

| | | | | | |
|---------------------|--|-------------------------|---------|-----------|----------|
| Tanaka Y (金子) | Genome-wide association study identified ITPA/DDRGK1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. | Hum Mol Genet | 20(17) | 3507-16 | 2011 |
| Mizukoshi E (金子) | Comparative analysis of various tumor-associated antigen-specific t-cell responses in patients with hepatocellular carcinoma. | Hepatology | 53(4) | 1206-16 | 2011 |
| Honda M (金子) | Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. | Gastroenterology | 141(1) | 128-40 | 2011 |
| Kurosaki M (金子) | Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. | J Hepatol | 54(3) | 439-48 | 2011 |
| Kim C (永野) | Significance of Alanine Aminopeptidase N (APN) in Bile in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation. | J Surg Res. | | | in press |
| Marubashi S (永野) | Donor hepatectomy for living donor liver transplantation: learning steps and surgical outcome. | Dig Dis Sci. | 56(8) | 2482-2490 | 2011 |
| Marubashi S (永野) | Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA in peripheral blood in liver resection for hepatocellular carcinoma. | Ann Surg Oncol. | 18(8) | 2200-2209 | 2011 |
| Kobayashi S (永野) | Successful adult ABO incompatible living donor liver transplantation: Experience with double infusion through the hepatic artery and portal vein. | Hepatogastroenterol. | 58(106) | 503-507 | 2011 |
| Marubashi S (永野) | Efficacy of Minimal Dosage of Calcineurin Inhibitor for Living Donor Liver Transplant Recipients with Preoperative Renal Dysfunction. | Hepatogastroenterol. | 58(106) | 508-511 | 2011 |
| Marubashi S (永野) | Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus in De Novo Liver Transplantation: A Single Center Cohort Study. | Hepatogastroenterology. | 14(59) | 115-116 | 2011 |
| 永野浩昭 (永野) | 脳死肝移植の現状と問題点－これからの脳死移植 | 日消病誌 | 108(5) | 19-26 | 2011 |

| | | | | | |
|---------------------------|---|--------------------------------|---------|-----------|------|
| Kusano-Kitazume A (坂本) | Identification of novel N-(morpholine-4-carboxyloxy) amidine compounds as potent inhibitors against hepatitis C virus replication. | Antimicrob Agent Chemother | 56 | 1315-1323 | 2011 |
| Asahina Y (坂本) | Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response. | Hepatology | 55(1) | 20-29 | 2011 |
| Ueyama M (坂本) | Serum interleukin-6 levels correlate with resistance to treatment of chronic hepatitis C infection with pegylated-interferon-alpha2b plus ribavirin. | Antivir Ther | 16(7) | 1081-1091 | 2011 |
| Tanaka Y (坂本) | Genome-wide association study identified ITPA/DDR1G1 variants reflecting thrombocytopenia in pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. | Human Molecular Genetics | 20 (17) | 3507-3516 | 2011 |
| Kadokura M (坂本) | Analysis of the complete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. | PLoS One | 6 (9) | e24514 | 2011 |
| Funaoka Y (坂本) | Analysis of interferon signaling by infectious hepatitis C virus clones with substitutions of core amino acids 70 and 91. | J Virol | 85(12) | 5986-5994 | 2011 |
| Watanabe T (坂本) | Inhibitory effect of a triterpenoid compound, with or without alpha interferon, on hepatitis C virus infection. | Antimicrob Agents Chemother | 55(6) | 2537-2545 | 2011 |
| Yamamoto M (坂本) | Studies on virus kinetics using infectious fluorescence-tagged hepatitis C virus cell culture. | Hepatology Res | 41 | 258-269 | 2011 |
| Sakamoto N (坂本) | Association of IL28B variants with response to pegylated-interferon alpha plus ribavirin combination therapy reveals intersubgenotypic differences between genotypes 2a and 2b. | J Med Virol | 83 | 871-878 | 2011 |
| Suzuki F (芥田) | Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. | Hepatology | 53(2) | 415-21 | 2011 |
| C Nelson H (芥田) | HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. | Gut | 60 | 261-7 | 2011 |

| | | | | | |
|---------------------|---|-----------------|---------|-----------|------|
| Chayama K (芥田) | IL28B but not ITPA polymorphism is predictive of response to pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir triple therapy in patients with genotype 1 hepatitis C. | J Infect Dis | 204 | 84-93 | 2011 |
| Arase Y (芥田) | Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients. | Intern Medicine | 50 | 2083-2087 | 2011 |
| Kobayashi M (芥田) | Highly sensitive AFP-L3% assay is useful for predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment pre- and postoperatively. | Hepatol Res. | 41(11) | 1036-45 | 2011 |
| Arase Y (芥田) | Development rate of chronic kidney disease in hepatitis C virus patients with advanced fibrosis after interferon therapy. | Hepatol Res. | 41(10) | 946-54 | 2011 |
| Imai N (芥田) | Previous chemoembolization response after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can predict the anti-tumor effect of subsequent TACE with miriplatin in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. | Oncology | 80(3-4) | 188-94 | 2011 |
| Arase Y (芥田) | The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. | Intern Med. | 50(10) | 1081-7 | 2011 |
| Akuta N (芥田) | Amino acid substitutions in hepatitis C virus core region predict hepatocarcinogenesis following eradication of HCV RNA by antiviral therapy. | J Med Virol | 83(6) | 1016-22 | 2011 |
| Ikeda K (芥田) | Stage progression of small hepatocellular carcinoma after radical therapy: comparisons of radiofrequency ablation and surgery using the Markov model. | Liver Int. | 31(5) | 692-9 | 2011 |
| Arase Y (芥田) | Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by chronic liver disease caused by hepatitis C virus. | Hepatol Res. | 41(6) | 524-9 | 2011 |
| Azakami T (芥田) | Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy. | J Med Virol | 83(6) | 1048-57 | 2011 |

| | | | | | |
|--------------------|---|--------------------|---------------------|-----------|----------|
| Akuta N (芥田) | Amino acid substitution in HCV core/NS5A region and genetic variation near IL28B gene affect treatment efficacy to interferon plus ribavirin combination therapy. | Intervirolology | Epub ahead of print | | 2011 |
| Akuta N (芥田) | Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near the IL28B gene affect viral dynamics during telaprevir, peginterferon and ribavirin treatment. | Intervirolology | Epub ahead of print | | 2011 |
| Kawamura Y (芥田) | Large-Scale Long-Term Follow-Up Study of Japanese Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease for the Onset of Hepatocellular Carcinoma. | Am J Gastroenterol | Epub ahead of print | | 2011 |
| 鈴木義之 (芥田) | NS5A 阻害剤と NS3 プロテアーゼ阻害剤併用投与における早期抗ウイルス効果 | 肝臓 | 52(2) | 147-9 | 2011 |
| 保坂哲也 (芥田) | B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法による HBs 抗原消失とその関連因子の検討 | 肝臓 | 52(4) | 255-7 | 2011 |
| 小林万利子 (芥田) | コバス TaqManHBV 「オート」 v2.0 における同一時の血清検体と血漿検体の HBVDNA 検出率の検討 | 肝臓 | 52(11) | 756-7 | 2011 |
| Ito K (野村) | The rs809917 polymorphism, when determined by a suitable genotyping method, is a better predictor for response to pegylated alpha interferon/ribavirin therapy in Japanese patients than other single nucleotide polymorphisms associated with interleukin-28B. | J Clin Microbiol. | 49 | 1853-1860 | 2011 |
| Chayama K (野村) | Factors predictive of sustained virological response following 72 weeks of combination therapy for genotype 1b hepatitis C. | J Gastroenterol. | 46 | 545-555 | 2011 |
| Kainuma M (野村) | Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. | Hepatol Res. | 42 | 33-41 | 2011 |
| Nomura H (野村) | Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin | Hepatol Res. | | | in press |

| | | | | | |
|---------------------|---|----------------------------|--------|-----------|----------|
| Matsuura K (野村) | Recommendation of lamivudine-to-entecavir switching treatment in chronic hepatitis B responders: Randomized controlled trial | Hepatol Res. | 41 | 505-511 | 2011 |
| Tsuda M (野村) | Fine phenotypic and functional characterization of effector cluster of differentiation 8 positive T cells in human patients with primary biliary cirrhosis. | Hepatology. | 54 | 1293-1302 | 2011 |
| Hashimoto N (野村) | Modulation of CD4 ⁺ T cell responses following splenectomy in hepatitis C virus-related liver cirrhosis. | Clin Exp Immunol. | 165 | 243-250 | 2011 |
| Shimoda S (野村) | Interaction between Toll-like receptors and natural killer cells in the destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. | Hepatology. | 53 | 1270-1281 | 2011 |
| 野村秀幸 (野村) | C型肝炎の抗ウイルス療法の実際 | Medical Practice | 28 | 1435-1439 | 2011 |
| 野村秀幸 (野村) | C型急性肝炎の動向と診断・治療 | 日本臨床 | 69 | 161-164 | 2011 |
| 野村秀幸 (野村) | 新しいプロテアーゼ阻害剤: MK7009 | 肝胆膵 | 63 | 1219-1223 | 2011 |
| Kohga K (林) | Interleukin-1 alpha enhances the production of soluble MICA in human hepatocellular carcinoma. | Cancer Immunol Immunother. | | | in press |
| Kurokawa M (林) | Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. | J Gastroenterol | | | in press |
| Oze T (林) | Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin. | J Gastroenterol | | | in press |
| Shimizu S (林) | Inhibition of autophagy potentiates the antitumor effect of the multikinase inhibitor sorafenib in hepatocellular carcinoma. | Int J Cancer | | | in press |
| Tsunematsu H (林) | Fibroblast growth factor-2 enhances NK sensitivity of hepatocellular carcinoma cells. | Int J Cancer | 130(2) | 356-64 | 2012 |
| Hiramatsu N (林) | Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. | J Gastroenterol | 46(11) | 1335-43 | 2011 |

| | | | | | |
|----------------------|---|----------------------------|---------|----------|------|
| Kodama T (林) | Increases in p53 expression induce CTGF synthesis by mouse and human hepatocytes and result in liver fibrosis in mice. | J Clin Invest. | 121(8) | 3343-56 | 2011 |
| Miyagi T (林) | Differential alteration of CD56(bright) and CD56(dim) natural killer cells in frequency, phenotype, and cytokine response in chronic hepatitis C virus infection. | J Gastroenterol | 46(8) | 1020-30 | 2011 |
| Oze T (林) | The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan. | J Gastroenterol. | 46(7) | 944-52 | 2011 |
| Oze T (林) | Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. | J Gastroenterol | 46(8) | 1031-7 | 2011 |
| Hikita H (林) | Delayed-onset caspase-dependent massive hepatocyte apoptosis upon Fas activation in Bak/Bax-deficient mice. | Hepatology | 54(1) | 240-51 | 2011 |
| Kodama T (林) | BH3-only activator proteins Bid and Bim are dispensable for Bak/Bax-dependent thrombocyte apoptosis induced by Bcl-xL deficiency: molecular requisites for the mitochondrial pathway to apoptosis in platelets. | J Biol Chem. | 286(16) | 13905-13 | 2011 |
| Shigekawa M (林) | Involvement of STAT3-regulated hepatic soluble factors in attenuation of stellate cell activity and liver fibrogenesis in mice. | Biochem Biophys Res Commun | 406(4) | 614-20 | 2011 |
| Oze T (林) | Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. | J Hepatol | 54(4) | 604-11 | 2011 |
| Oze T (平松) | Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. | J Hepatol. | 54(4) | 604-11 | 2011 |
| Sakakibara M (平松) | Comprehensive immunological analyses of colorectal cancer patients in the phase I/II study of quickly matured dendritic cell vaccine pulsed with carcinoembryonic antigen peptide. | Cancer Immunol Immunother. | 60(11) | 1565-75 | 2011 |

| | | | | | |
|---------------------|--|--------------------|-------------------------------|---------|------|
| Oze T (三田) | Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin. | J Gastroenterol. | Nov 23. [Epub ahead of print] | | 2011 |
| Kanto T (三田) | Dynamics of regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells as immune markers for virological response in pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients. | J Gastroenterol. | Sep 27. [Epub ahead of print] | | 2011 |
| Hiramatsu N (三田) | Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. | J Gastroenterol. | 46 | 1335-43 | 2011 |
| Oze T (三田) | Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. | J Gastroenterol. | 46 | 1031-7 | 2011 |
| Oze T (三田) | Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. | J Hepatol. | 54 | 604-11 | 2011 |
| Inoue Y (三田) | Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin. | J Med Virol. | 83 | 419-27 | 2011 |
| 三田英治 (三田) | C型肝炎 Hepatitis C among HIV-infected patients. | HIV感染症と AIDSの治療 | 2 | 37-42 | 2011 |

V. 研究成果の刊行物・別刷

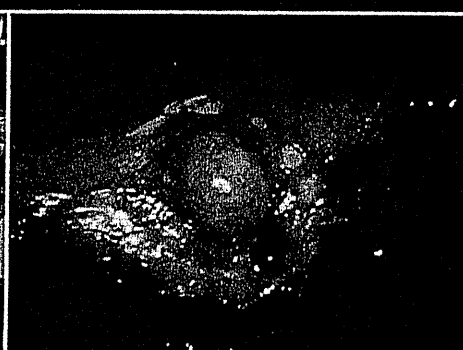
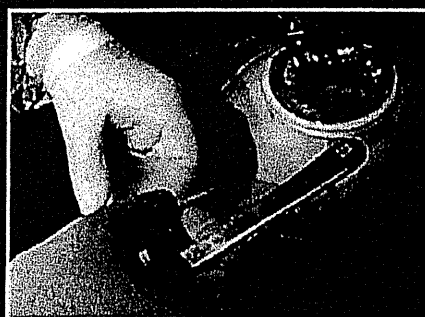
消化器疾患の最新医療

附：全国主要消化器診療施設一覽

編集主幹 戸田剛太郎、井廻道夫、幕内雅敏、白鳥敬子

編集顧問 上西紀夫、寺野 彰、門田守人

編集委員 森 正樹、下瀬川徹、金子周一、松本俊治、寺田弘司



| | | | |
|-----------------------|----|----------------------------------|----|
| 4.3 Progression model | 96 | 4.6 PanIN から浸潤性膵管癌への progression | 98 |
| 4.4 PanIN の組織像 | 96 | 4.7 Progression model の検証 | 98 |
| 4.5 PanIN における分子異常 | 97 | 4.8 おわりに | 98 |

第5章 ウイルス肝炎治療の最前線

| | | |
|--|-----------|-----|
| 1. B型肝炎の新しい治療薬 | 大石和佳、茶山一彰 | 100 |
| 1.1 はじめに | | 100 |
| 1.2 核酸アナログ製剤 | | 100 |
| 1.3 インターフェロン製剤 | | 103 |
| 1.4 おわりに | | 103 |
| 2. ウイルスおよび宿主因子に基づいたC型肝炎の治療 | 泉 並木 | 104 |
| 2.1 はじめに | | 104 |
| 2.2 C型肝炎ウイルス (HCV) コア領域と NS5A 領域の変異と治療効果 | | 104 |
| 2.3 治療効果に関連する宿主遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) | | 105 |
| 2.4 貧血に関連する宿主 SNP | | 105 |
| 2.5 IL28BとITPAの組み合わせによる治療効果 | | 106 |
| 2.6 新規治療薬と SNP・ウイルス変異 | | 106 |
| 2.7 新薬治療と HCV 耐性変異 | | 107 |

第6章 自己免疫性肝障害の診断と治療

| | | |
|--------------------------------------|----------------|-----|
| 1. 自己免疫性肝炎の診断と治療：最近の展開 | 大平弘正 | 108 |
| 1.1 はじめに | | 108 |
| 1.2 AIH の診断 | | 108 |
| 1.3 AIH の治療 | | 109 |
| 1.4 おわりに | | 110 |
| 2. IgG4 関連疾患における自己免疫性肝炎 | | |
| IgG4-associated autoimmune hepatitis | 梅村武司 | 111 |
| 2.1 はじめに | | 111 |
| 2.2 IgG4 肝障害 (IgG4 hepatopathy) | | 111 |
| 2.3 IgG4 関連疾患における自己免疫性肝炎の特徴 | | 112 |
| 2.4 おわりに | | 113 |
| 3. 原発性胆汁性肝硬変の成因と発症機序 | 石橋大海、下田慎治、中村 稔 | 114 |
| 3.1 はじめに | | 114 |
| 3.2 PBC 肝臓の病理組織像と免疫反応 | | 114 |
| 3.3 遺伝要因と環境要因 | | 114 |
| 3.4 生体の免疫反応 | | 116 |
| 3.5 細胞老化と胆管障害 | | 116 |
| 3.6 胆管細胞傷害とケモカイン | | 117 |
| 3.7 まとめ | | 117 |
| 4. 原発性胆汁性肝硬変の治療 | 岩崎信二、高橋昌也、藤村靖子 | 118 |
| 4.1 原発性胆汁性肝硬変の治療 | | 118 |
| 4.2 合併症の治療 | | 121 |
| 4.3 おわりに | | 122 |
| 5. 原発性胆汁性肝硬変における“オーバーラップ症候群” | 小池和彦、銭谷幹男 | 123 |
| 5.1 オーバーラップ症候群とは | | 123 |
| 5.2 診断 | | 123 |
| 5.3 治療・予後 | | 125 |

第7章 硬化性胆管炎の病態から治療まで：最近の進歩

| | | |
|-----------------------|----------------------|-----|
| 1. 硬化性胆管炎の概念と病理—最近の進歩 | 福里利夫、住友賢哉、笹島ゆう子、近藤福雄 | 127 |
| 1.1 はじめに | | 126 |
| 1.2 概念 | | 126 |

2. ウイルスおよび宿主因子に基づいたC型肝炎の治療

2.1 はじめに

C型肝炎は、わが国ではゲノタイプ1b型かつ高HCV RNA量の難治症例が多く、全体の7割を占めている。従来のインターフェロン（以下IFN）単独治療では、5～10%のウイルス排除（sustained virological response：SVR）が得られるのみであった¹⁾。しかし週1回の注射で1週間効果が発揮されるペグIFNを用いることができるようになり、リバビリン内服併用での治療がおこなわれるようになると、難治例でもSVR率が44～50%向上した。このペグIFNとリバビリン内服併用療法の効果に関わるウイルス側と宿主側の因子が明らかとなり、今後の新規治療薬での方針に大きく影響を与える。本稿では、ウイルスと宿主の遺伝子解析によってC型肝炎の治療戦略がどのように変化するかについて概説する。

2.2 C型肝炎ウイルス（HCV）コア領域とNS5A領域の変異と治療効果

Akutaらはゲノタイプ1b型かつ高HCV RNA量のC型肝炎160例に対し、ペグIFNα2bとリバビリン併用48週間投与を行い、治療効果に関与するウイルス

側因子の解析を行った。それによると、治療早期および治療終了時のウイルス陰性化および最終的なウイルス学的SVRには、HCVコア領域のaa70番とaa91番のアミノ酸変異が独立因子として関連し、同部位の変異がNVRに関連すると報告した²⁾。われわれの施設で、ペグIFNとリバビリン併用治療とHCVコア変異の関連を高めたところ、aa70とaa91の両者変異型であった場合に、治療中にHCV RNAの陰性化が得られないnon-virological response（NVR）が多いことが判明した（図1b）。

さらにAkutaらはC型肝炎症例での肝発痛にHCVコア変異が関与することを指摘している。HCVコアaa70が変異しているとHCV RNAが消失しにくいことは、今後の新規治療を行うにあたって考慮すべきである。

さらにIFN単独治療で効果に関連があると指摘されたHCVのNS5A領域のinterferon sensitivity determining region（ISDR）の40個のアミノ酸の変異がペグIFNとリバビリンの治療効果に関連している。これまでペグIFNα・リバビリン併用療法の治療効果を規定するウイルス側・宿主側因子および治療因子が探索され、ウイルス側因子として1) ISDR変異数、2) HCVコア70番

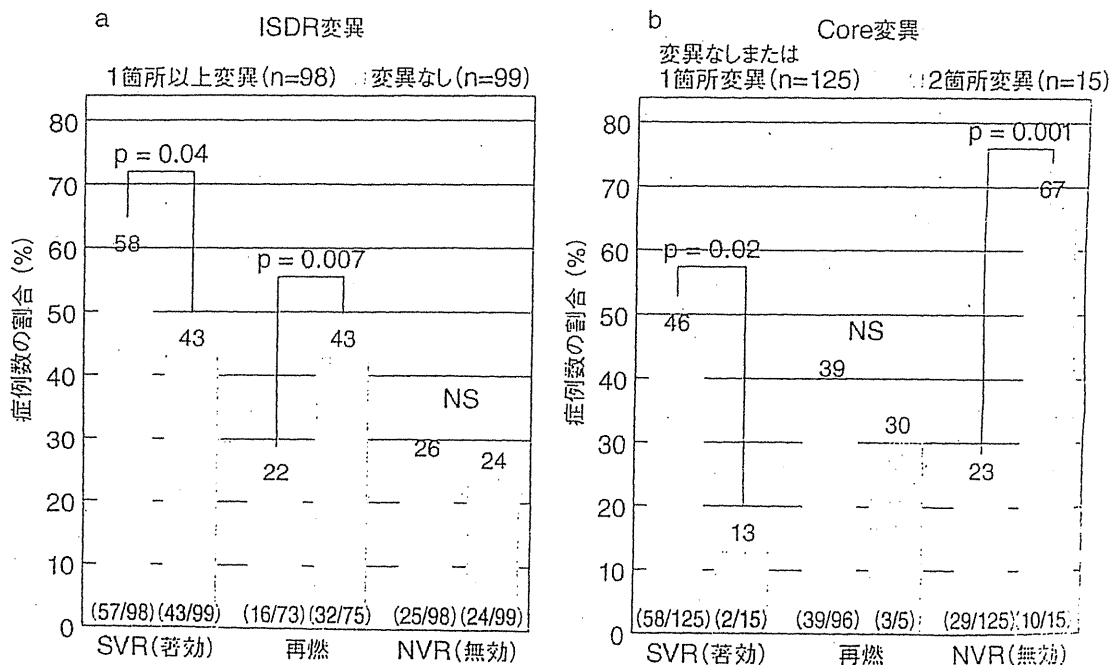


図1 ゲノタイプ1b型に対するペグインターフェロンとバビリン併用療法の効果
 a: ISDR 変異数と治療反応性 b: コア aa70, aa91 の両者変異とそうでない例の反応性の比較
 SVR: sustained virological response (著効) Relapse: 再燃 NVR: 無反応

91 番変異が、宿主側因子として 1) 年齢、2) 性別、3) 肝線維化の程度、4) 肝脂肪化の程度、5) γ -GTP 値、6) LDL コレステロール値、7) 宿主自然免疫が関連することが指摘されている³⁾。

ISDR に関して当院で解析したところ、1 箇所以上の変異を有する例では、再燃が少なく変異のない野生型では再燃が多かった (図 1a)。したがって、コア領域と ISDR の変異はそれぞれペグ IFN とリバビリン治療の異なる効果予測因子である。

さらに Hotta らは NS5A 領域のアミノ酸変異について、NS5A および V3 と pre-V3 (2334-2379) のアミノ酸変異と治療効果について検討し、同部位のアミノ酸変異が 6 箇所以上ある場合や、2360 番、2378 番のアミノ酸変異がみられると、早期に HCVRNA 減少が得られ、著効となりやすいことを報告した。

2.3 治療効果に関連する宿主遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism; SNP)

① IL28B とは

ペグ IFN とリバビリン併用について宿主因子の関与が解析されてきた。とくに最近では、genome-wide association study (GWAS) を用いた宿主遺伝子の網羅的解析により、ヒト 19 番染色体上に存在し IFN λ をコードする IL28B 近傍の一遺伝子多型 (SNP) とペグ IFN α ・リバビリン併用 48 週投与におけるウイルス学的治療効果との関連が明らかとなり、より精密な治療効果予測が可能となった^{4,5)}。

② 治療効果との関連

われわれの施設で実際の症例分布を解析した。C 型慢性肝炎全体をわが国で発見された rs8099917 の SNP を解析したところ IFN が奏効しやすい IL28B が major homo の TT 型が 3/4 の症例をしめており、日本人では宿主は IFN が効きやすい遺伝子を有する例が多いことが判明した。これをアメリカで発見された SNP と比較したところ、99% 一致しており、わが国ではいずれの SNP を測定しても治療効果との関連は変わらないと考えられる。

IL28B の遺伝子多型と臨床背景を比較した。rs8099917 の major である TT 型と minor である TG あるいは GG の症例には、肝内脂肪沈着や γ -GTP 値、LDL コレステロール値に差がみられ、さらに HCV コアの高者変異に相違が観察された (表 1)。すなわち、宿主遺伝子が難治である場合には、従来わが国でペグ IFN とリバビリン併用の難治要因といわれていた肝脂肪化や γ -GTP 高値、LDL コレステロール低値などの特徴が認められた。

表 1 C 型慢性肝炎症例の IL28B の SNP 別臨床背景の比較 (武蔵野赤十字病院症例 n=264)

| rs8099917 | Major (TT) (n=189) | Minor (TG/GG) (n=75) | P 値 |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------|--------|
| 年齢(歳) | 60±8 | 61±8 | 0.6 |
| % 男性 | 33% | 48% | 0.07 |
| BMI (kg/m ²) | 22.6±2.9 | 23.4±3.3 | 0.1 |
| 血小板 (10 ⁴ /mL) | 15.9±5.3 | 14.8±4.7 | 0.2 |
| % F3 | 28% | 26% | 0.8 |
| % 肝脂肪化 (>10%) | 19% | 38% | 0.03 |
| ALT (IU/mL) | 71±61 | 67±52 | 0.7 |
| γ -GTP (IU/mL) | 41±32 | 69±50 | <0.001 |
| LDL-C (mg/dL) | 107±25 | 83±23 | <0.001 |
| 血糖 (mg/dL) | 122±53 | 121±39 | 0.9 |
| HCVRNA 量 (log/mL) | 5.8±0.9 | 5.8±0.5 | 0.9 |
| % ISDR 変異無 | 45% | 59% | 0.2 |
| % コア 2 箇所変異 | 10% | 38% | 0.002 |

そこでウイルスが難治であるゲノタイプ 1b 型の症例について、IL28B の SNP 別のペグ IFN とリバビリン併用治療効果との関連を調べた。TT の major allele の症例では、治療終了 24 週後に HCVRNA が陰性化していた SVR 症例が 54% 高いことが認められた。また治療中に HCVRNA が陰性化しない NVR は 7% に過ぎず、39% 例で一過性に HCVRNA が陰性化し、その後陽性となる再燃例が 39% あった。これと対照的に、IL28B が minor allele の症例では、SVR は 16% みに過ぎず、54% が NVR となり、ウイルスが陰性化しにくいと考えられた。また、IL28B が minor allele の例では再燃例が 28%、major allele と同程度であった (図 2)。

ゲノタイプ 1b 型の症例でペグ IFN とリバビリン併用治療を開始した後に、HCVRNA が陰性化する率を IL28B の SNP 毎に経時的に調べた。IL28B が major allele の TT の例では、4 週目に 13%、12 週目に 67% の例が HCVRNA 陰性化が得られていた。しかし、minor allele の TG または GG の例では、4 週目の陰性化が 2%、12 週目では 12% であり major allele の例に比較して HCVRNA が消失しにくいことが認められた。

2.4 貧血に関連する宿主 SNP

一方、リバビリンによる貧血に関連する SNP も同定された⁶⁾。これは inosine triphosphatase の SNP で溶血しやすいか否かに関連する。major allele の CC ではリバビリンによる貧血をきたしやすい。日本人での allele の

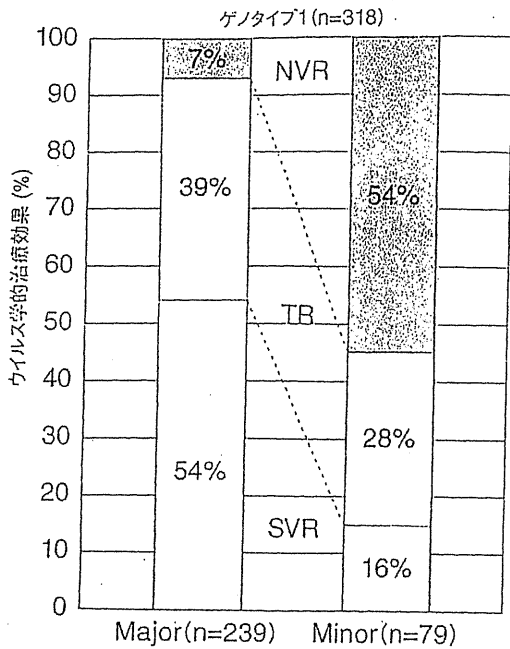


図2 ゲノタイプ1b型C型肝炎に対するペグIFNとリバビリン併用の治療効果 IL28BのSNP別比較

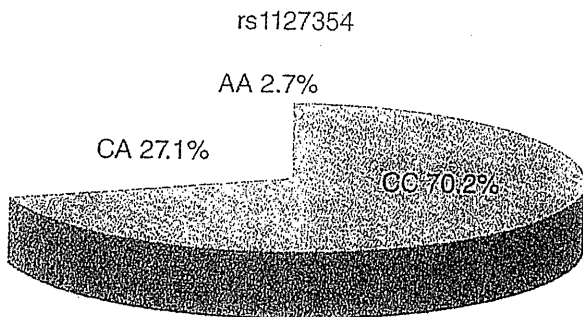


図3 C型肝炎症例のITPAのSNPの頻度 (武蔵野赤十字病院症例 n=814)

頻度を調べるため、われわれの施設の通院中のC型肝炎症例のITPAのSNPを測定した。major alleleのCC型が70.2%と多く、リバビリンによる貧血をきたしにくいminor alleleのCAが27.1%、AAが2.7%であった(図3)。したがって、日本人ではリバビリンによる貧血を起こしやすい人が多いことが実証された。

2.5 IL28BとITPAの組み合わせによる治療効果

IL28Bの測定によってHCV RNAが陰性化しにくい例が同定できる。しかし、minor alleleのTGやGGであってもSVRが得られる例がある。そこで、IL28BとITPAのSNPの組み合わせによってSVRが得られる症例を同定できるか否かを検討した。HCV RNAの陰性化時期別に検討すると、IL28Bがmajorの場合には4週陰性化

のrapid virological response (RVR)が多く、12週に陰性化するcomplete early virological response (cEVR)と合わせると約半数に達し、24週までに陰性化するlate virological response (LVR)が1/4ほどみられる。しかし、IL28Bがminor alleleの例ではRVRとcEVRが少なく24週までに陰性化するLVRと合わせると1/4の症例となる。これらのHCV RNAが陰性化した例に対して48週間の治療を行った場合にはSVR率は低いが、72週間の延長治療を行うことによってSVR率は50%を超える。さらにIL28Bがminor alleleで72週間の延長治療を行ってSVRが得られる例は、大多数がITPAがminor alleleの貧血になりにくい例であった。したがって、これらのSNPを組み合わせて診断し、治療戦略をたてていくことが重要となる。

2.6 新規治療薬とSNP・ウイルス変異

C型肝炎に対して新たな抗ウイルス薬の開発が急速に進んでいる。とくにHCV由来のウイルス増殖に重要な働きを持つ蛋白を標的にし、それを直接阻害する新規抗ウイルス剤(DAAs: directly acting anti-viral agents)が有望視されており、中でも最も開発が進んでいるのは、HCVのNS3/4Aを阻害するプロテアーゼ阻害剤である。わが国における臨床試験の結果ではプロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルとペグIFNαおよびリバビリンとを3剤で24週間併用することにより、未治療例でSVR率73%と良好な成績が得られており臨床的な発展が期待される。

さらに既治療例においては、前回再燃例ではSVR率は88%と高率であるが、前回無効(NVR)例では34%であった。従って、本3剤併用療法では、前治療におけるウイルス反応性が治療効果予測に極めて重要となる。

IL28BとHCVのコア変異を合わせた治療効果予測について、国内で行われた成績が報告されている。Akらはテラプレビルを含む3剤併用療法の治療効果において、IL28B SNPとHCVコア変異やISDR変異などウイルス因子も含めて解析し、IL28Bがmajor allele症例ではHCVコア変異やISDR変異に関らずSVR率84% (31/37)と高いが、IL28Bがminor alleleの症例は28% (8/29)と有意に低率で、とくにHCVコア変異を認める症例ではSVR率が12% (2/17)と極めて低いことを報告している(図4)。したがって、テラプレビルを含む3剤併用治療を行う場合に、前回ペグIFNとリバビリン併用の2剤で再燃した症例やIL28Bがmajor alleleでは、SVRが高率に期待できる。

一方、欧米においてもテラプレビルを含む3剤

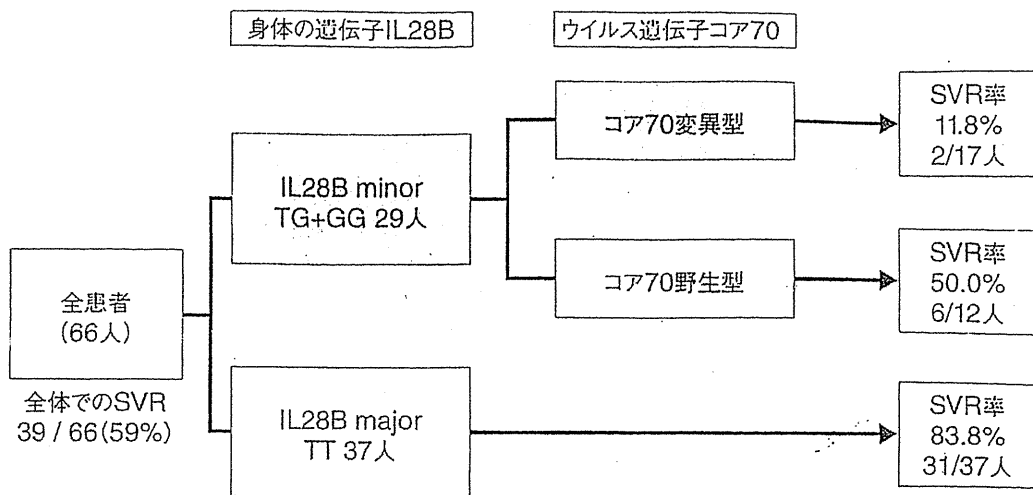


図4 ゲノタイプ1b型C型慢性肝炎に対するテラプレビル+ペグIFN+リバビリン3剤併用の治療効果 IL28BのSNPとHCVコアaa70の変異別成績 (文献7より引用)

治療の効果が報告されている。第III相臨床試験で未治療例を対象として行われたADVANCE試験において、3剤併用療法のSVR率はIL28Bがmajor homo(rs12979860:CC)例では90%、hetero allele(rs12979860:CT)およびminor homo(rs12979860:TT)では71%および73%で有意差なしと報告された。さらに、既治療例を対象として行われたテラプレビルとペグIFN・リバビリン3剤併用治療のREALIZE試験では、SVR率は前回2剤治療による再燃例ではIL28BのCCのmajor homo、CTのminor heteroとTTのminor homoのそれぞれ88%、85%および85%、partial responder(前回治療でHCV RNAが12週で2log/ml減少したものの24週で陽性)ではそれぞれ63%、58%および71%、null responder(前回治療でHCV RNAが12週で2log/ml減少しない症例)では、それぞれ40%、29%および31%であり、IL28Bのmajorとminorタイプでは有意差はなかったと報告されている。欧米とわが国で成績が異なることを含めて今後検討していく必要がある。

2.7 新薬治療とHCV耐性変異

第一世代以降にさらに効果が高く副作用が少ない第三世代のプロテアーゼ阻害剤の開発が進み、それぞれ耐性変異プロファイルや副作用の特徴が異なるとされ、今後の開発状況が注目される。また、HCVのNS5Bを標的とするポリメラーゼ阻害剤、NS5Aを標的とするNS5A阻害剤、さらにペグIFN λ を用いた臨床試験も進行中であり、その有用性が期待される。

このような開発の現状を考えると重要となるのは、薬剤耐性変異である。DAAはウイルス増殖を直接抑制するため、薬剤耐性が生じることを念頭において治

療法を選択することが重要となる。実際にテラプレビルを含む3剤併用治療によってSVRが得られなかった場合に、耐性変異がみられる確率は、ゲノタイプ1a型で83%、1b型で53%に出現すると報告されている。1b型の方が耐性出現が低いのは、核酸1箇所では耐性とならず、2箇所に変異が入るとアミノ酸変異が生じて耐性が獲得されるため、ゲノタイプによって耐性の生じやすさに差がでてくる。

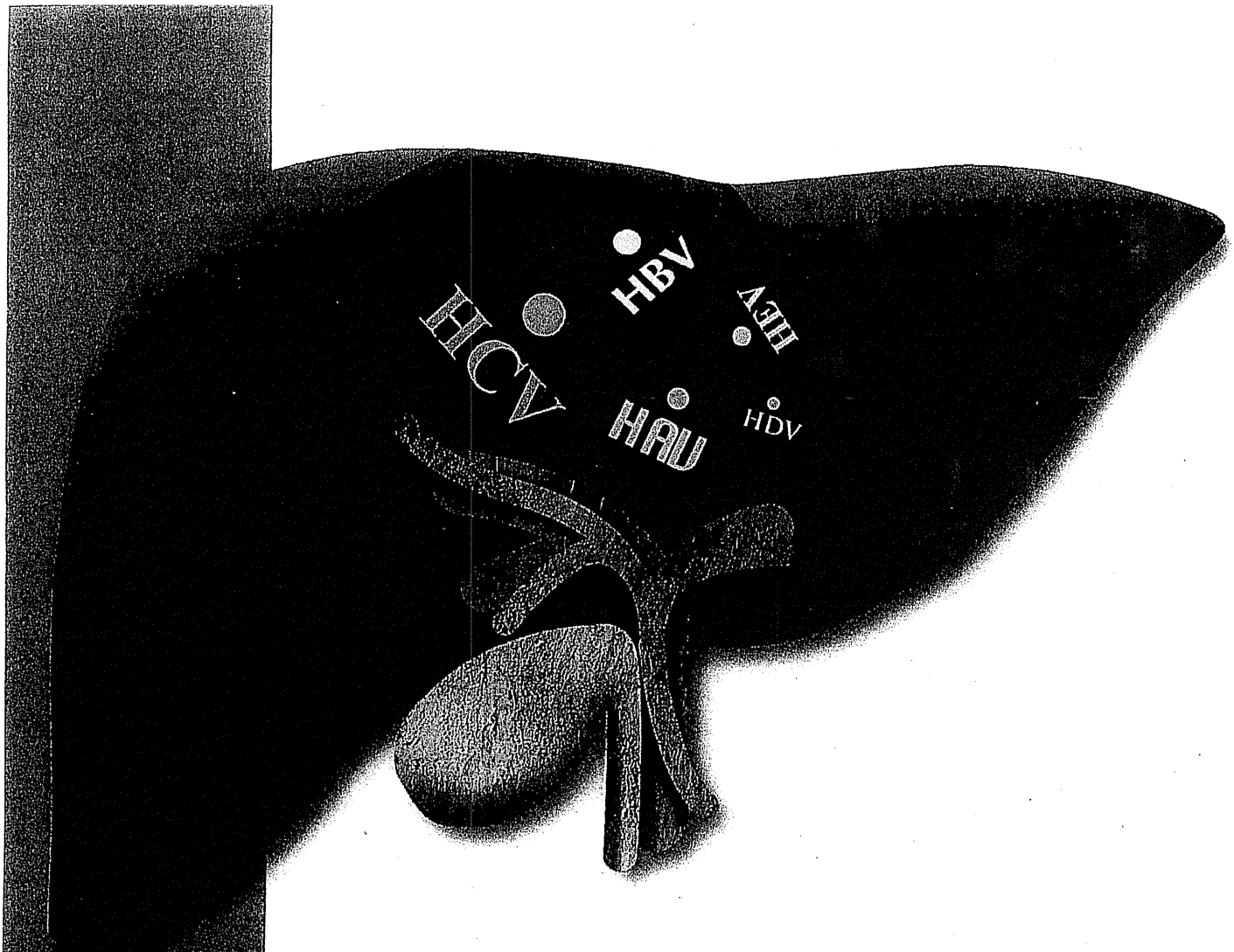
さらに重要であるのは、各薬剤の耐性変異の部位が解明されており、第一世代のプロテアーゼの方が耐性部位が多い。しかし、第二世代の強力なプロテアーゼによる耐性変異部位も判明しているが、両者に共通する場所がみられる。すなわち、交差耐性が懸念されるため、3剤併用治療を行う場合には耐性を生じさせないことが重要である。今後、用いることができる薬剤を考慮して、耐性変異を生じさせない治療を選択していくことが重要である。

これまで述べてきたように、宿主のIL28BやHCVのコア・ISDR変異を考慮して、どの薬剤によってC型肝炎を治療していくのかを決めることが専門医の役割となる。

文献

- 1) Enomoto N, et al: N Engl J Med 334: 77-81, 1996
- 2) Akuta N, et al: J Med Virol 79: 1686-95, 2007
- 3) Asahina Y, et al: Gastroenterology 134: 1396-405, 2008
- 4) Tanaka Y, et al: Nat Genet 10: 1105-9, 2009
- 5) Ge D, et al: Nature 461: 399-401, 2009
- 6) Fellay J, et al: Nature 464: 405-8, 2010
- 7) Akuta N, et al: Hepatology 52: 421-429, 2010

(泉 並木)



Therapeutic Strategy
for Viral Hepatitis

症例から学ぶ

ウイルス肝炎の 治療戦略

編集

工藤正俊

近畿大学医学部消化器内科学教授

泉 並木

武蔵野赤十字病院副院長／消化器科部長



診断と治療社

症例から学ぶウイルス肝炎の治療戦略

Contents

| | |
|--|----------------|
| 口絵カラー写真 | ii |
| 執筆者一覧 | iv |
| 序 文 | 工藤正俊, 泉 並木 vii |
| 第1部 総 論 | |
| A A型肝炎の最近の動向 | 橋本直明, 光井 洋 2 |
| B B型肝炎 | |
| 1 HBV 遺伝子型と臨床経過 | 杉山真也, 田中靖人 7 |
| 2 B型肝炎の治療戦略 | 黒崎雅之 13 |
| C C型肝炎 | |
| 1 C型肝炎の自然経過 | 田中榮司 20 |
| 2 肝細胞癌の早期発見 | 大崎往夫 24 |
| 3 ウイルスの型や量の測定 | 下村宏之 29 |
| 4 インターフェロンによる治療の進歩 | 高原照美 34 |
| D E型肝炎ウイルスの遺伝子型と病態 | 中野達徳, 三代俊治 40 |
| 第2部 症例呈示 | |
| A B型肝炎 | |
| 1 HB キャリアからの重症化症例 | 保坂哲也, 池田健次 46 |
| 2 HBs 抗原消失後に肝細胞癌を合併した無症候性 HBV キャリア症例 | 梶原英二 49 |
| 3 経過中の HBs 抗原自然消失例 | 柘植雅貴, 茶山一彰 54 |
| 4 同種骨髄移植後に発症した B 型急性肝炎症例 | 田中榮司 59 |
| 5 HIV と HBV の混合感染症の治療例 | 田沼順子, 正木尚彦 63 |
| 6 インターフェロン投与によって HBe 抗原がセロコンバージョンした症例 | 折戸悦朗 67 |
| 7 ゲノタイプ A の B 型急性肝炎に対して核酸アナログが有効であった症例 | 土谷 薫 71 |
| 8 ゲノタイプ Ba 型に肝細胞癌を発症した症例 | 櫻井 幸 76 |
| 9 B 型肝炎ワクチン接種後にもかかわらず肝移植後に B 型肝炎再活性を起こした症例 | 江川裕人 82 |
| 10 ラミブジン投与終了後に急性増悪をきたした症例 | 板倉 潤 86 |
| 11 アデホビルの追加投与によって肝炎の鎮静化が得られているラミブジン耐性 B 型慢性肝炎の症例 | 加藤道夫, 三田英治 90 |
| 12 エンテカビルへのスイッチに伴って B 型慢性肝炎がフレアを起こした症例 | 鈴木文孝 95 |
| 13 エンテカビルへのスイッチにもかかわらずウイルス量が低下しない症例 | 今関文夫 98 |
| 14 肝細胞癌治療後に核酸アナログ治療を行っていたにもかかわらず肝癌の再発がみられた症例 | 中澤貴秀, 國分茂博 103 |
| 15 Child-Pugh C の非代償性肝硬変で核酸アナログ投与によって肝機能が改善した症例 | 鄭 浩柄, 工藤正俊 108 |
| 16 ペグインターフェロンとエンテカビル投与によって薬剤フリーが得られている B 型肝炎症例 | 萩原 智, 工藤正俊 113 |
| B C型肝炎 | |
| 17 C 型急性肝炎でインターフェロン治療が奏効した症例 | 瀨野耕靖 116 |
| 18 C 型急性肝炎の自然治癒症例 | 野村秀幸 120 |

序 文

日本ではウイルス肝炎のうち A 型肝炎, B 型肝炎, C 型肝炎, E 型肝炎などが重要である。特に B 型, C 型肝炎については慢性化し, 肝硬変を経て肝臓に至るという点で治療介入が必須である。

肝臓の一次予防としては B 型および C 型肝炎ウイルスの感染予防が重要である。B 型肝炎は HBs 抗原キャリアの母親から産まれる児のワクチン接種が功を奏し, キャリアは確実に減少してきている。C 型肝炎についてもその感染経路が明らかになり, 若年層におけるキャリアは激減してきている。

肝臓の二次予防としてのウイルス肝炎の治療は本書の中心的な内容であるが, B 型肝炎については核酸アナログとしてラミブジン, アデホビル, エンテカビルなどの製剤が現在, 日本では使用可能である。

すでに B 型・C 型などのウイルス肝炎の治療は厚生労働省班会議のガイドラインが作成されており, 多くの実地医家に参照されている。しかしながら, 実際の臨床では B 型肝炎のどの症例に核酸アナログ製剤による治療を行うのか, あるいはインターフェロン治療などを行うのかといった適応に迷うことが多い。すなわち治療適応は, 個々の症例で異なり, 年齢や経過など様々な要素を勘案したうえで決定していかねばならない。

以上のような点を重視して編集にあたった本書の特長を以下に列挙する。

① 専門家がどのような治療を行っているのかを知ることは極めて重要であるとの考えで, 肝炎治療の専門家に一例, 一例示唆に富む症例を呈示して頂き, 詳説をお願いした。

② 一方, C 型肝炎の治療はペグインターフェロン+リバビリン併用療法が主体であるが, これに関しても工夫が必要である。特に特殊な症例について具体的な治療方法を知ることは大いに学ぶ点である。したがって, 本書ではこの点についても個々の症例呈示によつて的確に学ぶことができるよう御執筆をお願いした。

③またウイルス肝炎については、重症化の問題、肝移植後の治療の問題、自然経過の問題、インターフェロン抗体の問題など残された懸案が多岐にわたるが、それについても症例を呈示しながら詳しく解説して頂いた。いわば応用篇といえるような症例である。

④肝癌の三次予防としての肝癌根治後のインターフェロン治療についても、evidenceは集積されつつあるものの、個々の症例がどのような経過を辿り、どのように治療に工夫がなされているかという点を症例ベースで実際の症例から学ぶことは極めて意義深い。ゆえに、その点についても詳述していただいた。

⑤また、E型肝炎は輸入感染例に加えて近年、日本土着のE型肝炎が報告されており、急速に注目を浴びるようになってきている。従来検査でA型、B型、C型肝炎が否定された急性肝炎においてはE型肝炎も念頭に置くことも重要であろう。したがって、この点についても的確な解説をお願いした。

本書の全体の構成は、上記のようなウイルス肝炎の最近のトピックスを網羅した「第1部 総論」とともに、その最近のトピックスを踏まえた「第2部 症例呈示」では、各領域のエキスパートに示唆に富む症例を様々な角度から呈示して頂き、その経過、問題点(problem lists)および解決方法(solution)、具体的な治療などについて解説を交えて示したものとなっている。

したがって本書では、ポイントを絞った最新の知識が得られるものと確信する。

そのような点で本書は、消化器病、肝臓病の初学者・一般内科医はもちろん、肝臓専門医にも勧められるアップデートな知識・情報が盛り込まれており、必ずや診療の一助となると信じるものである。

2010年6月

近畿大学医学部消化器内科学教授 工藤正俊
武蔵野赤十字病院副院長／消化器科部長 泉 並木

武蔵野赤十字病院
副院長兼消化器科部長

泉 並木

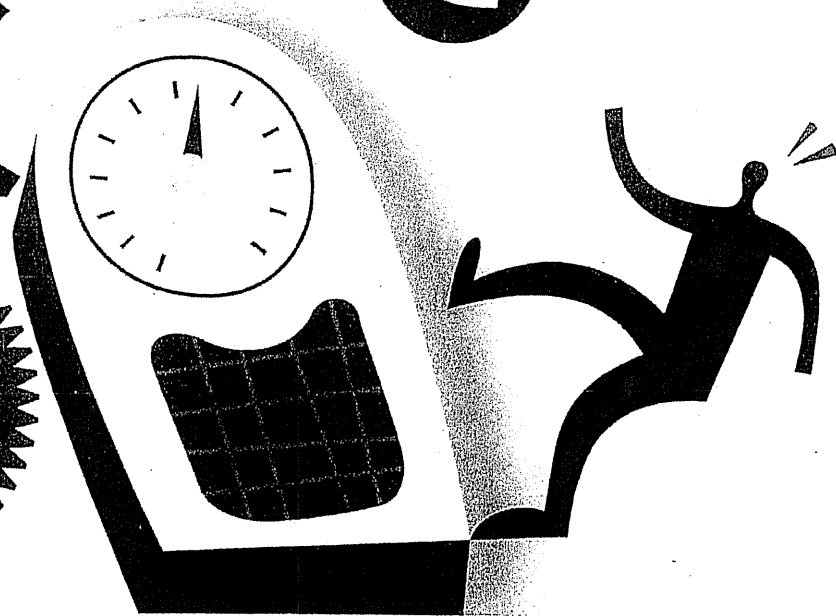
Namiki Izumi

Numerical
Value
Liver

健康診断で

肝臓の数値

が



気になるとき読む本

medical
examination

- ウイルス性肝炎
- C型肝炎
- B型肝炎
- アルコール性肝障害
- 一般的な脂肪肝
- NASH
- 肝硬変
- 肝臓がん

健康診断で

肝臓の数値が

気になるとき読む本

武蔵野赤十字病院 副院長兼消化器科部長

泉 並木 *Namiki Izumi*

幻冬舎

泉並木 (いずみ なみき)

1978年東京医科歯科大学医学部卒業。専門は消化器病学、特に肝臓病。

武蔵野赤十字病院副院長兼消化器科部長。

日本消化器病学会評議員・指導医、日本内科学会認定内科指導医、日本肝臓学会評議員・指導医・演題選定委員・
広報担当委員など学会活動多数。

装幀 石川直美 (カメガイ デザイン オフィス)

写真 Images.com/Corbis/amanaimages

本文デザイン はいちデザイン (永瀬美奈子)

本文イラスト 伊藤和人

校正 佐野裕美

編集協力 中山恵子、オフィス201 (高野恵子、荒井未央)

編集 鈴木恵美 (幻冬舎)

健康診断で肝臓の数値が 気になるとき読む本

2011年8月5日 第1刷発行

監修者 泉 並木

発行人 見城 徹

編集人 福島広司

発行所 株式会社 幻冬舎

〒151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-9-7

電話 03-5411-6211 (編集) 03-5411-6222 (営業)

振替 00120-8-767643

印刷・製本所 図書印刷株式会社



検印廃止

万一、落丁乱丁のある場合は送料小社負担でお取替致します。小社宛にお送り下さい。
本書の一部あるいは全部を無断で複写複製することは、法律で認められた場合を除き、著作権の侵害となります。
定価はカバーに表示してあります。

©NAMIKI IZUMI, GENTOSHA 2011

ISBN978-4-344-90229-9 C2077

Printed in Japan

幻冬舎ホームページアドレス <http://www.gentosha.co.jp/>

この本に関するご意見・ご感想をメールでお寄せいただく場合は、comment@gentosha.co.jpまで。