

図7◆ 症例2：72歳女性，C型肝硬変（genotype 1b）
 (+)：HCV RNA量は著名に減少したが，定性検査では陽性を持続した

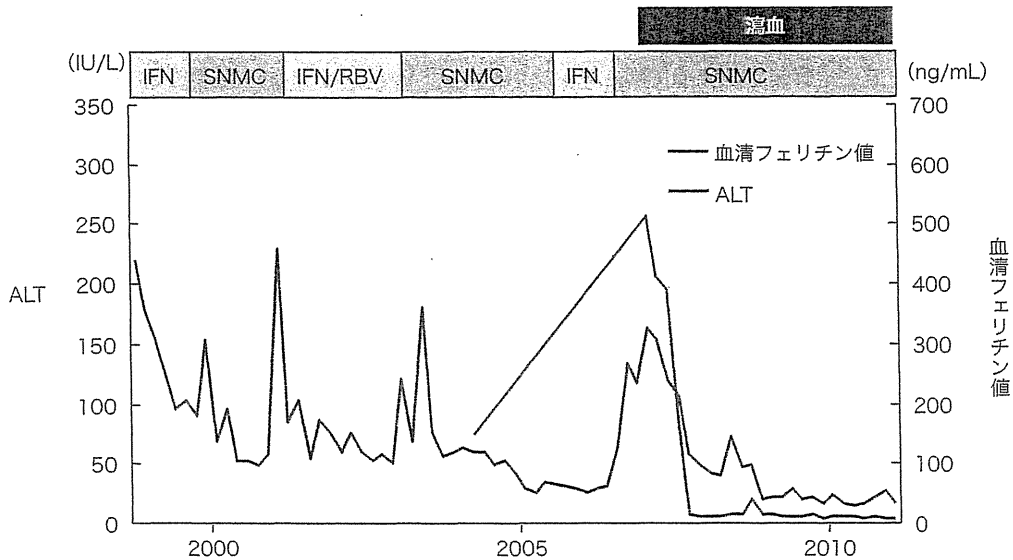


図8◆ 症例3：61歳男性，C型慢性肝炎（genotype 2b）

pitfall 鉄制限食

C型肝炎患者には鉄分の摂取が過剰にならないような栄養指導が必要である。特に瀉血療法を行う場合は瀉血時に鉄の吸収がさらに亢進するため、瀉血の治療効果を長期間維持するために鉄分の一日摂取量を5～7 mg以下に制限するように食事指導が必要である。ただしPEG-IFN/RBV療法あるいは3剤併用療法導入前にはHb値をなるべく高値に保つため鉄摂取の制限は行わない。

3) 新規の治療

現在、国内外でC型慢性肝炎に対して新たな抗ウイルス療法の試験が行われており、なかでも direct-acting antivirals (DAAs) の2剤または3剤併用療法の有効性が報告されている。今後、これらの試験が順調に進めば、近い将来C型慢性肝炎は内服薬で治療するという時代が到来すると思われる⁵⁾。

4 さいごに

PEG-IFN/RBV 併用療法の再燃・無効例の治療方針の決定に際しては宿主因子 (*IL28B* SNP, 年齢, 血球数, 合併症など) とウイルス因子 (遺伝子型, ウイルス量, アミノ酸変異など) の情報から、個々の症例に最適な治療を考える必要がある。治療の進歩, HCVおよびヒト遺伝子情報の整備からテーラーメイド治療が求められる時代になっている。

Point

- ▶ HCV-1bのcore領域・NS5A領域のアミノ酸置換はPEG-IFN/RBV併用療法におけるウイルス側の治療効果予測因子である
- ▶ *IL28B* 遺伝子多型はPEG-IFN/RBV併用療法における宿主側の治療効果予測因子である
- ▶ *ITPA* 遺伝子多型はPEG-IFN/RBV併用療法中の高度貧血に関与する
- ▶ *IL28B* 遺伝子多型とHCV-1bのcoreアミノ酸置換がPEG-IFN/RBV/TVR併用療法の治療効果予測因子である
- ▶ *IL28B* 遺伝子多型とHCV-1bのcoreアミノ酸置換には相関関係がある

文 献

- 1) Enomoto, N., et al. : N. Eng. J. Med., 334 : 77-81, 1996
⇒ NS5A領域のアミノ酸 aa2209~2248に4個以上の変異があるとインターフェロン療法のSVR率が高くなることを報告した国内発の論文である。
- 2) Akuta, N., et al. : Intervirology, 48 (6) : 372-380, 2005
⇒ HCVコアのアミノ酸70,91の変異がPEG-IFN/RBV療法の無効に関連することを報告した。次世代のプロテアーゼ併用療法の効果にもコアの変異が関連していることが報告されている。
- 3) Tanaka, Y., et al. : Nat. Genet., 41 : 1105-1109, 2009
⇒ 2009年9月に同時に日本, アメリカ, オーストラリアから19番染色体上の*IL28B*遺伝子のSNPがPEG-IFN/RBV療法の効果を強く規定することが報告された。本論文はわが国の症例を用いて検討されている。今後, C型慢性肝炎の治療は*IL28B*遺伝子のSNP抜きには考えられなくなる。
- 4) Ochi, H., et al. : Gastroenterology, 139 : 1190-1197, 2010
⇒ *ITPA*遺伝子のSNPがRBVの重大な副作用である溶血性貧血の程度に強く関係し, PEG-IFN/RBV療法の効果にも影響するとした論文。今後は治療前の宿主遺伝子の検索が重要になってくると思われる。
- 5) Asselah, T., et al. : Liver Int., 31 : 68-77, 2011
⇒ C型慢性肝炎に対するDAAs併用療法のreview。近未来のC型肝炎治療が見えてくる。

Profile

狩野吉康 (Yoshiyasu Karino)

札幌厚生病院第三消化器科 (肝臓科), 副院長

1980年北海道大学医学部卒。札幌厚生病院第三消化器科 (肝臓科) に所属し, 主にウイルス性肝炎・肝硬変の治療を担当している。治療困難例に対しても積極的に抗ウイルス療法を導入している

豊田成司 (Joji Toyota)

札幌厚生病院第三消化器科 (肝臓科), 院長

1971年北海道大学医学部卒。札幌厚生病院第三消化器科 (肝臓科) に所属し, 主にウイルス性肝炎の治療を担当している。新規薬剤に対して造詣が深い

日本臨牀 69 卷 増刊号 4 (2011 年 5 月 20 日発行) 別刷

新時代のウイルス性肝炎学

—基礎・臨床研究の進歩—

III. B 型肝炎

特殊な病態における B 型肝炎に対する対応

抗悪性腫瘍薬, 免疫抑制薬による
HBV 再活性化とその対応

桶谷 眞 坪内博仁

III. B型肝炎

特殊な病態におけるB型肝炎に対する対応

抗悪性腫瘍薬, 免疫抑制薬によるHBV再活性化と その対応

Prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer or immunosuppressive therapy

桶谷 眞 坪内博仁

Key words : HBV再活性化, *de novo* B型肝炎, 核酸アナログ製剤, 化学療法薬, 免疫抑制薬

はじめに

肝機能正常の非活動性B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアに, 悪性腫瘍に対する化学療法薬や免疫抑制薬を使用する際には, 肝炎の発症に注意する必要がある。これらの薬剤の使用または使用後にHBVが再活性化し, 肝炎が起こりうるからである。HBV再活性化による肝炎は重症化しやすいだけでなく, 原疾患に対する治療の中断を招くので, その予防が重要である。

本稿では厚生労働省研究班によるガイドラインに則してHBV再活性化対策を述べる(図1)¹⁾。

1. 非活動性キャリアにおけるHBV再活性化

a. 機序

HBVキャリアの多くは母児感染によるものだが, 感染当初は免疫寛容により肝炎は起こらない。思春期になってHBVに対する宿主の免疫応答が強くなると肝炎を生じ, 免疫排除によりウイルスの増殖は抑制される。宿主の免疫応答が優位になると, HBV DNA量で4.0log copy/mL未満の低ウイルス量で肝炎のない非

活動性キャリアに移行する。

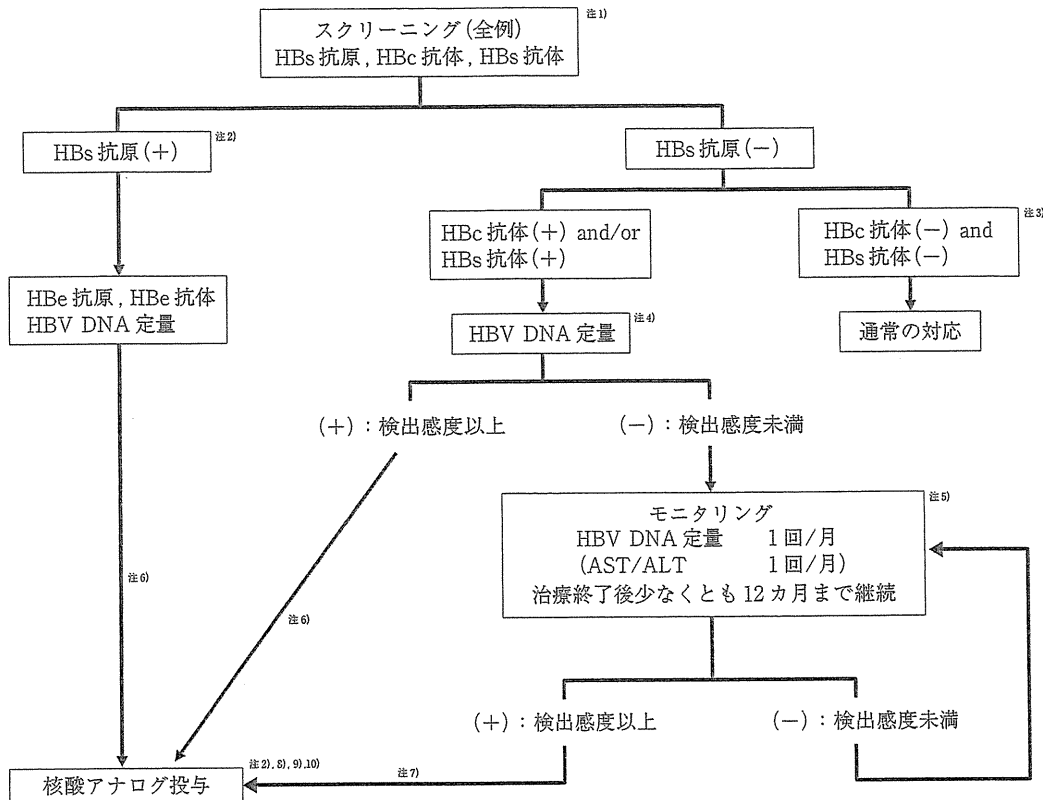
このような非活動性キャリアに化学療法薬や免疫抑制薬を使用すると, HBVに対する免疫監視が低下し, ウイルスの再増殖が起こる。一般にHBV DNA量で10倍以上の増加がみられる場合, HBV再活性化と定義される。化学療法薬や免疫抑制薬を減量または中止すると, 抑制されていた免疫能の回復とともに, 肝炎が発症する。ウイルス感染細胞が排除されて免疫学的均衡が回復すると再び肝炎は沈静化するが, 過剰な免疫応答が持続すると肝炎は致死的となる。

b. 非活動性キャリアに対する対応

HBs抗原陽性者に対するHBV再活性化対策の基本は, 化学療法・免疫抑制療法前の核酸アナログ製剤の予防投与である。HBs抗原陽性者では, HBe抗原, HBe抗体, HBV DNA定量検査による精査が必要であるが, いずれの結果にかかわらず予防投与が推奨される。Lauらは30人のHBs抗原陽性の悪性リンパ腫患者に対する化学療法において, ラミブジン予防投与群と非投与群を比較した²⁾。非投与群では53%にHBV再活性化がみられたのに対し投与群では1例もみられず, ラミブジンの予防投与の有効性が示された。日本では, 現在最も耐性株出現率

Makoto Oketani, Hirohito Tsubouchi: Digestive Disease and Life-style Related Disease, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences 鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学

0047-1852/11/¥60/頁/JCOPY



難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班
肝硬変を含めたウイルス性肝炎患者の治療の標準化に関する研究班

図1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン*

(補足)

*血液悪性疾患に対する強力な免疫・抑制化学療法中あるいは終了後にHBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) CLIA法で測定することが望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。すべての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回治療時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) PCR法およびリアルタイムPCR法により実施する。より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい。

注5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。

注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。

注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。

スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBc抗体(+) and/or HBs抗体(+)例では、①免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12カ月は投与を継続すること。②この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。③この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。

注10) 核酸アナログ投与終了後12カ月は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

の低いエンテカビルの使用が推奨される。

問題となるのは、核酸アナログ製剤の開始時期と中止時期である。核酸アナログ製剤により抗ウイルス効果が発揮されるまでは時間を要するため、治療前の HBV DNA 量が多い場合にはできるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。しかし、化学療法など治療を急ぐ場合には、少なくとも治療開始時に核酸アナログ製剤を投与する。また、化学療法・免疫抑制療法中のみならず治療終了後も投与が必要であるが、投与中止の判断は難しい。化学療法終了後も 2 カ月間にわたりラミブジンを予防投与した臨床試験では、むしろ投与終了後に HBV 再活性化による重症肝炎がみられている³⁾。アメリカ肝臓学会のガイドラインは、治療前の HBV DNA 量が 4.0log copy/mL 未満では化学療法・免疫抑制療法終了後 6 カ月間、4.0log copy/mL 以上では B 型慢性肝炎の治療に準じ長期間の継続投与が必要としている⁴⁾。

2. 既往感染者における HBV 再活性化

a. 既往感染者の HBV マーカー

成人で HBV に初感染すると急性肝炎が起こるが、通常は 1-3 カ月の経過で肝炎は沈静化する。このような肝炎の回復期では、HBs 抗原は陰性化し HBs 抗体が陽転化する。また、Hbc 抗体は感染 1 カ月後より陽転化し、長期間陽性のままである。このような HBs 抗原陰性で、Hbc 抗体ないし HBs 抗体が陽性の状態は既往感染と診断される。また、HBV キャリアの感染晚期にも同様な状態がみられることがある。

これまで HBV 既往感染者は、ウイルスが排除されて臨床的には治癒の状態と考えられてきた。しかしこのような既往感染でも、HBV は cccDNA (covalently closed circular DNA) として肝細胞核内に存在し、HBV DNA の複製が長期間持続していることが明らかになった⁵⁾。HBs 抗原陰性で、血液中あるいは肝臓中に HBV DNA が少量検出される状態は、occult HBV infection (潜伏性 HBV 感染) と呼ばれるが、これらの多くは Hbc 抗体ないし HBs 抗体が陽性である⁶⁾。既往感染者でも、宿主の免疫機能が高

度に低下すると HBV 再活性化が起こり、肝炎が再燃する。この状態が *de novo* B 型肝炎である。

b. 既往感染者における HBV 再活性化：

de novo B 型肝炎

これまでも化学療法後の *de novo* B 型肝炎はみられていたが、その頻度はまれなものであった。Lok らによると、化学療法による悪性リンパ腫患者の *de novo* B 型肝炎の発症率は 2% 程度である⁷⁾。一方、強力な化学療法を施行する血液疾患に対する同種骨髄移植では、HBs 抗原陰性者からの HBV 再活性化率は、14-50% と高率である。近年、悪性リンパ腫患者にリツキシマブとステロイドを併用する化学療法を施行するようになり、*de novo* B 型肝炎が高率にみられるようになった。Hui らは、HBs 抗原陰性の悪性リンパ腫 244 例を対象に、前向きコホートで *de novo* B 型肝炎の発症率を調査した⁸⁾。それによると *de novo* B 型肝炎の発症頻度は、リツキシマブとステロイド併用化学療法では 12.2% (6/49 例) であったのに対し、その他の化学療法では 1.0% (2/195 例) であり、両剤の併用が *de novo* B 型肝炎発症の危険因子であった。

リツキシマブは抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体からなるモノクローナル抗体で、CD20 を発現する正常および腫瘍性 B 細胞を減少させる。これにより、液性免疫能の低下のほかに抗原特異的 CTL を誘導する B 細胞の抗原提示機能も障害されると考えられる。リツキシマブ投与中は顕著に HBs 抗体の低下がみられ、その免疫抑制効果は長期間持続する。

c. リツキシマブとステロイド併用化学療法による *de novo* B 型肝炎の臨床像

リツキシマブとステロイド併用化学療法による *de novo* B 型肝炎の臨床的特徴は、以下のとおりである。①多くは化学療法終了後、HBV DNA の上昇が起こる (中央値 12 週)、② HBV DNA の上昇から中央値 10 週で HBs 抗原が陽転化し、その後中央値 9.5 週で肝炎が発症する⁸⁾。すなわち、化学療法終了から HBV DNA 上昇、HBs 抗原陽性化、肝炎発症までにそれぞれ時間

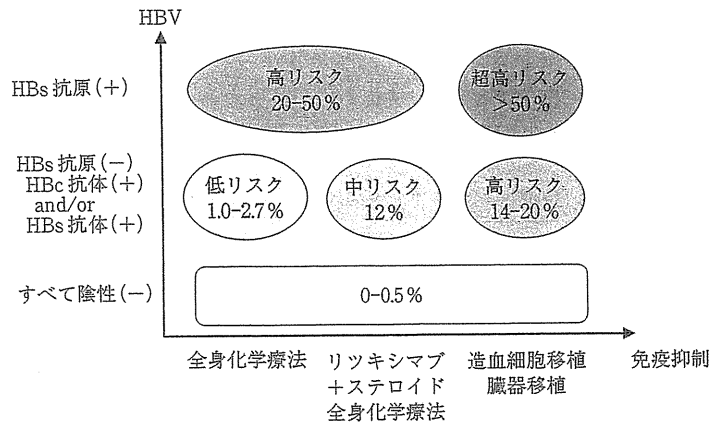


図2 免疫抑制の程度とB型肝炎ウイルス再活性化のリスク
(文献¹⁰⁾より改変)

的ずれがみられる。これはHBV DNAの上昇から肝炎の発症までの時間的ずれが短いHBs抗原陽性キャリアからの再活性化と対照的である。

厚生労働省研究班では、全国調査によりB型肝炎急性肝炎と*de novo* B型肝炎の臨床像を比較している⁹⁾。それによると急性B型肝炎と比べ*de novo* B型肝炎は、発症年齢が高く、トランスアミナーゼのピーク値は低いながら、総ビリルビン値、HBV DNA量は有意に高値であった。劇症化率は*de novo* B型肝炎27%に対し急性肝炎で7%、劇症化例の死亡率は*de novo* B型肝炎100%に対し急性肝炎44%と、いずれも*de novo* B型肝炎が有意に高い。また、劇症化した*de novo* B型肝炎5例は、いずれもリツキシマブとステロイド併用化学療法によるものであった。

d. 既往感染者に対する対応

強力な免疫抑制・化学療法を行う場合は、*de novo* B型肝炎のリスクとなる既往感染者をスクリーニングすることが必要である。HBs抗原陰性の場合、HBc抗体とHBs抗体を測定する。いずれかが陽性の場合、更にHBV DNA定量検査を行う。HBV DNA定量検査が陽性であれば核酸アナログの予防投与が必要である。HBV DNA量が検出感度以下で陰性の場合、治療中および治療終了後12カ月間は、ALTとHBV DNA量を月1回モニタリングする。HBV DNA量の測定は最も検出感度の高いリアルタイムPCR法で行う。モニタリング中にHBV

DNAが陽性化した場合は、直ちに核酸アナログの投与を開始する。HBs抗原陰性でHBc抗体、HBs抗体いずれも陰性の場合には通常に対応となる。既往感染者に核酸アナログを投与した場合は、治療終了後12カ月間は核酸アナログの投与を継続し、この期間中にALTとHBV DNAが持続陰性化している場合には投与を終了することが可能である。ただし、核酸アナログ投与終了後にHBV再活性化が起こる場合もあり、投与終了後も更に12カ月間は厳重に経過観察する必要がある。

3. HBV再活性化に関与する薬剤とリスク

HBV再活性化のリスクは、宿主の免疫状態、原疾患と治療による免疫抑制の程度、HBVの感染状態により影響される(図2)¹⁰⁾。悪性リンパ腫はHBV再活性化のリスクが高く、標準的な化学療法では、HBs抗原陽性患者の約50%に再活性化がみられる。固形癌では乳癌における頻度が高く、HBs抗原陽性者の41-56%に再活性化が報告されている。HBVによる肝細胞癌では、化学療法40%、TACE 25%と治療法により再活性化率が異なっている。

HBV再活性化の危険因子として、男性、若年者、ステロイド治療などが報告されているが、治療前のHBV DNA量が最も強い影響因子である¹¹⁾。ステロイド(グルココルチコイド)を使用

表 1 B型肝炎ウイルス再活性化に関連する薬剤

コルチコステロイド	プレドニゾロン, デキサメタゾン, メチルプレドニゾロン
抗腫瘍性抗生物質	ドキシソルピシン, エピルピシン, ダウノルビシン, プレオマイシン(BLM), マイトマイシン-C(MMC), アクチノマイシン-D(ACT-D)
植物アルカロイド	ビンクリスチン(VCR), ビンブラスチン(VLB)
アルキル化薬	シクロホスファミド(CPA), イホスファミド(IFM), クロラムブシル, カルボプラチン(CBDCA), シスプラチン(CDDP), プロカルバジン(PCZ)
代謝拮抗薬	シタラビン(SPAC), アザウリジン, フルオロウラシル(5-FU), ゲムシタビン, メルカプトプリン(6-MP), メトトレキサート(MTX), チオグアニン
その他	L-アスパラギナーゼ(L-ASP), コラスパーゼ, フォリニックアシッド, プロカルバジン, ドセタキセル, エトボシド(VP-16), フルダラビン, インターフェロン(IFN)
分子標的治療薬	リツキシマブ(anti-CD20), アレムツズマブ(anti-CD52), インフリキシマブ(anti-TNF), メシル酸イマチニブ

するレジメンではHBV再活性化のリスクが増加するが、これはHBVゲノム内にグルココルチコイド応答配列があり、ステロイドが直接的にウイルスを増殖させるためと考えられている¹²⁾。ステロイドは、投与を突然中断したり急激な減量を行ったりした場合に再活性化を起しやすいため、ドキシソルピシンなどアンソロサイクリン系抗腫瘍薬も *in vitro* でのHBV増殖作用が知られている¹³⁾。一方、大腸癌に対する5-FU療法などでは再活性化のリスクは少ないとされる。HBV再活性化に関与する薬剤を表1に示した。一般にHBV再活性化のリスクは薬剤による免疫抑制の程度に大きく影響される。また、複数の薬剤を繰り返し使用する場合、HBV再活性化のリスクが高くなる可能性がある。

悪性疾患以外の膠原病やアレルギー性疾患に対する免疫抑制療法でもHBV再活性化はみられるが、その頻度は低い。少量のステロイドやアザチオプリンではほとんどみられないが、メトトレキサートの長期投与では報告されている。インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブなど抗TNF- α 抗体製剤でも、HBs抗原陽性例からのHBV再活性化が報告されているが、その頻度は不明である¹⁴⁾。

HBVの再増殖と肝炎の発症は必ずしも一致しない。また、肝炎重症化の病態も多様である。肝の線維化が既に進行している場合には、重症化しやすい。また、HBe抗体陽性キャリアではpre C変異、BCP変異をもつウイルスが再活性化する可能性があり、肝炎を発症すると劇症化しやすい¹⁵⁾。リツキシマブとステロイド併用による *de novo* B型肝炎は、発症時の肝炎は強くなくても劇症化しやすく、その原因は不明である。*de novo* B型肝炎の病態は、原疾患や使用する免疫抑制薬により異なっており、重症化の要因も多様と思われる。

おわりに

HBV再活性化による肝炎は発症すれば重症化しやすい危険な病態だが、肝炎発症前に核酸アナログ製剤を投与できればその予防が可能である。HBV再活性化の病態は多様であり、再活性化や重症化のリスクを正確に予測することは困難である。治療前のスクリーニングによりHBV再活性化の高リスク群を把握し、適切な核酸アナログの使用により肝炎発症を防ぐことが重要である。

■ 文 献

- 1) 坪内博仁ほか：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—。肝臓 50: 38-42, 2009.
- 2) Lau GK, et al: Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. Gastroenterology 125: 1742-1749, 2003.
- 3) Hsu C, et al: A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. Hepatology 47: 844-853, 2008.
- 4) Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. Hepatology 45: 507-539, 2007.
- 5) Michalak TI, et al: Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. J Clin Invest 93: 230-239, 1994.
- 6) Raimondo G, et al: Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 46: 160-170, 2007.
- 7) Lok AS, et al: Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 92: 1839-1843, 1987.
- 8) Hui CK, et al: Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Gastroenterology 131: 59-68, 2006.
- 9) Umemura T, et al: Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. Clin Infect Dis 47: e52-56, 2008.
- 10) Kusumoto S, et al: Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. Int J Hematol 90: 13-23, 2009.
- 11) Yeo W, et al: Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol 62: 299-307, 2000.
- 12) Liaw YF: Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. J Gastroenterol Hepatol 13: 14-20, 1998.
- 13) Hsu CH, et al: Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy. Anticancer Res 24: 3035-3040, 2004.
- 14) Zingarelli S, et al: Use of tumor necrosis factor- α -blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. J Rheumatol 36: 1188-1194, 2009.
- 15) Steinberg JL, et al: Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumours: precore/core mutations may play an important role. J Med Virol 60: 249-255, 2000.

B
型
肝
炎

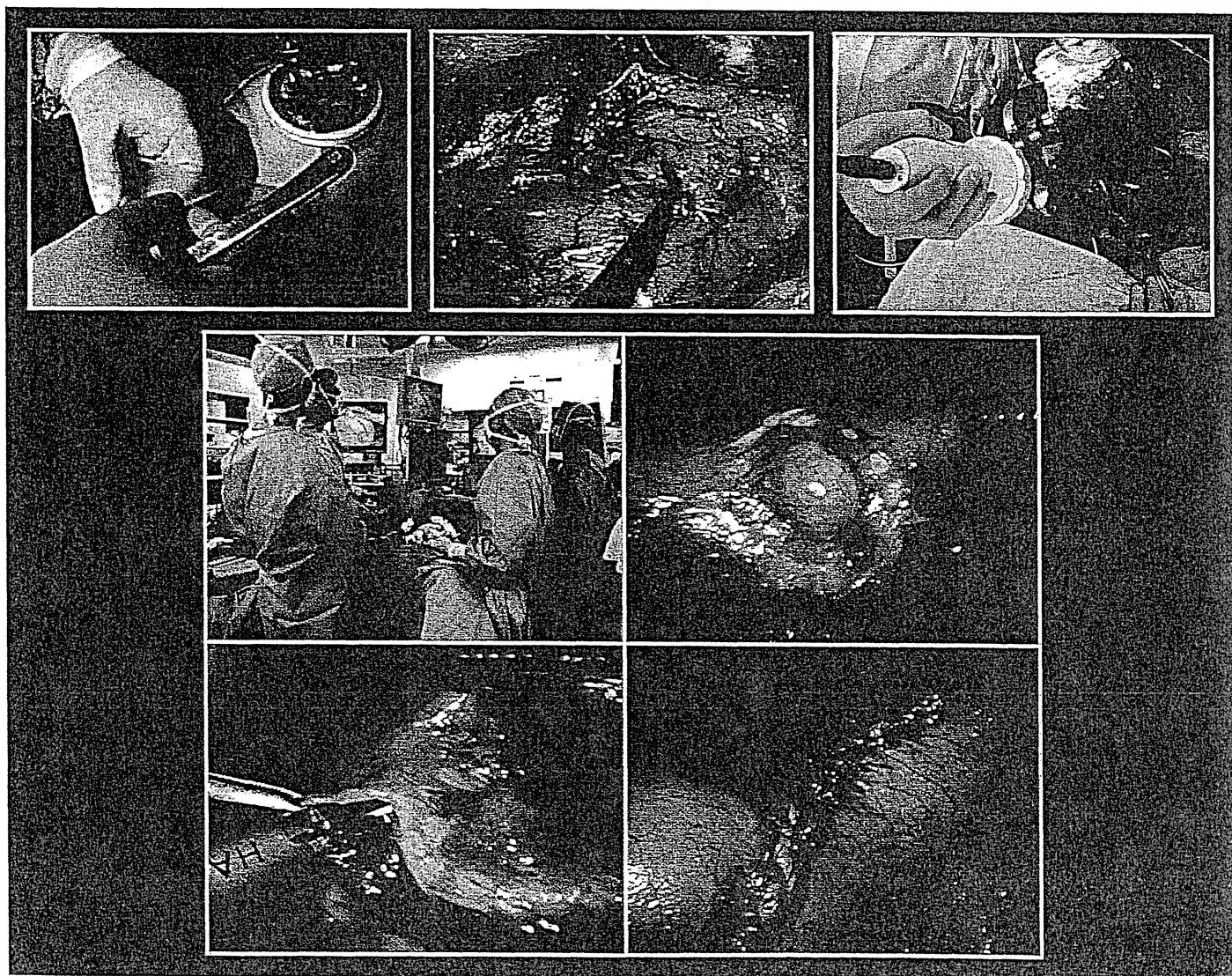
消化器疾患の最新医療

附：全国主要消化器診療施設一覧

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. 炎症性腸疾患における免疫調整剤	高津典孝、松井敏幸	62
4.1 はじめに		62
4.2 Azathioprine; AZA (イムラン®) /6-mercaptopurine; 6-MP (ロイケリン®)		62
4.3 Tacrolimus (プロGRAF®)		63
5. 炎症性腸疾患の外科治療	杉田 昭、小金井一隆、木村英明	66
5.1 はじめに		66
5.2 潰瘍性大腸炎		66
5.3 Crohn 病		68
5.4 おわりに		71

第3章 NAFLD/NASH の病態から治療まで

1. 日本における NASH の実態	岡上 武	72
1.1 はじめに		72
1.2 疫学		72
1.3 糖尿病患者の肝障害の実態		73
1.4 NASH 肝癌の実態		73
1.5 NASH 発症の遺伝的素因		75
1.6 おわりに		76
2. NAFLD/NASH の臨床病理学的検討	徳重克年、橋本悦子	77
2.1 はじめに		77
2.2 病態・病因		77
2.3 診断		78
2.4 予後・発癌		79
3. NAFLD/NASH の治療	小野正文、宗景玄祐、越智経浩、西原利治	81
3.1 はじめに		81
3.2 体重減少		81
3.3 薬物療法		82
3.4 まとめ		84

第4章 消化器がんの発癌と前癌病変

1. 肝発癌とその予防	池田健次	85
1.1 はじめに		85
1.2 診療のポイント		85
1.3 C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の 肝癌発癌抑制効果		85
1.4 インターフェロンの発癌抑制効果の位置づけ と最近の報告		86
1.5 B型肝硬変に対するインターフェロンの肝癌 発癌抑制効果		86
1.6 B型肝硬変に対するIFN治療の現状と今後		87
1.7 B型慢性肝炎に対するラミブジンの発癌抑制 効果		87
1.8 抗ウイルス療法以外の発癌予防の最近の 動向		87
2. Barrett 食道と食道がん	玉川祐司、木下芳一	89
2.1 はじめに		89
2.2 Barrett 食道および Barrett 食道癌の定義		89
2.3 Barrett 食道および Barrett 食道癌の原因		89
2.4 Barrett 食道の発生機序		90
2.5 Barrett 食道癌の発生メカニズム		91
2.6 おわりに		92
3. 潰瘍性大腸炎と colitic cancer	長沼 誠、渡辺 守	93
3.1 はじめに		93
3.2 潰瘍性大腸炎と発癌		93
3.3 薬剤による潰瘍性大腸炎の発癌予防効果		93
3.4 おわりに		95
4. PanIN と膵癌	古川 徹	96
4.1 はじめに		96
4.2 PanIN の概念・定義		96

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	1.3 インターフェロン製剤	103
1.2 核酸アナログ製剤	100	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	2.4 貧血に関連する宿主 SNP	105
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	2.5 IL28BとITPAの組み合わせによる治療効果	106
2.3 治療効果に関連する宿主遺伝子多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) ...	105	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	1.3 AIH の治療	109
1.2 AIH の診断	108	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	2.3 IgG4 関連疾患における自己免疫性肝炎 の特徴	112
2.2 IgG4 肝障害 (IgG4 hepatopathy)	111	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	3.5 細胞老化と胆管障害	116
3.2 PBC 肝臓の病理組織像と免疫反応	114	3.6 胆管細胞傷害とケモカイン	117
3.3 遺伝要因と環境要因	114	3.7 まとめ	117
3.4 生体の免疫反応	116		
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	4.3 おわりに	122
4.2 合併症の治療	121		
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	5.3 治療・予後	125
5.2 診断	123		

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HCVRNA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HCVRNA量のC型肝炎160例に対し、ペグIFN α 2b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コア変異の関連を調べたところ、aa70とaa91の両者変異型であった場合に、治療中にHCVRNA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癌に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HCVRNA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 determinin region（ISDR）の40個のアミノ酸の変異がペグIFN・リバビリンの治療効果に関連している。これまでペグIFN α ・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

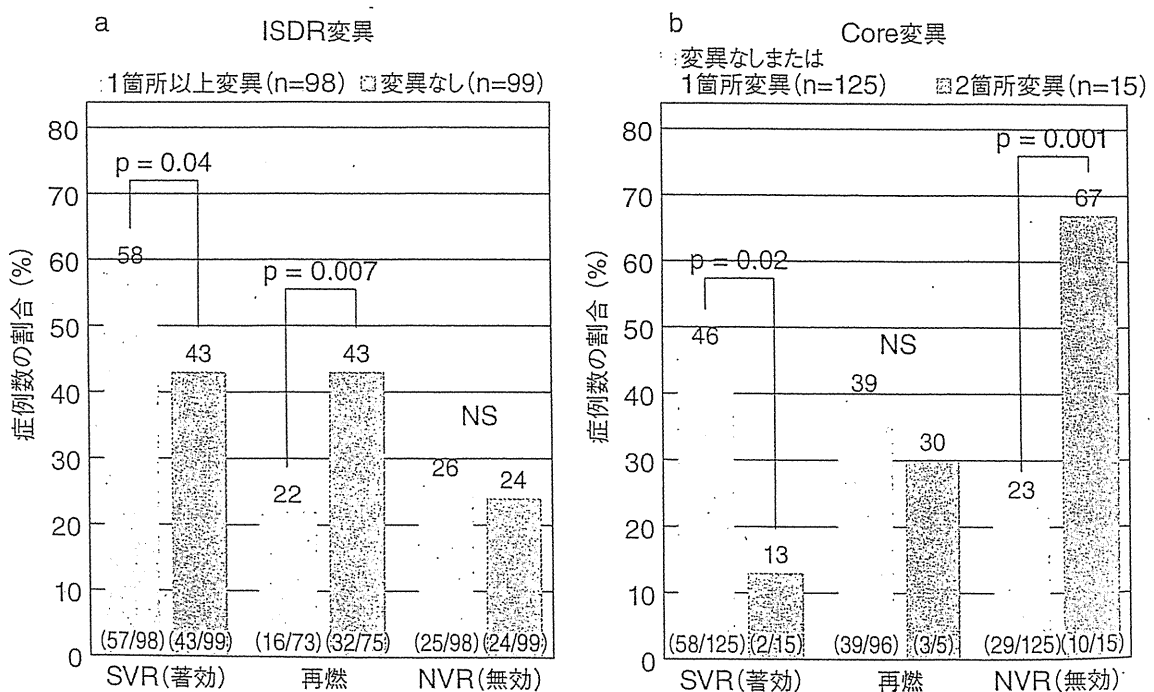


図1 ゲノタイプ1b型に対するペグインターフェロンとバビリン併用療法の効果
 a: ISDR変異数と治療反応性 b: コアaa70、aa91の両者変異とそうでない例の反応性の比較
 SVR: sustained virological response (著効) Relapse: 再燃 NVR: 無反応

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 コアの両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% みに限られておらず、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

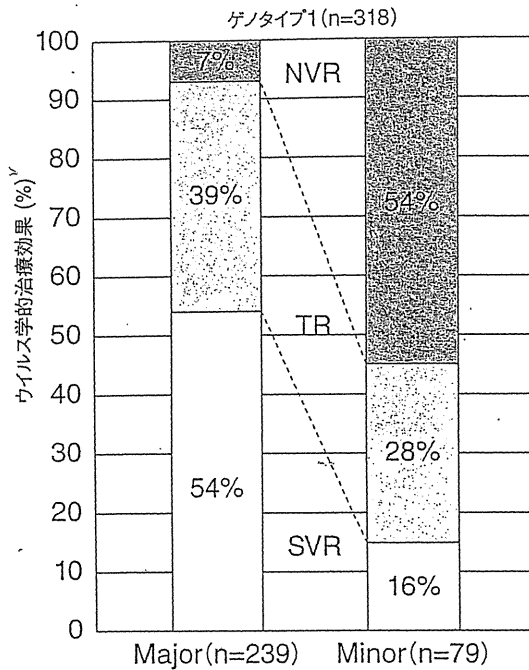


図2 ゲノタイプ1b型C型肝炎に対するペグIFNとリバビリン併用の治療効果 IL28BのSNP別比較

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 HCVRNA 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 SV が得られる例は、大多数が ITPA が minor allele の貧I になりにくい例であった。したがって、これらの SN を組み合わせて診断し、治療戦略をたてていくことが要となる。

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急速に進んでいる。とくに HCV 由来のウイルス増に重要な働きを持つ蛋白を標的にし、それを直接阻する新規抗ウイルス剤 (DAAs: directly acting anti-v 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剤である。わが国における臨床試験の結果ではプアーゼ阻害剤であるテラプレビルとペグ IFNα およバビリンとを3剤で24週間併用することにより、療例で SVR 率73%と良好な成績が得られており臨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 S は88%と高率であるが、前回無効 (NVR) 例ではであった。従って、本3剤併用療法では、前治療するウイルス反応性が治療効果予測に極めて重要と

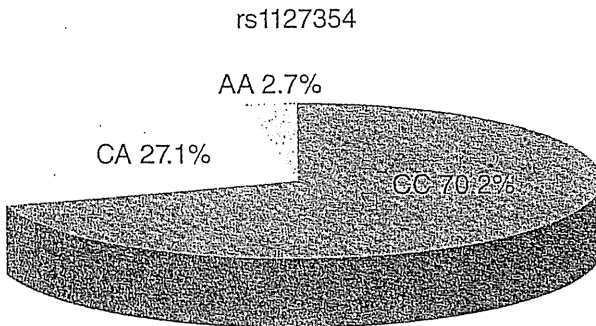


図3 C型肝炎症例の ITPA の SNP の頻度 (武蔵野赤十字病院症例 n=814)

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 HCVRNA 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。HCVRNA 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

IL28B と HCV のコア変異を合わせた治療効果について、国内で行われた成績が報告されている。らはテラプレビルを含む3剤併用療法の治療効において、IL28B SNP と HCV コア変異や ISDR 変異ウイルス因子も含めて解析し、IL28B が major ε 症例では HCV コア変異や ISDR 変異に関らず SV 84% (31/37) と高いが、IL28B が minor allele のは28% (8/29) と有意に低率で、とくに HCV を認める症例では SVR 率が12% (2/17) と極めてであることを報告している (図4) 7)。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、ペグ IFN とリバビリン併用の2剤で再燃した症例が 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

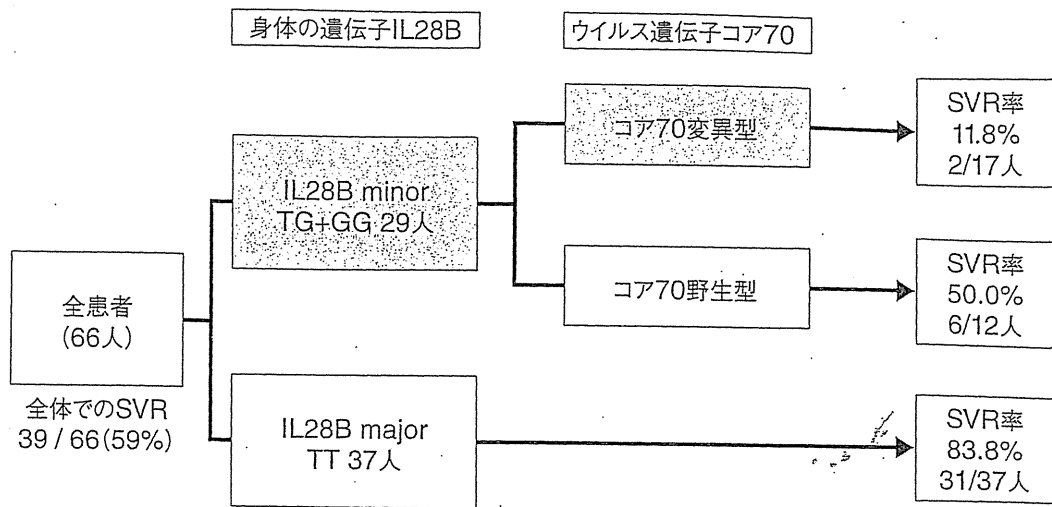


図4 ゲノタイプ1b型C型慢性肝炎に対するテラプレビル+ペグIFN+リバビリン3者併用の治療効果
IL28BのSNPとHCVコアaa70の変異別成績(文献7より引用)

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)

63. Poon RT, Yu WC, Fan ST, Wong J. Long-term oral branched chain amino acids in patients undergoing chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:779-788.
64. Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, et al. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 2010;40:8-13.
65. Gross CR, Malinchoc M, Kim WR, Evans RW, Wiesner RH, Petz JL, et al. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *HEPATOLOGY* 1999;29:356-364.
66. Kawamura N, Nakajima H, Takashi SI. Administration of granulated BCAA and quality of life. *Hepatol Res* 2004;30S:42-45.
67. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. *HEPATOLOGY* 1998;27:339-345.
68. Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Watt PW. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Prog Neurobiol* 2010;91:200-219.
69. Huang A, Fuchs D, Widner B, Glover C, Henderson DC, Allen-Mersh TG. Serum tryptophan decrease correlates with immune activation and impaired quality of life in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;86:1691-1696.
70. Davis JM, Alderson NL, Welsh RS. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. *Am J Clin Nutr* 2000;72(suppl 2):573S-578S.
71. Fernstrom JD. Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr* 2005;135(suppl 6):1539S-1546S.
72. Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling. *J Neurol Sci* 2011;301:9-11.
73. Ahl B, Weissenborn K, van den Hoff J, Fischer-Wasels D, Kostler H, Hecker H, et al. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with cirrhosis. *HEPATOLOGY* 2004;40:73-79.
74. Iwasa M, Matsumura K, Kaito M, Ikoma J, Kobayashi Y, Nakagawa N, et al. Decrease of regional cerebral blood flow in liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1001-1006.
75. Iwasa M, Matsumura K, Watanabe Y, Yamamoto M, Kaito M, Ikoma J, et al. Improvement of regional cerebral blood flow after treatment with branched-chain amino acid solutions in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:733-737.
76. Yamamoto M, Iwasa M, Matsumura K, Nakagawa Y, Fujita N, Kobayashi Y, et al. Improvement of regional cerebral blood flow after oral intake of branched-chain amino acids in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005;11:6792-6799.
77. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, et al. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001;120:170-178.
78. Sako K, Imamura Y, Nishimata H, Tahara K, Kubozono O, Tsubouchi H. Branched-chain amino acids supplements in the late evening decrease the frequency of muscle cramps with advanced hepatic cirrhosis. *Hepatol Res* 2003;26:327-329.
79. Corbani A, Manousou P, Calvaruso V, Xirouchakis I, Burroughs AK. Muscle cramps in cirrhosis: the therapeutic value of quinine. Is it underused? *Dig Liver Dis* 2008;40:794-799.

武蔵野赤十字病院
副院長兼消化器科部長

泉 並木

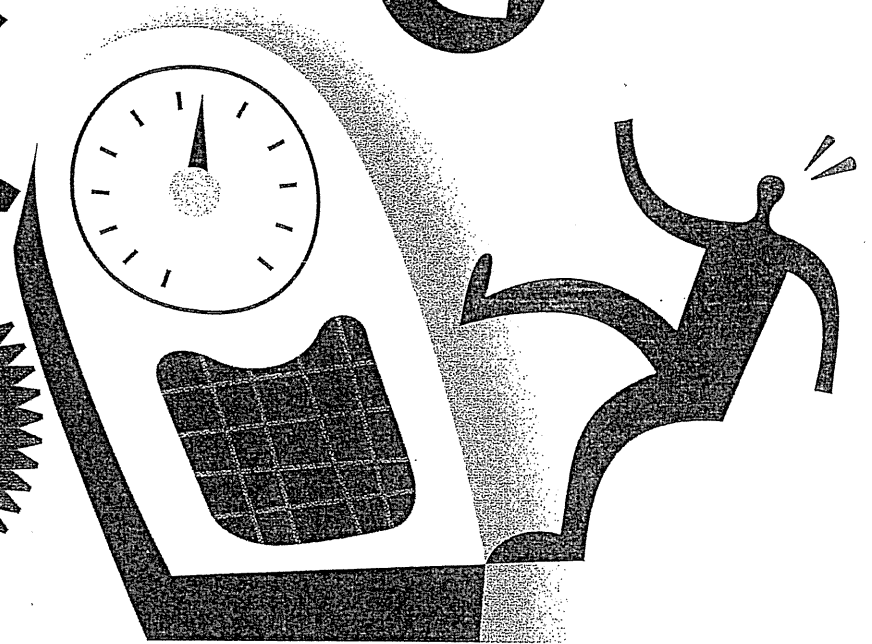
Namiki Izumi

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。

Annual Review

消化器

編集 | 林 紀夫 関西労災病院病院長
日比 紀文 慶應義塾大学教授
上西 紀夫 公立昭和病院院長
下瀬川 徹 東北大学教授

Ann Intern Med
New Engl J Med
Circulation
JAMA
Cancer
Endocrinol Rev
Science
Ann Neurol
Ann Rev Biochem
Ann Surg
Gastroenterology
Cell
J Natl Cancer Inst
Nature
Annu Rev Neurosci
Annu Rev Immunol

中外医学社

2012