

TABLE 3. Recovery of MA from human serum

Sample ($X_0 + na$) ($n = 0, 1, 2, 3$)	Amount Added	Amount Found			Recovery ^b (Mean \pm SD)	Estimated Amount \pm 95% Confidence Limit ^c
		<i>pmol</i>				
X_0	0	$\bar{X}_0 \pm SD = 15.0 \pm 0.6^a$				14.1 ± 1.1
$X_0 + a$	9.6	23.6	25.2	25.0		
$X_0 + a$	9.6	24.2	23.6	23.3	94.5 ± 8.2	
$X_0 + 2a$	19.2	33.2	32.1	32.0		
$X_0 + 2a$	19.2	33.9	34.1	34.0	94.6 ± 5.1	
$X_0 + 3a$	28.8	43.8	43.9	43.0		
$X_0 + 3a$	28.8	44.1	43.6	43.2	99.0 ± 1.5	

Known amounts of MA were spiked into 50 μ l of normal human serum before sample preparation.

^aThe value was obtained from Table 1.

^bRecovery (%) = (amount found - \bar{X}_0) / amount added \times 100.

^cThe estimated amount was calculated by orthogonal regression.

precipitated by the addition of n-hexane but significant amounts of 3-hydroxy-1-methylpiperidine and 4-dimethylaminopyridine were recovered with DMP-MA in the final residue of the extract. Therefore, it was necessary to dissolve the final residue in 1% formic acid in water to keep the pH of the solution less than 7. The mobile phase of the HPLC (0.2% formic acid in water) was not sufficient to neutralize the final extract.

The highly sensitive quantification of serum MA can be useful for monitoring of de novo FAS, also called de novo lipogenesis, in normal humans. The diurnal variation of serum MA levels in a healthy human (Fig. 5) was similar to the variation of de novo FAS determined in humans by continuous intravenous infusion of sodium [$1-^{13}C$]acetate and mass isotopomer distribution analysis (15, 16). According to Timlin et al. (16), de novo FAS peaked 4.2 h after ingestion of a meal whereas lipoprotein-triacylglycerol concentrations peaked at 2.0 h postmeal. Another study, by Hudgins et al. (15), showed that the maximum values of de novo FAS occurred in the evening, 3.0–9.0 h after the last meal, although the peak after every meal was

not detected because a limited number of postprandial data points were obtained. In our data, postprandial increases of MA concentrations peaked between 2.5 h and 6.5 h after meals and the maximum value was observed in the night 6.0 h after dinner. In addition, the increase of MA concentration disappeared after skipping the meal. Thus, serum MA concentrations are regulated by food intake and appear to be a good marker that reflects de novo FAS in normal humans.

Because serum MA concentrations correlate well with de novo FAS, the most important enzyme that determines serum MA concentration is thought to be ACC, the rate-limiting enzyme in the fatty acid biosynthesis. In mammals, two ACC isoforms exist. Cytosolic ACC1 synthesizes malonyl-CoA, which participates in both de novo FAS and negative regulation of β -oxidation. In contrast, malonyl-CoA synthesized by mitochondrial ACC2 acts mainly as an inhibitor of β -oxidation (17). We cannot clarify at present which ACC contributes to serum MA concentration but both ACCs regulate de novo lipogenesis in a coordinated and complementary manner (18).

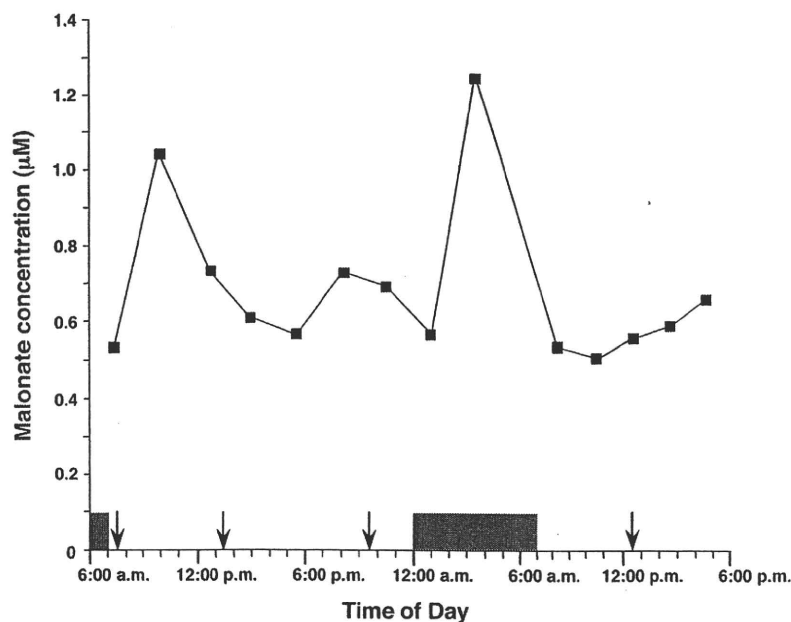


Fig. 5. The circadian rhythm of the serum levels of MA in a healthy volunteer. Blood samples were taken every 2–3 h. On the first day the volunteer consumed a normal hospital diet at 7:30 AM, 1:30 PM, and 9:30 PM (indicated by the arrows), and slept from 12:00 AM to 7:00 AM (indicated by the shaded box). On the second day the volunteer did not eat breakfast but consumed a normal hospital diet at 12:30 PM.

Under special conditions, however, other enzymes, MCD, and FAS can also be determinants of tissue malonyl-CoA levels and serum MA concentrations. For example, when MCD activity is reduced, such as with MCD deficiency, serum MA concentrations are elevated. Alternatively, when FAS is blocked by any drugs, such as C75 and cerulenin (2), MA concentrations increase in spite of reduced de novo FAS. Therefore, it is important to rule out the presence of such special conditions when we use serum MA as a biomarker for de novo FAS.

In summary, we developed a new method for the quantification of MA in human serum, which can be a good marker for de novo FAS. Derivatization of MA into DMP-MA allowed it to be quantified by LC-P-ESI-MS/MS with excellent sensitivity. Recovery and reproducibility experiments verified that this method provided highly reliable and reproducible analytical results. ■■

The authors wish to thank the late Dr. Hiroshi Miyazaki for his helpful advice regarding mass spectrometry.

REFERENCES

- McGarry, J. D., S. E. Mills, C. S. Long, and D. W. Foster. 1983. Observations on the affinity for carnitine, and malonyl-CoA sensitivity, of carnitine palmitoyltransferase I in animal and human tissues. Demonstration of the presence of malonyl-CoA in non-hepatic tissues of the rat. *Biochem. J.* **214**: 21–28.
- Wolfgang, M. J., and M. D. Lane. 2006. The role of hypothalamic malonyl-CoA in energy homeostasis. *J. Biol. Chem.* **281**: 37265–37269.
- Yoshida, T., A. Honda, H. Miyazaki, and Y. Matsuzaki. 2008. Determination of key intermediates in cholesterol and bile acid biosynthesis by stable isotope dilution mass spectrometry. *Anal. Chem. Insights.* **3**: 45–60.
- Gao, J., L. Waber, M. J. Bennett, K. M. Gibson, and J. C. Cohen. 1999. Cloning and mutational analysis of human malonyl-coenzyme A decarboxylase. *J. Lipid Res.* **40**: 178–182.
- Tanaka, K., D. G. Hine, A. West-Dull, and T. B. Lynn. 1980. Gas-chromatographic method of analysis for urinary organic acids. I. Retention indices of 155 metabolically important compounds. *Clin. Chem.* **26**: 1839–1846.
- Tanaka, K., A. West-Dull, D. G. Hine, T. B. Lynn, and T. Lowe. 1980. Gas-chromatographic method of analysis for urinary organic acids. II. Description of the procedure, and its application to diagnosis of patients with organic acidurias. *Clin. Chem.* **26**: 1847–1853.
- MacPhee, G. B., R. W. Logan, J. S. Mitchell, D. W. Howells, E. Tsotsis, and D. R. Thorburn. 1993. Malonyl coenzyme A decarboxylase deficiency. *Arch. Dis. Child.* **69**: 433–436.
- Santer, R., R. Fingerhut, U. Lässker, P. J. Wightman, D. R. Fitzpatrick, B. Olgemöller, and A. A. Roscher. 2003. Tandem mass spectrometric determination of malonylcarnitine: diagnosis and neonatal screening of malonyl-CoA decarboxylase deficiency. *Clin. Chem.* **49**: 660–662.
- Hirayama, T., A. Honda, Y. Matsuzaki, T. Miyazaki, T. Ikegami, M. Doy, G. Xu, M. Lea, and G. Salen. 2006. Hypercholesterolemia in rats with hepatomas: increased oxysterols accelerate efflux but do not inhibit biosynthesis of cholesterol. *Hepatology.* **44**: 602–611.
- Shiina, I., R. Ibuka, and M. Kubota. 2002. A new condensation reaction for the synthesis of carboxylic esters from nearly equimolar amounts of carboxylic acids and alcohols using 2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride. *Chem. Lett. (Jpn.)* **31**: 286–287.
- Taguchi, G. 1986. Introduction to Quality Engineering—Designing Quality into Products and Process Asian Productivity Organization, Tokyo.
- Honda, A., Y. Mizokami, Y. Matsuzaki, T. Ikegami, M. Doy, and H. Miyazaki. 2007. Highly sensitive assay of HMG-CoA reductase activity by LC-ESI-MS/MS. *J. Lipid Res.* **48**: 1212–1220.
- Yamashita, K., S. Kobayashi, S. Tsukamoto, and M. Numazawa. 2007. Synthesis of pyridine-carboxylate derivatives of hydroxysteroids for liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry. *Steroids.* **72**: 50–59.
- Schmedes, A., and I. Brandslund. 2006. Analysis of methylmalonic acid in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin. Chem.* **52**: 754–757.
- Hudgins, L. C., M. K. Hellerstein, C. E. Seidman, R. A. Neese, J. D. Tremaroli, and J. Hirsch. 2000. Relationship between carbohydrate-induced hypertriglyceridemia and fatty acid synthesis in lean and obese subjects. *J. Lipid Res.* **41**: 595–604.
- Timlin, M. T., and E. J. Parks. 2005. Temporal pattern of de novo lipogenesis in the postprandial state in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* **81**: 35–42.
- Abu-Elheiga, L., W. R. Brinkley, L. Zhong, S. S. Chirala, G. Woldegiorgis, and S. J. Wakil. 2000. The subcellular localization of acetyl-CoA carboxylase 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **97**: 1444–1449.
- Postic, C., and J. Girard. 2008. Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice. *J. Clin. Invest.* **118**: 829–838.

新しい臨床検査

腫瘍マーカー

肝細胞癌の腫瘍マーカー

池上 正* 松崎 靖司*

Key Words

AFP
PIVKA-II (DCP)
AFP-L3
肝癌診療ガイドライン* 東京医科大学茨城医療センター
消化器内科

肝臓癌はわが国における癌死亡患者中第3位の頻度を占め、慢性ウイルス肝炎感染の高い罹患率とあいまって、消化器関連癌のなかでも臨床上大きな問題となってきた。近年HCVに対するインターフェロン療法の改良、さらにHBVに対する抗ウイルス薬の開発がすすみ、10年前に比較とするとウイルス肝炎そのもののコントロールは格段に進歩している。これらの抗ウイルス治療の進歩は今後肝癌患者の数を激減させるものと予想される。しかし、現時点で一般臨床の現場では肝癌の早期発見、治療はいまだ重要な課題の一つであることは異論のないところであろう。

わが国の肝癌診療ガイドライン(2005年)¹⁾に示された肝細胞癌サーベイランスのアルゴリズムのなかでは、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎、肝硬変のいずれかが存在すれば肝細胞癌の高危険群、さらにB型肝硬変、C型肝硬変を超高危険群と設定している。ガイドラインではこれらの高リスク群に対して、画像検査、ならびに腫瘍マーカーの測定によって肝細胞癌をサーベイランスすることを推奨している(図1)。

本稿においては、現段階で肝細胞癌のマ-

ーカーとして用いられているものを概説し、実際的な使用方法について述べる。

alpha-Fetoprotein (AFP)

AFPは胎児期に肝および卵黄嚢(yolk sac)から産生される、分子量7万、590アミノ酸からなる糖タンパクである。妊娠12~15週ころ最も多く産生されるとされ、アミノ酸配列はアルブミンと約40%の相同性をもち、胎生期にアルブミンと類似した機能を果たしていると考えられている。1歳を過ぎると生体内ではほとんど産生されなくなるが、肝細胞の癌化などにより、蛋白産生調節も幼若化をきたすと、再び産生されるようになると考えられる。

日本肝癌研究会による第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003年の全国集計)²⁾によれば、肝細胞癌16,766例中、AFP上昇(カットオフ値は15 ng/mL)を示した症例は10,075例、60%に至っている。肝細胞癌のほか、急性および慢性肝炎、肝硬変でも上昇がみられるため、とくに慢性ウイルス性肝炎患者においてAFP値をフォローするときは注意が必要である。青柳らの報告によると、20

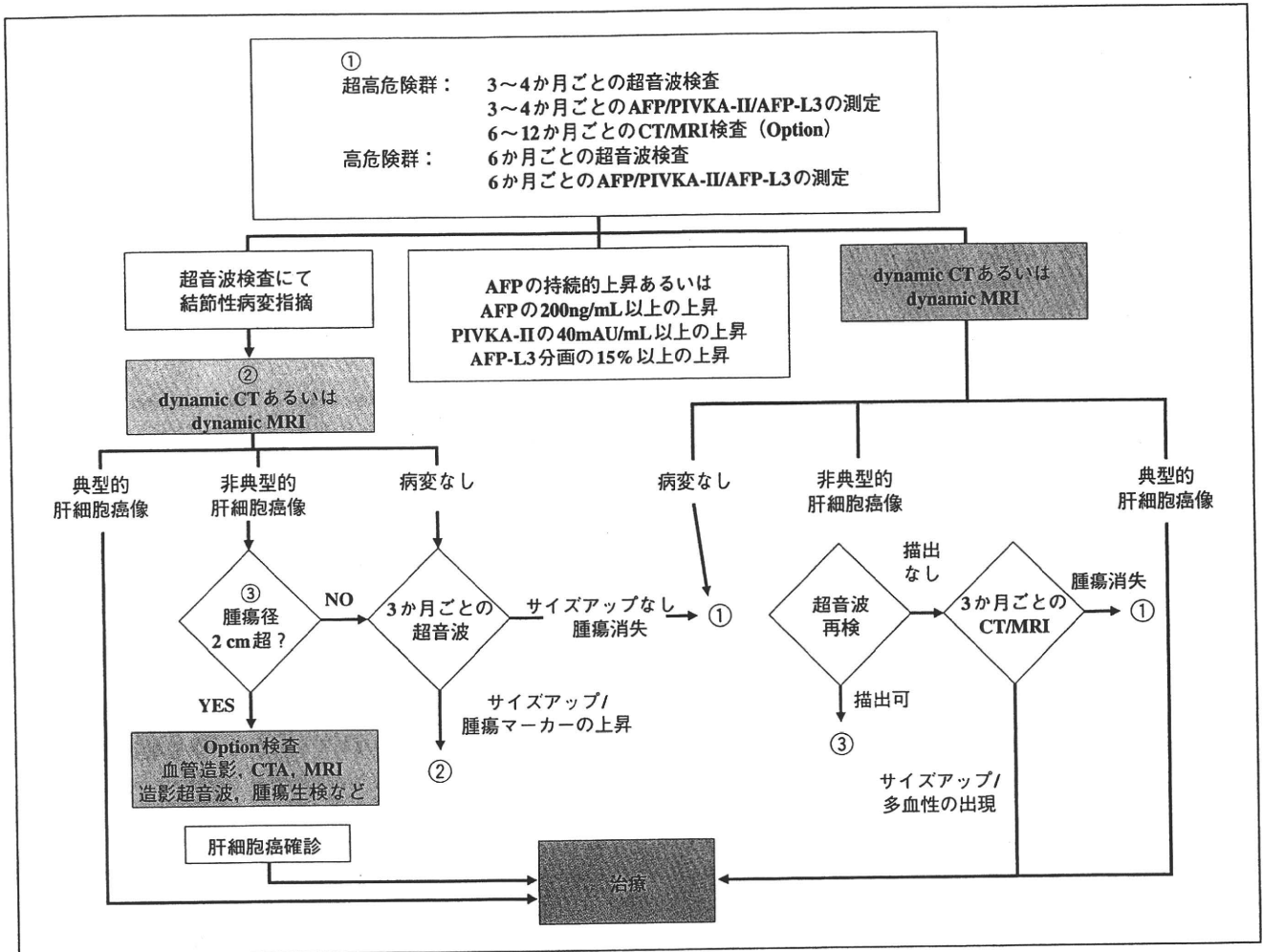


図1 肝癌診療ガイドラインによる、肝細胞癌サーベイランスアルゴリズム

ng/mLをカットオフ値としたとき、肝硬変、慢性肝炎症例の20%前後が陽性を示しており、肝細胞癌症例、良性肝疾患での平均値に有意な差は認めなかったとしている。このように、特異度の低さから、ワンポイントのAFP値から肝細胞癌と良性肝疾患を鑑別するのは困難であり、一般的には経時的な観察が必要であることが多い。すなわち、上昇したAFPが再び低下する場合には肝炎に伴う良性の変化であることが多く、また漸増する場合は肝細胞癌の存在を疑う。前述した肝癌診療ガイドラインにおいては、AFPの持続的上昇あるいは200 ng/mL以上の上昇を認めた場合、超音波、さらに造影CTもしくはMRIの撮像を推奨している。

AFP-L3

前述した良性肝疾患でのAFP陽性例という問題を解決すべく、青柳らが開発したのが肝細胞癌特異的なAFPの分画である³⁾。彼らは、肝細胞癌由来AFPでは、良性肝疾患由来AFPに比較してレンズマメレクチンに親和性を有する画分の増加を認め、このAFPは二分岐複合型糖鎖の還元末端側のN-アセチルグルコサミンにα 1-6フコースが結合していることをみいだした(図1)³⁾。現在このフコシル化AFP分画はL3分画として保険収載されている。前述した第17回全国原発性肝癌追跡調査報告²⁾では、L3分画が測定された肝細胞癌6,321例中、感度以下であったものが35%を占めた。一方、カットオフ値を10%にすると全体の35%が、15%にすると30.7%が陽性で

あった。通常のAFP測定では、500 ng/mL以下の症例の中ではHCCと良性肝疾患のオーバーラップがきわめて多いが、これらの症例でL3分画を求めてみると、HCC症例が30±29%程度の割合だったのに対し、良性肝疾患では4±7%であり、AFP濃度では良悪性の鑑別が困難な症例においてAFP-L3の測定は有意義であると思われる。また、Tadaraは、切除された直径5 cm未満のHCC111例のうち、33例がAFP-L3陽性（カットオフ≧10%）であり、これらの腫瘍は病理学的な進行度が有意に高かった、としており⁴⁾、本測定法の肝細胞癌の予後予知因子としての重要性を強調する報告も多い。

AFP高値にもかかわらず、画像検査にて肝細胞癌が同定できないとき、L3分画測定が有用な情報を与えてくれる可能性が高い。また、多くの検査会社では、L3分画測定時にAFPの総量も同時に報告してくれるため、AFPとL3分画を同時に測定する必要はない。前述の肝癌診療ガイドラインでは、AFP-L3のカットオフ値を15%と設定し、これ以上の場合には画像検査を行うことを推奨している。

PIVKA-II (DCP)

Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II の略で、Des-gamma carboxy-prothrombin (DCP)ともよばれており、わが国で開発され、1989年以降保険適用となって以来AFPと並ぶ肝細胞癌の腫瘍マーカーとして普及してきた。通常肝臓で生成されるプロトロンビンは細胞内でプロペプチドとなり、gamma-carboxylationを受ける。Gamma-carboxylationはビタミンK依存性に活性化されるが、このcarboxylationが非効率的であると異常プロトロンビン (PIVKA-II) が産生される(図2)。

DCPは肝細胞癌に対する特異性が高いとされるが、閉塞性黄疸でビタミンKが欠乏して

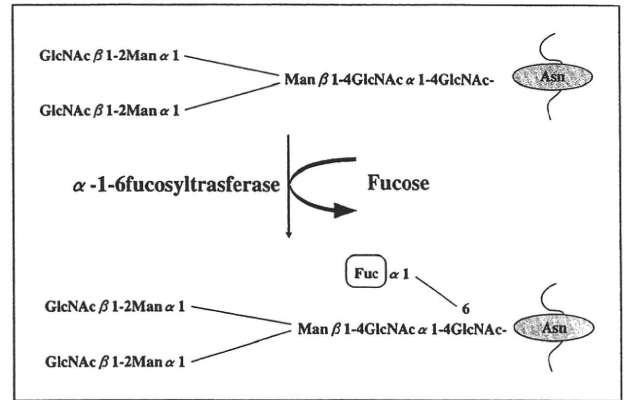


図2 AFPのフコシル化のシエーマ

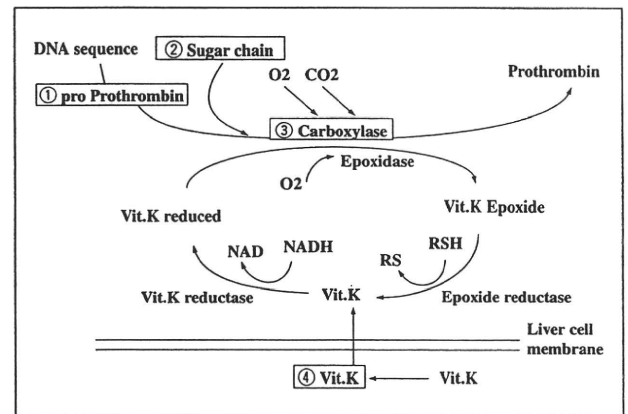


図3 プロトロンビン産生のシエーマ

肝細胞癌患者では明らかなビタミンK低下は認められておらず、PIVKA-II産生のメカニズムとして、①プロペプチドの異常、②糖鎖の異常、③カルボキシラーゼの異常、④ビタミンK取り込みの異常、などのメカニズムが考えられている。

いる場合や、薬剤投与例（ワーファリン、セフェム系抗生物質の一部）で高値をきたすことがあり、注意を要する。また、アルコール性肝障害、肝硬変では軽度の上昇がしばしば認められる。

第17回全国原発性肝癌追跡調査報告（2002～2003年の全国集計）²⁾によれば、PIVKA-IIが測定された肝細胞癌14,209例中、PIVKA-IIが上昇（カットオフ値は40 mU/mL）を示した症例は8,376例、58.9%に至っている。AFPとPIVKA-IIの上昇が同時にみられない症例が多く、その意義はAFPと異なるとされる。門脈腫瘍塞栓を呈したHCC症例でPIVKA-II上昇例が多い⁵⁾とされているが、最近発表された論文では門脈塞栓との関連は乏しいとする

ものもある⁶⁾。また、トランスアミナーゼが比較的低値であり、血小板数が保たれている症例でPIVKA-II優勢HCCがAFP優勢HCCに比べて多い⁶⁾、などの特徴が報告されている。また、別の報告ではPIVKA-IIが生命予後の判定に重要な鍵を握っていることが示されている⁷⁾。諸外国でもこのマーカーの価値を評価するものも多いが⁸⁾、2005年にアメリカ肝臓病学会が発表した肝細胞癌診断のガイドラインではまだ一般的なマーカーとして認知されるには至っていない。前述の肝臓癌診療ガイドラインでは、DCPのカットオフ値を40 mAU/mLと設定し、これ以上の場合には画像検査を行うことを推奨している。

各種腫瘍マーカーの使いかた

保険診療のなかでは肝細胞癌に対する腫瘍マーカー (AFP,DCP) の同時測定が2008年4月から認められるようになったことは、スクリーニングや治療後のフォローアップの精度上昇という観点からみても好ましいことであるといえる。したがって、現状では肝細胞癌の高リスクグループに属する患者に対して、AFPとDCPの同時測定を超高危険群では3~4か月に1回、高危険群では6か月に1回行うこと、またAFPが高値であるが画像診断上肝腫瘍が明らかでない症例に対してAFP-L3の測定を組み合わせることで、肝細胞癌の存在診断に重要な情報を得ることができる。しかしこれらの腫瘍マーカーが陰性の肝細胞癌が存在することもまた事実であり、腫瘍マーカーのみの測定で事足りるとすべきではない。前述のサーベイランスアルゴリズムにおいても、腫瘍マーカーの測定は補助的な位置づけとなっており、画像検査を積極的に組み合わせる必要がある。超音波検査や造影

CT,MRIについては術者、あるいは施設間での精度にばらつきがあるため、したがって高危険群をフォローする際は信頼できる専門医、医療機関との連携が不可欠である。

文 献

- 1) 科学的根拠に基づいた肝臓癌診療ガイドライン作成に関する研究班：肝臓癌診療ガイドライン。東京：金原出版，2005
- 2) 日本肝臓研究会. 第17回全国原発性肝臓癌追跡調査報告，2007
- 3) Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M, et al. : The fucosylation index of alpha-fetoprotein and its usefulness in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 61:769-774, 1988
- 4) Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. : Relationship between Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and pathologic features of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 25:848-853, 2005
- 5) Koike Y, Shiratori Y, Sato S, et al. : Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 91:561-569, 2001
- 6) Yano Y, Yamashita F, Kuwaki K, et al. : Clinical features of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and their association with alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II. *Liver Int* 26:789-795, 2006
- 7) Nagaoka S, Yatsushashi H, Hamada H, et al. : The des-gamma-carboxy prothrombin index is a new prognostic indicator for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 98:2671-2677, 2003
- 8) Marrero JA, Su GL, Wei W, et al. : Des-gamma-carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology* 37:1114-1121, 2003

著者連絡先

(〒300-0395)
茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1
東京医科大学茨城医療センター 消化器内科
池上 正

特集／感染症最前線

C型肝炎と肝癌

— 肝炎から肝癌まで：
とくに慢性C型肝炎治療の最近の知見 —

東京医科大学 茨城医療センター 消化器内科 教授 松崎 靖司

はじめに

我が国の肝疾患患者数は、C型肝炎ウイルス肝炎のキャリアーの方が200万～300万人とも言われ、その中で肝硬変の患者は全国で40万～50万人前後と推計されている。肝硬変単独の死亡数は年間17,000人とされ、肝癌による死亡数は3万人とされている。2000年を境に肝癌死亡数は横ばいになりつつある。インターフェロン治療の普及の効果が多少現れてきているのだろうか。肝癌の原因の80%はC型肝炎ウイルス（HCV）に起因する。肝癌撲滅を目指すには慢性肝炎から肝硬変への移行を阻止することが大命題である。HCV抗体陽性者の自然経過は、HCV暴露から高率に慢性化し、20～30年後に肝硬変、そして肝細胞癌（HCC）発癌へと移行することが明らかとな

ってきている。

以上のような現況から、B型肝炎ウイルス（HBV）、HCV、アルコールあるいはその他の発癌因子のHCC発生への関与の解明は急務となってきたといっても過言ではない。C型肝炎慢性肝炎から不幸にも肝硬変になった患者さんの場合は肝癌の早期発見をし、早期治療することが重要課題である。

本稿では、肝癌撲滅を目指し、その目的達成のために特にC型肝炎慢性肝炎から肝硬変への移行を阻止するための治療法、インターフェロン（IFN）療法、ウルソデオキシコール酸（UDCA）療法、プロテアーゼ阻害剤について最新の知見を概説する。

HCV抗体陽性慢性肝炎患者における治療法

I インターフェロン療法

現在のC型肝炎慢性肝炎の治療はインターフェロン（IFN）が主流である。1991年にC型肝炎慢性肝炎に対してIFNが保険適応となり、2002年にリバビリンとの併用療法が保険適応となるまでは、全C型肝炎慢性肝炎患者のウイルス排除／陰性化（SVR）率は約30%であった。その後、2002～2004年まではリバビリン併用により効果も約45%に上がり、2006年現在は持続型IFN・リバビリン併用療法により、C型肝炎慢性

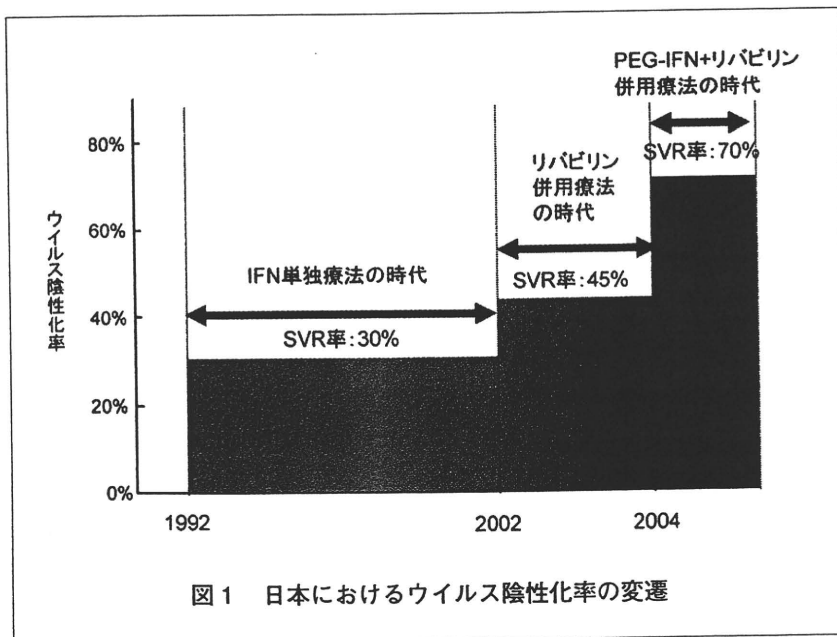


図1 日本におけるウイルス陰性化率の変遷

性肝炎の約70%でウイルス感染を断つことが可能である(図1)。しかし、すべてのC型慢性肝炎患者が治療の対象となるわけではないのが実状である。対象の選択には、年齢が60~65歳以下が望ましく、病期の進行度が軽いもの、線維化が強く起こらないような肝炎の活動性が弱いものが宿主側の良好な効果を得る要因となる。また、ウイルス側の要因として、ウイルス量が少ないこと(5.0logIU/mL未満)、Genotype(G)の2a, 2b (serotype 2群)は、genotype 1b (1群)に比べIFN効果が良い。これらより、1b高ウイルス群においてはSVR率が低く難治例とされてきた。その治療効果の推移は目を見張る。初期の難治例のSVR率が約2%であったのが、現在では約50%まで効果が上がったことは画期的なことである。最近、G1のslow-responderの再燃率や、投与開始12週後にHCVRNAが陰性化せず、36週で陰性化した高ウイルス群、G1例での再燃率の低下を目指すために、これらの症例に対して72週間投与が適応されるに至った。これにより、48週間投与に比べSVR率が20%ほど上昇する¹⁾。

1) 持続型IFNの必要性と薬物動態の最適化
従来のIFNは急速に代謝され、半減期が非常に短いため、基本的には週3回注射されている。これは負担の大きな投与スケジュールである上に効果が弱い。単純にIFNの投与量を増やしても薬物動態プロファイルは劇的には変化せず、結局、週3回投与する必要がある(図2)。

そこで、IFN α のペグ化(PEG-IFN)の目的は、クリアランスを減らし、代謝を抑制し、*in vivo*における生物学的活性を維持あるいは改善することにより、IFN α の薬物動態を最適化することである。PEG・IFNは、従来のIFN治療の欠点を克

服するために特別に設計された製剤である。2種類のPEG・IFNが現在使用されており、表1に示すよう違いがある。ペグイントロンの構造を示す。IFN α 2bに平均分子量12KDのPEGつまりポリエチレングリコール1分子が共有結合した修飾タンパク質である。

ペグIFN α 2bは、アミノ酸配列中のアミノ酸の1カ所に、1分子のペグが共有結合したものである。中でも、His³⁴へのペグの結合割合が50%を超えており、His³⁴に結合したペグIFN α 2bはLys³¹に結合したペグIFN α 2bと比較して高い抗ウイルス活性が認められたことから、His³⁴への結合は、IFN α 2bとIFN α レセプター(IFNAR2)との結合阻害を減少させる部位として好ましいと推測される。また、Lys³¹に結合したペグIFN α 2bは、他のペグ結合体と比較してウイルス活性が低いことが認められたことから、Lys³¹への結合はIFN α

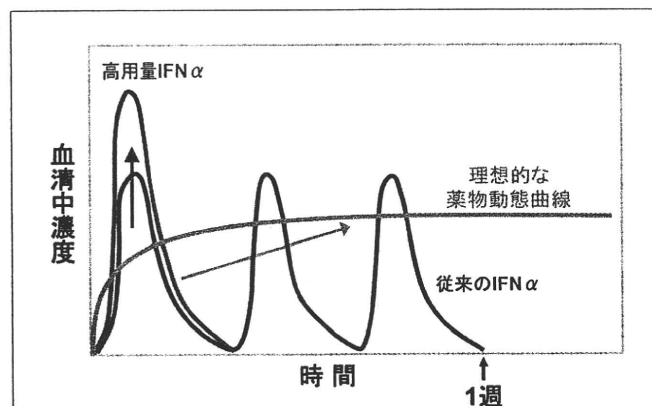




図2 IFN α の薬物動態の最適化

表1 PEG-IFNの種類

一般名	PEG-IFN α -2b	PEG-IFN α -2a
製品名(メーカー)	ペグイントロン (シュering・プラウ)	ペガシス (中外製薬)
PEGの分子量	12KD 	40KD 
抗ウイルス作用	IFN α -2bの約28%	IFN α -2aの約7%
最高血中濃度(1回投与)	874pg/mL	10,700pg/mL
用量設定	体重別	固定
その他		毎投与时直前に血液検査が必要

各製品添付文書ほか

2bとIFN α レセプターとの結合を阻害している可能性が示唆されている²⁾。

従来のIFNの薬物動態は、ペグ化IFN(PEG-IFN)のものとはかなり異なる。PEG-IFNの薬物動態は使用されるペグ化の種類、主に結合されるPEG分子の大きさと性質に応じて変化する。ペグIFN α 2aの場合、40KDのPEGを結合させることで、小さな分布容積、低いクリアランス、長い半減期を持つ分子が得られる^{3)~5)}。薬物動態曲線は、治療濃度への急速な上昇と、長時間続く最大濃度を示している。これは1週間を通して一定に保たれ、ピーク対トラフ比が低く、

ピークに関する副作用を排除し、7日間続く真のウイルス抑制を提供する(表2)。ペグIFNは週1回投与で安定した血中濃度を維持するので、忙しく通院が困難なため治療を受けられなかった患者さんにとって待ち望まれた薬剤と言える。また、血中濃度を維持することにより、従来のIFNでみられていたウイルスの再増殖の抑制が期待できる。

2) ウイルス遺伝子からみた治療効果

HCVの構造中、非構造領域のNS5A領域の変異とIFN感受性との関連が指摘されている。図3は、従来報告されているIFN関連療法感受性に関与する領域である。まず、前述のごとくIFN単独療法に関してはNS5AのISDRが報告されている。またそのさらに3'側のV3 regionやそれを含むIRRDRという領域がRBV併用療法の治療効果予測に関与して

表2 PEG-IFN：薬物動態学的パラメータ

パラメータ	IFN α	PEG-IFN α -2b	PEG-IFN α -2a
分布容積 (L) ^{1), 2)}	31~98	80*	6~14 [†]
クリアランス (mL/h)	11,800~16,170	1,540	80
吸収半減期 (h) ^{2)~5)}	2.3	4.6	50
ピーク対トラフ比 ⁶⁾	無限大	1/100	1/1.5~2.0
消失半減期 (h)	2~5	>40	77

*患者の体重によって調整
†患者の体重にかかわらず一定

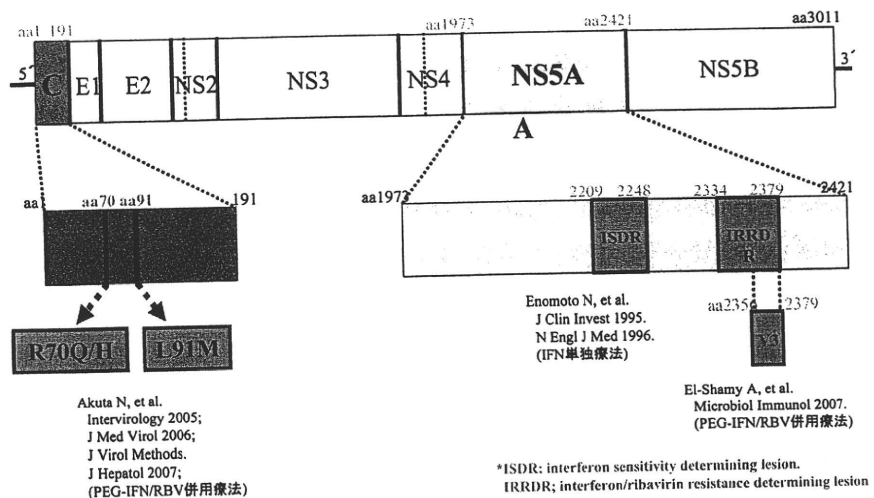


図3 IFN関連療法の治療感受性に影響する領域

いることが最近報告されている。また最近、Coreの70・91番のアミノ酸置換がRBV併用療法で重要であることが報告されている^{6)~9)}。

難治性肝炎に対し、これらの情報も加味しIFN投与方法の改善や、多剤との併用など検討されているところである。

II 肝底護療法の位置付け

C型慢性肝炎の治療目標は肝癌の発現阻止にほかならない。この目標を達成するためにいくつかの治療法があるが、その中で一番はじめに考慮されるのは、抗ウイルス療法である。これはC型肝炎ウイルスを排除する治療法で、現在のところ国内外ともにペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が標準療法とされている。しかしその有効率は完全なものとはいえないのが現状である。また、副作用の問題などで十分な抗ウイルス療法が行

えない場合も少なくない。このように抗ウイルス療法を行えない場合には、肝庇護療法にて肝炎を鎮静化し、肝発癌を抑制する必要がある。

肝庇護療法はHCVを排除しないものの、肝炎を鎮静化し肝細胞の再生を促すことにより、肝線維化進展を抑える治療法である。C型慢性肝炎で肝庇護療法の適応になるのは、肝炎の活動性のマーカーであるALTが異常値を示す患者さんで、抗ウイルス療法にてウイルス排除ができなかった患者さん、IFN療法の副作用により抗ウイルス療法を実施できない患者さん、実施できても規定の投与期間を完遂できない患者さん、また抗ウイルス療法を望まない患者さんなどが主な対象者となる。

肝庇護療法の歴史は古く、これまで多くの治療法が試みられている。その中でもウルソデオキシコール酸 (UDCA) とグリチルリチン製剤の注射薬の先発品であるウルソと強力ミノファーゲンC (SNMC) は、有用性において科学的な根拠を有して使用されだした治療法である。

経口肝庇護療法の第一選択薬としては、UDCA (商品名:ウルソ) があげられる。UDCAは胆汁酸製剤であり、古来より動物性生薬として珍重された「熊胆」の成分である。本邦において1970年代後半より胆石溶解剤として使用されるようになった。ウルソはすでに、胆石溶解療法剤として1978年に600mg/日投与が保険適応認可となり、慢性肝疾患に対しては、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) に対して1999年に600~900mg/日が保険適応となっている。これらは本邦において、二重盲検試験により有効性が確認され認可された科学的な根拠に基づく治療法である^{10), 11)}。UDCAのPBCに対する有効性は、1987年フランスのPouponらにより初めて示された¹²⁾。その後、著者らも同様にUDCAの原発性胆汁性肝硬変に対する有効性を報告した^{13), 14)}。慢性肝炎をはじめこれら慢性肝疾患に対するUD

CAの有効性の成績は、二重盲検試験により本邦を含め世界から報告された^{15)~17)}。

作用機序については、我々は臨床例からの検討で原発性胆汁性肝硬変患者にUDCAを投与した時の血清胆汁酸分画の検討より、体内胆汁酸プールの変換の重要性を考えている^{13), 14)}。UDCAの肝細胞保護作用に関しては、さまざまな角度より検討されている。しかし、いまだUDCA作用発現機序にはナゾの部分が多く存在しているのも実状である。以下に現在考えられている作用機序をまとめてみる。一つはUDCAの投与により細胞障害性の胆汁酸がUDCAに置き換わり肝細胞膜が保護される置換効果と考えられている。またUDCAには抗酸化作用、免疫調整作用、抗アポトーシス作用もあり、肝細胞の保護に働いているとも報告されている。これら複合的な機序により、PBCばかりでなく、C型慢性肝炎に対してもUDCAは肝機能の改善効果を発揮するものとされる。

2007年3月にウルソはC型慢性肝疾患に対する効能追加が承認された。以前からウルソは150mg/日の使用が可能であったが、今回二重盲検試験であるコントロール試験を国内63施設において実施した。その結果、ウルソ150mg/日投与群に比べ600mg/日および900mg/日投与群での投与開始4~24週後におけるAST, ALTおよび γ -GTP値の改善が有意の差をもって認められた。このような有効性が確認され、併せて安全性に問題ないことが確認され¹⁷⁾、承認に至った。現在、C型慢性肝疾患に対する効果的なウルソ投与量は600~900mg/日である。副作用については、胃不快感、下痢、便秘などの消化器症状が時にみられるが、その程度は軽微なものである。

以上のように、IFNやUDCAにより肝炎の進行を抑制し、肝硬変に移行することを少しでも抑制することが重要なポイントである。

HCV 遺伝子構造

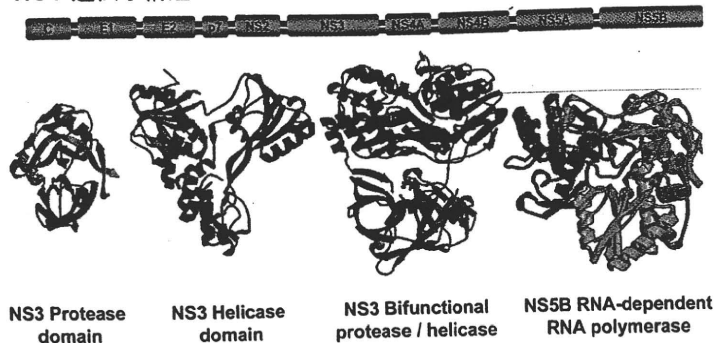


図4 C型肝炎のこれからの治療：特異的HCV酵素阻害剤

Ⅲ 新しい肝炎治療薬；プロテアーゼ阻害剤

HCVの増殖に際して、HCVが持つ3個の酵素が関与していることが明らかとなってきた。それはプロテアーゼ、ヘリカーゼ、ポリメラーゼである(図4)。この中でプロテアーゼに対する阻害剤の治療が現在一番先行している。Telaprevir (VX-950) はNS3.4A protease inhibitorである。TelaprevirとPEG・IFNの併用でSVRが極めて早いという成績がでていいる。近い将来、標準治療となりうるものであろう。

Ⅳ 肝癌早期発見のために

慢性C型肝炎の患者さんのフォローアップ方法であるが、基本的には早期発見をするためには、肝癌発癌高危険群をまず囲い込むことである。

HBs抗原陰性のHCV陽性肝細胞癌患者さん方の前向きな観察研究にて、抗HBs抗体、抗HBc抗体陽性、大量喫煙者において肝癌発癌が有意に高いことを我々は見出した¹⁸⁾。さらにHBs抗原陰性のHCV陽性肝細胞癌患者さんの肝臓組織内のHBVDNAの存在を検討すると、50%近くにHBVDNAの一部が存在することを明らかにした¹⁹⁾。HBs抗体やHBc抗体陽性の患者さんに特にこの現象が多いことが判明した。HBVの感染の既往者にも肝内にHBVが残っていることを示唆するものである。

C型慢性肝疾患において、肝癌の早期発見には、高齢の男性の肝硬変患者で、特に抗-HBV抗体陽性者(抗-HBsまたは抗-HBc)、大量喫煙者においては、3~6ヵ月ごとの超音波検査により特に綿密に観察することが重要である。

V 地域医療連携と肝炎対策事業

自治体の肝炎対策を基本に、啓発活動や医療連携などを構築していかなければならない時代である。我々は茨城県における平成15~17年に住民基本健診とHCV検診を受診した85,013人(男性29,500人、女性55,511人)のデータから、血清ALT・AST値のHCV陽性率に対する判定値の有用性を検討した。その結果、血清トランスアミナーゼ(ALT・AST)値を用いた基本健診検査項目に頼ったHCVスクリーニングでは、陽性者の約1/4から1/2がすでに漏れていることが浮き彫りとなり、改めて基本健診でのHCV抗体検査が不可欠であることが確認された²⁰⁾。患者の掘り起こしをせねばならぬところである。

我々は平成14年度より行政と連携して取り組んできた。慢性C型肝炎・肝硬変・肝癌圧迫モデル自治体において、節目検診終了2年目の今年度の継続受診状況を調査した結果、節目検診受診6年後で75%、5年後で96%と高い確率でフォローアップが確立されていることが確認された。このような患者動向調査も重要な今後の課題である。

今後の課題として、1) 潜在性C型肝炎患者の発掘、2) 肝炎患者のフォローアップの充実、3) 高い継続受診率の維持による病態の進展抑制、4) IFN療法の普及が挙げられる。そのために、医師のための研修会の開催、患者・市民への情報の普及と啓発、肝疾患診療連絡協議会の稼働を通して、医療連携

として肝炎診療ネットワーク構築の早期実現、などを今後の展望とした肝炎対策事業が必要であろう。

まとめ

HCV抗体陽性者の自然経過は、HCV暴露から高率に慢性化し、20～30年後に肝硬変、そしてHCC発癌へと移行することが明らかとなってきた。つまり慢性肝炎を如何に治療し肝硬変へ移行させないか、また肝硬変の場合は肝癌の早期発見をする必要がある。現在では、慢性肝炎の患者さんをIFN、UDCA、プロテアーゼ阻害剤などの集学的治療により、肝癌撲滅をめざしウイルス性慢性肝炎から、肝硬変に移行しないように努力することが肝要である。

参考文献

- 1) Sanchez-Tapias JM, Diago M, et al : Peginterferon- α 2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*. 2006 ; 131 (2) : 451-60.
- 2) Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon- α 2b : pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2000 ; 68 : 556-67.
- 3) PEG-Intron. *PDR*. 56th ed. 2002.
- 4) ROFERON-A. *PDR*. 56th ed. 2002.
- 5) INTRON A. *PDR*. 56th ed. 2002.
- 6) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al : Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest*. 1995 ; 96 : 224-30.
- 7) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med*. 1996 11 ; 334 : 77-81.
- 8) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al : Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology*. 2005 ; 48 : 372-80.
- 9) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et 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*. 2006 ; 78 : 83-90.
- 10) Tokyo Cooperative Gallstone Study Group. Efficacy and indication of ursodeoxycholic acid treatment for dissolving gallstones. A multicenter double blind trial. *Gastroenterology* 1980 ; 78 : 542-8.
- 11) Oka H, Toda G, Ikeda Y, et al. A multi-center double-blind controlled trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterolo Jpn* 1990 ; 25 : 774-780
- 12) Poupon RE, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987 ; i : 834-836.
- 13) Osuga T, Tanaka N, Matsuzaki Y, et al. Effect of ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1989 ; 34 (Suppl 12) : 49-51
- 14) Matsuzaki Y, Tanaka N, Osuga T, et al. Improvement of biliary enzyme levels and itching as a result of long-term administration of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 15-23
- 15) Takikawa H, Yamanaka M, Miyake K, et al. Ursodeoxycholic acid therapy for chronic type C hepatitis : A multicenter, dose-finding trial. *Curr. Ther. Res*. 1994 ; 55 : 16-21.
- 16) Poupon RE, Balkou B, Eschwege E, et al. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1548-1554.
- 17) Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2007 ; 56 (12) : 1747-53.
- 18) Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M, et al. The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1996 ; 91 : 1195-1203.
- 19) Matsuzaki Y, Chiba T, Hadama, et al. HBV genome integration and genetic instability in HBsAg-negative and anti-HCV-positive hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Letters* 1997 ; 119 (1) : 53-61.
- 20) Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, et al. The associated markers and their limitations for the primary screening of HCV carriers in public health examination. *Hepatol Res* 2009 ; 39 (7) : 664-74.

インターフェロン療法が行えない場合の対応

松崎 靖司・池上 正・斎藤 吉史・本多 彰

ポイント

- ★肝庇護療法はC型肝炎ウイルス(HCV)を排除しないものの、肝炎を鎮静化し、肝細胞の再生を促すことにより、肝線維化進展を抑える治療法である。
- ★肝庇護療法としては、ウルソデオキシコール酸(UDCA)、強力ネオミノファーゲンC(SNMC)の投与が有用である。
- ★血液中の鉄分は、C型慢性肝炎の進展に影響しているので、瀉血を行う。

本邦においては、肝癌の原因の80%はC型肝炎ウイルス(hepatitis C virus: HCV)に起因する。つまり、肝癌撲滅を目指すには慢性肝炎から肝硬変への移行を阻止することが大命題である。しかし、さまざまな理由でインターフェロン(interferon: IFN)治療の恩恵にあずかれない患者群が存在する。現段階で最も問題になるのは、線維化が進行しつつあり、近い将来肝癌の超ハイリスク群に移行していくと思われるグループであろう。年齢的には60歳台後半からの患者の多くがこれに属している。これらの患者は現行のIFN治療によっても、①すでに進行した線維化があり、このため治療抵抗性が存在する、②薬剤の耐容性が若年群に比較して低い、などの理由によりSVR(sustained viro-

logical response)に至らないことが多く、数年後に投入が予想される新規薬剤を待機するような時間的余裕もないことが多い。したがって、これらの患者の肝硬変への進展を抑制し、さらには発癌を抑制することは臨床医としては差し迫った課題である。

近年、いくつかの肝炎をめぐる訴訟が起こっている。肝炎診療をきちんと行わないことに対する厳しい判決がなされる時代となってきた。例えばIFN治療が無効であった場合、予後について正確に説明せず、肝癌ができた場合など、今後訴訟問題となることもありうる。最新の情報を把握し、病診・病病連携をきちんととり、日常診療を行うことがこれからの医療現場では肝要かと思われる。

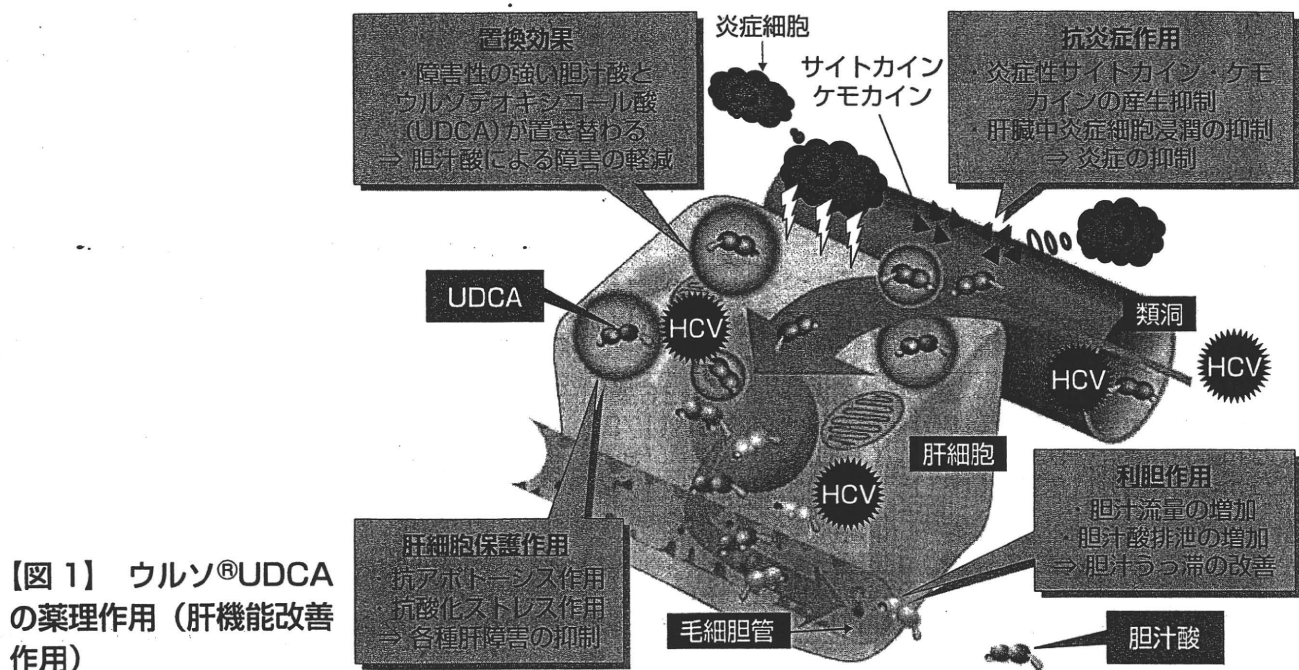
本稿では、IFN無効例に対して現在行われている治療、特に線維化進展や肝発癌抑制を視野に入れたものについて概説する。

肝庇護療法

C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

2009年度版の「C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン」では、「IFN非適応例および

まつざき やすし、いけがみ ただし、さいとう よしふみ、ほんだ あきら：東京医科大学茨城医療センター消化器内科
〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1



【図1】 ウルソ®UDCAの薬理作用（肝機能改善作用）

IFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は肝庇護薬(SNMC, UDCA), 瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する」と明記している。さらに「肝炎進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値はstage 1(F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にコントロールする。ステージ2~3(F2~F3)では、極力正常値ALT \leq 30 IU/lにコントロールする」これは、C型慢性肝炎患者については、ALT値が基準値以下に低下している症例では、そうでない患者に比べて明らかに肝発癌のリスクが低かった、というようにいくつかの後ろ向き調査の結果を根拠としている。

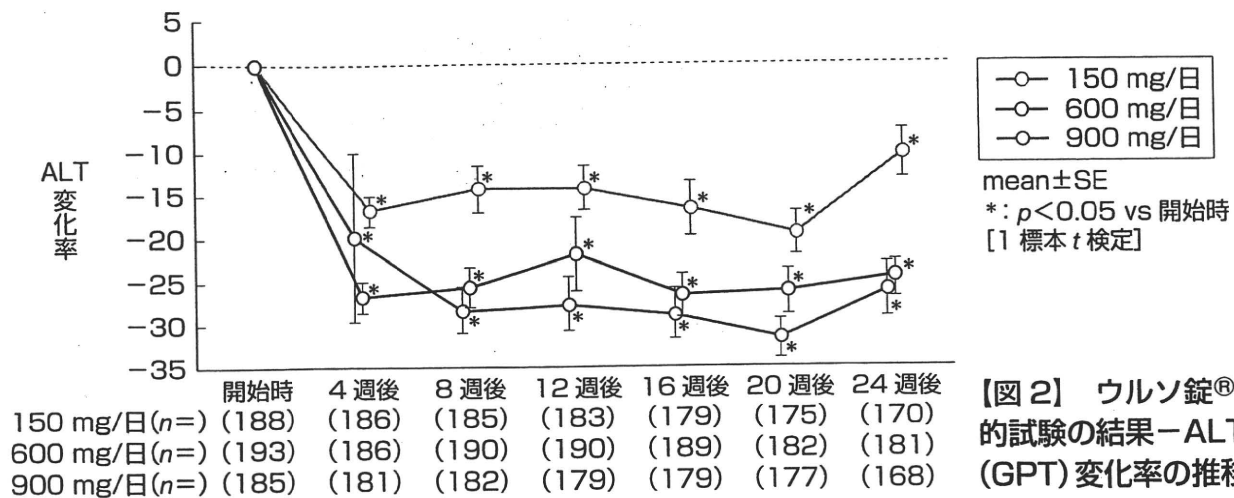
肝庇護療法はHCVを排除しないものの、肝炎を鎮静化し肝細胞の再生を促すことにより、肝線維化進展を抑える治療法である。C型慢性肝炎で肝庇護療法の適応になるのは、肝臓の炎症マーカーであるALTが異常値を示す患者で、抗ウイルス療法にてウイルス排除ができなかった患者、IFN療法の副作用により抗ウイルス療法を実施できない患者、実施できても規定の投与期間を完遂できない患者、また抗ウイルス療法を望まない患者が主な対象者となる。肝庇

護療法の歴史は古く、これまで多くの治療法が試みられている。そのなかでも、ウルソデオキシコール酸(UDCA)のウルソ錠®と、グリチルリチン製剤の注射薬の先発品である強力ネオミノファーゲンC(SNMC)は、有用性において科学的な根拠を有して使用されだした治療法とされている。

ウルソデオキシコール酸(UDCA)

経口肝庇護療法の第一選択薬としては、UDCA(ウルソ錠®)が挙げられる。UDCAは胆汁酸製剤であり、古来より動物性生薬として珍重された「熊胆」の成分である。本邦において1970年代後半より胆石溶解薬として使用されるようになった。原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)や慢性肝炎に対するUDCAの有効性の成績は、二重盲検法により本邦を含め世界から報告された。

作用機序について、以下に現在考えられているものをまとめてみる(図1)。UDCAの投与により、細胞傷害性の胆汁酸がUDCAに置き換わり肝細胞膜が保護されると考えられてい



【図2】 ウルソ錠® 検証的試験の結果—ALT (GPT) 変化率の推移

る。また、UDCAには抗酸化ストレス作用、免疫調整作用、抗アポトーシス作用もあり、肝細胞の保護に働いているとも報告されている。これら複合的な機序により、C型慢性肝炎に対してUDCAは肝機能の改善効果を発揮するものとされる。

2007年3月にウルソ錠®はC型慢性肝疾患に対する効能追加が承認された。以前からウルソ錠®は150 mg/日の使用が可能であったが、二重盲検法であるコントロール試験が国内63施設において実施された。その結果、ウルソ錠® 150 mg/日投与群に比べ600 mg/日および900 mg/日投与群での投与開始4~24週後におけるAST、ALTおよびγ-GTP値の改善が有意の差をもって認められた(図2)。このような有効性が確認され、併せて安全性に問題ないことが確認され¹⁾、承認に至った。現在、C型慢性肝疾患に対する効果的なウルソ錠®投与量は600~900 mg/日である。

同剤の慢性C型肝炎患者に対するALT改善効果、あるいは病勢進行の抑制、さらに発癌予防効果については、前向き研究はないものの、Taraoらは、ウルソ錠®投与を受けた群(17.9%)では、受けない群(39.1%)に比べて5年以上の観察期間中での肝細胞癌の発生が有意に低かったとの後ろ向き研究の結果を発表²⁾している。

興味深いのは、彼らはALTが80 IU/l以下になるようにウルソ錠®だけでなく、ほかの肝底護薬を加えているが、ウルソ錠®投与群と非投与群でALTの値自体には有意な差がみられなかったとしている点で、ALT改善とは別の発癌予防効果を推測している。

強力ネオミノファーゲンC (SNMC)

甘草の成分であるグリチルリチンが主成分であり、本邦では古くから肝障害や蕁麻疹の治療のため用いられてきた。作用機序の本体はグリチルリチンのもつ弱ステロイド作用とされ、抗炎症効果によりALTの改善をみると考えられている。

SNMCは、国内36施設における慢性肝炎症例を対象に、1日40 ml、1カ月間連日投与の二重盲検比較試験が行われた。その結果、本剤投与群の有効率は、プラセボ群比し、AST、ALTおよびγ-GTP値の改善が有意の差をもって認められた。これにより、1979年「慢性肝疾患における肝機能異常の改善」が追加承認された。さらに、1日投与量40 mlでは効果の不十分な症例もあることから、慢性肝炎、肝硬変症を対象に、1日40 ml、3週間連日静注投

与を行い、2週目のALT値が正常値上限の1.5倍以上に改善しなかった症例を対象に、40 ml 継続投与群と100 ml 増量投与群との用量別比較試験が行われた。その結果、100 ml 増量投与群が40 ml 継続投与群に比し、有意にALT値を改善させることが明らかとなったこれにより、1994年、慢性肝疾患の用法・用量に関する承認事項の一部変更が承認され、1日100 mlを限度とした大量投与が可能となった³⁾。

SNMCの肝疾患進行の予防については、やはり本邦発の後ろ向き研究になるが、投与群が非投与群に比べ有意に肝発癌率が低下したとする報告がある⁴⁾(表1)。ただし、この報告では長期予後の違いについては言及されていない。この報告から、C型慢性肝炎後の発癌予防にはウイルスの排除が第一であるが、炎症を抑制してトランスアミナーゼ値を落ち着かせておくことも重要との認識が得られた。現在、各社からジェネリック医薬品が販売されているが、ALT改善率については、オリジナルの製剤が優れているという意見もある。

瀉血療法

血液中の鉄分はC型慢性肝炎の進展に影響していることが明らかになっている。すなわち、細胞内の鉄蓄積増加に伴い、自由鉄が増加し、この鉄がフェントン反応によってフリーラジカルを産生し、細胞傷害、DNA傷害を起こすとされている。そこで、鉄欠乏性貧血を人為的に作り出し、肝臓における過剰な鉄を赤血球造血に動員して、結果として肝臓での鉄含有量を減少させることを目的として瀉血療法が考案された。具体的には1回200 ml/週を、約3カ月を目途にヘモグロビン値で11 g/dl、もしくはフェリチン値を10 ng/ml以下となるまで瀉血を行う。続いて維持瀉血期間として、ヘモグロビン値、フェリチン値を上記程度に維持するよ

【表1】強力ネオミノファーゲンC(SNMC)注は肝発癌のリスクを低下させる(文献4より抜粋)

因子	カテゴリー	リスク比 (95% CI)	p
線維化 レベル	F1	1	
	F2~3	2.94(1.20~7.21)	0.018
	F4	9.21(3.73~22.8)	<0.001
性別	1:女性	1	
	2:男性	2.80(1.35~5.81)	0.006
SNMC注 の有無	1:no	1	
	2:yes	0.49(0.27~0.86)	0.014

342名の慢性C型肝炎患者のうち、SNMC投与を行った群での肝発癌率は5年で13.3%、10年で21.5%、非投与群では5年で26%、10年で35.5%であった。比例ハザードモデルを用いた解析では、SNMC注射の有無が有意に発癌率を低下させる要因として抽出された。

うに1~3カ月間隔で200 mlの瀉血を行う。鉄欠乏状態を維持するためには鉄制限食の摂取を継続する必要もあり、鉄の1日摂取量6 mg以下を目標とした鉄制限を継続するよう指導する。瀉血療法の効果については、本邦を中心にいくつかの研究が報告されているが、大規模無作為抽出試験(randomized controlled study: RCT)が行われたものは少ない。2004年にYanoらが行ったRCTでは、3カ月の瀉血継続によって38.1%の患者にALT値の改善が認められ、非施行群に比べ有意差があったとしている⁵⁾。

おわりに

前述のように、ALT値が低ければ低いほど、肝発癌率は低率であるという臨床データが蓄積されてきた。ALT値を極力低値に改善し、その状態を維持する必要がある。よって、日常診療上、軽度の肝機能検査値の異常がみられても、ウルソ錠[®]やSNMC、瀉血などを使用し、積極的に正常値以下に改善させることが肝癌撲滅の道へつながる。また、健康診断などで肝機能異常(ALT, AST, γ -GTP)を指摘された際、判断が難しい場合は肝臓専門医に一度相談されることを勧める。これは重要な病診連携である。

肝疾患診療におけるネットワークを構築することが今や重要な課題となっている。

文献

- 1) Omata M, et al : A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. Gut 56 : 1747-1753, 2007
- 2) Terao K, et al : Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 14 : 164-169, 2005
- 3) Iino S, et al : Therapeutic effects of stronger neominophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. Hepatol Res 19 : 31-40, 2001
- 4) Ikeda K, et al : A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C : A cohort study of 1,249 patients. Dig Dis Sci 51 : 603-609, 2006
- 5) Yano M, et al : A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C : A multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. J Gastroenterol 39 : 570-574, 2004

“考える検査”を力強くサポートする、全医療関係者必携の検査値判読マニュアル



臨床検査データブック 2009-2010

監修 高久史磨

編集 黒川 清 / 春日雅人 / 北村 聖

大好評の「2007-2008」年版に続いて、読者の要望を可能な限り紙面に反映し、新規保険収載項目の追加、項目の見直し、検査各論には新小見出し「検査目的」「推奨する総説」が加わるなど、盛り沢山の改訂。必要な検査と無駄な検査を見極める全医療関係者必携の検査値判読マニュアルが、さらに強力になって登場。“考える検査”をサポートする1冊。

●B6 頁1016 2009年 定価5,040円 (本体4,800円+税5%) [ISBN978-4-260-00729-0]
消費税変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

[販売部] TEL : 03-3817-5657 FAX : 03-3815-7804

E-mail : sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替 : 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



IFN無効例に対する治療

—線維化伸展の抑制・発癌の抑制をめざして—

池上 正・松崎靖司

東京医科大学茨城医療センター消化器内科/いけがみ・ただし まつざき・やすし

はじめに●

C型肝炎患者ではHCVウイルスの排除が可能であり、これにより肝硬変への伸展、あるいは肝発癌のリスクが明らかに減少する。前項までに述べられたように、抗ウイルス薬の発達、あるいは併用薬剤や投与方法の工夫により、C型肝炎では10年前と比較すると飛躍的にSVR率が向上している。今後新たな薬剤が次々に市場に投入される予定とされており、さらに治療効果は改善していくものと考えられる。しかし一方で、さまざまな理由でこれらの治療法の恩恵に預かれない患者群がいまだに存在する。現段階で最も問題になるのは、線維化が進行しつつあり、近い将来肝癌の超ハイリスク群に移行していくと思われるグループであり、年齢的には60歳代後半からの患者の多くがこれに属している。これらの患者は現行のIFN治療によっても、①すでに進行した線維化があり、このため治療抵抗性が存在する、②薬剤の耐容性が若年群に比較して低い、などの理由によりSVRに至らないことが多く、数年後に投入が予想される新規薬剤を待機するような時間的余裕もないことが多い。したがってこれらの患者の肝硬変への伸展を抑制し、さらには発癌を抑制することは臨床医としては差し迫った課題であるといえ、実際に多くの臨床医の頭を悩ませている問題だと思われる。本稿では、IFN無効例に対して現在行われている治療、特に線維化伸展や肝発癌抑制を視野に入れたものについて解説する。B型肝炎については、抗ウイルス薬の登場によりIFN無効例についての問題が比較的少なくなってきたこと、本稿ではC型肝炎患者に関する治療に絞って述べることにする。

C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン●

本特集の最初の項にもあるように、2008年度

版のC型肝炎治療ガイドラインでは、「再治療に関しては、初回治療の無効の要因を検討し、治療目的の治療か、進展予防(発癌予防)を目指したALT値の正常化、あるいは安定化のための治療法を選択すべき」と明記している。これは、65歳以上で、肝硬変のない患者については、ALT値が正常値以下に低下している症例($ALT \leq 40$)では、そうでない患者($ALT \geq 41$)に比べ明らかに肝疾患の進行、肝発癌のリスクが低かった、といういくつかの後ろ向き調査の結果を根拠としている。また、初回IFN無効例への再投与はIFN+リバビリン併用療法が治療の基本であるが、リバビリン併用療法の非適応例、無反応例ではIFNの長期投与が望ましい、としている。さらに、IFN非適応例およびIFNでALT値の改善が得られない症例は、肝庇護剤(強力ミノファージェンC、ウルソデオキシコール酸)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせで治療することを推奨している。

以前IFN投与を別の医療機関で受けながら効果が得られなかった、として新たに受診した患者については、前回治療にどのような方法が用いられたのか、投与中止に至った場合はどのような理由で、といった内容を詳細に把握することが必要なため、詳しく投与歴を聴取すべきで、ときには前医療機関への問い合わせも必要になることもある。

IFN少量長期投与●

IFN投与後、SVRに至らなかった場合でも、長期間にわたり生化学的に軽快、すなわちALT正常化に至る症例が存在することが示されており、これらの症例では肝発癌のリスクが低下することが明らかになってきた。さらに、ランダマイズされた試験ではないものの、通常のIFN治療

- IFN 無効の要因(治療方法, 副作用, ウイルス側因子など)を検討する.
- IFN 無効例に対して, 進展(発癌)予防を目指した治療法を選択する.
- 肝機能正常化を目指した IFN 長期投与により HCC の発生率が低下する.

後, ウイルス消失がみられなかった症例に対して, 2年以上にわたり天然型 IFN α の投与を受けた群では, IFN 投与を受けなかった群に比べて有意に HCC の発生が低下したとする報告がある¹⁾.

一方, 2008年に米国で発表された HALT-C スタディは, PEG-IFN α -2a+リバビリン投与を行ったが反応の得られなかった患者1,050名を, ランダムに PEG-IFN α -2a 90 μ g 投与群(n=515)と非投与群(n=533)に割付け, 3.5年間を観察期間として, 線維化の進行や, 肝発癌についてフォローした²⁾. IFN 投与群では, 有意な ALT の低下や, HCV-RNA 量の低下, 肝組織上の壊死性変化の減少がみられたが, 臨床予後ならびに線維化に関しては有意な抑制効果が得られず, PEG-IFN α -2a の長期投与を推奨できる治療法とは認めがたい, と結論づけている. わが国を中心として報告された IFN 長期投与のメリットについて主張した論文の多くは, ランダム化されていない後ろ向き研究がほとんどであり, 臨床試験としては HALT-C に及ぶインパクトはないかもしれない. しかし, HALT-C では観察期間が3.5年間と比較的短期間であり, 5~10年後といった長期間での肝発癌抑制効果について不明であること, またこのトライアルに参加した患者の多くが肝硬変症例であったことなどから, 結論とするには尚早であるように思う. 今後肝硬変症例を含めたインターフェロン長期投与療法の臨床予後に対する効果については, 前向きの研究が進むと思われ, 日本発のエビデンスが示されることが cost-benefit 追求の点からも期待される.

臨床レベルでは, 天然型 IFN α の自己注射が保険診療上認められるようになり, ALT 正常化を目指した投与がより行いやすくなった. 通常は600万単位を連日, もしくは隔日で使用開始し,

ALT 値の推移および血球系の副作用などをみながら, 投与量, 投与期間を調節する. 投与期間については一定の見解がなく, 年余にわたる投与を継続する患者も多い. ただし, 保険診療上は, 肝細胞癌患者には IFN 投与は認められていないので, いったん HCC が発生したのち, IFN 投与を継続するには, 治療により HCC がコントロールされていることが前提となる.

いわゆる肝庇護療法●

ウイルス排除のみでなく, ALT 改善効果も IFN 長期投与によって望めないとき, すなわち広義の IFN 無効例といってよいと思うが, いわゆる肝庇護療法により可能な限り ALT を正常値に近づける工夫が必要とされる. それぞれの単独使用により ALT が著明に改善する症例もまれに経験するが, 通常はいくつかの方法を組み合わせることが多い. ガイドラインにおいて示されている, ウルソデオキシコール酸, 強力ミノファゲン C, 瀉血療法について概説する.

1. ウルソデオキシコール酸(ウルソ)

胆汁酸製剤であるウルソは, 日本で開発され, 胆石溶解剤として臨床応用されたのを皮切りにして, 現在では原発性胆汁酸肝硬変や肝内胆汁うっ滞などの疾患の治療薬として世界中で広く用いられている. 慢性 C 型肝炎についても 1980 年代から使用が開始され, ALT 値の低下が期待できる薬剤として現在保険収載されている. 同製剤の作用機序については諸説があるが, 胆汁成分中の胆汁酸組成を変化させること, すなわち, 疎水性が強い, 言い換えれば細胞膜障害性の強い胆汁酸組成を比較的疎水性の弱いウルソデオキシコール酸を加えることによって変化させ, 細胞障害性を低下させることがその本質であるとする考えが一般的である³⁾. したがって, 投与量についても,

- ウルソの効果は濃度依存性であり，1日600mg以上の投与が望ましい。
- 強力ミノファージェンCの投与は肝発癌リスクを低下させる。
- 瀉血療法はRCTの結果約4割の患者に肝機能改善効果があった。

300mg(100mg錠，3錠，3回)よりも，600mg(100mg錠，6錠，3回)のほうがAST，ALT，Alp， γ -GTPの改善効果が有意に高いことが，わが国で行われた多施設共同試験の結果明らかになっており⁴⁾，保険上は900mgまでの投与が認められている。

同剤の慢性C型肝炎患者に対するALT改善効果，あるいは病勢進行の抑制，さらに発癌予防効果については，プロスペクティブな研究はないものの，Taraoらはウルソ投与を受けた群(17.9%)では，受けない群(39.1%)に比べて5年以上の観察期間中での肝細胞癌の発生が有意に低かったとの後ろ向き研究の結果を発表している⁵⁾。興味深いのは，彼らはALTが80以下になるようにウルソだけでなく，他の肝底護剤を加えているが，ウルソ投与群と非投与群でALTの値自体には有意な差がみられなかったとしている点で，ALT改善とは別の発癌予防効果を推測している。

2. 強力ミノファージェンC(SNMC)

甘草中の成分であるグリチルリチンが主成分であり，わが国では古くから肝障害や蕁麻疹の治療のため用いられてきた。作用機序の本体はグリチルリチンのもつステロイド様作用とされ，抗炎症効果によりALTの改善をみると考えられている。慢性肝疾患に対しては1日1回40～60mlを静脈内に注射または点滴静注する。なお，増量する場合は1日100mlを限度とする。通常週3回程度の投与から開始することが多いが，ALT値の変動によっては連日投与することもある。ただし，慢性C型肝炎患者の場合は外来での投与が基本となり，静脈注射であるので頻りに医療機関を訪れる必要があり，時間的な制約のある患者には敬遠されることが多い。したがって，柔軟に対応可能な小規模診療所などと連携し注射を行ってもらうことが必要となる。副作用として知られる

表1 強力ミノファージェン注は肝発癌のリスクを低下させる

factors	category	risk ratio (95% CI)	p
線維化レベル	F1	1	
	F2～3	2.94 (1.20～7.21)	0.018
	F4	9.21 (3.73～22.8)	<0.001
性別	1: female	1	
	2: male	2.80 (1.35～5.81)	0.006
SNMC注の有無	1: No	1	
	2: Yes	0.49 (0.27～0.86)	0.014

342名の慢性C型肝炎患者のうち，SNMC投与を行った群での肝発癌率は5年で13.3%，10年で21.5%，非投与群では5年で26%，10年で35.5%であった。比例ハザードモデルを用いた解析では，SNMC注射の有無が有意に発癌率を低下させる要因として抽出された。

(文献6)より抜粋引用)

のは，血圧の上昇と偽アルドステロン症による低カリウム血症であり，ときどきモニターが必要であるが，おおむね安全に使用可能である。

SNMCの肝疾患進行の予防については，やはりわが国発の後ろ向き研究になるが，投与群が非投与群に比べ有意に肝発癌率が低下したとする報告がある(表1)⁶⁾。ただし，この報告では長期予後の違いについては言及されていない。現在各社からジェネリックが販売されているが，ALT改善率については，オリジナルの製剤が最も優れているという評価がある。これを勘案して，ガイドライン上でも，「グリチルリチン製剤」とせず，「強力ミノファージェンC」と表記している。

3. 瀉血療法

血液中の鉄分は慢性C型肝炎の進展に影響していることが明らかになっている。すなわち，細胞内の鉄蓄積増加に伴い，自由鉄が増加し，この鉄がフェントン反応によってフリーラジカルを産生し，細胞障害，DNA障害を起こすとされている。鉄欠乏性貧血を人為的に作り出し肝臓におけ