

ではアルギニン (Arginine : R) で、91番はロイシン (Leucine : L) であるが、治療抵抗例 (Non-virological response : NVR) 例では、コア70番アミノ酸はグルタミン (Glutamine : Q) ないしはヒスチジン (Histidine : H) に、コア91番アミノ酸はメチオニン (Methionine : M) に置換されていることが多い。とくに、この両者が変異している (Non-double wild type) はNVRに関わる因子であり、両者が野生型 (double wild type) であることがSVRに寄与する因子であることが報告されている。したがって、コアアミノ酸70番あるいは91番のアミノ酸変異は、それぞれ独立して、あるいは相関して治療効果と関連することが示されている。

一方、われわれは、ISDR変異数が0ないし1個の症例のうち、4週間のペグインターフェロン+リバビリン併用投与で、HCVウイルス量が1log未満の低下しか得られなかった平坦反応 (flat response) 群と2log以上減少する急峻反応 (steep response) 群の全塩基配列の比較から、コア70番のアミノ酸が治療効果に関連することを見出した。すなわち、両者のHCV蛋白すべてのアミノ酸残基を比較した結果、統計学的に有意差をもって相違が見られたのはコア70番目のアミノ酸のみであり、コア91番のアミノ酸を含む他の変異は、関連があるものの有意な因子ではなかった<sup>10)</sup>。しかも、ISDR変異に関わらず、治療効果に関与する因子について、多変量解析すると、最も有意な因子は、60歳未満と「ISDR変異数2個以上」であり (表1)、ISDR変異数0ないし1個の場合に限り、コア70番のアミノ酸変異が治療効果を規定することが明らかになった。

### ISDRとコアアミノ酸変異を 組み合わせた効果予測と治療戦略

1b型のC型慢性肝炎では、上述のように、ISDRとコアアミノ酸変異の組み合わせで詳細な治療効果予測が可能となる。すなわち、まずISDRを測定し、4個以上のアミノ酸変異があればインターフェロン単独療法6ヶ月でも約70%のSVR率が期待できる。また、2個以上、すなわち2ないしは3個のアミノ酸変異があれば、48週間のペグインターフェロン+リバビリン併用療法で

80%のSVRが期待できる。ISDR変異数が0ないし1個の場合はコア70番のアミノ酸がRである場合にのみ、55%のSVRが期待できるが、R以外の場合のSVR率は約15%で、治癒はほとんど望めない (図3)。したがって、これらの症例の場合は、治療効果を高めるために何らかの治療の工夫が必要となってくる。今後、新しい治療法が出現する可能性もあるが、現在ただちに可能なことはペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療期間の延長である。先のガイドラインでも、「投与開始12週後にHCVRNA量が前値の1/100以下に低下するがHCVRNAがReal time PCR法で陽性で、36週までに陰性化した例」では、プラス24週 (トータル72週間) の治療が推奨されている。われわれのAmplificor法での検討では、ISDRに2個以上変異があると、12週までのウイルス陰性化 (early viral response : EVR) は86%であり、最終的に81%がウイルス排除されていたが、ISDR変異数0ないし1個の症例では、EVRは60%にすぎなかった。しかし、EVR達成者のうち約80%がSVRとなることから、ISDR変異は、少なくとも投与開始12週までの早期ウイルス動態を規定していて、EVRが達成さえすれば最終的なウイルス排除に結びつくものと考えられた。さらに、ISDR変異数0ないし1個の症例では、ウイルス動態は、コア70番アミノ酸により異なることも明らかになってきた。すなわち、コア70番アミノ酸がRであれば65%がEVRを達成し、このうち88%がSVRになるのに対し、R以外の変異例ではEVRを達成したのは18%に過ぎず、このうち67%がSVRとなったに過ぎなかった。そこで、Amplificor法では12週以降24週以内にHCVRNAが陰性化した (late viral response : LVR) 症例については、72週までの治療延長が考慮されるが、ISDR変異数0ないし1個の症例では約20%がこれに相当する。Bergらは、治療開始12週までにウイルス陰性化が得られないものの24週までにウイルス消失した症例では、治療期間を48週から72週に延長することで、SVR率が17%から29%に改善したと報告している<sup>11)</sup>し、Sanchez-Tapiasらは4週までにウイルス陰性化しなかった症例を72週まで治療延長した場合にSVR率が28%から44%に改善したことを報告している<sup>12)</sup>。現在はウイルス量の判定は、より鋭敏なReal time PCR法が主流となり、厚生労働省のガイドラインでも「投与開

始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下するがHCV RNAがReal time PCR法で陽性で、36週までに陰性化した例」では、プラス24週（トータル72週間）の治療が推奨されている。われわれの検討でもLVR例に治療期間を延長することで、コア70番アミノ酸がRであれば約70%、R以外では40%のSVR率が期待できる成績が得られている。

と報告されている。このほか、E1/E2領域に存在する超可変領域(Hypervariable region: HVR)の quasispeciesがインターフェロン感受性や持続感染に関わるとの報告も見られる<sup>13-15)</sup>が、現時点では一定の見解はなく、臨床的にも応用可能にはなっていない。

**そのほかの遺伝子変異**

このほか、治療効果を規定する遺伝子変異としては、ISDRよりもC末端よりに存在する、可変領域3 (V3)を加えたNS5Aアミノ酸領域 (a.a.2334-2379)が、ペグインターフェロンリパビリン併用療法の治療効果を規定する因子として報告されている。すなわち、この領域に6個以上の変異がある症例のSVR率は86%と報告されており、そのpositive predictive valueは89%であった

**今後のC型肝炎治療と個別化治療の可能性**

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果は、遺伝子型、ISDR、コアアミノ酸変異の、ウイルス遺伝子変異により、ある程度予測可能となった。しかし、ISDRとコアアミノ酸変異などウイルス側要因が同一であっても、宿主因子である性別、年齢、肝線維化・脂肪化、初回・再治療、前治療の効果なども考慮しなければ、一律に治療方針を決定することはできない。われわれの検討でも、ウイルス側因子から難治であると想定されても、SVRとなった症例では、若年・男性・肝線維化

図3 1b型に対するPEG-IFN+RBV療法(≤52週)のISDR別SVR率ISDR0・1のみの検討、コア70番アミノ酸との関係(N=103)

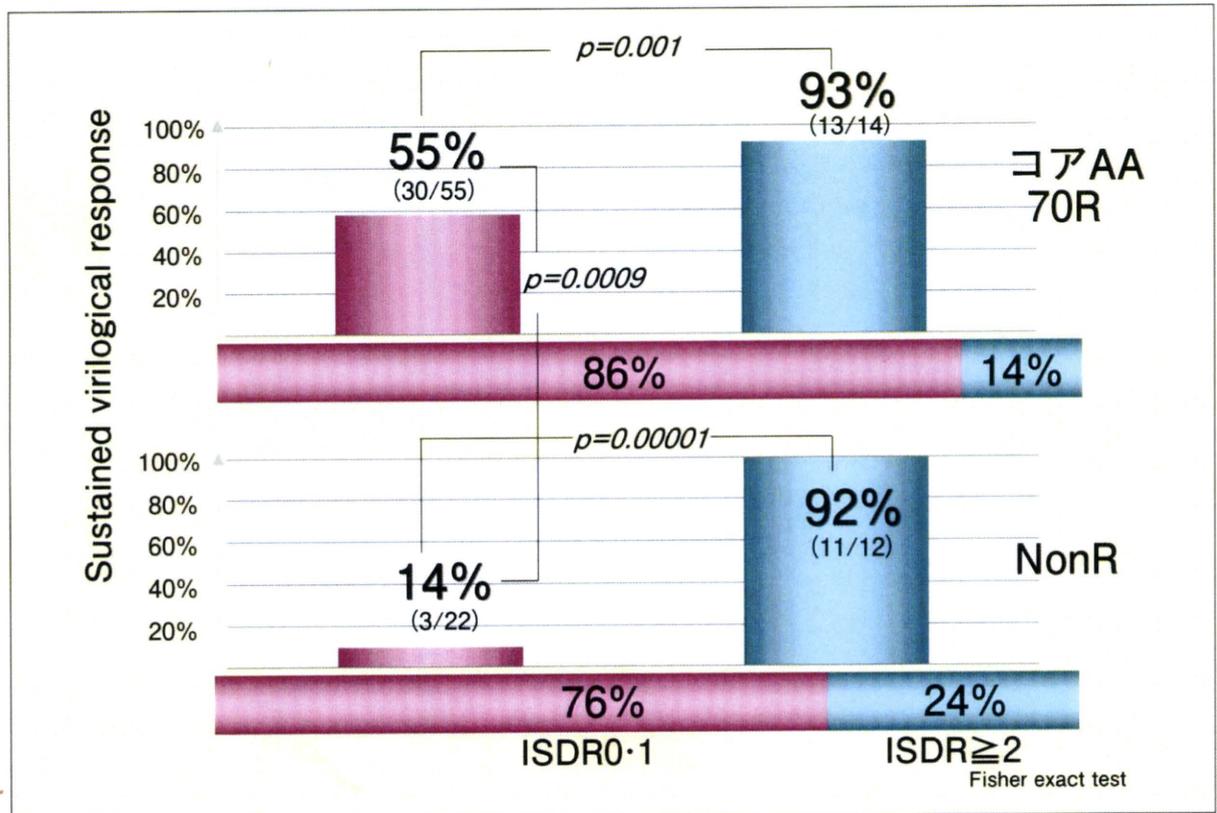
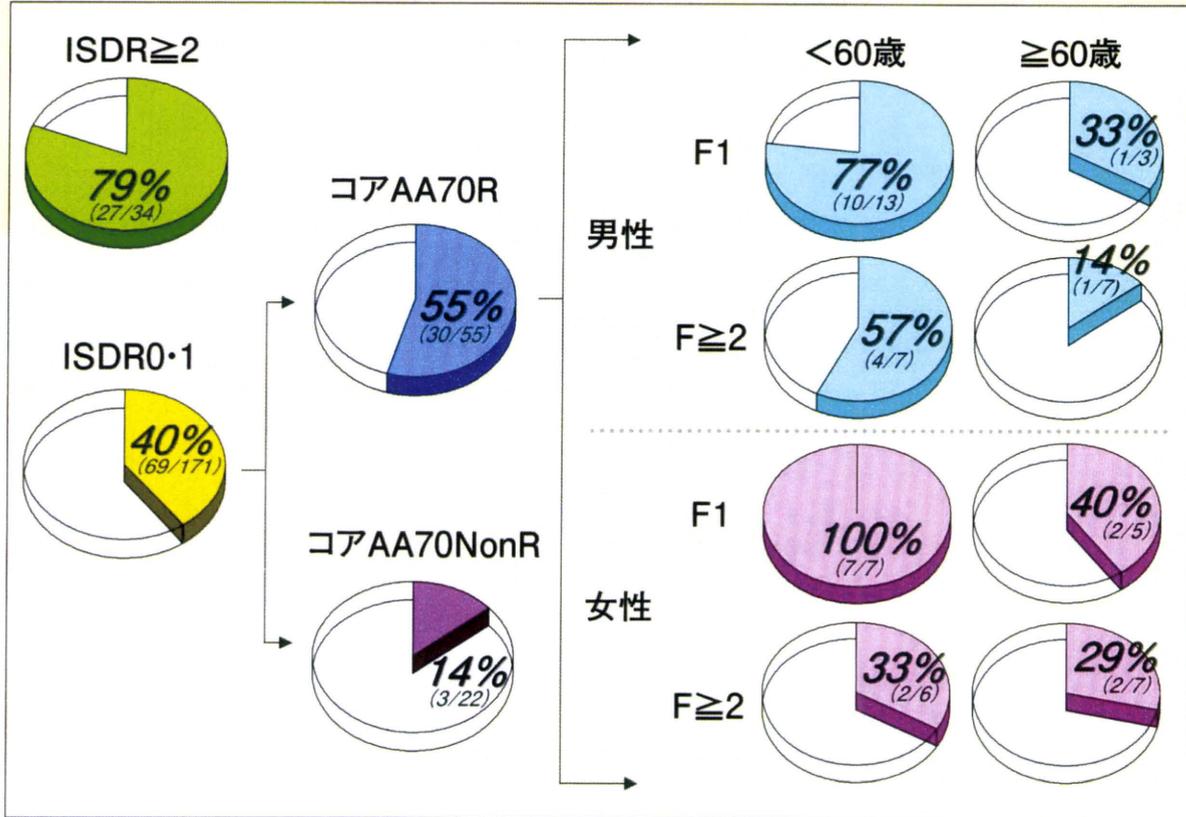


図4 ISDR、コア70番アミノ酸、年齢、肝線維化とSVRとの関連



が軽度である症例が多く含まれ、ウイルス側因子からSVRが期待されながら治療に失敗した例では、高齢、線維化進展例などが多い。現在までに得られたISDRとコアアミノ酸変異からみた治療成績を示す(図4)<sup>16)</sup>が、このほかにも、治療効果と関連すると考えられる因子は存在する。とくに、最近明らかになった、宿主のインターフェロン感受性を規定するSNP (single nucleotide polymorphism) はインターフェロン治療効果に強く関連し<sup>17-19)</sup>、これまで明らかになったウイルス因子とあわせて検討することで、近い将来いわゆる個別化医療が可能になるものと思われる。

## 文献

- 1) Enomoto N, Sukuma 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.* 334; 77-81: 1996
- 2) 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* 96; 224-230: 1995
- 3) 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.* 78; 83-90: 2006
- 4) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol.* 79; 1686-1695: 2007
- 5) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. *Intervirology.* 50; 361-368: 2007
- 6) Donlin, M.J., Cannon, N. A., Yao, E., et al. Pretreatment Sequence Diversity Differences in the Full-Length Hepatitis C Virus Open Reading Frame Correlate with Early Response to Therapy. *J. Virol.* 81; 8211-8224, 2007
- 7) El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, et al. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 48; 38-47: 2008
- 8) 平成20年度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. 総括分担報告書
- 9) 坂本穰、榎本信幸: ウイルス性慢性肝炎: 診断と治療の進歩. *日本内科学会誌.* 97(1):57-63, 2008.
- 10) 前川伸哉、坂本穰、榎本信幸: Hepatitis virus genome wide analysis. *肝疾患Review* 2008-2009(小俣政男監修). *日本メディカルセンター、東京.* 92-97: 2008
- 11) Berg T, von Wager M, Nasser D, et al: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130; 1086-1097: 2006
- 12) Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, et al: Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 131; 451-460: 2006
- 13) Ohto, H., Terazawa, S., Sasaki, N., et al: Transmission of Hepatitis C Virus from Mothers to Infants. *N Engl J Med* 331; 399-400: 1994
- 14) Enomoto, N., Kurosaki, M., Tanaka., et al: Fluctuation of hepatitis C virus quasispecies in persistent infection and interferon treatment revealed by single-strand conformation polymorphism analysis. *J Gen. Virol* 75; 1361-1369: 1994
- 15) Koizumi, K., Enomoto, N., Kurosaki, M., et al: Diversity of quasispecies in various disease stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment. *Hepatology* 22; 30-35: 1995
- 16) 坂本穰、榎本信幸: 遺伝子変異からみたC型肝炎に対するインターフェロン治療効果予測. *日本消化器病学会雑誌.* 106: 485-492, 2009
- 17) Tanaka, Y., Nishida, N., Sugiyama, M., et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 41; 1105-1109: 2009
- 18) Suppiah, V., Moldovan, M., Ahlenstiel, G., IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy. *Nature Genet.* 41; 1100-1104: 2009
- 19) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, et al Genetic Variation in IL28B Predicts Hepatitis C Treatment-Induced Viral Clearance. *Nature.* 461; 399-401: 2009

## 特集Ⅱ

## C型慢性肝炎のpeg-IFN/RBV療法無効例の対策

# 遺伝子変異とAdherence からみたpeg-IFN+RBV 療法無効例の対策\*

坂本 穰<sup>\*\*,\*\*\*</sup>  
榎本 信幸<sup>\*\*\*</sup>

**Key Words** : interferon sensitivity determining region (ISDR), amino acid mutations in HCV core region, drug adherence

## 遺伝子変異からみた PEG-IFN+RBV療法の治療成績

### はじめに

C型慢性肝炎に対する最も強力な治療法は、PEG-IFN(ペグインターフェロン)+リバビリン(ribavirin:RBV)療法であるが、最も難治である1b型かつ高ウイルス量症例の48週間治療の成績は40%程度にすぎない。そこで、この60%あまりにのぼる難治例に対しては、その原因分析とさまざまな試みがなされてきた。すなわち、治療感受性については、宿主因子として、年齢・性、肝線維化・脂肪化、インスリン抵抗性などが明らかになり、ウイルス因子としては遺伝子型、ウイルス量、遺伝子変異<sup>1)~4)</sup>などが示された。さらに治療因子として薬剤の中止・減量、治療期間や薬剤adherenceなどで明らかになっている。このうち、年齢・性やウイルス側要因については不変であるが、治療因子は治療医や患者の状況により変化する、あるいは変化させることが可能である。そこで、現在は、難治例を治療開始前に確実に把握し、その方策を検討することが重要となっている<sup>5)6)</sup>。

遺伝子型2型のC型慢性肝炎に対するPEG-IFN+RBV療法の治療成績は24週間治療でも80から90%のSVR(sustained viral response)が得られるが、1b型では48週治療によっても、SVR率は40%にすぎない。そこで、われわれは、これらの治療成績を規定する因子について検討した。検討対象は山梨大学第1内科および関連施設で組織するY-PERS(Yamanashi PEG-IFN+Ribavirin Study)に登録され、52週までの治療を完遂し治療効果の判明している220例である。平均年齢は55.8歳、男性が56%を占める集団である。結果は、治療効果規定因子として、単変量解析では60歳未満、F因子0ないし1、ALT(alanine aminotransferase)66以上、血小板数15万以上、AFP(alpha-fetoprotein)4.8未満、ISDR(interferon sensitivity determining region)変異数2以上、コア70番アミノ酸R(arginine:アルギニン)であることが有意な条件として抽出されたが、これを多変量解析すると、有意な因子は、60歳未満、ISDR変異数2以上、コア70番アミノ酸Rのみであり( $P<0.05$ )、このうち最も強力な因子はISDR変異数2個以上であった(odds比89.189,  $P=0.0002$ ) (表1)。すなわち、1b型HCVによるC型慢性肝炎に対する1年間のPEG-IFN

\* Treatment strategy for poorly response to PEG-IFN + RBV from the viewpoint of gene mutations and drug adherence.

\*\* Minoru SAKAMOTO, M.D., Ph.D.: 山梨大学医学部附属病院肝炎患センター〔〒409-3898 中央市下河東1110〕; Center for Liver Disease, University Hospital, University of Yamanashi, Chuo 409-3898, JAPAN

\*\*\* Nobuyuki ENOMOTO, M.D., Ph.D.: 山梨大学医学部内科学講座第1教室(消化器内科)

表 1 1b型に対するPEG-IFN+RBV療法(≤52週)のSVRに寄与する因子

		単変量解析			多変量ロジスティック回帰分析		
		odds比	95%CI	P	odds比	95%CI	P
年齢	<60/≥60	0.366	0.207~0.647	0.0005	0.243	0.073~0.805	0.0206
性別	M/F	0.548	0.316~0.952	0.0326	—	—	—
BMI	<23/≥23	1.590	0.843~2.999	0.1525	—	—	—
F因子	0-1/2-4	0.419	0.232~0.753	0.0037	0.298	0.083~1.077	0.0647
A因子	0-1/2-3	0.639	0.350~1.166	0.1444	—	—	—
Alb	<4.1/≥4.1	1.019	0.548~1.892	0.9533	—	—	—
γGTP	<49/≥49	0.450	0.245~0.827	0.0101	—	—	—
ALT	<66/≥66	1.530	0.857~2.731	0.1501	3.488	0.822~14.798	0.0902
AST	<58/≥58	0.849	0.473~1.524	0.5836	—	—	—
T. Chol	<160/≥160	0.849	0.468~1.541	0.5912	—	—	—
血糖	<97/≥97	0.990	0.491~1.955	0.9774	—	—	—
HbA1c	<5.2/≥5.2	1.500	0.719~3.131	0.2803	—	—	—
白血球数	<4700/≥4700	1.300	0.723~2.338	0.3810	—	—	—
好中球数	<2300/≥2300	1.080	0.538~2.170	0.8284	—	—	—
Hb	<14/≥14	1.729	0.941~3.178	0.0778	—	—	—
血小板数	<15/≥15	2.308	1.271~4.190	0.0060	2.596	0.696~9.680	0.1554
AFP	<4.8/≥4.8	0.412	0.206~0.826	0.0124	0.477	0.135~1.680	0.2490
HCV RNA(KIU/ml)	<1700/≥1700	0.515	0.287~0.923	0.0259	—	—	—
HCVコア蛋白量	<5000/≥5000	0.536	0.299~0.961	0.0362	—	—	—
ISDR変異数	0-1/2-	8.955	3.576~22.426	<0.0001	89.189	8.427~943.9	0.0002
コアAA70	Q/R	2.544	1.086~5.960	0.0315	4.740	1.251~17.956	0.0220
コアAA91	L/M	0.622	0.272~1.425	0.2618	—	—	—

(n=220).

+RBV療法の治療成績を決める最も強い要素は、ISDR変異といった、ウイルス要因によるものであることが明らかになった。同様にウイルス要因ではコア70番アミノ酸がRであることが治療効果に関連しているが、特にこの要素は、難治が予測される、ISDR変異数0ないし1の場合は強い要因であることも判明した(P=0.006)。すなわち、ISDRが2個以上ある場合には、79%がSVRとなるため、他の要因は埋没してしまうが、0ないし1個の場合はSVR率が40%であるため、次に強力なコア70番のアミノ酸変異が効いてくるものと考えられた。実際にISDR変異数0ないし1かつコア70番アミノ酸がRの場合のSVR率は55%であるのに対し、R以外に変異している場合のSVR率は14%にすぎない。

これらウイルス因子は不変であるため、難治性のウイルスに感染している場合には、変化可能な因子により治療効果の向上を図るしかないが、現時点で変化可能なものは、肥満やインスリン抵抗性を除けば、薬剤の中止・減量、治療期間といった薬剤adherenceである。

### 薬剤adherenceからみた PEG-IFN+RBV療法の治療成績

そこで、副作用により治療中止した症例を除いた完遂例で薬剤adherenceと治療成績の関係を検討した。薬剤投与量は原則として添付文書に従い、最終的には主治医の判断で決定した。この結果、治療成績に寄与する因子は、60歳未満、γGTP<43、ISDR変異数2個以上に加え、PEG-IFN投与率80%以上が独立した因子としてあがってきた。すなわち、ウイルス因子、宿主因子とは独立に薬剤投与量という治療因子が治療成績に関連していることが示された(表2)。そこで、PEG-IFN、RBVそれぞれの標準投与量に対する、実投与率についてそれぞれ検討した。この結果、SVR例ではPEG-IFN投与率が86%であるのに対し、Non-SVR例では69%にすぎず、有意差をもって、SVR例でIFN投与量が多いことが明らかになった(P=0.009)。一方、この傾向はRBVではみられなかった(図1)。

さらに、PEG-IFN、RBVごとの投与量別治療

表2 1b型に対するPEG-IFN+RBV療法(治療完遂例)のSVRに寄与する因子

		単変量解析			多変量ロジステック回帰分析		
		odds比	95%CI	P	odds比	95%CI	P
年齢	<60/≥60	0.394	0.196~0.794	0.0091	0.197	0.055~0.708	0.0128
性別	M/F	0.476	0.239~0.949	0.0349	-	-	-
BMI	<23/≥23	1.252	0.561~2.794	0.5837	-	-	-
F因子	0-1/2-4	0.434	0.210~0.897	0.0243	-	-	-
A因子	0-1/2-3	0.724	0.350~1.497	0.3836	-	-	-
Alb	<4.1/≥4.1	1.113	0.509~2.433	0.7892	-	-	-
γGTP	<43/≥43	0.289	0.127~0.656	0.0030	0.230	0.059~0.895	0.0341
ALT	<66/≥66	1.013	0.485~2.117	0.9719	-	-	-
AST	<58/≥58	0.662	0.292~1.324	0.2180	-	-	-
T. Chol	<160/≥160	0.864	0.407~1.836	0.7039	-	-	-
血糖	<97/≥97	0.670	0.267~1.680	0.3934	-	-	-
HbA1c	<5.2/≥5.2	1.696	0.647~4.444	0.2827	-	-	-
白血球数	<4700/≥4700	0.859	0.405~1.825	0.6932	-	-	-
好中球数	<2300/≥2300	0.748	0.301~1.864	0.5336	-	-	-
Hb	<14/≥14	1.880	0.872~4.502	0.1071	-	-	-
血小板数	<15/≥15	2.271	1.068~4.826	0.0330	-	-	-
AFP	<4.8/≥4.8	0.571	0.248~1.315	0.1884	-	-	-
HCV RNA(KIU/ml)	<1700/≥1700	0.577	0.280~1.188	0.1357	-	-	-
HCVコア蛋白量	<6500/≥6500	0.482	0.237~0.982	0.0443	-	-	-
ISDR変異数	0-1/2-	7.677	2.206~26.716	0.0014	30.114	3.107~300.544	0.0037
コアAA70	Q/R	1.013	0.277~3.706	0.9844	-	-	-
コアAA91	L/M	0.778	0.244~2.477	0.6706	-	-	-
PEG-IFN投与率	<80/≥80	4.583	1.677~12.523	0.0030	3.946	1.144~13.605	0.0298
RBV服用率	<80/≥80	1.800	0.654~4.953	0.2549	-	-	-

成績を検討した。この結果、PEG-IFNは80%以上、RBVは60%以上の投与率で、治療成績が維持できることが示された(図2,3)。これらは治療完遂例のみでの検討であるため、副作用による中止例は含まれない。したがって、なんらかの理由で投与量が少なくなった場合には治療成績が劣ることが示された。しかし、PEG-IFNを減量投与する場合は血小板数などの血球減少などによることが考えられ、もともとの肝線維化進行例などが想定されるが、今回の検討では、PEG-IFNの減量と投与前の白血球数・好中球数、肝線維化とは明らかな関連はみられなかった。したがって、治療開始前にPEG-IFNの減量を予測することは困難で、あくまでも治療経過により減量を考慮すべきであることが判明した。そこで、どの時点で減量すれば、治療成績を維持できるか検討するために、HCV RNA陰性化時期とPEG-IFNのadherenceについて検討した。この結果、4週までに、HCV RNAが陰性化した症例では、PEG-IFNの投与量が60%未満でも治療完遂すれば100%のSVR率となるのに対し、5~12週

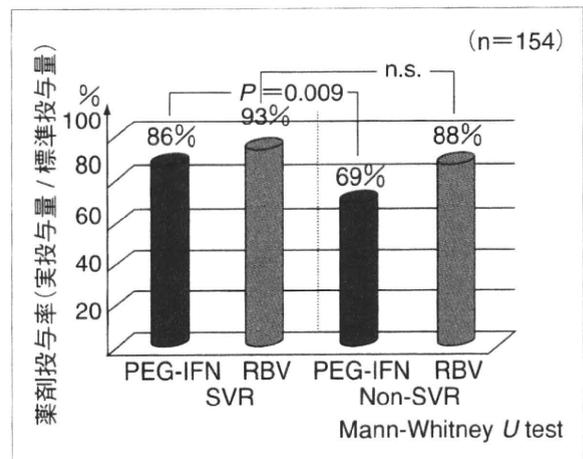


図1 PEG-IFN+RBV療法の薬剤adherence (治療完遂例)

で陰性化した症例では投与率が增大するに従いSVR率が上昇し、13~24週で陰性化した症例では80%未満の投与率に留まった症例からはSVR例はみられなかった。このことは、HCV陰性化するまでの投与が減じられている可能性も含まれるが、IFNの投与量にかかわらず4週までにHCV RNAが陰性化すれば、たとえPEG-IFNを減

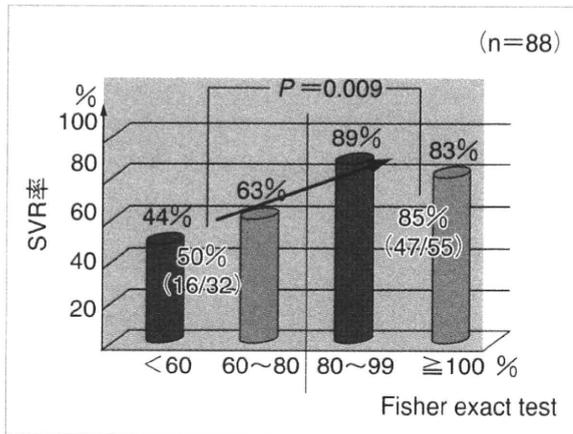


図2 PEG-IFNのadherence別SVR率(治療完遂例の総投与量)

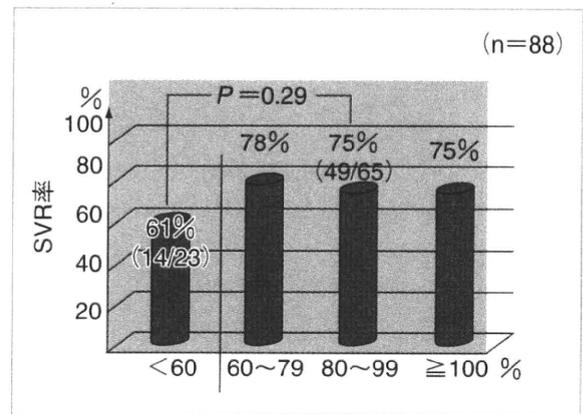


図3 Ribavirinのadherence別SVR率(治療完遂例の総投与量)

量しても治療完遂すればSVRとなる可能性がきわめて高いことを意味し、IFNの投与量にかかわらず12週以降24週までにHCV RNAが陰性化した症例では少なくとも80%以上のIFN投与量がなければSVRを得ることは困難なことを意味する。また、8週以降12週までにHVRNAが陰性化した症例では、十分なIFN投与があればSVRを得る可能性があるが、IFN投与が十分なほどその可能性が

高いことを意味し、治療途中でのIFN減量の重要な情報となる可能性が高い。

### 治療期間延長によるSVR向上効果

現在は、治療効果向上を目指して、LVR(Late viral response)例に対して72週治療が行われている。すなわち、1b型かつ高ウイルス量症例でAmplificor法で12週以降24週までに、real time PCR法では12週以降36週までにHCV RNAが陰性化し

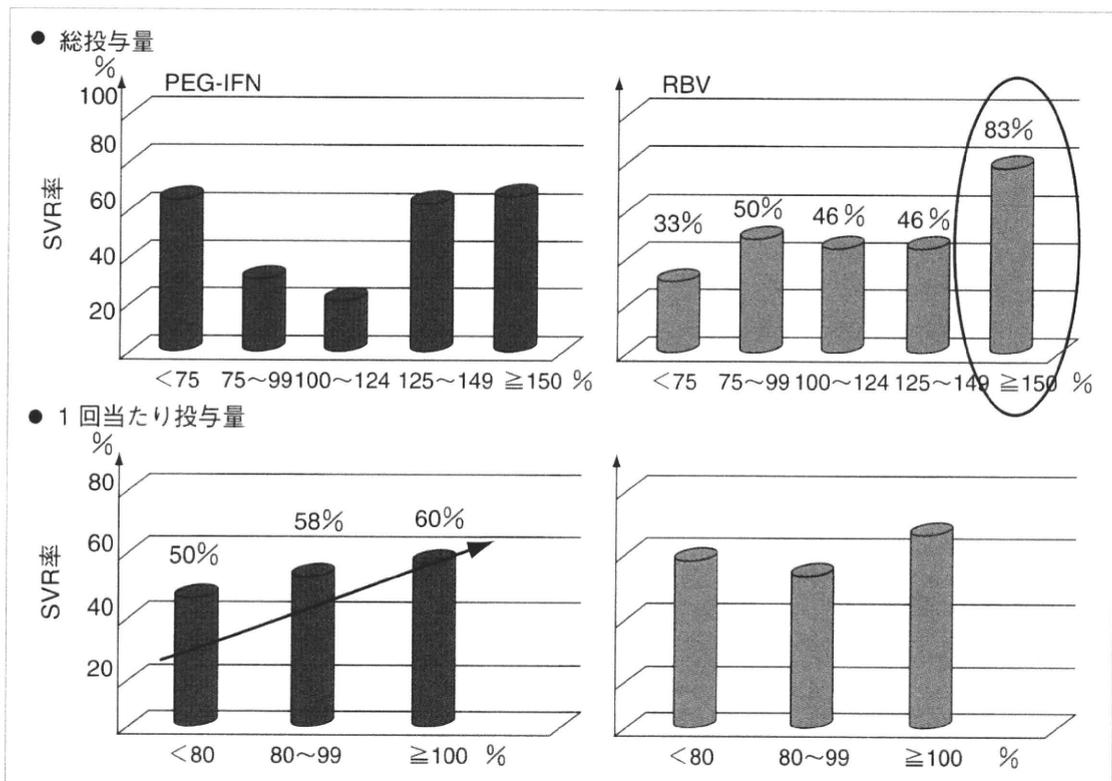


図4 LVR例に対するadherence別SVR率(延長投与)

た症例では72週までのPEG-IFN+RBV療法が標準治療となっている。そこで、われわれの症例でも、治療成績を検討したが、LVR例では、RBV投与量が標準投与量の150%を上回った場合にSVR率が向上したが1回あたりのRBVとは治療成績には関係がなく、RBVは1回投与量を増加させても治療成績には関係なく、総投与量がSVRに関係していることが示唆された。一方、PEG-IFNは1回投与量が治療成績と関連し、治療期間の延長によっても1回投与量は維持しないかぎり治療成績が向上しないことが示唆された(図4)。同様の検討はHiramatsu<sup>7)</sup>によってもなされており、治療期間延長による治療成績向上はRBVについては、総投与量を維持することによって得られる可能性が示唆された。したがって、RBVに関しては、なんらかの理由により減量投与した場合には、治療期間を延長することにより総投与量を維持することで治療成績を向上できる可能性があるということである。一方、PEG-IFNは1回投与量を減じた場合には、治療期間を延長しても治療効果向上にはむすびつかないと考えられた。

### ウイルス変異と治療期間延長効果

これまでの検討で、PEG-IFN+RBV療法の治療効果を規定する最も重要な因子はISDRやコアアミノ酸変異などのウイルス側要因であることが明らかになった。このウイルス因子は治療経過とも大きく関連し、ISDRが2個以上変異している場合は、約80%が12Wまでにウイルスが陰性化(early viral response : EVR)し48週治療では最終的に82%がSVRとなる。一方、ISDR 0ないし1個変異の場合、EVR率は50%で、SVR率は41%である。また、ISDR 0ないし1個の場合、コア70Rとコア70NonRでは治療成績が異なり、EVRはそれぞれ、55%、23%、SVR率はそれぞれ、56%、39%である。また、LVR例に対して治療延長した結果は、ISDR 0・1変異かつコア70Rでは50%、ISDR 0・1変異かつコア70NonRでは40%であった。したがって、ウイルス学的難治では、治療期間延長により治療効果は高まるものの、この効果はやはりウイルス学的因子により異なることが示された。

### C型肝炎のPEG-IFN+RBV療法の難治要因と無効例の対策

現時点では、PEG-IFN+RBV療法の難治要因はウイルス因子が大きく関与していることが明らかになった。特に最も難治である1b型において、ISDRは重要な因子で、ISDRに2個以上の変異がある場合は治療効果が期待できるが、0ないし1個の場合、治療効果が劣る。しかしこの場合でもコア70番のアミノ酸がRであれば、12週までにウイルス陰性化した場合(LVR例)では治療効果が期待できる可能性がある。また、治療因子としての薬剤adherenceは、PEG-IFNは標準投与量の80%以上の投与が必要で、しかも1回投与量を維持することが必要である。一方、RBVは少なくとも60%以上の投与量がなければSVRは達成できない。しかし、LVR例では治療期間を延長することで、総投与量を稼げばSVRに持ち込むことが可能であり、治療経過を薬剤adherenceを考慮すれば難治例にも対応できる可能性が示唆された。しかし、これ以外では現在の治療では対応することは困難で、近い将来使用可能となるprotease阻害剤も視野にいたした治療方針を決定することが望ましいと考えられる。一方、宿主因子として、IFN- $\gamma$ 上流に存在するインターフェロン感受性を規定するSNP(single nucleotide polymorphism)(IL28B)が治療効果と関連していることが報告されており<sup>8)~10)</sup>、今後はこれらも考慮することが望ましいと考えられた。

### 文 献

- 1) Enomoto N, Sukuma 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 ; 334 : 77.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) El-Shamy A, Nagano-Fijii M, Sasase N, et al. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 2008 ; 48 : 38.
  - 5) 坂本 穰, 榎本信幸. ウイルス性慢性肝炎: 診断と治療の進歩. *日本内科学会誌* 2008 ; 97 : 57.
  - 6) 坂本 穰, 榎本信幸. 遺伝子変異からみたC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果予測. *日本消化器病学会雑誌* 2009 ; 106 : 485.
  - 7) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, et al. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2009 ; 16 : 586.
  - 8) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1105.
  - 9) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 1100.
  - 10) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009 ; 461 : 399.

\* \* \*

# 肝臓領域における検査法の進歩と臨床応用

坂本 穰 榎本 信幸

**Key words**：肝機能検査，肝炎ウイルス検査，肝画像診断

〔日内会誌 99:1959～1964, 2010〕

## はじめに

肝臓は極めて多彩な機能を営み，しかもその機能は複雑である。また，旺盛な代償能・再生能をもつため，障害の程度が検査結果に必ずしも反映されるわけではない。従って，肝機能検査を理解するためには，検査法と検査値の意義を的確に把握し活用する必要がある。一方，肝疾患のうち生命予後に影響を与えるものの多くは，ウイルス性肝炎に起因するため，ウイルス肝炎を正しく診断することは極めて重要であり，肝炎ウイルスマーカーを正しく理解し活用することが必要である。特に，B型肝炎やC型肝炎においては，治療にかかわる有用な検査法が開発され臨床応用されている。さらに，慢性持続感染する肝炎ウイルスは肝細胞癌を惹起することから，肝細胞癌の診断・治療に関する画像診断の意義も増してきた。特に最近，急速に進歩した造影剤を用いた超音波検査法やCT・MRI検査を理解することは肝細胞癌の診療にとって非常に重要となっている。

## 1. 肝機能検査

肝機能検査は，肝疾患の診療に広く応用され

さかもと みのる：山梨大学附属病院肝疾患センター  
えのもと のぶゆき：山梨大学大学院内科学講座第1  
教室（消化器内科）

ているが，その方法は極めて多岐にわたり，選択には一定の基準が設けられている。特に，検査法の進歩や重要性により変遷が重ねられ，最も新しいものは2006年に日本消化器病学会の肝機能研究班から出されているものがある。これによれば，肝機能検査の選択に当たっては，肝臓の持つ多彩な機能と再生能を理解し，肝機能の代償性，解離などの特徴を考慮すべきとされている。また，個々の肝機能検査法は必ずしも肝の機能そのものを反映しているわけではなく，それぞれの検査法の異常値の意義を的確に把握して診断を進め，その後についても検討する必要があると述べられている。実際には，肝細胞の変性・壊死，肝細胞の機能障害，胆汁うっ滞，間葉系の反応，肝線維化，肝細胞の癌化などの病態と肝機能検査との関連を理解し，組合せることで，高い精度での診断が可能となる（図1，表1）<sup>1)</sup>。

## 2. 肝炎ウイルスマーカー

肝炎ウイルスマーカーについても，上述の研究班から選択基準が示されている<sup>2)</sup>。肝炎ウイルスマーカーは進歩と変遷が目覚しいが，肝炎ウイルスとウイルス肝炎を正しく理解し，診断と病態解明に応用するための選択基準は，2006年に集約されている（表2）。特に，わが国では，治療が必要な肝疾患のうち90%以上がウイルス肝炎に起因するものといわれており，現在，存

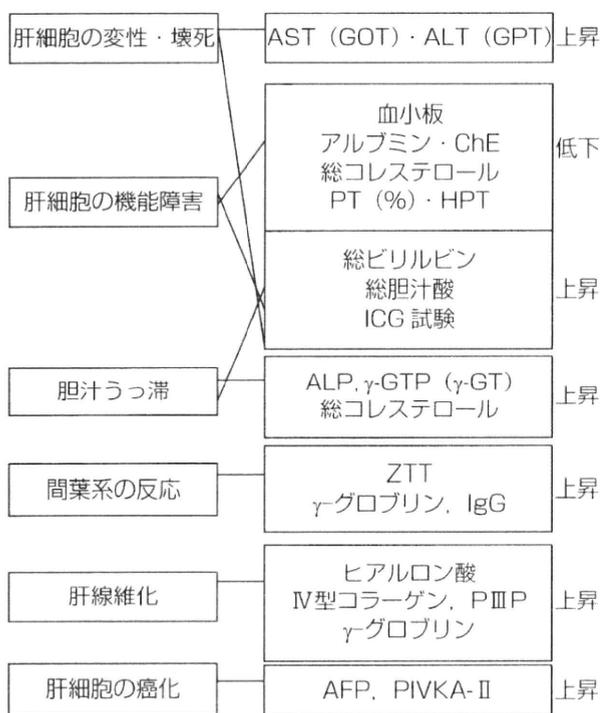


図 1. 肝病態と肝機能検査の関連

在する肝疾患もしくは肝機能異常が、肝炎ウイルス感染に起因するものか否かを把握するため、肝炎ウイルスマーカーを適切に選択利用することが重要である。また、A型とE型肝炎ウイルスは一過性感染で終焉するが、B型、C型、D型肝炎ウイルスは持続感染し、その結果慢性肝炎・肝硬変・肝細胞癌を引き起こす。ただしD型肝炎ウイルスは不完全ウイルスでB型肝炎ウイルス存在下でしか生存できないなど、臨床経過の理解も必要である。

このうち、B型肝炎については、**HBコア関連抗原検査**が新しく加わった。この検査は、逆転写酵素阻害薬治療中においてもHBV増殖能を推定できるものである。B型肝炎の治療中に逆転写酵素阻害薬を用いると、血中にはウイルスが分泌されないため血中のHBVDNA量は減少するが、肝臓の核内にはHBV複製の起点であるcccDNAは存在するため、逆転写過程を必要としないHBe抗原などの蛋白は合成可能である。このため、核酸アナログ中止後の肝炎再燃や耐性ウ

イルス出現の予測に有用で、最近では肝発癌との関連も示唆されている。

また、従来から、B型肝炎においては、HBe抗原の存在が予後と関連するといわれ、特にHBe抗原のseroconversionは治療の目標とされてきた。しかし、この現象はウイルス学的には、年余にわたる持続感染の結果、HBVのcore-promoter (CP) ないしはpre-core (Pre-C) に変異が生じHBe抗原の産生が低下するためにおこる現象であることが明らかになり、必ずしも肝炎の沈静化を意味するものではないことが明らかになっている。現在は、**CP変異・Pre-C変異**は健康保険で測定可能であるほか、核酸アナログのラミブジン耐性変異の測定も可能である。

一方、**HBVDNA量**がB型肝炎の病態や予後、治療効果予測に重要であることが近年明らかになり、この測定は重要性を増している。特にALT正常の非肝硬変患者の追跡では、HBVDNA量が肝発癌の独立した危険因子であり、現在広く用いられているreal-time PCR法で、HBVDNA 5 log copies/ml以上では相対危険度が10倍以上となることが報告されており、治療ガイドラインでもウイルス量による治療方針が示されている。すなわち、B型肝炎の治療適応は、ALT 31 IU/mL以上で、HBe抗原陽性例は5 log copies/ml以上、HBe抗原陰性例では4 log copies/ml以上、肝硬変例では3 log copies/ml以上である。

一方、C型肝炎に対しては、インターフェロン治療が急速に進歩し、現在の標準治療であるPEG-IFN+RBV (Ribavirin:リバビリン) 療法を行えば70%程度の症例でウイルス排除が可能となった。しかし、最も難治である、1b型かつ高ウイルス量症例では、48週間治療のウイルス排除(SVR)率は50%程度に過ぎない。そこで治療効果に関連したウイルス側因子として、**コアアミノ酸変異**、**ISDR (Interferon sensitivity determining region)**、**IRRDR (Interferon/ribavirin resistance determining region)**が明らかになり臨床応用されている<sup>3)</sup>。

表 1. 肝機能検査法の選択基準 (2006 年)

	*肝疾患の発見のための		測定意義			経過観察	
	集検	ドック	肝細胞障害の診断	胆汁うっ滞の診断	重症度の判定	急性	慢性
AST (GOT)	◎	◎	◎	◎		◎	◎
ALT (GOT)	◎	◎	◎	◎		◎	◎
ALP	○	◎	◎	◎		○	
γ-GTP (γ-GT)	◎	◎	◎	◎		○	◎
総ビリルビン		◎	◎	◎	◎	◎	○
直接ビリルビン		○	○	◎	◎	◎	○
総蛋白		○	○		○		○
アルブミン		◎	○		◎	◎	◎
ChE			○		◎	◎	○
ZTT		○	○				
総コレステロール		◎	○	◎	◎	◎	◎
プロトロンビン時間			○	○	◎	◎	◎
ICG 試験					○		○
血小板数		○			◎	○	◎

◎必須, ○できるだけ行う

\* HBs 抗原, HCV 抗体の測定を同時に行うことが望ましい

すなわち, HCV コア領域の 70 番目, 91 番目のアミノ酸はそれぞれ野生型では, アルギニン (R), ロイシン (L) であるが, これがそれぞれグルタミン (Q) もしくはヒスチジン (H), メチオニン (M) に変異しているとインターフェロン抵抗性になる. 特にコア 70 番アミノ酸変異は, 治療抵抗性と強く関連している. また, ISDR は HCV の非構造蛋白である NS5A 領域の 2,209~2,248 番目のアミノ酸領域で, この領域のアミノ酸変異が多いほど IFN 感受性が高い. 特に PEG-IFN + RBV 療法では 2 個以上の変異があれば SVR になる可能性が高い. さらに, この領域の下流にある 2,234~2,379 番目のアミノ酸領域は, PEG-IFN + RBV 療法の治療抵抗性と関連あり, この領域に 6 個以上の変異がないと SVR にはなりにくいことが報告されている.

### 3. 肝線維化 (肝硬度) 測定

肝病態は病期の進展に伴い肝線維化が進展する. 肝疾患, 特に B 型肝炎や C 型肝炎をはじめとするウイルス性慢性肝炎は年余にわたる慢性炎症の結果, 肝線維化が進行し肝硬変へと進展する. 肝線維化の程度は肝発癌リスクと相関するほか, 他の肝性脳症や食道静脈瘤, また肝不全の発症頻度とも相関する. このため, 肝線維化の程度を正確に診断することは, 患者の予後推定および患者管理には非常に重要であるが, これまで, 肝線維化を診断する唯一の方法は肝生検のみであった. しかし, 肝生検は侵襲的な検査であり, 患者・試行医ともに負担の大きい検査であり, 頻回に行うことには制限があった. 一方, 肝生検は広汎な肝臓の臓器の一部を採取しているに過ぎず, 診断の限界も指摘されてい

表2. 肝炎ウイルスマーカーの選択基準(2006年)

	急性肝炎の型別診断	B型急性肝炎		C型急性肝炎		慢性肝炎の型別診断	B型慢性肝炎			B型無症候性キャリアの経過観察	C型慢性肝炎		HBワクチン接種対象者選別	集検・ドックなどのスクリーニング	入院時のスクリーニング
		経過観察	治療判定	経過観察	治療判定		経過観察	急性増悪時	抗ウイルス療法時		経過観察	抗ウイルス療法時			
IgMHA抗体	◎														
HBs抗原	◎	◎	◎			◎	○	○	○	○			◎	◎	◎
HBs抗体			◎										◎		○
HBc抗体													○		○
IgM-HBc抗体	◎							◎							
HBe抗原		○					◎	◎	◎	◎					
HBe抗体		○					◎	◎	◎	◎					
HBV DNA		◎	○				◎	◎	◎	◎					
HCV抗体	◎			○	○	◎		○						◎	◎
HCV遺伝子型												◎			
HCV RNA定性	○			○	◎	◎						◎			
HCV RNA定量				○								○	◎		
HCVコア抗原	○			○		○						○	◎		
HD抗体(HDV RNA)	○							○							
HE抗体(HEV RNA)	○														

◎必須, ○必要に応じて行う

た、

このため、これに代わる方法として、血小板数を代用する方法、III型プロコラーゲンペプチド(pIIIp)、IV型コラーゲン、ヒアルロン酸などの血清マーカーなどが開発されてきたが、肝生検に置き換わるほどにはなっていない。このような背景の下、臓器の弾性を測定する技術として可聴振動と超音波技術を組み合わせたtransient elastometer (FibroScan 502™)や、超音波診断装置を用いて音響放射圧によるせん断弾性波速度から肝硬度を推定する装置(ARFI: acoustic radiation force impulse)などが開発されている。今後は、これら測定値と、肝線維化ないしは肝発癌との関連に関する検査成績の集積が

求められるが、簡便で非侵襲的な検査法であるため、装置の普及と保険収載が望まれている。

#### 4. 肝癌診療における画像診断の進歩

近年、肝臓の画像診断は、超音波造影剤と新たなMRI造影剤の開発により急速に進歩した。これは肝細胞癌診療において、早期発見、悪性度評価を含めた質的診断、治療効果判定のみならず治療支援においても大きな功績をもたらした。

超音波検査法は非侵襲的かつ簡便な検査法で、空間分解能・時間分解能ともに優れることから、肝臓領域のみならず多くの領域で重要な位置を

占めている。しかし、肝細胞癌の病態は、血流動態と深く関連しており、微小結節の確定診断および質的診断においては、血流情報を可視的に評価することができないことが超音波検査法の最大の欠点であった。そこで開発された第1世代の超音波造影剤レボビスト™(Levovist)は、血流評価をある程度可能としたが、高音圧による間欠的観察のみが可能で、術者の熟練が必要なことなどから、臨床応用には限界があり広く普及するには至らなかった。次に開発された第2世代の超音波造影剤ソナゾイド™(Sonazoid)は、低音圧での観察で、Real-timeに血流を捉えることが可能となったほか、長時間にわたるKupffer細胞機能を評価することが可能となり、肝細胞癌の存在診断のみならず、悪性度評価や治療効果判定、さらにはラジオ波焼灼熱療法(RFA)などの超音波ガイド下肝細胞癌局所療法の診療支援の面でも大きな光明をもたらした。すなわち、肝細胞癌は、正常肝組織に比してKupffer細胞数が減少することから、これを、周囲肝よりも造影低下または欠損像として認識することで診断可能となるが、ソナゾイドはこれをKupffer相として10~60分間安定した画像として捉えることができるため、十分な時間的余裕を持って検査・診断することが可能である。一方、静注早期には、レボビストとは異なり、低音圧での観察でreal-timeに血流動態を把握することが可能であるため、肝細胞に特徴的な早期濃染像を観察することが可能となった。また、再度造影剤を注入し、Kupffer相でdefectになった部分の動脈性血流の有無を判断することで、肝細胞癌の確定診断や、治療後の残存部分の評価、局所再発の診断にも応用可能である(Reperfusion imaging)。

一方、MDCT(Multi Detector row Computed Tomography)は、マルチスライスCTともいわれ、X線の検出器を多列化することで短時間での撮像を可能としたほか、時間分解能・空間分解能ともに向上させることに成功した。従来のCT

では、全肝を最適な動脈優位相で撮像することは困難である場合があり、多血性腫瘍としての肝細胞癌を診断できない可能性があった。しかし、MDCTでは造影剤注入後からの短時間に複数回の撮像を行うことも可能となり、最適なタイミングでの腫瘍濃染像を得られる可能性が増し、正確な血流診断が可能となった。また、優れた空間分解能から、微小なvolume dataの収集と再構成アルゴリズムの開発により、任意の断面での再構成画像を表示することが可能となり、手術やラジオ波焼灼熱療法(RFA)など治療の際の診療支援にも大きな力を発揮している。

また、MRIにおいては、肝細胞特異性MRI造影剤の登場により大きな進歩がもたらされた。すなわち、Gd-EOB-DTPA(プリモビスト™)は、dynamic撮像による肝血流評価に加え、肝細胞相では肝細胞機能を持たない結節と正常肝実質とのコントラストを増強することで、肝の腫瘍性病変を検出することが可能である。また、この造影剤は胆汁とともに胆管に排出されるため胆汁産生能の評価や胆管系の描出をも可能とした。特に、Gd-EOB-DTPAは有機アニオントランスポーターを介し肝細胞に取り込まれるため、正常な肝細胞では経時的にT1信号強度が上昇する。肝細胞癌では、造影剤が取り込まれないため、通常15から20分後には検出可能な十分なコントラストが得られる。ただし、この現象は造影剤投与1分後程度から見られるため、門脈相を撮像している60~80秒後には血管からの信号と肝細胞からの信号とを同時に検出していることになるため注意が必要である。この造影剤の肝細胞への取り込みや分泌には、まだまだ解明されるべき問題は多いが、臨床的には従来のCTHA(CT during hepatic angiography)/CTAP(CT during arterio-portography)では鑑別困難であった早期肝細胞癌と前癌病変(dysplastic nodule)との鑑別が可能であるとされ、この造影剤を用いた肝細胞相での信号強度低下でのみ診断される乏血性腫瘍は、組織学的には肝細胞癌と

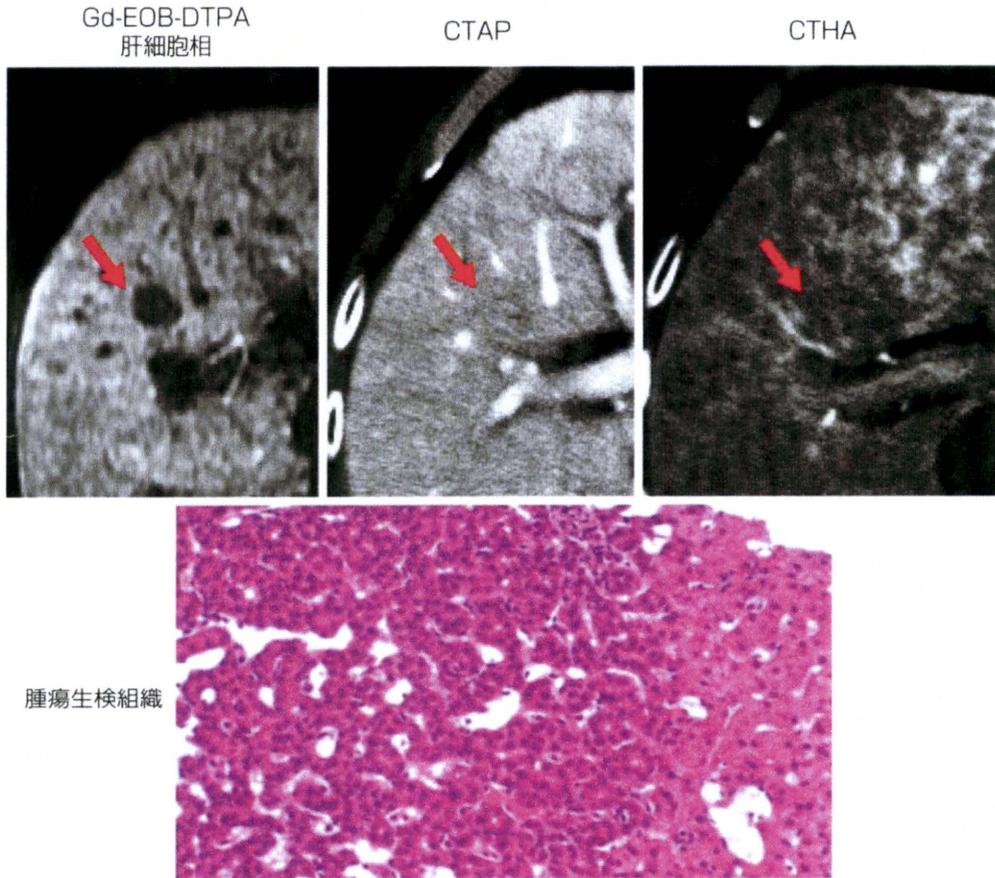


図 2

CTAP, CTHA では認識されず, Gd-EOB-DTPA 肝細胞相での信号強度低下でのみ診断される乏血性腫瘍の多くは, 組織学的には肝細胞癌と診断される。

診断されると考えられている (図 2)。MRIは、X線CTと異なり、X線被爆がなく、TACE (transcatheter arterial chemoembolization: 経カテーテル的肝動脈化学塞栓療法) に用いられるlipiodolの影響を受けない、造影剤に対するコントラスト分解能が高いなどの優れた面が多く、撮像時間が長いなどの不利な面を差引いても今後、肝細胞癌診療においては非常に重要なものになると予想される<sup>4)</sup>。

#### 文 献

- 1) 日本消化器病学会肝機能研究班: 肝機能検査法の選択基準 (7 版), 日本消化器病学会雑誌 103:1413-1419, 2006.
- 2) 日本消化器病学会肝機能研究班: 肝疾患における肝炎ウイルスマーカーの選択基準 (4 版), 日本消化器病学会雑誌 103:1403-1412, 2006.
- 3) 坂本 稔, 榎本信幸: ウイルス性慢性肝炎: 診断と治療の進歩, 日内会誌 97:57-63, 2008.
- 4) 工藤正俊: 肝細胞癌診断の現状と展望, 画像診断, 最近の進歩, The Liver Cancer Journal 1:12-24, 2009.

## XII 肝動脈, 肝静脈, 門脈系異常

### 肝外門脈閉塞症

Extrahepatic portal vein obstruction

Key words: 肝外門脈閉塞症, 海綿状血管増生, 食道・胃静脈瘤

末木良太  
井上泰輔  
櫻本信幸

#### 1. 概念・定義

門脈は腹腔内諸臓器より集まった多量の血液を肝臓へ流入させる血管系であり, 肝外門脈閉塞症とは肝門部を含めた肝外門脈の閉塞により門脈圧亢進症をきたす症候群である。

肝外の門脈系にその血流の抵抗となりうる病変が存在することによって起こり, 循環障害が惹起される。肝外門脈の閉塞の原因は通常は血栓による。

肝外門脈閉塞が起こると閉塞部位を迂回し肝臓に流入する求肝性側副血行路である海綿状血管増生 (cavernous transformation of the portal vein: CTPV) を形成し, 閉塞部位を越えて肝門部で再交通する。通常, 側副血行路が存在する場合門脈圧は亢進するが, 著明に発達すると低下する場合もある。臨床的に問題となりうる側副血行路は左胃静脈, 短胃静脈系へ門脈血が供給される食道・胃静脈瘤が主であるが, ほかに異所性静脈瘤(十二指腸, 大腸, 胆管内など)がある。はっきりとした病因为不明な原発性肝外門脈閉塞症と, 炎症, 血液凝固異常, 腫瘍などによる続発性肝外門脈閉塞症がある。

#### 2. 疫学

門脈血行異常症に関する調査研究班による肝外門脈閉塞症に関する報告(2005年)<sup>1)</sup>を参考にすると門脈圧亢進症をきたす疾患のうちでは肝硬変症が約80%を占め, 次いで特発性門脈圧亢進症, 肝外門脈閉塞症の順が多い。1999年度全国疫学調査によると1998年1年間の推定受

療患者数(95%信頼区間)は肝外門脈閉塞症: 720人(540-1,040), 特発性門脈圧亢進症: 920人(710-1,140)であった。また1978年を境に減少傾向にある。確定診断時の平均年齢は特発性門脈圧亢進症で40-50歳代にピークを認めるのに対し, 原発性肝外門脈閉塞症の多くは10歳未満の若年層と40-60歳代の壮年期に2峰性のピークを認めた。男女差はなく家系内発症は約6%認めた。世界的にみるとインド, 東南アジアなど比較的発展途上国に多いことより衛生環境との関連も考えられる。

#### 3. 病因

肝外門脈閉塞の原因としては以下のものがある。

- (1) 先天性奇形: 門脈幹の無形成, 門脈の走行異常など<sup>2,3)</sup>。
- (2) 感染症: 臍炎, 臍静脈炎感染は臍静脈に沿って左門脈から門脈本幹に波及する。ほか, 急性虫垂炎, 胆管炎, 化膿性門脈炎など。
- (3) 後天性門脈閉塞: 肝細胞癌, 臍癌, 胃癌など門脈近隣の悪性腫瘍, 慢性脾炎などによる機械的圧迫, 日本住血吸虫症。
- (4) 腹部手術: 特に脾摘後に門脈や脾静脈はしばしば閉塞が起こる。
- (5) 凝固異常: 骨髄増殖性疾患によるものが多い。また最近では von Willebrand 因子-cleaving protease の低下, JAK2 遺伝子変異<sup>4)</sup>, protein C 欠損, AT III 欠損などの関連が報告されている。
- (6) その他: 外傷, 経口避妊薬など。

Ryota Sueki, Taisuke Inoue, Nobuyuki Enomoto: First Department of Internal Medicine, University of Yamanashi Hospital 山梨大学医学部付属病院 第1内科学教室



図1 腹部造影 CT

門脈本幹は途絶し、肝門部には求肝性の側副血行路が認められる。



図2 上腸間膜動脈造影門脈相

上腸間膜静脈本幹から門脈は描出されず、肝門部ではCTPVがみられる。

これらのうち原因が明らかなものは続発性肝外門脈閉塞症、そうでないものを原発性肝外門脈閉塞症と分類する。

#### 4. 検査所見

##### a. 血液生化学所見

脾機能亢進に伴う1つ以上の血球成分の減少、静脈瘤からの出血などがあれば貧血を認める。凝固異常例以外では血液凝固系は正常であり、肝機能障害はあっても軽度異常にとどまることが多い。

##### b. 画像検査所見

###### 1) 腹部超音波検査, CT(図1), MRI

肝門部を含めた肝外門脈が閉塞し著明な求肝性側副血行路の発達を認める。

肝内門脈枝、肝静脈は開存している。

脾臓の腫大を認める。

肝臓の表面は正常で萎縮は目立たないことが多い。

MR angiographyでは3次元画像を構築することで肝静脈まで描出可能で、門脈との関係を確認することができる。

###### 2) 上腸間膜動脈造影門脈相(図2)ないし

###### 経皮経肝門脈造影

肝外門脈の閉塞が認められる。肝門部における求肝性側副血行路の発達が著明でCTPVを認める。

##### 3) 消化管内視鏡検査(図3)

しばしば食道・胃静脈瘤を認める。門脈圧亢進性胃症や十二指腸、大腸、胆管内に異所性静脈瘤を認めることがある。胆管の静脈瘤に関してはintraductal ultra sonography(IDUS)が有効である。

##### 4) 胆道造影

肝外門脈閉塞症の症例で胆管狭窄の合併が報告されている<sup>5)</sup>。その成因は肝外門脈閉塞症に特異的に発生する胆管周囲に発達する求肝性の側副血行路によるものと推測されるがはっきりとしたことは不明である。

##### c. 病理所見

肝の肉眼所見：肝門部に門脈本幹の閉塞、海綿状変化を認める。肝自体の変化は少ない。

肝の組織所見：門脈域には軽度の炎症細胞浸潤、線維化を認めることがある。基本的には肝硬変の所見はなく、肝の小葉構造もほぼ正常である。肝内門脈域にもCTPVがみられることがある。肝の線維化は特発性門脈圧亢進症に比べて程度が軽い。肝生検標本では門脈枝は開存している。特発性門脈圧亢進症との肝針生検での鑑別は困難な例がある<sup>6)</sup>。

#### 5. 診断

主に画像検査所見を参考に確定診断を得る。続発性肝外門脈閉塞症については原因疾患を明

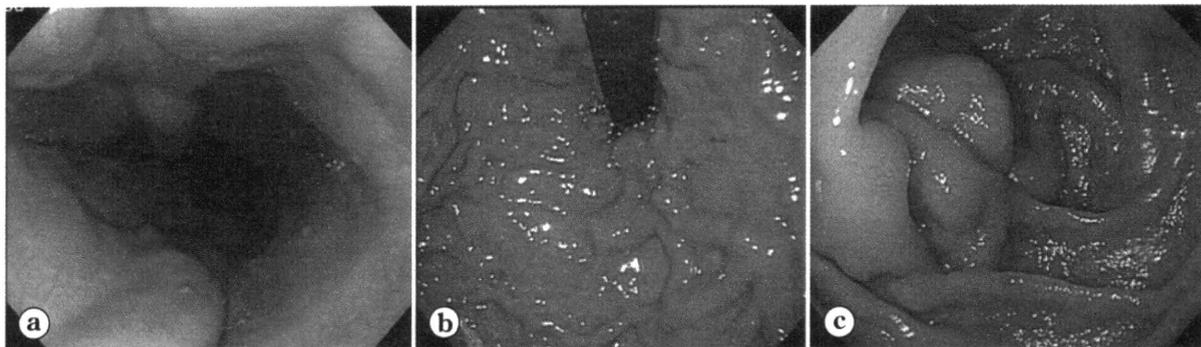


図3 上部消化管内視鏡検査

- a: 中部食道から食道胃接合部にかけて数珠状に蛇行した青色静脈拡張を認める。  
 b: 胃噴門部静脈瘤 (Lg-c F2 Cb RC-)。  
 c: 異所性静脈瘤。十二指腸下行脚に静脈拡張を認める。

らかにする。

## 6. 治療と予後

続発性肝外門脈閉塞症の治療は基本的には原因疾患の治療が優先となる。それ以外では出血の危険性のある食道静脈瘤を認めた場合は内視鏡的治療(内視鏡的静脈瘤結紮術, 内視鏡的静脈瘤硬化療法)。胃静脈瘤に対しては内視鏡治療, または interventional radiology (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) など)。内科的治療が困難な症例では外科的治療 (Hassab 手術, 食道離断術, 脾臓摘出術) を行っていく。我が国では保険適用はないが, 欧米諸国ではプロプラノロールなどのβブ

ロッカーが静脈瘤の出血予防として使用されている<sup>7)</sup>。長期観察例では肝外門脈閉塞症は進行例があり, こうした症例では静脈瘤の治療後再発も多い<sup>8)</sup>。急性の門脈血栓症が疑われる症例(発症から30日以内)では抗凝固療法も検討する。原発性肝外門脈閉塞症は食道・胃静脈瘤などの合併症がうまくコントロールされれば予後は良好である。基本的には肝硬変, 肝不全, 肝臓に移行することはなく10年累積生存率は90%以上である。対して, 続発性肝外門脈閉塞症では肝硬変, 悪性腫瘍, 血液疾患, 感染症などの原因疾患, また併発する食道・胃静脈瘤によって予後が決定される。

## ■ 文 献

- 1) 山口将平ほか: 門脈血行異常症における治療成績に関する全国調査, 2005.
- 2) Brown KM, et al: Extrahepatic portal venous thrombosis: frequent recognition of associated diseases. *J Clin Gastroenterol* 7: 153-159, 1985.
- 3) Ando H, et al: Anatomy and etiology of extrahepatic portal vein obstruction in children leading to bleeding esophageal varices. *J Am Coll Surg* 183: 543-547, 1996.
- 4) Primignani M, et al: Role of the JAK2 mutation in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders in splanchnic vein thrombosis. *Hepatology* 44: 1528-1534, 2006.
- 5) 吉田範敏, 川崎誠治: 肝外門脈閉塞症. *肝胆膵* 51: 379-387, 2005.
- 6) 日本門脈圧亢進症学会(編): 門脈圧亢進症取扱い規約, 改訂第2版, p65. 金原出版, 2004.
- 7) 杉町圭蔵ほか: 門脈血行異常症(門脈圧亢進症)による上部消化管出血に対する塩酸プロプラノロールの予防効果および安全性の検討. *肝臓* 45: 248-260, 2004.
- 8) Ogawa A, et al: Hemodynamics in extrahepatic portal vein obstruction and its changes during long-term follow-ups. *Hepato Res* 24: 141, 2002.

## 序 論

榎本 信幸\*

現在、日本における肝がんの死亡数は年間約3万人であり、肝がんはがん死の約1割を占め、肺がん、胃がん、大腸がんに次いで第4位となっている。しかも、肝がんは発症後、種々の治療により担がん状態のまま平均して数年間にわたり療養が必要になることから、現在の日本においては担がん状態のまま生存している「がん患者数」としては最も多いと考えられる。これは、多くの病院の消化器内科病棟において、肝がん患者の入院が最多であることから実感される場所である。

一方、肝がんはその約8割以上が肝炎ウイルスの慢性感染から発症することから、ウイルス性慢性肝炎の制御によってこの数を大幅に減らすことが可能となる。特にC型肝炎ウイルス（HCV）がその原因の7割を占め、B型肝炎ウイルス（HBV）が1～2割を占めることから、これらの慢性肝炎ウイルス感染を的確に診断し治療することが重要である。例えば、日本には約100万人のHCVの持続感染者が存在すると推計されている一方、毎年2.5万人の患者がHCVによる肝がんを発症している。このような状況が20年間持続すれば、HCVによる肝がん患者数は50万人となり、感染者の約半数が肝がん発症のリスクに曝されていることになる。同様にHBVに関しては、約100万人の持続感染者から年間5,000人、20年間で10万人、10%の感染者が肝がんを発症することが予測される。

このような面からも、感染者の発見、早期治療、肝がんの早期発見・治療がその対策に非常に重要なことが分かる。実際、平成22年からは肝炎基本対策法が施行され、国を挙げて肝炎対策が推進され、医療費助成の拡充、肝疾患診療連携拠点病院および地域における診療ネットワークの整備、肝疾患研究の推進など、種々の角度から総合的な対策がとられるに至っている。

医療政策により、経済面、地域面、あるいは情報面での肝疾患医療へのアクセスの障害を取り除き、すべての患者さんに最新、最適な治療を提供することは非常に重要である。しかし、その根本を支えるのは肝炎研究の推進によってより良い診断治療法を開発することであり、そのためのウイルス肝炎の病態解明が必須であることは言うまでもない。幸いにして、HBV および HCV とともにその病態解明は急速に進歩しており、診断、治療法も数年で一変する状況が続いている。しかし、HCV においては現行の治療にも難治性を示す例が約1/3存在すること、高齢者を中心に副作用により現行治療を受けることのできない患者さんが多数存在すること、HBV においても長期の内服治療によるウイルス増殖抑制のみで治癒は不可能であること、また耐性ウイルスが出現することなど、多くの問題が残っている。さらには、肝炎治療の進歩にもかかわらず依然として肝がん死亡数は横ばいであり、肝炎治療の進歩をどのように肝がんの減少に結びつけるかは今後の課題となっ

\* 山梨大学医学部 第一内科 教授