

70

Kong WT, Zhang WW, Qui YD et al. Major complications after radiofrequency ablation for liver tumors: analysis of 255 patients. *World J. Gastroenterol.* 2009; **15**: 2651–6.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 7](#)

71

Wood TF, Rose DM, Chung M, Allegra DP, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; **7**: 593–600.

[PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 269](#)

72

Rhim H, Yoon KH, Lee JM et al. Major complications after radio-frequeuncy thermal ablation of hepatic tumors: a spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003; **23**: 123–34.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 111](#)

73

De Baere T, Risse O, Kuoch V et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *Am. J. Roentgenol.* 2003; **181**: 695–700.

74

Choi D, Lim HK, Kim MJ et al. Liver abscess after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinomas: frequency and risk factors. *Am. J. Roentgenol.* 2005; **184**: 1860–7.

[PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 21](#)

75

Elias D, Pietroantonio D, Gachot B, Menegon P, Hakime A, De Baere T. Liver abscess after radiofrequency ablation of tumors in patients with a biliary tract procedure. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2006; **30**: 823–7.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 8](#)

76

Shibata T, Yamamoto Y, Yamamoto N et al. Cholangitis and liver abscess after percutaneous ablation therapy for liver tumors: incidence and risk factors. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2003; **14**: 1535–42.

[PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 24](#)

77

Jensen MC, van Duijnhoven FH, van Hellegerberg R et al. Adverse effects of radiofrequency ablation of liver tumors in the Netherlands. *Br. J. Surg.* 2005; **92**: 1248–54.

Direct Link:

- [Abstract](#)
- [Full Article \(HTML\)](#)
- [PDF\(111K\)](#)
- [References](#)

78

Ohnishi T, Yasuda I, Nishigaki Y et al. Intraductal chilled saline perfusion to prevent bile duct injury during percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; **23**: 410–5.

Direct Link:

- [Abstract](#)
- [Full Article \(HTML\)](#)
- [PDF\(315K\)](#)
- [References](#)

79

Goto E, Tateishi R, Shiina S et al. Hemorrhagic complications of percutaneous radiofrequency ablation for liver tumors. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; **44**: 374–80.

[PubMed](#)

80

Poggi G, Riccardi A, Quaretti P et al. Complications of percutaneous radiofrequency thermal ablation of primary and secondary lesions of the liver. *Anticancer Res.* 2007; **27**: 2911–6.

[PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 6](#)

81

Sartori S, Tombesi P, Macario F et al. Subcapsular liver tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: a prospective comparison with nonsubcapsular liver tumors for safety and effectiveness. *Radiology* 2008; **248**: 670–9.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 6](#)

82

Kim YJ, Raman SS, Yu NC, Busuttill RW, Tong M, Lu DS. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: can subcapsular tumors be safely ablated? *Am. J. Roentgenol.* 2008; **190**: 1029–34.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 4](#)

83

Yeung YP, Hui J, Yip WC. Delayed colonic perforation after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 2007; **17**: 342–4.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 1](#)

84

Meloni MF, Goldberg SN, Moser V, Piazza G, Livraghi T. Colonic perforation and abscess following radiofrequency ablation of hepatoma. *Eur. J. Ultrasound* 2002; **15**: 73–6.

[CrossRef](#), [PubMed](#)

85

Chan FS, Ng KK, Poon RT, Yuen J, Tso WK, Fan ST. Duodenopleural fistula formation after percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma. *Asian*

*J. Surg.* 2007; **30**: 278–82.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#)

86

Kim YS, Rhim H, Lim HK, Choi D, Lee WJ, Kim SH. Hepatic infarction after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with an internally cooled electrode. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2007; **18**: 1126–33.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 5

87

Zheng RQ, Kudo M, Inui K et al. Transient portal vein thrombosis caused by radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.* 2003; **38**: 101–3.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 2

88

Llovet JM, Vilana R, Bru C et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; **33**: 1124–9.

Direct Link:

- [Abstract](#)
- [PDF\(136K\)](#)
- [References](#)

89

Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L. Risk of tumour seeding after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.* 2005; **92**: 856–8.

Direct Link:

- [Abstract](#)
- [Full Article \(HTML\)](#)
- [PDF\(76K\)](#)
- [References](#)

90

Imamura J, Tateishi R, Shiina S et al. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; **103**: 3057–62.

Direct Link:

91

Giorgia A, Tarantino L, de Stafano G, Coppola C, Ferraioli G. Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. *Am. J. Roentgenol.* 2005; **184**: 207–11.

92

Latteri F, Sandonato L, Di Marco V et al. Seeding after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a prospective study. *Dig. Liver Dis.* 2008; **40**: 684–9.

[CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science®](#) Times Cited: 6

93

*Shankar S, van Sonnenberg E, Silverman SG, Tuncali K, Morrison PR. Management of pneumothorax during percutaneous radiofrequency ablation of a lung tumor: technical note. J. Thorac. Imaging 2003; 18: 106–9.*

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 8](#)

94

*Rodriguez J, Tellioglu G, Siperstein A, Berber E. Myoglobinuria after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors. J. Gastrointest. Surg. 2010; 14: 664–7.*

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science®](#)

95

*Tsui SL, Lee AK, Lui SK, Poon RT, Fan ST. Acute intraoperative hemolysis and hemoglobinuria during radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2003; 50: 526–9.*

[PubMed](#)

96

*Seki T, Tamai T, Ikeda K et al. Rapid progression of hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous radiofrequency ablation in the primary tumour region. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001; 13: 291–4.*

[CrossRef](#), [PubMed](#), [CAS](#), [Web of Science® Times Cited: 29](#)

97

*Zavaglia C, Corso R, Rampoldi A et al. Is percutaneous radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma a safe procedure? Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 20: 196–201.*

[CrossRef](#), [PubMed](#), [Web of Science® Times Cited: 7](#)

[Get PDF \(362K\)](#)

### More content like this

Find more content:

- [like this article](#)

Find more content written by:

- [Namiki Izumi](#)

## 特集II B型肝炎治療の最新戦略

# 核酸アナログに対する治療 反応性に基づくB型慢性 肝炎の治療戦略\*

黒崎 雅之\*\*  
葛谷 貞二\*\*  
泉 並木\*\*

**Key Words :** hepatitis B, nucleoside analogue, core related antigen

## はじめに

現在、核酸アナログ治療Naïve症例に対する第一選択薬はentecavir (ETV), lamivudine (LAM)耐性例に対する第一選択薬はadefovir (ADV)とLAMの併用療法である。これらの治療では低率ながら耐性変異出現が報告されている。LAM治療においては、治療早期の反応性が不良の症例からは耐性変異の出現リスクが高いと報告されてきたが、Naïve症例に対するETVあるいはLAM耐性例に対するLAM, ADV併用療法の治療反応性と薬剤耐性の関連性は十分に検討されていない。

また、核酸アナログ治療により血中HBVDNAが陰性化しても、治療中止により肝炎が高率に再燃する。いったん開始した核酸アナログ治療を中止する基準は、米国肝臓学会のガイドラインではHBe抗原陽性の慢性肝炎ではHBVDNAが陰性化し、かつセロコンバージョンした後に、6か月治療を継続していることが必要条件であり、この条件が達成されない状態で治療を中止した場合には、肝炎の再燃は必発である。さらにセロコンバージョン後に治療を中止した際でも肝炎再燃率は約60%と高率である。一方、HBe抗原陰性の慢性肝炎では、明確な治療中止の基準

がなく、中止後の再燃率は50~90%と非常に高率であり、安全かつ確実に治療を中止できる基準は確立されていない。核酸アナログ治療中止後に再燃率が高いのは、血中HBVDNAが陰性化しても肝細胞核内にはHBV複製の鋳型となるcccDNAが残存しているためである。肝臓内のcccDNA量の測定により核酸アナログ治療中止後の再燃が予測できるという報告があるが、肝生検が必要のため日常診療に適用することはできない。最近開発され保険認可されたコア関連抗原は、肝臓内のcccDNA量を反映する血液検査マーカーとして期待されており、コア関連抗原が4.5log U/ml以下で治療中止した場合には、治療中止後にALT値が80以上に上昇する確率が有意に低いと報告されている。

そこで、B型慢性肝炎の核酸アナログ治療におけるウイルス学的治療反応性と耐性リスクおよびコア関連抗原陰性化の関連性を検討した。

## 対象と方法

核酸アナログ治療Naïve症例(LAM非耐性例)に対してETV治療を行った112例、LAM耐性に対してETV治療を行った13例、およびLAM+ADV併用療法を行った55例を解析対象とした。治療に対する反応性の評価基準は下記のとおりとした：HBVDNA減少が12週1Log未満をnon-response (NR), 1Log以上だが48週時陽性をpartial viro-

\* Therapeutic strategy of hepatitis B according to the response to nucleoside analogue.

\*\* Masayuki KUROSAKI, M.D., Teiji KUZUYA, M.D. & Namiki IZUMI, M.D.: 武蔵野赤十字病院消化器科(〒180-8610 武蔵野市境南町1-26-1); Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red-Cross Hospital, Musashino 180-8610, JAPAN

logical response (P-VR), 48週時陰性virological response (VR)を陰性化時期別にVR-12W, VR-24W, VR-48Wと定義した. HBVDNA陰性化例でコア関連抗原を測定した.

#### 核酸アナログ治療反応性と耐性リスク

核酸アナログ治療Naïve症例に対するETVの治療反応性は, VR-12W42%, VR-24W27%, VR-48W19%, P-VR12%, NR 0%であった. LAM耐性例に対するETVの治療反応性は, VR-12W29%, VR-24W29%, VR-48W 7%, P-VR29%, NR 7%であった(図1). LAM耐性例においては, Naïve症例と比較しHBVDNA陰性化時期が遅く, また48週時点でHBVDNAが陰性化しない症例が約4

割存在した.

このような治療反応性と耐性変異出現との関連を検討したところ, 核酸アナログ治療Naïve症例に対するETVの治療におけるVR-12W, VR-24W, VR-48Wからは観察終了時点で耐性変異は出現しなかった. 一方, P-VRのうち2例では48週以降もHBVDNA 3 Log以上が持続したが(図2), ETV耐性変異は検出されなかった. P-VRの1例において24週時点でHBVDNAの再上昇がみられ, 耐性変異が検出され(rt80I, rt204I), breakthrough hepatitisを発症した. LAM+ADV治療に変更したところ, 速やかなHBVDNAの陰性化が得られた(図2). この症例はHBe抗原陽性の41歳, 男性で, 他院でLAMを投与された既往があっ

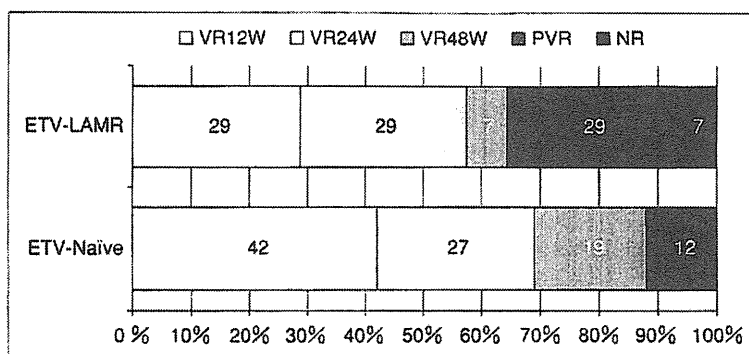


図1 核酸アナログ治療Naïve症例, およびLAM耐性例に対するETVの治療反応性

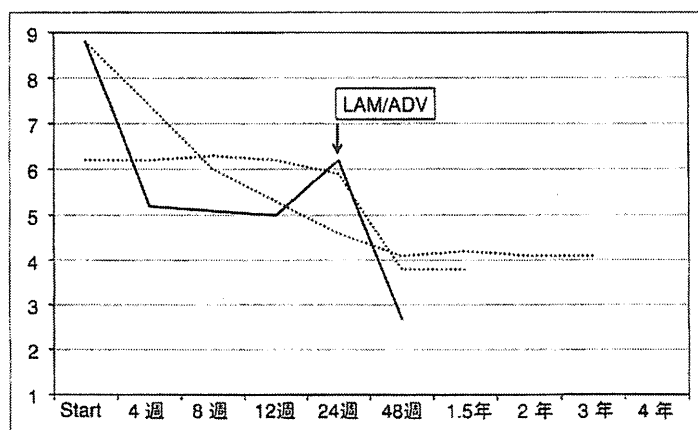


図2 核酸アナログ治療Naïveで, ETV治療がPVRであった症例の臨床経過  
Breakthrough hepatitisをきたした1例では, 矢印の時点でLAM+ADV併用療法に変更している.

たが、当院受診時はLAMを中止しており、ETV治療開始直前の検査では耐性変異は検出されていなかった。LAM治療の既往がある症例では、潜在的な耐性変異が存在する可能性があり、ETV治療開始後に治療反応性が不良の場合には、耐性変異を念頭に置いた慎重な経過観察と耐性変異の検索が必要である。

LAM耐性例に対するETV治療でVRが得られた症例では、HBVDNA陰性化が持続したが、NRであった1例では、治療開始後2年時点でHBVDNA

の再上昇がみられ、耐性変異が検出され(rt184L), breakthrough hepatitisを発症した。LAM+ADV治療に変更したところ、緩やかなHBVDNAの減少が得られた(図3)。PVRのうち2例において、1年、1.5年時点でHBVDNAの再上昇、耐性変異が検出され(rt202G, rt184F), breakthrough hepatitisを発症した。LAM+ADV治療に変更したところ、速やかなHBVDNAの減少が得られた(図3)。他の3例のPVRでは、既報の耐性変異は検出されず、breakthrough hepatitisも発症し

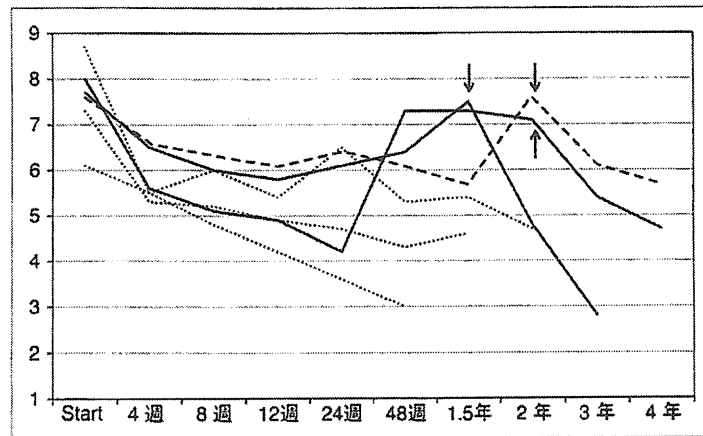


図3 LAM耐性に対してETV治療を行い、NR、PVRであった症例の臨床経過  
Breakthrough hepatitisをきたした3例では、矢印の時点でLAM+ADV併用療法に変更している。

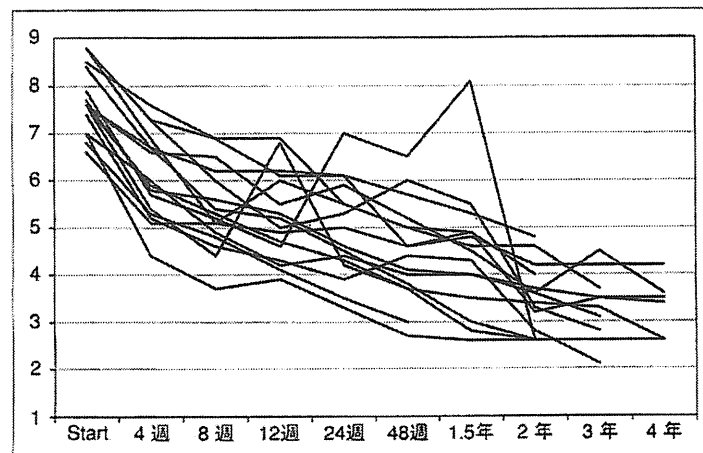


図4 LAM耐性に対してLAM+ADV併用療法を行い、PVRであった症例の臨床経過

表1 LAM耐性症例に対するLAM+ADV併用療法のHBVDNA陰性化率

	2年	3年	4年
全症例	77%	81%	89%
PVR	33%	43%	64%

ていない。このように、LAM耐性例に対するETV治療ではVRが得られない症例が約4割存在し、その半数ではETV耐性変異が出現していた。LAM耐性例に対してETV治療を行う際には、早期の治療反応性を評価し、治療効果不良例ではLAM+ADV治療への変更を考慮すべきと考えられる。

LAM耐性例に対するLAM+ADV併用療法では、VR-12W13%、VR-24W20%、VR-48W30%、P-VR37%、NR0%であった。VR症例では、48週以降も全例でHBVDNA陰性化が持続した。PVR症例でも1例を除きHBVDNAは徐々に減少し(図4)、4年時点でPVRの64%はHBVDNAが陰性化した。全体でのHBVDNA陰性化率は4年で89%であった(表1)。ADV耐性変異は出現しなかった。このように、LAM耐性例に対するLAM+ADV併用療法では、早期の治療効果が不良でも長期的には高率にHBVDNA陰性化が得られ、耐性リスクも低い。

#### VR例におけるコア関連抗原陰性化

核酸アナログ治療NaiveでETV治療を行った症例のなかで、P-VR、NRではコア関連抗原が陰性化したのは0%であった。一方、VRが得られた症例では、VR-12Wの40%、VR-24Wの33%、VR-48Wの29%でコア関連抗原が陰性化した。コア関連抗原が陰性化した症例では、全例が最終観察時点でHBe抗原が陰性であった(表2)。

LAM耐性例に対するLAM+ADV併用療法においても、P-VR、NRではコア関連抗原が陰性化したのは0%であった。VRが得られた症例では、VR-12Wの33%、VR-24Wの40%、VR-48Wの20%でコア関連抗原が陰性化した。コア関連抗原が陰性化した症例では、全例が最終観察時点でHBe

表2 核酸アナログ治療Naive例に対するETV治療で、コア関連抗原陰性化と関連する因子

	コア関連抗原 (-)	コア関連抗原 (+)
年齢	53±8	50±12
性別：男性	50%	72%
AST	110±109	107±145
ALT	152±195	206±344
最終HBeAg(-)	100%	54%
HBVDNA	5.9±1.0	6.7±1.1
治療反応性VR	100%	89%

表3 LAM耐性例に対するLAM+ADV治療で、コア関連抗原陰性化と関連する因子

	コア関連抗原 (-)	コア関連抗原 (+)
年齢	55±5	51±11
性別：男性	50%	64%
AST	173±139	156±178
ALT	113±100	189±210
最終HBeAg(-)	100%	52%
HBVDNA	7.0±1.1	7.0±1.1
治療反応性VR	100%	57%

抗原が陰性であった(表3)。すなわち、核酸アナログ治療NaiveでETV治療においても、LAM耐性例に対するLAM+ADV併用療法においても、VRおよびHBe抗原陰性化がコア関連抗原陰性化の必要条件であった。

#### 結 語

LAM治療歴のある症例に対してETVを投与した際には、治療反応性不良(P-VR、NR)が耐性出現と関連するため、耐性変異を念頭に置いた慎重な経過観察と耐性変異の検索が必要である。12週以内のHBVDNA陰性化(VR-12W)により、ETVでは40%、ADVでは33%にコア関連抗原の陰性化が得られ、このような治療反応性良好な症例では薬剤中止を検討するための必要条件に該当する。核酸アナログに対する治療反応性は、耐性リスクの把握および薬剤中止の検討において重要な情報となる。

\* \* \*



# 臨床透析

The Japanese Journal of Clinical Dialysis

2011 4 VOL. 27 NO. 4

## [特集] 透析診療における 分子バイオマーカーの新たな展開

### [総論]

- I. 最近の分子バイオマーカーの進歩 ..... 前川 真人
- II. 透析領域における遺伝子解析の進歩 ..... 土井 研人 他

### [各論—日常透析診療に役立つ分子バイオマーカー]

- I. 心血管疾患 ..... 常喜 信彦 他
- II. 感染症——炎症反応マーカーを中心に ..... 原田 孝司 他
- III. 肝臓病 ..... 葛谷 貞二 他
- IV. 消化管疾患 ..... 濱屋 寧 他
- V. 呼吸器疾患 ..... 依光 大祐 他
- VI. 骨・ミネラル代謝異常 ..... 小岩 文彦 他
- VII. 腎性貧血 ..... 友杉 直久 他
- VIII. 栄養障害 ..... 加藤 明彦
- IX. 膠原病・血管炎 ..... 湯村 和子 他
- X. 腹膜機能 ..... 新里 健暁 他

### ●連載

- 透析液の安全管理 ..... 大澤 貞利 他
- 症例による透析患者の画像診断 ..... 平川 陽亮 他
- 腎不全医療における栄養管理の基礎知識 ..... 藤田 美明

### ●話題・論点

- エリスロポエチン治療におけるhoneymoon phaseの存在 ..... 鈴木 正司

臨床治験 ..... 北岡 建樹 他

〈letter to editor〉「肘裏」という用語について

OPINION ..... 平和 伸仁

New Perspectives of Molecular Biomarker in Dialysis Therapy



日本メディカルセンター



特集 ■ 透析診療における  
分子バイオマーカーの新たな展開

【総論】

- I. 最近の分子バイオマーカーの進歩 前川 真人 7
- II. 透析領域における遺伝子解析の進歩 土井 研人 他 13

【各論 — 日常透析診療に役立つ分子バイオマーカー—】

- I. 心血管疾患 常喜 信彦 他 21
- II. 感染症 — 炎症反応マーカーを中心に 原田 孝司 他 29
- III. 肝臓病 葛谷 貞二 他 37
- IV. 消化管疾患 濱屋 寧 他 45
- V. 呼吸器疾患 依光 大祐 他 53
- VI. 骨・ミネラル代謝異常 小岩 文彦 他 59
- VII. 腎性貧血 友杉 直久 67
- VIII. 栄養障害 加藤 明彦 75
- IX. 膠原病・血管炎 湯村 和子 他 83
- X. 腹膜機能 新里 健暁 他 89

- ワポイント **アドバイス**
- ・食事由来の 25 (OH) ビタミン D (25D) を測る意義…………… 63
  - ・透析患者でもエリスロポエチンを産生できるか? …………… 71
  - ・SLE 患者が透析導入後にステロイド薬を使用する場合の注意… 86

用語解説 MUC 1/35 トランスフェリン受容体/70 MTAC /92

OPINION 慢性腎臓病 (CKD) と急性腎障害 (AKI)  
— 新しい概念と医療の国際化 平和 伸仁 5

編集委員 黒川 清 川口 良人 大平 整爾 浅野 泰 佐藤喜一郎 鈴木 正司 原田 孝司 秋葉 隆  
伊丹 儀友 中山 昌明 加藤 明彦 小松 康宏 西 慎一 宇田 有希 下山 節子 水附 裕子  
佐藤 久光 中原 宣子 臼井 昭子 市川 和子 峰島三千男 山下 秀久 名誉編集委員 前田 貞亮

連載 ■

透析液の安全管理/5. エンドトキシンの測定法	大澤 貞利 他	98
症例による透析患者の画像診断/ 維持透析中に上行結腸憩室穿孔により腹膜炎をきたし、緊急手術が必要であった1例	平川 陽亮 他	103
腎不全医療における栄養管理の基礎知識「語句の違い あれこれ」解説シリーズ/ 1. 糖質のさまざまーその2	藤田 美明	111
〈話題・論点〉 エリスロポエチン治療における honeymoon phase の存在	鈴木 正司	108
〔臨床治験〕 血液透析患者における rHuEPO 製剤から C.E.R.A.への切替投与方法 に関する検討	北岡 建樹 他	117
〈letter to editor〉 本誌 2011 年 2 月号 (vol.27 no.2) 臨床研究「腹膜透析患者に対するエリス ロポエチン製剤皮下投与時の疼痛比較—肘裏 (肘関節伸側) 部への投与に おける比較」(加藤香奈, 他 p.241~244) について		115

ご案内 36, 110

投稿規定 130

次号予告 131

編集後記 132

*The Japanese Journal of Clinical Dialysis* Vol. 27 No. 4

2011

Theme of this month / New Perspectives of Molecular Biomarker in Dialysis Therapy

[Overview]

I. Recent progress in molecular biomarkers	Masato Maekawa	7
II. Genome study on dialysis patients	Kent Doi, et al	13
[Discussion of details]		
I. Cardiac biomarkers	Nobuhiko Joki, et al	21
II. Biomarkers of infectious disease	Takashi Harada, et al	29
III. Useful molecular biomarkers for concerning liver disease in hemodialysis patients	Teiji Kuzuya, et al	37
IV. Biomarkers of gastrointestinal disease	Yasushi Hamaya, et al	45
V. Useful clinical biomarkers for hemodialysis patients with respiratory disorders	Daisuke Yorimitsu, et al	53
VI. Biomarkers of bone and mineral metabolic disorders	Fumihiko Koiwa, et al	59
VII. Biomarkers for renal anemia	Naohisa Tomosugi	67
VIII. Protein-energy wasting biomarkers in hemodialysis patients	Akihiko Kato	75
IX. Biomarker of SLE nephritis and ANCA associated vasculitis	Wako Yumura, et al	83
X. New peritoneal function test and biomarkers	Takeaki Shinzato, et al	89

\*本誌で紹介される治療法については、先端的・研究的な治療法を含み、また筆者の個人的な見解もあり、必ずしも普遍的な治療法ではないものもあります。



[各論 — 日常透析診療に役立つ分子バイオマーカー]

Ⅲ 肝臓病

葛谷 貞二\* 泉 並木\*

<b>要旨</b>	透析患者はC型やB型肝炎ウイルスの合併頻度が高く、透析患者に対するウイルス性肝炎や肝細胞癌のスクリーニングは重要である。HCV抗体やHBs抗原が陽性であった場合、HCV RNAあるいはHBV DNAを測定し感染の有無を確認する。透析患者のALT値は一般的に低値であるが、ウイルス性肝炎を合併した患者ではALT値の上昇が軽度であっても肝臓の炎症や線維化を伴っていることがある。肝細胞癌の腫瘍マーカーにはAFP、AFP-L3、PIVKA-IIの3種があるが、透析患者においても異常値の判定は健常人と同じでよいとされる。これらを定期的に測定することは、肝細胞癌の早期発見、早期治療のために重要である。
-----------	---

<key point>

はじめに

わが国における肝細胞癌の約90%は、C型あるいはB型肝炎患者から発癌する。HCV (hepatitis C virus) 抗体陽性率は一般成人(献血者)が約1.5%に対して透析患者が約12%、HBs (hepatitis B surface) 抗原陽性率は一般成人(献血者)が約0.7%に対して透析患者が約2%であり、透析患者は健常人に比してウイルス性肝炎の感染率が有意に高い。とくにC型肝炎に関しては、1990年にエリスロポエチン製剤が導入されるまで、腎性貧血に対して頻回に輸血が施行されていたこともあり、透析20年以上を経過した患者のHCV抗体陽性率は約40%ときわめて高い。したがって、透析患者は肝細胞癌のハイリスク群とも考えられ、透析患者におけるウイルス性肝炎や肝細胞癌のスクリーニングは重要である。

**Key words** C型肝炎, B型肝炎, 透析患者, 肝細胞癌, 腫瘍マーカー

\* 武蔵野赤十字病院消化器科

本稿では、ウイルス性肝炎と肝細胞癌のスクリーニングに有用な分子バイオマーカーについて述べる。検査異常値の判定の際、透析患者では健常人の判定基準がそのまま用いられない場合もあり、透析患者での測定値の解釈の際の注意点についても述べる。

## I. ウイルス性肝炎のスクリーニングに有用なバイオマーカー

- ここでの重要なポイント
- C型およびB型慢性肝炎のチェックとしては、まずHCV抗体とHBs抗原の測定を行い、陽性の場合HCV RNA定量、HBV DNA定量を測定する。

### 1. ウイルス性肝炎の有無のチェックとしてまず測定するマーカー

C型およびB型慢性肝炎のチェックとして、まず第一にHCV抗体とHBs抗原の測定を行う。陽性であった場合、次にHCV RNA定量あるいはHBV (hepatitis B virus) DNA定量を測定し、現時点での肝炎ウイルスの感染の有無を確認する。

以下にC型およびB型慢性肝炎と判明した場合に必要な採血項目について述べる。

### 2. C型慢性肝炎

#### 1) HCV抗体

偽陽性  
既感染

HCV抗体は中和抗体ではなく、HCV複合抗原に対する抗体である。HCV抗体が陽性であっても、偽陽性（HCV抗体価が低力価であることが多い）や既感染（自然治癒やインターフェロン治療の著効例）の場合がある。したがって、HCV抗体陽性のときは必ずHCV RNA定量を測定し、現在HCV感染状態であるかどうかを確認する必要がある。

透析期間が長期である患者では、まれではあるが免疫状態の低下によってHCV抗体産生が低下している場合もあり、血中HCV RNAが陽性であってもHCV抗体が陰性となることが報告されている<sup>1)</sup>。

#### 2) HCV RNA定量, HCVコア抗原量, HCV genotype, HCVセロタイプ

インターフェロン治療

HCV RNA定量やgenotypeの測定はともにHCV RNA排除を目指したインターフェロン治療の際に必要な指標である。インターフェロン治療効果の予測、治療期間および治療効果の判定に使われる。透析患者は、非透析患者に比してHCV RNA量が低いという報告がある<sup>2)</sup>。血液透析によるHCV RNAの浄化や透析膜への吸着のためと考えられている。またウイルス量はHCVコア抗原量でも測定できる。測定範囲は20～400,000 fmol/lまでとダイナミクスレンジが広く、高ウイルス量域まで測定が可能である。

日本では、HCV RNA の genotype は 1b が約 70 %、2a が約 20 %、2b が約 10 % で、それ以外はまれである。ただし、genotype 測定は保険適応がないが、抗体反応を用いた HCV セロタイプが保険で測定できる。わが国ではセロタイプ 1 型は genotype 1b に、セロタイプ 2 型は genotype 2a と 2b に当てはまると考えてよい。

【保険点数】HCV 抗体 120 点 (包括)、HCV RNA 定量 450 点 (包括)、HCV コア抗原量 120 点、HCV セロタイプ 240 点

### 3. B 型慢性肝炎

#### 1) HBs 抗原

HBs 抗原は HBV のエンベロープに存在する外被蛋白である。HBs 抗原陽性は HBV の感染状態であることを示している。しかし、免疫力が低下した透析患者では、HBV 感染状態であっても HBs 抗原が陰性となる場合もあり、注意が必要である<sup>3)</sup>。

#### 2) HBe 抗体

HBe (HB core) 抗体は HBV DNA のコアに対する抗体である。HBV 持続感染者では高力価、急性 B 型肝炎患者や HBV 感染の既往例 (治癒期) では低力価である。ワクチン接種によって HBs 抗体陽性となった症例では HBe 抗体は陰性である。

#### 3) HBe (HB enigma) 抗原および HBe 抗体

HBe 抗原は、プレコア・コア遺伝子から翻訳される蛋白で、HBV DNA の増殖に伴い可溶性蛋白として分泌される。HBV 増殖を反映しており、HBe 抗原陽性例ではウイルス量が多く、慢性肝炎では活動性が高い。HBe 抗体は HBe 抗原に対する抗体で、HBe 抗原量が減少すると HBe 抗体が検出されるようになる。多くの症例で HBe 抗体が陽性となると HBV 増殖が低下し、肝炎は鎮静化する。しかし、HBe 抗体陽性例でも約 15 % 程度の症例では HBe 抗原を分泌しない変異株により活動性の肝炎を認める。

プレコア・  
コア遺伝子

変異株

#### 4) HBV DNA 定量, HBV genotype

血中の HBV DNA 定量は肝細胞での HBV の増殖状態を反映する。通常は HBV DNA 量が 5 log copies/ml 以上に上昇すると ALT (alanine aminotransferase) 値の上昇を伴うことが多い。HBV は A~H の 8 つの genotype に分類され、わが国では C 型、B 型の順に多く、その二つがほとんどを占める。

#### 5) HBs 抗体

HBs 抗体は、HBs 抗原に対する中和抗体である。HBs 抗体陽性は、HBV 感染の既往 (治癒期) やワクチン接種による抗体陽転化を示す。

中和抗体

HBs 抗体が出現しても肝細胞内には HBV DNA は微量ながら存在するといわれているが、自然経過で肝炎が再燃することはない。しかし、化学療法や免疫低下時には再燃することがあり注意が必要である。

【保険点数】 HBs 抗原 29 点、HBc 抗体 150 点 (包括)、HBe 抗原 110 点 (包括)、HBe 抗体 110 点 (包括)、HBV DNA 定量 290 点、HBs 抗体 32 点

## II. 慢性肝炎および肝硬変の肝炎活動度や病期を把握するために有用なバイオマーカー

ここでの重要なポイント

- 肝炎の活動度の確認には ALT 値、病期 (肝線維化の程度) の確認には血小板数がそれぞれ肝生検に代わる指標として用いられる。

炎症

肝線維化

ALT 値

血小板数

C 型や B 型慢性肝炎の感染状態と判明したら、肝炎の活動度 (炎症) や現時点が慢性肝炎から肝硬変への過程のどの段階 (肝線維化) であるのかといった病期の確認が必要である。ともに肝生検による判定が望ましいが、それに代わる指標として肝炎の活動度は ALT 値、病期 (肝線維化の程度) は血小板数がおもに用いられる。

### 1. 透析患者の AST, ALT, ALP, $\gamma$ GTP

逸脱酵素

AST [aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase ; GOT)] および ALT (glutamic pyruvic transaminase ; GPT) は逸脱酵素であり、現時点での肝炎活動性 (病態進展) の指標として有用である。しかし、透析患者の AST や ALT 値は健常人と比べ低値であることが知られている<sup>4)</sup>。透析患者のうち HCV 感染患者は非 HCV 感染患者に比して有意に ALT 値が高いが、高値といっても健常人 (非透析患者) の正常範囲内にとどまることが多く、肝炎の活動性の評価には注意を要する<sup>5)</sup>。透析患者では ALT 値が 20 IU/l 以上あるいは基準値上限の 1/2 以上の症例では、肝炎の活動性があるといった報告もある<sup>6)</sup>。透析患者において AST および ALT 値が低い原因としては、ビタミン B<sub>6</sub> 欠乏、補酵素の低下、アミノトランスフェラーゼの希釈や喪失などがいわれているが、明らかではない。

ALP と  $\gamma$  GTP はともに胆道系酵素であり、それらの上昇は胆汁うっ滞を反映する。透析患者においても異常値の判定は健常人と同じでよい。しかし ALP は骨由来 (ALP 3) もあるため、透析患者では二次性副甲状腺機能亢進症によって起こる線維性骨炎で上昇することもある。ALP アイソザイムの測定が鑑別に有用である。一方、 $\gamma$  GTP は骨疾患では上昇しない。

## 2. 透析患者の血小板数

血小板数は肝線維化の進行とともに減少し、10万/ $\mu$ l以下では肝硬変の可能性が高い。透析患者では、偽性血小板減少症（セルロース系透析膜と血液の接触により、10～15%の一過性の透析中の血小板減少が引き起こされる）、血小板活性化亢進に伴う回路内血小板凝集（侵襲の大きな手術後によくみられる）、ヘパリン起因性血小板減少症などにより血小板数の減少がみられる<sup>7)</sup>。

## III. 肝細胞癌のスクリーニングに有用なバイオマーカー

- ここでの重要なポイント
- 肝細胞癌の代表的な腫瘍マーカーとして AFP、AFP-L3、PIVKA-II の 3 種類があり、これらは互いに相関関係を認めず独立した因子である。
  - 肝細胞癌のスクリーニングとしては 3 種のうち一つのマーカーを測定するだけでは不十分であり、2 種類の同時測定が保険診療範囲内に認められている。

腫瘍マーカーの測定  
画像検査

肝細胞癌のスクリーニングとしては、定期的な腫瘍マーカーの測定と画像検査（腹部超音波検査、造影 CT 検査、造影 MRI 検査など）の二つが重要である。

効果判定や再発の指標

肝細胞癌の代表的な腫瘍マーカーとしては、AFP ( $\alpha$ -fetoprotein)、AFP-L3 (レンズマメ結合性 AFP) および PIVKA-II (protein induced by vitamin K antagonist-II) の 3 種がある。これらの腫瘍マーカーの推移は発癌スクリーニングばかりではなく、肝癌治療の効果判定や再発の指標としても有用である。これら 3 種は互いに相関関係を認めず独立した因子である。肝細胞癌のスクリーニングとしては、どれか一つの腫瘍マーカーを測定するだけでは不十分である。現在、これら 3 種のうち 2 種の同時測定が保険診療範囲内で認められており、実臨床では AFP と PIVKA-II あるいは AFP-L3 と PIVKA-II の組み合わせで測定されることが多い。これらの腫瘍マーカーの組み合わせ測定により肝細胞癌の診断能が向上するとの報告がある。

### 1. AFP ( $\alpha$ -fetoprotein)

AFP は、癌胎児性抗原であり、肝細胞癌の腫瘍マーカーとして古くから用いられてきた。しかし、肝細胞癌がなくても慢性肝炎・肝硬変の増悪期や急性肝炎といった肝細胞の壊死の強いときにしばしば上昇することがあり、肝細胞癌に対する特異度はあまり高くない。一般的なカットオフ値は 20 ng/ml である。透析患者においても異常値の判定は健常



人と同じでよいとされる<sup>9)</sup>。ただし、エリスロポエチンが AFP 産生を高めるといふ報告もあり、エリスロポエチン使用例では AFP が軽度上昇する可能性がある<sup>9)</sup>。

## 2. AFP-L3 (レンズマメ結合性 AFP)

分化度や悪  
性度との相  
関

AFP-L3 は、AFP 分子上の糖鎖の癌性変化をレクチンとの親和性を利用して検出したマーカーである。肝細胞癌の分化度や生物学的な悪性度と密接に関連している。一般的なカットオフ値は 10 % である。中～低分化癌や脈管浸潤例などといった悪性度が高い肝細胞癌で AFP-L3 陽性例が多い。

## 3. PIVKA-II (protein induced by vitamin K antagonist-II)

ビタミンK  
の投与

PIVKA-II は、プロトロンビンの生合成不全に由来する異常蛋白であるが、肝細胞癌で高率に上昇する。一般的にはカットオフ値は 40 mAU/ml とされている。AFP と違い肝臓の炎症で上昇することはないため、AFP よりも肝細胞癌の特異度は高い。しかしビタミン K 欠乏時(長期の肝内胆汁うっ滞、閉塞性黄疸など)や、ビタミン K サイクルを阻害する薬剤投与時(ワーファリン<sup>®</sup>、セフェム系の抗生物質投与時など)では、肝細胞癌がなくても PIVKA-II が上昇する。一方、肝細胞癌があっても、ビタミン K の投与により PIVKA-II が正常範囲内まで下がることがある。透析患者においても異常値の判定は健常人と同じでよいとされる。

【保険点数】AFP 115 点 (包括)、AFP-L3 190 点 (包括)、PIVKA-II 150 点 (包括)

## おわりに

透析医療の進歩により透析患者の予後は延長した。ウイルス性肝炎を合併した透析患者において、肝硬変への進展例や肝細胞癌の発癌例の増加が予想される。肝硬変や肝細胞癌は自覚症状を伴わずに進行することが多い。したがって、これらの患者のさらなる予後延長のためには、画像検査に加え、本稿で紹介した各種分子バイオマーカーを定期的に測定し、早期発見や早期治療に役立てることが重要である。

## 文 献

- 1) 田中元子, 藤山重俊, 富田公夫, 他: 磁性抽出法を用いた HCV-RNA 定性・定量法による血液透析患者の HCV 感染状況についての検討. 日腎会誌 2003 ; 45 : 91-97
- 2) Furusyo, N., Hayashi, J., Ariyama, I., et al. : Maintenance hemodialysis decreases serum hepatitis C virus (HCV) RNA levels in hemodialysis patients with chronic HCV infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2000 ; 95 : 490-496
- 3) Minuk, G. Y., Sun, D. F., Greenberg, R., et al. : Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. *Hepatology* 2004 ; 40 : 1072-1077
- 4) Fabrizi, F., Lunghi, G., Finazzi, S., et al. : Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure : impact on the detection of viral hepatitis. *Am. J. Kidney Dis.* 2001 ; 38 : 1009-1015
- 5) Fabrizi, F., Poordad, F. F. and Martin, P. : Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002 ; 36 : 3-10
- 6) Lopes, E. P., Gouveia, E. C., Albuquerque, A. C., et al. : Determination of the cut-off value of serum alanine aminotransferase in patients undergoing hemodialysis, to identify biochemical activity in patients with hepatitis C viremia. *J. Clin. Virol.* 2006 ; 35 : 298-302
- 7) 陣内彦博, 木全直樹: 透析患者の検査結果の読み方, 血小板, 腎と透析 2010 ; 68 : 627-629
- 8) Odagiri, E., Jibiki, K., Takeda, M., et al. : Effect of hemodialysis on the concentration of the seven tumor markers carcinoembryonic antigen, alpha-fetoprotein, squamous cell carcinoma-related antigen, neuron-specific enolase, CA 125, CA 19-9 and CA 15-3 in uremic patients. *Am. J. Nephrol.* 1991 ; 11 : 363-368
- 9) Bellizzi, V., de Nicola, L., Ames, P., et al. : Fetal proteins and chronic treatment with low-dose erythropoietin. *J. Lab. Clin. Med.* 1997 ; 129 : 193-199

## Summary

### Useful molecular biomarkers for concerning liver disease in hemodialysis patients

Teiji Kuzuya \* and Namiki Izumi \*

Hemodialysis patients exhibit a susceptibility to hepatitis C virus (HCV) and hepatitis B virus (HBV) infections with a higher rate of incidence than the general population. Therefore, it is important for hemodialysis patients that we examine molecular biomarkers for hepatitis virus infections and hepatocellular carcinoma (HCC). First, routine serologic testing for HCV and HBV infection markers should be conducted. HBs-Ag and HCV-AB should be examined regularly also. If HBs-Ag or HCV-AB tests are positive, HCV-RNA or HBV-DNA should be examined to diagnose viral hepatitis. Generally, the level of serum alanine aminotransferase (ALT) in hemodialysis patients is lower than that in the general population. However, even if the level of serum ALT shows mild abnormalities in hemodialysis patients with chronic hepatitis infection, these patients may have accompanying inflammation and/or liver fibrosis. The tumor markers indicating HCC are alpha-fetoprotein (AFP), Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein (AFP-L3) and proteins induced by lack of vitamin K or antagonist-II (PIVKA-II). Normal ranges of these three tumor markers in hemodialysis patients are the same as those observed in the general population. It is important for early detection of the development of liver cirrhosis or the occurrence of HCC that we examine these molecular biomarkers regularly even if hemodialysis patients have no symptoms.

Key words : hepatitis C, hepatitis B, hemodialysis patient, hepatocellular carcinoma, tumor marker

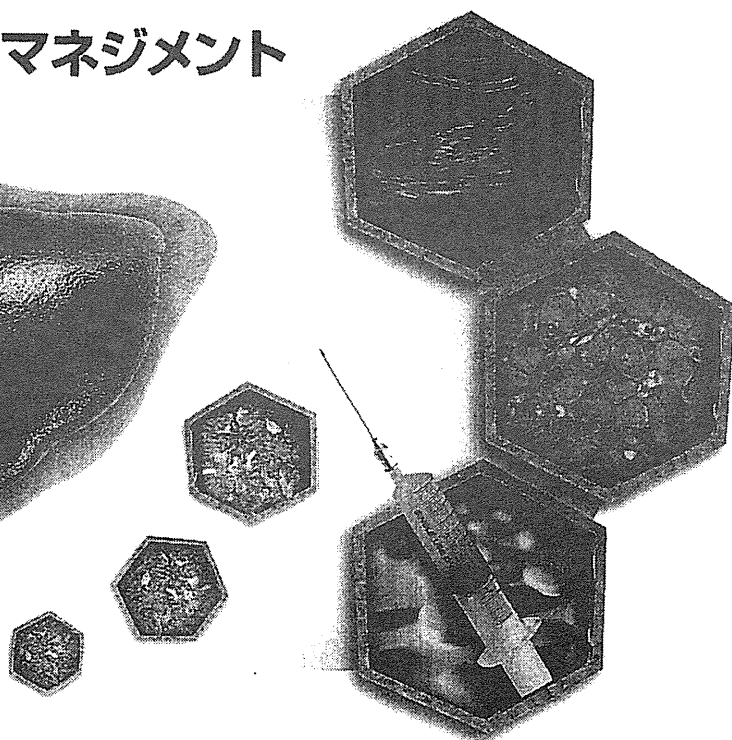
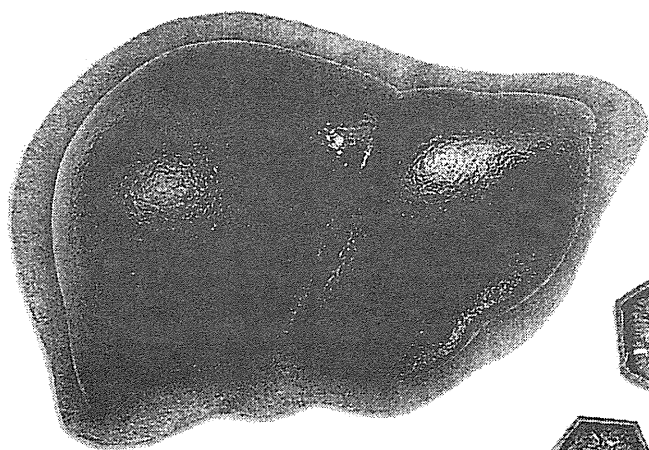
\* Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital

# これでわかる! 慢性肝炎の 治療戦略

[企画]  
井廻道夫

昭和大学内科学講座消化器内科学部門

肝癌を防ぐためのマネジメント



連載

目指せ！病理に強い臨床医！

第4回 “スペシャル” を活用しよう！

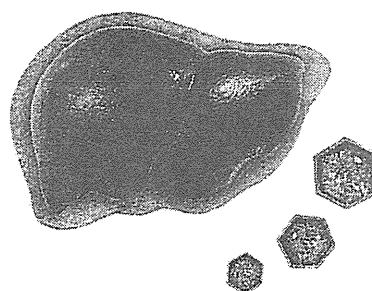
—消化器疾患で頻用される特殊な染色—

福嶋敬宜

羊土社  
YODOSHA

特集

## これでわかる! 慢性肝炎の 治療戦略



肝癌を防ぐためのマネジメント

企画／井廻道夫

特集にあたって .....	井廻道夫	6
付録 .....		8
略語一覧 .....		11

### 第1章 慢性肝炎の診断 12

1) B型肝炎の疫学・病態 .....	四柳 宏	12
2) C型肝炎の疫学・病態 .....	八橋 弘	16
3) 慢性肝障害の鑑別診断の進め方 .....	井廻道夫	24
4) 慢性肝障害の診断に必要な画像診断の知識 .....	田中克明, 沼田和司	28
5) 慢性肝障害の鑑別のための肝組織像 .....	中野雅行	34

### 第2章 慢性肝炎の治療 43

1) B型慢性肝炎の治療に影響する因子 .....	大石和佳, 茶山一彰	43
2) B型慢性肝炎の治療戦略 .....	岡上 武, 南 祐仁	51
3) 硬変化したB型肝炎の治療をどう考えるか .....	田中榮司	56
4) B型慢性肝炎の急性増悪への対応 .....	横須賀 収, 中本晋吾	63