

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

慢性 B 型肝炎における核酸アナログ治療における薬剤耐性に関する臨床研究

研究協力者 上野 義之 東北大学病院消化器内科講師

研究要旨： 慢性 B 型肝炎に対する治療として、核酸アナログ製剤が本邦においても導入されており、治療法の選択肢が広がったが、同時に薬剤耐性の問題が新たに生じた。今回薬剤耐性が生じた患者においていかなる治療がより有効であるかについて、長期的な観察をした例から検討した。その結果、エンテカビルについてはラミブジン耐性が確認された後に投与された場合は、高率にエンテカビル耐性が誘導されることがわかり、ラミブジン耐性ウイルスの治療としてはアデフォビルのほうが優れていた。

A. 研究目的

より長期的に抗ウイルス効果が高い B 型肝炎ウイルスの治療法を確立するためのパイロットスタディを行うことを目的とした。

B. 研究方法

2003 年 9 月から 2006 年 9 月の間に Lamivudine 耐性が認められた B 型慢性肝炎または肝硬変の症例に対し、Adefovir 併用もしくは Entecavir への切り替えを行なった 23 例のうち、治療法変更後 12 ヶ月以上経過観察し得た 16 例を対象とした。Adefovir の併用を行なった症例を ADV 群とし、Entecavir へ切り替えた症例を ETV 群とした。

研究結果

1. Lamivudine 耐性 B 型肝炎に対する Adefovir の併用と Entecavir への切り替えについて比較すると、HBV DNA 陰性化率、ALT 正常化率、HBeAg 陰性化率のいずれにおいても Adefovir 併用の方が優れた治療効果を示した。

2. 今回の検討では Adefovir 併用群での耐性出現を認めなかったが、Entecavir 投与群では平均 3 年 6 ヶ月の観察期間で 75% (3/4) に Entecavir 耐性が認められた。

3. Lamivudine 耐性例における Entecavir 耐性の出現率は 2 年間で 9%と報告されているが、それ以上の長期投与により高率に耐性が出現する可能性が示唆された。

C. 考察

Entecavir は未治療例に対しては優れた抗ウイルス作用と低い耐性ウイルス出現率が報告されて

いるが、Lamivudine 耐性例には Adefovir 併用のほうが望ましいと考えられた。

結論

D. 健康危険情報
特になし

E. 研究発表

英語論文

1. Wakabayashi K, Lian ZX, Moritoki Y, Lan RY, Tsuneyama K, Chuang YH, Yang GX, Ridgway W, Ueno Y, Ansari AA, Coppel RL, Mackay IR, Gershwin ME. IL-2 receptor alpha(-/-) mice and the development of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1240-9.
2. Tamai K, Fukushima K, Ueno Y, Moritoki Y, Yamagiwa Y, Kanno N, Jefferson DM, Shimosegawa T. Differential expressions of aquaporin proteins in human cholestatic liver diseases. *Hepatology* 2006;34:99-103.
3. Shiina M, Kobayashi K, Kobayashi T, Kondo Y, Ueno Y, Shimosegawa T. Dynamics of immature subsets of dendritic cells during antiviral therapy in HLA-A24-positive chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2006;41:758-64.
4. Nagasaki F, Niitsuma H, Cervantes JG, Chiba M, Hong S, Ojima T, Ueno Y, Bondoc E, Kobayashi K, Ishii M, Shimosegawa T. Analysis of the entire nucleotide sequence of hepatitis B virus genotype B in the Philippines reveals a new subgenotype of genotype B. *J Gen Virol* 2006;87:1175-80.
5. Moritoki Y, Ueno Y, Kanno N, Yamagiwa Y,

- Fukushima K, Gershwin ME, Shimosegawa T. Lack of evidence that bone marrow cells contribute to cholangiocyte repopulation during experimental cholestatic ductal hyperplasia. *Liver Int* 2006;26:457-66.
6. Meng F, Yamagiwa Y, Ueno Y, Patel T. Over-expression of interleukin-6 enhances cell survival and transformed cell growth in human malignant cholangiocytes. *J Hepatol* 2006;44:1055-65.
 7. Marzioni M, Francis H, Benedetti A, Ueno Y, Fava G, Venter J, Reichenbach R, Mancino MG, Summers R, Alpini G, Glaser S. Ca²⁺-dependent cytoprotective effects of ursodeoxycholic and tauroursodeoxycholic acid on the biliary epithelium in a rat model of cholestasis and loss of bile ducts. *Am J Pathol* 2006;168:398-409.
 8. Mack CL, Tucker RM, Lu BR, Sokol RJ, Fontenot AP, Ueno Y, Gill RG. Cellular and humoral autoimmunity directed at bile duct epithelia in murine biliary atresia. *Hepatology* 2006;44:1231-9.
 9. Kondo Y, Kobayashi K, Ueno Y, Shiina M, Niitsuma H, Kanno N, Kobayashi T, Shimosegawa T. Mechanism of T cell hyporesponsiveness to HBcAg is associated with regulatory T cells in chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2006;12:4310-7.
 10. Kobayashi K, Ueno Y, Kobayashi Y, Akahane T, Satoh S, Kikuchi K, Okamoto H, Ishii M, Shimosegawa T. Th1 response during ribavirin and interferon-alpha combination therapy in chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2006;34:104-10.
 11. Glaser S, Alvaro D, Francis H, Ueno Y, Marucci L, Benedetti A, De Morrow S, Marzioni M, Mancino MG, Phinizy JL, Reichenbach R, Fava G, Summers R, Venter J, Alpini G. Adrenergic receptor agonists prevent bile duct injury induced by adrenergic denervation by increased cAMP levels and activation of Akt. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G813-26.
 12. Gaudio E, Barbaro B, Alvaro D, Glaser S, Francis H, Ueno Y, Meininger CJ, Franchitto A, Onori P, Marzioni M, Taffetani S, Fava G, Stoica G, Venter J, Reichenbach R, De Morrow S, Summers R, Alpini G. Vascular endothelial growth factor stimulates rat cholangiocyte proliferation via an autocrine mechanism. *Gastroenterology* 2006;130:1270-82.
 13. Gaudio E, Barbaro B, Alvaro D, Glaser S, Francis H, Franchitto A, Onori P, Ueno Y, Marzioni M, Fava G, Venter J, Reichenbach R, Summers R, Alpini G. Administration of r-VEGF-A prevents hepatic artery ligation-induced bile duct damage in bile duct ligated rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G307-17.
 14. Fukushima K, Ueno Y, Inoue J, Kanno N, Shimosegawa T. Filopodia formation via a specific Eph family member and PI3K in immortalized cholangiocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G812-9.
 15. Kogure T, Ueno Y, Kawagishi N, Kanno N, Yamagiwa Y, Fukushima K, Satomi S, Shimosegawa T. The model for end-stage liver disease score is useful for predicting economic outcomes in adult cases of living donor liver transplantation. *J Gastroenterol* 2006;41:1005-10.
 16. Kogure T, Ueno Y, Kanno N, Fukushima K, Yamagiwa Y, Nagasaki F, Kakazu E, Matsuda Y, Kido O, Nakagome Y, Ninomiya M and Shimosegawa T. Sustained viral response of a case of acute hepatitis C virus infection via needle-stick injury. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4757-60.
 17. Nagasaki F, Ueno Y, Yamamoto T, Nakagomi Y, Kido O, Kakazu E, et al. Sustained clinical improvement of a patient with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis after treatment with lamivudine monotherapy. *Tohoku J Exp Med* 2006 210: 29-36
- F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
1. 特許取得 1件申請中
 2. 実用新案登録
- その他

抗酸化剤投与による PEGIFN α -2b+Ribavirin
併用療法時の貧血抑制効果と尿中 8 OhDG 量による貧血予測の可能性

分担研究者 沖田 極 山口大学医学部 名誉教授

研究要旨：C型慢性肝炎に対する PegIFN α 2b/Ribavirin（ペグイントロン+レボトール：Peg/RBV）併用療法が保険認可後、すでに2年が経過し良好な治療成績が得られている反面、投与中止に追い込まれる症例が高齢者に多いことも明らかになった。一方で、中止理由のなかで30%を占める貧血を改善する方法として海外では、エリスロポエチン投与が報告されているが、本邦では保険診療上投与は難しい。今後、高齢者に対する Peg/IFN を如何に安全に、長期期間続けるかは極めて重要な問題であり、貧血抑制法の開発は急務であると考えられる。今回われわれは、抗酸化剤(ビタミン C&E)にエイコサペンタエン酸(EPA)を併用し、Peg/RBV 療法の貧血が抑制できるか否か、また貧血が進行し易い患者の特徴について検討を行った。投与例(n=30)、非投与例(n=35)において、ヘモグロブリン低下 (Δ Hb) は、投与12週目にて有意に抑制されたが、その効果は非常に弱かった (3.1 ± 0.3 vs. 3.5 ± 0.1 ; $p < 0.05$)。但し、減量症例は有意に投与例で少なかった(13% vs. 26% ; $p < 0.05$)。また、投与前の尿中 8 OhDG 量は、投与8週目の Δ Hb と有意な相関があり、抗酸化剤を併用することにより、その相関関係は認めなくなった。酸化ストレスが亢進している症例では、貧血が出現しやすいことが予想され、今後 PegRBV 投与前からの抗酸化療法が貧血抑制につながる可能性があると考えられた。

共同研究者

是永匡紹 山口大学大学院医学系研究科
消化器病態内科学 助手
日野啓輔 山口大学大学院医学系研究科
基礎検査学 教授
坂井田功 山口大学大学院医学系研究科
消化器病態内科学 教授

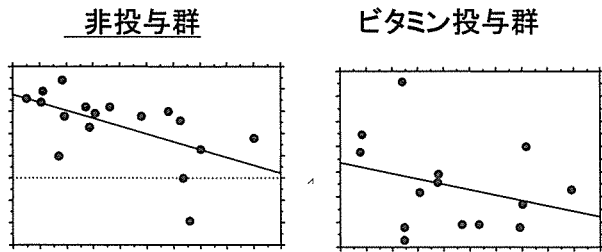
も認められ、如何に貧血を抑制するかは重要な課題と考えられる。

われわれは、これまでにインターフェロンとリバビリン併用療法時に、赤血球変形能維持に重要とされる赤血球膜のエイコサペンタエン酸 (EPA) が減少し、ビタミンC&Eを投与することでその減少が抑制されることを報告した(J Gastroenterol Hepatol. 2006;21:1269-75)。貧血との相関関係は顕著ではなかったが、赤血球膜 EPA の低下と投与8週目のヘモグロビン低下量(Δ Hb)は有意な相関関係を呈し、ビタミンC&E投与によりその相関関係は認めなくなっており、EPA 減少は、貧血に何らかの影響を与える可能性を示唆している(図1)。

そこで今回、PEG/RBV 併用療法開始時より VitaminE/C ならびに EPA を同時に投与し、リバビリンによるヘモグロビン減少を抑制するするか否か、また同時に投与前の尿中 8OhDG 量を測定し、酸化ストレスの亢進が貧血発現に関与するか否かを明らかにするのが研究目的である。

A. 研究目的

C型慢性肝炎に対する PEGIFN α 2b/Ribavirin (PEG/RBV) 併用療法は、本邦においても2004年12月の保険適応以来多くの患者に使用され、その有用性は高く評価されている。しかしその反面、貧血による副作用のため約20~30%の患者で投与薬剤の減量、休薬さらには10%が投与中止に至っており、そのほとんどが高齢者とされる。高齢者に治療介入すべきか否かは今後、十分に検討されるべきであるが、7000例における検討では65歳以上の症例にはALTに関わらず積極的に治療すべきという報告(Am J Gastroenterol. 2006 101:1260-7)



(縦軸 8週目の Δ Hb、横軸 EPA赤血膜濃度)
 $r=0.58, P=0.015$ $r=0.30, P=0.29$

図1 IFN/RBVの貧血低下量は、赤血球膜EPA濃度に関与し、ビタミン投与により改善傾向を示す

B 研究方法

- PEG/RBV 併用療法を希望される患者より同意を取得後、封筒法にて非投与群 (control 群)、投与群 (Vitamin+EPA 群) に無作為に割り付け、貧血の変化 (Δ Hb) と減量、中止数を比較検討する。
- 投与前後の酸化ストレスマーカー (尿中8-OhDG) を測定し、貧血との相関を検討する。

C 研究結果

- 登録症例は、118 例。そのうち genotype1b 高ウイルス症例で、解析可能例は control 群 35 例、Vitamin+EPA 群 30 例であり、背景に尿中8OhDG 以外に有意な差を認めなかった。豊田らが推奨し、貧血の予測因子とされる全身クリアランス比(CL/F)には全く違いを認めなかった (表1)。

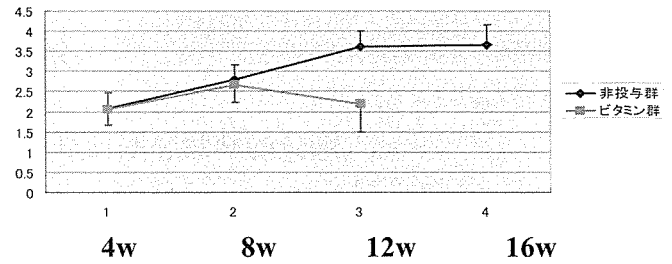
PEG/IFN+ RBV 治療時のビタミン E&C+EPA による貧血抑制効果の検討 genotype 1b 表1

| | Control 群 | Vitamin+EPA 群 | |
|----------|-----------------|-----------------|------------------|
| number | 35 | 30 | N.S. |
| Sex(M/F) | 17/18 | 14/16 | N.S. |
| Age | 56.6±5.3 | 56.9±3.2 | N.S. |
| Weight | 61.2±2.9 | 60.2±2.5 | N.S. |
| CL/F | 11.9±1.4 | 12.1±1.0 | N.S. |
| 8ohdg | 11.2±0.3 | 12.0±0.4 | P<0.05 |
| Hb | 14.5±0.8 | 14.6±1.0 | N.S. |
| 減量 | 8 | 4 | P<0.05 |

- 投与 12 週目において、ビタミン+EPA 投与群では、軽度の貧血進行を抑制した(図2)。

Δ Hb

図2

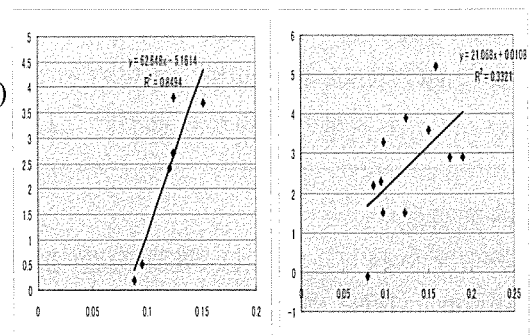


- 投与 8 週間後の貧血の進行は、投与前の尿中8ohdg 値と正の相関があった (図3A)。ビタミン投与にて、その相関は、減少していた (図3B)。

A. Control 群

B. Vitamin+EPA 群

Δ Hb (8 週)



投与前尿中 8 ohdg 投与前尿中 8 ohdg

図3 投与 8 週間後の Hb の減少と投与前の尿中 8 ohdg との相関

D 考察

投与開始直後の貧血抑制効果は認めなかったが、投与後 1 2 週目より、徐々に抑制効果が見られようになった。EPA は、赤血球膜保護作用により貧血予防効果を示すと報告されるも、消化管で吸収する際にすぐに酸化され、その有効性に限界がある。VitaminC&E は、抗酸化剤として広く受け入れらおり、EPA の酸化を緩和し、PegIFN-Ribavirin 療法時の貧血を抑制できたのではないかと考えている。実際、尿中 8 ohdg 値は、貧血進行の予測因子となる可能性もあり、この現象が酸化ストレスに深く関与していると考えられる。今後、症例を増やし更なる追加検討を行う予定である。

E 健康危険情報

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

分担研究報告書

部分的脾動脈塞栓療法（PSE）併用 IFN の治療成績

分担研究者 清家正隆 大分大学医学部消化器内科 助手

研究要旨：C 型肝炎では高齢化や血小板低下で IFN の治療継続が困難な症例が存在する。血小板低下のため、治療導入や継続が困難な症例に、部分的脾動脈塞栓療法（PSE）を用いての IFN 療法導入は有用で 20 例に行った。PSE 併用 IFN 療法の治療成績は SVR；37.5%（6/16）であった。1 型高ウイルス量では 27.3% の SVR 率で、そのうち PegIFN α -2b+Rib 法では 40% が SVR であった。中止例は 20 例中 2 例であった。PSE 後、IFN を導入時期については PSE 後のウイルス量の推移から、PSE 施行 2 週間後に HCVRNA 量は前値以下になっていた。臨床経過から PSE 後 2 週間が適当であると考えられていたが、ウイルス量の推移から裏づけられた。IFN 導入の最適な時期については今後さらに検討を要する。

A. 研究目的

現在行われている C 型肝炎患者に対する Interferon（IFN）療法では約 10% 前後で、血小板数が 10 万以下で導入している。血小板低下を伴っている場合、IFN 導入後、血小板低下などにより、IFN の減量や中止を余儀なくされている。血小板低下は PegIFN+Ribavirin（Rib）併用療法が標準治療となった現在において、治療導入や継続に影響を受ける大きな要素である。治療対象拡大の点からも、その対策は重要である。

PSE は脾機能亢進に対する治療として行われてきた。しかし、最近では RFA、リザーバー動注、IFN の治療完遂や継続のための補助的な役割を担っている。今回 PSE による血小板数を増加させ、IFN を導入する PSE 併用 IFN 療法の治療成績を示し、その有用性を検討する。

B. 研究方法

(1) PSE 後の安全性と効果

PSE は spongel 法および coil 法を用いた。脾臓の梗塞率は 70% 前後を目指し施行した。PSE 施行後の血小板数の推移と合併症を評価。

(2) PSE 後 IFN 療法の治療成績

IFN の種類、中止、減量率、治療効果の検討をおこなった。

(3) PSE 後 IFN 導入時期の検討

PSE 前、1 日後、2 日後、3 日後、7 日後、14 日後と HCVRNA 量（Amplacor 法）の測定を行い、

治療開始時期の見当を行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報、患者の権利保護等について十分な説明を行い、書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した。

C. 研究結果

(1) PSE 後の安全性と効果

PSE 施行 46 例のうち 20 例はその後 IFN 療法、10 例は RFA（10/307 例：3.3%）、15 例は肝持続動注化学療法（15/88：17%）、出血傾向を有する症例に施行した 1 例、である。

平均年齢は 65.1 歳。男性 28 例、女性 18 例。ウイルス型は B/C/NBNC：3/41/2。Child 分類では A/B/C：30/15/1 であった。合併症は発熱。腹水貯留である。いずれも消炎鎮痛剤や経過観察で改善した。

血小板数は 2 週間後に前値のほぼ約 2 倍となり、その後 1 年を経過しても前値より有意に高値であった。

(2) PSE 併用 IFN 療法の治療効果

PSE 併用 IFN 療法を行った症例は 20 例。平均年齢：61（53-76）歳。男性 11 例、女性 9 例。初回 9 例、再投与 11 例。IFN 導入前の平均血小板数：6.5 $\times 10^4/\mu\text{l}$ 。平均梗塞率は 60% であった。投与方法

は IFN 単独:8 例 (このうち PegIFN α -2a ; 2 例)、併用療法:12 例 (IFN α -2b+Rib;5 例、PegIFN α -2b+Rib;7 例)。ウイルス血清型(1/2/不明):16/3/1。

20 例のうち、中止例は 2 例である。中止理由は転倒による打撲と下肢静脈瘤の増悪である。4 例は投与中である (2 例は併用療法後 IFN 少量長期へ移行)。治療後の評価は 16 例に可能であった。16 例中、薬剤の減量が行われたのは 9 例。減量なく投与終了したのは 7 例であった。SVR は 6 例 (6/16;37.5%)であった。BR は 3 例 (3/16;18.8%)、NR は 7 例 (7/16 ; 43.8%)。1 型高ウイルス量例では 11 症例中 3 例 (27.3%) で SVR であった。1 型高ウイルス量群 1/1 例 (100%)、1 型低ウイルス量 0/1 (0%)、2 型低ウイルス量 2/3 (66.7%) であった。

投与方法別では PegIFN+Rib では 1 型高ウイルス量で 40% (2/5) の SVR が得られた。

(3)HCV 量からみた IFN 導入時期の検討

平均 HCVRNA 量は前、1 日後、2 日後、3 日後、7 日後、14 日後それぞれ、930、1275、1139、2008、1023、754KIU/ml。2 週間後にほぼ前値に復していた。

PSE 後、3 日後有意に HCVRNA 量は増加していた。

D. 考察

(1) C 型肝炎患者に対して、治療の選択肢が増え、治療成績は向上した。しかし、高齢者 C 型肝炎患者や進行肝病変患者への対策は急務である。ウイルス排除が発癌を抑止し、さらに肝機能温存にも貢献していることが報告されている。今後も IFN 療法が中心であるため、血小板数は IFN 療法の導入時、導入後の継続に影響する要素である。

IFN を導入する際、血小板数の確保が必要である。PegIFN α -2a では導入時 9 万/ μ l 以上、PegIFN α -2b+Rib 併用では開始時 10 万/ μ l 以上が望ましいとさ、8 万/ μ l で IFN 半量に減量する必要がある。IFN 療法では中止・中断例では治療効果が低下することが報告されている。

当科では 2000 年、IFN が投与された症例の 15% は 10 万/ μ l 以下であった。しかし、PegIFN α -2b+Rib 併用時代に入り、2005 年は 10%が 10 万/ μ l 以下であった。このことから血小板低下は IFN 導入する際、大きな阻害因子であることが推測さ

れる。そこで、治療対象を拡大する観点から対策が必要である。現在、脾臓摘出術 (脾摘) と PSE が考えられる。いずれも利点と欠点を有している。また、PSE 併用 IFN 療法、脾摘併用 IFN 療法ともにまとまった治療成績はない。今回示した PSE 併用 IFN は従来の成績と比し、遜色ないものであった。今後、脾摘併用 IFN 療法と PSE 併用 IFN 療法の位置づけを明確にする必要がある。

PSE 併用 IFN 療法において治療開始時期の検討はない。合併症として発熱、進行肝病変では腹水、膿瘍などがあり、治療開始時期は症例ごと異なっていたが、臨床症状をみながら PSE 後 2 週間後に IFN 療法や RFA、リザーバー化学療法を導入していた。今回、PSE 後のウイルス量の推移を検討した結果、2 週間後に HCVRNA 量は PSE 前値に低下しており適当な時期であると推測された。今後、1 ヶ月後までのウイルス量やステロイド使用しない場合など検討して、最適な導入時期を検討する必要がある。

E. 結論

血小板低値を伴う C 型肝炎患者にウイルス排除を行う場合、PSE 併用 IFN 療法は有用であり、従来の IFN の治療成績と遜色ないことを示した。また、PSE 後 2 週間が治療導入時期として適当であることを示した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2.学会発表

1) 森 哲、山下勉、重松利行、井上恵、高橋祐幸、姫野克郎、本田浩一、清家正隆、藤岡利生：C 型肝炎に対する部分的脾動脈塞栓療法 (PSE) 併用 IFN 療法の治療成績.第 88 回日本消化器病学会九州地方会. (2006.11.17.鹿児島)

2) 森 哲、清家正隆、山下 勉：肝癌・肝硬変における部分的脾動脈塞栓療法 (PSE) の適応と限界。第 13 回日本門脈圧亢進症学会総会. (2006.09.15.東京)

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---|--|-------------------------------|-----------------|-----------|-----|------|---------|
| 熊田博光 | 肝機能検査とその評価 | 井廻道夫 熊田博光 坪内博仁 林 紀夫 | 肝臓病学 | 朝倉書店 | 東京 | 2006 | 98-106 |
| 熊田博光 | その1 最新の治療コンセンサスに基づいた実地診療 ウイルス性肝炎治療ガイドライン2006年1月 | 熊田博光 | 肝疾患の実地診療へのアプローチ | 文光堂 | 東京 | 2006 | 6-11 |
| 芥田憲夫 熊田博光 | B型慢性肝炎の新しい治療戦略 | 戸田剛太郎 税所宏光 寺野 彰 幕内雅敏 | 消化器 | 中外医学社 | 東京 | 2006 | 168-172 |
| 池田健次 鈴木義之 荒瀬康司 鈴木文孝 小林正宏 芥田憲夫 斉藤 聡 染谷貴志 瀬崎ひとみ 熊田博光 | 実践肝疾患ケア | 池田健次 若本恵子 | JJNスペシャル2006 79 | 医学書院 | 東京 | 2006 | 1-210 |
| 荒瀬康司 熊田博光 | 肝・胆・膵・脾疾患 総論・ウイルス性肝炎等・胆道疾患・膵疾患・肝・胆・膵・脾疾患薬剤 | 医療情報科学研究所 岡庭 豊 | Year note 2007 | メディック・メデア | 東京 | 2006 | 2-94 |
| 鈴木義之 熊田博光 | 自己免疫性疾患 | 医療情報科学研究所 岡庭 豊 | Year note 2007 | メディック・メデア | 東京 | 2006 | 193-204 |

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 |
|---|--|----------------------------|----|-----------|------|
| Suzuki F, Kumada H, at al | Clinical and virological features of non-breakthrough and severe exacerbation due to lamivudine resistant mutant. | J Med Virol | 78 | 341-352 | 2006 |
| Arase Y, <u>Kumada H.</u> at al | Long-term outcome following HBsAg seroclearance in patients with chronic hepatitis B. | Am J Medicine | 71 | 9-16 | 2006 |
| Akuta N, <u>Kumada H.</u> at al | Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. | J Med Virol | 78 | 83-90 | 2006 |
| Kobayashi M, <u>Kumada H.</u> at al | Virological outcomes of patients infected chronically with hepatitis B virus genotype A in comparison with genotype B and C. | J Med Virol | 78 | 60-67 | 2006 |
| Suzuki F, <u>Kumada H.</u> at al | Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants and evolution of HBV sequences during adefovir dipivoxil therapy. | J Med Virol | 78 | 1025-1034 | 2006 |
| Ikeda K, <u>Kumada H.</u> at al | Anti-carcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: A largescale long-term study in a single center. | Intervirology | 49 | 82-90 | 2006 |
| Kobayashi M, <u>Kumada H.</u> at al | Response to long-term lamivudine treatment in patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. | J Med Virol | 78 | 1276-1283 | 2006 |
| Uka K, <u>Kumada H.</u> at al | Efficacy of interferon monotherapy in young adult patients with chronic hepatitis C virus infection | J Gastroenterol | 41 | 470-475 | 2006 |
| Koyama R, <u>Kumada H.</u> at al | Efficacy of lamivudine therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. | Intervirology | 49 | 121-126 | 2006 |
| Ikeda K, <u>Kumada H.</u> at al | A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. | Digest Dis Sci | 51 | 603-609 | 2006 |
| Sezaki H, <u>Kumada H.</u> at al | Long-term follow-up of HBeAg-positive young adult Japanese patients treated with corticosteroid withdrawal therapy for chronic hepatitis B. | Intervirology | 49 | 339-345 | 2006 |
| Yatsuji H, <u>Kumada H.</u> at al | Chayama K. Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif. | Antimicro Agents Chemother | 50 | 3867-3874 | 2006 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|--|------------|------------|------|
| Ikeda K, <u>Kumada H.</u> at al | Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. | Am J Medicine | 119 | 977-985 | 2006 |
| Ikeda K, <u>Kumada H.</u> at al | Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: A largescale long-term study in a single center. | Intervirolgy | 49 | 82-90 | 2006 |
| Kobayashi M, <u>Kumada H.</u> at al | Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. | J Med Virol | 78 | 459-465 | 2006 |
| Kobayashi M, <u>Kumada H.</u> at al | Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. | Cancer | 06 | 636-647 | 2006 |
| Ikeda K, <u>Kumada H.</u> at al | Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts. | J Hepatol | 44 | 1089-1097 | 2006 |
| Arase Y, <u>Kumada H.</u> at al | Prolonged prognosis after in HCV positive patients of more then 60 years. | J Gastroenterol | (in press) | (in press) | 2006 |
| Arase Y, <u>Kumada H.</u> at al | Serum HBV DNA level after HBsAg seroclearance. | Intervirolgy | (in press) | (in press) | 2006 |
| Tadokoro K, <u>Kumada H.</u> at al | Classification of hepatitis B virus genotypes by the PCR-Invader method with genotype-specific probe. | Journal of Virological Methods | 138 | 30-39 | 2006 |
| 芥田憲夫、 熊田博光、 その他 | LDL cholesterolとHCV core regionはC型慢性肝炎に対するPeginterferon/Ribavirin併用療法の重要な治療前効果予測因子である。 | 肝臓 | 47 | 450-451 | 2006 |
| Akuta N, <u>Kumada H.</u> at al | Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: Amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. | Journal of Hepatology | 46 | 403-410 | 2007 |
| Hino K, <u>Okita K.</u> at al | 417-2 α -Tocopherol and ascorbic acid attenuates the ribavirin-induced of eicosapentaenoic acid in erythrocyte membrane in chronic hepatitis C patients. | Journal of Gastroenterology and hepatology | 21 | 1269-1275 | 2006 |
| Ogata K, <u>Okita K.</u> at al | Timing of interferon therapy and sources of infection in patients acute hepatitis C. | Hepatology Research | 34 | 35-40 | 2006 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|--------------------------------|-------------|------------|------|
| Murakami Y, <u>Okita K</u> , at al | Vitamin E and C supplementation prevents decrease of eicosapentaenoic acid in mononuclear cells in chronic hepatitis C patients during combination therapy Of interferon α -2b and ribavirin. | Nutrition | 22 | 114-122 | 2006 |
| Umemura T, <u>Kiyosawa K</u> , at al | Quantitative Analysis of Anti-Hepatitis C Virus Antibody-Secreting B Cells in Patients With Chronic Hepatitis C. | Hpatology | January | 91-99 | 2006 |
| Rokuhara A, <u>Kiyosawa K</u> , at al | Hepatitis B virus RNA is measurable In serum and can be a new marker monitoring lamivudine therapy. | Journal of Gastroenterology | 41 | 785-790 | 2006 |
| Umemura T, <u>Kiyosawa K</u> , at al | Fatal HBV Reactivation in a Subject with Anti-HBs and Anti-HBc. | Internal Mdicine | 45. 0158 | 747-748 | 2006 |
| Misawa N, <u>Kiyosawa K</u> , at al | Patients Without Loss of Hepatitis B Virus DNA After Hepatitis B e Antigen Seroconversion Have Different Virological Characteristics. | Journal of Medical Virology | 78 | 68-73 | 2006 |
| Tnaka E, <u>Kiyosawa K</u> , at al | Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance. | Liver International | 26 | 90-96 | 2006 |
| Ogata K, <u>Kiyosawa K</u> , at al | Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C. | Hepatology Research | 34 | 35-40 | 2006 |
| 松本晶博、 田中榮司、 清澤研道 | ラミブジンによる発癌予防とその理論的背景 | アークメディア 「肝胆膵」 | 52 | 377-383 | 2006 |
| Hiasa Y, <u>Onji M</u> , at al | Cell-besed models of sustained, interferon-sensitive hepatitis C virus genotype 1 replication. | Jaurnal of Virological Methods | 132 | 195-203 | 2006 |
| 泉明佳、 山田剛太郎、 その他 | C型慢性肝炎のPEG-I FN α 2a単独治療における途中中止例の予測 SF-36を用いた投与開始前鬱症状のスクリーニング | 医学と薬学 | 55 | 761-768 | 2006 |
| 新山豪一、 山田剛太郎、 その他 | 肝疾患の変遷：高齢者の頻度 | アークメディア 「肝胆膵」 | 53 | 7-12 | 2006 |
| Asahina Y, <u>Izumi N</u> | Pharmacokinetics and enhanced PKR response with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. | Journal of Hepatitis | (in press) | (in press) | 2006 |
| Krosaki M, <u>Izumi N</u> , at al | Optimal timing of interferon treatment for acute hepatitis C. | Hepatology Research | 34 | 1-2 | 2006 |

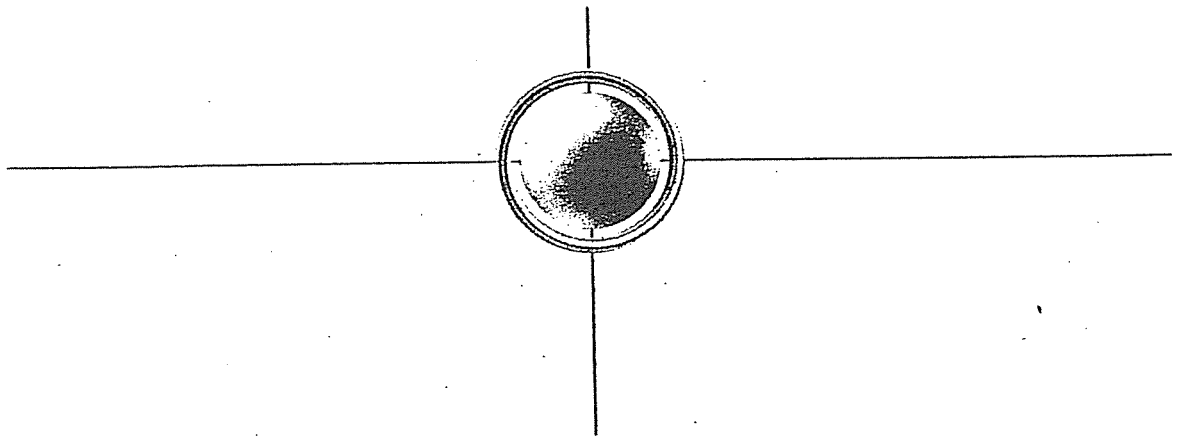
| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|--|-----------------|-----------|------|
| Yatiji H, <u>Chayama K</u> , at al | Emergence of a Novel Lamivudine-Resistant B Virus Variant with a Substitution Outside the YNDD Motif. | Antimicrobial Agents and Chemotherapy | Vol,50 No.11 | 3867-3874 | 2006 |
| Arataki K, <u>Cyayama K</u> , at al | Evolution of Hepatitis C Virus Quasispecies during Ribavirin and Interferon-Alpha-2a Combination Therapy and Interferon-Alpha-2b. | Intervirolgy | 49 | 352-361 | 2006 |
| Oze T, <u>Takehara T</u> , at al | Early decline of hemoglobin correlates with progression of rivavirin-induced hemolytic anemia during interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. | Journal Gastroenterology | 41 | 862-872 | 2006 |
| Hiramatu N, <u>Takehara T</u> , at al | Should aged patients with chronic hepatitis C be treated with interferon and ribavirin combination therapy? | Hepatology Research | 35 | 185-189 | 2006 |
| Ikeda M, <u>Yatsuhashi H</u> , at al | Clinical features of hepatocellular carcinoma that occur after sustained virological response to interferon for chronic hepatitis C. | Journal of Gastroenterology and Hepatology | 21 | 122-128 | 2006 |
| Taura N, <u>Yatsuhashi H</u> , at al | Increasing hepataitis C virus-associated hepatocellular carcinoma mortality and aging : Long term trends in Japan. | Hepatology Research | 34 | 130-134 | 2006 |
| Ozawa A, <u>Orito E</u> , at al | Influence of Genotypes and Precore Mutations on Fulminant or Chronic Outcome of Acute Hepatitis B Virus Infection. | Hepatology | Vol.44 No.2 | 326-334 | 2006 |
| Sugiyama M, <u>Orito E</u> , at al | Influence of Hepatitis B Virus Genotypes on the Intra-and Extracellular Expression of Viral DNA and Antigens. | Hepatology | 44 | 915-924 | 2006 |
| Itou K, <u>Orito E</u> , at al | T1653 Mutation in the Box α Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Genotype C Infection. | Major Article | 42 | 1-7 | 2006 |
| Orito E, <u>Orito E</u> , at al | A case-control study of response to lamivudine therapy for 2 years in Japanese and Chinese patients chronically infected with hepatitis B virus of genotypes Bj, Ba and C. | Hepatology Research | 35 | 127-134 | 2006 |
| Sugauchi F, <u>Orito E</u> , at al | Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with hepatitis B Japan. | Hepatology Research | 36 | 107-114 | 2006 |
| Shinkai N, <u>Orirto E</u> , at al | Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. | Hepatology Research | 36 | 272-276 | 2006 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|---|---------------|---------|------|
| Enomoto M, <u>Nishiguchi S</u> , at al | Interferon β plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1: a randomized pilot trial. | Gut an International Journal of Gastroenterology and Hepatology | Vol. 55 No. 1 | 139-140 | 2006 |
| Enomoto M, <u>Nishiguchi S</u> , at al | Hepatitis B Genotypes and Response to Antiviral Therapy. | Clinical Laboratory | 52 | 43-47 | 2006 |
| Ogata k, <u>Nishiguchi S</u> , at al | Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C. | Hepatology Research | 34 | 35-40 | 2006 |
| Shiomi S, <u>Nishiguchi S</u> , at al | Effect of Bezafibrate on Non-responders to UDCA in Patients with Chronic Hepatitis C. | 薬理と治療 | Vol.34 No.1 | 71-78 | 2006 |
| Ogata K, <u>Sata M</u> , at al | Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C. | Hepatology Research | 34 | 35-40 | 2006 |
| Murashima S, <u>Sata M</u> , at al | A Decrease in AFP Level Related to Administration of Interferon in Patients with Chronic Hepatitis C and High Level of AFP. | Reprinted from Digestive Diseases and Sciences | Vol.51 No.4 | 808-812 | 2006 |
| Ikeda M, <u>Sata M</u> , at al | Clinical features of hepatocellular carcinoma that occur after sustained virological response to interferon for chronic hepatitis C. | Journal of Gastroenterology and Hepatology | 21 | 122-128 | 2006 |
| Tanaka K, <u>Sata M</u> , at al | Antibody to hepatitis B core antigen is associated with the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C. | International Journal Molecular Medicine | 17 | 827-832 | 2006 |
| 井出達彦、 <u>佐田通夫</u> 、 その他 | C型慢性肝炎へのIFN α -2b・リバビリン療法における二重濾過血漿交換療法の臨床的検討 | 日本アフェレンシス学会雑誌 | 25 (3) | 233-239 | 2006 |
| Ozasa A, <u>Suzuki K</u> , at al | Influence of Genotypes and Precore Mutations on Fulminant or Chronic Outcome of Acute Hepatitis B Virus Infection. | Hepatology | Vol.44 No.2 | 326-334 | 2006 |
| 阿部弘一、 鈴木一幸 | まず、肝炎から肝がんへの進行を抑止するために | 臨床腫瘍プラクティス | Vol.2 No.4 | 336-340 | 2006 |
| 阿部弘一、 鈴木一幸 | C型肝炎の最近の感染経路の動向 | 肝臓 | 42巻 2号 | 98-104 | 2006 |
| 滝川康裕、 鈴木一幸、 その他 | 肝炎劇症化時の対応 | 消化器の臨床 | Vol.9 No.3 | 320-324 | 2006 |

V. 研究成果の刊行物・別刷

肝臓病学

井廻道夫・熊田博光・坪内博仁・林 紀夫
[編集]



朝倉書店

4. 肝機能検査とその評価

わが国の肝障害の主体はウイルス肝炎である。肥満や糖尿病のための脂肪肝や飲酒過剰によるアルコール性肝障害もあるが、最も重要なのはウイルス肝炎である。肥満による脂肪肝は体重減少により可逆的であり、放置していても肝硬変に進行するのは一部である。アルコール性肝障害は、禁酒によって肝病変の進行を抑えることができるという「特効薬」がある。このような理由から、日本の肝臓病診療で問題となるのはウイルス肝炎というわけである。さらに、肝細胞癌が発癌した状態まで考えると、90%以上がB型かC型の肝炎ウイルスに由来する病態である。そこで肝疾患の理解のためには、肝炎ウイルスマーカーの重要性は選べて通れない。そこで今回は現在のわが国の臨床病院で使用されている肝炎ウイルスマーカーについて、次いで肝機能検査について述べる。

4.1 ウイルスマーカー

a. A型肝炎ウイルスマーカー

1) HA抗体

i) **IgG型HA抗体** 本抗体はA型急性肝炎発症1か月後に出現し、その後3~6か月後をピークに低下するが、以後一生涯血中に存在し、中和抗体として感染防御に関与する。IgG型HA抗体のみ陽性(IgM型抗体が陰性)であれば、過去にA型肝炎に罹患した既往を示すのみで、現在起きている肝障害がA型肝炎であることが否定できる。

ii) **IgM型HA抗体** 本抗体はA型肝炎感染発症早期から出現するためA型急性肝炎の診断に使用する。ただし発症後1週目では約10~20%の症例ではIgM型HA抗体が陰性である。したがって、初回検査でIgM型HA抗体が陰性でもA

型急性肝炎が疑われる際にはもう一度測定してみるとよい。IgM型HA抗体はA型急性肝炎では発症3~6か月後に陰性化する。

b. B型肝炎ウイルスマーカー

1) 抗原抗体系

i) **HBs抗原** HBs抗原陽性とは、B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)の外被蛋白でHBV感染状態を意味する。急性肝炎の一時期やHBVによる慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌のときに陽性を示す。日本人の約1~2%に陽性者が存在する。

ii) **HBs抗体** HBs抗原に対する抗体で抗体陽性とは、過去にHBVに罹患してこれが治癒した状態を示す。最近では、HBワクチンにより抗体が陽転した人も増加している。日本人の20~30%の人がHBs抗体陽性である。HBVに対する感染防御抗体(感染中和抗体)であり、HBs抗体陽性であれば新規にHBVが侵入しても発病を防ぐことのできる抗体である。当然、きわめて抗体価の低い状態であれば、大量のHBVが誤った輸血などで体内に入った場合には中和しきれないで発病することがある。

HBs抗原とHBs抗体の両者陽性というまれな状態も時にみられるが、HBs抗原サブタイプとHBs抗体が認識するHBs抗原サブタイプが異なるためであることが多い。また、B型急性肝炎の回復期にRIA法(ラジオイムノアッセイ)などの高感度な検査を行うと一時的にHBs抗原・HBs抗体の共存状態がみられることがある。これらのような特殊な状態を除いては、肝疾患が存在してHBs抗体陽性であれば、HBV以外の原因を考える。

iii) **e抗原/e抗体** e抗原はHBVに感染し

た際に HBV 粒子とは別に可溶性抗原蛋白として検出される抗原である。e 抗体は e 抗原に対する抗体である。e 抗原を産生する HBV は wild type であり、HBV DNA に変異は存在しない。HBV 感染者は、一般に HBe 抗原 (+)・HBe 抗体 (-) の時期と、HBe 抗原 (-)・HBe 抗体 (+) の時期とに大別される。前者(HBe 抗原陽性)では、HBV 量が多く感染性が高い状態であり、慢性肝炎の際には一般的に活動性の強い状態である。一方、後者(HBe 抗原陰性)では、HBV 量が少なく感染性が低く、慢性肝炎の際には一般的に活動性の弱い状態である。

B 型慢性肝炎での治療に際しては、HBV そのものを排除してしまう(HBs 抗原を陰性化させる)ことは非常に困難なので、HBe 抗原陽性の状態からこれを陰性化させることを目指して行われ、e 抗原・e 抗体系は临床上重要なマーカーになっている。

最近では、HBV の precore 部分の遺伝子に突然変異の起こっている precore mutant が存在し、たとえ HBe 抗原が消失しても、肝炎の活動性が持続することのあることが知られている。

iv) **HBc 抗体** HBV の芯(core)の部分 HBc と表現するが、HBc 抗原は血中で測定できず、その抗体(HBc 抗体)のみが測定可能である。HBV が現在体内に存在する場合も、既往に HBV に感染して治癒したあとの場合にも陽性となる。すなわち、HBs 抗原陽性者はすべて HBc 抗体強陽性であり、HBs 抗体陽性者でも HBc 抗体は陽性のことが多い(しかし低値のことがあり、古い過去の HBV 感染であれば陰性化していることもある。また、HBV キャリアでも肝炎の発症を経験していない例では低値である)。問題となるのは、HBs 抗原も HBs 抗体も陰性のときの HBc 抗体の考え方で、HBc 抗体が高い力価を示すとき(たとえば 200 倍希釈血清でも陽性を示す)には、HBV の持続感染状態と診断される。

HBc 抗体があるのに HBV 感染が持続しているのは、HBc 抗体がウイルスの中和抗体ではないためであり、HBs 抗体とは異なった役割になってい

るからである。IgM 型 HBc 抗体は、HBV 感染の初期に出現する抗体で、これが高値であればワンポイントの採血で急性 B 型肝炎と診断可能である。ごくまれに、B 型慢性肝炎の急性増悪の際に IgM 型 HBc 抗体が高値となることがあるので注意を要する。IgM 型 HBc 抗体は急性の B 型肝炎においては比較的長期にわたって陽性であり、発症後半年から 2 年前後までは陽性が続くことが多い。

2) ウイルス定性定量系検査

i) **HBV DNA** HBV DNA は HBV の核酸を直接定量測定するもので、DNA-polymerase と同様の意義がある。肝炎の活動性・治療効果の判定の指標として用いられる。

現在 HBV DNA の定量検査では branched DNA probe 法(以下 probe 法)、Taq Man amplification (TMA) 法、Amplicor monitor 法などが保険適応となっている。

3) ウイルスタイプ分類系検査

i) **HBs 抗原サブタイプ** HBV は、HBs 抗原コードしている S 遺伝子の部分の 2 か所の核酸配列の違いにより、adr, adw, ayr, ayw の 4 種類のサブタイプに分けられることが知られている。これらのサブタイプの違いは主として地理的な相違によっているが、臨床的な違いを起こすことも知られている。たとえば、adw 型の HBV によって起こった慢性肝炎は、自然経過で e 抗原が消失しやすく、またインターフェロンなどの治療にも反応しやすいため、予後が良好であることなどである。最近では、adwr などの compound 型 HBs 抗原サブタイプも見つかっている。

わが国の慢性肝炎では、adr 型によるものが多く、adw 型がこれに次ぐ。

ii) **HBV 遺伝子型** HBV 遺伝子型は HBV の preS 2 領域における遺伝子型に特異的な preS 2 モノクローナル抗体を用いた EIA 法、あるいは PCR product を用いる Multiplex-PCR 法、Line Probe Assay 法にて判定され、A から H までの 8 種類存在する。HBV 感染において遺伝子型を測定することの意義はその予後、治療効果などを予測しうるマ-

とよりインターフェロンの効果予測, 治療選択上有用である。わが国では1bが約70%と最も多く, 次いで2aが20%, 2bが7%を占める。インターフェロン治療では2a, 2bはウイルス排除がみられやすく, 1bではウイルス排除はみられにくい。

ii) **HCV血清型** NS4領域をもとにELISA法により遺伝子型1a, 1bと2a, 2bとを分ける方法で, 前者をグループ1, 後者をグループ2とする。遺伝子型の測定に比し, 簡便・安価である。

iii) **NS5A領域の変異** C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療においては, 遺伝子型1bで高ウイルス量 (probe法で1 Meq/ml以上) が難治例である。わが国ではこのような難治例が50%強存在する。榎本らはNS5A領域のアミノ酸配列2209-2248に注目し, この領域がインターフェロンの感受性に関与するとしてinterferon-determining region (ISDR) と呼称した。この領域のアミノ酸の変異を遺伝子型1bのprototypeと比較し, この部の変異数によって3群に分けられる。すなわち, wild型: 変異0, intermediate型: 変異1~3, mutant型: 変異4以上, とし, mutant型ほどインターフェロンによりウイルスは排除されやすいとされている。

d. D型肝炎ウイルスマーカー

抗HDV抗体はデルタ抗原を用いたELISA法により検出される。持続感染では高い抗体価が持続する。ウイルス血症では, RT-PCRにてHDV RNA陽性を呈する。

e. E型肝炎ウイルスマーカー

遺伝子組換え蛋白質または合成ペプチドを用いたELISA法により, 急性期の血清でのIgM型抗HEV抗体の存在を証明される。また, 急性期のウイルス血症の確認にはRT-PCRにてHEV RNA陽性を呈する。

4.2 肝の生化学検査

—肝機能異常を鋭敏に反映する生化学検査法—

肝の状態をみるための生化学検査には, 肝予備能検査 (アルブミン・ビリルビン・ICG15分値), 肝細胞破壊状態の検査 (AST・ALT), 胆道系酵素 (ALP・γGTP) などがある。γGTPはアルコールの指標としての役割も大きい。

a. ビリルビン代謝と肝機能検査

1) ビリルビン

古くから肝疾患の徴候として黄疸が重視されてきたが, この黄疸を起こす黄色の色素がビリルビンである。ビリルビンは赤血球に含まれるヘモグロビンがヘムに代謝され, 最終的にはビリルビンに変化し, 肝でのグルクロン酸抱合の後, 胆汁となって, 胆管を経て排泄される。

ビリルビンは, 肝でのグルクロン酸抱合の代謝を受ける前の「間接ビリルビン」と抱合を受けた後の「直接ビリルビン」という2つの状態があり, この両者を合わせて「総ビリルビン」と呼ばれる。間接ビリルビンは脂溶性で血液中においてはアルブミンと結合しているが, 直接ビリルビンは水溶性なので血液中に溶解して存在しうる。

血清総ビリルビンの正常値は, 0.2~1.1 mg/dl程度であるが, 実際には2.0~3.0 mg/dl以上にならないと臨床的な「黄疸」としては認められない。眼球の白目の部分 (眼球結膜) が黄色化してくることが早期の変化で, そののちに皮膚の黄染に気づかれるようになる。同様な黄疸をきたす病態は溶血性黄疸であるが, この場合には肝疾患の黄疸とは異なりレモンイエローの明るい黄色で, 肝疾患の黄褐色と異なるとされているが, 肝疾患でも急性肝炎など黄染の期間が短い場合には明るい黄色である。

黄疸が出た場合には, ①ヘモグロビンの破壊亢進 (溶血性貧血のようなビリルビンの産生過剰), ②肝細胞性黄疸 (肝硬変・急性肝炎のような肝細胞機能の低下), ③閉塞性黄疸 (胆管癌・胆石のよ

しばしば血中濃度が増加し、1.5 g/dl 以上となり、血清蛋白中の分画でも 20% をしばしば越える。肝硬変となるとウイルス性にかかわらず、アルコール性などの原因によるものでも高値となる。肝疾患の程度が高度となると一般に γ グロブリン値は増加するが、個人差が大きい。自己免疫性肝炎(ルポイド肝炎)では、その診断基準に血清中のアルブミン値が 2.5 g/dl 以上であることが条件であり、この疾患では肝硬変に至らなくても非常に高い γ グロブリン値を示すことが特徴となっている。

3) A/G 比

血清中に存在するアルブミン値対グロブリン値の比をいう。血液中の蛋白質はアルブミンとその他の雑多なグロブリンと呼ばれる蛋白質群を合わせたものからなっている。たとえば、総蛋白が 7.0 g/dl でアルブミンが 5.0 g/dl であれば、血中のグロブリンは 2.0 g/dl ということになり、A/G 比は 2.5 である。グロブリンはさらに電気泳動により、 $\alpha 1$ (アルファ 1)、 $\alpha 2$ 、 β (ベータ)、 γ (ガンマ)の各グロブリン分画に分けることができる。

慢性肝疾患、特に肝硬変では A/G 比が低下することが多く、アルブミン合成能低下に加えて、 γ グロブリン値の上昇が起こるため、いずれも A/G 比を低下させる方向に異常を示す。

4) 膠質反応 (ZTT および TTT)

膠質反応は古くから肝疾患に有用として経験的に測定されている検査法で、硫酸亜鉛混濁試験 (ZTT) とチモール混濁試験 (TTT) とが一般的である。これらは、血液中の免疫グロブリンなど多種類の蛋白異常を総体的に示すもので、肝病変の検査として特異的なものではない。しかし、ZTT・TTT の検査は、慢性肝炎・肝硬変などの慢性肝疾患の発見に際しては非常に有用であり、今のところ他の臨床化学検査では代替できない。

慢性肝炎や肝硬変では ZTT・TTT とともに上昇するが、A 型急性肝炎では TTT が ZTT と分離して上昇することで有名である。一般的には、TTT は血中 IgM と関連し、ZTT は IgG と関連することが知られている。

これらの膠質反応は肝疾患以外に、慢性甲状腺炎・膠原病・慢性感染症などでも異常値を示すことが多いので注意すべきである。

5) コリンエステラーゼ (ChE)

アルブミンと同様に、肝で生産される蛋白質で、肝での蛋白質代謝や全身の栄養状態の指標となりうる。肝硬変や劇症肝炎のような肝機能の低下があれば低値となる。逆に、コリンエステラーゼ値の上昇のあるときには、脂肪肝(肥満性・アルコール性)の存在を示唆する。コリンエステラーゼは、脂肪肝診断の数少ない肝機能検査である。

d. アミノ酸・核酸代謝と肝機能検査

1) トランスアミナーゼ (AST または GOT, ALT または GPT)

AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)、ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) の 2 つの酵素を合わせてトランスアミナーゼと呼ぶ。この 2 つの酵素はそれぞれ GOT、GPT と呼ばれていたものと同じものである。

トランスアミナーゼはさまざまな臓器に存在しており、アミノ酸を代謝するときに働く酵素である。この酵素を含む臓器が何らかの病態にあって破壊されるときには、細胞内のトランスアミナーゼが血液中に放出され、これを血液検査で検出することができる。このため、トランスアミナーゼは「逸脱酵素」としての診断的意味がある。すなわち、血液中のトランスアミナーゼ濃度の上昇は肝細胞の破壊状態の強さを鋭敏に示す指標となる。

AST は肝以外にも骨格筋・心筋などにも多く含まれており、AST の血中濃度の上昇があるだけですぐに肝疾患と考えるのは間違いである。しかし、ALT は肝以外にはほとんどみられないため、ALT の明らかな上昇があるときには肝疾患の存在があると考えてよい。このような理由から、AST・ALT がそろって異常値(高値)を示す場合には、肝に何らかの異常が存在すると考えてよい。

AST は肝細胞全体に均一分布するのに対し、

方、胆道系閉塞などで、胆汁うっ滞が起こるとコレステロールを含む血清脂質は上昇する。原発性胆汁性肝硬変では、慢性的な胆汁うっ滞でコレステロール値などが上昇し、皮下に黄色腫 (xanthoma) を形成する。

f. ビタミン代謝と肝機能検査

1) 凝固蛋白

主に血液凝固にかかわる第Ⅰ～第Ⅻの凝固因子のうち、第Ⅷ因子以外は肝で合成される蛋白質である。このため、凝固機能が低下していれば、肝の凝固因子合成能力が低下していることを示唆する。

凝固因子の血中半減期は5時間～3日間と短く、一方ではすみやかに合成が行われるため、rapid-turn-over protein と呼ばれる。このため、肝での合成能力が低下すると、すぐに凝固因子が欠乏状態となり、凝固能低下状態が検出される。一方、劇症肝炎などでいったん肝機能が回復に転じたときには、凝固能の明らかな改善を検出することができる。

2) プロトロンビン時間 (PT)

プロトロンビンはグロブリンの一種で、ビタミンKの存在下に肝細胞で産生され、凝固過程で重要な役割を果たす。ビタミンKの吸収障害を起こす閉塞性黄疸や、プロトロンビン合成能の低下する肝硬変・劇症肝炎などでは、凝固能低下が起こり、プロトロンビン時間の延長をきたす。

3) トロンボテスト・ヘパプラスチンテスト

肝で合成される種々の血液凝固因子の機能を総合的に評価するトロンボテストやヘパプラスチンテストは、生物学的半減期が短いことを利用して、劇症肝炎・重症型急性肝炎などの病態把握・早期診断に用いられる。

g. 門脈血流と肝機能検査

1) ICG 15 分値 (インドシアニングリーン停滞率)

インドシアニンググリーン (ICG) という緑色の色素は、体内に入るとすみやかに肝に取り込まれ、胆

道に排泄される。この ICG を体重に見合った量だけ静脈注射し、15 分後に静脈採血を行い、血液中にどれだけの ICG が停滞しているかを測定し ICG 15 分値とする検査法である。

慢性肝炎から肝硬変へという慢性肝疾患の進行に関して、どの程度肝病変が進行しているか (どの程度肝が悪いか) という指標がいくつかあるが、ICG 15 分値はただ 1 項目の検査で肝病変の進行程度を示すことのできる指標である。ICG 15 分値は、①肝血流、特に有効門脈血流量、②肝細胞機能 (予備能力)、③胆道通過性、のすべてに影響を受ける指標で、慢性肝炎から肝硬変に至る肝疾患の重症度・症状の出現・肝硬変の余命などと相関する。

慢性肝炎中等度までであると ICG 15 分値は 10 % 以内だが、慢性肝炎高度では 15～20%、肝硬変初期で 20～35% 程度を示し、ICG 15 分値が 30% 以上であれば肝硬変を強く疑う結果である。

h. 血液学的異常と肝疾患

古くからアルコール性肝障害をはじめとする肝疾患では、種々の血液学的 (赤血球・白血球・血小板のいずれか) 異常がみられることが指摘されている。ここでは、代表的な血液学的異常についてふれることにする。

1) 赤血球

肝硬変の際にはしばしば貧血がみられる。貧血の起こる原因はいくつかあるが、①脾機能亢進症 (赤血球の破壊亢進)、②造血能の低下、③赤血球膜の脆弱化による溶血、さらに④食道静脈瘤や胃びらんからの出血などによる鉄欠乏性貧血、⑤アルコール多飲に伴う葉酸・ビタミン B₁₂ 欠乏などが挙げられる。

貧血の型はさまざまであり、脾機能亢進や溶血が前面に立つときには正球性正色素性貧血、鉄欠乏の際は小球性低色素性貧血、葉酸欠乏の際には大球性貧血となり、これらが複合した原因になっていることも多い。肝硬変が高度で非代償期となってくると、貧血も慢性的かつ高度となり、ヘモグロビン濃度 (g/dl) が 8 から 5 程度に低下してく