

泉並木	ウイルス性肝炎	胃と透析2011スタンダード透析療法	Vol. 70 増刊号	292-295	2011.5
黒崎雅之、泉並木	C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療の効果予測	日本消化器病学会雑誌	第108巻 第7号	1170-1178	2011.6
泉並木	MDCTとEOB-MRIの所見が乖離した肝細胞癌の1例	The Liver Cancer Journal	Vol.3 No.2	7-11	2011.6
黒崎雅之、泉並木	発癌リスクに基づくB型肝炎の治療戦略	消化器内科	53 (5)	321-325	2011
黒崎雅之、泉並木	C型慢性肝炎に対するPeg-IFN・RBV治療抵抗性に関わるHCV遺伝子変異およびIL28B遺伝子多型	消化器内科	53 (5)	544-549	2011
黒崎雅之、泉並木	データマイニングを用いた治療効果予測	肝胆脾	63 (6)	1126-1136	2011
泉並木、安井豊、土谷薫	肝癌診断のアルゴリズム	外科治療	11 105(5)	419-427	2011
土谷薫、泉並木	肝細胞癌に対する分子標的治療薬ーソラフェニブの上手な使い方ー	外科治療	11 105(5)	475-483	2011

厚生労働科学研究費補助金(難病・がん等の疾患分野の医療実用化研究事業)
平成 23 年度 慢性肝炎・肝硬変・肝癌の病態解明と各病態および都市形態別で求められる医療
を考慮したクリティカルパスモデルの開発のための研究

班長研究報告書

非専門医に対する肝炎ウイルス検査の説明に関するアンケート調査

主任研究者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨 ; B 型や C 型肝炎ウイルスに感染しているか否かは、病院に入院する際や手術や観血的処置を行う場合に検査をうけることが多い。これらの検査は主として肝臓専門医以外が行っているが、その結果についてどのように本人や家族に告知されているかについては明らかになっていない。さらに、肝炎ウイルスが陽性であった場合に、手術や処置がどのように変更されたり、他の医師や看護師などのスタッフに周知されているのかについては明らかになっていない。そこで、肝炎ウイルス検査を施行している非専門医に対してアンケート調査を行った。449 件の回答が集計され、手術前検査が 98.4%に行われ、カテーテルでは 30.4%、内視鏡の前には 28.4%に肝炎ウイルス検査が施行されていた。HBs 抗原が陽性であることを 10 人以上経験した医師が 36%、5 人以上が 17%みられた。また C 型肝炎ウイルス陽性を 10 人以上経験した医師が 45%みられ、5 人以上が 18%、1 人以上が 23%であり、経験したことがない医師は 8%であった。HBs 抗原と HCV 抗体のいずれも陰性であったことを、本人に告知しているのは 43%であり、53%は陰性について告知していないと回答された。また、家族に告知するという回答が 4%あった。B 型や C 型肝炎ウイルスが陽性であった場合に、手術や処置はディスポ製剤を用いているという医師が 33%であり、血液接触部のみディスポという医師が 10%であったが、肝炎ウイルスが陽性であっても特別な変更点はないとする医師が 57%であった。肝炎ウイルスが陰性であった場合の手術や処置を行う場合に、特別な処置を要しないことが確認されているのは 14%であり、特に対策がないという回答が 86%であった。肝炎ウイルス検査を行った非専門医に対して、結果を告知する対策が必要と考えられた。

実態調査協力施設

旭川赤十字病院消化器内科部長 長谷部 千登美
日赤医療センター消化器内科部長 中田 良
長野赤十字病院消化器内科部長 和田 秀一
名古屋第二赤十字病院消化器内科部長 折戸 悦朗
高槻赤十字病院消化器科部長 玉田 尚
大阪赤十字病院消化器科部長 大崎 往夫
松山赤十字病院肝胆膵内科部長 上甲 康二
武蔵野赤十字病院消化器科部長 朝比奈 靖浩
武蔵野赤十字病院消化器科部長 黒崎 雅之

A. 研究目的

肝炎ウイルスのキャリアを発見し、本人に告知して治療の適応があるか否かについて専門医を受診することが重要であると考えられる。一方、病院の場合には、手術や観血的処置を行う場合に肝炎ウイルスを含む感染症の検査が術前に行われることが多い。その結果の告知について、どの程度行われているのかについては実態が把握されていない。

また、肝炎ウイルスに感染している患者が、手術や処置を受ける場合に、病院内でどのような対策が講じられているのかについて、十分把握されていない。そこで、全国赤十字病院で肝臓専門医以外の医師に対して、肝炎ウイルス検査に対する取り組みについて、アンケート調査を行った。

B. 研究方法

全国の日本赤十字社病院に班員ならびに班長協力者を依頼し、同じ病院に勤務する肝臓専門医以外の医師に対してアンケート調査を実施した。アンケート用紙の実際の内容は別添付の如くである。

アンケートは 449 件が回収された。これを、集計して手術や処置の際に肝炎ウイルス検査を行った結果の告知の状況や、その後の対策について解析を行った。

C. 研究結果

アンケート調査の対象になった診療科の内訳は、外科

系が 56%と最も多く、とくに消化器系、産婦人科、耳鼻科、脳外科などであった。ついで循環器科や呼吸器科などの内科系が多かった。さらに救急救命科や放射線科などの医師からの回答が得られた(図 1)。

ウイルス性肝炎検査のきっかけ

病院の肝臓専門医以外の医師が肝炎ウイルス検査を行うのは、手術前に外科系医師が行うことが最も多く、手術前には 98.4%が検査を行っていた。次いでカテーテル検査の術前に施行される場合であり、30.4%が肝炎ウイルス検査を行っていた。さらに内視鏡の術前検査として 28.4%が肝炎ウイルス検査を行っていた(図 2)。

月 5 例以上肝炎ウイルス検査を行っている医師が 68%と最も多く、月 1 人以上と回答した医師が 25%であった(図 3)。

HBs 抗原、HCV 抗体の陽性者

HBs 抗原陽性者を 10 人以上発見した医師が 36%と多く、5 人以上が 17%で次に多かった。1 人以上を含めると 76%の医師が HBs 抗原陽性者を見ていた。HCV 抗体陽性者については、10 人以上をみつけていた医師が 45%に登り、5 人以上が 18%であった。さらに 1 人以上発見していた医師が 23%であり、86%の医師が HCV 抗体陽性者を発見していた(図 4)。

HBs 抗原や HCV 抗体陰性であった場合の告知の状況

HBs 抗原や HCV 抗体が陽性であった場合には、本人に告知が全員行われていると思われるため、陰性であった場合の告知についてアンケートを行った。陰性であった場合に本人に告知していると回答した医師が 43%であり、家族に告知するという医師が 4%であった。しかし、陰性であった場合には、告知しないという回答をした医師が 53%みられた(図 5)。

HBs 抗原や HCV 抗体が陽性であった場合の手術や処置の器具などの変更

HBs 抗原や HCV 抗体が陽性であった場合に、手術や処置にどのような配慮がなされているのかについて調査した。HBs 抗原や HCV 抗体が陽性であった場合に、全例にディスポの器具や被布を用いると回答した医師が 33%であり、血液接触部のみディスポを使用すると回答した医師が 10%であった。それ以外の 57%の医師は、特別な対応を行わないと回答した(図 6)。

HBs 抗原や HCV 抗体が陰性であった場合の情報伝達

手術や処置前検査で HBs 抗原や HCV 抗体が陰性であった場合に医療スタッフに情報を伝えることに関する調査を行った。肝炎ウイルス感染がないので、問題ないことをスタッフに説明していると回答した医師は 14%であり、特に対応しないと回答した医師が 86%であった(図 7)。

D. 考察

病院で手術やカテーテル検査や処置、内視鏡などの際に HBs 抗原や HCV 抗体などの感染症検査が広く行われている。また、入院する場合や輸血、化学療法を行う場合にも肝炎ウイルス検査が行われていた。病院勤務をする非肝臓専門医が、HBs 抗原や HCV 抗体の検査をする頻度は高く、月 1 人以上検査を行っている医師が 70%以上であった。また、これらの非肝臓専門医が HBs 抗原または HCV 抗体陽性者を発見する頻度も高く、HBs 抗原陽性者を 10 人以上発見したとする医師が 36%、HCV 抗体陽性者を 10 人以上発見したと回答した医師が 45%に登り、術前や処置前あるいは入院時の肝炎ウイルス検査によって、HBs 抗原や HCV 抗体陽性であることが判明する頻度が高いことがわかった。

しかしながら、HBs 抗原や HCV 抗体が陰性であった場合に、本人や家族に対して告知されているのが 47%に過ぎず、53%の医師は陰性であれば告知しないと回答していた。陽性であった場合には全例告知をしていると考えられるが、陰性例でも告知をすることを推奨していく必要があると考えられた。

HBs 抗原や HCV 抗体が陽性であった場合に、手術や処置の内容に変更があるか否かを調査したところ、33%の医師がディスポ製剤を使用すると回答し、10%が血液付着部のみディスポ製剤を使用すると回答されていた。これは、普段からスタンダードプレコーションが行われているためと考えられた。

E. 結論

病院の勤務医で、肝臓専門医でない医師が HBs 抗原や HCV 抗体を検査する頻度が高く、陽性例が多数発見されていた。しかし、肝炎ウイルス検査が陰性であった場合に告知をするのが半数以下であり、検査結果の告知率をあげていく必要がある。これらの HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性者について、病院内で連携を組み、治療に結びつける体制を構築することが重要と考えられ

た。

F.健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1.学会発表

- 1) 泉並木、C型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子 第15回日本肝臓学会大会シンポジウム2 特別発言 福岡 2011.
- 2) 泉並木、山田剛太郎、熊田博光。C型肝炎症例におけるPEG-IFN α 2a少量長期投与による肝発癌抑止効果の検討：全国多施設共同研究 第15回日本肝臓学会大会シンポジウム10。C型肝炎治療の新たな展開 S10-9 福岡 2011.
- 3) 黒崎雅之、泉並木。C型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子 データマイニング解析に基づくC型肝炎の個別化医療 第15回日本肝臓学会大会シンポジウム2 福岡 2011.
- 4) 板倉潤、泉並木。B型・C型慢性肝炎患者に対する医療費助成の効用についての検討 第15回日本肝臓学会大会パネルディスカッション5 肝拠点病院網と肝診療均てん化の現状課題 福岡 2011.

2. 論文発表

- (1) Asahina Y, Izumi N. et al. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response. Hepatology 2011 in press.
- (2) Kurosaki M, Izumi N, et al. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphate gene and anemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. Antivir Ther 2011;16:685-94.
- (3) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M. Predictions of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors. Hepat Res Treat 2010;2010:703602.

H.知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

今回の研究内容については特になし。

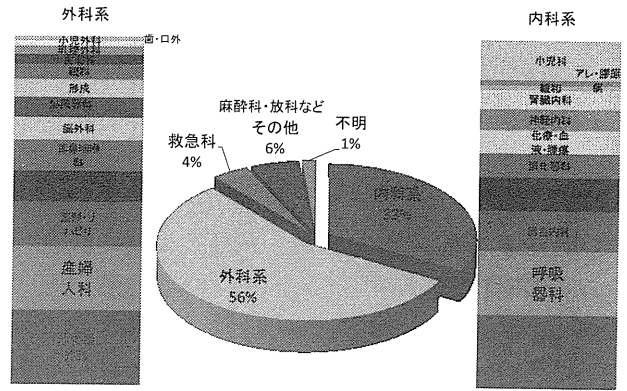


図1. 調査対象の診療科の分布

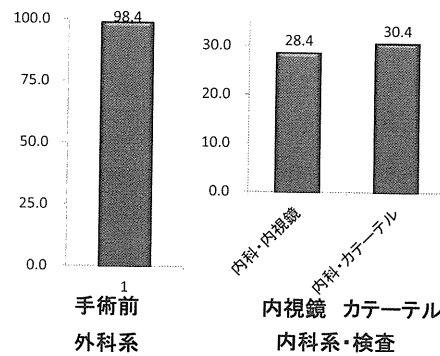


図2. HBs 抗原とHCV 抗体検査を行うきっかけ

平均ウイルス検査オーダー件数(1月)

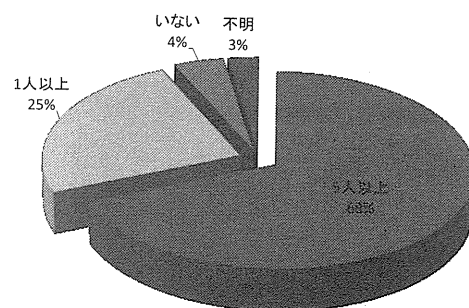


図3. 1カ月平均の肝炎ウイルス検査数

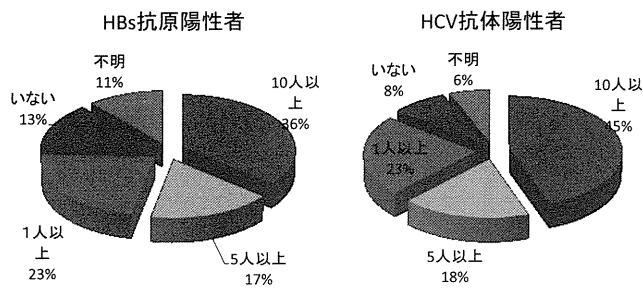


図 4. HBs 抗原陽性者および HCV 抗体陽性者を発見した医師の割合

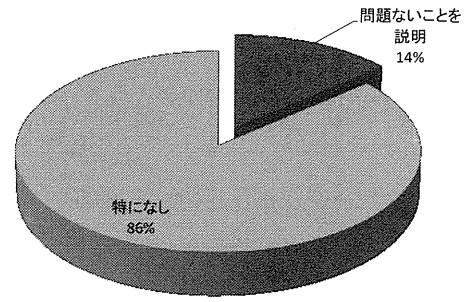


図 7. HBs 抗原や HCV 抗体が陽性であった場合の手術や処置に加わるスタッフへの情報伝達

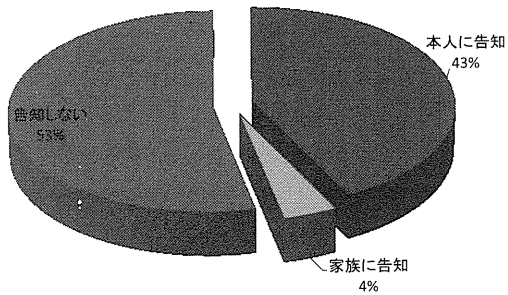


図 5. HBs 抗原や HCV 抗体が陰性であった場合の告知状況

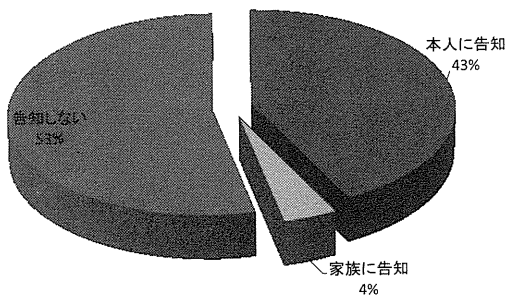


図 6. HBs 抗原や HCV 抗体が陽性であった場合の手術や処置の変更点

アンケートに先だつて、貴科の診療科を教えてください。

貴院の診療科 ()

(1) ウイルス肝炎検査を施行する理由について

① ウイルス肝炎検査を施行する理由をお尋ねします。

手術

内視鏡

カテーテル

その他 ()

② 1 カ月平均で先生御自身が肝炎ウイルス検査をオーダーされる例数をお聞かせください。

5人以上

1人以上

まだいない

不明 ()

③術前検査でHBs抗原陽性例はこれまで何人くらいいましたか。

10人以上

5人以上

1人以上

いない

不明

④HCV抗体陽性者は何人いましたか。

10人以上

5人以上

1人以上

まだいない

不明

(2) HBs抗原またはHCV抗体陽性であったときの対応をお聞かせください。

① 手術や検査の対応が異なるか否かをお聞かせください。

ディスポ製品を用いる。

術野や血液に接触する部分のみ、ディスポ製品を用いる。

特に変更しない。

その他 ()

(3) HBs抗原とHCV抗体が陰性であったときの対応についてお聞かせください。

① スタッフへのお知らせはどのようにしていますか。

手術や処置に変更のないことを伝える。

とくに指示事項はない。

その他 ()

②検査を受けた本人への告知をどうされていますか。

- HBs 抗原や HCV 抗体が陰性であったことを本人に告げる。
- HBs 抗原や HCV 抗体が陰性であったことを家族に告げる。
- 特に告知はしない。
- その他 ()

先端医療シリーズ42

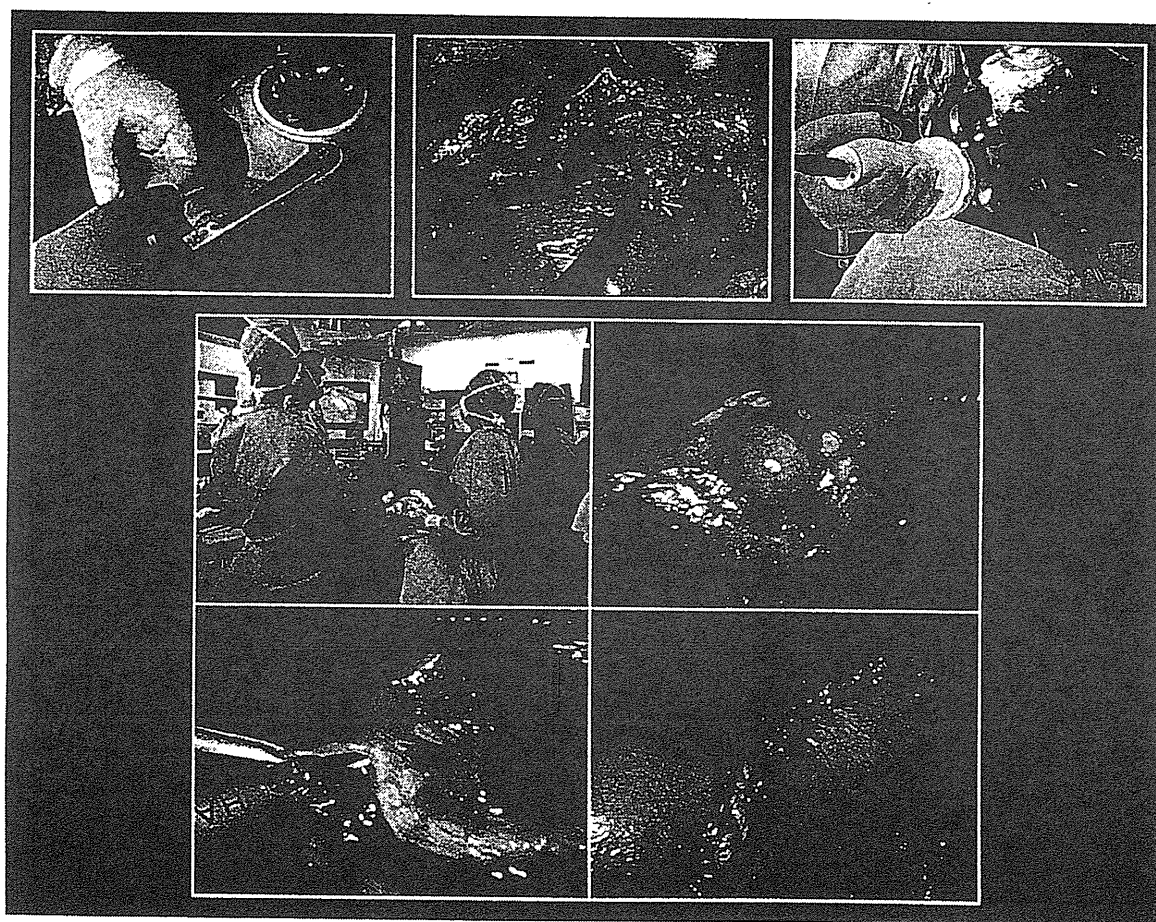
消化器疾患の最新医療

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



 先端医療技術研究所

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。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 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・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

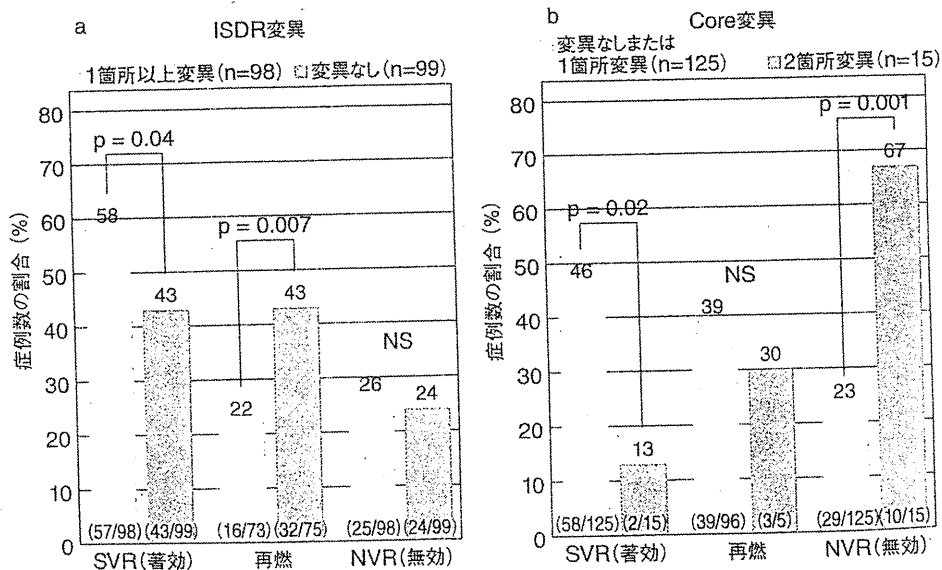


図1 ゲノタイプ1b型に対するペグインターフェロンとバビリン併用療法の効果
 a: ISDR変異数と治療反応性 b: コアaa70、aa91の両者変異とそうでない例の反応性の比較
 SVR: sustained virological response (著効) Relapse: 再燃 NVR: 無反応

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 の変異はそれぞれベグ 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

ベグ 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) とベグ 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⁾。

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 または 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、従来わが国でベグ 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
g-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 別のベグ 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% みられたに過ぎず、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 型の症例でベグ 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⁵⁾。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

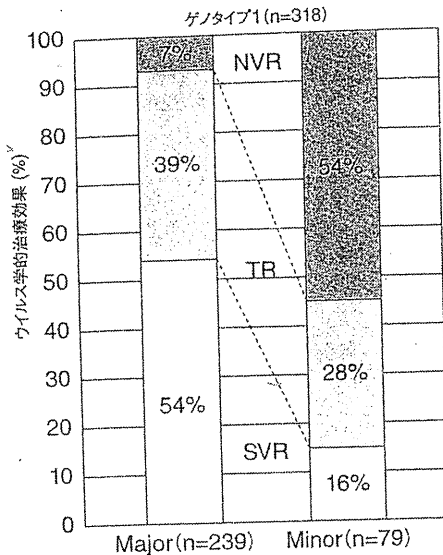


図2 ゲノタイプ1b型C型肝炎に対するペグIFNとリバビリン併用の治療効果 IL28BのSNP別比較

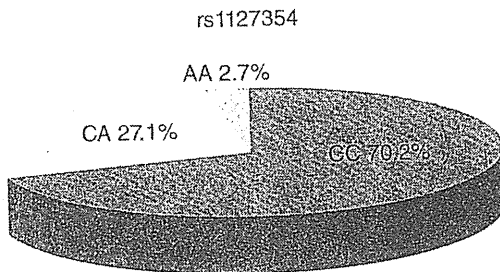


図3 C型肝炎症例のITPAのSNPの頻度 (武蔵野赤十字病院症例 n=814)

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I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-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、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SVR率は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、前治療例の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について、国内で行われた成績が報告されている。これ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変異ウイルス因子も含めて解析し、IL28Bがmajor alleleの症例では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 の場合は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、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

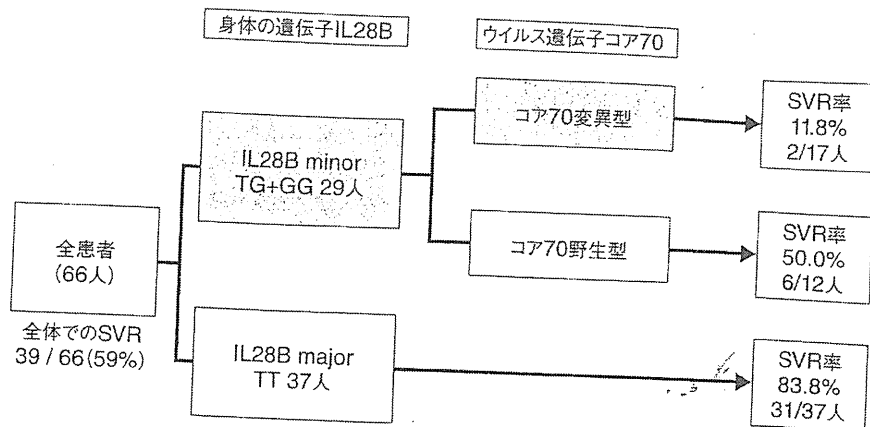


図4 ゲノタイプ1b型C型肝炎に対するテラプレビル+ペグIFN+リバビリン3剤併用の治療効果
IL28BのSNPとHCVコアaa70の変異別成績 (文献7より引用)

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二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)

武蔵野赤十字病院
副院長兼消化器科部長

泉並木

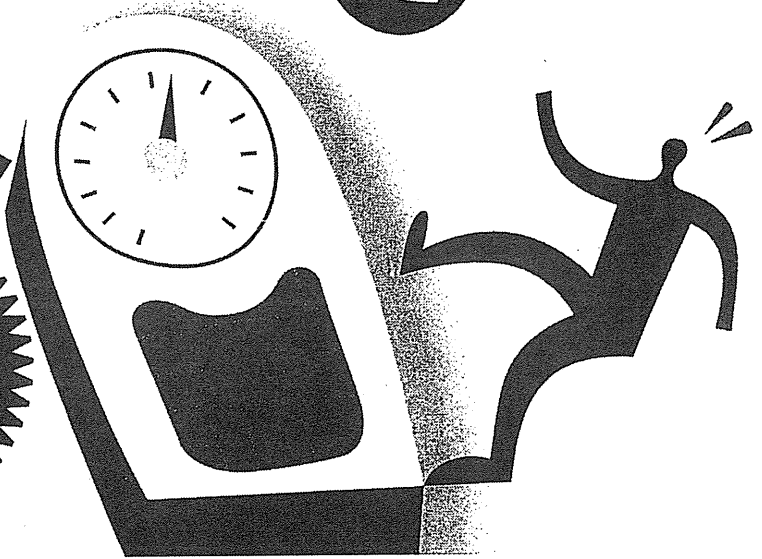
Namiki Izumi

Numeca
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 なみぎ)

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
Endocrinol Rev
Science
Ann Neurol
Ann Rev Biochem
Ann Surg
Cell
J Natl Cancer Inst
Ann Rev Neurosci
Ann Rev Immunol

中外医学社

2012

ii 目次

8. NOTESの可能性 〈炭山和毅 田尻久雄〉 45
NOTESとは NOSCAR, Japan NOTESの設立, 白書(研究指
針)の発行 経胃ルートの実現を目指した機器開発 経膈ルー
ト, hybrid NOTES(腹腔鏡補助下)を中心とした臨床導入

9. OGIBの原因とその診断 〈大塚和朗 工藤進英〉 50
OGIBの定義 OGIBの原因 OGIBの診断機器 OGIBの診
断戦略

10. Microscopic colitisの新知見 〈梅野淳嗣 松本主之〉 58
疫学 病因・病態 臨床症状・合併症 内視鏡所見 病理
組織所見・診断 治療

11. 下部消化管感染症 〈清水誠治〉 65
カンピロバクター腸炎 病原性大腸菌感染症 クロストリディ
ウム・ディフィシル感染症 *Clostridium difficile* infection (CDI)
ノロウイルス感染症 サイトメガロウイルス cytomegalovirus
(CMV) 感染症

12. 消化器癌に対する化学療法の最新情報 〈船越信介 高石官均 日比紀文〉 73
食道癌 胃癌 大腸癌

13. 消化管癌の内視鏡治療の適応拡大 〈三浦義正 山本博徳〉 78
消化管癌の内視鏡治療の適応 食道 胃癌 大腸

II. 肝臓

1. ウイルス肝炎の疫学 〈田中榮司〉 84
急性肝炎の動向 E型肝炎の疫学 肝硬変の成因

2. C型肝炎ウイルス研究の現況 〈後藤耕司 小池和彦〉 90
HCVの感染性粒子形成メカニズム HCVの感染メカニズム
HCVの翻訳・複製メカニズム HCV研究の実験系 HCV治
療

3. ウイルス性肝炎の遺伝子研究 〈村田一素 溝上雅史〉 100
B型肝炎における宿主側因子 C型慢性肝炎の治療効果予測とし
ての遺伝子解析 副作用予測としての遺伝子解析 肝臓と遺伝
子

4. B型肝炎の抗ウイルス療法	〈八橋 弘〉 106
HBs抗原の消失の意義 HBVキャリアー自然経過におけるHBs 抗原量とHBVDNA量の推移 治療中のHBs抗原量の推移 HBs抗原定量によるPegIFN治療効果予測	
5. C型肝炎に対する抗ウイルス療法	〈林 紀夫 小瀬嗣子 平松直樹 竹原徹郎〉 113
Peg-IFN/RBV併用療法 Peg-IFN少量長期投与による予後改善 効果 新規抗ウイルス薬の開発状況	
6. 劇症肝炎の現況と治療	〈井戸章雄 桶谷 眞 坪内博仁〉 127
劇症肝炎の現況 新たな急性肝不全の概念, 診断基準 HBV 再活性化による劇症肝炎 劇症肝炎の治療	
7. 肝性脳症・腹水の治療	〈福井 博〉 134
肝性脳症 腹水	
8. 非アルコール性脂肪性肝疾患	〈西原利治 小野正文〉 139
NAFLDの現状 病態を巡る研究の進展 新たな視点からの臨 床研究の進展 治療を巡る研究の進展	
9. NASH	〈今 一義 渡辺純夫〉 145
NASHの発症進展メカニズムの解明 NASHの診断 NASH の発症・進展と遺伝的素因の関係 NASHの治療 NASHの予 後	
10. 肝癌の画像診断	〈池田健次〉 152
肝癌画像スクリーニングの意義 CTの撮像法 MRIとCTの 比較 MRI拡散強調画像 SPIO-MRI検査 EOB-MRIのト ピックス 造影エコー検査 リアルタイム・イメージ・フュー ジョン (real-time image fusion) 画像 PET検査 その他の 画像診断 肝癌内科的治療後の効果判定方法 分子標的薬治療 の効果判定	
II. 肝発癌の分子機構	〈山下太郎 金子周一〉 168
多段階発癌仮説, 遺伝子異常集積の過程と whole genome/exome sequencing 癌の起源, 発癌モデルと細胞の幹細胞性	
12. 肝癌の治療	〈泉 並木〉 174
ラジオ波焼灼療法 radiofrequency ablation (RFA) 肝動脈塞栓 術 Transarterial chemoembolization (TACE) 癌幹細胞マー カーと予後 分子標的治療薬	

告されている。腹水については水排泄障害に対する V_2 受容体拮抗薬の効果が検証される一方で、難治性腹水例への β ブロッカー投与の危険性が指摘されている。肝硬変の予後を悪化させる特発性細菌性腹膜炎などの感染症の発現に小腸内細菌過剰増殖、腸管透過性亢進、bacterial translocation、自然免疫系の異常などの関与が注目を集めている。さらに腹水などの肝の代償不全の発現に肥満がかかわる可能性が指摘されている。肝硬変の病態生理とりわけ腸管相関の理解は肝性脳症・腹水治療の新たな視点となり得る。

8. 非アルコール性脂肪性肝疾患(西原利治 他) 139

【要旨】 過食と運動不足は成人を中心とした肥満人口の増加をもたらした。このような生活環境の変化は糖尿病や脂質異常症、高血圧や脂肪肝など多様な生活習慣病の増加をもたらした。慢性進行性肝疾患である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の増加は著しい。脂肪蓄積を肝細胞障害の第一歩と考える two-hit theory に対して、腸管や脂肪組織から放出されるサイトカインを中心とした多因子の重積が肝臓の炎症や障害をもたらすとする parallel hits hypothesis が提唱された。また、本症のメタボリックシンドロームとしての側面に着目した糖代謝改善薬や脂質代謝改善薬、抗炎症薬、抗肥満薬のみならず、外科的治療法の開発が本格化している。本稿では最新の研究成果について紹介すると共に、NAFLD 発症進展にかかわる新たな分子についても概説する。

9. NASH(今 一義 他) 145

【要旨】 NASH が注目されるようになってから 10 年以上が経過し、基礎・臨床の両面で様々な検討が行われてきた。その結果、NASH の発症進展メカニズムが肝臓のみならず脂肪組織、腸管、膵臓、骨格筋、呼吸器など多臓器の代謝障害・機能障害に関与していることが示された。また、肝脂肪化・炎症・線維化のプロセスは 2 hit theory に示されているような単純な図式ではなく、互いに影響し合い同時進行しているとの見方がなされるようになった。臨床面では非侵襲的な診断法、薬物療法の確立が求められているが、まだ十分に目標を達成できていない。GWAS 研究の進展により、NASH の発症に SNPs 変異が関与している可能性が示された。疫学的検討では NASH の罹患がウイルス性肝炎に匹敵する予後規定因子であることが明らかになった。

10. 肝癌の画像診断(池田健次) 152

【要旨】 わが国では当然のこととされている肝癌高危険群に対する超音波サーベイランスが、根治的治療を受けるチャンスを増やすだけでなく、長期生存に寄与するというデータが積み重なってきた。小型肝癌の検出・確定診断については、MDCT (多列検出器 CT) よりガドキセト酸 (EOB) 造影 MRI 検査の方が優れているという合意が形成されてきた。MRI 拡散強調画像が、確定診断・鑑別診断・治療効果判定など多くの面で有用とする研究が増加した。経皮的治療のみならず、肝動脈化学塞栓療法・新規の分子標的薬による治療効果判定法や早期の効果判定の議論が盛んになってきている。研究としての肝腫瘍画像診断は、個々のモグリティの比較に終わることが多いが、総合画像診断の中ですべての診断方法を自由自在に扱える診療形態が重要であることが、ますます示される方向である。

11. 肝発癌の分子機構(山下太郎 他) 168

【要旨】 近年の分子生物学研究の進歩により、癌とは正常細胞にジェネティック、エピジェネティック、ゲノミックな変化が集積することにより悪性形質転換を起こした細胞集団であると広く認識されるようになった。さらに最近のシーケンス技術の進歩により、癌細胞で生じているジェネティック、エピジェネティック、ゲノミックな変化を全ゲノム規模で解析することが可能となってきた。一方フローサイトメトリー技術の進歩や動物モデルの改良により、単一癌細胞の形質を詳細に解析することが可能となり、癌