

25 臨床にフィードバックできる基礎研究を目指して：癌関連遺伝子 *Bcl11b* の肝腫瘍における発現解析研究

阿部 寛幸・上村 顕也・熊木 大輔
 上村 博輝・田村 康・高村 昌昭
 五十嵐正人・川合 弘一・山際 訓
 須田 剛士・野本 実・青柳 豊
 三嶋 行雄*・木南 凌*・廣瀬 雄己**
 大橋 拓**・若井 俊文**

新潟大学大学院医歯学総合研究科
 消化器内科学分野
 同 第一生化学教室*
 同 消化器・一般外科学分野**

肝細胞癌の内科的治療では、種々の新規抗腫瘍剤が選択可能となったが、高齢化や慢性肝疾患による予備能の低下などにより治療回数や方法が制限され、十分な治療が行えない場合がある。そのため、適切な治療タイミングと薬剤を選択することで、少ない治療回数で最大限の治療効果を得るテーラーメイド医療が重要となる。我々は肝細胞癌の内科的治療におけるテーラーメイド治療の確立にむけて、種々の癌関連遺伝子の発現と臨床経過の関与を基礎的、臨床的な研究を行っている。

本会では、新潟大学で単離した、癌関連遺伝子 *BCL11B* に着目した結果を報告する。*In vitro* で肝臓癌培養細胞の *BCL11B* 遺伝子の強発現クローンを作製し、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子解析を行った。*BCL11B* 強発現クローンで *GATA6* 遺伝子の発現が上昇していることが確認された。*GATA6* は心筋における Anthracycline に誘導される細胞死を抑制することが報告されており、上記肝臓癌培養細胞群で Anthracycline 存在下の細胞生存率を比較したところ、*BCL11B* 強発現クローンでその親株に比較して、有意に生存率が高く、*BCL11B* の発現が Anthracycline 耐性と関与することが示唆された。*In vivo* の検討では肝細胞癌を含む肝腫瘍の切除標本に対して *BCL11B* の免疫染色を行った。元来、肝臓で発現がないとされる *BCL11B* の発現増強を認める症例を含め、その染色性に多様性があった。Anthracycline 系の抗腫瘍剤である、エピルピシンを使

用する TACE 不応に関与する可能性が示唆され、興味ある所見と考え、臨床経過とあわせ解析中である。

本研究の成果は肝細胞癌におけるテーラーメイド治療へ向けた、抗腫瘍剤感受性に関する遺伝子の分子メカニズムの解析と、治療方針決定に寄与すると考え、報告する。

26 Entecavir ナイーブ投与で耐性ウイルス出現し、急性増悪をきたした 1 例

井上 良介・阿部 聡司・石川 達
 菅野 智之・渡邊 雄介・岩永 明人
 関 慶一・本間 照・吉田 俊明
 石原 法子*・西倉 健*

済生会新潟第二病院消化器内科
 同 病理診断科*

27 *Helicobacter. cinaedi* による敗血症を合併した B 型肝炎の 1 例

有田 将史・小林 雄司・熊木 大輔
 上村 顕也・水野 研一・竹内 学
 野本 実・青柳 豊

新潟大学大学院医歯学総合研究科
 消化器内科学分野

症例は 40 歳代、男性。

【主訴】発熱。

【現病歴】1990 年代より HBV、アルコールによる肝炎で当科に通院し、20xx までに肝硬変に伴う腹水貯留、肝性脳症で当科に入院した。20xx 年、10 月に発熱、悪寒、下痢が出現し、アジスロマイシン水和物の投与を開始したが、症状は改善せず、黄疸の増悪を認めたことから、精査加療目的に当科に入院となった。入院時、体温 38.1℃、血圧 98/48 mmHg、脈拍 74/min であり、発熱・眼瞼結膜貧血・眼球結膜黄疸・皮膚黄染・下肢浮腫を認めたが、腹水兆候・肝脾腫・羽ばたき振戦は認めなかった。血液生化学検査では白血球 14,510/ μ L、CRP 3.07mg/dL と炎症所見の増悪を

認め、血液培養検査で *Helicobacter. cinaedi* を検出したことから、臨床症状と併せ、同菌による敗血症と診断した。感受性試験結果から、MEPM 投与を開始し、全身状態・炎症所見の改善を認めた。

【考察】今回我々はこれまでに報告されていない *Helicobacter. cinaedi* による敗血症を合併した、B型非代償性肝硬変症例を経験した。肝硬変では細網内系細胞の機能低下などの理由から、易感染状態を引き起こすが、同菌による菌血症、敗血症例はこれまで報告がない。一方で、同菌は特徴的な遊走性を示し、コロニーの確認が難しいため培養検出が難しい菌の1つであることから、これまでに原因不明であった肝硬変患者の菌血症・敗血症の原因菌である可能性がある。肝硬変症例においても敗血症の起因菌として念頭に置くべきだと考えられた。

28 B型肝炎に対する nucleoside/nucleotide analogs (NUCs) 治療：耐性 HBV 出現例ならびに HBs 抗原消失例

小方 則夫・岩崎 友洋・林 和直

労働者健康福祉機構燕労災病院
消化器内科

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス薬として、ラミブジン (LVD)・アデホビル (ADV)・エンテカビル (ETV)、以上3種の NUCs が順次登場した。課題は、薬剤耐性 HBV の出現や、血清 HBs 抗原消失が低率であること、等である。

耐性 HBV 出現例：

〔症例1〕1966年生まれ、男性。LVD耐性となりLVD+ADV併用療法へ変更もADVにも耐性となりETV+ADV併用療法へ変更、しかし抗ウイルス作用は発揮されなかったためインターフェロン(IFN)治療を実施した。経時的に検索したHBV P遺伝子領域には各薬剤に特徴的な耐性アミノ変異を認めた。

〔症例2〕1972年生まれ、男性。ETV治療中、HBV DNAは間歇性に陽性、ALTは基準値内。耐

性アミノ酸変異は検出されなかった。

〔症例3〕1969年生まれ、女性。ETV治療中、HBV DNAは持続性に陽性、ALTは正常値内。耐性アミノ酸変異は検出されなかった。

症例1はETV耐性HBVによる肝炎重篤化をきたした稀な例であり、症例2・3はETVの抗ウイルス作用は十分ではなく、耐性アミノ酸変異以外の要因も示唆される。

HBs 抗原消失例：

〔症例1〕1959年生まれ、男性。HBe抗原陽性。ETV投与6年後に本人の希望もあり終了。その後、軽度のALT flareを繰り返しつつHBs抗原消失をみた。

〔症例2〕1965年生まれ、男性。HBe抗体陽性。ALT flareを起こしたためLVDを半年間投与。その後再度ALT flareを起こしたためETVを1年間投与。その後ALTは正常値を持続し、HBs抗原消失をみた。HBe抗原陰性でALT flareを起こす症例はNUCsの短期投与が有効と考える。

29 身近に潜む E 型肝炎

横尾 健・高橋 祥史・上村 顕也
五十嵐正人・須田 剛士・安住 基
山本 幹・土屋 淳紀・青柳 豊
石川 晶子*・田崎 正行*・中川 由紀*
齋藤 和英*・布施 香子**・増子 正義**
山崎 和秀***

新潟大学大学院医歯学総合研究科
消化器内科学分野
同 泌尿器科学分野*
同 血液内科学分野**
新発田病院内科***

2006年4月から2014年2月までに当科では6例のE型肝炎症例を経験した。初診時の喫食歴、海外渡航歴から積極的に疑い診断可能であったのは2例のみであった。国内HEV感染のうち58%が感染源不明と報告されており、病歴のみでは拾い上げが不十分な可能性が高い。また、1例はFFP由来の感染であり、原因不明の輸血後肝炎では、HEV感染を鑑別に挙げる必要がある