

indicates that PEG-IFN + RBV therapy does not induce a response in 31–35% of such patients either because HCV RNA is not eliminated during therapy or the therapy is not completed. Furthermore, HCV RNA reappears in 11–13% of patients after the end of therapy [1, 2].

Retreatment with PEG-IFN + RBV for non-responding or relapse patients has been studied in Western countries [3, 4], but no large-scale studies have been performed in Japan. The AASLD guidelines [5] do not recommend retreatment with PEG-IFN + RBV. However, the Japanese guidelines [6] state that 'after examining cases with no effect in previous treatment, a treatment for SVR or for maintenance should be selected'; thus, retreatment with PEG-IFN + RBV is not completely excluded according to the Japanese guidelines.

A high SVR rate is observed after the addition of telaprevir to PEG-IFN + RBV [7–10]. However, some patients in Japan have not benefited from the launch of telaprevir, because CHC patients in Japan are older than those in Western countries [11, 12] and are often anemic. Thus, we retrospectively analyzed the results of retreatment with PEG-IFN + RBV in Japanese relapse and non-responding patients who previously received therapy with PEG-IFN + RBV. Core amino acid substitutions at position 70 [13] and host genome single-nucleotide polymorphism (SNP) genotyping of rs8099917, an interleukin-28B (IL28B) SNP [14, 15], are related to the efficacy of PEG-IFN + RBV therapy. Therefore, these factors were also examined in the study.

Materials and Methods

A total of 106 patients received combination therapy with PEG-IFN α -2a + RBV at 12 medical facilities in Japan from 2007 to 2009. We retrospectively evaluated the data of CHC patients who failed to achieve SVR (i.e. non-responders) or became HCV RNA negative on PEG-IFN α -2b + RBV therapy but relapsed again after the end of treatment (i.e. relapsers). The non-responders were divided into two groups according to the maximum decrease in HCV RNA titer during the initial treatment. Retreatment with PEG-IFN α -2a + RBV was performed to examine the relationships between SVR and patient background factors, timing of the HCV RNA response, and treatment duration.

For the previous treatment, PEG-IFN α -2b (PegIntron; MSD, Tokyo, Japan) at a dose of 1.5 μ g kg $^{-1}$ per week subcutaneously and RBV (Rebetol; MSD) were used. PEG-IFN α -2a (Pegasys; Chugai Pharmaceutical Co., Ltd, Tokyo, Japan) + RBV (Copegus; Chugai Pharmaceutical Co., Ltd) was started between 2007 and 2009. In principle, as a starting dose, PEG-IFN was given once weekly at 180 μ g PEG-IFN α -2a while RBV was given at 600–1,000 mg/day based on body weight (body weight <60 kg, 600 mg; 60–80 kg, 800 mg; >80 kg, 1,000 mg), according to the standard treatment protocol in Japan.

Serum HCV RNA after PEG-IFN α -2b + RBV treatment was assessed by quantification using a Cobas Amplicor HCV monitor test (high range method: detection range, 5–5,000 KIU ml $^{-1}$, or version 2.0: limit of quantitation, 500 IU ml $^{-1}$; Roche Diagnostics Co. Ltd, Tokyo, Japan).

HCV RNA in retreatment was measured using a Cobas Taq-Man HCV test (Roche Diagnostics Co. Ltd) at 4-week intervals; the linear dynamic-range was 1.2–7.8 log IU ml $^{-1}$. Samples with undetectable HCV RNA levels were reported as <1.2 log IU ml $^{-1}$ (i.e. no detectable HCV RNA). Patients were judged to have attained SVR status if HCV RNA was not detected for 24 weeks after the end of treatment. Rapid viral response (RVR) was defined when HCV RNA was not detected at week 4; early virological response (EVR) was defined when HCV RNA was not detected at week 12 of treatment.

Univariate analysis was performed using a χ^2 test and Fisher's exact test. Multivariate analysis was performed using logistic regression using the stepwise method.

As a rule, dose modification followed the manufacturer's drug information on the intensity of potential adverse hematologic effects. The PEG-IFN doses were reduced to 50% of the original dose if the neutrophil count fell below 750/mm 3 and discontinued if the neutrophil count fell below 500/mm 3 or the platelet count (PLT) fell below 50,000/mm 3 . RBV was also reduced from 1,000 to 600, 800 to 600, or 600 to 400 mg when hemoglobin (Hb) was below 10 g dl $^{-1}$ and was discontinued when the Hb was below 8.5 g dl $^{-1}$. Both PEG-IFN and RBV were discontinued if there was a need to discontinue one of the drugs.

The baseline data of the patients are expressed as median values and ranges. In order to analyze the differences between baseline data and the factors associated with SVR, univariate analysis using the Mann-Whitney U test or a χ^2 test was performed; multivariate analysis was performed using stepwise and multiple logistic-regression models. *p* values <0.05 were considered significant.

This study was conducted in accordance with the ethical guidelines of the Declaration of Helsinki amended in 2008, and informed consent was obtained from each patient.

Results

Characteristics

The median age of the 106 subjects was 60 years. There were 63 non-responders and 43 relapsers who received previous treatment. Non-responders were divided into two groups according to their virological response to the previous treatment: partial responders, maximum HCV RNA decrease of >2 log; null responders, maximum HCV RNA decrease <2 log. HCV RNA genotypes 1 and 2 were detected in 101 and 5 subjects, respectively. The baseline characteristics of the study patients are shown in table 1.

Efficacy

Retreatment of the 106 subjects with PEG-IFN α -2a + RBV therapy resulted in an SVR rate of 28% (30/106). The

Table 1. Baseline patients' characteristics

	Relapser (n = 43)	Partial responder (n = 39)	Null responder (n = 24)
Age, years	64 (44–75)	58 (33–77)	60 (30–69)
Male/female	18/25	19/20	12/12
Body mass index	22.2 (16.6–31.0)	23.4 (18.2–32.3)	22.2 (17.8–29.8)
Genotype 1/2	42/1	36/3	23/1
Viral load, log IU/ml	6.3 (3.7–7.2)	5.7 (1.2–7.2)	6.4 (3.7–7.5)
ALT, IU/ml	39 (15–189)	41 (12–379)	43 (18–275)
γ-GTP, IU/ml	24 (9–175)	51 (17–326)	39 (19–366)
WBC count, /mm ³	4,500 (1,900–8,300)	4,100 (2,000–9,400)	3,495 (1,700–7,100)
Platelet count, × 10 ⁴ /mm ³	13.8 (7.6–24.9)	14.1 (4.5–28.6)	11.2 (4.5–29.3)
Hemoglobin, g/dl	13.8 (11.9–16.5)	13.3 (9.3–16.5)	12.4 (9.6–15.9)
LDL cholesterol, mg/dl	100 (42–167)	86 (32–128)	74 (15–122)
α-Fetoprotein, ng/ml	4 (1–48)	5.9 (1–30)	7.8 (2–108)
Core aa70, wild/non-wild	13/9	8/7	3/3
IL28B rs8099917 (TT/TG, GG)	21/5	12/7	3/7

Values are medians with ranges in parentheses or numbers.

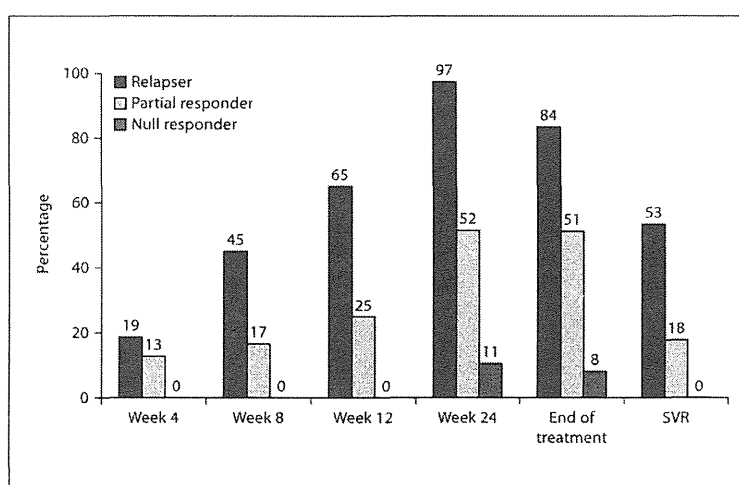


Fig. 1. Virological responses of PEG-IFNα-2a + RBV.

SVR rates in the relapsers, partial responders, and null responders were 53% (23/43), 18% (7/39), and 0% (0/24), respectively. The HCV RNA response rate in the relapsers was 65% at week 12 of the PEG-IFNα-2a + RBV therapy and 84% at the end of treatment (fig. 1). In contrast, the HCV RNA response rates in the non-responders were 15, 37, and 37% at week 12, week 24, and the end of retreatment, respectively. These rates were lower than those of the relapsers.

Examination of Previous Relapsers

The durations before an HCV RNA response was observed in the relapsers were ≤12 weeks in 65% (28/43) and 13–24 weeks in 26% (11/43) of the patients. In the 28 patients who achieved EVR, the SVR rates were 56% (9/16) and 92% (11/12) in the patients for whom retreatment commenced within 48 weeks and who received prolonged therapy, respectively; this difference was significant ($p = 0.04$).

Table 2. Factors associated to SVR

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Response of previous treatment, relapsers/non-responders	9.20 (6.3–54)	<0.0001	–	n.s.
γ -GTP, <35/ \geq 35 IU/l	2.92 (1.2–7.3)	0.0189	–	n.s.
Platelet counts, $\geq 12 \times 10^4$ / $< 12 \times 10^4$ /mm ³	2.96 (1.1–7.7)	0.0232	–	n.s.
Hemoglobin, ≥ 13 / < 13 g/dl	3.24 (1.2–8.8)	0.0179	–	n.s.
LDL cholesterol, ≥ 100 / < 100 mg/dl	4.61 (1.5–14)	0.0046	–	n.s.
α -Fetoprotein, <6/ \geq 6 ng/ml	4.16 (1.5–11)	0.0112	–	n.s.
Treatment duration, prolonged/standard	3.32 (1.4–8.0)	0.0063	5.16 (1.13–23.6)	0.0343
HCV RNA at week 12, negative/positive	18.5 (6.3–54)	<0.0001	10.3 (1.65–64.7)	0.0022
PEG-IFN adherence, ≥ 80 / < 80 %	4.80 (1.6–14)	0.0025	–	n.s.
Ribavirin adherence, ≥ 60 / < 60 %	3.69 (1.2–12)	0.0214	–	n.s.

We also compared the RVR and EVR rates between initial treatment and retreatment among the 41 patients whose timing of HCV negativity was available (fig. 2). The rates of RVR and EVR were higher in the retreatment patients (2 and 44% in initial treatment, and 20 and 66% in retreatment, respectively).

Examination of Previous Non-Responders

Among the non-responders, an HCV RNA response after retreatment was achieved only in partial responders. Of these patients, 23% (9/39) achieved EVR, 23% (9/39) within 13–24 weeks, and 8% (3/37) after 25 weeks. In the 9 subjects who achieved EVR among partial responders, the SVR rate was 25% (1/4) during the retreatment within 48 weeks but was 60% (3/5) when the retreatment period was prolonged. No SVR was achieved in retreatment subjects with an HCV RNA response that required ≥ 25 weeks.

Factors Associated with SVR

Analysis revealed that the SVR rate was significantly high in the following factors: relapsers; prolonged duration of retreatment; Hb level ≥ 13 g dl⁻¹; PLT $\geq 12 \times 10^4$ /mm³; α -fetoprotein (AFP) < 6 ng ml⁻¹; low-density lipoprotein cholesterol (LDL-Chol) ≥ 100 mg dl⁻¹; γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) ≥ 35 IU l⁻¹; adherence of PEG-IFN ≥ 80 %; adherence of RBV ≥ 60 %, and EVR. A multivariate analysis of SVR including the effect of initial treatment, duration of retreatment, Hb, PLT, AFP, LDL-Chol, γ -GTP, PEG-IFN adherence, RBV adherence, and EVR as variables showed that EVR and the period of retreatment were major factors contributing to SVR (table 2).

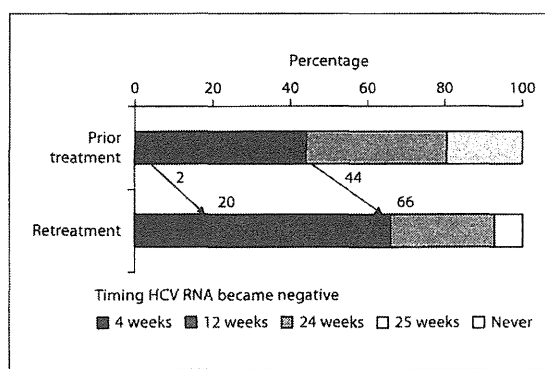


Fig. 2. Comparison of time to eradicate HCV RNA. Prior treatment: PEG-IFN α -2b + RBV combination treatment. Retreatment: PEG-IFN α -2a + RBV combination treatment.

IL28B SNP Genotype

55 patients agreed to undergo a test for IL28B SNP genotyping. Among them, 36, 18, and 1 had the TT, TG, and GG genotypes, respectively. The patients with TT had significantly lower γ -GTP and AFP levels; moreover, relapse patients were more frequently found to have TT. Among the patients with TT, 40% (14/35) showed an HCV RNA response at week 12, 70% (21/29) at week 24, and 56% (20/36) at the end of treatment. Among the non-TT patients, 16% (3/19) showed an HCV RNA response at week 12, 44% (6/16) at week 24, and 42% (7/19) at the end of treatment (fig. 3).

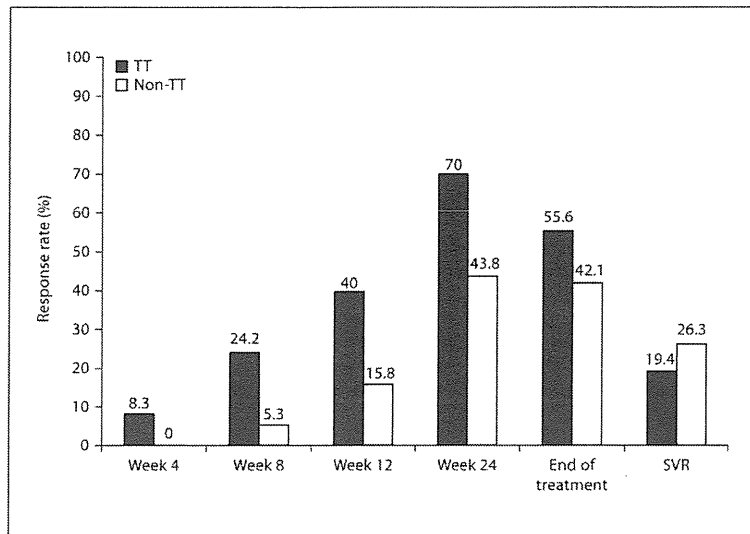


Fig. 3. Virological responses of PEG-IFN α -2a + RBV by IL28B genotype.

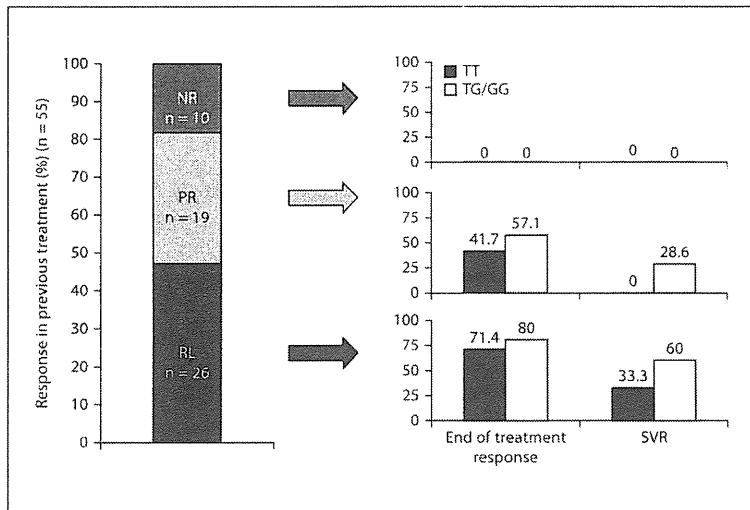


Fig. 4. Virological responses of PEG-IFN α -2a + RBV by IL28B genotype and response of prior treatment. NR = Null responders; PR = partial responders; RL = relapsers.

When we limited the analysis to relapsers, the EVR rates were 57% (12/21) and 40% (2/5) in the TT and non-TT patients, respectively. At week 24, the HCV RNA response rates were 90% (19/21) and 80% (4/5) in the TT and non-TT patients, respectively (fig. 3, 4).

Treatment Discontinuation

33 patients (31.1%) discontinued treatment during the study. 17 patients discontinued treatment due to lack of virological response, 5 due to personal reasons, 3 due to the incidence of hepatocellular carcinoma, and 8 (7.5%) due to adverse events. The reasons for the discontinuation of the 8 patients due to adverse events were anemia

(n = 2), fatigue (n = 2), depressed mental state (n = 1), unidentified fever (n = 1), heart failure (n = 1), and interstitial pneumonia (n = 1).

Discussion

We retrospectively examined the therapeutic efficacy and effective predictors after retreatment with PEG-IFN α -2a + RBV combination therapy in 106 CHC patients. These patients showed non-response or relapse after previous PEG-IFN α -2b + RBV combination therapy. SVR was achieved in 53% of the relapsers and 18% of the partial responders. In the relapsers, SVR was more likely to be achieved when HCV RNA became negative within 12 weeks after the commencement of therapy and the therapeutic effect was enhanced with prolonged administration. Among the non-responders, SVR was not achieved in cases without a ≥ 2 log decrease in HCV RNA during the previous therapy or in cases with an HCV RNA response after ≥ 25 weeks during the retreatment period. Similar to that observed in the relapsers, SVR in the non-responders was achieved after prolonged retreatment in patients who showed an HCV RNA response within 12 weeks.

Patients with genotype 1 who receive PEG-IFN + RBV therapy for the first time undergo response-guided therapy (RGT) [16], in which the therapeutic period is determined according to the timing of the HCV RNA response after the commencement of therapy. In RGT, PEG-IFN + RBV therapy is recommended for 48 weeks for patients

who exhibit an HCV RNA response within 12 weeks after the commencement of therapy (i.e. complete early viral response, cEVR). However, the results of the present study suggest that prolonged administration is favorable for cEVR cases. Moreover, a different RGT is required in patients who receive retreatment and who have previously received PEG-IFN + RBV therapy.

We also examined the status of the IL28B genotype and found that the IL28B non-TT genotype is associated with factors that are unlikely to be related to the response including AFP levels, γ -GTP levels, and mutations in the core regions. However, when limiting the analysis to relapse patients, the rate of HCV RNA negativity did not differ among IL28B genotypes. This suggests that a prior response to PEG-IFN + RBV therapy is more important for predicting the response to retreatment than the IL28B genotype.

As stated earlier, some patients in Japan have not benefited from the launch of telaprevir, because CHC patients in Japan are older than those in Western countries [11, 12] and are often anemic. We believe that retreatment for elderly patients who cannot receive telaprevir-based therapy, especially relapsers and non-responders with a maximum virus decrease of ≥ 2 log during the previous therapy, should be considered after PEG-IFN + RBV therapy.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- 1 Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347: 975-982.
- 2 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
- 3 Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, Andreone P, Di Bisceglie A, Brandao-Mello CE, Reddy KR, Craxi A, Martin AO, Teuber G, Messinger D, Thommes JA, Tietz A: Retreatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon- α 2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:528-540.
- 4 Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, Moreno-Otero R, Carrilho F, Schmidt W, Berg T, McGarrity T, Heathcote EJ, Goncales F, Diago M, Craxi A, Silva M, Bedossa P, Mukhopadhyay P, Griffel L, Burroughs M, Brass C, Albrecht J: Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618-1628 e1612.
- 5 Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335-1374.
- 6 Kumada H, Okanou T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsu-yanagi H, Ueno Y: 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.
- 7 McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Ter-rault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM: Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*;362:1292-1303.
- 8 Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Mulla-haupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.

- 9 Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H: Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19:e134–e142.
- 10 Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012; 56:78–84.
- 11 Chung H, Ueda T, Kudo M: Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan. *Intervirology* 2010;53:39–43.
- 12 Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, Yuen MF, Lai CL, Kramvis A, Kew MC, Smuts HE, Netesov SV, Alter HJ, Mizokami M: Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology* 2006;130:703–714.
- 13 Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Watahiki S, Sato J, Matsuda M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H: Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005;48:372–380.
- 14 Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB: Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399–401.
- 15 Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009;41:1105–1109.
- 16 Lee SS, Ferenci P: Optimizing outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4. *Antivir Ther* 2008;13(suppl 1):9–16.

Frontiers in Gastroenterology

別刷

株式会社カルピス

〒113-0034 東京都文京区湯島 3-19-11 湯島ファーストビル
TEL (03)3835-3062

MEET THE SPECIAL EXPERT TALK

対談

消化器病診断における 糖鎖バイオマーカーの可能性

近年、糖鎖研究という分野が注目を集めています。糖鎖とは蛋白質や脂質の上に糖が鎖状に連なった構造をしており、約200の遺伝子の組み合わせによって合成されます。糖鎖は細胞の分化・成熟度の高度な反映、組織特異性という2つの大きな特徴をもち、それらを利用することで優れたバイオマーカーとなりえます。また糖鎖は、高等生物は下等生物に比して遺伝子数が顕著に増加していない、という生物の進化の謎に対する明確な解答を用意することのできる分野でもあります。

今回は産総研糖鎖医工学研究センター・センター長である成松久先生にお越しいただき、糖鎖の基礎から、特に消化器病診断への応用についてお話を伺いました。(2012年6月21日収録)



泉 並木

Izumi, Namiki

武蔵野赤十字病院副院長



成松 久

Narimatsu, Hisashi

産総研糖鎖医工学研究センターセンター長

私は、遺伝子の働きの組み合わせが複雑になることによって新たな分子がしてくれるのだから、下等生物から高等生物に進化するまでに遺伝子の数はそんなに増えなくてもよかったのだろうという、生物の進化に対する基本的なコンセプトをもっていました。

——成松 久

糖鎖とは何か—開発の経緯

泉 本日は、糖鎖バイオマーカーという、あまり耳慣れない言葉をテーマに取り上げましたが、最近非常に進歩している分野で、興味をもっている先生方が少しずつ増えてきています。本日は特に消化器分野の臨床で、糖鎖バイオマーカーをどのように応用できるのかについて、成松先生にお話を聞けたらと考えております。

最初に糖鎖とは一体どういうものなのかについて、わかりやすくご説明いただければと思います。

成松 糖鎖というのはほんとうは非常

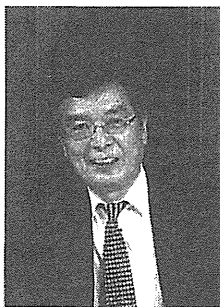
に身近なもので、血清中の蛋白質はアルブミン以外、ほとんどすべてに糖鎖が結合しています。糖蛋白質なのです。それをなぜ医学部で教えないかという、実は最近まで解析が非常に難しかったからなのです。

日本の今までの分子生物学はほとんど欧米の後追いでした。1990年ごろゲノム解析を初めに提唱したのは日本の先生だったのにもかかわらず、すぐに欧米に追い越されて、10年ほどでゲノム解析が終了しましたが、終わった時点では日本が圧倒的に負けました。ゲノム解析の次は、当然ゲノムから翻訳される蛋白質の研究が開始されるわけですが、それは完全に日本は出おく

れました。ですから、蛋白質の研究もおくれています。

それで、2000年に私は経済産業省に糖鎖研究に関しては日本が欧米に先んじたいという相談をもちかけたところ、理解をしてくれて、NEDO（独）新エネルギー・産業技術総合開発機構）プロジェクトとして大型の予算をつけてくれたので、当時の最新鋭機器を全部買って、人を40人雇いセットアップして、糖鎖研究を開始しました。たいへんよいスタートダッシュだったと思います。

そのときの10年計画は、まだ世の中で誰もできないような技術開発をして、その技術開発を応用して医療に役



成松 久(なりまつ ひさし)

産総研糖鎖医工学研究センターセンター長

【学歴】1974年3月慶應義塾大学医学部卒業、1974年7月医籍登録(慶應義塾大学医学部)、1979年3月慶應義塾大学医学研究科大学院卒業

【学位】1979年3月医学博士(慶應義塾大学)

【経歴】1979年4月慶應義塾大学医学部微生物学教室・助手、1983年4月米国 NIH, NIAID, Lab of Immunology に留学、1985年5月米国 NIH, NCI, Lab of Pathophysiology に留学、1986年4月慶應義塾大学医学部微生物学教室・助手、1986年10月同上講師、1991年1月同上助教授、1991年4月創価大学・生命科学研究所・教授、2000年10月工業技術院生命工学工業技術研究所・主任研究官、2001年4月産業技術総合研究所・分子細胞工学研究部門・総括研究員、2002年6月同所・糖鎖工学研究センター・副センター長、2006年12月同所・糖鎖医工学研究センター・センター長、現在に至る

【現在の主な役職】

2006年12月～独立行政法人産業技術総合研究所・糖鎖工学研究センター・センター長、2001年4月～筑波大学・医学医療系・連携大学院教授、2011年4月～慶應義塾大学・医学部・客員教授、2011年7月～中国・上海交通大学・顧問教授

【主な実施研究プロジェクト】

2001年1月～2004年3月 NEDO 受託研究「ヒト糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築」プロジェクトリーダー、

2003年4月～2006年2月 NEDO 受託研究「糖鎖エンジニアリングプロジェクト/糖鎖構造解析技術開発」プロジェクトリーダー、2006年4月～2011年2月 NEDO 受託研究「糖鎖機能活用技術開発」プロジェクトリーダー

【学会活動・その他】

日本糖質学会評議員、日本糖鎖科学コンソーシアム常任理事、国際プロテオーム学会(HUPO)理事、日本生化学会評議員、日本分子腫瘍マーカー研究会評議員、日本学術会議連携会員、日本プロテオーム学会(JHUPO)理事など

【受賞】2007年4月6日「2007年日経BP技術賞」、2010年5月25日「化学バイオつくば賞」、2011年7月27日「つくば賞」

Profile

蛋白質があって、そこに200の遺伝子を
さまざまに組み合わせた糖鎖がくっつくことによって、
生体内における働きに違いが出てくるという解釈でよいのでしょうか。

—— 泉 並木

立てることで、私の掲げたテーマは glycoproteome です。つまり血清中の蛋白質というのは、アルブミン以外はほとんどすべてに糖鎖がついているのに、糖鎖を解析する技術が世の中になら、みんなそれを知らないで科学をやったつもりになっている。これは、糖鎖を網羅的に非常にハイスループットに解析する技術開発がまずあるべきで、それが完成すれば、みんな糖鎖に注目してくれるだろうという予想をしたのです。

大学と違って産総研は、論文を書かねばというプレッシャーはなく、とにかく世の中の役に立つものをつくれという一点張りですので、その点は楽でした。しかし、研究成果のほとんどは知財を申請した後、きちんと論文として発表しています。

最初に始めたのは、糖鎖合成に関係した遺伝子をすべて見つけ出すことでした。蛋白質についている糖鎖の部分というのは、糖転移酵素という酵素が蛋白質に1個1個糖鎖をつけていきます。つまり、糖鎖というのは、蛋白質や脂質の上に糖が鎖でつながっているわけです。そのつながっている1つ1つのエレメントが全部違い、つながり方も違います。それはすべて酵素反応なのです。だから、糖鎖の部分は、おそらく50か100ぐらいの異なる遺伝

子が働いてつくっているでしょう。ということは、糖蛋白質という糖鎖がついた1つの分子は、遺伝子が100ぐらい組み合わせられて完成する分子になります。それで、私は、遺伝子の働きの組み合わせが複雑になることによって新たな分子がくれるのだから、下等生物から高等生物に進化するまでに遺伝子の数はそんなに増えなくてもよかつたのだろうという、生物の進化に対する基本的なコンセプトをもっていました。

私は30年間、糖鎖のパラエティーに興味をもっています。34歳のときに米国留学した際、これから始まる科学は何だろうと米国中を探し回りました。そうすると、実はまだ糖鎖がどのようにして合成されるかというのが全く判明しておらず、糖転移酵素という酵素があるということまでしかわかっていない、ということがわかりました。それでは糖鎖合成に関係した遺伝子を最初に見つけてやろうと、たった1年でうまくいったのです。世界で最初の糖転移酵素は、実は私が first author として、当時留学していた研究室から発表しました。

日本に帰ってきてからは、慶応大学から創価大学に移ったのですが、研究費にも比較的恵まれ、優秀な学生もいましたから、糖鎖合成に関連するけ

こう有名な遺伝子を次々と発見していくことができました。

そのうち、これは国を挙げて取り組まねばならない次の世代の科学だと考え、経済産業省に掛け合せて産総研で研究が始まったという経緯なのですが、2001年からの最初の3年間で、300あるだろうと予言した遺伝子を全部見つけるといって、一気果敢に遺伝子を見つけました。米国とヨーロッパが後を追いかけてきましたが、この戦争には勝ったのです。

この戦争には3年で勝って、糖鎖を合成する遺伝子が結局200あったので、次の目標に入っています(図1, 2)。人間の遺伝子は20,000強ほどで、そのうち200ですから、約1%が糖鎖の合成に関わる遺伝子ということになります。1つの遺伝子が1つの蛋白質をつくりますが、糖鎖の場合はその蛋白質の上に200ある遺伝子が順番に働いて構造をつくっていくため、200の遺伝子の組み合わせで構造が決まる(ただし、糖鎖の根本の構造は共通ですが)。ということは、いかに複雑な構造ができるか。つまり、組み合わせで構造を決める場合、遺伝子の数自体はそんなにたくさん要らないわけです。下等生物に比べ高等生物で遺伝子がそんなに増えているわけではないこともこれで説明できると思います。

Meet the expert special talk

一番わかりやすいのは、糖鎖というのは衣服のようなものだという考え方です(図3)。暑い日と、寒い日と、雨の日と、雪の降る日とで、人は違った衣服を着ますが、糖鎖とはそのようなものです。

——成松 久

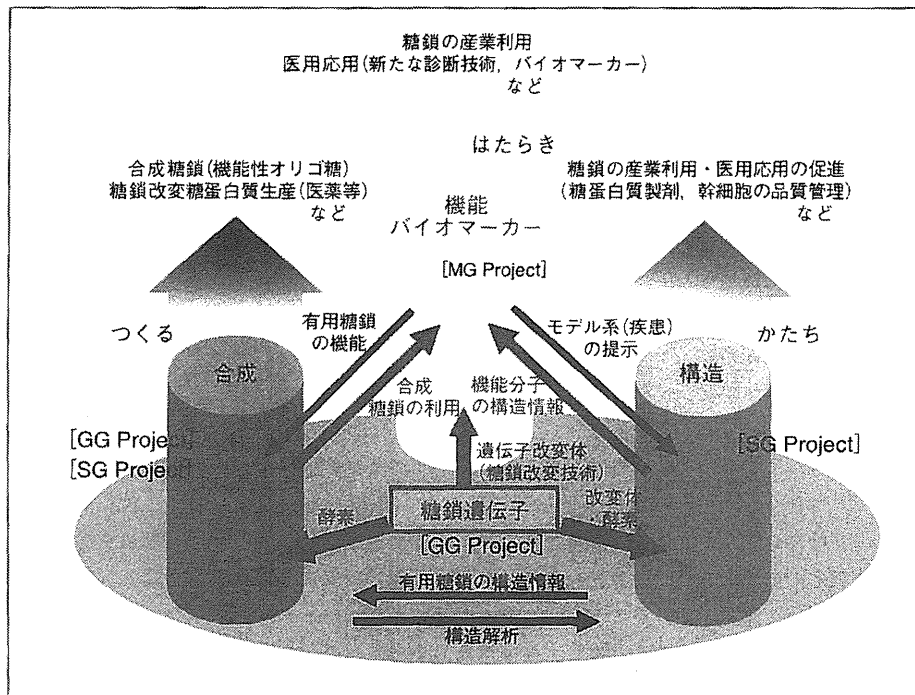


図1 糖鎖研究の三本柱

糖鎖遺伝子ライブラリー構築プロジェクト: GG Project, 糖鎖エンジニアリングプロジェクト(構造解析技術): SG Project, 糖鎖機能活用技術開発プロジェクト(糖鎖機能解析, 糖鎖バイオマーカー開発): MG Project

糖鎖の特徴—細胞の分化度を反映し、組織特異性がある

泉 そうすると、蛋白質があって、そこに200の遺伝子をさまざまに組み合わせた糖鎖がくっつくことによって、生体内における働きに違いが出てくるという解釈でよいのでしょうか。

成松 基本的な機能は、蛋白質が担っ

ているんですね。だけど、蛋白質自体の構造は変えられない。遺伝子で一義的に決まっているからです。そうすると、細かい調節をしていくには遺伝子の数を増やさなければならないこととなりますが、生物はそんなむだなことをしていないのです。蛋白質の機能を調節するために、その蛋白質を修飾する糖鎖の構造を少しずつ適宜変えて

いくのです。

一番わかりやすいのは、糖鎖というのは衣服のようなものだという考え方です(図3)。いつでも取りかえられる。暑い日と、寒い日と、雨の日と、雪の降る日とで、人は違った衣服を着ますが、糖鎖とはそのようなものです。

泉 体である蛋白質の構造は変えられないということですね。

なるほど。でも、どういう服を着ようかなというのは、
遺伝子が決めるわけですね。

—— 泉 並木

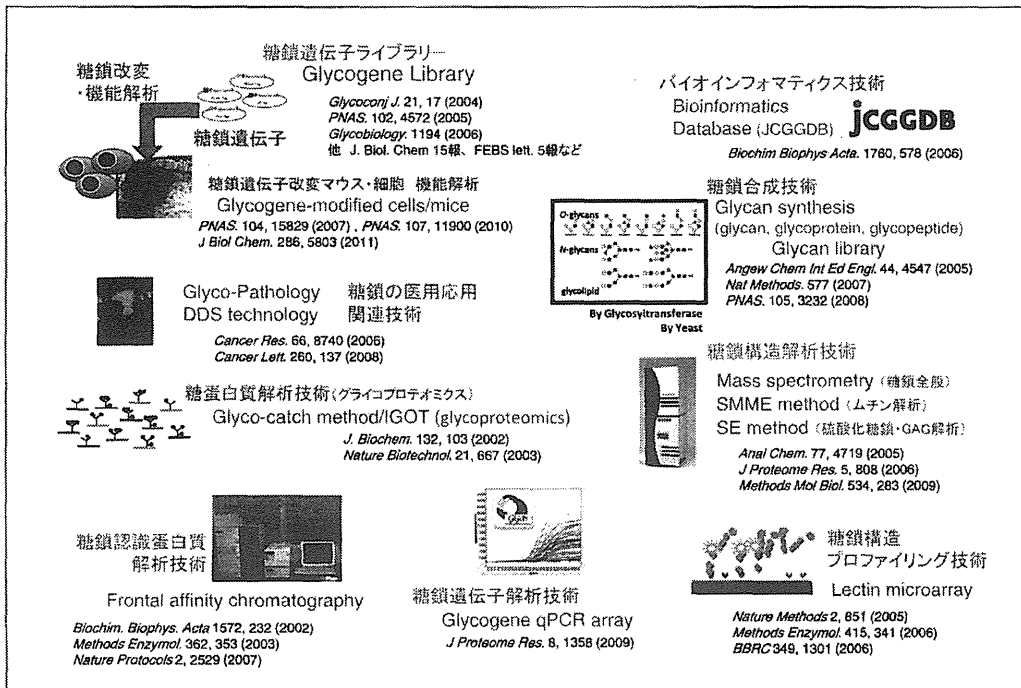


図2 産総研・糖鎖医工学研究センターが開発・保有する糖鎖解析のための基盤技術(抜粋)

成松 そうです。もう1つ大事なことは、糖鎖は常に外界と接しているため、外界の影響に応じて構造が変わるということです。

泉 なるほど。でも、どういう服を着ようかなというのは、遺伝子が決めるわけですね。

成松 糖鎖の構造は、糖転移酵素と呼ばれる遺伝子の発現で決まります。たとえば、正常細胞と癌細胞というのは

細胞の性質が全然違いますが、悪性度の高い癌細胞は、細胞表面にマイナスチャージが多い。そのときに、糖鎖の場合はシアル酸や硫酸基がつくのです。糖鎖に硫酸基をつける遺伝子が20数種類もあります。癌になるとその硫酸基をつける遺伝子の発現が上昇する。細胞表面の膜蛋白質には、100%糖鎖がついています。正常細胞から癌細胞に変わるというような巨大な変化とい

うのは、従来のように1つの蛋白質の発現が上昇した、あるいは低下したでは説明しきれないと思います。硫酸基をつける遺伝子の発現が上昇し、細胞膜表面の多くの糖蛋白質の糖鎖が硫酸化され、細胞全体の性質を大きく変化させることが考えられます。

泉 私たちが今困っているのは、確かに同じ癌でも悪性度に違いがあって、病理学的に見たらかなり悪性度が高い

組織診断で、癌の悪性度に優劣をつけるには、私は糖鎖がベストだと思います。それは検体さえあればできると思いますよ。
——成松 久

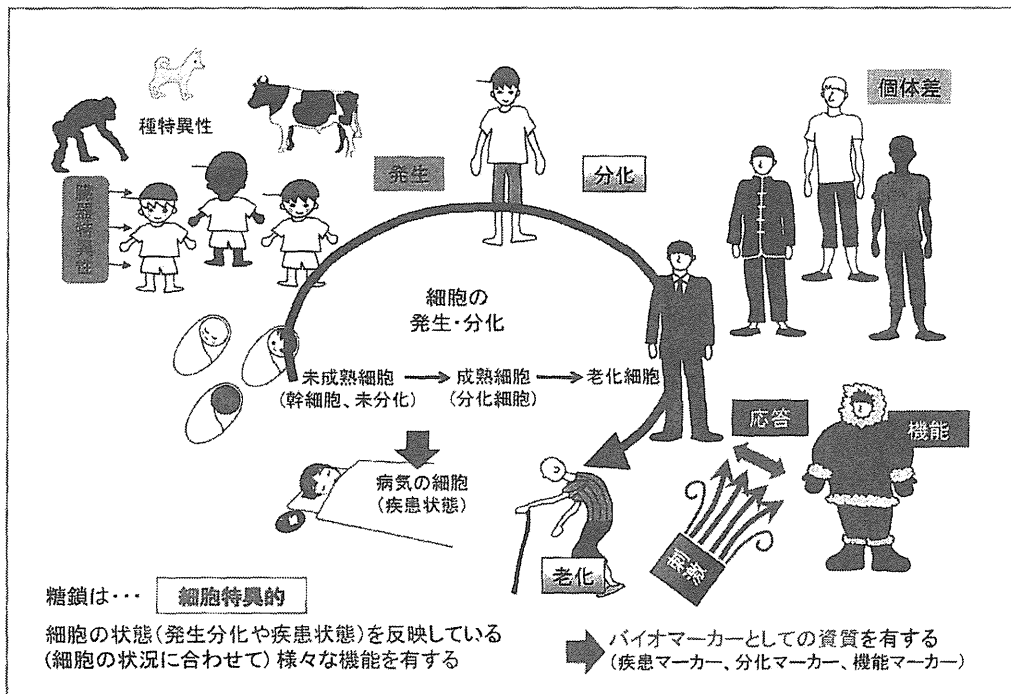


図3 糖鎖は細胞(蛋白質)の衣服のようなもの

かどうかわかるのですが、腫瘍マーカーと称するもので診断がつけられない。そこで糖鎖が鑑別のための新しいブレークスルーにならないかと期待しているのです。

成松 そうですね。糖鎖というのは大きな特徴が2つあります。

1つ目は、細胞の分化・成熟度というのを非常に反映します。図3のように、非常に未熟な赤ん坊が着ている衣

服と、大人が着ている衣服と、歳をとってから着る衣服は違うということです。だから、細胞が未熟から分化していくにしたがって、糖鎖構造はがらりと変わってきます。

2つ目は、非常に組織特異性があります。トランスフェリンというのはありふれた蛋白で、ほとんど肝臓がつくっているのですが、脳の脈絡膜もトランスフェリンをつくっていることが

つい最近わかりました。ところが、肝臓と脳の脈絡膜のトランスフェリンは、蛋白質は同じですが、糖鎖の構造が全く違うのです。髄液中のトランスフェリンは、脳疾患のバイオマーカーになります。肝臓で産生されて血中をとって髄液に入ってくるのと、脳で産生されて髄液に入ると、そのトランスフェリンの比率が脳疾患によって変わってくるのです。

小さい癌を見つけるといった診断技術については日本はトップなので、先生方に検体は提供できると思います。

—— 泉 並木

泉 糖蛋白質として、糖鎖の構造も踏まえてみると、それがどこの組織でできたかで全然違うわけですね。蛋白質だけでみていたら、全くそこは区別がつかないですね。

成松 糖鎖は、分化度を反映し、組織を反映するという、その2つが一番大きな特徴ですね。

肝疾患における応用の可能性

泉 われわれは臨床医なので、糖鎖を臨床とどう結びつけていけるかということになると、アッセイ系が進歩するのを期待したいと思います。臨床的に使えるようなアッセイ系になってくれば、これはかなり世界をリードできるようなものになると思います。

成松 リードしたいですね。1つの成功した事例は、肝線維化マーカーです。これは現在すでにわずか17分で簡便に測定できるようにしました。それはなぜできたかという、血中を流れている糖蛋白質のほとんどは肝臓由来のため、肝臓の状態を反映するマーカーは血液中に最も豊富にあり、感度のよい技術を開発する必要がなかったのです。だから成功しました。

実は私たちは、かなりいろいろな種類の癌のマーカーを見つけています。それは検出感度が10倍上がれば、10

倍小さい癌の発見ができます。現時点では、検出感度をいかにして上げるかが大きな課題なのです。

泉 私たちの専門は肝臓なので、肝臓癌に最も関心があるわけですが、現在は腫瘍生検を必ず行って調べますし、病理の悪性度と臨床はかなりパラレルではあります。しかしやはり病理組織をとらないと悪性度診断ができないし、正確な治療指針が立てられないわけです。それで腫瘍マーカーで使えるものがあるかという、ないですね。ですから腫瘍マーカーとしての糖鎖に非常に期待をしているのですが。

成松 組織診断で、癌の悪性度に優劣をつけるには、私は糖鎖がベストだと思います。それは検体さえあればできると思いますよ。

泉 検体はたくさんあります。肝臓癌では、1年間で2、3回も再発するものと、5年間全く再発しないものがあります。最初に見つけたときの癌は、全く同じようなわけです。病理所見で細かいことを見ると、確かに分化度が悪いなどがわかるわけですが、これを術前にわかるようなアッセイ系があればと思います。それによって治療方針がかなり変わってきますから。

成松 それはそうでしょう。

泉 小さい癌を見つけるといった診断技術については日本はトップなので、

先生方に検体は提供できると思います。成松 うまく共同研究できれば、臨床上きわめて有用な腫瘍マーカーの開発も可能だと思います(図4)。

泉 そうですか。それはものすごく夢のあるところで、若い先生方に、ぜひ興味をもっていただきたいと思います。

それから肝線維化については、現在困っているのは、肝生検をしないで線維化を診断しようとする、どうしても脂肪が邪魔になってしまうことです。脂肪肝があると、超音波を当てても脂肪に吸収されてしまう。肝生検をしないでも、何とかきちんと線維化と脂肪を見分けられないかと思うのですが。成松 その問題は、われわれがすでに解決しました。現在肝生検をしてF0からF4までに分けていますが、われわれが開発した系で測定した感じでは、F4というのは、ものすごく幅広いですね。

泉 そうですか。先生がおっしゃるとおりですね。

成松 F4に該当するものは数値の幅が非常に広いです。だから、その数値によって発癌リスクが圧倒的に違ってきます。

泉 それは大変なことです。慢性肝炎や肝硬変をずっと丹念に追跡して、肝生検をして経過を見て、癌になったときまできちんと追跡できているという

早期の癌が非常にたくさん見つかったり大腸癌などがよいわけですね。さらに肝臓癌も非常に魅力的だということですね。

—— 泉 並木

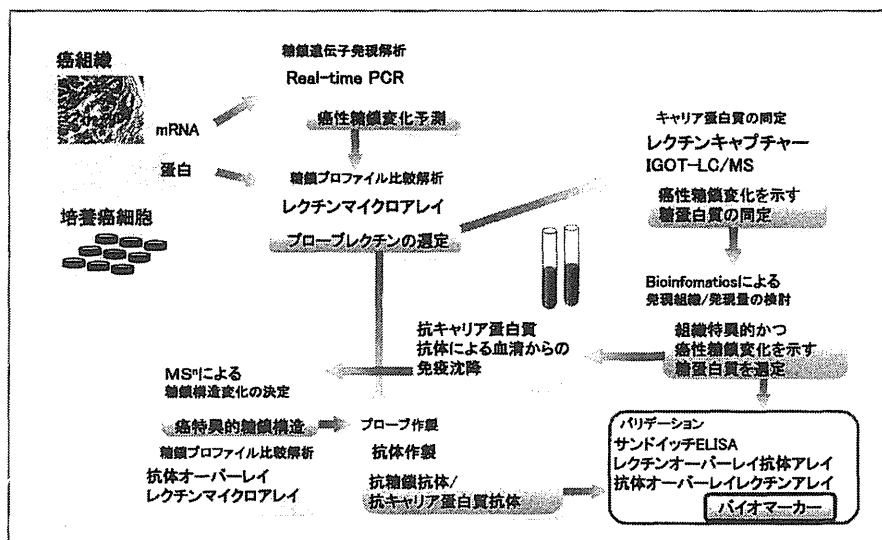


図4 疾患糖鎖バイオマーカー探索の戦略

のは現在のところ日本しかないで、その技術をぜひ利用してほしいです。
成松 私はその取っかかりをつくって、予測される数値は出していますので、あとは臨床の先生が今まで長年ためてきた検体を全部測定して、非常にたくさんの方の検体数によって数値が確かに正しいという validation を行うと、日本発のすばらしい仕事になると思います。

膵臓における応用は何が問題か

泉 消化器のほかの領域として膵臓はどうでしょうか。膵臓癌の診断もきわ

めて難しいし、慢性膵炎も非常に診断が難しいですね。慢性膵炎は、どういう原因でなっているかもよくわかっていません。だから、なかなか研究者が出てきません。これも全く違うところからブレイクスルーをもってこないと、研究者は増えないと思っているのですが、糖鎖研究の分野では期待がもてますか。

成松 肝臓ほど簡単ではありませんが、膵臓癌、あるいは膵臓の線維化、慢性膵炎に関して、バイオマーカーを見つけることはできると思います。しかし、膵臓癌の場合の問題は、患者の検体が

ほとんど末期癌ですよ。

泉 そうですね。早期癌はないですね。
成松 末期癌の患者さんの研究をするとき、余計なマーカーをつかまえてしまうおそれがあります。つまり、末期癌の患者さんの血液中に流れているものというのは、癌が直接出しているもの以外のものがあまりにも多過ぎて、私たちの技術を使えば、正常の血清と膵臓の末期癌の患者を比べると、あっという間に500分子ぐらいつかまるのです。500分子ぐらい候補が挙がってしまうと、そのなかで早期診断に役立つものはどれなのかということを絞り込

産総研には技術があります。私たちは、技術開発ありきなのです。
日本の強みは、技術開発を行ってきたということですから、
これを日本で使わない手はありません。

—— 成松 久

まなければなりません。しかし、早期
癌の患者さんの検体がないからわから
ないのです。

泉 そうですね。だから早期の癌が非
常にたくさん見つかった大腸癌など
がよいわけですね。さらに肝臓癌も
非常に魅力的だということですね。

成松 産総研には技術があります。私
たちは、技術開発ありきなのです。日
本の強みは、技術開発を行ってきたと
いうことですから、これを日本で使わ
ない手はありません。

泉 そのとおりだと思います。日本は
国民皆保険で、早期癌発見など細かい
診療を最も得意としている。だから、
きちんとした検体さえあれば、日本は
もっと強くなると思うのです。

成松 そうですね。実は胆管癌も、
90%の確率で診断することに成功し
ました。肝臓と胆管がなぜ成功したか
という、やはり、非常にすばらしい
検体を臨床の先生がもっていたからな
のです。それに尽きます。

胆管癌は今、血液マーカーとして使
えるようになってきています。患者数
が少ないですけど、患者数が少ないと、
診断薬会社があまり積極的に製品化し
ようとしません。

泉 まず会社に魅力的だと思わせるた

めには、患者数が多い疾患で、そして
糖鎖を調べると、全然今まで診断が
できなかったのとはこんなに違いますと
いうことを示さなければならぬので
すね。

成松 そうです。だから、膵臓癌はほ
んとうにやらなければいけないです
ね。しかし、膵臓癌の背景が、慢性
膵炎から線維化、膵臓癌というプロ
セスの頻度がどれぐらいあるの
でしょうか。

泉 それは、あまり多くはないでし
ょうね。

成松 つまり、線維化というのは膵臓
全体がなりますから、その膵臓が分
泌する蛋白は、それだけ血中量が多
いわけですよ。そういう場合にバイ
オマーカーをつかまえやすいのです。
そして、特に適しているのは、慢
性疾患です。慢性的に細胞が成熟す
る、あるいは未分化の方向に向かう、
そういうものを反映する疾患で、か
つ臓器特異性を反映する疾患です
ね。

中国に負けないために

泉 最後に今後の展望をお聞かせくだ
さい。

成松 海外への展開については、実
は、肝臓癌は中国が圧倒的に多い
ですよ。

ですから中国に展開する予定になっ
ています。

泉 そうですか。ただ、何としても日
本発のデータをつくってからにしたい
ですね。脂肪肝も含め肝臓病は確
かに今、中国は圧倒的に多いです。
しかし、日本からまずよいデータを出
すことについては、中国に負けたく
ないですね。

成松 今、中国恐るべしですよ。実
は私、上海交通大学の顧問教授を
しており、2カ月に1回くらい講義に
行きますが、大学院生がものすごく
食らいついてきます。日本の大学に
比べてハングリー精神が全然違いま
すね。しかも分母の数が15億と1
億ですから。

泉 そうですね。症例数も集めよう
と思ったら、簡単に集まるでしょう
からね。しかし、負けてはいられません。
早期診断などの医療レベルでは、ま
だまだ日本のほうが強いので、そ
この部分で勝負しないとだめです
ね。

本日は全く新しい分野のお話が聞
けました。おそらく読者の方も非常
に興味をもってくれると思います。
今後どんどん新たな展開がありそ
うな領域です。がんばって臨床につ
なげていただければと思います。

成松先生、本日はどうもありが
うございました。

肝疾患の診断の進め方

中 田 徹 泉 並 木

月刊 臨 牀 と 研 究 別 冊

平 成 25 年 2 月 発 行

第 90 卷 第 2 号

肝疾患の診断の進め方

中 田 徹 泉 並 木

はじめに

肝疾患には表1のように多くのものが存在するが、肝疾患患者の多くは黄疸の出現や健診などで肝機能異常や肝炎ウイルスマーカー陽性を指摘され医療機関を受診することが多い。実際に臨床で目にすることが多いのは、ウイルス性肝炎、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD)、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害、原発性胆汁性肝硬変、胆道系疾患 (胆嚢炎・総胆管結石・胆道腫瘍) などである。

肝疾患は臨床的には肝機能異常のパターンにより、肝細胞型、胆汁うっ滞型、混合型の3つに大きく分類することができる¹⁾。肝細胞型は肝細胞の障害・壊死、炎症が優位であり、具体的にはウイルス性肝炎やアルコール性肝障害、ショック肝、自己免疫性肝炎などが含まれる。一方胆汁うっ滞型は胆汁の流出障害が優位であり、原発性胆汁性肝硬変、薬物性肝障害および肝外病変である胆石・胆管炎、悪性腫瘍による胆道閉塞などが含まれる。また混合型は肝細胞型と胆汁うっ滞型の両方の臨床像を呈するものであり、薬物性肝障害の大部分およびウイルス性肝炎の一部が含まれる。詳細な病歴聴取により症状の経過、肝機能異常の持続期間 (急性か慢性か)、危険因子 (表2) などを把握し、身体所見および画像所見を加味することで正確な診断を下すことが可能である。

本章では、肝疾患の診断に必要な病歴聴取・身体所見・血液検査・画像検査・肝生検といった基本的な事柄に触れ、最後にウイルス性肝炎 (B型、C型)、アルコール性肝障害、NAFLD に絞り診断の進め方について簡単に述べること

武蔵野赤十字病院消化器科

とする。

I. 病歴聴取

肝疾患を鑑別する上で病歴聴取は非常に重要である。典型的な症状としては、全身倦怠感・食欲不振・悪心・体重減少・発熱・発疹といった全身性の症状と、黄疸・褐色尿・掻痒感・灰白色便・右季肋部痛といった臓器特異的なものがある¹⁾。これらの症状がどのような経過で発症したのか (急性なのか慢性なのか) を把握することが大切である。

全身倦怠感は肝疾患の症状の中で最も頻度が高いものである。症状は仕事や運動後に増悪し、十分な休息をとった場合には症状の軽減をみとめることが多いとされている¹⁾。食欲不振、悪心はより重篤な肝障害で起こり、食事の匂いや脂質に富んだ食事の摂取で誘発されることが多い。体重減少については、急性肝疾患でも食欲不振・嘔気に伴い一過性に生じることがあるが、慢性肝疾患では一般的には稀であり、著明な体重減少をみとめる場合には悪性疾患を考慮する必要がある。発熱はしばしばA型肝炎などの急性ウイルス性肝炎に先行してみとめる。右季肋部痛に付随して発熱を認める場合には胆嚢炎や胆管炎を考える必要がある。また皮疹は薬物性肝障害、ウイルス性肝炎に伴い認められることがある。

黄疸は血清総ビリルビン値が3.0mg/dl以上になると眼球結膜に黄染をみとめるようになる。その場合には肝硬変や急性肝炎のような肝細胞機能低下した病態、閉塞性黄疸 (胆道系、膵頭部癌、胆石などの胆汁排泄経路の閉塞)、溶血性貧血や先天性ビリルビン抱合不全疾患、などの可能性を考える。黄疸が悪化すると尿が濃染し、便が灰白色となる。また黄疸患者に急激な

表 1 おもな肝疾患

ウイルス性肝炎	遺伝子異常による肝疾患
A型肝炎	α ₁ アンチトリプシン欠損症
B型肝炎	ヘモクロマトーシス
C型肝炎	Wilson病
D型肝炎	Niemann-pick病
E型肝炎	Gaucher病
その他 (EBV, CMV, HSV)	遺伝性高ビリルビン血症
自己免疫性肝疾患	Gilbert症候群
原発性胆汁性肝硬変	Crigler-Najjar症候群
自己免疫性肝炎	Dubin-Johnson症候群
原発性硬化性胆管炎	Rotor症候群
アルコール性肝疾患	肝腫瘍病変
急性脂肪肝	肝細胞癌
急性アルコール性肝炎	胆管細胞癌
非アルコール性脂肪肝	転移性腫瘍
単純性脂肪肝	血管腫
NASH	肝膿瘍
急性妊娠性脂肪肝	肝嚢包
薬物性肝障害	限局性結節性過形成
全身疾患に伴う肝病変	血管障害
サルコイドーシス	静脈閉塞性疾患
アミロイドーシス	Budd-Chiari症候群
糖原病	うっ血肝
セリアック病	虚血性肝炎
非定型抗酸菌症	門脈血栓症
胆汁うっ滞性症候群	結節性再生性過形成
肝外胆管閉塞 (結石, 狭窄, 癌)	
胆道閉鎖症	
Caroli病	
クリプトスポリジウム症	

(文献1より抜粋, 一部改変)

表 2 危険因子

- 飲酒歴
- 体重変化
- 内服歴 (処方内容, 漢方薬, 市販薬, サプリメント)
- 既往歴 (化学療法, 生物学的製剤の使用歴)
- 性行動
- 海外渡航歴
- 覚せい剤等の禁止薬物の使用歴
- 刺青, 鍼治療
- 輸血歴
- 職業 (医療関係者)
- 肝疾患の家族歴
- シカ・イノシシの生食

体重減少を伴う場合には胆道系, 脾頭部の悪性腫瘍を考える。また右季肋部痛の不快感や痛みは様々な疾患で起こるが, 著明な痛みは胆嚢疾患, 胆管炎, 肝膿瘍に特徴的とされている。

搔痒は胆管閉塞や薬物性胆汁うっ滞による閉塞性黄疸でも急性肝炎などの肝細胞型肝障害でも出現する。また原発性胆汁性肝硬変, 原発性硬化性胆管炎や肝硬変の場合にもみとめること

がある。

病歴聴取の際に重要な肝疾患の主な危険因子としては, 飲酒歴, 内服歴 (処方内容, 漢方薬, 市販薬, サプリメントの使用), 既往歴, 性行動, 海外渡航歴, 禁止薬物の使用, 刺青・鍼治療・輸血歴の有無, 肝疾患の家族歴などがある (表2)。

内服歴は薬物性肝障害の可能性を考える上で大事である。病院で処方されている薬だけでなく, 漢方薬やサプリメント, 健康食品などの使用についても服用量・期間を含め聴取する必要がある。薬物性肝障害の大部分を占めるアレルギー性肝障害の大部分は薬物内服後1~4週間で発症し, 発熱, 発疹, 好酸球増多などのアレルギー症状を伴うことが多い。また既往歴も重要である。近年医学の進歩により多種多様な抗癌剤, 生物学的製剤が開発され使用されるようになってきた。詳細は後述するが, HBVキャリア (HBs抗原持続陽性) やHBV既感染患者

(HBs 抗原陰性, HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性) に悪性腫瘍ないし自己免疫疾患が合併した場合に, 副腎ステロイド, 免疫抑制剤, 抗癌剤を使用すると治療中ないし治療後に B 型肝炎の再活性化による重症肝炎が起こることが報告されている²⁾⁻⁴⁾。したがって血液疾患などの悪性腫瘍や関節リウマチなどの自己免疫性疾患を有する患者の治療歴, 経過は非常に大事である。

また日本人の食生活の欧米化に伴い脂肪肝が増加しており体重の変化を把握することも重要である。

性行動については, 最近 6 ヶ月以内に新しい相手との性交渉があった場合は, B 型肝炎の可能性を考える必要がある。また同性愛者の場合には B 型肝炎だけでなく C 型慢性肝炎の可能性も考慮する必要がある。

生貝の摂取(牡蠣など)や東南アジアをはじめとする熱帯, 亜熱帯地域などへの渡航歴は A 型肝炎の可能性を示唆する。またイノシシ・シカの生肉摂取や東南アジア, 中央アジア, 中近東, アフリカ, メキシコなどへの渡航歴がある場合には E 型肝炎の可能性を考える。

輸血については 1989 年に B 型肝炎ウイルスコア抗体の定量によるスクリーニングがはじまり, 輸血後 B 型肝炎は事実上消滅し, C 型肝炎についても 1992 年より第 2 世代 HCV 抗体によるスクリーニングが行われるようになり, 発症率を約 0.1% にまで抑えることができるようになった。したがって 1992 年以前の輸血歴は慢性ウイルス性肝炎の重要な危険因子となりうる。また禁止薬物の使用, 刺青, 鍼治療なども同様にウイルス性肝炎の危険因子である。

飲酒歴は性差はあるが, 男性の場合日本酒換算で 1 日 3 合 5 年以上の飲酒ではアルコール性肝障害の可能性があり(女性や 2 型アルデヒド脱水素酵素の活性が低下している場合にはそれよりも少ない量), アルコールの 1 日平均摂取量, 摂取期間は重要である。

肝炎, 肝疾患, 肝癌の家族歴も重要である。B 型肝炎の母子感染は広く知られているが, C 型肝炎でも起こりうる。

II. 身体診察

肝疾患の典型的な身体所見には, 黄疸, 肝腫

大, 脾腫, くも状血管腫, 手掌紅斑などがある。

前述の通り, 黄疸は血清総ビリルビン値が 3.0mg/dl 以上になると眼球結膜に黄染をみとめるようになり, 悪化すると全身の皮膚に広がるようになる。

著明な肝腫大は, アルコール性肝障害, 肝腫瘍, 転移性肝腫瘍, うっ血肝, アミロイドーシスに特徴的である。また脾腫は門脈圧亢進, 慢性骨髄性白血病, 悪性リンパ腫, 骨髄線維症, アミロイドーシスなどで認められる⁵⁾。くも状血管腫, 手掌紅斑は急性および慢性疾患の両方におこりうるが, 肝硬変患者において著明にみとめる。

進行した肝疾患では, 腹水貯留, 四肢の浮腫, 紫斑, 体重減少, 肝性脳症, 肝性口臭などが認められる。

そのほか, 全身のリンパ節腫脹が認められる場合には EB ウイルス感染や悪性リンパ腫を疑う必要がある。鎖骨上窩リンパ節(Virchow のリンパ節)の腫脹は肺癌, 胃癌による肝転移の存在を疑う根拠となる。Wilson 病では角膜周囲の Descemet 膜への銅沈着により Kayser-Fleischer's ring を呈することもあり, 診断の一助となる。

また心窩部痛~右季肋部痛に圧痛があり, 右季肋部を圧迫したまま患者に深呼吸をさせると, 痛みのために呼吸ができず途中でとまってしまうような場合には Murphy 徴候陽性であり, 胆管炎や胆嚢炎を疑う根拠となる。

III. 肝疾患の検査の流れ

主な流れについては図 1 に示す通りである。肝疾患が疑われる患者に対してはまずはじめに通常の肝機能検査(AST, ALT, ALP, γ -GTP, アルブミン, T-bil, プロトロンビン時間)を行い, 肝機能異常のパターンが肝細胞型(AST, ALT 優位)なのか胆汁うっ滞型(ALP, γ -GTP 優位)なのか, それとも混合型なのか評価する。病歴聴取により症状・肝機能異常の持続期間が急性(<6 ヶ月)か慢性(>6 ヶ月)を判断する。急性で肝細胞型, 混合型の場合には, ウイルス性肝炎(A 型, B 型, C 型)や自己免疫性肝炎などが考えられるので, 血液検査にて抗 IgM-HAV 抗体, HBs 抗原, 抗 IgM-HBc 抗体, HCV 抗体, 抗核抗体, 抗平滑筋抗体などを調べ