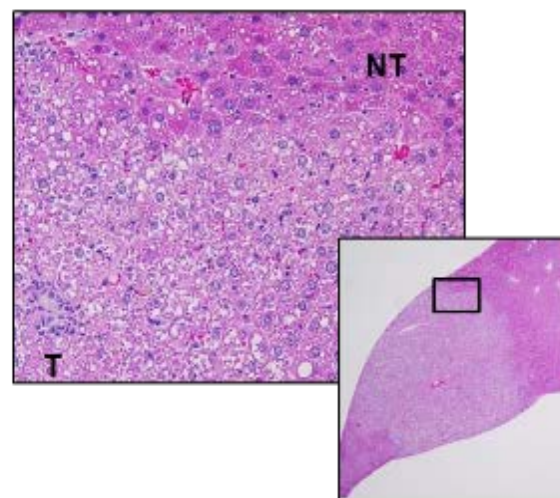
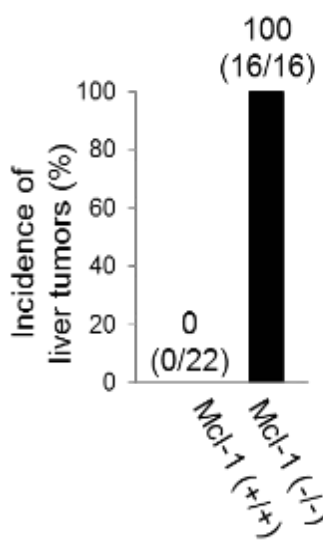
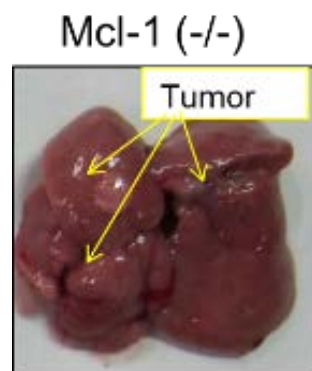
肝細胞特異的Bcl-xL欠損マウス、Mcl-1欠損マウスの肝発癌

<Bcl-xL KO mice>



T: Tumors NT: Surrounding non-cancerous livers

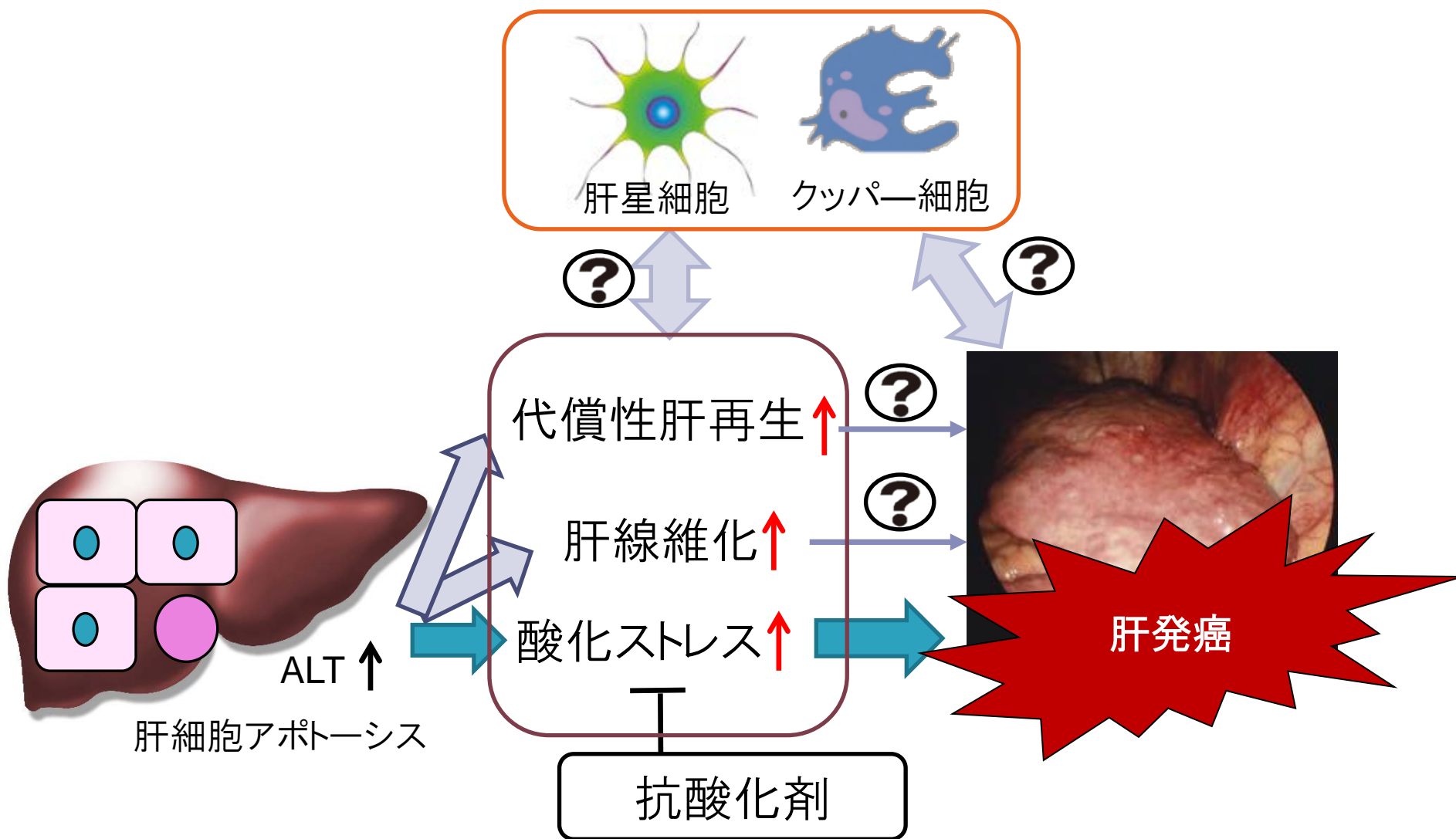
<Mcl-1 KO mice>



T: Tumors NT: Surrounding non-cancerous livers



肝細胞アポトーシスの持続と肝発癌の誘導



Hikita H, et al. J. Hepatol. 2013

Hikita H, et al. Cancer Prev. Res. 2015



対象と方法（基礎研究）

【マウスモデルを用いて】

- 1) 肝細胞持続アポトーシスモデルマウス
- 2) HCV core Tgマウス
- 3) 化学発癌マウス

ミトコンドリア障害, 酸化ストレス, エピゲノム変化やゲノム異常の肝発癌や線維化進展への関与を検討

【培養細胞を用いて】

- 1) 肝星細胞と肝癌細胞株の共培養
- 2) マウス由来初代肝星細胞と初代肝癌細胞の共培養
増殖因子, サイトカインの変化, 肝癌細胞の増殖・浸潤能の変化を検討

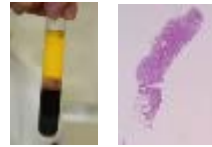


臨床研究と基礎研究の有機的統合

C型肝炎患者コホート

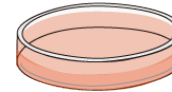


PEG/RBV コホート
PI/PEG/RBV コホート
DAA コホート



血清 肝組織

肝癌、肝発癌、肝線維化モデル



肝星細胞株・肝癌細胞株
初代培養肝細胞・肝星細胞
マクロファージ様細胞株



遺伝子改変/薬剤誘導性
肝疾患モデルマウス

線維化 & 発がん

線維化進展・肝発癌促進・肝癌増大

リスク
因子解明

トランスレーショナルリサーチ

機構解明
病態解明

リバース・トランスレーショナルリサーチ

統合

勤労者世代におけるインターフェロンフリー治療の意義とその後の効率的な経過観察体制の確立

