

- Morozov V, Pisareva M, Groudinin M. 2000. Homologous recombination between different genotypes of hepatitis B virus. *Gene* 260: 55-65.
- Norder H, Courouce AM, Magnius LO. 1994. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 198:489-503.
- Ogawa M, Hasegawa K, Naritomi T, Torii N, Hayashi N. 2002. Clinical features and viral sequences of various genotypes of hepatitis B virus compared among patients with acute hepatitis B. *Hepatol Res* 23:167-177.
- Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastroewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. 1988. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: Comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 69:2575-2583.
- Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. 1991. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 324:1699-1704.
- Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M. 2001a. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34:590-594.
- Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, Okanoue T, Yotsuyanagi H, Iino S. 2001b. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* 33:218-223.
- Sato S, Suzuki K, Akahane Y, Akamatsu K, Akiyama K, Yunomura K, Tsuda F, Tanaka T, Okamoto H, Miyakawa Y, et al. 1995. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 122:241-248.
- Sherlock SDJ. 1997. Virus hepatitis. In: Sherlock SDJ, editor. *Diseases of the Liver and biliary system*, 10th edn. London: Blackwell Scientific Publications. pp 265-392.
- Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, Rossau R. 2000. A new genotype of hepatitis B virus: Complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 81: 67-74.
- Sugauchi F, Chutaputti A, Orito E, Kato H, Suzuki S, Ueda R, Mizokami M. 2002a. Hepatitis B virus genotypes and clinical manifestation among hepatitis B carriers in Thailand. *J Gastroenterol Hepatol* 17:671-676.
- Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. 2002b. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 76:5985-5992.
- Sugauchi F, Kumada H, Acharya SA, Shrestha SM, Gamutan MT, Khan M, Gish RG, Tanaka Y, Kato T, Orito E, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M. 2004. Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A. *J Gen Virol* 85:811-820.
- Sugita S, Yoshioka Y, Itamura S, Kanegae Y, Oguchi K, Gojobori T, Nerome K, Oya A. 1991. Molecular evolution of hemagglutinin genes of H1N1 swine and human influenza A viruses. *J Mol Evol* 32:16-23.
- Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, Malhotra V, Sarin SK. 2002. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *J Gastroenterol Hepatol* 17:165-170.
- Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, Baba K, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. 1999. Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Virol Methods* 80:97-112.
- Usuda S, Okamoto H, Tanaka T, Kidd-Ljunggren K, Holland PV, Miyakawa Y, Mayumi M. 2000. Differentiation of hepatitis B virus genotypes D and E by ELISA using monoclonal antibodies to epitopes on the preS2-region product. *J Virol Methods* 87: 81-89.

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）

B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する
治療の標準化に関する臨床的研究

平成16年度～平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 熊田 博光

平成19（2007）年3月

Ⅲ. 平成18年度 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 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、 <u>熊田博光、</u> 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	Janu ary	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	ラム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 ア 「肝胆臓」	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-IFN 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 ア 「肝胆臓」	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
Yatui 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.	Intervirology	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>Or</u> <u>ito 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>Orito 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

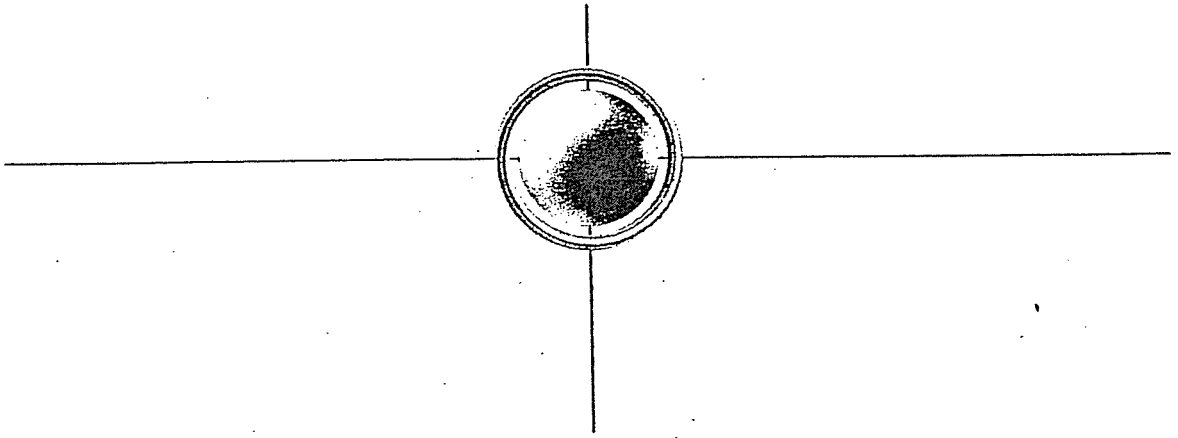
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Enomoto M, <u>Nishiguchi S</u> , at al	Interferon β plus ribavirin for patients with hepatitis C virus genotype 1: a randomized pilot trial.	Gut an International Journal of Gastroenterology and Hepatology	Vol. 55 No. 1	139-140	2006
Enomoto M, <u>Nishiguchi S</u> , at al	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

IV. 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避けて通れない。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) の部分を 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

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、Amplificor 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抗体はアルタ抗原を用いた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つ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

Medical Practice

2006 vol. 23 no. 1 別冊

肝疾患の实地診療へのアプローチ

その1

最新の治療コンセンサスに基づいた实地診療

ウイルス性肝炎治療ガイドライン

2006年1月

熊田博光

虎の門病院副院長／くまだ・ひろみつ

東京 文光堂 本郷

肝疾患の实地診療へのアプローチ

その1

最新の治療コンセンサスに基づいた实地診療

ウイルス性肝炎治療ガイドライン 2006年1月

熊田博光

虎の門病院副院長/くまだ・ひろみつ

はじめに

厚生労働省では平成14年度から、節目検診すなわち日本国民の40歳以上の人すべてを対象にB型肝炎ウイルスとC型肝炎ウイルスのスクリーニングを開始した。初年度は40歳、45歳、50歳と5年おきに節目検診を行い、5年間かけてすべてを網羅することとなった。こうした節目検診によって発見されたC型肝炎・B型肝炎患者を、治療の必要の有無に分け、肝臓専門医の指導の基に適切な治療を行うこととした。その一方、全国で行われる標準的な治療を定めるため、B型およびC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班(班長 熊田博光)を立ち上げ、コンセンサスの得られた治療のガイドラインを作ることになった。

C型慢性肝炎のガイドライン

平成16年度の班研究として、10名の班員と4名の班友で、過去5年間においてC型慢性肝炎に対してインターフェロン療法を行った症例のデータ解析を行った。その解析結果を示す。表1は、現在発売可能となっているすべてのインターフェロン療法を対象とした3,081例である(対象は1997年から2002年まで)。性別は男性1,800例、女性1,281例、年齢の中央値53歳。初回インターフェロン開始例2,020例、2回目開始例879例、3回目以上648例である。表2は、効果判定が可能

表1 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—アンケートの成績—

性別	男:女=1,800:1,281
年齢	中央値53歳(17~83歳)
投与回数	初回 2,020例, 2回目 879例, 3回目以上 648例
肝組織	staging F0-1/2/3/4 1,365/879/482/166
IFNの種類	advaferon, canferon A, feron, intron A, β Mochida, OIF, pegasys ribavirin併用療法(intron A, Peg-intron, pegasys)

表2 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績(全体2,264例の完全著効率)—

	グループ1	グループ2
高ウイルス量 (100 KIUまたは1 Meq/ml以上)	237/1,176 (20.2%)	351/613 (57.3%)
低ウイルス量 (100 KIUまたは1 Meq/ml以下)	149/209 (71.3%)	219/266 (82.3%)

となった2,264例の完全著効率(治療率)である。グループ1の高ウイルス量は1,176例中237例で20.2%であり、グループ1の低ウイルス量は209例中149例で71.3%であった。グループ2の高ウイルス量は613例中351例で57.3%、グループ2の低ウイルス量は266例中219例で82.3%

の著効を示し従来から報告されているとおり、グループ1の高ウイルス量が最も治療効果が低く、グループ2の低ウイルス量が最も治療効果が高かった。しかし、5年前の厚生省の研究班(飯野班)の結果と比較すると、グループ1の高ウイルス量は5%から20%に、グループ2の高ウイルス量も40%から57%に著効率が上がっている。これはこの5年間に新たに認可されたリバビリンの併用療法が要因と考えられた。一方、低ウイルス量に関しては、治療効果はやや高いという結果であった。

そこで、グループ1の高ウイルス量に関してインターフェロン単独療法とインターフェロン+リバビリン併用療法の6ヵ月投与と1年投与の成績を比較した。

インターフェロン単独6ヵ月投与494例の完全著効率は13%、6ヵ月以上の長期投与91例での完全著効率は26%であった(表3)。一方、インターフェロン+リバビリンの6ヵ月投与例は494例で、その完全著効率は19%であり、6ヵ月以上(大部分は48週)投与した113例では、完全著効率は45%と過去最高の成績を示した(表4)。

以上から、グループ1の高ウイルス量の場合、インターフェロン+リバビリン併用療法は最も治療効果が高いことが班の成績でも実証された(表3~5)。しかし、リバビリンには貧血、血小板減少など種々の副作用があることから、リバビリンが使用できないケースに関しては通常のインター

表3 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ1: 高ウイルス量, IFN単独(587例)
完全著効 16%, 不完全著効 25%, 無効 60%
1. IFN単独6ヵ月投与(494例)
完全著効 13%, 不完全著効 22%, 無効 63%
2. IFN単独6ヵ月以上投与(91例)
完全著効 26%, 不完全著効 37%, 無効 38%

表4 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ1: 高ウイルス量, IFN+ribavirin併用(571例)
完全著効 25%, 不完全著効 15%, 無効 60%
1. IFN+ribavirin併用6ヵ月投与(494例)
完全著効 19%, 不完全著効 15%, 無効 66%
2. IFN-α2b+ribavirin併用6ヵ月以上投与(113例) (peg-interferonを含む)
完全著効 45%, 不完全著効 19%, 無効 27%
* 700KIU以上の症例の完全著効率
IFN 6ヵ月投与: 6% (3/48), IFN長期投与: 23% (3/13)
IFN+ribavirin 6ヵ月投与: 16% (33/210)

表5 C型肝炎に対するインターフェロン療法
—治療成績—

グループ2: 高ウイルス量(613例)
完全著効 57%, 不完全著効 20%, 無効 22%
1. IFN単独6ヵ月投与(405例)
完全著効 51%, 不完全著効 26%, 無効 23%
2. IFN単独6ヵ月以上投与(49例)
完全著効 55%, 不完全著効 18%, 無効 27%
→再治療例に対する効果: 60% (6/10)
3. IFN, ribavirin併用投与(158例)
完全著効 73%, 不完全著効 8%, 無効 18%

- 日本人に最も多いHCVグループ1の高ウイルス症例の治療法は、Peg-IFN+リバビリン併用の48週間投与が最適である。

表6 平成16年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン初回投与

初回投与	グループ1	グループ2
高ウイルス量 1 Meq/ml 100 Kcopy/ml以上	Peg-IFN α 2b + ribavirin (48週間) * IFN長期 (2年間) ** Peg-IFN α 2a (48週間)	IFN α 2b + ribavirin (24週間) Peg-IFN α 2a (48週間) * IFN (24～48週間)
低ウイルス量 1 Meq/ml 100 Kcopy/ml未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a (24～48週間)	IFN (8～24週間) Peg-IFN α 2a (24～48週間)

* Peg-IFN α 2b + ribavirin 非適応症例

** 高ウイルス症例のうち中等度 (100～500 KIU) の症例

表7 C型慢性肝炎に対するインターフェロン再治療の原則

C型慢性肝炎に対してインターフェロンの再治療は初回治療の無効例の要因を検討し、治療目的の治療か、進展予防(発癌予防)の少量長期療法を選択すべきである。

フェロンの長期療法も選択肢の中に入った。また、ペグインターフェロン α 2aの48週間も高ウイルス量のうち中等度、すなわち100～400 Kcopy/mlの症例についても第二選択となった。グループ2の高ウイルス量に関しては、インターフェロン単独療法の完全著効率は、6ヵ月投与51%と長期投与55%であったが、インターフェロン+リバビリン併用療法の完全著効率は、73%であった(表5)。

低ウイルス量では、グループ1に関しては、インターフェロンの24週あるいはペグインター

フェロン α 2aの24～48週とした。グループ2の場合は、通常のインターフェロンでは8～24週間の投与で十分であり、ついでペグインターフェロン α 2aの24～48週間投与とした。低ウイルス量の場合、インターフェロン+リバビリン併用療法は通常のインターフェロン単独療法と効果がほとんど変わらないことから、通常のインターフェロンのみを標準的治療法とした。以上の結果より、平成16年度C型慢性肝炎治療ガイドラインの初回投与(表6)に関しては、グループ1の高ウイルス量、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の48週間投与が第一選択となった。

C型慢性肝炎に対してインターフェロンを再投与する場合、初回治療の無効要因を検討し、治療目的の治療あるいは進展予防の少量長期療法を選択することを原則とした(表7)。インターフェロンに関しては、新しい薬剤が次々と承認される中、初回治療時の無効要因と同様の要因が発生す