

変の併存もほとんどない。しかし HCV 抗体陽性者は約 19%を占め、関連が認められている(表 2)。

「原発性肝癌取扱い規約」では、

- ①腫瘍形成型 mass forming type : 肝実質に明瞭な類円形の限局性腫瘍を形成する
- ②胆管浸潤型 periductal infiltrating type : 胆管の長軸方向への樹枝状進展を示しているもの
- ③胆管内発育型 intraductal growth type : 胆管内腔へ乳頭状・顆粒状の発育を示す

に分類され、腫瘍形成型が最も多く 59%を占める。

b) 症状・症候

かなり進行するまで症状に乏しい。肝内胆管への浸潤・閉塞により閉塞性黄疸を発症する。腫瘍増大による腹部腫瘍の触知や腹部膨満感の症状を認めることがある。さらに進行すると、肝内の広範囲な浸潤による肝不全症候(黄疸, 脳症など)や腹膜播種による腹水, 肝外転移による疼痛などを認める。

c) 浸潤・転移様式

肉眼分類 3 基本型のいずれのタイプにおいても、

胆管に浸潤し、肝内転移あるいは直接浸潤により肝両葉に進展する。リンパ節, 肺, 骨, 腹膜が主な肝外転移部位である(表 3)。

D. 検査と診断法

肝内胆管がんは、肉眼所見の反映として、境界不整な腫瘍, 辺縁の濃染所見, 超音波では辺縁低エコー帯を認める(表 4)。腫瘍末梢側の胆管拡張を伴うことが多い。病理組織学的には腺がんであり、消化管がんなど他の腺がんからの転移性肝がんとの鑑別が難しい場合もある。胃, 大腸, 肺など頻度の高い原発巣の検索が必要である。胆管浸潤型で早期の場合, 腫瘍を認めず, 限局した肝内胆管の拡張のみを認める場合もある。

E. TNM 分類・病期・予後因子

UICC による TNM 分類では、原発性肝がんとして肝細胞がんと同じ分類が当てはめられる。「原発性肝癌取扱い規約」では stage I ~ IV A, B に

表 13 原発性肝癌取扱い規約による進行度分類：肝内胆管がん

因子	T 因子	N 因子	M 因子
stage I	T1	N0	M0
stage II	T2	N0	M0
stage III	T3	N0	M0
stage IVA	T4	N0	M0
stage IVB	T1, T2, T3, T4	N1	M0
	T1, T2, T3, T4	N0, N1	M1

T 因子：がん腫の「個数」「大きさ」「血管侵襲 (Vp, Vv)・漿膜浸潤 (S)」の 3 項目によって規定される。

- ①腫瘍個数 単発
- ②腫瘍径 2cm 以下
- ③血管侵襲・漿膜浸潤なし

T1 : ①②③すべて合致
 T2 : 2 項目合致
 T3 : 1 項目合致
 T4 : すべて合致せず

N 因子：
 N0 : リンパ節転移を認めない
 N1 : リンパ節転移を認める

M 因子：
 M0 : 遠隔転移を認めない
 M1 : 遠隔転移を認める

(日本肝癌研究会(編)：臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約, 第 5 版, 金原出版, 東京, 2008 より)

分類される (表 13).

切除後の予後因子については, 切除断端のがん陽性, リンパ節転移, 血管浸潤, 腫瘍数などが報告されている.

F. 治療法

外科切除が唯一の根治的治療法であり, 標準治療である. しかし, 肝細胞がんの肝硬変のような高危険群がみられず, 早期症状に乏しいため早期発見が難しい. したがって, 腹痛や黄疸など症状が発現してから診断されることが多く, 切除不能の場合が多い. 第 17 回全国原発性肝がん追跡調査報告によると, 主な治療法は切除 68.3%, 薬物療法 19.6%, 塞栓療法 4.5%, 局所療法 2.3%と報告されている.

切除不能例の治療法としては薬物療法や局所療法などが行われるが, 信頼の高い成績は報告されていない. これらの非切除治療に十分なエビデンスはない.

G. 予 後

第 17 回全国原発性肝がん追跡調査報告では, 全症例の生存率は, 1 年 49.2%, 5 年 19.6%, 肝切除例では 1 年 70.5%, 5 年 32.7%, 非切除例では 1 年 59.5%, 5 年 17.4%と報告されている.

参考文献

- 1) 日本肝癌研究会(編): 臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約, 第 5 版, 金原出版, 東京, 2008
- 2) 日本肝癌研究会追跡調査委員会: 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 2002-2003. 肝臓 48 : 117-140, 2007
- 3) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班: 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン, 2005 年版, 金原出版, 東京, 2005
- 4) Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al : Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 35 : 421-430, 2001
- 5) TNM Classification of malignant tumours : Liver, 6th Ed, Sobin LH, Wittekind Ch (eds) , UICC, Wiley-Liss, New York, pp.82-83, 2002
- 6) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359 : 378-90, 2008
- 7) Kanematsu T, Furui J, Yanaga K et al : A 16-year experience in performing hepatic resection in 303 patients with hepatocellular carcinoma : 1985-2000. *Surgery* 131 : S153-158, 2002
- 8) Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al : Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation : complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 226 : 441-451, 2003
- 9) Camma C, Schepis F, Orlando A et al : Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 224 : 47-54, 2002
- 10) Kudo M, Chung H, Osaki Y : Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score) : its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 38 : 207-215, 2003

C. IFN再治療例

1回IFN治療を受けてウイルス排除ができなかった場合には、最もウイルス排除力強いペグIFNとリバビリン併用療法を行う。セログループ1型・高HCV RNA量例ではA.の48週間の治療を行い、それ以外の症例では24週間の治療を行う。

D. IFNの単独長期療法

IFN治療を行ってもウイルス排除が得られなかった場合や、高齢者や心疾患のためリバビリンが投与できない場合には、IFNの単独長期療法を行う。これはウイルスの活動性を低下させてALT値を改善し、肝硬変や肝癌への移行を抑制する目的で投与する。投与期間の制限が撤廃されている。ALTの改善のみならずαフェトプロテインを低下させることも重要な目的である。従来型IFNは自己注射も認められている。

④処方例 下記の1), 2) いずれかを用いる。

1) 天然型IFN-α

ソミフェロン注 1回300万単位 1日1回 皮下注、またはオーアイエフ注 1回500万単位 1日1回 筋注 週2-3回 48週間以上

2) 遺伝子組換え型IFN-α

アドパフェロン注 1回900万単位 1日1回 皮下注 週2-3回 48週間以上

3) ペガシス注 1回90μg 週1回 皮下注 48週間以上**E. 肝庇護療法**

1. 強力ネオミノファーゲンシー ALTをできるだけ低値に維持して肝硬変や肝癌抑制を目的とする治療である。IFN投与してもウイルス排除が得られない場合の選択肢である。ALT値が40IU/L以下にならない場合にはIFN少量長期療法や瀉血の使用を考慮する。

④処方例

強力ネオミノファーゲンシー注 1回40-100mL 1日1回 静注、連日投与してALTが改善したら隔日投与に漸減する

2. ウルソデオキシコール酸 胆汁酸製剤であるがC型慢性肝炎においてALT値の改善がみられる。1日600mgで効果が十分でない場合には900mgまで増量する。

④処方例

ウルソ錠 (100mg) 3-9錠 分3

処方指 薬剤情報 (高柳和伸)**B型慢性肝炎にインターフェロンが処方される場合**

・インフルエンザ様症状は投与初期にほとんどの

人に現れる副作用である。非ステロイド性抗炎症薬で対処する。

・抑うつや自殺企図が現れることがあり、初期症状(寝つきがわるい、体がだるい、いらいらする、いつもと違って気分が沈む、表情に変化がなくなった、言葉が少なくなったなど)に気づいた場合にはすぐに医師に相談・受診するように患者および家族に指導する。

B型慢性肝炎にラミブジンが処方される場合

・主に腎排泄される薬剤であり、腎機能の低下した患者にはその程度に応じた投与量調節が必要なことに注意する。

・HIVに重複感染している患者に投与する場合には、HIVの耐性化を防止するためHIV感染症に対する用量(300mg)で投与する必要がある。

・服薬を中止するとウイルスが再増殖し肝炎が重症化する場合があるので、自分の判断で服薬を中止することのないよう指導し、継続して服薬することの重要性を理解できるよう指導する。

C型慢性肝炎にリバビリンが処方される場合

・好発する貧血の初期症状(めまい、ふらつき)、重大な副作用である脳出血の初期症状(頭痛、しびれなど)が現れた場合には主治医に連絡・受診するよう指導する。

C型慢性肝炎にペグインターフェロンが処方される場合

・上記のインターフェロンの副作用に加えて血小板減少の初期症状(思い当たる理由なしにあざができる、歯ぐきから出血する、鼻血がでる、血がとまりにくいなど)が現れた場合にはすぐに医師に相談・受診するように指導する。

肝硬変

liver cirrhosis

森脇久隆 岐阜大学大学院教授・第1内科

A. 病態

肝硬変は反復・持続する炎症の結果、肝臓が肉眼病理学的には肝萎縮と結節形成をきたし、また、顕微鏡病理学的には肝小葉構造の改築(線維隔壁による偽小葉の形成)をきたした状態をいう。成因はC型肝炎ウイルスが約70%、B型肝炎ウイルスが約10%、アルコール性が約10%、自己免疫性が約5%で、最近では非アルコール性脂肪性肝炎(生活習慣病)に起因する肝硬変が増加している。

病態は肝萎縮による機能的肝細胞量の減少と、肝線維化（硬化）による門脈圧亢進症から形成され、肝予備能の低下として現れる。肝予備能が代償期の間は自覚症状を認めないが、非代償期に入ると黄疸、腹水・浮腫、肝性脳症、出血傾向などの肝不全症状をきたす。

B. 診断

肝炎歴・家族歴と肝萎縮・脾腫、クモ状血管腫・手掌紅斑などの身体所見を肝硬変診断の手がかりとし、肝不全症状の有無で代償期、非代償期を鑑別する。

肝硬変の確定診断は腹腔鏡による結節肝の確認、肝生検による線維化ステージF4の確認で行う。CT, MRI, 超音波断層法など画像診断における肝萎縮・肝表面の凹凸不整、脾腫、門脈拡張などの所見からも診断できる。血液検査上はAST>ALT, 低アルブミン血症, A/G比の低下, ZTT・TTTの上昇, 凝固因子の低下, 血小板減少, ICG R15の上昇が特徴である。非代償期には血清ビリルビン, アンモニアの上昇をきたす。

治療方針

肝硬変を適応とする抗ウイルス療法が可能となり、一部の症例では肝線維化・肝萎縮の回復が可能である。その他の症例については炎症の沈静化に努め、肝病態の進展・肝予備能の低下を防ぐ。さらに肝癌を含む合併症の早期発見を目的として、定期的な画像診断・血液検査を行う。

A. 一般的治療

規則正しい生活を心がけ、便秘、過労を避ける。代償期には特段の生活制限は不要である。食事は日本病態栄養学会ガイドラインに従い25-30 kcal/kg（標準体重）/日、蛋白1.5 g/kg/日、脂肪エネルギー比20-25%とする（管理栄養士による指導が望ましい）。塩分は浮腫・腹水がある場合、5-7 g/日に制限する。運動は30分程度の散歩などを1日2回行わせる。安静は食後30分で十分である。

血清ALT, ASTが高い場合（40 IU/L超）には肝底護療法を行う。可及的低値（できれば正常範囲内）に維持することを目標とする。

【処方例】 下記のいずれか、もしくは適宜併用する。

- 1) ウルソ錠（100 mg）3-6錠/分3 毎食後
- 2) 強力ネオミノファーゲンシー注（20 mL）1回40-100 mL 週2-5回 静注

B. 原因療法

適応症例では肝硬変自体の改善が期待できるので、積極的に適応を検討する。C型代償性肝硬変ではセログループ1の低ウイルス量例とセログループ

1以外の症例に天然型インターフェロンβを用いる。特に血小板減少には注意する。B型肝硬変でHBV-DNAが陽性の症例にエンテカビルを用いる。

【処方例】 下記のいずれかを用いる。

- 1) フェロン注 1回300万-600万IU 1日1回点滴静注または静注。通常、最初の1週間は1日600万IU連日。次の5週間は1日300万IU連日、以後1日300万IU 週3回で継続
- 2) バラクルード錠（0.5 mg）1錠/分1 空腹時

C. 肝予備能改善のための治療

1. 低アルブミン血症 低アルブミン血症（低栄養状態）を有する患者（血清アルブミン濃度が3.5 g/dL以下）では分岐鎖アミノ酸顆粒製剤を投与する。血清アルブミン濃度の上昇に伴い浮腫などの臨床症状が軽減し、長期的には生活の質（QOL）無症状生存率の改善が期待できる。

【処方例】

リーバクト顆粒 3包/分3 毎食後。2-3か月後血清アルブミン濃度の回復が得られない場合は、朝1包、就寝前2包の投与を試みる。

2. エネルギー代謝異常 エネルギー代謝異常を有する患者では、肝不全用経腸栄養製剤を用いた晩食（late evening snack）が推奨される。エネルギー代謝異常は通常体重から3 kg以上のやせ、上腕筋部皮下脂肪厚の減少で診断する。QOLの改善が期待できる。

【処方例】 下記のいずれかを用いる。

- 1) アミノレバンEN散（50 g/包）1包/分1 就寝前
- 2) ヘパンED散（80 g/包）1包/分1 就寝前

D. 合併症の治療

1. 腹水・浮腫を有する場合 アルダクトンA錠を第1選択、ラシックス錠を第2選択とするが、時には両剤を併用する場合が多い。

【処方例】 下記のいずれか、または併用する。

- 1) アルダクトンA錠（25 mg）1-2錠/分1 食後
 - 2) ラシックス錠（40 mg）1錠/分1 朝食後
2. 血清アルブミン濃度が2.5 g/dL以下の場合アルブミン製剤の適応がある。

【処方例】

アルブミン注 1回50 mL 1日1回 点滴静注

3. 特発性細菌性腹膜炎 予後不良の合併症である腹水穿刺により早期に診断し、empiricな経腸抗生薬投与を開始する。原因菌はグラム陰性桿菌が多い。

4. 肝腎症候群 やはり予後不良の合併症である。

努力に努める。非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬（毒性）が誘因となる場合があるので、使用時に注意する。また利尿薬による排尿や腹水排液が多量となる場合にも肝腎症候群を惹起することがある。

肝性脳症（⇒391頁）、門脈圧亢進症・食道胃静脈瘤（⇒393頁）はそれぞれの項を参照のこと。

E. 肝移植

肝移植の項（⇒412頁）を参照のこと。

患者説明のポイント

・従来いわれてきたような過度の安静は必要ないことを、むしろ運動（1回30分、1日2回程度の散歩）が望ましいことを指導する。

・自宅では特に体重（浮腫・腹水）や尿色の変化（濃染）に気をつけ、非代償化を早期にとらえる。

・肝臓の早期発見を目的とした3か月ごとの定期検査（画像診断）が重要であることを十分説明する。

看護・介護のポイント

・発症が非代償化の誘因として最も重要であるので、必ず便通の状態をチェックすること。ラクソコース（肝性脳症の項（⇒391頁）参照）使用例では1日2-3回の軟便までむしろ許容する。

NAFLD

non-alcoholic fatty liver disease

西原利治 高知大学准教授・消化器内科学

概要と診断

A. 病態

NAFLDは「明らかな飲酒歴がないにもかかわらず、肝組織所見はアルコール性肝障害に類似しており、主に大滴性の脂肪沈着を特徴とする原因不明の慢性肝障害」と定義される。内臓脂肪性肥満や脂肪肝を背景に発症する。インスリン抵抗性を背景とする非インスリン血症のために、肝細胞における脂肪酸合成が過剰な病態が特徴で、脂肪組織から放出されるTNF- α をはじめとする炎症性サイトカインの過剰増大と抗炎症作用を示すサイトカインのアンバランスや、脂肪酸の酸化に伴う酸化ストレスが肝細胞障害を惹起すると想定されている。

他方、急性妊娠脂肪肝やライ症候群などごく一部の重症肝では小脂肪滴が肝細胞にびまん性に検出される。これは全身のミトコンドリアが急性不全をきたした際に認められる肝臓の病変であり、上記の慢性的とは異なる。

B. 重症度の判定

NAFLDの重症度は病理所見を基に、活動性と病期で示される。活動性を決定する因子としては脂肪滴を有する肝細胞の割合、炎症性細胞浸潤の程度、肝細胞の風船様変性の程度を挙げることができる。他方、病期は肝臓における線維化の程度を基に判定される。肝臓の病変が進展しやすい症例は、肝細胞の風船様変性や肝臓に線維化を認めるNASH（non-alcoholic steatohepatitis、非アルコール性脂肪肝炎）で、NAFLDの約1割を占める。

C. 診断

日常の診療では、脂肪肝を伴う肝機能異常を認める症例であって、ウイルス性肝障害や薬物性肝障害、清酒1合/日あるいはビール大瓶1本/日以上飲酒歴、ウイルソン病やヘモクロマトーシスなどの代謝性肝疾患が除外できた症例をNAFLDとして取り扱うことができる。脂肪肝の診断は腹部超音波検査やCTで脂肪肝の存在診断を行うことが多い。NAFLDはすでに検診受診者の14%を占め、NASHは検診受診者の1%程度と推定される。

治療方針

治療としては減量が最も重要である。Harris-Benedictの式を用いた基礎エネルギー消費量を目処として、標準体重あたり20-25kcal/日の食事療法が望ましいが、1.5kg/週以上の急激な体重減少は肝障害を増悪させる可能性もある。NASHでは酸化ストレスが肝細胞障害の誘因とされるため、しばしば瀉血が行われる。末梢血Hbは11.0g/dL以上、血清アルブミンは4.0g/dL以上に保つことを原則として200-400mLの瀉血を反復し、フェリチン値を10ng/mL以下まで低下させると、多くの症例でASTやALT値の改善が期待できる。

NAFLDを適応症として薬価収載された薬剤はないが、NAFLDの3/4は高血圧、脂質異常、空腹時高血糖の少なくとも1つを示すメタボリックシンドロームあるいはその予備群なので、日常診療ではこれに対する介入が求められる。また、高度の肥満症例、ことに遺伝性肥満症では上記の内科的治療法の効果が不十分となりやすく、胃のバンディングなどの外科的治療の適応を考慮する必要がある。

A. 高血圧合併例

〔R〕処方例

オルメテック錠（5・10mg）1錠 分1 朝食後

B. 脂質異常合併例

〔R〕処方例

ベザトールSR錠（200mg）2錠 分2 朝・夕食後、またはリバロ錠（1・2mg）1錠 分1

Question

腹水発症のメカニズムはどこまでわかっているのか？

Key point

- ⇨ 腹水は肝不全の3大徴候の1つである。
- ⇨ 腹水発症のメカニズムには全身性循環因子、肝性因子、腎性因子が複合的に関与する。
- ⇨ 現在では全身性循環因子→腎性因子→肝性因子の順とする見方が有力である。
- ⇨ さらに詳細な機序について underfilling 説、overflow 説、peripheral arterial vasodilatation 説がある。

腹水は黄疸、肝性脳症と並んで肝不全の3大徴候をなし、たとえば肝硬変では自然経過中およそ7%の年率で出現する¹⁾。その成因には全身性循環因子、肝性因子、腎性因子が複合的に関与し、さらに詳細なメカニズムについては underfilling 説、overflow 説、peripheral arterial vasodilatation 説がある^{2,3)}。現在では全身性循環因子（peripheral arterial vasodilatation による循環血液量の増加、有効循環血液量の減少）→腎性因子（Na、水の再吸収亢進）→門脈領域における overflow による腹水の生成→全身循環系の underfilling による腎 Na、水再吸収の一層の亢進、という順に働くとの見方が有力であり、以下この順序にそって概説する。

① 腹水発症における全身性循環因子の役割

肝硬変の循環動態は末梢血管抵抗の低下と心拍出量の増加を特徴とする。この原因はおそらくエストロゲンなど血管拡張性ホルモンの肝における分解遅延と考えられ、末梢循環系では血管が拡張（血管抵抗が低下）するとともに、皮膚、筋肉ほか諸臓器で動静脈吻合が形成される（代表的な皮膚徴候がくも状血管種 vascular spider である）。これらの結果、末梢血液のかなりの部分が実際には拡張した血管と動静脈吻合に分布し、有効循環血液量はむしろ減少することになる。

② 腹水発症における腎性因子の役割

先に述べた機序で減少した有効循環血液量を補填するため、腎での Na、水再吸収亢進が惹起される。特に非代償性肝硬変では毛細血管の拡張、動静脈吻合の開大による末梢血管抵抗の低下と、腎糸球体濾過値・尿中 Na 排泄量の低下がよく並行するという臨床的観察がある。この際、交感神経系の亢進、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進、抗利尿ホルモンの上昇も関与する。再吸収された水、Na は今度は体循環・門脈循環に過剰の負荷として働き、肝・門脈から腹水

が生成されるに至る（下記）。

③ 腹水発症における肝性因子の役割

主要な肝性因子は肝線維化による門脈圧亢進と蛋白合成低下による低アルブミン血症である。

肝線維化による門脈血管抵抗の絶対的上昇と、門脈血流における水・Na 過剰負荷（前述）が相俟って、門脈圧（静水圧：血管から外へ水を押し出す圧）上昇がもたらされる。さらに低アルブミン血症のため血漿膠質浸透圧（血管内へ水を引入れる圧）が低下し、相対的に門脈圧が勝る結果、門脈から腹腔内へ水分の漏出が起こり、腹水が形成される（overflow 説）。

一方、門脈圧亢進自体も肝内でのリンパ液生成を促進するが、この生成量が肝リンパ管への再吸収を上回ると、肝臓表面から腹腔内へリンパ液が漏出し、やはり腹水となる。

いったん腹水が生成され始めると、全身の循環血液量は絶対的に減少し（underfilling 説）、腎での Na、水再吸収をさらに亢進させるという悪循環に陥る。

④ 各メカニズムと治療との関連

以上に述べてきた腹水発症の原因、病態と、それぞれに対応する治療を表 1 にまとめる。

まず肝硬変が慢性肝疾患の完成した終末像で、それ自体の治療はできないという従来の観念を改める必要がある。特にわが国に多い B 型・C 型肝炎では一部とはいえインターフェロンの保険適応が認められ、B 型では核酸アナログも使用できる。血小板減少のためインターフェロンの使用は限定されるが、いずれの治療でも肝炎ウイルスを排除できた場合には、肝線維化が吸収され肝硬変からの回復が期待できる。肝硬変と肝不全の治療に当たって第 1 に検討すべきであろう⁴⁾。

表 1 肝硬変における腹水発症の原因、病態と治療

原因	病態	治療
全身性循環因子		
肝エストロゲン代謝障害	高エストロゲン血症	肝硬変の治療*1
末梢血管拡張・シャント形成	有効循環血液量減少	
腎性因子		
水-Na 再吸収亢進 (レニン-アンジオテンシン- アルドステロン系亢進)		利尿薬*2
肝性因子		
門脈圧亢進	門脈静水圧の上昇 肝内リンパ液生成亢進	TIPS*3
低アルブミン血症	血漿膠質浸透圧低下	分枝鎖アミノ酸

*1 インターフェロン（B 型，C 型），核酸アナログ（B 型）が有効な症例があるので，積極的に適応を検討すること。

*2 第 1 選択は抗アルドステロン薬，第 2 選択はループ利尿薬であるが実際には併用されることが多い。

*3 trans-jugular intrahepatic portal-systemic shunt

表 2 難治性腹水の定義⁵⁾

難治性腹水 (refractory ascites)
治療により十分に除去できない, もしくは穿刺排液後, 早期の再貯留が予防不可能な腹水をいう.
分類
利尿薬抵抗性腹水 (diuretic-resistant ascites)
Na 制限や強力な利尿薬治療に反応しない腹水.
利尿薬不耐性腹水 (diuretic-intractable ascites)
副作用のため必要な量の利尿薬を使用できない腹水.

腎性因子に対する治療は, 亢進したレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を抑制する利尿薬, すなわち抗アルドステロン薬が第 1 選択となり, ループ利尿薬は第 2 となる. ただし実際には両者が併用されることが少なくない.

門脈圧そのものを下げる目的では trans-jugular intrahepatic portal-systemic shunt (TIPS) が適応できる場合がある. なお薬剤としては β 遮断薬などがあるが, 末梢血管拡張を助長するので腹水治療には推奨できない (食道静脈瘤などには適応できる症例がある).

低アルブミン血症には分枝鎖アミノ酸製剤 (顆粒, 経腸栄養剤) が有効であるが, いずれの製剤も実際に血清アルブミンが上昇するまで 1~2 カ月を要する. また血清アルブミン濃度が 2.5 g/dl 以下の場合にはアルブミン製剤輸液の適応がある.

なお進行した肝硬変では, 以上の治療を総合的に施行しても腹水が減少しない場合をしばしば経験する (治療抵抗性腹水, 表 2 参照). このような症例では腹水の穿刺・排液を行わざるを得ない. 1 回排液量は原則として 1 l 以内とするが, すぐに再貯留をきたしやすく, さらに大量かつ頻回の排液を要する場合も少なくない.

おわりに

肝硬変における腹水発症のメカニズムについて, 現在の理解とそれに基づいた治療を概説した. ただしメカニズムが完全に解明されたとはいいがたく, 今後一層の究明が期待される.

文献

- 1) 森脇久隆. 肝不全・肝性脳症. In: 杉本恒明, 矢崎義雄, 編集. 内科学. 第 9 版. 東京: 朝倉書店; 2007. p.933-6.
- 2) 福井 博. 肝硬変腹水の病態と治療—最近の進歩—. 肝臓. 1999; 40: 113-27.
- 3) 白木 亮, 他. 肝性浮腫. 総合臨牀. 2006; 55: 2631-5.
- 4) 森脇久隆. 肝性脳症. 日消誌. 2007; 104: 352-6.
- 5) Arroyo V, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. Hepatology. 1996; 23: 164-76.

〈森脇久隆〉

Question

2

肝腎症候群のメカニズムはどこまでわかっているのか？

Key point

- ↔ 肝腎症候群は重症肝疾患（劇症肝炎，非代償性肝硬変など）に合併する急性腎不全である。
- ↔ 経過は急性かつ進行性で，予後も不良である。
- ↔ 病態は腎皮質部の機能的虚血（腎血管収縮）で，特異的な病理学的変化はない。
- ↔ 腎血管収縮には多因子が関与し，単一のメカニズムは確立されていない。

肝腎症候群は当初，閉塞性黄疸の合併症として報告されたが，現在では劇症肝炎，非代償性肝硬変など重症肝疾患を基礎として発症する急性腎不全と定義される¹⁾。一般に急性・進行性の経過をとり，予後は不良である。また病態は血管収縮による腎皮質部の虚血であるが，器質的な変化を欠き，機能性の疾患と考えられる。以下，肝腎症候群の原因疾患，病態，治療について概説する。

① 肝腎症候群の原因疾患と病型

肝腎症候群の代表的な原因疾患は肝硬変と劇症肝炎であり，合併頻度はそれぞれ9～11%，21～59%とされる²⁾。病型は急速に進行する1型と緩徐に進行する2型があり，両型は約2週間の臨床経過を境目として区分される。原因疾患との関係については，たとえば肝硬変で単に難治性腹水（定義は§2-1. 腹水の項，98頁参照）を有している場合には2型を発症するが，特発性細菌性腹膜炎 spontaneous bacterial peritonitis (SBP) まで合併した場合には1型の頻度が上昇する。

② 肝腎症候群の病態

前述のとおり肝腎症候群の病態は腎血管の収縮による腎皮質部の虚血である。腎血管収縮性の物質にはレニン-アンジオテンシン，エンドトキシン，エンドセリン，抗利尿ホルモンなど，拡張性の物質には酸化窒素 (NO)，プロスタグランジン，心房性 Na 利尿ペプチドなどがあるが（表1），重症肝疾患では両者とも上昇した上でバランスが取れている。このバランスが，大量消化管出血，SBP，腹水の大量排液，利尿薬や非ステロイド系消炎鎮痛薬の不適切な使用，手術侵襲などを誘因として破綻し（表2），腎血管収縮性因子の作用が上回った場合，肝腎症候群の発症に至ると考えられている。最も理解しやすい機序は非ステロイド系消炎鎮痛薬によるもので，この薬剤はアラキドン酸から血管拡張性因子であるプロスタグランジンを合成する酵素（シクロオキシゲナーゼ）を阻害し，プロスタグランジンを低下させ，腎血管を収縮させる方向に働く。



表 1 主な腎血管収縮性物質と拡張性物質

腎血管収縮性物質
レニン、アンジオテンシン
エンドトキシン
エンドセリン
抗利尿ホルモン
腎血管拡張性物質
一酸化窒素 nitrogen oxide (NO)
プロスタグランジン
心房性 Na 利尿ペプチド

表 2 肝腎症候群の主な誘因

出血（特に大量消化管出血）
特発性細菌性腹膜炎 spontaneous bacterial peritonitis (SBP)
腹水の大量排液
薬剤（利尿薬、非ステロイド系消炎鎮痛薬）の不適切な使用
手術侵襲

③ 肝腎症候群の治療

機能的な腎不全であり、たとえば原因疾患に対して肝移植を施行できた場合には根治する。ただし一般臨床の場で、特に肝硬変が基礎疾患である場合には肝移植も容易ではなく、前項で記した誘因、すなわち大量消化管出血、SBP、腹水の大量排液、利尿薬や非ステロイド系消炎鎮痛薬の不適切な使用、手術侵襲などを極力予防あるいは排除するよう心掛ける。またいったん SBP を発症したり大量消化管出血をきたした場合には、速やかに治療を行う。

腎不全自体の治療には、劇症肝炎が基礎疾患の場合には持続的血液濾過透析の適応がある。肝硬変が基礎にある症例ではアルブミンによる循環血漿量の維持と利尿薬の併用などを行うが、予後は不良である。

おわりに

肝腎症候群は繰り返し述べたとおり機能性疾患であり、何より誘因を排除して発症を予防することに留意する。基礎疾患が劇症肝炎の場合には肝移植を適応とするが、肝硬変に合併した症例では治療抵抗性で、予後も不良である。

■文献

- 1) Arroyo V, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996; 23: 164-76.
- 2) 福井 博. 肝腎症候群. In: 杉本恒明, 矢崎義雄, 編集. 内科学. 第 9 版. 東京: 朝倉書店; 2007. p.936-8.

〈森脇久隆〉

Question

3

肝性脳症の原因はどこまでわかっているのか？

Key point

- ⇨ 肝性脳症は肝不全の3大徴候の1つである。
- ⇨ 肝性脳症の原因疾患は劇症肝炎と肝硬変が代表である。
- ⇨ 肝性脳症惹起因子にはアンモニアの他、オリトパミン、低級脂酸などがある。

劇症肝炎や非代償性肝硬変など重篤な肝障害が原因となって発症する意識障害が肝性脳症（肝性昏睡）である（表1）¹⁾。肝臓は物質合成・貯蔵・代謝（解毒）など多彩な機能を有するが、これらのうち代謝（解毒）能の障害から体内で特定の物質が増加し、中枢神経機能が阻害され意識障害をきたす。またこのような物質を肝性脳症惹起因子とよぶ。

① 肝性脳症惹起因子

代表的な肝性脳症惹起因子はアンモニアであり、その他オクトパミン、低級脂酸などがある。いずれも腸内細菌によって産生され、腸管壁から吸収される物質である点が、治療・予防対策を考えるうえで重要である²⁾。

また血中アミノ酸濃度のインバランスも脳症を誘発する。個々のアミノ酸自体が意識障害をきたすものではないが、血中分枝鎖アミノ酸（バリン、イソロイシン、ロイシン）の低下と芳香族アミ

表1 肝性脳症の原因となる疾患とその治療

肝性脳症の原因	代表的な疾患	治療
機能的肝細胞量の絶対的減少 (全機能の減少)	劇症肝炎	人工肝補助 肝移植
(一部の機能の欠落)	高シトルリン血症	肝移植
機能的肝細胞量の相対的減少 (肝細胞数の減少)	慢性肝炎・肝硬変	原因疾患の治療*1
(門脈血流の低下)	肝硬変・特発性門脈圧亢進症	シャント閉塞*2

*1 インターフェロンや核酸アナログによるウイルス排除、抗肝炎薬による炎症の沈静により、機能的肝細胞量の回復が期待できる。

*2 外科手術やIVR (interventional radiology)、たとえばBRTO (balloon-occluded retrograde transcatheter obliteration) などにより、肝に流入する門脈血流量の回復が期待できる。

ノ酸（チロシン，フェニルアラニン，トリプトファン）の上昇が血液・脳関門を越えて中枢神経系に影響し，引き続いて起こる脳内モノアミン（セロトニン）代謝の異常が意識障害を誘発する．なお [バリン+イソロイシン+ロイシン] と [チロシン+フェニルアラニン] のモル比をフィッシャー比とよび，特に肝硬変を基礎疾患とする肝不全・肝性脳症の有力な臨床検査指標である．

② 肝性脳症惹起因子が増加する病態

表2に示すように，腸内細菌による産生増加と肝臓での代謝障害が関与する．アンモニアを例として以下に解説する．

アンモニアは腸内に滞留した窒素化合物を原料として腸内細菌によって産生される．特に *C. difficile* や *M. morgani* の産生能が高いと報告されている²⁾．腸内の窒素化合物が増加する原因としては，消化管出血（血液中の蛋白・アミノ酸）と便秘が代表といえる．また肝硬変では腸管運動が減弱するケースが多く，滞留時間の延長ひいてはアシモニア吸収時間の延長にもつながる．吸収されたアンモニアは門脈から肝臓を経由して体循環に流入する．

アンモニアは主に肝臓の尿素サイクルで代謝されるが，肝硬変では肝萎縮と門脈・体循環シャントのため肝臓自体での解毒が減弱し，高濃度のアンモニアがそのまま中枢神経系に到達，意識障害を惹起することになる．なお肝臓以外のアンモニア代謝系としては骨格筋でグルタミン酸からグルタミンを合成する際，アンモニアを1分子取り込むという経路がある．

③ 治療との関連

脳症惹起因子が増加する病態を制御すること自体が肝性脳症の治療となる（表2）．

まず腸内の窒素化合物が増加しないよう消化管出血対策を講じる．出血の治療のみでなく，特にリスクの高い食道・胃静脈瘤を予防的に治療しておくこと（内視鏡的結紮術）が重要である．また便秘は窒素化合物の腸内滞留時間を長くし，アンモニア吸収の亢進につながるのので，たとえばラクツロースなど合成二糖類を投与し，若干下痢気味（1日2～3行）に維持するほうが望ましい．ま

表2 肝性脳症の病態と対応する治療

肝性脳症の病態	代表的な疾患	治療
腸内細菌による脳症惹起因子産生		
窒素源*の制御	肝硬変	消化管出血対策 便秘薬
アンモニア吸収の抑制	肝硬変	合成二糖類
腸内細菌叢の制御	肝硬変	合成二糖類 難吸収性抗菌薬 乳酸菌製剤
脳症惹起因子（アンモニア）の解毒		
骨格筋での代謝促進	肝硬変・高シトルリン血症	分枝鎖アミノ酸

* 窒素化合物（蛋白，アミノ酸）がアンモニア産生の原料となる．なお蛋白制限食は窒素不耐症のみが対象となる．

た腸内細菌叢を *C. difficile* や *M. morgani* から *Bifidobacterium* 主体に誘導する目的で、乳酸菌製剤（場合によっては難吸収性抗菌薬）が用いられる。

また前述した血漿アミノ酸インバランスを是正し、さらに骨格筋でのアンモニア代謝を促進する目的で、分枝鎖アミノ酸製剤を点滴（治療目的）あるいは経口投与（予防目的）する。

おわりに

肝性脳症の原因となる物質とそれが増加する病態，治療との関連について概説した。なお肝性脳症の治療については，表 1 に示すように原因疾患自体の治療，すなわち劇症肝炎であれば肝移植，肝硬変であっても抗ウイルス療法をまず考えるべき時代となってきたことを強調しておきたい。

■文献

- 1) 森脇久隆. 肝性脳症の治療体系. 日消誌. 2007; 104: 352-6.
- 2) Ito Y, et al. Effect of lactulose on short-chain fatty acids and lactate production and on the growth of faecal flora, with special reference to *Clostridium*. J Med Microbiol. 1997; 46: 80-4.

〈森脇久隆〉

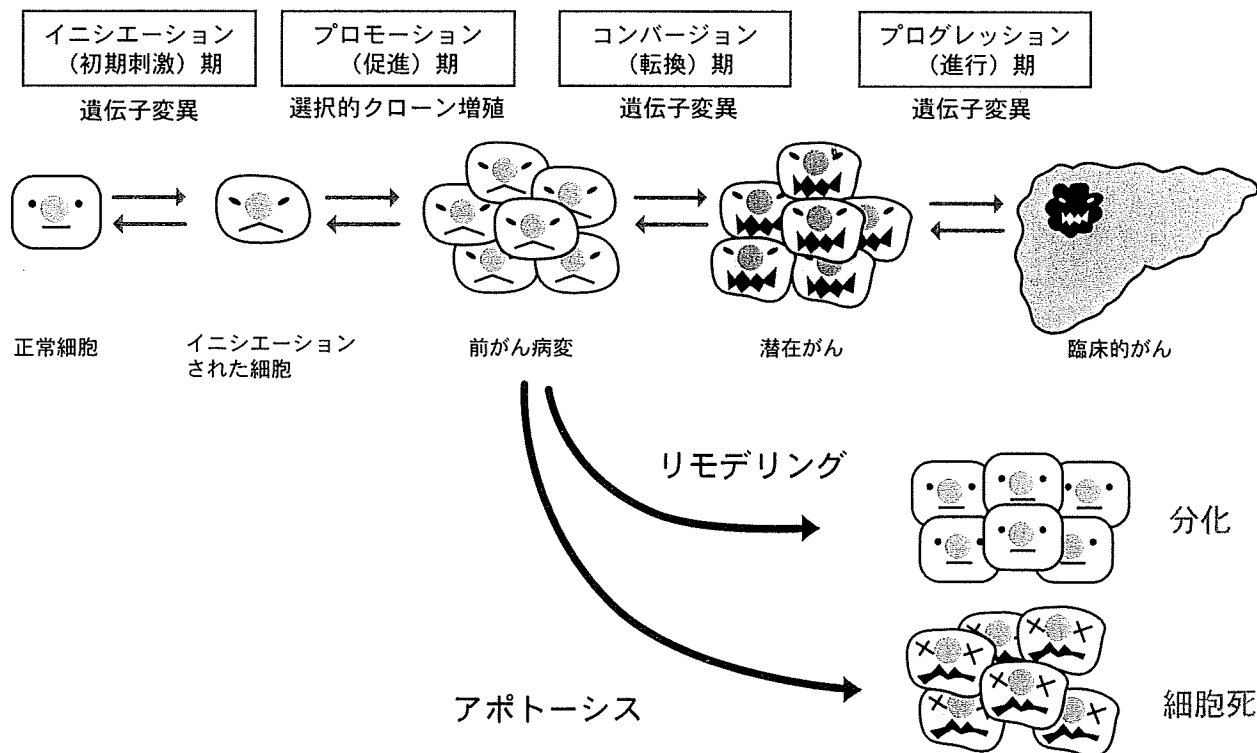
15. 肝がん治療の方向性 ～今後の治療法～

2) 予防的治療 ② クローン排除, レチノイド

クローン排除 (clonal deletion) とは

がんは肝がんに限らず、いくつかの段階を経て完成します。これを「多段階発がん」といい、肝がんではおよそ20年かかります。下図に示すとおり、途中には前がん段階の細胞などが存在し、それぞれの段階にある細胞の集まりをクローンと呼びます。何らかの手段でこのようなクローンを排除できると、そこから先には（図では右の方向へ）発がんが進行せず、がんの完成を予防できます。これがクローン排除です。

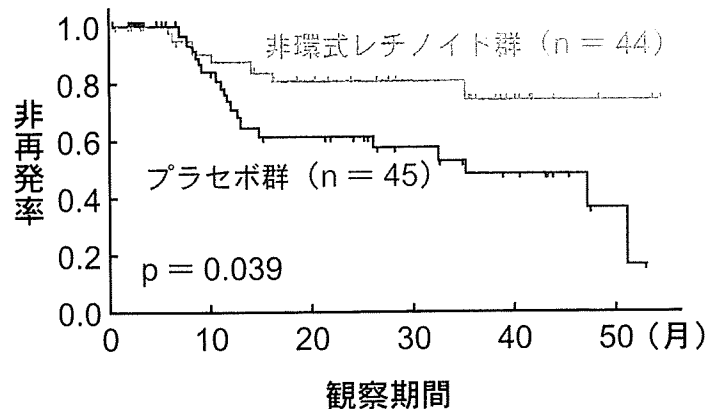
肝がんについては、レチノイドという薬が開発中です。レチノイドは前がん細胞を正常に戻し（分化）、あるいはそのまま自殺させる（アポトーシス）と考えられます。



(Moriwaki H : Int J Clin Oncol 7 : 27-31, 2002 を基に作成)

レチノイドの肝がん再発予防効果

肝がんの再発予防を目的とした、レチノイドの大規模臨床試験が現在進行中です。右図は、第Ⅱ相臨床試験の成績です。プラセボ群に比べ、レチノイドは初回治療後の肝がん再発リスクをおよそ3分の1に減らしました。

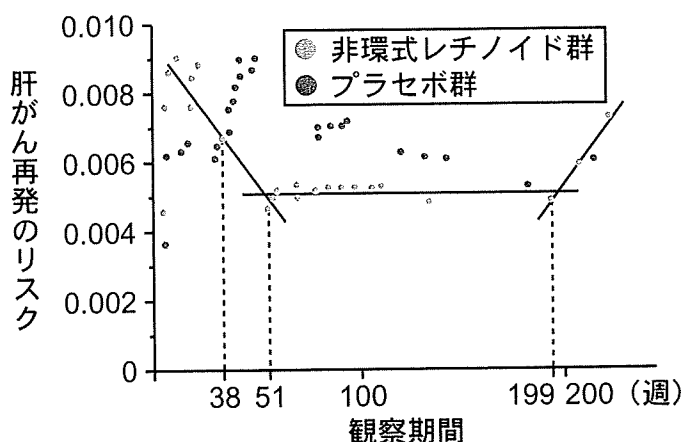


非環式レチノイドの肝がん再発予防効果

(Muto Y, Moriwaki H, et al : N Engl J Med 334 : 1561-1567, 1996 より改変引用)

レチノイドの有効期間

上記と同じく、第Ⅱ相臨床試験の成績を下図に示します。レチノイドを1年間服用した患者さんでは、その後3年間、肝がん再発のリスクが低減されましたが、4年目(図中、200週あたり)から再びリスクが上昇しました。現在進行中の臨床試験では、服用期間を2年としています。



肝がん再発予防における非環式レチノイドの有効期間

(Takai K, Moriwaki H, et al : Intervirology 48 : 39-45, 2005 より改変引用)

(森脇久隆)

レチノイド核内受容体 RXR α を標的分子とした肝細胞癌化学予防—非環式レチノイドと clonal deletion

清水雅仁／森脇久隆 岐阜大学大学院 医学系研究科腫瘍制御学講座 消化器病態学分野

I. はじめに

肝細胞癌の大きな臨床的特徴として、B型ないしC型肝炎ウイルス感染に起因した慢性肝疾患を発生母地とし、年率約3~7%の高率かつ一定の割合で発生すること、また、たとえ初発癌に対し根治的治療を行えた場合でも、年率約10~25%と高率に再発や二次発癌を引き起こす点が挙げられる。したがって、有効な肝発癌予防法・治療法の開発は緊急の課題であり、そのためには肝発癌のメカニズムの解明が重要である。

われわれの教室では今までに、ヒト肝発癌の重要なメカニズムの一つとして、核内受容体の一つであるレチノイドX受容体 α (RXR α)のリン酸化修飾に伴う機能不全が存在すること、また、RXR α を分子標的とする非環式レチノイド (Acyclic retinoid) が、発癌刺激に曝された肝全体から癌の芽(clone)を除去すること、すなわち“clonal deletion”を実践することによって、肝癌再発予防効果を発揮することを報告してきた(図1)^{1, 2)}。本稿では、①リン酸化RXR α が肝発癌に及ぼす影響、②非環式レチノイドによる肝発癌予防、および③非環式レチノイドをkey drugとした併用化学肝発癌予防の可能性について概説する。

II. RXR α のリン酸化修飾と肝発癌

レチノイド(retinoid)はビタミンAおよびその誘導体・類縁化合物の総称であり、生体内において活性型であるレチノイン酸に姿を変え核内受容体にリガンドとして結合し、さまざまな遺伝子の転写を制御する。レチノイン酸の核内受容体としては、レチノイン酸受容体(retinoic acid receptor ;

RAR)とレチノイドX受容体(retinoid X receptor ; RXR)があり、RAR, RXRともそれぞれ α , β , γ のサブタイプが存在する。これらの受容体はリガンドの結合刺激によって二量体を形成するが、特にRXRは、RXR自身とホモ二量体を形成するのみならず、RARやビタミンD受容体、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体などとヘテロ二量体を形成するため、核内受容体ネットワークの“master regulator”として重要な役割を果たしているものと考えられている(図2)。

レチノイドやその受容体は、細胞の分化・増殖・死(アポトーシス)といった基本的活動を制御している。したがって、これらの分子の機能・発現異常は、細胞の異型化・悪性化・不死化、すなわち癌化に密接に関連している。われわれは今までに、RXR α がリン酸化され機能不全に陥ることが、ヒト肝発癌において重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。

具体的には、①ヒト肝癌組織および肝癌細胞株において、RXR α 蛋白質がRas/MAPK/ERKにより恒常的にリン酸化されていること、②リン酸化されたRXR α は、ユビキチン/プロテアソーム系による分解を受けずに細胞内に異常に蓄積していること、③リン酸化されたRXR α は、RAR β とのヘテロ二量体形成能が低下し、転写活性機能を喪失していること、④対照的に、リン酸化型修飾を解除されることで、RXR α のヘテロ二量体形成能および転写活性が著明に亢進(回復)し、肝癌細胞にアポトーシスの誘導と細胞増殖の抑制効果が発揮されることを報告してきた(図3)^{3~5)}。

細胞内に異常蓄積したリン酸化型(dysfunctional)RXR α は、非リン酸化型(functional)RXR α の働きをdominant negativeに阻害しているものと

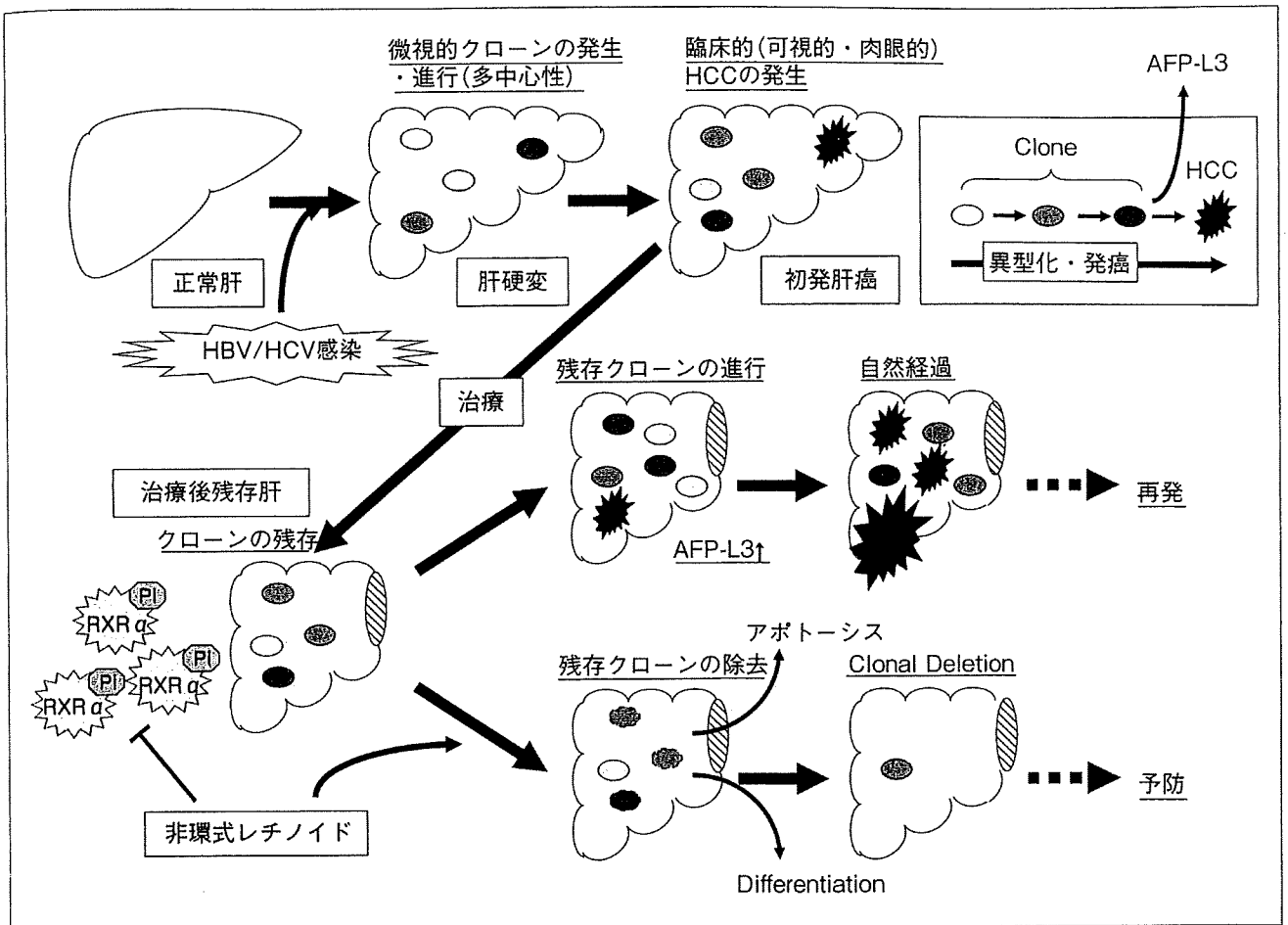


図1 肝発癌予防と“clonal deletion”

肝細胞癌は肝炎ウイルス感染・慢性炎症という発癌刺激に曝された肝全体を一つのフィールドとして、多中心性かつ独立して発生してくる“多中心性発癌”の形式をとる。したがって、肝発癌予防の本質は、“微視的”な癌の“芽”(clone: クローン)を“可視的”な癌に進展する前に、速やかに取り除くことにある。非環式レチノイドは、リン酸化型 RXR α を標的分子とすることで、この“異常 clone の除去・増殖阻害による肝発癌予防”という“clonal deletion”の概念を臨床の場において実践し、肝細胞癌の発生・再発を予防する。(文献 1, 2, 12 より改変して転載)

考えられている。これらの研究結果は、RXR α の異常修飾(リン酸化)に伴う機能不全、言い換えれば、RXR α を介した正常な細胞増殖あるいは細胞死制御の破綻が、肝発癌の主要なメカニズムの一つであること、すなわち、肝癌は核内受容体 RXR α の蛋白質レベルにおける異常修飾に起因する“核内受容体病”として捉えられる可能性を示唆するものである(図4)。

Ⅲ. 非環式レチノイドによる肝発癌予防

RXR のアゴニストとして開発された非環式レチノイド(NIK-333, 興和創薬株式会社)は、RXR α 依存性のさまざまな遺伝子の発現を制御することによってアポトーシスや分化を誘導し、肝癌細胞の増殖を抑制する⁶⁾。さらに、非環式レ

チノイドは、RXR α のリン酸化修飾そのものを解除し、その機能を回復する作用を有することも明らかになってきている。すなわち、非環式レチノイドは、Ras の活性を阻害することによって Ras/MAPK/ERK による RXR α のリン酸化を抑制し、その核内受容体ネットワークにおける master regulator としての機能を回復することが報告されている⁷⁾。また、Ras の活性を阻害の一つのメカニズムとして、非環式レチノイドは、Ras の上流に位置する受容体型チロシンキナーゼの一つである EGFR の活性阻害作用があることが、癌細胞株および動物化学肝発癌モデルを用いた研究において明らかになってきている^{8, 9)}。これらの研究結果は、非環式レチノイドは RXR α の“リガンド”という本来の役割に加え、多様な生理活性作用を有する薬剤であることを示唆するものである

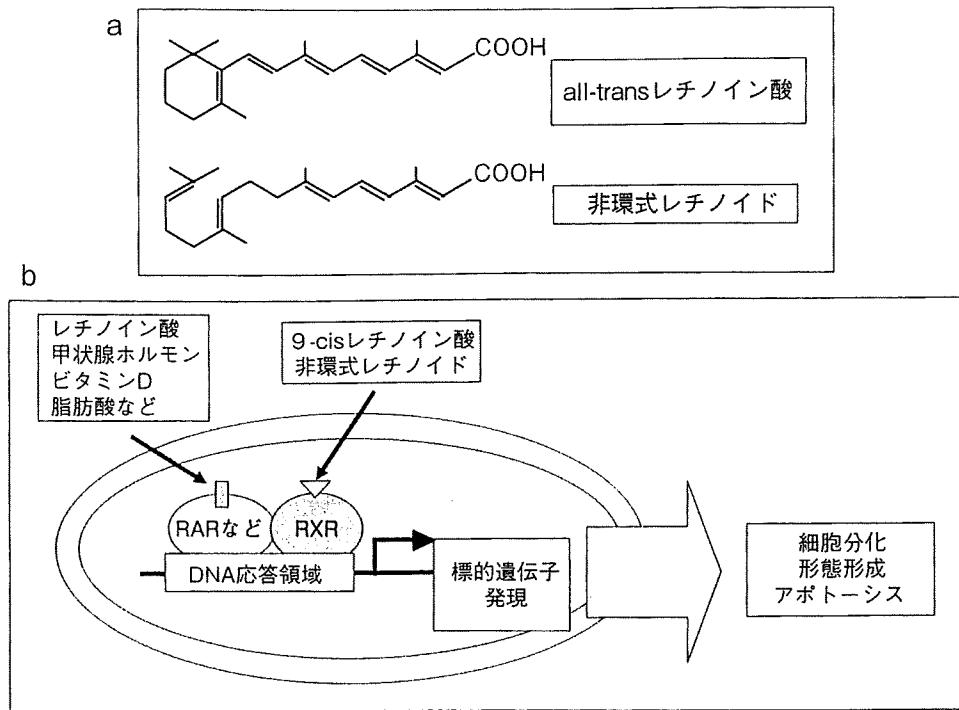


図2 レチノイドと核内受容体ネットワークの master regulator としての RXR
 a. レチノイドは、生体内において活性型であるレチノイン酸 (all-trans レチノイン酸など) に姿を変え核内受容体にリガンドとして結合し、さまざまな遺伝子の転写を制御する。非環式レチノイドは、主に RXR にリガンドとして作用する。
 b. RXR は、リガンドの結合刺激によって RXR 自身とホモ、あるいは RAR やビタミン D 受容体、甲状腺ホルモン受容体、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体などさまざまな核内受容体とヘテロ二量体を形成し、DNA 上の応答領域に結合することによって、細胞の分化・増殖・形態形成・死 (アポトーシス) を制御する標的遺伝子を発現する。すなわち RXR は、多彩な核内受容体ネットワークにおいて "master regulator" としての重要な役割を果たしている。

(図 4).

次に、肝細胞癌再発予防を目的とした非環式レチノイドの臨床介入試験の結果について述べる。対象は初発肝細胞癌に対して根本的治療が行われた症例(89例, 単一ランダム化比較試験)であり、非環式レチノイド(600mg/day, 経口投与, 44例)と偽薬(45例)を1年間投与し長期追跡調査を行ったところ、非環式レチノイド投与群において二次発癌は有意に抑制され、生存率も改善することが確認された(図5)^{10, 11)}。さらに、この臨床試験の長期解析を行ったところ、非環式レチノイドは1年間の投与終了後も、約4年間の長期にわたり肝発癌を抑制することが明らかとなった¹²⁾。非環式レチノイド投与群期間中、特に重篤な副作用は報告されなかったことから、これらの研究結果は、肝細胞癌の長期における再発抑制・予後改善に対する非環式レチノイドの有効性と安全性を証明するものであると考えられた。

IV. 非環式レチノイドを key drug とした併用化学肝発癌予防

作用機序の異なる薬剤の併用使用による一つの利点として、相乗効果の誘導が挙げられる。したがって、より効果的な肝発癌抑制を目指すうえで、相乗効果を期待した併用化学発癌予防 (combination chemoprevention) の開発は、非常に重要な研究課題である。われわれは、この併用化学肝発癌予防の実践・臨床応用を目指して、非環式レチノイドを key drug とした予備実験を試みてきた。具体的には非環式レチノイドとインターフェロンやサリダック誘導体とを組み合わせるとして肝癌細胞を処理し、腫瘍細胞の増殖抑制効果について検討したところ、これらの combination によって、それぞれ相乗的な細胞増殖の抑制やアポトーシスの誘導効果が確認された^{13, 14)}。特に、臨床の場において肝発癌抑制効果が報告されているインターフェロンと非環式レチノイドの併用で相乗

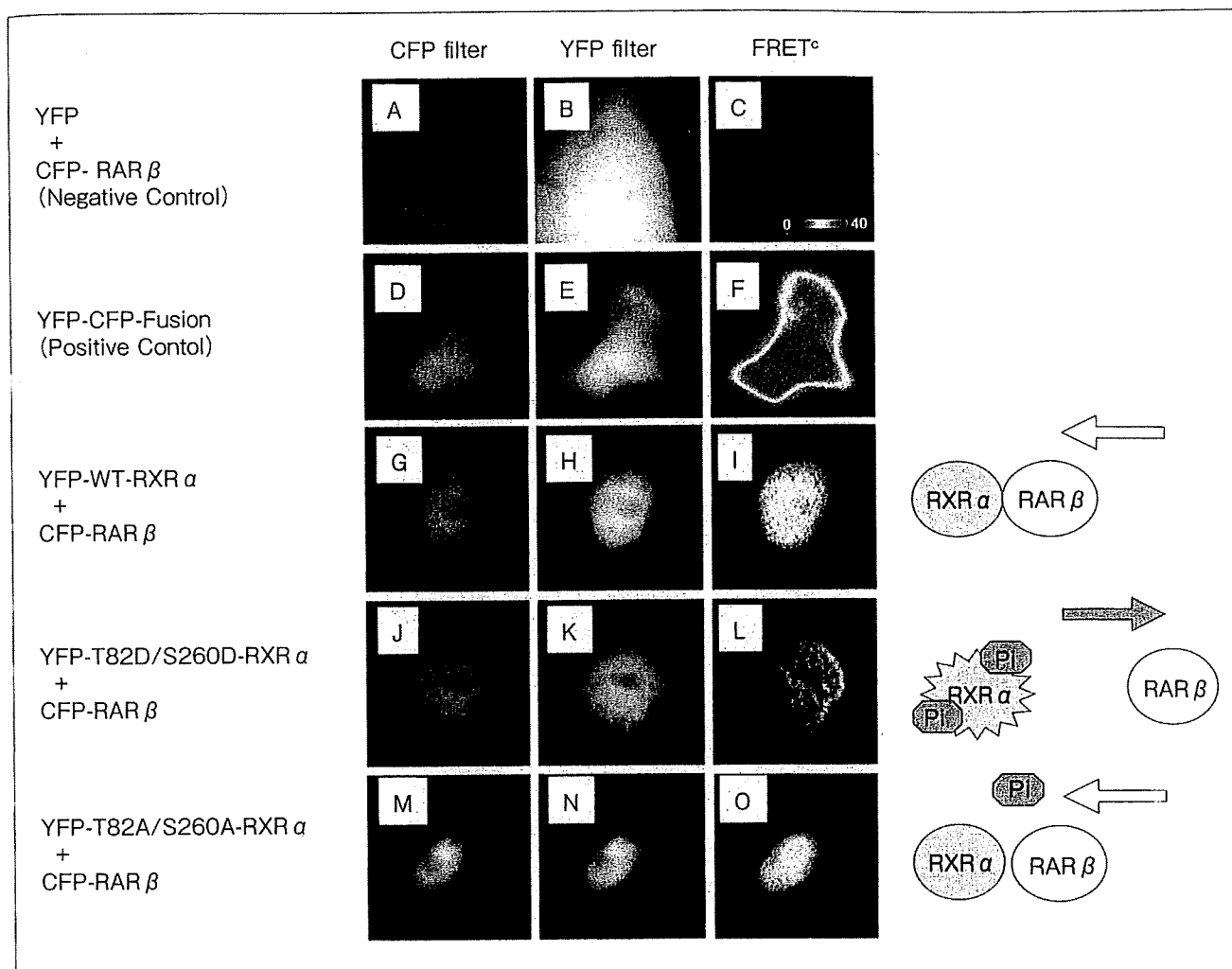


図 3a リン酸化および非リン酸化 RXR α が細胞機能に及ぼす影響(1)

リン酸化(T82D/S260D)および非リン酸化型(T82A/S260A)RXR α をそれぞれ定常的に発現する mutant を作製し、これらの mutant および wild type RXR 導入細胞における RXR α /RAR β のヘテロ二量体形成状態について Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) を用いて検討したところ、RXR α /RAR β 蛋白質間における FRET 値は、非リン酸化型 RXR α 導入細胞では亢進し(O)、リン酸化型 RXR α 導入細胞では低下した(L)。これらの結果は、RXR α はリン酸化修飾を受けることで、RAR β との二量体形成能が低下すること、またリン酸化を解除されることで、この二量体形成能が改善・回復することを意味している(C: negative control, F: positive control, I: wild type-RXR α を発現した細胞)。

(巻頭口絵カラー15頁参照)

効果が認められたことは、今後、包括的な肝発癌予防戦略を考えていくうえで、有意義な結果と考えられた。

また、Vitamin K₂ や代表的受容体型チロシンキナーゼである HER2 に対するモノクローナル抗体である Trastuzumab と、非環式レチノイドとの併用処理によっても相乗的な腫瘍細胞の増殖抑制効果が認められたが、そのメカニズムとして、これらの薬剤による Ras/MAPK/ERK の阻害作用、および RXR α のリン酸化抑制作用が考えられた(図6)^{15, 16}。近年、MEK/ERK の上流に位置する Raf の阻害剤である sorafenib や、Ras の上流に位置するさまざまな受容体型チロシンキナーゼを標的と

した分子標的薬剤の開発が進んでいるが、これらの分子標的薬剤も RXR α のリン酸化を抑制することが予想されることから、非環式レチノイドとの併用による相乗効果が期待できるものと考えられる。

V. おわりに

わが国のみならず世界の慢性肝疾患患者の現状を見渡せば、有効な肝発癌予防薬(予防法)の開発および臨床への応用は、重要かつ緊急の課題である。非環式レチノイドに関しては、2008年12月現在、初発および初回再発肝細胞癌根治治療後の